AllEx

Alles fürs Examen



Thieme

AllEx – Alles fürs Examen

Seite	aktueller Text	neuer Text
Band A		
14 (linke Spalte)	Der elektrische Impuls wird vom linken zum rechten Vorhof (…)	Der elektrische Impuls wird vom rechten zum linken Vorhof (…)
29 (Merke, linke Spalte)	QRS-Zeiten > 0,160 ms (bei scheinbarer LSB-Konfiguration) oder > 0,140 ms (scheinbarer RSB)	QRS-Zeiten > 0,160 s (bei scheinbarer LSB-Konfiguration) oder > 0,140 s (scheinbarer RSB)
35	PCTA	PTCA
37 (linke Spalte)	(…) sondern Arthritiden, Emboli (…)	(…) sondern Arteritiiden, Emboli (…)
40 (gelbe Markierung, rechte Spalte)	Silendafil-Einnahme	Sildenafil-Einnahme
48 (linke Spalte)	Sokolow-Lyon-Index […] > 1,5 mV	Sokolow-Lyon-Index […] > 1,05 mV
63 (Definition)	Andauernde Erhöhung des Blutdrucks auf > 140 mmHg (…)	Andauernde Erhöhung des Blutdrucks auf ≥ 140 mmHg (…)
64 (rechte Spalte)	Bisprolol	Bisoprolol
65 (linke Spalte)	Uradipil	Urapidil
66 (Definition)	Plötzliche Blutdrucksteigerung (> 200/110 mmHg) mit drohender Endorganschädigung (…)	Plötzliche Blutdrucksteigerung (> 210/110 mmHg) mit drohender Endorganschädigung (…)
92 (linke Spalte)	Mithilfe der transthorakalen Echokardiografie (TEE) (…)	Mithilfe der transösophagealen Echokardiografie (TEE) (…)
96 (rechte Spalte)	(entspricht der Wiederauffüllungszeit in der PPR)	(entspricht der Wiederauffüllungszeit in der PPG)
98 (Tab. 2.3)	((Die Beschreibungen „Varikosis der gesamten V. saphena magna“ und „Varikosis der gesamten V. saphena parva“ gehören zu Stadium IV bzw. III))	
119 (Tab. 1.4)	Retikulozyten 4–15%	Retikulozyten: • Männer: 0,8–2,5 % • Frauen: 0,8–4,1 %
121 (Tab. 2.1, gelbe Markierung)	bei Eisenmangel: Ferritin und Transferrin ↓	bei Eisenmangel: Ferritin ↓ und Transferrin ↑

Seite	aktueller Text	neuer Text
130 (Definition Thalassämie)	Autosomal-dominant vererbte (…)	Meist autosomal-**rezessiv** vererbte (…)
138 (Abb. 4.2)	Faktor X = Stuart-Power-Faktor	Faktor X = Stuart-Prower-Faktor
137 (rechte Spalte)	(…) Protein C, welches dann wiederum die Faktoren Va und VIIa inaktiviert.	(…) Protein C, welches dann wiederum die Faktoren Va und **VIIIa** inaktiviert.
139 (rechte Spalte)	Dagibatran	Dabigatran
139 (Merke)	Argatoban oder Lepirudin	Argatroban Lepirudin wurde in der EU vom Markt genommen
140 (rechte Spalte)	(z.B. Umstellen der Antikoagulation auf Hirudin, Argatroban oder Danaparoid bei HIT)	z.B. Umstellen der Antikoagulation auf Argatroban oder Danaparoid bei HIT)
148 (Tab. 4.11, Zeile Protein-C-Mangel)	insuffiziente Inaktivierung von Faktoren Va und VIIa durch Protein C	insuffiziente Inaktivierung von Faktoren Va und **VIIIa** durch Protein C
160 (linke Spalte, Differenzialdiagnosen)	(…) bzw. ein Hyperparathyreoidismus	(…) bzw. ein **Hypo**parathyreoidismus
172 (Abb. 2.9)	Volumen pulmonis auctum	Volumen pulmonum auctum
179 (rechte Spalte)	Der arterielle CO_2-Partialdruck ist dabei anfangs noch normal oder kompensatorisch leicht erhöht (…)	Der arterielle CO_2-Partialdruck ist dabei anfangs noch normal oder kompensatorisch leicht **erniedrigt** (…)
181	((geänderte Therapieempfehlungen der idiopathischen Lungenfibrose))	• Pirfenidon (wirkt antifibrotisch) bei milder bis moderater Erkrankung • Kortikoidstoßtherapie im akuten Schub • Kombination aus einem Glukokortikoid, Azathioprin und N-Acetylcystein oder N-Acetylcystein-Monotherapie • Sauerstofftherapie bzw. nichtinvasive Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz • Lungentransplantation
193 (Tab. 3.5, rechte Spalte)	((Tabellenüberschrift)) Medikamente zur spezifischen Pharmakotherapie bei pulmonaler Hypertonie	Medikamente zur spezifischen Pharmakotherapie bei pulmonal-arterieller Hypertonie
193 (Tab. 3.5)	Sitaxsentan	wurde vom Markt genommen

Seite	aktueller Text	neuer Text
197 (rechte Spalte)	Die Bestimmung des pH-Werts hilft, einen unkomplizierten parapneumonischen Erguss (pH-Wert > 7,2) vom Pleuraempyem (< 7,2) zu unterscheiden.	Die Bestimmung des pH-Werts hilft, parapneumonische Ergüsse zu unterscheiden: ● unkomplizierter parapneumonischer Erguss: pH-Wert > 7,3 ● komplizierter parapneumonischer Erguss: pH-Wert: 7,1–7,2 ● Pleuraempyem: pH-Wert < 7,0.
199 (Definition, Pleuraempyem)	pH < 7,2	pH < 7,0
208 (Abb. 1.1)	V.a. untere GI-Blutung	V.a. obere GI-Blutung
220 (Tab. 3.6)	((1. Zeile)): Tripeltherapie 1 (italienisches Tripelschema) ((2. Zeile)): Tripeltherapie 2 (französisches Tripelschema)	((1. Zeile)): Tripeltherapie 1 (französisches Tripelschema) ((2. Zeile)): Tripeltherapie 2 (italienisches Tripelschema)
227 (Tab. 4.3)	((Zeile H2-Atemtest)): Laktasegabe ((2x)), nichtresorbierte Laktase ((1x))	Laktosegabe ((2x)), nichtresorbierte Laktose ((1x))
229 (rechte Spalte, unten)	Sufamethoxazol	Sulfamethoxazol
278 (Tab. 7.2, Elastase-Bestimmung)	(Normwert: 200 µg)	(Normwert: 200 µg/g Stuhl)
296 (Tab. 2.3)	((Spalte psychogene Polydipsie:)) Urinosmolalität ↑	((Spalte psychogene Polydipsie:)) Urinosmolalität ↓
298 (Tab. 3.2, Zeile 6)	manifeste (klinische) Hyperthyreose (sekundär)	manifeste (klinische) Hypothyreose (sekundär)
310 (Tab. 4.2)	((Zeile sekundärer Hyperparathyreoidismus:)) Phosphat ↓	((Zeile sekundärer Hyperparathyreoidismus:)) Phosphat ↑ (renale Osteopathie)
316 (Abb. 5.2)	((gelbe Spalte)) beidseitige NNR-Hypoplasie	((gelbe Spalte)) beidseitige NNR-Hyperplasie
321	70% Aldosteron-produzierendes Adenom 30% bilaterale Hyperplasie der Zona glomerulosa	30% Aldosteron-produzierendes Adenom 70% bilaterale Hyperplasie der Zona glomerulosa
324 (linke Spalte, Lokalisation)	10 % liegen im NNM und extraadrenal	90 % der Tumoren treten einseitig auf, 10 % beidseitig.
334 (rechte Spalte)	(…) bei Versagen der Metformin/OAD-Kombinationstherapie (< 6,5% nach 3–6 Monaten), (…)	(…) bei Versagen der Metformin/OAD-Kombinationstherapie (HbA_{1c} ≥ 6,5 % nach 3–6 Monaten), (…)

Seite	aktueller Text	neuer Text
337 (linke Spalte)	Niedrige Energiespeicher schütten Leptin aus Adipozyten aus, dieses induziert das Hungergefühl und man isst.	Leptin wird aus Adipozyten freigesetzt und wirkt appetitzügelnd. Bei normalgewichtigen Personen tritt bei niedrigen Leptinspiegeln im Blut ein Hungergefühl ein, bei Patienten mit Adipositas ist Leptin trotz des anhaltenden Hungergefühls erhöht (Leptinresistenz).
357 (gelbe Markierung)	Makroproteinurie	Makroalbuminurie
364 (Tab. 2.1)	((Formel für die fraktionelle Natriumexkretion))	fraktionelle Natriumexkretion = (Harn-Natrium x Plasma-Kreatinin) / (Plasma-Natrium x Harn-Kreatinin)) x 100
395 (rechte Spalte)	Bei Hypovolämie und mäßiggradiger Niereninsuffizienz (…)	Bei Hypervolämie und mäßiggradiger Niereninsuffizienz (…)
435 (Tab. 5.1)	Urinsegment	Urinsediment
437 (Tab. 5.3)	Sirolismus Tacrolismus	Sirolimus Tacrolimus
442 (Kleindruck)	Im Rahmen einer 2. Schwangerschaft mit einem Rh-negativen Kind (…)	Im Rahmen einer 2. Schwangerschaft mit einem Rh-positivem Kind (…)
495 (rechte Spalte)	Ziel: O2-Sättigung zentralnervös (…)	Ziel: O2-Sättigung zentralvenös (…)
495 (rechte Spalte)	Kreislaufstabilisierung: Volumensubstitution durch Infusion 0,9%ige NaCl-Lösung	Kreislaufstabilisierung: Volumensubstitution mit balancierten Vollelektrolytlösungen als Mittel der Wahl (z.B Ringer-Acetat)
497 (linke Spalte)	Borrelien-Infektionen sind nicht meldepflichtig.	Laut RKI besteht für die Lyme-Borreliose nach dem Infektionsschutzgesetz keine Meldepflicht. In einigen deutschen Bundesländern (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen), wurde jedoch eine Meldepflicht auf Basis der Länderverordnungen eingeführt.
536 (Merke)	Bei Gabe von Penicillinen und Aminopenicillinen kann sich ein allergisches Exanthem bilden.	Bei Gabe von Penicillinen und Aminopenicillinen kann sich ein pseudoallergisches Exanthem bilden.
556 (Tab. 6.4)	((4. Zeile)) IgG und IgG hochtitrig	((4. Zeile)) IgM und IgG hochtitrig
594 (Tab. 3.10)	((1. Zeile)): A1: Hämatokrit > 25 % und/oder Hb > 18,5 g/dl (Männer) bzw. > 16,5 g/dl (Frauen)	A1: Hb > 18,5 g/dl (Männer) bzw. > 16,5 g/dl (Frauen)
590 (linke Spalte)	Philadelphia-Chromosom (t9;21)	Philadelphia-Chromosom (t9;22)
606 (Tab. 3.29)	Proteinurie > 12 g/dl	Proteinurie > 12 g/24 h
607 (gelbe Markierung)	Lenalomid	Lenalidomid

Seite	aktueller Text	neuer Text
615 (linke Spalte)	SCLS	SCLC
616 (rechte Spalte, Therapie)	Permetrexed	Pemetrexed
Band B		
122 (gelbe Markierung)	Psoaszeichen: Ausgelöst durch das Strecken des Beins.	Psoaszeichen: Ausgelöst durch Beugung des Beins gegen Widerstand.
130	Hauptemphysem	Hautemphysem
150 (rechte Spalte)	Bei der Pankreatektomie wird das Pankreas mitsamt der Milz entfernt.	Bei der totalen Pankreatektomie wird die klassische Whipple-OP erweitert und das gesamte Pankreas mit der Milz entfernt.
150 (rechte Spalte)	Die Pankreaslinksresektion umfasst die Entfernung von Pankreaskopf und -schwanz sowie der Milz.	Die Pankreaslinksresektion umfasst die Entfernung von Pankreaskörper und -schwanz sowie der Milz.
151 (rechte Spalte)	Die Milz liegt im rechten Oberbauch (…)	Die Milz liegt im linken Oberbauch (…)
172 (Überschrift 4.3.1)	Azyanotische Herzfehler mit Rechts-links-Shunt	Azyanotische Herzfehler mit Links-rechts-Shunt
173 (Überschrift 4.3.2)	Zyanotische Vitien mit Links-rechts-Shunt	Zyanotische Herzfehler mit Rechts-links-Shunt
307 (Merke)	Im Normalfall ist der Corpus (…) gegen die Zervix nach vorne geneigt (Anteversio). Der physiologische Winkel der Zervix gegen die Vagina beträgt ca. 90° (Anteflexio).	Im Normalfall ist der Corpus (…) gegen die Zervix nach vorne geneigt (Anteflexio). Der physiologische Winkel der Zervix gegen die Vagina beträgt ca. 90° (Anteversio).
318	Progersteron	Progesteron
340 (Tab. 9.5, Zeile Figo II)	((„T2“ steht unter Tumorausbreitung; „Zervixkarzinom infiltriert jenseits (…) unter Therapie))	„T2“ gehört in die Spalte TNM „Zervixkarzinom infiltriert (…)“ in die Spalte Tumorausbreitung
365 (rechte Spalte)	Bis zum 49. Tag p.m. ist eine Behandlung mit dem Antigestagen Mifepriston (einmalig 600 mg) möglich.	Bis zum 63. Tag p.m. ist eine Behandlung mit dem Antigestagen Mifepriston (einmalig 600 mg) möglich.
376	Typische Befunde bei einer fetalen Trisomie 21 sind erniedrigte beta-hCG-Konzentrationen bei gleichzeitig erhöhten AFP- und Östriolwerten.	Typische Befunde bei einer fetalen Trisomie 21 sind erhöhte beta-hCG-Konzentrationen bei gleichzeitig erniedrigten AFP- und Östriolwerten.
377 (rechte Spalte)	Die Ableitung der Herztöne kann unter der Geburt auch mit einer Skalpellelektrode erfolgen.	Die Ableitung der Herztöne kann unter der Geburt auch mit einer Skalpelektrode erfolgen.
384	Urodesoxycholsäure	Ursodesoxycholsäure
387	Abortus immininens ((2x))	Abortus imminens ((2x))

Seite	aktueller Text	neuer Text
388, 393 (Tab. 14.9)	Abortus incipens	Abortus incipiens
393 (Tab. 14.8)	((Zeile Erythromycin))	(+) in allen Fällen
420 (rechte Spalte)	Der kurze Arm des X-Chromosoms enthält das Sex-determining region of Y-Gen (…)	Der kurze Arm des Y-Chromosoms enthält das Sex-determining region of Y-Gen (…)
448 (Tab. 2.4)	(Zeile asymmetrisch-tonischer Nackenreflex)	Bei passiver Kopfdrehung streckt das Kind die gleichseitigen Extremitäten und beugt die kontralateralen (**Fechterstellung**).
448 (Tab. 2.4)	(Zeile symmetrisch-tonischer Nackenreflex)	Bei passiver Kopfbeugung beugt das Kind die Arme und streckt die Beine durch, bei passiver Kopfstreckung umgekehrt.
455 (Abschnitt 3.6.1)	Im weiteren Säuglings- und Kleinkindesalter sind folgende Reflexe und Reaktionen von Bedeutung (Tab. 2.4).	Im weiteren Säuglings- und Kleinkindesalter sind folgende Reflexe und Reaktionen von Bedeutung (Tab. 3.4).
461 (Abb. 6.1)	**a** Caput succedaneum. **b** Kephalhämatom.	a Kephalhämatom. b Caput succedaneum.
481 (rechte Spalte)	In der Blutgasanalyse fällt eine hypochlorämische (metabolische) Azidose auf, (…)	In der Blutgasanalyse fällt eine hypochlorämische (metabolische) Alkalose auf, (…)
543 (rechte Spalte, gelbe Markierung)	Kinder mit VSD benötigen eine Endokarditisprophylaxe.	(Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie, 2010): Eine **Endokarditisprophylaxe** bei VSD ist in den ersten **6 Monaten nach dem Verschluss** und danach nur noch bei persistierendem **Restshunt** notwendig.
544 (rechte Spalte)	Patienten mit ASD-Verschluss müssen lebenslang eine Endokarditisprophylaxe einhalten.	(Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie, 2010): Nach interventionellem oder Patch-Verschluss ist für 6 Monate eine Endokarditisprophylaxe indiziert.
545 (linke Spalte, Therapie)	Zudem sollten die Kinder eine Endokarditisprophylaxe erhalten.	(Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie, 2010): Eine Endokarditisprophlyaxe ist nicht erforderlich.
579 (rechte Spalte)	Neurofibromatose Typ 1 (NF1): periphere Neurofibromatose	Neurofibromatose Typ 1 (NF1, = Morbus Recklinghausen): periphere Neurofibromatose
697 (rechte Spalte)	Thromboidose	Thrombidiose
864 (linke Spalte)	Brechungsmyopathie	Brechungsmyopie
903 (linke Spalte)	Ätiologisch ist ein Zusammenhang mit einer kranialen Bestrahlung sowie einem Morbus Recklinghausen nachgewiesen.	Ätiologisch ist ein Zusammenhang mit einer kranialen Bestrahlung sowie einer Neurofibromatose Typ 2 nachgewiesen.
993 (Definition)	Alle psychotherapeutischen Methoden, die in einer Gruppe von 6–9 Teilnehmern angewendet werden.	Alle psychotherapeutischen Methoden, die in einer Gruppe von **mindestens 4** Teilnehmern angewendet werden.
995	Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 1–3,5 % (Frauen) (…)	Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 13,5 % (Frauen) (…)

<table>
<tr><th>Seite</th><th>aktueller Text</th><th>neuer Text</th></tr>
<tr><td>998</td><td>Nach dem Absetzen der auslösenden Substanzen klingen die Symptome meist innerhalb von 6-24 ab.</td><td>Nach dem Absetzen der auslösenden Substanzen klingen die Symptome meist innerhalb von 6-24 Stunden ab.</td></tr>
<tr><td>1001</td><td>Mittel der Wahl bei akuter Manie […] Wirklatenz von 12 Wochen</td><td>Mittel der Wahl bei akuter Manie […] Wirklatenz von 1–2 Wochen</td></tr>
<tr><td>1005</td><td>Akut- und Erhaltungstherapie […] Meist remittiert die Symptomatik innerhalb von 48 Wochen.</td><td>Akut- und Erhaltungstherapie […] Meist remittiert die Symptomatik innerhalb von 4–8 Wochen.</td></tr>
<tr><td>1005</td><td>Rezidivprophylaxe: […] mit einer Wirkdauer von 2-4 Wochen.</td><td>Rezidivprophylaxe: […] mit einer Wirkdauer von 2–4 Wochen.</td></tr>
<tr><td>1020 (linke Spalte, Epidemiologie Panikstörung)</td><td>(…) ist bei Männern häufiger als bei Frauen.</td><td>(…) ist bei Frauen häufiger als bei Männern.</td></tr>
<tr><td>1035 (Tab. 9.1)</td><td>• leichte IQ-Minderung: 5069
• mittelgradig: 3549
• schwer: 2034</td><td>• leichte IQ-Minderung: 50–69
• mittelgradig: 35–49
• schwer: 20–34</td></tr>
<tr><td>1036</td><td>Stottern (Balbutismus): (…)</td><td>Stottern (Balbuties): (…)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Band C</td></tr>
<tr><td>13 (Tab. 1.10)</td><td>((Zeilen primär sklerosierende Cholangitis und primär biliäre Sklerose gehören zur Überschrift „hepatischer Ikterus“))</td><td></td></tr>
<tr><td>16 (Tab. 1.12)</td><td>((Zeile Lebererkrankungen)): Labor (Transaminasen ↑, Quick-Wert ↑)</td><td>Labor (Transaminasen ↑, Quick-Wert ↓)</td></tr>
<tr><td>37 (rechte Spalte)</td><td>(…) bzw. ein Blutdruckabfall > 30 mmHg (vasodepressorischer Typ) sind pathologisch.</td><td>(…) bzw. ein Blutdruckabfall > 50 mmHg (vasodepressorischer Typ) sind pathologisch.</td></tr>
<tr><td>60 (linke Spalte)</td><td>Odansetron</td><td>Ondansetron</td></tr>
<tr><td>73 (Tab. 6.2)</td><td><table><tr><th></th><th>Exsudat</th><th>Transsudat</th></tr><tr><td>Gesamteiweiß</td><td>< 30 g/l</td><td>> 30 g/l</td></tr><tr><td>Serumalbumin/Aszitesalbumingradient</td><td>< 1,1 g/dl</td><td>> 1,1 g/dl</td></tr><tr><td>spezifisches Gewicht</td><td>< 1,016 g/l</td><td>> 1,016 g/l</td></tr></table></td><td><table><tr><th></th><th>Exsudat</th><th>Transsudat</th></tr><tr><td>Gesamteiweiß</td><td>> 30 g/l</td><td>< 30 g/l</td></tr><tr><td>Serumalbumin/Aszitesalbumingradient</td><td>< 1,1 g/dl</td><td>> 1,1 g/dl</td></tr><tr><td>spezifisches Gewicht</td><td>> 1,016 g/l</td><td>< 1,016 g/l</td></tr></table></td></tr>
</table>

Seite	aktueller Text	neuer Text
83 (Definition, Anurie)	Anurie: Reduktion des Urinvolumens auf < 200 ml/d	Anurie: Reduktion des Urinvolumens auf < 100 ml/d
89 (linke Spalte, oben)	Diuretika, Anticholinergika, Antidepressiva (…)	Diuretika, Cholinergika, Antidepressiva (…)
103 (linke Spalte)	Hypothyreose: Bei einer Hyperthyreose ist TRH erhöht (…)	Hypothyreose: Bei einer Hypothyreose ist TRH erhöht (…)
104 (Tab. 14.2, Spalte kongenitale Ursachen)	primärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus	sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus
133 (Abb. 20.1)	**a** Zentralskotom. **b** Ringskotom. **c** Bjerrum-Skotom. **d** Rönne-Sprung.	**a** Zentralskotom. **b** Bjerrum-Skotom. **c** Rönne-Sprung. **d** Ringskotom.
211 (Definition Berufskrankheit)	Gemäß § 9 Absatz 1 SGB VII ist eine Berufskrankheit eine Beeinträchtigung der Gesundheit oder des Befindens, die nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bedingt ist durch die Ausübung einer versicherten beruflichen Tätigkeit.	Gemäß § 9 Absatz 1 SGB VII ist eine Berufskrankheit eine Beeinträchtigung der Gesundheit oder des Befindens, die nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bedingt ist durch die Ausübung einer versicherten beruflichen Tätigkeit, **bei der der Arbeitnehmer besonderen Einwirkungen (z.B. Gefahrenstoffe) in erheblich höherem Maß ausgesetzt ist als die Durchschnittsbevölkerung.**
255 (rechte Spalte)	Kokain: Miosis	Kokain: **Mydriasis**
297 (rechte Spalte)	Leukozytose (≥ 120000/mm^3)	Leukozytose (≥ 12000/mm^3)
307 (rechte Spalte)	Durch Translokation wird das abl-Onkogen von Chromosom 8 (…)	Durch Translokation wird das abl-Onkogen von Chromosom 9 (…)
314 (rechte Spalte)	KiG7-Antigens	Ki-67-Antigens
334 (rechte Spalte, gelbe Markierung)	((Orciprenalin)) (…) Zunahme der Inotropie, der Herzfrequenz und der AV-Überleitungszeit.	(…) Zunahme der Inotropie, der Herzfrequenz und der AV-Überleitungsgeschwindigkeit.
409 (rechts unten)	(…) – bei Fluvastatin CYP2D9 – (…)	(…) – bei Fluvastatin CYP2C9 – (…)
492 (linke Spalte)	Protonen-Emissions-Tomografie (PET)	Positronen-Emissions-Tomografie (PET)
537 (Tab. 5.2)	((in der Kopfzeile)) pH – pO_2 – BE	pH – pCO_2 – BE

Seite	aktueller Text	neuer Text
601 (rechte Spalte)	C. perfringens bildet 2 Toxine.	C. difficile bildet 2 Toxine.
606 (Merke)	Es besteht Meldepflicht, in einigen Bundesländern erweiterte Meldepflicht.	Laut RKI besteht für die Lyme-Borreliose nach dem Infektionsschutzgesetz keine Meldepflicht. In einigen deutschen Bundesländern (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen), wurde jedoch eine Meldepflicht auf Basis der Länderverordnungen eingeführt.
689	Glycopyrolat	Glycopyrrolat

AllEx Alles fürs Examen

Sachverzeichnis und Abkürzungen



Thieme

AllEx

Alles fürs Examen

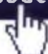
Das Kompendium für die 2. ÄP
Sachverzeichnis und Abkürzungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Unsere Homepage: http://www.thieme.de

Printed in Germany

Satz: medionet Publishing Services Ltd., Berlin
Layout: designdealer, Stuttgart
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

ISBN 978-3-13-146951-9 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-170971-4

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AAA	abdominelles Aortenaneurysma
AABG	Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz
AAT	α1-Antitrypsin
Abb.	Abbildung
ABM-AK	Antibasalmembran-Antikörper
ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
ACE	angiotensin converting enzyme
ACh	Acetylcholin
ACL	vorderes Kreuzband
A(C)LS	advanced (cardiac) life support
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity
ADH	antidiuretisches Hormon (Vasopressin, Adiuretin)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Syndrom
ADP	Adenosindiphosphat
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease
AED	automatischer externer Defibrillator
AEP	akustisch evozierte Potentiale
AFLD	alkoholische Fettlebererkrankung
AFP	Alpha-Fetoprotein
Ag	Antigen
AGA	Anti-Gliadin-Antikörper
AGS	adrenogenitales Syndrom
AHB	Anschlussheilbehandlung
AI	Apnoeindex
AIDS	acquired immundeficiency syndrome
AIH	Autoimmunhepatitis
AIHA	autoimmunhämolytische Anämie
AION	anteriore ischämische Optikusneuropathie
AIP	akute interstitielle Pneumonie
AK	Antikörper
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALAT	Alanin-Aminotransferase (= GPT)
ALE	anscheinend lebensbedrohliches Ereignis
ALI	acute limb ischemia
ALL	akute lymphatische Leukämie
ALP	alkalische Phosphatase
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
ALTE	apparent life-threatening event
AMA	antimitochondriale Autoantikörper
AMD	altersbezogene Makuladegeneration
AMH	Anti-Müller-Hormon
AMI	akuter Myokardinfarkt
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMP	Adenosinmonophosphat
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ANV	akutes Nierenversagen
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
AP	Angina pectoris; alkalische Phosphatase
APC	Antigen präsentierende Zellen
APLA	Antiphospholipidantikörper
APS	Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
aPTT	aktivierte (partielle) Thromboplastinzeit
ARA	antiribosomale Antikörper
ArbSchG	Arbeitsschutzgesetz
ArbStättV	Arbeitsstättenverordnung
ArbZG	Arbeitszeitgesetz
ARDS	adult (acute) respiratory distress syndrome
ARI	akute respiratorische Insuffizienz
ARM	anorektale Malformation
ARPKD	autosomal rezessive polycystic kidney disease
ARR	absolute Risikoreduktion
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAT	Aspartat-Aminotransferase (= GOT)
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASiG	Arbeitssicherheitsgesetz
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASP	ankylosierende Spondylitis
ASS	Acetylsalizylsäure; Argininosuccinatsynthase
AT	Angiotensin
AT III	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
ATS	American Thoracic Society
AU	Arbeitsunfähigkeit
AV	atrio-ventrikulär
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
AWO	Arbeiterwohlfahrt
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AZV	Atemzugvolumen
BA	Basenabweichung
BAA	Bauchaortenaneurysma
BAK	Blutalkoholkonzentration
BÄK	Bundesärztekammer
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BÄO	Bundesärzteordnung
BAT	Biologischer Arbeitsplatz-Toleranzwert
BB	Blutbild
BE	Basenexzess
BEL	Beckenendlage
bes.	besonders
BET	Basiseffektivtemperatur
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Blutgasanalyse
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGW	biologischer Grenzwert
BIL	Bilirubin
BIP	Bruttoinlandprodukt
BIPAP	biphasic positive airway pressure
BK	Bradykinin; Berufskrankheit
BKA	Bundeskriminalamt
BKK	Betriebskrankenkassen
BKV	Berufskrankheitenverordnung
BLS	basic life support
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	body mass index
BNP	brain-derived natriuretic peptide
BNS	Blitz-Nick-Salaam(-Krämpfe)
Bp	Basenpaare
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BRCA-1/-2-Gen	Breast-Cancer-1/-2-Gen
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BTM, BtM, BtmG	Betäubungsmittelgesetz
BtmVV	Betäubungsmittelverschreibungsverordnung
BU	Berufsunfähigkeit
BVA	Bundesversicherungsamt
BWS	Brustwirbelsäule
BZ	Blutzucker
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
C	Coulomb
CA	Karzinom
CACT	Carnitin-Acylcarnitin-Translokase
cANCA	cytoplasmatic antineutrophil cytoplasmatic antibodies
CAP	community-acquired pneumonia
CAPD	continous ambulant peritoneal dialysis
cave	lat.: beachte!
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia
CBQ	cruro-brachialer Quotient, Knöchel-Arm-Index
CBR	Komplementbindungsreaktion
CBS	Zystathionin-β-Synthase
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CCK	Cholezystokinin
CCP	zyklisch zitrulliniertes Peptid
CCPD	continous cyclic peritoneal dialysis

CCT	kranielle Computertomografie
CD	cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDLE	chronisch diskoidaler Lupus erythematodes
CDT	carbohydrate deficient transferrin
CEA	karzinoembryonales Antigen
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CF	zystische Fibrose
CFR	Code of Federal Regulations
CFS	Chronic-Fatigue-Syndrom
CFTR	cystic fibrosis transmembrane receptor
CHE	Cholinesterase
ChemG	Chemikaliengesetz
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
Cis	Carcinoma in situ
CJK/CJD	Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung
CK	Kreatininkinase
CLE	clear lens extraction
CLI	critical limb ischemia
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CMI	Casemix-Index
CMPE	chronisch myeloproliferative Erkrankungen
CMR	child mortality rate
CMV	Cytomegalievirus; continuos mandatory ventilation
CNET	korrigierte Normaleffektivtemperatur
CO-Hb	an Kohlenstoffmonoxid gebundenes Hämoglobin
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COP	kryptogen organisierende Pneumonie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COX	Cyclooxygenase
cP	chronische Polyarthritis
CPAP	continuous positive airway pressure
CPEO	chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie
CPPS	chronic pelvic pain syndrome
CPPV	continuous positive pressure ventilation
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CPRS	komplexes regionales Schmerzsyndrom
CPS	Carbamoylphosphatsynthetase
CPT	Carnitin-Palmitoyl-Transferase
CRH	corticotropin releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
CRPS	complex regional pain syndrome
Csf	cerebrospinal fluid
CSS	Churg-Strauss-Syndrom
CT	Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
CTG	Kardiotokographie
CU	Colitis ulcerosa
CVI	chronisch-venöse Insuffizienz
CVID	common variable immunodeficiency
CVSS	chronisch-venöses Stauungssyndrom
CYP	Cytochrom-P
d	dies, Tag
d. F.	der Fälle
d. h.	das heißt
DAG	Diacylglycerin
DALY	disabilty adjusted live years
D-Arzt	Durchgangsarzt
dB	Dezibel
DC	dendritische Zellen
DCP	Diphenylcyclopropenon
DD	Differenzialdiagnose
DDAVP	Desmopressin
DEC	Diethylcarbamazin
DF	Dengue-Fieber
DGUV	Verband Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHF	dengue hemorrhagic fever; Dihydrofolsäure
DHS	dynamische Hüftschraube
DIC	disseminated intravascular coagulation
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DIP	desquamative interstitielle Pneumonie; distale Interphalangealgelenke
DKG	Deutsche Krankenhaus-Gesellschaft
DM	Dermatomyositis
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMARD	disease-modifying antirheumatic drugs
DMP	Disease-Management-Programm
DMPS	Dimercaptopropansulfonsäure
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure (Dimercapto-succinic acid)
DNS/DNA	Desoxyribonukleinsäure
DORV	double outlet right ventricle
DPLD	diffuse parenchymal lung disease
DRG	diagnosis-related groups
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
DSD	disorders of sex development
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
DSS	Dengue-Schock-Syndrom
DTH	delayed type hypersensitivity
dxa	dual energy x-ray absorptiometry
EAA	exogen allergische Alveolitis
EBD	Epidermolysis bullosa dystrophica
EBJ	Epidermolysis junctionalis
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab; Ethambutol
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECCE	extrakapsuläre Kataraktextraktion
ECLA	extrakorporale Lungenassistenz
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ECP	eosinophiles kationisches Peptid; extrakorporale Photopherese
ECT	Emissions-Computertomografie
ED	Effektivdosis; erektile Dysfunktion
EDHF	endothelium-derived hyperpolarizing Factor
EDSS	expanded disability status scale
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalografie
EEM	Erythema exsudativum multiforme
EF	Ejektionsfraktion
EGFR	epidermal growth factor receptor
EHEC	enterohämorrhagische Escherichia coli
EIA	Enzymimmunoassay
EIEC	enteroinvasive Escherichia coli
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKA	Expositionsäquivalent für krebserzeugende Stoffe
EKG	Elektrokardiografie
EKT	Elektrokrampftherapie
ELBW	extremely low birth weight infant
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EMG	Elektromyografie
EN	epidermaler Nävus
ENA	extrahierbare nukleäre Antigene
ENG	Elektroneurografie; Elektronystagmografie
engl.	englisch
EntgFG	Engeltfortzahlungsgesetz
entspr.	entsprechend
EPEC	enteropathogene Escherichia coli
EPO	Erythropoetin
EPP	erythropoetischen Protoporphyrie
EPS	extrapyramidal-motorische Störungen
ERC	endoskopische retrograde Cholangiografie
ERCP	endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikografie
ERD	erosive esophageal reflux disease, Refluxösophagitis
ERG	Elektroretinogramm
ERP	endoskopische retrograde Pankreatikografie
ERV	exspiratorisches Reservevolumen
ESBL	extended spectrum beta-lactamases
ESWL	extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
ETEC	enterotoxische Escherichia coli
EU	Erwerbsunfähigkeit
EUG	Extrauteringravidität
eV	Elektronenvolt
EVAR	endovascular aneurysm repair
evtl.	eventuell
EZR	Extrazellulärraum
FAB	French-American-British (Klassifikation Leukämien)
FACS	fluoreszenzaktivierte Zellsortierung

FAS fetales Alkoholsyndrom
FEP freies Erythrozytenporphyrin
FEV1 Einsekundenkapazität
FFP fresh frozen plasma, Frischplasma
FG Frühgeborenes
FGF Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FiO2 inspiratorische Sauerstofffraktion
FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FKDS farbcodierte Duplexsonografie
FRC funktionelle Residualkapazität
FSGS fokale segmentale Glomerulosklerose
FSH follikelstimulierendes Hormon
FSME Frühsommer-Meningoenzephalitis
FTA-Abs-Test Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper-Absorptionstest
FUO fever unknown origin
FVC forcierte Vitalkapazität
g Gramm
G6PD/G6PDH Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GA Gestationsalter
GA I Glutarazidurie Typ I
GAA Gewerbeaufsichtsamt
GABA γ-Aminobuttersäure
GALT Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase
gamma-GT gamma-Glutamyltransferase
GAS Streptokokken der Gruppe A
G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
GBM glomeruläre Basalmembran
GCDH Glutaryl-CoA-Dehydrogenase
GCS Glasgow Coma Scale
G-CSF Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GD Glutamat-Dehydrogenase
GdB Behinderungsgrad
GefStoffV Gefahrstoffverordnung
GERD gastroösophageale Refluxkrankheit
GFR glomeruläre Filtrationsrate
GG Geburtsgewicht
ggf. gegebenenfalls
GHRH Growth-Hormone-Releasing-Hormon
GI gastrointestinal
GIP gastric inhibitory peptide
GIT Gastrointestinaltrakt
GK Granulozytenkonzentrat
GKV gesetzliche Krankenversicherung
Gl. Glandula
GLDH Glutamat-Dehydrogenase
GLP Glucagon-like Peptide
GM-CSF Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor
GMP Guanosinmonophosphat
GN Glomerulonephritis
GnRH Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOÄ Gebührenordnung für Ärzte
GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (= ASAT)
GP Glomerulopathie
GPSG Geräte- und Produktsicherheitsgesetz
GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= ALAT)
GREF glykopeptidresistenter Enterococcus faecium
griech. griechisch
GS-ANA granulozytenspezifische antinukleäre Antikörper
GSH Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus
GT Glutamyltransferase
GTN Glyceroltrinitrat
GvHD Graft-versus-Host-Disease
Gy Gray
HAART highly active antiretroviral therapy
HAES Hydroxyethylstärke
HAMA Humane-anti-Maus-Antikörper
HAP hospital-acquired pneumonia
HAV Hepatitis-A-Virus
Hb Hämoglobin
HBDH Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
HbF fetales Hämoglobin
HBM Human-Biomonitoring
HBV Hepatitis-B-Virus
hCG/HCG humanes Choriongonadotropin
HCM hypertrophe Kardiomyopathie
HCV Hepatitis-C-Virus
HDL high density lipoproterin
HDV Hepatitis-D-Virus
HE Hämatoxylin-Eosin (Färbeverfahren); Hounsfield-Einheiten
HELLP hemolysis elevated liverenzymes and low platelets
HES Hydroxyethylstärke
HEV Hepatitis-E-Virus
hGH Wachstumshormon (= SGH)
HHL Hypophysenhinterlappen
HHV humanes Herpesvirus
HIE hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HIFU high-intensitiy focused ultrasound
HIT Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIV humanes Immundefizienz-Virus
Hkt Hämatokrit
HLA Histokompabilitätsantigene
HLHS hypoplastisches Linksherz-Syndrom
HLTX Herz-Lungen-Transplantation
HMG humanes menopausales Gonadotropin
HMPV humanes Metapneumovirus
HMSN hereditäre motorische und sensible Neuropathie
HNA human neutrophil antigenes
HOCM hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie
HPA Hyperphenylalaninämie; human platelet antigens
HPLC Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HPRT Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
HPT autonomer Hyperparathyreoidismus
HPV humane Papillomviren
HRCT high resolution CT
HRT hormone replacement therapy
HSC hämatopoetische Stammzelle
HSV Herpes-simplex-Virus
HSZT hämatologische Stammzelltransplantation
5-HT 5-Hydroxytryptamin, Serotonin
HT Herzton
HTX Herztransplantation
HUS hämolytisch-urämisches Syndrom
HVL Hypophysenvorderlappen
HWI Harnwegsinfektion
HWS Halswirbelsäule
HWZ/HWT Halbwertzeit
HZV Herzzeitvolumen
i. d. R. in der Regel
i. L. im Liquor
i. m. intramuskulär
i. S. im Serum
i. U. im Urin
i. v. intravenös
IABP intraaortale Ballonpumpe
ICCE intrakapsuläre Kataraktextraktion
ICD International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
ICDH Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase
ICP intracranieller Druck
ICPM International Classification of Procedures in Medicine
ICR Interkostalraum
IFE Immunfixationselektrophorese
IFN Interferon
IfSG Infektionsschutzgesetz
Ig Immunglobulin
IGeL Individuelle Gesundheitsleistungen
IGF insulinlike growth factor
IIP idiopathische interstitielle Pneumonien
IKER Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
IKK Innungskrankenkassen
IL Interleukin
ILD interstitial lung disease
IMPP Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen
IMR infant mortality rate
inf. inferior
inkl. inklusiv
INR international normalized ratio
INSS International Neuroblastoma Staging System

IOD	intraokulärer Druck (Augendruck)
IOL	intraokulare Linse
IP3	Inositoltriphosphat
IPF	idiopathische Lungenfibrose
IPP	Induratio penis plastica
IPPB	intermittent positive pressure breathing
IPPV	intermittent positive pressure ventilation
IPSS	International Prostate Symptom Score
IPT	interpersonelle Psychotherapie
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRV	inspiratorisches Reservevolumen; inversed ratio ventilation
ISCN	International Standard of Cytogenetic Nomenclature
ISDN	Isosorbiddinitrat
ISMN	Isosorbid-5-mono-nitrat
ISS	Injury Severity Score
ISTA	Aortenisthmusstenose
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
IUP	Intrauterin-Pessar
IUPAC	International Union for Pure and Applied Chemistry
IVA	Isovalerianazidurie
IVIG	intravenös Immunglobuline
IZR	Intrazellulärraum
JArbSchG	Jugendarbeitsschutzgesetz
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
KBR	Komplementbindungsreaktion
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KM	Kontrastmittel; Knochenmark
KMF	künstliche Mineralfasern
KPE	komplexe physikalische Entstauungstherapie
KSS	Kearns-Sayre-Syndrom
KTW	Krankentransportwagen
KV	Kassenärztliche Vereinigung
l	Liter
LAD	Leukozytenadhäsionsdefekt
LAE	Lungenarterienembolie
LAI	Länderausschuss für Immissionsschutz
LÄK	Landesärztekammer
LAP	Leucin-Aminopeptidase
LASEK	Laser-epitheliale Keratomileusis
LASIK	Laserassistierte In-situ-Keratomileusis
LBW	low birth weight infant
LCA	linke Koronararterie
LD	Letaldosis
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density lipoproterin
LE	Lupus erythematodes; Lungenembolie
LED	Lupus erythematodes disseminatus
LEMS	Lambert-Eaton-myasthenes Syndrom
LET	linearer Energietransfer
LH	luteinisierendes Hormon
LHCAD	Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase
LHON	hereditäre Leber'sche Optikusatrophie
LIA	Lumineszenzimmunoassay
Lig.	Ligamentum
LINE	long interspersed nuclear elements
LIP	lymphoide interstitielle Pneumonie
LK	Lymphknoten
LKGS	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
LM	Lebensmonat
LNA	leitender Notarzt
LOD	logarithm of the odds
LORA	late-onset rheumatoide Arthritis
LOS	Low-Output-Syndrom
LP	Lumbalpunktion
Lp(a)	Lipoprotein a
LPS	Lipopolysaccharid
LR	Likelihood Ratio
LSD	Lysergsäurediethylamid
LSR	Lese- und Rechtschreibschwäche
LTR	Long-terminal-repeat
LTT	Lymphozytentransformationstest
LTX	Lebertransplantation
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
LZH	Langerhans-Zell-Histiozytose
M.	Musculus
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAI	Mycobacterium avium intracellulare
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration
MAO	Monoaminooxidase
MAP	arterieller Mitteldruck
MAPCAS	major aortopulmonary collateral arteries
MAS	Mekoniumaspirationssyndrom
MC	Morbus Crohn
MCAD	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCKD	medullary cyctic kidney disease
MCS	multiple Chemikalien-Überempfindlichkeit
MCTD	mixed connective tissue disease
MCU	Miktionszystourethrografie
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MdE	Erwerbsminderung
MdK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (Ecstasy)
MDP	Magen-Darm-Passage
MDR	multidrugresistance
MDT	Magen-Darm-Trakt
MEF	maximal expiratory flow
MELAS	mitochondriale Enzephalopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Ereignissen
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MER	Muskeleigenreflex(e)
MERRF	Myoklonusepilepsie mit „red ragged fibers“
MFH	malignes fibröses Histiozytom
MHC	Major-Histokompabilitäts-Komplex
MIBE	Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
MIC	minimalinvasive Chirurgie
MIDCAB	minimally invasive direct coronary artery bypass
MIH	Melanotropin-Inhibiting-Hormon
min	Minute
mind.	mindestens
Mio.	Million
ml	Milliliter
MLCK	Myosin-Leichtketten-Kinase
MLF	Fasciculus longitudinalis medialis
MMF	Mycophenolatmofetil
MMS	Methylmethansulfonat
MMV	mandatory minute ventilation
MÖT	Mitralöffnungston
MOTT	mycobacertia other than tubercle bacilli
MPA	mikroskopische Polyangiitis
mPAN	mikroskopische Panarteriitis nodosa
MPS	Mukopolysaccharidose
MPV	mittleres Thrombozytenvolumen
MRA	MR-Angiografie
MRCP	MR-Cholangio-Pankreatografie
MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien
MRH	Melanotropin-Releasing-Hormon
MRKH	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSUD	Maple Syrup Urine Disease (Ahornsirupkrankheit)
MTT	medizinische Trainingstherapie
MTX	Methotrexat
MuBO(-Ä)	Musterberufsordnung (für Ärzte)
MuSchG	Mutterschutzgesetz

mV Millivolt
MVZ medizinische Versorgungszentren
N. Nervus
NAD Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NAFLD nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NAGS N-Acetylglutamatsynthetase
NAST Nierenarterienstenose
NAT2 N-Acetyltransferase 2
NAW Notarztwagen
NEC nekrotisierende Enterokolitis
NEF Notarzteinsatzfahrzeug
NERD non-erosive esophageal reflux disease
NET Normaleffektivtemperatur
NF Neurofibromatose
ng nanogramm
NG Neugeborenes
NGNCU nichtgonorrhoische Nicht-Chlamydien-Urethritis
NGU nichtgonorrhoische Urethritis
NIH National Institute of Health
NIHSS NIH Stroke Scale
NKF National Kidney Foundation
NK-Zellen natürliche Killer-Zellen
NLG Nervenleitgeschwindigkeit
Nll. Nodi lymphatici
NMDA N-Methyl-D-Aspartat
NMH niedermolekulares Heparin
NNH Nasennebenhöhlen; number needed to harm
NNM Nebennierenmark
NNR Nebennierenrinde
NNS number needed to screen
NNT number needed to treat
NOMI non-okklusive Mesenterialischämie
NOTES natural orifice transluminal endoscopic surgery
NPH Normaldruckhydrozephalus; Nephronophtise
NPW negativer prädiktiver Wert
NRS numerische Ratingskala
NRTI nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NSAR nichtsteroidale Antirheumatika
NSE neuronenspezifische Enolase
NSIP nichtspezifische interstitielle Pneumonie
NTM nichttuberkulöse Mykobakteriosen
NTX Nierentransplantation
NW Nebenwirkungen
NYHA New York Heart Association
NZN Nävuszellnävus
o.ä. oder ähnliches
o.g. oben genannt
OAE otoakustische Emissionen
OCA okulokutaner Albinismus
ODA outdoor air
ÖGD Ösophagogastroduodenoskopie; Öffentlicher Gesundheitsdienst
oGTT oraler Glukosetoleranztest
OKB oligoklonale Banden
OMP outer membrane proteins
OP Operation
OPCAB off pump coronary artery bypass
OPS Operationenschlüssel
OPSI overwhelming post splenectomy infection
OR Odds Ratio
OSAS obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
OTA Operationstechnische Assistentin
OTC Ornithin-Transcarbamylase
p. o. per os
p. c. post conceptionem
p. m. post menstruationem; punctum maximum
PABS Para-Aminobenzoesäure
paCO2 arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAE Pulmonalarterienembolie
PAGE Polyacrylamid-Gelelektrophorese
PAH Phenylalaninhydroxylase
PAI Plasminogenaktivator-Inhibitor
PAIN perianale intraepitheliale Neoplasie
pANCA perinuclear antineutrophil cytoplasmatic antibodies
paO2 arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAOD peripheral artery occlusive disease (= pAVK)
PAP Papanicolaou (Färbeverfahren); pulmonal-arterieller Druck
PAS Perjodsäure-Schiff (Färbeverfahren); Paraaminosalicylsäure
PAT perkutane Aspirationsthrombektomie
pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC primär biliäre Zirrhose
PBP Pencillin-bindendes Protein
PC Prostatakarzinom
PCA portokavale Anastomose; patient-controlled analgesia
PCB polychlorierte Biphenyle
PCEA patient-controlled epidural analgesia
PCI perkutane transluminale koronare Angioplastik
PCL hinteres Kreuzband
PCO polyzystisches Ovar
PCOG primäres chronisches Offenwinkelglaukom
PCP Pentachlorphenol; Phenylcyclohexylpiperidin (Phencyclidin)
PCR Polymerase-Kettenreaktion
PCRA patient-controlled regional analgesia
PCT Procalcitonin
PCV druckgesteuerte Beatmung
PD Phlebodynamometrie
PDA Periduralanästhesie; persistierender Ductus arteriosus
PDE Phosphodiesterase
PDW Größenverteilungsbreite der Thrombozyten
PEEP positiver endexspiratorischer Druck
PEF peak exspiratory flow
PEG perkutane endoskopische Gastrostomie; Polyethylenglykol
PEJ perkutane endoskopische Jejunostomie
PEP postexpositionelle Prophylaxe
PER Perchlorethylen
PET Positronenemissionstomografie
PETN Pentaerithrityltetranitrat
PFC persistierende fetale Zirkulation
PHA primärer Hyperaldosteronismus
PHPV persistierender hyperplastischer primärer Glaskörper
PI Protease-Inhibitoren
PiCCO pulscontour continuous cardiac output
PID Präimplantationsdiagnostik; primäre Immundefekte; pelvic inflammatory disease
PIF Prolaktin-Release-Inhibiting-Faktor (Dopamin)
PIP proximale Interphalangealgelenke
PK Pyruvatkinase
PKC Proteinkinase C
PKU Phenylketonurie
PKV private Krankenversicherung
PLC Phospholipase C
PM Polymyositis
PMK Produktionsmöglichkeitenkurve
PML progressive multifokale Leukenzephalopathie
PMR Polymyalgia rheumatica; progressive Muskelrelaxation
PMT perkutane mechanische Thrombektomie
PNET peripherer neuroektodermaler Tumor
PNF propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation
PNMT Phenylethanolamin-N-Methyltransferase
PNP Polyneuropathie
POCT patientennahe Sofortdiagnostik (point-of-care testing)
PONV postoperative nausea and vomiting
POTS posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom
pp post partum
PPHN persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
PPI Protonenpumpeninhibitoren
PPRF paramediane pontine retikulare Formation
PPSB Prothrombinkomplex
PPW positiver prädiktiver Wert
PR3 Proteinase 3
PRA Pyrazinamid
PRCA pure red cell aplasia
PRL Prolaktin
PROMM proximale myotone Myopathie
PSA prostataspezifisches Antigen
PSARP posteriore sagittale Anorektoplastik
PSC primär sklerosierende Cholangitis
PSE portosystemische Enzephalopathie
PSS progressiv systemische Sklerose

PST	palliative Sedierungstherapie
PSV	pressure support ventilation
PsychKG	Psychisch-Kranken-Gesetz
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTC	perkutane transhepatische Cholangiografie
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTH	Parathormon
PTS	postthrombotisches Syndrom; permanent threshold shift
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PUVA	UVA-Phototherapie
PV	Patientenverfügung
PVHI	parenchymaler ischämischer Infarkt
PVK	peripherer Venenverweilkatheter
PVP	Polyvinylpyrrolidon
QALY	qualitätsadjustierte Lebensjahre
QAV	quaternäre Ammoniumverbindungen
QBC	Quantitative Buffy Coat
RA	rheumatoide Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RAST	Radio-Allergen-Sorbens-Test
RBW	relative biologische Wirksamkeit
RCA	rechte Koronararterie
RDS	Respiratory-Distress-Syndrom
RDW	Größenverteilungsbreite der Erythrozyten
REA	reaktive Arthritis
RES	retikuloendotheliales System
resp.	respektive
RF	Rheumafaktor
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus
RG	Rasselgeräusche
Rh	Rhesus
RIA	Radioimmunoassay
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Rifampicin
RMS	Rhabdomyosarkome
RNA/RNS	Ribonukleinsäure
RöV	Röntgenverordnung
RPGN	rapid progressive Glomerulonephritis
RPR	Radiusperiostreflex
RR	Riva-Rocci (Blutdruckmessung)
RRR	Relative Risikoreduktion
RSV	respiratory syncytial virus
RT	Reverse Transkriptase
RTA	renal-tubuläre Azidose
RTH	Rettungshubschrauber
r-TMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RTS	Revised Trauma Score
RTW	Rettungstransportwagen
RV	Residualvolumen; Rentenversicherung
RVO	Reichsversicherungsordnung
RVVT	Russels viper venom Test
s	Sekunde
s.	siehe
S.	Seite
s. c.	subcutan
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
SA	sinuatrial
SAB	Subarachnoidalblutung
SaO2	arterielle Sauerstoffsättigung
SAP	standardisierte automatisierte Perimetrie
SARS	schweres akutes respiratorisches Syndrom
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörungen
SBP	spontane bakterielle Peritonitis
SBS	Sick-Building-Syndrom
SCA	spinocerebelläre Ataxie
SCC	squamous cell carcinoma antigen
SCID	severe combinded immunodeficiency
SCLC	kleinzelliges Bronchialkarzinom (small cell lung cancer)
SD	Standarddosis
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SERM	selective estrogene receptor modulators
SGA	small for gestational age
SGB	Sozialgesetzbuch
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SI	Schockindex
SIADH	Syndrom der inadequaten ADH Sekretion
SIDS	sudden infant death syndrome
SINE	short interspersed nuclear elements
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SL	Schädellage
SLCS	small left colon syndrome
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SMA	spinale Muskelatrophie
SMS	Surfactantmangel-Syndrom
SNP	single nucleotide polymorphism
SNRI	selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
sog.	sogenannt
SPA	Spondarthritiden
SPD	selektive periphere Denervierung
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie
SpO2	partielle Sauerstoffsättigung
SPS	Stiff-person-Syndrom
SPV	selektive proximale Vagotomie
SRY	Sex-determining region of Y
SSL	Scheitel-Steiß-Länge; Steinschnittlage
SSNRI	selektiver Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahme-Inhibitor
SSPE	subakut sklerosierende Panenzephalitis
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
SSSS	staphylococcal scaled skin syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	sexually transmitted diseases
STEC	Shiga-like-Toxin produzierende E. coli
StGB	Strafgesetzbuch
STH	somatotropes Hormon (= hGH)
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts
StPO	Strafprozessordnung
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
STV	selektive totale Vagotomie
StVG	Straßenverkehrsgesetz
SUID	sudden unexpected infant death
Sv	Sievert
SVT	Sinusvenenthrombose
Syn.	Synonym
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TAA	thorakales Aortenaneurysma
Tab.	Tabelle
TAC	Truncus arteriosus communis
TAPP	transabdominale präperitoneale Technik
TAPVC	totale Lungenvenenfehlmündung
Tbc	Tuberkulose
TBG	thyroxinbindendes Globulin
TCMS	transcranielle Magnetstimulation
TCPC	totale cavopulmonale Anastomose
TDM	therapeutisches Drug Monitoring
TEA	Thrombendarteriektomie
TEE	transösophageale Echokardiographie
TEN	toxische epidermale Nekrolyse
TEOAE (= OAE)	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
TEP	total extraperitoneale Technik
TERPT	transanal endorectal pull-through
TF	Transkriptionsfaktor
TFG	Transfusionsgesetz
TFR	Transferrinrezeptor
TGA	Transposition der großen Arterien
TGF	transforming growth factor
THC	Tetrahydrocannabinol
THF	Tetrahydrofolsäure
THP	Tamm-Horsfall Protein
THS	tiefe Hirnstimulation
TIA	transitorische ischämische Attacke
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TLC	totale Lungenkapazität
TNF	Tumornekrosefaktor

TÖT	Trikuspidalöffnungston
TPA	tissue-polypeptide antigen
t-PA	Tissue-Plasminogen-Aktivator
TPG	Transplantationsgesetz
TPHA	Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest
TPO	Thyreoperoxidase
TPPA	Treponema-pallidum-Partikelagglutinationstest
TPZ	Thromboplastinzeit
TRALI	transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz
TRBA	Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon (Thyeroliberin)
TRISS	Trauma and Injury Severity Score
TRK	technische Richtkonzentration
TRUS	transrektaler Ultraschall
TSE	transmissible spongioforme Enzephalopathien
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TSST	toxic shock syndrome toxin
TTE	transthorakale Echokardiographie
TTF-1	Thyroid Transcription Factor-1
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
TTS	temporary threshold shift
TUR	transurethrale Resektion
TUV	transurethrale Vaporisation
TV	trunkuläre Vagotomie
TVT	tiefe Venenthrombose
TZA	trizyklische Antidepressiva
u. a.	unter anderem / und andere
u. U.	unter Umständen
UAW	unerwünschte Wirkung
UCTD	undetermined connective tissue disease
UDCA	Ursodeoxycholsäure
UDP	Uridindiphosphat
UFH	unfraktioniertes Heparin
ugs.	umgangssprachlich
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Ranking Scale
USA	United States of America
UTS	Ullrich-Turner-Syndrom
V.	Vena
v. a.	vor allem
V. a.	Verdacht auf
VAIN	vaginale intraepitheliale Neoplasie
VAS	visuelle Analogskala
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
VC	Vitalkapazität
VCV	volumengesteuerte Beatmung
VdEK	Verband der Ersatzkassen
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEP	visuell evozierte Potenziale
VF	ventrikuläres Flimmern
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
VL	viszerale Leishmaniose
VLBW	very low birth weight infant
VLCAD	very long chain acyl-CoA dehydrogenase
VLCFA	very long chain fatty acids
VLDL	very low density lipoprotein
VNTR	variable number tandem repeats
VOC	volatile organic compounds (flüchtige organische Verbindungen)
VOR	vestibulookulärer Reflex
VRE	vancomycinresistente Enterokokken
VRS	verbale Ratingskala
VRSA	vancomycinresistenter Streptococcus aureus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	ventrikuläre Tachykardie
VTEC	verotoxinproduzierende E. coli
VUR	vesikoureteraler Reflux
VVP	Venenverschlussplethysmografie
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWS	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
VZV	Varizella-zoster-Virus
WAS	Wiskott-Aldrich-Syndrom
WASP	Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein
WHO	World Health Organisation
WPW	Wolff-Parkinson-White
YF	yellow fever
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
z. T.	zum Teil
ZNS	zentrales Nervensystem
ZPO	Zivilprozessordnung
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter
γ-GT	γ-Glutamyl-Transferase

Sachverzeichnis

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

Lernplaner

Tag	Fach	Themen
1	Herz-Kreislauf-System	Grundlagen
		(inkl. Allgemeine Leitsymptome und Leitsymptome Herz-Kreislauf-System)
		(inkl. Klinische Chemie Herz-Kreislauf-System)
		Herzinsuffizienz
		Herzrhythmusstörungen
2	Herz-Kreislauf-System	Koronare Herzerkrankung
		Akutes Koronarsyndrom
		Herzfehler
3	Herz-Kreislauf-System	Myokarderkrankungen
		Perikarderkrankungen
		Endokarderkrankungen
4	Herz-Kreislauf-System	arterielle Hyper- und Hypotonie
	Gefäße	arterielles Gefäßsystem
5	Gefäße	venöses Gefäßsystem
		Lymphgefäße
6	Blut und Blutbildung	Grundlagen
		(inkl. Klinische Chemie Hämatologie und Hämostaseologie)
		Veränderungen des roten Blutbildes
7	Blut und Blutbildung	Veränderungen des weißen Blutbildes
		Störungen der Blutgerinnung
8	Atmungssystem	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome des Atmungssystems)
		(inkl. Klinische Chemie Atmungssystem)
		Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms (Teil 1)
9	Atmungssystem	Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms (Teil 2)
		Erkrankungen des Lungenkreislaufs
10	Atmungssystem	Pleuraerkrankungen
	Verdauungssystem	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome Verdauungssystem und Abdomen)
		(inkl. Klinische Chemie Verdauungssystem)
		Ösophagus
11	Verdauungssystem	Magen und Duodenum
		Darm
12	Verdauungssystem	Leber
13	Verdauungssystem	Gallenblase und Gallenwege
		Pankreas
14	Endokrines System und Stoffwechsel	Grundlagen des endokrinen Systems
		(inkl. Leitsymptome Endokrinium)
		(inkl. Klinische Chemie Endokrines System und Stoffwechsel)
		Hypothalamus und Hypophyse
		Erkrankungen der Schilddrüse
15	Endokrines System und Stoffwechsel	Erkrankungen der Nebenschilddrüse
		Erkrankungen der Nebenniere
		Stoffwechselerkrankungen (Teil 1)
16	Endokrines System und Stoffwechsel	Stoffwechselerkrankungen (Teil 2)
		Hypo- und Hypervitaminosen
	Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome Niere)
		(inkl. Klinische Chemie Niere)
17	Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt	Niereninsuffizienz
		Glomerulopathien
		tubulointerstitielle Nephropathien und Tubulusfunktionsstörungen
18	Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt	zystische Nierenerkrankungen
		Erkrankungen der Nierengefäße
		Wasser- und Elektrolythaushalt
		Störungen des Säure- und Basenhaushaltes
19	Immunsystem und Rheumatologie	Grundlagen des Immunsystems
		inkl. Klinische Chemie Immunsystem
		Immundefekte
		Allergien
		Autoimmunerkrankungen
		Besondere immunologische Situationen
20	Immunsystem und Rheumatologie	Grundlagen rheumatischer Erkrankungen
		Rheumatoide Arthritis
		Spondylarthriden
		Kollagenosen
21	Immunsystem	Vaskulitiden
	Infektions-erkrankungen	Grundlagen
		Sepsis
		Bakterielle Infektionserkrankungen (Teil 1)
22	Infektions-erkrankungen	Bakterielle Infektionserkrankungen (Teil 2)
		Virale Infektionserkrankungen
23	Infektions-erkrankungen	Pilzerkrankungen
		parasitäre Erkrankungen
24	Mikrobiologie	Allgemeine Infektionslehre
		Allgemeine Bakteriologie
		Normalflora
		Bakteriologie
		Pilze
		Parasitologie
25	Mikrobiologie	Allgemeine Virologie
		Spezielle Virologie
	Hygiene	Standardhygiene Maßnahmen
		Maßnahmen zur Reinigung, Sterilisation und Desinfektion
		Nosokomiale Infektionen
		Multiresistente Erreger
		Trink- und Badewasserhygiene
26	Pathologie	Grundlagen
		Zell- und Gewebspathologie
		exogene Noxen
		Immunpathologie
		Entzündung
		Zellersatz
		Tumoren
27	Neoplastische Erkrankungen	Grundlagen
		inkl. Klinische Chemie Tumoren
		Herz- und Gefäßtumoren
		Hämatologische Neoplasien (Teil 1)
28	Neoplastische Erkrankungen	Hämatologische Neoplasien (Teil 2)
		Tumoren von Lunge und Pleura
		Tumoren des Gastrointestinaltraktes
29	Neoplastische Erkrankungen	Tumoren des Gastrointestinaltraktes
		Tumoren der Leber und des Gallesystems
		Pankreastumoren
		neuroendokrine Tumoren
		Endokrine Tumoren
		Tumoren der Niere
		Tumoren in bestimmten Kompartimenten
30	Radiologie	Grundlagen
		Strahlenschutz
		Radiologische Verfahren
		Strahlentherapie
		Nuklearmedizin
		Bildgebende Verfahren bei interventionellen Maßnahmen
31	Chirurgie	Allgemeine Chirurgie
		Viszeralchirurgie (Teil 1)
32	Chirurgie	Viszeralchirurgie (Teil 2)
33	Chirurgie	Viszeralchirurgie (Teil 3)
34	Chirurgie	Thoraxchirurgie
		Herzchirurgie
35	Chirurgie	Gefäßchirurgie
		Transplantationschirurgie
		Neurochirurgie
		Plastische Chirurgie
36	Notfallmedizin	Organisation der Notfallmedizin
		Notfallmedizinische Maßnahmen
		Notärztliche Diagnostik und Therapie häufiger Leitsymptome und ihrer Ursachen
37	Notfallmedizin	Traumatologische Notfälle
		Intoxikationen
	Anästhesiologie	Anästhesie
38	Anästhesiologie	Intensivtherapie
		Schmerztherapie
		Leitsymptome Schmerzen
39	Orthopädie und Unfallchirurgie	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome Bewegungsapparat)
		(inkl. Klinische Chemie Bewegungsapparat)
		Angeborene und erworbene Wachstumsstörungen
		Knochenerkrankungen
		Gelenkerkrankungen
		Erkrankungen von Muskeln, Sehnen, Bänder und Bursen
		Infektionen von Knochen und Gelenken
		Tumoren
40	Orthopädie und Unfallchirurgie	Erkrankungen und Verletzungen der Wirbelsäule
		Erkrankungen und Verletzungen des Thorax
		Erkrankungen und Verletzungen der Schulter
		Erkrankungen und Verletzungen des Oberarms und Ellenbogens
41	Orthopädie und Unfallchirurgie	Erkrankungen und Verletzungen des Unterarms und der Hand
		Erkrankungen und Verletzungen des Beckens
		Erkrankungen und Verletzungen des Hüftgelenk und Oberschenkels
42	Orthopädie und Unfallchirurgie	Erkrankungen und Verletzungen des Kniegelenks
		Erkrankungen und Verletzungen des Unterschenkels, Sprunggelenks und Fußes
		Polytrauma und andere traumatologische Krankheitsbilder
43	Gesundheits-ökonomie	Gesundheitssysteme
		Nationale und globale Herausforderungen
		Gesundheitsökonomie
		Evidenzbasierte Medizin
44	Prävention	Grundlagen
		Spezielle Präventionsprogramme
	Rehabilitation	Rehabilitation
		Physikalische Medizin
		Naturheilverfahren
45	Gynäkologie und Geburtshilfe	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome weibliche Genitalorgane)
		Gynäkologische Diagnostik
		Gynäkologische Notfälle
		Menstrueller Zyklus
46	Gynäkologie und Geburtshilfe	Menopause, Postmenopause, Senium
		Soziokulturelle und psychosoziale Aspekte in der Gynäkologie
		Entzündungen
		Benigne und maligne Veränderungen der weiblichen Genitalorgane
		Endometriose
		Descensus uteri
47	Gynäkologie und Geburtshilfe	Kontrazeption und Schwangerschaftsabbruch
		Sterilität
		Schwangerschaft (Teil 1)
		(inkl. Leitsymptome Schwangerschaft und Wochenbett)
48	Gynäkologie und Geburtshilfe	Schwangerschaft (Teil 2)
		Wochenbett

Tag	Fach	Themen
49	Urologie	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome männliche Genitalorgane)
		Fehlbildungen
50	Urologie	Entzündungen
		Tumoren
51	Urologie	Nephrolithiasis
		Blasenentleerungsstörungen
		Andrologie
		Gynäkologische Urologie
		Urologische Notfälle
52	Humangenetik	Aufgaben und Funktion des Genoms
		DNA-Analyse und Genkartierung
		Mutationen
		Chromosomenabberationen
		Formale Genetik
		Komplexe Vererbung
		Genfrequenz
		Zwillinge
		Genetische Diagnostik und Beratung
		Pharmakogenetik
53	Pädiatrie	Besonderheiten in der Pädiatrie
		Das gesunde Neugeborene
		Wachstum und Entwicklung
		Ernährung
		Erkrankungen von Früh- und Neugeborenen (Teil 1)
54	Pädiatrie	Erkrankungen von Früh- und Neugeborenen (Teil 2)
55	Pädiatrie	Genetisch bedingte Fehlbildungen und Syndrome
		Stoffwechselerkrankungen
56	Pädiatrie	Endokrinopathien
		Pädiatrische Infektionskrankheiten
		Immunologische und rheumatologische Erkrankungen
57	Pädiatrie	Blut und blutbildende Organe
		Herz und Kreislauf
		HNO- und Atmungsorgane
		Gastroenterologie
58	Pädiatrie	Niere und ableitende Harnwege und äußeres Genitale
		Skelett und Muskulatur
		Nervensystem
		Tumorerkrankungen
		Notfälle im Kindesalter
		Sozialpädiatrie
59	Anamnese	Arzt-Patienten-Beziehung
		Anamnese
		Körperliche Untersuchung
	Allgemeinmedizin	Allgemeinmedizinische Funktionen und Besonderheiten
		Prävention
		Alternative Behandlungsmöglichkeiten
		Aufgaben im sozialen Bereich
	Medizin des Alterns	Multidimensionales geriatrisches Assessment
		Geriatrische Syndrome und häufige Erkrankungen
		Sozialmedizinisches Management
	Palliativmedizin	Grundlagen
		Zentrale Handlungsdomänen
60	Rechtsmedizin	Thanatologie
		Forensische Traumatologie
		Forensische Serologie
		Forensische Toxikologie
61	Rechtsmedizin	Klinische Rechtsmedizin
		Verkehrsmedizin
		Forensische Psychopathologie
		Medizinrecht
		Der Arzt als Sachverständiger und Zeuge
62	Dermatologie	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome der Haut)
		Erythematöse und erythrosquamöse Erkrankungen
		Papulöse und lichenoide Erkrankungen
		Granulomatöse und atrophisierende Erkrankungen
63	Dermatologie	Allergie und Intoleranzreaktionen
		Ekzematöse Erkrankungen und Atopie
		Physikalisch bedingte Erkrankungen
		Infektionserkrankungen
64	Dermatologie	Tumorerkrankungen
		Pigmentstörungen
		Erbliche Erkrankungen der Haut
		Autoimmunerkrankungen der Haut
		Erkrankungen der Hautanhangsgebilde
		Hautveränderungen bei systemischen Erkrankungen
		Psychodermatosen
65	HNO	Mundhöhle
		Kopfspeicheldrüsen
		Rachen
		Äußerer Hals
66	HNO	Larynx und Trachea
		(inkl. Leitsymptome Sprache, Sprechen, Stimme)
		Nase, Nebenhöhlen, Gesicht
		(inkl. Leitsymptome Nase, Geruchs- und Geschmackssinn)
67	HNO	Ohr
		(inkl. Leitsymptome Ohr)
	Augenheilkunde	Grundlagen
		(inkl. Leitsymptome Augen)
		Lider
		Tränenorgane
68	Augenheilkunde	Bindehaut
		Hornhaut
		Lederhaut
		Linse
		Uvea
69	Augenheilkunde	Glaukom
		Glaskörper
		Netzhaut
70	Augenheilkunde	N. opticus und Sehbahn
		Orbita
		Optik und Refraktion
		Bulbusmotilität und Schielen
71	Neurologie	Propädeutik
		Neurologische Untersuchung
		(inkl. Leitsymptome Neurologie)
		(inkl. Klinische Chemie Nervensystem)
		Neurologische Syndrome
		Apparative Zusatzuntersuchungen
72	Neurologie	Erkrankungen des Gehirns und seiner Hüllen (Teil 1)
73	Neurologie	Erkrankungen des Gehirns und seiner Hüllen (Teil 2)
		Untersuchung der Hirnnerven
74	Neurologie	Erkrankungen des Rückenmarks
		Erkrankungen des peripheren Nervensystems
75	Neurologie	Myopathien und Erkrankungen der Muskulatur
		Schmerzsyndrome
76	Psychiatrie und psychosomatische Medizin	Psychiatrische Untersuchung
		(inkl. Leitsymptome Psychiatrie)
		Therapeutische Verfahren in der Psychiatrie
		Affektive Störungen
		Psychotische Erkrankungen
77	Psychiatrie und psychosomatische Medizin	Organisch bedingte Störungen
		Sucht und Abhängigkeit
		Neurotische, Belastungs-, dissoziative und somatoforme Störungen
78	Psychiatrie und psychosomatische Medizin	Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten
		Kinder- und Jugendpsychiatrie
		Suizidalität
		Psychosomatische Medizin
79	Pharmakologie	Pharmakodynamik
		Beeinflussung des symphathischen Nervensystems
		Beeinflussung des parasymphathischen Nervensystems
		Beeinflussung der Übertragung an vegetativen Ganglien
		Beeinflussung des sensiblen Nervensystems
		Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
		Antiarrhythmika
		Positiv inotrope Substanzen
80	Pharmakologie	Bronchodilatatoren
		Relaxanzien der Gefäßmuskulatur
		Diuretika und Antidiuretika
		Volumensubstitution
		Beeinflussung des blutbildenden Systems
		Beeinflussung des Gerinnungssystems
		Gewebshormone und Antagonisten
		Beeinflussung der Magen-Darmfunktion
81	Pharmakologie	Beeinflussung des zentralen Nervensystems
		Opioide
		Cyclooxygenase-Hemmstoffe
82	Pharmakologie	Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels
		Beeinflussung des Fettstoffwechsels
		Beeinflussung des hormonellen Systems
		Beeinflussung des Knochenstoffwechsels
		Antibiotika
83	Pharmakologie	Antimykotika
		Antiprotozoika
		Antihelminthika
		Virostatika
		Beeinflussung des Tumorwachstums
		Beeinflussung des Immunsystems
		Retinoide
84	Arbeits- und Sozialmedizin	Arbeitsschutz (Vorschriften, Organisation, Aufgaben)
		Verhütung und Früherkennung beruflicher Schäden
		Arbeitsplatz (Belastungen, Umwelteinflüsse)
		Berufskrankheiten
		Arbeitsunfälle
		Begutachtungskunde
		Soziale Umwelt
		Gesundheitsrelevante Verhaltensweisen
		Sozialmedizinische Aspekte von Unfällen
85	Klinische Umweltmedizin und Toxikologie	Klinische Umweltmedizin
		Spezielle Umweltnoxen und ihre Toxikologie
86	Klinische Chemie	Der klinisch-chemische Befund
		Spezielle Stoffgruppen
		Therapeutisches Drug Monitoring
	Epidemiologie	Epidemiologie
		Biometrie
		Informatik
	GTE	Geschichte
		Theorie
		Ethik der Medizin
87	Wiederholung	
88	Wiederholung	
89	Wiederholung	
90	Wiederholung	
91	Wiederholung	
92	Wiederholung	
93	Wiederholung	
94	Wiederholung	
95	Wiederholung	
96	Wiederholung	
97	Wiederholung	
98	Wiederholung	
99	Wiederholung	
100	Wiederholung	

AllEx Alles fürs Examen

Das Kompendium für die 2. ÄP

Herz-Kreislauf-System
Gefäße
Blut und Blutbildung
Atmungssystem
Verdauungssystem
Endokrines System und Stoffwechsel
Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt
Immunsystem und Rheumatologie
Infektionserkrankungen
Neoplastische Erkrankungen

A Innere Medizin

ALLEX

Alles fürs Examen

Das Kompendium für die 2. ÄP
Band A

322 Abbildungen



Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



Wichtiger Hinweis: Wie jede andere Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten,** durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Unsere Homepage: http://www.thieme.de

Printed in Germany

Satz: medionet Publishing Services Ltd., Berlin
Layout: designdealer, Stuttgart
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlagfoto: PhotoDisc, Inc.
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

ISBN 978-3-13-146951-9 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-170971-4

Vorwort

Zeitdruck, Stress und Unsicherheit – diese Gefühle kennt man als Student kurz vor einer bevorstehenden Prüfung und vor allem vor der 2. ÄP leider nur zu gut. Wie soll man bloß diese riesengroße Stoffmenge bewältigen? Noch dazu in der kurzen Zeit? Und lernt man überhaupt das Wesentliche?

Dafür gibt es jetzt ALLEX, das **Kompendium der klinischen Medizin**, das Sie optimal und effizient auf die letzte Hürde des Medizinstudiums vorbereitet und daneben bereits während der klinischen Semester ein wertvoller Begleiter ist.

Das ALLEX-ABC:

ALLEX enthält das **gesamte Prüfungswissen** und besteht aus **3 Bänden**, die übersichtlich **nach Fächern gegliedert** sind:

- **Band A** enthält die Innere Medizin.
- In **Band B** finden Sie die weiteren klinischen Fächer, u. a. Chirurgie, Päd, Gyn, Derma oder Neuro.
- **Band C** leitet Sie vom Symptom zur Diagnose, enthält Grundlagenfächer und Fächer wie Allgemein- oder Rechtsmedizin sowie die Querschnittsbereiche.

Das **Zusatzheft** umfasst das Sachverzeichnis, die Abkürzungsliste und den ALLEX-Lernplaner und ist auch online zum Herunterladen verfügbar – falls es mal verlorengehen sollte.

Jeder Band ist in einer eigenen Farbe gehalten, „Griffmarken" am Rand ermöglichen die schnelle Orientierung.

Höchste Prüfungsrelevanz!

ALLEX ist einfach und verständlich geschrieben. Ein **intensiver Prüfungsfragencheck** garantiert, dass ALLEX die Antworten auf **alle Fragen** enthält, die **seit 2006** vom IMPP gestellt wurden. Die prüfungsrelevanten Aussagen sind durch die gelbe Hinterlegung sofort zu erkennen. Dies hilft Ihnen bei der Entscheidung, wie detailliert Sie die verschiedenen Themengebiete lernen sollten, und macht auf IMPP-Eigenheiten aufmerksam.

Inhalte, die unabhängig vom IMPP vor allem in der Praxis wichtig sind, sind als Merke hervorgehoben, weniger Wichtiges, aber trotzdem Interessantes, steht im Kleindruck. Das integrierte Grundlagenwissen ermöglicht Ihnen, eventuell vergessene Fakten und Zusammenhänge schnell noch mal aufzufrischen.

Kein unnötiges Doppelt- und Dreifachlernen mehr!

Das ganz Besondere an ALLEX ist die **intensive Vernetzung der Kapitel** untereinander und das **integrative Konzept**, das den Blick über den „fachspezifischen" Tellerrand ermöglicht. Das bedeutet, dass jedes Krankheitsbild vornehmlich nur an einer einzigen Stelle im Buch ausführlich besprochen und dabei gleichzeitig von mehreren Fachrichtungen beleuchtet wird. Speziell die übergreifenden Fächer **Klinische Pathologie, Pharmakologie** und **Radiologie** sind direkt bei dem jeweiligen Krankheitsbild **integriert** und zusätzlich mit einem farbigen Strich am Rand gekennzeichnet (**grün:** Patho, **blau:** Radio, **rot:** Pharma), sodass Sie sie trotzdem auch gezielt ansteuern können, wenn Sie das möchten.

Zahlreiche Verweise verbinden darüber hinaus diejenigen Inhalte, die in anderen Kapiteln oder einem anderen Band aufgehoben sind.

Dadurch lernen Sie **effizient**, sparen Zeit und sind insbesondere auch für die Fallstudien bestens vorbereitet!

100 Tage Countdown ...

Mit dem speziell auf ALLEX zugeschnittenen **Lernplaner** können Sie sich in 100 Lerntagen auf das Examen vorbereiten. Im Lernplaner sind alle Fächer berücksichtigt. Die Lerntage pro Fach sind nach dem Stoffumfang und der Prüfungsrelevanz berechnet. Während Sie also für die großen Fächer eine längere Lernphase kalkulieren sollten, reicht es z. B. bei den Grundlagen und Querschnittsfächern möglicherweise aus, nur die gelben Stellen anzusteuern, um sich ungefähr ein Bild vom gefragten Stoff zu machen, und sich speziell auf diese Inhalte zu konzentrieren.

Vielen Dank!

Es war ein langer Weg bis zum Erscheinen von ALLEX – aber nun ist es endlich soweit! Wir bedanken uns ganz herzlich bei unseren **Autoren**, die angesichts der gebotenen Kürze die Inhalte im Hinblick auf ihre Prüfungsrelevanz und ihre klinische Bedeutung sehr sorgfältig zusammengestellt haben, bei unseren **Redakteuren** sowie bei den **Fachbeiräten**, die abschließend noch einmal die inhaltliche Richtigkeit und Aktualität aller Kapitel überprüft haben. Ohne ihr großes Engagement wäre dies nicht möglich gewesen!

Weitere Infos zum Konzept sowie den Lernplaner, die Abkürzungsliste und das Sachverzeichnis zum Download finden Sie unter
www.thieme.de/allex.
Dort haben Sie auch die Möglichkeit, uns ein **Feedback** zu geben, über das wir uns selbstverständlich sehr freuen würden! Alternativ schreiben Sie einfach eine Mail an kundenservice@thieme.de.

Nun hoffen wir, dass Sie Freude mit ALLEX haben werden, und wünschen Ihnen viel Erfolg für das bevorstehende Examen!

Ihr ALLEX-Team

Autoren

Dr. Hanns Ackermann
Goethe Universität Frankfurt
Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Dr. med. Konrad Aden
Klinik für Innere Medizin I
Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin
Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel

Dr. med. Matthias Aurich
Medizinische Universitätsklinik (Krehl-Klinik)
Abteilung Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

PD Dr. med. Gerhild Becker
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativstation
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Claus-Henning Bley
Krankenhaus Hetzelstift
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Stiftstr. 10
67434 Neustadt a.d. Weinstraße

Maik Centgraf
Mainzerhofplatz 1
99084 Erfurt

Prof. Dr. med. Markus Dettenkofer
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Simon Dörges
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Winfried Ebner
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Dr. med. Christine Eichbaum
Universitätsmedizin Mainz
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Dr. med. Andrea von Figura
Hainholzweg 30
37085 Göttingen

Dr. med. Matti Förster
Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie
Klinik für Neurologie, UKSH Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 41
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Uwe Frank
Universitätsklinikum Heidelberg
Department für Infektiologie
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

PD Dr. med. Harald Genzwürker
Neckar-Odenwald-Kliniken gGmbH
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Dr.-Konrad-Adenauer-Str. 37
74722 Buchen

Dr. rer. nat. Richard Gminski
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Hanna Graze
Marienhospital Stuttgart
Abteilung Neurologie
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart

Dr. rer. nat. Jürgen Hallbach
Städtisches Klinikum München GmbH
Department für Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München

Dr. rer. nat. Karin Hauser
Kaindlstr. 13
70569 Stuttgart

Dr. med. Matthias Hepprich
Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
6000 Luzern 16
Schweiz

Guido Hermanns
HELIOS Spital Überlingen GmbH
Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, Schmerztherapie, Tauchmedizin
Härlenweg 1
88662 Überlingen a.B.

Dr. med. Christian Herren
Medizinisches Zentrum StädteRegion Aachen GmbH
Mauerfeldchen 25
52146 Würselen

Prof. Dr. rer. nat. Eva Herrmann
Goethe Universität Frankfurt
Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

PD Dr. med. Jochen Hinkelbein, D.E.S.A., E.D.I.C.
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Köln (AöR)
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. med. Melanie Hohner
Asklepios Klinik Hamburg-Altona
Abteilung für Pathologie
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg

Henrike Horn
Große Ulrichstr. 19-21
06108 Halle/Saale

Prof. Dr. Dr. Peter Hucklenbroich
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Prof. Dr. med. Eckart Jacobi
ehem. Forschungsinstitut für Rehabilitationsmedizin
Moorsanatorium
Karl-Wilhelm-Heck-Str. 12
88410 Bad Wurzach

Dr. med. Karin Jaroslawski
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativstation
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Dr. med. Pascal-David Johann
Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin
Abteilung III
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

Dr. med. Jürgen Keil
Oberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier
Nordallee 1
54292 Trier

Eric Klingelhöfer
Mosenstr. 35
01309 Dresden

Jessica Kraatz
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Institut für Radiologie und interventionelle Therapie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Gert Krischak
Institut für Rehabilitationsmedizinische Forschung an der Universität Ulm
Federseeklinik
Wuhrstr. 2/1
88422 Bad Buchau

Prof. Dr. Hans-Peter Kröner
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Philipp Latz
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Urologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. med. Heinrich Lautenbacher
Universitätsklinikum Tübingen
Geschäftsbereich Informationstechnologie
Geissweg 11
72076 Tübingen

Dr. med. Thomas Ledig
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

PD Dr. med. Michael Marx
Universitätsklinikum Heidelberg
Institut für Public Health
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

Dr. med. Michael Merker
Feldbergweg 29
78050 Villingen-Schwenningen

Dr. med. Antje Miksch
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Konrad Obermann
Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin
Ludolf-Krehl-Str. 7-11
68167 Mannheim

Roland Panea
evaplan GmbH
am Universitätsklinikum Heidelberg
Ringstr. 19b
69115 Heidelberg

Claudia Pfleger
Institut für Transfusionsmedizin
Zeisigwaldstr. 103
09130 Chemnitz

Julia Rehme
Oberländerstr. 22
81371 München

Katrin Rehme
Robert-Schumann-Str. 17
86633 Neuburg

Dr. med. Gabriele Röhrig, MPH
Universität Köln
Innere Medizin – Hämatologie/Onkologie -
Klinische Geriatrie
Lehrstuhl für Geriatrie
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. med. Saskia von Sanden
Max Grundig Klinik Bühlerhöhe
Schwarzwaldhochstr. 1
77815 Bühl

Dr. med. Friederike Schlingloff
Asklepios Klinik St.Georg
Abteilung für Herzchirurgie
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

Jessica Schneider
Proktologische Praxis Kiel
Beselerallee 67
24105 Kiel

Annika Schnurbus-Duhs
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinik
Klinik für Neurologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Bettina Schöne-Seifert
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Juliane Schulze
Klinik für Geriatrie
Klinikum in den Pfeifferschen Stiftungen
Pfeifferstr. 10
39114 Magdeburg

Hubert Seiter
Erster Direktor der
Deutschen Rentenversicherung BW
Adalbert-Stifter-Str. 105
70437 Stuttgart

Hans-Christian Stahl
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2, Geb. 37
69115 Heidelberg

Dr. med. Eva Stangler-Alpers
Rosenau 3
73730 Esslingen

Cajus Wacker-Rohrbach
Heiligenfeld-Klinik
Haus Luitpoldklinik
Bismarckstr. 24
97688 Bad Kissingen

Carola Xander
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativmedizin
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Victoria Ziesenitz
Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie
Medizinische Klinik (Krehl-Klinik)
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Dr. med. Gisela Zimmer
Universität Heidelberg
Institut für Rechtsmedizin
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

Dr. med. Anna Maria Zobel
Banzhaldenstr. 37
70469 Stuttgart

Fachbeiräte

Dr. med. Berthold Block
Facharzt für Innere Medizin
Fallersleber-Tor-Wall 5
38100 Braunschweig

Prof. Dr. rer. nat. Heinz Bönisch
ehem. Institut für Pharmakologie
und Toxikologie
Biomedizinisches Zentrum
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn

Dr. med. Stefan Fischli
Luzerner Kantonsspital
Endokrinologie/Diabetologie
Spitalstraße
6000 Luzern 16
Schweiz

Prof. Dr. med. Franz Fobbe
Institut für Radiologie und
Interventionelle Therapie
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Dr. med. Annette Gäßler
für den Verband der Betriebs-
und Werksärzte e.V.
Friedrich-Eberle-Str. 4a
76227 Karlsruhe

Dr. med. Eray Gökkurt
Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Onkologie, Hämatologie
und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm
Biozentrum
Abt. für Medizinische Genetik
Am Hubland
97074 Würzburg

Dr. med. Horst Gross
Elisabeth Klinik
Lützowstr. 24-26
10785 Berlin

Dr. med. Christoph Haller
Universitätsklinikum Tübingen
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäß-
chirurgie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich
KKH Plochingen
Am Aussichtsturm 5
73207 Plochingen

Dr. med. Silke Hellmich
Internistin und Fachärztin für Lungen-
heilkunde
Schelztorstr. 6
73728 Esslingen

Prof. Dr. med. Nikolai Hopf
Klinikum Stuttgart - Katharinenhospital
Neurochirurgische Klinik
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

PD Dr. med. Karsten Junge
Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Allgemein-, Viszeral-
und Transplantationschirurgie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

PD Dr. med. Udo Kellner
Johannes Wesling Klinikum Minden
Institut für Pathologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden

Dr. med. Felix Kiecker
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Kinik für Dermatologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Dr. med. Michael Lafrenz
ehem. Universität Rostock
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Ernst-Heydemann-Str. 6
18055 Rostock

Dr. med. Stephan Mirisch
Bayerisches Rotes Kreuz
Tagklinik für psychisch Kranke
Lindwurmstr. 12 Rgb.
80337 München

Dr. med. Renate Mürtz-Weiss
Fachärztin für Allgemeinmedizin
69198 Schriesheim

Prof. Dr. med. Hans-Oliver Rennekampff
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Plastische, Hand- und
Wiederherstellungschirurgie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Gerd Rettig-Stürmer
ehem. Knappschaftskrankenhaus
An der Klinik 10
66280 Sulzbach

Dr. med. Alexander Sattler
Internistische Gemeinschaftspraxis
Obermühlsweg 1
35216 Biedenkopf

Prof. Dr. med. Hartmut H.-J. Schmidt
Klinik und Poliklinik für
Transplantationsmedizin
Abert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude
A14
48149 Münster

Ralf Schnurbus
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie
Oberhofer Weg 2
12209 Berlin

PD Dr. med. Christoph Scholz
Universitätsfrauenklinik Ulm
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Dr. med. Claus Schott
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Uhlandstr. 7
97980 Bad Mergentheim

Prof. Dr. med. Christian Sittel
Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohren-
krankheiten,
Plastische Operationen
Standort Katharinenhospital:
Allgemeine HNO-Heilkunde
Standort Olgahospital: Pädiatrische
HNO-Heilkunde, Otologie
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Prof. Dr. med. Elfriede Stangler-Zuschrott
Praxis für Augenheilkunde und
Optometrie
Hintzerstraße 2/1
1030 Wien
Österreich

Dr. med. Thomas Stolte
Zentrum für Chirurgie und Orthopädie
Praxisklinik Mannheim
Mannheimer Str. 102
68309 Mannheim

Prof. Dr. med. Federico Tatò
Gefäßpraxis im Tal
Tal 13
80331 München

Prof. Dr. med. Martin Wolff
ehem. Klinikum Hanau
Chirurgie I
Allgemein-, Viszeral,- und Thorax-chirurgie
Leimenstr. 20
63450 Hanau

Prof. Dr. med. Walter Zidek
Charité – Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik IV
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Dr. med. Veronika Zobel
Fachärztin für Kinder- und Jugend-heilkunde
Amt für Jugend und Familie
Leiterin Ärztlicher Dienst
Keesgasse 6/II
8011 Graz
Österreich

Inhalt



1 Herz-Kreislauf-System

2 Gefäße

3 Blut und Blutbildung

4 Atmungssystem

5 Verdauungssystem

7 Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt

8 Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen

9 Infektionserkrankungen

10 Neoplastische Erkrankungen

A1 Herz-Kreislauf-System



1 Grundlagen

1.1 Überblick

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache. Heutzutage ist jeder zweite Todesfall auf eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zurückzuführen. Die Inzidenz von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems nimmt mit dem Alter zu und ist eng an das Vorhandensein von Risikofaktoren gekoppelt. Prävention, frühzeitige Diagnosestellung und ein rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen sind wesentlich und lassen Prognose und Lebensqualität des Patienten deutlich verbessern.

Dieses Kapitel gibt zunächst einen Überblick über das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung. Anschließend werden die verschiedenen Krankheitsbilder genauer besprochen.

1.2 Diagnostik

Eine gute Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung tragen entscheidend zur Diagnosestellung bei. Die weitere apparative Diagnostik wird zur definitiven Diagnosesicherung bzw. zum Ausschluss anderer Ursachen eingesetzt.

1.2.1 Anamnese

In der Anamnese sollte besonders geachtet werden auf:

- die akutellen Beschwerden: Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Atemnot ab welchem Belastungsgrad?), Schwindel, Synkopen, Palpitationen (wahrgenommene Herzschläge) bis hin zum Herzrasen, Ödemneigung (abends dicke Beine?), Nykturie, gastrointestinale Beschwerden, Angina pectoris (S. 33), nächtlicher Husten, unklares Fieber, Gewichtsveränderungen, Atemnot beim Schlafen (Schlafen mit erhöhtem Oberkörper?)
- kardiovaskuläre Risikofaktoren (S. 10)
- Vorerkrankungen in der Eigenanamnese
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familienanamnese
- die Einnahme von Medikamenten oder Drogen.

1.2.2 Körperliche Untersuchung

Inspektion: Im Rahmen der Inspektion gilt es besonders zu achten auf:

- Zyanosezeichen an Lippen und Zunge
- Halsvenenstauung
- hepatojugulären Reflux
- konjunktivale Blutungen
- Xanthome (subepidermale Fetteinlagerungen an den Streckseiten der Extremitäten) und Xanthelasmen (gelbliche subepidermale Fetteinlagerungen an den Lidern)
- Teleangiektasien (Erweiterungen oberflächlicher Hautgefäße inbesondere an Wangen und Nase, die mit dem Glasspatel wegdrückbar sind. Als sog. Sahli-Gefäßgirlanden auch unter dem Rippenbogen, z. B. bei Lungenemphysem)
- abdominelle Stauungszeichen: Hepatomegalie, Leberdruckschmerz, Gefäßzeichnungen, Aszites, Meteorismus
- Ödeme
- Stauungsdermatose
- Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger.

Palpation: Palpatorisch überprüft werden:

- **Herzspitzenstoß:** Er ist i. d. R. im 5. ICR in der Medioklavikularlinie tastbar. Bei Linksherzinsuffizienz bzw. Kardiomegalie verlagert er sich weiter nach lateral.
- **Schwirren:** Tritt bei sehr lautem Herzgeräusch auf (am besten mit aufgelegter flacher Hand zu fühlen).
- **Pulsstatus** von A. carotis, A. radialis, A. femoralis, A. poplitea, A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis. Beurteilt werden Rhythmus, Charakter und Frequenz. Für eine Aortenklappenstenose (S. 45) ist z. B. ein **Pulsus parvus et tardus** typisch (Puls mit kleiner Amplitude, der nur langsam ansteigt), für eine Aortenklappeninsuffizienz (S. 46) ein **Pulsus celer et altus** (schneller Puls mit großer Amplitude). Ein **Pulsus paradoxus** (inspiratorischer Blutdruckabfall um > 10 mmHg) weist auf eine Perikarderkrankung hin (Perikardtamponade, Pericarditis constrictiva). Der **Pulsus durus** kann bei Hypertonie getastet werden (harter Puls, der nur schwer unterdrückt werden kann); der **Pulsus mollis** ist weich und leicht unterdrückbar (bei Hypotonie).
- **Ödeme:** Treten typischerweise an der unteren Extremität auf und sind wegdrückbar (→ Dellenbildung nach Fingerdruck).
- **Lebergröße** und **Aszites:** Eine Rechtsherzinsuffizienz führt zu einer stauungsbedingten Hepatomegalie. Bei Aszites tritt typischerweise das sog. Fluktuationswellenphänomen auf (s. Verdauungssystem S. 264).

MERKE Das Tasten der peripheren Pulse eignet sich nur bedingt, um die Herzfrequenz zu beurteilen, da bei Tachyarrhythmien oder früh einfallenden Extrasystolen ein sog. **Pulsdefizit** vorliegen kann (S. 15). Bei Aortenisthmusstenose (S. 43) sind die peripheren Pulse der unteren Extremität vermindert.

Perkussion: Sie dient der Bestimmung der absoluten bzw. relativen Herzgrenzen, der Lebergröße und zum Nachweis eines Aszites (Flankendämpfung).

Auskultation: **Tab. 1.1** gibt eine Übersicht über die Auskultationsorte der einzelnen Herzklappen. Über dem Erb'schen Punkt (3. ICR parasternal links) sind die meisten Herztöne und Herzgeräusche (s. u.) hörbar. Eine Gegenüberstellung pathologischer Herztöne und Herzgeräusche findet sich auch im Kap. Leitsymptome (S. C 35).

Tab. 1.1 Auskultationspunkte der Herzklappen

Herzklappe	Punctum maximum (P.m.)
Aortenklappe	2. ICR rechts parasternal
Pulmonalklappe	2. ICR links parasternal
Mitralklappe	4./5. ICR in der linken Medioklavikularlinie
Trikuspidalklappe	4. ICR recht parasternal

Herztöne: Der **1. Herzton** (HT) kennzeichnet den Schluss der Segelklappen und damit das Ende der Diastole. Er entsteht durch die Vibration der Klappensegel und der Ventrikel. Im EKG liegt er etwa kurz nach Beginn des QRS-Komplexes.

Der **2. HT** entsteht durch den Taschenklappenschluss. Er ist kürzer und heller als der 1. HT und im EKG am Ende der T-Welle gelegen. Ein gespaltener 2. HT (→ die Aortenklappe schließt vor der Pulmonalklappe) kann physiologisch bei Inspiration (Spaltung ≤ 0,08 s) vorkommen oder auch pathologisch sein. Der pathologische 2. HT kann entweder atemabhängig verstärkt gespalten sein (bei Rechtsschenkelblock), oder er kann fixiert und damit atemunabhängig sein (bei Pulmonalstenose oder Vorhofseptumdefekt). Eine paradoxe Spaltung des 2. Herztones (→ die Pulmonalklappe schließt vor der Aortenklappe) tritt auf bei schwerer Aortenklappenstenose, Aortenisthmusstenose, Linksschenkelblock oder Schrittmacherstimulation.

Der **3. HT** entspricht der frühdiastolischen Ventrikelfüllung und tritt infolge schneller Kammerfüllung oder verminderter diastolischer Dehnbarkeit auf. Er ist tieffrequent und leise mit Punctum maximum (P.m.) über der Herzspitze. Physiologisch ist er bei Jugendlichen, pathologisch bei erhöhtem Füllungsdruck z. B. bei Herzinsuffizienz oder Mitralinsuffizienz.

Der **4. HT** entsteht durch die spätdiastolische Vorhofkontraktion (bei Sinusrhythmus) mit P.m. über der Trikuspidalklappe. Auch er kann bei Jugendlichen physiologisch sein. Ein pathologischer 4. HT tritt bei erhöhtem ventrikulärem Füllungsdruck auf.

Der sog. **Austreibungston** (ejection click) ist ein frühsystolischer Gefäßdehnungston der Aorta (0,05–0,09 s nach dem 1. HT). Er entsteht durch zusammengewachsene Semilunarklappensegel, durch die die Öffnungsbewegung der Taschenklappen abrupt behindert wird (z. B. bei Aorten- bzw. Pulmonalklappenstenose). Ein **systolischer Klick** ist typisch für einen Mitralklappenprolaps.

Herzgeräusche sind auf Turbulenzen im Blutstrom zurückzuführen. Sie werden nach Lautstärke, Geräuschart, Frequenz, zeitlicher Lage zu den Herztönen und ihrer Fortleitung charakterisiert. Man unterscheidet:

- akzidentelle Geräusche: Sie kommen bei Herzgesunden vor, insbesondere bei Jugendlichen.
- funktionelle Geräusche: Sie entstehen durch Hyperzirkulation z. B. bei Hyperthyreose, Sepsis, Fieber, Anämie oder Schwangerschaft.
- **pathologische Herzgeräusche.**

Die **Lautstärke** wird anhand einer Sechser-Skala (1/6 bis 6/6) mit Punctum maximum über der betreffenden Klappe beschrieben. 1/6 ist nur mit Mühe, 2/6 leise, aber sofort hörbar, 3/6 ist laut, aber noch ohne Schwirren, 4/6 mit Schwirren, 5/6 ist sehr laut, jedoch nur mit aufgelegtem Stethoskop hörbar und 6/6 ist ohne Stethoskop auf Distanz hörbar. Das **Geräusch** kann darüber hinaus decrescendo-, crescendo-, spindel- oder bandförmig sein sowie proto-, meso-, spät- oder holosystolisch/-diastolisch bzw. auch kontinuierlich (sog. systolisch-diastolisches Maschinengeräusch) auftreten. Man unterscheidet hochfrequente von mittel- oder niederfrequenten Geräuschen. Eine **Fortleitung** ist z. B. in die Karotiden (bei Aortenstenose) oder in die Axilla (bei Mitralinsuffizienz) möglich.

Erste Hinweise auf den zugrunde liegenden (Klappen-) Defekt ergeben sich aus dem Auskultationsbefund:

- ein Systolikum, meist rauten-(spindel-)förmig, über den Taschenklappen weist auf deren Stenose
- ein Systolikum, meist frühsystolisch bis bandförmig, über den Segelklappen weist auf deren Insuffizienz
- ein Diastolikum, meist als Decrescendogeräusch, über den Taschenklappen weist auf deren Insuffizienz
- ein Diastolikum, meist bandförmig, evtl. an- und abschwellend, über den Segelklappen weist auf deren Stenose
- ein systolisch-diastolisch gleichbleibendes „Maschinenrumpeln" weist auf eine Shuntverbindung zwischen großem und kleinem Kreislauf (z. B. persistierender Ductus botalli)
- ein bandförmiges Systolikum mit diastolischem Decrescendo weist auf einen Ventrikelseptumdefekt oder eine Fallot'sche Tetralogie.

Höherfrequente Töne und Geräusche sind besser mit der Membran, niedrigere Frequenzen (z. B. bei erhöhtem transvalvulärem Blutfluss) besser mit dem locker aufgelegten Trichter zu hören. Eine rasche Volumenbelastung (Anheben der Beine, z. T. auch schon durch Inspiration) verstärkt viele Töne und Geräusche.

1.2.3 Apparative Diagnostik

Blutdruckmessung: Der Blutdruck sollte immer an beiden Armen und an beiden Beinen gemessen werden. Unterschiedliche Blutdruckwerte an beiden Armen finden sich z. B. bei A.-subclavia-Stenose oder auch bei einer Umfangsdifferenz zwischen dem rechten und linken Arm; eine Blutdruckdifferenz zwischen der oberen und unteren Extremität tritt auf bei einer Aortenisthmusstenose distal des Abgangs der A. subclavia sinistra.

Mittels Langzeit-Blutdruckmessung können hormonell bedingte Blutdruckschwankungen (verändertes Tag-Nacht-Profil) nachgewiesen werden.

Elektrokardiogramm (EKG): Das EKG zeichnet elektrische Potenzialschwankungen während der De- und Repolarisationsphase der Herzmuskelzelle auf und gibt damit die elektrische Aktivität des Myokards wieder. Dabei wird über die ausgeworfene Blutmenge keine Aussage getroffen. Die Potenzialdifferenzen werden an der Körperoberfläche mithilfe verschiedener Ableitungen registriert.

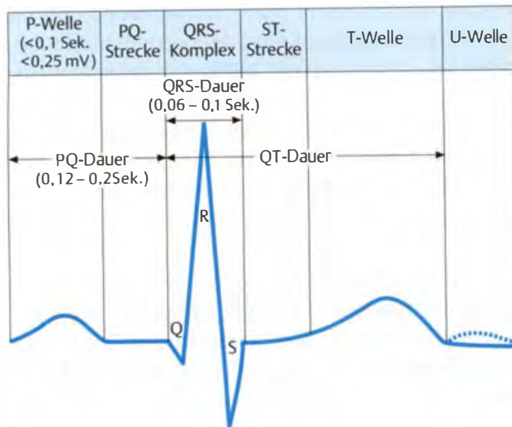


Abb. 1.1 **Normales EKG.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

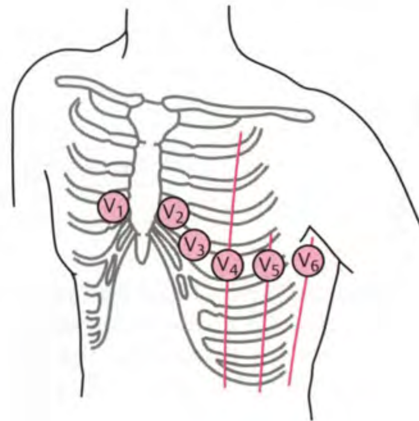


Abb. 1.2 **Lokalisation der Brustwandableitungen.** [aus: Hamm, Willems, Checkliste EKG, Thieme, 2007]

Man unterscheidet die Extremitätenableitung nach Einthoven I, II, III (bipolar) und nach Goldberger aVF, aVL, aVR (unipolar) sowie die Thoraxwandableitungen nach Wilson (V_1–V_6 unipolar, **Abb. 1.2**). Ein positiver Ausschlag wird registriert, wenn der elektrische Impuls auf den Ableitungspunkt zufließt, ein negativer, wenn er davon wegfließt.

Die Ausschläge im EKG entsprechen dabei der Erregungsausbreitung der einzelnen Herzstrukturen (**Abb. 1.1**):

- **P-Welle** (< 0,11 s, < 0,2 mV): Erregungsausbreitung in den Vorhöfen (erst rechts, dann links)
- **PQ-Zeit** (0,12–0,2 s): vollständige Vorhof-Erregung und Überleitung der Erregung auf die Kammer (AV-Knoten-Verzögerung)
- **QRS-Komplex** (0,06–0,12 s): Entspricht der Kammererregung. Die Rückbildung der Vorhoferregung fällt mit dem QRS-Komplex zusammen. Dabei ist die **Q-Zacke** als erster negativer Ausschlag definiert und zeigt die Erregungsausbreitung im Septum. Die positive **R-Zacke** repräsentiert die Ventrikeldepolarisation von der Herzbasis zur Herzspitze bzw. von innen (subendokardial) nach außen (subepikardial). Die S-Zacke ist der negative Ausschlag nach der R-Zacke und entspricht der Erregung epikardnaher Anteile.
- **ST**-Strecke: Sie entspricht der vollständigen Erregung der Ventrikel und ist isoelektrisch. Eine pathologische ST-Hebung findet sich z. B. bei transmuraler Ischämie.
- **T-Welle:** Sie repräsentiert die Ventrikelrepolarisation, die in umgekehrter Reihenfolge zur Erregungsausbreitung verläuft, d. h. zuletzt erregte Gebiete werden zuerst repolarisiert. Die Basis des Myokards bleibt damit am längsten depolarisiert.
- **QT-Zeit:** Sie dauert vom Beginn Q bis Ende T und ist stark frequenzabhängig. Die QT-Zeit steht für die Gesamtdauer der elektrischen Aktivierung der Kammern. Als Faustregel gilt, dass die T-Welle vor der Hälfte der Distanz zwischen 2 R-Zacken beendet sein sollte (Long-QT-Syndrom, S. 30).

Die sog. **vulnerable Phase** kennzeichnet die relative Refraktärphase, in der ein eintreffender elektrischer Impuls Kammerflimmern induzieren kann. Sie liegt im Auf- und beginnenden Abstrich der T-Welle.

Analyse des EKG: Folgende Parameter werden bestimmt:

- Lagetyp
- Rhythmus
- Frequenz
- Zeitintervalle
- Amplituden
- Form der einzelnen Wellen und Zacken.

Bei einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s entsprechen

- 5 mm: 0,1 s
- 6 mm: 0,12 s und
- 1 cm: 0,2 s.

Der **Lagetyp** des Herzens (= elektrische Herzachse) ergibt sich aus der Richtung, in die sich die elektrische Erregung hauptsächlich ausbreitet, also aus dem Hauptvektor von QRS. Da vom Lagetyp auf bestimmte Erkrankungen geschlossen werden kann (z. B. überdrehter Linkstyp bei Linksherzhypertrophie), wird er routinemäßig beurteilt. Hierfür vergleicht man das Verhältnis der Amplitude von R mit derjenigen von S. In jeder Ableitung findet sich ein vorwiegend positiver oder negativer Ausschlag (sog. Nettovektor). Dieser Nettovektor bezeichnet die Lage des Hauptvektors. Man sucht sich praktisch also den höchsten R-Ausschlag in den Ableitungen I, II, III, aVL, aVF oder aVR und vergleicht ihn mit dem Cabrera-Kreis (**Abb. 1.3, Tab. 1.2**).

Um die **Herzfrequenz** zu ermitteln, bestimmt man den Abstand zwischen 2 aufeinanderfolgenden R-Zacken. Bei einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s entspricht ein RR-Intervall von 5 cm einer Frequenz von 60 Schlägen/min.

Anhand des QRS-Komplexes lassen sich darüber hinaus **Hypertrophiezeichen** nachweisen (Zunahme der Amplitude von R bzw. S). Hierfür wird häufig der **Sokolow-Lyon-Index** verwendet. Er wird berechnet, indem die Amplitudenhöhen von R und S in den entsprechenden Ableitungen addiert werden. Seine Sensitivität ist allerdings begrenzt. Alternativ kann auch der Lewis-Index eine linksventrikuläre Hypertrophie anzeigen. Ein sicherer Nachweis ist nur in der Echokardiografie (s. u.) möglich.

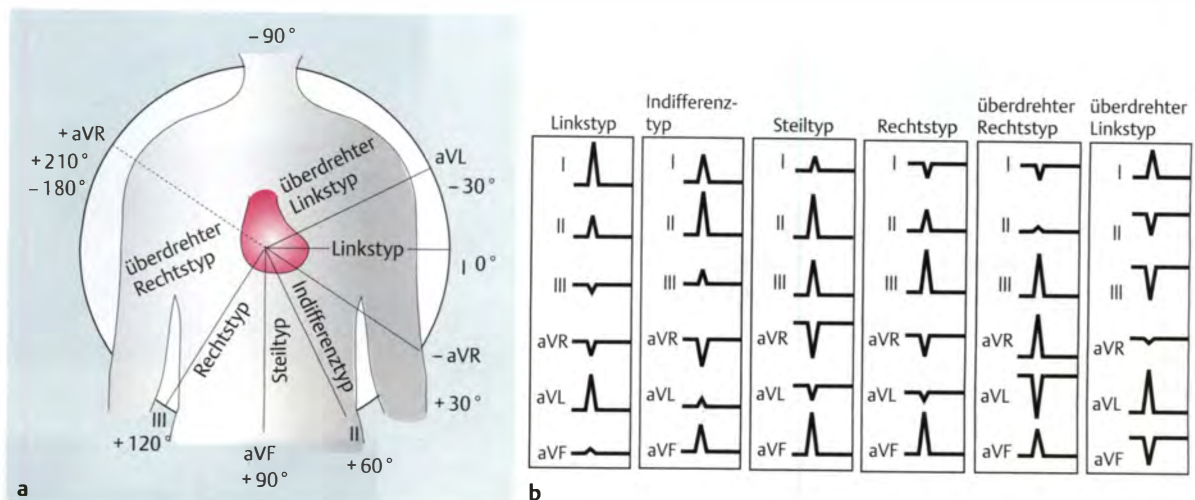


Abb. 1.3 Bestimmung der elektrischen Herzachse und der Lagetypen. a Cabrera-Kreis. **b** Lagetypen. [a: aus Schuster, Trappe, EKG-Kurs für Isabel, Thieme, 2009; b: aus Hamm, Willems, Checkliste EKG, Thieme, 2007]

- **Linksherzhypertrophiezeichen**
  - Sokolow-Lyon-Index: S in $V_{1\ oder\ 2}$ + R in $V_{5\ oder\ 6}$ > 3,5 mV
  - Lewis-Index: $(R_I - S_I) + (S_{III} - R_{III}) > 1{,}7$ mV.
- **Rechtsherzhypertrophiezeichen**
  - Sokolow-Lyon-Index: R in $V_{1\ oder\ 2}$ + S in $V_{5\ oder\ 6}$ > 1,05 mV.

Die Herzachse neigt sich dabei zur hypertrophen Seite. Auch die Erregungsrückbildung kann beim hypertrophierten Herzen verändert sein (z. B. negative T-Welle in V_5 und V_6 bei Linksherzhypertrophie).

Eine **Vorhof-Hypertrophie** erkennt man am besten in V_1 an der verbreiterten und biphasischen P-Welle, die entsteht, da die beiden Vorhöfe unterschiedlich schnell depolarisiert werden. Ist der linke Vorhof hypertrophiert, erkennt man in den Ableitungen I, II und aVF eine zweigipfelige oder leicht eingekerbte P-Welle. Bei Hypertrophie des rechten Vorhofs ist die P-Welle in II, III und aVF groß und spitz.

Normalerweise nimmt die R-Zacke in den Brustwandableitungen V_{2-5} an Höhe zu, während die S-Zacke entsprechend an Tiefe abnimmt. Im Bereich zwischen V_{2-3} oder V_{3-4} wird R größer als S (sog. **R/S-Umschlagszone**). In V_6 fehlt die S-Zacke häufig. Bei verschiedenen Erkrankungen kann es zu einer verzögerten Progression der R-Zacke (z. B. bei Vorderwandinfarkt, Linksherzhypertrophie) oder zu einer Persistenz der S-Zacke kommen (z. B. Rechtsherzbelastung). **Cave:** Falsch angelegte Elektroden können pathologische Befunde vortäuschen.

Merkmale im EKG, die der Erkennung von Rhythmusstörungen, Ischämien und Infarkten dienen, werden in den jeweiligen Abschnitten angesprochen. Für nähere Informationen zum EKG und zu seiner Befundung siehe entsprechende Lehrbücher.

Belastungs-EKG (Belastungsergometrie): Die Belastungsergometrie dient dazu, kardiopulmonale Symptome bzw. EKG-Veränderungen unter Belastung nachzuweisen. Ihre häufigsten Einsatzgebiete sind Diagnose, Schweregradabschätzung sowie Therapiekontrolle bei KHK, Hypertonie oder Rhythmusstörungen. Sie wird auf dem Fahrrad oder Laufband durchgeführt und die bei maximaler Herzfrequenz (220–Lebensalter) oder bei definierten Laktat-/Blutgaswerten erreichte Leistung gemessen (in Watt). W150 entspricht dabei z. B. der Belastung, die bei einer Herzfrequenz von 150/min erreicht wird. Das Soll für 50–60-jährige Männer liegt bei 2,1 W/kg KG. Abbruchkrite-

Tab. 1.2 Lagetypen im EKG

Lagetyp	QRS-Komplex	Auftreten
überdrehter Rechtstyp	überwiegend positiver Ausschlag in III, tief negativ in I	bei starker Rechtsherzbelastung
Rechtstyp	hoch positiver Ausschlag in II und III, negativ in I	physiologisch bei Kindern, bei Erwachsenen Zeichen einer Rechtsherzbelastung
Steiltyp	niedrig positiv in I, hoch positiv in II und III (III > I) überwiegend negativ in aVL	physiologisch bei Jugendlichen, bei Erwachsenen Zeichen einer Rechtsherzbelastung
Normtyp (Indifferent- oder Mitteltyp)	hoch positiv in I und II, flachpositiv in III (I > III)	physiologisch bei Erwachsenen und Jugendlichen
Linkstyp	höchste R-Amplitude in I, überwiegend positiv auch in II, überwiegend negativ in III	physiologisch bei Erwachsenen, bei Adipositas Zeichen einer Linksherzbelastung (z. B. Aortenstenose, arterielle Hypertonie)
überdrehter Linkstyp	hoch positiv in I, überwiegend negativ in II, tief negativ in III	bei linksanteriorem Hemiblock, Linksherzhypertrophie, VSD
Sagittaltyp	Amplituden von R und S sind in den meisten Ableitungen ausgeglichen	physiologisch oder bei Rechtsherzbelastung

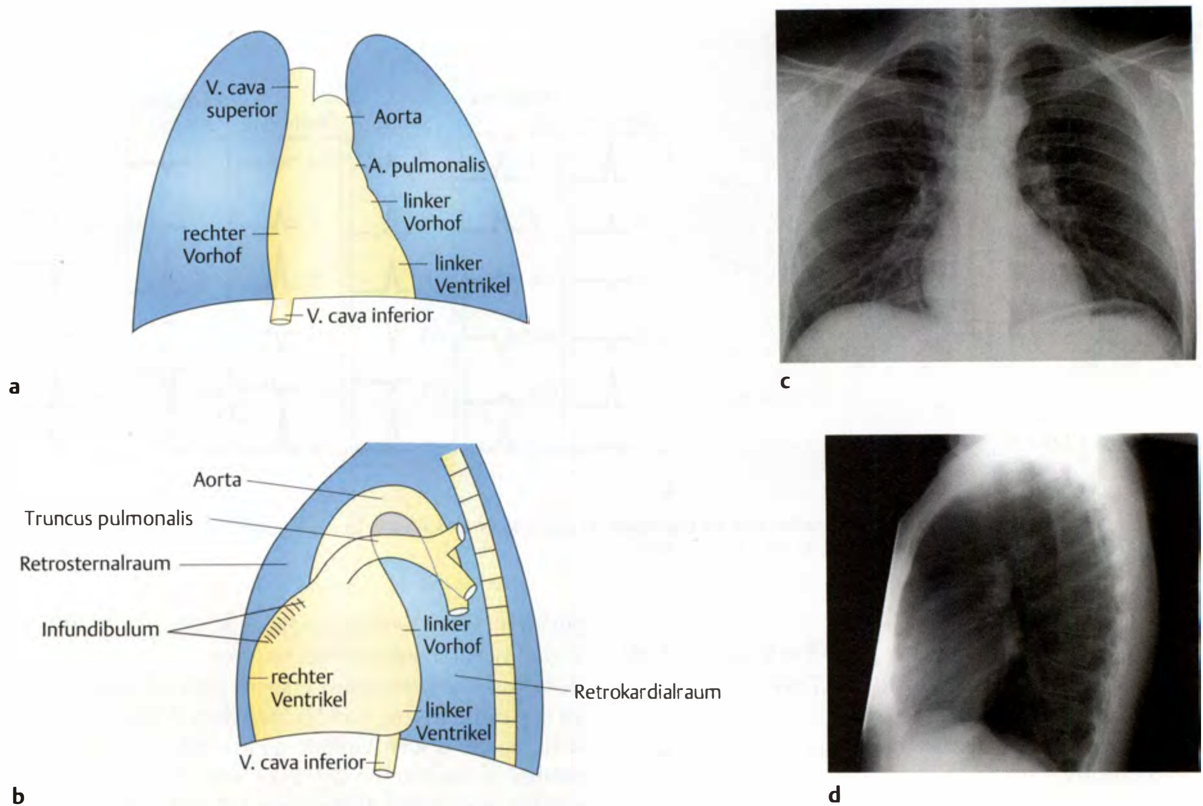


Abb. 1.4 Röntgen-Thorax-Aufnahme. Schematische Darstellung der randbildenden Konturen in p.-a.- (**a**) und seitlicher (**b**) Aufnahme. Normalbefund eines Röntgen-Thorax-Bildes in p.-a. (**c**) und seitlicher (**d**) Aufnahme. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

rien sind u. a. Auftreten gefährdender Herz-Kreislauf-Symptome wie z. B. Angina pectoris, kritischer Blutdruckanstieg und -abfall, Arrhythmien. Ein Defibrillator und Notfallausrüstung müssen bereitliegen. Absolute Kontraindikation für die Durchführung einer Belastungsergometrie ist eine instabile Angina pectoris.

Langzeit-EKG: Für 24–48 h wird per tragbarem Rekorder ein EKG aufgezeichnet. Hauptindikation ist der Nachweis von (paroxysmalen) Herzrhythmusstörungen (z. B. bei unklarem Schwindel oder Synkopen). Der Patient sollte dabei gleichzeitig möglichst genau Buch über seine Tätigkeiten, Medikamenteneinnahmen etc. führen.

Event Recorder: Neben dem Langzeit-EKG können seltene, intermittierende Herzrhythmusstörungen auch mit dem sog. Event Recorder (→ Aufzeichnung des Herzrhythmus erst nach Aktivierung, daher nur bei symptomatischen Patienten mit länger dauernden Rhythmusstörungen angezeigt) sowie einem Loop Recorder (entweder extern oder implantiert) aufgezeichnet werden. Vorteil des implantierten Geräts sind die kontinuierliche EKG-Aufzeichnung (bis zu 1 Jahr) sowie das Fehlen von Dauerelektroden und Ableitungskabeln.

RADIO

Röntgen-Thorax: Die Röntgen-Thorax-Aufnahme (**Abb. 1.4**) wird in 2 Ebenen mit p. a.- und seitlichem Strahlengang durchgeführt. Die p.-a.-Aufnahme wird bevorzugt, da das Herz dichter an der Detektorplatte anliegt und so weniger größenverzerrt erscheint als in der a.-p.-Aufnahme. Bei der Seitaufnahme sollte die linke Thoraxseite der Platte anliegen.

Herzvergrößerung: Typischerweise findet sich ein **Herz-Thorax-Quotient** > 0,5 (Herzsilhouette ist breiter als die halbe Thoraxbreite) bzw. entsprechend eine **betonte** rechte bzw. linke **Silhouette.** Bei linksatrialer Vergrößerung beträgt der Winkel der Trachealbifurkation > 90° und der linke Hauptbronchus ist angehoben. Bei Rechtsherzhypertropie imponiert eine angehobene Herzspitze. In der Seitenaufnahme sieht man eine Einengung des Retrosternalraums. Bei Dilatation des linken Ventrikels und/oder des linken Vorhofs ist der Retrokardialraum eingeengt. Eine Vergrößerung der Vorhöfe oder Ventrikel lässt auf entsprechende Vitien schließen (S. 44). Eine Herzverbreiterung und eine **Aortenelongation** können auch auf eine **Hypertonie** hinweisen.

Pulmonalvenöse Lungenstauungszeichen:

- verstärkte Gefäßzeichnung
- peribronchiales Cuffing (Wände orthograd angeschnittener Bronchien sind ödematös aufgequollen und dadurch unscharf und verwaschen)
- **Kerley-Linien**: ödematös aufgequollene interstitielle Septen. Man unterscheidet apikale (Kerley A) und zentrale (Kerley C) kurze Linien Richtung Hili von den ho-

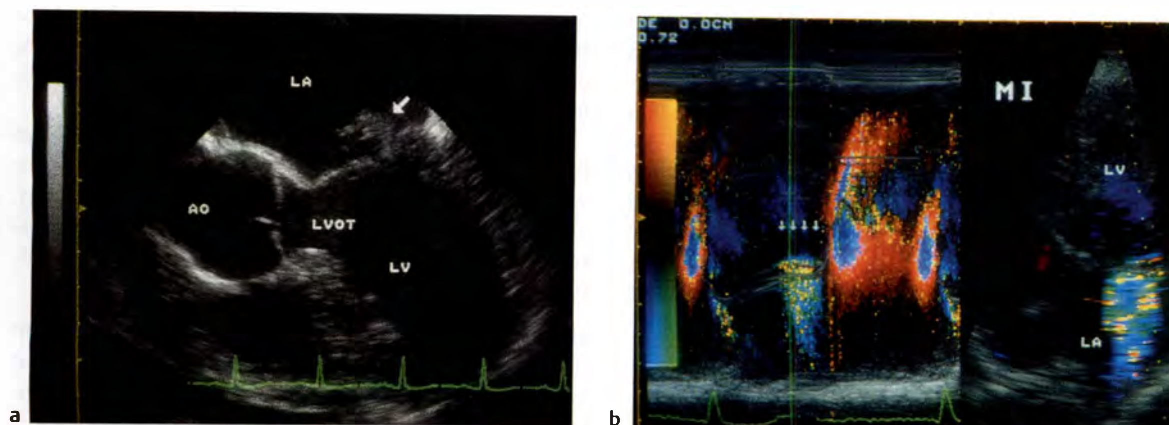


Abb. 1.5 **Dopplersonografie.** **a** In der transösophagealen Echokardiografie erkennt man einen partiellen Abriss des subvalvulären Halteapparats des hinteren Mitralsegels (Pfeil) mit Proplaps in den linken Vorhof. **b** Farbkodierte Dopplerechokardiografie der Mitralklappe mit Darstellung eines Reflux in den linken Vorhof während der Systole. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

rizontalen kurzen Kerley-B-Linien in der basalen Lungenperipherie.

- Pleuraergüsse: zeigen sich mit verstrichenen Randwinkeln (Recessus costodiaphragmaticus weder spitzwinklig noch scharf abgegrenzt) und einem Flüssigkeitssaum im Interlobärspalt (evtl. als feine Linie zwischen den Lungenlappen).
- retikuläre oder alveoläre Verschattung: Aufgrund der interstitiellen Flüssigkeitsansammlung entsteht ein strahlendichteres Netz um strahlendurchlässigere Punkte (bei alveolärer Flüssigkeitsansammlung verhält es sich umgekehrt), evtl. auch symmetrisch als Schmetterlingsödem.
- verbreiterte Hili
- positives Bronchopneumogramm: strahlendurchlässigere, luftgefüllte Bronchien befinden sich inmitten diffuser Verschattung (→ vermehrte alveoläre und parenchymatöse Flüssigkeit).
- Kranialisation: fehlende Flüssigkeitsumverteilung beim stehenden Patienten mit ebenfalls betonten apikalen Gefäßen.

Bei Stau vor dem rechten Herz erscheinen das obere Mediastinum verbreitert und die V. azygos prominent.

Verkalkungen: Verkalkungen von Herzklappen, Aorta- oder anderen Gefäßwänden treten u. a. auf bei Arteriosklerose, nach entzündlichem Umbau oder an Narben.

Echokardiografie: In der Herzdiagnostik ist die Echokardiografie (auch Herzecho) die Methode der Wahl, um Herzhöhlen, -klappen bzw. das Perikard morphologisch zu beurteilen und die Funktion von Myokard und Herzklappen sowohl qualitativ als auch quantitativ zu messen.

Die Untersuchung kann sowohl im sog. **B-Mode** als auch im **M-Mode** durchgeführt werden. Der B-Mode entspricht dem herkömmlichen zweidimensionalen Sono-Bild, der M-Mode ist eine eindimensionale Darstellung von unbewegten (als Linie) und bewegten Strukturen (als Kurve) in Relation zur Zeit (Papiervorschub). Die (farbkodierte) **Dopplerfunktion** (**Abb. 1.5**) misst die Änderung des Schalls, wenn dieser von bewegten Teilchen (Erythrozyten) reflektiert wird, und eignet sich somit sehr gut zur Blutflussbeurteilung (blau als Bewegung vom Schallkopf weg, rot auf ihn zu). Beim transösophagealen Echokardiogramm (**TEE**) wird der Schallkopf endoskopisch bis direkt an den linken Vorhof geführt. Die entstehenden Bilder sind frei von Luft- bzw. Knochenüberlagerungen. Indikationen zur TEE sind eine Aortendissektion, Endokarditis, ein offenes Foramen ovale oder auch die unmögliche thorakale Beschallung. Weitere Methoden (z. B. Kontrastecho, 3D-Echo, Stressecho) sind speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Computertomografie: Sie ist hervorragend geeignet zur morphologischen Darstellung der Herzhöhlen, -klappen und -gefäße sowie des Perikards. Besonders Ergüsse, Verkalkungen, Hypertrophie und Dilatation lassen sich gut erkennen.

Magnetresonanztomografie: Die MRT eignet sich aufgrund ihrer hohen Auflösung insbesondere zur Darstellung kleiner Strukturen (z. B. Papillarmuskeln) und wird vorwiegend zur Myokarditisdiagnostik eingesetzt. Weitere Möglichkeiten der MRT sind die morphologische Darstellung der Herzhöhlen und großen Gefäße, die Bestimmung der Funktion von Myokard und Herzklappen bzw. Volumen- und Flussverhältnisse, die Darstellung der Myokardperfusion/-vitalität sowie von Gewebsveränderungen. Ebenso gut können die Herzklappen in ihrer Funktion und Infarktnarben dargestellt werden.

Myokardszintigrafie, SPECT und PET: Diese Methoden sind besonders geeignet zur Bestimmung von Perfusion, Stoffwechsel und Vitalität des Myokards. Mittels Belastungsmyokardszintigrafie – d. h. SPECT-Aufnahme zum Zeitpunkt der Belastung (Ergometer, medikamentös) und in Ruhe – kann zwischen einer Ischämie und Infarktnarbe differenziert werden. In ischämischen Bezirken reichert sich das Radionuklid nur vermindert an, in Infarktnarben überhaupt nicht.

Herzkatheter und Koronarangiografie: Hiermit können intrakardiale Drücke und Volumina gemessen werden. Im rechten Herzen wird ein sog. Einschwemm- oder Swan-Ganz-Katheter verwendet, im linken Herzen ein sog. **Pigtail-Katheter**. Zur Rechtsherzkatheteruntersuchung s. Atmungssystem S. 157. Die **Linksherzkatheteruntersuchung** dient z. B. der Darstellung der linken Herzkammer und der Koronargefäße, der Beurteilung der Pumpfunktion, der intra- und extrakardialen Druckmessung sowie der Stentimplantation. Besonders Klappenfehler und Shunts können so auch in ihrer funktionellen Bedeutung quantifiziert werden.

Mit dem PiCCO-(Pulsconour Continous Cardiac Output-)System lassen sich gering invasiv (ein zentralvenöser Katheter und eine arterielle Verweilkanüle werden benötigt) ebenfalls Herzzeitvolumina, die Vor- und Nachlast sowie dazu auch noch Ausdehnung und Art eines Lungenödems bestimmen. Die pulmonalarteriellen Drücke können nicht gemessen werden.

Die **Koronarangiografie** ist die Methode der Wahl, um die Morphologie der Koronargefäße darzustellen. Hierfür wird ein Kontrastmittel in die Koronararterien injiziert. Volumen-, Fluss- und Druckverhältnisse sind nach Kontrastmittel-Injektion in die Herzhöhlen ebenfalls beurteilbar.

EPU: Die elektrophysiologische Untersuchung (EPU) stellt die Erregungsbildung und -leitung detailliert dar und wird bevorzugt zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Näheres auf S. 15.

2 Herzinsuffizienz

2.1 Grundlagen

Synonym: Herzversagen, Herzmuskelschwäche, Pumpversagen

DEFINITION Das Herz ist nicht mehr in der Lage, den Organismus seinen Bedürfnissen entsprechend ausreichend mit Blut bzw. Sauerstoff zu versorgen.

Einteilung: Abhängig vom zeitlichen Verlauf kann eine Herzinsuffizienz **akut** oder **chronisch** auftreten. Darüber hinaus unterscheidet man, ob der Patient nur **bei Belastung** oder aber schon **in Ruhe** über Herzinsuffizienz-typische Beschwerden klagt bzw. ob die Kompensationsmechanismen des Herzens (s. u.) noch (**kompensierte Herzinsuffizienz**) oder nicht mehr (**dekompensierte Herzinsuffizienz**) ausreichen. Ist die Füllung der Ventrikel gestört, spricht man von einer **diastolischen** Funktionsstörung, bei verminderter Auswurfleistung von einer **systolischen** Funktionsstörung (sog. **Low-Output-Herzversagen**). Beim sog. **High-Output-Herzversagen**, also einem Herzversagen trotz hoher Auswurfleistung, kann der gesteigerte periphere Sauerstoffbedarf (z. B. im Rahmen einer Hyperthyreose) auch durch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens nicht mehr gedeckt werden.

Nach den vorwiegend betroffenen Herzteilen unterscheidet man zwischen **Rechts-, Links-** und **Globalherzinsuffizienz**. Häufig führt eine initiale Teilinsuffizienz langfristig auch zum Versagen der anderen Herzhälfte.

Epidemiologie: Die Herzinsuffizienz ist mit einer Prävalenz von 2 % der 60-Jährigen und 10 % der über 80-Jährigen eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Inzidenz und Prävalenz nehmen weiterhin zu.

Ätiopathogenese: Eine Herzinsuffizienz kann sich entweder akut (im Laufe von Stunden bis Tagen) oder chronisch (Monate bis Jahre) entwickeln. Die häufigsten Ursachen sind in **Tab. 2.1** dargestellt.

Die **Rechtsherzinsuffizienz** entsteht infolge einer erhöhten Druck- oder Volumenbelastung des rechten Herzens: Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale s. Atmungssystem S. 190), Erkrankungen des rechten Herzens (z. B. Pulmo-

Tab. 2.1 Ursachen der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

Ursachen	akute Herzinsuffizienz	chronische Herzinsuffizienz
direkte Myokardschädigung	• akute Myokardischämie mit Myokardinfarkt • Myokarditis • toxische Schädigung	• KHK • dilatative Kardiomyopathie • metabolisch-toxische Kardiomyopathie • endokrine Kardiomyopathie • Z. n. Myokarditis
Druckbelastung	• Hochdruckkrise • Lungenembolie	• arterielle Hypertonie (systemisch und pulmonal) • Aortenstenose • Aortenisthmusstenose • Pulmonalklappenstenose
Volumenbelastung	• akute Klappeninsuffizienz • infarktbedingter Septumdefekt oder Papillarmuskelabriss • hoch positive Flüssigkeitsbilanz	• Aorteninsuffizienz • Mitralinsuffizienz • Trikuspidalinsuffizienz • Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt • persistierender Ductus arteriosus Botalli
linksventrikuläre Füllungsbehinderung	• Perikardtamponade	• Mitralstenose • Pericarditis constrictiva • restriktive Kardiomyopathie • hypertrophe Kardiomyopathie
Herzrhythmusstörungen	• Tachyarrhythmien • extreme Bradykardien	• Tachyarrhythmien • extreme Bradykardien • Vorhofflimmern

nalklappenstenose), Shunt-Vitien oder als Folge einer Linksherzinsuffizienz.

Häufige Ursache der **Linksherzinsuffizienz** sind Myokarderkrankungen, Erkrankungen des Klappenapparates, Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Druckbelastung im großen Kreislauf.

Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz im Kindesalter sind angeborene Herzfehler (s. Pädiatrie S. B 542).

PATHO

Pathophysiologie und klinische Pathologie: Das Myokard kann auf vermehrte Druck- oder Volumenbelastungen mit verschiedenen **Kompensationsmechanismen** reagieren. Diese Anpassungsvorgänge halten die Herzleistung vorübergehend aufrecht, sind allerdings bei chronischer Mehrbelastung von Nachteil und fördern die Progression der Herzinsuffizienz.

- funktionelle Veränderungen:
  - **Frank-Starling-Mechanismus** → Die Erhöhung der Vorlast (venöser Füllungsdruck) steigert die Kontraktionskraft.
  - **Tachykardie** → Die erhöhte Herzfrequenz steigert die Kontraktilität und steigert das Herzminutenvolumen.
- neurohumorale Veränderungen:
  - Aktivierung der **Plasmakatecholamine**, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (**RAAS**) bzw. Erhöhung von **ADH**. Bei Herzinsuffizienz haben diese Adaptionsmechanismen allerdings eine massive Vor- (Flüssigkeitsretention) und Nachlasterhöhung (peripherer Widerstand ↑) zur Folge. Die gegenregulatorische Erhöhung von ANP (Flüssigkeitsexkretion ↑, Vasodilatation) kann die Wirkungen dieser Hormone nicht ausgleichen. Aldosteron stimuliert zusätzlich Fibroblasten zur verstärkten Kollagensynthese. Bei chronischer Dauerstimulation des RAA-Systems entwickelt sich ein sog. sekundärer Hyperaldosteronismus (**Cave:** hypokaliämiebedingte Rhythmusstörungen).
  - Down-Regulierung der β-Rezeptoren
- morphologische Veränderungen (**Remodeling** s. u.):
  - Hypertrophie (**Abb. 2.1**): Die erhöhte Druckbelastung führt zur **konzentrischen Hypertrophie** mit verdickter Wand und verkleinertem Innenvolumen. Die erhöhte Volumenbelastung führt zur **exzentrischen Hypertrophie.**
  - fibrotischer Umbau (Apoptose).



Abb. 2.1 Herzhypertrophie. Konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Versagen die Kompensationsmechanismen, sinkt das Herzminutenvolumen und danach auch die Organperfusion. Reflektorisch werden vermehrt Katecholamine, Renin und ADH ausgeschüttet, was zur Erhöhung des peripheren Widerstandes und damit zur unnötigen Nachlaststeigerung führt. Die erhöhte Nachlast verursacht wiederum eine zusätzliche Minderung der Herzleistung (HMV ↓).

Durch die Hypertrophie steigt der O_2-Bedarf der Herzmuskelzellen. Das kritische Herzgewicht liegt bei 500 g. Ab diesem Schwellenwert verschlechtert sich besonders die Perfusion der endokardnahen Muskelschichten, da das Myokard von außen nach innen versorgt wird, die Gefäße aber nicht proportional mit dem Myokard mitwachsen. Die Ischämie bewirkt einen **ATP-Mangel** und damit eine **verminderte Myokardentspannung.** Ischämisch geschädigte Myozyten gehen in die Apoptose über und werden dann fibrotisch ersetzt. Mit zunehmendem Bindegewebsanteil nimmt die Kontraktilität ab. Mikroskopisch beobachtet man also einen gesteigerten Kollagenumbau mit interstitieller Fibrose und vermehrter Apoptose (sog. **Remodeling**). Dadurch wird das hypertrophe Myokard steifer und die Ventrikelfüllung nimmt ab. In dieser Situation gewinnt die Kontraktion der Vorhöfe zusehends an Bedeutung für die Füllung der Herzkammern. Vorhofflimmern wirkt sich dementsprechend nachteilig auf das Herzzeitvolumen aus und verschlechtert die hämodynamische Situation beträchtlich.

Bei der **Rechtsherzinsuffizienz** kommt es zum **Blutrückstau** in **Leber, Niere** und **Milz**. Die Organe sind blutreich geschwollen, die Zellen werden druckatrophisch. Reaktive fibrotische Umbauvorgänge mit anschließender **Zirrhose** sind die Folge („Cirrhose cardiaque"). Zudem kommt es zu generalisierten Ödemen (Aszites, Anasarka).

Bei der **Linksherzinsuffizienz** sind die **Lungen** morphologisch **blutgefüllt** und schwer. Es kommt zu interstitiellen Ödemen und Pleuraergüssen. Durch Kapillareinrisse dringt Blut in die Alveolen und wird von den Alveolarmakrophagen phagozytiert, sodass diese mit bräunlichem Pigment angereichert sind (sog. **Herzfehlerzellen**). Die Folge ist eine reaktive **Lungenfibrose**. Die Bronchialschleimhäute reagieren mit ödematöser Schwellung und produzieren **mehr Schleim** (Asthma cardiale).

2.2 Klinik

Die Einteilung nach **NYHA** (New York Heart Association, revidiert) unterscheidet 4 Stadien und lässt den Schweregrad einer Herzinsuffizienz abschätzen (**Tab. 2.2**).

Klinisch im Vordergrund stehen:

- **Dyspnoe:** anfangs bei Belastung, später auch in Ruhe. Die Dyspnoe kann auch anfallsweise nachts auftreten

Tab. 2.2 Klinische Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA

Grad	Definition
I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

(**Asthma cardiale** → Rückresorption der tagsüber in den Beinödemen angestauten Flüssigkeit) und durch Flachlagerung verschlimmert werden (**Orthopnoe**).

- **Ödeme:** treten symmetrisch bevorzugt im Bereich von Tibia, Knöchel und Fußrücken bzw. in den abhängigen Körperpartien (sog. Anasarka) auf. Sie nehmen tagsüber zu und werden nachts ausgeschwemmt (**Nykturie**, nächtliches Wasserlassen). Beim liegenden Patienten sind sakrale Flüssigkeitsansammlungen häufig.
- **Lungenödem :** Einlagerung von Ödemflüssigkeit in die Alveolen mit teilweise schaumig-blutigem Auswurf
- **trockener Husten:** Stauungsbronchitis
- Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit, **Müdigkeit**
- zerebrale Symptome (→ Minderperfusion des Gehirns): Verwirrtheit, Angstzustände, Cheyne-Stokes-Atmung, Schwindel oder Synkopen
- **Gastrointestinalstörungen** wie Inappetenz, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit infolge Stauungsgastritis/-enteritis, Hepatomegalie und Leberschmerz durch Blutrückstau in die Leber
- gestaute Halsvenen
- Pleuraergüsse, Aszites
- Stauungsnieren mit Proteinurie
- Änderung des Körpergewichts: Gewichtszunahme durch Wasserretention (Ödeme), Gewichtsabnahme durch Muskelschwund (→ nachlassende körperliche Leistungsfähigkeit).

Schwere Dyspnoe und Lungenödem sind Korrelat einer **akuten Linksherzinsuffizienz.** Die **akute Rechtsherzinsuffizienz** zeigt sich mit stauungsbedingten Dysfunktionen von Leber und Gastrointestinaltrakt. Eine Gegenüberstellung der Beschwerden und Befunde von Rechts- und Linksherzinsuffizienz findet sich auch im Kap. Leitsymptome (S. C 34).

Der kardiogene Schock (s. Notfallmedizin S. B 25) geht mit Angst, Unruhe, Kaltschweißigkeit und schließlich Kreislaufkollaps einher.

Komplikationen:

- **Kardiogener Schock** mit akutem Vorwärtsversagen (Organminderperfusion) und drohendem Multiorganversagen. Die Letalität liegt bei > 50 %.
- **Lungenödem** mit **Hypoxämie.**
- **Herzrhythmusstörungen** (Vorhofflattern, -flimmern, SA- oder AV-Blöcke): können sowohl Folge als auch Ursache bzw. verstärkender Faktor einer Herzinsuffizienz sein. Etwa ⅓ aller Patienten mit Herzinsuffizienz verstirbt am **plötzlichen Herztod** (ventrikuläre Tachykadie, Kammerflimmern, Asystolie).
- **Thrombembolien** (z. B. Apoplex): entstehen durch erniedrigten Blutfluss, Herzwandbewegungsstörungen, Vorhofflimmern oder die herabgesetzte Mobilität.
- **Akute Dekompensation** einer chronischen Herzinsuffizienz.

2.3 Diagnostik

Anamnese: Eine gründliche Anamnese mit der genauen Erhebung von Risikofaktoren (Bluthochdruck, Rauchen, Übergewicht, Diabetes mellitus) und den vorliegenden Symptomen liefert meist Hinweise auf Ursachen, Schweregrad und Prognose der Herzinsuffizienz.

Körperliche Untersuchung: Durch die Inspektion, Palpation, Auskultation und Perkussion ergeben sich folgende Befunde:

- **Kopf** und **Hals:** Hals- und Zungenvenenstauung, positiver hepatojugulärer Reflux (→ verstärkte Halsvenenfüllung nach Druck auf die Leber beim liegenden Patienten), Zyanose
- **Herz:** palpatorisch hebender/verbreiteter Herzspitzenstoß, perkutorisch Kardiomegalie, Pleuraerguss (Klopfschalldämpfung), auskultatorisch mögliche Tachykardie, Arrhythmie, 3./4.Herzton (Galopprhythmus), Herzgeräusche bei Klappenvitien
- **Lunge:** feuchte Rasselgeräusche besonders basal, rechts betonter Pleuraerguss (abgeschwächtes Atemgeräusch), Giemen, Pfeifen, Brummen und produktiver Husten (Asthma cardiale)
- **Abdomen:** Hepatomegalie, abgerundeter Leberrand, druckempfindliche Leber (durch die gespannte Kapsel), geringgradiger Ikterus, Splenomegalie, Aszites, Anasarka, Meteorismus
- **Extremitäten:** Ödeme, periphere Zyanose, Muskelatrophie, Hämosiderose (→ Hyperpigmentierung meist der Unterschenkel als Stauungsdermatose).

Labor: Laboruntersuchungen sind unspezifisch, aber wichtig bei der Differenzierung möglicher Ursachen bzw. der Bestimmung von Begleiterkrankungen. Sie haben zudem prognostischen Wert.

- Blutzucker (Diabetes mellitus)
- Elektrolyte (Hypokaliämie)
- CK, CK-MB, Troponin I/T (Myokardschädigung)
- Albumin, GOT, GPT, γ-GT, AP, Bilirubin (Leberstauung, -erkrankung)

- Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus (Nierenstörung, Proteinurie)
- Cholesterin, Triglyzeride, LDL, HDL (Fettstoffwechselstörung)
- TSH, fT_4 (Schilddrüsenerkrankung).

BNP und sein Prohormon **NT-proBNP** gelten als **diagnostische Marker** für eine Herzinsuffizienz, da sie fast ausschließlich belastungsabhängig von Myozyten des linken Ventrikels ausgeschüttet werden. Normale Werte (BNP < 100 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l) lassen eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Ein BNP-Wert > 300 ng/l (bzw. NT-proBNP > 450 ng/l) macht – bei klinischem Verdacht – die Diagnose einer Herzinsuffizienz hingegen wahrscheinlich.

Zur Verlaufskontrolle werden Elektrolyte und Nierenwerte bestimmt.

EKG: Insuffizienzassoziierte Befunde sind Vorhofflimmern oder -flattern, Schenkelblöcke, Q-Zacken, atriale/ventrikuläre Hypertrophiezeichen sowie Erregungsrückbildungsstörungen. Eventuell treten auch selbstlimitierende Kammertachykardien oder andere paroxysmale Rhythmusstörungen auf (hierfür eignet sich das Langzeit-EKG).

RADIO

Echokardiografie: Die Echokardiografie gibt Aufschluss über Morphologie und Funktion des Herzens und ist Methode der Wahl in der Diagnostik von kardialen Dysfunktionen. Typische Befunde sind: dilatierte Herzhöhlen, Hypertrophie, Wandbewegungsstörungen, systolisch und diastolisch eingeschränkte Ventrikelfunktion, Klappenfunktionsstörungen, Perikarderguss sowie eine Dilatation der V. cava inferior.

Röntgen-Thorax: Röntgenaufnahmen eignen sich zum Nachweis von Herzvergrößerung, Klappenverkalkungen, Lungenstauung und zum Ausschluss von pulmonalen Erkrankungen. Ein unauffälliger Befund schließt allerdings eine Herzerkrankung nicht aus.

Zusatzuntersuchungen: Zur weiteren Differenzierung können folgende Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden: Koronarangiografie, Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Lungenfunktion, Myokardszintigrafie, PET, CT, MRT (bei Vorhofflimmern und Tachykardien evtl. nur eingeschränkte Befundung möglich), Myokardbiopsie.

2.4 Differenzialdiagnosen

Vom kardialen Ödem abgegrenzt werden müssen Ödeme bei

- Nierenerkrankung: zusätzlich Proteinurie
- Lebererkrankung: Aszites und Ikterus als Begleitsymptome, keine Halsvenenstauung
- Hypoproteinämie (infolge Nieren-, Darm- oder Lebererkrankungen): Ödeme in besonders lockerem Gewebe (periorbital, skrotal). Plasmaproteine (v. a. Albumin) ↓
- venöse Abflussbehinderung (z. B. Varikose oder Thrombose): nichtsymmetrische Ödeme.

Näheres zum Leitsymptom Ödem s. Leitsymptome S. C 16.

Das nächtliche Wasserlassen im Rahmen von Erkrankungen der Prostata darf nicht mit der kardialen Nykturie verwechselt werden. Bei Prostataerkrankungen bleibt die Urinmenge nur sehr gering.

2.5 Therapie und Prognose

2.5.1 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

PHARMA

Um den Volumenaufstau in der Lunge zu mindern, wird der Patient mit erhöhtem Oberkörper und herabhängenden Beinen gelagert. Zusätzlich wird **100 %iger Sauerstoff** verabreicht, ggf. auch assistiert beatmet. Zur weiteren Vor- und auch Nachlastsenkung kann **Nitroglycerin** s. l. 0,8 mg alle 10 min (bei Nichtansprechen evtl. Natrium-Nitroprussid) und **Furosemid** 0,5–1 mg/kg gegeben werden. Bei unruhigen Patienten und starken Schmerzen empfiehlt sich die Gabe von **Morphin** oder Diazepam (**Cave:** mögliche Kreislaufdepression durch die additive Wirkung von Nitroglycerin und Morphin!). Bei Hypotonie kann **Dobutamin** 2–20 µg/kg/min, bei Hypertonie **Uradipil** gegeben werden. Bei respiratorischer Erschöpfung sollte intubiert werden.

Treten Anzeichen eines kardiogenen Schocks auf, kann **Dopamin** 5–20 µg/kg/min helfen, ggf. ist eine zusätzliche Unterstützung mit **Noradrenalin** 0,1 µg/kg/min und mehr erforderlich. Bei Therapieresistenz kann als Ultima Ratio noch ein Phosphodiesterase-(PDE-)III-Hemmer hinzugefügt werden. Zur weiteren Herzunterstützung kann eine intraaortale Ballonpumpe (**IABP**), bei Bradykardie ein Schrittmacher implantiert werden. Nach Stabilisierung muss die ursächliche Erkrankung therapiert werden.

Dopamin bewirkt in niedriger Dosierung eine Vasodilatation der Nieren- und Splanchnikusgefäße (Stimulation der D_1-Rezeptoren). In mittleren Dosen stimuliert es kardiale β_1-Rezeptoren (Kontraktilitätssteigerung), in hohen Dosen α_1-Rezeptoren (→ generelle Vasokonstriktion).

2.5.2 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Therapie beinhaltet kausale, allgemeine und pharmakologische Maßnahmen. Erforderlich ist eine Behandlung prinzipiell bei jeder symptomatischen Herzinsuffizienz und bei einer Verminderung der Auswurffraktion auf < 40%, auch wenn die Patienten symptomarm sind.

Der **kausale Therapieansatz** besteht in der Reduktion der Risikofaktoren (z. B. optimale Einstellung von Blutdruck, Blutzucker und Blutfettwerten) und der Behandlung der Grunderkrankung (z. B. arterielle Hypertonie, KHK, Klappenvitien). Häufig sind dazu interventionelle oder kardiochirurgische Eingriffe erforderlich. Zu den **allgemeinen Maßnahmen** zählen körperliche Schonung, Hochlagerung des Oberkörpers, Gewichtsreduktion, Kochsalz- und Flüssigkeitsbeschränkung sowie Verzicht auf Nikotin und Alkohol.

PHARMA

Die Patienten werden standardmäßig mit einer **Kombinationstherapie** aus einem **ACE-Hemmer** (alternativ auch AT_1-Rezeptor-Antagonisten) und einem **β-Blocker**

Tab. 2.3 Medikamentöse Stufentherapie bei Herzinsuffizienz

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	+	+	+	+
AT_1-Rezeptor-Antagonisten	+ (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit)	+ (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit)	+ (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit)	+ (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit)
β-Blocker	nach Herzinfarkt bei Hypertonie	+	+	+
Diuretika				
• Thiazide	bei Hypertonie	bei Ödemen	+ Schleifendiuretika	+ Schleifendiuretika
• Schleifendiuretika	–	bei Ödemen	+	+
• Aldosteron-Antagonisten	nach Herzinfarkt	(+), nach Herzinfarkt	+	+
Herzglykoside	bei absoluter Arrhythmie	bei absoluter Arrhythmie	+	+

behandelt. Liegen Stauungssymptome vor, wird dazu noch ein Diuretikum verabreicht. Bei Tachyarrhythmien kommen zusätzlich Herzglykoside, bei persistierender Symptomatik und ab NYHA-Stadium III Aldosteronantagonisten zum Einsatz. Die Behandlung erfolgt nach einem Stufenschema entsprechend den NYHA-Stadien (**Tab. 2.3**).

Ziel der Therapie ist es, das sympathische und das RAA-System zu blockieren (ACE-Hemmer, β-Blocker), das kardiale Remodeling zu hemmen (ACE-Hemmer, Aldosteronantagonisten), Vor- und Nachlast zu senken (Diuretika, Aldosteronantagonisten, Nitrate, ACE-Hemmer, Phosphodiesterasehemmer) sowie die kardiale Kontraktionskraft zu steigern (Digitalis, Phosphodiesterasehemmer, Katecholamine). Grundsätzlich sollte auch immer eine Normokaliämie angestrebt werden, um Herzrhythmusstörungen vorzubeugen. Für nähere Informationen bzgl. Wirkmechmus, (Kontra-)Indikationen, Wechsel- und Nebenwirkungen der entsprechenden Medikamente s. Kap. Pharmakologie.

ACE-Hemmer („-pril“, z. B. Captopril, Enalapril, Ramipril) sind in **allen NYHA-Stadien** indiziert. Sie **vermindern** die Bildung von **Angiotensin II** und senken dadurch den systemischen Widerstand (→ Nachlastsenkung). ACE-Hemmer reduzieren zudem die fibrotisch-hypertrophen Umbauvorgänge am Myokard und wirken daher zusätzlich kardioprotektiv. Zudem verringern sie die Retention von Na^+- und Wasser (→ Vorlastsenkung) und senken den Sympathikotonus. Ebenso gehemmt wird der lokale Abbau von Bradykinin am Gefäßendothel. Hohe Bradykininspiegel in der Bronchialschleimhaut sind für den unerwünschten Reizhusten (und das angioneurotische Ödem) verantwortlich.

Wegen der drohenden **Hypotoniegefahr** muss die Dosis langsam eingeschlichen werden (Dosisverdoppelung alle 1–2 Wochen). Bei Niereninsuffizienz ist aufgrund der vorwiegenden renalen Elimination eine entsprechende Dosisreduktion indiziert. Werden ACE-Hemmer bei **vorgeschädigter Niere** verabreicht, besteht die Gefahr eines **Nierenversagens.** In diesem Fall ist die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II notwendig, um den entsprechenden Filtrationsdruck aufrechtzuerhalten. Bei Niereninsuffizienz oder Kombinationstherapien mit K^+-Sparern bzw. Aldosteronantagonisten ist mit einer **Hyperkaliämie** zu rechnen. Daher müssen Kreatinin, Harnstoff, K^+ und der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Eine absolute Kontraindikation stellt die beidseitige Nierenarterienstenose dar. Näheres s. Pharmakologie S. C346.

AT_1-Rezeptor-Antagonisten („-sartan“, z. B. Losartan, Valsartan, Candesartan) sind eine nebenwirkungsärmere Alternative zu ACE-Hemmern, da sie den AT_1-Rezeptor spezifisch hemmen und mit dem (ACE-katalysierten) Bradykininabbau nicht interferieren. Wirkungen und Kontraindikationen entsprechen denen von ACE-Hemmern. Näheres s. Pharmakologie S. C347.

β-Blocker („-dilol“, „-prolol“) sind ab NYHA II **bei stabiler Herzinsuffizienz** indiziert (im Stadium NYHA I bei Hypertonie oder nach Herzinfarkt). Man unterscheidet zwischen β_1-selektiven (z. B. Bisoprolol, Metoprolol) und β_{1+2}-Blockern (z. B. Carvedilol). Mit steigender Dosis lässt die Rezeptorselektivität nach. Es gibt lipophile und hydrophile β-Blocker, die jeweils verstärkt hepatisch oder renal eliminiert werden. β-Blocker wirken **negativ chrono-, dromo-, ino-** sowie **bathmotrop**. Sie senken damit den O_2-Verbrauch, stabilisieren den Rhythmus und schirmen die Herzzellen vor dem überaktiven Sympathikus ab, sodass diese wieder sensibler gegenüber Katecholaminen werden.

Die Therapie muss einschleichend und in niedriger Dosierung erfolgen (beginnend mit $^1/_{10}$ der Zieldosis und einer Dosisverdoppelung alle 2 Wochen), da die **Gefahr einer akuten Linksherzdekompensation** besteht. Eine engmaschige Kontrolle ist zu Therapiebeginn angezeigt. Oft kommt es initial zu einer klinischen Verschlechterung, eine Besserung tritt meist erst nach 2–3 Monaten ein. Nach längerer Gabe müssen β-Blocker **ausgeschlichen** werden. Bei abruptem Therapieende besteht durch die (therapiebedingt) vermehrten und sensibleren β-Rezeptoren akute Reboundgefahr mit Tachykardie, Blutdruckanstieg und Angina-pectoris-Symptomatik. Häufige **Nebenwirkungen** sind Hypotonie, Bradykardie, Bronchokonstriktion und eine Hypoglykämie. **Kontraindikationen** für

eine Therapie mit β-Blockern sind Bradykardie, Schock, Asthma bronchiale, akute Herzinsuffizienz sowie ein AV-Block II. und III. Grades. Näheres s. Pharmakologie S. C336.

Diuretika sind bei **Ödemen immer**, sonst **ab NYHA III** indiziert. Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Torasemid) sind die effektivsten Diuretika und zudem auch noch bei eingeschränkter Nierenfunktion wirksam. Sie werden i. d. R. ab NYHA II–III eingesetzt. Thiazid-Diuretika (Hydrochlorothiazid) werden bei NYHA Stadium II, Ödemen und normaler Nierenfunktion (Kreatinin < 1,1 mg/dl, < 100 µmol/l) angewendet. Zur Prophylaxe einer Hypokaliämie sollte man auf eine kaliumreiche Kost achten oder die Therapie mit **K^+-Sparern** wie Amilorid bzw. Triamteren (bis NYHA II) oder **Aldosteronantagonisten** wie Spironolacton oder Eplenoron (ab NYHA III [nach neueren Studien bereits ab NYHA II] und nach Infarkt) kombinieren. Bei therapieresistenten Ödemen und bei Wirkungsverlust der Schleifendiuretika (sog. Escape-Phänomen) kann eine Kombination verschiedener Diuretika versucht werden (sequenzielle Nephronblockade). Typische allgemeine Nebenwirkungen sind Exsikkose, Elektrolytverlust (Hyponatriämie, Hypokaliämie), Hyperglykämie (→ hypokaliämiebedingte Hemmung der Insulinfreisetzung) und Hyperurikämie (→ verminderte Harnsäureexkretion mit akuten Gichtanfällen). Näheres s. Pharmakologie S. C360.

Herzglykoside wie Digoxin und Digitoxin sind bei chronischer Herzinsuffizienz ab NYHA III sowie bei **Vorhofflimmern** indiziert. Sie steigern die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration in den Kardiomyozyten und wirken so **positiv inotrop**. Hierdurch bessern sich Dyspnoe, Diurese und Leistungsfähigkeit. Gleichzeitig wird die allgemeine Erregbarkeit des Myokards gesteigert (**positiv bathmotrop**) sowie Herzfrequenz und Erregungsleitung verlangsamt (**negativ chrono-** und **dromotrop**). Herzglykoside senken die Hospitalisierungsrate, aber nicht die Letalität.

Der große Unterschied zwischen den beiden Substanzen liegt in ihrer Wirkdauer und ihrer Metabolisierung: Digoxin wirkt schneller und kürzer, Digitoxin länger und ist dadurch schlechter steuerbar. Aufgrund seiner teilweise biliären Elimination ist Digitoxin auch bei eingeschränkter Nierenfunktion geeignet (**Cave:** Leberinsuffizienz). Digoxin wird vorwiegend renal ausgeschieden und muss daher bei Niereninsuffizienz in seiner Dosierung angepasst werden. Die therapeutische Breite der Herzglykoside ist sehr gering. Digoxinspiegel von 0,5–0,8 µg/l (entspricht in etwa einer Digoxingabe von 0,125–0,25 mg/d) sollten angestrebt werden. Insbesondere ältere, multimorbide Patienten sind gefährdet, eine **Glykosid-Intoxikation** bei falscher Dosierung zu erleiden. Diese äußert sich klinisch mit Übelkeit, Farbsehen, AV-Block und Rhythmusstörungen. Die EKG-Veränderungen (u. a. muldenförmige ST-Senkung, abgeflachtes T und eine verkürzte QT-Zeit) können bereits bei therapeutischen Dosen auftreten.

Nitrate: Nitroglycerin wirkt zwar akut stark vasodilatierend, verbessert aber nicht die Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz und ist deshalb nicht zur langfristigen Therapie empfohlen.

Positiv inotrope Substanzen: Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin), **Phosphodiesterasehemmer** und ähnliche Substanzen haben nur temporären Effekt und können notfallmäßig bei schwerer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock oder als Überbrückung zur Transplantation zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt werden. Phosphodiesterasehemmer (z. B. Enoximon, Milrinon) wirken positiv ino- (und auch chrono- und dromo-)trop und peripher vasodilatierend. Sie senken also Vor- und Nachlast, verschlechtern aber bei Langzeitgabe die Herzinsuffizienz.

Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem, Nifedipin) sind aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung bzw. ihrer reflektorischen Sympathikusaktivierung kontraindiziert.

Bessern sich die Symptome trotz optimaler medikamentöser Einstellung nicht, kann die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers und, bei schwerster Herzinsuffizienz, auch eine Herztransplantation erwogen werden.

2.5.3 Prognose

Meist verläuft die chronische Herzinsuffizienz progredient. Als groben Richtwert kann man die 2-Jahres-Letalität in Prozent aus der 10-fachen NYHA-Einteilung errechnen: NYHA III → 2-Jahres-Letalität liegt bei ca. 30 %. Todesursachen sind meist Pumpversagen (kardiogener Schock) und arrhythmisch bedingter plötzlicher Herztod.

3 Herzrhythmusstörungen

3.1 Grundlagen

DEFINITION Oberbegriff für alle Rhythmusänderungen, die vom normalen Herzrhythmus, der vom Sinusknoten ausgeht, abweichen.

Physiologie: Der Sinusknoten übernimmt die primäre **Schrittmacherfunktion** des Herzens, indem seine Zellen spontan langsam diastolisch depolarisieren und dadurch – bei Erreichen einer gewissen Schwelle (Schwellenpotenzial) – ein Aktionspotenzial ausgelöst wird (**Abb. 3.1**). Nach dem Alles-oder-nichts-Gesetz werden die Herzmuskelfasern erregt. Der elektrische Impuls wird vom linken zum rechten Vorhof und schließlich über AV-Knoten, das His-Bündel und die Tawara-Schenkel zu Purkinje-Fasern und Kammermuskulatur geleitet. Fällt der Sinusknoten in seiner Schrittmacherfunktion aus, sind der AV-Knoten – und kurzfristig auch das Ventrikelmyokard – in der Lage, seine Funktion mit einer langsameren Frequenz zu übernehmen:

- Sinusknotenfrequenz: ca. 60–80/min
- AV-Knoten: ca. 40–60/min
- Ventrikel: ca. 20–40/min.

Entstehung des Aktionspotenzials: Entscheidend für die langsame spontane Depolarisation im **Sinusknoten** ist der Einstrom von Na^+-Ionen in die Zelle. Ab ca. –40 mV (Schwellenpotenzial, das Ruhepotenzial liegt bei –60 mV) öffnen sich spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle und es kommt zum schnellen Ca^{2+}-Einstrom. Dadurch wird der Sinusknoten depolarisiert. Der anschließende K^+-Ausstrom ist für die Repolarisation verantwortlich. Die Erregung des **AV-Knotens** ähnelt im Prinzip der des Sinusknotens. Charakteristisch ist jedoch seine niedrige Leitungsgeschwindigkeit, sodass er die Erregung auf die Kammer verzögert überleiten kann und somit bei höheren Vorhoffrequenzen als Filter dient. Das Ruhepotenzial des **Arbeitsmyokards** wird durch den K^+-Einstrom bei etwa –90 mV stabil gehalten. Das Aktionspotenzial beginnt, wenn die K^+-Kanäle geschlossen und spannungsgesteuerte Na^+-Kanäle geöffnet werden. Das Aktionspotenzial steigt initial steil an. Dem schließt sich eine verzögerte Repolarisation (Plateauphase) an, die durch einen vorübergehenden Ca^{2+}-Einstrom gekennzeichnet ist. Danach kommt es durch den Ausstrom von K^+ zur schnellen Repolarisation.

Refraktärzeit: Für das lange Aktionspotenzial des Myokards eine absolute bzw. relative Refraktärzeit charakteristisch, die das Herz vor hohen Erregungsfrequenzen und einfallenden Extrasystolen schützt. Sie wird bedingt durch eine potenzialabhängige Inaktivierung der Na^+- und Ca^{2+}-Kanäle. Die **absolute Refraktärzeit** beschreibt eine Phase der völligen Unerregbarkeit, während die **relative Refraktärzeit** durch eine verminderte Erregbarkeit mit Aktionspotenzialen, die kurz dauern und steil ansteigen, gekennzeichnet ist. Herzrhythmusstörungen können durch eine veränderte Refraktärzeit ausgelöst und unterhalten werden. Antiarrhythmika verlängern die Aktionspotenzialdauer über die Refraktärzeit hinaus. Für weitere Einzelheiten s. Lehrbücher der Physiologie.

Einteilung: Herzrhythmusstörungen werden eingeteilt nach:

- Lokalisation: Liegt die Rhythmusstörung supraventrikulär, also oberhalb der Bifurkation des His-Bündels, oder ventrikulär?
- Frequenz: Besteht eine Bradykardie (< 60/min) oder eine Tachykardie (> 100/min)?

Unabhängig davon kann auch die Regelmäßigkeit des Herzrhythmus gestört sein (Arrhythmie). Man differen-

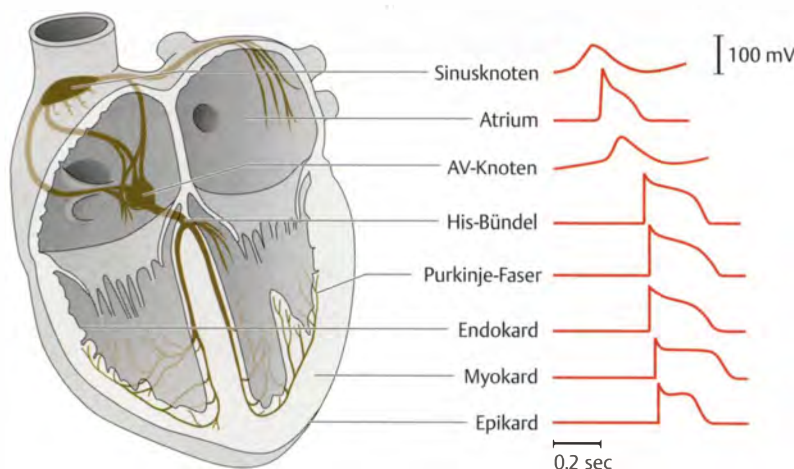


Abb. 3.1 Erregungsbildungs- und -leitungssystem mit den entsprechenden Aktionspotenzialen. [aus: Aumüller et al., Duale Reihe Anatomie, Thieme, 2010]

ziert zudem, ob durch die Störung eine hämodynamische Stabilität oder Instabilität herrscht.

Ätiopathogenese: Die Ursachen für Herzrhythmusstörungen können entweder im Herzen (kardial) oder außerhalb des Herzens (extrakardial) liegen:
- kardiale Ursachen: z. B. KHK, Herzinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathien, chronische Druck- und Volumenbelastungen bei Klappenvitien, genetische Veränderungen
- extrakardiale Ursachen: u. a. endokrine Störungen wie Hyper- bzw. Hypothyreose, Medikamente/Toxine, Elektrolytstörungen, psychische Auslöser, hyperreaktiver Karotissinus.

PATHO

Pathogenetisch verantwortlich sind Störungen der Erregungsbildung sowie der Erregungsleitung.

Störungen der Erregungsbildung: Spezialisierte Herzmuskelfasern sind in der Lage, spontan, also ohne eingehenden Impuls, zu depolarisieren (sog. Automatie). Diese Automatie kann durch den Einfluss des autonomen Nervensystems beschleunigt werden und wird dann z. B. als Sinustachykardie oder ektope Vorhoftachykardie manifest. Eine **abnorme Automatie** tritt auf, wenn pathologische Umstände (z. B. in Randzonen eines Infarkts) eine rasche Spontandepolarisation von denjenigen Herzmuskelzellen verursachen, die normalerweise kein Schrittmacherpotenzial haben (Arbeitsmyokard). Die **„getriggerte Aktivität"** geht mit einer gestörten Repolarisation einher. Hierbei kommt es, noch bevor – oder kurz nachdem – das Ruhemembranpotenzial erreicht wurde, zu einer erneuten Depolarisation.

Störungen der Erregungsleitung: Der elektrische Impuls kann das nachfolgende Gewebe nicht oder nur sehr verzögert depolarisieren (z. B. SA- oder AV-Block). Das Ausmaß der Leitungsblockade kann unterschiedlich stark sein (leichte Leitungsverzögerung bis keine Leitung).

Eine Kreiserregung (sog. **Reentry**) tritt insbesondere in Bereichen mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten auf. Leitet ein Myokardabschnitt die Erregung z. B. nur sehr langsam fort, kann diese auf ein Gewebe treffen, das bereits erregt wurde und sich mittlerweile nicht mehr in der Refraktärphase befindet – somit also wieder erregbar ist. Dadurch kann dieses Myokardgewebe vom langsameren Impuls erneut (retrograd) erfasst werden.

> **MERKE** Speziell Kalium spielt für Erregungsbildung, -leitung und -ablauf eine wichtige Rolle. Eine Hypokaliämie zeigt sich durch eine ST-Senkung und Abflachung der T-Welle.

Klinik: Die Ausprägung der Beschwerden ist individuell sehr unterschiedlich. Symptome wie Leistungsschwäche, **Dyspnoe**, retrosternale Schmerzen, **Schwindel**, **Synkopen** oder fokale neurologische Ausfälle sind auf die Minderung der Auswurfleistung zurückzuführen und treten meist plötzlich und unregelmäßig auf. Besonders bei vorbestehenden zentralen oder peripheren Perfusionsstörungen (wie Herzinsuffizienz, kardialen oder zerebralen Gefäßstenosen) können die Beschwerden schon frühzeitig vorhanden sein. Häufig geben die Patienten an, dass sie ihren eigenen Herzschlag als unangenehm stark und unregelmäßig schnell empfinden (**Palpitationen** bis hin zum Herzrasen) und dass er auch gelegentlich aussetzt (Extrasystolen). Dieses „Herzhüpfen" kann die Trachea reizen und einen trockenen Husten auslösen (**Cave:** nicht mit einer ACE-Hemmer-Nebenwirkung verwechseln!).

Als weitere Komplikationen muss immer an **Embolien** durch Abscheren kardialer Thromben gedacht werden.

Diagnostik: In der **Anamnese** wird speziell nach Häufigkeit, Dauer und Begleitumständen der Herzrhythmusstörungen gefragt. Länger andauernde Bradykardien lassen sich z. B. auf eine organische Erkrankung, kurzfristige eher auf eine Medikamenteneinnahme zurückführen. Insbesondere bei chronischen Herzrhythmusstörungen müssen Nebenwirkungen von Medikamenten ausgeschlossen werden (z. B. proarrhythmischer Effekt von Antiarrhythmika, Elektrolytstörungen infolge Diuretika).

Es ist immer eine komplette **körperliche Untersuchung** notwendig. Brady- und Tachykardien können durch das Tasten des Pulses festgestellt werden. Da bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. absolute Arrhythmie, ventrikuläre Tachykardie) ein sog. **Pulsdefizit** vorherrschen kann (Differenz zwischen dem an der A. radialis getasteten Puls und auskultiertem Herzschlag), ist die eigentliche Kammerfrequenz nur mittels **Auskultation** des Herzens oder EKG bestimmbar. Um eine Vorhof- von einer Ventrikeltachykardie unterscheiden zu können, kann man sich während der **EKG**-Untersuchung relativ simpel mit **vagalen Manövern** behelfen (Karotisdruckmassage, Valsalva-Manöver): eine supraventrikuläre Tachykardie kann hierdurch beendet werden, eine Kammertachykardie i. d. R. nicht. Zusätzlich verlängert sich die AV-Knoten-Überleitungszeit vorübergehend (Demaskierung der P-Wellen). Außerdem haben plötzlich auftretende Tachykardien mit ebenso plötzlichem Ende bei sonst herzgesunden jüngeren Patienten (< 35 Jahre) meist supraventrikuläre Ursachen, Tachykardien im Rahmen von organischen Herzerkrankungen (z. B. Myokardinfarkt, KHK, Herzinsuffizienz), die mit Synkopen sowie Schenkelblöcken einhergehen, sind dagegen eher ventrikulär bedingt.

Das **EKG** stellt die wichtigste diagnostische Maßnahme dar. Das Langzeit-EKG dient insbesondere dazu, intermittierende Störungen (v. a. Bradykardien) nachzuweisen und im Zusammenhang mit evtl. Belastungssituationen und dem entsprechenden klinischen Erscheinungsbild zu beurteilen. Zur Dokumentation sehr seltener Rhythmusstörungen eignet sich der sog. Event Recorder (S. 6).

Mithilfe der **elektrophysiologischen Untersuchung** (EPU) lassen sich Mechanismus und Ursprungsort einer Arrhythmie feststellen. Sie ist vorwiegend bei Tachykardien indiziert (nur selten bei Bradykardien). Hierbei werden Elektrodenkatheter in das rechte Herz vorgeschoben und die elektrischen Potenziale in Vorhof, Kammer und His-Bündel sowie die Leitungsgeschwindigkeiten der einzelnen Herzabschnitte nach gezielter Stimulation gemes-

sen. Im sog. **His-Bündel-EKG** wird z. B. die Überleitungszeit von Vorhof zum His-Bündel (AH-Zeit) bzw. die Überleitungszeit vom His-Bündel zur Kammer (HV-Zeit) erfasst. Akzessorische Leitungsbahnen können ebenfalls nachgewiesen werden. Um die **Erholungszeit des Sinusknotens** zu messen, wird der Vorhof stimuliert und dann die Stimulation plötzlich beendet. Sie entspricht dem Zeitraum zwischen der letzten stimulierten und der ersten spontanen Vorhofaktion. Arrhythmien können durch gezielte Kammer- und Vorhofstimulationen ausgelöst werden.

Therapie: Wichtigstes Therapieziel ist die Behandlung der Grunderkrankung. Man unterscheidet zwischen einer medikamentösen und einer elektrischen antiarrhythmischen Therapie.

PHARMA

Medikamentöse antiarrhythmische Therapie: Für die Behandlung von chronischen Herzrhythmusstörungen mit Antiarrhythmika gilt eine sehr strenge Indikationsstellung, da zahlreiche Substanzen (insbesondere der Klasse I sowie der Klasse III bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz) selbst über ein gewisses proarrhythmisches Potenzial verfügen. Näheres zu den einzelnen Pharmaka und den verschiedenen Substanzklassen s. Pharmakologie S. C 348. Zu den Indikationen zählen

- die akute Dekompensation einer Herzinsuffizienz aufgrund einer Rhythmusstörung
- lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien
- Konversion von Vorhofflimmern (**Cave:** für Klasse-I-Antiarrhythmika muss eine organische Erkrankung ausgeschlossen sein)
- paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien oder
- als begleitende Behandlung bei Patienten mit ICD-Implantation (s. u.).

Die Gesamtprognose effektiv bessern und vor einem plötzlichen Herztod schützen einzig β-Blocker (Klasse II) und Amiodaron (Klasse III).

Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden, müssen regelmäßig im EKG kontrolliert werden (**Cave:** QT-Dauer beachten → Dosisreduktion und ggf. Absetzen des Medikaments bei einer QT-Dauer > 120 % der Norm). Antiarrhythmika wirken darüber hinaus auch negativ inotrop (v. a. Disopyramid, Klasse IA und IC, β-Blocker).

Elektrische antiarrhythmische Therapie: Zu den elektrischen Therapieformen zählen die

- **antitachykarde Stimulation :** indiziert v. a. bei Vorhofflattern
- **Katheterablation :** Hierbei werden nach sorgfältiger Herzkatheteruntersuchung zusätzliche ektope Leitungsbahnen oder Foci elektrokoaguliert. Indikationen sind akzessorische Leitungsbahnen, AV-Knoten-Tachykardien, Vorhoftachykardien und spezielle Formen von Kammertachykardien.
- **Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD):** Hiermit werden Kammertachykardien/-flimmern registriert und der Patient automatisch kardiovertiert bzw. defibrilliert. Indikation sind v. a. maligne Kammertachykardien.
- **elektrische externe Kardioversion:** Sie wird eingesetzt bei medikamentös nicht mehr beherrschbaren supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien sowie (hämodynamisch relevantem) Vorhofflimmern. Hierfür ist die EKG-Triggerung des QRS-Komplexes notwendig. Der Schock wird EKG-überwacht in Kurznarkose synchron zur R-Zacke abgegeben (100 J bei Vorhofflimmern).
- **elektrische Defibrillation:** indiziert bei Kammerflimmern. Initial werden 200 J appliziert. Näheres auf S. 31.
- **Schrittmachertherapie:** Sie ist indiziert bei (symptomatischen) bradykarden Rhythmusstörungen (s. u.) und einer bradykardiebedingten Herzinsuffizienz. Ausführlicheres zu den Grundprinzipien und der Schrittmacherimplantation s. Chirurgie S. B 179. Nach Schrittmacherimplantation müssen dessen Lage und das intakte Kabel im Röntgen-Thorax verifiziert werden. Es gibt verschiedene Systeme:
  - **Einkammerschrittmacher**: Beim VVI-Schrittmacher wird die rechte Kammer nach Bedarf stimuliert, beim AAI-System der Vorhof. Vorteil von Ersterem ist seine einfache Implantation, nachteilig die fehlende AV-Synchronizität, sodass dadurch Vorhofflimmern und das sog. **Schrittmachersyndrom** begünstigt werden. Letzteres ist durch Synkopen, Palpitationen, Blutdruckabfall und Dyspnoe gekennzeichnet. Ursache ist die Vorhofkontraktion gegen die geschlossenen AV-Klappen (bei erhaltenem Sinusrhythmus), die besonders bei retrograder Vorhoferregung auftritt. Das AAI-System ist bei Sinusknotenstörungen mit normaler AV-Überleitung ohne Synkopen in der Anamnese angezeigt.
  - **Zweikammerschrittmacher** (DDD): Es werden 2 Elektroden angeschlossen, wobei die eine den rechten Vorhof und die andere den rechten Ventrikel in physiologischer Weise stimuliert. Dies ermöglicht dem Patienten eine bessere Belastbarkeit und steigert sein Wohlbefinden. Indiziert ist er bei Patienten mit AV-Block II. und III. Grades und Sinusknotensyndrom.
  - Durch die **Frequenzadaption** (Zusatzbuchstabe R: AAI-R, VVI-R, DDD-R) sind die Schrittmacher in der Lage, biologische Signale aufzunehmen, sodass eine optimale Anpassung an Belastungssituationen ermöglicht wird. Nachteilig ist die aufwendige Programmierung.

3.2 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Bradykarde Rhythmusstörungen entstehen abhängig vom Ort der Schädigung durch **Störungen der Erregungsbildung** (zu niedrige Depolarisationsfrequenz im Sinusknoten, z. B. Sinusbradykardie) oder der **Erregungsleitung** (zu langsame oder fehlende Fortleitung der Erregung). Der Begriff „Sick-Sinus-Syndrom" oder „sinuatrial disease" umfasst dabei verschiedene Störungen des Sinusknotens wie Sinusbradykardie, Sinusarrest, SA-Block und das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom. Leitungsstörungen be-

treffen Blockierungen des AV-Knotens oder der Tawara-Schenkel.

Klinik: Infolge der verminderten Herzfrequenz ist auch das Herzzeitvolumen reduziert. Der Körper wird demnach unzureichend mit Blut bzw. Sauerstoff versorgt. Besonders empfindlich auf den Sauerstoffmangel reagiert das Gehirn (Schwindel, Synkopen). Weitere Symptome sind Müdigkeit, Atemnot, Konzentrationsstörungen und Palpitationen, die Patienten können allerdings auch völlig beschwerdefrei sein. Bei Asystolie kommt es so lange zum vorübergehenden Herz-Kreislauf-Stillstand, bis dieser durch einen Ersatzrhythmus beendet wird.

PHARMA

Akuttherapie: Eine Behandlung ist nur bei entsprechender Symptomatik notwendig. Alle bradykardisierenden Medikamente sollten nach Möglichkeit reduziert oder abgesetzt werden. Kurzzeitig kann eine bedrohliche Symptomatik durch eine Vagolyse mit Atropin oder alternativ dem Sympathomimetikum Orciprenalin verhindert werden. Bei deutlichen Beschwerden ist in weiterer Folge eine Schrittmacherstimulation zu erwägen, s. auch Notfallmedizin S. B 22.

3.2.1 Sinusbradykardie

DEFINITION Verlangsamung der Herzfrequenz auf < 60 Schläge/min. Der Herzschlag ist zwar langsam, aber regelmäßig. Die Morphologie der P-Wellen ist normal.

Ätiologie: Eine verlangsamte Herzfrequenz kann bei Sportlern, erhöhtem Vagotonus (z. B. im Schlaf), jüngeren oder älteren Menschen physiologisch auftreten und bleibt dann ohne Krankheitswert.

Eine pathologische Sinusbradykardie tritt bei gestörter Sinusknotenfunktion auf. Diese kann kardiale oder extrakardiale Ursachen haben:

- **kardiale Ursachen:** z. B. Hinterwandinfarkt, herzchirurgische Eingriffe, KHK, entzündliche Herzerkrankungen (z. B. Myokarditis). Häufig lässt sich keine auslösende Erkrankung eruieren.
- **extrakardiale Ursachen:** z. B. Hypothyreose, Hypothermie, erhöhter Hirndruck, Medikamenteneinnahme (v. a. β-Blocker, Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ, Digitalis), Hypophyseninsuffizienz, Urämie, Karotissinussyndrom.

Klinik: Die physiologischen Formen bleiben beschwerdefrei, unter Belastung steigt die Herzfrequenz adäquat an. Ansonsten können ggf. Schwindel und Synkopen infolge der zerebralen Minderdurchblutung auftreten.

Diagnostik: Bei pathologischen Formen steigt die Herzfrequenz weder im Belastungs-EKG noch im Atropintest über 80–100/min an. AV-Überleitungsstörungen sind nicht nachweisbar.

Therapie: Behandlung der Grunderkrankung bei symptomatischen Formen. Potenziell auslösende Medikamente müssen abgesetzt werden. Bei akuter Verschlechterung können 0,5–1,5 mg Atropin (oder 0,25–0,5 mg Orciprenalin) injiziert werden, um die Herzfrequenz zu steigern. Bei symptomatischen Patienten (Sick-Sinus-Syndrom) ist eine Schrittmacherimplantation zu erwägen.

3.2.2 Sick-Sinus-Syndrom

Synonym: Sinusknotensyndrom

DEFINITION Überbegriff für diverse Sinusstörungen (s. u.). Der Übergang zwischen Sinusbradykardie und Sick-Sinus-Syndrom ist fließend.

Einteilung: Das Sick-Sinus-Syndrom umfasst folgende Störungen (**Abb. 3.2**):

- intermittierende oder permanente (symptomatische) Sinusbradykardie
- Bradykardie-Tachykardie-Syndrom
- SA-Block (S. 18)
- Sinusknotenstillstand (Sinusarrest): plötzliche Pause des Sinusrhythmus (> 2 s).

Ätiologie: Zu den Ursachen zählen die (altersbedingte) zunehmende Fibrosierung von Myokardgewebe, eine KHK (Ischämie des Sinusknotens), wiederholte Entzündungen, Kardiomyopathien, Vernarbungen nach iatrogenen Eingriffen sowie eine arterielle Hypertonie.

Klinik: Bei Bradykardie bestehen typischerweise Symptome wie Schwindel und Synkopen (Adams-Stokes-Anfall s. Leitsymptome S. C 36), bei Tachykardie Palpitationen, retrosternale Schmerzen und Anzeichen einer Herzinsuffizienz. Vorhofflimmern begünstigt das Auftreten von Embolien.

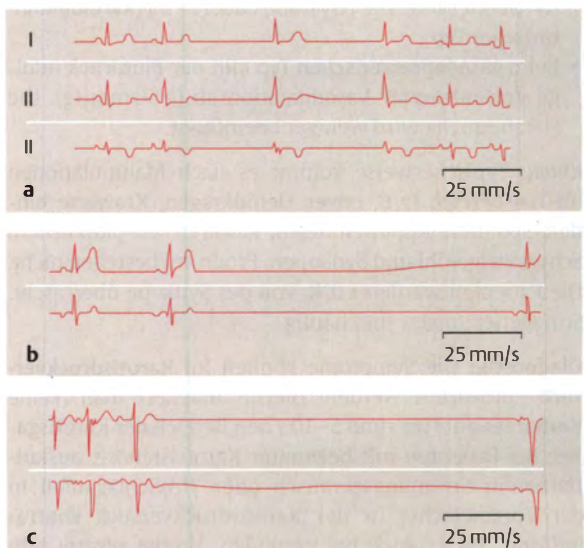


Abb. 3.2 **Sick-Sinus-Syndrom.** **a** Sinuatrialer Block: Nach der 2. T-Welle fehlt die weitere Erregung, bis der Ersatzrhythmus des AV-Knotens einsetzt. Der QRS-Komplex ist schmal, was eine Blockierung in Nähe des AV-Knotens nahelegt. **b** Sinusknotenstillstand: P-Wellen und QRS-Komplexe fehlen ab dem 2. QRS-Komplex. **c** Bradykardie-Tachykardie-Syndrom: Anfangs besteht Vorhofflimmern, die Kammerfrequenz ist arrhythmisch. Das Vorhofflimmern sistiert spontan, nach einer Pause setzt der nächste Sinusschlag ein. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Diagnostik: Hier helfen Langzeit-EKG oder Event Recorder bei sehr seltenen symptomatischen Episoden. Bei der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU, S. 15) ist die Erholungszeit des Sinusknotens verlängert.

Therapie und Prognose: Medikamente, die den Sinusknoten provozieren, sollten reduziert oder abgesetzt werden. Bei persisierenden Beschwerden empfiehlt sich eine Schrittmacherimplantation, i. d. R. ein DDD-System. Tachyarrhythmien sind medikamentös zu behandeln, ggf. ist eine Katheterablation indiziert. Bei Vorhofflimmern und entsprechendem Embolierisiko muss antikoaguliert werden.

Die Prognose quoad vitam ist relativ gut, limitierender Faktor ist i. d. R. die zugrunde liegende Herzerkrankung und nicht die Arrhythmie selbst.

3.2.3 Karotis-Sinus-Syndrom

Synonym: hypersensitiver Karotissinus

DEFINITION Eine gesteigerte Empfindlichkeit der Barorezeptoren an der Karotisgabel führt bei deren Reizung zur (Prä-)Synkope.

Ätiologie: Ursächlich ist eine Schädigung der Barorezeptoren; diese ist vorwiegend auf atherosklerotische Veränderungen der A. carotis zurückzuführen.

Einteilung: Es gibt 2 Haupttypen, Mischformen sind jedoch häufig:
- Nach Druck auf den Karotissinus kommt es zur Inhibition des Sympathikus, zur Reizung des N. vagus und damit zur Depression des Sinusknotens und Blockade der AV-Überleitung. Die Asystolie dauert > 3 s (**kardioinhibitorischer Typ**).
- Beim **vasodepressorischen Typ** fällt der Blutdruck infolge generalisierter Vasodilatation ab (> 50 mmHg). Die Herzfrequenz wird weniger beeinflusst.

Klinik: Typischerweise kommt es nach Manipulationen im Halsbereich (z. B. enger Hemdkragen, Krawatte binden, spontane Kopfdrehungen, Rasieren) zu plötzlichem Schwindelgefühl und Synkopen. Prodromi bestehen nicht. Die Patienten werden i. d. R. von der Synkope überrascht, Sturzverletzungen sind häufig.

Diagnostik: Die Symptome können im **Karotisdruckversuch** provoziert werden. Hierfür massiert man (keine Kompression!) für rund 5–10 s den Bereich der Karotisgabel. Bei Patienten mit bekannter Karotisstenose, auskultierbarem Strömungsgeräusch oder TIA/Schlaganfall in der Vorgeschichte ist der Karotisdruckversuch kontraindiziert. Da er auch bei gesunden Älteren positiv sein kann, gilt er nur als aussagekräftig, wenn Synkopen auch durch ähnliche Manöver ausgelöst werden (Kopf wenden, Krawatte binden).

Therapie und Prognose: Bei akuter und wiederholt auftretender Symptomatik kann beim kardioinhibitorischen Typ ein Bolus Atropin gegeben werden. Tritt keine Besserung ein, kann eine permanente Schrittmacherimplantation erwogen werden, die immer eine Kammerstimulation enthalten sollte. Beim vasodepressorischen Typ bleibt die Schrittmacherimplantation wirkungslos. Hier lässt sich die Symptomatik mit Stützstrümpfen oder Vasokonstriktoren mindern.

3.2.4 Störungen der Erregungsleitung

Sinuatrialer Block

DEFINITION Verzögerte oder unterbrochene Erregungsleitung vom Sinusknoten zum umgebenden Vorhofmyokard (sog. SA-Block).

Einteilung:
- **SA-Block I. Grades:** Die sinuatriale Leitungszeit ist verzögert, die 1:1-Überleitung bleibt aber erhalten. Ein SA-Block I. Grades lässt sich daher im Oberflächen-EKG nicht erfassen.
- **SA-Block II. Grades:**
  - **Typ 1** Wenkebach: Die Erregungsleitung verzögert sich zunehmend. Die PP-Intervalle werden kürzer, bis eine längere Pause auftritt. Im Unterschied zur Sinusarrhythmie ist die Pause allerdings kürzer als der doppelte Abstand zwischen den 2 vorangegangenen P-Wellen. Die PQ-Zeit bleibt dabei gleich.
  - **Typ 2** Mobitz: Die Vorhofdepolarisation fällt komplett aus. Die Pause ist ebenso lang wie ein Zwei- bis Mehrfaches eines PP-Intervalls. Das folgende PP-Intervall ist gleich lang wie das vorhergehende.
- **SA-Block III. Grades:** Vollständige Unterbrechung der Erregungsleitung mit nachfolgender Asystolie, die bestehen bleibt, bis ein Ersatzrhythmus (Vorhof-, AV- oder Kammerrhythmus) einspringt.

Im normalen EKG lässt sich ein SA-Block III. Grades nicht vom Sinusknotenstillstand (vom Sinusknoten gehen keine Impulse mehr aus) unterscheiden, da die P-Welle die gesamte Vorhofdepolarisation abbildet und nicht die des Sinusknotens. Dies gelingt nur im invasiven EKG, wenn die Sinusaktivität direkt registriert wird.

Klinik: Bei hochgradiger Blockierung treten Schwindel, Synkope und Bewusstlosigkeit auf (Adams-Stokes-Anfall).

Diagnostik und Therapie: Nachweis des SA-Blocks im Langzeit-EKG. Medikamente wie Antiarrhythmika oder Digitalis müssen abgesetzt werden. Notfallmäßig kann Atropin verabreicht werden. Bei Synkopen und Adams-Stokes-Anfällen ist eine Schrittmachertherapie indiziert.

Atrioventrikulärer (AV-)Block

DEFINITION Eine verzögerte oder ausfallende Erregungsleitung zwischen Vorhof und Kammer wird als AV-Block bezeichnet.

Einteilung: Man unterscheidet eine Störung der Erregungsleitung auf Höhe des AV-Knotens mit **schmalen QRS**-Komplexen und im Allgemeinen recht guter Prog-

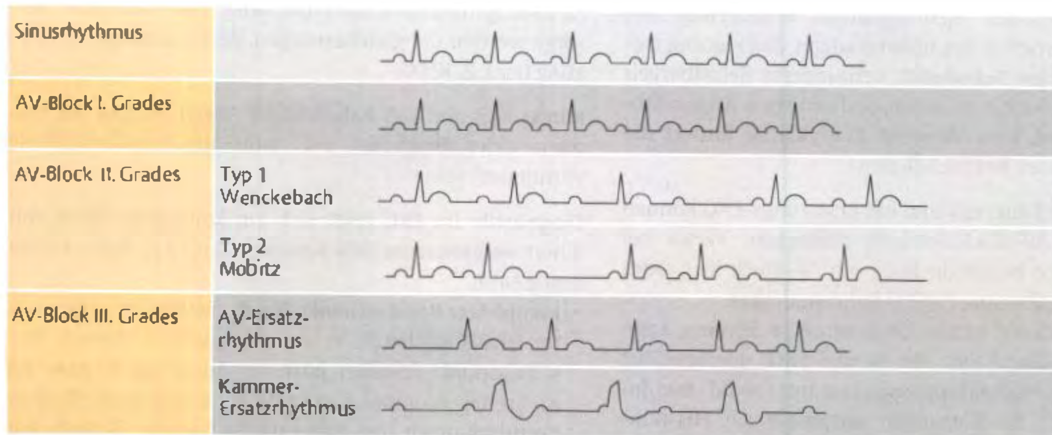


Abb. 3.3 Übersicht über die AV-Blockierungen. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

nose und einer infranodalen Störung distal des His-Bündels **mit breitem QRS** und eher schlechter Prognose.

Nach Form der Leitungsverzögerung unterscheidet man verschiedene Grade der AV-Blockierung (**Abb. 3.3**):

- **AV-Block I. Grades:** Gleichbleibende Verzögerung der Erregungsleitung. Das PQ-Intervall ist > 0,2 s verlängert, jeder P-Welle folgt ein QRS-Komplex.
- **AV-Block II. Grades:**
  - **Typ 1** Wenkebach: Die PQ-Zeit verlängert sich kontinuierlich, bis die AV-Überleitung schließlich ganz ausfällt (→ ungleich lange PP-Abstände). Die Pause ist wiederum kürzer als das doppelte PP-Intervall. Die PQ-Zeit des ersten, nach der Pause wieder übergeleiteten Herzschlags, ist am kürzesten. Die Blockierung liegt oberhalb des His-Bündels (Intranodalblock).
  - **Typ 2** Mobitz: Nicht jede Sinusknotenerregung wird auf die Kammer übergeleitet, d. h., nicht jeder P-Welle folgt auch ein QRS-Komplex. Wird nur jede zweite Vorhofaktion übergeleitet, spricht man vom 2:1-Block, bei jeder dritten vom 3:1-Block etc. Die PQ-Zeit ist dabei nicht verändert. Die Blockierung liegt im oder unterhalb des His-Bündels (Infranodalblock), die Gefahr der Progression zum AV-Block III. Grades ist beträchtlich.
- **AV-Block III. Grades** (**Abb. 3.4**): Die AV-Überleitung ist komplett unterbrochen, Vorhof und Kammer schlagen völlig unabhängig voneinander (AV-Dissoziation). Nach einer Asystolie-Phase setzt ein (meist bradykarder) Ersatzrhythmus ein (Frequenz des AV-Knotens: 40–60/min, Frequenz der Kammer: < 40/min). Der QRS-Komplex ist bei intranodaler Blockierung schmal (junktionaler Ersatzrhythmus), bei distaler Lokalisation verbreitert. Bei gleichzeitigem Vorhofflimmern lässt einzig der regelmäßige Ersatzrhythmus einen AV-Block III. Grades vermuten.

Als **höhergradig** gelten AV-Blockierungen II. Grades Typ 2 und III. Grades. Sie treten bevorzugt bei älteren Patienten auf und bedürfen meist therapeutischer Maßnahmen. AV-Blocks I. Grades und II. Grades Typ 1 sind **niedriggradig** und eher bei jüngeren Patienten und Sportlern nachweisbar.

Ätiologie: AV-Blöcke können durch Medikamente (v. a. Antiarrhythmika, β-Blocker oder Kalziumantagonisten), Myokardinfarkt (ischämische Störung des AV-Knotens), Elektrolytstörungen oder einen erhöhten Vagotonus (AV-Block I. Grades) hervorgerufen werden. Borreliose, Chagas-Infektion, rheumatische, neuromuskuläre oder tumoröse Erkrankungen können die Erregungsleitung ebenso beeinflussen.

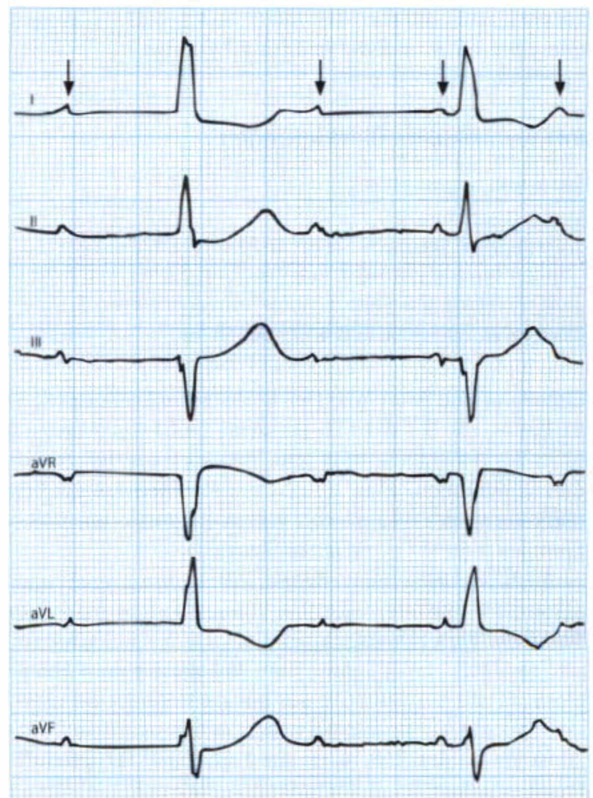


Abb. 3.4 **AV-Block III. Grades.** Komplette AV-Dissoziation mit ventrikulärem Ersatzrhythmus. Schenkelblockartig verbreiterte QRS-Komplexe und negative T-Wellen in I und aVL. Die Pfeile deuten auf die P-Wellen. [aus: Hamm, Willems, Checkliste EKG, Thieme, 2007]

Klinik: Patienten mit niedriggradiger Blockierung sind meist beschwerdefrei. Bei höhergradiger Blockierung treten **Palpitationen**, **Schwindel**, verminderte Belastbarkeit und Synkopen bis hin zu lebensbedrohlichen **Adams-Stokes-Anfällen** auf. Eine extreme Bradykardie fördert die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.

Diagnostik: Ein Langzeit- und ein Belastungs-EKG können höhergradige AV-Blockierungen aufdecken. Wenn bei einem Patienten bereits in Ruhe ein AV-Block III. Grades vorliegt, ist ein Belastungs-EKG kontraindiziert.

Um die Blockade genau lokalisieren zu können, kann auch ein intrakardiales His-Bündel-EKG durchgeführt werden (→ Unterscheidung zwischen Intranodal- und Infranodal-Block). Blockierungen unterhalb des His-Bündels gehen mit einer verzögerten Leitungsdauer im His-Purkinjefaser-System einher (HV-Zeit > 70 ms).

Therapie und Prognose: Zur Akuttherapie s. S. 17. Niedriggradige AV-Blöcke bedürfen i. d. R. keiner Therapie. Grundsätzlich sollten alle Medikamente, die die AV-Überleitungszeit beeinflussen (s. o.), abgesetzt werden. Eine **Schrittmacherimplantation** ist indiziert bei bradykardiebedingten Beschwerden sowie allen höhergradigen AV-Blöcken. Bei Patienten mit Synkopen und distalem AV-Block I. Grades mit Verlängerung der HV-Zeit auf > 100 ms sollte ebenfalls ein Schrittmacher eingesetzt werden. Erregungsleitungsstörungen, die direkt im AV-Knoten liegen, haben prinzipiell eine bessere Prognose, da sie oft reversibel sind, seltener zu Adam-Stokes-Anfällen neigen und über einen stabileren Ersatzrhythmus mit höherer Eigenfrequenz verfügen.

Intraventrikuläre Blockierungen

Synonym: Schenkelblock

DEFINITION Verzögerte oder blockierte Erregungsleitung in den Tawara-Schenkeln. Eine Blockade des rechten Tawara-Schenkels bezeichnet man als Rechtsschenkelblock, eine des linken Schenkels als Linksschenkelblock.

Einteilung und Ätiologie: Der **Rechtsschenkelblock** (RSB) ist häufig (ca. 5 % der > 70-Jährigen) und kann Ausdruck einer Rechtsherzbelastung sein, aber auch bei Herzgesunden vorkommen. Man unterscheidet einen kompletten (QRS-Komplex ≥ 0,12 s) von einem inkompletten (QRS-Komplex 0,10–0,11 s) Schenkelblock.

Auch der **Linksschenkelblock** (LSB) kann komplett oder inkomplett auftreten. Darüber hinaus spricht man vom **linksanterioren Hemiblock** bei Blockade des linksanterioren Faszikels (LAHB) bzw. vom **linksposterioren Hemiblock** (LPHB) bei Blockade des linksposterioren Faszikels. Der LSB gilt als problematischer und prognostisch ungünstiger als der RSB, da er meist mit einer **fortgeschrittenen** strukturellen Herzerkrankung bzw. KHK, Klappenvitien oder einer Hypertonie in Verbindung steht und immer pathologisch ist.

Der häufigste **bifaszikuläre Block** ist der kombinierte RSB und der linksanteriore Hemiblock (LAHB), da beide Faszikel gemeinsam über die linke Koronararterie versorgt werden (→ gleichermaßen beeinträchtigte Versorgung bei z. B. KHK).

Klinik: RSB und LSB haben keine Auswirkungen auf Frequenz oder Rhythmus, evtl. kann die Auswurfleistung vermindert sein.

Diagnostik: Im **EKG** zeigt sich ein kompletter Block mit einem **verbreiterten QRS**-Komplex (≥ 0,12 s). Typische Befunde sind:

- **kompletter Rechtsschenkelblock :** M-förmig verbreiterter QRS-Komplex in V_1 mit verspätetem oberem Umschlagspunkt (zweiter positiver Ausschlag R', **Abb. 3.5 a**), breites, plumpes S in I und V_6, häufig auch ST-Streckensenkungen und diskordante T-Welle (T-Welle hat andere Ausrichtung als QRS).
- **kompletter Linksschenkelblock:** plump M-förmig verbreiterter QRS-Komplex in I, aVL und V_{5-6}, verspäteter oberer Umschlagspunkt in den linkspräkordialen Ableitungen V_{4-6}, breite und tiefe S-Zacke in V_1 und V_2 mit relativ kleiner R-Zacke, kein Q (→ da das Septum nicht wie normal von links nach rechts erregt wird), ST-Strecke und T-Welle sind den Hauptschwankungen entgegengesetzt (**Abb. 3.5 b**).

Die elektrische Achse ist zur blockierten Seite gedreht, d. h. Rechtstyp bei RSB und überdrehter Linkstyp beim kombinierten RSB und LAHB. Der **inkomplette Block** zeigt die gleichen Charakteristika, jedoch ohne Verbreiterung des QRS-Komplexes.

Der durch die verzögerte Ventrikeldepolarisation verformte QRS-Komplex kann zur Bestimmung einer Hypertrophie (Sokolow-Lyon-, Lewis-Index) oder Ischämie (pathologisches Q, ST-Hebungen) nur noch eingeschränkt verwendet werden. Ein neu aufgetretener LSB wird daher bei entsprechender Klinik bis zum Beweis des Gegenteils wie ein Infarkt behandelt.

Therapie und Prognose: Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung. Die Indikation zur Schrittmacherimplantation besteht bei symptomatischen Patienten mit bifaszikulärem Block und verlängerter HV-Zeit sowie bei zusätzlichem AV-Block I. Grades.

3.3 Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Tachykardien entstehen meist auf dem Boden einer gesteigerten bzw. abnormen Automatie oder infolge kreisender Erregungen. Entsprechend ihrem Ursprung unterscheidet man zwischen **supraventrikulären** und **ventrikulären** Tachykardien. Tachykardien können regelmäßig (z. B. Reentry-Tachykardien) oder unregelmäßig auftreten (z. B. Vorhofflimmern).

Klinik: Durch die erhöhte Herzfrequenz ist der Sauerstoffbedarf des Herzens größer. Gleichzeitig verkürzt sich die Diastolendauer, sodass die myokardiale Sauerstoffversorgung und das Herzzeitvolumen sinken. Symptome sind

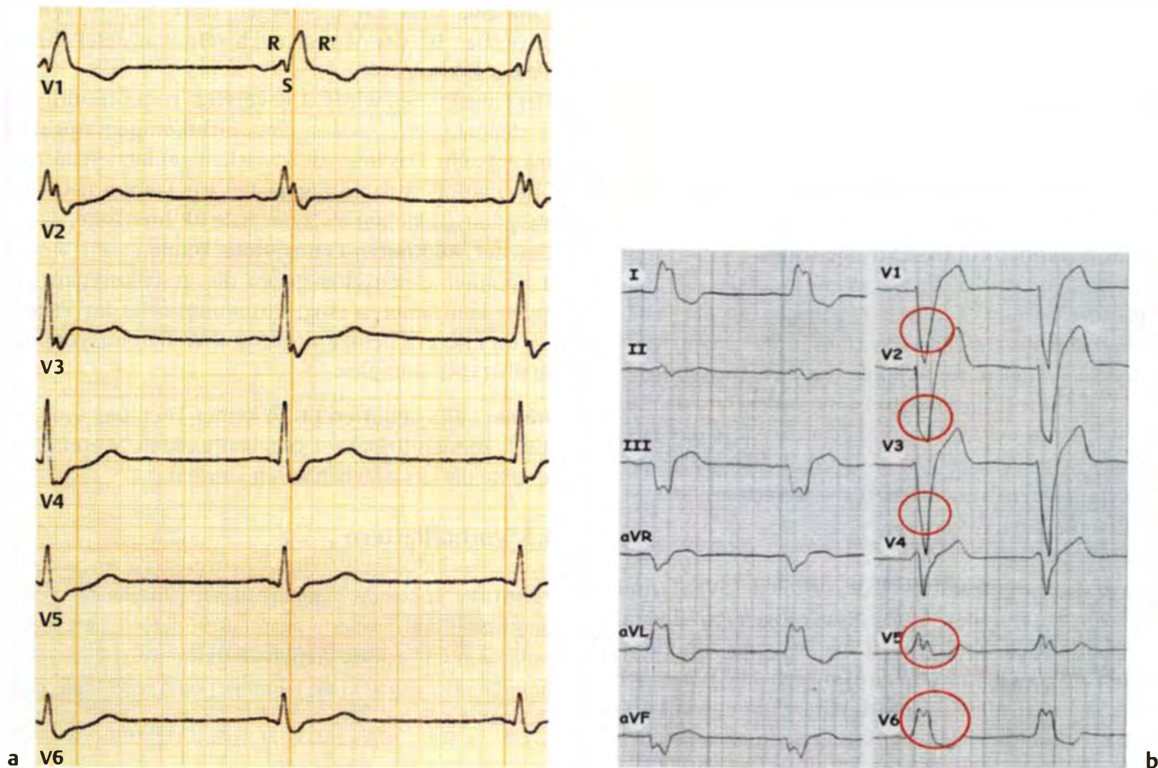


Abb. 3.5 **Intraventrikuläre Blockierungen. a** Rechtsschenkelblock: Man erkennt einen M-förmig verbreiterten QRS-Komplex in V_1 mit einer verspäteten Negativitätsbewegung. **b** Linksschenkelblock: Der QRS-Komplex ist auf > 0,12 s verbreitert. Die M-förmige Konfiguration findet sich in aVL, V_5 und V_6. Die S-Zacke ist tief in V_{1-3}. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, Bewusstlosigkeit und Hypotension bis hin zum Schock. Die Hauptgefahr tachykarder Herzrhythmusstörungen besteht im möglichen Übergang zum Kammerflimmern oder Kammerflattern (S. 30).

Akuttherapie: Bei Pulslosigkeit sind die primäre kardiopulmonale Reanimation und Defibrillation angezeigt. Ist der Patient hämodynamisch stabil, kann zunächst auch versucht werden, die Tachykardie mithilfe eines vagalen Manövers (Valsalva-Pressversuch, Karotissinusmassage, Eiswasser schlucken, Husten, Trendelenburg-Lagerung in Rückenlage mit erhöhten Beinen) oder medikamentös zu beenden. **Cave:** Vagale Manöver sind bei ventrikulären Tachykardien nicht effektiv, ggf. ist eine Kardioversion (S. 16) unter Kurzzeitnarkose notwendig (z. B. bei Tachyarrhythmia absoluta). Zur Pharmakotherapie s. entsprechende Herzrhythmusstörung.

3.3.1 Sinustachykardie/Sinustachyarrhythmie

DEFINITION Meist physiologische Beschleunigung des Herzschlags ≥ 100 Schläge pro min.

Ätiologie: Man unterscheidet folgende Formen:

- **physiologische Tachykardie** bei emotionalen und körperlichen Belastungen, Inspiration, Säuglingen und Kleinkindern
- **pathologische Tachykardie** : Sie kann extrakardialer (z. B. Fieber, Hyperthyreose, Anämie, Hypoxämie) oder kardialer Genese (z. B. Herzinsuffizienz, KHK, hyperkinetisches Herzsyndrom ohne fassbare Ursache) sein.
- **pharmakologische Tachykardie** : Ursächlich sind Genussmittel wie Alkohol, Nikotin oder Koffein, β-Sympathikomimetika, Atropin.

Klinik: Die Sinustachykardie bleibt häufig asymptomatisch. Manchmal verspüren die Patienten Herzrasen, das klassischerweise langsam beginnt und langsam endet. Andere tachykarde Rhythmusstörungen beginnen und enden i. d. R. plötzlich.

Diagnostik: Der Herzschlag steigt auf > 100/min. Morphologisch sind die P-Wellen und QRS-Komplexe unauffällig. Jeder P-Welle folgt ein QRS-Komplex und vor jedem QRS-Komplex tritt eine P-Welle auf, deren elektrische Achse in der Frontalebene nach unten gerichtet ist (positiver Ausschlag in III und aVF).

Differenzialdiagnosen: Eine Vorhoftachykardie ektopen Ursprungs kann sich ähnlich präsentieren. Das EKG zeigt ebenfalls eine beschleunigte und häufig regelmäßige Frequenz; die QRS-Komplexe sind meist schmal. Die P-Wellen sind jedoch aufgrund des ektopen Fokus in ihrer Morphologie und Polarität verändert. Zusätzlich können AV-Blockierungen (S. 18) auftreten.

Therapie: Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung, i. d. R. normalisiert sich dann auch der Herzschlag wieder. Bei Beschwerden kann ein Vagusreiz Linderung bringen. Gegebenenfalls sind β-Blocker indiziert. Seit Kurzem steht mit Ivabradin eine Substanz zur Verfügung, die die Sinusknotenfrequenz selektiv verlangsamt.

3.3.2 Supraventrikuläre Extrasystolie

DEFINITION Verfrüht einfallende Erregungen, die oberhalb der Bifurkation des His-Bündels entstehen. Man unterscheidet zwischen **atrialen** und **AV-junktionalen Extrasystolen**. Im EKG lässt sich ihr Ursprungsort anhand der Form der P-Welle und Länge der PQ-Strecke differenzieren. Es gibt Extrasystolen, die in konstantem Abstand zur vorangehenden Herzaktion auftreten, und solche, die einen ektopen Rhythmus darstellen (sog. Parasystolie).

Ätiologie: Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) sind häufig bei strukturellen Herzerkrankungen zu finden, treten aber üblicherweise auch bei den meisten Herzgesunden auf (bei bis zu 60 % im Langzeit-EKG). Darüber hinaus können sie mechanisch (durch Dehnung von Myozyten z. B. bei linksatrialer Überlastung), durch vegetative Stimulation (Stress, Übermüdung, Koffein, Nikotin, Alkohol), durch Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie), medikamentös (Antiarrhythmika, Digitalis) und durch O_2-Mangel ausgelöst werden.

Klinik: SVES bleiben häufig asymptomatisch oder werden als aussetzender Herzschlag und Herzstolpern (Palpitationen) beschrieben. Im ungünstigsten Fall kann ein Vorhofflimmern ausgelöst werden (S. 23).

Diagnostik: Durch die Extrasystole ist die Diastolendauer verkürzt und die Ventrikelfüllung eingeschränkt. Klinisch imponiert dies als **Pulsdefizit**. Sicher zu identifizieren sind SVES nur im EKG anhand der **Morphologie** der **P-Wellen** (meist deformiert) und der zeitlichen Beziehung zur benachbarten P-Welle bzw. den QRS-Komplexen (**Abb. 3.6**). Eine früh einfallende SVES tritt innerhalb der vorhergehenden T-Welle auf (**P- auf T-Phänomen**). Die durch die SVES ausgelösten QRS-Komplexe sind i. d. R. identisch mit denen der regulären Erregung, außer es kommt bei früh einfallenden SVES zu einer aberranten Leitung in die Kammer (der Kammerkomplex ist dann wie bei einer ventrikulären Extrasystole deformiert, S. 28).

Geblockte Extrasystole: Wenn der AV-Knoten noch refraktär ist, wird die SVES nicht auf die Kammer übergeleitet. Im EKG sind dann P-Wellen ohne QRS-Komplexe nachweisbar. Ist der Vorhof noch refraktär, fehlt die P-Welle der Extrasystole.

Der Sinusknoten wird i. d. R. versetzt zum Grundrhythmus depolarisiert, sodass eine **nichtkompensatorische Pause** entsteht. Das Intervall zwischen der letzten normalen Herzaktion vor und der ersten Herzaktion nach der Extrasystole ist kleiner als 2 normale RR-Intervalle.

Bei der **AV-Knoten-Extrasystole** können sich Vorhof und Kammer gleichzeitig gegen die geschlossenen AV-Klappen kontrahieren (sog. Pfropfungswelle im Venenpuls). Im EKG erscheinen negative P-Wellen im, vor oder nach dem QRS-Komplex.

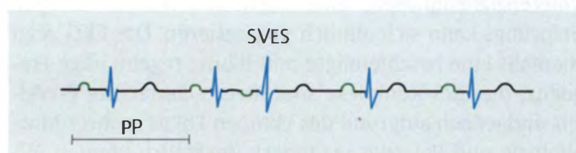


Abb. 3.6 **Charakteristika einer supraventrikulären Extrasystole.** [aus: Schuster, Trappe, EKG-Kurs für Isabel, Thieme, 2009]

Therapie: SVES bedürfen i. d. R. keiner Therapie, symptomatisch können β-Blocker gegeben werden. Wenn möglich, sollte die Ursache behandelt werden.

3.3.3 Vorhofflattern

DEFINITION Kreisende, immer gleich ablaufende Erregungswellen um definierte anatomische oder funktionelle Hindernisse im rechten Vorhof (Flatterfrequenz 250–350/min). Die Überleitung in die Kammern kann regel- oder unregelmäßig sein.

Einteilung: Es kann unterschieden werden zwischen typischem (isthmusabhängigem, Typ I) und atypischem (isthmusunabhängigem, Typ II) Flattern.

Ätiopathogenese: Vorhofflattern tritt häufig idiopathisch auf (keine Grunderkrankung nachweisbar). Zu den bekannten Ursachen zählen Herz- (z. B. KHK, AV-Klappenvitien, chronische Rechtsherzbelastungen, Myokarditis, postoperativ) und Lungenerkrankungen oder eine Hyperthyreose.

Beim **typischen Flattern** kommt es zu einer kreisenden Erregung (Makro-Reentry), die gegen den Uhrzeigersinn („**counterclockwise**") im interatrialen Septum nach oben steigt und an der lateralen Wand des rechten Vorhofes wieder nach unten zieht, um dann durch den leitungsverzögernden Isthmus (zwischen der Trikuspidalklappe und der Mündung des Sinus coronarius) wieder zum Septum zu gelangen. Dies kann auch in entgegengesetzter Richtung ablaufen („**clockwise**").

Beim **atypischen Flattern** bewegt sich der Reentry-Erregungskreislauf um verschiedene Blockaden wie fibrotische Areale oder Narben.

Klinik: Bei der typischen 2:1-Leitung entstehen Kammerfrequenzen um 150/min, sodass Palpitationen, Dyspnoe, Leistungsabfall und kardiale Dekompensation auftreten können. Höhere Überleitungsverhältnisse (3:1, 4:1) werden von den Patienten i. d. R. gut toleriert.

Komplikationen: Häufigste Komplikation sind die kardiale Dekompensation und Thromboembolien. Beim WPW-Syndrom (S. 25) sowie bei der Anwendung von Klasse-IC-Antiarrhythmika besteht die Gefahr der 1:1-Überleitung.

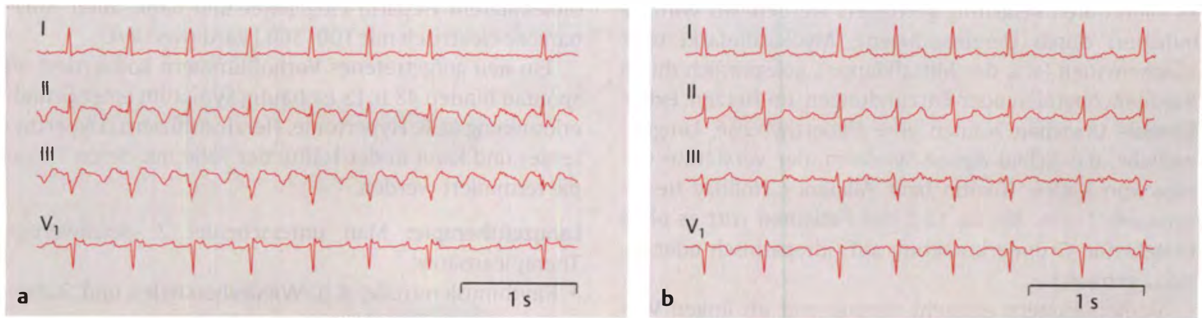


Abb. 3.7 **Vorhofflattern.** **a** Typ-I-Vorhofflattern. **b** Typ-II-Vorhofflattern. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Diagnostik: Der **Typ I** (**Abb. 3.7 a**) zeigt in den inferioren Ableitungen des EKG (II, III, aVF) identische, sägezahnartige negative Flatterwellen. Die kreisende Erregung läuft gegen den Uhrzeigersinn (counterclockwise). Die Vorhoffrequenz liegt zwischen 250 und 350/min, eine isoelektrische Linie ist nicht vorhanden. Bei der selteneren in umgekehrter Richtung (clockwise) verlaufenden Erregung fehlt das typische Sägezahnmuster, die P-Wellen sind in den Ableitungen II, III und aVF positiv und zwischen den P-Wellen sind isoelektrische Linien erkennbar.

Beim **Typ II** (**Abb. 3.7 b**) ist die P-Morphologie variabel, die Frequenz höher und häufig unregelmäßig, weshalb auch die Ventrikel arrhythmisch schlagen können. Bei einer 1:1- oder 2:1-Überleitung kann ein Vagusreiz (Karotissinusmassage) einen vorübergehenden AV-Block induzieren und ein mögliches Vorhofflattern demaskieren.

Bei neu aufgetretenem Vorhofflattern sollte eine strukturelle Herzerkrankung echokardiografisch ausgeschlossen werden.

Therapie und Prognose: Vorhofflattern konvertiert häufig spontan, wenn die Ursache behoben und die Atrien nicht zu sehr dilatiert sind. Pharmakotherapeutisch sind der Versuch einer Frequenzreduktion durch Blockade des AV-Knotens sowie eine Antikoagulation angezeigt. Alternativ kann mit einer Überstimulation oder einer Kardioversion (50–100 J) versucht werden, das Flattern zu beenden. Beim isthmusabhängigen Typ kann durch Isthmusablation der Reentry-Kreis unterbrochen werden. Diese Maßnahme senkt die Rezidivrate im ersten Jahr auf 15 %. Die medikamentösen Behandlungsversuche entsprechen im Wesentlichen denen des Vorhofflimmerns (s. dort).

3.3.4 Vorhofflimmern

DEFINITION Unkoordinierte elektrische und mechanische Aktivität der Vorhofmuskulatur mit einer Frequenz von 350–600/min, die mit unterschiedlicher Frequenz auf die Kammern übergeleitet wird. Die Kammeraktion ist absolut arrhythmisch (Brady-, normofrequente oder Tachyarrhythmia absoluta).

Epidemiologie: Vorhofflimmern (VHF, atriales Flimmern, AF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung: Circa 5 % der Patienten > 65 Jahren und bis 10 % der Patienten > 75 Jahren leiden daran.

Einteilung: Man unterscheidet

- **paroxysmales** Vorhofflimmern, das maximal binnen 7 Tagen spontan endet,
- **persistierendes** Vorhofflimmern, das zwar nicht spontan endet, aber pharmakologisch oder elektrisch in einen Sinusrhythmus überführt werden kann, und
- **permanentes** Vorhofflimmern, das sich durch keine Maßnahme beenden lässt.

Die unregelmäßige Überleitung des Vorhofflimmerns in die Kammern lässt das pathognomonische Bild einer **absoluten Arrhythmie** entstehen (als Brady-, normofrequente oder Tachyarrhythmia absoluta, **Abb. 3.8**).

Ätiopathogenese: Vorhofflimmern kommt häufig zusammen mit arterieller Hypertonie und/oder einer **KHK** vor.

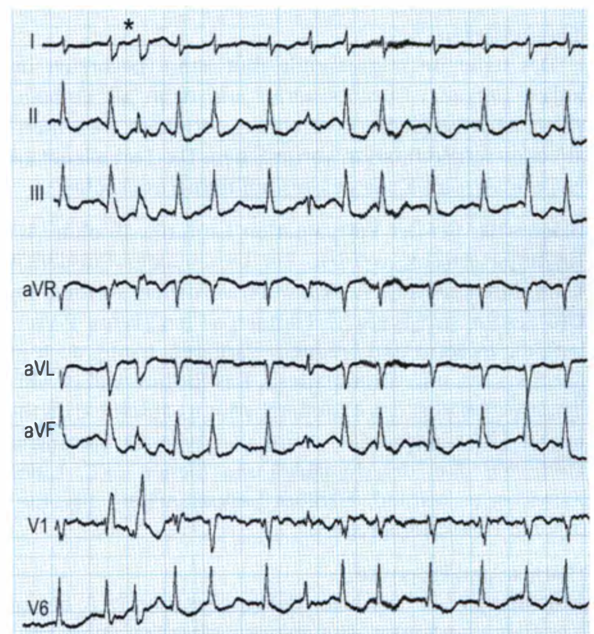


Abb. 3.8 **Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern.** Die Kammerkomplexe sind Rechtsschenkelblock-artig deformiert (*). [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Es kann durch Belastung getriggert werden. Oft wird VF induziert durch Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Klappenvitien (v. a. der Mitralklappe), gelegentlich durch Kardiomyopathien oder Entzündungen am Herzen. **Extrakardiale Ursachen** können eine Hyperthyreose, Lungenembolie, das Schlaf-Apnoe-Syndrom, der verstärkte Genuss von Kaffee, Nikotin bzw. Alkohol („Holiday-Heart-Syndrom") sein. Bei ca. 15 % der Patienten tritt es ohne bestehende Grunderkrankung auf (idiopathisch oder familiär gehäuft).

PATHO

Vorhofflimmern entsteht vorwiegend im linken Vorhof und wird durch **multiple Reentry-Kreisläufe** unterhalten. Ursächlich sind häufig **ektope Foci** im Bereich der Pulmonalvenenmündungen, gelegentlich auch in der Nähe jener der Vv. cavae oder des Sinus coronarius. Begünstigt werden die Reentry-Kreise durch die unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten, die in den verschiedenen Vorhofregionen vorherrschen (→ besonders bei dilatierten Atrien). Anhaltendes Vorhofflimmern bewirkt ein Remodeling der Vorhofmyozyten, welches die Reentry-Mechanismen weiter erleichtert. Die Konversion in einen Sinusrhythmus verschlechtert sich aus eben diesem Grund mit der Dauer des Vorhofflimmerns.

Klinik: Nur ca. 30 % der VF-Attacken werden bemerkt. Die Symptome sind abhängig von der Kammerfrequenz, der Art der Überleitung (permanent, paroxysmal) und der zugrunde liegenden Herzerkrankung: Müdigkeit, Palpitationen, Schwitzen, Übelkeit, Schwindel, Dyspnoe, Schlafstörungen oder Leistungsminderung bis hin zur völligen Arbeitsunfähigkeit.

Komplikationen: Anhaltend schnelle Überleitungen können das Herz auf Dauer überlasten und zu einer Schwäche bis **Insuffizienz** führen (insbesondere bei vorgeschädigtem Herzen).

Das teilweise stagnierende Blut kann (bevorzugt im linken Herzohr) thrombosieren und dann als Embolus verschleppt werden und zerebrale, periphere, mesenteriale oder renale Infarkte verursachen. Die **Emboliegefahr** ist besonders am Ende des Vorhofflimmerns erhöht.

Diagnostik: Bei der **Pulspalpation** kann die absolute Arrhythmie ertastet werden. Ein bestehendes Pulsdefizit kann durch zentrale Auskultation verifiziert werden. Im **EKG** zeigen sich typische Flimmerwellen (keine P-Wellen), die in Form und Frequenz variieren, häufig auch in Kombination mit Vorhofflattern. Das RR-Intervall ist völlig unregelmäßig, der Kammerrhythmus absolut arrhythmisch. Ein Langzeit-EKG kann paroxysmale Störungen aufdecken. Zur **Ursachenabklärung** dienen EKG, Labor (Elektrolyte, Blutbild, Schilddrüsenparameter), Ergometrie und Echokardiografie.

Therapie und Prognose:

Akuttherapie: Bei kardialer Dekompensation (z. B. bei zu schneller Überleitung, Hypotension oder Stauungssymptomen) wird die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (PTT: 1,5–2-fach) oder – einfacher – mit niedermolekularem Heparin eingeleitet und dann unter Kurznarkose elektrisch mit 100–360 J kardiovertiert.

Ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern konvertiert oft spontan binnen 48 h. Es ist häufig Symptom einer Grunderkrankung (z. B. Hypertonie, Herzinsuffizienz, Hyperthyreose) und kann in der Hälfte der Fälle mit deren Therapie terminiert werden.

Langzeittherapie: Man unterscheidet 2 gleichwertige Therapieansätze:

- Rhythmuskontrolle, d. h. Wiederherstellen und Stabilisieren eines Sinusrhythmus, und
- Frequenzkontrolle, d. h. Verhindern längerfristiger hoher Überleitungsfrequenzen bei VF.

Daneben sollte eine Thromboembolieprophylaxe betrieben werden.

Eine **Rhythmisierung** erscheint sinnvoller bei ausgeprägter Symptomatik und geringem Rezidivrisiko (VF erst seit Kurzem, Vorhöfe nicht dilatiert, normale linksventrikuläre Funktion). 3–4 Wochen vor der Kardioversion sollte mit der oralen **Antikoagulation** begonnen werden (Ziel-INR: 2,0–3,0). Kann in der transösophagealen Echokardiografie ein Thrombus ausgeschlossen werden, ist nach der Gabe eines Heparinbolus auch eine sofortige Kardioversion möglich. Die orale Antikoagulation muss für mindestens 4 Wochen nach jeder Rhythmisierung aufrechterhalten bleiben (Ziel-INR: 2,0–3,0). Die **elektrische Kardioversion** wird unter Kurznarkose mit 100–360 J synchron zur R-Zacke durchgeführt und hat eine primäre Erfolgsrate von 95 %. Ohne medikamentöse antiarrhythmische Prophylaxe bleiben ca. 25 % der Patienten für 12 Monate rezidivfrei.

PHARMA

Durch eine **prophylaktische** bzw. begleitende **antiarrhythmische Therapie** kann versucht werden, den Sinusrhythmus wiederherzustellen bzw. zu erhalten. Generell werden hierfür β-Blocker verwendet, bei herzgesunden Patienten sind darüber hinaus **Flecainid**, **Propafenon**, **Sotalol** und **Dronedarone** geeignet. Bei begleitenden strukturellen Herzerkrankungen können **Dronedarone** oder **Amiodaron**, mit Einschränkung auch **Sotalol** verabreicht werden. Seit Neuestem steht zur pharmakologischen Konversion auch Vernakalant i. v. zur Verfügung.

Eine reine **Frequenzkontrolle** empfiehlt sich bei Patienten mit geringen Beschwerden und einem hohen Rezidivrisiko (VF seit > 6 Monaten, dilatierter Vorhof, schwere Herzinsuffizienz). Kammerfrequenzen in Ruhe von 60–80/min sowie bis 120/min unter mäßiger Belastung werden angestrebt. Frequenzsenkend wirken **β-Blocker** (z. B. Meto-, Bisoprolol) oder **Kalziumantagonisten** (z. B. Diltiazem, Verapamil), evtl. in Kombination mit Digoxin. **Cave:** Diltiazem, Verapamil und Digoxin sind bei WPW-Syndrom mit VF kontraindiziert, da sie durch Verkürzung der Refraktärzeit des Bündels und das Bremsen des AV-Knotens die unkontrollierte Leitung über das akzessorische Bündel begünstigen. Als Reservemedikament bietet sich **Amiodaron** an (insbesondere bei Patienten mit schwerer kardialer Insuffizienz), allerdings mit großem Nebenwirkungsprofil.

Darüber hinaus ist bei entsprechendem Risiko eine permanente **Antikoagulation** mit **Phenprocoumon** oder Warfarin notwendig. Der **INR**-Zielwert liegt bei 2,0–3,0. Als neues Antikoagulans bietet sich bei Patienten mit Vorhofflimmern auch der neue selektive reversible Thrombinhibitor **Dabigatran** an, der den Vorteil hat, dass keine routinemäßigen Gerinnungskontrollen mehr notwendig sind.

Das thrombembolische Risiko kann mithilfe des $CHADS_2$-Scores abgeschätzt werden, in den die Faktoren **C**ongestive heart failure (Herzinsuffizienz), **H**ypertonie, **A**lter, **D**iabetes und **S**troke einfließen. Der Faktor Stroke bekommt 2 Punkte (S_2), die übrigen 1 Punkt. Bei einem Score > 1 sollte in Abwesenheit von Kontraindikationen eine Antikoagulation mit Kumarinen durchgeführt werden. In den jüngsten Leitlinien wird eine Modifizierung dieses Scores (CHA_2DS_2-VASc) vorgeschlagen mit stärkerer Berücksichtigung des Alters, des weiblichen Geschlechts und begleitender Gefäßerkrankungen. Vereinfacht gesagt ergibt sich die Schlussfolgerung, dass nur „gesunde" Männer < 65 Jahren nicht mit mit Phenprocoumon antikoaguliert zu werden brauchen.

Alternativ zur medikamentösen Frequenzkontrolle kann auch durch eine AV-Knotenablation die Überleitung auf die Kammern unterbrochen werden; dies erfordert allerdings eine **Schrittmacherimplantation**. Neuere Therapieansätze zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus wie **Maze-OP** (s. Chirurgie S. B 180) und Katheterablationen mit elektrischer Isolierung der Pulmonalvenen versuchen, durch kontrolliert gesetzte Läsionen die kreisenden Erregungsbahnen zu unterbrechen.

3.3.5 Reentry-Tachykardien

AV-Knoten- und AV-Reentry-Tachykardien werden auch als paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien (PSVT) bezeichnet.

AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT)

DEFINITION Paroxysmale Tachykardie infolge eines Reentrys im AV-Knoten mit Frequenzen von 150–250/min.

Epidemiologie: Sie ist die häufigste Form der paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie und betrifft vorwiegend Patienten ohne organische Herzerkrankung. Frauen (30.–50. Lebensjahr) sind doppelt so oft wie Männer betroffen.

PATHO

Ätiopathogenese: Ursache für die Tachykardie sind kreisende Erregungen im AV-Knoten. Diese entstehen, wenn innerhalb des AV-Knotens Regionen mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten vorliegen. Man unterscheidet ein schnell leitendes Areal von mehreren langsam leitenden Bereichen. Bei der **typischen** AV-Reentry-Tachykardie läuft die retrograde Erregung der Vorhöfe über die schnelle Bahn und die antegrade Erregungswelle über die langsame (sog. „Slow-Fast-Typ", > 90 %). Die **atypische** Form ist durch umgekehrte Leitungsverhältnisse charakterisiert („Fast-Slow" oder „Slow-Slow").

Klinik: Palpitationen und Herzjagen treten plötzlich auf und können über Minuten bis Stunden (oder auch länger) anhalten, ehe sich meist spontan wieder ein Sinusrhythmus einstellt. Weitere Symptome sind Schwindel, Dyspnoe, Thoraxschmerz und Synkopen. Bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung treten deren Symptome hinzu.

Diagnostik: Im EKG liegt oft eine verkürzte PQ-Zeit < 0,12 s vor. Der QRS-Komplex ist schmal, aber normal konfiguriert (**Cave:** Schenkelblock bei aberrierender Leitungsbahn). Die P-Welle ist abhängig von den Leitungsgeschwindigkeiten sichtbar oder nicht. Sie ist negativ in den Ableitungen III und aVF. Bei der typischen Form ist sie infolge der schnellen retrograden Überleitung i. d. R. im QRS-Komplex versteckt. Bei der atypischen Form sind die P-Wellen ebenso in den Ableitungen II, III und aVF negativ, sie zeigen sich jedoch zwischen den QRS-Komplexen (PR < RP-Intervall). Differenzialdiagnostisch müssen v. a. retrograd leitende akzessorische Bündel sowie eine ektope atriale Tachykardie (S. 27) ausgeschlossen werden.

Therapie und Prognose: Zur notfallmäßigen **Akuttherapie** bei hämodynamischer Instabilität ist eine sofortige Kardioversion indiziert. Mittels vagalen Manövers kann versucht werden, die Tachykardie zu terminieren.

PHARMA

Pharmakotherapeutische Maßnahmen sind:
- Adenosin: blockiert kurzfristig den AV-Knoten.
- Kalziumantagonisten (Diltiazem, Verapamil)
- β-Blocker (z. B. Esmolol oder Metoprolol).

Frühzeitig sollte eine Katheterablation in Betracht gezogen werden, um den Erregungskreislauf zu unterbrechen. Die Erfolgsaussichten sind sehr gut (98 %). Patienten ohne organische Herzerkrankung haben eine günstige Prognose.

Präexzitationssyndrom und atrioventrikuläre Reentry-Tachykardie (AVRT)

DEFINITION Vorhandensein zusätzlicher (aberrierender) Leitungsbahnen zwischen Vorhof und Kammer, die eine höhere Leitungsgeschwindigkeit und kürzere Refraktärzeit als der AV-Knoten aufweisen und zur vorzeitigen Erregung der Herzkammern führen.

Einteilung:
- **Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW):** Verbindung des Vorhofs mit dem rechten (Typ 1) oder linken (Typ 2) Ventrikel über das sog. Kent-Bündel. Es kommt zur antegraden Erregungsleitung und Stimulation des Ventrikels (im EKG als δ-Welle sichtbar).
- **Lown-Ganong-Levine-Syndrom (LGL):** Verbindung von Vorhof und distalem AV-Knoten über das sog. James-Bündel. Typisch sind ein kurzes RR-Intervall, normale QRS-Komplexe und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien.
- **Mahaim-Syndrom:** Verbindung des rechten Vorhofs zum rechten Ventrikel über den rechten Tawara-Schenkel (sog. Mahaim-Bündel) mit ausschließlich antegrader Leitung. Es entstehen AV-Reentry-Tachykardien.

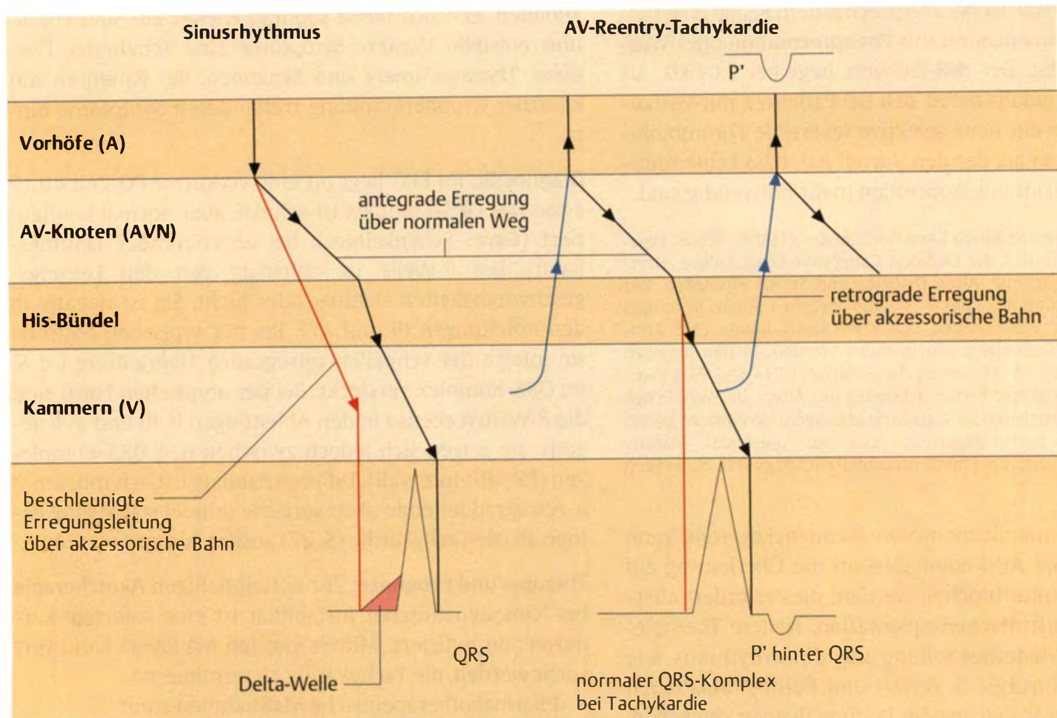


Abb. 3.9 **Akzessorische Leitungsbahn.** Bei vorzeitiger Erregung des Kammermyokards über eine akzessorische Leitungsbahn findet sich bei Sinusrhythmus zu Beginn des QRS-Komplexes eine δ-Welle. Bei AV-Reentry-Tachykardie wird Erregung am häufigsten antegrad über den AV-Knoten geleitet (orthodrome Reentry-Tachykardie); der QRS-Komplex ist normal. Nach der Kammerdepolarisation wird der Vorhof retrograd über die akzessorische Bahn erregt (negative P-Welle). [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Der QRS-Komplex ist linksschenkelblockartig konfiguriert.

PATHO

Ätiopathogenese:

Akzessorische Leitungsbahnen: Sie sind i. d. R. angeborene endo- oder epikardiale Brücken aus Myozyten, die die Entwicklung von Kreiserregungen begünstigen. Ein gehäuftes Auftreten in Verbindung mit einer Ebstein-Anomalie wird beobachtet. Sie besitzen im Gegensatz zum AV-Knoten keine frequenzfilternden und erregungsverzögernden Eigenschaften (**Cave:** gefährlich bei Vorhofflimmern).

Bei Sinusrhythmus wird die elektrische **Erregung** ganz **normal** über den AV-Knoten und über die zusätzliche Leitungsbahn zur Kammer geleitet. Da der Impuls über die akzessorische Leitungsbahn schneller läuft, werden Teile des Myokards vorzeitig depolarisiert. Dies wird im EKG als breiter QRS-Komplex mit **δ-Welle** sichtbar. Treten Kreiserregungen auf, verschwindet die δ-Welle.

Entstehung von Kreiserregungen bei akzessorischen Leitungsbahnen: Die Erregungswelle kann auf 2 Wegen zur Kammer übergeleitet werden (**Abb. 3.9**). Am häufigsten ist die **orthodrome Reentry-Tachykardie.** Dabei durchläuft die Erregung zuerst den AV-Knoten in gewohnter Weise und wird anschließend retrograd über die akzessorische Bahn zu den Vorhöfen geleitet. Diese werden zumeist von unten nach oben depolarisiert, was als negative P-Welle in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF) erkennbar wird. Es kommt nicht zur Präexzitation (keine δ-Welle). Der **QRS-Komplex** ist i. d. R. **schmal** und zeigt die normale Ventrikelerregung.

Bei einer **antidromen Reentry-Tachykardie** werden die Ventrikel antegrad über die akzessorische Bahn und retrograd über den AV-Knoten erregt. Das EKG zeigt einen deformierten, **verbreiterten Kammerkomplex.**

Klinik: Bei normalem Sinusrhythmus zeigen sich keine Beschwerden. Typischerweise beginnt und endet die Tachykardie abrupt, die **Symptome sind abhängig von der Überleitungsfrequenz** und reichen von Palpitationen über Schwindel, Dyspnoe und Angina-pectoris-Beschwerden bis zum plötzlichen Herztod. Vorhofflimmern ist potenziell lebensbedrohlich für Patienten mit WPW-Syndrom, da die Erregung extrem schnell auf die Kammern übergeleitet wird und damit ein Kammerflimmern ausgelöst werden kann.

Diagnostik: Im Ruhe-EKG ist beim **WPW-Syndrom bei Sinusrhythmus** zu Beginn des QRS-Komplexes **eine δ-Welle** (träger R-Anstieg) als Ausdruck der vorzeitigen Ventrikelerregung erkennbar (**Abb. 3.10**). Dadurch verkürzt sich die PQ-Zeit etwas (< 0,12 s). ST-Strecken-Veränderungen



Abb. 3.10 **δ-Welle bei WPW-Syndrom.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

sind beim manifesten WPW-Syndrom physiologisch.Beim **LGL-Syndrom** wird der AV-Knoten teilweise oder komplett überbrückt; die PQ-Zeit ist verkürzt. Beim **Mahaim-Syndrom** ist die PQ-Zeit normal. Der QRS-Komplex ist durch die verfrühte Erregung des rechten Faszikels linksschenkelblockartig verformt. Aufgrund der veränderten Erregungsausbreitung kann sich auch die Erregungsrückbildung (ST-Stecke) etwas anders darstellen (T-Welle ist gegensätzlich zur δ-Welle gerichtet) und darf nicht als Ischämie-Zeichen gewertet werden.

Zur genauen Diagnostik und Risikoeinschätzung dient die elektrophysiologische Untersuchung.

PHARMA

Therapie und Prognose: Die orthodrome Form der Reentry-Tachykardie (> 80 %) wird **analog der AVNRT** mit Karotissinusmassage, Adenosin, Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) oder β-Blocker behandelt, da hierdurch die Leitung im AV-Knoten unterbrochen werden kann. Substanzen, die die Leitungsgeschwindigkeit der akzessorischen Bahn verlangsamen, wie z. B. Ajmalin, Flecainid, Propafenon und Amiodaron, sind vorwiegend zur Prophylaxe geeignet.

Cave: Digitalis, Verapamil, Diltiazem und β-Blocker sind nicht zur Prophylaxe geeignet, da sie z. T. die Refraktärzeit des Bündels verkürzen, was insbesondere bei Vorhofflimmern zu bedrohlich hohen Kammerfrequenzen führen kann.

Bei gehäuften Tachykardien, ausgeprägter Symptomatik und Vorhofflimmern ist die **Katheterablation** Therapie der Wahl. Ihre Erfolgsrate ist hoch (98 %).

3.3.6 Fokale atriale Tachykardie

DEFINITION Bei der fokalen atrialen Tachykardie (FAT) sind ein oder mehrere ektope Foci außerhalb des Sinusknotens für die Vorhofdepolarisation verantwortlich.

Einteilung: Man unterscheidet die uni- von der multifokalen atrialen Tachykardie.

Ätiologie: Ursache ist meist eine Dilatation der Vorhöfe, z. B. bei KHK, Herzinsuffizienz, Vitien, Kardiomyopathien oder einer (pulmonal-)arteriellen Hypertonie.

Klinik: Die Symptome richten sich nach der Herzfrequenz, schnelle Tachykardien können Palpitationen und Schwindel und eine kardiale Dekompensation auslösen.

Diagnostik: Im EKG erkennt man mehr oder weniger gleichförmige (unifokal) oder polymorphe P-Wellen mit einer gleichmäßigen bis wechselnden Überleitung und Kammerfrequenzen von 150–200/min. Form und Vektor der P-Wellen lassen auf die Lokalisation des Fokus schließen.

Mithilfe der elektrophysiologischen Untersuchung lassen sich Mechanismus und Lokalisation der Tachykardie genau bestimmen.

PHARMA

Therapie: Zur Akutbehandlung werden β-Blocker, Kalziumantagonisten und Digitalis verabreicht, die die AV-Knoten-Überleitung verlangsamen. Diese Substanzen können zur dauerhaften Frequenzkontrolle verwendet werden. Amiodaron unterdrückt hingegen die ektope Reizbildung.

Alternativ stehen elektrische Kardioversion (mit hoher Rezidivrate) oder die Katheterablation zur Verfügung.

3.3.7 Junktionale ektope Tachykardie

Die junktionale ektope Tachykardie (JET) tritt fast ausschließlich bei Kleinkindern auf und ist mit organischen Herzerkrankungen oder kürzlich vorangegangenen Herzoperationen assoziiert. Der Fokus ist im Bereich des AV-Knotens lokalisiert und verursacht Tachykardiefrequenzen von ≤ 250/min. Soweit möglich ist eine kausale Therapie anzustreben.

3.3.8 Ventrikuläre Extrasystolie

DEFINITION Verfrüht einfallende Erregungen, die unterhalb der Bifurkation des His-Bündels entstehen.

Einteilung: Entstammen die ventrikulären Extrasystolen (VES) demselben ektopen Herd, spricht man von monotopen und damit meist **monomorphen** Extrasystolen (gleichgestaltete QRS-Komplexe), bei jeweils verschiedenen Herden von **polymorphen VES**. Eine **2:1-Extrasystolie** bezeichnet die regelmäßige Folge von 2 Normalschlägen und einer Extrasystole. Bei einem **Bigeminus** folgt jedem Normalschlag 1 ES, bei einem Trigeminus folgen einem Normalschlag 2 ES sowie bei einem Quadrigemius 3 ES. **Couplets** sind paarweise auftretende Extrasystolen, Triplets 3 direkt hintereinander auftretende und Salven mehr als 3 direkt hintereinander auftretende Extrasystolen. Als **Parasystolie** bezeichnet man 2 Rhythmen, die simultan unabhängig voneinander schlagen: den Sinusrhythmus und einen ektopen, meist langsameren Rhythmus.

Ätiopathogenese: VES können auch bei herzgesunden Patienten auftreten und gehen dann i. d. R. nicht mit einer erhöhten Mortalität einher. Gefährlich sind v. a. VES, die mit einer organischen Herzerkrankung (v. a. akuter Myokardinfarkt oder fortgeschrittene Herzinsuffizienz) verbunden sind. Diese Patienten haben, insbesondere bei wiederholt vorkommenden VES, ein deutlich erhöhtes Risiko, am plötzlichen Herzstod zu sterben.

PATHO

Der Sinusrhythmus ist meist nicht beeinträchtigt (→ keine retrograde Erregung des Vorhofs). Nach der Extrasystole entsteht eine **kompensatorische Pause**, die vom Patienten wie ein „Herzaussetzer" wahrgenommen wird (→ die reguläre Sinuserregung trifft auf refraktäres Myokard). Der Abstand zwischen den beiden R-Zacken vor und nach der Extrasystole entspricht dem doppelten RR-Intervall von 2 normalen Herzaktionen. Bei Bradykardie kann das Myokard für den nächsten eintreffenden Sinusimpuls schon wieder erregbar sein.

Klinik: Wie SVES bleiben auch VES häufig asymptomatisch. Die Patienten nehmen häufig ein Herzstolpern oder gesteigertes Herzklopfen wahr. Salven verschlechtern

meist die hämodynamische Situation und können zu Schwindelanfällen und Synkopen führen (→ mangelhafter Blutauswurf).

Komplikationen: Die wichtigste Komplikation ist das Kammerflimmern. VES mit sog. **R-auf-T-Phänomen**, also Extrasystolen, die besonders frühzeitig in die vulnerable Phase der T-Welle einfallen, gehen mit einem besonders hohen Risiko für ein Kammerflimmern einher (sog. Warnarrhythmien).

Diagnostik: VES sind häufig nur ein Zufallsbefund. Im EKG zeigen sich **verbreiterte QRS-Komplexe ohne vorausgehende P-Welle**. Fällt die nachfolgende regelhafte Erregung in die Refraktärphase des Myokards, kontrahiert dieses nach einer kompensatorischen Pause erst wieder beim darauffolgenden Impuls (**Abb. 3.11**). Das Schlagvolumen ist dann vergrößert. Aus der Form der QRS-Komplexe in der jeweiligen Ableitung kann auf den Entstehungsort der VES geschlossen werden: z. B. kompletter Linksschenkelblock bei VES aus dem rechten Tawara-Schenkel.

PHARMA

Therapie und Prognose: Beschwerdefreie Patienten bedürfen normalerweise keiner Therapie. Ebenso sind VES bei herzgesunden Patienten meist als harmlos zu erachten. Bei symptomatischen Patienten können β-Blocker, Amiodaron oder Klasse-Ic-Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon) erwogen werden, wobei Letztere allerdings bei kardialer Grunderkrankung kontraindiziert sind. Die Grunderkrankung sollte nach Möglichkeit immer therapiert werden.

3.3.9 Ventrikuläre Tachykardie

DEFINITION Gesteigerte Herzfrequenz > 120/min mit verbreitertem QRS-Komplex (> 0,12 s), deren Ursprung im Kammermyokard liegt und nicht den normalen Weg der Erregungsleitung nimmt.

Einteilung: Morphologisch unterscheidet man eine **mono-** von einer **polymorphen** Form, nach dem zeitlichen Verlauf eine **nichtanhaltende** (< 30 s) von einer **anhaltenden** (> 30 s) ventrikulären Tachykardie (VT). VT, die ohne eine strukturelle Herzerkrankung auftreten, sind meist prognostisch günstiger (→ seltener Kammerflimmern).

Ätiopathogenese: Meist besteht eine schwere organische Herzerkrankung. Häufige Ursachen sind der Myokardinfarkt, eine KHK, Kardiomyopathien (seltene Sonderform: ARVC, S. 54), Vitien oder Intoxikationen (z. B. Überdosierung mit Digitalis oder Antiarrhythmika). VT können insbesondere bei gesunden jüngeren Patienten auch idiopathisch auftreten. Bei jüngeren Patienten muss zudem an das angeborene Brugada-Syndrom (→ Na^+-Kanal-Dysfunktion mit polymorphen VT, speziell in der Ruhephase) und das Long-QT-Syndrom gedacht werden.

PATHO

Ventrikuläre Tachykardien entstehen in der rechten oder linken Kammer zumeist durch einen Reentry-Mechanismus, seltener durch eine abnorme Automatie. Ein **Reentry-Mechanismus** tritt typischerweise im Bereich von Myokardnarben auf (Narben sind elektrisch nicht erregbar). Die Erregung kreist dann in den Randgebieten der Infarktnarbe um die Narbe herum. Selten ist eine getriggerte Automatie (z. B. bei Digitalisintoxikation).

Klinik: Die VT kann komplett symptomlos bleiben oder aber (häufiger) sich mit Beschwerden wie Palpitationen, Herzrasen, Angina pectoris und Dyspnoe bis hin zum plötzlichen Herztod manifestieren.

Diagnostik: Da die VT in der Kammer entsteht, erkennt man im EKG **breite QRS-Komplexe** (**Abb. 3.12**), die schenkelblockartig deformiert sind, allerdings keine ganz typische Schenkelblockmorphologie aufweisen (biphasische Deformierung bei VT). Bei der monomorphen VT sind die QRS-Komplexe gleichmäßig gestaltet, bei der polymorphen VT unterschiedlich. Eine nichtanhaltende Tachykar-

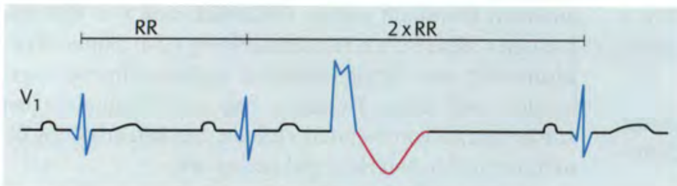


Abb. 3.11 Schematische Darstellung einer linksventrikulären Extrasystole. [aus: Schuster, Trappe, EKG-Kurs für Isabel, Thieme, 2009]

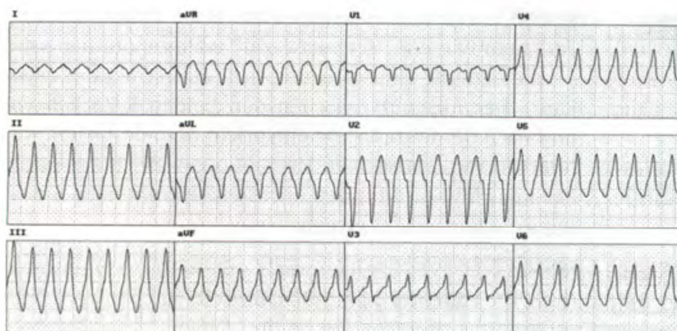


Abb. 3.12 Idiopathische Kammertachykardie. Der Ursprung der Tachykardie liegt vermutlich im Bereich des Aussflusstraktes des rechten Ventrikels (→ positive Achse in II, III und aVF sowie negative Achse in V1). [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

die ist durch > 3 aufeinanderfolgende QRS-Komplexe < 30 s gekennzeichnet. Eine anhaltende VT dauert > 30 s.

Beweisend für eine ventrikuläre Tachykardie ist die **AV-Dissoziation**, d. h. es treten mehr QRS-Komplexe als P-Wellen auf.

Bei langsamerer Frequenz kann eine Erregung aus dem Sinusknoten auf die Kammer übergeleitet werden. Diese ist dann als normaler QRS-Komplex (sog. **Capture-Beat**) oder als Mischbild aus normalem und schenkelblockartig verändertem QRS-Komplex nachweisbar.

Differenzialdiagnosen: Verwechslungen mit **supraventrikulären Tachykardien**, **die mit Schenkelblock** einhergehen, sind häufig. Zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung bietet sich hierzu die Beurteilung der Septumdepolarisation im EKG an (besonders gut in den seitlichen Ableitungen V_1 und V_6 darstellbar). Bei echten Schenkelblöcken sind die QRS-Komplexe triphasisch deformiert, bei ventrikulären Tachykardien biphasisch. Weitere Unterscheidungskriterien sind:

- Bei der **VT**, die **mit einem Rechtsschenkelblock-artig deformiertem QRS-Komplex** einhergeht (also wie ein Rechtsschenkelblock erscheint), ist die R-Zacke in V_6 tief (R/S-Relation < 1). Bei supraventrikulären Ursachen findet man dagegen eine R/S-Relation > 1.
- Bei **VT mit Linksschenkelblock-artig deformiertem QRS-Komplex** sind die R-Zacke (> 0,03 s) sowie der Abstand Anfang R bis Spitze S (> 0,06 s) verbreitert. Im abfallenden Schenkel von S ist zudem eine Einkerbung („Notch") nachweisbar. Bei supraventrikulärem Ursprung fehlt die Einkerbung. Q-Zacken in V_6 sind häufig bei der VT und selten beim LSB.

> MERKE Für eine **VT** spricht: ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, QRS-Zeiten > 0,160 ms (bei scheinbarer LSB-Konfiguration) oder > 0,140 ms (scheinbarer RSB) und/oder klare Dissoziation von P-Wellen zum QRS-Komplex.
> Unregelmäßige RR-Abstände legen ein **Vorhofflimmern** mit Schenkelblock oder mit Präexzitation nahe.

Therapie: Ventrikuläre Tachykardien sind akut lebensbedrohlich und erfordern eine unverzügliche Therapie. Zur Akuttherapie bei Dekompensation sofortige Herz-Lungen-Wiederbelebung und schnellstmögliche **Kardioversion** mit R-Zacken-synchronisierten Schocks (200 J [biphasisch] bis 360 J [monophasisch]), ggf. in Kurznarkose. Des Weiteren wird Amiodaron 150–300 mg i.v. verabreicht.

PHARMA

Als Akuttherapie wird bei stabiler Hämodynamik **Ajmalin** oder **Amiodaron** appliziert, Lidocain ist das Mittel der zweiten Wahl.

Amiodaron ist auch zur Langzeittherapie geeignet, allerdings mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden. Ergänzt oder ersetzt werden kann es evtl. durch β-Blocker. Die Grunderkrankung sollte immer behandelt werden.

Therapie der Wahl ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators. Bei wiederholten Schocks bzw. als primäre Therapie bei Sonderformen (wie z. B. der fokalen, im rechtsventrikulären Ausflusstrakt entstehenden VT) kann eine zusätzliche Katheterablation erwogen werden.

> MERKE Vereinfacht gilt bei regelmäßigen Tachykardien: Instabile Tachykardien werden kardiovertiert, bei stabilen wird weiter zwischen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien unterschieden. Erstere werden mit Vagusreiz und anschließendem Adenosin-Bolus, β-Blocker-Gabe oder mit Kalziumantagonisten behandelt. Bei ventrikulären Tachykardien ist zunächst Amiodaron indiziert.

Prognose: Grundsätzlich ist bei anhaltenden VT das Risiko des plötzlichen Herztodes deutlich erhöht, in Abhängigkeit von Kammerfrequenz, Grunderkrankung und Ventrikelfunktion allerdings in unterschiedlicher Ausprägung. Die 2-Jahres-Mortalität kann bis zu 30–50 % betragen.

3.3.10 Torsade-de-pointes-Tachykardie, Kammerflattern und Kammerflimmern

Torsade-de-pointes-Tachykardie (TdP)

> DEFINITION Sonderform der ventrikulären Tachykardie mit periodischem An- und Abschwellen der QRS-Komplexe (typisches spindelförmiges EKG-Muster) bei einer Frequenz von 200–250/min.

Ätiologie: Die häufigste Ursache ist eine **Verlängerung der QT-Zeit**. Das genetisch bedingte Long-QT-Syndrom wird weiter unten besprochen. Erworbene Ursachen sind z. B. Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie, Hypokalzämie) oder die Einnahme von Medikamenten (z. B. Antiarrhythmika wie Chinidin, Sotalol oder Amiodaron, trizyklische Antidepressiva). Gefördert werden TdP-Tachykardien durch eine Bradykardie.

Klinik: Die Torsade-de-pointes-Tachykardie tritt typischerweise anfallsartig (z. B. durch Stress ausgelöst) und nur kurz auf. Sie ist eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung und zeigt sich mit Schwindel und Synkopen (selbstlimitierende TdP) oder – bei Übergang in Kammerflimmern – mit plötzlichem Herztod.

Diagnostik: Die Ausschlaghöhe der Kammerkomplexe nimmt wechselnd zu und ab (**Abb. 3.13**). Vor Beginn der TdP-Tachykardie erkennt man eine Verlängerung der absoluten QT-Zeit auf > 550 ms. Der QRS-Komplex ist verbreitert. Als Zeichen der ungleichmäßigen Repolarisation zeigen sich abnorme T- und U-Wellen.

Therapie: Therapie der Wahl zur Unterbrechnung der Tachykardie ist die elektrische atriale Stimulation. Medikamentös kann Mg^{2+}-Sulfat und/oder Orciprenalin appliziert werden. Eine Hyopkaliämie sollte korrigiert werden.

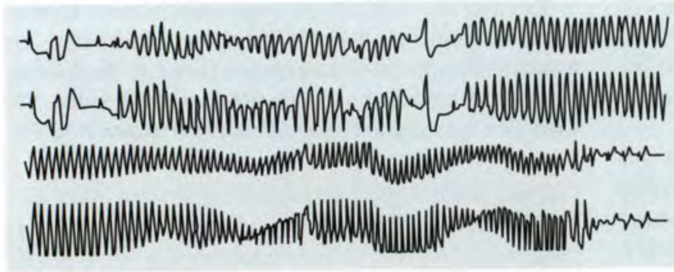


Abb. 3.13 **Torsade-de-pointes- Tachykardie.** [aus: Schuster, Trappe, EKG-Kurs für Isabel, Thieme, 2009]

Im Vordergrund stehen außerdem die Behandlung der Grunderkrankung und ggf. das Absetzen des auslösenden Medikaments. Bei Kammerflimmern ist die sofortige kardiopulmonale Reanimation angezeigt.

Kammerflattern und Kammerflimmern

DEFINITION

- **Kammerflattern:** tachykarde Kammeraktionen mit einer Frequenz von 200–350/min, die aber noch relativ geregelt ablaufen.
- **Kammerflimmern (VF):** völlig ungeregelte Ventrikelkontraktionen mit einer Frequenz von 300–500/min.

Ätiopathogenese: Kammerflimmern wird bei reduzierter Flimmerschwelle durch einen ungünstig einfallenden Impuls ausgelöst und tritt sehr häufig in Bereichen von ischämisch geschädigtem Myokard auf (bei KHK, Myokardinfarkt). Ebenso begünstigend sind Herzerkrankungen wie eine Myokarditis, Kardiomyopathie oder eine schwere Herzinsuffizienz. Andere Auslöser sind Elektrolytstörungen (v. a. Hypokaliämie), Medikamente (z. B. Antiarrhythmika, Digitalis, Antidepressiva, Makrolid-Antibiotika, Malariamittel wie Chinidin), Elektrounfälle oder primär elektrische Herzerkrankungen (Long-QT-Synrom, Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, s. u.).

Long-QT-Syndrom (LQTS): Pathologische Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc, s. u.), die angeboren (autosomal-dominantes Romano-Ward-Syndrom bzw. autosomal-rezessives Jervell/Lange-Nielsen-Syndrom mit zusätzlicher Taubheit) oder erworben sein kann (z. B. medikamentös, s. o.). Pharmaka führen hauptsächlich durch Verlängerung der Repolarisationszeit (z. B. Sotalol, Chinidin, Erythromycin), aber auch durch direkte Intoxikationen bzw. Blockade des Enzyms Cytochrom-P450 zu einer Verlängerung des QT-Intervalls. Bei der kongenitalen Form kommt es bereits im Kindesalter zu Torsade-de-pointes, Kammerflimmern und plötzlichem Herztod.

Short-QT-Syndrom (SQTS): Verkürzung der QTc-Zeit (< 280 ms) infolge kongenitaler Mutationen des Kaliumkanals mit autosomal-dominantem Erbgang, die zu einer beschleunigten Repolarisation führen. Das Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben, ist deutlich erhöht.

Brugada-Syndrom: Kammerflimmern (oder polymorphe VT sehr hoher Frequenz) ohne strukturelle Herzerkrankung (**Abb. 3.14**). In den Ableitungen V_{1-3} sind ST-Strecken-Hebungen sowie ein Rechtsschenkelblock (komplett oder inkomplett) nachweisbar, die QT-Zeit ist normal. Abhängig von der Morphologie der ST-Veränderung unterscheidet man 3 Formen. Bei einigen Patienten persistieren die EKG-Veränderungen, bei anderen sind sie hingegen nur vorübergehend nachweisbar. Beim verborgenen Brugada-Syndrom lässt sich die charakteristische ST-Strecken-Hebung mittels Gabe eines Natrium-Kanal-Blockers (z. B. Ajmalin) provozieren bzw. verstärken (sog. Ajmalin-Test) und das Brugada-Syndrom dadurch demaskieren. Ursächlich ist eine autsomal-dominant vererbte Mutation des Natriumkanals, die den plötzlichen Herztod begünstigt.

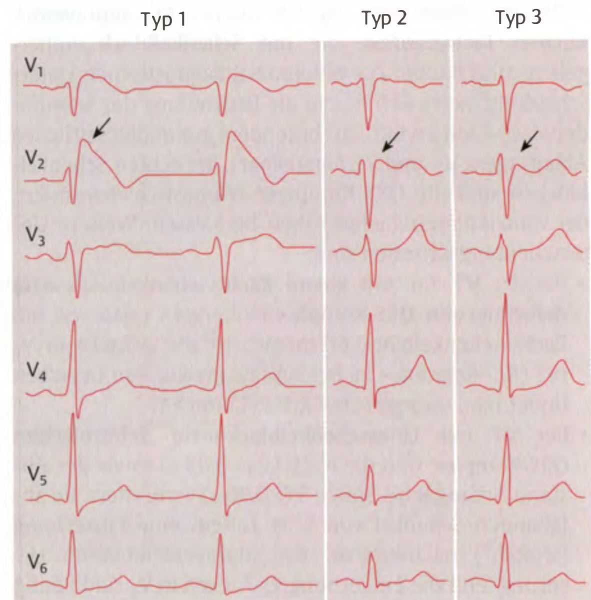


Abb. 3.14 **Brugada-Syndrom.** Die unterschiedlichen Formen unterscheiden sich anhand der Form der ST-Strecke (Pfeil). [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Klinik: Setzt Kammerflimmern ein, tritt innerhalb weniger Sekunden Bewusstlosigkeit auf (funktioneller Kreislaufstillstand), die eine sofortige Reanimation erfordert. Manchmal bestehen Vorzeichen wie Schwindel, Präsynkopen oder retrosternale Schmerzen.

Diagnostik: Im EKG zeigt sich Kammerflattern als hochfrequente ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern mit grob- bis feinschlägigen Flimmerwellen (**Abb. 3.15**).

Die QT-Zeit muss in Abhängigkeit von der Herzfrequenz betrachtet werden. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) wird berechnet aus:

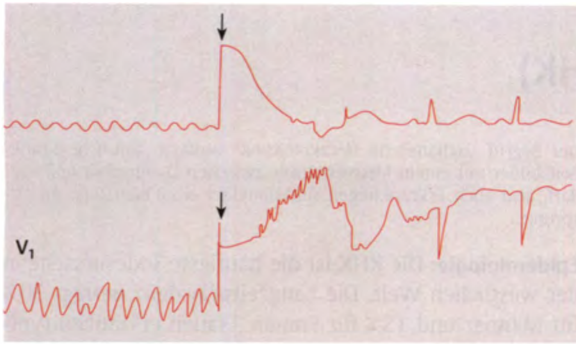


Abb. 3.15 **Kammerflimmern.** Die Kammeraktionen sind hochfrequent und absolut irregulär, sodass es nicht zur Ventrikelkontraktion und somit zu keinem effektiven Blutauswurf kommt. Die QRS-Komplexe sind nicht abgrenzbar. Der Pfeil zeigt die Defibrillation an, durch die wieder ein normaler Rhythmus in Gang gebracht werden konnte. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

$$QTc = \frac{QT\,[ms]}{\sqrt{RR\,[ms]}}$$

PHARMA

Therapie und Prognose: Bei Kammerflimmern mit Bewusstlosigkeit sind eine sofortige **Reanimation** (S. 31) und schnellstmögliche **Defibrillation** mit 200 J (biphasisch) bis 360 J (monophasisch) erforderlich. 1 mg Adrenalin wird mit 9 ml NaCl 0,9 % alle 3–5 min verabreicht. Nach der 3. erfolglosen Defibrillation ist die Gabe von Amiodaron 300 mg i. v. angezeigt, nach erneuter erfolgloser Defibrillation kann Amiodaron einmalig nachgespritzt werden (z. B. 150 mg). Die K^+- und Mg^{2+}-Bilanzen müssen ausgeglichen werden (→ ansonsten arrhythmiefördernd).

Zur **Langzeitprophylaxe** sollten die Patienten übermäßige körperliche Belastungen meiden. Das LQTS wird zudem mit β-Blockern und Mg^{2+} behandelt. Nach überlebtem Kammerflimmern ist die ICD-Implantation (v. a. bei LQTS, SQTS, Brugada-Syndrom) indiziert. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit, am plötzlichen Herztod zu versterben, auf 1–2 % jährlich reduziert werden.

3.3.11 Herz-Kreislauf-Stillstand, plötzlicher Herztod

DEFINITION Sistieren von Herzfunktion und Blutzirkulation.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt bei Männern < 40 Jahren 0,04 % und < 80 Jahren 1,4 %. Bei Frauen etwa die Hälfte davon.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind in ca. 80 % eine KHK bzw. ein Myokardinfarkt, in ca. 15 % eine Kardiomyopathie (v. a. HCM oder ARVC bei Sportlern und jüngeren Patienten), selten eine Aortenstenose, eine entzündliche oder primär elektrische Herzerkrankung (z. B. LQTS, Brugada-Syndrom). Weitere Auslöser sind eine Hypo-/Hyperkaliämie, Intoxikation mit Drogen oder Medikamenten, Lungenembolie oder Hypoxie (z. B. durch Aspiration, zentrale Atemstörung oder Verlegung der Atemwege).

PATHO

Man unterscheidet einen **tachysystolischen**, hyperdynamen Herzstillstand (z. B. bei Kammerflimmern, -flattern, ventrikulärer Tachykardie) von einem **asystolischen**, hypodynamen Herzstillstand (Asystolie, pulslose mechanische Entkoppelung). Der tachysystolische Herzstillstand ist weitaus häufiger (80 %).

Diagnostik: Zeichen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes sind:
- Bewusstlosigkeit
- Atemstillstand
- fehlender Puls
- blasse und kalte Haut.

Siehe auch Notfallmedizin S. B 8.

Therapie: Eine sofortige **kardiopulmonale Reanimation** ist notwendig. Jede Minute ohne Reanimation verringert die Überlebenschance um ca. 10 % (s. auch Notfallmedizin S. B 8).
- Bei **Kammerflimmern** und **pulsloser ventrikulärer Tachykardie** wird mit einer Herzdruckmassage gestartet und der Patient schnellstmöglich mit 360 J monophasisch oder 150–200 J biphasisch defibrilliert. Anschließend wird die CPR umgehend für 2 min fortgesetzt. Erst danach prüft man die Position der Elektroden und den Herzrhythmus im EKG. Nach der 3. erfolglosen Defibrillation spritzt man 1 mg Adrenalin i. v. (danach alle 3–5 min i. v.) und 300 mg Amiodaron i. v.
- Ein Patient mit **Asystolie** und **pulsloser elektrischer Aktivität** wird kontinuierlich reanimiert und auch sein EKG-Rhythmus regelmäßig alle 2 min überprüft. Während der CPR erhält der Patient 1 mg Adrenalin alle 3–5 min i. v. Die Gabe von Atropin wird im Rahmen der CPR nicht mehr empfohlen.

MERKE Vorsicht ist bei der Gabe von Adrenalin geboten, da hierdurch der K^+-Einstrom in die Zellen und somit eine Hypokaliämie (→ Verstärkung der Arrhythmie) begünstigt wird.

Prognose: Circa ¾ der Patienten mit Kammertachykardien können erfolgreich reanimiert werden, bei nichtkardialer Ursache (Lungenembolie, Blutungen, Ertrinken etc.) ist ca. ⅓ der Reanimationen, bei Kammerflimmern ca. ¼, bei Asystolie und elektromechanischer Entkoppelung < 10 % erfolgreich.

Die Rezidivrate bei primär Überlebenden liegt in den ersten 2 Jahren bei 50 % und kann durch eine **ICD-Implantation** deutlich minimiert werden.

Prognoseverbessernd ist auch die Minimierung von kardialen Risikofaktoren (S. 33).

4 Koronare Herzerkrankung (KHK)

4.1 Grundlagen

DEFINITION Die koronare Herzerkrankung bezeichnet die Folgen einer **atherosklerotisch bedingten Stenose der Koronargefäße**, die zu einem Missverhältnis zwischen O_2-Bedarf und -Angebot der Herzmuskulatur führt (Myokardischämie). Sie verläuft lange asymptomatisch und wird meist erst ab einer Lumeneinschränkung von > 70 % klinisch manifest.

Koronargefäße und Versorgungstypen: Verantwortlich für die Durchblutung des Herzmuskels sind die beiden Koronargefäße: A. coronaria dextra (RCA) und A. coronaria sinistra (LCA). Die LCA zweigt sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX) auf.

Abhängig von den jeweiligen Versorgungsgebieten der einzelnen Gefäße unterscheidet man verschiedene Versorgungstypen (**Abb. 4.1**). Am häufigsten ist der **ausgeglichene Typ**, d. h. die linke Koronarterie versorgt die Vorderwand des linken Ventrikels und einen Großteil des Septums und die rechte Koronararterie den rechten Ventrikel mitsamt einem Streifen der linksventrikulären Hinterwand und dem hinteren Teil des Septums. Wesentlich seltener sind der sog. Links- bzw. Rechtsversorgungstyp (jeweils 15 %).

Durchblutet werden die Koronararterien vorwiegend in der Diastole.

Einteilung: Die Myokardischämie kann asymptomatisch bleiben (sog. **stumme Ischämie**) oder sich äußern als:
- Angina pectoris
- Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz oder
- mit Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod.

Nach der **Anzahl der stenosierten Hauptkoronargefäße** (s. o.) unterteilt man in Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankungen.

Der Begriff „ischämische Herzkrankheit" umfasst sämtliche Krankheitsbilder mit einem Missverhältnis zwischen O_2-Angebot und -Bedarf, also auch Erkrankungen funktionellen oder hämatogenen Ursprungs.

Epidemiologie: Die KHK ist die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Die Langzeitprävalenz beträgt 30 % für Männer und 15 % für Frauen. Frauen erkranken typischerweise gehäuft ab dem 5. Lebensjahrzehnt (Abnahme der protektiven Östrogenwirkung). Die Trends, Ursachen und Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit werden in einer multizentrischen, internationalen Studie erfasst (MONICA-Studie: „monitoring of trends and determinants of cardiovascular diseases").

Ätiopathogenese: Die Ursache für eine KHK ist die **Atherosklerose** (Näheres s. Gefäße S. 75). Mit der zunehmenden Verengung der Koronargefäße verschlechtert sich insbesondere die Durchblutung der endokardnah gelegenen Areale, bis es zur vollständigen **Myokardischämie** kommt. Ist der Durchmesser der Koronargefäße um > 70 % eingeengt, treten anfangs belastungsabhängig, später auch in Ruhe, Ischämiesymptome auf (Angina pectoris, S. 33). Das Ausmaß der Beschwerden ist zusätzlich von der Anzahl der Kollateralgefäße abhängig („Umgehen" der stenosierten Gefäße). Die **Koronarreserve**, also das Verhältnis der Koronardurchblutung in Ruhe zur maximal möglichen Durchblutung, ist bei atherosklerotisch veränderten Herzkranzgefäßen deutlich reduziert (normal kann die Perfusion durch Vasodilatation auf das Vierfache ansteigen).

Mikroangiopathien (sog. small vessel disease) betreffen die kleinen Koronargefäße und treten häufig in Rahmen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus oder bei Vaskulitiden auf.

Selten tritt eine **Myokardischämie ohne Atherosklerose** auf. Ursächlich sind dann Koronarspasmen, Embolien in den Koronararterien, Anomalien der Koronararterien, arteriovenöse Fisteln oder Vaskulitiden. Darüber hinaus kommt eine O_2-Unterversorgung bei Myokardhypertrophie, Klappenvitien, arterieller Hypertonie oder Herz-

PATHO

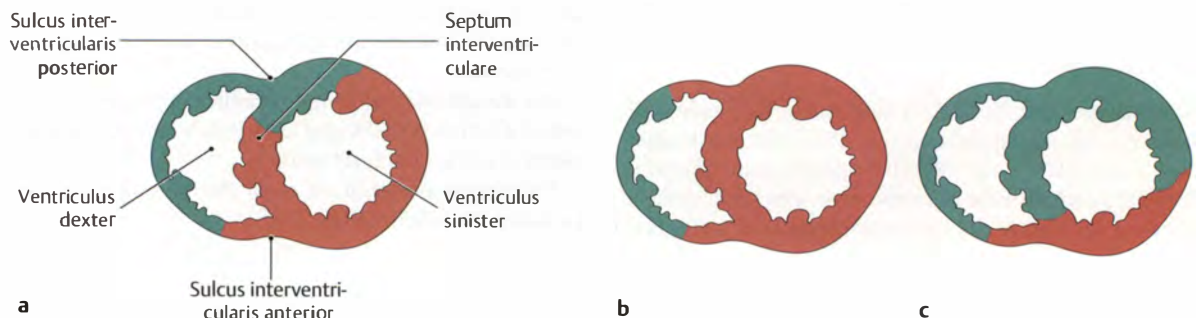


Abb. 4.1 **Versorgungstypen.** **a** Ausgeglichener Versorgungstyp. **b** Linker Versorgungstyp. **c** Rechter Versorgungstyp. [aus: Schünke et al., Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Thieme, 2009]

rhythmusstörungen in Betracht. Extrakardiale Faktoren können den O_2-Bedarf erhöhen (z. B. Fieber, Hyperthyreose) oder das O_2-Angebot vermindern (z. B. Anämie, pulmonale Erkrankungen, CO-Vergiftung, Aufenthalt in großen Höhen) und damit zur Koronarinsuffizienz führen.

Risikofaktoren:
- Zigarettenrauch
- arterielle Hypertonie
- Hyperlipidämie mit Triglyzeriden und gehärteten Fettsäuren
- Hyper-LDL- und Hypo-HDL-Cholesterinämie
- Diabetes mellitus
- dauerhaft erhöhte inflammatorische Marker (insbesondere CRP)
- erhöhte Gerinnungsbereitschaft (z. B. Thrombophilie, erhöhtes Fibrinogen)
- Adipositas
- Bewegungsmangel
- Stress
- erhöhtes Lebensalter
- männliches Geschlecht
- genetische Prädisposition (KHK oder Herzinfarkte in der Familienanamnese).

4.2 Klinik

Leitsymptom ist die Angina pectoris (s. u.). Man unterscheidet eine **stabile** (belastungsabhängig) von einer **instabilen Angina pectoris** (S. 37). Die instabile Form wird zusammen mit dem **Herzinfarkt** auch als akutes Koronarsyndrom (**ACS**) bezeichnet (S. 37).

Man klassifiziert die stabile Angina pectoris in Klasse I (Beschwerden, die ausschließlich bei schwerer körperliche Belastung auftreten) bis Klasse IV (Angina pectoris in Ruhe, **Tab. 4.1**).

Stabile Angina pectoris: Sie macht sich nach körperlicher oder psychischer Belastung mit einem **retrosternalen Schmerz**, **Druck-** und **Engegefühl** bzw. Brennen bemerkbar. Schweres Essen oder Kälteexposition können die Symptomatik verschlimmern. Der Schmerz strahlt oft in den linken Arm oder Unterkiefer (**Cave:** auch nach rechts), nach epigastral oder dorsal aus. Er ist typischerweise großflächig (→ kann der Patient mit dem Finger auf den Schmerz zeigen, an andere Ursachen denken!) und bessert sich i. d. R. spontan nach ca. 5–10 min. Ganz typisch ist sein schnelles **Ansprechen auf Nitrate**. Atemnot, Übelkeit, Blässe, Schweißausbruch und Angst kommen häufig begleitend hinzu. Schmerzqualität und -intensität sind gleichbleibend. Die Schmerzen können durch körperliche Belastung (z. B. Treppensteigen) reproduziert werden.

Tab. 4.1 **Einteilung der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS)**

CCS-Grad	Definition	Beispiel
I	keine Angina bei normaler Belastung. Angina bei sehr hoher oder andauernder Belastung	Gartenarbeit, Joggen, intensives Radfahren, Ballsportarten
II	geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	zu schnelles Treppensteigen, Bergaufgehen, Anstrengungen kurz nach dem Aufstehen
III	deutliche Einschränkungen der Leistungsfähigkeit	Beschwerden beim An- und Ausziehen, leichter Hausarbeit oder langsamem Gehen
IV	Angina bei jeder Art von Belastung und in Ruhe	–

Instabile Angina pectoris: Siehe S. 37.

Sonderformen:
- **Prinzmetal-Angina**: Wird durch Vasospasmen ausgelöst und tritt meist in Ruhe auf. Es kommt zu reversiblen ST-Hebungen im EKG, jedoch ohne Enzymanstieg.
- **Ruheangina**: Beschwerden, die in Ruhe oder während des Schlafs auftreten (Angina nocturna).
- **Kälteangina**: kältegetriggerte Beschwerden
- **Postinfarktangina**: Angina pectoris innerhalb 2 Wochen nach Myokardinfarkt (instabile Angina pectoris S. 37).
- **atypische Angina**: linksthorakale Schmerzen, die belastungsunabhängig auftreten und spontan sistieren
- **„Walking-through-Angina"**: Beschwerden sistieren im Verlauf der Belastung.
- **stumme Myokardischämie**: Die typischen Angina-pectoris-Beschwerden können – v. a. bei älteren Patienten und Diabetikern (→ Neuropathie) – auch gänzlich fehlen. Unwohlsein, Verwirrtheit, unklare Synkopen und Lungenödemzeichen stehen dann im Vordergrund.

4.3 Diagnostik

In der **Anamnese** wird nach der Art der Symptome und Zeitpunkt ihres Auftretens (Belastung/Ruhe? Seit wann?), eventuellen Auslösefaktoren, Besserung der Beschwerden auf Nitroglyzerin, früheren kardialen Ereignissen und dem Vorhandensein von Riskiofaktoren (S. 33) gefragt. Die **körperliche Untersuchung** kann weitere Hinweise auf vorhandene Risikofaktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Xanthelasmen, Übergewicht) oder begleitende Erkrankungen geben (Rechts-, Linksherzinsuffizienz, auskultatorischer Nachweis von Klappenvitien oder einer Lungenvenenstauung).

Laborchemisch steht die **Enzymdiagnostik** im Vordergrund. CK, CK-MB, Troponin T und Troponin I sind Marker für geschädigte Myozyten und wesentlicher Bestandteil der Infarktdiagnostik (S. 39). **Cave:** Eine Erhöhung dieser Parameter kann z. B. auch bei einer Myokarditis auftreten! Bei der stabilen Angina pectoris kommt es zur Myokardischämie, ohne dass die Myozyten definitiv geschädigt werden. Die Herzenzyme **steigen** also **nicht an.**

Das Ruhe-EKG bleibt bei rund der Hälfte der Patienten mit Myokardischämie normal und ist aus diesem Grund nur bedingt zur initialen Diagnostik geeignet. Im **Belastungs-EKG** (S. 5) zeigen sich **ST-Senkungen** von **> 0,1 mV** in den Extremitäten- bzw. > 0,2 mV in den Brustwand-

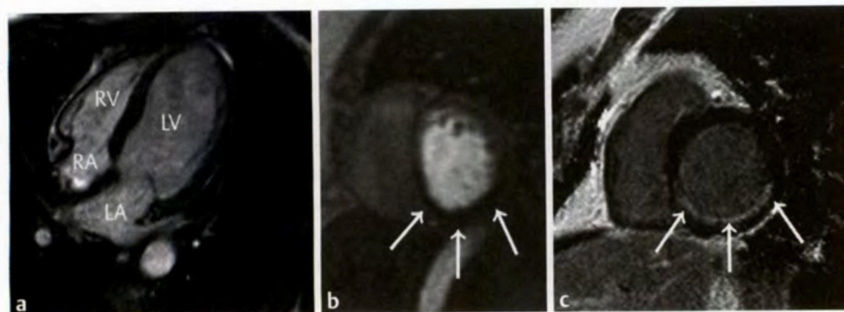


Abb. 4.2 **Kardiale MRT. a** 4-Kammer-Blick (RV: rechter Ventrikel, RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel). **b** Die Pfeile weisen auf eine mangelhafte Durchblutung in der unteren Wand des linken Ventrikels. **c** Die Pfeile deuten auf eine subendokardiale Infarktnarbe in der unteren Wand des linken Ventrikels. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

ableitungen. Die ST-Senkungen sind typischerweise horizontal oder deszendierend, seltener träge aszendierend. Gemessen wird 0,08 s nach dem J-Punkt (markiert den Beginn der ST-Strecke). Als nicht richtungsweisend gelten hingegen rasch aszendierende ST-Strecken-Senkungen und Senkungen < 0,1 mV.

RADIO

In der **Echokardiografie** (auch als Stressechokardiografie) können die linksventrikuläre Auswurffraktion (< 50 %) und Wandbewegungsstörungen (Hinweis auf abgelaufene Infarkte) beurteilt werden. Goldstandard ist die **Koronarangiografie**, die eine direkte Darstellung der Herzkranzgefäße erlaubt und den **Stenosegrad** bestimmen lässt:

- **Grad I:** Durchmesserminderung um 25–50 % (nicht signifikant)
- **Grad II:** 50–75 % (signifikant, mit regionalen Perfusionsstörungen abhängig von Kollateralgefäßen)
- **Grad III:** > 75 % (kritisch, bei Erschöpfung der Koronarreserve treten Angina pectoris-Beschwerden auf)
- **Grad IV:** vollständiger Verschluss.

Eine relativ neue, nichtinvasive Untersuchungsmethode ist die **Kardio-MRT** (**Abb. 4.2**). Sie erlaubt die Darstellung von Funktion, Perfusion und Vitalität des Myokards (als Stress-MRT auch unter Belastung). Derzeit ist sie der konventionellen Angiografie allerdings in der direkten Darstellung der Koronararterien noch unterlegen. Die PET ist sehr kostenintensiv, kann aber die Vitalität des Myokards darstellen. In der Myokardszintigrafie zeigen sich ischämische Bezirke als reversible und Infarktnarben als irreversible Speicherdefekte.

4.4 Therapie und Prognose

Die Therapie der koronaren Herzerkrankung hat das Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern bzw. die weitere Progression der Erkrankung und damit Komplikationen wie einen Myokardinfarkt zu verhindern. Sie basiert auf allgemeinen, medikamentösen und chirurgischen Maßnahmen.

4.4.1 Therapie des akuten Anfalls

PHARMA

Im Akutfall helfen **Nitroverbindungen.** Sie wirken vasodilatierend und verbessern damit die Koronardurchblutung bzw. senken die Vor- und in geringerem Ausmaß auch die Nachlast. **Nitroglycerin** ist besonders rasch wirksam und kann entweder i. v. (Wirkdauer ca. 15 min) oder sublingual (s. l.) als Zerbeißkapsel bzw. als Spray (2 Hübe à 0,4 mg, Wirkdauer 10–30 min) verabreicht werden. Isosorbiddinitrat ebenso i. v. oder s. l. (Wirkdauer 30–60 min). Kontraindiziert sind Nitrate in Kombination mit Phosphodiesterase-5-Hemmern wie Sildenafil (Viagra®) oder bei Vorliegen einer hypertrophisch-obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM), Hypotonie oder Aortenstenose, da es durch den zusätzlichen Blutdruckabfall zu Synkopen und zerebraler Ischämie kommen kann (s. auch Notfallmedizin S. B 20). Weiteres s. u.

4.4.2 Langzeittherapie und Prophylaxe

Zur Prognoseverbesserung und Prophylaxe ist es notwendig, bestehende **Risikofaktoren** zu **minimieren.** Dies gelingt mittels

- Nikotinkarenz
- optimaler Einstellung eines Diabetes mellitus (HbA_{1c} < 6,5 %), einer arteriellen Hypertonie (< 130/80 mmHg) sowie des Lipidstoffwechsels (1. Wahl sind Statine, Ziel-LDL: < 100 mg/dl, bei fehlendem Ansprechen Kombination mit Lipidsenker 2. Wahl wie z. B. Colestyramin)
- regelmäßiger körperlicher Aktivität (Ausdauertraining bei mittelmäßiger Belastung)
- Gewichtsnormalisierung und fettarmer Kost.

Beschwerdearme Patienten sollten ebenfalls therapiert werden, da auch stumme Ischämien das Myokard schädigen und Herzrhythmusstörungen induzieren können.

Pharmakotherapie

PHARMA

β-Blocker senken die Mortalität und verbessern die Prognose bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Sie senken den **myokardialen O_2-Bedarf** (Herzfrequenz, Blutdruck und Herzauswurfleistung ↓) und verlängern die Diastolendauer, was zu einer gesteigerten Koronardurchblutung führt. Bei KHK sollte kardioselektiven $β_1$-Blockern wie Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol der Vorzug gegeben werden (**Cave:** Die Kardioselektivität nimmt mit steigender Dosis ab). Kontraindiziert sind β-Blocker bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz und drohendem Schock (⇢ verhindern die reaktive Tachykardie). Ebenso bei Asthma bronchiale (verstärkte Bronchokonstriktion durch $β_2$-Blockade), bei Prinzmetal-Angina (Verstärkung der Vasospastik) und einer Kombination mit Kalzium-

antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ (Bradykardie- und AV-Block-Risiko ↑).

Die Dosierung sollte – beginnend mit 1/10 der Zieldosis – langsam gesteigert werden (Verdopplung alle 2 Wochen). Bei längerfristiger Behandlung reagieren die Myokardzellen sensibler auf Katecholamine (vermehrte Expression von β_1-Rezeptoren). Um einem Reboundeffekt mit Tachykardie, Blutdruckanstieg und neuerlicher Angina-pectoris-Symptomatik vorzubeugen, müssen β-Blocker daher langsam **ausgeschlichen** werden.

Kalziumantagonisten bessern die Symptome, aber nicht die Prognose. Sie sind bei **Prinzmetal-Angina** Mittel der Wahl. **Dihydropyridine** wie **Nifedipin** und **Amlodipin** blockieren L-Kalziumkanäle der arteriellen glatten Gefäßmuskulatur und senken so den peripheren Widerstand (Nachlast↓). Des Weiteren erweitern sie die Herzkranzgefäße, sodass die koronare Perfusion und damit das O_2-Angebot im Herzen ansteigen. Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Flush und Beinödeme entstehen durch die Vasodilatation. Im Rahmen einer reflektorischen Tachykardie kann es sogar zum Angina-pectoris-Anfall kommen. Nifedipin (v.a. in unretardierter Form) darf deshalb bei instabiler Angina pectoris und bis zu 4 Wochen nach Infarkt gar nicht, bei stabiler KHK nur in Kombination mit β-Blockern eingenommen werden (eine Amlodipin-Einnahme ist auch ohne β-Blocker möglich). Bei Retardpräparaten beträgt die Wirkdauer 5–10 h. Kalziumantagonisten vom **Verapamil-** oder **Diltiazem-Typ** wirken im Unterschied zu den Dihydropyridinen zusätzlich noch auf Sinus- und AV-Knoten (**negativ chrono-/dromotrop**) bzw. **negativ inotrop** am Myokard. Als Monotherapie können sie β-Blocker bei deren Unverträglichkeit ersetzen, dürfen aber wegen Bradykardie- und AV-Block-Gefahr nicht mit ihnen kombiniert werden. Kombiniert mit Digoxin, können sie dessen Spiegel um bis zu 75% steigern.

Nitroverbindungen mit verzögertem Wirkungseintritt werden bei unzureichender Wirkung von β-Blockern und Kalziumantagonisten erwogen. **Nitroglycerin** kann als Retardprodukt p.o. oder als Pflaster transdermal appliziert werden, **Isosorbiddi-** und **-mononitrat** oral oder i.v. Bei längerer Anwendung kann es zur **Toleranzentwicklung** kommen. Daher sollte vorzugsweise nachts ein **nitratfreies Intervall** eingehalten werden (besonders bei Pflasterapplikation zu beachten!). Neuere Medikamente sind **PETN** (Pentaerythrityltetranitrat) und **Molsidomin** (NO-Donator), bei denen die Toleranzentwicklung schwächer ausfallen soll. Häufig werden **Kopfschmerzen** aufgrund der Hirngefäßdilatation (→ intrakranieller Druckanstieg) als Nebenwirkung beobachtet, selten Synkopen. Kontraindiziert ist die Gabe bei Kombinationen mit Sildenafil sowie bei gleichzeitiger Aortenstenose oder HOCM. Die Prognose quoad vitam wird durch Langzeitnitrate nicht verbessert.

Weitere: Auch **ACE-Hemmer** oder AT_1-Rezeptor-Antagonisten scheinen generell die Prognose bei KHK zu verbessern, insbesondere bei begleitender Herzinsuffizienz, Hypertonie oder einem Diabetes mellitus.

Des Weiteren wird zur Hemmung der Thrombozytenaggregation die Gabe von **Acetylsalicylsäure** 75–100 mg/d empfohlen (alternativ **Clopidogrel**). Hierdurch kann die Mortalität deutlich reduziert werden (speziell nach Myokardinfarkt). Die Behandlung wird permanent durchgeführt. 5–7 Tage vor einer elektiven Bypass-Operation muss die Einnahme beendet werden.

Revaskularisation

Zur revaskularisierenden Intervention stehen mit PCTA und Bypass-Operation grundsätzlich 2 Verfahren zur Verfügung. Verkalkte Plaques können daneben auch mittels Hochfrequenz-, Sono- oder Laserablation abgefräst oder mittels Äther- oder Aspirationsthrombektomie entfernt werden.

PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) Die **PTCA** (perkutane transluminale Koronarangioplastie) (oder engl. PCI, percutaneous coronary intervention) ist bei signifikanten Stenosen (> 70%) indiziert. Der Zugang (Schleuse) erfolgt meist über die rechte A. femoralis. Der Katheter, an dessen Spitze sich ein Ballon befindet, wird über die Aorta in die betreffende Koronararterie vorgeschoben. Danach wird der Ballon mit einem Gemisch aus Kochsalz und Kontrastmittel gefüllt und mit einem Druck von 5 bis max. 20 atm für 1–3 min gedehnt. Da die Restenoserate nach alleiniger Ballondilatation sehr hoch ist, wird im Anschluss häufig ein Stent (aus Metall) implantiert. Durch die Verwendung von speziell **beschichteten Stents** (DES, drug eluting stent) kann die Bildung von Narbengewebe und damit die Restenoserate zusätzlich gesenkt werden. Aufgrund der höheren Thromboseneigung erfordern beschichtete Stents allerdings eine längere duale Therapie mit **Thrombozytenaggregationshemmern:** ASS plus Clopidogrel für 6–12 Monate, bei reinen Metallstützen hingegen nur für 4 Wochen. Danach wird eine permanente Monotherapie mit ASS weitergeführt. Restenosierungen treten nach Ballondilatation bis zu 40 %, nach Stentimplantation bis zu 30% und nach DES bis zu 10% innerhalb der ersten 6 Monate auf. **Abb. 4.3** zeigt die erfolgreiche PTCA-Intervention einer hochgradigen Stenose im Bereich der linken Herzkranzarterie.

Die **Bypass-Operation** (**Abb. 4.4**; s. auch Chirurgie S. B 180) ist indiziert bei:

- Hauptstammstenose
- 3-Gefäß-Erkrankungen
- symptomatischen stammnahen 2-Gefäß-Erkrankungen
- Beteiligung des RIVA
- notfallmäßig bei Patienten, bei denen eine PTCA zu einem akuten Gefäßverschluss geführt hat.

Ziel ist es, die Stenose durch eine direkte Verbindung zwischen Aorta bzw. aortanaher Arterie und dem Koronargefäß zu umgehen. Die Operation wird in moderater Hypothermie durchgeführt und das Herz unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine künstlich stillgelegt. Zugang ist die mediane Sternotomie. Eine alternative Methode (ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine) ist z.B. der minimalinvasive direkte Koronararterien-Bypass (MIDCAB)

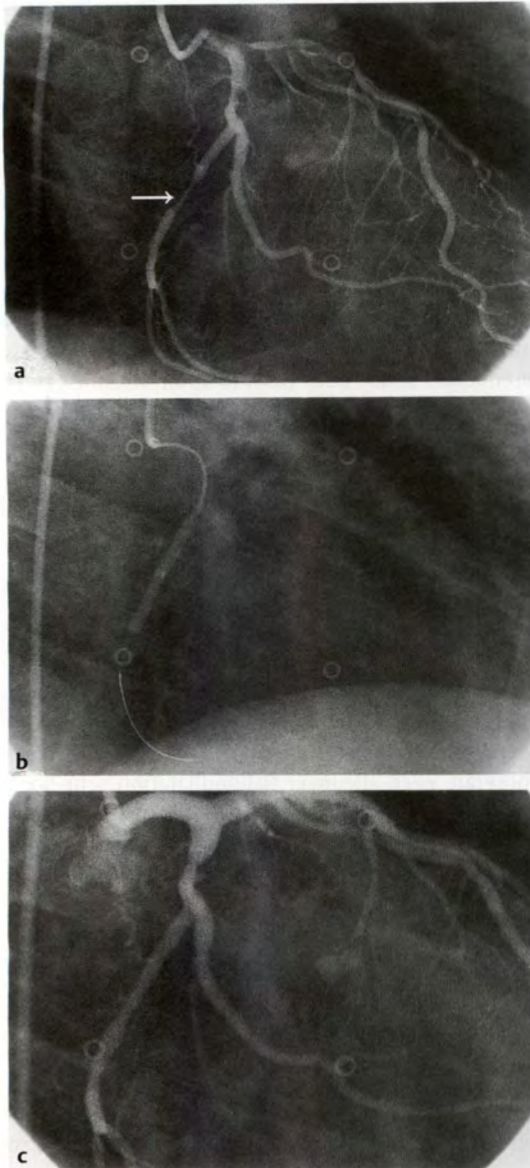


Abb. 4.3 **Schwere Koronarstenose vor und nach PTCA.** **a** Deutliche Stenose im Ramus circumflexus (Pfeil). **b** Die Stenose wird mittels Ballon aufdilatiert. **c** Nach Dilatation wurde ein Stent implantiert. Die Engstelle ist wieder vollständig eröffnet. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

am schlagenden Herzen (engere Indikationsstellung, da das Operationsgebiet schlechter erreichbar ist).

Am besten erreichbar sind die Koronararterien der Vorderwand. Bevorzugt werden arterielle Grafts, da sie

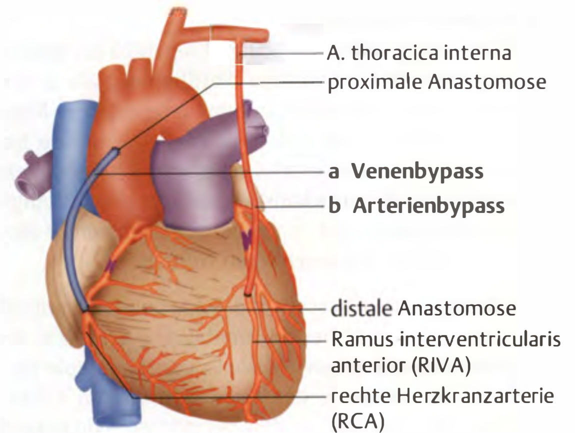


Abb. 4.4 **Koronare Bypass-Chirurgie.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

aufgrund ihrer kräftigen Wand eine längere Lebensdauer aufweisen als venöse Gefäße (nach 10 Jahren sind noch 90 % offen). Am häufigsten wird die linke A. thoracica (mammaria) interna (**LIMA**, left internal mammary artery), die proximal mit der A. subclavia verbunden bleibt, verwendet (prognostisch gut, allerdings längere OP-Dauer). Die rechte IMA oder die A. radialis können ebenso verwendet werden (freie Transplantate). Als venöses Graft kommt die **V. saphena magna** in Frage (ACVB, aortokoronarvenöser Bypass), die Verschlussrate liegt allerdings bei 50 % nach 10 Jahren. Eine lebenslange ASS-Medikation verbessert die Bypass-Funktion, entscheidend ist allerdings die konsequente Behandlung der o. g. Risikofaktoren.

4.4.3 Prognose

Die Prognose einer KHK ist grundsätzlich abhängig von Ausmaß und Lokalisation der erkrankten Gefäße (z. B. jährliche Letalität ca. 3 % bei 1-Gefäß-Erkrankungen und > 30 % bei Hauptstammstenose), von Ausmaß und Ausdehnung der Ischämie, von der Funktion des linken Ventrikels und vom Vorhandensein von Risikofaktoren.

Nach Bypass-Operation versterben ca. 3 % der Patienten innerhalb des ersten postoperativen Monats an kardialem Pumpversagen, ischämischem Hirninfarkt oder Mediastinitis (präoperative Antibiotikaprophylaxe mit Cephalosporinen oder Vancomycin!). 75 % der operierten Patienten sind nach 2 Jahren noch beschwerdefrei.

5 Akutes Koronarsyndrom (instabile AP und Myokardinfarkt)

5.1 Grundlagen

DEFINITION

- **Instabile Angina pectoris :** Bezeichnung für pektanginöse Beschwerden, die
  - in Ruhe auftreten und länger als 20 min anhalten (innerhalb der letzten Woche),
  - sich innerhalb der letzten 2 Monate deutlich verschlimmert haben (mindestens CCS III) oder
  - kürzlich neu aufgetreten sind (ebenfalls CCS III).
- **Myokardinfarkt :** Verschluss einer Koronararterie mit absoluter Ischämie, konsekutiver Nekrose und Anstieg der Herzenzyme. Kommt es zusätzlich zur ST-Strecken-Hebung, spricht man vom sog. **STEMI** (ST-segment-elevation myocardial infarction), ansonsten vom sog. **NSTEMI** (non ST-segment-elevation myocardial infarction).
- **Akutes Koronarsyndrom (ACS):** Sammelbegriff für die instabile Angina pectoris und den Myokardinfarkt. Laut WHO müssen mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein: infarkttypische Klinik, Anstieg der herzspezifischen Biomarker, infarkttypisches EKG.

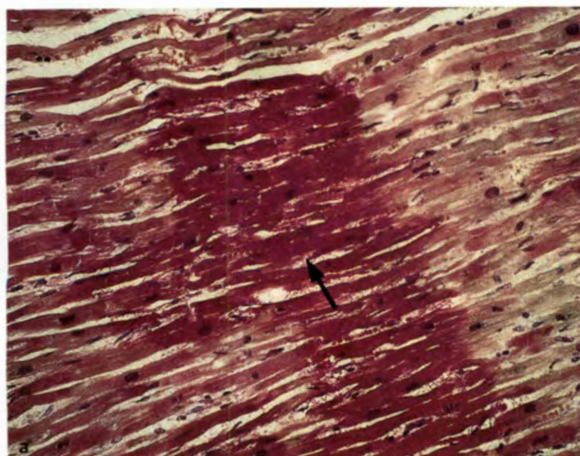
PATHO

Ätiopathogenese: Häufigste Ursache ist die Ruptur einer instabilen atherosklerotischen Plaque. Hierdurch werden Plaqueanteile freigesetzt, die die Thrombozytenaggregation aktivieren und die Thrombusbildung fördern. Nur in ca. 5 % der Fälle ist nicht die Atherosklerose ursächlich, sondern Arthritiden, Emboli von Herzklappenprothesen, Endokarditiden, paradoxe Embolien (offenes Foramen ovale bei ca. 25 % der Bevölkerung) oder Kokainabusus.

Klinische Pathologie: Vermindert sich der Blutdurchfluss auf < 25 %, treten irreversible Zellschäden auf. Nach 6–12 h erkennt man im Lichtmikroskop **lehmgelbe** Herde. Die Zellkerne der betroffenen Myozyten verblassen, ihr Sarkoplasma verliert seine Querstreifung und wird homogen, bis es sich schließlich gänzlich auflöst (Myozytolyse) und nur die leeren Zellschläuche zurückbleiben (**Abb. 5.1**). Nach 1–2 Tagen hebt sich das Infarktareal durch seinen hämorrhagischen Randsaum (kapillarreiches Granulationsgewebe) deutlich vom übrigen Myokard ab, zahlreiche Leukozyten markieren den Rand. Nach 2 Wochen ersetzt weißliches, zellarmes Narbenbindegewebe das nekrotische Areal, später werden auch Fettzellen eingebaut.

5.2 Klinik und Komplikationen

Die Schmerzen beginnen plötzlich, meist ohne vorangegangene körperliche Anstrengung, und werden oft als unerträglich, vernichtend oder kontinuierlich andauernd beschrieben (krampfartiges Engegefühl in der Brust, „wie ein eng zugezogener Gürtel um die Brust", „Brustschmerzen so stark wie noch nie"). Sie dauern länger als die Beschwerden bei der stabilen Angina pectoris (> 15 min) und bessern sich nicht oder nur geringfügig durch Ruhe oder nach Gabe von Nitroglycerin. Typisch ist zudem ein Ausstrahlen der Schmerzen in die linke Schulter, den linken Arm (**Cave:** auch nach rechts) sowie in Hals, Kiefer oder Oberbauch. Begleitend bestehen Dyspnoe, Schwäche, Angst (Vernichtungsgefühl, Todesangst), Schweißausbruch und Übelkeit, Symptome einer Linksherzinsuffizienz (S. 9) oder Herzrhythmusstörungen (Gefahr Kammerflimmern). Kaltschweißigkeit, Blutdruckabfall, Herzfrequenzanstieg weisen auf einen beginnenden kardiogenen Schock hin. Häufig sind bereits in den letzten Wochen kardiale Prodromi aufgetreten. Nicht selten manifestieren sich Infarkte frühmorgens.



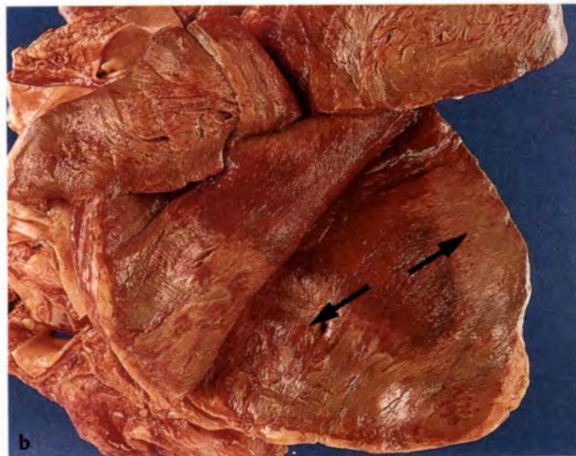


Abb. 5.1 **Pathologie eines frischen Myokardinfarkts. a** Umschriebene Nekrose, die Myozyten sind kernlos. **b** Frischer lehmgelber (Pfeile) Myokardinfarkt. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

MERKE Insbesondere bei Diabetikern und älteren Patienten verlaufen die Infarkte häufig schmerzfrei („stumme Infarkte").

Komplikationen: Abhängig von Ausmaß und Region der untergegangenen Myozyten ist deren Funktion eingeschränkt (Entwicklung einer **Rechts-** bzw. **Linksherzinsuffizienz**). Schädigungen der Papillarmuskeln führen zur **Segelklappeninsuffizienz** (meist Mitralklappe). Weitere Komplikationen sind **Herzrhythmusstörungen** wie **Extrasystolen**, Tachykardien, Vorhof-/Kammerflimmern oder der **plötzliche Herztod**. Immer droht hier der **kardiogene Schock** (s. Notfallmedizin S. B 25). Ein **Herzwandaneurysma** kann Quelle von Thromboembolien sein und u. U. sogar rupturieren. Innerhalb der ersten 3–7 Tage nach Infarkt besteht die Gefahr der **Myokardruptur** (häufig am Ventrikelseptum), die eine Einweisung auf eine kardiochirurgische Station erforderlich macht. In der Folge kann es zur akuten Volumenüberlastung oder Herzbeuteltamponade kommen. Eine **Perikarditis** (S. 56) kann entweder früh nach Infarkt als Pericarditis epistenocardica oder erst 2–6 Wochen nach dem Ereignis im Rahmen des Postmyokardinfarkt-Syndroms (sog. Dressler-Syndrom) auftreten.

5.3 Diagnostik

Neben der **Anamnese** und der **klinischen Untersuchung** (typische Schmerzsymptomatik, kardiale Dekompensationszeichen, Blutdruckmessung) stehen die Bestimmung der Herzenzyme, das EKG und die bildgebenden Verfahren im Vordergrund. Das praktische diagnostische Vorgehen ist in **Abb. 5.5** veranschaulicht.

EKG: Die typische Veränderung beim **STEMI** ist die monophasische ST-Strecken-Hebung (→ mit unmittelbarem Übergang in die T-Welle, **Abb. 5.3**). QRS-Komplex, ST-Strecke und T-Welle können häufig nicht mehr exakt voneinander abgegrenzt werden. Zudem sind pathologische Q-Zacken als Ausdruck der (transmuralen) myokardialen Nekrose nachweisbar (sog. Pardée-Q). Beim **NSTEMI** kommt es hingegen zu einer vorübergehenden ST-Strecken-Senkung und/oder einer gleichschenkelig negativen präterminalen T-Welle. Pathologische Q-Zacken fehlen.

Der STEMI wurde früher auch als „transmuraler" (also alle Wandschichten betreffend) oder „Q-Zacken"-Infarkt bezeichnet, der NSTEMI entsprechend als „nichttransmuraler" oder „Non-Q-Myokardinfarkt".

Ein Infarkt (STEMI) verläuft klassischerweise in verschiedenen Stadien ab (**Abb. 5.2**), deren Dauer deutlich variieren kann:

- **Initialstadium** (Stadium 0): kennzeichnet die Zeit der ersten Minuten bis maximal ca. 6 h nach Infarkt. Selten im EKG fassbar, dafür aber äußerst charakteristisch ist das sog. „**Erstickungs-T**" (spitze Erhöhung der T-Welle).
- **Stadium I** (akuter Infarkt): In den ersten paar Stunden bis Tagen nach Infarkt bildet sich die typische monophasische **ST-Strecken-Hebung** aus.

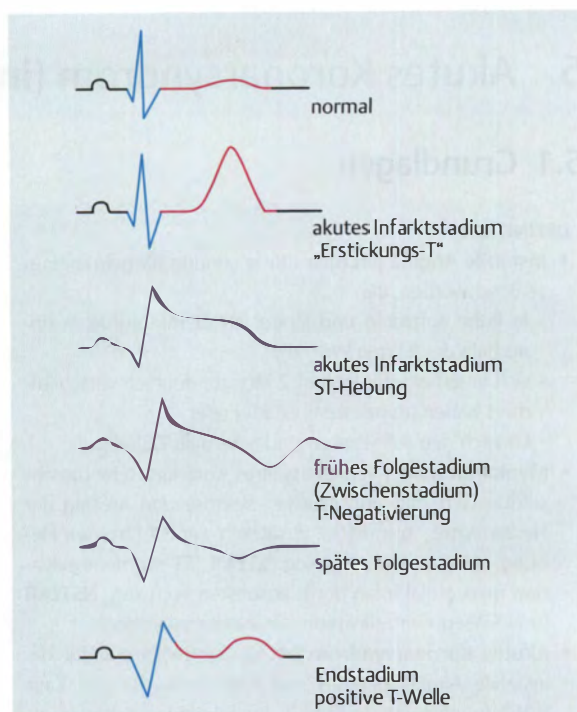


Abb. 5.2 **Stadien des ST-Hebungs-Infarkts.** [aus: Schuster, Trappe, EKG-Kurs für Isabel, Thieme, 2009]

- **Stadium II** (Zwischenstadium): Die ST-Strecken-Hebung nimmt langsam ab und man erkennt einen sog. **R-Verlust** (→ die R-Zacke nimmt ab oder geht ganz verloren). Die Q-Zacke vergrößert sich als Ausdruck der eingetretenen Myokardnekrose (Pardée-Q ≥ 0,04 s, ≥ ¼ R). Darüber hinaus kommt es zu einer gleichschenkeligen spitzen **Negativierung der T-Welle**.
- **Stadium III** (Endstadium): Nach > 6 Monaten haben sich die ST-Veränderungen meist vollständig zurückgebildet, die Veränderungen des QRS-Komplexes bleiben jedoch bestehen. Auch die T-Welle kann sich wieder normalisieren. Die **pathologische Q-Zacke** (sog. Pardée-Q) bleibt i. d. R. lebenslang vorhanden, kann in ihrer Größe aber stark variieren.

MERKE Da sich Veränderungen manchmal erst nach einiger Zeit zeigen, muss nach 24 h ein weiteres EKG geschrieben werden. Bei 15 % der Patienten sind die EKG-Veränderungen nicht typisch, ein NSTEMI kann dann nur durch wiederholt gemessene negative Herzenzyme ausgeschlossen werden.

Infarktlokalisation: Die Ausdehnung eines Infarkts ist abhängig von der Lokalisation des Gefäßverschlusses (je proximaler, desto größer), vom individuellen Versorgungstyp und vom Vorhandensein von Kollateralgefäßen. Im EKG sind in den unterschiedlichen Ableitungen charakteristische Veränderungen nachweisbar (**Tab. 5.1**). Aufgrund der diversen o. g. Einflüsse gelingt die genaue Lokalisation jedoch nur mithilfe der Angiografie.

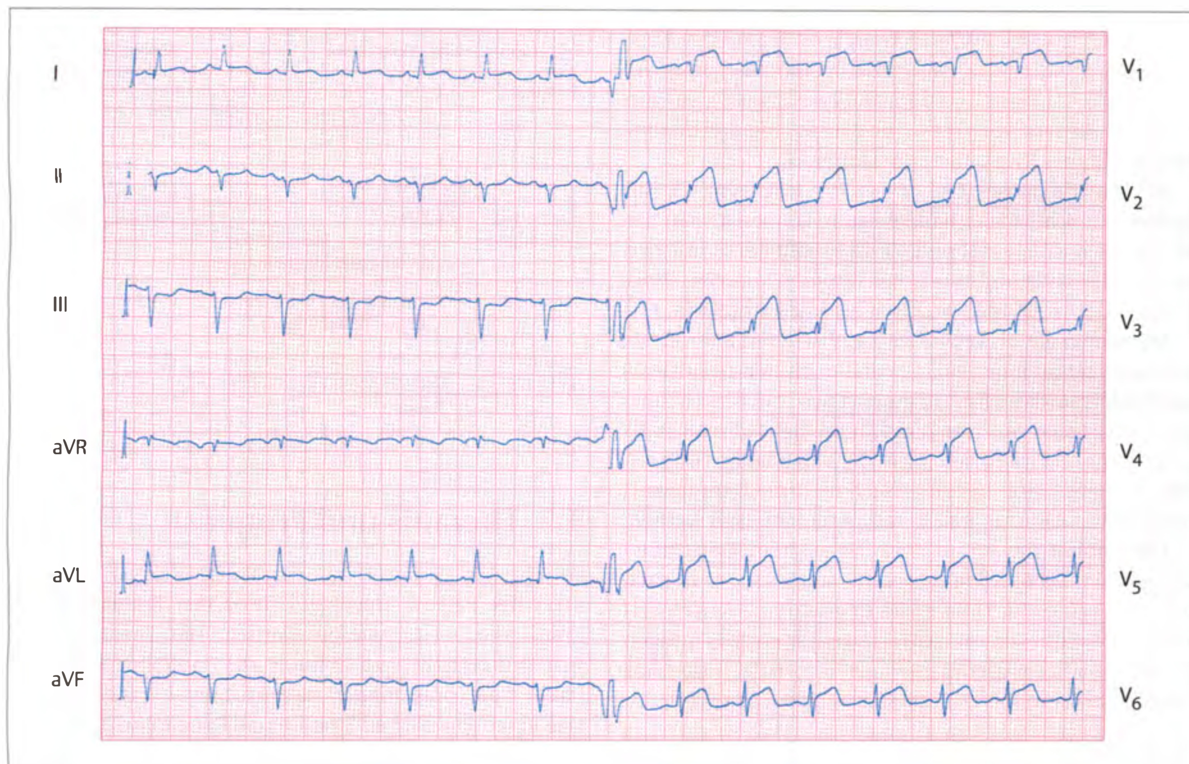


Abb. 5.3 Akuter Vorderwandinfarkt. In den Ableitungen V_1–V_6 zeigen sich die charakteristischen ST-Elevationen. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

Tab. 5.1 Verschiedene Infarktlokalisationen mit den charakteristischen Veränderungen in den entsprechenden Ableitungen

Infarktlokalisation	Ableitungen mit pathologischer Veränderung	betroffene Koronararterie*
Vorderwandinfarkt		
• (supra)apikal	V_1–V_3	RIVA (distal)
• anteroseptal	V_1–V_4	RIVA (proximal)
• anterior, anterolateral	I, aVL, V_1–V_6	
Hinterwandinfarkt (inferior, diaphragmal)	II, III, aVF	RCA oder RCX
Hinterwandinfarkt (posterior)	V_1, V_2 (indirekt → spiegelbildliche Zeichen)	Ramus posterolateralis dexter, RCX
lateraler Infarkt	I, aVL, V_5–V_6	Ramus diagonalis LCA
• hoch lateral	I, aVL	R. posterolateralis RCX/RCA
• inferolateral	II, III, aVL, aVF, V_5, V_6	RCX oder RCA
rechtsventrikulärer Infarkt	V_3R–V_6R	RCA

* RIVA: Ramus interventricularis anterior, RCA: rechte Koronararterien, RCX: Ramus circumflexus, LCA: linke Koronararterie

MERKE Bei Infarkt im Bereich der Herzhinterwand finden sich oft atypische Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und epigastrisches Druckgefühl, die zu Fehldiagnosen (z. B. Gastritis) führen können (→ daher immer 12-Kanal-EKG ableiten!).

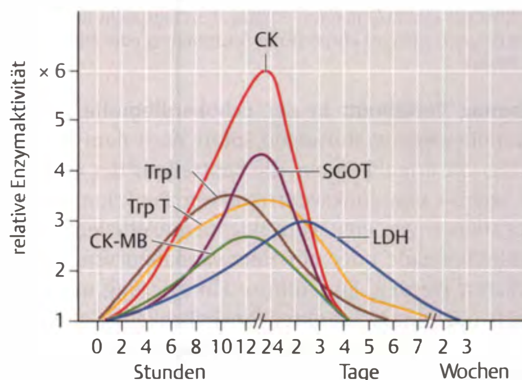


Abb. 5.4 Anstieg der Herzenzyme bei Myokardinfarkt. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Labordiagnostik: Wegweisend für die Diagnosestellung und die weitere Prognose ist die Bestimmung der sog. Biomarker (**Abb. 5.4**). Sie zeigen das Ausmaß der Myozytenschädigung an. **Goldstandard** ist die Bestimmung der **Troponine T** und **I**, da sie die höchste Spezifität für Myozyten aufweisen. Die Troponine sind 3 h nach dem Ereignis bei 70 %, nach 6 h bei 90 % der Patienten erhöht (obligate Zweitmessung bei initial negativem Befund!). Ein negativer Sofort-Schnelltest ist deshalb mit Vorsicht zu bewerten. Ab dem **3.** Tag lässt sich anhand der Troponinkonzentration die Menge der zerstörten Myozyten abschätzen. Die Troponine normalisieren sich wieder nach 1–2 Wochen und können deshalb einen möglichen Re-Infarkt

nicht sicher anzeigen (→ daher andere Marker kontrollieren). (Falsch) positive Werte können sich auch bei Lungenembolie, akuter Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmien, Myokarditis, Aortendissektion, hypertensiver Krise und Niereninsuffizienz zeigen (→ zur Beurteilung der Nierenfunktion immer Kreatinin mitbestimmen).

Die Kreatinkinase (CK) sowie ihr Isoenzym CK-MB steigen erst 4 h nach Ischämiebeginn, können also in der Akutphase noch normal sein. CK ist erhöht bei sämtlichen Muskelzellschädigungen und bei Tumoren von ZNS, Prostata und Darm, **CK-MB** spezifisch bei Myokardinfarkt.

Myoglobin gilt als relativ unspezifischer Marker, steigt allerdings schon innerhalb der ersten Stunde nach Herz- und Skelettmuskelzellschädigung (**Cave:** auch nach starker körperlicher Anstrengung!) und bei Niereninsuffizienz. Es normalisiert sich nach 12–24 h wieder. Nach 4 h liegt die Sensitivität bei 90 %. Nach mehrmaligem negativen Ergebnis kann ein Infarkt fast ausgeschlossen werden.

GOT kommt sowohl im Herz- als auch im Skelettmuskel und in Leberzellen vor und steigt ca. 4 h nach Schmerzbeginn. Zur Differenzierung wird das leberspezifische GPT mitbestimmt. **LDH** steigt erst nach 2–5 Tagen an und ist als Langzeitmarker auch noch 14 Tage nach einem Infarkt erhöht. CRP steigt ebenfalls sehr schnell.

Zu den moderneren Markern zählen GPBB (Glykogenphosphorylase Isoenzym BB), IMA (Ischämie-modifiziertes Albumin) und FABP (fatty acid binding protein). GPBB kommt in höheren Konzentrationen nur in Herz und Gehirn vor. Bei Ischämie ist es binnen 1–3 h im Blut messbar. IMA steigt ebenso innerhalb der ersten Stunden an. Es gilt als sehr sensitiv, jedoch ist sein Nachweis aufwendig. FABP ist bereits 30 min nach Auftritt der Infarktsymptome erhöht, allerdings nicht herzspezifisch und dadurch auch bei körperlicher Anstrengung oder Nierenproblemen positiv.

RADIO

Bildgebende Verfahren: In der **Echokardiografie** zeigen sich Wandbewegungsstörungen sofort nach dem Gefäßverschluss. Sie erlaubt zudem die Beurteilung der verbliebenen rechts- bzw. linksventrikulären Funktion. Akutkomplikationen wie eine Mitralklappeninsuffizienz, eine Perikardtamponade oder ein Herzwandaneurysma können erkannt werden. Eine diffuse Fibrosierung manifestiert sich mit eingeschränkter Beweglichkeit. Goldstandard ist die umgehende **Linksherzkatheteruntersuchung** (mit Koronarangiografie, Lävokardiogramm und Druckmessung). Mittels kardialer MRT können Wandbewegungsstörungen und die Ausdehnung von Infarktnarben (sog. Late Enhancement) sehr exakt dargestellt werden.

5.4 Differenzialdiagnosen

ST-Hebungen im EKG können auch andere Ursachen haben und müssen vom Myokardinfarkt abgegrenzt werden (**Tab. 5.2**).

Tiefe Q-Zacken können z. B. bei einer hypertrophischen Kardiomyopathie, Lungenembolie oder WPW-Syndrom auftreten. Andere Ursachen für die **Thoraxschmerzen** müssen ebenfalls ausgeschlossen werden (**Tab. 5.3**, s. auch Leitsymptome S. C 144).

Tab. 5.2 ST-Strecken-Hebung anderer Ursache

Erkrankung	Charakteristika	Ableitung
Perikarditis	• leichte ST-Hebung mit Beginn vom aufsteigenden Schenkel von S • R normal • PR-Absenkung	über allen Ableitungen außer aVR
Aneurysma nach Infarkt	• R klein • Q groß • über Wochen gleichbleibend	über Aneurysma
Vagotonie	• Anhebung des J-Punktes („early repolarization“)	V_2–V_5
Linksherzhypertrophie	• ST-Hebung nicht monophasisch in Ableitung mit tiefer S-Zacke • T positiv	III, V_1, V_2

5.5 Therapie und Prognose

Besteht der Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, muss der Patient umgehend (über den Notarzt) in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Die Therapie setzt sich grundsätzlich zusammen aus: notfallmäßiger Initialtherapie (prästationär), Reperfusionstherapie, Prophylaxe einer neuerlichen Stenose und Behandlung der Komplikationen.

5.5.1 Notfalltherapie

Notfallmäßig wird in ständiger Defibrillationsbereitschaft ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und der Herzrhythmus überwacht. Frühzeitig ist ein intravenöser Zugang zu legen. Intramuskuläre Injektionen sind kontraindiziert, da sie eine spätere Lysetherapie unmöglich machen und die CK-Werte unspezifisch ansteigen lassen. Zudem wird der kreislaufstabile Patient mit erhöhtem Oberkörper gelagert und bekommt Sauerstoff über eine Nasensonde (mindestens 4 l/min); s. auch Notfallmedizin S. B 21.

Die medikamentöse Therapie besteht aus:

PHARMA

- **Sedierung** und **Analgesie** mit Morphin (2–10 mg langsam i. v., alle 5–30 min) bzw. bei starker Unruhe des Patienten mit Diazepam. Hierdurch wird der kardiale O_2-Bedarf, der stressbedingt stark gesteigert ist, gesenkt.
- **Nitrate** wirken rein symptomatisch, indem sie die Schmerzen mindern und die Koronardurchblutung verbessern. Kontraindikation sind systolische Blutdruckwerte < 90 mmHg und eine Silendafil-Einnahme. Nitroglyzerin wird initial s. l. als Zerbeißkapsel (0,8 mg) oder Spray (2–4 Hübe) verabreicht, stationär i. v. mit Perfusor.
- **Heparin**: 5000 IE von unfraktioniertem (UFH) oder 1 mg/kg Enoxaparin (niedermolekulares Heparin, NMH) oder 2,5 mg Fondaparinux werden i. v. injiziert. **Cave:** Je höher die Nitratdosis, desto niedriger die Wirkung von UFH! UFH werden bei anschließender PTCA bevorzugt, NMH oder das Heparin-Analogon Fondaparinux bei Thrombolyse.
- Thrombozytenaggregationshemmung mit **ASS** (250–500 mg), **Clopidogrel** (300–600 mg) sowie **GP-IIb/IIIa-**

Tab. 5.3 Ursachen des Brustschmerzes

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
kardiale Ursachen		
Aortenstenose	retrosternaler/linksthorakaler Schmerz, spindelförmiges Systolikum mit P.m. über der Aortenklappe, Fortleitung in die Karotiden	Auskultation, Echokardiografie
Aortendissektion	akuter, schneidender Vernichtungsschmerz, Ausstrahlung in die Schulterblätter, neu aufgetretenes Aorteninsuffizienzgeräusch, ggf. Schmerzen in Nierengegend und Beinen, Schock	Anamnese (Hypertonie!), Echokardiografie (TEE), Röntgen-Thorax, CT
Mitralklappenprolaps	Angina-pectoris-Beschwerden, mesosystolischer Klick, ventrikuläre Arrhythmie	Klinik, Auskultation, Echokardiografie
hypertrophe Kardiomyopathie (HCM, HOCM)	Synkope, Schwindel, Leistungsabfall, bei HOCM: Schmerzen werden stärker nach Nitroglyzerin-Gabe, spätsystolisches Geräusch mit P.m. über Erb, 4. HT	Auskultation (unter Valsalva-Manöver), EKG; Echokardiografie
Myokarditis	vorausgegangener Infekt, neu aufgetretene supra-/ventrikuläre Arrhythmien	Anamnese, Labor (Entzündungszeichen, CK/CK-MB ↑, ggf. Virustiter), EKG, u. U. Myokardbiopsie
Perikarditis	stechender linksthorakaler Schmerz mit Perikardreiben (bei Pericarditis sicca), zunehmender Erguss: Halsvenenstauung, abnehmende Schmerzen, Tachykardie, Dyspnoe, konkav-bogige ST-Hebungen	Klinik, EKG, Echokardiografie, Röntgen-Thorax, Perikardpunktion
nichtkardiale Ursachen		
Lungenembolie	plötzliche Dyspnoe, Tachypnoe, Hämoptysen, atemabhängiger Thoraxschmerz, zentrale Zyanose, Rechtsherzbelastung	Klinik, Auskultation (Pleurareiben, Atelektasen, gespaltener 2. HT), CT, Ventilations-Perfusionsszintigrafie
Pneumothorax	plötzlicher Schmerz mit Dyspnoe, ggf. kurzer Husten, asymmetrische Atemexkursionen	Auskultation (einseitig abgeschwächtes oder fehlendes Atemgeräusch), Röntgen-Thorax (in Exspiration)
Pleuritis sicca	atemabhängiger Thoraxschmerz mit Pleurareiben	Klinik, Röntgen-Thorax
epidemische Pleurodynie (Bornholm-Krankheit)	Infektion mit Coxsackie B, atemabhängige Schmerzen, Fieber, Myalgie	Klinik, Virusnachweis
Mediastinitis	starker Thoraxschmerz, Dyspnoe, akute Symptomatik bei Ösophagusperforation, Fieber	Anamnese, Klinik, Röntgen-Thorax
hypertensive Krise	Kopfschmerzen, Angst, Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen	Blutdruck > 210/110 mmHg
Boerhaave-Syndrom	spontane Ösophagusperforation nach massivem Erbrechen, Alkoholabusus, Hautemphysem	Anamnese, Klinik, ÖGD, Röntgen-Thorax
muskuloskelettale Thoraxschmerzen z. B.: • vertebragene Ursachen • funktionelle Thoraxschmerzen (Da-Costa-Syndrom)	Schmerzen sind bewegungs- und atemabhängig Ruheschmerzen mit Besserung bei Belastung, oft umschrieben	Anamnese, Röntgen der HWS und BWS Anamnese, Ausschlussdiagnose
Gallenkolik	Cholelithiasis	Sonografie
peptisches Ulkus	Ruheschmerz und/oder epigastrischer Schmerz unmittelbar (Ulcus ventriculi) oder 1–4 h (Ulcus duodeni) nach Nahrungsaufnahme, Hämatemesis, Teerstuhl	Anamnese (NSAR-Einnahme, Helicobacter-pylori-Infektion), Gastroskopie

Antagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide). Durch die initiale Gabe von ASS kann die Letalität um knapp 30% gesenkt werden. Als besonders vorteilhaft hat sich zudem die Kombination von ASS mit Clopidogrel erwiesen, da hierdurch die Komplikationsrate eines anschließenden interventionellen Eingriffs deutlich gesenkt werden kann. Bei instabilen Patienten werden zusätzlich noch GP-IIb/IIIa-Antagonisten verabreicht.

- **β-Blocker**: Sie senken die Mortalität um rund 25–50% und reduzieren das Arrhythmierisiko. Sofern keine Kontraindikationen (z. B. Hypotonie, Bradykardie) bestehen, sollten sie verabreicht werden.
- **Flüssigkeitsbilanzierung** und **Elektrolytkontrolle** (K^+-Spiegel sollte nicht unter 4,5 mmol/l liegen).

Als Merkhilfe für die Soforttherapie dient „MONA": M (Morphin), O (Sauerstoffgabe und Oberkörperhochlagerung), N (Nitrate) und A (Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung).

5.5.2 Reperfusionstherapie

Sie sollte immer versucht werden mittels

- **Akut-PTCA** (S. 35): **Therapie der Wahl** → sofortige Durchführung indiziert beim frischen STEMI

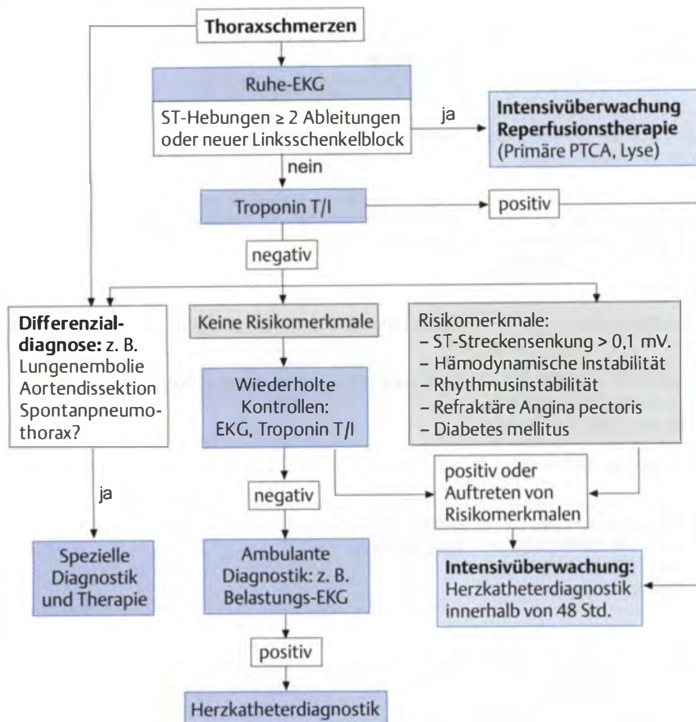


Abb. 5.5 **Diagnostisches Vorgehen bei akutem Koronarsyndrom.** [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

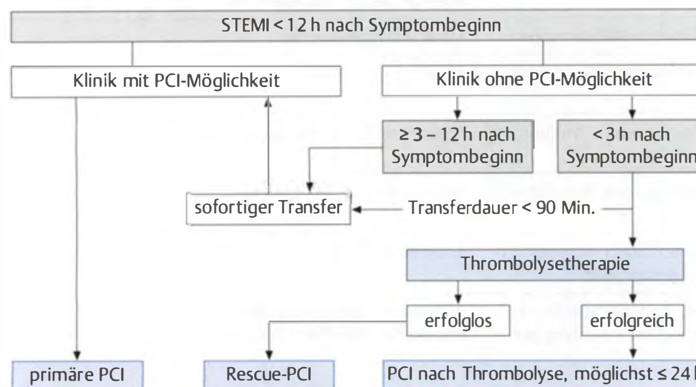


Abb. 5.6 **Therapeutische Strategie.** Unter Rescue-PCI versteht man eine Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgebiets mittels PCI/Stent. PCI = PTCA [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

- Thrombolyse (konservativ)
- Bypass-Operation (S. 35).

Da rund 6 h nach Beschwerdebeginn bereits ein Großteil der betroffenen Myokardzellen irreversibel geschädigt ist, sollte die Rekanalisation unverzüglich begonnen werden. Die Gabe von GP-IIb/IIIa-Antagonisten verbessert die Prognose zusätzlich. Das Vorgehen richtet sich nach der Interventionsmöglichkeit (**Abb. 5.6**).

Eine **Thrombolyse** (Fibrinolyse) wird empfohlen, wenn eine PTCA (= Therapie der Wahl) nicht binnen 90 min durchgeführt werden kann und der Beschwerdebeginn weniger als 6 h zurückliegt. Bei **Blutungsgefahr** (z. B. Magengeschwüre, Operationen in den letzten 2 Wochen, Insulte in den letzten 2 Monaten) ist sie kontraindiziert. Im Vergleich zur PTCA ist die medikamentöse Wiedereröffnung eines Gefäßes weniger effektiv und Re-Infarkte sowie Blutungskomplikationen häufiger (in 1–2 % entstehen relevante intrakranielle Blutungen). Sie ist allerdings überall verfügbar und einfach durchzuführen. Als **Thrombolytika** dienen Tenecteplase, Alteplase (rt-PA, recombined tissue plasminogen activator), Urokinase oder Streptokinase (**Cave:** allergische Reaktionen). Die Erfolgsaussichten sind umso größer, je früher die Lyse durchgeführt wird (möglichst kein Zeitverlust!), liegen jedoch deutlich unter denen einer PTCA. Die Letalität im ersten Monat nach Infarkt kann etwa um die Hälfte gesenkt werden. Zu den Indikationen der präklinischen Fibrinolyse s. Notfallmedizin S. B21.

Bei V. a. Blutungskomplikationen (Abfall von Hk, Hb) muss die Blutungsquelle umgehend festgestellt werden (z. B. Sonografie von Pleura und Abdomen).

Die Bestimmung der Parameter Myoglobin, CK-MB und Troponin hilft bei der Beurteilung der koronaren Reperfusion. Ischämisches, aber noch vitales Myokard (reduzierte Kontraktilität, aber keine Fibrose) kann sich, bei rechtzeitig wiederhergestellter Durchblutung, vollständig erholen (sog. „hibernating myocardium", **Myokard im**

Winterschlaf). Die Vitaliät kann mittels PET verifiziert werden.

5.5.3 Dauertherapie

PHARMA

In den ersten Tagen nach Infarkt wird die Akuttherapie in reduzierter Form weitergeführt. Die medikamentöse Dauertherapie entspricht der Behandlung einer stabilen Angina pectoris:

- Sekundärprophylaxe mit Reduktion der Risikofaktoren
- ASS (75–100 mg/d) bzw. alternativ Clopidogrel (75 mg/d)
- ACE-Hemmer oder AT_1-Rezeptor-Antagonisten
- β-Blocker
- Statine mit Ziel-LDL < 70 mg/dl.

Behandlung der Komplikationen: Siehe bei den entsprechenden Krankheitsbildern.

5.5.4 Prognose

Die Prognose hängt von der Größe des Infarktareals und dem Ausmaß der dadurch beeinträchtigten Herzfunktion ab. Wichtigster prognostischer Faktor ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF): die 1-Jahres-Mortalität liegt < 5 % bei einer LVEF > 40 % und bei ca. 50 % bei einer LVEF < 20 %.

PHARMA

Prognoseverbessernd wirken **ASS** und **β-Blocker** (unbegrenzte Einnahme), **Statine** und **ACE-Hemmer** sowie Cumarine (bei Vorhofflimmern, Thrombosen oder Embolien).

6 Herzfehler

6.1 Angeborene Herzfehler

Hier wird die Aortenisthmusstenose des Erwachsenen behandelt. Für deren infantile Form sowie die restlichen angeborenen Herzfehler s. Pädiatrie S. B 542.

6.1.1 Aortenisthmusstenose

Synonym: Coarctatio aortae (CoA)

DEFINITION Pathologische Verengung am Isthmus aortae, die entweder im Kindesalter (infantile Form) oder im Erwachsenenalter manifest wird. Bei der infantilen Form liegt die Stenose vor dem Abgang des Ductus arteriosus (früher: präduktale Form), bei der Erwachsenenform danach (früher: postduktale Form). Näheres zur infantilen Form s. Pädiatrie S. B 551.

Epidemiologie: Die Aortenisthmusstenose macht rund 7 % aller angeborenen Herzfehler aus. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine Assoziation mit weiteren Anomalien (z. B. bikuspidale Aortenklappe) ist möglich.

PATHO

Pathogenese: Durch die Stenose entwickelt sich eine Druckdifferenz vor und nach dem eingeengten Gefäßabschnitt: Es kommt – bei einer Stenose nach dem Abgang der linken A. subclavia – zur Hypertonie im Bereich der gesamten oberen Extremität und des Kopfes sowie zur Hypotonie der unteren Extremität (→ Blutdruckdifferenz an den beiden Armen bei Stenose vor dem Abgang der A. subclavia). Die Perfusion der unteren Körperhälfte wird i. d. R. über zahlreiche Kollateralen der Aa. intercostales und thoracicae internae gewährleistet.

Klinik: Die klinischen Beschwerden sind auf den hohen Blutdruck zurückzuführen: Kopfschmerzen, Nasenbluten, Schwindel, Tinnitus, warme Hände durch die Hypertonie der oberen Körperhälfte sowie kalte Füße bzw. Claudicatio-intermittens-Symptome durch die Hypotonie der unteren Körperhälfte.

Komplikationen: Zu den Komplikationen zählen Schlaganfall und Herzinfarkt, Aneurysmarupturen, frühzeitige Arteriosklerose und Linksherzinsuffizienz.

Diagnostik: Im Vordergrund stehen **Blutdruckmessung** und Auskultation. Typischerweise besteht eine **Blutdruckdifferenz von > 20 mmHg** zwischen der oberen und unteren Körperhälfte. Liegt der Abgang der A. subclavia sinistra noch vor der Stenose, ist der Blutdruck der gesamten oberen Extremität erhöht. Liegt er danach, besteht eine Seitendifferenz zwischen dem rechten (Hypertonie) und linken (Hypotonie) Arm (**Cave:** daher Blutdruck immer **beidseits** messen!). Die Pulse der unteren Extremität sind meist schwach bis nicht tastbar, an der oberen Extremität stark. Am Jugulum können ein Schwirren oder verstärkte Pulsationen nachgewiesen werden.

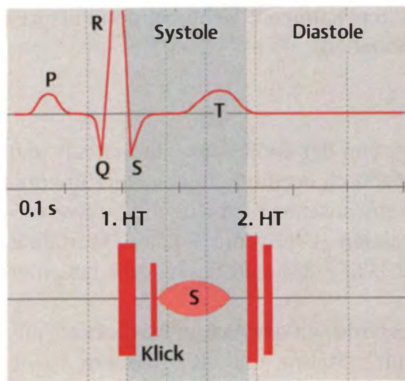
Bei der **Auskultation** hört man einen frühsystolischen Klick und ein mesosystolisches Geräusch mit P.m. über dem 3.–4. ICR links parasternal (**Abb. 6.1**). Das Geräusch ist auch am Rücken zwischen den Schulterblättern hörbar. Entwickelt sich eine Aortenklappeninsuffizienz, tritt nach dem Schluss der Aortenklappe zudem ein diastolisches Decrescendogeräusch auf (meist bei bikuspider Aortenklappe).

Im **EKG** ist eine Linksherzbelastung nachweisbar.

RADIO

In der **Röntgen-Thorax-Aufnahme** zeigen sich **Rippenusuren** infolge der Kollateralenbildung und eine prominente Aorta ascendens. Die Aorta descendens zeigt Knickbildungen oder Doppelkonturen.

Mittels **Echokardiografie** kann der Aortenisthmus bei Kindern relativ gut dargestellt werden, bei Erwachsenen lässt sich die linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen. In der Doppleruntersuchung zeigt sich der Druckgradient. Zur Darstellung der Stenose eignen sich die MRT, CT, digi-



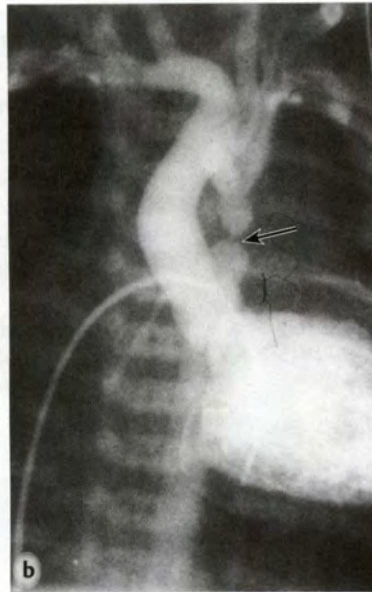


Abb. 6.1 Befunde einer Aortenisthmusstenose. **a** Auskultationsbefund. **b** Herzkatheteruntersuchung: Der Pfeil deutet auf die Engstelle. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

tale Subtraktionsangiografie sowie Herzkatheteruntersuchung und Aortografie.

Therapie: Eine Operation ist angezeigt bei:
- einem systolischen Spitzendruck-Gradienten zwischen oberer und unterer Körperhälfte von > 20 mmHg
- einem Gradienten < 20 mmHg und morphologisch signifikanter Stenose mit Kollateralen
- einer arteriellen Hypertonie.

Die Aortenisthmusstenose bei Erwachsenen sollte möglichst früh nach Diagnosestellung operiert werden. Die chirurgischen Möglichkeiten umfassen die Resektion mit End-zu-End-Anastomose oder Protheseninterposition, eine Isthmusplastik, die Anlage einer Bypass-Prothese sowie eine Subklaviaplastik.

Die **Ballondilatation** wird selten allein, häufiger in Kombination mit einer Stenteinlage durchgeführt oder wenn Kontraindikationen für eine Operation bestehen.

Prognose: Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt nach operativer Korrektur bei ca. 90 %, ohne Operation versterben die Patienten mit einer mittleren Aortenisthmusstenose durchschnittlich zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr. Unter Umständen kann die Hypertonie auch nach der Korrektur lebenslang bestehen bleiben (v. a. wenn erst nach dem Kleinkindesalter operiert wird).

6.2 Erworbene Herzklappenfehler

Erworbene Herzklappenfehler können sich als **Stenose** oder als **Insuffizienz** manifestieren (auch kombinierte Klappenvitien sind möglich) und sind größtenteils auf degenerative oder entzündliche Veränderungen am Klappengewebe zurückzuführen. Nach ihrer Lokalisation werden Vitien des rechten (eher selten, an i. v.-Drogenabusus denken) sowie des linken Herzens (häufig → hohe Druckbeanspruchung) unterschieden, die entweder akut oder chronisch verlaufen können. Bei der Insuffizienz wird der betreffende Herzteil durch das Pendelblutvolumen belastet, bei der Stenose durch den erhöhten Druck, gegen den das Blut befördert werden muss. Eine relative Klappeninsuffizienz entsteht sekundär infolge Überdehnung des Klappenansatzringes – z. B. bei erhöhtem pulmonal-arteriellem Druck (Pulmonalisinsuffizienz) oder rechtsventrikulärer Dilatation (Trikuspidalinsuffizienz).

Therapie und Prognose: Therapeutisch wird zunächst immer eine **klappenerhaltende Rekonstruktion** (z. B. Kommissurotomie, Plastiken von Ring, Segel oder Sehnenfäden) versucht, bevor die Klappen künstlich ersetzt werden (bei der Aortenklappe nur selten möglich).

Für den Klappenersatz stehen mechanische und biologische Prothesen zur Verfügung. Vorteil der mechanischen Kunststoffprothesen ist ihre sehr lange Haltbarkeit, Nachteil die aufgrund des hohen Thrombembolierisikos lebenslang notwendige Antikoagulation. Sie wird unmittelbar postoperativ mit Heparin begonnen, dann lebenslang mit Kumarinen bei INR-Zielwerten zwischen 2,5 und 3,5 fortgesetzt. Zudem kann es an der Klappe zur mechanischen Hämolyse kommen (LDH ↑). **Biologische Klappen** entstammen entweder tierischem (Schweine- bzw. Rinderherz) oder menschlichem Gewebe (verstorbene Organspender, sog. Homografts) und erfordern in den meisten Fällen ab dem 3. postoperativen Monat keine weitere Antikoagulation mehr. Nachteilig ist jedoch ihre nur begrenzte Lebensdauer (10–20 Jahre). Eine Sonderform ist die sog. **Ross-Operation**, bei der die Aortenklappe durch die eigene Pulmonalklappe ersetzt wird. An die Stelle der ursprünglichen Pulmonalklappe wird ein Homograft implantiert (die mechanische Belastung an der Pulmonalklappe ist geringer als an der Aortenklappe).

Endokarditisprophylaxe: Klappenvitien bzw. Klappenprothesen **prädisponieren zur Endokarditis.** Eine **Endokarditisprophylaxe** ist bei Patienten der höchsten Risikogruppe vor bestimmten invasiven Eingriffen notwendig (S. 61).

6.2.1 Aortenklappenstenose

DEFINITION Verengung der Ausflussbahn des linken Ventrikels mit meist valvulärer, selten subvalvulärer (z. B. Kardiomyopathie) und sehr selten supravalvulärer Lokalisation.

Ätiologie: Die häufigste Ursache der **valvulären Aortenklappenstenose** ist eine altersbedingte **Verkalkung** einer regulär trikuspidal angelegten Aortenklappe (Patienten > 55 Jahre). Der Kalzifikationsvorgang beginnt an den Klappenbasen und arbeitet sich zu den Klappenrändern hin vor. Ebenfalls häufig (insbesondere bei jüngeren Patienten < 55 Jahre) ist die vorzeitige Degeneration einer **angeborenen bikuspiden Aortenklappe**, die durch die verstärkte hämodynamische Belastung schon frühzeitig fibrosiert und verkalkt. Circa 25 % der Aortenstenosen entstehen **postrheumatisch** durch eine Verschmelzung und Fibrosierung der Klappentaschen (Manifestationsalter 40.–60. Lebensjahr). Diese Form ist heute in den Industrienationen rückläufig.

Subvalvuläre Stenosen sind relativ selten. Ursächlich ist meist eine Verdickung des Septums (bei hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie) oder ein bindegewebiger Ring, der die linksventrikuläre Ausflussbahn behindert. Eine **supravalvuläre Stenose** tritt im Rahmen einer Kalzium-Stoffwechselstörung auf (sog. Williams-Beuren-Syndrom), bei der die Aorta ascendens wie eine Sanduhr eingegeengt ist (→ zusätzlich auch vorzeitige Koronarsklerose durch den erhöhten Druck im linken Ventrikel).

PATHO

Pathophysiologie: Die Obstruktion führt zur erhöhten Druckbelastung des linken Ventrikels, sodass dieser konzentrisch hypertrophiert. Hierdurch kann zwar die systolische Funktion eine gewisse Zeit lang aufrechterhalten werden, die Anpassungserscheinungen gehen jedoch auf Kosten der diastolischen Füllung (erhöhter enddiastolischer Druck). Bei weiterhin fortbestehender Stenose kommt es zur Dekompensation mit Dilatation des linken Ventrikels. Siehe auch Pathophysiologie der Herzinsuffizienz S. 9.

Klinik: Insbesondere Patienten mit leichter Aortenstenose sind über lange Zeit beschwerdefrei. Gelegentlich bestehen Palpitationen. Die Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt und die Patienten ermüden schnell. Angina-pectorisartige Beschwerden, Belastungsdyspnoe und Synkopen sind typisch für höhergradige Aortenstenosen. Die Angina pectoris ist dabei häufig auf eine relative Myokardischämie zurückzuführen.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung lässt sich ein Pulsus parvus et tardus feststellen. Der Herzspitzenstoß ist hebend und bei linksventrikulärer Dilatation lateral der Medioklavikularlinie tastbar. Nimmt das Schlagvolumen ab, sind arterieller Blutdruck und Blutdruckamplitude vermindert. Bei der Auskultation (**Abb. 6.2 a**) zeigt sich typischerweise ein **spindelförmiges Systolikum mit P. m. über der Aortenklappe**, das in die Karotiden fortgeleitet wird. Der Aortenklappenschlusston ist bei signifikanter Stenose abgeschwächt, der 2. HT kann deutlich – evtl. paradox – gespalten erscheinen. Bei höhergradigen Stenosen ist häufig ein 4. HT hörbar (Zeichen des erhöhten Füllungsdrucks).

Im EKG können sich Zeichen der **linksventrikulären Hypertrophie** zeigen (Sokolow-Lyon-Index > 3,5 mV), die bei fortgeschrittener Erkrankung oft von Repolarisationsstörungen („strain") und/oder Vorhofflimmern begleitet werden.

RADIO

Im Röntgen-Thorax zeigen sich eine vergrößerte Herzsilhouette, evtl. Klappenverkalkungen und eine erweiterte Aorta ascendens als Zeichen einer poststenotischen Dilatation (**Abb. 6.2 b**). Mithilfe der Echokardiografie lassen sich Stenosegrad (s. u.) sowie Vorhof-/Ventrikelfunktion

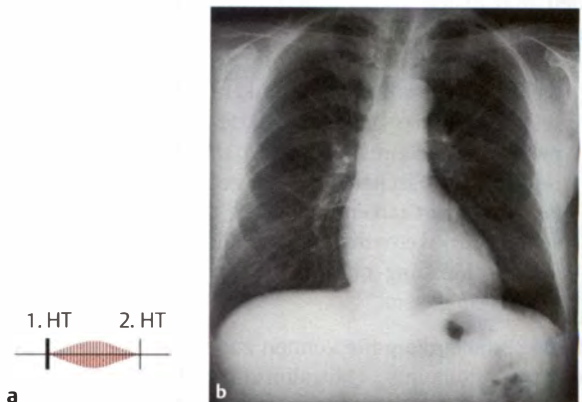


Abb. 6.2 **Aortenklappenstenose.** **a** Auskultationsbefund. **b** Röntgen-Thorax-Aufnahme: Prominente linke Herzkontur bei dilatierter Aorta ascendens. [a: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010; b: aus Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

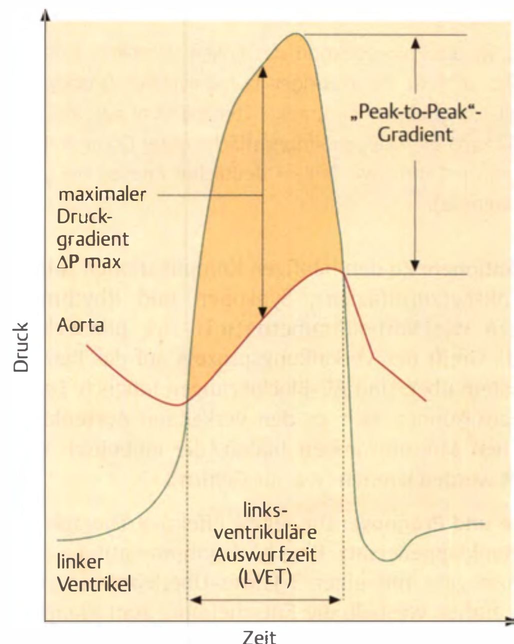


Abb. 6.3 **Druckgradient bei Aortenklappenstenose.** Der maximale und der mittlere Druckgradient können in der Herzkatheteruntersuchung und mittels Dopplerechokardiografie ermittelt werden. Der Peak-to-Peak-Gradient wird mittels Herzkatheteruntersuchung bestimmt. Der mittlere Druckgradient ist klinisch am bedeutendsten. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Tab. 6.1 Einteilung der Schweregrade einer Aortenstenose

	Aortenklappenöffnungsfläche (cm²)	Flussgeschwindigkeit (m/s)	mittlerer Druckgradient (mmHg)
leichte Stenose	> 1,5	< 3	< 20
mittelgradige Stenose	1–1,5	3–4	20–40
schwere Stenose	< 1	> 4	>40

bzw. -größe beurteilen und die Druckverhältnisse im Pulmonalkreislauf abschätzen (**Abb. 6.3**). Man unterscheidet den maximalen vom mittleren und Peak-to-Peak-Gradienten:

- **maximaler Gradient:** größter systolischer Druckgradient zwischen Aorta und linkem Ventrikel, der zum selben Zeitpunkt gemessen wurde.
- **mittlerer Gradient:** mittlere Druckdifferenz, die während des systolischen Auswurfs gemessen wird.
- **Peak-to-Peak-Gradient:** Differenz der maximal gemessenen Druckwerte in der Aorta und dem linken Ventrikel. Die Messung muss dabei nicht zum selben Zeitpunkt erfolgt sein.

In der **Echokardiografie** können zudem andere Ursachen eines Systolikums (Mitralinsuffizienz, HOCM, VSD, Aortenisthmusstenose) abgegrenzt werden. Sie ist der diagnostische Goldstandard. Vor invasiven Eingriffen sollte eine Koronarangiografie erfolgen.

Die Klassifikation der Schweregrade einer Aortenstenose ist in **Tab. 6.1** dargestellt.

MERKE Ist die Pumpfunktion des linken Ventrikels eingeschränkt, schließt ein niedriger transvalvulärer Druckgradient allerdings eine höhergradige Stenose nicht aus. In diesem Fall kann die Klappenöffnungsfläche unter Dobutaminbelastung bestimmt werden (→ deutlicher Anstieg bei geringer Stenose).

Komplikationen: Zu den häufigen Komplikationen zählen eine Linksherzinsuffizienz, Synkopen und Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern (u. U. mit plötzlichem Herztod). Greift der Verkalkungsprozess auf das Reizleitungssystem über, sind AV-Blockierungen möglich. Darüber hinaus können sich an den verkalkten Aortenklappentaschen Mikrothromben bilden, die embolisch verschleppt werden können (v. a. ins Gehirn).

Therapie und Prognose: Die einzig effektive Therapie ist der **Aortenklappenersatz**. Eine hochsymptomatische Aortenstenose geht mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 50 % einher, weshalb die Entscheidung zum Klappenersatz **zügig nach Symptombeginn** fallen sollte (Indikation zum Klappenersatz). Selbst 80-jährige Patienten profitieren hiervon, allerdings steigt deren perioperative Mortalität auf ca. 10 %. Asymptomatische Aortenklappenstenosen haben eine sehr gute Prognose und bedürfen meist noch keiner Therapie, müssen aber regelmäßig echokardiografisch überwacht werden.

PHARMA

Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren bremst zwar das Fortschreiten der Stenose, eine grundlegende Therapie ist hiermit jedoch nicht möglich. Bei fortgeschrittener Aortenstenose dürfen blutdrucksenkende Medikamente jedoch nur mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden.

Die perkutane Ballonvalvulotomie geht mit schlechten Langzeitergebnissen einher (hohe Restenosierungsrate) und wird daher i. d. R. zur vorübergehenden Stabilisierung bis zum endgültigen Klappenersatz verwendet. In jüngerer Zeit werden bei Hochrisikopatienten zunehmend perkutane Klappenersatztechniken angewendet (TAVI „transcatheter aortic valve implantation"), bei denen eine auf einen Katheter montierte Klappenprothese entweder transfemoral oder transapikal, d. h. über eine direkte Punktion der Spitze des linken Ventrikels, eingebracht wird.

6.2.2 Aortenklappeninsuffizienz

DEFINITION Diastolischer Reflux aus der Aorta in den linken Ventrikel aufgrund einer schlussunfähigen Aortenklappe.

Ätiologie: Die akute Aortenklappeninsuffizienz kann entstehen infolge eines Aneurysmas bzw. einer Dissektion der proximalen Aorta, bei Thoraxtrauma (→ plötzlicher intrathorakaler Druckanstieg) oder auch als Komplikation einer akuten Endokarditis.

Die chronische Form kann entweder primär organische Ursachen haben (bikuspidale Klappe, Veränderungen der Klappenstruktur infolge rheumatischen Fiebers, bakterieller Endokarditis etc.) oder aufgrund einer Dilatation des Aortenklappenrings funktionell bedingt sein (arterielle Hypertonie, Aortenaneurysma, Bindegewebsschwäche, Syphilis etc.).

PATHO

Pathophysiologie: Bei der **akuten Insuffizienz** bleibt dem linken Ventrikel keine Zeit zur Anpassung an die plötzlich vermehrte Volumenbelastung. Der diastolische Druck im Ventrikel steigt massiv an, wodurch die Mitralklappe vorzeitig geschlossen wird. Dadurch steigt der Druck im Pulmonalkreislauf und ein Lungenödem entwickelt sich.

Bei einer **chronischen Aortenklappeninsuffizienz** kann der hypertrophe linke Ventrikel die Volumen-Druck-Belastung über Jahre kompensieren: Das Schlagvolumen erhöht sich, der linke Ventrikel dilatiert und seine Wanddicke nimmt zu (**exzentrische Hypertrophie**). Reicht die Perfusion der Koronararterien nicht mehr aus (→ relative Myokardischämie infolge des verminderten diastolischen Perfusionsdrucks), treten Angina-pectoris-Beschwerden auf. Sinkt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, werden Zeichen der Herzinsuffizienz manifest.

Klinik:

- **akute Aortenklappeninsuffizienz:** rasch eintretende Linksherzinsuffizienz mit Zeichen des Lungenödems (s.

Atmungssystem S. 185) und des kardiogenen Schocks (s. Notfallmedizin S. B 25).

- **chronische Aortenklappeninsuffizienz:** kann über Jahre asymptomatisch bleiben. Mit der Dekompensation kommt es zu Angina-pectoris-Symptomatik und Belastungsdyspnoe.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung ist eine **große Blutdruckamplitude mit isolierter systolischer Hypertonie** charakteristisch (sie entsteht infolge des erhöhten Schlagvolumens und des niedrigen diastolischen Druckes). Der Puls steigt schnell an und fällt dann plötzlich wieder ab (Pulsus celer et altus, sog. „Wasserhammerpuls"). Typisch für die Aorteninsuffizienz sind zudem das **sichtbare Pulsieren** der Karotiden, das pulssynchrone Kopfnicken (de Musset-Zeichen) und der sichtbare Kapillarpuls nach leichtem Druck auf den Fingernagel (Quincke-Zeichen). Die Haut ist blass und die Patienten klagen häufig über ein pulssynchrones Dröhnen im Kopf. Bei der akuten Aorteninsuffizienz besteht eine Tachykardie.

MERKE Die akute Aorteninsuffizienz wird leicht übersehen, da das erwartete Diastolikum über dem 3. ICR links aufgrund des schnellen Druckanstiegs im linken Ventrikel nicht oder nur schwach auskultierbar sein kann.

Auskultatorisch ist ein gießend-fließendes („hauchendes"), häufig holodiastolisches **Decrescendogeräusch** (unmittelbar im Anschluss an den 2. HT) über dem **Erb'schen Punkt** bzw. der Aortenklappe hörbar. Tipp: Man hört das Geräusch am besten, wenn sich der Patient vornüberbeugt und dabei ausatmet. Ein Systolikum (relative Aortenstenose infolge des gesteigerten Schlagvolumens) bzw. ein rumpelndes, spätdiastolisches Geräusch mit Punctum maximum über der Mitralklappe (refluxbedingte Behinderung des vorderen Mitralsegels, sog. Austin-Flint-Geräusch) können ebenso auftreten (**Abb. 6.4 a**). Meist ist der 2. HT abgeschwächt und ein 3. HT vorhanden. Der Herzspitzenstoß ist nach kaudal und lateral verlagert. Im EKG lassen sich die typischen Zeichen einer **Linksherzhypertrophie** nachweisen (S. 5 und **Tab. 1.2**). Negative T-Wellen sind Folge einer Druckhypertrophie und daher bei Aorteninsuffizienz erst später im Verlauf vorhanden (dafür betonte Q-Zacke als Zeichen der Volumenhypertrophie).

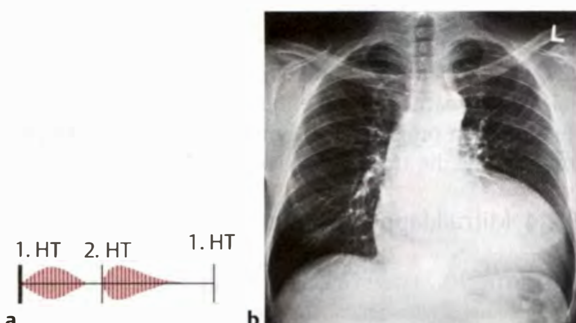


Abb. 6.4 Aorteninsuffizienz. a Auskultation. **b** Röntgen-Thorax-Aufnahme: Schwere Aorteninsuffizienz mit Dilatation des linken Ventrikels und Lungenstauung. [a: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010, b: aus Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

Im **Röntgenbild** ist eine **Kardiomegalie** („Schuhform des Herzens") erkennbar, ebenfalls können die Aorta ascendens und der Aortenknopf durch das Pendelblut aufgeweitet sein (**Abb. 6.4 b**). Diagnosemethode der Wahl ist die **Echokardiografie** (Darstellung eines vorzeitigen Mitralklappenschlusses, Refluxnachweis, Bestimmung des pulmonalarteriellen Druckes mithilfe Dopplereffekt, Beurteilung von Ventrikelgröße und -funktion). Alternativ können CT, MRT oder Angiografie angewendet werden. In der Herzkatheteruntersuchung kann das Refluxvolumen auch mittels supravalvulär applizierten Kontrastmittels bestimmt werden.

RADIO

Schweregradeinteilung: Die Klassifikation des Schweregrades erfolgt anhand der Regurgitationsfraktion:
- Grad I: < 15 %
- Grad II: 15–30 %
- Grad III: 30–50 %
- Grad IV: > 50 %.

Therapie und Prognose: Der schnelle Klappenersatz ist noch immer die Therapie der Wahl bei:
- akuter oder chronischer symptomatischer Aortenklappeninsuffizienz
- herabgesetzter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (< 55 %)
- linksventrikulärer Dilatation (Durchmesser enddiastolisch > 75 mm, endsystolisch > 55 mm).

Medikamentös können die Nachlast senkende Vasodilatatoren (z. B. ACE-Hemmer, Nifedipin, Kalziumantagonisten) eingesetzt werden. Die Notwendigkeit zur Operation bleibt bei symptomatischen Patienten allerdings dennoch bestehen.

PHARMA

6.2.3 Mitralklappenstenose

DEFINITION Verengung der Mitralklappe infolge struktureller Veränderungen, die die Füllung des linken Ventrikels behindert.

Ätiologie: Hauptursache der Mitralklappenstenose ist das rheumatische Fieber (S. 61). Die Erkrankung kann Jahre zurückliegen und induziert eine Valvulitis insbesondere der Klappenränder, die sich im Laufe von Jahrzehnten verdicken, verkalken und verschmelzen (Endokarditis verrucosa rheumatica). Angeborene Mitralklappenstenosen sind selten.

Pathophysiologie: Die Stenose behindert den Bluteinstrom in den linken Ventrikel, was in der Folge zu einer Druckerhöhung erst im linken Vorhof und den Pulmonalvenen, später auch im rechten Herzen führt (→ Gefahr der Rechtsherzinsuffizienz). Aufgrund der Überdehnung des linken Vorhofes tritt gehäuft Vorhofflimmern auf, darüber hinaus besteht die Gefahr der atrialen Thrombenbildung. Die dabei fehlende Vorhofkontraktion stört die Ventrikelfüllung zusätzlich, sodass das **Herzzeitvolumen** weiter **sinkt**.

PATHO

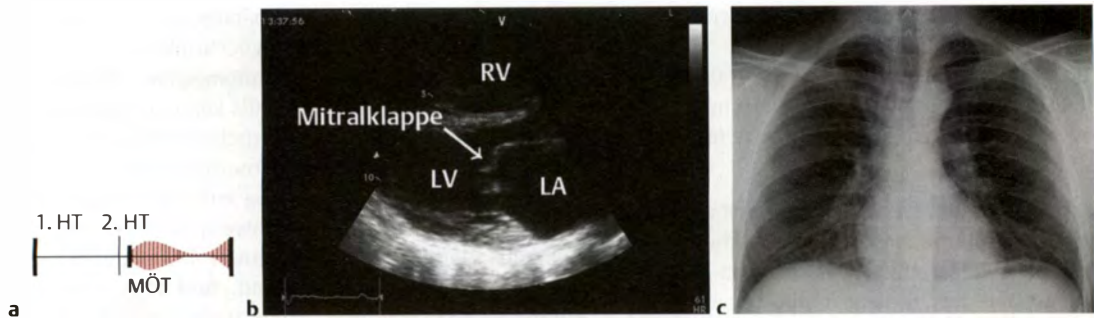


Abb. 6.5 **Mitralstenose. a** Auskultationsbefund. **b** Echokardiografie: Man sieht den linken Ventrikel im Längsschnitt. Der Pfeil deutet auf das verdickte Mitralsegel. **c** Röntgen-Thorax (p.a.): Der linke Vorhof ist vergrößert, die Herztaille verstrichen und das Pulmonalissegment prominent. [a: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010, b: aus Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010, c: aus Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Klinik: Ist die Öffnungsfläche der Mitralklappe auf < 2 cm^2 reduziert (normal: 4–6 cm^2), treten klinische Symptome unter Belastung auf; bei < 1,5 cm^2 auch in Ruhe. Klinisch imponieren ein schleichender Leistungsabfall und Müdigkeit infolge des abnehmenden Herzzeitvolumens. Die Patienten weisen durch die Zyanose und vermehrte Bildung von Teleangiektasien an den Wangen einen charakteristischen Aspekt (**Facies mitralis**) auf. Stauungsbedingt kommt es zu Dyspnoe (Lunge), Appetitlosigkeit und Meteorismus (Leber, Splanchnikus-Gebiet), Proteinurie (Niere) oder peripheren Ödemen. Eine Dekompensation kann durch erhöhten Volumenbedarf bei z. B. Infektion, Schwangerschaft ausgelöst werden.

Diagnostik: Auskultatorisch finden sich folgende Befunde (**Abb. 6.5 a**):
- diastolisches Decrescendogeräusch mit P.m. über der Herzspitze
- paukender 1. HT
- gespaltener 2. HT (mit betontem Schluss der Pulmonalklappe bei pulmonaler Hypertonie)
- Mitralöffnungston
- präsystolisches Crescendogeräusch bei erhaltenem Sinusrhythmus
- Graham-Steel-Geräusch bei Pulmonalinsuffizienz
- ggf. auch bandförmiges, holosystolisches Geräusch bei Trikuspidalinsuffizienz.

Im EKG zeigen sich ein verbreitertes und doppelgipfeliges P sinistroatriale in Ableitung I (Dilatation des linken Vorhofs), Rechtsherzhypertrophiezeichen (Sokolow-Lyon-Index [R in V_1 + S in V_6] > 1,5 mV), ein Rechtstyp sowie ein Rechtsschenkelblock.

RADIO

Im **Röntgen** sind evtl. ein vergrößerter linker Vorhof, eine Vergrößerung des rechten Herzens (mitrale Konfiguration), pulmonalvenöse Stauungszeichen und eine kalzifizierte Mitralklappe erkennbar (**Abb. 6.5 c**). Entscheidend für die Diagnosesicherung sowie zur Beurteilung zusätzlich vorliegender Veränderungen ist die **Echokardiografie** (**Abb. 6.5 b**). Hiermit können die verdickten und verkalkten Mitralsegel, die in ihren Bewegungen stark eingeschränkt sind, gut dargestellt werden. Typisch ist die sog. **Domstellung**, wenn sich das anteriore Mitralsegel in der Diastole in den linken Ventrikel vorwölbt. Das Ausmaß der Stenose (**Tab. 6.2**) wird durch den die Mitralöffnungsfläche und den mittleren Druckgradienten bestimmt (CW-Doppler). Die Diagnostik kann evtl. durch eine Herzkatheteruntersuchung vervollständigt werden.

Tab. 6.2 Schweregradeinteilung der Mitralstenose

	leicht	mittel	schwer
Mitralöffnungsfläche (cm^2)	> 1,5	1,0–1,5	< 1,0
mittlerer Druckgradient (mmHg)	< 5	5–10	> 10

Die normale Mitralöffnungsfläche liegt bei 4,0–6,0 cm^2, der normale mittlere Druckgradient bei < 5 mmHg.
Cave: Der mittlere Druckgradient lässt sich nur bei normofrequenten Patienten exakt bestimmen.

Therapie und Prognose:

PHARMA

Symptomatisch werden bei Stauungszeichen Diuretika eingesetzt. Bei Vorhofflimmern kann die Herzfrequenz mit β-Blockern, Kalziumantagonisten oder Digoxin gesenkt werden, zudem ist aufgrund des Thrombembolierisikos auch eine Antikoagulation erforderlich.

Bei mittlerer bis schwerer Stenose – und geeigneter Mitralklappenmorphologie – kann die Stenose mittels perkutaner Ballonvalvulotomie (**Abb. 6.6**) aufgeweitet bzw. gesprengt werden. Ansonsten besteht noch die Möglichkeit der chirurgischen Kommissurotomie oder des Klappenersatzes. Näheres zur Endokarditisprophylaxe auf S. 61.

Über die Hälfte der Patienten bleibt asymptomatisch. Bei symptomatischen Patienten verschlechtert sich die Herzfunktion progedient, speziell bei pulmonaler Hypertonie beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 10 %.

6.2.4 Mitralklappeninsuffizienz

DEFINITION Systolischer Reflux in den linken Vorhof aufgrund einer schlussunfähigen Mitralklappe.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Mitralinsuffizienz kann dabei direkt von der Klappe ausgehen (primäre bzw. organische

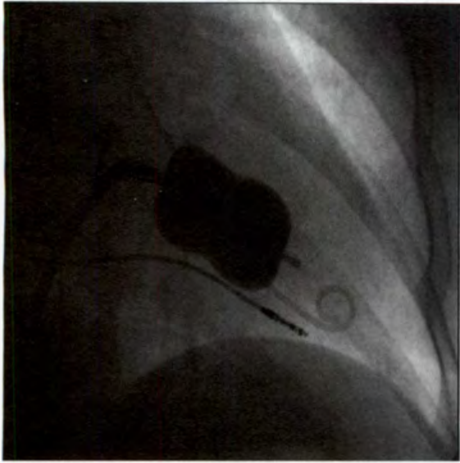


Abb. 6.6 **Mitralklappenvalvuloplastie bei Mitralstenose.** Die Segel der Mitralklappe liegen im Bereich der Taille des Ballons, die Klappe wurde durch mehrfache Insufflation gedehnt. **Technik:** Ein Führungsdraht wird in den linken Vorhof geführt und die Punktionsstelle im Vorhofseptum aufgedehnt, damit im Anschluss der Ballonkatheter über den Führungsdraht durch das Septum in den linken Vorhof geschoben werden kann. Ein sog. Stilett dient als Steuerungshilfe für das weitere Vorschieben in den linken Ventrikel. Danach wird der distale Ballonanteil langsam gedehnt und der Katheter zurück in Richtung Mitralklappenebene geführt. Im Anschluss wird der Ballon komplett gedehnt und so die Klappe geweitet. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Mitralinsuffizienz), die Klappe kann aber auch anatomisch unauffällig sein und im Rahmen verschiedener Prozesse (z. B. Vergrößerung des linken Ventrikels) sekundär schlussunfähig werden (**relative Mitralinsuffizienz**). Typische Ursachen für eine **akute Mitralinsuffizienz** sind Sehnenfaden- oder Papillarmuskelabrisse bzw. -schädigungen (z. B. nach Thoraxtrauma, Mitralklappenprolaps oder Myokardinfarkt) sowie eine rheumatische oder bakterielle Endokarditis.

Aufgrund des akuten Refluxes vermindert sich die Auswurfmenge, der linke Vorhof dilatiert und das Blut staut sich in die Lunge zurück mit dem Bild eines Lungenödems bis kardiogenen Schocks.

Die **chronische Mitralinsuffizienz** ist nach der Aortenstenose die zweithäufigste erworbene Klappenerkrankung. Sie ist durch ihre langsame Progredienz und das späte Auftreten von Beschwerden (erst im Rahmen der Dekompensation) gekennzeichnet. Ihr liegen chronisch-degenerative Veränderungen am Klappenapparat, Verkalkungen, eine KHK, Kardiomyopathien, Autoimmun- oder Kollagenerkrankungen zugrunde, die die Klappen, Sehnenfäden oder Papillarmuskeln schädigen.

Die Schlussunfähigkeit der Mitralklappe führt dazu, dass ein Teil des Herzzeitvolumens während der Systole retrograd in den linken Vorhof und weiter über die Lungenvenen in die Lunge bzw. das rechte Herz (→ Rechtsherzbelastung und Gefahr der -insuffizienz) gelangt. Durch die vermehrte Volumenbelastung kommt es kompensatorisch zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Kontraktionskraft des linken Ventrikels ab, wodurch die initial erhöhte Auswurffraktion (→ gesteigertes Schlagvolumen) abnimmt. Ventrikel und Vorhof dilatieren und die Dekompensation mit Lungenstau tritt ein.

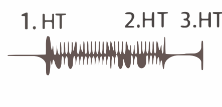
Klinik: Bei der **akuten Mitralinsuffizienz** entwickeln sich sehr rasch Zeichen der akuten Herzinsuffizienz (S. 9) mit Lungenödem (s. Atmungssystem S. 185) und u. U. kardiogenem Schock (s. Notfallmedizin S. B 25).

Patienten mit **chronischer Mitralinsuffizienz** können über Jahre hinweg beschwerdefrei sein und klagen meist nur gelegentlich über Müdigkeit und Belastungsdyspnoe. Schwerwiegende Symptome zeigen sich erst im Stadium der Dekompensation (Ruhedyspnoe, Orthopnoe, Palpitationen, Rechtsherzinsuffizienz, Vorhofflimmern).

Diagnostik: Es lässt sich ein bandförmiges **Systolikum** mit P.m. über der Herzspitze auskultieren, das regelmäßig in die Axilla fortgeleitet wird (**Abb. 6.7a**). Der 1. HT ist leise, bei pulmonaler Hypertonie ist der Pulmonalschlusston betont. Eventuell ist auch ein 3. HT hörbar. Bei höhergradiger Insuffizienz kann während der raschen Ventrikelfüllung auch ein kurzes Diastolikum hinzutreten.

Die Befunde im **EKG** sind eher unspezifisch: anfangs doppelgipfliges P sinistroatriale, später auch P dextroatriale, Linkstyp (bei pulmonaler Hypertonie ggf. auch Rechtstyp), Linksherzhypertrophie und Vorhofflimmern.

Im **Röntgen-Thorax-Bild** finden sich pulmonalvenöse Stauungszeichen, durch die chronische Volumenbelastung eine Kardiomegalie. Morphologie und Funktion des Klappenapparats und des linken Vorhofs bzw. Ventrikels können mithilfe der **Echokardiografie** bzw. TEE beurteilt werden. Mittels zusätzlicher Farbdopplerfunktion kann in der Echokardiografie der Regurgitationsjet dargestellt und quantifiziert werden (**Abb. 1.5 b**). Als invasive diagnostische Maßnahme steht die Linksherz- (ggf. auch Rechtsherz-)Katheteruntersuchung zur Verfügung (zur Abschätzung des Insuffizienzgrades und der Ventrikelfunktion, Verifizierung der Druckverhältnisse etc.).



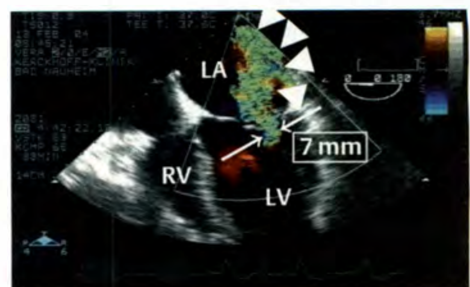


Abb. 6.7 **Befunde bei Mitralinsuffizienz. a** Auskultationsbefund. **b** Echokardiografie: Die Farbdopplerechokardiografie zeigt einen exzentrischen Insuffizienzjet in den linken Vorhof (Pfeilspitzen). Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz kann über die engste Stelle des Jets, die sog. Vena contracta (Pfeile), festgestellt werden. [a: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010; b: aus Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

PHARMA

Therapie: Akut senken Natrium-Nitroprussid die Nachlast und Diuretika die Volumenbelastung. Vasodilatatoren zeigen sich besonders bei dekompensierten Patienten als vorteilhaft. Beim kardiogenen Schock kann Dobutamin verabreicht und eine intraaortale Ballonpumpe implantiert werden. Operativ wird dann die Klappe rekonstruiert oder ersetzt. Bei Vorhofflimmern ist eine orale Antikoagulation angezeigt.

Bei symptomatischer Mitralinsuffizienz empfiehlt sich die rechtzeitige Klappenrekonstruktion, bevor der Ventrikel chronisch volumenüberlastet ist. Der Klappenhalteapparat sollte im Zuge der Operation möglichst erhalten bleiben. Ein erweiterter Klappenring, z.B. als Folge von Kardiomyopathien oder einer KHK, wird operativ gerafft, ansonsten wird die Herzinsuffizienz in erster Linie medikamentös behandelt (S. 11). Näheres zur Endokarditisprophylaxe auf S. 61.

Prognose: Die Prognose ist abhängig von der Ursache der Mitralinsuffizienz unterschiedlich. Die Mortalität von Patienten in der NYHA-Klasse III und IV beträgt rund 30 %/ Jahr. Eine vorhandene Mitralinsuffizienz verschlechtert die Prognose einer linksventrikulären Dysfunktion dramatisch.

6.2.5 Mitralklappenprolaps

DEFINITION Systolische Vorwölbung > 2 mm von Teilen der Mitralsegel in den linken Vorhof, die häufig asymptomatisch bleibt. Beim Auftreten von Symptomen (Palpitationen, Herzrhythmusstörungen) spricht man vom Mitralklappenprolapssyndrom. Häufig besteht gleichzeitig eine Mitralinsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades.

Synonym: Barlow-Syndrom, Klick-Murmur-Syndrom, Floppy-valve-Syndrom

Epidemiologie: Der Mitralklappenprolaps ist mit einer Prävalenz von ca. 10 % die häufigste Herzklappenanomalie im Erwachsenenalter. Eine familiäre Häufung wird beobachtet. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Ätiologie: Die genaue Ätiologie ist unklar. Meist liegen dem Prolaps ein Größenmissverhältnis zwischen Klappen, Klappenhalteapparat und linkem Ventrikel (z.B. Vorhofseptumdefekt, hypertrophe Kardiomyopathie, Myokardischämie, dilatative Kardiomyopathie) oder eine Bindegewebsschwäche (z.B. myxomatöse Degeneration, Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom) zugrunde.

Klinik: Symptome zeigen sich selten (10 % der Fälle) und häufiger bei Frauen. Symptomatische Patienten klagen über Herzrhythmusstörungen, Synkopen, Dyspnoe, Müdigkeit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit sowie pektanginöse Beschwerden.

Diagnostik: Auskultatorisch lässt sich ein mittel- bis spätsystolischer Klick mit nachfolgendem Spätsystolikum (→ Mitralinsuffizienz) mit P.m. über der Herzspitze hören. Der **systolische Klick** entsteht durch das Anspannen der meist elongierten Sehnenfäden. Klick und Geräusch sind

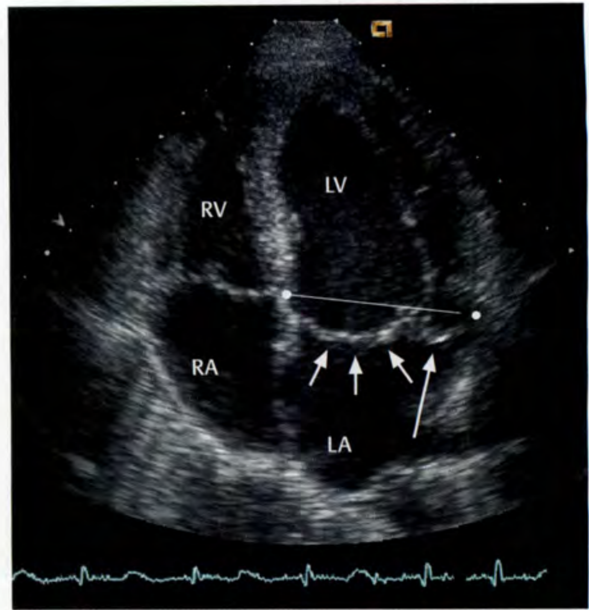


Abb. 6.8 Echokardiografischer Befund bei Mitralklappenprolaps. Prolaps des vorderen (kleine Pfeile) und hinteren (großer Pfeil) Mitralsegels. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

lageabhängig und im Stehen oder bei Valsalva-Manöver infolge der niedrigeren Vorlast in die frühere Systole verlagert, in der Hocke hingegen spätsystolisch hörbar (Nachlast ↑). Das EKG ist überwiegend unauffällig (gelegentlich Reizleitungsstörungen oder Arrhythmien).

RADIO

Sicher kann ein Mitralklappenprolaps nur echokardiografisch diagnostiziert werden (**Abb. 6.8**): während der Systole prolabiert eines oder beide verdickten Mitralsegel in den linken Vorhof (sog. „Hängemattenphänomen").

Therapie und Prognose: Solange der Prolaps symptomlos bleibt, bedarf er keinerlei Therapie. Palpitationen und pektanginöse Beschwerden können ggf. mit niedrig dosierten β-Blockern behandelt werden. Bei Patienten mit höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz stehen operative Klappenrekonstruktion und Klappenersatz im Vordergrund (S. 50). Bei Vorhofflimmern ist eine Antikoagulation erforderlich. Die Prognose ist eher günstig (selten Progression der Klappeninsuffizienz oder Endokarditis).

6.2.6 Erworbene Klappenvitien des rechten Herzens

Erworbene Klappenvitien des rechten Herzens sind selten. Sie umfassen:
- Trikuspidalstenose
- Trikuspidalinsuffizienz
- Pulmonalstenose
- Pulmonalinsuffizienz.

Am häufigsten finden sich sog. relative Klappeninsuffizienzen infolge einer Überdehnung des Klappenansatzapparates.

Ätiologie: Die **Trikuspidalstenose** ist vergleichsweise selten, praktisch immer ist die rheumatische Valvulitis ursächlich. Sie kommt fast immer zusammen mit einem rheumatischen Mitral- oder Aortenklappenfehler vor. Der **Trikuspidalinsuffizienz** liegt entweder eine veränderte Klappenmorphologie (z. B. infolge Endokarditis bei i. v.-Drogenabusus) oder eine Dilatation des rechten Ventrikels (relative Trikuspidalinsuffizienz) zugrunde. Mögliche Ursachen einer relativen Trikuspidalinsuffizienz sind: Klappenvitien des linken Herzens, Linksherzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie oder nach Rechtsherzinfarkt. Die **Pulmonalstenose** kommt fast nur kongenital vor. Die Ursachen der **Pulmonalinsuffizienz** entsprechen denen der Trikuspidalinsuffizienz. Eine relative Pulmonalinsuffizienz ist Folge einer pulmonalen Hypertonie (chronische Überdehnung des Pulmonalklappenansatzrings).

Pathophysiologie: Das rechte Herz toleriert die Volumen- oder Druckbelastung relativ lange, bei fortgeschrittener Erkrankung und Dekompensation zeigt sich aber eine Rechtsherzinsuffizienz mit venöser Stauung und konsekutiver Hepato- und Splenomegalie, gastrointestinalen Störungen, Müdigkeit, Aszites und Ödemen.

Diagnostik: Die typischen Auskultationsbefunde von Klappenvitien des rechten Herzens sind in **Tab. 6.3** dargestellt.

Im EKG weist bei erhaltenem Sinusrhythmus eine hohe und breite P-Welle auf den vergrößerten rechten Vorhof hin (P dextroatriale). Häufig besteht allerdings Vorhofflimmern.

Im Röntgen-Thorax fallen bei der Trikuspidalstenose ein vergrößerter rechter Vorhof und ein verbreitertes oberes Mediastinum auf. Die anderen Vitien führen zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Bei den Pulmonalvitien und bei pulmonaler Hypertonie dilatiert der Pulmonalishauptstamm.

Die Diagnose wird echokardiografisch gesichert.

Tab. 6.3 Auskultationsbefunde bei Vitien des rechten Herzens

	Trikuspidalstenose	Trikuspidalinsuffizienz	Pulmonalstenose	Pulmonalinsuffizienz
Diastolikum	P.m. 4. ICR parasternal rechts	–	–	P.m. 2. ICR parasternal links
Systolikum	–	P.m. 4. ICR parasternal rechts	P.m. 2. ICR parasternal links	–
weitere Töne/Geräusche	lauter 1. HT, Trikuspidalöffnungston, begleitend Mitral-/Aortenvitium	betonter 2. HT bes. über Pulmonalklappe	–	2. HT weit gespalten

Therapie und Prognose: Symptomatisch empfehlen sich eine Volumenreduktion mittels Diuretika und Salzrestriktion sowie eine adäquate Behandlung der Herzinsuffizienz.

Die chirurgische Intervention im Sinne einer Ballonvalvuloplastie (bei Stenosen) sowie die operative Rekonstruktion oder ein Klappenersatz werden erst bei relevanter Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche mit entsprechender Symptomatik bzw. bei Anstieg des Druckgradienten über der Klappe in Erwägung gezogen.

7 Myokarderkrankungen

7.1 Kardiomyopathien

7.1.1 Grundlagen

DEFINITION Kardiomyopathien (KMP, CMP, CM) sind primäre oder sekundäre Erkrankungen des Myokards, die die Funktion des Herzens beeinflussen. Sie umfassen alle Myokarderkrankungen, die nicht durch eine Koronarsklerose, angeborene oder erworbene Herzklappenfehler, Erkrankungen des Perikards bzw. durch arterielle (auch pulmonale) Hypertonie verursacht sind.

Kardiomyopathien können nach funktionellen Kriterien oder anhand ihrer Ätiologie eingeteilt werden. Die funktionelle Einteilung hat sich besonders in der Klinik bewährt und orientiert sich an makroskopischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten:

- hypertrophische Kardiomyopathie
- dilatative Kardiomyopathie
- restriktive (obliterierende) Kardiomyopathie
- arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- nichtklassifizierbare Kardiomyopathie.

Ätiologisch unterschieden werden **primäre** sog. idiopathische Kardiomyopathien und **sekundäre** Kardiomyopathien, die im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen auftreten, wie z. B. die inflammatorische CM, toxische CM (z. B. Chemotherapeutika [z. B. Anthrazyklin-Therapie bei akuter Leukämie]), infiltrative CM (z. B. bei Glykogen- und Lipidspeicherkrankheiten, Hämochromatose), metabolische CM (z. B. bei Thyreotoxikose oder Diabetes mellitus), CM bei Systemerkrankungen (z. B. bei Leukämie, Kawasaki-Syndrom, Sarkoidose oder Kollagenosen) oder die Schwangerschafts- bzw. Stress-induzierte CM.

Die **Tako-Tsubo-Kardiomyopathie** (Synonym: Stress-Kardiomyopathie oder Broken-Heart-Syndrom) tritt bevorzugt bei Frauen nach außergewöhnlichen Stresssituationen auf, die i. d. R. aber herzgesund sind (z. B. nach Tod naher Angehöriger). Warum sich eine Kardiomyopathie entwickelt, ist nach wie vor ungeklärt. Man vermutet einen gesteigerten Noradrenalin-Spiegel als Ursache. In der Akutphase kann das

Krankheitsbild klinisch einem Herzinfarkt ähneln: plötzlicher Thoraxschmerz, akute Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock (→ differenzialdiagnostisch wegweisend ist die typische Stress-Anamnese!). Im Labor ist nur eine dezente Erhöhung der Herzenzyme nachweisbar, die Erhöhung der Plasma-Katecholamine ist jedoch massiv. Im EKG sind initial ST-Strecken-Hebungen vorhanden, im Verlauf kommt es zur Negativierung der T-Welle und zu einer verlängerten QT-Zeit. In Echo und MRT ist das sog. Apical Ballooning typisch: Die apikalen Anteile des linken Ventrikels sind a- bis dyskinetisch unabhängig von der Koronardurchblutung, die basalen Abschnitte eher hyperkinetisch. Unter Therapie (β-Blocker, ACE-Hemmer, u. U. Diuretika) erholt sich der linke Ventrikel i. d. R. wieder vollständig.

7.1.2 Hypertrophische Kardiomyopathie (HCM)

DEFINITION Genetisch bedingte Hypertrophie des linken Ventrikels mit (hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie, HOCM) und ohne Stenosierung (hypertrophisch nichtobstruktive Kardiomyopathie, HNCM) der linksventrikulären Ausflussbahn.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt rund 2/1000. Sie ist die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod bei jungen Sportlern.

Ätiopathogenese: Es handelt sich in der Hälfte der Fälle um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit unterschiedlicher Penetranz (stets Familienangehörige mituntersuchen!). Es sind zahlreiche Mutationen an verschiedenen Genloci bekannt (u. a. kardiales Troponin T, Myosin-bindendes Protein C, β-Myosin-Heavy-Chain).

Die hypertrophische Kardiomyopathie (HCM) entwickelt sich bereits in der Fetalzeit (oder kurz nach der Geburt) und schreitet danach unterschiedlich voran. Häufig kommt es zu einer spontanen Progression nach der Pubertät, sodass die Jugendlichen zu dieser Zeit symptomatisch werden. Die Hypertrophie betrifft meist Septum und Vorderwand des linken Ventrikels und ist i. d. R. asymmetrisch. Sie kann aber auch konzentrisch sein oder andere Bereiche (Herzspitze, Seitenwand, rechter Ventrikel) miteinbeziehen. Bei ca. ¼ der Patienten entwickelt sich eine **hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie** (**HOCM**), bei der das wachsende Gewebe den Ausflusstrakt behindert (Subaortenstenose). Im Gegensatz dazu unterscheidet man die **hypertrophisch nichtobstruktive Kardiomyopathie** (**HNCM**).

Pathophysiologie: Aufgrund der zunehmenden Wanddicke wird das **Innenvolumen** des linken Ventrikels kleiner und die diastolische Füllungsmenge nimmt ab. Darüber hinaus ist auch die Myokardrelaxation eingeschränkt (→ Fibrose), wodurch die diastolische Füllung zusätzlich behindert ist. Durch die gesteigerten Druckverhältnisse ist die Koronarperfusion vermindert, sodass der erhöhte O_2-Bedarf der Myozyten nicht mehr adäquat gedeckt werden kann (→ relative Myokardinsuffizienz). In der Spätphase kann der linke Ventrikel dilatieren und zusätzlich eine systolische Insuffizienz bewirken (s. Herzinsuffizienz S. 8).

Pathomorphologisch imponiert ein hypertrophes und fibrosiertes Myokard mit z. T. bizarr bis Y-artig verformten Myozyten.

Klinik: Die Patienten sind oft über Jahre beschwerdefrei und die HCM stellt einen Zufallsbefund dar. Symptomatische Patienten leiden an Dyspnoe, Müdigkeit und pektanginösen Beschwerden. Arrhythmiebedingte Palpitationen und Synkopen können ebenfalls auftreten.

Komplikationen:
- ventrikuläre Extrasystolen
- ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien
- Vorhofflimmern mit Gefahr von thrombembolischen Ereignissen
- **plötzlicher Herztod** (insbesondere bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen): Das Risiko ist bei ventrikulären Tachykardien, unklaren Synkopen, schwerer Hypertrophie und familiärer Disposition stark erhöht. Eine ICD-Implantation sollte in diesem Fall erwogen werden.
- Entwicklung von Endokarditis und Herzinsuffizienz.

Diagnostik: Typisch für die HOCM ist ein spindelförmiges, raues Systolikum mit P.m. über dem linken Sternalrand. Das Geräusch wird durch körperliche Belastung bzw. durch das Valsalva-Manöver verstärkt und kann hierdurch von anderen systolischen Geräuschen abgegrenzt werden. Gelegentlich lässt sich ein 3. und/oder ein 4. Herzton auskultieren. Im EKG (**Abb. 7.1**) sind i. d. R. eher unspezifische

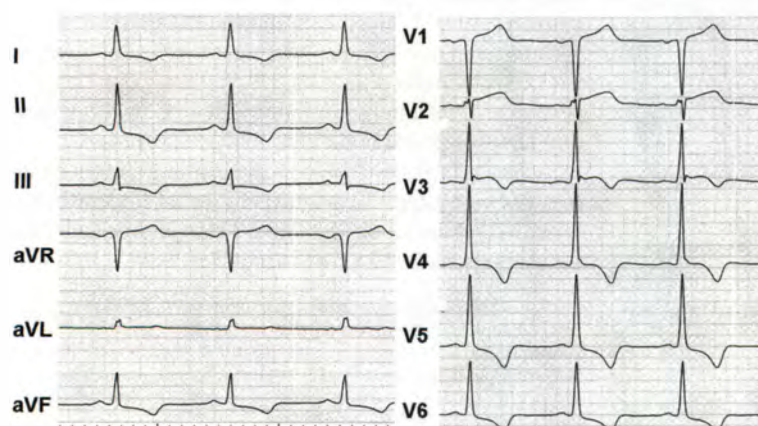


Abb. 7.1 **EKG-Befund bei HOCM.** Nachweisbar sind Zeichen einer Linksherzhypertrophie, ST-Strecken-Senkungen und eine negative T-Welle in II, III und aVF sowie in den präkordialen Ableitungen. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

PATHO

Veränderungen erkennbar (Linksherzhypertrophiezeichen, ST- und T-Veränderungen, Q-Zacken in inferioren und Brustwandableitungen, paroxysmale Arrhythmien).

RADIO

Im Röntgen-Thorax lassen sich ein vergrößertes Herz und evtl. pulmonalvenöse Stauungszeichen nachweisen. Gesichert wird die Diagnose mittels **Echokardiografie** (**Abb. 7.2**), in der die Hypertrophie (asymmetrisch mit Betonung des Septums, Ventrikelwandstärke bis zu > 20 mm), eine systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels (SAM = systolic anterior motion, Venturi-Effekt) mit unterschiedlich ausgeprägter Mitralinsuffizienz sowie der systolische Druckgradient direkt darstellbar sind. Ein MRT kann nicht ausreichende Echobefunde vervollständigen.

Differenzialdiagnosen:
- **Sportlerherz:** Durch jahrelanges körperliches Training hypertrophiert das Herz im Unterschied zur HCM homogen. Es kommt zu einer Vergrößerung sowohl des endsystolischen als auch des enddiastolischen Volumens (bei HCM hingegen sind beide Volumina vermindert). Die Funktion ist nicht gestört.
- **Hypertrophie** des linken Ventrikels infolge **Druckbelastung**: z. B. bei arterieller Hypertonie, Aortenstenose
- **Speichererkrankungen:** z. B. Amyloidose, Morbus Fabry
- **membranöse subvalvuläre Aortenstenose.**

Therapie und Prognose: Als allgemeine Maßnahme sollten sich die Patienten mit HCM schonen und schwere körperliche Belastungen meiden, um die Gefahr des plötzlichen Herztodes zu minimieren. Aufgrund der familiären Häufung sollten auch die Angehörigen gescreent werden.

PHARMA

Pharmakotherapeutisch ist die Gabe von β-Blockern oder Kalziumantagonisten (vom Verapamil-Typ) indiziert (**Cave:** niemals kombiniert → AV-Block!). Streng kontraindiziert sind positiv inotrope Substanzen (z. B. Digitalis, Katecholamine) und starke Nachlastsenker (z. B. ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ), da sie den systolischen Gradienten im linken Ventrikel steigern und so die Stenose zusätzlich verstärken können.

Supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien können mit Amiodaron behandelt werden, bei ventrikulären Tachykardien ist eine ICD-Implantation indiziert; bei Vorhofflimmern wird oral antikoaguliert.

Operativ stehen die transaortale septale Myektomie (bei HOCM) oder bei schwerwiegendem Verlauf mit symptomatischer und medikamentenresistenter Obstruktion (Dilatation und NYHA III, IV) eine Herztransplantation zur Verfügung. Eine Alternative bietet die interventionelle sog. perkutane transluminale septale Myokard-Ablation. Kathetergesteuert wird lokal Alkohol injiziert und eine septale Myokardnekrose initiiert.

Die Jahresmortalität ohne Therapie beträgt ca. 1 %.

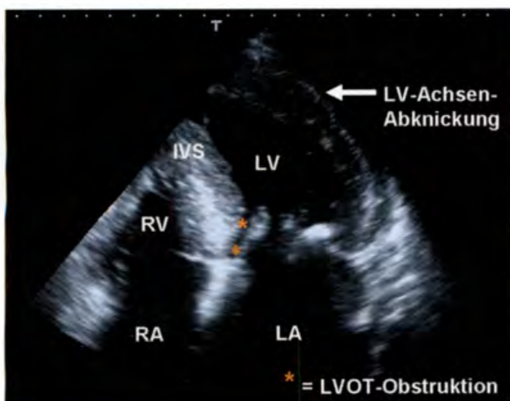


Abb. 7.2 Echokardiografie bei HOCM. Deutliche Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (*). [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

7.1.3 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

DEFINITION Vergrößerung des linken und/oder rechten Ventrikels mit begleitender systolischer Pumpstörung.

Epidemiologie: Die DCM ist mit einer Prävalenz von 40/100000 die häufigste Kardiomyopathie. Männer sind doppelt so oft betroffen wie Frauen.

Ätiologie: Man unterscheidet die **primär idiopathische Form** von der **sekundären DCM.** Hierzu zählen Myokarditiden (v. a. virale), Noxen wie Alkohol (→ besonders mitochondrienschädigend) und kardiotoxische Medikamente (z. B. Doxorubicin, trizyklische Antidepressiva, Lithium, Cyclophosphamid, Katecholamine, Glukokortikoide), Speicher-, autoimmune und entzündliche Systemerkrankungen (Vaskulitiden, Kollagenosen), Muskeldystrophien u. v. a. Bei ca. ⅓ der Fälle werden genetische Ursachen vermutet.

PATHO

Pathogenese: Das Herz ist vergrößert, wobei eine oder mehrere Herzhöhlen deutlich erweitert ist/sind. Die Herzwand kann verdünnt, normal oder kompensatorisch hypertrophiert sein. Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel und der Druck im linken Vorhof sind meist erhöht. Histologisch lassen sich neben atrophen und hypertrophen Myozyten auch schlanke Herzmuskelzellen mit tonnenförmig verdickten Kernen nachweisen.

Klinik und Komplikationen: Eine DCM kann lange unbemerkt bleiben. Später im Verlauf treten Zeichen einer Linksherzinsuffizienz (Dyspnoe bis hin zum Lungenödem), danach auch Rechtsherzinsuffizienz (Ödeme, Aszites, Hepatomegalie) auf. Bei einigen Patienten bestehen aufgrund der verminderten Koronarreserve Angina-pectoris-artige Beschwerden. Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, Tachykardie, plötzlicher Herztod) sind ebenso wie Thrombembolien häufig.

RADIO

Diagnostik: Goldstandard ist die **Echokardiografie.** Sie dient der Quantifizierung der verbleibenden Herzfunktion sowie dem Nachweis intrakardialer Thromben. Im Röntgen-Thorax zeigen sich eine Herzvergrößerung und pulmonal-venöse Stauungszeichen. Im EKG sind wie bei der HCM verschiedene, allerdings recht unspezifische Veränderungen erkennbar. In Einzelfällen können Myokardszintigrafie, MRT oder Herzkatheter zur Unterscheidung gegenüber einer KHK herangezogen werden. Bei V. a. eine sekundäre CM kann eine Myokardbiopsie hilfreich sein.

Therapie und Prognose: Bei den sekundären Formen der DCM gilt es, die bestehende Ursache zu behandeln. Zur Therapie der Herzinsuffizienz s. S. 11. Die DCM ist die häufigste Indikation zur **Herztransplantation** (sehr gute Langzeitergebnisse). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei adäquater Therapie bei ca. 80%.

7.1.4 Restriktive Kardiomyopathien (RCM)

DEFINITION Gruppe von Erkrankungen mit eingeschränkter Dehnbarkeit der Ventrikel bei weitgehend normaler systolischer Funktion.

Epidemiologie und Ätiologie: In Industrieländern sind RCM selten. Hauptursache ist die **Amyloidose**. In tropischen Ländern verursachen Endomyokardfibrosen ca. 20 % aller kardiovaskulären Todesfälle. Weitere, eher seltene Ursachen können die Löffler-Endokarditis (Hypereosinophilie-Syndrom), eine Sarkoidose, Hämochromatose, Speicherkrankheiten, maligne Erkrankungen, Radiatio und auch eine Anthrazyklintherapie sein.

PATHO

Pathogenese: Durch Infiltration oder Fibrosierung des Myokards relaxiert dieses nicht mehr adäquat, wodurch die diastolische Füllung behindert wird. Aufgrund ihrer geringen Wandstärke dilatieren besonders die Vorhöfe.

Klinik: Typischerweise treten Zeichen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Ödeme oder Müdigkeit auf. Die atriale Überdehnung kann supraventrikuläre Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern induzieren. AV-Blöcke oder Kammertachykardien können ebenso vorkommen.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich die klassischen Befunde der Herzinsuffizienz. Bei AV-Klappen-Insuffizienzen ist ein Systolikum auskultierbar. Meist besteht ein 3. und/oder 4. HT.

RADIO

Im Röntgen zeigen sich eine pulmonalvenöse Stauung und Vorhofvergrößerung, im EKG evtl. eine Niedervoltage. Die Echokardiografie (mit Dopplerfunktion) zeigt charakteristischerweise kleine, evtl. verdickte Kammern und weite Vorhöfe, die systolische Kontraktionsfähigkeit bleibt normal. Mithilfe von Laboruntersuchungen, MRT und Echokardiografie können mögliche ursächliche Erkrankungen erkannt werden. Im Herzkatheter können die pathologischen intrakardialen Drücke quantifiziert werden. Gegebenenfalls kann eine Myokardbiopsie weiteren Aufschluss bringen.

Differenzialdiagnosen: Im Unterschied zur RCM finden sich im Endstadium einer chronischen Perikarditis, der **Pericarditis constrictiva** (S. 57), Perikardverdickungen oder -verkalkungen in CT/MRT und pathologische Septumsbewegungen (bei Inspiration nach links) im Echo – die Hämodynamik ähnelt jedoch jener der RCM. Seltener sind Vorhofvergrößerung oder Vitien sowie Perikardschädigungen in der Vorgeschichte.

PHARMA

Therapie und Prognose: Nach Möglichkeit wird die Grunderkrankung therapiert. Vorhofflimmern verschlechtert die Ventrikelfüllung weiter und sollte elektrisch bzw. mit Amiodaron terminiert oder symptomatisch mit β-Blockern bzw. Antikoagulation behandelt werden. Bei Amyloidose sollten wegen häufiger Überempfindlichkeit weder Digoxin noch Kalziumantagonisten gegeben werden. Gegebenenfalls wird eine Herzschrittmacherimplatation oder eine Herztransplantation erwogen.

Ohne Herztransplantation ist die Prognose schlecht.

7.1.5 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

DEFINITION Degeneration der Herzmuskelzellen des rechten Ventrikels und anschließender Ersatz mit Fett- bzw. fibrösem Gewebe.

Epidemiologie und Ätiologie: Bevorzugt betroffen sind junge Männer unter 40 Jahren. Die Ursache ist unbekannt, autosomale Erbgänge sind nachgewiesen. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine familiäre Häufung vor (plötzliche Herztodesfälle in der Familienanamnese).

PATHO

Pathogenese: Der rechte Ventrikel, insbesondere das Dreieck zwischen rechtsventrikulärem Ein- und Ausflusstrakt, hypertrophiert und dilatiert. Ein Gendefekt wird für den Ersatz der Herzmuskelzellen verantwortlich gemacht.

Klinik und Komplikationen: Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardien, Synkopen und auch der plötzliche Herztod (speziell bei jugendlichen Sportlern!) stehen primär im Vordergrund. Im Verlauf wird dann das rechte Herz insuffizient, wobei die linksventrikuläre Funktion kaum eingeschränkt ist.

Diagnostik: Im EKG sind in den Ableitungen V_{1-3} inverse (negative) T-Wellen nachweisbar, zudem finden sich verbreiterte QRS-Komplexe sowie ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock. Hochspezifisch sind die sog. ε-Wellen (kleine Potenzialschwankungen zum Beginn der ST-Strecke) als Zeichen der **verzögerten Erregung des rechten Ventrikels**. Im Langzeit-EKG treten viele **ventrikuläre Extrasystolen** (> 1000/24 h) oder ventrikuläre Tachykardien mit Linksschenkelblock-Morphologie auf.

RADIO

In der Echokardiografie zeigen sich eine Hypokinesie und Dilatation des rechten Ventrikels, ggf. auch lokale Aneurysmen. Die fibrolipomatöse Myokarddegeneration kann am besten bioptisch nachgewiesen werden (Sensitivität 66 %).

Differenzialdiagnosen:
- **Morbus Uhl:** Aplasie des rechten Ventrikels mit Manifestation der Herzinsuffizienz im frühen Kindesalter (ungünstige Prognose).
- **andere Kardiomyopathien:** betreffen in erster Linie den linken Ventrikel.

PHARMA

Therapie und Prognose: Eine kausale Therapie gibt es nicht. Treten ventrikuläre Tachykardien gehäuft auf, kann eine Katheterablation versucht werden. Symptomatisch können die Rhythmusstörungen mit Sotalol, alternativ

auch mit Amiodaron behandelt werden. Die größte Gefahr stellt der plötzliche Herztod dar. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen, körperliche Schonung und eine ICD-Implantation sind indiziert.

7.2 Myokarditis

DEFINITION Entzündliche Erkrankung des Herzmuskels mit akutem oder chronischem Verlauf. Häufig betrifft diese auch das Perikard und wird dann **Perimyokarditis** genannt. Der Begriff inflammatorische Kardiomyopathie bezeichnet die funktionelle Einschränkung des Herzens, die durch eine chronische Myokarditis verursacht wird.

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen infektiösen und nichtinfektiösen Myokarditiden. Die **virale Myokarditis** ist in Industrienationen am häufigsten. Das **Coxsackie-B-Virus** ist der typische Erreger. Daneben können auch Infektionen mit anderen Entero- (z. B. Coxsackie A oder Echo-), Adeno- und Influenzaviren sowie EBV, CMV, HCV, HIV zu einer Myokarditis führen.

Weitere potenzielle Erreger sind Strepto- und Staphylokokken, E. coli, Pseudomonas, Candida und Aspergillus. Erkrankungen wie Diphtherie, Borreliose und die Chagas-Krankheit können ebenfalls eine Myokarditis auslösen.

Sehr selten sind nichtinfektiöse Myokarditiden, z. B. im Rahmen chronischer Systemerkrankungen (z. B. Kollagenosen, Vaskulitiden), die Medikamenten-induzierte sog. Hypersensitivitätsmyokarditis oder die idiopathische Fiedler-Myokarditis (akute interstitielle Myokarditis unklarer Ätiologie).

PATHO

Klinische Pathologie und Pathophysiologie: Virusinfektionen zeigen i. d. R. einen stadienhaften Verlauf. Initial werden die Myokardzellen durch das Virus direkt geschädigt. Die einsetzende Immunreaktion führt danach entweder zur vollständigen Ausheilung der Erkrankung oder zur Zerstörung der Myozyten. Dabei besteht häufig eine Kreuzreaktivität zwischen viralen und myokardialen Strukturen, durch die es zur Antikörperbildung kommt.

Anfangs bestehen ein seröses Exsudat und eine Hypereosinophilie, im weiteren Verlauf zerfallen die Zellen und lösen sich auf. Zum Teil werden sie auch von T-Lymphozyten und Histiozyten umgeben. Im Endstadium werden die Herzmuskelzellen fibrotisch ersetzt. Klinisch entwickelt sich dann das Bild einer dilatativen Kardiomyopathie.

Bakterielle Myokarditiden imponieren mit granulozyten- und bakterienreichen Mikroabszessen. Hyphen bei Candidabefall lassen sich durch Spezialfärbungen darstellen.

Klinik: Oft verläuft die virale Myokarditis symptomlos oder beginnt unspezifisch im Rahmen eines allgemeinen Infekts (Fieber, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, Husten, Sinusitis, Pharyngitis). Nach beschwerdefreien Tagen bis Wochen treten Herzinsuffizienzzeichen, Rhythmusstörungen (häufig Extrasystolen), Tachykardie und – bei begleitender Perikarditis – auch Thoraxschmerzen auf. Selten kann die Myokarditis auch fulminant binnen Stunden bis Tagen verlaufen und einem Infarkt ähneln.

Diagnostik: Anamnestisch lässt sich meist ein vorausgegangener Infekt eruieren. In der Auskultation sind evtl. ein 3. oder 4. Herzton und – bei fortgeschrittener Ventrikeldilatation – Insuffizienzzeichen der Segelklappen (Systolikum) zu hören. Ist das Perikard am Entzündungsprozess beteiligt, besteht gleichzeitig auch ein Perikardreiben. Im Labor können die Entzündungsparameter (BSG, CRP, Leukozyten) bzw. Troponin T/I und CK-MB erhöht sein, ggf. sind auch zirkulierende Antikörper nachweisbar. Im EKG sind evtl. Rhythmusstörungen (Tachykardie, Palpitationen, Extrasystolen, Vorhofflimmern, Reizleitungsstörungen) und ST-T-Veränderungen, in der Echokardiografie eine Herzdilatation, Funktionsbeeinträchtigungen, ggf. auch ein Perikarderguss erkennbar. Die endgültige Diagnosesicherung erfolgt durch den Virusnachweis in der **Myokardbiopsie** (**Cave:** an verschiedenen Stellen entnehmen, um Stichprobenfehler zu vermeiden!). Eine Biopsie wird allerdings erst bei schweren Verlaufsformen durchgeführt. Der Virennachweis erfolgt molekularbiologisch (z. B. PCR, In-situ-Hybridisierung) und immunhistochemisch (Nachweis von z. B. antimyolemmalen oder antisarkolemmalen Antikörpern, AMLA, ASA).

Therapie und Prognose: Die Therapie ist rein symptomatisch: körperliche Schonung in der akuten Phase, Alkoholkarenz, Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (S. 11) und Thromboembolieprophylaxe. Gegebenenfalls Behandlung der Grunderkrankung: z. B. mit Immunsuppressiva bei Kollagenosen oder Antibiotika bei bakteriellen Myokarditiden.

In der Regel heilt eine Myokarditis folgenlos aus. Die Prognose der fulminanten Myokarditis ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 90 % deutlich besser als die der akuten, aber leise beginnenden Myokarditis (50 %).

8 Perikarderkrankungen

8.1 Akute Perikarditis

DEFINITION Akute Entzündung des Herzbeutels. Meist ist das Myokard ebenfalls in den Prozess miteinbezogen (= Perimyokarditis).

Einteilung: Man unterscheidet:

- **Pericarditis sicca (fibrinosa):** am Beginn einer akuten Perikarditis
- **Pericarditis exsudativa :** mit serofibrinösem, hämorrhagischem, purulentem oder chylösem Exsudat.

Ätiologie: In vielen Fällen ist die Ätiologie unklar (idiopathisch). Mögliche Ursachen sind:

- **infektiöse Perikarditis:** viral, bakteriell
- **immunologische Perikarditis:** im Rahmen von Systemerkrankungen (Kollagenosen, rheumatische Arthritis, Vaskulitiden), allergisch bedingt, Postmyokardinfarktsyndrom (**Dressler-Syndrom**: Perikarditis und Fieber rund 1–6 Wochen nach Myokardinfarkt oder operativen Eingriffen am Herzen)
- **maligne Perikarditis:** Metastasen von Bronchial- oder Mamma-Karzinom, Melanom, Lymphom, Leukämien, Karzinoide, auch Sarkome sowie Mesotheliome
- **urämische Perikarditis:** Fibrinausschwitzung infolge hoher Stickstoffwerte und urämischer Toxine
- **Perikarditis nach Myokardinfarkt** (Pericarditis epistenocardica): innerhalb 1 Woche nach Herzinfarkt
- **Strahlen-induzierte Perikarditis:** nach Strahlentherapie.

PATHO

Klinische Pathologie: Unter dem Mikroskop erkennt man fibrinreiches Exsudat, je nach Schweregrad auch fibrinös-hämorrhagisch, mit zahlreichen Leukozyten auf der Epikardoberfläche.

Klinik: Die Patienten geben meist einen schneidenden thorakalen **Schmerz** an (insbesondere bei Pericarditis sicca), der bei Inspiration, Husten, Schlucken und im Liegen zunimmt. Aufsitzen bzw. Vornüberbeugen verschafft meist Linderung. Meist, insbesondere bei infektiöser Perikarditis, besteht auch mäßiges Fieber. Erste Anzeichen eines sich entwickelnden **Perikardergusses** (S. 57) sind Tachypnoe, Dyspnoe, Oberbauchbeschwerden (Leberkapselschmerz) und allgemeines Schwächegefühl (→ obere Einflussstauung). Häufig verschwinden dabei die typischen Perikarditisschmerzen. Hypotonie, pralle Jugularvenen und Anzeichen eines kardiogenen Schocks weisen auf eine Perikardtamponade hin.

Diagnostik: Das typische **Perikardreiben** (systolisches oder systolisch-diastolisches, ohrnahes Reibegeräusch, sog. Lokomotivengeräusch) ist besonders gut vornübergebeugt und auch bei Atemstopp auskultierbar (ein pleurales Reibegeräusch fehlt dagegen bei pausierter Atmung). Beim Übergang in eine Pericarditis exsudativa werden die Herztöne leiser und das Reibegeräusch lässt nach bzw. verschwindet ganz. Atmet der Patient tief ein, fehlt der inspiratorische Venenkollaps der Jugularvenen (→ der systolische Druck in den Jugularvenen steigt paradox an, sog. **Kußmaulzeichen**). Bei Perikardtamponade findet sich ein **Pulsus paradoxus** (→ Blutdruck fällt während der Inspiration um > 10 mmHg ab).

Im EKG zeigen sich **konkav** nach oben gerichtete **ST-Hebungen** aus der aufsteigenden S-Zacke in nahezu allen Ableitungen (**Abb. 8.1**), so dass diese keinem bestimmten Koronarversorgungsgebiet zugeordnet werden können. Im Vergleich dazu finden sich beim transmuralen Myokardinfarkt (STEMI) konvexe ST-Hebungen aus dem absteigenden Schenkel der R-Zacke; beim nichttransmuralen Infarkt (NSTEMI) hingegen ST-Senkungen in den dem jeweiligen Versorgungsgebiet entsprechenden Ableitungen. Bei einer exsudativen Perikarditis zeigt sich eine Niedervoltage, selten Höhen und Richtungsschwankungen der QRS-Komplexe (sog. elektrischer Alternans).

Im Labor können Entzündungsparameter und Herzenzyme leicht erhöht sein.

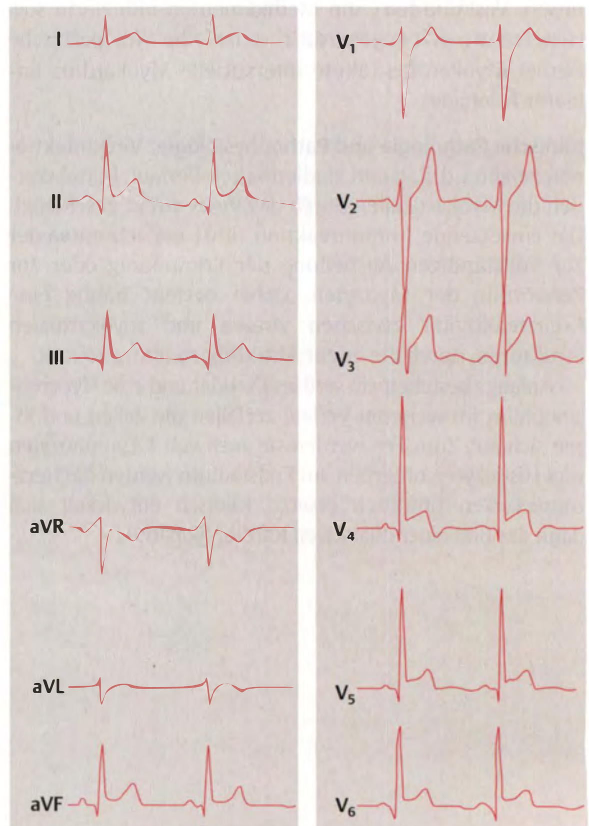


Abb. 8.1 **EKG bei akuter Perikarditis.** Typische konkave ST-Strecken-Hebungen in allen Ableitungen (bis auf aVR). [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

RADIO

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigt evtl. einen verbreiterten Herzschatten (ab einer Ergussmenge > 300 ml feststellbar, sog. **Bocksbeutelform**). Gegebenenfalls können auch Hinweise auf ein Bronchialkarzinom gefunden werden. Die Echokardiografie kann sehr gut den begleitenden Erguss darstellen (s. u.).

Komplikationen:
- Rezidiventstehung
- Chronifizierung mit Fibrosierung und Verschmelzung der beiden Perikardblätter → Pericarditis constrictiva (s. u.)
- Übergreifen auf das Myokard (Perimyokarditis) → Globalherzinsuffizienz.

PHARMA

Therapie: Die Behandlung der Ursache steht im Vordergrund. Symptomatisch werden NSAR wie Ibuprofen, evtl. in Kombination mit Colchizin gegeben. Kortikosteroide bei Therapieresistenz (Rezidive). Aufgrund der hohen Hämoperikardgefahr sollte nur bei zwingender Indikation (z. B. Klappenersatz, Vorhofflimmern) eine Antikoagulation durchgeführt werden.

8.2 Chronische Perikarditis

DEFINITION Zustand einer nicht ausgeheilten akuten Perikarditis mit narbig geschrumpftem Herzbeutel.

PATHO

Ätiopathogenese: Persistierende (> 3 Monate) Entzündungsprozesse können zur chronischen Herzbeutelentzündung führen (→ typisch bei Tuberkulose). Das Endstadium einer chronischen Perikarditis ist die **Pericarditis constrictiva**, die durch eine Verschmelzung der beiden fibrotischen Perikardblätter und anschließende Verkalkung gekennzeichnet ist. Bei hochgradiger Verkalkung entsteht das sog. **Panzerherz**.

Pathophysiologie und klinische Pathologie: Die Fibrosierung schränkt die Herzbeweglichkeit ein und behindert die diastolische Füllung in allen Herzhöhlen, wodurch das effektiv ausgeworfene Blutvolumen sinkt. In der Folge gleichen sich die diastolischen Drücke beider Herzhälften an (Anstieg im rechten und Absinken im linken Herz). Mikroskopisch organisiert sich das fibrinöse Exsudat zu Granulationsgewebe mit Kapillaren, kollagenen Fasern und Entzündungszellen.

Klinik: Die auftretenden Symptome sind sowohl durch den Blutrückstau vor dem rechten Herzen (Ödeme, Aszites u. a.) als auch durch das erniedrigte linksventrikuläre Auswurfvolumen bedingt (Low-Output-Herzversagen mit Belastungsdyspnoe und verstärkter Müdigkeit).

Diagnostik: Neben den bei der akuten Perikarditis genannten diagnostischen Methoden (s. o.) können CT und MRT das verdickte Perikard aufzeigen.

MERKE Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz bei normal großem Herzen sollten an eine chronische Perikarditis denken lassen.

Differenzialdiagnosen:
- restriktive Kardiomyopathie (S. 54)
- Perikarderguss (s. u.).

Therapie: Nur die chirurgische Dekortikation oder Perikardektomie scheint Erfolg zu versprechen. Näheres s. Chirurgie S. B 182.

8.3 Perikarderguss

DEFINITION Intraperikardiale Flüssigkeitsansammlung > 50 ml.

Ätiologie: Abhängig vom zeitlichen Verlauf unterscheidet man einen **akuten** von einem **chronischen** Erguss, je nach Qualität und Zusammensetzung der Flüssigkeit zwischen
- **serofibrinösem Erguss** (Exsudat, bei Entzündung oder seltener beim nephrotischen Syndrom oder Hypothyreose),
- **Hydroperikarderguss** (Transsudat, bei Überwässerung durch Herzinsuffizienz oder Schwangerschaft) und
- **Hämoperikarderguss** (Ansammlung von reinem Blut bei Gefäßläsion nach Trauma, bei Neoplasie oder einer Typ-A-Aortendissektion oder bei erhöhter Blutungsneigung).

Blutbeimischungen sind bei allen Ergussformen möglich. Auch Eiter (**Pyoperikard**), Lymphe (**Chyloperikard**) oder Luft (**Pneumoperikard**) können sich im Perikard ansammeln.

Klinik: Symptome zeigen sich erst bei Kompression des Herzens und hängen von der Geschwindigkeit der Ergussentstehung ab. Klassischerweise bestehen Atemnot, Tachykardie und Schwäche, zudem Halsvenenstauung und Brustschmerz. Der kardiogene Schock (s. Notfallmedizin S. B 25) zeigt sich mit Angst, Unruhe, Kaltschweißigkeit, Blutdruckabfall, leise Herztöne und schließlich Kreislaufkollaps. Bei langsamer Progression staut das Blut in Leber und Nieren zurück, es kommt zu Aszites und Proteinurie.

Komplikationen:
Herzbeuteltamponade: Durch den Anstieg des intraperikardialen Druckes und der geringen Elastizität der Perikardfibrosa werden das rechte Herz und die Vv. cavae komprimiert. Die verminderte diastolische Füllung führt zu einem verminderten Herzzeitvolumen. Kompensatorisch kommt es zu Tachykardie und peripherer Vasokonstriktion. Es besteht die Gefahr eines kardiogenen Schocks. Bei der akuten Tamponade reichen hierfür schon ca. 150 ml Flüssigkeit aus, bei der chronischen Form können sich intraperikardial bis > 1000 ml Flüssigkeit ansammeln.

Diagnostik: Typisch ist ein **Pulsus paradoxus** (Blutdruckabfall > 10 mmHg bei Inspiration). Er entsteht, da der inspiratorisch vergrößerte Bluteinstrom in das rechte Herz das linke Herz in seiner Füllung behindert. Auskultatorisch können die Herztöne dumpf und leise sein.

Im EKG zeigt sich eine **Niedervoltage** mit verminderter Ausschlaghöhe.

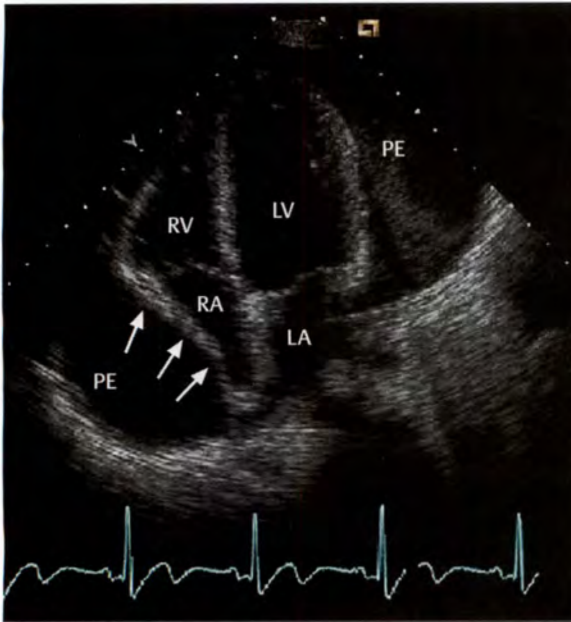


Abb. 8.2 Echokardiografie-Befund bei Perikarderguss mit beginnender Herztamponade. Im Vierkammerblick lässt sich ein großer Perikarderguss (PE) erkennen, der zunehmend den rechten Vorhof komprimiert (Pfeile). RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

RADIO

Im Röntgen-Thorax ist abhängig von der Ergussmenge ein verbreiterter Herzschatten erkennbar. Echokardiografisch lassen sich **Ergusssäume** (echofreier Raum zwischen Epi- und Perikard), eine inspiratorische Septumverlagerung nach links, Blutrückstau und erweiterte Vv. cavae und ein diastolischer Kollaps des rechten Herzens darstellen. Eine Kompression der Vorhöfe weist auf eine beginnende Perikardtamponade hin (**Abb. 8.2**).

Ein diastolisch gemessener echofreier Saum von 10–20 mm Breite entspricht etwa einem mittelschweren Perikarderguss von 200–500 ml.

Im CT lassen sich die verschiedenen Ergussformen aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichtewerte differenzieren, das MRT zeigt entzündliche Weichteilveränderungen.

Im Rechtsherzkatheter können die atemabhängigen Druckänderungen sowie das verminderte Herzzeitvolumen quantifiziert werden.

Therapie und Prognose: Die Akuttherapie bei Herzbeuteltamponade erfordert die rasche Entlastung mittels Perikardiozentese.

PHARMA

Zur Überbrückung können Volumen und Katecholamine verabreicht werden. Eventuell sind auch eine Analgesie mit Morphin bzw. Sedierung mit Diazepam sowie forcierte Diurese mit Furosemid angezeigt.

Eine Perikarddrainage ist erforderlich, wenn das rechte Herz in der Diastole komprimiert und in seiner Füllung behindert wird. Die perkutane Perikardiozentese wird echokardiografisch kontrolliert. Sie wird dabei im Regelfall von subxyphoidal in Seldingertechnik und mit einem Pigtailkatheter durchgeführt. Das Punktat wird im Labor zur Ursachenabklärung (z. B. Hb, Differenzial-Blutbild, Rheumafaktor, Antikörper, Mikrobiologie) untersucht. Bei rezidivierenden Ergüssen ist ggf. eine partielle Perikardektomie indiziert, s. auch Chirurgie S. B 182

9 Endokarderkrankungen

9.1 Grundlagen

Die häufigsten und wichtigsten Erkrankungen des Endokards, der Herzinnenhaut, sind akute oder chronische Entzündungen, die infektiöser oder nichtinfektiöser Genese sein können.

Die Endokarditis hat sich in den Industrienationen im Laufe der Zeit gewandelt. Während früher die rheumatische Endokarditis relativ häufig war, spielt heute die infektiöse Form die wichtigste Rolle. Der Altersgipfel hat sich von 40 auf ca. 60 Jahre verschoben. Dank der Antibiotikatherapie konnte auch die Letalität akuter Fälle von annähernd 100 % auf heute ca. 10 % gesenkt werden. Andere Endokarderkrankungen sind unten aufgeführt und eher selten.

9.2 Infektiöse Endokarditis

DEFINITION Bakterielle Entzündung des Endokards, bevorzugt im Bereich der Herzklappen, die zur Zerstörung der Herzklappen führt und einen infektiösen Streuherd darstellt (→ septische Embolien).

Einteilung: Nach dem zeitlichen Verlauf unterscheidet man 2 Formen:
- **akute Endokarditis:** septisches Krankheitsbild mit dramatischem Verlauf. Häufigste Erreger sind β-hämolysierende Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken sowie gramnegative Bakterien. Sie manifestiert sich auch an ursprünglich normalen Herzklappen.
- **subakute Endokarditis** (**Endocarditis lenta**): schleichender und schubhafter Krankheitsverlauf. Sie wird durch Erreger mit niedrigerer Virulenz (vergrünende, nichthämolysierende Streptokokken wie Streptococcus viri-

dans) ausgelöst und entsteht vorzugsweise an bereits vorgeschädigten Herzklappen bzw. Klappenprothesen.

Ätiologie: Die wichtigsten Erreger sind:
- **Streptokokken** (ca. 50%): oft aus dem Oropharynx (**Cave:** Zahnfleischentzündungen!)
- **Staphylokokken** (ca. 30%): Staph. aureus und epidermidis (insbesondere bei Rechtsherzendokarditis, z. B. bei i. v.-Drogenabhängigen und Patienten mit parenteraler Ernährung). Infektionen mit Staphylokokken nehmen zu.
- **Enterokkokken** (ca. 10%): aus dem Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt
- seltenere Erreger (jeweils ca. 5%): gramnegative Bakterien, HACEK (Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella) und Pilze.

Eine Endokarditis im Kindesalter tritt fast immer bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern auf.

PATHO

Pathogenese: Eine angeborene oder erworbene **Vorschädigung des Herzens prädisponiert** zur Endokarditis (z. B. atherosklerotische Schädigung, myxomatöse Degeneration der Mitralklappe). Eine pathogenetisch besonders wichtige Rolle spielen dabei nichtbakterielle thrombotische Vegetationen, die sich aufgrund eines Endotheldefektes an das gesunde Endokard auflagern und dadurch die Adhäsion von Bakterien begünstigen. Diese Thromben bieten Schlupfwinkel für Keime, die im Rahmen vorübergehender Bakteriämien eingeschwemmt werden. Ursachen für diese Bakteriämien sind z. B. kleinere Eingriffe oder Infektionskrankheiten im Nasen-Rachen-Raum, dem Zahnfleisch (**Cave:** auch Zahnreinigung), dem Darm, der Haut oder liegende Katheter. Klappenprothesen sind besonders anfällig. Keimlast, Virulenz und Abwehrlage des Patienten bestimmen den Grad der Vegetationsbesiedlung und den klinischen Verlauf.

Im weiteren Verlauf führt die Infektion zur lokalen Destruktion der Klappen sowie zur Schädigung des Myokards. Des Weiteren können sich die infizierten Auflagerungen ablösen und in periphere Gewebe streuen (septische Absiedelungen). Immunkomplexablagerungen sind in der Niere (Glomerulonephritis, s. Niere S. 379) oder als Osler-Knötchen an den Akren (immunkomplexbedingte Vaskulitis) möglich.

Lokalisation: Die Endokarditis manifestiert sich vorzugsweise an den **mechanisch** am meisten **belasteten Stellen** des Endokards – insbesondere am **linken Herzen**. Typischerweise betroffen sind die Herzklappen (insbesondere atriale Seite der Mitralklappe und ventrikuläre Seite der Aortenklappen) sowie die Sehnenfäden (v. a. der Mitralklappe). Endokarditiden am rechten Herzen treten v. a. bei Patienten mit venösen Dauerkathetern, parenteraler Ernährung sowie bei i. v.-Drogenabusus auf.

PATHO

Klinische Pathologie: Die akute Endokarditis zeigt sich mikroskopisch mit **ulzerierten** und leukozyteninfiltrierten Herzklappen, an die sich bakterienreiche Thromben auflagern (Endocarditis ulcerosa). Die Endocarditis lenta ist durch zentimetergroße polypöse Thrombenauflagerungen über den Ulzera gekennzeichnet (Endocarditis ulceropolyposa).

Klinik:

Akute Endokarditis: Häufig auftretende Symptome sind **Fieber** (39–40 °C), auch mit Schüttelfrost, Schwäche, Appetit- und Gewichtsverlust und Tachykardie. Durch die meist vorbestehenden Klappenvitien ist oft ein Herzgeräusch vorhanden (dieses kann allerdings seinen Charakter ändern → täglich auskultieren!). **Neu aufgetretene Herzgeräusche** bzw. neu aufgetretene (oder zunehmende) Herzinsuffizienzzeichen sind ebenso häufig. An der Haut manifestiert sich die Erkrankung häufig mit schmerzhaften, rötlichen Knötchen an den Akren (sog. **Osler-Knötchen**), nichtschmerzhaften **Janeway-Läsionen** (purpuraähnliche embolische Läsionen palmar und plantar) sowie subungualen streifigen **Splinter-Blutungen** (ebenfalls embolisch). **Neurologische Symptome** sind bei bakterieller Streuung ins Gehirn vorhanden (z. B. Hirnabszess, Schlaganfall, septische Menigitis, embolische Enzephalomalazie). Eine **Augenbeteiligung** äußert sich meist mit retinalen oder konjunktivalen Blutungen (sog. Roth-Flecken). Bei einigen Patienten treten infolge der embolischen Ereignisse (z. B. in den Milz-, Nieren-, Koronar- oder Extremitätengefäßen) zudem **Schmerzen** auf. Bei **Nierenbeteiligung** lassen sich eine Hämaturie und Proteinurie nachweisen (Glomerulonephritis oder septische Embolie).

Die rechtsseitige Endokarditis kann sich auch durch Thrombembolien (Lungenembolie) und Pneumonien zeigen.

Subakute Endokarditis: Sie manifestiert sich meist mit **Anämie, Splenomegalie, Leistungs-, Appetit- und Gewichtsverlust**, Fieber (mit 38–39 °C niedriger als bei der akuten Form), Gelenkschmerzen und Trommelschlegelfingern.

Komplikationen:
- **Embolie** mit Infarktereignissen in Herz, Hirn, Milz, Nieren, Darm, Extremitäten oder Lunge
- **akute Herzinsuffizienz:** infolge Destruktion des Klappenapparats und Sehnenfadenabriss
- Ausbreitung des Entzündungsprozesses: z. B. in den Klappenhalteapparat als perianulärer Abszess (sehr häufig bei künstlichen Klappen) oder in Myo- bzw. Perikard (mit Ergussbildung)
- **Abszess** in anderen Organen: häufig in der Milz
- **mykotische Aneurysmen:** durch Emboli ausgelöste infektiöse Entzündungen der Intima und Gefäßwand, die unterspült und aufgeweitet werden. Die Gefahr der Ruptur besteht noch nach Jahren.
- **Immunkomplexablagerungen:** mit lokalen Entzündungsreaktionen, z. B. als Arthralgien, Osler-Knötchen oder Glomerulonephritis
- **Löhlein-Herdnephritis:** thrombokapilläre segmentale Glomerulonephritis im Rahmen einer Endocarditis lenta, die durch „flohstichartige" subkapsuläre Blutungen gekennzeichnet ist. Klinisch bestehen bei Nierenbeteiligung eine Hämaturie und mäßige Proteinurie.

Diagnostik: Auskultatorisch finden sich neu aufgetretene bzw. sich verändernde Herzgeräusche.

Im Labor sind die typischen **Entzündungsparameter** wie BSG, CRP, Leukozyten erhöht. Eine normale BSG spricht gegen eine Endokarditis. Erhöhte γ-Globuline, positive Immunkomplexe bzw. ein positiver Rheumafaktor, Protein- und Hämaturie verstärken den Verdacht einer Endokarditis. Auch eine normochrome normozytäre oder mikrozytär hypochrome **Anämie** ist häufig.

Ausschlaggebend für die Sicherung der Diagnose ist der Erregernachweis in der **Blutkultur**, die immer vor jeder Antibiotikatherapie durchgeführt werden muss (Cave: **immer frische Blutentnahme** mit 3–4 Kulturen!). Unbedingt sollten ebenfalls immer ein Antibiogramm angefertigt und quantitative Resistenzprüfungen durchgeführt werden.

MERKE
- Keine Antibiotikagabe vor der Blutentnahme!
- Kein Blut aus liegenden Kathetern verwenden (hohe Verunreinigung)!
- Vor der Blutabnahme immer gründlich die Haut desinfizieren!
- Blutkultur bei normaler Raumtemperatur (also ungekühlt) zum Labor transportieren!

EKG-Befunde sind unspezifisch. Ein neu aufgetretener AV-Block kann auf ein perianuläres Geschehen hinweisen.

RADIO

In der **(transösophagealen) Echokardiografie** wird nach Vegetationen, Abszessen und einer neu aufgetretenen Klappeninsuffizienz bzw. Dehiszenz bei Kunstklappen gesucht (**Abb. 9.1**). Vegetationen > 5 mm lassen sich i. d. R. gut erfassen (< 2 mm meist nicht), die Unterscheidung zwischen frischen und älteren Läsionen ist allerdings schwierig. Ergänzend kann eine CT-, MRT- oder Herzkatheter-Untersuchung weiteren Aufschluss bringen.

Im Röntgen-Thorax können ein vergrößerter Herzschatten (bei beginnender Herzinsuffizienz) oder Lungeninfiltrate nach septischen Embolien, in der Abdomen-Sonografie Milzvergrößerung oder -abszesse erkannt werden.

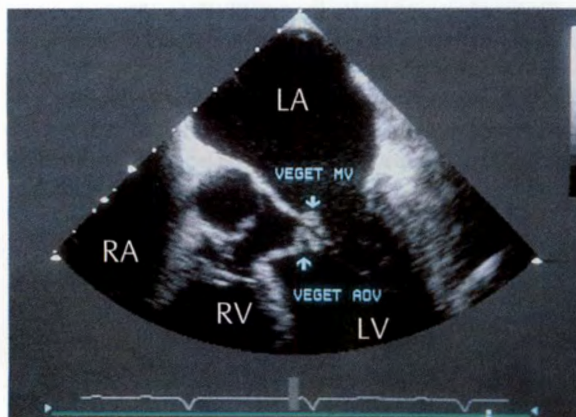


Abb. 9.1 **Bakterielle Endokarditis.** Sowohl an der Aorten- (AOV) als auch an der Mitralklappe (MV) sind Vegetationen nachweisbar. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Diagnosefindung und -sicherung: Um die klinische Diagnose zu stellen, werden die sog. **DUKE-Kriterien** herangezogen. Diese unterscheiden zwischen Haupt- und Nebenkriterien:

Hauptkriterien:
- positive Blutkulturen von typischen Mikroorganismen in 2 getrennt abgenommenen Proben
- positive Echokardiografie (Vegetationen, Abszesse).

Nebenkriterien:
- Prädisposition (Herzvorschädigung, i. v.-Drogenabusus)
- Fieber > 38 °C
- Gefäßschädigungen (Embolien, Blutungen)
- immunologische Hinweise (Glomerulonephritis, positiver Rheumafaktor, Osler-Knötchen) sowie
- positive Kultur von nichttypischen Erregern sowie serologischer Nachweis einer Infektion mit typischen Erregern.

Eine infektiöse Endokarditis gilt als gesichert, wenn **klinisch**
- 2 Hauptkriterien oder
- 1 Haupt- und 3 Nebenkriterien oder
- 5 Nebenkriterien nach **DUKE** erfüllt sind oder
- folgende **pathologischen** Kriterien vorliegen:
  - kultureller oder histologischer Nachweis von Mikroorganismen in einer Vegetation, einer embolisierten Vegetation oder in einem intrakardialen Abszess oder
  - eine pathologische Läsion: Vegetation oder intrakardialer Abszess mit den histologischen Kriterien einer infektiösen Endokarditis.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch sollte der systemische Lupus erythematodes (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 458) mittels ANA und Anti-dsDNA-Bestimmung ausgeschlossen werden. Eine in den letzten Monaten durchgemachte Scharlach- oder Racheninfektion lässt an ein rheumatisches Fieber (S. 61) denken (→ Anti-Streptolysin-Titer nachweisbar).

PHARMA

Therapie und Prognose: Inital wird (nach Abnahme der Blutkultur!) eine kalkulierte Antibiotikatherapie durchgeführt, die später dem Antibiogramm angepasst wird. Bei Nativklappenendokarditis wird anfangs eine **kombinierte Antibiose** bestehend aus Ampicillin-Sulbactam und Gentamicin (Serum-Spiegel regelmäßig bestimmen!) i. v. verabreicht und entsprechend geändert, wenn das Resistenzergebnis vorliegt. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt **4–6 Wochen.** Bei Endokarditis der künstlichen Klappen werden Vancomycin und Rifampicin für 6 Wochen sowie Gentamicin für 2 Wochen gegeben (ggf. Anpassung an das Antibiogramm). Entzündungswerte und Nierenfunktion sollten laufend kontrolliert werden. In der Regel fiebern die Patienten 10–14 Tage nach Therapiebeginn ab. Eine antithrombotische Therapie wird wegen der Gefahr möglicher intrakranieller Blutungen nicht generell empfohlen.

Chirurgie: Eine chirurgische Behandlung (Rekonstruktion oder Ersatz der entzündeten Klappe) ist indiziert bei

- Herzinsuffizienz infolge mechanischer Komplikationen wie Klappendestruktion mit -insuffizienz oder Fisteln,
- nichtbeherrschbarer lokaler (Abszesse) oder systemischer Infektion (Sepsis) sowie bei besonders aggressiven (z. B. Staphylococcus aureus bei Prothesenendokarditis) oder multiresistenten Organismen oder Pilzen,
- manifesten oder drohenden embolischen Ereignissen bei großen Vegetationen > 1–1,5 cm.

Endokarditisprophylaxe: Näheres siehe S. 61.

Prognose: Die Letalität bei Pilzendokarditiden beträgt ca. 50 %, bei Kunstklappen- ebenso wie bei Staph.-aureus-Endokarditis ca. 30 %, bei Streptococcus-viridans-Endokarditis ca. 5 %.

9.3 Endokarditisprophylaxe

PHARMA

Die **Indikationen** zur Endokarditisprophylaxe wurden gemäß den aktuellen DGK-Leitlinien von 2010 eingeschränkt. Derzeit wird die Prophylaxe **nur bei Patienten mit erhöhtem Endokarditisrisko vor blutigen zahnärztlichen Eingriffen** empfohlen (z. B. vor Manipulationen an der Gingiva und der periapikalen Zahnregion wie Zahnsteinentfernungen sowie bei Perforationen der oralen Mukosa). Wesentlich wichtigere prophylaktische Maßnahmen erscheinen eine gründliche Mundhygiene und regelmäßige zahnärztliche Kontrollen. Als Patienten der höchsten Risikogruppe gelten Personen mit künstlichem Klappenersatz, vorausgegangener infektöser Endokarditis, nicht oder nur unvollständig korrigierten kongenitalen Shuntvitien sowie Klappenfehlern im transplantierten Herzen.

Zur Prophylaxe wird dem Patienten 30–60 min vor einem zahnärztlichen Eingriff eine Einzeldosis von 2 g **Amoxicillin** p. o. verabreicht (bei Penicillin-Allergie alternativ **Clindamycin** 600 mg p. o.). Eine i. v.-Gabe ist in derselben Dosierung ebenfalls möglich. Die empfohlenen Antibiotika und ihre Dosierungen sind in **Tab. 9.1** dargestellt.

9.4 Rheumatisches Fieber

DEFINITION Systemische Erkrankung, die infolge einer Autoimmunreaktion nach einer Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A entsteht.

Epidemiologie: Das rheumatische Fieber tritt bevorzugt zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr auf. In den Industrienationen ist die Erkrankung allerdings rückläufig. Grund dafür ist die rechtzeitige Antibiotikatherapie bei Streptokokkeninfektionen.

PATHO

Ätiopathogenese: Das rheumatische Fieber entsteht ca. 2–3 Wochen nach einer Infektion mit **β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A.** Die eigentliche Infektion findet dabei meist im oropharyngealen Raum statt (z. B. Angina tonsillaris, Pharyngitis). Das rheumatische Fieber

Tab. 9.1 Antibiotikagabe vor zahnärztlichen Eingriffen

Antibiotikum	Erwachsene	Kinder
Amoxicillin oder Ampicillin	2 g p. o. oder i. v.	50 mg/kg KG p. o. oder i. v.
alternativ zu Ampicillin: Cefazolin* oder Cetriaxon*	1 g i. v.	50 mg/kg KG i. v.
Clindamycin	600 mg p. o. oder i. v.	20 mg/kg KG p. o. oder i. v.

* Cephalosporine sind nicht angezeigt bei Patienten mit früherer Anaphylaxie, Angioödem oder Urtikaria nach Penicillin- oder Ampicillineinnahme.



Abb. 9.2 Endocarditis verrucosa. An der Aortenklappe finden sich warzige Auflagerungen von Fibrin und Thrombozyten. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

stellt demnach eine Zweiterkrankung dar, die auf einer **Kreuzreaktion** zwischen den streptokokkeninduzierten Antikörpern und den Antigenen Myosin und Tropomyosin beruht. Am Myokard, an den Herzklappen sowie Kapillargefäßen lagern sich Immunkomplexe ab (Immunkomplexreaktion Typ III). Bei Patienten mit Chorea-minor-Symptomen lassen sich zudem Antikörper gegen den Ncl. caudatus sowie subcaudatus nachweisen.

Klinische Pathologie: Die ausgelöste kreuzreaktive Autoimmunantwort ruft Entzündungen im Endo-, Myo- und Perikard hervor, die sowohl als **Pankarditis** oder in isolierter Form ablaufen können. An den Herzklappen – v. a. an der Mitral- und Aortenklappe (**Abb. 9.2**) – bilden sich Fibrin- und Thrombozytenauflagerungen, die sich warzig-granulomatös organisieren und vernarben (**verruköse Endokarditis**). Daraus resultieren Klappeninsuffizienzen und -stenosen. Im Myokard sind sog. Aschoff-Knötchen nachweisbar (Ansammlungen von großkernigen Riesenzellen um eine fibrinoide Nekrose).

Klinik: Charakteristischerweise treten rund 2–3 Wochen nach einem Infekt des oberen Respirationstraktes erneut **Fieber** und **Allgemeinsymptome** wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Schwitzen auf. An den großen proximalen Gelenken kommt es zu akut **wandernden Gelenkschmerzen** mit starker Schwellung und Rötung. An der Haut finden sich die typischen **subkutanen Rheumaknötchen** sowie ein stammbetontes Erythema anulare. Das Herz kann in unterschiedlichem Ausmaß von der Erkran-

kung betroffen sein (**Pankarditis** oder isolierte Formen), wobei die Symptome sehr uncharakteristisch sind und auch gänzlich fehlen können (z. B. Herzschmerzen bei Perikarditis, u. U. Herzinsuffizienzzeichen bei Myokarditis). Prognostisch wichtig ist die Beteiligung der Herzklappen. Relativ spät treten die zentralnervösen Symptome einer **Chorea minor** in Erscheinung (s. Neurologie S. B 908).

Diagnostik: In der **klinischen Untersuchung** äußert sich eine Perikarditis meist mit einem systolisch-diastolischen Reibegeräusch oder einem Perikarderguss (S. 57). Eine Beteiligung des Myokards führt zu Tachykardien, Herzrhythmusstörungen (z. B. Extrasystolen) und/oder Symptomen einer Herzinsuffizienz. Abhängig von der betroffenen Herzklappe sind die entsprechenden Stenose- oder Insuffizienzgeräusche zu hören. Im **Labor** zeigt sich eine deutliche Erhöhung der BSG. Der Streptokokkeninfekt lässt sich mittels positiven Rachenabstrichs (Kultur, Streptokokken-Antigen-Schnelltest) nachweisen sowie mittels Antikörper-Nachweis (Antistreptolysin-0-Test → Titer pathologisch erhöht oder ansteigend). Im **EKG** zeigen sich wechselnde Veränderungen (z. B. ST-Strecken-Hebungen, Verlängerung der PQ-Zeit). Die Beteiligung der Herzklappen lässt sich am besten mittels **Echokardiografie** darstellen. Bei einer Perikarditis sind Perikardergüsse nachweisbar, bei Myokarditis dilatierte Herzhöhlen. Diagnostisch wegweisend ist das Vorliegen der sog. **Jones-Kriterien**. Man unterscheidet dabei:
- Hauptkriterien: Karditis, Polyarthritis, Chorea minor, subkutane Rheumaknoten, Erythema anulare
- Nebenkriterien: Fieber, Arthralgien, BSG/CRP↑, PQ-Zeit↑, Nachweis β-hämolysierender Streptokokken der Gruppe A im Rachenabstrich, rheumatisches Fieber in der Anamnese.

Ein rheumatisches Fieber ist wahrscheinlich, wenn:
- ein vorausgegangener Streptokokkeninfekt nachgewiesen wurde oder
- 2 Hauptkriterien bzw.
- 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien erfüllt sind.

Differenzialdiagnosen: Ausgeschlossen werden müssen:
- Peri-/Myokarditis anderer Ursache (S. 56 und S. 65)
- infektiöse Endokarditis (S. 58)
- Kollagenosen (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. 457)
- Polyarthritis anderer Ursache (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. 447).

Therapie und Prophylaxe: Therapie der Wahl ist **Penicillin** (1,5 Mio. IE/d p. o.) oder Amoxicillin (1,5 g/d p. o.). Bei Penicillinallergie kann auf ein Makrolid-Antibiotikum (z. B. Azithromycin) ausgewichen werden. Gegen die Entzündung helfen nichtsteroidale Antirheumatika; Kortison ist schweren Verläufen einer Karditis vorbehalten.

Haben sich die Entzündungszeichen wieder normalisiert, ist prophylaktisch eine Sanierung eventueller Streuherde (z. B. Zahnsanierung, ggf. Tonsillektomie) anzuraten. Langfristig wird eine Prophylaxe mit Penicillin (alternativ: Erythromycin) für maximal 10 Jahre (bzw. bis zum 25. Lebensjahr) durchgeführt. Danach gezielt vor operativen Eingriffen.

Prognose: Die Prognose ist abhängig von der Endokarditis.

9.5 Nichtinfektiöse Endokarditis

DEFINITION Fibrinöse Endokardentzündungen mit sterilen thrombigen Auflagerungen und ohne Sepsis.

Löffler-Endokarditis: Sie tritt gehäuft in Verbindung mit Erkrankungen auf, die mit einer Erhöhung der eosinophilen Granulozyten (allergische **Hypereosinophilie**) einhergehen (z. B. Asthma bronchiale, Non- und Hodgkin-Lymphome, Bronchialkarzinome oder Parasitosen) und betrifft meist junge Erwachsene. Endo- und Myokard sind vorwiegend mit eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten durchsetzt, wodurch es zur Nekrose und zum fibrotischen Gewebeumbau (bis zur Herzinsuffizienz) kommt. Typischerweise finden sich 3 Phasen:
- eosinophile Myokarditis
- unspezifische Myokardverdickung und endokardiale Thrombenbildung (→ teilweise Obliteration des linken Ventrikels)
- Endomyokardfibrose (→ Todesursache).

Klinik und Komplikationen entsprechen denen der infektiösen Endokarditis. Durch die eosinophile Hautinfiltration können Urtikaria, Erytheme und Ödeme hervorgerufen werden. Auch der Gastrointestinaltrakt, Augen und Lungen können betroffen sein. Diagnostisch wegweisend sind das Blutbild (Hypereosinophilie) und die Echokardiografie. Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Symptomatisch helfen Kortikosteroide, bei unzureichendem Ansprechen auch Interferon-α oder Zytostatika. Bei schwerer Herzinsuffizienz bleibt noch die chirurgische Resektion, meist mit Klappenersatz.

Endocarditis thrombotica Libman-Sacks: Manifestationsform des systemischen **Lupus erythematodes** (s. Immunologie und rheumatische Erkrankungen S. 458) mit Ablagerung von zirkulierenden Immunkomplexen und Bildung grobwarziger Fibrinthromben an den Herzklappen und Sehnenfäden. Die thrombotischen Auflagerungen können leicht embolisch verschleppt werden.

10 Herztumoren

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. 582.

11 Hyper- und Hypotonie

11.1 Arterielle Hypertonie

11.1.1 Grundlagen

DEFINITION Andauernde Erhöhung des Blutdrucks auf > 140 mmHg systolisch und/oder > 90 mmHg diastolisch.

Epidemiologie: Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt in Europa etwa bei 50 % und steigt mit dem Alter und dem Körpergewicht an.

Einteilung: Eine Übersicht über die Klassifikation des arteriellen Blutdrucks bietet **Tab. 11.1**.

Eine passagere Erhöhung des Blutdrucks, wie sie z. B. bei körperlicher Belastung auftritt, zählt nicht als Hypertonie. Eine **labile Hypertonie** geht mit einem unpassend starken Blutdruckanstieg auf relativ geringe physische und psychische Belastungssituationen einher. Die **maligne Hypertonie** ist potenziell lebensbedrohlich und durch diastolische Druckwerte > 120 mmHg gekennzeichnet, die nachts nicht um mindestens 10 % abfallen.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet eine primäre Hypertonie (> 90 %) mit unbekannter Ursache von der sekundären Hypertonie mit bekannten Ursachen (< 10 %). Näheres s. u. und Leitsymptome S. C 39.

Prinzipiell ist die arterielle Hypertonie die Folge eines erhöhten Herzzeitvolumens und/oder eines erhöhten peripheren Widerstandes.

PATHO

Klinik: Zunächst bestehen kaum klinische Symptome. Mit steigendem Blutdruck kann es zu Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel und Nasenbluten kommen, ebenso zu unspezifischen Herzbeschwerden, Palpitationen und Belastungsdyspnoe. Bei den sekundären Formen treten die Beschwerden der Grunderkrankung hinzu.

Komplikationen: Der **hypertensive Notfall** (s. Notfallmedizin S. B 27) geht mit einem krisenhaften Blutdruckanstieg auf > 210/110 mmHg und mit u. U. lebensbedrohlichen manifesten oder drohenden Organschäden einher. Die **hypertensive Entgleisung** bleibt bei gleichen Spitzendruckwerten ohne bedrohliche Organschäden.

Ein dauerhaft erhöhter Blutdruck schädigt die Gefäßwand, es kommt zur Arteriosklerose. Typische Manifestationen sind die KHK, eine Nephrosklerose (mit progredienter Niereninsuffizienz und Entwicklung einer Schrumpfniere), Aortenaneurysma/-dissektion, pAVK, hypertensive Retinopathie sowie ischämische Insulte mit konsekutiver vaskulärer Demenz. Das Risiko einer intrazerebralen Massenblutung (s. Neurologie S. B 929) ist stark erhöht. Die Hypertonie äußert sich am Herzen mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels, mit einer anfangs diastolischen, später auch systolischen Funktionsstörung und mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Nicht selten besteht eine begleitende KHK.

MERKE Mit jedem systolischen Blutdruckanstieg von 20 mmHg (bzw. diastolisch 10 mmHg) verdoppelt sich das Risiko kardiovaskulärer Zwischenfälle.

Diagnostik:

Anamnese: Wichtig bei der Abklärung einer Hypertonie sind Familienanamnese (meist erkrankte Verwandte), Fragen nach den vorliegenden Beschwerden (z. B. kardiale, zerebrale oder okuläre Symptome → Hinweis auf hypertonieassoziierte Folgeerkrankungen) sowie nach den möglichen Ursachen einer sekundären Hypertonie (z. B. Phäochromozytom, Nierenerkrankungen, Nikotin-, Alkoholabusus, Medikamenteneinnahme, Schwangerschaft).

Blutdruckmessung: Der Blutdruck sollte mehrmalig und zu unterschiedlichen Zeiten bzw. Gelegenheiten gemessen werden. Besonders geachtet werden sollte auf eine ruhige Umgebung und die korrekte Manschettenbreite (**Cave:** Eine zu schmale oder zu locker angelegte Manschette misst zu hohe Werte!). Wichtig ist es auch, den Patienten zu Hause selbst den Blutdruck messen zu lassen

Tab. 11.1 **Klassifikation des arteriellen Blutdrucks** nach WHO

Grad	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	< 80
normal	120–129	80–84
hoch-normal	130–139	85–89
Hypertonie		
• milde Hypertonie (Grad 1)	140–159	90–99
• mittelschwere Hypertonie (Grad 2)	160–179	100–109
• schwere Hypertonie (Grad 3)	≥ 180	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

und die verschiedenen Werte miteinander zu vergleichen. Hierdurch kann eine sog. Weißkittelhypertonie aufgedeckt werden (erhöht gemessene Werte beim Arzt bei normalen Werten im Rahmen der häuslichen Messung).

Der Blutdruck kann indirekt nach Riva-Rocci oder direkt „blutig" mit intraarteriellem Messwandler gemessen werden. Bei jedem Hypertoniker sollte mindestens eine ambulante 24-h-Blutdruckmessung (ABDM) erfolgen. Hiermit lassen sich die zirkadianen Rhythmen dokumentieren (Blutdruckspitzen vor- und spätnachmittags) und Gelegenheitsmessungen relativieren. Physiologischerweise kommt es infolge der zirkadianen Regulation zu einem nächtlichen Blutdruckabfall von 10–15 %. Bleibt dieser aus oder steigt der Blutdruck sogar an, ist eine weiterführende Diagnostik notwendig.

Körperliche Untersuchung: Sie dient der Abklärung einer sekundären Hypertonie (z. B. Auskultation zum Nachweis einer Nierenarterien- oder Aortenisthmusstenose), von Organkomplikationen (z. B. Anzeichen einer Herz-/Niereninsuffizienz oder pAVK, Fundoskopie zur Beurteilung einer Retinopathie) und Erfassung weiterer Risikofaktoren. Der Puls ist kräftig und schwer zu unterdrücken (Pulsus durus).

Labor: Im Harn werden das Sediment sowie die Zucker- und Eiweißausscheidung, im Serum Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Lipide, Glukose, HbA_1C und TSH bestimmt.

Apparative Diagnostik: Im EKG können Zeichen einer Linksherzhypertrophie erkennbar sein (S. 5).

RADIO

Im Röntgen-Thorax kann sich eine Herzverbreiterung bzw. Aortenelongation zeigen, in der Echokardiografie evtl. eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie.

Therapie: Die Basis einer jeden antihypertensiven Therapie sind **allgemeine Maßnahmen**. Insbesondere leichte Hypertonieformen können hierdurch bereits erfolgreich behandelt werden. Im Vordergrund stehen Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen, regelmäßige körperliche Aktivität, eingeschränkter Alkoholgenuss, eine kochsalzarme mediterrane Ernährung (mit viel Obst, Gemüse und Fisch), Nikotinkarenz, regelmäßige Schlafzeiten und Entspannungsübungen.

Einen hohen Kochsalzgehalt weisen z. B. Brot, Backwaren, Gemüse- und Fischkonserven sowie Käse und Wurst auf.

PHARMA

Die medikamentöse Therapie bedeutet meist eine lebenslange **Dauertherapie**, die eine sorgfältige Planung, eine gute Compliance des Patienten und eine regelmäßige ärztliche Überwachung erfordert. Ziel der Therapie ist es, den Blutdruck auf einen entsprechenden Zielwert zu senken, dabei aber für den Patienten störende Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Müdigkeit) nach Möglichkeit zu vermeiden. In Ruhe sollte der Zielblutdruck < 140 mmHg systolisch bzw. < 90 mmHg diastolisch betragen. Bei diabetischen Patienten, bei zusätzlichen vaskulären Erkrankungen oder einer Niereninsuffizienz im Idealfall noch darunter.

Zur medikamentösen Behandlung steht eine Vielzahl an Substanzen zur Auswahl, die entsprechend der verfolgten Strategie entweder als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden. **Antihypertensiva der 1. Wahl** sind (**Tab. 11.2**, **Abb. 11.1**):

- Diuretika (s. Pharmakologie S. C 360)
- β-Blocker ($β_1$-selektive β-Blocker wie Bisprolol oder Metoprolol; s. Pharmakologie S. C 336)
- ACE-Hemmer (z. B. Ramipril; s. Pharmakologie S. C 346)
- AT_1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Losartan, Valsartan; s. Pharmakologie S. C 347)
- Kalziumantagonisten (s. Pharmakologie S. C 358).

Laut herkömmlichen Empfehlungen sollte immer mit einer einzigen Substanz in ihrer niedrigsten Dosierung

Tab. 11.2 **Antihypertensive Therapeutika**

Medikamentenklasse	weitere Indikationen	Kontraindikationen
Diuretika	Herzinsuffizienz	Gicht, Diabetes mellitus (relativ)
ACE-Hemmer	Herzinsuffizienz, -infarkt, KHK, Niereninsuffizienz, diabetische Nephropathie, metabol. Syndrom	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, Nierenarterienstenose bds.
AT_1-Antagonisten	wie ACE-Hemmer	wie ACE-Hemmer
β-Blocker [1]	KHK, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, -infarkt, Vorhofflimmern, Schwangerschaft	Asthma, höhergradige AV-Blöcke, Diabetes mellitus (relativ), pAVK IV
Kalzium-Antagonisten		
• Dihydropyridine	Angina pectoris, pAVK, Schwangerschaft	Ödeme, (Herzinsuffizienz)
• Diltiazem-, Verapamil-Typ	Angina pectoris, KHK, Vorhofflimmern	höhergradige AV-Blöcke, Herzinsuffizienz

[1] Propranolol ist nicht kardioselektiv und daher am wenigsten geeignet.

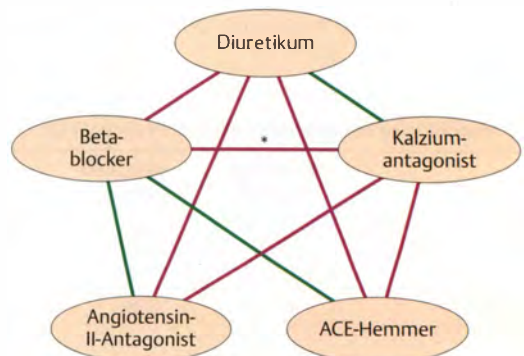


Abb. 11.1 **Antihypertensiva der ersten Wahl.** [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

begonnen werden (**Monotherapie**) und bei schlechter Verträglichkeit oder Ausbleiben eines Therapieerfolges (> 140/90 mmHg) nach 4–6 Wochen (so lange dauert es, bis die vollständige Wirkung eintritt) zuerst die Substanzklasse gewechselt und erst anschließend auf **Mehrfachkombinationen** umgestiegen werden. Maximaldosen sollten erst bei weiter bestehender Therapieresistenz verordnet werden. In jüngerer Zeit wird jedoch eine primäre Kombinationsbehandlung bevorzugt, insbesondere bei Patienten mit schwerer Hypertonie und zusätzlichen Begleiterkrankungen, die ohnehin eine medikamentöse Therapie erfordern. Grundsätzlich gilt, dass Medikamente, die am selben Wirkort angreifen, nicht gemeinsam verabreicht werden sollten.

Als **Zweifach-Kombination** bieten sich Diuretika in Kombination mit einem anderen Antihypertensivum der 1. Wahl an (**Abb. 11.1**). Prinzipiell können (fast) alle Substanzen dieser Medikamentengruppen miteinander kombiniert werden. Ausnahme hiervon ist die gemeinsame Verabreichung von **Kalziumantagonisten** vom Diltiazem- und Verapamil-Typ mit β-Blockern, da so die Entwicklung einer Bradykardie und/oder eines AV-Blocks gefördert wird (Dihydropyridine stellen kein Problem dar, da sie vorrangig an den Gefäßen und nicht am Herz wirken).

Kann so immer noch keine zufriedenstellende Blutdrucksenkung erzielt werden, steigt man auf eine **Dreifach-Kombination** um (z. B. mit einem Diuretikum + Kalziumantagonisten + ACE-Hemmer). Bei weiterhin bestehender Therapieresistenz gilt es in erster Linie, das Einnahmeverhalten (Compliance) des Patienten zu überprüfen. Eine bisher unerkannte sekundäre Hypertonie (auch übermäßiger Lakritzengenuss), ein Schlafapnoe-Syndrom oder eine Interferenz mit anderen Medikamenten (z. B. wirken NSAR und Kontrazeptiva auch blutdrucksteigernd) müssen ebenso ausgeschlossen werden.

Als weitere Therapeutika stehen in einem solchen Fall folgende Substanzen zur Verfügung:

- sog. zentrale Sympatholytika (z. B. Clonidin oder α-Methyldopa)
- α_1-Rezeptor-Blocker (z. B. Doxazosin, Prazosin, Uradipil)
- Renin-Antagonisten (z. B. Aliskiren)
- arterioläre Vasodilatatoren (z. B. Dihydralazin, Minoxidil, Diazoxid).

Diese Präparate sind zur Monotherapie nicht geeignet, da sie eine starke Na^+- und H_2O-Resorption bedingen (Ausnahme Aliskiren) und die zentral wirksamen Sympatholytika darüber hinaus eine sedierende Wirkung haben. Dihydralazin kann eine starke Reflextachykardie auslösen. Ultima Ratio der medikamentösen Therapie ist die Kombination von Minoxidil mit einem Schleifendiuretikum und β-Blocker. Die einzelnen Substanzen werden im Kapitel Pharmakologie ausführlich besprochen.

Für die Behandlung der primär isolierten systolischen Hypertonie gelten dieselben Empfehlungen wie für die Therapie der systolisch-diastolischen Hypertonie. Bei der sekundären Hypertonie ist in erster Linie die Behandlung der Grunderkrankung angezeigt.

MERKE Bei einem akuten Schlaganfall steigt häufig der Blutdruck, damit eine ausreichende zerebrale Perfusion gewährleistet werden kann. In diesem Fall sollte der Blutdruck nur im Rahmen einer hypertensiver Krise und auch dann nur vorsichtig gesenkt werden.

11.1.2 Primäre arterielle Hypertonie

Synonym: essenzielle Hypertonie

DEFINITION Hypertonie ohne bekannte Ursache, deren Diagnose erst nach Ausschluss der sekundären Hochdruckformen gestellt werden darf.

Ätiopathogenese: Die essenzielle Hypertonie ist eine multifaktorielle Erkrankung, die sich durch das Zusammentreffen verschiedener Faktoren entwickelt. Der genaue Entstehungsmechanismus ist noch größtenteils unbekannt. Eine wesentliche Rolle spielt die genetische Prädisposition, das Vererbungsmuster dürfte polygen sein. Weitere wichtige Risikofaktoren sind erhöhter Salzkonsum, Übergewicht und Fehlernährung, körperliche Inaktivität, psychischer Stress und Nikotinabusus.

PATHO

Klinik, Diagnostik und Therapie: Siehe S. 63.

Prognose: Die Prognose wird im Wesentlichen durch den kardiovaskulären Status bestimmt. Zu beachten ist, dass ein effektiv behandelter Hypertoniker sein Risiko, eine Herzinsuffizienz auszubilden, um 50 % senkt. Engmaschige Kontrollen sind wesentlich, um auf evtl. Verschlechterungen rechtzeitig reagieren zu können. Die Medikamenteneinnahme ist i. d. R. lebenslang erforderlich.

11.1.3 Sekundäre arterielle Hypertonie

DEFINITION Hypertonie mit bekannter Ursache.

Ätiologie:

Renale Hypertonie: Man unterscheidet 2 Formen:

- Die **renoparenchymatöse Hypertonie** entsteht infolge einer Schädigung des Nierenparenchyms. Beispielsweise können Zystennieren oder Glomerulonephritiden dazu führen. Die renoparenchymatöse Hypertonie kann angeboren oder erworben sein und entweder eine oder beide Nieren betreffen.
- Die **renovaskuläre Hypertonie** ist auf eine gestörte Durchblutung infolge einer Nierenarterienstenose (s. Niere S. 393) zurückzuführen. Ihre Häufigkeit beträgt 1–2 %. Bei beiden Formen wird das RAAS stimuliert, wodurch Natrium und Wasser vermehrt rückresorbiert werden (→ Volumenhypertonie). Zugleich kommt es auch zu einer peripheren Vasokonstriktion, wodurch der Blutdruck zusätzlich ansteigt.

Endokrine Hypertonien: Sie entstehen durch Hormonüberproduktion. Die Ursache kann dabei in der Nebennierenrinde zu finden sein (Conn-Syndrom, Cushing-Syndrom, adrenogenitales Syndrom, Akromegalie), im Nebennierenmark (Phäochromozytom), in der Schilddrüse (Hyperthyreose) oder gelegentlich auch in der Nebenschilddrüse (primärer Hyperparathyreoidismus).

Weitere Ursachen:
- Aortenisthmusstenose
- Aortenklappeninsuffizienz (→ isolierte systolische Hypertonie)
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Liddle-Syndrom: Genmutation im Natriumkanal, die zur gesteigerten Rückresorption von Na^+ führt.
- Schwangerschaft
- Entzügelungshochdruck bei autonomer Neuropathie
- Medikamenteneinnahme (z. B. Steroide, Erythropoetin, NSAR, Ovulationshemmer)
- Stoffe, die o. g. Hormonsysteme beeinflussen: z. B. Sympathikomimetika (Kokain, Amphetamine) oder Lakritze (→ Mineralkortikoidexzess). Ein Lakritzabusus führt zum sog. Pseudoaldosteronismus, da durch die Glyzyrrhizinsäure die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase gehemmt wird (Na^+-Rückresorption ↑ und Volumenretention).
- Störungen des zentralen Nervensystems (z. B. Apoplex, Hirndruck).

Klinik: Neben den Allgemeinsymptomen der primären Hypertonie (S. 63) zeigen sich die spezifischen Symptome der Grunderkrankung. Die zirkadianen Blutdruckschwankungen sind bei sekundären Hypertonien häufig aufgehoben.

Diagnostik: Zur allgemeinen Diagnostik s. S. 63.

Bei Verdacht auf eine renovaskuläre Hypertonie kann mittels Captopriltests die Änderung des Reninspiegels vor und nach der Gabe von Captopril gemessen werden. Bei Verdacht auf ein Phäochromozytom werden Katecholamine und deren Metaboliten im 24-h-Sammelurin bestimmt. Die Diagnose wird bestätigt, wenn die Katecholaminkonzentration im Plasma auf Clonidin-Applikation nicht absinkt. Im 24-h-Sammelurin kann ein erhöhtes Kalium auf das Conn- oder das Liddle-Syndrom weisen. Der Verdacht auf ein Conn-Syndrom verstärkt sich bei niedriger Plasma-Renin- und hoher Plasma-Aldosteron-Aktivität. Eine Erniedrigung beider Hormone legt ein Liddle-Syndrom nahe. Bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom werden die Ausscheidung von Kortisol im 24-h-Sammelurin sowie die Konzentration von Kortisol im Plasma vor und nach Suppression mit Dexamethason bestimmt. Die Plasma-ACTH-Aktivität wird bei V. a. ein ACTH-sezernierendes Hypophysenadenom bestimmt.

RADIO

Zur Beurteilung der Nierenmorphologie und Gefäßverhältnisse ist die Sonografie mit Duplexfunktion geeignet. Ebenso zur Darstellung der abdominellen Aorta und Lymphknoten. Weitere diagnostische Möglichkeiten sind CT, MRT und Szintigrafie der Nieren bzw. Nebennieren.

Therapie: Zu den Allgemeinmaßnahmen und zur symptomatischen Therapie s. S. 64. Bezüglich der kausalen Therapie s. entsprechendes Organkapitel.

PHARMA

MERKE Bei Phäochromozytom dürfen β-Blocker nur nach vorheriger α-Blocker-Gabe verabreicht werden, da sonst eine paradoxe Blutdruckerhöhung droht.

11.1.4 Hypertensiver Notfall

Synonym: hypertensive Krise

DEFINITION Plötzliche Blutdrucksteigerung (> 200/110 mmHg) mit drohender Endorganschädigung und unmittelbaren vital gefährdenden Komplikationen, wie z. B. eine akute Linksherzinsuffizienz, ein akutes Koronarsyndrom, Aortendissektion, akutes Nierenversagen, intrazerebrale Blutungen oder hypertensive Enzephalopathie.

PATHO

Pathogenese: Die Widerstandserhöhung im peripheren Gefäßsystem beeinträchtigt den linksventrikulären Auswurf, sodass sich dadurch eine Linksherzinsuffizienz mit Vor- (kardiogener Schock) und Rückwärtsversagen (Lungenödem) entwickelt. Wird die Autoregulationsschwelle der Hirndurchblutung überschritten, kommt es durch die (hypertonieinduzierte) zerebrale Mehrdurchblutung zum Hirnödem (sog. Hochdruckenzephalopathie). Für die Symptomatik relevant sind die Geschwindigkeit, mit der der Druck ansteigt, und die Fähigkeit der Gefäße zur Adaptation.

Klinik: Neben den o. g. Symptomen hat der Patient Schmerzen, Angst und häufig eine übervolle Harnblase. Die Hirnödembildung geht mit Sehstörungen, Übelkeit und Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und Krampfneigung einher, die bis zum Koma führen können. Bei sehr hohen Blutdruckwerten und/oder vorgeschädigten Gefäßen können diese rupturieren und ins Gehirnparenychm oder in den Subarachnoidalraum einbluten (Massenblutung). Weitere Symtome bzw. Komplikationen sind: Angina pectoris, Myokardinfarkt, Nasenbluten oder die Dissektion eines (Aorten-)Aneurysmas.

Diagnostik: Siehe Notfallmedizin S. B 27.

PHARMA

Therapie: Als Akuttherapie soll der mittlere arterielle Blutdruck um 20–25 % gesenkt werden. Zum Einsatz kommen z. B. Nitroglyzerin, Urapidil, Nifedipin, Clonidin, Dihydralazin und ggf. zusätzlich Furosemid. Näheres zur notärztlichen Behandlung s. Notfallmedizin S. B 27.

MERKE Der Blutdruck darf allerdings nicht zu schnell gesenkt werden, da sonst eine vital gefährdende Hypoperfusion von Hirn, Herz und Nieren droht.

11.2 Arterielle Hypotonie und orthostatische Dysregulation

DEFINITION

- Von einer **arteriellen Hypotonie** spricht man bei einer Verminderung des **systolischen Blutdrucks** auf **< 100 mmHg**, die mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik verbunden ist.
- Die **orthostatische Dysregulation** ist durch eine gestörte Blutdrucksteuerung gekennzeichnet und geht mit einem symptomatischen Blutdruckabfall (systolisch > 20 mmHg, diastolisch > 10 mmHg) beim Stehen bzw. Aufstehen einher (→ das Blut versackt in die abhängigen Körperpartien).
- Der **Kollaps** (= plötzliches Zusammensinken) bezeichnet eine akute Kreislaufinsuffizienz infolge verminderten venösen Blutrückstroms zum Herzen. Es kommt zum akuten transienten Blutdruckabfall mit Bewusstseinsstörungen (z. B. Schwarzwerden vor den Augen) oder Bewusstseinsverlust (vaskuläre Synkope).
- Eine **Synkope** (= Ohnmacht, z. B. vasovagale Synkope) ist eine anfallsartige und kurzdauernde Bewusstlosigkeit aufgrund einer Minderdurchblutung des Gehirns (→ Weitstellung der Blutgefäße und Verlangsamung der Herzfrequenz infolge Vagusreizung). Ausführlicheres s. Leitsymptome S. C 36.

Ätiologie: Meistens ist ein niedriger Blutdruck idiopathisch (**essenzielle Hypotonie**), v. a. bei jüngeren Frauen und schlankem Körperbau. Begünstigend wirken Infekte oder eine vorhergehende längere Immobilisierung. Ursächlich für **sekundäre Formen** sind:

- Volumenmangel
- Schock
- vagale Fehlregulation des Gefäßtonus (z. B. Kreislaufschwäche nach längeren Erkrankungen, bei langem Stehen, Aufenthalt in Hitze und Schwüle)
- psychische Einflüsse (z. B. Schreck, plötzliche Schmerzen)
- Herzerkrankungen mit verminderter Auswurfleistung (z. B. Herzinsuffizienz, Aortenstenose, Herzrhythmusstörungen)
- Überdosierung/Neueinnahme bzw. Missbrauch von (blutdrucksenkenden) Medikamenten
- vaskuläre Ursachen (Stenosen der A. carotis oder A. vertebralis)
- neurogene Ursachen (z. B. Vagotonie, Syringomyelie, Tabes dorsalis)
- endokrine Ursachen (z. B. Morbus Addison, adrenogenitales Syndrom, Hypothyreose, Blutzuckerentgleisung).

Eine orthostatische Dysregulation kann z. B. im Rahmen einer arteriellen Hypotonie oder autonomer Neuropathien (z. B. diabetische oder alkoholtoxische Polyneuropathie) auftreten (s. auch Leitsymptome S. C 36).

Klinik: Typische Akutsymptome sind Schwindelgefühl, Schwarzwerden vor den Augen, Ohrensausen, Stürze und Synkopen (rasch reversibler Bewusstseinsverlust), die mit Verletzungen einhergehen können. Daneben können Müdigkeit, Leistungsschwäche, Kopfschmerzen, Herzklopfen, kalte Akren und leichtes Frieren vorhanden sein. Eventuell treten auch neurologische Symptome auf (z. B. Desorientiertheit), die ebenfalls rasch reversibel sind.

Diagnostik: Organische Ursachen sollten – ebenso wie andere Auslöser einer Synkope (s. Leitsymptome S. C 36) – diagnostisch ausgeschlossen werden. Im **Schellong-Test** kann die sympathikusgesteuerte Kreislaufregulation bei mäßiger Belastung geprüft werden. Beim gesunden Patienten, der aus dem Liegen aufsteht, sollte der systolische Blutdruck um 5–10 mmHg abfallen, der diastolische nicht absinken und die Herzfrequenz um 15–20 Schläge/min ansteigen. Die orthostatische Dysregulation wird nach Thulesius unterteilt:

- **Typ I (hypertone Reaktion):** Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks
- **Typ II (sympathikotone Reaktion):** deutlicher Anstieg der Herzfrequenz, mäßiger Anstieg des diastolischen Blutdrucks und Abfall des systolischen Drucks
- **Typ IIa (asympathikotone Reaktion):** Abfall des diastolischen und systolischen Blutdrucks bei gleichbleibender Herzfrequenz
- **Typ III (vasovagale Reaktion):** Abfall des diastolischen und systolischen Blutdrucks und Abfall der Herzfrequenz.

Therapie: Allgemein ist auf eine ausreichende Flüssigkeits- und Salzzufuhr, Zwischenmahlzeiten und Verzicht auf Alkohol zu achten. Auslösefaktoren wie langes Stehen oder hohe Temperaturen sollten gemieden werden. Im Akutfall helfen Beinhoch- und Kopftieflagerung sowie evtl. eine Volumengabe. Eine medikamentöse Therapie ist i. d. R. nicht erforderlich.

PHARMA

Medikamentös können bei Nichtansprechen der konservativen Maßnahmen **vasokonstriktorische Substanzen** wie Midodrin (α-Sympathomimetika) oder Etilefrin (α_1-, β_1-, β_2-Sympathomimetika) erwogen werden. Gegebenenfalls kann auch Fludrokortison zur gesteigerten Flüssigkeitsretention verabreicht werden.

A2

Gefäße



1 Arterielles Gefäßsystem

1.1 Grundlagen

Das Gefäßsystem gehört zu den größten Organsystemen des menschlichen Körpers. **Arterielle Erkrankungen** zählen zu den Krankheiten mit der **höchsten Morbiditäts- und Mortalitätsrate** in den Industriestaaten. Zu den wichtigsten Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems gehören:

- chronische (S. 81) und akute arterielle Verschlusserkrankung (S. 78)
- arterielle Aneurysmen (S. 88)
- arterielle Hypertonus (s. Herz-Kreislauf-System S. 63)
- entzündliche Gefäßerkrankungen (Vaskulitiden; s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. 468)
- funktionelle Gefäßerkrankungen (Angioneuropathien, S. 86).

1.1.1 Einteilung arterieller Gefäßerkrankungen

Ätiopathogenese: Das ätiopathogenetische Spektrum arterieller Gefäßerkrankungen ist vielfältig (**Tab. 1.1**). Dabei gilt: Ein und dieselbe Ursache kann zu unterschiedlichen Gefäßerkrankungen führen.

MERKE Die Atherosklerose ist für etwa 90–95% der arteriellen Gefäßerkrankungen verantwortlich.

Lokalisation: Gefäßerkrankungen können anhand des betroffenen Gefäßabschnitts in Makro- und Mikroangiopathien eingeteilt werden (**Tab. 1.2**).

1.1.2 Arterielle Durchblutungsstörung und Ischämie

DEFINITION Unter Ischämie (Blutleere) versteht man eine **verminderte** (relative Ischämie) oder **aufgehobene** (absolute Ischämie) **arterielle Durchblutung**, die meistens mit einer Sauerstoffunterversorgung der betroffenen Gewebe und/oder Organe einhergeht (**ischämische Hypoxie**).

Tab. 1.1 Ätiopathogenese arterieller Gefäßerkrankungen

Pathogenese	Ätiologie
degenerative Gefäßerkrankungen (häufigste Form)	• Atherosklerose der großen und mittleren Arterien (am häufigsten) • Arteriolosklerose der kleinen Arterien • Mediasklerose • Mediadegeneration: vererbte generalisierte Bindegewebserkrankungen (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom), idiopathische Medianekrose Erdheim-Gsell
entzündliche Gefäßerkrankungen	• primäre (immunologische) Vaskulitiden • sekundäre Vaskulitiden: im Rahmen rheumatisch-entzündlicher Erkrankungen (v. a. Kollagenosen), Infektionserkrankungen (viral, bakteriell, mykotisch), neoplastisch, toxisch-medikamentös (z. B. Zytostatika), physikalisch (ionisierende Strahlen, Stromunfall)
traumatische Gefäßerkrankungen	• äußere Gewalteinwirkung (offene oder stumpfe Gefäßwandverletzungen) • Druck durch perivaskuläre Strukturen (arterielle Kompressionssyndrome durch anatomische Anomalien, Tumoren, perivaskuläre Entzündungen)
funktionelle Gefäßerkrankungen (Vasospasmus)	• primäre Angioneuropathie (Störungen der autonomen Gefäßinnervation) • Medikamenten-induzierte Angioneuropathie
angeborene Gefäßerkrankungen	• zystische Adventitiadegeneration: betrifft Arterien und Venen der Kniekehle; während der Embryogenese wird Synovia in die Adventitia verschleppt, die bei mechanischer Beanspruchung Schleim produziert; die entstehende Zyste stenosiert das Gefäßlumen • fibromuskuläre Dysplasie: abwechselndes Auftreten stenosierter Gefäßabschnitte (durch Proliferation der glatten Muskulatur und eine vermehrte Produktion von Grundsubstanz) und dünner, dilatierter Gefäßabschnitte; typisches Perlschnurbild

Tab. 1.2 Einteilung der Gefäßerkrankungen anhand des betroffenen Gefäßabschnitts

Gruppe	Form	Erkrankungen (Beispiele)
Makroangiopathie (Erkrankung der großen und mittleren Gefäße)	• degenerativ (Atherosklerose) (90 %) • entzündlich (10 %)	• periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) • koronare Herzerkrankung (KHK) • zerebrale Verschlusskrankheit • Angina abdominalis • Aneurysmen • Großgefäßvaskulitiden
Mikroangiopathie (Erkrankung der Endstrombahn)	• degenerativ (Arteriolosklerose) • entzündlich • funktionell	• diabetische Mikroangiopathie • Raynaud-Syndrom • Kleingefäßvaskulitiden

Ursache sind arterielle Gefäßerkrankungen, die akut oder chronisch zum Verschluss des betreffenden Gefäßes führen. Das Ausmaß des ischämischen Schadens hängt von folgenden Faktoren ab:

- **Ischämietoleranz** des betroffenen Gewebes bzw. Organs: Als Ischämietoleranz wird diejenige Zeitspanne bezeichnet, in der ein Organ bzw. Gewebe eine Ischämie ohne dauerhaften Schaden toleriert. Sie hängt von der Art und Empfindlichkeit des betroffenen Organs bzw. Gewebes ab (Gehirn: wenige Minuten, Haut: mehrere Stunden).
- **Restperfusion:** Sie hängt vom Grad der Stenosierung, der Blutviskosität, vom Herzminutenvolumen und von der Anwesenheit bzw. Kapazität von Kollateralkreisläufen ab.

MERKE Chronische Verschlussprozesse werden besser toleriert als akute, da der Organismus auf das verminderte Sauerstoffangebot mit der Ausbildung von Kollateralkreisläufen reagieren kann.

Relative (inkomplette oder kompensierte) Ischämie: Die relative Ischämie (Oligämie) ist durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf gekennzeichnet. Im Gegensatz zur absoluten Ischämie ist die Grundversorgung des Gewebes noch gewährleistet. Die häufigste Ursache der relativen Ischämie ist die mangelnde Blutzufuhr durch einen chronisch-stenosierenden Gefäßprozess.

Relative, temporär akute Ischämie: Unter **Ruhebedingungen** kann der Sauerstoffbedarf im Versorgungsgebiet durch die poststenotische Restperfusion, die Ausbildung von Kollateralkreisläufen und die Ausschöpfung der Durchblutungsreserve noch gedeckt werden. Bei **Belastung** entsteht ein **relatives Sauerstoffdefizit**. Durch die Umstellung der Energiegewinnung auf anaeroben Stoffwechsel fallen im Gewebe vermehrt saure Stoffwechselprodukte wie Laktat an, die zu einer Reizung der sensiblen Nervenendigungen führen. In Organen mit nozizeptiver Innervation äußert sich die **Belastungsischämie** durch **stechende Schmerzen**. Typische Krankheitsbilder sind:

- stabile Angina pectoris (Koronararterienstenose; s. Herz-Kreislauf-System S. 33)
- Angina abdominalis (Mesenterialarterienstenose; s. Verdauungssystem S. 241)
- Claudicatio intermittens (Stenose der Extremitätenarterien, S. 83).

MERKE Da das Gehirn nicht sensibel innerviert ist, verläuft die transitorische ischämische Attacke (TIA) schmerzlos.

Chronisch-kritische Ischämie: Mit Fortschreiten der Gefäßstenosierung reicht die **Durchblutung** auch unter **Ruhebedingungen nicht mehr aus**, sodass die Ischämie nicht mehr kompensiert ist (chronisch-kritische Ischämie). Als Folge der dauerhaft eingeschränkten Ruhedurchblutung

Tab. 1.3 Infarkttypen

Infarktform	Definition	Makroskopie	Vorkommen
anämischer Infarkt	vollständiger Gefäßverschluss einer Endarterie	weißgraues bis lehmgelbes Infarktgebiet mit hämorrhagischem Randsaum	• Hirninfarkt • Myokardinfarkt • Milzinfarkt • Niereninfarkt • Extremitäteninfarkt (Gangrän)
hämorrhagischer Infarkt	Gefäßverschluss in Organen mit doppelter Blutversorgung oder starker Kollateralisierung → Einblutung in das nekrotische Gewebe	dunkelrotes Infarktgebiet	• Lungeninfarkt • Leberinfarkt • Mesenterialinfarkt

atrophiert das betroffene Organ/Gewebe. Histologisch kommt es zu einem selektiven Untergang der Parenchymzellen, da diese gegenüber einem Sauerstoffmangel deutlich empfindlicher sind als die resistenteren Stromazellen. Von den Stromazellen geht eine reparative Fibrosierung des Interstitiums aus. Die **Folgen** der relativen chronischen Ischämie hängen vom betroffenen Organ ab:

- ischämische Enterokolopathie mit multiplen Ulzera
- ischämischer Ruheschmerz und Gangrän an den Akren
- Nierensubinfarkt (sog. rote Granularatrophie), vaskuläre Schrumpfniere
- Zahn-Infarkt der Leber (s. Verdauungssystem S. 268)
- kortikaler Grenzlinieninfarkt im Gehirn (s. Neurologie S. B927)
- fleckförmige Verfettung der Herzmuskelzellen mit gelber Streifung des Myokards (Tigerfellherz), Innenschichtinfarkt mit multiplen kleinen Myokardnarben.

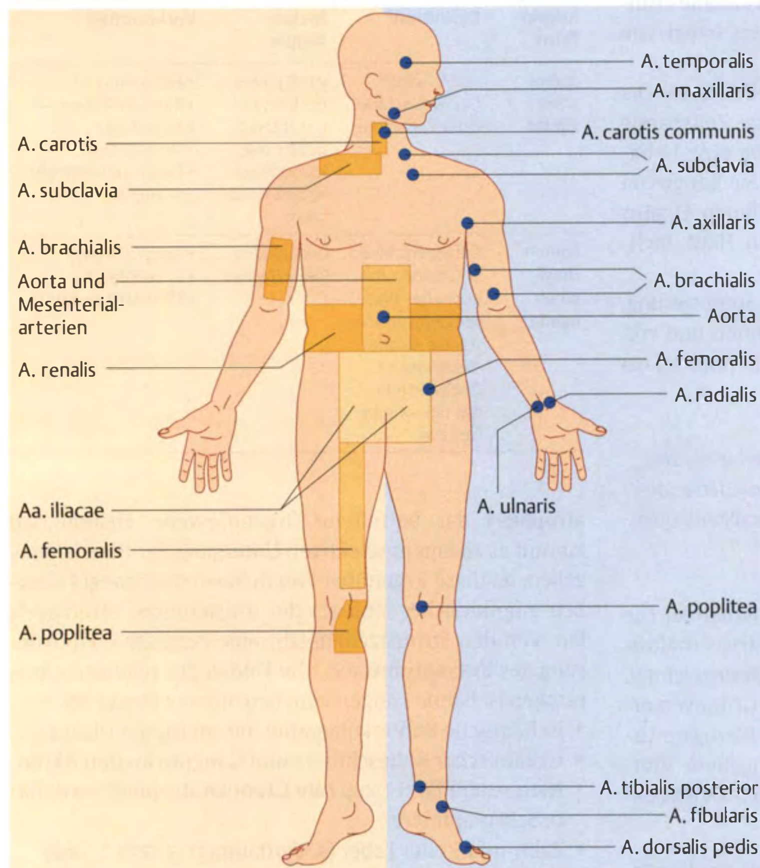
Absolute (komplette) Ischämie: Die absolute Ischämie (oder auch akute kritische Ischämie) entsteht als Folge eines akut auftretenden, **kompletten Gefäßverschlusses** (embolisch oder thrombotisch) mit **vollständigem Durchblutungsstopp** und **insuffizientem Kollateralkreislauf**. Durch die komplett unterbrochene Blutzufuhr geht das Gewebe im Versorgungsgebiet zugrunde (ischämische Gewebsnekrose bzw. ischämischer Infarkt). Abhängig von der Morphologie werden 2 Infarktformen unterschieden (**Tab. 1.3**).

Vom hämorrhagischen Infarkt muss die **hämorrhagische Infarzierung** abgegrenzt werden, die durch eine Störung des venösen Abflusses bei erhaltenem arteriellem Zufluss entsteht (z. B. Mesenterialvenenthrombose, Sinusvenenthrombose).

1.1.3 Spezielle Diagnostik des arteriellen Gefäßsystems

Allgemeine Diagnostik

- **Anamnese:** Wichtig sind Fragen nach der Schmerzlokalisation, der Gehstrecke und vorhandenen Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie etc.



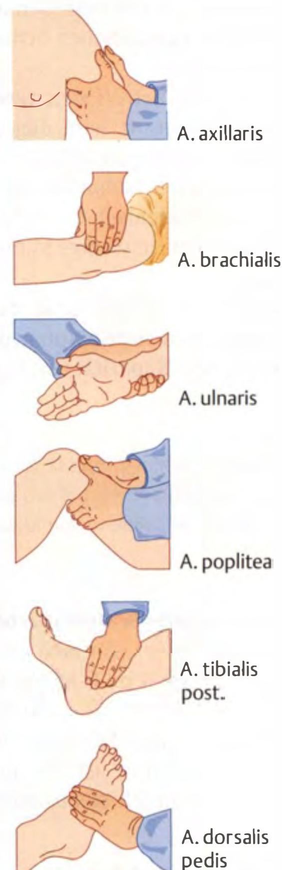


Abb. 1.1 **Periphere Arterienpulse.** Palpation und Auskultation. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

- **Inspektion:** u. a. Hautfarbe und -temperatur, Anzeichen einer Nekrose oder Gängrän, Veränderungen der Nägel, Turgor
- **Palpation:** Haut feucht/trocken/schmerzhaft, Pulsstatus (immer im Seitenvergleich! **Abb. 1.1**) und Herzrhythmus
- **Auskultation:** Strömungsgeräusche

Funktionstests

Lagerungsprobe nach Ratschow:

Indikation und Durchführung: Mithilfe der Lagerungsprobe nach Ratschow wird eine arterielle Durchblutungsstörung im Bereich der **unteren Extremität** nachgewiesen. Zunächst hebt der Patient im Liegen die Beine senkrecht an und führt für 1–2 min kreisende Bewegungen mit dem Fuß durch. Anschließend setzt er sich auf und lässt die Beine frei hängen (**Abb. 1.2**).

Auswertung: Bei einer suffizienten arteriellen Durchblutung verspürt der Patient während der kreisenden Bewegungen keine Schmerzen und die Farbe der Fußsohle ändert sich beim Hochhalten kaum. Nach dem Herunterhängen kommt es innerhalb von 5 s durch die Kapillarfüllung zu einer reaktiven Hyperämie und nach weiteren 5 s zu einer prallen venösen Füllung. Typisch für die **arterielle Verschlusskrankheit** sind:

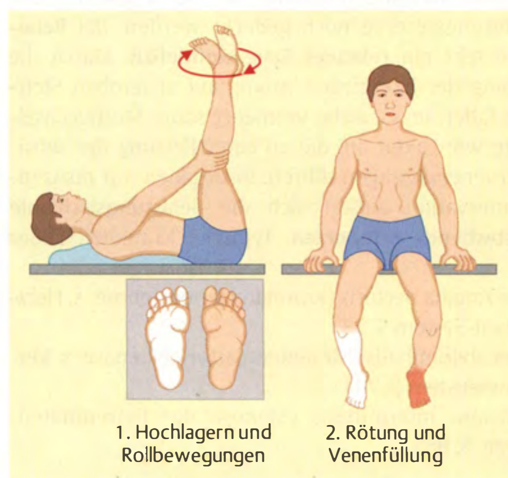


Abb. 1.2 Lagerungsprobe nach Ratschow. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

- Schmerzen beim Kreisenlassen der Füße
- fleckförmiges oder diffuses Abblassen der Fußsohlen beim Hochhalten der Beine
- verzögerte Rötung der Füße (verlangsamte Kapillarfüllung) und verzögerte Venenfüllung nach Absenken der Beine.

Faustschlussprobe:

Indikation und Durchführung: Die Faustschlussprobe kann eine Durchblutungsstörung im Bereich der **oberen Extremität** nachweisen. Der Patient hebt im Sitzen die Arme über den Kopf und führt für 1–2 min Faustschlüsse durch.

Auswertung: Die Auswertung erfolgt analog zur Lagerungsprobe nach Ratschow (s. o.).

Allen-Test:

Indikation und Durchführung: Mithilfe des Allen-Tests kann eine **selektive arterielle** Durchblutungsstörung im Bereich der beiden **Unterarmarterien** (A. radialis und A. ulnaris) nachgewiesen werden. Während der Patient mehrere schnelle Faustschlüsse durchführt, komprimiert der Untersucher die A. radialis und A. ulnaris am Handgelenk. Hierdurch wird die Blutversorgung der Hand unterbrochen und die Hand blasst ab. Anschließend wird die zu untersuchende Arterie freigegeben. Siehe auch Anästhesie S. B 52.

Auswertung: Normalerweise kommt es innerhalb von 5 s nach Freigabe der Arterie zu einer reaktiven Hyperämie. Bei einer hämodynamisch relevanten Stenose der A. radialis bzw. A. ulnaris bleibt die Rotfärbung aus.

MERKE Durch den **anatomischen Kollateralkreislauf** zwischen der A. radialis und A. ulnaris kann die arterielle Durchblutung der Hand bei einer Stenosierung einer der Arterien normalerweise durch die andere Arterie sichergestellt werden. Vor einer **Punktion der A. radialis** ist die Durchführung des Allen-Tests **obligat**, um die Funktion des Kollateralkreislaufs zu überprüfen. Bleibt die reaktive Hyperämie nach Freigabe der A. ulnaris aus, ist eine A.-radialis-Punktion aufgrund der Ischämiegefahr **kontraindiziert.**

Gehtest:

Indikation und Durchführung: Mithilfe des Gehtests kann eine **arterielle** Durchblutungsstörung in der **unteren Extremität** nachgewiesen und die **maximale Gehstrecke** des Patienten bei pAVK im Stadium II objektiviert werden. Der Gehtest wird i. d. R. als standardisierter Belastungstest auf einem Laufbandergometer (mit vorgegebener Laufgeschwindigkeit und Steigung) durchgeführt. Bestimmt werden:

- initiale Claudicatiodistanz (= Gehstrecke in Meter bis zum ersten Auftreten der Schmerzen) und
- absolute Claudicatiodistanz (= Gehstrecke in Meter bis zum Abbruch der Belastung)
- Dopplerdrücke vor und nach Belastung.

Auswertung: Anhand der initialen Claudicatiodistanz erfolgt die **Stadieneinteilung** der pAVK (S. 82). Die Lokalisation der unter Belastung auftretenden Schmerzen gibt erste Hinweise auf die Lokalisation der arteriellen Stenose. Bei gut kompensierter Durchblutung mit in Ruhe normalen Dopplerdrücken beweist der Druckabfall nach Belastung das Vorliegen einer pAVK. Fallen die Dopplerdrücke unmittelbar nach Belastung bis an die absolute Claudicatiodistanz nicht unter 50 mmHg, sollte eine ischämische Genese des Beinschmerzes angezweifelt werden.

MERKE Die Stenose liegt immer eine Etage oberhalb der schmerzenden Muskulatur.

Bildgebende Diagnostik

RADIO

Sonografie: Die Sonografie gehört heutzutage zur **primären Standarddiagnostik** arterieller Gefäßerkrankungen. Die wichtigsten Ultraschallverfahren sind die zweidimensionale **B-Bild-Sonografie**, mit der die Gefäßmorphologie beurteilt werden kann, die **Dopplersonografie**, die der funktionellen Beurteilung der Blutströmung dient, und die **farbkodierte Duplexsonografie** als Kombination beider Verfahren.

B-Bild-Sonografie: Die B-Bild-Sonografie wird v. a. für die grobe Beurteilung **morphologischer Veränderungen** der Gefäße und der perivaskulären Umgebung eingesetzt. Besonders gut lassen sich **oberflächennahe Gefäße** (z. B. Hirnarterien und Extremitätenarterien) darstellen. Mit zunehmender Eindringtiefe nimmt die Ortsauflösung ab. Die B-Bild-Sonografie ermöglicht den Nachweis von:

- Gefäßwandveränderungen (z. B. Aneurysmen, Dissektionen und atherosklerotische Plaques)
- intraluminalen Prozessen (z. B. Thromben und Emboli)
- perivaskulären Veränderungen (z. B. Hämatome)
- Verlaufsanomalien.

MERKE Mithilfe der B-Bild-Sonografie kann die **Gefäßwanddicke** (Intima-Media-Dicke) gemessen werden. Die Zunahme der Intima-Media-Dicke gilt als frühzeitiges Zeichen für eine Atherosklerose.

Dopplersonografie: In der Diagnostik der pAVK der unteren Extremität sind v. a. folgende Dopplerverfahren von Bedeutung:

- **Verschluss- bzw. Perfusionsdruckmessung und Bestimmung des Knöchel-Arm-Index** (cruro-brachialer-Quotient = CBQ, ankle-brachial index = ABI): Für die Bestimmung der Perfusionsdrücke an Knöchel und Oberarm wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm und oberhalb der Knöchel angelegt und suprasystolisch aufgeblasen. Während des langsamen Ablassens des Manschettendrucks werden mit der cw-Dopplerstiftsonde die systolischen Perfusionsdrücke bestimmt. Um den CBQ einer Seite zu berechnen, wird der Perfusionsdruck des Knöchels durch den Perfusionsdruck des Oberarms dividiert. Da der systolische Blutdruck beim Gefäßgesunden mit zunehmender Entfernung von der Aortenklappe ansteigt, liegt der Knöchelperfusionsdruck etwa 5–10 mmHg über dem des Oberarms (**CBQ > 1**). Bei pathologisch erhöhtem CBQ (→ Mediasklerose) sollte der Verschlussdruck im Zehenbereich bestimmt werden, da die akralen Gefäße i. d. R. nicht von einer Mediasklerose betroffen sind.

MERKE Ein CBQ von < 0,9 beweist das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit. Liegt der absolute Knöchelarteriendruck < 50 mmHg, besteht eine kritische Ischämie.

- **Messung der Strömungsgeschwindigkeitspulse:** Distal einer hämodynamisch relevanten Stenose ändert sich das Strömungsmuster des Blutes, es treten typische poststenotische monophasische Strömungspulse mit einem Verlust der frühdiastolischen Rückflusskomponente auf. Anhand der Bestimmung der poststenotischen Strömungspulse über den verschiedenen Etagen der Extremität kann eine Lokalisationsdiagnostik mit Einteilung der pAVK in den Becken-, Oberschenkel- oder Unterschenkeltyp durchgeführt werden.

Duplexsonografie und Farbduplexsonografie: Die Duplexsonografie stellt eine Kombination von bewegtem B-Bild und Dopplersonografie dar. Sie ermöglicht es, gezielte Doppleruntersuchungen in morphologisch auffälligen Gefäßabschnitten vorzunehmen und ist damit Methode der Wahl, um stenosierende oder okkludierende Gefäßerkrankungen nachzuweisen. Bei der Farbduplexsonografie wird den Flussrichtungen des Blutes in den Gefäßen eine farbliche Kodierung (rot = auf den Schallkopf gerichtete Strömung, blau = vom Schallkopf weg gerichtete Strömung) zugewiesen.

CT- und MR-Angiografie: Die CT- und MR-Angiografie erlauben eine detailgetreue Darstellung des gesamten Gefäßsystems, inklusive 3D-Rekonstruktion. Die wichtigsten Indikationen sind diagnostische Unsicherheiten nach der sonografischen Untersuchung und die Festlegung der geeigneten Therapie (z. B. Ballondilatation oder gefäßchirurgische Gefäßrekonstruktion). Nachteile sind die hohen Kosten und die fehlende Möglichkeit zur gleichzeitigen Gefäßintervention.

CT-Angiografie (CTA): Die CT-Angiografie ist aufgrund ihrer kurzen Untersuchungsdauer von wenigen Minuten Methode der Wahl in der Notfalldiagnostik. Ihr Nachteil liegt in der notwendigen Strahlenexposition und Kontrastmittelgabe (Einschränkungen bei Niereninsuffizienz, Kontrastmittelallergie und latenter oder manifester Hyperthyreose).

MR-Angiografie (MRA): Die MR-Angiografie ist aufgrund ihrer ausgezeichneten Ergebnisse, der fehlenden Strahlenbelastung und der geringeren Toxizität der verwendeten Kontrastmittel die Methode der Wahl in der elektiven Diagnostik. Die Anwendung der MRA wird hauptsächlich durch den Patienten selbst limitiert (Klaustrophobie, Implantate im Körper). Wegen der Gefahr der nephrogenen Sklerose ist sie bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. **Abb. 1.3** zeigt eine hochgradige Stenose der rechten A. carotis interna.

Angiografie (DSA): Die Angiografie ist in Bezug auf die Genauigkeit der Gefäßdarstellung nach wie vor der Goldstandard in der Diagnostik arterieller Gefäßerkrankungen. Ihr Stellenwert als einziges Diagnostikum ist allerdings aufgrund der heute verfügbaren sehr sensitiven und spezifischen nichtinvasiven Verfahren (CTA, MRA, Duplexsonografie) in den Hintergrund getreten.



Abb. 1.3 **MR-Angiografie der Halsgefäße.** Hochgradige Stenose der rechten A. carotis interna (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Indikation: Ihr wichtigstes Einsatzgebiet ist die Diagnostik arterieller Gefäßerkrankungen bei gleichzeitig geplantem interventionellem Eingriff (z. B. Angio- oder Stentangioplastie). Heute wird die Angiografie üblicherweise als intraarterielle digitale Subtraktionsangiografie (DSA) durchgeführt (→ geringere Kontrastmittelmenge notwendig als bei der konventionellen Angiografie).

Durchführung: Ein Katheter wird in Seldinger-Technik über die A. femoralis (bei voroperierten Patienten oder spezieller Gefäßpathologie über die A. brachialis oder A. axillaris) in das arterielle Gefäßsystem eingebracht und bis zum darzustellenden Gefäßgebiet vorgeschoben. Nach Injektion eines wasserlöslichen Kontrastmittels können die Arterien und ihre Abgänge dargestellt werden. Anschließend werden die digital aufgezeichneten Bilder rechnergestützt bearbeitet: Von dem erzeugten Kontrastmittelbild wird ein zuvor erstelltes Nativbild abgezogen (subtrahiert), sodass man eine überlagerungsfreie Darstellung des Gefäßsystems (ohne Weichteil- und Knochenstrukturen) erhält.

Die wichtigsten Nachteile der Angiografie sind:

- notwendige Kontrastmittelapplikation (Nierenversagen, Hyperthyreose, Allergien) und Strahlenexposition
- Komplikationen durch die arterielle Gefäßpunktion und intravasale Kathetermanipulation (Blutung, Dissektion, Embolie).

Der Patient muss 24 h vor der Untersuchung über die möglichen Komplikationen aufgeklärt werden (Ausnahme: lebensbedrohliche Notfallsituationen).

Tab. 1.4 Komplikationen nach diagnostischen und therapeutischen Gefäßeingriffen

Eingriff	Komplikationen
nach Gefäßpunktion (am häufigsten)	• Hämatombildung und Ausbildung eines Aneurysma spurium (S. 93) • arteriovenöse Fistelbildung (S. 93) • Gefäßwanddissektion (S. 88) • Gefäßwandperforation • Blutungen • Nervenläsion • Infektionen • Endothelschädigung mit Thrombenbildung • Ablösung von Auflagerungen oder Bestandteilen der Gefäßwand mit Embolie
nach Ballondilatation	• Gefäßwanddissektion (S. 88) • akute Thrombose • Embolie
nach Shunt-Anlage	• Shunt-Thrombose • Shunt-Infektion • Shunt-Ruptur mit Blutung
nach Stent-Implantation	erneuter Verschluss durch • Stent-Thrombose • distale Embolisationen • Intimahyperplasie
nach Bypass-Anlage	• Nachblutungen • Thrombosen • Infektionen • erneuter Verschluss

1.1.4 Gefäßkomplikationen nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen

Tab. 1.4 gibt eine Übersicht über die möglichen Komplikationen nach diagnostischen bzw. therapeutischen Eingriffen.

1.2 Atherosklerose

DEFINITION Der Begriff Atherosklerose beschreibt die histopathogenetischen Veränderungen, die sich an der Intima und Media großer und mittelgroßer Arterien abspielen und mit der Ausbildung herdförmiger Plaques (Atherom) und einer Bindegewebsvermehrung in der Gefäßwand (Sklerose) einhergehen. Die Folge ist eine progrediente Wandverdickung und Verfestigung der Arterienwand, die zu einer Lumeneinengung und O_2-Minderversorgung der betroffenen Gewebe führt. Löst sich der Plaque von der Gefäßwand, kann der Thrombus das Gefäß verschließen und zur Organinfarzierung führen.

Die Begriffe Arteriosklerose und Atherosklerose dürfen nicht synonym verwendet werden. Unter dem Oberbegriff **Arteriosklerose** werden die degenerativen Arterienerkrankungen zusammengefasst, die durch eine Gefäßwandverdickung und -verhärtung gekennzeichnet sind. Hierzu zählen:

Atherosklerose: Die Atherosklerose ist die häufigste Form der Arteriosklerose. Sie betrifft v. a. die großen und mittleren Arterien. Atherosklerose ist ein histologischer Begriff, der beide wesentlichen morphologischen Veränderungen zusammenfasst, die sich an der Gefäßintima und -media abspielen (Atherom und Sklerose).

Mediasklerose: Die auch als Mönckeberg-Sklerose bezeichnete Erkrankung entsteht durch Lipidablagerungen in der Media, die zu einer spangenförmigen Verkalkung der Arterienwand („Gänsegurgel-Arterien") und Degeneration der glatten Muskelzellen führt. Sie betrifft v. a. die Extremitätenarterien und tritt bevorzugt bei Patienten mit Diabetes mellitus, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie auf. Da die Mediasklerose nicht zu einer Gefäßstenosierung führt, bleibt sie i. d. R. klinisch unauffällig. Den entscheidenden Hinweis auf die Mediasklerose gibt die Bestimmung der **Knöchelperfusionsdrücke**: Da sich die betroffenen Arterien durch die Kalkeinlagerungen nicht komprimieren lassen, fallen die Werte pathologisch hoch aus.

Arteriolosklerose: Die Arteriolosklerose tritt i. d. R. bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus auf. Durch den erhöhten intravaskulären Druck in den Arteriolen werden verschiedene Plasmabestandteile (= hyalines Material) in die Gefäßwand „gepresst" (**hyaline Arteriolosklerose**). Mit der Zeit durchdringen sie alle Wandschichten und verdrängen die dort ansässigen Myozyten. Am häufigsten sind die Arteriolen von Niere, Milz, Gonaden und Gehirn betroffen, z. B. diabetische Mikroangiopathie, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (Morbus Binswanger). Bei Patienten mit maligner Hypertonie kommt es durch die starke Druckschädigung zu einer Nekrose der Myozyten in der Media (**Arteriolonekrose**). Durch die Ablagerung von Nekrosefibrinoid im Gefäßlumen entwickelt sich eine ausgeprägte Gefäßstenosierung. Prädilektionsstellen der Arteriolonekrose sind die kleinen Gefäße in der Niere (maligne Nephrosklerose; s. Niere S. 391) und im Gehirn (intrazerebrale Massenblutung; s. Neurologie S. B 929).

Epidemiologie: Die Atherosklerose ist mit ihren Folgeerkrankungen die häufigste zum Tode führende Erkrankung in den westlichen Industriestaaten. Jeder 3. Deutsche, der zwischen 30 und 65 Jahren stirbt, erliegt einer einer atherosklerotisch bedingten Folgeerkrankung. In höheren Altersklassen liegt die Mortalitätsrate bei > 50 %. Durch bessere Präventivmaßnahmen, Therapiemöglichkeiten und Rezidivprophylaxen konnte in den letzten Jahren allerdings ein Rückgang der Mortalität erreicht werden.

Pathogenese: Die Atherosklerose entsteht durch einen chronischen Entzündungsprozess, der mehrere Schritte umfasst:

Bildung von Lipidflecken: Ausgangspunkt für die Entstehung der Atherosklerose ist die **endotheliale Dysfunktion.** Die normalen Endothelfunktionen (antithrombotische, antiadhäsive, antiproliferative und vasodilatierende Wirkung, Abdichtung der Gefäßwand) werden v. a. durch das endothelial gebildetete NO vermittelt. Ursache der Dysfunktion ist ein endothelialer NO-Mangel, der durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst wird (u. a. strukturelle

Gefäßveränderungen, gesteigerte Scherkräfte, arterielle Hypertonie, Nikotin, Hyperlipidämie, Homozysteinämie, zunehmendes Alter). Das Endothel antwortet auf diese Schädigung durch eine Steigerung der Gefäßpermeabilität und die lokale Synthese von Adhäsionsmolekülen, proinflammatorischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Im Blut zirkulierende Low-Density-Lipoproteine (**LDL**) können durch die durchlässige Endothelschranke in die **Intima** des Gefäßes eindringen. Dort werden sie oxidiert und induzieren eine chronische Entzündungsreaktion. Thrombozyten lagern sich am geschädigten Endothel ab und Monozyten bzw. T-Lymphozyten werden in die Gefäßwand gelockt. Die in die Intima eingewanderten Monozyten wandeln sich in **Makrophagen** um und phagozytieren die oxidierten LDL-Partikel. Hierdurch entstehen die für die Atherosklerose typischen **Schaumzellen**, die in ihrem Zytoplasma feine Fetttröpfchen enthalten. Makroskopisch erkennt man in diesem Stadium streifige, subendotheliale Fettablagerungen (sog. **fatty streaks**).

MERKE Die Bildung der „fatty streaks" (frühe atherosklerotische Läsion) beginnt bereits im Kindesalter und ist potenziell reversibel.

Bezüglich des eigentlichen Ausgangspunkts der Atherosklerosegenese gibt es 2 verschiedene Theorien: Anhänger der modifizierten „**Response-to-injury-Hypothese**" sehen in der endothelialen Dysfunktion den primären Ausgangspunkt. Für die Anhänger der „**Lipoprotein-induced-atherosclerosis-Hypothese**" bildet die oxidative Modifizierung des LDL-Cholesterins den eigentlichen Ausgangspunkt für die Entstehung der Atherosklerose.

Bildung der atherosklerotischen Plaque: Durch den Untergang der Schaumzellen werden Lipide (vorwiegend Cholesterin und Cholesterinester) freigesetzt, die gemeinsam mit dem Zelldetritus den zentralen nekrotischen Lipidkern (Atherom) bilden. Das aktivierte Endothel und Entzündungszellen (Makrophagen und T-Lymphozyten) setzen verschiedene Entzündungsmediatoren (v.a. TNFα, IFNγ) und Wachstumsfaktoren (z. B. IL-6, bFGF) frei, die die Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima stimulieren. Die glatten Muskelzellen proliferieren und produzieren extrazelluläre Matrixbestandteile, die sich über den zentralen Lipidnekrosekern legen und ihn gegenüber dem Gefäßlumen abgrenzen. Die atherosklerotische Plaque (**Abb. 1.4**) setzt sich also aus einem **zentralen** nekrotischen Lipidkern und einer bindegewebigen (fibrösen) Deckplatte zusammen. Abhängig von der Plaquezusammensetzung spricht man entweder von einem **Atherom** (mehr Fett), einer **fibrösen Plaque** (mehr Bindegewebe) oder einem **Fibroatherom** (ausgeglichen zusammengesetzt). Vom Plaquerand wachsen häufig feine Gefäße in die Plaque ein (**Mikrovaskularisierung**). Endothelarrosionen (feine Einrisse im Endothel) aktivieren das Gerinnungssystem. Die entstehenden **Mikrothromben** werden in die Gefäßwand integriert (Remodeling). Zu Beginn der Plaquebildung nimmt daher in erster Linie der Außendurchmesser des Gefäßes zu, das Gefäßlumen bleibt lange Zeit durchlässig.

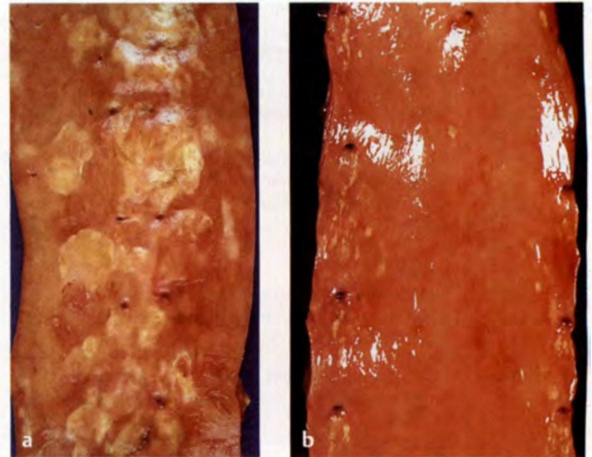


Abb. 1.4 Atherosklerose der Aorta. **a** Stabile Plaque. **b** Normale Aorta im Vergleich. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

MERKE Zu einer Stenosierung des Gefäßlumens kommt es, wenn die Plaque ca. 40 % der Intima einnimmt.

Komplizierte atherosklerotische Läsion: Mit dem Stadium der komplizierten atherosklerotischen Läsion wird die Atherosklerose symptomatisch.

- **Verkalkung:** Durch **Einlagerungen von Kalzium** in die Plaque verkalkt die Gefäßwand und wird starr.
- **Plaqueruptur:** Aktivierte Makrophagen setzen proteolytische Enzyme (z. B. Metalloproteinasen, Elastasen) frei, sodass die fibröse Bindegewebskapsel über dem zentralen Lipidkern ausgedünnt wird. Reißt sie, kann der Fettkern das geschädigte Endothel durchbrechen und zu einer **Plaqueruptur** führen. Freigesetzte Cholesterinkristalle können verschleppt werden und eine **Cholesterinembolie** (s. Niere S. 392) auslösen. Der thrombogene Plaqueinhalt aktiviert das Gerinnungssystem. An der Stelle der Plaqueruptur entwickelt sich ein Abscheidungsthrombus, der das Gefäßlumen akut verschließen (**akute arterielle Thrombose**) oder nach Ablösung zu einem akuten embolischen Gefäßverschluss (**Atheroembolie**) führen kann. Etwa 90 % der akuten Myokardinfarkte und 50 % der akuten peripheren Arterienverschlüsse werden durch eine Plaqueruptur ausgelöst.
- **Einblutung:** Rupturieren die in die Plaques eingewachsenen Gefäße, kann die Einblutung in die Plaque oder Gefäßwand zu einem **akuten arteriellen Gefäßverschluss** führen.
- **Aneurysmabildung:** Langfristig wird die Blutversorgung der Media durch den atherosklerotischen Umbauprozess eingeschränkt. Die Muskelzellen und elastischen Fasern atrophieren, die Gefäßwand wird geschwächt und weitet sich (**Aneurysma verum**). Nach einem Plaqueeinriss oder einer Plaqueruptur kann der Blutstrom die Plaque untergraben und in die Media eindringen. Hierdurch entsteht eine umschriebene Gefäßwanddissektion (**Aneurysma dissecans**).

Tab. 1.5 Risikofaktoren der Atherosklerose (kardiovaskuläre Risikofaktoren)

Kategorie	Risikofaktoren
nicht beeinflussbar	männliches Geschlecht, Alter, erbliche Veranlagung
beeinflussbar	**Risikofaktoren 1. Ordnung:** • **Nikotinabusus**: Chronische Raucher erkranken früher und zeigen eine schnellere Progression der Atherosklerose als Nichtraucher. • **arterielle Hypertonie**: erhöhte Endothelbelastung • **Hyper- und Dyslipoproteinämie**: Entscheidend für das erhöhte Atheroskleroserisiko ist ein Missverhältnis zwischen der LDL- und HDL-Cholesterinfraktion (Dyslipoproteinämie bzw. „atherogene Konstellation"). Das Atheroskleroserisiko steigt mit zunehmender LDL-Konzentration und sinkt mit hohen HDL-Spiegeln. • **Diabetes mellitus**: Erhöhte Glukosespiegel führen zu einer Autoglykosylierung von Proteinen. Die Folge sind eine verstärkte Phagozytose, reaktive Fibrose und Endothelschädigung. Ein schlecht eingestellter und über längere Zeit bestehender Diabetes mellitus ist oft mit einer sehr ausgeprägten Mikroangiopathie assoziiert. **Risikofaktoren 2. Ordnung:** androide Adipositas, Bewegungsmangel, Stress, Hyperurikämie, Hypertriglyzeridämie, Hyperfibrinogenämie, Lipoprotein-a-Erhöhung, Hyperhomozysteinämie, Glukosetoleranzstörung, chronische Niereninsuffizienz

Lokalisation: Prädilektionsstellen für die Entstehung der Atherosklerose sind Gefäßbezirke, an denen eine **erhöhte mechanische Beanspruchung** (erhöhte Scherkräfte) und **Wirbelbildung** herrschen. Hierzu gehören Gefäßverzweigungen, Gefäßkrümmungen und Gefäßabschnitte mit Querschnittsänderungen. Besonders häufig sind die thorakale und abdominelle Aorta, Aortengabel, Koronararterien, periphere Arterien der unteren Extremität, A. carotis interna, Karotisbifurkation und der Circulus arteriosus cerebri betroffen.

Risikofaktoren: Grundsätzlich wird zwischen nicht beeinflussbaren und beeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden. Innerhalb der Gruppe der beeinflussbaren Risikofaktoren unterscheidet man entsprechend der Bedeutung für die Progression der Atherosklerose Risikofaktoren 1. und 2. Ordnung (**Tab. 1.5**).

MERKE Die Risikofaktoren haben in den einzelnen Gefäßabschnitten unterschiedlich starke Bedeutung:
- Nikotinabusus: wichtigster Risikofaktor für die Entstehung einer pAVK
- Hypertonus: wichtigster Risikofaktor für die zerebrovaskuläre Insuffizienz.

Folgeerkrankungen: Die Bedeutung der Atherosklerose liegt in ihren Folgeerkrankungen (**Tab. 1.6**). Atherosklerotische Plaques bilden den Ausgangspunkt für Gefäßstenosen, arterielle Thrombosen, Embolien und Aneurysmen.

Therapie: Die Atherosklerose ist **nicht heilbar**. Entscheidend sind daher prophylaktische Maßnahmen, die die Entstehung oder Progredienz der Erkrankung verhindern

Tab. 1.6 Folgeerkrankungen der Atherosklerose

Gefäßprozess	Krankheitsbilder
chronische arterielle Verschlusskrankheit	• KHK und Angina pectoris (s. Herz-Kreislauf-System S. 32) • zerebrovaskuläre Insuffizienz (s. Neurologie S. B924) • pAVK • Subclavian-Steal-Syndrom (s. Neurologie S. B929) • chronischer Mesenterialarterienverschluss (Angina abdominalis) • Nierenarterienstenose
akuter arterieller Gefäßverschluss	• akuter Mesenterialinfarkt • transitorische ischämische Attacke (TIA) und Apoplex (s. Neurologie S. B924) • Niereninfarkt • Milzinfarkt
Aneurysmen	• infrarenales Bauchaortenaneurysma und Iliakalaneurysma • thorakales Aortenaneurysma • Popliteaaneurysma • thorakale Aortendissektion

Tab. 1.7 Energieangepasste, fettmodifizierte Ernährung

Nahrungsbestandteil	Anteil am Energiegehalt (%) bzw. absolute Menge/Tag
Kohlenhydrate	50–60 %
Eiweiß	10–20 %
Fette	25–35 %[1] • gesättigte Fettsäuren: < 7 % • einfach ungesättigte Fettsäuren: 10–15 % • mehrfach ungesättigte Fettsäuren: 7–10 %
Ballaststoffe	30 g/d
Cholesterin	< 200 mg/d
Kochsalz	< 6 g/d

[1] Da eine extrem fettarme Ernährung zu erhöhten LDL- und Triglyzerid-Konzentrationen sowie niedrigeren HDL-Konzentrationen führt, sollte der Fettanteil an der täglichen Energieaufnahme bis zu 35 % betragen.

(Reduktion der Risikofaktoren), und die Behandlung der atherosklerotischen Folgeerkrankungen.

Allgemeinmaßnahmen: Am wichtigsten sind:
- Gewichtsnormalisierung
- ausreichende Bewegung (geeignet sind Ausdauersportarten wie z. B. Joggen, Fahrradfahren und Schwimmen)
- gesunde Ernährung (energieangepasst und fettmodifiziert)
- Nikotinabstinenz
- Vermeidung von Distress.

Die fettmodifizierte Ernährung ist eine besonders für die Prävention der Atherosklerose geeignete Ernährungsweise (**Tab. 1.7**).

Medikamentöse Prophylaxe: Bei der medikamentösen Prophylaxe steht die optimale medikamentöse Einstellung einer chronisch-arteriellen Hypertonie, Hypertriglyzeridämie, Dyslipoproteinämie und eines Diabetes mellitus im Vordergrund. Außerdem sollte eine allgemeine

PHARMA

Thrombembolieprophylaxe (S. 102) durchgeführt werden.

Behandlung der Folgeerkrankungen: Bei der Behandlung der Folgeerkrankung stehen interventionelle und chirurgische Therapieoptionen im Vordergrund. Hierzu gehören:
- Gefäßdilatation mittels Ballondilatation und/oder Stent
- lokale oder systemische Fibrinolyse
- Entfernung des Plaquematerials mittels Thrombendarteriektomie (TEA)
- Bypass-Operationen.

1.3 Akuter Arterienverschluss

1.3.1 Grundlagen

DEFINITION Der akute Arterienverschluss ist durch eine plötzlich einsetzende Durchblutungsstörung mit vitaler Gefährdung des betroffenen Gewebes bzw. Organs gekennzeichnet.

PATHO

Ätiopathogenese: Ein akuter Gefäßverschluss wird am häufigsten durch **Embolien** oder **akute lokale Thrombosen** verursacht. Seltenere Ursachen sind der traumatische Gefäßverschluss bei Intimaverletzung (Lumenverlegung durch Intimaflap), Dissektionen oder entzündliche Gefäßläsionen.

Arterielle Embolie: Die häufigste Embolieform im arteriellen Gefäßsystem ist die **arterielle Thrombembolie**. Hierunter versteht man einen arteriellen Gefäßverschluss durch hämatogen verschlepptes thrombotisches Material (= Embolus). Andere Embolusarten (z. B. Luft, Fett, Tumorzellen oder Fremdkörper) sind sehr selten.
- In 90 % der Fälle liegt die Emboliequelle im linken Herz (= **kardiale Embolie**). Die kardiale Thrombenbildung (kardiale Thrombose) wird durch Endokardläsionen bei Klappenveränderungen (Mitralstenose, künstlicher Herzklappenersatz, Endokarditis), Herzrhythmusstörungen (am häufigsten: Vorhofflimmern) oder eine systolische Dysfunktion (Z. n. Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie, Herzwandaneurysma) begünstigt.
- In ca. 10 % der Fälle stammt der Embolus aus dem arteriellen Gefäßsystem (= **arterioarterielle Embolie**). Die wichtigsten Quellen sind atherosklerotische Plaques oder Thromben in der Aorta, den Karotiden oder Beckenarterien (Athero- bzw. Cholesterinembolie) oder arteriellen Aneurysmen.
- Sehr selten stammt der Embolus aus dem venösen System und wird über einen Rechts-links-Shunt (meist offenes Foramen ovale) in den Systemkreislauf verschleppt (**paradoxe** bzw. **gekreuzte Embolie**).

Akute arterielle Thrombose: Voraussetzung für die Entstehung einer arteriellen Thrombose ist eine Schädigung der Gefäßintima (Virchow-Trias, S. 100). Die mit Abstand häufigste Ursache ist die Atherosklerose (S. 75). Weitere Ursachen sind Aneurysmen (z. B. Popliteaaneurysma), revaskulisierende Eingriffe (Dilatation, Stent oder Bypass), toxische (z. B. akzidentelle intraarterielle Injektionen bei Drogenabhängigen) oder traumatische Gefäßwandschädigungen und eine Hyperkoagulopathie.

Klinische Pathologie: Bei arteriellen und kardialen Thrombosen handelt es sich um eine intravitale Blutgerinnselbildung, die in der arteriellen Strombahn (Arterien, Endokard, Herzhöhle) auftritt. Anders als die venösen Thrombosen (S. 100) sind sie relativ selten. Pathogenetisch und morphologisch handelt es sich um sog. Abscheidungsthromben bzw. gemischte Thromben.

MERKE Der Abscheidungsthrombus ist die typische Thrombusform in der arteriellen Strombahn.

Lokalisation:
Arterielle Embolien: Sie führen **entfernt** von ihrem thrombotischen Ursprungsort zu einem akuten Gefäßverschluss. Sie bleiben meistens im Bereich physiologischer Engstellen oder Verzweigungen des Gefäßsystems „hängen". Besonders häufig sind die Aorten-, Femoralis- und Aortenbifurkation, A. poplitea sowie Hirn-, Mesenterial- und Nierengefäße betroffen.

Arterielle Thrombosen: Die führen **am Ort** ihrer Entstehung zu einem akuten Gefäßverschluss. Prädilektionsstellen sind die mittel- und kleinkalibrigen Arterien der unteren und (seltener) oberen Extremität, Mesenterialgefäße, A. carotis interna und die Koronarien.

Klinische Folgen: Klinisch führt der akute arterielle Gefäßverschluss zu einer **akuten kritischen Ischämie** mit **vitaler Gefährdung** des betroffenen Gewebes bzw. Organs.

MERKE Generell gilt: Embolische Gefäßverschlüsse führen zu ausgeprägteren und akuteren klinischen Symptomen als thrombotische Gefäßverschlüsse. Da eine Embolie auf ein gesundes Gefäßsystem trifft, fehlt eine Kollateralisierung. Arterielle Thrombosen entwickeln sich langsamer, sodass sich ein suffizienter Kollateralkreislauf ausbilden kann, der eine minimale Restperfusion ermöglicht.

1.3.2 Akuter peripherer Arterienverschluss

DEFINITION Akuter arterieller Gefäßverschluss im Bereich der Extremitätenarterien mit vitaler Gefährdung der betroffenen Extremität.

MERKE Der akute periphere Arterienverschluss ist der häufigste angiologische Notfall und betrifft meist die **untere Extremität**.

Die Organinfarkte sind in den entsprechenden Kapiteln besprochen:
- akuter Mesenterialarterienverschluss (akuter Mesenterialinfarkt): Verdauungssystem S. 241
- akuter Nierenarterienverschluss (akuter Niereninfarkt): Niere S. 391

- Herzinfarkt: Herz-Kreislauf-System S. 37
- Hirninfarkt: Neurologie S. B924.

Ätiologie: 70% der akuten peripheren Gefäßverschlüsse werden durch eine kardiale oder arterioarterielle Embolie ausgelöst. Bei 20% handelt es sich um eine akute arterielle Thrombose. Sehr selten treten akute Gefäßverschlüsse nach Traumen, Dissektionen oder im Rahmen entzündlicher Gefäßläsionen auf.

Lokalisation: Prädilektionstellen für periphere embolische Gefäßverschlüsse sind die physiologischen **Engstellen** oder Verzweigungen des Gefäßsystems:
- Femoralisbifurkation (am häufigsten)
- Iliakalbifurkation
- A. poplitea
- Aortenbifurkation (sog. Leriche-Syndrom) und
- A. brachialis (seltener).

Arterielle Thrombosen entwickeln sich am häufigsten in den mittel- und kleinkalibrigen Arterien der unteren (A. femoralis, A. poplitea, A. tibialis) und oberen Extremität (v. a. A. brachialis).

PATHO

Pathophysiologie: Der akute periphere Arterienverschluss führt zu einer **akuten kritischen Extremitätenischämie** (acute limb ischemia = ALI) mit vitaler Gefährdung der betroffenen Extremität. Das Ausmaß der Ischämie ist abhängig von der
- Ursache des arteriellen Verschlusses (Embolie vs. akute Thrombose)
- Verschlusslokalisation und -ausdehnung und
- Ischämiedauer.

Wenn die Restdurchblutung über Kollateralen nicht mehr ausreicht und die Ischämietoleranz des Gewebes bzw. des Organs unterschritten wird, geht das Gewebe im Versorgungsgebiet zugrunde (**ischämische Gewebsnekrose**).

Klinik:
Embolischer Extremitätenverschluss: Typisch ist das **komplette Ischämiesyndrom**, das durch die 6 klassischen Symptome nach Pratt (engl. auch „6 P's" genannt) gekennzeichnet ist:
- Pain (Schmerz): blitzartiger, sehr starker Schmerz
- Paleness (Blässe): blasse, kühle Haut
- Pulslessness (Pulslosigkeit): fehlende Pulse
- Paresthesia (Parästhesien, Hypästhesien): Sensibilitätsstörung, gefühllose Extremität
- Paralysis (Lähmung): Bewegungsunfähigkeit
- Prostration (Erschöpfung): Schocksymptomatik (vorwiegend bei akuten Beckenarterienverschlüssen).

Thrombotischer Extremitätenverschluss: Durch die häufig vorhandene Kollateralisierung entwickelt sich meistens ein **inkomplettes Ischämiesyndrom** mit Schmerzen, fehlenden Pulsen, Blässe und Kälte der Extremität. Die motorischen und sensiblen Ausfallerscheinungen des kompletten Ischämiesyndroms fehlen.

Komplikationen: Wird mit der Therapie zu spät begonnen (> 12 h nach Symptombeginn), kann sich durch die Einschwemmung toxischer Substanzen aus den Gewebsnekrosen und eine akute Nachlasterhöhung (v. a. bei zentralen Verschlüssen im Bereich der Aortengabel) ein **Kreislaufversagen** (Schock) entwickeln. Der irreversible Gewebeuntergang kann darüber hinaus zu einem **Kompartmentsyndrom** (s. Orthopädie S. B298) führen. Lebensbedrohlich ist das sog. **Reperfusionstrauma** bzw. **Tourniquet-Syndrom**, das durch ein rasches Wiedereinsetzen der Perfusion nach längerfristiger Ischämie entsteht. Typische Symptome sind Rhabdomyolyse, metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Myoglobulinurie und akutes Nierenversagen.

Diagnostik: Erste Hinweise für eine Differenzierung zwischen embolischem bzw. thrombotischem Gefäßverschluss ergeben sich bereits häufig aus der typischen Anamnese und klinischen Symptomatik (**Tab. 1.8**). Grundsätzlich muss bei der **klinischen Untersuchung** geachtet werden auf:
- Hautkolorit und Temperatur
- Pulsstatus
- Motorik und Sensibilität.

Die Untersuchung muss immer im **Seitenvergleich** erfolgen. Typisch für den akuten arteriellen Gefäßverschluss ist eine **blasse, kühle Extremität** mit **fehlenden Fußpulsen** distal des Verschlusses. Bei einem kompletten Ischämiesyndrom lassen sich Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche und Lähmungen nachweisen. Ein Vorhofflimmern (→ typische Embolieursache) kann mittels Pulsmessung (arrhythmischer Puls) oder im EKG aufgedeckt werden.

> **MERKE** Ein akuter peripherer Gefäßverschluss ist immer ein gefäßmedizinischer Notfall! Bei einer kompletten Ischämie sollte jede Zeitverzögerung vermieden werden (keine aufwendige Diagnostik, da die Ischämietoleranzzeit der Extremität nur 6 h beträgt).

RADIO

Methode der Wahl ist die **Dopplersonografie**. Typisch für die ALI sind **Verschlussdrücke < 50 mmHg**. In der **Duplexsonografie** können Plaques, Thromben und Stenosierungen direkt nachgewiesen werden (**Abb. 1.5a**). Anschließend sollte möglichst rasch eine Angiografie erfolgen. Ein kurzstreckiger Verschluss mit kuppelförmigem, scharf begrenztem Abbruch und nicht kontrastierten peripheren Gefäßen (keine Ausbildung von Kollateralen) spricht für eine Embolie (**Abb. 1.5b**); ein langstreckiger Verschluss ist typisch für die arterielle Thrombose.

Anhand der klinischen Einschätzung und dopplersonografischen Befunde kann das Ausmaß des Arterienverschlusses beurteilt und das weitere Vorgehen (sofortige Intervention vs. weiterführende Diagnostik) festgelegt werden (Einteilung nach Rutherford **Tab. 1.9**).

Differenzialdiagnosen:
- **Phlegmasia coerulea dolens** (S. 107): sekundärer akuter arterieller Verschluss bei fulminant verlaufender tiefer Beinvenenthrombose

Tab. 1.8 Anamnestische und klinische Differenzierung zwischen embolischem und thrombotischem Gefäßverschluss

	arterielle Embolie	akute arterielle Thrombose
Gefäßsystem	meistens intakt	chronisch vorgeschädigtes Gefäßsystem (Atherosklerose)
Vorerkrankungen	bekannte Emboliequellen: Herzerkrankungen (v. a. Vorhofflimmern), Aneurysmen	bekannte Atherosklerose: Claudicatio intermittens, Angina abdominalis, Angina pectoris bekanntes Aneurysma Z. n. revaskularisierenden Eingriffen
Beginn der Symptomatik	hochakut-schlagartig	subakut (weniger dramatisch)
Schmerzen	stark	mäßig bis stark
Ischämiesyndrom	häufig komplett → keine Kollateralisierung (motorische und sensible Ausfälle)	häufig inkomplett → Kollateralisierung (Motorik und Sensibilität erhalten)

Tab. 1.9 Stadieneinteilung der akuten kritischen Ischämie (nach Rutherford)

Kategorie	klinischer Befund	Diagnostik	Therapie	Prognose
I	**Pulse:** arterielle und venöse Fußpulse ableitbar **Sensibilität und Motorik:** normal (→ inkomplettes Ischämiesyndrom)	Dopplersonografie, Duplexsonografie, Angiografie	lokale Lysetherapie, Aspirationsthrombektomie, chirurgische Thrombektomie, konservative Therapie	keine akute Gefährdung der Extremität, mit Therapie gut
IIa	**Pulse:** arterielle Fußpulse nicht sicher ableitbar, venöse Fußpulse ableitbar **Sensibilität:** im Zehenbereich evtl. leicht vermindert **Motorik:** normal (→ inkomplettes Ischämiesyndrom)	Dopplersonografie, Angiografie	lokale Lysetherapie, Aspirationsthrombektomie, chirurgische Thrombektomie	Extremität gefährdet, Ischämie bei rascher Therapie reversibel
IIb	**Pulse:** arterielle Fußpulse nicht sicher ableitbar, venöse Fußpulse ableitbar **Sensibilität:** im Zehenbereich und/oder Unterschenkel fehlend **Motorik:** leichte bis mäßige Muskelschwäche (→ komplettes Ischämiesyndrom)	keine weitere Diagnostik (→ Zeitverzögerung)	sofortige operative Therapie	Extremität akut gefährdet, Ischämie bei sofortiger Therapie reversibel
III	**Pulse:** arterielle und venöse Fußpulse nicht sicher ableitbar **Sensibilität:** ausgedehnte Sensibilitätsverluste **Motorik:** ausgedehnte Muskelschwäche bis Paralyse (→ komplettes Ischämiesyndrom)	keine weitere Diagnostik (→ Zeitverzögerung)	sofortige operative Therapie	irreversible ischämische Schädigung → Amputation unvermeidbar

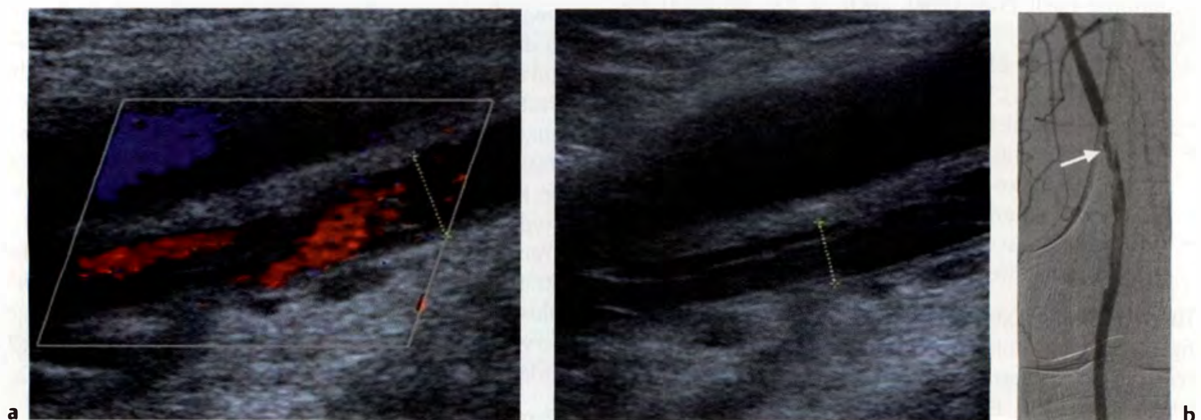


Abb. 1.5 Akuter Extremitätenarterienverschluss. a Duplexsonografie mit flottierendem Embolus in der distalen A. femoralis superficialis. **b** Angiografischer Thrombusnachweis (Pfeil). [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

- **akuter Vasospasmus** (Raynaud-Syndrom, S. 86): reversible Symptomatik, bestimmte Auslöser (z. B. Kälte)
- **Phlebothrombose** (S. 100): geschwollene und überwärmte Extremität, Besserung der Symptome bei Hochlagerung der betroffenen Extremität.

Therapie: Die Auswahl des Therapieverfahrens richtet sich nach der Lokalisation der Verschlusses (supra- oder infrainguinal), der Schwere der Ischämie und der lokalen Verfügbarkeit: chirurgische Thrombektomie, perkutane Aspirationsthrombektomie, kathetergestützte Fibrinolyse.

Sofortmaßnahmen: Extremität **tieflagern** und in Watte packen (keine Wärmeapplikation → Verkürzung der Ischämietoleranzzeit!), ausreichende **Analgesie** (z. B. 5–10 mg Morphin i. v.), sofortige therapeutische **Heparinisierung** (initial 10000 IE i. v.) zur Vermeidung eines appositionellen Thrombuswachstums und Volumengabe zur **Schockprophylaxe/-bekämpfung.**

Lokale Fibrinolyse: Sie ist bei inkomplettem Ischämiesyndrom (ALI Stadium I und IIa) durch arterielle Thrombosen oder periphere Embolien indiziert. Gegebenenfalls kann sie mit einer Katheterthrombektomie kombiniert werden.

Chirurgische Maßnahmen: Bei einem kompletten Ischämiesyndrom (ALI im Stadium IIb) ist wegen des Zeitfaktors die **operative Rekanalisation** (Thrombektomie, Embolektomie, Thrombendarteriektomie, Bypass) zu bevorzugen. Bei einer ALI im Stadium III oder sehr spätem Behandlungsbeginn mit entsprechendem Gewebeuntergang ist eine **Amputation** meistens unvermeidbar.

Postoperative Antikoagulation: Postoperativ bzw. postinterventionell wird eine Antikoagulation mit Heparin eingeleitet. Patienten mit arterieller Thrombose erhalten längerfristig ASS. Bei Patienten mit embolischen Gefäßverschluss und nicht ausschaltbarer Emboliequelle ist eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten indiziert.

Prognose: Die Prognose hängt ab von:
- der Dauer bis zum Einleiten der revaskularisierenden Therapie
- der atherosklerotischen Grunderkrankung
- dem Nachweis und Ausschalten potenzieller Emboliequellen.

Die Amputationsrate liegt beim akuten Arterienverschluss bei etwa 5 %, die Mortalitätsrate beträgt etwa 25 %. Die Einschränkung der Lebenserwartung (erhöhte Morbidität) ergibt sich aus den vaskulären Begleiterkrankungen.

1.4 Chronischer Arterienverschluss

1.4.1 Grundlagen

DEFINITION Der chronische Arterienverschluss führt durch eine langsam progrediente Gefäßstenosierung zu einer chronischen Durchblutungsstörung (= arterielle Insuffizienz). Der Begriff „chronische arterielle Verschlusskrankheit" wird häufig **synonym** mit der arteriellen Verschlusskrankheit der peripheren Extremitätenarterien verwendet (periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK). Im eigentlichen Sinne gehören hierzu aber auch die arteriellen Durchblutungsstörungen der Organe (Herz, Darm, Gehirn, Niere).

Pathophysiologie: Der langsam-progrediente Verschlussprozess erlaubt es dem Organismus, die eingeschränkte Perfusion und Sauerstoffversorgung in den poststenotischen Versorgungsgebieten durch verschiedene Mechanismen eine Zeit lang zu kompensieren. Zu den wichtigsten Kompensationsmechanismen zählen:
- **Ausbildung von Kollateralkreisläufen**: Charakteristisch für die chronische arterielle Verschlusskrankheit ist die Ausbildung von Kollateralkreisläufen, die der Organismus als Reaktion auf eine chronische Sauerstoffunterversorgung bildet. Die Arterien bilden untereinander ein System von Anastomosen. Durch den erhöhten prästenotischen Druck werden präformierte kleine – normalerweise kaum genutzte – Seitenäste rekanalisiert (**primäre Kollateralen**). Langfristig werden unter dem Einfluss der chronischen Hypoxie Angiogenesefaktoren freigesetzt, die die Ausbildung neuer Gefäße induzieren (**sekundäre Kollateralen**). Über die Kollateralen kann das Blut aus dem prästenotischen in den poststenotischen Gefäßabschnitt der Ursprungsarterie fließen, die Stenonse wird damit umgangen.
- **vermehrte Sauerstoffextraktion** in den vermindert perfundierten Gebieten
- **Umstellung der Energiegewinnung** auf anaeroben Stoffwechsel
- **Senkung des poststenotischen Gefäßwiderstands**: Das gesunde Gefäßsystem reagiert auf einen erhöhten Sauerstoffbedarf bei Belastung mit einer Dilatation präkapillärer Arteriolen. Dieser Mechanismus ist für die sog. **Durchblutungsreserve** (am Herzen: Koronarreserve) verantwortlich, also die Differenz zwischen Durchblutung eines Gewebes bzw. Organs in Ruhe und unter Belastung. An dieser **Autoregulation** sind v. a. das endothelial gebildete NO, das Absinken des Sauerstoffpartialdrucks (O_2 wirkt vasokonstriktorisch) und der Anstieg von AMP und Laktat beteiligt. Ähnlich reagiert das Gefäßsystem auf einen **stenotisch bedingten Sauerstoffmangel.** Um eine ausreichende Durchblutung distal des Strohmbahnhindernisses zu gewährleisten, sinkt der Tonus in den glatten Gefäßmuskelzellen. Da die terminalen Arteriolen bereits unter Ruhebedingungen maximal geweitet sind, **nimmt die Durchblutungsreserve ab.** Dabei korreliert die Abnahme der Durchblutungsreserve in etwa mit dem Stenosegrad. Bei ausgeschöpfter Durchblutungsreserve hängt die poststenotische Perfusion in erster Linie vom systemarteriellen Blutdruck ab.

MERKE Werden in dieser Situation **Vasodilatatoren** (z. B. Nitrate) eingesetzt, weiten sich ausschließlich die nichtstenosierten Gefäße in der Nachbarschaft, die poststenoti-

schen Gefäßabschnitte und Kollateralen sind bereits maximal dilatiert. Durch den sinkenden Strömungswiderstand in den benachbarten Strohmbahnen wird das Blut umgelenkt und die Blut- und Sauerstoffversorgung distal des Strömungshindernisses weiter verschlechtert (**Steal-Phänomen**).

Klinische Folgen: Solange der Sauerstoffbedarf der poststenotischen Versorgungsgebiete durch die Kompensationsmechanismen gedeckt werden kann, sind die Patienten **asymptomatisch**. Mit zunehmender Lumeneinengung entsteht bei Belastung ein relatives Sauerstoffdefizit (= Belastungsinsuffizienz). Das typische Leitsymptom dieser chronisch-kompensierten Ischämie ist der **belastungsabhängige Schmerz**. Reicht die Durchblutung auch unter Ruhebedingungen nicht mehr aus (=Ruheinsuffizienz), entwickelt sich eine chronisch-kritische Ischämie mit **dauerhafter Funktionseinschränkung** und **Atrophie** des betroffenen Gewebes.

MERKE Die chronische Ischämie kann in jedem Stadium durch eine Plaqueruptur oder akute arterielle Thrombose in einen Infarkt übergehen (sog. acute on chronic ischemia).

Die organspezifischen Arterienverschlüsse werden in den jeweiligen Kapiteln besprochen:
- chronische Mesenterialischämie: Verdauungssystem S. 243
- Nierenarterienstenose (NAST): Niere S. 393
- Koronare Herzerkrankung: Herz-Kreislauf-System S. 37
- zerebrovaskuläre Insuffizienz: Neurologie S. B924.

1.4.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Synonym: chronische arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten, engl. peripheral artery occlusive disease (PAOD)

DEFINITION Chronisch-progrediente Stenosierung und Okklusion der großen peripheren arteriellen Gefäße, die zu einer unzureichenden Durchblutung der Extremitäten führt.

Epidemiologie: Die pAVK ist die **häufigste arterielle Gefäßkrankheit**. Circa 3% der über 60-Jährigen leiden an einer symptomatischen pAVK vor, wobei die Häufigkeit mit zunehmendem Alter ansteigt. Männer sind etwa 4-mal so häufig betroffen wie Frauen.

Ätiologie: Die häufigste Ursache der pAVK ist die **Atherosklerose** (90%). In 10% der Fälle liegt der pAVK eine entzündliche Gefäßkrankheit zugrunde (am häufigsten: Thrombangiitis obliterans).

Risikofaktoren: Die Risikofaktoren entsprechen denen der Atherosklerose (S. 77). Besonders maßgeblich sind ein **chronischer Nikotinabusus** (2–4-fach erhöhtes Risiko) und der **Diabetes mellitus** (2,6-fach erhöhtes Risiko).

Einteilung: Anhand der Lokalisation werden die pAVK der unteren und oberen Extremität unterschieden.

MERKE In über **90%** der Fälle ist die **untere Extremität** betroffen.

Das „**Etagenprinzip**" teilt die pAVK nach der Lokalisation der Schmerzen ein, die distal der Stenose auftreten. **Tab. 1.10** zeigt die typische Einteilung der sog. **Einetagenerkrankungen**. Circa 20% der Patienten leiden an einer

Tab. 1.10 Einteilung der pAVK nach dem „Etagenprinzip" (Einetagenerkrankungen)

Typ	Stenoselokalisation	Symptome	fehlende Pulse	Differenzialdiagnosen
untere Extremität (>90%)				
Aorta-abdominalis-Typ (Leriche-Syndrom, ca. 1%)	Aorta abdominalis im Bereich der Aortenbifurkation	Schmerzen im Gesäß, rasche Ermüdbarkeit und Blässe der Beine unter Belastung, bei Männern Impotentia coeundi	beide Beine (!) ab Leiste	Lumbalsyndrom
Beckentyp (ca. 35%)	Iliakalgefäße	Schmerzen im Oberschenkel	ab Leiste am betroffenen Bein	Ischialgie, Coxarthrose, Spinalkanalstenose
Oberschenkeltyp (ca. 50%)	A. femoralis, A. poplitea	Schmerzen in der Wade	ab A. poplitea am betroffenen Bein	Wadenkrampf, Gonarthrose, Phlebothrombose
Unterschenkeltyp (ca. 15%)	Unterschenkel- und Fußarterien	Schmerzen und Kältegefühl im Fuß	fehlende Fußpulse am betroffenen Bein	Polyneuropathie, Fehlbelastung bei Senk-Spreiz-Fuß
obere Extremität (ca. 10%)				
Schultertyp (ca. 30%)	A. subclavia und/ oder A. axillaris	rasche Ermüdbarkeit des betroffenen Arms bei Überkopfarbeiten (Dyspraxia intermittens), Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen (>30 mmHg) Sonderform: Subclavian-Steal-Syndrom (s. Neurologie S. B929)	fehlende Pulse der Armarterien der betroffenen Seite	Zervikalsyndrom
digitaler Typ (ca. 70%)	Aa. digitales	extrem schmerzhafte und kälteempfindliche Rhagaden und Nekrosen an den Fingerkuppen („Rattenbiss"-Nekrosen), Nagelwachstumsstörungen		Karpaltunnel-Syndrom, Vibrationstraumata, Raynaud-Syndrom

sog. **Mehretagenerkrankung**, die durch Stenosen in mehreren Gefäßabschnitten gekennzeichnet ist.

Klinik: Die klinischen Symptome der pAVK hängen vom Stenosegrad (Restperfusion), der Kollateraldurchblutung und der Verschlusslokalisation ab. Der Großteil (75 %) der Fälle verläuft **asymptomatisch**. Das **häufigste Initialsymptom** der pAVK ist der belastungsabhängige Ischämieschmerz (**Claudicatio intermittens**), der die Patienten zwingt, nach Belastung stehen zu bleiben, bis die Beschwerden abklingen („**Schaufensterkrankheit**"). Die Schmerzen werden häufig von einem **Kälte- und Schwächegefühl** begleitet. Bei manchen Patienten bessern sich allerdings die Beschwerden trotz weiter andauernder körperlicher Belastung (sog. Walking-through-Phänomen). Etwa 10 % der Patienten entwickeln im Verlauf das Stadium der sog. **kritischen Extremitätenischämie** (critical limb ischemia = **CLI**), die durch einen ischämischen **Ruheschmerz** und **trophische Störungen** gekennzeichnet ist. Die Ruheschmerzen werden vom Patienten v. a. nachts in Horizontallage der Extremität empfunden. Bei Tieflagerung verbessert sich der Perfusionsdruck, die Patienten verspüren Erleichterung. Die Haut der betroffenen Extremität ist marmoriert oder blass und kühl. Die trophischen Störungen (Ulkus, Gangrän) treten v. a. an druckexponierten Stellen wie den Akren und Fersen auf (begünstigend wirkt enges, unbequemes Schuhwerk; **Abb. 1.6**).

Stadien: **Tab. 1.11** zeigt die Stadienteilung der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach Fontaine und Rutherford.



Abb. 1.6 **Befund bei pAVK Stadium IV.** [aus: Schumpelick et al., Chirurgie, Thieme, 2010]

Komplikationen:
- Nekrosen und Ulzerationen
- gemischtes venös-arterielles Ulcus cruris
- mykotische und bakterielle Infektionen
- akuter Arterienverschluss bei akuter arterieller Thrombose (acute on chronic ischemia).

Begleiterkrankungen: Patienten mit pAVK leiden häufig zusätzlich an den Folgen einer generalisierten Atherosklerose: Etwa jeder zweite pAVK-Patient hat gleichzeitig eine koronare Herzkrankheit (immer danach fahnden!) und/oder eine arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien (pAVK als sog. „Markererkrankung").

Diagnostik: Die Diagnostik bei der pAVK umfasst die Basisdiagnostik mit Anamnese und körperlicher Untersuchung und die apparative Diagnostik.

In der **Anamnese** wird v. a. nach dem Schmerzcharakter, der maximalen Gehstrecke und den Risikofaktoren für eine Atherosklerose (S. 77) gefragt. Bei der **körperliche Untersuchung** stehen im Vordergrund:
- Inspektion (blasse, marmorierte Haut, ggf. trophische Störungen)
- Palpation (abgeschwächte oder fehlende Pulse, kühle Haut)
- Auskultation (Strömungsgeräusche über den stenosierten Gefäßen).

Funktionell lässt sich die verminderte Extremitätendurchblutung im Stadium der Claudicatio intermittens mit der Lagerungsprobe nach Ratschow (untere Extremität, S. 72), der Faustschlussprobe (obere Extremität, S. 73) und dem standardisierten Gehtest (Nachweis der beschwerdefreien Gehstrecke, S. 73) nachweisen.

MERKE Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie sind die Lagerungsprobe und Gehtraining wegen der unzureichenden hämodynamischen Kompensation kontraindiziert.

Entscheidend für die Diagnosestellung ist die Bestimmung der absoluten **Knöchelperfusionsdrücke** (Verschlussdrücke) und des **Knöchel-Arm-Index (CBQ)** mithilfe der **Dopplerdruckmessung** über den Fußarterien (Arteria dorsalis pedis bzw. Arteria tibialis posterior, S. 73). Hiermit lässt sich üblicherweise eine pAVK sicher diag-

RADIO

Tab. 1.11 Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine und Rutherford

klinisches Stadium	Fontaine-Stadium	Beschreibung	Rutherford-Stadium/Kategorie	Beschreibung
asymptomatisch	I	keine Beschwerden	0/0	keine Beschwerden
Claudicatio intermittens („intermittierendes Hinken")	IIa	Gehstrecke > 200 m	I/1	milde Claudicatio intermittens
	IIb	Gehstrecke < 200 m	I/2	mäßige Claudicatio intermittens
			I/3	schwere Claudicatio intermittens
kritische Extremitätenischämie (critical limb ischemia = CLI)	III	ischämischer Ruheschmerz	II/4	ischämischer Ruheschmerz
	IV	Ulzeration oder Gangrän	III/5	geringer Gewebedefekt
			III/6	großer Gewebedefekt

Tab. 1.12 **Korrelation zwischen Knöchel-Arm-Index und Schweregrad der pAVK**

Knöchel-Arm-Index	Schweregrad der pAVK	Fontaine-Stadium
> 1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)	–
> 0,9	Normalbefund	–
0,75–0,9	leichte pAVK	Fontaine I–II
0,5–0,75	mittelschwere pAVK	Fontaine II–III
< 0,5	schwere pAVK (kritische Ischämie → Amputationsgefahr)	Fontaine III–IV

nostizieren bzw. ausschließen. Bei Gesunden liegt der Verschlussdruck der Knöchelarterien deutlich über dem Druck in den Oberarmarterien, sodass der Quotient aus diesen beiden Werten > 1 liegt (**CBQ > 1**). Ist der CBQ bei einem Patienten mit eindeutiger Claudicatio-Anamnese normal, sollte die Untersuchung nach **Belastung** (z. B. Kniebeugen oder Zehenstände) wiederholt werden. Zur Auswertung s. **Tab. 1.12**.

MERKE Beweisend für die pAVK ist ein CBQ (in Ruhe oder nach Belastung) < 0,9. Ab einem CBQ < 0,5 oder einem Knöchelperfusionsdruck < 50 mmHg liegt eine kritische Ischämie mit Amputationsgefahr der betroffenen Extremität vor.

Nichtinvasive Lokalisationsdiagnostik der Stenose: Eine erste Orientierung hinsichtlich der Stenoselokalisation kann durch die **etagenweise Erfassung** der **Strömungsgeschwindigkeitspulse** (bidirektionale Dopplersignalanalyse) mit dem cw-Doppler getroffen werden. Normalerweise lässt sich über Extremitätenarterien in Ruhe (Gefäße mit relativ hohem Widerstand in Ruhe) ein triphasischer Strömungspuls mit schnellem systolischem Fluss, frühdiastolischer Rückflusskomponente und relativ kurzem diastolischen Flussanteil ableiten. Typisch für eine Gefäßstenose ist der **poststenotische monophasische Strömungspuls.** Dieser ist gekennzeichnet durch (**Abb. 1.7**):

- verminderten systolischen Blutfluss
- Verlust der frühdiastolischen Rückflusskomponente
- relative Zunahme der diastolischen Flussanteils.

Anschließend können Gefäßabschnitte mit auffälliger Strömungsanalyse mithilfe der **farbkodierten Duplexsonografie** untersucht und genaue Aussagen bezüglich der **Blutströmung** (Geschwindigkeit, Richtung) und der **Gefäßmorphologie** (Plaques, Aneurysmen) getroffen werden.

Methode der Wahl zur **präoperativen** Darstellung des Gefäßsystems ist die **MR-** oder **CT-Angiografie**. Ihr großer Vorteil gegenüber der früher regelmäßig eingesetzten DSA ist die fehlende Invasivität. Bei geplanter interventioneller Therapie gilt nach wie vor die **DSA** als Methode der Wahl, da hier eine Intervention in gleicher Sitzung möglich ist (**Abb. 1.8**). Bei trophischen Störungen wird zum Ausschluss einer knöchernden Beteiligung (z. B. Osteomyelitis) eine Röntgenaufnahme der Region in 2 Ebenen oder eine Knochenszintigrafie durchgeführt.

Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie kann das Amputationsrisiko mithilfe der transkutanen Sauerstoffmessung abgeschätzt werden. Typisch für eine kritische Ischämie sind transkutane O_2-Werte < 30 mmHg.

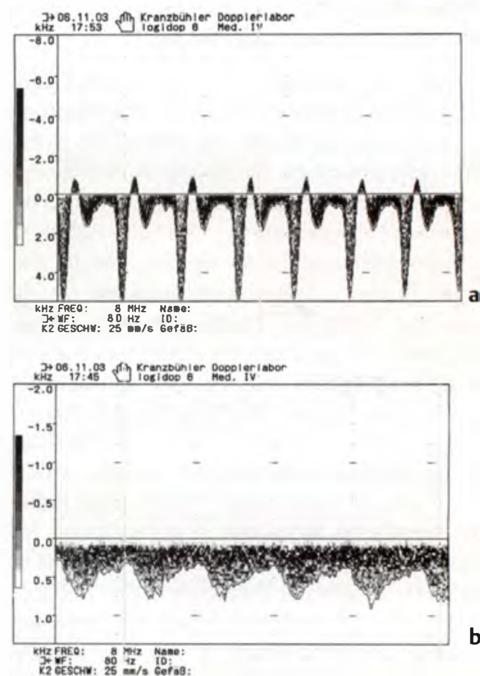


Abb. 1.7 **Strömungsgeschwindigkeitspulse. a** Normales triphasisches Flusssignal mit frühdiastolischem Rückfluss. **b** Monophasisches Flussprofil mit Verlust des frühdiastolischen Rückflusses. [aus: Balletshofer et al., Tübinger Curriculum Herz und Gefäße, Thieme, 2006]

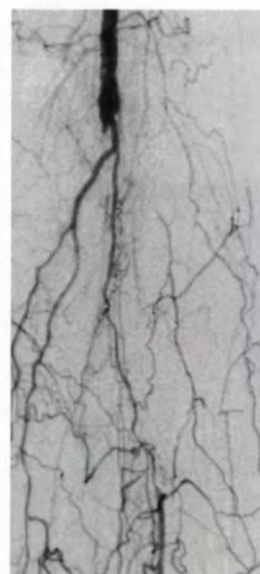


Abb. 1.8 **Befunde bei intraarterieller DSA.** Die distale A. femoralis superficialis ist verschlossen. Die A. fibularis wird unterhalb des Kniegelenks über Kollateralen gespeist. [aus: Balletshofer et al., Tübinger Curriculum Herz und Gefäße, Thieme, 2006]

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 1.10**.

Therapie:

Kausale Therapie (stadienunabhängig) und allgemeine Maßnahmen: Bei der kausalen Therapie steht die Beseitigung oder Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren im Vordergrund. Ihr Ziel ist es, die Progression der Atherosklerose aufzuhalten (**sekundäre Prävention**). Die kausale Therapie ist **stadienunabhängig** bei allen Patienten mit pAVK indiziert und umfasst:

- Nikotinabstinenz
- Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus
- Gewichtsreduktion
- Behandlung einer Hypercholesterinämie bzw. einer Hypertriglyzeridämie
- Blutdruckeinstellung.

PHARMA

Zusätzlich erhalten alle pAVK-Patienten **ASS** (100 mg/d) zur Thrombozytenaggregationshemmung. Alternativ oder bei ASS-Unverträglichkeit kann Clopidogrel (z. B. Plavix 75 mg/d) eingesetzt werden. Ziel der Thrombozytenaggregationshemmung ist v. a. die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Zu den wichtigsten **allgemeinen Zusatzmaßnahmen** gehören:

- Tieflagerung der Extremität (→ Perfusionsdruck ↑)
- Vermeidung trophischer Störungen durch Druckentlastung (geeignetes Schuhwerk) und sorgfältige Fußpflege
- keine lokale Wärmezufuhr.

Symptomatische Therapie (ab Stadium II): Ziel der symptomatischen Therapie ist es, die **Blutversorgung** der Extremität zu **verbessern** bzw. zu **normalisieren**, sodass sich die Gehleistung verbessert und die trophischen Störungen abheilen bzw. gar nicht erst entstehen. Hierfür stehen grundsätzlich konservative und interventionell-operative Maßnahmen zur Verfügung, die stadienadaptiert eingesetzt werden.

Im Stadium II steht das **tägliche Gehtraining** im Vordergrund. Ziel des Gehtrainings ist die **Ausbildung** eines **suffizienten Kollateralkreislaufs**, um die Blutversorgung der Extremität zu verbessern. Revaskularisierende Maßnahmen (z. B. perkutane transluminale Angioplastie mit Stenteinlage/Ballondilatation) sind nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse (hoher Leidensdruck) oder Erfolglosigkeit der konservativen Maßnahmen indiziert.

MERKE Im Stadium III und IV ist das Gehtraining kontraindiziert.

PHARMA

Eine pharmakologische Therapie mit den **vasoaktiven Substanzen** Cilostazol (Phosphodiesterase-Hemmer) und Naftidrofuryl (Thrombozytenaggregationshemmer) kann im Stadium II die Wirkung des Gehtrainings unterstützen. Beide Substanzen verbessern die Fließeigenschaften der Erythrozyten und besitzen einen nachgewiesenen positiven Effekt auf die Gehleistung.

MERKE Vasodilatatoren (α-Blocker oder Kalziumantagonisten) sind unwirksam, da sie zum sog. Steal-Phänomen (S. 82) führen und die Durchblutung und Sauerstoffversorgung in den poststenotischen Gefäßabschnitten weiter verschlechtern.

Stadium III und IV: Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie stehen **revaskularisierende Therapiemaßnahmen** zur Erhaltung der Extremität im Vordergrund.

- **interventionelle Therapie:** Sie ist v. a. bei kurzstreckigen bis mittellangen Stenosen und Verschlüssen indiziert. Methode der Wahl ist die **perkutane transluminale Angioplastie** (PTA) ggf. mit **Stentimplantation** und **lokaler Fibrinolyse**. Alternativ kann das thrombotische Material mithilfe der perkutanen Aspirationsthrombektomie (PAT) oder der perkutanen mechanischen Thrombektomie (PMT) entfernt werden. Nach einer Angioplastie müssen die Patienten lebenslang ASS (100 mg) zur Thrombozytenaggregationshemmung einnehmen. Nach einer Stenteinlage wird zusätzlich für 4 Wochen Clopidogrel eingesetzt.
- **operative Therapie:** Sie wird eingesetzt, wenn interventionelle Verfahren nicht möglich oder nicht erfolgreich sind. Methode der Wahl ist die **Thrombendarteriektomie** (TEA), die sowohl das thrombotische Material als auch die Plaque entfernt. Alternative Verfahren sind die Embolektomie bzw. die Thrombektomie (TE). Ist eine Rekanalisation nicht möglich, kann die Stenose durch Anlage eines Bypasses umgangen werden. Als Bypass-Material können körpereigene Venen (v.a. V. saphena magna) oder Kunststoffmaterial (z. B. PTFE) verwendet werden. Dabei gilt: körpereigene Venen haben eine deutliche bessere Prognose (längere Offenheitsrate) als Kunstoffbypässe. Nach der Anlage eines Bypasses muss eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine orale Antikoagulation (je nach Lokalisation und Material des Bypasses) eingeleitet werden. Bei fehlender Rekonstruktionsmöglichkeit, ausgeprägter Nekrosen oder Infektionen ist eine **Amputation** indiziert („life before limb").

MERKE Bei einer Amputation im Bereich des Vorfußes („Minoramputation") hat sich das sog. **„IRA-Prinzip"** durchgesetzt:

- Infektbeherrschung
- Revaskularisation
- Amputation.

Eine Amputation ohne Revaskularisation ist sinnlos, da die Wunde ohne suffiziente Blutversorgung postoperativ nicht heilen kann.

PHARMA

Eine pharmakologische Behandlung der pAVK im Stadium III und IV ist bei Unmöglichkeit oder Erfolglosigkeit revaskularisierender Maßnahmen indiziert. Eingesetzt werden:

- **Prostanoide** (Prostaglandin-E_1, Prostazyklin-Analogon Iloprost): Prostanoide haben vasodilatierende (auch auf Kollateralgefäße) und thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaften. Durch ihren Einsatz ist eine leichte Senkung der Amputationsrate möglich.
- **Hämodilution:** Nach dem Aderlass wird Hydroxyethylstärke zum isovolämischen Ausgleich des abgezogenen Blutvolumens infundiert. Da die generelle Wirksamkeit umstritten ist, ist sie nur bei Patienten mit begleitendem Hyperviskositätssyndrom indiziert.

Zusätzliche Maßnahmen im **Stadium IV** mit **Nekrosen** und **Ulzerationen** umfassen:
- Wunddébridement
- Druckentlastung (Watteverband)
- gezielte Antibiose bei sekundären Infektionen
- Schmerztherapie.

Prognose: Die Lebenserwartung der Patienten wird primär von den kardiovaskulären Begleiterkrankungen und nicht durch die pAVK selbst bestimmt. Generell sinkt die Lebenserwartung eines pAVK-Patienten um durchschnittlich 10 Jahre. 10–15 % der Patienten mit Claudicatio intermittens sterben innerhalb von 5 Jahren (75 % hiervon gehen auf kardiovaskuläre Ursachen zurück).

1.5 Funktionelle Durchblutungsstörungen (funktionelle Arteriopathien)

1.5.1 Raynaud-Syndrom

DEFINITION Das Raynaud-Syndrom ist durch anfallsartige, schmerzhafte Vasospasmen gekennzeichnet, die zu einer reversiblen Ischämie der Akren (Finger und Füße) führen.

MERKE Am häufigsten spielt sich das Raynaud-Syndrom an den **Digitalarterien** mit Durchblutungsstörungen der **Finger** ab.

Ätiopathogenese: Beim Raynaud-Syndrom kommt es durch eine aktive Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur zum **Vasospasmus**. Hierdurch wird das Gefäßlumen eingeengt, sodass längerstreckige Stenosen und sekundäre thrombotische Verschlüsse entstehen können. Abhängig von der Ätiologie werden ein primäres (idiopathisches) und ein sekundäres Raynaud-Syndrom unterschieden:
- **primäres (idiopathisches) Raynaud-Syndrom** (Synonym: Morbus Raynaud, vasospastisches Syndrom): Pathogenetisch liegt dem primären Raynaud-Syndrom ein rein **funktioneller Vasospasmus** zugrunde, der durch Kälteexposition und psychischen Stress ausgelöst wird. Die genaue Ätiologie ist unklar, vermutet werden ein erhöhter Sympathotonus und eine erhöhte Empfindlichkeit der Gefäßmuskulatur auf sympathische Reize (Angioneuropathie). Meistens sind **junge Frauen** mit vegetativer Labilität betroffen.

Tab. 1.13 Sekundäres Raynaud-Syndrom

Ursachen	Beispiele
Kollagenosen	v. a. progressive Sklerose, CREST-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes
arterielle Verschlusskrankheit	Atherosklerose, embolische Digitalarterienverschlüsse, Thrombangiitis obliterans
traumatisch	Vibrationstraumata, Erfrierungen, Elektrounfälle
neurologische Erkrankungen	Morbus Sudeck, Lähmung der autonomen Gefäßnerven nach Schlaganfall, periphere Nervenschäden
hämatologische Erkrankungen	Kryoglobulinämie, Paraproteinämie, Polyzythämie
medikamentös	Ergotamin, β-Blocker, Zytostatika



Abb. 1.9 **Raynaud-Phänomen. a** Abblassung der Digiti III–V. **b** Fingerkuppennekrose bei sekundärem Raynaud-Syndrom. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

- **sekundäres Raynaud-Syndrom:** Das sekundäre Raynaud-Syndrom tritt im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen oder als Nebenwirkung bestimmter Medikamente auf. Anders als beim primären Raynaud-Syndrom wird der Vasospasmus von **organischen Veränderungen** der Digitalarterien begleitet (**Tab. 1.13**).

Klinik: Typisch für das Raynaud-Syndrom ist der anfallsartige Vasospamus, der durch 3 Phasen gekennzeichnet ist (sog. **Tricolore-Phänomen**):
- **Blässe („weiße Finger"):** Der Anfall beginnt mit einem funktionellen Vasopasmus. Die Haut an den Akren wird blass, die Patienten klagen in dieser Phase häufig über Parästhesien und Taubheitsgefühl (**Abb. 1.9**).
- **Akrozyanose („blaue Finger"):** Durch die anschließende kapilläre und venöse Paralyse ist die Sauerstoffausschöpfung gesteigert, die Haut färbt sich blau-zyanotisch.
- **Rötung („rote Finger"):** Sobald sich der Spasmus löst, entwickelt sich eine schmerzhafte reaktive Hyperämie.

Typisch für das **primäre Raynaud-Syndrom** sind der **symmetrische Befall** der **Finger II–V** (der Daumen ist i. d. R. nicht betroffen) und das **Fehlen trophischer Störungen**. Beim **sekundären Raynaud-Syndrom** fehlt der symmetrische Charakter. Die ischämischen Attacken treten **asymmetrisch** auf und betreffen gelegentlich nur einzelne Finger. Anders als beim primären Raynaud-Syndrom leiden

die Patienten häufig an persistierenden Ruheschmerzen, Parästhesien und trophischen Störungen (v. a. Fingerkuppennekrosen, **Abb. 1.9**). Insbesondere hier können die Phasen der reaktiven Hyperämie und/oder Akrozyanose auch fehlen (z. B. bei fixierten Stenosen).

Spielt sich das Raynaud-Syndrom nur an einem einzelnen Finger ab, spricht man von einem **Digitus mortuus**.

Differenzialdiagnosen:

- Embolie (Ischämiedauer > 30 min)
- pAVK (Auslösung der ischämischen Schmerzen durch Belastung)
- Akrozyanose (schmerzlose, persistierende Blauverfärbung der Akren).

Diagnostik: Die typischen ischämischen Attacken lassen sich durch verschiedene **Provokationstestungen** auslösen:

- **Faustschlussprobe:** Bei Patienten mit Raynaud-Syndrom kommt es nach wiederholten Faustschlüssen mit erhobener Hand und komprimiertem Handgelenk zum Abblassen einzelner Finger.
- **Kälteprovokationstest:** Auslösung vasospastischer Anfälle beim Eintauchen der Hände für 3 min in Eiswasser.

RADIO

Die Diagnose des Raynaud-Syndroms kann mithilfe der **akralen Oszillografie** gesichert werden, die während der ischämischen Attacke (Durchführung direkt im Anschluss an einen Provokationstest) **charakteristische Sägezahnkurven** zeigt. Typisch für das primäre Raynaud-Syndrom ist die vollständige Normalisierung der Sägezahnkurven nach Gabe eines Vasodilatators (Nitroglyzerin s. l.) oder lokaler Erwärmung. Der funktionelle Charakter der Erkrankung kann auch mithilfe der **MR-Angiografie** nachgewiesen werden: Im akuten Anfall zeigen sich typische Gefäßverengungen, die sich nach Gabe eines α-Blockers (z. B. Tolazolin) lösen. Lösen sich die Vasospasmen nicht, ist sekundäres Raynaud-Syndrom mit organischen Gefäßveränderungen anzunehmen.

Für die Diagnose des sekundären Raynaud-Syndroms sind die **Nagelfalz-Kapillarmikroskopie** (Nachweis struktureller Kapillarveränderungen wie Megakapillaren, avaskuläre Felder und Hämorrhagien) und der **Nachweis** der **auslösenden Grunderkrankung** entscheidend (v. a. labordiagnostisch mit Bestimmung der Entzündungsparameter, Blutbild, Thrombozyten, Eiweiß- und Immunelektrophorese, Kälteagglutinine und Autoantikörper wie z. B. ANA).

MERKE Diagnosekriterien des **primären Raynaud-Syndroms:**

- symmetrischer Fingerbefall an beiden Händen
- keine Nekrosen
- Auslösung durch Kälte oder emotionalen Stress
- keine über den Anfall hinausgehende Schmerzen
- Ausschluss eines sekundären Raynaud-Syndrom (Kapillarmikroskopie und Labor normal).

Therapie: Die entscheidende Maßnahme ist der **konsequente Kälteschutz** der **Akren**. Weitere allgemeine Ansätze sind Sport, Nikotinverbot und das Vermeiden von Stress. Bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Syndrom steht die **kausale Behandlung der Grunderkrankung** im Vordergrund.

Beim **primären Raynaud-Syndrom** werden **Vasodilatatoren** wie Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Nitropräparate, α_1-Rezeptorblocker und Angiotensin-II-Rezeptorenblocker eingesetzt. Bei Patienten mit sekundärem Raynaud-Syndrom und Ruheschmerzen bzw. trophischen Störungen kann die lokale Durchblutung mit einer i. v.-Infusion von Prostaglandin E_1 verbessert werden.

PHARMA

MERKE Die Gabe von Ergotamin, Zytostatika (z. B. Cisplatin) oder β-Blockern ist kontraindiziert, da diese vasospastische Anfälle auslösen können.

Prognose: Die Prognose des primären Raynaud-Syndroms ist gut. Die Prognose des sekundären Raynaud-Syndroms hängt entscheidend von der Grundkrankheit ab.

1.5.2 Akrozyanose

Kennzeichen der Akrozyanose ist eine **persistierende, schmerzlose Blauverfärbung der Akren**, die auf Unterarme und -schenkel übergreifen kann. Die genaue Ätiologie ist unklar. Pathogenetisch liegt der Erkrankung ein **funktioneller Vasospasmus** der Arteriolen mit verminderter arterieller Durchblutung zugrunde. Die Zyanose entsteht durch die erhöhte Sauerstoffextraktion im Rahmen der reaktiven kapillären und venösen Paralyse. Die Erkrankung betrifft überwiegend **Frauen**. Anders als beim Raynaud-Syndrom tritt die akrale Zyanose über einen längeren Zeitraum und **nicht anfallsweise** auf. Kälte kann die Zyanose verschlimmern, aber nicht auslösen. Schmerzen und trophische Störungen werden nicht beobachtet. Eine spezifische Therapie existiert nicht, Kälte sollte vermieden werden. Die Prognose der Akrozyanose ist gut, sie zeigt häufig einen selbstlimitierenden Verlauf.

1.5.3 Erythromelalgie

Die Erythromelalgie ist eine funktionelle Durchblutungsstörung, die durch eine **anfallsweise** auftretende, schmerzhafte, ödematöse **Rotfärbung** der **Akren**, **Füße** und **Hände** nach **Wärmekontakt** (erhöhte Außentemperatur, Wärmflasche) gekennzeichnet ist. Die Erkrankung ist sehr selten und tritt v. a. bei Männern im mittleren Lebensalter auf. Sie kommt idiopathisch oder sekundär im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen (z. B. Kryoglobulinämie, myeloproliferative Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Polyneuropathie) vor. Die genaue Ätiologie ist unklar. Für die idiopathische Form konnte eine Reihe angeborener Gendefekte identifiert werden, die zu einer gesteigerten Aktivität eines Natriumkanals führen, der an den Nozizeptoren lokalisiert ist. Therapeutisch stehen die Kühlung der betroffenen Körperteile und der symptomatische Einsatz von NSAR im Vordergrund.

MERKE Die Erythromelalgie ist – anders als das Raynaud-Syndrom und die Akrozyanose – durch eine funktionell ausgelöste schlagartige Zunahme der Durchblutung gekennzeichnet.

1.6 Aneurysmen und Dissektionen

1.6.1 Grundlagen

DEFINITION Als **Aneurysma** bezeichnet man eine segmentale Ausweitung der arteriellen Gefäßwand auf das > 1,5-Fache des normalen Lumens. Unter einer **Dissektion** versteht man eine Aufspaltung der Gefäßwand. Entwickelt sich die Dissektion in einem aneurysmatisch erweiterten Gefäßabschnitt oder führt die Dissektion zu einer Ausweitung der Gefäßwand, spricht man von einem **Aneurysma dissecans**.

Ätiopathogenese: Aneurysmen und Dissektionen liegt eine **angeborene** oder **erworbene Gefäßwandschwäche** zugrunde:

- **Atherosklerose** (häufigste Ursache)
- **Mediadegeneration:** zystische Medianekrose Erdheim-Gsell (idiopathische Mediadegeneration mit Degeneration des Muskel- und Bindegewebes), generalisierte Störungen der Kollagensynthese (Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom)
- **angeborene Fehlbildungen** der Gefäßwandschichten
- **entzündliche Gefäßerkrankungen:** bakterielle Infektionen (mykotisches Aneurysma; luetisches Aneurysma), Vaskulitiden (Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis, Panarteriitis nodosa, Morbus Behçet)
- **Traumen** und **iatrogene Verletzungen** der Gefäße.

PATHO

Pathogenetisch liegt der Gefäßwandschwäche eine segmentale oder generalisierte Destabilisierung und Zerstörung der elastischen Fasern in der Gefäßmedia zugrunde. Abhängig von der Art der Wandbeteiligung werden 3 verschiedene Aneurysmaformen unterschieden (**Abb. 1.10**):

- **echtes Aneurysma** (**Aneurysma verum**, ca. 80 %): Ausweitung der gesamten arteriellen Gefäßwand, der dreischichtige Gefäßwandaufbau (Adventitia, Media, Intima) bleibt erhalten. Abhängig von der Morphologie der Aussackung spricht man von:
  - sackförmigen Aneurysmen (Aneurysma sacculare)
  - spindelförmigen Aneurysmen (Aneurysma fusiforme)
  - keilförmigen Aneurysmen.
- **Aneurysma dissecans** (15–20 %): Das disseziierende Aneurysma entsteht am häufigsten durch einen Einriss in der Intima, durch den sich das Blut in die geschwächte Media wühlt („Entry") und die Gefäßwand in Längsrichtung aufspaltet (klassische Aortendissektion). Hierdurch bildet sich ein zweites falsches Gefäßlumen („Pseudolumen"). Bei einigen disseziierenden Aneurysmen findet das falsche Lumen weiter distal wieder Anschluss an das echte Lumen („Reentry"), sodass das Blut in das wahre Lumen zurückströmen kann.
  Selten liegt das primäre Ereignis in der Media selbst. Durch Einblutungen aus den Vasa vasorum entsteht in der destabilisierten Media ein intramurales Hämatom, das sich in Längsrichtung ausbreitet. Kommt es zusätzlich zu einer druckbedingten Schädigung der Intima, dringt das Blut in das wahre Lumen ein.
- **falsches Aneurysma (Aneurysma spurium):** Das Aneurysma spurium entsteht durch eine traumatische Gefäßverletzung (z. B. Stichwunde, arterielle Punktion), aus der Blut in die Umgebung sickert. Das perivaskuläre Hämatom steht mit dem eigentlichen Gefäßlumen in Verbindung. Im Zuge der Hämatomorganisation bildet sich um das „falsche Aneurysma" eine bindegewebige Wand aus Granulationsgewebe.

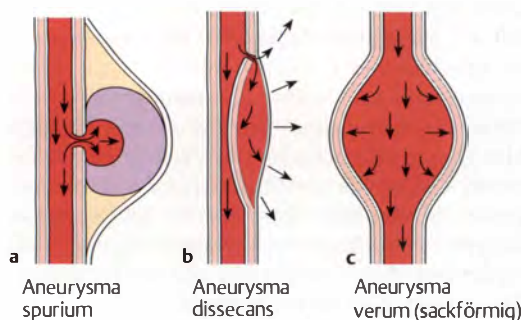


Abb. 1.10 **Aneurysmaformen.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Lokalisation:

- Aorta und Iliakalarterien
- periphere Extremitätenarterien (v. a. A. poplitea)
- Viszeralarterien
- Nierenarterien
- zerebrovaskuläre Gefäße.

Komplikationen: Zu den typischen Komplikationen zählen:

- **Durchblutungsstörungen:**
  - **arterioarterielle Embolie:** Durch die verlangsamte und gestörte Blutströmung im Aneurysmabereich wird das Gerinnungssystem aktiviert. In der Gefäßwand lagern sich Abscheidungsthromben ab (parietale Thromben), die sich ablösen und als Embolus zu einem Organ- bzw. Extremitäteninfarkt führen können.
  - **Verschluss** aus dem Aneurysma **abgehender Äste**
  - **(akuter) thrombotischer Verschluss:** insbesondere in kleinen Gefäßen (z. B. Popliteaaneurysma)
  - **Stenosierung des Gefäßlumens** bei Aortendissektion: Findet das falsche Lumen keinen Anschluss an das Ursprungslumen (fehlender Reentry) oder ist der Blutfluss innerhalb des falschen Lumens größer als der Abstrom über den Reentry, bläht sich das falsche Lumen während der Systole sackartig auf und stenosiert das wahre Lumen (dynamische Stenose). Bleibt die Dissektion auf die Media beschränkt (kein Doppellumen), bildet sich in ein Hämatom, das auf das betroffene Blutgefäß drückt (statische Stenose).

- **Kompression** von und **Penetration** in Nachbarstrukturen/-organe (begleitende Venen, Nerven, benachbarte Hohlorgane)
- **Dissektion**
- **Ruptur** (offen oder gedeckt): Zur traumatischen Aortenruptur s. Orthopädie S. B185.

MERKE Während proximal lokalisierte Aneurysmen (Aorta) v. a. zur Ruptur neigen, führen distal gelegene Aneurysmen (A. poplitea) in erster Linie zu peripheren Embolien!

1.6.2 Aortenaneurysmen

Im Bereich der Aorta sind Ätiologie, Aneurysmaform und Lokalisation eng miteinander verknüft (**Tab. 1.14**). Der wichtigste Progressionsfaktor des Aortenaneurysmas und der Aortendissektion ist die **arterielle Hypertonie**. Die destabilisierte Gefäßwand gibt dem erhöhten Blutdruck nach und dilatiert. Durch die Zunahme des Gefäßdurchmessers und die Ausdünnung der Gefäßwand steigt die Wandspannung und das Rupturrisiko nimmt zu (Laplace-Gesetz: Wandspannung ist direkt proportional zum transmuralen Druck und zum Gefäßdurchmesser und umgekehrt proportional zur Wanddicke).

Bauchaortenaneurysma (BAA)

Synonym: abdominelles Aortenaneurysma (AAA)

DEFINITION Bauchaortenaneurysmen sind echte Aneurysmen mit einer Aufweiterung des Aortendurchmessers ≥ 3 cm.

Epidemiologie: Etwa 80 % aller Aneurysmen sind im abdominellen Abschnitt der Aorta lokalisiert. Von diesen liegen 95 % unterhalb des Abgangs der A. renalis (**infrarenales BAA**). An einem BAA erkranken v. a. Männer jenseits des 50. Lebensjahres. Frauen sind i. d. R. seltener und später betroffen (> 70 Jahre). Nicht selten findet man bei den Patienten gleichzeitig Aneurysmen der Aorta thoracica und A. poplitea.

Ätiologie: Das BAA entwickelt sich in den meisten Fällen auf dem Boden einer **Atherosklerose**. Der wichtigste Risikofaktor ist die **arterielle Hypertonie** (→ ca. 10 % der Hypertoniker > 65 Jahre leiden an einem BAA). Seltenere Ursachen sind das infektiös-bakterielle Aneurysma (sog. mykotisches Aneurysma) und das inflammatorische Aneurysma (fibrosierende Entzündung der Media, Adventitia und des perivaskulären Gewebes im Bereich der atherosklerotisch veränderten Aortenwand).

Tab. 1.14 **Aortenaneurysmen**

	echtes Aneurysma (Aneurysma verum)	disseziierendes Aneurysma (Aneurysma dissecans)
Definition	Ausweitung der gesamten Arterienwand (erhaltene Dreischichtung)	Aufspaltung der Gefäßwandschichten in Längsrichtung in einem aneurysmatisch erweiterten Gefäßabschnitt
Häufigkeit	ca. 80 %	15–20 %
Ätiologie	v. a. Atherosklerose	Atherosklerose + Hypertonie, Marfan-Syndrom
Lokalisation	am häufigsten: abdominelle Aorta (v. a. infrarenal), seltener thorakale Aorta	am häufigsten: thorakale Aorta (95 %), selten abdominelle Aorta (5 %)

Klinik: Das BAA verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch und wird zufällig im Rahmen einer Abdomensonografie entdeckt. Mögliche Symptome sind **Schmerzen** im **Rücken** und **Unterbauch**, die in die **Flanken**, **Gesäß** und **Beine ausstrahlen**.

Komplikationen:

Ruptur: Die bedrohlichste Komplikation ist die **freie Aneurysmaruptur**, die zu schlagartig einsetzenden Schmerzen und einem fulminanten hypovolämischen Schock führt. Die meisten Patienten versterben vor Erreichen des Krankenhauses an innerer Verblutung. Bei einer **gedeckten Ruptur** klagen die Patienten über akut einsetzende, anhaltende, heftige Rückenschmerzen, die in die Flanken und Beine ausstrahlen. Durch Einblutungen in den Retroperitonealraum kann es zu einem hypovolämischen Schock kommen.

Das **Rupturrisiko** korreliert eng mit dem **Aneurysmadurchmesser:**
- < 5 cm: ca. 3 %
- 5–5,9 cm: ca. 10 %
- 6,0–6,9 cm: ca. 15 %
- > 7 cm: > 60 %.

Auch die **Wachstumstendenz** (< 0,3 cm/Jahr: geringes Rupturrisiko, 0,5 cm/Jahr: mittleres Rupturrisiko, > 0,5 cm/Jahr: hohes Rupturrisiko), die **Aneurysmaform** (besonders rupturgefährdet sind sakkuläre Aneurysmen), das **Geschlecht** (hohe Rupturgefahr bei Frauen) und **Begleitfaktoren** (schlecht eingestellte Hypertonie, COPD, familiäre Disposition und Nikotinabsus) haben einen Einfluss auf die Rupturrate.

Weitere Komplikationen:
- Verschluss aus dem Aneurysma abgehender Äste (z. B. Verschluss der A. mesenterica inferior beim infrarenalen BAA)
- **Aortendissektion** bei Einriss der Intima (S. 91)
- Penetration in Nachbarorgane: Gastrointestinaltrakt (→ gastrointestinale Blutung), V. cava inferior (→ Rechtsherzinsuffizienz), Urogenitaltrakt (→ ausgeprägte Hämaturie)
- Plaqueembolisation aus dem thrombotischen Aneurysma mit akutem arteriellem Gefäßverschluss
- Hydronephrose durch Ureterkompression.

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach einer bekannten **atherosklerotischen Grunderkrankung** (Angina pectoris, Angina abdominalis, pAVK) und ihren Risikofaktoren (v.a. arterielle Hypertonie) gefragt werden. Bei einem großen BAA mit einem Durchmesser > 5 cm lässt sich bei der Abdomenpalpation gelegentlich ein **pulsierender Tumor** im Mittelbauch tasten, über dem sich **Strömungsgeräusche** auskultieren lassen.

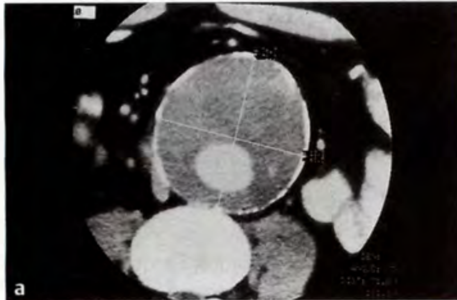




Abb. 1.11 **Infrarenales Bauchaortenaneurysma. a** Die CT-Angiografie zeigt ein teilweise thrombosiertes Aneurysma mit exzentrischem Restlumen. **b** Dreidimensionale Darstellung in der Spiral-CT. [a: aus Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010; b: aus Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

RADIO

Mit der **Sonografie** lassen sich > 90 % der BAA sicher diagnostizieren. Sie liefert erste Hinweise auf die Größe, Lokalisation und Längsausdehnung. Im Rahmen der Akutdiagnostik kann sie eindeutig eine freie Ruptur (freie Flüssigkeit) nachweisen, bei der gedeckten Ruptur sinkt die Treffsicherheit. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und der einfachen Durchführbarkeit ist die abdominelle Sonografie das geeignete Verfahren für das **Screening**, die **Akut-** und **Verlaufsdiagnostik**. Methode der Wahl zur genauen Abklärung (Lokalisation, Morphologie, Größe, Längenausdehnung, Nachbarschaftsbeziehungen) ist die **CT-Angiografie** (**Abb. 1.11**). Wichtig für die Therapieplanung (→ Stentimplantation, s. u.) ist das genaue Ausmessen des Aneurysma- und angrenzenden Aortadurchmessers. Die **Angiografie** kann das Aneurysma nur indirekt nachweisen und ist aufgrund der heute verfügbaren CTA i. d. R. nicht erforderlich.

MERKE Bei Rupturverdacht ist, wenn sofort verfügbar, eine CT indiziert. Bei unbekannter Anamnese ist im Notfall die Sonografie zulässig. Bei nicht stabilisierbarem Patienten ist die explorative Laparotomie indiziert.

Differenzialdiagnosen: Bei einer offenen oder gedeckten Aneurysmaruptur müssen alle Ursachen eines akuten Abdomens (s. Leitsymptome S. C 70) abgeklärt werden. Bei Rückenschmerzen muss differenzialdiagnostisch an Wirbelsäulenerkrankungen, bei Flankenschmerzen an Nieren- oder Uretererkrankungen, bei Bauchschmerzen an eine ischämische Kolitis oder Angina abdominalis gedacht werden.

Therapie: Das wichtigste therapeutische Ziel ist die Rupturprävention. Die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens hängt von der Aneurysmagröße und der Symptomatik ab.

Konservative Therapie: Asymptomatische BAA mit einem Durchmesser < 5,0–5,5 cm bei Männern bzw. < 4,5 cm bei Frauen werden konservativ behandelt. Entscheidend sind eine **konsequente Einstellung der Risikofaktoren** und eine regelmäßige (halbjährliche) sonografische Kontrolle.

Interventionelle und operative Therapie: Indikationen für eine interventionelle oder operative Therapie sind:
- jedes symptomatische BAA (dringlich innerhalb von 24 h)
- asymptomatische Bauchaortenaneurysmen mit einem Durchmesser von > 5,0–5,5 cm bei Männern bzw. > 4,5 cm bei Frauen oder einer Wachstumstendenz in den Verlaufskontrollen (elektiv)
- freie oder gedeckte Ruptur (Sofort-OP).

Voraussetzung für eine **interventionelle Therapie** (Stentimplantation) ist ein maximaler Durchmesser der an das Aneurysma angrenzenden Aorta von 3 cm. Bei einem größeren Durchmesser ist keine sichere Verankerung der Prothese möglich. Damit die Aorta am Aneurysmahals sicher abgedichtet werden kann, darf der Abstand zwischen Aneurysmahals und A. renalis maximal 2 cm betragen. Geeignet für eine interventionelle Therapie sind infrarenale BAA vom Typ I–IIb. Kontraindiziert ist die Stentimplantation bei einem stark geschlängelten Aneurysmahals und BAA vom Typ IIc–III (**Tab. 1.15**). Aufgrund der Entwicklung im Bereich der Stentgrafts (z. B. „gebranchte" Prothesen mit Seitenarmen zu den Nierenarterien oder der A. iliaca interna) lassen sich heute immer mehr Aneurysmen endovaskulär versorgen.

Tab. 1.15 Einteilung des infrarenalen BAA nach der Heidelberger-Klassifikation

Typ	Beschreibung	Therapie
I	BAA der infrarenalen Aorta ohne Einschluss der Bifurkation	interventionell oder operativ
IIa	BAA reicht bis an die Bifurkation	
IIb	BAA mit Einschluss der Bifurkation	
IIc	BAA mit Einschluss der A. iliaca communis	bevorzugt operativ
III	jedes infrarenale BAA ohne „infrarenalen Hals" (keine Abgrenzung zur A. renalis)	

Die **operative Therapie** umfasst die Längseröffnung des Aneurysmas, Ausräumung evtl. vorhandener Thromben und Implantation einer Rohr- oder Y-Prothese innerhalb des geöffneten Gefäßlumens und Nahtverschluss der Aneurysmawand über der Prothese (sog. Inlay-Technik). Näheres s. Chirurgie S. B 183.

Prognose: Die Prognose des BAA wird wesentlich von der Rupturgefahr bestimmt (s. o.).

Thorakales Aortenaneurysma (TAA)

Von einem thorakalen Aortenaneurysma (echtes Aneurysma) spricht man bei einer **Erweiterung** des thorakalen Aortendurchmessers **≥ 3,5 cm**. Das thorakale Aortenaneurysma ist eine **seltene** Erkrankung (3% aller echten Aneurysmaformen). Betroffen sind v. a. ältere Patienten > 60 Jahre. Die häufigste Ursache des thorakalen Aortenaneurysmas ist die **Atherosklerose** (v. a. Aorta descendens). Seltenere Ursachen sind die idiopathische Mediadegeneration bei Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, die zystische Medianekrose Erdheim-Gsell und das Spätstadium der Lues (v. a. Aorta ascendens und Aortenbogen). Das thorakale Aortenaneurysma verläuft i. d. R. **asymptomatisch** und wird zufällig im Rahmen einer Echokardiografie, CT oder MRT entdeckt. Gelegentlich klagen die Patienten über **retrosternale Schmerzen**. Häufig wird das TAA erst durch seine **Komplikationen** symptomatisch:

- Aortenklappeninsuffizienz
- Kompression von Nachstrukturen: Ösophagus (→ Dysphagie), Trachea (→ Stridor), Bronchien (→ Dyspnoe, rezidivierende Pneumonien), N. laryngeus recurrens (→ Heiserkeit), V. cava superior (→ obere Einflussstauung), Halssympathikus (→ Horner-Syndrom)
- Aortendissektion (S. 91)
- freie Ruptur (das Rupturrisiko steigt mit zunehmendem Aneurysmadurchmesser)
- Ruptur ins Mediastinum, Pleura (→ hämorrhagischer Pleuraerguss), Perikard (→ Herzbeuteltamponade), Ösophagus, Bronchien
- Thromboembolie.

RADIO

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigt bei Patienten mit TAA eine Mediastinalverbreiterung. Am sichersten gelingt der Nachweis einer TAA in der **CT-Angiografie** und **Echokardiografie**.

Thorakale Aortenaneurysmen mit einem Aneurysmadurchmesser **> 5,5 cm** werden je nach Lokalisation und Anatomie **operativ** oder **endovaskulär** therapiert. Marfan-Patienten sollten früher (> 4,0–5,0 cm) und bevorzugt operativ behandelt werden. Die betroffenen Gefäßabschnitte werden reseziert, eine Prothese eingesetzt und Gefäßabgänge des betroffenen Bereiches in die Prothese implantiert. Bei Aneurysmen im Bereich der Aorta ascendens wird gleichzeitig die Aortenklappe durch Einsatz einer speziellen klappentragenden Prothese ersetzt. Aneurysmen der Aorta descendens können alternativ mit einer **Stentimplantation** versorgt werden.

MERKE Entscheidend ist die konsequente Blutdruckeinstellung.

Thorakale Aortendissektion

DEFINITION Aufspaltung der thorakalen Aortenwand durch Einriss der destabilisierten Mediaschicht.

Epidemiologie: Die Inzidenz der thorakalen Aortendissektion beträgt ca. 3/100000 Einwohner und Jahr. Sie tritt v. a. jenseits des 60. Lebensjahres auf, Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Eine Ausnahme bilden Patienten mit angeborenen Gefäßwandstörungen (z. B. Marfan-Syndrom). Hier kann die Aortendissektion bereits im frühen Erwachsenenalter auftreten.

Ätiologie: Die wichtigste Ursache der thorakalen Aortendissektion ist die Kombination von **Atherosklerose** und **arterieller Hypertonie** (75%). Seltenere Ursachen sind Marfan-Syndrom (v. a. bei jüngeren Patienten), zystische Medianekrose Erdheim-Gsell, Lues, Dezelationstraumata und Riesenzellarteritis.

Einteilung: Die thorakale Aortendissektion wird anhand der **Dissektionsausbreitung** (**Tab. 1.16** und **Abb. 1.12**) ein-

Tab. 1.16 Einteilung der thorakalen Aortendissektion nach Standford und DeBakey

Stanford	DeBakey	Beschreibung
Typ A (ca. 80%)	I	Dissektion der gesamten thorakalen Aorta mit Entry im Bereich der Aorta ascendens oder des Aortenbogens
	II	nur Aorta ascendes betroffen
Typ B (ca. 20%)	III	Dissektion der Aorta descendens

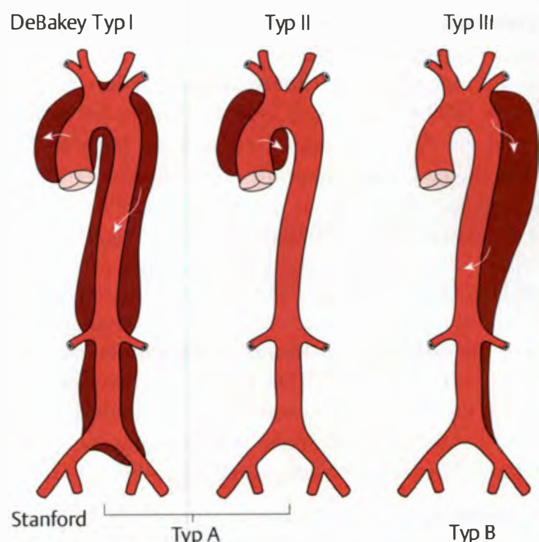


Abb. 1.12 **Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey und Stanford.** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

geteilt. Der entscheidende Parameter ist die Beteiligung der Aorta ascendens, da sie sich klinisch und therapeutisch vom Befall der Aorta descendens unterscheidet. Man unterscheidet zwischen der **akuten** (Symptome bis zu 2 Wochen nach Dissektion) und **chronischen** Aortendissektion (Symptome ab der 3. Woche, Thrombosierung des falschen Lumens).

Klinik und Komplikationen: Leitsymptom ist der **akute, heftige Thoraxschmerz** (Vernichtungsschmerz). Patienten mit Stanford-A-Dissektion spüren die Schmerzen v.a. retrosternal. Typisch für die Stanford-B-Dissektion sind heftige Thoraxschmerzen, die in den Rücken, das Abdomen und zwischen die Schulterblätter ausstrahlen. Viele Patienten berichten über **wandernde Thoraxschmerzen**, die durch das Fortschreiten der Dissektion nach distal entstehen. Die bedrohlichste Komplikation ist die **Aortenruptur** mit hypovolämischem Schock (s. Notfallmedizin S. B25). Die übrigen Komplikationen hängen von der Lokalisation der Dissektion ab:

- **Dissektion der Aorta ascendens/Aortenbogen (Typ-A-Dissektion):** Hämoperikard und Herzbeuteltamponade (Einbruch in das Perikard), Aortenklappeninsuffizienz, Herzinfarkt (Verlegung der Koronarien), Schlaganfall (Verlegung der Aortenbogenarterien)
- **Dissektion der Aorta descendens (Typ-B-Dissektion):** Hämatothorax (Einbruch in die Pleura), Einblutungen in das Abdomen, absteigendes Ischämiesyndrom mit Beinischämie (Verlegung der Iliakalgefäße), Mesenterialinfarkt (Verlegung der Mesenterialgefäße), Niereninfarkt und akutes Nierenversagen (Verlegung der Nierengefäße), neuromuskuläre Defizite (Verlegung der Rückenmarkgefäße).

Diagnostik: Ergibt sich aus den anamnestischen Angaben (bekannte Atherosklerose, Hypertonie, Marfan-Syndrom) und klinischen Untersuchung (Symptomatik, evtl. Puls- und Blutdruckdifferenz der Arme bzw. auskultatorisches Aorteninsuffizienzgeräusch bei Typ-A-Dissektion) der Verdacht auf eine Aortendissektion, muss die Diagnose so rasch wie möglich gesichert werden, um rechtzeitig eine adäquate Therapie einzuleiten.

RADIO

Die Veränderungen im **Röntgen-Thorax-Bild** sind unspezifisch. Häufig zeigen sich eine Mediastinalverbreiterung und ein Perikard- oder Pleuraerguss. Mithilfe der **transthorakalen Echokardiografie** (TEE) können Veränderungen im Bereich der Aorta ascendens und eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz bzw. ein Perikarderguss gut erfasst werden. Die distale Ausdehnung (ab Aortenbogen) lässt sich mithilfe der TEE allerdings nicht bestimmen. Goldstandard bei V.a. thorakale Aortendissektion ist daher die **Angio-CT** von **Thorax** und **Abdomen** mit 3D-Rekonstruktion. Mit ihrer Hilfe können die Dissektionsmembran, die Dissektionsausdehnung, der Einbezug abgehender Gefäße und Thromben (randständige hypodense Areale) im Gefäßlumen erfasst werden (**Abb. 1.13**).

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch kommen alle Ursachen des **akuten Thoraxschmerzes** in Betracht:



Abb. 1.13 **Thorakale Aortendissektion in der Angio-CT.** Das wahre Lumen ist kontrastmittelreicher als das falsche. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

- **Myokardinfarkt:** positive EKG-Zeichen und Herzenzyme im Labor
- **Lungenembolie:** anamnestische Hinweise auf prädisponierende Faktoren (lange Immobilisation, Operation, bekannte Thrombophilie, Beinvenenthrombose), positive D-Dimere, Embolusnachweis im Angio-CT
- **Spannungspneumothorax:** fehlende Atemgeräusche, hypersonorer Klopfschall und Zeichen der oberen Einflussstauung in der klinischen Untersuchung, Mediastinalverlagerung und Lungenkollaps im Röntgen-Thorax
- **Ösophagusruptur:** Auftreten häufig nach schwerem Erbrechen, Mediastinalverbreiterung und -emphysem im Röntgen-Thorax, direkter Rupturnachweis in der Ösophagoskopie.

Siehe hierzu auch Leitsymptome S. C144.

Therapie:

Sofortmaßnahmen: Die Aortendissektion ist ein absoluter Notfall, der eine sofortige Krankenhauseinweisung erfordert. Kreislaufstabilisierung und Schmerzbekämpfung stehen im Vordergrund.

Konservative Therapie: Indikationen für eine konservative Therapie sind:

- komplikationslose Typ-B-Dissektion (Operationsletalität ist höher ist als das Risiko einer Spontanruptur)
- chronische Aortendissektion.

Die wichtigste Maßnahme ist eine **konsequente Blutdruckeinstellung**. Bei **Komplikationen** ist die **sofortige Operation** indiziert.

Endovaskuläre Therapie: Die komplizierte Typ-B-Dissektion wird verbreitet mittels endovaskulären Stents versorgt.

Operative Therapie: Indikationen für eine operative Therapie sind:

- jede Aortendissektion Typ **A**
- komplizierte Typ-B-Dissektion.

Tab. 1.17 Übersicht über Aneurysmen außerhalb der Aorta

	Hirnbasisaneurysmen	Popliteaaneurysmen	Aneurysmen der Viszeral- und Nierenarterien
Ätiologie	am häufigsten angeboren	Atherosklerose	angeboren, Atherosklerose, Gefäßentzündungen, fibromuskuläre Dysplasie
Epidemiologie	2–3 % der Bevölkerung	bis zu 12 % aller Aneurysmen	selten
Klinik und Komplikationen	symptomatisch ist die Ruptur (Subarachnoidalblutung s. Neurologie S. B 930)	häufig asymptomatisch, Claudicatio intermittens (S. 83), akuter peripherer Gefäßverschluss (S.78) bei Thrombembolie, akute Thrombose oder Ruptur	häufig asymptomatisch, Embolien können zu akuten Organinfarkten führen, Kompression von Nachbarstrukturen, Aneurysmaruptur ist selten
Diagnostik	Angio-MRT	Palpation, Doppler- und Duplexsonografie, Angio-CT, DSA	Doppler- und Duplexsonografie, Angio-CT
Therapie	Therapie der Wahl (ab ⌀ > 0,8 cm): interventionelles Coiling	asymptomatische Aneurymen (⌀ > 2 cm): Aneurysmaausschaltung und Bypass	Therapie ab einem ⌀ > 2 cm, interventionell (Stentgraftimplantation), operativ (Aneurysmaresektion, Gefäßinterponat, Bypass)

Der disseziierte Aortenanteil wird reseziert und durch eine Prothese ersetzt. Bei einer Aortenklappeninsuffizienz wird zusätzlich ein offener Aortenklappenersatz durchgeführt. Verlegt die Dissektionsmembran das Gefäßlumen, wird die Aorta eröffnet und die Dissektionsmembran gefenstert (Schaffung eines Reentry in das echte Lumen). Vgl. Chirurgie S. B 183

Prognose: Die Prognose der Typ-A-Dissektion ist schlecht. Ohne Operation verstirbt die Hälfte der Patienten innerhalb der nächsten 48 h und > 90 % innerhalb eines Monats an einer Ruptur. Die Typ-B-Dissektion hat eine deutlich bessere Prognose.

1.6.3 Aneurysmen anderer Lokalisation

Aneurysmen anderer Lokalisationen sind in **Tab. 1.17** dargestellt.

1.6.4 Aneurysma spurium

Das Aneurysma spurium entsteht am häufigsten **iatrogen** nach einem diagnostischen oder interventionellen Gefäßeingriff (arterielle Punktion) in der **Leiste** (seltener im Bereich der oberen Extremität). Klinisch klagen die Patienten über eine postinterventionell auftretende **druckschmerzhafte Schwellung**, über der sich häufig ein spindelförmiges Systolikum auskultieren lässt. Gesichert wird die Diagnose mithilfe der **farbkodierten Duplexsonografie.** Sie zeigt eine durchblutete perivaskuläre Höhle, die über einen Stiel mit dem Ursprungsgefäß verbunden ist. Bei falschen Aneurysmen < 2 cm Durchmesser kann die spontane Thrombosierung abgewartet werden. Größere Aneurysmen werden unter sonografischer Kontrolle **manuell komprimiert** oder durch **Injektion** von **Thrombin** verschlossen. Eine operative Versorgung ist nur selten notwendig.

1.7 Arteriovenöse Fisteln

DEFINITION Pathologische Kurzschlussverbindungen (Shunts) zwischen dem arteriellen und venösen Kreislaufschenkel.

Ätiologie: AV-Fisteln können angeboren oder erworben sein:

Erworbene AV-Fisteln: Sie entstehen am häufigsten **posttraumatisch** (penetrierende Verletzungen) oder **iatrogen** (nach Gefäß- oder Organpunktion). Seltenere Ursachen sind Gefäßarrosionen bei Tumoren, Entzündungen oder arterielle Aneurysmen. Eine **Sonderform** der erworbenen AV-Fistel ist die therapeutisch angelegte arteriovenöse Verbindung zur Dialyse (**Dialyseshunt**).

Angeborene AV-Fisteln: Sie entstehen im Rahmen von **Angiodysplasien** (angeborene Gefäßmissbildung: Klippel-Trenaunay-Syndrom, von-Hippel-Lindau-Syndrom, Osler-Rendu-Syndrom).

Pathophysiologie: Arteriovenöse Fisteln führen zu einer vermehrten **Volumenbelastung**, die Folgen für die lokale (in den betroffenen Gefäßabschnitten) und systemische Hämodynamik hat:

Lokale hämodynamische Veränderungen: In der Fistel ist die Strömungsgeschwindigkeit deutlich erhöht. Nach dem von Bernoulli beschriebenen Gesetz geht eine Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit mit einer Abnahme des arteriellen Drucks einher. Der Druck in der Fistel ist also niedriger als in der zuführenden Arterie, aber höher als in der distal der Fistel gelegenen Vene. Diese Druckdifferenz führt zu einer Strömungsumkehr in den beteiligten Arterien und Venen: Auf der arteriellen Seite entsteht in den Gefäßabschnitten distal der Fistel ein Druckgradient in Richtung Fistel, auf der venösen Seite in Richtung Peripherie. Hämodyamisch wirkt die Strömungsumkehr im arteriellen Schenkel wie eine Stenose (→ Ischämie distal der Fistel) und in den Venen wie ein venöses Abflusshindernis (→ venöse Hypertonie). Durch den Druckgradienten bilden sich über der Fistel arterioarterielle und venovenöse Kollateralen, die die Fistel umgehen. Die erhöhte Volumenbelastung in den fistelversorgenden und -drainierenden Gefäßen führt in den Arterien zur Aneurysma- und in den Venen zu Krampfaderbildung.

Systemische hämodynamische Veränderungen: Durch den arteriellen Bluteinstrom in das venöse Gefäßsystem

nehmen der Blutrückfluss zum Herzen und das Herzzeitvolumen zu.

Klinik: Die klinische Symptomatik hängt von der Lokalisation der Fistel und der Größe des Shuntvolumens ab: Je zentraler eine Fistel liegt, desto höher ist das Shuntvolumen und desto gravierender sind ihre hämodynamischen Auswirkungen:
- globale myokardiale Dysfunktion (ab einem Shuntvolumen von etwa 1–1,5 l → Herzzeitvolumen 20–30 % ↑)
- periphere Ischämie
- Aneurysmabildung
- venöse Hypertonie mit sekundärer Varikosis und chronisch-venöser Insuffizienz.

Diagnostik: Über der Fistel lässt sich häufig ein systolisch-diastolisches Strömungsgeräusch („Maschinengeräusch") auskultieren und ein Schwirren palpieren. Hilfreich ist der sog. **Nicoladani-Branham-Test**: Die Kompression der Fistel führt durch eine Abnahme des Shuntvolumens zu einem Blutdruckanstieg und Bradykardie.

Direkt kann die Fistel mithilfe der **farbkodierten Duplexsonografie** oder **Angiografie** nachgewiesen werden. Die kardialen Auswirkungen können im Röntgen-Thorax (Herzdilatation) und in der Echokardiografie (Bestimmung des HZV) beurteilt werden.

Therapie: Ziel der Therapie ist die **Fistelausschaltung** unter Erhaltung der beteiligten Arterie und Vene. Eine Therapieindikation besteht bei größeren AV-Fisteln mit mittlerem und großem Shuntvolumen, um eine Herz-Kreislauf-Insuffizienz zu vermeiden. Grundsätzlich stehen **interventionelle** (angiografischer Shuntverschluss) und **operative** Methoden (Umstechungsligatur, Fisteldurchtrennung, Trennung von Arterie und Venen sowie Rekonstruktion) zur Auswahl.

RADIO

2 Venöses Gefäßsystem

2.1 Grundlagen

Erkrankungen des venösen Gefäßsystems sind sehr häufig und zählen zu den Volkskrankheiten. Sie manifestieren sich meist im Bereich der unteren Extremität. Die häufigste Ursache venöser Erkrankungen sind die gestörte Klappenfunktion und die daraus resultierende venöse Hypertonie. Bis zu 50 % der Bevölkerung in den Industriestaaten leiden an einer primären Varikosis, die bei etwa 0,3 % zu einem floriden Ulcus cruris venosum führt.

2.1.1 Einteilung venöser Erkrankungen

Die venösen Erkrankungen werden anhand ihrer Lokalisation eingeteilt. Grundsätzlich setzt sich das Venensystem der Extremitäten aus einem **oberflächlichen** und **tiefen Venensystem** zusammen, die durch die Fascia superficialis voneinander getrennt sind. Daher wird das oberflächliche Venensystem auch als epi-, supra- und extrafasziales Venensystem und das tiefe Venensystem als subfasziales oder Leitvenensystem bezeichnet. Beide Systeme werden durch Venen, die die Fascia superficialis durchbohren (**Vv. perforantes, Abb. 2.1**) miteinander verbunden (**transfasziales Venensystem**).

Jedes Bein verfügt über etwa 90–150 Vv. perforantes. Die wichtigsten lassen sich in 3 Gruppen gliedern:
- **Cockett-Perforansvenen:** Sie befinden sich 5–20 cm oberhalb der Fußsohle auf der sog. Linton-Linie (gedachte Gerade zwischen Malleolus medialis und Kniekehlenmitte). Sie haben die größte klinische Bedeutung: Bei Insuffizienz kehrt sich die Blutströmung um und das Blut wird aus der Tiefe in das oberflächliche Venensystem gepresst („Blow-out").

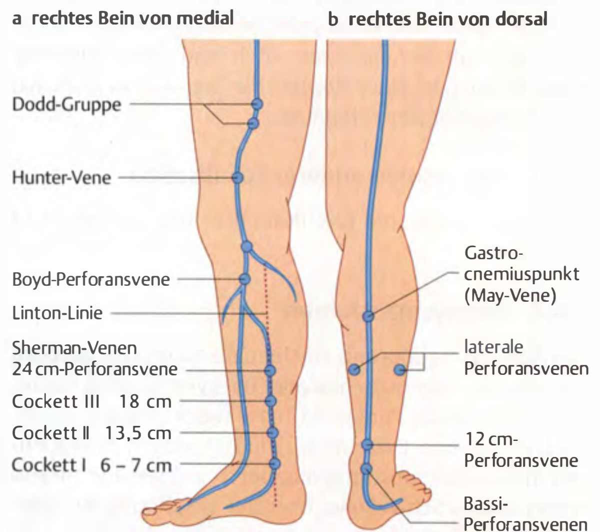


Abb. 2.1 Die wichtigsten Vv. perforantes der unteren Extremität. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

- **Boyd-Perforansvenen:** Sie befinden sich handbreit unter dem Kniegelenk und verbinden die V. saphena magna mit den Vv. tibiales.
- **Dodd-Perforansvenen:** Sie befinden sich im Bereich des Adduktorenkanals am Oberschenkel und verbinden die V. saphena magna mit der V. femoralis.

Zu den Erkrankungen des oberflächlichen und transfaszialen Venensystems zählen:
- primäre Varikosis
- Thrombophlebitis.

Zu den Erkrankungen des tiefen Venensystems zählen:

- Phlebothrombose (tiefe Venenthrombose)
- postthrombotisches Syndrom (Spätkomplikation einer tiefen Beinvenenthrombose)
- chronisch-venöse Insuffizienz (CVI).

Die wichtigste Varizenform bei den Organvenen sind die **Ösophagusvarizen**, die sich bei 20–60% aller Patienten mit Leberzirrhose finden. Da die Ösophagusvarizen sehr dünnwandig sind, können sie bei einer plötzlichen Druckerhöhung im Pfortadersystem (portale Hypertension) leicht einreißen und zu heftigen Blutungen führen.

2.1.2 Pathogenese und Pathophysiologie

PATHO

Der gemeinsame Ausgangspunkt venöser Erkrankungen ist der gestörte Rücktransport des venösen Blutes zum Herzen (**Strömungsinsuffizienz**). Eine Strömungsinsuffizienz kann auf **strukturellen Venenveränderungen** (Stenosierung, Verschluss und Klappendestruktion) und **funktionellen Störungen** (erhöhte Volumenbelastung, gestörte Muskelpumpe) beruhen (**Tab. 2.1**).

Die wichtigste pathophysiologische Folge der Strömungsinsuffizienz ist die **venöse Hypertonie**, die – unabhängig von der Genese – zum Symptomenkomplex der **chronisch-venösen Insuffizienz** (S. 109) führt. Abhängig von der zugrunde liegenden Ursache wird die Strömungsinsuffizienz in 2 Formen unterteilt:

Retrograde Strömungsinsuffizienz: Sie entsteht durch eine **Störung der Venenklappen** im **tiefen Beinvenensystem**. Normalerweise wird das Blut aus Haut und subkutanem Gewebe von den oberflächlichen Venen gesammelt und über die transfaszialen Venen in das tiefe Venensystem drainiert. Die Extremitätenvenen verfügen über zahlreiche halbmondförmige Klappen, die so ausgerichtet sind, dass ein venöser Transport nur zum Herzen hin erfolgen kann. Die Klappen in den Vv. perforantes garantieren, dass das Blut nur von den oberflächlichen zu den tiefen Venen strömen kann. Bei geschlossener distaler und geöffneter proximaler Venenklappe wird das Blut durch die Muskelkontraktion Richtung Herz gepresst (**Muskelpumpe**, **Abb. 2.2**). Die geschlossene distale Klappe verhindert, dass das Blut zurückfließen kann. Wenn sich die Muskulatur entspannt, öffnen sich die distalen Klappen und die proximale Klappen schließen sich. So kann das Blut von distal nach proximal nachfließen. Ist die **Klappenfunktion** in den tiefen Leitvenen **gestört**, kommt es zu einer Umkehrung der Strömungsrichtung (sog. **Leitveneninsuffizienz**). Hierdurch kann auch die Muskelpumpe nicht mehr effizient arbeiten, das Blut staut sich in der Peripherie (sog. **venöses Pooling**) und fließt über das oberflächliche Venensystem ab. Eine retrograde Strömungsinsuffizienz findet sich v. a. bei fehlenden Venenklappen (Avalvulie), dekompensierter primärer Varikosis (S. 96) oder beim postthrombotischen Syndrom mit Rekanalisation, aber defekten Venenklappen (S. 108).

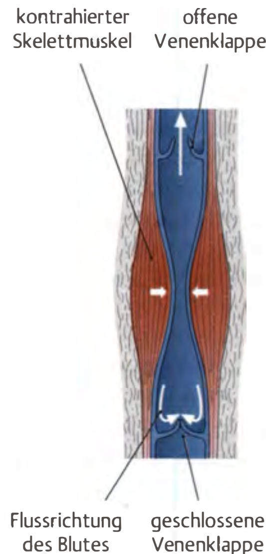


Abb. 2.2 **Muskelpumpe.** [aus: Schünke et al., Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Thieme, 2009]

Anterograde Strömungsinsuffizienz: Ursächlich ist eine **strukturelle** („venöser Block" bei Phlebothrombose oder äußerer Kompression) oder **funktionelle Abflussstörung** (insuffiziente Muskelpumpe bei Volumen- oder Drucküberlastung des tiefen Venensystems, z. B. bei schwerer Stammvarikose mit relativer Venenklappeninsuffizienz, AV-Fisteln, Rechtsherzinsuffizienz oder Ausfall der Pumpfunktion, z. B. bei Muskellähmung oder Gelenkversteifung). In beiden Fällen kann das Blut nicht ungehindert über die tiefen Leitvenen zum Herzen fließen. Stattdessen bilden sich kompensatorische Kollateralen, über die das Blut in das oberflächliche Venensystem abfließt (sekundäre Varikosis).

Tab. 2.1 **Pathogenese und Ursachen venöser Erkrankungen**

Pathomechanismus	Ursachen
Stenose oder Verschluss im tiefen Venensystem	Phlebothrombose (am häufigsten), Venenkompression durch perivaskuläre Prozesse (Tumoren, Entzündungen, Hämatome)
Klappendysfunktion	erworben: primär (erworbene Venenwandschwäche) oder sekundär (postthrombotisches Syndrom, AV-Fisteln) angeboren: Klappenagenesie/-dysgenesie
venöse Hypervolämie	Rechtsherzinsuffizienz, AV-Fisteln
Ausfall der Extremitätenpumpe	Parese, Immobilisation (z. B. Gipsverband)

2.1.3 Spezielle Diagnostik des venösen Gefäßsystems

Bildgebende Diagnostik

RADIO

Sonografie: Die Sonografie ist das **wichtigste diagnostische Verfahren** zur Aufdeckung von Störungen im venösen Gefäßsystem. Bei schwierigen Untersuchungsverhältnissen (Adipositas, Meteorismus) kann ersatzweise eine CT- oder MR-Phlebografie durchgeführt werden. Mit der reinen **B-Bild-Sonografie** können morphologische Aspekte wie Venenwand, Gefäßinhalt und perivasale Strukturen beurteilt werden. Die **Kompressionssonografie** ist die Me-

thode der Wahl zum Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose. Die Venen werden im Querschnitt dargestellt und mit dem Schallkopf zusammengedrückt. Lässt sich das Gefäß nicht vollständig komprimieren, liegt eine Thrombose vor. Eine partielle Komprimierbarkeit spricht für eine Thrombusbildung an der Gefäßinnenwand (parietaler Thrombus) oder eine postthrombotische Wandverdickung. Mit der **farbkodierten Duplexsonografie** können die Durchgängigkeit der Gefäße, die Beziehung des Thrombus zur Gefäßwand und die Klappenfunktion überprüft werden. Klappeninsuffizienzen (bei der primären Varikose) lassen sich durch einen Farbwechsel an der insuffizienten Klappe nachweisen. Die farbkodierte Duplexsonografie stellt eine Kombination aus B-Bild-, Farbkodierung und pw-Dopplersonografie dar und erfasst sowohl morphologische als auch funktionelle Aspekte (Strömungsdynamik). Sie ist daher das optimale Verfahren zum Nachweis eines postthrombotischen Syndroms oder zur Abklärung einer Varikosis.

Phlebografie: Bei der Phlebografie wird das **gesamte Venensystem** (tiefes und oberflächliches Venensystem) durch **Kontrastmittelinjektion** (in eine Fußrückenvene) röntgenologisch dargestellt. Nachteile im Vergleich zur Sonografie entstehen durch das invasive Vorgehen und die Verwendung von Kontrastmitteln. Sie ist v. a. bei unklaren Sonografiebefunden und vor operativen Eingriffen an den Venen indiziert.

Hämodynamische Funktionstests

Mithilfe der hämodynamischen Funktionstests werden die venöse Kapazität (= maximale Aufnahmefähigkeit einer Vene für Blut als indirektes Zeichen für die Venendehnbarkeit) und die venöse Drainage überprüft. Sie werden in erster Linie zur Erfassung und Verlaufsbeobachtung der hämodynamischen Konsequenzen venöser Erkrankungen (Nachweis eines postthrombotischen Syndroms und/oder einer chronisch-venösen Insuffizienz) eingesetzt.

Photoplethysmografie (PPG) und Lichtreflexionsrheografie (LRR): Die PPG erfasst die **venöse Drainage**, indem sie die Änderungen der venösen Füllung unter standardisierter muskulärer Belastung (z. B. Zehenstände) misst. In die Haut wird Infrarotlicht einer bestimmten Wellenlänge gelenkt. Anschließend wird mithilfe eines Photodetektors der vom Füllungszustand der subkutanen Venen abhängige reflektierte Anteil gemessen. Mit der Muskelarbeit entleert sich die Vene, der reflektierte Anteil nimmt ab. Anschließend wird in Ruhe die Wiederauffüllzeit der Venen bestimmt. Eine **verminderte Entleerung** und eine **verkürzte Wiederauffüllungszeit** (< 20 s) sprechen für eine Klappenfunktionsstörung mit pathologischem Reflux im tiefen, oberflächlichen und/oder transfaszialen Venensystem oder ein venöses Abflusshindernis.

Venenverschlussplethysmografie (VVP): Mit der VVP werden die **venöse Kapazität** und die **venöse Drainage** gemessen. Die Volumenänderungen werden mithilfe quecksilbergefüllter Dehnungsstreifen erfasst, die bei Dehnung (Volumenzunahme) ihre elektrische Leitfähigkeit ändern. Die registrierte Widerstandsänderung korreliert direkt mit der Umfangs- bzw. Volumenänderung im untersuchten Körperteil. Der Patient liegt auf einer um 45° gekippten Liege, sodass die Unterschenkelvenen entleert sind. An seinem Oberschenkel wird eine Staumanschette angelegt und so weit aufgepumpt (ca. 80 mmHg), dass der venöse Abstrom blockiert, der arterielle Einstrom aber unbehindert ist und sich die Venen maximal füllen. Das in diesem Zustand ermittelte Venenvolumen wird als venöse Kapazität bezeichnet (normal: 2–4 ml/100 ml Gewebe). Eine **erhöhte venöse Kapazität** spricht für eine erhöhte Venendehnbarkeit (z. B. primäre Varikosis), eine **verminderte venöse Kapazität** entsteht durch eine thrombotische Lumeneinengung bzw. einen -verschluss, eine verdickte Gefäßwand (PTS) oder eine perivaskuläre Kompression des Venenlumens. Anschließend wird die Blutdruckmanschette geöffnet und das venöse Blut fließt ab. Ein **schneller Abfluss** spricht für ein durchgängiges Venensystem. Ist die Vene durch einen Thrombus verlegt, ist der Abfluss behindert und der Beinumfang nimmt nur langsam ab.

Phlebodynamometrie (PD): Invasives Verfahren zur **direkten Bestimmung** des **Venenruhedrucks** und der **venösen Drainagekapazität**. Nach Punktion einer Fußrückenvene wird der Venendruck im Stehen über eine Kanüle bestimmt (Normalwert: 90–100 mmHg). Anschließend wird der Patient aufgefordert, die Muskelpumpe durch Zehenstände zu aktivieren, sodass der Venendruck abnimmt. Normal ist ein Druckabfall > 50 mmHg. Sobald der Druckabfall ein Plateau erreicht hat, wird die Muskelbelastung gestoppt und die Wiederauffüllung der Venen beobachtet (entspricht der Wiederauffüllungszeit in der PPR). Ein **maximaler Druckabfall < 50 mmHg** und eine **verkürzte Wiederauffüllzeit** sprechen für eine Klappeninsuffizienz im Leitvenensystem oder ein venöses Abflusshindernis.

Die Phlebodynamometrie oder Photoplethysmografie werden häufig eingesetzt, um die **Indikation** für eine **operative Therapie** bei **PTS** oder **CVI** zu überprüfen. Mit ihrer Hilfe lässt sich klären, ob eine Enfernung insuffizienter Stamm- oder Perforansvenen eine Verbesserung der Hämodynamik bewirkt. Hierfür werden die insuffizienten Stamm- und/oder Perforansvenen während der entsprechenden Untersuchung mit einem Stauschlauch komprimiert. Eine verlängerte Wiederauffüllzeit und eine Zunahme des Druckabfalls unter Kompression sprechen dafür, dass eine Entfernung der varikösen veränderten Venen die hämodynamische Situation verbessert!

2.2 Varikosis

Synonym: Krampfadern

DEFINITION Unter einer Varikosis versteht man unregelmäßige, sackförmige oder zylindrische Erweiterungen der oberflächlichen Venen mit geschlängeltem Verlauf. Sie kommen in verschiedenen Organen bzw. Körperregionen vor, treten aber am häufigsten an der unteren Extremität auf.

Epidemiologie: Etwa 30 % der Erwachsenen leiden an einer **Stammvarikosis**, bei etwa 80 % der Bevölkerung finden sich **Besenreiser** und/oder **retikuläre Varizen**. Die Prävalenz der Varikosis nimmt mit dem Alter zu. Frauen sind etwa 3-mal so häufig betroffen wie Männer.

Ätiopathogenese: Abhängig von der Ätiologie werden eine primäre und sekundäre Varikosis unterschieden:

Primäre Varikosis (90 %): Die genaue Ursache der primären (genuinen) Varikosis ist unbekannt. Pathogenetisch liegt ihr eine **angeborene** (Klappenagenesie, -dysgenesie) oder **erworbene** Störung der Klappenfunktion im oberflächlichen Venensystem zugrunde. Die erworbene Klappenfunktionsstörung entsteht auf dem Boden einer anlagebedingten Venenwanddegeneration (positive Familienanamnese), die zu einem chronischen Wandumbau mit Zunahme des Gefäßdurchmessers und Zerstörung der Klappen führt. **Prädisponierend** wirken stehende Tätigkeiten (venöser Druck ↑), Schwangerschaft, weibliches Geschlecht und hormonelle Kontrakonzeption, Alter und Übergewicht.

Sekundäre Varikosis (10 %): Die sekundäre Varikosis an der unteren Extremität tritt am häufigsten als kompensatorische Bildung von Kollateralgefäßen bei einer **chronischen Abflussstörung** im tiefen Venensystem (Phlebothrombose) auf. Seltener wird sie durch eine Volumenüberlastung (arteriovenöse Fisteln oder Rechtsherzinsuffizienz) ausgelöst.

Krampfadertypen: Abhängig von der Morphologie und Lokalisation werden verschiedene Krampfadertypen unterschieden (**Tab. 2.2**).

Einteilung der Stammvarikosis: Bei der Stammvarikosis werden eine komplette und inkomplette Form unterschieden. Die Einteilung richtet sich nach der **Lokalisation** des **proximalen Insuffizienzpunktes** (= Stelle, an der die variköse Erweiterung beginnt).

Komplette Stammvarikosis: Bei der kompletten Stammvarikosis liegt der proximale Insuffizienzpunkt im Bereich der Mündungsklappe (**Mündungsklappeninsuffizienz**). Die **Ausprägung** hängt von der Lage des **distalen Insuffizienzpunktes** (= Stelle, an der die Klappen der Stammvene wieder normal schließen und das Blut in das tiefe Venensystem drainiert wird) ab. Abhängig von der Lage des distalen Insuffizienzpunktes werden 3 (V. saphena parva) bzw. 4 (V. saphena magna) Stadien der kompletten Stammvarikosis unterschieden (**Tab. 2.3** und **Abb. 2.3**).

Tab. 2.2 Krampfadertypen

Krampfadertyp	Definition	klinische Bedeutung
Stammvarikosis	Varikosis der V. saphena magna (medialer Ober- und Unterschenkel) und/oder V. saphena parva (Unterschenkelrückseite) bei Mündungsklappeninsuffizienz (komplette Stammvarikose) oder Perforansinsuffizienz (inkomplette Stammvarikose)	→ klinisch die wichtigste und folgenschwerste Varizenform
Seitenastvarikosis	Erweiterung der Seitenäste der V. saphena magna oder parva	gering
Perforansvarikosis	Varikosis der Vv. perforantes bei Klappeninsuffizienz der Perforansvenen	→ die größte klinische Bedeutung hat die Cockett-Venenvarikosis oberhalb des Innenknöchels
retikuläre Varikosis	netzartige Erweiterung (Ø 1–3 mm) subkutaner Nebenastvenen (v. a. Kniekehle und Außenseite des Ober- und Unterschenkels)	kosmetische Bedeutung (hämodynamisch irrelevant, da keine Verbindung zum tiefen Venensystem)
Besenreiser	spinnengewebsartige intradermale Mikrovarizen (Ø < 1 mm), v. a. Oberschenkelrückseite	ausschließlich kosmetisch relevant

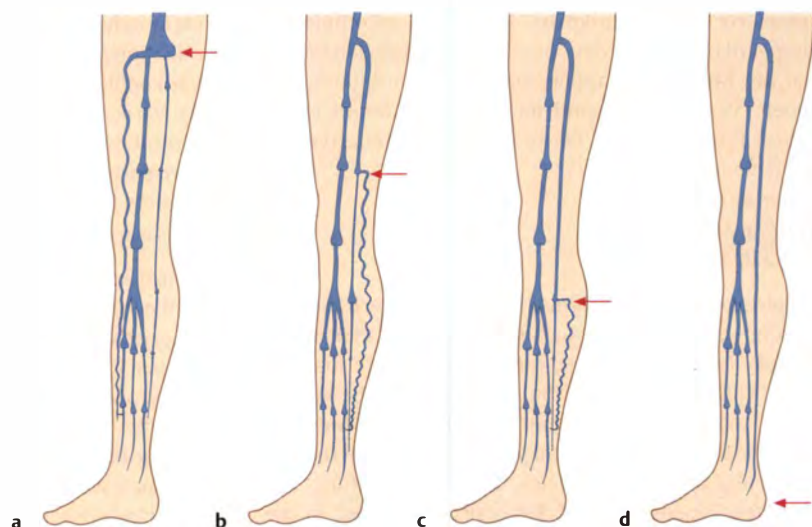


Abb. 2.3 **Stadieneinteilung der kompletten Stammvarikosis der V. saphena magna** nach Hach. **a** Stadium I. **b** Stadium II. **c** Stadium III. **d** Stadium IV. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Tab. 2.3 Einteilung der kompletten Stammvarikosis nach dem distalen Insuffizienzpunkt (nach Hach)

Stadium	Vena saphena magna	Vena saphena parva
I	Bereich der Mündungsklappe in der Leiste (Varikosis der gesamten V. saphena magna)	Bereich der Mündungsklappe in der Kniekehle (Varikosis der gesamten V. saphena parva)
II	Bereich des distalen Oberschenkels (Varikosis bis oberhalb des Kniegelenks)	Bereich der Unterschenkelmitte (Varikosis bis Mitte des Unterschenkels)
III	Bereich des proximalen Unterschenkels (Varikosis bis unterhalb des Kniegelenks, **Abb. 2.4**)	Bereich des Außenknöchels
IV	Bereich des Fußes (Varikosis bis zum Fußgelenk)	–



Abb. 2.4 Stammastvarikosis der V. saphena magna, Seitenastvarikosis sowie Krosseninsuffizienz. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

MERKE Je weiter distal der **distale Insuffizienzpunkt** liegt, desto größer ist das rezirkulierende Blutvolumen und desto ausgeprägter ist die Varikosis.

Inkomplette Stammvarikosis: Bei einer inkompletten Stammvarikosis liegt der proximale Insuffizienzpunkt distal der Mündungsklappen. Das heißt, die Mündungsklappen (Venenkrosse) sind intakt, distal kommt es jedoch zur Insuffizienz der Perforans- oder Seitenastvenen. Unterschieden werden:
- Seitenasttyp
- Perforanstyp
- dorsaler Typ.

PATHO

Pathophysiologie der Stammvarikosis: Charakteristisch für die Stammvarikosis ist die Ausbildung eines **Rezirkulationskreislaufs.** Normalerweise verhindern suffiziente Klappen das Zurückfließen des Blutes in das oberflächliche Venensystem (Stammvenen). Bei einer **insuffizienten Mündungsklappe** (proximaler Insuffizienzpunkt) strömt ein Teil des Blutes entgegen der normalen Strömungsrichtung aus dem tiefen Venensystem (V. femoralis communis) in die Stammvene. In der Stammvene fließt das Blut retrograd bis zum **distalen Insuffizienzpunkt**. Von dort aus gelangt es über Seitenastvarizen und suffiziente Perforansvenen in die **tiefen Leitvenen** und wird mithilfe der Extremitätenpumpe Richtung Herz geleitet. In der Leistenregion tritt ein Teil des Blutes erneut über insuffiziente Mündungsklappen in den pathologischen Rezirkulationskreislauf ein.
- **kompensierter Rezirkulationskreis:** Ist die Klappenfunktion in den tiefen Leitvenen normal, kann das rezirkulierende Blutvolumen ausreichend nach proximal abgeleitet werden (keine venöse Hypertonie).
- **dekompensierter Rezirkulationskreis:** Werden die tiefen Venen durch die chronische **Volumenüberlastung** überdehnt, entwickelt sich eine **Klappeninsuffizienz** in den tiefen Leitvenen. Die Folge ist eine **retrograde Strömungsinsuffizienz** (S. 95), die zu einer venösen Hypertonie und Perforansvarikose führt. Im Spätstadium entwickelt sich eine **chronisch-venöse Insuffizienz** (S. 109).

Tab. 2.4 Stadieneinteilung der Varikosis nach Marschall

Stadium	klinische Symptome
I	keine Beschwerden, evtl. kosmetisch störend
II	Stauungsgefühl, nächtliche Krämpfe, Parästhesien, beginnende Schwellungsneigung
III	klinische Beschwerden stärker ausgeprägt als im Stadium II Zeichen der beginnenden chronisch-venösen Insuffizienz: Hautinduration, Pigmentierung, Ekzem, Dermatitis, Atrophie, abgeheiltes Ulcus cruris
IV	klinische Beschwerden der Varikosis wie im Stadium III Zeichen der fortgeschrittenen chronisch-venösen Insuffizienz: florides Ulcus cruris venosum

Klinik: Patienten mit einer Varikosis klagen über **Schmerzen** sowie ein **Schwere-** und **Stauungsgefühl** im betroffenen Bein. Die Beschwerden bessern sich im Liegen sowie bei Bewegung und nehmen bei langem Stehen zu. Typische Begleitsymptome sind **abendliche Knöchelödeme, Juckreiz** und **nächtliche Fuß-** und **Wadenkrämpfe**. Die klinische Stadieneinteilung ist in **Tab. 2.4** dargestellt.

Komplikationen:
- **chronisch-venöse Insuffizienz** (S. 109): wichtigste Komplikation einer Stammvarikose
- **Varikophlebitis** (S. 99): Gefürchtet ist die aszendierende Varikophlebitis mit Gefahr der tiefen Beinvenenthrombose.
- **Varizenruptur:** durch ein mechanisches Trauma → besonders leicht rupturieren Varizenknoten (ausgeprägte Aussackungen).

Diagnostik: Bei stehenden, schlanken Patienten lassen sich die erweiterten, geschlängelten Venen bereits **inspektorisch** erkennen. Bei einer Perforansvarikosis lässt sich über ihrem Abgang aus der Stammvene häufig eine erbsengroße wegdrückbare Hautvorstülpung tasten, die durch die Strömungsumkehr des Blutes entsteht (sog. **Blow-out-Phänomen**). Im fortgeschrittenen Stadium erkennt man während der Inspektion häufig die typischen Hautveränderungen der chronisch-venösen Insuffizienz.

Die früher verwendeten Funktionstests nach Trendelenburg und Perthes spielen in der klinischen Routinediagnostik aufgrund der zuverlässigen nichtinvasiven Untersuchungsmöglichkeiten keine Rolle mehr.

RADIO

Die wesentlichen Ziele der apparativen Diagnostik sind:
- Feststellung des Ausmaßes der Klappeninsuffizienz (Bestimmung des proximalen und distalen Insuffizienzpunktes mit Stadieneinteilung, **Tab. 2.3**)
- Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Varikosis
- Überprüfung des tiefen Venensystems (Durchgängigkeit) und
- Festlegung der adäquaten Therapieform.

Die Methode der Wahl ist die **farbkodierte Duplexsonografie.** Mit ihrer Hilfe können Morphologie und Funktion des oberflächlichen und tiefen Venensystems beurteilt werden. Am sichersten gelingt der Nachweis der Klappeninsuffizienz durch den sichtbaren Farbwechsel im Bereich der klappeninsuffizienten Venen während des **Valsalva-Pressmanövers**: Durch die Aktivierung der Bauchpresse kommt es in der klappeninsuffizienten Vene zu einer retrograden Blutströmung.

Die Durchgängigkeit des tiefen Venensystems kann auch mithilfe der **Kompressionssonografie** überprüft werden. Für ein frei durchgängiges tiefes Venensystem sprechen die vollständige Komprimierbarkeit des Gefäßes und der Nachweis eines atemvariablen Blutabstroms. Eine **Phlebografie** ist nur bei unklaren Sonografiebefunden und vor einer Varizenoperation zur genauen Beurteilung des Venensystems und des Rezirkulationskreislaufes indiziert.

Hämodynamische Verfahren wie die **Photoplethysmografie** und die **Phlebodynamometrie** werden bei V.a. chronisch-venöse Insuffizienz eingesetzt.

Therapie: Alle Therapieansätze der Varikosis verfolgen das Ziel, die chronische-venöse Hypertonie durch Ausschaltung der pathologischen Rezirkulationskreisläufe zu beseitigen und die Entwicklung einer chronisch-venösen Insuffizienz zu vermeiden.

Konservative Therapie: Bei den konservativen Behandlungsmaßnahmen steht die **konsequente Kompressionstherapie** (Kompressionsstrümpfe) im Vordergrund. Durch sie werden der venöse Rückstrom und die Rückresorption von Ödemen gefördert. Begleitend sollte die Muskelpumpe durch regelmäßige **Bewegung** und gezieltes Muskeltraining gestärkt werden. Hochlagerung der Extremität, kalte Hydrotherapie (Kneipp-Kuren) und venentonisierende Medikamente (**Tab. 2.12**) können die peripheren Ödeme und subjektive Beschwerden lindern.

MERKE Bei Phlegmasia coerulea dolens und dekompensierter Herzinsuffizienz ist eine Kompressionstherapie kontraindiziert. Bei Patienten mit begleitender schwerer pAVK und arteriellem Ulkus muss sie individuell an die Situation angepasst werden.

Eine **Sklerosierung** ist aus kosmetischen Gründen bei retikulären, Besenreiser- und kleinen Seitenastvarizen indiziert. Durch die Injektion eines Verödungsmittels (z.B. Polidocanol) wird ein lokaler Endothelschaden erzeugt, der zu einer Obliteration und Fibrosierung der Varize führt. Anschließend wird ein Kompressionsverband angelegt und für mehrere Stunden oder Tage belassen. Als Komplikation kann sich in einigen Fällen eine bräunliche Pigmentierung entwickeln.

MERKE Bei versehentlicher intraarterieller Injektion des Verödungsmittels kann sich eine Gangrän entwickeln.

Operative Therapie: Indikationen für eine operative Therapie sind:
- hämodynamische relevante Varizen mit Verbindungen zum tiefen Venensystem (Therapie der 1. Wahl bei Stammvarikosis, ausgeprägter Seitenast- und Perforansvarikosis)
- Varizenkomplikationen (Varizenblutung, Varikophlebitis, Stauungsdermatitis, Ulcus cruris venosum).

Die wichtigste Voraussetzung für eine chirurgische Sanierung ist die nachgewiesene **Durchgängigkeit** und **Funktionalität** des **tiefen Venensystems.**

Die operative Therapie verfolgt das Prinzip, alle insuffizienten Venenanteile eines Rezirkulationskreislaufs zu entfernen. Wichtige Operationsschritte sind die Krossektomie, Venenstripping und Venenexhairese. Näheres dazu s. Chirurgie S. B 189. Endovaskuläre Verfahren bieten heute eine wenig invasive Alternative zur konventionellen Varizenchirurgie: Radiowellen- und Laserablation, Schaumverödung.

MERKE Suffiziente Venensegmente sollten nicht entfernt werden, damit sie ggf. später noch für Venenbypässe verwendet werden können.

Prognose: Nach einer Sklerosierung kommt es in > 50 % der Fälle zu einem Rezidiv. Bei einer sorgfältig durchgeführten Operation tritt ein Rezidiv in weniger als 5 % der Fälle auf.

2.3 Thrombophlebitis

DEFINITION Bei der Thrombophlebitis kommt es zu einem akuten thrombotischen Verschluss oberflächlicher Venen mit begleitender Entzündung der Venenwand.

Ätiologie: Eine Thrombophlebitis entwickelt sich wie jede Thrombose auf dem Boden der Virchow-Trias (S. 100). Den Ausgangspunkt bilden i.d.R. kleine Gefäßverletzungen. In 90 % der Fälle entstehen sie im Bereich der unteren Extremität in varikös vorgeschädigten Stammvenen und ihren Seitenästen (**Varikophlebitis**). Begünstigend wirken kleine mechanische Traumata (z.B. Druck durch zu enge Kleidung) und Immobilisation. An der oberen Extremität wird die Thrombophlebitis häufig **iatrogen** durch Manipulation an der Venenwand (Venenverweilkanülen, Injektionen) oder Injektion intimareizender Medi-

kamente (Antibiotika, Prostanoide) ausgelöst. Bei Eindringen von infektiösem Material (z. B. i. v.-Drogenabhängigkeit) entwickelt sich eine infektiöse Thrombophlebitis.

Sonderformen:
Thrombophlebitis migrans/Thrombophlebitis saltans: Typisch sind münzgroße Rötungen im Verlauf nicht varikös veränderter Venen, die entweder von einem Venenabschnitt zum nächsten „springen" (Thrombophlebitis saltans) oder sich kontinuierlich entlang oberflächlicher Venen einer Extremität ausbreiten (Thrombophlebitis migrans). Die Thrombophlebitis saltans oder migrans tritt häufig als **Frühsymptom** einer **Thrombangiitis obliterans** oder als **paraneoplastisches Syndrom** im Rahmen eines malignen Tumorleidens (v. a. Pankreas-, Bronchial-, Prostata- und Nierenkarzinome) auf.

Morbus Mondor: strangförmige Thrombophlebitis der **seitlichen Thoraxvenen** bei Entzündungen des Brustraums, nach Trauma oder idiopathisch.

MERKE Bei etwa 50 % der Patienten liegt der Thrombophlebitis migrans et saltans ein malignes Tumorleiden zugrunde (Paraneoplasie).

Klinik: Typisch ist der druckschmerzhafte, strangförmig verdickte, thrombosierte Venenstrang. Die Umgebung ist häufig gerötet, überwärmt, schmerzhaft und geschwollen.

MERKE Eine Beinschwellung wird bei der Thrombophlebitis nicht beobachtet, da das Blut über distale Perforansvenen in das tiefe Beinvenensystem abfließen kann.

Komplikationen:
- septische Thrombophlebitis
- transfasziale Varikophlebitis: In etwa 20 % der Fälle kann die Thrombophlebitis über insuffiziente Vv. perforantes oder Mündungsklappen auf die tiefen Beinvenen übergreifen und zu einer tiefen Beinvenenthrombose führen (sog. Kragenknopfphlebitis mit Kragenknopfthrombose).

Diagnostik: Die Thrombophlebitis ist i. d. R. eine **Blickdiagnose**.

RADIO Zum Ausschluss einer transfaszialen Varikophlebitis mit Beteiligung tiefer Venen sollte eine Duplexsonografie durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen:
- **Phlebothrombose** (S. 100): Anders als die Thrombophlebitis geht die Phlebothrombose mit einer Schwellung der Extremität einher.
- **Erysipel** (s. Dermatologie S. B 686): scharf abgegrenzte Rötung, die häufig mit allgemeinem Krankheitsgefühl und Fieber einhergeht
- **Behçet-Syndrom** (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. 477): Charakteristisch ist die Trias Hypopyon-Iritis, Aphthen der Mund- und Genitalschleimhaut sowie Hautknoten an den Unterschenkeln.
- **Thrombangiitis obliterans** (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. 478): Abgrenzung durch Angiografie
- **Lymphangitis** (S. 111): schmerzhafte Rötung entlang einer Lymphbahn.

Therapie: Auslösende Faktoren (z. B. Venenverweilkanülen, Katheter) müssen entfernt werden. Der Patient sollte sich **viel bewegen**, da Bettruhe das appositionelle Thrombuswachstum bis in das tiefe Venensystem fördert. Bei einer **frischen Thrombophlebitis** kann das thrombotische Material durch eine **Stichinzision** entfernt und die Extremität **anschließend** mit einem **Kompressionsverband** versehen werden. Bei einer **älteren Thrombophlebitis** (> 7 Tage) wird nur ein **Kompressionsverband** angelegt und der Patient **mobilisiert**. Symptomatische Maßnahmen umfassen die Anlage kalter Umschläge, lokale Salbenverbände mit Diclofenac oder Ibuprofen und orale NSAR bei starken Schmerzen.

PHARMA
- **prophylaktische Heparinisierung** (8–14 Tage): bei einer ausgeprägten Thrombophlebitis am Oberschenkel (Mündung der Vena saphena magna), am dorsalen Unterschenkel (Mündung der Vena saphena parva) und bei bettlägrigen Patienten zur Prophylaxe einer sekundären Phlebothrombose
- **therapeutische Heparinisierung:** bei Übergriff der Thrombophlebitis auf das tiefe Venensystem (S. 106).

Bei Thrombophlebitis in einer Stammvene ist ggf. eine Operation indiziert.

Prognose: Meist ist die Entzündung nach 1–2 Wochen rückläufig, wobei die Vene noch monatelang als derber Strang tastbar ist.

2.4 Phlebothrombose

2.4.1 Grundlagen

Synonym: tiefe Venenthrombose

DEFINITION Bei einer Phlebothrombose handelt es sich um eine intravitale Blutgerinnselbildung im Bereich des tiefen Venensystems, die zu einem partiellen oder kompletten Verschluss des Venenlumens führt.

Lokalisation: Die venöse Thrombose entwickelt sich am häufigsten (> 90 %) im Bereich der **unteren Extremität** (tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose, S. 103). Deutlich seltener entstehen Phlebothrombosen in den **Arm-** und **Schultervenen** (Paget-von-Schroetter-Syndrom, S. 107), in der **oberen** und **unteren Hohlvene** (V.-cava-inferior-/superior-Thrombose) und in den **Organvenen** (Organvenenthrombose, S. 108).

Thrombosen entstehen deutlich häufiger im venösen als im arteriellen Kreislaufschenkel. Dies liegt an der zarten, verletzungsanfälligen Venenwand und der geringen Fließgeschwindigkeit des Blutes.

Ätiopathogenese: Jede Thrombose (arteriell, venös, kardial) ensteht durch eine Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichtes zugunsten der gerinnungsfördernden Faktoren. Die erstmals von **Virchow** beschriebene **Trias**

Tab. 2.5 Pathogenetische Faktoren und Ursachen (Risikofaktoren) der Thrombose (Virchow-Trias)

Faktor	Auslöser
Gefäßwandveränderungen	• Entzündungen der Gefäßwand (Phlebitis) • traumatisch: – offene oder stumpfe Gefäßwandverletzungen – Operationen (v. a. nach großen urologischen oder orthopädischen Operationen) – iatrogen (Anlage von Kathetern, Kanülen) – Druck von außen (z. B. durch perivaskuläre Prozesse) – wiederholte Mikrotraumata durch einseitige körperliche Aktivität („thrombose par effort") • toxische Gefäßwandschädigung (z. B. Infusion gefäßwandreizender Medikamente oder Infusionen, ionisierende Strahlung)
Blutstromveränderungen	• Immobilisation (lange Reisen, Bettlägerigkeit, Lähmung einer Extremität, Gipsverband) • Herzinsuffizienz • lokale Abflussbehinderung (z. B. Tumoren, Thoracic-Inlet-Syndrom, venöse Aneurysmen, Varizen, postthrombotisches Syndrom, chronisch-venöse Insuffizienz)
veränderte Blutzusammensetzung mit gesteigerter Gerinnungsaktivität (Thrombophilie)	• erhöhte Blutviskosität („Hyperviskositätssyndrom"): – Exsikkose (Diuretikaeinnahme, starke Verbrennungen, Durchfallerkrankungen) – Polyglobulie, Thrombozytose, Plasmozytom • erhöhte Freisetzung von Gewebsthrombokinase: posttraumatisch, postoperativ, nach Verbrennungen • Tumorzerfall bei malignen Erkrankungen (→ evtl. Erstsymptom einer unbekannten Neoplasie) • hormonell: Schwangerschaft, postpartal, Östrogen- („Pille") oder Steroideinnahme • angeborene oder erworbene Störungen im Gerinnungssystem (Mangel an Gerinnungsinhibitoren oder verminderte Aktivität des Fibrinolysesystems): – erworben: Antiphospholipidsyndrom, Protein-C-/-S-Mangel (Lebererkrankungen, Therapiebeginn mit Vitamin-K-Antagonisten, Vitamin-K-Mangel), Antithrombin-III-Mangel (Lebererkrankungen, Eiweißverlustsyndrom, DIC), Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II, Dysfibrinogenämie – hereditär (in der Reihenfolge der Häufigkeit): APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation), Hyperhomocysteinämie, Prothrombinmutation, Protein-C-/-S-/Antithrombin-III-Mangel

fasst die 3 **pathogenetischen Grundlagen** der Thromboseentstehung zusammen (**Tab. 2.5**):

- **Gefäßwandveränderungen mit Endothelalteration:** Das intakte Endothel verhindert die Thrombozytenadhäsion bzw. -aggregation sowie die Thrombinbildung und aktiviert die Fibrinolyse. Bei einem Endothelschaden entfällt die lokale gerinnungshemmende Wirkung. An die raue Endotheloberfläche lagern sich Thrombozyten an. Durch die Freilegung von subendothelialem, „thrombogenem" Gewebe wird die plasmatische Gerinnungskaskade aktiviert.
- **Änderung des Blutstroms:** Eine verlangsamte Blutströmung führt zu einer Verklumpung der Erythrozyten und Aggregation der Thrombozyten (Sludgebildung), die sich leicht am Endothel ablagern können. Stagniert der Blutfluss, wird das Endothel durch die Hypoxie sekundär geschädigt. Bei einer turbulenten und beschleunigten Blutströmung werden die Thrombozyten durch vermehrte Scherkräfte (Wirbelbildung) an die geschädigte Endotheloberfläche „gepresst".
- Veränderungen der Blutzusammensetzung mit **Hyperkoagulabilität.**

MERKE Häufigste Ursachen für:
- arterielle Thrombose: Endothelläsion
- venöse Thrombose: Verlangsamung oder Stase des Blutstroms.

PATHO

Klinische Pathologie: Abhängig von der Pathogenese und Morphologie werden vier Thrombusformen unterschieden:

Abscheidungsthrombus: Ein Abscheidungsthrombus entsteht über Endothelläsionen, die mit dem strömenden Blut in Kontakt treten. Auf der Endothelläsion lagern sich Thrombozyten ab, die Thrombozytenaggregate (**weißer Plättchenthrombus**) bilden. Die aggregierten Thrombozyten setzen Mediatoren frei, die das plasmatische Gerinnungssystem aktivieren. Auf dem Plättchenthrombus lagert sich ein maschenartiges Fibrinnetz auf, in dem sich Leukozyten und Erythrozyten verfangen (**roter Thrombus**). Das wachsende Gerinnsel engt das Gefäßlumen ein. Die über dem Thrombus entstehenden Turbulenzen fördern die weitere Ablagerung von Thrombozyten, Fibrin und roten und weißen Blutkörperchen. Die periodische Schichtung der weißen und roten Thrombusbestandteile zeigt sich morphologisch als geriffelte Gerinnseloberfläche.

Gerinnungsthrombus (roter Thrombus) Ein Gerinnungsthrombus entsteht durch ein intravasales Abflusshindernis mit Stagnation des Blutflusses. Der damit einhergehende Sauerstoffmangel triggert die Freisetzung gerinnungsaktivierender Mediatoren aus Thrombozyten. Die stehende Blutsäule gerinnt zu einem homogenen erythrozytenhaltigen (roten) Thrombus, in dem die Thrombozyten und das Fibrin locker und ungeordnet verstreut liegen. Die Instabilität des Gerinnsels macht den Gerinnungsthrombus zu einer gefährliche Emboliequelle.

Gemischter Thrombus: Den „Kopf" des gemischten Thrombus bildet ein Abscheidungsthrombus, der sekundär zu einer Stagnation des Blutflusses und Anlagerung eines Gerinnungsthrombus führt. Die Schichtung wirkt morphologisch zwiebelschalenartig.

Hyaliner Mikrothrombus: Zerfallene Thrombozyten und Fibrin bilden hyaline, eosinrote kleine Gerinnsel als morphologisches Korrelat einer Verbrauchskoagulopathie.

MERKE Unterscheide:
- **Abscheidungsthrombus:** typische Thrombusform im arteriellen Gefäßsystem, häufig inkomplette Verlegung des Lumens, feste Struktur, gute Wandhaftung
- **Gerinnungsthrombus:** typische Thrombusform im venösen Gefäßsystem, häufig komplette Verlegung des Lumens, lockere Struktur und Haftung an der Gefäßwand → hohe Emboliegefahr!

Thrombusschicksal: Mit der Thrombusentstehung setzt die **körpereigene Fibrinolyse** ein, die das Ziel verfolgt, das verschlossene Gefäßlumen zu **rekanalisieren.** Gelingt dies nicht, beginnt der Organismus mit der **Organisation** des Thrombus. Bereits nach **24 h** umhüllen endotheliale Zellen das fibrin- und erythrozytenhaltige Gerinnsel. Nach ca. **72 h** ist der thrombotische Inhalt gleichmäßig eingeschmolzen. Etwa ab dem **4. Tag** dringen Fibroblasten, Makrophagen und Kapillaren in den Thrombus ein: Der Thrombus wird durch kollagene Fasern fest mit der Gefäßwand verbunden, das verbliebene thrombotische Material wird proteolysiert und phagozytiert. Die entstehenden Hohlräume werden endothelialisiert und kapillarisiert. Nicht abgeräumtes thrombotisches Material wird bindegewebig organisiert. Nach Abschluss der Organisationsvorgänge verbleibt häufig ein rekanalisiertes Gefäßlumen mit einer sklerosierten, verdickten Gefäßwand und Narbensträngen, die von einer Gefäßwand zu anderen ziehen (sog. **Strickleiterphänomen**). Durch die Entzündungsvorgänge in der Gefäßwand können während dieses „Reparaturvorgangs" Proteasen und Granulozyten in den Thrombus eindringen und zu einer sekundären Aufweichung (**putride Erweichung**) führen. Lagert sich Kalk in den Thrombenrest ein, entstehen sog. **Phlebolithen**, die verknöchern können.

Pathophysiologie: Distal der Thrombose kommt es durch die partielle oder vollständige Verlegung des Venenlumens zu einem **Blutrückstau** (anterograde Strömungsinsuffizienz, S. 95) mit Entwicklung einer **venösen Hypertonie**, die – anders als bei der primären Varikose – auch im Liegen persistiert. Durch den steigenden Kapillardruck und die abnehmende Flüssigkeitsresorption bilden sich Ödeme. Die vermehrte Volumenbelastung lässt die Venen dilatieren, sodass die Klappen nicht mehr vollständig schließen können (sekundäre Klappendysfunktion). Sind die Perforansvenen betroffen, fließt das Blut retrograd aus dem gestauten tiefen Venensystem in die oberflächlichen Venen (Kollateralkreislauf). Durch den vermehrten Blutfluss über die Kollateralen werden diese überdehnt und klappeninsuffizient (sekundäre Varikosis).

Komplikationen: Die wichtigste und gefährlichste Frühkomplikation der venösen Thrombose ist die **venöse Thrombembolie**, insbesondere die **Lungenembolie** (s. Atmungssystem S. 185). Mehr als 90 % der Emboli stammen aus den tiefen Becken- und Oberschenkelvenen. Seltenere Emboliequellen sind Thrombosen in den tiefen Unterschenkelvenen, paraprostatischen oder parauterinen Venenplexus und Arm- und Halsvenen. Morgendliches Aufstehen, starkes Pressen (z. B. Defäkation) und plötzliche körperliche Anstrengung können die Thrombusablösung fördern. Eine Pfortaderembolie (**Tab. 2.9**) ist selten. Die wichtigste Spätfolge der venösen Beinvenenthrombose ist das **postthrombotische Syndrom** (S. 108).

Thrombophiliediagnostik: Für die Rezidivprophylaxe der venösen Thrombose es wichtig, die Ursache abzuklären. Hierbei stehen insbesondere das Thrombophiliescreening (sehr kostenintensiv) und die **Tumorsuche** im Vordergrund.

Thrombophiliediagnostik:
- **Indikationen:** idiopathische Thromboembolie bei jungen Patienten (< 50 Jahre), ungeklärte Thromboembolien in der Familie, Thrombembolierezidiv trotz effektiver Antikoagulation, ungewöhnliche Thromboselokalisation (z. B. Sinusvenen- oder Mesenterialvenenthrombose), Hinweise auf ein Antiphospholipidantikörpersyndrom (Frauen mit Aborten in der Anamnese).
- **Voraussetzung:** Damit eine Thrombophiliediagnostik aussagekräftig ist, sollte sie frühestens 3 Monate nach Abklingen der akuten Thrombose durchgeführt werden. Frauen dürfen zu diesem Zeitpunkt keine oralen Antikonzeptiva einnehmen oder schwanger sein.
- **Getestet werden:** APC-Resistenz und genetischer Faktor-V-Leiden-Test, Prothrombin-20210-Mutation, Protein-C- und -S-Aktivität, AT III, Faktor-VIII-Aktivität, Phosholipidantikörper

Tumorsuche: Eine paraneoplastische Thrombose sollte v. a. bei Patienten > 50 Jahren ausgeschlossen werden (Abklärung des unteren Gastrointestinaltrakts, Prostata, weibliche Geschlechtsorgane).

Venöse Thrombembolieprophylaxe: Sie ist bei Patienten mit einem persistierenden oder reversiblen erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse indiziert (z. B. Immobilisation, prädisponierende internistische Erkrankungen, perioperativ). Man unterscheidet eine Primär- von einer Sekundärprophylaxe.

Primärprophylaxe: Die Primärprophylaxe der venösen Thrombembolie umfasst im Wesentlichen die folgenden Punkte:
- Frühmobilisierung nach operativen Eingriffen
- aktive Bewegungsübungen zur Förderung des venösen Rückstroms (Anspannen und Entspannen der Unterschenkelmuskulatur)
- Kompressionstherapie
- Absetzen thrombosefördernder Medikamente.
- **Antikoagulation:** In der primären Thrombembolieprophylaxe werden heute i. d. R. **niedermolekulare Heparine** (prophylaktischen Heparinisierung bzw. „Low-dose-Heparinisierung") oder das Heparinanalogon **Fondaparinux** eingesetzt.

PHARMA

Tab. 2.6 Dauer der oralen Antikoagulation nach Thrombembolie

Konstellation	Dauer
erste Thrombembolie	
• bei reversiblen Risikofaktoren (z. B. postoperativ, Immobilisation, Antikonzeption)	• 3 Monate
• idiopathische Genese bzw. Thrombophilie	• 6–12 Monate oder unbefristet
• bei kombinierter Thrombophilie oder Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	• 12 Monate oder unbefristet
rezidivierende idiopathische Thrombembolie	Dauertherapie
aktive Krebserkrankung	Dauertherapie

MERKE Eine prophylaktische Heparinisierung senkt das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose auf etwa ⅓ und das einer Lungenembolie auf etwa die Hälfte.

Sekundärprophylaxe: Die Sekundärprophylaxe wird als **orale Antikoagulation** mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt. Die Dauer der oralen Antikoagulation richtet sich nach (**Tab. 2.6**):
- **Pathogenese** des thrombembolischen Ereignisses (idiopathisch oder sekundär)
- **Art der Risikofaktoren** (reversibel oder persistierend)
- **Anzahl der Thrombosen** in der Anamnese (erste Thrombose oder Rezidivthromnose).

MERKE Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel sind im venösen System unwirksam.

2.4.2 Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)

DEFINITION Intravitale Blutgerinnselbildung im Bereich der tiefen Becken- und Beinvenen.

Epidemiologie : In der erwachsenen Bevölkerung liegt die jährliche Inzidenz der TVT bei etwa 1–2/1000 Einwohner/Jahr. Sie nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Das jährliche Risiko für Menschen < 40 Jahren wird auf 1:10000 geschätzt, für Menschen > 60 auf 1:100/Jahr. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Einteilung: Venöse Thrombosen können prinzipiell in allen Etagen der unteren Extremität auftreten. Die Thromben können sich auf die Gefäße einer Etage beschränken (**Einetagenthrombose**) oder deszendierend bzw. aszendierend in andere Etagen hineinwachsen (**Mehretagenthrombose**). Die Häufigkeit der Thrombosen nimmt von proximal nach distal zu (Becken ca. 10 %, Oberschenkel 10 %, Fossa poplitea 20 %, Unterschenkel 60 %). Meist entstehen die Thromben in den Venen des Unterschenkels und breiten sich von dort nach proximal aus (**aszendierende Thrombose**). Von einer **transfaszialen Thrombose** spricht man bei Einbruch eines epifaszial wachsenden Thrombus in das tiefe Venensystem (Thrombophlebitis, S. 99). Wenn die Thrombose in den Beckenvenen beginnt, spricht man von einer **deszendierenden Thrombose.** Diese wird besonders im Rahmen eines May-Thurner-Syndroms und in der Schwangerschaft beobachtet.

MERKE Etwa ⅔ der tiefen Beinvenenthrombosen treten im **linken Bein** auf:
- Bei 20 % der Bevölkerung ist die Einmündung der V. iliaca communis sinistra in die untere Hohlvene durch einen Beckenvenensporn gesäumt (**May-Thurner-Syndrom**).
- Ursache hierfür ist die Überkreuzung der V. iliaca communis sinistra durch die A. iliaca communis dextra (**„Überkreuzungsphänomen“**).

Ätiopathogenese: Siehe S. 100.

Risikofaktoren: Grundsätzlich wird zwischen **temporären** und **anhaltenden** Risikofaktoren unterschieden. Häufig wirken sich mehrere Faktoren additiv aus. Zusätzlich zu den Faktoren der Virchow-Trias (S. 100) gelten als Risikofaktoren:
- Adipositas
- Alter > 60 Jahre
- positive Thromboseanamnese.

Klinik: Die klinische Symptomatik einer Thrombose variiert erheblich. Sie kann **asymptomatisch** bleiben, mehr oder weniger spezifische Beschwerden verursachen oder sich erst durch das Auftreten einer **Lungenembolie** (s. Atmungssystem S. 186) bemerkbar machen. Wenn es durch das Thrombuswachstum zu einer kompletten Verlegung des Gefäßlumens kommt, staut sich das venöse Blut bis ins Kapillarbett zurück. Der orthostatische Druck steigt und Flüssigkeit wird ins Gewebe filtriert. Sobald die Transportkapazität der Lymphgefäße überschritten ist, führt die verbleibende interstitielle Flüssigkeit zu einem **Ödem**. Das **Bein schwillt** an und fühlt sich **schwer** an, die Haut spannt sich (**Glanzhaut**). Das gestaute sauerstoffarme Blut kann dabei zur **zyanotischen Verfärbung** und zur **Überwärmung** des Beins führen. Der steigende Gewebedruck und die Reizung der Gefäßwände können **Schmerzen** verursachen, die je nach Lokalisation der Thrombose an unterschiedlichen Stellen auftreten bzw. an typischen Druckpunkten provoziert werden können (**Abb. 2.5**). Durch den Rückstau des Blutes in den Leitvenen kann es zur Strömungsumkehr in die epifaszialen Venen mit Zerstörung der Klappen der Vv. perforantes kommen (**verstärkte Venenzeichnung**). An der Schienbeinkante finden sich häufig sichtbare Kollateralvenen (sog. Pratt-Warnvenen). Nicht selten entwickeln die Patienten **subfebrile Temperaturen**.

Komplikationen:
- **Lungenembolie** (s. Atmungssystem S. 186): Die Lungenembolie ist die **wichtigste Frühkomplikation** der tiefen Beinvenenthrombose. Sie entsteht durch eine Verschleppung des Thrombus in das pulmonalarterielle Gefäßsystem, das entweder partiell oder komplett verlegt wird. > 90 % aller in die Lunge verschleppten Emboli stammen



Abb. 2.5 Schmerzhafte Druckpunkte bei tiefer Beinvenenthrombose. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

von einer TVT aus dem Einzugsbereich der V. cava inferior. Das höchste Lungenembolierisiko haben Patienten mit **Beckenvenenthrombose**. Eine Lungenembolie kann asymptomatisch oder aber schnell letal verlaufen.

MERKE Bei geringstem Verdacht auf eine Lungenembolie muss eine TVT ausgeschlossen bzw. behandelt werden.

- **paradoxe Embolie** mit **Apoplex** bei Vorhofseptumdefekt (sehr selten)
- **postthrombotisches Syndrom** (S. 108): Etwa ⅓ der Patienten mit TVT entwickelt im **Spätverlauf** ein postthrombotisches Syndrom mit einer chronisch-venösen Insuffizienz (S. 109).
- **Rezidivthrombose**
- **Phlegmasia coerulea dolens** (S. 107): Fulminant verlaufende tiefe Beinvenenthrombose mit sekundärer Behinderung der arteriellen Durchblutung (Letalität ca. 10 %, bei Gangrän bis zu 50 %).

Diagnostik: Das Ausmaß der Diagnostik orientiert sich an der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine TVT (Vortestwahrscheinlichkeit nach Wells, Wells-Score, **Tab. 2.7**).

Anamnese und **körperliche Untersuchung** allein können eine TVT weder ausschließen noch sicher diagnostizieren. Anamnestisch sollte nach den bekannten Risikofaktoren und Vorerkrankungen gefragt werden. Bei der **körperlichen Untersuchung** sollte auf die äußerlichen Zeichen einer TVT geachtet werden (druckdolente, geschwollene, überwärmte, zyanotische Extremität, Glanzhaut, Schmerzprovokation). Allerdings ist die klassische klinische Trias mit „Schwellung, Schmerz und Zyanose" nur bei 10 % der Patienten nachweisbar.

Tab. 2.7 Vortestwahrscheinlichkeit nach Wells et al. (Wells-Score)

Parameter	Punkte*
aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1,0
Schmerz und/oder Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung des ganzes Beins	1,0
Unterschenkelschwellung > 3 cm im Vergleich zur Gegenseite	1,0
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
frühere, dokumentierte TVT	1,0
alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	–2,0

* Score 2,0: Wahrscheinlichkeit hoch, Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit gering

Wegweisend im **Labor** ist der Nachweis **erhöhter D-Dimere**, diese finden sich praktisch bei jeder frischen Thrombose. Daher gilt: D-Dimere im Referenzbereich sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit **gegen** eine **frische Thrombose**.

MERKE **D-Dimere** sind **nicht spezifisch** für eine **Thrombose**, da sie als Abbauprodukte der Fibrinnetze bei jedem fibrinolytischen Vorgang im Körper freigesetzt werden (z. B. nach Operationen, bei Malignomen und der disseminierten intravasalen Gerinnung).

Die Diagnose einer TVT wird **duplexsonografisch** gesichert. Hiermit lässt sich der Thrombus direkt nachweisen. Thrombosezeichen sind eine verminderte oder fehlende Komprimierbarkeit des Venenlumens (Kompressionssonografie, **Abb. 2.6** und S. 95), eine aufgehobene Atemmodulation der Blutströmung und der fehlende Blutfluss bei komplettem Venenverschluss. Eine **Phlebografie** ist nur bei **unklaren Sonografiebefunden** indiziert. Thrombosen in den Beckenvenen oder der V. cava inferior lassen sich bei unzureichender sonografischer Beurteilbarkeit gut mit der **CT-** oder **MRT-Phlebografie** nachweisen. Dabei zeigt sich im thrombosierten Teil ein erweitertes Lumen. Der Thrombus stellt sich als umflossener Füllungsdefekt dar. Bei einem kompletten Verschluss fehlt jede Kontrastmittelanreicherung, der postthrombotische Abschnitt ist hypodens. Außerdem sind Kollateralgefäße nachweisbar. RADIO

Im Anschluss sollte immer auch die Ursache der TVT geklärt werden (Thrombophiliediagnostik und Tumorsuche).

Differenzialdiagnosen: Es kommen alle Erkrankungen in Betracht, die mit ähnlicher Symptomatik (Beinschwellung und Schmerzen) einhergehen (**Tab. 2.8**).

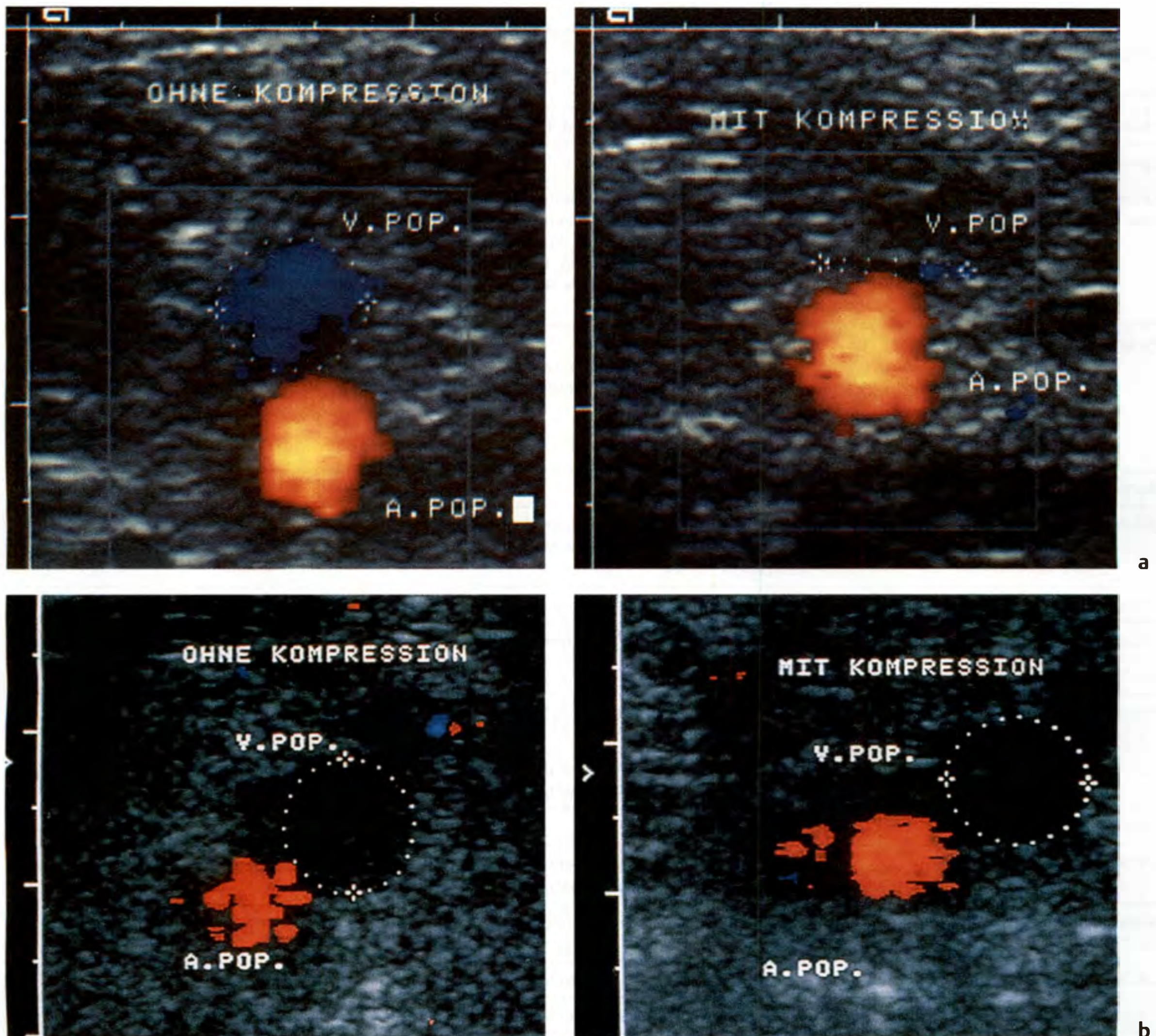


Abb. 2.6 **Kompressionssonografie. a** Beim Gesunden lässt sich die V. poplitea (blau) vollständig komprimieren. **b** Bei Thrombose der V. poplitea fehlt das Flusssignal. Die Vene lässt sich nicht komprimieren. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

MERKE Für venöse Erkrankungen gilt: Die klinischen Symptome nehmen durch langes Stehen, im Laufe des Tages oder bei warmem Wetter zu. Bewegung und Hochlagerung lindern die Beschwerden (DD: arterielle Durchblutungsstörungen)!

Therapie: Die Therapie der tiefen Beinvenenthrombose verfolgt die Ziele, eine Thrombusaszension und Lungenembolie zu verhindern und das Gefäßlumen unter Erhalt der Venenklappenfunktion zu rekanalisieren (Prophylaxe eines postthrombotischen Syndroms). Im Anschluss an die Akuttherapie sollte immer die Thrombosegenese abgeklärt werden, um ggf. eine adäquate Rezidivprophylaxe einzuleiten. Die Akuttherapie der tiefen Beinvenenthrombose basiert im Wesentlichen auf folgenden 3 Säulen:

- Kompressionsbehandlung
- Mobilisation
- Antikoagulation.

Die **Kompressionsbehandlung** verbessert die Wandhaftung des Thrombus am Endothel und fördert den venösen und lymphatischen Rückstrom. Das Bein wird mit elastischen Kurz- oder Mittelzugbinden oder Kompressionsstrümpfen versorgt (**Cave:** keine Kompressionsbehandlung bei schwerer pAVK oder Phlegmasia coerulea dolens!). Durch eine konsequente Kompressionstherapie werden die **Schmerzen gelindert** und das **Risiko** eines **postthrombotischen Syndroms** um etwa 50% gesenkt. Die **Mobilisation** lindert Schmerzen und Schwellung. Entgegen früherer Auffassung erhöht sie das Lungenembolierisiko nicht. Die Patienten sollten eine **Stuhlregulierung** erhalten, um die Bauchpresse (→ Loslösung des Thrombus und Lungenembolie) auszuschalten.

Tab. 2.8 Differenzialdiagnosen bei Beinschwellung und Beinschmerzen

Diagnose	Kennzeichen
Beinschwellung	
Varikosis und chronisch-venöse Insuffizienz	Ödemneigung v. a. am Abend, Besserung durch Hochhalten, trophische Störungen
Lymphödem	Ausbreitung des Ödems auf die Zehen, Fibrosierung der Haut
Ödeme bei Rechtsherzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz	Symptome der Grunderkrankung: • Rechtsherzinsuffizienz: gestaute Hals- und Zungengrundvenen, Pleuraerguss, Stauungsleber (Aszites), Stauungsgastritis, Stauungsnieren (Proteinurie) • Niereninsuffizienz: fluid lung, Urämie (Pruritus, urämische Gastroenteritis, Polyneuropathie, Perikarditis, Pleuritis), renale Anämie • beidseitig
Proteinmangel	Symptome der Grunderkrankung: • Leberzirrhose: u. a. Leberhautzeichen, Gerinnungsstörungen, Ikterus • nephrotisches Syndrom: Proteinurie, Hypoproteinämie, hypoalbuminämische Ödeme, Hyperlipoproteinämie, • Mangelernährung • beidseitig
Beinschwellung und Schmerzen im Bein	
Bakerzyste	vorbestehende Knieschmerzen/Kniegelenkerguss bei rupturierter Bakerzyste plötzliche, schmerzhafte Wadenschwellung, klinisch von einer TVT kaum zu unterscheiden
Erysipel	starke Rötung und Überwärmung, Fieber, Entzündungszeichen, inguinale Lymphknoten
Stauungsdermatitis	vorbestehende venöse Insuffizienz, Lipodermatosklerose, Hyperpigmentierung
posttraumatische Schwellung	Trauma in der Anamnese
Phlegmasia coerulea dolens (S. 107)	plötzlich auftretende, starke, schmerzhafte Schwellung, Zyanose, kalte Extremität, Ischämie, Venenstauung, Paresen
Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)	häufig Trauma in der Anamnese, Schmerzen, Ödeme, Dysästhesie, Paresen, autonome Funktionsstörungen (Schweißsekretionsstörungen, trophische Störung)
Schmerzen im Bein	
Muskelfaserriss	plötzlicher, anhaltender Wadenschmerz, meistens beim Gehen oder nach Muskelkrampf, gelegentlich größere intramuskuläre Hämatome mit Wadenschwellung
akuter Extremitätenarterienverschluss (S. 78)	6 P (pain, pulselessness, paleness, paraesthesia, paralysis, prostration)
pAVK (S. 82)	Belastungsschmerzen, Besserung bei Tieflagerung
Thrombophlebitis (S. 99)	schmerzhafter, oberflächlicher Venenstrang, Rötung, Überwärmung, keine Beinschwellung
Spinalkanalstenose	intermittierende Schmerzen, Besserung im Sitzen, ggf. Paresen und Sensibilitätsstörungen
Wurzelkompressionssyndrom	Schmerzen in der LWS, die in das Bein ausstrahlen und durch Pressen verstärkt werden, ggf. Paresen, Sensibilitätsstörungen, Reflexabschwächung
Polyneuropathie	distal betonte, häufig strumpfförmige Parästhesie, ggf. schlaffe Parese

MERKE **Bettruhe** ist bei tiefer Beinvenenthrombose **nicht indiziert**, unabhängig von Thrombuslokalisation und -morphologie (frei flottierend bzw. an der Gefäßwand haftend). Die einzige Indikation für Bettruhe ist die **Symptomlinderung** bei **stark schmerzhafter Beinschwellung**.

PHARMA

Antikoagulation:

- **Initialtherapie:** Initial wird die Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen (NMH) in therapeutischer Dosierung oder dem Pentasaccharid Fondaparinux durchgeführt. Beide Substanzen haben eine deutlich längere Halbwertszeit als unfraktionierte Heparine (UFH), sodass eine 1–2-mal tägliche Gabe ausreicht. Bei gleicher Wirksamkeit ist die **Nebenwirkungsrate**, insbesondere das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II, **deutlich niedriger**. Anders als bei den UFH sind **Laborkontrollen** i. d. R. **nicht notwendig**. Ausnahmen sind die Anwendung bei **eingeschränkter Nierenfunktion** (Kumulationsgefahr), Schwangeren und Kindern. In diesen Fällen muss die Therapie mit NMH oder Fondaparinux durch Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität kontrolliert werden.

MERKE Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind NMH und Fondaparinux wegen der ausgeprägten Kumulationsgefahr kontraindiziert. Hier sollte die Therapie mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt werden.

- **Erhaltungstherapie:** Die Erhaltungstherapie wird i. d. R. mit **Vitamin-K-Antagonisten** durchgeführt. Sie wird

überlappend ab dem 1. oder 2. Behandlungstag mit niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux begonnen. Die Einnahme erfolgt p.o. und richtet sich nach der INR (Zielbereich: INR 2,0–3,0). Liegt der **INR-Wert** 2 Tage lang bei **2–3**, kann das **Heparin abgesetzt** werden. Die orale Antikoagulation sollte für mindestens 3 Monate fortgeführt werden (**Tab. 2.6**).

Der direkte orale Thrombininhibitor Dabigatran und der direkte orale Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban werden bereits in der Thromboseprophylaxe eingesetzt und stehen kurz vor der Zulassung für die Therapie der Venenthrombose. Diese Medikamente versprechen eine Vereinfachung der Thrombosetherapie durch sofortigen Beginn der oralen Medikation und durch Therapie mit einer festen Dosis ohne Notwendigkeit regelmäßiger Gerinnungskontrollen.

Rekanalisationstherapie: Das wichtigste Ziel der Rekanalisationstherapie ist die Verhinderung eines postthrombotischen Syndroms (S. 108). Zur Verfügung stehen die medikamentöse Lysetherapie und interventionell-operative Therapieverfahren. Beide sind allerdings nur selten indiziert.

PHARMA

Lysetherapie: Eine Lysetherapie mit Streptokinase, Urokinase oder tPA ist nur bei Patienten mit frischer TVT (< 7–10 Tagen) erfolgreich. Zu diesem Zeitpunkt ist der Thrombus i.d.R. frei mobilisierbar und Venenklappen und -wand weisen noch keine sekundären Schädigungen auf. Sie sollte v.a. bei jungen Patienten mit langer Lebenserwartung (hohe Wahrscheinlichkeit, im Spätverlauf ein PTS zu entwickeln) und proximalen Thrombosen erwogen werden.

MERKE Da das Risiko einer intrazerebralen Blutung unter Heparin deutlich niedriger ist als unter systemischer Fibrinolyse, gilt die Vollheparinisierung als Mittel der 1. Wahl in der Akuttherapie der TVT. Der Vorteil der Lysetherapie liegt darin, dass sie – anders als Heparin – eine komplette Rekanalisation der betroffenen Vene ermöglicht.

Operative Therapie: Indikationen für eine invasive Thrombektomie sind die Phlegmasia coerulea dolens, Thrombosen der V. cava inferior (**Abb. 2.7**) und Beckenvenenthrombosen vom deszendierenden Typ bei Kontraindikationen für eine Lysetherapie. Bei der proximalen Beinvenenthrombose ist es möglich, einen **Kava-Filter** zu implantieren (Verringerung des Lungenembolierisikos).



Abb. 2.7 Thrombose der V. cava inferior. In der kontrastmittelgestützten CT erkennt man einen Thrombus in der V. cava inferior (Pfeil). Der Stern kennzeichnet die Aorta abdominalis. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Nach Einlage von Kava-Filtern entwickeln sich häufig **Rezidivthrombosen**. Ihr Einsatz ist deshalb nur dann indiziert, wenn ein akutes Lungenembolierisiko besteht und Kontraindikationen für eine Antikoagulation bestehen oder wenn unter adäquater Antikoagulation rezidivierende Lungenembolien auftreten.

Prognose: Besonders gefürchtet ist das postthrombotische Syndrom (S. 108). Zum letalen Ausgang kann es durch Lungenembolien oder durch ein für die Thrombose ursächliches Tumorleiden kommen.

2.4.3 Paget-von-Schroetter-Syndrom

Synonym: tiefe Armvenenthrombose

Beim Paget-von-Schroetter-Syndrom handelt es sich um eine **Thrombose** der **V. axillaris** oder **V. subclavia** (ca. 2 % aller Thrombosen). Die häufigsten Ursachen sind:

- **Einengung** der Vene **von außen**, z.B. durch einen Tumor oder im Rahmen des Thoracic-Inlet-Syndroms (Sonderform des Thoracic-Outlet-Syndroms mit Beteiligung der V. subclavia, s. Neurologie S. B 957)
- **Schädigung** der Venen durch zu lange liegende zentrale Venenkatheter, Infusion hyperosmolarer Lösungen oder intimareizender Medikamente und Daueranstrengung („thrombose par effort" nach langem Rucksacktragen, Überkopfarbeiten).

Typisch für das Paget-von-Schroetter-Syndrom ist die Trias **Schwellung**, **Zyanose** und **Schmerzen** in Schulter, Ober- und Unterarm. Durch die Ausbildung von Umgehungskreisläufen zeichnen sich häufig verstärkt Kollateralvenen ab. Die wichtigste Komplikation ist die Lungenembolie (ca. 3 %).

Die **Diagnose** kann i.d.R. mithilfe der farbkodierten Duplexsonografie gesichert werden. Bei unklaren Befunden hilft die Phlebografie. **Differenzialdiagnostisch** kommen v.a. Hämatome, Tumoren und Lymphknotenmetastasen im Bereich des Mediastinums, der Axilla und der Klavikulargrube in Betracht. Die **konservative Therapie** beinhaltet die Kompression des Arms und eine therapeutische Heparinisierung. Anschließend erhalten die Patienten i.d.R. eine 3- bis 6-monatige orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten. Eine **Fibrinolyse** ist nur bei einer ausgeprägten Armvenenthrombose indiziert. Indikationen für eine **operative Therapie** sind Kontraindikationen für eine Lyse und behandelbare Ursachen für die Kompression (z.B. Resektion der 1. Rippe); s. auch Chirurgie S. B 189. Der **Prognose** ist meist recht **günstig**.

2.4.4 Phlegmasia coerulea dolens

Bei der Phlegmasia coerulea dolens handelt es sich um eine **fulminant** verlaufende **tiefe Beinvenenthrombose**, bei der es zu einer Thrombosierung sämtlicher Venen einer Extremität kommt. Sie tritt häufig nach Operationen und im Rahmen von Infektions-, Lungen- oder malig-

nen Grunderkrankungen auf. Durch die venöse Abflussstörung kommt es zu einer raschen Ödembildung mit massivem Anstieg des Gewebedrucks. Die arterielle Strombahn wird sekundär komprimiert, sodass der **arterielle Zufluss gestört** und die betroffene Extremität vital gefährdet ist. Klinisch äußert sich die Phlegmasia coerulea dolens durch heftige **Schmerzen**, ausgeprägte **Schwellung** und eine kühle, **zyanotische Hautverfärbung** im Bereich der betroffenen Extremität (**Abb. 2**.8). Die wichtigsten Komplikationen sind die Verbrauchskoagulopathie, der hypovolämische Schock und die Gangrän der gesamten Extremität. Die **Diagnose** lässt sich i. d. R. anhand der typischen klinischen Symptomatik stellen. Die Thrombose und sekundäre arterielle Verlegung können mit der Duplexsonografie nachgewiesen werden.

MERKE Die Phlebografie ist bei der Phlegmasia coerulea dolens kontraindiziert.

Bei der Phlegmasia coerulea dolens handelt es sich um einen angiologischen **Notfall**, der eine sofortige Therapie erfordert. Die Therapie besteht aus **Thrombektomie**, **Fasziotomie** (Senkung des erhöhten Gewebedrucks) und **Antikoagulation** mit **Heparin** (Verhinderung einer Lungenembolie). Die Phlegmasia coerulea dolens ist mit einer hohen Letalität (20–50 %) und Amputationsgefahr (10–50 %) verbunden.



Abb. 2.8 **Phlegmasia coerulea dolens.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

2.4.5 Organvenenthrombosen

Tab. 2.9 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Manifestationen der Organvenenthrombose.

2.5 Postthrombotisches Syndrom

DEFINITION Das postthrombotische Syndrom (PTS) entwickelt sich als Spätkomplikation einer tiefen Becken- und Beinvenenthrombose.

Epidemiologie: Etwa 30 % der Patienten mit tiefer Becken- und Beinvenenthrombose entwickeln im Spätverlauf ein PTS. Bei Mehretagenthrombose liegt das Risiko bei ≥ 50 %.

Pathogenese und Pathophysiologie: Ein PTS entsteht, wenn der Thrombus **nicht vollständig aufgelöst** wird und/oder die **Venenklappen** im Rahmen der Thrombusorganisation **geschädigt** (S. 102) werden. Häufig entwickeln sich Narbenstränge im Gefäß, die die Venenklappen miteinbeziehen und zu einer **Klappendehiszenz und -insuffizienz** führen. Durch den persistierenden Thrombusverschluss und/oder die Klappeninsuffizienz staut sich das Blut in der betroffenen Extremität, der venöse Druck steigt (**persistierende venöse Hypertonie**) und das Blut wird über die intrafasziale und oberflächliche Venen drainiert. Durch die chronische **Volumenüberlastung** des tiefen Beinvenensystems (Leitveneninsuffizienz) kommt es

Tab. 2.9 Organvenenthrombosen (Übersicht)

Thromboseform	Ätiologie	Klinik	Therapie
Pfortader-thrombose	neoplastische oder entzündliche Erkrankungen der Leber und umgebender Organe, Leberzirrhose, Hyperkoagulopathie	portale Hypertension (s. Verdauungssystem S. 261)	akut: Heparinisierung langfristig: orale Antikoagulation
Mesenterial-venenthrombose	hämatologische Systemerkrankungen, venöse Abflussstörungen (portale Hypertension, Neoplasien, Briden), entzündliche Prozesse in der Umgebung (z. B. Appendizitis, Pankreatitis), Hyperkoagulopathie	langsam einsetzende Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, blutige Diarrhö, hämorrhagischer Darminfarkt	akut: Heparinisierung, operative Thrombektomie und Resektion infarzierter Darmabschnitte langfristig: orale Antikoagulation
Milzvenen-thrombose	entzündliche und maligne Pankreasprozesse, Hyperkoagulopathie	uncharakteristische abdominelle Beschwerden, Splenomegalie	akut: Heparinisierung langfristig: orale Antikoagulation
Lebervenen-thrombose	Gefäßanomalien, Hyperkoagulopathie, Polycythaemia vera	rasche Entwicklung: akutes Leberversagen langsame Entwicklung: portale Hypertension	akut: Heparinisierung langfristig: orale Antikoagulation
Nierenvenen-thrombose	Neoplasien (am häufigsten Nierenzellkarzinom), nephrotisches Syndrom, Thrombophilie	Nierenversagen, Proteinurie, Hämaturie, Flankenschmerzen hämorrhagischer Niereninfarkt	frische Thrombose: Thrombolyse später: Heparin
Sinusvenen-thrombose	entzündliche Prozesse in Nachbarstrukturen (Mastoiditis, Nasenfurunkel, Meningitis), Hyperkoagulopathie	Kopfschmerzen, Fieber, Hirndrucksymptome, neurologische Ausfälle, Sepsis, zerebrale Blutungen	Heparin und Cumarine septische Sinusvenenthrombose: Herdsanierung (operativ und antibiotisch)

Tab. 2.10 Klinik und Stadieneinteilung des postthrombotischen Syndroms

Stadium	Zeitpunkt	Symptome	Pathophysiologie
I (beginnendes PTS)	ca. 1 Monat nach Thrombose	persistierende Ödeme	gestörter venöser Abfluss in der betroffenen Extremität mit persistierender venöser Hypertonie
II (kompensiertes PTS)	ca. 1 Jahr nach Thrombose	beginnende sekundäre Varikosis, zunehmende Schwellungsneigung	Kompensation der Leitveneninsuffizienz durch Ausbildung funktionstüchtiger Kollateralen über intrafasziale und oberflächliche Venen
III (dekompensiertes PTS)	zwischen 5–20 Jahren nach Thrombose	sekundäre Varikosis und Leitveneninsuffizienz → chronisch-venöse Insuffizienz (S. 109)	Dekompensation des Kollateralkreislaufs durch großes Rezirkulationsvolumen (Dilatation und Klappendysfunktion in den Kollateralen)

im Laufe der Zeit zu einer Dilatation und Klappeninsuffizienz der Kollateralkreisläufe mit **sekundärer Varikosis**.

Klinik: Die typischen Symptome des PTS sind Schweregefühl, Krämpfe, Schmerzen, Juckreiz und Parästhesien der betroffenen Extremität, die v. a. im Stehen oder Sitzen auftreten. Im Spätstadium führt das PTS zu einer chronisch-venösen Insuffizienz (S. 109). **Tab. 2.10** zeigt die Stadieneinteilung des PTS.

Diagnostik: Die Diagnose des postthrombotischen Syndroms ergibt sich in erster Linie aus der **Anamnese** (Zeitpunkt des Thromboseereignisses, evtl. auch asymptomatischer Verlauf) und der **klinischen Symptomatik** der CVI.

RADIO

Mithilfe **apparativer Untersuchungen** können die morphologischen und hämodynamischen Veränderungen beurteilt und der Schweregrad des PTS festgelegt werden. Mit der **Duplexsonografie** lassen sich die verdickte Venenwand, der retrograde Blutfluss und die Klappendysfunktion in den tiefen Venen nachweisen.

Die **funktionellen Auswirkungen** und damit die **Schweregradeinteilung** (kompensiertes vs. dekompensiertes PTS) lassen sich am besten mit **hämodynamischen Funktionstests** wie der Photoplethysmografie, Venenverschlussplethysmografie und der Phlebodynamometrie nachweisen.

Therapie: Die Behandlung entspricht derjenigen der CVI (S. 110).

Prognose: Das postthrombotische Syndrom lässt sich durch eine **frühzeitige** und **konsequente Behandlung** der Thrombose deutlich verzögern oder teilweise sogar verhindern.

2.6 Chronisch-venöse Insuffizienz (CVI)

Synonym: chronisch-venöses Stauungssyndrom (CVSS), chronische Veneninsuffizienz

DEFINITION Der Begriff „chronisch-venöse Insuffizienz“ fasst die klinischen Folgen einer persistierenden venösen Hypertonie zusammen.

Epidemiologie: Etwa 2–5 % der Bevölkerung in westlichen Industrieländern leiden an einer CVI.

Ätiopathogenese: Die CVI ist das gemeinsame **Endstadium** verschiedener venöser Erkrankungen, die durch eine Klappeninsuffizienz in den tiefen Beinvenen zu einer chronisch-persistierenden venösen Hypertonie führen. Am häufigsten entwickelt sich eine CVI bei Patienten mit dekompensierter primärer Varikosis und Leitveneninsuffizienz oder dekompensiertem postthrombotischem Syndrom. Seltenere Ursachen sind arteriovenöse Fisteln und eine angeborene Klappenagenesie oder -dysgenesie.

PATHO

Die Veränderungen der CVI lassen sich auf eine **Mikrozirkulationsstörung** in der kapillären Endstrombahn zurückführen. Durch den chronisch erhöhten venösen Druck staut sich das Blut in den Kapillaren und die Blutströmung verlangsamt sich (Stase). Der steigende kapilläre Druck und die Permeabilitätssteigerung führen zum Austritt einer eiweißreichen Flüssigkeit. Wird die Kapazität des Lymphgefäßsystems überschritten, bildet sich ein perivaskuläres **Ödem**, das die Mikrozirkulation weiter einschränkt. Das eiweißreiche Ödem fördert die Proliferation von Bindegewebszellen, das Gewebe **fibrosiert**. Die verbreiterte Diffusionsstrecke führt dazu, dass die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Haut abnimmt und Stoffwechselprodukte nicht mehr ausreichend abtransportiert werden können.

Klinik: Typische Symptome der chronisch-venösen Insuffizienz sind die **Ödemneigung** und **Hautveränderungen** (**Tab. 2.11**).

MERKE 90 % aller Beinulzera sind venöse Ulzera.

Tab. 2.11 Stadieneinteilung der CVI

Stadium	Befunde
I	Ödem: reversible Ödeme (Auftreten über Tag, am stärksten ausgeprägt am Abend, Zunahme durch langes Stehen, Sitzen und Wärme) Hautveränderungen: dunkelblaue Hautveränderungen an den Fußrändern (Corona phlebectatica, **Abb. 2.9a**), perimalleoläre Kölbchenvenen
II	Ödem: persistierende Ödeme (auch nachts) Hautveränderungen: rotbraune Hyperpigmentierung (Hämosiderose und Purpura), Dermato- und Lipodermatosklerose, schmerzhafte, depigmentierte Hautareale oberhalb des Sprunggelenks (Atrophie blanche, **Abb. 2.9b**), Stauungsekzeme (Juckreiz!), Zyanose
III	chronisches Ulcus cruris (häufig über insuffizienten Perforansvenen im Bereich des Innen- und Außenknöchels, **Abb. 2.9c**)

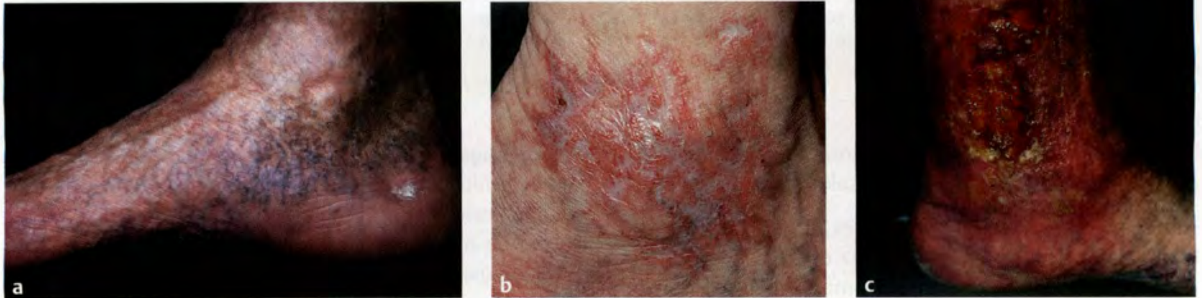


Abb. 2.9 **Chronisch-venöse Insuffizienz.** **a** Corona phlebectatica. **b** Atrophie blanche. **c** Chronisches Ulcus cruris. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Komplikationen:
- **athrogenes Stauungssyndrom:** Durch die Verdickung und Verhärtung (Dermatoliposklerose) im Knöchelbereich wird die Beweglichkeit des oberen Sprunggelenks sekundär beeinträchtigt und die Funktion der **Muskel-** und **Gelenkpumpe** weiter eingeschränkt.
- **chronisches Faszienkompressionssyndrom:** Durch die venöse Stauung kann es zu einem narbigen Umbau der Fascia cruris am Unterschenkel kommen. Durch den steigenden orthostatischen Druck entwickelt sich eine arterielle Durchblutungsstörung mit Nekrosen und zirkulären Ulzerationen.
- gehäuftes Auftreten von **Erysipelen.**

Diagnostik: Die Diagnose der CVI ergibt sich in erster Linie aus der **Anamnese** (bekannte Thrombose als Hinweis auf ein PTS, bekannte Varikosis) und der **klinischen Symptomatik** der CVI.

RADIO

Mithilfe der **farbkodierten Duplexsonografie** werden die morphologischen Veränderungen (z. B. verdickte Venenwand und Narbenstränge bei PTS) und die Klappenfunktion im epifaszialen, transfaszialen und subfaszialen Venensystem (Darstellung von Refluxphänomenen) überprüft. Eine umfassende morphologische Beurteilung gelingt allerdings nur mit der **Phlebografie.**

Die funktionellen Auswirkungen und der Schweregrad lassen sich am besten mit **hämodynamischen Funktionstests** wie der Photoplethysmografie, Venenverschlussplethysmografie und der Phlebodynamometrie nachweisen.

Therapie: Eine kausale Therapie der CVI ist nicht möglich, da die Störung der venösen Drainage durch die Klappeninsuffizienz **irreversibel** ist. Das Ziel der Therapie ist es, die **Komplikationen** der chronisch-venösen Insuffizienz (v. a. die Entwicklung eines chronisch-venösen Ulkus) zu **verhindern.**

Basistherapie der CVI ist die konsequente und lebenslange **Kompressionstherapie** (Kompressionsverband mit Kurzzugbinden oder Kompressionsstrumpf) und die Aktivierung der Muskelpumpe durch **regelmäßige aktive Bewegung** der betroffenen Extremität (Fahrradfahren, Spazierengehen). Unterstützend wirken kalte Beinduschen (Kneipp-Güsse).

MERKE Prinzipiell gilt: **L-L-L-S-S-S: L**ieber **L**aufen und **L**iegen **S**tatt **S**tehen und **S**itzen. Sauna oder ein direktes Sonnenbad meiden, da Wärme zur unerwünschten Vasodilatation führt, wohingegen Kälte (kaltes Duschen) die erwünschte Venentonisation bewirkt.

PHARMA

Thromboseprophylaxe bei chronisch-venöser Insuffizienz:
- konsequente Thromboseprophylaxe mit Heparin in Risikosituationen (z. B. Operation, Immobilisation, Schwangerschaft oder Langstreckenreisen)
- bei rezidivierenden Thrombosen evtl. dauerhafte orale Antikoagulation.

Venenmittel spielen in der Therapie venöser Erkrankungen nur eine untergeordnete Rolle, da sie den Verlauf der

Tab. 2.12 Venenmittel

Präparat	Wirkung
Rosskastanienextrakte (Aescin)	Venentonisierung, Reduktion der Gefäßpermeabilität, Hemmung der Leukozytenaktivierung
Rutoside (Oxerutin) – aus Pflanzen	Reduktion der kapillären Filtration, Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion
Diosmin, Hesperidin – v. a. in Zitrusfrüchten	Venentonisierung, verminderte kapilläre Permeabilität, antioxidative Wirkung
Calciumdobesilat	Abnahme der kapillären Permeabilität und Blutviskosität
Heparin-, Heparinoidsalbe	durch Hemmung der Blutgerinnung nehmen Schmerzen und Schwellungen bei Blutergüssen ab (zur äußerlichen Anwendung bei Thrombophlebitis)

Erkrankung nicht beeinflussen können. Sie zeigen lediglich einen **symptomatischen Nutzen** bei Beinbeschwerden (Abnahme des Ödems).

Therapie des Ulcus cruris venosum: Die konservative Therapie umfasst:

- **Wundmanagement:** Entfernung von Nekrosen und Säuberung des Ulkusgrundes.
- **Kompressionstherapie:** ggf. mit Anwendung von Polstermaterial (ohne Kompression keine Heilungschance!)
- **Operation** bei Auftreten **therapieresistenter** chronisch-venöser Ulzera (Nekrosektomie, Hauttransplantation) sowie bei **schwerem arthrogenem Stauungssyndrom** (Fasziotomie oder Fasziektomie).

3 Lymphgefäßsystem

3.1 Grundlagen

3.1.1 Anatomie und Aufgaben des Lymphsystems

Das Lymphgefäßsystem (Lymphe = Körperwasser, griech. lymphe: klares Wasser) setzt sich aus oberflächlichen (epifaszialen) und tiefen (subfaszialen) Lymphgefäßen und lymphatischen Organen zusammen. Seine wichtigste Aufgabe ist der **Rücktransport** von **Gewebeflüssigkeit** und **Plasmaproteinen** in den **Blutkreislauf**. Circa 10% der 20 l Plasma, die täglich das Kapillarsystem verlassen, werden über das Lymphgefäßsystem in den venösen Kreislaufschenkel abtransportiert (90% des filtrierten Volumens gelangen über eine kontinuierliche Reabsorption aus dem Interstitium in das Venensystem). Das oberflächliche Lymphsystem drainiert die Haut und Subkutis, das tiefe Lymphsystem die Muskulatur, Gelenke und Nerven. Die Lymphe gelangt aus dem Interstitium über die Lymphkapillaren und -gefäße zum Lymphknoten, passiert diesen und fließt vorwiegend über den Ductus thoracicus und den linken Venenwinkel (Angulus venosus zwischen V. jugularis interna und V. subclavia) wieder in das Venensystem (rechts als kleinerer Ductus lymphaticus dexter). Der Transport der Lymphe erfolgt sowohl aktiv durch Kontraktion der Lymphangiome (Lymphgefäßabschnitte mit verdickter Wand zwischen 2 Klappen) oder passiv durch die benachbarten arteriellen Pulsationen, den inspiratorischen Sogeffekt und die Muskelpumpe. Darüber hinaus ist es als Bestandteil des Immunsystems an der körpereigenen Immunabwehr beteiligt.

3.1.2 Spezielle Diagnostik im Lymphsystem

RADIO

Sonografie und CT/MRT: Quantitative und qualitative Beurteilung der Lymphknoten.

Lymphografie: Mithilfe der Lymphografie können **Lymphbahnen** und **Lymphknoten** nach Injektion eines Kontrastmittels im Röntgenbild dargestellt werden. Bei der **direkten Lymphografie** wird ein ölhaltiges Kontrastmittel direkt in ein operativ freigelegtes Lymphgefäß injiziert. Röntgenaufnahmen in verschiedenen Ebenen während der Injektion und bis zu 32 h danach stellen die Lymphgefäße (Lymphangiogramm) und die kontrastierten Lymphknoten (Lymphadenogramm) dar. Bei der **indirekten Lymphografie** wird ein hochkonzentriertes jodhaltiges Kontrastmittel subkutan injiziert. Durch den Abtransport des Kontrastmittels mit der Gewebelymphe werden die regionalen Lymphbahnen und Lymphknoten im Röntgenbild sichtbar. **Indikationen** für die Lymphografie sind der Nachweis von Lymphomen, Karzinommetastasen, Lymphfisteln und Lymphabflussstörungen.

Lymphszintigrafie: Bei der Lymphszintigrafie wird dem Patienten eine radioaktive Testsubstanz injiziert, die mit dem Lymphstrom abtransportiert wird. Die von der Substanz ausgehende Strahlung kann mithilfe eines Detektors registriert und in anatomische Übersichtsbilder umgewandelt werden. Nachteil ist die relativ schlechte Detailgenauigkeit durch die eingeschränkte örtliche Auflösung, sodass eine qualitative Beurteilung der Lymphknoten nicht möglich ist. Beurteilt werden können die Anzahl der Lymphknoten und der Lymphabtransport. Die Lymphszintigrafie hat eine entscheidende Bedeutung bei der Einschätzung der Tumorausbreitung von Brust- und Peniskarzinomen und der genauen präoperativen Ortung von Lymphknoten.

3.2 Lymphangitis und Lymphadenitis

DEFINITION Akute oder chronische Entzündung der Lymphgefäße und der regionären Lymphknoten.

Epidemiologie: Lymphangitis und Lymphadenitis sind relativ häufige Erkrankungsbilder.

Ätiologie: Die häufigste Ursache der Lymphangitis und -adenitis ist das Eindringen von Erregern (meist Streptokokken, seltener Staphylokokken) über Abszesse, Furunkel oder interdigitale Infektionen in das Abflussgebiet eines Lymphgefäßes bzw. eines Lymphknotens. Auch paravasal infundierte Chemotherapeutika können eine Lymphangitis oder Lymphadenitis auslösen.

PATHO

Klinische Pathologie: Näheres zu den verschiedenen histologischen Formen der Lymphadenitis s. Neoplastische Erkrankungen **Tab. 3.2** S. 585.

Klinik: Typisch für die **Lymphangitis** ist der rote, schmerzhafte Streifen als Hinweis auf die entzündeten Lymphbahnen. Bei der **Lymphadenitis** kommt es zu einer schmerzhaften, derben regionären Lymphknotenschwel-

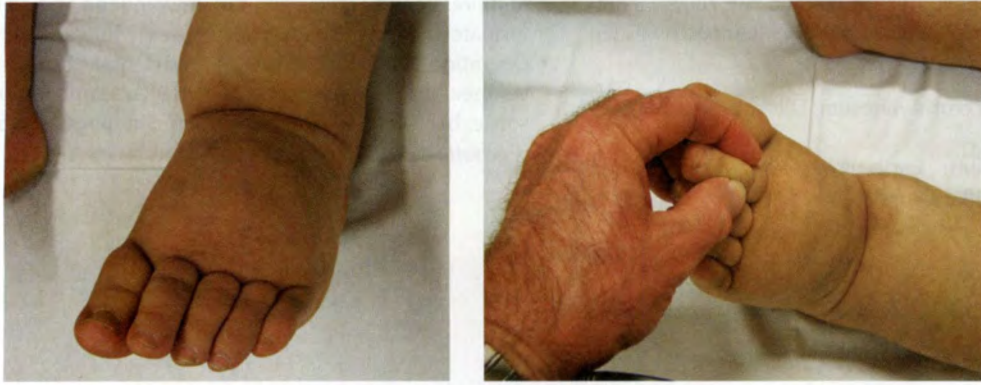


Abb. 3.1 **Primäres Lymphödem. a** Ödem am Fußrücken mit verdickter Haut über den Zehen. **b** Positives Stemmer-Zeichen. Die Hautfalte an der Dorsalseite der Grundphalanx der 2. Zehe ist nicht abhebbar. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

lung. Ausgedehnte Entzündungen werden oft von Fieber und Allgemeinsymptomen begleitet.

Komplikationen: Die wichtigste Akutkomplikation ist die **Sepsis**, die durch den Rücktransport der Lymphe in das venöse System entsteht. Lymphangitiden heilen i. d. R. unter Narbenbildung und partieller Obliteration des Gefäßes ab. Wiederkehrende oder chronifizierte Lymphangitiden können zu **Lymphabflussstörungen** mit **Lymphödem** führen.

Diagnostik: Die Lymphangitis ist häufig eine **Blickdiagnose** (streifenförmige, überwärmte und schmerzhafte Rötung, oft Lymphknotenschwellung). In jedem Fall sollte nach einem **peripheren Entzündungsherd** gefahndet werden, der als Eintrittsstelle für die Erreger fungiert. Das **Labor** zeigt bei einer akuten Lymphangitis eine Leukozytose, eine erhöhte Blutsenkung und eine Erhöhung des CRP.

RADIO Sonografische Zeichen der **Lymphadenitis** sind **peripher echoarme Lymphknoten** mit **echoreichem Zentrum**. Sie sind schlecht abgrenzbar, selten größer als 2 cm und haben eine ovale Form.

Therapie:

PHARMA Eine bakterielle Lymphangitis spricht i. d. R. gut auf **Antibiotika** (z. B. Penicillin) und eine **lokale antiseptische Therapie** an.

Die betroffene Extremität sollte ruhiggestellt und gekühlt werden. Eventuell ist die operative Sanierung des Infektionsherdes erforderlich.

Prognose: Die Prognose ist günstig.

3.3 Lymphödem

DEFINITION Sicht- und tastbare Flüssigkeitsansammlung im Interstitium (Ödem) durch eine eingeschränkte Transportkapazität der Lymphgefäße.

MERKE Das Lymphödem kann nicht nur an den Extremitäten, sondern auch im Gesicht, an Hals, Rumpf und den Genitalien auftreten.

Ätiopathogenese: Abhängig von der Ätiologie wird zwischen einem primären (angeborenen) und sekundären (erworbenen) Lymphödem unterschieden:
- **primäres Lymphödem** (**Abb. 3.1a**): Das primäre Lymphödem entsteht durch eine heriditäre oder sporadische **Fehlbildung** der **Lymphgefäße** (Aplasie, Hyperplasie oder Lymphangiektasie). Das heriditäre Lymphödem kann direkt nach der Geburt (Nonne-Milroy-Syndrom) oder im Laufe der Pubertät auftreten (Meige-Syndrom).
- **sekundäres Lymphödem:** sekundäre Schädigung und Insuffizienz der Lymphgefäße durch Infektionen, Verletzungen, Malignome (Morbus Hodgkin, Leukämien, Mammakarzinom), Bestrahlung, chronisch-venöse Insuffizienz oder selten durch Parasiten (Filiaren, Malaria).

MERKE Bei jeder Stauung (besonders bei einem Armödem oder einem Ödem der unteren Extremität nach Operation eines Mamma- oder Urogenitalkarzinoms) muss ein **tumorbedingter** Verschluss der Lymphgefäße (Lymphangiosis carcinomatosa; s. Neoplastische Erkrankungen S. 616) ausgeschlossen werden.

PATHO Wird die Transportkapazität des Lymphgefäßsystems überschritten, kann die Lymphe nicht mehr ausreichend abtransportiert werden, es entsteht ein eiweißreiches **Lymphödem**. Im Laufe der Zeit proliferiert das Bindegewebe und die Haut induriert. Bei einer schweren Lymphstauung können sich in der Haut **Lymphfisteln** ausbilden (= dilatierte, gestaute Hautlymphgefäße), aus denen sich beim Platzen Lymphe und Chylus (fetthaltige Lymphe) entleert. Dabei können Bakterien eintreten und als Komplikation ein rezidivierendes Erysipel oder eine Lymphangitis auslösen.

Klinik: Die klinische Stadieneinteilung des Lymphödems ist in **Tab. 3.1** dargestellt.

MERKE Das **primäre Lymphödem** betrifft **meistens beide Gliedmaßen** und ist distal am stärksten ausgeprägt (Vorfuß und Zehen mitbetroffen). Bei der **sekundären Form** tritt das Ödem **immer einseitig** auf und ist am stärksten proximal unterhalb der schädigenden Einwirkung ausgeprägt (Vorfuß und Zehen sind meist ausgespart).

Tab. 3.1 Klinische Stadieneinteilung des Lymphödems

Stadium	Symptome
0 (Latenzstadium)	asymptomatisch
1 (reversibles Stadium)	• schmerzloses, teigig-weiches Ödem (mit dem Finger leicht eindrückbar), das bei Hochlagerung und über Nacht verschwindet • Kastenzeichen: anders als beim venösen Ödem sind auch die Zehen ödematös quaderförmig geschwollen • tiefe quere Einschnürfurchen der Haut • positives **Stemmer-Zeichen**: Über den Zehen lässt sich keine Hautfalte anheben (**Abb. 3.1b**)
2 (irreversibles Stadium)	• zunehmende Fibrosklerosierung der Haut (Ödem schwer eindrückbar) • persistierendes Ödem, das bis zum Oberschenkel reicht • warzenartige Auswüchse (Papillomatosis cutis carcinoides Gottron)
3 (Elephantiasis)	• ausgedehnte fibrosklerotische Veränderungen und Fettgewebsproliferationen mit schwerer Deformierung des ganzen Beins und Infektionsneigung (Erysipel)

Komplikationen: Zu den Komplikationen zählen:
- rezidivierendes Erysipel mit Lymphangitis
- Papillomatosis
- angioplastisches Sarkom (Stewart-Treves-Syndrom)
- Lymphfisteln.

Diagnostik:
Primäres Lymphödem: Die Diagnose kann anhand der **klinischen Symptomatik** gestellt werden.

Lymphografie oder Lymphszintigrafie sind nur selten notwendig. Die Lymphografie zeigt beim Lymphödem eine Rarefizierung der Lymphbahnen, segmentale Abbrüche und Kontrastmittel-Extravasate.

Sekundäres Lymphödem: Im Vordergrund steht der Nachweis der auslösenden **Grunderkrankung** mittels Anamnese (Tumorleiden, Trauma, Operation), klinischer Untersuchung (v. a. gynäkologische Untersuchung) und apparativer Diagnostik (onkologische Stufendiagnostik mit Labor, Sonografie, Röntgen, CT oder MRT).

Differenzialdiagnosen: Das Lymphvolumen ist vom Gleichgewicht zwischen dem hydrostatischen Druck in den Kapillaren, dem onkotischen Druck des Plasmas und der Transportkapazität der Lymphgefäße abhängig. Ist dieses Gleichgewicht auf einer oder mehreren Ebenen gestört (**Tab. 3.2**), sammelt sich Flüssigkeit im interstitiellen Raum an.

Tab. 3.2 Differenzialdiagnosen des Lymphödems

Pathophysiologie	Erkrankungen
erhöhter hydrostatischer Druck im venösen Schenkel	postthrombotisches Syndrom, Varikosis, Rechtsherzinsuffizienz
erniedrigter onkotischer Druck	nephrotisches Syndrom, enterales Eiweißverlustsyndrom, Leberzirrhose, Kwashiokor
erhöhte Kapillarpermeabilität	Allergie oder Entzündung
gestörte Transportkapazität der Lymphgefäße	angeborene oder erworbene Schädigungen der Lymphgefäße

Therapie und Prognose:
Konservative Therapie: Das Lymphödem wird mithilfe der sog. **komplexen physikalischen Entstauungstherapie** (KPE) behandelt, die sich aus 4 Säulen zusammensetzt:
- Hautpflege (Vermeidung von Einrissen und Verletzungen)
- manuelle Lymphdrainage (Transport der Gewebsflüssigkeit zu den Lymphknoten): Sie ist kontraindiziert bei bakterieller Entzündung (→ Keimverschleppung) und Phlebothrombose (→ Emboliegefahr).
- Kompressionstherapie (mit Kompressionsstrümpfen und -verbänden)
- spezielle Bewegungstherapie.

Zu den wichtigsten **Allgemeinmaßnahmen** zählen:
- Normalisierung des Körpergewichts
- keine einengende Kleidung
- keine große Hitze
- keine Blutabnahmen, Injektionen oder Blutdruckmessung am betroffenen Arm
- vorsichtige Pediküre am betroffenen Fuß.

Operative Therapie: Sie sollte nur in **schweren Fällen** (Resektion, autologe Lymphgefäßtransplantation) in Erwägung gezogen werden.

A3

Blut und Blutbildung



1 Grundlagen

1.1 Aufgaben des Bluts

Als flüssiges Organsystem des Körpers hat das Blut verschiedene Aufgaben: Hierzu gehören der Transport von Sauerstoff, Nährstoffen und zellulären Bestandteilen in die entsprechenden Teile des Körpers, die Abwehr von Pathogenen sowie die Beteiligung an der Blutgerinnung. Zu ca. 55 % besteht das Blut aus Plasma, zu 45 % aus Blutzellen. Im Plasma sind Elektrolyte, Spurenelemente, Glukose, Lipide, Proteine, Stoffwechselendprodukte (z. B. Kreatinin, Harnstoff) und Nährstoffe vorhanden.

Weitere wichtige Komponenten des Blutes sind die Puffersysteme. Das quantitativ bedeutsamste unter ihnen ist das Bicarbonat-System (s. Niere S. 410).

1.2 Blutzellen

Grundsätzlich werden 3 Blutzellpopulationen unterschieden:

- Erythrozyten (96 %)
- Thrombozyten (3,9 %)
- Leukozyten (0,1 %).

Die Leukozyten lassen sich weiter unterteilen in:

- Granulozyten (neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten)
- Monozyten
- Lymphozyten (B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und NK-Zellen).

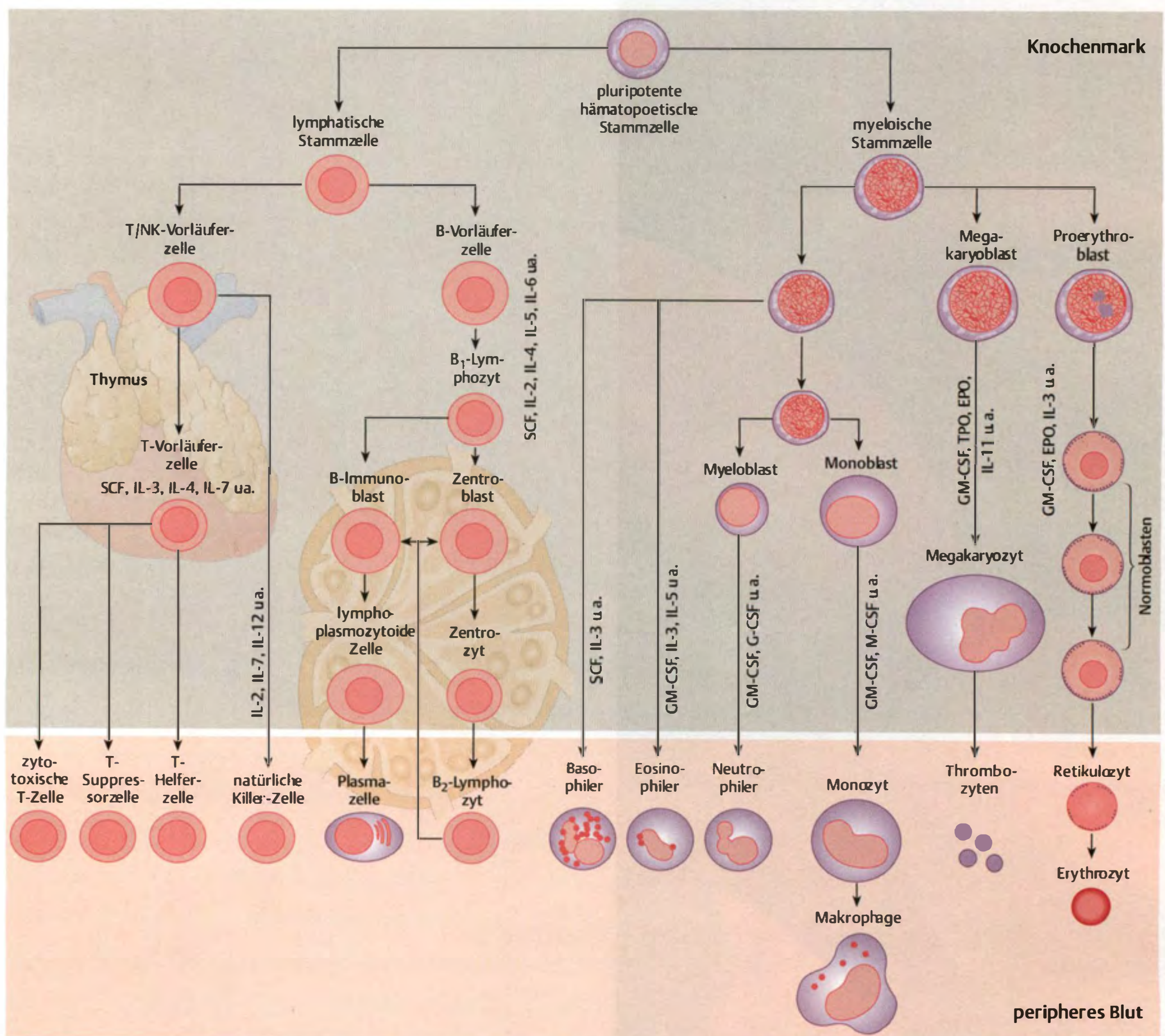


Abb. 1.1 **Die verschiedenen Reihen der Blutbildung.** SCF = Stammzellfaktor, IL = Interleukin, GM-CSF = Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor, EPO = Erythropoetin, TPO = Thrombopoetin. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

1.2.1 Hämatopoese

In der frühen Embryonalperiode (bis zum 5. SS-Monat) wird das Blut in Leber und Milz gebildet, danach ausschließlich im Knochenmark. Jede extramedulläre Blutbildung ab diesem Zeitpunkt ist also pathologisch.

Vorgänger aller Blutzellen ist die pluripotente, hämatopoetische **Stammzelle** (HSC). Aus ihr differenzieren sich die myeloische und die lymphatische Stammzelle. Die **myeloische Stammzelle** entspricht der Vorläuferzelle für die Granulo-, Thrombo- und Erythroztyen, die **lymphatische Stammzelle** derjenigen der T- und B-Lymphozyten sowie der NK-Zellen (**Abb. 1.1**). Das Verhältnis von Vorläuferzellen der Erythrozyten zu Vorläuferzellen der Leukozyten liegt normalerweise bei 1:2 bis 1:3.

Erythropoese

Die Zellen der Erythropoese reifen im Knochenmark und durchlaufen dabei verschiedene Stadien von der Stammzelle über Proerythro- und Normoblasten sowie den nicht mehr kernhaltigen Retikulozyten zu den reifen Erythrozyten. Je nach Entwicklungsgrad sind die erythropoetischen Vorläuferzellen unterschiedlich anfärbbar. **Tab. 1.1** gibt eine Übersicht über deren mikroskopische Charakteristika.

MERKE Die Präsenz von erythropoetischen Vorläuferzellen im peripheren Blut ist – mit Ausnahme der Retikulozyten – immer pathologisch (z. B. bei Knochenmarkkarzinose, myeloproliferativen Erkankungen).

Regulation der Erythropoese: Die essenziellen Kofaktoren der Erythropoese sind Folsäure und Cobalamin (Vitamin B_{12}), da sie die Nukleinsäuresynthese katalysieren. Eisen ist für die Synthese des Hämoglobins unerlässlich.

Erythropoetin (EPO), das vorwiegend von den intertubulären Fibroblasten der Niere sezerniert wird, reguliert die Erythropoese. Es bindet an Rezeptoren der erythropoetischen Vorläuferzellen und stimuliert deren Proliferation und Differenzierung. Verschiedene Erkrankungen oder Umstände können den EPO-Spiegel verändern (s. u.).

Alte Erythrozyten werden vom monozytären Phagozyten-System (retikuloendotheliales System, RES) abgebaut. Aus dem anfallenden Hämoglobin entsteht Bilirubin. Eisen wird an Transferrin gebunden und reutilisiert.

Veränderungen des Erythropoetin-Spiegels im Blut:
- **niedrige EPO-Spiegel:** chronische Niereninsuffizienz, Polycythaemia vera
- **hohe EPO-Spiegel:**
  - Hypoxie (Aufenthalt in großer Höhe, Rauchen, chronische Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz)
  - paraneoplastische Produktion (v. a. Nieren- und seltener Leberzellkarzinom)
  - reaktiv als Folge einer Anämie, die nicht durch einen EPO-Mangel bedingt ist (z. B. Störungen der Hämoglobinsythese, myelodysplastisches Syndrom)
  - erhöhter Androgenspiegel.

Tab. 1.1 Entwicklungsstufen der Erythropoese

Stufe	Bezeichnung	mikroskopische Kennzeichen
1	Proerythroblast	• sehr große Zellen (20 µm) • tiefblauer, sehr großer Kern mit homogenem Zytoplasma
2	basophile Erythroblasten	• etwas geringerer Kerndurchmesser als Proerythroblasten • vergröbertes Kernchromatin
3	polychromatischer Erythroblast	• graublaustichiges Zytoplasma • etwas kleiner als basophile Erythroblasten
4	orthochromatischer Erythroblast	• weitere Zellverkleinerung • Kondensation des Kernes bis zu einem Kügelchen
5	Retikulozyten	• Reste von Mitochondrien, Ribosomen und RNA enthalten, aber kein Kern mehr • Ribonukleoprotein der Ribosomen mikroskopisch als z darstellbar
6	reifer Erythrozyt	• kernlose Zellen (Durchmesser ca. 7,5 µm)

Wenn die EPO-Spiegel erhöht sind, können vermehrt Erythrozyten gebildet werden. Dadurch steigen auch die Werte von Hämoglobin und der Hämatokrit (**sekundäre Polyzythämie**, S. 121).

Veränderungen der Erythrozytenmorphologie: Pathologische Formveränderungen von Erythrozyten sind häufig charakteristisch für die zugrunde liegende Erkrankung. Sie liefern wertvolle diagnostische Hinweise (**Tab. 1.2**).

Granulopoese

Granulozyten und Monozyten entstehen aus der myeloischen Stammzelle. Die direkten Vorläuferzellen der beiden Zellpopulationen sind:
- **Myeloblasten** für Granulozyten: Eosinophile und basophile Granulozyten entwickeln sich analog zu den neutrophilen Granulozyten und zweigen spät im Reifungsprozess von diesen ab.
- **Monoblasten** für die Monozyten: Der Reifungsprozess der Monozyten ist bisher nicht mikroskopisch gesichert.

In **Tab. 1.3** sind die Reifungsschritte der Leukozyten dargestellt.

Die Reifung der Granulozyten erfordert die Anwesenheit von **G-CSF** (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) und **GM-CSF** (Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor). Diese Faktoren können auch therapeutisch eingesetzt werden, z. B. zur Stammzellengewinnung aus dem Knochenmark, zur primären oder sekundären Neutropenie-Prophylaxe bei Patienten mit Chemotherapie oder bei einer febrilen Neutropenie bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren (Sepsis, invasive Pilzinfektion).

Die klinischen Effekte einer G-CSF- oder GM-CSF-Gabe sind im Akutfall begrenzt: Physiologischerweise ist das Zytokinsystem bei neutropenischen Zuständen bereits sehr stark hochreguliert, sodass durch die exogene Gabe nur ein geringer Effekt erzielt werden kann.

Tab. 1.2 Veränderungen der Erythrozytenmorphologie

Bezeichnung	Beschreibung	Ursache
Akanthozyten	Stechapfelform	• Pyruvatkinasemangel • Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel
Anisozytose	unterschiedliche Erythrozytengröße im Blutausstrich	• Produktionsstörung • gelegentlich auch physiologisch
Anulozyten	Ringform	• hypochrome Anämien
basophile Tüpfelung	blau gefärbte Punktierung im Zytoplasma	• gestörte Erythropoese (z. B. bei Bleiintoxikation)
Dakryozyten	Tropfenform	• veränderte Knochenmarkarchitektur bei CMPE
Heinz-Innenkörperchen	basophiles, präzipitiertes Hämoglobin im Inneren eines Erythrozyten	• oxidativer Stress der Erythrozyten (z. B. bei Methämoglobinämie)
Howell-Jolly-Körperchen	Kernreste in den Erythrozyten	• Splenektomie • Asplenie
Poikilozytose	Formvariabilität der Erythrozyten	• Produktionsstörung
Schistozyten	fragmentierte Erythroztyen	• künstliche Herzklappen • thrombotische Mikroangiopathien (HUS und TTP)
Sichelzellen	Sichelform	• Sichelzellanämie
Sphärozyten	Kugelform	• Kugelzellanämie
Targetzellen	schießscheibenartige Verdichtung von Hämoglobin im Inneren der Erythrozyten bei sonst hypochromen Zellen	• Thalassämien

CMPE: chronisch myeloproliferative Erkrankungen, HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom, TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Tab. 1.3 Schritte der Leukopoese

Stufe	Bezeichnung	mikroskopische Kennzeichen
1	Myeloblasten	sehr große Zellen mit weitem, grießartigem Kern und sehr schmalem Zytoplasmaanteil
2	Promyelozyten	gröbere Chromatinstruktur als Myeloblasten, oftmals mit Aufhellungszone über dem Kern
3	Myelozyten	helleres Zytoplasma als 1 und 2, zahlreiche Granulationen, die diffus im Zytoplasma verteilt sind
4	reife Neutrophile	**stabkernige** Neutrophile: früheste Entwicklungsstufe der reifen Neutrophilen. Bandartiges Zytoplasma und helles, weites Zytoplasma. **segmentkernige** Neutrophile: Der Kern ist geteilt und die einzelnen Segmente nur noch über Einschnürungen verbunden.

Thrombopoese

Thrombozyten sind als Initiatoren der Blutgerinnung essenziell. Entsteht eine Läsion am Endothel, verschließen sie den Defekt und bilden den sog. Plättchenthrombus (S. 137).

Sie gehen aus **Megakaryozyten** hervor. Hierbei handelt es sich um Riesenzellen von extremer Hyperploidie (16–24-facher Chromosomensatz). Von ihnen werden die kernlosen Thrombozyten abgeschnürt, die sich im Blutausstrich als kleine Zellen mit sehr hellem Zytoplasma darstellen lassen.

Die Abschnürung neuer Thrombozyten aus Megakaryozyten wird durch Thrombopoetin stimuliert (s. u.).

1.3 Zytokine

Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Neubildung bzw. Reifung von Blutzellen. Zu den Zytokinen zählen:

- **Interferone** (IFNα, IFNβ, IFNγ): Sie wirken antiproliferativ und zytotoxisch, hemmen die Virusreplikation und aktivieren natürliche Killerzellen (NK-Zellen).
- **Interleukine** (IL-1–18): Sie sind an der Kommunikation der verschiedenen Leukozyten beteiligt und für deren regelrechte Aktivierung, Proliferation und Differenzierung verantwortlich. Man unterscheidet zwischen pro- (IL-1) und antiinflammatorischen (IL-4, IL-10) Interleukinen.
- **Wachstumsfaktoren** der Myelopoese (Kolonie-stimulierende Faktoren, CSF): Sie regulieren Wachstum und Differenzierung der entsprechenden Zellen. Hierzu zählen z. B. der Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Faktor (G-CSF), der Makrophagen-Kolonie-stimulierende-Faktor (M-CSF), der Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF), Erythropoetin und Thrombopoetin etc.
- **Tumornekrosefaktoren** (TNF): Sie spielen eine wichtige Rolle in der „Akut-Phase-Reaktion" und fungieren als Botenstoffe oder sind direkt zytotoxisch, indem sie die Apoptose auslösen (z. B. von Tumorzellen).
- **Chemokine** : Sie werden während einer akuten Infektion gebildet. Sie sind wichtig für die Leukozyten-Migration, T-Zell-Aktivierung, Degranulation von Leukozyten sowie die Hämatopoese.

1.4 Immunsystem

Neben der Aufgabe des Stofftransports ist das Blut ein wichtiger Träger von Zellen und Molekülen, die zur Immunität beitragen. (s. auch Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 416).

- **unspezifische Abwehr** (angeboren):
  - chemische Faktoren: Akute-Phase-Proteine, Komplement, Interferone, Lysozym
  - zelluläre Faktoren: Granulozyten, Makrophagen, NK-Zellen
- **spezifische Abwehr** (erworben)
  - humorale Immunität: B-Zellen (→ produzieren Antikörper)
  - zelluläre Immunität: T-Zellen (CD4+: T-Helferzellen, CD8+: zytotoxische T-Zellen) → produzieren Interleukine und Lymphokine

Im Ausstrich imponieren B- und T-Lymphozyten als kleine, weitgehend vom Kern ausgefüllte Zellen mit marginalem Zytoplasmaanteil. Sie können immunhistochemisch aufgrund ihrer unterschiedlichen Oberflächenmoleküle (CD4 und CD8 bei T-Zellen, CD19 und CD20 bei B-Zellen) voneinander differenziert werden.

1.5 Diagnostik

1.5.1 Blutbild

Ein erster Schritt zur Diagnose hämatologischer Erkrankungen ist die Anfertigung eines (kleinen) **Blutbildes** (**Tab. 1.4**). Dieses gibt Aufschluss über

- **Anzahl** der Erythro-, Leuko- und Thrombozyten
- Hämoglobinkonzentration (**Hb**) und Hämatokrit (**Hkt**): Erhöhte Werte findet man z. B. bei Polyglobulie, Sportlern und Dehydratationszuständen, erniedrigte bei Eisenmangelanämie oder Thalassämie.
- **Erythrozytenindizes**:
  - mittleres korpuskuläres Volumen (**MCV**): durchschnittliches Volumen eines Erythrozyten
  - mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (**MCH**): mittlerer Hb-Gehalt eines einzelnen Erythrozyten
  - mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (**MCHC**): Hämoglobinkonzentration aller zellulären Blutbestandteile.

Das **Differenzialblutbild** enthält zusätzlich eine Aufschlüsselung der verschiedenen Leukozytenpopulationen und Reifungsstadien der Blutzellen und ist in der Regel bei der Abklärung hämatologischer Erkrankungen unverzichtbar. Man spricht auch vom „großen Blutbild". Zum Blutbild im Kindesalter s. Pädiatrie S. B539.

Indikationen: Das kleine Blutbild wird **routinemäßig** im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen angefertigt und gehört zu jedem Ausgangsstatus. Weitere Indikationen sind:

- V. a. Veränderung einer oder mehrerer Zellreihen (z. B. klinisch durch Anämie, Infektneigung oder Gerinnungsschwäche) und zur Charakterisierung einer Anämie
- Verlaufsdiagnostik bei Entzündungsprozessen (Leukozytenzahlen).

Tab. 1.4 Blutbild (Normwerte)

Parameter	Normwert
kleines Blutbild	
Leukozyten	4000–11000/µl
Thrombozyten	140000–345000/µl
Erythrozyten	• Männer: 4,5–5,9 Mio/µl • Frauen: 4,1–5,1 Mio/µl
Hämoglobin	• Männer: 14–17,5 g/dl • Frauen: 12–15,5 g/dl
Hämatokrit	• Männer: 41–50 % • Frauen: 37–46 %
Erythrozytenindizes*	• MCV: 77–99 fl • MCH: 28–34 pg • MCHC: 32–36 g/dl
Differenzialblutbild	
neutrophile Granulozyten	• segmentkernige neutrophile Granulozyten: 50–70 % • stabkernige neutrophile Granulozyten: ≤ 5 %
eosinophile Granulozyten	≤ 5 %
basophile Granulozyten	≤ 2 %
Monozyten	2–6 %
Lymphozyten	25–45 %
Retikulozyten	4–15 ‰

* MCV: mittleres korpuskuläres Volumen, MCH: mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

1.5.2 Blutausstrich

Im Blutausstrich lassen sich **qualitative** und **quantitative Veränderungen** der **Blutzellen** mit dem Mikroskop sicher erkennen. Indikationen für einen Blutausstrich sind:

- qualitative Veränderungen von Thrombozyten, Erythrozyten oder Leukozyten (z. B. Neoplasien, Thalassämien, thrombotische Mikroangiopathien)
- Diagnostik parasitärer Entzündungen im Blut (z. B. Malaria, Schistosomiasis)
- Retikulozytenzählung bei V. a. verminderte oder gesteigerte Erythropoese.

MERKE Nichtphysiologische Zellen wie leukämische Blasten oder Erythroblasten können meist erst bei der mikroskopischen Zählung erfasst werden. Dazu sollte der Objektträger immer von Rand zu Rand untersucht werden.

1.5.3 Retikulozyten

Retikulozyten sind Vorstufen der Erythrozyten. Sie enthalten zwar keinen Kern mehr, aber im Gegensatz zu reifen Erythrozyten noch RNA und Zellorganellen. Die Retikulozytenzahl kennzeichnet die Aktivität der Erythropoe-

se. Die Zahl wird in Prozent zu den reifen Erythrozyten angegeben. Der Normwert beträgt: 0,5–1,5 % (entspricht 25000–75000 Retikulozyten/µl).

1.5.4 Knochenmarkuntersuchung

Knochenmark kann entweder durch Knochenmarkaspiration oder -biopsie gewonnen werden.

- Bei der **Knochenmarkaspiration** werden einzelne Knochenmarkzellen entnommen (→ zytologische Untersuchung)
- Bei der **Knochenmarkbiopsie** entnimmt man hingegen eine Gewebeprobe mit Knochenmarkzellen und Matrix (→ histologische Untersuchung).

Tab. 1.5 zeigt die wichtigsten Indikationen für die Knochenmarkaspiration bzw. -stanze.

Knochenmarkaspiration: Bei der Knochenmarkaspiration werden einzelne Knochenmarkzellen für die **zytologische Untersuchung** gewonnen. Nach Infiltration der Haut, des Gewebes über der Spina iliaca posterior superior und direkt des Periosts mit einem Lokalanästhetikum wird eine Hautinzision gesetzt und eine Punktionsnadel unter gleichmäßigen Drehbewegungen bis zum Knochen eingeführt. Anschließend wird der Mandrin der Nadel entfernt, eine Spritze aufgesetzt und ca. 3 ml flüssiges Knochenmark mit zellulären Bestandteilen aspiriert, was u. U. sehr schmerzhaft sein kann. Das Aspirat wird sofort auf einem Objektträger ausgestrichen und kann für unterschiedliche Untersuchungen aufbereitet werden:

- **Zytologie** nach Papenheim-Färbung
- **Zytochemie** zum Nachweis bestimmter Zellbestandteile (Spezialfärbungen, z. B. PAS [Glykogen], Peroxidase, Berliner Blau [„Eisenfärbung"])
- **Immunphänotypisierung** zum Nachweis von Oberflächenantigenen durch Fluoreszenz-markierte Antikörper und deren Detektion mittels Durchflusszytometrie (FACS)
- **Zytogenetik** zum Nachweis von Chromosomenaberrationen mittels klassischer Karyotypisierung und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung für bekannte chromosomale Veränderungen (z. B. Philadelphia-Chromosom bei CML)
- **molekularbiologische Untersuchungen** (z. B. PCR) zur Identifizierung von tumorspezifischen Mutationen

MERKE **Vorteil:** schnelle Durchführbarkeit (Befundung innerhalb von 1–2 h). Sie hat daher einen zentralen Stellenwert in der **Akutdiagnostik**.
Nachteil: Anders als die Stanze ermöglicht sie allerdings keine Aussagen über die histologische Knochenmarkbeschaffenheit.

Tab. 1.5 Indikationen für Knochenmarkaspiration und -stanze

Indikation	Knochenmark-aspiration	Knochen-markstanze
Knochenmarkaplasie	+	+
myelodysplastisches Syndrom (S. 596)	+	+
isolierte Verminderung einer Zellreihe (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)	+	–
chronisch-myeloproliferative Erkrankungen (S. 590)	+	+
akute Leukämien (S. 585)	+	–
Hodgkin-Lymphom (S. 598)	(+) –	+
Non-Hodgkin-Lymphome (S. 601)	(+)	+
monoklonale Gammopathien (S. 606)	+	+
Knochenmarkmetastasen	(+/–)	+
Osteopathien (z. B. Morbus Paget, renale Osteopathie)	meist –	+

Knochenmarkstanze (Knochenmarkbiopsie): Bei der Knochenmarkstanze wird eine Gewebeprobe (Knochenmarkszellen und Matrix) für die **histologische Untersuchung** entnommen. Mit ihrer Hilfe können **Umbauprozesse** der Knochenmarkmikroarchitektur erfasst werden. Haut und Gewebe über der Spina iliaca posterior superior werden mit einem Lokalanästhetikum infiltriert und eine Hautinzision gesetzt. Danach führt der Arzt die flache Hohlnadel (Yashimi-Nadel) bis zum Knochen. Anschließend wird der Mandrin herausgezogen und die Hohlnadel unter Drehbewegungen ca. 2–3 cm in den Knochen eingeführt und ein ca. 1,5 cm langer Knochenzylinder entnommen. Die gewonnene Stanze wird direkt in Formalin überführt.

MERKE Bei starker Blutungsgefahr (z. B. bei Antikoagulation) sollte eine Knochenmarkstanze wenn möglich vermieden werden. Eine Knochenmarkaspiration ist allerdings auch bei einer Thrombopenie möglich.

2 Veränderungen des roten Blutbildes

2.1 Grundlagen

Eine Verminderung des Hämoglobins oder der Erythrozytenzahl führt zu einem eingeschränkten Sauerstoff- und Nährstofftransport und hat damit direkte Konsequenzen für die Versorgung aller peripheren Gewebe. Die **Anämie,** also die Verminderung von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl, ist die häufigste Veränderung im Blutbild. Seltener ist deren Erhöhung (**Polyzythämie** oder **Polyglobulie**).

2.1.1 Anämien

DEFINITION Definitionsgemäß spricht man von einer Anämie, wenn der Hämoglobingehalt (Hb), der Hämatokrit (Hkt) oder die Erythrozytenzahl den alters- und geschlechtsabhängigen Richtwerten gegenüber erniedrigt sind.

- Hb < 12 g/dl (Frau) bzw. Hb < 14 g/dl (Mann)
- Hkt < 37 % (Frau) bzw. Hkt < 41 % (Mann)
- Erythrozytenzahl: < 4,1 Mio/µl (Frau) bzw. < 4,5 Mio/µl (Mann).

Einteilung: Tab. 2.1 zeigt die Klassifikation von Anämien anhand der charakteristischen Laborparameter und ihrer Ätiopathogenese.

Klinik: Die Symptome einer Anämie resultieren aus der generellen Minderversorgung des Körpers mit Sauerstoff. Typisch sind **generelle Blässe** von Haut und Schleimhäuten (besonders der Konjunktiven), Müdigkeit, Leistungsabfall, Dyspnoe, Tachykardie mit Palpitationen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl sowie Ohrensausen. Nur bei sehr ausgeprägten Anämien kann auch eine zentrale Zyanose mit bläulicher Färbung von Lippen und Akren auftreten.

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht sichert das **Blutbild** die Diagnose. Gleichzeitig kann so die Art der Anämie eingegrenzt werden. Erhoben werden die Erythrozytenzahl, Hämoglobin- und Hämatokritwert, MCH, MCV und MCHC.

Weitere wichtige Laborparameter sind:

- Retikulozyten: erhöht bei gesteigerter Hämatopoese
- Serum-Eisen, Serum-Transferrin und Serum-Ferritin: Abklärung einer Eisenmangelanämie.

Mittels **Blutausstrich** und **Knochenmarkpunktion** kann die Erythrozytenmorphologie bzw. die Blutbildung im Knochenmark beurteilt werden. **Abb. 2.1** und **Abb. 2.2** zeigen das diagnostische Vorgehen bei mikro- bzw. nichtmikrozytärer Anämie.

Im Blutausstrich zeichnen sich Anämien durch eine veränderte Erythrozytenmorphologie (**Tab. 1.2**) und einen reduzierten Hämoglobingehalt aus. Regelmäßig kommt es zu einer **Poikilozytose** (Formveränderung der Erythrozyten) und einer Anisozytose (ungleiche Größe der Erythrozyten).

2.1.2 Polyzythämie

Synonym: Polyglobulie

Eine Erhöhung von Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Hämoglobin (**Polyzythämie**) kann ebenfalls pathologisch sein. Man unterscheidet die **primäre** Polyzythämie, die im Rahmen von myeloproliferativen Erkrankungen aufritt (s. Neoplastische Erkrankungen S. 590), von den **sekundären** Formen, die durch eine gesteigerte Erythropoetinsekretion bedingt sind (**Tab. 2.2**), bzw. auch von **relativen** Formen, die bei Volumenmangel auftreten (z. B. starkes Erbrechen) und mit normalen EPO-Spiegeln einhergehen. Die klinische Symptomatik entsteht durch die **Hyperviskosität** des Blutes (erhöhte Thromboseneigung, arterielle Hypertonie, Durchblutungsstörungen mit Kopfschmerzen, Sehstörungen und Ohrensausen sowie Belastungsdyspnoe).

Tab. 2.1 Klassifikation von Anämien

Anämietyp	MCH und MCV	pathophysiologische Prinzipien	Erkrankungen	weitere Laborparameter
hypochrome mikrozytäre Anämie	↓	gestörte Hb-Synthese mit Hb-Abfall bei gleichbleibender Erythrozytenzahl	• Eisenmangelanämien • Thalassämien	• bei Eisenmangel: Ferritin und Transferrin ↓ • bei Thalassämie: Eisen ↑, Retikulozyten ↑
normochrome normozytäre Anämie	normal	Erythrozytenverlust mit angepasster Hämoglobinbildung → unveränderter Hämoglobingehalt pro Zelle	• aplastische Anämien • renale Anämien • Blutungen • hämolytische Anämien	• bei aplastischer/renaler Anämie: Retikulozyten ↓, Haptoglobin normal • bei Blutungen und hämolytischen Anämien: Retikulozyten ↑, Haptoglobin ↓
hyperchrome makrozytäre Anämie	↑	Erythrozytenbildungsstörung → das unveränderte Hämoglobin wird auf eine geringere Anzahl an Erythrozyten verteilt	• Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel • selten: Lesch-Nyhan-Syndrom und Orotazidurie (Störung des Pyrimidinstoffwechsels)	• Retikulozyten normal oder ↓ • bei Mangelanämie: Folsäure- bzw. Vitamin-B_{12}-Spiegel ↓

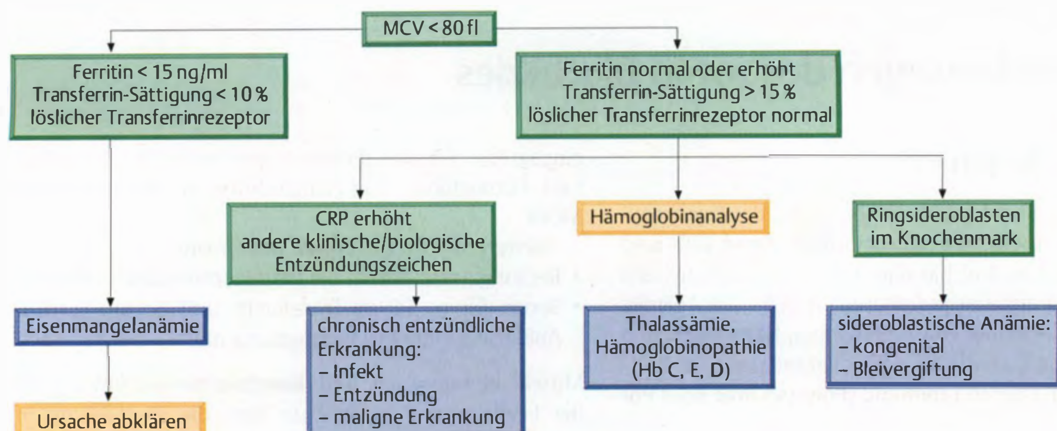


Abb. 2.1 **Diagnostisches Vorgehen bei mikrozytärer Anämie.** [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

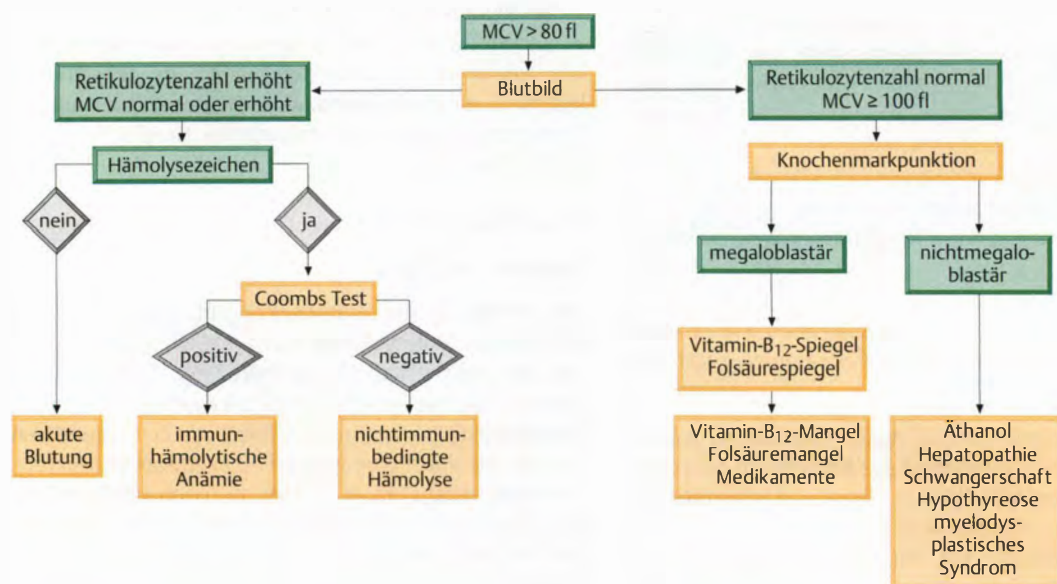


Abb. 2.2 **Diagnostisches Vorgehen bei nichtmikrozytärer Anämie .** [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Tab. 2.2 Ursachen der sekundären Polyglobulie

Polyglobulieform	EPO-Spiegel	Auslöser
absolute Polyglobulie	↑	**mit pO_2 ↓:** • kompensatorische Steigerung der Erythropoese bei Hypoxie (z. B. chronische Lungenerkrankungen, Herzvitien mit Rechts-links-Shunt, Aufenthalt in großen Höhen, Kettenraucher) **mit normalem pO_2:** • autonome Erythropoetinproduktion: paraneoplastisch (z. B. Nierenzellkarzinom), verschiedene Nierenerkrankungen (z. B. Zystenniere, Nierenarterienstenose) • kompensatorisch gesteigerte Erythropoetinproduktion bei Hämoglobinstörungen (Methämoglobinämie, CO-Hb bei Rauchern) • hormonelle Stimulation der Erythropoese: z. B. Cushing-Syndrom, Therapie mit Steroiden oder Androgenen • exogene EPO-Zufuhr (Doping)
relative Polyglobulie	normal	Exsikkose (starkes Schwitzen, Diarrhö, Erbrechen, Polyurie) mit normaler absolute Erythrozytenzahl

2.2 Eisenmangelanämie

Synonym: sideropenische Anämie

DEFINITION Anämie aufgrund mangelnder Zufuhr, erhöhtem Verlust bzw. erhöhtem Bedarf an Eisen. Der Hämoglobingehalt eines einzelnen Erythrozyten ist erniedrigt, deren Gesamtzahl jedoch normal.

Physiologie:

Eisenstoffwechsel: Der Eisen-Gesamtbestand im Körper ist geschlechtsabhängig (im Mittel 3,5 g bei Männern und 2,1 g bei Frauen). Dies entspricht 45–60 mg/kg Körpergewicht. Der Großteil des Eisens (65–70 %) ist an das Hämoglobin gebunden (Hämoglobin-Eisen) und liegt zusammen mit dem an Myglobin gebundenen Eisen (4 %) und den eisenhaltigen Enzymen (z. B. Cytochrome der Atmungskette) in aktiv verfügbarer Form vor (**Funktionseisen**). Ein Drittel wird als **Speichereisen** in Form von Hämosiderin und Ferritin im retikuloendothelialen System von Milz, Leber und Knochenmark abgelagert. Im Serum wird Eisen an Transferrin gebunden.

Der **Eisenbedarf** beträgt (ebenso wie der tägliche Eisenverlust) 1–2 mg/d. Bei der menstruierenden Frau sowie in der Schwangerschaft und im Wachstum ist der Eisenbedarf jeweils erhöht. In der Regel werden nur 10–20 % des mit der Nahrung aufgenommenen Eisens auch wirklich im oberen Dünndarm resorbiert. Dieser Anteil kann allerdings bei Zuständen von Eisenmangel auf bis zu 40 % gesteigert werden, da dann die in den Enterozyten gespeicherten Eisenvorräte geleert werden.

In der Nahrung liegt das Eisen in zwei- (Fe^{2+}) und dreiwertiger (Fe^{3+}) Form vor. Über das Darmepithel wird fast ausschließlich Fe^{2+} transportiert (nur in sehr geringen Mengen auch Fe^{3+}). Oral aufgenommenes Fe^{3+} wird vorwiegend durch reduzierende Agenzien in Fe^{2+} umgewandelt (z. B. Vitamin C, Ferrireduktase), welches dann apikal von einem Ionen-Transporter aufgenommen und durch die Zelle transportiert wird. An der basolateralen Seite des Enterozyten wird das Eisen durch Oxidation wieder in seine dreiwertige Form überführt und anschließend im Blut an Transferrin gebunden. Makrophagen setzen ihrerseits Eisen aus den Speichern des retikuloendothelialen Systems frei. Dieses Eisen bindet ebenso an Transferrin und wird – gemeinsam mit dem Nahrungseisen – den erythropoetischen Zellen zur Hämoglobinsynthese zugeführt. Normalerweise ist Transferrin zu 15–40% mit Eisen gesättigt (**gesättigte Eisenbindungskapazität**). Die intrazelluläre Eisenaufnahme erfolgt über den Transferrinrezeptor (TFR). Bei Eisenmangel wird dieser entsprechend hochreguliert und ist dann im Serum als löslicher Transferrinrezeptor (**sTFR**) erhöht nachweisbar. Die sTfR-Konzentration steigt direkt proportional mit einem Eisenmangel, kann aber auch bei einer hyperproliferativen Erythropoese erhöht sein (Beurteilung immer in Zusammenschau mit Ferritin und Retikulozytenzahl).

Das Hormon **Hepcidin** wird in der Leber gebildet und reguliert die Eisenaufnahme im Duodenum. Bei der Hämochromatose führt die gestörte Bildung von Hepcidin zu einer Eisenüberladung des Körpers (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 346).

Epidemiologie: Die Eisenmangelanämie ist mit 80 % die häufigste aller Anämieformen. Durch den erhöhten Eisenverlust und -bedarf während der Menstruation und Gravidität sind v. a. Frauen im gebärfähigen Alter betroffen.

Ätiologie: Tab. 2.3 zeigt die Ursachen des Eisenmangels. Bei Säuglingen im 3. Lebensmonat besteht aufgrund verminderter Eisenreserven eine physiologische Anämie (Trimenon-Anämie, s. Pädiatrie S. B 538).

MERKE Die häufigste Ursache eines Eisenmangels ist ein chronischer Blutverlust (z. B. Hypermenorrhö, okkulte Gastrointestinalblutung).

Pathogenese: Durch den chronischen Eisenmangel kommt es ab einer totalen Eisenbindungskapazität von unter 15 % zu einer Eisen-Minderversorgung der Erythrozyten und einer gestörten Hämsynthese. Dies äußert sich mit einem erniedrigten Hämoglobingehalt (**hypochrome** Erythrozyten mit erniedrigtem MCH) sowie einem verkleinerten Volumen (**mikrozytäre** Erythrozyten mit vermindertem MCV) der Erythrozyten. Die Erythropoese ist hypoplastisch. Der Eisenmangel führt zusätzlich auch zu einer Verarmung der eisenabhängigen Enzyme, was sich klinisch insbesondere an Haut- und Schleimhaut sowie am Nervensystem bemerkbar macht (**nichterythropoetische Effekte des Eisenmangels**).

Bei chronischen Eisenmangelanämien kann es durch die wiederholten Bluttransfusionen zu **Siderosen** mit Eisenablagerung in den Organen und damit verbundenen Organschädigungen kommen. Vorwiegend betroffen sind Herz und Leber. Darüber hinaus reagiert zweiwertiges Eisen mit H_2O_2 unter Bildung eines zellschädigenden Hydroxylradikals.

Tab. 2.3 Ätiologie der Eisenmangelanämie

Ursache des Eisenmangels	Beispiele
erhöhter Verlust (Blutung)	• vaginale Blutung: Hypermenorrhö (Myome, Intrauterinpessar), Gravidität • Gastrointestinalblutung: Divertikel, Karzinom, Ulzera, Varizen, Medikamente (z. B. NSAR) • urethrale Blutung: Nieren- bzw. Blasensteine (-tumoren) • iatrogen: häufige Blutentnahmen, Operationen, Hämodialyse • andere: Blutungsquellen in Lunge, Nasen-Rachen-Raum, nach Traumen, hämorrhagische Diathese
erhöhter Bedarf	• Schwangerschaft • Wachstumsphase (Kleinkinder, Jugendliche)
verminderte Resorption	• chronisch-atrophische Gastritis (Achlorhydrie: Fe-Resorption bei pH < 2 am größten) • Magen-, Darmresektionen • Malabsorptionssyndrome, z. B. bei Zöliakie
verminderte Zufuhr	• streng vegetarische Kost (Fleisch fördert zusätzlich die Fe-Resorption), Fasten, lange gestillte Säuglinge ohne Beikost



Abb. 2.3 Nagelveränderungen bei Eisenmangelanämie. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Klinik: Kann der Verlust bzw. Mehrbedarf an Eisen vom Körper nicht mehr ausgeglichen werden, manifestiert sich der Eisenmangel klinisch. Die Symptomatik ist abhängig vom Schweregrad sehr vielfältig.

- **allgemeine Anämiesymptome:** s. S. 121
- **Haut- und Schleimhautsymptome**: Mundwinkelrhagaden, Atrophie der Mundschleimhaut, Glossitis, Dysphagie (= **Plummer-Vinson-Syndrom**), diffuser Haarausfall, brüchige Haare und Nägel sowie Hohl- und Rillennägel (**Abb. 2.3**)
- **unspezifische neurologische Symptome:** Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, u. U. Restless-Legs-Syndrom, abnorme Essgelüste auf Erde bzw. Kalk (Pica-Syndrom).

Diagnostik: Anhand der typischen **Laborparameter** kann die Diagnose gesichert werden: Erniedrigt sind Hb, Serum-Eisen und Serum-Ferritin (< 12 µg/l), Serum-Transferrin ist erhöht. Das Speichereisen ist bereits initial erniedrigt. MCV und MCH sind als Zeichen der hypochromen, mikrozytären Anämie ebenfalls vermindert. Im **Blutausstrich** ist die Retikulozytenzahl erniedrigt bis normal. **Abb. 2.4** zeigt einen charakteristischen Blutausstrich bei schwerer Eisenmangelanämie. Ist der Eisenmangel bestätigt, muss nach seiner Ursache gesucht werden (Ausschluss einer okkulten Blutung, eines Karzinoms etc.).

Stadien des Eisenmangels:

- **prälatentes Stadium:** Speichereisen ↓, **Serum-Ferritin ↓**
- **latentes Stadium:** funktioneller Eisenmangel (= eisendefizitäre Erythropoese): zusätzlich: Serum-Eisen ↓, Sideroblasten im Knochenmark ↓, erythrozytäres Protoporphyrin ↑, Transferrinsättigung ↓ und Transferrin ↑
- **manifestes Stadium:** Auftreten der Anämiesymptomatik, im Labor zusätzlich: Hb ↓, MCV und MCH ↓, Serum-Ferritin < 12 µg/l.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen die anderen hypochromen Anämien bzw. Anämien mit vermindertem Gehalt an Serum-Eisen ausgeschlossen werden (s. auch **Tab. 2.4**):

- **Thalassämie** (S. 130): Vorwiegend sind Kinder und Jugendliche betroffen. Im Gegensatz zur Eisenmangelanämie findet sich im Knochenmarkaspirat reichlich Speichereisen. Im Blutausstrich sind Targetzellen charakteristisch. Transferrin, Ferritin und Serum-Eisen sind normal bis erhöht.
- **Tumor-** oder **Infektanämie** (S. 133): meist normochrom (75 %). Bei einer leicht hypochromen Anämie ist Ferritin erhöht, Serum-Eisen und Transferrin sind erniedrigt.
- **Myelodysplastische Syndrome** sind zu 70–75 % mit einer (meist hyperchromen) Anämie vergesellschaftet. Bei hypochromen Formen gelingt die Unterscheidung anhand der charakteristischen Befunde der gestörten Hämatopoese im Knochenmark und des erhöhten Serum-Ferritins.

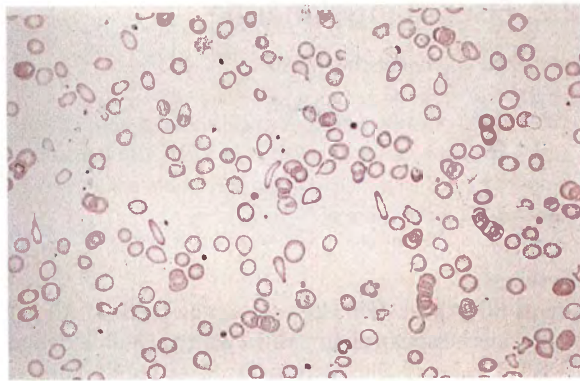


Abb. 2.4 Blutausstrich bei schwerer Eisenmangelanämie . Nachweisbar sind eine ausgeprägte Poikilozytose, Anisozytose und Hypochromie der Erythrozyten. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Tab. 2.4 Differenzialdiagnosen der Eisenmangelanämie

	Eisenmangelanämie	Thalassämie	Tumor-, Infektanämie	myelodysplastisches Syndrom
Hb	↓	↓	↓	↓
Serum-Eisen	↓	↑	↓	↑
Serum-Ferritin	↓	↑	↑	↑
Transferrin	↑	n bis ↓	↓	↓
MCV, MCH	↓	↓	n bis ↓	n bis ↓

n = normal

MERKE Für die Eisenmangelanämie charakteristisch ist der Mangel an Speichereisen (Serum-Ferritin ↓). Bei den übrigen Anämieformen sind die Eisenspeicher normal bis vermehrt!

Therapie: Die Behandlung der Grundkrankheit ist die wichtigste therapeutische Maßnahme. Zur symptomatischen Therapie kann oral (Methode der Wahl) bzw. parenteral Eisen substituiert werden. In der Schwangerschaft sowie bei Frühgeborenen ist eine prophylaktische Eisengabe notwendig.

Orale Eisensubstitution: Die orale Therapie (Fe^{2+}) erfolgt mit zweiwertigem Eisen. Verabreicht werden 100–200 mg Fe(II)-Sulfat oder -Ascorbinsäure verteilt auf 2–3 Do-

PHARMA

sen/d. Die Resorption von Fe^{2+} ist nüchtern deutlich besser, daher sollten die Präparate vor den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach 1 Woche sollte ein Anstieg der Retikulozyten- und des Hämoglobins zu beobachten sein. Ist dies nicht der Fall, kann eine Eisenresorptionsstörung vorliegen.

Die Therapie wird so lange weitergeführt, bis die Serum-Ferritin-Spiegel im Normbereich liegen (teilweise bis 6 Monate).

Cave: Eine Dosis von 3 g Fe(II)sulfat ist bereits letal für Kinder! Eisentabletten sollten daher unzugänglich für Kinder aufbewahrt werden.

Parenterale Eisentherapie: Zur parenteralen Therapie (Fe^{3+}) werden kolloidale Eisenverbindungen oder Eisen-Dextran-Komplexe verwendet. Unbedingt notwendig ist eine **genaue Bilanzierung,** da die Gefahr der Eisenüberladung besteht (→ physiologischerweise keine aktive Fe-Ausscheidung möglich). Die Indikationen zur parenteralen Therapie sind daher beschränkt. Notwendig wird sie bei Malabsorptionssyndromen (z. B. Zöliakie) oder starken Nebenwirkungen der oralen Therapie (z. B. Ulzera).

0,1–0,3 % aller Patienten entwickeln nach parenteraler Eisengabe einen **anaphylaktischen Schock** (vorausgehender Verträglichkeitstest wird empfohlen) bzw. zeigen akute Vergiftungssymptome wie Hitzegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen etc.

Pro Tag dürfen maximal 100 mg Eisen i. v. (entspricht ca. 1,5 mg/kg) appliziert werden (→ Gefahr der Eisenintoxikation). Die Korrektur des Fe-Defizits muss somit über mehrere Wochen verteilt erfolgen (2–3 Kurzinfusionen pro Woche). Als klinischer Kontrollparameter wird Serum-Ferritin verwendet. Die Therapie sollte fortgeführt werden, bis dieses den Normbereich erreicht (> 50 ng/ml).

2.3 Blutungsanämien

DEFINITION Anämien infolge akuter oder chronischer Blutverluste.

Ätiologie: Die quantitativ bedeutsamsten anatomischen Blutungsquellen sind der **Gastrointestinal-** und der **Urogenitaltrakt** (v. a. bei Frauen).

Klinik:
- **akute Blutungen:** Schockzeichen (Kollaps, Tachykardie, Tachypnoe).
- **chronische Blutungen:** Im Vordergrund stehen Schwäche und ein Leistungsknick. ZNS-Symptome wie Ohrensausen und Kopfschmerzen sind ebenfalls häufig. Chronisch-okkulte Blutungen sind meist mit einer Eisenmangelsymptomatik kombiniert.

Diagnostik: Akute Blutungen werden i. d. R. in der klinischen Untersuchung auffällig (z. B. Hämatemesis, perianale Blutung). Um die Ursache der Blutung zu klären, ist oft die Anamnese hilfreich. Beispielsweise füht Alkoholabusus zur Leberzirrhose und in weiterer Folge zur Ausbildung von Ösophagusvarizen (häufige Blutungsquelle). Bei chronischen Anämien sollte immer ein Haemoccult-Test (Blut im Stuhl?) und eine endoskopische Untersuchung (Gastroskopie, Koloskopie) durchgeführt werden. Bei Kindern ist ein Meckel-Divertikel oft Ausgangspunkt unerkannter Blutungen (s. Chirurgie S. B 119). Nachgewiesen wird es mittels Natriumpertechnetat-Szintigrafie.

Therapie: Sowohl bei akuten als auch bei chronischen Blutungen ist die Suche nach der Blutungsquelle – sowie die Behandlung der Grunderkrankung – obligat. Bei massiven Blutverlusten muss die Blutung endoskopisch bzw. ggf. chirurgisch gestillt werden.

Um den Volumenverlust zu kompensieren, müssen Elektrolytlösungen und Plasmaexpander gegeben werden. Bei schweren Blutverlusten werden zusätzlich Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Ein Erythrozytenkonzentrat steigert den Hämoglobinwert um 1 g/dl. Vor der Transfusion ist immer ein Bedside-Test (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 441) durchzuführen und dessen Ergebnis zu dokumentieren.

Komplikationen einer Transfusion sind immunologische Reaktionen (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 441) und die Entwicklung eines Lungenödems (TRALI = transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz).

Bei kardiologisch normalen Befunden besteht die Indikation zur Transfusion bei Hb-Werten < 7 g/dl. Ist eine längere, komplizierte Blutung absehbar, sollte bereits früher transfundiert werden.

2.4 Megaloblastäre Anämie

DEFINITION Mangelzustände an Vitamin B_{12} oder Folsäure, die mit einer gestörten DNA-Synthese und der Bildung von typischen Megaloblasten einhergehen.
Tritt die Vitamin B_{12}-Mangelanämie als Folge einer chronisch-atrophen Typ-A-Gastritis auf, spricht man von einer **perniziösen Anämie**.

Physiologie: Vitamin B_{12} (Cobalamin) und Folsäure sind essenzielle Cofaktoren der DNA-Synthese. **Vitamin B_{12}** greift in den Metabolismus der Aminosäure Methionin ein: Es ist Cofaktor der Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Vitamin B_{12} muss mit der Nahrung (tierische Lebensmittel sind besonders reich an Vitamin B_{12}) zugeführt werden, erst im Magen wird es durch Proteolyse aus seiner proteingebundenen Form freigesetzt. Dort wird es an den sog. Intrinsic-Factor (ein von den Parietalzellen des Magens produziertes Protein) gebunden und so vor den proteolytischen Pankreasenzymen geschützt. Vitamin B_{12} wird im Komplex mit Intrinsic-Factor im terminalen Ileum resorbiert.

Folsäure ist als Überträger von Methylgruppen besonders für die Synthese von Purinen und Pyrimidinen entscheidend. In der Nahrung ist es besonders im Blattgemüse enthalten (lat.: folia = das Blatt). Die empfohlene Zufuhr liegt bei 400 µg/d. Folsäure wird nach Dekonjugation im Jejunum aufgenommen und in der Leber gespeichert.

Tab. 2.5 Ursachen für einen Vitamin-B_{12}- oder Folsäuremangel

Ursache	Vitamin-B_{12}-Mangel	Folsäuremangel
ungenügende Zufuhr	• vegetarische Kost	• Malnutrition (z. B. Alkoholiker) • gesteigerter Bedarf: v. a. während Schwangerschaft, Wachstumsperiode
verminderte Resorption	• Magenteilresektion oder Autoimmungastritis → verhindert die Bildung von Intrinsic-Factor (= perniziöse Anämie) • Ileumresektion • Blind-Loop-Syndrom (Darminhalt von Bakterien überwuchert), Fischbandwurmbefall → Konkurrenz um Resorption	• internistische Erkrankungen mit Malabsorptionssyndrom • Pharmakotherapie mit Phenytoin, Primidon oder oralen Kontrazeptiva → verhindern die Dekonjugation von Folsäure und damit ihre Resorption
Stoffwechselstörungen	• Transcobalamin(II)-Mangel	• Behandlung mit Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat, Trimethoprim)

Die Dekonjugation kann durch bestimmte Medikamente (z. B. orale Kontrazeptiva) gestört sein.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt ca. 9/100000. Die Vitamin-B_{12}-Mangelanämie ist häufiger als der Folsäuremangel.

PATHO

Ätiopathogenese: Ein Mangel an Cobalamin (Vitamin B_{12}) bzw. Folsäure führt zu einer Zellreifungsstörung, die sich besonders in den sich schnell teilenden Geweben (Knochenmark, Mund-, Darmschleimhaut) mit einer gestörten Kernreifung und Zellteilung sowohl der erythropoetischen Zellen als auch der granulo- und thrombozytären Vorläuferzellen bemerkbar. Da die Hämoglobinbildung nicht beeinträchtigt ist, ist der Hämoglobingehalt somit in den quantitativ verminderten Erythrozyten erhöht (**Megaloblasten**).

Ein Vitamin-B_{12}-Mangel tritt häufiger auf als der Folsäuremangel und hat andere Ursachen als dieser (**Tab. 2.5**).

Klinik:

Vitamin-B_{12}-Mangel:

- **hämatologische Symptome: Anämie** (Leistungsknick, Blässe), kutaner Ikterus (durch ineffiziente Erythropoese mit gesteigerter Hämolyse), Hepatosplenomegalie
- **gastrointestinale Symptome: Hunter-Glossitis** (Zungenbrennen und verstrichene Zungenfurchung, **Abb. 2.5**), Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Diarrhö.
- **neurologische Symptome** (sog. funikuläre Spinalerkrankung): Sie resultieren aus einer Demyelinisierung der Hinterstränge (spinale Ataxie, Gangunsicherheit, gestörtes Vibrationsempfinden) bzw. der Pyramidenbahnen (Paresen, Pyramidenbahnzeichen). Distal betonte und symmetrische Parästhesien können insbesondere an den Beinen auftreten und sind mit rascher Ermüdbarkeit und Gangunsicherheit verbunden. Psychische Veränderungen sind selten.



Abb. 2.5 Hunter Glossitis. [aus: Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

MERKE Die neurologischen Störungen bei Vitamin-B_{12}-Mangel können auch ohne gleichzeitige Anämie auftreten.

Folsäuremangel: Der Folsäuremangel führt ebenfalls zur megaloblastären Anämie. In der Schwangerschaft ist das Risiko von Neuralrohrdefekten erhöht.

MERKE Bei Folsäuremangel finden sich keine neurologischen bzw. psychotischen Symptome.

Diagnostik: Wegweisend ist der Nachweis erniedrigter Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäurespiegel im Serum bzw. in den Erythrozyten. Typische Befunde sind:

- **Megalozyten** mit erhöhtem Volumen (MCV > 97 fl) und erhöhtem Hämoglobingehalt (MCH > 34 pg) im Blutausstrich.
- Die Zellzahlen der Erythrozyten, Leukozyten sowie Thrombozyten sind vermindert (**Panzytopenie**).
- Die **Knochenmarkpunktion** zeigt eine Reifungsstörung aller 3 Blutzellreihen (ineffektive Bildung von Erythro-, Granulo- sowie Thrombozyten bei intakten Stammzellen). Das Verhältnis von Erythropoese zu Granulopoese ist zugunsten der roten Blutkörperchen verschoben (erythropoetische Hyperplasie). Es finden sich des Weiteren die für diese Anämieform charakteristischen Megaloblasten (große Erythroblasten mit großen Kernen und lockerer Chromatinstruktur, sog. Kern-Plasma-Reifungsdissoziation, **Abb. 2.6**).
- **Hämolysezeichen**: LDH ↑, Haptoglobin ↓.

Mithilfe des **Schilling-Tests** lässt sich eine Resorptionsstörung nachweisen, indem man oral radioaktives Cobalamin jeweils mit und ohne Intrinsic-Factor verabreicht und anschließend seine Konzentration im 24-h-Urin misst. Hierdurch wird die Differenzierung zwischen einer Typ-A-Gastritis (Intrinsic-Factor-Mangel) und einer Resorptionsstörung im terminalen Ileum ermöglicht. Bei Intrinsic-Factor-Mangel steigt die Resorption von Vitamin B_{12} nach der Gabe von Intrinsic-Factor an. Normalisieren sich die Laborwerte hingegen nicht, deutet dies auf eine Resorptionsstörung im terminalen Ileum hin. Bei einer Typ-A-Gastritis (s. Verdauungssystem S. 218) lassen sich zusätzlich **Anti-**

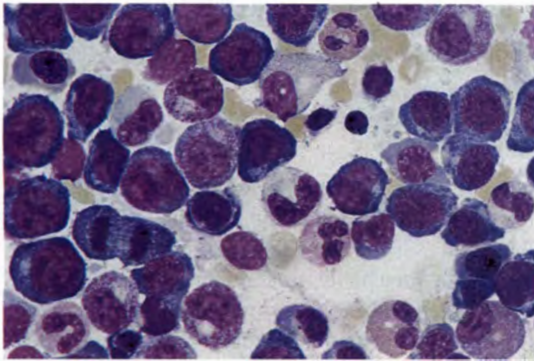


Abb. 2.6 Knochenmarkbefund bei Folsäuremangel. Große Erythroblasten mit großen basophilen Zellkernen. [aus: Thiemes Innere Medizin, Thieme, 1999]

körper gegen Parietalzellen bzw. Intrinsic-Factor nachweisen. Antikörper gegen den Intrinsic-Factor bei einem Patienten mit Vitamin-B_{12}-Mangel sichern die Diagnose einer perniziösen Anämie auch ohne Schilling-Test.

Therapie: Nach Möglichkeit sollte die erkrankungsauslösende Ursache beseitigt werden: z. B. Antibiotikatherapie bei Blind-Loop-Syndrom (s. Chirurgie S. B116) bzw. Fischbandwurmerkrankung, Ernährungsumstellung, Alkoholabstinenz. Der Mangelzustand muss gleichzeitig durch eine entsprechende Substitution behoben werden:

PHARMA

Die **Substitution von Vitamin B_{12}** erfolgt parenteral (i. m.) und muss lebenslang bestehen bleiben, wenn eine chronische Resorptionsstörung ursächlich ist. Um eine Normalisierung des Blutbildes zu erreichen, sind mehrere Injektionen notwendig (z. B. 1000 µg/Woche i. m. für 3 Wochen). Anschließend ist eine Erhaltungstherapie (z. B. 1000 µg alle 3 Monate i. m.) indiziert. Am 4. bis 5. Tag der Substitutionstherapie steigen die Retikulozytenzahlen rasch an. **Cave:** In dieser Phase besteht ein Mehrbedarf an Eisen und Kalium! Eine passagere Thrombozythämie ist ebenfalls häufig (erhöhtes Thromboserisiko). Gegebenenfalls ist eine Thromboseprophylaxe indiziert.

Ein **Folsäuremangel** wird mit Folsäure 5 mg/d per os behandelt.

> MERKE Die alleinige Gabe von Folsäure ist bei Patienten mit Vitamin-B_{12}-Mangel streng kontraindiziert. Folsäure beseitigt zwar die Anämie bzw. Veränderungen im Blutbild, hat aber keinen Einfluss auf die neurologische Symptomatik.

2.5 Hämolytische Anämien

> DEFINITION Die hämolytischen Anämien sind durch eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten bzw. deren verstärkten intra- oder extravasalen Abbau gekennzeichnet. Sie führen zu einer Verminderung der Erythrozytenzahl.

P THO

Ätiopathogenese: Sie werden nach ihrer Ursache eingeteilt. Man unterscheidet zwischen **korpuskulären** (Ursache liegt im Erythrozyten) und **extrakorpuskulären** (durch exogene bzw. endogene Noxen bedingt) Hämolysen (**Tab. 2.6**).

Tab. 2.6 Einteilung der hämolytischen Anämien nach ihrer Ursache

Ursache	Entstehungsmechanismus und Beispiele
korpuskulär	• angeborene Membrandefekte (z. B. Sphärozytose, Elliptozytose) • angeborene Enzymdefekte (z. B. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Pyruvatkinase-Mangel) • Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellanämie) • erworbene Strukturdefekte (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)
extrakorpuskulär	• immunhämolytische Anämien – Allo-Antikörper (z. B. Morbus haemolyticus neonatorum, Transfusionszwischenfälle) – immunhämolytische Anämien durch Autoantikörper (z. B. Wärme- bzw. Kälte-Antikörper) • medikamentös-toxische Hämolyse (z. B. Penicillin, Sulfonamide, Chinidin) • Stoffwechselstörungen (z. B. Zieve-Syndrom) • Hämolyse durch Infektionskrankheiten (z. B. Malaria, Parvovirus B19) • angiopathische Hämolyse (hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) • mechanische Hämolyse (z. B. künstliche Herzklappen, Marschhämoglobinurie) • chemische und physikalisch Hämolyse (z. B. Verbrennung, Schlangengifte)

Pathophysiologie: Ein normaler Erythrozyt wird nach einer Lebensdauer von ungefähr 120 Tagen aus dem Blut entfernt und von den phagozytierenden Zellen in Milz (Hauptabbauort), Leber und Knochenmark abgebaut. Bei den meisten hämolytischen Anämien geschieht der Abbau der Erythrozyten analog zu diesem physiologischen Prozess (**extravaskuläre Hämolyse**): Die formveränderten und beschädigten Erythrozyten können die Milzmarkstränge nicht mehr passieren, bleiben hängen und werden frühzeitig eliminiert. Im Gegensatz hierzu gehen die Erythrozyten bei der **intravaskulären Hämolyse** bereits im Gefäß zugrunde. Hämoglobin wird dadurch freigesetzt und an **Haptoglobin** (Transportprotein der α_2-Fraktion) gebunden. Freies, nicht an Haptoglobin gebundenes Hämoglobin wird zu Methämoglobin oxidiert, welches an Hämopexin bindet und zum weiteren Abbau in die Leber transportiert wird. Bei starken Hämolysen übersteigt das **freie Hämoglobin** diese Bindungskapazitäten und wird renal ausgeschieden (→ bräunliche Färbung des Urins). Da nicht die gesamte Menge an Hämoglobin renal ausgeschieden werden kann, verbleibt ein Teil als Hämosiderin in Leber und Milz. Bei chronischer Hämolyse kommt es kompensatorisch zu einer gesteigerten Erythropoese, in schweren Fällen sogar zur extramedullären Blutbildung.

> MERKE Erniedrigtes Haptoglobin ist ein Zeichen intravaskulärer Hämolyse. Nur bei sehr starken extravaskulärer Hämolysen mit Überschreitung jeglicher Abbaukapazitäten kann dieses auch dann vermindert sein.

Klinik: Klinisch manifestiert sich eine chronisch-hämolytische Anämie mit den typischen anämischen Allgemeinsymptomen (S. 121). Darüber hinaus können Ikterus und eine (Hepato-)Splenomegalie bestehen bzw. vermehrt Pigmentsteine in der Galle auftreten. Fieber, Schüttelfrost, Kollapsneigung, Ikterus sowie eine Hämoglobinurie (bierbrauner Urin) sind Zeichen einer akuten hämolytischen Krise, welche im Rahmen von Transfusionszwischenfällen bzw. als Exazerbation chronischer Hämolysen gelegentlich auftreten kann.

Diagnostik: Diagnostisch wegweisend ist oft die **Anamnese** (Fragen nach Grunderkrankungen, Infektionen bzw. Hämolysen in der Vorgeschichte, gehäuftem familiärem Auftreten, Auslandsaufenthalten, Medikamenteneinnahme). Klinisch sind eine **vergrößerte Milz** bzw. **Lymphknoten** tastbar.

Anhand der klassischen Konstellationen im **Blutbild** wird eine **Anämie** diagnostiziert (Erythrozyten ↓, Hämoglobin ↓ und Hämatokrit ↓). Zusätzlich sind die **spezifischen Hämolysezeichen** vorhanden:

- **erniedrigtes Haptoglobin** v. a. bei intravaskulärer Hämolyse (→ da dann das freie Hämoglobin vermehrt gebunden wird, s. o.),
- **erhöhtes LDH** und LDH-Isoenzym
- **erhöhtes indirektes Bilirubin**
- **Hämoglobinurie** bei intravaskulärer Hämolyse.

MCH und MCV sind normal, die **Überlebenszeit** der Erythrozyten **verkürzt** und die Retikulozytenzahlen durch die kompensatorisch gesteigerte Erythropoese erhöht (**Retikulozytose**). Der Urin ist durch die Hämoglobinurie bräunlich verfärbt. Misst man das **Hämopexin** (s. o.), lässt sich hierdurch das Ausmaß der Erythrozytenzerstörung abschätzen, da Hämopexin erst dann vermindert ist, wenn das Haptoglobin auf nicht mehr messbare Werte abfällt (bei sehr starker intravaskulärer Hämolyse).

Im **Blutausstrich** lassen sich typische Veränderungen der Erythrozyten-Morphologie nachweisen (z. B. Targetzellen bei Thalassämien, Fragmentozyten bei mechanischen Hämolysen, Sphärozyten bei Membrandefekten). Zur weiteren differenzialdiagnostischen Abgrenzung von extrakorpuskulären Anämien kann – besonders bei V. a. eine autoimmunhämolytische Ursache – ein direkter oder indirekter **Coombs-Test** durchgeführt werden (Näheres hierzu s. Klinische Chemie S. C 507).

Therapie: Je nach Möglichkeit gilt es, die Grundkrankheit zu behandeln sowie auslösende Faktoren (z. B. hämolyseinduzierende Medikamente wie Primaquin oder Chinidin, kalte Umgebungstemperaturen etc.) zu meiden. Immunhämolytische Anämien können symptomatisch mit Prednison oder alternativ mit Immunsuppressiva behandelt werden. Bei Unverträglichkeitsreaktionen während einer Transfusion muss diese umgehend abgebrochen werden (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 442). Durch die gesteigerte Erythropoese besteht zusätzlich ein erhöhter Bedarf an Folsäure, der gedeckt werden muss.

2.5.1 Korpuskuläre hämolytische Anämien

Angeborene Membrandefekte

Kugelzellanämie

Synonym: Sphärozytose

Ätiologie: Die Kugelzellanämie ist der häufigste Grund für eine hereditäre hämolytische Anämie. Es handelt sich dabei um eine Gruppe angeborener Erkrankungen, die durch **Defekte** verschiedener Proteine in der **Erythrozytenmembran** gekennzeichnet sind. Durch den Membrandefekt kommt es zu einem osmotisch bedingten Natrium- und Wassereinstrom, wodurch die Erythrozyten ihre typische Kugelform (Sphärozyten) erlangen. Sphärozyten sind äußerst schlecht verformbar und werden daher in der Milz verstärkt hämolytisch abgebaut.

Häufig betroffene Moleküle sind:

- α- und β-Spektrin (autosomal-rezessiv)
- Ankyrin-1 (autosomal-dominant)
- Protein 4.2
- Band-3-Protein.

Die häufigste Form ist der kombinierte Ankyrin- und Spektrin-Defekt.

Klinik: Klinisch äußert sich die Erkrankung mit einer Anämie mit begleitendem (Sub-)**Ikterus** und einer **Splenomegalie**. Infektepisoden können den Krankheitsverlauf deutlich verschlechtern und sogar zur hämolytischen Krise mit Fieber und Oberbauchschmerzen führen. Typisch ist ebenso ein frühes, oftmals familiär gehäuftes Auftreten von Bilirubin-Gallensteinen.

Diagnostik: Im Labor lässt sich eine normochrome Anämie mit Hämolysezeichen nachweisen (S. 128), der Blutausstrich zeigt die charakteristischen Sphärozyten (**Abb. 2.7**). Die Mutation kann mit molekulargenetischen Methoden bestimmt werden. Bei Patienten mit Splenektomie sind typischerweise Howell-Jolly-Körperchen (Kernreste in Erythrozyten) nachweisbar. Bei fehlender Milz bleiben diese in den Erythrozyten lebenslang erhalten.

Therapie: Therapeutisch ist - insbesondere bei rezidivierenden hämolytischen Krisen - eine **Splenektomie** indiziert. Vor einer Splenektomie müssen die Patienten prophylaktisch gegen Pneumokokken und Haemophilus influenzae geimpft werden. Außerdem muss szintigrafisch

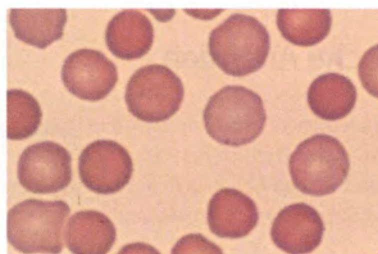


Abb. 2.7 **Sphärozyten im Blutausstrich.** Die Erythrozyten sind klein, kugelig und stark mit Hämoglobin gefüllt. Die zentrale Aufhellung fehlt dabei fast. [aus: Dörner, Klinische Chemie, Thieme, 2009]

nach akzessorischen Nebenmilzen gefahndet werden. Danach empfiehlt sich aufgrund der passageren Thrombozytose eine Thromboseprophylaxe.

Bei Kindern < 5 Jahren sollte die Milz nicht entfernt werden, da in dieser Phase das Sepsisrisiko deutlich erhöht ist.

Erworbene Membrandefekte

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Sie beruht auf einer sehr seltenen Mutation des GPI-Ankerprotein-Gens, die zu einem erworbenen Membrandefekt der pluripotenten Stammzelle führt (Panzytopenie). Viele Proteine, welche über dieses Protein in der Erythrozytenmembran verankert sind, verlieren ihre Membranadhärenz und werden nicht mehr exprimiert. Hierdurch – und im Speziellen durch den Verlust der Komplement-Inhibitor-Proteine CD 55 und CD 59, welche ebenfalls zu den GPI-Ankerproteinen zählen – kommt es zu einer komplementvermittelten Hämolyse und Aktivierung von Thrombozyten (Thromboseneigung).

Klinik: Typisch für die Erkankung ist ein dunkler Urin, der durch die nächtliche Hämolyse morgens auftritt („**colafarbener Morgenurin**"). Diese Lyse-Phasen gehen mit Bauch- oder Rückenschmerzen, selten mit einem Ösophagusspasmus einher. Eine erhöhte Thromboseneigung – besonders an uncharakteristischen Stellen (z. B. Lebervenen mit Budd-Chiari-Syndrom, Milzvenen) – ist ebenso charakteristisch. Häufig triggern Infekte den Übergang von einer chronischen Hämolyse in eine akute. Seltener tritt eine Hepatosplenomegalie auf. Die Patienten weisen ein erhöhtes Risiko auf, ein myelodysplastisches Syndrom bzw. eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln.

Diagnostik: Im Labor lässt sich eine Panzytopenie variabler Ausprägung nachweisen. Die fehlenden bzw. verminderten Membranproteine können anhand einer Blutprobe mittels Durchflusszytometrie erfasst werden, der Nachweis der Genmutation gelingt mit molekulargenetischen Methoden.

Angeborene Enzymdefekte

Kongenitale Enzymdefekte, die v. a. die Glykolyse oder den Pentosephosphatweg betreffen (**Tab. 2.7**), können ebenfalls zu einer Hämolyse führen. Physiologischerweise wird ein Teil der intrazellulären Glukose nicht der Glykolyse zugeführt, sondern über den Pentosephosphatweg verstoffwechselt. Dieser dient der Bereitstellung von Redoxäquivalenten (NADPH und H^+). Redoxäquivalente werden benötigt, um antioxidative Moleküle wie z. B. Glutathion in einen reduzierten Zustand zu überführen (Radikalfänger). Damit werden Erythrozyten vor Oxidationsschäden geschützt.

Sind die Enzyme, die an dieser Reaktion beteiligt sind, gestört (**Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel**), kommt es zur Hämolyse. Bestimmte Medikamente (Metamizol, Chloroquin, Primaquin, Sulfonamide u. a.) sowie Nahrungsmittel (z. B. Saubohnen) können den Krankheitsverlauf wesentlich verschlechtern.

Tab. 2.7 Pyruvatkinasemangel und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase(G6PD-)-Mangel

	Pyruvatkinase-Mangel	G6PD-Mangel (Favismus)
Vorkommen	häufigster angeborener Enzymdefekt der Glykolyse	häufig bei Schwarzafrikanern, Asiaten, Bewohnern der Mittelmeerländer
katalysierte Reaktion	Phosphoenolpyruvat → Pyruvat	Glukose-6-Phosphat → 6-Phosphoglukonolakton
Erbgang	autosomal-rezessiv	X-chromosomal-rezessiv
Klinik	schwächere Symptomatik	Hämolyse mit Bauchschmerzen, Ikterus und Hämoglobinurie über rund 1 Woche
Diagnostik	verminderte Pyruvatkinase-Aktivität in Erythrozyten	• Anamnese: Medikamenteneinnahme (Chinidin, Primaquin, Metamizol,Sulfasalazin, Sulfonamide, selten ASS) bzw. Genuss von Saubohnen (Favismus) • verminderte Enzymaktivität in Erythrozyten • während der Hämolyse: Heinz-Innenkörperchen in Erythrozyten nachweisbar (Präzipitate denaturierten Hämoglobins)
Therapie	keine kausale Therapiemöglichkeit, u. U. Splenektomie	keine kausale Therapiemöglichkeit, Vermeiden der Triggersubstanzen

Da den Erythrozyten zur Energiegewinnung keine Mitochondrien zur Verfügung stehen, sind sie von einer funktionierenden Glykolyse zur ATP-Bereitstellung abhängig. Bei Enzymdefekten der Glykolyse (**Pyruvatkinase-Mangel**) kommt es durch den Energiemangel zur Zellschwellung und damit ebenfalls zum hämolytischen Untergang der Zellen.

> **MERKE** Der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ist der häufigste Erythrozyten-Enzymdefekt. Dies ist zu bedenken, wenn es im Rahmen der Pharmakotherapie wiederholt zu hämolytischen Anämien kommt.

Hämoglobinopathien

Beim erwachsenen Menschen liegt das Hämoglobin zu 97 % in Form von HbA ($\alpha\alpha/\beta\beta$) in den Erythrozyten vor (beim Neugeborenen vergleichsweise ca. 80 % HbF, **Tab. 2.8**). Mutationen in den Globingenen (Chromosom 16 für α-Globin und Chromosom 11 für β-Globulin) führen zur Produktion abnormer Globine mit veränderten Sauerstoffbindungseigenschaften.

Heterozygote Träger weisen einen Selektionsvorteil auf: So sind z. B. heterozygote Träger der Sichelzellanämie resistenter gegenüber bestimmten Malariastämmen.

Tab. 2.8 Physiologische Hämoglobinkonstellation

Hämoglobin	Neugeborenes	Erwachsener
HbA (αα/ββ)	40%	96%
HbA_2 (αα/δδ)	0,5–1,5%	<3,0%
HbF (αα/γγ)	60–80%	<1,0%

Thalassämie

DEFINITION Autosomal-dominant vererbte Hämoglobin-Synthesestörung, die zu dessen quantitativer Verminderung führt, während die Struktur erhalten bleibt.

PATHO

Pathophysiologie: Durch einen Gendefekt werden Globinketten vermindert synthetisiert. Für das **α-Globin** liegen 2 Allele (insgesamt also 4 Genkopien) vor. Das **β-Globin** liegt hingegen nur mit einem Allel (und damit in 2 Kopien) vor.

Die Schwere der klinischen Symptomatik ist abhängig vom Genotyp (homozygot/heterozygot) und richtet sich nach der Anzahl der deletierten Genorte (**Tab. 2.9**). Es kommt zu einer hypochromen, mikrozytären Anämie, Hämolyse und einer gesteigerten, jedoch ineffektiven Erythropoese mit Bildung anderer Hämoglobin-Typen und deutlich vermehrten Retikulozyten im Blutbild. Durch die Hämolyse und die gesteigerte Erythropoese kann sich sekundär eine Hämosiderose (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 346) entwickeln.

Nach dem betroffenen Globin unterscheidet man eine **α-** von einer **β-Thalassämie.** Bei letzterer können sich bereits Deletionen eines Genortes drastisch auswirken. Die möglichen Aberrationen bei Thalassämien sind vielfältig: Insgesamt sind ca. 300 Mutationen der Globingene beschrieben. Hierbei können auch 2 verschiedene Mutationen auf je einem Allel gleichsinnig wirken (= Compound-Heterozygotie).

Klinik:

α-Thalassämie: Die Schwere einer α-Thalassämie hängt von der Anzahl der betroffenen Genkopien ab (**Tab. 2.9**). In der Regel verläuft sie symptomlos und wird zufällig entdeckt.

Tab. 2.9 Schweregrade der α-Thalassämie

Bezeichnung	verlorene Genkopien	Symptome
Thalassaemia minima	1	meist symptomlos
Thalassaemia minor	2	meist unauffällig, glg. leichte Anämie und diskrete Splenomegalie
Thalassaemia major	3	kompensatorische Bildung von HbH (Hämoglobin aus 4 β-Globinketten); ausgeprägte hämolytische Anämie mit Hepatosplenomegalie, Folsäuremangel und **Gallensteinen**.
	4	Bildung von Hb-Bart's (Hämoglobin aus 4 γ-Globinketten); Fetus ist nicht überlebensfähig, Abort durch Hydrops fetalis

β-Thalassämie: Für das β-Globin liegen lediglich ein Allel und damit 2 Genkopien vor. Die klinische Ausprägung einer β-Thalassämie ist demzufolge wesentlich schwerwiegender.

Als **Thalassaemia major** (= Cooley-Anämie) werden im Fall einer β-Thalassämie Homozygote bzw. Heterozygote mit zusätzlicher Mutation (Compound-Heterozygote) bezeichnet. Sie geht bereits im 3. Lebensmonat mit einer **Hepatosplenomegalie** (Hypersplenie-Syndrom), einer schweren **hämolytischen Anämie**, Infektanfälligkeit sowie **Wachstumsstörungen** (Minderwuchs und verzögerter Pubertätseintritt) und **Organschädigungen** (Organsiderose) bzw. **Knochendeformitäten** infolge der gesteigerten Erythropoese mit Knochenmarkhyperplasie (z. B. Bürstenschädel, „facies thalassaemica) einher. Globine, deren Synthese nicht gestört ist, werden reaktiv vermehrt synthetisiert, akkumulieren und schädigen die Zellen. Die Verteilung der Hämoglobine verschiebt sich damit hin zu HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) und HbF ($\alpha_2\gamma_2$).

Die **Thalassaemia minor** tritt bei heterozygoten Trägern und mit leichteren Symptomen auf, eine Zwischenform stellt die **Thalassaemia intermedia** dar.

Diagnostik:

- Im Blutbild zeigt sich eine **hypochrome, mikrozytäre Anämie.** Ein Eisenmangel muss als Ursache ausgeschlossen werden: normale bzw. erhöhte **Ferritin-**

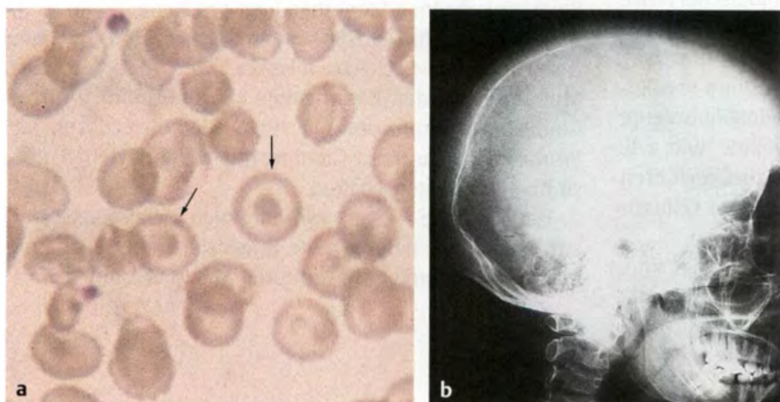


Abb. 2.8 **Thalassämie. a** Targetzellen (Pfeile). **b** Bürstenschädel mit radikulären Spiculae und Rarefizierung der Kortikalis. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Werte sowie ein **Mentzer-Index** (Quotient aus MCV [in fl] und Erythrozyten [in Mio/µl]) < 13 sprechen für eine Thalassämie.

- Da die hypochromen Erythrozyten früher hämolytisch abgebaut werden, sind die **Hämolysezeichen** positiv.
- Der Blutausstrich zeigt aufgrund des geringen Hb-Gehaltes der Erythrozyten **Targetzellen** (**Abb. 2.8a**)
- Die Elektrophorese gibt Aufschluss über eine kompensatorische **Vermehrung anderer Hb-Spezies**.
- Die ausgedehnte Erythropoese führt zu einer Knochenmarkexpansion und damit zum **Knochenumbau** (z. B. Turmschädel, hoher Gaumen, Bürstenschädel) → Bildgebung des Skelettsystems (**Abb. 2.8 b**). Im Labor findet sich eine Erhöhung der Retikulozyten und Leukozyten.

PHARMA

Therapie: Die Therapie der Thalassämien richtet sich nach der Ausprägung des Krankheitbilds:

- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (bei chronischer Anämie)
- Um einer Transfusionssiderose vorzubeugen, ist die Gabe von Chelatbildnern angezeigt (z. B. Deferasirox p. o.).
- Bei schweren Verlaufsformen sollte im Kindesalter eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden.
- Minorformen müssen i. d. R. nicht behandelt werden. Eine humangenetische Beratung wird jedoch empfohlen.

Sichelzellanämie

DEFINITION Autosomal-kodominant vererbte Erkrankung mit Bildung eines abnorm veränderten Hämoglobins (HbS).

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Mutationen des β-Globingens (Chromosom 11) führen zur Bildung eines aberranten Sichelzellhämoglobins (HbS, $\alpha_2\beta_2{}^S$). Der Vererbungsmodus ist formal autosomal-kodominant. Bei homozygoten Merkmalsträgern liegen 80–100 % des gesamten Hämoglobins als HbS vor. Bei Heterozygotie sind es 40–50%. Compound-Heterozygotien, bei denen neben der Mutation der β-Globinkette weitere Störungen der Hämoglobinbiosynthese vorliegen, sind häufig. Besonders Menschen aus Afrika, dem östlichen Mittelmeerraum und Vorderasien sind von der Sichelzellanämie betroffen. Eine Heterozygotie gewährt einen partiellen Schutz vor Malaria, was die Verbreitung der Erkrankung vor allem in (ehemaligen) Malariaendemiegebieten erklärt.

PATHO

HbS fällt bei Hypoxie (z. B. Aufenthalte in großer Höhe) aus und polymerisiert, die Erythrozyten erhalten hierdurch die charakteristische Sichelform. Die entstandenen Sichelzellen sind schlecht verformbar; die Blutviskosität steigt und führt zu einer gestörten Mikrozirkulation mit Organinfarkten.

Klinik:

- am häufigsten: **Ikterus, Blässe, Splenomegalie.**
- in **Sichelzellkrisen:** Akute Durchblutungsstörung mit schweren Organschmerzen, von der alle arteriellen Gefäße betroffen sein können. Symptome: Extremitätenschmerzen, akute Thoraxschmerzen mit Tachypnoe und Fieber, abdominelle Schmerzen, Knochennekrosen (Femurkopf), apoplektische ZNS-Symptome (Hemiparesen) und kutane Ulzera.
- **Autosplenektomie:** Durch multiple Milzinfarkte wird die Milz funktionslos und schrumpft. Dies führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Immunantwort mit einem lebenslang erhöhten Risiko, eine Sepsis zu entwickeln.

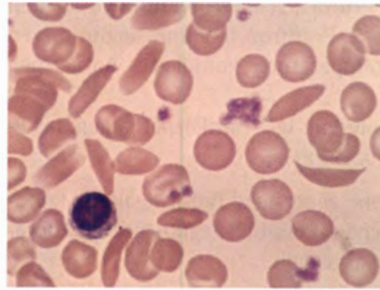


Abb. 2.9 **Sichelzellen während einer hypoxischen Krise.** [aus: Dörner, Klinische Chemie, Thieme, 2009]

Diagnostik:

- Blutbild: **normochrome Anämie**
- Blutausstrich: Nur in der Sichelzellenkrise liegen die pathognomonischen **Sichelzellen** durch den Sauerstoffmangel vor (**Abb. 2.9**), ansonsten zeigen sich im Blutausstrich Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung (Differenzialdiagnose: Blei-Intoxikation, s. Umweltmedizin S. C820), Polychromasie und eine Retikulozytose.
- Eine Hb-Elektrophorese erlaubt die Diagnosestellung durch die Detektion von **HbS**.

Therapie: Als kausale Therapieoption sollte bei schweren Verläufen (homozygot Erkrankte) eine **allogene Stammzelltransplantation** in Betracht gezogen werden. Sauerstoffmangelzustände sollten möglichst gemieden werden. In Sichelzellkrisen sind eine **ausreichende Flüssigkeitszufuhr** und **Analgesierung** essenziell (ggf. auch Morphingabe). Die Inzidenz von Sichelzellkrisen kann durch die zusätzliche Gabe von Hydroxyharnstoff gesenkt werden (fördert die Bildung von HbF anstelle von HbS). Hat die Milz einmal ihre Funktion verloren (Autosplenektomie), ist eine Impfung gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Influenza indiziert.

2.5.2 Extrakorpuskuläre hämolytische Anämien

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

DEFINITION Durch eine Autoreaktivität von Antikörpern gegen körpereigene Erythrozyten ausgelöste hämolytische Anämie.

Nach dem temperaturabhängigen Fällungsverhalten der auslösenden Antikörper unterscheidet man:

- **Wärmeantikörper** können den Abstand zwischen 2 Erythrozyten nicht überbrücken und die Hämolyse nicht ohne das Makrophagensystem induzieren („inkomplette" Antikörper, IgG).

- **Kälteantikörper** überbrücken aufgrund ihrer Größe den Abstand zwischen 2 Erythrozyten und agglutinieren bereits bei Raumtemperatur („komplette" Antikörper, IgM).
- **bispezifische Hämolysine**: IgG-Antikörper gegen das P-Antigen auf Erythrozyten.

Es handelt sich um eine allergische Typ-II-Reaktion (zytotoxischer Typ). Ursachen, Verlauf, Diagnostik und Therapie sind in **Tab. 2.10** dargestellt.

MERKE Diagnostisch entscheidend ist der positive Coombs-Test.

Hämolytische Transfusionsreaktionen

Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 442.

Morbus haemolyticus neonatorum

Siehe Pädiatrie S. B 468. Durch eine Übertragung von maternalen, plazentagängigen Antikörpern auf den Fetus kann es zu einer schwerwiegenden Schädigung des ungeborenen Kindes kommen. Das Antigen ist meist der Rhesusfaktor, seltener sind es andere erythrozytäre Blutgruppenkomponenten.

2.6 Aplastische Anämie

DEFINITION Durch Hypoplasie des Knochenmarks bedingte Panzytopenie.
Zerstörungen des Knochenmarks infolge Zytostatika-Gabe bzw. nach Bestrahlungen sind von der klassischen aplastischen Anämie abzugrenzen.

Epidemiologie: Die eigentliche aplastische Anämie ist sehr selten (1:250000–1:350000). Häufiger sind iatrogene Beeinträchtigungen der Hämatopoese.

Ätiologie:
- idiopathisch (70–80%)
- Virusinfektionen (z. B. CMV, EBV, HBV, HCV, Parvovirus B19, HIV)
- angeborene Formen (z. B. Fanconi-Anämie, Morbus Kostmann, Blackfan-Diamond-Anämie)
- Chemikalien (z. B. Benzol), Insektizide (z. B. DDT), Schwermetalle
- paraneoplastisch bei Thymomen (sehr selten).

Klinik: Die klinischen Symptome erklären sich aus dem Fehlen bzw. der Reduktion der einzelnen Blutzelltypen. Aufgrund der im Vergleich zu den Erythrozyten kürzeren Lebensdauer von Granulo- und Thrombozyten wird deren Verminderung als Erstes klinisch manifest (Infekti-

Tab. 2.10 Gegenüberstellung der Autoantikörper

	Wärmeantikörper	Kälteantikörper	bispezifische Hämolysine
Pathophysiologie	autoreaktive **IgG** und das Komplementprotein C 3b binden an Erythrozyten → die so beladenen Erythrozyten werden verstärkt von Makrophagen abgebaut → verkürzte Überlebensdauer.	Antikörper vom Typ **IgM** und das gekoppelte Komplementprotein C 1 binden in kalten Körperregionen (Akren) an Erythrozyten. Erreichen die Antikörper-beladenen Erythrozyten wärmere Körperpartien, diffundiert IgM ab und das verbleibende C 1 induziert die Hämolyse.	**IgG**-Antikörper gegen das P-Antigen der Erythrozytenmembran binden mit C 1 bei niedrigen Temperaturen an Erythrozyten; Hämolyse erst bei höheren Temperaturen
Ursachen	• idiopathisch (45 %) • systemischer Lupus erythematodes • Medikamente (z. B. hochdosiertes Penicillin, Cephalosporin) • Lymphome	• idiopathisch (50%) • Virusinfekt (bei passagerer Hämolyse) • B-Zell-Lymphom (chronischer Verlauf)	• Masern • Mumps • EBV- und CMV-Infektionen • Syphilis
Verlauf	• oftmals inapparent • kann der Erythrozytenverbrauch nicht mehr kompensiert werden → hämolytische Anämie	• bei infektgetriggerten Kälte-Antikörpern oftmals passagere Hämolyse • bei Lymphomerkrankungen persistierende Hämolyse, Akrozyanose (Raynaud-Symptom) und Agglutination des Blutes bei Raumtemperatur mit konsekutiver Anämie	• selten ausgeprägte Symptomatik
Diagnostik	• Hämolysezeichen positiv (bei Dekompensation) • direkter Coombs-Test positiv • Screening (!) nach Grunderkrankungen • Differenzierung von anderen Autoantikörpern mittels monospezifischer Antiseren	• Hämolysezeichen positiv • direkter Coombs-Test positiv • Bestimmung des Kälteagglutinin-Titers • typische Klinik bei Kälteexposition • hinweisend sind Schwierigkeiten bei der Blutentnahme (Agglutination) • Suche nach auslösenden Grunderkrankungen	• Hämolysezeichen positiv • direkter Coombs-Test positiv
Therapie	• Absetzen potenziell auslösender Medikamente • bei mildem Verlauf: Abwarten sowie Gabe von Folsäure und Vitamin B_{12} (→ gesteigerte Erythropoese) • bei starker Hämolyse: Gabe von Prednison und/oder Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin oder Rituximab • in akuten Fällen: Gabe von Immunglobulinen • Behandlung der Grunderkrankung	• Vermeidung von Kälte • in ausgeprägten Fällen Behandlung mit Cyclophosphamid • zur Korrektur der Anämie: Infusion vorgewärmter Erythrozytenkonzentrate • Behandlung der Grunderkrankung	• Vermeidung von Kälte • ggf. Substitution von P-Antigen-negativen Erythrozyten • Behandlung der Grunderkrankung

ons- und Blutungsneigung). In der Folge tritt eine Anämie hinzu.

Diagnostik:
- Das Blutbild zeigt eine **Verminderung** von **2** oder **3 Zellreihen** (häufig geht eine Mono- oder Bizytopenie voraus), die Retikulozytenzahl ist ebenso erniedrigt. Hämolysezeichen gibt es nicht.
- Blutausstrich: leukämische Blasten fehlen.
- Knochenmarkzytologie und -aspiration: **zellarmes** bis **-leeres Knochenmark**.
- Virusserologie.

Differenzialdiagnosen:
- Hypersplenismus: Blutzellen versammeln sich in der vergrößerten Milz (⇢ Abdomensonografie)
- Infiltration des Knochenmarks bei malignen Erkrankungen
- Osteomyelofibrose: Knochenmarkaspiration (häufig kann durch den fibrotischen Umbau kein Knochenmark mehr aspiriert werden → Punctio sicca).
- systematischer Lupus erythomatodes (⇢ Nachweis von ANAs)
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (→ LDH ↑)
- Zerstörung des Knochenmarks nach Chemo- oder Radiotherapie (⇢ Anamnese).

Therapie:

PHARMA

Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad der Anämiesymptomatik bzw. der Komplikationen. Bei schwer verlaufenden und immunologisch bedingten aplastischen Anämien wird eine **Immunsuppression** (meist mit Steroiden, Ciclosporin und Anti-Thymozytenglobulin) angestrebt. Supportiv ist häufig die Substitution von Erythrozyten mit Erythrozytenkonzentraten indiziert.

Wird die aplastische Anämie im Alter von unter 40 Jahren manifest, sollte eine **allogene Stammzelltransplantation** erwogen werden. Hierfür wird in erster Linie ein passender Familienspender (Geschwister) und erst bei fehlendem Familienspender ein Fremdspender gesucht, der in 10 HLA-Allelen mit dem Empfänger übereinstimmt. Ziel der Maßnahme ist die Generierung einer komplett neuen Hämatopoese.

2.6.1 Pure Red Cell Aplasia

Eine Sonderform der aplastischen Anämie ist die Pure Red Cell Aplasia (PRCA), bei der es zur **alleinigen Aplasie** der Erythropoese kommt. Sie kommt gehäuft bei Patienten, die Erythropoetin erhalten, oder bei Thalassämie-Kranken mit neuer Parvovirus-B19-Infektion vor.

2.7 Sekundäre Anämien

2.7.1 Renale Anämie

DEFINITION Verminderungen der Erythrozytenzahlen und/oder des Hämoglobins infolge einer chronischen Nierenerkrankung.

PATHO

Pathogenese: Im Endstadium verschiedener Nierenerkrankungen sind die Nierentubuli und das Interstitium geschädigt. Damit sind auch die Erythropoetin-produzierenden Fibroblasten betroffen. Die **Erythropoese** ist folglich **eingeschränkt**. Die im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz anfallenden **Urämiegifte** schädigen die Erythrozyten zusätzlich und lösen die Hämolyse aus.

Klinik: Die renale Anämie manifestiert sich mit den Zeichen einer klassischen Anämie (Leistungsabfall, Dyspnoe etc.) und den Symptomen der chronischen Niereninsuffizienz (s. Niere S. 365). Die anämische Blässe und Ablagerung von Urämietoxinen in der Haut verleiht den Patienten eine Café-au-lait-ähnliche Hautfarbe.

Diagnostik: Eine chronische Nierenerkrankung in der Anamnese sowie die typische Konstellation im Blutbild (normochrome, normozytäre Anämie bei verminderten Retikulozyten) sichern die Diagnose.

PHARMA

Therapie: Oberstes Therapieprinzip ist der Ausgleich des Erythropoetinmangels. Hierfür stehen das rekombinante humane Erythropoetin (rHuEPO) sowie das EPO-Analogon Darbepoetin (längere Wirkungsdauer) zur Verfügung (s. Pharmakologie S. C366). Durch den Hämatokrit-Anstieg werden ein Blutdruckanstieg und ein gesteigertes Thromboserisiko beobachtet.

MERKE Neben der Applikation von EPO ist die gleichzeitige Supplementierung von Eisen wichtig (S. 124), damit der Eisenhaushalt mit der gesteigerten Proliferation der Erythrozyten Schritt halten kann.

2.7.2 Anämie bei chronischen Erkrankungen

Synonym: Anemia of chronic disease

DEFINITION Anämie im Rahmen von chronisch-konsumierenden malignen bzw. inflammatorischen Erkrankungen.

PATHO

Pathogenese: Im Rahmen chronischer Erkrankungen werden vom Immunsystem Zytokine (z. B. TNF-α oder IL-6) freigesetzt. Diese induzieren eine vermehrte Sekretion des Proteins Hepcidin, welches die Eisenresorption aus dem Darm und auch die Freisetzung von Speichereisen aus dem RES hemmt. So kommt es zu einer initial normochromen, dann hypochromen Anämie. Zudem gehen die Erythroblasten vermehrt zugrunde (⇢ Erythropoetin wird gehemmt). Tumorbedingte Blutungen und Verdrängungen des Knochenmarks können – ebenso wie eine Chemo- oder Radiotherapie – die Anämie weiter verstärken.

Klinik: Die Hauptsymptomatik ist meist von der Grunderkrankung geprägt. Anämie-bedingte Beschwerden (S.121) treten hinzu.

Diagnostik: Das Blutbild zeigt initial eine normochrome, bei weiterem Fortschreiten eine hypochrome Anämie. Gleichzeitig ist Ferritin erhöht und Transferrin erniedrigt. In der Knochenmarkpunktion findet sich meist eine be-

tonte Granulopoese, während die Erythropoese hypoplastisch ist.

Therapie: Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung. Gegebenenfalls können Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bzw. die Gabe von EPO notwendig werden.

3 Veränderungen des weißen Blutbildes

3.1 Leukozytosen

DEFINITION Erhöhung der Leukozyten im peripheren Blut auf > 11000/µl.

Abhängig von der betroffenen Untergruppe der Leukozytenpopulation unterscheidet man **Granulo-**, **Lympho-** und **Monozytosen** (**Tab. 3.1**). Neben der autonomen Proliferation von Leukozyten (z. B. im Rahmen von neoplastischen Veränderungen), sind die weißen Blutkörperchen sehr häufig im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen reaktiv erhöht.

3.2 Granulozyten

3.2.1 Granulozytopenie

DEFINITION Verminderte Zahl der neutrophilen Granulozyten im Blut (= Neutropenie).

Neutropenien > 1000 Zellen/µl bleiben meist asymptomatisch. Werte von < 500 Neutrophilen/µl können mit ausgedehnten und rezidivierenden Infektionen einhergehen.

Ursächlich können Bildungsstörungen im Knochenmark oder ein gesteigerter peripherer Zellumsatz sein (auch in Kombination). **Bildungsstörungen** beruhen auf:
- **Schädigung des Knochenmarks** durch
  - Medikamente (z. B. Zytostatika, Immunsuppressiva, Phenytoin, Chloramphenicol),
  - Viren (z. B. EBV, Parvovirus B19)
  - Infiltration durch leukämische Blasten oder Metastasen (Knochenmarkkarzinose), fibrotischen Knochenmarkumbau (→ Verdrängung der normalen Granulopoese)
- **Reifungsstörungen** der myeloiden Vorläuferzellen:
  - angeborene Erkrankungen (z. B. Morbus Kostmann)
  - myelodysplastische Syndrome
  - Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Mangel.

Zu einem **gesteigerten Zellumsatz** führen
- **Immunneutropathien** durch Autoantikörper (häufig bei malignen Lymphomen, HIV oder idiopathischer Genese) oder Alloantikörper (bei Neugeborenen durch transplazentare Übertragung von mütterlichen IgG-Antikörpern)

Tab. 3.1 Subtypen der Leukozytose

Bezeichnung	Zellzahlen	mögliche Ursachen
Neutrophilie	> 8000 neutrophile Granulozyten/µl	• physiologisch: Schwangerschaft, bei Neugeborenen, Stress • Entzündungen (infektiös und nichtinfektiös) • rheumatische Erkrankungen • metabolische Störungen (z. B. Coma hepaticum, Thyreotoxikose) • Medikamente (z. B. Glukokortikoide) • myeloproliferative Erkrankungen, Karzinome, Leukämien
Eosinophilie	> 450 eosinophile Granulozyten/µl	• abklingende Entzündungen („Morgenröte") • allergische Erkrankungen, Arzneimittelunverträglichkeiten • eosinophile Pneumonien, Churg-Strauss-Syndrom • parasitäre bzw. Wurmerkrankungen • Neoplasien
Basophilie	> 150 basophile Granulozyten/µl	• allergische Reaktionen (Medikamente) • chronisch-myeloproliferative Erkrankungen
Lymphozytose	> 4000 Lymphozyten/µl	• physiologisch bei Kindern • Virusinfektionen • bakterielle bzw. parasitäre Infektionen (Tuberkulose, Brucellose, Toxoplasmose) • nichtinfektiöse Entzündungen (z. B. Morbus Crohn, Vaskulitiden) • endokrine Erkrankungen (z. B. Morbus Basedow) • chronisch-myeloische Leukämie
Monozytose	> 800 Monozyten/µl	• Infektionen (Tuberkulose, subakute bakterielle Endokarditis) • granulomatöse Erkrankugen (z. B. Sarkoidose) • myeloproliferative Erkrankungen • maligne Lymphome und Metastasen

- **nichtimmunologische Mechanismen** wie Hypersplenismus oder bakterielle Infektionen.

3.2.2 Agranulozytose

DEFINITION Medikamentös induzierte Zerstörung von Granulozyten und granulozytärer Vorstufen mit einer Reduktion neutrophiler Granulozyten auf < 500 Zellen/µl.

Ätiopathogenese: Die Schädigung kann durch **immunologische** Reaktionen (dosisunabhängig) oder direkt **toxisch** (dosisabhängig) verursacht werden. Auslösende Medikamente sind u. a.:
- Thyreostatika (Propylthiouracil, Carbimazol, Thiamazol)
- Sulfonamide
- Metamizol
- Psychopharmaka (Clozapin und Clomipramin).

Das Medikament wirkt als Hapten. Durch die Bindung an Plasmaprotein wird es zum Vollantigen, gegen das Antikörper gebildet werden. Die Antigen-Antikörper-Komplexe lagern sich auf der Granulozytenoberfläche ab und induzieren deren komplementaktivierte Lyse.

Klinik: Fällt die Granulozytenzahl sehr rasch, äußert sich die Agranulozytose **akut** mit starkem Krankheitsgefühl, Fieber, Schüttelfrost und Gliederschmerzen. Typischerweise kommt es zu **Entzündungen an den Schleimhäuten**: Stomatitis aphthosa, Angina agranulocytotica (häufig nekrotisierend und ulzerierend) und einer Gastroenteritis. Zusätzlich können häufig **Pilzinfektionen** auftreten, die über eine Sepsis den Krankheitsverlauf weiter aggravieren (Letalität > 30 %).

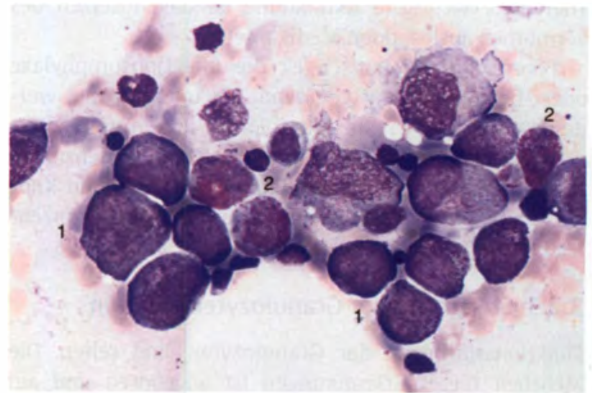


Abb. 3.1 **Knochenmarkbefund bei Agranulozytose.** Im Knochenmark finden sich praktisch nur Promyelozyten (1). Hier sind zudem auch die eosinophilen Granulozyten vermehrt (2). [aus: Theml, Diem, Haferlach, Taschenatlas der Hämatologie, Thieme, 2002]

Diagnostik:
- Sorgfältige Medikamentenanamnese!
- Das Differenzialblutbild zeigt eine massive Verminderung der neutrophilen Granulozyten auf < 500/µl. Es besteht weder eine Anämie noch Thrombozytopenie.
- Der Knochenmarkbefund zeigt entweder ein zellarmes Knochenmark, fehlende Vorstufen der granulopoetischen Reihe oder eine fehlende weitere Differenzierung der Promyelozyten (**Abb. 3.1**).
- Bei immunologischer Genese können mit Immunfluoreszenz-Methoden Autoantikörper gegen Granulozyten nachgewiesen werden.
- Obligater Ausschluss zusätzlicher Erkrankungen (z. B. Bestimmung der ANA-Antikörper, Knochenmarkpunktion).

Tab. 3.2 Angeborene Granulozytenfunktionsdefekte

Bezeichnung	Defekt	Pathophysiologie	Symptome	Therapie
LAD*-1	CD 18-Gen	β_2-Untereinheit des leukozytären Integrins wird nicht gebildet. Da CD 18 auch Teil des Komplementrezeptors C 3 R ist, liegt auch eine gestörte Phagozytose vor.	• verzögerter Abfall der Nabelschnur • Leukozytose	• Stammzelltransplantation
LAD*-2	Fucose-Transporter-I-Gen	gestörte Bildung fucosylierter Liganden der Selektine aufgrund eines Defektes im Golgi-Apparat	• verzögerter Abfall der Nabelschnur • Oomphalitis • Kleinwuchs • geistige Behinderung	• keine kurative Therapie • symptomatisch: orale Fucosegabe
Hyper-IgE-Syndrom	CD 11/CD 18-Defekt (Il-4-Rezeptor)	starke IgE-Erhöhung durch eine gestörte Funktion der Th 1-Helferzellen	• Staphylokokkeninfektionen mit „kalten" Hautabszessen (ohne Entzündungszeichen) und Pneumonien	• keine kurative Therapie • Antibiotikabehandlung der Infektionen
Chediak-Higashi-Syndrom	Defekt des CHS-Gens	Das CHS-Gen kodiert für ein Protein, das die Verschmelzung lysosomaler Granula reguliert. Beim Chediak-Higashi-Syndrom bilden sich Riesengranula und defekte Neutrophile.	• okulokutaner Albinismus • rezidivierende Infekte • im Endstadium Hepatosplenomegalie und Hämophagozytose	• einzige kurative Therapie: Stammzelltransplantation
septische Granulomatosen	verschiedene Genmutationen mit Defekten der NADPH-Oxidase	fehlende Superoxid-Anion-Bildung (gestörter „respiratory burst")	• erste Lebensmonate: Pyodermie, Lymphadenitis • rezidivierende Pilzinfektionen (Aspergillen, Nokardien)	• Infektprophylaxe (z. B. mit Cotrimoxazol und Itraconazol) • einzige kurative Therapie: Stammzelltransplantation

* LAD: Leukozytenadhäsionsdefekt

Therapie: Wichtigste Maßnahme ist das Absetzen des vermutlich auslösenden Medikaments.

PHARMA

Pharmakotherapeutisch ist die Infektionsprophylaxe oder -behandlung entscheidend. Bei Infektzeichen werden Kombinationen aus Antibiotika und Antimykotika verabreicht. Zur Regeneration der Granulozytenzahlen kann G-CSF verabreicht werden (Mobilisation von Knochenmarkzellen). Transfusion von Granulozyten-Konzentraten sind schwerst verlaufenden Fällen vorbehalten.

3.2.3 Störungen der Granulozytenfunktion

Funktionsstörungen der Granulozyten sind selten. Die Mehrheit dieser Erkrankungen ist angeboren und auf Gendefekte zurückzuführen (**Tab. 3.2**).

3.3 Lymphozyten

3.3.1 Lymphozytopenie

DEFINITION
- **absolute Lymphozytopenie**: Absinken der Lymphozytenzahlen unter < 1000 Zellen pro/µl
- **relative Lymphozytopenie**: verminderter Anteil von Lymphozyten im Differenzialblutbild bei normaler Lymphozytenzahl (die Lymphozyten sind relativ vermindert, da die Gesamtzahl der Leukozyten erhöht ist, z. B. bei Granulozytose).

Ätiologie:
- Cushing-Syndrom bzw. Therapie mit Glukokortikoiden
- Therapie mit Zytostatika
- Autoimmunerkrankungen (v. a. SLE)
- angeborene Immundefekte
- maligne Erkrankungen (v. a. Leukämien, Lymphome).

Klinik und Therapie: Klinische Folge einer Lymphozytopenie sind Virus- und Pilzinfektionen. Therapeutisch stehen die Behandlung der Grunderkrankung sowie eine Infektionsprophylaxe im Vordergrund.

3.3.2 Störungen der Lymphozytenfunktion

Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 419.

3.4 Maligne Erkrankungen des Blutzellsystems

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. 585.

4 Störungen der Blutgerinnung

4.1 Grundlagen

DEFINITION
- **hämorrhagische Diathese:** angeborene oder erworbene verstärkte Blutungsneigung. Die Blutungen treten zu stark, zu lang oder ohne entsprechenden Anlass auf.
- **Thrombophilie :** angeborene oder erworbene Erkrankungen, die mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen.

Hämorrhagische Diathesen basieren vorwiegend (70%) auf **Störungen der Thrombozyten**, also einer verminderten Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) oder seltener einer abnormen Thrombozytenfunktion (Thrombozytopathie). Klinisch manifestieren sich diese Erkrankungen mit Haut- und Schleimhautblutungen in Form von Petechien (flohstichartig), Purpura (fleckförmig) und Ekchymosen (= kleinere bis mittlere Blutungen). **Koagulopathien**, also ein Fehlen bzw. Funktionsverlust plasmatischer Gerinnungsfaktoren, haben weit ausgedehntere und schwerwiegendere Blutungserscheinungen zur Folge: Sugillationen (= flächenhafte Haut- und Schleimhautblutungen) sowie Einblutungen in Gelenk (Hämarthros) und Muskel. Koagulopathien sind zu ca. 20% Ursache hämorrhagischer Diathesen. Pathologische Veränderungen an der Gefäßwand gehen ebenso mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einher (**vaskulär bedingte hämorrhagische Diathesen**). Sie machen ungefähr 10% aller hämorrhagischen Diathesen aus und neigen eher zu petechialem Charakter. Darüber hinaus können **kombinierte** Störungen auftreten, die aus petechialen und großflächigeren Blutungen bestehen (z. B. Verbrauchskoagulopathie).

PATHO

Hämostase und Fibrinolyse: Der regelrechte Ablauf der Gerinnung schützt den Körper sowohl vor Blutungen als auch vor der Entstehung von Thrombosen. Die Blutstillung (Hämostase) verläuft in 2 aufeinanderfolgenden Phasen: primäre und sekundäre Hämostase. Grundlegend beteiligte Komponenten sind Thrombozyten, Endothelzellen und das plasmatische Gerinnungssystem.
- **Thrombozyten** sezernieren plasmatische Gerinnungsfaktoren und Faktoren zur Quervernetzung der Plättchen.
- **Endothelzellen** exprimieren den von-Willebrand-Faktors (vWF), Prostazyklin und t-PA.
- Das **plasmatische Gerinnungssystem** besteht aus den Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren, dem Fibrinolysesystem und den Plasminogenaktivator-Inhibitoren.

Primäre Hämostase: Die Verletzung der Gefäßwand ist der initiale Reiz für die Blutgerinnung. Der von den Endothelzellen exprimierte von-Willebrand-Faktor sorgt –

durch Bindung an den Glykoprotein(GP)-Ib/IX/V-Komplex der Thrombozyten – für deren Aktivierung und Adhäsion an die verletzte Gefäßwand. Die Thrombozyten aggregieren, ändern ihre Form und setzen Inhaltsstoffe aus ihren Granula frei, die sowohl eine lokale Vasokonstriktion bewirken als auch die weitere Thrombozytenaggregation fördern (Serotonin, Thromboxan A_2, ADP, Fibrinogen, vWF). Durch die Bindung von Fibrinogen zwischen zwei Thrombozyten werden diese untereinander quervernetzt und dadurch ein **instabiler Plättchenthrombus** (**„weißer Thrombus“**) gebildet (**Abb. 4.1**).

Sekundäre Hämostase: Der weiße Abscheidungsthrombus kann größere Läsionen nicht komplett verschließen. Im Verlauf der sekundären Hämostase entsteht durch die kaskadenartige Aktivierung der Gerinnung ein typisches Fibringerinnsel. Fibrin entsteht aus Fibrinogen; hierfür wird wiederum Thrombin benötigt. Thrombin ist das Endprodukt der extrinsischen (Aktivierung über Gewebsthromboplastin) und intrinsischen (Aktivierung über Faktor XIIa) Gerinnungskaskade. Beide Systeme führen zur proteolytischen Spaltung von Prothrombin zum aktiven Thrombin. Dieses spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrinmonomeren, welche polymerisieren und in Gegenwart von Faktor XIIIa (= fibrinstimulierender Faktor) zu stabilen Multimeren verknüpft werden (**Abb. 4.2**). Erythro- und Leukozyten bleiben in diesem Maschenwerk aus Fibrin hängen, wodurch ein **stabiler, roter Abscheidungsthrombus** entsteht.

Inhibitoren der Gerinnung: Zu den bedeutsamsten Inhibitoren des Gerinnungssystems zählen Antithrombin III (AT III), Protein C und Protein S. Die Protease **Antithrombin III** wird in der Leber gebildet und inaktiviert vorwiegend die Faktoren IIa (Thrombin) und Xa; die Faktoren IXa, XIa, XIIa und Kallikrein werden hingegen weniger stark gehemmt. Bezüglich der Wirkungsweise von Heparin (Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa) s. Pharmakologie S. C 367.

Protein C und **Protein S** werden Vitamin-K-abhängig in der Leber synthetisiert. Protein S aktiviert Protein C, welches dann wiederum die Faktoren Va und VIIa inaktiviert.

> **MERKE** Ein Mangel an Antithrombin III, Protein C und Protein S führt zu einer erhöhten Thromboseneigung.

Fibrinolyse: Die Protease Plasmin löst das gebildete Fibrin wieder auf. Die Aktivierung von Plasmin aus dem inaktiven Plasminogen kann endogen (durch Faktor XIIa, hochmolekulares Kininogen und Kallikrein) oder exogen durch Plasminogenaktivatoren (Urokinase [U-PA] und t-PA [tissue Plaminogenaktivator]) erfolgen (**Abb. 4.3**). Zur therapeutischen Nutzung von Fibrinolytika s. Pharmakologie S. C 372.

Inhibitoren der Fibrinolyse: Plasminogenaktivator-Inhibitoren (PAI 1 und 2) binden an t-PA und u-PA und verhindern damit die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Freies Plasmin wird von α_2-Antiplasmin, α_2-Makroglobulin und Antithrombin gebunden und inaktiviert.

Diagnostik:

Klinische Diagnostik:
- Anamnese (Medikamenteneinnahme, Antikoagulation)
- körperliche Untersuchung: Hautblutungen (→ Ausprägung und Lokalisation lassen Hinweise auf die Art der hämorrhagischen Diathese zu). Der **Rumple-Leede-Test** kann eine Thrombozytenfunktionsstörung bzw. eine erhöhte Kapillarfragilität nachweisen (→ petechiale Hautblutungen am Unterarm nach Aufblasen einer Blutdruckmanschette auf ca. 50 mmHg). Bei reinen Koagulopathien ist er negativ.

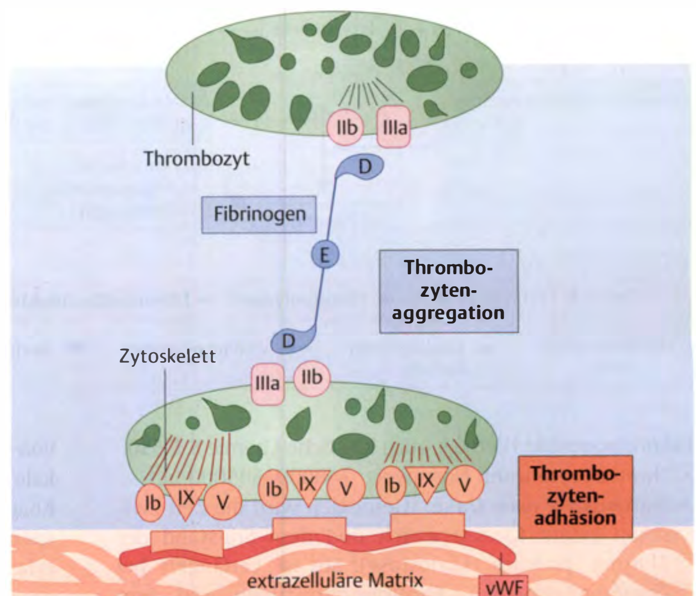


Abb. 4.1 Primäre Hämostase mit Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Entscheidend für die Thrombozytenadhäsion ist der vWF, der an den GP-Ib/IX/V-Komplex bindet, wodurch die Thrombozyten an den freigelegten subendothelialen Strukturen adhärieren. Bei der Thrombozytenaggregation bindet Fibrinogen an die GPIIb/IIIa-Komplexe von zwei Thrombozyten. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Abb. 4.2 **Extrinsisches und intrinsisches Blutgerinnungssystem im Überblick.** Das **extrinsische Gerinnungssystem** wird initial durch eine Gefäßverletzung aktiviert. Dadurch wird das in vielen Geweben vorhandene Gewebsthromboplastin (TF) freigesetzt und an Faktor VII gebunden, wodurch Faktor VIIa aktiviert wird (TF-Faktor-VIIa-Komplex). In der Folge wird Faktor X zu Faktor Xa aktiviert und Prothrombin über den Prothrombinasekomplex (Komplex aus FXa, FVa, Ca^{2+} und Phospholipiden) zu Thrombin umgewandelt. Fibrin entsteht aus Fibrinogen unter Einwirkung von Thrombin. Das **intrinsische System** läuft über die Aktivierung von Faktor XIIa ab, wobei Kallikrein und das hochmolekulare Kininogen eine Rolle spielen.
Zu den Gerinnungsfaktoren zählen: Faktor I = Fibrinogen, Faktor II = Prothrombin, Faktor IIa = Thrombin, Faktor III = Gewebsthromboplastin, Faktor IV = Kalzium, Faktor V = Proaccelerin, Faktor VI = aktivierter Faktor V, Faktor VII = Prokonvertin, Faktor VIII = antihämophiles Globulin A, Faktor IX = antihämophiles Globulin B, Faktor X = Stuart-Power-Faktor, Faktor XI = Rosenthal-Faktor, Faktor XII = Hageman-Faktor, Faktor XIII = fibrinstabilisierender Faktor. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

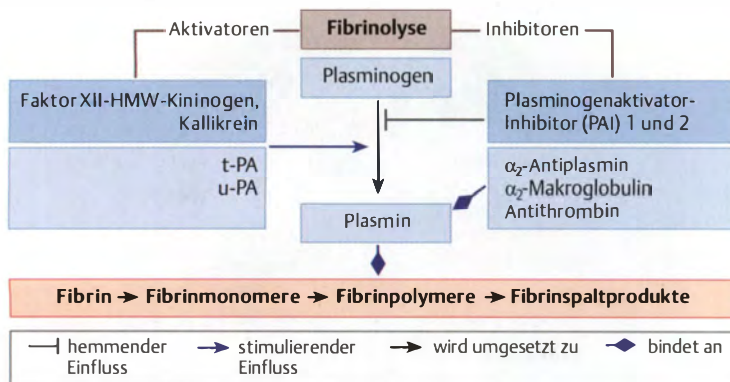


Abb. 4.3 Übersicht über die Fibrinolyse. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Labordiagnostik: Hierzu s. auch Klinische Chemie S. C530.

- **Thrombozytenzahl:** Normwert: 140000–345000/µl.
- **Blutungszeit nach Duke:** Gemessen wird die Zeit zwischen einem Lanzettenstich und dem Stillstand der Blutung (primäre Hämostase). Sie ist verlängert bei Thrombozytopenien, Thrombozytopathien und dem von-Willebrand-Syndrom. Zusätzlich wird sie durch lokale Gefäßwandfaktoren, den Hämatokrit und schwere Koagulopathien beeinflusst und gilt somit nicht als spezifischer Parameter, um die primäre Hämostase zu erfassen. Normbereich: 4–5 min.

- **Thromboplastinzeit nach Quick** (auch Prothrombinzeit): Geprüft wird das extrinsische System der Blutgerinnung. Zur Blutprobe werden Ca^{2+} und Thromboplastin gegeben. Die Zeit bis zum Auftreten eines Gerinnsels wird als Thromboplastinzeit bezeichnet. Sie ist stark laborabhängig. Der Quick-Wert wird über eine Referenzkurve aus der Thromboplastinzeit ermittelt und in Prozent der Norm angegeben. Er ist bei einem Fehlen der Faktoren I, II, V, VII und X erniedrigt. Normalwert: 80–120 %.
- **INR** (international normalized ratio) **:** Sie wird nicht zur Diagnostik eingesetzt, sondern dient der Überwachung einer antikoagulatorischen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinen). Die INR wird aus der Prothrombinzeit berechnet und um einen geräteabhängigen Korrekturfaktor (ISI) korrigiert. Sie ist damit unabhängig vom jeweiligen Labor. Normwert: 0,9–1,1. Der therapeutische Bereich für eine orale Antikoagulation liegt z. B. bei tiefer Beinvenenthrombose bei einfachem Risiko bei 2–3, bei höherem Risiko (z. B. künstliche Herzklappen) bei bis zu 4.
  $INR = (\text{Prothrombinzeit}_{\text{Patient}}/\text{Prothrombinzeit}_{\text{Referenzkontrolle}})^{ISI}$
- **aktivierte (partielle) Thromboplastinzeit (aPTT):** Sie spiegelt die Funktion des intrinsischen Gerinnungssystems bzw. die der gemeinsamen Endstrecke des intrinsischen und extrinsischen Systems wider. Durch Zugabe der Oberflächenaktivatoren Kaolin und des Phospholipids Plättchenfaktor III wird die Zeit bis zur Gerinnselbildung gemessen. Die aPTT ist verlängert bei einer Verminderung bzw. Anwesenheit eines Inhibitors der Faktoren XII, XI, VIII und IX, bei vorhandenem Lupus-Antikoagulans und einer Therapie mit Heparin bzw. direkten Thrombin-Inhibitoren wie Hirudin. Normbereich: 25–40 s.
- **Plasmathrombinzeit:** Nach Zugabe von Thrombin zur Blutprobe wird die Zeit bis zur Fibrinbildung erfasst. Sie ist verlängert bei Verminderung des Fibrinogens, Dysfibrinogenämie, Hyperfibrinolyse, Heparin- bzw. Hirudin-Therapie. So kann eine Fibrinolysetherapie überwacht werden. Normwert: 12–21 s.
- **Fibrinogenwert:** Er ist unter Fibrinolysetherapie, bei Verbrauchskoagulopathien und Synthesestörungen der Leber erniedrigt. Normalwert: 180–350 mg/dl.
- **Reptilasezeit:** Das Schlangengift Batroxobin führt in vitro zur Fibrinbildung im Blut. Physiologisch besteht kein Unterschied zur Thrombinzeit. Ist die Reptilasezeit im Vergleich zur Thrombinzeit zu lang, deutet dies auf eine gestörte Fibrinbildung hin (z. B. hereditärer Fibrinmangel).
- **weitere spezifische Tests:** Bestimmung von Fibrin-/Fibrinogenspaltprodukten, der einzelnen Gerinnungsfaktoren sowie der Plättchen- oder Risocetin-Kofaktor-Aktivität.

Therapie: Abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung (erhöhte Blutungs- bzw. Gerinnungsbereitschaft) stehen folgende Therapieprinzipien zur Verfügung (s. auch Pharmakologie S. C 367):

Antikoagulation zur Prophylaxe und Akuttherapie thromboembolischer Ereignisse.

- **Heparin** verstärkt die Wirkung von Antithrombin III und verhindert so die weitere Spaltung von Prothrombin zu aktivem Thrombin. Niedrigdosiert wird es zur Thromboseprophylaxe eingesetzt, hochdosiert bei manifesten Thrombosen und thrombembolischen Ereignissen. Man unterscheidet unfraktioniertes von niedermolekularem Heparin.
- **Cumarinderivate** (Vitamin-K-Antagonisten, orale Antikoagulanzien) hemmen die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und werden zur Primär- bzw. Rezidivprophylaxe sowie in der Akuttherapie überlappend mit Heparin angewendet.
- **Heparinanalogon** (Fondaparinux) hemmt ebenfalls ATIII-vermittelt, aber selektiv Faktor X.
- **Heparinoid** (Danaparoid) hemmt Faktor X und Thrombin, v. a. bei heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT; s. Pharmakologie S. C 368) anwendbar.
- **Direkte Thrombininhibitoren** (Hirudine, Argatroban) sind bei Patienten mit HIT II indiziert.
- **Thrombozytenaggregationshemmer** entfalten ihre Wirkung, indem sie die Cyclooxygenase hemmen (Acetylsalicylsäure), am GP-IIb/IIIa-Rezeptor antagonisieren (z. B. Abciximab) oder die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung inhibieren (Clopidogrel). Sie sind prophylaktisch bei arteriellen Thrombosen indiziert.
- **Neue orale Antikoagulanzien** wie Dagibatran (selektiver, reversibler Thrombininhibitor), Rivaroxaban und Apixaban (beide selektive direkte Faktor-Xa-Inhibitoren) hemmen selektiv einen Gerinnungsfaktor und weisen weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten auf als Vitamin-K-Antagonisten. Zudem sind keine regelmäßigen Gerinnungskontrollen notwendig. Alle 3 Medikamente sind derzeit zur Prophylaxe von Thrombembolien nach Knie- bzw. Hüftgelenkersatz zugelassen, Dagibatran und Rivaroxaban außerdem bei Vorhofflimmern. Eine Erweiterung des Indikationsspektrums ist wahrscheinlich.

MERKE Bei einer **heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II** muss die Heparingabe sofort beendet und die Therapie auf Danaparoid, Argatoban oder Lepidurin umgestellt werden!

Fibrinolyse: Unter strenger Indikationsstellung (hohe Nebenwirkungsrate) zur Auflösung von Blutgerinnseln geeignet (medikamentöse Rekanalisierung des Blutgefäßes), z. B. bei frischem Herz- bzw. Hirninfarkt, akuter Lungenembolie. Das Wirkungsprinizp der Fibrinolyse besteht in der Spaltung von Plasminogen zu Plasmin, welches den Thrombus aktiv auflöst. Fibrinolytika sind lokal und systemisch (höhere Komplikationsrate durch Blutungen) anwendbar. Folgende Präparate stehen u. a. zur Verfügung: Urokinase, Streptokinase sowie der rekombinante Gewebs-Plasminogen-Aktivator Alteplase (rt-PA).

Hemmung der Fibrinolyse: Sie ist indiziert bei verstärkter Fibrinolyse mit einhergehender erhöhter Blutungsneigung, z. B. bei operativen Eingriffen an kinasereichen Organen (z. B. Lunge, Prostata), nach Geburten oder bei DIC. Stoffe wie Tranexamsäure, ε-Aminocapronsäure oder Aprotinin hemmen die Konversion von Plasminogen zu Plasmin und damit die Fibrinolyse.

4.2 Thrombozytär-bedingte Gerinnungsstörungen

4.2.1 Thrombozytopenien

DEFINITION Absinken der Thrombozytenzahl < 140000 Zellen/µl.

Epidemiologie und Ätiologie: Thrombozytopenien sind die häufigste Ursache hämorrhagischer Diathesen. **Tab. 4.1** zeigt die wichtigsten Ursachen.

Klinik: Typisches Zeichen der Thrombozytopenien sind **Petechien** (flohstichartige, rötliche Einblutungen). Sie treten bevorzugt an den Schleimhäuten, im Gesicht und an den abhängigen Körperpartien (z. B. Unterschenkel) auf (**Abb. 4.4**). Bei schweren Thrombozytopenien besteht die Gefahr starker Blutungen. Besonders gefährlich sind zerebrale und gastrointestinale Blutungen.

MERKE Bedrohliche Blutungen treten meist erst bei Thrombozytenzahlen < 10000/µl auf.

Diagnostik:
- **sorgfältige Anamnese** (im Hinblick auf Medikamente, Transfusionen und rezidivierende Blutungen/Petechien)
- Suche nach **kausalen Erkrankungen**: z. B. Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Malignome
- Auto-/Allo-Antikörpersuche
- Knochenmarkpunktion mit Beurteilung der Megakaryopoese. Abhängig von der Ursache ist die Megakaryozytenzahl erhöht (Reifungsstörung oder erhöhter Thrombozytenverbrauch) bzw. erniedrigt (Knochenmarkschädigung).



Abb. 4.4 Petechien bei Thrombozytopenie. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

Differenzialdiagnosen: Von den echten Thrombozytopenien müssen sog. **Pseudothrombozytopenien** ohne Krankheitswert abgegrenzt werden: Aggregation bei fehlerhafter Blutentnahme, Kälteagglutininen oder bei Vorhandensein von Riesenplättchen.

Therapie: Die kausale Therapiemaßnahme besteht in der Behandlung der Grunderkrankung sowie dem Absetzen potenziell toxischer Medikamente (z. B. Umstellung der Antikoagulation auf Hirudin, Argatroban oder Danaparoid bei HIT). Bei schweren Thrombozytopenien mit ausgeprägten Blutungen können als symptomatische Maßnahme vorübergehend auch **Blutplättchen substituiert** werden. Man unterscheidet hierbei zwischen gepoolten Thrombozytenkonzentraten (mehrere Spender) und Einzelkonzentraten. Thrombozytenzahlen < 10000 (bzw. < 20000 bei ausgeprägter Petechienbildung) sind Indikationen zur **Transfusion**. Bei gleichzeitiger Antikoagulation muss mit der Transfusion bereits bei deutlich höheren Werten begonnen werden. Bei chirurgischen Eingriffen wird eine Thrombozytenzahl > 50000/µl angestrebt.

MERKE Ein Thrombozytenkonzentrat lässt die Thrombozytenzahl um durchschnittlich 30000 Zellen/µl steigen.

Thrombotische Mikroangiopathien

Unter dem Sammelbegriff der thrombotischen Mikroangiopathien fasst man das **hämolytisch-urämische Syndrom** (HUS; s. Niere S. 394) und die **thrombotisch-thrombozytopenische Purpura** (TTP = Morbus Moschkowitz; s. Niere S. 394) zusammen.

Beide Erkrankungen manifestieren sich mit einer mikroangiopathischen, hämolytischen Anämie (Hb-Abfall, vermehrt Fragmentozyten im Blut), einer Thrombozytopenie und thrombotischen zerebralen Ereignissen (z. B. TIA) und stellen eine Notfallsituation dar.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Synonym: Morbus Werlhof

DEFINITION Autoantikörperbedingte Thrombozytopenie, die zu einer reduzierten Überlebenszeit der Thrombozyten führt.

Einteilung und Ätiopathogenese: Man unterscheidet die akute von einer chronischen Verlaufsform:
- **akute ITP** (< 6 Monate): Von der akuten Form sind hauptsächlich Kinder betroffen. Sie tritt bevorzugt nach respiratorischen oder gastrointestinalen Virusinfekten, seltener nach Medikamenteneinnahme auf. Die Spontanremissionsrate ist hoch.
- **chronische ITP** (> 6 Monate): Eine chronische ITP geht aus einer akuten ITP hervor und definiert sich über den Zeitraum. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Die AK-markierten Thrombozyten werden in der Milz vorzeitig abgebaut.

Tab. 4.1 Einteilung der Thrombozytopenien

Pathophysiologie	Ursache
verminderte Bildung im Knochenmark	• kongenital: z. B. Wiskott-Aldrich-Syndrom, Fanconi-Anämie, TAR (= thrombocytopenia and aplastic radius syndrome), Alport-Syndrom • erworben: – Knochenmarkinfiltrationen bei malignen Erkrankungen – Speichererkrankungen – Knochenmarksschädigung durch Medikamente (z. B. Zytostatika, Phenytoin) – fibrotischer Knochenmarkumbau (Osteomyelosklerose, strahleninduziert) • Reifungsstörungen der Megakaryozyten im Knochenmark (Vitamin-B_{12}- bzw. Folsäuremangel)
verstärkter peripherer Konsum	• Immunthrombozytopenien durch Antikörperbildung – klassische Immunthrombozytopenie (ITP, Morbus Werlhof), häufig nach Infekten – medikamentös induziert (z. B. Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ 2 [HIT II], Gold, Malariamittel, Cotrimoxalzol, Sulfonamide, Chinidin) – sekundär im Rahmen bekannter autoimmuner Grunderkrankungen wie z. B. SLE – Posttransfusionsthrombozyopenie • Hypersplenismus • Infektionen • Thrombolyse bei extrakorporaler Zirkulation (z. B. Herz-Lungen-Maschine) • mechanisch bei künstlichen Herzklappen • Verbrauchskoagulopathien (disseminierte intravasale Gerinnung) • hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
kombinierte Bildungs- und Abbaustörungen	• alkoholtoxische Leberzirrhose

Klinik: Klinisch finden sich ab einer Verminderung der Thrombozytenzahlen auf < 30000/µl u. a. plötzliche **Petechien** am Stamm und den Extremitäten, **Epistaxis, Menorrhagien** und gastrointestinale Blutungen. Manchmal kann durch den gesteigerten Thrombozytenabbau eine – i. d. R. aber nur dezente – Hepatosplenomegalie auftreten. Eine deutliche Milzvergrößerung spricht eher für eine sekundäre Thrombozytopenie infolge einer anderen Grunderkrankung. Gelegentlich werden thrombotische Ereignisse beobachtet, bei starker Ausprägung kann es bis zur Gangrän kommen. Großflächige Hautblutungen sind untypisch und sprechen für Koagulopathien.

Diagnostik: Andere Ursachen einer Thrombozytopenie müssen ausgeschlossen werden (**Tab. 4.1**), um die Diagnose einer ITP endgültig stellen zu können (**Ausschlussdiagnose!**). Die **Knochenmarkpunktion** zeigt eine Hyperplasie der Thrombopoese (gesteigerte Megakaryozytopoese) und eine normale Erythro- und Granulopoese. Im Labor ist weder eine Anämie noch eine Leukopenie nachweisbar. Der Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Thrombozyten ist unspezifisch. Die verringerte Überlebenszeit der Thrombozyten und ihr Abbauort können auch szintigrafisch nachgewiesen werden, was jedoch in der klinischen Praxis keine Rolle spielt.

PHARMA

Therapie: Die Behandlung ist abhängig vom vorherrschenden Blutungsrisiko und wird bei manifesten Blutungen bzw. Thrombozytenzahlen < 20000/µl notwendig. Die **Therapie der Wahl** besteht in der Gabe von Kortikosteroiden in hoher bis mittlerer Dosierung (2 mg pro kg Körpergewicht und Tag) über 14 Tage. Danach wird die Dosis reduziert. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko bzw. vor operativen Eingriffen ist eine bis zu 5-tägige Gabe von Immunglobulinen indiziert (→ deutlich schnellerer Wirkungseintritt als bei Kortikosteroiden).

Weitere Behandlungsoptionen sind:

- Eltrombopag: Steigerung der Thrombozytenproduktion über eine Stimulation des Thrombopoetin-Rezeptors.
- Immunsuppressiva (Azathioprin und Vincristin).

In seltenen Fällen der chronischen ITP wird bei anhaltenden Blutungen eine Splenektomie notwendig.

4.2.2 Thrombozytopathien

DEFINITION Angeborene (selten) und erworbene (häufig) Störungen der Thrombozytenfunktion.

Ätiologie: **Tab. 4.2** gibt eine Übersicht über die **angeborenen Thrombozytendefekte**.

Quantitativ bedeutsamer sind jedoch die **erworbenen Funktionsstörungen**. Häufige Ursachen hierfür sind:

- medikamentöse **Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern** (ASS, Clopidogrel, GP IIb/IIIa-Rezeptor-Blocker)
- **Flüssigkeitssubstitution mit Dextranen** (→ hemmt die Aggregation und mindert die Aktivität von Faktor VIII)
- **Urämietoxine** bei chronischer Niereninsuffizienz (→ stören die Thrombozytenfunktion und hemmen deren Aggregation durch die toxinbedingte ADP-Verminderung)
- **maligne** Erkrankungen (z. B. essenzielle Thrombozythämie).

Klinik: Meist treten keine Spontanblutungen auf. Typisch sind hingegen längere Nachblutungen nach operativen Eingriffen bzw. Verletzungen.

Therapie: Bei erworbenen Funktionsstörungen besteht die Therapie in der Behandlung der Grunderkrankung sowie dem Absetzen entsprechender Medikamente. Symptomatisch steht die sorgfältige Blutstillung im Vordergrund. Bei schweren Verlaufsformen können Thrombozyten transfundiert werden.

Tab. 4.2 Übersicht der kongenitalen Thrombozytopathien

Krankheitsbild	Funktionseinschränkung	Defekt
Thrombasthenia Naegeli-Glanzmann	Aggregationsstörung	Defekt des Glykoproteinrezeptors GP IIb/IIIa
ADP-Rezeptordefekt	Aggregationsstörung	fehlende Aktivierung der Thrombozyten durch den ADP-Rezeptordefekt → verminderte Fibrinrezeptorexpression
Bernard-Soulier-Syndrom	Defekt der Thrombozytenadhäsion an der Gefäßwand	Defekt des Glykoproteinrezeptors GP IB-IX-V
Storage-Pool-Defekte	Aggregationsstörung	veränderte Zusammensetzung der Granula in Thrombozyten → mangelhafte Produktion von Substanzen in den Speichergranula
Thromboxan-Synthetase-Defekt	verzögerte Bildung des Primärthrombus	Defekt des Eicosanoidstoffwechsels → verminderte Freisetzung von Thromboxan
May-Hegglin-Syndrom	funktionsdefiziente Riesenthrombozyten	Defekt des MYH9-Gens

Tab. 4.3 Häufige Ursachen von Koagulopathien

Einteilung	Ursache	Erkrankungen
Defektkoagulopathien	angeboren	• von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (am häufigsten) • Hämophilie A und B (seltener) • weitere Einzelfaktorenmangel-Syndrome (sehr selten)
	erworben	Mangel an Vitamin-K-abhängigen Faktoren durch: • Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) • verminderte Synthese (bei Leberfunktionsstörungen) • verminderte Zufuhr mit der Nahrung (Vitamin K_1) oder bei Beeinträchtigung der Darmflora (Vitamin K_2)
Immunkoagulopathien	Iso-Antikörperbildung gegen exogen zugeführte Faktoren	• „Hemmkörperhämophilie" (Antikörperbildung gegen den substituierten Faktor, S.143)
	Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren	• z. B. beim Anti-Phospholipid-Syndrom im Rahmen eines SLE
	Verbrauchskoagulopathie	• disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) mit verstärktem Verbrauch von Thrombozyten und plasmatischen Faktoren sowie Hyperfibrinolyse (S. 147)
Hyperfibrinolyse	lokal	• Operationen an Organen mit hohem Gehalt an Plasminaktivatoren (4 „P": Protstata, Pulmo, Pankreas, Plazenta)
	systemisch	• DIC • reaktive Hyperfibrinolyse

4.3 Koagulopathien

DEFINITION Angeborene oder erworbene Synthese- bzw. Funktionsstörungen von einem oder mehreren Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems.

Physiologisch aktivieren sich die Einzelfaktoren des plasmatischen Gerinnungssystems gegenseitig, s. u. (S. 136). Erworbene Störungen sind häufig medikamentös oder durch eine Leberfunktionsstörung (mangelnde Syntheseleistung) bedingt.

Häufige Ursachen plasmatisch bedingter Gerinnungsstörungen finden sich in **Tab. 4.3**. Störungen der plasmatischen Gerinnung gehen mit ausgedehnten Blutungen einher (**Abb. 4.5**).

4.3.1 Hämophilie

DEFINITION X-chromosomal-rezessiv vererbter Aktivitätsmangel der Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A) und IX (Hämophilie B).



Abb.4.5 **Plasmatische Gerinnungsstörung.** Großflächiges Hämatom am Unterschenkel. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

Einteilung und Ätiologie: Abhängig vom betroffenen Gerinnungsfaktor unterscheidet man zwischen Hämophilie A und B (**Tab. 4.4**).

Pathogenese: Durch den Mangel der Faktoren VIII oder IX ist der Ablauf der intrinsischen Gerinnung gestört: Es kommt über eine verminderte Aktivierung von Faktor X zu einem Mangel an aktivem Thrombin und damit zu einer verzögert einsetzenden Fibrinbildung.

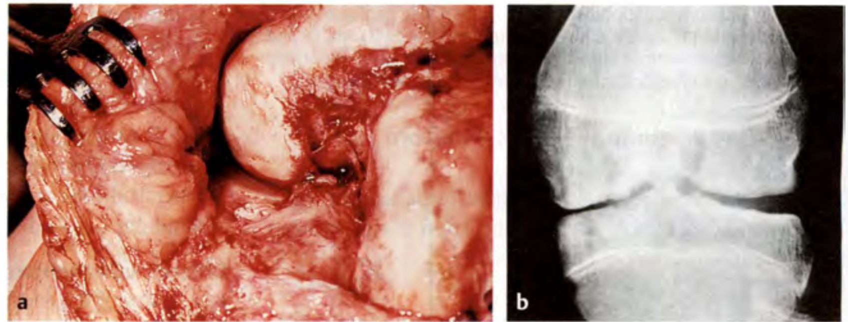


Abb. 4.6 Hämophile Arthropathie.
a Operationssitus. **b** Die Röntgenaufnahme zeigt einen deutlich verschmälerten Gelenkspalt und eine destruierte subchondrale Gelenkfläche. [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

Tab. 4.4 Übersicht über die Hämophilietypen

	Hämophilie A	Hämophilie B
Epidemiologie	8:100000	2:100000
Pathophysiologie	Fehlen von Faktor VIII = Hämophilie A– (90 % aller Fälle) Funktionslosigkeit von Faktor VIII = Hämophilie A + (10 % aller Fälle)	Fehlen oder Inaktivität von Faktor IX
Genetik	50%: Neumutation, 50 %: X-chromosomal-rezessiv vererbt	X-chromosomal-rezessive Vererbung

Tab. 4.5 Klinischer Schweregrad von Hämophilien

Schweregrad	Faktorenaktivität in %*	Klinik
Subhämophilie	20–75 %	meist symptomlos
mittelschwere Hämophilie	5–20 %	Nachblutungen bei Operationen, Hämatome nach Traumen
schwere Hämophilie	0–5 %	Spontanblutungen, Hämarthrosen, Muskelblutungen

* Normal ist eine Faktorenaktivität > 75 %.

Faktor VIII ist darüber hinaus an der Kollagenbildung beteiligt, weshalb Hämophilie-A-Patienten zusätzlich auch an Wundheilungsstörungen leiden.

Durch den X-chromosomal bedingten Erbgang sind Töchter betroffener Väter Konduktorinnen und damit phänotypisch gesund. Männer, die das Merkmal im Genotyp tragen, erkranken.

Klinik: Typisch für Koagulopathien sind **großflächige Blutungen**, die bereits nach Bagatellverletzungen oder auch spontan auftreten (keine Petechien wie bei thrombozytären Blutungen). Zudem kommt es zu Einblutungen in Gelenke (Hämarthros) und Muskeln, in schweren Fällen kann dies zu einer destruierenden Arthropathie, Muskelatrophien und Kontrakturen führen. Hämatome im Bereich des M. iliopsoas sind meist schwer zu diagnostizieren und können klinisch eine Appendizitis vortäuschen. Verlängerte und verstärkte Nachblutungen nach operativen Eingriffen (verlängerte aPTT bei normaler Blutungszeit), ebenso Nabelschnurblutungen. Bei Blutungen der Mundschleimhaut droht Erstickungsgefahr. Die Einteilung erfolgt entsprechend der Restaktivität von Faktor VIII und Faktor IX (**Tab. 4.5**).

Hämophile Arthropathie: Durch die rezidivierenden Einblutungen in das Gelenk wird die Ernährung des Knorpelgewebes beeinträchtigt, was zu destruktiven Veränderungen führt. Der Knorpel wird von Bindegewebe überwachsen (Pannusbildung). Durch die subchondralen Einblutungen in den Knochen bilden sich Zysten, die mit der Zeit einbrechen und zu chronischer Deformierung und schmerzhaften Bewegungseinschränkung des Gelenks führen. Am häufigsten ist das Kniegelenk betroffen (**Abb. 4.6**).

Diagnostik: Richtungweisend sind eine positive Familienanamnese, spontane Hämatome und eine **verlängerte aPTT** (verminderte Aktivität des intrinsischen Systems). Quick-Wert, Thrombin- bzw. Blutungszeit sind dabei normal. Bei Verdacht auf eine Hämophilie bestimmt man die Aktivität von Faktor VIII und Faktor IX sowie die Hämostasefunktion (kompletter Gerinnungs- und Thrombozytenstatus).

Therapie: Die wichtigste Therapiemaßnahme ist die Zuführung von **Faktorenkonzentrat:**
- bei leichter Hämophilie: Bedarfssubstitution
- bei ausgeprägter Symptomatik: regelmäßige prophylaktische Substitution 3 × /Woche, 20–30 IE/kg KG. Eine IE erhöht die Faktorenaktivität im Plasma um 1 %
- **Desmopressin** (DDAVP) bewirkt am Endothel die Freisetzung von gespeichertem Faktor VIII und vWF. Bei leichter Hämophilie A kann diese Mobilisierung der Reserve therapeutisch ausreichend sein.

PHARMA

Substitution mit Faktorenkonzentrat: Eine internationale Einheit IE ist definiert als Aktivität von Faktor VIII (oder IX) in 1 ml Plasma. Pro kg KG kann man von 40 ml Plasma ausgehen. Der Bedarf an Gerinnungsfaktoren besteht daher aus: IE = KG (kg) × 40 × gewünschter Faktorenanstieg. Der therapeutische Zielbereich liegt bei 70 % der Norm.

Hemmkörperhämophilie: In seltenen Fällen wird durch die Substitution von Gerinnungsfaktoren die Bildung von **IgG-Antikörpern gegen Faktor-VIII-Konzentrat** (und seltener Faktor IX) induziert (Hemmkörperhämophilie). Sehr selten tritt eine Hemmkörperhämophilie bei Patienten mit **Autoimmunerkrankungen** (z. B. SLE, rheumatoide Arthritis) oder postpartal auf. Therapeutisch können in diesem Fall aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate oder im Fall von lebensbedrohlichen Blutungen ein rekombinant aktivierter Faktor VIII zum Einsatz kommen. Wiederholte hochdosierte Gaben von Faktor VIII können zur Induktion der Immuntoleranz genutzt werden. Eine Plasmapherese und Immunabsorption sind eine zusätzliche Therapieoption bei Hemmkörperhämophilie.

Früher bestand bei Hämophiliepatienten durch die häufigen Transfusionen die erhöhte Gefahr einer Infektion mit dem Hepatitis-B- und -C- bzw. mit dem HI-Virus. Dieses ist heute durch die strikte Kontrolle der Blutprodukte erheblich minimiert worden (1:1 Million Gaben).

4.3.2 Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

DEFINITION Meist hereditäre Funktionsminderung des von-Willebrand-Faktors mit einer kombinierten plasmatischen und thrombozytären Gerinnungsstörung.

Epidemiologie: Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWS) ist die häufigste angeborene Gerinnungsstörung. Die Prävalenz asymptomatischer Patienten beträgt 1:100, symptomatischer Patienten 1:10000 und des schweren Typ 3 1:1000000.

PATHO

Pathophysiologie: Der von-Willbrand-Faktor (vWF) wird von den Megakaryozyten bzw. Endothelzellen gebildet und ist im Plasma, Endothel bzw. Subendothel sowie in den Thrombozyten nachweisbar. Er ist Teil des sog. Faktor-VIII-Komplexes, der aus dem Gerinnungsfaktor VIII und dem vWF besteht. Zu den Aufgaben des vWF gehört – neben der Adhäsionsvermittlung von Thrombozyten an die verletzte Gefäßwand – also auch die Stabilisierung des **Faktor-VIII-Komplexes** im Plasma. Daraus erklärt sich die Tatsache, dass bei einem Mangel bzw. Funktionsdefekt des vWF sowohl die primäre Hämostase (gestörte Thrombozytenadhäsion) als auch die plasmatische Gerinnung (mangelnde Stabilisierung des Faktor-VIII-Komplexes → reduzierte Aktivität von Faktor VIII) beeinträchtigt ist.

Einteilung: Es lassen sich 3 Schweregrade des vWS unterscheiden (**Tab. 4.6**). Der Typ 1 wird autosomal-dominant vererbt und ist mit Abstand am häufigsten. Der Erbgang bei Typ 2 ist ebenfalls autosomal-dominant, bei Typ 3 autosomal-rezessiv.

Klinik: Milde Verläufe sind klinisch symptomlos und äußern sich mit diskreten Blutungen. Besonders beim Typ 1 sind Schleimhautblutungen (Blutungen der Gingiva, Epistaxis, Menorrhagien) typisch. Es kommen Kombinationen von hämophilen (S. 143) und petechialen Blutungstypen vor.

Diagnostik:
- positive Familienanamnese (**Cave:** Bei leichten Formen ist das vWS in der Familie oft nicht bekannt.)

Tab. 4.6 Einteilung des vWS

Typ	Kennzeichen
Typ 1	quantitative Verminderung des vWF und von Faktor VIII
Typ 2	qualitativer Defekt des vWF
• 2A	Fehlen von großen und mittleren Multimeren
• 2B	Fehlen von mittleren Multimeren
• 2M	verminderte Interaktion mit Thrombozyten, die großen Multimere fehlen nicht
• 2N	Funktionsdefekt mit verminderter Affinität des vWF zu Faktor VIII
Typ 3	schweres vWS mit Fehlen von vWF und starker Verminderung von Faktor-VIII-Komplex

- **verlängerte Blutungszeit** (im Unterschied zur Hämophilie)
- Bei einer verminderten Faktor-VIII-Aktivität ist die aPTT verlängert.
- Die Thrombozytenaggregation bei Ristocetinzugabe ist verzögert (Ristocetin-Kofaktor-Aktivität ↓).
- Eine Multimeranalyse zeigt den genauen Subtyp anhand der Größe der betroffenen Multimere.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen eine Hämophilie (normale Blutungszeit, erniedrigte Aktivität der Faktoren VIII bzw. IX, normaler Ristocetin-Kofaktor) sowie ein erworbener Mangel an vWF (anamnestisch eruierbare andere Grunderkrankungen, z. B. maligne Lymphome) ausgeschlossen werden.

PHARMA

Therapie: Bei mildem Verlauf mit leichten Blutungen reicht die Gabe von Desmopressin (**DDAVP**) aus. DDAVP bewirkt eine Freisetzung des vWF/Faktor-VIII-Komplexes aus den Endothelzellen und führt somit zum Anstieg dessen Plasmaaktivität. **Cave:** Beim Typ 2B ist Desmopressin durch die verstärkte Thrombozytenaggregation allerdings kontraindiziert und beim Typ 3 wirkungslos. Bei großflächigeren Blutungen sowie vor operativen Eingriffen muss ein Faktor-VIII-Konzentrat verabreicht werden, das auch vWF enthält.

4.3.3 Verminderung der Faktoren des Prothrombinkomplexes

Fehlen Gerinnungsfaktoren, die an der Bildung des Prothrombinkomplexes (Faktor II, VII, IX, X) beteiligt sind, führt dies ebenfalls zu einer verstärkten hämorrhagischen Diathese. Diese Mangelzustände sind meist **erworben** und durch Leberfunktionsstörungen bedingt (s. u.). Seltener ist eine **hereditäre** Ursache. Angeborene Störungen können praktisch alle Faktoren des intrinsischen und extrinsischen Systems betreffen; sie sind – im Gegensatz zu den Hämophilien – klinisch jedoch nur bei schwerer Ausprägung relevant (ab Restaktivität von > 10 % des jeweiligen Faktors meist Symptomfreiheit). Therapeutisch kann der fehlende Faktor substituiert werden.

Gerinnungsfaktorenmangel durch Leberfunktionsstörungen

Physiologie: Folgende Faktoren werden in der Leber synthetisiert:
- Gerinnungsfaktoren:
  - Vitamin-K-unabhängig: I (Fibrinogen), V, VIII, XI, XII, XIII, Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen
  - Vitamin-K-abhängig: II, VII, IX, X (= Prothrombinkomplex)
- Gerinnungsinhibitoren: Antithrombin III (Vitamin-K-unabhängig) sowie Protein C und S (Vitamin-K-abhängig)
- Plasminaktivator: Plasminogen
- Plasmininhibitoren: α_2-Makroglobulin, α_2-Antiplasmin.

PATHO

Pathophysiologie: Die Leber ist verantwortlich für die Synthese der meisten Gerinnungsfaktoren (s. o.). Für die Bildung der Faktoren II, VII, IX, X sowie von Protein C und S ist die Anwesenheit von Vitamin K essenziell. Folge

eines Vitamin-K-Mangels ist somit eine verstärkte Blutungsneigung. Therapeutisch wird dieses Prinzip bei der Antikoagulation mit Cumarinen genutzt.

Ätiologie: Ursachen für einen **Vitamin-K-Mangel**:
- Vitamin-K-Mangel bei Neugeborenen: s. Pädiatrie S. B 465
- fehlende Vitamin-K-Zufuhr: z. B. bei parenteraler Ernährung
- mangelnde Resorption aus dem Darm: z. B. bei Malabsorptionssyndrom, Verschlussikterus (→ aufgrund der fehlenden Gallensäuren kann das fettlösliche Vitamin K nicht ausreichend resorbiert werden), bakterieller Besiedelung bzw. veränderter Darmflora nach Antibiotikatherapie
- Arzneimittel mit Vitamin-K-antagonistischer Wirkung: z. B. Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ, bestimmte Cephalosporine
- Leberzellschädigung: z. B. Leberzirrhose mit gestörter Vitamin-K-Utilisation und Faktorensynthese.

Klinik: Die Symptomatik ist abhängig vom Ausmaß der betroffenen Faktoren. Es besteht eine generalisierte Blutungsneigung mit großflächigen (häufig spontanen) Blutungen in Haut und Schleimhaut (keine Petechien!).

Diagnostik: Laborchemisch fällt ein **erniedrigter Quick-Wert** auf (Faktoren des extrinsischen Gerinnungssystems sind in erster Linie betroffen). Die einzelnen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) sind vermindert. Bei geringen Leberfunktionsstörungen sind Antithrombin III und Protein C bereits erniedrigt; Faktor XII, Fibrinogen und Plasminogen sinken erst im Verlauf der Lebererkrankung.

PHARMA

Therapie: Vitamin K kann oral und – bei ausgeprägten Mangelzuständen sowie v. a. bei Malabsorption – auch parenteral substituiert werden (**Cave:** Auf langsame Injektion achten, da schwere Intoleranzreaktionen auftreten können). Durch die Vitamin-K-Zufuhr kann ebenso eine therapeutische Antikoagulation aufgehoben werden. Bei starker Blutungsneigung ist die Gabe von gefrorenem Frischplasma (FFP) bzw. Substitution von Faktoren des Prothrombinkomplexes (PPSB) indiziert.

4.3.4 Mangelzustände weiterer Gerinnungsfaktoren bzw. von Fibrinogen

Klinisch relevant sind ferner auch Mangelzustände der Faktoren XII, XIII und Fibrinogen (**Tab. 4.7**).

4.3.5 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Synonym: Verbrauchskoagulopathie

DEFINITION Überaktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems, die zur Bildung von Mikrothromben in der terminalen Strombahn führt. Hierdurch werden Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren verbraucht, sodass es sekundär zu einem Mangel an Gerinnungsfaktoren und konsekutiv zur hämorrhagischen Diathese kommt (Verbrauchskoagulopathie).

Ätiologie: Die Auslöser einer DIC sind vielfältig (**Tab. 4.8**).

PATHO

Pathogenese: Verschiedenste Triggerfaktoren (s. o.) können das Gerinnungssystem aktivieren. Dadurch werden die plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren unkontrolliert freigesetzt, sodass einerseits multiple Thromben gebildet werden (Störung der Mikrozirkulation) und andererseits Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten verbraucht werden (Blutungsneigung ↑). Als Reaktion auf die Thrombenbildung steigert der Körper die Fibrinolyse mit dem Ziel, die Fibrinthromben wieder aufzulösen (reaktive Hyperfibrinolyse). Die Pathogenese ist in **Abb. 4.7** dargestellt.

Klinik und Verlauf: Man unterscheidet eine akute und eine chronische Verbrauchskoagulopathie. Die DIC verläuft i. d. R. in 3 Phasen:
- **Prä-DIC-Phase:** Vorhandensein prädisponierender Erkrankungen ohne Hämostaseveränderungen
- **klinisch manifeste DIC:** typische Laborveränderungen (leichte Thrombozytopenie und Quick-Verminderung, Verbrauch von Gerinnungsfaktoren)
- **Post-DIC-Phase:** späte Verbrauchsphase, reaktive Übergerinnbarkeit des Blutes.

Klinisch stehen die Zeichen der **hämorrhagischen Diathese** im Vordergrund: Petechien und Purpura als Korrelat der Thrombozytopenie, großflächigere Einblutungen in Haut und Schleimhaut sowie verlängerte Nachblutungen als Zeichen der Verbrauchskoagulopathie. Aufgrund der Mikrothrombosierungen entstehen **Ischämien** mit Organschädigungen (v. a. der Niere und Lunge), die im schlimmsten Fall in einem Multiorganversagen enden können. Durch den erhöhten Blutverlust sind **Volumenmangelzeichen** typisch (Schock, Azidose, Hypotension). Die DIC ist oft lebensbedrohlich.

Tab. 4.7 **Klinik und Therapie von Mangelzuständen der Faktoren XII, XIII und Fibrinogen**

	Faktor-XII-Mangel	Faktor-XIII-Mangel	Afibrinogenämie	Dysfibrinogenämie
Klinik und Diagnostik	typischerweise stark verlängerte PTT (oft > 100 s) kein erhöhtes Blutungsrisiko keine sonstigen Symptome	sehr selten; meist Blutungen in der Neonatalperiode (bei Zirkumzision oder bei Abfall der Nabelschnur), Wundheilungsstörungen und gehäufte Aborte	seltene, milde Blutungsepisoden erhöhtes Risiko von Nachblutungen bei Operationen genetische Anomalien selten nachweisbar	meist autosomal vererbt aPTT leicht verlängert selten klinische Symptome
Therapie	keine	Infusion von FFP (Halbwertszeit 14 Tage)	in Risikosituationen (z. B. präoperativ): Fibrinogenzufuhr i. v.	in Risikosituationen (z. B. präoperativ): Fibrinogenzufuhr i. v.

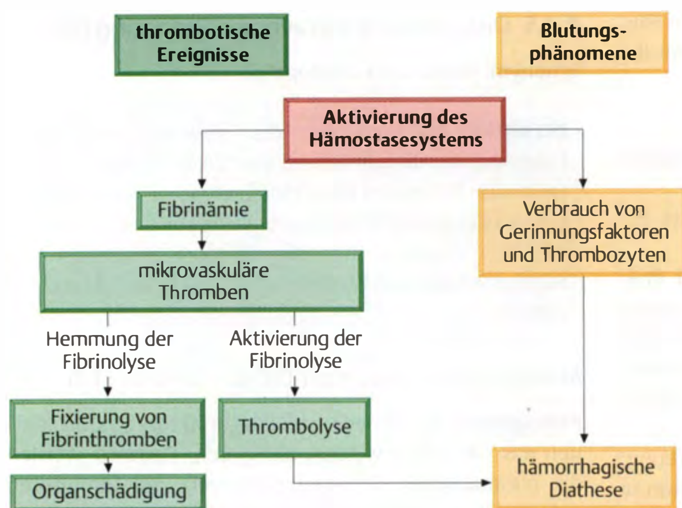


Abb. 4.7 Pathogenese der disseminierten intravasalen Gerinnung. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Tab. 4.8 Ursachen einer disseminierten intravasalen Gerinnung

Ursache	Beispiele
Einschwemmen von Aktivatoren des Prothrombinkomplexes in die Blutbahn	Komplikationen in der SS (z. B. Abruptio placentae, Infektionen, Fruchtwasserembolie)
	operative Eingriffe an kinasereichen Organen wie Prostata, Pankreas, Lunge, Plazenta
	hämolytische Erkrankungen (Posttransfusionshämolyse, hämolytische Krise)
	Schlangengifte
	Zerfall von Tumoren mit Thrombokinasefreisetzung, akute Promyelozytenleukämie
Aktivierung der Gerinnungsfaktoren durch Toxine	Infektionen mit Bakterien, Viren, Protozoen etc., Sepsis*, Purpura fulminans
Kontaktaktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems	körperfremde Oberflächen (Shunt-Operationen, Hämodialyse, Herz-Lungen-Maschine)
	Schock (Störung der Mikrozirkulation)
	Neoplasien (Pankreas-, Kolon-, Prostatakarzinome)
	Organ- und Gewebeschädigung (akutes Leberversagen, Verschlussikterus, Schädel-Hirn-Trauma, Verbrennungen, Frakturen mit Fettembolie und Gewebenekrosen)
	Vaskulitiden, Kasabach-Merritt-Syndrom

* Der häufigste Auslöser einer DIC im Kindesalter ist eine Sepsis durch gramnegative Bakterien (z. B. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom).

Tab. 4.9 Laborparameter bei disseminierter intravasaler Gerinnung

Laborparameter	klinisch manifeste DIC
Thrombozyten	↓
aPTT-Zeit	↑
Prothrombinzeit nach Quick	↓
Antithrombin-III-Aktivität	↓
Fibrinogen	↓
D-Dimere	↑ (bei reaktiver Fibrinolyse)
Fibrinmonomere	↑

↓ erniedrigt, ↑ erhöht

Diagnostik: **Tab. 4.9** zeigt die klassische Laborkonstellation einer disseminierten intravasalen Gerinnung.

Die **Thrombozytopenie** ist der wichtigste klinische Laborbefund und weist – zusammen mit der **verlängerten aPTT** – auf eine starke intravasale Gerinnung hin. In der Phase der Hyperfibrinolyse sind die **D-Dimere erhöht**. Weitere Laborbefunde sind das Absinken von Fibrinogen, aktiviertem Thrombin und der Thrombozytenzahl. Das Ausmaß dieser Veränderungen korreliert darüber hinaus gut mit der Krankheitsaktivität. Beweisend für die intravasale Gerinnung ist der Nachweis von Fibrinmonomeren (bei primärer Fibrinolyse sind diese nicht nachweisbar).

MERKE In der Schwangerschaft sowie bei malignen Erkrankungen und Infektionen ist der Fibrinogenwert physiologisch erhöht. Ein Absinken auf den Normalwert kann bereits pathologisch sein.

MERKE Der Nachweis von Fibrinmonomeren beweist eine intravasale Gerinnung, Fibrinogen-Spaltprodukte (D-Dimere) treten typischerweise bei einer reaktiven Hyperfibrinolyse auf.

Differenzialdiagnosen:
- primäre Hyperfibrinolyse (Thrombozytenzahl und ATIII-Aktivität normal, Fibrinmonomere ↓)
- Leberzirrhose mit beginnender Verbrauchskoagulopathie (Faktor VIII ↑).

Therapie: Die **Behandlung der Grunderkrankung** steht therapeutisch im Vordergrund. Die symptomatische Therapie orientiert sich am Schweregrad der Verbrauchskoagulopathie:
- In der Phase der klinisch manifesten DIC mit starker Blutungsneigung (Quick-Wert < 50 %) wird die Gabe von gefrorenem Frischplasma (**FFP**) und **Antithrombin** emp-

PHARMA

fohlen. **Cave:** Heparin darf in diesem Stadium wegen der erhöhten Blutungsgefahr nicht gegeben werden!
- Heparin kann in der Post-DIC-Phase zur Prophylaxe von Thrombembolien verabreicht werden, da es die Hyperkoagulabilität reduziert. Allerdings gilt es zu beachten, dass niedrigdosiertes Heparin nur in Anwesenheit von normalen Antithrombin-III-Konzentrationen seine vollständige Wirkung entfalten kann. Bei niedrigen ATIII-Werten muss daher gereinigtes ATIII-Konzentrat substituiert werden.

Cave: Die Gabe von Thrombozyten, die Substitution von Fibrinogen (bei niedrigen Fibrinogen-Plasmakonzentrationen) oder Hemmstoffe der Fibrinolyse verschlechtern u.a. die Verbrauchskoagulopathie.

MERKE Eine therapeutische Hemmung der Fibrinolyse ist bei der Verbrauchskoagulopathie also i.d.R. kontraindiziert.

Liegen Grunderkrankungen vor, die für eine DIC prädisponieren, sollte eine **Prophylaxe mit Heparin** durchgeführt werden.

Prognose: Sie ist abhängig von der Grunderkrankung und von der klinischen Ausprägung der Schocksymptomatik. Ohne Therapie liegt die Letalität bei 50%.

4.4 Vaskuläre hämorrhagische Diathesen

Neben den Thrombozyten und den plasmatischen Gerinnungsfaktoren spielt eine intakte Gefäßwand für die funktionierende Hämostase eine entscheidene Rolle. Vaskulär bedingte hämorrhagische Diathesen können angeboren oder erworben sein. **Tab. 4.10** gibt einen Überblick über ihre Genese und klinische Manifestation. Sie führen selten zu bedrohlichen Blutungen. Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren sind normal. Die Fragilität der Kapillaren kann mittels Rumpel-Leed-Test (Kapillarresistenztest) nachgewiesen werden.

Tab. 4.10 Einteilung vaskulärer Diathesen

Bezeichnung	Pathogenese und Klinik
hereditäre vaskuläre Diathesen	
Marfan-Syndrom (s. Pädiatrie S. B498)	autosomal-dominant vererbter Defekt im Kollagenmolekül 3 mit Störungen an Bewegungsapparat, Gefäßen (Aortendissektion, hämorrhagische Diathese), Augenlinse etc.
Kasabach-Meritt-Syndrom	benigne, kavernöse Riesenhämangiome im Gastrointestinaltrakt, Leber oder Gesichtsbereich mit einhergehender Verbrauchskoagulopathie
Ehlers-Danlos-Syndrom (s. Pädiatrie S. B502)	autosomal-dominant vererbte Kollagensynthesestörung mit Spontanblutungen im Schleimhautbereich, Petechien, Hämoptysen
Morbus Osler-Weber-Rendu	autosomal-dominante Störung des Gefäßwandkollagens; klinische Zeichen sind Teleangiektasien, Zahnfleischblutungen und gastrointestinale Blutungen
erworbene vaskuläre Diathesen	
immunologisch z. B. • Polyarteriitis nodosa • systemischer Lupus erythematodes • Morbus Behçet	s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen
nichtimmunologisch z. B. • Diabetes mellitus • Kortisoltherapie	s. Endokrines System und Stoffwechsel

Klinik und Therapie: Typisch ist die generalisierte Blutungsneigung mit flächenhaften Haut- und Schleimhautblutungen. Zudem ist die Nachblutungszeit aus Punktionsstellen und Wunden verlängert.

Therapeutisch kommen Antifibrinolytika (Aprotinin, Tranexamsäure) zum Einsatz. Bei reaktiver Hyperfibrinolyse im Rahmen der DIC sind sie jedoch nur äußerst beschränkt indiziert.

4.5 Störungen des Fibrinolysesystems

Auch die Lyse von gebildetem Fibrin durch Plasminogen kann aus verschiedenen Gründen gestört sein. Man unterscheidet zwischen einer gesteigerten (Hyper-) und verminderten (Hypo-)Fibrinolyse.

4.5.1 Hyperfibrinolyse

Ätiologie:
- Freisetzung von Gewebskinasen nach chirurgischen Eingriffen an Prostata, Pankreas, Plazenta und Lunge
- Überdosierung von Fibrinolytika im Rahmen einer Lysetherapie
- Verbrauchskoagulopathie
- schwere Lebererkrankung, Plasminogenaktivator-Inhibitor-Mangel (verminderter Abbau von Plasminogen).

4.5.2 Hypofibrinolyse

Ätiologie: Ursächlich ist ein autosomal-dominant vererbter Plasminogenmangel (sehr selten).

Klinik und Therapie: Homozygot betroffene Patienten leiden unter Wundheilungsstörungen, erhöhter Thromboseneigung und Hydrozephalus. Unklar ist, ob die Thromboseinzidenz auch bei Heterozygoten über die Norm hinaus erhöht ist.

Bei starken Blutungen kann ggf. die Gabe von FFP notwendig werden. Patienten mit Thrombosegefahr müssen immer behandelt werden.

4.6 Thrombophilie

DEFINITION Angeborene oder erworbene Erkrankungen, die mit einem hohen Risiko einer Thromboseentwicklung einhergehen.

Tab. 4.11 Hereditäre und erworbene Thrombophilien

Erkrankung	Pathogenese	Ätiologie	Diagnostik	Therapie
Faktor-V-Leiden-Mutation (= angeborene APC-Resistenz)	pathologischer Faktor V, der gegen die Spaltung durch aktiviertes Protein C resistent ist	autosomal- rezessive Vererbung	funktionelle Bestimmung der aPTT unter An- und Abwesenheit von Protein C molekulargenetische Sicherung des Verdachts	• Heterozygote (asymptomatisch): keine Antikoagulation • bei Homozygotie oder Thrombosen in der Vorgeschichte: Antikoagulation mit Heparin und Cumarinen
Antithrombin-III-Mangel	verminderte Hemmung von Thrombin und Faktor Xa durch ATIII-Mangel → Hyperkoagulabilität	• autosomal-dominant, Homozygote nicht lebensfähig • erworben (z. B. bei DIC, Sepsis, schweren Nieren- und Lebererkrankungen, nach großen operativen Eingriffen)	• ATIII-Aktivität < 60 % • Ausschluss einer Lebersynthesestörung	orale Antikoagulation obligat
Protein-C-Mangel	insuffiziente Inaktivierung von Faktoren Va und VIIa durch Protein C	• autosomal-dominant • erworben (z. B. Vitamin-K-Mangel, Cumarintherapie, DIC, Lebererkrankungen)	• Protein-C-Aktivität < 60 % • Ausschluss einer Lebersynthesestörung/eines Vitamin-K-Mangels	• asymptomatische Mutationsträger: Antikoagulation in Risikosituationen • ansonsten permanente orale Antikoagulation
Protein-S-Mangel	Protein S ist Kofaktor von Protein C in der Inaktivierung von Thrombin, Faktor Va und Faktor VIIa.	• autosomal-dominant • erworben (s. Protein-C-Mangel, passagerer Mangel häufig bei stationären Patienten)	• freie Protein-S-Konzentration im Serum • Funktionstest von Protein S **Cave:** Bei Einnahme oraler Kontrazeptiva sind Protein-S-Werte physiologisch erniedrigt!	Therapie nur bei klinischer Symptomatik
Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	unklarer Pathomechanismus (möglicherweise über Störung der Endothelfunktion durch Antikörper)	erworben	• Antikörpernachweis • wiederholte Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen • Suche nach Grunderkrankungen (SLE, Sneddon-Syndrom) beim sekundären Antiphospholipid-Syndrom	• bei arteriellen und venösen Thrombosen: orale Antikoagulation • während der Schwangerschaft: niedermolekulares Heparin + Low-Dose ASS

Zu exogenen Thrombosefaktoren, sowie zur klinischen Symptomatik, Prophylaxe und Therapie von Thrombosen s. Gefäße S. 78.

Epidemiologie und Ätiologie: Der häufigste angeborene Risikofaktor für eine erhöhte Thromboseneigung (30–40 % aller Thrombophilie-Patienten) ist die **Faktor-V-Leiden-Mutation** (sog. APC-Resistenz). Der Antithrombin-III-, Protein-S- bzw. -C-Mangel sind deutlich seltener (jeweils rund 5 % aller Thrombophiliepatienten). Antiphospholipid-Antikörper sind auch in der Normalbevölkerung vorhanden (5–15 %), besonders häufig sind sie aber bei Thrombophiliepatienten (30 %). Eine weitere Ursache für eine erhöhte Thromboseneigung ist eine Mutation von Faktor II (Prothrombin).

Tab. 4.11 gibt einen Überblick über die wichtigsten Ursachen thrombophiler Diathesen.

Klinik und Diagnostik: Bei begründetem klinischem Verdacht (idiopathische bzw. atypisch lokalisierte Thrombosen in jüngerem Lebensalter, positive Familienanamnese) sollten in Ergänzung zur allgemeinen Gerinnungsdiagnostik (Quick-Wert, aPTT etc.) zusätzliche Parameter (z. B. Antithrombin-III-Aktivität, Protein-C- sowie -S-Aktivität/Konzentration, Homocystein, Lupus-Antikoagulans, Antikardiolipid-Antikörper) bestimmt werden. Homozygote Mangelzustände von Protein C und S führen beim Neugeborenen zu einer **Purpura fulminans** mit landkartenartigen Einblutungen in die Haut und nekrotischen Veränderungen. Ursächlich ist eine Bildung von Mikrothromben v. a. in Hautgefäßen. Beim Antiphospholipid-Syndrom ist zusätzlich das Risiko für arterielle Thrombosen deutlich erhöht.

Zur Diagnostik eines **Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms** müssen – neben dem wiederholten AK-Nachweis – zusätzlich eine bzw. mehrere Thrombosen (arteriell oder venös) oder folgende Schwangerschaftskomplikationen auftreten:

- Abort nach der 10. Schwangerschaftswoche
- 3 nicht genetisch bedingte Frühaborte vor der 10. SSW
- Frühgeburt infolge Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz.

Therapie: Klinisch manifeste Thrombosen werden initial mit Heparin behandelt, überlappend erfolgt der Umstieg auf orale Antikoagulanzien. Der Ziel-INR liegt bei 2,0–3,0 (beim Antiphospholipid-Syndrom ggf. noch höher). Über die Dauer der Antikoagulation muss individuell entschieden werden (u. U. lebenslange Therapie erforderlich, z. B. bei Purpura fulminans bei Protein-C-Mangel).

Beim hereditären Protein-C- und -S-Mangel ist das Risiko einer cumarininduzierten Hautnekrose in den ersten Tagen einer Marcumar-Therapie erhöht (initital erhöhte Hyperkoagulabilität durch unterschiedliche Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren).

A4 Atmungssystem



1 Grundlagen

1.1 Anatomie

Atemwege: Die Atemwege können sowohl nach topografischen als auch nach funktionellen Aspekten eingeteilt werden. Topografisch unterscheidet man die **oberen** (Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Pharynx und Larynx) von den **unteren** Atemwegen (Trachea, Bronchialbaum und Alveolen). Zum funktionellen System zählen die Strukturen, die an der **Luftleitung** beteiligt sind (Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Pharynx, Larynx, Trachea und Bronchialbaum), und die Alveolen, die für den **Gasaustausch** verantwortlich sind.

Die luftleitenden Abschnitte sind mit Ausnahme von Teilen des Pharynx und Larynx mit **respiratorischem Flimmerepithel** ausgekleidet. Das Flimmerepithel enthält rachenwärts gerichtete Kinozilien und Mikrovili sowie sekretorische Becherzellen, die gemeinsam für die Reinigung der Atemwege verantwortlich sind (**mukoziliäre Clearance**). In der Nase wird die eingeatmete Luft erwärmt und angefeuchtet. Eine besondere Zellpopulation im Epithel der unteren Atemwege sind neuroendokrine Zellen, aus denen sich sowohl der Karzinoidtumor als auch das kleinzellige Bronchialkarzinom ableiten (s. Neoplastische Erkrankungen S. 610).

Die Wand besteht von der Trachea bis in die Bronchien aus knorpeligen, muskulären und bindegewebigen Anteilen. Ab den distal gelegenen Bronchiolen fehlen sowohl Knorpel als auch Drüsen.

Lunge: Die linke Lunge besteht aus Ober- und Unterlappen, die rechte aus Ober-, Mittel- und Unterlappen. Ein **Lungenlappen** wird seinerseits in mehrere Segmente unterteilt, die sich wiederum aus vielen Lungenläppchen und den Azini zusammensetzen.

Das viszerale Blatt der **Pleura** bedeckt die Lungenoberfläche und wird durch einen dünnen Flüssigkeitsfilm vom parietalen Pleurablatt, das der Thoraxwand anliegt, getrennt. Beide Blätter gehen im Bereich des Hilums ineinander über, sodass links und rechts jeweils ein geschlossener Raum, die Pleurahöhle, entsteht.

Das bindegewebige Lungenparenchym ist äußerst reich an elastischen Fasern. Eingebettet darin befinden sich der Bronchialbaum mit den Alveolen sowie Blutgefäße, Lymphbahnen und autonome Nerven.

Die **Alveolen** werden ausgekleidet von flachen Typ-1-Pneumozyten, welche den Gasaustausch ermöglichen, und größeren, Surfactant-produzierenden Typ-II-Pneumozyten. Die Pneumozyten benachbarter Alveolen bilden gemeinsam ein kapillarreiches Alveolarseptum. Die **Diffusionsstrecke**, über die Sauerstoff und Kohlendioxid ausgetauscht werden, besteht aus Typ-1-Pneumozyten, der Basallamina und dem Endothel der Kapillargefäße. Innerhalb der Alveolen befinden sich Makrophagen, die an pulmonalen Reinigungs- und Abwehrprozessen beteiligt sind.

Gefäß- und Nervenversorgung: Die Lunge verfügt über eine doppelte Gefäßversorgung. Die Lungenarterien (Aa. pulmonales) begleiten die Bronchien, die Lungenvenen (Vv. pulmonales) folgen dem Verlauf der Bindegewebssepten. Zusammen bilden sie die **Vasa publica** des Lungenkreislaufs. Die Gefäße zur Eigenversorgung der Lunge (Rr. bronchiales) werden **Vasa privata** genannt und stellen eine direkte Verbindung zum Körperkreislauf dar. Dieses doppelte Versorgungssystem ist auch der Grund dafür, dass nur wenige Lungenembolien tatsächlich mit einem Lungeninfarkt einhergehen (S. 187).

Innerviert werden die Blutgefäße vom autonomen Nervensystem. Dieses ist auch am Funktionszustand der glatten Bronchialmuskulatur und dem der Schleimhautdrüsen beteiligt.

1.2 Pathophysiologie

Störungen der Atemfunktion: Die Lunge ist im Wesentlichen an 3 Funktionen beteiligt: Luft muss durch die Atemwege transportiert (**Ventilation**), der Übertritt der Atemgase zwischen Alveolarraum und Kapillarbett ermöglicht (**Diffusion**) und eine regelrechte Blutzirkulation im kleinen Kreislauf gewährleistet werden (**Perfusion**). Diese Funktionen beeinflussen sich gegenseitig und sind eng aufeinander abgestimmt. Entsprechend wird bei Störungen auch immer die gesamte Atemfunktion in Mitleidenschaft gezogen.

Beeinträchtigungen der Ventilation können zum einen auf verengte oder verlegte Atemwege (= **obstruktive Ventilationsstörung**), zum anderen auf eine verminderte Dehnbarkeit der für die Atemmechanik wichtigen Strukturen zurückzuführen sein (= **restriktive Ventilationsstörung**). Um dennoch eine ausreichende Ventilation zu gewährleisten, bedarf es einer gesteigerten Atemarbeit, was vom Patienten als Dyspnoe empfunden werden kann. Atemgymnastik und -training kann diese Situation verbessern.

Von einer **Diffusionsstörung** spricht man, wenn der Austausch von Sauerstoff bzw. Kohlendioxid über die Alveolarmembran hinweg gestört ist. Ursachen sind eine verminderte Gasaustauschfläche (z. B. bei Lungenemphysem oder nach Lungenteilresektion) sowie eine verbreiterte Diffusionsstrecke (z. B. Lungenödem, Lungenfibrose). **Störungen der Perfusion** betreffen die Blutzufuhr über die Lungenarterien, den Blutabfluss über die Lungenvenen sowie das Kapillargeflecht um die Alveolen (**Tab. 1.1**).

Dem Verhältnis von Ventilation zu Perfusion kommt besondere Bedeutung zu (sog. **Ventilations-Perfusions-Quotient**). Physiologischerweise, d. h. bei einer normalen

Tab. 1.1 Ursachen der verschiedenen Atemfunktionsstörungen

Atemfunktionsstörung	Ursache
obstruktive Ventilationsstörungen	• **extrapulmonal:** zurückgefallene Zunge, Tumoren (Pharynx, Larynx, Schilddrüse), Glottisödem, Epiglottitis, Schlafapnoesyndrom, Rekurrensparese • **pulmonal:** COPD, Asthma bronchiale, Tumoren, Aspiration, Narben (z. B. durch Einatmung heißer oder giftiger Gase, Verätzung)
restriktive Ventilationsstörungen	• **extrapulmonal:** Adipositas, Pleuraerguss, Formanomalien des knöchernen Thorax (z. B. Skoliose), Funktionsstörung der Atemmuskulatur (neuromuskulär, Zwerchfellhochstand) • **pulmonal:** Lungenresektion, Lungenfibrose
Diffusionsstörungen	• Lungenfibrose, Lungenemphysem, Lungenstauung/-ödem (z. B. bei Linksherzinsuffizienz), Pneumonie, Anämie
Perfusionsstörungen	• arteriell: Lungenarterienembolie • venös: Linksherzinsuffizienz, Mitralstenose • kapillär: destruktive Lungenerkrankungen

alveolären Ventilation von 4 l/min und einem Blutfluss von 5 l/min, beträgt er 0,8. Bei Abweichungen davon liegt eine **Verteilungsstörung** vor. Werden Lungenareale zwar ventiliert, jedoch nicht ausreichend durchblutet, vergrößert sich der funktionelle Totraum – also der Lungenbereich, der nicht mehr am Gasaustausch teilnimmt (sog. **Totraumventilation**). Das Verhältnis ist dann deutlich in Richtung Ventilation verschoben (> 0,8). Werden andererseits Bereiche der Lunge nicht mehr ventiliert, aber durchblutet, sinkt der Wert im betroffenen Abschnitt gegen 0. Es kommt zum **funktionellen Shunt**, d. h. eine arteriell-venöse Kurzschlussverbindung ohne Oxygenierung des Blutes entsteht. Für eine Minimierung des Shuntflusses sorgt der **Euler-Liljestrand-Reflex**, da er die Durchblutung in den schlecht belüfteten Lungenbezirken über einer verstärkte Vasokonstriktion drosselt. Dies ist jedoch mit einem erhöhten pulmonalarteriellen Blutdruck verbunden.

Mit der Gabe von 100% Sauerstoff lässt sich ein anatomischer von einem funktionellen Shunt unterscheiden. Da die schlechte Ventilation für den funktionellen Shunt ursächlich ist, kann dieser durch die Gabe von Sauerstoff behoben werden, ein anatomischer jedoch nicht.

Respiratorische Insuffizienz: Sie entwickelt sich entweder infolge Erkrankungen der Lunge (**Gasaustauschstörung**) und/oder aufgrund einer insuffizienten mechanischen Atempumpe (**Atempumpstörung**). Die respiratorische Insuffizienz lässt sich in der Blutgasanalyse (S. 155) mit einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (**Hypoxämie**, $p_aO_2 < 60$ mmHg) nachweisen. Anfangs hyperventilieren die Patienten kompensatorisch, daher liegt der Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2) noch im Normbereich bzw. ist leicht erniedrigt (**respiratorische Partialinsuffizienz**). Der Sauerstoffpartialdruck kann durch die Hyperventilation allerdings nicht gesteigert werden. Ist die Atempumpe erschöpft, kann auch das Kohlendioxid nicht mehr abgeatmet werden, worauf der p_aCO_2 steigt (**Hyperkapnie**, $p_aCO_2 > 45$ mmHg). Dieser Zustand wird als **respiratorische Globalinsuffizienz** bezeichnet (p_aCO_2 ↑ und p_aO_2 ↓). Zur Pharmakotherapie bei chronisch-respiratorischer Insuffizienz s. Anästhesie S. B 66.

Pathologische Atmungsformen: Unter Ruhebedingungen beträgt das Atemzugvolumen eines Erwachsenen ca. 0,5 l. Bei einer mittleren Frequenz von 14 Atemzügen pro Minute ergibt sich daraus ein Atemzeitvolumen von 7 l/min. Der Atemrhythmus wird zentral über das Atemzentrum im Hirnstamm geregelt, und durch Pons und Großhirn an verschiedene Situationen angepasst (z. B. Schmerzen, Sprechen). Chemorezeptoren registrieren die Konzentrationen von O_2, CO_2 und H^+ im Blut, Dehnungsrezeptoren steuern die Atemtiefe. Bestimmte Erkrankungen gehen mit pathologischen Atmungsformen (**Abb. 1.1**):

- **Kußmaul-Atmung:** vertiefte Atmung bei normaler oder erhöhter Atemfrequenz (typisch bei metabolischer Azidose)
- **Cheyne-Stokes-Atmung:** periodische Atmungsform mit Zu- und Abnahme der Atemtiefe sowie regelmäßigen Hypo- und Apnoephasen (bei Störungen des Atemzentrums und schwerer Herzinsuffizienz)
- **Seufzer-Atmung:** wiederholtes Auftreten eines initial tiefen Atemzuges und regelmäßiger Atempausen (bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom und Pickwick-Syndrom)
- **Biot-Atmung:** periodische Atmungsform mit gleichbleibender Atemtiefe und Apnoepausen (bei Schädigung des Atemzentrums, erhöhtem Hirndruck, physiologisch bei Frühgeborenen)
- **Schnappatmung:** vereinzelte Atemzüge unterschiedlicher Tiefe (bei Störungen des Atemzentrums).

Veränderungen der Atemfrequenz:

- Tachypnoe: > 25 Atemzüge/min
- Bradypnoe: 4–8 Atemzüge/min.

Siehe hierzu auch Leitsymptome S. C 44.

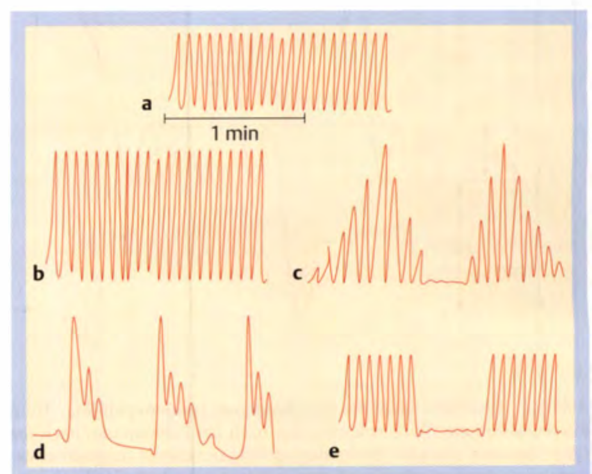


Abb. 1.1 Spirogramme pathologischer Atmungsformen. **a** Normale Atmung. **b** Kußmaul-Atmung. **c** Cheyne-Stokes-Atmung. **d** Seufzer-Atmung. **e** Biot-Atmung. [aus: Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, Thieme, 2006]

1.3 Diagnostik

Tab. 1.2 gibt eine Übersicht zu den diagnostischen Verfahren, die bei Verdacht auf Erkrankungen der Atmungsorgane zur Verfügung stehen.

1.3.1 Leitsymptome

Siehe Leitsymptome S. C 42

1.3.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik stellt keine Diagnosen, sondern erfasst in erster Linie Störungen der Ventilation, die anschließend einer weiteren Abklärung bedürfen. Zu den wichtigsten Methoden zählen die Spirometrie, die Ganzkörperplethysmografie sowie die Messung der Lungencompliance.

Spirometrie

Mit ihrer Hilfe können die verschiedenen Lungenvolumina bestimmt und gleichzeitig ebenfalls die maximalen Atemflussgeschwindigkeiten mittels Pneumotachograf wiedergegeben werden. Man unterscheidet statische Volumina (z. B. Vitalkapazität), die unabhängig, und dynamische Volumina (z. B. Einsekundenkapazität), die abhängig vom zeitlichen Verlauf sind. Die Darstellung der Lungenvolumina erfolgt in einem Volumen-Zeit-Diagramm (**Abb. 1.2**).

Lungenvolumina: Die **Vitalkapazität** (VC) entspricht dem Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann. Sie ist bei einer restriktiven Ventilationsstörung vermindert. Obstruktive Veränderungen können – wenn sie chronisch verlaufen (alveoläre Überblähung) – allerdings auch eine erniedrigte Vitalkapazität zur Folge haben. In diesem Fall liegt eine kombinierte obstruktiv-restriktive Erkrankung vor.

Tab. 1.2 Diagnostik bei Erkrankungen der Atmungsorgane

Verfahren	Beispiel
Anamnese	• insbesondere Familien-, Arbeits-, Reiseanamnese, Fragen nach Leitsymptomen, Nikotinkonsum etc.
klinische Untersuchung	• Inspektion (Thoraxform, Atemexkursion und -frequenz, Stridor, morphologische Veränderungen etc.) • Palpation und Perkussion (sonorer, hypersonorer oder gedämpfter Klopfschall) • Auskultation (Atemgeräusche, Nebengeräusche)
Lungenfunktionsdiagnostik	• Spirometrie • Ganzkörperplethysmografie • pharmakologische Provokationstests • Messung des Transferfaktors • Compliance-Messung • Spiroergometrie • Pulsoxymetrie • 6-Minuten-Gehtest • arterielle Blutgasanalyse
Labor	• klinische Chemie (Entzündungswerte, Gesamt-IgE, spezifisches IgE, immunologische Diagnostik, Tumormarker, α1-Proteinase-Inhibitor) • Serologie
Mikrobiologie	• Sputumdiagnostik • bronchioalveoläre Lavage (BAL) • Punktate (Pleuraflüssigkeit, Lungenabszess)
bildgebende Verfahren	• Röntgen (Thoraxaufnahme in 2 Ebenen, Thoraxdurchleuchtung, konventionelle Tomografie) • Computertomografie • Magnetresonanztomografie • Sonografie • Szintigrafie • Positronenemissionstomografie
endoskopische Verfahren	• Bronchoskopie (diagnostisch/interventionell) • Thorakoskopie • Mediastinoskopie
allergologische Diagnostik	• IgE-Nachweis (Gesamt- und spezifisches IgE) • spezifischer inhalativer Provokationstest • Prick-Test, Scratch-Test oder Epikutantest
Rechtsherzkatheteruntersuchung	• Swan-Ganz-Einschwemmkatheter

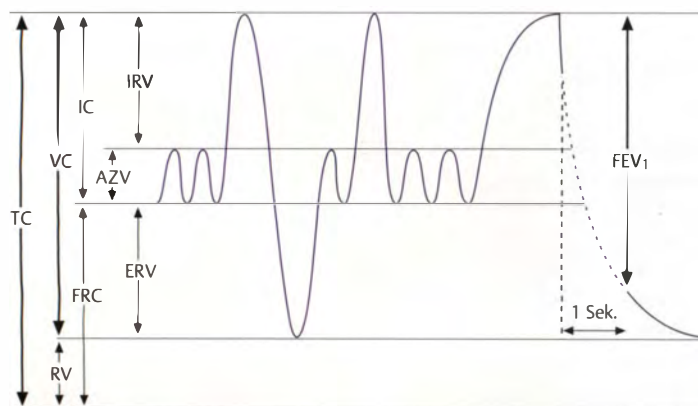


Abb. 1.2 **Übersicht über die verschiedenen Lungenvolumina. Atemzugvolumen** (AZV): Atemzugvolumen in Ruhe (ca. 0,5 l). **Inspiratorisches Reservevolumen** (IRV): Volumen, das nach der Ruheatmung noch maximal eingeatmet werden kann (ca. $^2/_3$ der Vitalkapazität). **Vitalkapazität** (VC): Volumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann (4,5–5 l). **Exspiratorisches Reservevolumen** (ERV): Volumen, das nach normaler Exspiration noch maximal ausgeatmet werden kann (ca. ⅓ der Vitalkapazität). **Residualvolumen** (RV): Volumen, das trotz maximaler Exspiration in der Lunge verbleibt. **Funktionelle Residualkapazität** (FRC): Volumen, das nach normaler Ruheexspiration in der Lunge verbleibt. **Forcierte Vitalkapazität** (FVC): Volumen, das nach einer maximalen Inspiration schnell und heftig ausgeatmet werden kann. **Totale Lungenkapazität** (TLC): Volumen, das nach maximaler Inspiration in der Lunge vorhanden ist (ca. 6–7 l). **Einsekundenkapazität** (FEV_1): Volumen, das innerhalb der ersten Sekunde maximal forciert ausgeatmet werden kann (häufig als relative Einsekundenkapazität im Verhältnis zur VC angegeben). [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

Die Einsekundenkapazität (FEV_1) ist das Volumen, das nach tiefstmöglicher Inspiration mit maximaler Anstrengung innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann. Sie ist der entscheidende Parameter für den Nachweis einer **Obstruktion** (**FEV_1 ↓**). Erniedrigte Werte können hingegen auch Folge einer zu geringen VC im Rahmen restriktiver Störungen sein. Die Bestimmung von FEV_1 ist auch vor resezierenden Eingriffen an der Lunge ein wichtiger Parameter, da hierdurch die postoperativ zu erwartende Lungenfunktion annähernd eingeschätzt werden kann. Näheres hierzu s. Chirurgie S. B 80.

Zur Unterscheidung zwischen Obstruktion und Restriktion dient der **Tiffeneau-Index**. Er entspricht der **relativen Einsekundenkapazität (FEV_1/VC)** und sollte bei Lungengesunden > 70 % liegen. Werte darunter deuten auf eine Obstruktion hin, normale bis hochnormale Werte auf eine isolierte restriktive Störung.

Fluss-Volumen-Diagramm: Neben den Lungenvolumina lassen sich zusätzlich verschiedene Flussmaxima bestimmen und in Form eines **Fluss-Volumen-Diagramms** aufzeichnen (**Abb. 1.3**). Wichtige Kenngrößen sind dabei:

- der **exspiratorische Spitzenfluss** (= **PEF**, Peak exspiratory flow), also die maximal erreichbare Ausatemstromstärke, sowie
- die **maximalen Flüsse** (= **MEF**, Maximal exspiratory flow), die bei 75, 50 und 25 % der forcierten VC gemessen werden.

Der PEF korreliert gut mit dem Schweregrad einer **asthmatischen Erkrankung** (homogene Obstruktion aller Atemwege). Diese stellt sich im Fluss-Volumen-Diagramm als erniedrigte und konkav verlaufende Flusskurve dar. Der abrupte Abfall nach Erreichen des PEF liefert Hinweise auf einen Kollaps der größeren Atemwege beim Emphysem (sog. „**Emphysemknick**"). Bei Rauchern finden sich infolge

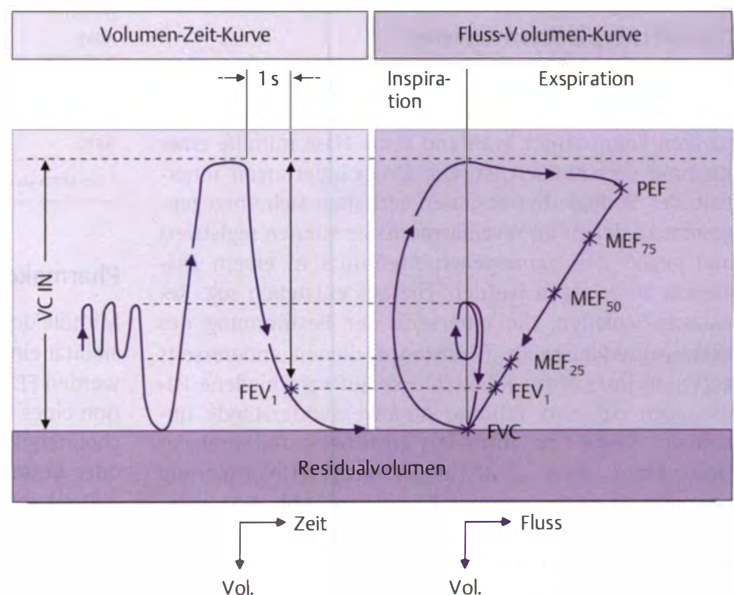


Abb. 1.3 **Gegenüberstellung von Volumen-Zeit- und Fluss-Volumen-Kurve.** PEF: exspiratorischer Spitzenfluss, MEF75, 50 und 25: maximaler exspiratorischer Fluss bei 75%, 50% und 25% der forcierten Vitalkapazität. [aus: Lorenz, Checkliste XXL Pneumologie, Thieme, 2009]

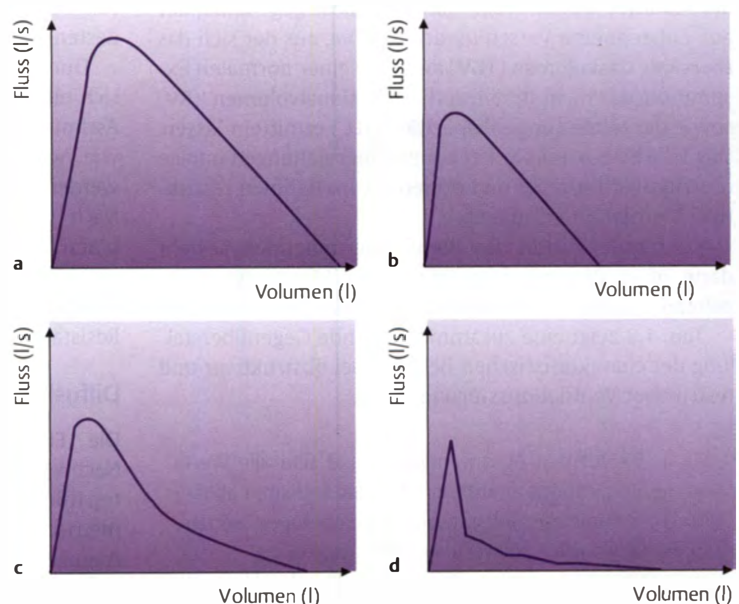


Abb. 1.4 **Typische Lungenfunktionsbefunde im Fluss-Volumen-Diagramm. a** Normalbefund. **b** Restriktive Ventilationsstörung. **c** Obstruktive Ventilationsstörung. **d** Emphysem. [aus: Lorenz, Checkliste XXL Pneumologie, Thieme, 2009]

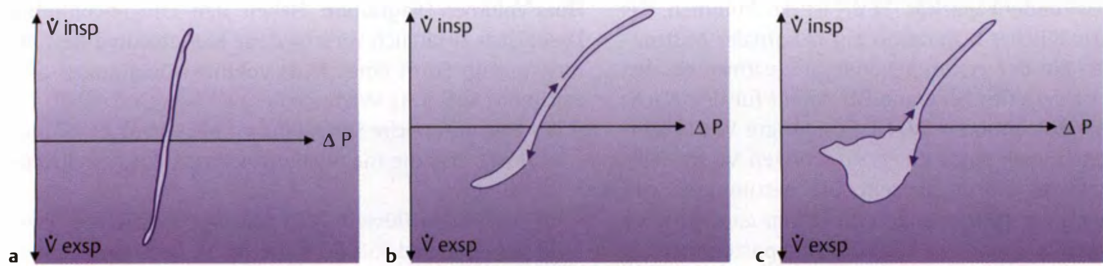


Abb. 1.5 Resistance-Schleifen bei normaler und bei pathologischer Lungenfunktion. **a** Normalbefund. **b** Asthma bronchiale. **c** Emphysem. [aus: Lorenz, Checkliste XXL Pneumologie, Thieme, 2009]

der Obstruktion typischerweise Flussverminderungen im Bereich der kleinen Atemwege (MEF_{25}). **Restriktive Störungen** sind durch eine „verkleinerte", normal konfigurierte Fluss-Volumen-Kurve gekennzeichnet. In **Abb. 1.4** sind einige typische Befunde der Fluss-Volumen-Kurve gezeigt.

Ganzkörperplethysmografie

Die Untersuchung erfolgt in einer gasdichten Kammer, wobei der Patient über ein Mundstück Luft aus einem separaten Raum atmet, während seine Nase mithilfe einer Klemme verschlossen ist. Die Druckänderungen innerhalb des Bodyplethysmografen verhalten sich entgegengesetzt zu denen im Alveolarraum. Sie können registriert und gegen den gemessenen Atemfluss in einem Diagramm aufgetragen werden. Hieraus entstehen sog. Resistance-Schleifen, die einerseits der Bestimmung des **Atemwegswiderstands** (**Resistance**) dienen, andererseits aufgrund ihrer Form Rückschlüsse auf verschiedene Pathologien zulassen. Erhöhte Atemwegswiderstände finden sich sowohl bei intra- als auch bei extrathorakaler Obstruktion. Eine „Golfschläger"-artige Deformierung beispielsweise spricht für ein Emphysem (**Abb. 1.5**).

Wird der Atemfluss nun mit einer Klappe blockiert, erfolgen frustrane in- und exspiratorische Atemexkursionen, die zu Druckschwankungen am Mundstück sowie in der Kammer führen. Trägt man auch diese gegeneinander auf, entsteht eine Verschlussdruckkurve, aus der sich das **thorakale Gasvolumen** (**TGV**) am Ende einer normalen Exspiration, das nicht mobilisierbare **Residualvolumen** (**RV**) sowie die **totale Lungenkapazität** (**TLC**) ermitteln lassen. Das TGV ist u. a. erhöht bei Lungenüberblähungen infolge obstruktiver Prozesse und erniedrigt im Rahmen restriktiver Ventilationsstörungen.

Der große Vorteil des Bodyplethysmografen besteht darin, dass die mit ihm erhobenen Messwerte weitgehend unabhängig von der Mitarbeit des Patienten sind.

Tab. 1.3 zeigt eine zusammenfassende Gegenüberstellung der charakteristischen Befunde bei obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung.

> **MERKE** Bis auf den Atemwegswiderstand sind alle Werte von der Körpergröße und dem Alter des Patienten abhängig. Diese Parameter müssen also miteinbezogen werden, um die individuellen Sollwerte ermitteln zu können.

Tab. 1.3 Befunde der Lungenfunktionsanalyse

	VC	FEV_1	FEV_1/VC	RV, TLC	Compliance	Resistance
obstruktive Ventilationsstörung	normal, (↓)[1]	↓	↓	↑	normal	↑
restriktive Ventilationsstörung	↓	(↓)[2]	normal	↓	↓	normal

[1] bei chronischer alveolärer Überblähung, [2] infolge der erniedrigten VC

Pharmakologische Provokationstests

Mithilfe des **Bronchospasmolysetests** lässt sich die Reversibilität einer bronchialen Obstruktion untersuchen. Dabei werden FEV_1 und Resistance vor und 15 min nach Inhalation eines Bronchospasmolytikums (β_2-Mimetikum, Anticholinergikum) miteinander verglichen. Normalisieren oder bessern sich die Werte um mindestens 15 % bzw. 200 ml, ist die Reversibilität bewiesen. Bedeutend ist der Bronchospasmolysetest v. a. für die Unterscheidung eines reversiblen Bronchospasmus (z. B. Asthma bronchiale) von einer irreversiblen Atemwegsobstruktion (z. B. Emphysem). Die Reversibilität lässt sich ebenso durch die (mindestens) 14-tägige Gabe oraler Kortikosteroide testen.

Durch die **unspezifische inhalative Provokation** lässt sich eine bronchiale Hyperreagibilität, wie sie u. a. beim Asthma bronchiale zu finden ist, nachweisen. Substanzen wie Acetylcholin, Metacholin, Histamin oder Carbarchol werden stufenweise in steigender Konzentration inhaliert. Nach jedem Inhalationsschritt werden die spirometrischen Messungen wiederholt und mit den Ausgangswerten verglichen. Der Test gilt als positiv, wenn es zu einem Abfall der FEV_1 um 20 % und/oder einer Verdoppelung der Resistance im Vergleich zum Ausgangswert kommt.

Diffusionskapazität

Die **Einatemzug-CO-Transferfaktormessung** dient zum Nachweis von Gasaustauschstörungen, z. B. im Rahmen interstitieller Lungenparenchymerkrankungen. Unter spirometrischer Kontrolle wird mit einem maximal tiefen Atemzug ein 0,2 %iges Kohlenmonoxid-Gasgemisch inhaliert, die Luft für 8–10 s angehalten und anschließend das

exspirierte Gasvolumen aufgefangen. Anhand der Differenz von inspiratorischer und exspiratorischer CO-Konzentration lässt sich der CO-Transfer über die alveolo-kapilläre Membran und damit die Diffusionskapazität beurteilen.

Lungencompliance-Messung

Sie ist die aussagekräftigste Methode zur **Beurteilung restriktiver Ventilationsstörungen.** Mittels Ballonkatheter im Ösophagus werden die atemsynchronen Druckänderungen im Pleuraspalt gemessen. Die Lungendehnbarkeit ist bei interstitiellen Prozessen wie z. B. der Lungenfibrose oder dem Lungenödem eingeschränkt. Man unterscheidet dabei die statische Compliance bei Atemstillstand (bzw. die quasistatische Compliance bei sehr langsamer Ausatmung) von der dynamischen Compliance bei vorgegebener Atemfrequenz (zusätzliche elastische und visköse Widerstände).

Spiroergometrie

Sie ist eine Erweiterung der reinen Lungenfunktionsdiagnostik und dient dazu, die **Leistungsfähigkeit** Gesunder und Kranker zu objektivieren und zwischen kardialer und pulmonaler Grunderkrankung zu unterscheiden. Hierbei werden unter körperlicher Belastung gleichzeitig spirometrisch bestimmte Parameter (Atemminutenvolumen, Atemzugvolumen, Atemfrequenz, O_2-Extraktion, metabolische CO_2-Produktion) bzw. daraus abgeleitete Messgrößen (respiratorischer Quotient, O_2- und CO_2-Atemäquivalent, Totraumvolumen) und ergometrische Parameter (EKG, Puls, Blutdruck) erfasst. Zusätzlich werden die arteriellen Blutgase kontrolliert (s. u.). Bestimmt werden z. B. die **anaerobe Schwelle**, die **Dauerleistungsgrenze** sowie die **maximale Sauerstoffaufnahme**.

6-Minuten-Gehtest

Hierbei wird diejenige Distanz ermittelt, welche in 6 min bei schnellem Gehen zurückgelegt werden kann. Diese Strecke unterliegt großen interindividuellen Schwankungen. Geeignet ist der Test in erster Linie zur Verlaufsbeurteilung von kardiopulmonalen Erkrankungen oder für die Abschätzung bestimmter Therapieeffekte.

Arterielle Blutgasanalyse

Die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid werden invasiv im arteriellen Blut bestimmt. Dadurch erhält man zuverlässige Aussagen über die **Globalfunktion der Lungen**. Zu beachten ist, dass die Werte für den O_2-Partialdruck (**p_aO_2**) stark vom Alter abhängig sind: Sie liegen physiologischerweise im Schnitt zwischen 95 mmHg bei jüngeren und 65 mmHg bei älteren Menschen. Der CO_2-Partialdruck (**p_aCO_2**) ist vom Alter unabhängig und bewegt sich zwischen 36 und 44 mmHg.

- $p_aO_2 < 60$ mmHg = **Hypoxämie**
- $p_aCO_2 > 45$ mmHg = **Hyperkapnie**
- $p_aCO_2 < 36$ mmHg = **Hypokapnie** .

Parallel zu den Blutgasen werden i. d. R. noch der **pH-Wert**, das **Standardbikarbonat** und der **Basenüberschuss** gemessen. Sie dienen zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts.

Pulsoxymetrie

Sie ist eine nichtinvasive Methode zur **Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung** und eignet sich vorwiegend für **Verlaufskontrollen** bei chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane oder zum **Monitoring** auf Intensivstationen bzw. während einer Narkose. Hierfür wird – bevorzugt am Finger – ein Clip-Sensor angebracht, der die unterschiedliche Lichtabsorption von mit Sauerstoff gesättigtem Blut registriert. Werte < 90 % bei Atmung von Raumluft sprechen für eine respiratorische Partialinsuffizienz. Zur Diagnostik ist sie wenig geeignet, da keine Angaben über den CO_2-Partialdruck erhoben werden können.

Bei konventionellen Pulsoxymetern (z. B. Zwei-Wellenlängen-Pulsoxymeter) treten falsch hohe Ergebnisse auf, wenn im Blut Kohlenmonoxidhämoglobin vorliegt (z. B. Inhalationstrauma nach einem Wohnungsbrand). Mit neueren Geräten lässt sich aber auch der mit CO gesättigte Hämoglobinteil bestimmen.

1.3.3 Weitere Untersuchungsmethoden

Labordiagnostik

In **Tab. 1.4** sind einige der gängigen Laborparameter, die für bestimmte Lungenerkrankungen charakteristisch sind, zusammengefasst.

Mikrobiologie

Durch die mikrobiologische Untersuchung von tief abgehustetem, eitrigem **Sputum** können pulmonale Infektionen diagnostiziert werden. Bei schweren Verlaufsformen einer Pneumonie ist zusätzlich die Anlage von Blutkulturen ratsam. Mithilfe einer **bronchioalveolären Lavage** (BAL) kann gezielt Material aus bestimmten Lungenbezirken gewonnen werden. Wichtiges Qualitätskriterium für die Probe ist dabei das Vorhandensein von Flimmerepithelien und Alveolarmakrophagen. Eine erhöhte Zahl an Plattenepithelien oder der Nachweis von α-hämolysierenden Streptokokken und apathogenen Neisserien deuten auf eine starke Kontaminierung mit Rachensekret hin. Eitrige **Punktate** (Lungenabszess, Pleuraflüssigkeit) sollten immer auf bakterielle Erreger untersucht werden. Infektiöses Material lässt sich von malignen Zellen anhand der BAL und Biopsie unterscheiden.

Bildgebende Verfahren

Tab. 1.5 zeigt die bildgebenden Verfahren in der pneumologischen Diagnostik mit ihren jeweiligen Indikationen.

RADIO

Typische Befunde in der Röntgen-Thorax-Aufnahme: Die Röntgenuntersuchung des Thorax ist die Basisuntersuchung in der pneumologischen Diagnostik, mit der i. d. R. eine erste Beurteilung mediastinaler, pulmonaler, pleuraler und thorakaler Prozesse gelingt. Die Aufnahme erfolgt

Tab. 1.4 Wichtige Laborparameter bei Erkrankungen der Lunge

Parameter		Bestimmung bei Verdacht auf
Entzündungsparameter	BSG	unspezifische Entzündung
	CRP	bakterielle Infektion
Enzyme	Angiotensin converting enzyme (ACE)	Sarkoidose
	α_1-Antitrypsin	α_1-Antitrypsin-Mangel
Immunglobuline (Ig)	IgE (gesamt und spezifisch)	allergisches Asthma bronchiale
	IgG (allergenspezifisch)	exogen allergische Alveolitis
Autoantikörper	Rheumafaktor (RF)	rheumatoide Arthritis
	antinukleäre Antikörper (ANAs)	systemischer Lupus erythomatodes (SLE)
	antizytoplasmatische Antikörper (ANCAs)	Wegner-Granulomatose
	Anti-Basalmembran-Antikörper (ABM-AKs)	Goodpasture-Syndrom
Tumormarker	karzinoembryonales Antigen (CEA)	Bronchialkarzinom
	Tissue-Polypeptide-Antigen (TPA)	thorakale Tumoren
	neuronenspezifische Enolase (NSE)	kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Squamous-Cell-Carcinoma-Antigen (SCC)	nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom
	Thyroid-Transcription-Factor-1 (TTF-1)	pulmonales Adenokarzinom

Tab. 1.5 Indikationen der verschieden bildgebenden Verfahren

Verfahren	Indikation
Röntgen-Thorax	• Abklärung von: Husten über 8 Wochen, Bluthusten, Dyspnoe, Thoraxschmerz • Verlaufskontrolle bestehender Erkrankungen (z. B. Pneumonie)
Bronchografie	• V. a. bronchiale Fistel
Computertomografie	• Tumordiagnostik • Tumorausbreitungsdiagnostik (Staging) • Abklärung von Rundherden und vergrößerten Lymphknoten • mediastinale Raumforderung • Verdacht auf Gefäßanomalien oder Lungenarterienembolie • als HR-CT, Beurteilung parenchymatöser Lungenveränderungen (z. B. Lungenfibrose) • Planung einer Bestrahlungstherapie
Magnetresonanztomografie	• Ergänzungsverfahren bei Mediastinalprozessen und Thoraxwandinfiltration
Sonografie	• thorakale Sonografie zur Darstellung von Prozessen der Thoraxwand, der Lungen und des thoraxnahen Mediastinums bzw. der Pleura (insbesondere Erguss) sowie Zwerchfellmotilitätsstörung • endobronchiale Sonografie zum Nachweis trachea- bzw. bronchusnah gelegener Prozesse
Perfusions-Ventilations-Szintigrafie	• Lungenembolie • Kontrolle der Lungenfunktion vor resezierenden Eingriffen
Positronenemissionstomografie (plus CT als PET-CT)	• Malignitätsbeurteilung bei Lungenrundherden • Darstellung von Tumormetastasen
Angiografie	• Lungenembolie • Nachweis unklarer pulmonaler Blutungen

normalerweise im Stehen in tiefer Inspirationslage und wird in 2 Ebenen (posterior-anterior, seitlich von rechts nach links) angefertigt. Typische radiologische Lungenveränderungen sind:

- **Verschattung** (Transparenzminderung: das Areal erscheint auf dem Röntgenbild heller):
  - **strukturiert/nichthomogen:**
    - **Fleckschatten:** Sie können ein unscharf begrenztes azinäres Muster aufweisen und sind häufig auf Lappen- oder Segmentebene zu finden (z. B. bei beginnender Pneumonie) oder sich als scharf begrenzte mikronoduläre (bis 5 mm, z. B. bei Miliartuberkulose) oder makronoduläre (bis 1 cm, z. B. Metastasen, Sarkoidose) Knötchen darstellen.
    - **Netzschatten:** Als interstitiell streifiges (Kerley-A- und -B-Linien) bzw. feinretikuläres Muster (Kerley-C-Linien) z. B. bei interstitiellem Lungenödem oder Lymphangiosis carcinomatosa sowie als interstitiell grobretikuläres Muster („Honigwaben") im Spätstadium der Lungenfibrose.
  - **nichtstrukturiert/homogen:** z. B. Pleuraerguss, Atelektase, Tumor
- **Rundherd** (intrapulmonal gelegene, 1–4 cm große Gebilde mit glattem oder unregelmäßigem Rand):

- **maligne Herde:** z. B. Bronchialkarzinom, Lungenmetastasen, Lymphome, Plasmozytome. Der Verdacht besteht bei unscharfer Begrenzung, Corona radiata (Rundherd mit strahlenförmigen Ausläufern), Pleurafinger (Rundherd mit fingerförmigem Ausläufer), Rigler-Nabelzeichen (Rundherd mit nabelartiger Einkerbung)
- **nichtmaligne Herde:** z. B. Infektgranulom (Tuberkulom, Abszess), andere entzündliche Granulome (Sarkoidose, Autoimmunerkrankungen), benigne Tumoren (Hamartom, Chondrom). Verdacht besteht bei scharfer Begrenzung, solitärem Auftreten, Verkalkungen.
- **andere Ursachen:** z. B. Hämatom, Rundatelektase, Infarkt

- **Ringstruktur** (Hohlraum-bedingte Aufhellungszone, die von einem scharf begrenzten Rand umgeben ist):
  - **dünnwandig:** z. B. Emphysembulla, kongenitale Zysten
  - **dickwandig:** z. B. Tumor- oder Metastasenzerfall, bronchial drainierter Abszess, Tuberkulosekaverne
- **Verkalkung :** z. B. Tuberkulose, Silikose, Spätstadium eines Hämatoms, benigne oder maligne Tumoren
- **Aufhellung** (Hypertransparenz infolge fehlender Lungenstruktur):
  - **regional:** z. B. Pneumothorax, Emphysembulla, Zyste
  - **global:** z. B. Pneumothorax, einseitig helle Lunge bei Swyer-James-McLeod-Syndrom
- **Zwerchfellanomalien** (Stand, Beweglichkeit, Seitendifferenz):
  - **Tiefstand:** z. B. Spannungspneumothorax, Lungenemphysem
  - **Hochstand:** z. B. Zwerchfelllähmung, Hepato-/Splenomegalie, Aszites, Ileus, Adipositas, Schwangerschaft
- **Mediastinalverschiebung**
  - **zur gesunden Seite:** z. B. Pneumothorax, Pleuraerguss, Tumor
  - **zur kranken Seite:** z. B. Atelektase, Z. n. Pneumektomie oder Lungenresektion.

Die röntgenologischen Spezialtechniken „Durchleuchtung" und „konventionelle Tomografie" sind weitestgehend durch die Computertomografie und Sonografie ersetzt worden. Ein weiteres, früher häufig eingesetztes Verfahren ist die **Bronchografie**. Hierbei kann das Bronchialsystem nach Einbringung von Kontrastmittel auf einem Röntgenschirm dargestellt werden. Heute kommt diese Methode noch bei Verdacht auf bronchiale Fisteln zum Einsatz. Die Diagnose von Bronchiektasen gelingt dagegen zuverlässig auch mit der CT.

Bronchoskopie

Sie ermöglicht die direkte intraluminale Einsicht in Trachea, Hauptbronchien und – je nach Art des Gerätes – in die weiter distal gelegenen Aufzweigungen des Bronchialbaums. Die Bronchoskopie kann entweder **diagnostisch** (bronchioalveoläre Lavage, transbronchiale Biopsie) mit dünneren, flexiblen Endoskopen oder zu **therapeutischen** Zwecken (Sekretabsaugung, Entfernung von Fremdkörpern) mit starren Optiken durchgeführt werden.

Allergologische Diagnostik

Atopische Erkrankungen (u. a. des allergischen Asthma bronchiale) gehen mit erhöhten IgE-Spiegeln einher. Durch immunologische Testverfahren lassen sich entweder die Konzentration des **Gesamt-IgE** (z. B. mittels Radio-Immuno-Sorbent-Test) oder das **allergenspezifische IgE** (z. B. mittels Radio-Allergo-Sorbent-Test) nachweisen (Näheres s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 429). Die spezifische inhalative Provokation ist nur selten indiziert, z. B. zur Verifizierung eines arbeitsplatzbezogenen Asthmas.

Zur Durchführung von Hauttests s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 429.

Rechtsherzkatheteruntersuchung

Mithilfe eines **Swan-Ganz-Katheters** (= Pulmonaliskatheter), der über das rechte Herz in die Lungenarterien eingeschwemmt wird, können wichtige hämodynamische Parameter erfasst werden: Druckwerte im kleinen Kreislauf, Herzzeitvolumen und der **pulmonal-kapilläre Verschlussdruck** (pulmonary capillary wedge). Letzterer entspricht i. d. R. dem Druck im linken Vorhof, Ausnahmen sind eine Mitralstenose (pulmonal-kapillärer Verschlussdruck ↑) sowie eine akute Aorteninsuffizienz (pulmonal-kapillärer Verschlussdruck ↓). Ferner kann man durch den pulmonal-kapillären Verschlussdruck ein Linksherzversagen differenzieren und bei pulmonal arterieller Hypertonie die Reversibilität nach Medikamenten prüfen.

Durchführung der Rechtsherzkatheteruntersuchung: Über die V. femoralis wird ein Katheter in die A. pulmonalis eingeschwemmt (sog. Swan-Glanz-Katheter). Der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck lässt sich messen, indem man die Katheterspitze so weit in die Pulmonalarterie vorschiebt bis der Ballon ein kleines Gefäß verschließt.
Das Herzzeitvolumen kann mit 2 verschiedenen Methoden bestimmt werden. Dazu kann man entweder die arterielle und pulmonal-arterielle Sauerstoffsättigung messen (Prinzip nach Fick) oder die Thermodilutionsmethode (10 ml kaltes NaCl in den rechten Vorhof injizieren und die Temperaturänderung in der A. pulmonalis messen) anwenden.

2 Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms

2.1 Akutes Lungenversagen (ARDS)

Synonym: adult (acute) respiratory distress syndrome, akute respiratorische Insuffizienz des Erwachsenen, Schocklungensyndrom

DEFINITION Akute respiratorische Insuffizienz beim zuvor Lungengesunden, die durch eine Schädigung von Lungengewebe unterschiedlicher Ursache verursacht wird. Es gibt 2 Schweregrade: **Acute Lung Injury** (ALI) und **Acute Respiratory Distress Syndrome** (ARDS). Als **ARDS** bezeichnet man eine Funktionsstörung der Lungen, bei der folgende Bedingungen erfüllt sein müssen:
- **akuter Beginn**
- **Verhältnis** von arteriellem O_2-Partialdruck (**p_aO_2**) zu inspiratorischer O_2-Fraktion (**FiO_2**) **≤ 200**
- **beidseits Lungeninfiltrate** in der Röntgen-Thorax-Aufnahme
- **Ausschluss einer kardialen Ursache** (Linksherzinsuffizienz).

Beim ALI beträgt das Verhältnis von $PaO_2/FiO_2 \leq 300$.

Zum Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (IRDS, Surfactant-Mangel-Syndrom) s. Pädiatrie S. B 472.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet **direkte** und **indirekte Auslöser**. In **Tab. 2.1** sind die wesentlichen Faktoren zusammengefasst.

PATHO

Die o. g. Faktoren führen zu einer Reaktionskette, die immer in gleicher Art und Weise abläuft. Dabei unterscheidet man 3 Phasen, die sich teilweise überlappen:
- **exsudative** (oder Früh-)**Phase:** In der Akutphase steht die funktionelle und strukturelle Schädigung der alveolokapillären Membran im Mittelpunkt, an der v. a. aktivierte Alveolarmakrophagen und neutrophile Granulozyten beteiligt sind. Folge ist eine erhöhte Kapillarpermeabilität („capillary leak"), die zu exsudativer Alveolitis und **interstitiellem Lungenödem** führt.
- **Zwischenphase:** Durch Schädigung der Pneumozyten tritt einerseits Exsudat in die Alveolen über (**alveoläres Ödem** mit Bildung hyaliner Membranen), andererseits kann nicht mehr ausreichend Surfactant produziert werden (Gefahr der Atelektase).
- **proliferative** (oder Spät-)**Phase:** Das Ödem und die hyalinen Membranen bilden sich langsam zurück. Infolge der atelektatisch kollabierten Alveolen kommt es jedoch zu einer Sauerstoffminderversorgung. Lokale Mikrothrombosen verschlechtern die Situation zusätzlich. Im Zuge der Gewebehypoxie wird die Proliferation von Fibroblasten stimuliert und lungenuntypisches kollagenes Bindegewebe gebildet. Verdickte Alveolarsepten und eine verschlechterte Lungenperfusion und Sauerstoffdiffusion sind die Folge. Das Endstadium ist durch die **irreversible Lungenfibrose** gekennzeichnet.

Tab. 2.1 **Wichtige Auslöser des ARDS**

direkte Auslöser	indirekte (= systemisch-hämatogene) Auslöser
• Aspiration (Magensaft, Wasser → Beinaheertrinken, Lampenöl) • Pneumonie • Inhalation giftiger Gase • Sauerstoffintoxikation • Lungenkontusion • Bestrahlung • Lungenreexpansion	• Sepsis (pulmonale Beteiligung beim Multiorganversagen) • Schock • Polytrauma (u. a. Fettembolie!) • Schädel-Hirn-Trauma • Massentransfusion • Verbrauchskoagulopathie • Pankreatitis • Urämie

Klinik: Klinisch steht der akute Beginn mit rasch zunehmender **Dyspnoe**, **Tachypnoe** und **Zyanose** im Vordergrund. Husten und pathologische Atemgeräusche fehlen. Die Hypoxie resultiert aus der Kombination von **Verteilungsstörung** (initial erhöhtes Shunt-Volumen, später Minderperfusion) **und Diffusionsstörung** (Ödem). Der Patient versucht, den Sauerstoffmangel durch Hyperventilation auszugleichen. Gelingt ihm dies nicht mehr, entsteht eine **respiratorische Globalinsuffizienz** mit Hypoxie und Hyperkapnie, die letztlich bis zum Atemversagen führen kann.

Diagnostik: In der **Blutgasanalyse** zeigt sich eine arterielle Hypoxämie, die initial aufgrund der Hyperventilation von einer Hypokapnie begleitet werden kann. Bei therapierefraktärem Verlauf und Versagen der Atempumpe tritt zusätzlich eine Hyperkapnie hinzu. Im Rahmen der **Lungenfunktionsprüfung** ergeben sich deutliche Anzeichen einer **restriktiven Ventilationsstörung** mit Verminderung der typischen Lungenvolumina sowie der Compliance. Die **Rechtsherzkatheteruntersuchung** zeigt leicht erhöhte Werte für den pulmonal-arteriellen Mitteldruck (Anstieg um 4–8 mmHg), der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck liegt im Normbereich (< 12 mmHg).

RADIO

In der **Röntgen-Thorax-Aufnahme** lassen sich typischerweise **in beiden Lungen diffuse Infiltrate** nachweisen (**Abb. 2.1**), welche dem Lungenödem entsprechen. Im weiteren Verlauf gehen die Infiltrate zurück und an ihre Stelle treten **retikuläre Verschattungsmuster** als Zeichen der einsetzenden Lungenfibrose. Ergänzend können mithilfe der **CT** kleinste Atelektasen (lagebedingt insbesondere dorsal) sowie umschriebene Pneumothorazes (als Folge eines beatmungsinduzierten Barotraumas) gefunden werden.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen:
- Lungenödem bei **Linksherzinsuffizienz** (Echokardiografie)

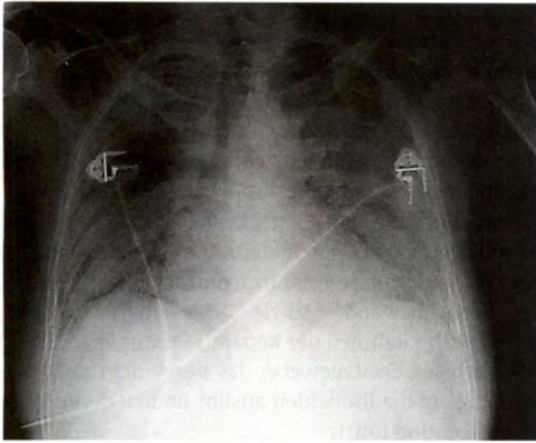


Abb. 2.1 Röntgen-Thorax-Aufnahme bei ARDS. Beidseits finden sich diffuse Lungenverschattungen. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

- schwere **Pneumonie** (im Röntgen-Thorax häufig nur eine Lunge infiltriert)
- **Lungenembolie** (Zeichen der tiefen Venenthrombose)
- Überwässerung infolge Niereninsuffizienz („**fluid lung**"): Laborkontrolle der renalen Retentionsparameter.

Therapie: Grundsätzlich sollte immer ein **kausaler** Therapieversuch angestrebt werden, um die Ursache des ARDS zu beseitigen. Daneben kann die **symptomatische Therapie** zu einer verbesserten Prognose führen. Müssen die Patienten beatmet werden, ist **assistierten Beatmungsformen**, die eine Spontanatmung zulassen, der Vorzug zu geben. Dabei sollten die Atemzugvolumina klein, der inspiratorische Druck möglichst niedrig und der exspiratorische Druck ausreichend hoch gehalten werden (positiver endexspiratorischer Druck, **PEEP**, s. auch Anästhesiologie S. B 67). Hierdurch wird den Folgen der strukturellen Lungenveränderungen (Atelektasen, Compliance-Minderung) entgegengewirkt und zugleich eine ausreichende Oxygenierung des Blutes gewährleistet. Ein leichter Anstieg des p_aCO_2 kann verantwortet werden (permissive Hyperkapnie).

Als alternatives Verfahren steht die **Hochfrequenzoszillation** (HFO) zur Verfügung. Sie garantiert zwar die effektive O_2-Aufnahme, trägt aber weniger zur CO_2-Eliminierung bei. Die Möglichkeit, das CO_2 zu entfernen, bieten extrakorporale Methoden wie die **ECMO** (extrakorporaler Membranoxygenator) oder die weniger invasive **ECLA** (extracorporeal lung assist). HFO und ECLA können einzeln oder kombiniert angewendet werden.

Die **Volumentherapie** richtet sich in erster Linie nach der Ursache des ARDS. Bei primär nur auf die Lungen beschränkter Erkrankung erfolgt eine neutrale Bilanzierung, um eine weitere Zunahme des Ödems zu stoppen. Bei septischem Geschehen muss hingegen die Volumenzufuhr erhöht werden. In manchen Fällen kann das abwechselnde **Umlagern** vom Rücken auf den Bauch die Beschwerden lindern.

Steroide wirken antifibrotisch und werden daher im proliferativen Spätstadium eingesetzt (z. B. Methylprednisolon). Die hohe Rate an Pneumonien in dieser Phase limitiert allerdings die Steroidgabe. Bakterielle Infektionen der Lunge werden analog der nosokomial erworbenen Pneumonien **antibiotisch** behandelt. Die Gabe von Katecholaminen kann bei eingeschränkter Flüssigkeitszufuhr unterstützend zur hämodynamischen Stabilisierung beitragen.

Zurzeit nur experimentellen Charakter hat die exogene Applikation von Surfactant (im Gegensatz zum IRDS!). Auch die inhalative Gabe vasodilatatorischer Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostazyklin stellt bis heute noch kein etabliertes Verfahren dar.

PHARMA

2.2 Schlafapnoesyndrom

2.2.1 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Siehe HNO S. B 750.

2.2.2 Morbus Pickwick

Synonym: Obesitassyndrom

Das Pickwick-Syndrom besteht aus **Adipositas**, **Schlafapnoephasen** und **Somnolenz**. Die Fettleibigkeit bedingt einen Zwerchfellhochstand, der die Atemmechanik behindert. Dadurch kommt es inbesondere nachts zu Hypoventilationsphasen. Häufig ist damit auch ein obstruktives Syndrom vergesellschaftet. In der Blutgasanalyse zeigt sich eine respiratorische Globalinsuffizienz mit Hypoxie und Hyperkapnie. Die Patienten neigen tagsüber zum Einschlafen. Therapeutisch ist die Gewichtsreduktion angezeigt, nachts wird eine Maskenbeatmung notwendig.

2.3 Hyperventilationssyndrom

DEFINITION Über den Bedarf hinausgehende Erhöhung von Atemtiefe und -frequenz mit daraus resultierendem p_aCO_2-Abfall.

Epidemiologie: Betroffen sind v. a. junge Männer und Frauen in der 2.–3. Lebensdekade. Bei über 60-Jährigen wird das Hyperventilationssyndrom nur noch selten diagnostiziert.

Ätiopathogenese: Psychische Faktoren (z. B. Angst oder Wut) sind häufige Auslöser. Daneben kann eine Hyperventilation auch somatogene Ursachen haben (z. B. Schwangerschaft, Ketoazidose, Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Schädel-Hirn-Trauma oder Intoxikationen).

Durch die Hyperventilation sinkt der p_aCO_2 so weit, dass sich eine manifeste **respiratorische Alkalose** einstellt. Um diese zu kompensieren, werden von verschiedenen plasmatischen Proteinen H^+-Ionen freigesetzt. An die entstandenen negativen Ladungen bindet freies Kalzium. Dadurch liegt Kalzium verstärkt in gebundener Form vor (**freies Kalzium** ↓). Die Gesamt-Kalzium-Konzentration

PATHO

ändert sich dabei nicht, allerdings hat nur das freie Kalzium funktionelle Bedeutung (**normokalzämische Tetanie**).

Klinik: Der **akute Hyperventilationsanfall** äußert sich mit den Symptomen einer respiratorischen Alkalose (Parästhesien, Zittern, Pfötchenstellung, Krämpfen u. a.). Die **chronische Hyperventilation** ist häufig schwer zu diagnostizieren, da sie mit vielfältigen und unspezifischen Beschwerden einhergeht:

- respiratorisch: Gähnen, Seufzen, Husten, Luftnot
- neurologisch: Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit
- kardial: retrosternaler Schmerz und Druckgefühl
- gastrointestinal: Meteorismus, Flatulenz, vermehrtes Aufstoßen
- vegetativ und psychisch: Schwitzen, verstärkter Harndrang, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, kalte Hände und Füße.

Diagnostik: Wegweisend ist die eingehende Anamnese (Neigung zu starken Affekten wie Angst oder Wut, depressive Stimmungslage) in Zusammenhang mit den akuten bzw. chronischen Symptomen. Laborchemisch fällt in der Blutgasanalyse eine **Hypokapnie** mit **respiratorischer Alkalose** auf.

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen vom psychogenen Hyperventilationssyndrom ist die **reaktive Hyperventilation** aufgrund somatogener Faktoren. In diesem Zusammenhang spielen v. a. Lungenfunktionsstörungen (Lungenfunktionsdiagnostik) und Herzinsuffizienz (Echokardiografie) eine entscheidende Rolle. Im akuten Anfall muss an **andere Auslöser einer Tetanie** gedacht werden (z. B. Elektrolytstörungen bzw. ein Hyperparathyreoidismus). Die Unterscheidung gelingt einfach anhand der Laborwerte (hypokalzämische Tetanie). Auch diverse **ZNS-Läsionen** (CCT), **Intoxikation** mit Salizylaten (Anamnese) oder Botulismus (Toxinnachweis, Erregeranzucht aus Wunden) können zu typischen Krämpfen führen.

Therapie: Bei einem psychogen ausgelösten akuten Anfall können die Beschwerden i. d. R. durch einfache Beruhigung und Zuspruch gebessert werden. Gleichzeitig sollte der Patient über die Harmlosigkeit der Symptomatik aufgeklärt werden. Der respiratorischen Alkalose kann durch Rückatmung aus einer Tüte entgegengewirkt werden (inspiratorischer $p_aCO_2 \uparrow$). **Psychoedukation** und Psychotherapie, atemtherapeutische Maßnahmen (Einsetzen der Zwerchfellatmung) sowie verschiedene **Entspannungsverfahren** (autogenes Training, Yoga) können speziell Patienten mit chronischem Hyperventilationssyndrom helfen, ihre Ängste zu verlieren, und so die Anfallshäufigkeit reduzieren.

2.4 Bronchiektasen

DEFINITION Irreversible sackförmige oder zylindrische Erweiterungen der Bronchien.

Ätiopathogenese: In den meisten Fällen handelt es sich um **erworbene Veränderungen**, die auf chronische Erkrankungen oder rezidivierende Infektionen des Bronchialsystems zurückzuführen sind. **Angeborene Formen** können anatomische (z. B. Tracheobronchiomalazie), funktionelle (z. B. zystische Fibrose) oder immunologische Ursachen haben (z. B. IgA-Mangel).

Durch die verschiedenen erworbenen bzw. angeborenen Veränderungen wird die Bronchialschleimhaut vermehrt von Bakterien und Pilzen besiedelt und damit **Infektionen** begünstigt. Der Entzündungsprozess beeinträchtigt die mukoziliäre Clearance und schädigt die komplette Bronchuswand sowie das peribronchiale Bindegewebe. Im Rahmen der Reparationsvorgänge bildet sich ein narbiges Ersatzgewebe, das durch Schrumpfung radiären Zug auf die Bronchien ausübt und zu deren **irreversibler Dilatation** führt.

Am häufigsten finden sich Bronchiektasen beidseitig in den **Lungenunterlappen**. Nach Aspiration und ausgedehnten Infektionen können sie auch **diffus** vorhanden sein. Eher selten treten sie fokal auf (z. B. bei Verlegung der Bronchien durch einen Fremdkörper, Tumor). Bronchiektasen können eine **zylinderartige** Form haben (eher bei Kindern und Jugendlichen) oder **sackförmig** sein. Erstere finden sich vowiegend in den Unterlappen, sackförmige Bronchiektasen treten meist zentraler auf und sind eher diffus verteilt. Je nach Schweregrad sind Ventilation und/oder Perfusion beeinträchtigt.

PATHO

Klinik: Die Patienten klagen über chronischen und v. a. morgens produktiven Husten (**„maulvolle" Expektoration**), der eine Folge massiver Sekretansammlungen in den erweiterten Bronchien ist. Das Sputum weist eine typische schaumige und schleimig eitrige Dreischichtung auf. Häufig husten die Patienten auch Blut.

Komplikationen:

- Atelektasen
- chronisch respiratorische Insuffizienz und Cor pulmonale
- Infektionen (z. B. Lungenabszess, Pleuraempyem, Aspergillom)
- septische Embolien mit Hirnabszess (selten).

Diagnostik: Eine positive Familien- und Krankheitsanamnese (schwere bronchiale Infekte, besonders in der Kindheit) liefern in Zusammenhang mit den **klinischen Symptomen** bereits erste Hinweise. Bei der Inspektion können eine zentrale Zyanose sowie Trommelschlegelfinger mit Uhrglasnägeln auffallen. Die Hypoxämie wird in der **Blutgasanalyse** festgestellt. Auskultatorisch finden sich feuchte Rasselgeräusche über den betroffenen Lungenbezirken. In der Lungenfunktionsprüfung zeigt sich eine kombinierte restriktiv-obstruktive Ventilationsstörung, isolierte Bronchiektasen bleiben unauffällig. Weitere Untersuchungsmethoden sind die mikrobielle Untersuchung des Sputums sowie der Schweißtest zum Ausschluss einer zystischen Fibrose.

Im **Röntgen-Thorax-Bild** finden sich u. U. zystisch erweiterte Hohlräume (teilweise mit Flüssigkeitsspiegel). Die Beteiligung des peribronchialen Bindegewebes kann sich in Form einer streifigen Zeichnungsvermehrung be-

RADIO

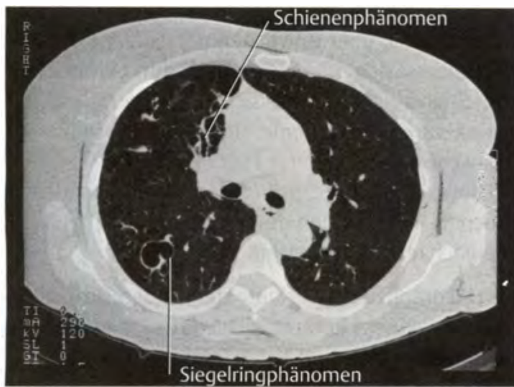


Abb. 2.2 Bronchiektasen in der thorakalen CT. Schienenphänomen: Im Längsschnitt imponieren die Bronchiektasen als parallele Strukturen, die den verdickten Bronchialwänden entsprechen (Tram-Linien). **Siegelringphänomen** : Im Querschnitt erscheinen Bronchiektasen als Ringstruktur, wobei ihnen die Pulmonalarterie anliegt. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

merkbar machen (**Tram-Linien**). Die Standardmethode ist die CT-Untersuchung (**Abb. 2.2**, insbesondere die **HR-CT**). Sie stellt nicht nur direkt den Bronchusbefund dar, sondern erlaubt auch eine genauere Beurteilung der parenchymatösen Veränderungen.

Eine Bronchografie ist heutzutage nur noch bei problematischer CT-Durchführung oder -Auswertung indiziert. Mithilfe der **Bronchoskopie** können Bronchusstenosen nachgewiesen und im gleichen Schritt auch Material für die Erregerdiagnostik gewonnen werden.

Differenzialdiagnosen: Als wichtigste Differenzialdiagnose gelten **zystische Lungenveränderungen**. Im CT-Bild zeigen sie (im Unterschied zu Bronchiektasen) keinen Anschluss an das Bronchialsystem.

Therapie:

Die **Antibiotikatherapie** erfolgt gezielt nach Antibiogramm mit Breitspektrum-Betalaktamantibiotika. Darüber hinaus muss auf Besiedelung mit Anaerobiern und Pilzen geachtet werden. Bei positivem Bronchospasmolysetest können zusätzlich **Bronchospasmolytika** angewendet werden. Eine **aktive Immunisierung** gegen Influenza und Pneumokokken gilt als obligat.

Eine konsequente Bronchialtoilette mit Inhalationen und anschließenden Klopfmassagen fördert den Sekretabfluss. Physiotherapeutische **Lagerungsmaßnahmen** dienen ebenfalls der Mobilisation und Drainage von Sekret. Die **chirurgische Intervention** ist dann indiziert, wenn es trotz adäquater Therapie zur Verschlechterung der Beschwerden kommt oder die bronchiektatischen Veränderungen auf einen Lungenflügel beschränkt bleiben.

2.5 Mukoviszidose

Siehe Pädiatrie S. B 556.

2.6 Atelektasen

DEFINITION Bereich der Lunge, der aufgrund eines Kollaps von Alveolen und kleinen Atemwegen nicht ventiliert wird.

Ätiopathogenese: Es werden verschiedenen Formen unterschieden:
- angeboren:
  - **direkte** bzw. fetale Form: Surfactant-Mangel bei Frühgeborenen
- erworben:
  - **Obturations-** bzw. **Resorptionsatelektase:** Verschluss des Bronchus durch Sekret, Fremdkörper oder Tumor mit Resorption der alveolären Gase distal des Verschlusses
  - **Kompressionsatelektase:** Druck von außen z. B. durch Tumoren, Ergüsse, Pneumothorax, vergrößertes Herz, Zwerchfellhochstand.

Beim **akuten Atemnotsyndrom** von Neugeborenen und Erwachsenen treten infolge der vergrößerten Oberflächenspannung diffuse Mikroatelektasen auf. Bei bettlägerigen Patienten oder bei starker Schonatmung kann es vorwiegend basal zur sog. **Hypoventilationsatelektase** kommen.

Klinik: Es bestehen **Dyspnoe** und Anzeichen einer **Zyanose** als Ausdruck der Hypoxämie, die durch das erhöhte Shunt-Volumen und die verminderte Diffusionsfläche zustande kommt.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung fallen ein gedämpfter Klopfschall sowie ein abgeschwächtes Atemgeräusch über den betroffenen Lungenbezirken auf.

In der **Röntgen-Thorax-Aufnahme** zeigt sich eine homogene Verschattung mit konkaver Begrenzung zum restlichen Lungengewebe (**Abb. 2.3**).

Differenzialdiagnosen: Eine **Pneumonie** kann durch ihre Klinik, die Röntgen-Thorax-Aufnahme und die laborchemisch nachweisbaren Entzündungsparameter ausgeschlossen werden.

Therapie: Die verschiedenen Atelektaseformen lassen sich zumeist **kausal** durch Beseitigung der Ursache therapieren (z. B. endoskopische Entfernung eines stenosierenden

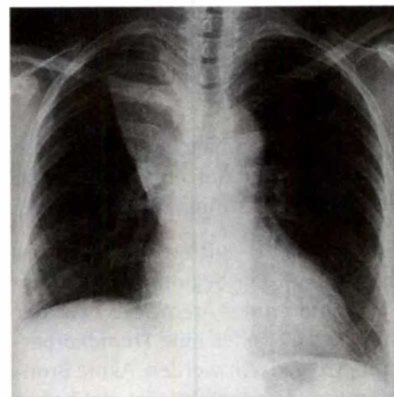


Abb. 2.3 Atelektase des rechten Oberlappens . [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Hindernisses, Punktion eines Pleuraergusses, Surfactant-Instillation).

2.7 Akute Bronchitis

DEFINITION Akute Entzündung der unteren Atemwege, die entweder die Bronchien (**akute Bronchitis**), die Trachea (**akute Tracheitis**) oder beide Etagen betreffen kann (**akute Tracheobronchitis**). Sie fällt ebenso unter den Begriff der Erkältungskrankheiten (engl. common cold).

Die **Bronchiolitis** betrifft hingegen die kleinen Bronchien und Bronchiolen. Sie ist die häufigste Atemwegserkrankung im Säuglingsalter. Näheres s. Pädiatrie S. B 554.

Ätiopathogenese: In über 90 % ist eine **virale Infektion** Ursache der Entzündung. Zu den häufigsten Erregern zählen: RS-, Adeno-, Rhino-, ECHO-, Coxsackie-, Influenza-, Parainfluenza- und Coronaviren. Unter den bakteriellen Primärerregern spielen v.a. Mykoplasmen und Chlamydien eine Rolle. Andere Bakterien wie Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae oder Moraxella catarrhalis finden sich überwiegend bei vorbestehender Lungenerkrankung oder als Sekundärerreger bei akuter viraler Bronchitis. Daneben gibt es **nichtinfektiöse Ursachen** wie das Einatmen bestimmter Gase oder Stäube.

PATHO

Sowohl infektiöse als auch nichtinfektiöse Ursachen führen zu einer **Schädigung der bronchialen Schleimhaut**. Es kommt zu Läsionen des Flimmerepithels mit Einschränkung der Clearance-Funktion und einer gesteigerten Sekretproduktion der submukösen Drüsen.

Klinik: Bei immunkompetenten Menschen hat die akute Bronchitis meist eine milde Verlaufsform. Sie beginnt innerhalb von Stunden oder Tagen zunächst mit trockenem **Husten**, der später aber zu schleimig-klarem oder gar purulentem Auswurf bei bakterieller (Sekundär-)Infektion führen kann. Oft bestehen **retrosternale Thoraxschmerzen** und nur leichtes Fieber (im Gegensatz zur Influenza). Unspezifisch sind Kopf- und Gliederschmerzen, die von Schnupfen und Pharyngitis begleitet werden können.

Komplikationen: Zu den wesentlichen Komplikationen zählt neben der **bakteriellen Superinfektion** und deren Ausweitung zur **Bronchopneumonie** die Entwicklung einer über Wochen andauernden **Hyperreagibilität** des Bronchialsystems.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der Anamnese und Klinik gestellt. Bei Verdacht auf eine begleitende Pneumonie ist eine Röntgen-Thorax-Aufnahme indiziert.

Differenzialdiagnosen: Bei akut auftretendem Husten muss differenzialdiagnostisch an ein beginnendes **Asthma bronchiale** (S. 162), an **Tumoren** der Atemwege bzw. der Lungen (Raucheranamnese, CT) oder eine **Fremdkörperaspiration** (v. a. bei Kindern) gedacht werden. Akute Bronchitiden können auch mit **anderen Infektionskrankheiten** wie Diphtherie, Keuchhusten oder Masern (Erregernachweis bzw. AK-Serologie) einhergehen. Sollten die Symptome, v.a. der Husten, über 8 Wochen persistieren (Anamnese), handelt es sich um eine Form der **chronischen Bronchitis**. Schwierig gestaltet sich die Unterscheidung einer beginnenden **Pneumonie** (fein- bis mittelblasige Rasselgeräusche, Leukozyten > 15000/µl, CRP > 5 mg/dl, Röntgen-Thorax-Aufnahme, S. 174). Atypisch verlaufende Pneumonien (S. 174) können durch eine Röntgen-Thorax-Aufnahme nachgewiesen werden.

Therapie: Unkomplizierte Verläufe der akuten Bronchitis bedürfen i. d. R. keiner Therapie. Klagen die Patienten verstärkt über Beschwerden, werden diese symptomatisch behandelt.

PHARMA

Expektoranzien (Mukolytika, Sekretolytika) haben keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und bessern die Symptome nur unwesentlich. Bei quälendem schmerzhaftem Husten und damit verbundenen Schlafstörungen kann nachts Codein als **Antitussivum** gegeben. Wenn nötig, ist auch die Kombination mit einem Schmerzmittel wie Paracetamol möglich.

MERKE Codein darf aufgrund seiner atemdepressiven Wirkung nicht mit Expektoranzien gleichzeitig angewendet werden.

Die **antibiotische Therapie** ist nur bei nachgewiesener bakterieller Infektion oder bei eitrig-fiebriger Verlaufsform indiziert.

2.8 Asthma bronchiale

DEFINITION Asthma bronchiale ist eine chronische Erkrankung der Atemwege, die mit anfallsartig wiederkehrenden, aber reversiblen Atemwegsobstruktionen und bronchialer Hyperreagibilität einhergeht.

Epidemiologie: Asthma bronchiale zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Rund 10 % der Kinder und Jugendlichen sowie rund 5 % der Erwachsenen leiden daran.

Ätiologie: Man unterscheidet im Wesentlichen 2 Formen:

- **extrinsisches (allergisches) Asthma:** Dominierende Variante bei Kindern und Jugendlichen. Mädchen und Jungen sind gleichermaßen betroffen. Häufig in Kombination mit anderen Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, z.T. genetisch determiniert. Bei Kontakt mit Umweltallergenen (am häufigsten Pollen, Tierepithelien, Hausstaubmilbenkot, Nahrungsmittel- oder Berufsallergene) kommt es zur Produktion von **IgE-Antikörpern**, die nach Bindung an Mastzellen zur Zytokinausschüttung führen (→ Typ-I-Reaktion).
- **intrinsisches (nichtallergisches) Asthma:** Erstmanifestation meist nach dem 40. Lebensjahr (weiblich > männlich). Meist besteht ein Zusammenhang mit (viralen) Atemwegsinfekten. IgE-vermittelte Reaktionen können nicht nachgewiesen werden.

Weitere Asthmaformen: Hierbei handelt es sich um Mischvarianten. Wichtige Auslösefaktoren sind:

- **Medikamente:**
  - Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (→ die medikamentöse Hemmung der Cyclooxygenase führt zur gesteigerten Bildung von Leukotrienen, sog. **Analgetikaasthma**)
  - β-Blocker (→ hemmen die Bronchodilatation).
- **körperliche Anstrengung** (Anstrengungsasthma)
- **pychische Belastung**, Hyperventilation
- **Kälte** (→ Schleimhautirritationen durch die kalte Luft, insbesondere in Kombination mit Anstrengung)
- **inhalative Noxen** (Luftverschmutzung, Berufsallergene)
- **Cough-Variant-Asthma:** milde Form mit Reizhusten
- **gastroösophagealer Reflux.**

PATHO

Pathogenese:

Extrinsisches Asthma: Die Grundlage des Asthma bronchiale bildet eine fehlregulierte Immunabwehr mit Überwiegen der Th_2-Antwort (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 426). Wenige Minuten nach Allergenexposition kommt es in der Bronchialschleimhaut zu einer **IgE-vermittelten** Degranulation von Mastzellen (**Sofortreaktion** vom Typ I). Dabei werden verschiedene Mediatoren (Histamin, Leukotriene, Prostaglandine) freigesetzt, die einerseits akute Bronchospasmen hervorrufen, andererseits Entzündungszellen anlocken (**Abb. 2.4**). Die **Bronchospasmen** können zu intermittierenden obstruktiven Ventilationsstörungen und zur akuten respiratorischen Insuffizienz führen. Insbesondere den eosinophilen Granulozyten kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie u. a. gewebeschädigende Substanzen freisetzen und dadurch eine **bronchiale Hyperreagibilität** auslösen. Dies kann sich nach einigen Stunden im Rahmen der **Spätreaktion** durch erneute Bronchospasmen bemerkbar machen. Das Vollbild der **chronischen Entzündung** ist schließlich geprägt durch ein dauerhaft inflammatorisches Zellinfiltrat und eine bronchiale Obstruktion. Die Verengung der Atemwege beruht auf folgenden Veränderungen:

- ödematöse Schleimhautschwellung
- Hypersekretion von zähem Schleim (Dyskrinie, im Anfall)
- Hyperplasie der glatten Muskulatur
- subepitheliale fibrotische Umbauprozesse („Remodeling", **Abb. 2.4**).

Intrinsisches Asthma: Die immunologischen Abläufe ähneln im Prinzip dem extrinsischen Asthma, jedoch fehlt hier die allergische Komponente. Beim intrinsischen Asthma spielen andere pathogenetische Faktoren eine Rolle, die bis heute nicht ausreichend geklärt sind. Infektiöse Agenzien (v. a. Viren) werden als Triggerfaktoren angenommen.

Klinik: Zu den typischen Asthmasymptomen zählen:

- anfallsartige **Atemnot**
- **exspiratorischer Stridor**
- Attacken von trockenem **Husten**
- **Giemen, Brummen, Pfeifen** (v. a. exspiratorisch)
- **thorakales Engegefühl.**

Die Beschwerden treten bevorzugt in der zweiten Nachthälfte (niedriger Sympathiko- und hoher Vagotonus) oder nach Exposition gegenüber Allergenen oder anderen Triggerfaktoren auf. Das klinische Bild des Asthmas kann sehr

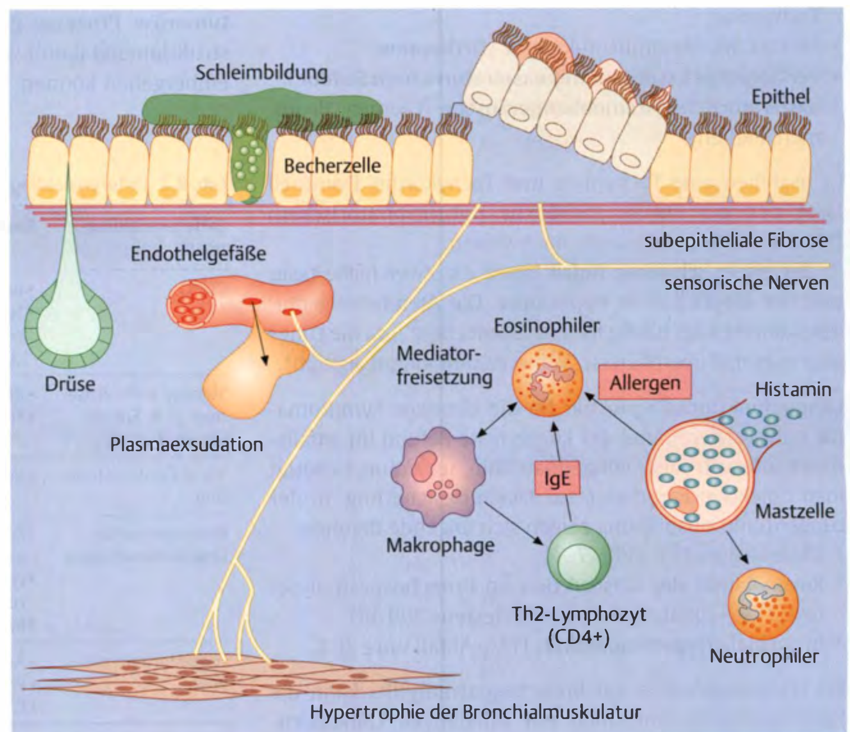


Abb. 2.4 **Pathogenese des allergischen Asthmas.** Ursächlich ist eine fehlregulierte Immunabwehr, wobei die TH_2-Immunantwort überwiegt. So wird vermehrt IgE gegenüber Allergenen gebildet. An die Mastzellen gebundenes IgE ist hauptverantwortlich für die allergische Sofortreaktion bei Allergenkontakt. Die dauerhafte allergische Entzündung führt zu einem Umbau der Atemwege mit Hyperplasie der Becherzellen und glatten Muskulatur sowie einer subepithelialen Fibrose (Remodeling). [aus: Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, Thieme, 2006]

variabel sein. Es reicht von **intermittierend** auftretenden Exazerbationen (Asthmaanfälle), die mit Phasen völliger Symptomfreiheit einhergehen, bis zu schweren **persistierenden Verlaufsformen.**

> MERKE Liegt keine Dyspnoe, sondern nur ein trockener Reizhusten vor (sog. Cough-Variant-Asthma), wird die Diagnose häufig nicht oder erst spät gestellt (keine typischen Symptome).

Verlauf und Komplikationen: Das Asthma macht sich zunächst nur **episodenhaft** bemerkbar. In der restlichen Zeit sind die Patienten völlig beschwerdefrei. Bleibt die Krankheit jedoch unbehandelt oder wird sie nur unzureichend therapiert, können sich dauerhafte Atemwegsobstruktionen ausbilden. Die Symptomatik besteht dann kontinuierlich und ist nicht, oder nur noch teilweise, reversibel. Ähnlich wie bei der COPD (S. 167besteht die Gefahr, dass die Patienten eine **chronisch respiratorische Insuffizienz**, ein **obstruktives Lungenemphysem** oder ein **Cor pulmonale** entwickeln.

Eine der gefährlichsten Komplikationen ist der **Status asthmaticus.** Er ist durch einen mehrere Stunden dauernden Anfall gekennzeichnet, der mit Bronchospasmolytika nicht durchbrochen werden kann und deshalb eine vitale Bedrohung darstellt.

Diagnostik:

Anamnese und klinische Untersuchung: Die Anamnese beinhaltet neben der Erfragung der Beschwerden auch eine Abklärung möglicher Risikofaktoren (familiäre Häufung, Neigung zu weiteren atopischen Beschwerden, Beruf). Im Rahmen der körperlichen Untersuchung fallen Anzeichen der bronchialen Obstruktion auf:

- **Dyspnoe** (bei Kindern: thorakale Einziehungen) und **Tachypnoe**
- Einsatz der Atemhilfsmukulatur (**Orthopnoe**)
- **verlängertes Exspirium mit exspiratorischem Stridor**
- **exspiratorische Atemnebengeräusche** (Giemen, Brummen, Pfeifen).

Es bestehen eine Tachypnoe und Tachykardie. Eventuell lässt sich ein Pulsus paradoxus mit inspiratorischem Druckabfall um > 10 mmHg nachweisen.

Bei einem **schweren Anfall** treten die Zwerchfelle tiefer und der Klopfschall ist hypersonor. Die Atemnebengeräusche können auch häufig fehlen („silent chest"), da die Lunge akut maximal überbläht ist (Volumen pulmonum auctum).

Lungenfunktionsdiagnostik: Da die klinische Symptomatik stark variieren und der körperliche Befund im anfallsfreien Intervall sogar völlig unauffällig sein kann, benötigt man objektive Parameter zur Diagnosesicherung. In der Lungenfunktionsprüfung zeigen sich folgende Befunde:

- **Obstruktion:** $FEV_1/VK < 70\%$
- **Reversibilität der Obstruktion** im Bronchospasmolysetest: FEV_1-Zunahme > 15 % (mindestens 200 ml)
- bronchiale **Hyperreagibilität:** FEV_1-Abfall um ≥ 20%.

Bei Nichtansprechen auf Bronchospasmolytika kann die Reversibilitätstestung auch mit inhalativen Glukokortikoiden durchgeführt werden. Nach 4-wöchiger Anwendung sollte es ebenfalls zu einem FEV_1-Anstieg > 15 % gekommen sein. Lassen die genannten Untersuchungen keine obstruktive Ventilationsstörung nachweisen, kann ein unspezifischer Bronchospasmolysetest mit Methacholin oder Histamin (→ Auslösen einer Bronchokonstriktion) durchgeführt werden.

Die ambulante Messung erfolgt selbstständig mithilfe eines Peak-Flow-Meters. Da die bronchiale Hyperreagibilität tageszeitabhängigen Schwankungen unterliegt, werden abends typischerweise deutlich höhere Werte gemessen als morgens (→ Änderungen des PEF von mindestens 20 %).

Allergiediagnostik: Das allergische Asthma stellt insgesamt gesehen die häufigste Form der Erkrankung dar. Deshalb sollte bei einer positiven Anamnese immer auch eine allergologische Diagnostik durchgeführt werden. Diese umfasst:

- gesonderte allergologische Anamnese
- Nachweis der Sensibilisierung:
  - Prick-Test, Scratch-Test, Epikutantest (s. S. 429)
  - Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischem IgE mittels RAST
  - inhalativer Allergen-Provokationstest: bei V.a. Berufsasthma arbeitsplatzspezifisch.

Differenzialdiagnosen: Viele Krankheiten zeigen Asthmaähnliche Symptome. Einige davon sind in **Tab. 2.2** mit den jeweiligen Ausschlussmaßnahmen aufgeführt. Klinisch bedeutend ist die Unterscheidung von der **COPD** (irreversible Bronchokonstriktion), da beide Krankheiten nicht nur ein anderes Therapiekonzept verlangen, sondern auch mit völlig unterschiedlichen Prognosen einhergehen. Ferner muss an eine **Fremdkörperaspiration** oder **tumoröse Prozesse** gedacht werden, die auch mit Obstruktion und damit verbundenen Atemnebengeräuschen einhergehen können. Nicht selten als therapierefraktäres

Tab. 2.2 Differenzialdiagnosen des Asthma bronchiale

Differenzialdiagnose	Ausschlussmaßnahmen
COPD	• Bronchospasmolysetest → negativ • Spirometrie und Bodyplethysmografie („Emphysem-Knick" in Fluss-Volumen-Diagramm, „Golfschläger" in der Resistance-Schleife)
Stenose anderer Genese (z. B. Fremdkörper, Tumor)	• Bronchospasmolysetest → negativ • Steroide → kein Ansprechen
Vocal-Cord-Dysfunktion	• direkte Laryngoskopie
dekompensierte Linksherzinsuffizienz	• Röntgen-Thorax-Aufnahme → Zeichen der akuten Stauung • Lungenfunktion → restriktive Ventilationsstörung • kardiale Diagnostik
Lungenarterienembolie	• Anamnese → tiefe Beinvenenthrombose • Perfusions-Ventilations-Szintigrafie • CT

Asthma fehldiagnostiziert wird die sog. **Vocal-Cord-Dysfunktion**, eine abnorme Funktion der Stimmbänder mit paradoxem Schluss der Stimmritze und Dyspnoe. Auch eine **dekompensierte Linksherzinsuffizienz** („Asthma cardiale") oder **Lungenarterienembolien** können mit akuter Atemnot einhergehen.

Des Weiteren müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden: atypische Pneumonien oder postinfektiöse Störungen, Bronchiektasen, Hyperventilationssyndrom, neuromuskuläre Erkrankungen, primäre Ziliendysfunktion, Sarkoidose, Spontanpneumothorax, Tracheobronchomalazie, Tuberkulose, zystische Fibrose.

Therapie und Prophylaxe: Die Therapie des Asthmas basiert auf einer akuten Bedarfsmedikation im Anfall und der langfristigen Dauertherapie. Mit allgemeinen supportiven und präventiven Maßnahmen wird versucht, die Therapie zu optimieren und die Lebensqualität des Patienten effektiv zu verbessern.

Das Asthma bronchiale wurde bis vor Kurzem anhand verschiedener Parameter in 4 Schweregrade eingeteilt. Diese Einteilung spielt allerdings nurmehr im Rahmen der Erstbeurteilung eine Rolle. Mittlerweile ist man, v.a. im Hinblick auf die Therapieoptimierung, dazu übergegangen, den **Grad der Kontrolle** des Asthmas als Kriterium zu verwenden. Dieser richtet sich rückblickend auf einen Zeitraum von 4 Wochen und schließt die Symptome, den Grad der Aktivitätseinschränkung, den Bedarf an Medikamenten, die Lungenfunktion sowie die Exazerbationsanzahl ein. Es ergeben sich drei Grade der Asthmakontrolle: **kontrolliert**, **teilkontrolliert**, **unkontrolliert**.

MERKE Ziel aller therapeutischen Maßnahmen sollte es sein, den Grad des kontrollierten Asthmas zu erreichen und/oder aufrechtzuerhalten.

PHARMA

Pharmakotherapeutisch stehen als Bedarfsmedikation rasch wirksame Brochospasmolytika („Reliever") und für die Dauertherapie Entzündungshemmer sowie langwirksame Bronchospasmolytika („Controller") zur Verfügung:

MERKE Prinzip der Stufentherapie: So viel wie nötig, so wenig wie möglich.

Bedarfsmedikation (sog. Reliever):

- **Inhalative kurzwirksame β_2-Sympathomimetika** (SABA) stimulieren β_2-adrenerge Rezeptoren und führen zur Erschlaffung der Bronchialmuskulatur. Die Wirkung tritt schneller und zielgerichteter ein als nach oraler Applikation, ebenso kann die Dosierung wesentlich niedriger gehalten werden. Bei Daueranwendung kann es allerdings zum Wirkverlust aufgrund der Downregulation der Rezeptoren kommen. Typische Substanzen sind Fenoterol, Reproterol, Salbutamol oder Terbutalin.
- Als **Alternativen** gelten inhalative Anticholinergika (evtl. in fixer Kombination mit SABA), ein rasch wirksames Theophyllin und orale β_2-Sympathomimetika. Orale Präparate sind jedoch schlechter wirksam und weisen eine höhere Nebenwirkungsrate auf.

Dauertherapie (sog. Controller):

- **Inhalative Glukokortikoide** (ICS) wirken stark entzündungshemmend und sind gut verträglich. Die Wirkung tritt erst nach einer Woche ein, daher sind sie im akuten Anfall nicht geeignet. Sie können zu einer Resensibilisierung für β_2-Sympathomimetika führen. Hierzu zählen Substanzen wie Beclomethason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason oder Mometason.
- **inhalative langwirksame Bronchospasmolytika** (LABA): Lang wirksame β_2-Sympthaomimetika (z.B. Formoterol, Salmeterol) wirken analog den kurzwirksamen Substanzen bei längerer Wirkdauer. Formoterol ist dabei aufgrund seines schnellen Wirkeintritts auch für die Akuttherapie geeignet. Anticholinergika (z.B. Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tiotropiumbromid) vermindern den intrinsischen Vagotonus.
- **Orale langwirksame β_2-Sympathomometika** sind eine Alternative zu LABAs, allerdings mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden.
- **Leukotrienrezeptorantagonisten** (z.B. Montelukast) wirken antientzündlich (nicht so stark wie Glukokortikoide) und bronchodilatatorisch.
- **Theophyllin:** schwacher Bronchodilatator mit Steigerung der mukoziliären Clearance und auch des Atemantriebs. Die Anwendung erfolgt oral als Retardpräparat (im Krankenhaus u.U. auch intravenös). Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil groß; regelmäßige Kontrollen des Serumspiegels sind erforderlich.
- **Inhalative Cromone** sind schwach antiinflammatorisch und müssen mehrmals täglich verabreicht werden (kurze Wirkdauer). Hierzu zählen u.a. Cromoglycin und Nedocromil.
- **Omalizumab:** rekombinanter, monoklonaler Antikörper gegen IgE, der die Sensibilisierung von Mastzellen im Gewebe verhindert. Die Applikation erfolgt s.c. Indikation ist das therapieresistente allergische Asthma.

Therapie im Kindes- und Jugendalter: Im Grunde gelten dieselben Empfehlungen wie bei den Erwachsenen. Die einzigen Ausnahmen betreffen die Stufen III und IV (s. auch **Abb. 2.5**). In Stufe III stellt die Kombination von inhalativen Glukokortikoiden mit Montelukast ebenso die Therapie der 1. Wahl dar. In Stufe IV wird die Gabe von Theophyllin p.o. nicht empfohlen.

Abb. 2.5 zeigt den Stufenplan, nach dem die verschiedenen Substanzen zum Einsatz kommen.

Für die **inhalative Applikation** von Arzneimitteln stehen drei Systeme zur Verfügung:

- **Dosieraerosole** (engl. MDI, „metered dose inhaler") mit Inhalierhilfe (Spacer)
- **Pulverinhalatoren**
- **elektrische Vernebler.**

Im Gegensatz zu den treibgasgetriebenen Dosieraerosolen sind Pulverinhalatoren vom inspiratorischen Fluss des Patienten abhängig und sollten daher nicht im akuten Anfall eingesetzt werden. Elektrische Vernebler kommen v.a. bei der stationären Therapie lebensbedrohlicher Asthmaanfälle zum Einsatz.

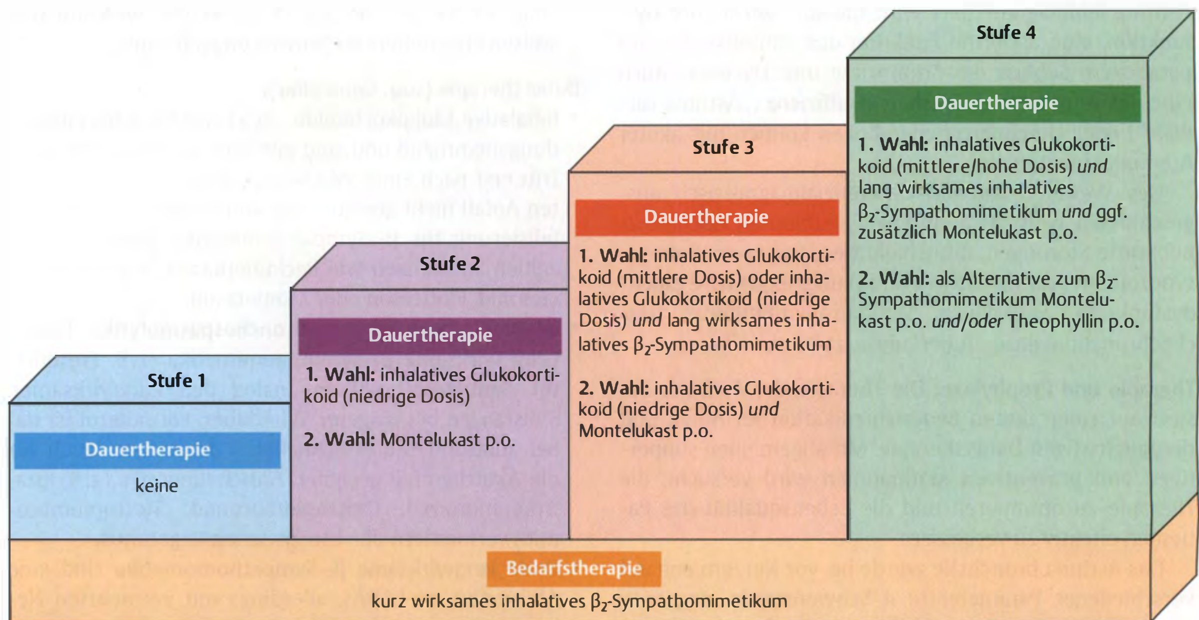


Abb. 2.5 Pharmakologische Stufentherapie des Asthma bronchiale (nach Nationaler Versorgungsleitlinie Asthma, 2010). [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie, Thieme, 2011]

Tab. 2.3 Schweregradbezogene Initialtherapie des Asthmaanfalls (nach Nationaler Versorgungsleitlinie, 2010)

Anfallstärke	Symptome	Maßnahme	Therapie
leicht bis mittelschwer	• normales Sprechen • Atemfrequenz < 25/min • Herzfrequenz < 110/min • PEF > 50 % vom Soll- oder Bestwert	Ansprechen auf Initialtherapie abwarten	Initialtherapie: • 2–4 Hübe eines kurzwirksamen β_2-Sympathomimetikums (ggf. nach 10–15 min wiederholen) • 25–50 mg Prednisolonäquivalent oral Selbsthilfetechniken (z. B. Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, Lippenbremse)
schwer	• Atemnot beim Sprechen • Atemfrequenz ≥ 25/min • Herzfrequenz ≥ 110/min • PEF < 50 % vom Soll- oder Bestwert	Krankenhauseinweisung in Erwägung ziehen	Initialtherapie: • O_2 2–4 l/min (Ziel SaO_2 > 92 %) • 2–4 Hübe eines kurzwirksamen β_2-Sympathomimetikums (in 10–15-minütlichen Abständen wiederholen) • 50–100 mg Prednisolonäquivalent oral oder i. v. falls vorhanden: • Ipratropiumbromid: 0,5 mg durch Verneblung oder 4 Hübe = 80 µg aus einem Dosieraerosol Selbsthilfetechniken
lebensbedrohlich	• frustrane, flache Atmung (silent chest), Zyanose • Hypotonie/Bradykardie • Erschöpfung, Verwirrung bis Koma • p_aO_2 < 60 mmHg/ SaO_2 < 92 % • Normo-/Hyperkapnie • PEF < 33 % vom Soll- oder Bestwert bzw. < 100 l/min	sofortige Krankenhauseinweisung (Intensivstation) in Begleitung eines Notarztes	Initialtherapie: • O_2 2–4l/min (Ziel SaO_2 > 92 %) • 2–4 Hübe eines kurzwirksamen β_2-Sympathomimetikums (in 10–15-minütlichen Abständen wiederholen) • 50–100 mg Prednisolonäquivalent oral oder i. v. • Theophyllin i. v. (**Cave:** vorausgegangene Theophyllintherapie) falls vorhanden: • Ipratropiumbromid: 0,5 mg durch Verneblung oder 4 Hübe = 80 µg aus einem Dosieraerosol atemerleichternde Körperposition (Sitzen), ggf. Intubation und Beatmung

Therapie des Asthmaanfalls: Der Schweregrad einer akuten Exazerbation (= Asthmaanfall) reicht von leichten bis zu lebensbedrohlichen Formen und erfordert deshalb ein entsprechend angepasstes Konzept für die Initialtherapie. In **Tab. 2.3** sind die Kriterien und die jeweils einzuleitenden Maßnahmen aufgeführt.

Beim leichten, mittelschweren und schweren Asthmaanfall wird das Ansprechen 30–60 min nach Einleiten der Initialtherapie beurteilt. Hat sich der Zustand normalisiert, kann ambulant weiterbehandelt werden. Bestehen jedoch weiterhin Anfallsanzeichen, erfolgt auch hier die sofortige Krankenhauseinweisung.

Im Krankenhaus sollte bei lebensbedrohlichen oder therapierefraktärem Asthmaanfall (**Cave:** Entwicklung eines **Status asthmaticus**) die Indikation zur **intensivmedizinischen Betreuung** mit Intubation und Beatmung geprüft werden. Die weitere Therapie erfolgt mit:
- Sauerstoff 2–4 l/min
- Prednisolonäquivalent 50–100 mg i. v. alle 4–6 h
- Ipratropiumbromid 0,5 mg mit einem kurzwirksamen β_2-Sympathomimetikum (z. B. Salbutamol 0,25 mg) alle 30–60 min vernebelt
- evtl. parenterale Applikation eines β_2-Sympathomimetikums, Theophyllin oder Magnesiumsulfat
- ausreichende Flüssigkeitsgabe.

Cave: Im akuten Anfall sollte verzichtet werden auf:
- Sedativa bzw. Anxiolytika (→ Atemdepression)
- Expektoranzien (→ können den Husten verstärken)
- Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen (→ kardiale Belastung)
- Antibiotika (→ nur bei begründetem Verdacht einer bakteriell induzierten Exazerbation).

Ergänzende Therapie: Zu den **supportiven nichtmedikamentösen Maßnahmen** zählen Patientenschulungen und Instruktion zum Umgang mit Inhalationssystemen, körperliches Training, Atemphysiotherapie, Tabakentwöhnung, psychosoziale Aspekte sowie die Kontrolle des Körpergewichts. Bei allergischem Asthma kann auch eine **Hyposensibilisierung** (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. 430) erwogen werden. Sie ersetzt jedoch nicht die medikamentöse Therapie.

Rehabilitation: Eine pneumologische Rehabilitation ist bei Asthmatikern unter folgenden Bedingungen indiziert:
- andauernde Beschwerden und Lungenfunktionseinschränkungen
- Schulabschluss oder Berufsausbildung sind gefährdet
- bei drohender Berufs-/Erwerbsunfähigkeit, Pflege- oder Hilfsbedürftigkeit
- supportive Therapie ambulant nicht möglich.

Prävention: Als wichtigste Präventivmaßnahme gilt die **Beseitigung** einer Exposition gegenüber **Tabakrauch** . Gemieden werden sollten potenzielle **Allergene** (Beruf, Haustiere, saisonaler Pollenflug), **feuchtes Innenraumklima** sowie asthmaauslösende Medikamente (z. B. Cyclooxygenase-Hemmer). Der Stellenwert einer langen Stillperiode, hypoallergener Säuglingsnahrung oder die Reduktion von Hausstaubmilben ist nicht hinreichend geklärt.

2.9 Chronische Bronchitis und COPD

DEFINITION
- Laut WHO liegt eine **chronische Bronchitis** vor, wenn es in 2 aufeinanderfolgenden Jahren zu einem mindestens 3 Monate anhaltenden, produktiven Husten kommt. Bei der chronisch-obstruktiven Bronchitis sind die Beschwerden durch die Obstruktion bedingt.
- **Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung** (engl. „chronic obstructive pulmonary disease", COPD): Sammelbegriff für chronische Krankheiten der Lunge, denen eine progredient verlaufende, nicht vollständig reversible Obstruktion zugrunde liegt. Sie entwickelt sich aus einer chronischen Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem, sofern dieses eine obstruktive Komponente aufweisen. Die chronisch-obstruktive Bronchitis kann auch zu einer irreversiblen Erweiterung der kleinen Luftwege führen (obstruktives Lungenemphysem).

Epidemiologie: Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und ist im 7. Lebensjahrzehnt am höchsten. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die COPD ist die häufigste Erkrankung der Atmungsorgane und die vierthäufigste Todesursache weltweit.

Ätiologie und Risikofaktoren: Hauptgrund für die Entwicklung einer COPD (bis zu 90 %) ist der **Zigarettenrauch**. Darüber hinaus gibt es weitere exo- wie auch endogene Risikofaktoren:
- **exogen:**
  - allgemeine Luftverschmutzung (z. B. Nitrosegase, Schwefeloxide, Ozon, Feinstaub)
  - berufsbedingte Schadstoffexposition (verschiedene Dämpfe, Reizstoffe, Stäube)
  - häufige Infektionen der unteren Atemwege in der Kindheit
  - Störungen der Lungenreifung (Schwangerschaftskomplikation) bzw. der Lungenentwicklung (z. B. Infekte)
- **endogen:**
  - genetische Prädisposition (z. B. α_1-Antitrypsinmangel, IgA-Mangel).

PATHO

Pathophysiologie und klinische Pathologie: Die Entwicklung der COPD ist ein **multifaktoriell** beeinflusster Prozess. Von zentraler Bedeutung sind verschiedene Inhalationsnoxen, v. a. Zigarettenrauch, die auf einen prädisponierten Organismus treffen (**Abb. 2.6**). Durch das teilweise **jahrzehntelange Einatmen von Schadstoffen** kommt es zu Irritationen und Schädigungen der bronchialen Schleimhaut. Diese reagiert zunächst mit einer Hypertrophie bzw. **Hyperplasie** der Becherzellen und submukösen Drüsen. Folge dieser Veränderungen ist eine vermehrte Produktion von **zähflüssigem Schleim** (Hyper- und Dyskrinie). Zusätzlich ist das Flimmerepithel in seiner Funktion eingeschränkt, sodass der Schleim nicht regelrecht abtransportiert werden kann und so das Bronchiallumen einengt. Darauf basierend werden entzündliche Prozesse getriggert, die schließlich infolge der dauerhaften Schadstoffexposition chronifizieren und sich klinisch als **chronische Bronchitis** äußern. Eingewanderte Monozyten, neutrophile Granulozyten sowie CD8-positive Lymphozyten halten die Entzündung aufrecht und provozieren bronchiale Umbauvorgänge („**Remodeling**"). Die chronische Entzündung und der Narbenzug führen zur dauerhaften und fixierten Lumeneinengung der kleinen Atemwege. Des Weiteren entwickeln sich ein

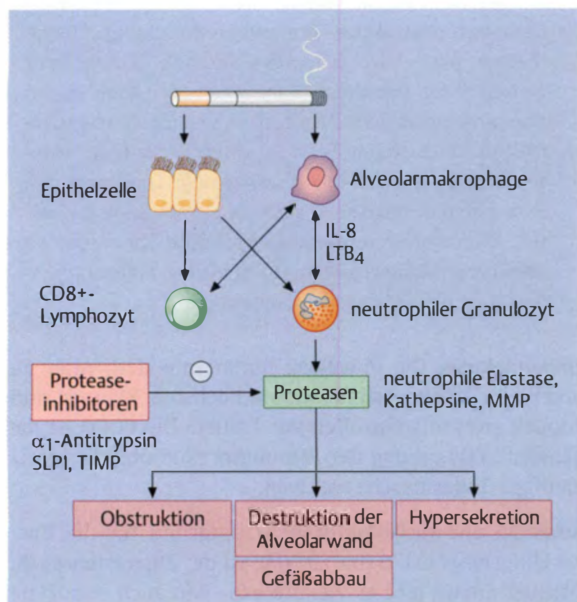


Abb. 2.6 **Pathomechanismen bei der Entstehung einer COPD.** Durch die chronische Einwirkung von Noxen (v.a. Zigarettenrauch) entwickelt sich eine Entzündungsreaktion der tiefen Atemwege mit neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und CD8-positiven Lymphozyten. Es kommt zur chronischen Bronchitis mit Hyperplasie der Becherzellen. Im Bereich der Alveolen ist das Gleichgewicht aus Proteasen und Proteaseninhibitoren aufgehoben, sodass die Emphysembildung gefördert wird. [aus: Siegenthaler, Klinische Pathophysiologie, Thieme, 2006]

Schleimhautödem und eine allgemeine **bronchiale Hyperreagibilität** mit Kontraktion der Bronchusmuskulatur.

Der chronische Entzündungsprozess führt darüber hinaus zu einer verstärkten Freisetzung aggressiver **Proteasen**, die das Bindegewebe zerstören und eine Rarefizierung des Alveolargerüsts hervorrufen (**Lungenemphysem**, S. 171).

Durch die vermehrte Fibrosierung des Lungengewebes nimmt die Elastizität der Lunge ab und das Residualvolumen zu. Die Patienten müssen sich vermehrt anstrengen, um normal zu atmen, da die kleinen Atemwege verengt sind. In der Folge entwickelt sich eine Hyperkapnie. Die verengten Atemwege (**obstruktive Ventilationsstörung**) und das zerstörte kapillarreiche Alveolargerüst rufen schließlich eine Verteilungsstörung hervor: In hypoxischen Lungenbezirken kommt es zur reaktiven Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus). In weiterer Folge kann der Gesamtquerschnitt der Lungengefäße derart verringert sein, dass sich eine **pulmonale Hypertonie** oder gar ein Cor pulmonale entwickeln.

MERKE Ein „reines" Emphysem, d. h. ohne obstruktive Komponente, ist nicht der COPD zuzurechnen.

Klinik: Die typischen Symptome der COPD sind:

- **chronischer Husten**
- **Auswurf** (weißlich flüssiges oder zähes Sekret, am Morgen auch eitrige Beimengungen)
- **Dyspnoe** (zunächst nur unter Belastung, später auch in Ruhe).

Tab. 2.4 **Schweregrade einer COPD (nach der Deutschen Atemwegsliga 2007)**

Schweregrad	Klinik und Befunde
I = leichtgradige COPD	• $FEV_1/VC < 70\,\%$ • $FEV_1 \geq 80\,\%$ des Sollwertes • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf)
II = mittelgradige COPD	• $FEV_1/VC < 70\,\%$ • FEV_1 50–79 % des Sollwertes • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe)
III = schwere COPD	• $FEV_1/VC < 70\,\%$ • FEV_1 30–49 % des Sollwertes • mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
IV = sehr schwere COPD	• $FEV_1/VC < 70\,\%$ • $FEV_1 < 30\%$ des Sollwertes oder • $FEV_1/VC < 70\,\%$ • $FEV_1 < 50\,\%$ des Sollwertes mit • chronisch-respiratorischer Insuffizienz oder Rechtsherzinsuffizienz

Chronische Bronchitis und Lungenemphysem sind häufig miteinander vergesellschaftet und können in unterschiedlichem Maße zum Krankheitsbild der COPD beitragen. Abhängig von der dominierenden Komponente unterschied man den emphysematischen Typ (Pink Puffer; asthenischer Typ, starke Dyspnoe, spät auftretendes Cor pulmonale) vom bronchitischen Typ (Blue Bloater; pyknischer Typ, Zyanose, geringe Dyspnoe, ausgeprägte Ödeme). Diese Unterteilung ist jedoch heutzutage für das weitere therapeutische Vorgehen irrelevant. Wesentlich wichtiger sind die unterschiedlichen **Schweregrade** der COPD (**Tab. 2.4**).

Komplikationen:

Exazerbation: Virale und/oder **bakterielle Infektionen** (am häufigsten durch Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Enterobacter, Pseudomonas aeroginosa sowie Influenza-, RS-, Rhino-, Corona- oder Adenoviren) können das Beschwerdebild akut verschlechtern. Eine feucht-kalte Witterung und erhöhte Feinstaubbelastung der Luft verstärken darüber hinaus die Symptomatik. Die größte Gefahr besteht dabei in der zunehmenden respiratorischen Insuffizienz sowie der Dekompensation eines Cor pulmonale (S. 190), die zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können.

Pulmonale Kachexie: Der **Gewichtsverlust** bei COPD-Patienten ist auf die vermehrte Atemarbeit sowie eine Störung der enteralen Resorbtion infolge der Rechtsherzschwäche (→ Leberstauung, Aszites) zurückzuführen. Der katabole Metabolismus und die Immobilisation führen zudem zu **muskulärer Atrophie** und **Osteoporose** (Cave: Eine systemische Glukokortikoidtherapie verstärkt die Osteoporose!).

Respiratorische Insuffizienz: Die **respiratorische Partialinsuffizienz** (Hypoxämie) äußert sich im chronischen Stadium mit einer Polyglobulie. Bei Erschöpfung der Atemmuskelpumpe entwickelt sich eine **respiratorische Global-**

insuffizienz (Hyperkapnie), die mit Kopfschmerzen sowie Konzentrations- und Vigilanzstörungen einhergehen kann.

Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale: Die pulmonale Hypertonie ist nicht nur Folge der Verteilungsstörung und ihrer Kompensation (Euler-Liljestrand-Reflex), sondern ist auch direkt auf den Gefäßverlust zurückzuführen (v. a. bei Lungenemphysem). Sie äußert sich in funktionellen Einschränkungen am rechten Herzen (Cor pulmonale), die bis zu einer Rechtsherzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, Hepatomegalie, Aszites, Pleuraergüssen und Nykturie führen können.

Sonstige: Zu den weiteren Komplikationen zählen rezidivierende Atemwegsinfekte, Bronchiektasen, Schlaf- und psychische Störungen (Depression, Angststörung).

Diagnostik: Die **Anamnese** sowie der klinische Befund liefern erste Hinweise auf das Vorliegen einer COPD. Anamnestisch sollte nach Risikofaktoren – insbesondere den Rauchgewohnheiten (Pack years; s. Neoplastische Erkrankungen S. 610), anderen Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma, Allergien, Infekte), schlafbezogenen Atemstörungen und der Krankheitsschwere (Verlauf, Intensität, alltägliche Beeinträchtigung, Belastbarkeit, Komorbidität) gefragt werden.

Typische Befunde der **körperlichen Untersuchung** sind:

- Inspektion: Zyanose, Fassthorax (bei Emphysem)
- Palpation: verminderter Stimmfremitus
- Perkussion: hypersonorer Klopfschall, tiefstehende Zwerchfelle (bei Emphysem)
- Auskultation: verlängertes Exspirium mit Pfeifen, Giemen, Brummen, ggf. auch feuchte Rasselgeräusche (abhängig von der Sekretionsmenge).

Weitere Symptome stehen insbesondere mit den Komplikationen der COPD in Zusammenhang.

MERKE Der körperliche Untersuchungsbefund kann im Frühstadium oder bei gering ausgeprägter COPD völlig unauffällig sein.

An die klinische Untersuchung schließen sich die routinemäßige Diagnostik sowie ergänzende Methoden an. Sie sind mit ihrer jeweiligen Indikation in **Tab. 2.5** aufgeführt.

Zu den Basismaßnahmen bei der COPD-Diagnostik gehört die **Röntgen-Thorax-Aufnahme** in 2 Ebenen. Mit ihrer Hilfe lassen sich v. a. mittel- und hochgradige emphysematöse Veränderungen darstellen (**Abb. 2.9**; Näheres zum Befund auf S. 172). Des Weiteren dient das Röntgenbild dem Nachweis eines Cor pulmonale sowie dem Ausschluss anderer Erkrankungen (z. B. eines Bronchialkarzinoms). Im Falle einer Exazerbation zeigen sich pneumonische Infiltrate.

RADIO

Tab. 2.5 Diagnostik bei COPD

Diagnostik		Indikation
Routinediagnostik		
Lungenfunktionsprüfung	Spirometrie/Bodyplethysmografie	Nachweis einer Obstruktion ($FEV_1/VC < 70\,\%$) Beurteilung von Fluss-Volumen-Diagramm („Emphysemknick", Spitzenflussminderung) und Resistance-Schleife („Golfschläger")
	Bronchospasmolysetest	zur Unterscheidung zwischen COPD und Asthma bronchiale
	Transferfaktormessung	Schweregradbestimmung bei Emphysem
	arterielle Blutgasanalyse	Zeichen einer respiratorischen Partial- oder Globalinsuffizienz
kardiologische Diagnostik	EKG	Zeichen der Rechtsherzbelastung
Labordiagnostik	α_1-Antitrypsin	insbesondere bei jungen, nichtrauchenden Patienten (α_1-Antitrypsin-Mangel?)
	Blutbild	V. a. Polyglobulie
Bildgebung	Röntgen-Thorax	Nachweis eines Emphysems, Cor pulmonale, Ausschluss anderer Erkrankungen (z. B. Bronchialkarzinom)
ergänzende Diagnostik		
Lungenfunktionsprüfung	Spiroergometrie	Nachweis einer Belastungsdyspnoe
	6-Minuten-Gehtest	Verlaufskontrolle
kardiologische Diagnostik	Echokardiografie	Nachweis des Cor pulmonale Unterscheidung von rechts- und linksventrikulärer Funktionseinschränkung
Labordiagnostik	Entzündungsparameter (BSG, CRP)	Exazerbation
Mikrobiologie	Sputumdiagnostik	Exazerbation
Endoskopie	Bronchoskopie	DD bei Hämoptysen und Dyspnoe
Bildgebung	HR-CT	Nachweis eines Emphysems, Bronchiektasen
	Lungenszintigrafie	vor Resektionen zur Abschätzung des Funktionsverlusts

Die **HR-CT** wird eher in der weiterführenden Diagnostik eingesetzt. Sie ist das beste Verfahren zur Charakterisierung, Quantifizierung sowie Lokalisierung eines Lungenemphysems (**Abb. 2.10**) und ein wichtiges differenzialdiagnostisches Hilfsmittel zum Ausschluss von Bronchiektasen. Vor einem resezierenden Eingriff kann eine **Lungenszintigrafie** zur Abschätzung des zu erwartenden Funktionsverlusts angefertigt werden.

Differenzialdiagnosen: Wichtige Differenzialdiagnosen der COPD sind mit den jeweiligen Ausschlussmaßnahmen in **Tab. 2.6** aufgeführt.

MERKE Husten, der länger als 4 Wochen bei einem Raucher besteht, sollte immer abgeklärt werden (V. a. Bronchialkarzinom)!

Therapie:

PHARMA

Pharmakotherapie: Die **medikamentöse Langzeittherapie** der stabilen COPD erfolgt anhand eines Stufenplans (**Abb. 2.7**).

Therapie bei akuter Exazerbation: Bei subjektiv leichtgradigen Formen genügt zunächst der Einsatz von **β_2-Sympathomimetika** und/oder **Anticholinergika**. Nehmen die Beschwerden deutlich zu bzw. verschlechtert sich die Lungenfunktion, sind zusätzlich **systemische Glukokortikoide** sowie **Theophyllin** indiziert. Bei schwerer Exazerbation kann darüber hinaus auf **Sauerstoffgabe** und **nichtinvasive Beatmungsformen** zurückgegriffen werden. Bei allen Formen der Exazerbation, die mit purulentem Sputum einhergehen, erfolgt entsprechend dem COPD-Stadium eine **antibiotische Therapie**:

- Stadium I und II: Aminopenicilline, Tetrazykline, orale Cephalosporine, Ketolide

Tab. 2.6 Differenzialdiagnosen der COPD und Maßnahmen zu deren Ausschluss

Differenzialdiagnose	Ausschlussmaßnahme
Asthma bronchiale	• Anamnese: Beginn häufig in Kindheit/Jugend, familiäre Häufung • Klink: anfallsartige Atemnot • Lungenfunktion: positiver Bronchospasmolysetest, ausgeprägte bronchiale Hyperreagibilität • gutes Ansprechen auf Kortikosteroide
Bronchiektasen	• schwierig, da gleiche Symptome und Komplikationen (s. u.) • größere Sputummenge • HR-CT (**Abb. 2.2**)
Tracheal- oder Larynxstenose	• Klinik: in- bzw. exspiratorischer Stridor • Laryngoskopie • Bronchoskopie
Linksherzinsuffizienz	• Anamnese: Orthopnoe, nächtlicher Husten • kardiale Diagnostik
zystische Fibrose	• Schweißtest
Bronchiolitis obliterans	• bronchoskopische transbronchiale Biopsie
Bronchialkarzinom	• Röntgen-Thorax-Aufnahme • CT • Bronchoskopie mit Biopsie

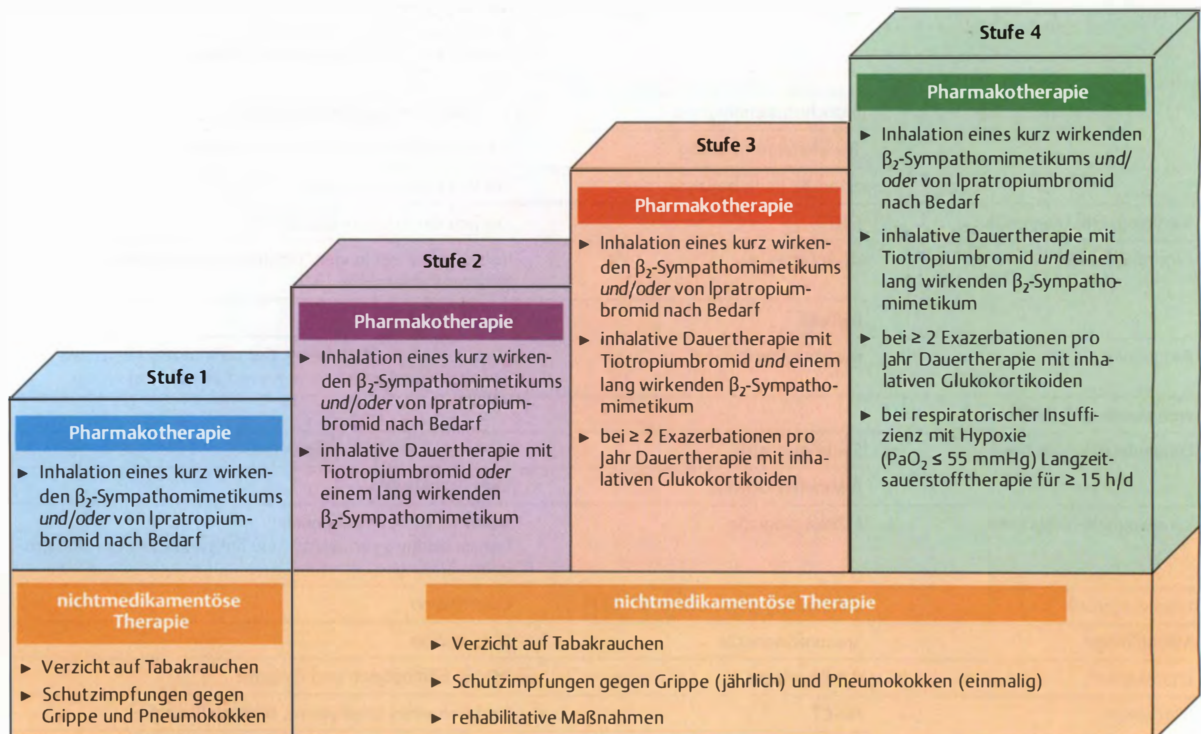


Abb. 2.7 Medikamentöse Stufentherapie der COPD. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie, Thieme, 2011]

- Stadium III und IV: Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor oder Fluorchinolone mit Pneumokokkenwirksamkeit
- bei Verdacht auf eine Pseudomonas-aeroginosa-Beteiligung: Cipro- oder Levofloxacin.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen nehmen im Rahmen der COPD-Therapie einen hohen Stellenwert ein. **Körperliches Training** erhöht z. B. in allen Stadien der Erkrankung die Belastbarkeit, mindert die Exazerbationsrate und mildert die Dyspnoebeschwerden. Des Weiteren sollen **Patientenschulungen** den häuslichen Umgang mit der Krankheit erleichtern (Erlernen von Inhalationstechnik, Prophylaxe und Management der Exazerbation) und physiotherapeutisch vermittelte Atemtechniken die Atemarbeit ökonomisieren helfen. Nikotinkarenz ist in allen Stufen der Erkrankung angezeigt.

Sind alle medikamentösen und nichtmedikamentösen Optionen ausgeschöpft, kommen u. U. noch **operative Interventionsmöglichkeiten** (Bullektomie, Lungenvolumenreduktion, Lungentransplantation als Ultima Ratio) in Frage (s. Chirurgie S. B 166).

Rehabilitation: Ziel von Rehabilitationsmaßnahmen ist es, die Lebensqualität zu verbessern. Sie sind vorwiegend an motivierte Patienten in den Krankheitsstadien II–IV gerichtet und indiziert, wenn die Krankheitsfolgen trotz adäquater Therapie persistieren bzw. eine Teilhabe am privaten oder beruflichen Leben erschweren. Weitere Indikationen sind drohende Pflegebedürftigkeit, Erwerbsunfähigkeit sowie die Anschlussheilbehandlung nach stationärem Aufenthalt. Die Rehabilitation umfasst die Optimierung der medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie. Hierzu zählen auch berufsfördernde Maßnahmen, körperliches Training, Ergotherapie, soziale Betreuung und Ernährungsberatung.

Prävention: In allen Stadien der COPD lässt sich durch Prävention das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und eine Prognoseverbesserung erreichen. Oberste Priorität hat dabei die absolute **Nikotinkarenz**. Hierbei spielen intensive ärztliche Beratung, Aufklärung und Unterstützung bei der Raucherentwöhnung eine wesentliche Rolle. Sowohl die Nikotinsubstitution (Pflaster, Kaugummi oder sublinguale Tablette) als auch die ergänzende Anwendung des Antidepressivums Bupropion können die Entwöhnungsrate deutlich steigern. Von prophylaktischer Bedeutung sind des Weiteren die **Elimination anderer Noxen** (insbesondere bei berufsbedingter COPD) sowie **Impfungen** gegen Influenza und Pneumokokken.

Prognose: Die einzige Möglichkeit, die Progredienz der COPD aufzuhalten oder wenigstens zu verlangsamen, besteht in der Ausschaltung der ursächlichen Noxe. Nur dann kann die Lebenserwartung auch im Stadium IV noch mit einer Sauerstofftherapie verlängert werden. Als prognostisch ungünstige Faktoren gelten hohes Lebensalter, Hyperkapnie und schwerwiegende Begleiterkrankungen.

2.10 Lungenemphysem

DEFINITION Als **Lungenemphysem** bezeichnet man destruktive Lungenstrukturveränderungen, die mit Erweiterungen der Atemwege distal der Bronchioli terminales und einer Abnahme der alveolären Gasaustauschfläche einhergehen. Die Kombination mit einer COPD ist häufig.

PATHO

Ätiopathogenese: Pathogenetisch liegt der Emphysembildung eine Zerstörung der Alveolarsepten zugrunde. Ursächlich ist dabei ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen (Elastase, Kollagenase aus Entzündungszellen) und Antiproteasen (z. B. α_1-Antitrypsin) aufgrund von:

- **angeborenen** Ursachen (z. B. α_1-Antitrypsin-Mangel)
- **chronischen Entzündungen** durch verstärkte Proteasenfreisetzung oder
- verschiedenen **Noxen** (z. B. Zigarettenrauch) durch Inaktivierung der Proteaseninhibitoren.

Überwiegen die proteolytischen Enzyme, wird die Zerstörung des Lungengewebes beschleunigt (**Abb. 2.6**). Die **enzymatischen Abbauprozesse** führen außerdem zur Instabilität der Atemwege (exspiratorischer Kollaps) und begünstigen damit eine Überblähung der Lunge. Eine Lungenfibrose liegt nicht vor.

Einteilung: Die destruktiven Erweiterungen des Lungenparenchyms können sowohl **generalisiert** als auch **lokal** begrenzt auftreten. Beim **generalisierten** Lungenemphysem unterscheidet man 2 Formen (**Abb. 2.8**):

- **zentrolobulär (zentroazinär):** Nur die proximalen zuführenden Anteile eines Azinus (Bronchioli respiratorii) sind erweitert. Häufigere Emphysemform, die bevorzugt in den Lungenoberlappen auftritt; meist im Zusammenhang mit einer chronischen Bronchitis (→ entzündliche Infiltrate).

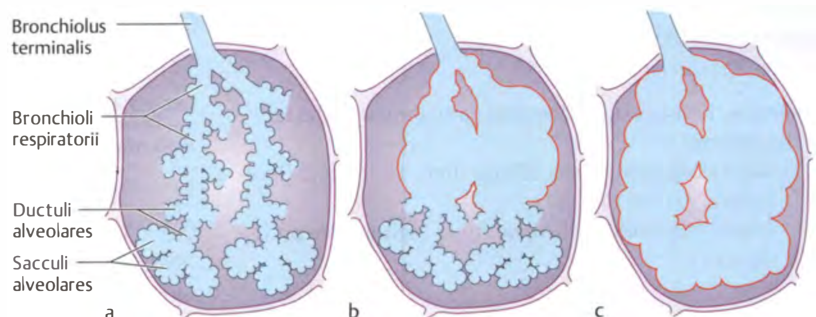


Abb. 2.8 **Emphysemformen. a** Normale Azinusstruktur. **b** Zentroazinäres Emphysem. **c** Panlobuläres Emphysem. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

- **panlobulär (panazinär):** Die gesamte Azinusstruktur (Bronchiloli respiratorii, Ductus alveolares und Alveolen) ist von der dilatativen Destruktion betroffen. Diese Form ist seltener und betrifft bevorzugt den Lungenunterlappen. Häufig in Verbindung mit einem homozygoten α_1-Antitrypsin-Mangel (→ entzündliche Infiltrate fehlen).

Zu den **lokalisierten** emphysematösen Formen zählen:
- **Bullae:** blasige, häufig lokal begrenzte, subpleural liegende Veränderungen von mehreren cm Durchmesser. Sie entstehen idiopathisch durch Alveolarwandeinrisse (v. a. in den Lungenspitzen) oder bei panazinärem Emphysem.
- **angeborene Erweiterungen**
- **erworbene Erweiterungen:** z. B. im Rahmen frühkindlicher Infektionen → Swyer-James-McLeod-Syndrom (= einseitig helle und überblähte Lunge infolge einer in der Kindheit durchgemachten Bronchiolitis obliterans).

Klinik: Im Vordergund steht die **Dyspnoe**, die anfangs v. a. bei Belastung auftritt. Übergänge zur chronisch-obstruktiven Bronchitis sind häufig. Durch Infekte des Respirationstraktes exazerbieren die Beschwerden (z. B. eitriges Sputum, Ruhedyspnoe).

Diagnostik: Im Rahmen der **klinischen Untersuchung** fällt bei ausgeprägten Formen ein sog. **Fassthorax** (Thorax in Inspirationsstellung) mit verbreitertem infrasternalem Winkel auf. Die Interkostalräume sind ebenfalls verbreitert, die Supraklavikulargruben vorgewölbt, die Atemexkursionen nur gering. Bei der Atmung setzen die Patienten die sog. **Lippenbremse** ein, d. h., sie atmen gegen die geschlossenen Lippen aus, um so den exspiratorischen Kollaps der kleinen Atemwege zu verhindern. Bei der Perkussion zeigt sich ein **hypersonorer Klopfschall**, in der Auskultation ist das Atemgeräusch nur leise wahrnehmbar.

Insbesondere jüngere Patienten sollten auf einen α_1-Antitrypsin-Mangel untersucht werden (**Elektrophorese**: Fehlen der α_1-Globulin-Zacke).

RADIO

In der **Röntgen-Thorax-Aufnahme** zeigen sich eine strahlentransparente Lunge und steil stehendes Herz (**Abb. 2.9**). Die Zwerchfelle stehen tief und sind wenig beweglich. Die Rippen verlaufen horizontal, die Interkostalräume sind erweitert. Am besten dargestellt werden Emphyseme in der **HR-CT-Aufnahme** (**Abb. 2.10**).

Die **Lungenfunktionsprüfung** zeigt eine **verminderte Einsekundenkapazität** – speziell bei Vorliegen einer Obstruktion (→ wichtig zur Abschätzung der Progression) – sowie eine Abnahme der Vitalkapazität und ein vergrößertes Residualvolumen.

Therapie: Konservative Therapiemaßnahmen umfassen:
- **Beatmung:**
  - Sauerstofflangzeitbehandlung über 12–16 h/d (Indikationen siehe **Tab. 2.7**)
  - intermittierende Selbstbeatmung (selten, bei p_aCO_2-Anstieg)

PHARMA

- **medikamentöse Gabe** von:
  - Spasmolytika (bei positivem Bronchospasmolysetest)
  - Kortison (bei Exazerbation oder als Dauertherapie)
  - Bei schwerem α_1-Antitrypsin-Mangel kann der entsprechende Proteaseninhibitor substituiert werden (1-mal wöchentlich).

Näheres zur chirurgischen Behandlung (z. B. Bullektomie, Reduktion von Lungenvolumen) s. Chirurgie S. B 166.



Abb. 2.9 Lungenemphysem im Röntgen-Thorax. Typisches Bild einer Lungenüberblähung (Volumen pulmonis auctum) mit tiefstehenden Zwerchfellen, waagerecht verlaufenden Rippen, fehlender Gefäßzeichnung und hoher Strahlentransparenz. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

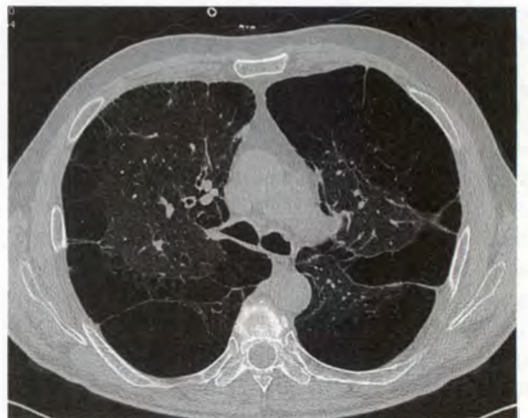


Abb. 2.10 Lungenemphysem (Bulla) in der thorakalen CT. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Tab. 2.7 Indikationen zur Sauerstofflangzeittherapie

Indikationen
$p_aO_2 \leq 55$ mmHg
$p_aO_2 < 60$ mmHg und Cor pulmonale oder sekundäre Polyglobulie
belastungsinduzierte Hypoxämie bei $p_aO_2 \geq 55$ mmHg in Ruhe
nächtliche Hypoxämie

2.11 Pneumonie

Synonym: Lungenentzündung

DEFINITION Pneumonien sind akute Entzündungen des Lungenparenchyms, die in erster Linie durch infektiöse Agenzien verursacht werden.

Epidemiologie: Bei der Pneumonie handelt es sich um die weltweit am häufigsten registrierte Infektionskrankheit. In Deutschland treten jährlich etwa 400000–600000 ambulant und ca. 200000 nosokomial (im Krankenhaus) erworbene Krankheitsfälle auf. Die Letalität der ambulanten Pneumonie ist gering, die der nosokomialen hingegen relativ hoch.

Einteilung: Pneumonien können nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt werden:

- Ort der Infektion: **ambulant** und **nosokomial** erworbene Pneumonien.
- Verlaufsform: **typische** (i. d. R. klassische Pneumokokkenpneumonie) und **atypische** Pneumonien (interstitielle Pneumonie, z. B. durch Mykoplasmen, Legionellen oder Chlamydien). Es gibt jedoch zahlreiche Überschneidungen: Pneumokokkenpneumonien können auch atypisch verlaufen und z. B. Mykoplasmenpneumonien typisch.
- bestehende Vorerkrankungen: **primäre** (ohne kardiopulmonale Vorerkrankung) und **sekundäre** Pneumonie (mit kardiopulmonaler Vorerkrankung). Immungeschwächte Patienten infizieren sich vorwiegend mit **opportunistischen** Erregern (S. 177).
- Röntgenbefund: **alveoläre** und **interstitielle** Pneumonien.

Klinisch besonders relevant ist die Unterscheidung zwischen den **ambulant** (engl. community-acquired pneumonia, **CAP**) und **nosokomial** erworbenen Pneumonien (engl. hospital-acquired pneumonia, **HAP**, oder nosocomial pneumonia, NP), da Therapie und Prognose bei beiden Formen unterschiedlich sind.

Die Lungentuberkulose wird aufgrund ihrer besonderen Stellung nicht zu den Pneumonien gezählt.

Erregerspektrum: Die häufigsten Erreger **ambulant** erworbener Pneumonien sind **Pneumokokken** (Streptococcus pneumoniae). Das weitere Erregerspektrum umfasst Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionellen, Staphylococcus aureus, Chlamydophila pneumoniae, E. coli und Klebsiella pneumoniae (Letztere häufig bei älteren Patienten und im Rahmen schwerer Begleiterkrankungen) sowie Viren (z. B. RS-, Adeno-, Influenzaviren). Pneumokokkenpneumonien verlaufen i. d. R. typisch (s. Klinik).

Nosokomiale Pneumonien, die innerhalb der ersten 4 Tage nach stationärer Aufnahme auftreten, werden durch die Erreger ambulanter Infektionen verursacht. Ab dem 5. Tag nach Aufnahme (Late Onset) finden sich zusätzlich noch **Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter,** Proteus vulgaris, Serratia und therapieresistente Krankenhauskeime wie MRSA. Wichtige Ursache nosokomialer Pneumonien sind Aspirationen (S. 177).

Interstitielle Pneumonien werden durch Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen und Viren (z. B. Coronavirus) ausgelöst und gehen meist mit einem atypischen Verlauf einher. **Opportunistische Erreger** treten bei immungeschwächten Patienten auf (S. 177). Zu den typischen Erregern im Kindesalter s. Pädiatrie S. B555.

Klinische Pathologie:

- **alveoläre Pneumonien:** Der Entzündungsprozess spielt sich in den Alveolen ab (typische Pneumonie). Sie sind meist bakteriell bedingt und verlaufen in 5 Phasen (**Tab. 2.8**). Man unterscheidet folgende Formen:
  - **Lobärpneumonie:** Befall der Alveolen und gleichförmige Ausbreitung über sog. Cohn-Poren (kleine Lö-

Tab. 2.8 Phasen der alveolären Entzündung einer Lobärpneumonie

Phase	Beginn	Charakteristika
Anschoppung	Stunden	seröse Entzündung, Hyperämie in den Kapillaren und eiweißreiches Exsudat in den Alveolen; makroskopisch ist die Lunge blutreich, dunkelrot, weich und schwer; an der Schnittfläche befindet sich eine trübe, dunkelrote und schaumige Flüssigkeit
rote Hepatisation	etwa 2.–3. Tag	hämorrhagische Entzündung mit intraalveolärem Fibrinnetz und extravasalen Erythrozyten; die Lunge zeigt eine feste, leberähnliche Konsistenz mit dunkelroter, körniger (→ Fibrin-Erythrozyten-Pfröpfe) und trockener Schnittfläche
graue Hepatisation (**Abb. 2.11**)	etwa 4.–6. Tag	fibrinöse Entzündung, Erythrozytenzerfall sowie zunehmende Granulozyteninfiltration; Makroskopie: graue, trockene, brüchige Lunge, graue Körnelung der Schnittfläche
gelbe Hepatisation	etwa 7.–8. Tag	eitrige Entzündung durch Granulozytenzerfall; Makroskopie: gelbliche, trübe Lunge, feuchte Schnittfläche mit trübem, schmierig-eitrigem Abfluss
Lyse	etwa ab 9. Tag	Fibrinolyse Entfernung von Exsudat, Zelltrümmern und Fibrin durch Abhusten bzw. über Lymphbahnen; makroskopisch feuchte Lunge mit gräulichgelbem Abfluss
Restitutio ad integrum	nach Wochen	Wiederherstellung eines normalen Lungenparenchyms

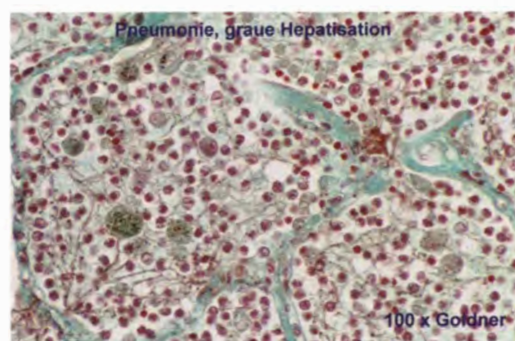


Abb. 2.11 Stadium der grauen Hepatisation bei Lobärpneumonie. Infiltration der Alveolen mit Granulozyten. [aus: Krams, Frahm, Kellner, Mawrin, Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

cher in den Interalveolarsepten) bis auf Lappenebene. Die typischen Erreger sind Pneumokokken.
- **Herdpneumonie** (auch **lobuläre** oder **Bronchopneumonie**): Befall der Bronchioli und deszendierende Ausbreitung in die Alveolen. Die Entzündung bleibt auf Läppchenebene beschränkt. Meist sind mehrere konfluierende Herde in unterschiedlichen Entzündungsphasen nebeneinander vorhanden.

- **interstitielle Pneumonien:** Befall des alveolären oder peribronchialen Interstitiums, ohne dass ein intraalveoläres Exsudat gebildet wird (atypische Pneumonie, s. u.).

Klinik: Die **typische Pneumonie** beginnt akut mit hohem Fieber, das häufig von Schüttelfrost, Dyspnoe mit „Nasenflügeln", starkem Husten und reichlich purulentem Sputum begleitet wird. Die Patienten fühlen sich schwer krank. Sie entspricht meist einer durch Pneumokokken ausgelösten Lobärpneumonie. Ist die Pleura mitbetroffen (Pleuritis), kommt es zusätzlich zu atemabhängigen Schmerzen.

Im Gegensatz dazu wird die **atypische Pneumonie** vorwiegend durch Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen hervorgerufen. Sie zeigt einen langsamen Beginn und äußert sich mit deutlich milderen Symptomen wie Kopf- und Gliederschmerzen sowie einem nur mäßig beeinträchtigten Allgemeinbefinden. Auffällig ist zudem die Diskrepanz zwischen dem deutlichen interstitiellen Verschattungsmuster in der Röntgen-Thorax-Aufnahme (s. u.) und der eher leichten klinischen Symptomatik.

MERKE Auch Erreger der typischen Pneumonie können mit einem atypischen klinischen Verlauf einhergehen. Entsprechendes gilt umgekehrt für die atypischen Krankheitserreger, die ebenso in der Lage sind, eine typische Pneumonie hervorzurufen.

Komplikationen: Eine der häufigsten Komplikationen ist die **Pleuritis**. Hierbei kommt es durch das Aneinanderreiben der entzündlichen Pleurablätter zu atemabhängigen Thoraxschmerzen. Infolge des inflammatorischen Exsudats bildet sich zudem oft ein **parapneumonischer Pleuraerguss**. Nicht selten entwickelt sich im Rahmen einer Pneumokokken-Pneumonie auch ein **Pleuraempyem**. Durch die schmerzbedingte flache Atmung und die restriktive Ventilationsstörung kann es außerdem zu einer vorübergehenden **respiratorischen Insuffizienz** kommen. Besonders bei immunsupprimierten Patienten besteht die Gefahr einer pneumogenen Sepsis oder der **Chronifizierung** des Krankheitsprozesses mit einer Karnifizierung des Lungengewebes. Zu den eher seltenen Komplikationen gehören die Hämolyse bei Mykoplasmenpneumonie und der Lungenabszess (heute frühzeitige Antibitotikatherapie).

Diagnostik: Die **Anamnese** sollte neben den Beschwerden auch auf vorbestehende Krankheiten (schwere Grundkrankheit, stattgehabte Infektion des Respirationstraktes?), zurückliegende Krankenhausaufenthalte und vor Kurzem gemachte Reisen (Resistenzlage, ungewöhnliche Erreger) eingehen. Bei der **klinischen Untersuchung** lassen sich im Falle der Lobärpneumonie folgende Befunde erheben:

- Inspektion: Tachypnoe, Dyspnoe
- Palpation: verstärkter Stimmfremitus
- Perkussion: gedämpfter Klopfschall
- Auskultation: feinblasige Rasselgeräusche, Bronchialatmen, Bronchophonie, evtl. Pleurareiben.

Bei Bronchopneumonie zeigen sich diese Befunde seltener, bei interstitieller Pneumonie können sie sogar völlig fehlen.

Röntgen-Thorax-Aufnahme: Das pneumonische Infiltrat kann je nach Lokalisation und Ausbreitung ein recht heterogenes Erscheinungsbild aufweisen. Die **Lobärpneumonie** (**Abb. 2.12 a**) zeigt sich mit flächenhaften homogenen Verschattungen auf Segment- bzw. Lappenebene. Das Bronchopneumogramm ist charakteristischerweise positiv (d. h., die dunklen, luftgefüllten Atemwege heben sich vom hellen, infiltrierten Lungengewebe ab). Eventuell besteht begleitend ein Pleuraerguss. Bei einer **Bronchopneumonie** (**Abb. 2.12 c**) finden sich im Röntgen-Thorax hingegen multilokuläre Fleckschatten, die zur Konfluenz neigen. Die **interstitielle Pneumonie** (**Abb. 2.12 b**) weist milchglasartige Infiltrate sowie eine netzartige oder streifige Zeichnungsvermehrung des Lungenparenchyms auf.

RADIO

Ein der Lobärpneumonie **differenzialdiagnostisch** ähnliches Verschattungsmuster zeigen Atelektasen, Tumoren oder ein Lungeninfarkt. Radiologische Differenzialdiagnosen zur Bronchopneumonie und interstitiellen Pneumonie sind: Herzinsuffizienz, Sarkoidose, Kollagenosen, Tuberkulose, interstitielle Lungenerkrankungen, Eosinophilenpneumonie sowie verschiedene Formen der Alveolitis.

Labor: BSG, CRP, Prokalzitonin (spezifisch für bakterielle Infektionen) und Leukozytenzahl lassen das systemische Ausmaß des Entzündungsprozesses abschätzen.

Erregernachweis: Erste Aufschlüsse können Gram-Färbung und die mikroskopische Beurteilung liefern. Der direkte Keimnachweis erfolgt durch **kulturelle Anzüchtung** aus unterschiedlich gewonnenen Materialien (Sputum, aspiriertem oder bronchoskopisch gewonnenem Tracheobronchialsekret, brochoalveoläre Lavage, Pleurapunktat bzw. Blutkultur bei Fieber). In seltenen Fällen kann eine Lungenbiopsie indiziert sein.

MERKE Bei Sputum und blind aspiriertem Sekret ist immer mit einer potenziellen Kontamination durch die oropharyngeale Flora zu rechnen (z. B. vergrünende Streptokokken, Candida albicans).

Serologische Untersuchungen zur Bestimmung des **Antikörpertiters** kommen u. a. bei Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Coxiellen und Viren zum Einsatz. Mittels **PCR** lässt sich bei diesen Erregern (bis auf Coxiellen) zudem ihre spezifische Nukleinsäure amplifizieren.

Einige Erreger können im Rahmen der Sofortdiagnostik auch durch direkte **Immunfluoreszenz** (z. B. Legionellen, Viren), **Antigendetektion** im Urin (z. B. Pneumokok-

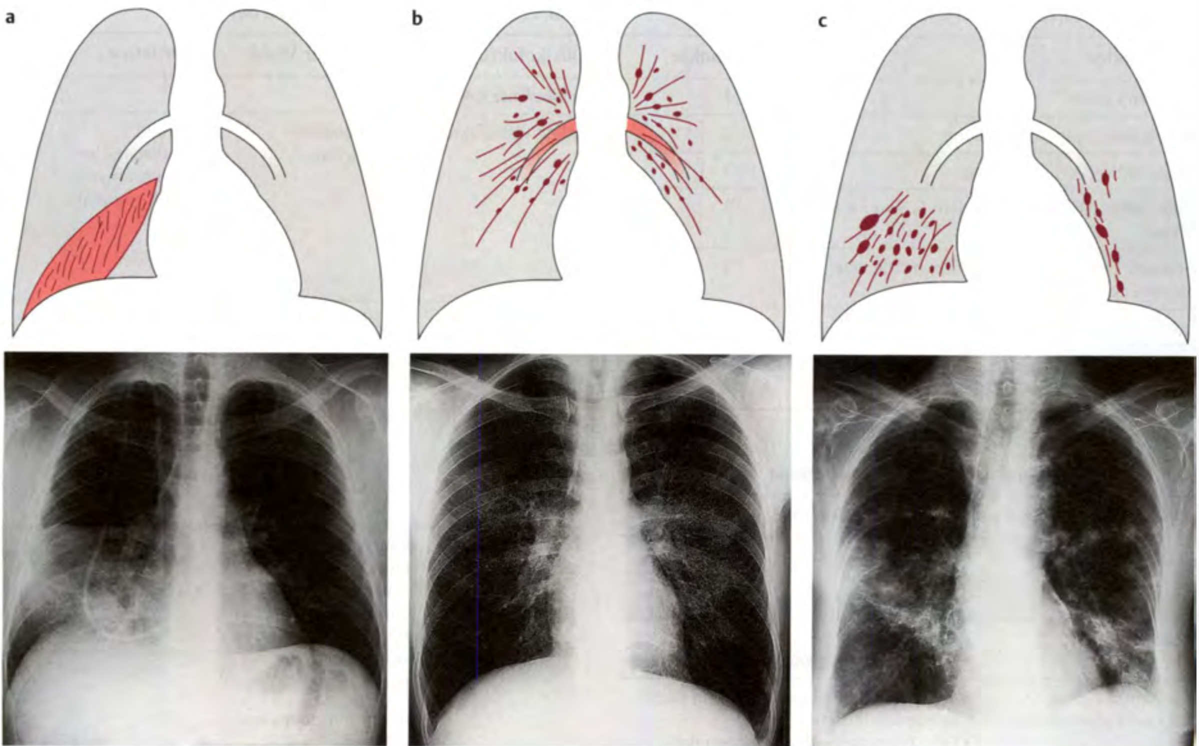


Abb. 2.12 **Röntgenbefund.** **a** Lobärpneumonie mit einer flächigen alveolären Verschattung im rechten Mittel- und Unterfeld. **b** Interstitielle Pneumonie mit hilifugärer, interstitieller Verschattung. **c** Bronchopneumonie mit konfluierenden Fleckschatten. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

ken, Legionellen) sowie im respiratorischen Material (z. B. Influrenzaviren) nachgewiesen werden.

Diagnosekriterien: Eine **ambulant erworbene Pneumonie** (CAP) gilt als wahrscheinlich bei:

- akuter Infektion der unteren Atemwege (mit oder ohne fokalen Auskultationsbefund) sowie
- Infiltratnachweis in der Röntgen-Thorax-Aufnahme.

Von einer **nosokomialen Pneumonie** (HAP) ist auszugehen bei neuen und persistierenden Lungeninfiltraten in der Röntgen-Thorax-Aufnahme (> 72 h nach Krankenhausaufnahme), wenn zusätzlich 2 der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Leukozytose (≥ 12000/µl) oder Leukopenie (≤ 4000/µl)
- Fieber > 38,3 °C oder Hypothermie < 36 °C
- purulentes Tracheobronchialsekret.

Besteht der klinische Verdacht auf eine nosokomial erworbene Pneumonie, sollte sich der mikrobiologische Erregernachweis anschließen.

Einteilung in Risikogruppen: Sowohl Patienten mit CAP als auch mit HAP werden auf der Basis verschiedener Einflussfaktoren in bestimmte Risikogruppen eingeteilt. Diese Einteilung bildet die Grundlage der anschließenden Therapie.

Einteilung der CAP: Um den Schweregrad einer Pneumonie zu beurteilen, wurde mit dem **CRB-65** ein Index entwickelt, der primär am Letalitätsrisiko orientiert war. Er ist einfach und schnell zu erheben und basiert nur auf anamnestischen sowie klinischen Parametern. Es wird mittlerweile empfohlen, diesen Index sowohl in der Praxis als auch in der Notaufnahme bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Hospitalisierung bei CAP einzusetzen. Folgende Kriterien werden berücksichtigt:

- **C**onfusion (Verwirrung)
- **R**espiratory rate (Atemfrequenz): ≥ 30/min
- **B**lood pressure (Blutdruck): systolisch < 90 mmHg/diastolisch ≤ 60 mmHg
- Alter > **65** Jahre.

Bei einem CRB von 0 (bzw. bei ≥ 65-Jährigen ohne instabile Begleiterkrankung) besteht die Möglichkeit einer ambulanten Betreuung (leichtgradige oder **ambulante CAP**). Trifft mehr als ein Kriterium zu, sollte eine stationäre Aufnahme erwogen werden (mittelschwere oder **hospitalisierte CAP**). Eine intensivmedizinische Betreuung wird bei Patienten mit einem CRB ≥ 2 bzw. bei einem Vorliegen von 1 Major- bzw. 2 Minorkriterien notwendig (**schwergradige CAP**).

- **Major-Kriterien:**
  - Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung
  - Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren > 4 h (septischer Schock).
- **Minor-Kriterien:**
  - schwere akute respiratorische Insuffizienz (p_aO_2/FiO_2 < 200)
  - multilobuläre Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Aufnahme
  - systolischer Blutdruck < 90 mmHg.

Tab. 2.9 Risikofaktoren zur Einteilung der HAP

Risikofaktor	Punkte*
Alter > 65 Jahre	1
strukturelle Lungenerkrankung	2
antiinfektive Vorbehandlung	2
Late Onset (Erkrankung ab dem 5. Tag im Krankenhaus)	3
schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung	3
extrapulmonales Organversagen	4

* **Kategorie I**: 1–2 Punkte, **Kategorie II**: 3–5 Punkte, **Kategorie III**: ≥ 6 Punkte

Tab. 2.10 Differenzialdiagnosen der Pneumonie

Differenzialdiagnose	Ausschlussmaßnahme
Bronchialkarzinom	• Anamnese (Raucher?) • CT • transbronchiale Biopsie
Tuberkulose	• Tuberkulintest • Nachweis der Mykobakterien
Lungeninfarkt nach Lungenarterienembolie	• Anamnese und klinischer Befund (tiefe Beinvenenthrombose?) • EKG, Echokardiografie (Zeichen der Rechtsherzbelastung?) • Ventilations-Perfusions-Szintigrafie • CT
Pneumonie bei eosinophiler Lungeninfiltration	• BAL und Blutbild → Nachweis der Eosinophilie
interstitielle Lungenerkrankungen	• s. S. 178

Einteilung der HAP: Die HAP lässt sich anhand der vorhandenen Risikofaktoren in drei Kategorien einteilen (**Tab. 2.9**). Die Therapie ist abhängig von der jeweiligen Kategorie (s. u.).

Differenzialdiagnosen: Wichtige Differenzialdiagnosen der Pneumonie und die jeweiligen Ausschlussmaßnahmen sind in **Tab. 2.10** aufgeführt.

PHARMA

Therapie: An erster Stelle steht die umgehende Behandlung mit **Antibiotika**, die nicht durch diagnostische Maßnahmen verzögert werden sollte. Dabei wird sowohl bei der CAP als auch der HAP eine kalkulierte Initialtherapie – entsprechend dem wahrscheinlichsten Erregerspektrum – durchgeführt (**Tab. 2.11** und **Tab. 2.12**). Bei der Auswahl des entsprechenden Antibiotikums werden individuelle Risikofaktoren und das ambulante bzw. stationäre Vorgehen berücksichtigt.

Allgemeinmaßnahmen: Die pharmakologische Therapie wird unterstützt von verschiedenen Allgemeinmaßnahmen. Hierzu zählen **körperliche Schonung**, evtl. sogar Bettruhe, wobei eine möglichst frühzeitige Mobilisation angestrebt werden sollte. Ansonsten ist auf eine entsprechende **Thromboseprophylaxe** zu achten. Eine **ausreichende Flüssigkeitszufuhr** stellt nicht nur bei Fieber eine wichtige Maßnahme dar, sondern bildet gleichzeitig die

Tab. 2.11 Kalkulierte Initialtherapie bei CAP

Risikofaktoren*	Therapie der Wahl	Alternative
ambulante CAP		
ohne Risikofaktor	Aminopenicillin: • Amoxicillin	Makrolid: • Azithromycin • Clarithromycin • Roxithromycin oder Tetrazyklin: • Doxycyclin
mit Risikofaktor	Betalaktamaseinhibitor: • Amoxicillin/Clavulansäure • Sultamicillin	Fluorchinolon: • Levofloxacin • Moxifloxacin oder Cephalosporin: • Cefuroxim • Cefpodoxim
hospitalisierte CAP		
	Betalaktamaseinhibitor: • Amoxicillin/Clavulansäure • Ampicillin/Sulbactam • Cefuroxim • Ceftriaxon • Cefotaxim jeweils mit oder ohne Makrolid	Fluorchinolon: • Moxifloxacin • Levofloxacin
schwere CAP		
ohne Pseudomonas-Risiko	Betalaktamaseinhibitor: • Piperacillin/Tazobactam • Ceftriaxon oder Cefotaxim • Ertapenem jeweils plus Makrolid	Fluorchinolon: • Moxifloxacin • Levofloxacin
mit Pseudomonas-Risiko	pseudomonasaktiver Betalaktamaseinhibitor: • Piperacillin/Tazobactam • Cefepim • Imipenem • Meropenem plus Fluorchinolon: • Levofloxacin • Ciprofloxacin	pseudomonasaktiver Betalaktamaseinhibitor: • Piperacillin/Tazobactam • Cefepim • Imipenem • Meropenem plus Aminoglykosid und Makrolid: • Amikacin • Gentamicin • Tobramicin

* Als **Risikofaktoren der CAP** gelten: Alter > 65 Jahre, bekannte Vorerkrankungen sowie der Nachweis von Risikosymptomen und Risikolaborwerten (z. B. Fieber, Leukozytose).

Voraussetzung zur Sekretolyse. Diese kann des Weiteren durch den Einsatz von **Mukolytika** gefördert werden. Um die Gefahr der respiratorischen Insuffizienz zu minimieren, kommen atemtherapeutische Methoden zum Einsatz. Anhand der Blutgasanalyse wird die Indikation für eine nasale Sauerstoffzufuhr bzw. im Extremfall zur Maskenbeatmung oder Intubation gestellt.

Prophylaxe: Sinnvoll ist eine **Pneumokokkenimpfung** bei:
- Lebensalter **> 60 Jahre**
- **Splenektomie**

Tab. 2.12 Kalkulierte Initialtherapie bei HAP

Kategorie	Antibiotikum
Kategorie I	• Aminopencillin/BLI, Cephalosporin • Fluorchinolon
Kategorie II	• Acylaminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor • Cephalosporin • Fluorchinolon • Carbapenem
Kategorie III	• Cephalosporin • Acylaminopenicillin/BLI • Carbapenem jeweils plus • Fluorchinolon oder • Aminoglykosid

- allen Patienten > 2 Jahre, die unter einer chronischen Herz-, Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankung leiden oder eine hämatologische Erkrankung, einen **Immundefekt** oder HIV aufweisen
- **Knochenmarks- und Organtransplantationsempfängern**
- Patienten mit **Langzeitimmunsuppression** sowie
- Patienten in **Langzeitpflegeeinrichtungen.**

2.11.1 Spezielle Pneumonien

Tab. 2.13 gibt einen Überblick über einige wichtige bakterielle Pneumonien.

Pneumonie bei Immungeschwächten: Verschiedene Störungen wie Granulozytopenien, ein Antikörpermangelsyndrom, HIV-Infektionen, Leukämien bzw. auch Behandlungen mit Zytostatika oder Immunsuppressiva können die körpereigene Abwehr derart schwächen, dass Erreger, die bei normaler Immunkompetenz keine Infektion auslösen, plötzlich pathogen werden (**opportunistische Krankheitserreger**). Hierzu zählen tuberkulöse und nichttuberkulöse Mykobakterien, Viren (Zytomegalievirus, Herpesviren), Pilze (Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Candida) und Parasiten (Toxoplasma gondii, Strongyloides stercoralis). Der sichere Keimnachweis gelingt i. d. R. nur invasiv.

Aspirationspneumonie: Sie entsteht infolge Einatmens von flüssigem oder festem Material. Besonders groß ist die Gefahr bei Bewusstseins- und Schluckstörungen, neurologischen Erkrankungen oder invasiver Beatmung (häufige Ursache nosokomialer Pneumonien). Das aspirierte Material kann dabei primär mit **Bakterien kontaminiert** sein oder die Schleimhaut direkt schädigen (z. B. **Magensäure**). Häufige Erreger sind Pseudomonas aeruginosa (bei hospitalisierten Patienten), Pneumokokken (bei ambulanten) sowie auch anaerobe Bakterien aus der Mundflora.

Nach der Aspiration kommt es bei erhaltenem Bewusstsein regelmäßig zu starken Hustenanfällen mit anschließendem Bronchospasmus (auch bei getrübtem Be-

Tab. 2.13 Wichtige bakterielle Pneumonien

	Pneumokokken-Pneumonie	Mykoplasmen-Pneumonie	Chlamydien-Pneumonie	Legionellen-Pneumonie	Q-Fieber
Erreger	Streptococcus pneumoniae	M. pneumoniae	Chlamydophila pneumoniae (Ornithose: C. psittaci)	L. pneumophila (in 80 % der Fälle)	Coxiella burnetii
Epidemiologie	CAP: ≤ 40 % HAP: seltener	hospitalisierte CAP: 5 % (v. a. Jugendliche)	hospitalisierte CAP: 2 %	CAP: 2–4 % HAP: selten	CAP: 1 % berufsbedingt epidemisch gehäuft
Ausbreitung	endogen Tröpfchen	Tröpfchen	Tröpfchen Ornithose: Staub (Kontakt mit Vögeln)	Aerosol (Feuchtbiotope als natürlicher Lebensraum)	Staub (Nutztierexkremente, v. a. Rind, Schaf, Ziege)
Inkubation	2-5 Tage	10–20 Tage	1–3 Wochen	2–10 Tage	2–3 Wochen
Klinik	typische Pneumonie	atypische Pneumonie	atypische Pneumonie bei Ornithose: evtl. starke Kopfschmerzen und Nasenbluten	atypische Pneumonie	atypische Pneumonie
Komplikation	Otits media, Ulcus cornea, Meningitis, Sepsis	zu 40 % extrapulmonale Manifestationen (Herz, GI-Trakt, Nervensystem, Haut, Gelenke) Autoimmunhämolyse	selten extrapulmonale Manifestationen	häufig extrapulmonale Manifestationen (GI-Trakt, Nervensystem)	meningeale Reizungen, granulomatöse Hepatitis, Endokarditis
Therapie	Penicillin G (Alternative: Fluorchinolon, Aminopenicillin, Cephalosporin)	Makrolid (Alternative: Tetrazyklin)	Makrolid (Alternative: Tetrazyklin) bei Ornithose: Doxycyclin	Fluorchinolone (Alternative: Makrolide)	Tetrazyklin (Alternative: neue Makrolide wie Azalide, Fluorchinolon; ggf. + Rifampicin)
Verlauf/Prognose	Mortalität 5 %, bei Sepsis 25 %	günstig	Mortalität < 5 %, Ornithose: heute häufig milde Verlaufsform	Mortalität bei zuvor Gesunden 5–10 %, bei Immunschwäche bis 80 %	bei Therapie gewöhnlich komplikationslose Ausheilung
Prophylaxe	aktive Immunisierung	–	–	Wassersysteme sanieren; Wasser auf > 70 °C erhitzen	aktive Immunisierung

wusstsein). Bakterielle Pneumonien führen zu Fieber und Abgeschlagenheit, häufig bildet sich ein Abszess bzw. ein Pleuraempyem. Bei einer Aspiration vom Magensaft kann sich innerhalb von Stunden bis Tagen ein toxisches **Lungenödem** (sog. **Mendelson-Syndrom**, chemische Pneumonitis) entwickeln. Schlimmstenfalls entsteht ein akutes Atemnotsyndrom. Insbesondere rezidivierende Aspirationen werden häufig nicht erkannt, da sie meist schleichend verlaufen und nur mit leichtem Husten, Auswurf und Fieber einhergehen.

Die **Diagnose** stützt sich auf die Anamnese, Untersuchung des abgesaugten Materials und die Röntgenbefunde (bakterielle Aspirationspneumonie häufig in abhängigen Lungenpartien, ggf. Nachweis eines Lungenabszesses mit dichten, homogenen Infiltraten, diffuse beidseitige Trübung bei toxischer Genese).

Therapeutisch sollte das aspirierte Material mittels Bronchoskop gezielt **abgesaugt** werden und sich danach eine **Antibiotikatherapie** anschließen und zwar initial empirisch entsprechend dem vermuteten Erreger (S. 176), danach Antibiogramm-orientiert. Auf eine adäquate Prophylaxe (Magenentleerung durch Nasogastralsonde, Anhebung des pH-Wertes, enterale Ernährung mittels PEG-Sonde etc.) ist zu achten.

Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS): Interstitielle Pneumonie, die erstmals im Jahr 2002 in China beobachtet wurde und kurz darauf zu einer schweren Epidemie geführt hat. Ausgelöst wird sie durch das SARS-Coronavirus, das vorwiegend über die Luft per Tröpfcheninfektion übertragen wird. Die Erkrankung geht mit plötzlich auftretendem hohem Fieber, Husten, Dyspnoe, allgemeinem Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, Verwirrtheit und häufig auch Diarrhö einher. Die erkrankten Personen müssen auf einer Isolierstation behandelt werden (symptomatisch, ggf. intensivmedizinisch). Eine Antibiotikagabe ist nur bei bakterieller Superinfektion indiziert. Das Letatlitätsrisiko steigt mit zunehmenden Alter (50% bei > 65-Jährigen).

2.12 Lungenabszess

DEFINITION Bakterielle Infektion mit eitrigen Einschmelzungen im Lungenparenchym (gekammert oder solitär).

Einteilung: Ein Lungenabszess kann nach folgenden Kriterien eingeteilt werden:
- **akut** (< 4 Wochen) bzw. **chronisch** (> 4 Wochen)
- **primär** (meist postpneumonisch) bzw. **sekundär** (auf dem Boden anderer Erkrankungen)
- nach **Krankheitserregern**.

Ätiopathogenese: Hauptursachen sind eine **Pneumonie** bzw. eitrige Bronchitis. Seltener zu einem Lungenabszess führen die Aspiration von Mageninhalt oder Fremdkörpern, Fistelbildungen (zwischen Ösophagus und Trachea), fortgeleitete entzündliche Prozesse (aus Mediastinum, Pleura, Zwerchfell) oder die hämatogene Streuung von Erregern (z. B. Trikuspidalklappenendokarditis bei i. v.-Drogenabhängigen).

In den meisten Fällen handelt es sich um eine **Mischinfektion** mit Beteiligung von Staphylo-, Entero- und Pneumokokken. Die Infektion hat Parenchymeinschmelzungen und Höhlenbildungen zur Folge. Im Verlauf kann es entweder zur spontanen Drainage über das Bronchialsystem oder zur Kapselbildung mit Chronifizierung kommen.

PATHO

Klinik: Das Krankheitsgefühl ist ausgeprägt und geht wie eine schwere Pneumonie mit Fieber, Schüttelfrost, Husten und Dyspnoe einher. Schmerzen treten bei Beteiligung der Pleura auf. Wenn der Abszess Anschluss an das Bronchialsystem erhält (innere Drainage), kommt es zum Auswurf von eitrigem Sputum und Foetor ex ore.

Diagnostik: Die Erreger können entweder im Rahmen einer Bronchoskopie mit Lavage oder im Sputum nachgewiesen werden (therapeutisch wichtig!). Bei Fieber wird eine Blutkultur abgenommen.

In der **Röntgen-Thorax-Aufnahme** zeigt sich der Abszess als solitäre Raumforderung. Bei Anschluss an das Bronchialsystem ist eine typische Spiegelbildung nachweisbar (Flüssigkeit und Luft). Die CT-Untersuchung erlaubt die präzise Beurteilung und die Abgrenzung zu einem Karzinom.

RADIO

Therapie: Grundlage ist die gezielte antibakterielle Chemotherapie (Erregerbestimmung!) in Verbindung mit Lagerungstherapie und wiederholtem (bronchoskopischem) Absaugen. Bei Therapieversagen (chronischer Abszess) wird die Abszesshöhle CT-gesteuert drainiert. Führt die konservative Therapie zu keinem Erfolg, ist eine (möglichst schonende) Resektion des betroffenen Lungenabschnitts zu erwägen (s. Chirurgie S. B 166).

2.13 Lungentuberkulose

Näheres s. Infektionserkrankungen S. 519. Zur chirurgischen Therapie s. Chirurgie S. B 169.

2.14 Interstitielle Lungenerkrankungen

Synonym: diffuse Lungenparenchymerkrankungen (engl.: diffuse parenchymal lung disease = DPLD, interstitial lung disease = ILD)

DEFINITION Sammelbegriff für eine Vielzahl heterogener Erkrankungen des Lungeninterstitiums. Es handelt sich dabei um chronische, nichtinfektiöse Entzündungsprozesse, die häufig zu einer Lungenfibrose führen.

Einteilung: Tab. 2.14 zeigt die Einteilung der interstitiellen Lungenerkrankungen nach ihrer Ätiologie. Man unterscheidet dabei bekannte von unbekannten Ursachen.

Klinische Pathologie und Pathophysiologie: Interstitielle Lungenerkrankungen münden unabhängig von ihrer Ur-

PATHO

Tab. 2.14 Ätiologie der interstitiellen Lungenerkrankungen

Ätiologie	Erkrankungen
idiopathische interstitielle Pneumonien (IIP)	• idiopathische Lungenfibrose • andere IIP-Formen
Systemerkrankungen	• Kollagenosen (z. B. Lupus erythematodes) • Vaskulitiden (z. B. Wegner-Granulomatose) • Sarkoidose • Speicherkrankheiten (z. B. Morbus Gaucher, Lungenamyloidose) • Langerhans-Zell-Histiozytose
inhalative Noxen	• Pneumokoniosen (Asbestose, Silikose) • exogen allergische Alveolitis • toxische Gase/Dämpfe (z. B. O_3, SO_2)
nichtinhalative Noxen	• Radiatio • Medikamente (z. B. Amiodaron, Bleomycin) • Herbizide (z. B. Paraquat)
andere Ursachen	• eosinophile Lungenerkrankungen (z. B. Löffler-Syndrom) • Lipidpneumonie • Alveolarproteinose • Lymphangioleiomyomatose

sache fast immer in eine Lungenfibrose. Die genauen pathogenetischen Mechanismen sind jedoch bis heute noch nicht vollständig geklärt. Am Beginn steht vermutlich die **Schädigung der alveolokapillären Membran**. Diese entsteht z. B. durch inhalativ exogene Noxen (Stäube, Gase) oder auf endogenem Wege (Immunkomplexe). Triggerfaktoren initiieren eine **Entzündungsreaktion**, indem sie die alveolären **Makrophagen aktivieren** und die Freisetzung von verschiedenen Mediatoren stimulieren. Daraufhin kommt es zu einer Einwanderung weiterer Entzündungszellen ins Lungengewebe, z. B. von Granulozyten, deren Proteasen und freie Sauerstoffradikale die Lungenschädigung zusätzlich fördern. Lymphozyten halten den Entzündungsprozess aufrecht und tragen bei Nichtbehandlung zur Chronifizierung bei.

Parallel dazu werden **Reparaturvorgänge** eingeleitet: Dabei kommt es einerseits zur Proliferation der Fibroblasten, andererseits zur Epithelregeneration, wobei kubische Typ-2-Pneumozyten die untergegangenen Typ-1-Pneumozyten ersetzen.

Der weitere Verlauf ist abhängig von der Ursache der Erkrankung entweder durch **Granulombildung** oder durch **diffuse interstitielle Fibrosierung** geprägt. Die Lunge imponiert makroskopisch häufig mit sekundär zystisch überblähten Arealen, die im Gegensatz zum narbig umgebauten Restgewebe noch nicht fibrosiert sind (**Honigwabenlunge**, **Abb. 2.13**). Das Endstadium einer ILD ist die **manifeste Lungenfibrose**.

Infolge der narbigen Umbauprozesse ist die Lungen-Compliance vermindert (**restriktive Ventilationsstörung**). Die verdickten Alveolarsepten bzw. komplett kollabierten Alveolen schränken den Gasaustausch ein und begünstigen die Entwicklung eines pulmonalen Hochdrucks bzw. **Cor pulmonale**.

Klinik: Eine manifeste Lungenfibrose äußert sich klinisch meist mit **unproduktivem Husten** und **Belastungsdyspnoe**, die im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend in eine **Ruhedyspnoe mit Tachypnoe** übergeht. In bestimmten Fällen treten **Allgemeinsymptome** wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit oder Gewichtsverlust auf.

Bei schwerer Lungenschädigung kann es zur **Zyanose** und zu typischen Anzeichen der dekompensierten **Rechtsherzinsuffizienz** kommen.

Diagnostik: Die Anamnese nimmt aufgrund der vielfältigen Ursachen eine zentrale Rolle bei der Diagnosefindung ein. Folgende Punkte sollten deshalb berücksichtigt werden:
- Symptomatik (v. a. Progression der Dyspnoe)
- Medikamenteneinnahme
- Komorbidität (Kollagenosen, Vaskulitiden, HIV)
- Exposition mit bestimmten Noxen (Rauchen, Arbeitsplatz, Hobbys, Haustiere)
- familiäre Häufung.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung lassen sich zunächst basal betonte **trockene Rasselgeräusche** nachweisen. Mit fortschreitender Krankheit fallen eine zunehmende Dyspnoe und im Spätstadium Anzeichen einer Zyanose (Lippen, Akren, gelegentlich Trommelschlegelfinger) sowie der Rechtsherzinsuffizienz auf (**periphere Ödeme**).

Lungenfunktionsprüfung: In der Spirometrie zeigen sich als Zeichen der **restriktiven Ventilationsstörung** erniedrigte Lungenvolumina, bei der Compliance-Messung eine reduzierte Lungendehnbarkeit. Der CO-Transferfaktor ist ebenfalls infolge des Parenchymverlusts und des fibrotisch verdickten Interstitiums vermindert.

In der **Blutgasanalyse** findet sich eine Hypoxämie. Der arterielle CO_2-Partialdruck ist dabei anfangs noch normal oder kompensatorisch leicht erhöht (respiratorische Partialinsuffizienz). Ermüdet im Laufe der Zeit jedoch die Atempumpe, entwickelt sich zusätzlich eine Hyperkapnie (respiratorische Globalinsuffizienz).

Bildgebung: Typisch für die meisten ILDs sind **bilateral auftretende interstitielle Verschattungsmuster** in der Röntgen-Thorax-Aufnahme. Diese reichen von milchglasartiger Trübung (Korrelat der Alveolitis) über eine nodulär oder retikulär geprägte Zeichnungsvermehrung bis hin zu konfluierenden fleckförmigen Verdichtungen. Eine genauere Beurteilung lässt die **HR-CT** zu, da hiermit sowohl primär entzündliche Prozesse als auch die zystischen Erweiterungen der Honigwabenlunge besser dargestellt werden können (**Abb. 2.13**).

RADIO

Bronchoalveoläre Lavage: Mithilfe der BAL lassen sich Infektionen oder maligne Prozesse ausschließen sowie die Diagnose einer bestimmten ILD stellen (zytologische Aufarbeitung und Bestimmung des Anteils der einzelnen Leukozytenpopulationen).

Biopsie: Sie kann entweder offen chirurgisch, minimalinvasiv im Rahmen einer Video-assistierten Thorakoskopie (VATS) oder transbronchial erfolgen. Die Biopsie wird in erster Linie zum differenzialdiagnostischen Ausschluss



Abb. 2.13 **HR-CT.** Darstellung typischer Honigwaben und verdickter Septen. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

bei unklaren klinischen oder radiologischen Befunden durchgeführt.

Weitere Maßnahmen: Spezielle diagnostische Maßnahmen umfassen u. a. serologische Untersuchungen oder Provokationstests, z. B. bei exogen allergischer Alveolitis (S. 181).

Therapie: Ist die Ätiologie einer ILD bekannt, steht zunächst die **Beseitigung der auslösenden Ursache** im Vordergrund: Expositionsprophylaxe gegenüber inhalativen Noxen sowie Behandlung von Systemerkrankungen.

PHARMA

Bei einer nachweislich entzündlichen Komponente wird möglichst früh antiinflammatorisch mit **Glukokortikoiden** behandelt. Fortgeschrittene Stadien der Lungenfibrose lassen sich jedoch wegen der geringen Entzündungsaktivität häufig nicht mehr durch Steroide beeinflussen. In diesem Fall sind Immunsuppressiva wie **Azathioprin** und **Cyclophosphamid** indiziert.

Symptomatisch werden die Folgen der Rechtsherzinsuffizienz behandelt sowie bei entsprechender Indikation eine Sauerstofflangzeittherapie verordnet. Im Zustand der respiratorischen Globalinsuffizienz kann auch eine intermittierende Maskenbeatmung erforderlich werden. Die Lungentransplantation (auch einseitig) ist die Ultima Ratio.

2.14.1 Pneumokoniosen

Pneumokoniosen sind Lungenerkrankungen, die durch die Inhalation von anorganischen Stäuben ausgelöst werden. Klinisch relevant sind insbesondere die **Asbestose** und die **Silikose**, die beide Berufskrankheiten darstellen.

Ätiologie: Die Silikose wird durch Ablagerung von Quarzstäuben (Kieselsäure, SiO_2), die Asbestose durch Asbestfasern verursacht. Für Näheres zur Pathogenese der beiden Erkrankungen und den vorwiegend betroffenen Berufsgruppen s. Arbeits- und Sozialmedizin S. C214 für die Silikose und S. C215 für die Asbesterkrankungen.

Klinik: In den Anfangsstadien sind Pneumokoniosen symptomlos, erst später im Verlauf entwickeln sich Beschwerden einer interstitiellen Lungenerkrankung mit trockenem Husten und (anfangs Belastungs-) Dyspnoe. Tritt eine Silikose gemeinsam mit einer chronischen Polyarthritis auf, spricht man vom Caplan-Syndrom.

Die Patienten sind außerdem anfälliger für Infekte und können chronisch-obstruktive Bronchitiden oder ein Cor pulmonale entwickeln. Bei Asbestose besteht ein merklich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pleuramesothelioms (s. Neoplastische Erkrankungen S. 615) oder Bronchialkarzinom zu erkranken.

Diagnostik: Neben der sorgfältigen (Berufs-) Anamnese (z. B. Steinmetz) steht die Bildgebung im Vordergrund.

RADIO

Die **Röntgen-Thorax-Aufnahme** zeigt bei der Silikose diffuse noduläre oder streifige Verdichtungen in beiden Lungen, die bevorzugt in den Ober- und Mittelfeldern lokalisiert sind. Die sog. Eierschalenhili entstehen, wenn die Hiluslymphknoten silikotisches Material aufnehmen und im Randbereich sichelförmig verkalken. Bei der Asbestose ist die Zeichnungsvermehrung i. d. R. streifig und basal bzw. subpleural betont. Die Befunde lassen sich auch in der HR-CT gut darstellen (keine Routineuntersuchung).

Das Ausmaß der pulmonalen Funktionseinschränkung wird mittels Lungenfunktionstest quantifiziert. Initial zeigt sich dabei eine restriktive, später häufig auch obstruktive Ventilationsstörung. Zur Basisdiagnostik zählt darüber hinaus die Blutgasanalyse, die v. a. der Schweregradbestimmung dient. Besteht bei Asbestose der V. a. ein Malignom, ist eine Biopsie indiziert.

Therapie: Pneumokoniosen müssen unbedingt frühzeitig diagnostiziert werden, da bei einer manifesten interstitiellen Lungenerkrankung keine kausale Behandlung mehr möglich ist. Entscheidend sind die konsequente Expositionsprophylaxe und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen bei gefährdeten Personen. Folgeerscheinungen wie Infekte oder obstruktive Störungen sollten behandelt werden.

Prognose: Die Prognose von Bronchialkarzinomen und Pleuramesotheliomen ist sehr schlecht. In frühen Stadien erkannte Silikosen haben meist nur einen geringen Einfluss auf die Lebenserwartung.

2.14.2 Idiopathische interstitielle Pneumonien

DEFINITION Erkrankungen des Lungeninterstitiums unklarer Ätiologie, die mit entzündlichen Parenchymschäden und fibrotischem Umbau einhergehen.

Die idiopathischen interstitiellen Pneumonien sind insgesamt eher seltene Erkrankungen. Ihre Ätiologie ist unklar. Anfangs sind die Patienten meist beschwerdefrei, mit zunehmender Lungenfunktionseinschränkung

kommt es zur Dyspnoe. Die Diagnose lässt sich nur mittels Biopsie und Aufarbeitung des histologischen Befundes definitiv stellen. Die Röntgenuntersuchung wird i.d. R. zur Verlaufskontrolle herangezogen. Anhand des histologischen Befundes unterscheidet man folgende Formen:

- idiopathische Lungenfibrose (IPF = idiopathic pulmonary fibrosis, UIP = usual interstitial pneumonia)
- desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)
- respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenkrankheit (RBILD = respiratory bronchiolitis interstitial lung disease)
- akute interstitielle Pneumonie (AIP)
- kryptogen organisierende Pneumonie (COP, früher: BOOP = Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie): Die **Bronchiolitis obliterans** ist eine obstruktive Entzündung der kleinsten Atemwege. Sie tritt nach Infektionen (v. a. RS-Virus), verschiedenen Noxen (u. a. Gase und Dämpfe), nach Transplantationen oder im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auf. Pathogenetisch liegen gesteigerte Reparaturvorgänge mit Bindegewebsproliferationen zugrunde. Folge sind Obstruktionen und restriktive Ventilationsstörungen, wenn der Prozess wie bei der COP in die Alveolen übergreift. Da die COP nicht immer mit einer Bronchiolitis obliterans einhergeht, wird heute dem Begriff der „kryptogen organisierende Pneumonie" der Vorzug gegeben.
- nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
- lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP).

Idiopathische Lungenfibrose

Synonym: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)

Die idiopathische Lungenfibrose ist die häufigste Form der IIP. Sie tritt bevorzugt bei älteren Patienten auf und stellt eine **Ausschlussdiagnose** dar. Ihre Ursache ist nicht bekannt. Klinisch stehen Atemnot und Husten im Vordergrund. Im Krankheitsverlauf imponieren die Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz und einem Cor pulmonale. Auskultatorisch finden sich feinblasige Rasselgeräusche; durch die Lungenfibrose besteht eine restriktive Ventilationsstörung (Einschränkung der Vitalkapazität). In der bronchoalveolären Lavage sind die neutrophilen Granulozyten deutlich erhöht, die eosinophilen i. d. R. weniger deutlich. In der **HR-CT** zeigen sich v. a. in den Unterlappen beidseitige retikuläre Verschattungen mit sog. Honigwabenbildung. Die Diagnose wird histologisch gestellt.

PHARMA Therapeutisch werden anfangs Glukokortikoide verabreicht. Bleibt ein Behandlungserfolg aus bzw. verschlechtern sich die Symptome, ist eine zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid oder Azathioprin indiziert.

2.14.3 Exogen allergische Alveolitis (EAA)

DEFINITION Alveolitis infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III und IV auf wiederholt inhalierte organische Stäube.

Tab. 2.15 Auswahl verschiedener Formen der EAA

Erkrankung	ursächliches Antigen
Vogelhalter- oder Taubenzüchterlunge	Vogelexkremente
Farmerlunge	thermophile Aktinomyzeten aus schimmligem Heu
Befeuchterlunge	thermophile Aktinomyzeten und Schimmelpilze aus Luftbefeuchtern oder Klimaanlagen
Malzarbeiterlunge	Aspergillus clavatus aus schimmeliger Gerste
Holzarbeiterlunge	verschiedene Holzstäube
Käsewäscherlunge	Penicillium glaucum und Penicillium casei aus schimmeligem Käse
Pilzzüchterlunge	thermophile Aktinomyzeten aus Komposterde
Winzer- oder Weinbauerlunge	Botrytis cinerea aus schimmeligen Trauben
Waschmittellunge	Bacillus-subtilis-Enzyme in Detergenzien
Laborarbeiterlunge	Urinproteine verschiedener Labortiere
Isozyanatlunge	Isozyanat

Epidemiologie: Eher seltenes Krankheitsbild mit gehäuftem Auftreten in bestimmten Berufsgruppen.

Ätiologie: Mittlerweile sind über 100 verschiedene Antigene beschrieben worden, die eine EAA auslösen können. Einige der bekanntesten Formen sind in **Tab. 2.15** gemeinsam mit dem zugrunde liegenden Agens aufgeführt.

PATHO **Pathogenese:** Bei bereits sensibilisierten Personen ruft die erneute Antigenexposition zunächst eine **allergische Reaktion vom Typ III** hervor. Es kommt zur Immunkomplexbildung zwischen Antigen und präzipitierenden IgG-Antikörpern. Sekundär werden das Komplementsystem, Makrophagen und neutrophile Granulozyten aktiviert. Die persistierende Antigenstimulation führt zur Einwanderung und Bildung von T-Lymphozyten und löst damit eine zellvermittelte **Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion** aus. Resultat ist die Schädigung des Lungengewebes. Akute Verlaufsformen der EAA gehen mit der Bildung nichtverkäsender Granulome einher. Wird die Erkrankung chronisch, stehen neben der interstitiellen Fibrose die zystisch-wabigen Strukturveränderungen im Vordergrund.

Klinik: Klinisch manifestiert sich die Erkrankung auf unterschiedliche Art und Weise. Bei der **akuten Verlaufsform** besteht ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Antigenexposition und Beschwerdebeginn. 4–12 h nach Allergenkontakt treten **Dyspnoe**, **Husten** und ein allgemeines **Krankheitsgefühl** auf, evtl. bestehen auch Anzeichen einer systemischen Entzündung wie Fieber, Schüttelfrost sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Nach Allergenkarenz (bei berufsbedingter Ursache typischerweise am Wochenende oder im Urlaub) klingen die Symptome innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen wieder ab.

Chronische Verlaufsformen hingegen machen sich häufig erst nach kontinuierlicher Antigenexposition über einen langen Zeitraum bemerkbar. Die Symptomatik setzt

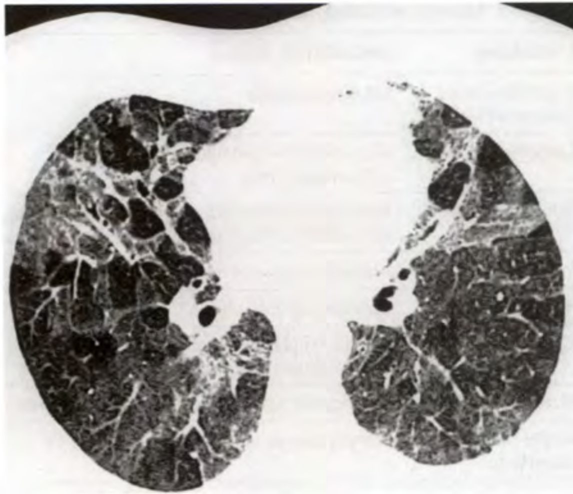


Abb. 2.14 **HR-CT bei exogen allergischer Alveolitis**. Nachweisbar sind die milchglasartigen Verschattungen. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

meist **schleichend** und eher unspezifisch ein (zunehmende Dyspnoe, Husten, Gewichtsverlust und Leistungsminderung). Wird die EAA dann zu spät oder gar nicht diagnostiziert, kann sich auf Dauer eine interstitielle Lungenfibrose entwickeln.

Diagnostik: In der Anamnese ist besonders ein Zusammenhang zwischen Antigenexposition und Symptomatik zu erfragen. Im Rahmen der klinischen Untersuchung können je nach Schweregrad Anzeichen einer Zyanose bzw. der Rechtsherzinsuffizienz festgestellt werden. In der **Auskultation** ist ein Knisterrasseln über der Lungenbasis zu hören.

RADIO

Die **akute Alveolitis** zeigt sich im **Röntgen-Thorax** und in der HR-CT (**Abb. 2.14**) mit Fleckschatten oder diffus verteilten **milchglasartigen Infiltraten**. Typischer Befund der **chronischen Form** ist eine knotig-streifige Zeichnungsvermehrung insbesondere in den Lungenoberfeldern, ggf. auch mit Anzeichen eines fibrotischen Umbaus.

Im **Labor** findet sich bei der akuten Form eine Leukozytose und erhöhte BSG. Zudem können spezifische präzipitierende IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Die **Bronchiallavage** zeigt eine CD8-dominierende Lymphozytose mit entsprechend erniedrigtem CD4/CD8-Quotienten. Die akute Alveolitis ist darüber hinaus durch einen stark erhöhten Granulozyten-Anteil gekennzeichnet. Gesichert wird die Diagnose im **Provokationstest** durch erneute Exposition mit dem spezifischen Antigen. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen ist die Indikationsstellung hierfür allerdings sehr streng. Der **bioptische** Befund zeigt eine Trias aus Lymphozyteninfiltration, nichtverkäsenden Granulomen und Zeichen einer Bronchiolitis obliterans. Bezüglich der Befunde der Lungenfunktion s. S. 179.

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden muss die **toxische Alveolitis** (OTDS, organic toxic dust syndrome, auch Drescherlunge). Dabei handelt es sich um eine Reaktion auf Endotoxine in organischen Stäuben, die z. B. bei der Arbeit mit schimmligen Getreide (Silos) eingeatmet werden. Klinisch kommt es einige Stunden nach der Exposition zu einem grippeähnlichen Beschwerdebild mit hohem Fieber, Abgeschlagenheit, Husten und Dyspnoe. Der Verlauf ist i. d. R. mild. Antikörperkomplexe fehlen.

Therapie: Die wichtigste Rolle spielt die strikte **Allergenkarenz**. Unter Umständen können **Glukokortikoide** die Beschwerden mildern.

2.14.4 Sarkoidose

Synonym: Morbus Besnier-Boeck-Schaumann

DEFINITION Bei der Sarkoidose handelt es sich um eine granulomatöse Multisystemerkrankung, die in ca. 90 % der Fälle die Lunge sowie pulmonale Hiluslymphknoten befällt.

Epidemiologie: Die Sarkoidose kommt weltweit vor und betrifft vorwiegend Erwachsene im Alter von 20–40 Jahren (Frauen etwas häufiger). In Mitteleuropa beträgt die jährliche Inzidenz 10/100000 und die Prävalenz 50/100000. Damit ist die Sarkoidose die häufigste interstitielle Lungenerkrankung.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ursache ist bis heute unbekannt. Verschiedene Faktoren sprechen aber dafür, dass es sich um eine **multifaktoriell** bedingte Erkrankung handelt, bei der die **genetische Prädisposition** (familiäre Häufung, Assoziation mit bestimmten HLA-Varianten, Mutation verschiedener Gene wie z. B. BTNL2) bzw. die **umweltbedingte Exposition** (Nachweis bakterieller Nukleinsäuren sowie inhalativer Agenzien z. B. Aluminum, Talk, Baumpollen) eine Rolle zu spielen scheinen. In der Folge kommt es zu Störungen des Immunsystems mit typischen Veränderungen in der Lunge und im peripheren Blut.

Klinische Pathologie: Als pathologisch-morphologisches Korrelat finden sich in der Lunge **nichtverkäsende Granulome**. Für die Granulomentstehung dürfte eine Subpopulation CD4-positiver T-Zellen ausschlaggebend sein, die nach Antigenpräsentation eine Th1-geprägte Immunreaktion auslöst. Hierdurch wandern Makrophagen ein und akkumulieren. Unter dem Einfluss der sezernierten Mediatoren wandeln sich diese in **Epitheloidzellen** um und fusionieren teilweise zu **Langerhans-Riesenzellen.** Beide bilden die von einem Wall aus Lymphozyten umgebenen Kerne der Granulome (**Abb. 2.15**). Innerhalb der Riesenzellen fallen gelegentlich muschelartig verkalkte Schollen, sog. **Schaumann-Körper**, oder sternförmige Einschlüsse, sog. **Asteroid Bodies**, auf.

Klinik: Nach dem klinischen Verlauf unterscheidet man die **akute** von der **chronischen** Sarkoidose. Bei Kindern spricht man von einer Early-Onset-Sarkoidose (EOS). Da es sich um eine Multisystemerkrankung handelt, ist das klinische Erscheinungsbild sehr variabel. Außerdem treten typischerweise **Allgemeinsymptome** wie Müdigkeit, Fieber, ein moderater Gewichtsverlust und Nachtschweiß auf.

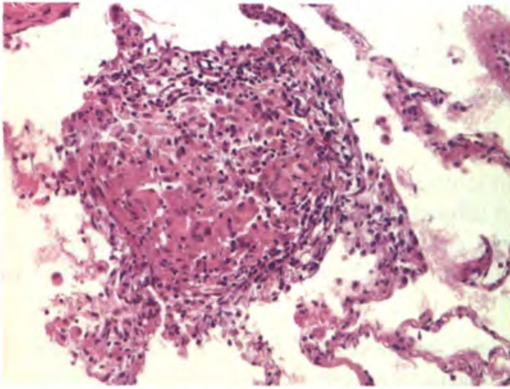


Abb. 2.15 Epitheloidzellgranulom bei Sarkoidose. Nachweis nichtverkäsender epitheloidzelliger Granulome und Riesenzellen. [aus: Krams, Frahm, Kellner, Marwin, Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

Akute Sarkoidose: Bei der akuten Form sind v. a. Haut, Gelenke und Lymphknoten befallen. Das **Löfgren-Syndrom** stellt eine Sonderform dar. Dafür typisch ist die Symptomentrias aus einer bihilären Lymphknotenschwellung, Erythema nodosum und Sprunggelenksarthritis.

Chronische Sarkoidose: Nahezu jedes Organ kann betroffen sein (häufig sind es mehrere), wodurch die Symptomatik stark vom Manifestationsort abhängig ist. Eine chronische Sarkoidose wird meist zufällig entdeckt. Bei **Lungenbeteiligung** treten Dyspnoe, trockener Husten und Thoraxschmerzen auf. Zu den extrapulmonalen Manifestationsorten zählen:

- **Leber** (bis 80 %): häufig asymptomatisch (nur laborchemisch erhöhte Leberwerte), gelegentlich leichte Hepatomegalie
- **Auge** (bis 80 %): Uveitis (am häufigsten), Tränendrüsenvergrößerung, Keratokonjunktivitis sicca, Dacryocystitis, retinale Vaskulitis
- **Bewegungsapparat:** Gelenksschmerzen bzw. -schwellung (bis 40 %), Knochenzysten, selten Beteiligung der Muskulatur.
- **lymphatische Organe:** periphere Lymphknotenschwellung (30 %), dezente Milzvergrößerung mit Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
- **Haut** (25 %): Erythema nodosum, Lupus pernio (chronisch-fibrotische Hautsarkoidose mit starker Narbenbildung). Ausführliches s. Dermatologie S. B 674.

MERKE Chronische Hautläsionen bei Sarkoidose sind weder schmerzhaft noch jucken oder ulzerieren sie.

- **Herz** (25 %): bevorzugt im linken Ventrikel und Septum unter Einbeziehung des Reizleitungssystems. Nur ca. 5 % werden klinisch apparent.
- **Endokrinum** (bis 10 %): **Hyperkalzämie** (→ gesteigerte Vitamin-D-Produktion durch vermehrte Bildung der 1α-Hydroxylase in den Granulomen), Diabetes insipidus, selten: Hypo- oder Hyperthyreoidismus, Hypothermie, Nebennierenrindenunterfunktion
- **Nervensystem** (< 10 %): Hirnnervenbeteiligung (Fazialislähmung), Hypothalamus- und Hypophysenläsion, seltener Beteiligung der peripheren Nerven
- Parotis (< 6 %): **Heerfordt-Syndrom** mit Fieber, Parotisschwellung, Fazialislähmung und Uveitis
- Gastrointestinaltrakt (< 1 %)
- Niere: selten
- Reproduktionstrakt: asymptomatische Granulome, am häufigsten im Uterus.

Komplikationen: Mögliche Komplikationen der Sarkoidose ergeben sich aus dem jeweiligen Organbefall. Bei chronischer Lungenmanifestation muss im Rahmen **fibrotischer Veränderungen** mit der Ausbildung eines **pulmonalen Hypertonus** und **Cor pulmonale** gerechnet werden. Bei einer Herzbeteiligung kann es zur Entwicklung einer **Kardiomyopathie** und in weiterer Folge zu diversen Herzrhythmusstörungen, eingeschränkter Pumpfunktion bis hin zum plötzlichen Herztod kommen. Die Augenbeteiligung führt nur u. U. zu einer **Katarakt**, einem **Glaukom** oder gar bis zur **Erblindung**. Als Folge der Hyperkalzämie kann es zu einer **Nephrolithiasis** kommen. Selten äußert sich der Leberbefall mit Anzeichen einer **Cholestase**.

Diagnostik:

Diagnosesicherung: Die Diagnose der Sarkoidose stützt sich im Wesentlichen auf folgende drei Punkte:

- **Klinik**
- **Röntgen-Thorax-Aufnahme**
- **Biopsie** zum Nachweis nichtverkäsender Epitheloidzellgranulome (und gleichzeitigem Ausschluss anderer Granulomursachen wie Fremdkörper, Infektionen [DD Tuberkulose: zentral verkäsende Nekrose] oder Morbus Hodgkin). In den Granulomen finden sich in den meisten Fällen Riesenzellen vom Langerhans-Typ (Fusionsprodukte der Epitheloidzellen).

Eine Ausnahme stellt das Löfgren-Syndrom als akute Form der Sarkoidose dar. Hierbei kann bei Vorhandensein der typischen Klinik und röntgenologisch nachgewiesener Lymphadenopathie auf eine Biopsie verzichtet werden.

In der **Röntgen-Thorax-Aufnahme** lassen sich 5 verschiedene Sarkoidosetypen klassifizieren:

- **Typ 0:** kein sichtbarer intrathorakaler Befund (v. a. bei extrapulmonalem Befall)
- **Typ I:** bilaterale Lymphadenopathie mit bihilärer polyzyklischer Verbreiterung, evtl. begleitet von paratrachealer Lymphadenopathie
- **Typ II:** bilaterale Lymphadenopathie, begleitet von pulmonalen Infiltraten (**Abb. 2.16**)
- **Typ III:** pulmonale Infiltrate ohne Lymphadenopathie
- **Typ IV:** fortgeschrittene Fibrose.

Ist eine Biopsie nicht durchführbar, kann die **bronchoalveoläre Lavage** hilfreich sein. Hierbei findet sich unter den T-Lymphozyten ein erhöhtes CD4/CD8-Verhältnis von > 3,5. Nicht selten zeigen Sarkoidose-Patienten auch erhöhte **Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Spiegel.**

Der früher häufiger durchgeführte **Kveim-Siltzbach-Test**, bei dem ein von Sarkoidose-Patienten gewonnenes Extrakt intrakutan injiziert



Abb. 2.16 **Sarkoidose Typ II.** Bilaterale Lymphadenopathie mit pulmonalen Infiltraten. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

wurde, ist aus verschiedenen Gründen (fehlende Standardisierung, keine kommerzielle Verfügbarkeit des Antigens) heutzutage nicht mehr gebräuchlich.

Weiterführende Diagnostik: Nach Diagnosesicherung schließen sich verschiedene routinemäßige Untersuchungen an, die auf eine Beteiligung der unterschiedlichen Organsysteme ausgerichtet sind:

- Röntgen-Thorax-Aufnahme: Verlaufsbeurteilung
- Lungenfunktion: Nachweis von restriktiver Ventilationsstörung und eingeschränkter pulmonaler Diffusionskapazität (Verlaufskontrollen)
- Labor: Blutbild, Entzündungsparameter, Leber- und Nierenwerte, Kalziumspiegel
- Urinkontrolle
- EKG
- ophthalmologischer Status
- Tuberkulin-Test (kann durch Störung der T-Zell-Funktion falsch-negativ ausfallen)
- MRT bei V. a. Gelenkbeteiligung.

RADIO

Eine **thorakale CT** ist zudem indiziert bei atypischen klinischen und/oder konventionell-radiologischen Befunden, pulmonalen Komplikationen (Bronchiektasen, Aspergillom, Fibrose, Traktionsemphysem, parallel aufgetretenen Infektionen oder malignen Prozessen) sowie bei unauffälliger Röntgen-Thorax-Aufnahme in Kombination mit der typischen Klinik. In der CT-Aufnahme finden sich kleine Knoten, die bevorzugt peribronchovaskulär und subpleural verstreut, aber auch als Konglomerat auftreten. Des Weiteren ist die Lungenarchitektur verändert (u. a. verdickte Interlobulärsepten).

PHARMA

Therapie: Eine pharmakologische Therapie erfolgt nur bei vorhandener Symptomatik oder wenn Organfunktionen gefährdet sind. Im Vordergrund steht dabei die Gabe von **Glukokortikoiden**, jedoch wird auch deren Einsatz immer noch kontrovers diskutiert, da die Spontanremissionsrate hoch ist. Eine **systemische Behandlung** wird bei Herzbeteiligung, Neurosarkoidose und Hyperkalzämie notwendig. Dosis und Therapiedauer sind häufig individuell anzupassen.

Kommt es trotz adäquater Steroidanwendung zu keiner Verbesserung oder gar zur Krankheitsprogression, können Substanzen wie **Azathioprin**, **Methotrexat**, **Cyclophosphamid** oder **Chloroquin** indiziert sein.

Zur symptomatischen Therapie bei Gelenkbeschwerden oder einer Iridozyklitis kann der Einsatz nichtsteroidaler Antiphlogistika (Diclofenac) erwogen werden.

Beim **Löfgren-Syndrom** ist normalerweise der Einsatz von **NSAR** ausreichend. Bei Neurosarkoidose und Lupus pernio scheint die Gabe von **Infliximab** wirkungsvoll zu sein.

Verlauf und Prognose: Bis zu ⅔ der Patienten zeigen 10 Jahre nach Diagnosestellung eine Remission. Bei bis zu ⅓ kommt es zum chronisch-progredienten Krankheitsverlauf. Die Letalität der Sarkoidose liegt bei < 5 % und ist in den meisten Fällen auf pulmonales oder kardiales Versagen sowie auf eine Beteiligung des Nervensystems zurückzuführen.

2.14.5 Eosinophile Lungenerkrankungen

DEFINITION Der Begriff umfasst verschiedene Erkrankungen, denen die pulmonale Infiltration mit eosinophilen Granulozyten gemeinsam ist. Teilweise kann neben der pulmonal-parenchymatösen Manifestation gleichzeitig eine Bluteosinophilie vorliegen.

Einen Überblick zu Krankheiten aus dieser Gruppe vermittelt **Tab. 2.16**.

Tab. 2.16 Eosinophile Lungenerkrankungen

Erkrankung	Ätiologie	Therapie
Löffler-Syndrom (flüchtiges eosinophiles Infiltrat)	pulmonale Larvenpassage bei Wurmerkrankungen (z. B. Ascaris lumbricoides)	Mebendazol
tropische Eosinophilie (Weingarten-Syndrom)	hämatogene Streuung von Wuchereria-bancrofti-Filarien	Diäthylcarbamazepin
allergisch bronchopulmonale Aspergillose	pulmonale Hypersensitivitätsreaktion auf Besiedlung mit Aspergillus (v. a. bei Asthmatikern)	Prednison (Eradikation mit Antimykotika oft nicht erfolgreich)
medikamenteninduzierte Eosinophilie	nach Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika, verschiedenen Antibiotika, Dexamethason u. a.	Medikament absetzen
eosinophile Pneumonie (akut oder chronisch)	idiopathisch, medikamentenassoziiert, parasitär	Prednison
hypereosinophiles Syndrom	nicht bekannt	Prednison (bei fehlendem Ansprechen zusätzlich Hydroxyurea)
Churg-Strauss-Syndrom (s. Immunsystem und rheumatologische S. 471)	nicht bekannt, Immunpathogenese ist wahrscheinlich	Prednison (bei fehlendem Ansprechen zusätzlich Cyclophosphamid)

Tab. 2.17 Seltene Ursachen einer ILD

Erkrankung	Ätiopathogenese
Lipidpneumonie	Entzündungsreaktion durch Ablagerung endogener (Cholesterin) oder exogener (z. B. Aspiration öliger Nasentropfen) Lipide
Speicherkrankheiten (z. B. lysosomale Speicherkrankheiten, Amyloidose)	pathologische Akkumulation bestimmter körpereigener Stoffe und darauf basierender Organdysfunktion
pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose	monoklonale oder reaktive Proliferation dendritischer Zellen mit Ausbildung von Eosinophilen-reichen Granulomen
Alveolarproteinose	alveoläre Ablagerung verschiedener Surfactant-Bestandteile aufgrund eines gestörten Synthese-Abbau-Verhältnisses
Lymphangioleiomyomatose	Proliferation veränderter glatter Muskelzellen infolge Mutation im TSC 2-Gen → Verlegung von Lymphgefäßen, Zerstörung der Alveolarsepten

2.14.6 Weitere Ursachen interstitieller Lungenerkrankungen

In **Tab. 2.17** sind eher seltene Erkrankungen mit Befall des Lungeninterstitiums zusammengefasst.

2.15 Lungentumoren

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. 610.

3 Erkrankungen des Lungenkreislaufs

3.1 Lungenödem

DEFINITION Pathologisch erhöhte pulmonale Flüssigkeitsansammlung im Interstitium (interstitielles Lungenödem) oder Alveolarraum (alveoläres Lungenödem).

PATHO

Ätiopathogenese: Die häufigste Ursache für ein Lungenödem ist die Linksherzinsuffizienz (**kardiales Lungenödem**). Aufgrund der beeinträchtigten Herzfunktion verlangsamt sich der Blutfluss, wodurch es zur kardiogenen Lungenstauung und in den Lungenkapillaren zum Anstieg des hydrostatischen Drucks über Normalwerte von 12 mmHg kommt.

Wesentlich seltener sind Lungenödeme **nichtkardialer Genese.** Sie treten auf infolge von:

- **erniedrigtem kolloidosmotischem Druck:** z. B. bei Hypalbuminämie infolge Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz oder verminderter Eiweißaufnahme
- **erhöhter Kapillarpermeabilität:** endogene und exogene Noxen wie Magensaft, Reizgase, Heroinintoxikation (ARDS, S. 158)
- **erhöhtem hydrostatischem Druck:** z. B. bei massiver Flüssigkeitszufuhr
- **erniedrigtem Alveolardruck:** z. B. Höhenlungenödem (→ durch den zusätzlichen Sauerstoffmangel kommt es zur Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße), Reexpansionsödem nach Pneumothorax (→ zu schnelle Abpunktion)
- **verminderter Lymphdrainage** (selten): Lymphangiosis carcinomatosa, Lungentransplantation, stenosierende Tumoren, Rechtsherzinsuffizienz, fibrosierende Lymphangitis (bei Silikose)
- **anderer** Ursachen:
  - neurogenes Lungenödem (→ Sympathikusaktivierung infolge der akuten intrakraniellen Druckerhöhung und damit „Überforderung“ des linken Ventrikels durch die gesteigerte Nachlast): z. B. posttraumatisch, bei Epilepsie, Subarachnoidalblutung
  - im Anschluss an Narkosen, Versorgung durch Herz-Lungen-Maschine oder Kardioversion.

Im weiteren Verlauf unterscheidet man 2 Formen des Lungenödems (unabhängig vom Pathomechanismus):

- **interstitielles Lungenödem:** Da das extravasale Transsudat nicht mehr abtransportiert werden kann, kommt es zur Flüssigkeitsakkumulation im spärlichen pulmonalen Bindegewebe. Dadurch ist die Lungencompliance eingeschränkt und die Diffusionsstrecke für die Atemgase verbreitert (→ Hypoxämie).
- **alveoläres Lungenödem:** Wird die Kapazität des Interstitiums überschritten, treten Flüssigkeit, Erythrozyten sowie Plasmaproteine in den Alveolarraum über. Hierdurch verringert sich das pulmonale Gasvolumen und die Diffusion wird zusätzlich beeinträchtigt.

Klinik: Beim interstitiellen Lungenödem stehen zunächst **Dyspnoe** und **Husten** („Asthma cardiale“ durch die kardiogene Stauung) im Vordergrund. Entwickelt sich hieraus ein alveoläres Lungenödem, kommt es zur massiven Atemnot. Der Husten kann dabei von **schaumigem**, evtl. **blutig tingiertem Auswurf** begleitet sein.

Diagnostik: In der Anamnese sollte an potenzielle Auslöser einer akuten Linksherzinsuffizienz (z. B. akuter Myokardinfarkt, akute Mitralinsuffizienz) und die Möglichkeit direkter bzw. indirekter Lungenschädigungen gedacht werden. Im Rahmen der klinischen Untersuchung

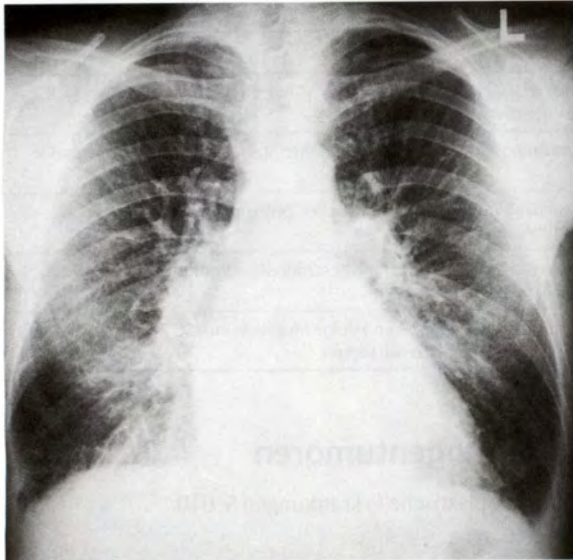


Abb. 3.1 Interstitielles Lungenödem. Ursache für das Ödem ist eine schwere Lungenstauung. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]



Abb. 3.2 Alveoläres Lungenödem. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

können **Tachypnoe**, **Orthopnoe**, **Zyanose** und vermehrtes **Schwitzen** auffallen. Auskultatorisch geht das interstitielle Lungenödem mit einem eher **uncharakteristischen Befund**, das alveoläre mit basal betonten **feuchten Rasselgeräuschen** einher, die häufig bereits ohne Stethoskop wahrnehmbar sind. **Asthma-ähnliches Giemen** und **Pfeifen** deutet auf verengte Atemwege infolge der ödematös geschwollenen Bronchialschleimhaut hin.

RADIO

Röntgen-Thorax-Aufnahme: Bei einer **Lungenstauung** kann – auch wenn noch kein Ödem vorliegt – eine Umverteilung des Blutes nachgewiesen werden (sog. **Kranialisierung**). Dann sind die normalerweise kollabierten apikalen Gefäße durch den erhöhten pulmonalvenösen Druck erweitert und dadurch deutlich darstellbar.

Das **interstitielle Lungenödem** (**Abb. 3.1**) ist anfänglich durch **unscharfe Gefäßkonturen** gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf rufen die prall gefüllten Lymphgefäße eine Verdickung der Interlobärsepten hervor und werden als **Kerley-Linien** sichtbar (v. a. Kerley A und B).

Das **alveoläre Lungenödem** (**Abb. 3.2**) führt zu grobfleckig-konfluierenden, **milchglasartigen Verschattungen**. Insbesondere bei kardialer Genese nehmen diese ihren Ursprung häufig von den Hili aus („**Schmetterlingsödem**"). Oft treten in diesem Stadium auch **bilaterale Pleuraergüsse** auf. Eine diffus verteilte Flüssigkeitsansammlung kann so ausgeprägt sein, dass das Bild der „weißen Lunge" entsteht.

Mittels **EKG** oder **Echokardiografie** kann nach Anzeichen oder Ursachen einer Linksherzinsuffizienz gesucht werden. Treten im Rahmen der **Rechtsherzkatheter-Untersuchung** pulmonalkapilläre Verschlussdrücke < 12 mmHg auf, ist eine kardiale Genese unwahrscheinlich.

Therapie: Unabhängig von der Ursache sollten zunächst folgende Sofortmaßnahmen durchgeführt werden:

- **Oberkörper hoch-** und **Beine tieflagern** (→ am besten sitzende Position)
- **Sauerstoff** mit hoher Flussrate (10 l/min) über die Nasensonde
- **Sedierung** (Morphin oder Diazepam, jeweils 5–10 mg i. v.)
- **Vor-** und **Nachlastsenkung** (z. B. Nitroglyzerin)
- **Flüssigkeitsentzug** (Diuretikum, z. B. Furosemid 20–40 mg i. v.).

Die anschließende Therapie richtet sich einerseits nach dem weiteren klinischen Verlauf (z. B. CPAP-Beatmung oder Intubation) und der Grunderkrankung. Bei einer Giftgasintoxikation müssen die Patienten für 24 h klinisch überwacht werden und wiederholt Steroide inhalieren. Bei den Patienten können die initialen Symptome fehlen und nur ein Reizhusten bestehen.

3.2 Lungenembolie (LE)

Synonym: Lungenarterienembolie (LAE), Pulmonalarterienembolie (PAE)

DEFINITION Verlegung einer oder mehrerer Lungenarterien durch thrombotisches Material aus dem venösen System bzw. dem rechten Herzen.

Epidemiologie: Genaue Angaben zur Inzidenz liegen nicht vor, da viele Embolien klinisch stumm verlaufen. Die Inzidenz einer symptomatischen LE beträgt rund 0,5–1/1000 Einwohner pro Jahr. 10 % der symptomatischen Lungenembolien verlaufen bereits innerhalb der ersten 2 h tödlich.

Ätiologie: Ungefähr 90 % aller Lungenembolien sind Folge einer **tiefen Beinvenenthrombose** (Risikofaktoren, s. Gefäße S. 103). Am häufigsten sind dabei losgelöste Thromben aus dem proximalen Oberschenkel oder dem Becken. Seltener stammen sie aus Unterschenkelvenen, oberflächlichen Beinvenen, Venen der oberen Extremität oder direkt aus dem rechten Herzen.

Verschiedene Faktoren können den Abgang des thrombotischen Materials begünstigen. Dazu zählen:

- plötzliche Steigerung des Drucks (Bauchpresse, Aufstehen) oder der Strömungsgeschwindigkeit (Betätigung der Wadenpumpe)
- Fibrinolyse (endogen oder iatrogen).

Andere mögliche Ursachen sind Fett-, Luft- oder Fruchtwasserembolien (S. 190).

Klinische Pathologie und Pathophysiologie: Durch die (Teil-)Verlegung der pulmonalen Strombahn steigt akut die Widerstandsbelastung und damit der Druck im kleinen Kreislauf (auf ca. 30–40 mmHg). Es entwickelt sich eine **akute pulmonal-arterielle Hypertonie** mit ebenso akuter Rechtsherzbelastung (**akutes Cor pulmonale**). Zusätzlich werden Mediatoren freigesetzt (z. B. Thromboxan), die vasokonstriktorisch auf die Lungenarteriolen wirken und dadurch den Druck im kleinen Kreislauf weiter erhöhen. In weiterer Folge dilatiert die Kammer und das Septum verlagert sich, sodass die diastolische Füllung des linken Ventrikels erschwert wird.

In den hinter dem Verschluss gelegenen Stromgebieten ist die **Totraumventilation** gesteigert (→ Perfusionsverlust), was zu einer Verteilungsstörung mit arterieller **Hypoxämie** führt. Die Hypoxämie kann auch durch die reaktive Hyperventilation nicht ausgeglichen werden. Gleichzeitig ist das **Herzzeitvolumen** (HZV) erniedrigt, da der Blutrückstrom zum Herzen gering ist und auch der linke Ventrikel nur mehr eingeschränkt Blut auswerfen kann. Zunächst kommt es kompensatorisch zur peripheren Vasokonstriktion. Sinken HZV und der systemische arterielle Druck weiter ab, wird die bereits eingeschränkte myokardiale Blutversorgung noch weiter behindert und ein kardiogener Schock tritt auf (s. Notfallmedizin S. B. 25).

Da sich der pulmonal-arterielle Druck erst ab einer Verlegung von über der Hälfte des Lungenstrombetts merklich erhöht, werden zusätzlich auch **vasoaktive Mediatoren** aus dem Thrombus bzw. dem Endothel für die Widerstandserhöhung verantwortlich gemacht. Besonders der Druckanstieg in nichtembolisierten Arealen lässt sich hierdurch erklären.

Lungeninfarkt: Aufgrund der doppelten Gefäßversorgung der Lunge (pulmonales Stromgebiet aus dem rechten und bronchiales Stromgebiet aus dem linken Ventrikel) lösen nur rund 10 % der Lungenembolien auch wirklich einen Lungeninfarkt aus. Bei einem Verschluss eines Astes der A. pulmonalis muss daher gleichzeitig auch der Blutfluss in den Aa. bronchiales beeinträchtigt sein (Linksherzinsuffizienz), damit sich ein Infarkt entwickeln kann. Ein Lungeninfarkt manifestiert sich nahezu immer **hämorrhagisch**, da aufgrund der vielen Gefäßanastomosen regelmäßig Blut aus den geschädigten Kapillaren in die Alveolen austritt. Meistens bilden sich dabei **keilförmige Läsionen**, die der Blutversorgung des betroffenen Bezirks entsprechen.

Weitere Folgen der Lungenembolie: Im Idealfall führt die intrinsische Fibrinolyse zu einer kompletten Auflösung der Thromben. Bei unvollständiger oder ausbleibender Lyse kann sich, aufgrund des dann dauerhaft erhöhten Drucks im kleinen Kreislauf, eine **chronische pulmonal-arterielle Hypertonie** entwickeln (chronisches Cor pulmonale). Mit der Minderperfusion geht eine gestörte Surfactant-Produktion einher, die zu **atelektatischen Lungenbezirken** führt. Infolge mikrobieller Besiedelung kann sich eine **Infarktpneumonie** entwickeln. Bei einer Beteiligung der Pleura entstehen eine **Pleuritis** oder ein **Pleuraerguss**.

Klinik: Je nach Schweregrad der Lungenembolie (**Tab. 3.2**) sind die Symptome unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei kleinen Embolien können die Patienten gänzlich beschwerdefrei sein. Das häufigste Symptom ist die **akut einsetzende Dyspnoe.** Im weiteren Verlauf treten **Husten** und bei Pleurabeteiligung atemabhängige **Thoraxschmerzen** auf. Massive (fulminante) Lungenembolien rufen **Kreislaufreaktionen** in Form von Blutdruckabfall, Tachykardie, Synkopen oder Schock hervor. Ihnen gehen häufig leichtere sog. Signalembolien voraus.

Hämoptysen ist ein typisches Symptom des Lungeninfarkts, **Fieber** Zeichen einer sekundären Pneumonie.

Die Symptome einer Phlebothrombose (z. B. Schmerzen und Schwellung des Beins) sind nur bei wenigen Patienten nachweisbar.

Diagnostik: **Abb. 3.3** zeigt den diagnostischen Algorithmus bei V. a. Lungenembolie.

Anamnese und klinische Untersuchung: In der Anamnese sollte insbesondere nach der klinischen Symptomatik, früheren Thrombosen oder thrombembolischen Ereignissen (auch in der Familienanamnese!) gefragt werden. Im Rahmen der klinischen Untersuchung fallen eine Tachypnoe und evtl. Anzeichen der tiefen Beinvenenthrombose auf (s. Gefäße S. 103). Die Auskultation der Lunge ist typischerweise unauffällig. Infolge der akuten Rechtsherzbelastung ist der 2. Herzton manchmal betont oder gespalten. Bei einer Pleuritis kann nach wenigen Tagen Pleurareiben auftreten. Hinweis auf einen Pleuraerguss sind basal abgeschwächte Atemgeräusche und eine Klopfschalldämpfung in der Perkussion.

EKG: EKG-Befunde sind häufig uncharakteristisch. Meist zeigen sich Anzeichen der Rechtsherzbelastung wie ein S_I-Q_{III}-Typ (tiefes S in Ableitung I und tiefes Q in Ableitung III), P-dextroatriale (P-Welle > 0,25 mV in Ableitung II), Rechtsschenkelblock, T-Negativierungen in Ableitung II, V_{1-3}). Zudem kann eine Sinustachykardie auftreten, gelegentlich auch Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern.

Labor: In der **Blutgasanalyse** lässt sich eine Hypoxie und oft infolge der Hyperventilation auch eine Hypokapnie nachweisen. Ein sehr sensitiver Parameter (Sensitivität 95 %) zum Ausschluss einer Thrombose bzw. Embolie ist die Bestimmung der **D-Dimer-Konzentration** (bei Werten < 200 µg/ml ist eine Lungenembolie unwahrscheinlich). Umgekehrt muss ein erhöhter D-Dimer-Wert aufgrund seiner geringen Spezifität (Erhöhung auch bei Traumen, postoperativ, Sepsis, Pneumonie, Schwangerschaft etc.)

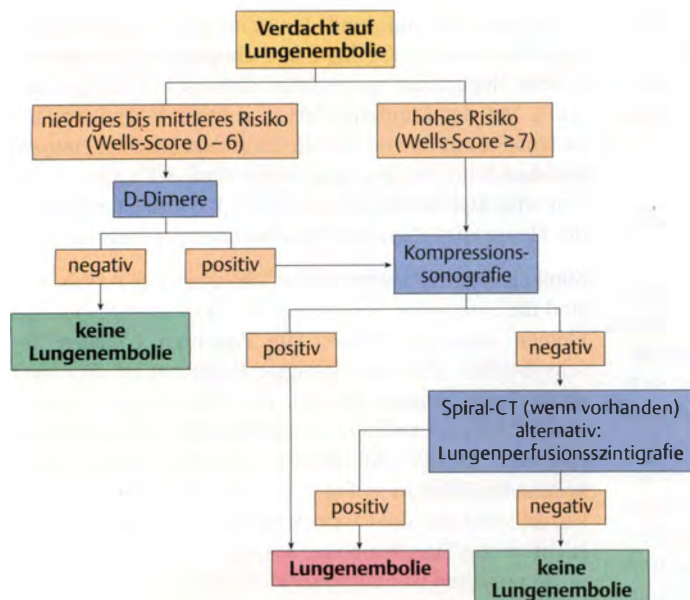


Abb. 3.3 Diagnostischer Algorithmus bei V. a. Lungenembolie. [aus: Hellmich, Hellmich, Mündliche Prüfung Innere Medizin, Thieme, 2011]

Tab. 3.1 Wells Score zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie

Klinische Befunde	Score*
klinische Zeichen einer tiefen Venenthrombose (TVT)	3,0
LE wahrscheinlicher als eine andere Diagnose	3,0
Herzfrequenz > 100/min	1,5
Immobilisation oder OP in den letzten 4 Wochen	1,5
frühere TVT oder Lungenembolie	1,5
Hämoptyse	1,0
Kerbserkrankung (aktiv oder in den letzten 6 Monaten)	1,0

* Die Wahrscheinlichkeit für eine LE ist hoch bei einem Score von > 6, mittel bei 2–6 und gering bei < 2.

nur im Zusammenhang mit der klinischen Wahrscheinlichkeit (nach Wells, **Tab. 3.1**) beurteilt werden.

Erhöhte Laborwerte von Troponin-I, Troponin-T und Brain-derived Natriuretic Peptide (BNP) sprechen u. a. für eine Mehrbelastung des Herzens. Sie sind durch ihre geringe Spezifität und Sensitivität zwar nicht von diagnostischer Bedeutung, haben jedoch eine gewisse prognostische Relevanz (→ schlechtere Prognose einer Lungenembolie bei erhöhten Werten).

RADIO

Röntgen-Thorax: In der Akutphase häufig unauffällig. Lediglich prominente Hili, Kalibersprünge in den zentralen Gefäßen oder regionale Perfusionsstörungen können frühe Anzeichen einer Lungenembolie sein. Andere Röntgenveränderungen, wie z. B. ein Lungeninfarkt (**Abb. 3.4 a**), werden dagegen erst später erkennbar.

Lungenszintigrafie (Perfusions-Ventilationsszintigrafie): Die Perfusionsszintigrafie lässt aufgrund ihrer hohen Sensitivität (98 %) bei unauffälligem Befund eine Lungenembolie praktisch ausschließen. Für eine Embolie sprechen keilförmige Perfusionsausfälle, die dem Versorgungsgebiet der betroffenen Gefäße entsprechen (**Abb. 3.4 b**). Da jedoch auch andere Lungenerkrankungen (z. B. Emphysem) reaktiv über den Euler-Liljestrand-Mechanismus zu Perfusionsdefiziten führen können, besitzt sie allein nur eine geringe Spezifität (10 %). Daher wird bei entsprechendem Verdacht zusätzlich eine Ventilationsszintigrafie durchgeführt. Besteht ein sog. „Mismatch" (also eine fehlende Perfusion bei erhaltener Ventilation), ist die Diagnose sehr wahrscheinlich und eine Behandlung gerechtfertigt.

Computertomografie: Methode der Wahl ist die thorakale Spiral-CT mit Kontrastmittel (Spiral-CTA, **Abb. 3.4 c**). Sie bietet im Vergleich zur Szintigrafie den Vorteil, dass sie schneller durchführbar ist und eine hohe Spezifität aufweist. Die Sensitivität von bis zu 96 % sinkt lediglich bei peripheren subsegmentalen Gefäßverschlüssen. Nach Applikation eines Kontrastmittelbolus stellt sich der Thrombus als hypodense Aussparung innerhalb des Gefäßes dar.

Echokardiografie: Die Druckbelastung des rechten Herzens zeigt sich mit einer Dilatation des rechten Ventrikels, eingeschränkter Wand- und abnormer Septumbewegung, Erweiterung der V. cava inferior und Trikuspidalinsuffizienz. Im Rahmen der Notfalldiagnostik oder beispielsweise auch intraoperativ lassen sich hierdurch andere kardiale Erkrankungen ausschließen und die rechtsventrikuläre Dysfunktion nachweisen. Ein normaler Befund schließt eine lebensbedrohliche Embolie aus. Bei beatmeten, adipösen oder emphysematischen Patienten liefert die transösophageale Echokardiografie bessere Ergebnisse als die transthorakale.

Pulmonalisangiografie: Sie gilt zwar als Goldstandard zur Darstellung von Thromben bzw. Embolien, ihr Stellenwert im Rahmen der Lungenembolie-Diagnostik hat aber stark

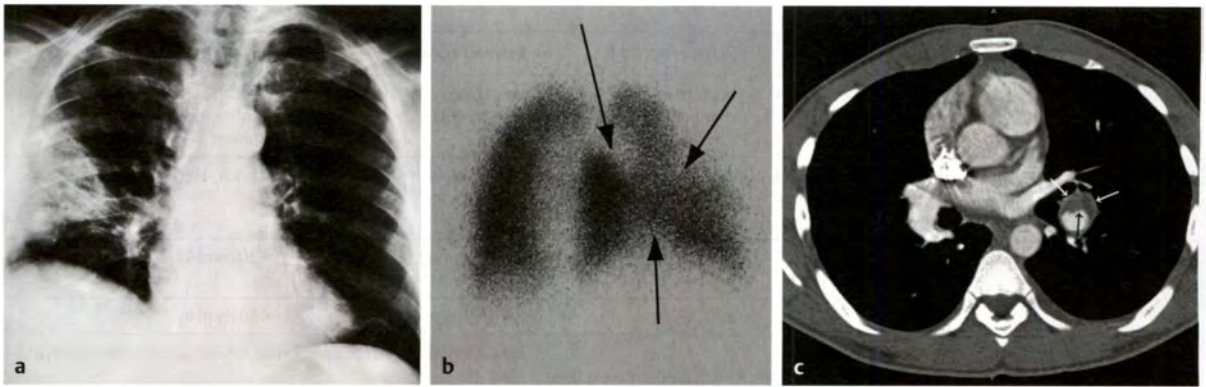


Abb. 3.4 **Befunde bei Lungenembolie. a** Lungeninfarkt im Röntgen-Thorax: Im Mittel- und Unterfeld der rechten Lunge findet sich eine dreieckförmige Verschattung als Zeichen des Lungeninfarkts. Zusätzlich sind ein kleiner Pleuraerguss und ein Zwerchfellhochstand nachweisbar. **b** Perfusionsszintigramm bei Lungenembolie: Mehrere keilförmige Perfusionsausfälle sind nachweisbar (Pfeile). **c** Thorakale Spiral-CT: Der Embolus ist als Kontrastmittelaussparung in der linken Unterlappenarterie erkennbar (Pfeile). [a: aus Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005, b: aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011, c: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

abgenommen (höheres Risiko, gute Alternative durch moderne CT-Methoden).

Magnetresonanztomografie (MRT) bzw. Magnetresonanzangiografie (MR-Angio): Stellenwert sowie Aussagekraft dieser beiden Methoden können im Moment aufgrund der vergleichsweise geringen Verfügbarkeit und Anwendung nicht beurteilt werden.

Sonografie und Phlebografie der Beinvenen: Bei einem positiven klinischen Befund und entsprechender klinischer Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie kann die Beinvenensonografie den Diagnoseprozess wesentlich verkürzen. Eine zusätzliche Bildgebung ist dann nicht mehr notwendig. Bei asymptomatischen Patienten und distal gelegenen Unterschenkelthrombosen ist die Sensitivität vergleichsweise geringer (alternativ Phlebografie).

Sind die sono- bzw. phlebografischen Befunde hingegen trotz entsprechenden klinischen Verdachts negativ, sind weitere radiologische Untersuchungen indiziert.

Differenzialdiagnosen:

- differenzialdiagnostische Erkrankungen mit **Dyspnoe** (s. Leitsymptome S. C 42):
  - Asthma bronchiale (Anamnese, Auskultation: exspiratorisches Giemen)
  - Lungenödem (Auskultation: grobblasige Rasselgeräusche, Röntgen-Thorax)
  - Pneumothorax (Auskultation: fehlendes Atemgeräusch auf der betroffenen Seite, Röntgen-Thorax)
- differenzialdiagnostische Erkrankungen mit **Hämoptysen** (s. Leitsymptome S. C 47):
  - Bronchialkarzinom (Anamese: Nikotinabusus, Klinik, CT)
  - Good-Pasture-Syndrom (Klinik: Nierenbeteiligung mit Proteinurie und Niereninsuffizienz)
  - Tuberkulose (Röntgen-Thorax)
- differenzialdiagnostische Erkrankungen mit **Thoraxschmerzen** (s. Leitsymptome S. C 144):
  - stabile Angina pectoris (belastungsabhängige ausstrahlende Schmerzen, die sich nach Nitratgabe bessern)
  - akutes Koronarsyndrom (typische Schmerzen, bei Myokardinfarkt: EKG und Herzenzyme ↑)
  - Pleuritis (atemabhängige Schmerzen).

Therapie: Die Therapie besteht aus allgemeinen und spezifischen Maßnahmen.

Allgemeine und notfallmedizinische Maßnahmen:

- Oberkörper hochlagern
- O_2-Insufflation über die Nasensonde
- evtl. Analgosedierung mit Opioiden bzw. Benzodiazepinen (**Cave:** Atemdepression!).
- Adrenalin bei Schock.

Zu den notfallmedizinischen Maßnahmen s. auch Notfallmedizin S. B 21.

Spezifische Therapie: Die weitere Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Lungenembolie (**Tab. 3.2**). Es stehen mit der Antikoagulation und den rekanalisierenden Maßnahmen 2 kausale Optionen zur Verfügung. Bei Patienten mit **niedrigem Mortalitätsrisiko** (= hämodynamisch stabil, keine rechtsventrikuläre Dysfunktion und keine Myokardschädigung) werden zur Antikoagulation niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux empfohlen, nur bei hohem Blutungsrisiko oder schwerer Niereninsuffizienz sind unfraktionierte Heparine indiziert. Bei **mäßigem Mortalitätsrisiko** (= hämodynamisch stabil, aber rechtsventrikuläre Dysfunktion und Myokardschädigung) entsprechen die Therapieempfehlungen denen bei niedrigem Risiko, evtl. können auch unfraktioniertes Heparin plus eine Lyse erwogen werden. Bei **hohem Mortalitätsrisiko** (Schock, Hypotension, kardiopulmonale Reanimation notwendig) ist eine systemische Lyse notwendig. Bei hämodynamisch instabilen Patienten sind außerdem unfraktionierte Heparine zur Antikoagulation indiziert.

1. **Antikoagulation** (Therapiebeginn bereits bei Verdacht!):

PHARMA

Tab. 3.2 Stadieneinteilung der Lungenembolie

	Schweregrad I	Schweregrad II	Schweregrad III	Schweregrad IV
Pathologie	Verschluss peripherer Äste	Verschluss von Segmentarterien	Verschluss eines Pulmonalarterienasts	Verschluss des Pulmonalishauptstamms oder mehrerer Lappenarterien
Klinik	diskrete Symptomatik (evtl. Dyspnoe, retrosternale Schmerzen)	akute Dypnoe, Tachypnoe, Thoraxschmerz, Angst		Schock, Herz-Kreislauf-Stillstand
pulmonalarterieller Mitteldruck	normal	normal oder leicht erhöht	25–30 mmHg	> 30 mmHg
PaO_2	normal	evtl. leicht ↓	< 70 mmHg	< 60 mmHg
Therapie	Antikoagulation • niedriges und mäßiges Risiko: niedermolekulares Heparin (z. B. Enoxaparin s. c. 1 mg/kg alle 12 h) oder Fondaparinux (ca. 5–10 mg s. c.) • hohes Risiko: unfraktioniertes Heparin 5000–10000 IE als Bolus, dann 400 IE/kg KG/d • danach Umstieg auf orale Antikoagulation; s. auch Gefäße S. 106)		symptomatisch: kardiopulmonale Reanimation, Schockbehandlung kausal: systemische Thrombolyse (außer bei absoluter Kontraindikation), Katheterfragmentation, operative Thrombarterienektomie (selten)	

- unfraktioniertes Heparin initial 5000-10000 IE i.v. im Bolus, dann 400 IE/kg KG/d (aPTT-gesteuert) oder
- niedermolekulares Heparin mit präparatabhängiger Dosierung oder
- Pentasaccharid Fondaparinux, je nach Körpergewicht 5–10 mg s.c. 1-mal täglich.

2. Rekanalisation :

- **systemische Fibrinolyse** mit Streptokinase, Urokinase oder rekombinantem Gewebe-Plasminogenaktivator (indiziert bei **massiver LE**)
  - absolute Kontraindikationen: z. B. Insult (hämorrhagisch, ischämisch), Schädel-Hirn-Trauma, hämorrhagische Diathese, Aortendissektion, schweres Trauma innerhalb der letzten 3 Wochen
  - relative Kontraindikationen: z. B. TIA innerhalb der letzten 6 Monate, orale Antikoagulation, Schwangerschaft, aktives gastroinstestinales Ulkus
- Thrombusfragmentation über Katheter, evtl. mit lokaler Lyse (indiziert bei massiver LE)
- operative Embolektomie (hohe Letalität, indiziert bei Versagen anderer Maßnahmen).

Unabhängig davon, welche Maßnahme primär ergriffen wurde, schließt sich eine **Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten** an. Die Einleitung erfolgt unter INR-Kontrolle parallel zur Heparintherapie, bis ein INR-Wert von 2–3 erreicht ist. Nach Absetzen des Heparinpräparats wird die Cumarintherapie als alleinige orale Antikoagulation fortgeführt. Laut aktuellen Empfehlungen orientiert sich die Behandlungsdauer an folgenden Kriterien:

- erste Thrombembolie mit transientem Risikofaktor, z. B. Operation (3 Monate)
- idiopathische TVT (6–12 Monate)
- aktive Krebserkrankung (zeitlich unbegrenzt)
- Rezidivereignis (zeitlich unbegrenzt).

Bei Kontraindikationen für Vitamin-K-Antagonisten, hohem Blutungsrisiko oder schwerwiegenden Komplikationen kann die Sekundärprophylaxe auch mit niedermolekularen Heparinen erfolgen.

3.2.1 Sonderformen der Lungenembolie

Fettembolie: Sie tritt als Komplikation bei (multiplen) Frakturen langer Röhrenknochen auf oder ist Folge einer Überlastung des venösen Lipoproteinen-Emulgatorsystems. Zur Fettembolie kann es z. B. auch beim Einbringen einer Endoprothese kommen, wenn durch den mechanischen Druck fetthaltiges Material aus dem Mark in die Blutbahn kommt. In der BAL können fetthaltige Makrophagen nachgewiesen werden. Zusätzlich zur respiratorischen Insuffizienz können petechiale Hauteinblutungen oder eine zerebrale Funktionsstörung auftreten (da häufig Fettübertritt in den großen Kreislauf).

Luftembolie: Zur Luftembolie kommt es, wenn Luft in das venöse System eintritt, wie z. B. bei Verletzungen großer Venen oder iatrogen bei einer Infusionstherapie. Es bildet sich ein Blutschaum, der dann die pulmonale Endstrombahn verstopft. Die Luft kann in der Sonografie oder im CT nachgewiesen werden. Die Dekompressionskrankheit bei Tauchern stellt eine Sonderform dar.

Fruchtwasserembolie: Sie entsteht, wenn während der Geburt Amnionflüssigkeit ins mütterliche venöse Blut übertritt. Reaktiv wird eine Hyperfibrinolyse mit anschließender Verbrauchskoagulopathie ausgelöst (s. Gynäkologie S. B 402).

3.3 Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale

DEFINITION Eine pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn der pulmonalarterielle Mitteldruck in Ruhe auf ≥ 20 mmHg (bzw. ≥ 30 mmHg unter Belastung) ansteigt. Die Drucksteigerung kann akut oder chronisch auftreten und führt zum Cor pulmonale.

Tab. 3.3 Klassifikation der pulmonalarteriellen Hypertonie (Dana Point, 2008)

Klasse	Beschreibung
Klasse 1	idiopathische und familiäre pulmonale Hypertonie (früher PPH)
	PAH assoziiert mit anderen Grunderkrankungen (Kollagenosen, Vaskulitiden, arteriovenöse Shunts, portale Hypertension, HIV-Infektion), Medikamenten und Drogen
	PAH assoziiert mit venösen oder kapillären Lungenerkrankungen (venookklusive Erkrankungen, pulmonalkapilläre Hämangiomatose)
	persistierende PAH des Neugeborenen
Klasse 2	PAH bei Linksherzerkrankungen (Erkrankungen des linken Vorhofs, der linken Kammer oder linksseitige Herzklappenvitien)
Klasse 3	PAH bei Lungenerkrankungen (COPD, interstitielle Lungenerkrankungen) bzw. Hypoxie (Schlafapnoesyndrom, alveoläre Hypoventilation, dauerhafter Aufenthalt in großer Höhe)
Klasse 4	PAH infolge chronisch-thrombotischer/embolischer Erkrankungen (Lungenembolien, Obstruktion der Lungenarterien)
Klasse 5	PAH bei sonstigen Erkrankungen (Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangiomatosis, Lungengefäßkompression [z. B. durch Tumor, Lymphknoten], Bilharziose).

Ätiologie: Die möglichen Ursachen einer pulmonalen Hypertonie (PAH) sind sehr vielfältig (**Tab. 3.3**).

Die häufigsten Ursachen der **akuten pulmonalen Hypertonie** sind die Lungenembolie oder ein Asthmaanfall, die der **chronischen pulmonalen Hypertonie** chronische Grunderkrankungen der Lunge (z. B. COPD) oder des linken Herzens (z. B. Mitralklappenvitien). In Entwicklungsländern ist die Schistosomiasis (Bilharziose, s. Infektionserkrankungen S. 566) typisch.

PATHO

Pathophysiologie: Die Entstehung der pulmonalen Hypertonie kann trotz der vielen verschiedenen ursächlichen Erkrankungen auf wenige Pathomechanismen zurückgeführt werden. Ausschlaggebend ist dabei eine Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf, die im Wesentlichen auf 3 Faktoren zurückzuführen ist:

- mechanische **Obstruktion** (Thrombembolie)
- inflammatorische **Obliteration** (z. B. interstitielle Lungenerkrankungen)
- **Vasokonstriktion**
  - hypoxisch-reaktiv = Euler-Liljestrand-Reflex (z. B. bei Atemwegserkrankungen)
  - Imbalance zwischen erniedrigten vasodilatativen (z. B. NO, Prostazyklin) und erhöhten vasokonstriktorischen Substanzen (z. B. Thromboxan A_2, Endothelin-1).

Diese Prozesse führen zum Umbau des Lungengewebes (**Remodeling**) mit überschießender Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten. Dadurch nimmt die Elastizität der Gefäße ab, ihr Lumen verengt sich und der pulmonalarterielle Druck steigt an. Der rechte Ventrikel kann einen akuten Druckanstieg nur begrenzt tolerieren, danach dekompensiert und dilatiert er (**akutes Cor pulmonale**). Auf eine chronische Druckbelastung reagiert das rechte Herz zuerst mit Hypertrophie, bevor es zum **chronischen Cor pulmonale** und zu Rechtsherzinsuffizienz kommt.

Tab. 3.4 Funktionelle WHO-Schweregradeinteilung der pulmonalen Hypertonie (nach Barst et al.)

Klasse	Beschreibung
Klasse I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Beeinträchtigung der alltäglichen körperlichen Aktivität. Gewöhnliche körperliche Aktivität führt nicht zu Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie und leichter Beeinträchtigung der alltäglichen körperlichen Aktivität. Es bestehen keine Beschwerden in Ruhe, jedoch führt normale körperliche Aktivität zu Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie und deutlicher Beeinträchtigung der alltäglichen körperlichen Aktivität. Es bestehen keine Beschwerden in Ruhe, jedoch führt schon weniger als die normale körperliche Aktivität zu Dyspnoe, Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkope.
Klasse IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die bereits in Ruhe unfähig zu jeglicher körperlichen Aktivität sind und Zeichen eines Rechtsherzversagens aufweisen können. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können in Ruhe vorhanden sein, wobei sich die Symptome bei nahezu jeder körperlichen Aktivität verstärken.

Klinik: Bei der akuten pulmonalen Hypertonie steht zunächst die Klinik des zugrunde liegenden Ereignisses (z. B. Lungenembolie, Asthmaanfall) im Vordergrund. Nur bei persistierender Druckerhöhung bzw. chronischen Ursachen machen sich uncharakteristische, meist belastungsinduzierte Symptome bemerkbar. Dazu zählen:

- rasche Erschöpfung/Ermüdung
- Schwächegefühl
- Belastungsdyspnoe
- Synkopen.

Schweregrad: Die Einteilung der pulmonalen Hypertonie nach Schweregrad laut WHO ist in **Tab. 3.4** dargestellt.

Diagnostik:

Anamnese und klinische Untersuchung: Entsprechend der uncharakteristischen Symptomatik fällt die Anamnese eher unspezifisch aus. Auch die physikalische Untersuchung der Lungen liefert – außer den möglichen Befunden einer Grunderkrankung – keine richtungsweisenden Ergebnisse. Bei der Auskultation des Herzens können im kompensierten Stadium neben einer **Tachykardie** ein **betonter** oder **gespaltener 2. Herzton** sowie **Insuffizienzgeräusche** der Trikuspidal- bzw. Pulmonalklappe auftreten.

Das Stadium der **dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz** manifestiert sich mit peripheren Ödemen, gestauten Halsvenen sowie Hepatomegalie, epigastrischen Schmerzen und Aszitis infolge der Leberstauung.

EKG: Im EKG (**Abb. 3.5**) lassen sich bei fortgeschrittener Erkrankung die typischen Zeichen der **Rechtsherzbelastung** bzw. -hypertrophie nachweisen: rechtsbetonter Lagetyp, P-dextroatriale, Rechtsschenkelblock mit entspre-

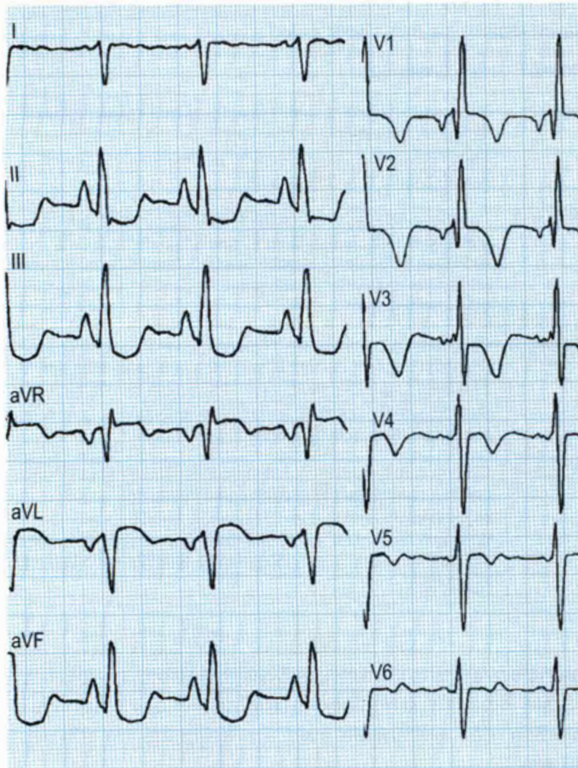


Abb. 3.5 EKG bei pulmonaler Hypertonie. [aus: Hamm, Willems, Checkliste EKG, Thieme, 2007]

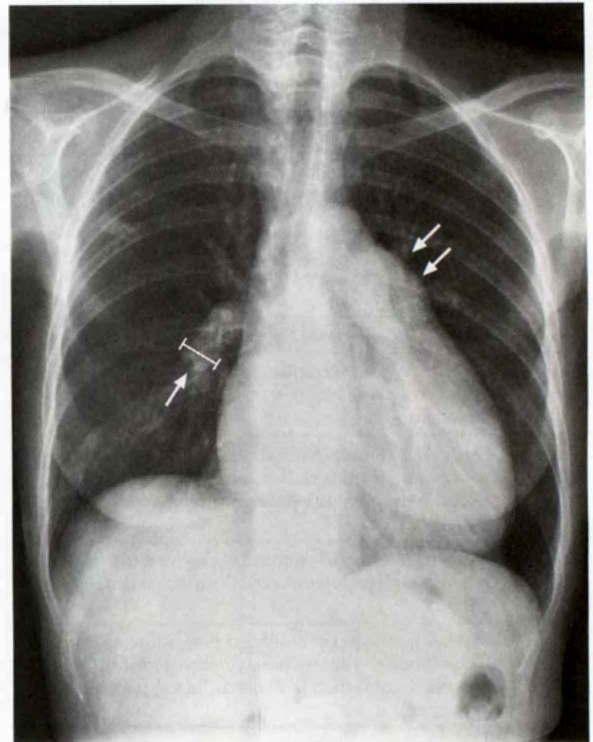


Abb. 3.6 Röntgen-Thorax-Aufnahme bei pulmonaler Hypertonie. Die beiden Pfeile weisen auf das prominente Pulmonalissegment. Die rechte Unterlappenarterie ist dilatiert (einzelner Pfeil). [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

chenden Erregungsrückbildungsstörungen (negative T-Welle) in V_{1-3} (evtl. bis V_6), Sokolow-Lyon-Index ≥ 1,05 mV mit hohem R in V_1 oder V_2 und tiefem S in V_5 oder V_6.

Labor: Entsprechend der Vielzahl an Krankheiten, die zu einer pulmonalen Hypertonie führen, existieren keine spezifischen Laborparameter. Im Basislabor ist v. a. die Untersuchung von Schilddrüsen- und Leberwerten indiziert. Serologische und immunologische Testungen erfolgen bei Verdacht auf Kollagenosen (antinukleäre Antikörper) oder eine Infektion (HIV, Hepatitis). Bei rezidivierenden Thromben empfiehlt sich eine Thrombophilie-Diagnostik (s. Gefäße S. 102). In der Blutgasanalyse weist der arterielle p_aO_2 häufig starke interindividuelle Unterschiede auf, der p_aCO_2 ist aufgrund der alveolären Hyperventilation regelhaft erniedrigt.

Lungenfunktion: Es besteht eine leichte restriktive Ventilationsstörung mit geringer peripherer Obstruktion. Zudem finden sich Einschränkungen der Diffusionskapazität und eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität.

Echokardiografie: Sie gilt wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität als wichtiges Screeningverfahren. Mit ihrer Hilfe lassen sich sowohl funktionelle (Trikuspidalreflux, paradoxe Septumbewegung) als auch morphologische Veränderungen (Hypertrophie des rechten Ventrikels sowie die Dilatation von Ventrikel, Vorhof und V. cava inferior) nachweisen.

Belastungstests: Mittels Spiroergometrie können neben der Schweregrad- und Verlaufsbeurteilung auch prognostische Aussagen getroffen werden. Der 6-Minuten-Gehtest dient primär zur Einschätzung der allgemeinen Leistungsfähigkeit von Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Bildgebende Verfahren: Eine wesentliche basisdiagnostische Maßnahme stellt die **Röntgen-Thorax-Aufnahme** in 2 Ebenen dar. In der p.-a.-Aufnahme fallen das prominente Pulmonalissegment sowie dilatierte zentrale Pulmonalarterien mit Kalibersprüngen am Übergang zu den Segmentarterien auf (= **„amputierter Hilus"**, **Abb. 3.6**), die Herzsilhouette ist aufgrund der kardialen Hypertrophie verbreitert. Der seitliche Strahlengang bestätigt die rechtsventrikuläre Hypertrophie durch eine verlängerte Kontaktfläche zwischen Herzschatten und Sternum. Die Lungenfelder sind meist unauffällig. Unter Umständen weisen sie jedoch eine Hypertransparenz infolge des verschmälerten peripheren Gefäßbaums auf oder zeigen Veränderungen, die auf der entsprechenden Grunderkrankung (z. B. COPD, interstitiellen Lungenerkrankungen) beruhen.

Die **Perfusions-Ventilations-Szintigrafie** wird v. a. dazu genutzt, eine mögliche Lungenembolie auszuschließen, die **CT**, um interstitielle Ursachen nachzuweisen. Eine Gefäßdarstellung mittels **Pulmonalisangiografie** ist nur noch vor operativen Eingriffen (z. B. Thrombektomie) oder zum Nachweis von arteriovenösen Malformationen indiziert.

Katheteruntersuchungen: Hierbei lassen sich direkt der Druck im rechten Herzen sowie in der A. pulmonalis, der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen bestimmen (Rechtsherzkatheruntersuchung, S. 157).

Therapie: Die Behandlung der pulmonalen Hypertonie ist komplex. Sie beinhaltet neben allgemeinen Maßnahmen eine unterstützende bzw. spezifische Pharmakotherapie sowie interventionelle und operative Eingriffe. Die **Behandlung der Grunderkrankung** steht dabei immer im Vordergrund. Trotz dieser verschiedenen, i. d. R. kombinierten Ansätze gilt die pulmonale Hypertonie noch immer als eine chronische, nicht heilbare Erkrankung.

Allgemeine Maßnahmen:
- **Körperliche Aktivität** steigert die Leistungsfähigkeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Anstrengungen, die zu einer deutlichen Symptomverschlechterung führen, sollten jedoch vermieden werden.
- Eine **konsequente Kontrazeption** wird Frauen im gebärfähigen Alter angeraten, da eine Schwangerschaft mit einer stark erhöhten Mortalitätsrate (30–50 %) verbunden ist.
- **Sauerstoffgabe** (täglich und kontinuierlich)
- Eine **psychosoziale Unterstützung** ist von großer Bedeutung, da viele Patienten im Verlauf der Erkrankung Angst und Depressionen entwickeln. Auch die Teilnahme an Selbsthilfegruppen spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle.
- **Impfungen** gegen Pneumokokken sowie die jährliche Influenza-Infektionsprophylaxe sind anzuraten.
- **Operationen**, insbesondere aber die Narkose, sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Elektive Eingriffe sollten deshalb bevorzugt in Lokalanästhesie durchgeführt werden.

PHARMA

Supportive Pharmakotherapie:
- orale Antikoagulation: bei (rezidivierenden) Lungenembolien sowie den verschiedenen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie.
- Diuretika: Mittel der Wahl bei Wasserretention infolge von Rechtsherzdekompensation (**Cave:** starke Flüssigkeitsverlust, Hypokaliämiegefahr durch Schleifendiuretika und Thiazide)
- Langzeitsauerstofftherapie bei chronischer Hypoxie

Tab. 3.5 Medikamente zur spezifischen Pharmakotherapie bei pulmonaler Hypertonie

Substanz	Kommentar
Kalziumantagonisten (Nifedipin, Diltiazem, Verapamil)	Nur in 20 % wirksam, daher vor der Behandlung eine Wirksamkeitstestung im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung empfohlen.
Prostazyklin-Analoga (Iloprost i. v. oder inhalativ)	Wirken selektiv auf die Pulmonalgefäße vasodilatierend und verbessern die Belastbarkeit der Patienten.
Prostanoide (Treprostinil s. c. oder i. v.)	Spielen in Deutschland derzeit praktisch keine Rolle.
selektive Endothelin-(ET-) Rezeptorantagonisten ($ET_{A/B}$: Bosentan, ET_A: Sitaxsentan, Ambrisentan)	Verzögern die Krankheitsprogression und bessern die Belastbarkeit. Nachteilig sind die vielfältigen Enzymininteraktionen (u. a. mit Vitamin-K-Antagonisten, oralen Kontrazeptiva, Sildenafil), die Hepatotoxizität, Ödembildung und Teratogenität.
Phosphodiesterase-Typ 5-Inhibitoren (Sildenafil)	Günstige Effekte in Kombination mit Prostanoiden oder Bosentan. Allerdings vasodilatative Nebenwirkungen (Flush, Kopfschmerz, Epistaxis).

- Digitalispräparate bei Patienten mit gleichzeitiger Linksherzinsuffizienz und Vorhofflimmern (→ verbessern die Auswurfleistung und senken die Herzfrequenz).

Spezifische Pharmakotherapie: In **Tab. 3.5** sind die in Deutschland zugelassenen Medikamente zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie aufgelistet. Diese neueren Behandlungsformen gehen z. T. mit hohen Kosten einher.

Interventionelle und operative Maßnahmen: Bei Nichtansprechen oder Versagen der medikamentösen Therapie kann die sog. **atriale Septostomie** versucht werden. Hierbei platziert man in Kathetertechnik einen Ballon im Vorhofseptum und dehnt ihn so lange auf, bis die systemische Sauerstoffsättigung nachweislich abfällt (maximal um 10 %). So wird ein Rechts-links-Shunt erzeugt und die linksventrikuläre Vorlast und Auswurfleistung verbessert. Außerdem kommt es zur Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion. Auf Dauer ist jedoch zumeist eine **Lungentransplantation** (einseitig, beidseits oder als kombinierte Herz-Lungen-Transplantation) notwendig.

4 Pleuraerkrankungen

4.1 Pneumothorax

DEFINITION Luftansammlung im Pleuraraum.

Einteilung: Man unterscheidet einen offenen von einem geschlossenen Pneumothorax.

- **geschlossener Pneumothorax:** keine Verbindung zwischen Pleura und Außenwelt
- **offener Pneumothorax** (**Abb. 4.1**): Verbindung zwischen Pleura und Außenwelt durch
  - Öffnung in der Thoraxwand (äußerer offener Pneumothorax) bzw.
  - Öffnung im Bronchialsystem (innerer offener Pneumothorax).

Ätiologie und Epidemiologie: Ein Pneumothorax kann entweder spontan oder traumatisch entstehen.

Spontanpneumothorax:

- **primär** (idiopathisch): Er tritt ohne erkennbare äußere Einwirkung und ohne bekannte Vorerkrankung der Atmungsorgane auf. Meist ist er auf die Ruptur einer apikalen Emphysemblase mit Verletzung der Pleura visceralis zurückzuführen. Betroffen sind v. a. männliche, leptosome Patienten (m:w = 5:1) im Alter von 20–40 Jahren. Als wichtigster Risikofaktor gilt das Rauchen.
- **sekundär** (symptomatisch): Auftreten ohne erkennbare äußere Einwirkung, aber bei bekannter Vorerkrankung der Atmungsorgane (in über 50 % eine COPD, weiterhin u. a. Mukoviszidose, Pneumocystis-Pneumonie, Langerhans-Zell-Histiozytose). Die jährliche Inzidenz beträgt beim männlichen Geschlecht ca. 6 Fälle/100000 (m:w = 3:1). Es sind bevorzugt Patienten mittleren oder höheren Alters betroffen.

Traumatischer Pneumothorax: Diese Form tritt entweder nach spitzer (z. B. Messerstichverletzung) oder stumpfer **Gewalteinwirkung** (z. B. Autounfall mit Rippenfraktur) auf und kann sich als offener oder geschlossener Pneumothorax manifestieren. Häufig ist er auch Folge iatrogener Maßnahmen wie Pleurapunktion, Reanimation, Überdruckbeatmung, Anlage von Subklaviakathetern und einer transbronchialen Biopsie. Auch ein Barotrauma oder eine Ösophagusruptur können ursächlich sein.

MERKE Nach jeder Pleurapunktion und Anlage eines Subklaviakatheters muss eine Röntgen-Thorax-Aufnahme angefertigt werden, um einen iatrogenen Pneumothorax sicher auszuschließen.

Sehr selten ist eine **Endometriose** für einen Pneumothorax verantwortlich (sog. katamenialer Spontanpneumothorax). Dabei führen En-

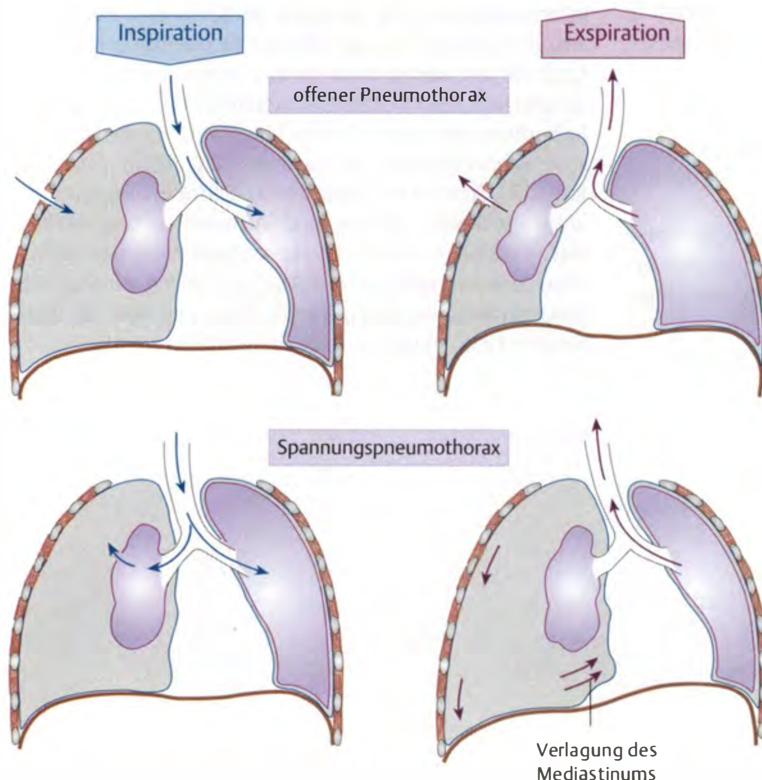


Abb. 4.1 Verschiedene Formen des Pneumothorax. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

dometrioseherde in der Lunge oder im Zwerchfell zu einem rezidivierenden, menstruationsabhängigen Pneumothorax.

PATHO

Pathophysiologie: Tritt Luft in den Pleuraspalt ein, wird der physiologische Unterdruck aufgehoben. Dabei kollabiert die Lunge entweder komplett oder nur teilweise (Mantelpneumothorax, Abb. 4.1). Es kommt zur einer **restriktiven Ventilationsstörung** mit **Hypoxämie** und Abnahme der verschiedenen Lungenvolumina, insbesondere der Vitalkapazität. Darüber hinaus erhöht sich der Widerstand in den pulmonalen Gefäßen, der durch die reflektorische Vasokonstriktion in den hypoventilierten Regionen noch verstärkt wird.

Die größte Gefahr besteht in der Ausbildung eines **Spannungspneumothorax**. Dabei bildet sich ein Ventilmechanismus, sodass zwar Luft in den Pleuraraum eindringen, aber nicht entweichen kann. Durch den zunehmenden Druckanstieg wird das Mediastinum zur Gegenseite gedrängt, wodurch auch die Funktion der gesunden Lunge beeinträchtigt wird. Durch die Kompression der Vv. cavae ist der Blutrückfluss zum rechten Herzen vermindert. Aus dem reduzierten Herzzeitvolumen kann sich eine Schocksymptomatik entwickeln.

Klinik: Die Beschwerden sind in erster Linie von der Größe des Pneumothorax und dem Vorhandensein einer Grunderkrankung abhängig.

Kleine Mantelpneumothorazes bleiben klinisch meist unentdeckt, da sie häufig keine oder nur geringe Symptome verursachen. Beim idiopathischen Spontanpneumothorax kommt es, meist völlig unabhängig von körperlicher Belastung und ohne eindeutige Ursache, zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten, **stechenden Schmerz** auf der **betroffenen Seite**, **Husten** oder Schwierigkeiten beim Durchatmen (**Dyspnoe**). Beim symptomatischen Spontanpneumothorax werden die oft schon vorhanden **Atemnotsymptome** (z. B. bei COPD) oft dramatisch verschlechtert.

Ein **Spannungspneumothorax** führt zusätzlich zu einer **Mediastinalverschiebung** mit oberer Einflussstauung, Hypotonie, Tachykardie und starker Luftnot. Beim traumatischen offenen Pneumothorax kommt es wegen der weitgehend kollabierten Lunge zur Ateminsuffizienz.

Komplikationen: Der Spannungspneumothorax kann zum Herz-Lungen-Versagen führen und stellt daher einen Notfall dar. Ausgeprägte Dyspnoe, Hypotonie und Tachykardie sind erste Anzeichen.

Diagnostik: Anamnestisch zu erfragen sind neben der Symptomatik (plötzliches Schmerzereignis) auch zurückliegende Traumata, ärztliche Eingriffe im Bereich des Thorax sowie bereits stattgehabte Pneumothorazes (häufig Rezidive!). Bei der klinischen Untersuchung fallen auf der betroffenen Seite **fehlende Atemexkursionen**, ein **aufgehobenes Atemgeräusch**, ein **aufgehobener Stimmfremitus** und ein **hypersonorer Klopfschall** auf. Beim Spannungspneumothorax treten gestaute Halsvenen, Zyanose, Tachykardie und Hypotonie hinzu.

RADIO

Die **Röntgen-Thorax-Aufnahme** sichert die Verdachtsdiagnose, im ipsilateralen Hemithorax zeigt sich ein großes Areal mit erhöhter Strahlentransparenz aufgrund des Lufteintritts. Hat sich die Pleura visceralis von der Thoraxwand abgehoben, wird sie als feine konvex verlaufende Linie sichtbar. Peripher davon ist die Lungenzeichnung aufgehoben. Gering ausgeprägte Befunde lassen sich am besten **im Stehen** (Luft steigt auf) und – dies ist allerdings umstritten – in der Exspirationsaufnahme erkennen. Eine CT ist nur bei besonderen (morphologischen) Fragestellungen zur genauen Therapieplanung notwendig, sie kann allerdings zur Beurteilung der Rezidivgefahr nach voller Lungenentfaltung nützlich sein.



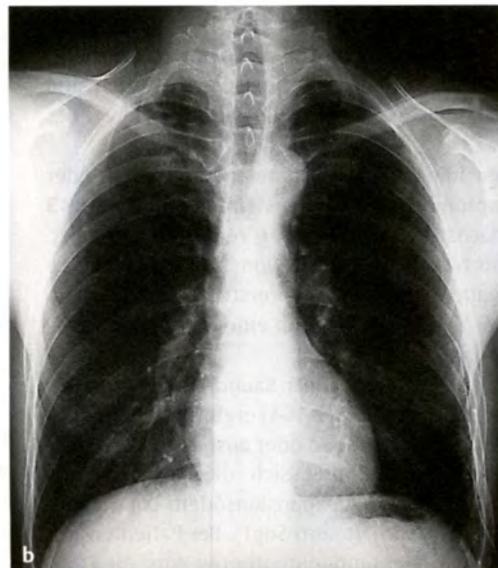


Abb. 4.2 **Spannungspneumothorax.** **a** Spannungspneumothorax mit erhöhter Strahlentransparenz der linken Lunge, einseitig deutlich tiefstehendem Zwerchfell und Mediastinalverschiebung zur Gegenseite. **b** Röntgen-Thorax-Aufnahme nach Anlage einer Thoraxdrainage. Die linke Lunge ist wieder vollständig belüftet. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Tab. 4.1 Differenzialdiagnosen des Spontanpneumothorax

Differenzialdiagnose	Ausschlussmaßnahmen
aufgrund der Klinik	
Myokardinfarkt	• Auskultation → beide Lungen ventiliert? • EKG → Ischämiezeichen? • Herzenzyme
Lungenembolie	• Auskultation • EKG → Anzeichen der Rechtsherzbelastung? • Ventilations-Perfusions-Szintigrafie
Pleuritis	• Anamnese → atemabhängiger Schmerz? • Auskultation → Pleurareiben?
aufgrund der Röntgen-Thorax-Aufnahme	
Lungenemphysem	• HR-CT
große Lungenzyste	• konkave Begrenzungslinie

Bei einem Spannungspneumothorax tritt infolge der Druckerhöhung das **Zwerchfell auf der betroffenen Seite tiefer** und die Interkostalräume erweitern sich. Die Mediastinalverschiebung ist häufig gut an der verzogenen Trachea zu erkennen (**Abb. 4.2**).

Differenzialdiagnosen: In **Tab. 4.1** sind die wesentlichen Differenzialdiagnosen des Spontanpneumothorax mit den dazugehörigen Ausschlussmaßnahmen wiedergegeben.

Therapie:

Therapie des Spannungspneumothorax: Nach notfallmedizinischer Versorgung (O_2-Gabe, Oberkörperhochlagerung) muss ein Spannungspneumothorax sofort, auch ohne radiologische Bestätigung mit einer **Thoraxdrainage** versorgt werden, um lebensbedrohliche Komplikationen abzuwenden. Dabei **punktiert** man den **Pleuraraum im 2. ICR medioklavikulär** mit einer großlumigen Kanüle. Dann wird ein geschlitzter Fingerling oder ein Heimlich-Ventil angeschlossen, sodass Luft entweichen, aber nicht mehr eindringen kann.

Therapie der übrigen Pneumothorax-Formen: Die Therapie richtet sich nach der Größe, den Beschwerden und der Ereignishäufigkeit (Erstmanifestation/Rezidiv) des Pneumothorax.

- Beim **ersten idiopatischen Mantelpneumothorax** oder beim **asymptomatischen iatrogenen Pneumothorax < 3 cm** ist zunächst ein **abwartendes Verhalten** angezeigt. Häufig resorbieren sich diese von selbst. Die nasale Sauerstoffgabe wirkt dabei unterstützend. Innerhalb der ersten 2 Tage wird alle 12 h eine röntgenologische Kontrollaufnahme angefertigt.
- Die Indikation zur **Anlage einer Saugdrainage** (z. B. Büladrainage; s. Chirurgie S. B 164) ergibt sich **bei symptomatischen, rezidivierenden** oder **ausgedehnten Pneumothoraces**. Dabei entfaltet sich die Lunge bereits meist ohne Sog (**Cave:** Reexpansionsödem bei zu früh oder zu stark eingeschaltetem Sog!). Bei Patienten mit einem primären Spontanpneumothorax wird die Drainagenspitze nahe der parietalen Pleurakuppel platziert, da die Luft im Pleuraspalt zum höchsten Punkt hin aufsteigt. Diese Patienten sind meist mobil (aufrechte Körperposition), sodass die Pleurakuppel den höchsten Punkt darstellt.. Kommt es nach Einlage der Drainage nur zu einer inkompletten Lungenexpansion, ist ein chirurgisches Eingreifen gerechtfertigt.
- Für Patienten mit mehr als einem Rezidiv oder schwerer pulmonaler Grunderkrankung ist eine **Pleurodese** in Erwägung zu ziehen. Hierbei werden die persistierenden Defekte der pulmonalen Pleura **operativ** (z. B. offene Thorakotomie, videoassistierte Thorakoskopie) verödet bzw. übernäht (s. Chirurgie S. B 165).
- Bei einer persistierenden Lungenfistelung über 5 Tage sowie großen Bullae ist ebenfalls eine Operation angezeigt (videoassistierte Thorakoskopie).

Prognose und Prävention: Bei einem mit einer Drainage versorgten ausgedehnten Spontanpneumothorax ohne weitere Therapie, ist in bis zu 50 % der Fälle ein Rezidiv zu erwarten. Nach videoassistierter Resektion nur noch in etwa 2–14 % der Fälle. Zur Senkung der Rezidivrate kann eine Pleurodese indiziert sein.

4.2 Pleuritis

DEFINITION Entzündung der Pleura.

Ätiologie: Eine Pleuritis kann entweder infektiös, meist durch Übergreifen inflammatorischer Prozesse der Lunge, oder nichtinfektiös bedingt sein. Die häufigsten Ursachen sind:

- **infektiös:** Pneumonie, Tuberkulose, Coxsackie-B-Viren (Auslöser der epidemischen Pleurodynie, Bornholmkrankheit)
- **nichtinfektiös:** Urämie, Lungeninfarkt, Kollagenosen, Pleuramesotheliom, Oberbaucherkrankungen.

Klinische Pathologie: Morphologisch und klinisch lassen sich 2 Pleuritisformen unterscheiden. Bei der **Pleuritis sicca** finden sich als Zeichen des entzündlichen Geschehens leukozytäre Infiltrate und **fibrinöse Ausschwitzungen** im Bereich des Rippenfells. Während der Atembewegungen reiben die beiden Pleurablätter aneinander und schieben das Fibrin schichtartig zusammen. Im Rahmen des Heilungsprozesses kann es durch hyperproliferative Myofibroblasten zur Ausbildung von Pleuraschwarten kommen. Häufig ist eine trockene Pleuraentzündung nur die Vorstufe zur feuchten **Pleuritis exsudativa**. Letztere geht immer mit einem Erguss einher, der je nach Ätiologie **serös, hämorrhagisch** oder **eitrig** sein kann. Große Ergussmengen komprimieren die Lunge und führen zu einer restriktiven Ventilationsstörung.

PATHO

Klinik: Das typische Symptom einer Pleuritis sicca ist der **atemabhängige Thoraxschmerz.** Dieser verschwindet, sobald sich ein Erguss gebildet hat. Deshalb bleibt das Beschwerdebild der Pleuritis exsudativa auf die **Dyspnoe** beschränkt. Eventuell bestehen begleitend Symptome der Grundkrankheit wie Fieber bei Pneumonie oder Hämoptysen nach Lungeninfarkt.

Diagnostik: Die **Pleuritis sicca** kann anhand ihrer atemabhängigen Schmerzsymptomatik und dem typischen **Pleurareiben** („Knarren" wie Leder) in der Auskultation diagnostiziert werden. Der **Erguss** lässt sich in der **Röntgen-Thorax-Aufnahme** darstellen. Bei unklarer Ursache sollte in jedem Fall eine weiterführende Diagnostik bezüglich der Primärerkrankung erfolgen.

Therapie: Im Vordergrund steht die Behandlung der jeweiligen Grundkrankheit. Bei Bedarf erfolgen zusätzlich eine Schmerztherapie sowie die Entlastung der Ergüsse durch Punktion.

4.3 Pleuraerguss

DEFINITION Pathologische Flüssigkeitsansammlung im Pleuraspalt, die je nach Art des Ergusses serös (Transsudat oder Exsudat), hämorrhagisch, chylös oder eitrig sein kann.

Ätiologie: In **Tab. 4.2** sind die Ursachen der verschiedenen Ergussarten zusammengefasst.

PATHO

Klinische Pathologie: Pleuraergüsse, die als Folge einer Lungenentzündung auftreten, werden auch als **parapneumonische Ergüsse** bezeichnet. Man unterscheidet hierbei zunächst **unkomplizierte** Formen, bei denen es lediglich zu einer pleuralen Schrankenstörung mit klarem Exsudat kommt (nicht infiziert), von **komplizierten Ergüssen**, d. h. infizierten Flüssigkeitsansammlungen. Bei hohem Leukozytenanteil liegt makroskopisch ein **Pleuraempyem** vor (= Eitersansammlung zwischen den Pleurablättern). Dementsprechend imponiert das Punktat purulent. Die Pleura wird von fibrinösen Membranen durchzogen.

Tab. 4.2 Ätiologie des Pleuraergusses

Form	Ursache
Transsudat	erhöhter hydrostatischer Druck: • Herzinsuffizienz • Lungenembolie • Einflussstauung erniedrigter onkotischer Druck: • Leberzirrhose • nephrotisches Syndrom • Hypalbuminämie iatrogen: • Infusionsthorax durch fehlplatzierten zentralvenösen Katheter
Exsudat	• Tumoren: Bronchialkarzinom, Pleuramesotheliom, malignes Lymphom, Metastasen, Ovarialfibrom (Meigs-Syndrom) • Infektionen: Pneumonie, Tuberkulose • Oberbaucherkrankungen: Pankreatitis, maligner Aszites, Z. n. Oberbaucheingriffen, Intraabdominalabszess • Systemerkrankungen: Lupus erythematodes, chronische Polyarthritis, Sarkoidose • weitere Ursachen: Perikarditis, Lungenembolie, Urämie, Endometriose
Hämatothorax	• traumatisch • iatrogen (thorakale Punktionen oder Biopsien) • Ruptur eines Aortenaneurysmas • Pleuramalignome oder -metastasen • Gerinnungsstörungen
Chylothorax	• Eröffnung oder Verlegung des Ductus thoracicus (iatrogen, traumatisch, Tumor)
Pleuraempyem	• Folge eines infizierten Ergusses

Klinik: Zumeist dominieren die Beschwerden der Grunderkrankung. Bei massiver Ergussmenge kommt es durch die Lungenkompression zu Dyspnoe.

Komplikationen: **Pleuraschwarten** bzw. **-schwielen** sind häufig Residuen entzündlicher Prozesse des Brustfells. Sie stellen narbig veränderte und verdickte Pleurablätter dar, die durch Myofibroblastenproliferation entstehen und zu Verwachsungen führen. Ein **Pleuraempyem** entwickelt sich bei einer eitrigen Infektion des Ergusses.

Diagnostik: Anamnestisch sollten bekannte Vorerkrankungen und Verletzungen im Bereich des Thorax erfragt werden. Bei der **klinischen Untersuchung** lässt sich über dem Erguss ein abgeschwächtes oder fehlendes Atemgeräusch auskultieren. Perkutorisch kann ein gedämpfter, evtl. nach lateral ansteigender Klopfschall (= Ellis-Damoiseau'sche Linie) und palpatorisch ein aufgehobener Stimmfremitus nachgewiesen werden. Während der Atemexkursion fällt evtl. ein Nachziehen der betroffenen Thoraxhälfte auf. Über der komprimierten Lunge wird ein Bronchialatmen wahrgenommen („Kompressionsatmen").

Pleurapunktion: Mithilfe des Pleurapunktats gelingt bereits makroskopisch die Einteilung des Ergusses:

- normal: hell, bernsteinfarben
- zellreich: trüb
- hämorrhagisch: blutig
- chylös: milchig-trüb
- eitrig: gelb bis grünlich-trüb.

Das Punktat muss histologisch (maligne Zellen, Leukozyten), laborchemisch (LDH, Eiweiß, Lipase und Amylase bei Pankreatitis und Begleitpleuritis) und mikrobiologisch (Bakterien, Pilze) untersucht werden. Die Bestimmung des pH-Werts hilft, einen unkomplizierten parapneumonischen Erguss (pH-Wert > 7,2) vom Pleuraempyem (< 7,2) zu unterscheiden. Tab. 4.3 zeigt den Unterschied zwischen Trans- und Exsudat.

Die Einteilung in **Transsudat** (→ eher kardial, Abfall des kolloidosmotischen Drucks, niedriger Eiweißgehalt) und **Exsudat** (→ eher entzündlich, maligne, hoher Eiweißgehalt) erlaubt keine sichere Zuordnung bezüglich der Ergussätiologie (**Tab. 4.3**). Gerade maligne Pleuraergüsse treten häufig nicht als typische Exsudate auf! Besseren Aufschluss kann eine zusätzliche Bestimmung von LDH geben: **LDH-Erguss/LDH-Serum > 0,6** spricht für eine maligne oder entzündliche Ursache.

RADIO

Bildgebung: Das empfindlichste Verfahren zum Nachweis eines Pleuraergusses ist die **Thoraxsonografie** im Sitzen. Bereits geringe Flüssigkeitsmengen von ca. 50 ml lassen sich als dunkler, echofreier Bereich zwischen Lunge und Thorax darstellen (**Abb. 4.3**). Außerdem können die Pleura sowie der Organisationszustand des Ergusses beurteilt

Tab. 4.3 Kriterien zur Unterscheidung von Transsudat und Exsudat

Parameter	Transsudat	Exsudat
spezifisches Gewicht	< 1,015	> 1,015
Gesamteiweiß	< 3 g/dl	> 3 g/dl
Eiweiß-Quotient: Punktat/Serum	< 0,5	> 0,5
LDH	< 200 U/l	> 200 U/l
LDH-Quotient: Punktat/Serum	< 0,6	> 0,6

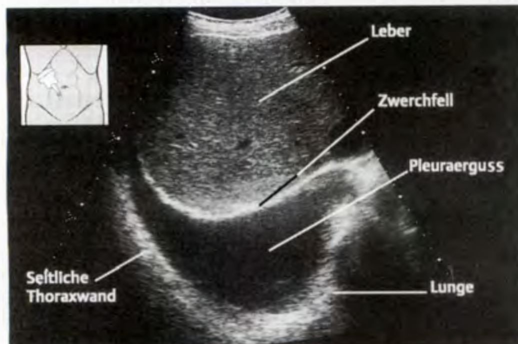


Abb. 4.3 Sonografischer Befund bei Pleuraerguss (rechts). Der Erguss zeigt sich als sichelförmiger, echofreier Bereich. [aus: Delorme, Debus, Duale Reihe Sonografie, Thieme, 2005]

und eine geeignete Stelle für eine häufig erforderliche Punktion gefunden werden.

Die **Röntgen-Thorax-Aufnahme** liefert beim stehenden Patienten und Ergussmengen ab 150 ml anfangs nur im seitlichen Strahlengang positive Befunde, in der p.-a.-Aufnahme ab einem Volumen von ca. 200 ml (→ dorsal reichen die kostodiaphragmalen Recessus am weitesten nach kaudal). Liegend und mit der kranken Seite nach unten können kleinere Mengen detektiert werden. Bei größeren Ergussmengen bildet sich basal eine homogene Verschattung, die lateral nach oben meniskusartig spitz ausläuft (= **Ellis-Damoiseau'sche Linie**, **Abb. 4.4**). Weitere röntgenologische Zeichen sind die flächenhafte **Transparenzminderung**, das schlecht abgrenzbare Zwerchfell, eine Verschattung im lateralen Recessus sowie ein verbreiterter Pleurasaum.

Ergüsse können aber auch an atypischer Position lokalisiert sein und damit andere Pathologien vortäuschen, wie z. B. einen Zwerchfellhochstand (subpulmonal), Rundherd (abgekapselt interlobulär) oder Thoraxwandtumoren (abgekapselt im Bereich von pleuralen Verwachsungen).

Therapie: Kausal steht die **Behandlung der Grundkrankheit** im Mittelpunkt. Nach erfolgreicher Therapie bilden sich Transsudate ohne Folgen zurück. Symptomatische Pleuraergüsse, die eine Dyspnoe hervorrufen, werden zur Entlastung zusätzlich **punktiert**. Die Punktionsmenge beschränkt sich auf maximal 1,5 l pro Sitzung, um die Ausbildung eines Reexpansionsödems und zu starke Eiweißverluste zu verhindern. Bei großen Ergüssen bietet sich daher eher die Versorgung mittels **Pleuradrainage** und

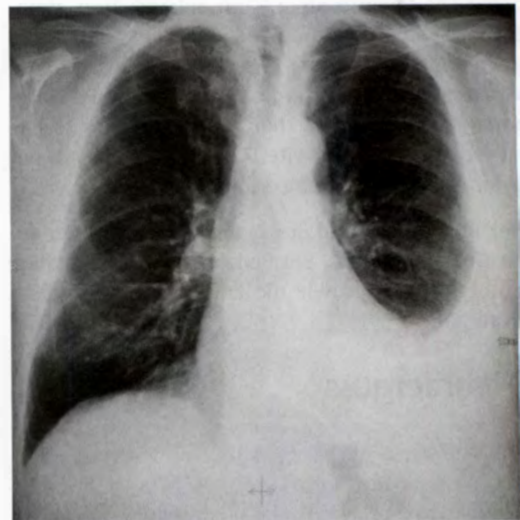


Abb. 4.4 Röntgenologischer Befund bei Pleuraerguss (links). [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

kontinuierlichem Sog über mehrere Tage an. Die **Pleurodese** durch Tetrazyklin-, Bleomycin- oder Mitoxantroninstillation ist bei rezidivierenden, anders nicht beherrschbaren Ergüssen indiziert. Alternativ kann v. a. bei maligner Genese Talkum als Puder zur iatrogenen Pleuraverklebung verwendet werden.

4.3.1 Spezielle Ergussformen

Hämatothorax

DEFINITION Ansammlung von **Blut** in der Pleurahöhle, wobei der Hämatokritgehalt > 50 % des Hämatokritwerts im Blut beträgt (< 50 %: hämorrhagischer Erguss).

Ursächlich für die Entwicklung eines Hämatothorax sind Verletzungen von Thoraxwand, Pleura oder Lunge (z. B. Pleurapunktion, ZVK, Verletzungen im Bereich der Atemwege, Rippenfrakturen, Aortenrupturen). Dabei kommt es meist zu Blutungen aus Interkostalarterien, der A. thoracica interna, der Aorta oder aus Lungengefäßen. Selten sind Blutungen aus dem Lungenparenchym. **Klinisch** präsentieren sich die Patienten mit atemabhängigen Schmerzen und Dyspnoe. Der Klopfschall ist gedämpft, das Atemgeräusch abgeschwächt. Bei starkten Blutungen entwickelt sich ein hämorrhagischer Schock. Auch die Entstehung eines Hämatopneumothorax ist möglich. **Diagnostisch** im Vordergrund stehen Anamnese, Labor (Hb-Abfall), Röntgen-Thorax-Aufnahme, Sonografie und die Pleurapunktion. **Therapeutisch** wird eine **Thoraxdrainage** angelegt. Bei fehlender Entfaltung der Lunge oder bei einem Blutverlust von > 100 ml/h über die Drainage muss das Hämatom thorakoskopisch oder offen ausgeräumt werden.

Chylothorax

DEFINITION Ansammlung von **Lymphe** in der Pleurahöhle, der Triglyzerid-Gehalt beträgt > 110 mg/dl (< 110 mg/dl: Pseudochylothorax).

Fast immer liegt eine **Verletzung des Ductus thoracicus** oder der Cisterna chyli zugrunde (z. B. posttraumatisch, iatrogene Eingriffe an Aorta, Ösophagus oder der Lunge). Symptomatisch kann ein Chylothorax bei Entzündungen oder Tumoren entstehen. Bei ausgeprägtem Befund bestehen Dyspnoe und Tachykardie (durch die Mediastinalverschiebung), ein gedämpfter Klopfschall und ein abgeschwächtes Atemgeräusch. Die **Punktion** zeigt eine sterile Flüssigkeit mit einem Fettgehalt von 0,4–4 %, einem Eiweißgehalt bis zu 30 % sowie Lymphozyten. Die Szintigrafie ist zur Lokalisation des Defekts angezeigt. Therapeutisch stehen die Anlage einer **Thoraxdrainage** und eine anschließende fettarme Diät im Vordergrund. Persistieren die Beschwerden, ist die thorakoskopische oder offene Ligatur des Ductus thoracicus oberhalb des Zwerchfells notwendig.

Pleuraempyem

DEFINITION **Eitriger** Erguss in der Pleurahöhle (> 15000/µl Leukozyten, pH < 7,2, bakterielle Besiedelung).

Mögliche Ursachen sind entzündliche Prozesse im Thorax (z. B. Pneumonie, Pleuritits), eine postoperative Wundinfektion, Thoraxtrauma, abdominelle Abszesse, Sepsis sowie eine Pleurapunktion. Häufig lassen sich Staphylokokken und Anaerobier als Erreger nachweisen.

Das Pleuraempyem verläuft in 3 Stadien:

- **Stadium 1:** exsudative Phase
- **Stadium 2:** fibrinös-purulente Phase mit Septierung der Pleurahöhle
- **Stadium 3:** Vernarbung bzw. Verschwartung mit Abgrenzung durch Granulationsgewebe.

In der klinischen Untersuchung präsentieren sich die Patienten mit atemabhängigen Schmerzen, gedämpftem Klopfschall und aufgehobenem Atemgeräusch. Im Labor sind die Entzündungszeichen erhöht. Weitere diagnostische Maßnahmen sind die Punktion, Röntgenaufnahme und Sonografie. Therapeutisch angezeigt sind eine Antibiose nach Antibiogramm sowie die Saug-Spül-Drainage mit NaCl. Eventuell kann auch eine **intrapleurale Fibrinolyse** mit Streptokinase oder Urokinase durchgeführt werden. Bei nicht beherrschbarem Empyem wird eine Dekortikation (Pleuraentfernung) notwendig (s. Chirurgie S. B 165).

4.4 Pleuratumoren

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. 610.

5 Erkrankungen von Thoraxwand, Mediastinum und Zwerchfell

Siehe Chirurgie:
- Thoraxwand S. B 162
- Mediastinum S. B 162
- Zwerchfell S. B 100.

A 5 Verdauungssystem



1 Grundlagen

1.1 Funktion des Verdauungstraktes

Die Hauptaufgaben des Verdauungstrakts sind Aufnahme, Speicherung, Weitertransport, Verdauung und Absorption der Nahrung. Jedes Organ übernimmt dabei bestimmte Teilfunktionen.

- **Weitertransport und Durchmischung der Nahrungsbestandteile:** Die Motorik im Verdauungstrakt ist durch eine unwillkürliche Innervation gesteuert. Sie erfolgt teils propulsiv (zum Weitertransport der Nahrung), teils nichtpropulsiv (zur Durchmischung der Nahrung).
- **Sekretion:** Speicheldrüsen, Magendrüsen, Pankreas, Leber, Enterozyten und Becherzellen der Darmschleimhaut produzieren zahlreiche verschiedene Sekrete (Verdauungsenzyme, Emulgatoren, Muzine etc.). Während Verdauungsenzyme und Emulgatoren der Aufspaltung der Nahrungbestandteile dienen, bilden Muzine einen schützenden Schleimfilm. Gesteuert wird die Sekretion sowohl nerval als auch humoral durch verschiedene Enterohormone (**Tab. 1.1**).
- **Flüssigkeitsbilanzierung:** Pro Tag gelangen etwa 10 l Flüssigkeit in den Magen-Darm-Trakt. Etwa **95 %** davon werden bereits **im oberen Dünndarm absorbiert**. Weitere 3 % werden durch die Dickdarmschleimhaut aufgenommen, sodass mit dem Stuhl nur etwa 100 ml Flüssigkeit ausgeschieden werden.
- **Verdauung (Digestion) und Absorption:** Die **Kohlenhydratverdauung** erfolgt v. a. durch die α-Amylase aus Speichel und Pankreas sowie die Oligosaccharidasen aus der Bürstensaummembran der Dünndarmepithelien. Bei der Proteinverdauung spielen die Magensäure, das Pepsin, die Pankreasenzyme und die Enteropeptidasen des Bürstensaums eine wichtige Rolle. Voraussetzung für die **Fettverdauung** ist eine Emulgierung der Nahrungsfette durch Gallensäuren, Phospolipide und die Darmmotilität. Die Spaltung erfolgt durch verschiedene Lipasen.

Tab. 1.1 Enterohormone

Enterohormon	Bildungsort	Stimulation durch	Wirkung	klinische Bedeutung
Gastrin	G-Zellen (Magenantrum, Duodenum)	Vagusreiz, Magendehnung, Peptide in der Nahrung, Alkohol/Koffein	• Magensäure-, Pepsinogen- und Histaminsekretion ↑ • Magenperistaltik ↑ • trophische Wirkung auf Schleimhaut von Magen und Duodenum	Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom, s. Neoplastische Erkrankungen S. 639): Hypergastrinämie mit Gefahr der Ulkusentstehung
Histamin	ECL-Zellen und Mastzellen im Magen	Vagusreiz	• Magensäure- und Pepsinogensekretion ↑	H_2-Rezeptorblocker: Blockade der Salzsäuresekretion
Sekretin	S-Zellen in der Schleimhaut von Duodenum und Jejunum	saurer pH des Nahrungsbreis	• HCO_3^--Sekretion in Pankreas und Gallengängen ↑ • Magenperistaltik und Magenentleerung ↓ • Magensäuresekretion ↓ • Pepsinogensekretion ↑	Sekretin-Pankreozymin-Test: Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion (S. 277)
Cholezystokinin (CCK, = Pankreozymin)	I-Zellen in der Schleimhaut von Duodenum und Jejunum	freie Fettsäuren, Peptide, Aminosäuren im Duodenum	• Gallensekretausschüttung ↑ (Gallenblasenkontraktion ↑ und Relaxation des Sphincter Oddi) • Darmmotilität ↑ • Magensäuresekretion ↓ • Pepsinogensekretion ↑ • Magenentleerung ↓	
Somatostatin	D-Zellen im Magen, Pankreas, Dünndarm	Fettsäuren, Peptide und Gallensäuren im Dünndarm	• Magensäure-, Pepsinogen- und Pankreassekretion ↓ • Gastrin-, VIP-, Motilin-, CCK-, Sekretin-, Insulin-, Glukagon-Freisetzung ↓	Somatostatinom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 640): Diabetes mellitus, Gallensteine therapeutischer Einsatz bei Ulkuserkrankung, gastrointestinaler Blutung, sezernierenden Pankreasfisteln
VIP (vasoactive intestinal peptide)	Duodenum	Fette im Duodenum	• gastrointestinale Motilität ↓ • Gastrin und Magensäuresekretion ↓ • intestinale Sekretion ↑ • Vasodilatation	VIPom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 639): wässrige Diarrhö, Hypokaliämie und Achlorhydrie (WDHA-Syndrom)
Serotonin	EC-Zellen der Darmschleimhaut	tryptophan- oder serotoninhaltige Nahrung	• Darmperistaltik ↑	Karzinoidsyndrom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 637) Serotonin-Agonisten werden als Prokinetika eingesetzt
GIP (gastric inhibitory peptide)	K-Zellen im Dünndarm	Glukose, Fett, Aminosäuren und ein niedriger pH-Wert im Duodenum	• Insulinfreisetzung ↑ • Magensäuresekretion ↓ • Magenmotorik ↓	noch nicht vollständig geklärt

1.2 Enterohormone

Enterohormone (**Tab. 1.1**) sind für die **humorale Steuerung der Motilität und Sekretion** verantwortlich. Sie werden von verschiedenen, im Epithel der Schleimhaut gelegenen Zellen sezerniert. Der Großteil dieser Zellen produziert und speichert v. a. Peptidhormone. Da sie jedoch grundsätzlich in der Lage sind, Aminpräkursoren aufzunehmen und zu Aminen zu decarboxylieren, werden sie auch unter dem Begriff **„APUD-Zellen"** (amine-precursor uptake and decarboxylation) zusammengefasst.

MERKE Auch Hormone anderer Organe können die Darmmotilität beeinflussen. Die Hyperthyreose kann z. B. zur Diarrhö führen, die Hypothyreose zur Obstipation.

1.3 Bildgebende Diagnostik der Abdominalorgane

1.3.1 Sonografie

RADIO

Die Sonografie ist die grundlegende bildgebende Untersuchungsmethode für die Beurteilung der Abdominalorgane. Sie ist **nichtinvasiv, einfach durchführbar, komplikationslos** (keine Strahlen- oder Kontrastmittelbelastung) und kostengünstig in der Durchführung. Sie liefert erste wichtige Hinweise auf das Vorliegen pathologischer Veränderungen, wobei sie sich insbesondere für die **Beurteilung parenchymatöser Organe** (Leber, Gallenblase, Pankreas, Milz, Nieren, Lymphknoten) und des abdominellen **Gefäßsystems** (Doppler- und Farbduplexsonografie) eignet. Die wesentlichen Nachteile der Sonografie sind eine mögliche Einschränkung der Beurteilbarkeit der untersuchten Strukturen durch Darmgasüberlagerung und die Untersucherabhängigkeit mit begrenzter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Eine Abdomensonografie sollte am besten **am nüchternen Patienten** vorgenommen werden, da in diesem Zustand die Darmgasüberlagerung auf ein Minimum beschränkt und die Gallenblase zur besseren Darstellung gefüllt ist.

Einsatzgebiete der Sonografie:
- allgemeine Beurteilung von Größe und Form der Organe
- Nachweis diffuser (z. B. Verfettung, Fibrosierung, Sklerosierung) und fokaler (z. B. Abszesse, Metastasen, Tumoren, Zysten) Strukturveränderungen des Parenchyms durch Veränderungen der Echostruktur (echoarm, echoreich) und des Binnenmusters (inhomogen)
- Differenzierung zwischen flüssigkeitsgefüllten Zysten und soliden Tumoren
- Nachweis von Konkrementen (z. B. Chole- oder Urolithiasis) und Verkalkungen (chronische Pankreatitis, Atherosklerose)
- Nachweis erweiterter Gallengänge als Hinweis auf eine Abflussbehinderung in den Gallenwegen; Differenzierung zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase
- Nachweis eines aufgestauten Nierenbeckens als Hinweis auf ein Abflusshindernis im Bereich des Harntrakts
- Doppler- und Farbduplexsonografie: Beurteilung von Geschwindigkeit und Richtung des Blutflusses (z. B. Flussumkehr bei portaler Hypertension), Nachweis von Strömungshindernissen (z. B. Thromben), von Kollateralkreisläufen (z. B. bei portaler Hypertension) und von einer verminderten Gefäßkomprimierbarkeit (z. B. bei Thrombose)
- Durchführung sonografiegesteuerter Punktionen.

1.3.2 Endosonografie

RADIO

Bei der **endokavitären Ultraschalluntersuchung** wird der Schallkopf in ein Hohlorgan (Ösophagus, Magen, Darm) eingeführt und dadurch in die unmittelbare Nähe der zu untersuchenden Organe (z. B. Pankreas) und Strukturen (z. B. Ösophaguswand) gebracht. Durch die Nähe zur untersuchten Struktur und die fehlende Überlagerung durch Darmgase werden **Bilder mit sehr hoher Auflösung** erzielt. Indikationen sind das lokale Staging gastrointestinaler Tumoren (z. B. Ösophagus-, Magen-, Gallengangs- und Pankreaskarzinom), die Tumornachsorge, die Abklärung von Abzessen und Fisteln und die Darstellung des Pankreasgangs und der Gallenwege.

1.3.3 Röntgenuntersuchungen

Abdomenübersichtsaufnahme

RADIO

Sie dient v. a. dem Nachweis von freier Luft, Flüssigkeitsspiegeln und Verkalkungen sowie der Beurteilung der Psoasrandkontur. Außerdem zeigt sie verschluckte Fremdkörper und Veränderungen in den abgebildeten Skelettanteilen. **Standardaufnahmen** werden **im Stehen** oder **in Linksseitenlage** durchgeführt. Typische Befunde zeigt **Tab. 1.2**.

Tab. 1.2 Radiologische Befunde in der Abdomenübersichtsaufnahme

Befund	Differenzialdiagnose
(freie) Luft	• subdiaphragmal (Aufnahme im Stehen) oder rechts bzw. oberhalb der Leber (Aufnahme in Linksseitenlage): Perforation intraperitonealer Hohlorgane • retroperitoneal (streifige Aufhellung entlang des lateralen Psoasrandes): Perforation retroperitonealer Hohlorgane • in den Gallenwegen (Aerobilie): – Gallensteinperforation in den Darm – Z. n. ERCP oder Papillotomie • in der Darmwand (Pneumatosis intestinalis): Mesenterialinfarkt
Verkalkungen	• verkalkte Konkremente (Gallen- und Nierensteine) • chronische Pankreatitis • Porzellangallenblase • Lymphknotenverkalkungen • Gefäßwandverkalkungen, Aneurysmata, Hämatome
Flüssigkeitsspiegel	• Ileus: Die Flüssigkeitsspiegel zeigen die Lokalisation der Lumenobstruktion an (DD: Dünn- und Dickdarmileus)
unscharfe Psoasrandkontur	• retroperitoneale Abszesse • Tumoren • Hämatome

Computertomografie (CT)

RADIO

Sie wird i. d. R. ergänzend zur Sonografie durchgeführt, wenn diese keine eindeutigen Ergebnisse liefert. Die CT liefert überlagerungsfreie Schnittbilder, aus denen durch digitale Nachbearbeitung eine 3D-Rekonstruktion der untersuchten Strukturen angefertigt werden kann. Ihr Vorteil gegenüber der Sonografie liegt in einer ausgesprochen **detaillierten Darstellung der Organe**, einer deutlich besseren **Beurteilbarkeit von Hohlorganen** (Magen, Darm) und des **Retroperitonealraums** (v.a. Lymphknoten, Pankreas, Aorta) sowie in ihrer **Reproduzierbarkeit** durch die Unabhängigkeit vom Untersucher. Durch Gabe von Kontrastmitteln kann die Aussagekraft weiter erhöht werden. Die beiden großen Nachteile der CT sind die mit ihr verbundene **Strahlenbelastung** und die hohen Kosten.

Die CT gilt als sensitivste Methode zum Nachweis einer Divertikulitis, einer akuten (nekrotisierenden) Pankreatitis und zur Abszesssuche (dichtegeminderte Strukturen, ggf. Gaseinschlüsse im Gewebe). Aufgrund der schnellen Durchführbarkeit (Aufnahme des gesamten Bauchraums in wenigen Sekunden) hat sie einen festen Stellenwert in der Ursachenabklärung des akuten Abdomens. Weitere Einsatzgebiete sind das Staging und die Nachsorge abdomineller Tumoren und die Durchführung CT-gesteuerter Punktionen.

Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittel

RADIO

Kontrastmitteluntersuchungen können als Einfach- oder Doppelkontrastuntersuchungen durchgeführt werden. In der Regel werden **bariumsulfathaltige Kontrastmittel** verwendet.

MERKE **Cave:** Bei V. a. Perforation, Peritonitis oder Ileus sowie bei Aspirationsgefahr und in der Abklärung des akuten Abdomens ist die Gabe von Barium kontraindiziert (Gefahr der Bariumperitonitis, Verschlimmerung eines Ileus durch Eindickung des Bariums, Gefahr der Bariumpneumonie).

In diesen Fällen muss ein **wasserlösliches jodhaltiges Kontrastmittel** eingesetzt werden.

- **Einfachkontrastuntersuchung:** Das Kontrastmittel füllt das Lumen aus. Es können Aussagen über die Struktur des Organs gemacht werden, eine Beurteilung der Schleimhaut ist aber nicht möglich. Bei Kombination mit einer Durchleuchtung können auch Aussagen über die Motilität gemacht werden. Durch intravenöse Gabe von Buscopan kann die Beurteilbarkeit durch Hemmung der Peristaltik und Entspannung der Wandmuskulatur verbessert werden (Buscopan-Hypotonie).
- **Doppelkontrastuntersuchung:** Hierbei wird die Kontrastmittelapplikation mit einer Luft- oder Wasserinsufflation kombiniert, sodass die Schleimhaut von einem feinen Kontrastmittelfilm belegt ist. Hierdurch gelingt eine deutlich bessere Beurteilung der Schleimhaut (z. B. Ulzera und Tumoren). Eine sichere Abgrenzung zwischen benignen und malignen Prozessen ist allerdings nicht möglich.

1.3.4 Magnetresonanztomografie (MRT)

RADIO

Die Indikationen der MRT entsprechen weitgehend denjenigen der CT. Durch den besseren Weichteilkontrast gelingt mit der MRT allerdings eine deutlich bessere Beurteilung von **Weichteilprozessen** (unklare Raumforderun-

Tab. 1.3 Röntgenkontrastmitteluntersuchungen in der Abdominaldiagnostik

Verfahren	Beschreibung
Ösophagusbreischluck	• Beurteilung von: Breipassage, Ösophaguslumen, Schleimhautrelief (in Doppelkontrast) und Motilität (unter Durchleuchtung) • Indikationen: Abklärung einer Dysphagie, Nachweis tumoröser Prozesse (wenn ÖGD nicht möglich), Abklärung von Motilitätsstörungen, Divertikelnachweis
Magen-Darm-Passage	• Indikationen: Nachweis einer Magenentleerungsstörung, V. a. Ulkus/Tumoren, wenn Gastroskopie nicht möglich • Hinweis: heute weitgehend verdrängt von der CT und der Koloskopie
Dünndarmuntersuchung nach Sellink	• Durchführung als Doppelkontrastuntersuchung mit Kontrastmittelapplikation über eine nasojejunale Sonde und anschließende Aufdehnung des Dünndarmlumens mit einer Methylzellulose-Wasser-Mischung • Indikationen: V. a. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Abklärung einer Diarrhö unklarer Genese, Nachweis intestinaler Fisteln, Tumor- und Lymphomsuche • Hinweis: heute weitgehend verdrängt durch das Magnetresonanz-Enteroklysma
Kolonkontrasteinlauf	• Durchführung als Doppelkontrastuntersuchung mit retrograder Darstellung des Dickdarms • Indikationen: Nachweis von Schleimhautläsionen bei Entzündungen, Polypen, Divertikel, V. a. Tumoren • Hinweis: heute weitgehend verdrängt durch die Koloskopie
perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC)	• invasive Methode zur Darstellung der Gallenwege nach perkutaner Leberpunktion und Kontrastmittelapplikation • Indikationen: Abklärung einer intra- und extrahepatischen Cholestase; Ersatzmethode, falls ERCP nicht möglich (Z. n. Billroth-Operation; Z. n. Operationen an Gallenblase und -wegen) • Vorteil: Kombination mit therapeutischer Gallenwegsdrainage möglich • Komplikationen: Blutungen, biliovenöse Fistelbildung, gallige Peritonitis, Pneumothorax • Kontraindikationen: Gerinnungsstörungen
endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP)	S. 205 und **Tab. 1.4**

gen, entzündliche Prozesse). Durch Verwendung von Kontrastmitteln kann die Aussagekraft erhöht werden. Die MRT zeichnet sich gegenüber der CT durch die **fehlende Strahlenbelastung** und die Verwendung **besser verträglicher Konstrastmittel** (i. d. R. Gadolinium) aus. Da sie allerdings sehr teuer ist, wird sie i. d. R. nicht als Methode der ersten Wahl eingesetzt.

Spezielle Techniken in der Abdominaldiagnostik:

- **MR-Cholangio-Pankreatografie (MRCP):** Sehr sensitive Methode zum Nachweis von Gallenwegs- und Pankreasgangveränderungen (3-dimensionale Darstellung). Die MRCP ist in ihrer Aussagekraft mit der ERCP (S. 205) vergleichbar, bietet aber keine Möglichkeit zur therapeutischen Intervention.
- **MR-Enteroklysma:** Sensitivste Methode zum Nachweis pathologischer Dünndarmveränderungen. Sie wird vorwiegend bei V. a. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen eingesetzt, da mit ihrer Hilfe nicht nur das Ausmaß der Entzündung, sondern auch lokale Komplikationen wie Fistelbildung, Stenosierungen oder Abszesse sehr genau dargestellt werden können.

1.3.5 Endoskopische Verfahren

Mithilfe der Endoskopie können Hohlorgane wie der Magen-Darm-Trakt und Ausführungsgänge von Gallenblase und Pankreas direkt eingesehen werden. Die **gute Beurteilbarkeit der Hohlorganstrukturen** und die Möglichkeit einer **gleichzeitigen diagnostischen** (Biopsieentnahme) und **therapeutischen** (z. B. Blutstillung, Stein- und Fremdkörperentfernung, Polypektomie, Drainageeinlage) **Intervention** macht die Endoskopie zu einem unverzichtbaren Bestandteil der abdominalen Diagnostik (**Tab. 1.4**). Die wichtigsten allgemeinen Komplikationen endoskopischer Verfahren sind die Blutung und die Perforation.

Tab. 1.4 Endoskopische Verfahren in der Abdominaldiagnostik

Verfahren	Beschreibung
Endosonografie	S. 203
Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD)	• Standarduntersuchung von Ösophagus, Magen und Duodenum • Indikationen: – Abklärung von Dysphagie, Refluxbeschwerden, rezidivierenden Oberbauchbeschwerden, unklarer Anämie – Nachweis und Therapie einer akuten oberen Gastrointestinalblutung (z. B. Ösophagusvarizen, Magenulkusblutung)
Videokapselendoskopie	• Prinzip: nichtinvasive Darstellung des Dünndarms jenseits des Treitz-Bandes • Durchführung: Patient schluckt eine etwa 2 x 1 cm große Kapsel, die über eine Miniaturkamera Einzelbilder während der Darmpassage macht. Sehr teuer. • Indikationen: Nachweis okkulter Blutungsherde, V. a. chronisch-entzündliche Darmerkrankung (vorheriger Stenoseausschluss), Sprue, Lymphangiektasien, Tumoren
Doppelballonendoskopie	• Prinzip: schrittweise Untersuchung des Dünndarms mit einem speziellen Endoskop und Übertubus, die an ihren Enden mit einem Ballon versehen sind • Durchführung: Das Endoskop wird mit einem Ballon im Dünndarm fixiert; anschließend wird ein um das Endoskop liegender Schlauch (Übertubus) vorgeschoben und ebenfalls mit einem Ballon fixiert; durch wechselseitiges Aufblasen bzw. Luftablassen des Ballons wird der gesamte Dünndarm quasi „aufgefädelt" und schrittweise untersucht. Abhängig von der vermuteten Lokalisation der Erkrankung wird die Untersuchung von oral oder anal durchgeführt. • Indikationen: s. Videokapselendoskopie
Chromoendoskopie	• Prinzip: endoskopische Untersuchung des Magen-Darm-Traktes mit Auftragen von Farbstoffen auf die Schleimhaut (z. B. bei ÖGD oder Koloskopie) • deutlich bessere Erkennbarkeit veränderter Schleimhautbezirke; Möglichkeit der gezielten Biopsieentnahme • Indikation: Krebsfrüherkennung, z. B. Verlaufsbeobachtung einer Refluxösophagitis (→ Barrett-Ösophagus) oder einer Colitis ulcerosa (→ Kolonkarzinom)
Koloskopie	• Untersuchung des Kolons (i. d. R. einschließlich des terminalen Ileums) mit flexiblem Endoskop (vorher: Darmreinigung!) • Indikationen: Blut im Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Tumorsuche, -kontrolle und -nachsorge, unklare abdominelle Beschwerden, V. a. chronisch- entzündliche Darmerkrankung, Vorsorgeuntersuchung zur Krebsfrüherkennung (angeboten für Frauen und Männer ab dem 55. Lebensjahr)
Rekto- und Proktoskopie	• Untersuchung des Rektums und des Analkanals mit starrem Endoskop in Knie-Ellenbogen- oder Linksseitenlage (vorher: Enddarmreinigung) • Indikationen: Blut im Stuhl, Beschwerden im Analbereich, Krebsvorsorge
endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikografie (ERCP)	• endoskopische Untersuchung des Duodenums und der Papillenregion mit gleichzeitiger radiologischer Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege (ERC) und/oder des Pankreasgangs (ERP) • Indikationen: – ERC: Abklärung einer Cholestase unklarer Genese, Nachweis einer Choledocholithiasis, Papillen- oder Gallengangstenose, primär sklerosierende Cholangitis, akute biliäre Pankreatitis, Tumorabklärung, iatrogene Verletzung der Gallenwege (Hämobilie) – ERP: Nachweis einer chronischen Pankreatitis, V. a. Pankreaskarzinom, Missbildungen des Pankreas, präoperativ • Kontraindikationen: akute Pankreatitis, Cholangitis (relative KI), Leber- und Niereninsuffizienz, Gerinnungsstörungen • Komplikationen: passagere Amylase- und Lipase-Erhöhung (häufig), Pankreatitis, Cholangitis, Blutung, Perforation

1.3.6 Angiografie

RADIO

Mithilfe der Angiografie gelingt der direkte Nachweis von Blutungsquellen bei einem Blutverlust von > 1 ml/min. Nachteile sind die hohe Kontrastmittelbelastung und die Gefahr einer Perforation, Dissektion, Embolie oder arteriovenösen Fistelbildung.

1.3.7 Klinische Funktionstests

Die Funktionsuntersuchungen werden in den einzelnen Organkapiteln besprochen.

1.4 Leitsymptome bei gastrointestinalen Erkrankungen

Die Differenzialdiagnostik der typischen abdominellen Leitsymptome wie Diarrhö, Obstipation oder Erbrechen wird im Kapitel Leitsymptome (S. C53) besprochen. An dieser Stelle soll auf 3 wichtige Symptomenkomplexe des GIT eingegangen werden.

1.4.1 Dyspepsie

Viele Erkrankungen des Verdauungstraktes gehen mit unspezifischen Symptomen einher, die häufig in Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme auftreten. Die Patienten klagen über ein unangenehmes **Völlegefühl, epigastrische** oder **abdominelle Schmerzen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Übelkeit** und **Aufstoßen.** Dieser Symptomenkomplex wird unter dem Oberbegriff der „Dyspepsie" zusammengefasst. Einer Dyspepsie liegt nur in etwa 50 % eine organische Ursache zugrunde. Die übrigen 50 % werden auch als „funktionelle Dyspepsie" (englisch: non-ulcer dyspepsia) oder als Reizmagen-Syndrom klassifiziert. Ähnlich dem Reizdarmsyndrom ist diese Erkrankung häufig mit einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit gegenüber Dehnungsreizen und psychischen Störungen verbunden.

Wichtige Differenzialdiagnosen bei dyspeptischen Beschwerden sind:
- Refluxkrankheit
- Motilitätsstörungen der Speiseröhre
- Ösophaguskarzinom
- Reizmagen
- Magenentleerungsstörungen
- Gastritis und gastroduodenale Ulkuskrankheit
- Magenkarzinom
- Cholelithiasis
- chronische Pankreatitis
- Pankreaskarzinom.

1.4.2 Akutes Abdomen

Unter dem klinischen Begriff des „akuten Abdomens" wird ein Symptomkomplex verstanden, der durch akut auftretende **heftigste Schmerzen, Abwehrspannung** (Peritonismus) und eine **akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes** mit Kreislaufinstabilität oder Schockentwicklung gekennzeichnet ist. Da ihm häufig akut lebensbedrohliche Erkrankungen des Bauchraumes zugrunde liegen, steht eine rasche Ursachenklärung im Vordergrund. Neben den klassischen abdominellen Erkrankungen, die sich unter dem Bild eines akuten Abdomens manifestieren, gibt es auch verschiedene extraabdominelle Erkrankungen, die das Bild eines akuten Abdomens hervorrufen können. Das Krankheitsbild wird im Kap. Chirurgie (S. B93) besprochen. Wichtige Differenzialdiagnosen beim aktuen Abdomen sind hier kurz genannt, für Ausführliches s. auch Leitsymptome S. C70:
- Hohlorganperforation
- Appendizitis
- mechanischer Ileus
- Gallen- und Harnleiterkolik, akuter Harnverhalt
- akute Pankreatitis
- gynäkologische Erkrankungen (z. B. Extrauteringravidität mit Tubenruptur, stielgedrehte Ovarialzyste oder Adnexitis)
- rupturiertes Bauchaortenaneurysma
- Mesenterialinfarkt
- toxisches Megakolon
- Lungenembolie
- Hinterwandinfarkt
- Stoffwechselerkrankungen (z. B. akute Porphyrie, diabetische Ketoazidose)
- basale Pneumonie und Pleuritis.

1.4.3 Gastrointestinale Blutung

DEFINITION Blutung in das Lumen von Ösophagus, Magen oder Darm.

Ätiologie und Einteilung: Abhängig von der Lokalisation der Blutungsquelle wird zwischen einer oberen und unteren Gastrointestinalblutung unterschieden.

Bei der **oberen gastrointestinalen Blutung** befindet sich die Blutungsquelle oberhalb der Flexura duodenojejunalis bzw. des Treitz-Bands (Ösophagus, Magen, Duodenum). Die wichtigsten **Ursachen** sind:
- **gastroduodenale Ulzera** (50 %; S. 220)
- gastroduodenale Erosionen (15 %)
- Refluxösophagitis (15 %; S. 212)
- Ösophagus- und Fundusvarizen (S. 262)
- Mallory-Weiss-Syndrom (5–10 %): Häufigste Ursache ist eine gastroösophageale Druckerhöhung durch heftiges Würgen oder Erbrechen (meist bei Alkoholikern). Es kommt zu longitudinalen Einrissen von Mukosa und Submukosa im Bereich der Kardia. Klinisch zeigen sich Hämatemesis und epigastrische Schmerzen.
- Magenkarzinom, Angiodysplasie (ca. 1 %).

Bei der **unteren Gastrointestinalblutung** liegt die Blutungsquelle unterhalb der Flexura duodenojejunalis bzw. des Treitz-Bandes (Dünndarm, Dickdarm, Anus). Die Ursachen der unteren GI-Blutung unterscheiden sich auch nach der Lokalisation:
- **Dünndarm:** chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Dünndarmtumoren

- **Dickdarm:** Je nach Lebensalter stehen verschiedene Ursachen im Vordergrund. Bei Kindern und Jugendlichen stammt die Blutung am häufigsten aus Läsionen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und Polypen. Bei Erwachsenen < 60 Jahre stehen Blutungen aus Divertikeln, Läsionen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, Polypen und Karzinome sowie Blutungen im Rahmen infektiöser Kolitiden im Vordergrund. Bei Erwachsenen > 60 Jahre stammen die Blutungen am häufigsten aus Angiodysplasien, Divertikeln, Karzinomen, Polypen und Läsionen einer ischämischen Kolitis.
- **Anus und Rektum:** Hämorrhoiden, Analfissuren, Proktitis, postinterventionell (Z. n. Polyektomie, Biopsie).

MERKE 90 % der lebensbedrohlichen akuten gastrointestinalen Blutungen stammen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt.

Klinik und Komplikationen: Klinisch wird zwischen einer akuten und einer chronischen Blutung differenziert. Akute Blutungen können abhängig von ihrer Stärke von einer mäßig ausgeprägten Symptomatik bis hin zum **hypovolämischen Schock** (s. Notfallmedizin S. B 25) führen.

Chronische Blutungen: Hierbei dominieren **Anämiesymptome** (Blässe, Schwäche, Kopfschmerz etc). Sie können aber auch **klinisch stumm** verlaufen und fallen dann möglicherweise als Zufallsbefund im Blutbild auf (Hb ↓). Es handelt sich teils um makroskopisch unsichtbare Blutungen, die diagnostisch durch Teststreifen (Haemoccult) nachgewiesen werden können (okkulte Blutung).

Akute Blutungen: Hier bestehen deutliche Unterschiede zwischen oberer und unterer gastrointestinaler Blutung:

- **akute obere gastrointestinale Blutung:** Sie ist häufig massiv und akut lebensbedrohlich (Letalität 10–20 %). Neben einer Schocksymptomatik treten Teerstuhl (**Melaena**) und Bluterbrechen (**Hämatemesis**) auf. Bei einer massiven Blutung aus oberen Darmabschnitten wird zusätzlich eine frische rote Darmblutung (Hämatochezie) beobachtet.
- **akute untere gastrointestinale Blutung:** Sie ist meist weniger massiv. Eine Schocksymptomatik tritt allenfalls bei protrahierter Blutung auf. Typisch ist die rote Darmblutung (**Hämatochezie**). Abhängig von der Blutungsquelle unterscheidet sich der makroskopische Aspekt: Bei Blutungen aus Rektum und Analkanal finden sich auf dem Stuhl aufgelagerte Streifen hellroten Blutes. Blut aus dem Kolon vermischt sich dagegen mit dem Stuhl; makroskopisch zeigen sich dabei geleeartige, dunkelrote Blutspuren oder eine homogene dunkelrote Blutbeimischung im Stuhl. Bei einer sehr trägen Darmpassage kommt es auch bei einer unteren gastrointestinalen Blutung zum Auftreten von Teerstuhl.

Bluterbrechen (Hämatemesis): Darunter versteht man das Erbrechen von rotem oder „kaffeesatzartigem" Blut. Der kaffeesatzartige Aspekt entsteht durch den Kontakt des Blutes mit dem sauren Magensaft (Hämatinbildung). Die Blutungsquelle kann im oberen Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Magen, Duodenum) oder im Nasen-Rachen-Raum liegen. Hämatemesis ist zwar ein typisches, aber kein obligates Zeichen für eine obere gastrointestinale Blutung.
Teerstuhl (Melaena): Darunter versteht man schwarzen, glänzenden, zähen Stuhl. Teerstuhl entsteht durch den bakteriellen Abbau des Blutes in den unteren Darmabschnitten und wird ca. 6–10 h nach der Blutung abgesetzt. Bei verlangsamter Darmpassage können auch Blutungen aus unteren Darmabschnitten zu Teerstuhl führen.
Rote Darmblutung (Hämatochezie): Sie entsteht durch den peranalen Abgang von frischem Blut. Sie ist das Leitsymptom der unteren Gastrointestinalblutung, kann aber auch bei einer massiven oberen Gastrointestinalblutung auftreten.
Näheres hierzu s. Leitsymptome S. C 53.

Diagnostik:
Chronische gastrointestinale Blutung/chronischer Blutverlust: Hinweis auf eine chronische gastrointestinale Blutung können **Anämiesymptome** (Blässe, Tachykardie, Schwäche, Schwindel, Müdigkeit, Dyspnoe) sein. Bei Verdacht sollten ein Hämoccult-Test (Nachweis einer okkulten Blutung, gilt als positiv, wenn sich mind. eines der 6 Testfelder verfärbt) und eine digitale rektale Untersuchung durchgeführt werden. Ein falsch negatives Hämoccult-Test-Ergebnis kann durch die Aufnahme großer Mengen an Vitamin-C-Präparaten zustande kommen.

Um die Blutung zu lokalisieren, werden eine Koloskopie und eine Gastroskopie durchgeführt. Eine Dünndarmdiagnostik (Doppelballon-Enteroskopie, Kapselendoskopie oder Arteriografie) ist selten erforderlich. Die Szintigrafie wird nur noch selten zum Blutungsnachweis eingesetzt.

Akute gastrointestinale Blutung: Bei akuter heftiger Gastrointestinalblutung steht an erster Stelle die **klinische Einschätzung** des Patienten. Mithilfe der **Kreislaufparameter** (Puls, Blutdruck, ZVD) kann die Menge des Blutverlustes abgeschätzt werden. Bei Schocksymptomatik muss vor jeder weiteren diagnostischen Abklärung eine Stabilisierung des Kreislaufes erfolgen (Schocktherapie: s. Notfallmedizin S. B 25).

MERKE Hb und Hämatokrit lassen bei starken Blutungen im Anfangsstadium noch keine genaue Einschätzung zu, da sie erst im Verlauf durch die Verdünnung des Blutes sinken.

Begleitsymptomatik und anamnestische Angaben können bereits erste Rückschlüsse auf die Ursache und die Lokalisation der Blutung geben (**Abb. 1.1**). Teerstuhl, Hämatemesis und Oberbauchbeschwerden weisen auf eine obere gastrointestinale Blutung hin. Anamnestisch muss nach Risikofaktoren gefragt werden (Leberzirrhose, Medikamenteneinnahme [ASS, Diclophenac etc.], Alkoholkonsum etc.). Das diagnostische Vorgehen zum Nachweis der Blutungsquelle zeigt **Abb. 1.1**. Je nach Symptomatik wird zunächst eine **Ösophagogastroduodenoskopie** (ÖGD) oder eine **Prokto-**, **Rekto-** und **Koloskopie** durchgeführt. Ultima Ratio sind die Angiografie oder die direkte Untersuchung des Bauchraumes durch eine explorative Laparotomie.

MERKE Der große Vorteil der endoskopischen Diagnostik liegt in der gleichzeitigen Möglichkeit einer therapeutischen Intervention.

Differenzialdiagnosen:

Chronische Blutung: Schwäche oder Anämie anderer Ursache (s. Blut und Blutbildung S. 121).

Akute Blutung: Hier kommen infrage:

- Differenzialdiagnosen des **Volumenmangelschocks** (s. Notfallmedizin S. B 25). Eine Differenzialdiagnose des **Teerstuhls** ist die Schwarzfärbung des Stuhls nach Genuss bestimmter **Lebensmittel** (z. B. Heidelbeeren, Lakritze) oder nach Einnahme bestimmter **Medikamente** (z. B. Eisenpräparate, Wismut und Kohlepräparate).
- **akute obere Blutung:** Eine Differenzialdiagnose der **Hämatemesis** ist das Abhusten von Blut bei Lungenblutung (**Hämoptoe**). Dabei ist das abgehustete Blut hellrot und erscheint schaumig, über der Lunge lassen sich i. d. R. feuchte Rasselgeräusche auskultieren. Als Ursache einer Hämatemesis kann auch starkes Nasenbluten in Frage kommen.
- **akute untere Blutung:** Die Stuhlverfärbung nach Genuss roter Rüben kann eine Darmblutung vortäuschen.

Therapie:

Chronische Blutung: Hier steht die kausale Therapie im Vordergrund. Je nach Ursache der Blutung kommt z. B. eine HP-Eradikationstherapie, eine Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (bei NSAR-Einnahme) oder eine Operation (bei Karzinom, Divertikulitis, Hämorrhoiden oder Fissuren) infrage.

Akute Blutung: Wenn nötig muss zuerst eine Kreislaufstabilisierung durch Ersatz des verlorenen Blutvolumens erfolgen (kristalloide oder kolloidale Volumenersatzmittel, evtl. Einsatz von Erythrozytenkonzentraten). Zusätzlich kann die i. v.-Gabe von Protonenpumpenhemmern zum Schutz der Schleimhaut erwogen werden. Anschließend erfolgt die (meist endoskopische) Blutstillung.

Bei massiver akuter Blutung (z.B nach Varizenruptur) kann auch eine sofortige endoskopische oder operative Blutstillung nötig sein.

Endoskopische Blutstillung: Die gezielte Blutstillung bei der Gastrointestinalblutung erfolgt nach dem sog. EURO-Konzept. Näheres zur endoskopischen Therapie von **Ösophagus- bzw. Fundusvarizenblutungen** siehe S. 262, zur **Ulkusblutung** auf S. 224.

MERKE EURO steht für
- **E**ndoskopieren
- **U**nterspritzen/Clipping/Laserkoagulation
- **R**ezidivgefahr abschätzen
- **O**perieren.

Operative Blutstillung: Indikationen hierfür sind:
- erfolglose endoskopische Blutstillung
- anhaltend hoher Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (> 6/24 h)

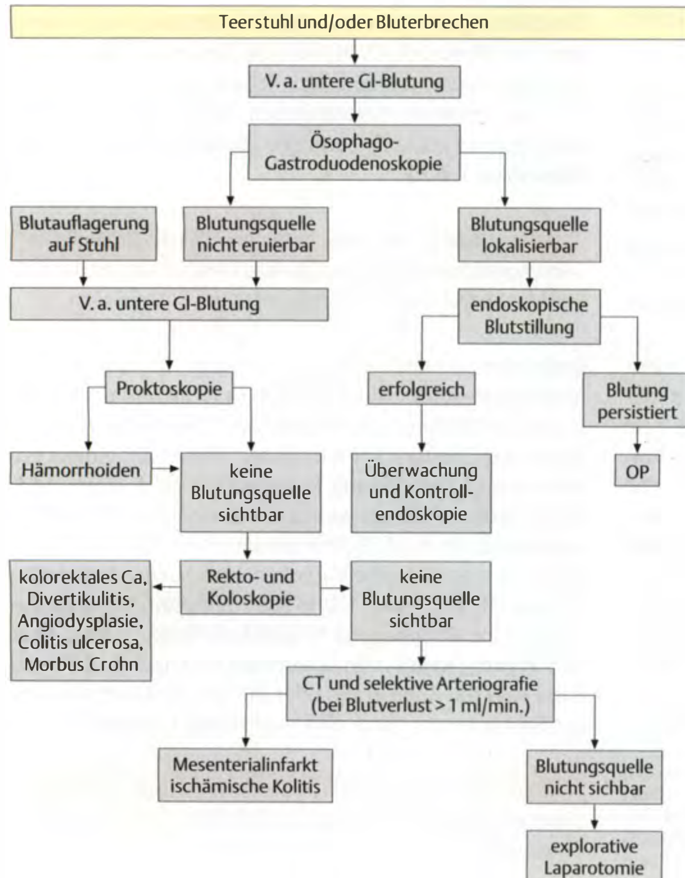


Abb. 1.1 **Diagnostik und Auswahl des Therapieverfahrens bei gastrointestinaler Blutung.** [aus: Largiadèr, Saeger, Trenz, Checkliste Chirurgie, Thieme, 2007]

- hohe Rezidivgefahr und Rezidivblutung
- Blutungen aus großen Hauptarterien (z.B. Ulkusblutung aus der A. gastroduodenalis)
- Blutungen aus Karzinomen oder Divertikeln
- nicht eruierbare Blutungsquelle (explorative Laparotomie).

Die jeweiligen chirurgischen Methoden werden im Kap. Chirurgie (S. B 95) beschrieben.

Prognose: Die Prognose einer GI-Blutung hängt stark von der jeweiligen Ursache ab. Vor allem bei der chronischen Blutung ist die Grunderkrankung (benigne vs. maligne) entscheidend.

Bei den akuten GI-Blutungen hat die obere GI-Blutung mit einer Letalität von ca. 10 % die schlechtere Prognose.

Etwa 80 % der gastrointestinalen Blutungen sistieren spontan. Bis zu 30 % der Blutungen rezidivieren, häufig innerhalb der ersten 3 Tage nach der Primärblutung.

Die **Gesamtletalität** aller akuten gastrointestinalen Blutungen beträgt im Durchschnitt **5–10 %**. Sie hängt von den vorliegenden Prognosefaktoren ab. Ungünstige Prognosefaktoren sind:
- Alter > 60 Jahre
- schwerer Blutverlust mit initialem Hb-Wert < 6 g/dl und anhaltend hohem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (> 6/24 h)
- schwere Begleiterkrankungen
- Auftreten einer Rezidivblutung.

2 Ösophagus

2.1 Grundlagen

2.1.1 Funktion des Ösophagus

Funktion des Ösophagus ist der Weitertransport des Nahrungsbreis in Richtung Magen. Die **tonische Dauerkontraktion** des oberen und unteren Ösophagussphinkters sorgt für den Abschluss zum Rachenraum bzw. Magen. Beim Schluckvorgang kommt es zu einer **reflektorischen Entspannung** der Sphinkteren.

Der **untere Ösophagussphinkter** (UÖS) verhindert durch seinen Ruhetonus (ca. 25 mmHg) einen Reflux vom Magen in den Ösophagus. Der intraabdominale Druck und die Kompression des distalen Ösophagus durch die Zwerchfellschlinge und die Muskelschlingen der Kardia tragen zusätzlich zur Abdichtung bei. Kommt es dennoch zu einem Reflux von Magensaft (physiologisch nach fettreicher Nahrung oder Alkoholkonsum), wird dieser durch die **ösophageale Selbstreinigung** rasch zurück Richtung Magen befördert.

Der Tonus des unteren Ösophagussphinkters wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst: Er steigt bei erhöhtem intraabdominellem Druck (s. o.), alkalischem Magen-pH und proteinreicher Nahrung. Fettreiche Ernährung, Schokolade, Pfefferminzöl, Alkohol, Kaffee, Nikotin und verschiedene Medikamente (Anticholinergika, Kalziumantagonisten, Nitrate) senken ihn.

2.1.2 Leitsymptome

Leitsymptome bei Ösophagusfunktionsstörungen bzw. -erkrankungen sind Dysphagie, Regurgitation, Foetor ex ore und Sodbrennen (s. Leitsymptome S. C 53).

2.1.3 Diagnostik

Endoskopie und bildgebende Diagnostik: Die wichtigste Methode zum Nachweis ösophagealer Erkrankungen ist die **ÖGD** (S. 205, **Tab. 1.4**).

Der **Ösophagusbreischluck** (**Tab. 1.3**) ist v. a. dann indiziert, wenn eine endoskopische Untersuchung durch Stenosierung nicht möglich ist oder zusätzliche Aussagen benötigt werden (z. B. Fistelnachweis, Beurteilung der Peristaltik bei Motilitätsstörungen). Der Stellenwert der **Endosonografie** (S. 203) liegt in der Einschätzung der lokalen Tumorausdehnung bzw. des regionalen Lymphknotenbefalls (lokales Staging) beim Ösophaguskarzinom. Die **CT** (S. 5) wird v. a. zum Tumorstaging eingesetzt.

Funktionsdiagnostik: **Tab. 2.1** zeigt die beiden wichtigsten Methoden zur Beurteilung der Ösophagusfunktion.

Tab. 2.1 Funktionsdiagnostik bei Ösophaguserkrankungen

Funktionstest	Beschreibung
Ösophagus-Lang-zeit-pH-Metrie	• **Prinzip:** kontinuierliche 24-stündige Messung des pH-Wertes im unteren Ösophagus über eine Nasensonde → direkter Refluxnachweis möglich • **Voraussetzung:** Säuresekretionshemmende Medikamente müssen eine Woche vorher abgesetzt werden • **Indikationen:** Reflux-bedingte Beschwerden bei unauffälligem Endoskopiebefund, die unter probatorischer Gabe von Protonenpumpenhemmern persistieren • **Beurteilung:** Für eine Refluxkrankheit spricht ein pH < 4 während > 8 % (tagsüber) bzw. > 3 % (nachts) der Messzeit
Ösophagus-Manometrie	• **Prinzip:** Messung der intraluminalen Druckveränderungen (Ruhedruck, Spontanmotorik, Peristaltik nach einem Schluck Wasser) mithilfe einer Drucksonde • **Durchführung** als – Mehrpunktmanometrie mit Druckmessungen an mehreren Punkten im tubulären Ösophagus zur Beurteilung der Ösophagusmotilität – Durchzugmanometrie mit Druckmessungen während des Rückzugs der Sonde aus dem Magen durch den unteren Ösophagussphinkter zur Beurteilung der Sphinkterfunktion • **Indikationen:** Methode der Wahl zum Nachweis von Motilitätsstörungen, Abklärung einer Dysphagie (vorher: Stenoseausschluss)

2.2 Motilitätsstörungen

DEFINITION Funktionelle Störungen des Schluckvorgangs und/oder gestörte Peristaltik des Ösophagus.

Einteilung: Motilitätsstörungen werden abhängig von ihrer Ätiologie in primäre und sekundäre Motilitätsstörungen eingeteilt:

- **primäre Motilitätsstörungen:** Hierzu gehören die Achalasie (s.u.), der idiopathische diffuse Ösophagusspasmus und der hyperkontraktile Ösophagus (S. 211).
- **sekundäre Motilitätsstörungen:** Hierzu zählen Motilitätsstörungen bei bestimmten Systemerkrankungen (Diabetes mit autonomer Gastroparese, progressive systemische Sklerose, Amyloidose, ZNS-Erkrankungen, Myskeldystrophien, Paraneoplasien).

Differenzialdiagnose: Von den funktionellen Motilitätsstörungen müssen Schluckstörungen infolge einer mechanischen Behinderung abgegrenzt werden (z.B. Ösophaguskarzinom).

2.2.1 Achalasie

DEFINITION Bei der Achalasie handelt es sich um eine funktionelle Obstruktion des Ösophagus, die durch eine verminderte Peristaltik und fehlende schluckreflektorische Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters gekennzeichnet ist.

Epidemiologie: Die Achalasie ist mit einer Inzidenz von unter 1/100000 Neuerkrankungen pro Jahr eine seltene Erkrankung. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.

Ätiopathogenese: Abhängig von der Ätiologie werden eine primäre und sekundäre Achalasie unterschieden:

- **primäre Achalasie:** Ihre Ätiologie ist unbekannt. Pathogenetisch handelt es sich um eine neuromuskuläre Erkrankung, die auf einer Degeneration des ösophagealen Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) im unteren Ösophagus beruht. Dabei sind v.a. die inhibitorischen Neurone betroffen, die für die Relaxation des unteren Sphinkters sorgen.
- **sekundäre Achalasie:** Sie kann im Rahmen der Chagas-Krankheit (Infektion mit Trypanosoma cruzi, s. Infektionserkrankungen S. 557) oder paraneoplastisch (tumoröse Infiltration des Auerbach-Plexus) entstehen.

PATHO

Durch die Degeneration des ösophagealen Plexus myentericus kommt es zu einer **Koordinationsstörung der Ösophagusmotilität**: Der Ruhedruck im unteren Ösophagussphinkter ist erhöht, die Erschlaffung während des Schluckvorgangs unzureichend und die propulsive (gerichtete) Peristaltik gestört. Die Folge ist eine Retention von Nahrungsbestandteilen in der Speiseröhre mit Entwicklung einer massiven Ösophagusdilatation (**Megaösophagus**).

Klinik: Die klassischen Symptome einer Achalasie sind die Dysphagie (zunächst nur bei fester, später auch bei flüssiger Nahrung) und die Regurgitation unverdauter Nahrungsbestandteile. Zu Beginn der Erkrankung (hypermotile Achalasie) leiden die Patienten häufig unter **retrosternalen krampfartigen Schmerzen**, die mit zunehmender Dauer der Erkrankung abnehmen (hypo- bis amotile Achalasie). Die Patienten entwickeln unterschiedliche Mechanismen, um den Speisebrei weiterzubefördern. Typisch sind Nachtrinken, Strecken des Halses und Durchstrecken des Rückens.

Komplikationen: Nächtliche Aspirationen können zu einer Aspirationspneumonie (s. Atmungssystem S. 177) führen. Die retinierten Nahrungsreste verursachen rezidivierende **Ösophagitiden**. Die Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme führen nicht selten zu einer langsamen, aber kontinuierlichen **Gewichtsabnahme**. Die wichtigste Spätkomplikation ist die Entwicklung eines **Plattenepithelkarzinoms** des Ösophagus (30-fach erhöhtes Risiko).

RADIO

Diagnostik: Im **Ösophagusbreischluck** zeigen sich eine gestörte propulsive Peristaltik, eine verzögerte Entleerung in den Magen und eine Dilatation des Ösophagus. Typisch ist die trichterförmig zulaufende Stenose des Ösophagusausgangs und der prästenotisch weit gestellte (atonische) Megaösophagus („Sektglasform"; **Abb. 2.1**).

Obligat ist die Durchführung einer **ÖGD mit Biopsieentnahme** zum Ausschluss eines Ösophaguskarzinoms. Typische endoskopische Befunde bei einer Achalasie sind der weit gestellte tubuläre Ösophagus, Speisereste und ein mit leichtem Widerstand passierbarer unterer Ösophagussphinkter. Aufgrund der erhöhten Karzinomgefahr muss die endoskopische Untersuchung alle 1–2 Jahre wiederholt werden. Der sicherste Nachweis einer Achalasie gelingt mithilfe der Manometrie. Mit dieser lassen sich die unzureichende oder fehlende schluckreflektorische Erschlaffung des unteren Ösophagusspinkters, der erhöhte Ruhedruck und die gestörte Peristaltik (zunächst hypermotil, im Verlauf hypo- bis amotil) im tubulären Ösophagus nachweisen.

Schweregradeinteilung: Die Schweregradeinteilung der Achalasie erfolgt anhand der radiologischen und manometrischen Befunde (**Tab. 2.2**).



Abb. 2.1 Megaösophagus mit typischer Verengung des ösophagokardialen Übergangs (Pfeil). [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Tab. 2.2 Schweregradeinteilung der Achalasie

Stadium	Form	Charakteristika
kompensiertes Stadium (I)	hypermotile Form	keine Ösophagusdilatation, (kompensatorische) Hypermotilität, unkoordinierte Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters
dekompensiertes Stadium (II)	hypomotile Form	deutliche Ösophagusdilatation mit distaler Engstellung und Hypomotilität des tubulären Ösophagus („Sektglasform")
terminales Stadium (III)	amotile Form	massive Ösophagusdilatation (Megaösophagus) und Amotilität des tubulären Ösophagus, fehlende Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste Differenzialdiagnose der Achalasie ist das **Ösophaguskarzinom** (s. Neoplastische Erkrankungen S. 617). Beide Erkrankungen zeigen als führendes Symptom die Dysphagie. Für ein Karzinom spricht eine rasche Progredienz der Symptomatik mit gleichzeitiger B-Symptomatik. Eine definitive Abgrenzung gelingt nur anhand der Biopsie und Histologie. Die Abgrenzung seltenerer **primärer Motilitätsstörungen** (idiopathischer diffuser Ösophagusspasmus und hyperkontraktiler Ösophagusspasmus) erfolgt manometrisch.

Zu weiteren Differenzialdiagnosen der Dysphagie s. Leitsymptome S. C 64, zum retrosternalen Druckschmerz s. Leitsymptome S. C 144.

MERKE Die Dysphagie ist die häufigste Erstmanifestation eines Ösophaguskarzinoms. Da eine Dysphagie bei Patienten mit Achalasie bereits besteht, kann die Diagnosestellung des Karzinoms verzögert werden.

PHARMA

Therapie:

Pharmakotherapie: Im Stadium der kompensatorischen Hypermotilität kann ein Therapieversuch mit dem Kalziumantagonisten **Nifedipin** oder mit Isosorbiddinitrat unternommen werden (Einnahme etwa 30 min vor der Mahlzeit). Beide Substanzen senken den Druck im unteren Ösophagussphinkter. Insgesamt sind die Langzeitergebnisse allerdings schlecht.

Interventionelle Therapie:

- **Dilatation:** Therapie der Wahl ist die Dilatation des unteren Ösophagussphinkters mithilfe eines Ballonkatheters (**pneumatische Dilatation**). Sie ist in den Stadien I und II angezeigt. Die primäre Erfolgsquote beträgt etwa 80 %, allerdings muss die Behandlung häufiger wiederholt werden. Die wichtigste Komplikation ist die Perforation, die in etwa 1–5 % der Fälle auftritt. Aus diesem Grund muss nach jeder Dilatation eine radiologische Kontrolle des Ösophagus mit wasserlöslichem Kontrastmittel erfolgen! Eine weitere Komplikation ist die Induktion einer Kardiainsuffizienz mit nachfolgender Refluxkrankheit durch zu starke Dehnung.
- **Botulinumtoxin-Injektion :** Eine Alternative zur Dilatation ist die endoskopische Injektion von Botulinumtoxin in den unteren Ösophagussphinkter. Durch Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung kommt es zu einer Senkung des Sphinktertonus. Da der Effekt einer Injektion maximal 1–3 Monate anhält, muss die Behandlung regelmäßig wiederholt werden. Diese Behandlungsmethode ist v. a. bei multimorbiden und alten Patienten indiziert. Sehr teuer!

Operative Therapie: Indikationen hierfür sind:
- erfolglose endoskopische Therapie
- terminales Achalasiestadium (III).

Zur Methode s. Chirurgie S. B 102.

2.2.2 Idiopathischer diffuser Ösophagusspasmus und hyperkontraktiler Ösophagus

DEFINITION
- **idiopathischer diffuser Ösophagusspasmus** (sog. Korkenzieherösophagus): Auftreten repetitiver simultaner (nichtpropulsiver) Kontraktionen mit hoher Druckamplitude
- **hyperkontraktiler Ösophagus** (sog. Nussknackerösophagus): deutlich erhöhte Druckamplitude und -dauer der regulären Peristaltik.

Beide Erkrankungen zählen wie die Achalasie zu den **primären Motilitätsstörungen** der Speiseröhre. Ihre Ursache und Pathogenese sind unbekannt. Betroffen sind v. a. ältere Patienten.

Die Symptomatik ist ähnlich der einer Achalasie, allerdings treten die **retrosternalen Schmerzen** auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme auf, sind stärker und nehmen im Laufe der Erkrankung nicht ab. Die Diagnose und Abgrenzung zur Achalasie gelingt mithilfe der **Manometrie** (**Tab. 2.3**): Beim diffusen Ösophagusspasmus zeigen sich neben der normalen propulsiven Peristaltik hyperaktive, spastische, simultane (nichtperistaltische) Kontraktionen. Der Nahrungstransport ist gestört. Beim hyperkontraktilen Ösophagus ist die reguläre Peristaltik erhalten, die Druckamplitude und -dauer im distalen Ösophagus sind allerdings massiv erhöht. Der untere

Tab. 2.3 Manometrische Befunde

Achalasie	diffuser Ösophagusspasmus	hyperkontraktiler Ösophagus
unterer Ösophagussphinkter		
erhöhter Ruhedruck und mangelnde bis fehlende schluckreflektorische Erschlaffung	Ruhedruck und schluckreflektorische Erschlaffung normal	
Peristaltik		
herabgesetzte bis fehlende propulsive Peristaltik im tubulären Ösophagus	Auftreten hyperaktiver, simultaner (nichtperistaltischer) Kontraktionen („Korkenzieherösophagus")	reguläre Peristaltik mit deutlich erhöhter Druckamplitude und -dauer („Nussknackerösophagus")

Ösophagussphinkter öffnet sich bei beiden Krankheitsbildern normal.

Therapeutisch steht die Beruhigung des Patienten im Vordergrund. Bei akutem Spasmus können **Kalziumantagonisten** und **Nitropräparate** zu einer Entspannung führen. Auch die orale Gabe von Pfefferminzöl oder die Injektion von Botulinumtoxin in die Ösophaguswand zeigen gute Ergebnisse.

2.3 Gastroösophageale Refluxkrankheit

Synonym: Refluxkrankheit, GERD

DEFINITION
- **gastroösophagealer Reflux :** Rückfluss von Magen- bzw. Duodenalinhalt in den Ösophagus aufgrund einer Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters
- **gastroösophageale Refluxkrankheit** (GERD = gastroesophageal reflux disease): Oberbegriff für verschiedene klinische und organische Manifestationen, die durch einen Reflux ausgelöst werden (symptomatischer Reflux mit Sodbrennen, Refluxösophagitis, Barrett-Ösophagus)
- **Refluxösophagitis** (ERD = erosive esophageal reflux disease; endoskopisch positive Refluxkrankheit): Refluxkrankheit mit makroskopisch bzw. histologisch nachweisbaren erosiven Schleimhautveränderungen
- **NERD** (non-erosive esophageal reflux disease, endoskopisch negative Refluxkrankheit): symptomatischer Reflux ohne endoskopische bzw. histologische Hinweise auf eine Refluxösophagitis

Epidemiologie: Die Prävalenz der Refluxkrankheit (GERD) liegt zwischen 10 und 20 %. Etwa 10 % der GERD-Patienten leiden unter einer endoskopisch nachweisbaren Refluxösophagitis (ERD), > 90 % haben einen symptomatischen Reflux ohne Hinweise auf eine Ösophagitis (NERD).

Ätiopathogenese: Abhängig von der Ätiologie wird zwischen einer primären und einer sekundären Refluxkrankheit differenziert.
- **primäre Refluxkrankheit** (ca. 80–90 %): Ihr liegt eine primäre Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters oder eine Überproduktion von Magensäure zugrunde.
- **sekundäre Refluxkrankheit** (ca. 10–20 %): Sie entsteht z. B. postoperativ nach Kardiomyotomie, im Rahmen einer Magenausgangsstenose und in Zusammenhang mit Systemerkrankungen wie der Sklerodermie (→ sekundäre Sphinkterinsuffizienz).

PATHO

Eine Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters beruht entweder auf einer **inadäquaten** – unabhängig vom Schluckakt auftretenden – **Sphinkterentspannung** (am häufigsten!) oder auf einem **verminderten Ruhedruck**. In beiden Fällen kommt es zu einem Verlust der Druckbarriere zwischen dem hohen Druck im Abdominalraum und dem niedrigen Druck im Thoraxraum. Hierdurch wird der Rückfluss von saurem Magensaft in die Speiseröhre gefördert. In der Regel liegt gleichzeitig eine **gestörte ösophageale Clearance** mit längerer Verweildauer des Refluats in der Speiseröhre vor. Die eigentliche Schädigung der Ösophagusschleimhaut wird durch den aggressiven sauren Magensaft verursacht. Selten beruht die Schleimhautschädigung auf einem alkalischen Gallereflux.

Risikofaktoren: Der wichtigste Risikofaktor einer primären Refluxkrankheit ist die **axiale Hiatushernie** (s. Chirurgie S. B 107). Hierbei geht der Druck des Zwerchfells auf den Sphinkter verloren, die **Antirefluxbarriere** ist **geschwächt**. Weitere Risikofaktoren für eine primäre Refluxkrankheit sind:
- intraabdominale Druckzunahme (Schwangerschaft, Adipositas, Aszites, Obstipation)
- Einnahme von Medikamenten, die den Sphinkterdruck senken (z. B. Kalziumantagonisten, Nitrate, Anticholinergika)
- Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel und Genussmittel (Nikotin, Alkohol, fettreiche Nahrung, Gewürze).

MERKE Circa 90 % der Refluxpatienten haben gleichzeitig eine axiale Hiatushernie, aber nur 10 % der Patienten mit axialer Hiatushernie leiden unter einem gastroösophagealen Reflux.

Klinik: Leitsymptome der Refluxkrankheit sind brennende Schmerzen hinter dem Sternum (**Sodbrennen**), das **Aufstoßen von Luft** und die **Regurgitation** von Nahrungsresten, die einen sauren (Magensaft) oder bitteren (Galle) Nachgeschmack im Mund-Rachen-Raum hinterlassen. Anfallsartige retrosternale Schmerzen können durch einen Reflux-bedingten **Spasmus der Ösophagusmuskulatur** ausgelöst werden. Zusätzlich klagen viele Patienten über Übelkeit und Erbrechen.

MERKE Refluxbeschwerden treten v. a. **postprandial** und **im Liegen** auf. Sie verstärken sich typischerweise bei Bücken, Pressen und Anstrengung und bessern sich in sitzender Haltung.

Komplikationen:

Ösophageale Komplikationen: Circa 10 % der Patienten mit Refluxösophagitis entwickeln im Rahmen der chronischen Entzündung eine **ulzerative Ösophagitis** mit Ausbildung peptischer **Stenosen und Strikturen** im Bereich des unteren Ösophagus. Klinisch äußert sich diese Komplikation durch eine **zunehmende Dysphagie**.

Der **Barrett-Ösophagus** („Endobrachyösophagus") wurde früher als Komplikationsstadium der GERD gesehen. Allerdings handelt es sich hierbei nach neueren Erkenntnissen um eine eigene Krankheitsentität. Dabei kommt es zum Ersatz des zerstörten Plattenepithels im Bereich des terminalen Ösophagus durch Zylinderepithel vom intestinalen Typ (**Metaplasie**). Da das Zylinderepithel gegenüber der Magensäure weniger widerstandsfähig ist als Plattenepithel, tritt häufig ein sog. **Barrett-Ulkus** auf.

Der Barrett-Ösophagus ist eine **fakultative Präkanzerose** und kann zur Entwicklung eines Adenokarzinoms führen.

Extraösophageale Komplikationen:
- **Aspirationspneumonie** z. B. durch nächtliche Aspiration von Reflux
- **Refluxbronchitis** mit Reizhusten und Auslösung bzw. Verstärkung eines Asthma bronchiale
- Reflux-induzierte **Laryngitis** mit Heiserkeit
- chronische Erosionen mit **Eisenmangelanämie.**

Diagnostik: Bei leichten Refluxbeschwerden mit gelegentlichem Sodbrennen wird i. d. R. zur Diagnosebestätigung ein probatorischer Therapieversuch mit **Protonenpumpeninhibitoren** unternommen. Der diagnostische Goldstandard zum Nachweis einer Refluxösophagitis (ERD) ist die **Ösophagoskopie**. Sie sollte immer mit einer **Quadrantenbiopsie** kombiniert werden, um einen Barrett-Ösophagus nachzuweisen bzw. auszuschließen.

Die endoskopischen Befunde bei einer Refluxösophagitis werden auf unterschiedliche Weise klassifiziert. Am bekanntesten ist die Klassifikation nach **Savary und Miller** (**Tab. 2.4**, **Abb. 2.2**). Die neuere **Los-Angeles-Klassifikation** teilt die endoskopischen Befunde anhand der Größe der Erosionen und des zirkumferenziellen Befallsmusters ein. Bei der **MUSE-Klassifkation** werden nicht nur die entzündlichen Schleimhautläsionen, sondern auch die Komplikationen der Ösophagitis in die Beurteilung miteinbezogen. Bewertet wird das Auftreten von Metaplasien, Ulzerationen, Strikturen und Erosionen.

Endoskopischer Hinweis auf einen Barrett-Ösophagus ist eine nach proximal verlagerte und unregelmäßig begrenzte **Z-Linie** mit flammenartigen Ausläufern. Abhängig von der Länge des veränderten Segments werden der **Short-Segment-Barrett-Ösophagus** (< 3 cm) und der **Long-Segment-Barrett-Ösophagus** (> 3 cm) unterschieden. Die Unterscheidung hat in erster Linie prognostische Bedeutung, da es beim Long-Segment-Barrett-Ösophagus häufiger zu einer Entartung kommt.

Klinische Pathologie: Histologische Zeichen einer Refluxösophagitis sind **Plattenepithelproliferationen**, eine **leukozytäre Infiltration, Verhornung** und **Ulzerationen**. Im Verlauf der chronisch-erosiven Entzündung kann es zur

PATHO

Tab. 2.4 Endoskopische Schweregradeinteilung der Refluxösophagitis (nach Savary/Miller)

Stadium	endoskopischer Befund
0	makroskopisch normale Schleimhaut (nur histologisch nachweisbare Veränderungen)
I	einzelne fleckförmige Erosionen • Ia: oberfläche Erosionen („rote Flecken“) • Ib: tiefere Erosionen mit Fibrinauflagerungen („weiße Flecken“)
II	longitudinal konfluierende Erosionen • IIa: oberfläche Erosionen („rote Flecken“) • IIb: tiefere Erosionen mit Fibrinauflagerungen („weiße Flecken“)
III	zirkulär konfluierende Erosionen
IV	Komplikationen: Ulzera, peptische Stenosen, Barrett-Ösophagus

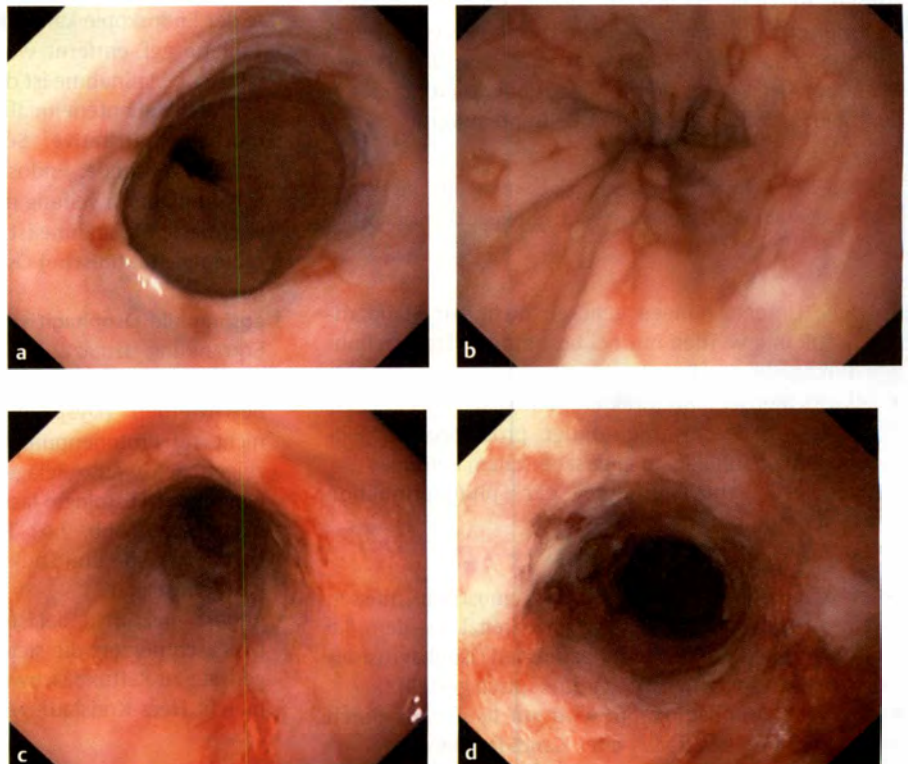


Abb. 2.2 Stadien der Refluxösophagitis (nach Savary und Miller). **a** Grad I: streifige Läsionen. **b** Grad II: streifige, konfluierende Läsionen. **c** Grad III: Läsionen über die gesamte Schleimhaut vereilt. **d** Grad IV: Ulkusbildung. [aus: Block, Schachschal, Schmidt, Der Gastroskopietrainer, Thieme, 2005]

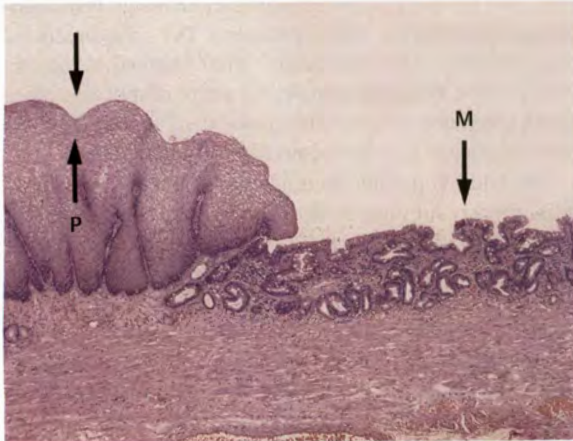


Abb. 2.3 **Intestinale Metaplasie mit Becherzellen bei Barrett-Ösophagus.** M: intestinale Metaplasie, P: Plattenepithel. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme 2004]

Ausbildung eines Barrett-Ösophagus kommen. Hierbei wird das Plattenepithel im Bereich des terminalen Ösophagus durch **Zylinderepithel vom intestinalen Typ** mit Becherzellen ersetzt (Zylinderzellmetaplasie; **Abb. 2.3**). Der Übergang zwischen Platten- und Zylinderepithel ist i. d. R. unscharf, typisch sind Inseln von Zylinderepithel im normalen Plattenepithel. Durch den chronischen Entzündungsreiz entwickeln sich **intraepitheliale Dysplasien**, die den Ausgangspunkt für die Entstehung eines Adenokarzinoms bilden können. Abhängig von der Ausprägung der Dysplasie wird zwischen **Low-** und **High-Grade-Dysplasie** unterschieden.

Lässt sich histologisch ein Barrett-Ösophagus nachweisen, muss der Befund in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Liegen keine Dysplasien vor, reichen endoskopische Kontrollen im Abstand von 2–3 Jahren. Methoden der Wahl sind die Video- oder die Chromoendoskopie (S. 205, **Tab. 1.4**) mit Quadrantenbiopsie.

MERKE Die Refluxösophagitis ist eine endoskopische Diagnose, der Barrett-Ösophagus wird histologisch diagnostiziert.

Spezielle Untersuchungen gehören nicht zur Standarddiagnostik und werden nur bei bestimmten Fragestellungen durchgeführt, z. B.:
- 24h-pH-Metrie: zum direkten Refluxnachweis bei Persistenz der Beschwerden unter probatorischer PPI-Gabe und unauffälligem endoskopischem Befund
- Manometrie: zur Beurteilung der Sphinkterfunktion und der Motilität sowie präoperativ
- Ösophagusbreischluck: präoperativ.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen Ösophagitiden anderer Genese abgegrenzt werden. Sie sind im Vergleich zu der refluxbedingten Ösophagitis selten. Die Diagnose wird i. d. R. endoskopisch gestellt.
- **infektiöse Ösophagitis:** Sie wird am häufigsten durch **Herpesviren** (HSV, CMV) oder **Candida albicans** (Soorösophagitis) ausgelöst und tritt v. a. bei immunsupprimierten Patienten auf. Die Diagnose wird endoskopisch, serologisch und mikroskopisch gestellt. Die **Soorösophagitis** imponiert endoskopisch durch weiße Stippchen bzw. Beläge auf einer hochvulnerablen ösophagealen Schleimhaut. Dieselben Veränderungen finden sich häufig auch im Oropharynx. Die **HSV-Ösophagitis** zeigt multiple, kleine, aber tiefe Ulzerationen, Kennzeichen der **CMV-Ösophagitis** sind wenige große, oberflächliche Ulzerationen. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit Protonenpumpenhemmern und kausal durch Gabe von Virostatika bzw. Antimykotika.
- **Ösophagitis durch Ösophagusverätzung** (s. Notfallmedizin S. B 43 und Chirurgie S. B 106): Die orale Aufnahme von Laugen oder Säuren äußert sich durch starke **anhaltende Brustschmerzen, Dysphagie** und **Salivation.** Gefürchtet ist die Ösophagusperforation, die jedoch selten ist. Die wichtigste therapeutische Erstmaßnahme ist das Trinken von Wasser zur Neutralisierung/Ausspülung der Säure bzw. Base. In schweren Fällen stehen **Analgesie, Schocktherapie** und **Atemwegssicherung** (ggf. Intubation) im Vordergrund. Diagnose und Schweregradbeurteilung erfolgen innerhalb der ersten 24 h durch eine vorsichtige Endoskopie. Die Gabe von Glukokortikosteroiden dient der Strikturprophylaxe. **Cave:** Das Auslösen von Erbrechen ist kontraindiziert! Langzeitkomplikationen: Narbenstrikturen (häufig) und Ösophaguskarzinom (selten).
- **medikamenten-induzierte Ösophagitis :** Ösophagusulzerationen durch „Festkleben" oral aufgenommener Tabletten (z. B. Bisphosphonate, Tetrazykline, Kaliumchlorid, NSAR, Eisenpräparate). Prädilektionsstellen sind die physiologischen **Ösophagusengstellen.** Mithilfe der Endoskopie kann die Diagnose gesichert und die Tablette ggf. entfernt werden. Die wichtigste prophylaktische Maßnahme ist das Trinken von viel Flüssigkeit zur Medikamenteneinnahme.
- **mechanisch-irritative Schleimhautschädigung** durch eine Magensonde: Endoskopisch zeigt sich eine lokale Schleimhautschwellung mit Rötung und Erosionen. Die wichtigste Maßnahme ist die Entfernung der Sonde.
- **radiogene (aktinische) Ösophagitis** als Bestrahlungsfolge.
- **eosinophile Ösophagitis :** Die Ätiologie ist unklar. Die Erkrankung tritt v. a. bei Kindern und jungen Erwachsenen auf, Männer sind deutlich häufiger betroffen. Die Beschwerden (Dysphagie) sprechen typischerweise nicht auf Protonenpumpenhemmer an. Endoskopisch zeigen sich weiße Beläge, Strikturen und Ringbildungen. In der Histologie lassen sich eosinophile Infiltrate nachweisen (**Abb. 2.4**). Therapeutisch werden Glukokortikosteroide und Leukotrienantagonisten (Montelukast) eingesetzt.
- **Angina pectoris:** belastungsabhängige retrosternale Druckschmerzen, die sich in Ruhe bessern und im Gegensatz zu Refluxbeschwerden nicht im Liegen zunehmen (s. Herz-Kreislauf-System S. 33).

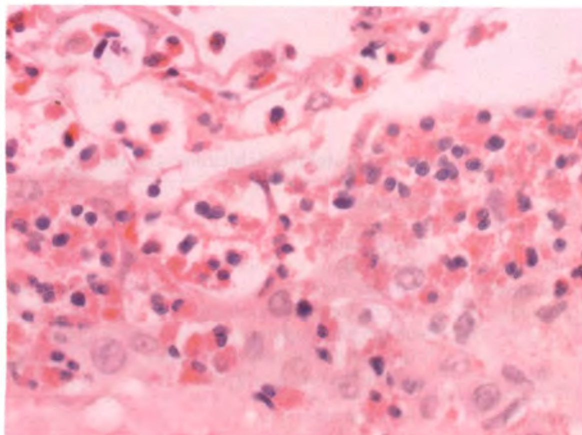


Abb. 2.4 Histologisches Bild einer eosinophilen Ösophagitis. [aus: Riemann et al., Gastroenterologie in Klinik und Praxis, Thieme, 2007]

Therapie:

Allgemeinmaßnahmen: Hierzu zählen **Gewichtsreduktion**, Aufteilung der Nahrung auf mehrere, **kleine Mahlzeiten, fettarme Ernährung** sowie **Nikotin- und Alkoholkarenz**. Weiter Maßnahmen sind Vermeiden von flachem Liegen unmittelbar nach dem Essen, **Schlafen** mit **hochgestelltem Kopfteil** sowie der **Verzicht auf Medikamente**, die den Sphinkterdruck senken können. Durch diese Allgemeinmaßnahmen lassen sich leichte Refluxbeschwerden häufig lindern.

PHARMA

Pharmakotherapie: Das Prinzip aller zur Therapie der Refluxkrankheit eingesetzten **Medikamente** ist eine Verminderung der Säurebelastung. Die Auswahl der einzelnen Substanzen richtet sich nach dem endoskopischen Befund (Reflux ohne oder mit Ösophagitis):

- leichte und gelegentliche **Refluxbeschwerden ohne Ösophagitis**: Therapieversuch mit **Antazida**. Bei Erfolglosigkeit kommen **Protonenpumpeninhibitoren** zum Einsatz.
- **Refluxösophagitis** bzw. starke und beeinträchtigende Beschwerden ohne Ösophagitis: Mittel der Wahl sind **Protonenpumpeninhibitoren** (PPI), z.B. Omeprazol. Sie führen über eine **vollständige Säuresuppression** zu einer Ausheilung von ösophagealen Erosionen und Ulzerationen. Nach 2 Wochen sind etwa 90 % der Patienten asymptomatisch. Nach Absetzen der Medikamente kommt es allerdings in > 50 % der Fälle zu einem Rezidiv, sodass eine erneute Therapie begonnen werden muss. Bei häufigen Rezidiven wird eine PPI-Langzeittherapie in halber Standarddosierung empfohlen. Gelegentliche Rezidive erlauben eine PPI-Therapie „on demand" (PPI-Gabe bei Bedarf).

Interventionelle Therapie: Peptische Strikturen können durch eine endoskopische Bougierung behandelt werden.

Operative Therapie: Eine operative Therapie der Refluxösophagitis ist bei Versagen einer adäquat durchgeführten konservativen Behandlung, bei Unverträglichkeit der Protonenpumpenhemmer, Auftreten rezidivierender Aspirationen und bei jungen Patienten, die keine lebenslange medikamentöse Therapie wünschen, indiziert. Methode der Wahl ist die laparoskopische Fundoplicatio (s. Chirurgie S. B 102).

Vorgehen bei Barrett-Ösophagus: Das Vorgehen bei Barrett-Ösophagus ist abhängig von Vorhandensein und Schweregrad der Dysplasien:

- Die Behandlung eines Barrett-Ösophagus **ohne** intraepitheliale Neoplasien (IEN) erfolgt wie bei der Refluxösophagitis mit **Protonenpumpeninhibitoren**. Kontrollendoskopien im 3-Jahres-Abstand sind empfehlenswert.
- Bei Nachweis eines Barrett-Ösophagus mit **Low-Grade-Dysplasie** kann unter einer Therapie mit **Protonenpumpenhemmern** zunächst abgewartet werden. Allerdings ist eine **jährliche endoskopische Überwachung** (Video- oder Chromoendoskopie) erforderlich. Eine Fundoplikation kann sich günstig auf einen Barrett-Ösophagus auswirken, da sie den auslösenden Faktor (Säurereflux) beseitigt.
- Ein Barrett-Ösophagus mit **High-Grade-Dysplasie** ist Indikation für eine **endoskopische Mukosaresektion**.

Prognose: Die Prognose der GERD ist gut. Häufig wird ein chronisch-rezidivierender Verlauf mit Phasen von Rezidiven und Beschwerdefreiheit beobachtet.

2.4 Ösophagushernien

Die Hiatushernien werden im Kapitel Chirurgie auf S. B 107 besprochen.

2.5 Ösophagusdivertikel

Unter einem Ösophagusdivertikel versteht man eine **Ausstülpung der Ösophaguswand**. Am häufigsten sind die sog. falschen Divertikel (**Pseudodivertikel**), bei denen es zu einer Ausstülpung der Mukosa und Submukosa durch eine Muskellücke kommt. **Echte Divertikel** umfassen alle Wandschichten und entstehen durch Zug von außen (z.B. aufgrund entzündlich-schrumpfender Prozesse wie der Tbc-Lymphadenitis). Näheres s. Chirurgie S. B 103.

2.6 Ösophaguskarzinom

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. 617.

3 Magen und Duodenum

3.1 Grundlagen

3.1.1 Funktionen des Magens und des Duodenums

Funktionen des Magens: Die Hauptaufgaben des Magens sind die **Speicherung, Zerkleinerung** und **Homogenisierung** der aufgenommenen Nahrung und die **Sekretion des Magensaftes**. Die Abgabe der Nahrung an das Duodenum erfolgt portioniert. Da der an das Duodenum abgegebene Speisebrei flüssig und gut verdaulich sein soll, ist die Magenentleerung von der Konsistenz, der Osmolarität und dem Energiegehalt des Nahrungsbreis abhängig. Hauptbestandteile des Magensaftes sind Salzsäure, Pepsinogen/ Pepsin und Intrinsic-Factor. Darüber hinaus wird von den Nebenzellen ein muzin- und bikarbonathaltiger Schleim produziert, der die Schleimhaut vor der Magensäure und vor mechanischen Schäden schützt.

Funktionen des Duodenums: Das Duodenum spielt eine wichtige Rolle bei der Verdauung und Absorption der Nahrungsbestandteile. Durch die Produktion eines bikarbonatreichen Sekrets sorgt es für eine Neutralisierung der Magensäure. Außerdem ist es über eine hormonell vermittelte Rückmeldung an den Magen wesentlich an der Steuerung der Magenentleerung beteiligt (**Tab. 1.1**).

3.1.2 Pathophysiologie

PATHO

Magenentleerungsstörungen: Verschiedene Faktoren können zu einer pathologisch verzögerten Magenentleerung führen:
- **Störungen der Vagusfunktion** (z. B. postoperativ nach Vagotomie oder im Rahmen einer autonomen Gastroparese bei Diabetes mellitus)
- benigne oder maligne **Stenosierungen** des Magenausgangs
- **Elektrolytstörungen** (z. B. Hyokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie)
- **neuromuskuläre Erkrankungen** (z. B. Sklerodermie, Polymyositis) oder endokrine Störungen (z. B. Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Diabetes mellitus).

Klinische Symptome einer Magenentleerungsstörung sind **dyspeptische Beschwerden** (S. 206), die typischerweise mit **Erbrechen** einhergehen. Rezidivierendes Erbrechen kann durch den ständigen Magensäureverlust zu einer **metabolischen Alkalose** führen. Der Nachweis einer verzögerten Magenentleerung gelingt mithilfe der Magen-Darm-Passage, der Szintigrafie oder der Sonografie. Therapeutisch kommen Prokinetika zum Einsatz. Endoskopisch nachweisbare Obstruktionen können durch Dilatation oder chirurgische Maßnahmen behoben werden.

Störungen der Schleimhauthomöostase und Hyperchlorhydrie: Eine Störung der Schleimhauthomöostase beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen aggressiven (schleimhautschädigenden) und protektiven (schleimhautschützenden) Faktoren (**Tab. 3.1**). Eine gestörte Schleimhauthomöostase kann zur Entwicklung einer Gastritis (S. 217) und einer gastroduodenalen Ulkuskrankheit (S. 220) führen. Dabei kommt einer **erhöhten Magensäurekonzentration** (Hyperchlorhydrie) eine besondere Bedeutung zu, da die Magensäure als wichtigster endogener Aggressionsfaktor eine wesentliche Rolle in der Ulkusgenese spielt („ohne Säure kein Ulkus"). Dass die Säure tatsächlich eine obligate Vorausetzung für die Ulkusentstehung ist, zeigt die Tatsache, dass es im Rahmen der achlorhydriden Typ-A-Gastritis nicht zu einer Ulkusentwicklung kommt.

Tab. 3.1 Aggressive und protektive Schleimhautfaktoren

Art	Faktoren
aggressive, schleimhautschädigende Faktoren	• Magensäure • Infektion mit Helicobacter pylori • erhöhte Pepsin- oder Gallensäurenkonzentration • Nikotin- und Alkoholabusus • ulzerogene Medikamente wie NSAR (häufigste Ursache des HP-negativen Ulkus) • physischer und psychischer Stress
protektive, schleimhautschützende Faktoren	• Bikarbonatsekretion • Magenschleim • Epithelzellregeneration • Schleimhautdurchblutung

Achlorhydrie: Sie kann als Folge einer Typ-A-Gastritis oder einer medikamentösen Therapie (z. B. mit Protonenpumpeninhibitoren) auftreten. Die Folgen und Symptome der Achlorhydrie sind auf S. 216 beschrieben.

3.1.3 Diagnostik

RADIO

Bildgebende Diagnostik: Die Standardmethode zur Abklärung von Erkrankungen im Bereich des Magens und Duodenums ist die **Gastroduodenoskopie**. Die **Endosonografie** wird v. a. zum lokalen Staging bei Magenkarzinom (gute Darstellbarkeit der aufgebrochenen Magenwandschichtung) angewendet. Die Hauptindikation für eine **Abdomenübersichtsaufnahme** ist der V. a. freie Ulkusperforation. Bei speziellen Fragestellungen (v. a. Staging bei Magenkarzinom) können zusätzlich **CT** und/oder **MRT** eingesetzt werden.

Funktionsdiagnostik: **Tab. 3.2** zeigt Untersuchungsmethoden, mit denen die Funktion des Magens überprüft werden kann.

Helicobacter-pylori-Diagnostik: Zum Nachweis einer Helicobacter-Infektion stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung:
- **Histologie:** Goldstandard ist der mikroskopische Nachweis der Bakterien aus dem Biopsiematerial (sensitiver als Urease-Schnelltest).

Tab. 3.2 Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des Magens

Funktionstest	Beschreibung
Magensekretionsanalyse	• Bestimmung der Magensaftsekretion basal und nach Stimulation mit Pentagastrin • Indikation: die Magensekretionsanalyse wird heute nur noch selten eingesetzt; die wichtigste Indikation ist der V. a. Zollinger-Ellison-Syndrom
Magenmotilitätsmessung	• szintigrafisch: nach oraler Aufnahme einer radioaktiv markierten Testmahlzeit wird die zeitliche Aktivitätsverteilung über dem Abdomen bestimmt • sonografisch: nach Einnahme einer Probemahlzeit wird die Magenentleerung sonografisch kontrolliert • Indikation: Magenentleerungsstörung unterschiedlicher Genese
Schilling-Test	• **Tab. 4.3**, S. 228

- **Urease-Schnelltest:** Hiermit gelingt der Nachweis der bakteriellen Ureaseaktivität in einem bioptisch gewonnenen Gewebestück. Durch die Ammoniakproduktion kommt es 1–2 Stunden nach Einbringen des Gewebes in ein geeignetes Medium zu einer Rotfärbung. Der Urease-Schnelltest ist schnell, billig und sehr sensitiv (Sensitivität ca. 90 %).
- **^{13}C-Harnstoff-Atemtest:** Oral aufgenommener ^{13}C-markierter Harnstoff wird nur in Anwesenheit der HP-eigenen Urease gespalten. Der Test misst das abgeatmete $^{13}CO_2$. Das Verfahren ist nichtinvasiv und sehr sensitiv (> 95 %), aber teuer.
- **Nachweis des Helicobacter-Antigens im Stuhl:** preisgünstige Alternative zum Atemtest.

3.2 Gastritis

Abhängig vom klinischen Verlauf erfolgt eine Einteilung in akute und chronische Gastritiden. Die Diagnose einer Gastritis kann nur histologisch gesichert werden. Die Symptomatik ist häufig unspezifisch und korreliert nicht mit den histologischen Befunden.

3.2.1 Akute Gastritis

DEFINITION Akute Magenschleimhautentzündung, die durch exogene Noxen oder Stress ausgelöst wird und i. d. R. innerhalb weniger Tage abklingt.

Ätiologie und Pathogenese: Die eine akute Gastritis auslösenden Noxen zeigt **Tab. 3.3**. Eine Sonderform ist die sog. Ätz-Gastritis nach akzidenteller Aufnahme von Säuren und Laugen. Pathogenetisch liegt der akuten Gastritis ein **Zusammenbruch der Schleimhautbarriere** zugrunde, die zu einer Schädigung der Magenwand durch die Magensäure führt („Selbstandauung“).

Klinik: Die Beschwerden bei der akuten Gastritis treten i. d. R. akut auf, sind unspezifisch (**Dyspepsie**, S. 206) und klingen innerhalb weniger Tage ab. Im Rahmen schwerer Erkrankungen findet sich eine hämorrhagisch-erosive Gastritis, die zu Hämatemesis und Melaenae führen kann (Stressgastritis).

Tab. 3.3 Auslöser einer akuten Gastritis

Noxe	Beispiele
Medikamente	NSAR, Glukokortikosteroide, Kaliumpräparate, Zytostatika
toxische Substanzen	Alkohol, Nikotin, Urämietoxine, bakterielle Toxine (Lebensmittelvergiftung durch Staphylococcus aureus, Bacillus cereus)
physikalische Noxen	Strahlenschäden, Verbrennung
Erreger	Bakterien (z. B. Salmonellen), Viren (z. B. Norovirus)
Stress	Begleitgastritis im Rahmen schwerer Erkrankungen, Schock, Multiorganversagen, Traumata, Verbrennungen, Langzeitintubation, postoperativ

Komplikationen: Die wichtigsten Komplikationen der Stressgastritis sind obere gastrointestinale Blutungen und die Ausbildung von **Stressulzera**. Bei der Ätz-Gastritis besteht eine erhöhte Perforationsgefahr.

Diagnostik: Bei typischer Anamnese und leichter klinischer Symptomatik ist zunächst eine **Verlaufsbeobachtung** indiziert. Persistieren die Symptome, sollte eine endoskopisch-histologische Diagnosesicherung erfolgen. Abhängig vom Schweregrad zeigen sich in der **Endoskopie**:

- eine gerötete, ödematöse Schleimhaut (leichte nicht-erosive Gastritis)
- eine Schleimhauthyperämie mit diffusen hämorrhagischen Defekten (erosive Gastritis)
- ausgeprägte Erosionen mit kleinen Ulzerationen und Fibrinauflagerungen (ulzerative Gastritis).

Histologisch imponiert eine Oberflächengastritis mit einem Schleimhautödem und einer oberflächlichen Leukozyteninfiltration der Lamina propria. Eine erosive Gastritis zeigt Schleimhautnekrosen, oberflächliche Epitheldefekte und Erosionen.

PATHO

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch kommen alle Erkrankungen in Betracht, die mit einer Dyspepsie einhergehen (S. 206).

Therapie: Die wichtigste Maßnahme ist – wann immer möglich – das **Weglassen der auslösenden Noxen**. Vorübergehend sollten die Patienten Nahrungskarenz einhalten.

Medikamentös können passager **Protonenpumpenhemmer** eingesetzt werden.

PHARMA

Stressulkus-Prophylaxe: Das Risiko des Auftretens von Stressulzera kann durch **Anheben des intragastralen pH-Wertes** vermindert werden. Risikopatienten, also Intensivpatienten, postoperative Patienten, Patienten mit positiver Ulkusanamnese, Einnahme von NSAR und Steroiden oder anhaltender Antikoagulanzientherapie (größeres Blutungsrisiko), sollten daher prophylaktisch mit **Protonenpumpenhemmern** behandelt werden. Eine wichtige Nebenwirkung der pH-Anhebung ist die Besiedlung des Magens mit gramnegativen Keimen, die zu einem erhöh-

ten Risiko nosokomialer Pneumonien führt (durch Regurgitation und Mikroaspiration).

Prognose: Eine akute Gastritis heilt nach Abstellen bzw. Weglassen der auslösenden Noxe i. d. R. folgenlos aus. In seltenen Fällen kann es zu einer lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutung kommen.

3.2.2 Chronische Gastritis

DEFINITION Chronisch verlaufende Gastritis mit lymphoplasmazellulärer Infiltration der Magenschleimhaut.

PATHO

Ätiopathogenese: Die chronische Gastritis wird nach der Ätiologie und dem histologischen Befund eingeteilt (sog. **ABC-Klassifikation**):

Typ-A-Gastritis (Autoimmungastritis): Pathogenetisch handelt es sich bei der Typ-A-Gastritis um eine Autoimmunerkrankung, die häufig mit einer Helicobacter-pylori-Infektion assoziiert ist (80 % der Patienten sind HP-positiv). In 90 % der Fälle finden sich Autoantikörper gegen die Protonenpumpe der Parietalzellen (**Parietalzell-Antikörper**), etwa 70 % der Patienten weisen zusätzlich **Autoantikörper gegen den Intrinsic-Faktor** auf. Die Gastritis beschränkt sich auf die Korpusschleimhaut (**Korpusgastritis**). Durch Schwund der Parietalzellen entwickelt sich eine histaminrefraktäre Achlorhydrie. Langfristig werden auch die Hauptzellen zerstört, sodass es zu einer Atrophie der spezifischen Magendrüsen kommt („atrophischer Drüsenkörper"). Infolge der **Achlorhydrie** fällt die säurebedingte Hemmung der enterochromaffinen G-Zellen weg. Die Folge ist eine reaktive **Hypergastrinämie**, die zu einer Hyperplasie der enterochromaffinen Zellen mit Ausbildung von Mikrokarzinoiden führen kann (ca. 5 % der Fälle). Seltener entwickelt sich auf dem Boden der Schleimhautatrophie eine intestinale Metaplasie, aus der sich Dysplasien und Neoplasien entwicklen können. Weitere Folgen der Achlorhydrie sind eine **Eisenmangelanämie** infolge einer gestörten intestinalen Eisenresorption und eine **bakterielle Fehlbesiedlung** des Magens. Das Fehlen des Intrinsic-Faktors führt wegen der gestörten Vitamin-B_{12}-Absorption zur Entwicklung einer **perniziösen Anämie** und **funikulären Myelose**.

Typ-B-Gastritis (bakterielle Gastritis): Die Typ-B-Gastritis wird durch eine Infektion mit **Helicobacter pylori** (HP) ausgelöst. Die Übertragung erfolgt oral-oral oder fäkal-oral. Risikofaktoren für eine HP-Infektion sind ein niedriger sozioökonomischer Status und höheres Alter. HP wirkt durch die Abgabe verschiedener zytotoxischer Produkte (z. B. Proteasen, Toxine) schleimhautschädigend. Zunächst ist ausschließlich die Antrumschleimhaut befallen (**Antrumgastritis**). Im Verlauf kann es zu einer aszendierenden Ausbreitung in Richtung Korpus kommen mit Abnahme der Belegzellen und Hypochlorhydrie (niemals Achlorhydrie): **sekundäre atrophische Gastritis**.

Typ-C-Gastritis (chemische Gastritis): Schleimhautschädigende Noxen wie NSAR, Alkohol oder Gallereflux (Refluxgastritis) führen zu einer chemisch-toxischen chronischen Gastritis, die sich v. a. im Antrum in Nähe des Pylorus abspielt.

Seltene Formen der chronischen Gastritis sind z. B. die Crohn-Gastritis oder die eosinophile Gastritis.

Epidemiologie: Am häufigsten (ca. 80 %) ist die Typ-B-Gastritis. Die Prävalenz einer HP-Besiedlung nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu (ca. 1 %/Lebensjahr). Bei über 50-Jährigen findet sich in 50 % der Fälle eine Besiedlung der Magenschleimhaut mit HP. Circa 15 % der chronischen Gastritiden lassen sich auf eine Typ-C-Gastritis, etwa 5 % auf eine Typ-A-Gastritis zurückführen.

Klinik: Eine chronische Gastritis verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch. Gelegentlich leiden die Patienten unter uncharakteristischen dyspeptischen Beschwerden (S. 206).

Komplikationen: Die Komplikationen unterscheiden sich bei den einzelnen Formen der chronischen Gastritis.

Typ-A-Gastritis: Eine seltene, aber wichtige Langzeitkomplikation ist die Entwicklung eines **Magenkarzinoms** (s. o.). Häufiger (in ca. 5 % der Fälle) kommt es zur Ausbildung multipler **Mikrokarzinoide**. Weitere Komplikationen können sein eine **perniziöse Anämie** und eine **funikuläre Myelose** (s.o).

Typ-B-Gastritis: Die wichtigste Komplikation der Typ-B-Gastritis ist die **gastroduodenale Ulkuserkrankung**. Über 90 % der Duodenalulzera und etwa 70 % der Magenulzera entstehen auf dem Boden einer Typ-B-Gastritis. Bei Übergriff der Erkrankung auf die Korpusschleimhaut geht die Typ-B-Gastritis in eine **atrophische Gastritis** über. Auch die Typ-B-Gastritis kann zu einer intestinalen Metaplasie und damit zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines **Magenkarzinoms** führen (geringer als bei Typ-A-Gastritis). In seltenen Fällen kann es auch zum Auftreten von gastralen **B-Zell-MALT-Lymphomen** kommen. Weitere mögliche Komplikationen sind die chronische Urtikaria und die idiopathische thrombozytopenische Purpura.

Typ-C-Gastritis: Die wichtigste Komplikation der Typ-C-Gastritis ist das Auftreten von **gastroduodenalen Ulzerationen** und **gastrointestinalen Blutungen**.

MERKE Zu den HP-assoziierten Erkrankungen gehören:
- chronische Typ-B-Gastritis
- gastroduodenale Ulkuskrankheit
- Magenkarzinom und Magenlymphome
- Riesenfaltengastritis.

Diagnostik: Die Diagnose einer chronischen Gastritis kann nur histologisch gestellt werden. Endoskopisch können Rötung, Schwellung und erhöhte Vulnerabilität der Schleimhaut auf eine chronische Gastritis hinweisen. Die Schleimhautfalten wirken plump, ggf. lassen sich Erosionen und kleine Blutungen nachweisen. Typische Befunde bei Atrophie sind eine dünne Schleimhaut mit durchscheinendem Gefäßnetz und ein abgeflachtes Faltenrelief.

Tab. 3.4 Einteilung der intestinalen Metaplasie

Typ	Beschreibung
I	komplette intestinale Metaplasie (wie Darmschleimhaut)
II	inkomplette intestinale Metaplasie mit Nachweis von Becherzellen
III	inkomplette intestinale Metaplasie vom kolischen oder enterokolischen Typ mit Krypten und Becherzellen

Intestinale Metaplasien imponieren makroskopisch als weißliche Schleimhautflecken.

PATHO

Histologie: Typischerweise finden sich **Erosionen**. Dabei handelt es sich um auf die Lamina propria beschränkte **Schleimhautdefekte**, die – anders als das Ulkus – die Muscularis mucosae nicht überschreiten. Weitere Charakteristika (abhängig vom Typ) sind u. a. lympho- oder granulozytäre Infiltrate, Lymphfollikel, Schleimhautödem, Schleimhautatrophie oder Fibrose. Zudem können **intestinale Metaplasien** auffallen. Dabei wird das einschichtige schleimbildende Oberflächenepithel des Magens durch Dünndarmepithel mit Bürstensaumenterozyten, Paneth-Körnerzellen und Becherzellen ersetzt. Abhängig von dem Ausmaß der Metaplasie werden 3 Typen unterschieden (**Tab. 3.4**).

Die **Schweregradeinteilung** der Gastritis erfolgt anhand des Ausmaßes der **lymphoplasmazellulären Infiltration** der Lamina propria und der Anwesenheit von Lymphfollikeln. Die **Aktivitätseinschätzung** richtet sich nach der **Granulozytendichte** (geringgradige Aktivität: interstitielle und intraepitheliale Granulozyten; hochgradige Aktivität: dichtes Granulozyteninfiltrat mit Ausbildung intrafoveolärer Mikroabszesse).

MERKE Zum Helicobacter-Nachweis und Ausschluss eines MALT-Lymphoms muss in jedem Fall eine Biopsieentnahme aus Korpus und Antrum mit histologischer Untersuchung erfolgen (S. 216).

Die **Sydney-Klassifikation** teilt die chronische Gastritis nach den oben beschriebenen Befunden ein (**Tab. 3.5**).

Die Labordiagnostik spielt bei der chronischen Gastritis eine untergeordnete Rolle. Bei der Typ-A-Gastritis finden sich im Serum eine **Hypergastrinämie** und Autoantikörper gegen Parietalzellen und Intrinsic-Faktor. Der Vitamin-B_{12}-Mangel aufgrund des Intrinsic-Faktor-Mangels führt zu einer **megaloblastären Anämie**. Zum Nachweis einer gestörten Vitamin-B_{12}-Resorption wird der Schilling-Test eingesetzt (**Tab. 4.3**, S. 228).

Therapie: Die Therapie der chronischen Gastritis erfolgt in erster Linie symptomorientiert durch Gabe von Säuresekretionshemmern (Protonenpumpenhemmern), Antazida oder Prokinetika. Bei Komplikationen (z. B. Blutungen) kann eine endoskopische oder chirurgische Intervention erforderlich werden: endoskopische Elektrokoagulation oder Unterspritzung, bei persistierender Blutung Vagotomie und operative Umstechung bzw. (Hemi-)Gastrektomie.

Tab. 3.5 Sydney-Klassifikation der chronischen Gastritis

Kriterium	Einteilung
Ätiologie	• Autoimmunerkrankung • Helicobacter-Infektion • chemische Noxen
Topografie	• Korpus • Antrum • Pangastritis
Entzündungsmorphologie	• Schweregrad (Grad 1–3; Festlegung anhand der lymphoplasmazellulären Infiltrationsdichte) • Aktivität (Grad 1–3; Festlegung anhand der Granulozytendichte) • Atrophie • intestinale Metaplasie (Typ I–III) • Erregernachweis

Typ-A-Gastritis: Bei positivem HP-Nachweis kann eine Eradikationstherapie ggf. zur Ausheilung der Gastritis führen. Besteht im Rahmen einer Typ-A-Gastritis eine perniziöse Anämie, wird Vitamin B_{12} parenteral substituiert.

MERKE Indikationen für eine Eradikationstherapie sind:
- symptomatische Typ-B-Gastritis
- Komplikationen der Typ-B-Gastritis (gastroduodenales Ulkus, Magenkarzinom, MALTom)
- Riesenfaltengastritis
- Dauertherapie mit NSAR bei HP-positiven Patienten.

PHARMA

HP-Eradikationstherapie: Sie wird als **Tripletherapie** durchgeführt. Hierbei wird ein **Protonenpumpenhemmer** in doppelter Standarddosierung mit **2 Antibiotika** kombiniert. Abhängig von den eingesetzten Antibiotika werden 2 verschiedene Therapieschemata unterschieden (**Tab. 3.6**). Mit der Tripletherapie werden Eradikationsraten von etwa 90 % erzielt. Bleibt die Tripletherapie erfolglos, kommt die **Quadrupletherapie** als Reserveoption in Frage (**Tab. 3.6**). Dabei wird zusätzlich zu den bei der Tripletherapie eingesetzten Wirkstoffen **Wismut** verabreicht. Mit der Quadrupletherapie werden zwar Eradikationsraten von ca. 95 % erreicht, Wismut führt aber bei mehr als 50 % der Patienten zu unerwünschten Wirkungen (z. B. metallischer Geschmack, Durchfall, Flatulenz, Schwarzfärbung der Zunge).

Typ-B-Gastritis: Eine Helicobacter-pylori-Infektion an sich stellt keine Indikation für die Durchführung einer Eradikationstherapie dar, da sie bei den meisten Patienten keine Beschwerden verursacht und nur wenige Patienten als Komplikation ein peptisches Ulkus (10 %) oder Magenkarzinom (< 0,001 %) entwickeln.

Typ-C-Gastritis: Bei der NSAR- oder alkoholinduzierten Gastritis ist das Weglassen der auslösenden Noxe die wichtigste Voraussetzung für eine Ausheilung. Lässt sich die chronische Gastritis auf einen Gallereflux zurückfüh-

Tab. 3.6 HP-Eradikationstherapie

Schema	Arzneimittel	Tagesdosis (p. o.)	Therapiedauer
Tripletherapie I (italienisches Tripleschema)	• Protonenpumpenhemmer	2 × SD[1]	7–14 Tage
	• Clarithromycin	2 × 500mg	
	• Amoxicillin	2 × 1000 mg	
Tripletherapie II (französisches Tripleschema)	• Protonenpumpenhemmer	2 × SD[1]	7–14 Tage
	• Clarithromycin	2 × 250 mg	
	• Metronidazol	2 × 400 mg	
Quadrupletherapie	• Protonenpumpenhemmer	2 × SD[1]	1.–10. Tag
	• Wismut	4 × 120 mg	4.–10. Tag
	• Tetracyclin	4 × 500mg	4.–10. Tag
	• Metronidazol	3 × 400 mg	4.–10. Tag

[1] SD: Standarddosis

ren, kann ein Therapieversuch mit Cholestyramin unternommen werden.

MERKE Kann der Patient nicht auf eine längerfristige NSAR-Einnahme verzichten, sollte eine Ulkusprophylaxe mit einem Protonenpumpenhemmer durchgeführt werden.

Prognose: Chronische Gastritiden verlaufen i. d. R. schubförmig. Aufgrund des erhöhten Karzinomrisikos müssen bei Patienten mit Typ-A-Gastritis und Typ-B-Gastritis regelmäßige endoskopisch-bioptische Kontrollen erfolgen.

3.2.3 Riesenfaltengastritis

Synonym: Morbus Ménétrier, Ménétrier-Faltendysplasie des Magens, hypertrophe exsudative Gastropathie

DEFINITION Der Morbus Ménétrier ist durch eine **foveoläre Hyperplasie** der **Magenschleimhaut** mit oder ohne chronische Gastritis gekennzeichnet.

Epidemiologie: Sehr seltene Erkrankung.

Ätiologie: Bei Erwachsenen wird die Erkrankung i. d. R. durch eine Helicobacter-pylori-Infektion ausgelöst. Bei Kindern wurden auch CMV-Infektionen als Auslöser beschrieben.

Klinik und Komplikationen: Typische Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Anämie und eine exsudative Gastropathie mit Eiweißverlust und hypoproteinämischen Ödemen. Die wichtigste Komplikation ist die maligne Entartung (→ Magenkarzinom).

Diagnostik: Die Diagnose wird endoskopisch-histologisch gestellt. **Makroskopisch** zeigt sich eine hirnwindungsartige Auffaltung der Magenschleimhaut.

PATHO

In der **Histologie** imponiert die Riesenfaltengastritis durch eine hochgradige foveoläre Hyperplasie mit einer ausgeprägten Verbreiterung des schleimbildenden Epithels. Zusätzlich finden sich lymphozytäre Infiltrate und eine Drüsenatrophie.

Häufig gelingt der Nachweis einer Helicobacter-pylori-Infektion (S. 220).

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste histologische Differenzialdiagnose ist die glanduläre Hyperplasie mit Verbreiterung der parietalzelltragenden Korpusanteile im Rahmen eines Gastrinoms. Auch die lymphatische Hyperplasie (z. B. NHL), die Amyloidose des Magens und ein diffus infiltrierend wachsendes Magenkarzinom können mit Ausbildung von Riesenfalten einhergehen.

MERKE
- Foveoläre Hyperplasie → Riesenfaltengastritis
- Glanduläre Hyperplasie → Gastrinom.

Therapie: Bei Helicobacter-pylori-Infektion ist eine Eradikationstherapie (S. 219) indiziert. Bei Hinweis auf eine maligne Entartung oder bei schwerem Eiweißverlust-Syndrom ist die Gastrektomie Therapie der Wahl.

3.3 Gastroduodenale Ulkuskrankheit

DEFINITION Das gastrale/duodenale Ulkus ist ein umschriebener Substanzdefekt (Geschwür) der Magen- bzw. Duodenalschleimhaut, der über die Mukosa hinaus bis in die Muscularis propria hineinreicht. Ulzera im Magen werden als Ulcus ventriculi bezeichnet, Ulzera im Duodenum als Ulcus duodeni.

Epidemiologie: Das Ulcus duodeni ist 4-mal häufiger als das Ulcus ventriculi. Beim Ulcus duodeni sind Männer etwa 4-mal so häufig betroffen wie Frauen, beim Ulcus ventriculi ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Die Prävalenz der Ulkuserkrankung nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu. Insgesamt zeigt die Ulkuserkrankung eine abnehmende Inzidenz in der westlichen Welt.

Ätiopathogenese: Pathogenetische Grundlage der Ulkusentstehung ist eine Störung der Schleimhauthomöostase, die auf einem Ungleichgewicht zwischen schleimhautschädigenden und schleimhautschützenden Faktoren beruht (**Tab. 3.1**). Abhängig von der zeitlichen Entwicklung werden chronische und akute Ulzera unterschieden.

Ursachen akuter Ulzera: Akute Ulzera entstehen am häufigsten auf dem Boden einer **erosiven Gastritis** bei Einwirkung **akuter Stressfaktoren** (akutes Stressulkus im Rahmen schwerer Erkrankungen, bei Polytrauma, Verbrennungen, großen Operationen, Schädel-Hirn-Traumata oder Langzeitintubation). Durch eine Störung der Mikrozirkulation kommt es zu einer Ischämie der Schleimhaut mit akutem **Zusammenbruch der Schleimhautbarriere**.

Ursachen chronischer Ulzera: Bei den chronischen Ulzera handelt es sich um die Ulkuskrankheit im eigentlichen Sinn. Ihre Ursachen können sein:

- **Helicobacter-pylori-Infektion** („HP-positives Ulkus"): Am häufigsten entwickelt sich ein gastroduodenales Ulkus auf dem Boden einer chronischen Typ-B-Gastritis (S. 218). Eine HP-Infektion lässt sich bei über 90 % der duodenalen Ulzera und bei etwa 70% der Magenulzera nachweisen. Helicobacter pylori führt zu einer Zunahme der schleimhautschädigenden Faktoren (u. a. Förderung der Säuresekretion, Freisetzung von Proteasen und Toxinen). Allerdings entwickeln nur 10% der Helicobacter-Träger im Laufe ihres Lebens ein Ulkus, sodass davon auszugehen ist, dass für die Entstehung eines Ulkus weitere Faktoren hinzukommen müssen.
- **NSAR:** „HP-negative Ulzera" werden am häufigsten durch Einnahme von NSAR ausgelöst (Risikoerhöhung um das 4-Fache), da diese die Synthese der protektiven Prostaglandine hemmen. Die gleichzeitige Einnahme von **Glukokortikosteroiden** erhöht das Ulkusrisiko um das 15-Fache. Etwa 10% der Patienten mit Einnahme von NSAR entwickeln im Verlauf der Therapie ein Magenulkus.
- Seltenere Ursachen sind das Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom, s. Neoplastische Erkrankungen S. 639) und der primäre Hyperparathyreoidismus (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 310).

Ulkusbegünstigende Begleitfaktoren: Hierzu zählen:

- **genetische Disposition:** Duodenale Ulzera werden gehäuft bei Patienten mit der Blutgruppe 0 beobachtet.
- **Motilitätsstörungen des Magens**, die durch eine verzögerte Magenentleerung zu einer Dehnung der Magenwand mit konsekutiv erhöhter Gastrinsekretion führen.
- **Alkohol- und Nikotinkonsum**.

> **MERKE** Die häufigsten exogenen Ursachen für die Entstehung chronischer Magen- und Duodenalulzera sind eine Infektion mit **Helicobacter pylori** und die Einnahme **nichtsteroidaler Antiphlogistika.** Ohne das Vorliegen von mindestens einem dieser Faktoren ist eine Ulkusentstehung sehr selten. Der **wichtigste endogene Aggressionsfaktor** ist die **Magensäure** („ohne Säure kein Ulkus").

Ulkuslokalisation: Magenulzera sind am häufigsten im Bereich der **kleinen Kurvatur** des Antrums und **präpylorisch** lokalisiert. Entsprechend der Ausbreitung der HP-Besiedlung vom Antrum in Richtung Korpus findet sich bei älteren Patienten zunehmend eine proximale Ulkuslokalisation. Dabei gilt für das Magenulkus: Je proximaler das Ulkus liegt, desto niedriger ist die Säuresekretion. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei Ausbreitung der Gastritis nach proximal ein Umbau der säureproduzierenden Schleimhaut (im proximalen Korpus und Fundus gelegen) mit Minderung der Säureproduktion stattfindet.

Prädilektionsstelle für das Duodenalulkus ist die **Vorderwand des Bulbus duodeni** (95 %). Gelegentlich findet man im Bulbusbereich 2 sich gegenüberliegende Ulzera (sog. „kissing ulcers"). Die typischen Ulkuslokalisationen zeigt **Tab. 3.7**.

Tab. 3.7 Einteilung der Ulzera anhand ihrer Lokalisation (nach Johnson)

Typ	Lokalisation	Säurestatus
I	kleine Kurvatur proximal des Angulus (am häufigsten)	hypoazid
II	Kombinationsulkus: Ulcus ventriculi distal des Angulus und Ulcus duodeni	normo- bis hyperazid
III	präpylorisch	hyperazid
IV	Ulcus duodeni (95 % Bulbus duodeni)	hyperazid

> **MERKE** **Atypisch lokalisierte Ulzera** (große Kurvatur, proximaler Magen) sind selten und immer verdächtig auf das Vorliegen eines **Malignoms.** Multiple Ulzerationen in Magen und Duodenum sprechen in erster Linie für eine medikamentös-toxische Genese (NSAR), seltener liegt ihnen ein Zollinger-Ellison-Syndrom zugrunde.

Klinik: Ulzera sind häufig **asymptomatisch.** Treten klinische Symptome auf, sind diese unspezifisch (Dyspepsie, S. 206). Der epigastrische Schmerz wird von den Patienten typischerweise als bohrend und dumpf empfunden. Patienten mit **Ulcus duodeni** berichten häufig, dass der epigastrische Schmerz v. a. während der **Nüchternzeit** auftritt und sich nach Nahrungsaufnahme bessert. Patienten mit **Ulcus ventriculi** klagen häufig über **Schmerzen direkt nach Nahrungsaufnahme** oder nahrungsunabhängige Schmerzen.

> **MERKE** Typische Symptome werden nur von 50 % aller Patienten berichtet. In 50 % finden sich entweder keine oder nur uncharakteristische Symptome.

Eine seltene Form des Magenulkus ist die **Exulceratio simplex Dieulafoy**. Hierbei handelt es sich um ein solitäres Ulkus, das durch Arrosion einer großlumigen submukösen Arterie (Gefäßanomalie) zu einer ausgeprägten oberen Gastrointestinalblutung führen kann. Endoskopisch sieht man einen aus einem flachen Ulkus herausragenden blutenden Gefäßstumpf.

Komplikationen: Am wichtigsten sind die Ulkusblutung und die Ulkusperforation:

Ulkusblutung: Sie wird durch die Arrodierung eines Gefäßes am Ulkusgrund ausgelöst. Ulkusblutungen treten bei etwa 10 % aller Ulkuspatienten auf. Besonders gefährdet sind Patienten mit NSAR-Ulkus oder akutem Stressulkus. **Lebensbedrohliche Blutungen** treten bei Arrosion der **A. gastroduodenalis** (U. duodeni im Bereich der Bulbushinterwand) oder der **A. gastrica** (U. ventriculi) auf. Die Blutung aus gastroduodenalen Ulzera ist die **häufigste Ursache** einer **oberen Gastrointestinalblutung** (S. 206). Die Diagnose wird endoskopisch gestellt (**Tab. 3.8**; **Abb. 3.1**).

Eine Ulkusblutung sistiert in 80 % der Fälle spontan. Therapie der Wahl ist die **endoskopische Blutstillung** durch mechanisches Clipping bzw. Unterspritzen der Blutungsquelle mit Suprarenin oder Fibrinkleber. Die primäre Erfolgsquote der endoskopischen Blutstillung liegt bei 80–90%, bei einem Rezidiv bei 50%. Bei Blutungen mit hoher Rezidivgefahr (Patienten > 60 Jahre, Forrest Ia- und IIa-Blutungen) erfolgt eine programmierte endoskopische Nachbehandlung. Indikationen für eine **operative Ulkusversorgung** (Ulkusexzision und Übernähung, s. Chirurgie S. B 111) sind eine erfolglose endoskopische Blutstillung, Blutungen aus Hauptarterien und ein sehr hoher Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten (> 6 EK/24h). Liegt der Blutung ein Helicobacter-pylori-positives Ulkus zugrunde, erfolgt eine HP-Eradikation (S. 219). Die Letalität der Ulkusblutung beträgt bei Ia ca. 20%, bei Ib und IIa ca. 10%.

MERKE Die Ulkusblutung ist die häufigste Ulkuskomplikation.

Ulkusperforation: Bei der Perforation kommt es zu einem **Ulkusdurchbruch in die freie Bauchhöhle**, die häufig mit einem Luftaustritt aus dem Magen/Duodenum einhergeht. Eine Ulkusperforation tritt bei etwa 5 % der Ulkuspatienten auf. Besonders gefährdet sind Patienten mit NSAR-bedingtem Ulkus. Klinisch äußert sich die Perforation als **akutes Abdomen** (akut auftretende, heftigste Oberbauchschmerzen, Peritonitis mit Abwehrspannung, Tachykardie, Blässe, Tachypnoe und Schweißausbruch).

Die Diagnose einer Ulkusperforation wird durch die **Abdomenübersichtsaufnahme** im Stehen bzw. in Linksseitenlage gestellt. Hier zeigt sich die freie Luft als subphrenische Luftsichel oder als Luftansammlung über der Leber (**Abb. 3.2**).

Eine Perforation erfordert eine sofortige operative Versorgung mit Ulkusexzision und Übernähung (s. Chirurgie S. B 111).

Ulkuspenetration: Bei einer Ulkuspenetration handelt es sich um eine **gedeckte Perforation** in Nachbarorgane. Freie Luft ist nicht nachweisbar. Am häufigsten ist das Pankreas, seltener sind Kolon, Leber oder Gallenblase betroffen. Klinisch äußert sich die Penetration durch **therapieresistente Schmerzen** und ggf. Zeichen einer Pankreatitis (→ Pankreaspenetration). Bei Einbruch in das Kolon kann sich eine gastrokolische Fistel ausbilden. Durch die Umgehung des Dünndarms kommt es dann zu einem Malassimilationssyndrom (S. 225), zu einer beschleunigten Nahrungspassage und (selten) zu Koterbrechen. Die Diagnose der Ulkuspenetration wird mithilfe einer **Abdomen-CT mit Kontrastmittel** und einer **Gastroskopie** gestellt. Bei Penetration in das Pankreas ist die Amylasekonzentration im Blut erhöht. Die Therapie erfolgt operativ mit Übernähung des Substanzdefektes. Bei einer gastrokolischen Fistel wird der betroffene Dünndarmabschnitt reseziert.

Magenausgangsstenose: Chronisch-rezidivierende Ulzera in der Pylorusregion können zu einer Narbenbildung mit

Tab. 3.8 Endoskopische Einteilung der Blutungsaktivität nach Forrest

Stadium	Forrest-Typ	Blutungsaktivität
aktive Blutung	Ia	spritzende arterielle Blutung
	Ib	diffuse Sickerblutung
inaktive Blutung	IIa	Läsion mit sichtbarem Gefäßstumpf
	IIb	koagelbedeckte Läsion
	IIc	hämatinbelegte Läsion
potenzielle Blutungsquelle	III	Läsion ohne Zeichen einer stattgehabten Blutung bei positiver Blutungsanamnese

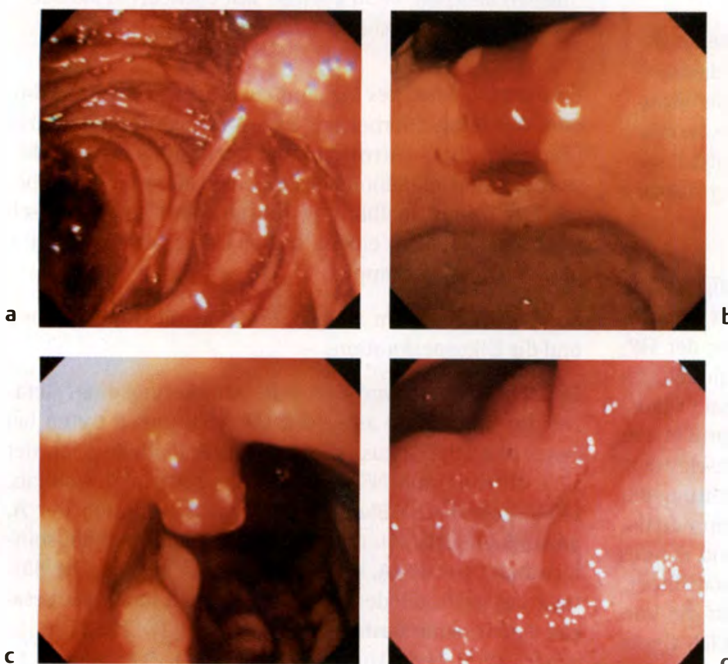


Abb. 3.1 Endoskopische Befunde bei Ulkusblutungen. **a** spritzende Ulkusblutung (Forrest Ia). **b** Sickerblutung (Forrest Ib). **c** Läsion mit sichtbarem Gefäßstumpf (Forrest IIa). **d** Ulkus mit pigmentiertem Fleck (Forrest IIc). [aus: Classen, Tytgat, Lightdale, Gastroenterologische Endoskopie, Thieme, 2004]

RADIO

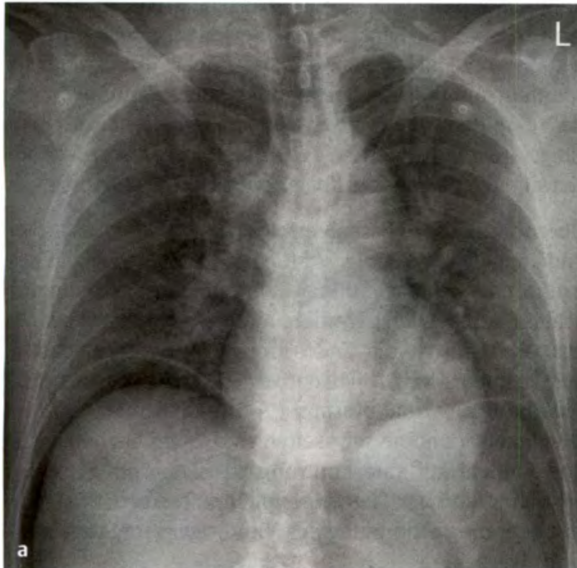




Abb. 3.2 Freie Luft im Abdomen. a subphrenische Luftsicheln beidseits. **b** Freie Luft über der Leber in Linksseitenlage, die Pfeile markieren den rechten Leberrand. [aus: Van Aken et al., Intensivmedizin, Thieme, 2006]

Stenosierung des Magenausgangs, verzögerter Magenentleerung und resultierender Magenektasie (= Magenerweiterung) führen. Diese Komplikation tritt in etwa 5 % bei Ulzera in der Pylorusregion auf. Typische Symptome sind **Übelkeit, Völlegefühl, postprandiales, saures Erbrechen im Schwall**, eine **hypochlorämische Alkalose** und **Gewichtsverlust**. Durch die Magenektasie kommt es dehnungsbedingt zu einer Hypergastrinämie mit sekundärer Ulkusbildung und Aspirationsgefahr. Die Diagnose wird **endoskopisch** oder mithilfe der **Magen-Darm-Passage** („Sanduhrmagen", **Abb. 3.3**) gestellt. Zur Differenzierung zwischen einer benignen und einer malignen Magenausgangsstenose wird eine Histologie durchgeführt. Aufgrund der Magenektasie besteht während der Endoskopie eine erhöhte Aspirationsgefahr! Eine Magenausgangsstenose wird zunächst konservativ therapiert (Magensonde, endoskopische Dilatation). Bleiben diese Methoden erfolglos, wird eine operative Pyloroplastik (s. Chirurgie S. B 112) durchgeführt.



Abb. 3.3 Sanduhrmagen in der Magen-Darm-Passage. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2006]

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach den **typischen Risikofaktoren** für die Entwicklung eines Ulkus gefragt werden (ulzerogene Medikamente, Nikotin- bzw. Alkoholgenuss, positive Ulkusanamnese). Die körperliche Untersuchung erbringt i. d. R. keine wegweisenden Befunde. Diagnostischer Goldstandard zum Nachweis gastroduodenaler Ulzera ist die **Gastroduodenoskopie mit Biopsieentnahme.**

Die Biopsien sollten Korpus und Antrum (→ Helicobacter-pylori-Diagnostik, S. 216) und vom Ulkusrand und -grund (→ Karzinomausschluss) entnommen werden.

MERKE Etwa 5 % aller Magenulzera sind maligne. Daher muss im Rahmen der Ulkusdiagnostik und -nachkontrolle (nach 8 Wochen) immer eine histologische Untersuchung des Gewebes erfolgen!

Ein **akutes Ulkus** zeigt sich in der Endoskopie als meist kreisrunder (gelegentlich auch ovaler oder unregelmäßiger) im Schleimhautniveau gelegener Defekt mit treppenartiger Retraktion der graugelben Ulkusränder. Ein **chronisches Ulkus** imponiert endoskopisch als rundlicher, scharf begrenzter, tief reichender Defekt mit einem derben, wallartigen Rand und radiär darauf zulaufenden Schleimhautfalten.

Histologie: Jede Ulkus-verdächtige Läsion muss histologisch untersucht werden. Kennzeichen des akuten Ulkus sind eine **fibrinoide Nekrose** des Ulkusgrundes und eine **granulozytäre Demarkierung.** Das chronische Ulkus zeigt eine typische zonale Struktur (vom Ulkusgrund Richtung Ulkusrand):

- Narbenzone mit reaktiver Intimafibrose und Thrombosierung der submukösen Arterienäste
- Granulationsgewebe
- fibrinoide Nekrosezone
- Detrituszone mit nekrotischem Zellmaterial, Fibrinbelägen und Granulozyteninfiltrationen.

Tab. 3.9 Radiologische Zeichen eines Ulkus bzw. Karzinoms

Diagnose	radiologische Zeichen
benignes Ulkus	• Ulkuskragen • Ulkusnische • fingerartige, auf die Ulkusnische weisende Einziehungen der großen Kurvatur • gestörtes Schleimhautrelief • narbige Verziehungen von kleiner Kurvatur und präpylorischem Antrum • gestörte Motilität (unter Durchleuchtung)
Magenkarzinom	• Nischen im Schleimhautniveau • Faltenabbrüche • Wandversteifungen • unregelmäßiger Randwall • Verdrängung von Nachbarstrukturen • Magenausgangsstenose

Unterscheidung zwischen Erosion und Ulkus:
- **Erosion:** Hierbei handelt es sich um einen reinen Schleimhautdefekt, der die Muscularis mucosae nicht überschreitet. Erosionen heilen ohne Narbenbildung ab.
- **Ulkus:** Hierbei handelt es sich um einen umschriebenen Defekt, der die Schleimhaut komplett durchdringt und bis in die Muscularis propria hineinreicht. Die Abheilung erfolgt unter Bildung von Narbengewebe.

Im **Labor** zeigt sich oft eine Eisenmangelanämie bei chronischen Blutungen. Bei V. a. auf Zollinger-Ellison-Syndrom ist eine Gastrinanalyse indiziert (s. Neoplastische Erkrankungen S. 639).

RADIO

Radiologische Untersuchungen spielen in der Ulkusdiagnostik eine **untergeordnete Rolle**, da ihre Aussagekraft eingeschränkt ist. Viele Ulzera werden in der **Magen-Darm-Passage** nicht erkannt oder lassen sich nicht sicher von einem Karzinom unterscheiden. Die Kriterien zur Abgrenzung eines Ulkus von einem Karzinom zeigt **Tab. 3.9**.

Aufgrund der **Perforationsgefahr** muss bei der Ulkusdiagnostik **wasserlösliches Kontrastmittel** bei der Magen-Darm-Passage eingesetzt werden.

Differenzialdiagnosen: Aufgrund der unspezifischen Symptomatik müssen alle Erkrankungen abgegrenzt werden, die mit dyspeptischen Beschwerden einhergehen können (S. 206).

Therapie: Allgemeinmaßnahmen umfassen das **Absetzen ulzerogener Medikamente** und eine **Alkohol- und Nikotinabstinenz**.

HP-positives Ulkus: Bei Nachweis einer HP-Infektion ist eine **HP-Eradikationstherapie** indiziert, die typischerweise als **Tripletherapie** durchgeführt wird (S. 220, **Tab. 3.6**).

HP-negativen Ulkus: Die Therapie erfolgt durch die Gabe eines **Protonenpumpenhemmers** über mindestens 4 Wochen. Bei Kontraindikationen gegen PPIs können auch H_2-Antagonisten oder Antazida eingesetzt werden.

Endoskopische Blutstillung bei Ulkusblutung: Die Therapie der Wahl bei Ulkusblutung ist die **endoskopische Unterspritzung**. Diese erfolgt i. d. R. mit NaCl oder einer verdünnten Adrenalinlösung (→ Vasokonstriktion). Im Anschluss kann zur Senkung der Rezidivrate noch eine Injektion von Fibrinkleber erfolgen. Auch Blutungen, die spontan zum Stillstand gekommen sind (Stadium Forrest IIa/b), sollten unterspritzt werden, da die Rezidivblutungsrate relativ hoch ist. Weitere endoskopische Verfahren sind die thermische Koagulation und das Clipping.

Überprüfung des Therapieerfolgs: 6–8 Wochen nach Beendigung der Therapie sollte der Therapieerfolg überprüft und – bei Magenulkus – ein erneuter Karzinomausschluss durchgeführt werden. Methode der Wahl bei Ulcus ventriculi ist die Endoskopie mit Biopsieentnahme aus Restulkus bzw. Ulkusnarbe (→ Karzinomausschluss) sowie Antrum und Korpus (→ Urease-Schnelltest). Da Duodenalkarzinome sehr selten sind, kann bei einem Ulcus duodeni auf eine Kontrollgastroskopie im Einzelfall verzichtet und der Therapieerfolg durch einen ^{13}C-Atemtest oder die Bestimmung des HP-Antigens im Stuhl überprüft werden.

Bleibt die **Ulkustherapie erfolglos**, sollte an folgende Möglichkeiten gedacht werden:
- medikamentöse Non-Compliance
- fortgeführte Einnahme ulzerogener Medikamente
- Vorliegen eines Magenkarzinoms (5–10 % der Magenulzera sind maligne)
- seltene Ulkusursachen (z. B. Morbus Crohn, Zollinger-Ellison-Syndrom, Hyperparathyreoidismus).

Operative Therapie: Indikationen für eine operative Ulkustherapie sind:
- Ulkuskomplikationen (nicht beherrschbare Blutung, Perforation, Penetration)
- therapieresistente Ulzera (keine Besserung nach 6- bis 12-wöchiger intensiver konservativer Therapie)
- anhaltender Karzinomverdacht.

Operative Methoden der Ulkustherapie s. Chirurgie S. B 111.

PHARMA

Ulkusrezidivprophylaxe: Bei HP-positivem Ulkus führt die Eradikationstherapie praktisch immer zur Ausheilung der Ulkuskrankheit, sodass sich eine Rezidivprophylaxe erübrigt. Bei einem **HP-negativen Ulkus** wird die Ulkusrezidivprophylaxe mit **Protonenpumpenhemmern** in halber Standarddosis durchgeführt. Sie ist insbesondere bei Patienten mit NSAR-Ulkus indiziert, die nicht auf eine längerfristige NSAR-Einnahme verzichten können. Als Reservemittel kann bei diesen Patienten das Prostaglandin-E_1-Analogon **Misoprostol** zur Ulkusprophylaxe eingesetzt werden. Misoprostol führt zu einer vermehrten Schleim- und Bicarbonatsekretion und zu einer Steigerung der Schleimhautdurchblutung.

Prognose: Ohne HP-Eradikation rezidivieren 70–80 % aller Ulzera. Seit Einführung der Eradikationstherapie liegt die Rezidivquote bei 1–2 %.

4 Darm

4.1 Grundlagen

4.1.1 Funktionen des Darms

Die wichtigsten Funktionen des **Dünndarms** sind die Durchmischung des Nahrungsbreies mit den Verdauungssäften, der Weitertransport des Darminhaltes, die Aufspaltung der Nahrungsbestandteile, die Fettemulgierung und die Absorption. Darüber hinaus ist er an der Regulation des Flüssigkeitshaushalts beteiligt (S. 202). Der Dünndarm ist der Hauptort für die Absorption von Wasser, Elektrolyten, Vitaminen, Spurenelementen und Nahrungsbestandteilen. Etwa 90% der Absorption sind bis zum Ileum abgeschlossen. Im Ileum erfolgt die Aufnahme von Gallensäuren und Vitamin B_{12}.

Die wesentlichen Funktionen des **Dickdarms** sind die Speicherung und Eindickung der Fäzes, der Weitertransport der Fäzes und die Einleitung der Defäkation (über Dehnungsrezeptoren der rektalen Darmwand).

4.1.2 Resorptionsstörungen und Verlust-Syndrome des Darms

Malassimilationssyndrom

DEFINITION Störungen der Digestion (Maldigestion) und/oder Absorption (Malabsorption) werden unter dem Begriff des Malassimilationssyndroms zusammengefasst.

- **Maldigestion:** Störung der Vorverdauung im Magen, der enzymatischen Aufspaltung der Nahrungsbestandteile und/oder der Fettemulgierung.
- **Malabsorption:** Störung der Aufnahme der Nahrungsspaltprodukte aus dem Darmlumen und/oder des Abtransports der absorbierten Nahrung über die Blut- und Lymphbahn.

Ätiologie: Die wichtigsten Ursachen einer Maldigestion und Malabsorption zeigt **Tab. 4.1**.

Klinik: Die Malassimilation kann die Verdauung und Absorption aller Energieträger (Kohlenhydrate, Proteine und Fette), Vitamine, Spurenelemente (z. B. Zink, Eisen) und Elektrolyte (Kalzium, Magnesium, Kalium) betreffen. Die klinischen Symptome lassen sich darauf zurückführen, dass ein Mangel an denjenigen Nährstoffen entsteht, die nicht absorbiert werden. Zudem kommt es zu einem Anfall unverdauter Nahrungsbestandteile in tieferen Darmabschnitten.

- **Proteine:** Folgen eines Proteinmangels sind Gewichtsabnahme und Muskelschwund. Sinkt die Albuminkonzentration im Serum < 2,5 g/dl, kommen hypoproteinämische Ödeme, Aszites und Pleuraergüsse hinzu.
- **Kohlenhydrate:** Die klinischen Symptome einer Kohlenhydratmalabsorption sind in erster Linie die Folgen eines vermehrten Anfalls unverdauter Kohlenhydrate im Dickdarm. Unverdaute Kohlenhydrate sind osmotisch wirksam und führen damit zu einer voluminösen (osmotischen) Diarrhö. Durch den bakteriellen Abbau der Kohlenhydrate im Dickdarm (Vergärung) entstehen Darmgase, die zu **Flatulenz** und **Meteorismus** führen (Gärungsstühle).
- **Fette:** Typische Symptome sind das Auftreten von **Fettstühlen** und **Gewichtsverlust** (hochkalorische Nahrungsbestandteile).
- **fettlösliche Vitamine** (bei gestörter Fettemulgierung/-absorption): Ein **Vitamin-A-Mangel** führt zu Nachtblindheit und Trockenheit von Haut und Schleimhäuten (z. B. Keratokonjunktivitis sicca). Ein **Vitamin-D-Mangel** geht im Säuglings- und Kleinkindalter mit einer Rachitis einher, Erwachsene leiden unter dem Krankheitsbild der Osteomalazie. **Mangel an Vitamin E** führt zu Anämie und neurologischen Symptomen. Typisches Zeichen eines **Vitamin-K-Mangels** ist die erhöhte Blutungsneigung (verminderte Konzentration des Prothrombinkomplexes) mit erniedrigtem Quick- bzw. erhöhtem INR-Wert.
- **Gallensäuren:** Neben der beschriebenen Störung der Fett- und Vitaminabsorption führt die fehlende Gallensäurerückresorption zu einer **chologenen Diarrhö** (laxierende Wirkung der Gallensäuren) und aufgrund des

Tab. 4.1 Ätiologie des Malassimilationssyndroms

Störung	Pathomechanismus	Ursachen
Maldigestion	Ausfall der Vorverdauung im Magen	• Z. n. Magenresektion • Z. n. Vagotomie
	verminderte Konzentration/Aktivität von Pankreasenzymen	• exokrine Pankreasinsuffizienz (chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Mukoviszidose) • Hypergastrinämie (Gastrinom; Hemmung der Pankreasenzyme durch pH ↓ im Duodenum)
	Mangel an konjugierten Gallensäuren	• Cholestase • bakterielle Fehlbesiedlung der Darmschleimhaut (blind loop syndrome) • enteraler Gallensäureverlust (Ileumresektion, Morbus Crohn)
Malabsorption	Abnahme der Resorptionsfläche	• Z. n. Darmresektion (Kurzdarm-Syndrom)
	diffuse Schädigung der Darmschleimhaut	• glutensensitive Enteropathie • Morbus Whipple • Morbus Crohn • chronische Darminfektionen • Amyloidose • Strahlenenteritis • intestinale Lymphome
	Disaccharidase-Mangel	• am häufigsten Laktasemangel mit Laktoseintoleranz
	gestörte enterale Durchblutung	• Angina intestinalis • Rechtsherzinsuffizienz
	Störung der enteralen Lymphdrainage	• Lymphangiektasie • intestinale Lymphome • Morbus Whipple

entstehenden biliären Gallensäuremangels zu einer erhöhten **Lithogenität der Galle** mit Ausbildung von Cholesteringallensteinen (S. 271).

- **Eisen:** Ein Eisenmangel manifestiert sich als mikrozytäre, hypochrome Anämie (**Eisenmangelanämie**), Glossitis und Mundwinkelrhagaden.
- **Vitamin B_{12}:** Störungen der Vitamin-B_{12}-Absorption (Intrinsic-Faktor-Mangel, gestörte Aufnahme bei Ileumerkrankungen) führen zu einer makrozytären (megaloblastären) Anämie und neurologischen Symptomen im Rahmen einer funikulären Myelose.
- **Folsäure:** Auch ein Folsäuremangel führt zu einer makrozytären (megaloblastären) Anämie.
- **Kalzium:** Eine gestörte Kalziumaufnahme führt zu Tetanie, sekundärem Hyperparathyreoidismus und Knochenschmerzen sowie sekundärer Osteoporose. Durch die gesteigerte intraluminale Fettsäureverseifung (Ca^{2+} und Fettsäuren) kommt es zu einer verstärkten Oxalatresorption, da weniger Kalzium zur intraluminalen Bindung und damit zur Absorptionshemmung des Oxalats vorhanden ist. Die Folge ist die Ausbildung von Oxalatsteinen in der Niere.

MERKE Typische **Leitsymptome des Malassimilationssyndroms** sind

- chronische Diarrhö (häufig voluminös, mit erhöhtem Fettgehalt)
- Gewichtsverlust
- Mangelerscheinungen.

Im Rahmen einer reinen Maldigestion ist nur die Fett- und Eiweißverdauung gestört. Die Kohlenhydratverdauung ist dank der extrapankreatischen Amylasen (Speichel) nur wenig beeinträchtigt.

Diagnostik: Erste Hinweise auf ein Malassimilationssyndrom kann die **Stuhluntersuchung** liefern; der Stuhl ist meist hell und übelriechend. Der entscheidende Hinweis auf das Vorliegen einer Maldigestion ist die Steatorrhö, die durch eine **Stuhlfettbestimmung** verifiziert werden kann (Steatorrhö: Ausscheidung von > 7 g Fett/Tag). Zur weiteren Diagnostik stehen verschiedene Funktionstests zur Verfügung, mit deren Hilfe Digestion und Absorption beurteilt werden können (**Tab. 4.3**). Eine orientierende Überprüfung der Absorptionsleistung des Dünndarms gelingt mithilfe des **Xylose- und Schilling-Tests** (**Tab. 4.3**). Im Labor lassen sich ggf. Mangelerscheinungen sowie deren Folgen nachweisen (z. B. Eisen-, Vitamin-B_{12}- oder Albuminmangel, erniedrigter Quickwert, Anämie etc.).

Therapie: Die kausale Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung (z. B. Enzymsubstitution bei exokriner Pankreasinsuffizienz, operative Resektion von Blindsäcken, glutenfreie Diät bei glutensensitiver Enteropathie oder laktosefreie Diät bei Laktasemangel). Eine symptomatische Therapie erfolgt durch Ersatz der nichtresorbierten Nahrungsbestandteile (fettlösliche Vitamine, Vitamin B_{12}, Folsäure, Eisen) und eine fettreduzierte Diät mit Ersatz der langkettigen durch **mittelkettige Fettsäuren** (Aufnahme per diffusionem; keine Emulgierung durch Gallensäuren notwendig).

Tab. 4.2 Gallensäureverlust-Syndrom

Stadium	Klinik und Komplikationen	symptomatische Therapie
kompensierter Gallensäureverlust (Ileumausfall < 100 cm)	• chologene Diarrhö	• Ionenaustauscherharze (Cholestyramin): durch Bindung der Gallensäuren im Darm wird ihre laxierende Wirkung vermindert
nichtkompensierter Gallensäureverlust (Ileumausfall > 100 cm)	zusätzlich Maldigestion mit: • Steatorrhö • Vitaminmangelerscheinungen • Oxalat- und Cholesterinsteinbildung	• fettreduzierte Diät mit Einsatz mittelkettiger Fettsäuren • Substitution fettlöslicher Vitamine

Gallensäureverlust-Syndrom

Synonym: Gallensäuremalabsorption

Ätiologie: Ursachen einer Gallensäuremalabsorption sind:

- **Abnahme der Resorptionsfläche** bei Funktionsausfall des terminalen Ileums (z. B. Morbus Crohn) oder Ileumresektion
- **Resorptionsstörung** durch bakterielle Dekonjugation konjugierter Gallensäuren bei Blindsack-Syndrom mit bakterieller Fehlbesiedlung (unkonjugierte Gallensäuren werden nur in sehr geringem Umfang resorbiert).

Klinik, Diagnostik und Therapie: Nichtresorbierte Gallensäuren gelangen in das Kolon und führen dort zu einer **Motilitätssteigerung** und **Hemmung der Flüssigkeits-** und **Elektrolytresorption**. Die Folge ist eine wässrige Diarrhö (chologene Diarrhö). Übersteigt der enterale Gallensäureverlust die hepatische Synthesekapazität (bei Ileumresektion > 100 cm), kommt es durch die gestörte Fettemulgierung und -resorption zu einer **Maldigestion** (S. 225) und zu einer **erhöhten Lithogenität der Galle**. Der Nachweis des enteralen Gallensäureverlusts gelingt mit dem ^{14}C-Glykocholat-Atemtest und dem $^{75}SeHCAT$-Test (**Tab. 4.3**). Die typischen klinischen Symptome und Komplikationen sowie die Therapie zeigt **Tab. 4.2**.

MERKE Bei einem nichtkompensierten Gallensäureverlust sind Ionenaustauscherharze kontraindiziert!

Da der enterale Gallensäureverlust in diesem Stadium nicht mehr durch eine hepatische Synthesesteigerung ausgeglichen werden kann, führen Ionenaustauscherharze zu einer weiteren Reduzierung der emulgierenden Gallensäuren mit Verstärkung der Steatorrhö.

Enterales Eiweißverlust-Syndrom

Synonym: exsudative Enteropathie

DEFINITION Unter diesem Begriff wird eine Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die mit einem pathologisch erhöhten Verlust aller Eiweißfraktionen über den Magen-Darm-Trakt einhergehen.

Ätiologie: Gründe für einen erhöhten Eiweißverlust sind:

- **Lymphstau** mit Austritt der eiweißreichen Lymphflüssigkeit (z. B. durch mechanische Obstruktion bei Morbus Whipple oder Lymphangiektasie)
- **erhöhter Lymphgefäßinnendruck** (z. B. bei konstriktiver Perikarditis)
- **Schädigung der Magen- oder Darmschleimhaut** mit verstärktem Eiweißaustritt (z. B. Strahlenenteritis, familiäre Polyposis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Riesenfaltengastritis).

Klinik: Die klinischen Symptome ähneln i. d. R. denen eines Malassimilationssyndroms (S. 225), da beiden Syndromen häufig dieselben Ursachen zugrunde liegen. Spezifische Symptome des Eiweißmangels treten auf, wenn der enterale Eiweißverlust nicht mehr durch eine Synthesesteigerung in der Leber kompensiert werden kann (Serumalbumin < 2,5 g). Es kommt dann zur Entwicklung von **hypoproteinämischen Ödemen, Aszites** und **Pleuraergüssen**.

Diagnostik und Therapie: Der enterale Eiweißverlust kann durch die Bestimmung von α_1-Antitrypsin im Stuhl nachgewiesen werden (pathologisch: > 3 mg/g; **Tab. 4.3**). Zusätzlich finden sich eine erniedrigte Albumin- und Gesamteiweißkonzentration im Serum. Zur Ursachenklärung sind weitere diagnostische Maßnahmen wie Endo-

Tab. 4.3 Funktionsdiagnostik bei Darmerkrankungen

Funktionstest	Beschreibung
Schilling-Test	• **Prinzip:** Quantifizierung der Resorption von Vitamin B_{12}. , das in Anwesenheit des Intrinsic-Faktors im Ileum resorbiert und anschließend über den Urin ausgeschieden wird. • **Durchführung:** Blutentnahme vor und nach oraler Gabe von 1 mg Vitamin B_{12}; fehlt der Konzentrationsanstieg: erneute Gabe von 1 mg Vitamin B_{12} plus Intrinsic-Faktor (IF) mit Blutentnahme nach 4 h. • **Indikation:** Abklärung der Ileumfunktion; Differenzierung zwischen Malabsorption bei gestörter Ileumfunktion und Intrinsic-Faktor-Mangel bei atrophischer Gastritis. • **Auswertung:** – Anstieg nach Gabe von 1 mg Vitamin-B_{12}: nahrungsbedingter Vitamin-B_{12}-Mangel – Anstieg erst nach Gabe von Vitamin-B_{12} plus IF: Intrinsic-Faktor-Mangel – kein Anstieg: intestinale Resorptionsstörung
D-Xylose-Test	• **Prinzip:** Quantifizierung der Xylose-Ausscheidung. D-Xylose wird im Duodenum und Jejunum resorbiert und unverändert im Urin ausgeschieden. • **Durchführung:** Nach oraler Gabe von 25 g D-Xylose wird die Xylosekonzentration im Serum (nach 1 und 2 h) oder 5-h-Sammelurin bestimmt. • **Indikation:** V. a. Malabsorption im Jejunum. • **Auswertung:** Referenzbereiche: Serum: > 30 mg/dl, Urin: 22–44 % der verabreichten Menge. Verminderte Xylosewerte sprechen für eine Malabsorption im Jejunum.
Laktose-Toleranztest	• **Prinzip:** Laktose wird durch die Laktase in Glukose und Galaktose gespalten; Messung der Glukoseresorption durch Bestimmung des Blutzuckerspiegels. • **Durchführung:** Messung des Blutzuckerspiegels vor und 30, 60, 90 und 120 min nach Gabe von 50 g Laktose. • **Indikation:** V. a. Laktasemangel. • **Auswertung:** Unzureichender (< 20 mg/dl) bis fehlender Anstieg des Blutzuckerspiegels spricht für Laktasemangel.
H_2-Atemtest	• **Prinzip:** Bei der bakteriellen Verstoffwechslung nichtresorbierter Zucker im Kolon wird H_2 freigesetzt und über die Atemluft abgeatmet; abhängig vom eingesetzten Zucker (Laktose, Glukose, Laktulose) können unterschiedliche Funktionen überprüft werden. • **Durchführung:** Bestimmung der H_2-Konzentration in der Atemluft nach Gabe von Zucker. • **Indikation:** V. a. intestinale Funktionsstörung. • **Auswertung:** – Laktasegabe: H_2-Anstieg innerhalb von 2 h nach Laktasegabe spricht für Laktasemangel (nichtresorbierte Laktase wird im Kolon bakteriell verstoffwechselt). – Glukosegabe: H_2-Anstieg direkt nach Glukosegabe spricht für eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (Glukose wird vor der Resorption durch Bakterien im Dünndarm verstoffwechselt). – Laktulosegabe: Die Latenz zwischen oraler Gabe von Laktulose und H_2-Anstieg entspricht der Dünndarmpassagezeit.
^{14}C-Glykocholat-Atemtest	• **Prinzip:** Messung des bei der bakteriellen Gallensäuren-Dekonjugation freigesetzten CO_2 mittels radioaktiver Markierung. • **Durchführung:** Orale Aufnahme radioaktiv markierter Gallensäuren und anschließende Messung von $^{14}CO_2$ in der Atemluft. • **Indikation:** V. a. Gallensäureverlust-Syndrom. • **Auswertung:** Bei Gallensäureverlust-Syndrom kommt es durch den verstärkten enteralen Gallensäureanfall zu einer vermehrten $^{14}CO_2$-Abatmung.
^{15}SeHCAT-Test	• **Prinzip:** Quantifizierung der Gallensäurenresorption (→ normalerweise werden Gallensäuren zu 95 % im terminalen Ileum resorbiert). • **Durchführung:** Orale Gabe von mit Technetium markierten Gallensäuren und anschließende Messung der Gallensäureaufnahme mittels Ganzkörperzähler. • **Indikation:** Abklärung der Ileumfunktion (alternativ zum Schilling-Test; sensitiver, aber Strahlenbelastung). • **Auswertung:** Verminderte Aktivität spricht für eine gestörte Ileumfunktion.
α_1-Antitrypsin-Clearance	• **Durchführung:** Bestimmung der α_1-Antitrypsin-Konzentration in Stuhl und Serum; Berechnung der α_1-Antitrypsin-Clearance. • **Indikation:** Nachweis eines enteralen Eiweißverlustes. • **Auswertung:** Erhöhte α_1-Antitrypsin-Konzentration im Stuhl (> 3 mg/g Stuhl) weist auf einen enteralen Eiweißverlust hin.

skopie oder radiologische Untersuchungen nötig. Therapeutisch wird neben der Behandlung der Grunderkrankung eine proteinreiche Nahrung verordnet. Gegebenenfalls muss die Therapie eines gleichzeitig bestehenden Malabsorptions-Syndroms erfolgen (S. 225).

4.1.3 Diagnostik

RADIO

Bildgebende Diagnostik: Die wichtigsten bildgebenden Standardmethoden zum Nachweis von Erkrankungen im Bereich des Dünndarms sind die **Videokapsel-** oder **Doppelballonendoskopie** und das **MR-Enteroklysma**. Das früher vor allem in der Diagnostik des Morbus Crohn eingesetzte Sellink-Enteroklysma hat seit der Einführung des MR-Enteroklysmas an Bedeutung verloren.

Kolonerkrankungen werden durch die **Koloskopie** und den **Kolon-Kontrasteinlauf** diagnostiziert. Der Nachweis freier Luft bei V. a. Darmperforation gelingt mithilfe der **Abdomenübersicht**. Bei vielen Erkrankungen im Bereich des Darmtraktes ist die zusätzliche Durchführung einer **CT** indiziert, da mit ihrer Hilfe eine besonders detaillierte Darstellung der Wandverhältnisse (Ausbreitung des Prozesses, Ausmaß der Wandverdickung) und lokaler Komplikationen (Abszess- oder Fistelbildung, Darmstenosierung) gelingt. Sie wird außerdem in der Notfalldiagnostik des akuten Abdomens eingesetzt.

Funktionsdiagnostik

Tab. 4.3 zeigt typische Methoden zur Abklärung von Funktionsstörungen des Darmtraktes.

4.1.4 Leitsymptome

Wichtige Leitsymptome bei Erkrankungen des Darms sind Diarrhö und Obstipation (s. Leitsymptome S. C 53).

4.2 Reizdarmsyndrom

Synonym: Colon irritabile, irritables Kolon, spastisches Kolon, „irritable bowel syndrome" (IBS)

DEFINITION Funktionelle Beschwerden im Bereich des Kolons, die mit intermittierenden Bauchschmerzen und Stuhlunregelmäßigkeiten einhergehen. Eine organische Ursache lässt sich nicht feststellen.

Epidemiologie: Das Reizdarmsyndrom ist sehr häufig. Etwa 20 % der Gesamtbevölkerung sind betroffen. Frauen leiden etwa doppelt so häufig wie Männer an dieser funktionellen Darmstörung. Der Altersgipfel liegt um das 30. Lebensjahr.

MERKE 50 % aller Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden leiden an einem Reizdarmsyndrom.

Ätiologie und Pathogenese: Die häufigsten Auslöser für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms sind **psychosozialer Stress** und eine **psychovegetative Übererregbarkeit**. Pathogenetisch liegen dem Reizdarmsyndrom Störungen der enteralen Motilität mit inadäquaten, segmentalen Kontraktionsabläufen und eine viszerale Hypersensitivität mit erniedrigter Schmerzschwelle für Dehnungsreize zugrunde.

Klinik: Praktisch alle Patienten leiden unter intermittierenden, häufig **krampfartigen** oder **stechenden** Schmerzen, die sich typischerweise nach Defäkation bessern. Allerdings bleibt oft das Gefühl der unvollständigen Darmentleerung. Die Schmerzlokalisation und die Schmerzstärke wechseln häufig. Weitere Symptome sind ein unangenehmes **Druck- und Völlegefühl** im Unterbauch, Blähungen, Meteorismus, eine druckdolente Walze im linken Unterbauch (kontrahiertes Sigma) und hörbare Darmgeräusche (**Borborygmi**). Typisch ist das Auftreten von Stuhlunregelmäßigkeiten, die sowohl Stuhlfrequenz als auch Stuhlkonsistenz betreffen. Die Patienten klagen über **Obstipation** oder **Diarrhö**, häufig im Wechsel. Der Stuhl wirkt oft „schafskotartig", wässrig und ist von Schleimabgang begleitet. Zusätzlich werden bei vielen Patienten depressive Symptome, Angstzustände (z. B. Karzinophobie), eine vermehrte Müdigkeit und Schlafstörungen beobachtet. Viele Patienten leiden zusätzlich an einem Reizmagen-Syndrom mit dyspeptischen Beschwerden (S. 206).

MERKE Typisch für das Reizdarmsyndrom ist ein **nächtliches Sistieren der Beschwerden.**

Diagnostik: Am wichtigsten ist die Abgrenzung zu organischen Darmerkrankungen, die mit einer ähnlichen Symptomatik einhergehen. Die Diagnose ergibt sich aus der typischen Anamnese (chronische, jahrelange Beschwerden) und dem **Ausschluss organischer Ursachen**. Klinische Untersuchung, Labordiagnostik (CRP, BSG, Leber- und Pankreasenzyme, Haemoccult-Test, Stuhluntersuchung auf pathogene Keime oder Wurmeier), Abdomensonografie und Sigmoido- bzw. Koloskopie sind unauffällig.

Für die Diagnose Reizdarmsyndrom wird das Vorliegen folgender Kriterien gefordert (**ROM-Kriterien**):

- chronische, rezidivierende abdominelle Beschwerden in den letzten 12 Monaten, die wenigstens 12 Wochen lang bestanden haben (nicht unbedingt aufeinanderfolgend) und mindestens 2 der folgenden Merkmale aufweisen
  - Besserung nach Defäkation
  - Änderung der Stuhlfrequenz (Obstipation/Diarrhö)
  - Anderung der Stuhlkonsistenz (schafskotartig, wässrig, Schleimauflagerungen)
- Ausschluss einer organischen Ursache.

MERKE Das Reizdarmsyndrom ist eine **Ausschlussdiagnose!** Akut auftretende starke Schmerzen, Blut im Stuhl, B-Symptomatik, nächtliche Diarrhö, Fieber und erhöhte Entzündungsparameter (CRP, BSG) sprechen gegen ein Reizdarmsyndrom!

Differenzialdiagnosen: Wichtige Differenzialdiagnosen, die mit einer ähnlichen Symptomatik einhergehen können, sind das kolorektale Karzinom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, bakterielle oder parasitäre Darmerkrankungen, Divertikulitis, Sprue, mikroskopische Kolitis und Laktoseintoleranz.

Therapie: Eine wirksame Therapie gibt es nicht. Wichtig ist die **ärztliche Aufklärung** über den harmlosen Charakter der Beschwerden. Viele Patienten profitieren von **sportlicher Aktivität** und **Entspannungsverfahren** wie dem autogenen Training. Am wirksamsten ist eine Änderung der Nahrungsgewohnheiten (diätetische Maßnahmen). Lassen sich beschwerdeverstärkende Nahrungsmittel identifizieren, sollten diese gemieden werden (z. B. blähende Nahrungsmittel wie Bohnen, Kohl, Zwiebel etc.). Hilfreich sind eine **Nahrungsumstellung** auf kleine, häufige Mahlzeiten und eine faserreiche Nahrung mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr. Bei Blähungen und Völlegefühl kann Fencheltee mit Zusätzen von Carminativa (Kümmel, Anis, Pfefferminze) hilfreich sein.

PHARMA

Eine **medikamentöse Therapie** wird nur temporär in Hinblick auf die vorherrschende Symptomatik durchgeführt. Sie zeigt allerdings insgesamt nur mäßigen Erfolg. Krampfartige Bauschmerzen können kurzfristig mit **Spasmolytika** (z. B. Buscopan) behandelt werden. Lässt sich die Obstipation durch diätetische Maßnahmen (faserreiche Ernährung, viel Flüssigkeit) nicht bessern, können temporär **milde Laxanzien** eingesetzt werden. Steht die Diarrhö im Vordergrund, kann **Loperamid** vorübergehend indiziert sein.

MERKE 30–50 % der Patienten sprechen auch auf eine Plazebobehandlung an.

Prognose: Die Prognose bezüglich der Beschwerden ist ungünstig, eine Besserung tritt nur bei etwa 30 % der behandelten Patienten ein. In der Regel verläuft die Erkrankung chronisch mit erheblichem Leidensdruck für den Patienten. Die Lebenserwartung ist normal.

4.3 Erkrankungen mit Malassimilation

4.3.1 Glutensensitive Enteropathie (Sprue)

Synonym: einheimische Sprue, Zöliakie

Die glutensensitive Enteropathie wird bei Erwachsenen als Sprue, bei Kindern als Zöliakie (s. Pädiatrie S. B 562) bezeichnet. Sie hat eine Prävalenz von etwa 1/250 und tritt v. a. in Nordeuropa auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Der glutensensitiven Enteropathie liegt eine **Unverträglichkeitsreaktion** gegen die **Gliadinfraktion des Glutens** zugrunde, die sich bei genetisch prädisponierten Patienten entwickelt. Neben den Symptomen des **Malassimilationssyndroms** (S. 225) leiden die Patienten häufig an einem **sekundären Laktasemangel**. Die glutensensitive Enteropathie ist gelegentlich mit anderen Autoimmunerkrankungen und der Dermatitis herpetiformis (s. Dermatologie S. B 722) assoziiert. Als Spätkomplikation kann sich ein enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom des Dünndarms entwickeln. Die Diagnose wird durch den **Nachweis von Autoantikörpern** (am spezifischsten: IgA-anti-Transglutaminase-Antikörper), den typischen Befund der **Dünndarmbiopsie** (Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie, lymphoplasmazelluläre Infiltration der Lamina propria) und das Ansprechen auf glutenfreie Diät gestellt. Therapeutisch stehen eine **gluten- und ggf. laktosefreie Diät** sowie die Substitution der fehlenden Vitamine und Mineralstoffe im Vordergrund. Genaueres zum Krankheitsbild s. Pädiatrie S. B 562.

4.3.2 Tropische Sprue

Bei der tropischen Sprue handelt es sich um eine Krankheit aus den Tropen; in Deutschland tritt sie deshalb als Reisekrankheit auf. Ätiologisch liegt der Erkrankung vermutlich eine **Infektion des Dünndarms** mit enteropathogenen Keimen zugrunde. Klinisch steht das **Malassimilationssyndrom** (S. 225) im Vordergrund. Gelegentlich beginnt die Erkrankung mit einer **akut fieberhaften Diarrhö**. Diagnostisch muss v. a. das Vorliegen einer glutensensitiven Sprue ausgeschlossen werden. In der Dünndarmbiopsie zeigen sich im Vergleich zur glutensensitiven Sprue nur diskrete Veränderungen des Zottenreliefs. Therapie der Wahl ist die Gabe von **Doxycyclin** sowie die Substitution der fehlenden Vitamine und Mineralstoffe.

4.3.3 Morbus Whipple

Der Morbus Whipple ist eine seltene Erkrankung, die v. a. Männer zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr betrifft. Ihr liegt eine systemische Infektion mit dem Bakterium **Tropheryma whipplei** zugrunde. Die klinische Symptomatik ist vielgestaltig. Neben einem **Malassimilationssyndrom** (S. 225) kann es u. a. zu einer **enteropathischen Arthritis** und **Sakroileitis** (häufigstes Erstsymptom, s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 457) sowie zu **Polyserositis, Lymphadenopathie, Fieber**, einer **Herzbeteiligung** (Endokarditis, Myokarditis) und **ZNS-Störungen** (Krampfanfälle, Myoklonien, Ataxie) kommen. Die Diagnose wird durch den typischen Befund der Duodenalbiopsie gestellt. Hier zeigen sich eine Infiltration der Duodenalschleimhaut mit Makrophagen, die PAS-positive Plasmaeinschlüsse enthalten, und ein verbreitertes Zottenrelief. Elektronenmikroskopisch gelingt der Nachweis stäbchenförmiger Bakterien. Im Labor findet sich eine Erhöhung der Entzündungsparameter. Therapeutisch werden **Doxycyclin** und **Hydroxychloroquin** für mindestens 12–18 Monaten eingesetzt. Bei ZNS-Symptomen ist die zusätzliche Gabe von Sufamethoxazol indiziert.

4.4 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

DEFINITION Meist schubweise verlaufende Entzündungen der Darmwand. Zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gehören der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU).

Bei den CED handelt es sich um **chronisch-rezidivierende** Erkrankungen, die meist schon im **jungen Erwachsenenalter** beginnen. Die Ätiologie ist noch weitgehend ungeklärt. Genetische Faktoren spielen jedoch eine Rolle. Darüber hinaus scheint eine gestörte Interaktion von Darmflora und intestinalem Immunsystem pathogenetisch bedeutsam zu sein. Während der Morbus Crohn den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum After befallen kann, ist die Colitis ulcerosa auf Kolon und Rektum beschränkt. Gemeinsame Symptome beider Erkrankungen sind **Diarrhö, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme** und **(sub-)febrile Temperaturen** im akuten Schub.

Diagnostisch stehen **Endoskopie** und **Histologie** im Vordergrund. Eine Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist dadurch meist (ca. 90 % der Fälle) möglich. **Tab. 4.4** stellt typische Befunde bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gegenüber. In der Therapie kommen konservative, interventionelle und operative Methoden zur Anwendung.

Tab. 4.4 Makroskopische und histologische Befunde bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Ausbreitung	segmentale, diskontinuierliche Ausbreitung („skip lesions")	kontinuierliche Ausbreitung von distal nach proximal
makroskopische Aspekte (Ileokoloskopie)	• Nebeneinander von ödematösen, aphthösen und ulzerösen Veränderungen („Pflastersteinrelief") • lineare, scharf begrenzte Ulzera („Schneckenspuren") • kleine Einblutungen in der Schleimhaut (pin-point lesions) • Fisteln • im Spätstadium: segmentale Stenosen durch Verdickung der betroffenen Darmabschnitte	• unscharf begrenzte Ulzerationen • hyperämische Schleimhaut, bei Kontakt leicht blutend • Ausbildung von Pseudopolypen
histologische Befunde (Biopsie)	• transmurale Entzündung; die Mukosa ist meist weniger dicht infiltriert als tiefere Wandschichten (disproportionierte Entzündung) • Epitheloidzellgranulome und mehrkernige Riesenzellen (40 %) • hyperplastische Lymphknoten mit Lymphangiektasie (70 %)	• Entzündung betrifft nur die Schleimhaut • Kryptenabszesse • Becherzellverlust • im Spätstadium Schleimhautatrophie und Epitheldysplasie (erhöhtes Karzinomrisiko!)

4.4.1 Morbus Crohn

Synonym: Enteritis regionalis Crohn, Ileitis terminalis

DEFINITION Segmental auftretende, diskontinuierliche, auch die tiefen Wandschichten erfassende chronische Entzündung des gesamten Magen-Darm-Trakts, am häufigsten im terminalen Ileum und im proximalen Kolon lokalisiert.

Epidemiologie: Die Inzidenz des Morbus Crohn beträgt ca. 5/100 000 Einwohner/Jahr. Der Häufigkeitsgipfel der Erstmanifestation liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Weiße Bevölkerungsgruppen sind bevorzugt betroffen. Raucher haben ein 2-fach erhöhtes Risiko, an einem Morbus Crohn zu erkranken.

Ätiologie: Die Ätiologie ist bislang nicht geklärt. Diskutiert werden eine Störung der Immunregulation aufgrund genetischer Disposition, eine autoimmune Genese oder Infektionserkrankungen als Auslöser.

Es wird eine familiäre Häufung beobachtet, die u. a. auf einer Mutation des **NOD 2-Gens** (= CARD 15-Gen) bei 50 % der Betroffenen beruht. Auch bei Menschen mit einer DLG5- oder OCTN1-Genmutation ist das CED-Risiko erhöht.

Das NOD 2-Gen codiert für einen Rezeptor, der bakterielle Bestandteile erkennt und einen Einfluss auf die Aktivierung des Immunsystems hat. Bei Patienten mit NOD 2-Gendefekt wurde eine verminderte Defensinbildung im Darm beschrieben.

Lokalisation: Der gesamte Verdauungstrakt vom Mund bis zum Anus kann betroffen sein, es überwiegt aber der Befall von Ileum und Kolon: Isolierter Ileumbefall 30%, isolierter Kolonbefall 25 %, Befall von Ileum und Kolon 45 %.

Klinik: Die Klinik des Morbus Crohn kann **sehr unspezifisch** sein. Häufig haben die Patienten daher bei Diagnosestellung schon eine lange Krankheitsvorgeschichte. 90 % der Patienten leiden unter **rechtsseitigen und periumbilikalen Bauchschmerzen**. Zudem ist im Unterbauch oft eine **druckschmerzhafte Resistenz** tastbar und die Patienten haben häufig **erhöhte Temperaturen** (häufige Fehldiagnose: chronische Appendizitis). 90 % der Patienten leiden an Durchfällen, die jedoch im Gegensatz zur Colitis ulcerosa selten blutig sind und mit geringerer Frequenz auftreten. Weitere typische Symptome sind Flatulenz und Unwohlsein. Bei ca. 30 % der Patienten liegt zusätzlich eine Laktoseintoleranz vor.

Verlauf: Der Morbus Crohn verläuft i. d. R. schubweise. Seltener ist ein chronisch-kontinuierlicher, progressiver Verlauf. Hiervon wird gesprochen, wenn die Krankheitszeichen ≥ 6 Monate persistieren.

Komplikationen:

Intestinale Komplikationen: Zu den häufigsten Komplikationen gehören **anorektale Fisteln, Abszesse** und **Darmstenosen** mit Subileus- oder Ileussymptomatik. Seltener sind **Darmperforationen** oder -blutungen. Bei ausgedehntem Ileumbefall besteht häufig ein **Malabsorptionssyndrom**, sodass sich die Erkrankung durch **Gewichtsverlust**

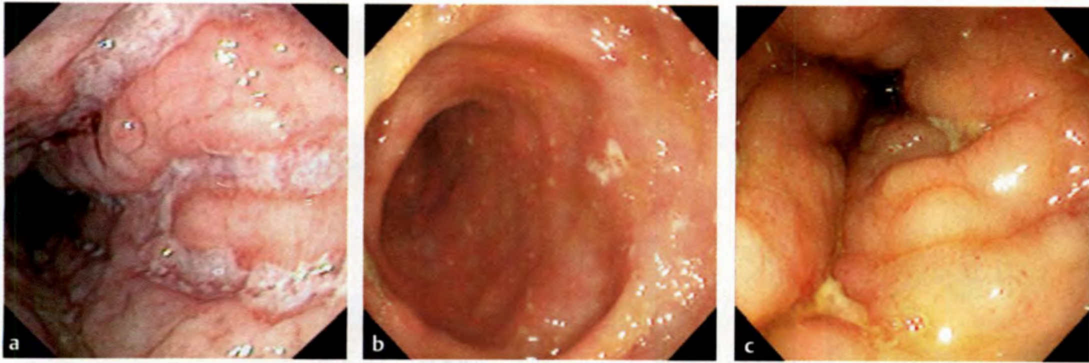


Abb. 4.1 **Endoskopische Befunde bei Morbus Crohn.** **a** Schneckenspurulzera. **b** Multiple aphthöse Läsionen. **c** Pflastersteinrelief. [a: aus Hoffmann, Kroesen, Klump, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Thieme 2004; b und c: aus Classen, Tytgat, Lightdale, Gastroenterologische Endoskopie, Thieme 2004]

und Vitaminmangelsymptome äußern kann. Kinder mit Morbus Crohn fallen vor allem durch **Wachstumsstörungen** auf.

In seltenen Fällen kann es v. a. bei starkem Kolonbefall und langjährigem Bestehen von Fisteln zum Auftreten eines **kolorektalen Karzinoms** kommen (seltener als bei der Colitis ulcerosa). Auch das Risiko für die Entwicklung eines Dünndarmkarzinoms (insgesamt sehr selten) ist erhöht. Eine weitere Spätkomplikation ist die **Amyloidose**.

MERKE Bei Analfisteln muss unbedingt ein Morbus Crohn ausgeschlossen werden, da sie in 40 % der Fälle das erste Symptom dieser Erkrankung sind!

Extraintestinale Komplikationen: Sie treten beim Morbus Crohn deutlich häufiger (10–20 % der Fälle) auf als bei der Colitis ulcerosa.

- **Haut** (ca. 30 %): Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Zinkmangeldermatosen (Akrodermatitis enteropathica), Aphthen
- **Gelenke** (ca. 20 %): Arthritis, ankylosierende Spondylitis (meist HLA-B27 positiv)
- **Augen** (7 %): Iridozyklitis, Konjunktivitis, Uveitis, Episkleritis, Keratitis
- **Leber und Gallenwege** (ca. 5 % bei der CU, beim MC seltener): primär-sklerosierende Cholangitis.

Seltener treten Störungen an Lunge oder Urogenitaltrakt auf.

Diagnostik: Neben Anamnese und Klinik ist zur endgültigen Diagnosestellung eine **Ileokoloskopie** mit Entnahme **multipler Biopsien** (ggf. auch aus Fisteln) obligat.

MERKE Nach Bestätigung der Diagnose Morbus Crohn muss im gesamten Gastrointestinaltrakt (angefangen bei der Mundhöhle) nach weiteren Manifestationen gesucht werden. Dazu sind eine ÖGD, eine Abdomensonografie und eine erweiterte Dünndarmdiagnostik (z. B. MR-Enteroklysma, Doppelkontrastuntersuchung, Doppelballonendoskopie) notwendig.

Endoskopie: Typisch ist der diskontinuierliche Befall der Schleimhaut mit einem Nebeneinander von unauffälligen und pathologisch veränderten Arealen (Pflastersteinrelief; **Abb. 4.1**). Es finden sich Aphthen und scharf begrenzte landkartenartige Ulzerationen. Feine Einblutungen in die Schleimhaut imponieren als sog. pin-point lesions. Auch Fisteln und Stenosen (die eine vollständige Koloskopie unmöglich machen können) sind häufig.

PATHO

Klinische Pathologie: Im Gegensatz zur Colitis ulcerosa befällt der Morbus Crohn die gesamte Darmwand (transmurale Entzündung). Es zeigen sich Epitheloidzellgranulome mit mehrkernigen Riesenzellen und hyperplastische Lymphknoten mit Lymphangiektasien.

RADIO

Bildgebende Diagnostik:

- abdominale und transrektale **Sonografie** (Screening!): Nachweis segmentaler Darmwandverdickungen. Pathologisch ist eine Verbreiterung der Kolonwand über 4 mm und der Dünndarmwand über 2 mm. Eventuell zeigen sich ein Kokardenzeichen (konzentrische Hautläsionen) und Abszesse oder Fisteln in der Perianalregion.
- **Hydro-MRT** des Dünndarms: Methode der 1. Wahl zur Darstellung des Dünndarms beim Morbus Crohn. Die verdickte Dünndarmwand, vergrößerte Lymphknoten und perianale Fisteln lassen sich sehr gut darstellen.
- **Enteroklysma nach Sellink:** Röntgendarstellung des Dünndarms. Zeigt beim Morbus Crohn u. a. fadenförmige Stenosen (string sign; **Abb. 4.2a**), ein Pflastersteinrelief (**Abb. 4.2b**) und bogige Wandkonturen gegenüber dem Mesenterialansatz. **Cave:** Bei Verdacht auf Perforation oder Stenosen sowie bei Analfisteln (**Abb. 4.2c**) dürfen nur wasserlösliche Kontrastmittel verwendet werden.
- **MRT des Beckens:** Fistel- und Abszessnachweis.

Labor: In Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität der Erkrankung sind die **Entzündungsparameter** (Leukozyten, CRP und BSG) erhöht. Außerdem besteht häufig eine **Anämie** (Ursachen: Eisenmangel durch Blutverluste über den Darm, Vitamin-B_{12}- und Folsäuremangel bei Malabsorptions-Syndrom, chronische Entzündung, Azathioprin-induzierte Myelosuppression).

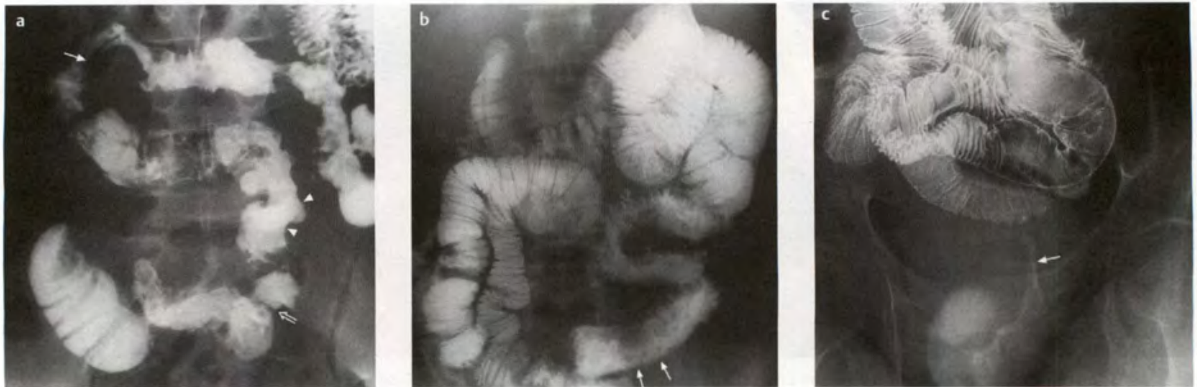


Abb. 4.2 **Radiologische Befunde bei Morbus Crohn.** **a** Stenosen des Dünndarms (Pfeil: skip lesion; Pfeilspitzen: skip areas; offener Pfeil: string sign). **b** Pflastersteinstruktur (Pfeil). **c** Fistelgang (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2006]

Bei etwa der Hälfte der Patienten können Anti-Saccharomyces-cervisiae-AK (ASCA) nachgewiesen werden.

Es sollte immer eine bakteriologische Stuhldiagnostik zum Ausschluss einer infektiösen Darmerkrankung durchgeführt werden.

Bestimmung der Krankheitsaktivität: Bei Morbus Crohn findet der „Crohn's disease activity index" (CDAI, Aktivitätsindex nach Best) Anwendung.

Differenzialdiagnosen: In Betracht kommen alle Formen der Kolitis und einige weitere Darmerkrankungen (z. B. Sprue, Reizdarmsyndrom). Wichtige Differenzialdiagnosen sind die **Darmtuberkulose** und die **Yersiniose**.

Therapie:

Supportive Therapie: Unterstützend sollten folgende Punkte beachtet werden:

- **Diät:** Generell sollten Patienten nur diejenigen Lebensmittel zu sich nehmen, die sie gut vertragen.
- **Substitution** von Eiweißen, Kalorien, Elektrolyten, Vitamin B_{12}, fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K), Kalzium und anderen Bedarfsstoffen. Bei Eisenmangelanämie sollte **Eisen** substituiert und evtl. zusätzlich **Erythropoetin** gegeben werden. Bei ausgeprägter Anämie sind **Erythrozytenkonzentrate** indiziert.
- Zur **Osteoporoseprophylaxe** werden Vitamin D (1000 IE/d) und Kalzium (1000 mg/d) verabreicht.
- Die Patienten sollten zur **Nikotinkarenz** angehalten werden, da Rauchen das Rezidivrisiko erhöht.

MERKE Im akuten Schub sollte ballaststofffreie Kost (evtl. Trinknahrung) gegeben werden. Bei hochakuten Verläufen sollte der Patient kurzfristig parenteral ernährt werden.

PHARMA

Pharmakotherapie: Folgende Medikamente werden zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt:

- Steroide
- Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus)
- Biologicals (TNFα-Blocker, z. B. Infliximab).

Wichtig: Vor Therapiebeginn muss eine Tbc ausgeschlossen werden.

Tab. 4.5 Remissionsinduktion bei Morbus Crohn

Verlauf	Therapie
leichter bis mäßiger Schub	topische Steroide bei Befall des Kolons und terminalen Ileums (als Kapseln oder Klysma)
schwerer Schub/ extraintestinale Manifestationen	systemische Steroide, bei Befall der distalen Darmabschnitte in Kombination mit topischen Steroiden (Budesonid p. o. und/oder Klysma)
steroidrefraktärer und/oder chronischer Verlauf	Immunsuppressiva (Azathioprin/6-Mercaptopurin) Hinweis: Azathioprin kann die Schubfrequenz deutlich senken und erlaubt die Reduktion der Steroiddosis. Ein Wirkeintritt ist erst nach 6–8 Wochen zu erwarten. bei Erfolglosigkeit: TNFα-Blocker (z. B. Infliximab)

Remissionsinduktion: Zur Remissionsinduktion s. **Tab. 4.5**. Bei Besserung werden die Medikamente über Wochen stufenweise reduziert und ausgeschlichen.

Remissionserhaltung: Bei Patienten mit steroidabhängigem oder chronisch-aktivem Verlauf sollte eine remissionserhaltende Therapie mit **Azathioprin** eingeleitet werden. Hiermit wird bei bis zu 66 % der Patienten eine dauerhafte Remission erzielt. Die immunsuppressive Therapie muss für mindestens 4 Jahre weitergeführt werden. Bei unkompliziertem Krankheitsverlauf ist keine remissionserhaltende Therapie indiziert.

Fisteltherapie: Zur konservativen Therapie von Fisteln werden eingesetzt:

- akut: **Metronidazol** (3 × 500 mg/d p. o.)
- chronisch: Azathioprin oder 6-MP
- bei Therapieresistenz: Infliximab.

Interventionelle Therapie: Bei stenosierten Darmabschnitten kann eine Ballondilatation versucht werden. Fisteln können mit Clip- oder Looptechnik verschlossen oder drainiert werden.

Chirurgische Therapie: Indikationen sind Fisteln, Abszesse, Stenosen (mit Ileussymptomatik), Strikturen und Perforationen.

Die chirurgische Therapie hat beim Morbus Crohn ausschließlich symptomatischen Charakter. Die **Indikation** zur Resektion befallener Darmabschnitte sollte **sehr**

streng gestellt werden. Bei unumgänglichen Operationen wird die sog. „**minimal surgery**“ (bevorzugt durch laparoskopische Verfahren) angewandt, d. h. es werden jeweils möglichst kleine Darmabschnitte reseziert. Grund für die Zurückhaltung bei der operativen Therapie des Morbus Crohn ist eine Reihe von möglichen Komplikationen. Zum einen kann es bei häufigen Operationen zum sog. **Kurzdarmsyndrom** (s. Chirurgie S. B 120) kommen, das ein großes therapeutisches Problem darstellt und die Lebensqualität der Patienten stark einschränkt. Zum anderen treten häufig **postoperative Komplikationen** auf, wie Fistelbildung, Obstruktionen durch Verbacken der Darmschlingen und Verwachsungen im Bauchraum, die eine möglicherweise nötige Reoperation stark erschweren können.

MERKE Eine Heilung des Morbus Crohn ist auch durch Chirurgie nicht möglich, da im Gegensatz zur Colitis ulcerosa der gesamte Magen-Darm-Trakt befallen sein kann.

Prognose: Hohe Rezidivrate. Bei den meisten Patienten muss früher oder später aufgrund von Komplikationen operiert werden. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist 70 % innerhalb von 15 Jahren. Die Lebenserwartung ist bei optimaler Therapie normal.

4.4.2 Colitis ulcerosa

DEFINITION Chronische Entzündung der Dickdarmschleimhaut mit kontinuierlicher Ausbreitung von distal nach proximal.

Epidemiologie: Wie beim Morbus Crohn liegt die Inzidenz bei ca. 5/100000 Einwohner/Jahr, mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 20. und 40. Lebensjahr. Es besteht eine familiäre Disposition. In weißen Bevölkerungsgruppen ist das Risiko, an einer Colitis ulcerosa zu erkranken, 4-mal so groß wie in farbigen. Raucher erkranken seltener an Colitis ulcerosa als Nichtraucher.

Ätiologie: Die Ätiologie ist bislang nicht geklärt. Eine Störung der Immunregulation sowie eine genetische Disposition scheinen jedoch eine wichtige Rolle zu spielen.

Lokalisation: Die Erkrankung beginnt i. d. R. im distalen Rektum und breitet sich nach proximal aus. Befall des Rektosigmoids 50 %, zusätzlicher Befall des linken Kolons 25 %, Pankolitis 25 %.

MERKE Die Colitis ulcerosa beschränkt sich auf Rektum und Kolon. Das Rektum ist immer befallen.

Klinik: Leitsymptom sind **blutig-schleimige Durchfälle** mit einer Frequenz von bis zu 20 Stuhlgängen/Tag. Sie werden häufig von **krampfartigen Bauchschmerzen** (Tenesmen) begleitet.

Verlauf: Wie der Morbus Crohn verläuft auch die Colitis ulcerosa i. d. R. schubweise. Auch ein chronisch-kontinuierlicher, progredienter Verlauf (Krankheitszeichen ≥ 6 Monate) ist möglich. In 5 % der Fälle kommt es zu einem akut-fulminanten Verlauf mit plötzlichem Krankheitsbeginn, Cholera-ähnlichen Durchfällen, septischen Temperaturen und Schock.

Komplikationen: Es wird zwischen intestinalen und extraintestinalen Komplikationen unterschieden.

Intestinale Komplikationen: Wichtigste Komplikation ist die Entwicklung eines **toxischen Megakolons**, das durch eine maximale Kolondilatation mit Gefahr der Perforation, septische Temperaturen und Peritonitis gekennzeichnet ist. Die Letalität beträgt 30 %. Auch bei der Colitis ulcerosa können sich **Darmstenosen** mit Gefahr eines Ileus, **Darmblutungen** und als Spätkomplikation eine **Amyloidose** entwickeln. Das **Entartungsrisiko** ist abhängig von Lokalisation, Dauer und Schweregrad: Das kumulative Entartungsrisiko steigt bei ausgedehnter Kolitis nach 10-jährigem Krankheitsverlauf auf 2 %, nach 20-jährigem Krankheitsverlauf auf 9 % und nach 30-jährigem Krankheitsverlauf auf 30 %!

Extraintestinale Komplikationen: Bei der Colitis ulcerosa mit Ausnahme der PSC deutlich seltener als beim Morbus Crohn.

Differenzialdiagnose: Differenzialdiagnostisch kommen zahlreiche Erkrankungen in Betracht, die mit Bauchschmerzen und Durchfall einhergehen (s. Leitsymptome S. C 55 und S. C 71).

Diagnostik: Neben Anamnese und Klinik benötigt man zur Diagnosestellung eine Koloileoskopie mit Entnahme multipler Biopsien.

Koloskopie: Typische Befunde sind **unscharf begrenzte Ulzera**, sog. **Pseudopolypen** und eine **hyperämische, leicht blutende Schleimhaut** (**Abb. 4.3**). Es sollte immer auch das terminale Ileum untersucht werden, da es bei Befall des proximalen Kolons zu einer sog. **Backwash-Ileitis** kommen kann.

PATHO

Klinische Pathologie: Die Entzündung betrifft ausschließlich die Schleimhaut von Kolon und Rektum (und selten Ileum, s. o.). Typisch sind sog. Kryptenabszesse (Ansammlung von Zelldetritus und Granulozyten in der Kryptenlichtung). Daneben finden sich ein Becherzellverlust und in späteren Stadien eine Schleimhautatrophie mit Epitheldysplasien.

RADIO

Bildgebende Diagnostik: Von den bildgebenden Verfahren eignet sich besonders die abdominale und transrektale Sonografie. Dabei zeigen sich kontinuierliche Darmwandverdickungen. Die Darmwand erscheint echoarm. Pathologisch ist eine Verbreiterung der Kolonwand über 4 mm.

In der Kolonkontrastaufnahme zeigt sich im Spätstadium das Bild eines „Fahrradschlauch-Kolons“ mit Verlust der Haustrierung (**Abb. 4.4**).

Labor: Je nach entzündlicher Aktivität sind die **Entzündungsparameter** (Leukozyten, CRP und BSG) erhöht. Häufig besteht eine Anämie. Die Bestimmung von **Autoantikörpern** (pANCA) ist hilfreich, aber nicht obligat; ein positives Ergebnis kann auf eine CU hinweisen, ein negatives

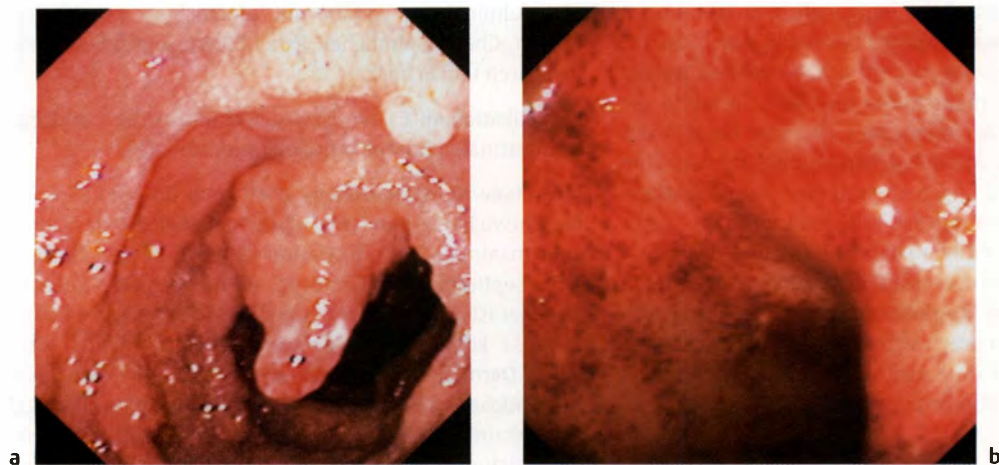


Abb. 4.3 **Endoskopische Befunde bei Colitis ulcerosa.** **a** Großer Pseudopolyp in vernarbter Schleimhaut. **b** Erythem der Mukosa mit Verlust des normalen Gefäßmusters. [aus: Classen, Tytgat, Lightdale, Gastroenterologische Endoskopie, Thieme, 2004]



Abb. 4.4 **Fahrradschlauch-Kolon bei Colitis ulcerosa.** [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2006]

schließt sie jedoch nicht aus. Immer sollte eine **bakteriologische Stuhldiagnostik** zum Ausschluss einer infektiösen Darmerkrankung durchgeführt werden.

Bestimmung der Krankheitsaktivität: Auch für die Colitis ulcerosa gibt es **Aktivitätsindizes** (z. B. CAI), mit deren Hilfe anhand klinischer, laborchemischer und endoskopischer Parameter die Aktivität der Erkrankung ermittelt werden kann.

Therapie: Neben der medikamentösen und/oder chirurgischen Therapie sind unterstützende allgemeine Maßnahmen sinnvoll.

Supportive Therapie: Die unterstützenden Maßnahmen entsprechen weitestgehend denen bei Morbus Crohn:

- **Ernährung:** ausgewogene Ernährung. Bei Unterernährung evtl. zusätzliche Trinknahrung. Im Schub ballaststofffreie Flüssig-/Sondennahrung oder vorübergehende parenterale Ernährung.
- **Substitution:** Mangelzustände müssen ausgeglichen werden (Vitamine, Eisen etc.).

Tab. 4.6 **Remissionsinduktion bei Colitis ulcerosa**

Ausbreitung	leichter bis mäßiger Schub	schwerer und fulminanter Schub	chronisch-aktiver Verlauf
distal	5-ASA lokal, evtl. zusätzlich oral; bei Erfolglosigkeit zusätzlich Budesonid als Klysma bei erneuter Wirkungslosigkeit: systemische Steroide (Prednisolon p. o.)	5-ASA lokal (evtl. zusätzlich oral) in Kombination mit topischen Steroiden (Budesonid als Klysma) und systemischen Steroiden (Prednisolon p. o.)	
ausgedehnt	5-ASA p. o.	systemische Steroide (Prednisolon p. o.), evtl. in Kombination mit 5-ASA p. o.	
		bei Wirkungslosigkeit zusätzlich Ciclosporin A oder Tacrolimus	bei Wirkungslosigkeit zusätzlich Azathioprin

Pharmakotherapie: Folgende Medikamente werden zur Behandlung der Colitis ulcerosa eingesetzt:

- Steroide
- 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin)
- Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Tacrolimus)
- Biologicals (TNFα-Blocker, z. B. Infliximab).

  Wichtig: Vor Therapiebeginn muss eine Tbc ausgeschlossen werden.

Remissionsinduktion: Zur Therapie im Schub stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. Wichtig sind Unterschiede bei der Therapie der distalen und der ausgedehnten Colitis ulcerosa (**Tab. 4.6**).

Remissionserhaltung: Standardtherapie zur Remissionserhaltung ist die Gabe von **5-ASA** p. o. Bei rein distaler Co-

litis ulcerosa empfiehlt sich eine lokale Applikation (Klysmen). Bei Unverträglichkeit kann der **E.-coli-Stamm Nissle** gegeben werden. Indikation für die Gabe von **Azathioprin** zur Remissionserhaltung sind häufige Rezidive und eine Steroidabhängigkeit. Ebenso wird Azathioprin zur Remissionserhaltung nach fulminantem Verlauf eingesetzt (nachdem durch Ciclosporin oder Tacrolimus eine Remission erreicht wurde).

Chirurgische Therapie: Indikationen sind Perforation, Ileus und konservativ nichtbeherrschbare Blutungen sowie toxisches Megakolon und Kolonkarzinom. Die Colitis ulcerosa kann durch eine Pankolektomie definitiv geheilt werden (s. Chirurgie S. B 124).

Prognose: Definitive Heilung durch Pankolektomie. Hohes Karzinomrisiko bei ausgedehnter und langjähriger Colitis ulcerosa.

4.5 Gastroenteritiden und Enterokolitiden

DEFINITION Entzündliche Erkrankungen des Magens, des Dünn- und/oder des Dickdarms unterschiedlicher Genese.

Der Begriff „Gastroenteritis" beschreibt eine Entzündung von Magen und Dünndarm und der Begriff Enterokolitis eine Entzündung von Dünn- und Dickdarm. Zahlreiche Krankheitsbilder lassen sich jedoch nicht eindeutig zuordnen, weshalb hier auf eine strenge Trennung verzichtet wird.

Gastroenteritiden und Enterokolitiden werden anhand ihrer **Pathogenese** eingeteilt (**Tab. 4.7**).

Tab. 4.7 Pathogenese der Gastroenteritiden und Enterokolitiden

Pathogenese	Erkrankungen
infektiös	• bakteriell: z. B. Campylobacter-Enteritis (S. 499), Cholera (S. 501), Salmonellenenteritis (S. 514), Shigellose (S. 517), Typhus (S. 514), Yersiniose (S. 525) • viral (S. 526): z. B. Rota-, Noroviren • Protozoen: z. B. Amöbenruhr (S. 550), Lambliasis (S. 551)
idiopathisch	• chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (S. 230) • mikroskopische Kolitis (S. 238)
radiogen	• Strahlenenterokolitis (S. 239)
ischämisch	• ischämische Kolitis (S. 238)
medikamentös	• Antibiotika (pseudomembranöse Kolitis, S. 237), NSAR, Ciclosporin, Zytostatika
allergisch	• Nahrungsmittelallergie
postoperativ	• Pouchitis, Diversionskolitis (s. Chirurgie S. B 126)
toxisch	• Lebensmittelvergiftungen (S. 237)

4.5.1 Grundlagen infektiöser Gastroenteritiden

DEFINITION Die **infektiöse Gastroenteritis** ist eine durch Bakterien, Viren oder Parasiten verursachte Schleimhautentzündung von Magen (Gastritits) und Dünndarm (Enteritis), die je nach Erreger auch den Dickdarm (Kolitis) miteinbeziehen kann. Leitsymptom der infektiösen Gastroenteritis ist die Diarrhö (s. Leitsymptome S. C 55).

Epidemiologie: Neben akuten respiratorischen Infekten sind **Durchfallepisoden** die häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität weltweit. In Deutschland und den USA treten jährlich 1–1,5 Durchfallepisoden pro Einwohner auf. Vor allem bei Kleinkindern und älteren Patienten sind diese Erkrankungen mit einer erheblichen Letalität belastet.

Übertragung: Infektiöse Enteritiden werden i. d. R. **fäkal-oral** übertragen. Die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist die Ausnahme (z. B. bei Kindern). Kontaminiert sind meist Lebensmittel tierischen Ursprungs (v. a. Eiprodukte, Wurst, Geflügel) oder das Trinkwasser (in Ländern mit niedrigem Hygienestandard).

Reisediarrhö: Die häufigsten Erreger der Reisediarrhö sind **enterotoxinbildende E. coli** (ETEC). Seltener wird sie durch Shigellen, Salmonellen, Campylobacter, Viren oder Protozoen wie Entamoeba histolytica oder Giardia lamblia hervorgerufen. Die Übertragung erfolgt über verunreinigtes Trinkwassers oder kontaminierte Lebensmittel.

Tab. 4.8 Pathomechanismen bei Gastroenteritiden und typische Erreger

Typ	Pathomechanismus	Erreger (Auswahl)
Sekretionstyp	gesteigerten Darmmotilität und Sekretion von Elektrolyten und Wasser in das Darmlumen durch direkte Epithelzellschädigung oder Enterotoxinbildung (→ **sekretorische Diarrhö**)	• enterotoxische E. coli (ETEC) • Vibrio cholerae • Erreger von Lebensmittelvergiftungen (S. aureus, B. cereus, C. perfringens)
Invasionstyp	Invasion der Darmschleimhaut, Zerstörung der Epithelzellen (direkt oder durch Zytotoxinbildung) und Induktion einer eitrigen Entzündungsreaktion (→ **entzündlich-exsudative Diarrhö**)	• enterohämorrhagische und enteroinvasive E. coli (EHEC und EIEC) • Shigellen • C. difficile • E. histolytica • enteritische Salmonellen • Campylobacter jejuni
Penetrationstyp	Penetration der Darmschleimhaut (mit/ohne Epithelzellschädigung), Translokation mit Makrophagen in lymphatische Organe (Peyer-Plaques), Vermehrung, anschließend lymphogene und hämatogene Streuung	• Salmonella typhi • Yersinia enterocolitica und pseudotuberculosis

MERKE Die meisten intestinalen Infektionen sind nach dem neuen Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Pathogenese: Die Pathogenese infektiöser Gastroenteritiden ist von den erregertypischen Schädigungsmechanismen abhängig (**Tab. 4.8**). Bei vielen Erregern liegen Kombinationen verschiedener pathogenetischer Faktoren vor. Für Erkrankung und Verlauf sind zudem die Keimdosis, die Virulenz des Erregers und die Abwehrlage des Wirtes

(v.a. Magensäurebarriere, intestinale Flora und mukosale Immunabwehr) von Bedeutung. Die Erkrankungen, die durch die verschiedenen Erreger ausgelöst werden, werden im Kapitel Infektionserkrankungen (ab S. 481) besprochen.

Klinik: Die wichtigsten Symptome infektiöser Gastroenteritiden sind:

- **nichtentzündliche Enteritis**: wässrige, voluminöse Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, selten Fieber
- **entzündliche Enteritis**: Dysenterie mit kolikartige Bauchschmerzen, Tenesmen, nichtvoluminöse Diarrhö mit Blut-, Schleim- und Eiterbeimengung, Fieber, fäkale Leukozyten.

Komplikationen: Es können auftreten:

- Flüssigkeitsverluste mit Exsikkose, Hypotonie bis hin zum Kreislaufversagen, Oligurie, Bewusstseinstrübung
- Elektrolytentgleisungen (v.a. Hypokaliämie mit Herzrhythmusstörungen)
- Sepsis
- postinfektiöse Folgeerkrankungen (z.B. reaktive Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom)
- bei entzündlicher Enteritis: Darmperforation mit Peritonitis, Darmblutungen.

Diagnostik: Die akute unkomplizierte Diarrhö dauert i.d.R. 2–4 Tage und ist selbstlimitierend. Eine besondere Diagnostik ist daher oft nicht nötig und eine supportive Therapie ausreichend. Hilfreich ist die **A-und-O-Regel** (Alimentär? Ausland? Antibiotika? AIDS? Alarmzeichen wie Fieber oder blutige Diarrhö? **O**der andere erkennbare Faktoren?), mit der eine erste Differenzierung der Durchfallerkrankung möglich ist. Das weitere Prozedere richtet sich nach dem Patientenstatus, der Schwere der Klinik und Warnsignalen, die eine intensivere Diagnostik erfordern.

- **Stuhldiagnostik**: Fäkale Leukozyten sprechen für eine entzündliche (schleimhautinvasive) Enteritis, ggf. mikroskopische Erregernachweis im Nativpräparat.
- **Stuhlkultur** auf Bakterien: Goldstandard, bei schweren Enteritiden immer erforderlich.
- **Blutuntersuchungen**: Hämatokritanstieg (→ Exsikkose), Elektrolytabfall, Leukozytose (außer bei Typhus/Paratyphus) mit Linksverschiebung, BSG- und CRP-Erhöhung.
- **Serologie**: bei V.a. Amöben (Reaktion nur bei invasiver Amöbiasis) und virale Gastroenteritis. Die meisten Erkrankungen hinterlassen nur eine passagere Immunität.

Therapie: Infektiöse Gastroenteritiden verlaufen häufig selbstlimitierend, die Flüssigkeits- und Elektrolytverluste können aber erheblich sein. Die Prinzipien der Therapie der Diarrhö umfassen:

- **Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution** durch orale Zufuhr einer **Glukose-Salz-Lösung** (WHO-Lösung: 3,5 g NaCl, 2,5 g $NaHCO_3$, 1,5 g KCl und 20 g Glukose auf 1 l Trinkwasser). Das Wirkprinzip besteht darin, dass Glukose und Natrium am besten in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:2 resorbiert werden. In leichten Fällen genügen salzige Flüssigkeiten (Suppen) und Obst (Kalium) in Kombination mit Kohlenhydraten und entsprechender Trinkmenge. Bei Risikopatienten und schweren Verläufen kann eine parenterale Flüssigkeitsgabe indiziert sein.

Rezept für Rehydratationslösung: In 1 Liter Wasser werden gelöst:

- ½ Teelöffel Kochsalz,
- 1 Tasse Orangensaft,
- 1 Löffel Backpulver und
- 2 Esslöffel Glukose oder 4 Esslöffel Rohrzucker.

- **antimikrobielle Chemotherapie:** Indikationen für eine antibiotische Therapie mit **Flurochinolonen** (Mittel der 1. Wahl: Ciprofloxacin) sind schwere bakterielle Darminfektionen mit hohem Fieber > 39 °C und blutiger Diarrhö oder Enteritiden bei abwehrgeschwächten Patienten.
- **Antidiarrhoika:** Bei unkomplizierten Reisediarrhöen kann **kurzfristig symptomatisch** dem Opiod **Loperamid** (kein Suchtpotenzial!) behandelt werden. Bei schweren bakteriellen Darminfektionen mit hohem Fieber und blutiger Diarrhö sind diese Präparate kontraindiziert, da sie die propulsive Magen-Darm-Peristaltik hemmen und die Passagezeit des Darminhalts und damit die Keimausscheidung verlangsamen.

PHARMA

Carbo medicinalis spielt in der Behandlung der Diarrhö nur noch eine untergeordnete Rolle und wird v.a. bei Intoxikationen eingesetzt. Durch seine große molekulare Oberfläche können eine Reihe von Substanzen (z.B. Toxine) gebunden werden. Da die Bindung nicht spezifisch für Toxine ist, werden auch Bestandteile der Nahrung oder gleichzeitig oral verabreichte Medikamente adsorbiert, was zu unerwünscht niedrigen Wirkspiegeln führen kann.

Der **Therapieerfolg** wird an der Besserung der Symptomatik gemessen (Fieber- und Durchfallrückgang, Abnahme der abdominellen Beschwerden/Erbrechen). Eine Kontrolle erübrigt sich in den meisten Fällen. Bei **Therapieversagen** unter symptomatischer Therapie sollte ein Erregernachweis angestrebt und eine empirische Antibiotikatherapie eingeleitet werden. Unter Umständen ist eine erneute Diagnostik erforderlich.

Prophylaxe: Zu den wirksamsten Schutzmaßnahmen zählen:

- Trinkwasser- und Nahrungsmittelhygiene
- Desinfektionsmaßnahmen (z.B. Hände, Fäkalienaufbereitung)
- Impfungen: derzeit für Salmonella typhi (attenuierter Lebend- oder Totimpfstoff: 60 %iger Schutz) und Vibrio cholerae (abgetötete Vibrionen: 50 %iger Schutz, hält etwa 6 Monate) möglich.
- Für die Prophylaxe der Reisediarrhö gilt: **„Cook it, peel it, boil it or forget it!"** (Wasser abgekochen, nur Getränke aus original verschlossenen Trinkflaschen konsumieren, Gerichte immer frisch zubereiten, gut durchkochen bzw. durchbraten; auf Eis bzw. Eiswürfel, Salate, Meeresfrüchte, Mayonnaise und nicht selbst geschältes Obst verzichten).

4.5.2 Lebensmittelvergiftungen (toxinvermittelte Enteritiden)

DEFINITION Eine Lebensmittelvergiftung wird durch **präformierte Toxine** ausgelöst, die von den Erregern in der bakteriell kontaminierten Nahrung gebildet werden (DD: Lebensmittelinfektion = mit Lebensmitteln übertragende Erreger).

MERKE Die beiden wichtigsten Erreger toxinvermittelter Enteritiden sind **Staphylococcus aureus** (s. Mikrobiologie S. C580) und **Clostridium botulinum** (Botulismus, s. Mikrobiologie S. C600) (**Tab. 4.9**). Seltene Auslöser sind z. B. Clostridium perfringens, Bacillus cereus oder EHEC.

4.5.3 Pseudomembranöse Kolitis

Die pseudomembranöse Kolitis entsteht infolge einer Schädigung der physiologischen Darmflora im Rahmen einer **Antibiotikatherapie** (am häufigsten: Clindamycin, Lincosamin, Ureido-Penicilline, Tetrazykline, Aminoglykoside, Cephalosporine). Durch die Unterdrückung der normalen Darmflora wird das Wachstum antibiotikaresistenter Keime gefördert. Der pseudomembranösen Kolitis liegt eine Überwucherung der Darmschleimhaut mit **Clostridium difficile** zugrunde, dessen Toxin zu einer Entzündungsreaktion der Darmschleimhaut führt. Durch eine Exsudation von Fibrin kommt es typischerweise zu Fibrinauflagerungen auf der Darmschleimhaut, die endoskopisch als abstreifbare **Pseudomembranen** (**Abb. 4.5**) imponieren (**Cave:** bei Koloskopie **erhöhte Perforationsgefahr**). Die klinische Symptomatik reicht von einer wässrigen, selbstlimitierenden Diarrhö bis hin zu profusen, schleimig-blutigen Durchfällen mit hohem Fieber und Abdominalkoliken. Die Diagnose wird durch den **Toxinnachweis** in der Stuhlkultur gesichert. Therapie der Wahl ist das Absetzen des auslösenden Antibiotikums. Medikamentös können **Metronidazol** oder **Vancomycin** eingesetzt werden.

Tab. 4.9 Toxinvermittelte Enteritiden durch Staphylococcus aureus und Clostridium botulinum

Merkmal	Staphylocoocus aureus	Clostridium botulinum
Epidemiologie und Formen	• häufig (hohe Dunkelziffer) • typisch ist das gleichzeitige Auftreten bei mehreren Menschen, die zuvor dasselbe gegessen haben	• selten (< 10 Fälle/Jahr) • Nahrungsbotulismus (am häufigsten) • Wundbotulismus • Säuglingsbotulismus
Inkubationszeit	• 1–12 h	• Nahrungsmittelbotulismus: 6 h bis wenige Tage • Wundbotulismus: ca. 10 Tage
Toxin	• hitzestabiles Enterotoxin (A–I), das auch durch 30 min Erhitzen bei 100 °C nicht zerstört wird • S. aureus kann Histidin (→ in der Fischmuskulatur reichlich enthalten) zu Histamin umsetzen → flush-artige Symptome	• hitzelabiles Neurotoxin, das irreversibel die Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte hemmt • 10-minütiges Kochen oder 30-minütiges Erhitzen der Lebensmittel auf 80 °C zerstört Keime und Toxine
Übertragung	• v. a. Ei- und Milchprodukte (z. B. gekochter Sahnepudding) • Kartoffel-, Nudelsalat, Fleisch	• v. a. anaerob konservierte Nahrungsmittel in Konservendosen oder Weckgläsern (**Cave:** kein Verzehr von Nahrungsmitteln aus vorgewölbten Konservendosen!)
Klinik	• heftiges Erbrechen mit Übelkeit, Diarrhö und evtl. abdominelle Krämpfe, ggf. Fieber	• Beginn mit Bauchschmerzen und akutem Brechdurchfall, der bei Fortschreiten in Obstipation übergehen kann • im Verlauf: allgemeine Muskelschwäche, periphere Nervenlähmungen, die typischerweise an den Hirnnerven beginnen (Doppelbilder, Ophthalmoplegia interna et externa, Akkomodationsschwäche, Ptosis, Dysphagie, Xerostomie, Dysarthrie) • typisch ist das Fehlen von Sensibilitätsstörungen und Fieber
Komplikationen	• Elektrolyt- und Wasserverluste • orthostatische Kreislaufdysregulation mit Kollaps	• absteigende Lähmungen mit Obstipation, Harnverhalt und Atemstillstand
Diagnostik	• Klinik und Anamnese einer akuten Gastroenteritis, die mehrere Personen betrifft, die gemeinsam in den letzten Stunden Nahrung verzehrt haben	• Nachweis von Toxin in Nahrungsmitteln, Serum oder Stuhl • parallele Erregeranzucht
Therapie	• symptomatisch (Antiemetika)	• intensivmedizinische Betreuung (ggf. Intubation) • Entfernung von nichtresorbiertem Toxin • frühzeitige Gabe eines trivalenten Botulismus-Antitoxins (ggf. monovalent nach Typenbestimmung); kein Antitoxin bei Säuglingsbotulismus • zusätzliche Wundrevision bei Wundbotulismus
Prognose	• gut, selbstlimitierender Verlauf innerhalb von 2–12 h	• Letalität des Nahrungsmittelbotulismus unbehandelt bis zu 70 % (unter intensivmedizinischer Therapie < 10 %)
Prophylaxe	• Lebensmittelhygiene (Kühllagerung < 8 °C, 2-malige Erhitzung von Fleischkonserven) • kein Honig an Kinder < 1. LJ • Beachtung von Verfallsdaten	
Meldepflicht	• keine	• Verdacht, Erkrankung und Tod

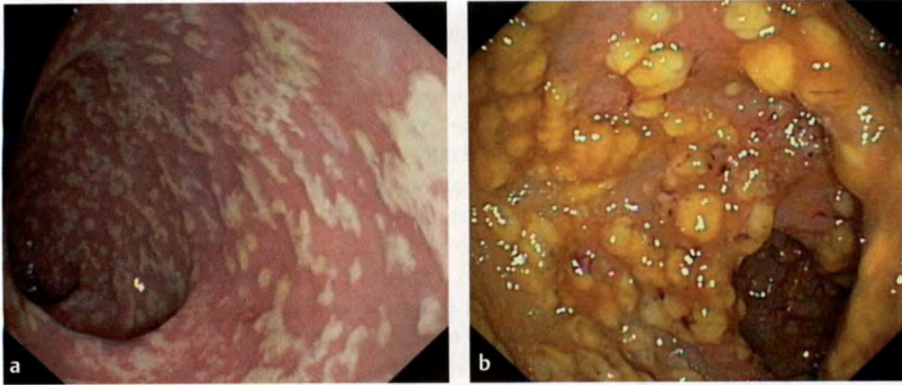


Abb. 4.5 **Pseudomembranöse Kolitis. a** Feine Pseudomembranen **b** Massive Plaquebildung. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

4.5.4 Ischämische Kolitis

Die ischämische Kolitis gehört in die Gruppe der ischämischen Darmerkrankungen. Betroffen sind v. a. ältere Patienten jenseites des 60. Lebensjahres. Die Erkrankung entwickelt sich i. d. R. auf dem Boden einer **generalisierten Atherosklerose**, die zu einer Lumeneinengung der Mesenterialgefäße führt. Häufig ist die **linke Kolonflexur** betroffen, da hier das Grenzgebiet zwischen dem Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior und inferior liegt. Die sog. Riolan-Anastomose ist besonders anfällig für atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwände, sodass die **Kollateraldurchblutung insuffizient** ist. Eine Reduktion des Herzzeitvolumens (z. B. bei Herzinfarkt, schweren Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Schock, Glykosideinnahme oder Langzeittherapie mit vasokonstriktorischen Substanzen) kann durch die atherosklerotische Vorschädigung zu einer **ischämisch bedingten entzündlichen Schädigung der Darmschleimhaut** und -wand führen. Klinisch werden ein akuter und ein chronischer Verlauf unterschieden:

- **chronischer Verlauf:** Im Vordergrund stehen Abdominalschmerzen und eine blutige Diarrhö.
- **akuter Verlauf:** Typisch sind akut auftretende, kolikartige Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, blutige Diarrhö und Fieber.

Zur frühzeitigen Diagnose einer Durchwanderungsperitonitis sollte bei betroffenen Patienten eine tägliche abdominale Palpation erfolgen (Abwehrspannung bei Peritonitis). Im Spätstadium kann sich eine Darmstriktur entwickeln. Diagnostische Methode der Wahl ist die **Koloskopie** (vorsichtig!). Hierbei zeigt sich im Frühstadium eine ödematös verdickte Schleimhaut mit Einblutungen, im späteren Verlauf fallen dunkel verfärbte Mukosaabschnitte, Ulzerationen und Stenosierungen auf.

RADIO In der **Abdomensonografie** zeigt sich eine massiv verbreiterte Darmwand. Im **Kolonkontrasteinlauf** imponieren ab ca. dem 3. Tag submuköse Ödeme als polypöse Kontrastmittelaussparungen, die wie Fingerabdrücke („thumb prints", **Abb. 4.6**) wirken. Die **Angiografie** zeigt ggf. Kaliberschwankungen und Gefäßverengungen. Da bei der ischämischen Kolitis aber i. d. R. kleinere Gefäßabschnitte betroffen sind, ist der angiografische Befund meist unauffällig.

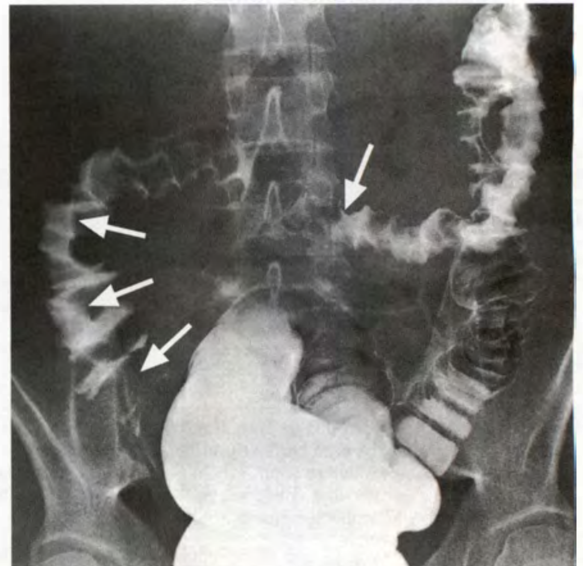


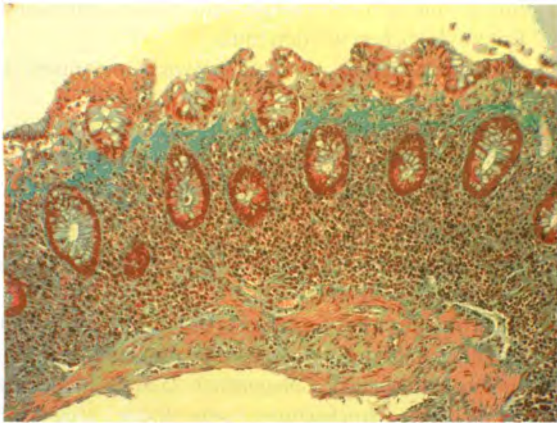
Abb. 4.6 **Typische „thumb prints" des Kolons (Pfeile).** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Häufig heilt die Kolitis unter konservativer Therapie im Verlauf einiger Wochen aus. Im akuten Stadium sollten die Patienten initial **parenteral ernährt** werden. Je nach Blutungsrisiko und Ätiologie (Gefäßsklerose) kann die Gabe von ASS oder anderen Antikoagulanzien in Erwägung gezogen werden. Bei persistierender Blutung oder ischämischer Darmgangrän muss der entsprechende **Darmabschnitt reseziert** werden.

4.5.5 Mikroskopische Kolitis

Es werden die **kollagene** und die **lymphozytäre Kolitis** unterschieden. Gemeinsames Kennzeichen ist eine **makroskopisch unauffällige Darmschleimhaut**.

Die mikroskopische Kolitis ist eine seltene Erkrankung, die v. a. Frauen im mittleren Alter betrifft. Die genaue Ätiopathogenese ist unklar. Medikamente (z. B. NSAR) könnten pathogenetisch eine Rolle spielen.



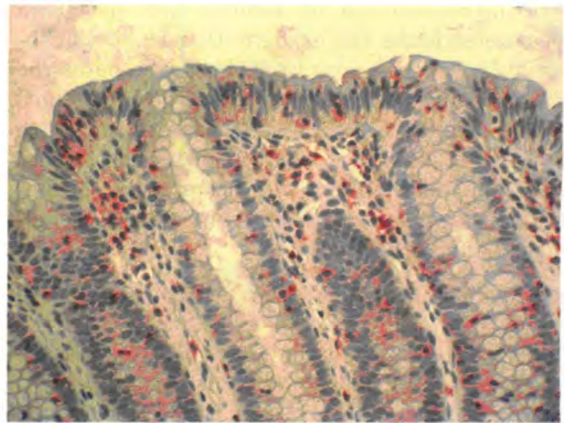


Abb. 4.7 Histologisches Bild der mikroskopischen Kolitiden. a Kollagene Kolitis. **b** Lymphozytäre Kolitis. [aus: Riemann et al., Gastroenterologie in Klinik und Praxis, Thieme, 2007]

Das typische Leitsymptom sind **breiige und wässrige Durchfälle**, i. d. R. ohne Blutbeimischung. Weitere Symptome sind **Gewichtsverlust**, **Abdominalschmerzen**, **nächtliche Diarrhö**, **Übelkeit** und **Meteorismus**. Die Diagnose einer mikroskopischen Kolitis kann nur mithilfe einer Biopsie mit histologischer Untersuchung gestellt werden. Da der Befall diskontinuierlich ist, müssen mehrere Biopsien von unterschiedlichen Stellen entnommen werden.

PATHO

Histologie:
- **kollagene Kolitis:** Typisch ist eine **segmentale Verdickung** des **subepithelialen Kollagenbandes** (verminderter Kollagenabbau) und eine lymphoplasmazelluläre Infiltration der Lamina propria (**Abb. 4.7a**).
- **lymphozytäre Kolitis:** Typisch ist eine **intraepitheliale Lymphozytose**in der Dickdarmschleimhaut, das Epithel ist abgeflacht und verschmälert (**Abb. 4.7b**).

Die Behandlung der mikroskopischen Kolitis erfolgt mit **Aminosalizylaten** und **Budesonid**. Die Diarrhö wird symptomatisch mit Loperamid therapiert. **NSARs** sollten **abgesetzt** werden, da sie die Entstehung einer mikroskopischen Kolitis begünstigen können. Nach Absetzen wurden spontane Remissionen beobachtet. Die Erkrankung verläuft i. d. R. **chronisch-rezidivierend** mit langen symptomlosen Intervallen.

4.5.6 Strahlenenterokolitis

Das Darmepithel ist aufgrund seiner hohen Zellteilungsrate sehr strahlenempfindlich. Etwa 50–75 % der Patienten entwickeln nach einer Bestrahlung des Abdominal- und Beckenbereichs eine akute Enterokolitis, 5–20 % der Patienten eine chronische Enterokolitis. Klinisch unterscheidet man:
- **akute Strahlenenterokolitis:** Innerhalb der ersten Wochen nach Bestrahlung treten Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö (auch blutig) und Bauchschmerzen auf. Charakteristisch ist ein spontanes Sistieren der Beschwerden innerhalb von Monaten.
- **chronische Strahlenenterokolitis:** Wochen bis Jahre nach der Bestrahlung treten wässrige und/oder blutige Diarrhö, Bauchschmerzen und ein Malabsorptionssyndrom (S. 225) auf. In frühen Stadien ist die Schleimhaut ödematös und kann Erosionen und Ulzerationen zeigen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine Schleimhautatrophie mit Fibrosierung, Stenosierung und Fistelbildung.

Therapeutisch werden **5-Aminosalicylsäure** und **Glukokortikosteroide** eingesetzt. Eine symptomatische Behandlung der Diarrhö erfolgt durch Gabe von Loperamid. Stenosierte Darmabschnitte und Fisteln müssen operativ reseziert werden.

4.6 Divertikulose und Divertikulitis

DEFINITION Als Divertikulose wird das Auftreten multipler Darmwandausstülpungen (Divertikel) bezeichnet. Kommt es im Bereich dieser Divertikel zu einer Entzündung, spricht man von einer Divertikulitis.

Epidemiologie: Bei der Divertikulose handelt es sich um eine Zilivationserkrankung, die durch die Ernährungsgewohnheiten in der westlichen Welt unterhalten wird. Die Divertikelbildung im Darm nimmt im Laufe des Lebens zu. Bei ca. 60 % der über 70-Jährigen findet sich eine Divertikulose. 20 % der Patienten mit asymptomatischer Divertikulose entwickeln im Verlauf eine symptomatische Divertikulitis.

PATHO

Ätiopathogenese: Bei den meisten Kolondivertikeln handelt es sich um sog. **Pseudodivertikel**, die durch einen Prolaps von Mukosa und Submukosa durch Lücken in der Tunica muscularis (Gefäßdurchtritte) entstehen. Dabei bilden komplette Pseudodivertikel eine deutliche Ausbuchtung der Darmwand, inkomplette Pseudodivertikel bleiben innerhalb der Darmwand und sind von außen nicht sichtbar. Am häufigsten ist das **Sigma** (80–90 %) betroffen. **Echte Divertikel** mit einer Ausstülpung aller Wandschichten sind deutlich seltener und finden sich meist im Bereich des **Zäkums** und des **Colon ascendens**.

Die Divertikulose ensteht durch eine **intraluminale Druckerhöhung** oder durch die altersbedingte Abnahme

der Darmwandelastizität im Rahmen einer **generellen Bindegewebsschäche.** Die häufigste Ursache für eine intraluminale Druckerhöhung ist die habituelle **chronische Obstipation** durch falsche (faserarme) Ernährung. Durch Stuhlaufstau im Bereich des Divertikelhalses können sich im Divertikel Bakterien vermehren und zu einer Entzündung führen (Divertikulitis). Bei Übergriff der Entzündung auf das umgebende Gewebe wird von einer Peridivertikulitis gesprochen.

Klinik: Klinische Symptome finden sich in erster Linie bei der Divertikulitis.

- **Divertikulose:** Sie ist i. d. R. asymptomatisch. Gelegentlich leiden die Patienten unter unspezifischen Symptomen, die denen eines Reizdarmsyndroms (S. 228) ähneln.
- **Divertikulitis:** Eine **Sigmadivertikulitis** manifestiert sich durch appendizitisähnliche Symptome mit **Schmerzen, Tenesmen** und **umschriebenem Peritonismus** im linken Unterbauch (**„Linksappendizitis"**). Zusätzlich treten Stuhlunregelmäßigkeiten (Diarrhö, Obstipation), Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Temperaturen auf. Eine **Zäkumdivertikulitis** geht mit **appendizitisähnlichen Schmerzen im** rechten Unter- und Mittelbauch einher („Appendizitis trotz Appendektomie").

Komplikationen: Die wichtigsten Komplikationen der **Divertikulose** sind die Divertikulitis (ca. 20 % der Fälle) und die Divertikelblutung (in ca. 5 % der Fälle).

Weitere wichtige Komplikationen der **Divertikulitis** sind:

- **gedeckte Perforation** mit Abszessbildung im parakolischen Raum und im Douglas-Raum (starke Schmerzen, septische Temperaturen, druckschmerzhafte Resistenz)
- **freie Perforation** mit generalisierter Peritonitis
- **Divertikelblutungen** (bei 10–15 % der Patienten) können mit massivem Blutverlust einhergehen, der ggf. durch Volumensubstitution und Erythrozytenkonzentrat ausgeglichen werden muss
- **Darmstenosierung**, die zur Entwicklung eines Dickdarmileus führen können
- **Fistelbildung**, mit 65 % am häufigsten kolovesikale Fisteln (Pneumaturie, Fäkalurie und rezidivierende Harnwegsinfektionen), zu 25 % kolovaginale Fisteln.

Diagnostik:

- **Divertikulose :** Sie ist ein häufiger Zufallsbefund bei der Koloskopie (**Abb. 4.9**).
- **Divertikulitis:** Hier findet sich in der klinischen Untersuchung häufig eine **lokalisierte Abwehrspannung** im linken Unterbauch. Gelegentlich lässt sich in diesem Bereich eine **druckschmerzhafte Walze** palpieren. Die rektale Palpation des Douglas-Raums wird häufig als schmerzhaft empfunden. Labordiagnostisch lassen sich **erhöhte Entzündungsparameter** nachweisen.

Die Diagnose der akuten Divertikulitis wird durch die Kombination aus klinischer Symptomatik (s. o.), Labordiagnostik (erhöhte Entzündungsparameter), Sonografie und CT gestellt.

RADIO

Diagnostische Methode der Wahl bei V. a. Divertikulitis ist die **CT**. Mit ihr gelingt der sichere Nachweis entzündlicher Darmwandveränderungen und akuter Komplikationen wie Abszessbildungen und Perforation (freie Luft im Abdomen). Die **Sonografie** zeigt bei Divertikulitis eine **ödematös verdickte Darmwand** (**Abb. 4.8**) mit schießscheibenähnlichem Querschnitt (**Targetzeichen**). Sie eignet sich gut zum Nachweis von lokalen Abszessen bei gedeckter Perforation. Mithilfe der **Abdomenübersichtsaufnahme** lassen sich eine Perforation (freie Luft) und ein Ileus (Spiegelbildung) nachweisen. Im **entzündungsfreien Intervall** sollten immer eine **Koloskopie** zum Karzinomausschluss, ggf. mit Biopsieentnahme bei suspekten Befunden, und evtl. ein **Kolonkontrasteinlauf** mit wasserlöslichem Kontrastmittel (**Abb. 4.9**) zum Nachweis von Stenosen und Fisteln durchgeführt werden.



Abb. 4.8 Sonografischer Befund bei Divertikulitis. Massive Wandverdickung des Sigmas und Darstellung eines ebenfalls wandverdickten Divertikels. [aus: Riemann et al., Gastroenterologie in Klinik und Praxis, Thieme, 2007]



Abb. 4.9 Kolonkontrastdarstellung multipler Sigmadivertikel (Pfeile). [aus: Reiser, Kuhn, Drebus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2006]

Tab. 4.10 Stadieneinteilung der Divertikulitis nach Hansen und Stock

Stadium	Symptomatik
0	asymptomatische Divertikulose (am häufigsten)
I	akute unkomplizierte Divertikulitis
II	akute komplizierte Divertikulitis • IIa: Peridivertikulitis • IIb: gedeckte Perforation, parakolischer Abszess, Fistelbildung • IIc: freie Perforation
III	chronisch-rezidivierende Divertikulitis

MERKE Die Koloskopie und der Kolonkontrasteinlauf sind bei einer akuten Divertikulitis aufgrund der erhöhten Perforationsgefahr kontraindiziert!

Stadieneinteilung: Die Divertikulitis wird anhand der klinischen Symptomatik und der CT-Befunde in 3 Stadien eingeteilt (**Tab. 4.10**).

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das Kolonkarzinom. Im Hinblick auf die Fistelbildung muss auch an einen Morbus Crohn gedacht werden. Weitere Differenzialdiagnosen sind das Reizdarmsyndrom, die Appendizitis und die ischämische Kolitis.

Therapie: Zur Behandlung der Divertikulose wird eine **Änderung der Lebensgewohnheiten** empfohlen. Die wichtigsten Maßnahmen sind eine Ernährungsumstellung auf faserreiche Kost mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr und ausreichende Bewegung. Die Therapie der akuten Divertikulitis umfasst **Nahrungskarenz, parenterale Ernährung, Kühlung** (Eisblase) und die **Gabe von Breitbandantibiotika** (nach Abnahme der Blutkulturen zur Erregerdiagnostik). Leichte Verläufe können evtl. ambulant durch ballaststoffarme Ernährung, orale Antibiose und Spasmolyse therapiert werden.

PHARMA

Die **antibiotische Therapie** sollte Anaerobier und gramnegative Bakterien erfassen. Wirksam ist z. B. die Kombination von **Metronidazol** und **Fluorchinolonen** wie Ciprofloxacin. Alternativ zu Ciprofloxacin können auch Cephalosporine der 2. oder 3. Generation (z. B. Cefotiam) eingesetzt werden. Bei krampfartigen Schmerzen ist der Einsatz von Spasmolytika und bei starker Schmerzsymptomatik die Gabe von Pethidin (Meperidine) indiziert.

Interventionelle Therapie: Abszesse werden durch Sonografie- oder CT-gesteuerte perkutane Abszessdrainage entlastet.

Operative Therapie: Indikationen und Zeitpunkt zeigt **Tab. 4.11**. Näheres s. Chirurgie S. B 125.

Tab. 4.11 Indikationen und Zeitpunkt der operativen Therapie einer Divertikulitis

OP-Zeitpunkt	Indikationen
notfallmäßig	freie Perforation, Ileus, starke, konservativ nicht zu beherrschende Darmblutungen
dringlich	gedeckte Perforation, Fisteln, Stenosen und perkutan nicht zu drainierende Abszesse
elektiv	rezidivierende Divertikulitiden

4.7 Durchblutungsstörungen des Darms

4.7.1 Akuter Mesenterialarterienverschluss (akuter Mesenterialinfarkt)

DEFINITION Akuter Verschluss einer Mesenterialarterie mit Darmischämie und Gangrän des betroffenen Darmsegments (Mesenterialinfarkt).

Ätiopathogenese: Ursächlich für einen akuten Mesenterialinfarkt sind **akute arterielle Thrombosen** auf dem Boden eines atherosklerotisch vorgeschädigten Gefäßes (ca. 70 %) oder **kardiale Embolien** (ca. 30 %). Sehr seltene Ursachen sind Aortenaneurysmata oder -dissektionen oder entzündliche Gefäßveränderungen (z. B. Takayasu-Arteriitis oder Panarteriitis nodosa, s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 476 bzw. S. 471).

PATHO

Am häufigsten (> 90 %) wird der akute Mesenterialinfarkt durch einen **Verschluss der A. mesenterica superior** ausgelöst, die den größten Anteil des Darms (von der Flexura duodenojejunalis bis zur linken Kolonflexur) mit Blut versorgt. Dies liegt einerseits daran, dass der spitze Abhang der A. mesenterica superior aus der Aorta eine Prädilektionsstelle für Embolien und arterielle Thrombosen darstellt. Andererseits ist die A. mesenterica superior – anders als der Truncus coeliacus und die A. mesenterica inferior – eine funktionelle Endarterie, sodass ein akuter Hauptstammverschluss nicht kompensiert werden kann und praktisch immer zum Darminfarkt führt. Akute Verschlüsse der A. mesenterica inferior (versorgt das distale Kolon und Rektum) werden gut kompensiert, da sie über die **Riolan-Anastomose** mit dem Stromgebiet der A. mesenterica superior verbunden ist.

Klinische Pathologie: Der akute Mesenterialarterienverschluss führt aufgrund der ausgeprägten kollateralen Blutversorgung des Darms zu einem **hämorrhagischen Infarkt**. Makroskopisch imponieren die betroffenen Darmabschnitte gebläht, dunkelrot und brüchig (**Abb. 4.10**).

Klinik: Klinisch verläuft der akute Mesenterialinfarkt häufig in 3 Phasen (**Tab. 4.12**).

Bei Verschluss kleinerer Gefäße kommt es häufig zur lokal begrenzten ischämischen Kolitis (S. 238).

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach prädisponierenden Grunderkrankungen gefragt werden. Für eine akute Mes-



Abb. 4.10 Darminfarkt. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Tab. 4.12 Klinischer Verlauf des akuten Mesenterialinfarkts

Stadium	Pathogenese	klinische Symptome
Initialstadium	Infarzierung (0–6 h nach Gefäßverschluss)	Leitsymptom: akut einsetzende, heftige, diffuse Bauchschmerzen, weiche Bauchdecke (keine Abwehrspannung) Begleitsymptome: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unruhe, Schweißausbrüche, Tachykardie, Hyperperistaltik
Intervallstadium	Darmwandnekrose (7–12 h nach Gefäßverschluss)	Rückgang der Schmerzen („Stadium des faulen Friedens"), Verschlechterung des Allgemeinzustands, Entwicklung eines paralytischen Ileus mit Hypo- bis Aperistaltik
Endstadium	diffuse Peritonitis (12–48 h nach Gefäßverschluss)	akutes Abdomen mit Abwehrspannung, blutiger Stuhlgang, Meläna, Erbrechen, paralytischer Ileus, progredientes Kreislauf- und Multiorganversagen

enterialarterienthrombose spricht eine Angina abdominalis in der Vorgeschichte. Viele Patienten mit embolischen Mesenterialverschluss leiden vorberichtlich an Herzerkrankungen (z. B. Vorhofflimmern). Bei der **rektalen Untersuchung** findet man häufig **Blut** am **Fingerling**. Auskultatorisch hört man bei der akuten Mesenterialarterienthrombose evtl. ein **pulssynchrones Strömungsgeräusch** im Oberbauch, bei Patienten mit embolischem Mesenterialverschluss lässt sich evtl. ein **unregelmäßiger Puls** als Hinweis auf ein Vorhofflimmern tasten. Zur Sicherung sollte ein **EKG** geschrieben werden. Der wegweisende Befund in der **Labordiagnostik** ist ein **erhöhter Serumlaktatwert** (> 4 mmol/l). Zusätzlich lassen sich häufig ein LDH-Anstieg, eine metabolische Azidose, Leukozytose und ein erhöhter Hämatokrit (→ Flüssigkeitssequestration bei paralytischem Ileus) nachweisen.

MERKE Die Kombination aus **akutem Abdomen** und **absoluter Arrhythmie** muss an einen Mesenterialinfarkt denken lassen! Ein Serumlaktatspiegel von **> 20 µg/ml** ist bei Verdacht auf Mesenterialinfarkt ebenfalls wegweisend.

RADIO

Methode der Wahl ist die **CT-Angiografie.** Sie sollte unverzüglich bei V. a. akuten Mesenterialinfarkt durchgeführt werden, um irreversible Darmschädigungen möglichst zu verhindern. Bestätigt sich der Verdacht, muss der Patient **sofort operiert** werden. Alternativ ist auch eine Angiografie (Zöliakografie) möglich – mit ihr kann der Verschluss in > 90 % der Fälle nachgewiesen werden und sie bietet zudem die Möglichkeit einer interventionellen Therapie.

In der Sonografie sind im Spätstadium stehende, verdickte Darmschlingen und freie Flüssigkeit nachweisbar. Die **Röntgen-Abdomenübersicht** zeigt zu diesem Zeitpunkt Luftspiegel und erweiterte Dünndarmschlingen als Hinweis auf einen Ileus (s. Chirurgie S. B 116).

Als Ultima Ratio muss eine **diagnostische Laparoskopie** durchgeführt werden.

MERKE Bei V. a. akuten Mesenterialinfarkt muss aus Zeitgründen auf eine **weiterführende Diagnostik verzichtet** werden, da die **Ischämietoleranzzeit** des Darms nur etwa **6 h** beträgt. Wird innerhalb dieser Zeitspanne keine revaskularisierende Therapie eingeleitet, ist der betroffene Darmabschnitt irreversibel geschädigt.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch muss an alle Ursachen des **akuten Abdomens** (s. Leitsymptome S. C 71) gedacht werden. Bei der angiologischen Differenzialdiagnose stehen folgende Krankheitsbilder im Vordergrund:

- **Mesenterialvenenthrombose** (S. 243): Die Mesenterialvenenthrombose verläuft weniger dramatisch als der arterielle Infarkt. Die Symptome setzen langsam ein. Im Vordergrund stehen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und blutiger Durchfall. Pathologisch handelt es sich um einen hämorrhagischen Darminfarkt mit livider Verfärbung der infarzierten Darmabschnitte und ausgeprägten Einblutungen.
- **Non-okklusive Mesenterialischämie** (NOMI): Der NOMI liegt eine Abnahme der mesenterialen Perfusion durch Reduktion des Herzzeitvolumens oder lokale Gefäßspasmen zugrunde. Prädisponierend wirken Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Herzglykosidtherapie (Vasospasmus im Splanchnikusgebiet) oder langfristige Gabe adrenerger Substanzen. Klinisch kommt es zum Bild der **ischämischen Enterokolitis** (S. 238).

Therapie:

Sofortmaßnahmen: Parallel zur Diagnostik muss eine **Antikoagulation** mit **Heparin** begonnen werden. Außerdem sollte ein ZVK zur Flüssigkeitsbilanzierung angelegt werden. Außerdem müssen eine Schockprophylaxe/-therapie durch Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, eine **intravenöse Antibiose**, die sich gegen gramnegative und -positive Keime richtet (z. B. Piperacillin und Tazobactam) und eine suffizienze **Analgesie** eingeleitet werden.

Operative Therapie: Entscheidend ist die sofortige operative Embolektomie oder Thrombektomie zur Wiederherstellung der viszeralen Durchblutung (innerhalb der ersten 6 h). Die Rekonstruktion nach Thrombektomie erfolgt mit einer Patchplastik oder einem intestinalen Bypass. Bereits infarzierte Darmsegmente müssen reseziert werden.

Eine angiografische Thrombolyse ist nur selten möglich.

Postoperative Therapie: Vollheparinisierung, bei Einsatz von Kunststoffprothesen und weiter bestehender Embo-

liequelle Umstellung auf **orale Antikoagulation** (Vitamin-K-Antagonisten).

Prognose: Die Letalität des akuten Mesenteriainfarkts beträgt 80 %.

4.7.2 Chronische Mesenterialischämie

Synonym: Ortner-Syndrom

DEFINITION Chronische Verschlusskrankheit der Mesenterialgefäße mit ischämischer Schädigung des Darms.

Ätiologie: Die häufigste Ursache des chronischen Mesenterialarterienverschlusses ist die **Atherosklerose** der darmversorgenden Arterien. Typischerweise erkranken Patienten höheren Alters.

PATHO

Pathophysiologie: Durch die vielen physiologischen Anastomosen zwischen den 3 großen Darmarterien (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, A. mesenterica inferior) bleiben chronische Verschlüsse einer Arterie i. d. R. asymptomatisch. Im Rahmen des chronischen Verschlussprozesses entwickeln sich aus den Anastomosen kräftige Kollateralen, die die mangelnde Durchblutung kompensieren können. **Symptomatisch** wird die viszerale Verschlusskrankheit erst, wenn **2** der **3 Mesenterialgefäße hochgradig stenosiert** sind.

Klinik: Die viszerale Verschlusskrankheit lässt sich in 4 Stadien einteilen (Tab. 4.13). Ihr **Leitsymptom** ist die **Angina abdominalis** (postprandiale Bauchschmerzen). Mit der Nahrungsaufnahme übersteigt der Durchblutungsbedarf des Darms die poststenotische Perfusionskapazität, es entsteht ein relatives Sauerstoffdefizit mit ischämiebedingten Schmerzen (Stadium der chronisch-kompensierten Ischämie). Im weiteren Verlauf entwickelt sich durch die zunehmende Darmischämie ein **Malabsorptionssyndrom** mit Gewichtsverlust, Fettstühlen, Meteorismus und Mangelerscheinungen und/oder eine **ischämische Kolitis** mit blutiger Diarrhö, Übelkeit und Fieber (Stadium der chronisch-kritischen Ischämie). Schreitet der Stenosierungsprozess bis zum vollständigen Verschluss der Mesenterialarterie fort, entwickelt sich das klinische Bild des Mesenterialinfarktes (S. 241).

MERKE Die Kombination aus postprandialen Schmerzen, Malabsorption und abdominellem Gefäßgeräusch wird **Ortner-Trias** genannt.

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach postprandialen Bauchschmerzen und Risikofaktoren für eine Atherosklerose gefragt werden. Bei der **körperlichen Untersuchung** lassen sich häufig pulssynchrone Strömungsgeräusche über dem Abdomen auskultieren.

RADIO

Gesichert wird die Diagnose mithilfe der Bildgebung. Erste Hinweise bietet die **Duplexsonografie**, mit der sich eine poststenostische Zunahme der Flussgeschwindigkeit nachweisen lässt (> 200 cm/s sind pathognomonisch für eine relevante Stenose). Einschränkungen bestehen bei adipösen und nicht nüchternen Patienten. Alternativ lässt sich die Viszeralarterienstenose mit der **CT-** oder **MRT-Angiografie** nachweisen. Methode der Wahl ist nach wie vor die **Angiografie** (Zöliakografie). Nur mit ihrer Hilfe kann das Ausmaß der Stenosierung erfasst und die korrekte Therapie geplant werden.

Tab. 4.13 Klinische Stadien der viszeralen Verschlusskrankheit

Stadium	Symptome
I	asymptomatisch (Zufallsbefund in der Sonografie oder Arteriografie)
II	Angina abdominalis (postprandiale, ischämische Abdominalschmerzen)
III	abdomineller Dauerschmerz, Malabsorptionssyndrom, ggf. ischämische Kolitis (S. 238)
IV	Mesenterialinfarkt (S. 241)

Therapie: Kurzstreckige Stenosen können **interventionell** mit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und evtl. Stentimplantation versorgt werden. Ist eine interventionelle Behandlung nicht möglich, kann eine **operative Revaskularisation** mit der Thrombendarteriektomie (TEA) oder der Anlage eines aortoarteriellen Bypasses erfolgen. Ischämische Darmabschnitte müssen reseziert werden.

Prognose: Sie wird durch die Progression der zugrunde liegenden Atherosklerose bestimmt.

4.7.3 Mesenterialvenenthrombose

Venöse Thrombosen machen ca. 15 % der abdominellen Gefäßverschlüsse aus. Sie treten gehäuft bei Patienten mit Pfortaderthrombose, Thrombophlebitis migrans, entzündlichen Prozessen im Abdominalbereich (z. B. Appendizitis) oder Thrombophilie auf. Auch bei Kompression von Gefäßen durch Tumoren oder paraneoplastisch kann es zu Mesenterialvenenthrombosen kommen.

Die Patienten berichten über langsam einsetzende abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Hämatemesis und blutige Diarrhö oder Teerstuhl. Häufig tritt ein hämorrhagischer Aszites auf, der in der Sonografie diagnostiziert und durch Punktion abgeklärt werden kann. In der (CT-)Angiografie fehlt die Darstellung des venösen Systems.

Therapeutisch muss je nach Zustand des Patienten zwischen fibrinolytischer Therapie und operativer Thrombektomie mit Resektion infarzierter Darmabschnitte und begleitender Antikoagulation gewählt werden. Bei Darmgangrän mit Durchwanderungsperitonitis ist eine Laparotomie mit Darmresektion unumgänglich. Der betroffene Darmabschnitt ist aufgrund der hämorrhagischen Infarzierung dunkelrot verfärbt.

Zur langfristigen Behandlung sollte eine orale Antikoagulation eingeleitet werden. Angaben zur Letalität der akuten Mesenterialvenenthrombose schwanken stark (40–90 %). Als Komplikation ist besonders das Kurzdarm-Syndrom bei Resektion großer Dünndarmabschnitte gefürchtet.

5 Leber

5.1 Grundlagen

5.1.1 Aufgaben der Leber

Die Leber ist das **zentrale Stoffwechselorgan** des menschlichen Körpers. Über die Pfortader wird ihr das nährstoffreiche Blut aus dem Magen-Darm-Trakt zugeführt. Die Nährstoffe werden von den Hepatozyten aufgenommen und verwertet bzw. abgebaut und wieder an das Blut abgegeben. Auf diese Weise versorgt die Leber den Organismus mit lebenswichtigen Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten. Als **größte exokrine Drüse** des Körpers ist sie über die **Synthese** und **Sekretion der Galle** an der Verdauung von Fetten und fettlöslichen Vitaminen beteiligt. Außerdem hat sie eine wichtige **Entgiftungs-** und **Ausscheidungsfunktion** und dient vielen Substanzen als **Speicherort. Tab. 5.1** fasst die wichtigsten physiologischen Funktionen der Leber zusammen.

5.1.2 Pathophysiologie

Die Leber reagiert auf die unterschiedlichsten Schädigungen, z. B. Infektionen, toxische Substanzen (Alkohol, Medikamente) oder Sauerstoffmangel, mit relativ einheitlichen und unspezifischen Reaktionsmustern. Zu den typischen Reaktionen des Lebergewebes gehören **Entzündungen des Leberparenchyms** (Hepatitis, S. 247), eine **Leberverfettung** (Fettlebererkrankungen, S. 252) und die **intrahepatische Cholestase** (S. 245). Das Endstadium chronischer Lebererkrankungen ist, unabhängig von der Ursache, die **Leberzirrhose** (S. 258), die zu einer portalen Hypertension und ihren typischen Folgen (S. 261) führt.

Metabolische Leberinsuffizienz: Die wichtigste klinische Folge der o. g. Veränderungen ist die Entwicklung einer metabolischen Leberinsuffizienz. Pathogenetisch liegt der Leberinsuffizienz ein Untergang von funktionstüchtigem Lebergewebe zugrunde. Die häufigsten **Ursachen für ein akutes Leberversagen** sind fulminant verlaufende Hepatitiden und Vergiftungen. Eine chronische Leberinsuffizienz entsteht im Rahmen von Alkoholismus, chronisch-persistierenden Hepatitiden, Medikamentenschädigungen, Stoffwechselerkrankungen und einer länger bestehenden intra- oder posthepatischen Cholestase.

Die **klinischen Symptome** einer akuten und chronischen Leberschädigung werden unter dem Oberbegriff der Leberinsuffizienz zusammengefasst. Sie sind Aus-

Tab. 5.1 Aufgaben der Leber

physiologische Funktion	Erläuterung
Kohlenhydratstoffwechsel	Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels durch: • Speicherung überschüssiger Glukose in Form von Glykogen (Glykogensynthese) • bei Überschreiten der Kohlenhydratspeicherkapazität Umwandlung der Kohlenhydrate in Triglyzeride (Lipogenese) • Freisetzung der Glukose aus den Glykogenspeichern (Glykogenolyse) oder Neusynthese aus Aminosäuren, Laktat, Pyruvat und Glyzerin (Gluconeogenese) bei sinkendem Blutzuckerspiegel oder erhöhtem Energiebedarf • Umwandlung von „Austauschzuckern" wie Galaktose und Fruktose in Glukose
Proteinstoffwechsel	Synthese körpereigener Proteine aus den in der Leber und im Darm zu Aminosäuren und Ammoniak abgebauten Nahrungseiweißen, z. B.: • Albumin • Transportproteine wie Coeruloplasmin und Transferrin • Akut-Phase-Proteine • Gerinnungs- und Komplementfaktoren • Cholinesterase • Apolipoproteine • α_1-Antitrypsin.
Fettstoffwechsel	Abhängig vom Nahrungsfettangebot erfolgen in der Leber: • Neubildung von Triglyzeriden aus Kohlenhydraten und Aminosäuren (Lipogenese) oder ein Abbau der Fettreserven (Lipolyse) • Speicherung der synthetisierten Triglyzeride • Einbau der Triglyzeride in VLDL und Abgabe in das Blut • Synthese von Cholesterin und Gallensäuren
Sekretion	• Synthese und Sezernierung von etwa 700 ml Gallenflüssigkeit pro Tag • Bildung (Somatomedine), Aktivierung (Vitamin D, Schilddrüsenhormone) und Abbau (Sexualhormone) von Hormonen
Speicherfunktion	• Speicherung von Vitaminen und Spurenelementen und bedarfsgerechte Abgabe an den Körper
Abbau, Entgiftung und Ausscheidung	• Abbau endogener (z. B. Sexualhormone) und exogener (z. B. Medikamente) Substanzen • Entgiftung und Ausscheidung nutzloser oder schädlicher Stoffwechselprodukte (z. B. Ammoniak, Bilirubin) oder Fremdstoffe (Arzneimittel) durch Biotransformation • Einschleusung des beim Proteinabbau entstehenden neurotoxischen Ammoniaks in den Harnstoffzyklus und Umwandlung zu ungiftigem, harngängigem Harnstoff

druck der verminderten Syntheseleistung und Entgiftungsfunktion der Leber. Zu ihnen zählen:
- Ikterus (Störung der Bilirubinkonjugation und -elimination)
- erhöhte Blutungsneigung (Gerinnungsfaktormangel)
- Ödem- und Aszitesbildung (Hypoalbuminämie)
- hepatische Enzephalopathie (Ammoniakanstieg)
- Malabsorption und Kachexie (verminderte Proteinsynthese).

5.1.3 Leitsymptome

- **Ikterus:** s. Leitsymptome S. C 12.
- **Aszites:** s. Leitsymptome S. C 73.
- **Hepatomegalie:** s. Leitsymptome S. C 74.

Cholestase

DEFINITION Störung der Gallesekretion oder des Galleabflusses mit Rückstau von gallenpflichtigen Substanzen ins Blut und Erhöhung der Cholestaseparameter.

Cholestaseformen und Ätiologie: Abhängig von der Lokalisation der Galleabflussstörung werden 2 Formen unterschieden:
- **intrahepatische Cholestase:** Störung der hepatozytären Gallesekretion oder des intrahepatischen Galletransports.
- **extrahepatische Cholestase** (obstruktiv): bei Obstruktion der extrahepatischen Gallengänge durch intraluminalen Verschluss oder Kompression von außen.

Mögliche Ursachen einer Cholestase zeigt **Tab. 5.2**.

Darüber hinaus kann man primär cholestatische Erkrankungen (S. 256) von sekundär cholestatischen Erkrankungen (z. B. Cholestase bei Choledocholithiasis) unterscheiden.

Tab. 5.2 Ursachen der intra- und extrahepatischen Cholestase

Cholestaseform	Ätiologie
intrahepatisch	• infektiöse oder toxische Schädigung der Leberzellen (z. B. Virushepatitis, Alkohol) oder der Gallengänge (Cholangitis), Arzneimittel (**Tab. 5.10**) oder Toxine • Stoffwechselerkrankungen der Leber • Mukoviszidose, familiäre Syndrome (z. B. Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom) • Hypoxie (Sepsis, Schockleber) • Destruktion der Gallengänge (z. B. bei primär-biliärer Zirrhose, bei primär-sklerosierender Cholangitis oder nach Lebertransplantation [„vanishing bile duct syndrome"])
extrahepatisch	• intraluminaler Verschluss: Steine, Papillenstenose, Entzündungen, Strikturen und Parasiten (z. B. Askariden, Bilharziose) • Kompression von außen: Entzündungen der Umgebung (z. B. Pericholezystitis, Pankreatitis, Leberabszess), Pankreaspseudozysten, Pankreas- oder Gallengangkarzinom, Mirizzi-Syndrom • nichtobstruktiv: Rechtsherzinsuffizienz, totale parenterale Ernährung

Klinik: Die Klinik der Cholestase ist abhängig von ihrer Ursache und der Dauer ihres Bestehens. Mögliche Symptome sind **Ikterus** und quälender **Juckreiz** (Pruritus). Der Juckreiz entsteht durch Ablagerung von Gallensäuren in der Haut. Durch eine Störung der Fettverdauung und -absorption kann es zu einem **Malassimilationssyndrom** mit Steatorrhö, Meteorismus, Gewichtsverlust und Vitaminmangelerscheinungen kommen. Die verminderte Ausscheidung von Cholesterin kann zu Cholesterineinlagerungen in der Haut führen, die klinisch als **Xanthelasmen** imponieren (häufig im Bereich des inneren Augenwinkels).

Komplikationen: Spätfolge einer chronischen Cholestase ist die Entwicklung einer **biliären Zirrhose.**

Diagnostik: Im Labor findet sich ein **Anstieg der klassischen Cholestaseparameter:** AP, γ-GT und Bilirubin. Typisch ist auch eine **Bilirubinurie** mit **Braunfärbung des Urins**. Aufgrund der fehlenden biliären Galleexkretion ist der Stuhl durch die fehlenden Stuhlfarbstoffe hell. Eine Differenzierung zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase gelingt mithilfe der **Sonografie**. Bei autoimmuner Genese kann die serologische Untersuchung Hinweise geben, z. B. IgM-Erhöhung, mitochondriale AK (AMA, ANCA). Die Ätiologie einer intrahepatischen Cholestase lässt sich nur histologisch sicher klären.

Bei intrahepatisch bedingter Cholestase können die Stuhlentfärbung und der Juckreiz fehlen, wenn der Galleabfluss nicht komplett verlegt ist.

RADIO

Im nichtgestauten Zustand lassen sich die intrahepatischen Gallengänge sonografisch nicht darstellen. Bei der extrahepatischen Cholestase zeigt sich proximal des Verschlusses eine Aufweitung der Gallengänge, manchmal gelingt auch der Nachweis des Abflusshindernisses (z. B. Konkremente). Typisch für die extrahepatische Cholestase ist das sog. **Doppelflintenphänomen**, das durch die parallel verlaufenden Lumina der geweiteten intrahepatischen Gallengänge und Lebervenen entsteht. Als weitere diagnostische Maßnahmen werden bei extrahepatischer Cholestase die **ERCP** oder die **MRCP** eingesetzt.

Therapie: Therapie der Wahl bei obstruktiver Cholestase ist die **endoskopische Beseitigung des Abflusshindernisses** (z. B. Steinentfernung, Stenteinlage) zur Wiederherstellung der Drainage. Bei der intrahepatischen Cholestase steht – soweit möglich – die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund.

5.1.4 Diagnostik

Anamnese: Hierbei sollte nach Art und Dauer der Beschwerden sowie vorliegenden Risikofaktoren für eine Lebererkrankung (z. B. Alkohol-Abusus) gefragt werden.

Körperliche Untersuchung: Im Spätstadium chronischer Lebererkrankungen kommt es zu typischen, an der Haut sichtbaren **Leberhautzeichen** (**Abb. 5.1**):
- Spider naevi (Gefäßspinnen), v. a. im Bereich des Thorax und Gesichts

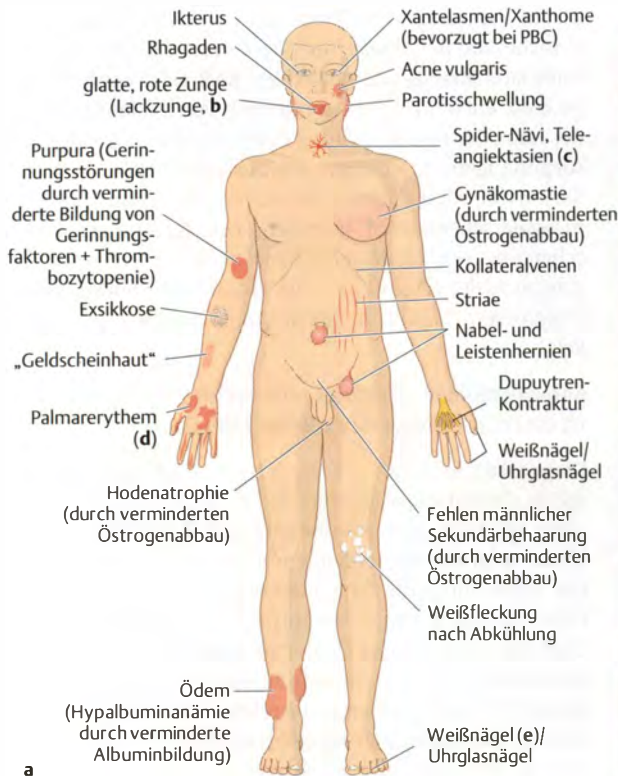




Abb. 5.1 Leberhautzeichen. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

- Palmar- und Plantarerythem
- Lacklippen und Lackzunge
- Mundwinkelrhagaden
- Kratzspuren durch chronischen Juckreiz
- Hautatrophie mit Teleangiektasien
- Weißnägel
- Ikterus
- Dupuytren-Kontraktur.

Darüber hinaus können weitere typische Symptome, wie Bauchglatze, Caput medusae oder Hodenatrophie, auftreten.

Labordiagnostik bei Lebererkrankungen:
Indikatoren einer Leberzellschädigung:
- **zytoplasmatische Enzyme:** Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Laktatdehydrogenase (LDH)
- **mitochondriale Enzyme:** Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT; etwa ⅓ auch im Zytoplasma) und Glutamat-Dehydrogenase (GLDH).

Diese Enzyme werden bei Leberzellschädigung vermehrt freigesetzt und steigen somit im Blut an.

Die unterschiedliche Lokalisation der Leberenzyme macht man sich bei der **Abschätzung des Leberschadens** zunutze:
- Bei einer **leichten Leberschädigung** mit Störung der Funktion der Zellmembran, aber ohne Zelluntergang kommt es zu einem Anstieg der zytoplasmatischen Enzyme (GPT, LDH, teilweise GOT).
- Bei einer **schweren Leberschädigung** mit Zelluntergang können auch die mitochondrialen Enzyme (GOT und GLDH) in das Blut übertreten.

MERKE In der Routinediagnostik werden zur Überprüfung der Leberzellintegrität häufig nur die beiden Transaminasen bestimmt. Wegen der unterschiedlichen Lokalisation von GOT und GPT in den Hepatozyten bietet der GOT/GPT-Quotient (**de-Ritis-Quotient**) einen ersten Anhalt zur Abschätzung des Ausmaßes der Leberschädigung:
- de-Ritis-Quotient < 1: leichte Leberschädigung
- de-Ritis-Quotient > 1: schwere Leberschädigung.

Cholestaseparameter: Bei einer Cholestase kommt es zu einem Anstieg von Enzymen, die in den Gallengangepithelien gebildet und mit der Galle ausgeschieden werden. Zu diesen Enzymen zählen die **γ-Glutamyl-Transferase** (γ-GT), die **alkalische Phosphatase** (AP) und die Leucin-Aminopeptidase (LAP). Zudem kann das in der Leber **konjugierte Bilirubin** nicht mehr ausgeschieden werden und steigt deshalb im Serum an.

MERKE Bei einer Cholestase kommt es zum Anstieg der klassischen Cholestaseparameter:
- γ-Glutamyl-Transferase (γ-GT)
- alkalische Phosphatase (AP)
- direktes Bilirubin.

Indikatoren für eine Leberinsuffizienz: Die wichtigsten laborchemischen Indikatoren für eine **verminderte Syntheseleistung** der Leber sind:

- Konzentrationsabnahme der Cholinesterase (CHE)
- Abnahme der Albuminkonzentration
- Erniedrigung des Quickwertes (verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren).

Indikatoren für eine **verminderte Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion** sind erhöhte Serumkonzentrationen von Ammoniak und Bilirubin.

RADIO

Bildgebende Diagnostik: Das bildgebende Verfahren der ersten Wahl bei V.a. eine Lebererkrankung ist die **Sonografie**. Mit ihrer Hilfe lassen sich Veränderungen der Organkontur, -größe und -struktur nachweisen. Darüber hinaus können Raumforderungen diagnostiziert und z.T. auch differenziert werden (z.B. Tumor vs. Zyste). Verdächtige Areale können sonografiegesteuert punktiert und histologisch untersucht werden. Aszites kann nachgewiesen und ggf. sonografiegesteuert abpunktiert werden. Die **Farbduplexsonografie** ist bei der portalen Hypertension zur Beurteilung der Flussverhältnisse indiziert. Bei unklaren sonografischen Befunden oder dem Staging maligner Leberprozesse kommen die **MRT** oder die **kontrastmittelverstärkte CT** zum Einsatz.

5.2 Hepatitis

5.2.1 Grundlagen

DEFINITION Als Hepatitis wird eine entzündliche Schädigung des Lebergewebes unterschiedlicher Ätiologie bezeichnet.

Terminologie: Von einer akuten Hepatitis spricht man, wenn es nach weniger als 6 Monaten zu einer Ausheilung kommt; eine chronische Hepatitis liegt bei fehlender Ausheilung nach 6 Monaten vor.

Ätiologie: Akute und chronische Hepatitiden haben unterschiedliche Ursachen.

Akute Hepatitis: Sie entsteht am häufigsten durch eine **Virusinfektion** (Hepatitisviren, Coxsackie-Viren, EBV, CMV, Gelbfieber) oder **alkoholbedingt** (alkoholische Fettleberhepatitis, S. 252). Weitere Ursachen sind bakterielle Infektionen (z.B. Leptospiren, Salmonellen, Rickettsien), Begleithepatitiden bei Entzündungen der Umgebung (z.B. Cholangitis, pyogene Abszesse), Medikamente, hereditäre Stoffwechselerkrankungen mit Leberbeteiligung oder eine akute Organabstoßung bzw. Graft-versus-Host-Reaktion.

Chronische Hepatitis: Sie ist meist die Folge einer Infektion mit dem **Hepatitis-B-, -C- oder -D-Virus** (S. 248). Weitere Ursachen sind:

- andere Viren (CMV, EBV, HSV)
- Autoimmunhepatitis
- hepatotoxische Noxen, z.B. Alkohol und Medikamente
- primär biliäre Zirrhose (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
- hereditäre Stoffwechselerkrankungen mit Leberbeteiligung (z.B. Hämochromatose, Morbus Wilson)
- Stauungshepatitis
- bakterielle (z.B. Leptospirose, Tuberkulose, Brucellose), parasitäre (z.B. Schistosoma, Amöben) oder mykotische Infektionen
- primär nichthepatische Erkrankungen, z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Kollagenosen
- chronische Organabstoßung.

Klinik:
Akute Hepatitis: Bei viralen Hepatitiden findet sich häufig ein sog. **Prodromalstadium** mit grippeähnlichen Symptomen (Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Myalgien), Übelkeit und Erbrechen sowie Arthralgien. Generell können **Ikterus, Cholestase** und **Hepatomegalie mit Kapseldehnungsschmerzen** auftreten. Die Ausprägung der Symptome ist dabei sehr variabel, akute Virushepatitiden können – wie chronische Virushepatitiden – auch asymptomatisch verlaufen.

Chronische Hepatitis: Die Symptome sind häufig unspezifisch. Bei geringer entzündlicher Aktivität sind die Patienten oft beschwerdefrei. Bei höher entzündlicher Akivität treten v.a. **Müdigkeit, Abgeschlagenheit** und **Appetitlosigkeit** auf. Darüber hinaus kann es zu Druckgefühl im Oberbauch kommen. Die Leber ist häufig vergrößert tastbar. Auch Arthralgien, Myalgien und Juckreiz bereiten den Patienten Beschwerden. Im Spätstadium können die typischen Symptome der Leberzirrhose auftreten (S. 258).

Komplikationen: Als wichtige Komplikation kann es bei einer **akuten Hepatitis** (bei viraler Genese in etwa 5% der Fälle) zu einer intrahepatischen Abflussstörung der Gallenflüssigkeit mit den typischen Cholestasesymptomen kommen (cholestatische Hepatitis, S. 245). Insbesondere bei viraler Genese sind auch Rezidive der akuten Hepatitis möglich. In seltenen Fällen kann die akute Hepatitis zu einem rasch fortschreitenden Leberversagen führen (fulminante Hepatitis, S. 266).

Die wichtigste Komplikation der **chronischen Hepatitis** ist die Leberzirrhose (S. 258) mit der Spätkomplikation des hepatozellulären Karzinoms (s. Neoplastische Erkrankungen S. 629).

Diagnostik: Anamnestisch sollten die verschiedenen Risikofaktoren abgefragt werden:

- Vorerkrankungen, z.B. Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen etc.
- Abklärung möglicher Noxen: Medikamentenanamnese, Alkoholanamnese
- Risikofaktoren für infektiöse Hepatitiden: Urlaubsreisen, Bluttransfusionen (v.a. vor 1990), Drogenabusus, häufig wechselnde Sexualpartner, Dialyse etc.

Labor: Typisch für eine **akute Hepatitis** ist eine **Erhöhung der Transaminasen** auf das bis zu 30-Fache der Norm (Maximalwert nach 1-2 Tagen). Bilirubin und die Glutamat-Dehydrogenase steigen verzögert an (Maximalwerte

nach ca. 1 Woche) und bleiben länger erhöht. Beim komplikationsfreiem Verlauf kehren alle Enzymwerte spätestens nach 4 Wochen in den Referenzbereich zurück. GOT (ASAT) fällt aufgrund der kürzeren Halbwertszeit rascher ab als GPT (ALAT). Der de-Ritis-Quotient (GOT/GPT) kann bei der Differenzierung zwischen viraler und alkoholtoxischer Hepatitis hilfreich sein: Er ist bei der akuten Virushepatitis i. d. R. < 1, bei alkoholtoxischer Genese dagegen > 1. Ikterische Verläufe zeigen sich labordiagnostisch durch eine **Hyperbilirubinämie, Urobilinogenurie** und **Bilirubinurie** (bräunlich verfärbter Urin). Außerdem lässt sich häufig ein **Anstieg des Serumeisens** (Freisetzung aus Hepatozyten), eine Erhöhung der **Entzündungsparameter** (CRP, BSG), eine **Lymphozytose** und ein **Anstieg der Gammaglobuline** in der Serumelektrophorese nachweisen. Bei einem fulminanten Verlauf finden sich die Indikatoren einer verminderten Synthese- und Entgiftungsleistung der Leber.

Bei der **chronisch-aktiven Hepatitis** findet sich häufig eine **dauerhafte Transaminasenerhöhung**. Diese ist jedoch deutlich geringer ausgeprägt als bei der akuten Hepatits (meist < 300 U/l). Auch bei der chronischen Hepatitis ist der de-Ritis-Quotient meist < 1. Mit Entwicklung einer Leberzirrhose dreht sich das Verhältnis zwischen GOT und GPT jedoch (de-Ritis-Quotient meist > 1). Im Rahmen entzündlicher Schübe steigen die Bilirubin- und Cholestaseparameter an. Im Spätverlauf kommt es zu den typischen Zeichen der Leberzirrhose mit **verminderter Synthese-** und **Entgiftungsleistung**.

Zum Nachweis einer viralen Genese der Hepatitis dienen Serologie und PCR (S. 250).

RADIO

Sonografie: Bei der akuten Hepatitis kann die Leber ödematös vergrößert sein (Echogenität normal oder vermindert), bei der chronischen Hepatitis zeigt sich ggf. eine verdichtete Leberstruktur bei normaler oder verminderter Lebergröße. Die Sonografie dient in erster Linie dem Nachweis typischer Komplikationen der chronischen Hepatitis (Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom).

PATHO

Histologie: Die Leberbiopsie mit histologischer Untersuchung ist v. a. zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibrosierungsausmaßes (Staging) bei **chronischer Hepatitis** wichtig (**Tab. 5.3**). Klassische histologische Zeichen der chronischen Hepatitis sind die **periportale Fibrose, Milchglashepatozyten** (HBV-haltige Hepatozyten), eine **lymphomonozytäre Infiltration, Mottenfraß-** bzw. **Brückennekrosen** und eine Bindegewebsvermehrung mit Septenbildung.

Bei der unkomplizierten akuten Hepatitis zeigen sich histologisch Einzelzellnekrosen (sog. **Councilman-Körperchen**), eine Proliferation der Kupffer-Zellen, ballonierte Hepatozyten und eine entzündliche Mitreaktion der Periportalfelder. Typisch für die fulminante Hepatitis ist das Auftreten von **Brückennekrosen**, die von einer Zone in die andere reichen und zu einer venovenösen, venoportalen oder portoportalen Brückenbildung der Nekroseareale führen.

Tab. 5.3 Histologische Klassifikation der chronischen Hepatitis

Parameter	Stadieneinteilung
Grad der entzündlichen Aktivität (Grading)	• minimal: geringe portale Infiltration • geringgradig: portale Infiltration mit einzelnen Mottenfraßnekrosen und geringer entzündlicher Aktivität im Leberläppchen • mittelgradig: zahlreiche Mottenfraßnekrosen, deutliche entzündliche Aktivität, einzelne Gruppennekrosen im Leberläppchen • hochgradig: ausgeprägte Mottenfraß- und Brückennekrosen im Leberläppchen
Ausmaß der Fibrose (Staging)	• minimal: leichte portale Faservermehrung • geringgradig: leichte portale Faservermehrung mit leichter bindegewebiger Ausziehung • mittelgradig: deutliche portale Faservermehrung mit Ausbildung inkompletter und kompletter Septen • hochgradig: Ausbildung zahlreicher bindegewebiger Septen; Übergang in Zirrhose

Therapie: Die Therapie der unkomplizierten akuten Hepatitis erfolgt häufig rein symptomatisch. Je nach Ursache sind darüber hinaus ggf. spezifische Maßnahmen zu ergreifen (z. B. Absetzen auslösender Medikamente, spezifische antiinfektiöse Therapie). Bei den chronischen Hepatitiden stehen die Behandlung der Grunderkrankung sowie die Therapie der Komplikationen im Vordergrund.

5.2.2 Virushepatitis

DEFINITION Entzündung des Lebergewebes durch die Hepatitisviren A, B, C, D und E (seltener durch CMV, EBV oder HSV).

Epidemiologie: Die **Hepatits A** ist v. a. in Ländern mit niedrigem Hygienestand endemisch. In Deutschland betrifft sie v. a. Urlaubsrückkehrer. Die Inzidenz beträgt ca. 30/100000. Die **Hepatitis B** ist v. a. in China und Zentralafrika endemisch. In Deutschland beträgt die Prävalenz der Virusträger ca. 0,5 %. Betroffen sind v. a. Risikogruppen (s. u.). Die **Hepatitis C** zeigt in Deutschland eine Prävalenz von ca. 1 %. **Hepatitis D** und **E** sind selten.

Grundlagen: Tab. 5.4 gibt einen Überblick über die typischen Hepatitisviren.

PATHO

Pathogenese: Hepatitisviren besitzen **keine direkt zytotoxische Wirkung**. Die hepatische Zellschädigung erfolgt sekundär im Rahmen der immunologischen Viruselimination. **Zytotoxische T-Lymphozyten** erkennen das Virusantigen auf der Zelloberfläche der Hepatozyten. Hierdurch kommt es entweder zu einer direkten Zelllyse oder zu einer Viruseliminierung durch Freisetzung immunmodulatorischer Zytokine (TNFα, IFNγ). Die Folge ist in beiden Fällen eine **entzündliche Gewebereaktion**. Immunkomplexvermittelte Entzündungsreaktionen scheinen bei den extrahepatischen Symptomen der Virushepatitis eine Rolle zu spielen.

Klinik:

Akute Hepatitis: Etwa 70 % der akuten Virushepatitiden verlaufen asymptomatisch. Die symptomatische Virushe-

Tab. 5.4 Übersicht über die Hepatitisviren (A, B, C, D und E)

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Erreger	HAV (Picornaviridae)	HBV (Hepadnaviridae)	HCV (Flaviviridae)	HDV (Hepadnaviridae)	HEV (Hepeviridae)
Übertragungsweg	fäkal-oral	parenteral, sexuell, perinatal	parenteral, selten sexuell oder perinatal, 25 % unklar	parenteral, sexuell, perinatal (nur bei HBV-Trägern)	fäkal-oral
Inkubationszeit	2–6 Wochen	1–6 Monate	2–10 Wochen	3–4 Monate	2–8 Wochen
fulminanter Verlauf	0,2 %	1 %	< 1 %	2–10 % (bei Superinfektion)	20 % bei Schwangeren, sonst selten
chronischer Verlauf	nein	5–10 % (perinatal > 90 %)	chronisch aktiv: ca. 75 %	> 90 % bei Superinfektion 5 % bei Koinfektion	nein
Prophylaxe	aktive und passive Impfung	aktive und passive Impfung	keine Impfung Vermeidung von Blutkontakten	aktive und passive Impfung gegen HBV	keine Impfung Hygienemaßnahmen

patitis beginnt typischerweise mit einem **Prodromalstadium**, in dem die Patienten unter grippalen Symptomen, gastrointestinalen Beschwerden, Arthralgien und Myalgien leiden. Die Dauer beträgt wenige Tage bis einige Wochen. Im Anschluss an das Prodromalstadium entwickelt sich das Stadium der **hepatischen Organmanifestation**. Hier werden ein anikterischer (ca. 70 %) und ein ikterischer Verlauf (30 %) mit Gelbfärbung von Haut, Schleimhaut und Skleren sowie Juckreiz unterschieden. Mit Beginn des Ikterus geht es den Patienten i. d. R. besser. Aufgrund einer Hepatomegalie können **Kapseldehnungsschmerzen** auftreten. Etwa 20 % der Patienten entwickeln zusätzlich eine Splenomegalie und Lymphknotenvergrößerung.

MERKE Im Rahmen einer Hepatitis B und C kommt es durch eine Immunkomplexbildung zum Auftreten **extrahepatischer Symptome**: Exantheme, Polyarthritis, Sjögren-Syndrom, Panarteritis nodosa, Glomerulonephritiden, Kryoglobulinämie. Sie sind von der Viruslast und Immunreaktion abhängig.

Chronische Hepatitis: Eine Viruspersistenz mit Entwicklung einer chronischen Hepatitis wird bei der Hepatitis B, der Hepatitis C und der Hepatitis D beobachtet. Die klinische Symptomatik hängt von der entzündlichen Aktivität ab.

- **geringe entzündliche Aktivität:** Die Patienten sind i. d. R. beschwerdefrei, gelegentlich treten Müdigkeit, Leistungsminderung und uncharakteristische Oberbauchbeschwerden auf.
- **mäßige bis starke Aktivität:** Häufigstes Symptom ist die Müdigkeit. Zusätzlich treten Leberdruckschmerz (durch Hepatomegalie), Appetitlosigkeit und Arthralgien auf. Im entzündlichen Schub kann es zu einem Ikterus kommen. Typisch ist das Auftreten von Leberhautzeichen (S. 245) und hormonellen Störungen wie Hodenatrophie, Potenzstörungen, Verlust der Sekundärbehaarung („Bauchglatze"), Gynäkomastie und sekundäre Amenorrhö.

Abhängig von der Viruslast kann es – wie bei der akuten Hepatitis – zum Auftreten **extrahepatischer Manifestationen** (s. o.) kommen.

Erregertypische Verlaufsformen: Je nach Erreger unterscheiden sich die Verläufe der Hepatitis-Virus-Infektionen:

Hepatitis A: Eine akute HAV-Hepatitis verläuft in ca. 75 % der Fälle **symptomatisch** und **heilt immer aus**. Eine Chronifizierung tritt nicht ein. Eine fulminante Verlaufsform ist mit < 0,2 % sehr selten.

Hepatitis B: Hier kann zwischen einer akuten und einer chronischen Form unterschieden werden:

- **akute Hepatitis B:** Eine Infektion verläuft in ca. 90 % der Fälle akut, ca. 70 % davon wiederum asymptomatisch mit vollständiger Ausheilung. 30 % der Patienten leiden an einer unkomplizierten symptomatischen Hepatitis, die in etwa 99 % der Fälle vollständig ausheilt. 1 % der Patienten entwickelt eine fulminante Hepatitis, die in 50 % der Fälle letal endet.
- **chronische Hepatitis B:** Eine Viruspersistenz findet sich bei etwa 5–10 % der infizierten Patienten. Prädisponierend für eine Viruspersistenz sind Immunsuppression, Drogenabhängigkeit, Dialyse, perinatale Übertragung und Infektion im Säuglings- und Kleinkindalter. **70–90 %** der chronischen HBV-Träger sind **klinisch gesund** (chronisch-inaktive Hepatitis, Status des gesunden HBs-Antigen-Trägers). 10–30 % entwickeln eine chronisch-aktive Hepatitis. Bei etwa 15–20 % dieser Patienten mündet die Erkrankung innerhalb der nächsten 10 Jahre in eine Leberzirrhose, etwa 15 % der Zirrhosepatienten erkranken innerhalb von 5 Jahren an einem hepatozellulären Karzinom. Dabei gilt: je höher die Viruslast, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Zirrhose- bzw. Karzinomentwicklung.

Hepatitis C: Auch hier kann es zu akuten und zu chronischen Verläufen kommen:

- **akute Hepatitis C:** Die akute HCV-Infektion verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch (85 %), neigt aller-

dings zur Chronifizierung. Die symptomatische akute HCV-Infektion (ca. 15 %) heilt i. d. R. aus.

- **chronische Hepatitis C:** Etwa 75 % der HCV-Infektionen verlaufen chronisch. 20–30 % dieser Patienten entwickeln nach etwa 20 Jahren eine Leberzirrhose. 1–2 % der Zirrhosepatienten erkranken an einem hepatozellulären Karzinom.

Hepatitis D: Das Hepatitis-D-Virus ist ein inkomplettes RNA-Virus (Viroid), das für seine Replikation die Hülle des HBV benötigt. Eine HDV-Infektion kann deshalb **nur bei Hepatitis-B-Trägern** auftreten. Abhängig von dem zeitlichen Zusammenhang zwischen der HBV- und HDV-Infektion werden 2 Infektionsformen unterschieden:

- **Simultaninfektion:** Dabei kommt es zu einer gleichzeitigen Infektion mit HBV und HDV. Die Hepatitis verläuft i. d. R. schwer, heilt aber in 95 % vollständig aus.
- **Superinfektion:** Ein HBs-Ag-Träger infiziert sich nachträglich mit HDV. Klinisch werden gehäuft fulminante Verläufe beobachtet. In der Regel kommt es zu einer Chronifizierung der Hepatitis mit Übergang in eine Zirrhose.

Hepatitis E: Eine HEV-Infektion verläuft i. d. R. als milde Hepatitis, eine Chronifizierung wird nicht beobachtet. **Fulminante Verläufe** sind selten, treten aber **gehäuft bei schwangeren Frauen** (20 %) auf.

Komplikationen:

Akute Hepatitis: Die wichtigsten Komplikationen sind:

- cholestatische Hepatitis, fulminante Hepatitis
- Viruspersistenz und Übergang in eine chronische Hepatitis
- rezidivierende Hepatitis bei ca. 20 %.

Chronische Hepatitis: Die wichtigsten Komplikationen einer chronischen Hepatitis sind die Entwicklung einer **Leberzirrhose** und eines **hepatozellulären Karzinoms**.

Diagnostik: Die Diagnose einer akuten Virushepatitis wird durch veränderte Laborparameter und den Nachweis virusspezifischer serologischer Marker gestellt. Zum Nachweis einer chronischen Virushepatitis und ihrer Komplikationen kommen zusätzlich sonografische und histologische Untersuchungen zum Einsatz.

Labor:

- **akute Hepatitis:** Der de-Ritis-Quotient liegt typischerweise < 1.
- **chronische Hepatitis:** Bei der chronischen Hepatitis C lassen sich in etwa 20 % der Fälle anti-LKM1-Autoantikörper nachweisen (wichtig für die Differenzialdiagnose zur Autoimmunhepatitis, S. 252).

Serologie und PCR: Die Aufdeckung der viralen Genese gelingt durch den Nachweis spezifischer Antikörper (Serologie) und der viralen DNA bzw. RNA (PCR). Der große Vorteil der PCR liegt in der Frühdiagnostik, DNA und RNA können häufig bereits lange vor Auftreten der Antikörper nachgewiesen werden. Sie sind immer ein Marker für Infektiosität und Aktivität (**Tab. 5.5**).

MERKE Wichtige Virusmarker zur Beurteilung des HBV-Status:

- **HBs-Antigen:** Diagnose einer akuten oder chronischen HBV-Infektion; wahrscheinlich vorhandene Infektiosität (→ Bestimmung von HBe-Antigen und HBV-DNA).
- **HBe-Antigen:** Freigesetzt während der Virusreplikation; Marker für Infektiosität; sein Verschwinden weist auf eine ausheilende akute oder inaktive chronische Hepatitis B hin.
- **Anti-HBe:** Hinweis auf geringe oder fehlende Infektiosität.
- **Anti-HBc:** Bester Marker für eine abgelaufene bzw. persistierende HBV-Infektion (lebenslange Persistenz).
- **Anti-HBs:** Immunität nach stattgehabter Infektion oder Impfung, keine Infektiosität.

Therapie: Zu den **Allgemeinmaßnahmen** zählen körperliche Schonung, bei schwerem Verlauf evtl. Bettruhe und Weglassen aller potenziell hepatotoxischen Noxen.

Akute Hepatitis: Die Therapie der akuten Virushepatitis erfolgt überwiegend **symptomatisch**. Eine kausale antivirale Therapie wird im akuten Stadium nur bei der Hepatitis C angewandt. Durch frühzeitige Gabe von Interferon α über 24–48 Wochen kann in > 95 % eine chronische Verlaufsform verhindert werden.

PHARMA

Chronische Hepatitis: Bei der chronischen Hepatitis kann der pharmakotherapeutische Versuch einer Viruseliminierung unternommen werden. Hierfür kommen **Immunmodulatoren** wie Interferone und **antivirale Substanzen** zum Einsatz. Die Therapie ist dabei abhängig vom auslösenden Virus.

- **chronische Hepatitis B:** Behandlungsbedürftig ist die hochreplikative chronische Hepatitis B. Therapieziel ist das Erreichen des gesunden HBs-Trägerstatus mit Verschwinden der HBV-DNA und Serokonversion von HBe-Antigen zu Anti-HBe. Therapie der Wahl ist die Gabe von **Interferon α** für 1 Jahr. Die Ansprechrate liegt bei etwa 40 %. Bei Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder Erfolglosigkeit der Interferon-α-Therapie (HBe-Antigen-Persistenz ≥ 8 Wochen unter IFNα) kommen die Nukleosid-Analoga **Entecavir** oder **Tenofovir** (bei Lamivudinresistenz) zum Einsatz (Ansprechraten bis zu 70 %).

MERKE Bei Patienten mit niedrig replikativer chronischer Hepatitis B (gesunder HBs-Antigen-Träger) ist keine medikamentöse Therapie erforderlich!

- **chronische Hepatitis C:** Therapieziel ist ein Verschwinden der HCV-RNA und Normalisierung der Transaminasen. Therapie der Wahl ist die kombinierte Gabe von pegyliertem **Interferon α** (durch Pegylierung nur einmal wöchentliche Gabe notwendig) und **Ribavirin** für 24–48 Wochen. Aktuell wurden zur Behandlung der chronischen Hepatitis C beim Genotyp 1 auch zwei Proteaseinhibitoren (Boceprevir, Telaprevir) für eine

Tab. 5.5 Hepatitisdiagnostik

Virus	Infektionstyp	serologische Parameter
HAV	frische Infektion	• anti-HAV-IgM
	stattgehabte Infektion/Impfung	• anti-HAV-IgG (lebenslange Persistenz)
HBV	frische Infektion	• anti-HBc-IgM • HBs-Antigen • HBe-Antigen • HBV-DNA **diagnostische Lücke:** Wenn HBs-Antigen bereits negativ und anti-HBs noch nicht nachweisbar ist, ist anti-HBc-IgM der einzige Hinweis auf eine frische HBV-Infektion.
	Infektiosität	• HBe-Antigen (Marker für Virusreplikation) • HBV-DNA
	chronische Infektion (HBs-Ag-Persistenz > 6 Monate)	
	• chronisch-inaktive Hepatitis (gesunder HBs-Antigen-Träger)	• positiv: HBs-Antigen, anti-Hbe, anti-HBc-IgG • negativ: HBe-Antigen, anti-HBs (Serokonversion von HBe-Antigen zu anti-HBe ist erfolgt) Bei manchen Patienten lassen sich wenige HBV-DNA-Kopien nachweisen.
	• chronisch-aktive Hepatitis	• positiv: HBs-Antigen, HBe-Antigen, HBV-DNA, anti-HBc-IgG • negativ: anti-HBe, anti-HBs (fehlende Serokonversion)
	stattgehabte Infektion mit Ausheilung	• anti-HBs (Marker für Ausheilung) • anti-HBc-IgG (lebenslange Persistenz, „Seronarbe")
	Impfung	• positiv: anti-HBs • negativ: anti-HBV-IgG
HCV	frische Infektion/Infektiosität	• HVC-RNA
	chronische Infektion	• HCV-RNA, anti-HCV (Auftreten nach 1–5 Monaten)
Hepatitis D	frische Superinfektion (Koinfektion)	• positiv: anti-HDV-IgM, HDV-RNA, HBs-Antigen • negativ: anti-HBc-IgM
	frische Simultaninfektion (Koinfektion)	• anti-HDV-IgM, HDV-RNA, HBs-Antigen, anti-HBc-IgM
HEV	frische Infektion	• anti-HEV-IgM

sog. Triple-Therapie zusammen mit pegyliertem Interferon α und Ribavirin zugelassen.

- **chronische Hepatitis D:** Eine Therapie mit Interferon α oder den klassischen Nukeosid-Analoga Lamivudin und Ribavarin ist nur in seltenen Fällen erfolgreich. Derzeit wird die Kombination von pegyliertem Interferon α mit einem neueren Nukleosid-Analogon (Adefovir) versucht.

Operative Therapie: Bei fortscheitendem Leberversagen ist die Lebertransplantation die effektivste Behandlung (s. Chirurgie S. B 191).

Prophylaxe: Prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer HAV- und HEV-Infektion umfassen die **Nahrungsmittel- und Trinkwasserhygiene** sowie die gründliche Händedesinfektion. Zu den wichtigsten Maßnahmen zur Prophylaxe einer HCV-, HBV- und HDV-Infektion gehören die **Vermeidung von Blutkontakten**, das Blutspende-Screening, die Verwendung von Kondomen, die Vermeidung eines promiskuitiven Verhaltens, der Verzicht auf „needle sharing" bei Drogenabhängigen und das Schwangeren-Screening. Für die Hepatitis A und B existiert die Möglichkeit einer aktiven und passiven Immunisierung.

Hepatitis-A-Impfung: Möglich sind:

- **aktive Impfung** (Totimpfstoff): indiziert bei gefährdetem Personal (z. B. Gesundheitsberufe, Kindergärtner, Kanalarbeiter) und Reisende in Hepatitis-A-Endemiegebiete
- **passive Impfung** (Standard-Immunglobulin): als Postexpositionsprophylaxe nach Kontakt mit an Hepatitis A Erkrankten.

Hepatitis-B-Impfung: Eine **aktive Impfung** (gentechnologisch hergestellter Totimpfstoff) ist indiziert bei Kindern und Jugendlichen (STIKO-Empfehlung, s. Infektionskrankheiten S. 489), Reisenden in Hepatitis-B-Endemiegebiete und bestimmten Risikogruppen. Zu diesen zählen Patienten mit chronischen Erkrankungen, Drogenabhängige, Homo- und Heterosexuelle mit promiskuitivem Verhalten, Menschen mit beruflichem Kontakt zu HBs-Antigen-Trägern (z. B. medizinisches Personal, Mitarbeiter von Kinderheimen oder Gefängnissen), Empfänger von Blut bzw. Blutprodukten (z. B. Hämophiliepatienten) und Dialysepatienten. Die Risikogruppen werden vor der Impfung auf ihren anti-HBc-Status (Infektion in der Vergangenheit?) untersucht. Eine Impfung ist bei negativem Anti-HBc-Status oder Nachweis von anti-HBc, aber unzureichendem Immunschutz (anti-HBs-Titer < 100 IU/l) indiziert. Bei bestimmten Risikogruppen, wie z. B. medizinischem Personal, muss der Impferfolg durch eine Nachkontrolle ca. 2 Monate nach der 3. Impfung der Grund-

Tab. 5.6 Heilungschancen bei Virushepatitis

Hepatitis	Heilungschancen
Hepatitis A	• definitive Ausheilung in praktisch 100% der Fälle
Hepatitis B	• akute Hepatitis B: Ausheilung in ca. 95% der Fälle • chronische Hepatitis B: Durch Gabe von pegyliertem IFNα lässt sich in 40% eine Ausheilung erzielen. Antivirale Substanzen führen zu einer Ausheilungsquote von bis zu 70%.
Hepatitis C	• akute Hepatitis C: Durch eine Therapie mit IFNα können > 95% der Fälle geheilt werden. • chronische Hepatitis C: Durch die kombinierte Gabe von pegyliertem IFNα und Ribavarin kommt es in etwa 50% der Fälle zu einer Ausheilung.
Hepatitis D	• Simultaninfektion: Ausheilung in ca. 95% der Fälle (s. HBV) • Superinfektion: geringe Heilungschancen
Hepatitis E	• definitive Ausheilung in 98%; sehr selten chronischer Verlauf • Ausnahme: bei Schwangeren beträgt die Letalität 20%

immunisierung überprüft werden. Liegt der anti-HBs-Titer dabei < 100 IU/l liegt ein sog. Non- oder Low-Responder-Status vor. Um einen Schutz zu erreichen, müssen dann weitere Impfungen folgen.

Indikationen für eine **Postexpositionsprophylaxe** (kombinierte Aktiv-passiv-Immunsierung) sind:

- Z. n. Nadelstichverletzung (bei nicht ausreichendem Titer)
- Schleimhautkontakt mit HBs-Antigen-positivem Material
- Neugeborene HBs-Antigen-positiver Mütter.

MERKE Eine Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus schützt auch vor einer Hepatitis-D-Infektion.

Prognose: Die Heilungschancen bei akuten und chronischen Virushepatitiden zeigt **Tab. 5.6**. Die Letalität bei fulminanter Hepatitis liegt bei 60–80%. Die Prognose der therapierefraktären chronischen Hepatitis wird durch die Entwicklung einer **Leberzirrhose** und eines **hepatozellulären Karzinoms** bestimmt.

MERKE Die chronische Hepatitis ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Die chronische Hepatitis B ist für 50%, die chronische Hepatitis C für 25% aller HCC-Fälle verantwortlich.

5.2.3 Autoimmunhepatitis (AIH)

Bei der Autoimmunhepatitis handelt es sich um eine chronisch-aktive Hepatitis, die in etwa 80% der Fälle Frauen betrifft. Der Altersgipfel liegt um das 30. Lebensjahr. Die Assoziation mit bestimmten HLA-Merkmalen (HLA-B8, -DR3 und -DR4) weist auf eine **genetische Prädisposition** hin. Die Patienten leiden unter **Müdigkeit, uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden** und **Appetitlosigkeit**. Häufig liegt bereits bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose mit nachlassender Leberfunktion vor (**Ikterus**, **Gewichtsabnahme**, Amenorrhö). Die Autoimmunhepatitis ist typischerweise **mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert** (z. B. Autoimmunthyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, hämolytische Anämie). Typische diagnostische Kennzeichen der Autoimmunhepatitis sind

- **Hypergammaglobulinämie** durch Erhöhung der IgG-Fraktion
- Nachweis von **Autoantikörpern**
- typischer Histologiebefund mit plasmazellulärem Infiltrat
- negative Virusserologie.

Tab. 5.7 Formen der Autoimmunhepatitis

Typ	Autoantikörper	Epidemiologie
I	• ANA • anti-SMA (smooth muscle antigen)	häufigste Form (80%)
II	• anti-LKM-1 (liver kidney microsome antigen)	v. a. Kinder (häufig Therapieversagen)

Im Labor lassen sich frühzeitig die Indikatoren für eine **nachlassende Lebersyntheseleistung** (S. 247) sowie eine **Erhöhung von Transaminasen** und **BSG** nachweisen. Abhängig von den nachweisbaren Autoantikörpern werden verschiedene Typen der Autoimmunhepatitis unterschieden (**Tab. 5.7**).

In einigen Fällen werden Überlappungs-Syndrome mit anderen autoimmunen Lebererkrankungen beobachtet, z. B. mit der primär biliären Zirrhose (S. 256) oder der primär sklerosierenden Cholangitis (S. 257). Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die LKM-1-positive Hepatitis C. Die Therapie erfolgt durch Gabe von **Glukokortikosteroiden** und **Azathioprin**. Bei Nichtansprechen kann ein Therapieversuch mit Ciclosporin A unternommen werden. In den meisten Fällen ist eine **lebenslange Immunsuppression** notwendig. Bei Versagen der Therapie kommt als Ultima Ratio eine Lebertransplantation in Betracht. Allerdings kommt es in 40% der Fälle zu einem Wiederauftreten der AIH in der transplantierten Leber. Unter immunsuppressiver Therapie liegt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei über 90%. In 40% der Fälle kommt es trotz Therapie zur Entwicklung einer Zirrhose.

MERKE Bei der Autoimmunhepatitis handelt es sich um eine **Ausschlussdiagnose**. Erst das Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie sichert letztlich die Diagnose.

5.3 Fettlebererkrankungen

DEFINITION Fettlebererkrankungen sind Erkrankungen unterschiedlicher Genese, die mit einer histologisch nachweisbaren Leberzellverfettung einhergehen. Lassen sich gleichzeitig entzündliche Infiltrate nachweisen, spricht man von einer **Fettleberhepatitis**.

Ätiologie: Es werden die **alkoholische** Fettlebererkrankung (AFLD), verursacht durch chronischen Alkoholabusus, und die **nichtalkoholische** Fettlebererkrankung (NAFLD) unterschieden. Die häufigsten Ursachen der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung sind das **metabolische Syndrom** und **toxische Medikamentenwirkungen** (z. B. Steroide, Amiodaron, Tamoxifen). Seltenere Ursachen sind längerfristige parenterale Ernähung mit zu hoher Glukosezufuhr, ausgeprägter Eiweißmangel (Kwashiorkor) und **Schwangerschaft** (Schwangerschaftsfettleber, s. Gynäkologie S. B 384).

Epidemiologie: Von einer alkoholischen Fettlebererkrankung sind 5–10% der Bevölkerung Westeuropas betroffen. Eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung findet sich bei ca. 20% der Bevölkerung Westeuropas.

Pathogenese: Pathogenetisch liegt der Fettleber ein Ungleichgewicht zwischen dem Anfall und dem hepatischen Abbau bzw. Abtransport der Fette zugrunde. Zu einem erhöhten Fettgehalt der Leber führen:

- erhöhte exogene (alimentäre) Fett- bzw. Kohlenhydratzufuhr (Umwandlung von Kohlenhydraten zu Triglyzeriden)
- vermehrte endogene Fettsäure- und Triglyzeridsynthese
- verminderte hepatische Fettsäureoxidation
- verminderte hepatische VLDL-Synthese mit Störung der Fettausschleusung aus der Leber.

PATHO

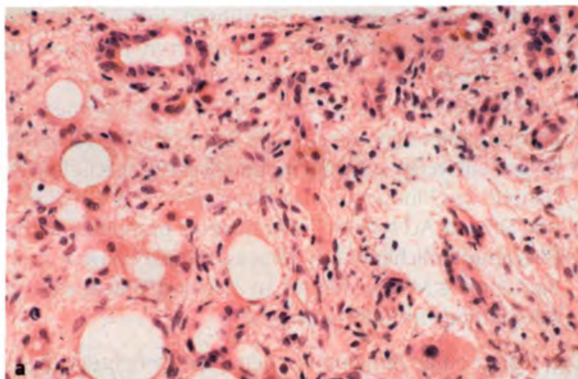
Alkoholische Leberschädigung: Alkohol ist sehr kalorienreich. Wird er in größeren Mengen aufgenommen, wird die hepatische Speicherkapazität für Kohlenhydrate überschritten. Die überschüssigen Kohlenhydrate werden in **Triglyzeride** umgewandelt und in der Leber gespeichert. Beim Abbau von Alkohol fällt vermehrt **NADPH** an, das die Fettsäureoxidation hemmt und die **Fettsäuresynthese** fördert. Zudem wirkt das beim Abbau entstehende Acetaldehyd **direkt lebertoxisch**. Bei chronischem Alkoholkonsum kommt es zur Induktion des Cytochrom-P450-abhängigen mikrosomalen ethanoloxidierenden Systems (MEOS). Dies führt zu einem deutlich gesteigerten Sauerstoffverbrauch mit läppchenzentraler Hypoxie und entzündlicher Schädigung des Lebergewebes mit allmählichem Übergang in eine Leberfibrose/-zirrhose.

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung: Die NAFLD tritt als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms auf. Neben der **erhöhten Kalorienzufuhr** spielt die **Insulinresistenz** des Fettgewebes (gesteigerte Lipolyse) und der Skelettmuskulatur (verminderte Glukoseaufnahme mit Hyperglykämie) eine entscheidende pathogenetische Rolle. Die Folge ist ein vermehrter Anfall freier Fettsäuren in den Hepatozyten, die dort in Triglyzeride eingebaut werden (Lipogenese). Da die Hyperinsulinämie zu einer Hemmung der hepatischen VLDL-Synthese führt, können die synthetisierten Triglyzeride nicht aus der Leber ausgeschleust werden. Erhöhte Triglyzeridsynthese und verminderter hepatischer Abtransport führen schließlich zur Entwicklung der Fettleber.

Klinische Pathologie: In der Histologie fallen **Leberzellverfettung** und **Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums** (Ort der Fettsynthese) auf. Streng genommen spricht man erst von einer Fettleber, wenn mehr als 50% der Hepatozyten verfettet sind, bei geringerer Verfettung spricht man von Leberverfettung (**Tab. 5.8**). Da freie Fettsäuren in der Leber die Lipidperoxidation, die Bildung freier Radikale und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine stimulieren, kommt es zum Auftreten **entzündlicher Zellinfiltrate** (Steatohepatitis) und zu einer zunehmenden **Fibrosierung** und **Sklerosierung** (bei akoholischer Fettleberhepatitis v. a. **zentrolobulär**). Die Hepatozyten wirken balloniert und wabig (**Abb. 5.2a**). Typisch für die alkoholische Fettleber ist das

Tab. 5.8 **Stadieneinteilung der Fettleber**

Stadium	Einteilung
Leberverfettung (<50% der Hepatozyten betroffen)	• leicht: 5–10% • mäßig: >10–25% • stark: >25–50%
Fettleber (>50% der Hepatozyten betroffen)	• I: ohne Bindegewebsvermehrung • II: mit Bindegewebsvermehrung • III: Zirrhose



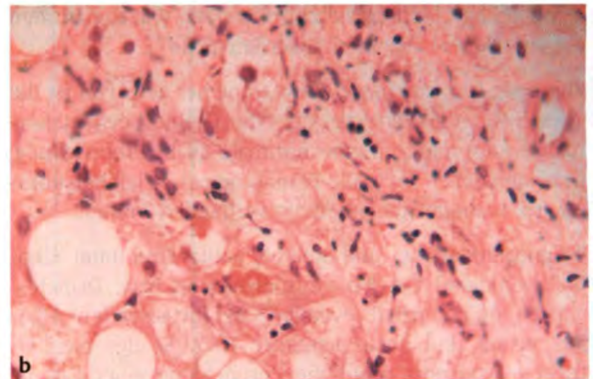


Abb. 5.2 **Histologisches Bild der Steatohepatitis.** **a** Ausgeprägte Fibrose mit ballonierten Hepatozyten. **b** Mallory-Körperchen, Fibrose und Ballonierung. [aus: Riemann et al., Gastroenterologie in Klinik und Praxis, Thieme 2007]

Tab. 5.9 Klinische und diagnostische Befunde bei Fettleber und Fettleberhepatitis

Stadium	Befunde
Fettleber (Steatosis hepatis)	• **Klinik:** uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, druckdolente und vergrößerte Leber (Diskrepanz zwischen starker Lebervergrößerung und geringer Symptomatik!) • **Labor:** γ-GT ↑, Transaminasen unverändert oder leicht ↑; bei AFLD zusätzlich CDT ↑ und megaloblastäre Anämie durch Folsäuremangel • **Sonografie:** vergrößerte, echoverdichtete Leber
Fettleber-hepatitis (Steatohepatitis)	• **Klinik:** Hepatomegalie, Splenomegalie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsverlust, Schmerzen im rechten Oberbauch, Ikterus, Fieber, Leberhautzeichen (S. 245) • **Labor:** – AFLD: γ-GT ↑, Transaminasen ↑ (de-Ritis-Quotient > 1), Zeichen der Leberinsuffizienz (S. 246), Hypergammaglobulinämie (IgA ↑), megaloblastäre Anämie durch Folsäuremangel, CDT ↑, Leukozytose – NAFLD: γ-GT ↑, Transaminasen ↑ (de-Ritis-Quotient < 1) • **Sonografie:** vergrößerte, echoverdichtete Leber
Fettzirrhose	• häufig mikronoduläre Zirrhose (S. 259)

Auftreten intrazellulär gelegener **Mallory-Körperchen** (hyaline Ablagerungen; **Abb. 5.2b**).

Klinik und Diagnostik: Die klinische Symptomatik und die diagnostischen Befunde sind stadienabhängig (**Tab. 5.9**).

Komplikationen: Neben der Entwicklung einer **Leberzirrhose** mit ihren Komplikationen (S. 258) kann – v. a. nach protrahierten Alkoholexzessen – das **Zieve-Syndrom** auftreten. Es ist durch die Trias **Ikterus, Hyperlipoproteinämie** und **hämolytische Anämie** gekennzeichnet. Der Ikterus entsteht im Rahmen einer passageren intrahepatischen Cholestase. Im Labor zeigen sich eine Erhöhung des direkten Bilirubins und der γ-GT, eine Hyperlipidämie, eine Retikulozytose und ein LDH-Anstieg. In der Knochenmarkpunktion zeigen sich Schaumzellen (→ DD: andere hämolytische Anämien). Histologisch imponieren eine **massive Leberzellverfettung** und intrahepatische Cholestase. Unter strikter Alkoholkarenz bessern sich die Symptome und die Laborparameter normalisieren sich.

Differenzialdiagnose: Von der alkoholischen bzw. nichtalkoholischen Fettleberhepatitis müssen v. a. Hepatitiden anderer Genese abgegrenzt werden (S. 247).

Therapie: Die wichtigste Maßnahme bei der AFLD ist die strikte Alkoholkarenz, bei der NAFLD eine Gewichtsnormalisierung und ggf. eine optimale Diabeteseinstellung. In beiden Fällen sollte die Einnahme potenziell hepatotoxischer Arzneimittel unbedingt vermieden werden.

Prognose: Fettleber und Steatohepatitis sind unter Alkoholkarenz und Gewichtsnormalisierung bzw. Diabeteseinstellung potenziell reversibel! Bei fortgesetztem Alkoholkonsum und unzureichender Therapie des metabolischen Syndroms droht die Entwicklung einer Fettzirrhose mit den typischen Folgen einer Leberinsuffizienz und eines hepatozellulären Karzinoms.

5.4 Leberschäden durch Alkohol

Der chronische Alkoholkonsum ist in den westlichen Ländern die häufigste Ursache für eine Leberschädigung. Zu den alkoholbedingten Lebererkrankungen zählen:

- alkoholische Fettleber
- alkoholische Fettleberhepatitis
- alkoholische Leberzirrhose.

Alle 3 Krankheitsbilder stellen dabei unterschiedlich fortgeschrittene Stadien derselben Erkrankung dar und werden ausführlicher im jeweiligen Kapitel besprochen.

Die toxische Alkoholgrenze ist interindividuell sehr verschieden. Sie wird unter anderem von Geschlecht, Begleiterkrankungen, Einnahme potenziell leberschädigender Medikamente und Ernährung beeinflusst. Bei Männern liegt die **toxische Alkoholgrenze** bei ca. **40 g/Tag**, bei Frauen beträgt sie etwa **20 g/Tag.** Individuell gibt es große Schwankungen. Ein täglicher Alkoholkonsum von > 60 g/Tag erhöht das Zirrhoserisiko beim Mann um den Faktor 15, bei der Frau um den Faktor 500!

Laborparameter bei Alkoholismus: Typisch sind eine makrozytäre Anämie (Folsäuremangel), eine Erhöhung von Transaminasen, γ-GT und GLDH sowie eine Erhöhung des **CDT** (Carbohydrate-Deficient-Transferrin) und/oder des Ethylglucuronids.

5.5 Medikamenteninduzierte Leberschädigung

Eine klinisch relevante Hepatotoxizität durch Medikamente ist mit einer Häufigkeit von 1:1000 bis 1:100000 selten. Sie wird während der Zulassungsstudien häufig nicht entdeckt, sondern zeigt sich erst bei breiter Verwendung der Arzneistoffe nach ihrer Zulassung. Hepatotoxische Nebenwirkungen sind der häufigste Grund für eine Rücknahme eines Medikamentes vom Markt. Man unterscheidet obligate und fakultative Hepatotoxine:

- **obligate Hepatotoxine:** Sie führen dosisabhängig, vorhersehbar und reproduzierbar bei jedem Menschen nach nur kurzer Latenz zu einer Leberschädigung. Pathogenetisch lässt sich die Leberschädigung auf einen direkt zytotoxischen Effekt der Substanzen zurückführen.
- **fakultative Hepatotoxine:** Sie führen dosisunabhängig bei einem kleinen Teil der exponierten Personen zu einer Leberschädigung (nicht vorhersehbar und nicht reproduzierbar). Die Latenz zwischen Einnahme und Leberschädigung variiert stark. Pathogenetisch handelt es sich entweder um eine **metabolische** (genetische Varianten der Biotransformationsenzyme, z. B. Langsam- und Schnell-Acetylierer) oder um eine **immunologische Überempfindlichkeit** (Hypersensibilitätsreaktion nach Bindung des Medikamentes an Zelloberflächenproteine mit Bildung eines „Neoantigens").

Das Risiko einer hepatotoxischen Medikamentennebenwirkung wird durch zusätzliche Lebernoxen wie Alkohol und Fehlernährung erhöht. Klinisch werden 4 verschiedene Schädigungsmuster unterschieden, die mit typischen

Tab. 5.10 Schädigungsmuster bei medikamenteninduzierter Leberschädigung

Schädigungsmuster	Charakteristika	auslösende Medikamente (Beispiele)
zytotoxisch (hepatozellulär)	• **Labor:** Transaminasen ↑ • **Klinik:** akute oder chronische Hepatitis (S. 247)	Ketokonazol, INH, Rifampicin, Pyrazinamid, Tetrazykline, antiretrovirale Substanzen, NSAR, Paracetamol, MTX, Valproinsäure, Amiodaron, Halothan, Baclofen, Statine, Omeprazol, Losartan, Allopurinol
cholestatisch	• **Labor:** Cholestaseparameter ↑ • **Klinik:** intrahepatische Cholestase (S. 245)	Amoxicillin-Clavulansäure, anabole Steroide, Chlorpromazin, Erythromycin, Clopidogrel, orale Kontrazeptiva, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva
gemischt (hepatozellulär und cholestatisch)	• **Labor:** Transaminasen und Cholestaseparameter ↑ • **Klinik:** Mischbild aus Hepatitis und Cholestase	Amitryptilin, Azathioprin, Captopril, Enalapril, Carbamazepin, Clindamycin, Nitrofurantoin, Phenytoin, Sulfonamide, Cotrimoxazol, Verapamil
Tumorbildung	• **Klinik:** klinische Symptome treten häufig erst bei Komplikationen (z. B. Blutung) auf	orale Kontrazeptiva (Adenome und fokal noduläre Hyperplasie), Anabolika (HCC), Vinylchlorid, Arsen, Thorotrast (Angiosarkom)

Symptomen und diagnostischen Befunden einhergehen (**Tab. 5.10**).

MERKE Für die Diagnosefindung ist die Medikamentenanamnese entscheidend!

Wichtig ist, dass bei unklaren Beschwerden auch an eine medikamenteninduzierte Leberschädigung gedacht wird. Andere Lebererkrankungen müssen – häufig durch Biopsie und Histologie – ausgeschlossen werden. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist das Absetzen der auslösenden Medikamente. Eine spezifische Therapie existiert nicht (Ausnahme: Acetylcystein als Antidot bei Paracetamol-induzierter Leberschädigung).

5.6 Stoffwechselerkrankungen der Leber

5.6.1 Angeborene Stoffwechselerkrankungen mit Leberbeteiligung

Die Leber ist ein häufiges Manifestationsorgan bei verschiedenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen (**Tab. 5.11**).

Tab. 5.11 Stoffwechselerkrankungen mit hepatischer Beteiligung

Erkrankung	Ätiopathogenese	hepatische Manifestationen	extrahepatische Manifestationen
Mukoviszidose (s. Pädiatrie S. B556)	autosomal-rezessiv vererbter Defekt des CFTR-Gens, Bildung zähen Schleims in exokrinen Drüsen aufgrund defekter Chloridkanäle	• in ca. 10 % der Fälle Entwicklung einer biliären Zirrhose	• Darm: Mekoniumileus und distales intestinales Obstruktions-Syndrom (DIOS) • Atemwege: chronische bronchopulmonale Infektionen, pulmonale Hypertonie, respiratorische Insuffizienz • Pankreas: exokrine Insuffizienz, Diabetes mellitus • Gallenwege: Cholelithiasis • weitere: Gedeihstörungen, Infertilität
Hämochromatose (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 346)	Eisenüberladung des Organismus durch eine autosomal-rezessiv vererbte Störung der Eisenaufnahme	• Hepatomegalie (90 %) • Leberzirrhose (75 %) • hepatozelluläres Karzinom	• Pankreas: Diabetes mellitus • Haut: dunkle Pigmentierung • Herz: sekundäre Kardiomyopathie • Hypophyse: hypophysärer Hypogonadismus, Impotenz • Gelenke: Arthropathie
Morbus Wilson (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 347)	autosomal-rezessive Kupferspeicherkrankheit durch Coeruloplasmin-Mangel (biliäre Kupferelimination ↓) und pathologische Kupferablagerung im Gewebe	Die Leber ist praktisch immer betroffen: • Fettleber • fulminante Hepatitis • Leberzirrhose (Endstadium)	• neurologisch-psychiatrisch: Parkinsonoid, Psychose, Depression • Augen: Kayser-Fleischer-Kornealring, Katarakt • Blut: hämolytische Anämie • Herz: Kardiomyopathie
α_1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 348)	autosomal-rezessiv vererbter AAT-Mangel	• prolongierter Neugeborenenikterus • chronische Hepatitis • Leberzirrhose • hepatozelluläres Karzinom	• Lungenemphysem
chronische hepatische Porphyrie (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 345)	hereditäre Störung der Hämbiosynthese (Uroporphyrinogen-Decarboxylase ↓) mit Anhäufung und Einlagerung von Porphyrinen	Die Leber ist praktisch immer betroffen: • Fettleber • Hepatomegalie • Leberzirrhose	• Haut: Photodermatose • Niere: Ausscheidung eines dunklen Urins

5.6.2 Familiäre Hyperbilirubinämie-Syndrome

DEFINITION Bei den familiären Hyperbilirubinämie-Syndromen handelt es sich um Störungen des intrahepatischen Bilirubinstoffwechsels.

PATHO

Pathogenese: Die Störung des intrahepatischen Bilirubinstoffwechsels kann die **Aufnahme des indirekten Bilirubins** in die Hepatozyten, die **Konjugierung** und die **Exkretion des direkten Bilirubins** in die Gallenkanälchen betreffen.

Abhängig von der Lokalisation der Störungen findet sich im Serum eine erhöhte Konzentration von indirektem Bilirubin (→ Störung liegt vor der Glukuronidierung) oder direktem Bilirubin (→ Störung liegt hinter der Glukuronidierung).

Konjugationsstörungen

Morbus Gilbert-Meulengracht: Der **autosomal-rezessiv** vererbte Morbus Gilbert-Meulengracht ist das häufigste familiäre Hyperbilirubinämie-Syndrom und betrifft v. a. Männer (m:w = 4:1). Pathogenetisch liegen der Erkrankung eine Konjugationsstörung durch **verminderte Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase** (Restaktivität ca. 75 %) und eine verminderte Bilirubinaufnahme in die Leberzelle zugrunde. Die klinische Symptomatik ist uncharakteristisch. Die Patienten klagen über Kopfschmerzen, Müdigkeit und depressive Verstimmungen. Fasten, Hunger, Stress und Infektionen können ikterische Krisen auslösen. Das Manifestationsalter liegt um das 20. Lebensjahr. Im Serum findet sich eine **Erhöhung des indirekten Bilirubins** (1–5 mg/dl). Nach Fasten oder Nikotinsäuregabe steigt der Bilirubinspiegel (Fasten-/Nikotinsäuretest). In der Leberbiopsie lässt sich die verminderte UDP-Glukuronyltransferase-Aktivität nachweisen. Die **Prognose** ist **gut**, eine Therapie ist nicht erforderlich.

Crigler-Najjar-Syndrom: Das Crigler-Najjar-Syndrom ist **sehr selten** (< 1/1000000). Ihm liegt eine Konjugationsstörung mit erhöhten Serumkonzentrationen des indirekten Bilirubins zugrunde (5–20 mg/dl). Abhängig vom Ausmaß der Konjugationsstörung werden 2 Typen unterschieden:

- **Typ I:** Beim autosomal-rezessiven Typ I fehlt die UDP-Glukuronyltransferase. Klinisch tritt direkt postpartal ein schwerer Ikterus auf. Durch Phototherapie kann der Bilirubinabbau beschleunigt werden. **Ohne Lebertransplantation** verläuft die Erkrankung i. d. R. **letal**.
- **Typ II:** Beim autosomal-dominanten Typ II ist die Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase vermindert (< 10 %). Der Ikterus tritt während des 1. Lebensjahres auf. Eine Therapie ist i. d. R. nicht erforderlich, ggf. kann der Bilirubinspiegel durch Gabe von Phenobarbital gesenkt werden. Die **Prognose** ist **gut**.

Beim Crigler-Najjar-Syndrom und dem Morbus Meulengracht ist dasselbe Gen betroffen. Allerdings liegen unterschiedliche Mutationen vor.

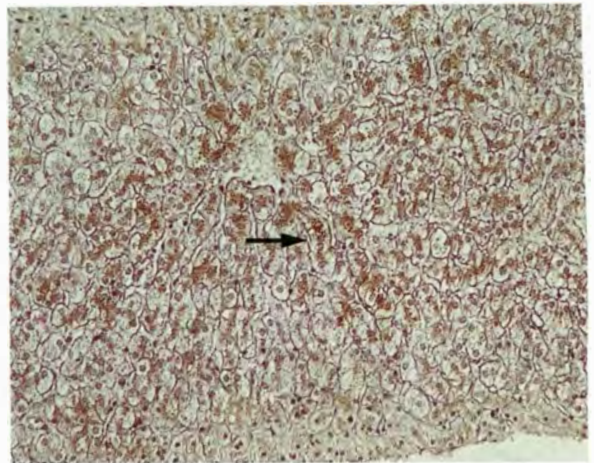


Abb. 5.3 **Dubin-Johnson-Syndrom.** Pigmentablagerungen in den Hepatozyten (Pfeil), Färbung: Berliner-Blau (Vergr. 1:100). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Sekretionsstörungen

Dubin-Johnson-Syndrom: Beim **autosomal-rezessiv** vererbten Dubin-Johnson-Syndrom handelt es sich um eine Bilirubin-Sekretionsstörung. Die Erkrankung ist selten, Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Der Ikterus manifestiert sich häufig im Anschluss an eine Schwangerschaft oder nach Einnahme oraler Kontrazeptiva. Diagnostische Hinweise sind eine Erhöhung des direkten Bilirubins im Serum (2–5 mg/dl) und eine erhöhte Urinkonzentration von Koproporphyrin I. Typisch ist der histologische Nachweis von zentroazinär gelegenem braunschwarzem Pigment (**Abb. 5.3**). Die **Prognose** ist **gut**, eine Therapie ist nicht erforderlich.

Rotor-Syndrom: Auch beim **autosomal-rezessiv** vererbten Rotor-Syndrom handelt es sich um eine Bilirubin-Sekretionsstörung. Die Erkrankung ist selten. Sie verläuft i. d. R. asymptomatisch. Die Laborbefunde entsprechen denjenigen beim Dubin-Johnson-Syndrom (s. o.). In der Histologie lassen sich allerdings keine Pigmentablagerungen nachweisen. Die **Prognose** ist **gut**, eine Therapie ist nicht erforderlich.

5.7 Primär cholestatische Lebererkrankungen

Bei den hier besprochenen Erkrankungen handelt es sich um primäre Erkrankungen des Gallengangssystems, die sich v. a. an der Leber manifestieren.

5.7.1 Primär biliäre Zirrhose (PBC)

DEFINITION Bei der primär biliären Zirrhose handelt es sich um die Spätkomplikation einer chronisch-destruierenden Zerstörung der intrahepatischen Gallengänge.

Epidemiologie: Die primär biliäre Cholangitis verursacht etwa 1 % aller Leberzirrhosefälle. Die Inzidenz liegt bei

5:100000. In etwa 90% der Fälle sind Frauen im mittleren Lebensalter betroffen.

Ätiopathogenese: Die genaue Ätiopathogenese ist unbekannt. Es wird vermutet, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt, die möglicherweise durch Infektionen ausgelöst wird. Typisch ist eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Autoimmunthyreoiditis, progressive systemische Sklerose, Polymyositis, SLE).

Klinik: Im Frühstadium ist die Erkrankung i. d. R. asymptomatisch und wird evtl. zufällig durch erhöhte γ-GT-Werte im Labor entdeckt. Das häufigste Frühsymptom ist ein **chronischer, quälender Juckreiz**, der häufig Jahre vor Auftreten des **cholestatischen Ikterus** auftritt. Im weiteren Verlauf kommen **Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Hepatomegalie** und die typischen Symptome einer intrahepatischen Cholestase mit Ikterus und Maldigestion (Steatorrhö und Mangel an fettlöslichen Vitaminen: intestinale Osteopathie) hinzu. Durch die verminderte Cholesterinausscheidung kommt es zu Xanthelasmen im Bereich der Augenlider, Ellenbogen, Handlinien/-innenflächen und der Achillessehne. Häufig werden Melaninablagerungen in der Haut beobachtet, die zu einer dunklen Pigmentierung führen.

Komplikationen: Im Spätstadium entwickelt sich eine Leberzirrhose mit ihren typischen Komplikationen (portale Hypertonie, Varizenblutung, Aszites, hepatozelluläres Karzinom).

Diagnostik: Im Labor finden sich eine Erhöhung der Cholestaseparameter (S. 245) und eine Hypercholesterinämie. In über 95% der Fälle lassen sich antimitochondriale Autoantikörper (**AMA**) nachweisen. Spezifisch für die primär biliäre Zirrhose ist das Auftreten des AMA-Subtyps Anti-M2. Zielantigen ist die Acetyltransferase an der inneren Mitochondrienmembran. Typisch ist auch eine **Hypergammaglobulinämie** durch Erhöhung der IgM-Fraktion.

Mithilfe der **Sonografie** kann eine extrahepatische Cholestase (intrahepatisch aufgeweitete Gallengänge und Doppelflintenphänomen, S. 270) ausgeschlossen werden.

Die **Diagnosesicherung** erfolgt im Zweifelsfall durch eine **histologische Untersuchung** des Lebergewebes. Abhängig vom Ausmaß der Leberschädigung werden 4 Stadien unterschieden (**Tab. 5.12**).

Differenzialdiagnosen: Siehe Cholestase S. 245.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Der einzig kurative Behandlungsansatz ist die Lebertransplantation, die im zirrhotischen Spätstadium Therapie der Wahl ist.

Symptomatisch erfolgt eine medikamentöse Therapie mit **Ursodeoxycholsäure** (UDCA). UDCA vermindert die endogene Synthese lebertoxischer Gallensäuren, verbessert die biliäre Ausscheidung der Gallensäuren und kann die Fibrosierungstendenz aufhalten. Wichtig ist ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn! **Cholestyramin** mindert den Juckreiz und senkt den Cholesterinspiegel, indem es enteral Gallensäuren bindet und dadurch ihre Ausscheidung steigert. Die Maldigestion kann durch Substitution fettlöslicher Vitamine und Ersatz langkettiger Fettsäuren durch mittelkettige behandelt werden (mittelkettige Fettsäuren können aufgrund ihres hydrophilen Charakters gallensäureunabhängig durch Diffusion in die Enterozyten aufgenommen werden).

Tab. 5.12 **Histologische Stadieneinteilung der primär biliären Zirrhose**

Stadium	histologischer Befund
I	lymphomonozytäre Infiltration der Portalfelder, epitheloidartige Granulome, Zerstörung des Gallengangepithels (**Abb. 5.4**)
II	Gallengangsproliferation mit Ausbildung von Pseudogallengängen
III	Verödung und Vernarbung der Portalfelder, Mottenfraßnekrosen, Untergang kleiner Gallengänge (Duktopenie)
IV	Zirrhose (makroskopisch erscheint die Leber grünlich)

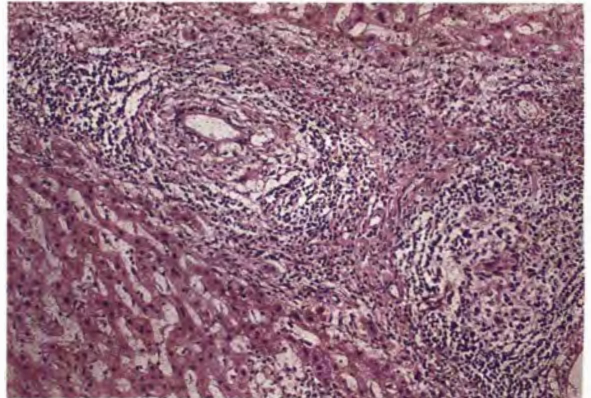


Abb. 5.4 **Primär biliäre Zirrhose, Stadium I.** Lymphozytäre Infiltration eines Portalfeldes. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Prognose: Der wichtigste prognostische Parameter ist der **Serumbilirubinspiegel**:
- normale Bilirubinspiegel: Die mittlere Überlebenszeit beträgt 12 Jahre.
- Bilirubinwerte zwischen 1–6 mg/dl: Die mittlere Überlebenszeit beträgt 6 Jahre.
- Bilirubinwerte > 6 mg/dl: Die mittlere Überlebenszeit beträgt 2 Jahre.

Durch frühzeitigen Einsatz von Ursodeoxycholsäure kann die Prognose verbessert werden. Nach Lebertransplantation beträgt die 10-Jahres-Überlebenszeit zwischen 70 und 90%. Allerdings kommt es in etwa 20% der Fälle zu einem Wiederauftreten der Erkrankung in der Transplantatleber.

5.7.2 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

DEFINITION Bei der primär sklerosierenden Cholangitis handelt es sich um eine **chronisch progrediente, sklerosierende Destruktion** der extra- und intrahepatischen Gallenwege, die im Spätstadium zu einer biliären Zirrhose führt.

RADIO PATHO PHARMA

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt etwa 1/100000 Neuerkrankungen/Jahr. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die genaue Ätiopathogenese ist unbekannt. Eine Assoziation mit den HLA-Merkmalen B8 und DR3 weist auf eine genetische Prädiposition hin. Die starke Assoziation mit der Colitis ulcerosa und das Auftreten von Autoantikörpern deuten auf eine autoimmune Genese hin.

MERKE 80% aller Patienten mit PSC leiden zusätzlich an einer Colitis ulcerosa, aber nur etwa 5% der Patienten mit Colitis ulcerosa leiden zusätzlich an einer PSC!

Klinik: Zu Beginn ist die Erkrankung häufig asymptomatisch und wird zufällig im Labor entdeckt (γ-GT↑). Im weiteren Verlauf kommt es zum Auftreten uncharakteristischer Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Ikterus, Juckreiz und Maldigestion mit Vitaminmangelerscheinungen, Gewichtsverlust und Steatorrhö.

Komplikationen: Eine häufige Komplikation ist das Auftreten rezidvierender bakterieller Cholangitiden. Im Spätstadium kommt es aufgrund von vollständigen Gallenwegsverschlüssen zur Entwicklung einer biliären Zirrhose. Etwa 8% der Patienten entwickeln ein cholangiozelluläres Karzinom (CCC). Auch das Risiko für kolorektale Karzinome ist erhöht.

MERKE Bei gleichzeitigem Auftreten einer PSC und Colitis ulcerosa ist das Risiko für ein kolorektales Karzinom im Vergleich zu einer isolierten Colitis ulcerosa um den Faktor 5 erhöht.

Diagnostik: Im Labor zeigt sich ein **Anstieg der Cholestaseparameter** (S. 245). In etwa 80% der Fällen lassen sich antizytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (**pANCA**) nachweisen.

RADIO

Goldstandard zum Nachweis einer PSC ist die **ERC** oder **MRC**. Sie zeigt das charakteristische Bild mit **perlschnurartigen Gangunregelmäßigkeiten**, die durch das Nebeneinander von Strikturen und Gangaussackungen entstehen (**Abb. 5.5**).



Abb. 5.5 **Primär sklerosierende Cholangitis.** Unregelmäßige Strikturen und Dilatationen der Gallengänge (ERC). [aus: Riemann et al., Gastroenterologie in Klinik und Praxis, Thieme, 2007]

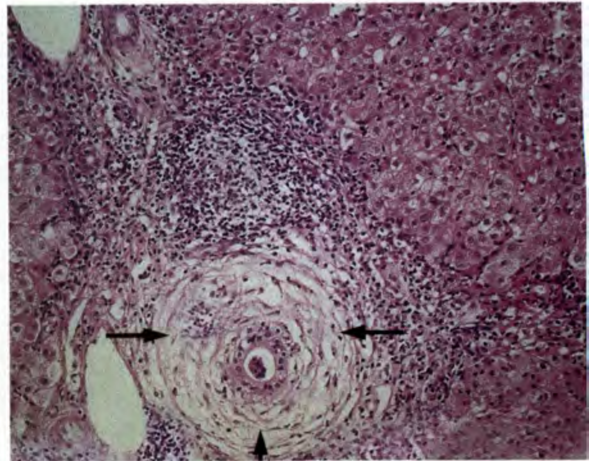


Abb. 5.6 **Histologisches Bild der PSC.** Zwiebelschalenartige Ummauerung der Gallengänge. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

PATHO

In der **Leberbiopsie** imponiert die PSC durch eine **periduktale Fibrose** mit einer **zwiebelschalenartigen Ummauerung** der intrahepatischen Gallengänge und einer Lumeneinengung (progredient; **Abb. 5.6**). Außerdem lassen sich entzündliche Infiltrate und Gallengangsproliferationen nachweisen.

Therapie: Die Therapie erfolgt rein sympomatisch, eine Heilung ist nicht möglich.

PHARMA

Die **medikamentöse Therapie** entspricht derjenigen der primär biliären Zirrhose (S. 257). Zum Einsatz kommen **Ursodeoxycholsäure** und **Cholestyramin**. Rezidivierende Cholangitiden werden **antibiotisch** behandelt.

Gallengangsstenosen können durch **endokopische Bougierung** und **Stenteinlage** interventionell therapiert werden. Im Endstadium ist die Lebertransplantation die Ultima Ratio.

Prognose: Die mittlere Überlebenszeit ohne Lebertransplantation liegt zwischen 10 und 20 Jahren. Durch frühzeitigen Einsatz von Ursodeoxycholsäure kann der Verlauf verlangsamt werden.

5.8 Leberzirrhose

DEFINITION Irreversibles Endstadium chronischer Leberschädigung. Die Leberzirrhose ist durch eine Kombination aus Zellnekrose, entzündlicher Infiltration und gestörter Regeneration des Lebergewebes gekennzeichnet.

Epidemiologie: Die Inzidenz der Leberzirrhose liegt in den Industrieländern bei etwa 250/100000 Neuerkrankungen pro Jahr. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

Ätiologie: 95% der Zirrhosefälle in den Industrieländern werden durch **chronischen Alkoholabusus** (etwa 50%) und **chronische Virushepatitiden** (etwa 45%) ausgelöst. Alle weiteren Ursachen machen zusammen etwa 5% der Zirrhosefälle aus. Hierzu gehören:

- Autoimmunhepatitis
- medikamenteninduzierte und toxische Leberschäden
- primär biliäre Cholangitis und primär sklerosierende Cholangitis
- Stoffwechselerkrankungen mit hepatischer Manifestation (Morbus Wilson, Hämochromatose, Mukoviszidose, α_1-Antitrypsin-Mangel, hereditäre Fruktoseintoleranz, klassische Galaktosämie, Tyrosinämie Typ I)
- vaskuläre Erkrankungen (Budd-Chiari-Syndrom)
- Stauungszirrhose bei Rechtsherzinsuffizienz und konstriktiver Perikarditis
- Tropenerkrankungen (Bilharziose, Leberegel).

Pathogenese: Am Anfang der Zirrhosegenese steht die **Zellnekrose**. Sie führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit **Thrombenbildung** und **Einwanderung verschiedener Entzündungszellen.** Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine führt gemeinsam mit den Zelltrümmern zu einer Aktivierung der Kupffer-Zellen und Umwandlung der ITO-Zellen in Myofibroblasten. Die Folge ist eine **vermehrte Produktion extrazellulärer Matrixbestandteile** wie Kollagen und Proteoglykane. Diese lagern sich entlang der Sinusoide im Disse-Raum zwischen den Portalfeldern bzw. zwischen Portalfeld und Zentralvene ab. Die **Ausbildung von Bindegewebssepten** führt durch die Entstehung von sog. Regeneratknoten zu einer Veränderung der normalen hepatischen Läppchenstruktur. Die Folge sind ein gestörter Stoffaustausch und ein Anstieg des Strömungswiderstands (portale Hypertension, S. 261).

Klinik: Im kompensierten Stadium klagen die meisten Patienten über **diskrete Symptome** wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und uncharakteristische Oberbauchbeschwerden mit Völlegefühl, Meteorismus und Gewichtsabnahme. An der Haut zeigen sich die typischen **Leberhautzeichen** (S. 245). Hormonelle Störungen (Östrogen $\uparrow$ /Testosteron $\downarrow$) führen beim Mann zu einer Hodenatrophie, Potenzstörungen, einem Verlust der Sekundärbehaarung („Bauchglatze") und einer Gynäkomastie. Frauen leiden unter Menstruationsstörungen mit sekundärer Amenorrhö. Darüber hinaus besteht aufgrund der verminderten hepatischen Synthese von Gerinnungsfaktoren und der Thrombozytopenie bei Hypersplenie-Syndrom eine erhöhte Blutungsneigung.

Komplikationen: Mit Auftreten der Komplikationen kommt es zu einer klinischen Dekompensation, die mit den typischen Zeichen der metabolischen Leberinsuffizienz (S. 246) einhergeht. Zu den Komplikationen der Leberzirrhose zählen:

- portale Hypertension mit Ausbildung von Fundus- und Ösophagusvarizen (S. 261)
- Aszites mit Gefahr der spontan-bakteriellen Peritonitis (S. 263)
- hepatische Enzephalopathie (S. 265)
- hepatorenales (S. 264) und -pulmonales Syndrom (S. 265)
- hepatozelluläres Karzinom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 629).

Aufgrund ihrer großen klinischen Bedeutung werden die Komplikationen im Anschluss an dieses Kapitel gesondert besprochen.

Diagnostik: Inspektorisch fallen die typischen **Leberhautzeichen** (S. 245) auf. Bei der klinischen Untersuchung lässt sich stadienabhängig eine **vergrößerte oder verkleinerte Leber** palpieren, die **Leberoberfläche** ist **verhärtet und höckrig**. Bei über 70 % der Patienten ist die Milz vergrößert und es finden sich klinische oder sonografische Hinweise auf Aszites (S. 263). Im Labor zeigen sich die typischen Indikatoren für eine **verminderte Syntheseleistung** der Leber (S. 247). In etwa 80 % der Fälle lässt sich im Serum eine unspezifische **Hypergammaglobulinämie** durch Erhöhung der IgM-Fraktion nachweisen. Bei Hypersplenismus finden sich eine Thrombozytopenie und Anämie. Im Rahmen akuter entzündlicher Schübe kommt es zu einer Erhöhung der Leberenzyme (de-Ritis-Quotient > 1) und des Bilirubins. Eine Erhöhung der Cholestaseparameter weist auf einen akuten cholestatischen Schub oder die primär zugrunde liegende Lebererkrankung hin (PBC, PSC).

Sonografisch und **computertomografisch** lassen sich bei der Leberzirrhose eine unregelmäßige Leberoberfläche, ein **abgerundeter Leberrand**, ein **hypertrophierter Lobus caudatus** (**Abb. 5.7a, b**) und ein vergröbertes und **inhomogenes Parenchymmuster** (**Abb. 5.7c**) nachweisen. Weitere Befunde sind rarefizierte Lebervenen mit gewundenem Verlauf und Kaliberunregelmäßigkeiten, eine **Portalvenenamputation** und eine Lumenvergrößerung der Leberarterien. Die Sonografie eignet sich zudem gut, um Zirrhosekomplikationen wie die portale Hypertension und den Aszites nachzuweisen.

In der Zusammenschau von klinischem Bild, Sonografiebefund, evtl. Fibroscan (Elastizitätsmessung der Leber) und Labor kann die Diagnose in den meisten Fällen gestellt werden. Bei unklaren Fällen kann die Diagnose durch die **histologische Untersuchung** einer durch Laparoskopie gewonnenen Gewebeprobe gesichert werden. Die histologische Trias der Leberzirrhose besteht aus **Zellnekrose, Regeneration** und **Bindegewebsvermehrung** (**Abb. 5.8**)! Abhängig von der Größe der Regeneratknoten lassen sich 3 Formen der Leberzirrhose unterscheiden:

- **mikronoduläre Zirrhose:** Regeneratknötchen bis 3 mm Durchschnitt
- **makronoduläre Zirrhose:** Regeneratknötchen mit einem Durchschnitt von 3 mm bis 3 cm
- **gemischtknotige Zirrhose:** Mischbild.

Die Morphologie der Regeneratknoten ist häufig mit bestimmten auslösenden Erkrankungen assoziiert (z. B. mikronoduläre Zirrhose bei Alkoholismus und makronoduläre Zirrhose bei chronischer Virushepatitis). Ein sicherer Rückschluss von der Knotenmorphologie auf die Ätiologie ist allerdings nicht möglich.

Schweregradeinteilung: Die Schweregradeinteilung der Leberzirrhose erfolgt anhand der **Child-Pugh-Kriterien** (**Tab. 5.13**).

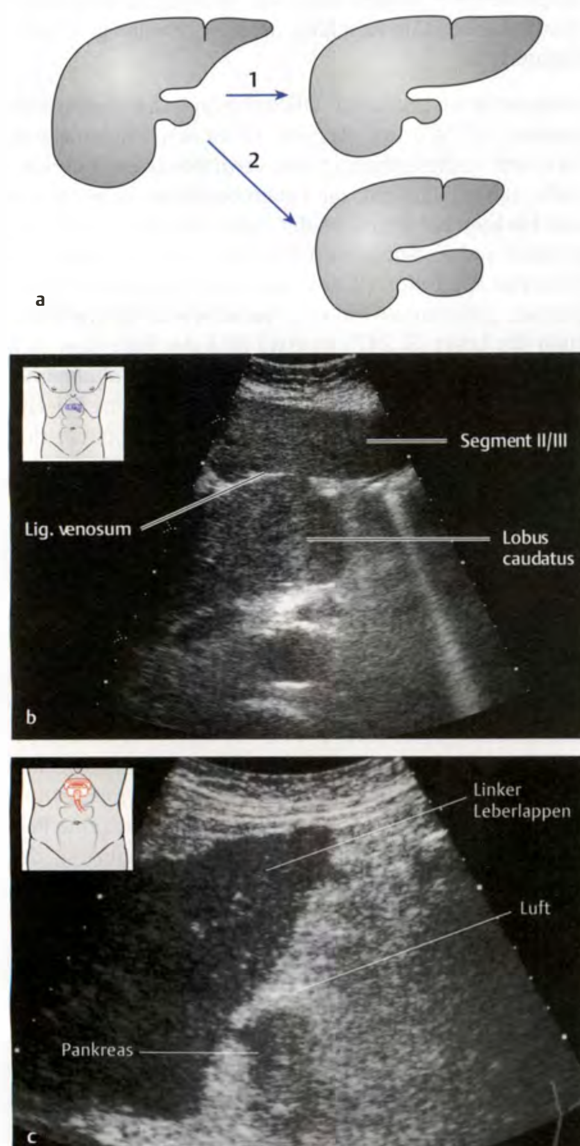


Abb. 5.7 Sonografiebefund bei Leberzirrhose. **a** Die kompensatorische Hypertrophie des Lobus caudatus (2) oder des linken Leberlappens (1) ist Folge der Schrumpfung des rechten Leberlappens. **b** Sonografische Darstellung des Lobus caudatus bei einem Patienten mit Leberzirrhose. **c** Inhomogenes Parenchymmuster und knotige Leberoberfläche (Patient mit Hämochromatose). [aus: Delorme, Debus, Duale Reihe Sonografie, Thieme, 2005]

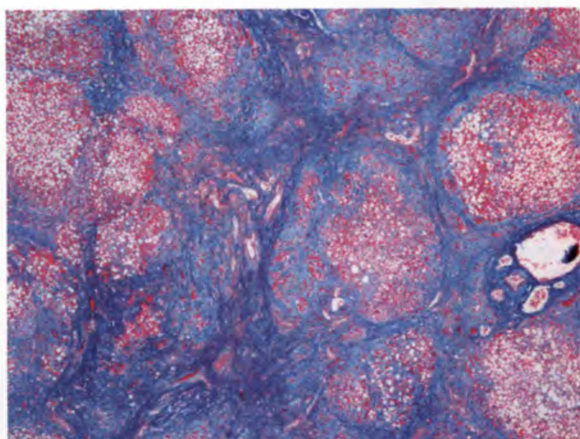


Abb. 5.8 Histologisches Bild der Leberzirrhose. Azanfärbung. Einzelne Leberläppchen (rötlich), umgeben von stark vermehrtem Bindegewebe (blau). [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

Tab. 5.13 Schweregradeinteilung der Leberzirrhose nach Child-Pugh*

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (Serum)	> 3,5 mg/dl	3–3,5 mg/dl	< 3 mg/dl
Bilirubin (Serum)	< 2 mg/dl	2–3 mg/dl	> 3 mg/dl
INR (Quick)	< 1,7 (> 70 %)	1,7–2,3 (40–70 %)	> 2,3 (< 40 %)
Aszites	nein	gering (nur sonografisch nachweisbar)	ausgeprägt (klinisch nachweisbar)
Enzephalopathie (S. 265)	keine	leicht (Stadium I–II)	Präkoma, Koma (Stadium III–IV)

* Child A: 5–6 Punkte; Child B: 7–9 Punkte; Child C: 10–15 Punkte

Therapie: Zu den wichtigsten **Allgemeinmaßnahmen** gehören die Abstinenz von allen hepatotoxischen Noxen (Alkohol, bestimmte Medikamente) und eine **ausreichende Kalorien-** und **Eiweißzufuhr** (Ausnahme: Eiweißrestriktion bei Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie, S. 265). Liegt der Leberzirrhose eine alkoholtoxische Genese zugrunde, müssen **Vitamin B_1** und **Folsäure** substituiert werden. Bei primär cholestatischer Genese muss die Maldigestion durch Substitution **fettlöslicher Vitamine** und Einsatz **mittelkettiger Fettsäuren** behandelt werden.

Entscheidend ist auch die Therapie der **Grunderkrankung**, z. B. eine Eisenelimination bei Hämochromatose (Aderlässe), eine Kupferelimination bei Morbus Wilson (D-Penicillamin), der Versuch einer Viruselimination bei chronischer Virushepatitis und die immunsuppressive Therapie bei Autoimmunhepatitis. Rechtzeitig sollte die Indikation für eine Lebertransplantation (s. Chirurgie S. B 191) geprüft werden. Die Behandlung der Komplikationen wird in den jeweiligen Kapiteln besprochen.

Prognose: Die Letalität ist abhängig vom Child-Pugh-Stadium:
- Child A: gering
- Child B: 20–40 % nach einem Jahr
- Child C: 40–60 % nach einem Jahr.

Die häufigsten Todesursachen sind die Leberinsuffizienz, die Varizenblutung und das hepatozelluläre Karzinom (→ regelmäßige Kontrollen von α_1-Fetoprotein und sonografischem Leberbefund).

5.9 Komplikationen der Leberzirrhose

MERKE Die Leberzirrhose zeichnet sich durch verschiedene, sich z.T. verstärkende Komplikationen aus. Dabei nimmt die **portale Hypertension** eine Sonderstellung ein, da sie wesentlich an der Entwicklung aller weiteren Komplikationen beteiligt ist.

5.9.1 Portale Hypertension

DEFINITION Erhöhung des Pfortaderdrucks (Normbereich < 3–6 mmHg). Gastroösophageale Varizen treten in der Regel ab ca. 12 mmHg auf.

Pathogenese: Der portalen Hypertension liegt eine Reduzierung des prä-, intra- oder posthepatischen Gesamtgefäßquerschnitts zugrunde. Die Folge ist eine **Widerstandserhöhung** in der Pfortader (Back-flow-Theorie). Zudem kommt es bei der Leberzirrhose durch eine vermehrte Freisetzung von Vasodilatatoren (z. B. NO) in den Arteriolen des Splanchnikusgebiets zu einer **hyperdynamen Zirkulation** im Bereich der Splanchnikusgefäße (Forward-flow-Theorie). Die Kombination aus Widerstandserhöhung und verstärktem Blutfluss in der Pfortader führt zu einem Pfortaderhochdruck.

Ätiologie und Einteilung: Die Widerstandserhöhung kann sowohl in den portalen Gefäßabschnitten vor der Leber (**prähepatisch**), in der Leber selbst (**intrahepatisch**) oder hinter der Leber (**posthepatisch**) liegen (**Tab. 5.14**). Eine sichere Abgrenzung ist nicht immer möglich.

MERKE Die Leberzirrhose ist in der westlichen Welt die häufigste Ursache der portalen Hypertension.

Folgen der portalen Hypertension: Die portale Hypertension hat zahlreiche klinisch relevante Folgen:

Ausbildung von Kollateralkreisläufen: Bei der klinisch wichtigsten Konsequenz der portalen Hypertension bilden sich Umgehungskreisläufe zwischen portalem und kavalem Venensystem. Der vermehrte Blutfluss in normalerweise hämodynamisch nicht beanspruchten Anastomosen führt zu einer ausgeprägten Gefäßerweiterung (**Varizenbildung**).

- **Ösophagus- und Fundusvarizen :** Der wichtigste Kollateralkreislauf verläuft über submuköse Venengeflechte im Magenfundus und distalen Ösophagus. Ösophagus- und Fundusvarizen können leicht rupturieren und zu einer oberen gastrointestinalen Blutung führen (S. 206).
- **Rektumvarizen :** Sie entstehen durch vermehrten Blutfluss in submukösen Venen im Bereich des Rektums (Plexus haemorrhoidalis). Die wichtigste Differenzialdiagnose sind Hämorrhoiden. Im Gegensatz zum venösen Blut in den Rektumvarizen werden Hämorrhoiden immer von arteriellem Blut gespeist.
- **Bauchwandvarizen** (Caput medusae): Die Wiedereröffnung der obliterierten umbilikalen Venen im Lig. teres hepatis führt zur Ausbildung von Kollateralen im Bereich der Bauchwand. Am häufigsten befinden sich diese Kollateralen an der Innenseite der vorderen Bauchwand und sind nur im Farbduplex sichtbar (Caput medusae internum). Seltener kommt es zu direkt sichtbaren Kollateralen an der vorderen Bauchwand (Caput medusae externum, **Abb. 5.9**).



Abb. 5.9 **Caput medusae externum.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2006]

Beeinflussung des systemischen Kreislaufs: Im Rahmen der portalen Hypertension kommt es zu einer verstärkten Freisetzung vasodilatierender Substanzen (z. B. NO) in den Arteriolen des Splanchnikusgebiets. Das venöse Pooling im Splanchnikusgebiet führt zu einer relativen **Hypovolämie** und **Hypotonie im arteriellen Kreislauf**. Die gegenregulatorische **Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** und des Sympathikus ist an der Entwicklung des portalen Aszites (S. 263), des hepatorenalen (S. 264) und des hepatopulmonalen Syndroms (S. 265) beteiligt.

Ausbildung eines portosystemischen Shuntflusses: Durch die Umgehungskreisläufe wird das Blut an der Leber vorbeigeleitet. Dadurch wird der hepatische First-pass-Metabolismus umgangen. Die Folge ist eine verminderte hepa-

Tab. 5.14 **Ätiologie der portalen Hypertension**

Blockform	Ursachen
prähepatisch	• Pfortaderthrombose • septische Thrombose bei Nabelschnurinfektion des Neugeborenen • Pfortaderkompression durch Tumoren etc. • Traumata
intrahepatisch (am häufigsten)	• präsinusoidal: primär biliäre Zirrhose, Morbus Wilson, myeloproliferative Erkrankungen, Schistosomiasis (häufigste Ursache in den Tropen) • sinusoidal: chronische Hepatitis, Leberzirrhose, Peliosis hepatis (S. 268) • postsinusoidal (häufigster intrahepatischer Block): Leberzirrhose (am häufigsten), Venenverschluss-Syndrom (S. 268)
posthepatisch	• Rechtsherzinsuffizienz (am häufigsten) • konstriktive Perikarditis • Cavathrombose • Budd-Chiari-Syndrom (S. 269)

tische Entgiftung toxischer Substanzen mit Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie (S. 265).

Funktionsstörung vorgeschalteter Organe: Durch den erhöhten Druck in der Pfortader kommt es zur Entwicklung von:
- Stauungsgastritis
- Stauungsenteropathie mit Malabsorption und Eiweißverlust
- Splenomegalie mit verstärkter Zellsequestration (Hypersplenie-Syndrom mit Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie).

Diagnostik:

RADIO

- Die **Farbduplexsonografie** ist die einfachste Methode zum indirekten Nachweis eines erhöhten Pfortaderdrucks. Mit ihr gelingt der Nachweis einer erweiterten Pfortader, einer verminderten Flussgeschwindigkeit im portalen Hauptstamm und einer Umkehr des Blutflusses.
- Genauer gelingt die Beurteilung des Pfortaderdrucks durch eine invasive Druckmessung entweder transjugulär (transjuguläre **Lebervenenverschlussdruck-Messung**) oder direkt intraoperativ.
- Ösophagus- und Fundusvarizen sowie die Gastropathie werden **endoskopisch** nachgewiesen.

5.9.2 Ösophagus- und Fundusvarizenblutung

DEFINITION Akute obere Gastrointestinalblutung aus rupturierten Ösophagus- oder Fundusvarizen.

Pathogenese und Epidemiologie: Steigt der Druck in der Pfortader deutlich an (> 12 mmHg), besteht eine Rupturgefahr der varikös erweiterten Venengeflechte. Folge einer Ruptur ist eine obere gastrointestinale Blutung (S. 206). Diese Komplikation tritt bei etwa ⅓ der Patienten mit Leberzirrhose auf.

Klinik: Siehe S. 207.

Tab. 5.15 Endoskopische Einteilung der Ösophagusvarizen

Stadium	Endoskopiebefund
I	• Venenektasie, die nach Luftinsufflation (in den Ösophagus) verstreicht
II	• in das Lumen ragende Varizen, die nach Luftinsufflation verbleiben
III	• starke Einengung des Lumens durch vorgewölbte Varizen • Red-Color-Sign": rötliche Flecken auf den Varizen durch erhöhten intravarikösen Druck und Ausdünnung des Epithels
IV	• Verlegung des Lumens durch vorgewölbte Varizen • Red-Color-Sign und z. T. Erosionen

Risikofaktoren: Hinweise auf ein erhöhtes Blutungsrisiko sind eine vorausgegangene Varizenblutung, ein Varizendurchmesser > 5 mm, das Red-Color-Sign (**Tab. 5.15**) und persistierender Alkoholabusus.

Diagnostik: Ösophagus- und Fundusvarizen werden endoskopisch nachgewiesen (**Abb. 5.10**). Bei den Ösophagusvarizen werden endoskopisch 4 Stadien unterschieden (**Tab. 5.15**). Fundusvarizen werden in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation in Varizen vom Typ I (von der kleinen Kurvatur über die Kardia ziehend) und vom Typ II (von der großen Kurvatur über die Kardia ziehend) unterteilt.

Therapie: Methode der Wahl ist die endoskopische Blutstillung durch Anlage einer Gummibandligatur, da sie weniger schwerwiegende Komplikationen (Schleimhautnekrosen, Ulzera, Perforation, Narben- und Stenosenbildung) hat als die Varizensklerosierung. Persistiert die Blutung nach versuchter endoskopischer Blutstillung, wird eine Sondentamponade durchgeführt: Bei Ösophagusvarizenblutung erfolgt eine **Ballonkompression** mithilfe der **Senkstaken-Blakemore-Sonde**, bei blutenden Fundusvarizen kommt die **Linton-Nachlas-Sonde** zum Einsatz. Um Drucknekrosen zu verhindern, sollte der Ösophagusballon alle 4–6 h für 5 min entblockt werden.



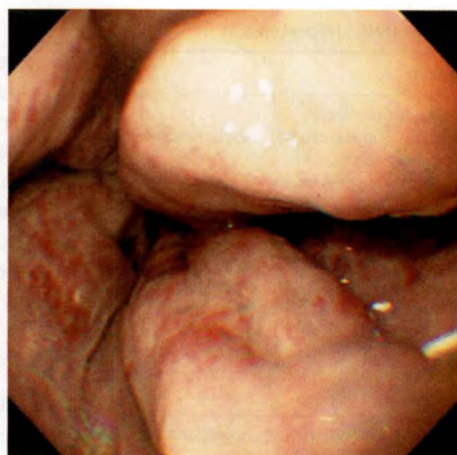


Abb. 5.10 **Ösophagusvarizen Grad III. a** ohne und **b** mit Red-Color-Sign. [aus: Classen, Tytgat, Lightdale, Gastroenterologische Endoskopie, Thieme, 2004]

PHARMA

Zusätzlich zur endoskopischen Blutstillung kann ein **medikamentöser Therapieversuch** mit **Terlipressin** oder **Somatostatin-Analoga** unternommen werden. Beide Substanzen senken den Druck in der Pfortader und reduzieren den Blutzufluss in die Varizen.

Zur Kreislaufstabilisierung sollten als Sofortmaßnahme außerdem 2 großlumige Verweilkanülen gelegt und Volumen substituiert werden.

Lässt sich die Blutung endoskopisch nicht beherrschen oder kommt es zu Rezidivblutungen, wird der Pfortaderdruck durch **interventionelle** (TIPS) oder **chirurgische Methoden** (portosystemische Shuntverfahren s. Chirurgie S. B 143) gesenkt.

TIPS: Beim transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPS) handelt es sich um ein interventionelles Stent-Verfahren (**Abb. 5.11**), bei dem unter radiologischer Kontrolle über die V. jugularis die rechte Lebervene aufgesucht wird. Von dort punktiert man durch das Parenchym der Leber hindurch den rechten Pfortaderast. Diese neu geschaffene Verbindung wird anschließend durch einen Ballonkatheter dilatiert und mittels Stent offen gehalten. Indiziert ist die TIPS-Anlage zur akuten Blutstillung bei endoskopisch oder medikamentös nicht mehr beherrschbarer Blutung sowie zur Vermeidung von Rezidivblutungen, insbesondere zur Überbrückung der Zeit bis zur Lebertransplantation.

Vorteil ist die starke Senkung des portalen Drucks und die damit verbundene Blutstillung. Als Komplikation kann sich eine hepatische Enzephalopathie entwickeln. Eine schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 12) stellt deshalb eine Kontraindikation für den Eingriff dar. Die TIPS-Stents stenosieren häufig innerhalb einiger Monate, was dann eine Redilatation erfordert. Die Letalität innerhalb der ersten 30 Tage nach einem akuten Notfalleingriff beträgt etwa 30–40 %. In

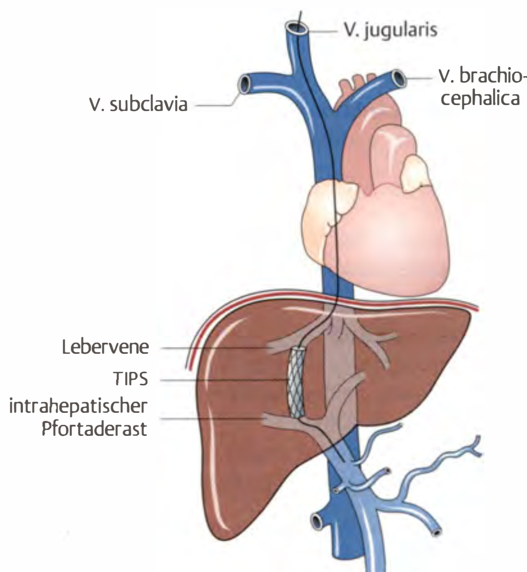


Abb. 5.11 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt (TIPS). [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Notfallsituationen ist der TIPS operativen Maßnahmen in der Regel überlegen.

Prophylaxe: Bei der Prophylaxe der Varizenblutung werden Primär- und Sekundärprophylaxe unterschieden.

PHARMA

Primärpophylaxe der Varizenblutung: Sie sollte bei Varizen mit erhöhtem Blutungsrisiko (Varizen > 5 mm, Red-ColorSign, Child-C) durchgeführt werden. Mittel der Wahl sind **nichtselektive β-Blocker** (z. B. Propranolol), die zu einer Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet führen. Hierdurch kann das Blutungsrisiko um 50 % gesenkt werden.

Sekundärprophylaxe der Varizenblutung: Rezidivblutungen sind sowohl nach Sklerosierung (30–40 %) als auch nach Gummibandligatur (20–30 %) häufig, eine Sekundärprophylaxe ist daher obligat. Methode der Wahl ist die Gummibandligatur der Varizen in mehreren Sitzungen. Zusätzlich erhalten die Patienten einen nichtselektiven β-Blocker.

Prophylaxe des Leberkomas: Durch den erhöhten Eiweißanfall im Darm stellt die gastrointestinale Blutung einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Leberkomas bei chronischer Leberschädigung dar. Um den Eiweißanfall im Darm zu begrenzen, sollte das **Blut** über eine Magensonde **abgesaugt** und eine **diätetische Eiweißrestriktion** durchgeführt werden. Zur Durchführung der Darmreinigung und -dekontamination s. S. 266.

5.9.3 Aszites und spontane bakterielle Peritonitis

DEFINITION Als Aszites wird die Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle bezeichnet.

Pathogenese: Ursächlich für die Aszitesbildung ist eine Kombination aus:

- **Hypalbuminämie** mit Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks (durch verminderte Syntheseleistung der Leber und Proteinverlust bei stauungsbedingter exsudativer Enteropathie)
- **portaler Hypertension** mit **Hypervolämie im Splanchnikusgebiet** (S. 261)
- **Hyperaldosteronismus :** Die relative systemische Hypovolämie aufgrund der Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt zu einer Aktivierung von Sympathikus und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Zusätzlich ist die Aldosteroninaktivierung aufgrund der eingeschränkten Stoffwechselleistung der Leber vermindert. Dadurch kommt es zur vermehrten Natrium- und Wasserrückresorption in der Niere.
- vermehrtem **Austritt von Lymphflüssigkeit** (Überforderung der Kapazität des Lymphsystems durch den erhöhten Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen).

Klinik: Typische klinische Symptome bei Aszites sind eine Zunahme des Bauchumfangs und eine Gewichtszunahme (die Extremitäten erscheinen dagegen meist kachektisch). Weitere Hinweise auf einen Aszites sind ausladende Flanken im Liegen und ein verstrichener Bauchnabel.

Komplikation: Die Asziteskomplikationen lassen sich auf die Erhöhung des intraabdominellen Drucks zurückführen. Typische Symptome sind **Refluxösophagitis**, **Dyspnoe** (durch den Zwerchfellhochstand), Ausbildung von **Bauchwandhernien** und Entwicklung eines (meist rechtsseitigen) **Hydrothorax** durch Übertritt von intraperitonealer Flüssigkeit durch Zwerchfelllücken. Etwa 15% aller Patienten mit portalem Aszites entwickeln eine **spontane bakterielle Peritonitis** (SBP). Diese entsteht durch Penetration der Darmbakterien (v. a. E. coli, Proteus, Klebsiellen und Anaerobier) durch die Darmwand. Die spontan bakterielle Peritonitis verläuft i. d. R. zunächst asymptomatisch. Mögliche klinische Symptome sind Fieber und Abdominalschmerzen.

Diagnostik: In der klinischen Untersuchung lässt sich Aszites ab einer Menge von ca. 500 ml nachweisen. Typische Zeichen sind Fluktuationswellen bei Beklopfen der lateralen Bauchwand, eine Flankendämpfung mit Wechsel bei Lageänderung und die ventrale Dämpfung bei Perkussion in Knie-Ellenbogen-Lage.

RADIO

Die sensitivste Nachweismethode eines Aszites ist die **Sonografie.** Hiermit können bereits kleine Mengen von etwa 50 ml nachgewiesen werden.

Die Herkunft eines Aszites klärt man am besten, indem man die Aszitesflüssigkeit auf ihren Eiweißgehalt untersucht. Näheres zu den Differenzialdiagnosen eines Aszites s. Leitsymptome S. C 73. Beim Aszites infolge portaler Hypertension handelt es sich um ein Transsudat (Gesamteiweiß < 30 g/l). Wichtig ist eine bakteriologische und zytologische Untersuchung des Punktats, um eine spontan bakterielle Peritonitis nachweisen/ausschließen zu können. Beweisend für eine SBP ist eine Granulozytenzahl von > 250/µl. Der Erregernachweis (aerobe und anaerobe Aszitekultur) gelingt nur selten.

PHARMA

Therapie: Die Therapie des Aszites erfolgt nach einem **Stufenschema.**

- **Stufe I:** Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion (< 3 g NaCl/Tag und 1–1,5 l/Tag), regelmäßige Bilanzierung und Elektrolytkontrolle
- **Stufe II:** zusätzliche Gabe von **Aldosteronantagonisten** (Spironolacton) in einer initialen Dosis von 100 mg/Tag. Kommt es nicht innerhalb von 3 Tagen zu einer Besserung, kann die Dosis langsam in 50-mg-Schritten erhöht werden. **Cave:** Auslösung eines hepatorenalen Syndroms (S. 264) und Verschlechterung einer hepatischen Enzephalopathie (S. 265). Bei Bedarf kann zusätzlich **Furosemid** eingesetzt werden.
- **Stufe III:** Bei diuretikarefraktärem Aszites kann zunächst eine sonografiegesteuerte **therapeutische Aszitespunktion** (Parazentese) im Unterbauch durchgeführt werden. Um eine Hypovolämie zu vermeiden, sollten pro Liter abpunktiertem Aszites 6–8 g Albumin substituiert werden. Die zusätzliche Gabe eines Vasokonstriktors wie Terlipressin kann, insbesondere im Zusammenhang mit einem heptorenalen Syndrom, sehr hilfreich sein. Ultima Ratio ist die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bzw. die Lebertransplantation.

MERKE Die Aszitesausschwemmung sollte unbedingt schonend erfolgen (tägliche Gewichtsabnahme nicht > 500 g), um das Auftreten eines hepatorenalen Syndroms zu verhindern.

Die Therapie der **spontanen bakteriellen Peritonitis** erfolgt mit **Cephalosporinen** der 3. Generation (z. B. Cefotaxim) in Kombination mit **Metronidazol** (Anaerobier). Da die Rezidivrate bei 80% liegt, sollte eine **Dauerprophylaxe** mit einem **Gyrasehemmer** durchgeführt werden.

Prognose: Die Letalität der rezidivierenden spontanen bakteriellen Peritonitis beträgt etwa 50% binnen eines Jahres. Deshalb bedarf ein Aszites der diagnostischen Punktion zum Ausschluss einer Infektion!

5.9.4 Hepatorenales Syndrom

DEFINITION Beim hepatorenalen Syndrom handelt es sich um ein funktionelles Nierenversagen im Rahmen einer fortgeschrittenen Leberparenchymschädigung.

MERKE Die Niere selbst weist beim hepatorenalen Syndrom keine histologischen Veränderungen auf. Nach erfolgreicher Therapie des Leberversagens normalisiert sich auch die Nierenfunktion.

Pathogenese: Pathogenetisch beruht das hepatorenale Syndrom auf einer Minderdurchblutung der Niere, die zu einer bedrohlichen **Einschränkung der glomerulären Filtrationrate** (GFR) führt. Aszites, Ödeme und venöses Pooling im Rahmen der portalen Hypertension führen zu einer **relativen Hypovolämie**, die gegenregulatorisch eine Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems bewirkt. Beide Systeme führen zu einer Vasokonstriktion der glomerulären Arteriolen. Verstärkt wird die **renale Vasokonstriktion** durch die verminderte hepatische Inaktivierung vasokonstriktorischer Mediatoren (z. B. Leukotriene).

MERKE Pathogenese des hepatorenalen Syndroms: Hypovolämie und renale Vasokonstriktion.

Auslösende Faktoren sind

- forcierte Diuretikatherapie oder Parazentese ohne Plasmavolumenexpansion bei portalem Aszites
- gastrointestinale Blutung
- Einnahme nephrotoxischer Medikamente (z. B. NSAR)
- Sepsis und spontane bakterielle Peritonitis.

Klinik: Es werden 2 Verlaufsformen unterschieden:

- **Typ I (akute Form):** rasch progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion mit Oligurie und Verdoppe-

lung des Serumkreatinins auf > 2,5 mg innerhalb weniger Tage
- **Typ II (chronische Form):** langsam progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion.

Diagnostik: Diagnostische Kriterien für das Vorliegen eines hepatorenalen Syndroms sind:
- das Vorliegen einer **fortgeschrittenen Hepatopathie**
- ein **Abfall der GFR** (Kreatinin > 1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min)
- das Fehlen von Schocksymptomen, kein Hinweis auf bakterielle Infektion oder Flüssigkeitsverlust, keine Vorbehandlung mit nephrotoxischen Substanzen
- keine Besserung der Nierenfunktion nach Absetzen von Diuretika und Volumengabe
- eine Proteinurie < 500 mg/Tag
- ein unauffälliger Sonografiebefund der Nieren.

Typisch sind zudem eine **Verdünnungshyponatriämie** mit einer Natriumausscheidung < 10 mmol/l und eine Urinosmolalität, die über der Osmolalität des Plasmas liegt.

Therapie: Die wichtigsten primären Maßnahmen sind das **Absetzen von Diuretika** und nephrotoxischen Substanzen. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Die effektivste Therapie ist die Lebertransplantation.

PHARMA

Vasopressin-Analoga führen zu einer Zunahme des peripheren Widerstands ohne die renale Vasokonstriktion zu verstärken. Durch die zusätzliche Gabe von **Albumin** wird das intravasale Volumen angehoben. Beide Mechanismen gemeinsam bewirken eine Steigerung der Diurese.

Prognose: Die Prognose der Nierenfunktion ist von der Prognose der zugrunde liegenden Hepatopathie abhängig. Mit Besserung der Leberfunktion normalisiert sich auch die Nierenfunktion. Ohne Lebertransplantation beträgt die Letalität des hepatorenalen Syndroms Typ I > 95 %.

5.9.5 Hepatopulmonales Syndrom

DEFINITION Das hepatopulmonale Syndrom ist durch die Trias **pulmonale Gasaustauschstörung** und **Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes**, Vorliegen einer **fortgeschrittenen Hepatopathie** und Auschluss einer kardiopulmonalen Grunderkrankung definiert.

Der genaue Pathomechanismus ist unklar. Die pulmonale Vasodilatation entsteht vermutlich durch den vermehrten Anfall vasodilatierender Substanzen im Rahmen der portalen Hypertension sowie möglicherweise durch ihre verminderte Inaktivierung in der Leber. Der erhöhte Blutfluss in der Lungenstrombahn führt zu einem gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnis: Durch **Ausbildung intrapulmonaler Shunts** kommt es zu einer verminderten Oxygenierung des arteriellen Blutes. Zudem ist die Sauerstoffdiffusion gestört, was die Hypoxämie verstärkt.

Charakteristisch für das hepatopulmonale Syndrom ist eine **im Stehen auftretende Dyspnoe**, die sich typischerweise im Liegen bessert (→ DD kardiale Dyspnoe: Besserung im Sitzen, Verschlechterung im Liegen). Objektivierbar ist diese durch eine **BGA**, die eine **arterielle Hypoxämie im Stehen** (PaO_2 < 70 mmHg) mit Besserung nach Hinlegen zeigt. Grund dafür ist vermutlich die im Stehen erhöhte Durchblutung von dilatierten basalen Lungenbereichen und intrapulmonalen Shunts. Der intrapulmonale Shuntfluss kann mithilfe der **transösophagealen Echokardiografie** oder der **Lungenperfusionsszintigrafie** nachgewiesen werden (Partikel, die normalerweise aufgrund ihrer Größe in der Lungenstrombahn hängen bleiben, gelangen durch die Shunts in den systemischen Kreislauf).

Die einzige wirksame Therapie ist die Lebertransplantation. Eine medikamentöse Therapie existiert nicht. Die Dyspnoe kann durch **kontinuierliche Sauerstoffgabe** gebessert werden.

5.9.6 Hepatische Enzephalopathie

Synonym: portosystemische Enzephalopathie (PSE)

DEFINITION Bei der hepatischen Enzephalopathie handelt es sich um ein neuropsychiatrisches Syndrom, das durch einen verstärkten Anfall neurotoxischer Substanzen im Gehirn bei fortgeschrittener Leberschädigung ausgelöst wird.

Pathogenese: Die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie beruht auf einem **erhöhten Anfall neurotoxischer Substanzen** (v. a. Ammoniak, aber auch γ-Aminobuttersäure [GABA], Fettsäuren, Mercaptan usw.) im Gehirn. Eine Schädigung des Leberparenchyms führt zu einer verminderten hepatischen Entgiftungsleistung. Im Rahmen der portalen Hypertension werden die neurotoxischen Substanzen durch Ausbildung portosystemischer Shunts an der Leber vorbeigeleitet. Die neurotoxische Wirkung von Ammoniak beruht u. a. darauf, dass es in den Gliazellen unter Verbrauch von Glutamat zu Glutamin verstoffwechselt wird. Dieses reichert sich in den Gliazellen an. Hierdurch kommt es zu einer langsam progredienten **Zellschwellung**. Eine Erhöhung des Hirndrucks kann – anders als bei der raschen Zellschwellung beim akuten Leberversagen (S. 266) – über Kompensationsmechanismen lange Zeit weitgehend vermieden werden.

Auslöser für eine **akute Verschlechterung** der hepatischen Enzephalopathie sind
- vermehrte Ammoniakbildung im Darm durch einen erhöhten Proteinanfall bei gastrointestinaler Blutung, proteinreicher Nahrung, Obstipation und exsudativer Enteropathie (Abbau der Proteine durch Bakterien im Kolon)
- verstärkte Ammoniakdiffusion ins Gehirn bei Alkalose (NH_3 diffundiert leichter durch die Zellmembran als NH_4^+)
- verstärkter Proteinkatabolismus bei fieberhaften Infektionen (spontane bakterielle Peritonitis)
- Therapie mit GABA-Agonisten (Benzodiazepine, Barbiturate)

Tab. 5.16 Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie

Stadium	klinische Zeichen	diagnostische Hinweise
I	Prodromalstadium: • Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche • verwaschene Sprache • Schlafstörungen • konstruktive Apraxie	• konstruktive Apraxie
II	drohendes Koma: • zunehmende Schläfrigkeit, Apathie • grobschlägiger „flapping tremor“ (Asterixis) • Hyperreflexie	• pathologische Schriftprobe • „flapping tremor“ • pathologisches EEG
III	Stupor: • Patient schläft fast immer, ist aber erweckbar • inkohärente Sprache • Hyperreflexie	• „flapping tremor“ (falls Patient wach) • leichter Foetor hepaticus • pathologisches EEG
IV	Leberausfallkoma: • Patient nicht erweckbar • IVa: Reaktion auf Schmerzreize • IVb: keine Reaktion auf Schmerzreize	• „flapping tremor“ fehlt • ausgeprägter Foetor hepaticus • pathologisches EEG

- Elektrolytentgleisungen (z. B. Hypokaliämie und Hyponatriämie).

Klinik: Die typischen (stadienabhängigen) Symptome der hepatischen Enzephalopathie zeigt **Tab. 5.16**. Ein Hirnödem ist bei ca. ⅔ der Patienten nachweisbar.

Zudem entwickeln ca. 50 % der Patienten eine Verbrauchskoagulopathie. Ebenfalls etwa die Hälfte der Patienten leidet unter gastrointestinalen Blutungen.

Diagnostik: An erster Stelle steht eine gründliche **klinisch-neurologische Untersuchung** mit Zahlenverbindungstest, Rechentest und Schriftprobe. Typische Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie sind eine **konstruktive Apraxie** und das Auftreten eines grobschlägigen Tremors („**flapping tremor**“). Im Labor findet sich in > 90 % der Fälle eine **Hyperammoniämie**. Zusätzlich lassen sich erhöhte Transaminasen und verminderte Lebersyntheseparameter (S. 246) nachweisen. Die BGA zeigt eine gemischte metabolisch-respiratorische Alkalose. Der **EEG-Befund** weist auf eine diffuse Hirnleistungsstörung hin.

Therapie: Ziel ist es, auslösende Faktoren zu beseitigen und die Entwicklung eines Leberausfallkomas zu verhindern.

Beseitigung auslösender Faktoren: Hierzu gehören die Therapie der gastrointestinalen Blutung (S. 206), die Behandlung von Infektionen (spontan bakterielle Peritonitis, S. 263), das Absetzen von Diuretika und Sedativa (ggf. kurzfristige Gabe des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil) und der Ausgleich von Elektrolytstörungen.

Prophylaxe eines Leberkomas: Entscheidend ist die Senkung der Konzentration neurotoxischer Eiweißabbauprodukte:

- **diätetische Maßnahmen:** Wichtig sind eine ausreichende Kalorienzufuhr in Form von Kohlenhydraten (⇢ Verminderung des Eiweißkatabolismus) und eine diätetische Eiweißrestriktion.
- **Darmreinigung:** Mittel der Wahl ist die Gabe von Laktulose, eines nichtresorbierbaren Disaccharides mit **laxierender Wirkung.** Laktulose wird im Kolon von Bakterien unter Laktatbildung zu Galaktose und Fruktose gespalten. Durch den sinkenden pH-Wert im Darmlumen wird das leicht resorbierbare NH_3 verstärkt in das **schwer resorbierbare NH_4^+** umgewandelt. Durch die Verschiebung des intraluminalen pH-Wertes hat Laktulose auch eine direkt **hemmende Wirkung auf die bakterielle Urease** (verminderte Ammoniakbildung).
- **Darmsterilisation:** Durch Gabe nichtresorbierbarer Antibiotika wie Neomycin oder Vancomycin wird die ammoniakbildende Darmflora reduziert.
- **Senkung des Ammoniakspiegels:** L-Ornithin-Aspartat fördert den hepatischen Ammoniakabbau durch Stimulation der Harnstoff- und Glutaminsynthese. Verzweigtkettige Aminosäuren können den Ammoniakanfall durch Hemmung des Proteinabbaus senken.
- ggf. **Osmodiuretika:** zur Behandlung eines Hirnödems.

PHARMA

Als Ultima Ratio kommt eine Lebertransplantation in Betracht.

5.10 Akutes Leberversagen

DEFINITION Akuter Ausfall der Leberfunktion bei vorher lebergesunden Patienten.

Epidemiologie: Das akute Leberversagen ist sehr selten. Schätzungsweise treten in Deutschland ca. 150 Fälle pro Jahr auf.

Ätiopathogenese: Das akute Leberversagen wird in fast 95 % der Fälle durch eine **Virushepatitis** (ca. 65 %, v. a. Hepatitis D und Hepatitis E bei Schwangeren) und **Aufnahme hepatotoxischer Substanzen** (30 %, z. B. Paracetamol, Halothan, INH, Knollenblätterpilz, Ecstasy, Tetrachlorkohlenwasserstoff) ausgelöst. Seltenere Ursachen (zusammen 5 %) sind die alkoholische Fettleberhepatitis, die akute Schwangerschaftsfettleber, das HELLP-Syndrom, die Schockleber, der Morbus Wilson und das Budd-Chiari-Syndrom. Aufgrund der unterschiedlichen Auslöser ist die Pathogenese des akuten Leberversagens uneinheitlich (z. B. Leberschädigung durch Entzündungen, Toxine, massive feintropfige Leberverfettung). Gemeinsames Endstadium ist ein rascher **Untergang des Lebergewebes**, der zu einer kritischen Einschränkung oder einem kompletten Ausfall der Leberfunktion führt.

PATHO

Einteilung: Abhängig von der zeitlichen Latenz zwischen Leberschädigung und Auftreten der Symptome einer hepatischen Enzephalopathie werden 3 Verlaufsvarianten unterschieden:

- fulminantes Leberversagen (< 7 Tage)
- akutes Leberversagen (8–28 Tage)
- subakutes Leberversagen (> 29 Tage).

Klinik: Klinische Manifestationen des akuten Leberversagens sind die hepatische Enzephalopathie mit „flapping tremor", der Ikterus, der Foetor hepaticus, Gerinnungsstörungen, eine ammoniakinduzierte Hyperventilation und eine arterielle Hypotonie infolge massiver peripherer Vasodilatation.

MERKE Die typische klinische Trias des akuten Leberversagens besteht aus **Ikterus, hämorrhagischer Diathese** und **Bewusstseinsstörung**.

Komplikationen: Die wichtigste Komplikation ist die Entwicklung eines **Hirnödems** mit Kompression lebenswichtiger Hirnstrukturen. Das Hirnödem entsteht durch einen raschen und massiven Anstieg der Ammoniakkonzentration im Gehirn mit Einlagerung des Glutamins in den Gliazellen (**zytotoxisches Hirnödem**). Anders als bei der chronischen Leberschädigung kann die rasche osmotische Zellschwellung nicht kompensiert werden. Sekundär tritt durch Störungen der Blut-Hirn-Schranke auch ein **vasogenes Hirnödem** hinzu. Unterschreitet die Differenz zwischen Hirndruck und mittlerem arteriellem Druck 30–40 mmHg, besteht die Gefahr einer zerebralen Ischämie. Klinisch Symptome eines erhöhten Hirndrucks sind **Hypertonie, Bradykardie, gesteigerter Muskeltonus, Papillenödem, Mydriasis** und **Atemstörungen** bis hin zur Apnoe.

Weitere Komplikationen sind:
- gastrointestinale Blutung (> 50 %) durch Ausfall der hepatischen Synthese von Gerinnungsfaktoren, stressbedingte Ulzerationen der Magenschleimhaut und portale Hypertension
- respiratorische Insuffizienz (hepatopulmonales Syndrom, S. 265)
- akutes Nierenversagen (hepatorenales Syndrom, S. 264)
- Hypoglykämie durch Ausfall der hepatischen Glukoneogenese
- rezidivierende Infektionen durch eine gestörte Funktion des Monozyten-Makrophagen-Systems der Leber (Kupfferzellen) und eine verminderte hepatische Komplementfaktorsynthese.

Diagnostik: Im Labor findet sich ein Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins, eine Hyperammoniämie, ein verminderter Quickwert (häufig < 20 %), eine Hypoglykämie und eine gemischte metabolisch-respiratorische Alkalose. Zur Überwachung des Hirndrucks sollte eine Hirndrucksonde gelegt werden.

Die Höhe der Transaminasen gibt einen Hinweis auf die Schwere der Leberschädigung. Ein Transaminasensturz tritt auf, wenn große Teile des Leberparenchyms bereits zerstört sind.

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist eine rasche Verschlechterung der Leberfunktion bei vorbestehender Hepatopathie. Bei Vorliegen einer Bewusstseinsstörung muss eine intrakranielle Blutung ausgeschlossen werden (CCT).

MERKE Begriffserläuterung:
- **Leberausfallkoma:** Komaentwicklung bei chronischer Hepatopathie (hepatische Enzephalopathie)
- **Leberzerfallskoma:** Komaentwicklung bei akutem, massivem Leberzelluntergang.

PHARMA

Therapie: Patienten mit akutem Leberversagen müssen **intensivmedizinisch** überwacht und therapiert werden. Im Vordergrund stehen:
- Therapie der hepatischen Enzephalopathie und Prophylaxe eines Leberkomas (S. 263)
- Therapie des Hirnödems (z. B. Osmodiuretika)
- Vermeidung bzw. Therapie von Infektionen (prophylaktische Gabe von Breitspektrumantibiotika und -antimykotika)
- Ausgleich einer Hypoglykämie
- Therapie von Gerinnungsstörungen
- Prophylaxe bzw. Therapie eines akuten Nierenversagens (ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Nierenersatztherapie)
- Therapie einer respiratorischen Insuffizienz (Sauerstoffgabe, ggf. Intubation und Beatmung).

Zur Ulkusprophylaxe sollte der H_2-Rezeptor-Antagonist **Ranitidin** eingesetzt werden, da dieser auch den Hirndruck senkt.

Wann immer möglich sollte eine **kausale Therapie** erfolgen. Hierzu gehören z. B. die Beendigung einer Schwangerschaft bei schwangerschaftsassoziiertem Leberversagen, Entgiftungsmaßnahmen und Antidotgabe bei Aufnahme von Hepatotoxinen (z. B. Acetylcystein bei Paracetamol-Intoxikation oder Silibenin bei Knollenblätterpilzvergiftung) und der Versuch einer antiviralen Therapie bei fulminanter Hepatitis.

In jedem Fall sollte so früh wie möglich die Indikation zur **Lebertransplantation** geprüft werden und die Patienten sollten ggf. in ein Transplantationszentrum verlegt werden.

Bei etwa ⅓ der Patienten erholt sich die Leber unter adäquater intensivmedizinischer Therapie. Um den Zeitraum bis zur Regeneration zu überbrücken, kann die Leberfunktion **temporär** von einer **Fremdleberspende** übernommen werden (Ersatz des linken Leberlappens durch Fremdleberteile = auxiliäre partielle orthotope Lebertransplantation).

Prognose: Unter konservativer Therapie liegt die Mortalität bei 80 %. Etwa die Hälfte der Patienten benötigt eine Lebertransplantation. Die häufigsten Todesursachen sind Hirnödem und Infektionen.

5.11 Lebertumoren

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. 628.

5.12 Durchblutungsstörungen der Leber

Durchblutungsstörungen der Leber können bedingt sein durch eine Beeinträchtigung

- der systemischen und portalen Blutzufuhr
- des intrahepatischen Blutdurchflusses
- des venösen Blutabstroms.

5.12.1 Störungen der Blutzufuhr

Anämischer Leberinfarkt: Er entsteht durch einen **thrombotischen Verschluss** in der **A. hepatica**. Da das sauerstoffarme Pfortaderblut nicht zur Versorgung der Leber ausreicht, kommt es im Versorgungsgebiet der Arterie zu einem umschriebenen Untergang des Leberparenchyms. Makroskopisch findet sich ein umschriebenes **subkapsulär gelegenes hellgelbes Infarktareal**, das von einem breiten hämorrhagischen Randsaum umgeben ist (**Abb. 5.12**).

Schockleber: Die Schockleber entsteht auf dem Boden einer gestörten hepatischen Blutversorgung bei anhaltendem Kreislaufschock. Nach dem Prinzip der letzten Wiese gehen zunächst die läppchenzentralen Parenchymabschnitte zugrunde.

Prähepatische Pfortaderthrombose: Eine Pfortaderthrombose kann sich im Rahmen **entzündlicher Erkrankungen** (z. B. Pankreatitis, Nabelvenenentzündung, Thrombophlebitis migrans, Cholangitis), bei **raumfordernden Prozessen** der Umgebung (z. B. Pankreastumor, Lebertumor) oder bei Vorliegen einer **Thrombophilie** entwickeln. Entwickelt sich der Pfortaderverschluss langsam, kann die Erkrankung lange Zeit symptomlos verlaufen. Durch Ausbildung von Kollateralkreisläufen kommt es im Verlauf zur Entwicklung von Ösophagusvarizen, Rektumvarizen und einem Caput medusae. Ein akuter Pfortaderverschluss führt rasch zu portaler Hypertension, Splenomegalie und hämorrhagischer Dünndarminfarzierung. Die ausreichende Durchblutung der Leber selbst wird durch Pfortaderthrombosen meist nicht gefährdet.



Abb. 5.12 Anämischer Leberinfarkt mit lehmgelber Infarktzone und hämorrhagischem Randsaum. [aus: Riede, Werner, Riede, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

5.12.2 Störung des intrahepatischen Blutflusses

Intrahepatische Pfortaderthrombose (Zahn-Infarkt): Ein isolierter intrahepatischer Pfortaderastverschluss hat keine Auswirkungen auf die Durchblutung der Leber. Erst wenn der intrahepatische Pfortaderastverschluss mit einem verminderten arteriellen Blutzufluss (z. B. bei Kreislaufinsuffizienz) einhergeht, entwickelt sich ein hämorrhagischer Leberinfarkt. Aufgrund des verminderten arteriellen Blutflusses ist die Parenchymdurchströmung verlangsamt, und es kommt zu einem Rückstau des Blutes mit Atrophie der Leberzellen. Es entsteht ein sog. **Zahn-Infarkt** (Pseudoinfarkt, **Abb. 5.13**). Makroskopisch imponiert der Zahn-Infarkt durch einen **keilförmigen dunkelroten Herd** im Leberparenchym, dessen Spitze auf den verschlossenen Pfortaderast zeigt. Histologisch zeigt sich eine hochgradige passive Hyperämie mit Dilatation der Sinusoide und Atrophie der Leberzellbalken. Parenchymnekrosen sind selten.

Peliosis hepatis: Dabei finden sich **blutgefüllte Zysten im Leberparenchym**, die mit den Sinusoiden in Verbindung stehen. Die Zysten entstehen entweder durch einen Untergang von Parenchymgewebe (parenchymatöser Typ ohne Endothelauskleidung der Zyste) oder durch eine Aussackung der Zentralvenen (phlebektatischer Typ mit Endothelauskleidung der Zyste). Eine Peliosis hepatis entwickelt sich typischerweise im Rahmen einer Therapie mit **oralen Kontrazeptiva** und **anabolen Steroiden** oder durch eine Infektion mit **Bartonella henselae** (Erreger der Katzenkratzkrankheit).

Venookklusive Erkrankung (Venenverschlusskrankheit): Dabei handelt es sich um eine Durchblutungsstörung der Leber durch einen progredienten Verschluss kleiner und mittelgroßer intrahepatischer Venen. Pathogenetisch liegt den Gefäßverschlüssen eine **entzündliche Schädigung der Endothelzellen** zugrunde, die mit einer Fibrin- oder Thrombenbildung einhergeht. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer **stenosierenden Intimafibrose**, die zu

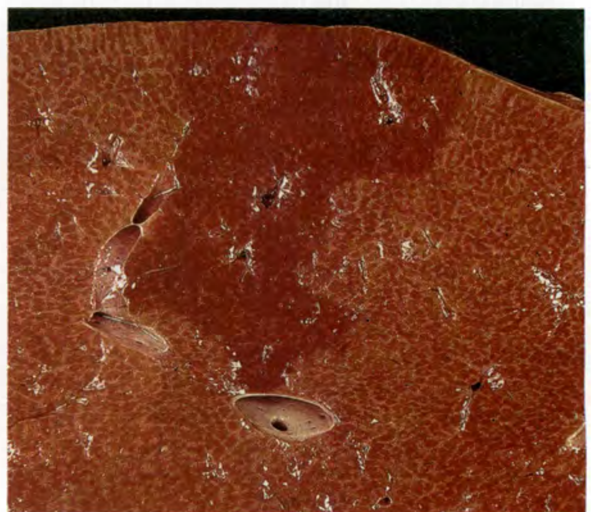


Abb. 5.13 Zahn-Infarkt der Leber. [aus: Riede, Werner, Riede, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Tab. 5.17 **Makroskopische und histologische Befunde bei Stauungsleber**

Typ	makroskopische Befunde	histologische Befunde
akute Stauungsleber	• vergrößerte, dunkelrote Leber mit abgerundeten Leberrändern • Schnittfläche: rote, punktförmige Bereiche, die durch die blutgefüllten Zentralvenen und erweiterten Sinusoide entstehen	• geweitete Zentralvenen und blutgefüllte Sinusoide • druckbedingte Verschmälerung der Hepatozytenbälkchen
subakute Stauungsleber	• vergrößerte, dunkelrote Leber mit abgerundeten Leberrändern • Schnittfläche: Die dunkelroten Stauungsstraßen und eine gelbbraune Verfettung des angrenzenden Leberparenchyms verleihen der Leber den typischen Aspekt der **„Herbstlaubleber"**	• zusätzlich hypoxische Verfettung mit beginnender Nekrotisierung des läppchenzentralen Leberparenchyms
chronische Stauungsleber	• dunkelrot, geschrumpfte Leber mit deutlich verhärteter Konsistenz und verdickter Kapsel • Schnittfläche: Die dunklen rotblauen Stauungsstraßen verleihen der Leber den typischen Aspekt der **„Muskatnussleber"** (**Abb. 5.14**)	• **Stauungsinduration** durch zunehmende Fibrosierung im Bereich der zentral- und sublobulären Venen und Sinusoide • **Cirrhose cardiaque :** Im Spätstadium kommt es durch Ausbildung venovenöser bzw. portoportaler Bindegewebssepten zum klassischen Bild der Leberzirrhose.

einer vollständigen Gefäßobliteration führen kann. In den Industrieländern wird die venookklusive Erkrankung v.a. durch eine **Strahlentherapie** oder **immunsuppressive** bzw. **zytostatische Behandlung** ausgelöst. Endemisch kommt die venookklusive Ekrankung im Mittleren Osten vor, wo sie nach Genuss von Pyrrolizidinalkaloiden auftritt.

5.12.3 Störungen des Blutabflusses (Stauungsleber)

Unter einer Stauungsleber versteht man eine passive venöse Hyperämie der Leber durch Blutrückstau bei **Rechtsherzinsuffizienz** oder **konstriktiver Perikarditis**. Eine weitere Ursache ist die postsinusoidale Abflussstörung im Rahmen eines **Budd-Chiari-Syndroms**. Abhängig vom zeitlichen Verlauf werden eine akute, subakute und chronische Stauungsleber unterschieden. Während die sichtbaren Veränderungen der akuten Stauungsleber auf der ausgeprägten Blutstauung in der Leber beruhen, kommen bei der subakuten und chronischen Stauungsleber Veränderungen durch Hypoxie in den läppchenzentralen Regionen (**„Prinzip der letzten Wiese"**) hinzu.

PATHO

Die makroskopischen und histologischen Befunde bei Stauungsleber zeigt **Tab. 5.17**.

Budd-Chiari-Syndrom: Das Budd-Chiari-Syndrom entsteht durch einen inkompletten oder kompletten **Verschluss der großen Lebervenen**. Die Erkrankung ist sehr selten und tritt v.a. zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf. Am häufigsten entsteht das Budd-Chiari-Syndrom auf dem Boden eines **thrombotischen Lebervenenverschlusses** im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen:

- hämatologische Erkrankungen (z. B. myeloproliferatives Syndrom, Sichelzellanämie)

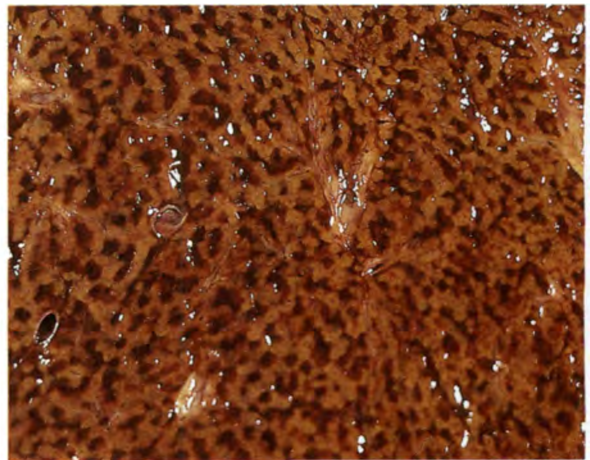


Abb. 5.14 Typisches Bild einer Muskatnussleber. [aus: Riede, Werner, Riede, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

- neoplastische Erkrankungen (z. B. Leberzellkarzinom, Lebermetastasen, Nierenzellkarzinom mit Cavathrombose)
- entzündliche Erkrankungen (z. B. Leberabszess, Kollagenosen)
- traumatische Leberschädigung.

Auch hormonelle Veränderungen (Einnahme **oraler Kontrazeptiva** oder **anaboler Steroide** bzw. Schwangerschaft) oder die **Radiotherapie** können zu einem Budd-Chiari-Syndrom führen. Klinisch stehen die Symptome der **portalen Hypertension** mit Abdominalschmerzen, Hepatosplenomegalie und Stauungszeichen (Ösophagusvarizenblutung, Aszites) im Vordergrund.

6 Gallenblase und Gallenwege

6.1 Grundlagen

6.1.1 Aufgaben der Gallenblase und der Gallenflüssigkeit

Die Gallenblase ist für die **Speicherung, Eindickung** und die **bedarfsgerechte Sezernierung der Gallenflüssigkeit** in den Darm verantwortlich. Die in den Darm sezernierte Gallenflüssigkeit nimmt eine wichtige Funktion bei der **Verdauung** und **Absorption der Nahrungsfette** ein. Gallensäuren **emulgieren die Fette** und machen sie so für die fettspaltenden Enzyme aus dem Pankreas (Lipasen) zugänglich. Die lipophilen Abbauprodukte werden anschließend unter Beteiligung von Gallensäuren in **Mizellen** eingebaut und können in dieser Form von der Darmschleimhaut absorbiert werden.

6.1.2 Diagnostik

Klinische Zeichen: Bei bestimmten Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege lassen sich in der klinischen Untersuchung 2 charakteristische klinische Zeichen nachweisen.

Murphy-Zeichen: Während der Patient tief einatmet, wird die Gallenblase unterhalb des rechten Rippenbogens mit mehreren Fingern palpiert. Ein plötzliches **Stoppen der Einatmung** spricht für eine **Cholezystitis** (S. 274); der Druck der entzündeten Gallenblase gegen die palpierenden Finger wird vom Patienten als sehr schmerzhaft empfunden. Seltener wird das Murphy-Zeichen bei Cholezystolithiasis beobachtet.

Courvoisier-Zeichen: Als Courvoisier-Zeichen wird die Kombination aus einer **tastbaren prallelastischen, nichtschmerzhaften Gallenblase** und einem **Verschlussikterus** bezeichnet. Ein positives Courvoisier-Zeichen findet sich typischerweise bei einem Verschluss des Ductus choledochus durch ein **Pankreaskopfkarzinom** im Bereich der Papille. Seltenere Ursachen sind ein Gallengangskarzinom, Metastasen bzw. Lymphome im Lig. hepatoduodenale oder eine Pankreaspseudozyste.

RADIO

Bildgebende Diagnostik: Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege werden v. a. durch bildgebende Methoden diagnostiziert. Die Standarduntersuchung zum Nachweis von Erkrankungen der Gallenblase ist die **Sonografie.** Mit ihr können Störungen des Galleabflusses (Steine, Tumoren), Entzündungen der Gallenblase und ihre Komplikationen (Cholezystitis, Gallenblasenhydrops, Gallenblasenempyem) nachgewiesen werden. Die Darstellung der intrahepatischen Gallenwege, die parallel zu den Pfortaderästen verlaufen, gelingt i. d. R. nur, wenn sie aufgrund einer Abflussstörung erweitert sind. Man spricht dann vom sog. **Doppelflintenphänomen** (Pfortaderast und Gallenweg nebeneinander).

Veränderungen des Ductus choledochus lassen sich gut mit der **Endosonografie** darstellen. Sie ist Mittel der Wahl zum lokalen Staging von Gallengangskarzinomen.

Eine sehr sensitive Methode zum Nachweis von Gallengangserkrankungen ist die **endoskopische retrograde Cholangiografie** (ERC). Ihr Vorteil liegt in der direkten therapeutischen Interventionsmöglichkeit (z. B. Papillotomie und Steinextraktion, Einlage biliärer Drainagen und Stents). Ist die Durchführung einer ERC nicht möglich (Z. n. Billroth-II-Operation), kann alternativ die perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC) eingesetzt werden.

Die präziseste Diagnostik von Erkrankungen der Gallenwege gelingt mithilfe der **MR-Cholangiopankreatografie** (MRCP). Sie ist immer dann indiziert, wenn der V. a. eine Abflussbehinderung in den Gallenwegen oder im Pankreasgang besteht, aber primär keine Therapie mittels ERCP beabsichtigt wird.

6.2 Fehlbildungen der extrahepatischen Gallenwege

Hierzu zählen folgende Erkrankungen:

Gallengangsatresie: Entweder als komplette Atresie oder als Hypoplasie der extra- oder intrahepatischen Gallenwege (s. Pädiatrie S. B486). Typischerweise kommt es kurz nach der Geburt zum progredienten Ikterus. Die Gallengangsatresie ist die häufigste Ursache einer neonatalen Cholestase. Histologisch erkennt man eine ausgeprägte periportale Duktulusproliferation. Anstelle der Gallengänge lassen sich nur mehr Bindegewebsstränge oder Gallengangsüberreste nachweisen. Ohne Lebertransplantation ist die Prognose ungünstig.

Gallengangszysten: Die Inzidenz beträgt etwa 1:15000. Am häufigsten sind der **Ductus choledochus** und der Ductus hepaticus betroffen. Gallengangszysten äußern sich meist schon im frühen Säuglingsalter mit Ikterus, acholischen Stühlen und schmerzhaftem Oberbauch. Meist bestehen gleichzeitig auch Missbildungen des Ductus pancreaticus. Die Diagnose wird mittels Sonografie (echoleer), MRC/ERC bzw. intraoperative Cholangiografie gestellt. Therapie der Wahl ist die chirurgische Rekonstruktion.

Caroli-Syndrom: Diese angeborene, fokale Erweiterung der intrahepatischen Gallenwege ist oft mit Fehlbildungen auch anderer Organe (z. B. Nieren- oder extrahepatischen Gallengangszysten) assoziiert. Es kann zur Ausbildung von Gallensteinen mit rezidivierenden Entzündungen und Koliken kommen.

Alagille-Syndrom: Hypoplasie der intrahepatischen interlobulären Gallengänge und weitere assoziierte Fehlbil-

dungen (z. B. Skelett, Gesicht). Sehr selten, autosomal-dominanter Erbgang.

6.3 Cholelithiasis

DEFINITION Konkremente in der Gallenblase (Cholezystolithiasis) oder im Gallengangssystem (Choledocholithiasis).

Epidemiologie: Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Prävalenz bei Frauen: ca. 15%, bei Männern ca. 7,5%). Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Mit 75 Jahren haben etwa 35% der Frauen und 20% der Männer ein Gallensteinleiden. In 15–30% liegen die Steine sowohl in der Gallenblase als auch in den Gallengängen.

Ätiologie: Pathogenetische Grundlage der Cholelithiasis ist eine **Ausfällung wasserunlöslicher Gallenbestandteile.** Hauptort der Steinbildung ist die Gallenblase. Steine in den Gallengängen sind i. d. R. die Folge einer Steinwanderung aus der Gallenblase. Eine De-novo-Steinbildung in den Gallengängen ist selten. Die häufigste Steinart sind Cholesterinsteine (50%). Seltener sind Bilirubinsteine (Pigmentsteine, 20%) und gemischte Cholesterin-Pigment-Steine.

PATHO

Pathophysiologie der Steinbildung:
Cholesterinsteine: Das unlösliche Cholesterin der Gallenflüssigkeit kann nur in Anwesenheit konjugierter Gallensäuren und Phospholipide durch Mizellenbildung in Lösung gehalten werden. Das physiologische Konzentrationsverhältnis von Cholesterin, Phospholipiden und Gallensäuren beträgt 5:25:70. Verschiebt sich dieses Konzentrationsverhältnis zugunsten des Cholesterins, ist die Galle mit **Cholesterin übersättigt** und das Cholesterin fällt aus. Lithogene Galle ist die Folge einer **erhöhten Cholesterinkonzentration** (gesteigerte hepatische Cholesterinsynthese bzw. verminderter Cholesterinabbau) oder einer **verminderten Konzentration der Lösungsvermittler** (Gallensäureverlust-Syndrom, S. 226) in der Blasengalle.

Pigmentsteine: Sie bestehen hauptsächlich aus unkonjugiertem Bilirubin. Abhängig von ihrer Farbe und Konsistenz werden schwarze, harte Pigmentsteine und braune, weich-bröcklige Pigmentsteine unterschieden:

- **schwarze Bilirubinsteine:** Sie sind Folge einer erhöhten Konzentration des **unkonjugierten Bilirubins** in der Blasengalle. Ursächlich ist in den meisten Fällen eine chronische Hämolyse, seltener eine Leberzirrhose mit verminderter Kapazität zur Bilirubinkonjugierung.
- **braune Pigmentsteine:** Sie entstehen durch bakterielle Dekonjugation des **konjugierten Bilirubins.** Voraussetzung für die Bildung brauner Pigmentsteine ist demnach eine bakterielle Besiedlung der Gallenflüssigkeit (unsterile Galle). Als Grunderkrankung liegt praktisch immer einer Gallengangsstriktur vor.

In etwa 20% der Fälle kommt es durch entzündliche Prozesse zu einer Steinverkalkung.

Steindifferenzierung: Cholesterin- und Pigmentsteine sind in der **Röntgenaufnahme** nicht schattengebend (Ausnahme: Verkalkung). Kalkhaltige Steine lassen sich in ca. 60% der Fälle aufgrund der Schattengebung nachweisen. Eine **sonografische** oder **computertomografische Differenzierung** gelingt durch eine Lokalisation der Steine: Während Cholesterinsteine in der Gallenblase schweben, sedimentieren Pigmentsteine auf den Gallenblasenboden.

Risikofaktoren: Prädisponierende Faktoren für die Cholelithiasis sind weibliches Geschlecht, Schwangerschaft, Adipositas mit cholesterinreicher, ballaststoffarmer Ernährung, höheres Alter und hereditäre Faktoren (sog. Gallensteinfamilien).

MERKE **„6-F“:** female, fertile, fat, fourty, familiy, fair

Weitere Risikofaktoren sind das **Gallensäureverlust-Syndrom** (S. 226) und die **Einnahme clofibrathaltiger Arzneimittel.** Begünstigt wird die Gallensteinbildung durch eine **Hypomotilität der Gallenblase,** die zu einer längeren Verweildauer der Galle in der Gallenblase und zu einer unvollständigen Gallenblasenentleerung führt.

Klinik:
Cholezystolithiasis: 75% der Gallenblasensteinträger bleiben **symptomlos** (stumme Gallensteine). Bei etwa 25% der Steinträger kommt es im Verlauf der Steinerkrankung zu Symptomen (symptomatische Gallensteine). Häufig leiden die Patienten an **unspezifischen dyspeptischen Beschwerden** mit Druck- und Völlegefühl, Meteorismus und Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Leitsymptom des Gallensteinleidens ist die **Gallenkolik.** Sie wird durch eine Steinpassage oder Steineinklemmung im Bereich des Ductus cysticus ausgelöst. Typisch für die Gallenkolik sind krampfartige Schmerzen im Bereich des rechten Oberbauchs, die in den Rücken oder die rechte Schulter ausstrahlen. Der häufigste Auslöser sind **fettreiche Mahlzeiten.** Die Schmerzen dauern typischerweise länger als 15 min und können über mehrere Stunden anhalten. Häufig leiden die Patienten unter vegetativen Begleitsymptomen wie **Übelkeit** und **Erbrechen.**

Choledocholithiasis: Choledochussteine verlegen häufig die Papilla vateri und werden dann mit **Gallenkoliken** und **intermittierendem Stauungsikterus** symptomatisch.

Komplikationen: Die typischen Komplikationen des Gallensteinleidens zeigt **Tab. 6.1.**

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach **bekannten Risikofaktoren** (s. o.) und **Symptomen einer Cholelithiasis in der Vergangenheit** (Gallenkolik, Ikterus, uncharakteristische Oberbauchbeschwerden mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten) gefragt werden.

Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich die **Cholezystolithiasis** u. U. durch eine Druckdolenz unterhalb des rechten Rippenbogens und ein **positives Murphy-Zeichen** (S. 270). Die unkomplizierte Cholezystolithiasis geht ohne pathologische Laborbefunde einher. Bei der **Choledocholi-**

Tab. 6.1 **Komplikationen der Cholelithiasis**

Komplikation	Auslöser, Symptome und Komplikationen
akute Cholezystitis	• Auslöser: Steineinklemmung (häufig Gallenblasenhals, Ductus cysticus) mit mechanisch-irritativer Schleimhautschädigung und sekundärer bakterieller Besiedlung • Symptome: Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch mit Abwehrspannung, erhöhte Entzündungsparameter
Gallenblasenhydrops	• Auslöser: Zystikusverschluss • Symptome: prall gefüllte Gallenblase, die mit unspezifischen Symptomen (Druckgefühl im rechten Oberbauch) einhergeht • Komplikation: Entwicklung einer akuten Cholezystitis
chronisch-rezidivierende Cholezystitis	• Folgezustand rezidivierender Cholezystitiden • Symptome: häufig asymptomatisch, ggf. dyspeptische Beschwerden • Komplikation: Entwicklung einer Porzellangallenblase und eines Gallenblasenkarzinoms
Steinperforation	• Perforation in den Darmtrakt: Gallensteinileus • Perforation in die freie Bauchhöhle: Peritonitis • gedeckte Perforation: subhepatische Abszessbildung
Mirizzi-Syndrom	• Auslöser: Kompression des Ductus hepaticus communis durch einen großen Gallenblasenhalsstein • Symptome: Verschlussikterus • wichtige Differenzialdiagnose: Pankreaskopfkarzinom
Choledocholithiasis	Auslöser: Steinabgang in den Ductus choledochus bei Cholezystolithiasis (seltener De-novo-Bildung) Komplikationen: • Verschlussikterus: Ikterus und Anstieg der Cholestaseparameter durch Verschluss des Gallengangs mit Abflussstörung • akute Cholangitis: Charcot-Trias (hohes Fieber, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Ikterus) • biliäre Pankreatitis: Auslöser ist eine Steineinklemmung an der Papilla Vateri; Leitsymptome sind akute heftigste Schmerzen im mittleren Oberbauch mit gürtelförmiger Ausstrahlung und ein Anstieg der Pankreasenzyme • sekundäre biliäre Zirrhose: Endstadium einer rezidivierenden Cholangitis



Abb. 6.1 Sonografische Befunde bei Cholezystolithiasis. Große Gallensteine mit deutlichem Schallschatten. [aus: Seitz, Schuler, Rettenmaier, Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose, Thieme, 2007]

thiasis lässt sich i. d. R. ein **Anstieg der Cholestaseparameter** (S. 245) nachweisen. Erhöhte Entzündungsparameter sprechen für das Vorliegen einer **akuten Cholezystitis** (S. 274), ein Anstieg der Lipase spricht für eine **biliäre Pankreatitis.**

RADIO

Die sicherste Methode zum Nachweis einer **Cholezystolithiasis** ist die **Sonografie** (Trefferquote > 95 %). Typisches Zeichen ist ein echoreicher, bogenförmiger Reflex im Gallenblasenlumen mit dorsalem Schallschatten (**Abb. 6.1**). Auch bei **Choledocholithiasis** liegt die Trefferquote immerhin zwischen 60 und 70 %. Klassische Zeichen sind eine Erweiterung des Ductus choledochus (> 7 mm bzw. > 10 mm nach Cholezystektomie) und der intrahepatischen Gallenwege (indirekter Steinnachweis). Ein direkter Steinnachweis gelingt häufig, aber nicht regelmäßig.

Bei **Choledocholithiasis** erzielt man mit der **Endosonografie** bessere Ergebnisse. Aufgrund der fehlenden Darmgasüberlagerung lassen sich Steine nachweisen und gut gegenüber anderen Verschlussursachen (z. B. Tumoren) abgrenzen.

Methode der Wahl zum Nachweis einer Choledocholithiasis ist jedoch die **endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC**, **Abb. 6.3**). Falls eine ERC technisch nicht durchführbar ist (Stenosen der ableitenden Gallenwege, Z. n. Billroth-II-Operation), kann alternativ eine perkutane transhepatische Cholangiografie (PTC) durchgeführt werden. In letzter Zeit gewinnt die **MRCP** mit 3-dimensionaler Gangdarstellung an Bedeutung.

MERKE Der Vorteil der ERC liegt in der Möglichkeit der direkten therapeutischen Intervention durch Papillotomie und Steinextraktion.

In der **Adomenübersichtsaufnahme** zeigen sich ausschließlich verkalkte Gallensteine (ca. 20 %). Sie ist allerdings die geeignete Methode zum Nachweis einer **Steinperforation.** Perforiert der Stein in den Darm, zeigt sich Luft in den Gallenwegen (**Aerobilie**) und ggf. ein Dünndarmileus (**Gallensteinileus**) (**Abb. 6.2**). Eine freie Perforation imponiert durch eine subphrenische Luftsichel.

Differenzialdiagnosen:

- **Cholezystolithiasis:** Bei unspezifischen Oberbauchbeschwerden müssen andere Ursachen einer Dyspepsie ausgeschlossen werden (S. 206). Eine Gallenkolik imponiert häufig als akutes Abdomen. Wichtige Differenzial-



Abb. 6.2 Aerobilie (A) und Ileus (O) nach Durchbruch eines Gallenblasensteins in das Duodenum. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2007]

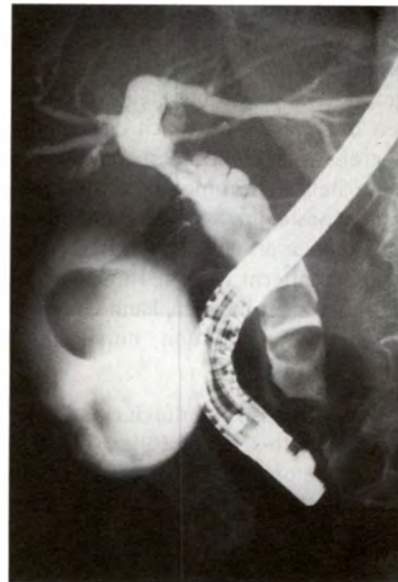


Abb. 6.3 ERCP bei Choledocholithiasis. Erweiterter Ductus choledochus mit großen Konkrementen. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

diagnosen des Kolikschmerzes sind insbesondere die Nieren- oder Harnleiterkolik und der mechanische Ileus.
- **Choledocholithiasis:** Hier müssen alle Ursachen eines cholestatischen Verschlussikterus bedacht werden (S. 245).

Therapie: Therapieindikationen sind:
- symptomatische Cholezystolithiasis
- Komplikationen der Cholezystolithiasis (Cholezystitis, Gallenblasenempyem, Perforation, maligne Entartung, Gallensteinileus)
- Choledocholithiasis.

MERKE Während die asymptomatische Cholezystolithiasis nicht therapiebedürftig ist, sollte eine Choledocholithiasis immer behandelt werden. Die Komplikationsrate der unbehandelten Choledocholithiasis ist sehr hoch.

Therapie der Gallenkolik: Bei akuter Gallenkolik sollte eine 24-stündige Nahrungskarenz eingehalten werden.

PHARMA

Die medikamentöse Therapie der Gallenkolik erfolgt durch Gabe von **Spasmolytika** und **Analgetika**. Für die Spasmolyse eignet sich die Gabe des peripheren Parasympatholytikums **Butylscopolamin** (Buscopan), das initial in einer Dosis von 20 mg langsam intravenös als Bolus verabreicht werden sollte. Anschließend ist entweder eine Infusion mit Butylscopolamin oder die sublinguale Gabe von Nitroglycerin indiziert. Zur Schmerztherapie wird zunächst **Metamizol**, bei zu geringer Wirkung Pethidin verabreicht.

MERKE **Morphin** ist bei der Gallenkolik **kontraindiziert**, da es zu einem Spasmus des Sphinkter Oddi führt.

Therapie der Cholezystolithiasis: Die Standardtherapie der **symptomatischen Cholezystolithiasis** ist die **elektive laparoskopische Cholezystektomie** (s. Chirurgie S. B146). Eine konventionelle Operation ist nur selten erforderlich (z. B. nach mehrfachen Oberbauchoperationen [Verwachsungsbauch], nach Gallenblasenperforation oder bei schweren kardiopulmonalen Vorerkrankungen). Vor Durchführung einer Cholezystektomie sollten gleichzeitig vorliegende Steine in den Gallenwegen mittels ERC ausgeschlossen bzw. nachgewiesen und entfernt werden.

Eine konservative Behandlung von Gallenblasensteinen durch **orale Litholyse** oder **extrakorporale Stoßwellenlithotripsie** (ESWL) ist nur selten indiziert (Kontraindikationen für eine operative Steinentfernung, ausdrücklicher Patientenwunsch). Die Rezidivquote ist nach beiden Methoden sehr hoch. Voraussetzungen für eine orale Lyse oder ESWL sind:
- Vorliegen weniger (1–3) unverkalkter komplikationsloser Cholesterinsteine mit einem Durchmesser < 30 mm
- frei durchgängiger Ductus cysticus (Nachweis mittels ERCP)
- kontraktionsfähige Gallenblase (sonografischer Kontraktionsnachweis vor und 1 h nach Einnahme einer Reizmahlzeit).

PHARMA

Für die **orale Litholyse** werden **Ursodeoxycholsäure** und **Chenodeoxycholsäure** eingesetzt. Sie können kleine Cholesterinsteine auflösen und führen über eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase zu einer verminderten hepatischen Cholesterinsynthese. Nach erfolgreicher Lyse sollte die Therapie noch weitere 3 Monate fortgesetzt werden (Senkung der Lithogenität der Galle). Die maximale Therapiedauer beträgt 18 Monate.

Bei der **extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie** (ESWL) werden die Steine zertrümmert. Anschließend wird der Spontanabgang abgewartet (**Cave:** Auslösung von Koliken). Die ESWL sollte immer mit einer **oralen Litholyse kombiniert** werden.

Therapie der Choledocholithiasis: Die Choledocholithiasis wird interventionell therapiert. Goldstandard ist die **endoskopische retrograde Cholangiografie** (ERC) mit **Papillotomie** und **retrograder endoskopischer Steinextraktion**. Im beschwerdefreien Intervall schließt sich eine Cholezystektomie an. Bei großen nicht extrahierbaren Steinen kann vor der ERC eine Steinzertrümmerung mittels **perkutaner Stoßwellenlithotripsie** durchgeführt werden. Die kleinen Konkremente können anschließend durch endoskopische Steinextraktion entfernt werden. Ist eine endoskopische Steinentfernung nicht möglich, kann eine perkutane transhepatische Steinextraktion durchgeführt werden.

Prognose: Die Cholezystolithiasis kann durch eine Cholezystektomie geheilt werden. In seltenen Fällen (ca. 10 %) kann es im Anschluss an die operative Therapie zu einem **„Postcholezystektomiesyndrom"** mit Persistenz bzw. Wiederauftreten der Beschwerden kommen (s. Chirurgie S. B 145). Die wichtigste Rezidivprophylaxe nach interventioneller Therapie einer Choledocholithiasis ist die operative Cholezystektomie, da hiermit der Steinbildungsort entfernt wird.

6.4 Cholezystitis

DEFINITION Akute bzw. chronische Entzündung der Gallenblase unterschiedlicher Ätiologie.

Epidemiologie: Die Häufigkeit der Cholezystitis korreliert mit der Prävalenz der Cholezystolithiasis (S. 271). Insgesamt liegt die Inzidenz bei ca. 250/100000.

Ätiologie und Pathogenese: Der akuten Cholezystitis liegt in über 90 % eine Cholezystolithiasis zugrunde (kalkulöse Cholezystitis), die durch eine **mechanische Irritation** der Gallenblasenschleimhaut zu einer **primär abakteriellen Entzündung** der Gallenblase führt. Drucknekrosen und Ischämie schädigen die Schleimhaut. Die **Keimbesiedlung** erfolgt **sekundär** durch Keimaszension aus dem Duodenum oder hämatogene bzw. lymphogene Ausbreitung. Eine akute Cholezystitis ohne Steine (akalkulöse Cholezystitis) ist selten. Sie entsteht i. d. R. auf dem Boden einer Stase in den Gallenwegen (z. B. postoperativ, Polytrauma, Verbrennung, Massentransfusion, Sepsis). Eine Sonderform ist die Cholezystitis bei **Salmonellen-Dauerausscheidern**. Eine chronische Cholezystitis entwickelt sich als Folgezustand rezidivierender Cholezystitiden.

Klinik: Eine akute Cholezystitis äußert sich klinisch durch kolikartige **Schmerzen** und **Abwehrspannung im rechten Oberbauch** sowie **Fieber**. Die Gallenblase ist äußerst druckdolent. Wie bei der Cholezystolithiasis strahlen die Schmerzen typischerweise **zwischen die Schulterblätter** aus. Typische Begleitsymptome sind Übelkeit und Erbrechen. Die chronische Cholezystitis verläuft i. d. R. asymptomatisch. Gelegentlich leiden die Patienten unter uncharakteristischen dyspeptischen Beschwerden und besonders nach Genuss fetter Speisen unter Oberbauchbeschwerden (Übelkeit, Völlegefühl, Aufstoßen, Erbrechen).

Komplikationen: Die wichtigsten Komplikationen der akuten Cholezystitis sind das Gallenblasenempyem und die Gallenblasengangrän mit Steinperforation.

- **Gallenblasenempyem** : Ein Gallenblasenempyem entsteht auf dem Boden eines Zystikusverschlusses mit Gallenblasenhydrops. Klinische Symptome sind die Oberbauchperitonitis mit Abwehrspannung, eine palpable Resistenz und hohes Fieber mit Schüttelfrost. Es besteht die Gefahr eines septischen Schocks (s. Infektionserkrankungen S. 493).
- **gangränöse Cholezystitis und Gallenblasenperforation:** Durch Überdehnung der Gallenblasenwand kommt es zu einer Ischämie mit nekrotischem Gewebeuntergang. Die wichtigsten Folgen der Gallenblasengangrän sind das Übergreifen der Entzündung auf die Umgebung (**Pericholezystitis**) und die Gallenblasenperforation. Am häufigsten ist die **gedeckte Perforation mit Abszessbildung** oder die Perforation in das Duodenum, die bei Steineinklemmung zu einem **Gallensteinileus** führen kann. Bei Perforation in die freie Bauchhöhle entwickelt sich eine gallige Peritonitis mit hoher Letalität.

Eine chronische Cholezystitis kann zur Entwicklung einer **Porzellangallenblase** führen. Durch den chronischen Entzündungsprozess kommt es zu Kalkablagerungen in der Gallenblasenwand (gut sichtbar in der Abdomenübersichtsaufnahme). Die wichtigste Spätkomplikation der Porzellangallenblase ist die maligne Entartung zum **Gallenblasenkarzinom**.

Diagnose: Die **akute Cholezystitis** kann sich bei der klinischen Untersuchung durch eine tastbare, druckdolente Resistenz unter dem rechten Rippenbogen zeigen. Typisch sind eine **lokale Abwehrspannung** und ein positives **Murphy-Zeichen** (S. 270). Im Labor findet sich **eine Erhöhung von γ-GT und AP** und **Entzündungsparametern** (CRP, BSG, Leukozytose). **Cave:** Bei älteren Patienten kann die Leukozytose fehlen. Auch eine **chronische Cholezystitis** kann palpatorisch durch eine Druckdolenz und ein positives Murphy-Zeichen auffallen. Die Entzündungsparameter sind i. d. R. kaum erhöht.

Die Methode der Wahl zum Nachweis einer Cholezystitis und ihrer Komplikationen ist die **Sonografie** (Abb. 6.4). Bei einer **akuten Cholezystitis** zeigt sich typischerweise eine durch das Ödem verdickte (>4 mm), **3-schichtige Gallenblasenwand** (**Abb. 6.4**a). Zusätzlich kann sich ein percholezystisches Ödem zeigen. Meistens lassen sich in der entzündeten Gallenblase auch Konkremente nachweisen. Bei einem **Gallenblasenempyem** ist die Gallenblase vergrößert und mit einem echoreichen, grobkörnigen Material (Eiter) ausgefüllt. Bei einer **gedeckten Steinperforation** lässt sich die Abszessbildung durch eine echoarme, unscharf begrenzte Raumforderung im Leberbett nachweisen. Eine Aerobilie bei Steinperforation in den Darm mit Gallensteinileus zeigt sich sonografisch durch helle Reflexe mit Schallschatten in den Gallenwegen und in der Leber. Eine **chronische Cholezystitis** impo-

RADIO

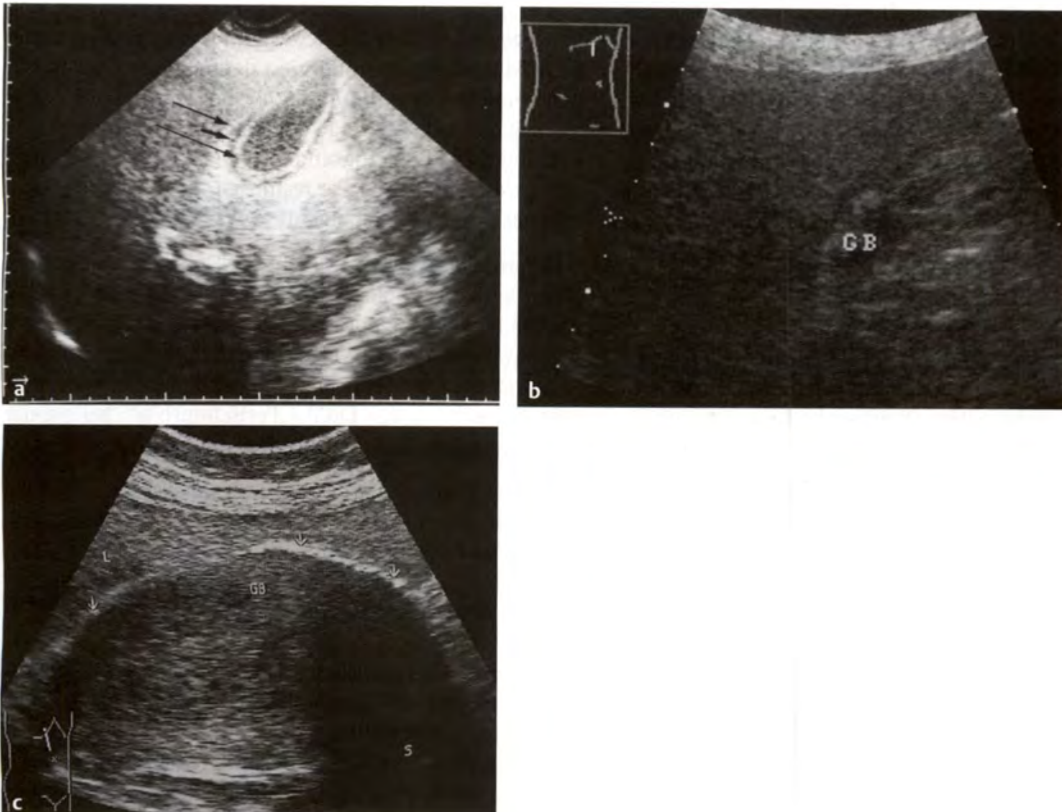


Abb. 6.4 **Sonografie bei Cholezystitis.** **a** Akute Cholezystitis mit typischer Dreischichtung der verdickten Gallenblasenwand. **b** Schrumpfgallenblase. **c** Porzellangallenblase mit Wandkalk (Pfeile) und Schallschatten (S). [a: aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Sonographie, Thieme 2006; b: aus Schmidt, Görg, Kursbuch Ultraschall, Thieme, 2008]

niert in der Sonografie durch eine deutlich verkleinerte, narbig geschrumpfte Gallenblase ohne Lumen (**Schrumpfgallenblase**, **Abb.** 6.4b). Im Stadium der **Porzellangallenblase** lassen sich die Kalkeinlagerungen in der Gallenblasenwand durch einen großen, bogigen ventral gelegenen Reflex mit breitem homogenem Schallschatten nachweisen (**Abb.** 6.4c).

In diagnostisch unklaren Fällen sollte eine **CT** durchgeführt werden. Sie ist die sensitivste Nachweismethode einer entzündlichen Gallenblasenveränderung. Zudem können hiermit Abszesse und Perforationen nachgewiesen und das Vorliegen eines Tumors ausgeschlossen werden.

Eine **Abdomenübersichtsaufnahme** kann zum Nachweis von Komplikationen, wie Steinperforation in das Duodenum (→ Aerobilie) oder in die freie Bauchhöhle (→ subphrenische Luftsichel), eingesetzt werden.

Differenzialdiagnosen: Die akute Cholezystitis gehört zu den wichtigen Differenzialdiagnosen des akuten Abdomens (S. 206 und Leitsymptome S. C 71). Bei einer chronischen Cholezystitis muss v. a. das Vorliegen eines Gallenblasenkarzinoms (s. Neoplastische Erkrankungen S. 632) ausgeschlossen werden.

Therapie: Therapie der Wahl bei akuter Cholezystitis ist die frühzeitige **operative Cholezystektomie**, die innerhalb von 72 Stunden nach stationärer Aufnahme des Patienten durchgeführt wird. In dieser Zeit sollten die Patienten durch Volumen- und Elektrolytausgleich klinisch stabilisiert werden. Wichtig ist eine **konsequente Nahrungskarenz**, um die Gallenblase zu entlasten. Komplikationen der Cholezystitis (Empyem, Perforation, Gangrän, Sepsis) verlangen eine sofortige **Notfall-Cholezystektomie.** Auch die chronische Cholezystitis wird primär operativ therapiert.

Zur **Schmerztherapie** werden nichtspasmogene Analgetika eingesetzt. Sofort nach Abnahme der Blutkulturen sollte eine **systemische Antibiose** mit gallengängigen Antibiotika (z. B. Ceftriaxon, Fluorchinolone) eingeleitet werden.

PHARMA

Eine **interventionelle Therapie** ist nur bei Patienten mit hohem Operationsrisiko indiziert. Methode der Wahl ist die Cholezystostomie mit perkutaner Drainage der Gallenblase mithilfe eines Pigtail-Katheters.

Prognose: Nach Cholezystektomie sind die Patienten geheilt.

6.5 Akute Cholangitis

DEFINITION Akute Entzündung der Gallenwege unterschiedlicher Genese.

Ätiologie und Pathogenese: Die Cholangitis entwickelt sich am häufigsten auf dem Boden einer **Choledocholithiasis mit bakterieller Besiedlung der Gallenwege** im Rahmen einer hämatogenen oder lymphogenen Ausbreitung. Anders als bei der Cholezystitis handelt es sich bei der Cholangitis um eine **primär bakterielle Entzündung**. Seltenere Ursachen sind benigne Gallengangstrikturen (häufig iatrogen nach ERC oder biliodigestiver Anastomose), die primär sklerosierende Cholangitis, das Gallengangskarzinom oder die Papillenstenose (entzündlich, maligne, posttraumatisch, hypertroph).

Klinik: Die typischen Symptome der akuten Cholangitis bilden die **Charcot-Trias**: hohes Fieber (> 38 °C) mit Schüttelfrost, rechtsseitige Oberbauchschmerzen und intermittierender Ikterus.

Komplikationen: Die wichtigsten Komplikationen der akuten Cholangitis sind die Cholangiosepsis (Notfall!) und der Leberabszess. Bei chronischem Gallengangsverschluss kann sich eine sekundäre biliäre Zirrhose entwickeln.

Diagnose: Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich die Cholangitis häufig durch eine **schmerzhaft vergrößerte, tastbare Gallenblase** und eine **Hepatomegalie**. Im Blut lässt sich eine Erhöhung der Entzündungs- und Cholestaseparameter nachweisen. Die Transaminasen sind nur mäßig erhöht.

RADIO

In der (**Endo-**)**Sonografie** zeigen sich **erweiterte** intra- und extrahepatische **Gallenwege** mit intraluminalem echoreichem Material (Eiter). Eventuell gelingt der Nachweis von Gallengangskonkrementen. Insbesondere die Endosonografie hilft bei der Abgrenzung gegenüber tumorösen Prozessen (Gallengangs- oder Pankreaskarzinom). Ein **Leberabszess** imponiert durch eine **echoarme, unscharf begrenzte Raumforderung** im Leberbett.

Der präziseste Nachweis von Erkrankungen der Gallenwege gelingt mithilfe der **MR-Cholangiopankreatografie** (MRCP). Sie ist allerdings nur dann indiziert, wenn primär keine Therapie mittels ERCP beabsichtigt wird.

Diagnostische Methode der Wahl zum Nachweis einer Cholangitis und der zugrunde liegenden Choledocholithiasis ist die **ERCP**. Ist diese technisch nicht möglich, kann alternativ eine PTC durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen: Wichtige Differenzialdiagnosen sind die **akute Cholezystitis, Hepatitis** und **Pankreatitis**. Primär nichteitrige chronische Gallenwegserkrankungen können durch typische Laborbefunde (antimitochondriale Autoantikörper bei primär biliärer Zirrhose) oder typische Befunde in der ERCP („Perlschnurbild" bei primär sklerosierender Cholangitis) abgegrenzt werden.

Therapie: Therapie der Wahl ist die sofortige Beseitigung des Abflusshindernisses durch eine **notfallmäßige Papillotomie** und **Steinextraktion mittels ERCP**. Liegt der Cholangitis eine Gallengangsstenose zugrunde, kann versucht werden, den Gallengang durch Stenteinlage offen zu halten.

PHARMA

Pharmakotherapeutisch wird die akute Cholangitis mit **Analgetika** und **Spasmolytika** behandelt (s. Therapie der akuten Cholezystitis, S. 275). In jedem Fall muss sofort nach Abnahme der Blutkulturen eine antibiotische Therapie mit gallengängigen **Antibiotika** (z. B. Ceftriaxon, Fluorchinolone) begonnen werden.

Prognose: Bei rascher Beseitigung des Abflusshindernisses ist die Prognose gut. Die Cholangiosepsis hat eine hohe Letalität.

7 Pankreas

7.1 Grundlagen

7.1.1 Aufgaben des Pankreas

Endokrine Funktion: Die wichtigste endokrine Aufgabe des Pankreas ist die **Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase** durch Sezernierung von Glukagon (Erhöhung des Glukosespiegels im Blut), Insulin (Senkung des Glukosespiegels im Blut) bzw. Somatostatin (Hemmung der Insulin- und Glukagonsekretion). Das pankreatische Polypeptid hemmt die gastrointestinale Motilität, den Galleabfluss und die exokrine Pankreassekretion.

Exokrine Funktion: Das Pankreas sezerniert täglich etwa **2 l alkalisches Pankreassekret**, dessen Hauptbestandteile Wasser, Bikarbonat und Verdauungsenzyme sind. Folgende Verdauungsenzyme werden vom Pankreas sezerniert: Die α-Amylase (Stärkespaltung), die Lipase (Triglyceridspaltung), die an der Proteinspaltung beteiligten Exopeptidasen (Aminopeptidase, Carboxypeptidase A und B) und Endopeptidasen (Trypsin, Chymotrypsin, Elastase-1, Kallikrein) sowie die Phospholipase A (Phospholipidspaltung).

MERKE Symptome einer exokrinen Pankreasinsuffizienz treten erst auf, wenn der Großteil des Pankreasgewebes zerstört ist!

7.1.2 Diagnostik

RADIO

Apparative Diagnostik: Die wichtigsten bildgebenden Methoden zur Beurteilung des Pankreas sind die **Sonografie**, die **Endosonografie**, die **endoskopische retrograde Pankreatikografie** (ERP) und die **MR-Cholangiopankreatikografie** (MRCP). Bei eingeschränkter sonografischer Beurteilbarkeit (Meteorismus, Adipositas), unklaren sonografischen Befunden und zum Staging bei Pankreaskarzinom ist die **CT** indiziert. Bei V. a. infizierte Pankreasnekrosen oder -pseudozysten sowie bei Malignitätsverdacht ist eine endosonografisch oder CT-gezielte **Feinnadelpunktion** mit Keimnachweis und Zytologie indiziert.

Labordiagnostik: Die Enzyme **α-Amylase** und **Lipase** werden bei einer Schädigung der Azinuszellen des Pankreas freigesetzt und erscheinen dann im Blut. Nur die **Lipase** ist **pankreasspezifisch**. Da die Enzymaktivitäten großen Schwankungen unterliegen, geben sie nur einen groben Hinweis auf den Schweregrad der Pankreasschädigung (**Tab. 7.1**).

Trypsin, Elastase-1 und Phospholipase A sind z. T. sensitiver und spezifischer als die Amylase und Lipase, werden aber nicht routinemäßig untersucht.

Funktionsdiagnostik: Die wichtigste Indikation für Funktionstests sind Symptome der fortgeschrittenen chronischen Pankreatitis wie Gewichtsabnahme, Fettstuhl und Diarrhö.

Endokrine Funktionsdiagnostik: Durchführung eines Glukosetoleranztests und eines Blutzuckertagesprofils.

Exokrine Funktionsdiagnostik: Die wichtigsten exokrinen Funktionstestungen zeigt **Tab. 7.2**.

Früher gängige Funktionstestungen wie die **Chymotrypsin-Bestimmung** im Stuhl (Interferenz mit therapeutisch substituierten Pankreasenzymen → Absetzen vor der Testung) oder der **Pankreolauryl-Test** sind in ihrer Durchführung umständlicher und nicht aussagekräftiger als die Bestimmung der Elastase-1-Konzentration im Stuhl. Sie werden daher in der Klinik nicht mehr angewandt.

7.2 Akute Pankreatitis

DEFINITION Akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die durch eine Selbstandauung des Organs bei vorzeitiger Aktivierung der Pankreasenzyme (Autolyse) entsteht.

Epidemiologie: In Mitteleuropa erkranken etwa 15–20/100000 Einwohner pro Jahr.

Ätiologie: Die mit Abstand häufigsten Ursachen einer akuten Pankreatitis sind die **Choledocholithiasis** (ca.

Tab. 7.1 Ursachen einer α-Amylase- bzw. Lipaseerhöhung bzw. -erniedrigung

Ursachen	α-Amylase (nicht pankreasspezifisch)	Lipase (pankreasspezifisch)
akute Pankreatitis/Schub einer chronischen Pankreatitis	> 4-fache Erhöhung*	bis 80-fache Erhöhung*
post-ERCP	bis 3-fache Erhöhung*	bis 15-fache Erhöhung*
Pankreaspseudozyste	Wiederanstieg bzw. fehlender Abfall (normalerweise fällt die α-Amylase nach 2–5 Tagen ab)	Wiederanstieg bzw. fehlender Abfall (normalerweise fällt die Lipase nach 1–6 Wochen ab)
falsch-positive Werte	bis 3-fache Erhöhung (z. B. bei akutem Abdomen, Ketoazidose), Makroamylase	bis 3-fache Erhöhung (Niereninsuffizienz, bestimmte Medikamente, akutes Abdomen, Ketoazidose)
fortgeschrittene chronische Pankreatitis/Totalnekrose bei akuter Pankreatitis	Erniedrigung	Erniedrigung

* Werte können erheblich variieren

Tab. 7.2 **Funktionstestungen der exokrinen Pankreasfunktion**

Test	Funktionstest
direkte (invasive) Funktionsprüfung	
Sekretin-Pankreozymin-Test	• **Prinzip:** Sekretin stimuliert die Pankreassaftsekretion; Pankreozymin stimuliert die Sekretion der Verdauungsenzyme • **Durchführung:** nach intravenöser Gabe von Sekretin und Pankreozymin wird das Pankreassekret per Duodenalsonde entnommen und auf seinen Gehalt an Wasser, Elektrolyten und Verdauungsenzymen untersucht • **Vorteil:** sehr sensitiv und spezifisch, auch in der Frühphase aussagekräftig • **Nachteil:** teuer, invasiv und zeitaufwendig • **Indikation:** nur bei diagnostischer Unsicherheit
indirekte (nichtinvasive) Funktionsprüfung	
Bestimmung der Elastase-1 im Stuhl	• **Prinzip:** Da die Elastase-1 nicht durch Darmenzyme gespalten wird, ist ihre Konzentration im Stuhl ein indirektes Maß für die exokrine Kapazität des Pankreas • **Vorteil:** einfach durchführbar, keine Veränderung durch Pankreasenzymsubstitution, daher gut geeignet zur Verlaufskontrolle unter Therapie • **Nachteil:** falsch positive Ergebnisse bei Diarrhö, in der Frühphase nicht aussagekräftig • **Indikation:** Screening-Methode zum Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, Verlaufskontrolle • **Auswertung:** Elastase-1-Konzentration < 100 µg spricht für eine exokrine Pankreasinsuffizienz (Normwert: > 200 µg)
Stuhlfettbestimmung	• **Prinzip:** Eine erniedrigte Lipasekonzentration führt zu einer verminderten Fettresorption und erhöhten Fettausscheidung mit dem Stuhl • **Vorteil:** einfach durchführbar; die Bestimmung des Stuhlfettgehalts gibt einen guten Anhalt für die Funktion des exokrinen Pankreas • **Nachteil:** in der Frühphase nicht aussagekräftig • **Indikation:** v. a. exokrine Pankreasinsuffizienz • **Auswertung:** ein Stuhlfettgehalt > 7 g/Tag (Steatorrhö) spricht für eine exokrine Pankreasinsuffizienz

55 %) mit Steineinklemmung im Bereich der Papilla Vateri (akute biliäre Pankreatitis) und der **chronische Alkoholmissbrauch** (ca. 30 %). In fast ¼ der Fälle bleibt die Ursache unbekannt. Seltenere Ursachen sind das Pankreas divisum (s. Chirurgie S. B 148), Traumen, die **ERCP**, **Medikamente** (z. B. Tetrazykline, L-Asparaginase, Amiodaron, Steroide, Azathioprin, Furosemid und Thiazide), Infektionen (Mumps, Hepatitis, HIV), der primäre **Hyperparathyreoidismus**, eine **Hypertriglyzeridämie**, die zystische Fibrose und die hereditäre Pankreatitis. **Klassische Auslöser** für eine akute Pankreatitis sind **Alkoholexzesse** und **voluminöse, fettreiche Speisen**.

PATHO

Pathogenese: Die akute Pankreatitis beginnt mit einer **ödematösen Schwellung** des Pankreasgewebes durch Einwirkung unterschiedlicher Noxen (Stadium der interstitiell-ödematösen akuten Pankreatitis). Zellschäden führen zur unkontrollierten Freisetzung von Pankreasenzymen, die durch frühzeitige intrapankreatische Aktivierung eine Selbstandauung des Organs (**Autodigestion** bzw. Autolyse) verursachen. Die Mechanismen der Zellschädigung sind sehr unterschiedlich:

- Sekretstau im Pankreasgang
- Pankreasödem mit Mirkozirkulationsstörungen und lokaler Azidose
- Änderungen der Sekretzusammensetzung, die zu einer Schädigung der Zellen führen (z. B. bei Alkohol, eiweiß- und fettreicher Ernährung, Hyperparathyreoidismus)
- primäre Azinusschädigung (Medikamente, ERCP, Infektionen).

Eine Schlüsselfunktion nimmt Trypsinogen bzw. **Trypsin** ein, da es wesentlich an der Aktivierung weiterer Enzyme (z. B. Phospholipase A, Elastase, Kallikrein) beteiligt ist. Sistiert die Schädigung im interstitiell-ödematösen Stadium, verläuft die Erkrankung milde und heilt i. d. R. folgenlos aus. Greift der Entzündungsprozess dagegen auf das umgebende Fettgewebe über, kommt es zur **Einschmelzung des Fettgewebes** mit Ausbildung von **Kolliquationsnekrosen**. Kalzium bindet an die freigesetzten Fettsäuren (**Verseifung**) und lagert sich als Kalkspritzer im Gewebe ab. Die Nekrosen können sich ausweiten und zu sog. Nekrosestraßen im Retroperitonealraum führen (Stadium der akut nekrotisierenden Pankreatitis). In ausgeprägten Fällen kann es zu einer hämorrhagischen Einblutung in die Nekrosen kommen (Stadium der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis).

Klinik: Leitsymptom der akuten Pankreatitis ist der plötzlich auftretende, **heftigste Schmerz** im mittleren **Oberbauch** (90–100 %), der häufig **gürtelförmig** in die **Flanken und den Rücken** ausstrahlt (50 %). Häufige Begleitsymptome sind Übelkeit und Erbrechen (85 %), Fieber (50 %) und eine Gesichtsrötung (20 %). Typisch ist eine elastische Bauchdeckenspannung („**Gummibauch**“, ca. 50 %), die durch eine mäßige Abwehrspannung in Kombination mit Meteorismus (75 %) entsteht. Spärliche bis fehlende Darmgeräusche weisen auf einen **paralytischen (Sub-) Ileus** hin (75 %). Durch eine Reizung des Peritoneums und der Pleura entwickeln sich **Reizergüsse** (Aszites 75 %, Pleuraerguss 20 %). Bei etwa der Hälfte der Patienten wird eine **Hypotonie** beobachtet. Sie entsteht durch Flüssigkeitsverluste (Blutungen, Erbrechen), Flüssigkeitsverschiebungen in die Bauchhöhe (Aszites) oder den Darm (Ileus) und Freisetzung vasoaktiver Substanzen. Bei Gallengangskompression durch den ödematös vergrößerten Pankreaskopf oder Verlegung des Gallengangs durch Steine entwickelt sich ein **Ikterus** (20 %). In 30 % der Fälle lassen sich EKG-Veränderungen nachweisen, die einem Hinterwandinfarkt ähneln. Bläuliche Flecken im Bereich des Nabels (**Cullen-Zeichen**) oder der Flanken (**Grey-Turner-Zeichen, Abb. 7.1**) weisen auf eine hämorrhagische Einblutung in die Nekrosezonen hin und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Komplikationen: Bei der akuten Pankreatitis werden lokale und systemische Komplikationen unterschieden (**Tab. 7.3**).

> MERKE Die Flüssigkeitssequestration in den Retroperitonealraum kann bei der akut nekrotisierenden Pankreatitis bis zu 10 l/Tag betragen.



Abb. 7.1 **Grey-Turner-Zeichen bei schwerer akuter Pankreatitis.** [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Diagnostik: Die Kombination aus **typischer Anamnese** (chronischer Alkoholismus, ggf. bekanntes Gallengangssteinleiden), Auslösern (Alkoholexzess und fettreiche Nahrung) und Klinik mit **Oberbauchschmerzen, Übelkeit** und **Erbrechen** liefert die ersten Hinweise. In der klinischen Untersuchung lassen sich der typische „Gummibauch" und spärliche bis fehlende Darmgeräusche nachweisen. Die Diagnose der akuten Pankreatitis wird mithilfe der Labordiagnostik und der Bildgebung gesichert. Im **Labor** zeigen sich typischerweise folgende Veränderungen:

- **Pankreasenzyme:** starker Anstieg der Lipase und α-Amylase. Ein Anstieg der Enzyme unter dem 3-Fachen der Norm ist **nicht** pankreatitisverdächtig. Bei fulminantem Verlauf können die Lipase und die α-Amylase jedoch im Verlauf wieder normal sein (Zellen bereits zerstört → keine Enzymsynthese/-freisetzung mehr).
- **Blutbild:** Leukozytose (**Cave:** Leukozytensturz bei Sepsis), Thrombozytopenie bei beginnender Sepsis, Anstieg des Hämoglobins und Hämatokrits durch Plasmaverluste
- Anstieg der Retentionsparameter (Harnstoff und Kreatinin) als Hinweis auf ein akutes Nierenversagen
- erhöhte Cholestaseparameter bei biliärer Genese
- Blutgasanalyse mit respiratorischer Azidose bei respiratorischer Insuffizienz
- **Gerinnungsparameter:** Quick, Thrombozyten, Antithrombin III, Fibrinogen ↓, Auftreten von Fibrinogenspaltprodukten (→ DIC).

MERKE Hinweise auf einen **schweren (häufig nekrotisierenden) Verlauf** liefern ein ausgeprägter **CRP-Anstieg** (> 120 mg/dl), eine **Hypokalzämie** (< 2 mmol/l), eine **LDH-Erhöhung**, eine **Hyperglykämie** und ein **Laktat-Anstieg**.
Die Höhe der Lipase und der α-Amylase korrelieren dagegen nicht mit dem Schweregrad der Pankreatitis.

RADIO

Mithilfe der Sonografie, Endosonografie und CT lassen sich das Ausmaß der Organschädigung und lokale Komplikationen nachweisen.

Die **Sonografie** eignet sich v. a. zum Nachweis bzw. Ausschluss verursachender Gallensteine und zur täglichen Verlaufskontrolle. Die Beurteilung des Pankreas ist allerdings häufig aufgrund schlechter Schallbedingungen durch den begleitenden Meteorismus erschwert (→ besser: **Endosonografie**).

Der typische Befund bei akuter Pankreatitis ist ein **vergrößertes Pankreas mit aufgelockerter Struktur** und **unscharfer Begrenzung**. Echoarme Areale weisen auf das Vorliegen von Nekrosen hin (**Abb. 7.2a**). Häufig sind **peripankreatische Flüssigkeit**, Aszites, Pleuraergüsse, Abszesse, Pseudozysten und erweiterte Gallengänge bei Choledocholithiasis.

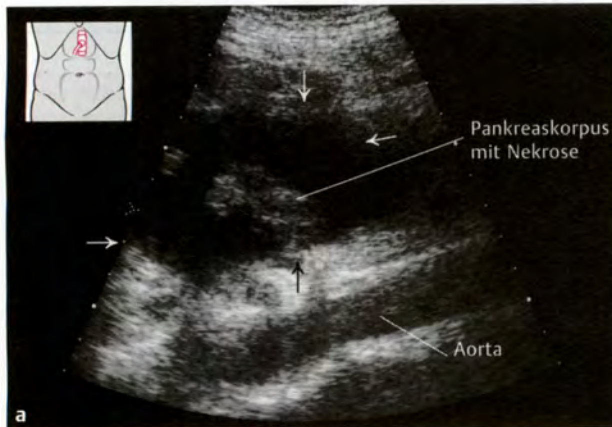
Die kontrastmittelverstärkte **CT** ist v. a. bei unklaren sonografischen Befunden und zur Verlaufskontrolle bei schwerer Pankreatitis indiziert. Typische Befunde sind eine **unregelmäßige Organbegrenzung** und eine **inhomogene Gewebestruktur** (**Abb. 7.2b**). Nichtperfundierte Areale entsprechen Nekrosezonen. Fettgewebsnekrosen imponieren durch eine Verwischung der Organgrenzen, eine **Gasbildung im Gewebe** weist auf das Vorliegen einer **bakteriellen Superinfektion** hin.

MERKE Die kontrastmittelverstärkte CT ist die sicherste und sensitivste Methode zum Nachweis einer nekrotisierenden Pankreatitis.

Im **Röntgen-Thorax** zeigen sich begleitende Pleuraergüsse, eine basale Pneumonie, Plattenatelektasen und ein linksseitiger Zwerchfellhochstand. Bei schwerem Verlauf und Entwicklung eines ARDS findet sich u. U. eine bilaterale diffuse Verschattung. Bei akutem Schub einer chronischen Pankreatitis können in der **Abdomenübersichtsaufnahme** im Stehen evtl. ein (Sub-)Ileus mit Spiegelbildung und Verkalkungen des Pankreas nachgewiesen werden.

Tab. 7.3 **Komplikationen der akuten Pankreatitis**

Art	Komplikationen
lokal	• bakterielle Infektionen von Nekrosen mit Gefahr der Sepsis • Entwicklung von Strikturen im Pankreasgang oder Gallengang mit rezidivierenden Pankreatitiden • Abszessbildung im Pankreas • Ausbildung von Pseudozysten (**Tab. 7.4**) • Übergang in eine chronische Pankreatitis (S. 281)
systemisch	• Kreislaufschock durch Volumenmangel (Blutungen aus arrodierten Gefäßen, Flüssigkeitssequestration in den Retroperitonealraum, Aszites, Erbrechen, Ileus) und Freisetzung vasoaktiver Substanzen • septischer Schock durch Übertritt von Darmkeimen ins Blut (durch Nekrosen oder bei paralytischem Ileus) • Verbrauchskoagulopathie und Gefahr des Multiorganversagens (akutes Nieren- und Leberversagen, ARDS) • Gefäßarrosion mit akuter Blutung in die Bauchhöhle • Pfortader- und Milzvenenthrombose • paralytischer Ileus (Folge der peritonitischen Reizung) • Stoffwechselentgleisung mit Hypokalzämie, Hypokaliämie (**Cave:** Herzrhythmusstörungen) und Hyperglykämie • Fistelbildung durch Arrosion von Dünn- und Dickdarm • endokrine Pankreasinsuffizienz mit Entwicklung eines Insulinmangeldiabetes



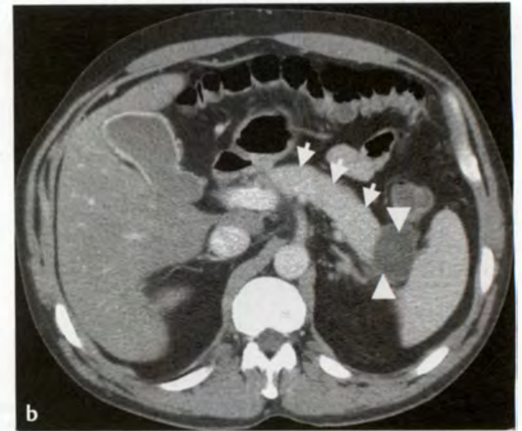


Abb. 7.2 **Akute Pankreatitis.** **a** Sonografie. Die Pfeile kennzeichnen das Entzündungsausmaß. **b** CT-Befund bei akuter Pankreatitis. Ödematöse Schwellung von Pankreaskorpus und -schwanz (Pfeile). Zusätzlich ist eine große Pseudozyste im Bereich des Pankreasschwanzes zu sehen (Pfeilspitzen). [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Über eine CT- oder ultraschallgesteuerte **Feinnadelpunktion** verdächtiger Areale kann Pankreasgewebe zur bakeriologischen und zytologischen Diagnostik bei V. a. infizierte Nekrosen gewonnen werden. Eine ERCP ist bei V. a. eine biliäre Pankreatitis indiziert. Hier kann in der gleichen Sitzung eine Papillotomie zur Beseitigung eines Papillensteins durchgeführt werden (s. u.).

Einteilung (Atlanta-Klassifikation): Die Einteilung der akuten Pankreatitis erfolgt anhand klinischer, laborchemischer und bildgebender (CT-Scoring) Parameter.

- Eine leichte Pankreatitis geht mit **geringen** bis mäßigen **Schmerzen** und **geringer abdomineller Symptomatik** einher. Im Labor findet sich ein Enzymanstieg, das CRP steigt nicht über 100 mg/dl an. Die Sonografie und CT zeigen ein Pankreasödem ohne oder mit nur **leichter Parenchymschädigung**.
- Die schwere Pankreatitis manifestiert sich durch **starke Schmerzen** und das Auftreten lokaler und systemischer **Komplikationen** (**Tab. 7.3**). Im Labor finden sich Hinweise auf einen schweren Verlauf (ausgeprägter **CRP-Anstieg > 120 mg/dl**, **Hypokalzämie < 2 mmol/l**, LDH- und Laktat-Anstieg, Hyperglykämie). Sonografisch oder computertomografisch lassen sich Nekrosen (ggf. mit Einblutung) nachweisen.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch kommen andere Ursachen des akuten Abdomens in Betracht (S. 206).

Therapie:

Allgemeinmaßnahmen: Patienten mit schwerer Pankreatitis müssen intensivmedizinisch betreut werden. Wichtig ist eine **kontinuierliche Überwachung** von:

- Kreislaufparametern (Blutdruck, Puls und ZVD)
- Laborparametern, die für den Verlauf der Pankreatitis relevant sind (CRP, Lipase, Kalzium, Glukose, Blutbild, BGA, Kreatinin und Gerinnungsparameter)
- Flüssigkeitsbilanzierung (**hoher Flüssigkeitsbedarf!**).

Initial sollte eine orale Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz eingehalten werden, um das Pankreas zu entlasten. Sobald Schmerzfreiheit eintritt, wird mit der Wiederaufnahme der enteralen Ernährung (ohne Fette) begonnen. Eine zu **lange Nahrungskarenz** führt zu einer **Schleimhautatrophie** im Dünndarm, die mit einer Translokation von Darmbakterien in das nekrotische peripankreatische Gewebe mit Auslösung schwerer Infektionen einhergehen kann. Ist nach 48 h eine orale Nahrungsaufnahme nicht möglich, sollten die Patienten über eine **Duodenalsonde** enteral ernährt werden. Bei rezidivierendem Erbrechen und (Sub-)Ileus sollte eine Magensonde gelegt werden, um das Magen- und Duodenalsekret kontinuierlich absaugen zu können. Wichtig ist eine **ausreichende** ZVD-gesteuerte **Flüssigkeits-** und **Elektrolytsubstitution** (insbesondere K^+ und Ca^{2+}). Der tägliche Flüssigkeitsbedarf liegt bei mindestens 4 l, häufig deutlich höher. Bei Hypoglykämie muss Glukose substituiert werden. Eine metabolische Azidose sollte unbedingt ausgeglichen werden.

Pharmakotherapie: Bei allen Patienten sollte eine **Stressulkusprophylaxe** mit einem Protonenpumpenhemmer durchgeführt werden. Mittel der Wahl zur **Schmerztherapie** ist Metamizol. Bei Wirkungslosigkeit kann Pethidin verabreicht werden, bei anhaltenden Schmerzen ist die Anlage einer Periduralkatheters indiziert. Bei infizierten Nekrosen, Sepsis, Abzessbildung und biliärer Pankreatitis muss nach Abnahme der Blutkulturen bzw. Gewebepunktion unverzüglich mit einer **systemischen Antibiose** begonnen werden. Bei infizierten Nekrosen, Sepsis und Abszessen sind Imipenem oder Ciprofloxacin in Kombination mit Metronidazol indiziert. Eine biliäre Pankreatitis erfordert den Einsatz gallengängiger Antibiotika (z. B. Ceftriaxon, Fluorchinolone).

PHARMA

Vermeidung und Therapie systemischer Komplikationen:

- **Prophylaxe eines akuten Nierenversagens:** Reicht die Flüssigkeitssubstitution nicht aus, sollte die Diurese durch Schleifendiuretika gesteigert werden. Bei Ver-

sagen dieser Maßnahmen muss eine Hämofiltration oder Hämodialyse durchgeführt werden.
- **Therapie der respiratorischen Insuffizienz:** O_2-Gabe, nötigenfalls endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung
- Prophylaxe einer DIC und Thrombose: s. Blut und Blutbildung S. 145 und S. 139.
- Schocktherapie: s. Notfallmedizin S. B 25.

Interventionelle Therapie:
- **biliäre Pankreatitis:** Ergeben sich in der Sonografie (erweiterte Gallenwege) oder laborchemisch (Erhöhung der Cholestaseparameter) Hinweise auf das Vorliegen einer biliären Pankreatitis, ist eine sofortige **ERCP** mit Papillotomie und Steinentfernung indiziert!
- **Pankreaspseudozysten :** Die Hälfte der Pseudozysten bei akuter Pankreatitis bildet sich spontan zurück. Behandlungsindikationen sind eine Wachstumsprogredienz und symptomatische Zysten (Therapie s. **Tab. 7.4**).
- **Pankreasabszess:** Punktionsdrainage und Spülung.

Operative Therapie: Indikationen für eine operative Therapie sind das Auftreten von Komplikationen unter adäquater intensivmedizinischer Therapie (Gefahr des Multiorganversagens), infizierte Nekrosen bzw. Pseudozysten.

Tab. 7.4 **Pankreaspseudozysten**

	Erläuterung
Definition	Solitär oder multiple intra- oder peripankreatische Höhlenbildung, die mit dem Pankreasgang in Verbindung steht
Ätiologie	Sie entstehen durch einen Trypsin-induzierten Gewebezerfall und/oder Sekretaustritt aus eröffneten Pankreasgängen, meist als Folge einer chronischen oder akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Die Zystenflüssigkeit enthält Pankreasenzyme in hoher Konzentration. Eine spontane Rückbildung ist häufig.
Klinik	Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust
Komplikationen	• Gallengangskompression: Ikterus, Schmerzen • Kompression des Duodenums: Duodenalstenose mit Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl und Appetitlosigkeit • Penetration in den Magen-Darm-Trakt: retroperitoneale Fistelbildung • Perforation in die Bauchhöhle: pankreatogener Aszites • Milzvenenthrombose: portale Hypertension • Arrosionsblutungen aus der A. lienalis und A. gastroduodenalis: hypovolämischer Schock • Einblutungen in die Zyste • Abszessbildung: hohes Fieber, Sepsis
DD zur echten Zyste	Im Gegensatz zu echten Zysten besitzen Pseudozysten **keine** Endothelauskleidung. Im Pankreas gelegene Zysten werden von einer Wand aus fibrosiertem Pankreasgewebe umgeben. Bei den extrapankreatischen Zysten wird die Wand durch die Pankreasoberfläche, Magenhinterwand oder andere Organe gebildet.
Therapie	• Indikation: symptomatische Pankreaspseudozysten • Verfahren (abhängig von Lage/Komplikationen): – endoskopische zystogastrische Drainage mit Doppel-J-Katheter – sonografiegesteuerte Drainage – operative Drainage (Zystojejunostomie) – Pankreasteilresektion des zystentragenden Abschnittes

Prognose: Die biliäre und die alkoholtoxische Pankreatitis haben nach erfolgreicher Sanierung der Gallenwege bzw. Alkoholkarenz eine gute Prognose. Die Letalität hängt wesentlich vom Schweregrad der Erkrankung ab (ödematose Pankreatitis ca. 1 %, hämorrhagische nekrotisierende Pankreatitis > 30 %).

7.3 Chronische Pankreatitis

> **DEFINITION** Chronisch-progrediente oder chronisch-rezidivierende Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die durch eine irreversible Schädigung des Organs zu einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz führen kann.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt pro Jahr etwa 8/100000. Betroffen sind v. a. Männer zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die häufigste Ursache einer chronischen Pankreatitis ist der **chronische Alkoholabusus** (80–90 %). Bei ca. 15 % lässt sich keine Ursache eruieren (idiopathische chronische Pankreatitis). Seltener ist eine **obstruktive Pankreatitis** durch Verlegung des Pankreasgangs (z. B. Pankreasgangsteine, Eiweißpräzipitate, Strikturen, Vernarbung, Tumoren) oder der Papille (Papillenstenose). Sehr seltene Ursachen sind die hereditäre oder autoimmune Pankreatitis, Medikamente (S. 277), Mukoviszidose, Hämochromatose, primärer Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie und chronische Eiweißmangelernährung (Kwashiokor).

Die alkoholtoxische chronische Pankreatitis beruht auf der **direkten toxischen Wirkung des Alkohols** und seiner Abbauprodukte und einer **veränderten Zusammensetzung des Pankreassekrets** (u. a. erhöhter Eiweißgehalt) mit erhöhter Viskosität. Hierdurch wird die Ausbildung von Proteinplaques in den Pankreasgängen gefördert, die verkalken und die Pankreasausführungsgänge einengen können. Die Folge ist ein Sekretstau im Pankreasgangsystem.

Einteilung: Die Einteilung der chronischen Pankreatitis erfolgt anhand der **morphologischen Veränderungen** des Pankreasparenchyms. Pathologische Kennzeichen sind fokale Nekrosen mit segmentaler oder diffuser Fibrosierung. In den Pankreasausführungsgängen finden sich Eiweißpräzipitate und Kalziumoxalatsteine. Unterschieden werden:
- chronische Pankreatitis mit fokaler Nekrose
- chronische Pankreatitis mit segmentaler oder diffuser Fibrose
- chronisch kalzifizierende Pankreatitis.

PATHO

Klinik: In etwa 10 % der Fälle verläuft eine chronische Pankreatitis asymptomatisch. Ansonsten findet sich als Leitsymptom der **rezidivierende** oder (seltener) **persistierende Schmerz**, der in der Tiefe des **Oberbauches** empfunden wird und **gürtelförmig in den Rücken** ausstrahlen

kann. Die Schmerzen dauern i. d. R. Stunden bis Tage und werden durch Nahrungsaufnahme ausgelöst. Die Angst vor den Schmerzen führt bei vielen Patienten zu einem **Nahrungsverzicht mit progredientem Gewichtsverlust**. Typische Symptome sind auch eine **Nahrungsintoleranz** (v. a. gegenüber fettreicher Nahrung), die mit Dyspepsie und Erbrechen einhergeht. Alkoholexzesse oder andere schädigende Substanzen können zu einem akuten Schub führen, der in seiner Symptomatik der akuten Pankreatitis gleicht (S. 278).

Die Schmerzen nehmen im Verlauf der Erkrankung kontinuierlich ab, im Spätstadium („ausgebranntes Pankreas") verschwinden sie vollständig. Typisch für das Spätstadium (Parenchymverlust von > 90 %) ist die Entwicklung einer **irreversiblen exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz**. Die Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz sind auf die Maldigestion zurückzuführen: Gewichtsabnahme, Steatorrhö, Meteorismus, Diarrhö und Vitaminmangelerscheinungen (S. 225). Die endokrine Pankreasinsuffizienz ist durch die Entwicklung eines Insulinmangeldiabetes (**pankreopriver Diabetes mellitus**) gekennzeichnet.

Komplikationen: Zu den typischen Komplikationen einer chronischen Pankreatitis zählen:

- Entwicklung chronischer **therapieresistenter Schmerzen**, die zu einem Analgetika-Abusus und einer Opiatabhängigkeit führen können
- Ausbildung von **Pankreaspseudozysten** (**Tab. 7.4**)
- Abszess- und Fistelbildung
- **Pfortader- und Milzvenenthrombose** (Entwicklung einer portalen Hypertension mit ihren Komplikationen, S. 261)
- als Spätkomplikation die **maligne Entartung** zum Pankreaskarzinom.

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach einem chronischen Alkoholmissbrauch gefragt werden. In der klinischen Untersuchung finden sich häufig Zeichen des **chronischen Alkoholismus** wie Kachexie oder Leberhautzeichen (S. 245). Gelegentlich empfinden die Patienten die **Palpation** des mittleren und linken **Oberbauchs als schmerzhaft**. Pankreaspseudozysten imponieren als **tastbare Resistenz**. Bei Milzvenen- und Pfortaderthrombose finden sich eine Splenomegalie und ggf. sichtbare Zeichen der portalen Hypertension (z. B. Caput medusae externum).

> **MERKE** Die ätiologische Klärung ist wichtig, um therapierbare Ursachen nicht zu übersehen. Bei Patienten < 20 Jahren sollte immer eine hereditäre Pankreatitis ausgeschlossen werden.

Meist besteht eine mäßige Erhöhung der Amylase- und Lipasewerte, im akuten Schub können sie deutlich erhöht sein. In späteren Stadien mit weitgehendem fibrotischem Umbau des Pankreas kann ein Enzymanstieg im akuten Schub fehlen. Bei Kompression des Ductus choledochus mit Galleabflussstörung (Pankreaspseudozysten, entzündliche Pankreaskopfschwellung) findet sich ein Anstieg der Cholestaseparameter. Eine **endokrine Pankreasinsuffizienz** lässt sich durch einen **pathologischen Glukosetoleranztest** nachweisen. Funktionstestungen zum Nachweis einer **exokrinen Pankreasinsuffizienz** zeigt **Tab. 7.2**.

> **MERKE** Als Screening für die exokrine Pankreasinsuffizienz wird die Konzentration der Elastase-1 im Stuhl bestimmt, die bei exokriner Pankreaseinsuffizienz vermindert ist.

Bildgebende Diagnostik: Veränderungen des Pankreasparenchyms lassen sich mithilfe der **(Endo-)Sonografie**, der **CT** und der **ERCP/MRCP** nachweisen. Im Frühstadium und während eines akuten Schubs zeigt sich eine Organvergrößerung. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Schrumpfung des Pankreas. Durch die Fibrosierung ist die Organkontur unregelmäßig, die Struktur wird inhomogen. Pathognomonisch für die chronische Pankreatitis ist der Nachweis von **Verkalkungen** (**Abb. 7.3b**). Der Pankreasgang ist geweitet (> 3 mm) und unregelmäßig. Eventuell können Pseudozysten nachgewiesen werden.

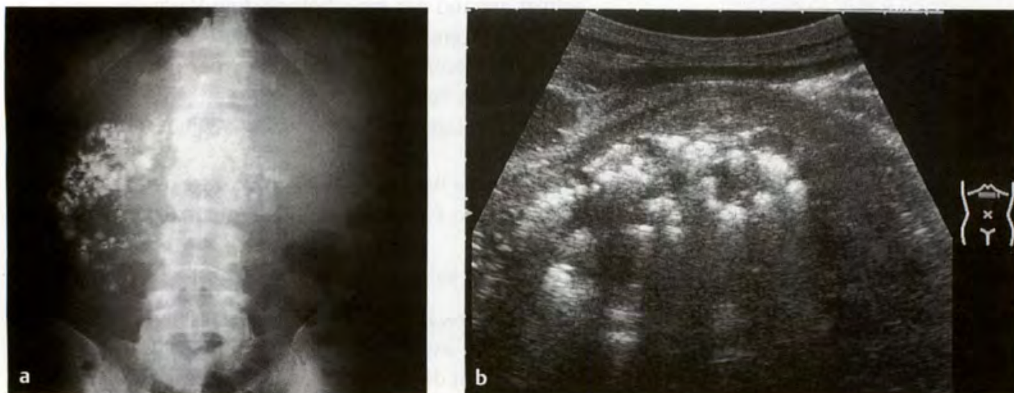


Abb. 7.3 Befunde bei chronisch-kalzifizierender Pankreatitis. a Ausgedehnte Verkalkungen in der Abdomenübersichtsaufnahme. **b** Vergrößertes Pankreas mit diffusen Verkalkungen und Schallschatten in der Sonografie. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Die Pankreasverkalkungen zeigen sich auch auf der **Abdomenübersichtsaufnahme** (**Abb. 7.3a**). Der Vorteil der CT gegenüber der Sonografie liegt in einer besseren Beurteilbarkeit des Retroperitoneums (Flüssigkeit, Hinweise auf ein Pankreaskarzinom) und darin, dass sie nicht so störanfällig ist (Beurteilbarkeit des Pankreas trotz Darmgasüberlagerung).

Die **ERCP** und die **MRCP** sind die sensitivsten Methoden zum Nachweis einer chronischen Pankreatitis. Mit ihnen gelingt der Nachweis von Veränderungen im Bereich der Pankreas- und Gallengänge. Typische Zeichen einer chronischen Pankreatitis sind **Gangunregelmäßigkeiten** (Stenosierungen, Verplumpung) und **intraluminale Konkremente**. Eine ERCP wird v. a. zur Diagnosebestätigung in unklaren Fällen (kein Kalknachweis in der Sonografie) und vor einem operativen Eingriff durchgeführt. Bei Nachweis von Gangobstruktionen kann gleichzeitig therapeutisch interveniert werden (s. u.). Die Abgrenzung einer chronischen Pankreatitis von einem Pankreaskarzinom kann schwierig sein. Im Zweifelsfall wird eine endosonografisch gesteuerte **Feinnadelpunktion** mit histologischer Untersuchung des Gewebes durchgeführt.

Differenzialdiagnosen:
- Oberbauchschmerzen anderer Genese (Dyspepsie, S. 206)
- akute Pankreatitis (S. 277)
- Pankreaskarzinom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 634).

Therapie:
Kausale Therapie: Die wichtigsten kausalen Maßnahmen sind die **Alkoholkarenz** bei alkoholtoxischer Pankreatitis und die endoskopische **Beseitigung einer Gangobstruktion** bei obstruktiver Pankreatitis. Hierdurch kann die Pankreatitis zum Stillstand kommen und die Schmerzen können gebessert werden.

Symptomatische Therapie:
- Therapie des akuten Schubs: S. 280
- **Schmerztherapie:** Bei der obstruktiven Pankreatitis werden die Schmerzen häufig durch den prästenotischen Sekretstau mitbedingt. Auch Pankreaspseudozysten können durch eine Dehnung der Pankreaskapsel oder Druck auf Nachbarorgane zu Schmerzen führen. Eine **Beseitigung der Obstruktion** oder der **Zysten** führt in 50 % der Fälle zu einer Besserung der Schmerzen. Die medikamentöse Schmerztherapie erfolgt nach dem Stufenschema der WHO (s. Anästhesie S. B 72). Allerdings sollten ggf. Maßnahmen zur Senkung des Abhängigkeitsrisikos ergriffen werden. Bei Schmerzpersistenz und fehlender kausaler Therapiemöglichkeit bzw. zur Senkung des Analgetikabedarfs empfiehlt sich eine CT-gesteuerte **Blockade des Plexus coeliacus**. Therapieresistente Schmerzen stellen eine OP-Indikation dar.
- **Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz:**
  - **Enzymsubstitution:** Durch Substitution der Pankreasenzyme soll das Organ „ruhiggestellt" werden. Die Dosis der Lipase muss dabei an die Nahrungsmenge angepasst werden. Ziele der Substitutionstherapie sind eine Gewichtszunahme, eine Reduktion des Stuhlgewichts < 350 g/Tag und eine Senkung der Steatorrhö auf < 15 g/Tag.
  - **Diät:** Umstellung der Nahrung auf eine eiweißreiche, fettarme Kost, die auf viele kleine Mahlzeiten verteilt wird. Einsatz mittelkettiger Triglyzeride, die lipaseunabhängig absorbiert werden können.
  - parenterale Substitution fettlöslicher Vitamine.
- **Therapie der endokrinen Pankreasinsuffizienz:**
  - Diabetes-Diät (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 332)
  - **Insulinsubstitution** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 332): Aufgrund der **Hypoglykämieneigung** (verminderte gegenregulatorische Glukagonsekretion), unregelmäßiger Mahlzeiten (Inappetenz, Alkoholabusus) und einer schwankenden Nahrungsabsorption (exokrine Pankreasinsuffizienz) sind häufig kleine, aber viele Gaben eines kurz wirksamen Insulins erforderlich.

Operative Therapie: Indikationen sind therapieresistente chronische Schmerzen, lokale Komplikationen (z. B. große symptomatische Pseudozysten nach erfolgloser Drainage), karzinomverdächtige Befunde und operable Tumoren.

Prognose: Die Prognose ist wesentlich vom Fortbestehen des Alkoholabusus abhängig. Bei anhaltendem Alkoholkonsum kommt es i. d. R. zu einem vollständigen „Ausbrennen der Drüse" mit Entwicklung einer globalen Pankreasinsuffizienz. Die Letalität beträgt 30–40 % innerhalb von 10 Jahren.

7.4 Pankreastumoren

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. 634.

A 6 Endokrines System und Stoffwechsel



1 Grundlagen des endokrinen Systems

1.1 Aufgaben und Syntheseort von Hormonen

Hormone sind körpereigene Wirkstoffe, die die Homöostase unterschiedlicher Bereiche regulieren. Dafür sind verschiedene Mechanismen verantwortlich:
- endokrine Sekretion (→ das Hormon wird in das Blut sezerniert und wirkt rezeptorvermittelt)
- parakrine Sekretion (→ das sezernierte Hormon wirkt auf unmittelbar benachbarte Zellen)
- autokrine Sekretion (→ das Hormon wirkt auf die eigene Zelle zurück)
- Neurosekretion (→ das Hormon wird vom Axon freigesetzt, z. B. ADH der Neurohypophyse).

Tab. 1.1 zeigt die klassischen endokrinen Organe mit ihren Hormonprodukten, die in diesem Kapitel besprochen werden. Daneben existiert noch eine Reihe anderer endokrin aktiver Gewebe (z. B. Niere, Gastrointestinaltrakt). Auch Mediatoren wie Histamin oder Serotonin können systemische Effekte erzielen.

1.2 Steuerung der Hormonsekretion

Negative Rückkoppelung: Hormone wirken bereits bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen und müssen daher exakt reguliert werden. Der wichtigste Mechanismus ist dabei die **negative Rückkoppelung.**

Ausschlaggebend für die Hormonsynthese und -ausschüttung ist die periphere Hormonkonzentration. Sinkt diese unter den Sollwert ab, wird vermehrt Hormon ausgeschüttet – ist der Sollwert erreicht, wird die Produktion entsprechend verringert. Beispiele für diese Art der Regulation sind die Nebenschilddrüsen oder die β-Zellen des Pankreas. Analog dazu unterliegen auch die peripheren Rezeptoren diesem Mechanismus und können über Hoch- bzw. Herabregulierung für längere Zeit an die Hormonkonzentration angepasst werden.

Ein anderer Mechanismus, der ebenfalls über negative Rückkoppelung funktioniert, ist die Freisetzung von Hormonen nach Stimulation durch übergeordnete Drüsen bzw. deren Hormone (sog. **zentraler Feedback-Mechanismus**). Beispiel hierfür ist die Regulation über den Hypothalamus bzw. die Hypophyse (S. 289). Sinkt die periphere Hormonkonzentration ab, wird zentral das entsprechende Releasing-Hormon ausgeschüttet und dadurch die an dieses System gekoppelten Drüsen (Hypophyse → periphere Drüse) zur Hormonproduktion anregt (→ Anstieg der peripheren Hormonkonzentration).

Die Hormone des Nebennierenmarks werden nach neuronaler Innervation ausgeschüttet.

Das hormonelle System kann aufgrund verschiedener **Einflüsse** gestört sein:
- gestörte Hormonbiosynthese (z. B. Enzymdefekt)
- gestörte Hormonsekretion
- veränderte Konzentration von Hormonbindungsproteinen (freie Hormone sind biologisch wirksam)
- fehlende oder herabgesetzte Expression von Hormonrezeptoren
- verzögerte oder beschleunigte Ausscheidung bzw. Abbau von Hormonen.

Die Hormonkonzentration ist darüber hinaus auch abhängig von folgenden Faktoren:
- **biologischer Rhythmus:** stündliche (z. B. FSH, LH), tageszeitabhängige (z. B. Kortisol) oder monatliche Schwankungen (z. B. Östradiol bei der Frau)
- **Alter** und **Geschlecht**
- **genetische Faktoren**
- **Körperposition** (Orthostase)
- **Stress**
- **Medikamenteneinnahme.**

Hormonrezeptoren: Damit Hormone an ihren Zielzellen entsprechend wirken können, müssen diese mit funktionstüchtigen spezifischen Rezeptoren ausgestattet sein. Die Hormonwirkung bleibt also aus, wenn der Rezeptor durch einen genetischen **Defekt** verändert ist (z. B. Diabetes mellitus Typ II) oder überhaupt fehlt (z. B. Diabetes insipidus renalis). Bei einer **Hormonresistenz** sprechen die Rezeptoren trotz normaler Hormonkonzentration nur ungenügend an (z. B. Insulinresistenz beim Typ-II-Diabetes, Androgenresistenz bei testikulärer Feminisierung). Autoantikörper können auch Rezeptoren stimulieren und damit eine hormonähnliche Wirkung hervorrufen, die keiner endokrinen Kontrolle unterliegt (z. B. Schilddrüsenrezeptor-Autoantikörper bei Morbus Basedow).

Tab. 1.1 Hormone und ihr Syntheseort

Organ	Hormon
Hypothalamus	Releasing-(Freisetzungs-) und Inhibiting-(Hemmungs-)Hormone (GnRH, GHRH, CRH, TRH, Somatostatin) antidiuretisches Hormon (ADH), Oxytozin
Hypophyse	LH, FSH, ACTH, TSH, GH (= STH), Prolaktin
Schilddrüse	Thyroxin (T_4), Triiodthyronin (T_3), Kalzitonin
Nebenschilddrüse	Parathormon
Nebennierenrinde (NNR)	Mineralkortikoide, Glukokortikoide, Androgene
Nebennierenmark (NNM)	Adrenalin, Noradrenalin
Pankreas	Insulin (β-Zellen), Glukagon, Somatostatin
Ovar (s. Gynäkologie S. B 309)	Östrogen, Progesteron, Testosteron
Hoden (s. Urologie S. B 597)	Testosteron

1.2.1 Pathophysiologie

PATHO

Dieser hormonelle Kreislauf kann auf verschiedensten Ebenen gestört sein und **Über-** oder **Unterfunktionszustände** eines oder mehrerer Hormone hervorrufen. Zu einer Überfunktion führt eine vermehrte Hormonproduktion. Dabei kann die gesteigerte Produktion entweder in der betroffenen Drüse selbst (z. B. Adenom, gesteigerte Stimulation) oder ektop (z. B. bei paraneoplastischem Syndrom) gelegen sein. Auch eine erhöhte periphere Umwandlung von Hormonen bzw. deren Vorstufen kann für die Überproduktion verantwortlich sein (z. B. gesteigerte Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen im Fettgewebe). Unterfunktionszustände werden hingegen durch eine Minderproduktion an Hormonen verursacht (z. B. infolge Zerstörung des hormonproduzierenden Gewebes, lokaler Verdrängung etc.).

Abhängig von der Lokalisation der Störung unterscheidet man zwischen:

- **primärer Funktionsstörung:** Ursache liegt im peripheren Gewebe
- **sekundärer Funktionsstörung:** Ursache liegt in der Hypophyse und
- **tertiärer Funktionsstörung:** Ursache liegt im Hypothalamus.

1.3 Diagnostische Grundlagen

Neben detaillierter Anamnese und klinischer Untersuchung stehen v. a. laborchemische Untersuchungsmethoden im Vordergrund. Idealerweise gelingt die Diagnosesicherung bereits durch die Hormonanalyse (bei entsprechender Klinik). Bildgebende Verfahren werden ggf. anschließend zur Planung der weiteren therapeutischen Schritte (z. B. Operation) genutzt.

Labor:

Bestimmung der Basalwerte: Der erste Schritt ist die Bestimmung der Basalwerte. Der Ort der Störung (zentral/peripher) lässt sich am einfachsten lokalisieren, indem man die Serumspiegel des übergeordneten Hormons und seines Zielhormons misst und miteinander vergleicht („**diagnostisches Paar**"). Beispielsweise sind bei einer Insuffizienz der peripheren Drüsen die Konzentrationen der peripheren Hormone erniedrigt und diejenigen der hypophysären Hormone aufgrund des fehlenden negativen Rückkoppelungsmechanismus erhöht (**primäre Funktionsstörung**). Im Gegensatz dazu sind bei einer Hypophyseninsuffizienz die hypophysär gebildeten Hormone und in weiterer Folge auch die peripheren Hormonkonzentrationen erniedrigt, während die hypothalamischen Werte erhöht sind (**sekundäre Funktionsstörung**). Liegt die Insuffizienz im Hypothalamus selbst, sind auch alle anderen Werte erniedrigt (**tertiäre Funktionsstörung**).

Funktionstests dienen dazu, die endokrine Funktion des hypothalamisch-hypophysären Systems nachzuweisen. Einzelhormonbestimmungen reichen hierfür nicht aus, da die Hormonsekretion physiologischen Schwankungen unterliegt: z. B. werden Wachstumshormon und Prolaktin abhängig vom Schlaf-wach-Rhythmus freigesetzt, Gonadotropine pulsatil und Kortisol abhängig von der Tageszeit.

Man unterscheidet Stimulations- von Suppressionstests:

- **Stimulationstests** decken **Unterfunktionszustände** auf. Die Applikation eines stimulierenden Hormons (CRH, ACTH, GnRH, GHRH, TRH) sollte physiologischerweise zu einer Erhöhung des nachgeschalteten Hormons führen (**Releasing-Hormon-Test**). Bei einer Unterfunktion bleibt die Erhöhung aus. Ein weiteres Beispiel ist der **Insulin-Hypoglykämie-Test**. Kommt es hierbei nach i. v.-Gabe von Insulin zwar zum Blutzuckerabfall, fehlt allerdings der gleichzeitige Anstieg der Hypophysenhormone (Wachstumshormon oder ACTH), ist eine partielle oder komplette HVL-Insuffizienz nachgewiesen.
- **Suppressionstests** werden zur Diagnose einer **Hormonüberproduktion** eingesetzt. Eine autonome Hormonproduktion (z. B. ACTH-produzierendes Adenom) kann durch exogen zugeführte Hormone oder Substanzen nicht genügend supprimiert werden. Beispiele sind der Dexamethason-Hemmtest beim Cushing-Syndrom oder der Glukosesuppressionstest bei Akromegalie.

RADIO

Bildgebung: Primär zerebrale Prozesse lassen sich gut in der nativen **MRT** abbilden. Sie gilt als Methode der Wahl bei hypothalamischen und hypophysären Erkrankungen. **Kontrastmitteluntersuchungen** bieten sich besonders bei der gut durchbluteten Hypophyse an. Raumforderungen lassen sich durch Kontrastmittelaussparungen detektieren. **Sonografie** und **CT** werden bevorzugt zur Abklärung der peripheren Organe (Schilddrüse, Nebennieren, Ovar) eingesetzt.

2 Hypothalamus und Hypophyse

2.1 Grundlagen

2.1.1 Anatomie

Der **Hypothalamus** befindet sich am Boden des 3. Ventrikels und ist über den Hypophysenstiel mit der **Hypophyse** verbunden. Diese liegt in der knöchernen Sella turcica der Schädelbasis in enger Beziehung zu Chiasma opticum, Sinus cavernosus, A. carotis interna sowie den Hirnnerven III, IV, V1, V2 und VI. Sie gliedert sich in Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen, HVL) und Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen, HHL), die jeweils unterschiedliche Hormone sezernieren (**Abb. 2.1**).

Embryologisch entwickelt sich der **Hypophysenvorderlappen** aus der Rathke-Tasche. Genau genommen ist er also kein Anteil des Gehirns (enthält daher auch keine Nervenzellen), sondern eine dem ZNS angelagerte, zellreiche endokrine Drüse. Über einen speziellen Pfortaderkreislauf gelangen die hypothalamisch gebildeten Releasing- und Inhibiting-Hormone in den Hypophysenvorderlappen.

Im **Hypophysenhinterlappen** enden die Axone aus den hypothalamischen Nuclei supraopticus et paraventricularis. Die dort gebildeten Hormone ADH und Oxytozin werden in den Hypophysenhinterlappen transportiert und

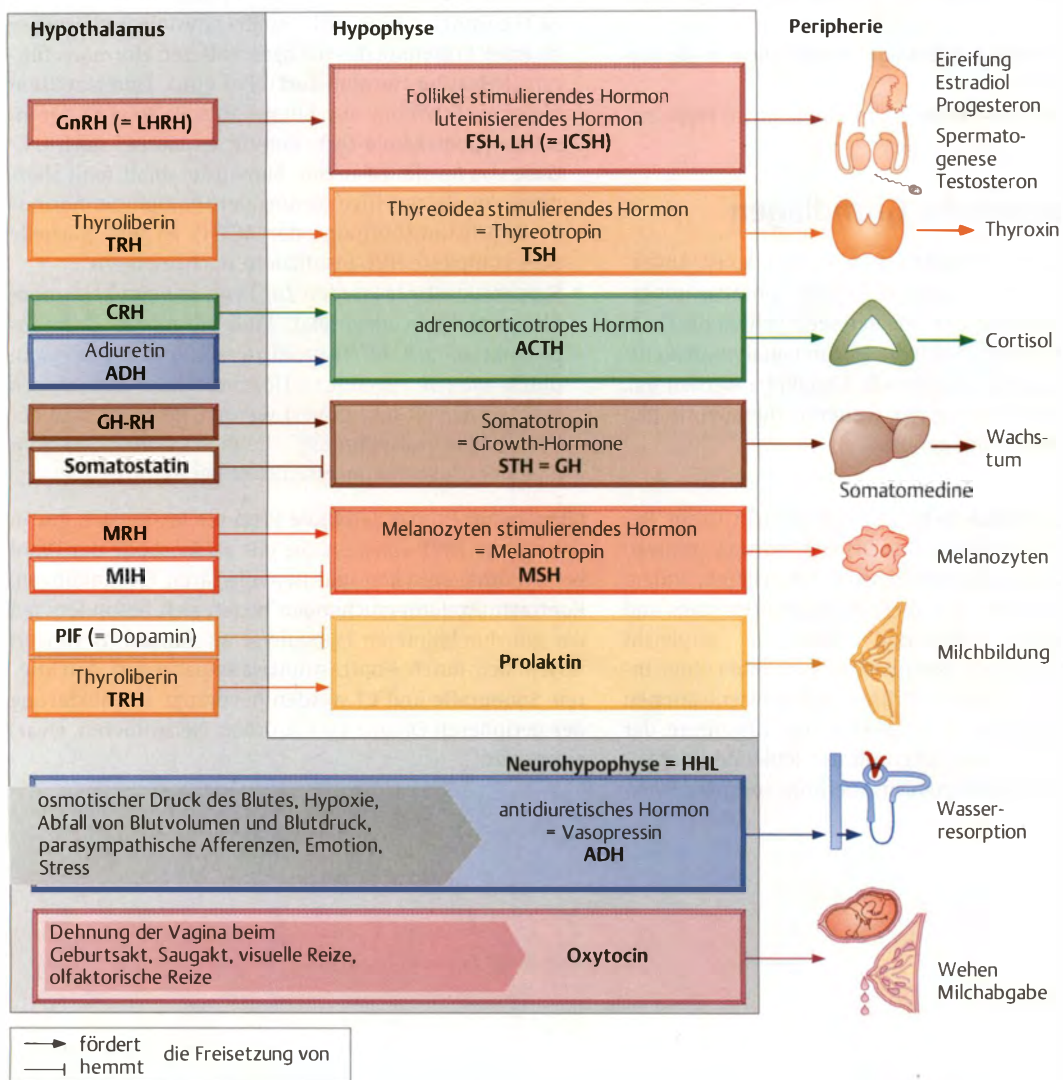


Abb. 2.1 Hypothalamus-Hypophysen-System. GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, TRH: Thyreotropin-Releasing-Hormon (Thyeroliberin), CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon, ADH: antidiuretisches Hormon (Vasopressin, Adiuretin), GHRH: Growth-Hormone-Releasing-Hormon, MRH: Melanotropin-Releasing-Hormon, MIH: Melanotropin-Inhibiting-Hormon, PIF: Prolaktin-Release-Inhibiting-Faktor (Dopamin). [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

bei Bedarf in den Körperkreislauf abgegeben. Die Neurohypophyse enthält somit keine eigenen hormonproduzierenden Zellen.

2.1.2 Physiologie

Hypophyse und Hypothalamus sind eine funktionelle Einheit und regulieren als zentrale **„Steuerzentren"** die Bildung der Hormone in Schilddrüse, Nebennieren sowie den Gonaden, indem sie verschiedene Releasing- (also Freisetzungs-) und Inhibiting- (also Hemm-)faktoren bilden. Neben den glandotropen Hormonen werden auch Hormone gebildet, deren Zielgewebe in Leber, Knochen-, Knorpel und Muskelgewebe (GH), im Uterus (Oxytozin) oder der Niere bzw. den Gefäßen (ADH) liegen.

Der Hypothalamus produziert Releasing-Hormone (GHRH, CRH, TRH, GnRH) und stimuliert dadurch die Bildung der entsprechenden Hormone in der Hypophyse (GH, ACTH, TSH, FSH und LH). Über ein **Fühler-Regler-Prinzip** werden die peripheren Hormonkonzentrationen zentral registriert und deren Produktion über positive oder negative Rückkoppelung dem aktuellen Bedarf angepasst.

Die im Hypothalamus gebildeten Hormone sind allerdings nicht ausschließlich für einen Zelltyp spezifisch, sondern wirken an verschiedenen Organsystemen. TRH stimuliert z. B. neben der Bildung von TSH auch Prolaktin und GH. Somatostatin hemmt nicht nur die Sekretion von GH, sondern auch die Produktion von ACTH, Prolaktin und TSH. Zusätzlich zu den jeweiligen Releasing- und Inhibiting-Hormonen werden die Hypophysenhormone darüber hinaus auch durch bestimmte Neuropeptide (z. B. Opioide) oder Neurotransmitter (z. B. Dopamin) beeinflusst. Dopamin hemmt wiederum GH und Prolaktin.

Die basale Prolaktinsekretion ist hoch, sodass Prolaktin in erster Linie durch den hemmenden Einfluss von Dopamin konstant gehalten wird. Dopaminagonisten werden also als Mittel der Wahl bei Prolaktin-produzierenden Tumoren (Prolaktinomen) verwendet. Dopamin-Antagonisten (z. B. Metoclopramid) führen im Gegensatz dazu zu einer Erhöhung der Prolaktinkonzentration.

2.2 Erkrankungen des Hypothalamus

Erkrankungen des Hypothalamus sind selten und werden meist durch Tumoren (v. a. Adenome) oder Aneurysmen (in der Nähe des Hypophysenstiels) verursacht. Seltener sind Durchblutungsstörungen infolge Verletzungen, Operationen oder Entzündungen ursächlich. Klinisch imponieren endokrine und nichtendokrine Funktionsstörungen:

- Minderfunktion des HVL (S. 289)
- Diabetes insipidus (S. 295)
- Hyperprolaktinämie durch Wegfall des hemmenden Dopamins (S. 289)
- evtl. mentale und psychische Störungen
- Beeinträchtigung vegetativer Funktionen (wie Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Ess- und Trinkverhaltens oder der Körpertemperaturregulation).

2.3 Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens

Die Erkrankungen des HVL gehen mit einer gesteigerten oder verminderten Produktion an Hypophysenhormonen einher. Die häufigste Ursache sind Tumoren. Diese können entweder **Hormone produzieren** und dadurch klinisch zu **Überfunktionssyndromen** führen oder aber das „normale" Hypophysengewebe durch ihr Wachstum **verdrängen** und damit hormonelle **Unterfunktionszustände** hervorrufen. Seltenere Ursachen sind Entzündungen, Infektionen, Blutungen oder die iatrogene Schädigung bei neurochirurgischen Eingriffen an der Schädelbasis.

2.3.1 Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Synonym: Hypopituitarismus

DEFINITION Erkrankungen der Hypophyse mit partiellem oder totalem (Morbus Simmonds) Funktionsverlust des Hypophysenvorderlappens.

Ätiologie: Man unterscheidet eine **primäre** Hypophyseninsuffizienz, wenn die Zellen des HVL direkt betroffen sind, von einer **sekundären** Insuffizienz bei Störungen des Hypothalamus oder des Hypophysenstiels. Mögliche Ursachen sind:

- **neoplastisch** (am häufigsten): Druckkompression durch raumfordernde hypophysäre oder hypothalamische Tumoren (meist endokrin inaktiv), Meningeome, Kraniopharyngeom
- **traumatisch:** Schädel-Hirn-Trauma, andere Verletzungen
- **iatrogen:** Operationen, Strahlentherapie
- **vaskulär:** Sinus-cavernosus-Thrombose, Aneurysma der A. carotis, Sheehan-Syndrom
- **entzündlich-infiltrativ:** systemisch-granulomatöse Entzündungen, Hämochromatose, autoimmune Hypophysitis (in der Schwangerschaft)
- **angeboren:** Kallmann-Syndrom (isolierter Gonadotropin-Mangel, s. Pädiatrie S. B 523).

Das **Sheehan-Syndrom** entsteht durch eine ischämische Nekrose im HVL im Rahmen größerer Blutverluste unter der Geburt. Die klinischen Symptome sind durch die Hypophyseninsuffizienz bedingt (u. a. Agalaktie, sekundäre Amenorrhö, fehlende sekundäre Körperbehaarung). Das Syndrom ist sehr selten und kann erst Jahre nach der primären Schädigung auftreten.

Klinik: Hormonmangelsymptome treten erst ab einem Verlust von **> 80 %** des Hypophysengewebes auf. Sie sind abhängig vom jeweils betroffenen Hormon und vom zeitlichen Auftreten der Erkrankung (vor/nach der Pubertät) (**Tab. 2.1**). Klassischerweise schreitet der Hormonverlust jedoch in derselben **Reihenfolge** fort: Gonadotropine und Wachstumshormone fallen früher aus, TSH und ACTH i. d. R. später (LH > FSH > GH > TSH > ACTH). Störungen der Prolaktinsekretion sind selten (Ausnahme: Sheehan-Syndrom). Symptome des Prolaktinmangels treten bei Defekten der Hypophyse auf. Bei hypothalamischen Störungen kann es durch den Wegfall des hemmenden Einflusses

Tab. 2.1 Typische Laborkonstellationen und Klinik bei Hypophyseninsuffizienz

Erkrankung	Labor	Klinik
sekundärer Hypogonadismus	LH und FSH ↓ Östradiol ↓ Testosteron ↓	• Libidoverlust, sekundäre Amenorrhö, Verlust der sekundären Körperbehaarung, Fehlen der lateralen Augenbrauen, Bartwuchsminderung und Impotenz bei Männern • bei angeborener Form: Mikropenis und beidseitiger Hodenhochstand
sekundäre Hypothyreose	TSH ↓ fT_4 ↓	• Adynamie, Bradykardie, Kälteintoleranz, trockene und kühle Haut, Ödeme, Hyperlipidämie
sekundäre Nebenniereninsuffizienz	ACTH ↓ Kortisol ↓	• **ACTH- und MSH-Mangel:** alabasterfarbene Haut • **Glukokortikoidmangel:** Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Hyponatriämie mit arterieller Hypotonie, Schwäche, Muskel- und Gelenkschmerzen, diffuse Abdominalschmerzen und Übelkeit, Gewichtsabnahme • **adrenaler Androgenmangel:** Libidoverlust, Verlust der sekundären Geschlechtsbehaarung (bei Frauen)
Wachstumshormon-Mangel	GH ↓ IGF-1 ↓	• **bei Kindern:** hypophysärer Minderwuchs (mit normaler Intelligenz und normalen Körperproportionen), Puppengesicht, Neigung zu Hypoglykämien • **bei Erwachsenen:** abdominelle Fettablagerungen, Muskelmasse ↓, Osteoporoserisiko ↑, Atheroskleroserisiko ↑, Adynamie
Prolaktinsekretionsstörung	PRL ↑ oder ↓	• **Entzügelungshyperprolaktinämie:** Galaktorrhö, Amenorrhö • **Prolaktinmangel:** Fehlen der postpartalen Laktation (Agalaktie)



Abb. 2.2 Klinik bei Panhypopituitarismus. Charakeristisch sind die blasse, pigmentlose Haut und die fehlenden lateralen Augenbrauen. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

von Dopamin auch zur sog. **Entzügelungshyperprolaktinämie** kommen. Sehr selten ist ein isolierter Ausfall einer Hormonachse.

Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle und **Sehstörungen** sind Anzeichen der intrakraniellen Raumforderung. **Abb. 2.2** zeigt einen Patienten mit **typischem Aspekt**: die Haut ist blass, alabasterartig, pigmentlos und wächsern, die lateralen Augenbrauen fehlen (sog. Herthoge-Zeichen).

Komplikationen: In Stresssituationen (z. B. bei Infektionen, Traumen, Operationen) besteht durch den TSH- und ACTH-Mangel die Gefahr eines akuten **hypophysären Komas**. Dieses äußert sich mit folgenden Symptomen: Die Patienten sind schläfrig-stuporös und weisen Zeichen einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz (S. 319) bzw. eines Myxödemkomas (S. 307) auf. Es bestehen Bradykardie und Hypoventilation.

Diagnostik: Die Diagnose kann aufgrund der charakteristischen Symptomatik (**Tab. 2.1**) häufig **klinisch** gestellt werden. Endgültig gesichert wird sie durch die Bestimmung der entsprechenden Laborparameter (erniedrigte

Tab. 2.2 Laborparameter bei HVL-Insuffizienz

Ausfall von	Laborparameter[1]	Stimulationstest
gonadotrope Achse	LH und FSH ↓, Testosteron/ Östradiol ↓	GnRH-Test
somatotrope Achse	IGF-1 ↓, GH ↓	GHRH-Test, Insulinhypoglykämie-Test, Clonidin-Test, L-Arginin-Test, Belastungstest (körperliche Belastung)
kortikotrope Achse	ACTH ↓ Kortisol ↓	CRH-Test, Insulinhypoglykämie-Test, Metopiron-Test
thyreotrope Achse	TSH ↓, fT_4 ↓	TRH-Test
laktotrope Achse	Prolaktin ↓[2]	TRH-Test

[1] Die Laborparameter sind basal erniedrigt und steigen auch nach Stimulation nicht adäquat an.
[2] ↓ bei Panhypopituitarismus; bei hypothalamischen Prozessen hingegen eher ↑ (→ Dopamin-Ausfall)

basale Serumkonzentrationen von TSH, fT_3, fT_4, ACTH, Kortisol, GH, IGF-1, LH, FSH, Prolaktin und mangelnde Reaktion auf Stimulationstests). Die **Laborparameter** sind in **Tab. 2.2** zusammengefasst.

MERKE Bei allen **sekundären** Unterfunktionen liegen die hypophysären Hormone im Referenzbereich, was in diesem Fall nicht dem "Normalzustand" entspricht, da auch die peripheren Hormone erniedrigt sind. Obwohl die Hypophysen-Hormone also im Referenzbereich liegen, sind sie eigentlich zu niedrig.

Bildgebende Verfahren (kraniale MRT und CT) dienen der Lokalisationsdiagnostik und können Aufschluss über die Ätiologie der HVL-Insuffizienz geben.

Differenzialdiagnosen:
- **polyendokrine Autoimmunsyndrome** (S. 325)

- **periphere Ursache** der Hormonunterfunktion: primärer Hypogonadismus (Labor; Klinik abhängig vom Manifestationszeitpunkt → gänzlich kindlicher Aspekt bei präpubertärem Manifestionsbeginn s. Pädiatrie S. B522), primäre Hypothyreose (Labor), primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (braune Hautpigmentierung)
- **schwere Allgemeinerkrankungen** mit endokrinen Störungen infolge einer Nieren- und Leberinsuffizienz (Labor und Anamnese)
- **Anorexia nervosa** (s. Psychiatrie S. B 1031)
- **andere Ursachen für einen Minderwuchs** (z. B. Turner-Syndrom) bzw. konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (Verlauf, Bestimmung des Knochenalters, ggf. MRT)
- funktionelle Störungen nach längerer **Medikamenteneinnahme** (z. B. Ovulationshemmer, chronische Einnahme von Schilddrüsenhormonen oder Glukokortikoiden).

Therapie: Bei Tumoren steht die kausale Therapie im Vordergrund (z. B. operative Entfernung des Adenoms).

PHARMA

Ohne adäquate **Substitutionstherapie** ist eine komplette HVL-Insuffizienz mit dem Leben nicht vereinbar. Die Patienten müssen aus diesem Grund genau aufgeklärt werden und erhalten einen Notfallausweis. Die Dosierung der Substitutionstherapie richtet sich nach dem klinischen Erscheinungsbild und den peripheren Hormonkonzentrationen. In besonderen **Belastungssituationen** (Stress, Infektionen etc.) muss die Glukokortikoidgabe auf das 2–5-Fache erhöht werden, um krisenhaften Verschlechterungen vorzubeugen:

- **L-Thyroxin** (75–125 µg/Tag)
- **Kortison** (morgens 15 mg, abends 10 mg Hydrocortison)
- **Testosteron** als Depot bei Männern
- **kombinierte Östrogen/Gestagen-Präparate** bei Frauen
- **Wachstumshormone**:
  - bei Kindern, um eine normale Endgröße zu erreichen (**Cave:** bei gleichzeitiger Gabe von Sexualhormonen vorzeitiger Epiphysenfugenschluss mit Minderwuchs!)
  - bei Erwachsenen sehr strenge Indikationsstellung: Syndrom des STH-Mangels mit eingeschränkter Lebensqualität trotz ausreichender Substitution der restlichen Hormone.

MERKE Wichtig ist die entsprechende **Anpassung der Glukokortikoidsubstitution in Belastungssituationen** (→ Gefahr des hypophysären Komas).

Das **hypophysäre Koma** kann durch rasche **Hydrocortison-Gabe** (Bolus: 100 mg, dann 100 mg/24 h) behandelt werden. Zusätzlich sind ein Ausgleich des Flüssigkeitshaushaltes und die Behandlung der respiratorischen Insuffizienz (Intubation, Beatmung) und Hypoglykämie notwendig. Am ersten Tag ist bei Hypothyreose die Gabe von 500 µg L-Thyroxin i. v. angezeigt, danach die Gabe von 100 µg/d. **Cave:** L-Thyroxin darf erst nach Applikation der Glukokortikoide verabreicht werden, da ansonsten die Glukokortikoidmangel-Symptomatik verstärkt wird.

2.3.2 Hypophysentumoren

Hypophysentumoren sind selten (3–4/100000/Jahr) und meist gutartig, metastasieren selten bis nie und können endokrine Über- oder Unterfunktionszustände hervorrufen. Sie werden daher an dieser Stelle besprochen.

Einteilung und Ätiologie: Hypophysentumoren können **endokrin aktiv** (60 %) **oder inaktiv** (40 %) sein. Gemeinsames Merkmal der endokrin aktiven Tumoren ist die autonome Ausschüttung von Hormonen, da sie keinem Regulationsmechanismus unterliegen. Je nach Tumorgröße unterscheidet man **Mikroadenome** (< 1 cm Durchmesser, intrasellär und selten invasiv) von **Makroadenomen** (> 1 cm Durchmesser, häufig invasiv, Gefahr der Chiasmakompression).

Endokrin inaktive Tumoren:

- Kraniopharyngeome
- endokrin inaktive Adenome
- (Epi-)Dermoidzysten
- Teratome
- Metastasen.

Endokrin aktive Tumoren:

- Prolaktinom (40 %): S. 292.
- GH-produzierende Adenome (15 %): Akromegalie S. 293.
- ACTH-produzierende Adenome (5 %): Morbus Cushing S. 315.
- TSH- bzw. Gonadotropin-produzierende Adenome (sehr selten).

Klinik: Endokrin aktive Tumoren werden i. d. R. relativ früh durch die überschießende Hormonproduktion klinisch manifest. Tumoren, die keine Hormone produzieren, fallen hingegen erst später durch Zeichen der intrakraniellen Raumforderung auf. Je größer die Tumoren sind, desto früher kommt es zur Verdrängung und Kompression umliegender Strukturen und damit zu klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfällen (charakteristischerweise **bitemporale Hemianopsie**), eingeschränkter Augenmotorik mit Doppelbildern sowie den Zeichen einer HVL-Insuffizienz (s. o.).

Diagnostik:

- **Anamnese:** meist langsame Progredienz (alte Fotos, Fremdanamnese!)
- **klinische Untersuchung:** Auffälligkeiten durch die Hormonüberproduktion, typische Gesichtsfeldausfälle, Doppelbilder
- **Labor:** Hormonstatus (Prolaktin, GH, ACTH, TSH, LH/FSH), Suppressionstests (→ fehlende Supprimierbarkeit).
- **immunhistologischer** Hormonnachweis in den sekretorischen Granula.
- **bildgebende Verfahren:** MRT und CT (ggf. mit Kontrastmittel) sind der Goldstandard. Läsionen ab 3 mm können nachgewiesen werden (**Abb. 2.3**).

RADIO

Differenzialdiagnosen:

Empty-Sella-Syndrom: Durch einen angeborenen Defekt des Diaphragma sellae ist die Sella nicht vollständig vom

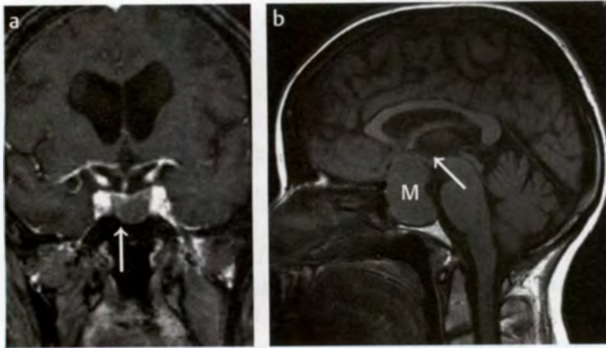


Abb. 2.3 **Hypophysenadenom. a** Die koronare MRT-Aufnahme nach Kontrastmittelgabe zeigt einen Tumor der Sella turcica (Pfeil). b In der Sagittalaufnahme erkennt man die Kompression des Chiasma opticums (Pfeil) durch ein Makroadenom (M). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Liquorraum getrennt, sodass sie sich langsam mit Liquor füllt und die Hypophyse verdrängt. Gelegentlich kann sich eine Hyperprolaktinämie, selten eine HVL-Insuffizienz zeigen. In der Regel handelt es sich um einen Zufallsbefund.

Endokrin inaktive Hypophysentumoren

Hierzu zählen endokrin inaktive Adenome bzw. nicht vom Hypophysengewebe ausgehende Tumoren wie Metastasen, Kraniopharyngeome, (Epi-)Dermoidzysten oder Metastasen.

Die Diagnose wird radiologisch mittels MRT gestellt. Darüber hinaus muss eine Über- bzw. Unterproduktion der Hypophysenhormone ausgeschlossen werden.

Das Therapieziel ist die (möglichst komplette) operative Entfernung des Tumors (transphenoidal) bei Erhalt der Hypophysenfunktion. Zusätzlich Strahlentherapie; bei HVL-Insuffizienz ist eine entsprechende Hormonsubstitution indiziert.

Kraniopharyngeom

Das Kraniopharngeom ist ein gutartiger, dysontogenetischer Tumor, der sich aus der Rathke-Tasche ableitet. Es tritt am häufigsten bei Kindern zwischen dem 8. und 15. Lebensjahr auf.

Klinik: Typische Synptome sind:

- Zeichen der **HVL-Insuffizienz** (S. 289)
- **Diabetes insipidus centralis** (Polyurie, Polydipsie)
- **Gesichtsfeldausfälle** (bitemporale Hemianopsie)
- **Kopfschmerzen**
- **Wachstumsstörungen** und verzögerte Pubertätsentwicklung
- evtl. Schlafstörungen, gestörte Temperaturregulation.

RADIO

Diagnostik: Diagnostische Methode der Wahl ist die **MRT** (**Abb. 2.4**). Im seitlichen Schädelröntgen lassen sich supra- und intraselläre Verkalkungen und destruktive Veränderungen der Sella nachweisen.

Therapie: Chirurgische Tumorentfernung, Radiotherapie bei Inoperabilität oder fortschreitendem Wachstum, ggf. Hormonsubstitution.

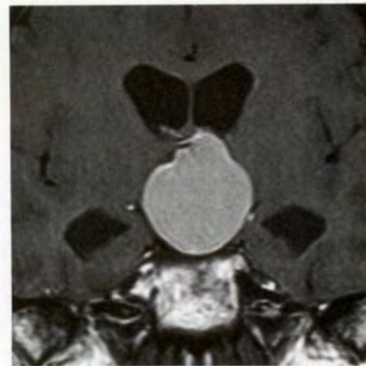


Abb. 2.4 **Kraniopharyngeom.** Der Tumor ist zystisch mit hyperintensem Inhalt und zeigt eine randständige Kontrastmittelaufnahme. Die Temporalhörner der Seitenventrikel sind erweitert (Liquorzirkulationsstörung). [aus: Sartor, Hähnel, Kress, Pareto-Reihe Radiologie, Gehirn, Thieme, 2006]

Prolaktinom

DEFINITION Prolaktin-produzierendes Hypophysenadenom, das zur Hyperprolaktinämie führt.

Physiologie: Prolaktin wird in der Adenohypophyse produziert und wirkt primär auf die weibliche Brustdrüse (Vorbereitung auf die Laktation). Es steht hauptsächlich unter dem hemmenden Einfluss des hypothalamisch gebildeten Dopamins, da es mit einer hohen Basalrate sezerniert wird. TRH fördert die Sekretion von Prolaktin. Daneben hemmt Prolaktin die GnRH- und Gonadotropin-Ausschüttung und unterdrückt so die Menstruation während der Stillzeit.

Epidemiologie und Ätiologie: Das Prolaktinom ist der häufigste endokrin aktive Tumor (40 %). Die Erstmanifestation liegt meist in der 3.–4. Lebensdekade, Frauen erkranken wesentlich häufiger als Männer (5:1).

Man unterscheidet reine Prolaktinome oder Mischtumoren (z. B. GH- und Prolaktin-produzierende Tumoren). Ein Prolaktinom kann darüber hinaus im Rahmen eines MEN-1-Syndroms auftreten.

Einteilung:

- **Mikroprolaktinom:** Größe ≤ 1 cm, Prolaktin im Serum meist < 200 ng/ml

- **Makroprolaktinom** : Größe > 1 cm, Prolaktin im Serum meist > 200 ng/ml.

Klinik:
- **allgemein:** Sehstörungen, Kopfschmerz, Osteoporose (durch den Hypogonadismus)
- **Frauen:** Zyklusunregelmäßigkeiten mit Oligomenorrhö bis hin zur sekundären Amenorrhö, Galaktorrhö, verminderte Libido, Infertilität
- **Männer:** Libidoverlust und Impotenz, Gynäkomastie (s. Leitsymptome S. C 103).

Durch die relativ unspezifischen initialen Symptome wird ein Prolaktinom beim Mann häufig erst spät erkannt, wenn bereits Beschwerden wie Sehstörungen, Kopfschmerzen oder eine HVL-Insuffizienz auftreten. Bei Frauen lässt sich die Galaktorrhö meist nur durch eine genaue Untersuchung nachweisen.

Diagnostik: Der Prolaktinserumspiegel sollte frühestens 1–2 h nach dem Aufstehen bestimmt werden (→ höhere Sekretion während des Schlafes). Stresssituationen (z. B. schmerzhafte Blutabnahme) gilt es zusätzlich zu berücksichtigen, da es hierdurch zum physiologischen Prolaktinanstieg kommt. **Prolaktinwerte > 200 ng/ml** deuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Prolaktinom hin. Der **TRH-Test** kann bei grenzwertigen Befunden weiteren Aufschluss geben. Beim Prolaktinom steigt Prolaktin nach TRH-Gabe nicht an; bei einem regelrechten Anstieg um das 2–5-Fache ist ein Prolaktinom unwahrscheinlich (V. a. sekundäre Hyperprolaktinämie).

Anschließend wird die Diagnose mittels **MRT** gesichert. Besonders wichtig ist die exakte **Medikamentenanamnese**, da zahlreiche Pharmaka Einfluss auf den Prolaktinspiegel haben (s. o.). Bei nachgewiesenem Prolaktinom müssen auch die restlichen Hypophysen-Teilfunktionen mittels kombinierter Releasing-Hormon-Tests überprüft werden. Die Perimetrie hilft evtl. Gesichtsfeldausfälle aufzudecken.

PATHO

Histopathologisch lassen sich **dicht granulierte Adenome** (überwiegend bei jüngeren Frauen und kaum von den normalen prolaktinproduzierenden Zellen differenzierbar) von **wenig granulierten Adenomen** (häufiger, meist bei älteren Patienten, typisch sind langgestreckte, chromophobe Zellen) unterscheiden.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen andere Zustände einer Hyperprolaktinämie ausgeschlossen werden:
- **physiologisch**: z.B. Östrogenwirkung in der Schwangerschaft, Stillen, Schlaf, Stress
- **Medikamente:** α-Methyldopa, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrphenone), Opiate, H_2-Blocker (z. B. Cimetidin), Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid), Östrogene, Reserpin
- entzündliche oder traumatische **ZNS-Erkrankungen**
- **Entzügelungshyperprolaktinämie** bei Hypothalamusaffektionen bzw. Erkrankungen des Hypophysenstiels und der Hypophyse (z. B. Kraniopharyngeom, endokrin inaktive Adenome) → fehlende Prolaktinhemmung, da das hypothalamisch gebildete Dopamin nicht zu den HVL-Zellen gelangt (z. B. komprimierter Hypophysenstiel).
- **Hypothyreose** → durch die fehlende negative Rückkoppelung ist TRH erhöht, wodurch die Prolaktinausschüttung stimuliert wird
- **chronische Niereninsuffizienz.**

Darüber hinaus müssen andere mögliche Ursachen der Amenorrhö (**Schwangerschaft**) abgeklärt werden sowie ein **Mammakarzinom** bei Galaktorrhö ausgeschlossen sein.

PHARMA

Therapie: Primär werden die Patienten medikamentös behandelt. Bei 95 % der Patienten gelingt es, mit **Dopaminagonisten** (z. B. Bromocriptin, Cabergolin) die Tumorgröße zu reduzieren und die Prolaktinwerte im Serum zu normalisieren. Die Therapie erfolgt einschleichend. Um gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen) möglichst zu vermeiden, sollte das Präparat anfangs am Abend nach dem Essen verabreicht werden.

Erst bei Versagen der konservativen Therapie ist eine operative **transsphenoidale Tumorentfernung** indiziert.

Mikroadenome müssen nicht zwingend mit Dopaminagonisten behandelt werden, da sie sich nur äußerst selten zu Makroadenomen weiterentwickeln. Durchgeführt werden sollte die Therapie, wenn ein **Hypogonadismus** bzw. eine **Amenorrhö** bei prämenopausalen Frauen vorliegt oder die Symptome als belastend empfunden werden (Galaktorrhö). Ebenso sollte der Prolaktinspiegel bei einer Patientin mit **Kinderwunsch** vor einer Schwangerschaft durch Gabe eines Dopaminagonisten normalisiert werden. Bei Schwangeren empfiehlt es sich, die Dopaminagonisten abzusetzen und die Laborwerte engmaschig zu kontrollieren, da der vermehrte Östrogeneinfluss zu einem plötzlichen Tumorwachstum führen kann.

Wenn sich nach 2–3-jähriger Therapiedauer der Prolaktinspiegel normalisiert hat, können die Dopaminagonisten bei Mikroadenomen versuchsweise ausgesetzt werden. Die Hormonwerte sind danach allerdings noch engmaschig zu kontrollieren.

GH-produzierendes Adenom und Akromegalie

DEFINITION Autonom gesteigerte Bildung von Wachstumshormon mit **hypophysärem Gigantismus** (bei Kindern) bzw. **Akromegalie** (bei Erwachsenen).

Physiologie: Das somatotrope Hormon (STH oder Growth hormone, GH) wird vorwiegend während des Schlafes, insbesondere in der Pubertät gebildet. Es wirkt indirekt über Stimulation des hepatischen Insulin-Like Growth-Factor-1 (**IGF-1**, früher Somatomedin C), welcher **wachstumsfördernd** auf unterschiedlichste Körperzellen – v. a. des Bewegungsapparates und des Bindegewebes – wirkt. Daneben ist GH ein **anaboles** Hormon, das den intrazellulären Einbau von Aminosäuren und die Proteinsynthese fördert. Die GH-Sektretion wird durch GHRH gefördert und durch Somatostatin bzw. IGF-1 gehemmt. Des Weiteren ist sie stark **abhängig von der Nahrungsaufnahme**

(GH↑ bei Hypoglykämie und GH↓ bei raschem Blutzuckeranstieg, z. B. nach dem Essen) sowie von **Belastungen**. Stress und körperliche Anstrengung gehen mit einer erhöhten GH-Produktion einher.

MERKE GH wirkt insulinantagonistisch.

Epidemiologie: GH-produzierende Adenome machen 20 % der Hypophysenadenome aus. Die Inzidenz liegt bei 0,3/100000 Einwohner/Jahr. Sie treten vorwiegend zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf.

Ätiologie: Hauptursache der Akromegalie sind Hypophysenadenome, die autonom Wachstumshormon produzieren. Eine verminderte Somatostatin-Produktion oder ein GHRH-Exzess sind beschrieben, aber äußerst selten.

Wachstumsstörungen im Kindesalter haben allerdings meist eine andere Ursache (s. Pädiatrie S. B 455).

PATHO

Klinische Pathologie: Mikroskopisch unterscheidet man einen **wenig-granulierten** (aggressiv) von einem **dicht-granulierten** Tumor (weniger aggressiv). In ca. 30 % der Fälle liegt gleichzeitig eine erhöhte Prolaktinsekretion vor (monomorphe, monozelluläre oder gemischtzellige Adenome).

Klinik: Abhängig vom Manifestationszeitpunkt präsentiert sich die Erkrankung unterschiedlich:

- bei **Kindern** (vor Epiphysenfugenschluss): **hypophysärer Riesenwuchs** (Gigantismus) mit Körpergröße > 2 m
- bei **Erwachsenen** (nach Epiphysenfugenschluss): schleichende **Akro-** und **Viszeromegalie** (**Abb. 2.5**).

Die Erkrankung beginnt schleichend, sodass die Diagnose häufig erst spät (nach > 5 Jahren) gestellt wird. **Charakteristisch** sind die zunehmende **Vergrößerung** von **Händen, Füßen** sowie des **Gesichtsschädels**, Vergröberung der Gesichtszüge, Verdickung der Haut (**Pachydermie**), Vergrößerung der Zunge (**kloßige Sprache**) und der inneren Organe (Darm, Herz, Nieren). Die Patienten bemerken typischerweise, dass Hut-, Schuh- und Ringgröße zunehmen. Darüber hinaus kommt es zu einer **Vergrößerung der Nase**, Ausbildung **supraorbitaler Wülste** sowie zum Auseinanderweichen der Zähne (**erweiterte Interdentalspalten** sind häufig erstes Zeichen) und Veränderungen der Stimme. Gelegentlich bestehen auch eine arterielle Hypertonie, Hyperhidrosis und ein Diabetes mellitus. Karpaltunnelsyndrome sind ebenfalls beschrieben und Folge der Bindegewebshyperplasie am Handgelenk.

Komplikationen: Durch das **lokal verdrängende Wachstum** kann die Produktion der übrigen HVL-Hormone eingeschränkt sein oder Gesichtsfeldausfälle infolge einer Kompression des Chiasma opticum auftreten. **Sekundärkomplikationen** sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Wirbelsäulen- bzw. Gelenkbeschwerden, Diabetes mellitus sowie das vermehrte Auftreten von Kolon- bzw. Mammakarzinomen.

Diagnostik:

Labor: Einzelbestimmungen von GH haben i. d. R. wenig Aussagekraft, da die Sekretion tageszeitlichen Schwankungen unterliegt und von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird. Am einfachsten gelingt der Nachweis einer GH-Überproduktion durch den **oralen Glukosetoleranztest** (oGTT) mit gleichzeitiger Bestimmung von Serum-GH. Eine **fehlende Suppression** von **GH < 1 µg/l** ist für eine Akromegalie typisch. **IGF-1** ist ebenfalls ein wichtiger Suchparameter, da er praktisch immer erhöht ist. Zum Ausschluss weiterer hormonproduzierender Adenome des HVL müssen ebenfalls LH/FSH, TSH, Prolaktin und ACTH bestimmt werden.

RADIO

Bildgebung: Im konventionellen Röntgen lassen sich bei den meisten Patienten eine vergrößerte Sella, vergrößerte Nasennebenhöhlen und Herzvergrößerungen darstellen. Die **MRT** ist Mittel der Wahl bei der Tumorsuche.

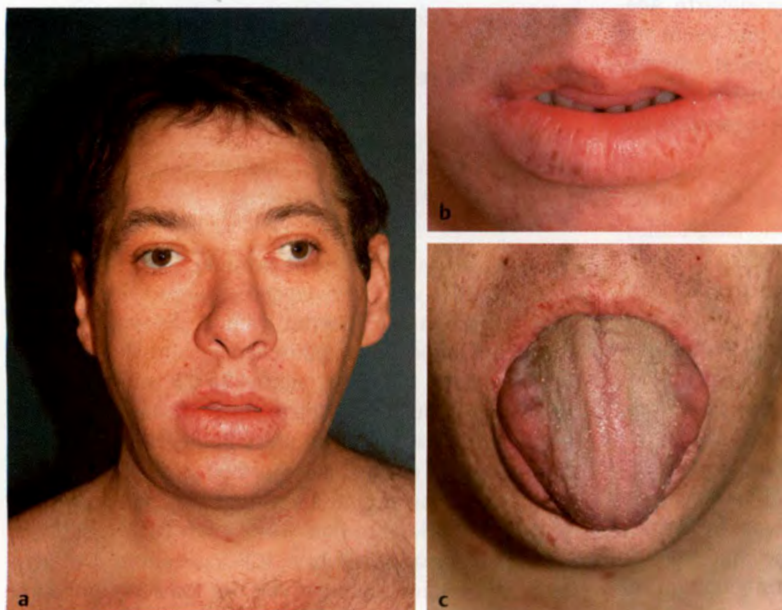


Abb. 2.5 **Patient mit Akromegalie. a** Typischer Gesichtsausdruck bei Akromegalie. **b** Erweiterte Interdentalspalte. **c** Makroglossie. [aus: Balletshofer et al., Endokrinologie und Diabetes, Thieme, 2009]

Differenzialdiagnosen: Ausgeschlossen werden muss eine **GH-Überproduktion ohne Adenom** bzw. bei Hypophysenhyperplasie und eine **ektope** oder paraneoplastische GH- bzw. GHRH-Bildung. Eine Akromegalie kann auch im Rahmen eines **MEN-1-Syndroms** auftreten (S. 325). Mittels Bestimmung des Serum-GH-Wertes im oGTT lässt sich bei Kindern ein **konstitutionell bedingter Hochwuchs** differenzieren. Das **Akromegaloid** ist eine genetische Konstitutionseigenart, die der Akromegalie ähnelt, allerdings ohne nachweisbare endokrine Störung.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **transsphenoidale Adenektomie.** Bei inoperablen Patienten bzw. bei Patienten, bei denen es postoperativ zu keiner Normalisierung der GH-Spiegel gekommen ist, wird medikamentös (s. u.) adjuvant therapiert bzw. eine **Strahlentherapie** versucht.

PHARMA

Die medikamentöse Behandlung (→ Hemmung der GH-Sekretion) ist erst bei fehlendem Operationserfolg sowie vorübergehend nach Strahlentherapie angezeigt. Folgende Substanzen stehen zur Verfügung:
- **Dopaminagonisten** (z. B. Bromocriptin): Paradoxerweise lässt sich die GH-Produktion beim Hypophysenadenom durch Dopaminagonisten hemmen (→ beim Gesunden führt Dopamin zur vermehrten GH-Ausschüttung). Die Erfolgsrate liegt bei 20 %.
- **Somatostatinanaloga** (z. B. Octreotid) sind teuer, vermindern aber die Adenomgröße und normalisieren den GH-Spiegel in bis zu 50–70 %.
- **GH-Rezeptor-Antagonisten** (z. B. Pegvisomat) normalisieren den erhöhten IGF-1-Spiegel.

Prognose: Unbehandelt ist die Lebenserwartung aufgrund Sekundärkomplikationen deutlich verkürzt.

2.4 Erkrankungen des Hypophysenhinterlappens

Erkrankungen des HHL gehen mit einer Sekretionsstörung des in der Neurohypophyse gespeicherten antidiuretischen Hormons (ADH) einher.

ADH (Vasopressin) wird von den magnozellulären Neuronen in den Ncll. supraopticus et paraventricularis des Hypothalamus produziert und über deren Axone in den HHL transportiert. Sekretionsreiz stellen u. a. Hyperosmolarität und Volumenmangel, Blutdruckabfall, Übelkeit, Glukokortikoidmangel, Hypoglykämie und Stress dar. Zielorgane sind die distalen Tubuli und Sammelrohre der Nieren (über V_1-Rezeptoren), die mit einer gesteigerten Wasserrückresorption reagieren (Antidiurese) und die Arteriolen des Gefäßsystems (Vasokonstriktion über V_2-Rezeptoren).

2.4.1 Diabetes insipidus

DEFINITION Durch ADH-Mangel (zentraler Diabetes insipidus) oder ADH-Rezeptorresistenz (renaler Diabetes insipidus) herabgesetzte Fähigkeit zur Harnkonzentrierung in der Niere.

Einteilung und Ätiologie:
- **zentraler Diabetes insipidus (ADH-Mangel):**
  - idiopathisch
  - transient bei Frühgeborenen
  - sekundär: Hypophysentumoren, Metastasen, Traumen, neurochirurgische Eingriffe, Infektionen
- **renaler Diabetes insipidus (ADH-Rezeptorresistenz):**
  - angeboren: entweder X-chromosomal-rezessiver Defekt des ADH-Rezeptors oder autosomal-dominanter Defekt des Aquaporin-2-Wassertransporters
  - erworben: Nierenerkrankungen mit Tubulusschädigung, Hypokaliämie, Hyperkalzämie, medikamentös (Lithiumkarbonat).

PATHO

Pathophysiologie: Durch den Mangel bzw. die fehlende Wirkung von ADH werden große Mengen eines nichtkonzentrierten Urins ausgeschieden (Polyurie und Asthenurie mit **hypertoner Dehydratation**). Dadurch entsteht eine Hypovolämie und die Serumosmolalität steigt massiv an. Das Durstgefühl ist stark gesteigert und eine zwanghafte Polydipsie die Folge. So können die Flüssigkeitsverluste kompensiert werden; **Exsikkosegefahr** besteht bei Störungen des Durstempfindens oder veränderter Bewusstseinslage. Aufgrund der Hypovolämie kommt es reaktiv zu einer erhöhten Aldosteronausschüttung, wodurch die Natriumausscheidung im Urin weiter reduziert wird und die Serumosmolarität infolge der entstehenden Hypernatriämie zusätzlich ansteigt.

Klinik: Die Erkrankung tritt immer plötzlich auf. Klinisch steht die Trias aus **Polyurie**, **Polydipsie** und unkonzentriertem Harn (**Asthenurie**) im Vordergrund. Der Wasserverlust kann bis zu maximal 20 l pro Tag betragen. Dehydratationsbedingt kann es zu zentralnervösen Symptomen wie Somnolenz, Verwirrtheit, Krämpfen und Koma kommen.

Diagnostik: Die Untersuchung der **Plasma-** und **Urinosmolalität** ermöglicht die Differenzierung zwischen einem Diabetes insipidus (Osmolalität: Urin ↓, Plasma ↑) und einer psychogenen Polydipsie (Osmolalität: Urin ↓, Plasma normal bis ↓). Mittels **Durstversuch** kann die Diagnose gesichert werden. Dabei werden unter Flüssigkeitskarenz (max. 24 h) stündlich Urin- und Plasmaosmolalität sowie Urinvolumen, Körpergewicht und Blutdruck bestimmt. Pathologisch ist der Durstversuch beim Diabetes insipidus, da die Urinosmolalität trotz Flüssigkeitskarenz niedrig bleibt und die Serum-Osmolalität ansteigt (s. Klinische Chemie S. C 545). Ist die Diagnose gesichert, appliziert man eine Testdosis **ADH** oder **Desmopressin**, um zwischen einer zentralen und renalen Ursache zu unterscheiden. Bei der peripheren Rezeptorresistenz (renaler Diabetes insipidus) zeigt sich keine Veränderung der Urinosmolalität. **Tab. 2.3** zeigt die Differenzialdiagnosen eines Diabetes insipidus.

Bestimmt wird auch das ADH im Serum und zur Differenzialdiagnose der Polyurie (Diabetes mellitus, Störungen der Kalziumhomöostase) werden die allgemeinen Laborbefunde erhoben.

Tab. 2.3 Differenzialdiagnosen des Diabetes insipidus

	zentraler Diabetes insipidus	renaler Diabetes insipidus	psychogene Polydipsie
Plasmaosmolalität	↑	↑	↓
Urinosmolalität	↓	↓	↑
ADH im Serum	↓	↑	↓
Urinosmolalität nach Desmopressin-Test	↑	unverändert	↑

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden:

- Diabetes mellitus (Glukose im Urin)
- Missbrauch von Diuretika (Anamnese, klinische Beobachtung)
- hyperkalzämische Krise (Laborkontrolle)
- psychogene Polydipsie (Anamnese → häufig Durchschlafen in der Nacht, Durstversuch).

MERKE Schläft der Patient durch, kann zumeist ein Diabetes insipidus ausgeschlossen werden.

Bei einer **psychogenen Polydipsie** wird der renale Konzentrationsgradient in der Niere durch die übermäßige Flüssigkeitsaufnahme ausgewaschen und dabei ein partieller renaler Diabetes insipidus generiert, sodass die Patienten u. U. auch nachts Harn lassen müssen. Serumnatrium und Serumosmolalität sind jedoch erniedrigt.

Therapie: Wenn möglich sollte die zugrunde liegende Erkrankung behandelt werden. Zu achten ist auf eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution.

PHARMA

Symptomatisch wird bei der zentralen Form **Desmopressin** appliziert (intranasal oder in Tablettenform), beim renalen Diabetes insipidus kann ein Therapieversuch mit Thiaziddiuretika oder – bei guter Nierenfunktion – Indometacin plus ACE-Hemmer zur GFR-Reduktion durchgeführt werden.

2.4.2 Schwartz-Bartter-Syndrom

Synonym: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

DEFINITION Wasserretention und Hyponatriämie infolge pathologisch erhöhter ADH-Sekretion.

Ätiologie: Die übermäßige ADH-Produktion kann sowohl vom Hypothalamus ausgehen als auch ektop bedingt sein:

- paraneoplastische Ursache (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom) in 80 % der Fälle
- entkoppelte hypophysäre ADH-Sekretion
- medikamentös (z. B. trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Thiazid-Diuretika, Cyclophosphamid)
- pulmonale Erkrankungen (z. B. Pneumonie, COPD, Tuberkulose, auch PEEP-Beatmung)
- intrakranielle Erkrankungen (z. B. SHT, Entzündungen, Blutungen)
- endokrine Erkrankung (z. B. HVL-Insuffizienz, Hypothyreose, NNR-Insuffizienz)
- idiopathisch.

Klinik: Meist präsentiert sich das SIADH **klinisch stumm** und fällt nur durch die laborchemisch festgestellte **Hyponatriämie** auf. Das Ausmaß der Beschwerden hängt i. d. R. davon ab, wie schnell sich die Hyponatriämie entwickelt. Es finden sich Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, psychische Störungen oder Symptome der Grunderkrankung. Da die Wasseretention selten mehr als 3–4 l beträgt, entstehen **keine Ödeme**.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der Anamnese, Klinik (keine Ödeme) und der typischen Laborwerte gestellt. Im Serum finden sich eine Hyponatriämie, Hypoosmolalität sowie erniedrigte Harnstoff- bzw. Harnsäurekonzentrationen. Die Urinosmolalität ist erhöht (> 300 mosmol/kg) infolge der weiterhin bestehenden Na^+-Ausscheidung. Der Nachweis einer **zu niedrigen Serumosmolalität** bei gleichzeitig **erhöhten ADH-Spiegeln** sichert die Diagnose.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch auszuschließen gilt es:

- Herz- oder Niereninsuffizienz (periphere Ödeme)
- Hypothyreose (Labor)
- Morbus Addison (Labor)
- psychogene Polydipsie (Anamnese, Labor)
- Medikamenteneinnahme (Anamnese).

Therapie:

- Therapie der Grunderkrankung
- **Flüssigkeitsrestriktion** auf 1 l/d (wichtigste symptomatische Maßnahme!)
- Medikamentöse Therapieansätze sind **Aquaretika** (sog. Vaptane), die spezifisch den V_2-Rezeptor antagonisieren. Auch das Tetrazyklin-Antibiotikum Demeclocyclin hat Einfluss auf die ADH-Wirkung in der Niere, ist allerdings für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen.
- Bei einer lebensbedrohlichen **Wasserintoxikation** (Na^+ < 100 mmol/l) vorsichtige Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung in Kombination mit Furosemid zur Steigerung der Diurese.

PHARMA

3 Erkrankungen der Schilddrüse

3.1 Grundlagen

3.1.1 Physiologie

Die Schilddrüse ist in den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis eingebaut. Das TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) des Hypothalamus stimuliert im Hypophysenvorderlappen die Sekretion von **TSH** (Thyroidea-stimulierendes Hormon). TSH aktiviert die Bildung der Schilddrüsenhormone **Thyroxin** (T_4) und **Triiodthyronin** (T_3) und fördert das Wachstum des Organs. Der Regelkreis wird mittels negativer Rückkopplung durch das Einwirken der beiden Hormone auf Hypothalamus und HVL geschlossen.

Ausschließlich die Thyreozyten sind mit den nötigen Enzymen zur Schilddrüsenhormonproduktion ausgestattet. Besonders wichtig sind:
- Natrium-Jodid-Symporter (NIS): transportiert Natrium und Jodid aus dem Blut in die Schilddrüsenzellen
- NADPH-abhängige Oxidase: oxidiert I^- zu I_2 (Jodination)
- Thyreoperoxidase (TPO): koppelt im Follikellumen das Jodid an die Tyrosinreste des Thyreoglobulins (Jodisation).

Die entstandenen Produkte T_4 und T_3 werden im **Thyreoglobulin** gespeichert. Bei Bedarf wird dieses von lysosomalen Enzymen gespalten und die Schilddrüsenhormone in das periphere Blut abgegeben (Verhältnis von T_4 zu T_3 entspricht 10:1). Der Großteil der sezernierten Hormone (75 %) wird dann an das Transportprotein thyroxinbindendes Globulin (TBG) bzw. Albumin (10%) und Transthyretin (15 %) gekoppelt. Nur ein geringer Teil liegt in der biologisch aktiven, freien Form vor. Mit ca. 190 h liegt die Halbwertszeit von T_4 deutlich über der des biologisch aktiveren T_3 (ca. 19 h). Veränderungen von TBG können auf verschiedene Zustände zurückzuführen sein und müssen bei der Interpretation der Schilddrüsenwerte mitbeachtet werden.

Weichen die Konzentrationen der Transportproteine ab von der Norm, wirkt sich dies insbesondere auf die Gesamtkonzentration von T4 aus, weniger auf Gesamt-T3 und nicht auf die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone. Daher werden zur Diagnostik v.a. die freien Schilddrüsenhormone (fT3, fT4) bestimmt. Thyroxinbindendes Globulin (**TBG**) kann beispielsweise **erhöht** sein bei:
- akuten Lebererkrankungen
- Einnahme oraler Kontrazeptiva, Östrogenen, Tamoxifen, Clofibrat oder Heroin
- Schwangerschaft

Erniedrigungen von TBG können sich wiederum finden bei
- enteropathischem Proteinverlust
- nephrotischem Syndrom
- chronischen Lebererkrankungen
- Cushing-Syndrom
- Einnahme von Androgenen oder Kortikosteroiden.

Die T_4-Fraktion muss intrazellulär zu T_3 dejodiert werden, bevor dieses an den Rezeptor binden kann. Eine Rezeptor-Aktivierung ermöglicht dann die Interaktion mit der DNA und führt zu folgenden Phänomenen:
- erhöhter Sauerstoffverbrauch und vermehrte Wärmeproduktion
- β-Rezeptor-Expression im Myokard
- Entwicklung des Nervensystems, Wachstum, Lungenreifung
- beschleunigte Resorption von Kohlenhydraten und Steigerung der Glukoneogenese
- fördernde Wirkung auf Kalzium- und Phosphatumsatz.

Täglicher Jodbedarf: Der Körper benötigt ca. 200 µg Jod täglich um ausreichend Schilddrüsenhormone zu produzieren. In Deutschland beträgt die tatsächliche Jodaufnahme jedoch nur 100 µg/d (Jodmangelgebiet). Erhöht ist der tägliche Bedarf insbesondere in der Wachstumsphase (Kinder und Jugendliche) sowie in der Schwangerschaft und während der Stillzeit.

3.1.2 Einteilung der Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse können in tumorartige, funktionelle, entzündliche und neoplastische Läsionen eingeteilt werden (**Tab. 3.1**).

3.1.3 Allgemeine Schilddrüsendiagnostik

Die Schilddrüsendiagnostik folgt einem Stufenschema aus klinischer Untersuchung, Labordiagnostik und bildgebenden Verfahren (Sonografie und Szintigrafie). Erst das Zusammenspiel der Befunde ermöglicht die genaue Diagnose zugrunde liegender Erkrankungen.

Klinische Untersuchung: Die klinische Untersuchung umfasst die Beurteilung der Schilddrüse sowie die Erhebung

Tab. 3.1 Einteilung der Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankung	mögliche Ursachen
tumorartige Läsionen (= Struma, „Kropf")	mangelndes Jodangebot
	mangelhafte Jodverwertung
	endokrine Überstimulation
funktionelle Läsionen	endokrine Fehlfunktion
	Jodmangel, Strukturzerstörung
entzündliche Läsionen	autoimmune Genese
	infektiöse Genese (z. B. De-Quervain-Thyreoiditis*, akute Thyreoiditis)
	Trauma oder Bestrahlung
neoplastische Läsionen	meist Karzinome (s. Neoplastische Erkrankungen S. 640)

* Die de-Quervain-Thyreoiditis ist im engeren Sinne nicht infektiös bedingt, sondern als parainfektiöser Mechanismus zu interpretieren. Das heißt, es ist kein spezielles Virus an der Entzündung im klassischen Sinne beteiligt, die Thyreoiditis tritt aber meist nach einem Infekt auf.

des allgemeinen (insbesondere Beurteilung der Haut, Herzfrequenz, Orbitopathie) sowie neurologischen Status.

- **Inspektion:** sichtbare Struma? Halsvenenstauung?
- **Palpation:** Sie sollte bimanuell erfolgen und der Untersucher hinter dem Patienten stehen. Beurteilt werden **Größe, Konstistenz, Abgrenzbarkeit** zur Umgebung, **Schluckverschieblichkeit** sowie ein **Schwirren** (→ verstärkte Vaskularisation bei Morbus Basedow, S. 303). Eine gesunde Schilddrüse ist nicht tastbar.

MERKE Malignomverdächtig sind: fehlende Schluckverschieblichkeit, Schmerzlosigkeit, rasches Wachstum, eine derbe knotige Struktur sowie Fixierung an der Haut und Lymphknotenschwellungen.

Labor: Der wichtigste und sensitivste Parameter ist die Bestimmung des **basalen TSH** im Serum (0,3–4,5 mU/l). Hierdurch lässt sich bereits eine latente Funktionsstörung nachweisen (verändertes TSH bei noch normalen Werten der peripheren Schilddrüsenhormone) und eine fehlerhafte Schilddrüsenfunktion ausschließen, wenn sich dieses im Normbereich befindet. Die Werte des **freien T_3** (fT_3, 2,2–5,5 pg/ml) und **T_4** (fT_4, 0,6–1,8 ng/dl) müssen erst nachbestimmt werden, wenn pathologische TSH-Werte gemessen wurden. Sie geben Aufschluss über die Schwere der Erkrankung (**Tab. 3.2**). Isoliert erhöhte fT_3-Werte findet man bereits in frühen Stadien der manifesten Hyperthyreose, wenn fT_4 noch normal ist.

Ein Anstieg der T_3- und T_4-Werte in der Schwangerschaft ist auf das erhöhte TBG zurückzuführen und damit kein Zeichen einer Hyperthyreose. β-HCG stimuliert die Schilddrüse, TSH wird dadurch z.T. supprimiert.

Thyreoglobulin wird von allen differenzierten Thyreozyten produziert und kann daher als postoperativer „Tumormarker" bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen verwendet werden. **Kalzitonin** dient der Verlaufskontrolle des C-Zell-Karzinoms (→ wird von den C-Zellen gebildet).

Schilddrüsenspezifische **Antikörper** z.B. gegen den TSH-Rezeptor (TRAK), die Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) oder Thyreoglobulin (TG-AK) haben einen Stellenwert bei der Abklärung entzündlicher Läsionen.

Tab. 3.2 **Interpretation der Schilddrüsenlaborwerte**

fT_4	fT_3	TSH	Beurteilung
n	n	↑	latente (subklinische) Hypothyreose
↓	↓	↑	manifeste (klinische) Hypothyreose (primär)
n	n	↓	latente (subklinische) Hyperthyreose
↑	↑	↓	manifeste (klinische) Hyperthyreose (primär)
↑	↑	↑	manifeste (klinische) Hyperthyreose (sekundär)
↓	↓	↓/n	manifeste (klinische) Hyperthyreose (sekundär)
n	↑	↓	sog. „T_3-Hyperthyreose"
↑	↑	↑	T_3-Rezeptor-Resistenz

n = normal, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt

Klinische Radiologie:

Sonografie: Sie ist das wichtigste bildgebende Verfahren in der Schilddrüsendiagnostik. 2–3 mm große Läsionen können gut detektiert werden. Die Untersuchung ist oft wiederholbar und nicht belastend für die Patienten (keine schädigende Strahlung). Die kolloidgefüllten Follikel der Schilddrüse ergeben ein **echoreiches homogenes Bild** („Schneegestöber"). Weitere Befunde:

- **Zysten** erscheinen echofrei und zeigen eine Schallverstärkung.
- **Verkalkungen** zeigen eine dorsale Schallauslöschung.

Unter Zuschalten der Duplex-Funktion können die Durchblutung und die **Größe** von Knoten abgeschätzt werden. Mithilfe der Sonografie lässt sich zudem leicht die Größe des Organs abschätzen: Höhe × Breite × Tiefe × 0,5 (Norm: 18–25 ml). **Abb. 3.1** zeigt einen Normalbefund.

MERKE Jeder solitäre Herdbefund, insbesondere ein sonografisch echoarmer Knoten, sollte unter Sonografiekontrolle feinnadelpunktiert und einer histopathologischen Analyse zugeführt werden.

Szintigrafie: Die Szintigrafie bildet die Funktionalität des Gewebes ab und ist bei suspekten Sonografie-Befunden indiziert. **^{99m}Technetium** (Tc)-Pertechnetat ist ein gut verfügbarer, potenter γ-Strahler mit einer Halbwertszeit von 6 h, der über den gleichen Mechanismus wie Jod in die Schilddrüse aufgenommen wird. Die regionale Aufnahmekapazität (Uptake) ermöglicht die Differenzierung zwischen funktionell **unterschiedlich aktiven Bereichen** sowie die Einteilung in „kalte" und „warme" Knoten (autonomes Adenom, S. 305). **Cave:** Ein szintigrafisches Bild kann ohne sonografische Zusatzinformationen nicht ausreichend beurteilt werden! Beispielsweise deutet ein szintigrafisch kalter Knoten, der sonografisch echoarm ist, stark auf ein Malignom hin. Ein szintigrafisch kalter Knoten, der in der Sonografie echofrei ist, spricht eher für eine Zyste. **Abb. 3.2** zeigt die unterschiedlichen Befunde einer Schilddrüsenszintigrafie.

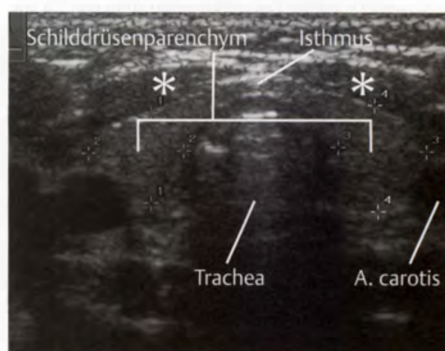


Abb. 3.1 **Sonografischer Normalbefund der Schilddrüse.** Das Schilddrüsenparenchym ist echoreicher, also heller, als die ventral liegenden Muskeln (*). [aus: Hofer, Sono-Grundkurs, Thieme, 2009]

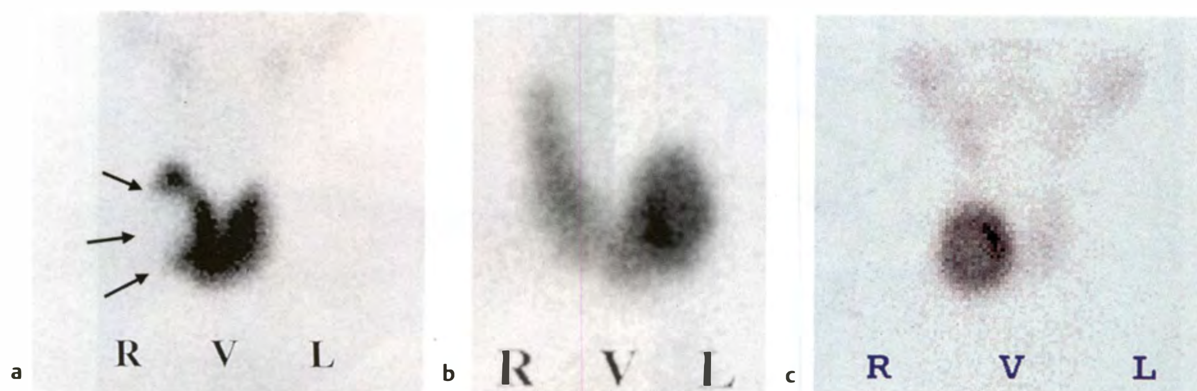


Abb. 3.2 **Szintigrafie der Schilddrüse.** **a** Kalter Knoten rechts (Pfeile). **b** Unifokale Autonomie links, wobei das restliche Schilddrüsengewebe ebenfalls speichert (kompensiertes Adenom). **c** Unifokale Autonomie rechts mit vollständiger Suppression des restlichen Gewebes (dekompensiertes Adenom). [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Um die Autonomie besser einschätzen zu können, gibt man Thyroxin, um so den Feedback-Mechanismus zu unterdrücken (**Suppressionsszintigrafie**). Zusätzlich kann dystop gelegenes Schilddrüsengewebe (z. B. am Zungengrund) detektiert werden.

^{131}Jod findet als β-Strahler Einsatz in der Therapie des autonomen Adenoms und differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, da es sich selektiv im Gewebe anreichert und damit dessen gezielte Destruktion erlaubt (Radiojodtherapie). Häufigste unerwünschte Nebenwirkung sind (soweit noch Restgewebe vorhanden): Strahlenthyreoiditis, -gastritis und -sialadenitis mit konsekutiver Xerostomie.

Röntgen, CT, MRT: Zusätzliche Untersuchungen sind die Röntgen-Thorax-Untersuchung, die CT des Halses sowie die MRT der Orbita. Geklärt werden sollen damit Fragestellungen hinsichtlich der Ausdehnung der Struma und der Affektion der Trachea (präoperatives Röntgen), des Stagings beim Karzinom (CT) sowie Orbitopathien (MRT).

MERKE Bei einer Schilddrüsenautonomie ist die Gabe von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel aufgrund der Gefahr einer thyreotoxischen Krise streng kontraindiziert. Jodhaltige Kontrastmittel verhindern eine anschließende Szintigrafie und können eine latente Hyperthyreose manifest werden lassen.

3.2 Struma

Synonym: Kropf

DEFINITION Vergrößerung der Schilddrüse unabhängig von ihrer Ursache.

Epidemiologie: Die Struma ist die häufigste Endokrinopathie weltweit (30 % der Erwachsenen in Mitteleuropa). 90 % aller Schilddrüsenveränderungen sind euthyreote Strumen (vergrößerte Schilddrüse, ohne dass sich die Stoffwechsellage deshalb ändert). Die Prävalenz ist in Jodmangelgebieten (z. B. Alpen) deutlich erhöht.

Tab. 3.3 Ätiologie und Einteilung der Struma

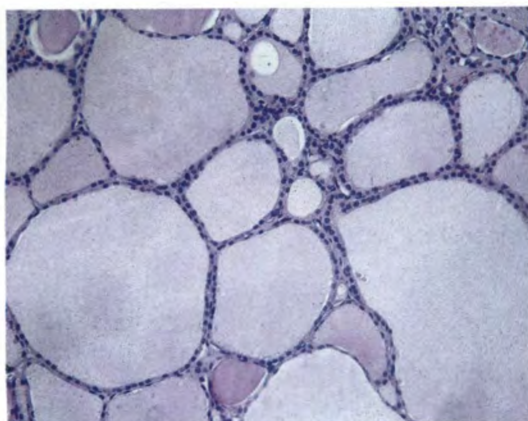
Stoffwechsellage	Ursache
euthyreot	endemisch (am häufigsten): Jodmangel
	sporadisch: relativer Thyroxinmangel bei endokriner Belastung, z. B. Schwangerschaft, Pubertät
	auch: Jodfehlverwertung, Hashimoto-Thyreoiditis
hypothyreot	genetischer Defekt mit Hormonsynthesefehlern
	entzündliche Schilddrüsenläsionen (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis S. 307)
hyperthyreot	Morbus Basedow (S. 303)
	hyperthyreote Phase einer Thyreoiditis (S. 307)
	autonome Adenome in einer euthyreoten Struma (S. 299)
	selten: HVL-Tumoren, T_3/T_4-Resistenz

Ätiologie und Einteilung: Die Struma wird nach ihrer Stoffwechsellage in **euthyreot** (Schilddrüsenhormone im Normbereich), **hypothyreot** (Schilddrüsenhormone vermindert) und **hyperthyreot** (Schilddrüsenhormone erhöht) eingeteilt (**Tab. 3.3**).

PATHO

Pathogenese und klinische Pathologie:
Euthyreote Struma: Sie entsteht durch einen **absoluten** oder **relativen Jodmangel**. Darüber hinaus können strumigene Substanzen oder auch genetische Defekte in der Hormonsynthese eine Vergrößerung der Schilddrüse hervorrufen. Der Jodmangel aktiviert lokale Wachstumsfaktoren und bewirkt so eine Proliferation der Thyreozyten. Gleichzeitig ist durch den Mangel an peripheren Schilddrüsenhormonen die TSH-Sekretion reaktiv erhöht. TSH fördert wiederum die Hypertrophie der Thyreozyten. Anfangs nimmt die Struma homogen an Größe zu (**diffuse Struma**), später kommt es zu regressiven Veränderungen und Knotenbildungen. Histologisch zeigen sich große mit Kolloid gefüllte Follikel, die keine Hormone produzieren (**Abb. 3.3 a**).

Die Ursache für den Übergang in eine multinoduläre Struma (**Knotenstruma**) ist noch nicht abschließend geklärt. Genetische Disposition und Mutationen während der gesteigerten Zellproliferationsphase spielen eine Rol-



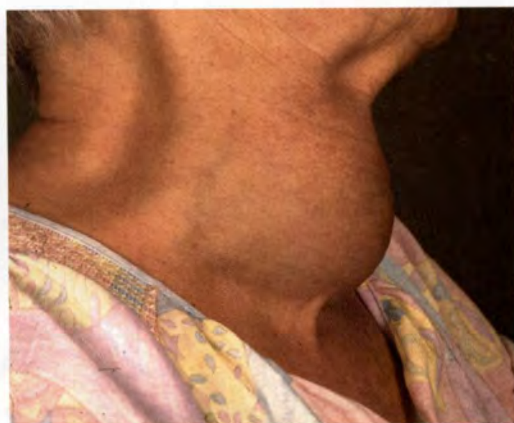


Abb. 3.3 Euthyreote Struma . **a** Histologisches Bild mit kolloidhaltigen Makrofollikeln. **b** Klinik einer Struma nodosa (Stadium III). [a: aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004, b: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

le. Eine Knotenstruma kann ein Gewicht von bis zu 2 kg annehmen und ist makroskopisch durch Verkalkungen, Zysten, Narben und Blutungen gekennzeichnet. Im Laufe der Zeit entwickeln sich autonome Bezirke in der Struma, die zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage führen.

Hypothyreote Struma: Alle Stationen der Hormonsynthese können durch einen autosomal-rezessiv vererbten Gendefekt beeinträchtigt sein (Jodidspeicherung, Jodierung, Jodproteinbildung, Dejodierung). Das **periphere Hormondefizit** steigert die TSH-Produktion maximal, sodass sich in der Folge eine diffuse Struma entwickelt (später auch knotig). Histopathologisch sieht man **kolloidarme Follikel**, die mit einer Schicht anisomorpher, aktivierter Thyreozyten ausgekleidet sind.

Hyperthyreote Struma: Häufigste Erscheinungsform einer hyperthyreoten Struma ist der **Morbus Basedow** (S. 303). Die Hyperthyreose ist durch **autoreaktive IgG-Antikörper** bedingt, die u. a. gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sind und diesen aktivieren. Folge ist die diffus-symmetrische Proliferation der Thyreozyten.

Histologisch erkennt man **sternförmig konfigurierte Follikel** mit einem **geringen Kolloidgehalt** und **Resorptionsvakuolen** sowie sogenannte Sanderson-Polster.

Klinik und Komplikationen: Die Struma verursacht i. d. R. keine Beschwerden, sondern tritt häufig erst ab einer gewissen Größe durch mechanische Kompression der umgebenden Strukturen (inspiratorischer Stridor, Druckgefühl, Schluckstörungen) oder eine sich entwickelnde Autonomie klinisch in Erscheinung. Eine Übersicht über die klinischen Stadien der Struma bietet **Tab. 3.4**. Schilddrüsengewebe kann auch ektop im Bereich des Zungengrundes gelegen sein (→ Zungengrundstruma).

Die Struma kann mit unterschiedlichen Komplikationen einhergehen:

- **Trachea:** Es kommt zur Verdrängung und Kompression der Trachea, u. U. auch zur Tracheomalazie („Säbelscheidentrachea"). Klinisch finden sich ein inspiratorischer Stridor und evtl. gestaute Halsvenen.

Tab. 3.4 Klinische Stadien der Struma

Stadium	Klinischer Untersuchungsbefund
I	tastbare Struma, die bei rekliniertem Hals nicht sichtbar (Ia) oder sichtbar (Ib) ist
II	Struma bei normaler Kopfhaltung sichtbar
III	Struma mit lokalen Stauungs- und Kompressionszeichen (**Abb. 3.3 b**)

- **Schilddrüsenautonomie:** Innerhalb der Struma können sich immer wieder autonome Bezirke entwickeln, die Schilddrüsenhormone produzieren (bei älteren Patienten > 50 %). Besteht eine latente Hyperthyreose (Hormonkonzentration noch im Normbereich), kann die exogene Zufuhr von Jod eine Hyperthyreose (u. U. sogar eine thyreotoxische Krise, S. 301) auslösen.
- **kalte Knoten:** Sie können sich ebenfalls in euthyreoten Strumen entwickeln. In Strumaendemiegebieten ist die Inzidenz von follikulären Schilddrüsenkarzinomen erhöht.
- **Horner-Syndrom** mit Ptosis, Miosis, Enophthalmus
- **Rekurrens-Parese.**

Diagnostik: Wegweisend ist die Bestimmung der **Stoffwechsellage** über den TSH-Wert (eu-, hypo-, hyperthyreot) und die Quantifizierung der **Größenausdehnung** der Struma mittels Sonografie. Die Echobinnenstruktur lässt dabei Aussagen über die Ätiologie zu:

- echoarm: entzündlich
- echoreich: diffuse Struma im Zuge eines Morbus Basedow.

Beim Morbus Basedow ist die Struma stark vaskularisiert, sodass man ein Schwirren auskultieren kann. Szintigrafie und ggf. eine Feinnadelbiopsie ergänzen ebenso wie die Autoantikörpersuche die Befunde.

Therapie: Therapeutisch stehen medikamentöse (Mittel der Wahl bei fehlender Autonomie) und operative Maßnahmen sowie die Radiojodtherapie zur Verfügung. Die Behandlung sollte dabei möglichst frühzeitig erfolgen, solange die Struma noch reversibel ist.

PHARMA

Die Substitution von **Jodid** (200 µg/d beim Erwachsenen, 100 µg bei Kindern) steht bei einer Jodmangel-Struma und fehlender Autonomie im Vordergrund. Dadurch wird der Jodmangel beseitigt und die kompensatorische Hyperplasie reduziert. Auch die Kombinationstherapie von **Jodid mit L-Thyroxin** (75–150 µg/d; unter regelmäßiger Kontrolle der Serumspiegel) erzielt meist gute Ergebnisse. L-Thyroxin reduziert schnell das Volumen, sollte allerdings nicht länger als 1–2 Jahre eingenommen werden, da danach i. d. R. mit keiner weiteren Verkleinerung der Schilddrüse mehr zu rechnen ist. L-Thyroxin ist ebenso bei Jodid-refraktären Strumen indiziert (selten).

Die **operative** Verkleinerung der Struma ist bei mechanischen Beeinträchtigungen und Malignomverdacht indiziert. Siehe auch Chirurgie S. B 99. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Operation oder bei Rezidiven ist eine **Radiojodtherapie** sinnvoll (S. 303). Sowohl nach der Operation als auch nach Radiojodtherapie ist die prophylaktische Gabe von Jodid (Schilddrüsenrestgewebe erforderlich!) oder L-Thyroxin notwendig.

MERKE Insbesondere bei älteren Patienten kann es zu einer Überdosierung mit L-Thyroxin und damit zu Unruhe und Tachykardien kommen.

Prophylaxe: Prophylaktische Maßnahmen umfassen
- den Konsum von jodiertem Speisesalz sowie
- die generelle Prophylaxe bei Schwangeren und während der Stillzeit.

3.3 Hyperthyreose

DEFINITION Überfunktionszustand der Schilddrüse mit vermehrter Hormonproduktion, der zu einem pathologisch gesteigerten Stoffwechsel im gesamten Organismus führt.

Ätiopathogenese: Die häufigsten Ursachen sind Immunhyperthyreosen (**Morbus Basedow**, S. 303) und **Schilddrüsenautonomien** (S. 305). Wesentlich seltener finden sich hyperthyreote Zustände im Rahmen einer Thyreoiditis, eines Schilddrüsenkarzinoms, eines zentralen TSH-produzierenden Hypophysentumors (sekundäre Hyperthyreose), einer paraneoplastischen TSH-Sekretion oder iatrogen infolge Zufuhr von Schilddrüsenhormonen (Hyperthyreosis factitia).

Eine Kombination aus Schilddrüsenautonomie und Morbus Basedow wird **Marine-Lenhart-Syndrom** genannt.

PATHO

Die vermehrte Produktion und Sekretion von Schilddrüsenhormonen führt zu einem gesteigerten Stoffwechsel des gesamten Organismus:

Gesteigert sind:
- Thermogenese
- Oxidation freier Fettsäuren
- Glykogen- bzw. Cholesterinabbau sowie
- Proteinumbau.

Klinik: Die Symptome und Befunde sind vielfältig:
- Struma
- Hypermetabolismus mit warmer und feuchter Haut, **Schweißausbrüchen, Wärmeintoleranz** und **Gewichtsverlust**
- erhöhte Katecholaminsensibilität am Herzen und an den Gefäßen:
  - Herzrhythmusstörungen, **Palpitationen**
  - Tachykardie
  - gesteigerte Blutdruckamplitude
- psychomotorische Symptome (z. B. Unruhe, **Nervosität**, Adynamie, Psychosen, **Tremor**)
- Diarrhöen (Obstipation spricht allerdings noch nicht gegen eine Hypertyhreose)
- Haarausfall
- Myopathie (rasche Ermüdbarkeit insbesondere der Oberschenkelmuskulatur)
- evtl. Osteoporose (negative Kalziumbilanz), Zyklusstörungen
- bei Morbus Basedow (s. u.): Exophthalmus, prätibiales Myxödem.

Altershyperthyreose: Besonders bei alten Menschen verläuft eine Hyperthyreose häufig monosymptomatisch: Kardiale (absolute Arrhythmie) und intestinale Beschwerden stehen i. d. R. im Vordergrund und werden meist falsch interpretiert und auf das Alter zurückgeführt. Aus diesem Grund sollten speziell bei älteren Patienten eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt sowie die schilddrüsenspezifischen Laborwerte (TSH) kontrolliert werden.

Komplikationen: Gefürchtet ist die **thyreotoxische Krise**. Potenzielle Auslöser dieser lebensbedrohlichen Komplikation sind:
- die Verabreichung von Jod bei bestehender Schilddrüsenautonomie (z. B. jodhaltige Röntgenkontrastmittel)
- starke Manipulationen im Halsbereich
- Exsikkose
- Absetzen einer thyreostatischen Therapie.

Die Letalität liegt bei 30–50 %. Ein rascher Beginn mit Symptomen einer **übersteigerten Hyperthyreose** und **Fieber > 41 °C** ist nicht selten. Die thyreotoxische Krise wird in 3 Stadien gegliedert: **Bewusstseinsstörungen** mit Erregungszuständen (Stadium I), Halluzinationen (Stadium II) und **Koma** (Stadium III). Daneben kann es auch zu NNR-Insuffizienz und Multiorganversagen kommen.

MERKE Wegen der Gefahr der thyreotoxischen Krise darf jodhaltiges Kontrastmittel nicht ohne vorhergehende Bestimmung des TSH-Werts verabreicht werden.

Diagnostik: Neben der Erfassung des Allgemeinzustandes des Patienten und der Untersuchung der Schilddrüse erfolgt die laborchemische Abklärung der Stoffwechsellage (**Abb. 3.4**):
- **Messung von TSH**
  - **latente Hyperthyreose:** TSH ↓, fT_3 und fT_4 normal
  - **manifeste Hyperthyreose:** TSH ↓, fT_3 und fT_4 ↑
- Autoantikörpersuche bei Verdacht auf Morbus Basedow (TSH-Rezeptorantikörper, TRAK).

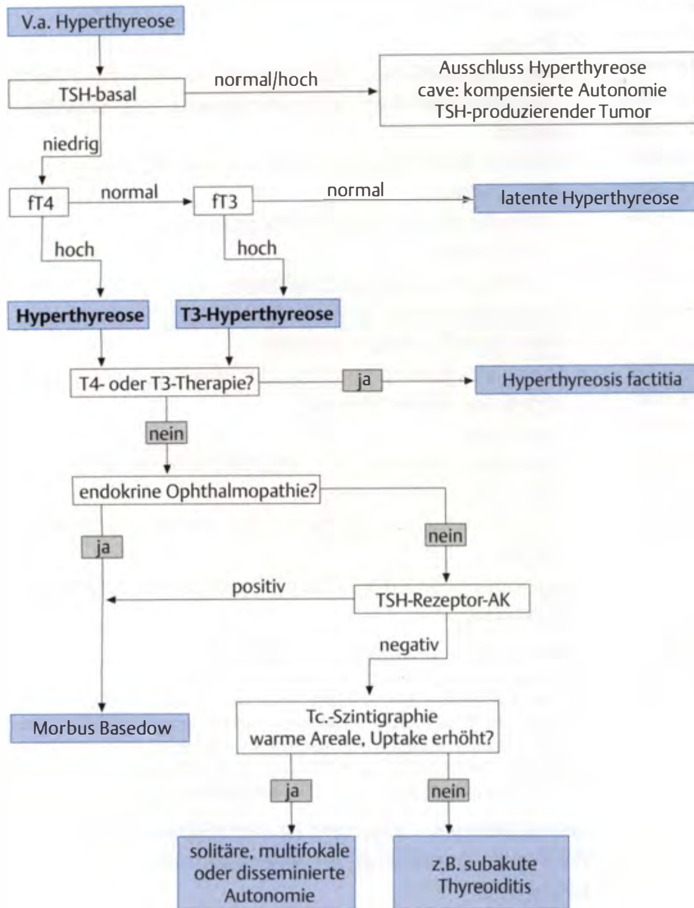


Abb. 3.4 **Diagnostik bei Verdacht auf Hyperthyreose.** [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

RADIO

Sonografie und **Szintigrafie** der Schilddrüse folgen der Funktionsdiagnostik. Leitbefunde bei der Hyperthyreose sind:

- **autonomes Adenom:** stark speichernde („heiße"), echoreiche Knoten
- **Morbus Basedow:** diffuse Echoarmut, Hypervaskularisation und homogener Radionuklid-Uptake.

Die **Feinnadelpunktion** ist bei kalten, echoarmen Knoten und unklaren Befunden indiziert, da sich dahinter maligne Tumoren (5–8 %) verstecken können.

Verdickte Augenmuskeln (→ endokrine Orbitopathie) können sonografisch oder im MRT nachgewiesen werden.

Therapie: Latente Hyperthyreosen werden nicht therapiert. Hier gilt es, Jodexzesse zu verhindern, also z. B. jodhaltige Kontrastmittel bzw. eine Amiodaron-Therapie zu vermeiden. Kann auf den Einsatz dieser Mittel nicht verzichtet werden, muss die Schilddrüse zuvor mit Perchlorat und Thiamazol blockiert werden (s. u.). Funktionelle Untersuchungen sind danach für einen Zeitraum von ca. 3 Wochen allerdings nicht mehr möglich.

Manifeste Hyperthyreosen werden medikamentös (Thyreostatika), operativ oder mittels Radiojodtherapie behandelt. **Abb. 3.5** zeigt die Therapieprinzipien bei Hyperthyreose.

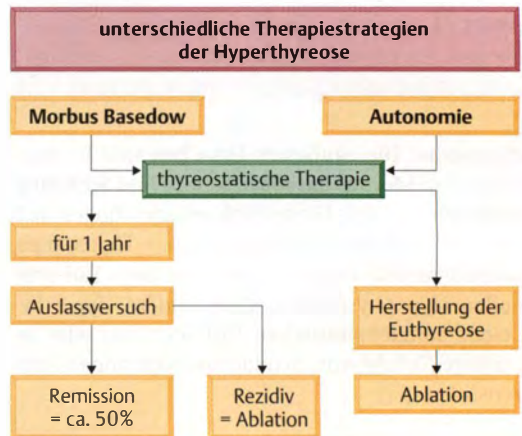


Abb. 3.5 **Therapieprinzipien bei Hyperthyreose.** [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

PHARMA

Thyreostatika: Thiamazol und **Carbimazol** sind die thyreostatischen Medikamente der Wahl. Sie hemmen die Thyreoperoxidase der Thyreozyten und verhindern damit die Jodisation und die Synthese von T_3 und T_4. **Propylthiouracil** hemmt zusätzlich die periphere Umwandlung von T_4 zu T_3 und kommt daher bevorzugt bei thyreotoxischen Krisen zum Einsatz. Die Thyreostatika haben keinen Einfluss auf bereits synthetisierte Hormone, sodass ihre Wirkung erst mit einer gewissen Verzögerung eintritt (ca. 1

Woche). Die Therapie wird mit einer erhöhten Anfangsdosis begonnen und nach Erreichen der euthyreoten Stoffwechsellage langsam auf eine Erhaltungsdosis reduziert (z. B. Carbimazol anfangs 15–40 mg/d, dann 5–15 mg/d). Eine seltene, aber bedrohliche Nebenwirkung ist die Agranulozytose (**Cave:** Infektzeichen!). Des Weiteren werden allergische Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden und ein Anstieg der Cholestase-Parameter beobachtet.

Perchlorat hemmt kompetitiv die Aufnahme von Jod in die Thyreozyten. Anwendung findet es z. B. vor jodhaltiger Kontrastmittelgabe oder bei jodinduzierter Hyperthyreose.

Die sonstigen Begleiterscheinungen werden symptomatisch behandelt, z. B. β-Blocker bei Tachykardie. Propranolol ist dabei besonders geeignet, da es zusätzlich die Dejodierung von T_4 zu T_3 verhindert.

Radiojodtherapie: ^{131}Jod reichert sich selektiv in den Thyreozyten an und zerstört das umgebende Gewebe. Der Therapieerfolg kann erst nach 3–4 Monaten erreicht werden, daher muss also begleitend mit Thyreostatika vor- und nachbehandelt werden. Bei multifokaler bzw. **disseminierter Autonomie** ist die Radiojodtherapie die Methode der Wahl. Schwangerschaft und Stillzeit sind absolute Kontraindikationen. Abhängig vom Therapiekonzept unterscheidet man zwischen einer **funktionsoptimierten** (die Hyperthyreose wird behoben, möglichst ohne eine Hypothyreose zu verursachen) und einer **ablativen Dosierung** (infolge der Gewebezerstörung entsteht eine Hypothyreose, die eine lebenslange Hormonsubstitution erfordert).

Operative Therapie: Die **Strumektomie** bzw. **partielle** oder **subtotale Thyreoidektomie** bietet sich besonders bei einer vergrößerten Schilddrüse, jugendlichen Patienten sowie unklaren, malignitätsverdächtigen Knoten an. Vor der Operation muss durch thyreostatische Vorbehandlung eine euthyreote Stoffwechsellage angestrebt werden.

In nahezu 100 % der Fälle wird eine postoperative Hypothyreose erzeugt, sodass sich die Patienten einer **lebenslangen Substitutionstherapie** mit Thyroxin unterziehen müssen.

Typische **Komplikationen** sind die (nach)blutungsbedingte Kompression der Trachea, Rekurrensparese mit Stimmbandlähmung sowie ein postoperativer Hypoparathyreoidismus durch iatrogene Schädigung bzw. Entfernung der Nebenschilddrüsen. Rezidive sind in der verbleibenden Restschilddrüse selten.

Therapie der thyreotoxischen Krise: Die thyreotoxische Krise ist lebensbedrohlich und bedarf einer notfallmäßigen Behandlung auf einer Intensivstation. Zuerst wird **hochdosiert Thiamazol** i. v. verabreicht, ggf. können Glukokortikoide zum Einsatz kommen (Hemmung der Konversion von T_4 zu T_3). Ebenfalls kann mit hochdosierter Jodgabe die Schilddrüsenhormonsynthese blockiert werden. Besonders bei der jodinduzierten Form ist die frühzeitige subtotale **Schilddrüsenresektion** die wirksamste kausale Behandlungsmaßnahme (→ Entfernung der gespeicherten Hormone und Verhinderung der Hormonneubildung). Bestehen Kontraindikationen, kann eine Plasmapherese zur Reduktion der Schilddrüsenhormone versucht werden.

Symptomatische Maßnahmen umfassen:

- Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, parenterale Ernährung
- β-Blocker (Propranolol) zur Behandlung der Tachykardie
- Glukokortikoide bei relativer NNR-Insuffizienz
- ggf. Temperatursenkung (Eisbeutel), Sedierung, Intubation und Muskelrelaxation
- Thromboseprophylaxe.

3.3.1 Morbus Basedow

Synonym: Immunogene Hyperthyreose, Grave's Disease

DEFINITION Immunthyreopathie infolge Bildung von Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor mit oder ohne Bildung einer hyperthyreoten Struma.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt rund 40/100000 Einwohner im Jahr. Frauen sind weit häufiger betroffen als Männer (5:1 bis 8:1). Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Einteilung: Man unterscheidet zwischen einem Morbus Basedow:

- ohne Struma
- mit diffuser Struma
- mit knotiger Struma.

PATHO

Ätiopathogenese: Grundlage der Erkrankung sind **autoreaktive IgG-Antikörper** (thyroideastimulierende Immunglobuline), die gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sind. Sie entstehen durch Bindung von TSH an HLA-Oberflächenproteine (HLA-DR3). Ihre Molekularstruktur ist dem TSH ähnlich, sodass auch durch die Antikörper die Rezeptoren der Thyreozyten aktiviert werden. Folglich kommt es zu:

- fT_3/fT_4-Überproduktion
- Proliferation der Thyreozyten
- Inhibition der normalen TSH-Bindung.

Fibroblasten besitzen einen ähnlichen Rezeptor, der durch die Autoantikörper ebenfalls stimuliert wird und orbitale (Exophthalmus) sowie prätibiale (Myxödem) Bindegewebsproliferationen hervorruft. Auch retroorbitale Präadipozyten exprimieren diesen Rezeptor. Die Aktivierung von Makrophagen und Präadipozyten in der Orbita führt zu einer entzündlichen Reaktion mit Infiltration der Augenmuskulatur und des Fettgewebes. Folge sind ein verstärktes Hervortreten der Augen (Exophthalmus) sowie Motilitätsstörungen der Augen mit evtl. Doppelbildern.

Die Autoantikörper sind plazentagängig und können auch beim Neugeborenen eine transiente Hyperthyreose verursachen.

Klinische Pathologie: Makroskopisch ist die Schilddrüse symmetrisch vergrößert und weist eine rote, fleischige

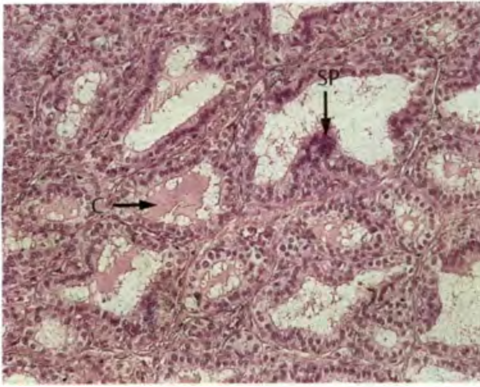


Abb. 3.6 Histologischer Befund bei Morbus Basedow. SP: Sanderson-Polster, C: Restkolloid mit randständigen Resorptionsvakuolen. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]



Abb. 3.7 Exophthalmus bei endokriner Orbitopathie. Beidseitiger Exophthalmus. Beim Geradeausblick ist ein weißer Sklerastreifen oberhalb der Hornhaut sichtbar (Dalrymple-Zeichen).



Abb. 3.8 Prätibiales Myxödem bei Morbus Basedow. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

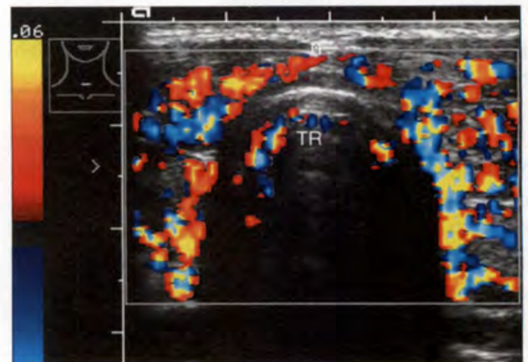


Abb. 3.9 Farbdopplersonografie bei Morbus Basedow. Deutliche Hypervaskularsation der Schilddrüse. TR: Trachea. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Schnittfläche auf. **Histologisch** erkennt man sternförmig konfigurierte Follikel mit einem geringen Kolloidgehalt und Resorptionsvakuolen. Sogenannte Sanderson-Polster entstehen durch die papilläre hochzylindrische Zellknospen (**Abb. 3.6**).

Klinik: Zusätzlich zu den Symptomen einer Hyperthyreose (S. 301) bestehen beim Morbus Basedow folgende Charakteristika:

- **endokrine Orbitopathie** (Exophthalmus, **Abb. 3.7**): Typische Anzeichen sind
  - seltener Lidschlag (**Stellwag-Zeichen**)
  - sichtbarer Sklerastreifen oberhalb der Hornhaut (**Dalrymple-Zeichen**)
  - Zurückbleiben des oberen Augenlides bei Blicksenkung (**Graefe-Zeichen**)
  - Konvergenzschwäche (**Möbius-Zeichen**)
  - Lichtscheu, retrookuläres Druckgefühl, Schmerzen und Doppelbilder
  - Kompression des Nervus opticus in seltenen Fällen mit Visusverlust
- **Struma** (**Cave:** kann auch fehlen!): mit starker Vaskularisation (→ auskultatorisches oder palpatorisches Schwirren)
- **Tachykardie**
- **prätibiales Myxödem** (nicht wegdrückbar, **Abb. 3.8**).

MERKE Charakteristisch für den Morbus Basedow ist die **Merseburger Trias** aus Struma, Exophthalmus und Tachykardie.

Diagnostik: In ausgeprägten Fällen (endokrine Orbitopathie, Schwirren der Schilddrüse) lässt sich die Diagnose klinisch stellen. Bestätigt wird sie durch die Bestimmung der Laborwerte (fT_3/fT_4 ↑, TSH ↓). Zusätzlich können auch TSH-Rezeptor-Antikörper (**TRAK**, 90 % positive Befunde) und **Anti-TPO** (70 %) nachgewiesen werden (**Cave:** Antikörper können trotzdem negativ sein!).

MERKE Die endokrine Orbitopathie kann einer Hyperthyreose auch vorausgehen. Daher sind die Schilddrüsenwerte in regelmäßigem Abstand zu kontrollieren.

Auch die typischen Autoantikörper müssen nicht zwingend vorhanden sein.

RADIO

Sonografisch zeigt sich eine vergrößerte Schilddrüse mit diffuser Echoarmut und Hypervaskularisation (**Abb. 3.9**). Die szintigrafische Untersuchung (homogene intensive Radionuklidanreicherung) ist bei eindeutigem sonografischem und laborchemischem Befund nicht notwendig. Bei einer endokrinen Orbitopathie kann das Ausmaß der entzündlichen Aktivität mittels MRT festgestellt werden.

Therapie: Therapeutisch stehen die medikamentöse Behandlung mit Thyreostatika, die Radiojodtherapie sowie die operative Entfernung der Schilddrüse zur Verfügung.

PHARMA

Der Morbus Basedow zeigt eine **hohe Spontanremissionsrate**. Aus diesem Grund ist eine mindestens 1-jährige Therapie mit Thyreostatika indiziert (S. 302). Therapieziel ist das Erreichen eines euthyreoten Zustandes. Danach wird ein Auslassversuch unternommen, bei dem in 50 % der Fälle mit einer Langzeitremission gerechnet werden kann. Bei Rauchern und jungen Patienten ist die Rezidivrate höher.

Die **endokrine Orbitopathie** kann durch eine euthyreote Stoffwechsellage in rund 60 % der Fälle verbessert werden. **Nikotinkarenz** ist obligat (→ Nikotin erhöht das Risiko und verschlechtert den Verlauf einer endokrinen Orbitopathie deutlich). Bei starker entzündlicher Aktivität werden meist parenteral Glukokortikoide appliziert (Methylprednisolon). Gegebenenfalls können Bestrahlung, chirurgische Maßnahmen und sehr selten Immunsuppressiva (Ciclosporin, Octreotid) zum Einsatz kommen. Symptomatische Maßnahmen (z. B. Sonnenbrille, hochgestelltes Bettkopfende) können die Beschwerden ebenfalls lindern. Bei inkomplettem Lidschluss und seltenem Lidschag sind außerdem die regelmäßige Benetzung der Kornea mit künstlicher Tränenflüssigkeit und Applikation einer Vitamin-A-haltigen Augensalbe vor Bettruhe notwendig (Gefahr der kornealen Ulzeration).

Eine **Radiojodtherapie** sollte beim Rezidiv oder einer persistierenden Hyperthyreose in Erwägung gezogen werden und stellt eine gleichwertige Alternative zur Operation dar. Sie kann jedoch eine endokrine Orbitopathie verschlechtern und ist bei ausgeprägtem Befall deshalb kontraindiziert.

Die **totale oder subtotale Strumektomie** stellt eine effektive chirurgische Maßnahme bei rezidivierendem oder therapieresistentem Morbus Basedow dar.

3.3.2 Schilddrüsenautonomie

DEFINITION Vom TSH-Einfluss unabhängige, autonome Hormonproduktion der Thyreozyten.

Epidemiologie: Gehäuftes Auftreten in Jodmangelgebieten, insbesondere im höheren Lebensalter.

Einteilung: Das autonome Schilddrüsengewebe kann disseminiert über das gesamte Organ (**diffus**) verteilt oder auf einen (**unifokal = autonomes Adenom**) bzw. mehrere Bezirke (**multifokal**) beschränkt sein. Abhängig von der funktionellen Aktivität spricht man von warmen (Tracerspeicherung im angrenzenden normalen Gewebe) bzw. heißen (keine Tracerspeicherung mehr im Normalgewebe) Knoten. Kalte Knoten (überhaupt keine Speicherung) können zusätzlich bestehen und sind abklärungsbedürftig (→ Malignomverdacht).

PATHO

Ätiopathogenese: Zum **autonomen Adenom** führen **aktivierende Mutationen im TSH-Rezeptorgen** oder in den nachgeschalteten intrazellulären Signaltransduktionswegen. Folge ist eine andauernde Stimulation der Thyreozyten. Ein Jodmangel scheint das Auftreten von Autonomien zu fördern. Anfangs kann die autonome Sekretion noch zu einem gewissen Grad vom gesunden Gewebe gesteuert werden – man spricht vom sog. **warmen Knoten**. Die Patienten sind euthyreot, die Funktionslage also noch kompensiert. Mit zunehmender Hormonproduktion aus dem Adenom (sog. **heißer Knoten**) wird das gesunde Schilddrüsengewebe immer stärker supprimiert (TSH ↓). Die Patienten dekompensieren und eine Hyperthyreose manifestiert sich. Häufig ist eine Jodexposition für die Dekompensation verantwortlich (→ Demaskierung einer latenten Hyperthyreose).

Die Entstehung der **kalten Knoten** hat mehrere Ursachen und ist nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden bei der Hormonproduktion entstehende Sauerstoffradikale, Thiocyanide aus Zigarettenrauch, radioaktive Bestrahlung, weibliche Geschlechtshormone, Wachstumsfaktoren, Mutationen und eine familiäre Prädisposition.

Klinische Pathologie: Autonome Adenome sind meist **abgekapselt** und heller als das umgebende Gewebe. Durch das schnelle Wachstum sprießen Blutgefäße erst nachträglich ein, nichtversorgtes Gewebe geht unter und hinterlässt **Gewebsnekrosen** oder **Blutungen**. Diese verändern sich im Verlauf regressiv und bilden ein **bindegewebiges Netzwerk**, das das Organ durchzieht. Es entsteht ein buntes Bild aus Adenomen und Pseudoknoten (normales Gewebe, das in die Netzmaschen hineingepresst wird).

Klinik: Klinisch auffällig sind meist erst größere Adenome bzw. eine bestehende Struma. Die Beschwerden können mechanisch bedingt sein, hängen aber auch von der Stoffwechselaktivität der Knoten ab: Bei kalten Knoten bzw. kompensierter Autonomie zeigen sich noch keine klinischen Symptome. Ist die autonome Hormonproduktion massiv gesteigert, entstehen die typischen Zeichen einer Hyperthyreose (S. 301). Bei Jodmangel tritt eine Autonomie aufgrund des fehlenden Substrats meist erst spät in Erscheinung, wenn die autonomen Gebiete bereits beträchtliche Ausmaße angenommen haben.

MERKE Insbesondere bei älteren Patienten mit absoluter Arrhythmie an eine Schilddrüsenautonomie denken.

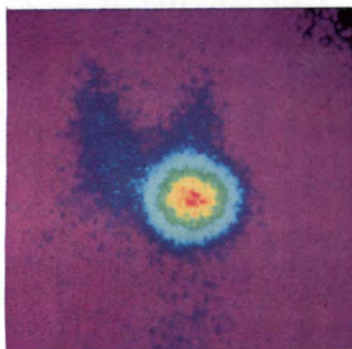


Abb. 3.10 Autonomes Adenom. In der Szintigrafie zeigt sich im linken unteren Pol der Schilddrüse ein autonomes Adenom mit starker Isotopanreicherung. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Diagnostik: Die Kontrolle der Schilddrüsenhormone (fT_3 ↑, fT_4 ↑; ggf. nur fT_3 ↑ bei T_3-Hyperthyreose; TSH ↓, **Tab. 3.2**) ist ausschlaggebend für die Diagnosestellung. Autoantikörper sind nicht nachweisbar.

RADIO

In der **Sonografie** lässt sich ein autonomes Adenom als echoarmer Bezirk mit häufig zentral gelegenem echofreiem Areal (Zystenbildung) darstellen. Diffuse Autonomien erscheinen inhomogen. **Szintigrafisch** können warme (relative Mehrspeicherung im Knoten verglichen mit dem Umgebungsgewebe) oder heiße Knoten (extreme Speicherung im Knoten, subnormale Speicherung im Umgebungsgewebe) nachgewiesen werden (**Abb. 3.10**, s. auch **Abb. 3.2**).

Bei dem Vorhandensein einer latenten Hyperthyreose muss der Regelkreis ausgeschaltet werden, um die Funktionalität bewerten und quantifizieren zu können. Hierfür muss der Patient einige Wochen vor der Untersuchung Thyroxin einnehmen (**Suppressionsszintigrafie**).

MERKE Kalte Knoten müssen feinnadelbiopsiert werden, da ein Karzinom vorliegen kann (in 5–8 % d. F.).

Therapie: Hyperthyreote Zustände werden bis zum Erreichen einer Euthyreose mit Thyreostatika vorbehandelt, danach wird der Patient einer **definitiven Therapie** mittels Radiojod oder einer Operation zugeführt. Die Radiojodtherapie ist v. a. bei diffuser Autonomie, sehr kleinen Adenomen sowie älteren Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Operation angezeigt. Bei thyreotoxischer Krise ist die sofortige Operation als Notfallmaßnahme indiziert (S. 303). Ohne die definitive Therapie tritt immer ein Rezidiv auf. Tachykardien werden symptomatisch mit Propranolol behandelt.

Prognose: Die Prognose ist gut, selten kommt es bei adäquater Therapie zu Rezidiven. Beim autonomen Adenom und gleichzeitiger latenter Hyperthyreose ist ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt. Nur in 5 % der Fälle wird diese manifest, dennoch muss der Patient ausdrücklich darauf hingewiesen werden, Jodexzesse zu vermeiden.

3.4 Hypothyreose

DEFINITION Unterversorgung des Körpers mit den Schilddrüsenhormonen T_3 und T_4.

Einteilung und Ätiologie:

- **angeborene Form = konnatale Hypothyreose** (1:3000–1:4000 Neugeborene): Die Schilddrüse kann fehlen (Athyreose) oder dysplastisch bzw. ektop angelegt sein. Störungen der Hormonsynthese und -inkretion sind selten, eine periphere Hormonresistenz absolute Rarität.
- **erworbene Form**:
  - **primär:** entzündlich (80 %, Hashimoto-Thyreoiditis), nach Operation bzw. Radiojodtherapie, extremer Jodmangel, strumigene Substanzen (z. B. Thyreostatika) oder nach definitiver oder medikamentöser Therapie
  - **sekundär** infolge einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
  - **tertiär** bei hypothalamischer Insuffizienz.

Bei Früh- und Neugeborenen kann eine **transiente Hypothyreose** auftreten (Häufigkeit 1:40000), wenn z. B. die Mutter an Jodmangel leidet, mütterliche Schilddrüsenautoantikörper oder Thyreostatika transplazentar auf den Fetus übertragen werden oder Schilddrüse bzw. hormonelle Regelkreise noch nicht vollständig entwickelt sind.

Klinik: Tritt die Hypothyreose zum Zeitpunkt der Geburt bzw. kurz danach auf, zeigen sich beim **Neugeborenen** Trinkfaulheit, Bewegungsarmut (muskuläre Hypotonie), Müdigkeit, Hypothermie und Bradykardie sowie ein Ikterus neonatorum prolongatus. Ohne Therapie kommt es zu schweren Gedeih- und Entwicklungsstörungen mit geistiger Retardierung (IQ ≤ 70, sog. Kretinismus). Die konnatale Form infolge Jodfehlverwertung führt zudem zur Struma. Ein Kretinismus ist heute selten und tritt v. a. in medizinisch unterversorgten Regionen auf.

MERKE Ein **Hypothyreose-Screening** (TSH-Bestimmung aus Fersenblut) wird am 3. Lebenstag durchgeführt und eine festgestellte Hypothyreose (TSH ↑ und fT_4 ↓) schnellstmöglich mit L-Thyroxin substituiert. Die Substitution kann das Wachstumsdefizit auch zu einem späteren Zeitpunkt noch ausgleichen – nicht aber die geistige Entwicklung.

Bei **Kindern** mit erworbener Hypothyreose bestehen zusätzlich zu den charakteristischen Symptomen des Erwachsenen (s. u.) ein retardiertes Knochenalter, verzögerte Dentition, Kleinwuchs und Pubertas tarda.

Beim **Erwachsenen** entwickeln sich die typischen Symptome einer Hypothyreose:

- Leistungsabfall, Adynamie, Müdigkeit, Verlangsamung, Desinteresse, Kälteintoleranz
- trockene, teigige, schuppende Haut
- Gewichtszunahme durch generalisiertes Myxödem
- trockenes, brüchiges Haar
- Obstipation
- raue, heisere Stimme durch Stimmbandmyxödem

- Verdickung der Zunge mit kloßiger, verwaschener Sprache
- Bradykardie, Herzvergrößerung, digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz
- Frühatherosklerose
- Struma
- evtl. Zyklusstörungen, gestörte Spermatogenese, erhöhte Abortrate.

MERKE Bei **alten Menschen** verläuft die Hypothyreose oft uncharakteristisch (häufig Adynamie, Kälteempfindlichkeit und Obstipation) und wird daher häufig verkannt.

Komplikationen: Das **Myxödemkoma** ist die schwerste Ausprägung der Hypothyreose. Es ist mit einer hohen Letalität verbunden, heute aber zum Glück extrem selten. Symptome zeigen sich in Form von Hypothermie, Hypoventilation mit Hyperkapnie und ggf. CO_2-Narkose, Hyponatriämie, Bradykardie und Hypotonie sowie myxödematösem Aspekt.

Diagnostik: Das Vollbild der Hypothyreose lässt sich häufig bereits klinisch als Blickdiagnose feststellen. Die Bestimmung der Laborwerte sichert die Diagnose und gibt Aufschluss über den Schweregrad:

- latente (primäre) Hypothyreose: TSH ↑, fT_3 und fT_4 noch normal
- manifeste (primäre) Hypothyreose: TSH ↑ ↑, fT_3 und fT_4 ↓.

Bei den seltenen sekundären bzw. tertiären Formen fehlt der Anstieg von TSH im TRH-Test.

Bei der **Hashimoto-Thyreoiditis** (S. 307) lassen sich TPO-Antikörper nachweisen. Sind die Antikörper positiv, sollte nach weiteren Endokrinopathien gefahndet werden, da diese häufig mit einer Autoimmunthyreoiditis einhergehen.

Bei der Hashimoto-Thyreoiditis zeigt sich in der Sonografie eine diffuse Echoarmut, in der Feinnadelpunktion eine lymphozytäre Infiltration. ^{99m}Tc reichert sich nur vermindert oder gar nicht im Schilddrüsengewebe an.

Differenzialdiagnosen:

Low-T_3/T_4-Syndrom: Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind häufig fT_3 und fT_4 erniedrigt, der TSH-Wert normal. Ursächlich sind dabei zentrale Einflüsse auf die hypothalamisch-hypophysäre-thyroidale Achse. Im Unterschied zur echten Hypothyreose ist allerdings das reverse T_3 (rT_3) erhöht. rT_3 ist biologisch inaktiv und entsteht bei der physiologischen Umwandlung von T_4 zu T_3. Eine Substitution wird i. d. R. nicht durchgeführt.

Therapie: Die Therapie besteht in der langsamen Substitution mit Schilddrüsenhormonen. **L-Thyroxin** ist das Mittel der Wahl bei manifesten Hypothyreosen. Ziel ist es, die erhöhten TSH-Werte zu normalisieren. Die Therapie muss einschleichend begonnen werden, da hypothyreote Patienten gegenüber Schilddrüsenhormonen überempfindlich sind. Die Dosierung orientiert sich am TSH-Wert sowie am subjektiven Wohlbefinden der Patienten (häufig niedrigere Dosis bei älteren Patienten). Die Gabe sollte 30 min vor den Mahlzeiten erfolgen, damit eine ausreichende Resorption gewährleistet ist.

Latente Hypothyreosen sollten wegen des Risikos der Frühatherosklerose und der Infertilität mit niedriger Dosierung behandelt werden.

MERKE Bei Neugeborenen mit primärer Hypothyreose muss die Therapie schnellstmöglich begonnen werden.

Therapie des Myxödemkomas: Das Myxödemkoma ist akut lebensbedrohlich und muss umgehend intensivmedizinisch behandelt werden. **L-Thyroxin** ist **hochdosiert** zu verabreichen (initial 500 µg, danach 100 µg L-Tyroxin), zusätzlich kommen **Glukokortikoide** zum Einsatz. Begleitend sollte der Patient intubiert und langsam wiedererwärmt sowie sein Elektrolythaushalt ausgeglichen werden.

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und von der Ausprägung des Jodmangels. Werden erworbene Formen der Hypothyreose ausreichend therapiert, setzt bei Kindern ein Aufholwachstum ein; die prognostische Endgröße kann jedoch nicht immer erreicht werden.

Kinder mit angeborener Hypothyreose können sich geistig normal entwickeln, wenn die Substitutionstherapie innerhalb der Neugeborenenperiode begonnen wird. Mit einer bleibenden geistigen Schädigung ist zu rechnen, wenn eine konnatale Hypothyreose erst im Alter von 3–6 Monaten erkannt wird.

3.5 Schilddrüsenentzündungen

Tab. 3.5 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Thyreoiditiden.

Tab. 3.5 Formen der Thyreoiditiden

	Hashimoto-Thyreoiditis	Thyreoiditis de Quervain	akute Thyreoiditis
Synonym	Autoimmunthyreoiditis, chronisch lymphozytäre Thyreoiditis (**Abb. 3.11**)	subakut granulomatöse Thyreoiditis	–
Epidemiologie	• häufigste Entzündung (80 %) • Altersgipfel: 30–50 J. • w:m = 10:1	• ca. 1 % • Altersgipfel: 30–60 J. • häufiger im Sommer • w:m = 3:1	• selten

Tab. 3.5 Fortsetzung

	Hashimoto-Thyreoiditis	Thyreoiditis de Quervain	akute Thyreoiditis
Ätiologie	• familiäre Disposition (HLA-Marker) • Assoziation mit anderen Autoimmunopathien	• unklar, häufige Assoziation mit viralen Infekten der oberen Atemwege	• Bakterien (Strepto- und Staphylokokken) • Viren • Bestrahlung • Trauma
Klinik	• beschwerdefreier Beginn („silent thyreoiditis") • späte Diagnose bei Abklärung einer Struma	• allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Kraftlosigkeit • lokaler Druckschmerz • Hals-, Kieferschmerzen	• akuter Beginn, Fieber • lokaler Druckschmerz • Schwellung der Lymphknoten
Labor	• **TPO-Antikörper** positiv (95 %) • **Tg-Antikörper** positiv (70 %)	• BSG ↑↑ • CRP ↑	• BSG ↑ • CRP ↑ • Leukozyten ↑
	Initial zeigen alle Formen eine milde Hyperthyreose, später manifestiert sich aufgrund der Strukturzerstörung eine Hypothyreose (T_3 und T_4 ↓, TSH ↑).		
Diagnostik	• Sonografie : homogen echoarm • Szintigrafie: verminderte 99mTc-Aufnahme • Feinnadelpunktion: lymphozytäre Infiltrate mit Hürthle-Zellen (onkozytäre Transformation von Thyreozyten)	• Sonografie: inhomogen und echoarm • Feinnadelpunktion: Granulome aus ungeordneten Langerhans-Riesenzellen	• Sonografie: Einschmelzungen und echofreie Areale • Feinnadelpunktion: Granulozyten
Therapie	• L-Thyroxin	• Spontanremission in 90 % • bei Hypothyreose: L-Thyroxin • NSAR, Kortikosteroide	• Antibiotika bei bakterieller Genese • Abszessdrainage • Antiphlogistika bei Strahlengenese

Seltene Formen:

- **Riedel- Thyreoiditis**: Sie tritt sehr selten auf und führt zu einer chronischen Fibrosierung („eisenharte" Riedel-Struma) und Verhärtung der Schilddrüse, die auch auf Nachbarstrukturen übergreifen kann. Als Ursache wird eine Autoimmungenese vermutet. Therapie der Wahl ist die chirurgische Resektion.
- Thyreoiditis im Rahmen **chronischer Infektionserkrankungen** (z. B. Lues, Tuberkulose).

3.6 Tumoren der Schilddrüse

Die malignen Tumoren der Schilddrüse werden im Kapitel Neoplastische Erkrankungen auf S. 640 besprochen.

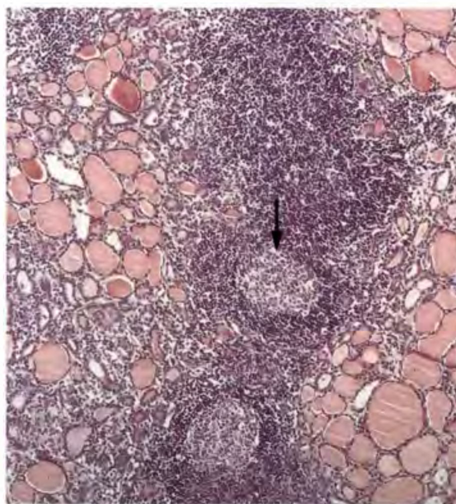


Abb. 3.11 Chronisch lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis). Erkennbar sind lymphozytäre Infiltrate, die keimzentrumhaltige Follikelstrukturen ausbilden und das Schilddrüsengewebe zerstören (Pfeil). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

4 Erkrankungen der Nebenschilddrüse

4.1 Grundlagen

4.1.1 Physiologie und Pathophysiologie

Nebenschilddrüse und Schilddrüse sind für die Kalziumhomöostase des Körpers verantwortlich. Die von ihnen produzierten Hormone Parathormon (Nebenschilddrüse) und Kalzitonin (C-Zellen der Schilddrüse) regulieren zusammen mit Vitamin-D-Hormon (Kalzitriol) die Freisetzung, Rückresorption und Ausscheidung von Kalzium und Phosphat.

Kalzium liegt zu 99% als Hydroxylapatit im Knochen gebunden vor. Lediglich 1% befindet sich im Extrazellulärraum. Im Serum ist Kalzium zu 45% an Proteine gebunden (Albumin, Globulin), 5% liegen in Komplexen vor (Bikarbonat, Citrat, Phosphat) und 50% stellen als freie Kalziumionen (Ca^{2+}) die biologisch aktive Form dar.

Beeinflusst wird dieses Gleichgewicht durch 2 Faktoren:

- **Proteingehalt:** Mit sinkendem Albumin steigt das freie Ca^{2+} und umgekehrt.
- **Blut-pH:** Bei azidotischen Zuständen verdrängen H^+-Ionen das Ca^{2+} aus den Proteinbindungen und erhöhen dadurch die Konzentration von freiem Ca^{2+}. Bei einer Alkalose ist das freie Ca^{2+} demzufolge erniedrigt.

Kalzium ist v.a. in Milchprodukten vorhanden (→ beste Resorptionsrate), in niedrigeren Konzentrationen in verschiedenen Gemüsesorten oder Getreiden. Auch Mineralwässer sind kalziumhaltig. Täglich sollte rund 1 g Ca^{2+} zugeführt werden. In der Schwangerschaft, Stillzeit und Wachstumsphase ist der Kalziumbedarf erhöht. Ausgeschieden wird Ca^{2+} in erster Linie über die Nieren.

Normwerte im Serum:

- Gesamtkalzium: 2,2–2,65 mmol/l
- ionisiertes Kalzium: 1,12–1,23 mmol/l.

MERKE Laborchemisch wird das Gesamtkalzium im Serum bestimmt. Proteingehalt und Blut-pH-Wert müssen bei der Bewertung der Laborwerte berücksichtigt werden.

Parathormon (PTH) wird in den Zellen der Nebenschilddrüse produziert und **steigert** den **Kalziumspiegel** im Blut. Die PTH-Sekretion wird durch niedrige Kalzium- und hohe Phosphatkonzentrationen gefördert. Eine leichte Hypomagnesiämie wirkt ebenfalls stimulierend; fällt der Magnesiumspiegel jedoch weiter ab, hemmt dies die Ausschüttung von PTH. Zwischen Kalzium und PTH besteht ein negativer Feedback-Mechanismus. Parathormon fördert die Resorption von Kalzium und gleichzeitig die Ausscheidung von Phosphat in der Niere. Zudem wird die 1α-Hydroxylase vermehrt exprimiert und so die Produktion des biologisch aktiven Vitamin D_3 (Kalzitriol) gefördert (→ Ca^{2+}-Aufnahme über den Darm ↑). Im Knochen steigt die Aktivität der Osteoklasten (→ Knochenabbau ↑).

Im Blut zirkulieren intaktes Parathormon (aus 84 Aminosäuren) und PTH-Fragmente, die allerdings biologisch inaktiv sind. Spezifische Tests weisen allein das intakte Parathormon nach.

Vitamin D wird enteral mit der Nahrung aufgenommen oder unter dem Einfluss von UV-Licht in der Haut gebildet. In der Leber wird es zu 25-OH-D_3 (Kalzidiol) hydroxyliert und anschließend in der Niere in seine biologisch aktive Form 1,25$(OH)_2$-D_3 (**Kalzitriol**) umgewandelt. Die Entstehung von Kalzitriol wird durch den Phophatspiegel reguliert: niedrige Phosphatspiegel stimulieren die 1α-Hydroxylase in der Niere und damit die Bildung von Kalzitriol. Aktives Vitamin D fördert die enterale Aufnahme von Kalzium und Phosphat und die Zunahme der Knochenmatrix (Osteoblasten ↑).

Kalzitonin entsteht in den C-Zellen der Schilddrüse und wirkt dem Parathormon entgegengesetzt, d.h., es **senkt den Kalziumspiegel** im Blut. Seine Sekretion wird durch hohe Kalziumkonzentrationen sowie die gastrointestinalen Hormone Cholezystokinin, Gastrin und Glukagon gefördert. Kalzitonin hat als Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom zusätzlich diagnostische Bedeutung.

Tab. 4.1 gibt eine Übersicht über die an der Kalziumhomöostase beteiligten Hormone. **Abb. 4.1** zeigt die Mechanismen bei Hypokalzämie.

Erkrankungen der Nebenschilddrüse betreffen die Parathormonsekretion und gehen mit dessen Über- oder Unterproduktion einher. Als häufige Auslöser kommen Tumoren, anlagebedingte Störungen oder iatrogene Schädigungen in Frage.

PATHO

Tab. 4.1 An der Kalziumhomöostase beteiligte Hormone

	Parathormon	Kalzitriol	Kalzitonin
Niere	Phosphat-Resorption ↓ Kalzium-Resorption ↑ 1α-Hydroxylase-Expression ↑	–	–
Darm	Kalzium-Absorbtion ↑ (indirekt über Stimulation von Kalzitriol)	Kalzium- und Phosphat-Absorption ↑	Verzögerung des Verdauungsvorgangs
Knochen	Osteoklastenaktivität ↑ *	Osteoklastenaktivität ↓	Osteoklastenaktivität ↓

* Eine negative Knochenbilanz wird nur bei pathologisch erhöhten PTH-Werten erreicht, nicht durch physiologische Schwankungen.
↑ = erhöht, ↓ = vermindert

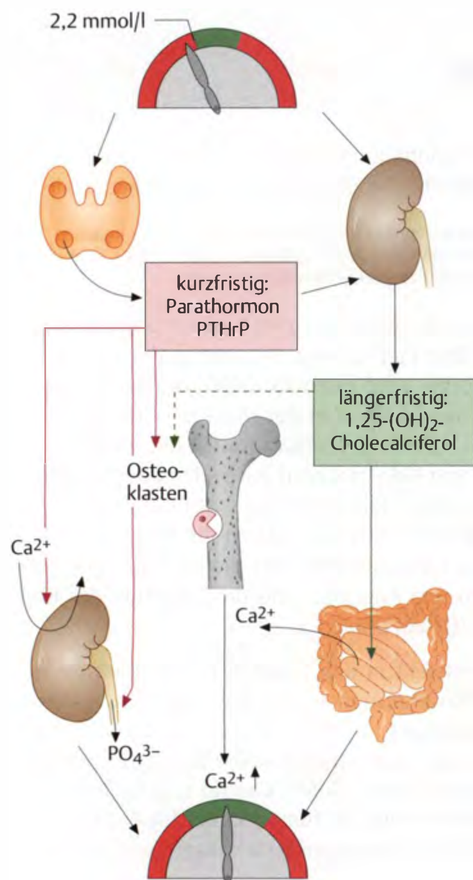


Abb. 4.1 Regulation der Kalziumhomöostase. Sinkt der Kalziumspiegel im Blut unter den Normwert ab, wird aus der Nebenschilddrüse vermehrt Parathormon ausgeschüttet. **Parathormon** steigert in der Niere die Absorption von Kalzium, die Ausscheidung von Phosphat und die Bildung von **Kalzitriol** (1,25-[OH]2-Cholecalciferol). Am Knochen fördert es die Osteoklastenaktivität. Kalzitriol steigert die Absorption von Kalzium und Phosphat aus dem Darm und – bei pathologisch hohen PTH-Spiegeln – die Osteoklastenaktivität. Diese Mechanismen führen zur Steigerung des Kalziumspiegels im Blut. **Kalzitonin** ist für die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase von geringerer Bedeutung. Kalzitonin vermag bei erhöhten Kalziumspiegeln die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen zu hemmen. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

4.1.2 Diagnostik

Wegweisend für die Diagnosestellung ist die Bestimmung der Serumwerte von Kalzium, Phosphat und PTH. Die alkalische Phosphatase spiegelt die Knochenbeteiligung wider. Eine Übersicht über die Laborwerte bei den entsprechenden Krankheitsbildern gibt **Tab. 4.2**.

4.2 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Synonym: autonomer Hyperparathyreoidismus (HPT)

DEFINITION Überfunktionszustand der Nebenschilddrüsen mit autonomer Produktion und Sekretion von Parathormon.

Tab. 4.2 Interpretation der Laborveränderungen bei Nebenschilddrüsenerkrankungen

PTH	Kalzium	Phosphat	Diagnose
↑	↑	↓	primärer Hyperparathyreoidismus
↑	↓	↓	sekundärer Hyperparathyreoidismus
↑	↑	↑	tertiärer Hyperparathyreoidismus
↓	↓	↑	Hypoparathyreoidismus
↓	↑	normal	Tumor-Hyperkalzämie, Sarkoidose, Vitamin-D-Intoxikation*

* Hier sind die negativen Feedback-Mechanismen noch intakt, daher ist die Parathormonausschüttung vermindert.
↑ = erhöht, ↓ = vermindert

Epidemiologie: Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine häufige Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 25/100000 Einwohnern (Prävalenz bei stationären Patienten 1/1000). Frauen erkranken häufiger als Männer.

Ätiopathogenese:
- ca. 80 % **solitäre Adenome** der Nebenschilddrüsenzellen
- ca. 5 % multiple Adenome
- ca. 15 % nichtneoplastische Hyperplasie der Nebenschilddrüse
- < 1 % Nebenschilddrüsenkarzinom.

Ein primärer HPT kann zudem mit einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN I oder II) kombiniert sein.

Die exzessive Sekretion von Parathormon hat folgende Konsequenzen:
- **Gesteigerte Bildung von Vitamin D_3** (Kalzitriol) mit Stimulation der renalen Kalzium-Rückresorption und der intestinalen Kalzium-Aufnahme.
- **Verstärkte Mobilisation des Knochen-Kalziums** durch aktivierte Osteoklasten: Dadurch kommt es zum Knochenumbau und zu einer negativen Knochenbilanz. Skelettschäden entstehen infolge der generalisiert verminderten Knochenmineralisierung (**Fibrosteoklasie**). Im Spätstadium finden sich u. U. Pseudotumoren aus Osteoklasten („**braune Tumoren**“) als Zeichen der sog. Ostitis fibrosa cystica generalisata von Recklinghausen (heute allerdings nur mehr selten).
- Beide Mechanismen erhöhen den Kalzium-Spiegel im Blut (**Hyperkalzämie**) und erhöhen so das Kalzium- und Phosphatangebot in der Niere (Hyperkalzurie und Hyperphosphaturie), was mit der Entwicklung einer Nephrolithiasis und Nephrokalzinose einhergeht. Darüber hinaus wird die Gastrinsekretion gesteigert → erhöhte Azidität und Ausbildung von Magenulzera.

PATHO

Klinik: Die meisten Patienten bemerken keine subjektiven Beschwerden. Typisch sind die Organmanifestationen an Skelettsystem, Niere und Intestinaltrakt sowie das Hyperkalzämiesyndrom.
- **Hyperkalzämiesyndrom:** Die Hyperkalzurie bedingt einen partiellen renalen Diabetes insipidus mit **Polyurie** und konsekutiver **Polydipsie**. Übelkeit und Erbrechen sind Folge der Hyperkalzämie. Die gastrointestinalen

und renalen Flüssigkeitverluste führen zu Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie) und fördern das Auftreten von Herzrhythmusstörungen (QT-Zeit-Verkürzung). **Cave:** Bei Neugeborenen und Säuglingen kann ein Hyperparathyreoidismus wegen des Flüssigkeitsverlustes durch Erbrechen zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

- **Knochenschmerzen** durch die Osteoporose und pathologische Frakturen sind häufig. Radiologisch fassbar sind **Osteolysen** (50 %), die bevorzugt an Händen und Füßen, seltener am Schädel, an den Rippen und der Wirbelsäule sowie dem Becken auftreten.
- **Nephrolithiasis** (40–50 %) und selten eine Nephrokalzinose sind die Folge des hohen Kalzium-Phosphat-Produkts im Urin. Klinisch können Nieren- oder Harnleiterkoliken auftreten.
- **Magen-** und **Duodenalulzera** (50 %) entstehen durch eine gesteigerte Gastrinproduktion und gehen mit epigastrischen Schmerzen einher. Unspezifische Symptome wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Meteorismus oder Gewichtsverlust werden ebenso beobachtet.
- **Pankreatitiden** (10 %) können den Kalziumspiegel senken und so einen pHPT maskieren.
- Des Weiteren können **neuromuskuläre** Symptome (Muskelschwäche, rasche Ermüdbarkeit) und psychische Auffälligkeiten (Depression) vorhanden sein.

Komplikationen: Die **hyperkalzämische Krise** wird durch eine akute Exazerbation eines pHPT ausgelöst und kann nach einer Behandlung mit Vitamin-D-Präparaten, Thiaziden (→ fördert die Ca^{2+}-Retention) oder Kalzium auftreten. Dabei werden folgende Symptome beobachtet:

- Polyurie, Polydipsie bzw. Eintreten eines Nierenversagens mit Oligo/Anurie
- Erbrechen, Exsikkose, Adynamie
- psychotische Erscheinungen, Somnolenz, Koma.

Die Letalität ist aufgrund der häufig auftretenden Herzrhythmusstörungen sehr hoch (50 %). Des Weiteren bilden sich durch den Anstieg des Serum-Phosphats Kalzium-Phosphat-Komplexe, die ausfallen und zu **Kalzifizierungserscheinungen** im gesamten Körper (z. B. Herz, Lunge, Gelenke) führen.

Diagnostik: Wegweisend ist ein erhöhter Serum-Kalzium-Spiegel (> 2,6 mmol/l) bei gleichzeitiger Erhöhung des Parathormons (**Tab. 4.2**). Zusätzlich bestehen eine Hypophosphatämie und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Polyuriebedingt kann sich eine Hypokaliämie finden.

Die **Sonografie** der Nieren gibt Aufschluss über den Fortschritt der Erkrankung. **Nierensteine** (echodichte rundliche Struktur mit Schallauslöschung) oder eine **Nephrokalzinose** (diffuse Kalkablagerungen im Parenchym) können gut dargestellt werden.

Die Nebenschilddrüsen werden am besten **sonografisch** beurteilt. Adenome imponieren als echoarme Raumforderung mit echoreichem Saum. Die **Szintigrafie** wird

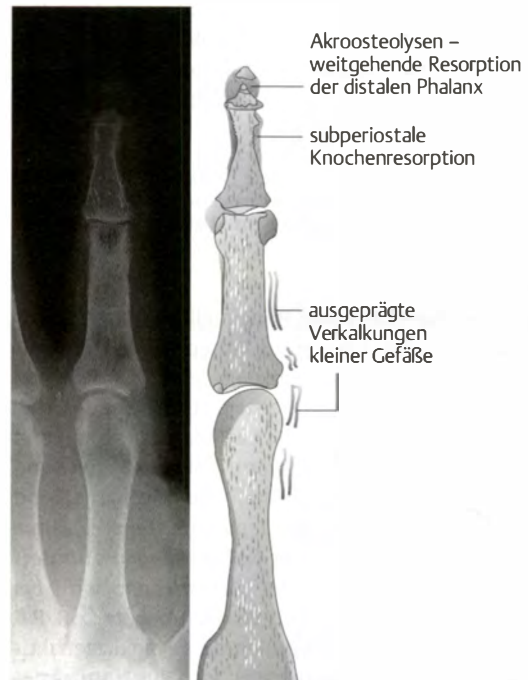


Abb. 4.2 Knochenbefunde bei Hyperparathyreoidismus. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

bei Rezidivuntersuchungen oder bei intraoperativ nicht auffindbaren bzw. ektop gelegenen Nebenschilddrüsen eingesetzt.

Im **Röntgenbild** können an den Fingern (**Abb. 4.2**), Händen und Füßen sowie an Schädel, Wirbelsäule, Becken und Rippen **subperiostale Osteolysezonen** detektiert werden.

Differenzialdiagnosen:

> MERKE Bei den meisten Hyperkalzämie-Patienten ist eine **Tumorerkrankung** für die Erhöhung des Kalziumspiegels verantwortlich.

- **Osteolyse** (PTH ↓): z. B. infolge von Metastasen oder eines Plasmozytoms
- **paraneoplastische Hyperkalzämie** (parathormonverwandtes Peptid [PTHrP] ↑, PTH ↓): z. B. bei Bronchialkarzinom
- **Morbus Paget** (häufige Koinzidenz mit pHPT)
- **Sarkoidose, Tuberkulose** (→ Verantwortlich für die Hyperkalzämie ist die von den Makrophagen verstärkt gebildete 1α-Hydroxylase. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Bildung von Kalzitriol.)
- **Immobilisation** (→ Ca^{2+}-Freisetzung aus dem Skelett)
- **medikamentös induzierte Hyperkalzämie** (z. B. Vitamin-D-Intoxikation, ASS-Intoxikation, Tamoxifen bei Brustkrebsmetastasen)
- **familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie:** harmlos, keine Symptome, Hyperkalzämie bei relativer Hypokalziurie, evtl. Parathormon leicht erhöht, autosomal-do-

RADIO

minanter Erbgang, Mutation im kalziumsensitiven Rezeptorgens von Niere und Nebenschilddrüse.
- **fehlende Glukokortikoide** (→ Glukokortikoide steigern die Kalzium- und Phosphatausscheidung): z. B. Morbus Addison).

Eine weitere Ursache der Hyperkalzämie ist das sog. Harte-Wasser-Syndrom, das heutzutage aufgrund der modernen Dialysetechnik jedoch wesentlich an Bedeutung verloren hat. Dabei wurde die Dialyse mit zu hohem Kalziumgradienten durchgeführt.

Therapie:

Therapie der Hyperkalzämie: Prinzipiell gilt es, die Kalziumzufuhr möglichst niedrig zu halten (Cave: Mineralwasser oder Milch), aber trotzdem eine ausreichende **Flüssigkeitszufuhr** zu gewährleisten (Urinmenge > 2 l/d). Thiaziddiuretika (reduzieren die Ca^{2+}-Ausscheidung) und Digitalis (erhöht die Ca^{2+}-Konzentration im Serum und steigert so die Konzentrationskraft des Myokards) sind streng kontraindiziert! Bei ausgeprägter Hyperkalzämie ist die Infusion physiologischer **NaCl-Lösungen** erforderlich. Furosemid i. v. steigert die Kalziurie und wird bei Flüssigkeitsretention eingesetzt. **Bisphosphonate** (z. B. Pamidronat oder Clodronat) hemmen die Osteoklastenaktivität und führen innerhalb weniger Tage zur Normalisierung des Kalziumspiegels. Ebenfalls kann Kalzitonin i. v. zur Senkung des Kalziumspiegels angewandt werden.

Operative Therapie: Die operative Entfernung des autonomen Nebenschilddrüsengewebes gilt bei symptomatischem pHPT als **Therapie der Wahl**. Der Erfolg der Operation ist wesentlich von der Erfahrung des Chirurgen abhängig. Das OP-Verfahren wird im Kap. Chirurgie auf S. B 100 näher erläutert. Um nach einer Entfernung aller 4 Nebenschilddrüsen einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu verhindern, wird Nebenschilddrüsengewebe in die Armmuskulatur oder in den M. sternocleidomasteoideus retransplantiert. Anschließend müssen engmaschige Laborkontrollen durchgeführt werden.

Therapie der hyperkalzämischen Krise:
- **kausale Therapie der Grundererkrankung**, Einstellen der Kalziumzufuhr
- **forcierte Diurese** z. B. mit 5 l 0,9 % NaCl und Furosemid unter engmaschiger Elektrolytkontrolle
- bei prärenaler Niereninsuffizienz mit Oligo-/Anurie **kalziumfreie Hämodialyse**
- **Bisphosphonate** bei tumorbedingter Hyperkalzämie, Glukokortikoide bei Vitamin-D-Intoxikation.

4.3 Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

DEFINITION
- **sekundärer HPT** (sHPT): Reaktive Erhöhung von Parathormon aufgrund niedriger Kalzium-Spiegel im Serum durch kontinuierliche Stimulation der Nebenschilddrüsen.
- **tertiärer HPT** (tHPT): Extremvariante eines sHPT mit gestörtem negativem Feedback-Mechanismus und überschießender Sekretion von PTH.

Ätiologie:
- Der sHPT tritt meist im Rahmen einer **chronischen Niereninsuffizienz** (renale Osteopathie; s. Niere S. 368), bei einem Vitamin-D-Mangel (Osteomalazie), seltener bei Malassimilationssyndromen, Leberzirrhose oder Cholestase (Vitamin-D-Synthesestörung) auf.
- tHPT als autonomes Adenom oder hyperplastischer Bereich nach **langjähriger chronischer Niereninsuffizienz.**

Klinik: Die klinischen Symptome der Grunderkrankung stehen im Vordergrund. Typischerweise kommt es zu Beschwerden am Bewegungsapparat wie Knochenschmerzen, Deformitäten der Wirbelsäule und langen Röhrenknochen sowie pathologischen Frakturen. Bei Kindern kann sich ein renaler Minderwuchs entwickeln (→ Azothämie bei Niereninsuffizienz hemmt zusätzlich die GH-Sekretion).

Beim tHPT werden häufig extraossäre Verkalkungen gefunden.

Diagnostik: Die Bestimmung des Serum-Kalziums sowie der Parathormon-Spiegel ist auch hier ausschlaggebend (**Tab. 4.2**). Charakteristisch ist die Hypokalzämie bei gleichzeitiger Hyperphosphatämie. Durch die Niereninsuffizienz sind normalerweise harnpflichtige Substanzen ebenfalls erhöht. Die alkalische Phosphatase spiegelt das Ausmaß der Knochenbeteiligung wider. Bei tertiärem Hyperparathyreoidismus ist das Serumkalzium erhöht.

Die Diagnose wird mithilfe des **Röntgenbefundes** gesichert. Typisch sind die subperiostalen und subchondralen **Knochenresorptionen** an den Händen sowie im Schulter- und Beckenbereich. Das Ausmaß der **Osteomalazie** lässt sich durch die erhöhte Strahlentransparenz recht gut beurteilen. Charakteristisch sind auch die Looser-Umbauzonen (streifenförmige Aufhellung im Röhrenknochen durch die verminderte Knochenmineralisierung und kompensatorische Bildung von osteoidem Gewebe), die bevorzugte Bruchstellen darstellen. RADIO

Therapie: Die Therapie der Grunderkrankung steht im Vordergrund. Symptomatisch werden Vitamin D und Kalzium verabreicht. Beim tHPT ist eine Operation indiziert, wenn die Patienten nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen.

4.4 Hypoparathyreoidismus

DEFINITION Unterfunktion der Nebenschilddrüsen mit einer Mangelsekretion an Parathormon.

Ätiologie: Zu den Ursachen zählen:
- **iatrogene Schädigung:** Am häufigsten tritt ein Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenresektion bzw. Operation der Nebenschilddrüsen auf. Wesentlich seltener nach Bestrahlung.
- **idiopathische Funktionsstörung:** Wahrscheinlich im Rahmen einer autoimmunen Reaktion (Spätmanifestation)
- langfristige **Hypomagnesiämie**

- Aplasie der Epithelkörperchen und des Thymus (**Di-George-Syndrom**).

Klinik: Die klinische Symptomatik wird durch die Hypokalzämie bestimmt:
- **Tetanie**: Niedrige Kalziumkonzentrationen führen zu einer verstärkten neuromuskulären Erregbarkeit und damit zu Krämpfen, Pfötchenstellung der Hände, Spitzfußstellung, „Karpfenmund" und Laryngospasmus. Bei viszeraler Beteiligung bestehen abdominelle Spasmen mit Bauchschmerzen und ggf. begleitender Diarrhö sowie ein verstärkter Harndrang.
- **periorale Parästhesien**
- **Organschäden:** Durch die Hyperphosphatämie verursachte paradoxe Verkalkungen der Augenlinse (tetanische Katarakt) und der Basalganglien (Morbus Fahr), Zahnentwicklungsstörungen, Alopezie, Osteosklerose, psychische Veränderungen, Minderwuchs.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung lassen sich das **Chvostek-Zeichen** (Zucken des Mundwinkels nach Beklopfen des N. facialis) und das **Trousseau-Zeichen** (Pfötchenstellung nach Anlegen und Aufpumpen einer Blutdruckmanschette) nachweisen. Im EKG zeigt sich eine Verlängerung der QT-Zeit.

Richtungsweisend ist die Bestimmung der entsprechenden Laborparameter (Ca^{2+} und Mg^{2+} ↓, Phosphat ↑, PTH ↓, AP normal). Im Urin finden sich ferner hohe Ca^{2+}- und Phosphat-Konzentrationen.

Der **Ellsworth-Howar-Test** dient dem Nachweis eines Pseudohypoparathyreoidismus (zu geringer Anstieg von Phosphat im Urin nach PTH-Injektion).

Differenzialdiagnosen: Vom Hypoparathyreoidismus gilt es folgende Erkrankungen abzugrenzen:
- **andere Ursachen einer Hypokalzämie:**
  - Pseudohypoparathyreoidismus
  - Rachitis, Osteomalazie (Vitamin-D-Mangel)
  - akute Pankreatitis (Labor, Klinik)
  - Malabsorptionssyndrome
  - EDTA/Citrat-Blutgabe
  - Niereninsuffizienz
- **normokalzämische Tetanie:** respiratorische Alkalose im Rahmen einer Hyperventilation.
- **Pseudohypoparathyreodismus**: Parathormonresistenz infolge eines Defekts im PTH-Rezeptor-Gens. Bildung und Sekretion von PTH sind nicht beeinträchtigt. Es gibt 2 Typen, wobei der **Typ I** autosomal-dominant vererbt wird (Defekt des Adenylatcyclase-Systems), und der **Typ II** sporadisch auftritt (Defekt in der cAMP-abhängigen Übertragung). Der Typ Ia geht mit einem charakteristischen Phänotyp einher (sog. hereditäre Albright-Osteodystrophie). Diese Kinder werden meist zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr klinisch auffällig mit:
  - Skelettveränderungen: Kleinwuchs mit gedrungenem Körperbau, Brachydaktylie, Brachymetakarpie (v.a. Os metacarpale IV und V), kurzer Hals, verdickte Schädelkalotte
  - Adipositas
  - subkutane, gelenknahe Verkalkungen
  - Katarakt
  - Verkalkungen der Basalganglien
  - mentaler Retardierung.
- **Diagnostisch** fallen Hypokalzämie und Hyperphosphatämie auf. PTH ist reaktiv erhöht. Eine Hyperkalzurie tritt bei keinem der Typen auf.

Als **Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus** wird ein Krankheitsbild bezeichnet, das den charakteristischen Phänotyp der hereditären Albright-Osteodystrophie aufweist, jedoch mit völlig normalen Laborbefunden einhergeht.

Therapie:
Akute Tetanie: Nach einer Blutentnahme (ggf. später Ca^{2+}-Bestimmungen) werden 20 ml einer 10 %igen **Kalziumglukonatlösung** langsam infundiert und die Blutwerte kontrolliert (**Cave:** besonders langsame Infusion beim digitalisierten Patienten!).

Dauertherapie: Der Kalziumspiegel sollte möglichst im unteren Normbereich gehalten und der Phosphatspiegel gesenkt werden. Dies gelingt mittels
- **Kalzium-Präparaten** (Erhöhung des intestinalen Ca^{2+}-Angebots)
- **Kalzitriol** (1,25-OH-Vitamin D) (steigert die Ca^{2+}-Resorption, 25-OH-Vitamin D ist bei Hypoparathyreoidismus wirkungslos).

PHARMA

MERKE Vorsicht bei Digitalis-Patienten: Kalzium und Digitalis wirken synergistisch, sodass es bei gleichzeitiger Applikation zu Herzrhythmusstörungen kommen kann!

Prognose: Bei gut eingestellter medikamentöser Behandlung ist die Prognose gut. Bei Überdosierung kann eine Hyperkalzämie mit Nephrolithiasis/Nephrokalzinose auftreten, daher sind die engmaschige Kontrolle von Blut- und Urinwerten sowie die regelmäßige Sonografie der Nieren obligat. Den Patienten wird ein Notfallausweis ausgestellt und sie müssen über die Symptome einer Hyperkalzämie aufgeklärt werden.

5 Erkrankungen der Nebenniere

5.1 Grundlagen

5.1.1 Anatomie

Die Nebenniere besteht aus Rinde und Mark. Die **Nebennierenrinde** (NNR) ist mesodermalen Ursprungs und gliedert sich in 3 Zonen, die jeweils unterschiedliche Hormone (allesamt Steroidhormone) produzieren: die außen gelegene Zona glomerulosa (**Aldosteron-Produktion**), die mittlere Zona fasciculata (**Glukokortikoid-Produktion**) und die dem Mark anliegende Zona reticularis (**Androgen-Produktion**).

Neuroektodermale Zellen, die während der Ontogenese aus dem Sympathikusgrenzstrang eingewandert sind, bilden das **Mark**. Sie produzieren die Katecholamine **Adrenalin** und **Noradrenalin**.

5.1.2 Physiologie und Pathophysiologie

Die Nebenierenrinde unterliegt der parakrinen Steuerung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Sie stellen klassische Regelkreise dar, in denen über Feedback-Mechanismen die hormonelle Produktion gesteuert wird.

Alle Steroidhormone werden aus Cholesterin gebildet (Abb. 5.1) und sind durch ihre lipophile Struktur membrangängig. Die Nebenniere kann keine nennenswerte Menge an Cholesterin speichern, sodass die situationsabhängige Feinregulierung besonders wichtig ist.

Aldosteron: Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen der Niere aus Prorenin freigesetzt. Reiz hierfür sind niedrige Natriumkonzentrationen sowie Volumen- oder Druckminderungen. In der Leber spaltet Renin Angiotensinogen zu Angiotensin I. Angiotensin I wird wiederum vom vorwiegend in der Lunge gebildeten Angiotensin-Converting-Enzym (**ACE**) zum biologisch aktiven Angiotensin II (AT II) gespalten. AT II bindet in der Zona glomerulosa an die membranständigen Angiotensin-II-Rezeptoren-Typ 1 (**AT_1**) und stimuliert so die Aldosteronproduktion. ACTH und bereits gering erhöhte Kaliumkonzentrationen stimulieren mit geringerer Potenz. Aldosteron wirkt auf die distalen Tubuluszellen der Niere und führt zu einer **Natrium-** und **Wasserretention** sowie **Kaliumexkretion**. Des Weiteren sensibilisiert es die Katecholaminrezeptoren der peripheren Gefäße (→ Erhöhung des peripheren Widerstands). Dadurch wird die Reninproduktion gedrosselt und der Regelkreis geschlossen. In seiner biologisch aktiven Form hat Aldosteron eine Plasmahalbwertszeit von 20–30 min. Die inaktive, an Transcortin gebundene Form weist eine deutlich längere Halbwertszeit auf.

Kortisol: Die Kortisolproduktion ist Teil der hypothalamisch-hypophysären Achse. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) erreicht die Hypophyse über deren Portalsystem und stimuliert im HVL die ACTH-Produktion. Dieses aktiviert die Kortisolausschüttung in den Zellen der Zona fasciculata. Kortisol wirkt wiederum negativ rückkoppelnd auf CRH. Viele Stimuli können auf diesen Mechanismus flexibel einwirken, dazu gehören kortikale Reize, Katcheolamine und Zytokine. Proopiomelanocortin (POMC) ist das Vorläuferprotein von ACTH. Es ist Grundlage einer Reihe von kleineren Peptiden, denen ebenfalls ein geringer Einfluss auf die Kortisolproduktion nachgewiesen werden konnte. Kortisol wird nach einem **zirkadianen Rhythmus** freigesetzt: Besonders hoch ist die Sekretion morgens nach dem Aufwachen. Die Halbwertszeit ist kurz (60–90 min). Circa 80 % des Kortisols sind an Transcortin gebunden, deutlich weniger an Albumin.

Kortisol löst systemisch folgende **Effekte** aus:

- Stoffwechsel: **katabole** Wirkung (Eiweißabbau in Muskulatur, Knochen, Haut und lymphatischem Gewebe), Steigerung der Lipolyse, Erhöhung der Glukoneogenese (diabetogene Wirkung)
- **mineralkortikoide** Wirkung

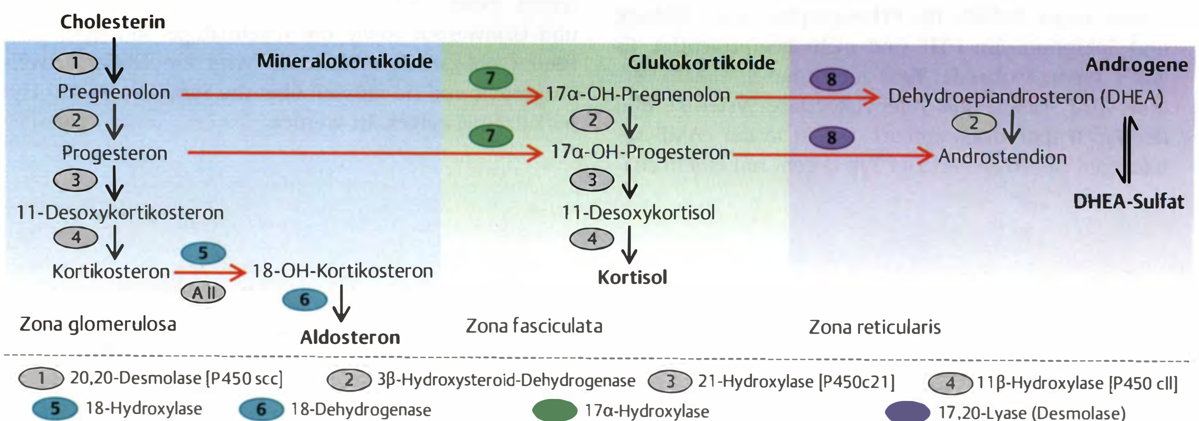


Abb. 5.1 Biosynthese der Steroidhormone. [aus: Klinke, Silbernagel et al., Physiologie, Thieme, 2010]

- **antiinflammatorische und immunsuppressive** Wirkung
- gesteigerter **Abbau** von Bindegewebe und Knochen, zusätzlich **Vitamin-D-antagonistische** Wirkung
- erhöhte **Empfindlichkeit** gegenüber **Katecholaminen**.

Androgene: Die Androgenproduktion wird ebenfalls über ACTH reguliert. Es induziert die Synthese von **Androstendion** und Dehydroepiandrosteron (**DHEA**). Der Hauptanteil von DHEA liegt als Sulfat vor.

PATHO

Erkrankungen der Nebenniere manifestieren sich mit einer Über- oder Unterproduktion von Steroidhormonen oder einem autonomen Wachstum. Die Ursache für die Überproduktion kann dabei in der Nebenniere selbst, ihrer autonomen Stimulation oder in den übergeordneten Zentren gefunden werden. Unterfunktionen werden häufig durch einen Funktionsverlust der Zellen oder durch fehlende Stimulation hervorgerufen.

5.1.3 Diagnostik

Nebennierenerkrankungen werden anhand eines Stufenschemas bestehend aus Anamnese, Hormonbestimmung, Funktionstests und bildgebenden Verfahren zur Lokalisationdiagnostik diagnostiziert. Zu den Funktionstests zählen **Stimulations-** (z. B. ACTH-Test und CRH-Test) und **Suppressionstests** (z. B. Dexamethasontest). Sie ermöglichen die Beurteilung der Nebennierenfunktion sowie die differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen primären (z. B. Adenom der NNR) und sekundären (z. B. Adenom der Hypophyse) Ursachen. Es stehen folgende Funktionstests zur Verfügung:

Dexamethasontest: Er ist indiziert zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms und kann sowohl als Kurztest als auch als hochdosierter Hemmtest durchgeführt werden. Beim **Kurztest** (**niedrig dosierter Dexamethason-Hemmtest**) werden spätabends 2 mg Dexamethason oral verabreicht und am nächsten Morgen die Konzentration von Kortisol im Plasma bestimmt. Normalerweise wird Kortisol auf < 2–3 µg/dl supprimiert (**Cave:** Unter anderem bei Stress oder Alkoholabusus wird Dexamethason beschleunigt verstoffwechselt, sodass eine ausreichende Suppression ausbleibt). Fehlt die physiologische Suppression, muss eine erweitere Hormonanalyse zur Ursachenabklärung angeschlossen werden.

Mithilfe des **hoch dosierten Dexamethasontests** lässt sich ein Hyperkortisolismus differenzialdiagnostisch abklären. Dabei werden über 2 Tage hindurch alle 6 h 2 mg Dexamethason appliziert und danach die Plasmakonzentrationen von Kortisol und ACTH bestimmt. Bei einem hypophysären Cushing-Syndrom wird das Kortisol um die Hälfte unterdrückt, bei paraneoplastischer Sekretion bleibt jede Suppression aus.

CRH-Stimulationstest: ACTH wird vor und nach der i. v.-Applikation von CRH bestimmt. Indiziert ist er bei Verdacht auf Cushing-Syndrom (Anstieg von ACTH bei zentralem Morbus Cushing, kein Ansprechen bei ektoper ACTH-Produktion). In der Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (S. 290) wurde er mittlerweile vom ACTH-Test oder dem Insulinhypoglykämietest abgelöst.

ACTH-Stimulationstest: Vor und nach i. v.-Gabe von ACTH wird das Kortisol im Plasma gemessen. Eine primäre NNR-Insuffizienz ist durch erhöhte basale ACTH- und erniedrigte Kortisolspiegel gekennzeichnet, die auch nach Stimulation mit ACTH nicht ansteigen. Zusätzlich kann hiermit eine defekte Steroidsynthese nachgewiesen werden.

Aldosteron-Suppressionstest: Die Gabe eines ACE-Hemmers führt zur Senkung des Plasma-Aldosterons, die beim primären Hyperaldosteronismus ausbleibt.

Clonidin-Suppressionstest: Clonidin hemmt präsynaptisch die Noradrenalinfreisetzung. Bei essenziellen Hypertonikern sollte folglich nach 180 min die Katecholaminkonzentration im Plasma erniedrigt sein. Indiziert ist er bei Verdacht auf ein Phäochromozytom (keine Suppression).

5.2 Erkrankungen der Nebennierenrinde

5.2.1 Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)

DEFINITION Das **Cushing-Syndrom** entsteht infolge eines chronisch erhöhten Kortisolspiegels und ist durch die Kardinalsymptome Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Hypertonus und Muskelschwäche charakterisiert. Der Begriff **Morbus Cushing** bezeichnet den zentral ausgelösten, ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus.

Epidemiologie: Die häufigste Form ist der **iatrogen** induzierte (exogene) Hyperkortisolismus, der nach einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden oder ACTH auftritt. Die endogenen Formen sind selten (Inzidenz 1 : 100000 pro Einwohner und Jahr).

Ätiologie und Einteilung: Tab. 5.1 zeigt eine Übersicht über Ätiologie und Einteilung eines Hyperkortisolismus. **Abb. 5.2** stellt seine pathophysiologischen Entstehungsmechanismen dar.

Tab. 5.1 **Ätiologie und Einteilung des Hyperkortisolismus**

Typ	Ursache
exogen	Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden oder ACTH
endogen	
• ACTH-abhängig mit sekundärer NNR-Hyperplasie (zentral)	Morbus Cushing (70 %): meist Mikroadenom des HVL
	paraneoplastische ACTH-Produktion (z. B. Bronchialkarzinom) oder CRH-Produktion = ektope Form
	alkoholinduziertes Cushing-Syndrom (zählt zu den Pseudo-Cushing-Formen, da ohne autonome Hormonsekretion)
• ACTH-unabhängige, primäre Form (adrenal)	NNR-Tumoren (15 %, Erwachsene: meist Adenome, Kinder: meist Karzinome) = adrenale Form
	mikronoduläre Hyperplasie oder Dysplasie (selten)

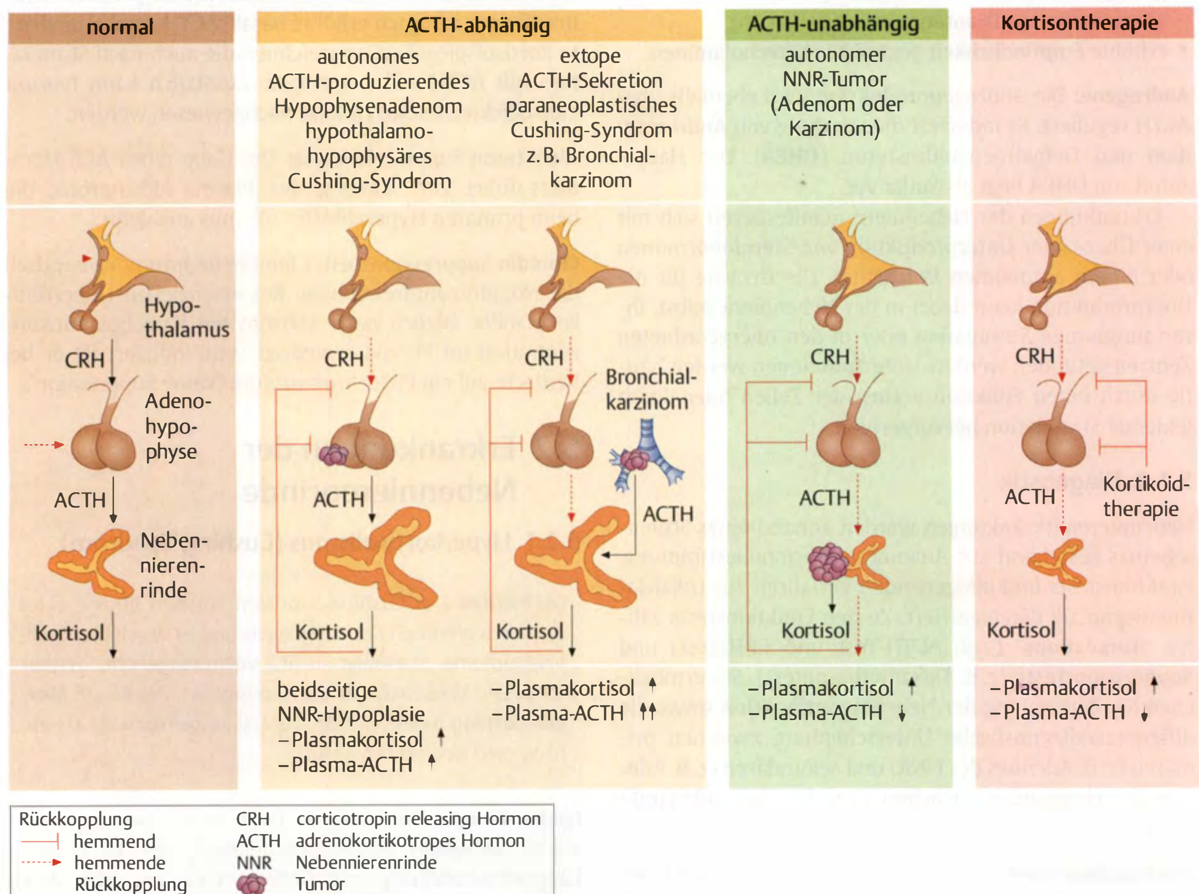


Abb. 5.2 **Ätiologie des Hyperkortisolismus** . [aus: Thiemes Innere Medizin, Thieme, 1999]

PATHO

Klinische Pathologie: Die **zentrale Form** ist charakterisiert durch gleichmäßig hyperplastisch vergrößerte und spongiozytär veränderte Zonae fasciculata und reticularis.

Die **adrenale Form** zeigt meist ein unilateral gelegenes Adenom mit gleichzeitiger NNR-Hypoplasie der ipsi- und kontralateralen Seite. Sehr selten lässt sich eine Adenomatose (primäre noduläre Dysplasie) oder ein Karzinom nachweisen.

Beim **iatrogenen Cushing-Syndrom** infolge Therapie mit **Glukokortikoiden** wird die Nebennierenrinde atroph und es zeigen sich regressive Veränderungen in den Zonae fasciculata et reticularis. Die Atrophie der NNR beginnt erst nach einer Anwendungsdauer von 5–30 Tagen. Bei einer Therapie mit **ACTH** zeigen sich dieselben Veränderungen wie bei der zentralen Form.

Bei der **paraneoplastischen Form** sind die äußeren beiden Rindschichten (Zona fasciculata und Zona reticularis) ebenso diffus hyperplastisch.

Klinik:

Kortisol-induzierte Effekte:

- Adipositas: Besonders charakteristisch ist die stammbetonte Fetteinlagerung (**Stammfettsucht**) mit supraklavikulären Fettpolstern, einem Stiernacken und dem sog. „Vollmondgesicht“ (**Abb. 5.3**)
- **Osteoporose, Pergamenthaut** (Ekchymosen und multiple Einblutungen der Haut) und **Muskelschwäche** (vermehrter Eiweißabbau)
- steroidinduzierter **Diabetes mellitus** durch die Insulin-antagonistische Kortisolwirkung und die gesteigerte Glukoneogenese (→ Glukoseproduktion aus den Aminosäuren durch den vermehrten Eiweißabbau)
- **Hypertonus** durch die mineralokortikoide Wirkung des Kortisols und Aktivierung endogener Vasopressoren (Plethora = rote Wangen)
- Lymphopenie mit **erhöhter Infektanfälligkeit**, Eosinopenie, gleichzeitig Leuko-, Thrombo- und Erythrozytose
- Wundheilungsstörungen und **Striae rubrae/distensae** (mind. 1 cm breit und livide) infolge der Hemmung der Fibroblastenaktivität
- psychische Veränderungen (häufig Depression, Impotenz, Libidoverlust).

ACTH-induzierte Effekte: Beim sekundären Hyperkortisolismus kommt es aufgrund der hohen ACTH-Spiegel zusätzlich zu einer Vermehrung von Androgenen. Klinisch äußert

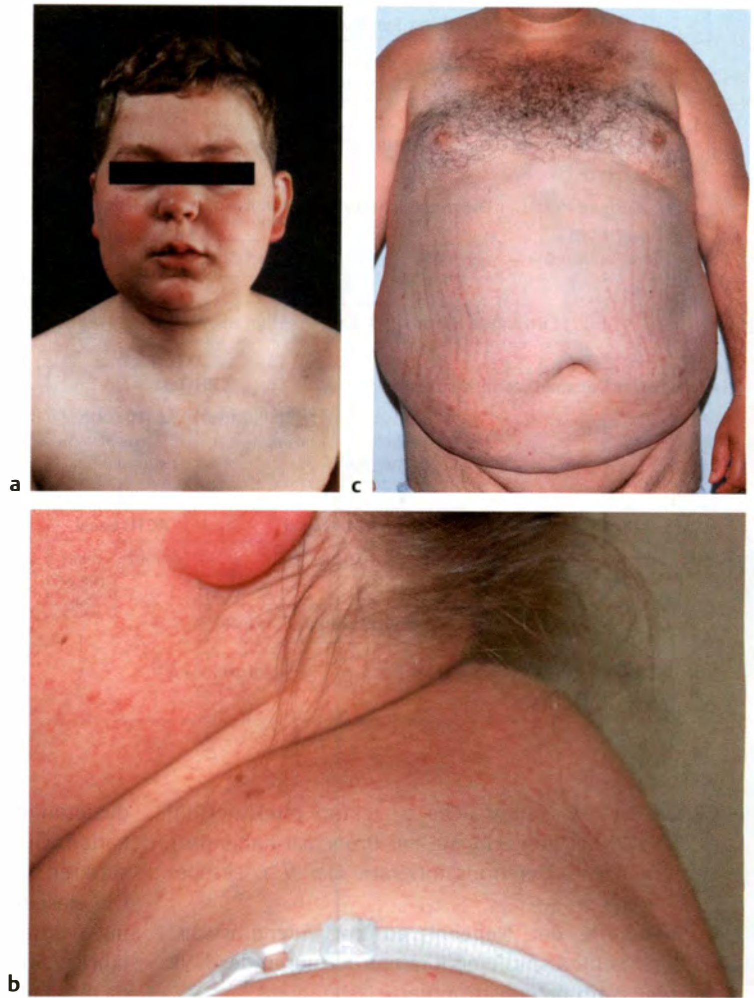


Abb. 5.3 **Klinik bei Cushing-Syndrom.**
a Vollmondgesicht. **b** Stiernacken. **c** Striae distensae.
[a und b: aus Balletshofer et al., Endokrinologie und Diabetes, Thieme, 2009; c: aus Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

sich dies mit Akne sowie Virilisierungserscheinungen, Hirsutismus und Zyklusstörungen bei Frauen sowie einem frühzeitigen Wachstumsstillstand bei Kindern. Insbesondere bei ektoper ACTH-Produktion kommt es darüber hinaus zu einer Hyperpigmentierung der Haut (→ exzessiv hohe ACTH-Konzentrationen stimulieren Melanozyten).

Diagnostik: Im Vordergrund steht der laborchemische Nachweis eines Hyperkortisolismus (**Abb. 5.4**). Ist dieser bestätigt, muss seine Ursache mittels Funktionstests und bildgebender Verfahren differenzialdiagnostisch weiter geklärt werden.

Nachweis eines Hyperkortisolismus: Das **Kortisol-Tagesprofil** zeigt eine aufgehobene Tagesrhythmik, im 24-Stunden-Urin ist die Ausscheidung von freiem Kortisol erhöht. Ebenfalls zeigt sich eine erhöhte Kortisolkonzentration im Speichel um Mitternacht. Im Dexamethason-Kurztest kann keine Suppression des Plasmakortisols erzielt werden. Zur weiteren differenzialdiagnostischen Abklärung stehen folgende Methoden zur Verfügung:

- **Messung des ACTH-Plasma-Spiegels:** ACTH hochnormal bis ↑ bei zentralem Morbus Cushing und ↑ ↑ bei ektopem ACTH-Syndrom, ACTH ↓ bei adrenalem Cushing-Syndrom.
- **hochdosierter Dexamethason-Hemmtest:** Er zeigt erniedrigte Plasma-Kortisolwerte bei zentralem Morbus Cushing und normal bis erhöhte Spiegel beim ektopen Cushing-Syndrom sowie beim adrenalen Hyperkortisolismus.
- **CRH-Stimulationstest:** Beim zentralen Morbus Cushing ist ACTH durch die CRH-Gabe stimulierbar, nicht jedoch bei der adrenalen Form bzw. der ektopen ACTH-Sekretion.
- **selektive Katherisierung des Sinus petrosus inferior:** Über eine Katheterisierung der Vv. jugulares und des Sinus petrosus inferior können Seitendifferenzen oder Konzentrationsgefälle von ACTH nach CRH-Stimulation aufgedeckt werden. Hierdurch lässt sich ein hypothalamisch bzw. hypophysär bedingter Hyperkortisolismus (vorhandener Konzentrationsgradient) von der ektopen Form (kein Konzentrationsgradient) unterscheiden.

Lokalisationsdiagnostik:

- **MRT/CT des Kopfes:** Darstellung der Hypophyse bei Verdacht auf ein zentrales Cushing-Syndrom.

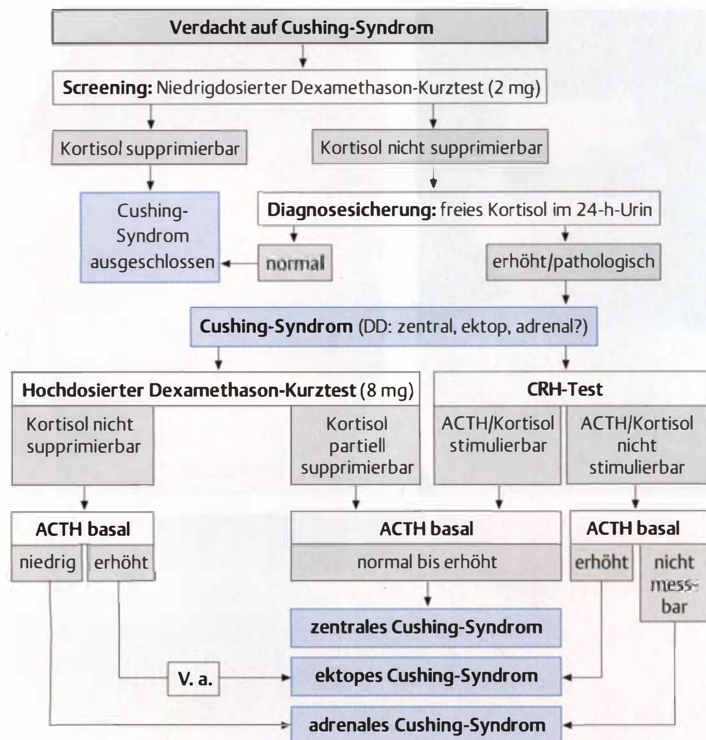


Abb. 5.4 **Diagnostisches Vorgehen bei Cushing-Syndrom.** [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

- **CT des Thorax:** Tumorsuche bei ektop produziertem ACTH (z. B. bei Verdacht auf ein Bronchial-Karzinom), evt. ergänzend Ocreotidszintigrafie bei V. a. ektopes Cushing-Syndrom.
- **CT/Sonografie der Nebennieren** zur Adenomsuche: Häufiger Befund sind eine Raumforderung in der NNR und eine kontralateral atrophierte Nebenniere.

Differenzialdiagnosen: Mit dem niedrig dosierten Dexamethason-Hemmtest (Kurztest) kann eine **alimentäre Adipositas** einfach ausgeschlossen werden.

Therapie:

Operative Therapie: Hypophysenadenome werden **trans-nasal-transsphenoidal** operativ entfernt. Gelingt es nicht, den Tumor vollständig zu resezieren (Reste von Makroadenomen, nicht auffindbare Mikroadenome), oder bestehen Kontraindikationen für eine Operation, kann eine **Protonenbestrahlung** angeschlossen werden. Ein postoperativ tiefes Kortisol bzw. die Entwicklung einer Addisonkrise (s. u.) sprechen für einen erfolgreichen Eingriff.
Besteht der Hyperkortisolismus weiterhin oder entwickelt sich ein Rezidiv, müssen beide Nebennieren entfernt werden (**bilaterale Adrenalektomie**). Die Ursache wird dadurch jedoch nicht beseitigt. Weitere Indikationen für die bilaterale Adrenalektomie sind die mikronoduläre Hyperplasie der Nebennieren (Methode der Wahl) und eine ektope ACTH-Produktion, wenn der dafür verantwortliche Tumor nicht entfernt werden kann. Mit der Entfernung beider Nebennieren wird eine lebenslange Substitution mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden notwendig. In ca. 20 % der Fälle entwickelt sich nach mehrjähriger Latenz ein invasiv wachsender ACTH-produzierender Hypophysentumor als postoperative Komplikation. Klinisch äußert sich die Erkrankung mit einer verstärkten Braunfärbung der Haut (sog. **Nelson-Syndrom**).
Die **einseitige Adrenalektomie** ist beim adrenalen Cushing-Syndrom indiziert. Hieran schließt sich eine bis zu 2-jährige Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden an, da die kontralaterale, verbleibende Seite unter dem Kortisonexzess atrophiert.
Hormonell inaktive und daher meist zufällig entdeckte Tumoren (Inzidentalome) werden abhängig von ihrer Größe operativ entfernt (> 5 cm) oder beobachtet (< 3 cm).

Pharmakotherapie: Die Nebennierenfunktion kann ebenfalls medikamentös durch Adrenostatika (Ketokonazol/Metopiron) oder Adrenolytika (Mitotan) gehemmt werden:

- Ketoconazol und Octreotid: Hemmung der NNR-Enzyme
- o-p-DDD (Mitotan): Inoperable NNR-Karzinome werden nur mit Mitotan therapiert.
- Aminoglutethimid: Aromatasehemmer
- Metopiron: hemmt Enzyme des Kortisolproduktionszyklus.

PHARMA

Beim iatrogenen Cushing-Syndrom sind die Dosierungen von Kortisol oder ACTH zu überprüfen und ggf. zu verringern.

Prophylaxe des iatrogenen Cushing-Syndroms: Bei einer längerfristigen Kortisongabe muss unter Beachtung der zirkadianen Rhythmik **unterhalb** der sog. **„Cushing-Schwelle“** von 7,5 mg Prednisolonäquivalent therapiert werden. Ist dies nicht möglich, müssen die Nebenwirkungen anderweitig behandelt werden (Lipidsenker,

Protonenpumpeninhibitoren, Vitamin D, Kalzium, Bisphosphonate, Insulintherapie).

MERKE Die hochdosierte Glukokortikoid-Therapie darf nie abrupt beendet werden, da hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse durch die Behandlung unterdrückt wurde. Um eine Nebenniereninsuffizienz oder Addison-Krise zu vermeiden, muss die Dosis langsam reduziert werden.

5.2.2 Nebennierenrindeninsuffizienz

Synonym: Hypokortisolismus

DEFINITION Chronisch verminderte Produktion von NNR-Hormonen infolge einer insuffizienten Stimulation durch Hypophyse bzw. Hypothalamus oder einer primären Zerstörung der des NNR-Gewebes (**Morbus Addison**).
Die Addison-Krise ist durch den plötzlichen Abfall der Kortisolproduktion gekennzeichnet und stellt einen akuten Notfall dar (akute NNR-Insuffizienz).

Ätiopathogenese: Man unterscheidet die primäre von der sekundären NNR-Insuffizienz (**Tab. 5.2**). Zu den Hauptursachen der **primären NNR-Insuffizienz** (**Morbus Addison**) zählen autoimmune Entzündungen der NNR oder die Tuberkulose. Einhergehend mit der Gewebezerstörung kommt es zur Verminderung aller 3 NNR-Hormone (Glukokortikoide, Mineralkortikoide und Androgene). ACTH ist durch die fehlende negative Rückkoppelung reaktiv erhöht und führt gemeinsam mit anderen ebenfalls erhöhten POMC-abhängigen Peptiden zur Stimulation der Melanozyten (→ typische Hyperpigmentierung des Morbus Addison).

Die **sekundäre NNR-Insuffizienz** führt zur Verminderung von Kortisol und Androgenen. Sie ist häufig auf eine hypophysär bedingte Störung (HVL-Insuffizienz) bzw. ein abruptes Absetzen einer Langzeittherapie mit Kortison zurückzuführen (→ therapiebedingte NNR-Atrophie mit verzögert einsetzender CRH-Produktion im Hypothalamus). Einzig die Mineralkortikoide sind nicht betroffen, da deren Sekretion zum überwiegenden Anteil durch das RAA-System gesteuert wird.

PATHO

Klinische Pathologie:
- **Autoimmunadrenalitis:** insgesamt verschmälerte Rinde mit Fibrosierungen. Mit fortschreitender Erkrankungsdauer nimmt die lymphozytäre Infiltration ab.
- **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom:** bilaterale Einblutungen in die NNR infolge einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit Nekrose. Ausgelöst wird es durch septische Streuung von bakteriellem Endotoxin (meist Neisseria meningitidis).
- **ACTH-Mangel:** gleichmäßige bilaterale Verschmälerung der NNR mit Ausnahme der Zona glomerulosa (intakte Mineralkortikoid-Produktion).

Klinik: Symptomatisch wird die Erkrankung erst nach einem Untergang von ca. 90 % der NNR-Zellen oder bei einer akuten Exazerbation einer latenten NNR-Insuffizienz (abruptes Absetzen von Steroiden, Infektionen). Zu den 4 Kardinalsymptomen gehören:
- **Schwäche**, rasche Ermüdbarkeit, Adynamie (→ Folge des Kortisolmangels).
- **Hyperpigmentierung der Haut** (**Abb. 5.5**): nur bei Morbus Addison. Die Pigmentierungserscheinungen treten



Abb. 5.5 **Pigmentierte Handlinien beim Morbus Addison.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Tab. 5.2 **Ätiologie und Einteilung der Nebenniereninsuffizienz**

Form	Hormon-Verhalten	Ursache
primäre NNR-Insuffizienz (Morbus Addison)	ACTH ↑ Glukokortikoide ↓ Mineralkortikoide ↓ Androgene ↓	Autoimmunadrenalitis (Autoantikörper gegen 17α-Hydroxylase), häufig vergesellschaftet mit polyendokrinen Autoimmunsyndromen
		Tuberkulose der NNR
		Karzinommetastasen (z. B. Bronchial-, Mamma-, Nierenkarzinom, malignes Melanom)
		andere Infektionen (z. B. CMV, Meningokokkensepsis mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom)
		Hypo- oder Aplasie der NNR
		adrenogenitales Syndrom
sekundäre NNR-Insuffizienz	ACTH ↓, CRH ↑ (bei HVL-Insuffizienz), CRH ↓ (bei Hypothalamusinsuffizienz), Glukokortikoide ↓, Androgene ↓, Mineralkortikoide normal	HVL-Insuffizienz infolge eines Tumors, Blutungen (postpartales Sheehan-Syndrom) oder Infektionen Hypothalamusinsuffizienz
		Langzeittherapie mit Kortikosteroiden

↑ = erhöht, ↓ = vermindert

besonders an den **Handlinien** und sonnenexponierten Stellen auf (→ melanozytenstimulierende Wirkung von ACTH und POMC-abhängigen Peptiden). Bei den sekundären Formen (ACTH- und POMC-Peptid-Mangel) ist die Haut hingegen blass und pigmentlos.

- Gewichtsverlust und Dehydratation (→ fehlende Aldosteronstimulation)
- **niedriger arterieller Blutdruck** (→ fehlende Aldosteronstimulation).

Weitere Symptome sind **Bauchschmerzen** (Pseudoperitonismus), Erbrechen, Diarrhö, Hypoglykämien und Verlust der weiblichen Sekundärbehaarung.

MERKE Bei den **primären** Formen stehen alle der o. g. Befunde im Vordergrund, weil alle Produktionszonen der NNR betroffen sind.
Die **sekundären** Formen mit ACTH-Mangel fallen durch die hypopigmentierte Haut und Symptome, die bei Ausfall der anderen hypophysären Hormone auftreten (Hypogonadismus, GH-Mangel, Hypothyreose), auf.

Komplikationen:
Addison-Krise: Sie bedroht vor allem die Patienten mit latenter Ausprägung: Belastungssituationen (z. B. Stress, Infektionen, Erbrechen und Diarrhö) führen zu einem relativen Mangel an Kortisol und Aldosteron und können eine akute Dekompensation verursachen. Es kommt zu **pseudoperitonitischen Bauchschmerzen** und lebensbedrohlichen **Elektrolytentgleisungen**: Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypoglykämie, Hypovolämie bis Exsikkose, Hypotonie, Kreatininanstieg, metabolische Azidose, Kollaps und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma.

Diagnostik: Die Laboruntersuchung zeigt eine **typische Befundkonstellation** mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie (Na^+/K^+-Quotient < 30, Aldosteronmangel). Hinzu kommen eine metabolische Azidose, Hyperkalzämie sowie Lymphozytose und Eosinophilie.

Mittels **ACTH-Stimulationstest** kann zwischen primärer und sekundärer Genese unterschieden werden (**Abb. 5.6**):

- Beim **Morbus Addison** ist das ACTH erhöht und der Kortisol-Basalwert erniedrigt, nach ACTH-Gabe steigt das Serumkortisol nicht an.
- Der Kortisolanstieg im ACTH-Test bleibt auch bei einer langfristigen Kortisolbehandlung aus, da die NNR durch die **Kortisoltherapie** atrophiert.
- Bei der **sekundären Form** ist das basale ACTH erniedrigt. Nach ACTH-Gabe steigt Kortisol an. ACTH selbst kann jedoch im CRH-Test nicht stimuliert werden (Abb. 6.18).

Aufschluss über die Genese können auch NNR-Autoantikörper z. B. gegen die 21-Hydroxylase geben.

RADIO

Der klinischen Befunderhebung und laborchemischen Diagnostik schließen sich die bildgebenden Verfahren wie MRT, CT und Sonografie zur weiteren Abklärung an.

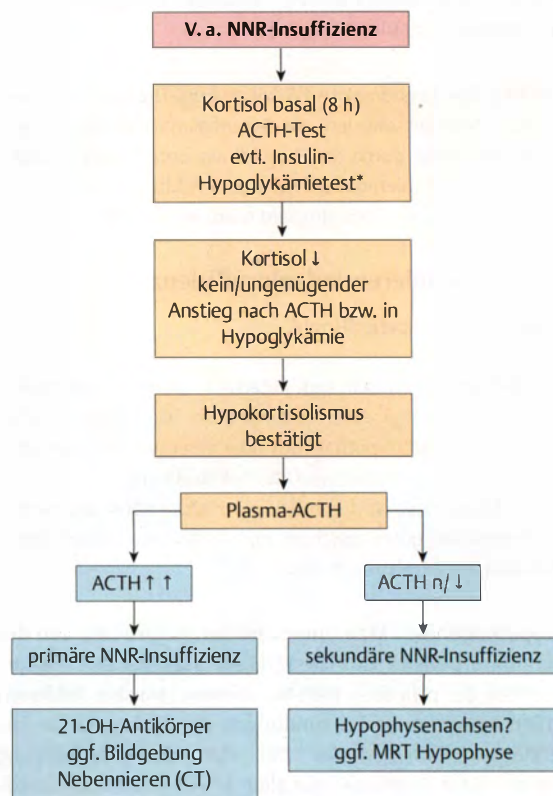


Abb. 5.6 **Diagnostisches Vorgehen bei V.a. Nebennierenrindeninsuffizienz.** [aus: Spinas, Fischli, Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt, Thieme, 2011]

Differenzialdiagnosen:

- adrenogenitale Syndrom (AGS, S. 323): bei Kleinkindern
- Adynamie, Abdominalbeschwerden, Elektrolytstörungen, Hypoglykämie anderer Genese
- akutes Abdomen bei Addison-Krise.

Therapie:

- **Therapie der sekundären NNR-Insuffizienz:** Behandlung des Glukokortikoidmangels durch Kortisolsubstitution (z. B. Hydrocortison 15 mg morgens und 10 mg mittags).
- **Therapie der primären NNR-Insuffizienz:** Zusätzlich zur Kortisolsubstitution ist die Gabe von **9α-Fludrocortison** (z. B. 0,05–0,2 mg/d) obligat. Es hat die gleiche mineralokortikoide Aktivität wie Aldosteron und gleicht dessen Defizit aus. Bei beiden Substitutionstherapien muss die Dosis individuell im Verlauf angepasst werden. Gelegentlich ist die Gabe von DHEA angezeigt, z. B. bei über Libidoverlust klagenden Frauen.
- Die **Addison-Krise** ist ein lebensbedrohlicher Notfall und muss intensivmedizinisch behandelt werden. Erste Maßnahme sind Blutabnahme und Bestimmung der Kortisol- bzw. ACTH-Konzentration. Anschließend: Gabe von 200 mg **Hydrokortison**/24 h, Infusionslösung von 0,9 % NaCl und 5 % Glukose zum Volumenausgleich

PHARMA

sowie vorsichtige Behandlung der Hyponatriämie (**Cave:** keine Kalium-haltigen Lösungen).

Prophylaxe der Addison-Krise: Bei Stresssituationen muss die **Substitutionstherapie** mit **Glukokortikoiden intensiviert** werden: Bei leichten Infektionen, sportlicher Aktivität sowie kleineren operativen Eingriffen muss die Dosis verdoppelt, bei schweren Infektionen oder unter der Geburt sogar auf das 5-Fache erhöht werden. Darüber hinaus ist es wichtig, die Patienten über die Erkrankung und die damit verbundenen Gefahren gut zu schulen. Jeder Patient mit einer Nebenniereninsuffizienz erhält einen Notfallausweis, den er mit sich tragen sollte.

5.2.3 Primärer Hyperaldosteronismus

Synonym: Conn-Syndrom

DEFINITION Autonome Überproduktion von Aldosteron in der NNR bei erniedrigten Renin-Spiegeln, die klinisch mit Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose einhergeht. Ist neben dem Aldosteron auch das Renin erhöht (z. B. bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom, Nierenarterienstenose), spricht man von einem **sekundären Hyperaldosteronismus.**

Epidemiologie: 12 % der Hypertoniker weisen erhöhte Aldosteronspiegel bei Normokaliämie auf. Nur < 1 % zeigen den klassischen hypokaliämischen Hyperaldosteronismus.

Ätiologie:
- ca.70 %: **Aldosteron-produzierendes Adenom** der NNR
- ca. 30 %: **bilaterale Hyperplasie der Zona glomerulosa** (idiopathischer Hyperaldosteronismus, IHA)
- selten: Ein **familiärer Hyperaldosteronismus** kann entweder durch die Fusion zwischen den Genen der Aldosteronsynthase und der 11β-Hydroxylase entstehen (Typ 1) oder sich als Adenom oder Hyperplasie (Typ 2) äußern. Beim Typ 1 ist die Aldosteronsynthase ACTH-sensitiv – und der Hyperaldosteronismus damit im Unterschied zum Typ 2 durch Dexamethason supprimierbar (Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus = GSH).
- Rarität: Aldosteron-produzierenes Karzinom.

PATHO

Klinische Pathologie: Adenome zeigen sich meist als kleine homogen gelbe und gut abgrenzbare Tumoren mit klarzelligen, lipidreichen Zellen und vakuolärem Zytoplasma. Hinweise für ein Karzinom sind ein Gewicht von > 100 g, breite Fibrosen, Gefäßinvasion und eine Infiltration in das umgebende Gewebe.

Klinik: Das Vollbild des PHA zeichnet sich durch einen therapierefraktären **Hypertonus**, eine **Hypokaliämie** mit Muskelschwäche und Müdigkeit sowie eine **metabolische Alkalose** aus. Häufig kommt es noch zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, Ödemen, Dysurie, Polydipsie und Polyurie. Interessanterweise findet sich keine Hypernatriämie, da die Niere trotz Hyperaldosteronismus nach einiger Zeit vermehrt Natrium ausscheidet (**Escape-Phänomen**). Dieses Phänomen ist möglicherweise auf eine erhöhte Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) zurückzuführen.

MERKE Die klassische Trias aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose findet man nur in 30 % der Fälle. Häufiger präsentieren sich die Patienten mit einem normokaliämischen Hypertonus.

Diagnostik: **Abb. 5.7** gibt einen Überblick über das diagnostische Vorgehen bei V. a. einen primären Hyperaldosteronismus.

Bei Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus bestimmt man die Konzentrationen von Aldosteron (↑) und Renin (↓) im Plasma und berechnet den sog. **Aldosteron-Renin-Quotienten.** Er ist beim Conn-Syndrom pathologisch erhöht (> 50), da die Plasmareninaktivität durch die erhöhte Aldosteronkonzentration supprimiert wird. Mit Aldosteron interferierende Medikamente (z. B. Spironolacton, β-Blocker, ACE-Hemmer, Hydrochlorthiazid, Aliskiren) müssen vor der Durchführung stets abgesetzt werden. Ein latenter Hyperaldosteronismus wird

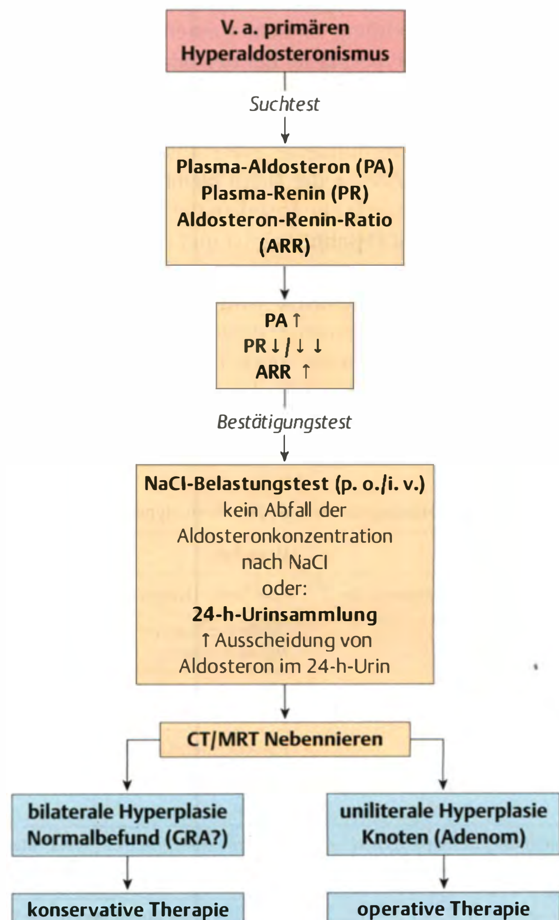


Abb. 5.7 Diagnostisches Vorgehen bei Conn-Syndrom. [aus: Spinas, Fischli, Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt, Thieme, 2011]

gelegentlich durch eine Hypokaliämie während einer Diuretika-Therapie entdeckt.

Die Messung der Reninkonzentration erlaubt die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einem sekundären Hyperaldosteronismus (**Tab. 5.2**). **Bestätigt** wird die Diagnose mithilfe von **Suppressionstests:**

- **Kochsalzbelastungstest:** Die Infusion von 2000 ml 0,9 % NaCl-Lösung führt zu einer schnellen Hypervolämie und supprimiert Aldosteron beim Gesunden, beim NNR-Adenom bleibt die Aldosteron-Konzentration unverändert.
- **Fludrocortison**-Suppressionstest: sehr aufwendig, aber hochsensitiv und -spezifisch. Die Gabe von 0,1 mg Fludrocortison (alle 6 h über 4 Tage) hat beim Conn-Syndrom keine ausreichende Aldosteronsuppression zur Folge. **Cave:** hohe Gefahr für Hypokaliämie und hypertensive Krisen!
- **ACE-Hemmer-Gabe** (25 mg Captopril): Physiologischerweise wird dadurch Aldosteron supprimiert, bei einem autonomen Prozess bleibt die Aldosteronkonzentration unverändert.

Die erhöhte Aldosteronkonzentration kann darüber hinaus auch im 24-h-Sammelurin bestimmt werden.

Zur Ursachenabklärung führt man nach Bestätigung der Diagnose den sog. **Orthostasetest** durch. Er ermöglicht die Unterscheidung zwischen einem Adenom und einer bilateralen Hyperplasie. Bei der bilateralen Hyperplasie findet sich – ebenso wie bei Gesunden – ein Anstieg (>30 %) von Aldosteron im Plasma nach 2–3 h aufrechtem Stehen (verminderte Nierendurchblutung mit Aktivierung des RAAS → die Niere bleibt reninsensitiv). Das Adenom fällt durch ein Absinken der Plasmakonzentration auf, da es ACTH-abhängig ist und dessen zirkadianer Rhythmik folgt.

RADIO

Zur **Lokalisationsdiagnostik** wird die MRT- oder CT-Untersuchung der Nebennieren eingesetzt. In der MRT (T 2-Wichtung) sind Adenome meist mäßig signalintensiv. In der CT imponieren sie häufig hypodens, was auf ihren hohen Fettgehalt zurückzuführen ist. Außerdem nehmen sie Kontrastmittel auf. Bei unklaren Befunden kann per Katheter seitengetrennt die Aldosteronkonzentration in den Nebennierenvenen bestimmt werden: ein Gradient spricht für ein Adenom, ein seitengleich erhöhtes Aldosteron für eine **bilaterale** Hyperplasie. Sehr selten (z. B. zur Metastasensuche) findet die ^{131}Jod-Cholesterin-Szintigrafie Anwendung.

Die exakte Differenzierung zwischen Adenom und einfacher Hyperplasie der NNR hat Konsequenzen für die Behandlung.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 5.3**.

Therapie: Die therapeutischen Möglichkeiten orientieren sich an der Genese des Hyperaldosteronismus:

- **bilaterale Hyperplasie:** lebenslange Gabe von Spironolacton (50–100 mg/d) und antihypertensive Therapie
- **Adenom:** 4 Wochen Spironolacton, dann laparoskopische Adrenalektomie
- **Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus** (GSH): niedrigdosierte Dexamethason-Gabe und familiäres Screening
- **Karzinom:** Operation und Chemotherapie mit Mitotan, ggf. Bestrahlung.

5.2.4 Hypoaldosteronismus

DEFINITION Mangel an Aldosteron adrenaler (primär) oder extraadrenaler (sekundär) Genese.

Ätiologie und Einteilung: Der Hypoaldosteronismus wird anhand der Höhe des Reninwertes in **primäre** und **sekundäre** Störungen eingeteilt (**Tab. 5.4**).

Klinik und Diagnostik: Klinisch im Vordergrund stehen die Symptome der Hypotonie und Hypovolämie – u. U. tritt eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie hinzu. Daneben kann es zur metabolischen Azidose kommen. Im Labor finden sich zudem ein niedriges Plasmaaldosteron sowie je nach Ursache erhöhte oder erniedrigte Reninwerte.

Tab. 5.3 Differenzialdiagnosen zum primären Hyperaldosteronismus

	Ursache	Labor
reninunabhängige Hypertonie	Low-Renin-Hypertonie (→ essenzielle Hypertonie)	Renin ↓, Aldosteron normal, K^+ normal
	Liddle-Syndrom (→ Mutation im Na^+-Kanal mit erhöhter Na^+-Resorption)	Renin ↓, Aldosteron ↓, K^+ normal bis ↓
	11β-Hydroxylase-Defekt	Renin ↓, Aldosteron ↓, K^+ normal bis ↓, Kortisol ↓ und ACTH, Hormonvorstufen ↑
	Pseudohyperaldosteronismus (→ Lakritzabusus)	Renin ↓, Aldosteron ↓, K^+ normal bis ↓
	Cushing-Syndrom (→ Kortisol wirkt wie Mineralkortikoide)	
reninabhängige Hypertonie (→ sekundärer Hyperaldosteronismus)	Therapie mit Diuretika (→ Na^+-Mangel)	Renin ↑, Aldosteron ↑, K^+ normal bis ↓
	Nierenarterienstenose (→ Ischämie)	
	renoparenchymatöse Hypertonie (→ Ischämie)	
keine Hypertonie	funktionell (→ Hyponatriämie, Hypovolämie)	Renin ↑, Aldosteron ↑, K^+ normal
	Einschränkung der Leberfunktion	

Tab. 5.4 Ätiologie und Einteilung des Hypoaldosteronismus

Form	Renin	Ursache
primär	↑	primäre NNR-Insuffizienz (S. 319)
		Aldosteronsynthesestörung
sekundär	↓	Diabetes mellitus (hyporeninämischer Hypoaldosteronismus)
		akute Glomerulonephritiden
		Liddle-Syndrom (hyperaktiver Natriumkanal → gesteigerte Na^+-Rückresorption)
		einseitige Adrenalektomie
		medikamentös (z. B. Therapie mit Mineralokortikoiden, ACE-Hemmern, Prostaglandinsynthesehemmern)

↑ = erhöht, ↓ = vermindert

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnose mit **normalem Aldosteron**:

- **Pseudohypoaldosteronismus:** Mineralokortikoidrezeptordefekt im distalen Tubulus

Differenzialdiagnosen mit **vermindertem Aldosteron** und **erhöhtem Blutdruck**:

- Bei einem apparenten **Mineralokortikoidexzess** besteht ein Defekt der 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase (Enzym das Kortisol zum biologisch inaktiven Kortison umwandelt). Dadurch kommt es zu einer Aktivierung des Mineralkortikoidrezeptors durch Kortisol (→ Aldosteron wird nicht vermehrt ausgeschüttet). In der Folge steigt der Blutdruck, das Kalium fällt und Renin und Aldosteron werden supprimiert. Einen ähnlichen Effekt beobachtet man beim **Pseudohyperaldosteronismus**. Hier wird das inaktivierende Enzym durch exzessiven Lakritzgenuss in seiner Funktion gehemmt.
- Eine hohe Kortisolaktivität beim **Cushing-Syndrom** supprimiert ebenfalls die Renin-Aldosteron-Achse.
- Beim **Gordon-Syndrom** besteht ein Na^+/Cl^--Kotransporterdefekt, dessen Überaktivität zu einer gesteigerten Na^+-Reabsorption führt und damit die Reninausschüttung unterdrückt.

Therapie:

PHARMA

- **primäre Formen:** Substitutionstherapie mit Mineralokortikoiden (9α-Fluorcortisol).
- **sekundäre Formen**: wenn medikamentös bedingt Absetzen der auslösenden Medikamente, sonst evtl. Substitutionstherapie.

Die Therapiesteuerung erfolgt über die Kontrolle der Elektrolytwerte und des Plasmareninspiegels.

5.2.5 Adrenaler Androgenexzess

NNR-Adenome und -Karzinome sind selten, können aber auch zu einer autonomen Produktion von Androgenen führen. Häufiger ist das adrenogenitale Syndrom Ursache eines adrenalen Androgenexzesses (s. u.)

Zu den Symptomen des Androgenexzesses (Hirsutismus, Virilisierung) s. Leitsymptome S. C 105.

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbte Störung der Kortisol- und evtl. Mineralkortikoidsynthese bei gleichzeitig erhöhter Androgenbildung.

Die Ursache für das AGS besteht in einem Enzymdefekt der Steroidsynthese. Die verminderte Bildung von Kortisol führt über die fehlende negative Rückkoppelung zu einer überschießenden ACTH-Produktion. Die Nebennierenrinde wird hyperplastisch. Die Androgenproduktion ist dadurch gesteigert und prägt die Symptomatik. Näheres zum Krankheitsbild s. Pädiatrie S. B 520.

Die wichtigesten Enzymdefekte sind:

- **21-Hydroxylase-Mangel** (90 %): Man unterscheidet das **unkomplizierte AGS**, das aus einer reinen Kortisolsynthesestörung und einer Virilisierung besteht („Simply-Virilizing-Form“) vom **komplizierten AGS**, bei dem zusätzlich die Aldosteronsynthese gestört ist (adrogenitales **Salzverlustsyndrom**). Circa die Hälfte der betroffenen Säuglinge entwickeln dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild, bei dem neben den Virilisierungserscheinungen v. a. Erbrechen, Durchfälle, Exsikkose und Elektrolytstörungen im Vordergrund stehen (DD: Pylorusstenose). Manifestiert sich die gesteigerte Androgenproduktion in der frühen Kindheit, spricht man vom **klassischen AGS**, bei Manifestation in der Pubertät vom **Late-Onset-AGS**) manifestieren.
- **11β-Hydroxylase-Mangel** (ca. 5 %): Hyperandrogenismus und hypokaliämische Hypertonie
- sehr selten: 17α-Hydroxylase-Defekt, 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt.

Therapeutisch ist eine **lebenslange Kortisonsubstitution** notwendig. Bei Salzverlustsyndrom werden zusätzlich Mineralkortikoide substituiert, Patientinnen mit Virilisierungserscheinungen erhalten Antiandrogene.

5.3 Erkrankungen des Nebennierenmarks

5.3.1 Physiologie und Pathophysiologie

Im Nebennierenmark (NNM) und in den extraadrenalen Paraganglien befinden sich chromaffine Zellen. **Adrenalin** und **Noradrenalinsind** die wichtigsten Hormone des Nebennierenmarks. **Dopamin** ist eine Vorstufe in der Synthese von Adrenalin und Noradrenalin. Es wird ebenfalls in geringen Mengen sezerniert. Adrenalin und Noradrenalin werden in hoher Konzentration in den Granula des NNM gespeichert. Reize wie Acetylcholin, Insulin oder Histamin führen zur Freisetzung von Noradrenalin ins Blut. Über die **N-Methyltransferase** wird Noradrenalin in Adrenalin umgewandelt. Noradrenalin wird nach seiner Freisetzung größtenteils wieder von den Nervenendigungen aufgenommen und in den Granula gespeichert. Der **Katecholamin-Abbau** erfolgt über Methylierung (Catechol-O-Methyltransferase) und oxidative Desaminierung (Monoaminooxidase). Die enstehenden Zwischenproduk-

te werden in der Leber konjugiert und im Urin ausgeschieden. Zu den **Metaboliten** der Katecholamine zählen u. a. Metanephrin und Vanillinmandelsäure. Die produzierten Katecholamine wirken systemisch:

- Anstieg der Glukose und der freien Fettsäuren
- Erhöhung des Grundumsatzes
- vermehrte Muskeldurchblutung
- kardiovaskulär: Steigerung der Herzfrequenz, Kontraktilität und Leitungsgeschwindigkeit am Myokard sowie periphere Vasokonstriktion
- Abnahme der Durchblutung des Splanchnikusgebiets
- zentralnervöse Effekte.

PATHO

Im NNM können sich abhängig von der Entwicklungsstufe verschiedene Tumorarten finden (Neuroblastome, Ganglioneurome oder Phäochromozytom). Zu endokrinen Symptomen führt allein das Phäochromozytom. Neuroblastome (s. Pädiatrie S. B585) und Ganglioneurome gehen wie auch das Phäochromozytom mit einer gesteigerten Ausscheidung von Katecholamin-Metaboliten einher.

5.3.2 Phäochromozytom

DEFINITION Das Phäochromozytom ist ein katecholaminproduzierender Tumor des NNM oder der extraadrenalen Paraganglien des sympathischen Grenzstranges.

Epidemiologie: Insgesamt ein seltenes Krankheitsbild (Inzidenz 1:100000), das aber bei der sekundären Hypertonie (0,2–0,4 %) mit hypertensiver Krise differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden sollte. Das mediane Alter bei Erstmanifestation liegt bei 40–50 Jahren.

Lokalisation:

- 85 % der Phäochromozytome finden sich im NNM
- 15 % liegen extraadrenal (Mediastinum, Aortenbifurkation, Harnblase, Zuckerkandl-Organ) = Paragangliome
- 10 % liegen im NNM und extraadrenal.

Ätiologie: Die meisten Tumoren treten **sporadisch** auf, ca. 25 % auch familiär. Häufig assoziierte Syndrome sind:

- multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 2 (30–60 %)
- von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) (15–20 %)
- Neurofibromatose (NF) Typ 1 (3–5 %).

PATHO

Klinische Pathologie: Makroskopisch imponiert ein fleischig-brauner, kapselartig abgegrenzter Tumor des NNM mit einem Gewicht von wenigen Gramm bis zu 3 kg. **Mikroskopisch** fallen die „ballenartig" angeordneten Zellhaufen auf, die einen hyperchromatischen Kern mit schwach basophilem Zytoplasma und chromaffine Granula aufweisen.

Die meisten Tumoren sind benigne und wachsen innerhalb der Organgrenze. 75 % sind endokrin aktiv und produzieren Adrenalin und Noradrenalin. Circa 15 % sind maligne (meist zusätzliche Dopamin-Produktion) und metastasieren bevorzugt lymphogen in die paraaortalen Lymphknoten oder hämatogen in die Leber oder das Skelett.

Klinik:

- **hypertensive Krisen** (50 %)
- **konstant erhöhter Blutdruck** (50 %, bei Kindern bis zu 90 %).

Hinzu kommen **unspezifische Symptome** wie Palpitationen, Kopfschmerzen, Schwitzen, Tremor, innere Unruhe, abdominelle Schmerzen oder Übelkeit. Nachts fällt der Blutdruck nicht ab, nach β-Blocker-Gabe steigt er paradoxerweise an. Eine blasse Haut, Diabetes mellitus, Gewichtsverlust und Leukozytose sprechen ebenfalls für ein Phäochromozytom.

Differenzialdiagnosen:

- hypertone Krisen anderer Genese: In ca. 98 % der Fälle sind andere Ursachen für eine hypertone Krise verantwortlich („Häufiges ist häufig").
- Diabetes mellitus
- Hyperthyreose
- Kokain- oder Amphetaminmissbrauch.

Diagnostik: Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung ist ein Screening aller Hypertoniker nicht empfehlenswert. **Screening-Indikationen** sind z. B. familiär vorbelastete Patienten, Patienten mit Inzidentalomen, paradoxen Reaktionen bei Operationen bzw. im Rahmen von Narkosen sowie einer neu aufgetretenen therapierefraktären Hypertonie.

Ein begründeter klinischer Verdacht (Hypertonie und hypertensive Krisen mit Palpitationen, Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Blässe) sowie eine **fehlende nächtliche Blutdrucksenkung** in der 24-h-Blutdruckmessung sollten Anlass zur weiteren Abklärung geben.

Screening bei Verdacht: Als Screeningmethode eignet sich der 2-malige **Nachweis von Katecholaminen** bzw. ihren **Metaboliten** (Metanephrin bzw. Normetanephrin) im angesäuerten **24-h-Urin**. Eine ähnliche Sensitivität hat die Bestimmung der freien Metanephrine und Normetanephrine im **Plasma**. Wichtig sind dabei strenge Bedingungen bei der Blutabnahme (→ Blut nicht direkt nach dem Legen der Braunüle abnehmen), um falsch positive Befunde zu vermeiden.

Zur Bestätigung oder bei nicht eindeutigen Ergebnissen empfiehlt sich ein **Clonidin-Hemmtest**. Bei Patienten mit einem Phäochromozytom ist aufgrund der autonomen Produktion keine Suppression erkennbar. 2 Wochen vor der Testung sollten Medikamente, die mit der Messung interferieren, abgesetzt werden (z. B. Tetrazykline, Clonidin, Theophyllin).

RADIO

Lokalisationsdiagnostik: Das Phäochromozytom lässt sich gut in der T_2-gewichteten **MRT**-Aufnahme darstellen.

Zur Lokalisationsdiagnostik v. a. von extraadrenalen Tumoren findet die ^{131}Jod-Metajodbenzylguanidin (MIBG)-**Szintigrafie** oder -SPECT Anwendung (Abb. 5.8). ^{131}Jod-MIBG lagert sich spezifisch in den chromaffinen Zellen des NNM ein und wird vorwiegend auch zur Rezidivdiagnostik eingesetzt. Zusätzlich kann diese Untersuchung Aufschluss über bereits vorhandene Metastasen geben und zu deren Behandlung eingesetzt werden.



Abb. 5.8 Szintigrafischer Befund bei Phäochromozytom. In der linken Nebenniere zeigt sich eine deutliche Mehrspeicherung. [aus: Spinas, Fischli, Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt, Thieme, 2011]

Noch sensitiver – insbesondere bei metastasierten Phäochromozytomen – ist eine **DOPA-PET**-Untersuchung.

PHARMA

Therapie: Die akute hypertensive Krise als Notfall wird im Kapitel Herz-Kreislauf-System auf S. 66 besprochen.

Methode der Wahl ist die **chirurgische Entfernung** des Tumors (s. Chirurgie S. B 160). Vor der Operation ist eine Behandlung mit dem **α-Rezeptor-Blocker Phenoxybenzamin** obligat (einschleichend mit 10 mg, in 1–2 Wochen Dosissteigerung auf 60–120 mg/d). Dies führt zu einer Blutdrucksenkung und damit auch zu einer „Entwöhnung" des Körpers an die zuvor chronisch erhöhten Katecholaminwerte. **Cave:** Die alleinige operative Entfernung (also ohne adäquate Prämedikation) führt zu massiven Blutdruckabfällen, da der Reiz der Katecholaminproduktion plötzlich fehlt.

Für maligne inoperable Phäochromozytome oder deren Metastasen wird α-Methyl-p-Tyrosin verwendet. Es interferiert mit der Tyrosinhydroxylase und hemmt die Katecholaminproduktion.

β-Blocker finden zusätzlich bei tachykarden Rhythmusstörungen ihren Einsatz, dürfen jedoch niemals allein ohne gleichzeitige α-Rezeptor-Blockade verabreicht werden. Metastasen können darüber hinaus nuklearmedizinisch mit ^{131}Jod-MIBG behandelt werden.

MERKE Vor der Behandlung mit β-Blockern muss eine **α-Rezeptor-Blockade** durchgeführt werden, da es sonst zu einer schweren hypertensiven Krise kommen kann (→ verstärkte Katecholamin-Wirkung über die α-Rezeptoren). Ebenso muss vor jeder Operation eines Phäochromozytoms obligat eine Therapie mit α-Rezeptor-Blockern durchgeführt werden.

Tab. 5.5 Syndrome mit kombinierten endokrinen Erkrankungen

Syndrom	Klinik
MEN-Syndrome	
MEN I (Wermer-Syndrom)	primärer Hyperparathyreoidismus, Inselzelltumoren des Pankreas, Hypophysenadenom
MEN IIa (Sipple-Syndrom)	primärer Hyperparathyreoidismus, Phäochromozytom, medulläres Schilddrüsenkarzinom
MEN IIb (Gorlin-Syndrom)	wie MEN IIa und zusätzlich Schleimhautneurinome (v. a. an der Zunge und gastrointestinal) sowie marfanoider Habitus
familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC-only)	ausschließlich medulläres (C-Zellen-)Schilddrüsenkarzinom (20 % der MEN II)
autoimmune polyglanduläre Syndrome	
APS Typ I (juvenile Form)	primärer Hypoparathyreodismus, Morbus Addison, mukokutane Candidiasis
APS Typ II (adulte Form)	Morbus Addison und • Autoimmunthyreoiditis (Schmidt-Syndrom) oder • Diabetes mellitus Typ 1 (Carpenter-Syndrom) evtl. Zöliakie, Myasthenia gravis, primärer Hypogonadismus
APS Typ III	Kombination von Autoimmunthyreoiditis und 2 anderen Autoimmunerkrankungen, inklusive perniziöser Anämie

MEN = multiple endokrine Neoplasie, APS = autoimmunes polyglanduläres Syndrom

Prognose: Die Prognose von benignen Phäochromozytomen ist gut, wenn die Behandlung rechtzeitig erfolgt; > 70 % der operierten Patienten werden postoperativ normotensiv. Bei rund 15 % der Patienten tritt ein Rezidiv auf, daher sind über 5 Jahre Kontrolluntersuchungen indiziert. Maligne Phäochromozytome sind nur schlecht behandelbar (schlechte Prognose).

Häufig demaskiert sich erst postoperativ eine essenzielle Hypertonie.

5.4 Syndrome mit kombinierten endokrinen Erkrankungen

Tab. 5.5 gibt eine Übersicht über endokrine Krankheitsbilder, die mehrere Drüsen betreffen (polyglanduläre Syndrome) und in jeweils charakteristischen Kombinationen an verschiedenen Organsystemen auftreten können. **MEN-Syndrome** werden autosomal-dominant vererbt. Sie sind selten und verursachen hormonelle Überfunktionszustände (s. Neoplastische Erkrankungen S. 644). Beim **polyglandulären endokrinen Syndrom** (APS) kommt es infolge autoimmuner Prozesse zu Insuffizienzerscheinungen an verschiedenen Organen (auch: multiglanduläre Autoimmuninsuffizienz).

6 Erkrankungen der Gonaden

Im Kapitel Gynäkologie werden die Amenorrhö (S. B321) und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (S. B322) besprochen. Zum Hypogonadismus s. Leitsymptome S. C101 und S. C106 bzw. Pädiatrie S. B522. Auch die Störungen der Geschlechts- (S. B523) und Pubertätsentwicklung S. B524) werden im Kap. Pädiatrie besprochen.

7 Stoffwechselerkrankungen

7.1 Überblick

Es existiert eine Vielzahl von Stoffwechselstörungen, denen zumeist ein genetischer Enzymdefekt zugrunde liegt. Dies betrifft v.a. den Kohlenhydrat-, Lipid- und Eiweißstoffwechsel. Die meisten Stoffwechselerkrankungen führen bereits im Säuglings- und Kindesalter zu schweren Symptomen und werden daher im Kap. Pädiatrie ab S. B505 besprochen.

7.2 Diabetes mellitus

DEFINITION Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch einen absoluten (**Typ 1**) oder relativen (**Typ 2**) Mangel an Insulin gekennzeichnet ist. Leitsymptom ist die Hyperglykämie. Man spricht von einem Diabetes mellitus ab einem

- einmalig gemessenen Nüchternblutzuckerwert von > 126 mg/dl
- wiederholt gemessenen Gelegenheitsblutzuckerwert von > 200 mg/dl oder
- einmalig gemessenen Gelegenheitsblutzuckerwert von > 200 mg/dl, der mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik verbunden ist
- $HbA_{1c} \geq 6{,}5$ %.

7.2.1 Glukosestoffwechsel

Glukose, Fruktose, Galaktose und ihre Derivate sind die wichtigsten Bausteine der Kohlenhydrate. Ihre Funktion sind Energiebereitstellung und -speicherung für Körperzellen (38 Mol ATP für ein Mol Glukose). Des Weiteren sind sie Bestandteil von Strukturelementen, Glykoproteinen und -lipiden, Nukleotiden, nichtessenziellen Aminosäuren und bestimmten Fettsäuren.

Um den Blutglukosespiegel auf 80±20 mg/dl (3,9–4,4 mmol/l) zu halten, beeinflusst ein hormonell gesteuerter Regulationsmechanismus (s. u.) die Glukoseaufnahme in Zellen, die Glykogenese, Glykolyse und Glukoneogenese. Die Leber nimmt dabei eine zentrale Stellung ein: Sie kann – ebenso wie die Muskelzellen – in kurzer Zeit Glukose aufnehmen und diese entweder als Glykogen speichern oder in Energie umwandeln. Besonders die Zellen des ZNS (insulinunabhängig) und Erythrozyten sind auf eine stetige Glukosezufuhr angewiesen, da diese deren einzig verwertbare Energieträger darstellt (nach längerem Fasten können auch Zellen des ZNS Ketonkörper abbauen).

Insulin stellt in diesem Regelkreis das **wichtigste blutzuckersenkende Hormon** dar. Es wird in einer zirkadianen Rhythmik aus den β-Zellen der Pankreasinseln sezerniert. Dabei wird Proinsulin von Endopeptidasen gespalten und die Produkte Insulin und das C-Peptid äquimolar in die Peripherie freigesetzt. Der wichtigste Reiz für die Insulin-Sekretion ist ein erhöhter Glukosewert im Blut. Eine Reihe von anderen Faktoren können diesen Prozess aber ebenfalls beeinflussen (**Tab. 7.1**). Initial wird in einer schnellen Ausschüttungsphase ein sofort verfügbarer Insulin-Bolus abgegeben. Darauf folgt eine der Glukosekonzentration angepasste länger andauernde Phase der Sekretion, die schließlich ganz sistiert (Desensibilisierungsphase).

An den Zielzellen bindet Insulin an den Insulinrezeptor und löst intrazelluläre Signalkaskaden aus, die die insulintypischen anabolen Effekte stimulieren. **Tab. 7.2** zeigt die Effekte von Insulin und die Folgeerscheinungen bei Insulinmangel. 50–70 % des Insulins werden bereits während der ersten Passage in der Leber extrahiert und hemmen die hepatische Glukoneogenese. Der restliche Anteil beschleunigt die postprandiale Aufnahme von Glukose in die peripheren Gewebe.

Zu den **insulinantagonistischen Hormonen** zählen Glukagon, Glukokortikoide, ACTH, Katecholamine, Thyroxin und Wachstumshormon. Glukagon hat lediglich einen Effekt auf die Hepatozyten, während Adrenalin und Noradrenalin auch in Adipozyten die Lipolyse und Proteolyse verstärken können. Glukokortikoide können zusätzlich die Glukoneogenese in der Niere beeinflussen sowie die

Tab. 7.1 Einflussfaktoren auf die Insulinsekretion

Insulinsekretion	Einflussfaktoren
fördernd	Glukose, Aminosäuren, Stimulation von β_2-Rezeptoren, gastrointestinale Hormone (GIP, CCK, Sekretin, Gastrin, Glucagon-Like-Peptid), Fettsäuren, Ketonkörper, Acetylcholin
hemmend	Insulin, insulinantagonistische Hormone (Noradrenalin, Adrenalin, GH, Glukagon, Thyroxin, Kortikosteroide, ACTH), chronische Hyperglykämie

Tab. 7.2 Insulineffekte und Folgen bei Insulinmangel

Stoffwechsel	Effekt	Folge bei Insulinmangel
Kohlenhydratstoffwechsel	hepatische Glykogenbildung ↑	Hyperglykämie
	hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse ↓	
	periphere Glukoseaufnahme ↑	
Lipidstoffwechsel	hepatische Fettsäureproduktion ↑	Ketonkörper-Synthese
	Fettsäure- und Triglyzeridproduktion in Fettzellen ↑	
	Lipolyse in Fett-, Leber- und Muskelzellen ↓	
Proteinstoffwechsel	Aminosäureaufnahme ↑	Eiweißverluste und Harnstoffbildung
	intrazelluläre Proteinsynthese ↑	
	Proteinabbau ↓	
sonstige	Glukose-synergistische Kaliumaufnahme ↑	Hyperkaliämie

↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt

Glukoseutilisation der Muskulatur herabsetzen und so den Blutzuckerspiegel anheben. Wachstumshormone stimulieren neben der Lipolyse auch die Glykogen- und Proteinsynthese.

MERKE Die Sekretion von Glukokortikoiden und Wachstumshormonen folgt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Hoch am frühen Morgen bzw. Nachmittag und steigert den Insulinbedarf zu dieser Zeit. Dies muss insbesondere bei der Therapie beachtet werden.

7.2.2 Epidemiologie

In Deutschland leiden rund 8 % der Bevölkerung an einem Diabetes mellitus. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (rund 90 %) ist am Typ-2-Diabetes erkrankt, nur rund 10 % sind Typ-1-Diabetiker. 1–2 % der < 50-Jährigen und ca. 10 % der > 65-Jährigen weisen einen Diabetes mellitus auf. Durch die Zunahme von Adipositas insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen tritt der Typ-2-Diabetes mittlerweile zunehmend auch bei jüngeren Patienten auf. Jährlich steigt die Inzidenz um 3–4 %, sodass weltweit bis zum Jahr 2030 mit einer Verdopplung der Diabetiker gerechnet wird.

7.2.3 Einteilung und Ätiologie

Die Einteilung der verschiedenen Formen des Diabetes orientiert sich an den Ursachen (**Tab. 7.3**).

Tab. 7.3 Einteilung des Diabetes nach American Diabetes Association (ADA), Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Form	Ursache	Kennzeichen
I: Typ 1	Autoimmunerkrankung (Typ 1A)	β-Zell-Destruktion und absoluter Insulinmangel
	idiopathisch (Typ 1B)	
II: Typ 2	genetische Prädisposition in Kombination mit Umweltfaktoren	Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel, später auch absoluter Insulinmangel
III: andere	genetische Defekte der β-Zell-Funktion (MODY)	keine Antikörper, keine Adipositas, Manifestation vor dem 25. Lebensjahr
	genetische Defekte der Insulinwirkung	hohe Insulinkonzentration im Plasma
	Erkrankungen des exokrinen Pankreas (pankreopriver Diabetes)	s. Verdauungssystem S. 281
	Endokrinopathien	z. B. Cushing-Syndrom (S. 315)
	iatrogen	Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxid, Thiazide)
	Infektionen	z. B. kongenitale Röteln, CMV
	seltene immunologische Formen	z. B. Anti-Insulinrezeptor-Antikörper bei SLE
	genetische Syndrome	z. B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom
IV: Gestationsdiabetes	gestörte Glukosetoleranz während der Schwangerschaft	s. Gynäkologie S. B 385

7.2.4 Pathogenese

Typ-1-Diabetes

PATHO

Dem Typ-1-Diabetes liegt eine **autoreaktive Insulitis** zugrunde, d. h. die β-Zellen werden vom Immunsystem als körperfremd erkannt und zerstört. Als Auslöser wird eine Kombination von mehreren Faktoren angenommen:

Es besteht eine **genetische Prädisposition**, die mit den HLA-Molekülen DR3 und DR4 korreliert. Des Weiteren beeinflussen **Umweltfaktoren** die Krankheitsentstehung. Hierbei spielen möglicherweise eine frühzeitige Ernährung mit Milchprodukten und Infektionen (z. B. Coxsackie-B-Virus) eine Rolle. Assoziationen mit anderen Autoimmunkrankheiten (z. B. Autoimmunthyreoiditis) können bestehen.

Die selektive Zerstörung der β-Zellen verläuft progredient und führt ab einem Verlust von ca. 80 % der β-Zellen zur klinisch manifesten Insulinmangelsymptomatik (s. u.). Die davor bestehende sog. **prädiabetische Phase** kann nur mittels oralem Glukosetoleranztest (oGTT) diagnostiziert werden. Nach Therapiebeginn setzt eine zeitlich begrenzte Remissionsphase ein (**Honeymoon-Phase**), die durch eine vorübergehende Zellerholung gekennzeichnet ist. Im Verlauf der Erkrankung verliert der Körper dann alle funktionsfähigen β-Zellen (**absoluter Insulinmangel**).

Typ-2-Diabetes

PATHO

Ursache für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes ist eine **Insulinresistenz** in Kombination mit einem **relativen Insulinmangel**. Die **genetische Prädispostion** spielt hierbei

eine weitaus größere Rolle als bei der Typ-1-Erkrankung. Mehrere genetisch konservierte sog. „single nucleotide polymorphisms" (SNP) sind identifiziert und mit der Erkrankung in Verbindung gebracht worden. Sie beeinflussen u. a. Insulinresistenz und -sekretion. **Überernährung** und **Bewegungsmangel** stellen in der westlichen Welt die größten Risikofaktoren für einen Typ-2-Diabetes dar:

- Die vermehrte Nahrungszufuhr zieht **hohe postprandiale Blutzuckerspiegel** nach sich, welche die Insulinausschüttung stimulieren.
- Hohe Insulinspiegel wiederum fördern die **Resistenz** der peripheren **Insulinrezeptoren** in den wesentlichen Zielgeweben Muskel, Fett und Leber.
- Um weiterhin die Aufnahme von Glukose ins Gewebe zu gewährleisten, werden höhere Insulinspiegel notwendig (**relativer Insulinmangel** → vermehrte Produktion in den β-Zellen).
- Bewegungsmangel mindert gleichzeitig die insulinunabhängige Glukoseaufnahme in die Zelle, wodurch die Hyperglykämie weiter verstärkt wird. Gleichzeitig ist die insulinabhängige Hemmung der Freisetzung von Glukose und Fettsäuren aus Leber und Fettgewebe gestört.
- Folge ist ein chronischer Anstieg von Fettsäuren und Glukose im Blut, es entsteht eine Gluko-Lipo-Toxizität, die langfristig die β-Zellen schädigt (**sekundäre β-Zell-Insuffizienz**).

Die Übergänge zum **metabolischen Syndrom** sind fließend (S. 338). Zurzeit wird davon ausgegangen, dass der Typ-2-Diabetes die „Spitze des Eisberges" bei dieser Erkrankung darstellt.

Andere Diabetes-Typen

PATHO

Infolge einer **chronischen Pankreatitis** (10–30%) werden die Inselorgane zerstört (**exokrine Insuffizienz**). Mukoviszidose und eine Pankreatektomie führen ebenfalls zu einem Insulinmangel. Durch die gleichzeitige Zerstörung der Glukagon-produzierenden α-Zellen ist die Hypoglykämiegefahr bei Insulintherapie sehr hoch, da die Gegenregulation nicht mehr existiert.

Als **MODY** (Maturity-Onset Diabetes of the Young) wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, die auf genetischen Defekten der β-Zellen beruht. Klinisch unterscheidet man derzeit 6 verschiedene Subtypen mit jeweils unterschiedlichen Gendefekten. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Typisch ist der frühe Manifestationszeitpunkt noch vor dem 25. Lebensjahr. Die Klinik reicht – je nach Defekt bzw. MODY-Typ – von einer leichten gestörten Glukosetoleranz bis zum insulinabhängigen Diabetes.

Der **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) gilt als Sonderform des klassischen Typ-1-Diabetes und wird daher von der ADA nicht gesondert erwähnt. Charakteristisch ist der späte Manifestationszeitpunkt im mittleren Lebensalter. Antikörper gegen die pankreatischen β-Zellen sind nachweisbar.

Glukokortikoide, Adrenalin, Wachstumsfaktoren und ACTH führen zur gesteigerten Glukoneogenese und Hemmung der Insulinsekretion (z. B. **Steroiddiabetes** unter Kortisontherapie).

Näheres zum **Gestationsdiabetes** s. Gynäkologie S. B 385.

7.2.5 Klinik

Die beiden Diabetesformen manifestieren sich klinisch unterschiedlich:

Der **Typ-1-Diabetiker** erkrankt meist im jüngeren Lebensalter. Die Krankheit verläuft relativ rasch und dramatisch und ist durch Symptome wie **Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust**, Exsikkose, Inappetenz, Kraftlosigkeit und Müdigkeit gekennzeichnet. Häufig exazerbiert ein latenter Diabetes in Stresssituationen, z. B. bei Infektionen oder vor Operationen.

Der **Typ-2-Diabetiker** ist in aller Regel älter (> 40 Jahre) und adipös, begleitend bestehen meist arterielle Hypertonie und erhöhte Triglyzeridwerte (**metabolisches Syndrom**). Da nur selten die klassischen Insulinmangelsymptome im Vordergrund stehen, bleibt die Erkrankung lange Zeit unbemerkt und wird häufig im Rahmen einer Routineuntersuchung zufällig festgestellt.

MERKE Aufgrund der zunehmenden Häufigkeit von Adipositaserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen manifestiert sich ein Diabetes-Typ-2 zunehmend auch in jüngeren Jahren.

Folgende Symptome kennzeichnen einen Diabetes mellitus:

- **Allgemeinsymptome:** Müdigkeit, Leistungsminderung, Gewichtsabnahme
- **Hyperglykämie: Polyurie**, Polydipsie, Exsikkose (eher Typ 1)
- nächtliche Wadenkrämpfe oder Sehstörungen durch die Elektrolytstörungen
- **Abwehrschwäche:** Pruritus, bakterielle Hautinfektionen (Furunkulose), Kandidainfektionen, Harnwegsinfektionen.

Mit zunehmend entgleister Stoffwechsellage können Übelkeit, **Bauchschmerzen**, Pseudoperitonismus, Kußmaul-Atmung (nur bei diabetische Ketoazidose) und ZNS-Symptome (Schläfrigkeit bis zum Koma) hinzutreten.

7.2.6 Komplikationen

Frühkomplikationen

Hierzu zählen:

- erhöhte **Infektanfälligkeit** aufgrund einer Immunschwäche (v. a. Haut- und Harnwegsinfekte, aber z. B. auch infektiöse Spondylodiszitis)
- Lipidstoffwechselstörungen und Steatosis hepatis infolge der gesteigerten VLDL-Synthese bei Insulinmangel in der Leber
- **hyporeninämischer Hypoaldosteronismus:** häufigste Form des sekundären Hypoaldosteronismus, wird mit Diabetes mellitus in Verbindung gebracht
- **Coma diabeticum** (s. u.).

Coma diabeticum

Abhängig davon, ob Ketonkörper gebildet werden oder nicht, unterscheidet man zwischen einem **ketoazidotischen** (Ketonkörper) und einem **hyperosmolaren Koma** (keine Ketonkörper). Beide hyperglykämischen Zustände (**Tab. 7.4**) stellen eine lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung dar und bedürfen einer umgehenden Intensivbehandlung (s. u.). Die wesentlichen klinischen Gemeinsamkeiten sind:

- über Tage **einschleichender Beginn**
- **Exsikkose** durch osmotische Diurese
- **Somnolenz bis Koma** durch Dehydratation und Elektrolytentgleisung
- **Oligo-/Anurie** bis zum akuten Nierenversagen infolge des Volumenmangels
- evtl. Herzrhythmusstörungen, Hypokaliämie, Hyponatriämie.

Die Letalität des Coma diabeticum liegt zwischen 5% und 30%.

PATHO

Pathophysiologisch liegt dem **ketoazidotischen Koma** eine gesteigerte Lipolyse zugrunde, die zur Bildung von Ketonkörpern (Aceton, Acetessigsäure, β-Hydroxybuttersäure) führt.

Beim **hyperosmolaren Koma** ist die periphere Lipolyse durch die Restproduktion von Insulin gehemmt, wodurch die Ketogenese verhindert wird. Damit stehen der Wasser- und Elektrolytverlust im Vordergrund. Überwiegend tritt diese Komplikation bei Typ-2-Diabetikern auf, denen Diätfehler unterlaufen, oder die schlecht medikamentös mit Antidiabetika eingestellt sind. Auch ein gesteigerter Insulinbedarf ohne adäquate Dosiserhöhung in Stresssituationen kann Ursache sein. Zur Behandlung des Coma diabeticum s. Therapie.

Langzeitkomplikationen

Langzeitkomplikationen bestimmen den Verlauf der Erkrankung und haben großen Einfluss auf die Lebenqualität und Mortalität der Patienten. Sie führen weitaus häufiger als die Hyperglykämie per se oder die akuten Komplikationen zum Tod diabetischer Patienten.

Tab. 7.4 Unterscheidungskriterien des Coma diabeticum

	ketoazidotisches Koma (Typ-1-Diabetiker)	**hyperosmolares Koma (Typ-2-Diabetiker)**
Blutzucker	300–700 mg/dl (16,6–39 mmol/l)	> 800mg/dl (> 41 mmol/l)
pH-Wert	< 7,3	normal
Standardbikarbonat	< 15 mmol/l	normal
Plasmaosmolalität	normal	stark erhöht
Klinik	metabolische Azidose mit Ketonkörpern, Kußmaulatmung und Azetongeruch	selten Ketonurie
	Erbrechen, Bauchschmerzen und Pseudoperitonismus	keine Säurebelastungszeichen

MERKE Die wichtigsten Langzeitkomplikationen sind Veränderungen an den Gefäßen:

- kleine Gefäße (Mikroangiopathie): Glomerulosklerose, Retinopathie, Neuropathie
- große Gefäße (Makroangiopathie): Atherosklerose mit KHK, pAVK oder Hirninfarkt.

Sie korrelieren mit Höhe und Dauer der Hyperglykämie.

Makroangiopathien

Die typischen atherosklerotischen Veränderungen treten bei Diabetikern früher und schwerer in Erscheinung – betroffen sind die mittleren und großen Gefäße. Bereits bei einer pathologischen Glukosetoleranz weisen Patienten ein doppelt so hohes Risiko auf, an einer Makroangiopathie zu erkranken. Hauptmanifestationen diabetischer Makroangiopathien sind:

- **koronare Herzkrankheit** (**KHK**): Da eine KHK aufgrund der häufig bestehenden Neuropathie beim Diabetiker auch schmerzlos ablaufen kann, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen indiziert. Ebenso können Myokardinfarkte, bedingt durch die eingeschränkte Schmerzwahrnehmung, auch stumm bleiben.
- **zentrale oder periphere arterielle Verschlusskrankheit** (**pAVK, Hirninfarkt**).

MERKE Aufgrund der begleitenden Neuropathie und der eingeschränkten Schmerzwahrnehmung können diabetesassoziierte KHK, Myokardinfarkte und eine Claudicatio intermittens auch gänzlich schmerzlos bleiben.

Mikroangiopathien

PATHO

Die im Blut zirkulierende Glukose kann nichtenzymatisch Proteine glykosylieren (z. B. HbA_{1c}). Dieser Prozess tritt physiologischerweise mit zunehmenden Alter verstärkt auf, kann aber durch hyperglykämische Zustände beschleunigt werden. Die hierdurch entstehenden sog. **AGEs** (advanced glycosylated endproducts) lagern sich v. a. an extrazelluläre Bindegewebsprodukte und Strukturproteine an. In der Folge verdicken sich die Basalmembranen der Gefäße (Vasa nervorum, glomeruläre Kapillaren, Augengefäße) und der Nierenglomeruli, sodass es zu funktionellen Einschränkungen im Rahmen des Sauerstofftransports und der glomerulären Filtrationsleistung kommt.

Neben der direkten Matrixschädigung werden insbesondere durch die **Hypoxie** vermehrt Wachstumsfaktoren produziert und Rezeptoren exprimiert (→ verursacht die retinale Gefäßeinsprossung).

Parallel zu diesen Vorgängen wird speziell in insulinunabhängigen Geweben (z. B. Retina, Augenlinse, Niere, Nerven) Glukose über den Sorbitolweg verstoffwechselt. Hohe intrazelluläre Sorbitolkonzentrationen führen zu Wassereinlagerung und Inaktivierung der Na^+/K^+-ATPase. Das Zellödem entspricht einer Pseudohypoxie. Ebenfalls aus diesem Stoffwechselweg gehen die Produkte Polyol und Myoinosit hervor, die zu einer Myelinscheidenaffektion führen.

MERKE Wird die Normoglykämie frühzeitig wiederhergestellt, können die bereits entstandenen Schäden wieder rückgängig gemacht werden: Also unbedingt rechtzeitig mit der Therapie beginnen!

Diabetische Nephropathie: Die diabetische Nephropathie (Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson, s. auch Niere S. 378) entwickelt sich langsam und verläuft in Stadien. Durch die fortschreitende Niereninsuffizienz stehen klinisch **Albuminurie, Proteinurie** und **Hypertonie** im Vordergrund. Für die Prognose wesentlich sind eine frühzeitige Erfassung einer Mikroalbuminurie (20–200 mg/l) und eine von Anfang an **konsequente Blutzucker-** und **Blutdruckeinstellung**. Hierfür eignen sich insbesondere ACE-Hemmer. Sie wirken nierenprotektiv und sollten bei Diabetikern mit einer Grenzwerthypertonie frühzeitig Einsatz finden.

PATHO

Pathologisch ist die diabetische Nephropathie durch Verbreiterungen der glomerulären Basalmembran und durch Ablagerungen von PAS-positivem Material zwischen Bowman-Kapsel und Kapselepithel gekennzeichnet (**noduläre diabetische Glomerulosklerose**, s. Niere **Abb. 3.4**, S. 378). Sie tritt häufiger beim Typ-1-Diabetes auf. Beim Typ 2 werden zudem eher unspezifische Veränderungen der vaskulären und tubulointerstitiellen Struktur beobachtet. Zusätzlich sind häufig auch die Arterien und Arteriolen der Niere atherosklerotisch verändert.

MERKE Die diabetische Nephropathie führt häufig zur Dialysepflichtigkeit. 50% der Dialysepatienten sind Diabetiker.

Diabetische Retinopathie: 90% der Typ-1-Diabetiker entwickeln nach 15 Jahren eine diabetische Retinopathie. Sie ist die häufigste Erblindungsursache in der westlichen Welt (Näheres s. Augenheilkunde S. B 848).

Zunächst wird eine **nichtproliferative Retinopathie** mit Mikroaneurysmen und punktförmigen Einblutungen sowie harten Exsudaten (abgelagerte Lipide) beobachtet. Die leichte Form ist noch reversibel, die schwere irreversibel. Ist auch die Makula mitbetroffen, spricht man von einer **diabetischen Makulopathie**.

Die **proliferative Retinopathie** wird häufiger bei Typ-1-Diabetikern beobachtet. Kennzeichen sind Neovaskularisationen der Papille (neovascularization of disc = NVD) oder entlang der Gefäßbögen (neovascularization elsewhere = NVE), die Gefahr für Netzhautablösungen oder **Sekundärglaukomen** ist deutlich erhöht. Sekundärglaukome entstehen durch Gefäßneubildungen an der Iris (sog. Rubeosis iridis); es handelt sich um sekundäre Offenwinkelglaukome (s. Augenheilkunde S. B 844).

Eine frühe Erkennung und Laserkoagulation (Therapie der Wahl) reduzieren die Wahrscheinlichkeit des Sehverlustes auf 5%.

Weitere ophthalmologische Komplikationen:

- Cataracta diabetica (s. Augenheilkunde S. B 833): Linsentrübung infolge Sorbitol-Anhäufung in der hinteren Linsenepithelschicht.
- Sicca-Symptomatik
- transitorische Refraktionsänderungen
- Optikusneuropathie
- Augenmuskelparesen (s. Neurologie S. B 937).

MERKE Die Sehbeeinträchtigungen entstehen hauptsächlich durch die diabetische Retinopathie bzw. die Rubeosis iridis (→ Sekundärglaukom).

Diabetische Neuropathie: Die diabetische Neuropathie kann das sensomotorische und autonome Nervensystem betreffen. Meist klagen die Patienten über **symmetrisch** ausgeprägte, strumpfförmige **Sensibilitätsausfälle** an den unteren Extremitäten (**periphere sensomotorische Neuropathie**). Seltener sind die Arme betroffen. Begleiterscheinungen sind Kribbelparästhesien, Temperaturmissempfindungen, ein vermindertes Vibrationsempfinden (Frühsymptom) oder Schmerzen. Der Achillessehnenreflex kann beidseits nicht ausgelöst werden. Gelegentlich wird eine **asymmetrische** Form mit Beteiligung des Plexus lumbalis und N. femoralis beschrieben (plötzliche und schmerzhafte einseitige Schwäche der Hüftbeuger und des M. quadrizeps, auch mit Sensibilitätsstörungen). **Mononeuropathien** betreffen vorwiegend den N. oculomotorius oder andere periphere Nerven.

Folgen der **autonomen Neuropathie** sind eine **eingeschränkte Schmerzwahrnehmung** (Cave: stumme Myokardinfarkte!), **Motilitätsstörungen** des Gastrointestinaltraktes (**diabetische Gastroparese**), Blasenentleerungsstörungen, orthostatische Dysregulation und fehlende Herzfrequenzmodulation sowie eine **verminderte Hypoglykämiewahrnehmung**.

MERKE Normoglykäme Blutzuckerspiegel können das Auftreten der diabetischen Neuropathie deutlich verzögern – nahezu alle Diabetiker weisen jedoch minimale Symptome auf (Achillessehnenreflex testen)!

Diabetisches Fußsyndrom (DFS): Das DFS ist eine Kombination aus diabetischer Neuropathie und Mikroangiopathie. Die gehäufte Infektanfälligkeit und Osteopathie erschweren das Krankheitsbild.

Leitsymptom des **neuropathischen Fußes** ist das **Malum perforans** (**Abb. 7.1**). Hierunter versteht man ein ohne vorherige Verletzung entstandenes, wie ausgestanzt wirkendes Fußulkus, das meist **schmerzlos** ist und an den Druckstellen der Füße entsteht (Ballen, Ferse, Zehen). Neben dem **verminderten Vibrationsempfinden** kann es zur Osteoarthropathie des Fußskeletts kommen. Im Gegensatz zum ischämischen Fuß sind die Fußpulse tastbar und die Haut normal warm.

Die **Osteoarthropathie** ist ein destruktiver Prozess mit Entzündungszeichen, der zu Frakturen, Subluxationen und Nekrosen führt. Die



Abb. 7.1 **Diabetischer Fuß mit Malum perforans.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Schweißsekretion ist vermindert und unter den Mittelfußköpfchen entwickeln sich hyperkeratotische Schwielen.

Der **ischämisch-gangränöse Fuß** (feuchte Gangrän) entsteht durch chronischen Druck an stark belasteten Stellen und ist meist **schmerzhaft**. Aggraviert wird das Beschwerdebild durch schlechte Wundheilung, Infektionen und Osteomyelitiden. Unzureichende Behandlung macht häufig Amputationen der betroffenen Zehen und ggf. der ganzen Extremität notwendig.

Dermatologische Komplikationen:
- schlecht heilende **Ulzera** an den Unterschenkeln
- **Hautinfektionen:** insbesondere Pilze (v. a. Tinea pedis, Kandidosen) und Bakterien (häufig Pyodermien wie z. B. Follikulitiden, diabetische Fußgangrän)
- **Pseudoacanthosis nigricans:** graubräunlich schmutzig pigmentierte, unscharf begrenzte Herde, die häufig im Nacken und in den Intertrigines (Leiste, Achseln) auftreten
- **Necrobiosis lipoidica:** dermale Entzündung mit Lipideinlagerungen an den Schienbeinvorderseiten (selten)
- **Xerosis cutis** (trockene Haut) und häufig **Pruritus**
- **Xanthelasmen.**

7.2.7 Diagnostik

Notfalldiagnostik: Da sowohl die Hyper- als auch Hypoglykämie zu einer Stoffwechselentgleisung führen können, ist bei Auffinden einer bewusstlosen Person die sofortige Bestimmung des Blutzuckers obligat. Näheres s. Notfallmedizin S. B 7.

Erstdiagnostik: Die **Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes** (Nüchternplasmaglukose) ist der diagnostische Goldstandard. Häufig stellen sich die Patienten bereits mit typischen Diabetes-assozierten Symptomen vor: In diesem Fall ist es ausreichend, den **Gelegenheitsblutzuckerwert** zu bestimmen. Der orale Glukosetoleranztest (**oGTT**) kann in unklaren Fällen eine pathologische Glukosetoleranz aufdecken, wird jedoch nicht routinemäßig empfohlen. Bei speziellen Fragestellungen (z. B. unerklärliche Hypo- bzw. Hyperglykämien) hat die Messung des Blutzuckerspiegels über 24 h ihren Stellenwert. Anhand

Tab. 7.5 Diagnosekriterien des Diabetes mellitus (nach DDG)

	Nüchtern-BZ	oGTT-2-h Wert
normal	< 101 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
abnormer Nüchternblutzucker	≥ 101 und < 126 mg/dl (≥ 5,6 mmol/l und < 7,0 mmol/l)	–
pathologische Glukosetoleranz	–	≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l und < 11,1 mmol/l)
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
	oder: Gelegenheitsblutzucker ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) mit Symptomen	
	oder: Mehrfachmessung des Gelegenheitsblutzuckers ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)	
	oder: HbA1c ≥ 6,5 %	

Die genannten Werte beziehen sich auf venös gewonnenes Plasma – Ergebnisse arterieller oder kapillärer Blutproben können davon abweichen.

der **Ketonkörper im Harn** – oder einfacher und schneller – im **Blut** mittels β-Hydroxybutyrat-Sensorgeräten – kann eine ketoazidotische Entgleisung analysiert werden. Die Glukosemessung im Urin hat keine diagnostische Relevanz mehr. Interpretation der Messungen können der **Tab. 7.5** entnommen werden.

MERKE Die Diagnose eines Diabetes mellitus ist gesichert bei:
- einmalig gemessenem Nüchternblutzuckerwert im venösen Plasma von > 126 mg/dl
- oGTT-2-h-Blutzuckerwert von ≥ 200 mg/dl
- wiederholt gemessenem Gelegenheitsblutzuckerwert von > 200 mg/dl oder einmalig gemessenem Gelegenheitsblutzuckerwert von > 200 mg/dl, der mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik verbunden ist
- HbA1c ≥ 6,5 %.

Als **serologische Marker** können bei Diabetes mellitus Typ 1 Inselzellantikörper (ICA), Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GADA), Insulinautoantikörper (IAA) und Tyrosinphosphatase (IA-2) bestimmt werden. Bei einem positiven Befund für 2 dieser Werte im Zusammenhang mit einer Erstmanifestation bei einem über 40-jährigen, insulinpflichtigen Patienten, ist von einem LADA (s. o.) auszugehen.

Unklare Hypoglykämien und spezielle seltene Ursachen eines Diabetes mellitus können durch die Bestimmung des **C-Peptides** abgeklärt werden. C-Peptid wird äquimolar bei der Synthese von Insulin aus Proinsulin abgespalten und besitzt eine deutlich längere Halbwertszeit als Insulin. Es ist ein Maß für die vorhandene eigene Insulinproduktion. Daher finden sich bei Patienten mit Typ-1-Diabetes auch postprandial trotz des erhöhten Blutzuckerspiegels niedrige C-Peptidkonzentrationen im Blut.

Screeninguntersuchung: Bei Patienten über 45 Jahren sollte alle 3 Jahre der **Nüchternblutzucker** bestimmt werden, bei Patienten mit Risikoprofil bereits früher. Risikofaktoren sind:

- Übergewicht, Hyperlipoproteinämie, Bluthochdruck
- positive Familienanamnese
- Entbindung eines Kindes mit Geburtsgewicht > 4500 g
- Gestationsdiabetes in der Familie
- abnormer Nüchternblutzucker oder gestörte Glukosetoleranz in der Anamnese.

Verlaufskontrolle: Im Verlauf müssen die Blutzuckerwerte **selbstständig gemessen** und sorgfältig dokumentiert werden. Geschulte Patienten können anhand der gemessenen Werte ihre Therapie eigenständig durchführen und brauchen sich nur im Intervall beim Hausarzt oder Diabetologen vorzustellen. Gerade bei Typ-1-Patienten ist eine 4-malige Messung am Tag obligat, bei gut eingestellten Typ-2-Diabetikern reicht häufig eine „Stichprobenuntersuchung".

Ein sehr sensitiver Langzeitwert, der die Glukosehomöostase der vorangegangenen 6–8 Wochen berücksichtigt, ist das **HbA_{1C}**. Es stellt das glykosylierte Hämoglobin dar und sollte ca. 4,0–6,2 % des Gesamthämoglobins betragen. Falsch hohe Werte können bei Niereninsuffizienz, Alkoholabusus, Hyperlipoproteinämie und hoch dosierter Salizylattherapie entstehen, falsch niedrige bei verkürzter Erythrozytenlebensdauer. In diesen Fällen kann auf die **Bestimmung von Fruktosamin** ausgewichen werden.

Diagnostik der diabetischen Folgeerkrankungen: Aufgrund ihres schleichenden Eintretens ist eine kontinuierliche Wiedervorstellung der Patienten und Vergleich mit Voruntersuchungen wichtig. Die Untersuchungen umfassen:

- vierteljährliche **Gewichts- und Blutdruckmessung** sowie die klinische Untersuchung (v. a. Inspektion der Füße) durch den Hausarzt
- **regelmäßige Kontrolle** von Glukose, HbA_{1C}, Cholesterin, Triglyzeride, HDL, der Kreatinin-Clearance, TSH-Werte und Glukose, Mikroalbumin und Ketonkörper (nur bei Typ 1) im Urin.
- jährliche Erhebung des **Pulsstatus** mit Gefäßauskultation
- jährliche **neurologische** (Schmerz-, Berührungs-, Temperaturempfindung, Muskeleigenreflexe) und **ophthalmologische** (Sehschärfe, Augeninnendruck, Augenhintergrund) Untersuchungen
- Nikotinkarenz und Gewichtsnormalisierung sollten im ärztlichen Gespräch thematisiert werden, denn sie beeinflussen die Progression der Krankheit und besonders die Komplikationsrate.

7.2.8 Therapie

Das oberste **Therapieziel** ist die **Normoglykämie**. Sie reduziert die Komorbiditäten signifikant. Sekundärziele sind die Reduktion der begleitenden Risikofaktoren, Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen und Langzeitkomplikationen sowie der Erhalt einer bestmöglichen Flexibilität im Alltag. Die Therapie des Diabetes mellitus verfolgt einen multimodalen Ansatz und kombiniert medikamentöse mit allgemeinen Maßnahmen.

Allgemeine Therapie: Vermehrte **Bewegung**, Erreichen des **Normalgewichts** und eine ausgewogene **Ernährung** (30 % Fett, 55 % Kohlenhydrate, 15 % Proteine) mit Broteinheitenrestriktion stellen die Basis der Diabetestherapie dar. Sie senken effektiv den Blutzuckerspiegel und beugen damit Komplikationen vor. Im ärztlichen Gespräch und in Diabetikerschulungen sollte auf die „schlafenden" Risiken verständlich hingewiesen werden. Erst die Krankheitseinsicht – besonders bei sich gesund fühlenden Patienten – erhöht die Compliance und damit die Erfolgsrate der Therapie.

Therapie des Diabetes mellitus Typ 1: Der absolute Insulinmangel muss unbedingt durch **Insulin**(-analoga) ausgeglichen werden. Dazu stehen unterschiedliche Produkte zur Verfügung, die sich hauptsächlich in ihrer zeitlichen Kinetik unterscheiden (s. Pharmakologie S. C 414). Es existieren ebenfalls unterschiedliche Schemata, die den individuellen Gegebenheiten der Patienten angepasst sind:

- **intensivierte Insulintherapie:** v. a. bei Typ-1-Diabetikern, jüngeren insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern sowie Diabetikerinnen in der Schwangerschaft.
- **konventionelle Insulintherapie:** am ehesten bei älteren Typ-2-Diabetikern (s. u.)
- kontinuierliche subkutane Insulininfusion (sog. **Insulinpumpe**): bei Typ-1-Diabetikern.

Konventionelle Insulinherapie: Sie entspricht einem starren Schema aus einem **morgens** und **abends injizierten Mischinsulin** (Normalinsulin und Verzögerungsinsulin). Der kurz wirksame Teil der Dosis puffert die Mahlzeiten ab, der lang wirksame ersetzt die Basalsekretion. Dieses Regime wird heute bei Typ-1-Diabetikern kaum mehr verfolgt, da es eine strikte Diät erfordert und wenig Flexibilität besteht.

Intensivierte Insulinherapie: Die intensivierte Therapie (**Abb. 7.2**) wird als sog. **Basis-Bolus-Prinzip** durchgeführt: d. h., man appliziert eine tägliche Basaldosis aus einem lang wirksamen Verzögerungsinsulin und zusätzlich zu den Mahlzeiten jeweils einen schneller wirksamen Insulin-Bolus – entweder mit Normalinsulin oder kurz wirksamen Insulinanaloga, um den postprandialen Insulinbedarf ausreichend zu decken. Wichtig sind die korrekte Dosisanpassung und eine entsprechende Ernährung.

Insulinbedarf und -dosierung: Die notwendige Insulindosis ist abhängig von der Kohlenhydratzufuhr, dem vor der jeweiligen Mahlzeit gemessenen Blutzuckerwert, der geplanten körperlichen Aktivität und der Tageszeit. Der basale Insulinbedarf beträgt 0,3–0,5 IE/kg KG. Er wird mit 1–2 Injektionen eines lang wirksamen Insulinanalogons gedeckt (alternativ auch 2–3 Injektionen von z. B. Intermediärinsulin, NPH-Insulin); dies entspricht in etwa 40 % des gesamten Tagesbedarfs an Insulin. Die zusätzlichen kurz wirksamen Insulinanaloga puffern den postprandia-

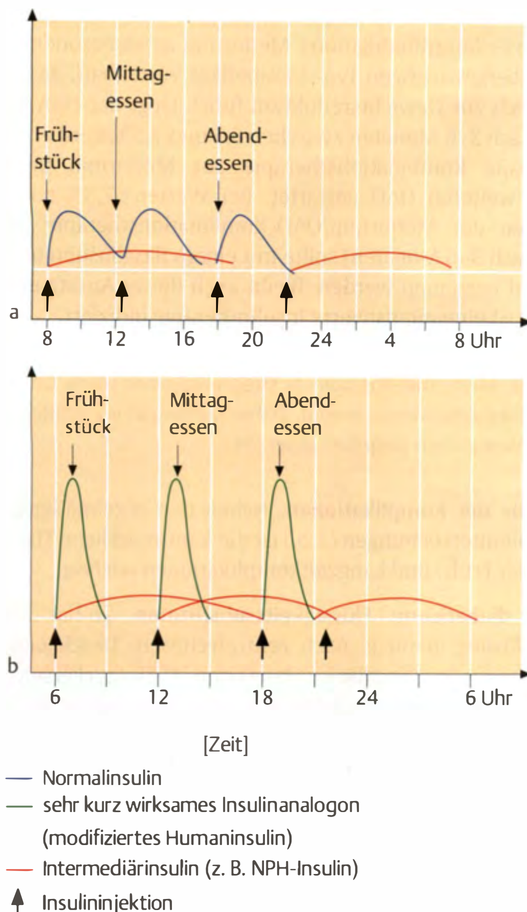


Abb. 7.2 Intensivierte Insulintherapie (ICT). Häufig verwendete Verzögerungsinsuline sind Intermediärinsuline (NPH-[Neutrale-Protamin-Hagedorn-]Insulin) oder Insulinanaloga. Als kurz wirksame Insuline werden v.a. Normalinsulin und schnell wirksame Insulinanaloga (z.B. Insulin aspart, Insulin lispro) eingesetzt. **a** Intensivierte Insulintherapie mit Normalinsulin. **b** Intensivierte Insulintherapie mit sehr kurzwirksamen Insulinanaloga. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

len Glukoseanstieg. Die **Ernährung** sollte aus 3 Hauptmahlzeiten bestehen – und sofern die Therapie mit Normalinsulin durchgeführt wird – auch aus 3–4 zusätzlichen kleinen Zwischenmahlzeiten. Dies ist aufgrund der längeren Wirkdauer von Normalinsulin (ca. 5 h) notwendig. Bei der intensivierten Therapie mit sehr kurz wirksamen Insulinanaloga (z. B. Insulin aspart) können die Zwischenmahlzeiten entfallen. Ein Spritz-Ess-Abstand muss i. d. R. auch nur von Patienten die Normalinsulin erhalten eingehalten werden (Injektion ca. 15–30 min vor der Mahlzeit), da Insulinanaloga wie Insulin aspart rascher resorbiert werden.

Die Kohlenhydratzusammensetzung der Mahlzeiten wird in Broteinheiten (**BE**) berechnet. Der Insulinbedarf pro BE entspricht ca. 2 IE morgens, 1 IE mittags und 1,5 IE abends. Erfahrungsgemäß kann davon ausgegangen werden, dass bei Blutzuckerwerten ≤ 300 mg/dl 1 IE Normalinsulin den Blutzucker um ca. 30 mg/dl senkt, ab Werten ≥ 300 mg/dl jeweils um ca. 60 mg/dl (**Korrekturfaktor**). Eine BE hebt den Blutzucker wiederum um ca. 20–80 mg/dl an. Ist der postprandial gemessene Blutzuckerspiegel noch zu hoch, muss entsprechend mit Insulin korrigiert werden. Präprandiale Hypoglykämien können wiederum einfach durch Glukoseaufnahme ausgeglichen werden (z. B. Traubenzucker, ca. 1 BE).

Darüber hinaus lässt sich auch die **Resorptionszeit** von Insulin beeinflussen: z. B. ist sie kürzer, wenn man vor der Injektion die betroffene Hautstelle massiert.

MERKE In **Belastungssituationen** wie bei Sport, Infektionen, malignen Erkrankungen, Fieber und Stress (sozial und z. B. durch Krankenhausaufenthalte) sind andere Insulindosen erforderlich als unter normalen Umständen. Bei vielen Patienten setzt darüber hinaus kurz nach der Erstmanifestation bzw. nach Insulintherapiebeginn eine **vorübergehende Remissionsphase** ein (verminderter Insulinbedarf!)

Die intensivierte Therapie erfordert eine sorgfältige **Schulung** der Patienten (Ernährungsberatung, Anleitung zur Injektion etc.) und setzt deren **Kooperation** und ein gewissenhaftes Verhalten voraus, da der Diabetiker sich das Insulin mehrmals täglich selbst injizieren muss und regelmäßige Blutzuckerselbstkontrollen notwendig sind (mindestens 4/d). Durch die verbesserte Stoffwechseleinstellung hilft sie aber, das Risiko für diabetische Spätschäden zu vermindern

MERKE Ursachen von **morgendlichen Hyperglykämien** sind:
- eine **zu geringe Insulindosis abends** (→ nachts nachlassende Wirkung)
- eine zu hohe Insulindosis abends (→ niedrige Blutzuckerspiegel in der Nacht und reaktive Hyperglykämie in den frühen Morgenstunden, sog. **Somogyi-Phänomen**) sowie
- der erhöhte Insulinbedarf ab 6 Uhr morgens (→ gesteigerte GH- und Kortisolausschüttung zu dieser Zeit, sog. **Dawn-Phänomen**).

Insulinpumpentherapie: Seltener kommt die Insulinpumpe zum Einsatz. Normalinsulin oder Insulinanaloga können s. c. per Pumpe appliziert werden. Der basale Insulinbedarf wird programmiert und kann vom Patienten situationsabhängig neu eingestellt werden. Das Basalinsulin wird stündlich, die an die Mahlzeiten angepasste Bolusgabe per Knopfdruck abgegeben. Die BZ-Messung und die Dosisanpassung muss allerdings der Patient selbst durchführen. Bei ausgelassenen Mahlzeiten muss der Bedarf manuell eingestellt werden.

Pankreas-Nieren-Transplantation: Stellt die therapeutische **Ultima Ratio** des Typ-1-Diabetes dar und wird hauptsächlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt (s. Chirurgie S. B 194).

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Beim Typ 2 steht die **Änderung des Lebensstils** (z. B. Stressreduktion) und v. a. die Gewichtsreduktion oder -normalisierung im Vordergrund. Beides senkt die chronische Hyperglykämie

und wirkt sich protektiv auf die Langzeitkomplikationen aus. Besonders mäßige körperliche Belastung (3 x 30 min. pro Woche) hilft beim Durchbrechen der Insulinresistenz. Erst später werden orale Antidiabetika und ggf. Insulin in das Therapieschema aufgenommen (**Abb. 7.3**). Als Insulintherapie bietet sich bei jüngeren insulinpflichtigen Diabetikern die intensivierte Insulintherapie an, bei älteren Patienten ist die konventionelle Insulintherapie Methode der Wahl (S. 332).

MERKE Bei einem Prädiabetes und bei Risikopatienten ist die Lebensstiländerung jeder medikamentösen Therapie überlegen.

Orale Antidiabetika (OAD): Es stehen mehrere Klassen zur Verfügung. Hauptunterscheidungsmerkmal sind ihre pharmakologischen Ansätze, die Verträglichkeit, die Gefahr der Hypoglykämie oder Laktatazidose (Metformin hemmt den Laktatabbau!) und ihre Vorteile gegenüber verschiedenen zusätzlichen Erkrankungen (z. B. gewichtsreduzierende Wirkung von Metformin). Näheres s. Pharmakologie S. C416.

Zunächst wird mit einer Ernährungsumstellung und Bewegungstherapie begonnen. Zusätzlich wird standardmäßig über 3–6 Monate **Metformin** gegeben. Vor Therapiebeginn muss eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden (= Kontraindikation). Metformin ist insbesondere beim übergewichtigen Typ-2-Diabetiker vorteilhaft, da es zusätzlich zur Gewichtsreduktion führt. Liegt der HbA_{1C}-Wert nach 3–6 Monaten zwischen 6,5 und 7,5 %, wird eine dauerhafte Kombinationstherapie aus Metformin plus einem weiteren OAD gestartet. Bei Werten ≥ 7,5 % oder Versagen der Metformin/OAD-Kombinationstherapie (< 6,5 % nach 3–6 Monaten) sollte mit einem Basalinsulin begleitend begonnen werden. Bleibt auch dieser Ansatz erfolglos, ist eine intensivierte Insulintherapie indiziert.

MERKE Metformin-Therapie: In Stresssituationen ist die Gefahr der Laktatazidose erhöht. Daher Metformin vor größeren chirurgischen Eingriffen absetzen.

Therapie der Komplikationen: Neben den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen (s. o.) ist die kontinuierliche Therapie der Früh- und Langzeitkomplikationen wichtig.

Coma diabeticum: Flüssigkeitssubstitution (initial 1 l Ringerlösung, dann je nach zentralvenösem Druck und Urinmenge), Insulingabe i.v., langsame (!) Blutzuckersenkung und Elektrolytausgleich (v. a. des Kaliumhaushaltes) sollten in der Notfallsituation vorrangig sein. Durch die Insulingabe wird die überschießende Ketonkörperpro-

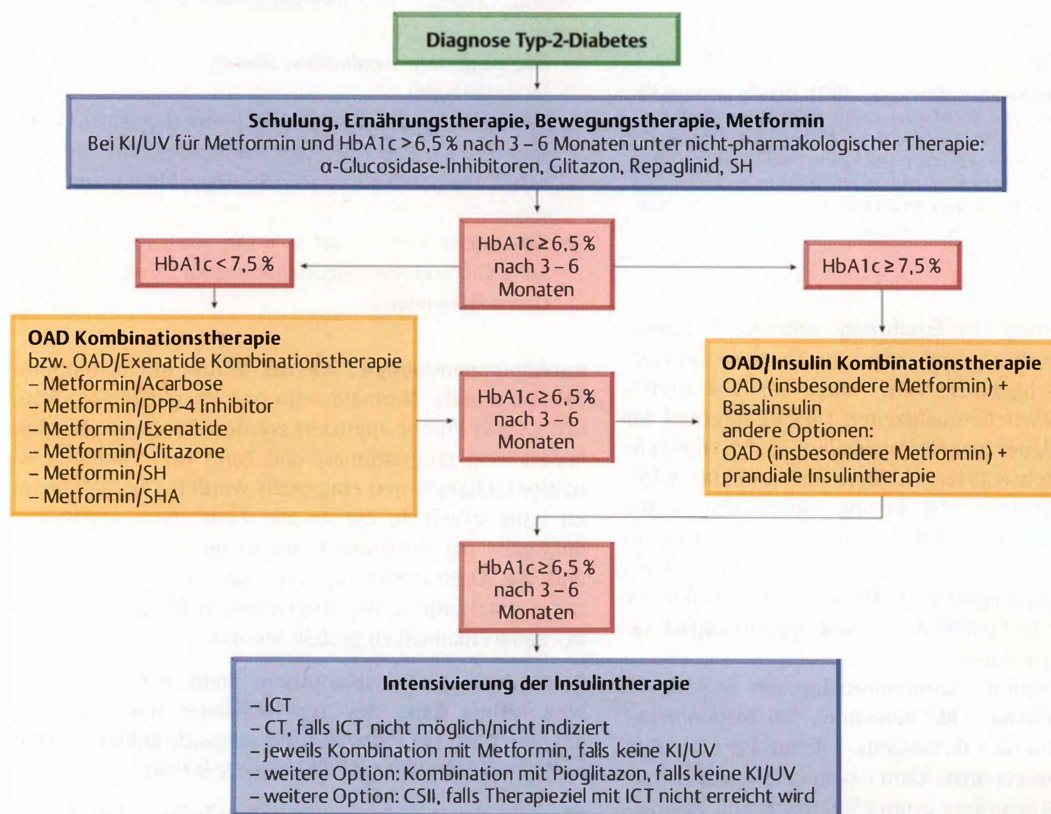


Abb. 7.3 **Therapiestrategie des Diabetes mellitus Typ 2** (nach der Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft DDG 2008). ICT: Insulinpumpe (continuous subcutaneous insulin infusion); CT: konventionelle Insulin-Therapie; DPP4-Inhibitor: Hemmstoff der Diepitidyl-Peptidase; ICT: intensivierte konventionelle Insulin-Therapie; SH: Sulfonylharnstoff; SHA: Sulfonylharnstoffanaloga; KI: Kontraindikation; UV: Unverträglichkeit. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

duktion gehemmt und es kommt zum Ausgleich der metabolischen Azidose. **Cave**: Bei forcierter Rehydratation droht die Entwicklung eines Hirnödems! Vgl. Notfallmedizin S. B 32

Retinopathie: Kausale Therapien sind nicht verfügbar. Wichtigste Maßnahme sind die möglichst normoglykäme Blutzuckereinstellung und die Kontrolle der Blutdruckwerte. Weitere Standardtherapie bei proliferativer Retinopathie sind: intravitreale Kortisongabe, Gefäßproliferationshemmung durch VEGF-Antikörper und die Laserkoagulation.

Nephropathie: Eine gute **Einstellung des Blutdrucks** (≤ 130/80 mmHg) und seine engmaschige Kontrolle wirken grundsätzlich positiv. ACE-Hemmern und AT_1-Antagonisten in nichtblutdrucksenkender Dosis wurde ebenfalls eine nierenprotektive Wirkung nachgewiesen. Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp beugen einem intraglomerulären Hochdruck vor. Erythropoetin kann bei renaler Anämie gegeben werden. Patienten mit diabetischer Nephropathie sollten außerdem auf eine begrenzte Proteinzufuhr achten.

Arterielle Hypertonie: **ACE-Hemmern** und **AT_1-Antagonisten** sollte der Vorzug gegeben werden (β-Blocker mindern die Insulinsensitivität).

Hyperlipidämie: Statine sind die 1. Wahl, sie senken zuverlässig das LDL und im Zuge dessen das kardiovaskuläre Risiko.

Neuropathie: Bei neuropathischen Schmerzen zeigen **Antidepressiva** (Duloxetin) oder **Antiepileptika** (Gabapentin) gute Erfolge. Nichtsteroidale Antirheumatika sind aufgrund ihrer nephrotoxischen Wirkung streng kontraindiziert. Die diabetische Gastroparese erfordert einen verlängerten Spritz-Ess-Abstand. Gegebenenfalls können Prokinetika gegeben werden.

Diabetisches Fußsyndrom: **Druckentlastung** (Bettruhe nur beim akuten Charcot-Fuß) sowie rekanalisierende Therapie durch die interventionelle Radiologie stehen bei symptomatischen Patienten an erster Stelle. Eine systemische Antibiotikatherapie sollte zur Behandlung von Infektionen Anwendung finden. Lassen sich diese nicht mehr medikamentös kontrollieren, ist eine Minor-Amputation z. B. der betroffenen Zehen angezeigt. Prophylaktisch gilt es, auf weiches Schuhwerk zu achten, täglich die Füße auf Bagatellverletzungen zu inspizieren (Erregereintrittspforten) und eine gute Fußpflege und -hygiene zu betreiben.

7.3 Hypoglykämie

DEFINITION Absinken des Blutzuckerspiegels unter 50 mg/dl (2,77 mmol/l). Die Symptome sind von der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls abhängig und können demnach nur gering (sympathikotone Begleitreaktonen) oder stark (Bewusstlosigkeit, Koma) ausgeprägt sein.

Einteilung:
- **leichte** Hypoglykämie: keine Bewusstlosigkeit, Patient kann sich selbst helfen
- **schwere** Hypoglykämie (< 40 mg/dl; < 2,2 mmol/l): Bewusstlosigkeit, Krampfanfälle, Koma.

Ätiologie: Viele Umstände können zu einer Hypoglykämie führen. Häufig ist jedoch eine **Überdosierung von Insulin** bzw. oralen Antidiabetika.

Spontane Hypoglykämien: im Rahmen anderer Grunderkrankungen (**Nüchternhypoglykämien**):
- β-Zell-Tumor (Insulinom)
- extrapankreatische Tumoren (z. B. hepatozelluläres Karzinom, Lymphome, gastrointestinale Tumoren)
- paraneoplastische Produktion Insulin-ähnlicher Substanzen
- Nesidioblastose (Inselzell-Hyperplasie): häufigste Ursache bei Kleinkindern
- Lebererkrankungen (→ verminderte Glukoneogenese)
- endokrine Störungen (NNR- bzw. HVL-Insuffizienz mit Ausfall der antiinsulinären Hormone)
- angeborene Kohlenhydratstoffwechselerkrankungen.

Reaktive Hypoglykämien:
- Prädiabetes-Stadium
- diabetische Neuropathie
- nach Magenresektionen (Dumping-Syndrom)
- Überstimulierung der β-Zellen, z. B. bei vegetativ labilen Menschen oder Kohlenhydratexzessen
- Leucin-reiche Ernährung, z. B. Fleisch, Fisch.

Exogene Hypoglykämien:
- medikamentös: Überdosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen, β-Blocker, Salizylate sowie selten MAO-Hemmer, Disopyramid oder Pentamidin
- Alkohol (→ hemmt die hepatische Glukoneogenese und kann auch nach mehreren Stunden noch zur Hypoglykämie führen).

Klinik: Der eigentlichen Schocksymptomatik geht meist ein **Prodromalstadium** mit plötzlichem Heißhunger, Kopfschmerzen und sympathikotoner Begleitreaktion (Unruhe, Schwitzen, Tremor, Tachykardie etc.) voraus. Die Haut ist häufig feucht und schweißig. Die Schwere der Symptomatik entspricht der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls. Sinkt der Blutzuckerspiegel rasch ab, treten **Delir** und **Bewusstseinsstörungen**, fokalneurologische Defizite (DD Infarkt!), **epileptische Anfälle**, Hungergefühl, Hyperhidrosis, Mydriasis, Blässe, flache Atmung und Pyramidenbahnzeichen auf. Subakute Hypoglykämien gehen mit kognitiver Verlangsamung, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypothermie sowie Ataxie einher. Treten der Schockzeichen (Blutdruck niedrig, Pulsfrequenz hoch) hinzu, spricht man vom **hypoglykämischen Schock**.

Beim schlecht eingestellten Diabetiker können Hypoglykämiesymptome auch bei Blutglukosekonzentrationen < 100 mg/dl auftreten.

Problematisch ist häufig die **gestörte Hypoglykämiewahrnehmung**. Dies ist insbesondere bei chronischer Unterzuckerung der Fall, wenn die gegenregulatorische Ant-

wort der antiinsulinären Hormone fehlt. Dadurch entfallen Prodromi, der Patient kann nicht mehr reagieren und wird bewusstlos.

Im Unterschied zur Nüchternhypoglykämien entstehen reaktive Hypoglykämien rund 2–5 h nach Einnahme von kohlenhydratreichen Mahlzeiten, der Blutzuckerspiegel sinkt dabei auf < 50 mg/dl ab. Die typischen Hypoglykämiebeschwerden bestehen meist für 15 min und verschwinden anschließend spontan. Gegebenenfalls ist eine Glukosezufuhr notwendig.

Diagnostik: Entscheidend für die Diagnose ist die sog. **Whipple-Trias**: Nachweis einer BZ-Erniedrigung < 50 mg/dl bei typischer klinischer Symptomatik (s. o.) mit Besserung nach Glukosegabe. Anamnestisch muss nach Medikamenteneinnahme, Alkoholgenuss bzw. Infektionen gefragt werden.

Die **Laboruntersuchung** umfasst:
- Bestimmung des Blutzuckers
- Bestimmung von C-Peptid zum Ausschluss einer Hypoglycaemia factitia → bei exogener Insulin-Zufuhr ist das C-Peptid erniedrigt.
- oGTT mit BZ-Bestimmung über 5 h bei V. a. reaktive Hypoglykämien
- 72h-Hungerversuch und Messung des Insulin-/Glukose-Quotienten bei V. a. eine Nüchternhypoglykämie.

Differenzialdiagnosen:
- Alkohol-, Drogenintoxikation
- Coma diabeticum (S. 329)
- Apoplex
- Anorexia nervosa, Fasten.

Therapie: In der Akutsituation ist die Anhebung des Glukosespiegels entscheidend:
- bei erhaltenem **Bewusstsein**: Gabe eines Fruchtsaftes, Traubenzucker, langanhaltende Kohlenhydrate (z. B. Wurstbrot nach sportlicher Aktivität am Abend)
- bei **bewusstlosen** Patienten: Glukagon i. m. (standardmäßig in Diabetikernotfallsets enthalten) oder 100–200 ml Glukose i. v. in Kombination mit Ringer-Lösung.

Im Anschluss ist es sinnvoll, das Therapieregime zu überprüfen und ggf. neu anzupassen. Um einen hypoglykämischen Schocks zu vermeiden, kann der Blutzucker vorübergehend auf höhere Werte eingestellt werden.

7.4 Adipositas und metabolisches Syndrom

Adipositas und das metabolische Syndrom sind chronische Erkrankungen, die insbesondere in den Industrieländern auftreten. Sie sind mit einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden und erhalten ihren eigentlichen Krankheitswert erst durch die zahlreichen Komorbiditäten und die erhöhte Mortalität. In Europa sind ca. ⅓ der Erwachsenen und ¼ der schulpflichtigen Kinder übergewichtig. Neben den gesundheitlichen Problemen für den Patienten kommt es auch in der täglichen Praxis zu Hindernissen im Umgang mit fettleibigen Patienten (z. B. Blutentnahmen, OP-Tische).

7.4.1 Adipositas

DEFINITION Übersteigt der Fettanteil das Körpergewicht um > 30 % bei Frauen bzw. > 20 % bei Männern, spricht man von Adipositas. Zur Abschätzung der Fettmasse wird die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) empfohlen.

Einteilung: Die Adipositas wird anhand des BMI in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt (**Tab. 7.6**).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2\ [\text{m}^2]}$$

MERKE Der BMI verfälscht sich durch die Konstitution des Patienten:
- falsch hohe Werte bei muskulösen Menschen
- falsch niedrige Werte bei Patienten mit verringerter Muskelmasse.

Die **Broca-Formel** dient zur Berechnung des Normalgewichts (Körpergröße in cm – 100). Adipositas entspricht wiederum einer Erhöhung um 20 % über das Normalgewicht.

Entsprechend der Fettverteilung unterscheidet man:
- **androider Typ:** stammbetonte Verteilung („Apfelform"), prognostisch ungünstig
- **gynäkoider Typ:** hüftbetonte Verteilung („Birnenform"), prognostisch günstig.

Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre oder metabolische Komplikationen tritt bei einem **Taillenumfang** > 88 cm (Frauen) und > 102 cm (Männer) auf.

Ätiologie:
- **primäre Adipositas:**
  - genetische Ursachen: z. B. Mutationen im Melanocortin-4-Rezeptor- (MC4R) oder im ob-Gen mit gestörter Bildung von Leptin (→ Leptin drosselt im Hypothalamus den Appetit).
  - Über- und Fehlernährung, Lebensweise, körperliche Inaktivität
  - psychische Faktoren: z. B. Stress, Frustration, Einsamkeit
- **sekundäre Adipositas:**
  - endokrinologische Erkrankungen: z. B. Morbus Cushing, Hypothyreose, Insulinom

Tab. 7.6 **Einteilung nach BMI**

Schweregrad	BMI in kg/m²
Normalgewicht	18,5–24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0–29,9
Adipositas Grad I	30,0–34,9
Adipositas Grad II	35,0–39,9
Adipositas Grad III	> 40,0

- zentral bedingt: z. B. bei Hirntumoren oder nach deren Behandlung
- medikamentös bedingt: z. B. trizyklische Antidepressiva, Östrogenpräparate, β-Blocker, Lithium.

PATHO

Pathogenese: Ein **Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch** ist die Grundlage der Erkrankung. Pathogenetisch unterscheidet man zwischen einer Vermehrung der Adipozyten (Hyperplasie), die besonders während der frühen Kindheit noch stattfinden kann (prognostisch ungünstig), und Vergrößerung der einzelnen Fettzelle (Hypertrophie). Etwa 75 % der Gewichtszunahme entstehen durch die Hypertrophie des Fettgewebes, 25 % durch Zunahme der fettfreien Masse.

Bei bestehender genetischer Prädisposition führen Überernährung und mangelnde körperliche Aktivität zur Ausprägung der Erkrankung. Physiologischerweise wird die Energiezufuhr durch einen negativ rückkoppelnden Regelkreis reguliert: Niedrige Energiespeicher schütten **Leptin** aus Adipozyten aus, dieses induziert das Hungergefühl und man isst. Defekte im Leptin-Gen oder dessen Rezeptor bzw. eine Leptinresistenz gehen mit einer überproportional gesteigerten Energiezufuhr einher.

Klinik: Klinisch stehen im Vordergrund:
- verminderte Leistungsfähigkeit und Belastungsdyspnoe
- verstärkte Schweißneigung
- evtl. psychische Beeinträchtigung (vermindertes Selbstwertgefühl)
- mechanische Überbeanspruchung der Gelenke und Wirbelsäule.

Komplikationen: Zu den Komplikationen zählen:
- metabolisches Syndrom (S. 338)
- kardiovaskuläre Folgen: Hypertonus, KHK, Herzinsuffizienz, Thrombosen
- Fettstoffwechselstörungen, Steatosis hepatis
- Diabetes mellitus
- Abnahme der Libido bei Männern, frühe Menopause und Menarche bei Frauen
- erhöhtes Karzinomrisiko mit z. T. ungeklärter Ursache
- Schlafapnoe-Syndrom (Maximalvariante: Pickwick-Syndrom; s. Atmungssystem S. 159)
- Hyperurikämie
- Cholezystolithiasis
- orthopädische Folgen: Überbelastung und Abnutzungserscheinungen der Gelenke (z. B. Gonarthrose) und Wirbelsäule
- soziale Folgen (z. B. reaktive Depression).

Diagnostik:
- Abschätzung des Übergewichtgrades nach BMI
- Bestimmung des Fettverteilungstyps
- Erfassung von kardiovaskulären Risikofaktoren
- Ernährungsanamnese und Aktivitätserfassung
- Abklärung möglicher endokrinologischer Ursachen (TSH, Dexamethason-Hemmtest, Nüchternplasmaglukose oder HbA_{1c}).

Therapie: Ein BMI > 25 sowie ein Taillenumfang > 100 cm indizieren eine Therapie. Besonders wenn begleitende Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipoproteinämien vorhanden sind, sollte mit einer Behandlung frühzeitig begonnen werden.

Basistherapie: Sie soll in den gestörten Energiehaushalt eingreifen. Wichtig sind:
- **Ernährungsumstellung** mit hypokalorischer Diät (unter ärztlicher Kontrolle, wenn < 1000 kcal)
- **körperliche Bewegung** (Ausdauertraining)
- **Verhaltenstherapie** und gruppendynamische Therapie.

Es gibt kein Universalprinzip, das Gewicht langfristig zu senken. Viele Diäten beruhen auf einer schnellen Gewichtsabnahme ohne langfristigen Effekt. Zielführend ist daher eine Kombination aus den o. g. Möglichkeiten (**multimodale Therapie**). Gerade in gruppen- und verhaltenstherapeutischen Ansätzen erlangen die Patienten eine sich positiv auswirkende Krankheitseinsicht. Einbezogen werden in die Therapieplanung müssen auch individuelle Faktoren wie Lebensumstände (z. B. Schichtdienst), Krankheitsverständnis und Lebenspartner.

Eine flexible Gestaltung hat immer größere Erfolgsaussichten als ein festes Ernährungsprogramm. Sinnvoll ist die verminderte Aufnahme von Fetten (hoher Energiegehalt bei geringem Sättigungsgefühl).

Nach Erreichen des Zielgewichts (10 kg Reduktion = Senkung der Gesamtmortalität um 20 %) ist es wichtig, die Erhaltung zu gewährleisten, die häufig schwerer ist als die initiale Reduktion. Die Zusammensetzung der Nahrung sollte optimalerweise 15 % Proteine, 30 % Fette und 55 % Kohlenhydrate betragen.

Gerade in Anbetracht der Begleiterkrankungen ist die körperliche Aktivität von großer Wichtigkeit. Sie reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle.

PHARMA

Pharmakotherapie:
- **Orlistat** ist ein nichtresorbierbarer Lipase-Hemmer, der die Fettaufnahme um 30 % reduzieren kann.
- **Appetitzügler** (Amphetamine) können hypothalamisch das Hungergefühl hemmen, bringen jedoch eine Reihe Nachteile mit sich (z. B. Reboundeffekt nach Therapieende, Missbrauch, geringe Wirksamkeit, Nebenwirkungen).
- SSRI und NSRI sind mäßig effektiv, aber reich an Nebenwirkungen.

MERKE Die medikamentöse Behandlung ersetzt keineswegs die Basistherapie.

Adipositaschirurgie:
- Gastric-Banding bzw. Gastric Bypass bei BMI > 40 und psychosozialen Problemen
- Liposuktion (Fettabsaugung).

Näheres zu den operativen Maßnahmen s. Chirurgie S. B 115.

7.4.2 Metabolisches Syndrom

Synonym: Wohlstandssyndrom, tödliches Quartett, Syndrom X

Epidemiologie und Ätiologie: 22–39 % der Bevölkerung in Industrieländern (bevorzugt Schwarzafrikaner, Südamerikaner) leiden am metabolischen Syndrom.

Kriterien: Zurzeit existiert eine uneinheitliche Klassifikation. Zu den klassischen Befunden zählen:
- Adipositas
- Dyslipoproteinämie
- Hypertonie
- Glukosetoleranzstörung.

Enger fasst die Internationale Diabetes Federation (IDF) die Kriterien. Sie definiert die Erkrankung als **stammbetonte Adipositas** plus 2 der folgenden Kriterien:
- Triglyzeride > 150 mg/dl
- Nüchtern-BZ > 100 mg/dl oder Diabetes mellitus Typ 2
- Blutdruck systolisch > 130 mmHg oder diastolisch > 85 mmHg
- HDL < 40 mg/dl (Männer), < 50 mg/dl (Frauen).

PATHO

Pathogenese: Die Kombination aus der **peripheren Insulinresistenz** (→ Folge der chronisch erhöhten Insulinspiegel) und einem **proinflammatorischen Zustand** gilt als ursächlich. Die chronisch erhöhten Insulinspiegel aktivieren die Triglyzeridsynthese in der Leber. Die Insulinresistenz führt zu einer vermehrten **Lipolyse**, da die hemmende Wirkung des Insulins auf die Fettsäurefreisetzung aus Leber und Fettgewebe reduziert ist. Über noch ungeklärte Mechanismen führt die Hyperinsulinämie zur **Natriumretention** und damit zur Steigerung der arteriellen Hypertonie. Das **gesteigerte Hungergefühl** bedingt die vermehrte Aufnahme von Kohlenhydraten und Fetten, die zusätzlich zur Hyperinsulinämie und Triglyzeridsynthese beitragen.

Adiponektin wird von den Fettzellen gebildet und wirkt antidiabetogen, d. h., es verbessert die Glukoseverwertung und Fettsäureoxidation. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom sind die Adiponektin-Spiegel im Blut vermindert und können als prädiktiver Marker herangezogen werden.

Verlauf und Folgen: Die Erkrankung bleibt lange Zeit unerkannt bzw. ist nur anhand der Laborwerte nachweisbar. Langzeitfolgen sind Hypertriglyzeridämie, Atherosklerose mit erhöhtem Risiko für Schlaganfälle und kardiovaskuläre Komplikationen, Aggravation der peripheren Insulinresistenz, Endothelschäden und eine manifeste Hypertonie.

Diagnostik: Die Diagnostik orientiert sich an der Anamnese (Ernährung? körperliche Bewegung?), der klinischen Untersuchung (z. B. Bestimmung von Körpergewicht, Körpergröße, Taillenumfang und Blutdruck) und der Laboruntersuchung.

Therapie: Das therapeutische Ziel kann nur über eine Gewichtsreduktion, Nahrungsrestriktion und besonders durch eine ausgeglichene Ernährung erreicht werden. Bewegung ist in dieser Hinsicht doppelt protektiv: Sie senkt den Blutzuckerspiegel und wandelt Fett in Muskelmasse um.

Medikamentös behandelt werden sollte die Dyslipoproteinämie, der Diabetes mellitus sowie eine arterielle Hypertonie.

7.5 Störungen des Lipidstoffwechsels

7.5.1 Grundlagen

Lipide spielen als Energieträger bzw. Strukturkomponenten der Zellmembran eine wichtige Rolle im Körperstoffwechsel. Cholesterin ist zudem Ausgangspunkt der Steroidhormonsynthese. Lipide können teilweise vom Körper selbst synthetisiert werden, teilweise müssen sie mit der Nahrung aufgenommen werden. Sowohl Hyper- als auch Hypolipoproteinämien können schädigend auf den Körper wirken.

Einteilung der Lipoproteine: Lipoproteine sind kugelförmige Moleküle mit einem lipophilen Zentrum (Triglyzeride, Cholesterinester) und einer amphiphilen Hülle (Phospholipide, Cholesterin). Ihre Hauptaufgabe ist der Transport von Lipiden im Blut. Zusätzlich enthalten sie **Apolipoproteine**, die auch selbst wichtige Eigenschaften für den Fettstoffwechsel besitzen (z. B. Enzymaktivierung, Ligandenfunktion) und damit häufig die Funktion eines Lipoproteins bestimmen.

Die Lipoproteine werden anhand ihrer Dichte eingeteilt:
- **Chylomikronen** (größte Lipoproteine, aber geringste Dichte, daher erscheint das Serum/Plasma trübe und rahmt beim Lagern im Kühlschrank auf)
- Very-Low-Density-Lipoproteine (**VLDL**)
- Intermediary-Density-Lipoproteins (**IDL**)
- Low-Density-Lipoproteine (**LDL**)
- High-Density-Lipoproteine (**HDL**).

Die einzelnen Fraktionen unterscheiden sich in ihrem elektrophoretischen Wanderungsverhalten, ihrer Funktion im Stoffwechsel, ihrem Syntheseort und in ihrer Apolipoproteinzusammensetzung. Eine Übersicht gibt **Tab. 7.7**.

PATHO

Pathophysiologie: Mit der Nahrung aufgenommene **Triglyzeride** werden von Lipasen aus Pankreas und Dünndarm gespalten, durch Gallensäuren in **Mizellen** gelöst und von den jejunalen Enterozyten aufgenommen. Intrazellulär werden wieder Triglyzeride synthetisiert, die anschließend mit Cholesterin, $ApoB_{48}$ und ApoC und E als **Chylomikronen** in die Lymphbahnen sezerniert werden. In den peripheren Kapillaren spalten Lipoprotein-Lipasen aus den Chylomikronen freie Fettsäuren ab, die die Muskel- und Fettzellen anschließend aufnehmen. Die verbleibenden **Chylomikronenreste** (sog. Remnants) sind cholesterinreich und werden von Hepatozyten aufgenommen. In der Leber werden aus den importierten Cholesterinen bzw. aus neu synthetisierten Triglyzeriden, Cholesterin und Phospholipiden sog. **VLDL** gebildet und ins Blut sezerniert. Aus VLDL werden in der Peripherie (über ApoC 2) ebenfalls freie Fettsäuren freigesetzt. Die kleinen, Cholesterinester-reichen Reste von VLDL (sog. IDL) werden

Tab. 7.7 Aufbau und Eigenschaften der Lipoproteine

	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichteklasse (g/nl)	< 0,95	0,95–1,006	1,019–1,063	1,063–1,121
Elektrophorese	keine Wanderung	Prä-β-Position	β-Position	δ-Position
physiologischer Anteil im Nüchternserum	nur postprandial messbar	< 10 %	< 70 %	< 20 %
Syntheseort	Darm	Leber	aus IDL	Leber, Darm
Zusammensetzung	3 % Cholesterin 90 % Trigylzeride	15 % Cholesterin 65 % Trigylzeride	45 % Cholesterin 10 % Trigylzeride	20 % Cholesterin 5 % Trigylzeride
wichtige beteiligte Apolipoproteine	B_{48}, E, C	B_{100}, C 2, E	B_{100}	A1, E
Funktion	Lipidtransport vom Darm zur Leber und extrahepatischem Gewebe	Lipidtransport von Leber in extrahepatisches Gewebe	Cholesterintransport von Leber in extrahepatisches Gewebe	Cholesterintransport von extrahepatischem Gewebe zur Leber

entweder zurück zur Leber transportiert und neuerlich in VLDL überführt oder zu **LDL** weiter abgebaut. LDL sind cholesterinreich und enthalten $ApoB_{100}$, welches die Peripherie mit Cholesterin versorgt. Das überschüssige Cholesterin wird Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) verestert und als **HDL** in die Leber zurücktransportiert (**reverser Cholesterintransport**). Die Cholesterinester der HDL können zusätzlich zur direkten Aufnahme (Endozytose) auch über andere Wege zur Leber gelangen: mittels Cholesterinester-Transferprotein (CETP) werden sie über VLDL und LDL transportiert oder aber durch den Scavenger-Rezeptor-BI (SR-BI) von der Leber selektiv aufgenommen. Chylomikronen oder VLDL können zudem über CETP eigene Triglyzeride gegen Cholesterinester der HDL austauschen. Folge sind kleinere HDL- und LDL-Moleküle, da die Triglyzeride durch die hepatische Lipase wieder hydrolysiert werden (→ erhöhte Atherogenität durch die geringere Kapazität der kleineren HDL-Moleküle). Dieser Mechanismus wird insbesondere bei der Hypertriglyzeridämie relevant. **Abb. 7.4** zeigt den Fetttransport im Plasma.

7.5.2 Hyperlipoproteinämien

Synonym: Hyperlipidämien, Dyslipoproteinämien

DEFINITION Fettstoffwechselstörungen mit Erhöhung einer oder mehrerer Lipidfraktionen im Nüchternplasma.

Einteilung: Hyperlipoproteinämien können anhand verschiedener Kriterien eingeteilt werden:

- nach der vorwiegend vermehrten Lipidfraktion
  - **Hypercholesterinämie** (Serum-Cholesterin > 200 mg/dl)
  - **Hypertriglyzeridämie** (Serum-Trigylzeride > 180 mg/dl bzw. strenger > 150 mg/dl)

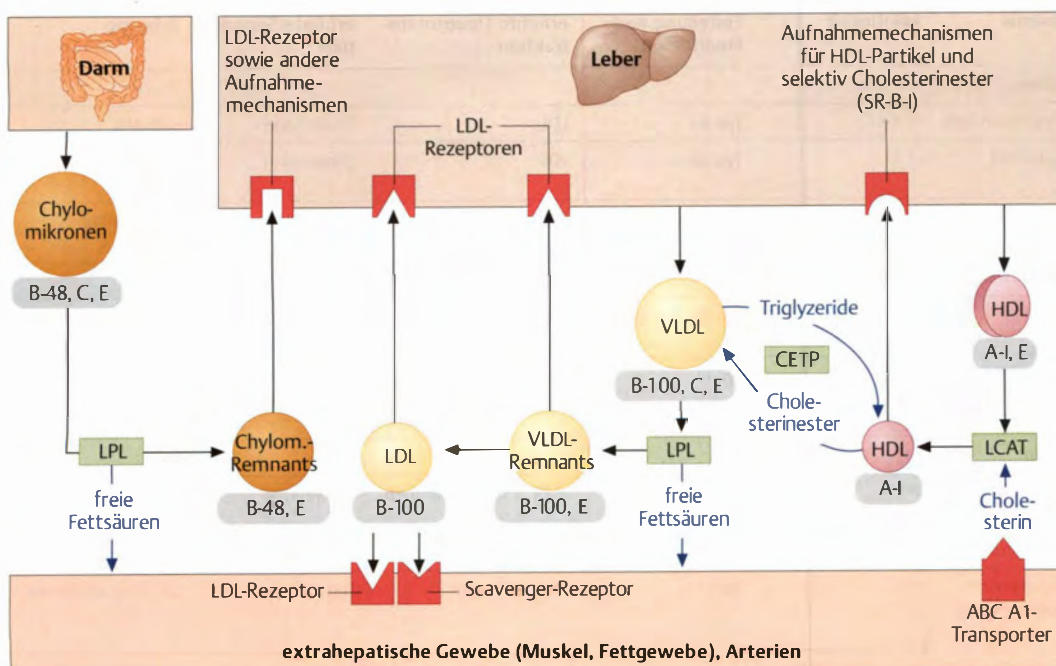


Abb. 7.4 **Wege des Fetttransportes im Blut.** [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

- **kombinierte Hyperlipidämie** (Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie)
- nach Lipoproteinelektrophorese (Typen nach **Frederickson, Tab. 7.8**)
- nach ätiologischen Gesichtspunkten (primäre und sekundäre Hyperlipoproteinämie).

Epidemiologie:
- Cholesterinwerte > 200 mg/dl finden sich bei mehr als der Hälfte der über 40-Jährigen in der westlichen Welt.
- Lipidstoffwechselstörungen sind häufig in Kombination mit anderen „Zivilisationskrankheiten", besonders dem metabolischen Syndrom (S. 338), vergesellschaftet.

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen reaktiven physiologischen Formen, die infolge Stoffwechselüberlastung (z. B. Fehlernährung) entstehen, von den primären und sekundären Hyperlipoproteinämien.

Primäre Hyperlipoproteinämien sind hereditäre Erkrankungen des Fettstoffwechsels und treten familiär gehäuft auf (**Tab. 7.8**).

Sekundäre Hyperlipoproteinämien kommen im Rahmen verschiedenster Grunderkrankungen vor:
- **Hypertrigyzleridämie** u. a. bei Alkoholgenuss, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom, Adipositas, chronischer Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Therapie mit oralen Kontrazeptiva bzw. Diuretika.
- **Hypercholesterinämie** u. a. bei nephrotischem Syndrom, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen mit Cholestase, Cushing-Syndrom und Therapie mit Diuretika bzw. β-Blockern.

Reaktive physiologische Formen entstehen durch Stoffwechselüberlastung. Meist sind Fehlernährung und ungünstiger Lebensstil ausschlaggebend (hoher Alkoholkonsum bzw. kalorienreiche Ernährung → Hypertriglyzeridämie, fettreiche Ernährung → Hypercholesterinämie). Der Serum-Lipid-Spiegel ist leicht erhöht.

PATHO

Klinische Pathologie:
Atherosklerose: Lipoprotein(a) gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Atherosklerose. Es besteht aus LDL und einem Apolipoprotein, das eine strukturelle Ähnlichkeit mit Plasmin aufweist und mit ihm um die Bindungsstellen am Endothel konkurriert. Man vermutet, dass so die lokale Thrombolyse gehemmt und die Plaquebildung begünstigt wird. Näheres zur Atherosklerose-Entstehung s. Gefäße S. 75.

Xanthome: Hierbei handelt es sich um tumorartige Ansammlungen von fettspeichernden Makrophagen (**Lipophagen**) im subepidermalen Gewebe. Makroskopisch erkennt man gelbliche Herde, die unterschiedlich konfiguriert sein können (eruptiv, tuberös, plan, streifenförmig). Mikroskopisch fallen Lipophagen mit schaumigem Zytoplasma auf, ggf. mit Fusion zu Touton-Riesenzellen. Gehen die Lipophagen zugrunde und entleert sich ihr Inhalt, resultiert häufig eine entzündliche Fremdkörperreaktion.

Klinik: Besonders in frühen Erkrankungsstadien ist die Klinik meist stumm und die Patienten sind i. d. R. nur **laborchemisch auffällig**. Zeichen der Hyperlipoproteinämie sind (**Abb. 7.5**):
- Atherosklerose mit ihren Folgeerkrankungen KHK, pAVK und Apoplex

Tab. 7.8 Überblick über die primären Dyslipoproteinämien

Hyperlipoproteinämie	Häufigkeit	Einteilung nach Fredrickson	erhöhte Lipoproteinfraktion	erhöhte Serumlipide	Erbgang
Hypercholesterinämien:					
polygene Hypercholesterinämie	+ + +	Typ IIa	LDL	Cholesterin	polygen
familiärer $ApoB_{100}$-Defekt	+ +	Typ IIa	LDL	Cholesterin	autosomal-dominant
familiäre Hypercholesterinämie	heterozygot: + + homozygot: (+)	Typ IIa	LDL	Cholesterin	kodominant
gemischte Hyperlipidämien:					
familiär kombinierte Hyperlipidämie	+ +	Typ IIa, Typ IIb, Typ IV	LDL und/oder VLDL	Cholesterin und/oder Triglyzeride	autosomal-dominant
familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipidämie)	(+)	Typ III	Chylomikronen und IDL	Cholesterin und Triglyzeride	autosomal-rezessiv
Hypertriglyzeridämien:					
familiäre Hypertriglyzeridämie	+ +	Typ IV, Typ V	VLDL ± Chylomikronen	Triglyzeride	autosomal-dominant
familiäre Chylomikronämie	(+)	Typ V	VLDL ± Chylomikronen	Triglyzeride	autosomal-rezessiv
familiärer Lipoproteinlipasen- und familiärer Apolipoprotein-C 2-Mangel	(+)	Typ I	Chylomikronen	Triglyzeride	autosomal-rezessiv

(+) = sehr selten, + + = mäßig häufig, + + + = sehr häufig

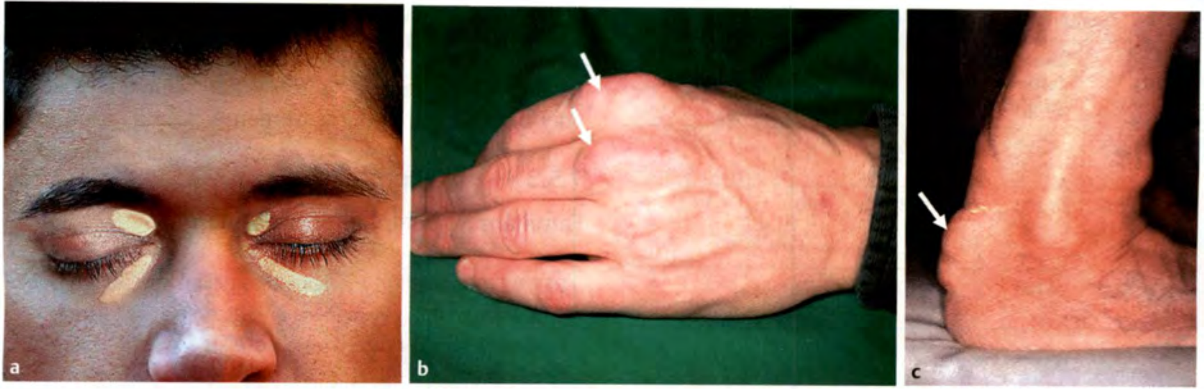


Abb. 7.5 Klinische Befunde bei Hypercholesterinämie. a Xanthelasmen. **b** Xanthome am Handrücken. **c** Xanthome an der Achillessehne. [b und c: aus Dörner, Klinische Chemie, Thieme, 2009]

- Pankreatitis
- **Xanthome** (gelbliche Hautknoten)
  - tuberöse Xanthome: verschiebliche, gelblich gefärbte, halbkugelige Knoten vor allem über den Gelenken (Knie, Ellenbogen) und an den Sehnen (Druckbelastung)
  - eruptive Xanthome: gruppierte, teilweise disseminierte, symmetrische, hellgelbe Papeln mit einem rötlichen Saum, die sich teilweise schnell entwickeln. Vorkommen insbesondere an Gesäß und Rumpf
  - Xanthome an den Handlinien (bei familiärer Dysbetalipoproteinämie)
  - plane Xanthome: flache gelbliche Flecken häufig am Oberkörper, bei LDL-Erhöhung oder als Ausdruck einer lokalen Fettstoffwechselstörung
- **Xanthelasmen:** Medial am Auge/Oberlid finden sich scharf begrenzte, flache, hellgelbe Plaques, die meist bogenförmig und gegen die Unterlage verschieblich sind (Xanthelasma palpebrarum).
- Arcus corneae
- Steatosis hepatis.

Komplikationen: Das **Atherosklerose**-Risiko ist ab Cholesterinwerten > 240 mg/dl um das Doppelte, ab Werten > 280 mg/dl sogar um das Vierfache erhöht. Ein extrem hohes Risiko, eine Atherosklerose zu entwickeln, haben Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholersterinämie (Cholesterin-Werte bis zu 1000 mg/dl bereits im Kindesalter). Hohe LDL- und niedrige HDL-Werte gelten in Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen als prognostisch besonders ungünstig.

Deutlich erhöhte Triglyzeridkonzentrationen (insbesondere bei hohem Chylomikronenanteil) können eine akute **Pankreatitis** auslösen.

Diagnostik: Neben einer genauen Anamnese (mit Erfassung des Risikoprofils) und körperlichen Untersuchung (Xanthome? Xanthelasmen? Arcus lipoides?) ist die Labordiagnostik wegweisend.

Im **Labor** werden die Triglyzeride und das Gesamtcholesterin sowie die HDL- bzw. LDL-Fraktion der Lipoproteine bestimmt.

Das LDL-Cholesterin kann auch mit der **Friedewald-Formel** berechnet werden:

LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – (Triglyzeride/5) – HDL-Cholesterin

Mittels Lipidelektrophorese und Zentrifugation können die Lipoproteine in ihre einzelnen Klassen aufgetrennt werden. Siehe hierzu auch Klinische Chemie S. C518.

MERKE Die Messung der Triglyzeride ist – anders als z. B. Gesamtcholesterin, LDL oder HDL – erst nach 12-stündiger Nahrungskarenz aussagekräftig. Aufgrund der tageszeitabhängigen Schwankungen sollten mindestens 2 voneinander unabhängige Bestimmungen durchgeführt werden.

Atherosklerose-Risikoprofil: Zur Risikoabschätzung ist zusätzlich die Berechnung des **Gesamtcholesterin/HDL-Quotienten** sinnvoll (erhöhtes Risiko bei einem Quotienten > 4,5). Als Risikofaktoren gelten ungesunde Ernährung, Übergewicht, Rauchen, arterielle Hypertonie, das metabolische Syndrom, ein Diabetes mellitus sowie eine positive Familienanamnese.

Differenzialdiagnosen: Xanthome und Xanthelasmen können Ausdruck einer lokalen Stoffwechselstörung sein. Plane Xanthome können auch paraneoplastisch bedingt sein (z. B. Leukämie oder multiples Myelom).

MERKE Xanthome müssen nicht zwingend mit einer Hyperlipidämie einhergehen, sondern können auch bei normalen Blutfettwerten auftreten.

Therapie: Die Therapieempfehlungen sind für jeden Patienten unterschiedlich und beziehen dessen Krankheitsverständnis mit ein. Erst nach Ausschöpfung der allgemeinen und diätetischen Maßnahmen sollten Medikamente eingesetzt werden. Therapieziele sind abhängig vom Risikoprofil und in **Tab. 7.9** aufgeführt.

Allgemeine Maßnahmen:
- Umstellen des **Lebensstils** (z. B. sportliche Aktivität)
- cholesterinarme und ballaststoffreiche **Ernährung** (→ vermehrt Obst und Gemüse, Meiden gesättigter Fett-

Tab. 7.9 Therapieziele in Abhängigkeit des Risikoprofils

	Gesamtcholesterin (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL/HDL-Quotient
keine Risikofaktoren	< 250	< 160	> 40	< 4
Risikofaktoren, aber keine KHK	< 200	< 130	> 40	< 3
manifeste KHK	< 180	< 100	> 40	< 2

säuren, Umstieg auf pflanzliche Fette wie Olivenöl sowie komplexe Kohlenhydrate, Alkoholkarenz)
- **Behandlung der Grunderkrankung** und Minimierung der Risikofaktoren (z. B. gute Einstellung eines Diabetes mellitus, Gewichtsnormalisierung, Behandlung einer Hypothyreose)
- **Fettreduktion und -austausch:** < 30% Fettanteil an Kalorien, Meiden tierischer Fettsäuren, mehr Omega-3-Fettsäuren.

PHARMA

Cholesterinsenker:
- **Statine** sind **Mittel der Wahl**, da sie die HMG-CoA-Reduktase und damit die Cholesterinsynthese selektiv hemmen. Durch verminderte Cholesterinproduktion wird reaktiv die LDL-Rezeptorenexpression gesteigert, wodurch das LDL besser utilisiert werden kann. Statine sind nebenwirkungsreich und können Myopathien (Muskelkater bis hin zur Rhabdomyolyse) auslösen. Die Kombination mit Fibraten ist prinzipiell zwar möglich, birgt aber ein erhöhtes Risiko für Myopathien (daher engmaschige Kontrolle). Zu Neben- bzw. Wechselwirkungen s. Pharmakologie S. C 409.
- **Ezetimib** blockiert den Cholesterin-Transporter NPC1L 1 und reduziert die Cholesterinaufnahme über die Enterozyten. Als Monotherapie senkt es schwach die LDL-Werte und findet hauptsächlich Einsatz in Kombination mit Statinen. Dadurch ist eine Reduktion der Statin-Dosis bis zu 50 % möglich.
- **Anionenaustauschharze** (z. B. Cholestyramin) binden Gallensäuren und verhindern deren Rückresorption im Ileum. Dadurch verliert der Körper die 10-fache Menge an Gallensäuren; entsprechend niedriger fällt die Emulsion der Fettsäuren im Darmlumen aus. Eine große Anzahl an Arzneimittelinteraktionen ist bekannt, daher sollten die Präparate nur zurückhaltend und vorzugsweise in Kombination mit Statinen eingesetzt werden.

Triglyzerid-Senker:
- **Fibrate** reduzieren den Triglyzerid-Plasmaspiegel durch Induktion der Lipoproteinlipase (→ bessere Verstoffwechselung von Triglyzeriden und LDL). HDL steigt leicht an. Die Rhabdomyolyse ist eine schwere Nebenwirkung (**Cave:** Muskelschmerzen als Alarmsymptom). S. auch Pharmakologie S. C 410.
- **Nikotinsäurederivate** reduzieren die Mobilisation der freien Fettsäuren (→ geringere hepatische Triglyzeridproduktion). Zusätzlich werden VLDL und Lp(a) gesenkt sowie HDL gering erhöht.

Kosmetisch störende Xanthelasmen können exzidiert oder mittels Laser entfernt werden.

7.5.3 Hypolipoproteinämie

Familiäre Hypoalphalipoproteinämie

DEFINITION Häufige autosomal-dominant vererbbare Lipoproteinämie mit verminderten HDL-Werten (< 35 mg/dl). Namensgebend ist eine schmale α-Bande in der Elektrophorese.

Bedingt durch die HDL-Reduktion resultiert ein **deutlich erhöhtes Atheroskleroserisiko** mit frühzeitiger Koronarsklerose. Cholesterin wird im RES abgelagert (→ vergrößerte und orangefarbene Tonsillen). Eine Therapie ist nicht bekannt.

Abetalipoproteinämie

Synonym: Bassen-Kornzweig-Syndrom

Autosomal-rezessiv vererbte Synthesestörung von Apo-B mit erniedrigten Cholesterinwerten (< 50 mg/dl). Infolge der gestörten Fettsäurenzusammensetzung kommt es zur Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen mit neurologischer Symptomatik. Die Erkrankung beginnt im Kindesalter. Therapeutisch steht die frühzeitige Vitaminsubstitution zur Verfügung. Näheres s. Pädiatrie S. B 515.

7.6 Hyperurikämie und Gicht

DEFINITION
- Unter einer **Hyperurikämie** versteht man die Erhöhung des Harnsäurespiegels im Serum auf > 7,0 mg/dl.
- Als **Gicht** bezeichnet man die symptomatische Hyperurikämie mit Uratausfällung im Gewebe und akuten Schmerzzuständen.

Epidemiologie: In Wohlstandsländern weisen rund 20 % der Männer eine Hyperurikämie auf. Bei Frauen steigt die Harnsäurekonzentration erst nach der Menopause aufgrund der nachlassenden urikosurischen Wirkung der Östrogene. Hohe Harnsäurespiegel erhöhten das Risiko eines Gichtanfalls. Ein gemeinsames Vorkommen von Hyperurikämie und anderen Erkrankungen des metabolischen Syndroms ist häufig.

Ätiologie und Einteilung: Man unterscheidet eine primäre von einer sekundären Hyperurikämie:

Primäre Hyperurikämie:
- **Störung der tubulären Harnsäuresekretion** (99 %) mit erniedrigter Harnsäureclearance. Klinisch manifest wird die Erkrankung bei purinreicher Ernährung. Es besteht eine genetische Komponente.

- **Überproduktion von Harnsäure** (1 %) bedingt durch einen Mangel der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT).
  - **Lesch-Nyhan-Syndrom**: Hyperurikämie, progressive Niereninsuffizienz, neurologische Störungen (Dystonie, Choreoathetose, Ballismus, Spastik, Dysarthrie, aggressives Verhalten, mentale Retardierung) mit Neigung zur Selbstverstümmelung
  - **Kelley-Seegmiller-Syndrom**: Hyperurikämie, Nierensteine, neurologische Störungen ohne Selbstverstümmelung.

Sekundäre Hyperurikämie:

- **Vermehrte Harnsäurebildung** bei erhöhtem Nukleinsäureverbrauch (z. B. bei Leukämien, Polyzythämien, Psoriasis, Tumorlysesyndrom oder hämalytische Anämien).
- **Verminderte Harnsäuresekretion** infolge Nierenerkrankungen, Laktat-/Ketoazidosen oder einer saluretischen Therapie.

PATHO

Pathophysiologie: Purinbasen werden über die Stoffwechselzwischenprodukte Inosin, Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure abgebaut. Harnsäure wird überwiegend renal eliminiert. Der gesamte Harnsäurepool beträgt ca. 1 g. Durch endogene Synthese und exogene Zufuhr von Purinen fallen täglich rund 350 mg Harnsäure an. Übermäßiger Verzehr von **Fleisch** (speziell Innereien) und exzessiver **Alkoholgenuss** (Hemmung der Uratausscheidung durch die reaktive Laktatazidose) können einen akuten Gichtanfall auslösen.

Wird das Löslichkeitsprodukt von Natriumurat überschritten, kommt es zur dessen Ausfällung und Kristallisation im Gewebe mit nachfolgender Entzündung. Makrophagen phagozytieren die Kristalle und setzen gleichzeitig proinflammatorische Zytokine frei, die die Entzündung weiter unterhalten. Besonders häufig lagern sich Natriumuratkristalle in der Gelenksynovia, im Gelenksknorpel, an Bändern, Sehnen sowie dem gelenksnahen Weichteilgewebe (**Tophi**) ab.

Klinik: Klinisch kann die Erkrankung in 4 Stadien eingeteilt werden:

- asymptomatische Hyperurikämie (**Prägicht**), die Jahre dauern kann.
- **akuter Gichtanfall** als Erstmanifestation: Typischerweise besteht eine **Monarthritis** mit sehr starken Schmerzen. Zu 60 % ist das Großzehengrundgelenk betroffen (**Podagra**, **Abb. 7.6**), seltener findet sich eine Beteiligung des Sprung- oder Fuß-, Knie- (evtl. mit Erguss) und des Daumengrundgelenks (**Chiragra**). Aufgrund der Schmerzen nimmt der Patient eine Schonhaltung ein und vermeidet das Auftreten mit dem betroffenen Fuß. Fieber kann im Rahmen der allgemeinen Entzündung begleitend hinzukommen. Es gilt zu bedenken, dass im akuten Gichtanfall nicht zwangsläufig auch eine Hyperurikämie bestehen muss.
- interkritisches Stadium zwischen 2 Anfällen: Rund 60 % der Gichtpatienten zeigen im ersten Jahr ein Rezidiv.
- **chronische Gicht:** chronische Schmerzhaftigkeit und Gelenksveränderungen, die nach 5–15 jähriger Hyperurikämie auftreten (heute selten).
  - **Uratablagerungen** (**Gichttophi**, **Abb. 7.7**) im Weichteilgewebe (z. B. an Ohrmuschel, Sehnenscheiden etc.) sowie im gelenksnahen Knochen mit Usuren, Osteophyten, Kortikalisarrosion.
  - **Uratnephropathie :** Sie kann entweder interstitiell als abakterielle Entzündung oder intratubulär als obstruktive Nephropathie (→ Prädisposition für Harnwegsinfekte) auftreten.
  - **Uratnephrolithiasis : Cave:** Steine geben im Röntgenbild keinen Schatten und werden deswegen häufig übersehen.

Diagnostik: Das Zusammenspiel aus Anamnese, Klinik und Laborwerten (**Harnsäure ↑**) führt leicht zur Diagnose. Eine Hyperurikämie ist im akuten Gichtanfall jedoch nicht obligat: Hier können die Harnsäurewerte auch normal sein. Im Röntgen lassen sich Gichttophi und strukturelle Veränderungen nachweisen. Des Weiteren gilt es, die Nierenfunktionsparameter zu bestimmen und ggf. mittels Sonografie eventuelle Nierensteine auszuschließen. Das rasche Ansprechen auf die Gabe von **Colchizin** ist charakteristisch für die Gicht. In der Synovialflüssigkeit können Uratkristalle nachgewiesen werden.



Abb. 7.6 **Akute Arthritis urica (Podagra).** [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]



Abb. 7.7 **Chronische Gicht.** Gichttophus am Zeigefinger. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Differenzialdiagnosen:
- reaktive Arthritis (Beschwerden springen von Gelenk zu Gelenk)
- eitrige Arthritis (Gelenkpunktion durchführen)
- aktivierte Arthrose des Großzehengrundgelenks (Anamnese)
- Chondrokalzinose/Pseudogicht (meist an anderen Lokalisationen).

MERKE Typische Gicht-Konstellation: akute Monarthritis beim Mann mit Befall des Großzehengrundgelenks.

Therapie:
Allgemeinmaßnahmen:
- Verzicht auf purinreiche Speisen wie Fleisch, Innereien sowie übertriebenen Alkoholgenuss
- Gewichtsreduktion
- Reduktion der diuretischen Therapie
- Kühlung und Ruhigstellung des betroffenen Gelenks.

PHARMA

Pharmakologische Dauertherapie: Zur medikamentösen Dauertherapie eignen sich:
- **Urikostatika (Allopurinol)** hemmen die Xanthinoxidase kompetitiv und sind indiziert, wenn durch diätetische Maßnahme allein keine ausreichende Senkung des Harnsäurespiegels (> 9 mg/dl) erzielt werden konnte. Urikostatika dürfen nicht im akuten Gichtanfall gegeben werden, da dieser dadurch verstärkt werden kann! Zum genauen Wirkmechanismus und zu ihren Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin oder Cumarinen s. Pharmakologie S. C 408.
- **Urikosurika (Benzbromaron, Probenecid)** fördern die Harnsäureexkretion im Tubulus und sind nur bei schweren Nebenwirkungen von Allopurinol indiziert. Cave: In den ersten Therapiewochen besteht eine erhöhte Gefahr der Nierensteinbildung.

Therapie des akuten Gichtanfalls:
- **Schmerztherapie** mit NSAR (z. B. Indometacin oder Diclofenac) oder COX-2-Hemmern (z. B. Etoricoxib)
- **Colchizin** hemmt die Mitose insbesondere der phagozytierenden Makrophagen. Stündlich 1 mg Colchizin für 4 h, dann 2-stündlich 0,5 mg. Maximale Dosierung 8 mg/d.
- **Prednisolon** bei Kontraindikationen gegen NSAR und Colchizin.

MERKE Vorsicht bei Überdosierung mit Colchizin: Als Mitosehemmer kann es tödlich wirken – daher als Dauertherapie ungeeignet.

7.7 Porphyrien, Eisen- und Kupferstoffwechselerkrankungen

7.7.1 Porphyrien

DEFINITION Infolge einer meist hereditären Enzymfunktionsstörung kommt es während der Häm-Synthese zur Anhäufung von Zwischenprodukten (Porphyrine), die mit dem Urin oder Stuhl ausgeschieden werden. Man unterscheidet zwischen erythropoetischen und hepatischen Porphyrien.

PATHO

Pathophysiologie: Häm wird in 8 Schritten aus Glycin und Succinyl-CoA gebildet, wobei prinzipiell jeder dieser enzymatischen Schritte von einem Gendefekt betroffen sein kann. Bei den Porphyrien ist die **Hämsynthese aufgrund eines Enzymdefekts gestört**, der Syntheseweg i. d. R. aber nicht vollständig blockiert. Verschiedene Kompensationsmechanismen sorgen dafür, dass die Häm-Synthese nur teilweise eingeschränkt wird. Vor dem entsprechenden Enzymdefekt fallen Porphyrine und deren Vorstufen an, die dann vermehrt über den Urin (Rotfärbung) oder Stuhl ausgeschieden werden bzw. sich in Lysosomen der peripheren Geweben ablagern und diese dadurch schädigen.

Man unterscheidet zwischen **erythropoetischem Häm** (Häm-Vorrat des Knochenmarks → wird für die Hämoglobinsynthese verwendet) und **hepatischem Häm** (Häm-Vorrat der Leber → für die Bildung Häm-enthaltender Enzyme, z. B. Cytochrom P-450-Mono-Oxygenase). Analog dazu können auch die Porphyrien erythropoetisch oder hepatisch bedingt sein.

Häufig betroffen von der Erkrankung sind Haut (**Photodermatose**), Knochen und Knorpel (Deformierung, Verstümmelung), Zähne (Erythrodontie) und Leber (Hepatosiderose). Durch die Beladung von Erythrozyten mit den unfertigen Vorstufen entsteht eine normochrome, normozytäre, hämolytische **Anämie** (osmotische Schädigung).

Einige der Porphyrien manifestieren sich frühzeitig, während andere (z. B. akute intermittierende Porphyrie) erst nach Aktivierung eines konkurrierenden Stoffwechselweges z. B. durch Alkoholgenuss ausgelöst werden.

Einteilung: Es existieren viele und z. T. sogar regional unterschiedliche Formen der Porphyrien. Sie sind meist genetisch bedingt (**primäre Porphyrien**). Nach dem Ort des fehlerhaften Enzyms unterscheidet man erythropoetische von hepatischen Formen, nach dem Verlauf akute von chronischen Varianten.

Erythropoetische Porphyrien

Zu den erythropoetischen Porphyrien zählen die kongenitale erythropoetische Porphyrie und die erythropoetische Protoporphyrie. Beide Erkrankungen sind selten.

Die **kongentiale erythropoetische Porphyrie** (Morbus Günther) wird autosomal-rezessiv vererbt und ist durch einen Defekt der Uroporphyrinogen-III-Synthase gekennzeichnet. Sie manifestiert sich früh und geht mit einer

schweren **Photodermatose** (Rötungen, Blasen, Hämorrhagien, Ulzera) und Skelettdeformitäten einher. Die Hauterscheinungen heilen unter Narbenbildung ab (Karzinomentwicklung). Am Kopf treten vernarbende Alopezien auf, an den lichtexponierten Stellen können sich dagegen Hypertrichosen entwickeln. Diagnostiziert wird sie durch die vermehrte Anhäufung von **Uroporphyrinogen I**. Die Therapie basiert auf konsequentem Lichtschutz sowie ggf. Bluttransfusionen oder einer Knochenmarkstransplantation. Die Prognose ist schlecht.

Der **erythropoetischen Protoporphyrie** (EPP) liegt ein Defekt der Ferrochelatase zugrunde. Sie wird autosomal-dominant vererbt und tritt mit **Photodermatosen** in lichtexponierten Arealen in Erscheinung, die zunächst gerötet sind und mit Juckreiz und Brennen einhergehen. Durch den Juckreiz werden die Areale häufig aufgekratzt, sodass sie narbig abheilen bzw. zu einer Verdickung der Haut führen (Pachydermie). Daneben kommt es zu Zeichen der Leberschädigung. Im Labor ist **Protoporphyrin** erhöht. Therapeutisch im Vordergrund stehen ein absoluter Lichtschutz, Betacaroten, Ursodeoxycholsäure und bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion eine Lebertransplantation. Die Prognose ist relativ gut.

Hepatische Porphyrien

Akute intermittierende Porphyrie

Epidemiologie: Die akute intermittierende Porphyrie (AIP) findet sich mit einer Prävalenz von 1:10000. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer, der Erkrankungsgipfel liegt ungefähr im 3. Lebensjahrzehnt.

PATHO

Ätiopathogenese: Der Erbgang ist autosomal-dominant. Ursächlich liegt dabei ein Defekt der Porphobilinogen-Desaminase vor, wodurch diese in ihrer Aktivität stark vermindert ist. Dies führt in weiterer Folge zu einer Steigerung der Aktivität der δ-ALS-Synthase (Schlüsselenzym der Hämsynthese), sodass Zwischenstufen wie **δ-Aminolävulinsäure** (ALS) und **Porphobilinogen** im Überschuss gebildet werden. Der Hämmangel und damit die klinischen Beschwerden entstehen, wenn vermehrt Häm benötigt wird – z. B. um bestimmte Medikamente zu metaboliseren (→ Cytochrom P-450).

Klinik: Klinisch präsentiert sich die Erkrankung mit **kolikartigen Bauchschmerzen**, die sehr heftig sein können und im ersten Moment auch an ein akutes Abdomen denken lassen. Gleichzeitig bestehen zudem häufig Fieber, eine Leukozytose, Adynamie, Übelkeit und Erbrechen sowie eine chronische Obstipation. **Cave:** Aufgrund der unklaren abdominellen Beschwerden kann eine akute Appendizitis oder ein Darmverschluss vorgetäuscht werden. Die Patienten klagen des Weiteren über **neurologisch-psychiatrische Symptome** wie motorische Paresen (→ Atemlähmung), Sensibilitätsstörungen (Parästhesien), Polyneuropathien, Epilepsien oder Halluzinationen bis hin zum Delir. Begleitend kann es zu Hypertonie, Tachykardie und einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen.

Die Attacken treten häufig durch den Einfluss von **Triggerfaktoren** auf. Hierzu zählen z. B. Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme (z. B. Steroidhormone, Barbiturate, Sulfonamide), zyklusabhängige hormonelle Veränderungen sowie Stress.

Diagnostik: Die Diagnose wird mit dem Nachweis von δ-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin gestellt. Typisch, allerdings nicht obligat vorhanden, ist die **Rotfärbung des Urins**, wenn er länger stehen gelassen wird.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen:
- akutes Abdomen (s. Leitsymptome S. C 71)
- Blei- und Thalliumintoxikationen (Anamnese, Labor).

Therapie: Als erste Therapiemaßnahme müssen auslösende Medikamente (z. B. östrogenhaltige Präparate) abgesetzt werden. **Alkoholabstinenz** ist erforderlich. Die Bildung von δ-ALS kann durch die Gabe einer hochdosierten **Glukoseinfusion** oder von **Häm-Arginin** gehemmt werden. Weitere Behandlungsschritte sind
- Diuretika (→ um die Metaboliten auszuschwemmen)
- Schmerzbekämpfung sowie ggf. Sedierung
- β-Blocker (→ gegen die Tachykardie und Hypertonie).

Chronische hepatische Porphyrie

Synonym: Porphyria cutanea tarda

Die chronische hepatische Porphyrie ist die häufigste Porphyrieform. Ihr liegt ein autosomal-dominant vererbter oder erworbener Mangel der Uroporphyrinogen-Decarboxylase zugrunde. Zu den typischen Beschwerden kommt es i. d. R. in Kombination mit **Alkoholabusus** (sehr häufig), seltener mit der Einnahme von Kontrazeptiva oder Leberschädigungen. Die Patienten klagen über Blasen an der lichtexponierten Haut, die schon bei geringer mechanischer Irritation auslösbar sind, aufplatzen und narbig abheilen (**Photodermatose**, **Abb. 7.8**). Die Haut ist insgesamt verdickt, hyperpigmentiert und zeigt eine schlechte Heilungstendenz nach Verletzungen. Weitere



Abb. 7.8 Porphyria cutanea tarda. Blasen und Krusten am lichtexponierten Handrücken. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Kennzeichen der Erkrankung sind die aktinische Elastose (vorzeitige Hautalterung), eine Hypertrichose (periorbital, in der Schläfenregion, über dem Jochbein) und eine erhöhte Ausscheidung von **Uroporphyrin im Urin** (Braunfärbung, rote Fluoreszenz im Wood-Licht). Die Leber ist aufgrund der Siderose in ihrer Funktion beeinträchtigt. Die Diagnose wird mittels **Leberbiopsie** gesichert. Therapeutische Maßnahmen beinhalten **Aderlässe**, die Gabe von **Chloroquin** (→ Komplexbildung), einen konsequenten Lichtschutz sowie das Meiden potenziell auslösender Faktoren.

7.7.2 Eisenspeicherkrankheiten

DEFINITION
- **Hämosiderose:** vermehrte Eisenablagerung ohne Gewebeschädigung
- **Hämochromatose:** vermehrte Eisenablagerung, die mit einer Organschädigung einhergeht.

Epidemiologie und Einteilung: Man unterscheidet zwischen der autosomal-rezessiv vererbbaren **primären Hämochromatose** und **sekundären Siderosen**, die durch eine erhöhte endogene Eisenlast (Hämolyse, Anämie) oder durch eine erhöhte exogene Eisenzufuhr (wiederholte Bluttransfusionen) bedingt sind.

Primäre Hämochromatosen lassen sich unterteilen in:
- **klassische Hämochromatose:** Prävalenz 1:1000. Männer erkranken weitaus häufiger als Frauen. Dies ist wahrscheinlich auf den physiologischen Blutverlust während der Menstruation zurückzuführen. Das Manifestationsalter liegt beim Mann i. d. R. zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.
- **juvenile Hämochromatose:** Prävalenz 1:100000
- **neonatale Hämochromatose:** Rarität.

Sekundäre Siderosen: Anämien, alkoholische Siderose, chronische Lebererkrankungen.

PATHO

Pathogenese: Die **primären Hämochromatosen** führen über genetische Mutationen zu einer Störung des intestinalen Eisensensors, der die Eisenaufnahme aus dem Darm reguliert. Folge dieses Defektes ist eine um das 3-Fache **gesteigerte Eisenresorption** im Duodenum. Das überschüssige Eisen wird insbesondere von den Parenchymzellen der Leber (aber auch von anderen Organen) aufgenommen und verursacht dort die Bildung von freien Sauerstoffradikalen bzw. die Zerstörung lysosomaler Membranen. Darüber hinaus werden Kollagensynthese und Fibrose stimuliert. Das Endstadium der Erkrankung ist durch die Leberzirrhose gekennzeichnet. Vorwiegend betroffen sind Leber (Speicherung in den Hepatozyten), Myokard, Pankreas, Gelenke, Hypophyse und Knochenmark.

Da Eisen den **Abbau von Vitamin C** fördert, kann es rein aufgrund erhöhter Eisenwerte zu Vitamin-C-Mangelerscheinungen kommen. Ascorbinsäure ist für die Bildung von Osteoid, die Kollagensynthese im Knochen und die Osteoblastenreifung verantwortlich.

Sekundäre Hämochromatosen entstehen durch Eisenüberladung im Rahmen von Anämien bzw. durch wiederholte Transfusionen (500 ml Blut enthalten 250 mg Eisen). Betroffen sind meist Herz und Gonaden. Chronischer Alkoholkonsum sowie fortgeschrittene Leberfunktionsstörungen führen ebenfalls zur gesteigerten Eisenaufnahme bzw. gestörten Eisenverwertung.

Klinik:
- **unspezifische Symptome** wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Libido- und Potenzverlust, Oberbauchschmerzen im Frühstadium
- **Leberzirrhose**: Das hepatozelluläres Karzinom stellt eine Komplikation der zirrhotischen Leber dar, kann allerdings auch in einer nichtzirrhotischen Leber entstehen.
- **Hepatosplenomegalie**
- Diabetes mellitus („**Bronzediabetes**") infolge der Pankreaszirrhose
- dunkle **Hautpigmetierung** insbesondere der Axillen
- sekundäre **Kardiomyopathie** mit Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz
- Arthropathien im Bereich der Hände und Finger
- Schädigung der Hypophyse, der Nebennierenrinde und der Nebenschilddrüse mit entsprechender endokriner Symptomatik (z. B. Amenorrhö).

Diagnostik: Laborchemisch geben **erhöhte Serumferritin-Werte** (> 300 µg/dl) und eine **erhöhte Transferrin-Sättigung** (> 55 %) Anhalt für eine Hämochromatose. Mittels **CT** oder **MRT** kann der Eisengehalt in der Leber abgeschätzt werden.

Die **Leberbiopsie** ermöglicht die histologische Detailuntersuchung sowie die Bestimmung des Eisengehalts (sog. **hepatischer Eisenindex**). Zusätzlich zur entsprechenden Klinik sind folgende Parameter beweisend für eine Hämochromatose:
- erhöhter Eisengehalt der Leber
- Nachweis des homozygoten Hämochromatose-Gens bei erhöhter Transferrinsättigung.

Da das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms erhöht ist, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen indiziert.

Differenzialdiagnosen: **Erhöhte Ferritinwerte** können sich z. B. auch finden bei sideroblastischen Anämien, einer Hepatitis, alkoholtoxischen Lebererkrankung oder der Porphyria cutanea tarda.

Therapie:
- **eisenarme Diät** (→ schwarzer Tee zu den Mahlzeiten reduziert die enterale Eisenaufnahme) mit absoluter Alkoholkarenz
- **Aderlass**: Anfangs wöchentlich 2 Aderlässe à 500 ml, wobei das Hämoglobin nicht < 12 g/dl und das Gesamteiweiß nicht < 6 g/dl fallen darf. Zur Therapiekontrolle eignet sich Serum-Ferritin. Die Aderlasstherapie sollte lebenslang fortgeführt werden – später reichen jedoch 6–8 Aderlässe im Jahr aus. Durch die wiederholten

Aderlässe verbessert sich die klinische Symptomatik des Diabetes mellitus.
- **Erythroapherese:** gezielte Entnahme der Erythryozyten (→ geringerer Proteinverlust).
- **Desferoxamin:** Bei Kontraindikationen für eine Aderlasstherapie (z. B. Anämie), sekundären Hämosiderosen, vielen Transfusionen oder der juvenilen Form kann mittels Eisenchelator Desferoxamin eine Erhöhung der Eisenausscheidung versucht werden.

Prognose: Bei frühzeitigem Therapiebeginn (vor Einsetzen der Zirrhose) haben die Patienten eine normale Lebenserwartung.

7.7.3 Morbus Wilson

Synonym: hepatolentikuläre Degeneration

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeicherkrankheit, die zur Kupferüberladung von Leber, Kornea und Stammganglien führt.

Epidemiologie:
- Prävalenz 1:30000
- Die Leberveränderungen manifestieren sich erstmals ab dem 6. Lebensjahr, die Veränderungen im Gehirn ab dem 12. Lebensjahr.

PATHO

Pathophysiologie: Täglich werden rund 2–5 mg Kupfer mit der Nahrung aufgenommen, die entweder in der Leber gespeichert oder an das Kupfertransportprotein Coeruloplasmin gebunden und ins Plasma sezerniert werden. Kupfer wird über die Galle ausgeschieden. Für den Morbus Wilson ist eine Mutation des sog. **Wilson-Gens** (kodiert für eine ATPase mit Kupfertransport-Funktion in den Hepatozyten) verantwortlich. Folge dieses Defekts sind eine **gestörte Kupferausscheidung** über die Galle und **verminderte Synthese von Coeruloplasmin** (normalerweise sind 95 % des Serum-Kupfers an Coeruloplasmin gebunden). Zunächst akkumuliert das stark zytotoxische freie Kupfer in der Leber, später in den peripheren Geweben. Der **Kupfergehalt** in der Leber beträgt bei Patienten mit Morbus Wilson > 250 µg/g Trockengewicht (Normwert: 20–50 µg/g Trockengewicht).

Klinische Pathologie:
- **Leber:** In den Frühstadien sind kaum Gewebeveränderungen erkennbar; später: federartig-vakuolisierende Leberzelldegeneration mit Übergang der Hepatitis in eine Leberzirrhose.
- **Stammganglien:** Ganglienzellen in Putamen, Ncl. lenticularis, Ncl. caudatus und Substantia nigra speichern Kupfer. Es entsteht eine Entzündungsreaktion mit spongioformer Dystrophie und Astrozytenvermehrung („hepatolentikuläre Degeneration“).
- **Kornea:** ringförmige, goldbraune Kupferanreicherung in der Peripherie (Kayser-Fleischer-Kornealring).

Klinik: Die Kupferakkumulation beginnt bereits nach der Geburt, manifest wird die Erkrankung meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Klinisch kommt es zu Leberfunktionsstörungen, einer hämolytischen Anämie, neurologischen und psychiatrischen Störungen sowie einer Augen-, Nieren-, Herz- und Skelettbeteiligung.

Leber: Die Symptomatik ist vielfältig und reicht von einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen über eine chronisch-aktive Hepatitis mit relativ uncharakteristischen Beschwerden hin zur Entwicklung einer Fettleber bzw. u. U. einer fulminanten Hepatitis (häufig auch mit ausgeprägter Hämolyse). Das Endstadium ist durch eine **Leberzirrhose** mit ihren Komplikationen gekennzeichnet (z. B. **Flapping Tremor** bei hepatischer Enzephalopathie).

Blut: Bei rund 15 % der Patienten tritt eine **Hämolyse** auf. Diese ist üblicherweise relativ gering ausgeprägt; schwere Hämolysen treten in Verbindung mit fulminanten Verlaufsformen einer Hepatitis auf.

Neurologische und psychiatrische Erscheinungen: Die Stammganglien-Beteiligung hat eine **Störung der Extrapyramidalmotorik** zur Folge. Typischerweise bestehen ein Parkinson-ähnliches Syndrom (Rigor, Tremor, Bradykinese), choreatiforme Hyperkinesen und Dystonie. Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus weisen auf eine Beteiligung des **Kleinhirns**, Persönlichkeitsveränderungen auf Affektion des frontalen Kortex. Die Patienten sind affektlabil, reizbar und aggressiv, im weiteren Verlauf treten u. U. eine katatone Psychose bzw. eine Demenz hinzu. Die neurologischen Symptome manifestieren sich nach dem 15. Lebensjahr.

Augenbeteiligung: Ausbildung eines **Kayser-Fleischer-Kornealringes** (goldbraun verfärbter Kornealrand, **Abb. 7.9**) bzw. einer Sonnenblumenkatarakt.

Nierenbeteiligung: Die Kupferablagerungen in den proximalen Tubuluszellen sind verbunden mit einer Glukosurie, Urikosurie, Hyperphosphaturie, Aminoazidurie sowie einer Hyperkalziurie mit Harnsteinbildung. Häufige Spätmanifestation.

Andere Organe: Infolge der gesteigerten renalen Phosphat- und Kalziumausscheidung kommt es zur Demineralisation des Knochens mit begleitender Osteomalazie und spontanen Frakturen. Herzrhythmusstörungen und eine Kardiomyopathie treten seltener auf.

Diagnostik: Laborchemisch müssen das **Gesamtkupfer** (< 70 µg/dl), das **freie Kupfer** (> 10 µg/dl) bzw. das Coeruloplasmin (< 15 mg/dl) im **Serum** sowie das **Kupfer im Urin**



Abb. 7.9 **Kayser-Fleischer-Kornealring.** Ringförmige, goldbraune Kupferanreicherung in der Peripherie der Kornea. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

(> 250 µg/d) bestimmt werden. Mittels **Leberbiopsie** kann der Kupfergehalt der Leber festgestellt werden (> 250 µg/g Trockengewicht). Die Augenbeteiligung kann einfach mit der Spaltlampe nachgewiesen werden.

Bei unsicheren Befunden kann als Zusatzuntersuchung der **Penicillamin-Test** durchgeführt werden (→ deutlich gesteigerte Kupferausscheidung im 24-h-Urin). Auch der **Radiokupfertest** mit ^{64}Cu findet in der differenzialdiagnostischen Abklärung Anwendung. Physiologischerweise wird ein 2-gipfliger Anstieg der Radioaktivität nach oraler Kupfergabe registriert. Beim Morbus Wilson fehlt der zweite Gipfel, welcher den Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin repräsentiert.

Genetische Untersuchungen sind aufgrund der vielen Mutationen nicht routinemäßig indiziert.

MERKE Bei Patienten < 35 Jahren mit Hepatitiden unklarer Genese muss immer ein Morbus Wilson ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnosen:
- Hepatitis anderer Genese
- primär biliäre Zirrhose
- primär sklerosierende Cholangitis
- nephrotisches Syndrom, Malabsorptionssyndrome, exsudative Enteropathie (→ bei erniedrigtem Coeruloplasmin)
- multiple Sklerose.

Therapie:
- kupferarme Diät (Nahrungsmittel wie Seefrüchte, Innereien, Kakao meiden)
- PHARMA **Penicillamin** ist ein Chelatbildner und fördert die Ausscheidung von Kupfer. Die Nierenwerte müssen aufgrund seiner Nephrotoxizität engmaschig kontrolliert werden.
- alternativ: Zink, Trientine
- Lebertransplantation: bei fulminanter Hepatitis oder Leberzirrhose.

Prognose: Bei frühzeitiger Behandlung gut, unbehandelt endet ein Morbus Wilson letal.

7.8 α_1-Antitrypsin-Mangel

Synonym: α_1-Proteasen-Inhibitor-Mangel

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbbare Erkrankung, die zu funktionell ineffektiven Varianten des α_1-Antitrypsin (AAT) führt und sich klinisch an Leber und Lunge manifestiert.

Epidemiologie und Einteilung:
- Prävalenz der homozygoten Form < 0,2 %
- Rund 1–2 % der Lungenemphysempatienten leiden an AAT-Mangel.

PATHO **Ätiopathogenese:** AAT wird von den Hepatozyten produziert und ist der wichtigste Proteinaseninhibitor im Serum. Ursächlich für den AAT-Mangel ist eine Punktmutation auf Chromosom 14. Dadurch entstehen unterschiedlich aktive Proteinasen: heterozygote Allelträger besitzen eine Restenzymaktivität von ca. 60 %, homozygote nur noch von 10 %. Patienten mit einem intakten Allel sind als gesund zu werten und erkranken meist erst in Anwesenheit zusätzlicher Triggerfaktoren (z. B. inhalative Noxen).

Für die **Parenchymschädigung** sind 2 unterschiedliche Pathomechanismen ausschlaggebend:
- Durch die fehlerhafte Peptidfaltung **akkumulieren** die neu gebildeten (pathologischen) AAT-Moleküle im endoplasmatischen Retikulum der Leber → Folge ist die Schädigung des Leberparenchyms.
- Die verminderte Enzymaktivität verursacht eine **gesteigerte Proteolyse** → Folge ist eine überschießende Bindegewebsdestruktion in der Lunge (panlobuläres Emphysem).

Klinik:
- prolongierter Icterus neonatorum (s. Pädiatrie S. B466)
- Leber: 15–40 % der Homozygoten entwickeln nach dem 50. Lebensjahr eine **Leberzirrhose** (s. Verdauungssystem S. 255), seltener ein Leberzellkarzinom. Das Karzinomrisiko ist besonders bei Männern hoch.
- Lunge: panazinäres, basal betontes **Lungenemphysem** (s. Atmungssystem S. 171). Häufiger bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre).
- Begleitend können eine membranös-proliferierende Glomerulonephritis, nekrotisierende Vaskulitis bzw. Pankreatitis auftreten.

Diagnostik: Wegweisend ist die Messung der **Serumkonzentration von** AAT (< 50 mg/dl bei der homozygoten und 50–250 mg/dl bei der heterozygoten Form). Darüber hinaus können eine **Serumelektrophorese** (verkleinerte α_1-Fraktion bei schweren Formen) und die Bestimmung des Phänotyps vorgenommen werden. **Histologisch** lassen sich in den Hepatozyten PAS-positive Einschlusskörperchen nachweisen. Bei jedem Patienten sollte zusätzlich eine **Lungenfunktionsanalyse** durchgeführt werden (Emphysemknick, FEV_1 ↓, Residualvolumen, Resistance und Totalkapazität ↑).

MERKE AAT ist ein Akute-Phase-Protein und kann bei Entzündungen daher falsch hohe Werte zeigen. In diesem Fall muss das CRP gleichzeitig bestimmt werden.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen Lungen- bzw. Lebererkrankungen anderer Genese:
- Mukoviszidose (Schweißtest, exokrine Pankreasinsuffizienz)
- Asthma bronchiale (Atopieneigung, IgE-Spiegel, Lungenfunktionsdiagnostik)
- chronisch obstruktive Bronchitis (Lungenfunktion)
- chronische Hepatitis (Virusserologie, Autoantikörper, Biopsie).

PHARMA

Therapie: Bei schwerem AAT-Mangel mit progressivem Lungenemphysem oder nekrotisierender Vaskulitis ist eine **i. v.-Substitutionstherapie mit rekombinantem α_1-Antitrypsin** indiziert. Nicht jedoch bei reiner Leberzellschädigung, da in diesem Fall die Akkumulation des pathologischen Enzyms ursächlich ist und nicht der Enzymmangel an sich.

Weitere Maßnahmen sind:
- symptomatische Therapie des Lungenemphysems und ggf. der Leberzirrhose
- Nikotinkarenz (Oxidanzien im Zigarettenrauch inaktivieren α_1-Antitrypsin)
- Ultima Ratio ist die Organtransplantation.

Prognose: Homozygote Patienten erkranken bereits im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter an einer chronischen Hepatitis, die sich im weiteren Verlauf häufig wieder vollständig normalisiert (bei rund 5–10 % fortschreitende Leberzirrhose). Erwachsene neigen auch im heterozygoten Zustand zu chronischer Hepatitis und -zirrhose. Die meisten Patienten versterben im Schnitt im 6. Lebensjahrzehnt an den Folgen des Lungenemphysems (die Überlebensrate ist bei Nichtrauchern deutlich verlängert).

7.9 Amyloidose

DEFINITION Unter Amyloidosen versteht man Systemerkrankungen mit extrazellulärer Ablagerung von unlöslichen Proteinfibrillen in verschiedenen Organen. Hauptmanifestationsorte sind Niere, Herz und peripheres Nervensystem.

Epidemiologie: Inzidenz der systemischen Amyloidose ca. 1:100000/Jahr. Erkrankungsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

Ätiologie: Es gibt verschiedene Formen der Amyloidose, die sich durch die Art der Amyloidvorläuferproteine unterscheiden. Zu den verschiedenen Typen und ihrer Klassifizierung s. Pathologie S. C290. Amyloidosen können darüber hinaus lokal (z. B. Ablagerung von β-Amyloid in der grauen Hirnsubstanz bei Morbus Alzheimer) oder systemisch auftreten.

Klinik: Je nach Form der Amyloidose können verschiedene Organsysteme betroffen sein. Häufig stellen sich die Patienten zunächst mit unspezifischen Allgemeinsymptomen vor (Müdigkeit, Gewichtsverlust etc.). Bei Befall der **Nieren** (v. a. bei AA- und AL-Amyloidose) kann es zu einem nephrotischen Syndrom und einer Niereninsuffizienz kommen (s. Niere S. 379). Bei **kardialer Manifestation** dominieren Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz. Ein Befall des **Nervensystems** mit peripherer Polyneuropathie und Störungen des autonomen Nervensystems (→ Gastroparese, Diarrhö, orthostatische Hypotonie etc.) sind ebenfalls häufig. Im ZNS kann sich eine Amyloidose auch als **zerebrale Amyloidangiopathie** manifestieren, wenn sich β-Amyloid in den meningealen und kortikalen Gefäßen ablagert. Klinisch geht die Erkrankung aufgrund der veränderten Gefäßbeschaffenheit mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Im Magen-Darm-Trakt können sich eine **Hepato-** und **Splenomegalie** sowie ein Befall des **Dünndarms** mit Obstruktionen und Schleimhautblutungen finden. Weitere Symptome sind z. B. **Makroglossie**, Karpaltunnelsyndrom, Arthritis, Purpura.

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose wird durch eine Biopsie des betroffenen Organs gesichert. Ist eine **Biopsie** des betroffenen Organs nicht möglich, hat auch die tiefe Rektumbiopsie einen hohen diagnostischen Wert. Zur Ursachensuche sollte eine Urinuntersuchung auf monoklonale Immunglobuline und Leichtketten bzw. bei Nachweis von Amyloid A eine Suche nach der kausalen Erkrankung erfolgen.

PATHO

Makroskopisch zeigen sich blasse, vergrößerte Organe mit fester, glasig-wächserner Konsistenz (z. B. Sagomilz, Schinkenmilz). Mikroskopisch findet sich amorphes hyalines Material in Mesangium, Kapillarschlingen und Basalmembran der Glomeruli. In der **Kongorotfärbung** stellt sich das Amyloid rot bzw. unter polarisiertem Licht leuchtend grün dar (s. Niere **Abb. 3.5**, S. 379).

Therapie: Eine kausale Behandlung ist nur dann möglich, wenn der Amyloidose eine bestimmte Erkrankung zugrunde liegt. Bei AA-Amyloidosen sollte die Grunderkrankung (z. B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn) behandelt werden, bei AL-Amyloidosen das Myelom. Im weiteren Verlauf tritt die symptomatische Behandlung der Organkomplikationen (Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) in den Vordergrund.

Prognose: Abhängig von Grunderkrankung und Organbefall. Bei manifester Nieren- und Herzinsuffizienz ist die Prognose ungünstig. Mediane Überlebenszeit von Patienten mit AL-Amyloidose: 1–2 Jahre.

7.10 Osteoporose

Siehe Orthopädie S. B 217.

8 Hypo- und Hypervitaminosen

8.1 Vitamine

Tab. 8.1 gibt eine Übersicht über die fettlöslichen und die wasserlöslichen Vitamine, ihre Funktion, ihren Bedarf und ihr Vorkommen in Lebensmitteln.

MERKE Die Vitamine A, D, E, K sind fettlöslich. Die Aufnahme dieser Vitamine kann bei Mangel an Gallensäuren, Malabsorption (z. B. Zöliakie, Kurzdarmsyndrom) oder exkretorischer Pankreasinsuffizienz gestört sein.

8.2 Ausgewählte Hyper- und Hypovitaminosen

Der Folsäure- und Vitamin-B_{12}-(Cobalamin-)Mangel werden im Kapitel Blut und Blutbildung (S. 125) besprochen.

8.2.1 Vitamin-C-(Ascorbinsäure-)Mangel

Synonym: Skorbut

Sinkt der Vitamin-C-Serumspiegel < 0,35 mg/l, treten Mangelsymptome auf. Der tägliche Bedarf an Vitamin C

Tab. 8.1 Vitamine

Vitamin	Vorkommen und Besonderheit	Hypovitaminose	Hypervitaminose[1]
Retinol (A)	Leber, Kaviar, Aal, Thunfisch, Käse, Butter, Eier	Nachtblindheit, Xerophthalmie, Keratomalazie der Kornea, Hyperkeratosen von Haut und Schleimhäuten, Gedeihstörung, Immunschwäche	Kopfschmerzen, erhöhter Hirndruck, Ikterus, Hepatomegalie, Alopezie, Hyperkalzämie; bei Säuglingen: Wachstumsstörungen
Thiamin (B_1)	Muskelfleisch (v. a. vom Schwein), Leber, Scholle, Vollkornmehl, Haferflocken, Hülsenfrüchte	Beri-Beri-Erkrankung, Wernicke-Enzephalopathie und Polyneuropathie bei Alkoholikern	–
Riboflavin (B_2)	Milch, Muskelfleisch, Fisch, Eier, Vollkornprodukte	Photophobie, Konjunktivitis, Stomatitis angularis, Cheilosis, Glossitis	–
Niacin (B_3)	mageres Fleisch, Innereien, Fisch, Milch, Eier, Kartoffeln, Kaffee	Pellagra	Vasodilatation, „Flush", Gastritis, Leberzellschädigung
Pantothensäure (B_5)	Eier, Leber, Muskelfleisch, Fisch, Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte	–	–
Pyridoxin (B_6)	Rinderleber, Sojabohne, Hirse, Vollkornreis	Pyridoxin-abhängige Epilepsie, seborrhoische Dermatitis, Cheilosis, Glossitis, Anämie, periphere Neuropathie, Sensibilitätsstörungen	periphere Neuropathien
Biotin (B_7, H)	Leber, Sojabohnen, Eigelb, Nüsse, Haferflocken Reis	seborrhoische Dermatitis, Konjunktivitis, Anorexie, Übelkeit, Gedeihstörung	–
Folsäure (B_9)	grünes Gemüse, Keime, Nüsse, Bohnen, Leber, Hefe	megaloblastäre Anämie	–
Cobalamin (B_{12})	Leber, Muskelfleisch, Fisch, Eier, Milch, Käse	megaloblastäre Anämie, funikuläre Myelose → Gefahr v. a. bei veganer Ernährung	–
Ascorbinsäure (C)	Gemüse (Brokkoli, Paprika, Rosenkohl, Blumenkohl, Fenchel, Spinat), Früchte (schwarze Johannisbeere Stachelbeere, Hagebutte, Orange, Zitrone)	Skorbut, bei Kindern Möller-Barlow-Syndrom	Diarrhö, Hyperoxalurie
Calciferol (D)	Leber, Lebertran, Hering, Makrele, Eigelb, Pilze	Rachitis	Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Erbrechen, Anorexie, Obstipation
Tocopherol (E)	Weizenkeim-, Sonnenblumen-, Mais-, Raps-, Sojaöl, Haselnüsse	hämolytische Anämie, Ödeme, Ataxie, Augenmotilitätsstörungen	gastrointestinale Symptome, Blutungszeit ↑
K	Kalbsleber, grünes Gemüse, Milch, Muskelfleisch, Eier, Getreide, Früchte	Hypoprothrombinämie, Blutungsneigung, Petechien, Ekchymosen	–

[1] Hypervitaminosen treten nur bei Überdosierungen von fettlöslichen Vitaminen auf, die in der Leber gespeichert werden können.

(Ascorbinsäure) beträgt 100–110 mg. Die körpereigenen Vorräte reichen rund 14 Tage. Pflanzliche Produkte (Obst, Gemüse), Fisch und Innereien (Leber, Niere) sind besonders reichhaltig an Vitamin C.

Ätiologie: Ursächlich sind ein **erhöhter Bedarf** (z. B. bei Entzündungen, Verletzungen, thyreotoxische Krise, Neoplasien, Nierenversagen, Schwangerschaft) oder ein **vermindertes Angebot** (z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronischer Alkoholabusus, Medikamente wie ASS, Barbiturate, Tetrazykline).

Klinik: Der Ascorbinsäuremangel führt zu einer gestörten Kollagensynthese (instabiles Bindegewebe, fragile Blutgefäße). Die Patienten klagen altersabhängig über unterschiedliche Beschwerden:
- **Kinder:** subperiostale Blutungen, Wachstumsstörungen, lebensbedrohliche intrazerebrale Blutungen (Möller-Barlow-Erkrankung).
- **Heranwachsende:** Epiphysenlösungen, Trennung der kostochondralen Verbindungen (→ Instabilität des Bindegewebes).
- **Erwachsene:** follikuläre Hyperkeratosen mit perifollikulären Blutungen, petechiale Blutungen, Stimmungsschwankungen, Arthralgien, Zahnlockerung und -ausfall, diffuse Organ- und Muskelblutungen, verzögerte Wundheilung (Skorbut).

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird anhand der Anamnese und des klinischen bzw. röntgenologischen Befundes gestellt. Die Behandlung besteht aus einer **Ascorbinsäure-Substitution** (100 mg/d) und reichhaltigem Verzehr von Obst und Gemüse.

8.2.2 Vitamin-D-Mangelerkrankung

Der tägliche Bedarf liegt bei 5 µg. Bei ausreichender UV-Bestrahlung (Sonnenlicht) wird Vitamin D in der Haut synthetisiert, sodass der Tagesbedarf hierdurch gedeckt werden kann und die Vitamin-D-Aufnahme mit der Nahrung nur eine geringe Rolle spielt.

Ätiologie:
- verminderte Sonnenbestrahlung
- rein vegetarische Diät oder Malabsorptionssyndrome
- extrahepatische Gallengangsatresie und schwere hepatozelluläre Erkrankungen
- Antikonvulsiva
- angeborene genetische Defekte des Vitamin-D-Rezeptors.

Klinik:
- Kinder: Rachitis (s. Pädiatrie S. B 576)
- Erwachsene: Osteomalazie mit Demineralisation von Kompakta und Spongiosa (s. Orthopädie S. B 219)
- Infolge der verminderten Kalziumresorption und erhöhten Kalziumausscheidung entwickelt sich eine Hypokalzämie und konsekutiv ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (S. 312).

Diagnostik:
- Labor: Vitamin D ↓, Kalzium ↓, Phosphat ↑, alkalische Phosphatase ↑, Parathormon ↑
- Röntgen (→ Knochenveränderungen).

Therapie: Vitamin-D-Substitution.

8.2.3 Vitamin-D-Intoxikation

Ätiologie: Übermäßige Einnahme von Vitamin D (selten).

Klinik:
- Allgemeinsymptome: Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation
- **Hyperkalzämiesyndrom** mit Polyurie, Polydipsie, Dehydratation, muskulärer Hypotonie, Apathie, Bradykardie, Asystolie sowie Weichteilverkalkungen, Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz (S. 310).

Diagnostik:
- Anamnese, Klinik
- Labor: 25-OH-Vitamin D ↑, Kalzium im Serum ↑, Kalzium im Urin ↑, Phosphat im Urin normal, Parathormon ↓.

Therapie: Eine Vitamin-D-Substitution muss sofort abgesetzt werden. Die Hyperkalzämie wird symptomatisch behandelt.

8.2.4 Vitamin-K-Mangel

Der tägliche Bedarf liegt bei 70–80 µg, die körpereigenen Vorräte der Leber reichen für ca. 2–6 Wochen. In der Nahrung kommt Vitamin K v. a. in grünem Gemüse, Kartoffeln, Obst sowie Fleisch, Fisch und Milch vor.

Ätiologie:
- Vitamin-K-Mangel bei Neugeborenen (**Morbus haemorrhagicus neonatorum**, s. Pädiatrie S. B 465)
- Zerstörung der Darmflora durch Antibiotika (eingeschränkte Synthese durch Darmbakterien)
- Fettmalabsorption (verminderte Aufnahme)
- hepatozelluläre Schädigung (unzureichende Utilisation)
- Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Cumarine).

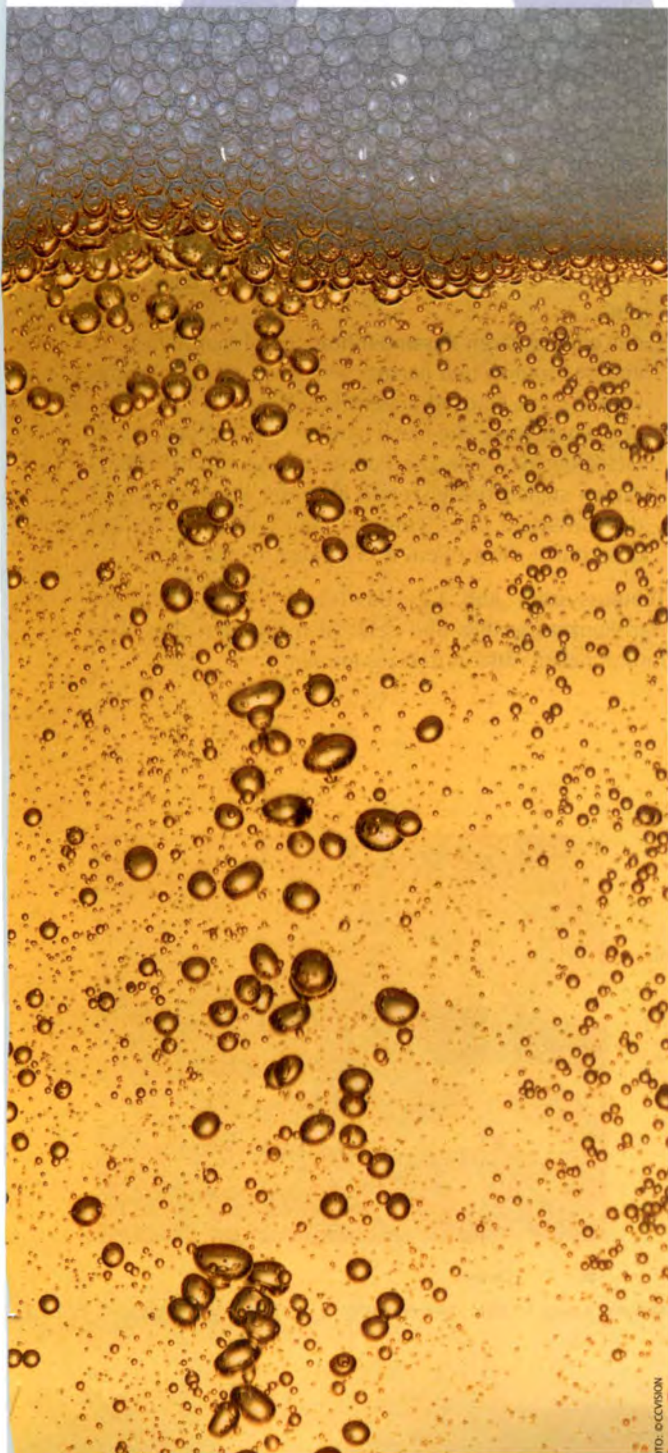
Klinik: Es kommt zur hämorrhagischen Diathese (s. Blut und Blutbildung S. 136).

Diagnostik:
- Anamnese, Klinik
- Labor: Gerinnungsparameter (Quick/INR, PTT).

Therapie: Orale Substitution von Vitamin K (→ Milch erhöht die Resorption). Zur Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen s. Pädiatrie S. B 449.

A7

Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt



1 Grundlagen

1.1 Anatomie und Physiologie der Niere

1.1.1 Aufbau der Niere

Die Nieren liegen als paarige Organe im Retroperitonealraum. Sie haben eine Größe von ca. 11 × 5 × 4 cm (Länge × Breite × Dicke) und wiegen zusammen rund 300 g. Sie sind von Fettgewebe umgeben und in eine Bindegewebskapsel eingebettet (Cave: okkulte Kapseleinblutungen bei Nierenkontusionen!). Am Hinterrand der Nierenkapsel ziehen im retroperitonealen Fettgewebe periphere Nerven (N. subcostalis, N. iliohypogastricus und N. ilioinguinalis), die bei Erkrankungen der Niere auch gereizt werden können und den Schmerz in ihr Versorgungsgebiet weiterleiten (z. B. Ausstrahlung der Schmerzen in die Inguinalregion bei Reizung des N. ilioinguinalis). Die Nieren werden von der A. renalis, die direkt aus der Aorta stammt, mit ca. 1,2 l Blut/min (25 % des HZV) versorgt.

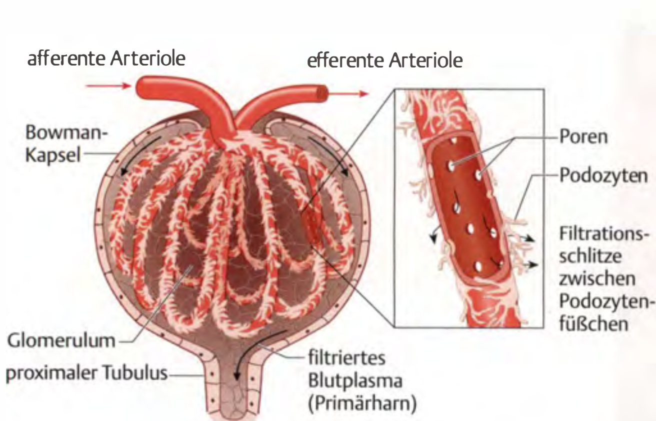
Im Querschnitt zeigt sich das Nierenparenchym, von dem sich zapfenförmige Papillen zum Nierenbecken hin ausstülpen. Das Nierenparenchym gliedert sich in die stark durchblutete rötliche Rinde, die die Glomerula enthält, und das weniger durchblutete blässliche Mark, in dem sich das Tubulussystem und die Sammelrohre befinden. An der Mark-Rinden-Grenze verlaufen die Aa. arcuatae, aus denen die Aa. interlobulares in die Rinde aufsteigen und dort die Vasa afferentes abgeben. Die aus den Glomerula austretenden Vasa efferentes ziehen z.T. als peritubuläre Kapillaren ins Mark und z.T. in das Kapillarnetz der Rinde.

Nephron: Das Nephron ist das zentrale Funktionselement der Niere. Jede Niere enthält ca. 1 Million Nephrone, die schon bei Geburt angelegt sind und nicht regeneriert werden können. Ein Nephron besteht aus einem Glomerulum, das die Filtrationseinheit bildet, einem Tubulus, der die Konzentrationseinheit darstellt, und Gefäßen.

Jedes **Glomerulum** (**Abb. 1.1**) enthält ein Gefäßknäuel, das gebildet wird von einem Vas afferens, das sich in 20–30 Kapillarläppchen verzweigt, und einem Vas efferens, zu dem sich die Kapillarschlingen vor dem Austritt aus dem Glomerulum wieder vereinen. Das Gefäßknäuel ist in die sog. Bowman-Kapsel eingestülpt. Ihr viszerales Blatt umgibt die Kapillaren, während sich das parietale Blatt in den proximalen Tubulus fortsetzt. Zwischen beiden Blättern liegt der Kapselraum, in den der Primärharn filtriert wird.

Die glomeruläre Filtrationsbarriere setzt sich zusammen aus:
- dem **fenestrierten Endothel** der glomerulären Kapillaren
- der **glomerulären Basalmembran**, die durch Kollagene, andere Proteine und negativ geladene Glykosaminoglykane größen- und ladungsselektiv filtert
- den **Podozyten**, die nach außen hin auf den Kapillarschlingen sitzen. Die Podozyten mit ihren Fußfortsätzen stellen das viszerale Blatt der Bowman-Kapsel dar. Zwischen ihren Fußfortsätzen bilden sie Filtrationsschlitze, die größen- und ladungsselektiv filtern.

Tubulussystem (**Abb. 1.2**): Das Tubulussystem ist Ort der Harnkonzentrierung und setzt sich aus den folgenden funktionellen Abschnitten zusammen:



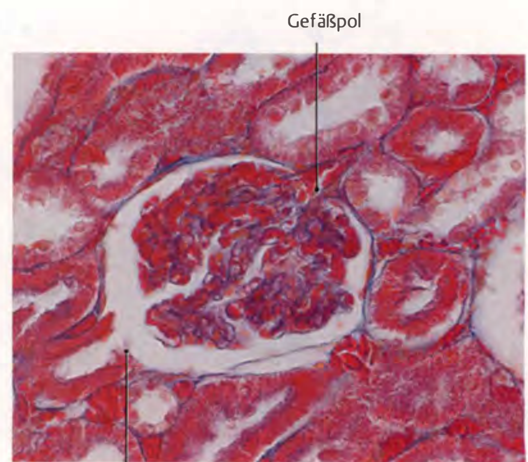


Abb. 1.1 **Glomerulum.** **a** Aufbau. **b** Histologie. [a: aus Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009; b: aus Ulfig, Kurzlehrbuch Histologie, Thieme, 2011]

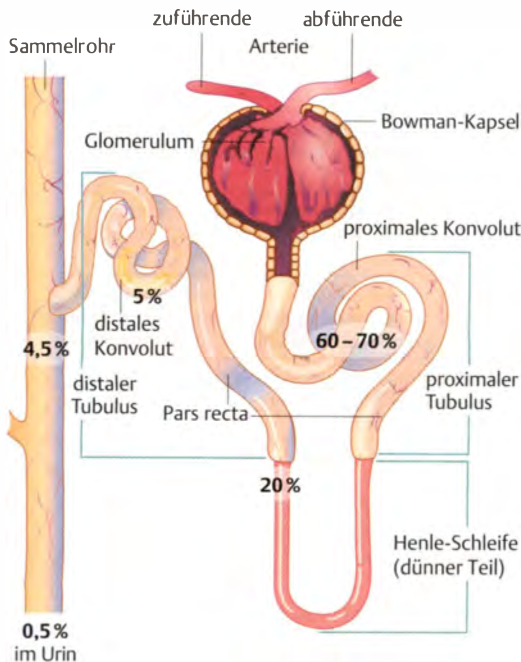


Abb. 1.2 Aufbau des Tubulussystems. [aus: Herdegen et al., Kurzlehrbuch Pharmakologie, Thieme, 2010]

- **Proximaler Tubulus:** Er umfasst das proximale Konvolut und den dicken absteigenden Teil der Henle-Schleife (Pars recta).
- **Henle-Schleife:** Sie umfasst die Pars recta des proximalen Tubulus, ein dünnes Zwischenstück (Intermediärtubulus) und die Pars recta des distalen Tubulus.
- **Distaler Tubulus:** Er umfasst den dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife (Pars recta) und das distale Konvolut. Dieses liegt direkt an Vas afferens und Vas efferens an und bildet mit ihnen zusammen den **juxtaglomerulären Apparat.**
- **Sammelrohr:** Es schließt sich über einen Verbindungstubulus an den distalen Tubulus an und mündet an der Nierenpapille ins Nierenbecken.

Circa. 99 % der glomerulär filtrierten Na^+- und Wassermenge werden im Tubulussystem rückresorbiert. Die Zellen des **proximalen Tubulus** besitzen hierfür einen ausgeprägten Bürstensaum zur Oberflächenvergrößerung. Nach Passage des proximalen Tubulus sind ca. 65 % des Primärfiltrats rückresorbiert. Im Bereich der **Henle-Schleife** beginnt die Harnkonzentrierung. Treibende Kraft ist das Gegenstromprinzip zwischen Henle-Schleife und Blutkapillaren des Nierenmarks. Durch einen aktiven Transport von Na^+ und Cl^--Ionen aus dem aufsteigenden Teil der Henle-Schleife wird ein osmotischer Gradient zwischen Tubulus und Interstitium aufgebaut. Entlang dieses osmotischen Gefälles wandert Wasser aus dem Tubulus ins Interstitium, wodurch der Harn konzentriert wird. Die daran beteiligten Na^+-$2Cl^-$-K^+-Carrier können durch Schleifendiuretika, die Na^+Cl^--Kotransporter durch Thiaziddiuretika reversibel gehemmt werden. Im **Sammelrohr** wird der Harn weiter konzentriert. Die **Hauptzellen** des Sammelrohres besitzen Aldosteronrezeptoren und sind für die Rückresorption von Natrium und Sekretion von Kalium und H^+-Ionen verantwortlich. ADH-vermittelt können sie Aquaporine in ihre Zellmembran einbauen und dadurch Wasser rückresorbieren. Die **Schaltzellen** des Sammelrohres sind wesentlich an der Regulation des pH-Werts beteiligt, indem sie über Kotransporter H^+-Ionen oder HCO_3^- Ionen sezernieren können.

1.1.2 Aufgaben der Niere

Aufrechterhaltung des Volumen- und Elektrolythaushalts: Von den täglich gebildeten 180 l Primärharn werden 99 % rückresorbiert. Diese Resorptionsleistung wird im Wesentlichen vom proximalen Tubulus erbracht. Sowohl das primär abgepresste Glomerulumfiltrat als auch der Harn am Ende des proximalen Tubulus sind isoton. Erst die aktive Natriumrückresorption in Henle-Schleife und distalem Tubulus führt zur Harnkonzentrierung. Im ausgeschiedenen Harn kann die Osmolarität zwischen 50 und 1200 mosmol/l und das Volumen zwischen 0,5 und 20 l schwanken. Diese Variationsbreite unterliegt der Steuerung des Antidiuretischen Hormons (ADH, Vasopressin).

Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen: Harnpflichtige Substanzen sind wasserlösliche Stoffwechselendprodukte, die über den Harn ausgeschieden werden müssen. Dies geschieht entweder passiv über die glomeruläre Filtration oder aktiv über die tubuläre Sekretion. Eine Verminderung der Nierenfunktion führt zur Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen im Serum. In hohen Konzentrationen sind diese toxisch und führen zum klinischen Bild der Urämie.

Regulation des Säure-Basen-Haushalts: Bei einer normalen Ernährung fallen durch die Metabolisierung von Proteinen H^+-Ionen an. Anfallende Protonen werden mittels CO_2 über die Lunge abgeatmet und über die Niere ausgeschieden. Um den pH-Wert im Organismus konstant zu halten, bedient sich die Niere folgender Mechanismen:
- **Reabsorption** des gefilterten HCO_3^- im proximalen Tubulus.
- **Ausscheidung** von H^+-Ionen in Form von NH_4^+ und NaH_2PO_4. Dies ist ein wesentlicher Mechanismus in der Regulation des Säure-Base-Haushalts.

Synthese von Hormonen: Siehe **Tab. 1.1.**

Blutdruckregulation: Wesentlich hierfür ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). Auf einen verminderten Blutdruck oder Natriumgehalt im distalen Tubulus hin wird im juxtaglomerulären Apparat die Protease Renin gebildet. Renin bewirkt die proteolytische Spaltung des Angiotensinogens in Angiotensin I und aktiviert damit eine Kaskade, die zu einer erhöhten Aldosteronwirkung auf die Sammelrohre der Niere führt.

Tab. 1.1 Die Hormonwechselwirkungen der Niere

Hormon	Ursprungsort bzw. Zielort	Funktion	Pathologien
Die Niere als Zielort von Hormonen			
ADH, Vasopressin	Neurohypophyse	Stimulation des Einbaus von Aquaporinen ins Sammelrohr → Rückresorption von Wasser	SIADH[1] Diabetes insipidus
Aldosteron	NNR (Zona glomerulosa)	Stimulation der Rückresorption von Na^+ und Sekretion von K^+ und H^+ im Sammelrohr	Conn-Syndrom Morbus Addison
Parathormon	Nebenschilddrüse	Erhöhung der renalen Ausscheidung von Phosphat, Erhöhung der renalen Rückresorption von Kalzium	Hyperparathyreoidismus (primär, sekundär, tertiär) Hypoparathyreoidismus
Kalzitonin	C-Zellen der Nebenschilddrüse	Senkung der intestinalen Kalziumabsorption und der Kalziumfreisetzung aus dem Knochen	
ANP, BNP [2]	ANP: Vorhofmyokardzellen BNP: Ventrikelmyokardzellen	Erhöhung der renalen Wasser- und Natriumausscheidung	
Die Niere als Syntheseort von Hormonen und Enzymen			
Erythropoetin (Bildung in Fibroblasten der Nierenrinde)	hämatopoetische Stammzelle im Knochenmark	Aktivierung der Erythropoese	renale Anämie bei Niereninsuffizienz
Renin (Freisetzung aus den Granulazellen des juxtaglomerulären Apparates)	Blut	Aktivierung des RAAS (proteolytische Spaltung des Angiotensinogens in Angiotensin I)	
1,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D, Kalzitriol; Hydroxylierung in proximalen Tubuluszellen)	Darm, Knochen	Erhöhung der enteralen Resorption von Phosphat und Kalzium, Förderung des Knochenaufbaus	renale Osteopathie

[1] SIADH = Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
[2] BNP kann als diagnostischer Marker bei Herzinsuffizienz und Myokardhypertrophie eingesetzt werden.

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Störung der glomerulären Filtration

PATHO

Die glomeruläre Filtration ist abhängig von der hydrostatischen und der onkotischen Druckdifferenz zwischen glomerulärer Kapillarschlinge und Bowman-Kapselraum. Jedwede Druckänderung kann zu einer Veränderung der GFR führen. Da der onkotische Druck des Plasmas und der hydrostatische Druck im Kapselraum unter physiologischen Bedingungen konstant sind, spielt der glomeruläre Kapillardruck die größte Rolle bei der Regulation der GFR.

Ursachen der eingeschränkten GFR: Zu einer Verminderung der GFR kommt es bei Abfall des glomerulären Kapillardrucks oder Veränderungen der Permeabilität in der glomerulären Filtrationsbarriere. Ursachen, die zu einem **Abfall des Perfusionsdrucks** in den glomerulären Kapillaren führen, sind z. B. Hypovolämie oder Hypotonie infolge von Herzinsuffizienz, Sepsis, Schock, Leberzirrhose oder großen Blutverlusten. Nierenarterienverschluss oder Nierenvenenthrombose führen durch eine Verminderung der Nierendurchblutung zu einem Absinken der GFR. Die Autoregulationsmechanismen der Niere sind in der Lage, die kapilläre Perfusion bis zu einem systemischen mittleren arteriellen Druck von ca. 70 mmHg aufrechtzuerhalten. Wird dieser kritische Wert unterschritten, kommt es zur Verminderung der glomerulären Filtration. Auch die **Erhöhung des hydrostatischen Drucks** in der Bowman-Kapsel, z. B. im Rahmen eines Harnstaus, vermindert die glomeruläre Filtration. Durch **Entzündungs-** und **konsekutive Vernarbungsprozesse**, z. B. im Rahmen von Glomerulonephritiden, bei Diabetes oder Amyloidose, können die Oberfläche und die Permeabilität der Filtrationsfläche eingeschränkt werden, was ebenfalls zur Reduktion der glomerulären Filtration führt.

MERKE Neben der Aktivierung des RAAS spielt die Ausschüttung von lokal wirksamen Vasodilatatoren wie z. B. Prostaglandinen eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung, v. a. bei Abfall des systemischen arteriellen Mitteldrucks. Insbesondere bei einer schon vorbestehenden Nierenschädigung kann die Gabe von NSAR (Hemmung der Prostaglandinsynthese) daher zu einer akuten Funktionsverschlechterung führen.

Ursachen der erhöhten GFR: Eine Erhöhung der glomerulären Filtration tritt ein, wenn der glomeruläre Kapillardruck steigt. Dies geschieht als Folge von Hypertonie, Hypervolämie, Fieber oder auch als Nebenwirkung bei ACTH- und Glukokortikoidtherapie.

1.2.2 Störung der Zusammensetzung des Glomerulumfiltrats

PATHO

Der Primärharn besteht physiologischerweise aus Wasser, Elektrolyten und kleinmolekularen Substanzen wie Kreatinin und Harnstoff, aber auch aus wasserlöslichen Medikamenten und geringen Mengen an Proteinen (max.

150 mg/d). Aufgrund der Siebfunktion der glomerulären Basalmembran können Teilchen > 60000 Dalton (Proteine, Zellen) die Filtrationsbarriere nicht passieren. Der Nachweis einer glomerulären Proteinurie (S. 358 und Leitsymptome S. C 91) oder Erythrozyturie (S. 371 und Leitsymptome S. C 85) ist somit ein pathologischer Befund.

- **Mikroalbuminurie :** Sie ist definiert als Albuminurie von 30–300 mg/d bzw. 20–200 mg/l im Spontanurin. Da Albumin (66 kDa) schon bei geringen Filtrationsdefekten in den Urin gelangt, ist die Mikroalbuminurie ein wichtiges Frühsymptom der diabetischen und hypertensiven Nephropathie.
- **Makroproteinurie:** Albuminurie > 300 mg/d im Sammelurin bzw. > 200 mg/l im Spontanurin.
- **Proteinurie:** Proteinausscheidung im Urin (pathologisch ab ca. 150 mg/d).
- **Hämaturie:** > 5 Erythrozyten/µl.

Häufige Ursachen der asymptomatischen, d. h. isolierten, Proteinurie:

- **transiente/intermittierende Proteinurie:** Sie entsteht infolge von Infekten oder körperlicher Anstrengung und verschwindet mit Abklingen des auslösenden Faktors.
- **orthostatische Proteinurie:** Sie tritt v. a. bei Jugendlichen in aufrechter Körperhaltung auf und verschwindet in horizontaler Lage. Ihre Ursache ist ungeklärt.

Beide Formen besitzen meist keinen Krankheitswert.

1.2.3 Störung der tubulären Resorption und Sekretion

PATHO

Tubuläre Proteinurie: Im Tubulus werden zuvor filtrierte Proteine mit einem geringen Molekulargewicht wie z. B. β2-Mikroglobulin und Immunglobulinleichtketten rückresorbiert. Der Nachweis von kleinmolekularen Proteinen im Urin deutet folglich auf eine tubuläre Ursache hin. Eine tubuläre Proteinurie findet sich bei verschiedenen Tubulopathien und Tubulusfunktionsstörungen mit erniedrigter Rückresorptionskapazität. Daneben führen zahlreiche Nierenerkrankungen, die mit einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion einhergehen, sekundär zu einer tubulären Proteinurie.

Renale Glukosurie: Glomerulär filtrierte Glukose wird im proximalen Tubulus luminal durch aktiven Transport über die Transporter SGLT 1 und SGLT 2 rückresorbiert und basolateral über den GLUT 2-Transporter ins Blut abgegeben. Die renale Glukosurie entsteht durch verminderte Glukoseresorption bei normoglykämen Serumwerten. Eine renale Glukosurie kann autosomal-rezessiv vererbt vorkommen (bei Defekten im SGLT 1 und SGLT 2-Transporter) oder im Rahmen renaler Erkrankungen, wie dem Fanconi-Syndrom (s. Pädiatrie S. B 572) oder der renal tubulären Azidose. In der Schwangerschaft tritt eine Glukosurie in ca. 20 % der Fälle auf und ist meist physiologisch.

Renale Aminoazidurie: Werden mehr als 5 % der filtrierten Menge einer Aminosäure im Urin ausgeschieden, spricht man von einer Aminoazidurie. Filtrierte Aminosäuren werden normalerweise im proximalen Tubulus im Cotransport mit Natrium rückresorbiert. Bei genetisch oder toxisch bedingten Transportstörungen im Bereich des proximalen Tubulus (u. a. Fanconi-Syndrom) kann es zur **renalen Aminoazidurie** kommen.

Davon zu unterscheiden ist die **Überlaufaminoazidurie**, die durch Überschreiten der tubulären Rückresorptionskapazität bei Erhöhung der Serumkonzentration von Aminosäuren auftritt, z. B. bei Phenylketonurie (s. Pädiatrie S. B 511), Ahornsirupkrankheit (s. Pädiatrie S. B 512).

Eine seltene Ursache der renalen Aminoazidurie ist die autosomal-rezessiv vererbte **Hartnup-Krankheit**, bei der eine Mutation des Aminosäure-Cotransporters BOAT 1 vorliegt. Dadurch kommt es zu einer Transportstörung neutraler Aminosäuren. Die Genmutation bleibt meist asymptomatisch. Aufgrund des erhöhten Tryptophanverlusts und des damit einhergehenden Niacinmangels kann es zu Pellagra-ähnlichen Hauterscheinungen (Photodermatosen), zerebellärer Ataxie und Psychosen kommen. Klinisch bedeutender ist die **Zystinurie** (s. Pädiatrie S. B 572).

Renal-tubuläre Azidose: Die renal-tubuläre Azidose ist eine Störung der renalen Säureausscheidung. Sie äußert sich durch einen zu hohen Urin-pH sowie eine hyperchlorämische metabolische Azidose mit normaler Anionenlücke (s. auch S. 410). Die zugrunde liegenden Defekte sind nicht vollständig geklärt. Es kommt entweder zu einem erhöhten HCO_3^--Verlust (**RTA Typ II**) oder zu einer verminderten Ausscheidung von Säure in Form von H^+ oder NH_4^+ (**RTA Typ I, IV**).

Störungen der Harnkonzentrierung:

- **Asthenurie/Hyposthenurie:** Fehlende/verminderte Fähigkeit, den Harn zu konzentrieren. Harnosmolarität < Serumosmolarität, spezifisches Gewicht des Urins < 1,006 g/l. Zu einer eingeschränkten Konzentrierungsfähigkeit kann es infolge von ADH-Mangel kommen. Sie ist auch ein Frühsymptom der chronischen Niereninsuffizienz.
- **Isosthenurie** („Harnstarre"): Gleichbleiben der Harnkonzentration unabhängig von der Flüssigkeitsbilanz des Körpers (Dursten, gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme). Das Harngewicht ist auf ca. 1010 g/l fixiert (Wert des proteinfreien Plasmas). Zur Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen ist eine gesteigerte Diurese von ca. 3 l notwendig, was zu Polyurie, Polydipsie und Nykturie führt. Die Isosthenurie tritt bei fehlender Konzentrierungs- und Verdünnungsfähigkeit der Niere im Rahmen der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz auf.

Vermehrte Diurese:

Osmotische Diurese: Erhöhte Harnproduktion infolge erhöhter Plasmakonzentration osmotisch aktiver Substanzen (z. B. Glukose). Die osmotischen Substanzen vermindern den Konzentrationsgradienten zwischen Tubulus und Interstitium und senken dadurch die Wasserrückresorption. Häufigste Ursache der osmotischen Diurese ist die Hyperglykämie im Rahmen eines Diabetes mellitus. Zur medikamentös induzierten osmotischen Diurese

kommt es u. a. bei der Gabe von Mannitol, z. B. zur Behandlung eines Hirnödems.

Diabetes insipidus renalis: Der Diabetes insipidus renalis ist charakterisiert durch eine renale Resistenz gegenüber ADH. Der Urin ist hypoosmolar (Hyposthenurie), in der Folge kommt es zur Dehydratation mit Hypernatriämie und erhöhter Plasmaosmolarität.

- **angeborene Form:** seltene X-chromosomal vererbte Erkrankung. Die Mutationen betreffen den V_2-Rezeptor in den Sammelrohren, der das ADH-Signal in die Zelle weiterleitet und den Einbau von Aquaporinen induziert.
- **erworbene Form:** Sie ist wesentlich häufiger als die angeborene Form. Ursachen hierfür sind metabolische Störungen (Hyperkalzämie, Hypokaliämie), Medikamentenwirkungen (insbesondere Lithium) wie auch renale Grunderkrankungen (Zystennieren, Amyloidose).

1.3 Leitsymptome und -befunde bei Nierenerkrankungen

Folgende Befunde weisen auf pathologische Prozesse in den Nieren und ableitenden Harnwegen hin (Näheres s. Leitsymptome S. C 83).

Störungen der Diurese und Miktion:

- **Polyurie:** > 2800 ml Harn/d, z. B. bei Diabetes insipidus, Polydipsie
- **Oligurie:** < 500 ml Harn/d, z. B. bei Exsikkose, akutem/chronischem Nierenversagen, Harnwegsobstruktion
- **Anurie:** < 100 ml Harn/d, z. B. bei Exsikkose, akutem/chronischem Nierenversagen, Harnwegsobstruktion
- **Pollakisurie:** häufiger Harndrang mit Ausscheidung jeweils kleiner Urinmengen ohne Erhöhung der Gesamtharnmenge, z. B. bei Zystitis
- **Dysurie:** erschwertes/schmerzhaftes Wasserlassen bei Blasenentleerungsstörungen, z. B. bei Prostatahyperplasie, Zystitis
- **Algurie:** schmerzhaftes Wasserlassen, z. B. bei Zystitis.

Hämaturie: Unterschieden wird zwischen Makrohämaturie, d. h. sichtbarer Rotfärbung des Harns, und Mikrohämaturie, d. h. Nachweis von > 4 Erythrozyten/µl bei makroskopisch unauffälligem Harn. Ursachen können prä-, intra- und postrenal liegen. Bei Frauen sollte die Kontamination mit Menstruationsblut ausgeschlossen werden. Näheres s. Leitsymptome S. C 85.

Leukozyturie: Nachweis von Leukozyten im Urin (> 4/µl). Geringe Mengen (< 4/µl) kommen auch physiologisch im Urin vor. Die Leukozyturie ist Ausdruck einer Entzündung im Bereich der Niere oder der ableitenden Harnwege. Häufigste Ursache sind Harnwegsinfektionen. Das Auftreten von Leukozytenzylindern deutet auf einen renalen Ursprung der Entzündung hin.

Glukosurie: Nachweis von Glukose im Urin. Die Nierenschwelle liegt beim Gesunden bei einem Glukosewert von 160–180 mg/dl (8,9–10,0 mmol/l) im Serum. Bei Überschreiten dieses Schwellenwertes kommt es zur Glukosurie. Bei der renalen Glukosurie ist die Nierenschwelle pathologisch erniedrigt, d. h. Glukosurie bei Normoglykämie.

Tab. 1.2 Einteilung der Proteinurie

Formen	Vorkommen
Mikroalbuminurie (30–300 mg/d bzw. 20–200 mg/l)	• Frühsymptom der diabetischen und hypertensiven Nephropathie
kleine Proteinurie (<3 g/d)	• interstitielle Nephritis • akute Pyelonephritis • Glomerulonephritis
große Proteinurie (>3 g/d)	• Glomerulonephritis • nichtentzündliche Glomerulopathien (z. B. Nierenamyloidose, diabetische Nephropathie)

MERKE Extrarenale Ursachen der Glukosurie sind sehr viel häufiger als renale. Bei Nachweis von Glukose im Urin sollte der Serumblutzucker mitbestimmt werden, um insbesondere einen Diabetes mellitus auszuschließen:

- Diabetes mellitus: Glukosurie + Hyperglykämie
- renale Glukosurie: Glukosurie + Normoglykämie.

Proteinurie: Renale Ausscheidung von Proteinen (**Tab. 1.2**). Dabei unterscheidet man die **kleine** (< 3 g/d) von der **großen** (> 3 g/d) Proteinurie. Von **Mikroalbuminurie** spricht man bei einer Albuminausscheidung von 30 –300 mg/d; bei Albuminausscheidung über 300 mg/d spricht man von **Makroalbuminurie**. Daneben unterscheidet man die **glomeruläre Proteinurie** (Ausscheidung hochmolekularer Proteine > 60 kDa) von der **tubulären Proteinurie** (Ausscheidung niedermolekularer Proteine < 60 kDa).

Bakteriurie: Sie wird definiert als der 2-malige Nachweis von ≥ 10^5 Keimen/ml im Mittelstrahlurin. Ein Keimnachweis im Urin bei Probengewinnung durch suprapubische Punktion ist unabhängig von der Keimzahl immer pathologisch.

Flankenschmerz: Dumpfe Schmerzen im Flankenbereich oder Klopfschmerzhaftigkeit im Bereich der Nierenlager weisen auf Nierenerkrankungen, z. B. Pyelonephritis, hin. Kolikartige Schmerzen in diesem Bereich (teils mit Ausstrahlung, z. B. in die Inguinalregion) können durch Nieren- oder Uretersteine hervorgerufen werden.

Ödeme: Besonders Lidödeme, aber auch periphere Ödeme anderer Lokalisation sollten an die Möglichkeit einer nephrologischen Störung (z. B. nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz) denken lassen.

Harnverfärbung und Harntrübung: Verschiedene Ursachen können Einfluss auf die Urinfarbe haben. Beispiele sind der Genuss von Roter Beete, die Einnahme von Medikamenten (z. B. Phenolphthalein), eine Nephrolithiasis oder die Porphyrie. Ausführliches s. Leitsymptome S. C 89.

1.4 Diagnostik in der Nephrologie

Anamnese: Zur Anamnese gehört die Erfassung von Störungen der Diurese und Miktion sowie von Ödemen (nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz), Flankenschmerzen, Kopfschmerz und Fieber. Bei Schmerzen sollte gezielt nach der Schmerzcharakteristik gefragt werden (kolikartige Schmerzen z. B. bei Uretherstein vs. dumpfe Schmerzen bei Pyelonephritis). Bei Urämie tritt auch häufig ein Juckreiz auf.

Klinische Untersuchung: Typische Befunde bei Nierenerkrankungen sind:

- Ödeme
- Hautkolorit: grau-blass z. B. bei renaler Anämie, Cafe-au-lait-Kolorit bei Urämie
- Foetor ex ore (Urämie)
- Polyneuropathie (Urämie)
- Bluthochdruck
- Perikardreiben, Pleurareiben (Urämie).

Einige Befunde können schon Hinweise auf die Art der Nierenerkrankung geben:

- Tachypnoe, Rasselgeräusche (Hinweis auf ein Lungenödem, z. B. bei akutem Nierenversagen)
- Klopfschmerzhaftigkeit im Bereich der Nierenlager (bei Nierenbeckenentzündung ggf. einseitig)
- Stenosegeräusche periumbilikal (Nierenarterienstenose).

Labor:

Blutanalyse: Bestimmung von harnpflichtigen Stoffen im Blut als Ausdruck der Nierenfunktionsleistung:

- **Kreatinin:** Kreatinin wird im Muskel durch Abbau von Kreatinphosphat gebildet und in der gesunden Niere vollständig glomerulär filtriert. Es ist von der Muskelmasse eines Patienten abhängig. Erhöhte Serumkreatininwerte deuten auf eine Nierenfunktionsstörung hin. Bei verminderter Muskelmasse (Kinder, Frauen, alte Menschen) sind die Werte niedrig, was zu einer Überschätzung der Nierenfunktion führen kann. Bei sehr trainierten Menschen mit großer Muskelmasse können die Werte erhöht sein, weshalb die Nierenfunktion evtl. unterschätzt wird.
- **Harnstoff:** Harnstoff ist das Endprodukt des Proteinstoffwechsels. Der Harnstoffspiegel im Serum hängt von verschiedenen Faktoren ab. Je nach Diurese ist seine Rückdiffusion erhöht oder vermindert. Bei vermehrter Eiweißzufuhr oder erhöhtem Katabolismus (Fieber, Kachexie) ist der Serumwert erhöht. Bei erniedrigter Proteinaufnahme oder Harnstoffsynthesestörungen (schwere Leberschädigung) kann er jedoch falsch niedrig sein.
- **Cystatin C:** Es wird von kernhaltigen Zellen gebildet und die Serumkonzentration korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate. Kein Routinetest.

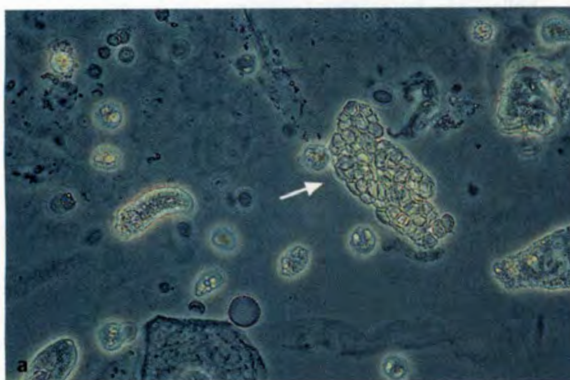
MERKE Die Serumkreatininwerte übersteigen erst dann die Normgrenze, wenn die glomeruläre Filtration zu mehr als 50 % eingeschränkt ist (darüber: „kreatininblinder Bereich"). Sensitiver, dafür aber unspezifischer, ist **Harnstoff**, welcher die Normwerte im Serum schon bei einer Einschränkung der Clearance um 25 % übersteigt.

Urinanalyse: Prinzipiell kann man zwischen Spontanurin (idealerweise Mittelstrahlurin am Morgen) und 24-h-Sammelurin unterscheiden. Für die orientierende Diagnostik wird meist Spontanurin verwendet. Für eine differenziertere nephrologische Diagnostik kann jedoch auch die Gewinnung von Sammelurin nötig sein, z. B. zur genauen Berechnung der Kreatinin-Clearance.

- **makroskopischer Befund:**
  - **heller Urin:** bei starker Diurese
  - **dunkler Urin:** z. B. bei Dehydratation (starke Harnkonzentrierung)
  - **rötlicher Urin:** bei Hämaturie, Hämoglobinurie (hämolytisch-urämisches Syndrom), Myoglobinurie (Crush-Syndrom), ferner medikamenteninduziert (Rifampicin)
  - **bierbrauner Urin:** bei direkter Bilirubinämie oder Porphyrinurie
  - **trüber Urin:** bei schwerer Leukozyturie bzw. Pyurie.
- **Urinstreifentest** (Näheres s. Klinische Chemie S. C 553): orientierende Untersuchung von
  - **Erythrozyturie:** positive Reaktion schon ab 5 Erythrozyten/µl. Der Streifentest differenziert nicht zwischen Erythrozyturie, Hämoglobinurie und Myoglobinurie.
  - **Leukozyturie:** positiv ab 10 Leukozyten/µl
  - **Proteinurie:** positiv ab 300 mg/l. Der Teststreifen reagiert v. a. auf Albumin. Auch eine massiv erhöhte Ausscheidung kleinmolekularer Proteine (z. B. Leichtketten beim multiplen Myelom) bleibt im Urinstreifentest unentdeckt.
  - **Glukosurie:** positiv ab 50 mg/dl
  - **Nitrit:** Ein positiver Befund bei **frischem** Mittelstrahlurin weist auf einen HWI hin. Der Teststreifen kann nur Harnwegsinfekte durch Nitrit-bildende Bakterien nachweisen.
  - **pH-Wert, spezifischem Gewicht, Bilirubin** und **Ketonkörpern.**
- **Sedimentanalyse:** Nach **Abzentrifugation** der festen Bestandteile des Urins findet sich das Sediment, welches mikroskopisch beurteilt wird (Näheres s. Klinische Chemie S. C 554).
  - **Zylinder:** Zylinder stellen Ausgussformen des tubulären Systems dar und sind somit beweisend für den renalen Ursprung. Hauptbildungsort der Zylinder ist der distale Tubulus. Zylinder bestehen entweder nur aus Tamm-Horsfall-Proteinen (THP, nierenspezifisches Mukoprotein) oder aus Zellen bzw. Zellelementen, die in die Proteinmatrix eingebettet sind (**Tab. 1.3**, **Abb. 1.3**).
  - **Erythrozyten** (**Abb. 1.4**): Im normalen Sediment finden sich nicht mehr als 4 Erytrozyten/µl. Gehäuft

Tab. 1.3 Urinzylinder

Art	Herkunft	Erkrankung
Erythrozytenzylinder	THP + Erythrozyten	pathognomonisch für GN
granulierte Zylinder	THP + Einlagerungen von Fett, Proteinen	bei glomerulären und interstitiellen Nierenerkrankungen, gelegentlich auch beim Gesunden
Pigmentzylinder	THP + Pigmenteinlagerung	
• Hämoglobinzylinder		bei GN und systemischen Erkrankungen mit Nierenbeteiligung
• Bilirubinzylinder		bei Cholestase
Leukozytenzylinder	THP + Leukozyten	bei bakteriellen Nierenentzündungen
Epithelzylinder	THP + Epithelzellen	bei schwerer Schädigung des Nierentubulus, häufig bei ANV
hyaline Zylinder	ausschließlich THP	häufig auch bei gesunden Patienten, z. B. bei Dehydratation
Wachszylinder	Plasmaproteine	bei chronischer Niereninsuffizienz



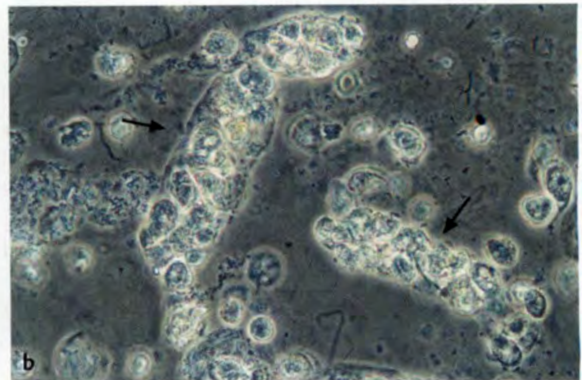


Abb. 1.3 **Urinzylinder. a** Erythrozytenzylinder. **b** Leukozytenzylinder. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

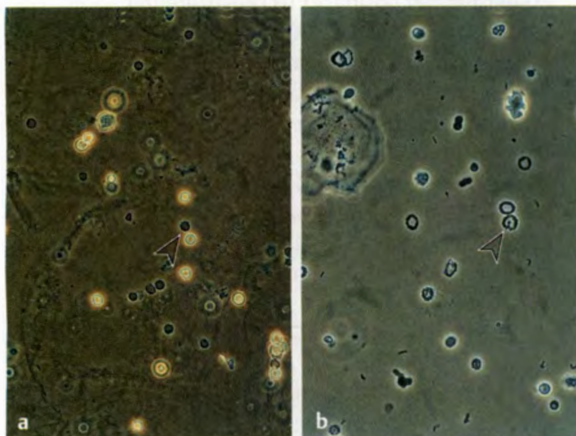


Abb. 1.4 Erythrozyten im Urinsediment. a Eumorphe Erythrozyten (Pfeil) mit Leukozyten (helle Zellen) und Schleimfäden. **b** Akanthozyten (Pfeil); rechts oben befindet sich eine Plasmazelle. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

kommen sie bei Blutungen innerhalb der ableitenden Harnwege sowie bei Glomerulonephritiden vor. Eine Sonderform des Erythrozyten stellt der **Akanthozyt** dar, ein dysmorpher Erythrozyt mit bläschenförmigen Ausstülpungen der Zellmembran („Micky Mouse"). Die Verformung ensteht beim Durchtritt durch die glomeruläre Basalmembran und ist folglich beweisend für einen glomerulären Ursprung.

- **Leukozyten:** Bis 4 Leukozyten/µl im Urin gelten als physiologisch. Vermehrt treten Leukozyten bei entzündlichen Prozessen insbesondere im Bereich der ableitenden Harnwege auf.
- **Tubulusepithelien:** vermehrtes Auftreten im Sediment generell bei renalen Erkrankungen
- **Kristalle:** Bei Vorliegen einer Nephrolithiasis kann die genaue Beurteilung der Kristalle einen Aufschluss über die chemische Natur der Konkremente geben.

- **bakteriologisches Labor:** Objektträgerkultur zum Erregernachweis, zur Keimzahlbestimmung und Resistenzbestimmung.

MERKE Der zweimalige Nachweis von > 10^5 Keimen im Mittelstrahlurin ist ein Hinweis auf das Vorliegen eines Harnweginfekts. Jeder Keimnachweis im Punktionsurin (suprapubische Blasenpunktion) ist pathologisch.

Funktionsdiagnostik: Die Clearance (ml/min) beschreibt die Menge an Plasmavolumen, das von einem bestimmten Stoff pro Zeiteinheit gereinigt wird. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die ein wesentlicher Marker für die Beurteilung der Nierenleistung ist und der Früherkennung von Nierenfunktionsstörungen dient, entspricht der Clearance von Substanzen, die frei glomerulär filtriert werden und tubulär weder rückresorbiert noch sezerniert werden.

In der klinischen Praxis wird die GFR näherungsweise durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance ermittelt.

Kreatinin-Clearance: Zur Messung der Kreatinin-Clearance wird im 24-h-Sammelurin und im Blut die Kreatinin-Konzentration bestimmt. Die Kreatinin-Clearance berechnet sich dann nach der Formel:

$$C_{Krea} = \frac{\text{Kreatininkonzentration im Urin [mg/L]} \times \text{Urinvolumen über 24 h [ml]}}{\text{Kreatininkonzentration im Serum [mg/L]} \times \text{Sammelzeit [min]}}$$

Eine raschere, aber ungenauere Methode ist die Abschätzung der Clearance nach Cockroft und Gault:

$$C_{Krea} = \frac{(140 - \text{Lebensalter}) \times \text{Körpergewicht}}{72 \times \text{Kreatininkonzentration im Serum [mg/dl]}}$$

Bei Frauen muss das Ergebnis mit 0,85 multipliziert werden.

Darüber hinaus kann die GFR durch i.v. Gabe von Inulin oder ^{51}Chrom-EDTA bestimmt werden. Diese Messmethoden sind genauer, werden aber nur für wissenschaftliche Fragestellungen verwendet. Bei jungen und nierengesunden Patienten beträgt die GFR ca. 100–120 ml/min.

RADIO

Bildgebung:

Sonografie: Sie ist bei allen Nierenerkrankungen aufgrund der raschen Verfügbarkeit und fehlenden Strahlenbelastung die Untersuchungsmethode der ersten Wahl. Beurteilt werden Lage und Größe der Nieren. Mittels Farbduplex-Sonografie können die arterielle und venöse Durchblutung der Nieren beurteilt werden. Bei akutem Nierenversagen kann sonografisch eine postrenale Ursache (Harnstau) ausgeschlossen werden. In der Harnblase wird der Restharn bestimmt.

Normalbefund: Die **Niere** zeigt ein hypodenses Parenchym, das glatt begrenzt ist und ein zentrales, helles „Reflexband" aufweist, das dem Nierenbecken entspricht. Parenchymsaum (dorsal und ventral) und Reflexband sind beim jungen Menschen annähernd gleich groß, beim älteren Menschen nimmt das Reflexband an Größe zu.

Die **Blase** ist glatt begrenzt, ihr Lumen echofrei. Abhängig vom Füllungszustand ändert sich die Dicke der Blasenwand (normal 1-5 mm).

Röntgen:

- **Abdomenübersichtsaufnahme:** Sie dient dem Nachweis von röntgendichten Konkrementen in Nieren und ableitenden Harnwegen. Der Bildausschnitt sollte deshalb vom Zwerchfell bis zur Symphyse reichen. Beurteilt werden Lage, Größe und Kontur der Nieren. Eine fehlende Abgrenzbarkeit des Psoasschattens kann auf pathologische Prozesse an den Nieren hinweisen. Die **Ureteren** sind im Nativröntgen **nicht** zu beurteilen.
- **Ausscheidungsurografie:** Sie dient der Beurteilung des Harnabflusses vom Nierenparenchym bis in die Harnblase. Häufigste Indikation sind Steinleiden, daneben der V.a. Harnwegsanomalien. Nach i.v. Applikation eines nierengängigen **jodhaltigen** Kontrastmittels werden 2 Röntgenaufnahmen des Abdomens durchgeführt. **5 min** nach Kontrastmittelgabe erfolgt die erste Aufnahme zur Beurteilung des **Nierenparenchyms.** Nach **10 min** werden in der 2. Aufnahme **Nierenbeckenkelchsystem, Harnleiter** und **Harnblase** dargestellt.
- **Computertomografie:** In der CT können Rinde, Mark und Sinus renalis gut voneinander abgegrenzt werden. Darüber hinaus lassen sich auch das pararenale Gewebe (Fett stellt sich im CT schwarz dar), Nachbarorgane sowie Thrombosen oder Aneurysmen gut darstellen. Häufigste Indikation sind raumfordernde Prozesse.
- **MRT:** Die Indikation für eine MRT ist gegeben, wenn die Dignität raumfordernder Prozesse in der CT nicht eindeutig geklärt werden kann oder die Ausdehnung von Tumoren der Harnblase oder der Prostata beschrieben werden soll.

Nuklearmedizinische Methoden: Sie dienen der Funktionsdiagnostik der Nieren und bieten den Vorteil der Erfassung der **seitengetrennten Clearance.** Grundprinzip der nuklearmedizinischen Diagnostik ist die Messung der Aktivität der intravenös injizierten, nierengängigen radioaktiven Substanz ^{99m}Tc-MAG$_3$ über den Nierenlagern mittels einer Gammakamera. Aus den Aktivitäts-Zeit-Kurven kann die seitengetrennte Clearance berechnet werden. Eine Erweiterung dieser Untersuchung ist die Captopril-Szintigrafie zur Beurteilung funktionell wirksamer Nierenarterienstenosen. Dabei wird die Aktivität seitengetrennt vor und nach Gabe eines ACE-Hemmers (z.B. Captopril) gemessen. Ein Funktionsabfall auf der betroffenen Seite nach Gabe des ACE-Hemmers spricht für eine funktionelle Nierenarterienstenose.

Invasive Diagnostik/Nierenbiopsie: Die histologische Aufarbeitung von Nierengewebe stellt einen wesentlichen Punkt in dem Verständnis und der Klassifizierung von Nierenerkrankungen dar. Im klinischen Alltag sind die Hauptindikationen für eine Nierenbiopsie das nephrotische Syndrom und das akute Nierenversagen unklarer Genese. Darüber hinaus wird sie auch bei Verdacht auf eine Transplantatabstoßung durchgeführt.

Die Nierenbiopsie wird transkutan unter sonografischer Steuerung durchgeführt. Bei nichtkontrollierbaren Blutungsrisiken kann die Nierenbiopsie auch transjugulär über die Nierenvene durchgeführt werden. Dadurch wird die Nierenkapsel geschont und die Gefahr einer perirenalen Blutung umgangen.

Kontraindikationen für die Nierenbiopsie sind:

- Einnierigkeit (funktionell oder anatomisch)
- Blutungsneigung
- unkontrollierbare Hypertonie
- Schwangerschaft.

1.5 Beteiligung und Schädigung der Niere bei verschiedenen Erkrankungen

1.5.1 Nierenbeteiligung bei systemischen Grunderkrankungen

Die Niere ist bei vielen systemischen Erkrankungen mitbetroffen. Wichtige Beispiele sind:

- metabolische Erkrankungen (s. Endokrines System und Stoffwechsel)
  - Diabetes mellitus (S. 326)
  - Hyperkalzämie (S. 310)
- immunologische Erkrankungen
  - Vaskulitiden (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen)
    - Morbus Wegener (S. 469)
    - Panarteriitis nodosa (S. 471)
    - Purpura Schoenlein-Henoch (S. 472)
  - Kollagenosen (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen)
    - systemischer Lupus erythematodes (S. 458)
    - Sklerodermie (S. 461)
  - Goodpasture-Syndrom (S. 381)
  - thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (S. 394)
  - hämolytisch-urämisches Syndrom (S. 394)
- Systemerkrankungen
  - Amyloidose (S. 379 und Endokrines System und Stoffwechsel S. 349)
  - Sarkoidose (s. Atmungssystem S. 182)
  - Hypertonie (s. Herz-Kreislauf-System S. 63)
  - Streptokokkennephritis (S. 379)
  - Gestosen (s. Gynäkologie S. B 383).

1.5.2 Folgen von chronischen Schädigungen der Nieren

Nephrokalzinose

Die Nephrokalzinose ist gekennzeichnet durch diffuse Verkalkungen des Nierenparenchyms und der distalen Tubuli. Sie ist eine Spätfolge der chronischen Kalziumüberladung der Nieren. Klinisch bleibt sie zumeist asymptomatisch und wird häufig radiologisch oder sonografisch bei gleichzeitig vorliegenden Nierensteinleiden bemerkt. Eine ausgeprägte Nephrokalzinose kann zu einem Nierenfunktionsverlust führen.

PATHO

Häufigste Ursache einer Nephrokalzinose ist der **primäre Hyperparathyreoidismus** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 310), der sich durch eine Hyperkalzämie manifestiert. Parenchymverkalkungen kommen auch bei der renal-tubulären Azidose, der Analgetikanephropathie und der Markschwammniere vor.

Die frühesten Kalziumablagerungen lassen sich intrazellulär in Mitochondrien und Lysosomen nachweisen. Im weiteren Verlauf entwickeln sich Kalkablagerungen in der Basalmembran der Tubuli.

Schrumpfniere

Schrumpfnieren stellen die Endstrecke pathologischer Umbauprozesse dar, die im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritiden, entstehen (s. auch **Abb. 2.2**).

PATHO

Klinische Pathologie:

Makroskopie: Mit der Verödung der Glomerula verschwinden auch die efferenten Arteriolen, die das peritubuläre Kapillarnetz bilden. Dadurch kommt es zur Atrophie der Tubuli und narbiges Gewebe füllt die entstehenden Zwischenräume auf. Die Nieren sind massiv verkleinert und zeigen eine blasse, grob granulierte Oberfläche.

Mikroskopie: Es imponiert eine Atrophie und Fibrose der Nephrone. Anstelle des ursprünglichen Nierengewebes entwickelt sich ein „Pseudostroma“. Die Glomerula zeigen Kapselverdickungen mit alten Halbmonden (S. 381). Das glomeruläre Kapillarknäuel ist teilweise mit der Kapsel verwachsen.

2 Niereninsuffizienz (NI)

2.1 Akutes Nierenversagen (ANV)

Synonym: akute Niereninsuffizienz

DEFINITION Akut einsetzende Abnahme der Nierenfunktion, gekennzeichnet durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate und den Anstieg der Nierenretentionswerte (Kreatinin, Harnstoff). Das ANV hält über mehrere Tage an und kann bei Beseitigung der auslösenden Faktoren reversibel sein. Eine einheitliche Definition des ANV gibt es nicht; meist wird ein Anstieg des Serumkreatinins um 50% oder 0,5 mg/dl als Richtwert genommen.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 10:100000 Einwohner/Jahr. Sie ist höher bei hospitalisierten Patienten (1–5% aller hospitalisierten Patienten, >10% aller Intensivpatienten).

Einteilung: Das ANV kann nach den Ursachen eingeteilt werden in:

- **prärenales ANV** (60%): verminderte Nierenperfusion
- **intrarenales ANV** (35%): struktureller Nierenschaden
  - akute interstitielle Nephritis
  - akute Tubulusnekrose (ischämisch oder toxisch bedingt)
  - akute Glomerulonephritis
- **postrenales ANV** (5%): Harnabflussstörung.

Das prärenale und das postrenale ANV sind grundsätzlich reversibel, weil kein struktureller Schaden in der Niere vorliegt und die Nierenfunktion sich nach rechtzeitiger Beseitigung der Ursache regeneriert. Das intrarenale Nierenversagen kann reversibel sein, wenn seine Ursache beseitigt wurde.

Ätiopathogenese:

Prärenales ANV: Das prärenale Nierenversagen ist funktionell bedingt. Es findet sich kein struktureller Schaden an den Nieren. Ursache des Funktionsverlusts ist eine verminderte Nierenperfusion, die meist durch eine Verminderung des effektiven Blutvolumens oder des arteriellen Mitteldrucks bedingt ist, z.B. bei **Blutverlusten**, **Diuretikaüberdosierung**, **systemischer Vasodilatation** (Schock, Sepsis), **Herzinsuffizienz**, **Leberzirrhose** (s. auch hepatorenales Syndrom im Kap. Verdauungssystem S. 264) oder **nephrotischem Syndrom**. Auch eine kurzzeitige Minderperfusion (z.B. bei intraoperativem Blutdruckabfall) kann ein ANV auslösen. Um die Nierenperfusion aufrechtzuerhalten, kommt es zur Aktivierung renaler Gegenregulationsmechanismen (ADH, RAAS, Katecholamine). Es wird ein **hyperosmolarer, natriumarmer Urin** gebildet. Wird die Ursache des prärenalen Nierenversagens nicht rechtzeitig beseitigt, kann es in ein ischämisch bedingtes intrarenales Nierenversagen mit schlechterer Prognose übergehen.

Intrarenales ANV: Dem intrarenalen Nierenversagen liegt eine Schädigung der Nierenstruktur zugrunde. Histomorphologisches Korrelat ist die akute tubuläre Nekrose, die **ischämisch** (Schock, Niereninfarkte) oder **toxisch** bedingt sein kann. Zu den toxischen Ursachen zählen Medikamente (s. **Tab. 4.1** S. 383), Röntgenkontrastmittel oder auch Pigmente, die im Rahmen von Hämolysen (Hämoglobin) oder Rhabdomyolysen (Myoglobin) anfallen und die Tubuli verstopfen. Auch eine akute Glomerulonephritis (rapid-progressive Glomerulonephritis, hämolytisch-urämisches Syndrom) bzw. eine akute interstitielle Nephritis (allergisch, infektiös) können zum intrarenalen ANV führen. Im Vergleich zum prärenalen ANV ist die Tubulusfunktion gestört. Harnkonzentrierung und tubuläre Natriumrückresorption sind vermindert (s. auch fraktionelle Natriumexkretion, S. 364).

Klinische Pathologie:

Akute nephrotoxische Tubulusnekrose: Hierbei handelt es sich um eine direkte Schädigung der Tubulsepithelien, ausgelöst durch nephrotoxische Substanzen:

- Medikamente: NSAR, Antibiotika, Zytostatika, Kontrastmittel
- Schwermetalle: Cadmium, Blei
- Proteine (z.B. Paraproteine beim Plasmozytom), Hämoglobin, Myoglobin (Crush-Niere), Oxalat, Urat (z.B. beim Tumorlyse-Syndrom).

Typische morphologische Zeichen der nephrotoxischen Tubulusnekrose sind:

- vakuoläre Degeneration
- nekrotischer Zerfall
- toxinspezifische Ablagerungen in den Tubuli (z.B. Braunfärbung bei Myoglobinablagerung).

PATHO

Postrenales ANV: Ursache ist die beidseitige Obstruktion der ableitenden Harnwege (Uretersteine, -tumoren, Prostatahyperplasie etc.) oder die einseitige Obstruktion bei funktioneller Einzelniere. Durch den Harnrückstau kommt es zur Erhöhung der glomerulären Druckverhältnisse im Bowman-Kapselraum mit konsekutiver Reduktion der glomerulären Filtration.

Klinik: Leitsymptom des akuten Nierenversagens sind die Verminderung der Harnsekretion mit **Oligurie/Anurie** sowie der **Anstieg des Serumkreatinins** um 50% des Ausgangswertes. Typischerweise zeigt das ANV einen 3-phasigen Verlauf (**Abb. 2.1**):

- **Initialphase:** asymptomatisches Stadium. Das klinische Erscheinungsbild wird durch die zugrunde liegende Erkrankung (z.B. Sepsis, Trauma) geprägt. Die Nierenfunktion ist noch normal. Dauer: Stunden bis Tage.
- **olig-/anurische Phase:** Abnahme oder Sistieren der Urinausscheidung, Anstieg der Nierenretentionswerte, Isosthenurie („Harnstarre", S. 357). Durch die Nieren-

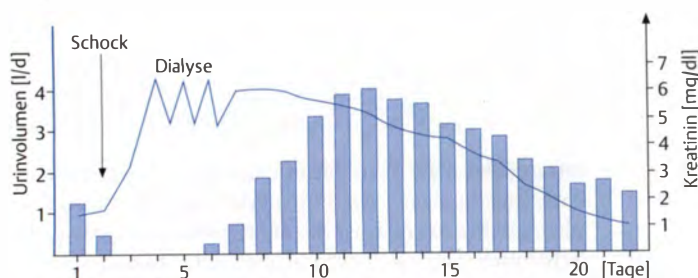


Abb. 2.1 **Verlauf des akuten Nierenversagens.** [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

funktionsstörung entwickeln sich Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie) und Zeichen der Überwässerung, wie periphere Ödeme und arterielle Hypertonie. Es besteht die Gefahr der Lungenüberwässerung („Fluid Lung"). Dauer: Tage bis wenige Wochen.

- **polyurische Phase:** Mit der Regeneration der Tubuluszellen setzt die Diurese wieder ein. Häufig ist aber die Konzentrierungsfähigkeit der Niere noch reduziert, weshalb es zu einer Polyurie (4–5 l/Tag) kommen kann. Die Hauptgefahr besteht in Dehydratation und Elektrolytverlust, weshalb in dieser Phase besonders auf eine korrekte Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung geachtet werden muss.

MERKE In 30 % der Fälle verläuft das ANV normourisch. In diesem Fall ist der Anstieg des Serumkreatinins der einzige Hinweis, da klinische Symptome erst bei fortgeschrittener Insuffizienz auftreten. Das normourische ANV hat eine bessere Prognose als das olig-/anurische.

Komplikationen:
- **Hyperkaliämie:** Folge sind Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand.
- **Lungenödem:** Als Folge der Überwässerung entwickelt sich ein interstitielles Lungenödem (s. Atmungssystem S. 185).
- **Urämie:** Urämischer Fötor, Enzephalopathie mit Konzentrationsstörungen, Flapping Tremor, Krämpfen und Koma, Perikarditis, Pleuritis, urämische Gastritis, Blutungsneigung infolge von Thrombozytopenien
- **Infektionen:** häufig nosokomiale Infektionen
- **Azidose, Anämie, Hypertonie.**

Diagnostik:
Anamnese: Sie kann Aufschluss über die Krankheitsgenese geben. Wichtig sind Fragen nach vorliegenden Grunderkrankungen (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, vorausgegangene Infekte, urologische oder gynäkologische Grunderkrankungen), OPs, Traumen, Schockzuständen (v. a. kurz vor Entwicklung des ANV) sowie nach Medikamenteneinnahme.

Blutanalyse: Erfassung von Retentionswerten, Elektrolyten und Blutgasen. Blutkulturen können einen Hinweis auf Sepsis als Ursache eines prärenalen ANV liefern.

Urinanalyse: Ausschluss/Diagnose von akuter Glomerulonephritis oder interstitieller Nephritis. Eine Messung des spezifischen Uringewichts bzw. der Urinosmolalität kann zur Differenzierung zwischen prä- und intrarenalem Nierenversagen beitragen (stark konzentrierter Urin bei Volumenmangel). Ebenso dient dazu die Bestimmung der fraktionellen Natriumkonzentration (s. u.).

Volumenstatus: Dieser sollte engmaschig überwacht werden durch Messung der Urinausscheidung, ZVD-Messung, Wiegen.

Sonografie: zum Ausschluss einer postrenalen Ursache und zur Differenzierung zwischen akutem (große Nieren) und chronischem (kleine, echodichte Nieren) Nierenversagen

Röntgen-Thorax: bei Hinweisen auf ein Lungenödem

Nierenbiopsie: Eine Nierenbiopsie ist indiziert bei Verdacht auf intrarenales ANV, z. B. bei rapid-progressiver Glomerulonephritis (S. 380)

Fraktionelle Natriumexkretion: Besonders relevant ist die Unterscheidung von prä- und intrarenalem ANV, da das perfusionsbedingte prärenale Nierenversagen gut zu therapieren ist. Zur Differenzierung wird die fraktionelle Natriumexkretion ermittelt (**Tab. 2.1**). Sie entspricht der Natrium-Clearance, die ins Verhältnis zur Kreatinin-Clearance gesetzt wird. Beim prärenalen ANV ist die Nierenperfusion bei regelrechter Nierenfunktion vermindert, Natriumrückresorption und Harnkonzentrierung also nicht gestört. Anders beim intrarenalen ANV, bei dem die gestörte Tubulusfunktion Ursache des Nierenversagens ist.

Therapie: Sie umfasst die Behandlung der Grundkrankheit, die Bilanzierung von Flüssigkeit und Serumelektrolyten sowie die Nierenersatztherapie.

Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung: Dazu gehören das Absetzen potenziell nephrotoxischer Medikamente, die Verbesserung der Nierendurchblutung (v. a.

Tab. 2.1 Unterscheidung von prä- und intrarenalem ANV

	Urin-Natrium (mmol/l)	Kreatinin (Urin-Plasma-Verhältnis)	fraktionelle Natrium-exkretion (%)
prärenales ANV	< 10	> 15	< 1
intrarenales ANV	30–90	< 15	> 1

fraktionelle Natriumexkretion:

$$C_{Krea} = \frac{(140 - \text{Lebensalter}) \times \text{Körpergewicht}}{72 \times \text{Kreatininkonzentration im Serum [mg/dl]} \times 100}$$

durch Kreislaufstabilisierung) und die Behandlung urologischer bzw. gynäkologischer Erkrankungen bei einer postrenalen Ursache (z. B. durch Stenting oder transkutane Harnableitung).

MERKE Nach der Behebung eines akuten postrenalen Abflusshindernisses kommt es häufig zu starker Diurese. Ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution beachten!

Diurese: Im Vordergrund steht die **Flüssigkeitsbilanzierung**. Insbesondere beim prärenalen ANV sollte auf ausreichende Hydrierung geachtet werden. Ein durch Volumenmangel ausgelöstes prärenales ANV kann sich nach therapeutischer Flüssigkeitszufuhr relativ rasch normalisieren. Außerdem können durch rechtzeitige Substitution ischämische Folgeschäden – wie der Übergang zu einer akuten Tubulusnekrose – verhindert werden.

Kann trotz Flüssigkeitszufuhr immer noch keine ausreichende Diurese erzielt werden, liegt wahrscheinlich ein intrarenaler Strukturschaden vor. Um eine Hypervolämie zu vermeiden, muss in diesem Fall die Substitution eingeschränkt bzw. die Therapie durch Diuretika (z. B. Furosemid) ergänzt werden.

Beim olig-/anurischen ANV ist eine Diuresesteigerung (z. B. durch Furosemid) wichtig.

Korrektur der Serumelektrolyte: Im Verlauf des ANV kommt es häufig zu Elektrolytverschiebungen. Zur Therapie der Hyperkaliämie können entweder Kationenaustauscherharze (Resonium) oder Insulin + Glukose gegeben werden. Bei metabolischer Azidose empfiehlt sich die Gabe von Bikarbonat.

Nierenersatztherapie: Indikationen für eine Dialyse sind ein therapierefraktäres Lungenödem, Hyperkaliämie (K^+ > 6 mmol/l), metabolische Azidose und urämische Symptome.

Prognose: Ein postoperatives oder septisches ANV hat trotz Dialysebehandlung eine hohe Mortalität von ca. 60 %. Ursächlich hierfür sind in erster Linie die Grunderkrankung sowie die damit assoziierten Komplikationen, wie z. B. Multiorganversagen und Sepsis. Das toxische ANV hingegen hat bei Absetzen der auslösenden Substanz eine gute Prognose.

2.2 Chronische Niereninsuffizienz

Synonym: chronisches Nierenversagen (CNV)

DEFINITION Irreversible Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Nierenfunktion.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt in Westeuropa 10:100000/Jahr.

Ätiologie: Die häufigsten Erkrankungen, die zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen, sind:
- diabetische Nephropathie (ca. 35 % aller CNV)
- chronische Glomerulonephritiden
- chronische interstitielle Nephritiden
- vaskuläre Nephropathien
- Zystennieren.

PATHO

Pathophysiologie: Bei vielen Nierenerkrankungen schreitet der Funktionsverlust kontinuierlich fort und endet schließlich in einer chronischen Niereninsuffizienz. Durch den progredienten Untergang funktionstüchtiger Nephrone kommt es zu einer gesteigerten GFR an den verbliebenen Nierenkörperchen. Die hämodynamischen Veränderungen (Erhöhung des intraglomerulären Drucks, Hyperperfusion, Hyperfiltration) schädigen das Kapillarendothel und führen dadurch zu einer erhöhten kapillären Permeabilität. Die daraus resultierende Proteinurie stimuliert die Proliferation von Mesangiumzellen und die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, welche die Bindegewebssynthese anregen und folglich zu einer Fibrosierung und damit zum Funktionsverlust des Glomerulums führen. Auch im Tubulusbereich lässt sich anfangs eine kompensatorische Hypertrophie, später eine tubulointerstitielle Fibrosierung und Tubulusatrophie feststellen.

Da die Reservekapazität der Niere sehr groß ist, kommt es erst bei einer Reduktion der funktionierenden Nephrone um 60–70 % zu klinisch relevanten Symptomen.

Einteilung: Siehe **Tab. 2.2**.

Klinik: In frühen Stadien sind die Patienten meist beschwerdefrei. Es finden sich jedoch häufig Poly- und Nykturie und bei nachlassender Konzentrationsfähigkeit der Niere Isosthenurie. Mit Abfall der Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min kommt es zunehmend zu folgenden Symptomen:
- **Urämie:** Urämie beschreibt die Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen (Urämietoxine) im Blut. Die urämischen Symptome können sich auf unterschiedliche Weise klinisch manifestieren (S. 367).
- **Hypertonie:** bedingt durch Hypervolämie und Aktivierung des RAAS (renoparenchymatöse Hypertonie)
- **Hypervolämie:** Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kommt es infolge der abnehmenden GFR zu einer deutlichen Natrium- und Wasserretention. Daraus resultieren arterielle Hypertonie, periphere Ödeme, Fluid Lung und evtl. Lungenödem.

Tab. 2.2 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach NKF (National Kidney Foundation)

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m²)
0	erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz	> 90
1	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion	> 90
2	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz	60–89
3	mittelschwere Niereninsuffizienz	30–59
4	schwere Niereninsuffizienz	15–29
5	terminale Niereninsuffizienz	< 15

- **renale Osteopathie** (s. Orthopädie S. B219): Sammelbegriff für ossäre Veränderungen, die im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz auftreten. Hauptursachen dafür sind ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und die verminderte 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3-Synthese in den Nieren.
- **renale Anämie:** Diese wird multifaktoriell verursacht. Neben der verminderten Erythropoetin-Synthese in den Nieren spielen auch eine Störung der Erythropoese im Knochenmark und eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit (beides verursacht durch Urämietoxine) eine Rolle (S. 369).
- **Störung des Elektrolythaushalts:** Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie. Durch die Retention von Phosphat kommt es zur Bildung von Kalziumphosphatkomplexen, wodurch der Kalzium-Spiegel im Serum sinkt. Dadurch wird reaktiv vermehrt PTH ausgeschüttet.
- **Störung des Säure-Basen-Haushalts:** Renale Azidose durch verminderte renale Ausscheidung von H^+-Ionen. In der Folge steigt u. a. die Neigung zur Hyperkaliämie (→ über den H^+-K^+-Antiport werden vermehrt H^+-Ionen nach intrazellulär und somit auch vermehrt K^+-Ionen nach extrazellulär transportiert).
- **gestörte Gonadenfunktion:** Amenorrhö, Infertilität, Impotenz
- **Hämatomneigung:** urämisch bedingte Thrombozytenfunktionsstörung.

Diagnostik:
- **Blut:** Retentionswerte (Harnstoff, Kreatinin) erhöht, Kreatinin-Clearance vermindert; Elektrolytstörungen wie Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie; Mangel an Kalzitriol, Erhöhung von Parathormon; metabolische Azidose und normochrome renale Anämie.
- **Urin:** Proteinurie, Glukosurie sowie Urinsediment geben Hinweis auf die Ursache der chronischen Niereninsuffizienz.

RADIO

Bildgebende Diagnostik:
- **Sonografie:** Schrumpfnieren als morphologisches Endstadium chronischer Nierenerkrankungen mit beidseits verkleinerten Nieren und verschmälertem, echodichtem Parenchymsaum (**Abb. 2.2**).
- **Echokardiografie:** Bei arterieller Hypertonie Beurteilung der Herzgröße und Hypertrophie des linken Ventrikels. Messung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels zur Abschätzung einer Linksherzinsuffizienz. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz Beurteilung des Perikards zum Ausschluss eines urämisch bedingten Perikardergusses oder einer Perikarditis.
- **Röntgen:** Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Knochenbeschwerden sollte zum Ausschluss einer renalen Osteopathie der Knochenstatus im Röntgen beurteilt werden (s. Orthopädie S. B219).

Therapie: Die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz basiert auf 3 Säulen: Therapie der Grunderkrankung, Aufhalten bzw. Verlangsamung der Progredienz der Niereninsuffizienz und Therapie der durch die Niereninsuffizienz bedingten Beschwerden und Komplikationen.

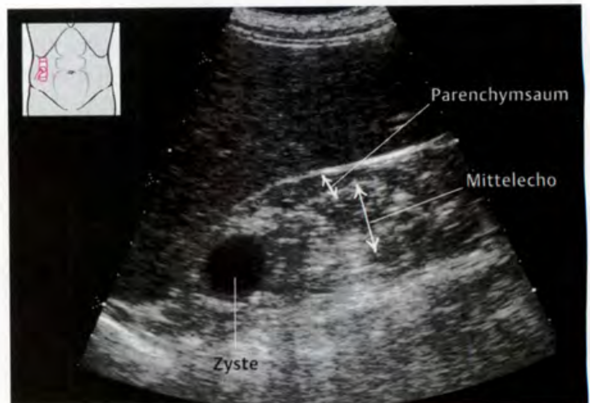


Abb. 2.2 **Schrumpfniere.** In der Sonografie erkennt man eine kleine und helle Niere mit verschmälertem Parenchymsaum. Die Schrumpfniere hat sich infolge einer chronischen Glomerulonephritis entwickelt. Am oberen Pol befindet sich außerdem eine Zyste – ein häufiger Befund bei Patienten mit chronischer Hämodialyse. [aus: Delorme, Debus, Duale Reihe Sonografie, Thieme, 2005]

Therapie des Grundleidens: z. B. adäquate Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus, medikamentöse Therapie bei Glomerulonephritis oder systemischen Erkrankungen.

Aufhalten der Progredienz und Verzögerung von Komplikationen:
- **Vermeidung nephrotoxischer Substanzen:** Dazu gehört die strenge Indikationsstellung für die Anwendung von Röntgenkontrastmitteln. Ist eine Verwendung von Kontrastmittel unvermeidlich, ist auf adäquate Hydrierung vor und nach der Untersuchung zu achten. Zusätzlich wird die Gabe von Acetylcystein empfohlen. NSAR, Aminoglykoside und andere nephrotoxische Medikamente müssen, falls möglich, durch geeignete Alternativsubstanzen ersetzt werden.
- **Blutdruckeinstellung:** Da die arterielle Hypertonie einerseits eine Folge und andererseits selbst einen Risikofaktor für die chronische Niereninsuffizienz darstellt, ist deren medikamentöse Kontrolle von entscheidender Bedeutung. Zieldrücke: 130/80 mmHg bei NI mit Proteinurie < 1 g/d und 125/75 mmHg bei NI mit Proteinurie > 1 g/d. Für die antihypertensive Therapie werden aufgrund ihrer nephroprotektiven Wirkung ACE-Hemmer empfohlen, häufig in Kombination mit Diuretika.
- **Eiweißrestriktion** (< 1 g/kg KG): Sie soll Hyperfiltration und Proteinurie mindern.
- **Flüssigkeitszufuhr:** Bei erhaltener Diurese sollte eine möglichst hohe Trinkmenge angestrebt werden (> 2,5 l/Tag). Durch die erhöhte Trinkmenge wird ein Verdünnungseffekt erzielt, sodass auch bei verminderter Konzentrierungsfähigkeit der Nieren harnpflichtige Stoffe eliminiert werden können. Dadurch kann die Entstehung einer Urämie verzögert werden.

Therapie der Komplikationen:
- **sekundärer Hyperparathyreoidismus:** S. 368
- **renale Anämie:** S. 369

- **Ödeme:** engmaschige Gewichtskontrolle zur Früherkennung von Wassereinlagerungen. Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion sowie Gabe von Schleifendiuretika.
- **metabolische Azidose:** Gabe von oralem Natriumbikarbonat
- **Hyperkaliämie:** Kontraindikation für kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton). Kaliumarme Diät, evtl. Gabe von Austauscherharzen (Resonium). Bei akut lebensbedrohlichen Hyperkaliämien ist die sofortige Hämodialyse indiziert. Näheres zur Hyperkaliämiebehandlung S. 406.
- **Vorbereitung auf Nierenersatztherapie:** Indikationsstellung für Nierenersatztherapie prüfen. Rechtzeitige Anlage einer Hämodialysefistel (erst Wochen nach Anlage nutzbar) oder eines Peritonealdialysekatheters.

PHARMA

Pharmakotherapie bei Niereninsuffizienz:

- Die Indikation für potenziell nephrotoxische Medikamente sollte sehr restriktiv gestellt werden. Neben der eigentlichen Nephrotoxizität besteht bei der Gabe bestimmter Medikamente eine erhöhte Gefahr von Nebenwirkungen (**Tab. 2.3**). Darüber hinaus sind einige Medikamente in der Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auch wirkungslos.
- Die Dosierung zahlreicher Medikamente muss reduziert werden, da es sonst bei erniedrigter Clearance durch die Niere zur Akkumulation mit erhöhten Nebenwirkungen kommt.
- Auch für potenziell nephrotoxische Medikamente ist die Indikation gegeben, wenn eine vitale Bedrohung besteht. In diesem Fall (z. B. Valaciclovir bei Herpes-Enzephalitis) sollten die Serumspiegel bestimmt werden, um die Dosis so niedrig wie möglich zu halten.

MERKE Schleifendiuretika sind die einzigen Diuretika, die auch noch bei fortgeschrittener Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) wirksam sind.

Nierenersatztherapie: Die Indikation für eine Nierenersatztherapie wird auf Grundlage der Nierenretentionsparameter, d. h. Serumkreatinin, Serumharnstoff, sowie des klinischen Erscheinungsbildes gestellt (S. 369).

Nierentransplantation: s. Chirurgie S. B 192.

Tab. 2.3 Medikamente, die bei chronischer Niereninsuffizienz kontraindiziert sind

Medikament	Grund
kaliumsparende Diuretika (Triamteren, Amilorid)	Gefahr der Hyperkaliämie, Senkung der GFR und Nierendurchblutung
Aldosteronantagonisten (Spironolacton)	Gefahr der Hyperkaliämie, Senkung der GFR und Nierendurchblutung
Lithium	Diabetes insipidus renalis, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom
Thiazide	Senkung von GFR und Nierendurchblutung
Biguanide	Laktatzidose
nichtsteroidale Antiphlogistika	Senkung der GFR und Nierendurchblutung

Prognose: Die Prognose des chronischen Nierenversagens hängt vom Stadium ab. Grundsätzlich endet das CNV in der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysebedürftigkeit. Durch optimale Behandlung kann das Fortschreiten der Niereninsuffizienz jedoch hinausgezögert werden.

Die Therapie mit ACE-Hemmern verbessert bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Prognose und hat mehrfach protektive Wirkung. ACE-Hemmer reduzieren die Aldosteron-vermittelte Na^+-Rückresorption im Sammelrohr, hemmen die Angiotensin-II-induzierten fibrotischen Umbauprozesse in der Niere und senken durch eine vorwiegende Dilatation der Vasa efferentia den intraglomerulären Druck, was einer weiteren glomerulären Schädigung vorbeugt.

Unter Dialyse besteht eine 10-Jahres-Überlebensrate von 50 %.

2.3 Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz

Von den zahlreichen Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz sind aufgrund ihrer klinischen Bedeutung insbesondere die Urämie und das urämische Syndrom (mit renaler Osteopathie und renaler Anämie) hervorzuheben.

2.3.1 Urämie

DEFINITION

- **Urämie:** klinischer Symptomenkomplex bei Akkumulation von harnpflichtigen Substanzen im Blut
- **Urämietoxine:** Sammelbegriff für harnpflichtige Substanzen, die in erhöhter Konzentration toxisch wirken
- **Azotämie:** pathologische Vermehrung niedrigmolekularer stickstoffhaltiger Substanzen im Blut.

In Abgrenzung zur Azotämie bezeichnet die Urämie einen **klinischen Symptomenkomplex**, der bedingt ist durch ein Ungleichgewicht zwischen dem aktuellen Stoffwechsel des Organismus und der Nierenfunktion und dessen Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist.

PATHO

Pathogenese und klinische Pathologie: Bei Abnahme der Nierenfunktion kommt es zur Akkumulation harnpflichtiger Substanzen im Serum. Tragen diese Stoffe zur Ausbildung urämischer Symptome bei, so werden sie Urämietoxine genannt.

In späten Stadien der Niereninsuffizienz werden zur Entgiftung des mit Urämietoxinen überladenen Organismus die terminalen Endstrombahnen in Perikard, Magenschleimhaut und Lunge herangezogen. Dadurch werden die Kapillarendothelien in den Organen geschädigt und es kommt zur fibrinösen Entzündungsreaktion (fibrinöse Perikarditis s. Herz-Kreislauf-System S. 56, fibrinöse Pleuritis s. Atmungssystem S. 196).

Klinik: Folgende urämische Symptome sind typisch für die terminale Niereninsuffizienz:

- **Gastroenteropathie:** Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö

- **periphere Polyneuropathie:** vermindertes Vibrationsempfinden, symmetrische abgeschwächte Muskeleigenreflexe
- **Perikarditis/Pleuritis:** Sonografisch kann evtl. ein Perikard-/Pleuraerguss festgestellt werden. Auskultatorisch imponiert das Perikard-/Pleurareiben.
- **Enzephalopathie:** Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Bewusstseinseintrübung bis hin zum urämischen Koma
- **Blutungsneigungen:** Folge von Thrombozytopenie, Thrombozytopathie.

Weitere typische Symptome sind **Anämie, Myopathie, Pruritus** und **urämischer Fötor.**

Diagnostik: Wegweisend ist die grundlegende Niereninsuffizienzdiagnostik mit Erfassung der Nierenretentionswerte im Serum.

Therapie: Adäquate Therapie der Niereninsuffizienz.

2.3.2 Renale Osteopathie

DEFINITION Ossäre Veränderungen, die im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftreten. Hierzu zählen: Ostitis fibrosa (High-turnover-Osteopathie), Osteomalazie und adyname Knochenerkrankung (Low-turnover-Osteopathie) sowie Mischformen.

Ätiopathogenese: Grundsätzlich kann man bei der renalen Osteopathie unterscheiden zwischen der **High-turnover**-Variante mit pathologisch erhöhten PTH-Spiegeln und gesteigertem Knochenstoffwechsel und der **Low-turnover**-Variante, die als **Osteomalazie** v. a. bei Aluminiumüberladung oder als **adyname Knochenerkrankung** mit erniedrigten PTH-Werten auftritt.

PATHO

Ursache der **High-turnover-Osteopathie** ist ein **sekundärer Hyperparathyreoidismus** mit erhöhtem Knochenumsatz und -abbau durch gesteigerte Aktivität der Fibroblasten und Osteoklasten (→ Fibroosteoklasie). Ursache für eine erhöhte PTH-Konzentration bei Niereninsuffizienz ist die Stimulation der PTH-Synthese in den Epithelkörperchen durch:

- **verminderte 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Synthese** in den Nieren: Hierdurch kommt es über eine verminderte gastrointestinale Aufnahme zum Abfall des Serumkalziums. Außerdem entfällt die direkte suppressive Wirkung von 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D_3 auf die Epithelkörperchen.
- **verminderte Phosphat-Ausscheidung** durch die eingeschränkte Ausscheidungsfunktion der Niere. Durch Erhöhung des Kalziumphosphatproduktes kommt es zur Ausfällung von Kalziumphosphatkristallen mit extraossären Verkalkungen und konsekutiv zur Senkung des Kalziumspiegels. Zusätzlich hemmen erhöhte Phosphatspiegel die 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D_3-Synthese in der Niere.

Zudem findet sich bei Niereninsuffizienz eine verminderte renale PTH-Eliminierung.

Die **Osteomalazie** ist neben einem Vitamin-D_3-Mangel durch eine **Aluminiumüberladung** bedingt. Die Aluminiumüberladung kommt zustande durch aluminiumhaltige Phosphatbinder und Dialysatlösungen. Es resultiert eine Mineralisationsstörung und eine erhöhte Synthese von Osteoid (unverkalkte Knochenmatrix).

Bei der **adynamen Knochenerkrankung** scheint ein erniedrigter oder relativ zu niedriger PTH-Spiegel ursächlich zu sein, der keinen ausreichenden Knochenstoffwechsel mehr gewährleisten kann.

Die Übergänge zwischen den verschiedenen Formen sind fließend; häufig liegen auch Mischformen vor.

Klinik: Die Klinik der unterschiedlichen Formen unterscheidet sich nicht. Bei aluminiumbedingter Osteopathie sind die Symptome aber häufig stärker ausgeprägt. Die 3 Leitsymptome der renalen Osteopathie sind **schlecht lokalisierbare Knochenschmerzen, Spontanfrakturen** im Rippen-, Wirbelkörper- und Hüftgelenksbereich sowie **Muskelschwäche**. Diese Beschwerden treten jedoch nur bei 5–10 % der Patienten auf, obwohl radiologische Zeichen einer renalen Osteopathie bei ca. 30 % gefunden werden.

Diagnostik:

Labor: PTH, AP, Serumkalzium, Serumphosphat, Serumaluminiumspiegel (Zeichen des sekundären Hyperparathyreoidismus: PTH ↑, AP ↑, Phosphat ↑, Kalzium ↓).

RADIO

Sekundärer Hyperparathyreoidismus: Befunde wie beim primären Hyperparathyreoidismus (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 310). In der Wirbelsäule ist die Verdichtung der Boden- und Deckplatte bei gleichzeitiger zentraler Rarefizierung („rugger jersey spine") charakteristisch (**Abb. 2.3 a**). Besonders in den Fingerphalangen lassen sich subperiostale Knochenresorptionszonen nachweisen. Dauert die Erkrankung länger, kommt es zu extraossären Verkalkungen, z. B. der Media der Arterien (**Abb. 2.3 b**) oder des periartikulären Weichteilgewebes.

Osteomalazie: Demineralisation, Looser-Umbauzonen, Spontanfrakturen (s. Orthopädie S. B 219)

PATHO

Knochenbiopsie mit Histologie: Sie muss zur eindeutigen Diagnosesicherung durchgeführt werden. Hierbei zeigen sich bei der **High-turnover-Osteopathie** häufig eine schmale, aufgelockerte Kompakta, subperiostale Usuren und Zysten. Typisch sind auch Wirbelsäulenveränderungen mit betonten Grund- und Deckplatten (rugger jersey spine). Bei der **Osteomalazie** zeigt sich v. a. eine Osteoidvermehrung mit verminderter Kalzifikation.

Therapie: Die Therapie ist schwierig und zielt auf die langfristige Normalisierung der Serumspiegel von Phosphat und Kalzium ab. Bei schwerer renaler Osteopathie (**High-turnover-Form**) kommt die **Parathyreoidektomie** in Frage. Eine zu starke Senkung des PTH-Spiegels (< 150 pg/ml) begünstigt das Auftreten einer **adynamen Osteopathie** und sollte deshalb vermieden werden. Zur Vermeidung einer **aluminiuminduzierten Osteopathie** sollte auf die Anwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder verzichtet werden; bei eingetretener aluminiuminduzierter Osteopathie ist eine Desferal-Therapie indiziert.

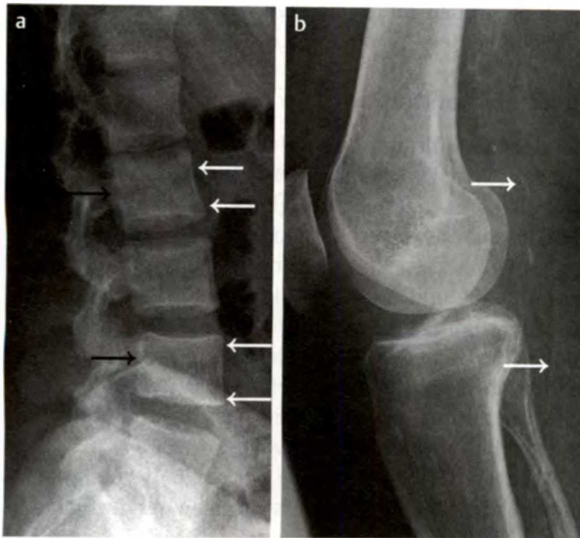


Abb. 2.3 **Skelettveränderungen bei renaler Osteopathie.** **a** Sandwichwirbelkörper (rugger jersey spine) an der Wirbelsäule. Die Wirbelkörperendplatten sind verdichtet (weiße Pfeile), die Wirbelkörper hypertransparent (schwarze Pfeile). **b** Verkalkungen der A. poplitea. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

PHARMA

Phosphatbinder: Durch die Gabe von kalziumhaltigen Phosphatbindern wird der Serumphosphatspiegel vermindert. Häufigste Nebenwirkung ist die Hyperkalzämie. Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind wegen der Gefahr der aluminiuminduzierten Enzephalopathie, Anämie und Osteopathie heute weitgehend obsolet. Neu auf den Markt gekommen sind in den letzten Jahren kalzium- und aluminiumfreie Phosphatbinder, z. B. Sevelamer.

Kalzitriol: Fördert die enterale und renale Kalziumreabsorption und vermindert so den auslösenden Reiz für die PTH-Synthese. Darüber hinaus wird auch die enterale Phosphatreabsorption gesteigert. Das kann zur Folge haben, dass das Kalziumphosphatprodukt ansteigt und als Salz im Gewebe ausfällt. Diese Kalzifikationen können zu Mikroverkalkungen insbesondere in den Koronargefäßen führen. Deshalb sollte Kalzitriol nur bei zuvor korrigierten und weiterhin engmaschig kontrollierten Kalzium- und Phosphatwerten gegeben werden.

Cinacalcet: Erhöht die Sensitivität des Kalziumsensors der Epithelkörperchen, woraus eine bessere Hemmung der PTH-Sekretion durch das Serumkalzium resultiert. Bei der Gabe von Cinacalcet drohen Hypokalzämie und adyname Knochenerkrankung durch zu stark abgesenkte PTH-Werte.

Prognose: Die Schädigung am Skelettsystem kann zur völligen Immobilisation des Patienten führen. Der Krankheitsverlauf hängt wesentlich von der Einstellung der chronischen Niereninsuffizienz ab. Bei langjähriger Niereninsuffizienz kann es zur autonomen, also weder therapeutisch noch durch hohe Kalziumspiegel unterdrückbaren, Produktion von PTH-Hormon kommen (**tertiärer Hyperparathyreoidismus**).

2.3.3 Renale Anämie

DEFINITION Anämie, die sich als Folge der chronischen Niereninsuffizienz entwickelt.

PATHO

Pathogenese: Die renale Anämie hat eine multifaktorielle Genese. Hauptursache ist die verminderte **Erythropoetin-Synthese** infolge der Niereninsuffizienz. Weitere Ursachen sind:

- **Blutverluste** und konsekutiver Eisenmangel durch Hämodialyse und häufige Blutabnahmen
- **Knochenmarkfibrose:** durch sekundären HPT und Aluminiumüberladung bei lang andauernder Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatsenkern
- **Urämietoxine:** verkürzte Überlebenszeit von Erythrozyten und Hemmung der Erythropoese.

Klinik: Allgemeine Symptome der Anämie wie Blässe, Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Belastungsdyspnoe sowie Café-au-lait-Farbe der Haut (durch Ablagerung von Urämietoxinen in der Haut und gleichzeitige anämiebedingte Blässe).

Diagnostik: Die Anamnese der chronischen Niereninsuffizienz und die **normochrome, normozytäre, hyporegenerative** Anämie im Blutbild sind wegweisend. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte differenzialdiagnostisch an eine Eisenmangelanämie (hypochrom, mikrozytär; Eisen + Ferritin ↓) gedacht werden.

Therapie: Bei der Eisenmangelanämie sollte das Eisendefizit ausgeglichen werden. Die renale Anämie wird durch Gabe von rekombinantem humanem (rhu) EPO therapiert. Indikation für die EPO-Therapie ist die symptomatische renale Anämie bei einem Hämatokrit < 30 %. Wichtigste Nebenwirkung ist die Neuentwicklung oder Aggravation einer vorbestehenden Hypertonie.

2.4 Nierenersatzverfahren

Die **Indikation für eine Nierenersatztherapie** wird auf Grundlage der Nierenretentionsparameter, d. h. Serumkreatinin und -harnstoff, sowie des klinischen Erscheinungsbilds getroffen:

Indikationen bei akuter Niereninsuffizienz:

- urämische Symptome
- Elektrolyt-, Säure-Base-Verschiebungen (s. bei chronischer Niereninsuffizienz)
- Anurie > 12 h nach konservativer Therapie
- Serumkreatinin-Anstieg > 1 mg/dl in 24 h

Indikationen bei chronischer Niereninsuffizienz:

- urämische Symptome
- therapierefraktäre Hypertonie
- Hyperkaliämie (> 6,5 mmol/l)
- renale Azidose (pH < 7,2, BE > –10 mmol/l)
- Serumkreatinin > 8–10 mg/dl
- Serum-Harnstoff > 160–200 mg/dl
- konservativ nicht beherrschbare Überwässerung.

Die **Ziele** dieser Verfahren sind:
- Elimination von Wasser und harnpflichtigen Substanzen (Urämietoxine, Harnstoff, Kreatinin) aus dem Blut.
- Korrektur von Verschiebungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt.

Um einen leicht punktierbaren Gefäßzugang zu bekommen, wird eine **arteriovenöse Fistel** angelegt. Häufigste Form ist die Fistel zwischen A. radialis und V. cephalica (Cimino-Brescia-Shunt) am Unterarm. Aus dem arteriellen Schenkel wandert das Blut über die semipermeable Membran und fließt gereinigt über den venösen Zugang in den Körper zurück. Von der Anlage bis zur Nutzbarkeit eines Cimino-Shunts vergehen einige Wochen. In Notfällen wird deshalb meist über einen zentralvenösen Zugang (z. B. Shaldon-Katheter) dialysiert.

2.4.1 Hämodialyse

Sie ist mit rund 80 % die am häufigsten angewandte Dialyseform (**Abb. 2.4**). Das Prinzip der Dialyse ist die Diffusion gelöster Stoffe über eine **semipermeable Membran**. Dabei erfolgt ein passiver Stoffaustausch entlang eines chemischen **Konzentrationsgradienten** zwischen 2 Flüssigkeitskompartimenten (Blut ↔ Dialysatflüssigkeit). Während der Hämodialyse wandern Harnsäure, Kreatinin und Kalium aus dem Blut in die Dialysatflüssigkeit, andere Stoffe wie Kalzium oder Bikarbonat werden ins Blut aufgenommen. Um den Konzentrationsgradienten möglichst hoch zu halten, strömen Blut und Dialysatflüssigkeit in entgegengesetzter Richtung aneinander vorbei. Der Nettoeffekt der Dialyse liegt in der Reduktion der Plasmakonzentrationen nierenpflichtiger Stoffe und der Anreicherung substitutionspflichtiger Stoffe, wie Kalzium und Bikarbonat, im Serum. Zudem erfolgt eine Filtration überschüssigen Wassers. Die chronisch-intermittierende Hämodialyse erfolgt 3 x/Woche für jeweils 4–8 h. Steigerungen der Leistungsfähigkeit und subjektiven Lebensqualität können durch die tägliche Hämodialyse (2 h/d) erreicht werden.

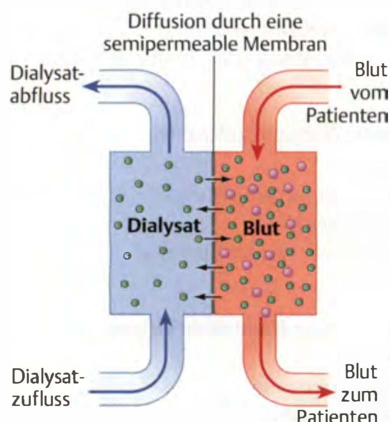


Abb. 2.4 Prinzip der Hämodialyse. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie, Thieme, 2011]

2.4.2 Hämofiltration

Bei der Hämofiltration wird durch den Aufbau eines hydrostatischen Druckgradienten **Plasmawasser** aus dem Blut abgepresst, ähnlich der glomerulären Filtration. Mit dem Plasmawasser wandern nieder- und mittelmolekulare Stoffe aus dem Blut. Die frei filtrierten Stoffe finden sich in Blut und Filtrat in gleicher Konzentration. Die Konzentrationssenkung der ausscheidungspflichtigen Stoffe (Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte etc.) erfolgt hierbei durch den Verdünnungseffekt mit der isotonischen Elektrolytlösung, die als Flüssigkeitssubstitution dem filtrierten Blut wieder zugefügt wird.

Während die Hämodialyse bei der Entfernung kleinmolekularer Stoffe effektiver ist, können mit der Hämofiltration größere Proteine bis zu einem Molekulargewicht von ca. 35 kDa besser entfernt werden. Zusätzlich ist die Hämofiltration zur schonenden Therapie einer Überwässerung besser geeignet als die Hämodialyse.

2.4.3 Peritonealdialyse

Als semipermeable Membran dient hier das Peritoneum. Als Dialysatflüssigkeit dient eine kaliumfreie, dem Elektrolytgehalt des Serums angepasste Glukoselösung, welche über einen Katheter in die Bauchhöhle gegeben wird. Dies geschieht entweder kontinuierlich über den Tag verteilt (CAPD) oder maschinell während der Nacht (CCPD). Der Nachteil der Peritonealdialyse liegt vor allem in der erhöhten Peritonitisgefahr. Daneben findet sich ein Eiweißverlust über das Dialysat, der zu einem Proteinmangel führen kann.

Peritonealdialyse versus Hämodialyse: Vorteile der Peritonealdialyse sind die fehlenden Blutverluste, der geringere Zeitaufwand, die größere Mobilität, eine gleichmäßigere Entgiftung und die Möglichkeit einer parallelen Nutzung der verbleibenden Nierenfunktion. Der Patient selbst lernt, die Dialyseflüssigkeit zu infundieren und zu entfernen bzw. auszutauschen. Mit der Flüssigkeit in der Bauchhöhle kann der Patient seinen Alltagstätigkeiten nachgehen und ist damit unabhängiger und nicht wie bei den extrakorporalen Verfahren gezwungen, regelmäßig eine Dialysestation aufzusuchen.

Nachteile sind die Gefahr von Katheterinfektionen oder einer Peritonitis (v. a. bei unsachgemäßem Umgang, fehlenden hygienischen Vorsichtsmaßnahmen etc.) sowie der Verlust von Eiweiß und Glukose. Zudem muss bei abnehmender Restausscheidung letztlich zur effektiven Wassereliminierung auf die extrakorporale Dialyse umgestellt werden. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und mangelnder Compliance wird die extrakorporale Hämodialyse bevorzugt, da der Patient sich hier unter regelmäßiger Kontrolle befindet und die Gefahr von dialysebedingten Infektionen geringer ist.

3 Glomerulopathien

3.1 Grundlagen

DEFINITION Der Begriff Glomerulopathie umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die zu einer strukturellen oder funktionellen Schädigung des Glomerulums führen. Diese Erkrankungen können sich entweder primär am Glomerulum abspielen (**primäre Glomerulopathie**) oder sich als Folge einer Systemerkrankung am Glomerulum manifestieren (**sekundäre Glomerulopathie**, z. B. bei Diabetes mellitus, Amyloidose, Kollagenose).

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen entzündlichen und nichtentzündlichen Prozessen:

- **entzündliche Glomerulopathien:** Diese werden auch als Glomerulonephritiden (GN) bezeichnet und können sich ausschließlich am Glomerulum abspielen oder renale Manifestationen systemischer Entzündungserkrankungen darstellen. Sie sind neben der diabetischen Nephropathie die häufigste Ursache der chronischen Niereninsuffizienz in Europa.
- **nichtentzündliche Glomerulopathien:** Die diabetische Nephropathie, die Amyloidose, aber auch hereditäre Glomerulopathien aufgrund von genetischen Defekten (z. B. Alport-Syndrom) gehören zu dieser heterogenen Gruppe.

Einteilung: Die Einteilung der Glomerulopathien ist uneinheitlich und ergibt je nach verwendeten Kriterien eine andere Zuordnung.

PATHO

Pathogenese: Bei der Entstehung von **entzündlichen Glomerulopathien** (= Glomerulonephritiden) spielen immunologische Vorgänge eine wesentliche Rolle. Man unterscheidet:

- **Antikörpergegen körpereigene Antigene:** Es kommt zum Toleranzverlust und zur AK-Bildung der B-Zellen gegen Kollagene oder Oberflächenproteine in der Basalmembran. Richten sich die AK gegen die Basalmembran in den Glomerula und der Lunge, kommt es zu einem besonders fulminanten Verlauf („**Goodpasture-Syndrom**").
- **Immunkomplexbildung:** Medikamente, pathogene Erreger (Virus-, Bakterienbestandteile) oder Immunglobuline können exogene Antigene darstellen, gegen die AK vorliegen/gebildet werden. Die im Blut zirkulierenden Antigene können sich in der Niere ablagern, wo sie dann mit den gegen sie gerichteten Antikörpern reagieren. Alternativ kann auch eine Komplexbildung im Kreislauf mit anschließender Ablagerung in den Glomerula stattfinden. Gemeinsame Endstrecke ist die **Immunkomplexablagerung in den Nieren**, die einen immunologischen Reiz darstellt.

In beiden Fällen kommt es letztlich zur Freisetzung lokaler Entzündungsmediatoren (Eicosanoide, Zytokine) und Wachstumsfaktoren, wie z. B. TGF-β. TGF-β steigert die Synthese von Kollagen und anderen Matrixbestandteilen und fördert damit die irreversible Narbenbildung und strukturelle Zerstörung des Glomerulums.

Die Pathogenese der **nichtentzündlichen Glomerulopathien** ist abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung. Bei der Amyloidose stellt die Ablagerung von Proteinfibrillen im Glomerulum den pathologischen Reiz dar. Die zunehmende Bildung der Fibrillen zerstört die Integrität der glomerulären Struktur und führt zu deren Untergang.

Pathophysiologische Endstrecke aller Glomerulumschädigungen ist eine **Beeinträchtigung der Filtrationsbarriere** mit Übertritt von Erythrozyten – **Erythrozyturie** – und Proteinen – **Proteinurie** – durch die glomeruläre Basalmembran. Dies ist entweder eine Folge von strukturellen Umbauprozessen oder von Veränderungen der Ladungseigenschaften der Proteine in der glomerulären Basalmembran. Proteinurie und Erythrozyturie sind Frühsymptome bei noch funktionstüchtiger Niere. Im weiteren Verlauf führen sklerotische Veränderungen an den Glomerula und Tubulushypertrophie zu einem konsekutiven Absterben funktionstüchtiger Nephrone. Folge ist eine Niereninsuffizienz mit Anstieg der Nierenrententionsparameter.

Klinische Pathologie: Morphologisch werden die Glomerulopathien in proliferative und nichtproliferative Glomerulopathien eingeteilt (**Abb. 3.1**):

- **proliferative Glomerulopathien:** Hier kommt es als Antwort auf die produzierten Wachstumsfaktoren zu einer Proliferation von Mesangiumzellen und Endothelzellen. Zu den proliferativen Glomerulopathien gehören u. a. die postinfektiöse GN, membranoproliferative GN, mesangioproliferative GN, die rapid progrediente GN, die Lupus-GN und die IgA-GN (morphologisch im Wesentlichen gleich der mesangioproliferativen GN).
- **nichtproliferative Glomerulopathien:** Hierzu gehören z. B. die Minimal-change GN, die fokal-segmentale Glomerulosklerose, die membranöse GN und zahlreiche sekundäre Glomerulopathien (z. B. Diabetes, Amyloidose, Leichtkettenerkrankungen und das Alport-Syndrom).

Histomorphologisch kann man die Glomerulopathien auch einteilen nach dem Befallsmuster der Glomerula (**Abb. 3.2**). Dabei unterscheidet man:

- **diffus:** Befall aller Glomerula
- **fokal:** ungleichmäßiger Befall der Glomerula
- **segmental:** nur Teile des Schlingenkonvoluts des Glomerulums befallen
- **global:** ganzes Glomerulum gleichmäßig befallen.

Klinik: Im Wesentlichen zeigen sich folgende Verlaufsformen:

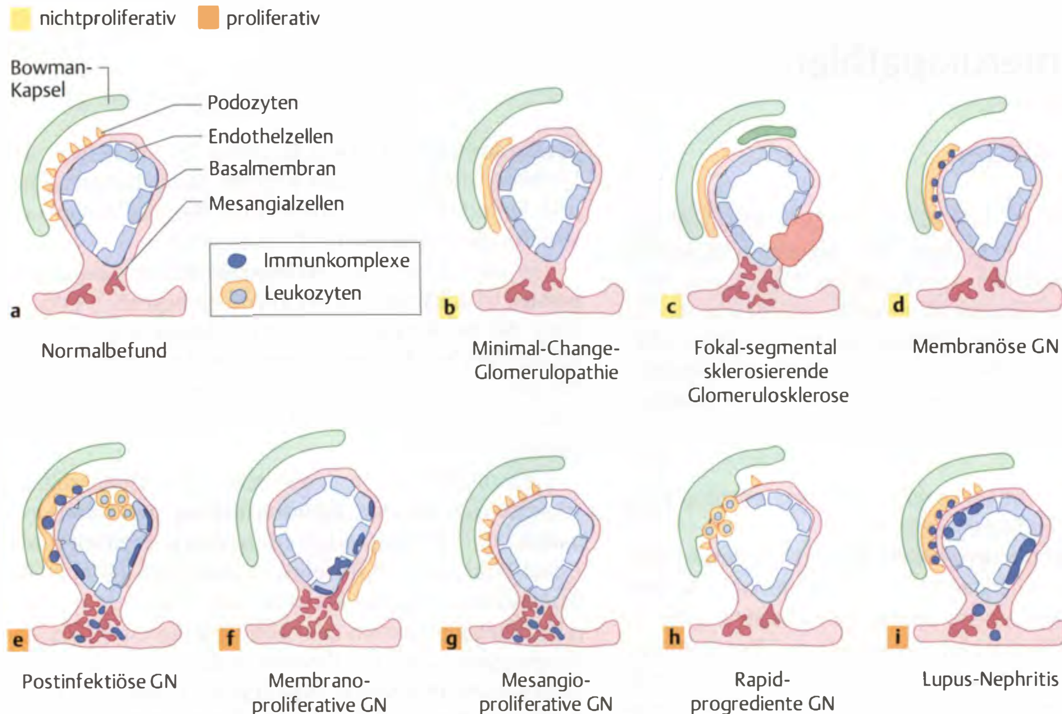


Abb. 3.1 Histopathologie bei den unterschiedlichen Glomerulonephritisformen. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

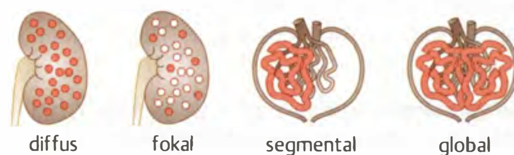


Abb. 3.2 Befallsmuster der Glomerulonephritis. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Asymptomatische Proteinurie oder Hämaturie: Die häufigste Manifestationsform einer glomerulären Erkrankung ist die asymptomatische Proteinurie oder Hämaturie. Sie fällt bei Routineuntersuchungen auf und ist für sich genommen noch ein harmloser Befund. Da sie aber häufig ein Frühsymptom eines glomerulären Pathomechanismus darstellt, sollte der Befund im Verlauf kontrolliert und bei Bedarf die Suche nach einer zugrunde liegenden Erkrankung begonnen werden.

Akutes nephritisches Syndrom: Ihm liegt eine akute Entzündung des Nierengewebes zugrunde. In den meisten Fällen ist das Auftreten des nephritischen Syndroms ein hochakutes Geschehen mit rascher Entwicklung von **Mikrohämaturie** und **geringer Proteinurie** (< 3 g/d) (**Tab. 3.1**). Darüber hinaus ist es gekennzeichnet durch Abnahme der GFR und Ödeme. Zusätzlich entwickeln die Patienten durch die Salz- und Wasserretention einen arteriellen Hypertonus. Eine Sonderform stellt der sog. **rapid-progressive Verlauf** dar. In diesem Fall kommt es neben der akuten Entwicklung der Symptome auch zu einem raschen Nierenfunktionsverlust, der sich über Wochen bis wenige Monate ausbilden kann.

Tab. 3.1 Differenzierung zwischen nephritischem und nephrotischem Syndrom

	nephrotisches Syndrom	akutes nephritisches Syndrom
Proteinurie	stark ausgeprägt (> 3 g/d)	gering ausgeprägt (< 3 g/d)
Mikrohämaturie	–	+
Ödeme	+ +	+
onkotischer Druck	erniedrigt	normal
Hyperlipoproteinämie	+	–
Hypertonie	–	+
Salz- und Wasserretention	+	+
GFR-Abnahme/Serumkreatinin-Anstieg	–	+
Serumelektrophorese	Serumelektrophorese (Abfall der Albumin- und γ-Fraktion, kompensatorische Erhöhung der α_2- und β-Zacke).	unauffällig

Nephrotisches Syndrom: Die **Leitsymptome** des nephrotischen Syndroms sind **Ödeme**, **Proteinurie** (> 3 g/d) sowie im Serum eine **Hypoproteinämie** (< 3 g/dl) und **Hyperlipoproteinämie** (**Tab. 3.1**). Durch den konstanten renalen Verlust von Proteinen versucht die Leber kompensatorisch, die negative Proteinbilanz durch vermehrte Bildung von Lipoproteinen auszugleichen (→ Hyperlipoproteinämie). Die **Ödementstehung** ist zurückzuführen auf eine

Abnahme des onkotischen Drucks im Blut aufgrund des Albuminverlusts. Möglicherweise spielt auch eine primäre Natrium- und Wasserretention aufgrund einer ANP-Resistenz eine Rolle, dies ist bislang aber noch umstritten. Die Abnahme des onkotischen Drucks führt zum Austritt von Plasma aus den Gefäßen in das Interstitium und damit zu einer Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens mit **Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems** (RAAS) und der ADH-Ausschüttung und konsekutiver **Natrium- und Wasserretention**.

Der Verlust von Immunglobulinen und Gerinnungsfaktoren (AT-III) führt zu **erhöhter Infektanfälligkeit** sowie **erhöhter venöser Thromboseneigung**. Gefürchtete Komplikation ist die Lungenembolie.

MERKE Albumin hat unter den Plasmaproteinen den wichtigsten Anteil am plasmaonkotischen Druck.

Chronischer Verlauf: Unabhängig davon, ob die zugrunde liegende Erkrankung asymptomatisch bleibt oder mit einem nephritischen oder einem nephrotischen Syndrom assoziiert ist, kann es zu chronischen Verläufen ohne akutes Stadium kommen. Zu diesen chronischen GNs zählen z. B. die IgA-Nephropathie, die membranöse GN und die membranoproliferative GN. Im Gegensatz dazu zeigt z. B. die Poststreptokokken-GN ein akutes Stadium.

Der chronische Verlauf beschreibt einen langsamen Funktionverlust der Niere, der über mehrere Jahre bis Jahrzehnte progredient fortschreitet. Er ist die gemeinsame klinische Endstrecke aller Glomerulopathien, die unbemerkt blieben oder deren Krankheitsaktivität nicht aufgehalten werden konnte. Klinisches Endstadium ist das terminale Nierenversagen.

Meist verläuft die chronische GN bis zum Auftreten der Symptome der Niereninsuffizienz (Anämie, Ödeme, Hypertonie, Urämie) asymptomatisch. Gelegentlich finden sich Erythrozyturie, Proteinurie und Hypertonie bis zum nephrotischen Syndrom.

Im **Labor** finden sich erhöhte Retentionsparameter und weitere typische Veränderungen der chronischen Niereninsuffizienz (z. B. Anämie, Hyperphosphatämie). Aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz wird meist von einer Nierenbiopsie abgesehen. Sonografisch finden sich verkleinerte Nieren mit schmalem Parenchymsaum.

Jede chronische Glomerulonephritis geht in ein Stadium über, in dem **histologisch** keine eindeutige Zuordnung mehr getroffen werden kann, da nur noch Fibrose und Sklerose festzustellen sind (Endstadium, „end-stage kidney").

Eine kausale **Therapie** existiert nicht. Man versucht das Fortschreiten bzw. die Folgen der Niereninsuffizienz zu kontrollieren. Dabei kommen v. a. ACE-Hemmer zur Hypertoniebehandlung (Zielblutdruck < 130/80) und diätetische Salzrestriktion zum Einsatz.

Diagnostik: **Anamnestisch** sollte nach **Vorerkrankungen** (z. B. Diabetes, Bluthochdruck, malignen Erkrankungen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen, erblichen Erkrankungen mit Nierenbeteiligung etc.), **vorausgegangenen Infekten** und **Medikamenten** (D-Penicillamin, Gold etc.) gefragt werden. Zusätzlich sollten Begleitsymptome (z. B. Arthritis, Hautveränderungen, Lungenerkrankungen) erfragt werden. Bei der körperlichen Untersuchung sind **mehrmalige Blutdruckmessungen** zum Ausschluss/Nachweis einer Hypertonie wichtig. Besonderes Augenmerk ist auch auf mögliche **Ödeme** zu richten.

Urinuntersuchung: Als erste Orientierungshilfe kann ein **Urin-Stix** verwendet werden. Zusätzlich sollte eine **Sedimentuntersuchung** erfolgen. Ein 24-h-Sammelurin dient zur korrekten Bestimmung der GFR sowie zur Quantifizierung der Proteinurie. Eine **Urineiweißelektrophorese** ermöglicht genauere Aussagen über die Art der Proteinurie.

Blutuntersuchung: Zahlreiche Routine-Parameter wie Blutbild, Elektrolyte, Nierenretentionsparameter, Entzündungswerte und Gerinnungsparameter können bei Glomerulopathien verändert sein. Die Bestimmung des **Gesamteiweißes** und des **Albumins** im Serum macht eine Abschätzung des Ausmaßes der Hypoproteinämie möglich und kann damit einen Hinweis auf erhöhtes Thromboserisiko und weitere Komplikationen (z. B. Infektneigung) geben. Zur weiteren Diagnostik kann eine **Serumeiweißelektrophorese** durchgeführt werden, die beim nephrotischen Syndrom einen Abfall der Albumin- und γ-Fraktion sowie eine Erhöhung der α_2- und β-Fraktion zeigt (s. Klinische Chemie S. C513). Ein Abfall der **Komplementfaktoren** kann einen differenzialdiagnostischen Hinweis auf bestimmte Glomerulopathien geben (s. u.).

Spezielle Untersuchungen zum Nachweis bestimmter Erkrankungen:
- Plasmozytom/monoklonale Gammopathie: Immunfixation im Serum und Urin
- Diabetes mellitus: Glukosebestimmung im Blut, Messung des HbA_{1c}
- Infektserologie: v. a. auf Hepatits, aber auch HIV, Hantaviren, Leptospiren, ASL-Bestimmung etc.
- Autoimmunserologie: z. B. ANAs, ANCAs, Anti-GBM-AKs, Kryoglobuline.

Therapie: Die Therapie des jeweiligen Grundleidens steht sowohl beim nephritischen wie auch beim nephrotischen Syndrom im Vordergrund und richtet sich nach den gängigen Therapieregimen. Wichtige Maßnahmen sind:
- **Blutdruckeinstellung:** Zur Behandlung des arteriellen Hypertonus eignet sich eine Medikation mit **ACE-Hemmern**. Diese senken nicht nur den arteriellen Blutdruck, sondern vermindern über die Senkung des glomerulären Perfusionsdrucks auch die Proteinurie.
- **Ödemausschwemmung:** Diese ist insbesondere anzustreben, um, wie beim nephritischen Syndrom, der Gefahr eines **Lungen- oder Hirnödems** entgegenzutreten. Hierfür eignet sich sowohl die Restriktion der Flüssigkeitszufuhr als auch die aktive Flüssigkeitsausschwemmung mittels Schleifendiuretika.

MERKE Die Flüssigkeitsausschwemmung muss sehr behutsam durchgeführt werden. Ein zu rascher Flüssigkeitsverlust (zu hohe Diuretikadosierung) führt zu Hypovolämie, was wiederum die Gefahr für Thrombosen erhöht. Vorgehen: Vorsichtige **Diuretikatherapie** sowie **Thromboseprophylaxe** mit niedrigdosiertem Heparin.

- **Diät:** eiweißarme (< 1 g/kg/d) und kochsalzarme (ca. 3 g NaCl/d) Kost
- **Infektprophylaxe:** Beim nephrotischen Syndrom empfiehlt sich bei akuten Infekten eine Antibiotikatherapie. Empfohlen wird auch eine Pneumokokkenimpfung.
- **Therapie der Hyperlipoproteinämie:** Zeigen sich im Serum erhöhte LDL und Cholesterinwerte, so sind eine Therapie mit Statinen (HMG-CoA-Reduktasehemmern) sowie eine cholesterinarme Ernährung sinnvoll.

3.2 Glomerulopathien mit vorwiegend nephritischem Syndrom

3.2.1 Überblick

DEFINITION Mikrohämaturie, arterielle Hypertonie und Ödeme (Volhard-Trias).

Das nephritische Syndrom tritt überwiegend bei proliferativen glomerulären Erkrankungen mit pathologischen Veränderungen an Endothel oder Mesangium auf. Im Urinsediment finden sich Erythrozytenzylinder und Akanthozyten als Hinweis auf die glomeruläre Schädigung.

Das nephritische Syndrom kann sich klinisch hochakut mit Flankenschmerzen, Hochdruckkrisen und Luftnot äußern. Anders als beim nephrotischen Syndrom ist der onkotische Druck hier normal. Die Ödeme resultieren aus der Überwässerung. Auch eine Oligurie mit resultierendem Lungenödem ist möglich.

3.2.2 IgA-Nephropathie

Synonym: Morbus Berger, mesangioproliferative IgA-Nephritis

DEFINITION Durch IgA-Ablagerungen im Mesangium imponierende GN.

Epidemiologie: Weltweit häufigste Form der idiopathischen Glomerulopathie. Der Altersgipfel der Erkrankungen liegt bei 20–30 Jahren. Männer sind 2–3-mal häufiger betroffen als Frauen.

Ätiopathogenese:

- **idiopathisch:** Die IgA-Nephropathie tritt meist idiopathisch auf. Die genaue Pathogenese ist noch ungeklärt. Jedoch spielen mesangiale IgA-Ablagerungen eine Rolle, da sie einen Entzündungsreiz darstellen und damit zur Komplementaktivierung und Mesangiumproliferation führen.
- **sekundär:** Gelegentlich ist die IgA-Nephropathie mit anderen (häufig IgA-assoziierten) Erkrankungen assoziiert, z. B. mit Zöliakie, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Leberzirrhose (gestörte IgA-Clearance).

Klinik: Etwa 50 % der Patienten entwickeln nach unspezifischen Infekten der oberen Atemwege eine **Makrohämaturie**, die wahrscheinlich durch erhöhte IgA-Bildung in den Schleimhäuten aufgrund des Infekts ausgelöst wird und meist nach einigen Tagen spontan sistiert. Häufig verläuft die Erkrankung asymptomatisch und fällt nur durch Mikrohämaturie in Routinetests auf. Darüber hinaus findet sich in ca. 40 % der Fälle eine **Hypertonie**. Selten kann die Erkrankung auch einen schweren Verlauf nehmen mit massiver Hypertonie und Proteinurie sowie frühzeitigem Nierenversagen.

Diagnostik: Neben der allgemeinen Anamnese und der obligaten Erfassung der Nierenretentionsparameter im Serum können folgende Untersuchungen gezieltere Hinweise auf eine IgA-Glomerulopathie geben:

- **Urinuntersuchung:** Erythrozytenzylinder im Sediment und dysmorphe Erythrozyten weisen auf eine renale Herkunft hin (Erys werden bei Durchtritt durch den glomerulären Filter mechanisch deformiert).
- **Immunglobulin-A-Spiegel im Serum:** Bei 50 % der Patienten sind die Serum-IgA-Spiegel erhöht.
- **Nierenbiopsie:** Eine endgültige Sicherung der Diagnose kann nur histologisch erfolgen. Dabei finden sich bei der Immunfluoreszenzfärbung typischerweise IgA- und C3-Ablagerungen im Mesangium (**Abb. 3.3**). In der Lichtmikroskopie sind fokal-segmental betonte mesangiale Proliferationen zu sehen. Auch in der Elektronenmikroskopie sind die Veränderungen gut sichtbar.

PATHO

Spezielle Therapie: Bei geringer Proteinurie, fehlender Hypertonie und normalen Nierenfunktionswerten ist eine symptomatische Therapie, evtl. mit Infektprophylaxe, ausreichend.

Bei erhöhtem Serumkreatinin, einer Proteinurie > 1 g/24 h und/oder Hypertonie (Richtwert > 130/80) sollte die hypertensive Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT_1-Rezeptor-Antagonisten begonnen werden.

Bei progredientem Nierenfunktionsverlust und anhaltender Proteinurie kann die Indikation zur immunsuppressiven Therapie gestellt werden (Glukokortikoide, Azathioprin bzw. Cyclophosphamid).

Bei nephrotischem Syndrom sollte zur Senkung des kardiovaskulären Risikos eine Statintherapie erwogen werden.

Prognose: Der Verlauf der IgA-Nephropathie ist meist gutartig. In ca. 25 % der Fälle entwickelt sich jedoch innerhalb von 25 Jahren nach Diagnosestellung eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Bei 30–50 % der Patienten tritt ein arterieller Hypertonus auf. Prognostisch ungünstige Faktoren sind männliches Geschlecht, höheres Alter und eine konstant nachweisbare Proteinurie.

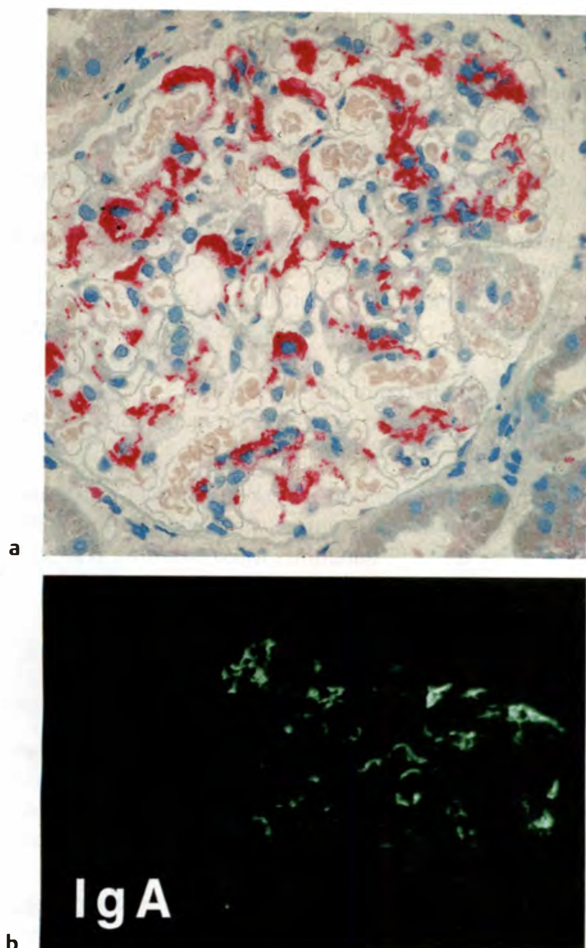


Abb. 3.3 **IgA-Nephropathie.** **a** Ablagerungen von IgA im Mesangium. **b** IgA-Ablagerungen in der Immunfluoreszenz. [a: aus Kuhlmann, Walb/Luft, Nephrologie, Thieme, 2003; b: aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

3.2.3 Benigne familiäre Hämaturie

Synonym: Syndrom der dünnen Basalmembran

DEFINITION Isolierte familiäre Mikrohämaturie aufgrund einer verdünnten Basalmembran, die nicht mit einer Nierenfunktionseinschränkung einhergeht.

Epidemiologie: Die genaue Prävalenz ist nicht bekannt. Bei Patienten mit asymptomatischer Hämaturie liegt die benigne familiäre Hämaturie etwa so häufig vor wie die IgA-Nephropathie.

Ätiologie: Die Krankheit wird zumeist autosomal-dominant vererbt. Es liegt ein Defekt in dem Gen vor, das für die α_4-(COL4A4)-Ketten des Kollagens Typ IV kodiert.

Klinik: Symptomlose Mikrohämaturie, die häufig in Routineuntersuchungen festgestellt wird. Im Verlauf von Infektionen kann es auch zu intermittierenden Makrohämaturien kommen. Krankheitsbegleitend können chronische oder intermittierende Flankenschmerzen auftreten.

Diagnostik: Von einer benignen familiären Hämaturie kann ausgegangen werden, wenn die Hämaturie bei mehreren Familienmitgliedern beobachtet wird, die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist und keine begleitende Leukozyturie oder Proteinurie vorliegen. Differenzialdiagnostisch sollte ein Alport-Syndrom durch Nierenbiopsie ausgeschlossen werden.

Histologisch imponiert eine weitestgehend normale Nierenstruktur, jedoch zeigt sich in der Elektronenmikroskopie eine abnorm dünne Basalmembran.

PATHO

Spezielle Therapie: Die Behandlung ist symptomatisch, z. B. bei Schmerzen. Auch die Gabe von ACE-Hemmern soll einen positiven Effekt auf die Flankenschmerzen ausüben.

Prognose: Die Prognose ist gut. Die Hämaturie bleibt zwar ein Leben lang bestehen, jedoch kommt es nur in Ausnahmefällen zur Funktionseinschränkung der Niere.

3.2.4 Alport-Syndrom

Synonym: progressive hereditäre Nephritis

DEFINITION Das Alport-Syndrom ist eine meist X-chromosomal-dominante chronische Nephropathie, die mit progressivem Nierenversagen einhergeht. Selten findet sich auch eine autosomal-rezessive oder -dominante Vererbung.

Epidemiologie und Ätiologie: Prävalenz: 1/50000 aller Geburten. 3 % aller Kinder mit terminaler Niereninsuffizienz haben ein Alport-Syndrom. Da es sich um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung handelt, sind überwiegend Männer betroffen. Bei den weiblichen Trägern der Mutation findet sich meist nur eine milde Variante der Erkrankung ohne Niereninsuffizienz. Bei den seltenen autosomal vererbten Formen sind Frauen ebenso häufig und schwer betroffen wie Männer.

Pathogenese: Eine Mutation in der α_5-Kette des Typ-IV-Kollagens (bei den autosomal vererbten Formen in der α_3-Kette) bewirkt eine Veränderung der Struktur der glomerulären Basalmembran, die zur Sklerosierung des Glomerulums führen.

PATHO

Pathognomonisch für das Alport-Syndrom ist der ultrastrukturelle Befund der glomerulären Basalmembran. Darin zeigt sich eine teilweise verdickte, teilweise auch aufgedünnte und faserig zersplitterte Basalmebran, in die Lipidtropfen eingelagert sind. Mit Fortschreiten der Krankheit kommt es zu einer Sklerosierung der Glomerula und Tubulusatrophie.

Klinik:

- **Niere:** Schon im Jugendalter finden sich Mikrohämaturie (seltener rezidivierende Makrohämaturie) und Proteinurie. Später kommen Serumkreatinin- und Blutdruckanstieg hinzu. Je nach Ausprägungsform führt das Alport-Syndrom meist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr zum Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz.

- **Innenohr:** Bei etwa 50% der Patienten tritt im jungen Erwachsenenalter eine beidseitige Innenohrschwerhörigkeit auf. Typischerweise manifestiert sich die Schwerhörigkeit im Mittel- und Hochfrequenzbereich.
- **Auge:** Augenbeteiligungen finden sich bei 10% der Patienten und betreffen Linse (Katarakt, Lenticonus) und Retina (Retinitis pigmentosa).

Diagnostik: Die Anamnese der familiären Taubheit und Niereninsuffizienz legt die Diagnose nahe. Gesichert wird sie durch Haut- oder Nierenbiopsien.

Spezielle Therapie: Es gibt keine kausale Therapie. Bei Eintritt der terminalen Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation die Therapie der Wahl. Der therapeutische Nutzen von ACE-Hemmern oder AT_1-Antagonisten sowie von Immunsuppressiva wie Cyclosporin ist nicht gesichert.

Prognose: Männer entwickeln in fast allen Fällen eine terminale Niereninsuffizienz. Bei Frauen verläuft die Erkrankung meist milder. Nach Nierentransplantation kommt es in seltenen Fällen zum Auftreten von Anti-GBM-Antikörpern.

3.3 Glomerulopathien mit vorwiegend nephrotischem Syndrom

3.3.1 Überblick

DEFINITION Große Proteinurie (> 3 g/d), Hypoproteinämie (< 3 g/dl) und Hyperlipidämie.

Das nephrotische Syndrom tritt vorwiegend bei nichtproliferativen glomerulären Erkrankungen mit Schädigung von Podozyten und/oder glomerulärer Basalmembran auf. Klinisch stehen die Folgen der Hypoproteinämie im Vordergrund:

- **Ödeme** in abhängigen und nichtabhängigen Körperpartien: durch erniedrigten onkotischen Druck im Gefäßsystem und erhöhte Natrium- und Wasserretention infolge der Aktivierung des RAAS
- **erhöhte Infektanfälligkeit** durch Immunglobulinverlust
- **erhöhtes Thromboserisiko** durch Verlust von Antithrombin III
- **Hyperlipidämie:** durch kompensatorisch gesteigerte Lipoproteinproduktion in der Leber.

Lungenödeme sind für das nephrotische Syndrom **nicht** typisch.

3.3.2 Membranöse GN

Synonym: epimembranöse GN, perimembranöse GN

DEFINITION Diffuse Immunkomplex-GN mit Immundepotbildungen ausschließlich auf der Außenseite der Basalmembran.

Epidemiologie: Die membranöse GN ist die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter.

Ätiologie: Es werden 2 Formen unterschieden:

- **primäre membranöse GN** (80%): Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunkrankheit. Es kommt zur subepithelialen Ablagerung von Immunkomplexen, die gegen ein bisher unbekanntes Antigen gerichtet sind.
- **sekundäre membranöse GN** (20%): Hier finden sich auslösende Faktoren, wie z. B.
  - Medikamente (Gold, Penicillamin, Captopril, NSAR)
  - Infektionskrankheiten (Hepatitis B, HIV, Syphilis, Malaria)
  - Autoimmunerkrankungen, z. B. SLE
  - Tumor-assoziierte Antigene: Paraneoplasien z. B. bei Bronchial- oder Kolonkarzinom.

Klinik: Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch ausgeprägte Ödeme, ein nephrotisches Syndrom (in ca. 80% der Fälle), Gewichtszunahme, Mikrohämturie (ca. 50%) und Hypertonie (ca. 30%).

MERKE Die membranöse GN ist die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms beim Erwachsenen.

Diagnostik: Da die membranöse GN mit Tumorerkrankungen assoziiert sein kann, sollte in der Diagnostik auch immer ein Tumorleiden ausgeschlossen werden. In der Urinuntersuchung finden sich eine schwere Proteinurie und teils dysmorphe Erythrozyten.

Histologisch finden sich Immunkomplexablagerungen auf der Außenseite der glomerulären Basalmembran, wodurch diese an das Bild eines „Zahnrads" erinnert. Diese Immundepots bestehen aus IgG und Komplement und imponieren im Elektronenmikroskop als sog. „humps".

PATHO

Spezielle Therapie: Die symptomatische Therapie entspricht der des nephrotischen Syndroms (S. 373). Bei persistierend hoher Proteinurie über 6 Monate sollte eine immunsuppressive Therapie versucht werden.

Prognose: ⅓ der Fälle zeigt eine Spontanheilung. Bei einem weiteren Drittel der Patienten kommt es zu einer persistierenden Proteinurie ohne Einschränkung der GFR und ⅓ zeigt einen progredienten Verlauf mit Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Die Prognose ist bei der idiopathischen Form schlechter.

3.3.3 Minimal-Change GN

Synonym: Lipoidnephrose, minimal proliferierende interkapilläre GN

DEFINITION Glomerulopathie mit prognostisch günstigem, steroidsensiblem nephrotischen Syndrom.

Epidemiologie: Häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms bei Kindern, kann sich jedoch in jedem Lebensalter manifestieren. Männer sind 3 × häufiger betroffen.

Ätiologie:
- idiopathisch
- sekundär (bei malignen Erkrankungen, Einnahme von NSAR, Nahrungsmittelallergien).

Die Ursache der Minimal-Change GN ist unbekannt. Die Assoziation mit Nahrungsmittelallergien und dem Auftreten von Lymphomen sowie die gehäuften Manifestationen nach Infekten oder Impfungen und als paraneoplastisches Syndrom lassen eine Beteiligung des Immunsystems vermuten.

PATHO

Pathogenese: Unklar. Durch die Verschmelzung der Podozyten kommt es zum Verlust der negativen Ladung auf der glomerulären Basalmembran. Dadurch wird die Durchlässigkeit für ebenfalls negativ geladene Proteine (Albumin) erhöht, was zur selektiven (nach elektrischer Ladung) glomerulären Proteinurie führt.

Klinische Pathologie: Makroskopisch sind die Nieren durch die Proteinspeicherung groß und blass. Lichtmikroskopisch sind die Glomerula unauffällig. Die Verschmelzung der Podozyten ist nur elektronenmikroskopisch zu erkennen. In den Tubuli finden sich Eiweiß- und Lipidablagerungen (Lipoidnephrose).

Klinik: In Schüben verlaufendes ausgeprägtes **Vollbild des nephrotisches Syndroms**, welches sehr gut auf Steroide anspricht. Die Patienten zeigen i. d. R. kein Krankheitsgefühl, sondern suchen den Arzt aufgrund von Ödemen und Gewichtszunahme auf. Die Ödeme treten meist akut auf und sind häufig stark ausgeprägt.

Komplikationen: Bei schweren Verlaufsformen kommt es zu einer zunehmenden unselektiven glomerulären Proteinurie mit Verlust von Gerinnungsfaktoren (Antithrombin-III-Mangel) und Immunglobulinen. Daraus resultieren erhöhte **Thromboseneigung** und **Infektanfälligkeit**. Gefürchtete Spätkomplikation ist die **Pneumokokkensepsis**, der durch rechtzeitige Impfung vorgebeugt werden kann.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch Nierenbiopsie gestellt. Typisch ist eine ausgeprägte, hochselektive Proteinurie (> 3 g/Tag, überwiegend Albumin). Anamnestisch finden sich teils vorausgegangene Atemwegsinfekte.

Spezielle Therapie: Die Therapie besteht in der Gabe von Kortikosteroiden. Circa 90 % der Patienten sprechen darauf an, wobei danach ⅓ rezidivfrei bleibt, ⅓ noch mit 1–2 weiteren Schüben rechnen muss und ⅓ nur unter Dauermedikation mit Steroiden oder anderen Immunsuppressiva rezidivfrei ist („partielle Steroidresistenz"). Bei Thrombosen/Embolien in der Vorgeschichte sollte eine **Thromboseprophylaxe** mit Vitamin-K-Antagonisten angestrebt werden (verminderte antikoagulatorische Wirkung von Heparin bei Antithrombin-III-Mangel). Bei Patienten mit häufigem Rückfall sind außerdem ACE-Hemmer ggf. in Kombination mit Statinen und Diuretika indiziert.

Prognose: Für Kinder ist sie gut. Bei Erwachsenen kann die Minimal-Change GN in eine fokal-segmentale Glomerulosklerose (s. u.) übergehen. Diese ist therapeutisch schwer zu beeinflussen und führt zur chronischen Niereninsuffizienz.

MERKE Die Minimal-Change GN ist die häufigste Ursache des nephrotischen Syndroms bei Kindern.

3.3.4 Fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Synonym: fokale Sklerose, fokal segmental sklerosierende Glomerulopathie

DEFINITION Unter der FSGS versteht man eine Gruppe von Nierenerkrankungen, die in der histologischen Untersuchung das typische Bild der Sklerosierung des glomerulären Gefäßknäuels zeigen. Die Sklerosierung ist fokal, d. h. auf einzelne Nephrone begrenzt, und segmental, d. h. auf einzelne Abschnitte innerhalb eines glomerulären Gefäßknäuels begrenzt.

Epidemiologie: Die FSGS ist eine wichtige Ursache für die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms (verantwortlich für ca. 15 % der nephrotischen Syndrome).

Ätiologie: Verschiedene Nierenerkrankungen können zu einer FSGS führen. Sie wird eingeteilt in eine **primäre**, **sekundäre** und **familiäre** Form.
- **primäre FSGS:** idiopathisch
- **sekundäre FSGS:** Als Auslöser kommen u. a. in Frage:
  - HIV-assoziierte Nephropathie
  - Heroinabusus
  - maligne Erkrankungen
  - schwere Adipositas
  - Transplantatabstoßung
  - chronische Nephropathien mit Nephronverlust.
- **familiäre FSGS:** In 30 % der Fälle ist die FSGS genetisch bedingt. Genetische Mutationen wurden nachgewiesen (Nephrin, Podocin, α-Aktinin 4).

PATHO

Pathogenese: Bei der primären FSGS kommt es zu einer Podozytenschädigung unklarer Genese. Bei den sekundären Formen ist die Sklerosierung des Glomerulums vermutlich eine Folge der glomerulären Hyperfiltration. Bei der familiären FSGS ist der Funktionsverlust der ladungs- und größenselektiven Filtrationsbarriere auf die Mutationen von Genen zurückzuführen, deren Genprodukte für den Strukturaufbau der Schlitzmembran verantwortlich sind.

Klinische Pathologie: Histologisches Kennzeichen sind die Sklerose und Hyalinose einzelner Glomerulumabschnitte. Zudem sind die Glomerula vermutlich aufgrund der Hyperperfusion vergrößert. Es zeigen sich Verwachsungen der Kapillarschlingen mit der Bowman-Kapsel (Synechien). Die histologisch normal erscheinenden Glomerula zeigen elektronenmikroskopisch eine Verplattung der Podozyten, ähnlich der Minimal-Change GN.

Klinik: In ca. 80 % der Fälle manifestiert sich die FSGS durch ein nephrotisches Syndrom. In selteneren Fällen ist eine asymptomatische Proteinurie erstes Zeichen. Hämat-

urie und Hypertonie sind häufig. In ca. 25 % der Fälle ist bei Diagnosestellung das Serumkreatinin erhöht.

Diagnostik: Die Diagnose wird histologisch gesichert.

Spezielle Therapie: Immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden (Ansprechrate 30 %). Bei Erfolglosigkeit Versuch mit Ciclosporin A. Daneben kommen ACE-Hemmer evtl. in Kombination mit Statinen und Diuretika zum Einsatz. Bei Rezidiv nach Nierentransplantation evtl. Plasmapherese.

Prognose: Schlecht. Patienten mit manifestem nephrotischem Syndrom entwickeln innerhalb von 5–10 Jahren eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Nach Nierentransplantationen besteht eine hohe Rezidivhäufigkeit der Erkrankung im Transplantat.

3.3.5 Glomerulopathie bei Diabetes mellitus

Synonym: diabetische Nephropathie, Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson

DEFINITION Manifestation der diabetischen Mikroangiopathie an den renalen Arteriolen und Glomerula.

Epidemiologie: Ein Diabetes mellitus stellt ein erhebliches Risiko für eine Nierenerkrankung dar. Das Nierenversagen ist mit 40 % die zweithäufigste Todesursache bei Diabetikern (nach Herzinfarkt mit ca. 50 %). Sowohl für Typ-1- als auch für Typ-2-Diabetes gilt, dass innerhalb von 10 Jahren durchschnittlich 25 % der Erkrankten eine diabetische Nephropathie entwickeln.

Pathogenese: Durch sog. AGE (advanced glycation endproducts) kommt es zu einer vermehrten Glykierung extrazellulärer Proteine, was u. a. zu einer erhöhten Kollagenquervernetzung in der Basalmembran führt. AGEs führen aber auch zu einer vermehrten Wachstumsfaktorsekretion (TGF-β, Angiotensin-II). Dadurch kommt es zu einer Verdickung der Basalmembran und Erhöhung des intraglomerulären Filtrationsdrucks. Die resultierende Glomerulosklerose führt zu einer glomerulären Permeabilitätsstörung und damit zur Albumin- und später allgemeinen Proteinurie.

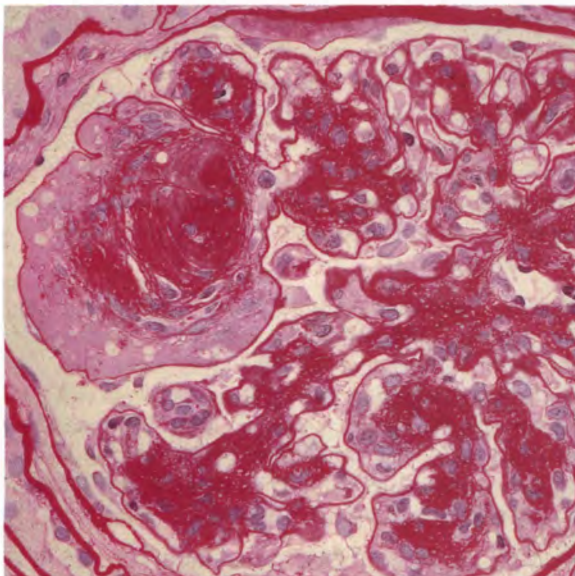


Abb. 3.4 Diabetische Glomerulopathie. Diffuse, teilweise noduläre glomeruläre Sklerose. [aus: Kuhlmann, Walb, Luft, Nephrologie, Thieme, 2003]

Klinische Pathologie: Im Spätstadium findet sich in den vergrößerten Nieren eine „weiße Granularatrophie". Die glomeruläre Basalmembran ist verdickt, es kommt zur mesangialen Proliferation und Einlagerung PAS-positiven Materials im Mesangium, die Kapillarschlingen vernarben. Es zeigt sich das Bild einer diffusen, nodulären Glomerulosklerose (Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson, **Abb. 3.4**).

Neben den glomerulären Schäden finden sich auch Veränderungen des Tubulusapparates mit Glykogeneinlagerung in den Tubulusepithelzellen (Armanni-Ebstein-Zellen).

Klinik: Die diabetische Nephropathie verläuft in 5 Stadien. Frühsymptom ist die asymptomatische Mikroalbuminurie. Erst mit zunehmender Proteinurie und Abnahme der glomerulären Filtration zeigen sich Symptome, meist in Form eines nephrotischen Syndroms oder einer Hypertonie (**Tab. 3.2**).

Diagnostik: Beim Nachweis einer Albuminurie müssen einerseits nichtrenale Ursachen (Harnwegsinfekte, körperliche Anstrengung) und andererseits nichtdiabetische Nierenerkrankungen ausgeschlossen werden. Gegen die diabetische Genese einer Albuminurie sprechen:

- pathologisches Harnsediment (dysmorphe Erythrozyten, Erythrozytenzylinder, Leukozyten)
- rasche Zunahme der Proteinurie oder extrem hohe Proteinurie (> 6 g/24 h)
- Diabetes-Dauer unter 5 Jahren bei Typ-1-Diabetes.

Zur weiterführenden Diagnostik gehören:

- Untersuchung des Augenhintergrunds (diabetische Retinopathie)
- Langzeitblutdruckmessung
- Labor, z. B. Anämiediagnostik, Lipide
- „Fußstatus" (periphere Pulse, Prüfung auf diabetische Neuropathie).

Tab. 3.2 Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie

Stadium/Beschreibung	Albuminausscheidung (mg/l)	Kreatinin-Clearance (ml/min)
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion		
Mikroalbuminurie	20–200	> 90
Makroalbuminurie	> 200	> 90
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz		
leichtgradige NI	> 200	60–89
mäßiggradige NI		30–59
hochgradige NI	abnehmend	15–29
terminale NI		< 15

Therapie: Unzureichende Blutzuckereinstellung und Hypertonie können das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie wesentlich beeinflussen. Folglich gelten für die Therapie folgende Ansätze:

- **strikte BZ-Einstellung** mittels oraler Antidiabetika oder intensivierter Insulintherapie (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 332). Zur Therapiekontrolle wird der HbA_{1c}-Wert ermittelt. Cave: Hypoglykämierisiko bei strenger BZ-Einstellung, v. a. bei Niereninsuffizienz (längere Wirksamkeit nierenpflichtiger Antidiabetika).
- **antihypertensive Therapie:** Patienten, die an Diabetes und Hypertonie leiden, haben ein 20–30 % erhöhtes Riskio für ein kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) innerhalb der nächsten 10 Jahre. Der Blutdruck sollte deshalb optimal eingestellt werden (< 130/80 mmHg). Mittel der ersten Wahl sind ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten, die neben dem antihypertensiven auch einen nephroprotektiven Effekt ausüben.
- **Kardioprotektion:** Zusätzlich sollten alle weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren ausgeschaltet werden, z. B. durch Nikotinabstinenz, lipidsenkende Medikation, Thrombozytenaggregationshemmung etc.
- **Eiweißrestriktion:** Eine Proteinrestriktion (ca. 0,8 g/kg KG/d) kann den Verlauf der Nephropathie günstig beeinflussen.

Prognose: Sie hängt stark vom Zeitpunkt der Diagnose ab. Die diabetische Glomerulosklerose ist im Stadium der Mikroalbuminurie noch reversibel, wenn eine strikte Blutzucker- und Blutdruck-Einstellung verfolgt werden.

3.3.6 Glomerulopathie bei Amyloidose

DEFINITION Nierenschädigung infolge von Amyloidablagerung in den Glomerula.

Ätiologie und Pathogenese: Zur Ätiologie und Pathogenese der Amyloidose s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 349. Die Niere ist v. a. bei der AA- und der AL-Amyloidose mitbetroffen.

Klinik: Typisch für die Amyloidniere ist ein nichtreversibles nephrotisches Syndrom, welches progredient in eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz übergeht. Selten finden sich Tubulusschäden mit renal-tubulärer Azidose, Diabetes insipidus oder Fanconi-Syndrom.

Diagnostik: Die definitive Diagnosesicherung ist nur über eine Nierenbiopsie möglich. Zur Ursachensuche sollte eine Urinuntersuchung auf monoklonale Immunglobuline und Leichtketten bzw. bei Nachweis von Amyloid A eine Suche nach der kausalen Erkrankung erfolgen.

PATHO

Makroskopisch sind die Nieren vergrößert und von gummiartiger Konsistenz. Durch die Einlagerung des Amyloids kann eine Nierengewebsscheibe eine glasig transparente Erscheinung haben. Histologisch unterscheidet man 3 Formen:

- **glomeruläre Amyloidose:** Das Amyloid lagert sich bevorzugt im Mesangium und an der Basalmembran des Glomerulums ab (**Abb. 3.5**). Mit zunehmender Ablagerung veröden die Glomerula und verlieren ihre Filterfunktion.

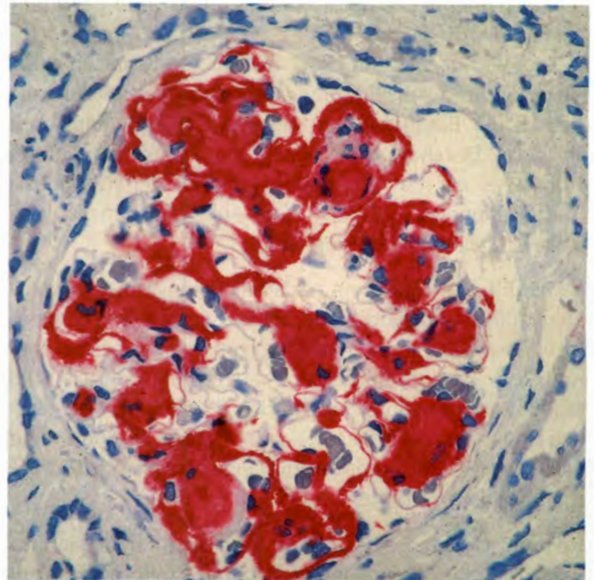


Abb. 3.5 Amyloidablagerungen in Mesangium und den Kapillarwänden in der Niere. [aus: Kuhlmann et al., Nephrologie, Thieme, 2003]

- **vaskuläre Amyloidose:** Die Amyloidablagerung betrifft die Arterienäste und Arteriolen des Glomerulums.
- **tubuläre Amyloidose:** Durch die Ablagerung im Tubulus kommt es zu tubulären Resorptionsstörungen.

Spezielle Therapie: Behandlung der Grundkrankheit. Im weiteren Verlauf symptomatische Behandlung der Niereninsuffizienz.

Prognose: Abhängig von Grunderkrankung und Organbefall. Bei manifester Nierenfunktionseinschränkung ist die Prognose ungünstig. Mediane Überlebenszeit von Patienten mit AL-Amyloidose: 1–2 Jahre.

3.4 Glomerulopathien mit diffuser Symptomatik

Die Glomerulopathien dieser Gruppe zeigen sowohl Symptome des nephritischen als auch des nephrotischen Syndroms und lassen sich somit keiner der beiden vorangehend beschriebenen Gruppen zuordnen. Häufig finden sich in dieser Gruppe eine Hypokomplementämie sowie schwere Veränderungen der Glomerula mit starker Zellproliferation.

3.4.1 Postinfektiöse Glomerulonephritis

Synonym: Poststreptokokken-GN

Ätiopathogenese: Ursächlich steht eine Infektion der oberen Rachenwege (Pharyngitis, Tonsillitis) oder der Haut mit **β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A** im Vordergrund. Darüber hinaus gibt es auch andere, nicht durch Streptokokken bedingte postinfektiöse Formen der

Glomerulonephritis, wie z. B. im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis.

PATHO Die als Antwort auf die Infektion produzierten Antikörper führen zur Bildung von Immunkomplexen, die sich an der Basalmembran der glomerulären Kapillaren ablagern. Durch Komplement- und Zytokinaktivierung kommt es zur Entzündungsreaktion in den Glomerula (Glomerulonephritis). Auch eine Ablagerung in den Gelenken ist möglich (Arthralgien!).

Klinik: Etwa 1–4 Wochen nach Ausheilung eines Streptokokkeninfekts entwickelt der Patient subfebrile Temperaturen, Arthralgien und dumpfe Schmerzen in beiden Nierenlagern. Leitsymptome der Poststreptokokken-GN sind **Mikrohämaturie** und **Proteinurie** (< 3 g/24 h). Gelegentlich findet sich auch eine Makrohämaturie. Es kommt zur Salz- und Wasserretention mit Oligo- bzw. Anurie sowie morgendlichen Lidödemen.

Komplikationen: Eine typische Komplikation ist die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. Selten kommt es zu besonders schweren Verlaufsformen mit Enzephalopathie, Benommenheit und Verwirrtheitszuständen, Lungenödem und krisenhaften Blutdruckanstiegen infolge von Überwässerung. Auch ein Übergang in eine rapid-progressive GN mit Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz ist möglich.

Diagnostik: Neben der Infektanamnese und den allgemeinen Symptomen des akuten nephritischen Syndroms (Hämaturie, Ödeme, arterieller Hypertonus) sind erhöhte Anti-Streptolysin-Titer, Anti-DNAse-B-Titer und eine **verminderte Komplementaktivität** (C 3, C 4) im Serum wegweisend. Bei Verdacht auf eine postinfektiöse GN sollten die Retentionsparameter mindestens 2×/Woche erfasst werden. Ein leichter Anstieg des Serumkreatinins ist auch bei unkompliziertem Verlauf möglich. Bei einem rascheren Anstieg sollte eine Nierenbiopsie zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer akut verlaufenden RPGN durchgeführt werden.

PATHO Makroskopisch zeigen sich die Nieren geschwollen. Die Oberfläche ist mit kleinen, flohstichartigen Einblutungen übersät, dem makroskopischen Korrelat intratubulärer Erzthrozytenzylinder, die sich auch im Urinsediment nachweisen lassen. Die Kapillaren der Glomerula sind durch zahlreiche Entzündungszellen (Granulozyten, Monozyten) und abgelöste Endothelzellen verstopft. Auf der Außenseite der Basalmembran lagern sich **Immunkomplexe** meist aus IgG und C 3 ab (sog. „humps", **Abb. 3.6**). Bei persistierendem Entzündungsreiz kommt es auch zur Zellproliferation des Mesangiums (diffuse endokapilläre Glomerulonephritis). In der Regenerationsphase bilden sich zuerst die kapillären, später die mesangialen Proliferationen zurück.

Therapie: An erster Stelle steht die antibiotische Therapie des Streptokokkeninfekts bzw. dessen Sekundärprophylaxe mit z. B. Penicillin. Darüber hinaus sollten neben salz- und eiweißarmer Kost und körperlicher Schonung der Wasserhaushalt überwacht und ausgeglichen sowie ggf. eine diuretische Therapie (Furosemid) eingeleitet werden. Außerdem sollte eine arterielle Hypertension medikamentös eingestellt werden.

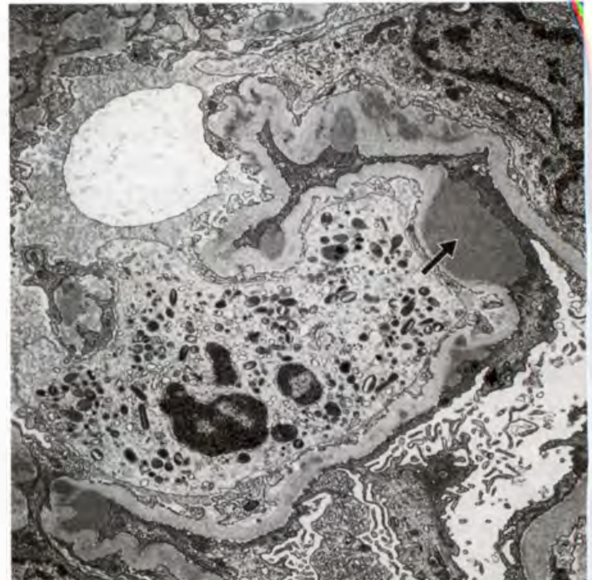


Abb. 3.6 **Poststreptokokken-Glomerulonephritis.** In der Transmissionsmikroskopie erkennt man Granulozyten im Lumen und Immunkomplexablagerungen ("humps", Pfeil) an der Basalmembran einer glomerulären Kapillare. [aus: Kuhlmann et al., Nephrologie, Thieme, 2003]

Prognose: Kinder haben eine sehr gute Prognose, in über 90 % kommt es zur vollständigen Ausheilung. Die Prognose bei Erwachsenen ist weniger gut mit nur 50 % Ausheilung und häufig bleibenden Nierenschäden (Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom). In seltenen Fällen kommt es zu akuten Komplikationen mit letalem Verlauf bei z. B. Lungenödem oder Linksherzversagen.

3.4.2 Rapid-progrediente Glomerulonephritis (RPGN)

Synonym: Halbmond-GN, extrakapilläre GN

DEFINITION Sammelbegriff für eine heterogene Gruppe von extrakapillär proliferierenden GN mit diffuser glomerulärer Halbmondbildung und schwerster glomerulärer Schädigung. Unbehandelt führt die RPGN innerhalb weniger Wochen bis Monate zur terminalen Niereninsuffizienz.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei < 1:100000 Jahr.

Ätiopathogenese: Man teilt die RPGN pathogenetisch in 3 Gruppen ein.

Typ-I = Anti-glomeruläre-Basalmembran-Typ: Etwa 10 % der RPGN. Es liegen Autoantikörper gegen die glomeruläre Basalmembran vor (Anti-GBM-AK). Dadurch kommt es zu linearen IgG-und C 3-Komplement-Ablagerungen in der glomerulären Basalmembran. Durch die Antigenverwandtschaft von glomerulärer und alveolärer Basalmembran findet sich häufig begleitend eine Lungenbeteiligung mit Lungenblutungen.

MERKE Die Antibasalmembran-RPGN mit Lungenbeteiligung nennt man „Goodpasture-Syndrom". Dieses betrifft vor allem junge Männer (< 40 Jahre) und verläuft unbehandelt in 90 % der Fälle letal.

Typ-II = Immunkomplextyp: Etwa 40 % aller RPGN. Heterogene Gruppe von Immunkomplex-GN, die zu schweren Schädigungen der Kapillaren und proliferativen glomerulären Halbmondbildungen führen. Sie treten oft postinfektiös oder auch im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen (Lupus-Nephritis, Schoenlein-Henoch-Nephritis) auf.

Typ-III = RPGN ohne Immunablagerungen: Häufigste Form der RPGN (50 %) mit fehlenden immunhistologischen Befunden in der glomerulären Basalmembran (pauciimmun). Serologisch können antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachgewiesen werden werden, die ätiologisch auf eine Nierenbeteiligung bei generalisierter Vaskulitis hinweisen (pANCA → mikroskopische Polyarteriitis, cANCA → Wegener-Granulomatose).

Klinik: Typisch für die relativ seltene RPGN sind ein akutes nephritisches Syndrom sowie der sehr rasche und progrediente Nierenfunktionsverlust bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz binnen Wochen bis Monaten. Die Patienten sind häufig blass und stellen sich mit Schwäche, Leistungsknick und Ödemen vor. Teils findet sich eine erhebliche Proteinurie. Bei manifester Niereninsuffizienz bilden sich die typischen Urämiesymptome aus. Bei Goodpasture-Syndrom treten zusätzlich Hämoptysen und Dyspnoe auf.

Diagnostik: Neben den Nierenretentionsparametern und den typischen Entzündungswerten sollten im Labor serologische Tests auf ANCAs, ANAs und Anti-GBM-AKs durchgeführt werden. Entscheidend für die weitere Therapieplanung sowie die Prognoseeinschätzung ist die Nierenbiopsie.

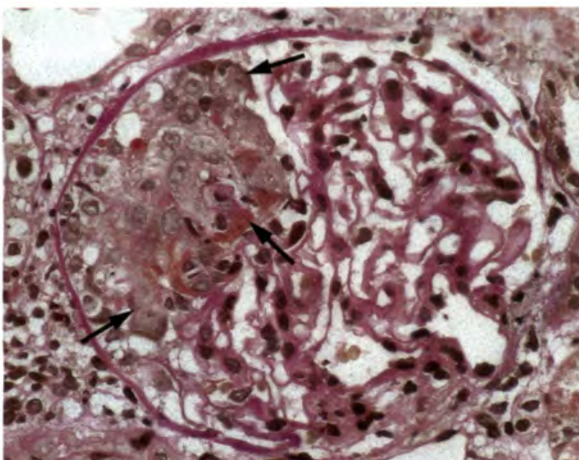


Abb. 3.7 **Rapid-progrediente Glomerulonephritis.** Die Pfeile deuten auf eine frische Halbmondbildung. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Makroskopisch zeigen sich leicht vergrößerte Nieren mit punktförmigen Einblutungen auf der Oberfläche. In der histologischen Untersuchung ist der Nachweis von frischen oder älteren Halbmondbildungen typisch (unterschiedlich alte Läsionen, da schubweiser Verlauf, **Abb. 3.7**). Die Halbmonde sind das histologische Korrelat massiver Proliferationen der Bowman-Kapsel. Weiterhin zeigen sich je nach Typ ggf. Immunkomplexablagerungen oder lineare AK-Ablagerungen.

Therapie: Die Therapie besteht aus hochdosierter Immunsuppresion mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid. Beim Nachweis von zirkulierenden Anti-GBM-Antikörpern oder schwerer ANCA-assoziierter RPGN können die Antikörper durch eine Plasmapherese maschinell aus dem Blut entfernt werden.

Prognose: Je rascher die Diagnose gestellt und die Therapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose. Findet sich bioptisch ein Halbmondbefall in über 80 % der Glomerula, so ist die Gefahr einer Dialysepflichtigkeit sehr hoch. Ein Glomerulumbefall < 50 % spricht eher für eine günstigere Prognose.

3.4.3 Membranoproliferative Glomerulonephritis

Synonym: mesangiokapilläre GN

Epidemiologie: Sie ist selten und tritt bei Kindern und jungen Erwachsenen auf.

Ätiologie und Pathogenese: Die Ursache der membranoproliferativen GN ist unbekannt. Sie tritt entweder idiopathisch auf oder sekundär im Rahmen von malignen Erkrankungen (z. B. Lymphomen), Autoimmunerkrankungen, Infektionen (z. B. Hepatitis C) o. Ä.

Pathogenetisch unterscheidet man 3 Mechanismen:

- **Immunkomplexablagerungen** bei Autoimmunerkrankungen (SLE, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis), chronischen Infektionen (Hepatitis C, Endokarditis u.v. m.), chronischen Lebererkrankungen oder ideopathisch
- **chronische/abgeheilte thrombotische Mikroangiopathien**, z. B. nach HUS/TTP, Antiphospholipid-Syndrom, Strahlennephritis etc.
- **Paraproteinablagerungen**, z. B. bei Morbus Waldenström, Kryoglobulinämie.

Klinik: Neben dem nephrotischen Syndrom finden sich häufig auch Hypertonie und Hämaturie.

Diagnostik: Charakteristisch im Serumbefund ist die persistierende Verminderung des Komplementfaktors C3 und bei Typ I zusätzlich von C4 sowie der Nachweis von Anti-C3-Convertase-AK bei Typ II. Sicherung der Diagnose über Nierenbiopsie.

Man unterscheidet 2 Typen. Bei beiden Formen sind die Glomerula erheblich vergrößert. Es finden sich sichelförmige subendotheliale Immundepots, die überwiegend aus Komplementfaktoren bestehen, daneben aus IgG. Als Reaktionsmuster auf die Immundepots kommt es zur Verdickung der Mesangiumzellen und bei Typ I zur „Doppel-

konturierung" der glomerulären Basalmembran. Bei Typ II findet sich keine Doppelkonturierung, dafür aber eine massive Verdickung der Basalmembran (dense deposit disease).

Therapie: Bei Kindern kommen v. a. Kortikosteroide zum Einsatz, bei Erwachsenen Versuch mit ASS und Dipyridamol. Ist die GN eine sekundäre Folge einer Grunderkrankung (z. B. Hepatitis C), so wird versucht, diese zu therapieren. Die symptomatische Behandlung kann mit ACE-Hemmern, Statinen und Diuretika erfolgen.

Prognose: Die Prognose ist bei beiden histologischen Formen ungünstig. 50% der Patienten sind nach 5 Jahren dialysepflichtig. Bei Nierentransplantation liegt das Risiko des Wiederauftretens im Transplantat bei fast 100%.

3.4.4 Lupus-Glomerulonephritis

Synonym: Lupusnephritis

DEFINITION Die Lupus-GN gehört zu den sekundären GN, die im Rahmen einer Systemerkrankung auftreten.

Epidemiologie: Etwa 50–70% aller Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) entwickeln im Verlauf der Krankheit eine Nierenbeteiligung. Die Lupusnephritis bestimmt im Wesentlichen die Prognose des SLE.

Ätiopathogenese: Zur Ätiologie des SLE s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 458. In der Niere kommt es zu Immunkomplexablagerungen bzw. zu Immunkomplexbildungen aufgrund der im Serum vorhandenen Autoantikörper (Anti-DNA-AK, Anti-Histon-Ak etc.).

PATHO

Klinische Pathologie: Histomorphologisch ist das Bild der Lupusnephritis nicht einheitlich, sondern hängt von Art und Menge der Immunkomplexablagerungen ab. Die morphologischen Läsionen werden nach einem Vorschlag der WHO in 6 Klassen eingeteilt (**Tab. 3.3**).

Klinik: Im Vordergrund stehen die extrarenalen Manifestation des SLE. Die Nierenbeteiligung äußert sich durch asymptomatische Hämaturie und Proteinurie. In selteneren Fällen kommt es zur Ausbildung eines akuten nephritischen oder nephrotischen Syndroms. Auch der Übergang in eine RPGN ist möglich.

Diagnostik: Den Hinweis auf eine renale Beteiligung bei bestehendem SLE geben steigende Serumkreatinin-Werte, eine Proteinurie sowie das Vorliegen von Erythrozytenzylindern oder Akanthozyten im Urinsediment. Wegweisend für Diagnostik und Therapie ist die Nierenbiopsie. Die Klassifizierung der Lupusnephritis ist nicht nur maßgeblich für die Prognoseeinschätzung, sondern bestimmt auch das Therapiekonzept, welches sich innerhalb der Klassifikationen unterscheidet.

Tab. 3.3 Histologische Befunde bei der Lupusnephritis

Klasse	Bezeichnung	Befund
I	minimale mesangiale Lupusnephritis	lichtmikroskopisch und elektronenmikroskopisch normale Niere, immunhistochemischer Nachweis mesangialer Immunglobulinablagerungen
II	mesangiale proliferative Lupusnephritis	granuläre mesangiale Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement
III	fokale Lupusnephritis	Nachweis einer fokal-segmentalen Glomerulonephritis; < 50% der Glomerula sind von den endo- oder extrakapillären Immunglobulinablagerungen bzw. mesangialen Veränderungen betroffen
IV	diffuse Lupusnephritis (am häufigsten!)	diffus proliferative Glomerulonephritis; > 50 % der Glomerula sind von den endo- oder extrakapillären Immunglobulinablagerungen bzw. mesangialen Veränderungen betroffen; typische Halbmondbildung
V	membranöse Lupusnephritis	membranöse Glomerulonephritis mit Verdickung der kapillären Basalmembran durch supepitheliale Immunglobulinablagerungen
VI	fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis	mehr als 90% der Glomerula sind sklerosiert

Therapie: Das Therapiekonzept besteht im Wesentlichen aus Immunsuppression mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid. Gegebenenfalls kann auch das neuere Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil eingesetzt werden. Abhängig von der histologischen Klassifikation werden leichte Modifikationen der Therapie vorgenommen. Klasse 6 der Lupus-GN wird wegen fehlender Wirksamkeit nicht immunsuppressiv behandelt. Eine optimale antihypertensive und kardioprotektive Therapie mit ACE-Hemmern und Statinen ist angebracht.

Prognose: Sie ist u. a. abhängig von der histologischen Klassifikation. Die minimal mesangiale und mäßiggradige mesangiale GN (Klasse 1 und 2) haben eine günstigere Prognose als die diffus sklerosierenden GN. Faktoren eines eher ungünstigen Verlaufs sind: renale Hypertonie, nephrotisches Syndrom und initial erhöhtes Serum-Kreatinin.

4 Tubulointerstitielle Nephropathien und Tubulusfunktionsstörungen

4.1 Tubulointerstitielle Nephropathien

DEFINITION Tubulointerstitielle Nephropathien stellen eine heterogene Gruppe von infektiösen und nichtinfektiösen Erkrankungen der Niere mit Befall des Tubulusapparates und des umgebenden Interstitiums dar.

Einteilung: Hinsichtlich der Pathogenese unterscheidet man **bakterielle** und **nichtbakterielle** Nephritiden. Zu den bakteriellen Erkrankungen werden die akute und chronische Pyelonephritis gezählt (s. Urologie S. B 620). Im weiteren Verlauf sollen nur die **nichtbakteriellen** Formen besprochen werden. Innerhalb der heterogenen Gruppe der **nichtbakteriellen** Nephrititiden unterscheidet man nach dem Krankheitsverlauf **akute** und **chronische** Formen. Beide können zur Niereninsuffizienz führen.

- akute interstitielle Nephritis/Nephropathie
  - viral, z. B. Hantavirus, EBV (TINU-Syndrom = Tubulointerstitielle Nephritis + Uveitis als seltene Komplikation der EBV-Infektion)
  - parainfektiös
  - medikamentös-allergisch (Diuretika, Antibiotika, NSAR etc.)
  - immunologisch (z. B. bei SLE, Sarkoidose)
- chronische Nephritis/Nephropathie
  - medikamentös: meist Analgetikanephropathie
  - toxisch (z. B. chinesische Kräuter, Blei)
  - immunologisch (z. B. SLE, Sarkoidose)
  - Stoffwechselstörungen: z. B. Uratnephropathie, Nephrokalzinose
  - obstruktiv
  - weitere: Balkan-Nephritis, Nephropathie bei Amyloidose/multiplem Myelom/Sichelzellanämie etc.

Allgemeine Merkmale: Der Urinbefund ist häufig unauffällig. Gelegentlich finden sich sterile Leukozyturie (bei allergischer interstitieller Nephritis mit Eosinophilie), tubuläre Proteinurie (< 1,5 g/d) und Mikrohämaturie. Außerdem kann es zu Tubulusfunktionsstörungen kommen, die sich – abhängig von der Lokalisation der tubulären Schädigung – unterschiedlich äußern:

- proximaler Tubulus: Fanconi-Syndrom, Glukosurie, renal-tubuläre Azidose (s. u.), tubuläre Proteinurie
- distaler Tubulus: renal-tubuläre Azidose, Hyperkaliämie, Natriumverlust, Hyposthenurie
- Sammelrohr: Diabetes insipidus.

Interstitielle Nephritiden durch Medikamente: Arzneimittel können alle Strukturen des Nephrons schädigen, vorwiegend jedoch die zu- und abführenden Gefäße, die Tubuli und das Interstitium. Die Glomerula sind selten betroffen. Viele Formen der arzneimittelinduzierten Nephrotoxizität bleiben unbemerkt, da die Patienten über keinerlei Beschwerden berichten und sich die Nierenfunktion nach Absetzen der nephrotoxischen Substanz regeneriert (z. B. bei zeitlich begrenzter Einnahme von Antibiotika). **Tab. 4.1** zeigt eine Auswahl nephrotoxischer Substanzen.

Tab. 4.1 **Nephrotoxische Substanzen**

Medikamentengruppe bzw. diagnostische Substanz	Medikament bzw. Wirkstoffgruppe
Antibiotika	z. B. Sulfonamide, Rifampicin, Aminoglykoside, Penicillin
Virostatika	z. B. Aciclovir, Foscarnet
Antimykotika	z. B. Amphotericin B
Zytostatika	z. B. Cisplatin, Mitomycin
Röntgenkontrastmittel	iodhaltige Röntgenkontrastmittel
Antidepressiva	Lithium
Immunsuppressiva	z. B. Ciclosporin
NSAR	z. B. ASS, Paracetamol, Kombinationspräparate
weitere Antiphlogistika	z. B. Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)

4.2 Akute interstitielle Nephritis

DEFINITION Die akute interstitielle Nephritis ist eine **abakterielle** Entzündung des Niereninterstitiums.

Ätiologie: Wesentliches Entstehungsmerkmal in der Pathogenese der interstitiellen Nephritis ist eine überschießende **zellvermittelte Immunantwort** des Körpers. Ursachen einer akuten interstitiellen Nephritis können **Medikamente** (Sulfonamide, β-Lactamantibiotika, NSAR), **parainfektiöse Begleitreaktionen** (Streptokokken, Leptospiren, Toxoplasmen), aber auch direkte **Infektionen** (Cytomegalievirus, Hantavirus) sein.

Klinik: Die interstitielle Nephritis verläuft **klinisch** häufig **asymptomatisch** und wird lediglich durch die **Erhöhung der Nierenretentionsparameter** auffällig. Daneben können Hämaturie und Proteinurie vorliegen. Bei parainfektiösem Auftreten können sich Zeichen des akuten Infekts finden. In seltenen Fällen entwickelt sich ein manifestes ANV. Auf eine allergische Genese weisen Exantheme, Fieber und Arthralgien hin.

Komplikationen: Akutes Nierenversagen.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Medikamente, Infektionen
- **Labor:** Erhöhung des Serum-Kreatinins. Hämaturie (meist Mikro- selten Makrohämaturie), tubuläre Prote-

inurie (< 3 g/d, überwiegend niedermolekulare Proteine), sterile Leukozyturie, im Blut evtl. Eosinophilie.
- **Serologie:** bei Verdacht auf Hantavirus-Infektion ELISA zur Detektion spezifischer IgM- und IgG-Antikörper
- **Biopsie:** bei schwerem Verlauf mit progredientem Kreatininanstieg und drohendem ANV Diagnosesicherung durch Biopsie.

Differenzialdiagnosen:

Medikamentös-toxisch induzierte Tubulusschädigung: Direkt toxische, dosisabhängige Wirkung von z. B. Aminoglykosiden, Cephalosporinen, Polymyxin B. Diese muss klar von der akuten interstitiellen Nephritis mit medikamentös-allergischer Ursache abgegrenzt werden.

MERKE Einige Medikamente können sowohl eine akute interstitielle Nephritis als auch eine direkt toxische Tubulusschädigung mit Tubulusnekrose verursachen. Differenzialdiagnostisch entscheidend ist dann das Urinsediment, das bei toxischer Tubulusnekrose Epithelzellen und Zylinderbruchstücke zeigt.

Post-Streptokokken-Glomerulonephritis: Im Vergleich zur parainfektiösen Nephritis, die noch während des akuten Infekts oder kurz danach auftritt, hat die Post-Streptokokken-Glomerulonephritis eine Latenzzeit von ca. 3 Wochen nach Abklingen des Infekts.

MERKE Unterscheidung parainfektiöse interstitielle Nephritis vs. postinfektiöse Glomerulonephritis:
- **parainfektiös:** Auftreten schon während eines Infekts bzw. kurz danach
- **postinfektiös:** Auftreten nach beschwerdefreiem Intervall von wenigen Wochen nach überstandenem Infekt.

Therapie: Absetzen der auslösenden Noxe (Medikament). Bei parainfektiösen Prozessen antibiotische Therapie. In akut verlaufenden Fällen mit ANV kann eine Dialysetherapie notwendig werden. Bei schweren Verläufen können bei medikamentös-allergischer Genese Glukokortikoide eingesetzt werden.

Prognose: Die Prognose ist meist gut. Nach Beseitigung der Ursache erholen sich die Nieren meist schnell. Selten Verläufe mit terminaler Niereninsuffizienz und dauerhafter Dialysepflichtigkeit.

4.3 Chronische interstitielle Nephritis

4.3.1 Analgetika-Nephropathie

DEFINITION Chronische tubulo-interstitielle Nephritis mit renaler Papillennekrose als Folge einer langjährigen exzessiven Einnahme von Analgetikamischpräparaten, Paracetamol oder NSAR.

Ätiopathogenese: Nicht-Opioid-Analgetika vermindern durch eine reversible (z. B. Paracetamol) oder nichtreversible (z. B. ASS) Hemmung der Cyclooxygenase u. a. die lokale Synthese des **vasodialatativ** wirkenden **Prostaglandin E_2**. Dies führt zur chronischen Minderdurchblutung der Niere. Zudem kommt es zur Akkumulation schädigender Substanzen in den Nierenpapillen. Beide Mechanismen führen letztlich zu typischen Papillennekrosen.

Zu den Medikamenten, die häufig eine Analgetikanephropathie verursachen, gehören **Phenacetin**, sein Metabolit **Paracetamol** und **ASS**, v. a. in Kombinationspräparaten (z. B. mit Codein oder Coffein). Aufgrund der nephrotoxischen Effekte wurde **Phenacetin** in den 90er Jahren vom Markt genommen.

Die nephrotoxische Wirkung von Analgetika entwickelt sich erst bei exzessiver Einnahme über mehrere Jahre bzw. bei Überschreiten einer kumulativen Dosis von ca. 1–2 kg. Bei entsprechender Klinik und einer anamnestischen kumulativen Einnahme von > 1000 g Paracetamol (2 x 500 mg/Tag für 2 ½ Jahre) ist die Diagnose der Analgetikanephropathie wahrscheinlich. In 75 % der Fälle sind Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr betroffen. Ursache ist die unkontrollierte Einnahme rezeptfreier Schmerztabletten bei chronischen Schmerzen.

MERKE Grundsätzlich kann die jahrelange Einnahme aller NSAR zu einer Analgetikanephropathie führen.

Klinik: Chronische Schmerzen in der Anamnese können einen Hinweis auf langjährige Analgetikaeinnahme geben. Die Nierenschädigung bleibt lange asymptomatisch und Symptome werden erst mit Ausprägung der chronischen Niereninsuffizienz manifest. In der körperlichen und labortechnischen Untersuchung zeigen sich im Spätstadium:
- **grau-bräunliches Hautkolorit:** entsteht durch Ablagerungen von Analgetikametaboliten in der Haut
- **Anämie:** Ursache sind gastrointestinale Blutverluste bei Abusus von ASS-haltigen Analgetika sowie Methämoglobinbildung durch Metabolite des Phenacetins. Erst im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich eine renale Anämie.
- **Flankenschmerz beim Abgang nekrotischer Papillen**
- **rezidivierende Harnwegsinfekte** mit Dysurie.

Komplikationen: Die Nephropathie bleibt lange asymptomatisch. Typische Komplikationen sind:
- **renal tubuläre Azidose:** verminderte Konzentrationsfähigkeit der Nieren mit Elektrolytstörungen und einer metabolischen Azidose als Folge der Tubulusschädigung
- **Niereninsuffizienz:** Progression bis zur terminalen Niereninsuffizienz
- **bakterielle Superinfektionen:** rezidivierende Pyelonephritiden
- **Urothelkarzinome:** erhöhtes Risiko für Urothelkarzinome als Spätkomplikation des Analgetikaabusus → lebenslange Kontrolle mittels Urinzytologie notwendig.

Diagnostik: Die Anamnese ist nicht sehr verlässlich, da viele Patienten den chronischen Analgetikaabusus bagatel-

lisieren bzw. negieren. Bei Verdacht auf chronische Paracetamol-Einnahme kann das Abbauprodukt N-Acetyl-Paraaminophenol im Urin bestimmt werden. Sterile Leukozyturie, Erythrozyturie und geringe Proteinurie sind möglich.

RADIO

Sonografisch zeigen sich verkleinerte Nieren mit höckeriger Oberfläche und Nachweis von Papillenkalzifizierungen.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch sind andere Formen der chronischen interstitiellen Nephritis (s. o.) und Papillennekrosen anderer Genese auszuschließen, z. B. diabetische Nephropathie, obstruktive Uropathie, Transplantatabstoßung, Sichelzellanämie, Pyelonephritis, Gicht.

Therapie: Absetzen der Analgetika. Therapie der Komplikationen. Bei manifester Niereninsuffizienz entsprechende Therapie.

Prognose: Abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose. Bei Serum-Kreatinin-Werten < 3 mg/dl ist die Prognose bei konsequenter Analgetikakarenz gut. Bei Werten > 3 mg/dl kann es auch nach Ausschalten der Noxe zur Progression in eine Niereninsuffizienz kommen.

4.3.2 Myelomniere (Plasmozytomniere)

DEFINITION Tubulointerstitielle Nephropathie aufgrund direkter tubulotoxischer Wirkung von Leichtketten und tubulärer Obstruktion durch Tamm-Horsfall-Proteine.

Die **Myelomniere** ist neben der AL-Amyloidose die häufigste renale Folgeerkrankung der Leichtkettenproteinämie.

PATHO

Pathophysiologie: Aufgrund ihres geringen Molekulargewichts (ca. 22 kDa) werden Leichtketten physiologischerweise glomerulär filtriert und tubulär rückresorbiert. Beim Gesunden finden sich keine Leichtketten im Urin. In Folge eines multiplen Myeloms kommt es zur dramatischen Steigerung der Produktion und der glomerulären Filtration von Leichtketten. Die proximal-tubuläre Rückresorptions- und Katabolisierungskapazität ist jedoch begrenzt, sodass Leichtketten in den Lysosomen akkumulieren und die Tubuluszellen schädigen. Dadurch kommt es zur Leichtkettenproteinurie. Im distalen Tubulus verbinden sich die Leichtketten mit dem tubulär synthetisierten Tamm-Horsfall-Protein und es kommt zur intratubulären Ausfällung von Proteinzylindern (**Abb. 4.1**). Diese führt zur **distal tubulären Obstruktion.** Die Proteinzylinder haben direkt schädigende Effekte auf die Tubuluszellen. Sie aktivieren eine Entzündungskaskade mit Einwanderung von Makrophagen und Granulozyten. Die attackierenden Makrophagen fusionieren zu charakteristischen **mehrkernigen Riesenzellen.** Im Rahmen der Entzündung werden Tubuluszellen zerstört und an deren Stelle entwickelt sich als Folge der chronischen Entzündungsreaktion fibrotisches Gewebe. Auch an den proximalen Tubuli finden sich Veränderungen. Die Zellen sind teils abgeflacht, teils atrophisch und im Interstitium fallen Fibrose und Infiltrate auf. Die Fibrosierung sowie die Ablagerung der Leichtkettenproteine lassen die Niere makroskopisch blass, vergrößert und fest erscheinen.

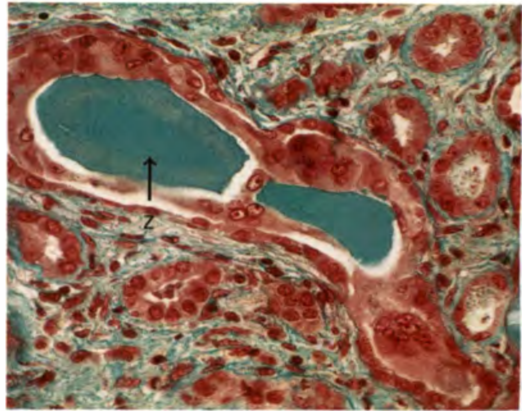


Abb. 4.1 **Plasmozytomniere.** Der Pfeil weist auf eine intratubuläre Zylinderbildung. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Klinik: In 40 % der Fälle ist das akut einsetzende Nierenversagen die erste klinische Manifestation der Myelomniere. Faktoren, die das Nierenversagen fördern, sind Hyperkalzämie, Exsikkose und Infektionen (durch den Antikörpermangel) sowie die intravenöse Gabe von Röntgenkontrastmitteln. Es kann auch zu schleichenden Prozessen kommen, die zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen. Durch die Chemotherapie kann es auch zum septischen Nierenversagen kommen.

Diagnostik: Die positive **Anamnese** eines multiplen Myeloms weist auf eine Myelomniere hin. Zur genaueren Differenzierung dienen folgende Untersuchungen:

- **Serum:** Bei Erstdiagnose des multiplen Myeloms Myelomdiagnostik mit Serum-/Urinelektrophorese, quantitativer Immunglobulinbestimmung etc. (s. Neoplastische Erkrankungen S. 605). Die Bestimmung der Nierenretentionsparameter hat auch einen prognostischen Wert, da eine Niereninsuffizienz zu einer deutlich schlechteren Prognose hinsichtlich des Patientenüberlebens führt.
- **Nierenbiopsie:** Differenzierung zwischen Myelomniere und AL-Amyloidose.

Therapie: Im Vordergrund steht die Therapie des multiplen Myeloms (s. Neoplastische Erkrankungen S. 606). Bei manifester chronischer Niereninsuffizienz bzw. akutem Nierenversagen entsprechende Therapie. Als supportive Therapie zur Verminderung des Präzipitationsrisikos dienen **ausreichende Hydrierung** mit hohem Urinvolumen und **Korrektur der Hyperkalzämie** (v. a. mit Bisphosphonaten).

4.3.3 Uratnephropathie

Synonym: Harnsäurenephropathie

DEFINITION Nierenerkrankung als Folge einer Hyperurikämie.

Einteilung: Die Niere ist, als Hauptausscheidungsort der täglich anfallenden Harnsäure, neben dem Bewegungsapparat häufigster Manifestationsort einer Urikämie. Man unterscheidet:

- **akute Uratnephropathie:** tritt auf bei einer sich sehr rasch entwickelnden Hyperurikämie, z. B. als Folge gesteigerten Zellzerfalls in der zytostatischen Tumortherapie (Tumorlyse-Syndrom).
- **Nephrolithiasis:** Etwa 30% der Gichtpatienten entwickeln eine Nephrolithiasis. Diese ist häufig mit rezidivierenden Pyelonephritiden vergesellschaftet (s. Urologie S. B 639).

Die Existenz einer **chronischen Uratnephropathie** ist umstritten, da Langzeitstudien an Patienten mit asymtomatischer Hyperurikämie gezeigt haben, dass eine Hyperurikämie allein nicht zur Abnahme der GFR führt.

Ätiopathogenese: Bei der Verstoffwechslung von Purinen, die sowohl durch die Nahrung aufgenommen als auch in den Zellen synthetisiert werden, entstehen täglich ca. 400 mg Harnsäure. Die Harnsäure wird zu einem Drittel über den Darm und zu zwei Dritteln renal ausgeschieden. In der Niere wird sie glomerulär frei filtriert und tubulär rückresorbiert. Übersteigt die Harnsäurekonzentration die Löslichkeitsgrenze, so fallen Harnsäurekristalle aus.

PATHO

Die Uratnephropathie tritt bei massivem Zellzerfall häufig im Rahmen eines **Tumorlyse-Syndroms** (Chemotherapie-bedingter Zellzerfall) auf. Dabei kommt es zu einem starken Anstieg der Harnsäurekonzentration und zum Absinken des Urin-pH-Wertes in den sauren Bereich. Die in der Folge ausfallenden Uratkristalle blockieren den Harnabfluss in den Tubuli und führen so zu einem akuten Nierenversagen. Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, großer Tumorlast und/oder mit Tumoren mit hoher Chemosensibilität (Hodentumor, Lungentumor, SCLC) sind besonders gefährdet.

Klinik: Symptome des akuten Nierenversagens. Gelegentlich Flankenschmerzen bei Kristallansammlung in den Ureteren.

Diagnostik: Beim Tumorlyse-Syndrom zeigen sich im Labor massiv erhöhte Serumharnsäurewerte (häufig > 20 mg/dl) kombiniert mit Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie, Azidose und Hypokalzämie. Die Nierenretentionswerte sind infolge des akuten Nierenversagens erhöht. Auch bei anderer Genese des Zelluntergangs finden sich neben den erhöhten Harnsäure- und Nierenretentionswerten Elektrolytverschiebungen.

Therapie: Prophylaktisch sollten bei gefährdeten Patienten vor Beginn einer Chemotherapie eine ausreichende Hydrierung, eine Harnalkalisierung (verbessert die Harnsäureausscheidung) und eine Behandlung mit Allopurinol durchgeführt werden. Therapeutisch kann bei erhöhten Harnsäurespiegeln Rasburicase eingesetzt werden. In seltenen Fällen kann eine Hämodialyse indiziert sein.

4.3.4 Nephropathie bei Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine Systemerkrankung unklarer Genese, die sich durch Ausbildung nichtverkäsender Granulome in mehreren Organen auszeichnet (S. 182). Die Lunge ist Hauptmanifestationsort, es kann jedoch auch zu einer renalen Beteiligung kommen. Neben Nierenschäden durch Hyperkalzämie und Hyperkalzurie und verschiedene Glomerulopathien kann bei der Sarkoidose auch eine granulomatöse interstitielle Nephritis auftreten. In der Biopsie zeigen sich epitheloidzellige nichtverkäsende Granulome. Klinisch finden sich als Folge der Nierenbeteiligung eine Leukozyturie sowie eine geringe Proteinurie. Durch gesteigerte Kalzitriol-Synthese in den Granulomen und pulmonalen Makrophagen kommt es zur Hyperkalzurie (Nephrolithiasis) und Hyperkalzämie (Nephrokalzinose).

4.4 Tubulusfunktionsstörungen

DEFINITION Tubulusfunktionsstörungen treten entweder primär als hereditäre Erkrankung oder sekundär als Folge einer interstitiellen Nephritis auf. Während bei den hereditären Störungen einzelne **Gendefekte** das klinische Bild beeinflussen, ist bei den sekundären Verlaufsformen die **Lokalisation der Tubulsschädigung** ausschlaggebend.

Im Tubulus werden für den Körper kostbare, glomerulär filtrierte Stoffe (Aminosäuren, Glukose, Elektrolyte) rückresorbiert. Darüber hinaus ist der Tubulus der Ort der Regulation des Säure-Basen-Haushalts (Bikarbonat-Resorption, Säuresekretion). Tubulusfunktionsstörungen können alle Tubulusmechanismen betreffen. Bei isolierten Defekten sind einzelne Tubulusfunktionen gestört (z. B. Aminosäurerückresorption). Sie finden sich primär als Folge von angeborenen Gendefekten, die häufig Membrankanalproteine betreffen, oder sekundär besonders als Folge interstitieller Nephritiden.

Die häufiger auftretenden sekundären Defekte können isolierte oder multiple Tubulusfunktionsstörungen aufweisen. Die Klinik ist abhängig von der gestörten Partialfunktion und damit von der Lokalisation der Nierenschädigung.

4.4.1 Tubuläre Funktionsstörungen mit Elektrolytverlust als Hauptsymptom

Tab. 4.2 gibt einen Überblick über die Natrium- und Kaliumverlustniere.

4.4.2 Renal-tubuläre Azidosen

Proximale RTA (Typ II): Durch Defekte in den verschiedenen Transportsystemen, die für die Bikarbonatresorption im proximalen Tubulus verantwortlich sind, kommt es zu einem Bikarbonatverlust. Hierbei entsteht – im Gegensatz zur distalen RTA – selten eine schwere metabolische Azidose, da sich der Bikarbonatverlust bei Sinken des Serumbikarbonatspiegels selbst limitiert. Der Urin-pH liegt i. d. R. über 5,5.

Die proximale RTA Typ II tritt auf im Rahmen eines Fanconi-Syndroms, aber auch als Begleiterscheinung von angeborenen (Morbus Wilson) und erworbenen Erkrankungen (z. B. Amyloidose, Sjögren-Syndrom, Leichtkettennephropathie). Auch medikamentöse (z. B. Azetazolamid) oder toxische (z. B. Schwermetalle) Ursachen sind möglich.

Tab. 4.2 Natrium-und Kaliumverlustniere

	Natriumverlustniere	Kaliumverlustniere
Definition	chronischer renaler Natriumverlust	chronischer renaler Kaliumverlust
Ursachen	chronische Niereninsuffizienz mit tubulärer Schädigung	chronische Niereninsuffizienz (tubulointerstitielle Nephropathie), Diuretika*, Hyperaldosteronismus*
Klinik	Hyponatriämie, **Cave:** Kochsalzrestriktion führt in diesem Fall zur Verschlechterung der Nierenfunktion	Hypokaliämie, evtl. mit Herzrhythmusstörungen (s. Herz-Kreislauf-System S. 14)
Therapie	Natriumsubstitution	Kaliumsubstitution

* Bei Kaliumverlust aufgrund von Diuretika oder Hyperaldosteronismus handelt es sich nicht um eine Kaliumverlustniere im eigentlichen Sinne, da das Organ als solches voll funktionstüchtig ist.

Klinisch finden sich eine milde hyperchlorämische Azidose, Volumendepletion und evtl. Erbrechen. Es kann zu Hypophosphatämie und Osteomalazie kommen. Bei Kindern können Wachstumsstörungen auftreten.

Therapeutisch steht die Korrektur des Säure-Basen-Haushalts im Vordergrund, ggf. auch der Ausgleich von Elektrolytstörungen.

Distale RTA (Typ I und IV): Eine defiziente H^+-Sekretion im distalen Tubulus und Sammelrohr bedingt die distale tubuläre Azidose. Die klinisch häufigste Form ist die RTA Typ IV, die durch einen Aldosteronmangel (z. B. bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, pharmakologischen Einflüssen durch Hemmung des RAAS) oder ein vermindertes renales Ansprechen auf Aldosteron (z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz) verursacht wird und mit einer Hyperkaliämie vergesellschaftet ist.

Die weniger bedeutende RTA Typ I kann durch Genmutationen in Transportproteinen bedingt sein oder begleitend z. B. bei Autoimmunerkrankungen, multiplem Myelom oder Hyperkalzämie auftreten. Trotz systemischer Azidose finden sich hohe Urin-pH-Werte (meist > 6). Die distale RTA geht einher mit schwerer hyperchlorämischer Azidose und evtl. mit Hypokaliämie. Komplikationen des Typ I sind Hyperkalzämie mit Nephrokalzinose, Vitamin-D-resistente Osteomalazie/Rachitis und Hypokaliämie.

Therapie wie bei der proximalen RTA.

4.4.3 Bartter-Syndrom

DEFINITION Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten renalen Tubulusfunktionsstörungen, deren klinisches Erscheinungsbild durch **hypokaliämische Alkalose, Elektrolytverlust** und **Hypotension** geprägt ist.

Ätiologie: Das Bartter-Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt. Bisher wurden 4 Mutationen an verschiedenen Transportern in Zellen des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife gefunden, die für die Rückresorption von Na^+ und Cl^- verantwortlich sind. Folgen sind ein erhöhter Salzverlust, hypokaliämische Alkalose sowie Polyurie und Polydipsie.

Einteilung:
Bartter-Syndrom Typ I: Eine Mutation des Na^+-K^+-$2Cl^-$-Kotransporters (NKCC 2) führt zur verminderten Na^+-/Cl^- Rückresoprtion in der Henle-Schleife. Eine kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt zur hypokaliämischen Alkalose (K^+-, H^+-Sekretion). Zusätzlich treten Hypotonie sowie Hyperkalzurie auf, was zur Ausbildung einer Nephrokalzinose führen kann. Klinische Manifestation im Säuglingsalter mit schwerer Dehydratation (pränatale Hinweise durch Polyhydramnion).

Bartter-Syndrom Typ II: Es liegt eine Mutation vor im Gen, das für den apikalen ATP-abhängigen Kaliumkanal (ROMK) codiert. Der Kanal ist verantwortlich für das Kaliumrecycling in der Zelle, wodurch die Triebkraft für den Na^+-K^+-$2Cl^-$-Kotransporter aufrechterhalten wird. Phänotypisch entspricht der Typ II dem Typ I.

Bartter-Syndrom Typ III: Bei Patienten mit Typ III liegt eine Mutation in einem basolateralen Chloridkanal (CLCNKB) vor. Die klinische Manifestation von Typ III unterscheidet sich von den Typen I + II. Patienten mit Typ III entwickeln keine Nephrokalzinose. Es finden sich unterschiedliche Ausprägungen mit teils schweren Symptomen, teils milden Verläufen mit Beginn in der Adoleszenz.

Bartter-Syndrom Typ IV: Mutationen bei Typ IV betreffen ein Gen, welches Heteromere mit einem Chloridkanal eingeht, der nicht nur in der Henle-Schleife, sondern auch im Innenohr exprimiert wird. Klinische Trias: Bartter-Syndrom, Niereninsuffizienz, Innenohrschwerhörigkeit.

Differenzialdiagnosen:
Pseudo-Bartter-Syndrom: Es entsteht bei Diuretika-/Laxanzienabusus und äußert sich wie ein Bartter-Syndrom. Es betrifft typischerweise junge Frauen. Diagnostisch lassen sich beim Pseudo-Bartter Spuren von Diuretika im Urin nachweisen.

Gitelman-Syndrom: Beim Gitelman-Syndrom führen autosomal-rezessiv vererbte Mutationen zum Funktionsverlust des Thiazid-sensitiven Na^+-Cl^--Kotransporters. Die Krankheit manifestiert sich im Jugendalter durch Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Nykturie und Polydipsie. Im Gegensatz zum Bartter-Syndrom bestehen beim Gitelman-Syndrom eine **Hypokalzurie** und **Hypomagnesiämie**.

Therapie: Lediglich symptomatisch. Orale Kaliumsubstitution und Gabe von Aldosteronantagonisten (Spironolacton), evtl. Salzzufuhr.

4.4.4 Weitere Tubulusfunktionsstörungen

- Zystinurie: s. Pädiatrie S. B 572
- renale Glukosurie: S. 357.
- Phosphatdiabetes: s. Pädiatrie S. B 571
- Diabetes insipidus renalis: s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 295.

5 Zystische Nierenerkrankungen

5.1 Grundlagen

Zystische Nierenerkrankungen sind gekennzeichnet durch Erweiterungen der Tubuli und Sammelrohre mit Zystenbildung im Nierenparenchym. Aufgrund genetischer und klinischer Kriterien werden sie in angeborene oder erworbene Erkrankungen eingeteilt. Die klinischen Symptome der zystischen Nierenerkrankungen werden bestimmt durch das Ausmaß der zystischen Zerstörung des Nierenparenchyms und extrarenale Komplikationen. Beispielsweise können Lendenschmerz, rezidivierende Hämaturien und rezidivierende Harnwegsinfekte auftreten.

Von den zystischen Nierenerkrankungen („Zystennieren") abzugrenzen sind Nierenzysten, die mit zunehmendem Alter isoliert oder multipel eine oder beide Nieren betreffen. Sie sind meist symtpomlose Zufallsbefunde bei der sonografischen Untersuchung und haben selten eine therapeutische Konsequenz.

Bei den zystischen Veränderungen der Niere kann man zahlreiche Formen mit unterschiedlicher klinischer Relevanz unterscheiden (**Tab. 5.1**)

MERKE **Einfache Nierenzyste:** meist symptomloser Befund ohne klinische Konsequenz
Zystennieren: schwerwiegende Nierenerkrankung.

5.2 Einfache Nierenzysten

Einfache Nierenzysten können ein- oder beidseitig, solitär oder multipel auftreten und stellen i. d. R. einen symptomlosen Befund dar.

Epidemiologie: Die einfache Nierenzyste ist die häufigste Raumforderung der Niere. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. In etwa 50% der über 50-Jährigen finden sich sonografisch nachweisbar Nierenzysten. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (2:1). Besonders häufig treten einfache Nierenzysten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf.

Klinik: Meist symptomlos. Sonografischer Zufallsbefund. Bei ausgeprägter Größe kann es zu Obstruktionen der ableitenden Harnwege oder Flankenschmerzen durch Spannung der Nierenkapsel kommen.

Diagnostik: Sonografie. Bei Malignitätsverdacht CT oder MRT.

Therapie: Keine Therapie nötig.

5.3 Polyzystische Nierenerkrankungen

Die **autosomal-dominante (adulte) polyzystische Nierendegeneration** (ADPKD) ist die häufigste vererbte Nierenerkrankung (1:1000). Pathogenetisch kommt es in beiden Nieren zu einer progredienten zystischen Umwandlung umschriebener Nephronabschnitte in Rinde und Mark (**Abb. 5.1**). Der Erbgang ist autosomal dominant, das verantwortliche Gen (in 90% PKD 1-Gen) befindet sich auf Chromosom 16. Typisch ist das Auftreten von Zysten auch in anderen Organen (z. B. Leber, Lunge, Pankreas, Ovarien, Milz) und die Entwicklung von Aneurysmen (→ Subarachnoidalblutung). Die Patienten sterben häufig infolge einer Niereninsuffizienz oder intrakraniellen Blutung.

Die **autosomal-rezessive Form** (ARPKD) wird meist schon **im Säuglingsalter** klinisch mit progredienter Nieren-

Tab. 5.1 Einteilung der Nierenzysten

Zystenart	sonografischer Befund	Zusatzdiagnostik
einfache Nierenzyste	• rundliche, echofreie, glatt berandete Raumforderung mit dorsaler Schallverstärkung	• bei asymptomatischen Patienten keine • bei Malignitätsverdacht: CT, MRT
Markschwammniere	• echodichte Pyramiden (Kalkansammlungen in den Sammelrohren) • meist kein dorsaler Schallschatten	• Ausscheidungsurografie mit KM-Gabe
medulläre zystische Nierenerkrankung (Nephronophtise-Komplex)	• kleine Nieren • Zysten häufig aufgrund der geringen Größe nicht nachweisbar • keine sichere Diagnostik durch Sonografie	• positive Familienanamnese • Untersuchung auf extrarenale Manifestationen
autosomal-rezessive bzw. infantile polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)	• massiv vergrößerte Nieren mit glatter Rindenstruktur • echoreiches und inhomogenes Nierenparenchym (Pfeffer-Salz-Muster)	• Röntgenabdomen: (Verlagerung abdomineller Organe durch die vergrößerten Nieren)
autosomal-dominante bzw. adulte polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)	• vergrößerte Nieren mit gebuckelter Kontur • multiple Zysten unterschiedlicher Größe, teilweise mit Zysteneinblutung und Zystenrandverkalkung	• Ausscheidungsurografie mit KM-Gabe • CT-Abdomen: Ausschluss Leber-, Pankreaszysten

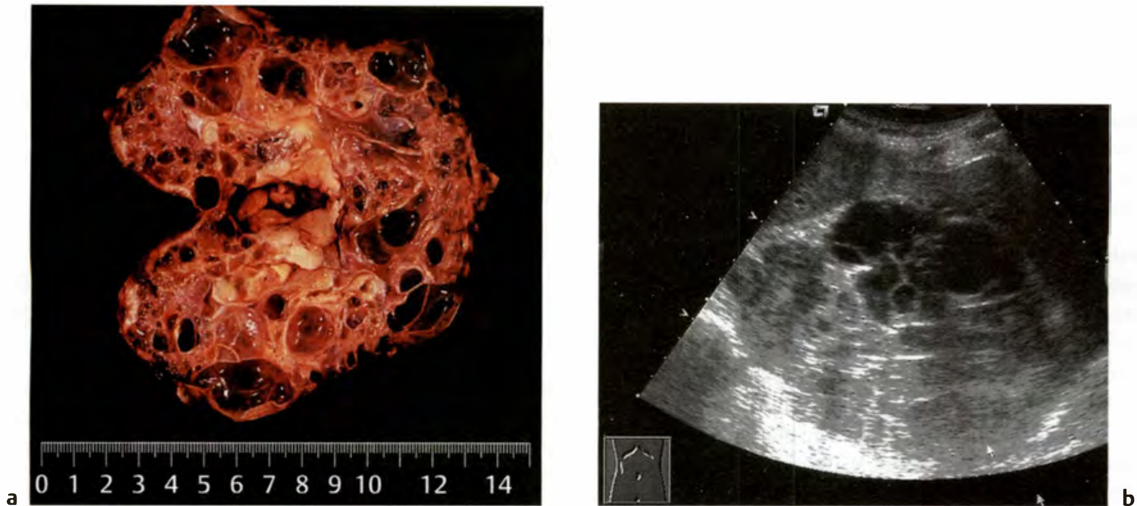


Abb. 5.1 **Adulte polyzystische Nierenerkrankung. a** Makroskopischer Befund. **b** In der Sonografie erkennt man multiple Zysten, die echoarm und glatt begrenzt sind. [a: aus Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010; b: aus Schmidt, Checkliste Sonographie, Thieme, 2005]

Tab. 5.2 Multi- und polyzystische Nierenerkrankungen. Einteilung nach Potter*.

	infantile polyzystische Nierendegeneration	adulte polyzystische Nierendegeneration (Zystennieren)	multizystische Nierendysplasie
Potter-Typ	I	III	II
Genetik	autosomal-rezessiv, Mutation eines Gens auf Chromosom 6	autosomal-dominant, Mutation im PKD 1-Gen (90%), im PKD 2-Gen (10%)	nichterblich
Lokalisation	beidseitig	beidseitig	meist einseitig
Manifestation	Geburt/Säuglingsalter	Erwachsenenalter	Geburt/frühe Kindheit
assoziierte Fehlbildungen	kongenitale Leberfibrose, Lungenhypoplasie, Pankreaszysten	Leberzysten, Hirnbasisaneurysmen, Kolondivertikel, Pankreaszysten	Fehlbildungen des kontralateralen Harntrakts, kardiale und gastrointestinale Fehlbildungen
Symptome	• initial: respiratorische Komplikationen durch abdominelle Raumforderung und/oder Lungenhypoplasie (Atemnot-Syndrom, ARDS); • später (falls initiale Phase überlebt wird): palpabler Tumor, progrediente Niereninsuffizienz, portale Hypertension, u. U. Potter-Fazies	palpabler Tumor, Verdrängungssymptome, Einblutungen/Makrohämaturie, Flankenschmerzen, renale Hypertonie, progrediente Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter	asymptomatisch, ggf. palpabler Tumor/Verdrängungssymptome
Prognose	infaust	in der 6–7. Dekade etwa 50% dialysepflichtig	gut
Therapie	keine	symptomatisch, ggf. Dialyse, ggf. Nephrektomie	symptomatisch; bei Komplikationen je nach Befund ggf. Zystenresektion, Nierenteilresektion, Nephrektomie

* aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie. Thieme 2008.

insuffizienz, palpabel vergrößerten Nieren, Leberfibrose und z. T. auch Gallengangshypoplasie manifest. Die terminale Niereninsuffizienz tritt häufig schon im Kindesalter ein.

Tab. 5.2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen multi- und polyzystischen Nierenerkrankungen.

5.4 Markschwammnieren

DEFINITION Zystische Nierenerkrankung mit medullärer ektatischer Erweiterung der Sammelrohre in den Pyramiden, die meist beidseitig auftritt.

Epidemiologie und Ätiologie: Inzidenz = 5–50:100.000.

In seltenen Fällen tritt die Markschwammniere familiär auf. In diesen Fällen ist sie mit einem erhöhten Risiko für Wilms-Tumoren assoziiert.

Klinische Pathologie: Die Nieren sind normal groß. In den Markpyramiden finden sich dilatierte Sammelrohre und davon ausgehende kleine Zysten, weshalb das Organ makroskopisch im Schnittpräprat wie ein Schwamm aussieht. Es lassen sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle Verkalkungen bis hin zur Nephrokalzinose finden.

Klinik: Markschwammnieren sind in den meisten Fällen symptomlos. Etwa 50 % der Patienten weisen eine Hyper-

kalzurie auf, die das Entstehen von Nierensteinen begünstigt. Nierensteine, rezidivierende Hämaturien oder rezidivierende Harnwegsinfekte können auftreten.

Komplikationen: Komplikationen umfassen Hyperkalzurie, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose. Bei schweren Nephrokalzinosen kann sich in seltenen Fällen eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln.

Diagnostik: Bei auftretender Hämaturie oder Urolithiasis wird eine sonografische und radiologische Abklärungsdiagnostik durchgeführt. Hierbei zeigen sich in der Sonografie in den Sammelrohren echoreiche Pyramiden aufgrund von Kalkansammlungen; diese erzeugen jedoch wegen ihrer geringen Größe **keinen** Schallschatten. In der Ausscheidungsurografie zeigen sich im Bereich des Nierenmarks **stecknadelkopfgroße** Kalkherde. Differenzialdiagnostisch müssen beim Leitbefund **Nephrokalzinose** die distale tubuläre Azidose sowie ein primärer Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen werden.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Bei rezidivierenden Steinleiden kann eine Diuretikatherapie mit Thiaziden erfolgreich sein. Rezidivierenden Harnwegsinfekten muss durch eine keimgerechte Antibiotikatherapie begegnet werden.

Prognose: Die Prognose ist gut. Im Vergleich zu den anderen zystischen Nierenerkrankungen ist auch bei symptomatischen Patienten das Risiko einer progredienten Nierenfunktionseinschränkung gering (ca. 10 %).

5.5 Nephronophtise-Komplex

Synonym: NPH-MCKD-Komplex

DEFINITION Seltene Gruppe von kleinzystischen Nierenerkrankungen im Bereich der Mark-Rinden-Grenze und des Nierenmarks, die mit einer interstitiellen Fibrose und Glomerulosklerose einhergeht.

Epidemiologie: Sehr selten.

Ätiologie: Obwohl die Nephronophtise und die medullärzystische Nierenerkrankung eine unterschiedliche genetische Ursache haben, werden sie gemeinsam als Nephronophtise-Komplex behandelt, da das morphologische Erscheinungsbild nicht zu unterscheiden ist.

- **Nephronophtise (NPH):** autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit Manifestation im Kindes- und Jugendalter. Ursache ist in der Mehrzahl der Fälle eine Deletion des NPHP1-Gens.
- **medulläre zystische Nierenerkrankung (MCKD):** autosomal-dominante Erkrankung mit Manifestation im Erwachsenenalter. Es wurden 2 Gene gefunden (MCKD-1/2), die für diese Erkrankung verantwortlich gemacht werden.

Klinische Pathologie: Beim Nephronophtise-Komplex finden sich **Schrumpfnieren** mit feingranulärer Oberfläche. Die Nieren sind mit kleinen (meist nur wenige mm großen) Zysten an der Rinden-Mark-Grenze durchsetzt. Histologisch imponiert eine chronisch-sklerosierende Nephropathie mit distalen Tubuluszysten.

Klinik: Die wichtigsten Symptome des Nephronophtise-Komplexes sind eine **normochrome Anämie** und eine **progrediente Niereninsuffizienz.** Bei der NPH entwickelt sich die Niereninsuffizienz schon im Kindes- bzw. Jugendalter, bei der MCKD erst im Erwachsenenalter. Im Urin kann eine leichte **Proteinurie** auffallen. Aufgrund der Umbauvorgänge in der Niere entwickelt sich häufig ein **arterieller Hypertonus**.

Komplikationen: Häufister extrarenaler Manifestationsort sind die Augen (Retinitis pigmentosa, tapeto-retinale Degeneration). Darüber hinaus finden sich bei der jugendlichen Form gehäuft mentale Retardierung, Wachstumsstillstand, Leberfibrose und Knochenanomalien.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch Familienanamnese, Histologie, Labor, Radiologie und Molekulargenetik gestellt.

Therapie: Keine kausale Therapie möglich. Bei terminaler Niereninsuffizienz Beginn der Nierenersatztherapie und evtl. Transplantation.

Prognose: Die Erkrankung führt in den meisten Fällen zur terminalen Niereninsuffizienz.

6 Erkrankungen der Nierengefäße

6.1 Grundlagen

Wichtige Krankheitsbilder, die auch andere Organsysteme betreffen, werden in den jeweiligen Kapiteln genauer behandelt. **Tab. 6.1** gibt einen kurzen Überblick über wichtige renovaskuläre Störungen und deren Pathologie.

6.2 Akuter Nierenarterienverschluss (akuter Niereninfarkt)

DEFINITION Akuter Verschluss einer Nierenarterie mit ischämiebedingter Nekrose des Nierengewebes (Niereninfarkt).

Ätiologie: Niereninfarkte werden überwiegend (> 90 %) durch eine **kardiale Embolie** ausgelöst. Seltenere Ursachen sind arterioarterielle Embolien aus atherosklerotischen Plaques, Aneurysmen oder Cholesterinembolien (häufig iatrogen nach Manipulation an den Gefäßen). Auch entzündliche Gefäßläsionen im Rahmen einer Panarteriitis nodosa, Sklerodermie oder thrombotischen Mikroangiopathie können zum Niereninfarkt führen. In bis zu **30 %** der Fälle sind **beide Nierenarterien** betroffen.

Klinische Pathologie: Makroskopisch imponiert der ischämische Niereninfarkt durch ein lehmgelbes Infarktareal mit hämorrhagischem Randsaum. Durch Kollateralen aus

Tab. 6.1 Überblick über wichtige renovaskuläre Erkrankungen

Erkrankung	Ursache	Symptome	Pathologie
arterielle Renovaskulopathien			
Nierenarterienstenose (S. 393)	Atherosklerose, fibromuskuläre Dysplasie	renovaskuläre Hypertonie, Hypokaliämie (sekundärer Hyperaldosteronismus)	vaskuläre Schrumpfniere und Nierensubinfarkt
benigne Nephrosklerose	Arteriolosklerose bei Hypertonie, Diabetes mellitus, genereller Arteriosklerose	Hypertonie, Proteinurie, Hämaturie, GFR ↓, Linksherzinsuffizienz, Fundus hypertonicus	kleine Schrumpfungsherde mit feingranulierten narbigen Einziehungen der Oberfläche (rote Granularatrophie), histologisch sklerotische Verdickung der Arteriolenwände; Endstadium: Schrumpfniere
maligne Nephrosklerose	Arteriolonekrose bei maligner Hypertonie	rasch progrediente Niereninsuffizienz, Hämaturie, Proteinurie eingeschränkte Nierendurchblutung verstärkt den Hypertonus (Circulus vitiosus)	fibrinoide Nekrosen der Arteriolen, konzentrische, stenosierende Intimaproliferation und -verdickung der Interlobulararterien (proliferative Endarteriitis, Zwiebelschalenangiopathie), intravasale Thromben, verödete Glomerula
Beteiligung der Nierenarterien bei systemischen Vaskulitiden	Autoimmunopathien (z. B. Panarteriitis nodosa, Morbus Wegener, Purpura Schoenlein-Henoch)	nephrotisches oder akutes nephritisches Syndrom, Symptome der Grunderkrankung	abhängig von der Grunderkrankung: nekrotisierende Arteriitis mittelgroßer (cPAN) oder kleiner (mPAN) Gefäße
thrombotische Mikroangiopathien	Endothelschädigung (immunologisch, toxisch u. a.) mit unkontrollierter Aktivierung des Gerinnungssystems (HUS, TTP)	akutes Nierenversagen, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, neurologische Symptome	• vergrößerte Nieren mit Petechien auf der Nierenoberfläche, • hyaline Thromben (durch intravasale Gerinnung), • fibrinoide Nekrose und Zwiebelschalenangiopathie
thromboembolische Erkrankungen			
Niereninfarkt (S. 393)	Thromboembolie	Flankenschmerzen, Hämaturie, paralytischer Ileus, Nierenfunktion ↓	• frisch: segmentale lehmgelbe Nekrosezone mit hämorrhagischem Randsaum (meist keilförmig mit Basis zur Kapsel); • später: Narbe mit Einziehung, • Tubulusatrophie und Fibrosierung des Interstitiums, Entwicklung einer Schrumpfniere
Nierenvenenthrombose **(Abb. 6.1)**	Thrombophilie, z. B. bei membranöser Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom (AT-III-Mangel)	akut: Flankenschmerz, Hämaturie, Nierenfunktion ↓ (wenn doppelseitig) langsam: meist asymptomatisch	akut: hämorrhagische Infarzierung, vergrößerte, blutgefüllte Niere; später: interstitielle Fibrose, Atrophie der Niere
Zirkulationsstörungen			
Stauungsniere	venöse Blutstauung (Rechtsherzinsuffizienz)	Nierenfunktion ↓ (wenn doppelseitig), evtl. Proteinurie, Oligurie	vergrößerte, blutreiche Nieren, Schnittfläche dunkelblaurot, Stauungsinduration
Schockniere **(Abb. 6.2)**	Kreislaufversagen	akutes Nierenversagen	ödematöse, blasse Niere, betonte Mark-Rinden-Grenze („Schock-Kontrast"), Nephrohydrose, Tubulusepithelnekrose, hyaline Thromben

den Kapselarterien bleibt ein schmaler subkapsulärer Parenchymsaum vital. Ausdehnung und Form des Infarktgebietes sind von der Verschlusslokalisation abhängig:

- **Interlobulararterien-Verschluss** (am häufigsten): Das Infarktgebiet ist kegelförmig, wobei die Kegelbasis an der Nierenkapsel liegt und zum Nierenmark spitz zuläuft. Langfristig wird das Infarktgebiet narbig umgewandelt, über dem Infarktgebiet sinkt die Niere ein und schrumpft.
- **Nierenarterienhauptstamm-Verschluss:** Infarzierung der gesamten Niere. Im Endstadium führt der Verschluss einer Hauptstammarterie zur vaskulären Schrumpfniere.
- **Verschluss der A. arcuata:** Trapezförmiger Infarkt der Nierenrinde mit zentimetergroßem rechteckigem Infarktgebiet unter Aussparung des Nierenmarks.

Klinik: Kleinere Niereninfarkte verlaufen i. d. R. stumm. Bei größeren Infarkten leiden die Patienten initial unter starken Flankenschmerzen, die häufig von Übelkeit und Erbrechen begleitet werden. Im Verlauf entwickeln sich ein paralytischer Ileus, eine ausgeprägte Makrohämaturie und ein arterieller Hypertonus. Ein bilateraler Nierenarterienverschluss kann zum akuten Nierenversagen führen.

MERKE Der **einseitige Niereninfarkt** führt selten zu einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, da die funktionellen Reserven (Kompensation durch die kontralaterale Niere) sehr groß sind.

Nach angiografischen Untersuchungen kann sich eine Cholesterinembolie als Komplikation entwickeln (sog. **Cholesterinembolie-Syndrom**).

Klinische Zeichen sind die Verschlechterung der Nierenfunktion und u. a. gangränöse Veränderungen an den Zehen (sog. „blue tooth syndrome").

Diagnostik:

Die Diagnose eines Niereninfarkts wird mithilfe der **Dopplersonografie** und **CT-Angiografie** (**Abb. 6.3**) gesichert.

Im **Labor** finden sich die typischen Parameter des Gewebeuntergangs (LDH ↑, Laktat ↑, Leukozytose).

Differenzialdiagnosen:

- andere Ursachen des akuten Abdomens, v. a. Nierenkolik (s. Leitsymptome S. C 72)
- hämorrhagische Niereninfarzierung bei Nierenvenenthrombose (**Abb. 6.1**).

Therapie und Prognose: Therapeutisch stehen – falls die Intervention sofort nach Eintritt des Ereignisses möglich ist – die interventionelle (Lysetherapie, PTA) oder operative (Embolektomie) Revaskularisierung und ansonsten die Antikoagulation mit Heparin im Vordergrund. Da die Diagnose häufig zu spät gestellt wird, ist die Ischämietoleranzzeit der Niere meist überschritten, sodass i. d. R. eine

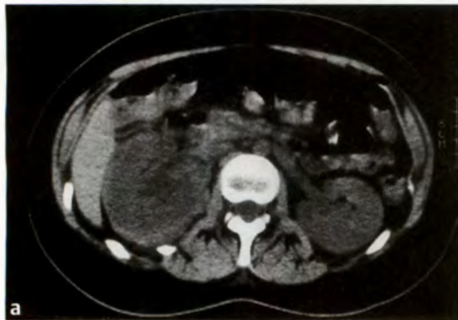




Abb. 6.1 Nierenvenenthrombose. **a** Im nativen CT ist die rechte Niere vergrößert und weist einen unscharfen Rand auf. **b** Innerhalb der Nierenvene lässt sich nach der Applikation von Kontrastmittel ein Thrombus (Pfeil) erkennen. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

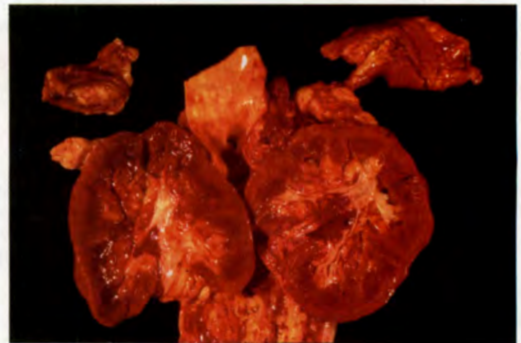


Abb. 6.2 Schockniere. Die Rinde ist durch die Ischämie gelblich blass, das Mark aufgrund des verminderten venösen Abstroms dunkelrot. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

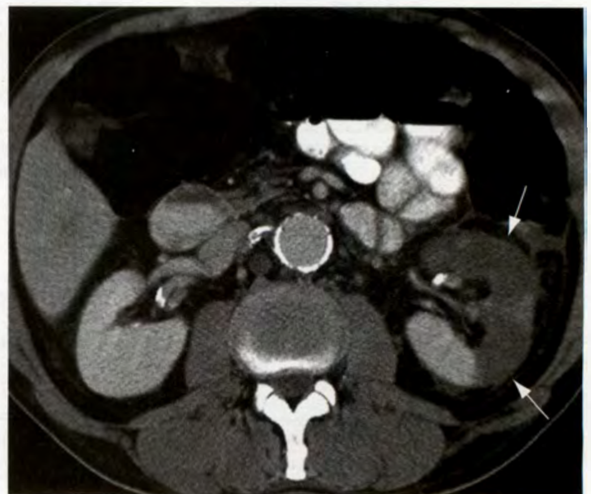


Abb. 6.3 Peripherer Niereninfarkt. Verminderte Kontrastierung des infarzierten Nierenparenchyms (Pfeile). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

RADIO

Funktionseinschränkung der Nieren zurückbleibt. Kann die Emboliequelle nicht ausgeschaltet werden, sollten die Patienten langfristig auf eine orale Antikoagulation eingestellt werden.

6.3 Nierenarterienstenose (NAST)

DEFINITION Chronische Verschlusskrankheit und ischämische Schädigung der Nieren durch eine ein- oder beidseitige hämodynamisch relevante Stenosierung der A. renalis.

Ätiologie:

- **Atherosklerose:** 90 % der NAST sind atherosklerotisch bedingt. Die atherosklerotische Stenose tritt überwiegend bei **Männern** und im **höheren Alter** auf. Die Stenose liegt dabei meist **aortennah** am Abgang der Nierenarterien.
- **fibromuskuläre Dysplasie** (FMD): 20 % der NAST werden durch eine fibromuskuläre Dysplasie verursacht. Die FMD betrifft v. a. **junge Frauen** und tritt in 60 % **bilateral** auf. Die Stenosen entstehen i. d. R. in den mittleren und distalen Abschnitten bzw. in den Seitenästen der Nierenarterien.
- Sehr **seltene Ursachen** sind Aortenaneurysmen, Vaskulitiden oder eine mechanische Kompression der Nierenarterie durch Tumoren oder Zysten.

Pathophysiologie: Hämodynamisch relevant wird die Nierenarterienstenose ab einer **Lumeneinengung** von etwa 60 %. Die renale Hypoperfusion führt reaktiv zu einer vermehrten Reninausschüttung und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (sog. **Goldblatt-Mechanismus**) mit peripherer Vasokonstriktion, renaler Wasser- und Natriumretention und Hypokaliämie. Mit Fortschreiten der Gefäßstenosierung entwickelt sich eine **chronische kritische Ischämie**, die zu einer Atrophie (vaskuläre Schrumpfniere) und Funktionsverlust der betroffenen Niere führt.

Klinische Pathologie: Die chronische Minderperfusion der Niere führt zu einer relativen Ischämie mit Ausbildung multipler Mikroinfarkte (**Nierensubinfarkt**). Makroskopisch fallen einzelne geschrumpfte und eingezogene Nierenareale auf. Histologisch findet sich eine selektive Tubulusnekrose und -atrophie (Glomerula sind weniger vulnerabel durch Hypoxie). Die Tubulusatrophie mit multiplen Mikroinfarkten verleiht der Schnittfläche ein granuliertes Aussehen (sog. **rote Granularatrophie**).

MERKE Die kontralaterale Niere ist bei einseitigem Befall häufig kompensatorisch vergrößert.

Klinik: Über den Goldblatt-Mechanismus führt die NAST zu einer **sekundären renovaskulären Hypertonie** (s. Herz-Kreislauf-System S. 65), die typischerweise einen raschprogredienten, schweren Verlauf nimmt. Patienten mit (funktioneller) Einzelniere oder beidseitiger NAST können eine **progrediente Niereninsuffizienz** (ischämische Nephropathie) entwickeln.

MERKE 1–2 % der Patienten mit arterieller Hypertonie leiden an einer NAST.

Diagnostik: Hinweise auf eine NAST ergeben sich aus:

- **Anamnese:** bekannte Atherosklerose, schwere, therapieresistente Hypertonie (v. a. diastolische Hypertonie > 110 mmHg), hypertensive Notfälle in der Vergangenheit, progrediente Verschlechterung einer bisher gut eingestellten Hypertonie, Verschlechterung der Nierenfunktion nach Gabe von ACE- und AT_1-Hemmern
- **klinischer Untersuchung:** paraumbilikales oder über den Flanken auskultierbares Strömungsgeräusch (bei ca. 30 %), fehlende nächtliche Blutdrucksenkung („Non-Dippers")
- **Laboranalyse:** Hypokaliämie (ohne Diuretikaeinnahme)
- **Sonografie:** ungeklärte Schrumpfniere bzw. unterschiedliche Nierengröße (Seitendifferenz > 1,5 cm).

Gesichert wird die Diagnose mithilfe der Bildgebung. Die Methode der Wahl ist die **farbkodierte Duplexsonografie**, die eine NAST mit hoher Sensitivität nachweisen kann. Die genaue Beurteilung von Gefäßstenosen gelingt mittels **Angiografie in Subtraktionstechnik** (**Abb. 6.4**). Die **Arteriografie** der Niere ist nur dann indiziert, wenn eine gleichzeitige Ballonkatheterdilatation oder Stentung durchgeführt werden kann.

Die früher häufig eingesetzte **Captopril-Szintigrafie** zum Screening auf eine NAST (Bestimmung der seitengetrennten Clearance nach Gabe des ACE-Hemmers Captopril) wird heute praktisch nicht mehr durchgeführt. Für eine NAST spricht eine deutliche Clearance-Abnahme auf der betroffenen Seite.

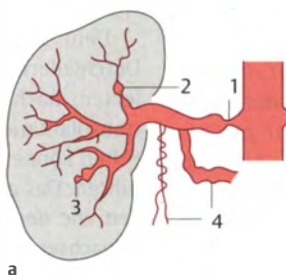




Abb. 6.4 Arteriosklerotische Nierenarterienstenose. a Schema einer arteriosklerotischen Nierenarterienstenose mit Stenose nahe des Abgangs der A. renalis (1), Stenose einer Segmentarterie (2), embolischem Segmentarterienverschluss (3) und Kollateralgefäßen (4). **b** In der DSA erkennt man eine rechtsseitige Nierenarterienstenose. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Therapie: Bei aortennahen und atherosklerotischen Stenosen der Nierenarterien ist die medikamentöse Behandlung die Therapie der Wahl. In ausgewählten Fällen kann auch eine Stentimplantation durchgeführt werden. Bei fibromuskulärer Dysplasie wird eine PTA ohne Stentimplantation durchgeführt. Die Normalisierung des erhöhten Blutdrucks hängt von der Dauer der vorbestehenden arteriellen Hypertonie ab. Bei der atherosklerotischen NAST wird eine Normalisierung nur bei etwa 20 % der Patienten beobachtet; nach erfolgreicher Therapie einer fibromuskulären Dysplasie normalisiert sich der Blutdruck in den meisten Fällen. Ist eine Intervention nicht möglich, kommt in seltenen Ausnahmefällen auch eine operative Therapie (aortorenaler Bypass) in Frage.

PHARMA

Im Gegensatz zu früheren Anschauungen ist die **konservative Therapie** (Einstellung des Blutdrucks mit mehreren Antihypertensiva) bei atherosklerotischer Stenose primär indiziert.

MERKE Bei Patienten mit **beidseitiger Nierenarterienstenose** oder **Nierenarterienstenose** einer **funktionellen Einzelniere** sind **ACE-Hemmer kontraindiziert**! Diese Patienten sind auf die konstringierende Wirkung von Angiotensin II am Vas efferens zur Aufrechterhaltung des glomerulären Filtrationsdrucks angewiesen, um die renale Hypoperfusion zu kompensieren. Die Hemmung des Angiotensin II kann in diesen Fällen zu einem starken Abfall des Glomerulumfiltrates bis hin zum akuten Nierenversagen führen.

6.4 Thrombotische Mikroangiopathien mit Befall der Nierengefäße

6.4.1 Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP)

Synonym: Morbus Moschkowitz

DEFINITION Mikroangiopathie mit Fieber, thrombozytopenischer Purpura, hämolytischer Anämie und neurologischen Symptomen.

Ätiopathogenese: Ursächlich für die TTP ist ein Mangel an ADAMTS 13, einer Metalloproteinase, die für die intravaskuläre Spaltung von Aggregaten des von-Willebrand-Faktors (vWF) zuständig ist. Der Mangel kann angeboren oder durch eine Anti-ADAMTS-13-Antikörperbildung bedingt sein. Das Fehlen der Protease führt zur Ausbildung großer vWF-Multimere und zur Schädigung des Endothels. Es kommt zur Bildung von Thromben mit nachfolgender Thrombozytopenie. Beim Durchstrom durch die thrombotisch verengten Gefäße kommt es zur mechanischen Beschädigung/Zerstörung der Erythrozyten und damit zur hämolytischen Anämie. Typischerweise sind v. a. die zerebralen Gefäße betroffen; häufig findet sich auch eine Beteiligung der Nierengefäße.

Klinik: Die TTP kann einmalig akut oder rezidivierend auftreten. Typisch sind petechiale Blutungen, Anämie und neurologische Symptome verschiedener Ausprägung (z. B. Sehstörung, Aphasie, sensorische Defizite, Krampfanfälle, Koma). Neben einer häufigen Beteiligung der Niere kann es auch zur Schädigung von Herz, Lunge, Nebennieren, Pankreas und weiteren Organen kommen.

Diagnostik: Diagnostisch sind sog. Fragmentozyten/Schistiozyten (Erythrozytenfragmente) und eine Erniedrigung der ADAMTS-13-Aktivität im Plasma typisch. Durch eine vWF-Multimeranalyse kann die Diagnose gesichert werden. Darüber hinaus finden sich im Blutbild Thrombozytopenie und hämolytische Anämie (Hb-Abfall, LDH ↑, indirektes Bilirubin ↑, Haptoglobin ↓ [meist unter der Nachweisgrenze]). Der Coombs-Test ist negativ.

Therapie: Die Therapie besteht in der Plasmapherese, Substitution von Plasma und ggf. in der Gabe von Kortikosteroiden. Bei schweren Verläufen können Immunsuppressiva eingesetzt werden (z. B. Rituximab).

Prognose: Durch die Plasmapherese hat sich die Prognose der TTP erheblich gebessert. Circa 90 % der Patienten überleben, bei ca. 30 % kommt es nach Ausheilung zu weiteren Schüben. Unbehandelt liegt die Letalität der Erkrankung bei 90 %.

6.4.2 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Synonym: Gasser-Syndrom

DEFINITION Meist postinfektiöse Erkrankung der Endothelzellen mit der typischen Symptomtrias **hämolytische Anämie, Thrombozytopenie** und **akutes Nierenversagen.**

Epidemiologie: Am hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS) erkranken vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder (Inzidenz 1:30000). Im Erwachsenenalter sind häufiger Frauen betroffen.

PATHO

Pathogenese: Das **typische HUS** (90 % der Fälle bei **Kindern**) tritt meist 3–10 Tage nach einer Gastroenteritis mit blutiger Diarrhö auf. Enteropathogene Bakterien wie enterohämorrhagische E. coli (**EHEC**, zu 80 %), Salmonellen, Shigellen und Campylobacter (selten auch andere Erreger) bilden Verotoxin, das das Gefäßendothel der Nierenrinde oder des Gehirns schädigt. Dadurch kommt es zu einer thrombotischen Mikroangiopathie mit konsekutiver mechanischer Hämolyse und bei Verschluss der Glomerulumkapillaren (durch Mikrothromben aus Plättchen und Fibrin) zu Urämie.

Dem **atypischen HUS** geht keine hämorrhagische Durchfallerkrankung voraus. Es kann bei Komplementdefekten, nach Bestrahlung, Nieren- oder Knochenmarktransplantation oder nach Schwangerschaft auftreten. Selten können auch Pneumokokken zum atypischen HUS führen. Das atypische HUS tritt bei erblichen Erkrankungen wie dem Faktor-H-Mangel familiär gehäuft auf. Bei **Erwachsenen** macht das atypische HUS 90 % der Fälle aus.

Bei der **EHEC-Epidemie** in Deutschland 2011 wurde eine genetische Neukombination von E.-coli-Stämmen (mit Eigenschaften von EHEC und EAEC) nachgewiesen, von der untypischerweise nicht Kleinkinder, sondern v. a. erwachsene Frauen betroffen waren. Die Krankheitsfälle verliefen darüber hinaus vergleichsweise deutlich komplikationsreicher.

Klinik: Die typischen Symptome des HUS sind:
- akute Blässe durch hämolytische Anämie
- Ikterus
- Oligurie mit Blutbeimengung oder Anurie (Cave: Gewichtszunahme trotz Gastroenteritis!)
- bei zerebraler Beteiligung: Eintrübung oder Krampfanfälle
- Ekchymosen
- periphere Ödeme
- arterielle Hypertonie.

Diagnostik:
- **Blutausstrich: Thrombozytopenie** und **Fragmentozyten** (Eierschalen-Erythrozyten, **Abb. 6.5**) sowie **Retikulozytose**
- **Serum:** Harnstoff ↑, Kreatinin ↑ (eingeschränkte Nierenfunktion), Gesamtbilirubin ↑, ggf. metabolische Azidose, Kalium ↑, LDH ↑ (Hämolyse!), Kalzium ↓, Natrium ↓ oder ↑; **bei atyp. HUS:** Komplement C3 ↓
- **Gerinnung:** normal
- **Coombs-Test:** negativ

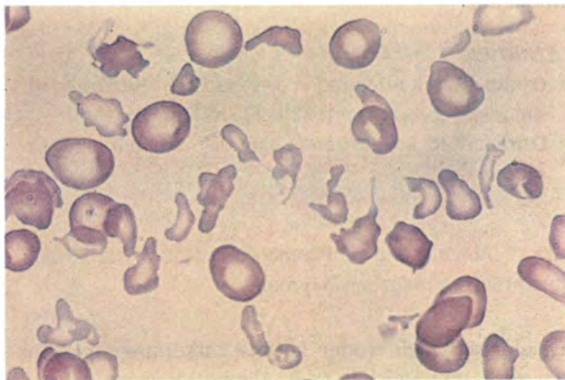


Abb. 6.5 **Fragmentozyten bei hämolytisch-urämischen Syndrom.** [aus: Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

- **Harn:** Hämaturie, Hämoglobinurie, nichtselektive Proteinurie
- **Stuhl:** in 50 % EHEC (Erregernachweis s. Infektionserkrankungen S. 502), Verotoxin.

Differenzialdiagnostisch sollten eine akute Glomerulonephritis, eine beidseitige Nierenvenenthrombose sowie mögliche andere Ursachen einer hämolytischen Anämie (s. Blut und Blutbildung S. 127) ausgeschlossen werden.

Therapie:
- **Plasmapherese** mit Ersatz durch Gefrierplasma (→ Entfernung auslösender Toxine)
- **symptomatische Therapie:** Bei Hypovolämie und mäßiggradiger Niereninsuffizienz sollte versucht werden, mit Glukose-NaCl-Lösung und Furosemid die Urinproduktion zu steigern. Solange eine Hypovolämie besteht, ist Furosemid kontraindiziert. Bei Therapieversagen oder Anurie muss früh eine Dialyse begonnen werden. Der Blutdruck sollte regelmäßig kontrolliert und ggf. gesenkt werden. Seit der EHEC-Epidemie von 2011 sollte die Gabe von Antibiotika gegen EHEC nicht mehr prinzipiell vermieden werden (→ vermehrte Toxinfreisetzung). Vertreten werden kann der Einsatz von Carbapenemen bei Komplikationen einer EHEC-Infektion.

Prognose: Die Mortalitätsrate in der akuten Phase liegt bei 3–5 %, meist aufgrund zerebraler Komplikationen. Säuglinge und Patienten mit kurz dauernder Anurie haben beim HUS die beste Langzeitprognose. Bei ca. zwei Dritteln der Patienten heilt die Erkrankung vollständig aus. Bei 10 % der Patienten geht die akute Niereninsuffizienz sofort in ein chronisches Nierenversagen über. 10–15 % der Patienten entwickeln 5–10 Jahre nach der akuten Phase und nach initialer Normalisierung der Nierenleistung eine **chronische Niereninsuffizienz**.

Das atypische HUS kann, insbesondere bei erblichen Erkrankungen, rezidivieren und progredient verlaufen.

Prophylaxe: Um einer Infektion mit EHEC vorzubeugen, sollte darauf geachtet werden, dass Kinder keine Rohmilch trinken und dass Fleisch stets genügend gegart ist!

MERKE **Symptomtrias des HUS:** hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, akutes Nierenversagen!
Das HUS ist die häufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei Kindern jenseits des Säuglingsalters!

7 Wasser und Elektrolythaushalt

7.1 Physiologie

Wasserverteilung: Der Wassergehalt des Körpers beträgt bei einem erwachsenen Mann 60% des Gewichts – bei einer Frau aufgrund des höheren Fettanteils 50%. Dabei befinden sich ⅔ des Wassers intrazellulär, ⅓ extrazellulär (Tab. 7.1). Der Extrazellulärraum besteht aus dem Intravasalraum, dem interstitiellen Raum und dem transzellulären Raum (sog. „Dritter Raum"). Zum transzellulären Raum gehören die serösen Körperhöhlen (z. B. Pleura, Peritoneum), der Liquorraum und der Darm. Auch das Kammerwasser des Auges, die Synovialflüssigkeit und die Galle befinden sich im transzellulären Raum. Der transzelluläre Raum gewinnt erst im Rahmen pathologischer Prozesse an Bedeutung (z. B. Aszites).

Flüssigkeitsbilanz: Die Flüssigkeitsbilanz ist unter physiologischen Bedingungen i. d. R. null. Bei Wasserverlust (z. B. Durchfall) findet sich eine negative, bei Flüssigkeitsretention/-einlagerung (z. B. Ödeme) eine positive Bilanz.

DEFINITION **Isovolämie:** Konstanz eines normalen Blutvolumens und im weiteren Sinne auch einer normalen extrazellulären Flüssigkeitsmenge.

Der tägliche **Wasserumsatz** eines gesunden Erwachsenen beträgt ca. 2,5 l/Tag (Tab. 7.2). Der Wasserumsatz wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, wie z. B. Kalorienverbrauch, Thermoregulation oder Wasserverluste durch Erbrechen oder Durchfall. Als Faustregel des täglichen Wasserbedarfs gilt: 1 ml/1 kcal/Tag. Die Wasserausscheidung über Haut und Lunge wird als Perspiration bezeichnet, wobei unterschieden wird in:

- **Perspiratio sensibilis:** wahrnehmbare Ausscheidung über Schweiß
- **Perspiratio insensibilis:** nichtwahrnehmbare Ausscheidung über Haut und Lunge durch Diffusion und Verdunstung.

Viele Krankheiten können zur Veränderung der Flüssigkeitsbilanz und des Elektrolythaushalts führen:

- **Flüssigkeitsverlust über die Haut:** Bei Fieber ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten erhöht. Der Wasserverlust über Haut und Lunge erhöht sich bei einem Anstieg der Körpertemperatur > 37 °C um 0,5–1 l/°C. Dabei ist zu beachten, dass mit dem Wasserverlust über die Haut auch ein Elektrolytverlust einhergeht.
- **Flüssigkeitsverlust über den Magen-Darm-Trakt:** Häufigste Ursachen sind Durchfall und Erbrechen. Assoziierte Elektrolytverschiebungen:
  - **Erbrechen:** Durch den Verlust von Magensaft werden Chlorid und H^+ abgegeben, was zu einer metabolischen Alkalose führen kann.
  - **Durchfall:** Durch Verlust von alkalischen Körperflüssigkeiten (Galle, Pankreassaft) kommt es zur metabolischen Azidose.

Osmolalität:

DEFINITION
- **Osmolalität:** Konzentration aller gelösten Teilchen/kg Lösungswasser (Normwert: 280–296 mOsmol/kg H_2O)
- **Osmolarität:** Konzentration aller gelösten Teilchen/l Lösungswasser.

MERKE Abschätzung der Plasmaosmolalität: 2 × Na^+ + Harnstoff + Glukose (Angaben in mmol/l)

Physiologisch nicht (oder kaum) vorkommende osmotisch wirksame Teilchen (z. B. Alkohol) werden dabei jedoch nicht berücksichtigt. Im klinischen Alltag kann zur schnellen Schätzung der Osmolalität vereinfachend auch die doppelte Na^+-Konzentration herangezogen werden.

MERKE Wichtige Differenzialdiagnosen bei deutlich erhöhter Osmolalität (> 310 mmol/l): Diabetes mellitus, Urämie, hoher Alkoholspiegel.

Flüssigkeitsverteilung: Die Verteilung der Flüssigkeit zwischen den Kompartimenten des Körpers wird durch den osmotischen, onkotischen und hydrostatischen Druck reguliert:

Tab. 7.1 Verteilung des Wassers im Körper

Körperkompartiment	Verhältnis	Volumen absolut (Mann, 80 kg)
Gesamtkörper	60% des Körpergewichts	48 l
Intrazellulärraum	40% des Körpergewichts	32 l
Extrazellulärraum	20% des Körpergewichts	16 l
Interstitium	⅔ des EZR	10,6 l
Intravasal	⅓ des EZR	5,3 l

Tab. 7.2 Flüssigkeitsumsatz eines Erwachsenen (80 kg) pro Tag

Aufnahme: 2500 ml		Abgabe: 2500 ml	
Flüssigkeit	1000–1500 ml	Niere	1000–1500 ml
feste Nahrung	700 ml	Haut + Lunge	900
Oxidationswasser	300 ml	Darm	100

Osmotischer Druck: Dieser entsteht, wenn in 2 Flüssigkeitskompartimenten, die durch eine semipermeable Membran (z. B. Zellmembran) getrennt sind, unterschiedliche Elektrolytkonzentrationen herrschen. Durch den osmotischen Druck kommt es zu einer Bewegung des Wassers durch die Membran in Richtung der Flüssigkeit mit der höheren Osmolalität.

DEFINITION **Isotonie:** Gleichheit zweier Lösungen hinsichtlich ihres osmotisch wirksamen Drucks, z. B. intrazelluläre und extrazelluläre Flüssigkeit.

Onkotischer (kolloidosmotischer) Druck: Der onkotische Druck wird durch Kolloide (= Makromoleküle, v. a. Proteine) hervorgerufen. Er spielt besonders an Membranen eine Rolle, die für kleine Moleküle (Elektrolyte) durchlässig sind (z. B. glomeruläre Basalmembran, Kapillarbett). Im Blutplasma wird er überwiegend durch intravasale Proteine, v. a. Albumin, bestimmt. Indem er dem hydrostatischen Druck in den Gefäßen entgegenwirkt, hält er physiologischerweise Flüssigkeit im Intravasalraum. Kommt es im Rahmen von Pathologien zum Verlust von Proteinen (Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom), sinkt der onkotische Druck des Plasmas, wodurch sich der Wasserausstrom ins Interstitium erhöht. Es entstehen Ödeme.

Hydrostatischer Druck: Der hydrostatische Druck wird im arteriellen Bereich im Wesentlichen durch den vom Herzen aufgebauten Blutdruck gebildet. Im venösen Schenkel überwiegt die Schwerkraft der Wassersäule. Vermindert sich der venöse Rückstrom zum Herzen (z. B. Rechtsherzinsuffizienz), erhöht sich der hydrostatische Druck und Wasser wird aus den Gefäßen gepresst (Ödeme).

MERKE Albumin ist der wesentliche Träger des onkotischen Drucks.

Tab. 7.3 Elektrolytverteilung im Intrazellulär- und Extrazellulärraum

Ion	Intrazellulärraum	Extrazellulärraum	
		Plasma	Interstitium
Kationen			
Na^+	15 mval/l	141 mval/l	143 mval/l
K^+	140 mval/l	4 mval/l	4 mval/l
Ca^{2+}	–	5 mval/l	2,6 mval/l
Mg^{2+}	30 mval/l	2 mval/l	1,4 mval/l
Anionen			
Cl^-	8 mval/l	103 mval/l	115 mval/l
Bicarbonat	15 mval/l	25 mval/l	28 mval/l
Phosphat/organische Säuren	87 mval/l	6 mval/l	7 mval/l

Elektrolytverteilung in IZR und EZR: Die Elektrolytverteilung im Intrazellulär- und Extrazellulärraum unterscheidet sich erheblich (Tab. 7.3). Im IZR ist Kalium das überwiegende Kation, im EZR Natrium. Das Hauptanion im IZR ist Phosphat, im EZR Chlorid. Die unterschiedlichen Elektrolytverteilungen werden durch aktive Transportprozesse durch die Zellmembran (z. B. Na^+-K^+-ATPase) aufrechterhalten.

Osmo- und Volumenregulation: Der **Volumenhaushalt** wird durch aktive Ausscheidung bzw. Retention von **Natrium** reguliert. Die Regulation der **Osmolalität** erfolgt durch Ausscheidung bzw. Retention von **freiem Wasser**. Zur Steuerung bedient sich der Körper der folgenden 4 Mechanismen, wobei die ersten beiden Mechanismen überwiegend der Volumenregulation und die letzten beiden Mechanismen im Wesentlichen der Osmoregulation dienen.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS): Die Macula densa, die dem distalen Tubulus anliegt und die dortige Na^+-Konzentration misst, ist das Steuerungsorgan des RAAS. Bei Volumenmangel wird im proximalen Tubulus vermehrt Na^+ rückresorbiert, wodurch sich die Na^+-Konzentration am distalen Tubulus vermindert. Dies induziert im juxtaglomerulären Apparat die Sekretion von Renin, einer Protease, die durch proteolytische Spaltung aus dem Präprotein Angiotensinogen das Angiotensin I bildet. In der Lunge entsteht daraus mithilfe des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) Angiotensin II, welches zur Vasokonstriktion und zur Freisetzung von Aldosteron führt. Aldosteron bewirkt im distalen Tubulus die verstärkte Rückresorption von Natrium. Dadurch führt das RAAS zu einer Zunahme des extrazellulären und damit auch des intravasalen Volumens.

Natriuretische Peptide: Die natriuretischen Peptide ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (brain natriuretic peptide) werden in den Myokardzellen des Vorhofs (ANP) bzw. des gesamten Myokards (BNP) gebildet. Stimulationsreiz ist die Dehnung der Myokardzellen als Ausdruck einer Volumenüberlastung des Herzens. Beide Peptide bewirken eine erhöhte Ausscheidung von Natrium, indem sie die Nierendurchblutung erhöhen. Auch eine direkte Wirkung am Tubulus wird vermutet. BNP und pro-BNP können zur Diagnose einer Herzinsuffizienz herangezogen werden.

Antidiuretisches Hormon: Primärer Stimulationsreiz für die Sekretion des im Hypothalamus gebildeten ADH ist die Aktivierung hypothalamischer Osmorezeptoren. Steigt die Osmolalität des Extrazellulärraums, so wird die Ausschüttung von ADH erhöht. Dadurch wird die Rückresorption von freiem Wasser in den Sammelrohren der Niere gefördert. Die Osmolalität sinkt. Bei Anstieg des intravasalen Drucks können Barorezeptoren in den Herzvorhöfen und großen Gefäßen die ADH-Ausschütung vermindern und somit die Urinausscheidung fördern (Gauer-Henry-Reflex). Bei stark herabgesetztem intravaskulärem Druck wird zur Aufrechterhaltung des arteriellen

Blutvolumens eine Verminderung der Osmolarität in Kauf genommen.

Durstmechanismus: Bei steigender Serumosmolalität wird im thalamischen Durstzentrum das Durstgefühl mit dem Ziel der erhöhten Wasseraufnahme stimuliert.

7.2 Störungen des Natrium- und Wasserhaushalts

Störungen des Wasserhaushalts sind eng mit Störungen des Natriumhaushalts gekoppelt, da das Extrazellulärvolumen in erster Linie durch die Natriumkonzentration bestimmt wird. Veränderungen des Natrium- und Wasserhaushalts sind keine eigenständigen Krankheitsbilder, sondern Folge einer Deregulation im Rahmen von Grunderkrankungen. Während die Begriffe **Hyper- und Hypohydratation** Volumenveränderungen des gesamten Extrazellulärraums beschreiben, begrenzen die Begriffe **Hyper- und Hypovolämie** sich auf den Volumenstatus des intravasalen Raums.

Steckbrief Natrium: Natrium ist das Hauptkation des Extrazellulärraums und hat physiologisch eine Konzentration von 135–145 mmol/l. Natrium spielt eine bedeutende Rolle für das Volumen und die Osmolalität des EZR. Dabei ist zu unterscheiden zwischen dem Gesamtbestand des Natriums, welcher sich auf das Volumen auswirkt, und der Natriumkonzentration, welche die Osmolalität beeinflusst. Der Natriumgradient zwischen EZR und IZR ist grundlegend für die Erregbarkeit der Zelle. Veränderungen der Natriumkonzentration führen zu Funktionsstörungen der Zelle, die sich bei ausgeprägter Störung klinisch durch zentralnervöse Symptome manifestieren.

MERKE Hyper- bzw. Hypovolämien betreffen nur den Intravasalraum, Hyper- bzw. Hypohydratationen den gesamten Extrazellulärraum.

7.2.1 Hypovolämie

DEFINITION Verminderung des im Kreislauf zirkulierenden (intravasalen) Blutvolumens.

Ätiologie: Die häufigste Ursache der isolierten Hypovolämie ist die akute Blutung. Auch Flüssigkeitsverluste, die extravasale Bereiche des Extrazellulärraums betreffen (z. B. Erbrechen), können zur Hypovolämie führen.

Klinik: Klinische Zeichen der Hypovolämie sind Tachykardie, Oligurie und Hypotonie. Durch Druck auf das Nagelbett oder die Haut des Brustkorbs kann die Kapillarfüllung beurteilt werden, die bei Hypovolämie vermindert ist (verlängerte Blutfüllungszeit nach Druck auf Nagelbett).

Therapie: Volumensubstitution (s. auch hypovolämischer Schock im Kap. Notfallmedizin S. B 25).

7.2.2 Hypervolämie

DEFINITION Erhöhung des im Kreislauf zirkulierenden (intravasalen) Blutvolumens.

Ätiologie: Neben der Herzinsuffizienz kann auch eine Niereninsuffizienz Ursache einer Hypervolämie sein. Dabei kommt es bei einem zusätzlichen Überangebot von Flüssigkeit zur Hypervolämie, während ein erhöhtes Flüssigkeitsangebot bei gesunden Nieren rasch durch Diurese kompensiert wird. Hypervolämie beim Nierengesunden findet sich nur sehr selten, z. B. bei akuter Überinfusion von Blutkonserven oder Albumin-Lösung.

Klinik und Diagnostik: Das klinische Erscheinungsbild wird dominiert von den Zeichen der Überwässerung:
- Husten, Dypnoe, feuchte Rasselgeräusche durch Lungenödem
- Hypertonie (kann bei ursächlicher Herzinsuffizienz fehlen), gestaute Halsvenen, gestaute Venen am Zungengrund
- Gewichtszunahme.

Therapie:
- **kausal:** Therapie der Grunderkrankung
- **Diurese:** Gabe eines schnell wirksamen Schleifendiuretikums (z. B. Furosemid)
- **Hämodialyse:** Indikation zur Hämodialyse s. S. 369.

7.2.3 Dehydratation

Einteilung: Dehydratationen werden abhängig von der Serumosmolalität eingeteilt, die im Wesentlichen von der Serumnatriumkonzentration beeinflusst wird (s. o.). Man unterscheidet (Tab. 7.4):
- hypotone Dehydratation: Serumosmolalität vermindert
- isotone Dehydratation: normale Serumosmolalität
- hypertone Dehydratation: Serumosmolalität erhöht.

Dehydrationen betreffen primär den Extrazellulärraum. Durch Elektrolytverschiebungen wird sekundär aber auch der Intrazellulärraum beeinflusst (z. B. Zellschwellung bei hypotoner Dehydratation).

Ätiologie: Drei Mechnismen sind von Bedeutung:
- Flüssigkeitsverluste über den Gastrointestinaltrakt (z. B. Diarrhö, Erbrechen), die Nieren (z. B. Polyurie, Diuretikatherapie) oder die Haut (z. B. vermehrtes Schwitzen, Verbrennungen)
- verminderte Flüssigkeitsaufnahme (häufig bei alten Menschen)
- Flüssigkeitsverluste in den 3. Raum (z. B. Aszites, Pleuraerguss, Verlust ins Gewebe bei nephrotischem Syndrom).

Klinik: Typische klinische Zeichen der Dehydratation sind trockene Schleimhäute, reduzierte Venenfüllung, stehende Hautfalten, niedriger Blutdruck, Tachykardie und Oligurie. In schweren Fällen kann Benommenheit hinzukommen.

Tab. 7.4 Einteilung der Dehydratation

	isotone Dehydratation	hypotone Dehydratation	hypertone Dehydratation
Definition	extrazellulärer Natrium- und Wasserverlust mit normaler Serumosmolalität („Wasserverlust = Salzverlust")	extrazelluläre Dehydratation + intrazelluläres Ödem („Wasserverlust < Salzverlust")	Verminderung des extrazellulären + intrazellulären Volumens („Wasserverlust > Salzverlust")
Ätiopathogenese	renal: Polyurie, Diuretikatherapie, Morbus Addison extrarenal: Durchfall, Erbrechen, Verluste in den „3. Raum" (Ileus, Peritonitis), Verbrennungen etc.	• Ätiologie: Wie bei isoton (v. a. gastrointestinale Flüssigkeitsverluste,Salzverlust bei AGS, zystische Fibrose, Diuretika, vermehrtes Schwitzen); • Pathogenese: vermindertes extrazelluläres Volumen → ADH-Sekretion → renale Wasserrückresorption (evtl. auch iatrogen mitbedingt durch hypotone Flüssigkeitssubstitution bei Dehydratation). Hyponatriämie führt zur Volumenzunahme im IZR→ Zellschwellung →intravasaler Flüssigkeitsmangel verstärkt	Atiologie: zu geringe Trinkmenge, hyperosmolare Nahrung, Diabetes mellitus oder insipidus, Fieber, Verbrennungen; Pathogenese: osmotischer Gradient führt zu intrazellulärem Wassermangel → intravasaler Flüssigkeitsmangel durch Ausstrom intrazellulärer Flüssigkeit abgeschwächt
Klinik	Symptome der Hypovolämie: Durst, Tachykardie, Oligurie	• Symptome der Hypovolämie (deutlich ausgeprägt): Durst, Tachykardie, Oligurie, Kollapsneigung • zerebrale Symptome: Benommenheit, Verwirrtheit, Krämpfe (Zellschwellung der Neurone)	Symptome der Hypovolämie (gering ausgeprägt → Kreislauf relativ stabil): Exsikkose-Zeichen: • trockene Haut und Schleimhäute, stehende Hautfalten • starker Durst • Benommenheit
Diagnostik	Serumnatrium + Osmolalität normal, spezifisches Uringewicht erhöht (bei normaler Nierenfunktion)	Serumnatrium + Osmolalität vermindert	Serumnatrium + Osmolalität erhöht
Therapie	isotone Flüssigkeitssubstitution	langsame Na^+-Substitution	Flüssigkeitssubstitution mit Kombination aus Glukoseinfusion (5 %) und isotonen Lösungen, langsamer Elektrolytausgleich

Diagnostik:

- **Labor:** Serumnatrium, Serumosmolalität, Hämatokrit, MCV
- **klinischer Aspekt:** u. a. stehende Hautfalten, trockene Zunge
- **engmaschige Kontrolle** (bei schwerer Dehydratation): Blutdruck, Nierenausscheidung, ZVD.

Therapie: Die Therapie sollte – wenn möglich – kausal erfolgen. Symptomatisch therapiert wird durch:

- **Flüssigkeitssubstitution** (oral oder parenteral): Die parenterale Flüssigkeitssubstitution mit Vollelektrolytlösungen muss bei herz- und niereninsuffizienten Patienten vorsichtig erfolgen, um einer Überwässerung mit Lungenödem etc. vorzubeugen. Kolloidale Volumenersatzmittel sollten kaum noch eingesetzt werden, da sie das extravasale Flüssigkeitsdefizit verstärken.
- **Elektrolytüberwachung** und ggf. -ausgleich.

7.2.4 Hyperhydratation

DEFINITION Vermehrte Flüssigkeit im EZR.

Genauso wie bei der Hypohydratation werden auch bei der Hyperhydratation 3 Arten unterschieden (**Tab. 7.5**).

Ätiologie/Pathogenese: Eine Hyperhydratation entsteht als Folge erhöhter **Natrium-Retention**, **erhöhter Flüssigkeitszufuhr** oder **erhöhter Wasserretention.** Häufige Krankheitsbilder, die zu einer Hyperhydratation führen können, sind:

- Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz
- Hypoproteinämie (z. B. Hypalbuminurie bei Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom; der Flüssigkeitsverlust in den Extrazellulärraum induziert eine kompensatorische Antidiurese)
- hormonelle Regulationsstörungen:
  - Hyperaldosteronismus
  - evtl. SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), hat aber meist ein etwa normales Extrazellulärvolumen.

Klinik:

- Gewichtszunahme, Ödeme (Lunge, Extremitäten), Pleuraergüsse, Aszites, Tachykardie, Venenstauung
- zerebrale Symptome: bei Abweichungen der Natriumkonzentration (hyper-/hypoton): Benommenheit.

Diagnostik: In der körperlichen Untersuchung können sich feuchte RGs als Zeichen des Lungenödems finden. Im Labor kann mittels der Serumnatriumkonzentration in

Tab. 7.5 Einteilung der Hyperhydratation

Parameter	isotone Hyperhydratation	hypotone Hyperhydratation	hypertone Hyperhydratation
Natriumkonzentration (Serum)	normal	vermindert	erhöht
Hämatokrit	vermindert		
MCV	normal	erhöht	vermindert
Serumproteinkonzentration	vermindert		

hypo-, iso- und hypertone Hyperhydratation unterteilt werden.

Therapie: An erster Stelle steht die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung. Zur symptomatischen Therapie sind folgende Maßnahmen geeignet:
- Flüssigkeitsbilanzierung: Kontrolle von Ein- und Ausfuhr (Flüssigkeitsrestriktion, Salzrestriktion). Tägliches Wiegen
- Diurese mit Thiazid-/Schleifendiuretika evtl. in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika:
  - hypertone Hyperhydratation: Diuretika + 5 % Glucose
  - hypotone Hyperhydratation: Diuretika + NaCl
  - isotone Hyperhydratation: Diuretika
- ggf. Dialyse bei Überwässerung infolge Niereninsuffizienz.

7.2.5 Ödeme

DEFINITION Pathologische Ansammlung von Flüssigkeit im Interstitium (s. auch Leitsymptome S. C 16 und Pathologie S. C 289).

Ätiopathogenese: Pathogenetisch kommen folgende Ursachen in Frage:
- **physiologische Ödeme:** nach langem Stehen oder Sitzen
- **hydrostatische Ödeme:** durch Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren bei Rechtsherzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Venenthrombose
- **onkotische Ödeme:** Verminderung des onkotischen Drucks im Plasma durch Hypalbuminämie bei Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom oder exsudativer Enteropathie
- **erhöhte Kapillarpermeabilität:** z. B. posttraumatisch, entzündlich, allergisch, maligne bedingt
- **Lymphödem:** z. B. postoperativ (v. a. am Arm nach Mammakarzinom), nach Verletzungen, idiopathisch
- **idiopathisch:** ungeklärte Genese.

Diagnostik: Anamnestisch sollte v. a. nach Vorerkrankungen, aber auch nach Verletzungen oder Entzündungen in der Vorgeschichte gefragt werden. Bei der Inspektion sollte v. a. die untere Extremität beachtete werden, an der sich Ödeme schon sehr früh im Unterschenkel- und Knöchelbereich zeigen. Die **Inspektion** kann auch grobe Hinweise auf die Genese des Ödems geben. So finden sich beim Lymphödem eine tonnenförmige Umfangsvermehrung des Unterschenkel und eine Beteiligung von Füßen und Zehen. Bei Ödemen kardialer, venöser oder renaler Ursache sind die Zehen dagegen nicht betroffen. Bei renaler Genese finden sich häufig Lidödeme.

Bei der **Palpation** sollte das Gewebe mit der Daumenkuppe über mehrere Sekunden eingedrückt werden. Geeignete Lokalisationen dafür sind die Tibiavorderkante und der Knöchelbereich. Ist ein Ödem vorhanden, so bleibt die Delle bestehen, nachdem der Daumen weggenommen wurde. Lymphödeme lassen sich in späteren Stadien nicht mehr wegdrücken.

Differenzialdiagnostisch ist an ein Myxödem (Hypothyreose) oder Lipödem zu denken. Jedoch hinterlässt der Fingerdruck hierbei keine Dellen in der Haut.

Therapie:
- Therapie der Grundkrankheit
- Flüssigkeitsbilanzierung: Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr, tägliche Gewichtskontrolle
- Flüssigkeits-/Kochsalzrestriktion
- Kompressionsbehandlung (bei CVI).

Diuretikatherapie: Die Diuretikatherapie fördert die Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten und dient der Verminderung des extrazellulären Volumens. Die Wahl des Diuretikums orientiert sich in erster Linie an der Grunderkrankung:
- **renale bzw. kardiale Ödeme:** In der **Akuttherapie** sind Schleifendiuretika geeignet, da sie eine schnelle und starke Diurese induzieren. Insbesondere bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz haben Schleifendiuretika noch eine gute diuretische Wirkung. In der **Langzeittherapie** eignen sich hingegen Thiazide, ggf. in Kombination mit Kaliumsparenden Diuretika, da sie einen milden und länger andauernden Effekt haben.
- **Leberzirrhose/Aszites:** Hier werden Aldosteronantagonisten eingesetzt, da durch die Leberinsuffizienz meist ein ausgepräger Hyperaldosteronismus vorliegt.

PHARMA

7.2.6 Hyponatriämie

DEFINITION Serumnatrium < 135 mmol/l (bei Kindern < 130 mmol/l)

Ätiopathogenese: Die Natriumkonzentration im Blut wird reguliert durch Wasseraufnahme (Durst) und Wasserausscheidung (ADH-vermittelt). Hyponatriämien können nach dem osmotischen Druck eingeteilt werden (**Tab. 7.6**).

Die Hyponatriämie ist entweder Folge eines Netto-**Natriumverlusts** oder einer **Natriumverdünnung** durch relative Erhöhung von freiem Wasser. Während die Verlusthyponatriämien i. d. R. mit einer Reduktion des Extrazellulärvolumens einhergehen, manifestieren sich Verdünnungshyponatriämien meist in einem gleichbleibenden bis erhöhten Extrazellulärvolumen.

Natriumverlust:
- **gastrointestinal:** Erbrechen, Diarrhö, chirurgische Fisteln; Verluste in den 3 Raum bei Ileus, Peritonitis, Pankreatitis
- **renal:** Diuretikatherapie, Natriumverlustniere bei chronischer Niereninsuffizienz, osmotische Diurese, Mineralokortikoidmangel.

Natriumverdünnung:
- erhöhte ADH-Sekretion:
  - reaktiv als Folge von Traumen, Verbrennungen, Operationen, endokrinen Störungen (Glukokortikoidmangel, Hypothyreose)

Tab. 7.6 Einteilung der Hyponatriämien

	isoosmolare Hyponatriämie	hypoosmoläre Hyponatriämie			hyperosmolare Hyponatriämie
		Extrazellulärvolumen im Normbereich	extrazellulärer Volumenmangel	extrazellulärer Volumenüberschuss	
Osmolalität (mOsmol/kg)	< 280–296	< 280			> 296
Vorkommen	bei deutlicher Hyperlipidämie und Hyperproteinämie (Na^+ im Gesamtplasma vermindert, im Plasmawasser normal)	bei gestörter ADH-Sekretion oder -Wirkung, z. B. SIADH (s. o.), Hypothyreose, Glukokortikoidmangel	renaler (z. B. Diuretika, Mineralokortikoidmangel) oder extrarenaler (Diarrhö, Verbrennungen) Na^+- und Flüssigkeitsverlust	Dilutionshyponatriämie: Na^+- und Wasserretention, z. B. bei Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose	bei Hyperglykämie oder hypertonen Infusionen (z. B. Glukose, Mannitol)

- pathologisch bei SIADH (= inadäquate ADH-Sekretion, die mit hypoosomolarer Hyponatriämie und verminderter Ausscheidung von freiem Wasser einhergeht, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 296)
- verminderte Wasserausscheidung durch renale Minderperfusion bei Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder hepatorenalem Syndrom infolge Leberrzirrhose
- erhöhte Wasserzufuhr: Polydipsie, iatrogene Hyperinfusion
- Hypoproteinämie bei Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom: Der Abfall des onkotischen Drucks im Inravasalraum führt zu einer Hypovolämie und in der Folge zu kompensatorischer ADH-Sekretion und Rückresorption von freiem Wasser.

MERKE Die häufigsten Ursachen der Hyponatriämie sind ein vermindertes zirkulierendes Blutvolumen und das SIADH.

Von **Pseudohyponatriämie** spricht man, wenn die Na^+-Konzentration bezogen auf den Wasseranteil im Plasma normal ist, aber bezogen auf das gesamte Volumen des Plasmas, in das auch nichtwässrige Anteile wie z. B. die Blutfette eingehen, erniedrigt ist. Bei **Hypertriglyzeridämie** oder **Hyperproteinämie** sinkt der Wassergehalt des Blutplasmas, wodurch die Natriumkonzentration im Gesamtplasma sinkt, während sie im Plasmawasser normal ist

Hohe Glukosespiegel (auch Mannitol, Sorbitol) führen über eine Erhöhung der Plasmaosmolalität zu einem Ausstrom von Wasser aus den Zellen in den Extrazellulärraum, wodurch die Natriumplasmakonzentration (bei normalem Gesamtkörpernatrium) abnimmt.

Klinik: Je schneller und ausgeprägter sich eine Hyponatriämie entwickelt, desto schwerer sind die klinischen Symptome. Leichte oder sich über lange Zeit entwickelnde Hyponatriämien können **asymptomatisch** verlaufen. Gerade bei akut auftretenden Hyponatriämien kann es durch den Einstrom von freiem Wasser in die Zellen jedoch zum **Hirnödem** mit zerebralen Symptomen wie Lethargie, Benommenheit, Reizbarkeit, Desorientiertheit, Kopfschmerzen und Müdigkeit kommen. Auch Appetitlosigkeit, Übelkeit und Abschwächung der Muskeleigenreflexe können beobachtet werden. Bei schweren Hyponatriämien (< 110 mmol/l) treten zusätzlich Koma und Grand-mal-Anfälle auf. Darüber hinaus können Symptome der Grunderkrankung dominieren. Beruht die Hyponatriämie auf Flüssigkeitsverlusten, können diese auch von Zeichen der Exsikkose begleitet sein.

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach Ursachen (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diuretika, flüssigkeitsretinierende Pharmaka etc.) gesucht werden. Labortechnisch steht die Bestimmung der Elektrolyte (in Plasma und Urin), der Plasma- und Urinosmolalität und der Nierenfunktionsparameter im Vordergrund. Untersuchungen auf Hyperlipidämie und Hyperproteinämie können Hinweise auf Pseudohyponatriämie geben. **Abb. 7.1** zeigt das diagnostische Vorgehen bei Hyponatriämie.

Therapie: Die Therapie der Hyponatriämie richtet sich nach dem klinischen Schweregrad. Bei akuter Hyponatriämie mit neurologischen Symptomen ist eine vorsichtige Natriumsubstitution indiziert, wobei der Natriumspiegel um maximal 1 mmol/l/h bzw. 8 mmol/l/d angehoben werden sollte. Bei asymptomatischer Hyponatriämie stehen die Behandlung des Grundleidens und evtl. die Flüssigkeitsrestriktion (sofern das Volumen nicht bereits vermindert ist) im Vordergrund. Hyperhydratation sollte durch Flüssigkeitsrestriktion und Diurese, Dehydratation durch isotone Lösungen behandelt werden.

ADH-antagonistische Medikamente zur effektiven Therapie der Hyponatriämie (v. a. bei SIADH) sind seit Kurzem auf dem Markt (z. B. Tolvaptan). PHARMA

MERKE Bei zu schneller Korrektur des Natriumspiegels besteht das Risiko einer **zentralen pontinen Myelinolyse**. Typischerweise 2–6 Tage nach Natriumsubstitution entwickeln sich schlaffe Paresen, Augenmotilitätsstörungen, Dysphagie, Dysarthrie und Vigilanzstörungen bis zum Koma mit sehr schlechter Prognose.

7.2.7 Hypernatriämie

Definiton: Serumnatrium > 145 mmol/l

Ätiopathogenese: Die wichtigste Ursache der Hypernatriämie ist ein überproportionaler Wasserverlust. Weitere Ursachen können eine Salzüberladung durch massive orale Salzzufuhr oder übermäßige Infusion von hypertonen Lösungen sein. Im Vergleich zur Hyponatriämie ist die Hypernatriämie ein seltenes Krankheitsbild, welches nur

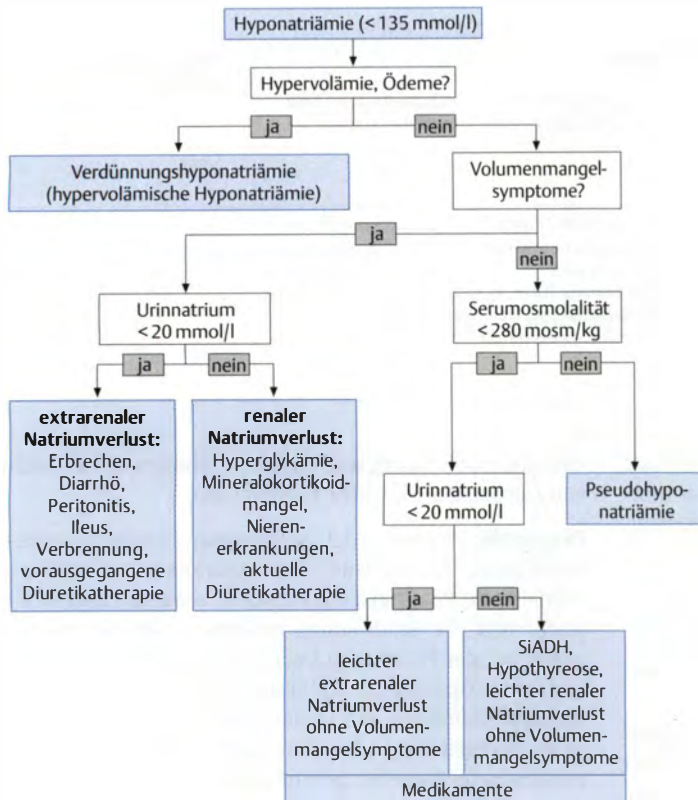


Abb. 7.1 Diagnostischer Algorithmus bei Hyponatriämie. [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

bei Störung des Durstmechanismus oder verhinderter adäquater Flüssigkeitszufuhr auftritt.

Einteilung und Ursachen der Hypernatriämie:

- Verlust freien Wassers:
  - renaler Wasserverlust: zentraler bzw. nephrogener Diabetes insipidus
  - osmotische Diurese: z. B. Glukosurie (Diabetes mellitus)
  - Perspiratio insensibilis: Schweiß, Fieber, Verbrennungen
  - gastrointestinal: Erbrechen, Diarrhö.
- Salzüberladung:
  - übermäßige Salzzufuhr (v. a. iatrogen)
  - Natriumretention bei Hyperaldosteronismus.

PATHO

Bei Hypernatriämie fließt osmotisch bedingt freies Wasser aus den Zellen in den Extrazellulärraum. Je nach Schweregrad kommt es zur Dehydratation der Hirnzellen mit nachfolgender neurologischer Symptomatik.

Klinik: Die Patienten entwickeln starkes Durstgefühl sowie Polyurie und allgemeine Schwäche. Bei raschem Anstieg des Serumnatriums entwickeln sich u. a. Übererregbarkeit, Hyperreflexie, Ataxie, Apathie, Krampfanfälle und Bewusstseinstrübung bis hin zum Koma.

Komplikationen: Eine ausgeprägte Hypernatriämie führt zu einem Wasserausstrom aus den Zellen. Das schrumpfende Hirnvolumen kann Risse an den Brückenvenen und den Gefäßen des Hirnparenchyms verursachen, wodurch die Gefahr einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Hirnblutung entsteht. Bei Korrektur der Hypernatriämie kann es aufgrund hirneigener Kompensationsmechanismen der Hypernatriämie zu gefährlicher reaktiver Hirnschwellung kommen.

Diagnostik: Der Hydratationszustand des Patienten sollte geprüft werden, um zwischen Wasserverlust und Natriumexzess unterscheiden zu können. Klinisch ist eine orientierende Untersuchung des Volumenstatus durch Blutdruckmessung, Beurteilung der Halsvenenfüllung und Untersuchung auf Ödeme möglich. Im Labor können Urinosmolalität, Urinvolumen, Natrium im Spontanurin und Plasmaglukose bestimmt werden. **Abb. 7.2** zeigt den diagnostischen Algorithmus bei Hypernatriämie.

Therapie: Im Vordergrund steht die Therapie der Grunderkrankung. Bei einer **hypovolämischen Hypernatriämie** kann eine Volumensubstitution mit 5 %-Glukoselösung durchgeführt werden. Durch Verstoffwechselung der Glukose bleibt freies Wasser zum Hypernatriämieausgleich im EZR zurück. Bei **hypervolämischer Hypernatriämie** muss zusätzlich zur 5 %-Glukoselösung die Diurese mit Schleifendiuretika angestoßen werden.

7.3 Störungen des Kaliumhaushalts

Steckbrief Kalium: Kalium ist das wichtigste Kation des IZR. Etwa 98 % des körpereigenen Kaliums befinden sich intrazellulär, nur 2 % extrazellulär. Deshalb hat der Kaliumwert im Serum (Norm 3,6–5,0 mmol/l) wenig Aussagekraft über den Gesamtkaliumhaushalt.

Regulation des Kaliumhaushalts: Kalium wird oral aufgenommen. Ausgeschieden wird es zu 90 % renal, zu 10 %

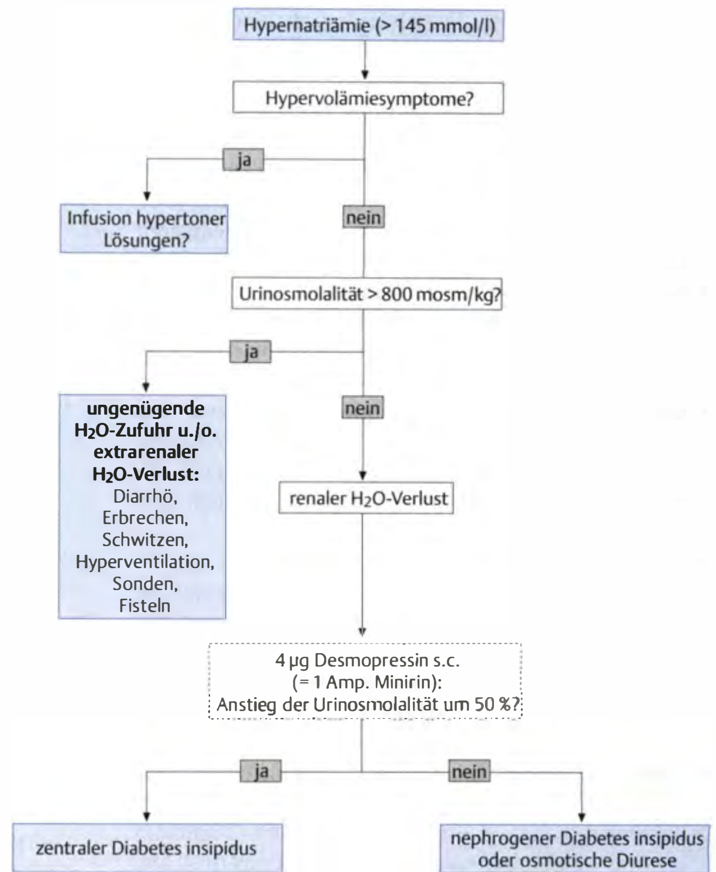


Abb. 7.2 Diagnostisches Vorgehen bei Hypernatriämie. [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

enteral. Die enterale Ausscheidung kann bei Niereninsuffizienz kompensatorisch erhöht werden. Die renale Kaliumausscheidung wird über die distal-tubuläre Rückresorption des glomerulär filtrierten Kaliums sowie die Kaliumsekretion im Sammelrohr reguliert, wobei die renale Kaliumsekretion mit zunehmender Diurese ansteigt. Neben Mineralokortikoiden wirken auch Glukokortikoide kaliuretisch und können eine Hypokaliämie verursachen.

Kaliumverteilung: Die Verteilung des Kaliums zwischen Intra- und Extrazellulärraum wird durch folgende Faktoren beeinflusst:

- **Säure-Basen-Haushalt:** Je nach pH-Wert können intrazelluläre K^+-Ionen im Austausch gegen H^+-Ionen aus der Zelle transportiert werden, um den extrazellulären pH-Wert konstant zu halten. Bei einer Azidose kommt es zu einem vermehrten Einstrom von H^+-Ionen in die Zelle, die Serumkaliumkonzentration steigt. Umgekehrt werden bei einer Alkalose vermehrt H^+-Ionen in den EZR transportiert, die Serumkaliumkonzentration sinkt.
- **Insulinkonzentration:** Insulin bewirkt den Kotransport von Glukose und Kalium nach intrazellulär. Diesen Mechanismus macht man sich auch therapeutisch bei der Therapie der Hyperkaliämie zunutze (s. u.).
- **Osmolalität:** Bei Zunahme des extrazellulären osmotischen Gradienten fließt Wasser aus den Zellen nach außen. Die Volumenverschiebung hat auch eine Elektrolytverschiebung mit Ausstrom des Kaliums aus der Zelle zur Folge.
- **β-adrenerge Stimulation:** Ähnlich wie Insulin bewirken Sympathomimetika (Adrenalin, Bronchodilatatoren) eine Verschiebung von Kalium in die Zellen.
- **Aldosteron und Glukokortikoide:** Diese Hormone führen v. a. bei vorausgehendem Hormonmangel zum Kaliumtransport in die Zelle.

PATHO

Pathophysiologie: Der Kaliumgradient zwischen IZR und EZR wird durch die Na^+-K^+-ATPase aktiv aufrechterhalten und ist wesentlich verantwortlich für das Ruhemembranpotenzial der Zelle. Veränderungen der Kaliumkonzentration beeinflussen die elektrische Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Pathologische Veränderungen der Kaliumkonzentration betreffen i. d. R. den EZR.

Hypokaliämie: Sie führt durch eine Verminderung des Ruhemembranpotenzials zu einer verminderten neuromuskulären Erregbarkeit. Ursächlich ist eine Hyperpolarisation des K^+-Gleichgewichtspotenzials. Klinisch kommt es v. a. zu Lähmungserscheinungen und kardialen Symptomen (Herzrhythmusstörungen).

Hyperkaliämie: Steigert das Ruhemembranpotenzial und dadurch die neuromuskuläre Erregbarkeit. Ursache hierfür ist eine Depolarisation des K^+-Gleichgewichtspotenzials, die ebenfalls zu Lähmungserscheinungen und gefährlichen Herzrhythmusstörungen führt.

Diagnostik: Die Diagnostik zielt darauf ab, einerseits die Schwere der Kaliumstörung zu beurteilen, andererseits die Ursache der Kaliumstörung (Kaliumaufnahme, -ausscheidung oder -verteilungsstörung zwischen IZR und EZR) zu erkennen.

- **Serumelektrolyte:** Es ist zu beachten, dass Kaliumwerte bei zu langem Stehen der Blutproben fälschlicherweise erhöht sein können (durch Freisetzung intrazellulären Kaliums bei Hämolyse → Pseudohyperkaliämie).
- **Nierenretentionsparameter:** Erhöhung der Nierenretentionsparameter deutet auf eine renale Genese einer Hyperkaliämie, z. B. im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz, hin.
- **Säure-Basen-Haushalt:** Die Kaliumwerte im Serum sind nur in der Zusammenschau mit dem Säure-Basen-Haushalt (arterielle Blutgasanalyse) zu beurteilen. So kann bei einer Azidose eine Hypokaliämie „falsch normal" erscheinen.
- **EKG:** Gibt einen Hinweis darauf, inwieweit die gemessene Störung im Kaliumhaushalt Auswirkung auf die elektrische Erregbarkeit der Zelle hat. Hypo- und Hyperkaliämie zeigen typische EKG-Veränderungen (s. u.). Bei allen Veränderung des Kaliumwerts (außerhalb des Normbereichs) ist ein EKG obligat, um Herzrhythmusstörungen rechtzeitig zu erkennen.
- **Urinuntersuchung:** Erlaubt die Differenzierung zwischen renaler und extrarenaler Genese der Störung des Kaliumhaushalts. Kaliumkonzentrationen > 25 mmol/l im Urin deuten auf einen renalen Kaliumverlust hin, während Werte < 25 mmol/l eher auf extrarenale Ursachen hinweisen.

MERKE Alkalosen sind mit Hypokaliämie assoziiert, Azidosen mit Hyperkaliämie.

7.3.1 Hypokaliämie

DEFINITION Serumkalium < 3,6 mmol/l

Ätiopathogenese: Hypokaliämien entstehen entweder durch Veränderungen der Kaliumaufnahme bzw. -ausscheidung oder durch interne Verteilungsstörungen zwischen IZR und EZR (Verteilungshypokaliämie).

- **verlustbedingte Hypokaliämie:**
  - **intestinale** Verluste: Kaliumverlust durch Diarrhö, Erbrechen, Fisteln. Eine häufige Ursache für Hypokaliämie ist der Laxanzienabusus.
  - **renale** Verluste: z. B. bei Diuretikatherapie, primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus, chronischen interstitiellen Nephritiden, Polyurie
- **Verteilungshypokaliäme:** Verlagerung von Kalium aus dem EZR in die Zellen, z. B. bei Alkalose oder im Rahmen einer Insulintherapie (z. B. bei Behandlung des Coma diabeticum).

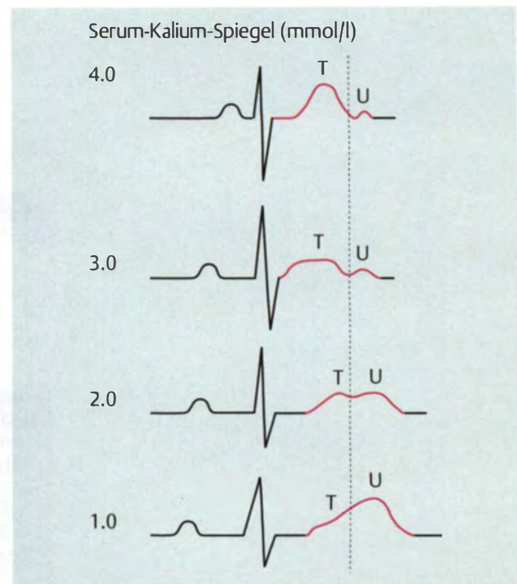


Abb. 7.3 **EKG-Veränderungen bei Hypokaliämie.** [aus: Schuster, Trappe, EKG-Kurs für Isabel, Thieme, 2009]

Klinik: Die Symptome sind umso ausgeprägter, je schneller sich die Hypokaliämie entwickelt. Es dominieren **neuromuskuläre** und **kardiovaskuläre** Funktionsstörungen:

- **neuromuskulär:** Als Folge der gestörten neuromuskulären Erregbarkeit kommt es zu Adynamie, Muskelschwäche und -krämpfen, Obstipation bis zum paralytischen Ileus, Abschwächung der Reflexe.
- **kardiovaskulär:** Es findet sich eine Neigung zu ventrikulären Arrhythmien. Die Digitalisverträglichkeit ist unter Hypokaliämie vermindert. Typische EKG-Veränderungen sind: Abflachung der T-Welle verbunden mit Senkung der ST-Strecke, U-Welle, mit zunehmender Hypokaliämie **Verschmelzung der T- und U-Welle** (**Abb. 7.3**).
- **weitere:**
  - Nephropathie mit Polyurie und Polydipsie aufgrund tubulärer Funktionsstörungen
  - Glukoseintoleranz aufgrund gestörter Insulinsekretion
  - metabolische Alkalose.

Chronische Hypokaliämien können auch symptomlos bleiben und lediglich im Labor auffallen.

MERKE Hypokaliämie erhöht die Digitalistoxizität!

Diagnostik: Neben Anamnese und Klinik können labortechnische Untersuchungen wie Elektrolytbestimmung in Serum und Urin, Untersuchung des Säure-Basen-Status etc. zur Ursachensuche durchgeführt werden. **Abb. 7.4** zeigt das diagnostische Vorgehen bei Hypokaliämie.

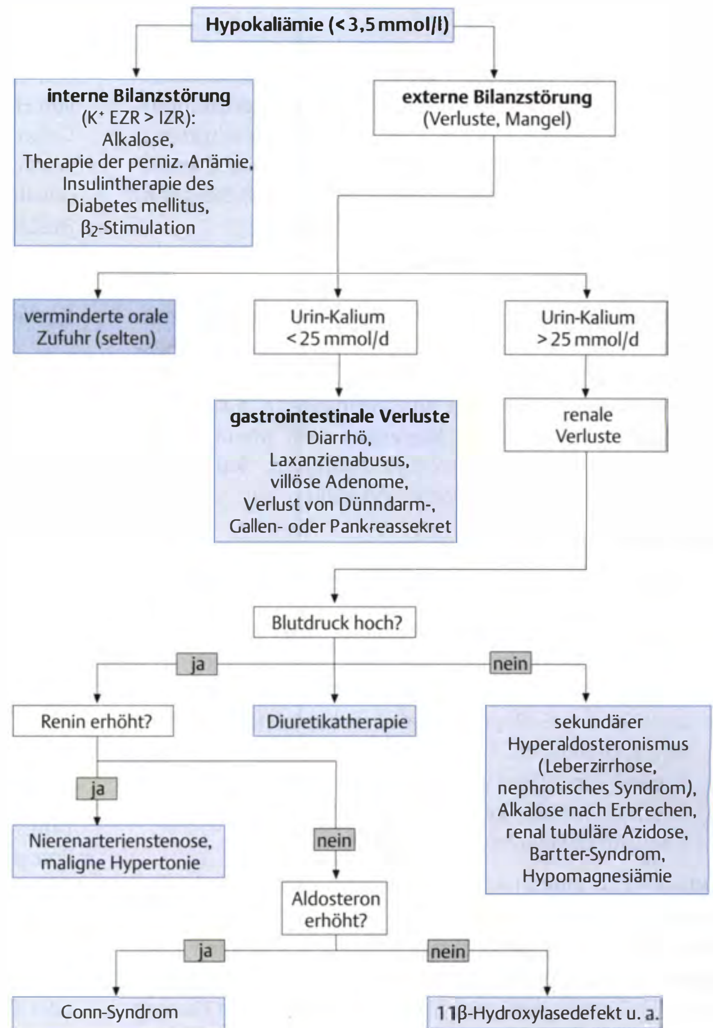


Abb. 7.4 Diagnostisches Vorgehen bei Hypokaliämie.
[aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

Therapie:

- **kausal:** Beseitigung der auslösenden Ursache (z. B. Austausch von kaliuretischen Diuretika durch kaliumsparende Diuretika)
- **symptomatisch:** Kaliumsubstitution durch kaliumreiche Ernährung (Bananen, Tomaten) oder parenterale Zufuhr.
- **orale Kaliumsubstitution** mit Kaliumsalzen (KCl). Kalium muss in verdünnter Form verabreicht werden (z. B. Brausetabletten, Retardtabletten), da hohe Konzentrationen lokale Schleimhautschäden im Gastrointestinaltrakt auslösen können. Bei intakter Nierenfunktion ist eine orale Überdosierung von Kalium kaum möglich.
- bei ausgeprägter Hypokaliämie mit EKG-Veränderungen: **intravenöse Infusion von Kalium.** Bei peripheren Venenzugängen sollte die Gabe nicht > 20 mmol/h betragen, da hohe Kaliumkonzentrationen das Gefäßendothel reizen. Auch ein zentraler Zugang erlaubt wegen der höheren Gefahr von Herzrhythmusstörungen keine höheren Infusionsraten.

PHARMA

7.3.2 Hyperkaliämie

DEFINITION Serumkalium > 5,0 mmol/l

Ätiopathogenese: Hyperkaliämien entstehen entweder durch Veränderungen der Aufnahme bzw. Ausscheidung (externe Bilanzstörungen) oder durch interne Verteilungsstörungen zwischen IZR und EZR (Verteilungshyperkaliämie).

Externe Bilanzstörungen:
- vermehrte Zufuhr: Eine exogen bedingte Hyperkaliämie ist bei einem nierengesunden Patienten sehr selten, da bei erhöhten Kaliumspiegeln die aldosteroninduzierte Kaliurese aktiviert wird. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz hingegen kann schon der übermäßige Genuss von kaliumhaltigen Früchten (z. B. Bananen) zu einer gefährlichen Hyperkaliämie führen.
- verminderte Ausscheidung: Die verminderte Ausscheidung bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min) ist die häufigste Ursache einer Hyperkaliämie. Bis zu einer GFR von 20 ml/min kann die enterale Ausscheidung die renale Funktionsminderung kompensieren. Weitere Ursachen für verminderte Kaliumausscheidung sind: akutes Nierenversagen, Medikamente (ACE-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, kaliumsparende Diuretika etc.), Morbus Addison.

Verteilungsstörungen:
- Azidose: erhöhter Austausch von intrazellulärem Kalium mit H^+-Ionen (S. 411)
- Medikamente: β-Blocker, Digitalisintoxikation
- zelluläre Kaliumfreisetzung: z. B. bei Traumen und Weichteilverletzungen, hämolytischer Krise, Tourniquet-Syndrom (Reperfusion nach kompletten arteriellen Gefäßverschlüssen) oder Tumor-Lyse-Syndrom (bei rascher Zerstörung von chemosensiblen Tumoren [Leukämien, kleinzelliges Bronchialkarzinom] mit Freisetzung intrazellulärer Bestandteile).

Klinik: Das klinische Bild ist zumeist von der Grunderkrankung geprägt. Es gibt kein sicheres Symptom, welches auf eine Hyperkaliämie hinweist. Es können gelegentlich Parästhesien („Ameisenlaufen" um den Mund, pelzige Zunge), aber auch Muskelzuckungen und Paresen auftreten. Hinweise auf eine Hyperkaliämie kann der EKG-Befund liefern: überhöhtes zeltförmiges T, schenkelblockartige QRS-Verbreiterungen, verkürzte QT-Zeit, Kammerflattern, Kammerflimmern, Arrhythmien.

Komplikation: Gefürchtete Komplikation ist die Herzrhythmusstörung bis hin zum Kammerflimmern. Ein Kreislaufstillstand kann die erste Manifestation einer Hyperkaliämie sein. Serumkaliumwerte > 6,5 mmol/l stellen eine akute Gefährdung dar und bedürfen unverzüglicher Behandlung.

Diagnostik:
- Serumkaliumkontrolle + EKG
- Harnstoff + Kreatinin (Niereninsuffizienz?)
- Blutgasanalyse: pH, pCO_2, BE zur Diagnostik einer Azidose (S. 411).

Therapie: Als grober Richtwert zur dringenden Indikation einer Notfalltherapie kann ein Plasmakaliumspiegel ab 6 mmol/l genommen werden. Neben einer Therapie der Grunderkrankung sind das Stoppen der Kaliumzufuhr und ein Absetzen kaliumretinierender Medikamente wichtig.

PHARMA

Pharmakotherapeutisch werden mehrere Ansätze verfolgt:

Förderung des Kaliumeinstroms in die Zelle:
- Glukoseinfusion + Insulin: Insulin fördert die Aufnahme von Glukose und Kalium in die Zelle. Zur Vermeidung von Hypoglykämien muss Glukose substituiert werden. Gefahr der Überwässerung durch Infusionen.
- Natriumbikarbonat: Durch die Gabe von Bikarbonat (alkalisch!) wird der Einstrom von K^+ in die Zelle im Austausch gegen H^+-Ionen gefördert.
- Salbutamol: β-Sympathomimetika fördern den Einstrom von Kalium in die Zellen und erhöhen gleichzeitig die renale Kaliumsekretion.

Schutz vor Herzrhythmusstörungen:
- Kalziumglukonat: sehr rascher Wirkungseintritt (ca 1–3 min), kurze Wirkdauer (30 min). Kalziumglukonat sollte nur bei schweren Hyperkaliämien mit kardialer Gefährdung eingesetzt werden. Es wirkt kurzzeitig membranstabilisierend an den Myokardzellen, da die hyperkaliämischen Effekte durch einen Anstieg des Kalziums relativiert werden. Die absolute Kaliumkonzentration wird dadurch **nicht** gesenkt. Die Injektion erfolgt unter EKG-Kontrolle. Bei Digitalistherapie oder Hyperkalzämie ist Kalziumglukonat kontraindiziert.

Entfernung des Kaliums aus dem Serum:
- Kationenaustauscherharze: orale oder rektale Gabe von Austauscherharzen, die K^+ im Austausch mit Na^+ oder Ca^{2+} binden und damit aus dem Kreislauf entfernen. Langsamer Wirkungseintritt.
- Forcierte Diurese mit Schleifendiuretika: Diurese mit Furosemid (Schleifendiuretikum) kann die K^+-Konzentration senken.
- Hämodialyse: indiziert bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, ausgeprägten Hyperkaliämien (> 7 mmol/l) oder EKG-Veränderungen. Rasche und effektive Entfernung des Kaliums.

7.4 Störung des Kalziumhaushalts

Steckbrief Kalzium: Der Körperbestand an Kalzium beträgt ca. 1000 g, wovon 99 % im Knochen gespeichert sind. Nur 1 % des Kalziums befindet sich extrazellulär. Die Serumkonzentration beträgt 2,2–2,65 mmol/l, die Urinkonzentration 2,5–7,5 mmol/24h. 50 % des Serumkalziums sind als biologisch inaktive Form an Proteine (v. a. Albumin) und Anionen (ca. 5 %) gebunden, 50 % liegen ionisiert vor und sind biologisch aktiv. Der Anteil des ionisierten Kalziums wird durch die Serumproteinkonzentration (je niedriger der Proteingehalt, desto höher das freie Kalzium) und durch den pH-Wert bestimmt. Eine Azidose steigert die freie Kalziumkonzentration, eine Alkalose senkt sie. Die Regulierung der Kalziumphosphathomöostase unterliegt 3 Hormonen:
- **Parathormon** bewirkt einen Anstieg der Kalziumkonzentration im Serum und fördert die Phosphatausscheidung.
- **Kalzitonin** wird bei erhöhtem Kalziumspiegel ausgeschüttet und vermindert die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen.

- **Kalzitriol** erhöht den Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut durch Förderung der intestinalen Absorption und regt den Knochenaufbau an.

MERKE Bei Bestimmung des Serumkalziumspiegels muss gleichzeitig der Serumalbuminspiegel bestimmt werden, um das freie, biologisch aktive Kalzium berechnen zu können.

Gesamtkalzium kann bestimmt werden mittels Atomabsorptions- oder Flammenfotometrie, das ionisierte Kalzium mittels Kalziumelektrode.

PATHO

Pathophysiologie: Die **Ursachen einer gestörten Kalziumhomöostase** können auf 4 Ebenen gefunden werden:
- Störung der hormonellen Regulation: Störung der Parathormonregulation oder des Vitamin-D-Metabolismus
- Störung der intestinalen Aufnahme
- Störung des Knochenmetabolismus
- Störung der renalen Kalziumausscheidung.

7.4.1 Hypokalzämie

DEFINITION Serumkalizum < 2,2 mmol/l bzw. ionisiertes Kalzium < 1,1 mmol/l.

Ätiologie und Pathogenese: Häufige Ursachen einer Hypokalzämie sind:

Hyperventilation: Die Hyperventilation ist die häufigste Ursache einer Hypokalzämiesymptomatik. Durch die vermehrte CO_2-Abatmung kommt es zur respiratorischen Alkalose, wodurch aufgrund der sinkenden H^+-Konzentration an den Serumproteinen Bindestellen für Kationen frei werden. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des proteingebundenen Kalziums und zu einer Verminderung des ionisierten Kalziums. Da die Gesamtkalziumkonzentration unverändert bleibt, wird die Hyperventilationstetanie gelegentlich auch als normokalzämisch klassifiziert.

Chronische Niereninsuffizienz: Durch verminderte Phosphatausscheidung bei chronischer Niereninsuffizienz führt die Hyperphosphatämie aufgrund des konstanten Löslichkeitsprodukts von Kalzium und Phosphat zu einer Hypokalzämie. Zusätzlich kommt es wegen der endokrinen Insuffizienz der Niere zum Vitamin-D-Mangel mit seinen Folgen (s. u.).

Hypoparathyreoidismus: Ein echter Hypoparathyreoidismus äußert sich durch niedriges Serum-PTH und eine Hyperphosphatämie. Er ist meist Folge iatrogener Verletzungen bei Operationen (Thyreoidektomie) oder nach Bestrahlungen. Seltener sind autoimmune und idiopathische Störungen. Beim Pseudohypoparathyreoidismus sind die PTH-Spiegel erhöht, die PTH-Wirkung ist jedoch aufgrund von Endorganresistenz erniedrigt (z. B. bei Hypomagnesiämie).

Vitamin-D-Mangel: Er tritt auf bei verminderter Vitamin-D-Zufuhr (heute selten) oder aufgrund gestörter Umwandlung des Vitamin D in die biologisch aktive Form bei Leber- und Nierenerkrankungen. Als Folge kommt es durch verminderte (Re-)Absorption aus Niere und Darm zum Kalziummangel.

Die echte Hypokalzämie mit erniedrigtem freiem Kalzium ist von einer Hypokalzämie im Rahmen einer Hypoalbuminämie (z. B. bei Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom) zu unterscheiden. Bei Letzterer sind proteingebundenes und Gesamtkalzium erniedrigt, das ionisierte Kalzium ist jedoch nicht vermindert. Symptome der Hypokalzämie treten hierbei somit nicht auf.

Klinik: Häufig sind Hypokalzämien symptomlos. Wenn sie symptomatisch werden, führen sie in erster Linie zu neuromuskulären und kardiovaskulären Veränderungen.
- **neuromuskulär:** Parästhesien, Hyperreflexie, Muskelkrämpfe. Typisch sind u. a. Pfötchenstellung und Stimmritzenkrampf.
- **kardiovaskulär:** Hypotonie, negative Inotropie, QT-Verlängerung im EKG.

Diagnostik: Klinik und Anamnese weisen in den meisten Fällen auf die Ursache der Hypokalzämie hin. Im Labor sollten Nierenfunktion (Kreatinin), Hormonstatus (PTH, Kalzitriol), Phosphat und Magnesium sowie der Albuminspiegel (s. o.) bestimmt werden. Klinische Funktionstests sind:
- **Chvostek-Zeichen:** Zucken der Mundwinkel bei Beklopfen des N. facialis im Bereich der Wange
- **Trousseau-Zeichen:** Nach Anlegen einer Blutdruckmanschette auf arteriellen Mitteldruck kommt es bei positivem Verlauf zur Pfötchenstellung.

Therapie: Kausale Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung. Bei Tetanie Gabe von Kalziumglukonat (Cave: digitalisierte Patienten), bei chronischer Hypokalzämie Kalziumsubstitution, bei Hyperventilation Plastikbeutelrückatmung.

7.4.2 Hyperkalzämie

DEFINITION Serumkalzium > 2,7 mmol/l bzw. ionisiertes Kalzium > 1,3 mmol/l.

Ätiologie und Pathogenese: Tab. 7.7 zeigt einige Ursachen der Hyperkalzämie mit dem jeweiligen Pathomechanismus und Diagnostikansätzen. Der weitaus größte Teil der Hyperkalzämien wird durch **maligne Tumoren** und den **primären Hyperparathyreoidismus** verursacht.

Klinik: Wie auch bei der Hypokalzämie sind die Patienten häufig symptomlos (ca. 50 %) und die Diagnose wird lediglich durch den Laborbefund gestellt. Symptome manifestieren sich an folgenden Organsystemen:
- **neuromuskulär:** Abgeschlagenheit, Muskelschwäche, Hyporeflexie, Adynamie, Pseudoparalyse
- **ZNS:** Depression, Somnolenz, Verwirrtheit bis hin zum Koma
- **kardiovaskulär:** positive Inotropie, EKG: QT-Verkürzungen, Tachyarrhythmien

Tab. 7.7 Differenzialdiagnosen der Hyperkalzämie

Ursache	Pathomechanismus	Labor und weitere Diagnostik
maligne Tumoren (60 %)		
• paraneoplastisch	ektope Synthese von PTHrP	PTHrP (↑), PTH (↓)
• osteolysebedingt (bei Knochenmetastasen, Plasmozytom, leukämischen Erkrankungen)	Osteoklastenaktivierung durch Zytokine (z. B. IL 1, IL 6, TGFα)	PTH (↓), Tumormarker, Blutbild, Knochenmarkbiopsie, Skelettszintigrafie
primärer/tertiärer Hyperparathyreoidismus (20 %)	meist solitäre Adenome der Nebenschilddrüse	PTH (↑), Ca (↑), Phosphat (↓) bei tertiärem Hyperparathyreoidismus meist langjährige Anamnese eines sekundären Hyperparathyreoidismus
Medikamente (z. B. Thiazide)	Kalziumausscheidung ↓	Anamnese
Glukokortikoidmangel (z. B. Morbus Addison)	vermehrte enterale Kalziumaufnahme bei verminderter renaler Ausscheidung	Cortisol (↓)
erhöhter Knochenumsatz (z. B. bei Hyperthyreose, Akromegalie, Immobilisation, Vitamin-A-Intoxikation)	gesteigerter Knochenstoffwechsel	T 3 (↑), T 4 (↑), TSH (↓), STH (↑), Vitaminspiegelbestimmung, Anamnese
Vitamin-D-assoziiert		
• Vitamin D-Intoxikation	Osteolyse ↑, Kalziumabsorption ↑	Vitaminspiegelbestimmung, Anamnese
• granulomatöse Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, Tuberkulose, Lepra)	Kalzitriolbildung durch Makrophagen im Granulom	Kalzitriol (↑), Anamnese, Serologie, Röntgen-Thorax etc.

- **gastrointestinal:** allgemeine Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation
- **renal:** Hyperkalzurie, Polydipsie, Polyurie, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose
- **Skelettsystem:** Knochenschmerzen.

MERKE Merkhilfe für den durch Hyperkalzämie (v. a. bei Hyperparathyreoidismus) verursachten Symptomenkomplex: „Stein, Bein, Magenpein".

Komplikation: Die hyperkalzämische Krise mit einem akuten Anstieg des Serumkalziums > 3,5 mmol/l führt zu einer lebensbedrohlichen Situation. Sie beruht auf einem gesteigerten Knochenabbau im Rahmen osteolytischer Metastasen oder eines exazerbierten Hyperparathyreoidismus. Das klinische Bild ist geprägt von Polyurie, Polydipsie, Exsikkose, Herzrhythmusstörungen und Somnolenz bis hin zum Koma. Besonders bei vorbestehender Niereninsuffizienz kann es zum akuten Nierenversagen und zur Ausfällung von Kalziumphosphatkristallen in zahlreichen Organen (z. B. Niere, Hornhaut, Herz) kommen. Die Letalität der hyperkalzämischen Krise beträgt 50 %.

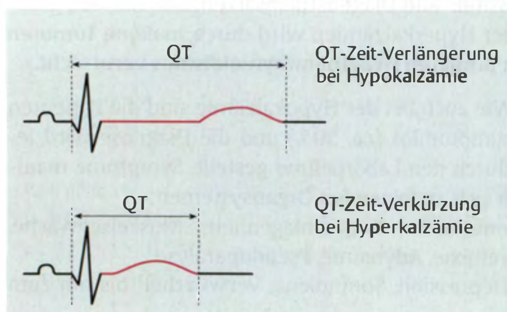


Abb. 7.5 **EKG bei Veränderungen im Kalziumhaushalt.** [aus: Schuster, EKG-Kurs für Isabel, Thieme, 2009]

Diagnostik: Neben der Feststellung der Hyperkalzämie (Serumkalzium ↑) steht die Ursachensuche im Vordergrund. Bestimmt werden sollten Serumkalzium, PTH, Vitamin D und Nierenfunktionsparameter. Darüber hinaus sollte auch eine Tumorsuche mit Röntgen-Thorax, Sonografie des Abdomens, Urinuntersuchung auf Leichtkettenproteine, PTHrP-Bestimmung und ggf. Skelettszintigrafie durchgeführt werden. Pathologische Frakturen oder Osteolyseherde weisen auf ossäre Metastasen oder einen primären Knochentumor hin. Weitere differenzialdiagnostische Maßnahmen sind in **Tab. 7.7** aufgeführt. **Abb. 7.5** zeigt die typischen EKG-Veränderungen bei Hypo- bzw. Hyperkalzämie.

Therapie: Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung.

Im Falle einer hyperkalzämischen Krise sind die wichtigsten Maßnahmen Flüssigkeitszufuhr und forcierte Diurese mit Kochsalzlösung und Furosemid zum Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits und zur Senkung des Serumkalziums. Diese müssen unter enger Bilanzierung und Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts (Kaliumverlust unter Diurese) erfolgen. Weitere medikamentöse Maßnahmen sind:

- **Bisphosphonate:** Therapie der Wahl. Senkung des Serumkalziums durch Hemmung der Osteoklastentätigkeit.
- **Glukokortikoide:** Sie finden als Vitamin-D-Antagonisten v. a. bei Vitamin-D-bedingten Hyperkalzämien, aber auch beim Plasmozytom Anwendung.
- **Kalzitonin:** die Ca^{2+}-senkende Wirkung (über Hemmung der Osteolyse) kann nach einigen Tagen rasch abnehmen, daher nur gelegentlich indiziert bei akuter Hyperkalzämie.

Tab. 7.8 Störungen des Phosphathaushalts

	Hypophosphatämie	Hyperphosphatämie
Definition	Serumphosphat: < 0,8 mmol/l	Serumphosphat: > 1,6 mmol/l
Ätiopathogenese	Hyperparathyreoidismus mangelnde Phosphataufnahme (z. B. bei chronischem Alkoholismus) mangelnde Phosphatresorption bei Malabsorptionszuständen, z. B. bei Zöliakie, CED Vitamin-D-Mangel vermehrte renale Phosphatausscheidung, z. B. bei ANV, Diuretikatherapie, Hyperaldosteronismus Phosphatverschiebung EZR → IZR, z. B. bei Realimentierungs-Syndrom/parenteraler Hyperalimentation ohne Phosphatsubstitution, Insulintherapie bei ketoazidotischer Entgleisung, Alkalose	renale Phosphatretention bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz (häufigste Ursache der Hyperphosphatämie) Hypoparathyreoidismus erhöhte Phosphataufnahme bei Vitamin-D-Überschuss oder Einnahme phosphathaltiger Laxanzien (i. d. R. durch Niere kompensierbar) Phosphatverschiebung IZR → EZR, z. B. bei Rhabdomyolyse, Tumor-Lyse-Syndrom
Klinik	Symptome erst < 0,5 mmol/l neuromuskulär: Muskelschwäche bis zur respiratorischen Insuffizienz, Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen ZNS: metabolische Enzephalopathie bis zu Krampfanfällen und Koma Blut: Erythrozyten- und Leukozytenfunktionsstörung	ektope Kalzifikationen bei Überschreitung des Kalziumphosphatproduktes, v. a. von Arterien Pruritus, Red-Eye-Syndrom bei gleichzeitiger Hypokalzämie: Tetanien
Diagnostik	Serum: Phosphat, Kalzium, AP (Aussage über Knochenumsatz), Kreatinin	Serum: Phosphat, AP, Kalzium, Kreatinin
Therapie	Behandlung der Grunderkrankung, bei Bedarf Gabe von Milch oder langsame (Gefahr ektoper Kalzifikationen!) Infusion von Kalium- oder Natriumphosphatlösungen	Behandlung der Grunderkrankung, phosphatarme Ernährung, ggf. Phosphatbinder wie Kalziumacetat

Cinacalcet ist für diese Indikation nur mit Einschränkungen und nur für die Therapie einer chronischen Hyperkalzämie zugelassen. Es verstärkt die Wirkung von Kalzium am Ca^{2+}-Sensor. Die Parathormonsekretion wird vermindert.

Bei akutem Nierenversagen bzw. bestehender terminaler Niereninsuffizienz ist die Dialyse gegen ein kalziumarmes Dialysat indiziert.

7.5 Störungen des Phosphathaushalts

DEFINITION
- **Hyperphosphatämie:** Serumphosphat > 1,6 mmol/l
- **Hypophosphatämie:** Serumphosphat < 0,8 mmol/l

Phosphat (PO_4^{3-}) hat eine essenzielle Bedeutung im Energiemetabolismus (z. B. als Energieträger im Adenosintriphosphat) und der intrazellulären Signaltransduktion. Der menschliche Körper besitzt ca. 700 g Phosphat, wovon ca. 80 % im Knochen gespeichert sind. Circa 20 % befinden sich intrazellulär und nur 0,1 % im Extrazellulärraum. Somit können schon kleine akute Schwankungen des Gesamtkörperphosphats bedeutende Änderungen des Plasmaphosphatspiegels nach sich ziehen. Der Normwert im Serum ist alters- und geschlechtsabhängig und liegt bei einem Erwachsenen bei 0,8–1,6 mmol/l. Phosphat wird über die Nahrung aufgenommmen und im Darm resorbiert. Phosphatreiche Lebensmittel sind z. B. Milch, Käse, Fleisch, Wurst und Getreide. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren und in geringen Anteilen über Darmsekrete. Die Phosphathomöostase ist eng mit dem Kalziumstoffwechsel verknüpft und wird ebenfalls durch Parathormon und Vitamin D (Kalzitriol) reguliert. Parathormon vermindert die renale Rückresorption von Phosphat, während es seine Freisetzung aus dem Knochen steigert. Vitamin D hingegen stimuliert die enterale und renale (Re-) Absorption von Phosphat. **Tab. 7.8** fasst die Störungen im Phosphathaushalt zusammen.

7.6 Störungen des Magnesiumhaushaltes

DEFINITION
- **Hypermagnesiämie:** Serummagnesium > 1,6 mmol/l. Da geringe Anstiege des Serummagnesiums keine klinische Bedeutung haben, spricht man erst bei einem Wert von 1,6 mmol/l von Hypermagnesiämie, obwohl die Obergrenze des Normbereichs ca. 1,06 mmol/l beträgt.
- **Hypomagnesiämie:** Serummagnesium < 0,7 mmol/l.

Magnesium ist wie Kalium und Phosphat ein wichtiges Ion des Intrazellulärraums. Es ist ein wichtiger Kofaktor für viele Enzyme (z. B. Na^+-K^+-ATPase) und ein natürlicher Blocker der intrazellulären Kalziumbereitstellung (therapeutische Funktion: Magnesiumgabe zur Wehenhemmung). Im Körper befinden sich ca. 30 g Magnesium, davon ca. 60 % im Knochen, 40 % in der Skelettmuskulatur.

Tab. 7.9 Störungen des Magnesiumhaushaltes

	Hypomagnesiämie	Hypermagnesiämie
Ätiologie	verminderte Aufnahme bei Malabsorption, Mangelernährung, Diarrhö, Laxanzienabusus usw. vermehrte renale Ausscheidung, z. B. in polyurischer Phase des ANV, bei Diuretikatherapie, tubulärer Schädigung, Hyperkalzämie, osmotischer Diurese etc. vermehrter Bedarf: Schwangerschaft, akute Pankreatitis	v. a. bei Niereninsuffizienz mit zusätzlicher iatrogener Magnesiumzufuhr seltener bei: Akromegalie, Nebenniereninsuffizienz
Klinik	häufig assoziiert mit Hypokaliämie/Hypokalzämie, deren Symptome dominieren; keine magnesium-spezifischen Symptome. ZNS: Lethargie, Depression, Schwindel, Psychosen neuromuskulär: Hyperreflexie, Krämpfe, evtl. Rhabdomyolyse kardiovaskulär: Herzinsuffizienz, Arrhythmien (z. B. Torsades-de-Pointes-Tachykardie), gesteigerte Digitalisempfindlichkeit Allgemeinsymptome: Gewichtsverlust, Übelkeit	bei leicht erhöhten Werten: Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Muskelschwäche, Erregungsleitungsstörungen des Herzens (v. a. AV-Knoten) bei schwerer Hypermagnesiämie: vitale Gefährdung durch respiratorische Insuffizienz, Gefahr von Atem- und Herzstillstand, daneben: paralytischer Ileus
Diagnostik	Serum: Phosphat, Magnesium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Glukose, Säure-Basen-Status, 24-h-Sammelurin	Serum: Phosphat, Magnesium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, 24-h-Sammelurin
Therapie	Behandlung der Grundkrankheit, bei Bedarf Substitution von Magnesium	Behandlung der Grundkrankheit, magnesiumarme Diät bei akuter ausgeprägter Hypermagnesiämie: Verschiebung des Mg^{2+} in den IZR durch Kalziumglukonat, Glukose + Insulin (ähnlich der Therapie der Hyperkaliämie, S.406) ggf. Hämodialyse

Wie Kalzium ist Magnesium im Serum z. T. an Albumin gebunden; 70 % liegen als ionisierte Form vor. Der Normwert beträgt 0,75–1,06 mmol/l. Wichtigster Regulator der extrazellulären Magnesiumkonzentration ist die Niere. Dabei wird die renale Magnesiumausscheidung durch Hyperkalzämie und Hypermagnesiämie stimuliert. **Tab. 7.9** fasst die Störungen des Magnesiumhaushaltes zusammen.

8 Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

8.1 Grundlagen

Physiologie: Die Konstanthaltung des intra- und extrazellulären pH-Werts ist unabdingbar für die physiologischen Abläufe im menschlichen Organismus. Trotz täglich über den Stoffwechsel anfallender H^+-Ionen müssen pH-Wert (7,40), pCO_2 (40 mmHg) und HCO_3^- (24 mmHg) konstant gehalten werden. Dafür sind im Wesentlichen 3 Regulationsvorgänge verantwortlich:

- **Pufferung:** Puffer schwächen die pH-Änderungen bei Zugabe einer starken Säure oder Base ab. Wichtige Puffersysteme sind der Bikarbonat- und der Plasmaproteinpuffer (extrazellulär) und der Phosphat- und der Hämoglobinpuffer (intrazellulär).
- **Respiratorische Regulation – Abatmung von CO_2:** CO_2 ist ein Säureäquivalent ($H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2O + CO_2$), welches über die Lunge abgeatmet werden kann. Ein erhöhter Anfall von Säure im Organismus kann über verstärkte CO_2-Abatmung kompensiert werden. Damit ist der Bikarbonat-Kohlendioxid-Puffer das wichtigste Puffersystem des Blutes.
- **Renale Regulation – Ausscheidung von H^+-Ionen:** Die Ausscheidung von Wasserstoffionen dient der Konstanthaltung des pH-Werts im Organismus. Folgende Mechanismen sind daran beteiligt:
  - Bikarbonatrückresorption: H^+ wird im proximalen Tubulus sezerniert, wodurch HCO_3^- regeneriert wird.
  - Ammoniumausscheidung: Das in der Leber an Glutamat gebundene Ammonium wird in der Niere wieder abgespalten und als Säureäquivalent ausgeschieden.
  - Ausscheidung titrierbarer Säure: Die in das Tubuluslumen sezernierten H^+-Ionen bilden mit sich dort befindenden Puffern (z. B. HPO_4^{2-}) titrierbare Säuren, die über den Urin ausgeschieden werden.

Einteilung: Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt werden in respiratorische und metabolische Störungen eingeteilt.

- **Respiratorischen Störungen** liegt eine Veränderung im Atmungssystem zugrunde. Eine vermehrte bzw. verminderte Abatmung von CO_2 führt zur Alkalose bzw. Azidose.

- **Metabolische Störungen** zeigen sich bei erhöhtem Anfall von Säuren oder Basen im Organismus oder deren verminderter Ausscheidung.

Liegen gleichzeitig respiratorische und metabolische Störungen vor, spricht man von einer **gemischten Störung**. Gemischte Störungen kommen v.a. bei multimorbiden Patienten oder z.B. auch beim Atemnotsyndrom des Neugeborenen vor.

Zur Einteilung der Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind neben dem pH-Wert noch weitere Parameter bedeutend. Dazu gehören p_aCO_2, Standardbikarbonat und Base Excess.

DEFINITION **Standardbikarbonat:** Menge an Bikarbonat, die unter Standardbedingungen (p_aCO_2 = 40 mmHg, volle Hb-Sättigung, T = 37 °C) vorliegt. Der Normwert liegt bei 22–26 mmol/l.
Base Excess (BE): Ausmaß der Abweichung vom Normalwert der Gesamtpufferbasen (ca. 48 mmol/l). Der Normbereich liegt zwischen –2 mmol/l und + 2 mmol/l.
p_aCO_2: arterieller Kohlendioxidpartialdruck: Normbereich: ca. 35–45 mmHg.

Ein BE < –2 mmol/l spricht für eine metabolische Azidose, ein BE > + 2 mmol/l zeigt eine metabolische Alkalose an.

MERKE Bei respiratorischen Abweichungen ist der BE unverändert.

Kompensationsmechanismen: Jede Veränderung des pH-Werts im Organismus wird primär durch die vorhandenen Puffer ausgeglichen. Wird die Pufferkapazität überschritten, so setzen Kompensationsmechanismen ein, deren maximale biologische Wirkung erst Stunden (respiratorische Kompensation) bis mehrere Tage (metabolische Kompensation) später voll ausgebildet ist. Metabolische Störungen werden respiratorisch kompensiert und respiratorische Störungen werden metabolisch kompensiert. Bikarbonat- und Kohlendioxidkonzentration sind bei Kompensation einer Störung somit immer gleichsinnig verändert. Solange sich die pH-Abweichungen – bei pathologischen CO_2- und/oder BE-Werten – im Normbereich (7,36–7,44) bewegen, spricht man von kompensierten Störungen.

- **respiratorische Kompensation:** vermehrte oder verminderte (begrenzt möglich) Abatmung von CO_2; respiratorische Kompensationmechanismen entwickeln sich sehr rasch (12–24 h).
- **metabolische Kompensation:** veränderte renale Ausscheidung von H^+ und HCO_3^-. Die renalen Kompensationmechanismen brauchen zur Entfaltung der vollen Wirkung deutlich mehr Zeit (ca. 5 Tage) als die respiratorischen.

MERKE
- metabolische Störung = respiratorische Kompensation
- respiratorische Störung = metabolische Kompensation

8.2 Azidose

DEFINITION pH-Wert < 7,36

Auswirkungen auf den Organismus:

- **Hyperkaliämie:** Die erhöhte extrazelluläre H^+-Konzentration führt zu einer vermehrten Aufnahme von Protonen in die Zellen. Diese erfolgt durch einen Na^+/H^+-Antiporter, wodurch in der Folge die Aktivität der Na^+/K^+-ATPase sinkt (da die Na^+-Konzentration intrazellulär sinkt), sodass die Kaliumkonzentration extrazellulär ansteigt.
- **erniedrigte Kontraktilität des Myokards**
- **verminderte Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur auf Katecholamine.**

8.2.1 Respiratorische Azidose

DEFINITION Azidose durch Hyperkapnie (p_aCO_2 > 45 mmHg).

Konstellation in der Blutgasanalyse: pH < 7,36, p_aCO_2 ↑, BE: →, pO_2 ↓, HCO_3^- ggf. kompensatorisch erhöht.

Ätiologie: Die respiratorische Azidose entsteht aufgrund respiratorischer Globalinsuffizienz unterschiedlicher Genese. Zu unterscheiden sind die akute, anfangs nichtkompensierte, respiratorische Azidose und die chronische respiratorische Azidose (z.B. bei COPD) mit weitgehender metabolischer Kompensierung.

Klinik: Bei akuter respiratorischer Azidose fallen v.a. Dyspnoe und Zyanose (als Ausdruck der respiratorischen Insuffizienz) auf, daneben Tachykardie, Angst des Patienten und als Folge der Hyperkapnie und der daraus folgenden zerebralen Vasokonstriktion Somnolenz, Desorientiertheit und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Bei chronischer respiratorischer Insuffizienz sind die Symptome meist schwächer ausgeprägt (z.B. Müdigkeit, Kopfschmerzen).

Diagnostik: Anamnese, klinisches Bild und Blutgasanalyse.

Therapie: Behandlung der Grunderkrankung. Vor allem bei akuter Genese ggf. zusätzlich assistiere Beatmung.

8.2.2 Metabolische Azidose

DEFINITION Azidose aufgrund metabolischer Störungen.

Konstellation in der Blutgasanalyse: pH < 7,36, HCO_3^- ↓, BE: < –2 mmol/l, pCO_2 ggf. kompensatorisch erniedrigt.

Ätiopathogenese: Die metabolische Azidose kann vielfältige Ursachen haben. Als wichtiger Parameter bei der Ursachenbestimmung dient die Anionenlücke.

DEFINITION Die **Anionenlücke** ist definiert als die Differenz aus der Summe der Hauptkationen (Na^+, K^+) und der Sum-

me der Hauptanionen (Cl^-, HCO_3^-). Häufig wird die Anionenlücke unter Vernachlässigung der K^+-Konzentration als $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ definiert mit einem Normbereich von 12 ± 4 mmol/l.

Bei erhöhter Säureakkumulation im Organismus ist die Anionenlücke pathologisch vergrößert, da die anionischen Säuren nicht in der Gleichung zur Berechnung der Anionenlücke auftauchen. Entwickelt sich die Azidose dagegen aufgrund eines Bikarbonatverlustes, so bleibt die Anionenlücke i. d. R. durch Chlorid-Substitution unverändert (hyperchlorämische Azidose).

Als Ursache der metabolischen Azidose kommen in Frage:

- bei normaler Anionenlücke
  - gastrointestinaler Bikarbonatverlust (Durchfall, Fistel)
  - renaler Bikarbonatverlust (distal- und proximal-tubuläre Azidose, Karboanhydrase-Hemmung)
- bei vergrößerter Anionenlücke
  - erhöhter Säureanfall (Additionsazidose), z. B. bei diabetischer Ketoazidose, Laktazidose
  - verminderte Säureausscheidung (Retentionsazidose), v. a. bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz.

Als Merkwort für häufige Ursachen metabolischer Azidosen dient **„KUSSMAUL"**: **K**etoazidose, **U**rämie, **S**alicyl**S**äure, **M**ethanol, **A**ethylenglykol, **U**rämie (leider doppelt), **L**aktazidose.

Klinik: Vertiefte „Kußmaul"-Atmung zur respiratorischen Kompensation. Daneben treten zerebrale (Apathie, Bewusstseinstrübung), hämodynamische (periphere Vasodilatation, Hypotonie) und kardiale Störungen (Tachykardie, Herzrhythmusstörungen) auf.

Diagnostik: Anamnese, Klinik, Blutgasanalyse und Berechnung der Anionenlücke.

Therapie: Therapie der Grunderkrankung. Kontrolle der Azidose und ihrer Begleiterscheinungen (z. B. der Hyperkaliämie). Um den Kreislauf stabil zu halten – insbesondere bei starkem Erbrechen oder Diarrhö – und auch gleichzeitig die Azidose zu „verdünnen", hilft eine volumenwirksame Infusionstherapie. Die Indikation zur notfallmäßigen **intravenösen Bikarbonattherapie** besteht erst bei bedrohlichen Azidosen (pH < 7,1). Berechnung der zu infundierenden Bikarbonatmenge: Base Excess × ⅓ Körpergewicht in kg. Weniger ausgeprägte Azidosen können durch **orale** Gabe behandelt werden. Eine begleitende Hyperkaliämie muss primär nicht behandelt werden, da sie sich bei Azidoseausgleich zurückbildet oder sogar in eine Hypokaliämie umschlagen kann.

8.3 Alkalose

DEFINITION pH-Wert > 7,44

Auswirkungen auf den Organismus: Eine Alkalose ist häufig mit Hypokaliämie assoziiert. Neben dem vermehrten Kaliumeinstrom aus dem EZR in die Zelle kommt es auch zu einer vermehrten tubulären Sekretion von Kalium. Darüber hinaus vermindert die Alkalose die Verfügbarkeit von ionisiertem Kalzium im Serum (S. 406).

8.3.1 Respiratorische Alkalose

DEFINITION Alkalose aufgrund von Hypokapnie ($p_aCO_2 < 35$ mmHg).

Konstellation in der Blutgasanalyse: pH > 7,44, p_aCO_2 ↓, BE: →, HCO_3 ggf. kompensatorisch erniedrigt.

Ätiologie: Ursächlich ist eine Hyperventilation, die zur vermehrten CO_2-Abatmung führt. Ein gesteigerter Atemantrieb kann psychisch bedingt sein (z. B. bei Angst, Aufregung) oder periphere Ursachen haben (z. B. Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, Schock, Fieber, Medikamente).

Klinik: Tetanie (durch Absinken des ionisierten Kalziums) mit perioralem Kribbeln, Pfötchenstellung, Parästhesien, Taubheitsgefühl etc.

Bewusstseinsstörung durch zerebrale Minderdurchblutung (wegen verminderter Konzentration an vasodilatierendem CO_2).

Diagnostik: Die Diagnose wird aufgrund des klinischen Bildes und der Blutgasanalyse gestellt.

Therapie: Therapie der Grunderkrankung und Beseitigung der Alkalose. Bei psychisch bedingter Hyperventilation Beruhigung und Tütenatmung zur vermehrten CO_2-Rückatmung. Beim beatmeten Patienten ggf. Reduktion des Atemhubvolumens.

8.3.2 Metabolische Alkalose

DEFINITION pH-Erhöhung aufgrund metabolischer Störungen.

Konstellation in der Blutgasanalyse: pH > 7,44, HCO_3 ↑, BE: > + 2 mmol/l, pCO_2 ggf. kompensatorisch erhöht.

Ätiopathogenese: Da die renale Bikarbonatausscheidung hocheffektiv ist, tritt eine metabolische Alkalose nur selten auf. Eine metabolische Alkalose kann auf 3 Mechanismen beruhen:

- gesteigerte H^+-Ausscheidung
  - bei Erbrechen
  - bei Hypokaliämie: erhöhte renale H^+-Ausscheidung zur Kaliumeinsparung
- überhöhte Bikarbonatzufuhr (meist iatrogen)
- mangelhafte Bikarbonatausscheidung. Hierbei unterscheidet man
  - chloridsensible Alkalose (Urin-Cl^--Konzentration < 10 mmol/l): Ursächlich ist hier ein Chloridmangel, der zu einer renalen Bikarbonatretention führt (z. B. bei Erbrechen, Diuretikatherapie).

- chloridresistente Alkalose (Urin-Cl^--Konzentration > 40 mmol/l): chloridunabhängige Bikarbonatretention bei Hyperaldosteronismus, Cushing-Syndrom und Bartter-Syndrom.

Klinik: Die Tetanie ist bei der metabolischen Alkalose seltener als bei der respiratorischen. Auffallen kann eine flache Atmung (respiratorische Kompensation). Bei begleitender Hypokaliämie (sehr häufig) können Herzrhythmusstörungen auftreten.

Diagnostik: Klinik, Blutgasanalyse, 24-h-Urin.

Therapie: Behandlung der Grunderkrankung und ggf. Kontrolle einer begleitenden oder ursächlichen Hypokaliämie. Bei chloridsensibler Alkalose sind NaCl-Infusionen wirksam, ggf. sollten Diuretika abgesetzt werden.

A8 Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen

1 Grundlagen Immunsystem

1.1 Aufgaben und Funktion des Immunsystems

Das Immunsystem schützt den Organismus vor äußeren (z. B. Infektionserreger) und inneren (z. B. Tumorzellen) Schadensfaktoren (protektive Immunantwort). Voraussetzung für eine funktionierende protektive Immunantwort ist ein **Gleichgewicht** zwischen **kontrollierter Immunabwehr und -toleranz**:

- Potenziell bedrohliche (körpereigene und körperfremde) Schadensfaktoren müssen vom Immunsystem erkannt, inaktiviert und eliminiert werden, ohne den Wirtsorganismus nachhaltig zu schädigen.
- Körpereigene, nichtschädliche Strukturen müssen der immunologischen Abwehrreaktion entgehen.

Tab. 1.1 gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten Komponenten der physiologischen Immunabwehr. Für genauere Informationen s. Lehrbücher der Physiologie.

T-Helferzellen: Im Mittelpunkt der Immunabwehr stehen die **T- Helferzellen** (CD 4-positiv), da sie für die Aktivierung der zellulären und humoralen Immunabwehr verantwortlich sind. Durch die Bindung des CD 4-Antigens an das MHC-II-Molekül der antigenpräsentierenden Zellen treten die T-Helferzellen mit den dargebotenen Fremdantigenen in Kontakt. Dadurch werden die T-Helferzellen aktiviert. Diese sezernieren in weiterer Folge verschiedene Zytokine, wodurch wiederum die Aktivierung und Proliferation anderer T- und B-Zellen ausgelöst wird. Abhängig vom präsentierten Antigen und von der darauffolgenden Zytokinproduktion werden bei den T-Helferzellen 2 Subtypen unterschieden:

- **TH_1-Zellen** reagieren auf die Präsentation viraler oder bakterieller Antigene mit der Produktion von Interferon-γ. Dieses aktiviert zytotoxische T-Zellen, natürliche Killerzellen und Makrophagen. TH_1-Zellen fördern also die zelluläre, zytotoxische Immunantwort.
- **TH_2-Zellen** reagieren auf die Präsentation parasitärer Antigene mit der Produktion von Interleukin-4. Dieses führt zur Aktivierung Antikörper-produzierender B-Zellen, eosinophiler Granulozyten und Mastzellen. TH_2-Zellen fördern also die humorale Immunantwort (proallergische Immunantwort).

Rund 45–50 % gehören dem CD 4^+-Typ an (T-Helferzellen), rund 30 % dem CD 8^+-Typ (T-Killerzellen). Ein verändertes **CD 4^+/CD 8^+-Verhältnis** findet sich bei verschiedenen Erkrankungen: Eine HIV-Infektion (s. Infektionserkrankungen S.530) geht mit einem erniedrigten CD 4^+/CD 8^+-Quotienten einher (→ Zerstörung von CD 4^+-Zellen). Für die Sarkoidose (s. Atmungsorgane S.182) ist dagegen ein Quotient > 5 in der bronchoalveolären Lavage typisch.

Bedeutung des HLA-Systems: Voraussetzungen für eine adäquate Immunabwehr ist die Fähigkeit des Immunsystems, zwischen **körperfremden** und **körpereigenen Substanzen differenzieren** zu können. Hierfür sind die HLA-Moleküle von Bedeutung, die auf praktisch allen kernhaltigen Körperzellen exprimiert werden. Durch sie erhält jede Zelle ein Muster individueller Oberflächenmoleküle, die dem Immunsystem anzeigen, ob eine Zelle „körpereigen" oder „körperfremd" ist. Aufgrund eines ausgeprägten **HLA-Polymorphismus** ist es praktisch unmöglich, dass 2 Individuen dieselbe „Oberflächenbestückung" aufweisen (Ausnahme: eineiige Zwillinge).

Außerdem spielen HLA-Moleküle eine entscheidende Rolle im Rahmen der **spezifischen Immunantwort**: T-Zellen können Antigene erst nach Aufbereitung und Präsentation durch eine **antigenpräsentierende Zelle** (Makrophagen, B-Lymphozyten) erkennen. Die Präsentation des prozessierten Antigens erfolgt durch Komplexierung mit

Tab. 1.1 Übersicht über die physiologische Immunabwehr

Abwehrtyp	Effektoren der spezifischen und unspezifischen Abwehr	Abwehr gegen
zelluläre Abwehr (T-Lymphozyten)	zytotoxische T-Zellen (CD 8-positiv) → Sezernierung von Zytokinen und Perforinen → Zytolyse durch enzymatische Perforation oder Induktion des programmierten Zelltodes	Virus- und Tumorabwehr
	T-Lymphozyten der verzögerten Immunität (CD 4-positiv) → Zytokine (IL-2, IFN-γ, MAF, TNF-β) → Rekrutierung und Aktivierung von Makrophagen, Monozyten, zytotoxischen T-Lymphozyten → Granulombildung, Phagozytose, Zytolyse	Abwehr intrazelluläre und schwer verdaulicher Fremdstoffe (z. B. Tuberkulosebakterien)
humorale Abwehr* (B-Lymphozyten)	IgA → Antigenbindung und -neutralisation → Ausschleusung des Antigens	lokale Oberflächeninfektionen
	IgE → Destabilisierung von Mastzellen und Basophilen → Histaminliberation → Austreibung des Antigens durch Kontraktionen der Bronchial- und Darmmuskulatur	Parasitenabwehr
	IgG und IgM → Aktivierung von Komplementfaktoren und NK-Zellen → Antigenneutralisation, Opsonierung → Zelllyse durch Komplementaktivierung oder Antikörper-vermittelte Zytotoxizität	Abwehr mikrobieller Infektionen des Körperinneren

* IgD hat für die Antigenelimination keine Bedeutung.

Tab. 1.2 Zentrale und periphere Toleranzmechanismen

Mechanismus	Erläuterung
zentrale Toleranz	
negative Selektion („klonale Deletion")	Elimination unreifer autoreaktiver T-Lymphozytenklone im Thymus während der Embryogenese. Unreife T-Lymphozyten erkennen auf den Thymus-Epithelzellen MHC-II-Moleküle und Selbst-Antigen. Lymphozytenklone mit hoher Affinität zu körpereigenen Antigenen werden eliminiert.
immunologische Ignoranz	Antigene aus immunologisch privilegierten Regionen (z. B. Augenlinse) oder Antigene, die erst nach der Embryogenese angelegt werden (z. B. Spermatozyten) gelangen nicht in den Thymus, sodass keine klonale Deletion stattfinden kann.
periphere Toleranz	
Anergieinduktion	Nach dem „2-Signal-Modell" ist für Antigenerkennung durch die T-Zelle und die nachfolgende T-Zellaktivierung eine Stimulierung durch 2 Signale (Kostimulierung) notwendig: Neben der Stimulation durch die Bindung des CD 4-Antigens an das MHC-II-Moleküle bedarf es einer Wechselwirkung zwischen weiteren Oberflächenmarkern. Erfolgt die Antigenpräsentation an die T-Zelle ohne Kostimulation, lebt der Lymphozyt zwar weiter, wird aber nicht aktiviert.
Deletion („aktivierungsinduzierte Apoptose")	Die dauerhafte Präsentation eines Antigens in hoher Konzentration induziert in der T-Zelle die Fas-abhängige Apoptose. Der Fas-Ligand (CD 95L) wird in aktivierten T-Zellen exprimiert, bindet den „Todesrezeptor" Fas (CD 95) und leitet das Signal für Apoptose weiter.
Suppression	CD 4/CD 25-positive regulatorische T-Zellen schütten Zytokine (TGFβ, IL-10) aus, die autoreaktive CD 4- und CD 8-positive T-Zellen in ihrer Umgebung hemmen.

Tab. 1.3 Permissive und pathogene Immunreaktionen

Immunreaktion	assoziierte Erkrankungen	Definition
permissive (unzureichende) Immunreaktion	primäre und sekundäre Immundefekte oder -mangelzustände	fehlende Immunabwehr gegen bedrohliche äußere Substanzen (**Anergie**)
pathogene (überschießende schädliche) Immunreaktion	Allergien	überschießende Immunabwehr gegen nichtbedrohliche äußere Substanzen
	Autoimmunerkrankungen	schädliche Immunabwehr gegen körpereigene Strukturen durch Durchbrechen der Toleranz

einem antigenspezifischen eigenen HLA-Molekül. Dies bedeutet, dass die Erkennung von Fremdantigenen immer an die Erkennung körpereigener HLA-Moleküle gekoppelt ist (**HLA-Restriktion**).

Immuntoleranz: Körpereigenes Gewebe wird vom Immunsystem normalerweise nicht angegriffen. Grundlage für diesen Schutzmechanismus ist eine erworbene selektive Immuntoleranz, die dazu führt, dass das Immunsystem auf „Selbst-Antigene" nicht oder stark vermindert anspricht. Diese „erworbene Nichtreaktivität" beruht auf der Elimination und Inaktivierung von Lymphozyten, die eine Spezifität für körpereigene Antigene zeigen. Es wird zwischen einer **zentralen** und **peripheren Immuntoleranz** unterschieden (**Tab. 1.2**).

1.2 Immunpathologie

Ein **Ungleichgewicht** zwischen **Immunabwehr und -toleranz** stellt die pathogenetische Grundlage für verschiedene Erkrankungen des Immunsystems dar („**Immunpathologie**"). Diesen Erkrankungen ist gemein, dass nicht mehr der Schutz des Individuums im Vordergrund steht, sondern die krank machenden Folgen der Immunantwort.

Störungen des Immunsystems können infolge einer unzureichenden Immunreaktion (= **permissive Immunreaktion**) oder infolge einer überschießenden, schädlichen Immunreaktion (= **pathogene Immunreaktion**) entstehen (**Tab. 1.3**).

1.2.1 Permissive Immunreaktionen

DEFINITION Permissive Immunreaktionen sind durch eine fehlende Immunabwehr gegen bedrohliche äußere Substanzen gekennzeichnet (**Anergie**).

Permissiven Immunreaktionen liegen angeborene (primäre) oder erworbene (sekundäre) Störungen im Bereich des T- und/oder B-Zellsystems, des Komplementsystems oder der Phagozyten zugrunde. Diese Störungen werden in der großen Gruppe der Immundefekte zusammengefasst. Infolge der unzureichenden Abwehrfunktion können Schadensfaktoren im Organismus überdauern, sich ausbreiten und zu dessen Schädigung führen.

1.2.2 Pathogene Immunreaktionen

DEFINITION Überschießende, schädliche (krank machende) Immunreaktion gegen körperfremde oder körpereigene Antigene, die zu einer entzündlichen Gewebeschädigung führt.

Abhängig vom „Ziel", gegen das sich die Immunantwort richtet, werden 2 große Erkrankungsgruppen unterschieden:

- Bei den **Allergien** richtet sich die Immunantwort gegen **körperfremde, apathogene Antigene** (Allergene).
- Bei den **Autoimmunerkrankungen** richtet sich die Immunantwort gegen **körpereigene Strukturen.**

Wichtige Begriffserläuterungen: Unter einem **Antigen** versteht man eine Substanz (häufig Proteine, auch Polysaccharide, Nukleinsäuren, Oberflächenstrukturen von Mikroorganismen), die im Körper eine spezifische Immunantwort auslösen kann (Bildung von Antikörpern oder spezifischen T-Lymphozyten). Ein **Allergen** ist ein Antigen, das eine allergische Immunreaktion auslöst (Typ I–IV, **Tab. 1.4** und S. 427). Als **Hapten** (inkomplettes Antigen) werden Substanzen bezeichnet, die erst nach Verbindung mit einer körpereigenen Struktur/Substanz zu einem vollständigen Antigen werden. Häufige Haptene sind z. B. Medikamente. Sobald das Antigen/Hapten eine Immunantwort ausgelöst hat, wird es als **Immunogen** bezeichnet.

Pathogenese: Die pathogenetische Grundlage überschießender Immunerkrankungen bilden die sog. **Hypersensitivitätsreaktionen.** Hypersensitivitätsreaktionen sind physiologische Abwehrreaktionen zum Schutz des Organismus, die sich allerdings in Ausmaß und Konsequenz von der schützenden Immunreaktion unterscheiden. Grundsätzlich wird zwischen **humoralen** und **zellulären** Hypersensitivitätsreaktionen unterschieden.

Voraussetzung für die Entstehung einer Hypersensitivitätsreaktion ist eine **Sensibilisierungsphase.** Hierunter versteht man den **Erstkontakt** eines Organismus mit einem Antigen, der i. d. R. ohne klinische Symptome abläuft und damit **unerkannt** bleibt. Die Dauer dieser Sensibilisierungsphase ist vom Typ der Hypersensitivitätsreaktion abhängig und unterscheidet sich wesentlich zwischen den humoralen und zellulären Immunreaktionen

Tab. 1.4 Einteilung der immunologischen Reaktionen nach Coombs und Gell

Pathomechanismus	assoziierte Erkrankungen
Typ I (allergische Sofortreaktion)	
Erstkontakt/Sensibilisierung: Erstkontakt mit körperfremdem Antigen führt über eine Aktivierung antigenspezifischer TH_2-Helferzellen zur Produktion von IgE-Antikörpern. Diese binden mit hoher Affinität an Fc-Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten.	• allergische Rhinitis • allergische Konjunktivitis • allergisches Asthma bronchiale • Urtikaria • Angioödem • anaphylaktischer Schock
Zweitkontakt: Ablauf in 2 verschiedenen Phasen: **humorale Frühphase**: Durch Bindung des Antigens an die auf den Mastzellen und Basophilen gebundenen IgE-Antikörper werden diese vernetzt. Hierdurch wird die Zellmembran der Mastzellen und Basophilen destabilisiert, sodass es zu einer Degranulation und Freisetzung von **Entzündungsmediatoren** (Histamin, Leukotriene, Prostaglandine) kommt. Durch chemotaktische Anlockung von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten wird die Entzündungskaskade ausgelöst. **zelluläre Spätphase**: 3–8 h nach Beginn der Frühphase kommt es zu einer zellulär vermittelten Spätreaktion. Effektoren sind die in der Frühphase freigesetzten Entzündungsmediatoren Interleukin-4/-5, Leukotriene und der Platelet-Activating-Faktor. Die Folge ist eine lang anhaltende Entzündungsreaktion mit Gewebeschädigung.	
Typ II (Antikörper-vermittelte Zytotoxizität)	
Antikörper (IgG/IgM) richten sich gegen Antigene, die auf Zelloberflächen gebunden oder an anderen Gewebekomponenten fixiert sind. Durch Bindung der Antikörper an das Antigen wird die Antigen-tragende Zelle markiert (**Opsonierung**), sodass sie von Zellen des Immunsystems als „fremd" erkannt und elimiert werden kann. Die anschließende **Zytolyse** erfolgt unter Mithilfe des Komplementsystems oder von Killerzellen (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität).	• hyperakute Transplantationsabstoßung • Immunthrombozytopenie, immunhämolytische Anämie, Agranulozytose • Goodpasture-Syndrom • Pemphigus vulgaris • Hashimoto-Thyreoiditis • Morbus Addison
Sonderform: Richtet sich der Antikörper gegen Rezeptoren, führt die Antigen-Antikörper-Interaktion nicht zur Zelllyse, sondern übt eine Rezeptorwirkung mit Aktivierung bzw. Blockade spezifischer Zellfunktionen aus.	• Rezeptoraktivierung: z. B. Morbus Basedow, • Rezeptorblockade: z. B. Myasthenia gravis, Hemmkörperhämophilie, Typ-A-Gastritis/perniziöse Anämie
Typ III (Immunkomplex-vermittelte Reaktion)	
Antikörper (IgG/IgM) richten sich gegen lösliche Antigene und bilden mit diesen Antigen-Antikörper-Komplexe (**Immunkomplexe**). Bei raschem und übermäßig starkem Anfall können die Immunkomplexe nicht mehr von Phagozyten eliminiert werden, sondern lagern sich im Gewebe ab (v. a. Basalmembran von Haut und Niere, Gefäßwände). Diese Ablagerung führt zu einer Aktivierung des Komplementsystems. Durch Einwanderung von Neutrophilen und Freisetzung lysosomaler Enzyme kommt es zu einer entzündlichen Gewebeschädigung.	• Glomerulonephritis (z. B. bei SLE, postinfektiös) • Serumkrankheit • Arzneimittelfieber • exogen allergische Alveolitis • chronische Transplantatabstoßung • allergische Vaskulitis
Typ IV (Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ)	
Sensibilisierte spezielle TH_1-Lymphozyten (DTH*-Lymphozyten) sezernieren nach Kontakt mit einem spezifischen von APC** dargebotenen Antigen bestimmte Zytokine (IL-2, TNFα, IFNγ). Die Folge ist eine Einwanderung und Aktivierung von Makrophagen, Monozyten, zytotoxischen T-Lymphozyten, die zu einer **granulomatösen Entzündungsreaktion** und **Lyse** der **Zielzelle** führt.	• Tuberkulinreaktion • akute Abstoßungsreaktion • Kontaktdermatitis

* DTH = delayed type hypersensitivity
** APC = antigen-präsentierende Zellen

(humorale Immunreaktionen: etwa 1 Woche, zelluläre Immunreaktionen 2–3 Wochen).

Symptomatisch ist der **Zweitkontakt** des Organismus mit dem Antigen, da zu diesem Zeitpunkt bereits spezifische Antikörper und sensibilisierte Lymphozyten vorhanden sind. Die zeitliche Latenz zwischen Antigenkontakt und Ausbruch der klinischen Symptomatik ist abhängig vom zugrunde liegenden Reaktionstyp (Typ I: 1–30 min, Typ II und III: 2–8 Stunden; Typ IV: 2–3 Tage).

Die Erkrankung wird vom Typ der Immunreaktion und nicht vom Antigen determiniert! So können z. B. unterschiedliche Antigene (z. B. verschiedene Pollenarten) das klinische Bild der allergischen Rhinitis („Heuschnupfen") auslösen. Auf der anderen Seite kann ein und dasselbe Antigen abhängig von der Applikationsform über die Auslösung unterschiedlicher Immunreaktionen zu verschiedenen Krankheitsbildern führen (z. B. systemische Medikamentenapplikation → Urtikaria [Typ I], epikutane Medikamentenapplikation → Kontaktekzem [Typ IV]).

Nach Coombs und Gell werden 4 Haupttypen der pathogenen Immunreaktion unterschieden (**Tab. 1.4**). Diese vereinfachte Untergliederung wird zwar der Komplexität vieler immunologischer Vorgänge und der damit assoziierten Erkrankungen nicht gerecht, gilt aber aus didaktischen Gründen nach wie vor als sinnvolle Einteilung.

2 Immundefekte

2.1 Grundlagen

Immundefekte führen zu permissiven Immunreaktionen, d. h. zu einer fehlenden Immunabwehr gegen bedrohliche äußere Substanzen (**Anergie**). Klinisch äußern sich Immundefekte in erster Linie durch eine **erhöhte Infektanfälligkeit**. Außerdem wird bei den Patienten ein gehäuftes Auftreten von Autoimmunerkrankungen und Malignomen beobachtet. Grundsätzlich wird zwischen angeborenen (**primären**) Immundefekten, die i. d. R. bereits im Säuglings- bzw. Kinderalter auftreten, und erworbenen (**sekundären**) Immundefekten mit Auftreten im Erwachsenenalter unterschieden.

2.2 Primäre Immundefekte

Primäre Immundefekte sind mit Ausnahme des selektiven IgA-Mangels seltene Erkrankungen. Zu ihnen gehören die angeborenen quantitativen oder qualitativen Störungen der humoralen und/oder zellulären Immunabwehr, der Phagozyten und des Komplementsystems. Die Einteilung der primären Immundefekte erfolgt anhand des primär betroffenen Abwehrsystems (**Tab. 2.1**).

Hinweise auf einen angeborenen Immundefekt sind:

- **rezidivierende Infektionen** im Bereich des Mittelohrs (> 8/Jahr), der Nasennebenhöhlen (> 2/Jahr) und der Lunge (> 2/Jahr), die häufig Antibiotika-resistent sind und eine intravenöse Antibiotikagabe erforderlich machen
- rezidivierende tiefe Haut- oder Organabszesse
- 2 oder mehr schwere Infektionen der Hirnhäute (Meningitis), der Knochen (Osteomyelitis) oder des gesamten Körpers (Sepsis)
- Gedeihstörungen im Säuglingsalter
- Soor in der Mundhöhle bei Kindern über einem Jahr
- positive Familienanamnese für einen primären Immundefekt.

Tab. 2.1 Einteilung der primären Immundefekte

betroffenes Abwehrsystem	Häufigkeit	assoziierte Krankheitsbilder
Defekte der humoralen Immunabwehr	ca. 50 %	• kongenitale Agammaglobulinämie • selektiver IgA-Mangel • IgG-Subklassen-Defekt • Hyper-IgM-Syndrom • common variable immunodeficiency (CVID)
Defekte der zellulären Immunabwehr	ca. 10 %	• DiGeorge-Syndrom
kombinierte Immundefekte	ca. 25 %	• severe combined immunodeficiency (SCID) • Wiskott-Aldrich-Syndrom • Ataxia teleangiectasia
Phagozytendefekte	ca. 15 %	• septische Granulomatose • zyklische Neutropenie • Myeloperoxidasemangel • Leukozytenadhäsionsdefekt 1 • Chediak-Higashi-Syndrom • Shwachman-Diamond-Syndrom
Komplementdefekte	< 1 %	• Mangel einzelner Komplementfaktoren • heritäres angioneurotisches Ödem

2.2.1 Defekte der humoralen Immunabwehr (Antikörpermangelsyndrome)

Grundlagen

Epidemiologie: Humorale Immundefekte machen etwa 50% aller primären Immundefekte aus. Der häufigste Immundefekt ist der selektive IgA-Mangel (Häufigkeit 1/600).

Ätiologie: Defekte der humoralen Immunabwehr beruhen auf einer genetisch bedingten Entwicklungs- bzw. Differenzierungsstörung der Lymphozyten und der hämatopoetischen Stammzellen. Ein Defekt im B-Zellsystem kann seine Ursache allerdings auch in einer gestörten T-

Zellfunktion haben, da die T-Lymphozyten an der Aktivierung der B-Lymphozyten beteiligt sind.

Erregerspektrum und Klinik: B-Lymphozyten sind v.a. an der Abwehr grampositiver Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken), bekapselter Bakterien (Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae), Enterobakterien und Lamblien beteiligt. Da Defekte im humoralen Abwehrsystem zu einer fehlenden (Agammaglobulinämie) bzw. verminderten Immunglobulinbildung (Hypoglobulinämie) führen, kommt es typischerweise zu **rezidivierenden bakteriellen Infektionen.** Insbesondere betroffen sind das Mittelohr, die Nasennebenhöhlen sowie der Respirations- und Gastrointestinaltrakt. Des Weiteren kann es zu septischen Krankheitsverläufen und Osteomyelitiden kommen. **Autoimmunerkrankungen** und **Malignome** treten ebenfalls gehäuft auf.

MERKE Primäre Defekte des humoralen Abwehrsystems machen sich i. d. R. zwischen dem 5. und 7. Lebensmonat bemerkbar, da zu diesem Zeitpunkt der mütterliche Antikörperspiegel (Nestschutz) beim Säugling sinkt.

Diagnostik: Anamnestische Hinweise auf einen Immundefekt sind häufige Infektionen (≥6 Otitiden/Jahr, ≥2 schwere Sinusitiden/Jahr, ≥2 schwere Pneumonien/Jahr), unerwartet schwerer Verlauf und ungewöhnliche Dauer der Infektionen, atypisches Erregerspektrum (v.a. opportunistische Erreger), polytope Infektionen sowie therapieresistente bzw. rezidivierende Infektionen mit dem gleichen Erreger.

Labordiagnostik:

- quantitative Laboruntersuchungen: Bestimmung der Gesamtlymphozytenzahl, der B-Zell-Subpopulationen (Immunphänotypisierung) und der Immunglobulin (sub)klassen. Ein erniedrigtes Gesamteiweiß in der Serumelektrophorese weist auf einen Immunglobulinmangel hin (→ Immunglobuline und Albumin sind die häufigsten Serumeiweiße).
- qualitative Untersuchungen (Prüfung der B-Zellfunktion): Bestimmung der Antikörperantwort nach Impfung, Nachweis der Isohämagglutinine (Anti-A und Anti-B) (nur bei Patienten, die nicht die Blutgruppe AB haben).

MERKE Aktive Impfungen sind bei Patienten mit humoralen Immundefekten i. d. R. sinnlos, da keine Antikörperproduktion ausgelöst werden kann (fehlender Titeranstieg).

Therapie: Die Therapie erfolgt rein symptomatisch. Die wichtigsten Maßnahmen sind eine regelmäßige Substitution von Immunglobulinen, eine antibiotische Prophylaxe und eine gezielte antibiotische Infektbehandlung.

Kongenitale Agammaglobulinämie

Die kongenitale Agammglobulinämie wird nach dem Erstbeschreiber auch als Bruton-Syndrom oder Bruton'sche Agammaglobulinämie bezeichnet. Die Vererbung erfolgt i. d. R. **X-chromosomal** (nur Jungen betroffen). **Ursache** ist eine **Mutation** der B-Zell-spezifischen **Tyrosinkinase**, die für die Ausreifung der Prä-B-Zellen zu reifen B-Zellen verantwortlich ist. Dadurch entsteht ein Mangel an B-Zellen, sodass der Organismus **keine Antikörper** mehr bilden kann. Die Erstmanifestation erfolgt im Säuglings- und Kindesalter (nach Ablauf des mütterlichen Nestschutzes). Die Säuglinge leiden unter häufig **rezidivierenden bakteriellen Infektionen** des **sinobronchialen Systems** und des **Mittelohrs**. Bei ungenügender Immunglobulinsubstitution treten im späteren Verlauf zusätzlich Infektionen der Meningen, des Gehirns und des Gastrointestinaltrakts sowie septische Krankheitsbilder hinzu. Etwa $^1/_3$ der Patienten leidet unter einer chronischen Polyarthritis. **Diagnostisch** sind eine positive Familienanamnese und der Laborbefund mit fehlenden B-Lymphozyten, einer stark verminderten Konzentration aller Immunglobuline und dem fehlenden Nachweis von Isohämagglutininen wegweisend. Therapeutisch ist eine **lebenslange Immunglobulinsubstitution** erforderlich. Infektionen müssen antibiotisch behandelt werden.

MERKE Eine wichtige Differenzialdiagnose der kongenitalen Agammglobulinämie ist die **transitorische Hypoglobulinämie des Neugeborenen.** Nach Absinken der mütterlichen Antikörper im Blut des Neugeborenen kann die eigene Antikörperbildung bis zum 3. Lebensmonat aus bislang unbekannten Gründen verzögert sein.

Selektiver IgA-Mangel

Der selektive IgA-Mangel ist der **häufigste primäre Immundefekt** (Prävalenz 1/600). Bei der Erkrankung ist die Reifung von B-Zellen zu IgA-produzierenden Plasmazellen gestört. Die genaue Ätiologie ist unklar, eine familiäre Häufung wird in etwa 20% der Fälle beobachtet. Die Erkrankung verläuft häufig **asymptomatisch**, da andere Immunglobuline die Funktion des fehlenden IgA übernehmen. Gelegentlich leiden die Patienten an rezidivierenden, aber milden Atemwegs- und Darminfektionen. Der selektive IgA-Mangel ist mit dem gehäuften Auftreten von **Autoimmunerkrankungen** (Zöliakie, SLE, RA, chronisch entzündliche Darmerkrankungen), Allergien und Malignomen assoziiert. Diagnostisch ist der wiederholte Nachweis einer **verminderten** oder **fehlenden IgA-Konzentration** bei normaler B-Lymphozytenanzahl wegweisend. Die Therapie ist rein symptomatisch (Antibiotika).

MERKE Patienten mit selektivem IgA-Mangel dürfen **keine intravenöse Immunglobulinsubstitution** erhalten, da der Organismus Antikörper gegen das infundierte IgA bildet, die bei wiederholter Gabe schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen können. Benötigen Patienten mit selektivem IgA-Mangel eine Transfusion, sollten gewaschene, leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate verwenden werden, da hier das Plasma weitestgehend entfernt wurde.

IgG-Subklassen-Defekt

Der IgG-Subklassen-Defekt besitzt eine Prävalenz von 1/1000. Es gibt insgesamt 4 isotypische IgG-Subklassen, die einen unterschiedlichen Anteil am Gesamt-IgG-Spiegel aufweisen (IgG1: 60–70%; IgG2: ca. 25%; IgG3: ca. 5%; IgG4: 3–4%). Da der IgG2-Isotyp die höchste Antikörperaktivität gegen bekapselte Bakterien besitzt, macht sich sein Defekt am häufigsten klinisch bemerkbar. Die Patienten leiden an rezidivierenden sinobronchialen Infektionen und einem gehäuften Auftreten von Autoimmunopathien wie dem SLE, dem Diabetes mellitus Typ I oder einer ITP. Diagnostisch ist der **selektive Mangel einzelner IgG-Subklassen** wegweisend. Die Therapie erfolgt i. d. R. rein symptomatisch. Bei schwerer klinischer Symptomatik können Immunglobuline substitutiert werden.

Hyper-IgM-Syndrom

Das Hyper-IgM-Syndrom ist eine heterogene Erkrankungsgruppe, die durch einen **IgA-** und **IgG-Mangel** bei **gleichzeitiger polyklonaler IgM-Erhöhung** gekennzeichnet ist. In 70% der Fälle wird diese Erkrankung X-chromosomal vererbt, zu 30% autosomal-rezessiv. Ursächlich ist ein sog. Klassenwechsel-Defekt, bei dem der „Switch" von der initialen IgM-Bildung zur antigenspezifischen IgG-Bildung gestört ist. Mutationen im Gen des CD40-Liganden auf aktivierten T-Lymphozyten führen zu einer gestörten T-/B-Zellinteraktion, sodass die B-Lymphozyten kein Signal zur Produktion antigenspezifischer Immunglobuline erhalten. Klinisch leiden die Patienten unter **rezidivierenden bakteriellen Infektionen** im Bereich der Ohren, Nasennebenhöhlen und Atemwege und **Infektionen mit opportunistischen Erregern** (Pneumocystis jiroveci, Cryptosporidien, Histoplasma, Toxoplasma gondii). Zusätzlich kommt es häufig zu **Autoimmunerkrankungen** wie der autoimmunhämolytischen Thrombopenie, Neutropenie und Anämie, einer Autoimmunhepatitis oder einer chronischen Polyarthritis. Im **Labor** zeigen sich eine normale Gesamtlymphozytenzahl, eine erniedrigte IgA-, IgE- und IgG-Konzentration und ein hoher IgM-Spiegel. Durch den gestörten IgM-IgG-Switch ist die Produktion von IgG-Antikörpern nach aktiver Impfung gestört. Therapeutisch werden die **Immunglobuline substituiert**. Bei schwerer Immunneutropenie wird G-CSF verabreicht, ggf. sollte eine Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe mit Cotrimoxazol erfolgen.

Common variable immunodeficiency (CVID)

Synonym: variables Immundefektsyndrom, Late-Onset-Hypogammaglobulinämie

Das CVID hat eine Prävalenz von 1/70000. Beim CVID handelt es sich um eine variable Gruppe von Hypogammaglobulinämien, bei denen entweder eine oder mehrere Immunglobulinklassen betroffen sind. Demnach kommt es entweder zu einem **IgG-Mangel (obligat)**, einem kombinierten IgG- und IgA-Mangel oder einem kombinierten IgG-/IgA- und IgM-Mangel. Der Erkrankung liegt entweder eine **primäre Störung der B-Zellen** (z. B. Autoantikörper gegen B-Zellen, gestörte B-Zellreifung) oder der **T-Zellen** mit gestörter B-Zellaktivierung zugrunde (fehlende T-Helferzellen, gestörte Zytokinproduktion). Die Erstmanifestation liegt häufig im Jugend- und frühen Erwachsenenalter (Late Onset). Es kommt zu **rezidivierenden bakteriellen Infektionen** im Bereich des Mittelohrs, der Nasennebenhöhlen, der Bronchien, des Lungengewebes und des Darms. Auch Autoimmunopathien wie der SLE, die ITP oder eine chronische Polyarthritis sind häufig. Das Malignomrisiko ist um das 50-Fache erhöht. Diagnostisch lassen sich der Immunglobulinmangel und ein ungenügender Antikörperanstieg nach aktiver Impfung nachweisen. Therapeutisch ist eine lebenslange **Immunglobulinsubstitution** notwendig.

2.2.2 Defekte der zellulären Immunabwehr und kombinierte Immundefekte

Grundlagen

Epidemiologie: Etwa 10% der primären Immundefekte betreffen isoliert das T-Zellsystem, etwa 25% stellen kombinierte T- und B-Zelldefekte dar. Insgesamt handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen.

Ätiologie: Ursächlich sind genetisch bedingte Entwicklungs- bzw. Differenzierungsstörungen der Lymphozyten oder der hämatopoetischen Stammzellen oder eine Störung der Gewebemigration im Rahmen der Embryogenese.

MERKE Durch die zentrale Stellung der T-Lymphozyten in der physiologischen Abwehrreaktion betreffen *Defekte der* zellulären Immunabwehr häufig auch das B-Zellsystem.

Erregerspektrum und Klinik: T-Lymphozyten sind in erster Linie für die Abwehr von Viren, intrazellulären Erregern, Pilzen und opportunistischen Erregern verantwortlich. Bei einem **T-Zelldefekt** stehen daher schwere virale Infektionen (v. a. mit Herpesviren) sowie Infektionen mit intrazellulären (Mykobakterien, Listerien) und opportunistischen Erregern (z. B. Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellen, Proteus) im Vordergrund. Bei begleitendem **humoralem Immundefekt** kommen rezidivierende bakterielle Infektionen, septische Krankheitsverläufe und das Auftreten von Autoimmunerkrankungen hinzu.

Diagnostik:
- quantitative Laboruntersuchungen: Bestimmung der Gesamtlymphozytenzahl und der T-Zell-Subpopulationen (Immunphänotypisierung)
- qualitative Laboruntersuchungen (Prüfung der T-Zellfunktion): Hauttestungen mit sog. „Recall"-Antigenen in vivo (positiv: Hautinduration), T-Zellproliferationstest durch Zugabe von Mitogenen in vitro (Bestimmung der Nukleotidaufnahme als Maß für die Replikation).

Recall-Antigene sind Antigene aus Bakterien und Pilzen, die bei einem hohen Anteil gesunder Probanden eine Immunreaktion hervorrufen

(z. B. Diphtherie, Tuberkulin, Candida, Proteus). Bei den **Mitogenen** handelt es sich um Substanzen, die die Mitose und damit die Zellproliferation stimulieren.

Therapie: Therapeutisch kommt eine **Knochenmarktransplantation** in Frage. Beim DiGeorge-Syndrom (s. u.) kann auch eine Thymustransplantation Erfolge bringen. Wichtig sind eine antibiotische Prophylaxe und eine gezielte antibiotische Infektbehandlung.

DiGeorge-Syndrom

Synonym: kongenitale Thymushypoplasie

Es handelt sich um einen **isolierten T-Zelldefekt**, der auf eine Mikrodeletion am langen Arm des Chromosom 22 zurückzuführen ist. Dadurch kommt es während der Embryogenese zu einer Migrationsstörung der 3. und 4. Kiementasche und folglich zu Anlagestörungen in denjenigen Organen, die aus diesen Kiementaschen hervorgehen.

- **Thymus:** A- oder Hypoplasie mit T-Zelldefekt (bei vollständiger Thymusaplasie kommt es durch das Fehlen von T-Helferzellen zu einem zusätzlichen B-Zelldefekt)
- **Epithelkörperchen:** Hypokalzämie (Parathormon ↓)
- **Herz** und **Aortenbogen:** Fallot-Tetralogie
- **Gesicht:** Dysmorphie mit tief sitzenden, abstehenden Ohren, Mikrognathie, Hypertelorismus, kleiner Nase mit kurzem Philtrum, hohem Gaumenbogen und ggf. Spaltenbildung.

Die häufigste Erstmanifestation ist die durch eine Hypokalzämie ausgelöste **Neugeborenen-Tetanie**. Der T-Zelldefekt führt zu rezidivierenden opportunistischen **Infektionen**. Im **Labor** ist die T-Lymphozytenzahl vermindert, zudem finden sich eine Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und erniedrigte PTH-Spiegel. In der **Funktionsprüfung** der T-Lymphozyten zeigen sich eine mangelnde Stimulierbarkeit durch Mitogene und eine fehlende Zytokinproduktion. Bei schwerem DiGeorge-Syndrom (sehr selten) ist eine **allogene Knochenmarktransplantation** indiziert. Eine Alternative stellt die Thymustransplantation dar. Ansonsten erfolgt die Behandlung symptomatisch (Behandlung der Hypokalzämie, Infektionsprophylaxe). Der T-Zelldefekt heilt bei milden Verlaufsformen i. d. R. bis zum 2. Lebensjahr aus. Prognostisch relevant ist die Herzbeteiligung.

Das DiGeorge-Syndrom gehört zu den Erkrankungen der CATCH22-Gruppe: cardiac defect, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia, 22q11 deletion. Dieser Begriff sollte heutzutage wegen der damit verbundenen Diskriminierung der Betroffenen nicht mehr verwendet werden.

Severe combined immunodeficiency (SCID)

Synonym: schwerer kombinierter Immundefekt

Es handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, denen eine **angeborene** schwere Störung des Immunsystems zugrunde liegt. Das Vererbungsmuster kann X-chromosomal oder autosomal-rezessiv sein. In 50 % der Fälle kommt es zu Mutationen von Interleukin-Rezeptorgenen, die die Differenzierung der NK-Zellen und Lymphozyten beeinträchtigen. Seltenere Ursache sind Mutationen der RAG-Enzyme (→ gestörte Genrekombination der Immunglobulin- und T-Zellrezeptoren) oder ein Adenosin-Desaminase-Mangel (→ T- und B-Zellschädigung durch toxische Metabolite). Die Folge ist eine ausgeprägte **Hypoplasie des Thymusgewebes**, die mit einem fast vollständigen Fehlen der T-Lymphozyten und einer **Störung der zellulären Immunabwehr** einhergeht. Bei einigen SCID-Varianten sind zusätzlich die Anzahl und Funktion der B-Lymphozyten und NK-Zellen vermindert, sodass auch die humorale Immunantwort beeinträchtigt ist. **Klinisch** manifestiert sich der SCID bereits im Säuglings- und Kleinkindalter durch fulminante Virusinfektionen (Herpesviren), Pilzinfektionen, Diarrhö und Gedeihstörungen. **Diagnostisch** wegweisend sind eine Erniedrigung der Gesamtlymphozytenzahl bei normaler Granulozytenkonzentration, eine fehlende CD3-Expression auf Leukozyten als Hinweis auf das Fehlen von T-Lymphozyten (Immunphänotypisierung) und eine Agammaglobulinämie. Therapeutisch kommt nur eine **allogene Knochenmarktransplantation** in Betracht.

MERKE Der SCID ist der schwerwiegendste Immundefekt. Ohne Knochenmarktransplantation sterben die Kinder bereits in den ersten Lebensjahren.

Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)

Kombinierter Immundefekt, der zu einer partiellen Einschränkung der T- und B-Zellfunktion führt. Die Erkrankung wird **X-chromosomal-rezessiv** vererbt und basiert auf einer Mutation des Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins (WASP). Dieses ist für die Aufrechterhaltung der Aktin-Zytoskelett-Struktur notwendig. Hierdurch ist die Zellmobilität eingeschränkt, sodass keine Zell-Zell-Interaktionen und Signaltransduktion möglich sind. Durch die **gestörte Antikörperbildung** ist die Abwehr gegen bekapselte Erreger vermindert. Im Rahmen der **progredienten T-Zellinsuffizienz** kommt es gehäuft zu **opportunistischen Infektionen**. Das WAS manifestiert sich im Kindesalter mit rezidivierenden Infektionen (v. a. Mittelohr und Lunge), **ekzematösen** Hautveränderungen, einer Thrombozytopenie und blutiger Diarrhö. Die Patienten leiden häufig zusätzlich an Autoimmunerkrankungen (Vaskulitiden, chronische Polyarthritis, hämolytische Anämie), das Malignomrisiko (lymphoretikuläre Neoplasien) ist deutlich erhöht. Im **Labor** finden sich erniedrigte IgM-, normale IgG-, erhöhte IgA- und IgE-Konzentration, erniedrigte T-Lymphozytenzahlen und eine Thrombozytopenie. Die Isohämagglutinine fehlen. Therapeutisch kommt eine **allogene Knochenmarktransplantation** in Betracht. Symptomatisch wird mit Thrombozytenkonzentraten, Antibiotika und Virostatika behandelt. Die Kinder versterben i. d. R. um das 10. Lebensjahr.

MERKE Die klassische Trias des Wiskott-Aldrich-Syndroms besteht aus Ekzem, Thrombozytopenie und rezidivierenden Infektionen.

Ataxia teleangiectasia

Synonym: Louis-Bar-Syndrom, progressive zerebelläre Ataxie

Die Ataxia teleangiectasia gehört zu den kombinierten Immundefekten und wird autosomal-rezessiv vererbt. Ursache sind unterschiedliche Mutationen im Gen der Proteinkinase ATN, die für Zellwachstum, -vermehrung und -reparatur notwendig ist. **Klinisch** äußert sich die Ataxia teleangiectasia ab dem frühen Kindesalter mit Augenbewegungsstörungen, zerebellärer Ataxie, Tremor, Teleangiektasien im Bereich der Augen und der Haut und rezidivierenden Infektionen im Bereich der Atemwege. Bei zunächst normaler Intelligenz kommt es zu einer chronisch-progredienten geistigen Retardierung. Eine häufige Komplikation ist die Entwicklung eines malignen Lymphoms. Die **Diagnose** wird durch den Nachweis einer verminderten Immunglobulinkonzentration (IgA-, IgG- und IgM-Mangel) und eine verminderte T-Lymphozytenzahl gestellt. Viele Patienten weisen eine erhöhte Konzentration von α_1-Fetoprotein auf. Die Therapie erfolgt durch **Immunglobulinsubstitution** und **Antibiotika.** Da die Zellreparatur durch den Gendefekt gestört ist, sollten die Patienten alle Zustände vermeiden, die zu einer Zellzerstörung führen können (z. B. Bestrahlungen). Die Patienten versterben i. d. R. um das 30. Lebensalter an den Folgen des malignen Lymphoms.

2.2.3 Phagozytendefekte

Grundlagen

Epidemiologie und Ätiologie: Etwa 15 % der primären Immundefekte sind Phagozytendefekte. Ihnen liegt entweder ein quantitativer Phagozytenmangel (Neutropenie) oder eine qualitative Störung der Phagozytenfunktion (gestörter oxidativer Metabolismus, gestörte Leukozytenadhäsion, gestörte intrazelluläre Verdauung) zugrunde.

Erregerspektrum und Klinik: Phagozytendefekte führen zu rezidivierenden Infektionen mit intrazellulären Bakterien (Mykobakterien, Listerien, Salmonellen), nicht bekapselten Katalase-bildenden Bakterien (Staphylokokkus aureus, Serratia, Klebsiellen, Proteus) und Hefepilzen (v. a. Candida und Aspergillus). Die Patienten leiden typischerweise unter Stomatitiden, Pyodermien, Abszessen der Haut und innerer Organe, eitrigen Lymphadenitiden, Otitiden, Mastoiditiden, Pneumonien und Osteomyelitiden.

Labordiagnostik: Eine quantitative Überprüfung gelingt durch die Bestimmung der **Gesamtneutrophilenzahl**. Zur qualitativen Überprüfung der **oxidativen Funktion** dient der Nitroblau-Tetrazolium-Test. Granulozyten nehmen den gelben Farbstoff auf und wandeln ihn unter Einwirkung von Sauerstoffradikalen in einen Blauton um. Dabei korreliert das Maß der Farbänderung mir der enzymatischen Aktivität. Eine weitere Möglichkeit, die oxidative Funktion zu überprüfen, ist die flusszytometrische Bestimmung der Oxidationskapazität. **Leukozytenadhäsionsdefekte** lassen sich durch eine Bestimmung der granulozytären Oberflächenmarker mithilfe der Immunphänotypisierung nachweisen.

Therapie: Die Patienten benötigen eine **lebenslange Prophylaxe** mit intrazellulär wirksamen Antibiotika und Antimykotika sowie eine gezielte antibiotische und chirurgische Infektsanierung.

Septische Granulomatose

Die septische Granulomatose ist der häufigste Phagozytendefekt. Sie geht mit einer Störung des oxidativen Metabolismus von Granulo- und Monozyten einher, der unterschiedliche Defekte der NADPH-Oxidase zugrunde liegen. Während der Phagozytose werden so vermindert Sauerstoffradikale gebildet. Der Defekt wird meistens X-chromosomal, seltener autosomal-rezessiv vererbt. **Klinisch** macht sich die Erkrankung mit rezidivierenden akuten bakteriellen und mykotischen Infektionen sowie chronischen Infektionen der Lymphknoten (abszedierende Lymphadenitis), Haut, Knochen und inneren Organe mit Abszessbildung bemerkbar. **Diagnostisch** lässt sich eine **erhöhte IgA-, IgG- und IgM-Konzentration** nachweisen, die auf der erhöhten Stimulierung der B-Lymphozyten beruht. Im Blutbild zeigt sich eine **Leukozytose mit Neutrophilie**. Die Funktionsprüfung (Nitroblau-Tetrazolium-Test und Flusszytometrie) zeigt eine verminderte Oxidationskapazität. **Therapeutisch** müssen die Patienten eine lebenslange Prophylaxe mit intrazellulär wirksamen Antibiotika und Antimykotika einhalten. Durch Gabe von γ-Interferon kann die bakterizide Aktivität neutrophiler Granulozyten gestärkt und damit das Risiko opportunistischer Infektionen gesenkt werden. Die einzige Möglichkeit für ein Langzeitüberleben bietet die allogene Knochenmarktransplantation. Etwa $^1/_3$ der Patienten stirbt im Kindesalter.

Zyklische Neutropenie

Ursächlich ist eine autosomal-dominant vererbte Mutation des Elastase-Gens. Die genaue Pathogenese ist nach wie vor unklar. Etwa alle 21 Tage entwickelt sich eine Neutropenie, die etwa 1 Woche anhält. Begleitend kommt es zu Entzündungen im Bereich der Mundhöhle und der Haut (Phlegmone). In etwa 10 % der Fälle treten lebensgefährliche generalisierte Infektionen auf. Die Therapie erfolgt durch Gabe von G-CSF.

Myeloperoxidasemangel

Beim Myeloperoxidasemangel handelt es sich um einen **häufigen Defekt**, der i. d. R. **asymptomatisch** verläuft und zufällig entdeckt wird. Bei Patienten mit Diabetes mellitus können disseminierte Candida-Infektionen auftreten. Diagnostizieren lässt sich der Myeloperoxidasemangel im Differenzialblutbild mithilfe der Peroxidase-Färbung. Während der Blutausstrich ein normales Bild zeigt, lassen sich im Peroxidase-gefärbten Differenzialblutbild keine neutrophilen Granulozyten nachweisen.

Leukozytenadhäsionsdefekt 1 (LAD 1)

Dem autosomal-rezessiv vererbten LAD 1 liegt ein **Adhäsionsdefekt** zugrunde, der **die β2-Integrine** betrifft. Hierdurch sind die Leukozyten nicht mehr in der Lage, aus der Blutbahn in das Gewebe auszuwandern. Klassisch ist der verzögerte Abfall der Nabelschnur. Die Patienten leiden unter schweren, i. d. R. ulzerierenden Hautinfektionen. Im Labor zeigt sich typischerweise eine Leukozytose.

Bei den Leukozytenadhäsionsdefekten werden 3 verschiedene Formen unterschieden, von denen nur der LAD 1 zu den Phagozytendefekten gehört. Dem LAD 2 liegt eine angeborene Glykosylierungsstörung zugrunde, die klinisch zu einer ausgeprägten psychomotorischen Retardierung führt. Der LAD 3 (Mutation im RAP-1-Gen) manifestiert sich durch eine Blutungsstörung.

Chediak-Higashi-Syndrom

Das autosomal-rezessiv vererbte Chediak-Higashi-Syndrom ist ein sehr seltenes Krankheitsbild, das auf einer **Funktionsstörung der Granulozyten** (Granulationsanomalien) und einem **Mangel an NK-Zellen** beruht. Klinisch manifestiert sich das Syndrom mit einer okulokutanen Pigmentstörung (**Albinismus**), sehr hellen Haaren, einer Hepatosplenomegalie und rezidivierenden pyogenen Infektionen. Diagnostisch lassen sich im Blutausstrich die typischen Granulationsanomalien (**Riesengranula**) in Leukozyten und Lymphozyten nachweisen. Der Knochenmarkbefund zeigt plasmatische Einschlusskörperchen in den myeloischen Zellen. Therapie der Wahl ist die allogene Knochenmarktransplantation. Die meisten Patienten sterben um das 20. Lebensjahr.

Shwachman-Diamond-Syndrom

Sehr seltenes, autosomal-rezessiv vererbtes Syndrom, dem ein verändertes Gen auf Chromosom 7 zugrunde liegt. Typische Symptome sind eine exokrine Pankreasinsuffizienz und eine Knochenmarkhypoplasie mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Über 50 % der Patienten leiden zusätzlich an einem Minderwuchs und metaphysären Dysostosen.

2.2.4 Komplementdefekte

Primäre Komplementdefekte sind äußerst selten. Sie machen nicht einmal 1 % der primären Immundefekte aus. Ihnen liegt ein vererbter Mangel einzelner Komplementfaktoren oder des C 1-Esterase-Inhibitors zugrunde.

Mangel einzelner Komplementfaktoren

Mangelzustände einzelner Komplementfaktoren werden autosomal-rezessiv vererbt. Die verschiedenen Komplementmangelzustände gehen mit unterschiedlichen Erkrankungen einher. Im Vordergrund stehen rezidivierende bakterielle Infektionen und das Auftreten von Autoimmunerkrankungen.

- **C 5–C 8-Mangel:** gehäuftes Auftreten von Neisserien-Infektionen (Gonorrhö, Meningitis, Sepsis)
- **C 3-Mangel:** rezidivierende pyogene Infektionen durch bekapselte Erreger (Pneumokokken, Neisserien, Haemophilus)
- **C 1-/C 2-/C 4-Mangel:** gehäuftes Auftreten von rheumatischen Autoimmunerkrankungen (v. a. SLE) durch eine gestörte Eliminierung apoptotischen Materials und einer gestörten Immunkomplexclearance.

Diagnostisch werden zunächst die Konzentration der **Komplementfaktoren C 3/C 4** (→ höchste Serumkonzentration) und die **gesamthämolytische Aktivität** (CH50) bestimmt. Ergeben sich hierbei pathologische Ergebnisse, werden anschließend die einzelnen Komplementfaktoren untersucht. Eine spezifische Behandlung gibt es nicht. Therapeutisch steht die symptomatische Therapie im Vordergrund.

Hereditäres angioneurotisches Ödem

Synonym: Quincke-Ödem

DEFINITION Autosomal-dominant vererbter C 1-Esterase-Inhibitor-Mangel.

Es ist der häufigste primäre Komplementdefekt. Durch den Mangel des C 1-Esterase-Inhibitors kommt es zu einer inadäquaten Aktivierung des Komplementsystems. Die deutlich erhöhte Bradykinin- und Kallikreinkonzentration führt zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Leitsymptome sind akut auftretende, anfallsartige Schwellungen (**Angioödeme, Abb. 2.1**) der **Haut und Schleimhäute**, die weder jucken (DD: Urtikaria) noch schmerzen. Die subkutanen Schwellungen treten v. a. im Bereich des Gesichts und der Extremitäten auf. Schwellungen der Darmschleimhaut führen zu Darmkrämpfen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Besonders gefürchtet ist eine Schleimhautschwellung im Bereich des Kehlkopfes (**Larynxödem**), die mit einer akuten Erstickungsgefahr einhergeht. Die Anfälle halten i. d. R. zwischen 48 und 72 h an. Auslöser sind u. a. Stresssituationen, Infektionen, Traumen, Menstruations-



Abb. 2.1 **Quincke-Ödem.** [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Tab. 2.2 Auswahl häufiger sekundärer Immundefekte

Ursache	Beispiele
iatrogen	• medikamentöse Therapie: Zytostatika, Immunsuppressiva, verschiedene Antibiotika, Phenytoin, Glukokortikoide • Bestrahlungen • Operationen und Narkose
Malignome	• B- und T-Zelllymphome • Leukämien • solide Tumoren
Infektionserkrankungen	• lymphotrope Viren: HIV, EBV, CMV, Masern • chronische Infektionen: Tuberkulose, Lepra • Parasiten: Leishmaniose
Autoimmunerkrankungen	• z. B. SLE, Sarkoidose
Eiweißmangelsyndrome	• enteraler Eiweißverlust: exsudative Enteropathie, intestinale Lymphangiektasie • renaler Eiweißverlust: nephrotisches Syndrom • kutaner Eiweißverlust: Verbrennungen
Malnutrition	• generalisierte Mangelernährung oder spezifische Mangelzustände
Stoffwechselerkrankungen und metabolische Erkrankungen	• Diabetes mellitus • chronische Nieren- und Leberinsuffizienz • Cushing-Syndrom

blutungen oder eine Therapie mit ACE-Hemmern. Die Diagnose wird i. d. R. klinisch gestellt. Im Labor lässt sich eine erniedrigte Konzentration des C1-Esterase-Inhibitors nachweisen. Im Anfall erhalten die Patienten eine intravenöse **C1-Inhibitor-Substitution**. Ist kein C1-Inhibitor vorhanden, kann alternativ auch **FFP** verabreicht werden. Steroide sind unwirksam. Zur Anfallsprophylaxe werden anabole Substanzen wie Danazol eingesetzt, da sie die hepatische Synthese des C1-Esterase-Inhibitors fördern.

MERKE ACE-Hemmer sind bei Patienten mit hereditärem angioneurotischem Ödem kontraindiziert, da sie zu einer Erhöhung des Bradykininspiegels führen und Anfälle auslösen können.

2.3 Sekundäre Immundefekte

Sekundäre (erworbene) Immundefekte sind wesentlich **häufiger** als primäre Immundefekte und können in **jedem Lebensalter** auftreten. Sie entstehen im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen oder iatrogener Maßnahmen, die zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen (**Tab. 2.2**). Dabei können entweder einzelne oder alle „Arme" des Immunsystems betroffen sein. Mögliche Pathomechanismen sind:

- **Proliferationsstörungen der T- und B-Lymphozyten:** Ursachen sind z. B. eine Verdrängung der Lymphopoese im Knochenmark, z. B. durch Lymphome oder Leukämien, eine Myelosuppression als Nebenwirkung einer medikamentösen Therapie oder eine Zerstörung des lymphatischen Gewebes im Rahmen einer Bestrahlung.
- **Verminderte Antikörperbildung:** Ursache ist z. B. ein Proteinmangel infolge eines Eiweißverlustsyndroms oder einer Malnutrition.
- **Störungen der T-Zellfunktion:** z. B. durch Infektionserkrankungen und Stoffwechselerkrankungen.

MERKE Unterernährung stellt weltweit die häufigste Ursache für einen sekundären Immundefekt dar (vor HIV).

3 Allergien

3.1 Grundlagen

DEFINITION Bei den Allergien richtet sich die überschießende, spezifische Immunantwort gegen körperfremde, **eigentlich apathogene Antigene (Allergene)**. Klinische Folge dieser überschießenden Immunabwehr ist die Auslösung einer akuten Entzündungsreaktion, die u. U. chronifizieren kann.

Epidemiologie: Allergien zeigen in der westlichen Welt eine steigende Inzidenz. Etwa 20 % der Bevölkerung leiden unter einer Allergie vom Soforttyp, ca 0,5 % an einer Allergie mit Typ-IV-Reaktion. Allergien, denen eine Typ-II- oder -III-Reaktion zugrunde liegt, sind äußerst selten. Für die Zunahme der Allergieprävalenz macht man heute die erhöhten Hygienestandards und eine vermehrte Umweltbelastung mitverantwortlich (s. u.). Allergien können sich in jedem Lebensalter manifestieren, beginnen allerdings am häufigsten im Kindesalter.

PATHO

Ätiopathogenese: Ursache für eine Allergie ist eine **Fehlregulation des Immunsystems**, die mit einer überschießenden Abwehrreaktion gegen körperfremde, an sich harmlose Allergene einhergeht. Die genaue Ursache dieser Fehlregulierung ist bis heute unbekannt. Folgende Faktoren sind an der Allergieentstehung beteiligt:

- **genetische Prädisposition:** Vor allem der Typ-I-Allergie liegt in den meisten Fällen eine genetische Disposition zugrunde (**Atopie**). Das „normale" Risiko eines Neugeborenen, im Laufe seines Lebens eine Typ-I-Allergie zu entwickeln, liegt bei etwa 20 %. Ist ein Elternteil Atopiker, erhöht sich das Risiko auf 25–40 %; sind beide Elternteile betroffen beträgt das Risiko 40–60%.

MERKE Unter **Atopie** versteht man die polygen vererbte Bereitschaft eines Organismus, auf unterschiedliche Umweltallergene mit einer gesteigerten IgE-Produktion zu reagieren (Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion). Typische atopische Erkrankungen sind

- die allergische Rhinokonjunktivitis
- das allergische Asthma bronchiale
- die Urtikaria und
- die IgE-vermittelte Nahrungs- und Arzneimittelallergien.

- **mangelnde Forderung und Reifung des Immunsystems:** Laut der sog. **Hygienehypothese** führt eine mangelnde Auseinandersetzung des Immunsystems mit Erregern bzw. Erregerbestandteilen in den ersten Lebensjahren zu einer erhöhten Allergieneigung. Hierfür verantwortlich sind hohe, häufig übertriebene Hygienestandards, der zunehmende Trend zur Kleinfamilie und das Aufwachsen in Städten mit wenig Kontakt zur Natur. Während der Schwangerschaft ist das Gleichgewicht der TH_1/TH_2-Helferzellen zugunsten der proallergischen TH_2-Antwort verschoben. Im Rahmen der normalen Auseinandersetzung mit der Umwelt kommt es in den ersten Lebensjahren zu einer Umlenkung des Immunsystems in Richtung einer TH_1-Antwort. Bleibt dieser „Switch" infolge einer mangelnden Antigenstimulation aus, dominiert im späteren Leben die proallergische TH_2-Reaktion.
- **erhöhte Umweltbelastungen:** Laut der sog. **Umwelthypothese** ist die erhöhte Umweltverschmutzung (z. B. Aktiv- und Passivrauchen, Dieselrußpartikel, Ozon) mit der damit einhergehenden Allergenexposition für die Entwicklung von Allergien mitverantwortlich.
- **gesteigerte Entzündungsneigung:** Bei Allergikern ist die Kontrolle von Entzündungsreaktionen durch die regulatorischen T-Zellen gestört.

Pathogenetische Grundlage der Allergien bilden die **Hypersensitivitätsreaktionen**, deren Pathomechanismus in **Tab. 1.4** besprochen wird. Entsprechend der jeweiligen Immunreaktion werden Allergien **Typ-I** bis **Typ-IV** unterschieden. Die Einteilung bezieht sich i. d. R. auf den initialen Reaktionstyp, umfasst aber nicht die Mechanismen, die zur (häufigen) Chronifizierung der Erkrankungen führen. Dieses soll kurz am Beispiel der **Neurodermitis** (atopische Dermatitis) erläutert werden: Am Anfang dieser Erkrankung steht eine antigen-induzierte lokale IgE-Produktion (Typ I). Der eigentlichen Entzündung liegt allerdings eine komplexe zelluläre Immunreaktion zugrunde, die weit über die initiale Typ-I-Reaktion hinausgeht. Durch die Bindung von Allergenen an IgE, wird die T-Zellaktivierung deutlich verstärkt. Dies liegt daran, dass antigenpräsentierende Zellen den IgE-Allergen-Komplex besser aufnehmen können als das Allergen allein (→ Aufnahme über den hochaffinen IgE-Rezeptor). Dadurch werden vermehrt T-Zellen aktiviert, was wiederum wesentlich zur Chronifizierung des Entzündungsprozesses beiträgt.

Kreuzallergie: Bei einer Kreuzallergie können die gegen ein Allergen gerichteten spezifischen IgE-Antikörper auch andere Allergene erkennen. Dies liegt daran, dass **unterschiedliche Moleküle ähnliche Epitope aufweisen** können. Ein bekanntes Beispiel ist die Kreuzallergie zwischen Pollen und Nahrungsmitteln, z. B. Birkenpollen und Äpfeln. Das Hauptallergen der Birkenpolle (Bet v 1) ähnelt einem Allergen des Apfels (Mal d 1). Die primär gegen Birkenpollenallergene sensibilisierten Patienten können daher beim Verzehr von Äpfeln allergische Reaktionen (Schwellung und Juckreiz der Mundschleimhaut) entwickeln, ohne dass jemals eine Sensibilisierung gegen Äpfel stattgefunden hat. Ein weiteres Beispiel ist die Kreuzallergie zwischen Latex und verschiedenen Früchten wie Bananen und Avocado.

Tab. 3.1 Einteilung der Allergene anhand ihrer Aufnahme in den Organismus

Allergentyp	Beispiele
Inhalationsallergene	Hausstaubmilben, Tierhaare, Gräserpollen, Pilzsporen, Mehl, Holzmehl und Holzstaub
Kontaktallergene	Metallverbindungen (Nickel, Kobalt, Chrom), Latex, Teer, Gerbstoffe, Duftstoffe, Arzneimittel in Salbenform (z. B. Neomycin, Benzocain)
Nahrungsmittelallergene	Eiweiße in Milch, Eiern, Fischen und Fleisch, Obst, Nüsse (v. a. Erdnüsse) Arzneimittel (z. B. Schmerzmittel und Penicillin)
Insektenallergene	Bienengift, Wespengift
Injektionsallergene	iodhaltige Kontrastmittel, Medikamente (z. B. Penicillin)

Allergene: Die wichtigste Einteilung der Allergene richtet sich nach ihrem **Aufnahmemechanismus** (**Tab. 3.1**). Für die Entstehung einer Allergie sind der Aufnahmemechanismus (Kontaktallergene lösen häufig Typ-IV-Reaktionen aus, Injektionsallergene und Insektenallergene können generalisierte Typ-I-Allergien auslösen), die **Sensibilisierungspotenz**, die **Kontaktfrequenz** und **Allergenkonzentration** (zur Allergieauslösung sind bei schwach sensibilisierenden Stoffen [z. B. Pollen] oft viele Kontakte über einen langen Zeitraum, bei stark sensibilisierenden Stoffen [z. B. Medikamente] nur ein oder wenige Kontakte notwendig) verantwortlich. Man unterscheidet zwischen **saisonalen** (z. B. Pollenallergien) und **ganzjährigen Allergien** (z. B. Hausstaubmilbenallergie).

Das bevorzugte Ansprechen auf bestimmte Allergene kann sich im Laufe des Lebens ändern. So wachsen z. B. Säuglinge, die an einer Nahrungsmittelallergie leiden, häufig bis zu ihrem 5. Lebensjahr aus dieser Allergieform heraus und entwickeln im weiteren Verlauf eine Pollenallergie.

3.2 Klinik und Diagnostik

Klinik: Allergische Symptome können mild, gravierend und in einigen Fällen sogar akut lebensbedrohlich sein.

MERKE Die Klinik ist abhängig vom zugrunde liegenden Reaktionstyp und nicht vom auslösenden Allergen. Dies bedeutet, dass ein und dasselbe Allergen mehrere Krankheitsbilder hervorrufen kann (s.o). Ein Patient kann unter mehreren Allergien leiden.

Im Verlauf einer allergischen Erkrankung kommt es nicht selten zu einem **„Etagenwechsel“** (sog. „allergic march“). Hierunter versteht man einen Wechsel der Symptome im Laufe des Lebens. So leiden Patienten mit allergischem Asthma bronchiale häufig im Vorfeld an einer allergischen Rhinosinusitis.

Typ-I-Allergie: Die Symptomatik bei der Typ-I-Reaktion beginnt unmittelbar (Sekunden bis Minuten) nach dem zweiten Allergenkontakt (**Abb. 3.1 a**). Zu den häufigsten Allergenen zählen die Pollen-, Milben- und Tierepithelallergene, Nahrungsmittelallergene, Insektengifte und Arzneimittel. Klinisch kann zwischen einer lokalen und einer lebensbedrohlichen, generalisierten Sofortreaktion unterschieden werden.

- **Lokale Allergiesymptome** machen sich in erster Linie an Haut, Augen, oberen und unteren Luftwegen und dem Gastrointestinaltrakt bemerkbar.
  - **Haut:** Juckreiz, Rötung, Ödem- und Quaddelbildung (Urtikaria)
  - **Augen:** Juckreiz, Konjunktivitis
  - **Nase:** Rhinitis, wässrige Rhinorrhö
  - **obere** und **untere Luftwege:** Laryngopharyngitis, Angioödem (Quincke-Ödem; s. HNO S. B 676) mit Gefahr des Glottisödems, Bronchokonstriktion mit Atemnot
  - **Gastrointestinaltrakt:** Diarrhö, Koliken.

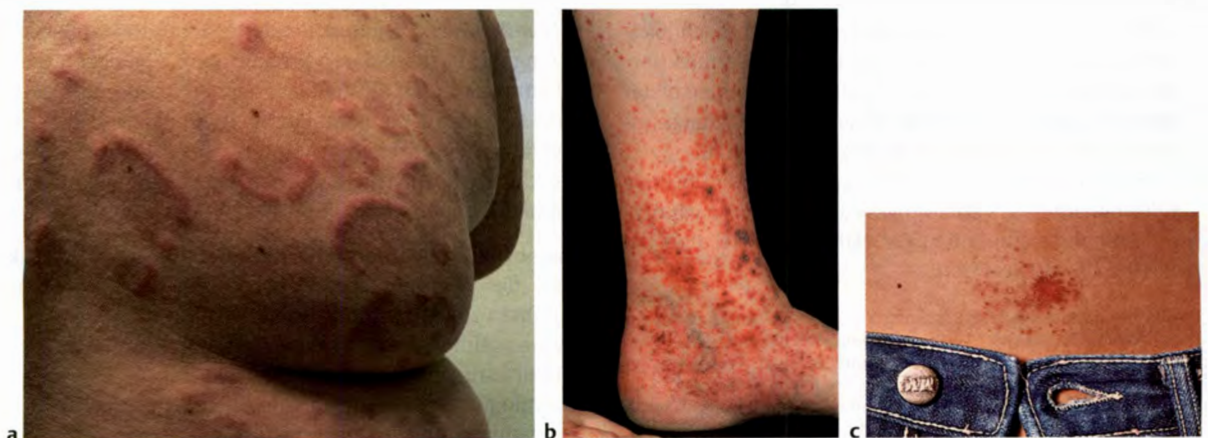


Abb. 3.1 **Allergische Reaktionen. a** Urtikaria bei Typ-I-Allergie. **b** Vasculitis allergica (Typ-II-Reaktion). **c** Chronische Kontaktdermatitis mit Papeln und Schuppung (Typ-IV-Reaktion). [a: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011; b: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; c: aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

Tab. 3.2 Schweregradeinteilung der allergischen Typ-I-Reaktion

Stadium	Symptome
I (leichte allergische Reaktion)	• leichte Allgemeinsymptome (Unruhe, Kopfschmerzen) • allergische Symptome bleiben auf Haut und Schleimhaut beschränkt (Juckreiz, Erythem, Quaddeln, Schleimhautschwellung)
II (mäßige allergische Reaktion)	• zusätzliches Auftreten von Kreislaufsymptomen (Tachykardie, Blutdruckabfall) • beginnende Bronchokonstriktion • Übelkeit, Erbrechen
III (ausgeprägte allergische Reaktion; anaphylaktischer Schock)	• zusätzlich Kreislaufschock • Fieber, Schüttelfrost • schwere Bronchospastik • Bewusstseinstrübung
IV (vital bedrohliche allergische Reaktion)	• Kreislauf- und Atemstillstand

- Eine **lebensbedrohliche, generalisierte Reaktion** (**anaphylaktischer Schock**) wird am häufigsten durch parenterale Allergenapplikation (v. a. Medikamente, iodhaltige Kontrastmittel) bzw. Insektenstiche ausgelöst. Klinisch kommt es zu einer typischen Schocksymptomatik mit Gefahr des Herz-Kreislauf-Stillstandes (s. Notfallmedizin S. B 26).

Abhängig vom Ausmaß der klinischen Symptomatik lassen sich 4 Schweregrade unterscheiden (**Tab. 3.2**).

Typ-II-Allergien: Sie werden am häufigsten durch **Arzneimittel** ausgelöst, die sich leicht an Zellmembranen binden. Betroffen ist in erster Linie das **Blutsystem** mit Ausbildung einer immunhämolytischen Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie/Agranulozytose (**Abb. 3.1 b**).

Typ-III-Allergie: Immunkomplexerkrankungen im Sinne einer Typ-III-Allergie werden am häufigsten durch Arzneimittel, Nahrungsmittel, Insekten- oder Schlangengifte und organische Stäube ausgelöst. Grundsätzlich kann man zwischen einer lokalen und einer generalisierten Immunkomplexerkrankung unterscheiden:

- **Lokale Immunkomplexerkrankungen** treten nach lokaler Antigenapplikation auf (z. B. intrakutane Injektion, Inhalation, orale Aufnahme). Typische Krankheitsbilder sind die exogen allergische Alveolitis (s. Atmungssystem S. 181) nach Einatmung organischer Stäube (z. B. Farmerlunge, Taubenzüchterlunge), die glutensensitive Enterophathie (s. Verdauungssystem S. 229) nach oraler Aufnahme glutenhaltiger Nahrungsmittel und die kutane Arthus-Reaktion.

Die lokale Immunkomplexerkrankung an der Haut wird auch als **Arthus-Reaktion** bezeichnet. Wird sensibilisierten Patienten das auslösende Allergen intrakutan injiziert, kommt es etwa 2 Wochen später zu einer Immunkomplexablagerung und Komplementaktivierung im Bereich der Einstichstelle. Typische Symptome sind Rötung, Schwellung, Hämorrhagien und Nekrosen.

- **Generalisierte Immunkomplexerkrankungen** werden am häufigsten durch Arzneimittel, Insekten- und Schlangengifte ausgelöst. Die Immunkomplexe lagern sich in unterschiedlichen Geweben ab, sodass die Klinik vielgestaltig ist. Häufig betroffen sind Gefäßwände, Basalmembranen, Gelenkhäute und die Haut. Typische Symptome sind Arthralgien, Urtikaria, Fieber, Lymphknotenschwellung und Splenomegalie. In schweren Fällen können sich eine Glomerulonephritis, eine allergische Vaskulitis, eine Neuritis und eine Endokarditis entwickeln. Klassische Krankheitsbilder sind die **Hypersensitivitätsvaskulitis** nach Medikamenteneinnahme (S. 473) und die **Serumkrankheit**.
- Die **Serumkrankheit** wurde ursprünglich entdeckt, als man Menschen mit **artfremdem Serum** (z. B. von Pferden) geimpft hat. Durch die Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung kommt es 1–3 Wochen nach Antigenkontakt zu den oben genannten Symptomen.

Eine **Sonderform** der Typ-III-Reaktion ist die sog. **Immunkomplexanaphylaxie**. Zirkulierende Immunkomplexe können über eine Aktivierung des Komplementsystems eine ähnliche Symptomatik wie bei der IgE-abhängen Anaphylaxie auslösen.

Typ-IV-Allergien: Sie spielen sich v. a. an der **Haut** ab. Die klassischen Krankheitsbilder sind:

- **allergische Kontaktdermatitis:** Sie wird i. d. R. durch sog. **Kontaktallergene** ausgelöst (**Tab. 3.1**; s. auch Dermatologie S. B 681). Eine Kontaktdermatitis entwickelt sich an denjenigen Stellen, die mit dem Allergen in Kontakt treten (z. B. unter der Uhr bei Nickelallergie **Abb. 3.1 c**). Klinisch imponiert sie als ekzematöse Erkrankung mit Rötung, Bläschen- sowie Krustenbildung und Schuppung, die mit starkem Juckreiz verbunden ist. Bei anhaltendem Allergenkontakt kann es zur Chronifizierung mit Lichenifikation der Haut kommen.
- **Infektallergie/Tuberkulinreaktion:** Sie entwickelt sich im Rahmen des Tuberkulintests. Hierzu wird dem Patienten intrakutan gereinigtes Tuberkulin injiziert. Im Falle einer stattgehabten Auseinandersetzung des Organismus mit den Tuberkulosebakterien (Infektion/Impfung) erscheint 72 h nach Applikation eine gerötete Schwellung (Durchmesser ≥ 5 mm).
- **Tuberkulöses Granulom:** Bei der ersten Auseinandersetzung mit intrazellulären Erregern (z. B. Mykobakterien) kommt es durch die zelluläre verzögerte Immunreaktion zu einer Granulombildung (Epitheloidzellen, Langerhans-Riesenzellen, Lymphozyten). Hierdurch versucht der Körper die Bakterien „abzukapseln" und unschädlich zu machen.

Diagnostik: Im Vordergrund der allergischen Diagnostik steht die **Allergensuche**. Dabei kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung. Hierzu gehören:

- eine ausführliche Anamnese
- Hauttestungen
- serologische Untersuchungen
- organbezogene Provokationstestungen.

Anamnese: Bei V. a. auf eine Allergie muss nach einer zeitlichen Korrelation zwischen dem Auftreten der allergi-

schen Symptome und einer Allergenexposition gefahndet werden (dabei unbedingt unterschiedliche Latenzzeiten der Allergieformen beachten!). Zudem gilt es, eine ausführliche Medikamenten- und Nahrungsmittelanamnese (Beschwerde- und Diättagebuch) zu erheben und nach einer möglichen beruflichen Allergenexposition zu fragen. Bei einer allergischen Berufskrankheit bessern sich die Beschwerden häufig am Wochenende oder im Urlaub (Allergenkarenz). Da eine Allergiebereitschaft (insbesondere die häufigen Typ-I-Allergien) vererbbar ist, sollte in jedem Fall eine Familienanamnese erhoben werden.

Hauttestungen: Mit dieser Methode (**Tab. 3.3**) gelingt der **Nachweis** einer **Sensibilisierung**. Sie gehört zur Standarddiagnostik bei V. a. eine allergische Erkrankung. Bei den Hauttestungen wird das verdächtigte Antigen – abhängig von der vermuteten Allergieform – entweder **intra-** oder **epikutan** appliziert. Aufgrund der Allergenprovokation müssen Hauttestungen immer in Notfallbereitschaft durchgeführt werden.

MERKE Hauttestungen sind hochsensitiv (wenige falsch negative Ergebnisse), aber nur mäßig spezifisch (häufige falsch positive Ergebnisse). Bei Einnahme antiallergischer Medikamente (z. B. Steroide und Antihistaminika) kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen.

MERKE Bei der Typ-IV-Allergie nimmt der Befund im Epikutantest typischerweise von der 1. zur 2. Ablesung zu (Crescendo-Reaktion) und geht über den eigentlichen Testort hinaus (Streureaktion)!

Organbezogene Provokationstests: Sie werden durchgeführt, wenn eine deutliche **Diskrepanz** zwischen der **klinischen Symptomatik** und den **Haut-** bzw. **serologischen Testungen** besteht (Ausnahme: Im Rahmen von Begutachtungen ist die Durchführung obligat). Bei den organbezogenen Provokationstestungen wird das verdächtige Allergen auf natürlichem Wege appliziert: bei V. a. eine allergische Rhinitis nasal, bei V. a. auf ein allergisches Asthma bronchiale oder eine exogen allergische Alveolitis inhalativ und bei V. a. Nahrungsmittelallergien oral. Der Nachweis einer Reaktion erfolgt mithilfe der Rhinomanometrie, der Lungenfunktionsprüfung oder der Endoskopie. Da bei jedem Provokationstest die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion besteht, dürfen diese ausschließlich stationär durchgeführt werden.

Eine besondere Form der Provokationstestung ist der **Methacholin-Test** zum Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität.

Serologische Untersuchungen: Die Serologie ist wenig zuverlässig. Grundsätzlich kann man antigenunabhängige, unspezifische Tests und antigenabhängige, spezifische Tests unterscheiden (**Tab. 3.4**).

Tab. 3.3 Hauttestungen

Test	Indikation	Durchführung	Auswertung
Prick-Test **(Abb. 3.2 a)**	Typ-I-Allergie: Test der 1. Wahl, da kostengünstig	• Auftropfen des gelösten Allergens auf die Haut und Einstechen der Lösung in die obere Hautschicht mittels Pricklanzette • zusätzlich Negativ- (Testlösung ohne Antigen) und Positivkontrolle (Histaminlösung)	• Ablesen nach 20 min • positiv: Auftreten einer Quaddel (∅ beträgt > 50 % der Histaminquaddel)
Intrakutantest	Typ-I-Allergie: Durchführung bei negativem Prick-Test, aber anhaltendem klinischen Verdacht (sensitiver als Prick-Test)	• oberflächliche intrakutane Injektion der Allergenlösung mit einer speziellen Nadel → am Applikationsort entsteht eine Quaddel • zusätzlich Negativ- (Testlösung ohne Antigen) und Positivkontrolle (Histaminlösung)	• Ablesen nach 20 min • positiv (**Abb. 3.2 b**): Auftreten einer Quaddel (∅ beträgt > 50 % der Histaminquaddel)
Epikutantest	Typ-IV-Allergie	• die in Vaseline eingearbeiteten Allergene werden mithilfe von Testpflastern auf der Haut fixiert • zusätzliche Negativkontrolle • Entfernen des Pflasters nach 48 h	• Ablesen nach 48 h, 72 h und 96 h • positiv: Auftreten eines Erythems, Infiltrates, Bläschen



a



b

Abb. 3.2 **Hauttests.** **a** Prick-Test. **b** Positiver Intrakutantest. [a und b: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Tab. 3.4 Serologische Untersuchungen in der Allergiediagnostik

Allergietyp	Diagnostik
Typ I	• **Routinediagnostik**: Anamnese, Prick-Test, Nachweis einer Eosinophilie und Bestimmung der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum • **weiterführende Diagnostik**: Intrakutantest, Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper, Provokationstestungen, Histamin-release-Test, Bestimmung des eosinophilen kationischen Peptids (ECP) und des Tryptase-Spiegels
Typ II und III	• **Routinediagnostik:** Anamnese, klinische Symptomatik • **weiterführende Diagnostik**: ELISA, direkter Coombs-Test, Immunfluoreszenz
Typ IV	• **Routinediagnostik**: Anamnese, Epikutantest • **weiterführende Diagnostik**: Lymphozytentransformationstest, Provokationstestungen

Typ-I-Allergie: Zu den **allergenunabhängigen** Tests bei der Typ-I-Allergie zählen der Nachweis einer Eosinophilie und die Bestimmung der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum. Mit ihnen gelingt der Nachweis einer Atopieneigung, sie geben allerdings keinen Hinweis auf das auslösende Allergen. Beide Untersuchungen sind zudem wenig spezifisch, da eine Eosinophilie und Gesamt-IgE-Erhöhung auch bei anderen Erkrankungen nachweisbar sind (z. B. parasitäre Infektionen, bestimmte hämatologische Erkrankungen und Vaskulitiden [Churg-Strauss-Syndrom]). Der wichtigste **allergenabhängige Test** ist der **Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper** mithilfe des Enzym-Immunassays (**EIA**) oder Radio-Allergen-Sorbens-Tests (**RAST**). Hiermit gelingen der Nachweis einer Sensibilisierung und die Identifikation des auslösenden Allergens. Diese Untersuchung gehört nicht zur Routinediagnostik, wird aber durchgeführt, wenn zwischen Hauttest und Anamnese eine deutliche Diskrepanz besteht oder eine Hauttestung nicht möglich ist (Hauterkrankungen, Säuglinge und Kleinkinder, Einnahme interferierender Medikamente). Weitere – nicht routinemäßig angewendete – Untersuchungen sind der Histamin-Release-Test (Nachweis einer IgE-vermittelten Histaminfreisetzung aus Basophilen nach Zugabe von Allergenen; aufwendig), die Bestimmung des eosinophilen kationischen Peptids (ECP, Freisetzung aus eosinophilen Granulozyten, v. a. Verlaufsbestimmung, gute Korrelation mit Krankheitsaktivität) und die Bestimmung des Tryptase-Spiegels (Ausschüttung aus aktivierten Mastzellen, hochspezifischer Parameter für den Nachweis aktiver Mastzellen).

Typ-II- und **Typ-III-Allergien:** Zum Nachweis spezifischer Antikörper dient der ELISA. Erythrozytäre Antikörper können mit dem direkten Coombs-Test aufgedeckt werden. Im Gewebe abgelagerte Immunkomplexe können mithilfe der Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

Typ-IV-Allergie: Der Lymphozytentransformationstest (LTT) dient dem Nachweis und der Quantifizierung sensibilisierter T-Lymphozyten. Hierzu werden isolierte Lymphozyten unter Kulturbedingungen dem verdächtigen Antigen ausgesetzt. Im Falle einer Sensibilisierung erfolgt eine Aktivierung. Der LTT ist aufwendig und gehört daher nicht zur Routinediagnostik der Typ-IV-Allergie. Er ist aber indiziert, wenn die Allergie zu eingreifenden Veränderungen beim Patienten führen kann (z. B. Wechsel des Arbeitsplatzes).

Bei Säuglingen dient die Bestimmung der IgE-Konzentration im Nabelschnurblut zur prognostischen Abschätzung des Atopierisikos.

Differenzialdiagnosen:

Pseudoallergische Reaktionen: Sie gleichen in ihrer Symptomatik der Typ-I-Allergie. Anders als bei der klassischen Typ-I-Reaktion kommt es aber zu einer nichtimmunologischen, d. h. IgE-unabhängigen, unspezifischen Mastzellaktivierung und Histaminfreisetzung. Auslöser sind z. B. verschiedene Arzneimittel (z. B. NSAR, Opiate, Dextrane, Muskelrelaxanzien, Kontrastmittel) und Nahrungsmittelbestandteile (z. B. Lektine, biogene Amine). Auch physikalische Einflüsse können zu einer Histaminliberation führen. Klassische Krankheitsbilder sind das Auftreten von Urtikaria nach Einwirkung von Kälte, Hitze oder mechanischer Beanspruchung.

MERKE Pseudoallergische Reaktionen sind im Gegensatz zu den Allergien dosisabhängig und laufen ohne vorherige Sensibilisierungsphase ab.

Intoleranz-Syndrome: Ursache der Intoleranz-Syndrome sind Enzymmangelzustände, die zu einem Aufstau eines bestimmten Stoffes führen. Bekannte Beispiele sind das Analgetikaasthma durch eine Hemmung der Cyclooxygenase mit vermehrter Produktion bronchokonstriktorisch wirkender Leukotriene, die Laktoseunverträglichkeit bei Laktasemangel und die Histamin-Intoleranz bei Diaminoxidase-Mangel.

3.3 Therapie

Prävention: Grundlegend in der Therapie der Allergie ist die Vermeidung auslösender Faktoren (z. B. Karenz bestimmter Nahrungsmittel, Vermeidung von Tierkontakt).

MERKE Therapie der Wahl ist die **Allergenkarenz.**

Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung): Die Hyposensibilisierung stellt den einzigen kausalen Behandlungsansatz dar. Ziel ist das schrittweise Herabsetzen der IgE-vermittelten gesteigerten Reaktionsbereitschaft durch die ständige Anwesenheit des Allergens in hoher Dosierung (Induktion einer Immuntoleranz).

- **Indikationen:** Typ-I-Allergien (wirksam insbesondere bei Bienengift-, Pollen- und Hausstaubmilbenallergie)
- **Durchführung:** Das auslösende Allergen wird dem Patienten regelmäßig subkutan in aufsteigender Dosierung über einen längeren Zeitraum (mehrere Jahre bis lebenslang) appliziert. Einfacher ist die sublinguale Allergenapplikation; hierbei ist allerdings eine tägliche Anwendung erforderlich
- **Wirkmechanismus: Induktion** eines **„Isotypen-Switchs"** mit Bildung von **IgG-Antikörpern**, die die Allergene „ab-

fangen" und damit die IgE-Antikörperproduktion hemmen
- **Nebenwirkungen:** allergische Lokalreaktionen (z. B. Quaddelbildung), allergischer Schock
- **Erfolgsquote:** 90 % bei Bienengiftallergie, 80–85 % bei allergischer Rhinitis oder Asthma bronchiale, bei Pollenallergie und 60–70 % bei Hausstaubmilbenallergie.

PHARMA

Pharmakotherapie:
- **Typ-I-Allergie:**
  - Hemmung der Histaminfreisetzung: Cromoglicinsäure, Theophyllin (Mastzellstabilisation) Antihistaminika (Hemmung der Histaminwirkung am H_1-Rezeptor)
  - Antiinflammatorische Therapie mit oralen und inhalativen Glukokortikosteroiden (Hemmung der entzündlichen Spätreaktion)
  - Organbezogene Therapie: β_2-Sympathomimetika, Anticholinergika, Theophyllin bei Bronchospasmus, Xylometazoin bei Rhinitis
  - Therapie des anaphylaktischen Schocks: s. Notfallmedizin S. B26. Patienten mit erhöhtem Risiko zur anaphylaktischen Reaktion erhalten ein Notfallset, bestehend aus einer Adrenalin-Fertigspritze (zur Selbstinjektion i. m.), einem Glukokortikoid und einem H_1-Antihistaminikum.
- **Typ-II- und -III-Allergie:** Eingesetzt werden Glukokortikosteroide, Immunsuppressiva, hochdosierte Immunglobuline und eine Plasmapherese.
- **Typ-IV-Allergie:**
  - Hautallergien: Antihistaminika, lokale und orale Glukosteroide, ggf. Immunsuppresiva.
  - Infektallergie: spezifische antibiotische Therapie (z. B. antituberkuloide Therapie).

4 Autoimmunerkrankungen

4.1 Grundlagen

DEFINITION Überschießende Reaktion des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen, die fälschlicherweise als „fremd" erkannt werden („Autoaggression"). Da das Autoantigen dauerhaft im Körper präsent ist, kommt es zu einer chronischen Entzündungsreaktion.

Epidemiologie: Etwa 5 % der Bevölkerung in den Industrieländern leiden unter einer Autoimmunerkrankung. Frauen sind i. d. R. deutlich häufiger betroffen als Männer. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr.

PATHO

Ätiopathogenese: Die genaue Ätiologie der Autoimmunerkrankungen ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Grundlage ist eine Fehlregulierung des Immunsystems, die durch Störungen der „Selbsterkennung" und Kontrollmechanismen zu einem Verlust der immunologischen Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen führt. Es kommt zu einer Immunisierung, die sich gegen körpereigene antigene Substanzen (Autoantigene) richtet („**Autoimmunisierung**"). Dadurch werden Autoantikörper und spezifisch sensibilisierte T-Lymphozyten gebildet, die das eigene Gewebe angreifen („**Autoreaktivität**") und so zu einer chronischen Entzündungsreaktion führen. Wesentlich ist dabei eine Störung der T-Zelltoleranz, da T-Helferzellen im Zentrum der spezifischen humoralen und zellulären Immunität stehen (S. 416). An der Aufhebung dieser T-Zelltoleranz sind mehrere Faktoren beteiligt: Während man früher davon ausging, dass den Autoimmunerkrankungen eine Störung der zentralen Toleranz mit Überleben autoreaktiver T-Lymphozyten (fehlerhafte negative Selektion) zugrunde liegt, zeigen neue Forschungsergebnisse, dass das autoaggressive Verhalten durch Störungen der peripheren T-Zelltoleranz ausgelöst wird (**Tab. 4.1**).

Heute gilt als gesichert, dass den Autoimmunerkrankungen ein Zusammenspiel aus **genetischer Disposition** und **exogenen Auslösern** zugrunde liegt (v. a. Infektionen, aber auch Medikamente, Umweltbelastungen). Die genetische Disposition zeigt sich an der Assoziation vieler Autoimmunerkrankungen mit bestimmten **HLA-Typen**. Es wird vermutet, dass die HLA-Moleküle zum einen selbst als Autoantigene fungieren, zum anderen gemeinsam *mit* Genen vererbt werden, die zu einer Autoaggression führen. Infektionen gelten als wichtigste Auslöser von Autoimmunerkrankungen, da sie über mehrere Mechanismen die Durchbrechung der Immuntoleranz fördern (**Tab. 4.1**). Da Frauen deutlich häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen sind als Männer, geht man davon aus, dass auch **hormonelle Faktoren** an der Autoimmunität beteiligt sind.

Pathogenetisch handelt es sich bei den Autoimmunerkrankungen um **chronische Entzündungsreaktionen**, die zu einer Zerstörung oder Fehlfunktion des betroffenen Gewebes führen. Ihnen liegt in den meisten Fällen eine Hypersensitivitätsreaktion vom Typ II oder III zugrunde.
- **Typ-II-Hypersensitivitätsreaktion:** Die Autoantikörperbindung an das Zielantigen führt abhängig von der Art des Autoantigens zu verschiedenen Folgen für den Organismus. Handelt es sich bei dem Autoantigen um Membranbestandteile von Zellen, wird die Zielzelle zerstört (z. B. Immunthrombozytopenie). Bei einer Autoantikörperbildung gegen Rezeptorbestandteile kann dieser entweder blockiert oder aktiviert werden (→ zelluläre Dysfunktion, z. B. Morbus Basedow). Typ-II-Hypersensitivitätsreaktionen führen i. d. R. zu einer organbezogenen Autoimmunopathie (s. u.).

Tab. 4.1 Mechanismen, die zur Durchbrechung der peripheren immunologischen Toleranz führen

Immunologischer Mechanismus	Erläuterung
fehlende Anergieinduktion	• vermehrte Expression kostimulierender Moleküle auf Zellen, die diese normalerweise nicht tragen • Auslöser: häufig durch Infektionen
polyklonale T-/B-Lymphozytenaktivierung	• Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten • Auslöser: häufig durch Infektionen
Molekulare Mimikry	• Kreuzreaktivität zwischen mikrobiellen Antigenen und ähnlichen Selbstantigenen • Auslöser: häufig Infektionen
Störung der Immunregulation	• gestörte Funktion regulatorischer T-Zellen
vermehrte Expression von MHC-I- und -II-Molekülen	• Die erhöhte Präsentation von Peptiden auf der Zelloberfläche kann zu einer Interaktion mit T-Zellklonen führen, die auf eine geringere Antigenpräsentation nicht reagieren. • Auslöser: häufig Infektionen
Modifikation von Proteinen	• Bildung von „Neoantigenen" • Auslöser: häufig Medikamente und mikrobielle Bestandteile
Freisetzung verborgener („kryptischer") Antigene	• Freisetzung zuvor unzugänglicher Selbst-Antigene und Aktivierung nichttoleranter T-Zellen (Ophthalmia sympathica, Infertilität) • Auslöser: häufig Entzündungen, Gewebsnekrosen (z. B. durch Infektionen)
Störung des programmierten Zelltodes	• beeinträchtigte Elimination von T-Zellen nach wiederholter Antigenstimulation (Defekte des Fas-Liganden, Fas-Rezeptors → keine Induktion der Lymphozytenapoptose)

Tab. 4.2 Organspezifische und systemische Autoimmunerkrankungen

Form	Beispiele
organspezifische Autoimmunerkrankungen	• **endokrines System:** Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ I, Morbus Addison • **Gastrointestinaltrakt:** glutensensitive Enteropathie, Typ-A-Gastritis und perniziöse Anämie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen • **hepatobiliäres System:** Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis • **neuromuskuläres System:** Myasthenia gravis, multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom • **Haut:** Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis, Erythema nodosum • **hämatologisches System:** autoimmunhämolytische Anämie, autoimmune thrombozytopenische Purpura, autoimmune Neutropenie
systemische Autoimmunerkrankungen	• **arthritische Erkrankungen:** rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, reaktive Arthritis, ankyosierende Spondylitis • **Kollagenosen:** systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, progressive Systemsklerose, Poly-/Dermatomyositis, Mischkollagenosen • **primäre Vaskulitiden:** Arteriitis temporalis, Takayasu-Arteriitis, Panarteritis nodosa, Churg-Strauss-Syndrom, Morbus Wegener, mikroskopische Polyangiitis • **Goodpasture-Syndrom**

- **Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion:** Immunkomplexe aus Autoantigen und Autoantikörper lagern sich an verschiedenen Strukturen im Organismus ab (häufig: vaskuläres Endothel, Basalmembranen). Diese aktivieren das Komplementsystem und rufen so einen chronischen Entzündungsprozess hervor. Da die auslösenden Autoantigene i. d. R. ubiquitär im Organismus vorkommen (z. B. DNA), führen Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen zu systemischen Autoimmunopathien.

Aussagekraft und Bedeutung von Autoantikörpern: Die Aussagekraft der verschiedenen Autoantikörper ist unterschiedlich. Einige Autoantikörper sind so **spezifisch** für eine Erkrankung, dass die Diagnose anhand des Autoantikörper-Nachweises quasi gestellt werden kann (z. B. anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper beim SLE). In den meisten Fällen kann das Auftreten eines Autoantikörpers allerdings lediglich als Hinweis auf eine bestimmte Erkrankung gewertet werden. In diesen Fällen ist der Autoantikörper **nicht spezifisch** für die Erkrankung, da er auch bei Gesunden oder anderen Erkrankungen auftritt (z. B. Rheumafaktor bei der RA).
Autoantikörper können entweder an der **Pathogenese der Erkrankung beteiligt** sein und deren **Verlauf beeinflussen** oder nur als **Begleitphänomen** ohne Relevanz für das klinische Bild auftreten. Bei einigen Erkrankungen steigt der Autoantikörpertiter mit der Aktivität der Erkrankung, sodass der Antikörpertiter auch zur **Verlaufsbeurteilung** der Erkrankung herangezogen werden kann (z. B. SLE).

Einteilung: Die Einteilung der Autoimmunerkrankungen erfolgt anhand der betroffenen Organe (**Tab. 4.2**):
- **organspezifische** Autoimmunerkrankungen: Die Immunreaktion richtet sich ausschließlich gegen organspezifische Antigene.
- **systemische** Autoimmunerkrankungen: Die Autoantigene finden sich ubiquitär im Organismus.

4.2 Klinik, Diagnostik und Therapie

Klinik: Autoimmunerkrankungen führen zu einer chronischen Schädigung eines Organsystems oder des Gesamtorganismus.
- Bei den organspezifischen Autoimmunerkrankungen stehen organspezifische Funktionsausfälle oder Dysfunktionen im Vordergrund.
- Bei den systemischen Autoimmunerkrankungen sind viele Organsysteme von dem chronischen Erkran-

kungsprozess betroffen, die Klinik ist dementsprechend sehr unterschiedlich.

Durch die Beeinträchtigung des Immunsystems kommt es häufig zu einem sekundären Immundefekt mit erhöhter Infektneigung.

Diagnostik:
Anamnese: Bei V. a. eine organspezifische Autoimmunopathie lässt sich häufig nach spezifischen Symptomen fragen (z. B. vermehrter Durst, Polyurie bei Diabetes mellitus, Tremor bei Morbus Basedow). Da das klinische Bild systemischer Autoimmunerkrankungen so vielgestaltig ist, bietet die Anamnese i. d. R. keine konkreten Hinweise. Insbesondere bei chronischem Erkrankungsprozess berichten die Patienten auch über Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust etc.).

Serologie: Der Nachweis von Autoantikörpern gehört zur Basisdiagnostik bei Autoimmunerkrankungen. Zudem kommt es regelmäßig zu einer **Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter** (z. B. CRP, BSG, Prokalzitonin, α_2-Globulinvermehrung). Bei immunkomplex-vermittelten Autoimmunerkrankungen lässt sich im Blut durch den erhöhten Komplementverbrauch häufig eine **Erniedrigung der Komplementfaktoren** nachweisen. In der Regel werden zunächst die Komplementfaktoren **C3** und **C4** sowie das sog. **CH50** bestimmt. CH50 repräsentiert die gesamthämolytische Aktivität des Komplementsystems. Ist das Gesamtkomplement (CH50) erniedrigt, werden anschließend die einzelnen Komplementfaktoren bestimmt.

Durch die unspezifische B-Zellstimulation findet sich häufig eine **polyklonale Immunglobulinvermehrung.**

Histologie: Häufig führt erst der **bioptische Nachweis** spezifischer Veränderungen zur sicheren Diagnose. In den betroffenen Organen lässt sich mithilfe der **indirekten Immunfluoreszenz** die Ablagerung von Immunglobulinen, Immunkomplexen und Komplementfaktoren nachweisen.

Immungenetik: Bestimmung des **HLA-Phänotyps**, da Autoimmunerkrankungen häufig mit bestimmten HLA-Typen assoziiert sind (z. B. HLA-B27 bei Spondyloarthritiden).

Therapie: Bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen ist häufig eine **Substitutionstherapie** (z. B. Schilddrüsenhormone bei Hashimoto-Thyreoiditis) oder die pharmakologische Blockade spezifischer Organfunktionen (z. B. Thyreostatika bei Morbus Basedow) indiziert.

Systemische Autoimmunerkrankungen werden i. d. R. **immunsuppressiv** und **antiinflammatorisch** behandelt. Zum Einsatz kommen:
- entzündungshemmende Substanzen wie **NSAR** (v. a. Schmerzbekämpfung) und **Glukokortikoide** (v.a im akuten Schub zur schnellen Entzündungshemmung)
- **Immunsuppressiva** (häufig: Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin und Cyclophosphamid) und **Biologicals** (monoklonale Antikörper gegen Zytokine bzw. Zytokinrezeptoren wie TNFα und IL-1)
- polyvalente Immunglobuline und Plasmapherese, um pathogene Autoantikörper abzufangen.

PATHO

PHARMA

5 Besondere immunologische Situationen

5.1 Transplantationsimmunologie

Die Transplantationsmedizin ist ein interdisziplinäres Fachgebiet. Von der Organspende über die Vermittlung der Organe bis hin zur eigentlichen Transplantation und Nachbetreuung sind unterschiedliche klinische Fachdisziplinen und außerklinische Organisationen beteiligt. Dieses Kapitel befasst sich mit den Grundlagen, Voraussetzungen und den immunologischen Komplikationen einer Transplantation. Die praktische Durchführung der Explantation und der verschiedenen Transplantationen wird in der Chirurgie beschrieben (s. Chirurgie S. B 190).

5.1.1 Grundlagen

DEFINITION Unter einer Transplantation versteht man die Übertragung von Organen, Geweben oder Zellen. Abhängig von der Konstellation zwischen Spender und Empfänger werden verschiedene Transplantationsarten unterschieden:

- **allogene Transplantation:** Übertragung von Organen, Geweben oder Zellen auf einen genetisch fremden Organismus, der allerdings derselben Spezies angehört.
- **isogene Transplantation:** Übertragung von Organen, Geweben oder Zellen zwischen genetisch identischen Individuen (eineiige Zwillinge).
- **autogene Transplantation:** Bei der autologen Transplantation sind Spender und Empfänger identisch. Organe, Gewebe oder Zellen werden entnommen und an eine andere Stelle im eigenen Körper verpflanzt.
- **xenogene Transplantation:** Übertragung von Organen, Geweben oder Zellen auf einen genetisch fremden Organismus, der einer anderen Spezies angehört.

Eine besondere immunologische Situation stellt in diesem Zusammenhang die **Schwangerschaft** dar. In immunologischer Hinsicht kann der Fetus als haploid-identisches Allotransplantat im Uterus begriffen werden, da es Antigene von derselben Spezies (Mutter) und vom Vater „enthält". Eigentlich müssten die paternalen Antigene zu einer Abstoßungsreaktion (Abort) führen, da sie vom Organismus der Mutter als fremd erkannt werden. Allerdings besteht für den Fetus ein besonderer Immunschutz, der eine Abstoßungsreaktion verhindert. Hierfür sind verschiedene Faktoren beteiligt. So produziert die Mutter z. B. An-

tikörper, die die Trophoblastenoberfläche besetzen und auf diese Art eine „neue Oberfläche" schaffen, die als körpereigen erkannt wird, sowie α_2-Glykoprotein, das eine immunsuppressive Wirkung aufweist.

Voraussetzungen

HLA- und AB0-Kompatibilität: Die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Transplantation ist eine möglichst weitgehende Übereinstimmung der Histokompatibilitäts- und Blutgruppenmerkmale zwischen Spender und Empfänger (**AB0-** und **HLA-Kompatibilität**). Aufgrund der Vielzahl der HLA-Antigene ist eine vollständige Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger praktisch unmöglich. Eine Ausnahme ist die Transplantation zwischen eineiigen Zwillingen (immunologische Idealsituation). Die Anforderung an die Übereinstimmung der HLA-Antigene hängt von der Transplantationsdringlichkeit ab:

- Eine AB0- und HLA-Kompatibilität wird v. a. für Transplantation von **Niere**, **Pankreas**, **Dünndarm** und **Knochenmark** gefordert.
- Bei Lungen-, Herz- oder Lebertransplantationen kann eine ausführliche Suche nach einem geeigneten Spender aufgrund der medizinischen Dringlichkeit i. d. R. nicht abgewartet werden.
- Bei Hornhauttransplantation kann auf eine Kompatibilität verzichtet werden, da die immunologischen Zellen des Empfängers nicht zum Organ gelangen können (keine Vaskularisation der Hornhaut).

Trotzdem kommt es bei 25 % der Hornhauttransplantationen zu Abstoßungsreaktionen. Inwieweit sich dies über ein präoperatives HLA-Matching vermeiden lässt, soll deshalb im Rahmen einer aktuellen Studie (FANCY-Studie) erforscht werden.

> **MERKE** Der Erfolg einer Transplantation hängt in erster Linie vom Grad der Übereinstimmung zwischen den HLA-Antigenen von Spender und Empfänger ab. Je stärker die Inkompatibilität ist, desto häufiger und ausgeprägter kommt es zu Abstoßungsreaktionen (S. 435).

Organspende: Grundsätzlich wird zwischen **Leichen-** und **Lebendspenden** unterschieden.

Leichenspende: Absolute Voraussetzung für eine Leichenspende ist der **Gesamthirntod** des Spenders, d. h. ein irreversibler und vollständiger Ausfall von Großhin, Kleinhirn und Hirnstamm (Hirntoddiagnostik, s. Rechtsmedizin S. C 236). Außerdem gilt in Deutschland die Regelung, dass der Spender zu Lebzeiten sein **Einverständnis** zur Organspende gegeben haben muss, idealerweise in Form eines Organspendeausweises. Bei Fehlen einer Einverständniserklärung durch den Spender können Angehörige des Verstorbenen ihre Zustimmung oder Ablehnung zur Organspende geben. Sie sollten dabei nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen handeln. Alter, Geschlecht und Herkunft des Spenders spielen keine Rolle. **Nieren**, **Leber**, **Herz**, **Lunge**, **Pankreas**, **Dünndarm**, **Knochen** und **Hornhaut** dürfen bei der Leichenspende entnommen werden.

Absolute Kontraindikationen für eine Leichenspende sind eine **fehlende Einwilligung** (s. o.) und übertragbare Erkrankungen. Hierzu gehören generalisierte Infektionen (z. B. HIV, Pilzsepsis), eine akute Hepatitis (A, B, E), das Vorliegen eines aktiven Malignoms, die Creutzfeld-Jacob-Erkrankung sowie andere Prionenerkrankungen. In bestimmten Situationen muss das ärztliche Fachteam den Nutzen und die Risiken einer Organspende im Einzelfall abwägen. Hierzu gehören ein Einzelorganversagen, wenn das zu entnehmende Organ gesund ist, eine nicht behandelbare Sepsis mit schwerer Organdysfunktion, positive Hepatitismarker (Ausnahme: akute Hepatitis), Malignome in der Anamnese, niedriggradige, aktive ZNS-Tumoren (Ausnahme: Glioblastom) und temporäre Kreislaufprobleme nach Feststellung des Hirntodes. Da eine Hepatitis C mit allen Organen übertragbar ist, dürfen Organe eines HCV-positiven Spenders nur auf einen HCV-positiven Empfänger übertragen werden. Anti-HBs und Anti-HBc führen ohne medikamentöse Prophylaxe i. d. R. zu einer Reaktivierung der Hepatitis in der Transplantatleber. Daher bedarf es hier einer medikamentösen prophylaktischen Behandlung (Immunglobuline, Nukleosidanalog).

> **MERKE** Für die Organspende existieren keine Altersgrenzen. Entscheidend ist das biologische Alter des Spenderorgans und nicht das eigentliche Alter des Spenders.

In anderen Ländern, wie z. B. Österreich, gilt die sog. **Widerspruchsregelung**. Das heißt, eine Leichenspende ist grundsätzlich erlaubt, es sei denn, der Verstorbene hat zu Lebzeiten eine schriftliche Erklärung abgegeben, in der er einer postmortalen Organspende nicht zustimmt. Diese Regelung gilt auch für Ausländer, die in Österreich sterben.

Lebendspende: Die wichtigste Voraussetzung für eine Lebendspende ist ein **gesunder, einwilligungsfähiger, volljähriger Spender**, der sich uneingeschränkt freiwillig zu diesem Schritt entscheidet. Bei einer Lebendspende dürfen Organe bzw. Gewebe entfernt werden, die entweder paarig oder segmentartig angelegt sind oder eine hohe Regenerationsfähigkeit besitzen. Hierzu zählen Knochenmark, eine Niere sowie Teile der Leber, der Lunge und des Pankreas.

Organempfänger: Bei einem Organempfänger muss eine Erkrankung oder definitive Schädigung eines lebenswichtigen Organs vorliegen, die ohne absehbare Transplantation zum Tode führen würde. Dies gilt insbesondere für Erkrankungen und Schädigungen von Lunge, Herz und Leber. Für diese Organe steht kein künstlicher Ersatz zur Verfügung, der die Funktion des Organs langfristig übernehmen kann. Länger kann z. B. die Nierenfunktion mittels Dialyse ersetzt werden. Diese künstlichen Maßnahmen schränken allerdings die Lebensqualität des Patienten deutlich ein. Selbstverständlich muss jeder Organempfänger über die Risiken, Vorteile und alternative Behandlungsmethoden zu einer Transplantation **aufgeklärt** werden. **Kontraindikationen** für einen Organempfang sind aktive Suchterkrankungen, unheilbare Krebserkrankungen, akute und chronische Infektionserkran-

kungen sowie Erkrankungen von Herz, Gefäßen oder Lunge, die den Transplantationserfolg mindern oder ein Risiko während der Transplantation darstellen.

Koordination

Für die Koordination und Vermittlung zwischen Organspende und Organempfänger sind die Deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO), die einzelnen Transplantationszentren und Eurotransplant zuständig.

Organempfänger: Alle potenziellen Organempfänger aus Deutschland, Österreich, Holland, Belgien und Luxemburg werden durch den behandelnden Arzt bei einem Transplantationszentrum angemeldet. Bestehen keine Kontraindikationen gegen den Erhalt eines Transplantats, wird eine Gewebetypisierung veranlasst. Anschließend werden die Daten der potenziellen Organempfänger an Eurotransplant übermittelt und der Empfänger kommt auf eine einheitliche Warteliste.

Organspende: Stirbt ein potenzieller Organspender, wird die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) verständigt. Diese veranlasst über ihre regionalen Koordinatoren die notwendigen Untersuchungen zur Gewebetypisierung, Blutgruppenbestimmung und zum Infektions- bzw. Malignomausschluss des Spenderorgans bzw. Spenders. Das Ergebnis wird an Eurotransplant übermittelt, das daraufhin den passenden Organempfänger anhand bestimmter Kriterien ermittelt (Gewebeübereinstimmung, Wartezeit, Dringlichkeit, Entfernung zwischen Explantations- und Transplantationszentrum). Findet sich ein geeigneter Empfänger, wird das zuständige Transplantationszentrum informiert und der Organempfänger benachrichtigt. Die DSO organisiert den Transport des Entnahmeteams, die Organentnahme und den Organtransport zu dem entsprechenden Transplantationszentrum.

Voruntersuchungen

Bei Spender und Empfänger müssen Blutgruppe, Rhesusstatus und HLA-Typisierung (Gewebetypisierung) zur Prüfung der **Kompatibilität** durchgeführt werden. Infektionserkrankungen und Malignome des Spenders können auf den Empfänger übertragen werden. Beim Empfänger kann es durch die an die Transplantation anschließende Immunsuppression zu einer Reaktivierung oder Verschlimmerung einer Infektion bzw. eines Malignoms kommen. Daher müssen **Infektionen** und **Malignome** im Voraus bei Spender und Empfänger ausgeschlossen werden. Leidet der Empfänger unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Lungen, ist der Transplantationserfolg gefährdet. Nieren, Leber und Magen reagieren äußerst empfindlich auf die anschließende immunsuppressive Therapie. Diese Organe sollten daher beim Empfänger überprüft werden.

Zum Ausschluss einer Sensibilisierung gegen HLA-Antigene durch frühere Transfusionen oder Schwangerschaften wird beim Empfänger ein sog. **Crossmatch** (**Kreuzprobe**) durchgeführt. Das Ziel ist die Aufdeckung zytotoxischer Antikörper im Serum des Empfängers, die sich gegen die Leukozyten des Organspenders richten. **Tab. 5.1** fasst die wichtigsten Voruntersuchungen zusammen.

MERKE Ein negatives Crossmatch ist absolute Voraussetzung für eine Transplantation. Die routinemäßige Durchführung dieser Untersuchung hat wesentlich dazu beigetragen, dass die hyperakute Abstoßungsreaktion heute nur noch sehr selten auftritt.

5.1.2 Abstoßungsreaktionen

Bei den immunologischen Komplikationen einer Transplantation werden 2 verschiedene Formen unterschieden:

- **Host-versus-Graft-Reaktion:** Bei jeder Organtransplantation besteht das Risiko, dass T-Lymphozyten und Antikörper des Empfängers das körperfremde Transplantat angreifen.
- **Graft-versus-Host-Reaktion:** Bei einer Transplantation von Geweben, die einen hohen Anteil Lymphozyten haben, kommt es hingegen zur Reaktion der T-Lymphozyten des Spenders auf den Empfänger.

Tab. 5.1 Voruntersuchungen vor einer Transplantation

Indikation	Untersuchungen
Kompatibilitätsprüfung	• Blutgruppe, Rhesusstatus und HLA-Typisierung (Gewebetypisierung)
Infektions- und Fokusausschluss	• Antikörper gegen Herpesviren (CMV, EBV, HSV1, HSV2, HSV 8), Hepatitisviren HBV (HBc, HBs), HCV, HIV I und II, Toxoplasmose, Treponema pallidum • Hbs-Antigen • HNO- und zahnärztliche Untersuchung
Malignomausschluss/Überprüfung wichtiger Organfunktionen	• Labor: Blutbild, Transaminasen, indirektes und direktes Bilirubin, LDH, alkalische Phosphatase, γ-GT, Lipase, Amylase, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Quick/INR, Fibrinogen, CRP, BSG, Blutzucker, Urinkultur, Urinsegment • Herz/Lunge: Blutdruckmessung, Gewicht, Röntgen-Thorax, BGA, EKG, ggf. Echokardiografie, bei Hinweisen auf Herzerkrankung ggf. Herzkatheter und Pulmonalarteriendruck • Magen-Darm-Trakt/Gallenblase: Ultraschall, Röntgen, CT, Endoskopie • gynäkologische und urologische Untersuchung
Ausschluss einer Sensibilisierung des Empfängers	• Crossmatch zur Aufdeckung zytotoxischer Antikörper

Host-versus-Graft-Reaktion

Bei einer Transplantation genetisch differenter Individuen kommt es ohne immunsuppressive Behandlung **immer** zu einer Abstoßungsreaktion. Durch die Übertragung von körperfremdem Material auf einen HLA-inkompatiblen Empfänger richten sich die Lymphozyten des Empfängers gegen die fremden HLA-Antigene des Transplantats. Die Folge ist eine **immunologisch vermittelte Abstoßungsreaktion**, die pathogenetisch auf einer humoralen, zytotoxischen Hypersensitivitätsreaktion (Typ II) oder einer zellulären, verzögerten Hypersensitivitätsreaktion (Typ IV) beruht. Abhängig vom zeitlichen Auftreten der Abstoßung werden 3 verschiedene Abstoßungsreaktionen unterschieden (s. auch **Tab. 5.2**).

Hyperakute Abstoßungsreaktion: Sie tritt i. d. R. **direkt** oder kurz nach Anschluss des transplantierten Organs an die Blutversorgung auf. Sie wird durch **präformierte Antikörper** ausgelöst, die der Empfänger bereits vor der Transplantation gebildet hat (HLA- oder AB0-Antikörper durch frühere Sensibilisierung im Rahmen vorheriger Transplantationen, Transfusionen oder Schwangerschaften). Diese Antikörper gelangen über die Blutbahn in das Transplantatorgan, aktivieren das Komplementsystem und lösen eine **Hypersensitivitätsreaktion vom Typ II** aus. Die Folge ist eine Entzündung kleiner Gefäße (Arteriitis, Arteriolitis), die zu einer Thrombosierung und ischämischer Nekrotisierung des transplantierten Gewebes führt. Es kommt zu einem irreversiblen Funktionsverlust des transplantierten Organs. Eine Therapie ist nicht möglich. Dank des heutzutage routinemäßigen Crossmatch-Tests (S. 435) ist die hyperakute Abstoßungsreaktion sehr selten geworden.

Akute Abstoßungsreaktion: Sie wird am häufigsten 2 Wochen bis 4 Monate im Anschluss an eine Transplantation beobachtet. Ursache ist i. d. R. eine **nichtausreichende Immunsuppression** des Patienten. T-Helferzellen des Empfängers werden durch den Kontakt mit den fremden HLA-Alloantigenen aktiviert und stimulieren die Bildung antigenspezifischer zytotoxischer T-Zellen und Antikörper-produzierender B-Zellen. Der Beginn der akuten Abstoßungsreaktion wird durch eine **zelluläre Hypersensitivitätsreaktion vom Typ IV** eingeleitet: Zytotoxische T-Lymphozyten gelangen über den Blutweg zum transplantierten Organ und zerstören dessen Zellen. Dieser Vorgang dauert einige Tage. Wird die Abstoßungsreaktion durch eine immunsuppressive Therapie „hinausgezögert", tritt nach einigen Wochen die Auswirkung der humoralen Antikörper-vermittelten Abwehrmechanismen (**Hypersensitivitätsreaktion Typ II**) in den Vordergrund: Die antigenspezifischen Antikörper gelangen zu den Transplantatzellen und aktivieren durch Bindung an das Antigen das Komplementsystem oder natürliche Killerzellen. **Klinisch** macht sich eine akute Abstoßungsreaktion mit Leistungsabfall, Fieber, Schmerzen durch Schwellung des Transplantatorgans und einer schnell progredienten Einschränkung der Organfunktion bemerkbar.

Histologisch finden sich während der zellulären Phase eine lymphozytäre Infiltration des Interstitiums, Gewebenekrosen und eine konzentrische Intimaproliferation. Die humorale Phase zeigt sich als Arteriitis mit Thrombosierung der Gefäße („Transplantatvaskulopathie").

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist eine zeitlich begrenzte **Intensivierung** der **immunsuppressiven Therapie**. In der Regel wird dies zunächst durch eine hochdosierte Steroidtherapie versucht. Alternativ können poly- oder monoklonale Antikörper verabreicht werden.

> **MERKE** Die akute Abstoßungsreaktion ist während der zellulären Phase erfolgreich behandelbar. Mit Auftreten einer Transplantatvaskulopathie (humorale Phase) kommt es zu einem irreversiblen Transplantatverlust.

Chronische Abstoßungsreaktion: Das transplantierte Organ wird schleichend abgestoßen. Sie tritt **Monate bis Jahre** nach einer Transplantation auf und manifestiert sich mit einer progredienten Einschränkung der Organfunktion. Ursache ist eine chronische Entzündungsreaktion der Gefäßwände. Diese wird vermutlich durch eine überschießende Immunreaktion ausgelöst, die auf einer andauernden Schädigung der vaskulären Endothelzellen durch abgelagerte Immunkomplexe beruht.

Tab. 5.2 Host-versus-Graft-Reaktionen

	hyperakute Abstoßung	akute Abstoßung	chronische Abstoßung
Häufigkeit	< 1 %	50 %	50 %
Beginn	Minuten bis Stunden nach der Transplantation	innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation (häufig 2 Wochen bis 4 Monate)	Monate bis Jahre nach der Transplantation
Symptomatik	irreversible Schädigung des Transplantats, die unmittelbar nach Herstellung der Gefäßverbindung auftritt	Leistungsabfall, Fieber, Schmerzen, schnell progrediente Verschlechterung der Organfunktion	schleichender Verlauf, langsam progrediente Verschlechterung der Organfunktion; ansonsten keine klinischen Symptome, ggf. Verschlechterung des Allgemeinzustandes
Diagnose	das transplantierte Organ nimmt seine Funktion nicht auf	Erhöhung der organspezifischen Laborparameter, ödematöse Organvergrößerung	
Therapie	irreversibler Untergang des transplantierten Organs, keine Therapie möglich	reversibler Funktionsverlust des transplantierten Organs, Intensivierung der Immunsuppression	keine spezifische Therapie, ggf. Replantation

Tab. 5.3 Immunsuppressiva in der Prophylaxe der Abstoßungsreaktion

Substanzgruppe	Wirkstoffe	wichtige substanzspezifische Nebenwirkungen
Calcineurin-Inhibitoren	Ciclosporin	Nephro-, Neurotoxizität, Hypertonie, Gingivahyperplasie, Hyperlipidämie keine Myelotoxizität!
	Tacrolismus	Nephro-, Neurotoxizität, diabetogene Wirkung, Alopezie
Antimetabolite	Azathioprin	Myelotoxizität, Cholestase (selten)
	Mycophenolatmofetil	Myelotoxizität, gastrointestinale Toxizität
	Methotrexat	Mukositis, Myelotoxizität
TOR-Inhibitoren	Sirolismus	Nephro-, Neurotoxizität, gastrointestinale Toxizität
Antikörper	Murobonabum-CD 3 (monoklonaler T-Zell-Antikörper)	Anaphylaxie, Granulo-, Thrombozytopenie
	Immunglobulin gegen Lymphozytenoberflächenmerkmale	Anaphylaxie, Granulo-, Thrombozytopenie, Lungenödem, lymphoproliferative Erkrankungen
Glukokortikoide	Prednisolon	Cushing-Syndrom, Hypertonus, diabetogene Wirkung, Osteoporose, Wundheilungsstörungen

PATHO

Histopathologisch finden sich eine obliterierende Angiopathie mit konzentrischer, zwiebelschalenförmiger Fibrose der Intima („Transplantatvaskulopathie") und eine lymphozytäre Infiltration des Interstitiums.

Eine spezifische Therapie der chronischen Abstoßungsreaktion ist nicht möglich, ggf. kann eine Replantation erfolgen.

MERKE Die chronische Abstoßungsreaktion ist die gefürchtetste Komplikation nach einer Transplantation.

Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD)

Werden Gewebe mit einem hohen Anteil immunkompetenter Lymphozyten (z. B. Knochenmark, Lebergewebe) auf einen immunsupprimierten Empfänger (z. B. Knochenmarksuppression bei hämatologischen Grunderkrankungen) übertragen, greifen die Lymphozyten des Spenders den Organismus des Empfängers an.

Die mittransfundierten T-Lymphozyten infiltrieren dabei das lymphatische Empfängergewebe, wachsen in diesem an (Engraftment) und reagieren auf die fremden Wirtsantigene mit einer **zellulären Immunreaktion**. Klinisch kann die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) akut oder chronisch verlaufen. Bei der **akuten GvHD** sind am häufigsten die Haut (makulopapulöses Exanthem, bullöse Dermatitis, Erythrodermie), die Leber (Hepatitis, Cholestase) und der Darm (schwere Enteritis mit Ulzerationen und Diarrhö) betroffen. Bei der **chronischen GvHD** zeigen sich zusätzlich Symptome an den **Augen** (Keratokonjunktivitis sicca), der Mund- und Genitalschleimhaut (Trockenheit, erhöhte Verletzlichkeit) und der Lunge (Pneumonitis). Therapeutisch ist eine **Intensivierung der immunsuppressiven Therapie** (i. d. R. mit Glukokortikosteroiden) erforderlich.

Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen

Das Ziel einer prophylaktischen Behandlung ist die **Unterdrückung der körpereigenen Immunabwehr**, sodass das transplantierte Organ langfristig seine physiologische Funktion im Empfängerorganismus übernehmen kann. Die normale Immunabwehr gegen Infektionserreger sollte dabei aber weitgehend erhalten bleiben. Die immunsuppressive Therapie wird mit einer **Kombination verschiedener Immunsuppressiva** durchgeführt. Prinzipiell werden bei der prophylaktischen Immunsuppression 2 **Therapiephasen** unterschieden:

- Innerhalb der ersten 6 Wochen nach der Transplantation wird eine **Induktionstherapie** mit einer Kombination aus 3–4 Immunsuppressiva in hoher Dosierung verabreicht. Im Anschluss an die Induktionstherapie wird die Dosis der Immunsuppressiva langsam auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert.
- Während der **Erhaltungstherapie** werden 2–3 Medikamente kombiniert gegeben. Die Erhaltungstherapie muss von dem Patienten **lebenslang** eingehalten werden.

MERKE Die wichtigsten Komplikationen einer immunsuppressiven Therapie sind ein erhöhtes Infektions- und Malignomsrisiko.

Häufig eingesetzte Immunsuppressiva zeigt **Tab. 5.3**.

5.2 Transfusionsimmunologie

5.2.1 Grundlagen

DEFINITION Unter einer Transfusion versteht man die intravenöse Übertragung von Blut oder Blutbestandteilen. In der Regel handelt es sich um eine Fremdblutspende, bei der Spender und Empfänger 2 genetisch verschiedene Individuen sind. Bei der Eigenblutspende (autologe Transfusion) sind Spender und Empfänger identisch.

PATHO

Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten tragen auf ihrer Zelloberfläche Merkmale, die antigene Eigenschaften haben. Sie sind damit potenziell immunogen und

können bei einem anderen Menschen die Bildung von Alloantikörpern auslösen.

Alloantigene:

Erythrozytäre Antigene: Erythrozyten besitzen auf ihre Zelloberfläche über 400 verschiedene Merkmale, von denen allerdings die meisten kaum antigen wirken und bei Bluttransfusionen auch nicht beachtet werden müssen. Bei den Erythrozytenantigenen, die eine Transfusionsreaktion auslösen können, werden stark und schwach immunogene Antigene unterschieden (Major- und Minor-Antigene).

- **Major-Antigene:** Zu den stark immunogenen Antigenen gehören das ABO-System und das Rhesus D-Antigen. Beim **ABO-Blutgruppensystem** werden entsprechend den auf der Erythrozytenmembran vorkommenden Antigenen 4 Hauptgruppen (A, B, AB und 0) unterschieden. Die Zugehörigkeit zu einer Blutgruppe ist genetisch festgelegt. Bei der Bestimmung des **Rhesus-Status** einer Person wird die An- oder Abwesenheit des **Merkmals D** bestimmt (Rhesus-positiv oder rhesus-negativ).
- **Minor-Antigene:** Weniger immunogen wirken die Rhesus-Oberflächenmerkmale C und E, die Kell-, Duffy-, Lewis- und Kidd-Antigene.

Leukozytäre und thrombozytäre Antigene: Leukozyten und Thrombozyten besitzen wie alle kernhaltigen Zellen HLA-I-Moleküle auf ihrer Oberfläche. Besonders immunogen wirken Lymphozyten und Monozyten, da diese *nicht* nur *Klasse-I-*, sondern auch Klasse-II-Moleküle auf ihrer Oberfläche tragen.

Alloantikörper: Alloantikörper richten sich gegen körperfremde Antigene, die von einem anderen Organismus derselben biologischen Spezies stammen.

Alloantikörper gegen Blutgruppen-Antigene: Grundsätzlich werden 2 verschiedene Formen von erythrozytären Alloantikörpern unterschieden:

- **Reguläre („natürliche") Alloantikörper** sind natürliche, präformierte IgM-Antikörper, die grundsätzlich bei jedem Menschen vorhanden sind und sich gegen die Blutgruppenmerkmale A und B richten. Während der Organismus gegenüber den eigenen Blutgruppenmerkmalen eine Immuntoleranz entwickelt, bildet er im Laufe des ersten Lebensjahres Antikörper gegen körperfremde Blutgruppenantigene (**Tab. 5.4**). Mit diesen Oberflächenmerkmalen kommt der Körper automatisch nach seiner Geburt in Kontakt, da z. B. auch Darmbakterien die Merkmale A und B auf ihren Zellen exprimieren. Eine Ausnahme bildet das Merkmal 0, da es nur eine sehr schwache antigene Wirkung hat. Diese präformierten Antikörper sind der Grund für die **akute hämolytische Transfusionsreaktion**, die bereits beim ersten Kontakt, d. h. **ohne Sensibilisierung** auftritt (Inkompatibilitätsreaktion). Bei der Reaktion zwischen diesen Antikörpern und den Erythrozyten kommt es zu einer **Agglutination** der Erythrozyten mit anschließender komplementvermittelter Hämolyse (Hypersensitivitätsreaktion Typ II). Daher werden die Antikörper auch als Agglutinine, die Blutgruppenmerkmale A und B als Agglutinogene bezeichnet.
- **Irreguläre Alloantikörper** sind überwiegend IgG-Antikörper. Sie entstehen **nach Sensibilisierung** durch körperfremde Antigene (z. B. im Rahmen einer Transfusion oder Schwangerschaft), kommen also nicht bei jeder antigennegativen Person vor. Zu den irregulären Alloantikörpern gehören IgG-Antikörper, die sich gegen die verschiedenen Blutgruppensysteme mit Ausnahme des ABO-Systems richten (z. B. **Anti-Rhesus-D-Antikörper**, Anti-Kell-Antikörper). Sie bilden die Grundlage der **verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion.**

Tab. 5.4 **Präformierte Antikörper**

Blutgruppe	präformierte Antikörper
A	Anti-B
B	Anti-A
AB	keine Antikörper („universeller Empfänger")
0	Anti-A und Anti-B („universeller Spender")

MERKE Das Vorhandensein präformierter Isoantikörper gegen die Blutgruppenantigene des ABO-Systems ist eine Ausnahme. In den meisten anderen Blutgruppensystemen werden Alloantikörper erst nach Kontakt mit den körperfremden Merkmalen im Rahmen einer früheren Transfusion oder Schwangerschaft gebildet (Sensibilisierung).

Durch die **Bindung des Alloantikörpers** an die **Erythrozytenoberfläche** kommt es zu einer Konformationsänderung der Fc-Domäne. Dies löst unspezifische Effektormechanismen aus, die letztlich zu einer **Lyse der Erythrozyten** führen. Dabei wirken reguläre und irreguläre Alloantikörper auf unterschiedliche Weise:

- Reguläre IgM-Alloantikörper aktivieren das Komplementsystem bis zur Stufe der sog. „Membranzerstörungseinheit" (C 5b–C 9). Die Folge ist eine direkte Zytolyse der transfundierten Erythrozyten innerhalb der Blutbahn (**intravasale Hämolyse**).
- Irreguläre Alloantikörper können das Komplementsystem entweder nicht oder nur partiell aktivieren und lösen eine **extravasale Hämolyse** aus. Durch die Bindung nichtkomplementaktivierender Antikörper (häufig Rhesus-IgG-Antikörper) an die transfundierten Erythrozyten werden diese markiert, sodass sie von zytotoxischen Killerzellen leichter erkannt und zerstört werden können (**Antikörper-vermittelte Zytolyse**). Dieser Vorgang findet v. a. in der Milz statt. Antikörper, die das Komplementsystem nur bis zur Stufe C 3b aktivieren (IgG-Antikörper gegen seltenere Erythrozytenantigene) führen zu einer Opsonierung der transfundierten Erythrozyten. Hierdurch wird der Abbau der C 3b-beladenen Erythrozyten durch Makrophagen in der Leber erleichtert.

MERKE Reguläre Alloantikörper können zu einer akuten, hämolytischen Transfusionsreaktion führen. Irreguläre Alloantikörer verursachen die verzögerte, hämolytische Transfusionreaktion.

Alloantikörper gegen leukozytäre und thrombozytäre Antigene (HLA-Antikörper): HLA-Antikörper können während einer **Schwangerschaft** (Kontakt des mütterlichen Immunsystem mit fremden [väterlichen] HLA-Antigenen) oder im Rahmen einer **Transfusion** (Kontamination mit Leukozyten) gebildet werden.

HLA-Antikörper sind verantwortlich für:

- febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion (NHFTR, S. 443)
- Refraktärität von Thrombozytenkonzentraten
- Transplantatabstoßung.

Voraussetzungen: Die wichtigste Voraussetzung für eine komplikationslose Transfusion ist eine **Kompatibilität** zwischen dem Blut des Empfängers und des Spenders. Vorrangig ist die **Kompatibilität** hinsichtlich der **Hauptblutgruppen** (AB0 und Rhesus-D):

- Eine **AB0-Kompatibilität** ist obligat bei Transfusion von Erythrozyten- und Granulozytenkonzentraten sowie gefrorenem Frischplasma. Da Thrombozyten nur schwache AB0-Antigene besitzen, ist die AB0-Kompatibilität bei einer Transfusion nicht unbedingt erforderlich.
- Eine **Rhesus-D-Kompatibilität** ist obligat bei Transfusion von Erythrozyten-, Thrombozyten- und Granulozytenkonzentraten. Plasmaprodukte müssen nicht Rhesus-kompatibel transfundiert werden.

Bluttransfusionen erfordern wie alle ärztlichen Eingriffe die **Aufklärung** und **Einwilligung** des Patienten. Dies sowie auch die Uhrzeit und das Datum der Blutproduktanwendung müssen dokumentiert werden.

Transfusionspräparate und Transfusionsindikationen: Die verschiedenen Blutkomponenten werden aus einer Vollblutspende (500 ml) gewonnen. Durch Zentrifugation wird das Vollblut in seine einzelnen Komponenten aufgetrennt (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Plasma). Mithilfe der Hämapharese können die gewünschten Blutbestandteile bereits während der Spende mithilfe eines Zellseparators abzentrifugiert werden, sodass das restliche Blut dem Spender sofort wieder zugeführt werden kann.

Erythrozytenkonzentrate (EK): Erythrozytenkonzentrate werden bei **akuten** und **chronischen Anämien** eingesetzt. Die einzelnen EKs unterscheiden sich hinsichtlich ihres Restgehaltes an Plasma, Leukozyten und Thrombozyten (**Tab. 5.5**).

Thrombozytenkonzentrate (TK): Sie werden bei einer **Thrombozytopenie-bedingten Blutungsneigung** oder einer Thrombozytenkonzentration von **≤ 10000/µl** eingesetzt. Der Leukozytengehalt wird durch Filtration vermindert (leukozytenarme TKs). Die einzelnen Thrombozytenkonzentrate unterscheiden sich in erster Linie hinsichtlich ihres Thrombozytengehalts (**Tab. 5.6**).

Granulozytenkonzentrate (GK): Vor Gewinnung von Granulozyten enthält der Spender **G-CSF** zur Förderung der Granulopoese. Da Granulozytenkonzentrate auch Lymphozyten enthalten, können sie eine Graft-versus-Host-Reaktion auslösen. Diese Komplikation wird durch eine Bestrahlung der Konzentrate (Zerstörung vermehrungsfähiger Lymphozyten) verhindert. Granulozytenkonzentrate sind im Rahmen nicht beherrschbarer Infektionen bei immunsupprimierten, leukopenischen Patienten indiziert.

Plasmaprodukte: Die verschiedenen Plasmaprodukte unterscheiden sich hinsichtlich ihres **Gehalts** an **einzelnen Plasmabestandteilen** (**Tab. 5.7**).

Serologische Voruntersuchungen: Serologische Voruntersuchungen sollen gewährleisten, dass es zu einer komplikationslosen Transfusion kompatibler Blutbestandteile kommt. Hierzu dienen die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesus-Status, die Verträglichkeitsprobe zum Nachweis einer Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, der Antikörpersuchtest zum Nachweis irregulärer Antikörper und der Bedside-Test.

Blutgruppenbestimmung: Die wichtigsten Blutgruppenantigene im Rahmen einer Transfusion sind das **AB0-System** und das **Rhesus-D-Antigen**.

Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe): Mithilfe der Verträglichkeitsprobe wird die Kompatibilität (Verträglichkeit) zwischen dem Blut des Spenders- und des Empfängers in vitro getestet. Abhängig von der Form der Kompatibilitätsprüfung wird zwischen dem obligaten **Major-Test** und dem fakultativen **Minor-Test** unterschieden (**Tab. 5.8**). Die zu testenden Blutkomponenten werden miteinander „vermischt". Enthält das Serum des Empfängers (Major-Test) bzw. Spenders (Minor-Test) Antikörper gegen die Erythrozyten des Spenders (Major-Test) bzw. Empfängers (Minor-Test), binden diese an die erythrozytären Oberflächenantigene (**Abb. 5.1**). Handelt es sich um komplette Antikörper (IgM), kommt es sofort zu einer sichtbaren Agglutination. Zum Nachweis inkompletter IgG-Antikörper, die keine direkte Agglutination auslösen können, wird anschließend Coombs-Serum (= Anti-Ig) zugegeben (indirekter Coombs-Test). Durch Bindung des Anti-Humanglobulins an die erythrozytengebundenen inkompletten Antikörper werden diese vernetzt und es kommt zu einer sichtbaren Agglutination.

Am ungefährlichsten ist selbstverständlich die Transfusion einer AB0- und Rhesus-gleichen Blutgruppe. Ist dies nicht möglich, können die in **Tab. 5.9** aufgeführten Alternativen komplikationslos transfundiert werden.

Im Notfall ist gelegentlich nicht genug Zeit, um eine Verträglichkeitsprobe im Labor durchführen zu lassen. In diesen Situationen dürfen dem Patienten „ungekreuzte" Blutprodukte verabreicht werden. Sind nicht ausreichend blutgruppenidentische Blutprodukte vorhanden, können die in **Tab. 5.10** aufgeführten Alternativen transfundiert werden (**Notfalltransfusion**).

> MERKE Ist die Blutgruppe des Empfängers unbekannt, muss immer Blut der Blutgruppe 0, rh-negativ („Universalspender") transfundiert werden.

Tab. 5.5 Erythrozytenkonzentrate (EK)

Erythrozytenkonzentrat	Beschreibung
„einfaches" EK	• EK enthält geringe Mengen an Leukozyten, Thrombozyten und Plasmabestandteile • Gefahr einer Sensibilisierung
leukozytendepletiertes EK	• der Leukozyten- und Thrombozytengehalt wird durch Filtration um 99 % reduziert • das Risiko einer Sensibilisierung gegen HLA-Antigene und einer CMV-Übertragung ist deutlich verringert • Einsatz bei geplanter Organtransplantation, Immunsuppression, chronisch transfusionspflichtigen Erkrankungen (z. B. Thalassämie), CMV-negativen Schwangeren
gewaschenes, leukozytendepletiertes EK	• Restplasma wird durch Auswaschung mit einer isotonischen Lösung entfernt • vermindertes Risiko einer allergischen Reaktion auf Plasmabestandteile • Einsatz bei Plasmaunverträglichkeit (v. a. bei isoliertem IgA-Mangel), anaphylaktischer Transfusionszwischenfall in der Anamnese
bestrahltes, leukozytendepletiertes EK	• immunkompetente und vermehrungsfähige Lymphozyten werden durch Bestrahlung inaktiviert • vermindertes Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion durch die transfundierten T-Lymphozyten • Einsatz vor geplanter Stammzelltransplantation, bei schweren Immundefektsyndromen und intrauterinen Transfusionen

Tab. 5.6 Thrombozytenkonzentrate (TK)

Thrombozytenkonzentrat	Beschreibung
einfaches, leukozytenarmes TK	• enthält ca. 0,5 x 10^{11} Thrombozyten/50 ml Plasma • zur Steigerung der Thrombozytenzahl um etwa 30000/µl werden etwa 5–10 Konzentrate benötigt
leukozytenarmes Zellseparator-TK	• enthält ca. 2–4 x 10^{11} Thrombozyten/20–300 ml Plasma (Thrombozytenanreicherung durch Apharese) • zur Steigerung der Thrombozytenzahl um etwa 30000/µl reicht 1 Konzentrat
leukozytenarmes Pool-TK	• Gewinnung aus 4–6 AB0-kompatiblen Einzelspenden • erhöhtes Infektions- und Immunisierungsrisiko
HLA-kompatible TK	• Selektion HLA-kompatibler Thrombozyten • sehr zeitaufwendige und teure Methode • vermindertes Risiko einer HLA-Sensibilisierung • Einsatz bei chronischer TK-Substitution, sensibilisierten Empfängern, vor einer geplanten Organtransplantation

Tab. 5.7 Plasmaprodukte

Plasmaprodukt	Beschreibung
gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma, FFP)	• FFP enthält Gerinnungsfaktoren und Plasmaproteine in physiologischer Konzentration, Einsatz bei Massivtransfusion, Verbrauchskoagulopathie, Blutungsneigung bei Leberinsuffizienz oder Überdosierung von Vitamin-K-Antagonisten
PPSB	• PPSB enthält die angereicherten Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und S („Prothrombinkomplex") • Einsatzgebiete sind die Blutungsneigung bei Leberinsuffizienz und Marcumarüberdosierung
Einzelfaktorenpräparate	• enthalten einzelne Faktoren (z. B. Faktor VIII, IX) • Einsatz bei angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen (z. B. Hämophilie)
Humanalbumin	• Einsatz bei Plasmaverlusten zur Volumensubstitution (z. B. Verbrennung, schwere Blutungen), Hypalbuminämie • Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz • Auslösung von Allergien
Antithrombin III (AT III)	• Einsatz bei angeborenem AT-III-Mangel, erworbenem AT-III-Mangel (Verbrauchskoagulopathie, Leberinsuffizienz, Sepsis, Verbrennung)

Tab. 5.8 Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe)

Testform	Ziel	Auswertung
Major-Test (obligat)	Überprüfung der Kompatibilität zwischen den Spendererythrozyten und dem Empfängerserum	• Agglutination: Hinweis auf Antikörper im Serum des Empfängers • Konsequenz: Eine Transfusion dieser Spendererythrozyten ist in diesem Fall absolut kontraindiziert!
Minor-Test (fakultativ)	Überprüfung der Kompatibilität zwischen Empfängererythrozyten und dem Spenderserum	• Agglutination: Hinweis auf Antikörper im Serum des Spenders • Konsequenz: Da die Antikörper des Spenders im Blut des Empfängers stark verdünnt werden, darf die Bluttransfusion trotzdem durchgeführt werden. Da heute praktisch ausschließlich Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, hat der Minor-Test an Bedeutung verloren.

Tab. 5.9 Kompatible AB0- und Rhesus-ungleiche Blutgruppen bei der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Fresh Frozen Plasma (FFP)

Blutgruppe des Empfängers	kompatible Spenderblutgruppe bei EK	kompatibel Spenderblutgruppe bei FFP
A	A, 0	A, AB
B	B, 0	B, AB
AB	A, B, AB, 0	AB
0	0	A, B, AB, 0
Rh-positiv	Rh-positiv, rh-negativ (möglichst vermeiden, da D-negative EK selten sind)	keine Kompatibilität notwendig
rh-negativ	rh-negativ	keine Kompatibilität notwendig

Das Ergebnis der Kreuzprobe ist nur 3 Tage gültig. Ist bei einem Patienten nach diesem Zeitraum eine weitere Transfusion notwendig, muss die Kreuzprobe wegen der Gefahr einer möglichen Boosterung vorher nicht nachweisbarer Antikörper wiederholt werden.

Antikörpersuchtest: Der Antikörpersuchtest gilt dem generellen Nachweis irregulärer Antikörper im Serum des Empfängers. Diese entstehen durch eine Sensibilisierung im Rahmen einer früheren Transfusion oder Schwangerschaft. Durchführung und Auswertung entsprechen der Kreuzprobe (s. o.). Das Patientenserum wird mit mehreren Testerythrozyten der Blutgruppe 0 zusammengebracht, deren Antigenstruktur bekannt ist (u. a. die Antigene C, c, D, E, e, K, k, Fya, Fyb, Jka, Jkb, Lea, Leb). Enthält das Patientenserum irreguläre Antikörper, binden diese an die Oberfläche der Testerythrozyten. Nach Zugabe von Coombs-Serum (= Anti-Ig) bindet das Anti-Humanglobulin an die erythrozytengebundenen irregulären Antikörper und es kommt zu einer sichtbaren **Agglutination**. Bei positivem Antikörpersuchtest muss eine weitere **Antikörperdifferenzierung** erfolgen, um herauszufinden, welches Antigen die Reaktion hervorgerufen hat. Bei positivem Nachweis von irregulären Antikörpern gegen Kell-, Duffy-, Kidd- oder Lewis-Antigene dürfen die transfundierten Erythrozyten diese Antigene nicht enthalten.

Das Ergebnis des Antikörpersuchtests ist ebenfalls nur 3 Tage gültig (s. Kreuzprobe).

MERKE Mithilfe der Kreuzprobe sollen reguläre und irreguläre Antikörper im Serum des Patienten aufgedeckt werden, die sich gegen Oberflächenantigene auf den Erythrozyten in der zu transfundierenden Konserve richten. Der Antikörpersuchtest dient hingegen dem generellen Nachweis irregulärer Antikörper im Serum des Patienten.

Bedside-Test (AB0-Identitätstest): Mithilfe des Bedside-Tests wird die Blutgruppe des Empfängers unmittelbar vor der Transfusion direkt am Patientenbett erneut geprüft. Anschließend wird Blutgruppe des Empfängers mit der Blutgruppe der Konserve verglichen. Hiermit soll jede

Tab. 5.10 Notfalltransfusion „ungekreuzten" Blutes

Blutgruppe des Empfängers	Notfalltransfusion EK	Notfalltransfusion FFP
A	0	AB
B	0	AB
AB	A, B, AB, 0	AB
0	0 (keine Alternative)	A, B, AB
Rh-positiv	rh-negativ, Rh-positiv	keine Kompatibilität notwendig
rh-negativ	rh-negativ (keine Alternative)	keine Kompatibilität notwendig

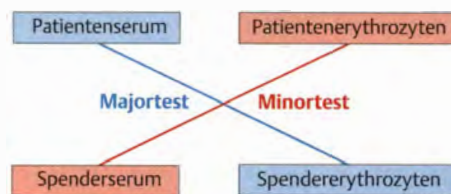


Abb. 5.1 Kreuzprobe. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme 2010]

Möglichkeit einer Verwechslung von Blutkonserven ausgeschlossen werden. Der Bedside-Test wird mit Testkärtchen durchgeführt, die 2 (ggf. 3) Testfelder enthalten. Auf diese Testfelder werden 1–2 Tropfen der Testseren mit Anti-A-Antikörper (blau), Anti-B-Antikörper (gelb) und ggf. Anti-D-Antikörper (nicht vorgeschrieben) gegeben. Zur Blutgruppenbestimmung wird anschließend ein Blutstropfen des Empfängers auf die Testfelder gegeben. Enthält der Blutstropfen das zum Testserum korrespondierende Antigen, kommt es zu einer Agglutination. Das Testfeld mit der Agglutination entspricht demnach der Blutgruppe des Patienten.

MERKE Der Bedside-Test ist obligat und muss vom Arzt oder unter ärztlicher Aufsicht unmittelbar vor jeder Transfusion durchgeführt werden! Eine Delegation ist nicht erlaubt. Dies gilt auch für Notfalltransfusionen und Eigenblutspende. Das Ergebnis des Bedside-Tests muss unbedingt dokumentiert werden (Testkarte in Patientenakte ablegen).

Durchführung der Transfusion: Die Durchführung einer Transfusion ist rechtlich geregelt. Unmittelbar davor müssen Blutkonserve und Empfänger eindeutig identifiziert (Kontrolle der Daten auf dem Konservenbegleitschein und der Konserve) und der Bedside-Test mit einer frisch entnommenen Blutprobe des Patienten durchgeführt werden. Während der ersten Minuten der Transfusion muss der Kreislauf des Patienten (Puls, Blutdruck, Klinik) engmaschig kontrolliert werden.

5.2.2 Immunologische Transfusionsreaktionen

Transfusionsreaktionen entstehen durch die Abwehrreaktion des Immunsystems gegenüber den transfundierten körperfremden Substanzen. Sie werden entweder durch

eine Inkompatibilität (Blutunverträglichkeit) oder durch eine Alloimmunisierung (Blutallergie) ausgelöst:

- **Inkompatibilität:** Inkompatibilitätsreaktionen werden durch **präformierte Antikörper** beim Empfänger ausgelöst, eine vorangehende **Sensibilisierung ist nicht notwendig**. Das bekannteste Beispiel ist die AB0-Inkompatibilität.
- **Alloimmunisierung:** Bei jeder Transfusion (und Schwangerschaft) besteht das Risiko einer **Sensibilisierung** und **Antikörperbildung** gegen Blutbestandteile, die im Vorfeld nicht auf ihre Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender hin „ausgetestet" wurden. Bei der „Blutallergie" richten sich die Antikörper gegen die Minor-Antigene der Erythrozyten, gegen HLA-Antigene der mittransfundierten Leukozyten und Thrombozyten und gegen Plasmaeiweißbestandteile.

MERKE **Komplikationen der HLA-Sensibilisierung:**
- Bei wiederholten Transfusionen können die vom Empfänger gebildeten Antikörper gegen HLA-Moleküle auf Leukozyten und Thrombozyten zu einer **febrilen nichthämolytischen Transfusionsreaktion** führen und die Überlebenszeit transfundierter Thrombozyten verringern. Antikörper gegen Erythrozytenantigene können zu einer verzögerten **hämolytischen Transfusionsreaktion** führen.
- Durch Transfusion von Fremdlymphozyten kann es zu einer Sensibilisierung gegen HLA-Moleküle kommen, die bei späteren Transplantationen zu einer **Abstoßungsreaktion** führen kann. Das Risiko wird durch die Verwendung leukozytendepletierter Erythrozytenkonzentrate verringert.

Hämolytische Transfusionsreaktion

Die Ursache hämolytischer Transfusionsreaktionen ist eine Zerstörung der transfundierten Erythrozyten durch Antikörper im Serum des Empfängers. Grundlage bildet die zytotoxische Hypersensitivitätsreaktion (Typ II nach Coombs und Gell, **Tab. 1.4** und S. 431). Durch die Zerstörung der Erythrozyten werden zahlreiche **Zytokine** freigesetzt (IL-1, TNF, Il-6, IL-8 u. a.), die den klinischen Verlauf bestimmen. Abhängig von der Pathogenese und dem klinischen Verlauf werden 2 hämolytische Transfusionsreaktionen unterschieden:

Akute hämolytische Transfusionsreaktion: Die häufigste Ursache einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion ist eine Fehltransfusion **AB0-inkompatibler Erythrozyten**. Auslöser sind die bei jedem Menschen vorhandenen präformierten Isohämagglutinine gegen die körperfremden Blutgruppenantigene A und B. Eine Sensibilisierung ist nicht notwendig (**Inkompatibilitätsreaktion**). Die komplementaktivierenden IgM-Antikörper binden an die erythrozytären Oberflächenantigene und führen zu einer direkten Zytolyse der transfundierten Erythrozyten innerhalb der Blutbahn (**intravasale Hämolyse**, S. 438 und **Tab. 5.11**). **Klinisch** äußert sich die schwere akute hämolytische Transfusionsreaktion mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Brust- und Rückenschmerzen, Atemnot und Blutdruckabfall. In schweren Fällen kann es zu einer progredienten Schocksymptomatik, einem akuten Nierenversagen und einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommen.

Auch dem **Morbus haemolyticus fetalis** liegt eine hämolytische Inkompatibilitätsreaktion zugrunde, die bei einer „intrauterinen Transfusion zwischen Mutter und Fetus" auftreten kann. Grundlage der Rhesus-D-Inkompatibilität sind mütterliche Anti-D-Antikörper, die eine Rh-negative Mutter in der ersten Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Fetus bildet, wenn Rh-positive Erythrozyten des Feten in den mütterlichen Kreislauf treten (Entbindung, Fehlgeburt). Im Rahmen einer 2. Schwangerschaft mit einem Rh-negativen Fetus treten diese Anti-D-Antikörper über die Plazenta in den Kreislauf des Feten über und führen zu einer Hämolyse.

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion: Grundlage der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion ist eine Alloimmunisierung gegenüber verschiedenen Erythrozytenantigenen im Rahmen einer früheren Transfusion. Diese primäre Immunisierung verläuft klinisch i. d. R. ohne relevante Hämolyse. Die Konzentration der gebildeten Alloantikörper kann im Verlauf der folgenden Monate und Jahre sinken, sodass sie bei den serologischen Voruntersuchungen nicht nachweisbar sind (negativer Antikörpersuchtest und negative Kreuzprobe). Die erneute Transfusion führt zu einer Reexposition gegenüber den Erythrozytenantigenen und die Alloantikörperbildung wird stimuliert (**Boosterung**, sekundäre Immunreaktion). Diese Alloantikörper können das Komplementsystem entweder nicht oder nur partiell aktivieren und lösen eine extravasale Hämolyse in Milz und Leber aus (S. 438 und **Tab. 5.11**). Klinisch kommt es 2 Tage bis 2 Wochen nach der Transfusion zu einer milden Hämolyse mit Fieber, leichtem Ikterus und Hämoglobinanfall.

Diagnostik: Die Transfusionsanamnese ist insbesondere zum Aufdecken der verzögerten Transfusionsreaktion wichtig, da die zeitliche Latenz zwischen Transfusion und Hämolyse die Diagnose häufig erschwert. Bei der klinischen Untersuchung muss die Kreislauffunktion durch regelmäßige Überprüfung der Vitalparameter kontrolliert werden. Die wichtigsten Laborparameter zeigt **Tab. 5.11**.

Therapie:

Sofortmaßnahmen bei akuter hämolytischer Transfusionsreaktion: Die Transfusion muss **sofort gestoppt**, der venöse Zugang sollte aber belassen werden. Die Konserve wird abgeklemmt, kontaminationssicher verpackt und gemeinsam mit einer frischen Blutprobe des Patienten ins Labor geschickt. Bei einer schweren Transfusionsreaktion müssen die Patienten unverzüglich auf die **Intensivstation** verlegt werden, um eine Überwachung der Vitalfunktionen zu gewährleisten (Blutdruck, Puls, Atmung, Urinausscheidung, Blutbild, Gerinnungsstatus, Blutgasanalyse). Zur Prophylaxe eines akuten Nierenversagens sollte eine ausreichende **Diurese** (Ziel: 100 ml/h) mit Furosemid (40 mg i. v. als Bolus, ggf. wiederholt) und einer physiologischen Kochsalzlösung erfolgen. Die weitere Therapie richtet sich nach den auftretenden Komplikationen: Therapie eines anaphylaktischen Schocks (s. Notfallmedizin S. B 26), Therapie eines akuten Nierenversagens

Tab. 5.11 Labordiagnostik bei hämolytischen Transfusionsreaktionen

Labortest	Veränderungen
Blutbild	Retikulozytose, Anämie
Wiederholung der Kreuzprobe	erneute Kompatibilitätsprüfung zwischen Spendererythrozyten und Empfängerserum (mit einer Empfängerblutprobe vor und nach der Transfusion)
direkter Coombs-Test	Nachweis erythrozytengebundener Antikörper (sind bereits alle transfundierten Erythrozyten lysiert, kann der direkte Coombs-Test negativ ausfallen)
Nachweis der Hämolysezeichen	intravasale Hämolyse: Retikulozyten ↑, Haptoglobin ↓, Hämopexin ↓ (bei extremer intravasaler Hämolyse, wenn Haptoglobin nicht mehr nachweisbar), LDH ↑, indirektes Bilirubin ↑, freies Hämoglobin in Serum und Urin ↑ (Rotfärbung)
	extravasale Hämolyse: Retikulozyten ↑, LDH ↑, indirektes Bilirubin ↑
Überprüfung der Nierenfunktion	Kreatinin, Harnsäure, Urinproduktion
Nachweis einer Verbrauchskoagulopathie	Abfall von Thrombozyten, Antithrombin III und Fibrinogen, Auftreten von Fibrinogenspaltprodukten, Verlängerung der PTT

(s. Niere S. 363), Therapie einer Verbrauchskoagulopathie (s. Blut und Blutbildung S. 145), Therapie des Herz-Kreislauf-Stillstandes (s. Notfallmedizin S. B8).

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion (milde Hämolyse): Symptomatische Therapie, ggf. Wiederholung der Bluttransfusion mit kompatiblen Erythrozyten.

Prophylaxe: Die wichtigste Prophylaxe der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion ist die korrekte Durchführung der serologischen Voruntersuchungen und des Bedside-Tests. Eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion ist in der Transfusionsmedizin praktisch nicht vermeidbar. Die Vielzahl der bekannten Blutgruppenantigene macht es fast unmöglich, Erythrozytenkonzentrate auf eine „komplette Kompatibilität" zwischen Empfänger und Spender auszutesten. Außerdem kann es sein, dass die auslösenden Antikörper bei dieser Reaktion zum Zeitpunkt der serologischen Tests nicht nachweisbar sind (s. o.).

Nichthämolytische Transfusionsreaktionen

Nichthämolytische Transfusionreaktionen sind i. d. R. die Folge einer Alloimmunisierung gegen Leukozyten- und Thrombozytenantigene sowie Plasmabestandteile.

Febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion: Auslöser sind HLA-Alloantikörper, die sich gegen Leukozyten- und Thrombozytenantigene oder lösliche Plasmabestandteile richten. Besonders gefährdet sind Patienten mit mehreren Schwangerschaften oder Transfusionen in der Anamnese. Der genaue Pathomechanismus ist unbekannt. Es wird vermutet, dass Immunkomplex-phagozytierende Leukozyten endogene Pyrogene (z. B. IL-1 und TNFα) freisetzen. Bei länger gelagerten Konzentraten kann es auch zu einer Zytokinakkumulation in der Konserve kommen. **Klinisch** bemerkt der Patient direkt oder bis zu 4 h nach der Transfusion ein plötzliches Kältegefühl mit oder ohne Schüttelfrost. Anschließend kommt es zu einem Temperaturanstieg. **Diagnostisch** steht der Nachweis thrombozytärer und leukozytärer HLA-Antikörper im Vordergrund. Eine hämolytische Reaktion kann mit den o. g. Tests (**Tab. 5.11**), eine Kontamination der Konserve durch eine Blutkultur ausgeschlossen werden. Der Verlauf der nichthämolytischen Transfusionsreaktion ist i. d. R. **selbstlimitierend**. In 50 % tritt diese Reaktion bei folgenden Transfusionen nicht noch einmal auf. Durch die Verwendung von Leukozytenfiltern kann diese Transfusionsreaktion weitestgehend verhindert werden.

MERKE Die febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion ist die häufigste akute Transfusionsreaktion.

Allergische und anaphylaktische Transfusionsreaktion: Auslöser sind Antikörper gegen lösliche Plasmabestandteile. Pathogenetisch handelt es sich um eine IgE-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion (Typ I). Besonders gefährdet sind Patienten mit selektivem IgA-Mangel, die Antikörper gegen transfundiertes IgA im Spenderblut bilden. Anaphylaktische Transfusionsreaktionen sind äußerst selten (treten sie auf, sollte unbedingt nach einem zugrunde liegenden IgA-Mangel gefahndet werden). Leichte **allergische Reaktionen** verlaufen mild. Klassische Symptome sind eine während der Transfusion auftretende **Urtikaria**, **Juckreiz** und leichtes Fieber. Im Rahmen einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion kann es zu einem Kreislaufzusammenbruch mit Gefahr des Herz-Kreislauf-Stillstandes kommen. Die Diagnose wird i. d. R. klinisch gestellt. In seltenen Fällen gelingt der Nachweis von IgA-Antikörpern. Leichte allergische Reaktionen verlaufen i. d. R. selbstlimitierend. Trotzdem sollte die Transfusion unterbrochen werden. Um den Juckreiz zu lindern, erhält der Patient Antihistaminika. Die anaphylaktische Transfusionsreaktion bedarf einer Schocktherapie (s. Notfallmedizin S. B26). Die einzig gesicherte Prophylaxe nach einer anaphylaktischen Transfusionsreaktion ist das Unterlassen zukünftiger Transfusionen. Bei leichten allergischen Reaktionen sollten in Zukunft gewaschene Erythrozytenkonzentrate verwendet werden.

Posttransfusionspurpura: Auslöser sind Alloantikörper, die sich gegen spezifische Thrombozytenantigene (häufig HPA-1a) richten. Da etwa 98 % der Bevölkerung HPA-1a positiv sind, ist diese Transfusionsreaktion äußerst selten.

Bei einer erneuten Transfusion binden die Anti-HPA-1a-Antikörper an die HPA-1a-positiven transfundierten Thrombozyten. An diese Immunkomplexe können sich auch autologe Thrombozyten anheften. Die Thrombozyten werden anschließend durch eine Komplementaktivierung und Immunphagozytose innerhalb des Gefäßes bzw. in Leber und Milz zerstört. Klinisch kommt es etwa 1 Woche nach der Transfusion zu einer ausgeprägten **Thrombozytopenie**, die zu petechialen Einblutungen und gefährlichen inneren Blutungen führen kann. Die Diagnose gelingt durch den **Nachweis thrombozytenspezifischer Antikörper** (am häufigsten: Anti-HPA-1a-Antikörper). Der Verlauf ist i. d. R. selbstlimitierend. Bei hoher Blutungsgefahr werden hochdosiert Immunglobuline intravenös verabreicht. Thrombozytentransfusionen sind wirkungslos.

Transfusions-assoziierte Graft-versus-Host-Reaktion: Bei immunkompetenten Personen werden die transfundierten Lymphozyten durch das Immunsystem des Empfängers schnell eliminiert. Bei immunsupprimierten Personen besteht die Gefahr, dass sich die Lymphozyten des Spenders in der Zirkulation ausbreiten („anwachsen") und sich gegen die Organe des Empfängers richten, da sie diese als „fremd" erkennen (Graft-versus-Host-Reaktion). Die ersten Symptome treten etwa 10 Tage nach der Transfusion auf. Die **klinische Symptomatik** ist dabei abhängig von den betroffenen Organen. Typische Symptome sind Fieber, Hepatitis (Gefahr des akuten Leberversagens), Hautexantheme, Diarrhö und eine Knochenmarkdepression mit Panzytopenie. Die Erkrankung verläuft in > 70 % der Fälle **tödlich**. Die Diagnosestellung ist äußerst aufwendig. Sie kann nur durch den Nachweis zirkulierender Spenderlymphozyten im Patientenblut gesichert werden. Voraussetzung hierfür sind eine HLA-Typisierung der zirkulierenden Lymphozyten und ein Vergleich mit den HLA-Typisierungen der Blutspender. In der Regel wird die Diagnose erst durch das Ergebnis der Autopsie bestätigt. Die wichtigste prophylaktische Maßnahme ist die **Bestrahlung der Erythrozytenkonzentrate** mit Abtötung der Leukozyten.

Transfusions-assoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI): Auslöser sind komplementaktivierende antileukozytäre HLA-Antikörper im Spenderblut, die sich gegen Granulozyten des Empfängers richten. Sie führen zu einer Granulozytensequestration in der Lungenstrombahn. Eine TRALI ist sehr selten. Klinisch verläuft die TRALI wie ein ARDS, im Vordergrund stehen die akute Dyspnoe infolge **Lungenödem** mit Entwicklung einer **respiratorischen Insuffizienz**. Zusätzlich entwickeln die Patienten Fieber. Eine TRALI kann bis zu 6 h nach der Transfusion auftreten. Im Röntgenbild der Lunge zeigen sich typischerweise bilaterale interstitielle Infiltrate. Die Diagnose wird durch die Transfusionsanamnese, die Klinik, den Nachweis einer respiratorischen Insuffizienz in der BGA und den typischen Röntgenbefund gestellt. Wichtig ist der Ausschluss eines kardiogenen Lungenödems (s. Atmungssystem S. 185). Beim Auftreten einer TRALI muss die Transfusion unterbrochen werden, die Therapie erfolgt symptomatisch mit Steroiden. Die Prognose ist gut, die meisten Patienten erholen sich im Laufe des ersten Tages.

5.2.3 Nichtimmunologische Transfusionsreaktionen

Infektionsübertragung: Das Risiko einer Infektionsübertragung konnte durch die Einführung des „Spender-Screenings" (obligat: Antikörper gegen HIV-1, -2 und Hepatitis C, Hepatitis-B-Antigen, TPHA-Test [Syphilis]) deutlich gesenkt werden. Ein 100 %iger Infektionsausschluss gelingt allerdings nicht, da frische Infektionen durch (noch) fehlende Antikörperbildung dem Screening entgehen (sog. „**diagnostische Lücke**").

MERKE Das Risiko einer Infektionsübertragung beträgt für
- Hepatitis C: 1 : 20000
- Hepatitis B: 1 : 50000
- HIV 1 : 500000.

Bakterielle Kontamination: Eine bakterielle Kontamination wird am häufigsten durch endotoxinbildende gramnegative Keime verursacht. Diese Komplikation tritt v. a. nach Transfusion von Thrombozytenkonzentraten auf, da diese bei Raumtemperatur gelagert werden. Klinische Symptome sind Fieber und Schüttelfrost, bei foudroyantem Verlauf kann sich eine Schocksymptomatik entwickeln.

Eisenüberladung: Die Gefahr einer **Hämosiderose** besteht v. a. bei **chronisch transfusionspflichtigen Patienten** (z. B. Hämoglobinopathien). Es kommt zu einer Eisenablagerung, die zunächst das retikuloendotheliale System, später auch verschiedenen Organe betrifft. Die Folge sind verschiedene Organ- und Zellfunktionsstörungen (z. B. Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Kardiomyopathie). Prophylaktisch kann das Eisen durch die Gabe von Chelatbildnern (z. B. Desferoxamin) eliminiert werden.

Volumenüberlastung: Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz können bei zu rascher oder übermäßiger Transfusion eine akute Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem entwickeln.

Massivtransfusionen: Unter einer Massivtransfusion versteht man den Ersatz von dem > 1,5-Fachen des Gesamtblutvolumens innerhalb von **24 h**. Aufgrund der häufigen Komplikationen sollte eine Massivtransfusion immer unter intensivmedizinischer Betreuung (engmaschige Kontrolle von Blutbild, Gerinnung, Elektrolyten, BGA und Säure-Base-Haushalt) stattfinden. Zu den typischen Komplikationen zählen:
- Abfall der Körperkerntemperatur (Konserven daher auf 37 °C erwärmen)
- Gerinnungsstörungen
- Elektrolytstörungen: Hypokalziämie, Hyperkaliämie
- metabolische Azidose
- ARDS und Schocklunge.

6 Grundlagen rheumatischer Erkrankungen

6.1 Allgemeines

DEFINITION Zum rheumatischen Formenkreis zählt eine Gruppe chronisch entzündlicher Systemerkrankungen, die sich am Bewegungsapparat und in unterschiedlichem Ausmaß am Bindegewebe manifestieren. Laut WHO-Definition handelt es sich um „Erkrankungen des Bindegewebes und schmerzhafte Störungen des Bewegungsapparates".

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ätiologie der meisten rheumatischen Erkrankungen ist nach wie vor ungeklärt. Meist liegt ihnen eine genetische Prädisposition zugrunde. Durch (häufig unbekannte) Auslöser kommt es zu einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems mit Entwicklung einer chronischen Entzündung. Zielstrukturen dieses Entzündungsprozesses sind unterschiedliche körpereigene Gewebe. Rheumatische Erkrankungen zählen daher zu den **Autoimmunerkrankungen.**

Einteilung: Innerhalb des rheumatischen Formenkreises werden 4 große Krankheitsgruppen unterschieden (**Tab. 6.1**).

Diagnostik:

Anamnese: Da es sich bei den rheumatischen Erkrankungen um Systemerkrankungen handelt und sich diese daher auch am gesamten Körper manifestieren können, darf sich das diagnostische Vorgehen keinesfalls nur auf den Bewegungsapparat konzentrieren. Eine interdisziplinäre Diagnostik mit allgemeiner internistischer sowie neurologischer Untersuchung ist unabdingbar.

Die wichtigste Grundlage für die Diagnosestellung liefert eine sorgfältige Anamnese, **Schmerz- und Familienanamnese** (genetische Disposition!) stehen dabei an erster Stelle.

Die Fragen bei der Schmerzanamnese umfassen die Fragen nach dem Wo (Schmerzlokalisation), dem Wie (Schmerzcharakter), dem Wann (Schmerzbeginn und -dauer) und den Begleitumständen (z. B. Infektionen, Fieber etc.).

Tab. 6.1 Einteilung des rheumatischen Formenkreises

Erkrankungsgruppe	Charakteristika
rheumatoide Arthritis	im Vordergrund steht die chronisch destruierende Synovialitis; extraartikuläre Manifestationen sind fakultativ
Spondylarthritiden	im Vordergrund stehen entzündliche Veränderungen am Achsenskelett, an den großen Gelenken und an den Sehnenansätzen (Enthesiopathien); zudem sind Manifestationen an Haut und Auge häufig
Kollagenosen	chronisch entzündliche Erkrankungen, die sich v. a. am Bindegewebe, der quergestreiften Muskulatur und an den Gefäßen abspielen; regelmäßig kommt es zu einer Mitbeteiligung innerer Organe
primäre Vaskulitiden	chronisch-entzündliche Erkrankungen, die v. a. die Gefäße betreffen; eine Mitbeteiligung des Bewegungsapparates und innerer Organe ist häufig

MERKE Nachts auftretende Schmerzen deuten auf eine Entzündung hin.

Klinische Untersuchung: Bei der Inspektion der Gelenke sollte auf Schwellungen, Rötungen, Fehlstellungen oder Deformationen geachtet werden (s. Orthopädie S. B210). Wichtig sind die Beurteilung der **Körperhaltung** (z. B. Beckenschiefstand) und die Suche nach **Haut-** und **Schleimhautveränderungen** (z. B. psoriatische Hautläsionen, Schmetterlingserythem, Petechien, Purpura, aphthöse Läsionen, Rheumaknoten, Tophi, Muskelatrophien). Palpatorisch sollte nach **Gelenkschwellungen** (Gelenkerguss, knöchernde Auftreibungen) und **lokalen Druckschmerzen** (z. B. über Gelenken, Sehnenansätzen, Triggerpunkten, Muskulatur) gefahndet werden. Unerlässlich ist eine Messung des aktiven und passiven Bewegungsausmaßes nach der **Neutral-Null-Methode** (s. Orthopädie S. B210).

Labor: Folgende Parameter gehören zur Standarddiagnostik bei V. a. eine rheumatische Erkrankung (**Tab. 6.2**):

Tab. 6.2 Laborparameter bei Verdacht auf rheumatische Erkrankungen

	Parameter	Hinweis auf
„allgemeine" Entzündungsparameter	• akute-Phase-Proteine (CRP, α_2-Globuline) • BSG • Thrombozyten	die Erhöhung dieser Parameter zeigt die Aktivität der Erkrankung an
indirekte Entzündungszeichen	• Eisen • Ferritin • Hämoglobin	mikrozytäre Entzündungsanämie (Hb und Eisen ↓, Ferritin ↑)
Immundiagnostik	Screening auf Autoantikörper (Rheumafaktor, ANA, ANCA*)	erste Hinweise auf Art der Erkrankung; bei positivem Befund erfolgt eine Differenzierung hinsichtlich ihrer Subspezifität
	Gammaglobuline, Komplementfaktoren (C3, C4, CH50)	Hypergammaglobulinämie und Erniedrigung der Komplementfaktoren zeigen eine Aktivierung des Immunsystems
genetische Marker	z. B. HLA-B27, HLA-DR4	genetische Disposition

* ANA, Screening-Autoantikörper für Kollagenosen, ANCA, Screening-Autoantikörper für primäre Vaskulitiden

- Entzündungsparameter
- immunologische Parameter und
- genetische Marker.

Bei der **Synovialanalyse** wird v. a. die Leukozytenzahl bestimmt.

- Normwert: < 200/µl
- Reizerguss: < 2000 µl
- rheumatoide Arthritis: > 2000/µl
- infektiöse Arthritis: > 20 000/µl.

Zum Nachweis oder Ausschluss einer Kristallarthropathie oder infektiösen Arthritis sollte die Synovialflüssigkeit auf Kristalle und Bakterien (Kultur, Gram-Färbung) untersucht werden.

Bildgebende Verfahren: Mithilfe des **Röntgenbilds** kann zwischen entzündlichen (arthritischen) oder degenerativen (arthrotischen) Veränderungen am Bewegungsapparat differenziert werden (**Abb. 7.2**). In der **Arthrosonografie** lassen sich periartikuläre Weichteilschwellungen, Gelenkergüsse und Früherosionen nachweisen. Die **^{99m}Technetium-Szintigrafie** dient v. a. im Frühstadium zum Nachweis entzündlicher Veränderungen, wenn das Röntgenbild noch negativ ist (**Cave:** Durch die Umbauvorgänge der Iliosakralfugen bis zum 25. Lebensjahr ist eine vermehrte Aktivität bei jungen Patienten physiologisch). CT, MRT und Angiografie kommen bei V. a. eine Beteiligung innerer Organe (insbesondere im Rahmen von Kollagenosen und Vaskulitiden) zum Einsatz.

Biopsie: Viele Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises lassen sich erst durch den Nachweis charakteristischer histologischer Veränderungen sicher diagnostizieren. Eine Biopsie sollte an dem Organ vorgenommen werden, das am stärksten von der Erkrankung betroffen ist. Um die Treffsicherheit zu erhöhen, empfiehlt es sich, Biopsate an mehreren Stellen zu entnehmen.

Differenzialdiagnosen: Tab. 6.3 zeigt die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Arthritis.

MERKE Kommt es auf dem Boden einer degenerativen Gelenkerkrankung zu akutentzündlichen Schüben, ist die Abgrenzung gegenüber der rheumatoiden Arthritis besonders schwer (sog. aktivierte Arthrose mit erhöhten Entzündungsparametern).

Therapie: Eine kausale Therapie gibt es i. d. R. nicht. Die Therapie rheumatologischer Erkrankungen erfolgt rein symptomatisch.

Die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen umfassen:

Tab. 6.3 Differenzialdiagnose der Arthritis

Arthritisform	Beispiele	Charakteristika
infektiöse Arthritiden	durch bakterielle Erreger (septische Arthritiden)	Erregernachweis im Gelenk
	virale Begleitarthritiden (z. B. Hepatitis B und C, Parvovirus B19)	Serologie
infektassoziierte Arthritiden	Lyme-Arthritis	Zeckenbiss/Erythema chronicum migrans in der Anamnese, häufig Monarthritis des Kniegelenks, Borrelien-Serologie
	reaktive Arthritiden	vorausgegangener Infekt des Gastrointestinal- bzw. Urogenitaltraktes, Reiter-Trias (Oligoarthritis, Konjunktivitis/Iritis und Urethritis)
	rheumatisches Fieber	häufig Jugendliche, Jones-Kriterien (saltatorische Oligoarthritis, Karditis, Chorea minor, subkutane Knötchen, Erythema anulare rheumaticum), erhöhter ASL-Titer
Arthritiden im Rahmen entzündlicher Systemerkrankungen	rheumatoide Arthritis	symmetrische Polyarthritis, Rheumafaktor, CCP-Antikörper
	Spondylarthritiden	Oligoarthritis, Sakroiliitis, Spondylitis, Enthesiopathien, HLA-B27
	Kollagenosen	nichtdestruierende Arthritis, bunte Klinik der Grunderkrankung, ANA-Nachweis und weitere Autoantikörper
	Vaskulitiden	nichtdestruierende Arthritis, bunte Klinik der Grunderkrankung, ANCA-Nachweis
	Löfgren-Syndrom	Trias: Fieber, Erythema nodosum, Sprunggelenksarthritis, bihiliäre Lymphadenopathie, ACE-Erhöhung
Stoffwechsel-bedingte Arthropathien (Kristallarthropathien)	Gichtarthopathie	Podagra, Auslöser durch fetthaltiges Essen, oder Alkoholgenuss, Hyperurikämie, häufig weitere Symptome eines metabolischen Syndroms
	Chondrokalzinose	häufig Monarthritis, Nachweis von Kalziumpyrophosphatkristallen im Gelenkpunktat
	Arthropathien im Rahmen einer Hämochromatose	Befall des MCP-II und -III, Eisenablagerung in verschiedenen Organen mit entsprechenden Funktionsstörungen (z. B. Diabetes mellitus, Kardiomyopathie), erhöhtes Serumferritin
degenerative Gelenkerkrankungen	Arthrose	höheres Alter, typisch ist ein Befall der DIP und des Daumengrundgelenks, kein Rheumafaktor

- eine **Entzündungshemmung** im akuten Schub zur Schmerzlinderung und Gewebeprotektion (v. a. NSAR und Steroide),
- eine aktivitätsadaptierte **Suppression** des **Immunsystems** durch Immunsuppressiva (v. a. Sulfasalazin, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid und Biologicals) und eine
- begleitende Physiotherapie und **physikalische Maßnahmen** zur Verbesserung der Gelenkfunktion, Vermeidung von Muskelatrophien und Bewegungseinschränkungen.

7 Rheumatoide Arthritis (RA)

7.1 Grundlagen

Synonym: chronische Polyarthritis (cP)

DEFINITION Chronisch entzündliche Systemerkrankung, die sich vorwiegend an der Gelenkschleimhaut abspielt. Basierend auf einer chronisch-destruierenden Synovialitis kommt es zu einer progredienten Zerstörung der Gelenkstrukturen. Fakultativ treten dabei extraartikuläre Organmanifestationen auf.

Epidemiologie: Betroffen sind etwa 1–2 % der Gesamtbevölkerung. Die RA ist eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters (4.–6. Lebensjahrzehnt). Frauen sind etwa viermal häufiger betroffen als Männer.

Ätiopathogenese: Die genaue Ursache der RA ist unbekannt, eine genetische Prädisposition scheint wahrscheinlich. 70 % der Patienten sind Träger des MHC-II-Genprodukts HLA-DR4 (Prävalenz in der Gesamtbevölkerung ca. 30 %). Diese Patienten haben ein 5-fach erhöhtes relatives Risiko, im Laufe ihres Lebens eine RA zu entwickeln.

Typisch für das MHC-II-Genprodukt HLA-DR4 ist ein ausgeprägter Polymorphismus. Interessanterweise zeigen aber nur 3 der insgesamt 11 Allele des HLA-DR-4-Haplotyps (HLA-DRB1*0401, *0404, *0408) eine Assoziation mit der rheumatoiden Arthritis. Diese 3 Allele des DRB1-Gens weisen in einem Abschnitt mit einer üblicherweise besonders variablen Molekülsequenz eine große Ähnlichkeit auf („**shared epitope**"). Der Nachweis dieses „shared epitope" ist prognostisch relevant: Patienten mit mehr als einem Allel leiden häufig unter einem besonders aggressiven Krankheitsverlauf.

PATHO

Die RA beginnt mit der Invasion von Lymphozyten und Makrophagen in Synovialis und Knorpel. Die Produktion proinflammatorischer Zytokine (v. a. TNFα, IL-1, IL-6), Immunglobuline und Autoantikörper (**Rheumafaktor**, S. 449) führt zur Aktivierung des Komplementsystems und zur Einwanderung von Granulozyten. Diese sezernieren weitere Entzündungsmediatoren und sind durch die Freisetzung von knorpelaggressiven Enzymen (z. B. Kollagenase, Elastase) und Sauerstoffradikalen an der Zerstörung des Gelenkknorpels beteiligt. Gemeinsam mit makrophagenähnlichen Typ-A-Synovialzellen phagozytieren sie die rheumafaktor-haltigen Immunkomplexe (daher der Ausdruck Rhagozyten). Die Invasion makrophagenähnlicher Typ-A-Synovialzellen, die Proliferation fibroblastenähnlicher Typ-B- Synovialzellen und die starke Vaskularisation der Synovialmembran führen zu einer Verdickung der Synovialmembran (= **Pannusgewebe**), die den Knorpel überwächst und somit ebenfalls zu dessen Zerstörung beiträgt.

7.2 Klinik und Verlauf

Symptome am Bewegungsapparat: Der Beginn der RA ist typischerweise schleichend, die Patienten leiden zunächst häufig unter den uncharakteristischen Begleitsymptomen, die im Rahmen der systemischen Reaktion auftreten (Abgeschlagenheit, vermehrte Müdigkeit, subfebrile Temperaturen, Gewichtsabnahme und erhöhte Schweißneigung). Ein klassischer Befund ist die sog. „**Morgensteifigkeit**" (eine besonders am Morgen ausgeprägte und im Tagesverlauf nachlassende Steife im Bereich der Finger und Vorfüße).

Die Entwicklung und Lokalisation der entzündlichen Gelenkbeteiligung ist sehr charakteristisch: Sie beginnt als **symmetrische Arthritis** an den **kleinen Gelenken** von **Händen** und **Füßen**. Befallen sind v. a. die **Fingergrundgelenke**, seltener die Mittelgelenke und praktisch nie die Endgelenke (**Abb. 7.1**). Begleitend können Tendovaginitiden der langen Fingerstrecker auftreten.

MERKE Charakteristisch für die rheumatoide Arthritis ist das symmetrische Befallsmuster.

Im weiteren Verlauf kommt es zur Beteiligung der größeren Gelenke (Sprung-, Knie-, Hüft-, Hand-, Ellenbogen- und Schultergelenke). Auch Halswirbelsäule und Kiefergelenke können in den Prozess einbezogen werden. Anders als bei den Spondylarthritiden (S. 452) ist das übrige Achsenskelett bei der RA nur äußerst selten betroffen. Im **akuten Schub** sind die betroffenen Gelenke geschwollen, gerötet, überwärmt und druckschmerzhaft; durch eine gesteigerte Bildung von Synovialflüssigkeit lassen sich Gelenkergüsse nachweisen (typisch: tanzende Patella bei Kniegelenkserguss). Charakteristisch für die Arthritis sind v. a. bei Bewegung auftretende **Schmerzen**. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommt es durch die progrediente Zerstörung der Gelenkstrukturen zu **Funktionseinbußen** mit Beuge- und Streckdefiziten sowie **Fehlstellungen**. Typische Befunde sind eine herabgesetzte Griffstärke sowie die Unfähigkeit zum Faustschluss; im

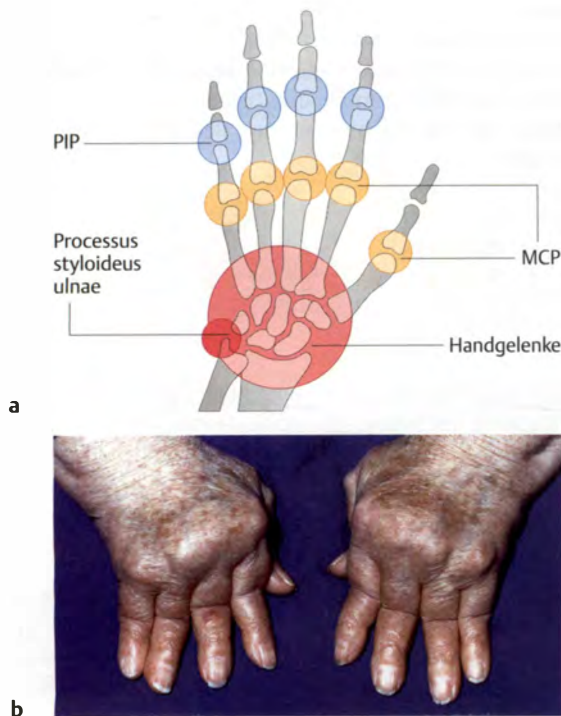


Abb. 7.1 **Rheumatoide Arthritis. a** Typisches Befallsmuster. **b** Klassischer klinischer Befund mit Schmerzen und Fehlstellung. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Tab. 7.1 Extraartikuläre Manifestationen der RA

Manifestationsort	Manifestationsform
Mesenchym	**Rheumaknoten**: Auftreten v. a. an druckbelasteten Stellen wie Sehnen und subkutan, auch an inneren Organen, z. B. Lunge, Herz, Milz
Lymphsystem und Milz	Splenomegalie, Lymphadenopathie
Haut	Atrophie, (vaskulitische) Ulzera
Herz	Perikarditis, Myokarditis
Lunge	Pleuritis, Lungenfibrose
Auge	Keratokonjunktivitis sicca, Episkleritis, Hornhautulzera
Niere	Glomerulopathie (selten)
Nervensystem	Neuropathie, vaskulitisch bzw. mechanisch bedingt (Karpaltunnelsyndrom: durch Weichteilschwellung und Fibrosierung komprimierter N. medianus)
Gefäße	rheumatoide (Immunkomplex-)Vaskulitis (unterschiedliche Ausprägung): • nichtnekrotisierende Vaskulitis (Befall kleiner Endarterien, periunguale Mikronekrosen) • nekrotisierende Vaskulitis (bei maligner RA) mit Beteiligung der Hautgefäße (Purpura, Ulzera), der Vasa vasorum (symmetrische Polyneuropathie), der Koronarien (Myokarditis, Myokardinfarkt), der Hirngefäße (Herdenzephalitis, Apoplex) und pulmonaler Gefäße (fibrosierende Alveolitis)

schlimmsten Fall kann die Wirbelsäule komplett verknöchern. Der eingeschränkte Gelenkgebrauch führt zudem zu einer Atrophie der benachbarten Muskulatur, insbesondere des Daumenballens. Klassische Fehlstellungen sind:

- **Schwanenhalsdeformität**: überstrecktes PIP, gebeugtes DIP
- **Knopflochdeformität**: gebeugtes PIP, überstrecktes DIP
- **Ulnardeviation** der Fingergrundgelenke
- **Krallen-** und/oder **Hammerzehen**: Abweichen der Zehen nach lateral und kranial.

Extraartikuläre Symptome: Eine extraartikuläre Organmanifestation ist bei der RA nicht die Regel. Mögliche Manifestationen zeigt **Tab. 7.1**.

Komplikationen: Ist die Halswirbelsäule befallen, kann sich eine Instabilität im Atlantookziptalgelenk entwickeln. Klinisch macht sich diese **atlantoaxiale Subluxation** durch Schmerzen, die nach okzipital ausstrahlen, und neurologische Symptome wie Parästhesien, Paresen im Bereich der Hände, Gangunsicherheit und Harninkontinenz bemerkbar.

MERKE Liegt eine Arrosion des Dens axis vor, besteht bei einer Überstreckung der HWS (z. B. im Rahmen einer Intubationsnarkose) die Gefahr eines Densabrisses mit einer hohen Querschnittslähmung.

Im Rahmen der rheumatoiden **nekrotisierenden Vaskulitis** kann es zu vital bedrohlichen Komplikationen kommen. Hierzu gehören:

- vaskulitische Myokarditis und die Koronariitis mit Herzinfarkt
- vaskulitische Herdenzephalitis und der Apoplex
- fibrosierende Alveolitis.

Wie bei allen chronischen Entzündungserkrankungen kann sich eine sekundäre Amyloidose vom AA-Typ (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 349) entwickeln.

Besondere Verlaufsformen: Morbus Felty und Still-Syndrom zeichnen sich durch ihre starke extraartikuläre Beteiligung aus:

- **Morbus Felty:** Die Arthritis geht mit einer Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Granulozytopenie, leukopeniebedingter Infektanfälligkeit, Fieber und Polyserositis einher. Im Labor finden sich typischerweise ein positiver Rheumafaktor, granulozytenspezifische ANA (GS-ANA), pANCA und Antikörper gegen G-CSF.

MERKE Typische **Trias** des **Felty-Syndroms**: seropositive Arthritis, Splenomegalie, Granulozytopenie!

- **Still-Syndrom:** Bei Erwachsenen („adultes" Still-Syndrom) selten; bei Jugendlichen häufiger („juveniles" Still-Syndrom; s. Pädiatrie S. B537). Klinisch imponieren eine Polyarthritis in Kombination mit starker extraartikulärer Beteiligung. Typische Befunde sind Fieber, stammbetontes Exanthem, Polyserositis (Pleura,

Perikard), Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie. Im Labor findet sich typischerweise eine Leukozytose, Rheumafaktor und ANA/ANCA sind negativ.

Atypische Verlaufsformen zeigen:

- **Late-Onset-RA (LORA):** Sie beginnt nach dem 60. Lebensjahr (häufig akut); Männer erkranken ebenso häufig wie Frauen. Die Erkrankung präsentiert sich als Mono- oder Oligoarthritis (häufig Schulterbereich). Wichtige Differenzialdiagnosen sind: Polymyalgia rheumatica (S. 474), aktivierte Arthrose. Der Verlauf ist i. d. R. aggressiv.
- **maligne RA:** Sie zeichnet sich durch eine rasch progrediente Gelenkzerstörung und das Auftreten einer rheumatoiden Vaskulitis (s. o.) aus. Die Entzündungsparameter sind stark erhöht und der Rheumafaktor sehr hochtitrig.
- **juvenile idiopathische Arthritis:** s. Pädiatrie S. B537.

7.3 Diagnostik

Zur Klassifikation der RA hat das American College of Rheumatology (ACR) 7 Kriterien formuliert, wobei für die Diagnosestellung „rheumatoide Arthritis" mindestens 4 dieser Kriterien nachweisbar sein müssen:

- Morgensteifigkeit über mindestens eine Stunde
- Arthritis an 3 oder mehr Gelenkgruppen (Nachweis durch Weichteilschwellung oder Erguss)
- Arthritis der Hand- und/oder Fingergelenke (Nachweis durch Weichteilschwellung oder Erguss)
- symmetrische Schwellung
- Nachweis des Rheumafaktors
- subkutane Rheumaknoten
- typische Röntgenveränderungen (s. u.).

Klinische Symptome müssen mindestens 6 Wochen lang bestehen. Darüber hinaus klagen die Patienten über Schmerzen, wenn die Finger- und Zehengrundgelenke von seitlich komprimiert werden – wie beim normalen Händedruck (Gaenslen-Zeichen).

Labor: Mithilfe der Entzündungsparameter (**Tab. 6.2**) kann die Krankheitsaktivität erfasst werden. Klassischer immunologischer Parameter der RA sind IgM-Antikörper, die sich gegen das Fc-Fragemt von IgG richten (sog. „**Rheumafaktoren**"). Sind sie nachweisbar (ca. 75 % der Patienten), spricht man von einer **seropositiven RA**, liegt hingegen kein Rheumafaktor vor, von **seronegativer RA**. Der spezifischste Immunmarker für die RA sind Autoantikörper gegen zyklisch zitrulliniertes Peptid (**CCP**), die bereits bei 50 % der Erkrankten in der Frühphase nachweisbar sind.

> MERKE Der klassische **Rheumafaktor** lässt sich **auch bei anderen Immunerkrankungen** (Sjögren-Syndrom, SLE, Autoimmunhepatitis, Sarkoidose), chronischen Infektionserkrankungen (Leishmaniose, Lepra, Endokarditis) und selten auch bei Gesunden im höheren Lebensalter nachweisen.

Die Analyse der Synovialflüssigkeit zeigt bei der RA einen **sterilen Erguss** mit einer Leukozytose (> 2000/ml) und Nachweis von Komplementfaktoren, Rheumafaktor und Rhagozyten.

Zur Abschätzung der Prognose wird die molekularbiologische Bestimmung des „shared epitope" (S. 447) durchgeführt.

RADIO

Bildgebende Verfahren: Bei der bildgebenden Diagnostik der RA hat in den letzten Jahren die **Arthrosonografie** an Bedeutung gewonnen. Mit dieser einfachen Untersuchungsmethode können Gelenkergüsse, Pannusgewebe und Früherosionen nachgewiesen werden. Für die Diagnostik spielt die dorsopalmare Aufnahme beider Hände eine wesentliche Rolle. Das **Röntgenbild** zeigt im **Frühstadium** der RA speziell an den Fingergrund- bzw. Handgelenken spezifische Veränderungen: eine Zerstörung der Grenzlamelle, eine gelenknahe Osteoporose und die periartikuläre Weichteilschwellung (**Abb. 7.2**). Mit **Fortschreiten der Erkrankung** kommt es nach einigen Monaten durch den Knorpelabbau zu einer konzentrischen Gelenk-



Abb. 7.2 **Röntgenologischer Befund bei rheumatoider Arthritis.** Der Gelenkspalt ist verschmälert, gelenknah bestehen osteoporotische Veränderungen (Pfeile). Die Gelenkflächen der Interphalangealgelenke der beiden Daumen sind destruiert, rechts findet sich eine Subluxationsstellung. Eine Ulnardeviation ist insbesondere am rechten kleinen Finger erkennbar. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

spaltverschmälerung. Mit der Destruktion des Knochens treten ossäre Arrosionen, Usuren an den Rändern der Gelenkflächen und Pseudozysten auf. Im Endstadium zeigen sich Fehlstellungen, eine sekundäre Arthrose und Ankylosen.

Gerade zu Beginn der RA können röntgenologische Zeichen fehlen. Hier kommt die **Szintigrafie** zum Einsatz, die Entzündungsherde durch eine Mehranreicherung von Radionukliden anzeigt. **CT und MRT** werden ausschließlich bei speziellen Fragestellungen, wie z. B. der Dislokation des Dens axis, eingesetzt.

PATHO

Histologie: Charakteristische histologische Befunde zeigen sich an der Synovia und im Bereich von Rheumaknoten:

- **Synovia:** Histologisch zeigt sich die RA als **proliferierende Synovialitis**. Die normalerweise ein- bis zweischichtige Synovialmembran aus Typ-A- und Typ-B-Synovialzellen ist hyperplastisch und verbreitert. Durch Ausbildung ödematöser, gefäßreicher Zotten entsteht das typische **Pannusgewebe**. Eventuell lassen sich **Fibrinablagerungen** und eine **fibrinoide Nekrose** der Synovialis nachweisen. Während im akuten Erkrankungsstadium v. a. Granulozyten das histologische Bild dominieren, finden sich im chronischen Stadium Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Fibroblasten.
- **Rheumaknoten:** Subkutane Rheumaknoten zeigen histologisch eine typische Dreischichtung: Im Zentrum des Knotens zeigt sich eine fibrinoide Kollagenfasernekrose, die wallförmig von palisadenartig angeordneten Epitheloidzellen (Histiozyten) umgeben wird (**Abb. 7.3**). In der Peripherie finden sich Plasmazellen, Fibroblasten und Makrophagen, die durch einen lockeren Bindegewebssaum von der Umgebung abgegrenzt werden.

7.4 Therapie und Prognose

Eine kausale Therapie der RA gibt es nicht. Ziel der Therapie ist es, die Entzündung zu unterdrücken und den Entzündungsprozess aufzuhalten, um Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und die progrediente Gelenkzerstörung zu vermeiden.

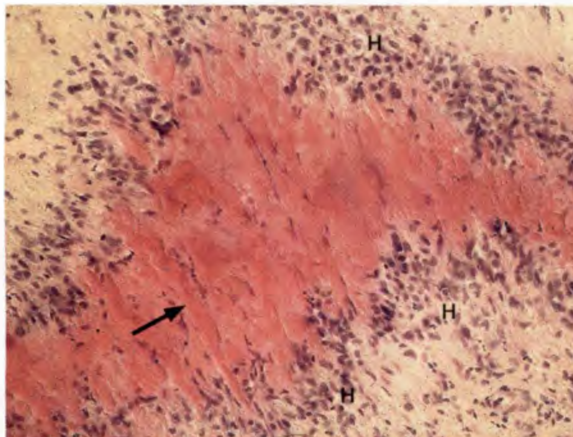


Abb. 7.3 Subkutaner Rheumaknoten mit fibrinoider Kollagenfasernekrose und palisadenartig angeordneten Epitheloidzellen. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

PHARMA

Systemische Pharmakotherapie: Im akuten Schub wird die Gelenkentzündung symptomatisch mit **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR) behandelt. Bei Bedarf können zusätzlich **Glukokortikoide** eingesetzt werden. Sobald die Diagnose „rheumatoide Arthritis" feststeht, muss mit einer effizienten Langzeittherapie begonnen werden, da die RA gerade in den ersten Jahren besonders aggressiv verläuft. Hierfür werden die sog. **Basistherapeutika** eingesetzt (Disease-modifying antirheumatic Drugs, DMARD). Diese können den destruierenden Gelenkprozess verlangsamen oder ggf. aufhalten und erlauben langfristig eine Senkung der Steroiddosis („steroideinsparende Basistherapie") – stellen jedoch keine wirkliche kausale Therapiemaßnahme dar. Es handelt sich i. d. R. um eine **Langzeittherapie**, die auf einem einfachen, **aktivitätsadaptierten Stufenkonzept** basiert (**Tab. 7.2**). Folgende Grundsätze sollten dabei beachtet werden:

- Die Einstellung erfolgt immer überlappend zur Akuttherapie mit NSAR und Steroiden, da ihre Wirkung i. d. R. erst nach 2–3 Monaten einsetzt (Ausnahme: Methotrexat s. u.).
- Mit Nachlassen des akuten Entzündungsprozesses bzw. Greifen der parallel begonnenen (steroideinsparenden) Basistherapie kann die Steroiddosis langsam unter die Cushing-Schwellendosis von 7,5 mg/d gesenkt werden. Eine Low-Dose-Steroidtherapie (1–3 mg Prednisolon/d) hat sich in vielen Fällen als sehr effektiv erwiesen.
- Initial wird immer eine Monotherapie gewählt. Die Auswahl der Basistherapeutika richtet sich dabei nach der Aktivität. Zu den Basistherapeutika gehören Methotrexat (Goldstandard), Leflunomid, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Anakinra und TNFα-An-

Tab. 7.2 Stufenschema zur Langzeittherapie der RA

Krankheitsaktivität	Medikament
initiale Monotherapie	
milder, nichterosiver Verlauf	• Sulfasalazin • alternativ: Hydroxychloroquin
aktiv, erosiver Verlauf	Methotrexat (MTX); alternativ: Leflunomid
***Kombinationstherapie* (Beispiele)**	
klassische Kombinationstherapie	MTX + Hydroxychloroquin + Sulfasalazin
Kombination mit Biologicals	MTX + • **Etanercept** (löslicher TNFα-Rezeptor-Antagonist) • Infliximab, Adalimumab (monoklonaler TNFα-Antikörper) • Abetacept (CTLA-4Ig) • Rituximab (CD 20-Antikörper)
Besonderheiten	
schwere systemische Manifestationen (insbesondere rheumatoide Vaskulitis)	Cyclophosphamid + Steroide

tagonisten. Führt die **Monotherapie** mit **Methotrexat** (initial 7,5–15 mg/Woche p.o. oder parenteral, Erhöhung nach Bedarf auf bis zu 30 mg/Woche) nicht zum gewünschten Ergebnis bzw. ist auch seine Alternative Leflunomid unwirksam, kann eine **Kombination** mit anderen **konventionellen Basistherapeutika** versucht werden. Dauert die Krankheitsaktivität 3–6 Monate nach der Therapieumstellung weiter an, wird MTX mit den sog. **Biologicals**, in erster Linie TNFα-Antagonisten wie Etanercept, kombiniert. Alternativen zu TNFα-Antagonisten sind Rituximab und Abetacept. Biologicals sind gut verträglich, aber sehr teuer.

MERKE Methotrexat gilt heute als Mittel der Wahl bei der aktiven rheumatoiden Arthritis mit mäßig bis hoher Krankheitsaktivität.

Lokale Pharmakotherapie: Eine lokale Pharmakotherapie ist v.a. bei mono- und oligoartikulärem Gelenkbefall mit hoher Aktivität indiziert.

- **intraartikuläre Steroidinjektionen:** Unbedingt auf steriles Vorgehen achten, da ansonsten die Gefahr einer iatrogenen, infektiösen Arthritis (s. Orthopädie S. B227) besteht.
- **Radiosynoviorthese:** Durch Injektion von Radionukliden (Yttrium, Rhenium) in das entzündete Gelenk kommt es zu einer Verödung der Synovia.

Als Begleittherapie sind **physikalische** (z.B. Kryotherapie zur Entzündungshemmung) und **physiotherapeutische** Maßnahmen (z.B. Bewegungs- und Ergotherapie) unerlässlich, um eine Funktionseinbuße durch mangelnde Bewegung zu verhindern.

MERKE Während des akuten Schubs sollten die Gelenke in Funktionsstellung (s. Orthopäde S. B211) ruhiggestellt werden. Im Intervall steht die Bewegungsübung im Vordergrund!

Bleiben pharmakotherapeutische Maßnahmen ohne Erfolg, können interventionelle und chirurgische Eingriffe indiziert sein. Hierzu zählen die Spaltung des Retinaculum flexorum bei Karpaltunnelsyndrom, die Synovektomie und der prothetische Gelenkersatz.

Prognose: Die rheumatoide Arthritis verläuft i.d.R. chronisch-progredient. Phasen hoher Krankheitsaktivität („akute Schübe") wechseln mit Remissionsphasen ab. Einige Patienten zeigen einen milden Verlauf, bei dem es nach einigen Schüben zu einer kompletten Remission kommen kann. Prognostisch ungünstige Faktoren sind ein multiartikulärer Befall, die rheumatoide Vaskulitis, massiv erhöhte Entzündungsparameter, ein hochtitriger Rheumafaktor und der molekularbiologische Nachweis des „shared epitope".

8 Spondylarthritiden (SPA)

8.1 Grundlagen

DEFINITION Unter dem Oberbegriff Spondylarthritiden werden unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefasst, die mit einem entzündlichen Befall des Achsenskeletts und/oder peripherer Gelenke einhergehen.

Einteilung Zu den Spondylarthritiden gehören:
- ankylosierende Spondylitis (S. 452)
- reaktive Arthritis (S. 454)
- Psoriasisarthritis (S. 456)
- enteropathisch assoziierten Arthritiden (S. 457)
- SAPHO-Syndrom (S. 457)
- juvenile Oligoarthritis Typ II (s. Pädiatrie S. B537).

Ätiologie: Die Ätiologie ist unbekannt. Exogene Faktoren bei bestehender genetischer Disposition werden als Ursache vermutet. Hinweis auf die genetische Komponente ist die starke Assoziation mit dem immungenetischen Marker **HLA-B27** (HLA-B befindet sich auf Chromosom 6). Typische serologische Marker fehlen, insbesondere lässt sich kein Rheumafaktor nachweisen (= **seronegative SPA**).

MERKE Die Assoziation mit dem HLA-B27-Merkmal ist bei den einzelnen klinischen Entitäten unterschiedlich stark.

Die **stärkste Assoziation** besteht zwischen dem klinischen Bild der **Spondylarthritis** und HLA-B27 (90 % der Patienten mit ankylosierender Spondylitis sind HLA-B27-positiv, s. u.), bei den anderen Krankheitsbildern ist diese deutlich schwächer (z. B. reaktive Arthritis und Psoriasisarthritis). Lässt sich bei Patienten ein Befall der Wirbelsäule nachweisen (HLA-B27 meist positiv), besteht ein erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf das Vollbild einer ankylosierenden Spondylitis zu entwickeln.

Klinik: Die klinischen Leitsymptome sind die **Spondylarthritis** und/oder **Sakroiliitis**, eine **asymmetrische Oligoarthritis** v. a. der unteren Extremität und entzündliche Veränderungen der Sehnenansätze (**Enthesiopathien**).

Tab. 8.1 **Europäische Klassifikationskriterien der Spondylarthritiden**

Kategorie	Kriterien
1	• entzündlicher Rückenschmerz (Charakteristika: Besserung bei Bewegung, nächtliche Verstärkung, Beginn vor dem 40. Lebensjahr, Dauer über 3 Monate) • asymmetrische Arthritis (v. a. der unteren Extremität)
2	• positive Familienanamnese für Spondylarthritiden • chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, Morbus Whipple) • Enthesiopathien • radiologischer Nachweis einer Sakroiliitis (**Tab. 8.3**)

Häufig sind auch die Augen in Form einer Iritis bzw. Iridozyklitis betroffen.

Diagnostik: Die europäischen Klassifikationskriterien fassen die typischen Charakteristika der Spondylarthritiden zusammen (**Tab. 8.1**). Die Diagnose kann gestellt werden, wenn jeweils ein Kriterium aus der Kategorie 1 und eines aus Kategorie 2 vorliegt. Ausnahme: Der Nachweis einer bilateralen Sakroiliitis beweist das Vorliegen einer SPA.

8.2 Ankylosierende Spondylitis (ASP)

Synonym: Spondylitis ankylosans, Morbus Bechterew

DEFINITION Chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die typischerweise mit destruierenden und proliferierenden Veränderungen am Achsenskelett (**Spondylitis**) und den Iliosakralgelenken (**Sakroiliitis**) einhergeht. Im Endstadium führt sie zu einer Ankylosierung der Wirbelsäule mit deutlicher Bewegungseinschränkung.

Epidemiologie: Von der ASP sind etwa 0,5 % der Bevölkerung betroffen. Männer erkranken etwa 4-mal häufiger als Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Ätiologie: Die Ätiologie ist unbekannt. Der Erkrankung liegt eine genetische Prädisposition zugrunde, 90 % der Patienten sind HLA-B27-positiv (im Vergleich: In der gesunden Bevölkerung beträgt die Häufigkeit des HLA-B27-Merkmals ca. 7 %). Es wird angenommen, dass sich die ASP bei diesen Patienten in Zusammenhang mit verschiedenen exogenen Auslösern (z. B. Infektionen) entwickelt. Bei einigen Patienten entwickelt sich die ankylosierende Spondylitis im Spätverlauf einer HLA-B27-positiven reaktiven Arthritis oder Psoriasisarthritis.

Klinik: Das typische Leitsymptom der ASP ist der **tiefsitzende Rückenschmerz**, der durch entzündliche Veränderungen der Iliosakralgelenke (Sakroiliitis) entsteht.

MERKE Der tiefsitzende Kreuzschmerz, der nachts in Ruhe auftritt und sich im Tagesverlauf bei Bewegung bessert, ist charakteristisch für die ASP.

Die Schmerzen können ähnlich wie bei der Ischialgie bis in die Kniekehlen und Beine ausstrahlen. Die Beteiligung des Achsenskeletts äußert sich klinisch als Spondylitis. Durch die entzündlichen Veränderungen der Intervertebralgelenke und des Bandapparates kommt es zu Schmerzen und Bewegungseinschränkungen im Bereich der Wirbelsäule. Zu Beginn ist i. d. R. der thorakolumbale Übergang betroffen, im weiteren Krankheitsverlauf kön-

nen diese Veränderungen aber auch auf Brust- und Halswirbelsäule übergreifen.

Etwa ⅓ der Patienten leidet zusätzlich an einer **peripheren Mon-** oder **Oligoarthritis**, die sich v.a. an der unteren Extremität bemerkbar macht. Besonders häufig sind das Hüft- und Kniegelenk betroffen.

Extraartikuläre Symptome kommen bei etwa 15% der Patienten vor. Betroffen sind v.a. die Augen (Iridozyklitis), die Aorta (Aortitis mit Gefahr der Klappeninsuffizienz) und das Herz (Kardiomyopathie). Es besteht zudem eine Assoziation mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Entzündungen der Sehnenansätze (**Enthesiopathien**) manifestieren sich in erster Linie durch Schmerzen am Fersenbein (Kalkaneodynie), aber auch parasternal oder am Sitzbein.

Komplikationen: Durch die entzündlichen Veränderungen am Achsenskelett kommt es zu einer zunehmenden **Ankylosierung** mit progredienter **Bewegungseinschränkung**. Im Endstadium entsteht eine fixierte Fehlhaltung der Wirbelsäule mit Hyperkyphose im Brustbereich und Hyperlordose im Halsbereich. Die Bewegungsfähigkeit der Wirbelsäule ist komplett eingeschränkt. Bei Befall des knöchernen Thorax sind dessen Exkursionen während der Atmung behindert. Ist auch das atlantookzipitale Gelenk betroffen, kann es zu neurologischen Störungen kommen. In seltenen Fällen entwickelt sich eine Amyloidose.

Diagnostik: Zur Einordnung der ankylosierenden Spondylitis in die Gruppe der Spondylarthritiden dienen die ESSG-Kriterien (**Tab. 8.1**). Entscheidend für die Diagnose einer ASP ist der Nachweis der Spondylitis mit Bewegungseinschränkungen im Bereich Wirbelsäule und/oder einer Sakroiliitis. Hierfür stehen verschiedene klinische Untersuchungen zur Verfügung (s. auch **Tab. 8.2**).

- Hinweise auf eine Sakroiliitis bieten der lokale Klopfschmerz über der Wirbelsäule und der **positive Mennell-Griff**.
- Der Nachweis einer Spondylitis gelingt durch den klinischen Nachweis einer eingeschränkten Beuge- und Streckfunktion der Wirbelsäule. Mithilfe des **Schober-** und **Ott-Zeichens** bzw. der Messung des **Finger-Boden-Abstandes** wird die Rumpfbeugung beurteilt. Durch die Bestimmung des Hinterkopf-Wand bzw. Kinn-Sternum-Abstandes lassen sich Reklination und Inklination der Halswirbelsäule beurteilen. Eine eingeschränkte Brustatmung kann durch Messung der Thoraxumfangsdifferenz zwischen Ex- und Inspiration nachgewiesen werden. Näheres s. Orthopädie S. B241.

Im **Labor** zeigt sich während eines akuten Schubes eine mäßige Erhöhung der Entzündungsparameter. In der Regel finden sich unveränderte Konzentrationen der alkalischen Phosphatase sowie von Kalzium oder Phosphat. Spezifische serologische Marker für die ankylosierende Spondylitis existieren nicht. Der Nachweis des immungenetischen Merkmals HLA-B27 – vorhanden in 90–95% der Fälle – stützt die Diagnose, beweist sie allerdings nicht.

MERKE Der Nachweis von **HLA-B27** sichert die Diagnose einer Spondylitis ankylosans nicht, macht diese bei entsprechender klinischer Symptomatik jedoch wahrscheinlich.

Die bildgebende Diagnostik nimmt einen wichtigen Stellenwert in der Diagnosefindung der ASP ein. Im **Röntgenbild** des Beckens gelingt der Nachweis der Sakroiliitis (Einteilung in 4 Stadien, **Tab. 8.3**). Der zeitliche Verlauf der röntgenologisch fassbaren Veränderungen ist in **Abb. 8.1** dargestellt. Spondylitis und Spondylarthritis zeigen sich durch Appositionen an den Wirbelkörpern (**Syndesmophyten**), die benachbarte Wirbel überbrücken und Verknöcherungen der Intervertebralgelenke (**Ankylosierungen**) hervorrufen können. Durch sklerosierende Prozesse an den Wirbelkörpern und -kanten kommt es zum Phänomen der „glänzenden Ecken“ sowie zur Entstehung von Kastenwirbeln (Begradigung der ventralen Wirbelkörperbegrenzung) bzw. deformierten Tonnenwirbeln. Im Endstadium imponiert die versteifte Wirbelsäule durch Verkalkungen des Bandapparates wie ein **Bambusstab** (**Abb. 8.2**). An den Fersen zeigt sich die Verkalkung der Sehnenansätze als „Fersensporn“. Die MRT-Aufnahme ist Goldstandard in der Früherkennung.

RADIO

Tab. 8.2 Klinische Zeichen bei ankylosierender Spondylitis

Test	positiv bei	Hinweis auf
Mennell-Griff	Kreuzschmerzen bei Scherungsbewegungen der Iliosakralgelenke	Sakroiliitis
Schober-Zeichen	Vergrößerung der Messstrecke zwischen 5. LWK und einem Punkt 10 cm kranial davon > 4 cm bei Rumpfbeugung	Spondylitis mit eingeschränkter Beuge- und Streckfunktion der Wirbelsäule
Ott-Zeichen	Vergrößerung der Messstrecke zwischen 7. HWK und einem Punkt 30 cm kaudal davon > 2 cm bei Rumpfbeugung	
Messung von • Finger-Boden-Abstand • Hinterkopf-Wand-Abstand • Kinn-Sternum-Abstand • der Thoraxumfangsdifferenz zwischen Ex- und Inspiration	jeder Wert über 0 cm	

Tab. 8.3 Radiologische Zeichen der Sakroiliitis

Stadium	radiologische Zeichen
1	verwaschener Gelenkspalt, (Pseudo-)Erweiterung des Gelenkspalts, leichte subchondrale Sklerosierung
2	unregelmäßige Gelenkspalterweiterungen, ausgeprägte subchondrale Sklerosierung, Erosionen (typisches „Perlschnurbild", „buntes Bild")
3	Verschmälerung oder Einengung des Gelenkspalts, Erosionen, subchondrale Sklerosierungen, partielle Ankylosierung
4	totale Ankylosierung

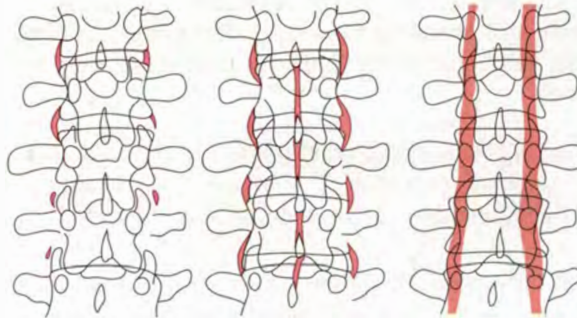


Abb. 8.1 Erkrankungsverlauf bei Morbus Bechterew. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

MERKE Charakteristisch für die Sakroiliitis ist das Nebeneinander von destruierenden und proliferativen Veränderungen im Röntgenbild, die zum Begriff **„Perlschnurbild"** bzw. **„buntes Bild"** geführt haben.

Differenzialdiagnosen: Der entzündliche Rückenschmerz der ASP muss von anderen Formen des Rückenschmerzes abgegrenzt werden.

- **Bandscheibenvorfall:** Verstärkung der Schmerzen beim Pressen/Husten (am häufigsten: thorakolumbal mit Ausstrahlung ins Bein), evtl. zusätzliches Auftreten von Paresen, Sensibilitätsstörungen, Reflexabschwächung. Symptome äußern sich im Bereich der betroffenen Wurzel (häufig L 5/S 1).
- **Spinalkanalstenose:** intermittierende Schmerzen in den Beinen, Besserung im Sitzen; selten zusätzliches Auftreten von Paresen und Sensibilitätsstörungen.
- **infektiöse Spondylitiden:** erhöhte Entzündungsparameter, Erregernachweis.
- **Wirbelsäulenmetastasen:** ausgeprägte B-Symptomatik, Symptome des Primärtumors.
- Eine wichtige radiologische Differenzialdiagnose ist die nichtentzündliche Spondylitis hyperostotica (**Morbus Forestier**). Für Näheres s. Orthopädie S. B 241.

Therapie: Das wesentliche therapeutische Ziel ist es, die Bewegungsfähigkeit wiederzuerlangen und die progrediente Bewegungseinschränkung aufzuhalten. Grundlage jeder Therapie ist daher die Physiotherapie mit intensiven Bewegungsübungen und physikalischen Maßnahmen.



Abb. 8.2 Bambusstabwirbelsäule in a.-p.- (**a**) und seitlicher (**b**) Aufnahme. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

MERKE Eine konsequente Physiotherapie ist bei der ASP die wichtigste prophylaktische Maßnahme zur Vermeidung einer kompletten Wirbelsäulenversteifung.

Die medikamentöse Therapie erfolgt symptomatisch mit **NSAR**. Patienten mit peripherer Mon- oder Oligoarthritis erhalten zusätzlich **Sulfasalazin**. Bleibt dieses Therapieregime erfolglos oder liegen extraartikuläre Organmanifestationen vor, werden **Steroide** eingesetzt. Gelingt es langfristig nicht, die Steroiddosis unter die Cushingschwelle zu senken, ist eine steroideinsparende Therapie mit **MTX** indiziert. Therapierefraktäre Fälle können mit **TNFα-Blockern** behandelt werden.

PHARMA

Prognose: Die ankylosierende Spondylitis verläuft äußerst variabel, i. d. R. jedoch in Schüben. Sie hat generell eine gute Prognose (viel besser als z. B. die rheumatoide Arthritis). Die Mortalität liegt komplikationsbedingt etwas höher als bei der Normalbevölkerung (kardiovaskuläre Komplikationen, Amyloidose). Die Lebensqualität wird durch die zunehmende Versteifung der Wirbelsäule deutlich gemindert.

8.3 Reaktive Arthritis (REA)

Synonyme: parainfektiöse Arthritis, postinfektiöse Arthritis

DEFINITION Bei der REA handelt es sich um eine entzündliche Gelenkerkrankung, die reaktiv (als Zweiterkrankung) nach gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen mit bestimmten bakteriellen Erregern auftritt.

Epidemiologie: Etwa 5 % der Patienten mit bestimmten gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen (s. u.) entwickeln eine REA.

PATHO

Ätiopathogenese: Auch der REA liegt eine genetische Disposition zugrunde, ca. 30–70 % der Betroffenen sind **HLA-B27-positiv** (insbesondere bei Befall der Wirbelsäule). Auf dem Boden der genetischen Disposition kommt es Tage bis Wochen nach einer bakteriellen Infektion (postinfektiös) zu einer Immunreaktion. Bakterien- bzw. Parasitenbestandteile und zirkulierende Immunkomplexe gelangen in das Gelenk und lösen dort eine chronische Synovialitis aus. Eine Partialantigengemeinschaft mit HLA-27 wird als krankheitsauslösender Mechanismus angenommen. Der eigentlichen Erkrankung geht eine Phase der Sensibilisierung voraus. Dies erklärt die zeitliche Latenz zwischen der Infektionserkrankung und dem ersten Auftreten der REA-Symptome.

MERKE Anders als bei der infektiösen Arthritis lassen sich die auslösenden Erreger nicht in der Synovialflüssigkeit nachweisen. Daher handelt es sich bei der REA um eine **sterile Synovialitis**.

Zu den typischen Erregern zählen:
- Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Entamoebia histolytica, Gardia lamblia oder Tropheryma whippeli (gastrointestinale Infektion)
- Gonokokken, Chlamydien oder Mykoplasmen (urogenitale Infektion).

Klinik: Etwa einen Monat nach einer Infektion im Bereich des Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakts kommt es zu einem Temperaturanstieg, der mit einer **wandernden Oligo-** oder **asymmetrischen Polyarthritis** einhergeht. Betroffen sind dabei v. a. die großen Gelenke (Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie **Abb. 8.3**). Begleitend kann es zu einer Beteiligung der Iliosakral- und Intervertebralgelenke (Sakroiliitis, Spondylitis) sowie der Sehnen- und Bänderansätze (Enthesiopathien) kommen. Extraartikuläre Manifestationen zeigen sich am **Auge** als Uveitis oder Konjunktivitis, am **Urogenitaltrakt** als Urethritis, an der **Haut** als Erythema nodosum und an den **Schleimhäuten** als aphthöse Veränderungen und Balanitis circinata.

MERKE Das gemeinsame Auftreten von Oligoarthritis, Konjunktivitis/Iritis und Urethritis wird auch als Reiter-Syndrom (**Reiter-Trias**) bezeichnet. Es stellt quasi das Vollbild der reaktiven Arthritis dar. Treten zusätzlich Haut- bzw. Schleimhautsymptome hinzu (z. B. Balanitis circinata, aphtöse Veränderungen der Mundschleimhaut, psoriasiforme Effloreszenzen, Keratodermie), spricht man von der **Reiter-Tetrade**.



Abb. 8.3 Reaktive Arthritis. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Diagnostik: Zur Einordnung der REA in die Gruppe der Spondylarthritiden s. ESSG-Kriterien (**Tab. 8.1**). Anamnestisch muss v. a. nach einer **zurückliegenden Infektion** gefragt werden. Da diese auch asymptomatisch verlaufen kann, schließt ein fehlender Hinweis in der Anamnese eine REA auf keinen Fall aus. Bei der klinischen Untersuchung muss ein **kompletter Gelenkstatus** erhoben und auch regelmäßig wiederholt werden (**Cave:** Durch den springenden Charakter der Arthritis kann der Gelenkbefund auch negativ ausfallen). Spezifische serologische Labormarker (insb. der Rheumafaktor) fehlen. Circa 30–70 % der Patienten sind HLA-B27-positiv (speziell bei Beteiligung der Wirbelsäule). Zum Nachweis einer stattgehabten gastrointestinalen oder urogenitalen Infektion sollten eine Stuhluntersuchung, ein Harnröhrenabstrich und eine Serologie durchgeführt werden.

MERKE Der Nachweis eines auslösenden Erregers gelingt nicht in jedem Fall.

In der **Synovialanalyse** lassen sich evtl. Bakterienbestandteile nachweisen. Das Punktat sollte mit der Gram-Färbung untersucht werden, um eine bakterielle Arthritis ausschließen zu können.

RADIO

Im **Röntgenbild** lässt sich lediglich die begleitende Weichteilschwellung nachweisen. Arrosionen von Knorpel und Knochen werden frühestens nach Wochen erkennbar. Die **Szintigrafie** erfasst Entzündungsprozesse rascher. Der Nachweis kleiner Ergüsse (auch in großen Gelenken) gelingt mithilfe der Arthrosonografie.

PHARMA

Therapie: Bei der chronischen **posturogenitalen REA** steht die **Infektsanierung** im Vordergrund, da es mit Elimination des auslösenden Keims zu einer Ausheilung kommen kann. Wesentlich für den Erfolg ist die Mitbehandlung des Partners. (Für die postenteritische REA konnte eine Besserung durch eine antibiotische Therapie nicht nachgewiesen werden.)

Medikamentös wird die **Arthritis** mit den klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika therapiert. Steroide werden bei hochakutem Verlauf und extraartikulärer Beteiligung eingesetzt. Bei chronischem Verlauf der REA sollte eine Basistherapie mit Sulfasalazin oder MTX eingeleitet werden (besonders effektiv bei peripherem Gelenkbefall).

Die Grundlage der symptomatischen Behandlung bilden physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen. Mithilfe der Kryotherapie können Schmerzen gelindert werden. Durch gezielte Bewegungsübungen werden Muskulatur und Bandapparat gestärkt und einem progredienten Funktionsverlust der betroffenen Gelenke entgegengewirkt.

Prognose: Gelingt die Antigenelimination, kann die REA vollständig ausheilen. Oligosymptomatische Verläufe haben eine gute Prognose, die Patienten sind i. d. R. nach 6–12 Monaten beschwerdefrei. Bei vollständig ausgebildetem Reiter-Syndrom ist die Prognose deutlich schlechter, chronische Verläufe sind häufig. Bei Patienten mit positivem HLA-B27-Status kann die REA in eine ankylosierende Spondylitis übergehen.

MERKE Da der REA eine genetische Disposition zugrunde liegt, können die Patienten im Laufe ihres Lebens immer wieder neu erkranken.

8.4 Psoriasisarthritis

Synonym: Arthropathia psoriatica

DEFINITION Die Psoriasisarthritis ist eine destruierend-proliferierende Gelenkentzündung, die fakultativ auch das Achsenskelett betreffen kann und im Zusammenhang mit einer Psoriasis vulgaris auftritt.

Epidemiologie: Etwa 5 % der Psoriasis-Patienten entwickeln eine Arthritis. Der Gelenkbefall kann dem Auftreten der Schuppenflechte allerdings auch um Jahre vorausgehen („Psoriasisarthritis sine Psoriasis"). Die Psoriasisarthritis kann auch im Kindes- bzw. Jugendalter auftreten (juvenile Psoriasisarthritis).

Ätiologie: Vermutlich liegt auch der Psoriasisarthritis eine genetische Disposition zugrunde. Äußert sich die Arthritis auch an der Wirbelsäule, findet sich bei fast allen Patienten der immungenetische Marker HLA-B27. Der genaue Pathomechanismus ist unklar.

Klinik: Bei der **Psoriasisarthritis** werden 3 klinische Verlaufsvarianten unterschieden:

- Die häufigste Manifestation am Bewegungsapparat ist die **asymmetrische Arthritis**, die sich v. a. an den proximalen und distalen Interphalangealgelenken äußert. Charakteristisch ist dabei der strahlförmige Befall einzelner Finger oder Zehen (**Daktylitis**), wobei Grund-, Mittel- und Endgelenk einer Phalanx betroffen sind. Durch die begleitende Weichteilschwellung kommt es zu dem typischen Aspekt des sog. „Wurstfingers".
- Etwa ¼ der Patienten entwickelt eine **symmetrische Arthritis**, die in ihrem klinischen Erscheinungsbild der rheumatoiden Arthritis ähnelt.
- Bei einem weiteren ¼ der Patienten manifestiert sich die Psoriasisarthritis als **Sakroiliitis** und/oder **Spondylitis** mit peripherer Oligoarthritis großer Gelenke und Enthesiopathien. Bei diesen Patienten lässt sich i. d. R. das HLA-B27-Merkmal nachweisen.

Psoriatische Hautläsionen finden sich an den typischen Prädilektionsstellen (behaarte Kopfhaut, Nabel, Rima ani, Streckseiten der Extremitäten, retroaurikulär). An den Nägeln finden sich die klassischen Veränderungen der **Nagelpsoriasis** (**Abb. 8.4**; Tüpfelnägel, Onycholyse, fehlendes Nagelhäutchen).

Komplikationen: Bei ca. 10 % der Patienten kommt es zu starken Mutilationen, die sich an den Händen als Teleskopfinger zeigen (Finger lassen sich der Länge nach teleskopartig ausziehen, **Abb. 8.5**). Bei Patienten mit HLA-B27-positivem Status kann die Psoriasisarthritis in eine ankylosierende Spondylitis übergehen.

Diagnostik: Der Einordnung der Psoriasisarthritis in die Gruppe der Spondylarthritiden dienen die ESSG-Kriterien (**Tab. 8.1**). **Wegweisend** für die Diagnose ist die **klinische Trias** aus arthritischem Strahlbefall der Finger, psoriatischen Hautläsionen und einer Nagelpsoriasis. Laboruntersuchungen sind wenig aussagekräftig. Der klassische Rheumafaktor im Serum ist negativ (seronegative Spondylarthritis). Bei Mitbeteiligung des Achsenskeletts findet sich häufig der immungenetische Marker HLA-B27.

MERKE Gehen die Gelenkmanifestationen der Schuppenflechte voraus („Arthritis psoriatica sine psoriasis"), ist die Diagnosefindung deutlich erschwert.

Im Röntgenbild zeigen sich typische Veränderungen: Weichteilschwellung, Strahlbefall mit Appositionen und

RADIO



Abb. 8.4 **Psoriasisarthritis mit Nagelbeteiligung.** [aus: Sterry, Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]



Abb. 8.5 **Mutilierende Psoriasisarthritis mit Teleskopfinger.** [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Osteolysen an den Kapselansätzen, Mutilationen und Ankylosen.

Therapie: Da die Haut- und Gelenkmanifestationen i. d. R. nicht korrelieren, erfolgen die Therapie der Psoriasis und Arthritis **unabhängig** voneinander.

Therapie der Psoriasis: Siehe Dermatologie S. B 669.

PHARMA

Therapie der Arthritis: Hinsichtlich der Arthritis steht der symptomatische Einsatz von NSAR im Vordergrund. Kommt es hierunter zu keiner Besserung, sollte eine Basistherapie eingeleitet werden. Diese folgt denselben Prinzipien wie bei der RA: bei nichterosivem Verlauf kommt Sulfasalazin, bei erosivem Verlauf MTX und ggf. TNFα-Blocker zum Einsatz.

Prognose: Patienten mit asymmetrischer Oligoarthritis haben eine gute Prognose. Bei ca. 10 % der Patienten kann es zu starken Mutilationen oder zu einem Übergang in eine ankylosierende Spondylitis kommen.

8.5 Enteropathische Arthritis/ Sakroiliitis

Synonym: intestinale Arthropathie

Bei einigen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kann sich im Verlauf eine Oligoarthritis bzw. Sakroiliitis entwickeln. Am häufigsten sind Patienten mit **Morbus Whipple** (Arthritis in 60 %, Sakroiliitis in 40 %) und **Morbus Crohn** bzw. **Colitis ulcerosa** (Arthritis in 25 %, Sakroiliitis in 15 %) betroffen. Häufig geht der Gelenkbefall den intestinalen Symptomen voraus. Insbesondere beim Morbus Whipple ist die Arthritis bzw. Sakroiliitis häufig die erste Manifestation. Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund, da sich hierunter i. d. R. auch die Arthritis bessert. Therapeutisch werden zur symptomatischen Behandlung der Gelenkschmerzen NSAR eingesetzt.

Bei etwa 10–20 % der Patienten mit einem jejunokolischen Bypass kann sich eine Arthritis entwickeln („intestinale Bypass-Arthritis").

8.6 SAPHO-Syndrom

Synonym: akquiriertes Hyperostosesyndrom

Das SAPHO-Syndrom (**S**ynovitis, **A**kne, **P**soriasis pustulosis palmoplantaris, **H**yperostosis, **O**steitis) imponiert klinisch v. a. durch eine schmerzhafte Schwellung im Bereich des Sternoklavikulargelenks, die im weiteren Verlauf zur Ankylosierung neigt. Im Labor sind die Entzündungsparameter erhöht.

9 Kollagenosen

9.1 Grundlagen

DEFINITION Bei den Kollagenosen handelt es sich um eine Gruppe chronisch-entzündlicher Systemerkrankungen, die sich vorwiegend am Bindegewebe, an der quergestreiften Muskulatur und den Gefäßen manifestieren. Große Bedeutung haben Kollagenosen wegen ihrer teilweise schweren Ausprägung an den inneren Organen.

Epidemiologie: Frauen erkranken wesentlich häufiger als Männer.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt. Den Kollagenosen liegt eine genetische Disposition zugrunde (Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen). Durch unbekannte Auslöser kommt es zu einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems. Die polyklonale B-Zell-Aktivierung führt zur Durchbrechung der immunologischen Toleranz mit Bildung verschiedener **Autoantikörper**, die sich gegen die unterschiedlichen körpereigenen Strukturen richten. Zu den Kollagenose-typischen Autoantikörpern gehören:

- Antikörper gegen Zellkernantigene (**ANA**), die sich gegen nukleäre Antigene wie z. B. DNA, RNA, Zentromere, Topoismerase und Histone richten, und Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (**ENA**), z. B. gegen das Sm-Antigen.
- Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene, die sich gegen Mitochondrien (**AMA**), Ribosomen (**ARA**), Glykoproteine (**SS-A**) oder RNA-Protein (**SS-B**) richten.
- Antikörper gegen Antigene auf Zelloberflächen (Erythrozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Thyreoglobulin, Magenschleimhaut, Leber, Muskel), und
- Antikörper gegen Plasmaproteine, die sich gegen Immunglobuline (**Rheumafaktor**), Gerinnungsfaktoren und Phospholipide (Antiphospholipid-Antikörper, APLA) richten.

Diagnose: Da die klinische Symptomatik wenig spezifisch ist, kommt der immunologischen Diagnostik mit Nachweis der Autoantikörper die größte Bedeutung zu. Die einzelnen Kollagenosen zeigen ein jeweils krankheitstypisches Autoantikörperprofil, die für die Diagnose unerlässlich sind (**Tab. 9.1**).

Besteht der Verdacht auf eine Kollagenose, werden zunächst die ANAs bestimmt („**Screening-Autoantikörper**"). Sie sind relativ **unspezifisch** für ein einzelnes Krankheitsbild, da sie bei vielen Kollagenoseformen und gelegentlich auch bei Gesunden nachweisbar sind. Bei positivem ANA-Befund erfolgt anschließend eine weitere Differenzierung

Tab. 9.1 Spezifische Autoantikörper bei verschiedenen Kollagenosen

Kollagenose	spezifische Autoantikörper
Sjögren-Syndrom	• SS-A-Antikörper (= Ro-Antikörper) • SS-B-Antikörper (= La-Antikörper) • Antikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge
SLE	• Anti-dsDNA-Antikörper • Anti-Sm-Antikörper
Progressive systemische Sklerose	• Anti-Zentromer-Antikörper • Topoisomerase-Antikörper
Polymyositis und Dermatomyositis	• Transfer-RNA-Synthetase-Antikörper (Jo-1-Antikörper) • Mi-2-Antikörper • PM-Scl-Antikörper
Sharp-Syndrom	• anti-RPN-Antikörper

hinsichtlich ihrer Subspezifität, um eine genauere Diagnose stellen zu können.

9.2 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Synonym: Lupus erythematodes disseminatus (LED)

DEFINITION Der SLE ist eine generalisierte, entzündliche Systemerkrankung, die durch das Auftreten charakteristischer Autoantikörper und Bildung von Immunkomplexen gekennzeichnet ist. Verschiedenste Organsysteme können betroffen sein (bevorzugt das Gefäßbindegewebe, die Serosa und die Haut).

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt ca. 50/100000 Einwohner. Frauen sind etwa 10-mal so häufig betroffen wie Männer; der Altersgipfel liegt zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt, eine genetische Disposition wird vermutet (Assoziation mit den HLA-Antigenen DR2 und DR3). Verschiedene exogene und endogene Auslöser (s. u.) führen über eine polyklonale B-Zellaktivierung zu einer gestörten Immuntoleranz mit Bildung von **Autoantikörpern**. Diese können über 2 verschiedene Mechanismen zu einer Schädigung der Zielstrukturen mit nachfolgender chronischer Entzündung führen (s. u.).

Nach heutiger Annahme liegt dem SLE eine defekte Apoptose mit einem erhöhten Chromatinkatabolismus zugrunde. Von diesem sind v. a. die Nukleosomen betroffen. Hierfür spricht, dass sich die wichtigsten Autoantikörper beim SLE gegen nukleosomale Bestandteile wie z. B. die Doppelstrang-DNA richten.

Die Autoantikörper-induzierte Gewebeschädigung erfolgt durch 2 unterschiedliche Immunreaktionen, die beide unter Beteiligung des Komplementsystems stattfinden:

- **direkte Antikörper-vermittelte Zelllyse:** Die Bindung der Autoantikörper an die Zielstruktur (Opsonierung) führt zu einer direkten Zerstörung der Zellmembran mit anschließender Phagozytose (Typ II-Reaktion nach Coombs und Gell, **Tab. 1.4** und S. 431)
- **indirekte Gewebeschädigung durch Immunkomplexbildung:** Nach subendothelialer Ablagerung der Immunkomplexe kommt es über eine Komplementaktivierung zu einen Einstrom von Entzündungszellen, die über die Freisetzung verschiedener Mediatoren zur Entzündung an Endothel und Serosa führen (Typ-III-Reaktion nach Coombs und Gell, **Tab. 1.4** und S. 431).

Auslösefaktoren: Der Verlust der Immuntoleranz wird durch verschiedene exogene und endogene Auslöser beeinflusst.

- Bei den **endogenen Auslösern** stehen neben den genetischen Faktoren v. a. Defekte im Komplementsystem (Verminderung oder sogar gänzliches Fehlen einzelner Komponenten, s. S. 459) im Vordergrund.
- Zu den **exogenen Auslösern** zählen hormonelle Umstellungen (gehäuftes Auftreten bei Einnahme der Pille oder postpartum), UV-Licht oder Medikamente (z. B. Hydralazin, D-Penicillamin).

MERKE Der SLE ist wie ein „Chamäleon", er kann sich praktisch an jedem Organ manifestieren.

Klinik: Da die „Zielstrukturen" des SLE praktisch ubiquitär im Körper vorkommen, ist die Klinik des SLE sehr mannigfaltig. Zu Beginn leiden praktisch alle Patienten unter Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, subfebrilen Temperaturen bzw. Fieber, Müdigkeit und Gewichtsabnahme. Zusätzlich treten **Arthralgien** und eine **nicht-destruierende Oligo-** bzw. **Polyarthritis** auf, die typischerweise zu starken Luxationen neigt (sog. Jaccoud-Arthropathie). Ein typischer Befund ist der sog. Z-Daumen (90°/90°-Deformität). An der Muskulatur manifestiert sich der SLE durch eine **Myositis**, die sich klinisch durch Schmerzen und Atrophien äußert. Charakteristisch für den SLE ist der **Hautbefall** (**Abb. 9.1**), der sich v. a. an lichtexponierten Stellen zeigt und bei > 70 % der Patienten nachweisbar ist. Typisch ist auch das sog. **Schmetterlingserythem** über Nase und Jochbein, wobei die Nasolabialfalten ausgespart bleiben. Ein weiterer, häufiger Hautbefund sind scheibenförmige (diskoidale) papulöse Effloreszenzen, die mit einer Schuppenbildung (nicht ablösbar!) und einer follikulären Hyperkeratose einhergehen. Insbesondere an der Streckseite der Finger finden sich erythematöse, z. T. keratotische Plaques. Vaskuläre Hautveränderungen führen zu periungualen Teleangiektasien oder einer Livedo racemosa. Die Schleimhäute sind in Form von Ulzerationen und aphthösen Läsionen betroffen. Häufig leiden die Patienten unter einer diffusen Alopezie, die aber i. d. R. reversibel ist.

Organbeteiligung: Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei den meisten Patienten zur Mitbeteiligung der inneren Organe, des blutbildenden Systems und/oder des ZNS.

Etwa 70 % der Patienten entwickeln **kardiopulmonale Organmanifestationen**. Hierzu gehören die Entwicklung einer Perikarditis/Pleuritis durch Befall der serösen Häu-



Abb. 9.1 **Systemischer Lupus erythematodes. a** Schmetterlingserythem. **b** Rötung und Plaques an den Fingerstreckseiten. [a: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; b: aus Sterry, Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Tab. 9.2 SLE-Kriterien des American College of Rheumatology (ACR)

Kriterium*	Bemerkung
Schmetterlingserythem	Erythem im Bereich des Nasenrückens; die Nasolabialfalten sind ausgespart
diskoide Hautveränderungen	gerötete, papulöse Effloreszenzen mit Hyperkeratose und Schuppenbildung
Photosensibilität	Auftreten der Hautveränderungen nach Lichtexposition
Schleimhautulzerationen	oral und/oder nasopharyngeal
nichtdestruierende Arthritis	Befall von 2 oder mehr Gelenken ohne Erosionen
Serositis	Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis/Aszites
Nierenbeteiligung	Proteinurie ≥ 0,5 g/d oder Zylindrurie
ZNS-Beteiligung	Psychosen oder Krampfanfälle, Neuropathie
Hämatologie	hämolytische Anämie, Leukopenie (< 4000/ml), Lymphopenie (< 1500/ml) oder Thrombopenie (< 100 000/ml)
immunologische Befunde	antinukleäre Antikörper (ANA) hochspezifisch: Anti-ds-DNA-Antikörper oder Anti-Sm-Antikörper Antiphospholipid Antikörper (APLA)

* Bei Vorliegen von 4 oder mehr Kriterien ist ein SLE wahrscheinlich.

te, einer nichtbakteriellen verrukösen Endokarditis (Libman-Sacks), einer Myokarditis, einer Pneumonitis und einer Lungenfibrose.

Typisch für den SLE ist die **abakterielle Endokarditis Libman-Sacks** (s. Herz-Kreislauf-System S. 62). Sie wird heutzutage klinisch jedoch selten diagnostiziert. Fibrinthromben auf den Herzklappen und stark verdickte Chordae tendineae sind charakteristische Befunde. Am häufigsten ist die Mitralklappe betroffen, eine Einschränkung der Klappenfunktion ist eher selten. Durch eine Ausschwemmung der Entzündungszellen kann es begleitend zu einer Pleuritis oder Perikarditis kommen.

Für die Prognose des SLE maßgeblich ist eine Beteiligung der **Nieren**, die sich bei etwa der Hälfte der Patienten nachweisen lässt. Diese äußert sich in einer Glomerulonephritis vom Immunkomplex-Typ mit Bluthochdruck und Ödemen (nephrotisches Syndrom, s. Niere S. 372). Verlauf und Histologie sind dabei äußerst variabel (s. Niere S. 382). Besonders gefürchtet ist die diffus proliferative Glomerulonephritis, die aufgrund ihres rasch progredienten Verlaufs frühzeitig zur Niereninsuffizienz führen kann. Infolge einer Antigenverwandschaft zwischen der glomerulären und pulmoalveolären Basalmembran kommt es dabei häufig zu einer Lungenbeteiligung mit Hämorrhagien im Sinne eines **pulmorenalen Syndroms**.

Bei etwa 50 % der Patienten kommt es durch Intimaproliferationen und Mikrothrombosierungen der kleinen Hirngefäße zu einer Beteiligung des ZNS („**ZNS-Lupus**"). Klinische Zeichen sind psychische Veränderungen (Entwicklung einer Psychose oder Depression), migräneartige Kopfschmerzen, Meningismus und Krampfanfälle.

An den **Gefäßen** manifestiert sich der SLE als sekundäre Immunkomplexvaskulitis mit Entwicklung einer Polyneuropathie (typisch: N. peronaeus mit Spitzfuß). Bei Gefäßverschlüssen kann es zu einer trockenen Gangrän kommen, v. a. an den Akren. Gefäßmanifestationen sind häufig Zeichen eines hochaktiven SLE.

Im **Blutzellsystem** kann es durch die antikörpervermittelte Zytolyse der zirkulierenden Blutzellen zu einer Panzytopenie oder zu einem isolierten Abfall einer Zellreihe kommen. Typische Symptome sind eine erhöhte Infektneigung (Granulozytopenie), die Entwicklung einer hämorrhagischen Diathese (Thrombozytopenie) sowie allgemeine Leitsungsschwäche und blasse Haut (Anämie).

Patienten mit Autoantikörpern gegen Phospholipide und dem sog. „**Lupusantikoagulans**" können ein **sekundäres Antiphospholipidsyndrom** entwickeln. Die typische Trias umfasst: rezidivierende Aborte, rezidivierende venöse und arterielle Thrombosen und eine Thrombozytopenie.

MERKE Ungewöhnliche zerebrale Ausfallerscheinungen und Herzinfarkte bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren sollten an ein Antiphospholipidsyndrom denken lassen.

Diagnostik: Zur Diagnose eines SLE dienen die **SLE-Kriterien** des American College of Rheumatology (**Tab. 9.2**). Die Hautveränderungen sind durch UV-Licht induzierbar. Ein Photoprovokationstest kann diagnostisch hinweisgebend sein. Kapillarmikroskopisch können periunguale Teleangiektasien erkennbar sein.

Labor: Serologisch zeigt sich eine Erhöhung der humoralen Entzündungsparameter (**Tab. 6.2**). Typisch sind der Nachweis einer **polyklonalen Hypergammaglobulinämie** (Vermehrung der α_2-Globuline und γ-Globuline) und eine

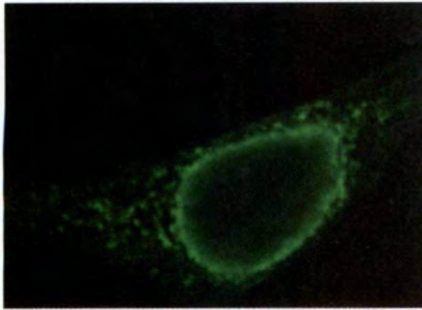


Abb. 9.2 Antinukleärer Antikörper gegen doppelsträngige DNA (ds-DNA-Autoantikörper). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

erniedrigte Komplementkonzentration (Abnahme der Komplementfaktoren C3, C4 und der gesamthämolytischen Aktivität CH50). Im Blutbild findet sich regelmäßig eine Leukozytopenie (zusätzlich evtl. Anämie und/oder Thrombozytopenie).

MERKE Wichtig ist die regelmäßige Kontrolle der Retentionsparameter und des Harnsediments, um rechtzeitig eine Beteiligung der Nieren aufzudecken.

Wegweisend für die Diagnose des SLE ist v.a. die immunologische Diagnostik. Hier gilt die Grundregel: Ohne den Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), kein SLE. Während ANAs allerdings auch bei anderen Kollagenosen bzw. Gesunden zu finden sind, gilt der Nachweis von Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA (**ds-DNA-Autoantikörper Abb. 9.2**) und Autoantikörper gegen nukleäres Glykoprotein (**anti-Sm-Autoantikörper**) als **hochspezifisch** für das Vorliegen eines SLE. Insgesamt können so gut wie alle Autoantikörper (S. 432) beim SLE vorkommen. Bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom lassen sich **Antiphospholipid-Antikörper** und das **Lupusantikoagulans** nachweisen. In diesem Fall zeigt sich in der Gerinnungsanalyse eine verlängerte PTT. Ein Lues-Suchtest kann bei diesen Patienten falsch positiv ausfallen, da die Antiphospholipidantikörper mit Cardiolipin reagieren.

MERKE Der pathognomonische Autoantikörper richtet sich gegen die doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (Anti-dsDNA-Antikörper) und ein nukleäres Glykoprotein (anti-Sm-Antikörper).

Die **Aktivität der Erkrankung** wird durch den klinischen Befund, den anti-dsDNA-Antikörpertiter und die Komplementkonzentration beurteilt.

RADIO

Bildgebende Verfahren: Röntgenaufnahme und **Szintigrafie** werden bei Verdacht auf eine entzündliche Aktivität im Gelenkapparat durchgeführt. Typisch für die nichtdestruierende Arthritis beim SLE sind **(Sub-)Luxationen**, die v.a. die kleinen Gelenke betreffen. Die weitere bildgebende Diagnostik dient in erster Linie der Diagnose von Organkomplikationen. So können mithilfe der **Sonografie** u.a. Rückschlüsse auf die Nierenfunktion gezogen (vergrößerte Nieren bei akutem Nierenversagen; verkleinerte und vernarbte Nieren bei chronischer Niereninsuffizienz) bzw. Milz und Lymphknoten beurteilt werden. Röntgenaufnahmen des Thorax werden bei V.a. eine kardiopulmonale Organbeteiligung angefertigt. **CT** und **MRT** dienen in erster Linie dem Nachweis einer ZNS-Beteiligung. Bei V.a. Gefäßverschlüsse (z.B. im Gehirn) kann eine **Angiografie** indiziert sein.

PATHO

Biopsie: Eine bioptische Sicherung der Diagnose gelingt durch die feingewebliche Untersuchung betroffener Organe (v.a. Niere und Haut). Immunhistologisch und fluoreszenzmikroskopisch zeigen sich **granuläre Ablagerungen von Immunglobulinen** und **Komplementfaktoren** an der Basalmembran im Bereich der dermoepidermalen Grenze bzw. Glomerula. Dieser Befund wird auch als „**Lupusband**" bezeichnet. In der Nierenbiopsie zeigt sich eine Glomerulonephritis vom Immunkomplextyp. Die Histologie ist dabei sehr variabel.

Näheres zur Lupusnephritis s. Niere S. 382.

MERKE Beim SLE lassen sich die linearen **Immunglobulin-** und **Komplementablagerungen** entlang der Basalmembran auch in **makroskopisch unbefallener, nichtlichtexponierter Haut** nachweisen! Im Vergleich hierzu zeigen sich diese Veränderungen beim chronisch diskoidalen LE und beim kutan-disseminierten LE (s.u.) nur in makroskopisch befallener und/oder lichtexponierter Haut.

Differenzialdiagnosen:

- **„Lupus-like-Syndrom":** eindeutige klinische Symptomatik, aber fehlende Immunphänomene.
- **Medikamenteninduzierter Lupus erythematodes:** Verschiedene Medikamente können das klinische Bild eines SLE provozieren. Hierzu gehören z.B. Procainamid, Hydralazin, Methyldopa, Phenytoin, verschiedene Neuroleptika und Minocyclin. Klinisch imponiert er v.a. durch eine Arthritis, Pleuritis und Perikarditis; Niere und ZNS sind i.d.R. nicht betroffen. Nach Absetzen der Medikamente bilden sich die Symptome i.d.R. zurück. In der immunologischen Diagnostik lassen sich ANAs und **anti-Histon-Antikörper** nachweisen, die für den SLE pathognomonischen anti-dsDNA-Antikörper fehlen.

Beim Lupus erythematodes werden abhängig vom Befallsmuster und von den immunologischen Phänomenen 3 verschiedene Verlaufsformen unterschieden. Während der systemische LE eine Domäne der inneren Medizin ist, werden Patienten mit **kutanem (Abb. 9.3)** und **subakut kutanem LE** in der Dermatologie betreut, da hier i.d.R. der **Hautbefall** im Vordergrund steht. Die Diagnose wird bioptisch gesichert. Die wesentlichen Unterschiede zeigt **Tab. 9.3**.

PHARMA

Therapie: Die Therapie des SLE ist **rein symptomatisch**. Das Therapieregime richtet sich nach der Aktivität der Erkrankung und den betroffenen Organen:

Tab. 9.3 Verlaufsformen des Lupus erythematodes

Verlaufsform	Hautbeteiligung	systemische Beteiligung	immunologische Diagnostik	Lupusband	Prognose
kutaner Lupus erythematodes (chronisch diskoider LE, CDLE)	lokalisiert oder disseminiert; diskoidale, druckschmerzhafte Plaques mit rotem Randsaum und zentraler Atrophie, Hyperästhesie, Tapeziernagelphänomen (Keratinpropf auf der Unterseite abgelöster Schuppen), v. a. im Gesicht und am Kapillitium (→ vernarbende Alopezie), evtl. auch an Mundschleimhaut	keine	–	++	gut
subakut kutaner Lupus erythematodes (SCLE)	ringförmige erythematosquamöse Plaques vorwiegend an lichtexponierter Haut (Gesicht, Rücken, Arme, Brust); Hypopigmentierung bei Abheilung; Haut ist stark lichtempfindlich	leichte Systemreaktion: B-Symptomatik, Arthralgien und Myalgie	ANA häufig; keine dsDNA-AK	++	besser als beim SLE; schlechter als beim CDLE
systemischer Lupus erythematodes (SLE)	ACR-Kriterien Tab. 4.2			+++	schlecht



Abb. 9.3 Chronisch diskoider Lupus erythematodes. Typisch sind die scharf begrenzten diskoidalen, erythematösen Plaques im Gesicht. [aus: Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

- **Bei mildem Verlauf** ohne Beteiligung viszeraler Organe wird eine **Dauertherapie mit Chloroquin** eingeleitet. Vor und während der Therapie sind regelmäßige ophthalmologische Kontrollen notwendig (→ Gefahr der Hornhauttrübung durch Chloroquineinlagerungen und Retinopathie).
  Zusätzlich kommen bedarfsorientiert NSAR zum Einsatz. Während eines akuten Schubs werden vorübergehend hochdosiert **Steroide** eingesetzt.
- Verläuft die Erkrankung unter diesem Therapieregime **progressiv**, muss eine steroideinsparende Therapie mit **Immunsuppressiva** eingeleitet werden. Besonders effektiv ist Azathioprin. Steht der Gelenkbefall im Vordergrund, hat sich Methotrexat als geeignet bewiesen.
- Bei schweren Verlaufsformen mit starker **Organbeteiligung** (v. a. Niere, ZNS, Herz und Gefäße) ist eine Therapie mit **Cyclophosphamid** indiziert. Um die Nebenwirkungsrate so gering wie möglich zu halten, wird sie als Cyclophosphamid-Pulstherapie durchgeführt. Bei der Lupusnephritis kann auch das neuere Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil (MMF) eingesetzt werden.
- Bei schwersten Verläufen mit Therapieresistenz kommen hochdosierte Immunglobuline und Plasmapherese in Frage.
- Patienten mit Antiphospholipidsyndrom benötigen eine lebenslange Antikoagulation.

Prognose: Der Verlauf des SLE ist äußerst variabel. Am häufigsten verläuft die Erkrankung chronisch-rezidivierend. Die Prognose wird wesentlich durch den Organbefall und die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie (v. a. septische Komplikationen infolge Leukopenie) bestimmt. Die schlechteste Prognose haben Patienten mit Nieren- und ZNS-Befall.

SLE und Schwangerschaft: Während der Schwangerschaft und nach der Entbindung kann es durch die hormonellen Umstellungen zu einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik kommen (insb. der Lupusnephritis). Außerdem ist das Risiko für einen Abort bei Patientinnen mit SLE erhöht. Bei den Neugeborenen kann es durch den Übertritt von Autoantikörpern über die Plazenta zu einem **neonatalen Lupussyndrom** kommen. Besonders gefährdet sind Neugeborene, wenn die Mutter den **SS-A-Autoantikörper** aufweist. Typische Symptome dieser Kinder sind **Hauteffloreszenzen** und eine **Kardiomyopathie** mit Herzrhythmusstörungen.

9.3 Progressiv systemische Sklerose (PSS)

Synonym: Sklerodermie

DEFINITION Bei der PSS handelt es sich um eine generalisierte, entzündliche Systemerkrankung, die durch eine überschießende Kollagenbildung charakterisiert ist und zur Fibrosierung und Sklerosierung der Haut sowie der inneren Organe führt. An den Gefäßen kommt es zu einer obliterierenden Angiopathie mit der Gefahr ischämischer Organinfarkte.

Epidemiologie: Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (w:m = 10:1); der Altersgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt, eine genetische Disposition wird angenommen (Assoziation mit HLA-DR1, 4, 5 und 8).

Tab. 9.4 Verlaufsformen der progressiven systemischen Sklerose (Sklerodermie)

	limitiert kutane Sklerodermie	diffuse Sklerodermie
Hautbefall	Hautveränderungen an den distalen Extremitäten und Akren (Sklerodaktylie); evtl. Gesichtsbefall (Mikrostomie)	rascher und progressiver Befall des gesamten Integuments mit Ödem, Induration und Atrophie
systemische Manifestationen	erst spät im Verlauf: Ösophagusstarre, Lungenfibrose mit Cor pulmonale	regelmäßige Beteiligung innerer Organe (am häufigsten: Ösophagus, Lunge, Niere)
Immunphänomene	Anti-Zentromer-Antikörper	Anti-Topoisomerase-Antikörper
Genetik	Assoziation mit HLA-DR 1, 4, 8	Assoziation mit HLA-DR 5

PATHO

Pathogenetisch liegt der PSS eine gestörte Aktivierung des Immunsystems zugrunde. Die zytokin-induzierte Fibroblastenproliferation und gesteigerte Kollagensynthese führen zu einer Fibrosierung und Sklerosierung des Bindegewebes. Folge an Haut und viszeralen Organen ist eine Gewebeinduration, die später in eine Gewebeatrophie übergeht. Am Gefäßsystem kommt es unter Einwirkung der Zytokine zu einer Entzündungsreaktion mit Intimaproliferation. Im Endstadium imponiert eine obliterierende Angiopathie, die zu Mikronekrosen der Haut und Organinfarkten führt. Auslösefaktoren sind nicht bekannt.

Klinik: Klinisch, aber auch labordiagnostisch lassen sich bei der PSS 2 Verlaufsformen unterscheiden: Der wesentliche Unterschied ist dabei der Haut- bzw. Organbefall (**Tab. 9.4**). Während sich die **limitiert kutane Sklerodermie** (früher CREST-Syndrom) bevorzugt an der Haut der distalen Extremitäten abspielt und nur selten und spät innere Organe befällt, sind von der **diffusen Sklerodermie** das gesamte Integumentum und innere Organe betroffen.

Die limitiert kutane Sklerodermie wurde früher als **CREST-Syndrom** bezeichnet: **C**alcinosis cutis, **R**aynaud-Phänomen, **O**esophagusbeteiligung, **S**klerodaktylie, **T**eleangiektasien.

Das häufigste Frühsymptom der PSS – v.a. bei der limitiert kutanen Form – ist das **sekundäre Raynaud-Syndrom** (s. Gefäße S. 86), das durch einen Spasmus der Gefäße gekennzeichnet ist. Dieses geht den übrigen Symptomen der PSS häufig um Jahre voraus.

Haut- und Gelenkbefall: Der Hautbefall beginnt typischerweise symmetrisch an den Händen und dehnt sich im Verlauf auf das gesamte Integumentum aus. Dabei laufen die Hautveränderungen klassischerweise in 3 Stadien ab:
- Zunächst entwickelt sich an den Akren und distalen Extremitäten ein **schmerzloses Ödem**.
- Mit zunehmender Hautverdickung kommt es zu einer Induration und Schrumpfung. An den Fingern entwickelt sich durch Beugekontrakturen das typische Bild der **Sklerodaktylie** (**Abb. 9.4 a**). Durch die straff gespannte Haut erscheinen die Finger stark verschmälert und glänzend („**Madonnenfinger**"). Im Gesicht (**Abb. 9.4 b**) manifestieren sich diese Veränderungen als „**Gesichtsstarre**" mit einer Verkleinerung der Mundöffnung (**Mikrostomie**) und einer radiären Fältelung um den Mund (**Tabaksbeutelmund**). Bei Befall des Zungenbändchens kann die Zunge nicht mehr angehoben und herausgestreckt werden. Seltener entstehen respiratorische Probleme durch eine generalisierte lederartige Umwandlung des Integuments mit „Ummauerung" des Thorax.
- Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur **Atrophie** der Haut. Äußerlich erscheint die Haut gestrafft, dünn, pergamentartig und durchscheinend. Im Endstadium imponieren **Pigmentverschiebungen** und **Teleangiektasien**.



a



b

Abb. 9.4 **Limitiert kutane Sklerodermie.** **a** Sklerodaktylie. **b** Charakteristischer starrer Gesichtsausdruck mit Mikrostomie und Tabaksbeutelmund. [a: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; b: aus Greten et al., Innere Medizin, Thieme, 2010]

Im Rahmen der obliterierenden Angiopathie der Hautgefäße kommt es zu Mikroinfarkten im Bereich der Fingerarterien mit gangränösen Hautnekrosen („**Rattenbiss**" an Fingerkuppen). An den Gelenken manifestiert sich die PSS in Form einer nichtdestruierenden Arthritis mit Arthralgien und Einschränkungen der Gelenkfunktion. Der regionale Knochenabbau führt an den Fingerendphalangen zu den typischen Akroosteolysen.

Beteiligung innerer Organe: Auch an den inneren Organen kommt es durch den bindegewebigen Umbau und die obliterierende Angiopathie zu Funktionsstörungen:
- Über 90 % der Patienten zeigen eine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts. Die meisten Patienten klagen über Schluckstörungen, die durch eine **Wandstarre des**

Ösophagus ausgelöst werden. Die herabgesetzte Motilität und der klaffende Ösophagus erhöhen das Risiko für das Auftreten einer Refluxösophagitis. Ist auch der Darmtrakt von der Wandstarre betroffen, kommt es zu einer Malabsorption mit progredientem Gewichtsverlust. Durch bakterielle Fehlbesiedlungen des Magen-Darm-Trakts können Diarrhöen auftreten. In schweren Fällen kann sich ein paralytischer Ileus entwickeln.

- Durch die Umbauvorgänge im pulmonalen Gefäßsystem entwickeln sich ein pulmonaler Hochdruck und ein **Cor pulmonale**. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt eine fibrosierende Alveolitis, die mit einer restriktiven Ventilationsstörung einhergeht.
- Eine Beteiligung der Nieren tritt eher selten auf. Durch rezidivierende Mikroinfarkte entwickelt sich eine progrediente Niereninsuffizienz mit einem renalen Hypertonus.
- Am Herzen kann die PSS zu einer **Myokarditis** mit **Herzrhythmusstörungen** führen. Sekundäre Veränderungen gehen auf den Befall anderer Organe im Rahmen der PSS zurück. Die Linksherzhypertrophie entwickelt sich im Rahmen des renalen Hypertonus.

Diagnostik: Anamnestisch sollten die Patienten nach den Symptomen des **Raynaud-Phänomens** gefragt werden (häufigstes Frühsymptom!). Bei der körperlichen Untersuchung ist besonders auf die typischen Hautveränderungen zu achten, die in einigen Fällen bereits eine Blickdiagnose zulassen. Auskultation von Herz und Lungen sowie die regelmäßige Blutdruckmessung dienen dem Nachweis einer kardiopulmonalen und renalen Organbeteiligung. Eine einfache, aber sehr effektive Untersuchungsmethode ist die **Nagelfalzmikroskopie**. Bei > 90 % der Patienten zeigen sich bereits in der Frühphase die typischen Gefäßkaliberschwankungen mit Stenosen und Aussackungen (sog. Megakapillaren) und eine Zunahme avaskulärer Felder. Dieser kapillarmikroskopische Befund ist das morphologische Korrelat der funktionellen Gefäßspasmen.

Im **Labor** findet sich eine Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter (**Tab. 6.2**) und eine relative Erhöhung der γ-Globuline. Ein besonderes Augenmerk muss auf die Retentionsparameter und das Harnsediment gelegt werden, um rechtzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion zu bemerken. Auch bei der PSS ist der Nachweis charakteristischer **Autoantikörper** aus der Gruppe der **ANA** für die Diagnose wegweisend. Bei Patienten mit diffuser Sklerodermie finden sich Autoantikörper gegen eine Topoisomerase (**Anti-Topoisomerase-Antikörper, Anti-SCL 70**), bei Patienten mit limitiert kutaner PSS lassen sich i.d.R. **Anti-Zentromer-Antikörper** nachweisen. Bei etwa 30 % der Patienten gelingt der Nachweis des Rheumafaktors. Zur Aktivitätsbeurteilung dienen die allgemeinen Entzündungsparameter.

Zum Nachweis einer Lungenfibrose dient die **Lungenfunktionsdiagnostik**. Hier zeigen sich eine eingeschränkte Diffusionskapazität und eine restriktive Ventilationsstörung mit erniedrigter Vitalkapazität. **Cave:** Die Veränderungen in der Lungenfunktion sind früher nachweisbar als der radiologische Nachweis der Lungenfibrose.

Die **Röntgenaufnahme der Hände** zeigt die typischen Veränderungen an den Fingern: Akroosteolysen, Kalkablagerungen (Calcinosis cutis) und die Spindelform der Endphalangen (wie „abgelutscht"). Der Nachweis der Kalkablagerungen gelingt auch mit der **Sonografie**. Zum Nachweis einer Lungenfibrose sollte eine **Röntgen-Thorax-Aufnahme** angefertigt werden. Sicherer gelingt der Nachweis einer Lungenbeteiligung durch ein **HR-CT**: Hier finden sich neben der Gerüstfibrose häufig auch Milchglasinfiltrate als Hinweis auf eine Alveolitis. Die Ösophagusbeteiligung (Motilitätsstörung) kann mithilfe des Ösophagusbreischlucks oder einer Ösophagusmanometrie nachgewiesen werden. Die Auswirkungen am Herzen (Myokarditis, Cor pulmonale, Linksherzhypertrophie) lassen sich mithilfe der Echokardiografie erfassen.

Die Diagnose PSS kann durch Nachweis typischer histologischer Veränderungen in der Haut und den Gefäßen gesichert werden. Diese Veränderungen lassen sich allerdings nur **vor Einleiten** einer **Therapie** nachweisen. Die **Hautbiopsie** zeigt eine lymphozytäre Infiltration und einen erhöhten Kollagengehalt in den tieferen Hautschichten. Charakteristisch ist der Nachweis einer obliterierenden Angiopathie v.a. kleiner Blutgefäße, die hyalinisieren und veröden (**„Zwiebelschalenangiopathie"**).

Differenzialdiagnosen:

- Im Frühstadium ist das **primäre Raynaud-Syndrom** (s. Gefäße S. 86) die wichtigste Differenzialdiagnose.
- Hinsichtlich der Hautveränderungen muss das Vorliegen einer **eosinophilen Fasziitis** (**Morbus Shulman**) ausgeschlossen werden. Bei der eosinophilen Fasziitis kommt es durch eine Entzündungsreaktion im Bereich der Faszie (Fasziitis) und des subkutanen Gewebes zu Schwellungen und Induration der proximalen Extremitäten und auch der Hand- und Fußrücken, die zu einer deutlichen Bewegungseinschränkung führen. Die Ursache ist nicht bekannt, in einigen Fällen konnte die Erkrankung mit der Einnahme von Medikamenten in Zusammenhang gebracht werden (v.a. Tryptophan). Im Blut und in der Haut- bzw. Faszienbiospie lassen sich eine Eosinophilie und Immunkomplexablagerungen nachweisen.
- **lokalisierte (zirkumskripte) Sklerodermieformen:** Bei der fleckförmig-ovalen Form der zirkumskripten Sklerodermie (**Morphea**) handelt es sich um eine umschriebene Sklerodermie, die ausschließlich die Haut betrifft (keine Beteiligung innerer Organe). Typisch für diese Erkrankung sind umschriebene Veränderungen in Form von lilafarbenen Ringen. Die Hände sind im Vergleich zur limitiert kutanen Sklerodermie nicht betroffen. Bei der **linearen Sklerodermie** erscheinen die sklerosierten Hautbereiche bandförmig, die **Sklerodermie en coup de sabre** zeichnet sich durch einen Sklerodermieherd aus, der typischerweise „säbelhiebartig" vom Kapillitium zur Stirn zieht (darunter liegende Strukturen wie das Auge können in den Prozess miteinbezogen werden).
- Eine sehr seltene Differenzialdiagnose ist die **nephrogene fibrosierende Dermatopathie**, die bei dialysepflichti-

gen Patienten vermutlich durch das Kontrastmittel Gadolinium ausgelöst wird. Typische Symptome sind symmetrische erythematöse Plaques im Bereich der distalen Extremitäten, die mit Ödembildung, Juckreiz und Schmerzen einhergehen.

Therapie: Auch die Behandlung der PSS erfolgt rein symptomatisch. Im Vordergrund stehen allgemeine Maßnahmen wie Kälteschutz bei Raynaud-Syndrom und physiotherapeutische Bewegungsübungen zur Prophylaxe von Atrophien und Kontrakturen der Muskulatur und Gelenke.

PHARMA

Pharmakotherapie der PSS: Die PSS wird grundsätzlich **immunsuppressiv** behandelt: Während eines akuten Schubs mit hoher Entzündungsaktivität – v. a. in der ödematösen Frühphase – werden Glukokortikoide eingesetzt. Kommt es zu einer Beteiligung innerer Organe (Lunge, Herz, Niere), ist eine immunsuppressive Dauertherapie mit Methotrexat oder Azathioprin indiziert. Patienten mit fibrosierender Alveolitis profitieren von einer Cyclophosphamid-Pulstherapie.

Symptomatische Pharmakotherapie der Komplikationen:

- Bei schwerer Raynaud-Symptomatik können gefäßerweiternde Mittel wie Kalziumantagonisten oder Nitrate als Salbe angewendet werden. Bei Auftreten akraler Nekrosen können Prostaglandin-E2-Infusionen zu einer Besserung führen.
- Zur Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie haben sich Endothelin-Rezeptorantagonisten (z. B. Bosentan) und PDE-5-Hemmer (z. B. Sildenafil) bewährt.
- Eine renale Hypertonie erfordert den Einsatz von ACE-Hemmern. Durch ihren nephroprotektiven Charakter können sie die renalen Komplikationen verhindern und führen zu einer Verbesserung der Gesamtprognose.
- Gastrointestinale Störungen wie z. B. eine Refluxösophagitis oder Diarrhöen können mit Säureblockern und Somatostatin-Analoga behandelt werden.

Kontrakturen und Fehlstellungen können operativ korrigiert werden. Bei ausgeprägter Raynaud-Symptomatik kann eine Sympathektomie durchgeführt werden.

Prognose: Die PSS verläuft i. d. R. chronisch progredient. Die Prognose der systemischen Sklerodermie wird wesentlich durch den Lungen- und Nierenbefall bestimmt. Die limitiert kutane Sklerodermie hat eine deutlich bessere Prognose.

9.4 Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM)

DEFINITION Bei der Polymyositis handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die mit einer lymphozytären Infiltration der quergestreiften Muskulatur einhergeht. Kommt es zusätzlich zu entzündlichen Veränderungen an der Haut, wird von einer Dermatomyositis gesprochen. Assoziationen mit malignen Tumoren sind häufig.

Epidemiologie: Sehr selten; die PM ist häufiger als die DM. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer; die Erkrankung tritt bevorzugt im 5.–6. Lebensjahrzehnt auf. Bei < 20 % der Patienten beginnt die Erkrankung bereits im Kindersalter (juvenile Dermatomyositis).

PATHO

Ätiopathogenese: Unbekannt. Der Nachweis typischer Autoantikörper und das häufige gemeinsame Auftreten mit anderen Systemerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (PSS, SLE oder rheumatoide Arthritis) weisen auf eine pathologische Immunreaktion hin. Durch die Entzündungsreaktion entstehen Gefäßverschlüsse, die zu lokalisierten Nekrosen der Muskulatur führen können.

Einteilung: Es werden verschiedene Varianten unterschieden:

- **autoimmunologische Formen:**
  - idiopathische Poly- bzw. Dermatomyositis
  - DM oder PM in Kombination mit anderen Immunopathien (**„Overlap-Syndrom“**, S. 467)
  - Sonderform: **Jo-1-Antikörper-Syndrom** mit typischen Autoantikörpern gegen die Histidyl-Transfer-RNA-Synthetase.
- **paraneoplastische Form:** Bei etwa 20 % der Patienten tritt die PM und/oder DM als paraneoplastisches Syndrom auf. Besonders häufige Primärtumoren sind Malignome des Intestinal- sowie Respirationstraktes, der Mamma und der Ovarien.

Klinik: Das klassische Leitsymptom der PM ist die schleichende, symmetrische **Muskelschwäche**. Betroffen sind v. a. die proximalen Extremitäten im Bereich des **Schulter- und Beckengürtels**. Die Patienten klagen typischerweise über Beschwerden beim Treppensteigen, Tragen von Gegenständen, Überkopfarbeiten wie Haarekämmen oder dem Aufstehen aus sitzender Haltung. Zusätzlich treten bei einigen Patienten als Zeichen der floriden Myositis „muskelkaterartige“ Schmerzen auf. Charakteristisch ist die Beteiligung der **Nacken-** und **Schlundmuskulatur**. Hierdurch kommt es zu Problemen beim Aufrechthalten des Kopfes, Schlucken, Sprechen und Atmen.

Bei etwa ⅓ der Patienten sind gleichzeitig **Veränderungen an der Haut** (**DM**) vorhanden, am häufigsten im Gesicht (v. a. periorbital). Typisch ist das symmetrische **lilafarbene Erythem** an Stirn, Wangen und Augenlidern, das sich bei starker Ausprägung auch über Hals, Dekolleté, Schultern und den oberen Rücken erstrecken kann (**Abb. 9.5 a**). Die Kombination aus den Hautveränderungen und der Muskelschwäche verleiht den Patienten den charakteristischen traurigen Gesichtsausdruck (Facies myopathica). Bevorzugt an der Dorsalseite der Fingergelenke (seltener an den Ellbogen, Kniegelenken und Knöcheln) finden sich erythematöse, schuppende Plaques (**„Gottron-Zeichen“ Abb. 9.5 b**). Ähnlich wie beim SLE kommt es zu Atrophien und Hämorrhagien am Nagelfalz.

Einige Symptome der **DM** treten v. a. im **Kindersalter** auf. Hierzu zählen flächenhafte, palpable Kalkablagerungen in der Haut, die zu Exulzerationen führen können, und die Entwicklung einer sekundären Vaskulitis.

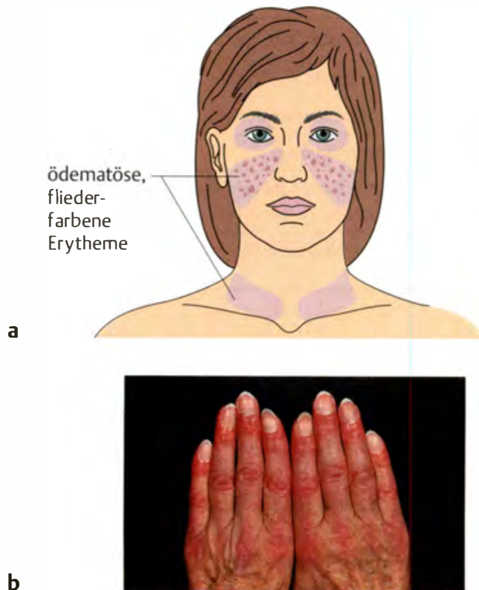


Abb. 9.5 **Dermatomyositis.** **a** Symmetrisches lilafarbenes Erythem. **b** Erythematös livide Plaques an den Streckseiten der Fingergelenke. [a: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; b: aus Sterry, Checkliste Dermatologie, Thieme, 2011]

Häufig leiden die Patienten unter dem **Raynaud-Phänomen**, bei etwa der Hälfte kommt es zu **Arthralgien** im Rahmen einer nichtdestruierenden Polyarthritis. Eine Beteiligung der inneren Organe manifestiert sich v. a. am Ösophagus in Form von **Schluckstörungen** (**Cave:** Aspirationspneumonie!) und am **Myokard**. Etwa 30 % der Patienten leiden an einer Myokarditis, die zu Tachykardie und Arrythmien führen kann. An der Lunge kann sich eine fibrosierende Alveolitis entwickeln. Eine subkutane Kalzinose tritt im Unterschied zur juvenilen Dermatomyositis erst relativ spät und nur selten auf.

MERKE Bei der Polymyositis stehen nicht die Schmerzen, sondern die **Muskelschwäche** im Vordergrund! Entwickeln sich zusätzlich die charakteristischen Hautveränderungen der Dermatomyositis, müssen diese nicht unbedingt mit dem Muskelbefall korrelieren.

Das **Jo-1-Antikörpersyndrom** ist durch die mit der Myositis einhergehende **fibrosierende Alveolitis** gekennzeichnet. Zusätzlich bestehen häufig Fieber, eine Raynaud-Symptomatik, eine Polyarthritis und Rhagaden an den Händen.

Diagnostik: Der wichtigste klinische **Leitbefund** ist die **seitengleiche proximale Muskelschwäche**. Im Labor findet sich eine Erhöhung der unspezifischen Entzündungsparameter (**Tab. 6.2**), des Myoglobins und der **Muskelenzyme** (CK, GOT, Aldolase und LDH). Hochcharakteristisch ist dabei die Kreatinkinase: Sie steigt während der aktiven Erkrankungsphasen deutlich an und wird somit als Kriterium für die Aktivität der Erkrankung herangezogen. **Cave:** Speziell bei Patienten, die eine Muskelatrophie aufweisen, kann eine Polymyositis auch in schweren Fällen ohne Erhöhung der CK verlaufen. Immunologisch können **myositis-assoziierte Autoantikörper** nachgewiesen werden. Dabei sind die einzelnen Autoantikörper mit bestimmten Verlaufsformen assoziiert; ihr Titer korreliert nicht mit der Erkrankungsaktivität:

- Autoantikörper gegen die Histidyl-Transfer-RNA-Synthetase (**anti-Jo-1-Antikörper**) finden sich bei etwa 40 % der Patienten. Sie sind v. a. mit dem klinischen Bild des Jo-1-Antikörpersyndroms assoziiert.
- In etwa 20 % der Fälle lassen sich Anti-PM-Scl-Antikörper nachweisen (v. a. bei Patienten mit Overlap-Syndrom).
- Mi-2-Autoantikörper finden sich bei etwa 10 % der Patienten und deuten auf eine Dermatomyositis hin.
- Selten (5–10 %) finden sich Anti-SRP-Antikörper. Sie gehen häufig mit einem akuten Krankheitsverlauf und einer Herzbeteiligung einher.

Die myopathischen Veränderungen lassen sich mithilfe der Elektromyografie (EMG) nachweisen. Typische Veränderungen sind Fibrillationen (Denervierungszeichen) sowie eine frühe Rekrutierung motorischer Einheiten mit vollem Interferenzmuster bei nur leichter Muskelanspannung.

In der Muskel-MRT lassen sich die ödematösen Veränderungen im Bereich des betroffenen Muskels nachweisen. Sie hilft zur Lokalisation der geeigneten Biopsiestelle.

Die **Diagnosesicherung** gelingt durch den Nachweis typischer **histologischer** Veränderungen im Bereich der betroffenen Muskulatur.

- Typisch für die Polymyositis ist eine lymphozytäre Infiltration mit CD 8-positiven T-Zellen und Faserdegeneration im Bereich der betroffenen Muskelfasern.
- Bei der Dermatomyositis finden sich Muskelfasern unregelmäßigen Kalibers, an den Faszikelrändern vermehrte atrophe Muskelfasern (perifaszikuläre Atrophie), gruppenförmige Muskelfaserregenerate, Muskelfasernekrosen in Resorption sowie perivasale und interstitielle lymphohistiozytäre Infiltrate.

RADIO
PATHO

MERKE Nach Sicherung der Diagnose muss in jedem Fall eine ausgiebige Diagnostik zum **Ausschluss** eines **malignen Tumors** (paraneoplastische PM/DM) durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen: Muskelschwäche und Myalgien sind häufige Symptome, denen eine Vielzahl von Ursachen zugrunde liegen kann (**Tab. 9.5**).

Therapie: Therapie der Wahl im akuten Schub ist die **hochdosierte Steroidgabe**. Bei klinischer Besserung der Symptome sollte eine steroideinsparende **immunsuppressive** Therapie mit MTX oder Azathioprin eingeleitet werden. Patienten mit Lungenbeteiligung (z. B. im Rahmen des Jo-1-Antikörpersyndroms) müssen mit Cyclophosphamid behandelt werden. Bei therapierefraktärem Verlauf kann eine hochdosierte Immunglobulin-Behandlung und Plasmapherese eine Remission herbeiführen.

PHARMA

Tab. 9.5 **Differenzialdiagnose von Muskelschwäche und Myalgie**

Ätiologie		wichtigste Diagnostik
Myositis	infektiös (z. B. Coxsackie-Viren, Trichinen, Toxoplasmose)	Serologie/PCR, Biopsie
	medikamentös (z. B. Steroide, Statine)	Medikamentenanamnese
	metabolisch (z. B. Morbus Cushing, Morbus Addison, Hypothyreose)	Hormonanalyse
neuromuskuläre Erkrankungen	Muskeldystrophien Myasthenia gravis	(Familien-)Anamnese, EMG, Biopsie, Antikörpernachweis, Tensilon-Test
rheumatologische Erkrankungen	Polymyalgia rheumatica sekundäre Vaskulitis	immunologische Diagnostik

Bei der paraneoplastischen Form führt die Behandlung der malignen Grunderkrankung zu einer Rückbildung der Dermato- und Polymyositis; eine völlige Ausheilung tritt dabei allerdings selten ein.

MERKE In einigen Fällen weist ein erneuter Beginn der Muskelerkrankung zugleich auf ein Tumorrezidiv hin.

Prognose: Die Erkrankung verläuft i. d. R. chronisch-progredient. Die häufigste Todesursache sind Herzinfarkte, Aspirationskomplikationen und zugrunde liegende Malignome.

9.5 Sjögren-Syndrom

DEFINITION Chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich an den exokrinen Drüsen manifestiert. Am häufigsten sind die Tränen- und Speicheldrüsen betroffen (**Sicca-Syndrom**).

Epidemiologie: Das Sjögren-Syndrom ist die zweithäufigste Autoimmunerkrankung; Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (w:m = 9:1).

Ätiopathogenese: Abhängig von der Ätiologie werden 2 Formen unterschieden:

- Beim **primären Sjögren-Syndrom** ist die Ursache unbekannt. Eine Assoziation mit den HLA-Merkmalen DR2 und DR3 deutet auf eine genetische Disposition hin.
- Das **sekundäre Sjögren-Syndrom** tritt in Begleitung anderer Autoimmunkrankheiten auf: Als sog. „Overlap-Syndrom" mit anderen Kollagenosen (S. 467), weitere Assoziationen bestehen mit der rheumtatoiden Arthritis, Vaskulitiden, primär biliären Zirrhose, Hepatitis C, Hashimoto-Thyreoiditis etc.

PATHO

Pathogenetisch kommt es zu einer **lymphoplasmozytären Infiltration**, die zu einer progredienten Zerstörung des Drüsengewebes führt. Die Lymphozyten ersetzen die Drüsenepithelien, die Sekretionsleistung nimmt ab. Auch extraglanduläre Organe wie z. B. die Nieren, die Lunge oder die Leber können in den Prozess mit einbezogen werden, der Befall bleibt allerdings i. d. R. asymptomatisch.

Klinik: Klassisches Leitsymptom ist das **Sicca-Syndrom** mit **Xerostomie** (Mundtrockenheit, Zungenbrennen, Schluckbeschwerden, Durstgefühl, Kariesanfälligkeit) und **Xerophthalmie**. Durch die mangelnde Tränenbenetzung der Horn- und Bindehaut kommt es zu einer Gewebereizung mit Ausbildung einer **Keratoconjunctivitis sicca** (Augentrockenheit, Fremdkörpergefühl, konjunktivale Injektion, mangelnder Tränenfluss). Sind die Schleimhautdrüsen im Bereich des oberen und unteren Respirationstraktes (Nase, Trachea, Pharynx, Bronchien) oder der Genitalorgane betroffen, leiden die Patienten zudem unter Heiserkeit, chronischem Hustenreiz und Störungen der Sexualfunktion. Bei den meisten Patienten kommt es zusätzlich zu Arthralgien und/oder einer nichtdestruierenden Arthritis. Im Rahmen der häufig beobachteten **sekundären Vaskulitis** können sich eine Polyneuropathie, Myositis und/oder Purpura entwickeln. Gelegentlich weitet sich der Entzündungsprozess auch auf **innere Organe** aus, bleibt dann aber i. d. R. asymptomatisch. Klinische Manifestationen in Form einer interstitiellen Nephritis, Pankreatitis, Pneumonitis oder primär biliären Zirrhose sind selten. Etwa 6% der Patienten entwickeln im späteren Leben ein **malignes Lymphom**.

Diagnostik: Zur Sicherung eines Sicca-Syndroms werden in erster Linie ophthalmologische Untersuchungsmethoden verwendet (s. Augenheilkunde S. B812): Der **Schirmer-Test** weist eine verminderte Tränensekretionn nach, die **Spaltlampenuntersuchung** eine Keratoconjunctivitis sicca. Klassische Laborbefunde sind eine **polyklonale Hypergammaglobulinämie** und eine erhöhte BSG. Außerdem zeigen sich eine Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie. In der immunologischen Diagnostik lassen sich **Autoantikörper** gegen zytoplasmatische Proteine (SS-A und SS-B) und Autoantikörper gegen das Epithel der Speicheldrüsenausführungsgänge nachweisen. Über 50 % der Patienten weisen zusätzlich Rheumafaktoren auf.

MERKE Da Patienten mit Sjögren-Syndrom ein erhöhtes Lymphomrisiko haben, sollten regelmäßige Blutkontrollen durchgeführt werden. Hier ist auf das Auftreten einer monoklonalen Hypergammaglobulinämie zu achten.

RADIO

In der Sonografie der Glandula parotis zeigt sich ein wabig aufgelockertes Drüsenparenchym mit echoreichen Septen. Zum Nachweis einer verminderten Speichelsekretion wird eine szintigrafische Untersuchung der Speicheldrüse mit ^{99m}Tc-Pertechnat durchgeführt.

PATHO

Wegweisend für die Diagnose des Sjögren-Syndroms ist der **bioptische** Nachweis von infiltrativen Drüsen-

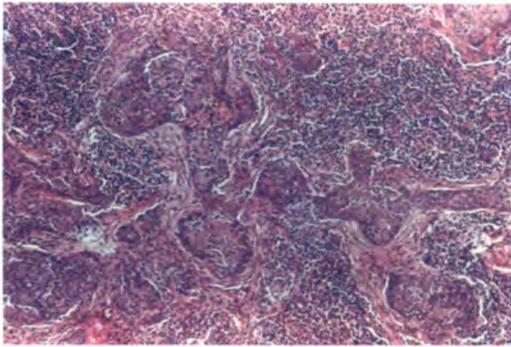


Abb. 9.6 **Sial a denitis bei Sjögren-Syndrom** mit lymphozytärer Infiltration und myoepithelialer Proliferation des Drüsenparenchyms. [aus: Behrbom et al., Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

veränderungen (**fokale Sialadenitis**). Geeignete Entnahmeorte sind die Speicheldrüsen oder die Lippeninnenseiten. Die fokale Sialadenitis zeigt sich dabei durch die histologische Trias: lymphozytäre Infiltration, Parenchymatrophie und myoepitheliale Proliferation (**Abb. 9.6**).

Diagnosestellung: Folgende Befunde werden für die Diagnose eines primären bzw. sekundären Sjögren-Sydroms benötigt:

- **primäres Sjögren-Syndrom:** Gefordert wird der Nachweis einer Keratoconjunctivitis sicca (Schirmer-Test und Spaltlampenuntersuchung) und eines positiven Biopsiebefunds (fokale Sialadenitis mit Lymphozyteninfiltration).
- **sekundäres Sjögren-Syndrom:** Zusätzlich zur Keratoconjunctivitis sicca und zur fokalen Sialadenitis muss eine auslösende Grunderkrankung nachweisbar sein.

Therapie: Die Therapie des Sjögren-Syndroms verfolgt in erster Linie das Ziel, die „Sicca-Symptomatik" durch Gabe künstlicher Tränen- oder Speichelflüssigkeit, Kaugummi kauen und hohe Flüssigkeitsaufnahme zu lindern.

PHARMA

Cholinkergika wie Bromhexin oder Pilocarpin können ebenso symptomatisch zur Steigerung der Tränen- bzw. Speichelsekretion beitragen. Arthritiden werden mit NSAR, ggf. in Kombination mit Chloroquin therapiert. Eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder MTX ist nur bei Auftreten einer sekundären Vaskulitis und/oder viszeraler Organbeteiligung indiziert.

Prognose: Die Prognose des primären Sjögren-Syndroms ist i. d. R. gut. Sie verschlechtert sich allerdings deutlich, wenn es zu einer Beteiligung innerer Organe, einer sekundären Vaskulitis und einer Lymphomentwicklung kommt. Beim sekundären Sjögren-Syndrom steht die Beeinträchtigung durch die begleitende Grunderkrankung im Vordergrund. Eine lebenslange sorfältige Überwachung der Patienten ist grundsätzlich erforderlich.

9.6 Mischkollagenose (Sharp-Syndrom)

Synonym: gemischte Kollagenkrankheit; MCTD/UCTD = „mixed/undetermined connective tissue disease"; Überlappungssyndrom „overlap-syndrome"

DEFINITION Mischkollagenosen sind Systemerkrankungen, die sich am Bindegewebe und Gefäßsystem abspielen und klinische Symptome verschiedener Kollagenosen zeigen. Das häufig auftretende **Sharp-Syndrom** setzt sich aus der klinischen Symptomatik des SLE, der Dermato-/Polymyositis und der progressiven Systemsklerose zusammen.

Epidemiologie: Auch bei den Mischkollagenosen dominiert das weibliche Geschlecht. Der Manifestationsgipfel liegt im 5. Lebensjahrzehnt.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Der Nachweis von Autoantikörpern spricht dafür, dass der Gefäßschädigung die Bildung von Immunkomplexen zugrunde liegt (**Immunkomplexvaskulitis**).

Klinik: Die Erkrankung beginnt i. d. R. schleichend, bis zur vollständigen Ausprägung des Syndroms vergehen Monate bis Jahre. Wie bei der progressiven systemischen Sklerose beginnt die Erkrankung bei den meisten Patienten mit einem **Raynaud-Syndrom**. Begleitsymptome sind Abgeschlagenheit und Fieber. Das Vollbild setzt sich aus den Symptomen einer **chronischen Polyarthritis**, eines **SLE**, einer **progressiven systemischen Sklerose** und einer **Polymyositis** zusammen. Häufig betroffene Organe sind der Gelenkapparat (Polyarthritis), die Lunge (Pneumonitis), die peripheren Nerven (Polyneuropathie) und die Gefäße (Durchblutungsstörungen). Im Endstadium leiden die meisten Patienten an Schluckbeschwerden und Atemnot. Eine Beteiligung von Nieren, ZNS und Herz ist vergleichsweise selten.

Diagnostik: Aufgrund der buntgemischten Symptomatik ist die Diagnosefindung erschwert. **ANAs** finden sich praktisch bei allen Patienten. Wegweisend ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen Ribonukleoprotein (**anti-RNP-Antikörper**), die charakteristisch für das Sharp-Syndrom sind.

Differenzialdiagnosen: Die Mischkollagenosen müssen in erster Linie von den übrigen Kollagenosen abgegrenzt werden.

Therapie und Prognose: Die therapeutischen Maßnahmen entsprechen denen der übrigen Kollagenosen. Die Prognose ist gut, die Krankheit verläuft i. d. R. benigne. Der Übergang in eine klassische Kollagenose, insbesondere zum Vollbild eines SLE, ist möglich.

10 Primäre Vaskulitiden

10.1 Grundlagen

DEFINITION Bei den primären Vaskulitiden handelt es sich um eine Gruppe chronischer Systemerkrankungen, die zu einer sterilen Entzündung der Gefäßwand und einer nachfolgenden Schädigung der betroffenen Organe führen.

PATHO

Ätiopathogenese: Ätiologisch werden die primären von den sekundären Vaskulitiden differenziert:

- Die Ursache der **primären Vaskulitiden** ist unbekannt. Es handelt sich um Immunvaskulitiden, denen unterschiedliche pathologische Immunreaktionen zugrunde liegen. Sie werden ausführlich in diesem Kapitel behandelt.
- **Sekundäre Vaskulitiden** treten im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen auf. Hierzu gehören die Vaskulitiden bei Kollagenosen und der rheumatoiden Arthritis, entzündliche Gefäßwandschäden im Rahmen bakterieller, viraler oder mykotischer Infektionen (z. B. die syphilitische Mesaortitis) oder Tumoren sowie Vaskulitiden bei Intoxikationen (z. B. Kokain), physikalischen Schädigungen und als Medikamentennebenwirkung.

Abhängig von der zugrunde liegenden immunologischen Überempfindlichkeitsreaktion werden bei den primären Vaskulitiden 4 Formen unterschieden (**Tab. 10.1**). Die gemeinsame Endstrecke aller Vaskulitiden ist eine Schädigung des Gefäßendothels, die zu einer Leukozytenemigration und zu einer zunehmenden Thrombosierung der Gefäße führt.

Einteilung: Die primären Vaskulitiden werden nach der Größe der betroffenen Gefäße eingeteilt (**Tab. 10.2**). Innerhalb der Gruppe der Kleingefäßvaskulitiden erfolgt eine weitere Differenzierung in Abhängigkeit von ihrer Assoziation mit Autoantikörpern gegen neutrophile Granulozyten (ANCA). Der Morbus Behçet und die Thrombangiitis obliterans lassen sich nicht in dieses Schema einordnen und werden daher unter dem Oberbegriff „nichtklassifizierte" Vaskulitiden besprochen (S. 477).

Klinik: Die meisten Patienten leiden zu Beginn an ausgeprägten **Allgemeinsymptomen** mit Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Wie bei den Kollagenosen kann es auch im Rahmen einer primären Vaskulitis zu einer nichterosiven Polyarthritis kommen. Die Vaskulitis-assoziierten Symptome sind abhängig von der Größe des betroffenen Gefäßabschnitts:

- **Kleingefäßvaskulitiden:** Sie manifestieren sich bevorzugt an den Augen, am Hör- und Gleichgewichtsorgan, an den Nieren, am peripheren Nervensystem, an der Lunge und am Herzen. Typische Symptome sind eine Episkleritis, Schwindel und Schwerhörigkeit, eine Polyneuropathie und Perimyokarditis. Besonders gefährlich sind die Entwicklung einer Glomerulonephritis und der Lungenbefall mit Hämoptysen.

Tab. 10.1 Pathogenese primärer Vaskulitiden

Vaskulitistyp	Beispiele/Ursachen	typische diagnostische Befunde
Autoantikörper-vermittelte Vaskulitis (pauciimmune Vaskulitis)	• Morbus Wegener (cANCA-PR3) • mikroskopische Polyangiitis (pANCA-MPO) • Churg-Strauss-Syndrom (in 50 % c-/p-ANCA)	• Labor: Autoantikörper gegen Antigene im Zytoplasma neutrophiler Granulozyten (ANCA) • Histologie: nur geringe Immunkomplexablagerung am Gefäßendothel (= pauciimmune Vaskulitis)
Immunkomplexvermittelte Vaskulitis	• durch Autoantigene: z. B. SLE, Sjögren-Syndrom • durch Infektionen: z. B. Hepatitis B (→ klassische Panarteriitis nodosa), Hepatitis C (→ Kryoglobulinämie) • durch Tumoren: z. B. Plasmozytom (→ Kryoglobulinämie)	• Labor: Hypergammaglobulinämie, erniedrigte Komplementkonzentration, ggf. Nachweis auslösender Antigene (z. B. HBs-Antigen) • Histologie: vaskuläre Immunkomplexablagerung, häufig Neutrophileninfiltration und Kerntrümmer
granulomatöse, T-Zell-vermittelte Immunvaskulitis	• Arteriitis temporalis • Takayasu-Arteriitis	• Labor: stark erhöhte BSG („Sturzsenkung") • Histologie: Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen, Epitheloidzellen
Allergie-assoziierte Hypersensitivitätsvaskulitis	• kutane leukozytoklastische Angiitis	• Anamnese: Atopie in der Eigen-/Familienanamnese • Labor: erhöhte IgE-Konzentration, Eosinophilie

Tab. 10.2 Einteilung der primären Vaskulitiden (Chapel Hill Consensus Conference)

Vaskulitisgruppe	Krankheitsbilder
Vakulitis großer Gefäße	• Riesenzellarteriitis • Takayasu-Arteriitis
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	• klassische Panarteriitis nodosa • Kawasaki-Syndrom
Vaskulitis kleiner Gefäße	ANCA-assoziiert: • Morbus Wegner • mikroskopische Polyangiitis • Churg-Strauss-Syndrom
	Nicht ANCA-assoziiert: • Purpura Schoenlein-Henoch • essenzielle Kryoglobulinämie • kutane leukozytoklastische Vaskulitis

- **Vaskulitiden** mit Befall der **mittleren Arterien**: Symptome entstehen durch Organ- und Extremitäteninfarkte und Gefäßstenosierungen.
- **Großgefäßvaskulitiden:** Die klinische Symptomatik entsteht i. d. R. durch den arteriellen Gefäßverschluss.

Diagnostik: Im Labor lässt sich praktisch immer eine Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter (Tab. 1.2) nachweisen. Abhängig von der Immunpathogenese der Vaskulitis kommt es zu typischen diagnostischen Befunden (**Tab. 10.1**).

Die **Vaskulitis-typischen Autoantikörper** (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, ANCA) werden in Abhängigkeit von ihrem intrazellulären Verteilungsmuster weiter differenziert:

- **cANCA:** gegen Proteinase-3 (PR3) gerichtet (mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster)
- **pANCA:** gegen Myeloperoxidase (MPO) gerichtet (mit perinukleärem Fluoreszenzmuster).

10.2 ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitiden

Bei den ANCA-assoziierten Kleingefäßvaskulitiden handelt es sich um **Autoantikörper-vermittelte Vaskulitiden**. Immunhistochemisch lassen sich keine Antikörper- oder Immunkomplexablagerungen nachweisen (**pauciimmun**). Klinisch manifestieren sich diese Vaskulitiden häufig an oberem Respirationstrakt, der Lunge und der Niere.

10.2.1 Morbus Wegener

Synonym: Wegener'sche Granulomatose

DEFINITION Beim Morbus Wegener handelt es sich um eine granulomatöse, nekrotisierende Entzündung kleiner Gefäße, die durch eine Beteiligung des oberen Respirationstrakts und der Nieren gekennzeichnet ist. Es besteht eine Assoziation mit dem cANCA-Autoantikörper.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt ca. 0,5–1/100000 Einwohner. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Die Erkrankung tritt bevorzugt um das 4.–5. Lebensjahrzehnt auf.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt.

PATHO

Pathogenetisch liegt dem Morbus Wegener eine Autoantikörper-vermittelte Vaskulitis zugrunde, die sich an den **kleinen Gefäßen** und **Kapillaren** abspielt. Es wird vermutet, dass es unter Einwirkung proinflammatorischer Zytokine wie TNFα zu einer Translokation des PR3-Antigens aus dem Zytoplasma an die Zelloberfläche der Granulozyten kommt. Dies ermöglicht den cANCA, an das PR3-Antigen zu binden und die Granulozyten zu aktivieren. Die Freisetzung von lysosomalen Enzymen und Sauerstoffradikalen führt schließlich zu einer Schädigung des Gefäßendothels.

Klinik: Die Erkrankung tritt zu Beginn vorwiegend durch die Beteiligung der Nase und Nasennebenhöhlen bzw. der oberen Luftwege in Erscheinung (= lokalisiertes „Kopfstadium", **Initialphase**). Klinisch äußert sich dies als **chronische Rhinosinusitis, Epistaxis, borkiger Abgang** aus der Nase und behinderte Nasenatmung. Bei Granulombildung im Bereich der Nasennebenhöhlen leiden die Patienten zudem unter starken Kopfschmerzen. Durch die Verbindung zum Mittelohr können sich eine **chronische Otitis media** (Schwerhörigkeit) und eine **Mastoiditis** (Gefahr einer Abszessbildung im Gehirn, einer **Faszialisparese** oder einer Labyrinthitis) entwickeln. Die klassische Komplikation ist die Zerstörung der Nasenknorpelsubstanz mit Septumperforation und Ausbildung einer **Sattelnase** (**Abb. 10.1**). An den **Augen** kann es zu einer Keratokonjunktivitis, Episkleritis, Tränenträufeln, Hornhautulzerationen und zur Entwicklung eines Exophthalmus (retroorbitale Granulombildung) kommen. Im Bereich der oberen Luftwege manifestiert sich die Erkrankung als **ulzerierende Tracheobronchitis**, die zu einer subglottischen Stenose mit einem inspiratorischen Stridor führen kann. Das Auftreten der **Vaskulitis** leitet die **Generalisationsphase** ein, die sich durch eine äußerst variable systemische Symptomatik äußert (**Tab. 10.3**).

Tab. 10.3 Häufige systemische Manifestationen in der Generalisationsphase des Morbus Wegener

Manifestationsort	Symptome
Lungenparenchym	• alveoläre Hämorrhagien mit Hämoptoe • Kavernenbildung • Reizhusten • Atemnot
Herz	• Koronariitis • granulomatöse Valvulitis • Perikarditis bis Pankarditis
Niere	• Glomerulonephritis (unterschiedlicher Histologie) mit Hämaturie, Proteinurie und renaler Hochdruck
Bewegungsapparat	• asymmetrische Polyarthritis (nur selten destruierend) • Athralgien
Muskulatur	• Myositis
peripheres Nervensystem	• Hirnnervenlähmungen • symmetrische Polyneuropathie
ZNS	• Apoplex • Epilepsie • transverse Myelitis
Haut	• palpable Purpura • Petechien • Ulzerationen • Pyoderma gangraenosum

MERKE Der Nierenbefall ist wesentlich für die erhöhte Mortalität der Patienten verantwortlich. Vaskulitische Läsionen im Bereich der Niere können zu einer rapid-progressiven Glomerulonephritis mit **akutem Nierenversagen** führen. Kommt es gleichzeitig zu alveolären Hämorrhagien, wird von einem **pulmorenalen Syndrom** gesprochen.

Diagnostik: Die klinische Kombination von therapieresistenter Rhinosinusitis, Epistaxis, borkigen Abgängen aus der Nase und Mittelohrschwerhörigkeit ist hochverdächtig auf das Vorliegen eines Morbus Wegener. Eine HNO-ärztliche Abklärung mit Spiegelung der Nase und Nasennebenhöhlen sollte in jedem Fall durchgeführt werden. Im Routinelabor zeigt sich eine Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter (**Tab. 6.2**). Um die **Nierenfunktion** zu überwachen (Gefahr der rapid-progressiven Glomerulonephritis), sollten regelmäßig die Retentionsparameter, die Proteinausscheidung und das Urinsediment (dysmorphe Erythrozyten) kontrolliert werden. **Pathognomonisch** für den Morbus Wegener ist der Nachweis gegen Proteinase 3 gerichteter antineutrophiler Antikörper mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster (**cANCA**). Sie sind in der generalisierten Phase immer, in der Frühphase in ca. 50 % der Fälle nachweisbar.

MERKE Der ANCA-Titer korreliert nur bei einigen Patienten mit der Aktivität der Erkrankung. Daher werden zur Aktivitätsbeurteilung mehrere Faktoren ausgewertet: klassische Entzündungsparameter, Leukozyten- und Erythrozytenzahl im Blut sowie Kreatinin.

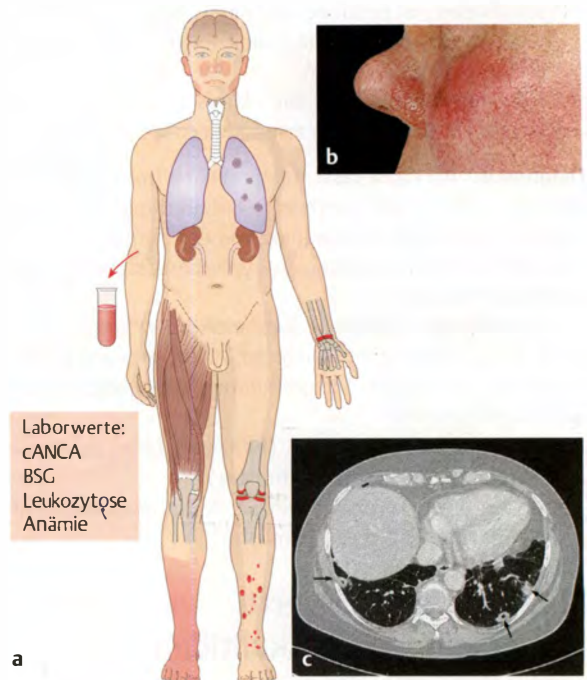


Abb. 10.1 **Morbus Wegener.** **a** Manifestationen. **b** Sattelnase. **c** Thorax-CT mit granulomatösen Veränderungen der Lunge (Pfeile). [a: aus Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009; b: aus Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnosen, Thieme, 2005; c: aus Greten et al., Innere Medizin, Thieme, 2010]

RADIO

Das **Röntgenbild** zeigt eine Verschattung der Nasennebenhöhlen. In der Lunge finden sich Infiltrationen, solitäre oder multiple Rundherde, die einschmelzen können und dann als Pseudokaverne imponieren. Eine alveoläre Hämorrhagie bietet radiologisch das typische Bild der „weißen Lunge". Die Lungengranulome sind ebenso in der Thorax-CT darstellbar (**Abb. 10.1 c**). Zum Nachweis von Granulomen in den Nasennebenhöhlen, retroorbital und intrazerebral sollte eine **MRT** des Kopfes angefertigt werden.

PATHO

Die Diagnose wird durch eine feingewebliche Beurteilung aus der Biopsie eines betroffenen Organs (z. B. Nasenschleimhaut, Lunge, Niere) gesichert. Die typische **histologische Trias** beim Morbus Wegener zeigt **nekrotisierende, nichtverkäsende Granulome** mit palisadenförmig angeordneten Riesenzellen, eine **pauciimmune Vaskulitis** (nekrotisierende und proliferierende Entzündung mit nur geringer endothelialer Immunkomplexablagerung) und eine **pauciimmune Glomerulonephritis** (ohne Immunablagerungen an der glomerulären Basalmembran) mit extrakapillärer Halbmondbildung (s. Niere S. 380).

Differenzialdiagnosen:

- Andere **Kleingefäßvaskulitiden**, insbesondere die mikroskopische Polyangiitis (S. 471).
- **rezidivierende Polychondritis** (sehr selten): rezidivierende Entzündung des Knorpelgewebes, die zur Knorpeldestruktion führen kann. Besonders auffällig ist der **Befall des Ohr-** und **Nasenknorpels** (ausgeprägte, i. d. R. beidseitige Schwellung, Rötung sowie Abknicken der Ohrmuschel, starke Schmerzen, Sattelnase); seltener im Bereich des Kehlkopfes, der Trachea, der Bronchien und Rippenknorpel. Häufig bestehen gleichzeitig die typischen Symptome einer Kleingefäßvaskulitis (z. B. Episkleritis, Schwindel, Glomerulonephritis).
- Bei Auftreten eines pulmonalen Syndroms muss eine histologische Abgrenzung gegenüber dem **Goodpasture-Syndrom** erfolgen. Immunhistochemisch lassen sich hier typischerweise granuläre Immunkomplexablagerungen an der glomerulären Basalmembran nachweisen (Immunkomplexglomerulonephritis).

PHARMA

Therapie: Die Therapie des Morbus Wegener erfolgt stadienabhängig:

- Im **lokalisierten Stadium** können leichte Fälle mit einer Kombination von Trimethoprim/Sulfomethoxazol behandelt werden.
- Im **generalisierten Stadium** wird immunsuppressiv therapiert. Zur Remissionseinleitung erhalten die Patienten 3–6 Monate lang eine Kombination aus Steroiden und Cyclophosphamid nach dem sog. Fauci-Schema (1 mg/kg KG/d Prednisolon p. o. und Cyclophosphamid 2 mg/kg KG/d p. o. oder 15 mg/kg KG alle 2–3 Wochen i. v. Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis (NW der Cyclophosphamid-Therapie) muss dabei immer eine Komedikation mit Mesna erfolgen. Anschließend wird auf eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin oder Methotrexat umgestellt. Zusätzlich erhalten die Patienten eine „Low-Dose-Steroidgabe" (Dosis an Aktivität angepasst).

Prognose: Ohne Therapie zeigt der Morbus Wegener einen progressiven Verlauf. Durch die effiziente immunsuppressive Therapie lässt sich bei etwa 90 % der Patienten

eine Remission erzielen. Rezidive sind allerdings häufig. Die Langzeitprognose wird durch den Nierenbefall und die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie bestimmt.

10.2.2 Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Synonym: mikroskopische Panarteriitis nodosa (mPAN)

DEFINITION ANCA-assoziierte Kleingefäßvaskulitis ohne Granulombildung, die sich v. a. an den kleinen Gefäßen und Kapillaren im Bereich des Respirationstrakts und der Niere manifestiert.

Epidemiologie: Die Inzidenz der MPA beträgt etwa 4/100000 Einwohner/Jahr.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt; pathogenetisch handelt es sich um eine Autoantikörper-vermittelte (pauciimmune) Vaskulitis, die eine starke Assoziation mit dem pANCA-MPO aufweist.

Klinik: Das klinische Bild der MPA ähnelt dem generalisierten Morbus Wegener (**Tab. 10.3**). Charakteristisch ist die **Nierenbeteiligung** in Form einer Glomerulonephritis unterschiedlicher Histologie. Gefürchtet ist die Entwicklung einer rapid-progressiven Glomerulonephritis, die zu einer **Niereninsuffizienz** mit renalem Hypertonus führen kann. Im Bereich der Lunge kann es zu einer Entzündung der Kapillaren mit **alveolärer Hämorrhagie** und **Hämoptoe** kommen. Bei gleichzeitigem Auftreten von pulmonalen Hämorrhagien und Nierenversagen spricht man von einem **pulmorenalen Syndrom**.

Differenzialdiagnosen: Siehe Morbus Wegener (S. 470).

Diagnostik: Im Labor findet sich eine Erhöhung der klassischen Entzündungsparameter (**Tab. 6.2**). Wie beim Morbus Wegener muss die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden (Retentionsparameter, Proteinausscheidung, Harnsediment). Charakteristisch ist der Nachweis antineutrophiler zytoplasmatischer Autoantikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster und Spezifität für die Myeloperoxidase (**pANCA-MPO**).

PATHO RADIO

Die alveoläre Hämorrhagie imponiert radiologisch als „weiße Lunge".

Die feingewebliche Untersuchung aus Biopsien betroffener Organe ist wesentlich für die Sicherung der Diagnose und die Abgrenzung gegenüber dem Morbus Wegener. Histologisch zeigt sich eine pauciimmune Kleingefäßvaskulitis, die ohne Granulombildung einhergeht (DD Morbus Wegener).

Therapie: Siehe Morbus Wegener (S. 470).

10.2.3 Churg-Strauss-Syndrom (CSS)

DEFINITION Granulomatöse, nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis, die v. a. den oberen Respirationstrakt und die Lunge betrifft und mit einer Atopieneigung sowie Asthmasymptomatik einhergeht. Die ANCA-Assoziation ist variabel; etwa bei der Hälfte der Patienten lassen sich c-/pANCA nachweisen.

Epidemiologie: Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 2/100000 Einwohner. Die Erkrankung tritt v.a. bei Frauen im mittleren Lebensalter auf.

PATHO

Ätiopathogenese: Genaue Ursache und Pathogenese sind unbekannt. Es wird vermutet, dass dem CSS eine Überempfindlichkeit gegenüber inhalativen Noxen zugrunde liegt. Die eosinophilen Granulozyten sollen für die pathologischen Veränderungen verantwortlich sein.

Klinik: Ähnlich wie beim Morbus Wegener werden ein Initial- und Generalisationsstadium unterschieden. Auch beim CSS spielt sich die initiale Symptomatik bevorzugt im Kopfbereich ab. Charakteristische Symptome sind eine **allergische Rhinosinusitis**, eine **Polyposis nasi** und ein **allergisches Asthma bronchiale**. Die Vaskulitis äußert sich mit granulomatösen Infiltrationen insbesondere der Haut. Nach Monaten bis Jahren kommt es zu einer Generalisierung, in deren Verlauf prinzipiell alle Organe betroffen sein können. Typisch ist der Befall des zentralen und peripheren **Nervensystems** mit Krämpfen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma und peripheren motorischen Ausfällen, die in einer Tetraplegie enden können. Am **Herz** kommt es häufig zu einer Koronariitis oder Myokarditis mit Tachykardie und Rhythmusstörungen.

MERKE Während eine Beteiligung des Nervensystems beim Churg-Strauss-Syndrom auffallend häufig beobachtet wird, ist die Niere anders als bei den übrigen Vaskulitisformen selten und nur milde betroffen.

Diagnostik: Im Labor findet sich eine Erhöhung der klassischen Entzündungsparameter (**Tab. 6.2**; BSG häufig deutlich erhöht). Typisch sind eine mäßige Leukozytose mit **ausgeprägter Eosinophilie** (10–40 %) und ein **erhöhter IgE-Serumspiegel**. Bei etwa der Hälfte der Patienten lassen sich ANCA gegen die Myeloperoxidase nachweisen.

RADIO

Im Röntgenbild findet sich eine Verschattung der Nasennebenhöhle. Die Thoraxaufnahme zeigt multiple pulmonale Infiltrate. Mittels CT-Untersuchung lässt sich eine Verdickung der betroffenen Schleimhaut mit zusätzlicher Polypenbildung nachweisen.

PATHO

Histologisch zeigen sich eine granulomatöse Kleingefäßvaskulitis und im Gewebe vermehrt eosinophile Granulozyten.

Differenzialdiagnosen: Eine wichtige Differenzialdiagnose ist das **medikamentös-induzierte** Churg Strauss-Syndrom durch den Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast.

Therapie: Das CSS spricht gut auf Glukokortikoide an. Mit einer hochdosierten Prednisolon-Gabe (bis 500 mg/d) kann eine rasche Remission erzielt werden. Bleibt eine Monotherapie mit Steroiden erfolglos, ist der Einsatz von Cyclophosphamid oder Methotrexat indiziert.

Prognose: Das Initialstadium des CSS verläuft i. d. R. milde. Die Prognose im Generalisationsstadium wird v.a. durch die neurologische, respiratorische und kardiale Beteiligung bestimmt. Gelegentlich wird eine komplette Remission beobachtet.

10.3 Kleingefäßvaskulitiden ohne ANCA-Assoziation

Bei den Kleingefäßvaskulitiden ohne ANCA-Assoziation finden sich immunhistochemisch nachweisbare **Immunkomplex- und Komplementablagerungen**. Die Haut ist immer betroffen. Eine Beteiligung innerer Organe ist – mit Ausnahme der leukozytoklastischen Angiitis – häufig.

10.3.1 Purpura Schoenlein-Henoch

DEFINITION Die Purpura Schoenlein-Henoch ist eine allergische Immunkomplexvaskulitis, die sich an kleinen Gefäßen abspielt. Typisch ist eine Beteiligung der Haut, Gelenke und des Gastrointestinaltrakts.

Epidemiologie: Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Häufig sind Kinder im Vorschulalter betroffen.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Pathogenetisch liegt der Purpura Schoenlein-Henoch eine allergische Immunkomplexvaskulitis mit vaskulären Ablagerungen IgA-haltiger Immunkomplexe und Aktivierung des Komplementsystems zugrunde (Typ III nach Coombs und Gell). Auslöser ist häufig ein Infekt im Bereich der oberen Luftwege.

Klinik: Die Patienten leiden unter Fieber und starkem Krankheitsgefühl. Der typische klinische Befund (bei 100 % der Patienten) sind multiple **Petechien** und **palpable Purpura**, die v.a. an den distalen Extremitäten und am Gesäß auftreten (**Abb. 10.2**). Die Patienten klagen häufig über Bauchschmerzen, Diarrhö und ggf. Abgang von blutigem Stuhl. An den Gelenken kommt es zu einer nichtdestruierenden Polyarthritis. Typisch ist dabei der Befall des oberen Sprunggelenks. Etwa die Hälfte der Betroffenen weist eine Beteiligung der Nieren auf (IgA-Glomerulonephritis mit Proteinurie und Mikrohämaturie). Der Übergang in eine rapid progressive Glomerulonephritis ist selten.



Abb. 10.2 **Purpura Schoenlein-Henoch.** Ekchymosen an den Streckseiten der unteren Extremität. [aus: Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

MERKE Zur typischen **klinischen Trias** der Purpura Schoenlein-Henoch gehören die palpablen Purpura, Darmkoliken und eine Arthritis.

Diagnostik: Die Diagnostik stützt sich v. a. auf die typische klinische Trias (s. o.). Klassische Laborbefunde fehlen. Eventuell gelingt der Nachweis zirkulierender Immunkomplexe und erniedrigter Serumkomplementspiegel. Wichtig ist die Überwachung der viszeralen Organbeteiligung. Im Vordergrund steht dabei die Bestimmung der Retentionsparameter, des Harnproteins und des Urinsediments, um die Entwicklung einer IgA-Glomerulonephritis rechtzeitig zu erfassen.

PATHO

Die Histologie zeigt eine nekrotisierende Vaskulitis mit Leukozyteninfiltrationen und zerfallenen Leukozytenkernen (typisches Bild der leukozytoklastischen Vaskulitis). An den Gefäßen lassen sich subendotheliale Ablagerungen von IgA-Komplexen nachweisen. In der Nierenbiopsie findet sich das Bild einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis mit IgA-Ablagerungen.

PHARMA

Therapie: Die Therapie der Purpura Schoenlein-Henoch erfolgt rein symptomatisch mit einer Steroid-Monotherapie. Bei schwerer viszeraler Beteiligung sollte zusätzlich Cyclophosphamid eingesetzt werden.

Prognose: Im Kindesalter heilt die Erkrankung in den meisten Fällen folgenlos aus. Beim Erwachsenen sind chronisch progrediente Verläufe mit Übergang in eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz möglich.

10.3.2 Essenzielle Kryoglobulinämie

DEFINITION Bei der essenziellen Kryoglobulinämie handelt es sich um eine Kleingefäßvaskulitis, die durch Ablagerungen von Kryoglobulinen in den Gefäßwänden ausgelöst wird.

MERKE Kryoglobuline sind Immunkomplexe, die in der Kälte präzipitieren. Sie bestehen i. d. R. aus monoklonalen IgM und polyklonalen IgG.

PATHO

Ätiopathogenese: Bei Abkühlung kommt es zur Präzipitation von Immunkomplexen, die sich in der Gefäßwand ablagern und zu einer endothelialen Entzündung führen (Immunkomplexvaskulitis). Ausgelöst wird die Erkrankung häufig durch eine chronische Hepatitis-C-Infektion, seltener durch eine monoklonale Gammopathie.

Einteilung: Kryoglobulinämien werden nach den vorherrschenden Immunglobulinen eingeteilt (monoklonal/polyklonal, **Tab. 10.4**).

Tab. 10.4 Einteilung der Kryoglobulinämien

Form	Kryoglobulintyp	Vorkommen bei
Typ I	ausschließlich monoklonale Immunglobuline (häufig IgM)	monoklonaler Gammopathie
Typ II	mono- und polyklonale Immunglobuline	Hepatitis B, C, Kollagenosen
Typ III	ausschließlich polyklonale Immunglobuline	

Klinik: Typisch sind schwere **akral** betonte **palpable Purpura**. Zu den häufig beobachteten systemischen Manifestationen der Vaskulitis gehören neben einem starken Krankeitsgefühl mit deutlicher Abgeschlagenheit die Glomerulonephritis, eine Polyneuropathie und eine nicht-destruierende Polyarthritis.

Diagnostik: Wegweisende Befunde sind der Nachweis von Kryoglobulinen (Differenzierung durch Immunfixation), Rheumafaktoren und einer Komplementerniedrigung.

MERKE Bei Nachweis polyklonaler Kryoglobuline sollte immer nach dem Hepatitis-C-Antigen, bei Nachweis monoklonaler Kryoglobuline nach einer monoklonalen Gammopathie gesucht werden.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Wichtigste allgemeine Maßnahme ist ein konsequenter Kälteschutz.

PHARMA

Liegt der Erkrankung eine chronische Hepatitis C zugrunde, wird antiviral mit Ribavirin und Interferon-α therapiert. Schwere Verlaufsformen mit Beteiligung von Nieren und peripherem Nervensystem müssen mit Steroiden, Cyclophosphamid und einer Plasmaseparation behandelt werden.

Prognose: Werden im Wesentlichen von der Grunderkrankung und vom Nierenbefall bestimmt.

10.3.3 Kutane leukozytoklastische Angiitis

Synonym: Hypersensitivitätsvaskulitis, Vasculitis allergica

DEFINITION Bei der kutanen leukozytoklastischen Angiitis handelt es sich um eine allergische Kleingefäßvaskulitis, die sich auf die Haut beschränkt (kutane Vaskulitis).

Epidemiologie und Ätiologie: Die Erkrankung tritt v. a. im mittleren Lebensalter auf. Es handelt sich um eine allergische Immunkomplexvaskulitis, die durch verschiedene exogene Auslöser bzw. Grunderkrankungen ausgelöst wird (**Tab. 10.5**).

Da die kutane leukozytoklastische Angiitis häufig durch exogene Faktoren wie z. B. Medikamente ausgelöst wird, wurde sie früher auch als Hypersensitivitätsvaskulitis bezeichnet.

Klinik und Diagnostik: Das einzige klinische Symptom sind palpable Purpura als Ausdruck der Hautvaskulitis. Diagnostisch steht die Anamnese bezüglich des Auslösers im Vordergrund (**Tab. 10.5**).

Tab. 10.5 Auslöser und Grunderkrankungen der kutanen leukozytoklastischen Angiitis

Auslöser	
Infektionserkrankungen	häufig: Streptokokken, Hepatitis-C/-B
rheumatische Erkrankungen	RA, SLE
maligne Erkrankungen	Plasmozytom, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome
Medikamente	Acetylsalicylsäure, Phenacetin, Penicillin, Sulfonamide, Phenothiazine

Therapie und Prognose: Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung und dem Auslöser. Die wichtigste Maßnahme ist der konsequente Allergenentzug! Die Prognose ist i. d. R. gut, mit Allergenkarenz kommt es zur Ausheilung.

10.4 Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße

10.4.1 Klassische Panarteriitis nodosa (cPAN)

Synonym: Periarteriitis nodosa

DEFINITION Immunkomplexvaskulitis mit nekrotisierender Entzündung der gesamten Gefäßwand (griech.: pan = ganz) mittelgroßer bis kleiner Arterien. Besonders betroffen sind die Nierenarterien, Mesenterialgefäße und Vasa nervorum.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 5/1000000 Einwohner/Jahr. Männer erkranken etwa 3-mal so häufig wie Frauen.

Ätiologie: Die Ursache ist unbekannt. Pathogenetisch handelt es sich bei der cPAN um eine Immunkomplexvaskulitis. Als mögliche Krankheitsauslöser werden u. a. Medikamente, Infektionen, Hepatitis B- und C-Antigene (bei etwa $^{1}/_{3}$ der Patienten ist das Hepatitis-B-Antigen nachweisbar), ANCA und Komplementdefekte diskutiert.

Klinik: Zu Beginn leiden die meisten Patienten an uncharakteristischen Allgemeinbeschwerden wie Leistungsabfall, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Schwächegefühl. Sämtliche Körperregionen können von der Gefäßentzündung betroffen sein. Daraus resultiert auch die **bunte klinische Symptomatik**. An der Haut lassen sich – durch Aneurysmabildung entstandene – **subkutane Knötchen** entlang des Arterienverlaufs tasten. Diese sehr selten nachweisbaren Knötchen sind zwar charakteristisch und auch namengebend für die Erkrankung, entsprechen allerdings nicht den histologischen Veränderungen und sind kein diagnostisches Kriterium. Ein weiterer charakteristischer Hautbefund sind eine **Livedo reticularis** (= „landkartenartige", verstärkte venöse Gefäßzeichnung) sowie Nekrosen an Fingern und Zehen. Die Patienten leiden des Weiteren regelmäßig unter Arthralgien (nicht-destruierende Polyarthritis) und Myalgien. Besonders häufig sind die Mesenterialgefäße von der Erkrankung betroffen. Typische Symp-

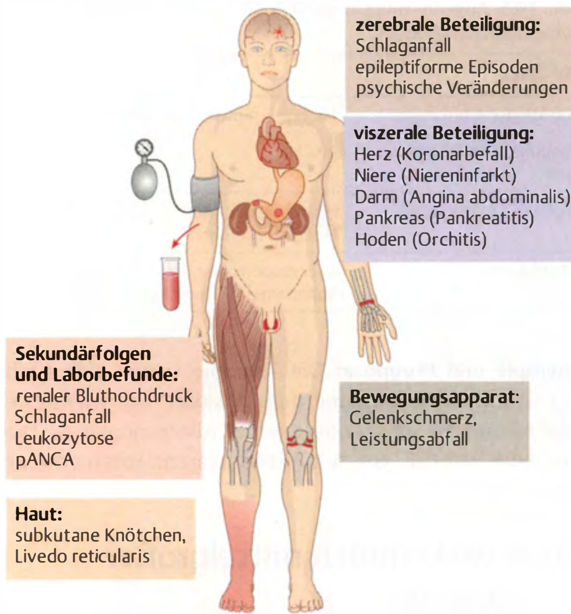


Abb. 10.3 **Manifestation der Polyarteritis nodosa.** [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

tome sind die **postprandiale Angina abdominalis** und **kolikartige Bauchschmerzen**. Ein Befall der Koronararterien kann zu pektanginösen Beschwerden bis hin zum Myokardinfarkt führen. Folge einer zerebralen Arteriitis sind Apoplex, Krampfanfälle und psychische Veränderungen. Durch Verschluss der A. renalis kann es zu einem Niereninfarkt und renalem Hypertonus kommen. Parästhesien und motorische Lähmungen (häufig als Mononeuritis multiplex) weisen auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems hin (Befall der Vasa nervorum verschiedener peripherer Nerven). Eine Lungenbeteiligung ist hingegen ungewöhnlich. **Abb. 10.3** zeigt die Manifestationen der Polyarteritiis nodosa.

MERKE Da bei der cPAN die mittelgroßen Gefäße befallen sind, kommt es nicht zu einer Glomerulonephritis (klassisches Zeichen einer Kleingefäßvaskulitis).

Komplikationen: Zu den wichtigsten Komplikationen zählen der Myokard- bzw. Mesenterialinfarkt, eine Darmperforation und der Hirninfarkt.

Diagnostik: Im Labor findet sich eine Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter, insbesondere eine Leukozytose (**Tab. 6.2**). Die Komplementkonzentration ist häufig vermindert. In jedem Fall sollte nach dem Hepatitis B-Antigen gefahndet werden. Weitere Laborbefunde ergeben sich aus der jeweiligen Organbeteiligung (z. B. Erythrozyturie).

RADIO

Das wichtigste bildgebende Verfahren ist die **Angiografie**, mit der sich die makroskopischen Gefäßveränderungen (Kaliberschwankungen, Gefäßverschlüsse, Aneurysmen) nachweisen lassen. Abhängig von den betroffenen Arterien wird eine Zöliakografie, Koronarangiografie oder Nierenarteriografie durchgeführt.

PATHO

In der Biopsie aus betroffenen Arterien zeigt sich eine **nekrotisierende Vaskulitis** mit fibrinoiden Nekrosen. Die entzündlichen Veränderungen betreffen alle Wandschichten. Immunhistochemisch lassen sich vaskuläre Immunkomplexablagerungen nachweisen, die ggf. das Hepatitis B-Antigen enthalten.

PHARMA

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung:
- Bei leichtem Verlauf kann eine Steroid-Monotherapie ausreichen.
- Bei schwerem Verlauf mit rasch progredientem Organbefall werden für etwa 6–12 Monate hochdosierte Glukokortikoide in Kombination mit Cyclophosphamid verabreicht (remissionsinduzierende Therapiephase). Nach Erreichen der Remission wird die Therapie auf Azathioprin oder Methotrexat umgestellt (remissionserhaltende Therapiephase).

Ist die cPAN mit einer Hepatitis B assoziiert, wird zusätzlich antiviral therapiert (Lamivudin und Interferon-α).

Prognose: Die cPAN verläuft i. d. R. chronisch progredient. Gelegentlich kommt es nach einem einmaligen akuten Schub zu einer vollständigen Remission. Aufgrund der heutzutage effektiven Therapiemöglichkeiten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 90 %.

10.4.2 Kawasaki-Syndrom

Synonym: mukokutanes Lymphknotensyndrom

Unter dem Kawasaki-Syndrom versteht man eine fieberhafte Erkrankung, die fast ausschließlich bei Kleinkindern vorkommt und mit Exanthemen, einer Lymphadenopathie sowie einer Vaskulitis einhergeht. Für nähere Informationen s. Pädiatrie S. B 536.

10.5 Großgefäßvaskulitiden

Bei den Großgefäßvaskulitiden handelt es sich um **granulomatöse**, **T-Zell-vermittelte Vaskulitiden** mit **segmentalem Befall** der betroffenen Arterien und histologisch nachweisbaren Riesenzellen. Durch eine entzündliche Verdickung der Arterienwand kommt es zu einer progredienten Lumeneinengung, die zu den klinischen Symptomen führt.

10.5.1 Arteriitis temporalis und Polymyalgia rheumatica (PMR)

Synonym: Morbus Horton, Riesenzellarteriitis

DEFINITION Bei der **Arteriitis temporalis** handelt es sich um eine granulomatöse Riesenzellarteriitis, die sich im Bereich der Aorta und ihrer Hauptäste abspielt. Am häufigsten ist die A. temporalis betroffen. Unter der **Polymyalgia rheumatica** versteht man das Auftreten von symmetrischen Myalgien im Bereich des Schulter- und Beckengürtels. Beide Krankheitsbilder treten häufig gemeinsam auf.

MERKE Jeder zweite Patient mit einer Arteriitis temporalis leidet gleichzeitig an einer Polymyalgia rheumatica.

Epidemiologie: Die Arteriitis temporalis ist die häufigste Vaskulitis (Inzidenz: 27–140 Fälle/100000). Die Erkrankung tritt i. d. R. jenseits des 50. Lebensjahres auf. Frauen erkranken deutlich häufiger als Männer.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Die Assoziation mit HLA-DR4 legt eine genetische Disposition nahe. Pathogenetisch handelt es sich um eine granulomatöse Riesenzellvaskulitis, die zur Stenosierung der betroffenen Gefäßabschnitte führt. Es wird angenommen, dass die granulomatöse Entzündung die Folge einer vorausgegangenen Infektion ist (evtl. Parvovirus B19).

MERKE Bei einigen Patienten mit Arteriitis temporalis und/oder PMR liegt eine okkulte Neoplasie vor!

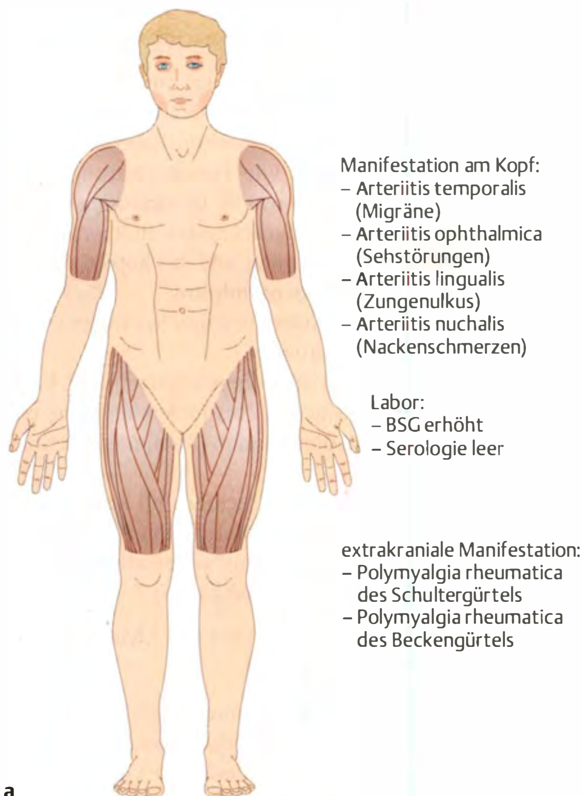
Klinik: Typisch für die Arteriitis temporalis (**Abb. 10.4a**) ist der **bilaterale**, **starke Schläfenkopfschmerz**, der häufig schlagartig auftritt. Zusätzlich leiden die Patienten häufig an einer **Claudicatio intermittens** der **Kaumuskulatur** und flüchtigen Sehstörungen (**Amaurosis fugax**). Seltener kommt es zu einem Aortenbogensyndrom (S. 476) mit Blutdruckdifferenz und zerebralen Durchblutungsstörungen. Leitsymptom der Polymyalgia rheumatica sind **gürtelförmige Schmerzen** im Bereich der **Schulter-** und/oder **Beckenmuskulatur**. Begleitend klagen die meisten Patienten über eine Morgensteifigkeit. Beide Erkrankungen gehen mit Allgemeinerscheinungen wie Abgeschlagenheit, Konzentrationsunfähigkeit, Gewichtsverlust und Fieber einher. Oft sind die Patienten auch depressiv verstimmt.

MERKE Bei jedem Patienten im höheren Lebensalter und heftigem Kopfschmerz muss sofort an eine Arteriitis temporalis gedacht werden.

Komplikationen: Besonders gefürchtet ist der Verschluss der Retinalarterie, da es binnen weniger Stunden zur **völligen Erblindung** beider Augen kommen kann. Selten kann es im Rahmen zerebraler Durchblutungsstörungen zu einer transitorischen ischämischen Attacke (**TIA**; s. Neurologie S. B925) und Augenmuskelparesen (s. Neurologie S. B937) kommen.

Diagnostik: Bei einigen Patienten lassen sich die verhärtete und stark geschlängelte Temporalarterien bereits inspektorisch erkennen (**Abb. 10.4 b**). Die Palpation ist für die Patienten häufig sehr schmerzhaft. Im Labor fällt v. a. eine extrem beschleunigte BSG auf („**Sturzsenkung**": > 40 mm in der 1. Stunde). Eine Erhöhung der CK findet sich nicht, die Werte sind normal bis niedrig.

In der ophthalmologischen Untersuchung lässt sich ggf. eine ischämische Optikusneuritis oder ein roter Fleck





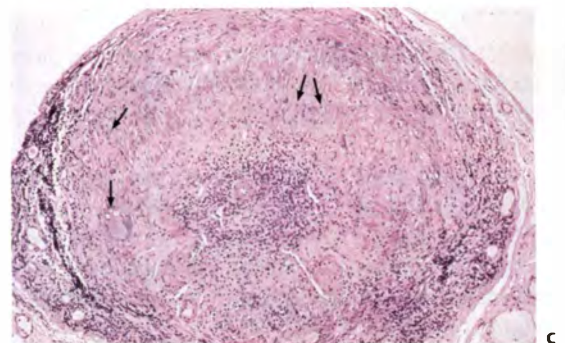


Abb. 10.4 Arteriitis temporalis. **a** Manifestationen. **b** Geschlängelte Temporalarterie. **c** Histologischer Befund mit ausgeprägter Verbreiterung der Intima und Bildung von Riesenzellen. [a: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010; b: aus Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005; c: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

im Bereich der Fovea centralis als Hinweis auf einen Retinalarterienverschluss nachweisen. Die Polymyalgia rheumatica lässt sich praktisch **nur klinisch** diagnostizieren. Muskelenzyme, Muskelbiopsie oder EMG sind negativ. Wichtigstes diagnostisches Kriterium ist das **prompte Ansprechen** der Beschwerden auf **Steroide**. Da eine Polymyalgia rheumatica in bis zur Hälfte der Fälle von einer Arteriitis temporalis begleitet wird, muss immer auch danach gefahndet werden.

RADIO

In der Farbduplexsonografie der Temporalarterien zeigt sich im erkrankten Abschnitt eine echoarme Wandverdickung als Ausdruck des Wandödems („Halo"). Zusätzlich lassen sich häufig segmentale Stenosierungen nachweisen. Sie hilft auch bei der Suche nach dem geeignetsten Ort für die Probeentnahme. Bei Verdacht auf Befall der Aorta und ihrer Abgangsäste sollte eine MRT oder PET-CT angefertigt werden.

PATHO

Eine Sicherung der Diagnose gelingt durch **Biopsie der Temporalarterie**. Aufgrund des segmentalen Befalls sollte die Biopsie mindestens 2 cm lang sein. Histologisch zeigt sich eine mononukleäre Infiltration, die überwiegend aus Monozyten und CD_4-T-Zellen besteht. Zusätzlich lassen sich Granulome und Riesenzellen nachweisen (**Abb. 10.4 c**). **Cave:** Ein negatives Ergebnis schließt eine Arteriitis temporalis nicht aus.

MERKE Vor der Biopsieentnahme muss in jedem Fall eine Farbduplexuntersuchung der A. carotis interna durchgeführt werden, um eine hochgradige Stenosierung in diesem Bereich auszuschließen (absolute Kontraindikation!).

Differenzialdiagnosen:
- **Kopfschmerz:** s. Neurologie S. B 974 bzw. Leitsymptome S. C 149.
- **Myalgie:** s. **Tab. 9.5**.

PHARMA

Therapie:
Arteriitis temporalis: Therapie der Wahl ist die sofortige Gabe von Steroiden in hoher Dosierung (initial: 100 mg Prednisolon/d). Bei flüchtigen Sehstörungen (Warnsignale für einen drohenden Retinalarterienverschluss!) ist eine **sofortige, hochdosierte i. v.-Steroidtherapie** – ohne diagnostische Verzögerung – indiziert (mindestens 500 mg/d Prednisolon für etwa 3 Tage).

MERKE Ohne adäquate Therapie kann auch das primär noch gesunde zweite Auge innerhalb von Tagen irreversibel erblinden.

Bei Besserung (klinische Symptomatik, Rückgang der Entzündungsparameter) muss die Steroiddosis reduziert werden. Da häufig eine recht hohe Erhaltungsdosis erforderlich ist (< 7,5 mg/d), erhalten die Patienten eine steroideinsparende immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder Methotrexat.

Polymyalgia rheumatica: Die PMR spricht gut auf **Steroide** an (**Diagnosekriterium**!). Initial werden 20–30 mg Prednisolon/d verabreicht, bei Besserung der Symptome und Rückgang der Entzündungsparameter wird die Dosis stufenweise reduziert. Gegebenenfalls muss eine steroideinsparende Therapie mit Azathioprin oder Methotrexat eingeleitet werden.

MERKE Das rasche Ansprechen der Symptome auf Glukokortikoide ist charakteristisch für die PMR und Riesenzellarteriitis.

Prognose: Beide Erkrankungen verlaufen häufig chronisch-rezidivierend. Die häufigste und gefährlichste Komplikation ist die Erblindung, seltener der Insult. Unter adäquater Therapie können PMR und Arteriitis temporalis nach 1–2 Jahren folgenlos ausheilen.

10.5.2 Takayasu-Arteriitis

Synonym: Aortenbogensyndrom, pulseless disease

DEFINITION Bei der Takayasu-Arteriitis handelt es sich um eine granulomatöse Entzündung des Aortenbogens und seiner abgehenden großen Gefäße. Am häufigsten ist die linke A. subclavia betroffen.

Epidemiologie: Sehr selten; am häufigsten erkranken Frauen vor dem 40. Lebensjahr.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Im Bereich der betroffenen Gefäßabschnitte kommt es zu entzündlichen Gefäßverschlüssen.

Klinik und Komplikationen: Die Erkrankung beginnt **schleichend** mit einem präokklusiven Stadium, das Monate bis Jahre dauern kann. Die meisten Patienten leiden unter Allgemeinsymptomen wie Fieber, Leistungsabfall, Gewichtsverlust und Nachtschweiß. Im okklusiven Stadium kommt es durch die eingeschränkte Blutversorgung im Bereich der oberen Extremität und des Kopfes zum typischen Bild des „**Aortenbogensyndroms**":
- Schwindelattacken, Sehstörungen und Synkopen (→ zerebrale Minderdurchblutung)
- Claudicatio im Bereich der oberen Extremität, kühle blasse Haut, abgeschwächter (bis fehlender) Puls, trophische Störungen an den Händen (→ Minderdurchblutung der A. subclavia)
- Blutdruckdifferenz zwischen rechter und linker Extremität (einseitige Minderdurchblutung der A. subclavia)
- Angina abdominalis, pektanginöse Beschwerden (→ Minderdurchblutung der Aortaabgänge)

Die häufigsten Komplikationen sind der **Myokardinfarkt** und der **Hirninfarkt**.

Diagnostik: Erste Verdachtsmomente liefert die klinische Untersuchung. Die Diagnose wird anhand der ACR-Kriterien gestellt, wobei mindestens 3 davon erfüllt sein müssen:
- Erkrankungsbeginn < 40 Lebensjahr
- seitendifferenter systolischer Blutdruck zwischen beiden Armen (> 10 mmHg)

- einseitige Pulsabschwächung
- Claudicatio intermittens vorwiegend an den Armen
- Gefäßgeräusche z. B. über der A. subclavia
- pathologischer Angiografie-Befund.

Im Labor zeigt sich eine Beschleunigung der BSG (>40 mm in der 1. Stunde; „Sturzsenkung"). Die übrigen Befunde sind wenig aussagekräftig. Das histologische Bild gleicht dem der Arteriitis temporalis (S. 476).

RADIO

Das wichtigste bildgebende Verfahren ist die **MRT-Angiografie** zur Darstellung der Aorta und ihrer Abgangsäste.

Differenzialdiagnosen:
- Aortenbogensyndrom auf dem Boden einer Arteriosklerose
- Arteriitis temporalis mit Befall des Aortenbogens und der Abgangsäste (S. 474).

PHARMA

Therapie: Therapie der Wahl ist eine **immunsuppressive Behandlung** mit Steroiden und Methotrexat (alternativ: Cyclophosphamid). Zusätzlich erhalten alle Patienten ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung und eine adäquate antihypertensive Therapie.

Die interventionelle bzw. chirurgische Therapie umfasst die Gefäßrekonstruktion mittels PTCA und Stenteinlage oder Bypass-Chirurgie (im entzündungsfreien Intervall).

Prognose: Unbehandelt verläuft die Erkrankung chronisch-progredient. Unter adäquater Therapie verbessert sich die Prognose deutlich.

10.6 Nichtklassifizierte Vaskulitiden

10.6.1 Morbus Behçet

Synonym: Behçet-Erkrankung

DEFINITION Systemische Immunkomplexvaskulitis, die sich bevorzugt an den oralen und genitalen Schleimhäuten abspielt und mit rezidivierenden Aphthen und Ulzerationen einhergeht. Arterien und Venen jeder Größe können betroffen sein.

Epidemiologie: Seltene Erkrankung, die v. a. in den östlichen Mittelmeerländern bzw. in Japan auftritt; am häufigsten sind Männer im jungen Erwachsenenalter betroffen.

PATHO

Ätiopathogenese: Die genaue Ursache ist unbekannt. Die Assoziation mit dem HLA-B5-Merkmal spricht für eine genetische Disposition. Als Auslöser werden exogene Faktoren (z. B. Viren) diskutiert. Pathogenetisch handelt es sich beim Morbus Behçet um eine Immunkomplexvaskulitis, die v. a. die Kapillaren und Venen im Bereich der Schleimhäute, der Augen und der Haut betrifft.

Klinik: Typisches Leitsymptom ist die **rezidivierende Stomatitis aphthosa** (**Abb. 10.5**). Im Bereich der Mundhöhle treten multiple schmerzhafte Aphthen auf, die innerhalb weniger Tage ulzerieren können. Initial besteht meist ein geröteter erhabener Bezirk, der später zerfällt. Aphthen und Ulzera finden sich typischerweise auch an den genitalen Schleimhäuten. Klassische **Hautläsionen** sind das Erythema nodosum, vaskulitische Ulzerationen oder akneähnliche papulopustuläre Läsionen. Am **Auge** kann sich eine häufig einseitige, sterile Hypopyon-Iritis oder eine Uveitis anterior, eine Glaskörperblutung oder eine Retinitis entwickeln. Die gefährlichste Komplikation ist dabei der Sehverlust. Zusätzlich kann es zur Beteiligung weiterer Organsysteme kommen:



Abb. 10.5 Morbus Behçet. Aphten an der Zunge. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

- **Gefäßsystem** („Vasculo-Behçet"): Ausbildung arterieller oder venöser Thrombosen bzw. arterieller Aneurysmen.
- **Gastrointestinaltrakt** („Entero-Behçet"): aphthöse Läsionen und Ulzerationen mit einer blutigen Diarrhö. Gefürchtet ist hierbei die Entwicklung einer Magen-Darm-Perforation.
- **ZNS** („Neuro-Behçet"): Meningitis oder Meningoenzephalitis, Hemiparese, Gleichgewichtsstörungen oder psychische Veränderungen.
- **Gelenke:** nichterosive Oligoarthritis, die häufig die untere Extremität (Knie und Sprunggelenk) betrifft.
- **Nebenhoden:** Epididymitis.

MERKE Die typische klinische Trias des Morbus Behçet besteht aus **oralen** und **genitalen Aphthen** und einer **Augenaffektion.**

Diagnostik: Klinischer Leitbefund sind die rezidivierenden oralen Aphthen. Für die Diagnose werden dabei mindestens 3 Episoden pro Jahr gefordert. Hilfreich ist der sog. **Pathergie-Test**, mit dem sich eine unspezifische Hyperreaktivität der Haut nachweisen lässt: Bei positivem Befund kommt es nach intrakutaner Applikation von NaCl-Lösung (0,9 %) zu einer Quaddelbildung, die von einem roten Hof umgeben ist. Aufgrund der häufigen Augenbeteiligung sollten die Patienten ophthalmologisch untersucht werden.

Im **Labor** zeigt sich eine Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter, charakteristische Immunphänomene fehlen.

Die „International Study Group for Behçet's Disease" hat verschiedene **Diagnosekriterien** festgelegt, die in **Tab. 10.6** aufgeführt sind. Für die gesicherte Diagnosestel-

Tab. 10.6 Diagnosekriterien des Morbus Behçet

	Kriterien
Hauptkriterium	• aphthöse oder ulzerative Läsionen (mind. 3 Episoden/Jahr)
Nebenkriterien	• rezidivierende genitale Ulzerationen • Augenaffektion: Hypopyon-Iritis, Uveitis anterior, Glaskörperblutung, Retinitis, Netzhautablösung • Hautläsionen: Erythema nodosum, Pyoderma, akneähnliche papulopustuläre Läsionen • positiver Pathergie-Test

lung müssen das Hauptkriterium sowie 2 Nebenkriterien erfüllt sein.

RADIO Bei Beteiligung des Verdauungstraktes sollte eine endoskopische Untersuchung zur Abklärung durchgeführt werden. Zum Nachweis von Gefäßläsionen (Aneurysmata oder Stenosierungen) wird die Angiografie eingesetzt.

PATHO Die feingewebliche Untersuchung zeigt das typische Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis mit Ansammlung polymorphkerniger, zerfallener Leukozyten.

Differenzialdiagnosen: In erster Linie müssen andere ulzerative und exanthemische Hauterkrankungen abgegrenzt werden. Mehr als 5 Aphthen pro Schub mit Prädilektionsstellen an der hinteren Mundhöhle bzw. im Bereich verhornter Schleimhaut sprechen für einen Morbus Behçet.

PHARMA **Therapie:** Die Therapie erfolgt **symptomatisch**. Beschränkt sich die Erkrankung auf die oralen und genitalen Affektionen, genügt häufig eine lokale Steroidinjektion. Bei schwerer Organbeteiligung (insbesondere Augen und ZNS) erhalten die Patienten eine systemische Steroidgabe in Kombination mit Azathioprin oder Ciclosporin A. Bei Therapieresistenz kann evtl. Thalidomid oder Interferon-α zu einer Besserung führen. Die Arthritis wird symptomatisch mit NSAR behandelt.

Prognose: Die Erkrankung verläuft i. d. R. chronisch-rezidivierend. Häufige Schübe können zu bleibenden Schäden am Auge oder Gehirn führen.

10.6.2 Thrombangiitis obliterans

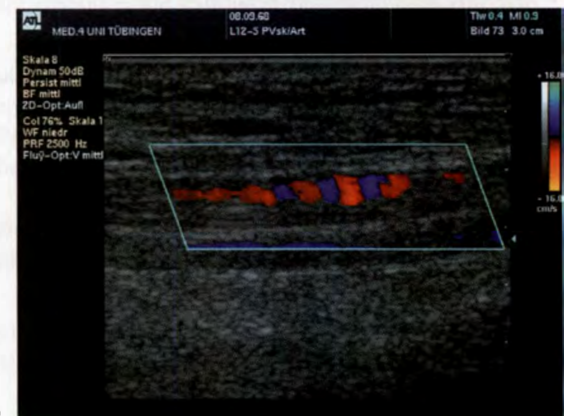
Synonym: Endangiitis obliterans, Morbus Winiwarter-Buerger, Morbus Buerger

DEFINITION Multilokuläre, segmentale Entzündung aller Wandschichten von kleinen und mittelgroßen Arterien und Venen, die v. a. die Gefäße der distalen Extremitäten (distal der A. poplitea und A. brachialis) betrifft und zu einer progredienten Lumenobstruktion führt.

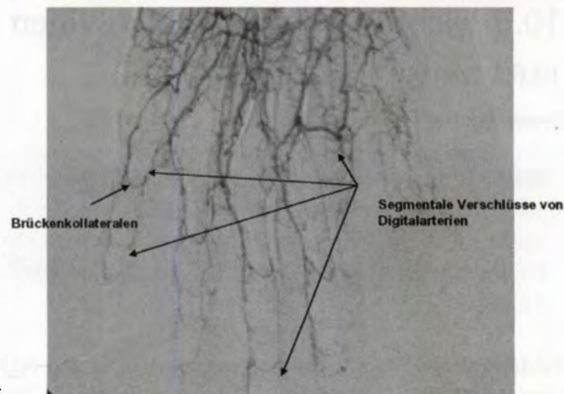
Epidemiologie: Der typische Patient ist männlich, starker Raucher und unter 40 Jahre alt. Selten (2 %) ist die Thrombangiitis obliterans Ursache einer pAVK.

PATHO **Ätiopathogenese:** Die Ursache der Erkrankung ist unbekannt. Es besteht eine enge Korrelation zum **Nikotinabusus**. Pathogenetisch handelt es sich vermutlich um eine


a



b



c

Abb. 10.6 **Thrombangiitis obliterans.** **a** Klinscher Befund mit akralen Nekrosen. **b** In der farbkodierten Duplexsonografie lassen sich die korkenzieherartigen Kollateralgefäße darstellen. Die gewundenen Gefäße bedingen den Wechsel von Blau und Rot. **c** Angiografie der Handarterien mit multiplen segmentalen Gefäßverschlüssen. [aus: Balletshofer et al., Tübinger Curriculum Herz und Gefäße, Thieme, 2006]

Immunkomplexvaskulitis, die alle Gefäßwandschichten betrifft und in der Folge zur Thrombosierung des Lumens führt.

MERKE Praktisch alle Patienten mit Thrombangiitis obliterans sind starke Raucher.

Klinik: Die meisten Patienten leiden unter ischämischen Ruheschmerzen im Bereich der Arme und Füße. Zusätzlich treten häufig trophische Störungen als Ausdruck der mangelhaften Blutversorgung auf. Die Extremitäten sind kühl und zyanotisch. Nicht selten kommt es zu akralen Nekrosen (**Abb. 10.6 a**) und Ulzerationen, wodurch in der Folge Extremitätenamputationen notwendig werden. Typisch ist das Auftreten einer Thrombophlebitis migrans (s. Gefäße S. 100).

Diagnostik: Klassisch ist die Trias aus **peripheren arteriellen Verschlüssen, Thrombophlebitis** und starkem **Nikotinabusus.**

RADIO

Farbduplexsonografie und Angiografie zeigen die typischen peripher lokalisierten, multiplen, segmentalen Gefäßverschlüsse mit korkenzieherartigen Kollateralen (**Abb. 10.6 b** und **c**).

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen atherosklerotische oder embolische Gefäßverschlüsse ausgeschlossen werden.

Therapie: Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist eine konsequente Nikotinkarenz.

PHARMA

Zur Thrombozytenaggregationshemmung sollten die Patienten 100 mg/d ASS erhalten. Zusätzlich können symptomatische Behandlungsversuche mit Prostaglandinen unternommen werden.

Prognose: Die Erkrankung verläuft chronisch-rezidivierend. Die Lebenserwartung ist nur geringfügig eingeschränkt. In etwa 25 % der Fälle wird jedoch innerhalb von 5 Jahren eine Amputation der betroffenen Extremität notwendig.

A 9 Infektionserkrankungen



1 Grundlagen

1.1 Überblick

In diesem Kapitel werden in erster Linie die internistisch relevanten und organübergreifenden Infektionserkrankungen behandelt. Erkrankungen, die vorwiegend im Kindesalter auftreten (z. B. Varizellen, Mumps, Masern, Röteln, Pertussis), finden sich im Kap. Pädiatrie (S. B 526), die Infektionserkrankungen des ZNS wie Enzephalitis und Meningitis in der Neurologie (S. B 915). Für Näheres zur Pneumonie s. Atmungssystem S. 173. Die toxinvermittelten Nahrungsmittelvergiftungen werden im Kap. Verdauungssystem (S. 237) besprochen. Infektionserkrankungen, die vorwiegend den HNO-Bereich betreffen, finden sich im Kap. HNO; Infektionen des weiblichen Genitaltrakts im Kap. Gynäkologie (z. B. Aminkolpitis, Trichonomaden-Infektion). Für weitere Informationen zu den unterschiedlichen Erregern wird in das Kap. Mikrobiologie verwiesen.

1.2 Infektionsepidemiologie

Die Infektionsepidemiologie analysiert das räumliche und zeitliche Auftreten übertragbarer Erkrankungen und untersucht Übertragungswege, Infektionsquellen (Erregerreservoir) und Infektionsketten. Aus den gewonnenen Informationen können Aussagen bezüglich der Ausbreitung getroffen und Präventations- bzw. Behandlungsstrategien erarbeitet werden (s. auch Hygiene S. C 772).

Infektionsquellen: Grundsätzlich wird zwischen primären und sekundären Infektionsquellen (Erregerreservoir) unterschieden. **Primäre Infektionsquellen** sind die Orte, an denen sich der Erreger aufhält und vermehrt. **Sekundäre Infektionsquellen** sind leblose Gegenstände und Materialien oder auch Drittpersonen, die bei der Übertragung von der primären Infektionsquelle auf Anfällige eine Rolle spielen. Die wichtigsten Infektionsquelle sind:

- **erkrankte Menschen** (wichtigste Quelle!)
- Personen, die Krankheitserreger ausscheiden (in der Inkubations-, Rekonvaleszenzzeit oder Dauerausscheider, Keimträger)
- infizierte Tiere
- Umwelt (Erde, Staub, Luft, Trinkwasser, Nahrungsmittel).

Übertragung: Zur Übertragung werden alle Vorgänge gezählt, durch die infektiöse Erreger einen neuen Wirt erreichen (**Tab. 1.1**):

- Bei der **direkten Übertragung** gelangt der Erreger durch engen Kontakt unmittelbar von der Infektionsquelle in die Eintrittspforte des Wirtes (vorwiegend Übertragung von Mensch zu Mensch).
- Bei der **indirekten Übertragung** besteht kein direkter Kontakt zwischen Infektionsquelle und Erreger. Die Erreger werden über verschiedene „Zwischenträger" (z. B. über Vektoren: Borreliose durch Zecken) auf den Wirt übertragen.

Infektionsketten: Der Begriff „Infektionskette" beschreibt den Übertragungsweg der Krankheitserreger von einem Wirt auf einen anderen Wirt. Dabei werden folgende Formen unterschieden:

- **homologe Infektkette:** Übertragung des Erregers zwischen Individuen derselben Spezies. Infektionen, die von Mensch zu Mensch übertragen werden, bezeichnet man auch als Anthroponosen.
- **heterologe Infektkette:** Übertragung des Erregers zwischen Individuen verschiedener Spezies. Die Übertragung vom Wirbeltier auf den Menschen wird auch als Zoonose bezeichnet.

Häufung von Infektionserkrankungen: Die Kenntnisse über das gehäufte Auftreten von Infektionen (**Tab. 1.2**) zu bestimmten Jahreszeiten, in besonderen Altersgruppen oder bestimmten Orten liefert wichtige Hinweise auf den Erreger und hilft bei der Durchführung wirksamer Präventivmaßnahmen (v. a. Impfungen, Aufklärung).

Tab. 1.1 Übertragungsformen und Übertragungswege

Übertragungsform	Übertragungswege
direkt	• fäkal-oral (Schmierinfektion) • aerogen (Tröpfcheninfektion) • genital (beim Geschlechtsverkehr) • transkutan (selten) • diaplazentar (während der Gravidität) • perinatal (während der Geburt)
indirekt	• unbelebte Träger: z. B. Wasser, Nahrungsmittel, Körpersekrete (Urin, Stuhl) und Blut bzw. Blutprodukte, kontaminierte Objekte (z. B. Atemgeräte, Spritzen, Endoskope), Hände des Krankenhauspersonals • Vektoren • Aerosole und Stäube

Tab. 1.2 Jahreszeitliche, altersabhängige und geografische Häufungen von Infektionserkrankungen

Häufung	Beispiele
jahreszeitlich	• Sommer: „Sommergrippe" (Coxsackie-, Echoviren, Mykoplasmen), bakterielle Gastroenteritiden (z. B. Salmonellen, Campylobacter → Nahrungsmittel verderben schneller), durch Athropoden übertragbare Erkrankungen (Borrelien, FSME-Virus) • Winter: Erkältungskrankheiten, Influenza (→ Impfung von September bis November)
altersabhängig	• klassische Kinderkrankheiten (s. Pädiatrie S. B 528) • junges Erwachsenenalter: sexuell übertragbare Erkrankungen (z. B. HIV, Hepatitis B) • höheres Lebensalter (eingeschränkte Abwehrlage): Auftreten opportunistischer Infektionen (z. B. Herpes zoster)
geografisch	• FSME: Süddeutschland • Tropenkrankheiten (z. B. Malaria tropica, Gelbfieber)

1.3 Pathogenese und Pathophysiologie

Die wichtigsten Voraussetzungen für eine Infektion sind die Exposition und Übertragung zwischen Erreger und Wirt. Ob sich nach einer Übertragung tatsächlich eine Infektionserkrankung entwickelt, hängt entscheidend von den krank machenden Eigenschaften des Erregers und der Abwehrfunktion des Wirts ab.

1.3.1 Erregerfaktoren

Die krank machenden Eigenschaften eines Erregers werden durch seine **Pathogenität** (qualitativ) und **Virulenz** (quantitativ) beschrieben.

Pathogenität

PATHO Pathogenität ist die Fähigkeit eines Erregers, in einer definierten Wirtsspezies (Mensch, verschiedene Tiere) eine **Krankheit** auszulösen. Anhand der Pathogenität wird zwischen apathogenen und pathogenen Keimen unterschieden. Pathogene Keime werden eingeteilt in:

- **Fakultativ pathogen Keime** (sog. „Opportunisten") rufen nur unter bestimmten Umständen (bei entsprechender Disposition des Wirts) Erkrankungen hervor. Sie sind häufig Bestandteile der Normalflora des Wirts (s. Mikrobiologie S. C 578).
- **Obligat pathogene Keime** lösen weitestgehend unabhängig von der Abwehrlage des Wirts eine Erkrankung aus. Sie gehören nicht zur physiologischen Normalflora des Wirts.

Virulenz

PATHO Virulenz beschreibt den **Ausprägungsgrad** der krankheitserzeugenden Eigenschaften eines pathogenen Mikroorganismus. Sie ist abhängig von:

- **Virulenzfaktoren:** Sie ermöglichen dem Erreger, sich an die Gewebe/Zellen des Wirts anzuheften, in sie einzudringen, sich auszubreiten und zu vermehren, der Immunabwehr des Wirts zu entgehen und den Wirt zu schädigen, und
- **Abwehrlage** des **Wirtsorganismus**.

> MERKE Virulenzfaktoren sind an den entscheidenden Schritten der Pathogenese einer Infektion beteiligt.

Adhärenz: Die Pathogenese der Infektion beginnt mit der Anheftung (Adhärenz) des Erregers an die Wirtszelle. Hierfür verantwortlich sind spezifische Oberflächenstrukturen des Erregers (z. B. Haftpili, Fimbrien, Proteine der Zellmembran gramnegativer Bakterien), die mit homologen Rezeptoren der Wirtszelle in Wechselwirkung treten. Verfügt der Makroorganismus nicht über die entsprechenden Rezeptoren, kann er vom Erreger nicht „angegangen" werden.

Invasion: Invasine ermöglichen das Eindringen des Erregers in die Wirtszelle. Zu den Invasinen zählen:

- proteolytische Enzyme (z. B. Koagulasen, Hyaluronidase, Proteasen, Lipasen, DNAsen)
- Endozytoseinduktoren (Proteine auf der Erregeroberfläche, die das Zytoskelett der Epithelzellen dazu veranlassen, Pseudopodien auszubilden, die die adhärierenden Erreger aufnehmen und durch die Zelle in das subepitheliale Bindegewebe schleusen)
- Beweglichkeitsorganellen wie z. B. Geißeln zur aktiven Fortbewegung.

Etablierung: Um sich im Wirtsorganismus ansiedeln und vermehren zu können, muss der Erreger der Immunabwehr des Wirts entgehen können. Hierzu besitzen Erreger verschiedene Mechanismen:

- **Antiphagozytosefaktoren**, die es den Erregern ermöglichen, intrazellulär zu persistieren und sich dort zu vermehren: z. B. Bildung einer Kapel (z. B. Pneumokokken, Haemophilus influenzae) oder Bildung von Toxinen zur Abtötung der Phagozyten (z. B. Streptolysine der Streptokokken, Hämolysine von E. coli)
- **Immunitätsfaktoren** zur Unterdrückung zellulärer und humoraler Abwehrmechanismen (IgA-Proteasen, Protein A)
- **Antigenvariation** (→ einmal gebildete Antikörper haben keine Wirkung mehr).

Gewebeschädigung: Der Wirtsorganismus wird sowohl direkt durch den Erreger als auch indirekt durch die vom Erreger induzierte entzündliche Immunantwort geschädigt.

Zu den **direkten Schädigungsmechanismen** gehören:

- **direkte Zellschädigung** durch zytopathische Effekte (v. a. bei obligat intrazellulären Erregern), z. B. Lyse der Wirtszelle während der Replikation
- **Exotoxine**, die von grampositiven Erregern meist innerhalb des infizierten Wirtsorganismus gebildet und selten über die Nahrung aufgenommen werden (z. B. Staphylokokken-Enterotoxin, Botulismustoxin). Exotoxine haben oft spezifische Angriffspunkte und zeigen dadurch einen ausgesprochenen Gewebetropismus:
  - Neurotoxine (z. B. Botulinustoxin, Tetanustoxin, Diphtherietoxin)
  - Enterotoxine (z. B. Choleratoxin, Toxine von Shigellen, E. coli, Staphylococcus aureus oder Bacillus cereus)
- **genetische Transformation** der Wirts-DNA (onkogene Viren; s. Mikrobiologie S. C 640).

Indirekte Schädigung des Wirts durch Aktivierung der Abwehrmechanismen und Auslösung einer gewebeschädigenden Entzündungsreaktion:

- **Endotoxine** bestehen aus Zellwandbestandteilen gramnegativer Bakterien (z. B. Lipopolysaccharide aus der Zellmembran) und werden beim Erregerzerfall freigesetzt. Dadurch kommt es zur entzündlichen Abwehrreaktion, die sich nicht nur gegen den Krankheitserreger, sondern auch gegen das Wirtsgewebe richtet. Folgen sind Komplementaktivierung, Akute-Phase-Reaktion und Stimulation der Granulozyten sowie Aktivierung der intravasalen Gerinnung. Es kommt zu Vasodilatation, Steigerung der Gefäßpermeabilität und

Sensibilisierung sensibler Nervenendigungen. Anders als die Exotoxine wirken Endotoxine nur schwach antigen, der Wirt bildet keine Antitoxine.

Superantigene werden v. a. von grampositiven Erregern gebildet und führen antigenunabhängig zu einer Vernetzung von MHC-II-Molekülen auf antigenpräsentierenden Zellen mit dem T-Zell-Rezeptor CD 4-positiver T-Lymphozyten. Folgen: direkte Aktivierung der T-Zellen mit fulminanter und lebensbedrohlicher Zytokinausschüttung.

Infektiosität und Kontagiosität

PATHO

Pathogenität und Virulenz bestimmen die **Infektiosität** eines Erregers, d. h. seine Fähigkeit, nach einer Übertragung den Wirt auch tatsächlich zu infizieren. Die Infektiosität bestimmt die Infektionsdosis, also die erforderliche Anzahl der Erreger, die für die Auslösung einer Infektionserkrankung notwendig ist. Der Begriff **Kontagiosität** beschreibt den Grad der Ansteckungsfähigkeit eines Erregers.

1.3.2 Wirtsfaktoren

Von Seiten des Wirtes bestimmen die Resistenz und die Empfänglichkeit maßgeblich die Auswirkung einer Infektion.

Resistenz

PATHO

Die Widerstandsfähigkeit des Organismus (**Resistenz**) gegenüber einem Erreger ergibt sich aus den unspezifischen, angeborenen Resistenzmechanismen (natürliche Resistenz) und der spezifischen, erworbenen Immunität.

Natürliche (unspezifische) Resistenz: Die natürliche, angeborene Resistenz wird durch Teilsysteme des Immunsystems erbracht, die unabhängig von einer vorausgegangenen Erregerexposition antimikrobiellen Schutz bieten. Anders als die erworbene Resistenz ist sie unspezifisch und kommt bei jeder Erregerform zum Tragen. Sie stellt die „**Basisabwehr**" des Organismus während der frühen Infektionsphase dar. Zur natürlichen Resistenz gehören die Haut- und Schleimhautbarriere und die zellulären und humoralen Träger der angeborenen (unspezifischen) Immunität (**Tab. 1.3**).

Spezifische Resistenz (erworbene Immunität): Die erworbene, spezifische Immunität richtet sich gezielt gegen einen bestimmten Erreger. Sie erfordert also einen vorausgegangenen Kontakt mit dem Erreger („Antigenreiz"). Die beiden wichtigsten Mechanismen der Immunisierung sind die Bildung von **Antikörpern** durch **B-Lymphozyten** und die **Ausbildung spezifischer T-Effektorzellen** (T-Helferzellen, T-Suppressorzellen, zytotoxische T-Zellen).

Disposition

PATHO

Die Disposition ist Ausdruck für die **Anfälligkeit des Organismus** gegenüber einem Erreger. Sie wird von der Funktion der unspezifischen und spezifischen Abwehrmechanismen und weiteren individuellen Eigenschaften wie Alter, Geschlecht, erbliche Veranlagung und Ethnie bestimmt. Dispositionsfaktoren sind Immunschwäche, Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), Lungenerkrankungen (z. B. Bronchiektasen, Emphyseme), Schädigungen der Haut- und Schleimhautbarriere (z. B. traumatisch, iatrogen) sowie Fehlbildungen (z. B. vesikoureteraler Reflux bei urogenitalen Fehlbildungen).

Störungen dieser Abwehrmechanismen führen zur „Abwehrschwäche" mit:

- gehäuften bzw. rezidivierenden
- generalisierenden
- persistierenden Infektionen oder
- Infektionen durch fakultativ pathogene Keime (opportunistische Infektionserkrankungen).

1.4 Infektionsverlauf und Symptome

Eine Infektionskrankheit tritt auf, wenn der Erreger in ausreichender Zahl (**Infektionsdosis**) und durch sein Schädigungsvermögen (**Pathogenität** und **Virulenz**) bei dem Wirt eine Schädigung der Zellen oder Gewebe hervorruft, die mit Beschwerden oder Symptomen einer entzündlichen Reaktion einhergeht.

1.4.1 Infektionstypen

Grundtypen

Lokalinfektionen: Die Infektion bleibt auf die Eintrittspforte des Erregers und ihre nähere Umgebung be-

Tab. 1.3 Faktoren der natürlichen (unspezifischen) Immunität

System	Funktion	Faktoren
natürliche Barrierefunktion der Haut und Schleimhaut	Schutz vor Kolonisation und Invasion der Erreger	• Epithelien • Ziliarbewegungen des Flimmerepithels im Respirationstrakt, Peristaltik des Gastrointestinaltrakts und Harnstrom im Urogenitaltrakt: Ab- bzw. Weitertransport von Fremdkörpern und Erregern • mikrobizider Säureschutzmantel (Haut, Magen, Schweiß- und Talgdrüsen) • antibakteriell wirkende Substanzen wie Lysozym und hydrolysierende Enzyme in Speichel, Tränenflüssigkeit und Nasensekret • physiologische Normalflora
unspezifische Immunität	Phagozytose und Keimabtötung nach Invasion der Erreger	• Makrophagen und Granulozyten: Phagozytose mit Keimabtötung (wichtigster Mechanismus der unspezifischen Immunität) • Interferone: Glykoproteine mit antiviraler, antiproliferativer und immunmodulatorischer Wirkung, die von virusbefallenen Zellen sezerniert werden und andere Zellen zur Produktion antiviraler Proteine anregen • Komplementsystem: Opsonierung, Zytolyse, Freisetzung von Chemotaktinen zur Anlockung von Phagozyten • natürliche Killerzellen: Lyse virusinfizierter Zellen, Aktivierung mononukleärer Phagozyten • Akute-Phase-Proteine

schränkt. Sie hinterlassen häufig keine dauerhafte Immunität.

Generalisierte Infektionen (zyklische Infektionen): Zyklische Infektionen laufen meistens in 3 aufeinanderfolgenden Stadien ab. Sie hinterlassen i. d. R. eine dauerhafte Immunität.

- **asymptomatisches Inkubationsstadium:** Inkubationszeit ist die Zeitspanne zwischen Infektion und Auftreten der ersten Symptome. Sie hängt vom jeweiligen Erreger ab. Die Erreger gelangen von ihrer Eintrittspforte in die lokalen Lymphknoten und vermehren sich dort. Die Infizierten sind bereits kontagiös und können die Erreger ausscheiden.
- **Prodromalstadium:** Nach ihrer Vermehrung in den lokalen Lymphknoten dringen die Erreger über die Lymphbahnen in den Blutkreislauf ein und verbreiten sich im Körper (Generalisation). Das Prodromalstadium kann entweder asymptomatisch verlaufen oder geht mit uncharakteristischen Prodromalsymptomen wie Unwohlsein, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Bauchschmerzen und Fieber einher.
- **Stadium der Organmanifestation:** Die Erreger gelangen hämatogen zu ihren typischen Zielorganen und führen dort zu den klinischen Symptomen (Septikämie/Bakteriämie).

Sepsis: Bei einer Sepsis (S. 493) werden die Erreger von einem septischen Herd aus (Lokalinfektion) kontinuierlich oder periodisch in der Blutbahn eingeschwemmt (septische Generalisation) und siedeln sich anschließend in verschiedenen Organen ab (septische Absiedelung). Eine Sepsis geht – anders als die Bakteriämie – immer mit klinischen Symptomen einer systemischen Entzündungsreaktion einher.

Infektionen mit postinfektiösen Immunreaktionen: Einige Erreger besitzen Antigene, die wirtseigenen Strukturen ähneln. Durch die kreuzreagierende Immunantwort wird der Wirt nach Überstehen der Infektion geschädigt („Nachkrankheit", z. B. postinfektiöse Glomerulonephritis nach Streptokokkeninfektion, Immunkomplexnephritis).

Intoxikationen: Sie werden durch Toxine ausgelöst, die von den Erregern außerhalb des Wirtsorganismus gebildet und vom Wirt (häufig über die Nahrung) aufgenommen werden (Botulismus).

Allergie: Erregerantigene wirken als Allergen und induzieren im Wirtsorganismus eine allergische Reaktion (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 426).

Erregerherkunft

Man unterscheidet zwischen folgenden Infektionen:

Endogene Infektionen: Sie werden durch Keime der körpereigenen **Normalflora** (bei Patienten mit Immunschwäche oder gestörtem Gleichgewicht der natürlichen Flora durch Antibiotikatherapie) oder Reaktivierung latent persistierender Keime ausgelöst.

Exogene Infektionen: Sie werden durch Erreger ausgelöst, die von außen (z. B. durch Berührung, Inhalation, Vektoren oder Wunden) in den Wirtsorganismus eindringen.

Ambulante Infektionen: Sie sind all diejenigen Infektionen, die außerhalb des Krankenhauses im normalen sozialen Umfeld erworben werden.

Nosokomiale Infektionen: Sie werden im Krankhaus oder ambulant durch ärztliche oder pflegerische Maßnahmen erworben. Die klinischen Symptome treten also definitionsgemäß nach einer Aufenthaltsdauer im Krankenhaus auf, die der Inkubationszeit des Erregers entspricht. Nosokomiale Infektionen werden häufig durch ein typisches Keimspektrum ausgelöst. Zu diesen sog. **„Hospitalkeimen"** zählen Staphylokokken (S. aureus und S. epidermidis), Enterokokken, gramnegative Bakterien (Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Proteus) und Pilze (verschiedene Candidaspezies, Aspergillus). Die Keime können entweder von außen, also exogen, übertragen werden (häufig über die Hände des Krankenhauspersonals oder kontaminierte Instrumente) oder von der Normalflora des Patienten (endogen) stammen. Die Therapie ist häufig problematisch, da die Keime i. d. R. resistent gegenüber einer Mehrzahl der gängigen Antibiotika sind (**Multiresistenz**).

Infektionen mit opportunistischen Erregern: Sie werden durch fakultativ pathogene Erreger ausgelöst, die das Immunsystem gesunder Menschen ohne Problem in Schach halten kann. Die Erkrankungsdisposition entsteht durch die **Immuninkompetenz** des **Wirtes.** Bei abwehrgeschwächten Personen können sie zu schweren, z. T. le-

Tab. 1.4 Opportunistische Infektionen bei bestimmten Immundefekten

Immundefekt	häufiges Erregerspektrum
Granulozytopenie, Granulozytendefekte	Infektionen durch gramnegative Aerobier, Staphylococcus aureus, koagulasenegative Staphylokokken, α-hämolysierende Streptokokken und Pilze
zelluläre Immundefekte	Infektionen durch intrazelluläre Erreger: Pilze (z. B. Candida), Bakterien (z. B. Listerien, Mykobakterien), Viren, Protozoen (z. B. Toxoplasma) Gefahr der Reaktivierung latenter Infektionen
humorale Immundefekte, Asplenie, Komplementdefekte	Infektionen durch kapseltragende, extrazelluläre Bakterien wie Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis oder Haemophilus influenzae
Phagozytendefekte	Infektionen durch extrazelluläre nichtkapseltragende, Katalase-positive Bakterien (z. B. Staphylococcus aureus und Staphylococcus epidermidis), E. coli, Klebsiellen, Proteus, Serratia, Pilze (Candida, Aspergillus)
Beeinträchtigungen der (Schleim-) Hautbarriere	Infektionen durch die Standortflora

bensbedrohlichen Erkrankungen führen. **Tab. 1.4** zeigt das häufige Erregerspektrum, jedoch ist kein Erreger pathognomonisch.

MERKE Die häufigsten nosokomialen Infektionen sind **Wundinfektionen, Pneumonien, Harnwegsinfektionen** und **Sepsis**.

1.4.2 Infektionsverlauf

Man unterscheidet folgende Verlaufsformen:

- **Inapparente bzw. latente Infektionen:** keine klinischen Symptome. Die Erreger können im Wirtsorganismus überleben (Persistenz) und sich bei Schwächung des Immunsystems erneut vermehren und den Ausgangspunkt für eine erneute Infektion bilden.
- **Subklinische Infektionen:** Infektion ohne oder mit geringen klinischen Symptomen, aber mit laborchemischen Veränderungen.
- **Klinisch manifeste Infektionen:** Infektionen, die nach einer erregertypischen Inkubationszeit mit krankheitsspezifischen Symptomen einhergeht.

1.5 Diagnostik von Infektionserkrankungen

Anamnese und klinische Untersuchung: Die wichtigsten Fragen in der Anamnese von Infektionserkrankungen fasst **Tab. 1.5** zusammen. Da sich Infektionskrankheiten praktisch an jedem Organ manifestieren können, muss immer ein kompletter klinischer Status erhoben werden.

Labor: Im Labor weisen folgende (unspezifische) Parameter auf eine Infektion hin:

Allgemeine Entzündungsparameter:

- BSG
- Akute-Phase-Proteine: CRP, Ferritin, Coeruloplasmin, Haptoglobin, Prokalzitonin, Fibrinogen, IL-1, Komplementfaktoren.

Das CRP steigt früher an als die BSG, fällt aber auch schneller ab. Allgemein gilt, dass der Anstieg der genannten Parameter bei **bakteriellen Infektionen** i. d. R. deutlich ausgeprägter ist als bei Infektionen durch Viren, Pilze oder Protozoen. Die Entzündungsparameter spielen v.a. bei gesicherter Diagnose in der **Verlaufsbeobachtung** eine große Rolle.

Blutbild:

- Leukozytose, ggf. mit Linksverschiebung: Hinweis auf bakterielle Infektionen
- Lymphozytose bei normalen Leukozytenwerten: Hinweis auf virale Infektionen, Typhus abdominalis (relative bzw. absolute Lymphozytose)
- relative „Leukozytopenie": Typhus abdominalis (Neutrozytopenie), Brucellose, Miliartuberkulose, Ehrlichiose, Rickettsiosen, Q-Fieber, Malaria und Kala Azar
- Eosinophilie: Hinweis auf parasitäre Infektionen und Allergien
- Aneosinophilie: bei Infektionskrankheiten selten, v.a. bei Typhus abdominalis
- Thrombozytose: Hinweis auf akute oder chronische infektiöse Prozesse
- Thrombozytopenie: hämorrhagisches Fieber, Dengue-Fieber, Hanta-Virusinfektion, Leptospirose, Ehrlichiose, Malaria tropica
- hypochrome, mikrozytäre Anämie: Hinweis auf chronische Infektionsprozesse.

Erregernachweis: Nur der Erregernachweis im Rahmen des Krankheitsprozesses ist **beweisend** für das Vorliegen

Tab. 1.5 Anamnese bei V. a. Infektionserkrankungen

Frage hinsichtlich	Frage nach
Beschwerden	Allgemeinsymptome: Fieber, Schüttelfrost, Lymphadenopathie, Abgeschlagenheit, Myalgien, Athralgien, Kopfschmerzen organbezogene Symptome: • Respirationstrakt: z. B. Husten, Dyspnoe, Auswurf, Tonsillitis • Gastrointestinaltrakt: z. B. Emesis, Diarrhö, abdominelle Schmerzen oder Abwehrspannung, Hepato- und/ oder Splenomegalie • Urogenitaltrakt: z. B. Dysurie, Flankenschmerz, Fluor • Nervensystem: z. B. mentaler Status, Somnolenz, Verwirrtheit, Krämpfe, radikuläre Schmerzzustände, Meningismuszeichen • Haut: z. B. Hautausschläge, umschriebene Hautveränderungen
zeitliche Entwicklung der Beschwerden	Beginn, Dauer, zeitlicher Verlauf
Dispositionsfaktoren des Wirts	siehe S. 484
Expositionsfaktoren (Emittlung der Infektionsquelle)	• Kontaktanamnese: Kontakte zu diagnostizierten Erkrankten (Angehörige, Freunde, medizinisches Personal) • Kontaktpersonen mit ähnlichen Symptomen (z.B. Aufenthalt in Gemeinschaftseinrichtungen) • Tierkontakte und Berufsanamnese • Zecken- oder Insektenstiche • Nahrungsmittelanamnese (Verzehr kontaminierter Lebensmittel, Trinkwasser) • geografische Exposition (Endemiegebiete, Reiseanamnese) • promiskuitives Verhalten
Schutzimpfungen	siehe S. 487

einer bestimmten Infektion. Der Nachweis kann erbracht werden entweder
- **direkt** mit Mikroskopie, Antigen- oder Nukleinsäurenachweis bzw. durch die Anzucht (Kultur) oder
- **indirekt** durch den Nachweis einer floriden spezifischen Wirtsreaktion, z. B. in Form eines signifkanten Anstiegs von spezifischen Antikörperkonzentrationen in Blut oder Liquor,.

MERKE Bakterien werden i. d. R. kulturell, Viren serologisch und Protozoen mikroskopisch nachgewiesen.

Zu Materialentnahme, Transport, Erregernachweis und Resistenztest s. Mikrobiologie S. C 571, zu den Prinzipien der antiinfektiösen Therapie s. Pharmakologie S. C 423.

1.6 Prävention von Infektionserkrankungen

Auf der Grundlage der Entstehungsmechanismen lassen sich leicht Prinzipien zur Prävention von Infektionen ableiten. Dabei werden grundsätzlich zwischen der Expositions- und Dispositionsprophylaxe unterschieden.

1.6.1 Expositionsprophylaxe

Exposition meint das „Ausgesetztsein" eines Individuums gegenüber einem Erreger bzw. einer Infektionsquelle. Die Expositionsprophylaxe umfasst alle **nichtmedikamentösen Maßnahmen**, die den Kontakt zwischen Erreger und Individuum und damit eine Infektion verhindern. Hierzu zählen v. a. die Meidung von Erregerreservoiren und die Unterbrechung der Infektionswege/-ketten. Wichtige Maßnahmen der Expositionsprophylaxe umfassen:
- allgemeine Schutz- und Hygienemaßnahmen: Händewaschen, Desinfektion, Sterilisation, Verwendung von Wasserfiltern, Tragen von Schutzkleidung (z. B. Atemschutzmaske, Schutzhandschuhe)
- Schutzverhalten: Vermeiden von Risikoverhalten, Tragen geeigneter Kleidung, Nutzung von Repellents, Moskitonetzen, Kondomen, sterilen Instrumenten
- Isolierung der Infektionsquelle.

1.6.2 Dispositionsprophylaxe

Chemoprophylaxe

Unter besonderen Bedingungen kann die Resistenz des Wirtes durch die prophylaktische Gabe antimikrobieller Substanzen erhöht werden (vor bzw. unmittelbar nach einer Exposition). Beispiele hierfür sind:
- perioperative Antibiotikaprophylaxe
- Endokarditisprophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen bei entsprechenden Risikopatienten (s. Herz-Kreislauf-System S. 61)
- Antibiotikaprophylaxe bei Patienten mit urogenitalen Fehlbildungen
- prophylaktische Chemotherapie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Infektionen (z. B. angeborene Immundefekte, HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 200/µl)
- Chemoprophylaxe für enge Kontaktpersonen von Erkrankten mit Meningokokken, Haemophilus influenzae oder Bordetella pertussis
- Malariaprophylaxe bei Reisen in Endemiegebiete (S. 555)
- Neuraminidasehemmer bei bekannter Influenzaepidemie.

MERKE Chemoprophylaxe bietet keinen 100 %igen Schutz.

Impfungen

Impfungen sind mit Abstand die **wirksamste Maßnahme** zur Verhütung von Infektionserkrankungen. Ein Immunschutz kann durch **aktive** und **passive Immunisierung** erzielt werden.

Aktive Immunisierung

Bei der aktiven Impfung wird ein Impfstoff in Form abgeschwächter oder abgetöteter Erreger(-bestandteile) in den Körper gebracht und die körpereigene Bildung spezifischer Antikörper und eines immunologischen Gedächtnisses gegenüber dem Antigen angeregt. Ein erneuter Antigenkontakt führt zur Restimulation und einer schnelleren, verstärkten und effektiveren Immunreaktion (Boosterreaktion). Aktive Impfungen werden in Deutschland auf der Grundlage des STIKO-Impfkalenders empfohlen für:
- den Schutz des Einzelnen vor einer Infektionskrankheit (Individualschutz)
- die Verhinderung einer seuchenhaften Ausbreitung (Riegelungsimpfung)
- den Schutz derer, die nicht geimpft werden können (Herdimmunität) und
- die regionale (Elimination) oder globale (Eradikation) Verhinderung oder Ausrottung einer Krankheit bzw. eines Erregers.

Tab. 1.6 zeigt die verschiedenen Impfindikationen.

Aufklärung und Dokumentation: Impfungen stellen i. d. R. Eingriffe an Gesunden dar und unterliegen deshalb einer besonderen Aufklärungspflicht. Das Impfgespräch soll folgende Gesichtspunkte umfassen:
- Informationen über die zu verhütende Krankheit und den Nutzen der Impfung
- Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen
- Erhebung der Anamnese und Impfanamnese
- Ausschluss von Kontraindikationen
- Ausschluss akuter Erkrankungen
- Empfehlungen über Verhaltensmaßnahmen nach der Impfung
- Aufklärung über Beginn und Dauer der Schutzwirkung
- Hinweise zu Auffrischungen
- Dokumentation der Impfung, Impfbescheinigung (oder Eintrag in Impfausweis).

Tab. 1.6 Impfindikationen

Indikation	Empfehlung für/bei	Beispiele
Standardimpfung (S)	alle Personen einer bestimmten Altersklasse	z. B. Grundimmunisierungen gegen Tetanus und Diphtherie, Influenza und Pneumokokken ab 60 Jahren
Indikationsimpfung (I)	Vorliegen von:	
	• bestimmten Erkrankungen	Hepatitis A, B bei Lebererkrankungen, Pneumokokken bei Asplenie
	• geografischen Gegebenheiten	FSME in Risikogebieten
	• bestimmte Altersgruppe/Geschlecht	HPV-Impfung für Mädchen von 12 bis 17 Jahren
Reiseimpfung (R)	Reisen in Risikogebiete	z. B. Typhus, Meningokokken, Hepatitis A, B, Tollwut, Cholera, Gelbfieber, Polio, FSME
berufliche Indikation (B)	besonderer Gefährdung in Gesundheitsberufen, Labors, Landwirtschaft, Pflegeeinrichtungen oder Einrichtungen der Kinderbetreuung	z. B. Varizellen, Masern, Tollwut, Hepatitis A, B
postexpositionelle/ Riegelungsimpfung (P)	Eintritt einer Gefährdung (z. B. Tierbiss), einer wahrscheinlichen Infektion oder bei Krankheitsausbruch	z. B. Tollwut, Hepatitis A, Masern, Meningitis

Tab. 1.7 Bestandteile von Lebend- und Totimpfstoffen

Lebendimpfstoffe	Totimpfstoffe
Viren: • Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Gelbfieber, Schluckimpfung gegen Rotaviren **Bakterien:** • Schluckimpfung gegen Typhus • BCG (Tuberkulose, in Deutschland obsolet) • orale Polio-Vakzine (heute obsolet)	**Toxoide:** • Diphtherie • Tetanus **inaktivierte Erreger (Vollkeimimpfstoffe):** • FSME • Hepatitis A • inaktivierte Polio-Vakzine (IPV) • Tollwut **Zell- bzw. Virusanteile (Spaltimpfstoffe):** • Pertussis (Keuchhusten) • Hepatitis B (nur HBs-Ag) • Meningokokken Typ C • Pneumokokken • Influenza • HPV (rekombinant hergestellte Virusteile) • Cholera

Impfstoffe: Für die aktive Immunisierung stehen verschiedene Impfstoffe zur Verfügung (**Tab. 1.7**):

Lebendimpfstoffe: Sie enthalten lebende, vermehrungsfähige Erreger, die in ihrer pathogenen Wirkung so abgeschwächt sind, dass sie keine Erkrankung auslösen können. Lebendimpfstoffe hinterlassen i. d. R. eine **gute** und **lebenslange Immunität**, können aber in seltenen Fällen zu gravierenden Nebenwirkungen führen. Sie sind kühlkettenpflichtig (Lagerung und Transport bei + 2 °C bis + 8 °C).

MERKE Schwangere und immunsupprimierte Patienten dürfen keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Totimpfstoffe: Sie enthalten durch chemische oder physikalische Maßnahmen inaktivierte Krankheitserreger oder Erregerbestandteile, die nicht mehr vermehrungsfähig sind. Sie lösen eine schwächere Immunantwort aus als Lebendimpfstoffe. Sie hinterlassen nur eine zeitlich begrenzte Immunität und müssen in regelmäßigen Abständen aufgefrischt werden („Boosterung"). Unterschieden werden:

- Vollkeimimpfstoffe : Sie enthalten inaktivierte, aber immunogen wirksame, vollständige Krankheitserreger.
- Spaltimpfstoffe : Sie enthalten nur die immunologisch relevante Komponente des Erregers, die durch Extraktion gewonnen (z. B. gereinigte Einheiten der Bakterienzellwand) oder gentechnologisch (z. B. Hepatitis- und Choleraimpfstoff) hergestellt wird.
- **Konjugatimpfstoffe:** Bei manchen Krankheitserregern löst ein Impfstoff, der ausschließlich aus der antigenen Erregerkomponente besteht, keine ausreichende und nachhaltige Immunreaktion aus (z. B. die Polysaccharid-Impfstoffe gegen Meningokokken oder Pneumokokken). Durch Bindung der antigenen Erregerkomponente an ein bekanntermaßen immunogen wirksames Carrierprotein wird die Immunogenität des Impfstoffs gesteigert (z. B. konjugierter **Pneumokokken**- und **Meningokokkenimpfstoff**).
- **Toxoidimpfstoffe** enthalten denaturierte, „entgiftete" Exotoxine des Erregers. Die Impfung richtet sich ausschließlich gegen das Toxin, nicht gegen den Erreger (z. B. Tetanus- oder Diphtherieimpfstoff).

Kombinationsimpfstoffe: Um die Zahl der Impfungen zu reduzieren, ist es sinnvoll, mehrere Impfstoffe zu kombinieren. Weitere Vorteile sind die bessere Impfakzeptanz, höhere Durchimpfungsraten, geringere Zuführung von Begleitstoffen und damit seltener auftretende Impfreaktionen. Eine sehr beliebte Kombination besteht aus 6 Impfstoffen: Tetanus, Diphtherie, Hib (Haemophilus influenzae B), Pertussis, Poliomyelitis und Hepatitis B. Dabei können Lebend- und Totimpfstoffe (z. B. Impfung gegen Varicella zoster und Hepatitis A/B) ohne Probleme gemeinsam appliziert werden (i. d. R. kontralateral).

Der Umgang mit Impfstoffen erfordert besondere Kenntnis, um die für die Schutzwirkung verantwortlichen Antigene nicht durch Licht oder Temperaturschwankungen zu gefährden.

Impfschutz: Die Dauer des wirksamen Impfschutzes ist unterschiedlich und hängt vom Mechanismus der Immunantwort ab: z. B. mehrere Monate bei Impfungen gegen Typhus, einige Jahre bei Pertussis und viele Jahre bei Tetanus und Hepatitis B. Einige Impfstoffe verleihen sogar lebenslange Immunität (z. B. Hepatitis A, Masern). Solange das Immunsystem nicht ausgereift ist (bis zum 6. Lebensjahr), wird die Antigenwirksamkeit der Impfstoffe meist durch spezielle Mechanismen (Konjugation) oder höhere Antigen- bzw. Toxoid-Dosen verstärkt.

Impftechnik: Derzeit werden alle Impfstoffe durch Injektionen verabreicht. Lebendimpfstoffe können subkutan oder intramuskulär injiziert werden. Totimpfstoffe müssen i. m. verabreicht werden, da die Impfzusatzstoffe sonst im Fettgewebe zu Fremdkörperreaktionen führen könnten. Zudem werden Totimpfstoffe durch Hilfsstoffe absichtlich verzögert freigesetzt, um einen längeren Reiz auf das Immunsystem auszuüben. Dieses Prinzip funktioniert allerdings nur im gut durchbluteten Muskelgewebe. Typische i. m.-Injektionsstellen sind:

- M. deltoideus
- ventrolaterale Glutealregion
- M. vastus lateralis am Oberschenkel.

Patienten, die orale Antikoagulanzien nehmen oder Heparin bekommen, sollen keine intramuskuläre Injektion erhalten. Eine Alternative ist die tiefe subkutane Injektion.

Impfabstände: Die Zeitabstände zwischen den einzelnen Impfungen, wie sie in den offiziellen Impfplänen genannt werden, sind i. d. R. Mindestabstände, die nicht unterschritten werden dürfen. Die Abstände können ohne weiteres verlängert werden.

Totimpfstoffe schützen nur vorübergehend und müssen in bestimmten Zeitabständen wiederaufgefrischt werden. Die Immunität, die nach einer überstandenen Krankheit ausgebildet wird, hält deutlich länger als die einer Impfung. Der Schutz vor einer Wiedererkrankung ist nach einer Masern-, Mumps-, Röteln- oder Varizelleninfektion nahezu vollständig gegeben. Die dazu messbaren Antikörpertiter liegen deutlich höher als nach der entsprechenden Impfung.

Impfempfehlungen (STIKO):

Säuglinge und Kleinkinder: Die Zeitpunkte, zu denen in Deutschland laut STIKO (Ständige Impfkommission) jeweils eine Impfung im Rahmen der Grundimmunisierung zu erfolgen hat, sind in **Tab. 1.8** angegeben. Um weniger Injektionen durchzuführen, sollten **Kombinationsimpfstoffe** bevorzugt werden. Die Standardimpfungen bei Säuglingen und Kleinkindern sind Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ B, Hepatitis B und Poliomyelitis.

MERKE Frühgeborene sind wegen ihres reduzierten Nestschutzes **anfälliger für Infektionskrankheiten**. Daher sollten Frühgeborene die Standardimpfungen gemäß ihrem tatsächlichen Alter erhalten. Insbesondere die Masernimpfung sollte schon **frühzeitig im 9. Lebensmonat** erfolgen.

Tab. 1.8 Überblick über die Grundimmunisierung für Säuglinge und Kleinkinder (Stand April 2012)

Impfstoff gegen	Geburt	2. Mon.	3. Mon.	4. Mon.	11.–14. Mon.	15.–23. Mon.
Tetanus	–	1.	2.	3.	4.	–
Diphtherie	–	1.	2.	3.	4.	–
Pertussis	–	1.	2.	3.	4.	–
Haemophilus influenzae B	–	1.	(2.)[1]	3.	4.	–
Poliomyelitis	–	1.	(2.)[1]	3.	4.	–
Hepatitis B	(PEP)[2]	1.	(2.)[1]	3.	4.	–
Pneumokokken	–	1.	2.	3.	4.	–
Meningokokken	–	–	–	–	1.	–
Masern/Mumps/Röteln	–	–	–	–	1.	2.
Varizellen	–	–	–	–	1.	2.

[1] Die Impfung gegen Haemophilus influenzae B, Poliomyelitis und Hepatitis B im 3. Lebensmonat ist bei der Verwendung monovalenter oder polyvalenter Impfstoffe ohne Pertussiskomponente nicht erforderlich.
[2] Eine postpartale (postexpositionelle, PEP) Hepatitis-B-Prophylaxe mit **HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin** (aktive **und** passive Impfung) wird bei Neugeborenen von HBs-Ag-positiven Müttern (und von Müttern, deren HBs-Ag-Status unbekannt ist) empfohlen.

Kinder und Jugendliche: Bei Kindern soll der Diphtherie-, Tetanus- und Pertussisschutz beim Schuleintritt (5–6 Jahre) und im Alter von 9–17 Jahren aufgefrischt werden. Eine neuerliche Auffrischung wird immer 10 Jahre nach der letzten Impfung notwendig. Die erste Auffrischung bei Poliomyelitis erfolgt ebenfalls zwischen dem 9. und 17. Lebensjahr. Der Poliolebendimpfstoff (orale Poliovakzine) wird wegen des (wenn auch geringen) Risikos einer vakzineassoziierten paralytischen Poliomyelitis (VAPP) nicht mehr empfohlen.

Bei Hepatitis B wird die **Boosterung** dem Antikörpertiter angepasst. Nur bei Kindern und Jugendlichen, die einer Risikogruppe angehören (Dialysepatienten, Kontakt mit HBs-Antigen-Träger in der Familie, Reisen in Endemiegebiete), ist eine Wiederimpfung 10 Jahre nach der letzten Dosis indiziert. Die Grundimmunisierung gegen humane Papillomaviren besteht aus 3 Impfungen und sollte zwischen dem 12. und 17. Lebensjahr erfolgen (vor dem ersten Geschlechtsverkehr).

Die aktuellen Impfempfehlungen der STIKO sind in den Epidemiologischen Bulletins des Robert-Koch-Instituts zu finden: http://www.rki.de/impfen.

Erwachsene: Folgende Impfungen werden im Erwachsenenalter empfohlen: Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln. Nach den Empfehlungen der WHO sollen sich Patienten ab dem 60. Lebensjahr jährlich mit dem aktuellen Influenzaimpfstoff impfen lassen. In der gleichen Altersgruppe sowie bei Risikopatienten (Asplenie, Immunsuppression, Organtransplantation) gilt die

Empfehlung für die Pneumokokken-Impfung (Auffrischung nach 6 Jahren).

Reiseimpfungen: Hierzu zählen die Impfungen gegen Cholera, FSME, Gelbfieber, Hepatitis A, Hepatitis B, japanische Enzephalitis, Meningokokken, Poliomyelitis (s. Neurologie S. B 948), Tollwut und Typhus.

Aktuelle Empfehlungen finden sich bei der WHO (www.who.int/ith/en) und auf den Seiten der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft (www.dtg.org). Schutzimpfungen, die aus Anlass einer privaten Auslandsreise durchgeführt werden, dürfen nicht mit der gesetzlichen Krankenkasse abgerechnet werden. Der Patient muss die Kosten für die Impfung selbst tragen.
Die Reiseimpfung gegen Gelbfieber ist übrigens die einzige Impfung, die nicht von jedem approbiertem Arzt durchgeführt werden darf. Erst wenn der Arzt die Anerkennung zur Impfung von der WHO erhält, darf er Patienten impfen. Diese Impfbescheinigung ist weltweit gültig.

Beispiel: Vor einer geplanten Reise in den Senegal (Afrika) werden eine Auffrischung mit der 3-fach-Kombination Tetanus/Diphtherie/Poliomyelitis (wenn die letzte Impfung > 10 Jahre zurückliegt) sowie die Immunisierung gegen Hepatitis A und Gelbfieber (Endemiegebiet) angeraten. Die 3fach-Kombination wird am besten gleichzeitig mit der Hepatitis-Impfung verabreicht (alles Totimpfstoffe, am besten in den rechten und linken Oberarm). Gegen Gelbfieber sollte sich der Patient bis spätestens 10 Tage vor dem Reiseantritt immunisieren lassen.

Schwangerschaft: Bei Schwangeren und in der Stillzeit sollten nur streng indizierte Impfungen durchgeführt werden. Unbedenklich sind Totimpfstoffe, Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert. Wird versehentlich doch ein Lebendimpfstoff injiziert, ist dies allerdings kein Grund zur Unterbrechung der Schwangerschaft.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen zählen:
- **akute Erkrankung:** akute behandlungsbedürftige Erkrankungen wie z. B. eine Lobärpneumonie (Ausnahmen: dringlich notwendige postexpositionelle Impfungen wie Tetanus, Hepatitis B oder Tollwut).
- **Operationen:** Um evtl. Impfreaktionen nicht mit Operationskomplikationen zu verwechseln, sollten Totimpfstoffe nicht weniger als 1 Woche und Lebendimpfstoffe nicht weniger als 2 Wochen vor geplanten Operationen verabreicht werden. Nach einer Operation sollte der Impfabstand mindestens 2 Wochen betragen.
- **Immundefekte:** Lebendimpfstoffe sind bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten kontraindiziert, alle Totimpfstoffe sind erlaubt und sinnvoll.
- **Überempfindlichkeitsreaktionen:** Bei Allergien gegen Impfinhaltsstoffe, wie Hühnereiweiß oder Formaldehyd, muss auf andere Impfstoffe ausgewichen oder auf die Impfung verzichtet werden. Die Gefahr besteht z. B. bei Impfstoffen gegen Influenza oder Gelbfieber.
- **Schwangerschaft:** Kontraindiziert sind alle nicht dringlich indizierten oder potenziell gefährlichen Impfungen (z. B. Röteln). Gegen notwendige Impfungen mit Totimpfstoffen bestehen keine Kontraindikationen.

Keine Kontraindikationen: sind akute banale Infekte mit Temperaturen < 38,5 °C, Krampfanfälle in der Familienanamnese, Fieberkrämpfe in der Anamnese, Ekzeme sowie Dermatosen (z. B. Neurodermitis), Behandlung mit Antibiotika (Ausnahme: kontraindiziert bei Schluckimpfung mit Lebendimpfstoffen), chronische Erkrankungen sowie ZNS-Erkrankungen und Krampfleiden.

MERKE Totimpfstoffe können auch bei Schwangeren verwendet werden. Lebendimpfstoffe sind absolut kontraindiziert.

Impfreaktionen, -komplikationen und -schäden: Impfreaktionen treten meist innerhalb von 72 h nach der Impfung auf und sind Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff. Sie manifestieren sich in Form von:
- harmlosen Lokalreaktionen an der Einstichstelle (Rötung, Schwellung, Schmerzen)
- leichten Allgemeinreaktionen (Unwohlsein, subfebrile Temperaturen)
- milden Symptomen derjenigen Krankheit, die bei normaler Infektion durch den Erreger ausgelöst wird (z. B. Impfmasern).

Impfkomplikationen sind therapiebedürftige allergische Symptome, die über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehen (Bronchospasmus, Urtikaria, Anaphylaxie). Sie können prinzipiell nach jeder Impfung auftreten, sind aber sehr selten (Promillebereich). Impfkomplikationen müssen namentlich gemeldet werden. Extrem selten (< 1:1000000) sind bleibende **Impfschäden**. Impfschäden müssen ans Versorgungsamt gemeldet werden. Für die Patienten besteht Rentenanspruch.

Passive Immunisierung

Bei der **passiven Immunisierung** wird ein Serum aus hochkonzentrierten präformierten **Antikörpern** injiziert, die von einem Spenderorganismus gebildet wurden (Prinzip der „Leihimmunität"). Verwendet werden entweder polyvalente Immunglobuline (IgG, IgM, IgA), die aus einem Pool von mindestens 1000 Blutspendern gewonnen werden oder Hyperimmunglobuline, die von Personen gewonnen werden, die die Infektion gerade durchgemacht haben und deren Plasma hohe Titer spezifischer Antikörpern enthält (sog. „Rekonvalenszentenseren"). Der Impfschutz hält maximal 1 Monat an. Eine passive Immunisierung wird immer dann durchgeführt, wenn ein sofortiger Impfschutz erforderlich ist. Indikationen sind:
- Infektion mit Toxinbildern zur sofortigen Toxinneutralisation (z. B. Diphtherie, Botulismus)
- Sofortschutz bei oder vor einer möglichen Exposition (z. B. postexpositionelle Tollwutimpfung)
- Abschwächung der Symptome kurz nach erfolgter Exposition
- abwehrgeschwächte Patienten.

1.6.3 Meldung beim Gesundheitsamt

Das Infektionsschutzgesetz (IfSG) regelt die Überwachung übertragbarer Krankheiten (**Tab. 1.9**). Hierunter fallen Krankheitsbilder, bei denen **Verdacht, Erkrankung oder**

Tod (§ 6 IfSG) und/oder der **labordiagnostische Erregernachweis** (§ 7 IfSG) durch die behandelnden Ärzte zu melden sind. Die Durchführung des Infektionsschutzgesetzes ist i. d. R. den **Gesundheitsämtern** übertragen, zu deren Aufgaben u. a. die Überwachung der Hygiene in Gemeinschaftseinrichtungen wie Schulen, Altenheimen und Kindergärten zählt. Die Meldung einer Infektion ist daher in erster Linie an das Gesundheitsamt zu richten.

Tab. 1.9 Meldepflichtige Infektionserkrankungen

Krankheit/Erreger	Verdacht	Erkrankung	Tod	direkter Erregernachweis	indirekter Erregernachweis	namentliche Meldepflicht
Clostridium botulinum (Erreger- oder Toxinnachweis)	×	×	×	×	×	ja
Cholera	×	×	×	×	×	ja
Diphtherie (Erreger- oder Toxinnachweis)	×	×	×	×	×	ja
enteropathisches hämolytisch-urämisches Syndrom durch enterohämorrhagische E. coli	×	×	×	×	×	ja
virales hämorrhagisches Fieber (Ebola-, Hanta-, Marburgvirus u. a.)	×	×	×	×	×	ja
akute Virushepatitiden (A, B, C, D, E)	×	×	×	×	×	nein
Masern	×	×	×	×	×	ja
Meningokokkenmeningitis und -sepsis	×	×	×	×	–	ja
Milzbrand	×	×	×	×	×	ja
Pest	×	×	×	×	×	ja
Poliomyelitis	×	×	×	×	×	ja
humane spongiforme Enzephalopathie (Ausnahme: familiär-hereditäre Formen)	×	×	×	×	×	ja
Tollwut	×	×	×	×	×	ja
Tuberkulose (behandlungsbedürftig)	–	×	×	×	×	ja
Mycobacterium africanum und M. bovis	–	–	–	×	×	ja
Mycobacterium leprae	–	–	–	×	×	ja
Typhus und Paratyphus	×	×	×	×	×	ja
Brucellose	–	–	–	×	×	ja
darmpathogene Campylobacterspezies	–	–	–	×	×	ja
Chlamydia psittaci	–	–	–	×	×	ja
Coxiella burnetii	–	–	–	×	×	ja
Echinkokkose	–	–	–	×	×	nein
darmpathogene E. coli	–	–	–	×	×	ja
FSME	–	–	–	×	×	ja
Gelbfieber	–	–	–	×	×	ja
Giardia lamblia	–	–	–	×	×	ja
Haemophilus influenzae	–	–	–	×	–	ja
HIV	–	–	–	×	×	nein
Influenzaviren	–	–	–	×	–	ja
aviäre Influenza	×	×	×	–	–	nein
Legionellose	–	–	–	×	×	ja
Leptospira interrogans	–	–	–	×	×	ja
Listeria monocytogenes	–	–	–	×	–	ja
MRSA (Methicillin-resistente Staphylokokken)	–	–	–	×	×	ja
Plasmodien	–	–	–	×	×	nein

Tab. 1.9 Fortsetzung

Krankheit/Erreger	Verdacht	Erkrankung	Tod	direkter Erregernachweis	indirekter Erregernachweis	namentliche Meldepflicht
Rickettsia prowazekii	–	–	–	×	×	ja
Rotavirus	–	–	–	×	×	ja
Norovirus	–	–	–	×	×	ja
Salmonella spec.	–	–	–	×	×	ja
Shigella spec.	–	–	–	×	×	ja
Treponema pallidum	–	–	–	×	×	nein
Trichinella spiralis	–	–	–	×	×	ja
Yersinia enterocolitica	–	–	–	×	×	ja

Das Meldesystem stützt sich auf 3 Säulen:

- Krankheiten, die im § 6 IfSG aufgeführt sind, müssen durch den feststellenden Arzt oder sonstige meldepflichtige Personen gemeldet werden. Die Angaben erfolgen auf einem speziellen Formular, namentlich an das zuständige Gesundheitsamt innerhalb von 24 h.
- Wenn Krankheitserreger direkt oder indirekt in bestimmten Materialien durch ein Laboratorium nachgewiesen werden, muss dies gemeldet und an das Robert-Koch-Institut (RKI) weitergeleitet werden – i. d. R. namentlich, bei einigen Infektionen (z. B. HIV oder konnatal erworbene Röteln oder Toxoplasmose) auch nichtnamentlich.
- Eine Meldung an das Gesundheitsamt erfolgt außerdem, wenn nosokomiale Infektionen gehäuft auftreten und ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird.

Das IfSG regelt auch den Umgang mit **Quarantänekrankheiten** und Umgang und Transport mit und von **infektiösem Material** werden durch das Infektionsschutzgesetz geregelt. Wer mit pathogenen Keimen arbeiten will, braucht eine behördliche Umgangsgenehmigung. Um das Verschleppen von pathogenen Keimen beim Transport zu verhindern, müssen potenziell infektiöse Proben nach bestimmten Vorschriften gekennzeichnet und verpackt sein. Krankenhäuser sind zudem verpflichtet, nosokomiale Infektionen und bestimmte Resistenzen gegenüber Antibiotika zu erfassen.

1.7 Sexuell übertragbare Erkrankungen

Synonym: genitale Kontaktinfektionen, Geschlechtskrankheiten, venerische Infektionen, sexual transmitted diseases (STD), sexual transmitted infections (STI)

Sexuell übertragbare Infektionen sind weltweit verbreitet und schwer kontrollierbar. Die Erkrankungshäufigkeit wird durch die sozioökonomischen und kulturellen Aspekte, das Moralverständnis und die Möglichkeiten der Hygiene, Prävention (Aufklärung, Meiden von Risikofaktoren, Benutzung von Kondomen, z. T. Impfung) und Therapie in den entsprechenden Gesellschaften beeinflusst. Risikofaktoren sind u. a. häufig wechselnde Sexualpartner, ungeschützter Geschlechtsverkehr, übertriebene Vaginalhygiene oder fehlende Partnerbehandlung.

Tab. 1.10 Klassifikation sexuell übertragbarer Erkrankungen hinsichtlich des Erregers (Beispiele)

Erregerspektrum	
Bakterien	• Neisseria gonorrhoeae • Treponema pallidum • Chlamydia trachomatis, Serovare D-K und L 1–L 3 • Ureaplasma urealyticum • Mycoplasma genitalium • Haemophilus ducreyi • Klebsiella granulomatis
Viren	• humanes Herpes-simplex Virus Typ 2 (HSV2) • humane Papillomaviren (HPV) • humanes Immundefizienzvirus (HIV) • Hepatitis-B- und -C-Virus (HBV, HCV) • Molluscum-contagiosum-Virus • humanes T-Zell-Leukämie-Virus • humanes Herpesvirus Typ 8 (HHV8)
Protozoen	• Trichomonas vaginalis
Pilze	• Candida albicans
Parasiten	• Phthirus pubis (Filzlaus) • Sarcoptes scabiei (Krätzemilben)

Die Übertragung erfolgt üblicherweise durch **engen Körper-** und **Hautkontakt** (horizontale Transmission), ist aber auch **prä-**, **peri-** und **postnatal** möglich (vertikale Transmission). Der Ort der Inokulation ist oft **ano-** bzw. **urogenital** lokalisiert. Dort zeigt sich häufig auch die Primärmanifestation, zumeist als (muko-)kutane Läsion verschiedenster Form. Manche Infektionen neigen zur Generalisation mit langen Phasen der klinischen Latenz, Früh- sowie Spätschäden sind möglich. Selbst nach erfolgreicher Therapie und Ausheilung der Erkrankung besteht **keine Immunität**.

Erreger: Das Erregerspektrum sexuell übertragbarer Erkrankungen ist vielfältig. **Tab. 1.10** zeigt die „klassischen" Erreger.

MERKE Immer an die Möglichkeit von **Mehrfachinfektionen** denken.

2 Sepsis

2.1 Grundlagen

Synonym: Septikämie, sog. Blutvergiftung

DEFINITION Die wichtigsten Definitionen zeigt **Tab. 2.1.** Von der Sepsis muss die **Bakteriämie** abgegrenzt werden, die die zeitweilige Anwesenheit von Bakterien im Blut ohne systemische Entzündungsreaktion beschreibt.

Epidemiologie: Die Inzidenz der Sepsis hat durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten für schwerkranke Patienten in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Man schätzt etwa 100000 Sepsisfälle pro Jahr in Deutschland.

Ätiologie: Eine Sepsis wird am häufigsten durch **gramnegative Bakterien** (E.coli, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellen, Proteus), **grampositive Kokken** (Staphyolokokken, MRSA, Streptokokken) und **Anaerobier** ausgelöst. Septische Pilzinfektionen (Aspergillus fumigatus und Candida albicans) treten v.a. bei abwehrgeschwächten Patienten auf. Die häufigsten **Ausgangsherde** sind Pneumonien, Harnwegsinfektionen (Urosepsis, s. Urologie S. B 654), abdominelle Infektionen, Wund- bzw. Weichteilinfektionen, Endokarditiden und Fremdkörper (z. B. Katheter).

Risikofaktoren: Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis zählen:
- stationäre Patienten hohen Alters
- Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen
- Abwehrschwäche (z. B. Diabetes mellitus, Tumoren, Alkoholkrankheit, HIV-Infektion, angeborene Immundefekte, Z. n. Splenektomie oder funktionelle Aspenie)
- intravasale Katheter (→ Staphylococcus epidermidis)
- Verbrennungspatienten
- Patienten nach großen operativen Eingriffen oder invasiver Diagnostik.

PATHO

Pathophysiologie: Der Ablauf der Sepsis lässt sich nach gegenwärtigem Kenntnisstand in **3 Stadien** einteilen:
- systemische Einschwemmung von Mikroben oder mikrobieller Produkte aus einem Fokus/mehreren Fokussen
- Aktivierung mehrerer Mediatorsysteme (zirkulierend sowie ortsständig) und inflammatorischer Zellen
- diffuse entzündliche Prozesse in zahlreichen Mikrozirkulationsgebieten mit inadäquater Gewebeperfusion, die im Extremfall in ein Multiorganversagen einmünden.

Die verschiedenen mikrobiellen Abbauprodukte induzieren im Organismus eine maximale Entzündungsreaktion. Dadurch werden unterschiedliche **Zytokine** freigesetzt, die das Wirtsgewebe direkt und indirekt (Aktivierung von Granulozyten, Bildung von O_2-Radikalen, Prostaglandine etc.) schädigen. Im Verlauf der Sepsis ändert sich das Zytokinmuster (Zytokinshift), sodass sich pathophysiologisch 2 „Sepsisphasen“ unterscheiden lassen (sog. Phasenhypothese der Sepsis):
- **hyperinflammatorische Frühphase** mit überschießender Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (TNF-α, IL-1) und IL-6

Tab. 2.1 **SIRS und Sepsis**

Begriff	Definition
SIRS (systemic inflammatory response syndrome)	Inflammatorische systemische Abwehrreaktion des Organismus unterschiedlicher Genese[1], die mit 2 der folgenden Symptomen einhergeht: • Körpertemperatur ≥ 38 °C oder ≤ 36 °C • Herzfrequenz ≥ 90/min • Tachypnoe mit Atemfrequenz ≥ 20 Züge/min oder Hyperventilation mit $pCO_2 \leq 33$ mmHg • Leukozytose (≥ 12000/ml) oder Leukopenie (≤ 4000/ml) oder ≤ 10 % Stabkernige. SIRS ist ein **Symptomenkomplex** und keine Diagnose.
Sepsis	Nachweis von Erregern in der Blutbahn (meist Bakterien, seltener Pilze oder Parasiten), die von einem septischen Herd permanent oder intermittierend eingeschwemmt werden und zu septischen Metastasen in anderen Organregionen führen
schwere Sepsis (septisches Syndrom)	Sepsis mit Zeichen der Organdysfunktion (**Tab. 2.3**)
septischer Schock	Sepsis mit Hypotension (arterieller $RR_{syst} \leq 90$ mmHg oder mittlerer arterieller RR ≤ 65 mmHg oder Abfall des Ausgangsblutdrucks um > 40 mmHg) für mindestens 1 h, • die nicht auf Volumengabe anspricht oder • die den Einsatz von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdrucks ≥ 90 mmHg oder eines mittleren arteriellen Druckes ≥ 65 mmHg erfordert

[1] mögliche Ursachen eines SIRS: Infektionen, Pankreatitis, Schock und Ischämie, Polytrauma, großflächige Verbrennungen, Myokard-/Lungeninfarkt, Thrombose, Transplantatabstoßung, immunologisch vermittelte Organschädigung, akute Nebenniereninsuffizienz, thyreotoxische Krise; Reaktion auf Blutprodukte, Zytokintherapie, Anästhetika/Neuroleptika; Hypernephrom, Lymphom, Tumorlyse, Subarachnoidalblutung)

- **Immunparalyse** (Spätphase) mit Dominanz antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10, IL-13 und TGF-β sowie Suppression der proinflammatorischen Mediatoren.

Durch diesen **Zytokinshift** wird das Ausmaß der Entzündungsreaktion gedämpft. Die Folge ist allerdings gerade im Spätverlauf der Erkrankung eine Form der Immuninkompetenz. Letztlich führen die mikrobiellen Produkte und körpereigenen inflammatorischen Effekte in zahlreichen Endstromgebieten zu **Mikrozirkulationsstörungen** (Mikrothrombosierung, Perfusionsfehlverteilung und „capillary leakage" mit Flüssigkeitsextravasation). Trotz aufrechterhaltener Makrozirkulation führt die lokale Ischämie zu einer Sauerstoffschuld in den abhängigen Zellen, die vermutlich durch eine Störung der zellulären Sauerstoffverwertung verstärkt wird. Wird in dieser Situation nicht rechtzeitig mit einer adäquaten Therapie begonnen, kommt es durch die zunehmende Einschränkung des zellulären Erhaltungsstoffwechsels zu Zellnekrosen und Verlust der Organfunktion.

Durch die **generelle Vasodilatation** entsteht ein **relativer intravasaler Volumenmangel** und der periphere Gefäßwiderstand sinkt ab. In der Frühphase der Sepsis kann der Körper den Blutdruck und die Gewebeperfusion durch **Steigerung** des **Herzzeitvolumens** (erhöhte Sympathikuswirkung und Aktivierung des RAAS) aufrechterhalten (sog. **hyperdyname Schockphase**). Mit Fortschreiten des Schockgeschehens schädigen die zunehmende Hypoxie und Azidose den Herzmuskel, sodass der Körper die gesteigerte Herzleistung nicht aufrechterhalten kann (sog. **hypodyname Schockphase**). Siehe auch **Tab. 2.2**.

2.2 Klinik und Diagnostik

Klinik und Komplikationen: Die Sepsis beginnt schlagartig mit **hohem Fieber, Schüttelfrost** und **starkem Krankheitsgefühl**. Bei älteren Patienten kann das Fieber auch fehlen oder eine Hypothermie auftreten (→ schlechte Prognose). Durch die Hyperventilation besteht anfänglich i. d. R. eine respiratorische Alkalose. Charakteristisch für die Frühphase der Sepsis ist die warme, trockene Haut (hyperdyname Phase). In Verlauf wird die Haut dann blass und kühl (hypodyname Phase). Metastatische Absiedlungen sind möglich (z. B. Hirnabszess, Lungenabszess, Osteomyelitis). Treten **Zeichen** einer **Organdysfunktion** (**Tab. 2.3**) hinzu, wird von einer **schweren Sepsis** oder einem **„septischen Syndrom"** gesprochen.

Besondere Verlaufsformen: Besonders fulminante Formen des Schocks treten v. a. im Rahmen von Meningokokkeninfektionen im Kindesalter und bei Patienten ohne Milz auf. Eine Meningokokkensepsis kann in das schwere Krankheitsbild des **Waterhouse-Friderichsen-Syndroms** übergehen (s. Neurologie S. B916). Das sog. **OPSI-Syndrom** (Overwhelming-Postsplenectomy-Infection-Syndrom) ist eine foudroyant verlaufende bakterielle Infektion (v. a. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae) und Sepsis bei Patienten mit Asplenie oder nach Splenektomie. Die Letalität beträgt ca. 50 %.

Diagnostik: Die Diagnose wird in erster Linie anhand der **klinischen Symptome** (wiederholte komplette körperliche Untersuchung, Hinweise auf lokalen Fokus!) und **Laborparameter** gestellt, wobei die Symptome sehr variabel auftreten können. Bei V. a. bakterielle Sepsis ist die sofortige Abnahme von Blutkulturen aus einer Vene (aerob und anaerob), Abstrichen, Mittelstrahl- oder Blasenkatheterurin oder Liquor zum kulturellen Errregernachweis (mit Resistenzprüfung) entscheidend. Wichtige Laborparameter bei Sepsis zeigt **Tab. 2.4**.

Differenzialdiagnosen:
- SIRS anderer Genese z. B. schwere Pankreatitis (**Tab. 2.1**)
- Schock anderer Genese (s. Notfallmedizin S. B23)
- Trauma: häufig ca. 1 Woche nach traumatischem Initialereignis
- schwere Infektion: fließende Übergänge zu Sepsis.

2.3 Therapie und Prognose

Therapie: Grundsätzlich gilt, dass Patienten mit der Verdachtsdiagnose Sepsis schnellstmöglich **intensivmedizinisch** behandelt werden müssen. Eine erfolgreiche Therapie stützt sich auf:
- sofortige kalkulierte Breitbandantibiose

Tab. 2.2 Hyperdyname und hypodyname Schockphase

Schockphase	Pathophysiologie	Befunde
hyperdyname Schockphase	generelle Vasodilatation → totaler peripherer Gefäßwiderstand und Blutdruck ↓ → gegenregulatorische Aktivierung des Sympathikus und RAAS → Herzzeitvolumen ↑	• warme trockene Haut durch mediatorvermittelte (Serotonin, Histamin) Tonusminderung der präkapillaren Shuntgefäße • Blutdruck und ZVD normal bis (↓) • Herzfrequenz ↑ • $avDO_2$ ↓[1] • Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose
hypodyname Schockphase	Hypoxie- und Azidose-induzierte Herzmuskelschädigung → Herzzeitvolumen ↓ → Zentralisation (periphere Vasokonstriktion mit totalem peripherem Widerstand ↑) zur Umverteilung des Bluts zum Herz und Gehirn	• feuchte, kühle Haut (→ Zentralisation) • Blutdruck, ZVD, Diurese ↓ • Herzfrequenz ↑ • $avDO_2$ ↑ (vermehrte Sauerstoffausschöpfung) • metabolische Azidose

[1] $avDO_2$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Tab. 2.3 Akute Organdysfunktionen bei schwerer Sepsis

Organ	Erkrankung
Gehirn	septische Enzephalopathie (Vigilanzminderung, Desorientiertheit, Unruhe, Delir)
peripheres Nervensystem	„Critical-Illness-Polyneuropathie“ (Paresen der distalen Muskulatur bei sehr lange bestehender Sepsis)
Gerinnungssystem	disseminierte intravasale Gerinnung mit lebensbedrohlichen Blutungen
Lunge	respiratorische Insuffizienz, akutes Lungenversagen (ARDS)
Niere	akutes Nierenversagen mit Oligurie und Anurie
Leber	akute Leberinsuffizienz oder akutes Leberversagen (Transaminasen und Bilirubin ↑, Gerinnungsstörungen, hepatische Enzephalopathie aufgrund Ammoniakerhöhung)
Herz	septische Kardiomyopathie (LVEF ↓)

Tab. 2.4 Veränderung der Laborparameter bei Sepsis

Laborparameter
• Entzündungsparameter: CRP ↑, BSG ↑, **Prokalzitonin** ↑ (→ Prokalzitoninerhöhung ist der empfindlichste „Sepsisparameter“!) • Leukozytose mit Linksverschiebung und toxischer Granulation oder Leukopenie • Laktat ↑ • Thrombozytenabfall > 50 %/24h • Änderung der IL-6-Konzentration (Hinweis auf schlechte Prognose)[1] • evtl. Zeichen der DIC: Antithrombin III und Fibrinogen ↓, D-Dimere ↑ • evtl. Zeichen der Nierenfunktionsstörung: Retentionsparameter ↑ • evtl. Zeichen der Leberfunktionsstörung: Transaminasen, Bilirubin, Ammoniak ↑, Albumin ↓, Hypoglykämie • BGA: in der Frühphase respiratorische Alkalose (Hyperventilation), im Verlauf metabolische Azidose

[1] klinische Relevanz wegen fehlender Standardisierung der Zytokinassays noch ungeklärt

- symptomatische Behandlung mit Unterstützung von Kreislauf und Atmung bzw. Therapie der Komplikationen
- Sanierung des Sepsisherds (z. B. chirurgisch, Drainage, Spülung, Katheter etc.)
- Behandlung der prädisponierenden Grundkrankheit (z. B. Immunschwäche).

PHARMA

Antibiotikatherapie: Die antibiotische Therapie sollte schnellstmöglich nach Abnahme der Blutkulturen eingeleitet werden. Bei unbekanntem Erreger wird zunächst eine **kalkulierte Antibiose** mit möglichst **breitem Spektrum** (First-Line-Chemotherapie) begonnen, die sowohl grampositive als auch gramnegative Keime erfasst und schnell und bakterizid wirkt. Besonders geeignet ist die Kombination von **β-Laktamantibiotika** (am besten: Cephalosporine der 3. Generation) mit **Aminoglykosiden** (→ synergistische Effekte). Bei V. a. Staphylokokken-Infektion sollte eine **Staphylokokken-wirksames Antibiotikum** (z. B. Vancomycin), bei V. a. die Beteiligung von Anaerobiern (z. B. abdominelle Infektionen) **Metronidazol** hinzugefügt werden. Durch intravenöse Gabe werden die höchsten Dosen erreicht, ggf. ist eine Anpassung an die Nieren- und Leberfunktion notwendig.

MERKE Noch vor Beginn der antibiotischen Therapie müssen 2–3 Blutkulturen (aerob/anaerob) abgenommen und deren sofortiger Transport in das zuständige Labor eingeleitet werden (telefonische Anmeldung!).

Neben der antibiotischen Kombinationstherapie empfiehlt sich eine **orale antimykotische Dekontamination** (nicht Therapie!) z. B. mit Ampho-Moronal oder Candidohermal. Tritt innerhalb von 2 Tagen keine klinische Besserung ein, sollte zunächst **innerhalb** der **Basistherapie** gewechselt werden (Breitspektrumpenicillin/β-Lactamaseinhibitor statt Breitspektrumcephalosporin und vice versa; Wechsel auf Amikacin innerhalb der Aminoglykoside).

Die sog. **Reserveantibiotika** mit sehr breitem antibakteriellem Spektrum (z. B. Carbapeneme) werden erst in 2. Linie als sog. Second-Line-Chemotherapie eingesetzt. Bei **Therapieversagen** muss v. a. an Resistenzprobleme (Pseudomonaden, S. aureus, Serratia, Enterobacter cloacae), an Erreger mit langer Persistenz (Tuberkelbakterien) und sekundäre Pilzinfektionen (zusätzliche antimykotische Therapie mit Fluconazol oder Amphotericin B) gedacht werden. Sobald die mikrobiologischen Befunde inkl. Resistenzbestimmung vorliegen, wird die Therapie deeskaliert und eine **gezielte Behandlung** angeschlossen. Die **Therapiedauer** ist abhängig von

- der Art des infizierten Gewebes
- der evtl. möglichen chirurgischen Sanierung des Infektionsherdes (ubi pus, ibi evacua!)
- der Grunderkrankung
- der Sensibilität des Erregerstammes gegenüber dem gewählten Antibiotikum.

Sie sollte mindestens noch 3 Tage nach dem weitgehenden Abklingen aller septischen Parameter fortgeführt werden.

Supportive Therapie: Zur Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Gewebe müssen Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel unterstützt werden.

- **Kreislaufstabilisierung:** Volumensubstitution durch Infusion 0,9 %ige NaCl-Lösung (Ziele: ZVD 8–12 mmHg, MAP 65–90 mmHg, Hkt ≥ 30 %), ggf. Einsatz vasopressorischer Substanzen (z. B. Dopamin, Noradrenalin)
- **Beseitigung der Gewebehypoxie:** O_2-Applikation über Nasensonde, ggf. Maskenbeatmung oder Intubation (Ziel: O_2-Sättigung zentralnervös ≥ 70 %)
- **Blutzuckereinstellung** (80–110 mg/dl): Die Regulierung des Glukosespiegels (Insulingabe) bessert die Prognose bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit septischem Schock.
- Patienten mit **prolongierter Sepsis** (> 2–3 Tage) profitieren aufgrund des hyperkatabolen Eiweißmetabolismus von der enteralen (z. B. über Duodenalsonden)

Verabreichung von Nährstoffzusätzen (25–35 kcal/kg KG und 1–2 g Protein/kg KG). **Cave:** schwankende Glukosetoleranz der Patienten!
- **Prophylaxe** von Stressulzera (Protonenpumpeninhibitoren), Dekubitalulzera (regelmäßige Lagewechsel), Thrombosen und DIC (prophylaktische Heparinisierung), akutem Nierenversagen (Volumensubstitution, ggf. forcierte Dialyse mit Furosemid) und sekundären nosokomialen Infektionen
- Die Gabe von Glukokortikoiden (Hydrokortison 200–300 mg/d i.v.) wird zur Behandlung des septischen Schocks **nicht** mehr empfohlen. Nur ausnahmsweise kann bei Patienten, die trotz hochdosierter Vasopressorengabe und Volumentherapie nicht stabilisiert werden können, eine Hydrokortisongabe als letzte Option angedacht werden.
- **Therapie von Komplikationen:** ARDS (s. Atmungssystem S. 158), DIC (s. Blut und Blutbildung S. 145), ANV (s. Niere S. 145).

PHARMA

Drotrecogin-α (rekombinantes aktiviertes Protein C, aPC), dessen Gabe zur Prognoseverbesserung bei schwerer Sepsis oder septischem Schock bzw. bei mehrfachem Organversagen beim Erwachsenen indiziert war, wurde im Herbst 2011 aufgrund unzuverlässiger Wirkung vom Markt genommen.

Prognose: Die Prognose hängt entscheidend vom **rechtzeitigen Beginn** der **antibiotischen Therapie** und **Fokussanierung** ab. Ohne Therapie verläuft eine Sepsis praktisch immer letal. Auch mit Therapie versterben ca. 25–35 % der Patienten mit schwerer Sepsis und 40–60 % der Patienten mit septischem Schock innerhalb der ersten 30 Tage. Die Letalität bleibt noch in den nächsten 6 Monaten durch Komplikationen wie rezidivierende Infektionen, Multiorganversagen oder die häufig vorhandene(n) Grunderkrankung(en) erhöht.

Prophylaxe: Bester Ansatz zur Senkung der Morbidität und Mortalität durch Sepsis ist die **Prävention.** Die meisten Fälle von schwerer Sepsis und schwerem Schock beruhen auf **nosokomialen Infektionen**, daher eignen sich folgende Maßnahmen:
- strenge Indikationsstellung, absolut steriles Arbeiten und kurze Liegezeiten bei intravasalen und Blasenkathetern
- Vermeiden einer anhaltenden Neutropenie (< 500 Neutrophile/µl)
- kritischer Umgang mit antibiotischen Substanzen und Immunsuppressiva
- sorgfältige und fortlaufende Überwachung der Patienten auf mögliche Infektionen
- aggressive Therapie lokaler nosokomialer Infektionen.

3 Bakterielle Infektionserkrankungen

3.1 Aktinomykose

Synonym: Strahlenpilz

Erreger: Infektion mit grampositiven, nichtsporenbildenden, anaeroben Stäbchenbakterien (Aktinomyzeten, **Cave: kein Pilz!**), welche die Schleimhäute des Mund-, Nasen- und Rachenraums, der Luftwege und des Darmtraktes besiedeln (s. Mikrobiologie S. C 603).

Klinik: Bei Schleimhautverletzungen oder Entzündungen in diesem Bereich kann sich eine chronische Infektion mit Nekrosen, Fisteln und den charakteristischen Granulationen (sog. Drusen; Bakterienkolonien) im Eiter ausbilden. Die Ausbreitung erfolgt in Gewebespalten. Es werden 4 verschiedene Formen bzw. Lokalisationen unterschieden:
- **orofaziale und zervikale Form** (60 %): ausgehend von Mundschleimhaut, Zahnfleisch oder den Zähnen (orofaziale Form) bzw. von Tonsillen, Rachen, Kehlkopf oder Speiseröhre (zervikale Form). Es können harte Knoten im Gesicht und in Bereich des Halses tastbar sein.
- **pulmonale/thorakale Form** (20%): ausgehend von Entzündungen im Bereich der Bronchien. Ausbreitung der Infektion mit Beteiligung der Rippen oder Pleuritis. Unspezifische Allgemeinsymptome sind Husten mit Hämoptysen, Fieber und Gewichtsverlust.
- **abdominale/intestinale Form** (20 %): Im Bereich der Ileozäkalregion nach Appendektomie. Bei Frauen mit Intrauterinpessar auch im Bereich des kleinen Beckens.

Diagnostik: Histologisch enthalten die Drusen ein Zentrum und radikuläre Ausläufer („Strahlenpilz"), ein kultureller Nachweis ist ebenfalls möglich.

Therapie: Aufgrund der häufigen Mischinfektion: Penicillin und Metronidazol. Auch die Gabe von Ampicillin (und Clavulansäure) oder Tetrazyklin ist möglich. Die medikamentöse Therapie muss bis zur völligen Ausheilung (Wochen bis Monate) durchgeführt werden. Chirurgisch sind evtl. eine Fistelspaltung und Drainage nötig.

Prognose: Unbehandelt Gefahr der Keimverschleppung in die Blutbahn (Sepsis, S. 493) durch die Fistelbildung. Es besteht eine hohe Rezidivrate.

3.2 Borreliose

3.2.1 Lyme-Borreliose

Erreger: Erreger der Lyme-Borreliose ist **Borrelia burgdorferi** (s. Mikrobiologie S. C 606).

Epidemiologie: Die Lyme-Borreliose ist in Mittel-, Ost- und Nordeuropa sowie Nordamerika und Australien en-

demisch. In Deutschland erkranken jährlich ca. 60000 Menschen.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Lyme-Borreliose wird durch Schildzecken übertragen. In Europa gelten Ixodes ricinus oder Ixodes scapularis als Hauptvektoren. Die Zecken gelangen von bodennaher Vegetation (bis ca. 1,5 m) auf den Menschen. Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Infektionserkrankung. In Deutschland sind ca. 30 % der Zecken mit dem Erreger infiziert. Nach einem Zeckenbiss entwickeln 6 % der betroffenen Personen eine Borreliose, die in 98 % der Fälle **asymptomatisch** verläuft. Das Risiko, an einer Infektion zu erkranken, steigt mit der Dauer des Saugaktes, wobei i. A. mehr als 24 h notwendig sind. Gefährdet sind v. a. Waldarbeiter, Jäger und Wanderer. Die **Inkubationszeit** beträgt etwa 4–18 Tage. Borrelien-Infektionen sind nicht meldepflichtig.

Klinik, Diagnostik und Therapie: Erstmanifestation ist das **Erythema chronicum migrans** (kann fehlen!), das nach 1–5 Wochen als ringförmige Rötung an der Stichstelle imponiert, die sich typischerweise zentrifugal ausbreitet und zentral abblasst (**Abb. 3.1 a**). Zudem bestehen allgemeine Symptome eines „grippalen Infekts" wie Arthralgien, Myalgien, Abgeschlagenheit und Fieber. Im Stadium 2 kommt es zur Lymphadenitis cutis benigna (rötlich-brauner Knoten **Abb. 3.1 b**), **Meningoradikulitis Bannwarth** mit Hirnnervenausfällen (häufig: bilaterale Fazialis- oder Augenmuskelparese) und Karditis. Im Stadium der späten Generalisation (Stadium 3) leiden die Patienten an einer **Acrodermatitis chronica atrophicans** mit fibrotischen Knoten (**Abb. 3.1 c**), **Lyme-Arthritis** (Oligoarthritis großer Gelenke), **Neuroborreliose** (Enzephalomyelitis, Neuritis n. optici, Polyneuropathie, Gangataxie und Blasenfunktionsstörung) und Augenbeteiligung.

Die Stadieneinteilung mitsamt Beschwerden, Diagnostik und Behandlung findet sich in **Tab. 3.1**.

MERKE Bei einer „sterilen" Meningitis nach Zeckenbiss stets an Borreliose denken.

Prophylaxe: Der effektivste Schutz vor Zeckenstichen ist die **Expositionsprophylaxe** durch **adäquate Kleidung** und Einsatz von **Repellentien**. Nach Aufenthalten in der Natur (v. a. im Wald) sollte der Körper sorgfältig nach Zecken abgesucht werden (v. a. Axilla und Leiste) und ggf. unmittelbar mit einer Zeckenzange entfernt werden (Erregerübertragung meist erst 12–24 h nach dem Biss). Ein Impfstoff steht noch aus. Früher durchgemachte Infektionen mit B. burgdorferi bzw. erhöhte Antikörper-Titer stellen keinen Schutz vor einer erneuten Infektion dar.

MERKE Bei einem Zeckenstich innerhalb eines Nicht-Endemiegebietes genügt die (Verlaufs-)Beobachtung der Einstichstelle. Eine prophylaktische Antibiotikagabe ist nicht sinnvoll.

3.2.2 Rückfallfieber

Erreger des **epidemischen Rückfallfiebers** ist Borrelia recurrentis (s. Mikrobiologie S. C 605). Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über Läuse (Pediculus humanus, „Läuserückfallfieber"), v. a. in der kalten Jahreszeit unter beengten Verhältnissen und mangelnder Hygiene. Erreger des **endemischen Rückfallfiebers** ist Borrelia duttoni (s. Mikrobiologie S. C 605). Der Erreger wird durch Lederzecken (Ornithodorus spp., „Zeckenrückfallfieber") übertragen und kommt in Deutschland nur als importierte Reisekrankheit vor (Tropen und Subtropen). Beide Erreger wirken durch ein Zellwandantigen pyrogen.

Leitsymptom des Rückfallfiebers sind **rezidivierende Fieberschübe**, die zwischen 3 und 6 Tage andauern und von beschwerdefreien Intervallen unterbrochen werden. Begleitend zum Fieber leiden die Patienten an Schüttelfrost, Muskel- und Gelenk- und Bauchschmerzen, He-

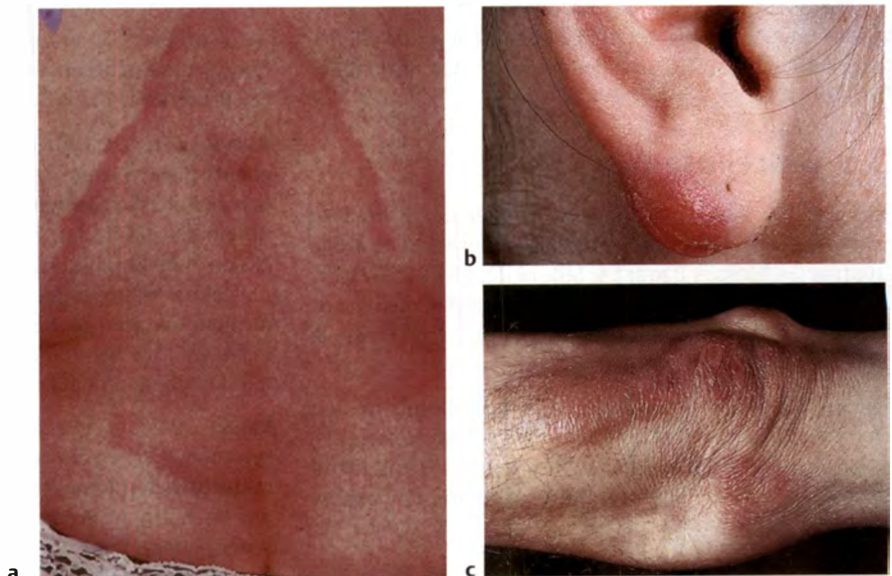


Abb. 3.1 Borreliose. a Erythema chronicum migrans. Das Erythem breitet sich von der Zeckenbissstelle zentrifugal aus. **b** Lymphadenitis cutis benigna. Rötlich-brauner Knoten am rechten Ohr mit Lymphknotenschwellung. **c** Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer. An den Streckseiten der Extremitäten finden sich entzündliche Atrophien. Ein juxtaartikulärer, fibroider Knoten ist sichtbar. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Tab. 3.1 Stadieneinteilung der Lyme-Borreliose

Stadium	Symptome	Diagnostik	Therapie
Stadium 1 (Woche 1–5)	• Erythema migrans (kann fehlen!) • Allgemeinsymptome: „grippaler Infekt"	• Zeckenbissanamnese (bei ca. 50 % der Patienten nicht erinnerlich) • Antikörpernachweis im Blut (nur in 40 % erfolgreich, Cave: Kreuzreaktionen!)	Doxycyclin oder Erythromycin p. o. für 2 Wochen
Stadium 2 frühe Generalisation (Wochen bis Monate p. i.)	• **Lymphadenitis cutis benigna** (Borreliose-Lymphozytom): häufig am Ohrläppchen • **Karditis:** Rhythmusstörungen, AV-Blockierungen • **lymphozytäre Meningopolyneuritis** (Garin-Bujadoux-Bannwarth): radikuläre Schmerzen (v. a. nachts), Sensibilitätsstörungen, schlaffe Lähmungen (typisch: bilaterale Fazialis- oder Augenmuskelparesen)	• IgG-Antikörpernachweis im Blut, Bestätigungstest mit Western-Blot • bei Lyme-Arthritis: Erregernachweis im Punktat	Cephalosporine der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon), Penicillin G intravenös für 2–3 Wochen bei ausgeprägten Symptomen
Stadium 3 späte Generalisation (Monate bis Jahre p. i.)	• **Neuroborreliose:** Enzephalomyelitis mit Para- und Tetraparesen, Neuritis nervi optici, progrediente distal-symmetrische Polyneuropathie mit Sensibilitätsstörungen, Dysästhesien und asymmetrisch radikulären Lähmungen, Blasenfunktionsstörung, Gangataxie • **Lyme-Arthritis:** in 90 % am Kniegelenk • **Acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer:** Atrophie der Haut und des subkutanen Fettgewebes → pergamentartige, gefältelte Haut und durchscheinende Gefäße • **Augenbeteiligung:** Uveitis (Iritis und/oder Iridozyklitis), Keratitis, Episkleritis	• Antikörpernachweis in Blut und Liquor • Liquorbefund: lymphozytäre Pleozytose, Eiweiß ↑, gelegentlich Erregernachweis	Cephalosporine der 3. Generation (z. B. Ceftriaxon) intravenös für 2–3 Wochen

Cave: Der Therapieerfolg darf nicht am Verlauf des Autoantikörper-Titers gemessen werden. Entscheidend ist das klinische Bild. Der Nachbeobachtungszeitraum beträgt 6 Monate.

patosplenomegalie, diffusen petechialen Blutungen und einem stecknadelkopfgroßen makulösen Exanthem. Circa 30 % der Patienten mit Rückfallfieber entwickeln schwere neurologische Komplikationen wie Koma, Krampfanfälle und/oder Hemiplegie, ZNS-Blutung, Myokarditis mit Arrhythmie und Leberversagen.

Im Gegensatz zur Lyme-Borreliose ist die serologische Diagnostik beim Rückfallfieber unzuverlässig. Dafür können die Erreger des Rückfallfiebers in der **Dunkelfeldmikroskopie** im peripheren Blut direkt nachgewiesen werden.

Therapeutisch wird Erythromycin, alternativ Tetrazyklin eingesetzt. Die Letalität endemischen Rückfallfiebers beträgt bis zu **40** %, die des epidemischen Rückfallfiebers 2–5 %.

3.3 Brucellose

Erreger: Die beiden wichtigsten Erreger der Brucellose sind Brucella melitensis (→ Malta-Fieber) und Brucella abortus (→ Morbus Bang) (s. Mikrobiologie S. C592). Erregerreservoir sind verschiedene Tierarten (B. melitensis: Ziegen und Schafe, B. abortus: Rinder, B. canis: Hund, B. suis: Schwein).

Epidemiologie: Verbreitet sind die Brucellosen in den Mittelmeerländern, Indien, Zentral- und Mittelamerika, Teilen von Afrika und im Nahen Osten. In Deutschland sind sie selten, die meisten Infektionen werden importiert.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Erreger besiedeln lebenslang den Urogenitaltrakt ihres Wirtes und werden mit dem Urin, der Milch und der Plazenta ausgeschieden. Die Übertragung erfolgt entweder durch **direkten Kontakt** mit **infizierten Tieren** und ihren **Sekreten** (gefährdete Berufsgruppen: Landwirte, Schäfer, Metzger, Melker, Tierärzte) oder durch den **Genuss kontaminierter Nahrung** (v. a. nichtpasteurisierter Milch oder Milchprodukte). Aufgrund der hohen Kontagiosität sind auch Laborinfektionen möglich, Übertragungen von Mensch zu Mensch sind sehr selten. Die **Inkubationszeit** beträgt ca. 2–4 Wochen. Gemäß § 7 IfSG sind der direkte und der indirekte Nachweis von Brucella spp., sofern er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich an das Gesundheitsamt zu melden. Die Brucellose gilt als Berufskrankheit.

Pathogenese: Die Erreger befallen bevorzugt das **retikuloendotheliale System**, den **Bewegungsapparat** und den **Urogenitaltrakt.** Sie induzieren eine akute und chronische inflammatorische Immunantwort. Die lokale Gewebereaktion kann zur Bildung **epitheloidzelliger Granulome** mit und ohne Nekrosebildung und Verkäsung oder **Abszessformationen** führen. Besonders häufig treten die Granulome in Knochenmark, Leber, Lymphknoten, Knochen und Knochenmark auf.

Klinik: 90 % der Infektionen verlaufen **subklinisch**. Die symptomatischen **akuten** Verlaufsformen zeigen den charakteristischen Ablauf einer zyklischen Allgemeininfektion: Nach einem **Prodromalstadium** mit uncharakteristischen Symptomen wie Müdigkeit, Ceph- und Myalgien kommt es zu **unregelmäßigem**, **hohem Fieber**, das häufig

mit Schüttelfrost und einer relativen Bradykardie einhergeht. Typisch für das Malta-Fieber ist der undulierende (wellenförmige) Verlauf mit Fieberepisoden, die 1–3 Wochen anhalten und danach durch mehrere Wochen dauernde fieberfreie Intervalle abgelöst werden. Häufige Begleitsymptome sind eine Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis, Schwächegefühl und Gewichtsverlust. Gelegentlich geht die Infektion in eine **„chronische"** Brucellose (Dauer > 1 Jahr) über, die durch die Ausbildung von **epitheloidzelligen Granulomen** in verschiedenen Organen (häufig: Leber, Milz, Lymphknoten, Knochen und Knochenmark) und rezidivierende, alle 2–3 Wochen auftretende Fieberschübe (→ Bakeriämie) gekennzeichnet ist. In einigen Fällen kommt es nach symptomfreiem Intervall von mehreren Monaten zu Rezidiven.

Komplikationen: Mögliche Komplikationen sind insbesondere:
- Meningoenzephalitis (Neurobrucellose)
- Endokarditis (hohe Letalität!)
- Osteomyelitis (Sakroileitis, Spondylitis)
- eitrige Arthritis (v. a. Kniegelenk).

Diagnostik: Wichtig ist die **Expositions-(Berufs-)Anamnese**. Im **Labor** zeigt sich ein Anstieg der allgemeinen Entzündungsparameter (BSG ↑, initial Leukozytose, später eher Leukozytopenie). Der **Erregernachweis** gelingt während des Fieberanstiegs in Blutkulturen, ansonsten in Knochenmark-, Lymphknoten- und/oder Gelenkpunktat (langwierig). **Antikörper** lassen sich etwa eine Woche nach Symptombeginn im Agglutinationstest oder ELISA nachweisen, beweisend ist ein Titeranstieg von > 1:80 (**Cave:** Kreuzreaktionen mit Francisella tularensis, Y. enterocolitica und V. cholerae bzw. entsprechender Impfung).

MERKE Die meisten Brucellosen werden **serologisch** nachgewiesen. Erregerkulturen dürfen nur in einem Labor mit Sicherheitsstufe 3 angelegt werden und benötigen etwa 1–3 Wochen (Labor muss über Verdachtsdiagnose informiert werden)!

Differenzialdiagnosen: Im Hinblick auf die Granulome müssen v. a. andere granulomatöse Erkrankungen (z. B. Tuberkulose, Sarkoidose, Morbus Crohn) berücksichtigt werden.

PHARMA

Therapie: Therapie der Wahl ist die kombinierte Gabe von **Doxycyclin** und **Streptomycin** für 4 Wochen (bei Neurobrucellose oder Endokarditis länger), an die sich eine 4–8-wöchige Gabe von Doxycyclin plus Rifampicin anschließt.

Prognose und Prophylaxe: Eine Eliminierung der Erreger ist nur selten möglich. In der Regel persistieren Erreger im retikuloendothelialen System, sodass es bei Abwehrschwäche immer wieder zu Rezidiven kommen kann.

Die Erkrankung ist durch konsequente Sanierung bei Schlachttieren in Mittel- und Nordeuropa und durch aktive Impfung der Tiere selten geworden. Das Pasteurisieren von Milch und Milchprodukten und das Tragen von Schutzkleidung (Handschuhe, Schutzbrille) senkt das Infektionsrisiko erheblich.

3.4 Campylobacter-Enteritis

Erreger: Die Campylobacter-Enteritis wird in bis zu 90 % der Fälle durch **Campylobacter jejuni**, seltener durch C. coli oder C. fetus ausgelöst (s. Mikrobiologie S. C 596). Das Erregerreservoir sind (Haus-)Tiere.

Epidemiologie: In Europa ist die Campylobacter-Enteritis die **häufigste** durch Lebensmittel übertragene bakterielle Diarrhö (vor der Salmonellenenteritis!). Die Inzidenz in Deutschland beträgt ca. 75/100000 Einwohner/Jahr mit einem Häufigkeitsgipfel im Sommer.

Übertragung und Inkubationszeit: Der Erreger wird meistens über **kontaminierte Nahrungsmittel** (v. a. Geflügelfleisch und Rohmilch) oder kontaminiertes Wasser übertragen. Die **Inkubationszeit** beträgt i. d. R. zwischen 2 und 7 Tagen (1–10 Tage möglich).

Klinik und Komplikationen: Die Campylobacter-Enteritis beginnt häufig mit einer kurzen (2–3 Tage) Prodromalphase mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Abgeschlagenheit. Im Anschluss entwickelt sich eine hochakute Diarrhö. Die Durchfälle sind anfangs meist wässrig, im Verlauf kann es aber zu Blutbeimengungen und kolikartigen Bauchschmerzen (Zytotoxinbildung) kommen. Die Erkrankung verläuft i. d. R. selbstlimitierend und klingt nach 3–4 Tagen ab. Rückfälle sind in 5–10 % der Fälle möglich. Septische oder protahierte bzw. chronische Verläufe werden praktisch nur bei Patienten mit Immunschwäche beobachtet. Durch kreuzreagierende Antikörper können sich selten eine reaktive Arthritis (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 454) oder ein Guillain-Barré-Syndrom (s. Neurologie S. B 956) entwickeln.

Diagnostik: Der Erreger wird in der Stuhlkultur (Dauer: ca. 1 Woche) oder mithilfe der PCR nachgewiesen. Die Erregerausscheidung hält oft über 4 Wochen an. Bei ausgeprägter Enteritis ggf. Nachweis fäkaler Leukozyten. Blutkulturen nur bei septischen Verläufen.

Therapie: Die Behandlung erfolgt i. d. R. symptomatisch (orale Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution).

Eine antibiotische Therapie (Makrolid) ist nur bei Risikopatienten und schweren Verläufen (schwere Dysenterie, systemische Infektion, Rückfall) sinnvoll.

PHARMA

Prophylaxe: Entscheidend sind die Küchenhygiene sowie das Einhalten lückenloser Kühlketten und Mindesthaltbarkeitsdaten. Hühnereier, Geflügelfleisch und Eiprodukte sollten ausreichend erhitzt werden (> 10 min, > 70 °C).

3.5 Chlamydien-Infektionen

Chlamydien (s. Mikrobiologie S. C 608) führen zu folgenden Erkrankungen:

- atypische Pneumonie (s. Atmungssystem S. 173) und Bronchitiden (Chlamydophila pneumoniae und Chlamydophila psittaci)
- Trachom (Chlamydia trachomatis, Serotyp A–C; s. Augenheilkunde S. B816)
- Urethritis und Konjunktivitis (Erwachsene: Schwimmbadkonjunktivitis, Neugeborene: Einschlussblenorrhö, s. Augenheilkunde S. B816) sowie Pneumonie des Neugeborenen (Chlamydia trachomatis, Serotyp D–K, s. Pädiatrie S. B489)
- Lymphogranuloma venereum (Chlamydia trachomatis, Serotyp L1–L3).

3.5.1 Lymphogranuloma venereum (inguinale)

Synonym: Morbus Durand-Nicolas-Favre

Erreger: Das Lymphogranuloma venereum wird durch **Chlamydia trachomatis, Serotypen L1–3** ausgelöst.

Epidemiologie: Das Lymphogranuloma venereum ist endemisch in (sub-)tropischen Ländern. In Deutschland nachgewiesene Infektionen sind zumeist importiert und mit einer Inzidenz von 1/1000000 Einwohner eher **Raritäten.**

Übertragung und Inkubationszeit: Die Übertragung erfolgt v.a. durch **engen Hautkontakt** (Geschlechtsverkehr). Die Inkubationszeit liegt zwischen 3 und 30 Tagen.



Abb. 3.2 **Lymhogranuloma inguinale.** [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Klinik: Beim Mann entwickeln sich eine Urethritis mit Ausfluss aus der Harnröhre, Dysurie und eine Lymphadenopathie. Bei der Frau verläuft die Infektion in bis zu 80% der Fälle symptomlos.

- **Primärstadium:** herpetiforme Papel oder Ulkus (Primärläsion), rasche narbenlose Abheilung
- **Sekundärstadium** (nach 3–8 Wochen): unilaterale, inguinale, schmerzhafte Lymphadenopathie (sog. Bubo), ggf. Ruptur und Fistelung (**Abb. 3.2**).
- **Tertiärstadium:** progressiver, fibrotischer Umbau der Lymphknoten, chronisch-granulomatöse Entzündung mit Ulzeration und Obliteration der Lymphbahnen, ggf. begleitet von einem massiven Ödem des äußeren Genitals oder der betroffenen Extremität (Elefantiasis), gelegentlich Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Arthralgien, Splenomegalie und Erythema nodosum.

Diagnostik: Entscheidend ist der **Erregernachweis.** Chlamydien sind obligat intrazelluläre Organismen, daher ist beim Abstrich auf die Gewinnung von Epithelzellen zu achten. Zeitaufwendig und kostenintensiv ist die Anzucht mithilfe spezieller Zelllinien (McCoy-Zellen). Der Direktnachweis von **Chlamydienantigenen** kann mittels Fluoreszenz-markierter Antikörper oder ELISA erfolgen. **DNA-Amplifikationsmethoden** (PCR) bieten eine Alternative mit hoher Sensitivität und Spezifität (insbesondere aus Erststrahlurin). Serologische Tests sind nicht richtungsweisend.

Klinische Pathologie: Histologisch imponiert das Lymphogranuloma venereum als retikulozytär-abszedierende, granulomatös-eitrige Lymphadenitis. PATHO

Differenzialdiagnosen: **Tab. 3.2** zeigt Erkrankungen, die ein anogenitales Ulkus auslösen können.

Therapie: In frühen Stadien ist **Doxycyclin** das Mittel der Wahl, alternativ können Azithromycin oder Gyrasehemmer eingesetzt werden. In der Schwangerschaft empfiehlt sich Erythromycin. Die Medikamente werden p.o. appliziert, die Behandlungsdauer beträgt 7–10 Tage. Komplizierte Verläufe werden parenteral therapiert. PHARMA

Operative Therapie: In Spätstadien (Narben, Fibrosen) ist neben der Antibiose eine chirurgische Herdsanierung indiziert.

Tab. 3.2 **Differenzialdiagnose des anogenitalen Ulkus**

	Lues	Lymphogranuloma venereum	Ulcus molle	Granuloma inguinale
Synonym	Syphilis	Morbus Durand-Nicolas-Favre	Chankroid, weicher Schanker	Donovanosis
Erreger	Treponema pallidum	Chlamydia trachomatis (Serotypen L1–3)	Haemophilus ducreyi	Klebsiella granulomatis Donovania
Primärläsion (i. d. R. anogenital)	schmerzloses Ulcus durum	schmerzlose herpetiforme Papel oder Ulkus	häufig multiple, schmerzhafte, weiche Ulzerationen	weiches, wenig schmerzhaftes Granulom
Lymphadenopathie (i. d. R. inguinal)	harte, meist indolente Schwellung der regionären LK	schmerzhafte, weiche Lymphadenopathie, Neigung zur Fistelung	sehr dolent, abszedierend, nichtulzerierend	fehlt
Therapie	Penicillin	Doxycyclin	Azithromycin	Doxycyclin

3.6 Clostridium-difficile-Infektion

Erreger: Clostridium difficile ist ein obligat anaerobes, grampositives sporenbildendes Stäbchenbakterium (s. Mikrobiologie S. C 601), das ubiquitär vorkommt und weitestgehend resistent gegen fast alle Breitspektrumantibiotika ist.

Epidemiologie und Übertragung: C. difficile ist Bestandteil der **Standortflora** des Darmes v.a. bei hospitalisierten Patienten oder in Pflegeheimen (ca. 20 %). Wahrscheinlich kommt es zu einer **nosokomialen Ausbreitung** über Ärzte und Pflegepersonal (Hände!). Der Erreger ist die häufigste Ursache der nosokomialen Diarrhö und für 25 % aller Antibiotika-assoziierten Diarrhöen verantwortlich. In > 90 % der Fälle löst er eine **pseudomembranöse Kolitis** aus.

Risikofaktoren sind:
- hohes Alter
- Immunsuppression
- vorangegangene Breitspektrum-Antibiotikatherapie (→ im Prinzip können praktisch alle Antibiotika Durchfall bzw. eine pseudomembranöse Kolitis auslösen, am häufigsten sind Clindamycin, Cephalosporine, Aminopenicilline)
- Abdominaloperationen.

PATHO

Pathomechanismus: Antibiotika zerstören die physiologische Darmflora und fördern die Überwucherung der Darmflora mit dem toxinbildenden Clostridium difficile. Der Erreger bildet 2 Toxine: **Toxin A** ist ein stabiles Enterotoxin, das das Kolonepithel schädigt und eine häufig schwere **Kolitis** auslöst. Die Entzündungsreaktion führt zur Ablagerung von abstreifbaren Fibrinbelägen auf der Darmwand (sog. **„Pseudomembran"**). **Toxin B** ist ein hitzelabiles Zytotoxin, das den Elektrolyttransport stört und zu einer sekretorischen Diarrhö führt.

Klinik und Komplikationen: Die Symptome beginnen häufig wenige Tage nach Beginn der **Antibiotikatherapie**. Bei etwa ⅓ der Patienten treten die Beschwerden aber erst bis zu 6 Wochen nach der initialen Antibiotikagabe auf. Das klinische Bild variiert von leichten Verläufen mit nur passagerem Durchfall bis hin zu schweren Kolitiden mit Fieber bis 40 °C, blutig-schleimigen Diarrhöen und kolikartigen Bauchschmerzen. Die gefürchtetsten Komplikationen sind das toxische Megakolon, der Ileus und die Kolonperforation.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch **Nachweis** des **Toxins** im Stuhl gesichert. Goldstandard, aber langwierig und aufwendig, ist der Nachweis des zytopathischen, durch Antitoxin neutralisierten Effekts in der Zellkultur. Auf eine Koloskopie sollte wegen erhöhter Perforationsgefahr i. d. R. verzichtet werden.

MERKE Nicht die Besiedlung mit C. difficile selbst ist pathologisch, sondern das **Toxin**.

PHARMA

Therapie: Das auslösende **Antibiotikum** muss **abgesetzt** werden. Therapie der Wahl ist die orale Gabe von **Metronidazol** oder **Vancomycin**. Vancomycin wird enteral kaum resorbiert, sodass systemische Nebenwirkungen sehr selten sind.

Symptomatisch werden die Elektrolyt- und Wasserverluste durch **Infusionsbehandlung** ersetzt.

3.7 Cholera

Erreger: Haupterreger der Cholera ist **Vibrio cholerae Serovar O1**, von dem 2 Biovare existieren (klassischer Typ und Eltor-Typ; s. Mikrobiologie S. C 595.)

Der klassische V.-cholerae-Stamm spielt heute praktisch keine Rolle mehr. Seit 1960 ist weltweit nur noch V. El Tor für Choleraerkrankungen verantwortlich (im Vergleich zum klassischen Typ weniger pathogen, aber deutlich überlebensfähiger).

Epidemiologie: Weltweit treten etwa 6 Mio. Erkrankungen/Jahr mit > 100000 Todesfällen auf. Die Cholera ist in Teilen Afrikas, Asiens und Südamerikas endemisch. Begünstigend wirken Unterernährung und schlechte Hygieneverhältnisse („Armutskrankheit"). V. cholerae überlebt und vermehrt sich in freiem Wasser bei Temperaturen über 20 °C. Reservoir und Wirt ist der Mensch.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Übertragung erfolgt über **kontaminiertes Wasser** und damit zubereitete **Nahrungsmittel** (v. a. Meeresfrüchte). Da Vibrionen nicht säureresistent sind, fördern Hyp- und Anazidität des Magens die Entstehung einer Infektion. Die zwischenmenschliche Übertragung spielt i. d. R. keine Rolle (selten: chronische Ausscheider). Die **Inkubationszeit** beträgt wenige Stunden bis zu 1 Woche.

PATHO

Pathomechanismus: Das Krankheitsbild der Cholera wird durch das sog. **Choleratoxin** ausgelöst. Die genetische Information für die Enterotoxine wird über Bakteriophagen in die Vibrionen eingeschleust. Das Choleratoxin aktiviert die membranständige Adenylatzyklase der Enterozyten. Die vermehrte Bildung von cAMP führt zu einer Hypersekretion von Elektrolyten und Wasser in das Darmlumen und Hypermotilität des Dünndarms.

Klinik und Komplikationen: Nur bei 15 % der Patienten kommt es zu einem symptomatischen Verlauf (**Cave:** symptomlose Ausscheider). Das klinische Spektrum reicht von leichten (Cholerine) bis hin zu schweren, plötzlich auftretenden wässrigen Durchfällen („Reiswasserstühle"), die bis zu 30-mal pro Tag abgesetzt werden und häufig mit starkem Erbrechen einhergehen (kein Fieber). Die massiven Flüssigkeitsverluste (bis zu 25 l/d) können innerhalb kurzer Zeit zur Exsikkose mit Anurie (im Spätverlauf: Nierenschäden durch Tubulusnekrose) führen. Die Patienten entwickeln eine metabolische Azidose, einen gefährlichen Körpertemperaturabfall (bis 20 °C) und Muskelkrämpfe. Im schwersten Fall kommt es zu einer **Enterotoxinvergiftung** (Cholera siderans), die innerhalb weniger Stunden zu einem hypovolämischen Schock mit rasch letalem Ausgang führt.

Diagnostik: Lebensentscheidend ist eine klinisch rasch gestellte Diagnose. Neben der Kultur auf Spezialmedien

(rektaler Watteabstrich und Lagerung in 1 %iger Peptonlösung) ist eine sofortige mikroskopische Diagnosesicherung mit spezifischen Antikörperfärbungen möglich. Vibrionen sind sehr empfindlich gegenüber Austrockung (schneller Transport, Labor vorab informieren!).

MERKE Bereits der **Verdacht** auf Cholera muss an die WHO gemeldet werden.

Therapie: Therapeutisch steht der Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste im Vordergrund.

PHARMA

Bei schweren Verläufen ist eine antibiotische Therapie mit Doxycyclin oder Cotrimoxazol indiziert.

Patienten mit V. a. Cholera müssen sofort strengstens überwacht werden. Eine Isolierung ist zu empfehlen, aber nicht erforderlich.

Prognose: Bei verspäteter Therapie oder Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand beträgt die Letalität bis zu 40 %; bei adäquater Therapie kann sie auf < 2 % gesenkt werden.

Prophylaxe: Entscheidend sind die Lebensmittel-, Trinkwasser- und persönliche Hygiene. Die verfügbaren **oralen Impfstoffe** (Dukoral) bieten nur einen 50 %igen Schutz gegenüber dem Serotyp O1.

3.8 Diphtherie

Erreger: Auslöser ist das **Corynebacterium diphtheriae**, welches durch Schmier- und Tröpfcheninfektion übertragen wird (Inkubationszeit 1–5 Tage). Das von den Corynebakterien gebildete Exotoxin hemmt die Proteinsynthese (Blockierung des Elongationsfaktors 2) und verursacht so die Pseudomembranbildung, Epithelnekrosen und Ulzerationen.

MERKE Verdacht, Erkrankung, Tod sowie Nachweis von Corynebacterium-diphtheriae-Stämmen sind meldepflichtig.

Epidemiologie: Durch die Immunisierung in Industrienationen selten. Trotzdem steigende Inzidenz durch nachlassende Impfzahlen, aber auch durch schwankende Toxinvirulenz. Insbesondere in den Entwicklungsländern immer noch problematisch.

Klinik:

Rachendiphterie: Plötzlicher Krankheitsbeginn mit initial mäßigem Fieber und geringen Schluckbeschwerden. Das volle Krankheitsbild ist nach 24 h erreicht und imponiert mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Angina, Kopfschmerzen, trockenem und schmerzhaften Husten und ödematös verdicktem Hals (Cäsarenhals). Erstickungsgefahr besteht bei Larynxbeteiligung.

Andere Lokalinfektionen: Betroffen sein können die Augen (Konjunktivitis), der Nabel beim Neugeborenen oder Wunden (**Wunddiphtherie**)

Einige Tage nach einer lokalen Infektion oder auch primär kann eine Diphtherie systemisch auftreten. Es bestehen hohes Fieber und ausgeprägte Pseudomembranen. Die Patienten erbrechen und leiden an Kreislaufsymptomen, bellendem Husten (Krupp) und Organkomplikationen.

Komplikationen: toxische Myokarditis, interstitielle Nephritis, periphere Nervenschädigungen (Polyneuritis diphtherica), schwere Krupp-Symptomatik mit Erstickungsgefahr.

Diagnostik: Charakteristisch sind ein **süßlich-fader Mundgeruch** sowie die **pseudomembranösen**, fest anhaftenden grau-gelben **Beläge** auf geschwollenen und geröteten Tonsillen, die bei Inspektion auffällig sind und bei Entfernung bluten. Die Beläge können auf Gaumen und Pharynx übergreifen. Durch **Abstrichentnahme** und anschließende Gram-Färbung (grampositive Stäbchen) kann die Diagnose gesichert werden.

Therapie: Isolation bereits bei Diphtherieverdacht. Noch vor dem Abstrichergebnis, jedoch erst nach Allergieausschluss (mittels Hauttestung) muss zur Toxinneutralisation **Diphtherieantitoxin** appliziert werden (200–1000 IE/kg KG i. v. oder i. m.). Zusätzlich erfolgt die Gabe von **Penicillin G** oder Erythromycin. Erst wenn 3 Abstriche von jeweils 1-wöchentlichen Abständen erregerfrei sind, werden die Patienten entlassen. EKG- und Urinkontrollen sind wegen möglicher Komplikationen für 6 Wochen ab Infektionsbeginn durchzuführen.

Prophylaxe: Die **aktive Impfung** wird als Standardimpfung allen Menschen empfohlen (Grundimmunisierung: 3 Impfungen). Auffrischungsimpfungen sind indiziert, wenn die letzte Impfung > 10 Jahre zurückliegt. Ab dem 5.–6. Lebensjahr werden die Auffrischimpfungen mit reduziertem Diphtherie-Toxoid-Gehalt, i. d. R. in Kombination mit Tetanus-Toxoid und Pertussis-Antigen, durchgeführt.

Bei Kontakt mit einem Diphtheriekranken sollte der Impfstatus aufgefrischt werden, wenn die letzte Impfung > 5 Jahre zurückliegt. Bei unvollständig geimpften Personen oder unklarem Impfstatus ist eine Grundimmunisierung mit 3 Impfungen angezeigt.

3.9 E.-coli-Infektionen

Tab. 3.3 zeigt eine Übersicht über die darmpathogenen E.-coli-Stämme.

2011 kam es in Deutschland zu einem gehäuften Auftreten von blutigen Durchfällen und Erkrankungen mit dem hämolytisch-urämischen Syndrom, die auf eine EHEC-Infektion mit dem seltenen Serotyp O104:H4 zurückzuführen waren. Es handelte sich um den bis dahin größten registrierten Ausbruch einer EHEC-Infektion in Deutschland. Als Auslöser der Infektionen wurde der Verzehr von kontaminierten Sprossen ausgemacht. Darüber hinaus kam es zu Infektionen, die durch fäkal-orale Schmierinfektion von Mensch zu Mensch übertragen wurden.

Tab. 3.3 Gastroenteritiden durch darmpathogene E. coli

	enteropathogene und enteroaggregative E. coli (EPEC/EAggEC)	enterotoxische E. coli (ETEC)	enteroinvasive E. coli (EIEC)	enterhämorrhagische E. coli (EHEC)
Epidemiologie	v. a. Säuglinge und Kinder (v. a. bei mangelnder Hygiene), Mensch einziges Erregerreservoir	v. a. in Tropen und Subtropen (häufigster Erreger der Reisediarrhö), Mensch bedeutsamstes Erregerreservoir	v. a. in Tropen und Subtropen (Risikofaktor: mangelnde Hygiene), Mensch einziges Erregerreservoir	weltweites Vorkommen, wichtigstes Erregerreservoir: Wiederkäuer (Rinder, Schafe, Ziegen)
Pathogenese	**EPEC:** Adhärenz an Enterozyten ⇢ Zerstörung der Mikrovilli **EaggEC:** Adhärenz an Enterozyten → Schleimbildung und Schädigung der Enterozyten ⇢ persistierende Enteritis	Enterotoxinbildung → Stimulation der Adenylatzyklase ⇢ Hypermotilität und -sekretion → sekretorische Diarrhö	Enterotoxinbildung (ähnlich Enterotoxin der Shigellen) ⇢ Invasion in und Zerstörung der Kolonepithelien → Entzündung, Ulzeration, Nekrose	Zytotoxinbildung (Shiga-like-Toxin) → Hemmung der Proteinsynthese in Zielzellen (Darmepithel, Niere und Endothel) Enterotoxin → sekretorische Diarrhö Hämolysin ⇢ Hämolyse
Lokalisation	Dünndarm	Dünndarm	Dickdarm	Dickdarm
Übertragung	direkter Kontakt (Schmierinfektion), kontaminierte Säuglingsnahrung	kontaminiertes Wasser, Nahrungsmittel		kontaminierte Lebensmittel (v. a. Rohmilch und Rohmilchprodukte, unzureichend erhitztes Rindfleisch, Sprossen)
Inkubationszeit	1–8 Tage			
Klinik und Komplikationen	EPEC: wässrige bis breiige Diarrhö EaggEC: häufig chronische wässrige, ggf. blutige Diarrhö, die mit Gewichtsverlust und Entwicklungsstörungen einhergehen kann	wässrige Diarrhö, die choleraähnlich verlaufen kann i. d. R. selbstlimitierend	blutige Diarrhö (S. 517) Komplikationen: Darmperforation, Darmblutungen	hämorrhagische Kolitis mit schleimig-blutiger Diarrhö Komplikationen (v. a. bei Kindern): hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS; s. Niere S. 394) und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP; s. Niere S. 394)
Diagnose	Stuhlkultur	klinisches Bild, ggf. Toxinnachweis	Stuhlkultur, fäkale Leukozyten, Schleimhautbiopsie (**Cave:** Perforationsgefahr)	Stuhlkultur, Erregernachweis schwierig, Toxinnachweis
Therapie	**EPEC:** symptomatisch **EaggEC:** symptomatisch, bei chronischem Verlauf Cotrimoxazol	symptomatisch	symptomatisch, Antibiotika nach Antibiogramm (insbesondere bei Kleinkindern, alten Patienten und komplizierten Verläufen)	symptomatisch, keine Antibiose (⇢ Verlängerung der Bakterienausscheidung und Stimulation der Toxinbildung mit Gefahr der Auslösung eines HUS, intensivmedizinische Maßnahmen bei HUS

3.10 Gasbrand

Synonym: Gasödem, Gasgangrän, Gasphlegmone, malignes Ödem, Emphysema malignum sive septicum

Erreger: 9 von 10 Fällen werden von **Clostridium perfringens** verursacht (s. Mikrobiologie S. C601), das wie Clostridium tetani ein anaerobes, sporenbildendes, grampositives Stäbchenbakterium ist und ebenfalls ubiquitär in der Umwelt, im Darmtrakt und auf der Haut von Mensch und Tier vorkommt.

Die restlichen Infektionen verteilen sich auf andere Arten von Clostridien (septicum, novyi u. a.). Die Erreger bilden verschiedene Endotoxine (8 kleine Toxine, Alpha-(Lecithinase), Beta-, Epsilon- und das Jotatoxin), welche alle nekrotisierende Wirkung haben. Das nekrotische Gewebe dient als Nährstoff für die Bakterien und wird zu CO_2 abgebaut.

Durch Clostridium perfringens ausgelöste andere Krankheitsbilder:

- **atoxische Infektion:** lokale eitrige Entzündung ohne Toxinbildung
- **Enteritis necroticans (Darmbrand):** nekrotisierende Infektion des Jejunums durch Clostridium perfringens Typ C. Mit einer hohen Letalität verbunden.
- **Lebensmittelvergiftung:** Enteritis mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Durchfall. Ausheilung innerhalb von 48 h ohne Therapie. Hohe Keimzahlen von Clostridium perfringens Typ A sind die Voraussetzung. Näheres s. Verdauungssystem S. 237.

Pathogenese: Meist liegt eine Mischinfektion mit anderen Bakterien (E. coli, Streptokokken, Enterobakterien) vor, welche ein anaerobes Milieu schaffen und somit die Voraussetzungen für die Ausbildung der vegetativen Formen aus den Sporen schaffen. Die Infektion entwickelt sich auf Grundlage von tiefen und verschmutzten Wunden (50%) oder aus Operationswunde nach Gallenwegs- und Darmoperationen (30%). Endogene Infektionen entwickeln sich gelegentlich bei Patienten mit Kolonkarzinom. Seltene Ursache sind septische Aborte. Die restli-



Abb. 3.3 **Gasbrand.** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

chen Fälle sind ohne erkennbare Ursache. Risikofaktoren sind Durchblutungsstörungen, Neoplasien oder Diabetes mellitus.

Klinik: Der Gasbrand ist ein sich extrem schnell entwickelndes Krankheitsbild (Inkubationszeit zwischen 5 Stunden und 3 Tagen). Zunächst kommt es zu einem lokalen Wundschmerz bei optisch relativ unauffälligem Befund, später wird die Wunde ödematös und es entleert sich seröses Sekret (**Abb. 3.3**). Die Haut um die Wunde verfärbt sich (kupfer- bis bronzefarben) und bildet einen typischen süßlichen Geruch. Als lokales Spätsymptom kommt es zu Knistern (Krepitationen) unter der Haut. Der Patient bekommt Fieber bis 40 °C, wird tachykard und desorientiert. Im Verlauf kommt es zu Multiorganversagen durch die Toxinwirkung: Anämie und Ikterus durch Hämolyse, Ateminsuffizienz und akutes Nierenversagen.

Diagnostik: Wegweisend ist das klinische Bild, radiologisch lässt sich eine typische Muskelfiederung nachweisen. Ein erster Erregernachweis gelingt mittels Wundrandabstrich mit anschließender Gramfärbung (grampositives, bekapseltes Stäbchen). Gesichert werden kann die Diagnose durch die kulturelle Anzüchtung unter anaeroben Bedingungen mit der Bildung von CO_2 (im Flüssigmedium). Diese ist jedoch aufgrund des schnellen Krankheitsverlaufes nicht vorrangig.

Differenzialdiagnosen: Gasbildende Infekte (weniger dramatischer Verlauf, eitrige Entzündung, scharf begrenzt) u. a.: anaerobe Streptokokkenmyositis oder Meleney-Gangrän (anaerobe Streptokokken und Staphylokokken), nekrotisierende Fasziitis (s. Dermatologie S. B 687)

Therapie: Da die Infektion mit einer hohen Letalität verbunden ist (40–60 % trotz Therapie), muss sofort gehandelt werden. Die Wunde muss eröffnet, sorgfältig abgetragen und gespült werden. Die Wunde wird offen behandelt, um das anaerobe Milieu zu zerstören. Oftmals ist auch eine Amputation die letzte lebensrettende Maßnahme. Antibiotikagabe (Penicillin gegen Clostridien und Metronidazol gegen die anaerobe Mischflora) und hyperbare Sauerstofftherapie ergänzen die chirurgische Intervention.

3.11 Gonorrhö

Synonym: GO, Tripper, Morbus Neisser (engl. gonorrhoea, clap)

Epidemiologie: Die Gonorrhö ist eine der häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten weltweit. Die WHO schätzt 60 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr und geht dabei von einer hohen Dunkelziffer aus. In Deutschland erkranken jährlich etwa 2,8/100000 Einwohner, die Inzidenz nimmt zu. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr.

Erreger: Erreger der Gonorrhö ist **Neisseria gonorrhoeae** (Gonokokken s. Mikrobiologie S. C 584). Er zeigt einen starken Tropismus für das **Zylinderepithel** der weiblichen und männlichen Urethra, den Analkanal, der Zervix oder auch die Konjunktiven. Der Mensch ist der alleinige Wirt. Gonokokken sind sehr empfindlich gegenüber Temperaturschwankungen und Austrocknung.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Übertragung erfolgt über **direkten Schleimhautkontakt**, meistens während des **Sexualverkehrs**. Bei florider Infektion der Mutter zum Geburtstermin besteht die Gefahr der **peripartalen Übertragung** (30–50 %), die zu einer eitrigen Neugeborenen-Konjunktivitis führen kann (Ophthalmoblennorrhoea neonatorum). Eine diaplazentare Transmission ist nicht bekannt. Die **Inkubationszeit** beträgt etwa 2–8 Tage.

Klinik: Die Infektion verläuft bei der Hälfte der infizierten Frauen und etwa 25 % der infizierten Männer **asymptomatisch**. **Cave:** Asymptomatische Patienten stellen bei fehlender Behandlung eine **ständige Infektionsquelle** dar. Darüber hinaus kann eine unbehandelte asymptomatische Gonorrhö chronifizieren und Ursache männlicher und weiblicher Sterilität sein.

Urogenitale Manifestationen:

- **Frauen:** Die akute Gonorrhö der Frau äußert sich als **Urethritis** mit Dysurie, **Zervizitis** mit vermehrtem gelbem bis weißgelblichem Fluor und stechenden Schmerzen sowie einer **Bartholinitis** mit druckschmerzhafter, geröteter Abszessbildung (= **„untere Gonorrhö"**). Unbehandelt können die Erreger aszendieren und zu einer **Endometritis** (Menorrhagie, Zwischenblutungen) und **Adnexitis** (Fieber und Schmerzen im Unterbauch) führen (= **obere Gonorrhö**). Die Symptomatik wird bei länger bestehender Erkrankung durch die Menstruation verstärkt. Bei der gynäkologischen Untersuchung fallen eine Rötung und Schwellung der Portio, ein Portioschiebeschmerz und die Provokation von Kontaktblutungen auf.

MERKE Da der Erreger ausschließlich Zylinderepithel befällt, rufen Gonokokken bei der erwachsenen Frau eine Zervizitis, aber **keine Kolpitis** (→ unverhorntes Plattenepithel der Vagina) hervor.

- **Männer:** Bei Männern äußert sich die akute Gonokokkeninfektion als eitrige Urethritis mit Dysurie und pu-



Abb. 3.4 Akute Gonokokken-Urethritis des Mannes mit rahmigem Ausfluss aus der Harnröhre. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

rulentem Ausfluss (sog. „**untere Gonorrhö**"). Charakteristisch ist der sog. Bonjour-Tropfen (**Abb. 3.4**). Aszendiert der Erreger, können sich eine Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis und Epididymitis entwickeln (sog. „**hintere Gonorrhö**").

- **Kind:** Bei präpubertären Mädchen kann – anders als bei der erwachsenen Frau – das unverhornte Vaginalepithel durch N. gonorrhoeae infiziert werden (Vaginitis gonorrhoica infantum mit Dysurie und vaginalem, purulentem Ausfluss). Bei GO im Kindesalter muss immer an **sexuellen Missbrauch** gedacht werden.

Extragenitale Manifestationen: Die extragenitalen Manifestationen sind in **Tab. 3.4** dargestellt.

In der Schwangerschaft kann eine Infektion mit N. gonorrhoeae zu einem vorzeitigen Blasensprung, Frühgeburtlichkeit, Chorionamnionitis, septischen Abort und Ophthalmoblennorrhoea neonatorum führen (Screening-Test während der 1. Schwangerschaftsuntersuchung).

Komplikationen: Die wichtigsten **lokalen Komplikationen** der Gonorrhö sind die Ausbildung von **Urethrastrikturen** (v. a. bei Männern) und die **Sterilität** (Befall der Adnexen bzw. Funiculi spermatici).

MERKE Frauen haben nach chronifizierter Gonokokkeninfektion ein erhöhtes Risiko für eine **Extrauteringravidität**.

Zu den **extragenitalen Komplikationen** zählen:

- **Pelvic inflammatory disease** (aufsteigende Gonokokkeninfektion) mit Peritonitis und Douglas-Abszess.
- **Perihepatitis acuta gonorrhoica** (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom): Eine Infektion mit N. gonorrhoeae ist für 10% aller Perihepatitiden verantwortlich. Die Patienten können asymptomatisch sein oder über rechtsseitige, atemabhängige Schmerzen im Oberbauch klagen. Typisch sind violinensaitenartige Adhäsionen der Leberkapsel an umgebenden Abdominalorganen und dem parietalen Peritoneum.
- **disseminierte Gonokokkeninfektion:** Eine hämatogene Aussaat der Erreger ist selten (1–3%). Betroffen sind meist Frauen, v. a. nach Menstruation, Entbindung oder Abort. Das Krankheitsbild ist mit einem Komplementmangel und besonders penicillinempfindlichen Gonokokkenstämmen assoziiert. Typische Symptome sind intermittierendes Fieber (bis zu 39 °C), Arthralgien und eine Dermatitis. Eine septische Monarthritis, Meningitis, Endo-, Myo-, Perikarditis, Skleritis, Iritis, Iridozyklitis, Osteomyelitis und eine Aussaat hämorrhagischer Pusteln an den distalen Extremitäten sind ebenso möglich, aber selten. Besteht der Verdacht einer Gonokokkensepis, sollte immer auch nach einer genitalen Manifestation gefahndet werden.
- **Reiter-Syndrom** (Assoziation mit HLA-B27; s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 454).

Tab. 3.4 Extragenitale Manifestationen der Gonorrhö

Lokalisation	Übertragung	Symptomatik
Rektum	entsprechende Sexualpraktik	Frauen oft asymptomatisch; Pruritus, aber auch Proktitis mit Schmerzen, Tenesmen, Obstipation
Oropharynx	entsprechende Sexualpraktik	häufig asymptomatisch
Konjunktiven	Autoinokulation	Ophthalmoblennorrhoea adultorum: Epiphora, Photophobie, Brennen, Juckreiz
	vertikale Transmission	Ophthalmoblennorrhoea neonatorum: purulente Konjunktivitis meist 5 Tage pp

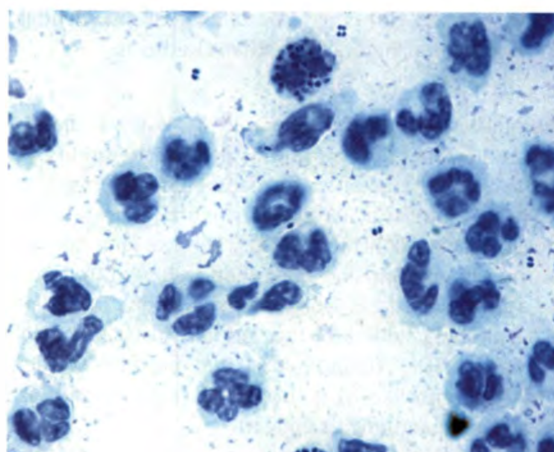


Abb. 3.5 Gonokokken im Ausstrichpräparat nach Methylenblaufärbung. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme, 2009]

Diagnostik: Standard ist die Kombination von ausführlicher Anamnese (inklusive Sexualanamnese), körperlicher Untersuchung und Erregernachweis. **Abstrichmaterial** wird aus Urethra bzw. Zervix (nicht vaginal), bei V. a. extragenitale Manifestationen aus Oropharynx und Analkanal gewonnen. Beim Mann kann das Ausstreichen der Urethra nach peripher die Ausbeute an Sekret erhöhen. Im **Direktpräparat** lassen sich nach Gramfärbung gruppierte, intraleukozytär lokalisierte, gramnegative Diplokokken („Semmelform") nachweisen (**Abb. 3.5**). Da auch apathogene Neisserienspezies existieren, ist eine **Diagnosesicherung** nur durch die **Bakterienkultur** möglich (spe-

zielle Transportmedien!). Blutkulturen sind bei Gonokokkensepsis indiziert. Eine Möglichkeit zur Serodiagnostik besteht nicht. In 10–30% der Fälle liegt eine Koinfektion mit Chlamydia trachomatis vor.

> MERKE Da eine Gonokokkeninfektion keine Immunität hinterlässt, sind Reinfektionen möglich.

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die **nichtgonorrhoische Urethritis** durch Chlamydia trachomatis (Serovare D–K), Mykoplasmen (Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis); auch an andere Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, E. coli), Pilze (Candida albicans), Viren (HSV, CMV) und Protozoen (Trichomonas vaginalis) bzw. nichtinfektiöse Ursachen (mechanische oder chemische Manipulation) muss gedacht werden. **Tab. 3.5** gibt einen Überblick über die wichtigsten Erreger der nichtgonorrhoischen Urethritis.

PHARMA

Therapie:

Unkomplizierte Gonorrhö: Therapie der Wahl ist die **einmalige** Gabe eines **Cephalosporins der 3. Generation** (z. B. Cefixim oder Ceftriaxon). Alternativ stehen Gyrasehemmer (z. B. Ciprofloxacin) zur Verfügung (**Cave:** in der Schwangerschaft kontraindiziert!). Bei V. a. eine **Koinfektion** mit **Chlamydien** sind **Makrolide** (z. B. Azithromycin) oder **Tetrazykline** (z. B. Doxycyclin) indiziert. Der Erfolg der Behandlung sollte 3–7 Tage mittels Abstrich kontrolliert werden. Die Therapie darf erst beendet werden, wenn der Kontrollabstrich (nach 3–7 Tagen) negativ ist. Die Partnerbehandlung ist obligat!

Die lange Zeit als Therapie der Wahl geltenden Penicilline haben ihre Bedeutung wegen der steigenden Zahl penicillinresistenter Stämme verloren.

Komplizierte Gonorrhö: Bei einer aufsteigenden oder disseminierten Gonorrhö ist die **parenterale** Gabe von **Cephalosporinen der 3. Generation** (z. B. Ceftriaxon) indiziert. Nach Symptomreduktion sollte die Therapie für weitere 24 h parenteral fortgeführt werden.

Prophylaxe: Die **Prophylaxe** der **Ophthalmoblennorrhö** des Neugeborenen wird heute u. a. mit **1 %iger Tetrazyklinsalbe** oder mit einem Tropfen 2,5 %iger Povidon-Iod-Lösung (z. B. Betaisodona) durchgeführt. Von der Credé-Prophylaxe mit 1 %-iger Silbernitrat-Lösung wird angesichts der starken konjunktivalen Reizerscheinungen vermehrt Abstand genommen (s. Augenheilkunde S. B817).

3.11.1 Katzenkratzkrankheit

Erreger: Bartonella henselae.

Übertragung: Übertragung durch Bisse oder Kratzverletzungen von Katzen. Die Inkubationszeit bis zum Auftreten der Hautläsion liegt zwischen 3 und 10 Tagen und bis zur Lymphknotenschwellung zwischen 15 und 50 Tagen. Eine Übertragung zwischen Menschen findet nicht statt.

Klinik: In der Nähe der Eintrittsstelle des Erregers entwickelt sich ein kleines, schmerzloses Bläschen, das papelig oder verkrustet über mehrere Monate bestehen bleibt. Zusätzlich treten bei 30–50 % der Patienten unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Gelenk- und Gliederschmerzen, Parotisschwellung, Appetitlosigkeit, Übelkeit und ein Exanthem oder Erythema nodosum auf.

In den meisten Fällen sind erkrankte Kinder jedoch nicht schwer beeinträchtigt und fallen erst durch eine einseitige, lokalisierte Lymphadenitis auf, die 1–2 Wochen nach der Hautläsion auftritt. Der entzündete Lymphknoten kann auf bis zu 5 cm Größe anschwellen und liegt im Bereich der abführenden Lymphwege proximal der Eintrittsstelle des Erregers. In 90 % der Fälle sind die Lymphabflusswege der oberen Extremität (axilläre, supra- und subklavikuläre Lymphknoten) befallen.

Tab. 3.5 Häufige Erreger der nichtgonorrhoischen Urethritis (NGU)

	Chlamydia trachomatis Serotyp D–K	Mykoplasmen (Ureaplasma urealyticum, M. hominis, M. genitalium)	Trichomonas vaginalis
Häufigkeit	40–80 % der NGU (→ häufigste, bakterielle STI in Europa)	20% der NGU	5–10 % der NGU
Übertragung	Geschlechtsverkehr, perinatal		
Inkubationszeit	10–24 Tage		Tage bis Wochen
Klinik	Mann: Urethritis mit Dysurie und morgendlichem Ausfluss, gelegentlich Epididymitis, Prostatitis Frau: Zervizitis (häufig asymptomatisch oder mit übelriechendem gelbem Fluor), gelegentlich Endometritis und Salpingitis		Mann: häufig asymptomatisch, ggf. Urethritis Frau: Kolpitis mit schaumigem, weißlichem bis gelbgrünem, übelriechendem Fluor, Dysurie, Pruritus
Komplikationen	Sterilität, Perihepatitis, reaktive Arthritis		selten Aszension mit Zervizitis, Endometritis, Zystitis
Diagnostik	Antigennachweis im Urethral-/Zervixabstrich (PCR, Immunfluroreszenz)	Serologie, Kultur, DNA-Nachweis	Erregernachweis im frischen Nativpräparat (typisch: birnenförmige, mehrgeißlige Flagellaten mit wasserflohartigen Bewegungen, „taumelnde Birnen")
Therapie	Makrolide für 2 Wochen		Metronidazol p. o.

MERKE Eine unilokuläre Lymphadenitis im Bereich des M. pectoralis bei einem Kind, das Kontakt zu Katzen hat, ist hochverdächtig für eine Infektion mit B. henselae!

Bei 6% der mit Bartonella henselae infizierten Patienten kann das sog. okuloglanduläre Syndrom (Parinaud-Syndrom) auftreten, das durch eine granulomatöse Konjunktivitis und eine submandibuläre oder präaurikuläre Lymphknotenschwellung gekennzeichnet ist.

Bei immungeschwächten Patienten (v. a. HIV-positive Patienten) können durch Bartonella-Subspezies verursachte chronische Infektionen auftreten. Die bazilläre Angiomatose ist eine vaskuloproliferative Erkrankung der Haut, Schleimhäute, inneren Organe und Lymphknoten, die durch B. henselae oder B. quintana ausgelöst wird. Eine weitere Erkrankung ist die bazilläre Peliosis, bei der sich blutgefüllte Kavernen in der Leber bilden. Immundefiziente Patienten können auch an disseminierten Infektionen durch Bartonella spp. erkranken.

Komplikationen: Sehr seltene Komplikationen, die 1–6 Wochen nach der Lymphknotenschwellung auftreten, sind Enzephalitis, Polyneuritis, periphere Fazialisparese, Neuroretinitis und Uveitis. Bei Patienten mit Herzklappenfehlern kann infolge der Bakteriämie eine Endokarditis entstehen. Eine Osteomyelitis ist ebenfalls Folge der Bakteriämie.

Diagnostik: Die Anamnese (Kontakt mit Katzen) kann diagnostisch zielführend sein. In diesen Fällen kann die Diagnose klinisch gestellt werden. Eine serologische Diagnostik (IgG > 1:256) bestätigt die Diagnose. IgM-Antikörper sind nicht immer nachweisbar. Ferner kann der Erreger mittels PCR nach Lymphknotenbiopsie oder Blutkultur (bei Bakteriämie) nachgewiesen werden.

PHARMA

Therapie: Bei schweren Infektionen oder disseminierten Verlaufsformen sowie bei immundefizienten Patienten muss eine Antibiotikatherapie (z. B. Azithromycin) für mindestens 5 Tage eingeleitet werden. Bei Patienten mit beeinträchtigter Immunabwehr sollte zusätzlich Rifampicin verabreicht werden.

Prognose: Die Erkrankung heilt auch ohne Therapie folgenlos aus. Die Allgemeinsymptome sind innerhalb von 2–3 Wochen rückläufig. Jedoch kann die Lymphknotenschwellung über 2–4 Monate bestehen bleiben. Bei Patienten ohne weitere Grunderkrankungen ist die Prognose günstig.

Prophylaxe: Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten sollten Kontakt zu Katzen vermeiden.

3.12 Lepra

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt gehäuft in Entwicklungsländern auf (schlechte hygienische Umstände, mangelhafte Ernährung). Jährlich gibt es ca. 250000 Neuerkrankungen weltweit (Tendenz sinkend).

Ätiopathogenese: Das säurefeste Stäbchen Mycobacterium leprae (s. Mikrobiologie S. C 603) lebt obligat intrazellulär und persistiert und proliferiert in Makrophagen und Schwannzellen. Durch die Verhinderung der Fusion von Phagosomen und Lysosomen entzieht sich der Erreger der Abwehr. Die Krankheit ist wenig kontagiös und die Empfänglichkeit variiert stark. Eine Immunschwäche begünstigt das Auftreten. Eine Hautläsion ist selten als Eintrittspforte auszumachen, diskutiert wird eine aerogene Übertragung erregerhaltiger Flüssigkeiten.

Klinik: Nach der Infektion kann die Inkubationszeit Monate bis Jahrzehnte betragen. M. leprae tritt bevorzugt in Körperregionen niedrigerer Temperatur auf (v. a. an den Akren).

Die **Frühform** der Lepra wird als **Lepra indeterminata** bezeichnet. Sie ist gekennzeichnet von unscharf begrenzten Erythemen.

Man unterscheidet 3 Formen der Lepra: die tuberkuloide und die lepromatöse Lepra sowie die Borderline-Lepra, die eine Mischform darstellt (**Tab. 3.6**). Die Übergänge sind fließend.

Tab. 3.6 Formen der Lepra

	tuberkuloide Lepra	lepromatöse Lepra
zelluläre Immunlage	• gut (Hyperergie)	• stark geschwächt (Anergie)
Erregergehalt	• bakterienarm (paucibazillär)	• bakterienreich
Prädilektionsstellen	• asymmetrischer Befall von Haut und Nerven	• Akren (Gesicht, Ellenbogen, Knie, Ohren) meist symmetrisch befallen
Hautbefund	• raue, erythematöse oder hypopigmentierte (bei dunklen Hauttypen), asymmetrische Plaques • hypopigmentierte Areale nach Abheilung	• knotige Infiltrate (Leprome) • Facies Leonina (Löwengesicht)
extrakutan	• knotige oder strangartige, z. T. tastbare Verdickung der peripheren Nerven (sensibel und motorisch) • Augenbeteiligung: Keratomalazie • Facies antonina (Mönchsgesicht) durch Fazialisparese • Organbeteiligung selten	• Schnupfen, Nasenbluten • Augenbeteiligung: Konjunktivitis, Iridozyklitis, Keratitis
Komplikationen	• Sensibilität ↓, Schweißsekretion ↓, Muskelschwäche, • sekundäre Infektionen in Arealen ohne Sensibilität	• Sensibilitätsstörungen durch Nervenkompression durch die Leprome
Verlauf	• spontane Abheilung häufig • evtl. Typ-1-Leprareaktion (akutes Entzündungsgeschehen mit neuritischer Symptomatik)	• spontane Heilung selten • Typ-2-Reaktion: Erythema nodosum leprosum

PATHO

Diagnostik: Die Diagnose wird anamnestisch (Aufenthalt in Endemiegebieten) und durch den Nachweis des Erregers (Ziehl-Neelsen-Färbung, Histologie) erhoben.

- **tuberkuloide Lepra:** Bildung von Epitheloidzell- und Riesenzellgranulomen in Haut und Nerven, ödematöse Schwellung der peripheren Nerven mit umgebendem lymphozytärem Infiltrat (überwiegend $CD4^+$-T-Zellen). Oft ist kein Erregernachweis möglich.
- **lepromatöse Lepra:** In der Dermis sind vermehrt Makrophagen erkennbar, die intrazelluläre Erregeraggregate enthalten. Granulome fehlen; histologisch sind kaum Entzündungszeichen zu finden. $CD8^+$-T-Zellen überwiegen.

PHARMA

Therapie: Je nach Erregergehalt erhalten die Patienten

- eine 6-monatige Dualtherapie mit Dapson und Rifampicin oder
- eine 2-jährige 3-fach-Therapie mit zusätzlich Clofazimin.

Die Resistenzrate gegen Dapson ist in den letzten Jahren angestiegen, daher wird eine Monotherapie nur noch selten durchgeführt. Ausweichmittel bei Unverträglichkeit eines der Präparate sind Protionamid und Ethionamid.

Die Typ-1-Reaktionen werden steroidal und antientzündlich (NSAR) behandelt, die Typ-2-Reaktion mit Thalidomid.

3.13 Leptospirosen

Erreger: Die Leptospirose wird durch **Leptospira interrogans** (s. Mikrobiologie S. C604) ausgelöst. Erreger des **Morbus Weil** ist der Serotyp **Leptospira icterohaemorrhagica**. Das natürliche Reservoir der Erreger sind Nagetiere, Hunde und Schweine.

Epidemiologie: Die Leptospirose ist eine weltweite Zoonose mit einer hohen Dunkelziffer, da sie häufig nicht diagnostiziert wird. Laut RKI treten in Deutschland jährlich ca. 40–50 Fälle auf.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Bakterien gelangen mit dem **Urin** infizierter Tiere in das Wasser und werden über kleine Läsionen an Haut und Schleimhäuten auf den Menschen übertragen. Zu den **gefährdeten Berufsgruppen** zählen Tierpfleger, Landarbeiter, Kanalarbeiter und Laborpersonal (Berufskrankheit!). Auch das Angeln oder Schwimmen in stehenden, ufernahen Gewässern ist ein Risikofaktor. Die **Inkubationszeit** liegt zwischen 4 und 15 Tagen.

Klinik und Komplikationen: Die Leptospirose zeigt einen sehr variablen Verlauf. Die **leichte, anikterische Verlaufsform** geht mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen einher. Gefürchtet ist die **biphasisch** verlaufende **schwere Leptospirose**, die durch eine Bakteriämie (positive Blutkultur) und nachfolgende Organbesiedlung (meist Leber, ZNS und Niere mit Ausscheidung eines infektiösen Urins) gekennzeichnet ist:

Stadium der Septikämie: Typisch ist die **schlagartig** einsetzende Symptomatik mit hohem Fieber (> 40 °C), Schüttelfrost, starken Kopfschmerzen, Myalgien (pathognomonisch: auf Druck auslösbare Wadenschmerzen!), Konjunktivitis (z. T. mit konjunktivalen Einblutungen), flüchtigen Hautexanthemen und gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen).

Stadium der Organmanifestation: Nach einem kurzfristigen fieberfreien Intervall von 1–3 Tagen entwickelt sich unter erneutem Fieberanstieg das Stadium der Organmanifestation: Mit dem Auftreten erregerspezifischer Antikörper kommt es zur Bildung von Immunkomplexen, die zu einer Entzündungsreaktion in verschiedenen Organen führen. Mögliche Manifestationen sind eine aseptische, lymphozytäre Meningitis, schwere ikterische Hepatitis (Gefahr des Leberversagens), Nephritis (Gefahr des Nierenversagens), Myokarditis, Iridozyklitis, Vaskulitis (Endothelbefall) und hämorrhagische Diathese.

> **MERKE** Die klassische Verlaufsform der schweren Leptospirose mit ikterischer Leberbeteiligung wird auch als **Morbus Weil** bezeichnet.

Diagnostik: Wichtig ist die **Berufs-** und **Freizeitanamnese** (Exposition?). Der **serologische Antikörpernachweis** gelingt i. d. R. zwischen dem 6. und 11. Tag (ELISA oder Mikroagglutination). Der direkte kulturelle Erregernachweis aus Blut, Liquor (in der ersten Woche) oder Urin (ab der 2. Woche) gelingt nur selten (**Cave:** Mitteilung der Verdachtsdiagnose → Speziallabor-Diagnostik!). Beweisend ist ein signifikanter Titeranstieg, der jedoch häufig erst nach 3–4 Wochen erfassbar ist. Im Labor fällt typischerweise eine Linksverschiebung bei normaler Leukozytenzahl („**relative Leukopenie**") auf. Beim Morbus Weil sind die Transaminasen häufig normal oder nur gering erhöht, die alkalische Phosphatase und Bilirubin aber deutlich erhöht. Meist besteht eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Bei Nierenbeteiligung lassen sich in der Urinanalyse eine Hämaturie und Proteinurie nachweisen.

PHARMA

Therapie: Die Leptospirose wird **antibiotisch** mit Penicillin oder Doxycyclin behandelt. Nach der 1. Dosis Penicillin kann eine therapiebedürftige **Herxheimer-Reaktion** (S. 512) auftreten!

Je nach Schwere der Klinik muss eine supportive, symptomatische Therapie eingeleitet werden (z. B. Nierenersatzverfahren bei ANV). Bei Morbus Weil sind intensivmedizinische Maßnahmen angezeigt.

> **MERKE** Immer an eine Leptospirose denken, wenn nach dem Baden in ufernahen Gewässern (z. B. in Kiesgruben) schwere Krankheitssymptome mit Ikterus und hohem Fieber auftreten. Umgehend eine Therapie mit Penicillin beginnen!

Prognose und Prophylaxe: Die Letalität der schweren Leptospirose liegt auch unter adäquater Therapie bei bis zu 10 %.

Exponierte Personen können sich **aktiv impfen** lassen, allerdings ist der Impfstoff in Deutschland nicht zugelassen. Bei Arbeiten in stehenden Gewässern (z. B. Kanal-

arbeiten) sollte stets **Schutzkleidung** (z. B. Stiefel) getragen werden. Eine **Chemoprophylaxe** mit Doxycyclin (1 × 200 mg/Woche) erscheint bei kurzzeitiger Exposition von Hochrisikopersonen sinnvoll.

3.14 Listeriose

Erreger: Der wichtigste Erreger der Listeriose ist **Listeria monocytogenes** (s. Mikrobiologie S. C 598). Das fakultativ intrazelluläre, grampositive Stäbchenbakterium zeichnet sich durch seine hohe Resistenz gegenüber niedrigen Temperaturen (Vermehrung bei bis zu 4 °C), sauren pH-Werten sowie hohen Salzkonzentrationen aus. 10 % der Menschen und Tiere sind gesunde intestinale Träger.

Epidemiologie: Listerien sind **ubiquitär** vorkommende, weltweit verbreitete **Umweltkeime**. Obwohl der Mensch häufig exponiert ist, sind Erkrankungen selten. **Risikogruppen** für eine manifeste Listeriose sind schwangere Frauen, Un- bzw. Neugeborene, Patienten mit zellulärer Abwehrschwäche und ältere Menschen.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Listeriose wird v. a. über den **Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel** (v. a. Rohmilch und Rohmilchprodukte, Weichkäse, rohes Fleisch, Rohwürste wie Salami und Teewurst, Salate, Muscheln, Lachs, Räucherfisch, nicht ausreichend erhitze Speisen) oder den **Kontakt** mit **infizierten Tieren** (besonders gefährdet sind Veterinärmediziner, Arbeiter in der Landwirtschaft) übertragen. Da Infizierte Listerien über mehrere Wochen mit dem Stuhl ausscheiden, ist auch eine **fäkal-orale Übertragung** denkbar. Listerien können vertikal transmittiert werden (**diaplazentar** oder **perinatal**). Die **Inkubationszeit** ist äußerst variabel und kann zwischen 3 und 90 Tagen liegen. Sie ist abhängig von der aufgenommenen Erregerdosis.

MERKE Listerien vermehren sich bei niedrigen Temperaturen bei bis zu 4 °C, sodass die Keimzahl trotz Kühlschranklagerung steigen kann.

PATHO

Pathogenese: Nach der oralen Aufnahme passagieren die säurefesten Erreger den Magen und gelangen in den Dünndarm. Dort dringen sie in die Darmschleimhaut ein und vermehren sich in den Enterozyten. Es entstehen disseminierte Granulome, aus denen die Erreger in die Blut- und Lymphbahn übertreten und in die Organe transportiert werden.

Klinik und Komplikationen: Die Schwere der Erkrankung hängt von der Anzahl ingestierter Listerien und von der Abwehrstärke des Organismus ab. **Immunkompetente Patienten** zeigen häufig einen klinisch **inapparenten Verlauf**. Bei hoher Infektionsdosis können grippeähnliche Symptome mit Fieber, Myalgien, evtl. Erbrechen und Durchfall auftreten. Bei **immunkompromittierten Patienten** können sich u. a. folgende Krankheitsbilder entwickeln:

- **Meningoenzephalitis** mit Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber, Meningismus, epileptischen Anfällen, Verwirrung bis hin zum Koma
- **okuloglanduläre Listeriose** mit Ophthalmitis und regionärer Lymphknotenschwellung
- **septische Listeriose** mit Organmetastasen (Endokarditis, Leberabszess, Pneumonie, Endophthalmitis, Osteomyelitis, Arthritis, Meningitis).

MERKE Listerien sind die dritthäufigsten Meningitiserreger des Erwachsenen.

Konnatale Listeriose: Die Auswirkungen auf den Fetus und das Neugeborene hängen vom Zeitpunkt der Übertragung ab. Während die **diaplazentare** Übertragung in der **1. Schwangerschaftshälfte** häufig zu einem Amnioninfektions-Syndrom mit Abort oder Totgeburt führt, manifestiert sich eine Übertragung im **letzten Trimenon** als sog. Frühinfektion des Neugeboren („early onset“) mit Sepsis, Atemnot-Syndrom, multiplen Hautläsionen und Granulomen in Lunge und ZNS (Granulomatosis infantiseptica). Die **peripartale Übertragung** führt zu einer Spätinfektion („late onset“) mit Exanthem und Zeichen der Meningitis oder Meningoenzephalitis im Laufe der 2. Lebenswoche.

Diagnostik: Entscheidend ist der **direkte Erregernachweis** in der Kultur oder PCR aus Blut, Liquor, Eiter, Vaginalsekret, Lochien, Stuhl, Mekonium oder autoptisch gewonnenem Material. Der serologische Nachweis ist möglich, aber wenig aussagekräftig. Im Liquor ist die Glukosekonzentration erniedrigt.

MERKE Entsprechend dem IfSG ist der direkte Nachweis von Erregern aus Blut, Liquor und anderen normalerweise sterilen Materialen meldepflichtig.

PHARMA

Therapie: Therapie der Wahl sind **Aminopenicilline** (Ampicillin), ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid (Gentamicin) über mindestens 2 Wochen. Alternativ können Moxifloxacin, Cotrimoxazol oder ein Makrolid eingesetzt werden. Bei Penicillinallergie empfiehlt sich Chloramphenicol.

Prophylaxe: Zur Prophylaxe der Listeriose gelten folgende Empfehlungen:
- Fleisch ausreichend erhitzen
- Gemüse sorgfältig waschen
- Zubereiten von rohem Gemüse und Fleisch auf getrennten Arbeitsflächen
- rohe Milch und Rohmilchprodukte meiden
- Hände, Messer und Flächen nach dem Kontakt mit ungegartem Fleisch waschen
- Risikopersonen wird der Verzicht auf Weichkäse angeraten.

Prognose: Die Prognose der Listeriose hängt vom Alter des Patienten und dem betroffenen Organsystem ab: Die Letalität der Erkrankung ist bei Neugeborenen (30–50 %) und

über 60-Jährigen am höchsten (30%). 30% der Meningitiden und ein Drittel der septischen Verläufe enden tödlich.

3.15 Lues

Synonym: Syphilis, harter Schanker, Schaudinn-Hoffmann-Krankheit, französische Krankheit

Erreger: Erreger der Lues ist **Treponema pallidum subsp. pallidum** (s. Mikrobiologie S. C604). Der Mensch ist alleiniger Wirt.

Epidemiologie: In Deutschland erkranken jährlich ca. 3,3/100000 Einwohner. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Die konnatale Lues ist dank des in Deutschland gesetzlich vorgeschriebenen Schwangerschafts-Screenings eine Rarität. Gemäß IfSG besteht für den Nachweis von Treponema pallidum mittlerweile eine nichtnamentliche Meldepflicht an das RKI. Namentlich sind Therapieverweigerer zu benennen.

2006 fragte das IMPP nach der Meldepflicht bei Syphilis. Damals war eine namentliche Meldung beim RKI erforderlich, inzwischen haben sich die Bestimmungen jedoch geändert (s. o.).

Übertragung und Inkubationszeit: Im **Primär-** und **frühen Sekundärstadium** wird die Lues v. a. durch **Schmierinfektion** über Kontakt zu Haut- und Schleimhautläsionen (enger Körperkontakt, Sexualverkehr) übertragen (intaktes Epithel kann der Erreger nicht überwinden). Ab dem **Tertiärstadium** sind die Hautläsionen nicht mehr infektiös, die Erreger werden ausschließlich über **Blut** und **Plazenta** (diaplazentare Transmission, Bluttransfusion) transmittiert. Da Treponemen hohe Ansprüche an das sie umgebende Milieu stellen, ist eine Übertragung über unbelebte Vektoren ausgeschlossen. Die **Inkubationszeit** liegt i. d. R. zwischen 2 und 3 Wochen (selten 30–90 Tage).

MERKE Die Hautläsionen sind nur im Primär- und frühen Sekundärstadium infektiös.

PATHO

Pathogenese: Die frühe Lues ist ein **chronisch-lymphoplasmazelluläres** Krankheitsbild. Treponemen führen zu einer **Endarteriitis obliterans** (**Heubner**) und **Periarteriitis kleiner Gefäße**, die mit einer Minderperfusion abhängiger Gewebe und Organe einhergeht, die im Verlauf fibrosieren und vernarben. Gumma des Tertiärstadiums entstehen durch eine **T-Zell-mediierte Granulombildung** (Epithelzellgranulome mit zentraler Nekrose). Sie können verdrängend auf umgebendes Gewebe wachsen (z. B. am ZNS).

Klinik:

- **angeborene Syphilis** (Lues connata): s. Pädiatrie S. B491.
- **erworbene Lues** (Lues acquisita): Die Lues verläuft in 4 Stadien (**Tab. 3.7**). Therapeutisch ist eine Differenzierung zwischen der sog. **Frühsyphilis** (Primär-, Sekundärstadium sowie Frühlatenz, d. h. Krankheitserscheinungen, die innerhalb **1 Jahres p. i.** auftreten) und **Spätsyphilis** (Spätlatenz, Tertiärstadium, Neurolues). Die Spätsyphilis ist heutzutage selten.



Abb. 3.6 **Befunde bei Syphilis.** **a** Syphilitischer Primärkomplex (Ulkus durum). **b** Sekundärstadium mit papulösen Veränderungen an den Plantae. **c** Perianale Condyloma lata. [a und b: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2010, c: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Diagnostik: Unerklärliche Hautveränderungen sollten immer an eine Lues denken lassen. Die Lues gilt als „Affe unter den Hautkrankheiten", da sie viele Erkrankungen nachahmen kann.

Das Palpieren der epitrochlearen Lymphknoten des Ellenbogens im Rahmen der körperlichen Untersuchung wird auch als dermatologischer Händedruck bezeichnet.

Die Diagnose kann durch direkten Erregernachweis oder indirekt serologischen gesichert werden (s. auch **Tab. 3.8**).

- **Direkter Erregernachweis** im Reizsekret des Ulcus durum und in den nässenden Effloreszenzen der Lues II. Die Treponemen können **dunkelfeldmikroskopisch** anhand ihrer typischen Morphologie und Beweglichkeit nachgewiesen werden. Der Einsatz von Immunfluoreszenz ermöglicht die Abgrenzung zu apathogenen Treponemenspezies (eine Anzüchtung ist nicht möglich).
- **Serologischer Nachweis** der Treponemeninfektion durch treponemenspezifische IgG-Antikörper mithilfe des Treponema-pallidum-Hämagglutinationstests (TPHA, Suchtest) und IgG-Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstests (IgG-FTA-ABS-Test, Bestätigungstest). Da beide Testverfahren lebenslang positiv bleiben („**Seronarbe**"), erlauben sie keine Differenzierung zwischen alter, abgeheilter und frischer Luesinfektion.
- Die **Aktivitätsbeurteilung** gelingt durch den Nachweis spezifischer IgM-Antikörper im IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest (IgM-FTA-ABS-

Tab. 3.7 Stadieneinteilung der Lues

Dauer	Symptome	Differenzialdiagnose
Primärstadium		
1–5 Wochen p. i.	• **syphilitischer Primärkomplex:** schmerzloses Ulkus mit hartem Rand („harter Schanker", „Ulkus durum" **Abb. 3.6 a**) an der Eintrittsstelle (v. a. inguinal) und vergrößerte regionale Lymphknoten („Satellitenbubo"); in 60–70% spontane Abheilung nach 2–6 Wochen • ohne Therapie Übergang in weitere Stadien möglich	• Ulkus molle (schmerzhafte Ulzeration) • neoplastische Ulzera (häufig höheres Alter, längere Anamnese)
Sekundärstadium		
2–3 Monate p. i. (bei ca. 30–40% der unbehandelten Patienten)	**hämatogene** und **lymphogene Streuung**: • grippeartige Beschwerden mit Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen • generalisierte Lymphadenopathie (Polyskleradenitis) • **Haut** und Schleimhaut: typisch sind schuppend-papulöse Veränderungen an Palmae und Plantae (**Abb. 3.6 b**) ohne Pruritus!, generalisierte makulöse, nichtjuckende Exantheme (Roseola syphilitica), Residuen in Form von Hypo- und Hyperpigmentierungen („Halsband der Venus"), Condylomata lata (nässende, hochkontagiöse Papeln der Intertrigenes, v. a. anogenital **Abb. 3.6 c**), makulopapulöse Syphilide (bräunlich-rote Papeln), Plaques muqueuses der Mundschleimhaut, Angina specifica (ödematös-entzündliche Tonsillits), Haarausfall („Mottenfraßalopezie") • selten Organmanifestationen (z. B. spezifische Iritis, Hepatitis, Meningitis, Nephritis, Myositis, Periostitis)	• Exantheme anderer Genese (infektiös und nichtinfektiös)
Latenzstadium: Lues latens seropositiva		
jahrelang	häufig asymptomatisch, gelegentlich leichte Rückfälle in das Sekundärstadium (Serologie positiv!)	–
Tertiärstadium		
Jahrzehnte p. i. (ca. ⅓ der unbehandelten Patienten)	**nekrotischer Zerfall** der betroffenen Gewebe; typische Befunde: • kutanes tertiäres Syphilid (braunrote, derbe Hautknoten mit Ulzerationen und Nekrosen) • subkutane und viszerale **„Gummen"**: gummiartige Granulome in Haut, Knochen (z. B. Sattelnase, Gaumenperforation), Muskeln, Gefäßen (**Mesaortitis luica** mit Aortenklappeninsuffizienz, Aneurysmabildung und Gefahr der Aortenruptur), Lunge, Gehirn, Leber, Gastrointestinaltrakt	• granulomatöse Erkrankungen anderer Genese (z. B. Tuberkulose, Sarkoidose) • Aortenaneurysma anderer Ursache • Malignome
Quartärstadium		
Jahrzehnte p. i. (ca. 10% der unbehandelten Patienten)	**Neurosyphilis:** • gummöse Neurosyphilis: Verdrängung des Hirngewebes durch Gummen, Symptome entsprechend der Lokalisation • meningovaskuläre Neurosyphilis: Meningitis, v. a. der Hirnbasis und des Rückenmarks, Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderungen, Schwindel, Apoplex • Tabes dorsalis: Demyelinisierung der Hinterstränge mit brennenden, lanzinierenden (einschießenden) Schmerzen in Beinen und Bauch, Pallhypästhesie und Ataxie, Hirnnervenparesen, Inkontinenz, Argyll-Robertson-Pupille • progressive Paralyse: Parenchymdegeneration des Frontalhirns, psychische Veränderungen, Demenz, Krampfanfälle	• Verdrängung von Hirngewebe anderer Ursache (z. B. Tumoren) • Meningitis und Enzephalitis anderer Ursache, Hirninfarkt • Demenz, organisches Psycho-Syndrom anderer Ursache

Tab. 3.8 Serologische Luesdiagnostik

	Testverfahren	Prinzip
Nachweis der Treponemeninfektion	• Suchtest: TPHA (2–3 Wochen p. i. positiv) • Bestätigungstest: IgG-FTA-ABS-Test (ca. 4 Wochen p. i. positiv)	Nachweis spezifischer IgG-Antikörper **Nachteil**: Tests bleiben lebenslang positiv → keine Differenzierung zwischen alter, abgeheilter und frischer Luesinfektion
Aktivitätsbeurteilung	• IgM-FTA-ABS-Test • 19S-IgM-FTA • ELISA • Western-Blot	Nachweis spezifischer IgM-Antikörper (ca. 2 Wochen p. i. positiv, nach erfolgreicher Therapie Titerabfall innerhalb von 3 Monaten, bei Therapieversagen Titerpersistenz, erneuter Titeranstieg spricht für Reinfektion)
	• VDRL-Test	Nachweis unspezifischer Lipoidantikörper Einsatz: v. a. zur Therapiekontrolle. **Cave:** falsch positive Ergebnisse häufig

Test), 19S-IgM-Fluoreszenz-Treponema-Antikörpertest (19S-IgM-FTA), ELISA oder Western-Blot. Mithilfe des VDRL-Tests (Venereal-Disease-Research-Laboratory-Test, Harris-Test) können unspezifische Lipoidantikörper (gegen mitochondriale Proteine zerstörter Zellen) nachgewiesen werden, die ca. 4–6 Wochen p. i. auftreten. Anwendung finden diese Testverfahren v. a. im Rahmen der Erstdiagnose und der Verlaufskontrollen nach Therapie (Abfall der Antikörper). **Cave:** falsch positive Ergebnisse bei viralen und bakteriellen Infektionen, Malignomen, Schwangerschaft oder Autoimmunerkrankungen.

PHARMA

Therapie: Das Mittel der Wahl ist **Penicillin**, Resistenzen sind unbekannt. Bei Penicillinallergie können alternativ Doxycyclin, Tetrazyklin, Ceftriaxon oder Erythromycin eingesetzt werden (**Cave:** Kreuzallergie zwischen Penicillinen und Cephalosporinen). Die Dauer der Therapie (mindestens 10 Tage) richtet sich nach der Generationszeit der Treponemen (33 Tage) und dem Stadium der Erkrankung. Sexualpartner müssen immer mitbehandelt werden!

- **Frühsyphilis:** 1 Mio. Einheiten Penicillin täglich. Alternativ kann einmalig ein Depotpenicillin (Benzathin-Penicillin) i. m. appliziert werden.
- **Spätsyphilis** oder **unbekannte Stadien:** Nach Ausschluss einer Neurosyphilis und eines Aortenaneurysmas (Röntgen-Thorax, abdominelle Sonografie) wird 3-malig Benzathin-Penicillin im Abstand von 7 Tagen i. m. appliziert.
- **Neurosyphilis:** i. v.-Therapie mit Penicillin G in kristalloider Lösung über 2–4 Wochen.

MERKE Durch die intramuskuläre Gabe eines Depotpenicillins werden keine zentralnervös wirksamen Spiegel erreicht.

Therapiekomplikation: Über die Hälfte der Luespatienten entwickeln 5–8 h nach der ersten Penicillingabe Symptome eines grippalen Infektes und eine Verschlechterung der syphilitischen Beschwerden. Diese sog. **Jarisch-Herxheimer-Reaktion** wird durch die massive Endotoxinfreisetzung aus den zerfallenen Treponemen ausgelöst. Sie kann auch bei anderen Spirochäten-Infektionen wie z. B. einer Leptospirose (S. 508) oder Borreliose (S. 496) auftreten. Die Symptome sind selbstlimitierend, die Antibiose sollte auf gar keinen Fall beendet werden (**Cave:** nicht mit einer Penicillinallergie verwechseln!). Symptomatische Maßnahmen umfassen Bettruhe und Antipyretika. Risikopatienten kann vor der ersten Penicillingabe prophylaktisch ein Glukokortikoid verabreicht werden.

Ein Aortenaneurysma (Mesaortitis luica) muss aufgrund der hohen Rupturgefahr chirurgisch behandelt werden. Gummen in Periost oder Knochen müssen nur bei Komplikationen operiert werden.

Prophylaxe: Es gelten die bekannten Verhaltensmaßregeln zur Prävention der STI. Eine konsequente Schwangerschaftsdiagnostik beugt den Komplikationen einer Lues connata vor.

3.16 Milzbrand

Synonym: Anthrax

Erreger und Übertragung: Infektion mit Sporen des grampositiven Bacillus anthracis (s. Mikrobiologie S. C 599), die meist lokal begrenzt bleibt (Hautmilzbrand, 90 % der Fälle) und sich nach Inhalation der Sporen als Lungenmilzbrand manifestiert. Erregerreservoir sind die Erde und Tiere, an deren Fell der Erreger für lange Zeit überleben kann. Der Hautbefall ist nur durch direkten Kontakt mit dem Erreger möglich, z. B. durch Berühren sporentragender Tierprodukte. Häufig erkranken Tierärzte, Landwirte oder Metzger (Berufserkrankung). Seltener werden die Sporen über die Luft oder orale Aufnahme von kontaminiertem Fleisch übertragen.

Klinik:

Hautmilzbrand: Auf der betroffenen Haut bildet sich 3–8 Tage nach Inokulation der Erreger ein rötlicher Knoten aus, aus dem sich im weiteren Verlauf ein schwarzes, schmerzhaftes Ulkus mit Satellitenbläschen in der Umgebung entwickelt (Milzbrandkarbunkel).

Lungenmilzbrand: Rasch progedientes, septisches Krankheitsbild, das einige Tage nach Inhalation der Sporen eintritt. Die Patienten leiden an hohem Fieber, Dyspnoe, Zyanose und Hämoptoe.

Weitere Manifestationsformen: Sehr selten. Es handelt sich um eine Meningitis und Sepsis infolge hämatogener Streuung sowie um den Darmmilzbrand, der als akutes Abdomen in Erscheinung tritt.

Diagnostik: Die Diagnose kann häufig bereits anhand des klinischen Bildes und der mikroskopischen Untersuchung eines tiefen Abstrichs gestellt werden. Die Sicherung der Diagnose gelingt mittels kultureller Anzucht. In der Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigt sich ein verbreitertes Mediastinum mit freien Lungen.

Therapie: Therapie der Wahl ist die Gabe von Penicillin, oral bei lokalisiertem Hautmilzbrand und i. v. bei den übrigen Formen. Unbehandelt verläuft ein Hautmilzbrand in 20–30 % der Fälle tödlich. Die Erkrankung ist nach dem § 6 IfSG meldepflichtig.

MERKE Ein chirurgischer Eingriff ist bei Hautmilzbrand kontraindiziert!

3.17 Nichttuberkulöse Mykobakteriose (NTM)

Synonym: Umweltmykobakterien (engl. environmental mycobacteria), ubiquitäre Mykobakterien, opportunistische Mykobakterien, atypische Mykobakterien, MOTT (engl. mycobacteria other than tubercle bacilli)

Erreger: Zu den NTM zählen diejenigen Mykobakterienspezies, die weder eine Tuberkulose noch eine Lepra her-

Tab. 3.9 Einteilung der NTM[1]

Erreger	Klinik
pulmonale Manifestation	
M. kansasii, MAI[2]	• **tuberkuloseähnliche Erkrankung** mit Fieber, Husten, Auswurf, Dyspnoe, Hämoptysen, Gewichtsverlust • radiologischer Befund entspricht dem einer Tuberkulose (Kavernen, Infiltrate)
M. chelonae, M. abscessus	• v. a. bei **Kindern** mit **Mukoviszidose** (→ jährliches Screening empfehlenswert)
M. immunogenum	• **Hypersensitivitätspneumonie** („hot tube lung"): subakuter Beginn mit Luftnot, Fieber, Husten bis zum Lungenversagen • v. a. jüngere Patienten mit Kontakt zu heißen Innenraumbädern (z. B. Whirlpool)
Lymphadenitis	
M. kansasii, MAI	• v. a. im Kindesalter (seltener HIV-positive Erwachsene) • meist einseitige, indolente Schwellung der zervikalen Halslymphknoten, Einschmelzung und Fistelung möglich
Weichteil-, Knochen-, Hautinfektion	
M. marinum	• **„Schwimmbadgranulom"**, v. a. an Händen, Ellenbogen und Knie bei Aquarienhaltern, Schwimmern und Beschäftigten in der Fischindustrie
M. ulcerans	• **„Buruli-Geschwür"** (Ulcus tropicum): indolente, indurierte Papel, Knoten oder Ulzeration mit Folgen der Mutilation und narbigen Kontraktur • Vorkommen in Afrika, Südostasien, Australien, Südamerika
M. chelonae	• erythematöse Plaques oder verruköse Knoten • Erreger nosokomialer Wundinfektionen und Abszesse an Injektionsstellen
disseminierte Infektion	
MAI (>90 %)	• v. a. bei AIDS-Patienten mit einer CD 4-Zahl < 50/µl • Infektionsquelle unbekannt, vermutlich endogen über Kolonisation des Respirations- oder Gastrointestinaltraktes • Klinik: Fieber, Nachtschweiß, chronische Diarrhö mit abdominellen Schmerzen und Gewichtsverlust, bei Immunschwäche anderer Genese häufig Fieber als Leitsymptom dominierend, evtl. Hepatosplenomegalie, vergrößerte mesenteriale oder retroperitoneale Lymphknoten
M. kansasii, M. abscessus	• multiple subkutane Knoten oder Abszesse, spontane Drainage möglich • häufig dominieren Symptome der Mitbeteiligung einzelner Organe

[1] modifiziert nach American Thoracic Society, 2007
[2] MAI = Mycobacterium avium intracellulare Komplex

vorrufen (s. Mikrobiologie S. C 603). Aktuell sind 125 Arten bekannt. Die häufigsten Erreger zeigt **Tab. 3.9**.

Epidemiologie: Nichttuberkulöse Mykobakterien sind ubiquitäre Umwelterreger mit geringer Virulenz. Risikofaktoren für eine manifeste Infektion sind:
- zelluläre Immunschwäche (v. a. fortgeschrittene HIV-Infektion mit niedrigen CD 4-T-Zellzahlen)
- Unterernährung
- bronchopulmonale Erkrankungen mit Schleimhaut- und Parenchymschäden (v. a. zystische Fibrose, Bronchiektasen)
- hereditäre Defekte der IL 12-IFNγ-Achse (entscheidend für die Abwehr der NTM).

Übertragung: Wichtige **Infektionsquellen** sind Wasser (Trinkwasser, natürliche Gewässer), Böden, Biofilme, Aerosole und medizinische Geräte. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Klinik: Die American Thoracic Society (ATS) orientiert sich bei der Klassifikation der NTM am klinischen Erscheinungsbild (**Tab. 3.9**): Am häufigsten ist die **Lunge** betroffen (> 90 %), seltener ist eine isolierte Lymphadenitis (3 %), ein Haut-, Weichteil- und Knochenbefall oder eine disseminierte Erkrankung.

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die **Tuberkulose** (S. 519). Der Nachweis säurefester Stäbchen und eine erfolglose antituberkulotische Mehrfachtherapie müssen aber immer an eine nichttuberkulöse Mykobakteriose denken lassen.

Diagnostik: Die ATS stellt folgende Anforderungen an die sichere Diagnose einer NTM:
- pulmonale Symptomatik
- radiologische Zeichen der NMT: Im **Röntgenthorax** lassen sich v. a. in den Lungenoberfeldern noduläre oder kavernöse, dünnwandig begrenzte Infiltrate mit nur leichtem oder fehlendem entzündlichem Randsaum nachweisen. Das **HR-CT** zeigt multilokuläre Bronchiektasien mit multiplen kleinen nodulären Herden.
- Ausschluss anderer Erkrankungen
- Erregernachweis aus Sputum, Spülflüssigkeit einer BAL, Blut, Stuhl und Biopsie (Lymphknoten, Knochenmark). Es sollten mindestens 2 von 3 Proben positiv sein. Um eine Kolonisierung auszuschließen, wird die mehrmalige Asservierung des Erregers gefordert. Mithilfe der PCR kann eine Speziesdifferenzierung erfolgen.

RADIO

MERKE Der direkte Nachweis von M. africanum und M. bovis ist zusammen mit dem Ergebnis der Resistenzbestimmung meldepflichtig. Meldepflicht besteht ebenso für den Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum.

PHARMA

Therapie: Die Therapie ist aufgrund der häufigen Multiresistenz der Erreger **kompliziert**. Neben den klassischen Antituberkulotika (Rifampicin, Ethambutol, Isoniazid u. a.) werden Makrolide, Chinolone, Tetrazykline und Sulfonamide eingesetzt. Aufgrund der raschen Resistenzentwicklung unter Monotherapie ist immer eine **Mehrfachkombinationstherapie** mit **langer Therapiedauer** (1–2 Jahre) notwendig. Die Behandlungsdauer orientiert sich an der Grunderkrankung (HIV-Patienten: lebenslang) und an den Ergebnissen der Verlaufsuntersuchung (Fortführung der Behandlung mind. 12 Monate nach Sputumkonversion). Bei vielen Patienten werden die Therapiemöglichkeiten durch die schwere Grunderkrankung limitiert, sodass in einigen Fällen keine Behandlung erfolgen kann (immer individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung).

Operative Therapie: Bei fokalen Herden kann neben der medikamentösen Therapie ein chirurgisches Vorgehen indiziert sein (z. B. Exzision des betroffenen Lymphknotens).

Prognose: In 50–80 % führt die Therapie zu einer klinischen Besserung, allerdings sind **Chronifizierung** und **Rezidive** häufig. Die Prognose wird hauptsächlich durch die Grunderkrankung determiniert.

3.18 Rickettsiosen

Rickettsien sind gramnegative, obligat intrazellulär lebende Bakterien, die exanthemische, typhusähnliche Erkrankungen übertragen (s. Mikrobiologie S. C 607). Die früher zu den Rickettsien gezählten Coxiellen und Ehrlichien werden heute als eigene Gattungen betrachtet. Sie werden hier dennoch gemeinsam besprochen.

PATHO

Nach Eindringen der Erreger ins Blut (Rickettsiämie) vermehren diese sich im Zytoplasma der Endothelzellen, die dabei zugrunde gehen. Die freigesetzten Erreger infizieren neue Endothelzellen und führen zu einer **generalisierten Vaskulitis**, die mit petechialen Blutungen in Haut, Gehirn und Myokard einhergeht. Die hämatogene Aussaat kann prinzipiell alle Organe betreffen und zu **granulomatösen Entzündungen** führen (granulomatöse Hepatitis, Osteitis, Orchitis).

Tab. 3.10 gibt einen Überblick über die Rickettsiosen.

3.19 Salmonelleninfektionen

3.19.1 Salmonellenenteritis

Erreger: Erreger sind **Salmonellen** vom **Enteritistyp**. Am häufigsten werden S. enteritidis Lysotyp 4 (LT 4) gefunden, gefolgt von S. typhimurium DT 104 (s. Mikrobiologie S. C 586).

Epidemiologie: Die Salmonellen-Gastroenteritis ist die zweithäufigste meldepflichtige lebensmittelbedingte Durchfallerkrankung in Deutschland (Inzidenz: 65/100000/Jahr). Sie tritt v. a. in den **Sommermonaten** auf. Besonders häufig sind **Kinder** betroffen.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Erreger werden meistens über **kontaminierte Lebensmittel** (v. a. rohe Eier, unzureichend erhitztes Geflügel, Fleisch) übertragen. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch über temporäre Ausscheider ist selten. Die **Inkubationszeit** beträgt abhängig von der Infektionsdosis 12–72 h. Die notwendige Mindestdosis für eine symptomatische Salmonellose liegt bei $> 10^5$ Keimen.

Klinik und Komplikationen: Bei den meisten Patienten verläuft die Salmonellenenteritis als rasant auftretender Brechdurchfall ohne Fieber. Bei hoher Infektionsdosis kann sich das typische Bild eines fieberhaften massiven Brechdurchfalls mit schweren wässrigen und gelegentlich blutig tingierten Diarrhöen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Exsikkose entwickeln. Die Erkrankung verläuft i. d. R. **selbstlimitierend** und sistiert nach 2–5 Tagen. Vor allem bei älteren Patienten und Kindern kann es durch die ausgeprägten Flüssigkeits- und Elektrolytverluste zu einer gefährlichen **Exsikkose** mit **Kreislauf-** und extrarenalem **Nierenversagen** kommen. Bei immunsupprimierten Patienten können sich eine **Salmonellensepsis** und **septische Organmetastasen** entwickeln. Häufig sind Osteomyelitis, Meningitis und eine Endokarditis (Herzgeräusche auskultieren!)

Diagnostik: Die Erreger können in Nahrungsmittelresten, Erbrochenem oder Stuhl nachgewiesen werden. Im Stuhl sind die Salmonellen i. d. R. noch 4–6 Wochen nach Abklingen der Beschwerden nachweisbar (Dauerausscheider sind mit 0,2–0,6 % selten). Blutkulturen sind bei fieberhaftem Verlauf sinnvoll.

Therapie: Entscheidend ist der Ausgleich der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste.

PHARMA

Antibiotika (Mittel der 1. Wahl: Ciprofloxacin; alternativ: Cotrimoxazol oder Ampicillin i. v.) sind nur bei V. a. Bakteriämie, Immunsuppression, sehr alten Patienten und Kleinkindern (für 6 Wochen → in 80 % der Fälle erfolgreiche Sanierung) indiziert.

Prophylaxe: Entscheidend sind die Küchenhygiene mit strikter Trennung unreiner und reiner Arbeitsvorgänge und das Einhalten lückenloser Kühlketten und Mindesthaltbarkeitsdaten. Hühnereier, Geflügelfleisch und Eiprodukte sollten ausreichend erhitzt werden (> 10 min, > 70 °C).

MERKE Salmonellendauerausscheider dürfen nicht in Lebensmittelberufen arbeiten.

3.19.2 Typhus abdominalis und Paratyphus

Synonyme: Bauchtyphus, typhoid fever

Erreger: Erreger des Typhus bzw. Paratyphus sind **Salmonella typhi** und **Salmonella paratyphi** A, B oder C (s. Mikrobiologie S. C 587). Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Die Erreger sind ausschließlich humanpathogen.

Tab. 3.10 Rickettsiosen

Merkmal	Rickettsiosen	Q-Fieber	Ehrlichiose
Erreger	Rickettsia	Coxiella burnetii	Ehrlichia chaffeensis/E. phagocytophila
Erregerreservoir	Ratten, Nagetiere, Mäuse (Ausnahme: R. prowazekii = Menschen)	Paarhufer (Rinder, Schafe, Ziegen; Ausscheidung über Kot, Urin, Lochien, Milch, Plazenta)	Rotwild, Hunde, Nagetiere
Epidemiologie	Lateinamerika, Äthiopien, USA	einzige Rickettsiose, die in Deutschland vorkommt	Südosten Nordamerikas, in Europa nur Einzelfälle
Übertragung	Arthopoden (Läuse, Zecken, Milben, Flöhe) und Inhalation erregerhaltiger Sekrete/Exkremente	Inhalation erregerhaltigen Staubs, direkter Kontakt mit den Tieren, selten über Zecken	Zecken
gefährdete Personengruppen	Landwirte, Tierärzte, Laborpersonal (→ anerkannte Berufskrankheit)	Schlachthof- und Molkereiarbeiter, häuteverarbeitende Industrie (→ anerkannte Berufskrankheit)	Waldarbeiter, Förster
Inkubationszeit	sehr verschieden, ca. 5–14 Tage	2–3 Wochen	1–2 Wochen
Krankheitsbild	klassische und murine Fleckfieber, Rocky Mountain spotted fever, mediterranes Fleckfieber	Q-Fieber	humane monozytäre Ehrlichiose (HME), humane granulozytäre Ehrlichose (HGE)
Klinik	Fieberkontinua über 2 Wochen, starke Ceph- und Myalgien, nach 4–7 Tagen Auftreten eines makulopapulösen, evtl. hämorrhagischen Exanthems, pathognomonisch: Tropenrückkehrer + makulöses Exanthem + nekrotische Zeckenbissstelle + Fieber + schwere Kopfschmerzen	in 50 % der Fälle symptomatisch: hohes Fieber, Schüttelfrost, starke retrobulbäre Cephalgien, Myalgien, Husten und atypische Pneumonie, kein Exanthem, meist Abklingen der Symptome nach 1–2 Wochen	asymptomatischer, milder grippeähnlicher Verlauf von etwa 7–10 Tagen, gelegentlich makulopapulöses Exanthem (insb. bei HME)
Komplikationen	Kreislaufschock durch Rickettsienendotoxin, generalisierte Vaskulitis mit Gehirn-, Muskel-, Lungen-, Nieren- und Myokardbeteiligung, endogene Reinfektion durch im RHS überwinternde Rickettsien (Brill-Zinsser-Krankheit)	schwere atypische Pneumonie, granulomatöse Hepatitis, selten: Endokarditis, Osteomyelitis, Thrombophlebitis, Enzephalitits, aseptische Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom	Leukopenie, aseptische Meningitis, Enzephalopathie, Niereninsuffizienz und Kreislaufversagen sind möglich
Diagnose	Expositionsanamnese (Zecken-, Floh-, Läusestich?), Serologie (spezifische IgG und IgM) oder Mikroimmunfluoreszenz	Antikörpernachweis mittels Immunfluoreszenz, ELISA, KBR	Erregernachweis in Giemsa-gefärbten Blut- oder Knochenmarkausstrich durch direkte Immunfluoreszenzfärbung
Therapie	Doxycylin für 10–14 Tage	Doxycyclin für 10–14 Tage	Doxycyclin für 10–14 Tage
Prophylaxe	Expositionsprophylaxe	aktive Impfung exponierter Berufsgruppen	Expositionsprophylaxe
Prognose	unbehandelt: Letalität bis 50 % mit Therapie: < 2 %	unter Therapie i. d. R. folgenlose Abheilung (Letalität: < 0,5 %)	in 80 % leichter Verlauf bei Immunsupprimierten und alten Patienten: schwerer, ggf. letaler Verlauf

Epidemiologie: Bei Typhus bzw. Paratyphus handelt es sich i. d. R. um importierte Infektionen, die nach der Malaria die häufigste Ursache für Fieber bei Tropenheimkehrern darstellen. Weltweit erkranken mehr als 30 Mio. Menschen pro Jahr, v. a. in Indien, Indonesien und Nepal.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Erreger werden **direkt** über die **Hände** (wichtigste Infektionsquelle: Dauerausscheider!) oder **indirekt** über kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel (Geflügel, Kalb- und Schweinefleisch, Milchprodukte) übertragen. Die Inkubationszeit liegt abhängig von der Infektionsdosis zwischen 5–21 Tagen. Ansteckend sind die Infizierten, solange Erreger im Stuhl nachgewiesen werden können (s. u.).

PATHO

Pathomechanismus: Nach oraler Aufnahme penetrieren die Erreger die Schleimhaut im terminalen Ileum, vermehren sich im intestinalen Lymphgewebe (→ Schwellung der Peyer-Plaques) und gelangen anschließend über die Blut- und Lymphbahnen in die verschiedenen Organe.

Klinik: Typisch für Typhus ist der langsame Fieberanstieg (über 3 Tage) bis auf 40 °C (**Stadium incrementi**), der anschließend in ein septisches Fieberkontinuum (**Febris continua**) ohne Schüttelfrost (**Stadium fastigii**) übergeht, nicht auf ASS anspricht und unbehandelt 3–4 Wochen anhält, bevor es abfällt (**Stadium decrementi**, **Abb. 3.7**). Weitere Symptome sind **Benommenheit** (typhus = Nebel), Kopfschmerzen, **relative Bradykardie** trotz septischer Temperaturen (typisch!), Splenomegalie, Abdominalschmerzen und diskrete lachsfarbene **Roseolen** auf der Bauchhaut (septische Absiedlungen, **Abb. 3.8**). In der 1. Krankheitswoche leiden die Patienten häufig unter Obstipation. Die **erbsbreiartige Diarrhö** tritt erst im Verlauf der 2. oder 3. Krankheitswoche auf. Die Zunge kann graugelb-

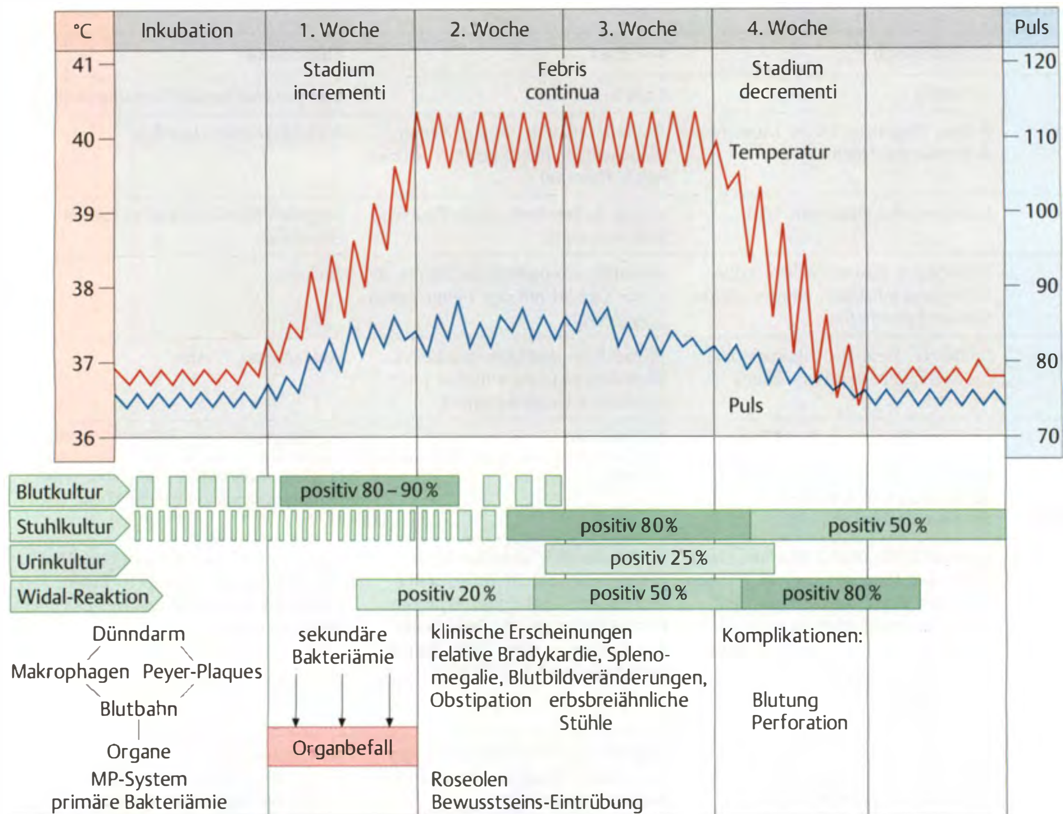


Abb. 3.7 Krankheitsverlauf bei Typhus abdominalis. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]



Abb. 3.8 Roseolen. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

lich belegt sein, die Zungenränder sind klassischerweise ausgespart.

Komplikationen: In der Darmwand können sich Geschwüre entwickeln, die perforieren und zu massiven **Darmblutungen** (20 %) bzw. **Peritonitis** führen können. Durch die Erregeraussaat können **septische Organmetastasen** mit Meningitis, Myokarditis, Osteomyelitis, Spondylitis, Cholezystitis oder Pneumonie entstehen. Insbesondere bei abwehrgeschwächten Patienten kann sich eine **Salmonellensepsis** entwickeln.

Diagnostik: Hinweisend sind die **Reiseanamnese** und das **klinische Bild**. Der **Erregernachweis** erfolgt in der 1. Woche durch Blutkulturen und ab der 2. Woche im Stuhl. Ein serologischer Nachweis (Widal) ist erst ab der 3. Woche möglich. Im Blutbild können eine **Aneosinophilie** und eine relative und absolute **Leukozytopenie** mit Linksverschiebung (Leukozytose eher bei Paratyphus oder Komplikationen) sowie **Thrombozytopenie** auffallen.

Therapie: Patienten mit Typhus müssen **isoliert** werden. Symptomatisch müssen die Flüssigkeits- und Elektrolytverluste ausgeglichen werden.

Zudem ist eine antibiotische Therapie mit **Ciprofloxacin** über 7–10 Tage (**Cave:** nicht bei Kindern!) indiziert. Alternativen sind Ceftriaxon oder Azithromyzin.

Dauerausscheider werden über 4 Wochen mit Ciprofloxazin (alternativ Ceftriaxon für 2 Wochen) behandelt. Bei Persistenz der Erreger in der Gallenblase muss eine **Cholezystektomie** erwogen werden (erhöhtes Gallenblasenkarzinomrisiko).

PHARMA

MERKE Der Therapieerfolg wird durch **wiederholte Stuhlanalysen** überprüft. Der Patient gilt als gesund, wenn 3 aufeinanderfolgende Stuhlanalysen negativ sind.

MERKE Für Typhus besteht eine namentliche Meldepflicht bei Verdacht, Erkrankung und Tod sowie bei direktem und indirektem Erregernachweis.

Prognose: Bei rechtzeitiger antibiotischer Therapie ist die Prognose sehr gut, die Letalität liegt abhängig von Alter, Immun- und Ernährungsstatus bei < 1 % (unbehandelt bis zu 20 %). Nach überstandener Erkrankung besteht meist Immunität. Bei 10–20 % aller Patienten kommt es trotz antibiotischer Therapie zu einem Rückfall. Problematisch sind multiresistente S.-typhi-Stämme (in Asien bis zu 70 % der Isolate). Das Risiko, Dauerausscheider für S. typhi zu werden, beträgt etwa 2–5 %.

Prophylaxe: Eine **aktive Impfung** gegen S. typhi wird bei **Auslandsreisen** in **Risikogebiete empfohlen**. Zur Verfügung stehen eine orale Lebendimpfung und eine parenterale Polysaccharid-Vakzine. Beide Impfungen bieten einen Schutz von etwa 60–80 % für einen Zeitraum von etwa 1 bzw. 3 Jahren.

3.20 Shigellose

Synonym: Bakterienruhr, Dysenterie (ruor: mittelhochdeutsch für „Rühren im Bauch")

Erreger: Es werden 4 Shigellen-Spezies (s. Mikrobiologie S. C 588) unterschieden. In industrialisierten Regionen wird die Erkrankung am häufigsten durch **Shigella sonnei** ausgelöst (relativ milder Verlauf). S. flexneri, S. boydii (sehr selten) und S. dysenteriae (schwerster Verlauf) kommen v. a. in tropischen Ländern vor. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Da Shigellen säurestabil sind, können bereits geringe Keimdosen (< 1000 Keime) eine Infektion hervorrufen.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt besonders in Gegenden mit niedrigem Hygienestandard und/oder engem körperlichen Kontakt (z. B. Slums, Massenunterkünfte) und in Not- und Krisenzeiten auf (Resistenzminderung). Häufungen finden sich auch bei promiskuitiven Homosexuellen.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Übertragung erfolgt **fäkal-oral**, durch Schmutz- und Schmierinfektion sowie kontaminiertes Trinkwasser und Lebensmittel. Die Inkubationszeit liegt zwischen wenigen Stunden bis zu 4 Tagen.

PATHO

Pathogenese: Der Erreger invadiert die Darmschleimhaut und führt zu einem Schleimhautödem (**katarrhalisches Stadium**). Er produziert ein Zytotoxin, das die epitheliale Proteinbiosynthese blockiert. Dadurch entwickelt sich eine pseudomembranös-nekrotisierende Entzündung des Kolonepithels (**pseudomembranöses Stadium**), die bei starker Schleimhautbeteiligung ins **ulzeröse Stadium** übergehen kann. Shigella dystenteriae löst über das sog. Shiga-Toxin eine hämorrhagische Kolitis aus. Die Synthese eines Enterotoxins führt im Dünndarm zur Aktivierung der Adenylatzyklase mit Hypersekretion von Wasser und Elektrolyten.

Klinik: Leichte Verläufe führen zu einer wässrigen Diarrhö (→ Enterotoxin), die mit Bauchschmerzen und Fieber einhergehen kann (sog. **weiße Ruhr**). Bei schwerem Verlauf entwickelt sich durch die Invasion und Zerstörung des Kolonepithels (→ Zytotoxin) eine fibrinös-ulzeröse Kolitis, die zu blutig-schleimigen Durchfällen mit Fieber, Tenesmen und Darmkrämpfen führt (sog. **rote Ruhr**). Die meist selbstlimitierende Erkrankung bessert sich nach 3–4 Tagen. Die Patienten sind nach etwa 2 Wochen beschwerdefrei.

Komplikationen: Zu den wichtigsten Komplikationen zählen **Darmblutungen** und **Darmperforation** mit **Peritonitis**. Bei Abwehrgeschwächten kann sich eine **schwere Sepsis** entwickeln (20 % Letalität). Shigatoxinproduzierende Stämme können das Endothel der kleinen Gefäße schädigen und zu einer **thrombotischen Mikroangiopathie** führen. Typisch ist die Entstehung eines **hämolytisch-urämischen Syndroms** (HUS, s. S. 394 und Pädiatrie S. B 564). 1–2 % der Patienten entwickeln im Anschluss eine reaktive Arthritis (Reiter-Trias, 80 % dieser Patienten sind HLA-B27-positiv; s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 454).

Diagnostik: Die Diagnose wird durch frische Stuhlkulturen oder Rektalabstriche mit Wattebausch gestellt. Aufgrund schwieriger Kulturbedingungen muss man auch falsch negative Kulturergebnisse berücksichtigen. **Cave:** Shigellen halten sich – anders Vibrio cholerae! – besser in trockenem Zustand als in feuchtem Stuhl.

Therapie: Die symptomatische Therapie mit oralem Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes ist meist ausreichend. Bei Patienten mit bestehenden Komorbiditäten ist ein parenteraler Flüssigkeitsersatz angezeigt. Die Indikation zur antibiotischen Therapie sollte großzügig gestellt werden.

PHARMA

Bei immunsupprimierten Patienten sollte frühzeitig antibiotisch behandelt werden. Mittel der ersten Wahl sind **Ciprofloxazin** oder **Azithromycin**. Motilitätshemmer (z. B. Loperamid) sind absolut kontraindiziert.

3.21 Tetanus

Synonym: Wundstarrkrampf

Erreger: **Clostridium tetani** (s. Mikrobiologie S. C 599) ist ein obligat anaerobes, bewegliches, grampositives Stäbchenbakterium, dessen Sporen **ubiquitär** in der **Natur** (Erdreich, faules Holz, Schmutz und Staub) und in der normalen Darmflora von Mensch und Tier (v. a. Pferde) vorkommen. Die Sporen sind widerstandsfähig gegenüber Hitze und Desinfektionsmittel und unter Sonnenlichtabschirmung über Jahre hinweg im Erdreich überlebensfähig. Unter **anaeroben Bedinungen** können die **Sporen Toxine bilden.**

Epidemiologie: Nach WHO-Schätzungen sterben weltweit jährlich > 1 Mio. Menschen an Tetanus. In Deutschland ist die Erkrankung dank der hohen Durchimpfungsrate selten (jährlich 10–15 Fälle/Jahr, v.a. ältere, ungeimpfte Menschen).

Übertragung und Inkubationszeit: Die Sporen gelangen nach **Verletzungen** (meist: Bagatellverletzungen, Bisse, sekundär bei Verbrennungen) oder über **penetrierende Gegenstände** (z.B. Dorn, Nagel) unter die Haut. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich. Es besteht keine namentliche Meldepflicht. Die **Inkubationszeit** hängt von der Menge des gebildeten Toxins (je mehr Tetanospasmin, umso kürzer) und den bereits eingeleiteten Impfmaßnahmen ab und liegt zwischen 3 und 21 Tagen.

MERKE Jede Wunde kann eine Eintrittspforte sein. Daher gilt jede Wunde als potenziell infiziert.

PATHO

Pathogenese: Unter der Haut (anaerobe Bedingungen) keimen die Sporen aus und bilden **2 Exotoxine** (Tetanolysin und Tetanospasmin). **Tetanospasmin** ist ein starkes **Neurotoxin**, das retrograd entlang der peripheren Nerven oder über das Blut ins ZNS gelangt und irreversibel an die Vorderhörner des Rückenmarks bzw. Hirnstamms (Klein- und Großhirn werden nicht befallen) bindet. Durch die Blockade hemmender Interneuronsynapsen in den Motoneuronen (Renshaw-Hemmung) verursacht es eine gesteigerte Erregbarkeit der Muskulatur und einen erhöhten Muskeltonus. Das Bewusstsein wird nicht beeinträchtigt.

Klinik und Komplikationen: Die **generalisierte Verlaufsform** (am häufigsten) beginnt mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und vermehrtem Schwitzen. Typisch für den manifesten Tetanus sind zunehmende Muskelkrämpfe, die häufig durch äußere Reize ausgelöst werden und sich in kraniokaudaler Richtung ausbreiten. Charakteristisch sind tonische Krämpfe der Gesichts- (Risus sardonicus), Kau- (Masseterspasmus = **Trismus**) und Schlundmuskulatur (Dysphagie). Rigidität und generalisierte Spasmen der langen Rückenextensoren führen zur Hyperlordosierung (**Opisthotonus**), Hände und Füße bleiben weitgehend unbeteiligt. Durch heftige gleichzeitige Spasmen von Extensoren und Flexoren kann es zu Wirbelsäulenfrakturen kommen. Lebensbedrohlich sind Glottis-, Larynx- und Zwerchfellkrämpfe mit Gefahr der **Asphyxie**. Hypersalivation und Schluckstörungen führen nicht selten zu einer Aspirationspneumonie. Der Tod tritt i.d.R. durch Versagen der Atemmuskulatur ein. Der Patient erlebt die Erkrankung bis zuletzt bei **vollem Bewusstsein**. Die Erkrankung hinterlässt keine Immunität.

MERKE Typisch für den Tetanus ist die Trias aus:
- **Risus sardonicus** (unwillkürlich verkrampftes grinsendes Gesicht)
- **Opisthotonus** (Hyperlordosierung der Wirbelsäule) und
- **Trismus** (Kiefersperre).

Deutlich seltener (< 10 %) ist die **lokale Verlaufsorm** mit einer guten Prognose. Sie tritt meist bei Teilimmunisierten in der Umgebung der Eintrittspforte auf. Der **neonatale Tetanus** entwickelt sich bei unzureichend immunisierten Müttern und unhygienischer Nabelversorgung innerhalb der ersten Lebenswochen. Er kommt v.a. in Entwicklungsländern vor und geht mit einer etwa 90 %igen(!) Letalität durch Apnoe und Sepsis einher.

Diagnostik: Entscheidend sind das **klinische Bild** und die **(Impf-)Anamnese**. Die auslösende Verletzung ist zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation häufig bereits abgeheilt, sodass hier gezielt nachgefragt werden muss. Ein kultureller Erregernachweis aus Wundabstrichen ist möglich, aber nur in 30 % der Fälle erfolgreich. Das **Toxin** wird im **Tierversuch** (Neutralisationstest in der Maus) nachgewiesen: Infizierte Mäuse versterben in sog. „Robbenstellung", mit Antitoxin geimpfte Mäuse überleben.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch muss v.a. gedacht werden an:
- **Intoxikationen** mit Strychnin, Insektiziden, Herbiziden oder Parasympathomimetika (Anamnese, häufig Übelkeit und Erbrechen)
- **Hyperventilationstetanie** mit Parästhesien (Kalziumspiegel)
- **Meningitis** oder **Enzephalitis** (zerebrale Krämpfe, Kopfschmerzen, Fieber, Meningismus)
- Frühdyskinesien (s. Neurologie S. B883) bei Neuroleptikatherapie
- **Tollwut** (anamnestischer Tierbiss)
- bei Opisthotonus: zerebrale Blutungen, Hirnstammeinklemmung oder eine Dezerebration.

Therapie: Die Behandlung umfasst:
- **intensivmedizinische Überwachung** in einer möglichst **reizarmen Umgebung**: Muskelrelaxanzien, ggf. Sedierung (z.B. Diazepam), hochkalorische parenterale Ernährung, Thromboseprophylaxe und Bereitschaft zur endotrachealen Beatmung
- **Beseitigung der Toxinquelle:** chirurgische Herdsanierung mit ausgedehntem Débridement
- **sofortige Toxinneutralisierung** mit humanem Tetanusimmunglobulin (3000–6000 IE i.m., mehrere Einzelgaben) oder alternativ gepooltem i.v. Immunglobulin.

Zur Keimeliminierung (Toxinbildung ↓) erhalten die Patienten **Penicillin** 10–12 Mio. IE/d i.v. für 10 Tage oder **Metronidazol** 4 × 500 mg/d für 7–10 Tage. **Glukokortikoide** werden symptomatisch zur Dämpfung der Toxinwirkung auf die Neurone eingesetzt. PHARMA

Prognose: Ohne Therapie versterben 25–30 % der Patienten. Auch mit intensivmedizinischer Behandlung liegt die Letalität bei ca. 10–25 %.

Prophylaxe: Die entscheidende Prophylaxe ist gemäß den STIKO-Empfehlungen die **primär präventive Impfung** mit **Toxoidimpfstoff** (Grundimmunisierung als Kombinationsvakzine für Diphtherie, Tetanus, Pertussis (Tdap) ab 3. Lebensmonat und im 6. Lj.) und **regelmäßige Auffrischungsimpfungen (Boosterung) im Abstand von 10 Jahren**

PHARMA

Tab. 3.11 Tetanusprophylaxe im Verletzungsfall

Art der Verletzung	Tetanusprophylaxe
saubere, geringfügige Wunden	aktive Impfung mit Tetanustoxoid (Td)[1], keine Gabe von Tetanusimmunglobulin
tiefe oder verschmutzte Wunden	aktive Impfung mit Tetanustoxoid (Td)[2] und passive Immunisierung mit Tetanushyperimmunglobulin[3]

[1] keine Td-Gabe (Td = Tetanustoxoid mit abgeschwächtem Diphterietoxoid) bei sauberen Wunden, wenn mehr als 3 Tetanus-Immunisierungen in der Vergangenheit stattgefunden haben, Ausnahme: letzte Impfung vor > 10 Jahren

[2] keine Td-Gabe bei tiefen, verschmutzen Wunden, wenn mehr als 3 Tetanusimmunisierungen in der Vergangenheit stattgefunden haben, Ausnahme: letzte Impfung > 5 Jahre

[3] keine Immunglobulingabe bei mehr als 2 Tetanusimmunisierungen in der Vergangenheit, es sei denn, die Verletzung liegt > 24 h zurück

(**Tab. 3.11**). Bei jeder Auffrischimpfung (bzw. bei Verletzungen) sollte auch der Pertussisstatus überprüft werden und der Td-Impfstoff ggf. durch einen Tdap-Kombinationsimpfstoff ersetzt werden.

3.22 Toxic-Shock-Syndrom (TSS)

Epidemiologie: Bekannt geworden ist das Toxic-Shock-Syndrom durch junge Frauen, die nach Tamponbenutzung erkrankt sind. Gegenwärtig treten die meisten Krankheitsfälle geschlechtsunabhängig und nach Bagatellverletzungen oder im Rahmen anderer Infekte (Fasziitis, Influenza, Sinusitis) auf.

PATHO

Pathogenese: Die von **Staphylokokken** synthetisierten **Toxine** (TSST-1, toxic-shock-syndrom-toxin 1 oder Staphylokokkenenterotoxin B; s. Mikrobiologie S. C 580) wirken als **Superantigene**: Durch die Vernetzung von HLA-Klasse-II-Molekülen antigenpräsentierender Zellen mit den Antigenrezeptoren von T-Lymphozyten führen sie zu einer direkten (ohne vorherige Antigenprozessierung) T-Zell-Aktivierung. Dadurch wird eine fulminante, unkontrollierte und lebensbedrohliche Zytokinausschüttung (Il-1, Il-2, TNFα und INF-γ) ausgelöst, die mit Fieber und Hypotension bis hin zum Schock einhergeht.

TSST-1 wird von etwa 1 % aller S.-aureus-Stämme produziert.

Klinik: Die Erkrankung beginnt akut mit hohem Fieber (39–40 °C), Hypotension bis Schock, Diarrhö, Muskelschmerzen, Pharyngitis, Enanthem (Erdbeerzunge), Konjunktivitis und einem ödematösen Gesichtserythem mit perioraler Blässe. Die Patienten sind schwerstkrank. Im Verlauf tritt ein diffuses, feinfleckiges erythematöses Exanthem an Stamm und Extremitäten auf. In der Rekonvaleszenzphase kommt es zu der typischen großflächigen Desquamation der Handflächen und Fußsohlen sowie Haar- und Nagelausfall. Die wichtigste Komplikation ist die Entwicklung eines Multiorganversagens.

Diagnostik: An erster Stelle stehen die Erregeridentifizierung und die Fokussuche (Fremdkörper!). Ansonsten gelten die unter Sepsis (S. 493) genannten Aspekte.

Therapie und Prognose: Die Antibiose erfolgt mit Cefuroxim oder Isoxazolyl-Penicillin.

5–10 % der TSS verlaufen letal.

3.23 Tuberkulose

Synonym: Morbus Koch, Tbc, historisch: „Schwindsucht"

Epidemiologie: Circa ⅓ der Weltbevölkerung (> 3 Mrd.) ist infiziert, bis zu 10 % erkranken im Laufe des Lebens aktiv. Aufgrund der schlechten Gesundheitsversorgung und der HIV-Epidemie findet sich die Tbc hauptsächlich (95 %) in armen Ländern (> 2 Mio. Tote/Jahr). In Westeuropa erkranken jährlich ca. 1/10000, in Zentraleuropa ca. 5/10000, in Osteuropa ca. 1/1000 und in den Entwicklungsländern 1–3/1000 Menschen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Erreger, Übertragung und Inkubationszeit: Die Tuberkulose wird zu > 95 % durch **Mycobacterium tuberculosis** ausgelöst (s. Mikrobiologie S. C 602). Der Mensch ist das einzige Reservoir. Seltenere Auslöser sind M. bovis, M. africanum und M. microti (Mycobacterium-tuberculosis-Komplex). Tuberkulosebakterien sind obligat aerobe, unbewegliche Stäbchenbakterien, die **aerogen** übertragen werden (Tröpfcheninfektion). Glykolipide und Wachse in ihrer Zellwand führen dazu, dass die Bakterien **säurefest** und **äußerst widerstandsfähig** gegen physikalische und chemische Noxen (auch Antibiotika) sind. Die **Inkubationszeit** beträgt ca. 8 Wochen.

Risikogruppen/-faktoren: Der wichtigste Risikofaktor ist ein **geschwächtes zelluläres Immunsystem**:

- HIV-Infektion bzw. AIDS
- immunsuppressive Therapie (Langzeit-Prednisolon-Therapie ≥ 7,5 mg/d oder TNFα-Therapie)
- maligne Lymphome
- angeborene Immundefekte
- Patienten mit vorgeschädigter Lunge (z. B. Silikose; die Siliko-Tbc ist eine anerkannte Berufskrankheit)
- Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Masern, Keuchhusten
- Mangelernährung, Drogen- und Alkoholabusus, Obdachlosigkeit, hohes Lebensalter
- Flüchtlinge bzw. Asylbewerber aus Hochprävalenzgebieten
- berufliche Kontakte mit Tuberkelbakterien (Gesundheitswesen!).

Während von den immunkompetenten Tbc-Infizierten nur maximal 10 % im Laufe ihres Lebens an einer aktiven Tbc erkranken, liegt für AIDS-Patienten allein das jährliche Erkrankungsrisiko bei 10 %. Die Tuberkulose ist die häufigste Todesursache bei AIDS-Patienten.

PATHO

Pathogenese: Nach Inhalation werden die Tuberkulosebakterien von den Alveolarmakrophagen aufgenommen. Ihre dicke Lipidschicht erlaubt es ihnen, im Phagosom der Fresszellen zu überleben. Gleichzeitig werden inflammatorische Mediatoren freigesetzt, die eine exsudative Entzündungsreaktion auslösen. Mit den Makrophagen gelangen die Erreger in die regionalen Lymphknoten, vermehren sich und induzieren eine zelluläre Immunantwort

vom verzögerten Typ (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen). Spezifische T-Helferlymphozyten sezernieren IFN-γ. Hierdurch werden die Makrophagen aktiviert und können nun die intrazellulär persistierenden Bakterien abtöten. Die stimulierten Makrophagen wandeln sich in Epitheloidzellen um und bilden gemeinsam mit den Lymphozyten die typischen **epitheloidzelligen Granulome**. Im Zentrum der Granulome entstehen durch die Einwirkung lysosomaler Enzyme **Nekrosen**, die aus Überresten der Erreger und Makrophagen, Langerhans-Riesenzellen sowie Gewebetrümmern bestehen („Verkäsung"). Durch die verkäsenden Granulome versucht der Wirtsorganimus den Infektionsherd zu **begrenzen** (→ das anaerobe Milieu der Nekrose hemmt die aeroben Mykobakterien).

Klinische Pathologie: Bei der Tuberkulose lassen sich 2 Stadien unterscheiden, deren Ausprägung von der Abwehrlage des Wirtsorganismus abhängt:

Primärtuberkulose: Bei der „Erstinfektion" (= 1. Auseinandersetzung mit Tbc) entwickelt sich mit einer Latenz von 5–6 Wochen als Zeichen der granulomatösen Abwehrreaktion durch den Wirt der meist subpleural im Oberlappen gelegene **Primärherd** (sog. Ghon-Herd). Histologische Kennzeichen dieses **tuberkuloiden Granuloms** sind eine zentrale käsige Nekrose (abgetötete Tuberkelbakterien, Makrophagenresiduen), die peripher von Epitheloidzellen, Lymphozyten und eingestreuten Langerhans-Riesenzellen umgeben wird (**Abb. 3.9**). Konfluieren mehrere Granulome, bildet sich ein sog. **Tuberkulom**. Greift die granulomatöse Entzündung durch lymphogene Streuung auf die regionalen Hiluslymphknoten über, spricht man vom sog. **Primärkomplex**. Der weitere Verlauf ist von der Abwehrlage des Wirtsorganismus abhängig:

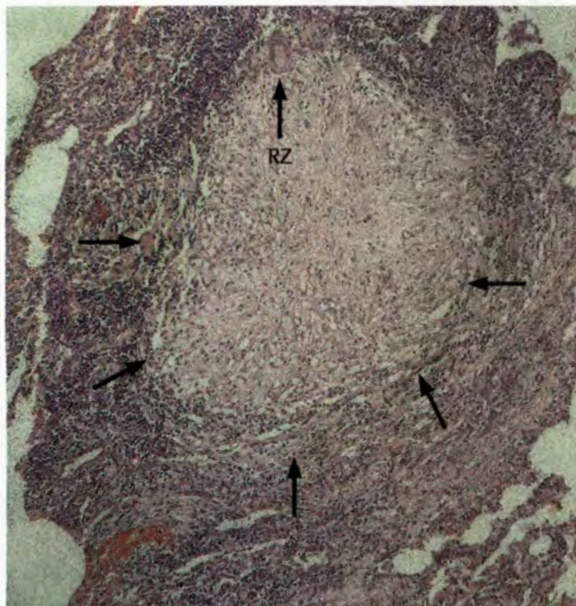


Abb. 3.9 **Tuberkuloides Granulom mit zentral verkäsender Nekrose und Epitheloidzellen.** RZ = Riesenzelle. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

- Bei **guter Abwehrlage** heilt der Primärkomplex über Wochen bis Monate unter Narbenbildung und Verkalkung aus (typische radiologische Rundschatten in den Lungenspitzen). Bei einigen Patienten kommt es bereits in dieser Phase zu einer blanden hämatogenen Streuung mit Absiedlung der Erreger in verschiedenen Organen (sog. **„minimal lesions"**). Aber: Auch in klinisch „abgeheilten" Granulomen können Tbc-Bakterien überleben und im späteren Verlauf Ausgangspunkt für eine Postprimär-Tbc (s. u.) darstellen.
- Bei **schlechter Abwehrlage** entwickelt sich durch kontinuierliche, hämatogene und bronchogene Streuung eine progrediente Tuberkulose.

MERKE Die „minimal lesions" entstehen bevorzugt in der Lungenspitze, da hier der Sauerstoffgehalt am höchsten ist (→ aerobe Bakterien). Sie werden auch als **„Simon-Spitzenherde"** bezeichnet und sind häufig nur in der CT sichtbar.

Postprimäre Tuberkulose: Die Postprimärtuberkulose („Zweitinfektion" in bereits sensibilisiertem Organismus) entsteht am häufigsten durch eine **endogene Reaktivierung** alter Organherde mit noch lebenden Tuberkelbakterien bei Patienten mit Immunschwäche. Eine **exogene Reinfektion** ist selten. In 80 % der Fälle verläuft die Postprimär-Tbc als Lungentuberkulose, in 20 % extrapulmonal (extrathorakale Lymphknoten, Urogenitaltrakt, Nebenniere, Knochen und Gelenke). Histologisch zeigt sich in den betroffenen Organen eine proliferativ-produktive oder verkäsende Entzündung.

In der westlichen Welt wird die Tuberkulose am häufigsten im Stadium der **„Postprimär-Tuberkulose"** symptomatisch und diagnostiziert.

Stadieneinteilung: Tab. 3.12 zeigt die Stadieneinteilung einer Tuberkulose.

Klinik: Eine Tbc-Infektion führt erst dann zur Erkrankung, wenn Virulenz und Zahl der Tuberkelbakterien groß genug sind und/oder die Abwehrlage des Infizierten nicht ausreichend ist.

Tab. 3.12 **Stadieneinteilung der Tuberkulose**

Stadium	Bezeichnung	Definition
1	latente tuberkulöse Infektion (LTBI)	Erstinfektion mit erfolgreicher Eindämmung der Erreger. Als Hinweis auf eine Auseinandersetzung mit dem Erreger zeigen die Patienten einen positiven Tuberkulin- und Interferon-γ-Test. Keine Symptome und kein radiologischer Organbefund.
2	Primärtuberkulose	Alle Krankheitserscheinungen infolge einer ersten Organmanifestation (radiologisch nachweisbarer Primärkomplex oder eine andere pathologische Veränderung [z. B. Infiltrate, Histologie]).
3	postprimäre Tuberkulose	Organtuberkulose nach durchgemachter Infektion oder Primärtuberkulose mit zeitlicher Latenz (bis hin zu Jahrzehnten). Circa 80 % Lungen-Tbc, ca. 20 % extrapulmonale Tbc.

Tab. 3.13 Komplikationen der Primär-Tbc

Ausbreitungsweg	Bezeichnung	Klinik und Komplikationen
lymphogen	Hiluslymphknoten-Tbc	• Atelektasenbildung (radiologisch: typ. „Mittellappensyndrom“)
per continuitatem	Pleuritis tuberculosa	• Pleuritis sicca: Schmerzen beim Atmen, auskultierbares Pleurareiben • Pleuritis exsudativa: Pleuraerguss
hämatogen	Miliar-Tbc	• Lungen (am häufigsten): akuter Beginn, hohes Fieber, schweres Krankheitsgefühl (radiologisch: Schneegestöber-Lunge) • Meningitis tuberculosa: Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Meningismus, fokale Ausfälle, Ataxie, Chorea und neuropsychologische Defizite, typischer Liquorbefund (Nachweis säurefester Stäbchen, mäßige Pleozytose, Eiweiß ↑, Glukose ↓) • Choroidea: Miliartuberkel am Augenhintergrund
	Sepsis Landouzy	• septisch verlaufende Primär-Tbc mit häufig letalem Ausgang bei stark eingeschränkter Immunlage (z. B. AIDS-Patienten)
bronchokanalikulär	käsige Pneumonie	• rasante Einschmelzung des Primärkomplexes (früher: „galoppierende Schwindsucht“)

Primärtuberkulose: Die Klinik ist häufig **stumm**. In einigen Fällen leiden die Patienten an einem „grippalen Infekt“ oder an einer B-Symptomatik. Selten entwickeln sich eine Keratoconjunctivitis phlyctaenulosa oder ein Erythema nodosum (DD: Morbus Boeck). Bei Patienten mit schlechter Abwehrlage kann es bereits während der Primär-Tbc zu einem komplizierten Verlauf mit Organmanifestationen kommen (auch progressive Primärtuberkulose **Tab. 3.13**).

Postprimär-Tuberkulose: Die Postprimär-Tbc manifestiert sich meistens an der Lunge (pulmonale Tbc), kann aber prinzipiell in jedem Organ auftreten („minimal lesions“):

- **pulmonale Tbc** (80%): Durch Reaktivierung alter „Simon-Spitzenherde“ entsteht das sog. **Assman-Frühinfiltrat** (häufig infra- bzw. retroklavikulär), das häufig asymptomatisch verläuft oder mit einer B-Symptomatik einhergeht. Unter rechtzeitig eingeleiteter antituberkulotischer Therapie heilt das Frühinfiltrat i.d.R. folgenlos aus. Bleibt eine Abheilung aus (z.B. bei Ausbleiben einer spezifischen Therapie), kann sich durch Einschmelzen des Frühinfiltrats eine Frühkaverne ausbilden. Gewinnt diese Anschluss an einen Bronchus, entsteht die gefürchtete kavernöse („offene“) Lungentuberkulose mit hoher Ansteckungsgefahr. Komplikationen der kavernösen Lungentuberkulose sind:
  - endogene Streuung (Bronchial-Tbc, käsige Pneumonie, Miliar-Tbc, Sepsis)
  - Lungenblutung
  - Spontanpneumothorax
  - Kavernenkarzinom.
- **extrapulmonale Tbc** (ca. 20%, bei Migranten häufiger):
  - extrathorakale Lymphknoten (v.a. am Hals)
  - Pleura
  - Urogenitaltrakt (s. Urologie S. B622)
  - Knochen und Gelenke (am häufigsten Spondylitis tuberculosa; s. Orthopädie S. B241)
  - selten andere Organe (u.a. NNR-Insuffizienz, Befall von Verdauungstrakt, Peritoneum, Haut oder ZNS).

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach Hinweisen auf eine Tuberkulose in der Eigen- oder Familienanamnese, berufliche Exposition oder resistenzmindernde Faktoren/Erkrankungen (s.o.) gefragt werden.



Abb. 3.10 **Positiver Tuberkulin-Test (Intrakutantest).** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

MERKE Fehldiagnosen sind häufig! Die Symptomatik der Tbc ist uncharakteristisch. Daher gilt: Daran denken ist alles.

Bei V.a. Tbc wird zunächst mithilfe eines „**Screening-Tests**“ überpüft, ob sich das Immunsystem des Organismus in der Vergangenheit mit den Tuberkelbakterien auseinandergesetzt hat. Hierfür stehen prinzipiell 2 Methoden zur Verfügung:

Tuberkulin-Hauttest: In der Regel durchgeführt als Intrakutantest nach Mendel-Mantoux (**Abb. 3.10 c**). Hierfür injiziert man dem Patienten 10 Einheiten Referenztuberkulin intrakutan in die Beugeseite des Unterarms. Hat in der Vergangenheit eine Auseinandersetzung mit dem Tuberkuloseerreger stattgefunden, sind minimale Antigenkonzentrationen ständig vorhanden (→ Persistenz überlebender Erreger in abgekapselten Granulomen). Aktivierte T-Gedächtniszellen werden an den Ort der Antigenapplikation gelockt und führen dort nach 48–72 h zu einer Rötung und Induration. Entscheidend für die Testauswertung (**Tab. 3.14**) ist der Durchmesser der Induration (nicht der Rötung!). Der **Tuberkulin-Test** ist **nichtspezifisch** für Mycobacterium tuberculosis. Positive Reaktionen werden auch nach BCG-Impfung mit dem Impfstamm Mycobakterium bovis und bei Infektion mit atypischen Mykobakterien beobachtet. Ein **negativer Tuberku-**

Tab. 3.14 Positivitätskriterien für den Intrakutantest*

Positivitäts-kriterium	Patientenkollektiv
≥ 5 mm	immunsupprimierte Patienten, anamnestisch enger Kontakt mit Patienten mit offener Tbc, Patienten mit typischer Klinik und typischem radiologischem Befund
≥ 10 mm	Personen aus Hochprävalenzgebiet oder mit Risikofaktoren
≥ 15 mm	immunkompetente Patienten ohne Risikofaktoren

* nach den Richtlinien der „American Thoracic Society" und des „Center for Disease Control"

lin-Test macht eine Tuberkulose zwar **unwahrscheinlich**, schließt sie aber nicht aus. Ursachen für **falsch negative Ergebnisse** sind:

- frische Tbc-Infektionen (Tuberkulin-Test wird erst 8 Wochen nach Infektion positiv)
- hochakute systemische Auseinandersetzung des Körpers mit dem Erreger z. B. bei Miliar-Tbc (tuberkulöse Meningitis) oder Landouzy-Sepsis (Menge des Referenzproteins reicht nicht aus, um aktivierte T-Gedächtniszellen an den Ort der Applikation zu locken)
- anerge Reaktionslage des Organismus, z. B. bei angeborener Immunschwäche, immunsuppressiver Therapie (z. B. nach einer Organtransplantation), AIDS, Maserninfektion
- konsumierende Erkrankungen, z. B. Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, Sarkoidose
- 6 Wochen nach Lebendimpfungen sowie im hohen Alter.

Interferon-γ-Test: Der INF-γ-Test (= Interferon-γ-Release Assay) misst die IFN-γ-Ausschüttung aus sensibilisierten T-Lymphozyten nach In-vitro-Stimulation mit Mycobacterium-tuberculosis-spezifischen Antigenen. Im Gegensatz zum Tuberkulin-Hauttest kann er also **spezifisch** eine Auseinandersetzung mit Mycobacterium tuberculosis nachweisen (→ keine Interferenz mit atypischen Mykobakterien und BCG-Impfstamm). Aufgrund seiner hohen Spezifität hat er den Tuberkulin-Hauttest heute weitestgehend abgelöst.

Bildgebende Diagnostik: Durch den zumeist asymptomatischen Verlauf wird das Primärstadium der Tbc selten radiologisch erfasst. Daher sind meist klinisch apparente Komplikationen Anlass für eine radiologische Untersuchung. Die wichtigsten Befunde zeigt **Tab. 3.15**. Für die Beurteilung gilt grundsätzlich:

- „weiche" unscharf begrenzte Infiltrate sind typisch für die frische Infektion
- „harte", verkalkte Infiltrate deuten auf eine alte (abgeheilte) Infektion hin.

RADIO

Labor und Erregerdiagnostik: Im Labor zeigt sich eine Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter. Die Blutkultur ist nicht erfolgversprechend.

Goldstandard zur Diagnosesicherung ist der **Nachweis säurefester Stäbchen** in Sputum, Magensaft (nüchtern!) mittels bronchioalveolärer Lavage, Bürstenbiopsie oder Lungenbiopsie sowie im Urin, Liquor oder Pleurapunktat. Üblich ist die Untersuchung von 3 Proben an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Anschließend wird das gewonnene Material mikrobiologisch untersucht. Die wichtigsten Methoden zur Erregerdiagnostik (Mikroskopie, Kultur, PCR) zeigt **Tab. 3.16**.

Aktivitätszeichen: Anzeichen für eine floride Lungentuberkulose sind:

- Klinik (Fieber, trockener Husten oder Auswurf, Hämoptoe, Schmerzen)
- positiver Erregernachweis im Direktpräparat
- Größenänderung eines Rundherdes im Verlauf (von 6 Monaten)
- Kaverne mit Ableitungsbronchus im Röntgen-Thorax
- radiologisch weiche Infiltrate
- Begleitpleuritis.

Tab. 3.15 Radiologische Befunde bei Tuberkulose

pathologisches Korrelat	radiologischer Befund
tuberkulöser Primärkomplex (**Abb. 3.11 a**)	kleinflächige, umschriebene Infiltrationen (Primärherd bzw. Ghon-Herd), am häufigsten subpleural im Oberlappen lokalisiert in Kombination mit vergrößerten Lymphknoten; bei Abheilung zeigt sich häufig eine Verkalkung
Hiluslymphknotentuberkulose	sog. „Schornsteinfigur" des Mediastinums; ggf. Verschattung des rechten Mittellappens durch Atelektasenbildung (Mittellappensyndrom)
Simon-Spitzenherde	kleine Fleckschatten in den Lungenspitzen, die ggf. verkalken und vernarben
Assmann-Frühinfiltrat	infra- oder retroklavikuläres Infiltrat
Miliar-Tbc (**Abb. 3.11 b**)	feinfleckige (hirsekorngroße) Knötchen in der gesamten Lunge („Schneegestöberlunge")
Pleuritis exsudativa	Verschattung im Pleuraraum durch Pleuraerguss, im Verlauf ggf. pleuroperikardiale und pleurodiaphragmale Verschwielungen
exsudative Tuberkulose	konfluierende Infiltrate (ähnlich der Bronchopneumonie)
käsige Pneumonie	homogene Verschattung eines Lungensegments
Tuberkulome	glatt begrenzte, häufig verkalkte Rundherde (häufig in den Oberfeldern)
Kaverne	glatt begrenzte Ringschatten mit dünner Wandung und zentraler Aufhellung, evtl. Spiegelbildung, evtl. Nachweis eines ableitenden Bronchus
fibrozirrhotische Tuberkulose	Pleurakuppenschwielen mit apikalen Narbensträngen

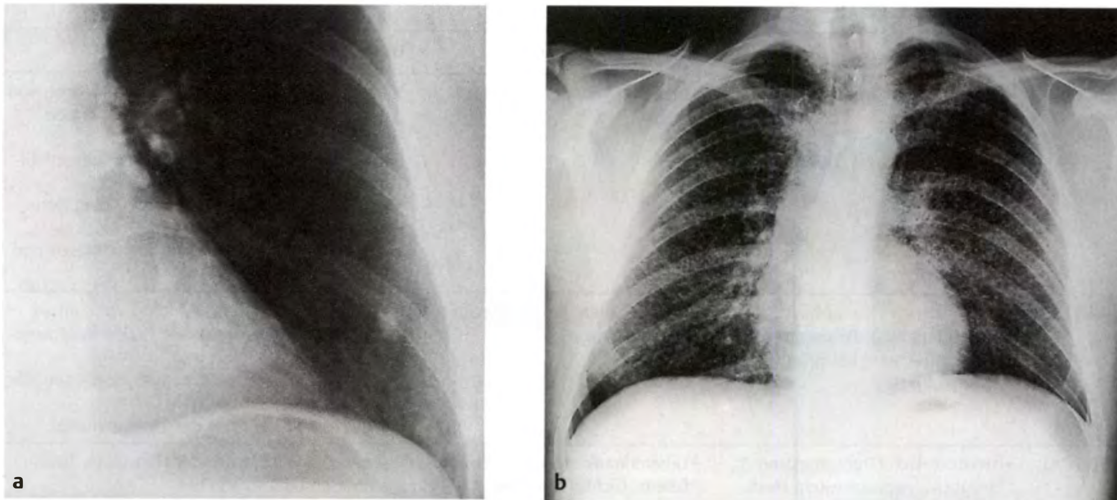


Abb. 3.11 **Radiologische Befunde bei Tuberkulose. a** Verkalkter Primärkomplex mit verkalkten Hiluslymphknoten. **b** Miliartuberkulose. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Tab. 3.16 Erregerdiagnostik bei Tuberkulose

Verfahren	Bewertung
Mikroskopie (nach Anreicherung, Ziehl-Neelsen- oder Fluoreszenzfärbung)	• **Vorteile:** schnell durchführbar, schneller Nachweis, ob Patient infektiös ist (= offene Tbc, S. 521) • **Nachteile:** keine Differenzierung zwischen typischen und atypischen Mykobakterien, negatives Ergebnis schließt die Tuberkulose nicht aus, da Nachweisbarkeitsgrenze bei 10^4 Bakterien/ml liegt
Kultur mit Resistogramm	• **Vorteile:** positive Kultur beweist die Tbc, liefert genaue Aussagen über Art und Resistenz der Mykobakterien • **Nachteile:** lange Dauer (Festmedium: 3–6 Wochen, Flüssigkultur: 1–2 Wochen [BACTEC-Verfahren]), negative Kultur schließt Tbc nicht völlig aus
PCR	• **Vorteile:** sehr spezifisch und sensitiv, gelingt innerhalb von 1–2 Tagen, • **Nachteile:** kostenintensiv, hohe Anfälligkeit für Verunreinigungen (→ Bestätigung durch Kontrolle aus 2. Probe), keine Differenzierung zwischen abgelaufener und aktiver Infektion

Differenzialdiagnosen:
- DD der **B-Symptomatik**: maligne Erkrankungen, Vaskulitiden, andere Infektionserkrankungen
- DD des **röntgenologischen Rundherds**: s. Atmungssystem S. 156
- DD des **Granuloms**: nichtverkäsendes epitheloidzelliges Granulom bei Sarkoidose.

Therapie: Eine aktive Tuberkulose muss stets therapiert werden! **Namentliche Meldepflicht** besteht bei:
- behandlungsbedürftiger Erkrankung
- Erregernachweis
- Tod
- Therapieverweigeren und
- Therapieabbruch.

Ein stationärer Aufenthalt ist bei Patienten mit „offener Tbc", Mehrfachresistenzen, fraglicher Compliance oder mangelnder ambulanter Versorgung indiziert. Patienten mit einer offenen Lungentuberkulose müssen isoliert werden.

> **MERKE** Von einer **„offenen" Tbc** spricht man, wenn die Erreger in Proben nachgewiesen werden, die auf „natürlichem Weg" nach außen gelangen können (z. B. Sputum, Urin)!

Allgemeinmaßnahmen: Entscheidend ist die Behandlung der **abwehrschwächenden Grunderkrankung** (z. B. HAART bei HIV-Infektion) und – soweit möglich – die Beseitigung aller Resistenz-mindernden Umstände (z. B. Alkohol- und Nikotinabstinenz, ausreichende Ernährung). Bei starkem Husten werden Antitussiva eingesetzt, um die bakterielle Streuung zu vermindern.

Antituberkulotische Therapie: Die Tuberkulosebehandlung wird immer als **kombinierte Antibiotikatherapie** durchgeführt, da während des notwendigen langen Behandlungszeitraums (i. d. R. 6 Monate) die Gefahr einer Resistenzentwicklung besteht (bei kombinierter Gabe mehrerer Antituberkulotika ist es sehr unwahrscheinlich, dass ein Bakterium Resistenzmechanismen gegen alle Substanzen entwickelt).

PHARMA

Die Therapie verläuft in 2 Phasen:
- **Initialphase:** In den ersten 2 Monaten erhält der Patient eine Kombination von 4 Antituberkulotika. Eingesetzt werden die Antituberkulotika der 1. Wahl Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid (**Tab. 3.17**). Streptomycin wird seltener eingesetzt.
- **Stabilisierungsphase:** Im Anschluss wird die Therapie für weitere 4 Monate mit einer 2er-Kombination fortgesetzt (i. d. R. Isoniazid und Rifampicin).

Die Therapie muss ebenso eingeleitet werden, wenn anhand des klinischen und röntgenologischen Bildes der dringende Verdacht auf eine aktive Tuberkulose besteht (auch ohne Erregernachweis).

Tab. 3.17 Antituberkulotika der 1. Wahl

Substanz	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Besonderheiten
Rifampicin (RMP)	• hepatotoxisch (Transaminasen ↑, selten Hepatitis), Cholestase, selten anaphylaktische Reaktion, Thrombozytopenie, Flu-Syndrom	• Lebererkrankung, Gravidität u. a.	• starker Enzyminduktor (CYP450): Wirkung von Cumarinen, Theophyllin, Steroiden, oralen Kontrazeptiva ↓ • zahlreiche WW (wichtig: mit Proteinaseinhibitoren und NNRTI bei HIV-Infektion) • Rotfärbung von Körpersekreten (**Cave:** Kontaktlinsen) • regelmäßige Kontrolle der Transaminasen und Cholestaseparameter
Isoniazid (INH)	• hepatotoxisch (Transaminasen ↑, selten Hepatitis), Polyneuropathie, Krampfauslösung bei Epilepsie (gut liquorgängig)	• Leberschäden, Polyneuropathie, Epilepsie u. a.	• Leberenzyminduktion (Wirkung von Cumarinen, Theophyllin, Steroiden, oralen Kontrazeptiva ↓) • Prophylaxe der Polyneuropathie durch simultane Vitamin-B_6-Substitution • regelmäßige Kontrolle der Transaminasen
Pyrazinamid (PZA)	• hepatotoxisch (Transaminasen ↑, Hepatitis), nephrotoxisch, Flush, Myopathie, Arthralgie, Hyperurikämie mit Gefahr des Gichtanfalls u. a.	• Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Gicht, Gravidität	• regelmäßige Kontrolle der Harnsäure, Transaminasen und Kreatinin!
Ethambutol (EBM)	• selten retrobulbäre Neuritis (Farbenblindheit, Visus ↓, zentrale Skotome), nephrotoxisch	• Sehstörungen, Niereninsuffizienz	• regelmäßige ophthalmologische Kontrollen (Farbensehen und Visus!), regelmäßige Kreatininkontrolle
Streptromycin (SM)	• oto- und nephrotoxisch, nicht liquorgängig!	• Nierenerkrankungen, Streptomycinallergie, Akustikus-/Vestibularisschädigung, Gravidität	• regelmäßige Kontrolle der Nieren-, Vestibularis- und Akustikusfunktion (Audiogrammkontrollen) • keine Kombination mit Aminoglykosiden • nur parenteral applizierbar (schlecht geeignet für ambulante Langzeitthrapie)

Die **Gesamttherapiedauer** bei **unkomplizierter Erstinfektion** beträgt **6 Monate**, bei immunsupprimierten Patienten, Rezidiven oder Komplikationen 9–12 Monate. Bei Erhalt der Resistenzergebnisse und nachgewiesener Medikamentenempfindlichkeit kann von der 4-fach- auf eine 3-fach-Therapie (INH, RMP, PZA) umgestellt werden. Nach Therapieabschluss wird der Patient 2 Jahre lang überwacht (bei Risikofaktoren länger).

Bei Resistenzen oder Kontraindikationen gegenüber Erstrangmedikamenten oder bei Tuberkuloserezidiven muss auf **Antituberkulotika der 2. Wahl** mit weniger guter Wirkung und/oder stärkeren Nebenwirkungen übergegangen werden. Diese Medikamente fordern eine deutlich längere Gesamtbehandlungszeit (18–24 Monate):

- Protionamid
- Cycloserin
- Amikacin/Kanamycin
- Moxifloxacin
- Paraaminosalicylsäure (PAS).

Eine ergänzende initiale Behandlung mit **Kortikosteroiden** kann bei tuberkulöser Meningitis, Perikarditis und Nebenniereninsuffizienz nötig sein.

Aufgrund zahlreicher Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie sollten HIV-Patienten nur von erfahrenen Spezialisten antituberkulotisch behandelt werden. Gerade bei Malabsorption und Diarrhö können Serumspiegelbestimmungen der Antituberkulotika notwendig werden.

Ein großes Problem ist die Zunahme resistenter Tuberkulosestämme. In Deutschland liegt die Monoresistenzrate bei ca. 10%, was bei adäquater Kombinationstherapie unproblematisch ist. Während **multiresistente Tuberkulosestämme** (**MDR** = **m**ulti**d**rug **r**esistant tuberculosis) mit Resistenzen gegenüber INH und RMP in Deutschland derzeit bei nur 2% der Patienten beobachtet werden, werden weltweit etwa 50 Millionen MDR-TB-Infizierte geschätzt (v. a. Staaten der ehemaligen Sowjetunion, aber auch Afrika, Zentral- und Südamerika). Hier werden inzwischen auch sog. **hochresistente Tuberkulosestämme** (**XDR** = e**x**tensively **d**rug-**r**esistant tuberculosis) beobachtet, die zusätzlich Unempfindlichkeiten gegenüber Zweitrangmedikamenten (Fluorchinolone und Aminoglykoside wie Amikacin oder Kanamycin) zeigen. Insbesondere in Entwicklungsländern hat sich die „Directly Observed Therapy" (**DOT**) bewährt (kontrollierte Medikamenteneinnahme unter Beobachtung).

Operative Therapie: Bei erfolgloser antituberkulostatischer Therapie (z. B. große Kavernen, MDR) werden chirurgische Resektionsverfahren angewendet (s. Chirurgie S. B 169).

Prognose: Bei rechtzeitiger und konsequenter antituberkulostatischer Behandlung heilen die meisten Tuberkulosefälle aus. Die Prognose verschlechtert sich bei:

- eingeschränkter Compliance
- Vorliegen von Mehrfachresistenzen
- schweren Begleiterkrankungen und
- hohem Alter.

Prophylaxe: Zu den wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen zählen:

- rasche Identifizierung und effektive Behandlung erkrankter und kontagiöser Patienten
- Einhaltung der Hygiene-, Desinfektions- und Sterilisationsvorschriften

- Chemoprophylaxe mit INH für 6–12 Monate bei tuberkulinnegativen Personen mit engem Kontakt zu einem Patienten mit offener Tbc
- Chemoprävention mit INH für 6 Monate bei Patienten mit frischer Tuberkulinkonversion
- prophylaktische Behandlung (z. B. Azithromycin + Rifabutin) bei HIV-Patienten mit T-Helferzellen < 50/µl.

Besteht der V. a. eine offene Tuberkulose, müssen besondere Schutzmaßnahmen getroffen werden (Patientenisolierung, Schutzmasken, Desinfektion, Besuchsregelungen). Verschärfte Schutzmaßnahmen gelten bei Infektion mit multiresistenten Keimen. Patienten, bei denen säurefeste Stäbchen mikroskopisch nachgewiesen wurden, dürfen Gemeinschaftseinrichtungen erst wieder betreten, wenn nach Beginn einer wirksamen antituberkulostatischen Therapie in 3 aufeinanderfolgenden Proben (Sputum, Magensaft oder Bronchialsekret) mikroskopisch keine Mykobakterien mehr nachweisbar sind.

MERKE Die BCG-Impfung wird seit 1998 nicht mehr von der STIKO empfohlen.

3.24 Yersinien-Infektionen

3.24.1 Yersiniose

Erreger: In Europa wird die Yersiniose am häufigsten durch **Yersinia enterocolitica** (s. Mikrobiologie S. C590), in Osteuropa durch **Yersinia pseudotuberculosis** (s. Mikrobiologie S. C590) ausgelöst. Yersinien sind bemerkenswert resistent gegenüber äußeren Einflüssen und noch bei 4 °C vermehrungsfähig (**Cave:** Kühlschrank!). Yersinia pestis (s. Mikrobiologie S. C589) ist der Erreger der Pest (S. 525).

Epidemiologie: Yersinien sind für etwa 1–2 % der Durchfallerkrankungen in Europa verantwortlich. Der Gipfel liegt im Januar.

Übertragung und Inkubationszeit: Das Erregerreservoir liegt im Tierreich. Die wichtigste Infektionsquelle sind Säugetiere (v. a. Schweine) und kontaminierte Tierprodukte (Milch, rohes Fleisch). Die Inkubationszeit beträgt 2–5 Tage.

PATHO

Pathogenese: Nach oraler Aufnahme durchdringen die Erreger das Epithel des Ileums in transzytotischen Vesikeln, werden in der Submukosa von Makrophagen aufgenommen und in die regionären Lymphknoten transportiert (**akute Lymphadenitis mesenterica**).

Klinik: Eine Infektion mit Yersinia enterocolitica führt i. d. R. zu einem selbstlimitierenden Krankheitsverlauf mit Fieber, wässrigen, z. T. blutigen Diarrhöen und Abdominalkoliken (**enterokolitische Verlaufsform**; DD: Morbus Crohn). Yersinia pseudotuberculosis kann zu einer akuten Lymphadenitis mesenterica führen, die mit abdominellen Schmerzen einhergeht, die häufig im rechten Unterbauch lokalisiert sind (**pseudoappendizitische Verlaufsform**; DD: akute Appendizitis). Nach 2–3 Tagen klingen die Symptome ab. In Einzelfällen werden prolongierte Diarrhöen beobachtet.

Komplikationen: Eine **Yersinien-Sepsis** ist selten, verläuft aber schwer und in über 50 % letal. Sie kommt v. a. bei Immunsupprimierten und Patienten mit Eisenüberladung (→ gestörte Makrophagenfunktion) vor (z. B. Hämochromatose, chronische Hämolyse). Weitere seltene Komplikationen sind:
- Darmperforation
- Invagination
- Cholangitis
- extraintestinale Abszedierung.

Postinfektiöse Komplikationen (meist HLA-B27-assoziiert) sind die reaktive Arthritis, Karditis, Erythema nodosum und die Reiter-Trias.

Diagnostik: Der Keimnachweis erfolgt in **Stuhlkulturen** (Spezialmedien). Der **Antikörpernachweis** und Titerverlauf ist besonders bei extraintestinalen Manifestationen wichtig. Bei negativem Stuhlbefund und postiven AK-Titern muss differenzialdiagnostisch eine Brucellose wegen Kreuzreaktivität (Serotyp O:9) ausgeschlossen werden.

PHARMA

Therapie: Bei unkomplizierter Gastroenteritis hat eine antibiotische Therapie keinen Effekt auf den Verlauf. Bei Sepsis oder extraintestinaler Infektion sollte eine 3-wöchige Antibiose mit Ciprofloxazin (bei Kindern Cotrimoxazol) oder einem Gruppe-3-Cephalosphorin eingeleitet werden.

Die symptomatische Therapie wird an die Schwere der Klinik angepasst.

3.24.2 Pest

Erreger: Erreger der Pest (lat. pestis: Seuche, Verderben) ist **Yersinia pestis** (s. Mikrobiologie S. C589).

Epidemiologie: In Europa gilt die Pest als ausgerottet. Endemisch ist sie nach wie vor in Teilen Südostasiens, Ostafrikas und Amerikas.

Übertragung und Inkubationszeit: Erregerreservoir sind Nagetiere (Ratten). Die Übertragung auf den Menschen erfolgt über Nagetier- und Menschenflöhe (Xenopsylla cheopsis, X. brasiliensis) oder – bei der Pestpneumonie – durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Die Inkubationszeit hängt vom Übertragungsmodus ab (s. u.).

MERKE Namentlich meldepflichtig sind Verdacht, Erkrankung und Tod sowie der direkte und indirekte Nachweis von Yersinia pestis.

Klinik und Komplikationen: Abhängig vom Übertragungsmodus werden 2 Formen der Pest unterschieden:

Beulenpest: Bei der Beulen- oder Bubonenpest entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von 2–6 Tagen eine akute, sehr schmerzhafte Entzündung der regionalen Lymphknoten (= Bubonen) proximal der Flohbiss-Stelle (meist in der Leiste), die zu Einblutungen und Abszedierung neigt.

Ein geschwüriger Zerfall der Lymphknoten ist möglich. Unbehandelt geht die Bubonenpest praktisch immer in eine **Pestsepsis** mit Fieber, Schock und Verbrauchskoagulopathie mit Purpura und massiven Ekchymosen (Name: „schwarzer Tod"!) über. Der Verlauf ist **häufig letal**.

Lungenpest: Die Pestpneumonie entwickelt sich entweder durch Bakteriämie im Verlauf der Beulenpest oder wird durch direkte Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch (= **primäre Lungenpest**) übertragen. Nach einer sehr kurzen Inkubationszeit (1–2 Tage) kommt es zu einem perakuten Beginn mit Dyspnoe, Zyanose und Husten. Später entwickelt sich ein Lungenödem mit hämorrhagischer Bronchopneumonie und Kreislaufversagen, das **unbehandelt immer tödlich** (2.–5. Tag) verläuft. Wegen der **raschen Ausbreitung** von **Pestepidemien** ist die Lungenpest von außerordentlicher epidemiologischer Bedeutung. Die Ansteckungsfähigkeit besteht während der ganzen Zeit der Erkrankung.

Diagnostik: Die Diagnose wird zunächst **klinisch** gestellt und **später bakteriologisch** gesichert. Methode der Wahl ist die **Kultur** aus Bubonenpunktat, Sputum (Lungenpest), Blut und/oder Liquor. Die Materialien sind hochinfektiös und dürfen nur in Hochsicherheitslaboratorien verarbeitet werden! Direkt können die Erreger **mikroskopisch** im Bubonenaspirat oder Sputum nach Wayson- oder Giemsafärbung nachgewiesen werden. Ein Antikörpernachweis ist mittels IHA oder ELISA möglich, für die Akut-Diagnostik allerdings nicht geeignet.

Therapie: Wirksame Antibiotika sind Doxycyclin, Streptomycin oder Gentamicin.

Prophylaxe: Zur Verfügung stehen:
- **Expositionsprophylaxe** (Schutzkleidung, Rattenbekämpfung, Insektizide zur Flohbekämpfung, Patientenisolierung)
- **Chemoprophylaxe** mit Doxycyclin (2 × 100 mg/d p. o. für 7 d), Trimethoprim/Sulfamethoxazol bei oder Ciprofloxazin
- **Totimpfstoff** nur bei Hochrisikopatienten (z. B. Labor), da erhebliche Nebenwirkungen (in Deutschland nicht zugelassen).

4 Virale Infektionskrankheiten

4.1 Hantavirusinfektionen

Erreger: Die in Europa auftretenden Hantavirusinfektionen werden v. a. durch die Serovare Hantaan und Puumula ausgelöst (s. Mikrobiologie S. C648).

Epidemiologie: Hantavirusinfektionen (Hantavirosen) sind weltweit verbreitet, treten aber v. a. in Südostasien auf. Ihre Verbreitung hängt maßgeblich von den Reservoirwirten in den jeweiligen Nagetierpopulationen (Ratten und Mäuse) ab. In Europa treten Hantavirosen am häufigsten in Skandinavien, den Ardennen und Bosnien auf (**Tab. 4.1**).

Übertragung und Inkubationszeit: Die Viren werden durch **Einatmen** virushaltiger Ausscheidungen (Stäube) **infizierter Nagetiere** (Mäuse und Ratten), seltener durch Bisse übertragen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist wahrscheinlich möglich. Besonders gefährdet sind Jäger, Soldaten, Wald- und Landarbeiter. Die **Inkuba-**

Tab. 4.1 Hantavirosen

	hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)	Nephropathia epidemica	Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS)
Serovar	Hantaan	Puumala	Sin Nombre (gehört zur Puumala-Gruppe)
Epidemiologie	Südostasien und -europa	häufigste Manifestation einer Hantavirusinfektion in Europa (in Deutschland: > 90 %)	USA, Kanada
Klinik	3 Krankheitsphasen: • akuter Beginn mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Kopf, Muskel- und Bauchschmerzen, Lumbalgien, evtl. Konjunktivitis • interstitielle Nephritis mit Proteinurie, Hämaturie, Oligurie, Retentionsparameter, Thrombopenie mit Blutungsstörungen, Hypotension mit Schockgefahr • polyurische Phase mit Normalisierung der Nierenfunktion	häufig oligo- oder asymptomatisch; in 5–10 % plötzlich auftretendes Fieber mit Petechien, Lumbalgie, Bauch- und Kopfschmerzen, Nephropathie mit Oligurie, Proteinurie, Hämaturie und Leukozyturie (i. d. R. spontane Restitution nach polyurischer Phase)	Fieber, Myalgien, Übelkeit, interstitielle Pneumonie, Lungenödem, hämorrhagische Pneumonie
Komplikationen	hämorrhagische Diathese, Multiorganversagen (Lungenödem, Schock, ANV)	ggf. ANV	ARDS
Prognose	Letalität: ca. 5–10 %	Letalität < 0,2 %	Letalität: ca. 50 %.

tionszeit liegt abhängig vom jeweiligen Serovar zwischen 2–4 Wochen.

PATHO

Pathogenese: Das Virus führt zu einer Endothelzellschädigung, gefolgt von einer immunologischen Wirtsreaktion mit vaskulärer Dysfunktion mit intravasaler Koagulation und Gerinnungsstörungen (→ Hämorrhagien, Organversagen).

Klinik und Komplikationen: Eine Übersicht über die Hantavirosen gibt **Tab. 4.1**.

Diagnostik: Die ausführliche **Anamnese** (Beruf, Freizeitaktivitäten) kann im Hinblick auf die recht unspezifische initiale Klinik wegweisend sein. Die Diagnose wird **serologisch** durch Nachweis spezifischer IgM- (zwischen 8. und 25. Tag p. i.) und IgG-Antikörper (ab 14. Tag p. i.) im ELISA oder Immunfluoreszenztest gestellt. Der Nukleinsäurenachweis (mittels RT-PCR) aus Urin oder Biopsiematerial ist auch nach längerer Zeit noch möglich, dient aber v. a. der Typisierung.

MERKE Bei unklaren Lungen- und Nierenerkrankungen sollte an eine Hantavirus-Infektion gedacht und diagnostisch abgeklärt werden.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch muss v. a. an **virusbedingte hämorrhagische Fieber** (S. 541), die **Leptospirose** (S. 508) und **Rickettsiosen** (S. 514) gedacht werden.

PHARMA

Therapie: Ein Therapieversuch mit **Ribavirin** ist sinnvoll.

Ansonsten erfolgt die Therapie in Abhängigkeit von der Klinik (Komplikationen wie ANV und ARDS!) supportiv.

Prophylaxe: Da noch kein Impfstoff verfügbar ist, besteht nur die Möglichkeit der **Expositionsprophylaxe** (Handschuhe, Nasen-Mund-Schutz, Hygienemaßnahmen u. a.). Eine Isolierung Erkrankter ist nicht notwendig. Es besteht eine Meldepflicht nach § 6 und § 7 des IfSG.

4.2 Hepatitiden

Siehe Verdauungssystem S. 247.

4.3 Herpes labialis und Herpes genitalis

Erreger: Die Erkrankungen werden durch das Herpes-simplex-Virus ausgelöst. Man unterscheidet die beiden Serotypen **HSV-1** und **HSV-2** (s. Mikrobiologie S. C653). Während sich eine Infektion mit HSV-1 in erster Linie an Mundschleimhaut und Lippen manifestiert, rufen Infektionen mit HSV-2 Haut- und Schleimhautaffektionen im Genitalbereich hervor. Rund ein Drittel bis die Hälfte der Herpes-genitalis-Erkrankungen wird heute aufgrund der Zunahme oralen Geschlechtsverkehrs von HSV-1 hervorgerufen.

Epidemiologie: HSV-1 ist weltweit verbreitet und eine der häufigsten Virusinfektionen des Menschen. Die Durchseuchung beginnt im Kindesalter und liegt im Erwachsenenalter bei > 95 %. Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt von HSV. Die Durchseuchung mit HSV-2 beginnt (anders als bei HSV-1) erst in der Pubertät mit dem Beginn der sexuellen Aktivität.

Übertragung und Inkubationszeit: HSV-1 wird meistens über infizierten Speichel übertragen. Eine Übertragung ist nur bei engem Körperkontakt (z. B. Küssen) möglich, da die Viren sehr empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen sind. HSV-2 wird v. a. während des **Geschlechtsaktes** durch Kontakt mit virushaltigem Sekret (Schmierinfektion) oder **diaplazentar** bzw. **perinatal** übertragen. Die Inkubationszeit liegt zwischen 1 und 26 Tagen (i. d. R. 3–7 Tage).

PATHO

Pathogenese und klinische Pathologie: Die HS-Viren gelangen über die Schleimhäute in den Organismus und befallen die Haut- und Schleimhautzellen. Nach der Primärinfektion gelangt das Virus in die Nervenzellen, wandert von dort retrograd in die assoziierten **Ganglien** (HSV-1: Ganglion trigeminale, HSV-2: lumbosakrale Ganglien), wo es bei 60 % der Infizierten **lebenslang persistiert**. Die **Primärinfektion** verläuft häufig symptomarm. Selten tritt eine **starke Entzündungsreaktion** mit regionaler Lymphadenitis und systemischen Entzündungszeichen auf. Bei der HSV-1-Infektion kommt es zur herpetischen Gingivostomatitis, bei HSV-2 zum Herpes genitalis. Typisch sind die **gruppiert** angeordneten **Bläschen** auf **erythematösem Grund**. Histologisch imponieren eine vakuolisierende Degeneration der Epidermalzellen mit Virusriesenzellen und eine intraepidermale Blasenbildung. Das Zytoplasma virusinfizierter Zellen ist homogen stahlblau, die Nuclei enthalten Einschlüsse (sog. **Cowdry-Körper**). Die Bläschen trüben ein und trocknen unter Krustenbildung nach 3–4 Tagen ein. Nach ca. 8–10 Tagen heilen die betroffenen Stellen ohne Narbenbildung ab. Bei entsprechenden Stimuli (Stress, Immunschwäche etc.) kann die Infektion **reaktiviert** werden. Das Virus wandert wieder in die Peripherie und infiziert erneut Haut- und Schleimhautzellen (HSV-1: Herpes labialis, HSV-2: Herpes genitalis).

Klinik: Die Primärinfektion mit HSV-1 tritt meist im **Kleinkindesalter** auf. Sie verläuft i.d.R. asymptomatisch, kann sich aber auch als **Stomatitis aphthosa** (Gingivostomatitis herpetica, **Abb. 4.1**) manifestieren: Bläschen und Aphthen im Mund und Rachen, Foetor ex ore, Hypersalivation, Schmerzen und Schluckbeschwerden. Begleitend kann es zu Fieber und einer Lymphadenopathie im Halsbereich kommen. Die Erkrankung verläuft in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 5–7 Tagen selbstlimitierend. Verschiedene **Provokationsfaktoren** (UV-Licht, mechanische und psychische Traumen, Stress u. a.) und/oder ein **supprimiertes Immunsystem** können zu einer **endogenen Reaktivierung** in loco oder an anderer Stelle führen. Die Reaktivierung wird vom Patienten häufig als Jucken oder Brennen empfunden. Die häufigste Form der Exazerbati-



Abb. 4.1 **Herpes simplex Typ 1. a** Stomatitis aphthosa mit hochroten, äußerst schmerzhaften Ulzerationen am weichen Gaumen. **b** Effloreszenz an der Unterlippe. [a: aus Behrbohm et al., Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009, b: aus Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

on ist der **Herpes labialis**, der durch schmerzhafte, mit klarer Flüssigkeit gefüllte Bläschen an Lippen und perioral gekennzeichnet ist, die im Verlauf verschorfen und narbenlos abheilen. Bei etwa 15–30% der Bevölkerung kommt es zu chronisch-rezidivierenden Verläufen, die zwar nur wenige Tage andauern, aber gehäuft auftreten und zu einer erheblichen psychosozialen Belastung für die Betroffenen werden können.

Die **Primärinfektion** mit HSV-2 (Herpes genitalis bzw. Vulvovaginitis herpetica bei Frauen und Herpes progenitalis bei Männern) verläuft nur in 1% der Fälle symptomatisch (häufiger bei Frauen). Nach einem uncharakteristischen Prodromalstadium entwickeln sich perigenital auf der entzündlich geröteten und ödematös geschwollenen (Schleim-)Haut stecknadelkopfgroße, gruppiert stehende und mit Sekret gefüllte **Bläschen**, die erodieren und verkrusten. Die Effloreszenzen werden häufig von leichtem Fieber, Dysurie und einer schmerzhaften Lymphadenitis begleitet und sind schmerzhaft. 8–12 Tage nach Symptombeginn heilt die Erkrankung i. d. R. folgenlos ab. Auch die **endogene Reaktivierung** manifestiert sich unter dem Bild des Herpes genitalis, die Ausdehnung der Hautläsionen ist aber begrenzter und rascher regredient als bei der Primärinfektion.

MERKE Infektionen mit HSV-2 rezidivieren etwa 10-mal häufiger als mit HSV-1.

Diagnostik: Die HSV-1-Infektion ist i. d. R. eine **Blickdiagnose**, sodass eine weitere Diagnostik (Nukleinsäurenachweis mittels PCR aus Liquor, Bläscheninhalt oder Gewebe) lediglich **in unklaren Fällen** oder bei **Komplikationen** angestrebt wird. Die Serologie spielt aufgrund der hohen Durchseuchungsrate keine Rolle.

Der **Tzanck-Test** ist eine zytologische Untersuchungsmethode, bei der vom Bläschengrund ein Ausstrichpräparat angefertigt wird. Hinweisend auf eine HSV-Infektion ist das Auftreten mehrkerniger Riesenzellen. Leider ist die Sensitivität dieses Verfahrens gering, da andere Virusinfektionen ebenso mit einer Riesenzellbildung einhergehen (z. B. CMV).

MERKE Mehr als 4 Rezidive pro Jahr sollten an eine Immunsuppression denken lassen und gezielt abgeklärt werden.

Komplikationen: Mögliche Komplikationen bei schlechter Abwehrlage und/oder unzureichender Therapie können sein:
- **Herpes-simplex-Enzephalitis:** schwere Meningoenzephalitis mit häufig letalem Ausgang (s. Neurologie S. B918)
- **Eczema herpeticatum:** Herpesinfektion auf einem vorbestehenden Ekzem (z. B. atopisches Ekzem). Dabei entsteht eine Vielzahl dicht stehender, geröteter, oft schmerzhafter Vesikel, häufig begleitet von Allgemeinsymptomen wie Fieber und Schwäche. **Cave:** niemals akut Kortisonpräparate applizieren → Gefahr der Zustandsverschlechterung!
- **Herpes-Panaritium:** Kinder mit Stomatitis aphtosa, die Daumen lutschen
- **Herpes-Keratokonjunktivitis** (s. Augenheilkunde S. B817): Keratitis mit akut beginnenden Schmerzen, verschwommenem Sehen, Konjunktivitis und charakteristischen Läsionen in der Kornea
- **Herpes vegetans:** nekrotisierende, sich langsam und progredient ausbreitende Verlaufsform bei schlechter Abwehrlage (AIDS, Z. n. Organtransplantation)
- **Herpes neonatorum** (s. Pädiatrie S. B489): generalisierter Herpes des Neugeborenen.

Differenzialdiagnosen:
- **Impetigo contagiosa** (s. Pädiatrie S. B493)
- **Angulus infectiosus:** schmerzhafter, schlecht heilender Mundwinkeleinriss, der ulzerieren und mit Krusten bedeckt sein kann
- **Herpangina** (durch Coxsackie A; s. HNO S. B749).

Therapie: Der Einsatz von Virostatika wie **Aciclovir, Famciclovir** und **Valaciclovir** ist nur dann sinnvoll, wenn er möglichst **frühzeitig** (während der Virusreplikation) erfolgt. Sie werden systemisch oder lokal bei schweren Verlaufsformen wie der Herpesenzephalitis, herpetischen Keratitis und Patienten mit Immunschwäche eingesetzt. Der Erkrankung kann phasenadaptiert medikamentös behandelt werden:

- Prodromalstadium (bemerkbar als Jucken): lokale Virostatika mehrmals täglich auftragen
- Vollbild des Herpes labialis: eintrocknende, antiseptische Maßnahmen (z. B. 0,05 % Zinksulfatlösung)
- Krustenstadium: Salbenbehandlung mit Dexpanthenol (Wundpflege).

Kortikosteroide dürfen nicht gegeben werden.

Prognose: Die Prognose der **lokalisierten Verlaufsform** ist **gut.** Komplikationen wie die Herpesenzephalitis oder generalisierte Verlaufsformen bei immunsupprimierten Patienten sind mit einer hohen Letalität verbunden.

Prophylaxe: Die wichtigste Prophylaxe bezüglich der endogenen Reaktivierung ist die **Stärkung** des **Immunsystems** (v. a. Meidung von Lichtexposition und Stress). Medizinisches Personal und Angehörige mit floridem Herpes labiales sollten Neugeborenen HSV-seronegativer Mütter (5–10 %) nicht ohne Schutzmaßnahmen begegnen. Die Übertragung lässt sich durch sorgfältige Hygiene reduzieren. Bei Immunschwäche bzw. bei Säuglingen nach Kontakt mit Herpesviren kann eine Prophylaxe mit Aciclovir oder Famciclovir durchgeführt werden. Besteht zum Geburtstermin ein florider Herpes genitalis bzw. fand eine Neuansteckung innerhalb nach der 36. SSW statt, wird eine Sectio caesarea empfohlen.

4.4 Herpes zoster

Synonym: Gürtelrose, Wundrose

Erreger und Pathogenese: Erreger des Herpes zoster ist das Varizella-Zoster-Virus (VZV, Familie der Herpesviren; s. Mikrobiologie S. C 654). Herpes zoster ist die Zweiterkrankung nach einer **Varizelleninfektion** in der Vergangenheit (Windpocken). Näheres zu Varizellen s. Pädiatrie S. B 531. Der Durchseuchungsgrad im Erwachsenenalter mit VZV beträgt > 95 %. Das Varizella-Zoster-Virus **persistiert** in den **Spinalganglien** des **Rückenmarks** und wird bei **nachlassender zellulärer Immunität**, z. B. im Alter, bei Abwehrschwäche (HIV, immunsuppressive Therapie, Malignome), Stress, Röntgen- und UV-Strahlung oder Traumen reaktiviert. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

> MERKE Herpes zoster wird immer durch eine **endogene Reaktivierung** latent persistierender Viren ausgelöst.

Klinik und Verlauf: Die Erkrankung beginnt häufig mit uncharakteristischen Symptomen wie Abgeschlagenheit und leichtem Fieber. Typisch ist das häufig einseitige, streifenartig angeordnete, zunächst makulo-papulöse, später vesikulär-pustuläre **Exanthem**, das sich im Innervationsgebiet (**Dermatom**) eines (Zoster segmentalis, **Abb. 4.2**) oder mehrerer (Zoster multiplex unilateralis bzw. multiplex bilateralis) **sensorischer Spinalganglien** entwickelt. Es ist am häufigsten am Rumpf (Th_3–L_3), seltener am Kopf oder an den Extremitäten lokalisiert. Die Bläschen trocknen oder verkrusten mit der Zeit. Die Patienten klagen über **brennende Schmerzen** im Versorgungsgebiet der betroffenen Spinalnerven. Der Zoster heilt i. d. R. innerhalb von 2–3 Wochen ab, kann jedoch rezidivieren. Besondere Manifestationen sind:



Abb. 4.2 **Herpes zoster.** Ausgeprägte Effloreszenzen am linken Thorax. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

- **Zoster oticus** (Ramsay-Hunt-Syndrom; s. HNO S. B 782): Befall des Ganglion geniculi mit Bläschen im Bereich des Gehörgangs und der Ohrmuschel, Ohrenschmerzen, Hörminderung, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsstörungen und Fazialisparese
- **Zoster ophthalmicus** (s. Augenheilkunde S. B 809): Befall des N. trigeminus mit Hornhauthautulzerationen und Sehnervenbeteiligung
- **Zoster-Meningoenzephalitis** mit vorübergehenden Lähmungen, Sensibilitätsstörungen und Bewusstseinstrübungen
- **Zoster generalisatus** mit Beteiligung innerer Organe (hohe Letalität)
- **Zoster gangraenosus** mit schwerem Verlauf mit Nekrose am Blasengrund.

Komplikationen: Bei fast 70 % der älteren Patienten entwickelt sich die sog. **Postzosterneuralgie** (Allodynie). Sie entsteht vermutlich durch eine dauerhafte Schädigung der betroffenen Nerven. Typisch sind schwere, häufig brennende Schmerzen, die evtl. lebenslang anhalten können.

Diagnostik: Das typische Exanthem ermöglicht in vielen Fällen eine **Blickdiagnose.** In den ersten 3 Tagen nach Exanthemausbruch kann das **Virus direkt** im **Bläscheninhalt** mittels Tzanck-Test (S. 528) oder Elektronenmikroskopie nachgewiesen werden. Die Serologie spielt aufgrund der hohen Durchseuchung keine Rolle. Bei schweren Verläufen und diagnostischer Unsicherheit kann die Virus-DNA mithilfe der PCR nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch sollten die in **Tab. 4.2** genannten Erkrankungen in Betracht gezogen werden.

Therapie: Die Therapie des **unkomplizierten** (lokalen) Herpes zoster erfolgt **symptomatisch.** Im Vordergrund stehen die Anwendung austrocknender Pasten und Analgetika.

Tab. 4.2 Differenzialdiagnosen bei Herpes zoster

Erkrankung	Bemerkungen
Erysipel	kann in verschiedenen Ausprägungen (auch das hämorrhagische oder bullöse Erysipel) dem Zoster ähneln
Eczema herpeticatum	zosteriformer Herpes simplex durch HSV-1
Impetigo	typisch honig-gelbe Krusten, v. a. im Kindesalter
Kontaktdermatitis	Juckreiz!

PHARMA

Eine **antivirale Therapie** mit **Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir** oder **Brivudin reduziert** das Risiko postneuralgischer Schmerzen und ist bei Patienten > 50 Jahren, abwehrgeschwächten Patienten, schwerem Zosterverlauf bzw. Zoster ophthalmicus, Zoster oticus und Zoster generalisatus dringend indiziert. Bei jüngeren Patienten ohne Risikofaktoren und Zosterlokalisation am Stamm ist die antivirale Therapie nicht unbedingt notwendig (i. d. R. komplikationslose Abheilung), verkürzt aber die Krankheitsdauer. Die **postzosterische Neuralgie** kann symptomatisch mit Analgetika, trizyklischen Antidepressiva und Gabapentin behandelt werden. Eine Heilung ist nicht möglich.

Prophylaxe: Die Prophylaxe schützt vor Varicella zoster (aktiv, passiv) und Herpes zoster (aktiv). Eine passive Impfung mit Varizella-Zoster-Immunglobulin ist möglich (**Postexpositionsprophylaxe**). Sie ist indiziert bei gefährdeten Personen (Abwehrgeschwächte, Schwangere), wenn diese innerhalb der letzten 96 h Kontakt mit Varizella-Erkrankten hatten, selbst aber in der Vergangenheit weder die Erkrankung durchgemacht haben noch gegen Varizellen geimpft wurden. Bei florider Varizellen-Infektion der Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt erhalten Neugeborene eine Prophylaxe.

Eine **aktive Impfung** wird laut STIKO allen Kindern und Jugendlichen sowie seronegativen Risikopatienten bzw. Frauen mit Kinderwunsch empfohlen. Sie schützt vor einer Varizella-zoster-Infektion sowie vor Herpes zoster. Zudem senkt die Impfung auch das Zosterrisiko bei immunsupprimierten und älteren Patienten, die in der Vergangenheit bereits an Varizellen erkrankt waren.

4.5 HIV-Infektion und AIDS

DEFINITION
- **HIV-Infektion:** Eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) ruft nach einer unterschiedlich langen Latenzphase einen **erworbenen Immundefekt** hervor, der v. a. auf den sukzessiven Verlust CD4-tragender Helferlymphozyten zurückzuführen ist.
- **AIDS:** Das „acquired immune deficiency syndrome" (AIDS) stellt das **Spätstadium der HIV-Infektion** (Kategorie C, CDC) dar und ist insbesondere durch das Auftreten **opportunistischer Infektionserkrankungen** charakterisiert. Die Erkrankung ist kausal nicht therapierbar und endet immer letal.

Erreger: Erreger ist das **humane Immundefizienz-Virus** (HIV), ein Retrovirus aus der Gruppe Lentiviren (s. Mikrobiologie S. C649). Bislang wurden 2 unterschiedliche Typen mit ähnlichem Pathomechanismus differenziert: Weltweit dominieren Typ-I-Infektionen (3 Hauptgruppen: M, N, O). In Deutschland, den USA, Lateinamerika und der Karibik herrscht der Typ **HIV-1M:B** vor. HIV Typ II lässt sich v. a. in Westafrika nachweisen und scheint weniger virulent als sein Pendant zu sein. Infiziert sich ein Mensch mit mehreren (Sub-)Typen, ist die Entstehung neuer Rekombinanten, sog. „circulating recombinant forms" (CRFs), möglich.

Epidemiologie: Nach Schätzungen von UNAIDS waren Ende des Jahres 2007 rund 40 Mio. Menschen weltweit HIV-positiv. Über 60 % der Infizierten leben in **Afrika**, ca. 20 % in **Südostasien**. Insbesondere in den letzten Jahren wurde eine rasante Zunahme von HIV-Neuinfektionen im **osteuropäischen Raum** verzeichnet. In der Bundesrepublik lebten Ende 2010 etwa 70000 **HIV-Infizierte.** Jedes Jahr werden in Deutschland ca. 3000 Neudiagnosen gestellt.

Geschichte: Die HIV-Pandemie nimmt ihren Ursprung in Afrika, der früheste Nachweis des HI-Virus gelang retrospektiv mit einer Blutprobe aus dem Jahr 1959. Als Ursache des gehäuften Auftretens opportunistischer Infektionen und Kaposi-Sarkome konstatierte man 1981 eine **erworbene Immunschwäche unbekannter Genese** („acquired immune deficiency syndrome", AIDS). Dieses Phänomen wurde zunächst insbesondere unter der promiskuitiv lebenden, homosexuellen Bevölkerung beobachtet und führte dazu, dass die Erkrankung v. a. mit dieser Sexualpräferenz assoziiert wurde. Die Erkenntnis, dass weitere Risikofaktoren (i. v.-Drogenkonsum, Faktor-VIII-Hämophilie, Bluttransfusion, Herkunft) existierten, legte den Schluss nahe, dass auch eine parenterale Transmission möglich zu sein schien. **1982** gelang es einer Arbeitsgruppe aus Paris um Luc Montagnier und Francoise Barré-Sinoussi, den **Erreger zu isolieren.** 2008 erhielten sie für ihre Entdeckung den Nobelpreis für Medizin.

Übertragung: Das Virus ist – in unterschiedlich hohen Konzentrationen – in **allen Körperflüssigkeiten** vorhanden. Praktisch bedeutsam sind v. a. **Blut, Sperma, Vaginalsekret** und **Muttermilch**. Die Übertragungswahrscheinlichkeit hängt entscheidend von der Viruslast (= Viruskonzentration im Plasma) ab. Sie ist kurz nach Infektion und in späten Stadien (AIDS) durch die nachlassende Immunabwehr besonders hoch. Eine Übertragung über Tröpfcheninfektion, Hautkontakt, normales familiäres Zusammenleben oder Vektoren ist ausgeschlossen.
- **sexuelle Übertragung:** In Industrienationen gilt der homosexuelle, in Entwicklungsländern der heterosexuelle Geschlechtsverkehr als Hauptübertragungsweg für HIV. Koinfektionen mit anderen STI erhöhen das Risiko einer Infektion um den Faktor 10.
- **parenterale Übertragung:** 5–10 % der HIV-Fälle werden über intravenösen Drogenkonsum übertragen („needle sharing"). Die Übertragung über Bluttransfusionen ist heute sehr gering (1 : 1 Mio.). Akzidentelle Verletzungen bei beruflicher Exposition sind zahlenmäßig unbedeutend (< 0,01 %).
- **vertikale Übertragung:** Weltweit werden 5–10 % der HIV-Infektionen intrauterin (selten), peripartal oder über Stillen übertragen.

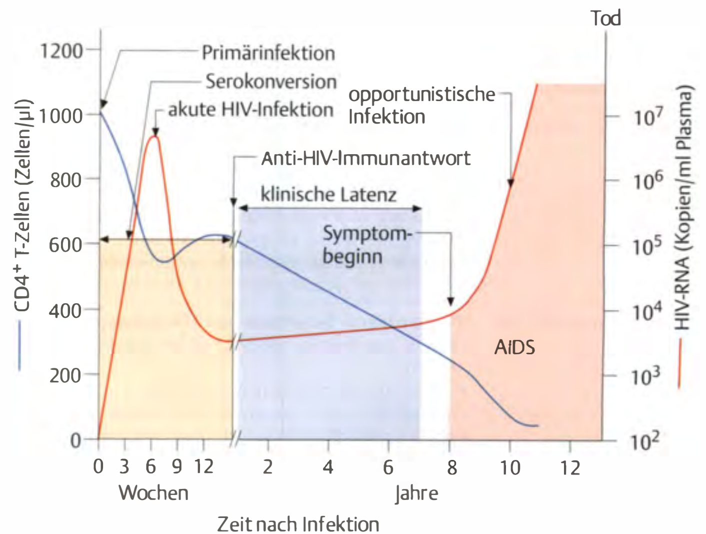


Abb. 4.3 **Verlauf der HIV-Infektion.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Risikogruppen bzw. -verhalten:

- promiskuitives Verhalten (v. a. bei homo- und bisexuellen Männern)
- i. v.-Drogenkonsum (v. a. bei „needle sharing")
- häufige Bluttransfusionen
- Säuglinge HIV-infizierter Mütter
- medizinisches Personal.

PATHO

Pathophysiologie: Die Viren gelangen meistens über Schleimhautdefekte in den Organismus, wo sie zunächst von Langerhanszellen aufgenommen werden, die den Erreger in die regionären Lymphknoten transportieren. Das HI-Virus ist **lymphozytotrop** und **neurotrop.** Das **Schlüsselprotein** der HIV-Infektion ist das **CD4-Molekül**, da das HI-Virus ausschließlich Zellen mit diesem Oberflächenmolekül infizieren kann (T-Helferzellen, Makrophagen/Monozyten und Mikroglia). In den regionalen Lymphknoten bindet das Virus mit seinem Hüllprotein gp120 an den CD 4-Rezeptor auf den T-Lymphozyten. Nach Eindringen des Virus in die Zellen gehen diese zugrunde. Die Zerstörung der T-Helferzellen beruht auf dem direkten zytopathischen Viruseffekt und auf den Mechanismen der humoralen und zellulären Immunantwort des infizierten Organismus (Komplement; antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC). Nach der Lyse der T-Helferzellen breitet sich das Virus über die Lymphbahnen in periphere Organe und das ZNS aus. Die Klinik der HIV-Infektion und des Vollbilds AIDS lässt sich auf eine **sukzessive Lyse** der **CD4-positiven T-Helferzellen** zurückführen. Solange das lymphatische Gewebe den ständigen Verlust an T-Lymphozyten ausgleichen kann, bleibt die Infektion subklinisch. Überschreitet der T-Zellverlust die Kompensationsfähigkeit (Schwellenwert: < 200 Zellen/µl), macht sich die geschwächte Immunabwehr durch eine Vielzahl opportunistischer Infektionen und Tumoren bemerkbar (**Abb. 4.3**).

Inkubationszeit: Man unterscheidet 2 Definitionsformen:

- **serologische Definition:** Zeitraum zwischen Infektion und dem Auftreten von Antikörpern gegen retrovirale Proteine (1–3 Monate)
- **klinische Definition:** Zeitraum zwischen Infektion und der Manifestation von AIDS (4–15 Jahre).

Klinik und Stadieneinteilung: Die Stadieneinteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation (**Tab. 4.3**) erfolgt nach der **Anzahl CD4-positiver T-Lymphoyzten** (Laborkriterien 1–3) und der **klinischen Symptomatik** (A–C). Der Nachteil an dieser Einteilung ist die fehlende Möglichkeit, Patienten zurückzustufen (Immunrekonstitution unter der antiretroviralen Therapie, s. u.).

Diagnostik: Die Diagnostik der HIV-Infektion setzt sich aus **Anamnese** (Beschwerden, Drogen, Medikamente, Reise-, Sexualanamnese), **Klinik** (Gewicht, Lymphknotenstatus, Suche nach opportunistischen Infektionen), Bestimmung der **CD4-Zellzahl** und dem **Erregernachweis** zusammen.

MERKE Der direkte oder indirekte Nachweis des HI-Virus muss vom Labor innerhalb von 2 Wochen nichtnamentlich an das RKI gemeldet werden.

Indirekter Erregernachweis („HIV-Test"): Serologisch wird nach Antikörpern gefahndet. Vor Durchführung eines HIV-Tests sind die ausführliche **Aufklärung** und das **Einverständnis** des Probanden unabdingbar.

- **Suchtest:** Zunächst wird ein „Antikörper-Screening" mithilfe eines **HIV-ELISAs** durchgeführt. Im Mittel wird der Test 6 Wochen p. i. reaktiv (**„diagnostische Lücke"**). Ein negatives Testergebnis schließt eine vorliegende HIV-Infektion also nur dann aus, wenn in den vergangenen 6 Monaten keine Risikosituationen bestanden haben. Der ELISA ist zwar sehr sensitiv, aber **nicht 100 % spezifisch**, in seltenen Fällen werden falsch positive Ergebnisse beobachtet. Daher muss ein positives ELISA-Ergebnis immer durch ein **weiteres Testverfahren bestätigt** werden.

In den ersten 6–12 Wochen kann der Standard-ELISA-Test durch die diagnostische Lücke falsch negative Ergebnisse liefern. Neuere HIV-ELISAs decken nicht nur die Antikörper gegen das HI-Virus auf, sondern erfassen auch das HIV-assoziierte p24-Antigen, das bereits vor

Tab. 4.3 CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (CDC = Center of Disease Control)

Kategorie und klinisches Stadium	Symptome/Erkrankungen
A (akute HIV-Infektion)	• **akutes retrovirales Syndrom:** Bei ca. 50–90 % tritt 1–6 Wochen p.i ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild mit Lymphadenopathie, Fieber, Angina, makulopapulösem Exanthem, Glieder- und Muskelschmerzen, Splenomegalie, Leukozytopenie und Diarrhö auf. Selbstlimitierender Verlauf innerhalb 5–30 Tagen. Es folgt die • **asymptomatische Latenzphase:** Patienten sind klinisch gesund, aber infektiös; die Dauer liegt im Mittel bei 10 Jahren (abhängig vom Immunstatus, Ernährungszustand und Alter). Das Progressionsrisiko kann mithilfe der Viruslast (= RNA-Kopien/ml Plasma) abgeschätzt werden. • **persistierende generalisierte Lymphadenopathie (Lymphadenopathie-Syndrom, LAS)**: generalisierte Lymphadenopathie mit Beteiligung von ≥ 2 extrainguinalen Lymphknotenstationen, > 3 Monate, keine Allgemeinsymtome
B (symptomatische HIV-Infektion)	**HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen:** • febrile Temperatur (> 38,5 °C), ungewollter Gewichtsverlust (5–10% des Ausgangswerts) oder chronische Diarrhö (> 1 Monat) • HIV-assoziierte periphere Neuropathie • idiopathische thrombozytopenische Purpura • opportunistische Infektionen: orale und vulvovaginale Candidiasis (persistierend, rezidivierend, therapieresistent), Herpes zoster (> 1 Dermatom, Augenbefall, rezidivierend), Listeriose, bazilläre Angiomatose, multiple Mollusca contagiosa, Listeriose, orale Haarzellleukoplakie • Tuben-/Ovarialabszess, zervikale Dysplasie oder zervikales Carcinoma in situ
C (AIDS)	**AIDS-definierende Erkrankungen:** • **Wasting-Syndrom:** ungewollter Gewichtsverlust> 10 % des Ausgangswerts, chronische Diarrhö ohne andere Ursache (> 1 Monat) und Abgeschlagenheit (> 1 Monat) • **HIV-assoziierte Enzephalopathie** (HIV-Demenz): progrediente ZNS-Entzündung durch Infektion der Mikroglia; subkortikale, langsam fortschreitende Demenz mit kognitiven, motorischen (Gangstörungen), emotionalen und (selten) vegetativen Defiziten (DD: zerebrale Toxoplasmose, progressive multifokale Leukoenzephalopathie) • **opportunistische Infektionen:** – parasitäre Infektionen: zerebrale Toxoplasmose (S. 556), chronische Kryptosporidiose (> 1 Monat) – bakterielle Infektionen: rezidivierende Pneumonien innerhalb 1 Jahres, atypische Mykobakteriose und Tuberkulose, Salmonellensepsis – virale Infektionen: Zytomegalie-Infektion (Retinitis, **Abb. 4.4a**, Pneumonie, Enzephalitis, Kolitis), Herpes simplex-Infektionen (chronische Schleimhautulzera, Ösophagitis, Pneumonitis, HSV-Enzephalitis, orale Haarleukoplakie durch EBV, **Abb. 4.4b**), progressive multifokale Leukoenzephalopathie (JC-Virus; s. Neurologie S. B919) – Pilzinfektionen: Pneumozystis-jirovecii-Pneumonie (**Abb. 4.4c**), systemische Candidiasis (Ösophagitis, Pneumonie, Sepsis), Kryktokokkose (pulmonal und extrapulmonal), Histoplasmose (extrapulmonal und disseminiert), chronische Isospora-belli-Infektion (> 1 Monat), Kozidioidomykose (extrapulmonal oder disseminiert) • **Malignome**: – Kaposi-Sarkom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 584): hervorgerufen durch HHV8; häufig generalisierter Verlauf (auch pulmonal und gastrointestinal); DD: bazilläre Angiomatose durch Bartonella henselae – Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zelltyp: systemische NHL (Burkitt-Lymphom oder immunoblastisches Lymphom; assoziiert mit EBV-Reaktivierung), Primary-Effusion-Lymphome (Lymphome der Körperhöhlen wie Pleura, Perikard, Peritoneum; assoziiert mit HHV8), primär zerebrales Lymphom (assoziiert mit EBV-Reaktivierung) – invasives Zervixkarzinom und Analkarzinom: Assoziation mit onkogenen HPV (HPV16)

Abhängig von der T-Helferzellanzahl werden die Stadien A–C weiter unterteilt (normal: 650–1250/µl):
• A 1, B 1, C 1: T-Helferlymphozyten > 500/µl
• A2, B2, C 2: T-Helferlymphozyten: 200–499/µl
• A3, B3, C 3: T-Helferlymphozyten < 200/µl

den Antikörpern im Blut nachweisbar ist. Dadurch wird die diagnostische Lücke etwas verkürzt.

- **Bestätigungstest:** Als „**Bestätigungstest**" dient der **Western-Blot**, der Antikörper gegen verschiedene spezifische Virusproteine nachweist und damit **hochspezifisch** ist. Ein positives Ergebnis im Western-Blot sollte durch eine 2. Probe bestätigt werden (Ausschluss einer Probenverwechslung), erst dann darf dem Patienten das Ergebnis mitgeteilt werden.

MERKE Ein serologischer **HIV-Test** ist erst nach **mehreren Wochen** wirklich **aussagekräftig**. Solange benötigt der Körper, um genug Antikörper gegen das Virus zu bilden. Nach 8 Wochen werden etwa 80 % der Patienten korrekt erfasst, nach 12 Wochen bis zu 95 %.

Direkter Virusnachweis: Direkt kann das Virus mithilfe von Elektronenmikroskopie, Virusisolation und Nukleinsäurenachweis-Test (NAT) nachgewiesen werden. Die NAT kann Virusbestandteile mittels PCR bereits 10–15 Tage p. i. nachweisen (sehr teuer → keine Routinediagnostik). Ein negatives Ergebnis schließt eine stattgehabte Infektion allerdings nicht aus.

Virusquantifizierung: Sie erfolgt u. A. mittels PCR. Angegeben werden entweder Virusäquivalente/ml Plasma oder RNA-Kopien/ml Plasma. Mithilfe der Virusquantifizierung kann eine Aussage über die replikative Virusaktivität getroffen werden. Sie ermöglicht neben der Therapie- und Verlaufskontrolle auch eine prognostische Aussage (Nachweisgrenze: 20–50 Kopien/ml).

Bestimmung der CD 4-T-Helferlymphoyztenanzahl: Sie erfolgt durchflusszytometrisch. Der Normwert liegt für Erwachsene zwischen 650 und 1250 Zellen/µl. Die CD 4-

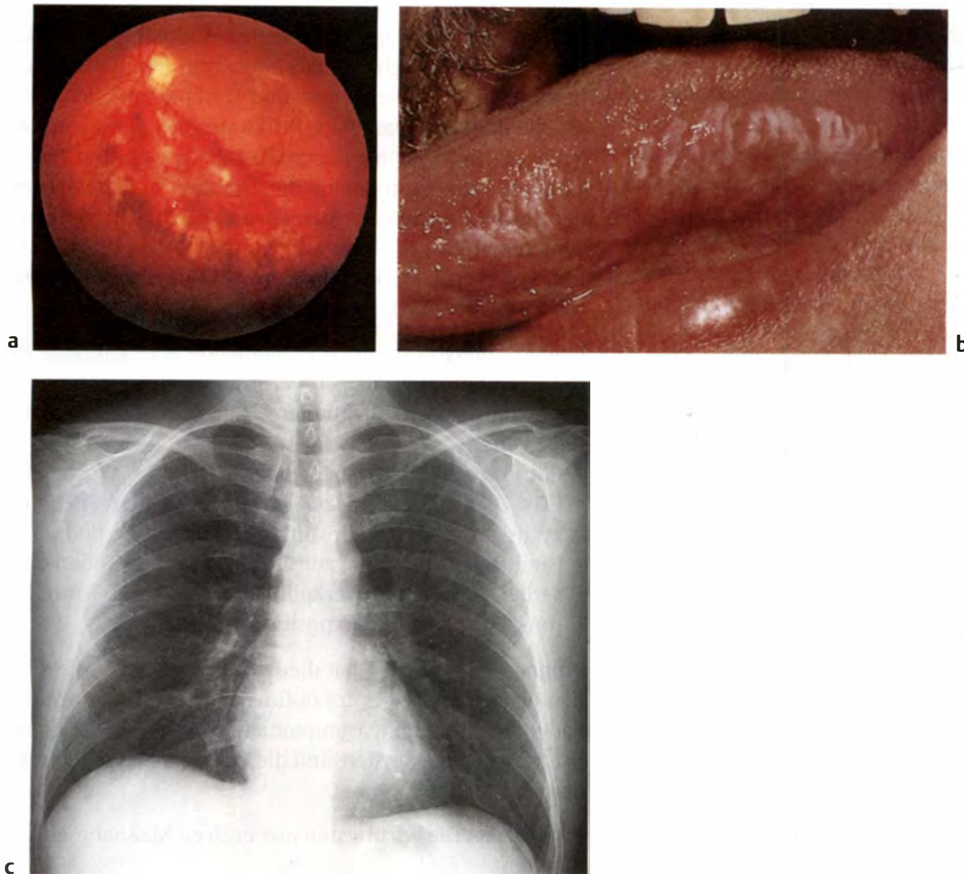


Abb. 4.4 **HIV-assoziierte bzw. AIDS-definierende Erkrankungen. a** Zytomegalie-Retinitis. Nekrosen und flächige Blutungen an der Netzhaut. **b** Orale Haarleukoplakie. Nichtabwischbare Beläge am lateralen Zungenrand mit gefurchter Oberfläche. Es handelt sich um keine präkanzeröse Läsion. **c** Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie. [a: aus Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011; b: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; c: aus Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Tab. 4.4 **Differenzialdiagnose der HIV-Infektion (stadienorientiert)**

Stadium	mögliche Differenzialdiagnose	wegweisende Untersuchungen
akutes retrovirales Syndrom	• Mononukleose • unspezifischer viraler Infekt • Arzneimittelexanthem	• EBV-Serologie • HIV-PCR • Arzneimittelanamnese
Lymphadenopathie-Syndrom	• Tuberkulose • maligne Lymphome	• Lymphknotenbiopsie
	• Toxoplasmose	• Toxoplasmose-Serologie
opportunistische Infektionen	• primärer (angeborener) Immundefekt	• Anamnese
	• sekundärer (erworbener) Immundefekt anderer Genese	• Ausschluss einer anderen ursächlichen Erkrankung wie immunsuppressive Therapie oder hämatologische Neoplasie

Zahl ist ein Bestandteil der CDC-Klassifikation und gibt Auskunft über das **Ausmaß** der **Immunschwäche.** Gemeinsam mit der Virusquantifizierung ist sie ein wichtiger Prognosemarker.

Genotypische HIV-Resistenzbestimmung: Sie sollte zu Beginn der Therapie oder bei Therapieversagen durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen: Tab. 4.4 zeigt die Differenzialdiagnosen einer HIV-Infektion.

Eine signifikante Erniedrigung der CD 4-T-Helferzellen (< 300/µl) ohne Nachweis einer HIV-Infektion spricht für die sog. **idiopathische CD 4-Lymphozytopenie (ICL)**, ein seltener Immundefekt.

Therapie: Bis dato gibt es **keine kurative Therapie.** Die **Indikation** zur Therapie wird kontrovers diskutiert. Empfohlen wird eine Therapie bei:

- Auftreten HIV-assoziierter Erkrankungen (CDC-Stadien B und C)
- < 350 T-Helferzellen/µl Plasma oder
- hoher Viruslast mit > 50000 RNA-Kopien/ml Plasma.

PHARMA

Antiretrovirale Therapie: Mitte der 90er-Jahre erfolgte mit Einführung der **highly active antiretroviral therapy (HAART)** eine Revolution in der Therapie der HIV-Infektion und AIDS. Die kombinierte Gabe von mindestens 3 Medikamenten mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus verfolgt das Ziel, die rasche Resistenzentwicklung des HI-Virus unter Monotherapie zu vermeiden. Die HAART muss lebenslang durchgeführt werden. Präferiert wird die Zusammenstellung von:
- 2 nukleosidischen bzw. nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) und
- 1 nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (z. B. Efavirenz oder Nevirapin) oder
- 1 geboosterten Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Fosamprenavir) oder
- 1 Integrase-Inhibitor (z. B. Raltegravir).

Fast alle PI wirken in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir stärker („Ritonavir-Boosterung").

Tab. 4.5 fasst häufig verwendete Medikamente in der HIV-Therapie zusammen.

Komplikationen: Im Rahmen der HAART werden häufig **metabolische Veränderungen** wie Lipatrophie (Schwund des Unterhautfettgewebes im Gesicht, Extremitäten und gluteal), Lipodystrophie (Umverteilung des Fettgewebes mit Anreicherung im Bereich des Abdomens und Nackens), pathologische Glukosetoleranz, manifester Diabetes mellitus sowie Hyper- und Dyslipidämie beobachtet, die das kardiovaskuläre Risiko steigern. Vor allem bei Patienten mit sehr niedrigen CD4-Zellzahlen und hoher Viruslast kann es zu Beginn der Therapie trotz Besserung der Abwehrlage zu einer paradoxen Verschlechterung der Symptomatik durch eine ausgeprägte Entzündungsreaktion kommen (sog. **immunrekonstitutionelles inflammatorisches Syndrom**).

Chemoprophylaxe: Eine entscheidende Therapiesäule ist die Chemoprophylaxe zur Verhütung schwerwiegender opportunistischen Infektionen. Hierzu gehören v. a. die Gabe von:
- Cotrimoxazol (480 mg/Tag oder 960 mg 3 × /Woche) bei CD4-Zellzahl < 200/µl zur Prophylaxe einer Pneumozystis-jirovecii- bzw. Toxoplasmose-Infektion und
- Isonidazid (für 1 Jahr) zur Prophylaxe einer Tuberkulose bei positivem Tuberkulinhauttest bzw. bei Interferon-γ-Test oder Tbc-Exposition.

Prognose: Die HAART hat die Prognose der HIV-Infektion deutlich verbessert. Unter optimaler Therapie können die Patienten jahrelang asymptomatisch bleiben. Prognostisch am bedeutsamsten sind die Viruslast und die Anzahl der CD4-Zellen.

Prophylaxe: Die wichtigsten präventiven Maßnahmen beinhalten:
- Aufklärung der Bevölkerung
- Meiden potenzieller Risikofaktoren (Promiskuität, Prostitution, i. v.-Drogenkonsum, Bluttransfusionen ohne gesicherte HIV-Testung)
- Benutzung von Kondomen (Safer Sex)
- korrekter beruflicher Umgang mit Blut und Blutprodukten (Schutzhandschuhe, verletzungssichere Kanülen und Instrumente, kein Zurückstecken benutzter Instrumente in die Verpackung, evtl. Mundschutz und Schutzbrille, sichere Entsorgung).

Nach einer **akzidentellen Nadelstichverletzung** sollte bei geringstem V. a. HIV-Infektion des Indexpatienten mit einer **antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe** begonnen werden. Aktuell existiert keine wirksame Möglichkeit der Vakzination.

Durch verschiedene präventive Maßnahmen kann das Risiko einer vertikalen Transmission von etwa 15–20 % auf < 2 % gesenkt werden (antiretrovirale Therapie der Schwangeren nach der 32. SSW, Tokolyse bei Eintritt der Wehen vor der 34. SSW, Sectio caesarea am wehenfreien Uterus in der 36. SSW, antiretrovirale Therapie des Neugeborenen 6 Wochen pp, Stillverzicht).

> **MERKE** Wird innerhalb von 2 h nach Nadelstichverletzung mit einer antiretroviralen Therapie begonnen, sinkt das Risiko einer HIV-Infektion um > 80 %.

Tab. 4.5 Häufig verwendete Medikamente in der HIV-Therapie

Substanzgruppe	Beispiele	Nebenwirkungen
nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	• Zidovudin	• Knochenmarkdepression
	• Stavudin	• Polyneuropathie
	• Lamivudin	• Kopfschmerzen, Übelkeit
	• Abacavir	• Hypersensivitätsreaktion
	• Didanosin	• Diarrhö, Pankreatitis, Interaktion mit Ribavirin und Tenofivir
nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI)	• Tenofovir	• Nephrotoxizität
nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	• Nevirapin	• Transaminasen ↑↑, fulminante Hepatitis
	• Efavirenz	• Exantheme, ZNS-Symptome, Transaminasen ↑
Proteaseinhibitoren (PI)	• Atazanavir	• Bilirubin ↑, Transaminasen ↑
	• Darunavir	• Exanthem, Diarrhö
	• Lopinavir	• Übelkeit, Diarrhö
	• Fosamprenavir	• Übelkeit, Diarrhö, Exanthem
	• Ritonavir	• Übelkeit, Diarrhö, Exanthem
Entry-Inhibitoren:		
• Korezeptor-Inhibitoren	• Maraviroc	• Kopfschmerzen, Exanthem, Hepatitis
• Fusionsinhibitoren	• Enfurvitid	• lokale Reaktion (Injektionsstelle), Hypersensivität
Integrase-Inhibitoren	• Raltegravir	• Diarrhö, Kopfschmerzen, Fieber

4.6 Infektiöse Mononukleose

Synonym: Pfeiffer'sches Drüsenfieber, Morbus Pfeiffer, Mononucleosis infectiosa, Studentenkrankheit, „kissing disease"

Erreger: Erreger ist das Epstein-Barr-Virus (EBV; s. Mikrobiologie S. C 655).

Epidemiologie, Übertragung und Inkubationszeit: Die Mononukleose ist weltweit verbreitet und tritt gehäuft im Frühjahr und Herbst auf. Sie wird meistens über **infizierten Speichel** (Küssen!), selten durch Bluttransfusionen oder Organtransplantationen übertragen. Es erkranken vorrangig **ältere Kinder** und **junge Erwachsene** mit Erkrankungsgipfel zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr. Die Durchseuchungsgrad beträgt bei den > 30-Jährigen nahezu 100 %. Die Inkubationszeit liegt zwischen 14 und 50 Tagen.

PATHO

Pathogenese: Das Virus gelangt über den Mundraum in den Körper und infiziert die **CD-21-positiven** („EBV-Rezeptor") **Epithelien** des Nasen-Rachen-Raums und gewebeinfiltrierende B-Lymphozyten. Die B-Lymphozyten werden durch das Virus **immortalisiert** und vermehren sich ungehemmt. Bei intaktem Immunsystem werden die meisten EBV-infizierten B-Lymphozyten eliminiert. Einige der virusbefallenen Zellen entgehen der immunologischen Abwehr und sind für die **lebenslange Viruspersistenz** (latente Infektion) verantwortlich.

MERKE Das EBV wird mit dem in Afrika auftretenden Burkitt-Lymphom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 609), der Haarzellleukoplakie bei AIDS-Patienten, dem Nasopharynxkarzinom (s. HNO S. B 746) und verschiedenen B-Zell-Lymphomen bei Immunsuppression (v. a. HIV) in Verbindung gebracht.

Klinik: In den meisten Fällen verläuft eine EBV-Infektion **asymptomatisch**. Typisch für die **symptomatische Mononukleose** ist die **fieberhafte Pharyngitis**, die mit Kopf-, Rachen- und Gliederschmerzen und einer zervikalen Lymphadenopathie einhergeht. Die Patienten entwickeln eine diphtherieähnliche Tonsillitis mit schmutzig-grauen **Belägen**, die nicht auf die Tonsillenumgebung übergreifen (**Abb. 4.5**). Nicht selten werden eine ausgeprägte **Hepatosplenomegalie** mit Ikterus und eine **generalisierte Lymphknotenschwellung** (erbsen- bis kirschgroß, derb, beweglich, wenig schmerzhaft) beobachtet. Wenn die Erkrankung maximal ausgeprägt ist, kann sich das sog. Hoagland-Syndrom mit Behinderung der Nasenatmung, periorbitalem Ödem und geschwollenen Oberlidern entwickeln. Die Rekonvaleszenzphase kann häufig über Wochen andauern und mit ausgeprägtem Schwächegefühl einhergehen.

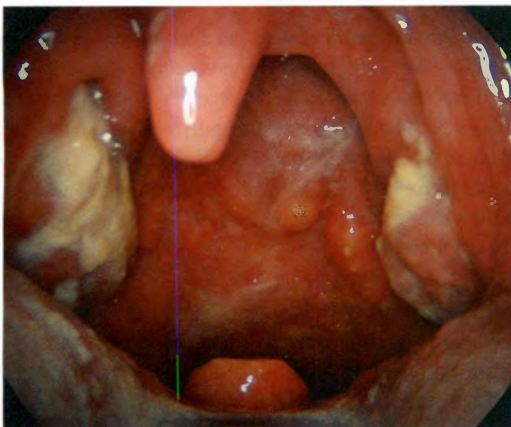
Sehr selten entsteht durch anhaltende Virusreplikation eine **chronische Mononukleose** mit Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Lymphadenopathie, Hepatitis und Zytopenie.

Komplikationen: Komplikationen sind selten. Beobachtet werden:

- autoimmunhämolytische Anämie und Thrombozytopenie
- Beteiligung innerer Organe: Hepatitis, Myokarditis, Nephritis, interstitielle Pneumonie, lymphozytäre Meningoenzephalitis
- Milzruptur infolge Splenomegalie
- Guillain-Barré-Syndrom
- Purtilo-Syndrom: Die Patienten können aufgrund einer X-chromosomal-rezessiv vererbten Immundefizienz keine Antikörper gegen das Kapsidantigen des EBV bilden → Selbstzerstörung des Immunsystems, häufig letal (= genetisch bedingtes Hämophagozytosesyndrom).

Mit einer EBV-Infektion sind auch bestimmte Tumorerkrankungen assoziiert:

- Nasopharynxkarzinom (s. HNO S. B 746)
- Morbus Hodgkin (s. Neoplastische Erkrankungen S. 598)
- Burkitt-Lymphom (s. Neoplastische Erkrankungen S. 609)
- lymphoproliferative B-Zell-Lymphome.



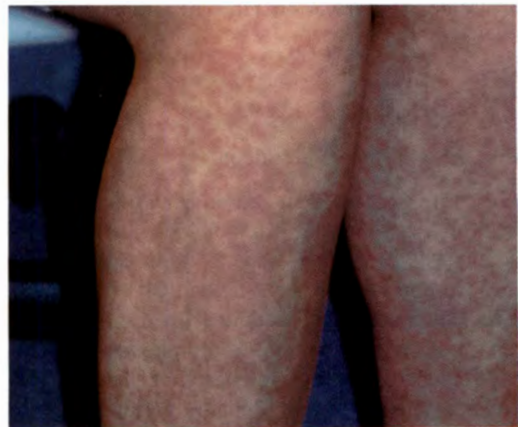


Abb. 4.5 **Mononucleosis infectiosa.** **a** Tonsillitis mit schmutzig-grauen Belägen. **b** Exanthem nach Ampicillin-Gabe. [aus: Behrbohm et al., Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

Diagnostik: In der **klinischen Untersuchung** zeigen sich vergrößerte zervikale, Kieferwinkel-, axilläre und inguinale Lymphknoten. Oft besteht auch eine Hepatosplenomegalie. Die Tonsillen sind hochrot, geschwollen und weisen die typischen Beläge auf.

Das **Blutbild** zeigt zunächst eine Leukopenie, danach eine **Leukozytose** mit hohem Anteil **mononukleärer Zellen** (bis zu 80%). Typisch ist der Nachweis atypischer, sehr großer T-Lymphozyten (sog. **Virozyten** bzw. **Pfeiffer-Zellen**) mit einer basophilen Vakuole im Zytoplasma und einem exzentrisch lokalisierten, unterteilten Zellkern. Die Diagnose der akuten Mononukleose wird mittels ELISA durch den Nachweis **virusspezifischer IgM-Antikörper** gesichert, die sich gegen das **virale Capsid-Antigen** (anti-VCA) richten. Der Nachweis von EBNA1-IgG-Antikörpern beweist eine durchgemachte Infektion.

Darüber hinaus sollte man eine Oberbauchsonografie durchführen und ein EKG anfertigen.

PATHO

Histologisch erkennt man eine sog. **bunte Pulpahyperplasie** mit einer Vermehrung von Lymphknoten, Rasen von Blasten und Nekrosen.

Mit dem **Mononukleoseschnelltest** (Paul-Bunell-Test) werden heterophile Antikörper nachgewiesen, die Erythrozyten agglutinieren. Da Sensitivität und Spezifität eher gering sind, hat er seinen früheren Stellenwert in der Diagnostik der infektiösen Mononukleose verloren.

Differenzialdiagnosen:
- **Listeriose** (S. 509): insbesondere bei Monozytose im BB und negativer EBV-Serologie bedenken
- **Angina Plaut-Vincenti** (s. HNO S. B 748): meist einseitig, grau-weiße Beläge, später nekrotisch und schmierige Pseudomembranen (Foetor ex ore)
- **Diphtherie** (S. 502): Klinik, bakteriologischer Nachweis.

Therapie: Da keine spezifische Therapie existiert, steht die **körperliche Schonung** (evtl. Gabe von Paracetamol zur Fiebersenkung) im Vordergrund.

MERKE Bei Gabe von **Penicillinen** und **Aminopenicillinen** kann sich ein allergisches **Exanthem** bilden.

Prognose: Ohne Komplikationen gut. Schwere Verläufe sind bei Patienten mit zellulärem Immundefekt oder nach Transplantationen zu erwarten. Eine chronische Infektion ist sehr selten.

4.7 Influenza

Synonym: „echte" Grippe, Virusgrippe

Erreger: Die Influenzaerreger gehören zur Gruppe der Orthomyxoviren (RNA-Viren; s. Mikrobiologie S. C 645). Humanmedizinische Bedeutung haben v. a. die **Serotypen A** und **B**. Sie werden anhand ihrer beiden Oberflächenglykoproteine **Hämagglutinin** (zuständig für die Anheftung der Viren an die Wirtszelle) und **Neuraminidase** (zuständig für Virusfreisetzung aus infizierten Zellen) in verschiedene Subtypen unterteilt. Benannt werden die Subtypen nach Typ, Fundort, laufender Nummer, Jahreszahl und Antigenformel (H/N), z. B. Influenza A/Moscow/10/99 (H3/N2).

Epidemiologie: Influenza A und B sind weltweit verbreitet und treten in Epidemien oder Pandemien auf beiden Erdhemisphären zeitversetzt auf (jeweils in der kälteren Jahreszeit). Abwehrgeschwächte und ältere Menschen sind besonders gefährdet, an einer Influenza zu sterben.
- **Influenza A** ist die **häufigste Ursache** von **Epi-** und **Pandemien**. Das Virus ist sowohl **human-** als auch **tierpathogen** (Vogel- und Schweinegrippe). Beim Menschen wird die Influenza derzeit durch die beiden Subtypen H1N1 und H3N2 ausgelöst. Für die Vogelgrippe ist der Subtyp H5N1 verantwortlich, die Schweinegrippe wird durch den Subtyp H1N1 verursacht.
- **Influenza B** tritt besonders bei Kindern und Jugendlichen auf und ist durch einen milden Verlauf gekennzeichnet. Influenza-B-Viren besitzen kein Tierreservoir.
- Influenza C tritt nur sporadisch auf und hat in der Praxis keine Bedeutung.

Antigenvariabilität: Das Influenzavirus zeichnet sich durch eine ausgeprägte Antigenvariabilität aus:
- **Antigendrift:** Influenzaviren können ihr Genom durch **Punktmutationen** ständig verändern. Hierdurch entstehen immer neue Virusvarianten, die für die alle 2–3 Jahre auftretenden **Epidemien** verantwortlich sind. Die Immunität gegen das Influenzavirus wird v. a. durch neutralisierende Antikörper gegen das Hämagglutinin bestimmt. Punktmutationen in diesem Bereich führen zu neuen Oberflächenvarianten, gegen die die bereits gebildeten Antikörper bzw. der „alte" Impfstoff nur vermindert wirksam sind (→ Risiko einer erneuten Infektion).
- **Antigenshift:** Die Hämagglutinin- und Neuraminidase-Antigene sind auf verschiedenen RNS-Molekülen kodiert. Infiziert sich ein Wirt gleichzeitig mit einem human- und tierpathogenen Influenza-A-Virus (→ Doppelinfektion), kann es zu einem Austausch ganzer RNA-Segmente zwischen den Viren kommen (= **genetisches Reassortment**). Hierdurch entstehen neue Virussubtypen mit einem völlig neuen Hämagglutinin, die zu gefährlichen **Pandemien** führen können.

MERKE Die **Antigendrift** wird bei **allen Influenzaviren** beobachtet. Die Antigenzusammensetzung der Impfstoffe wird daher jedes Jahr an die aktuellen Epidemiestämme angepasst. Das Phänomen des **Antigenshifts** wird nur bei der **Influenza A** beobachtet, da Influenza B-Viren kein Tierreservoir besitzen. Es ist für die gefährlichen Pandemien verantwortlich, die in Zeitabständen von 10–40 Jahren auftreten (z. B. spanische Grippe).

Übertragung und Pathogenese: Die Übertragung erfolgt überwiegend **aerogen** als **Tröpfcheninfektion**. Durch den hohen Kontagiositätsindex und die kurze Inkubationszeit (1–4 Tage) verbreitet sich das Virus enorm schnell. **Infektiösität** besteht v. a. kurz vor und bis zu 1 Woche nach der Erkrankung.

MERKE Die **aviäre Grippe** kann bei engem Kontakt vom Vogel auf den Menschen übertragen werden. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist derzeit nicht möglich.

PATHO

Um in die Wirtszelle (respiratorisches Flimmer- und Zylinderepithel) eindringen zu können, muss das Hämagglutinin enzymatisch gespalten werden (z. B. durch Proteasen von Bakterien, v. a. Staphylokokken und Streptokokken). Daher sind **bakterielle Infektionen** der Atemwege **wegbahnend** für die Infektion mit dem Influenzavirus. Influenzaviren wirken zytotoxisch auf das respiratorische Epithel.

Klinik:

Erwachsene: Bei ca. **50 %** der Patienten manifestiert sich die Influenza als **komplikationslose** oder **leichte Erkältung**. Die andere Hälfte entwickelt die **klassischen Symptome** der **„echten Grippe"**:

- abrupter Krankheitsbeginn mit Fieberkontinua über 2–3 Tage (> 38,5 °C), Frösteln und starkem Krankheitsgefühl
- Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Konjunktivitis
- Tracheobronchitis mit trockenem Husten, spärlich-zähem Auswurf, der gelegentlich leicht blutig tingiert ist, Halsschmerzen und Heiserkeit
- Kreislaufschwäche mit Schwindel und orthostatischer Hypotonie
- gelegentlich gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Diarrhö.

Die Symptome klingen nach 3–5 Tagen ab, das Allgemeinbefinden ist aber nicht selten länger beeinträchtigt.

MERKE Die Fieberkurve ist i. d. R. eingipflig mit einem Kontinuum über 2–3 Tage. Ein 2. Fieberanstieg signalisiert eine bakterielle Sekundärinfektion.

Kinder: Bei Klein- und Schulkindern manifestiert sich die Influenza häufig als Laryngotracheobronchitis, bei Säuglingen als Bronchiolitis bzw. obstruktive Tracheobronchitis (s. Pädiatrie S. B 554).

Komplikationen: Komplikationsreiche Verläufe treten v. a. bei abwehrgeschwächten Patienten, älteren Personen (> 65 Jahre) mit Vorerkrankungen, Kleinkindern und Schwangeren auf. Die häufigste Komplikation ist die Entwicklung einer **sekundär-bakteriellen Bronchopneumonie**, am häufigsten durch eine Superinfektion mit Pneumokokken, Staphylococcus aureus oder Haemophilus influenza. Dabei entwickeln sich nach kurzfristiger Beschwerdebesserung ein zunehmender Husten mit eitrigem Sputum und ein neuerlicher Fieberanstieg. Die Letalität ist hoch (10–40 %). Weitere Komplikationen sind:

- primär-hämorrhagische Influenzapneumonie (selten, aber oft letal): Influenzaviren können Blutkapillaren zerstören, sodass Blut in die Alveolen einströmt. Die Lungenbläschen kollabieren und/oder organisieren sich hyalin um. Durch den extrem beeinträchtigten Gasaustausch kann es innerhalb von Tagen zum Tod durch Lungenversagen kommen.
- interstitielle Grippepneumonie
- Pleuritis
- Exazerbation eines Asthma bronchiale
- Myo- und/oder Perikarditis (evtl. mit plötzlichem Tod)
- Meningoenzephalitis
- bei Kindern: Otitis media (s. HNO S. B 785), Pseudokrupp, s. HNO S. B 757), Purpura Schönlein-Henoch (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 472).

Diagnostik: Wegweisend sind i. d. R. die **typischen klinischen Symptome** in Zusammenhang mit einer bekannten Influenza-Epidemie. Ein **Erregernachweis** ist nur bei schweren Verläufen und aus epidemiologischen Gründen indiziert. Hierfür eignet sich der Antigenschnelltest (Influenza A/B) aus Nasen-, Rachen- und Alveolarsekret durch Immunfluoreszenz oder ELISA-Technik (hochspezifisch, Sensitivität: 75 %).

Antikörpernachweise (z. B. KBR, HAH-Test) besitzen in der Akutdiagnostik keine Bedeutung, da sie erst 2–3 Wochen p. i. positiv werden. Sie sind v. a. aus epidemiologischen Gründen bedeutsam. Beweisend ist der 4-fache Titeranstieg im Abstand von 1–2 Wochen.

Differenzialdiagnosen:

- **akute respiratorische Infektionen** (ARI) bzw. **„common cold"**: Sie verlaufen meist milder (subfebrile Temperaturen, leichterer Krankheitsverlauf) und werden in erster Linie durch Rhinoviren (40 %), Adeno- und Coronaviren, Parainfluenza- sowie RS-Viren verursacht. Gehen diese Erkrankungen mit einer ausgeprägten Influenza-Symptomatik einher, werden sie auch als „influenza like illness" (ILI) bezeichnet.
- **Pneumonien** anderer Genese (s. Atmungssystem S. 173): Ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal bakterieller Pneumonien sind das **eitrige Sputum** und der Nachweis von Bakterien in der Gramfärbung.
- **Pertussis** (s. Pädiatrie S. B 533).

Therapie: Die Therapie ist in der Mehrzahl der Fälle rein **symptomatisch**:

- ausreichende Flüssigkeitssubstitution, bei Fieber evtl. Fiebersenkung (Wadenwickel, Paracetamol). **Cave:** kein ASS bei Kindern wegen Gefahr des Reye-Syndroms (s. Pädiatrie S. B 565)
- bei V. a. bakterielle Superinfektion: Antibiose (z. B. Makrolide)
- bei schwerem Verlauf oder Abwehrschwäche: evtl. Immunglobuline i. v.
- bei bettlägrigen Patienten: Thromboembolieprophylaxe.

Bei **Influenza A** und **B** kann der Krankheitsverlauf durch eine **antivirale Therapie** günstig beeinflusst werden. Sie ist allerdings teuer und nebenwirkungsreich.

PHARMA

- **Neuraminidasehemmer** wie Zanamivir oder Oseltamivir verhindern die Freisetzung von Influenzaviren aus den infizierten Zellen, sodass keine neuen Zellen infiziert werden können. Bei Therapiebeginn innerhalb der

ersten 48 h sind sie in der Lage, Komplikationen und schwere Verläufe um bis zu 50 % zu verhindern.

- **Amantadin** und **Rimantadin** sind spezifisch für die antivirale Therapie der **Influenza A** geeignet. Sie verhindern das Eindringen des Virus in die Wirtszelle (sog. „uncoating"). Bei rechtzeitigem Therapiebeginn (innerhalb der ersten 48 h nach Symptombeginn) können sie die respiratorischen und systemischen Symptome um ca. 50 % reduzieren. Problematisch sind die fehlende Wirksamkeit gegenüber Influenza-B-Viren und die rasche Selektion resistenter Viren unter der Therapie.

MERKE Entscheidend für den Erfolg der Chemotherapie ist der **frühzeitige Behandlungsbeginn** (innerhalb von 24–48 h nach Symptombeginn), da die eingesetzten Substanzen (Neuraminidase-Hemmer und Amantadin) in die Virusvermehrung eingreifen, die mit dem Einsetzen der klinischen Symptome ihren Höhepunkt erreicht.

Prognose: Jährlich sterben weltweit ca. 1 Mio. Menschen an Influenza; bei Pandemien ein Vielfaches davon, besonders gefährdet sind Risikopatienten. Bei der aviären Influenza liegt die Letalität bei ca. 50%.

Prophylaxe: Wichtigste Maßnahme ist die **jährliche (!) aktive Immunisierung** mit einem gemäß den WHO-Empfehlungen zusammengesetzten Totimpfstoff (→ Antigendrift, S. 536). Die Impfung führt bei Personen < 65 Jahren zu einer 70 %igen Schutzrate. Bei Menschen > 60 Jahre wird die Letalitätsrate durch Influenza um 50 %(!) gesenkt. Die **regelmäßige Schutzimpfung** wird empfohlen für:

- Angestellte im Gesundheitswesen sowie Personen in Einrichtungen mit häufigem Publikumsverkehr
- Patienten > 60 Jahre sowie Patienten, die aufgrund einer Grunderkrankung (z. B. chronische Herz-Kreislauf- oder Atemwegserkrankung, Immunschwäche) erhöht gefährdet sind
- Patienten mit neurologischen Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose) und infektionsbedingter Auslösung neuerlicher Schübe
- Schwangere ab dem 2. Trimenon (bei Risikopatientinnen mit Grunderkrankung bereits im 1. Trimenon).

Während oder vor einer absehbaren Epidemie sollte sich die gesamte Bevölkerung gegen Influenza impfen lassen. Kontraindikationen sind akut fieberhafte Infekte und eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Hühnereiweiß. Während einer Epidemie sollten erkrankte Patienten darüber hinaus konsequent von anderen Patienten getrennt werden, z. B. durch ein getrenntes Warte- oder Untersuchungszimmer. Personen, die Influenzakranke pflegen, sollten insbesondere auf eine gründliche Händedesinfektion achten.

PHARMA Bei Ausbruch einer Influenzaepidemie kann Oseltamivir zur Prophylaxe angewandt werden.

Für die Prophylaxe der aviären Influenza sollte der Kontakt mit verdächtigen (lebenden oder toten) Vögeln/Geflügel gemieden und entsprechende Seuchenbekämpfungsmaßnahmen eingeleitet werden.

4.8 Papillomaviren-Infektion

Die humanen Papillomaviren (HPV) sind eine Gruppe von über 80 DNA-Viren (s. Mikrobiologie S. C 652), die verschiedene Warzen hervorrufen können. Einige Virustypen haben onkogenes Potenzial (low risk bzw. high-risk). Hier wird nur die genitale HPV-Infektion besprochen, die eine sehr häufige sexuell übertragbare Erkrankung darstellt. Für Näheres zu den Krankheitsbildern wie Verrucae vulgares, planae juveniles oder plantares und deren Therapie s. Dermatologie S. B 691.

Erreger: Erreger genitaler HPV-Infektionen sind die **humanen Papillomaviren** vom **anogenitalen Typ**. Sie werden anhand ihres Tropismus und onkogenen Potenzials eingeteilt (**Tab. 4.6**).

MERKE HPV zeichnen sich durch ihre hohe Rezidivquote und ihr onkogenes Potenzial aus.

Epidemiologie: HPV-Infektionen zählen zu den **häufigsten STI** weltweit. Die Mehrzahl der Infektionen vom anogenitalen Typ findet in der **Pubertät** sowie dem **frühen Erwachsenalter** mit Aufnahme der sexuellen Aktivität statt. Da latente Infektionen in 60–90 % der Fälle im Verlauf von 18 Monaten spontan remittieren, nimmt die Prävalenz mit zunehmendem Alter der Patienten ab.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Kontagiosität der HP-Viren ist hoch. Voraussetzung für die Übertragung sind neben dem Kontakt zu infektiösen Läsionen ein feuchtwarmes Milieu und Mazerationen der Haut- und Schleimhäute. Die Transmission erfolgt v. a. durch **Schmierinfektion** (meistens über sexuelle Kontakte). Der wichtigste unabhängige Risikofaktor ist die Anzahl der Sexualpartner während des Lebens. Die Zirkumzision des Mannes scheint protektiv zu wirken. HP-Viren können auch **peripartal** übertragen werden und beim Neugeborenen anogenitale Warzen und Larynxpapillome hervorrufen (s. Pädiatrie S. B 491). Spätere kindliche Infektionen mit HPV sollten an einen sexuellen Missbrauch denken lassen. Die **Inkubationszeit** kann Wochen bis Monate betragen.

PATHO **Pathogenese:** HPV replizieren sich in den Epithelzellen und führen zu einer Epithelproliferation. Im Stratum granulosum bilden sich große vakuolisierte Zellen (sog. Koilozyten), von denen die Warzenbildung ausgeht. Durch funktionelle Inaktivierung von Apoptoseinduktoren (z. B. p53, Zykline, p27 und das Produkt des Retinoblastomgens) induzieren sie die **Immortalisierung** der befallenen

Tab. 4.6 Klassifikation der humanen Papillomaviren

Tropismus	onkogenes Potenzial
mukokutan anogenital	low risk: 6, 11, 40, 42, 44, 54, 61 high Risk: **16**, **18**, 31, 33, 35, 45, 56, 58



Abb. 4.6 Condylomata acuminata des Penis. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Zellen. Das unterschiedliche onkogene Potenzial wird darauf zurückgeführt, dass manche Viren p53 mit höherer Affinität binden und inaktivieren können.

Klinik und Verlauf: Die Infektion verläuft häufig subklinisch. Klassisches Leitsymptom sind **anogenitale Warzen** (Kondylome).

- **Condylomata acuminata** (Synonyme: Feig-, Feuchtwarzen, spitze Kondylome) werden v. a. durch die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 hervorgerufen. Prädilektionsstellen sind die kleinen Labien, der Introitus vaginae bzw. der Sulcus coronarius, das innere Präputialblatt und der Anus (**Abb. 4.6**). Die Warzen sind stecknadelkopfgroß, rötlich, grau-bräunlich oder weißlich und wachsen einzeln oder beetartig. Sie neigen zu Multilokalität.
- **Condylomata plana** werden v. a. durch die HPV-Typen 16, 18, 31 und 33 ausgelöst. Die rot-braunen, linsengroßen, flachen, samtartigen Papeln finden sich häufig bei jungen Erwachsenen. Prädilektionsstellen sind Glans penis, große und kleine Labien und die Zervix.

Ein Drittel der Kondylome heilt spontan aus. **Rezidive** sind aber **häufig** (20–70 % innerhalb von 6 Monaten).

Komplikationen:

- bakterielle und mykotische **Superinfektion**
- destruierend wachsende **Condylomata gigantea** (Buschke-Löwenstein-Tumor)
- **intraepitheliale Neoplasien** (v. a. HPV 16): entsprechend ihrer Lokalisation als vulväre (VIN), vaginale (VAIN), zervikale (CIN), perianale (PAIN), anale (AIN) oder penile intraepitheliale Neoplasie (PIN) bezeichnet
- **bowenoide Papulose:** makulopapulöse, rosafarbene, gräuliche, weißliche oder bräunliche Veränderung der Haut der Vulva, des Penis oder der Perianalregion entsprechend einer schweren intraepithelialen Neoplasie (Grad 3)
- **Morbus Bowen:** schwere intraepitheliale Neoplasie (Grad 3) der verhornten Haut der Vulva, des Penis, der perianalen Haut, des Perineums und der Pubesregion
- **Erythroplasia Queyrat:** schwere intraepitheliale Neoplasie (Grad 3) der kleinen Schamlippen, des Vestibulum vaginae, der Vorhaut und der Glans penis sowie des Analkanals
- **maligne Entartung:** (Anal-)Zervixkarzinom (v. a. HPV 16 und 18).

Diagnostik: Meistens kann die Diagnose aufgrund der typischen Morphologie der Läsionen bereits **klinisch** gestellt werden. Der **direkte Erregernachweis** (Nachweis gruppenspezifischer Antigene) ist mithilfe immunhistochemischer Verfahren möglich (kein Routineverfahren). Ergänzend können zytologische Verfahren wie der PAP-Test zum Dysplasienachweis (s. Gynäkologie S. B314) und DNA-Amplifikationsmethoden zur Differenzierung zwischen Viren mit niedrigem bzw. hohem onkogenen Potenzial eingesetzt werden.

Klinische Pathologie:

- **Condylomata acuminata:** Nachweis von perinukleären Vakuolen in den Stachel- und Körnerzellen der Epidermis (Koilozyten) und vermehrt dilatierte, z. T. ektatische Gefäße im Korium
- **intraepitheliale Neoplasien:** parakeratose und atypische Keratinozyten in allen Schichten oberhalb der Basalmembran des meist verdickten Plattenepithels bzw. der Epidermis
- **invasive Stachelzellneoplasien:** atypische Keratinozyten in Nestform oder als Einzelzellen unterhalb der Basalmembran.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht möglich.

Bei **kleinen Warzen** kann eine medikamentöse Behandlung erwogen werden. Zur Verfügung stehen:

- Podophyllotoxin-Lösung (oder -Creme)
- Imiquimod-Creme oder
- Trichloressigsäure-Lösung (nur durch den Arzt).

Zur Behandlung **größerer Kondylome** kommen Kryotherapie, Elektrotherapie, Kürettage bzw. CO_2-Lasertherapie evtl. in Kombination mit Interferon-β-Gel zum Einsatz. HP-Viren persistieren trotz Therapie latent im Gewebe und können zum erneuten Auftreten sichtbarer Läsionen führen.

Prophylaxe:

Primärprävention:

- **Kondome:** Ähnlich wie bei HSV-2 sind Kondome hinsichtlich HPV nur mäßig effizient, allerdings unterstützt die konsequente Benutzung von Präservativen die Genesung HPV-infizierter Frauen.
- **Impfung:** 70 % aller Zervixkarzinome werden durch HPV 16 und 18, 90 % aller Kondylome durch HPV 6 und 11 hervorgerufen. Aktuell existieren 2 Impfstoffe: Gardasil® (HPV 6, 11, 16, 18) und Cervarix® (HPV 16, 18). Sie enthalten synthetische Viruskapside (virus like particles, VLPs) ohne onkogenes und infektiöses Potenzial. Seit März 2007 empfiehlt die STIKO die Impfung aller Mädchen im Alter von 12–17 Jahren. Die Impfung mit 3 Dosen sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr ab-

PATHO

PHARMA

geschlossen sein. Virginität ist aber keine Voraussetzung für die Impfung.

Sekundärprävention: Frauen haben nach Vollendung des 20. Lebensjahres einmal jährlich Anspruch auf eine **Gebärmutterhalskrebs-Vorsorgeuntersuchung** (Untersuchung, Probenentnahme von der Portiooberfläche und der Zervix und Zytologie).

4.9 Tollwut

Synonym: Rabies, Lyssa

Erreger: Erreger der Tollwut ist das **neurotrope Rabiesvirus** (s. Mikrobiologie S. C 647). Man unterscheidet folgende Formen:

- silvatische Tollwut: Erregerreservoir wild lebende Tiere wie Füchse oder Wölfe
- urbane Tollwut: Erregerreservoir (streunende) Haustiere
- Fledermaustollwut.

Epidemiologie Die Tollwut ist mit Ausnahme einiger Inselstaaten (Großbritannien, Irland, Japan) eine weltweit verbreitete Zoonose. Hohe Prävalenzen werden in Indien und Südostasien berichtet.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Krankheit wird meistens über den **Speichel infizierter Tiere** (Biss, Belecken von Hautwunden), seltener aerogen (Fledermauskot) oder durch orale Aufnahme kontaminierten Fleisches übertragen. Über eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist in Zusammenhang mit Hornhauttransplantaten berichtet worden. Die Infektiosität ist gering (bzw. abhängig von der Menge des inokulierten Materials); nur etwa 20 % der Infizierten erkranken. Die **Inkubationszeit** ist variabel (wenige Tage bis mehrere Monate) und hängt entscheidend von der **Lokalisation** des **Bisses** und der **Tiefe** der **Wunde** ab. Je näher der Biss am Kopf (ZNS) liegt und je tiefer die Wunde, desto kürzer die Inkubationszeit.

PATHO

Pathogenese: Nach der Infektion repliziert sich das Virus am Ort der Eintrittsstelle in Muskulatur und Bindegewebe (ca. 3 Tage). Anschließend wandert es zentripetal über nichtmyelinisierte Axone sensibler und motorischer Neurone (ca. 3 mm/h) in die Spinalganglien. Von dort breitet es sich unter dem klinischen Bild einer rapid-progressiven Enzephalitis im ZNS (v. a. Hypothalamus) aus. Nach der Verbreitung im ZNS gelangt es zentrifugal durch axonale Streuung in die peripheren Organe. Die Symptome werden durch die Bindung des Virus an die Acetylcholinrezeptoren ausgelöst (Störung der neuronalen Funktion durch Inhibition der Neurotransmittersynthese). Das Virus findet sich in Speichel, Tränenflüssigkeit, Haut und Liquor.

Klinik: Die Tollwut verläuft typischerweise in 3 Stadien.

MERKE Es gibt keine Warnsymptome! Mit Beginn der ersten Krankheitssymptome ist die Tollwut manifest und **führt unweigerlich zum Tod**.

- **Prodromalstadium** (ca. 1–4 Tage): lokale Schmerzen bzw. Parästhesien an der Bissstelle und unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz.
- **Exzitations**- bzw. **enzephalitisches Stadium** („rasende Wut"): hyperaktive halluzinatorische Phase mit motorischer Unruhe, Hypersalivation, Verwirrtheit, fibrillären Muskelzuckungen, Schlund- und Larynxspasmen, die v. a. im Rahmen einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber optischen Reizen, Luftbewegungen (Aerophobie), Lärm und Wasser (Hydrophobie) provoziert werden können.
- **paralytisches Stadium** („stille Wut"): die aufsteigende Paralyse (schlaffe und zentrale Atemlähmung) und das Kreislaufversagen führen innerhalb von 1–3 Wochen zum Exitus.

MERKE Typisch für die Tollwut ist die Unfähigkeit, trotz quälenden Durstes Wasser zu trinken (**Hydrophobie**).

Diagnostik: Wird die Diagnose gestellt, ist es zu spät! Entscheidend ist eine **gründliche Anamnese** (Tierbisse und Tierkontakt, Auslandsaufenthalte, Höhlenbesuche) und – wenn möglich – die **Beobachtung** des **verdächtigten Tieres** durch einen Tierarzt (Ausschluss einer Tollwutinfektion). Erkrankt ein Tier nicht innerhalb von 10 Tagen, ist es gesund. Die **Virusisolierung** in Hirngewebe, Speichel, Liquor, Urin oder Hautbiopsaten infizierter Tiere kann den Verdacht bestätigen oder ausschließen. Beim **infizierten Menschen** gelingt der **direkte Virusnachweis** aus Speichel, Urin oder Liquor in Zellkulturen mittels Immunfluoreszenz oder durch RT-PCR. Serologische Tests spielen keine Rolle, da die Serokonversion bei Nichtimmunisierten erst ab der 2. Krankheitswoche erfolgt.

PATHO

Post mortem kann die Diagnose **histologisch** (sog. **Negri-Körperchen** = zytoplasmatische Zelleinschlüsse) gestellt werden.

Differenzialdiagnosen: Ausgeschlossen werden müssen:

- Intoxikationen
- Virusenzephalitiden
- Tetanus
- Poliomyelitis
- Guillain-Barré-Syndrom.

Therapie: Es gibt keine spezifische kausale Therapie der manifesten Tollwut. Die wichtigste Maßnahme nach einer potenziellen Exposition ist die **Postexpositionsprophylaxe**, die **innerhalb von 72 h** nach dem Biss erfolgen muss. Zunächst muss die Bissstelle sorgfältig gereinigt werden (Wundversorgung, Desinfektion). Anschließend wird eine **Simultanimpfung** durchgeführt: Die Patienten erhalten üblicherweise an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 eine **aktive Impfung** mit dem **Tollwutimpfstoff**. Am Tag 0 wird zusätzlich eine einmalige **passive Immunisierung** mit Hyperimmunglobulin durchgeführt, das jeweils zur Hälfte i. m. und um die Eintrittsstelle herum appliziert wird.

MERKE Bei den Patienten muss immer auch der **Tetanusimmunstatus** überprüft und ggf. aufgefrischt werden (S. 518).

Die Versorgung bei **ausgebrochener Tollwut** ist **rein symptomatisch-supportiv** unter intensivmedizinischer Betreuung (Intubation und Beatmung, Hirnödembehandlung, Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzierung, Sedierung).

Prognose: Die einmal ausgebrochene Tollwut verläuft praktisch immer letal. Erfolgt die postexpositionelle Simultanimpfung während der Inkubationszeit, kann der Ausbruch der Krankheit verhindert werden.

Prophylaxe: Eine **präexpositionelle Tollwutimpfung** mit einem Totimpfstoff ist nach den Empfehlungen der STIKO bei entsprechenden Reisen (z. B. Trekkingtouren in Regionen mit hoher Tollwutgefährdung) und gefährdeten Personengruppen (z. B. Tierärzte, Jäger, Forst- und Laborpersonal, Kontakt zu Fledermäusen) indiziert.

Eine **postexpositionelle Prophylaxe** ist dann angezeigt, wenn Kontakt zu einem tollwutverdächtigen bzw. einem tollwütigen Tier bestanden hat. Bei Kontakt über nicht blutende, oberflächliche Hautabschürfungen, Kratzer, Lecken oder Knabbern an der **nicht intakten Haut** ist eine **Schutzimpfung** mit dem Tollwutimpfstoff empfohlen. Eine postexpositionelle Immunisierung nach einem **Biss** erfolgt wie oben unter Therapie beschrieben. Berühren oder Füttern von Tieren bzw. Belecken der intakten Haut erfordert keine prophylaktischen Maßnahmen.

4.10 Virale Gastroenteritiden

Erreger: Die häufigsten Auslöser viraler Gastroenteritiden sind **Rota-** (s. Mikrobiologie S. C 651), **Noro-** (s. Mikrobiologie S. C 643) und **enteropathogene Adenoviren** (Serovare ab Nr. 40; s. Mikrobiologie S. C 652). Astro- und Coronaviren spielen v. a. bei AIDS-Patienten eine Rolle. Enterovirusinfektionen (s. Pädiatrie S. B 489) führen nur selten (v. a. ECHO-Viren) zu einer schweren Enteritis.

Epidemiologie: Virale Gastroenteritiden sind weltweit verbreitet. Die größte Bedeutung haben Rota- und Norovirus-Infektionen, die gehäuft im Winter und Frühjahr auftreten.

Während **Noroviren** für ca. die Hälfte aller nichtbakteriellen Enteritiden bei **Erwachsenen** verantwortlich sind, werden > 70 % aller schweren Durchfallerkrankungen bei **Kindern** durch **Rotaviren** ausgelöst. Durch eine zunehmende Immunität nehmen Infektionen mit Rotaviren ab dem 3. Lebensjahr ab und treten erst unter Immunsuppression (auch im Alter!) wieder gehäuft auf.

Übertragung und Inkubationszeit: Rota- und Noroviren werden **fäkal-oral** übertragen (selten auch aerogen). Durch die ausgesprochen **hohe Infektiosität** (geringe Infektionsdosis von nur 10–100 Viruspartikeln reichen für eine Übertragung) sind Ausbrüche in Gemeinschaftseinrichtungen (Altenheime, Krankenhäuser) häufig. Die **Inkubationszeit** ist kurz und liegt zwischen 1 und 4 Tagen.

Klinik und Komplikationen: Typisch für die viralen Gastroenteriditiden ist der **schlagartige Beginn** mit plötzlich einsetzendem, schwallartigem Erbrechen, Übelkeit und wässriger Diarrhö. Nicht selten leiden die Patienten an (krampfartigen) Bauchschmerzen, Myalgien und Kopfschmerzen. 50 % entwickeln Fieber. Der Verlauf ist i. d. R. nach 2–4 Tagen **selbstlimitierend**, bei Immunschwäche werden prolongierte Verläufe beobachtet. Insbesondere ältere Patienten und Kinder sind durch **Dehydratation** mit Gefahr des hypovolämischen Schocks gefährdet.

Diagnostik: Die Diagnose wird i. d. R. **klinisch** gestellt. Der Erregernachweis im Stuhl (Antigennachweis mittels PCR) ist möglich, aber nur selten indiziert.

Therapie und Prognose: Virale Gastroenteritiden verlaufen i. d. R. selbstlimitierend und haben eine gute Prognose. Die Therapie ist rein symptomatisch (Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste). Bei immunsupprimierten Patienten können chronische Verläufe vorkommen.

Prophylaxe: Infektionsketten müssen durch geeignete **Hygienemaßnahmen** (antivirale Desinfektion, Patientenisolation in Einzelzimmern mit eigener Toilette, evtl. auch „Kohortenisolierung", also gemeinsame Unterbringung mehrerer Erkrankter, Kittel und Mundschutz etc.) unterbrochen werden.

4.11 Virale hämorrhagische Fieber

4.11.1 Gelbfieber

Erreger und Epidemiologie: Der Erreger des Gelbfiebers ist das den Flaviviren zugehörige **Gelbfiebervirus** (s. Mikrobiologie S. C 650). Das Gelbfiebervirus ist im sog. **Gelbfiebergürtel** zwischen 17° nördlicher und südlicher Breite in Afrika und 15° nördlicher und 25° südlicher Breite in Mittel- und Südamerika endemisch. Aktuell beobachtet man insbesondere in Afrika steigende Erkrankungszahlen.

Übertragung und Inkubationszeit: Das Virus wird in den meisten Fällen über die infizierte Stechmücke Aedes aegypti u. a. übertragen. Reservoir sind Mensch und Affe. Die Erkrankung kommt vor als

- Enzootie (Affenseuche)
- Stadtgelbfieber (Übertragung Mensch–Mensch): am häufigsten
- Buschgelbfieber (Übertragung Affe–Mensch).

Die **Inkubationszeit** beträgt 3–6 Tage.

Ätiopathogenese: Nach dem Stich der infizierten Aedesmücke vermehrt sich das Virus zunächst am Eintrittsort in den lokalen Lymphknoten. Mit der sich anschließenden Virämie siedelt sich der Erreger in verschiedenen Organen ab (v. a. Herz, Leber, Milz, Muskulatur, Niere, Gehirn).

Das Gelbfieber wird zwar zu den viralen hämorrhagischen Fieberformen gezählt, unterscheidet sich allerdings von den anderen Vertretern dieser Gruppe wie Lassa-Fieber, Ebola-Fieber oder Dengue-Fieber durch seinen unterschiedlichen Pathomechanismus.

Klinik: In über 80 % der Fälle bleibt die Erkrankung symptomlos. Symptomatische Verläufe beginnen typischerweise mit schlagartig auftretendem Fieber bis 40 °C, relativer Bradykardie, Kopfschmerzen, starken Arthralgien und Myalgien, gastrointestinalen Beschwerden und Konjunktivitis. Die Haut ist überwärmt und erythematös („red stage"). Circa 3–4 Tage nach Symptombeginn entfiebern die Patienten („period of calm"). In den meisten Fällen (80 %) heilt die Erkrankung aus. Bei 20 % der Infizierten entwickeln sich jedoch nach einer 1–2-tägigen Remission ein erneuter Fieberanstieg, eine **hepatorenale Organschädigung** mit ikterischer Hepatitis (→ yellow stage, namensgebend!), Nephritis und hämorrhagischer Diathese (kaffeesatzartiges Erbrechen), die in fast 50 % der Fälle letal endet.

Diagnostik: Neben der **Klinik** (Fieber, Ikterus, Hämorrhagien) ist die **Tropenanamnese** ungeimpfter Personen wegweisend. Methode der Wahl ist der **Virus-RNA-Nachweis** in der PCR. Der serologische Antikörpernachweis gelingt erst ab dem 5. Krankheitstag (ELISA, KBR oder Hämagglutinationshemmtest). Im Labor lassen sich häufig eine Thrombo- und Leukozytopenie, erhöhte Transaminasen, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Nierenretentionswerte und ein erniedrigter Quickwert nachweisen. Die Urinalanalyse zeigt häufig eine Proteinurie.

PATHO

Post mortem kann die Diagnose **histologisch** anhand einer **Leberbiopsie** gestellt werden. Typisch sind eine diskontinuierliche Koagulationsnekrose in der Intermediärzone der Leberläppchen und sog. Torres-Einschlüsse in den Kernen der Hepatozyten. In der Nierenbiopsie erkennt man Glomerulus- und Tubulusnekrosen als Ausdruck des Nierenversagens. Der Herzmuskel ist im Sinne degenerativer Veränderungen mitbeteiligt.

> MERKE Bei hämorrhagischem Fieber besteht eine namentliche Meldepflicht bei Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod. Der direkte oder indirekte Virusnachweis muss bei V. a. eine akute Infektion an das Gesundheitsamt gemeldet werden.

Differenzialdiagnosen: Mögliche Differenzialdiagnosen zeigt **Tab. 4.7**.

Therapie: Es existiert **keine kausale Therapie**, sodass lediglich symptomatisch unter Einsatz intensivmedizinischer Versorgung behandelt wird.

PHARMA

Ein Versuch der antiviralen Therapie (z. B. Ribavirin) kann erwogen werden.

Eine 6-tägige Quarantäne ist bei Krankheitsverdacht, bei Erkrankten und bei Kontaktpersonen indiziert.

Prognose: Während die Gelbfiebererkrankung bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr meistens blande verläuft, liegt die Letalität für Erwachsene bei bis zu 50 % (durchschnittlich 5–10 %).

Prophylaxe: Entscheidend ist eine **adäquate Expositionsprophylaxe** (S. 487). Vor Einreise in ein Gelbfieberendemiegebiet wird eine **aktive Vakzination** mit einem attenuierten Lebendimpfstoff empfohlen. Die Gabe erfolgt einmalig subkutan und darf ausschließlich von WHO-zertifizierten Impfstellen durchgeführt werden. Die Impfung führt bereits 10 Tage nach Applikation zu einem sicheren Schutz, der ca. 10 Jahre anhält.

Tab. 4.7 Differenzialdiagnosen des Gelbfiebers

Differenzialdiagnosen	Ausschluss
Malaria	Parasitennachweis („dicker Tropfen")
virale Hepatitis	Serologie, Beginn weniger akut
Rickettsiose	typische Epidemiologie
Leptospirose	typische Epidemiologie
andere Arbovirose	in Endemiegebieten schwer abgrenzbar, bei Gelbfiebergeimpften eher wahrscheinlich
akutes Leber- und Nierenversagen anderer Genese	Anamnese

4.11.2 Dengue-Fieber

Synonym: Dandy-Fieber, breakbone fever

Erreger: Erreger des Dengue-Fiebers ist das Dengue-Virus, das zur Gruppe der Flaviviren gehört (s. Mikrobiologie S. C 650). Erregerreservoir sind Mensch und Affe.

Epidemiologie: Das Dengue-Fieber ist **weltweit** verbreitet. Dengue-Viren sind in breiten Teilen Asiens, Südamerikas und südlichen Teilen Nordamerikas endemisch. Jährlich erkranken ca. 50 Mio., wobei die Inzidenz in den letzten 50 Jahren um den Faktor 30 angestiegen ist. In Asien sind hämorrhagische Verläufe häufig (v. a. bei Kindern) und damit eine der Hauptursachen für Hospitalisierung und Letalität in dieser Altersgruppe. Das Dengue-Fieber ist die **häufigste importierte Viruserkrankung** aus den Tropen (2009: 298 gemeldete Fälle).

Übertragung und Inkubationszeit: Der Hauptüberträger sind **infizierte Stechmücken** (v. a. Aedes aegypti und Aedes albopticus). Die Erreger vermehren sich im Organismus der weiblichen Moskitos. Die Vektoren sind sowohl tag- als auch dämmerungsaktiv. Die **Inkubationszeit** liegt zwischen 4 und 7 (2 und 17) Tagen.

Klinik: Der überwiegende Anteil der Infektionen (> 90 %) verläuft asymptomatisch oder unter dem Bild eines banalen grippalen Infektes. Die Erkrankung kann sich präsentieren als:

Klassisches Dengue-Fieber: Nach der Inkubationszeit entwickeln die Patienten schlagartig hohes Fieber mit relativer Bradykardie, das typischerweise von stärksten Kopf-, Rücken-, Glieder- und Gelenkschmerzen begleitet wird („**breakbone fever**"). Durch die starken Schmerzen beobachtet man bei den Patienten gelegentlich einen tänzelnden Gang, der der Krankheit den Namen „**Dandy-Fever**" verliehen hat. 4–5 Tage nach Symptombeginn fällt das Fieber ab. Anschließend treten unter erneutem Fieberanstieg („Sattelkurve") ein scharlach- oder masernartiges grobfleckiges konfluierendes Exanthem mit blassen

Tab. 4.8 Auswahl viraler hämorrhagischer Fieber

Erreger	Verbreitung	Erkrankung und Symptome
Lassa-Virus	Westafrika	**Lassa-Fieber:** häufig klinisch inapparent, selten: grippale Beschwerden, Hepatitis, Pleuritis, Proteinurie, faziale und nuchale Ödeme, Hämorrhagien, Enzephalitis
Krim-Kongo-Virus	Osteuropa, Asien, Afrika	**Krim-Kongo-Fieber:** nichthämorrhagische Verlaufsform häufig, grippale Beschwerden, Petechien, Konjunktivitis, hämorrhagische Diathese (3.–5. Tag), selten Leberversagen, Letalität: 10–50 %
Rift-Tal-Fieber-Virus	Afrika, Madagaskar	**Rift-Tal-Fieber:** meist blande verlaufend als akute fieberhafte Erkrankung, selten: Enzephalitis, Hepatitis mit hämorrhagischer Diathese
Hantaan-Virus	Ostasien	**Hantaan-Fieber:** grippale Beschwerden, Schwindel, Leukozytose, Petechien an Rumpf und Gaumen, hämorrhagische Diathese, Nierenversagen, Schock
Ebola-Virus und Marburg-Virus	Afrika	**Ebola-Fieber** (s. Mikrobiologie S. C 644): grippale Beschwerden, Exanthem, hämorrhagische Diathese (5. Tag), Nierenversagen, Enzephalitis, kardiopulmonaler Schock, Letalität: 40–80 %
Arena-Viren	Südamerika	**Junin-Fieber:** ähnlich Lassa-Fieber, hypertone Krisen, Letalität 20 %

Hautstellen und eine Lymphknotenschwellung auf. Nach etwa 7 Tagen klingen die Symptome ab, die Rekonvaleszenz kann jedoch lange dauern. Die Prognose ist günstig.

Hämorrhagisches Dengue-Fieber (HDF): akutes Fieber, Thrombozytopenie, Kopf- und Bauchschmerzen, Erbrechen, provozierbare Blutungen sowie zusätzlich Gerinnungsstörungen (z. B. Epistaxis, Petechien, Hämaturie).

Dengue-Schock-Syndrom (DSS): Fortschreiten des hämorrhagischen Fiebers mit Unruhe, Bewusstseinsstörungen, Hypotension bis hin zum schweren Schock.

Vom hämorrhagischen Verlauf sind v. a. Kinder in Endemiegebieten betroffen. HDF und DSS treten insbesondere bei Reinfektionen auf. Es wird vermutet, dass präexistente Antikörper, die sich gegen einen anderen Serotyp des Virus richten (mit der Muttermilch übertragen oder durch Mehrfachinfektion erworben) für diesen Verlauf verantwortlich sind.

Diagnostik:

MERKE Wie bei allen hämorrhagischen Fieberformen sind Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod und der direkte bzw. indirekte Erregernachweis namentlich meldepflichtig.

Während Epidemien ist die **Klinik** wegweisend. Obwohl die Inkubationszeit recht kurz sein kann, ist eine Erkrankung nach Reiserückkehr möglich. In diesem Fall sind v. a. die **Tropenanamnese** zusammen mit dem **charakteristischen Beschwerdebild** hilfreich: plötzlicher Erkrankungsbeginn, biphasischer Fieberverlauf sowie starke Kopf- und Gelenkschmerzen. Beim klassischen Dengue-Fieber kann der Rumple-Leede-Test (Kapillarresistenztest) hilfreich sein. Während der ersten 7 Krankheitstage gelingt der **direkte Erregernachweis** mittels PCR oder Virusanzucht, danach kann das Virus indirekt über **serologische Tests** detektiert werden. Allerdings sind Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (z. B. FSME, Gelbfieber, West-Nil-Fieber, japanische Enzephalitis) möglich. Im Zweifelsfall gilt nur der 4-fache Anstieg des spezifischen Antikörpertiters in einem 2. Serum als eindeutiger Nachweis.

Differenzialdiagnosen: Tab. 4.8 gibt eine Übersicht über viral induzierte hämorrhagische Fieber.

Therapie: Eine kausale Therapie existiert nicht. Die Patienten werden symptomatisch behandelt (in spezialisierten Zentren bei schwerem Verlauf).

Prophylaxe: Eine wirksame Impfung existiert noch nicht. Entscheidend ist eine adäquate **Expositionsprophylaxe** (S. 487)

Prognose: Die Erstinfektion verläuft bei Erwachsenen meist blande und führt zu einer lebenslangen, serospezifischen Immunität. Eine Kreuzimmunität gegenüber anderen Serotypen hält jedoch nur wenige Monate an. Die Zweitinfektion nimmt zumeist einen schweren Verlauf, bei Kindern tritt dieser aufgrund der mütterlichen Leihantikörper bereits bei einer Erstinfektion auf. Das DSS endet unbehandelt bei 20 % der Patienten letal (behandelt 1 %).

4.12 Zytomegalie

Synonym: humanes Herpesvirus Typ 5 (HHV 5), zytomegale Einschlusskörperchenkrankheit („Cytomegalic Inclusion Disease", CID)

Erreger: Erreger der Zytomegalie ist das **Zytomegalievirus** (CMV; s. Mikrobiologie S. C 654) aus der Familie der **Herpesviridae**. Als promiskuider Erreger befällt er mehrere Zellsysteme. Der Mensch ist einziger Wirt. Der Name des Virus leitet sich von der Fähigkeit zur **Riesenzellbildung** (griech. cytos: Zelle, megas: groß) ab.

Epidemiologie: Das CMV ist weltweit verbreitet. Die Prävalenz der Erkrankung hängt von der geografischen Lage, dem Alter und den sozioökonomischen Bedingungen ab: In den Ländern der Dritten Welt sind > 90 % der Bevölkerung seropositiv, in Deutschland geht man von ca. 50–70 % aus, wobei in Risikopopulationen (AIDS-Patienten, promiskuitiv lebende Hetero- und Homosexuelle) ähnliche Werte wie in Entwicklungsländern erreicht werden. Ein Drittel der infizierten Personen scheidet das Virus lebenslang intermittierend aus.

Übertragung und Inkubationszeit: Das Virus ist in oropharyngealen und vaginalen Sekreten, Muttermilch, Urin, Fäzes, Blut, Tränenflüssigkeit und Sperma nachweisbar. Bei der **postnatalen Infektion** spielen Tröpfchen- und Schmierinfektionen eine wesentliche Rolle. Außerdem kann das Virus über **Bluttransfusionen** (Prophylaxe: Leukozytendepletion) und **Organtransplantationen** erworben werden. Das Risiko einer **diaplazentaren Übertragung** ist bei einer Primärinfektion der Mutter während der Schwangerschaft am größten(1–4 %). Ein Drittel der Feten entwickelt eine pränatale CMV-Infektion. Reaktivierungen während der Schwangerschaft sind durch die damit zusammenhängende Immunsuppression zwar häufig (3–40 %), die Viren werden aber nur selten auf das Ungeborene transmittiert. Neben der diaplazentaren Übertragung sind **aszendierende Infektionen** aus dem Genitalsystem der Mutter möglich. Nach der Geburt kann das Virus über Speichel und Muttermilch übertragen werden. Die **Inkubationszeit** liegt zwischen 20 und 60 Tagen.

MERKE Die pränatale CMV-Infektion ist die häufigste konnatale Virusinfektion überhaupt.

PATHO

Pathogenese: Die Erreger replizieren sich v. a. in den Epithelzellen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes. Typisch ist die Bildung von **Eulenaugenzellen** (→ zytopathischer Effekt). Die häufig symptomlos verlaufende Dissemination erfolgt über eine zellassoziierte Virämie. Schließlich wird eine **lebenslange Persistenz** in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems installiert, die bei Schwächung des Immunsystems Ausgangspunkt für eine **Reaktivierung** sind. Besonders **gefährdet** sind Patienten mit Defekten der zellulären Immunabwehr (HIV, Leukämie, Z. n. Knochenmarktransplantation).

Für das Zytomegalievirus wird eine pathogenetische Beteiligung an einer Vielzahl von Erkrankungen diskutiert, so z. B. die Atherosklerose oder die Tumorgenese.

Klinik und Komplikationen:

Infektion des Immunkompetenten: Die Primärinfektion verläuft zumeist **asymptomatisch**, selten entwickelt sich ein der **Mononukleose ähnliches Krankheitsbild** mit Fieber, Schwäche, Müdigkeit, Myalgien, Kopfschmerzen und Splenomegalie. Eine Pharyngitis und zervikale Lymphadenitis sind im Gegensatz zur EBV-Mononukleose selten. In Einzelfällen kommt es zu Komplikationen wie massiven Leberzellnekrosen bis hin zum Leberversagen, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis oder Meningitis, Myokarditis, Pneumonie, Retinitis oder Uveitis und eine Verbrauchszytopenie.

Infektion des Immunsupprimierten: Die Erkrankung kann sowohl durch eine Virusreaktivierung (nachlassende Immunabwehr) oder durch eine Primärinfektion (bei bestehender Immunschwäche) hervorgerufen werden. Typisch ist ein der **Mononukleose ähnliches Krankheitsbild** mit hohem Fieber, schwerem Krankheitsgefühl, Myalgien und Arthralgien. Weitere Manifestationsformen sind:

- **CMV-Retinitis** (häufigste CMV-Manifestation bei AIDS), die unbehandelt häufig zur Erblindung führt (**Abb. 4.4 a**)
- interstitielle **CMV-Pneumonie** (hohe Letalität von ca. 50 %)
- ulzerierende CMV-Ösophagitis, CMV-Gastritis und CMV-Kolitis
- CMV-Meningoenzephalitis
- CMV-Nephritis (häufig nach Nierentransplantation mit konsekutiver Abstoßungsreaktion).

MERKE HIV-Patienten sollten sich einer regelmäßigen augenärztlichen Kontrolle zum Ausschluss der CMV-Retinitis unterziehen.

Prä- und perinatale Infektion: Zytomegalieviren können während der Schwangerschaft, sub partu oder nach der Geburt auf das Neugeborene übertragen werden. Etwa 30–40 % der Frauen im gebärfähigen Alter sind mit CMV infiziert. Eine Erstinfektion der Mutter in der Schwangerschaft führt in 35 % der Fälle zu einer Infektion des Fetus (**konnatale** oder **pränatale** Zytomegalie). Diese kann zu Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung, zerebralen Schäden (Enzephalitis mit Mikrozephalie, Hydrozephalis e vacuo, zerebrale periventrikuläre Verkalkungen, Zerebralparese, Chorioretinitis, Optikusatrophie, Katarakt, Innenohrschäden) und einer viszeralen Symptomatik mit Ikterus, Hepatosplenomegalie, Anämie und Thrombozytopenie (thrombozytopenische Purpura) führen. Zu den typischen Spätschäden gehören Hör- und Intelligenzminderung sowie zerebrale Krampfanfälle. **Perinatale Infektionen** (bis zu 10 Tage vor und nach der Geburt) sind deutlich **häufiger** und werden meistens durch eine Reaktivierung der CMV-Infektion der Mutter ausgelöst. Bei reifen Kindern verlaufen die Infektionen folgenlos. Ansonsten können sich eine Pneumonie (häufig kombiniert mit Pneumocystis jiroveci), hämatologische Störungen, Hepatosplenomegalie und Hepatitis entwickeln.

Diagnostik: Direkt (PCR, Zellkultur) kann das **Virus** in Urin, Blut, Spülflüssigkeit der BAL und Biopsaten nachgewiesen werden. Am frühesten gelingt die Diagnosestellung durch Nachweis des frühen Antigens (immediate early antigen, tritt bereits nach 18 h auf) und des CMV-pp65-Antigens in polymorphkernigen Leukozyten. Indirekt lässt sich die Erkrankung durch die Bestimmung virusspezifischer Antikörper nachweisen (**Tab. 4.9**).

Der Nachweis von Zytomegalieviren innerhalb der ersten 3 Lebenswochen ist beweisend für eine konnatale Infektion. Bei Kindern mit kongenitaler CMV-Infektion sollte besonderer Wert auf das Hör-Screening gelegt werden. Außerdem sind augenärztliche und entwicklungsneurologische Kontrollen erforderlich.

MERKE Hochspezifisch ist der Nachweis des pp65-Early-Antigens in den Leukozyten, da es die Virusvermehrung und damit eine aktive Infektion anzeigt.

Tab. 4.9 Serologische Diagnostik der CMV-Infektion

	Primärinfektion	persistierende Infektion	Reaktivierung
CMV-IgM	positiv[1]	negativ	evtl. erneuter Titeranstieg[2]
CMV-IgG	positiv	positiv	erneuter Titeranstieg[2]

[1] Der Nachweis von IgM-Antikörpern des Neugeborenen sichert die Diagnose einer pränatalen Infektion (IgM kann im Gegensatz zu IgG die Plazentaschranke nicht überwinden).
[2] Bei ausgeprägter Immunschwäche kann der Titeranstieg ausbleiben, sodass die Diagnose serologisch nicht gestellt werden kann.

PATHO

Bioptisch zeigt sich eine interstitielle, lymphoplasmazelluläre Entzündung mit Riesenzellen und viralen Einschlusskörperchen (sog. Eulenaugenzellen).

PHARMA

Therapie: Immunkompetente Patienten benötigen keine Therapie. Immunsupprimierte Patienten werden antiviral mit Ganciclovir (besonders hohe Aktivität gegen CMV, **Cave:** nephro- und myelotoxisch) und CMV-Immunglobulin therapiert; die konnatale CMV-Infektion mit einer 6-wöchigen intravenösen Gabe von Ganciclovir behandelt. Bei der CMV-Retinitis ist die intravitreale Gabe eines Virostatikums das Mittel der Wahl. Zu den Reservemitteln gehören Cidofovir (nephrotoxisch!), Foscarnet sowie Formivirsen.

Die Therapie kann mittels quantitativer PCR oder des Verlaufs des CMV-pp65-Antigens kontrolliert werden.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen die akute HIV-Infektion, die EBV-vermittelte Mononukleose sowie Hepatitiden und Pneumonien anderer Genese ausgeschlossen werden.

Prophylaxe:
- Schutz seronegativer Frauen vor Infektion (Kontakt mit Körpersekreten von Kindern vermeiden und Hygienemaßnahmen wie Händedesinfektion einhalten)
- postexpositionelle Gabe von CMV-Immunglobulin an seronegative Schwangeren
- Schutz immunsupprimierter, seronegativer Empfänger bei Transplantation oder Transfusion:
  - Auswahl seronegativer Spender und Gabe leukozytendepletierter Erythrozytenkonzentrate
  - passive Immunisierung (CMV-Immunglobulin)

Überwachung des CMV-Status und ggf. frühzeitige Therapie mit Ganciclovir.

5 Pilzerkrankungen

5.1 Aspergillose

Erreger und Epidemiologie: Der häufigste Erreger der Aspergillose ist der Schimmelpilz **Aspergillus fumigatus** (s. Mikrobiologie S. C613). Aspergillen sind ubiquitär verbreitet. Sie gehören zu den **fakultativ-pathogenen** Erregern, gesunde Menschen erkranken i. d. R. nicht. Der entscheidende **Risikofaktor** für eine manifeste Erkrankung ist die Immunsuppression (v. a. Alkoholismus, Diabetes mellitus, Hyperkortisolismus, hämatoonkologische Grunderkrankungen, Z. n. Organtransplantation oder Verbrennung). Bei Patienten mit Atopie können Aspergillen allergische Krankheitsbilder hervorrufen.

Übertragung: Die Aspergillose wird durch **Inhalation** der **infektiösen Sporen** übertragen. Hauptreservoir bilden pflanzliche Materialien wie Heu, faulende Blätter, Kompost, Korn und Blumenerde (→ keine Blumentöpfe in Krankenzimmern). Aspergillen sind äußerst resistent gegen Umwelteinflüsse und überleben lange im Staub und in der Luft. Eine Transmission von Mensch zu Mensch ist sehr selten und erfordert hohe bronchopulmonale Sporenkonzentrationen.

Klinik: Die Sporen der Aspergillen gelangen aufgrund ihrer geringen Größe von 2–3 µm bis in die **Alveolen**. Abhängig von der Reaktivität des Immunsystems des Betroffenen können verschiedene Krankheitsbilder entstehen (**Tab. 5.1**).

MERKE Fieber und pulmonale Beschwerden unter Immunsuppression, die selbst unter optimaler antibiotischer Therapie progressiv verlaufen, müssen an eine Pilzpneumonie denken lassen.

5.2 Kandidose

Synonym: Kandidaymykose, Candidiasis

Erreger und Epidemiologie: Der häufigste Erreger der Kandidose ist der saprophytär lebende Spross-(Hefe-)Pilz **Candida albicans** (s. Mikrobiologie S. C611). Pilze der Gattung Candida gehören bei vielen gesunden Menschen zur **Normalflora** des Gastrointestinaltrakts, des Rektums und der Vagina. Erkrankungen entstehen, wenn es zu einer Überwucherung durch die eigene Sprosspilzflora kommt. Prädisponierend wirken **spezielle Milieubedingungen**, z. B. Barriereschäden, pH-Wert-Erhöhung, Störung der physiologischen Bakterienflora (Antibiotikatherapie), Katheter, anhaltende Feuchtigkeit und Stoffwechselentgleisungen (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz). Eine **systemische Kandidose** entsteht v. a. bei Patienten mit **Abwehrschwäche** (HIV, i. v.-Drogenkonsum, hämatoonkologische Grunderkrankungen, Immunsuppressiva).

Übertragung: Bei der Kandidose handelt es sich praktisch immer um eine **endogene Infektion**, die von den Kom-

Tab. 5.1 **Manifestationsformen, Diagnostik und Therapie der Aspergillose**

Manifestation	Charakteristika
allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)	**Vorkommen:** bei Patienten mit Mukoviszidose und atopischem Asthma (hypererges Immunsystem mit Typ-I- oder Typ-III-Reaktion) **Klinik:** allergisches Asthma bronchiale (s. Atmungssystem S. 162), exogen-allergische Alveolitis (s. Atmungssystem S. 181) **Diagnostik:** • Röntgen-Thorax: wechselnde Lungeninfiltrate und zentrale Bronchiektasen • Erregernachweis im Sputum (Mikroskopie, Kultur) • Labor: Nachweis von IgE- bzw. IgG-Antikörpern, Eosinophilie **Therapie:** orale Glukokortikoide
Aspergillom (**Abb. 5.1a**) (Myzetom = Konglomerat von Pilzhyphen)	**Vorkommen:** Lungenerkrankung mit Ausbildung präformierter Höhlen mit lokal gestörter Immunkompetenz (z. B. Bronchialkarzinom, Tbc, Bronchiektasen, Lungenabszess, Sarkoidose) **Klinik:** erhebliches Krankheitsgefühl mit Fieber, Husten und Auswurf, atemabhängige Thoraxschmerzen (bei Aspergillom in Pleuranähe) **Komplikation:** aggressiv **wachsende, invasive Aspergillome** können zu einer Gefäßarrosion mit lebensgefährlichen Blutungen führen **Diagnostik:** • Röntgen-Thorax: homogener Rundschatten innerhalb einer Höhle, ring- oder sichelförmige Luftansammlung zwischen Rundschatten und Höhlenwand (typisch!) • Erregernachweis (aus Sputum, BAL, Biopsaten): mikroskopischer Nachweis der verzweigten Hyphen, kulturelle Anzucht (Cave: häufig falsch positive Ergebnisse durch Kolonisation) **Therapie:** operative Sanierung (Antimykotika sind i. d. R. unwirksam)
Aspergilluspneumonie und invasive pulmonale Aspergillose (**Abb. 5.1b**)	**Vorkommen:** bei schwerer Immundefizienz **Klinik:** schwere Dyspnoe, unproduktiver Husten, Hämoptysen, therapierefraktäres Fieber **Komplikationen: invasives Wachstum** in pulmonale Gefäße → thrombotische Verschlüsse und Embolien ⇢ hämorrhagische Infarkte und Nekrosen, **Streuung** per continuitatem oder hämatogen ⇢ extrapulmonale Aspergillose mit Absiedlungen in verschiedene Organe: • Keratitis • Otomykose • Hirnabszess und chronische Meningitis mit infarktartigen Nekrosen und lokaler Einschmelzung von Hirngewebe. Klinisch imponieren Bewusstseinstrübung, fokale Herdsymptome, epileptische Anfälle und ein erhöhter Hirndruck. • Leberbefall • schwärzlich-livide Hautmetastasen • Endokarditis • Osteomyelitis **Diagnose:** • Röntgen-Thorax: Bild entspricht der Miliar-Tbc • Erregernachweis in der Lungenbiopsie • bei ZNS-Befall Liquorpunktion (Eiweiß massiv erhöht) • Antigennachweis (ELISA) **Therapie:** Antimykotika wie Amphotericin B in Kombination mit 5-Fluorocytosin, Caspofungin und Itraconazol (Fluconazol ist wirkungslos) **Prognose:** ungünstig, hohe Letalität (bis zu 90 %)

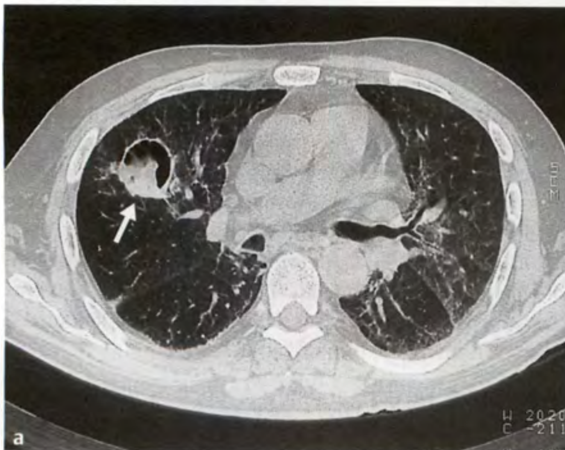




Abb. 5.1 **Aspergillose. a** Aspergillom. **b** Invasive pulmonale Aspergillose beidseits. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Tab. 5.2 Klinische Manifestationsformen der Kandidose

Lokalisation	Symptome
mukokutane Kandidose	
Schleimhaut-Kandidose **(Abb. 5.2)**	**orale Kandidose:** **Erkrankungsbild: Soor** der Mundschleimhaut (Stomatitis), Zunge (Glossitis), Speiseröhre (ulzerierende Ösophagitis, Indikatorerkrankung für AIDS), Mundwinkel (Perlèche bzw. Angulus infectiosus) **Symptome:** auf gerötetem Untergrund befinden sich fleckförmige, konfluierende, weißliche, gut abstreifbare Beläge (DD orale Haarleukoplakie: nicht abstreifbar), typische Symptome sind Geschmacksveränderung oder -verlust, Brennen, Juckreiz, retrosternale Schmerzen und Dysphagie
	genitale Kandidose: **Erkrankungsbild:** akute Vulvovaginitis oder Balanitis **Symptome:** Pruritus, weißliche Beläge, weißlicher, krümeliger Ausfluss
Hautkandidose	**Erkrankungsbilder:** Auftreten v. a. an Hautpartien mit erhöhtem Feuchtigkeitsgehalt • **Windeldermatitis** (Säuglinge) • **intertriginöse Kandidose** im Bereich der Hautfalten (häufig unter der Mamma **Abb. 5.2**, inguinal bei adipösen, bettlägrigen Erwachsenen) **Symptome:** konfluierende, papulovesikuläre, scharfrandige, entzündliche Effloreszenzen mit Schuppen häufig auf dem Boden einer Dermatitis seborrhoides
Kandidose der Hautanhangsgebilde	**Erkrankungsbilder:** • **Candida-Paronychie:** Kandidose des Nagelwalls mit schmerzhafter Rötung und Entleerung eines eitrigen Sekrets • **Candida-Onychomykose:** Ausbreitung der Nagelwall-Kandidose auf die Nagelplatte • **Candida-Follikulitis**
Chronisch-mukokutane Kandidose	chronische Infektion der Haut, Schleimhaut und Nägel, die v. a. bei Patienten mit zellulärer Abwehrschäche auftreten
systemische Kandidose	
Organkandidose	**Organmanifestationen:** • Lunge (Candida-Pneumonie) • Niere (Candida-Pyelonephritis) • Herz (Endo-, Peri- und/oder Myokarditis) • Auge (Chorioretinitis mit Cotton-Wool-Herden der Retina) • ZNS (Meningoenzephalitis mit Hirnnervenausfällen, Paresen und Sensibilitätsstörungen) • Knochen (Osteomyelitis)
Candida-Sepsis	Fungämie mit Absiedlung in verschiedenen Organen und Entwicklung multipler Mikroabszesse (häufig: Niere, ZNS, Herz, Auge, Leber und Milz); Fieber, Splenomegalie und Leukozytose fehlen häufig

mensalen der Schleimhäute ausgeht. Sprosspilze gehören zu den **nosokomialen Erregern**, die eine hohe Affinität zu Kunststoffen (→ Katheterinfektionen) haben. Bei Candidovulvovaginitis zum Geburtstermin ist eine **intrapartale Übertragung** auf das Neugeborene möglich. Insbesondere die genitale Manifestation wird durch Sexualverkehr übertragen und gehört zu den **STI**.

Klinik: Träger von Kandidapilzen zeigen i. d. R. keine Symptome (Abstrich). Bei Patienten mit **Abwehrschwäche** kann es zu einer **manifesten Kandida-Infektion** kommen, die sich sowohl **mukokutan** (oberflächliche Kandidose) als auch **systemisch** (systemische Kandidose) manifestieren kann. Die Fähigkeit zur Ausbildung von Pseudomyzelen und Hyphen ermöglicht dem Pilz die Penetration ins Gewebe. Die klinischen Manifestationsformen zeigt **Tab. 5.2**.

Diagnostik: Die **mukokutane Kandidose** ist häufig eine **Blickdiagnose**. Der direkte Erregernachweis gelingt mikroskopisch oder durch kulturelle Anzucht. Abhängig von der Lokalisation der Kandidose eignen sich Punktate, Abstrichpräparate, Bronchialsekret, Urin, Blut oder Liquor (monozytäre Pleozytose). Bei der **systemischen Kandidose** kann die Serologie (Nachweis von Antikörpern oder Antigen) Aufschluss bringen. Wegen der häufigen Kolonisation ist allerdings nur ein **signifikanter Titeranstieg** beweisend. Der histologische Nachweis von Pilzhyphen und Pseudomyzel in **Gewebebiopsien** beweist die invasive Mykose, monoklonale Antikörper ermöglichen die Speziesdifferenzierung.



Abb. 5.2 Intertriginöse Kandidose. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Therapie: Oberflächliche Kandidosen werden **lokal** mit Nystatin, Imidazolpräparaten (z. B. Clotrimazol) oder Amphotericin-B-Suspensionen (Mundsoor) behandelt. **Syste-**

PHARMA

mische Infektionen erfordern den Einsatz von Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol, bei schweren Verläufen gilt Amphotericin B, ggf. in Kombination mit Flucytosin als Mittel der Wahl. Fluconazol sollte aufgrund der Gefahr der Resistenzentwicklung nur gezielt und kurzzeitig zum Einsatz kommen.

Prophylaxe:
- Überwachung, Pflege und regelmäßiger Wechsel intravasaler Katheter
- Kritischer Umgang mit Antibiotika, Breitbandantibiosen vermeiden
- orale Gabe von Nystatin- oder Amphotericin-B-haltigen Suspensionen bei Patienten mit Breitspektrumantibiose, Neutropenie oder Transplantation.

Prognose: Systemische Kandidosen sind trotz Therapie mit einer hohen Letalität (80%) verbunden.

5.3 Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie

Erreger: Der Erreger **Pneumocystis jiroveci** (früher: Pneumocystis carinii) ist ein saprophytär lebender Organismus, der Eigenschaften von Pilzen und Protozoen vereint. Aufgrund neuer Untersuchungsmethoden wird er zu den **hefeähnlichen Pilzen** gezählt (s. Mikrobiologie S. C613).

Epidemiologie: Zu den Risikogruppen zählen **Früh-** und **Neugeborene** und **Immunsupprimierte** (v. a. AIDS-Patienten mit einer CD 4-Zellzahl < 200/µl). Die Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie ist die häufigste Erstmanifestation und opportunistische Infektion bei AIDS (S. 530). Allerdings sind die Erkrankungszahlen aufgrund der verbesserten antiretroviralen Therapie und der Primärprophylaxe (s. u.) rückläufig.

Übertragung: Die Übertragung erfolgt durch **Inhalation** der **Zysten** in **Tröpfchen** oder **Staub**. Der Erreger persistiert meistens latent als harmloser Kommensale in der Lunge. Bei Patienten mit zellulärer Abwehrschwäche (v. a. AIDS-Patienten) kann es durch **Reaktivierung** zu einer schweren, lebensbedrohlichen Erkrankung kommen.

PATHO

Pathogenese: Die Erreger vermehren sich in den Alveolen. Der wichtigste Virulenzfaktor ist dabei die Polysaccharidkapsel, die die Phagozytose der Kryptokokken durch die Alveolarmakrophagen verhindert. Es kommt zur Bildung erregerhaltiger Schleimmassen, die bereits frühzeitig den Gasaustausch behindern. Nach Schädigung der Alveolen dringen die Erreger in das Lungeninterstitium ein und lösen eine interstitielle plasmazelluläre Pneumonie aus.

Klinik und Komplikationen: Bei Immunkompetenz verläuft die Infektion i. d. R. asymptomatisch. **Immunkompromierte** Patienten entwicklen eine **atypische Pneumonie**, die häufig subakut beginnt und chronisch verläuft. Initial stehen subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und Müdigkeit im Vordergrund, später kommen trockener Husten, langsam progrediente Belastungsdyspnoe, seltener Thoraxschmerz hinzu. Bei fulminantem Verlauf kann sich ein **ARDS** entwickeln.

Diagnostik: Die Auskultation ist meistens unauffällig. Der **Erregernachweis** gelingt mikroskopisch in Sputum, Spülflüssigkeit der BAL oder transbronchialem Biopsat. In der Blutgasanalyse zeigt sich eine Hypoxämie, in der Lungenfunktionsprüfung lassen sich frühzeitig ein Abfall der Vital- und Diffusionskapazität nachweisen. Labordiagnostisch fällt häufig eine LDH-Erhöhung auf.

RADIO

Der Befund des **Röntgen-Thorax** (S. 533, **Abb. 4.4 c**) ist anfänglich unauffällig. Im Verlauf tritt eine perihilär betonte („schmetterlingsförmige"), retikulo-noduläre Verdichtung des Interstitiums mit milchglasartigen Infiltraten auf, die sich innerhalb von Stunden bis Tagen als flächige Verschattung auf die Mittel- und Unterfelder ausdehnen können. Der Lungenmantel bleibt typischerweise ausgespart.

PATHO

Histologisch findet man massenhaft Plasmazellen im verdickten Interstitium (**plasmazelluläre, interstitielle Pneumonie**). Die Alveolen sind dabei mit schaumigen Pilzkolonien ausgefüllt.

PHARMA

Therapie: Therapie der Wahl ist die hochdosierte Gabe von **Cotrimoxazol** über 3 Wochen (**Cave:** häufig Nebenwirkungen, wie „drug fever" oder Steven-Johnson-Syndrom). Bei schwerer Hypoxämie sind **Glukokortikoide** indiziert. Mit einer klinischen Besserung ist nach 5–7 Tagen zu rechnen. Als Reservemittel stehen Atovaquon oder die Kombination aus Clindamycin und Primaquin zur Verfügung. Da Rezidive häufig sind, sollte nach stattgehabter Infektion eine **Sekundärprophylaxe** mit niedrigdosiertem Cotrimoxazol eingeleitet werden.

Da Pneumocystis jiroveci kein Ergosterin in seiner Zellmembran enthält, ist der Erreger resistent gegen Antimykotika wie Azole und Polyene.

Prophylaxe: Bei einer CD 4-Zellzahl < 200/µl wird eine **Primärprophylaxe** mit **Cotrimoxazol** eingeleitet (480 mg/Tag oder 960 mg 3 × /Woche). Als Reservemittel gelten Pentamidininhalationen oder Dapson. Cotrimoxazol senkt gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit der Reaktivierung einer Toxoplasmose (S. 556) und von Salmonelleninfektionen (S. 514).

5.4 Kryptokokkose

Synonym: Europäische Blastomykose, Busse-Buschke-Krankheit

Erreger: Der häufigste Erreger der Kryptokokkose ist der bekapselte Sprosspilz **Cryptococcus neoformans** (s. Mikrobiologie S. C612).

Selten wird eine Kryptokokkose durch Cryptococcus gatti hervorgerufen (v. a. in Australien, Afrika, Kalifornien, Kanada, Südamerika, Südostasien, einzelne Mittelmeerländer). Anders als C. neoformans führt C. gatti auch bei immunkompetenten Personen zu einer Infektion.

Epidemiologie: C. neoformans ist weltweit verbreitet. Er kommt häuptsächlich in den Fäkalien von Tauben und Pa-

pageien und in kontaminierten Stäuben und Erde vor. Der wichtigste Risikofaktor für die Kryptokokkose durch C. neoformans ist die **zelluläre Abwehrschäche** (v. a. HIV, Z. n. Organtransplantation, maligne Tumoren, Chemotherapie und Steroidlangzeittherapie). Die extrapulmonale Kryptokokkose gehört zu den AIDS-definierenden Erkrankungen (**Tab. 4.3**).

Übertragung und Inkubationszeit: C. neoformans wird **aerogen** über Inhalation der hitze- und austrocknungsresistenten Pilzsporen in kontaminierten Kotpartikeln, Stäuben oder Erde übertragen. Selten ist eine Schmierinfektion bei Haut- oder Schleimhautverletzungen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch bzw. Tier zu Mensch ist ausgeschlossen. Die **Inkubationszeit** liegt zwischen mehreren Wochen bis Monaten.

Klinik: Beim Immungesunden verläuft die Erkrankung klinisch inapparent, selten treten grippeähnliche Symptome (mäßige Temperaturerhöhung, Husten, Auswurf) auf. Bei Patienten mit Abwehrschwäche entwickelt sich zunächst eine relativ **milde, granulomatöse Pneumonie** („Lungenkryptokokkose"). Anschließend folgt eine rasche **hämatogene Dissemination** („extrapulmonale Kryptokokkose"). Aufgrund seines ausgeprägten Neurotropismus siedelt sich der Erreger v. a. im ZNS ab und führt zu einer **akuten** oder **chronischen (Meningo-)Enzephalitis** mit Hirnnervenparesen, fokalen Defiziten und epileptischen Anfällen, die unbehandelt i. d. R. rasch letal endet. Bei AIDS-Patienten werden auch Absiedlungen in Niere, Nebenniere, Knochen, Knochenmark und Haut beobachtet.

Diagnostik: Der **direkte Erregernachweis** gelingt durch kulturelle Anzucht in Spezialmedien („Staib-Agar") oder mikroskopisch aus Liquor im Tusche-Präparat (→ Darstellung der Kapsel; s. Mikrobiologie S. C612 Abb. 5.2) gestellt. Zum Staging der Erkrankung und als Verlaufskontrolle eignet sich der **Nachweis** des **Kapselantigens** in Serum und Liquor. In der **Histologie** gelingt der Nachweis bekapselter Hefen am besten nach Giemsa- bzw. Mucicarminfärbungen.

Differenzialdiagnosen: Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen gehören die zerebrale Toxoplasmose, tuberkulöse Meningitis und zerebrale Neoplasien. Auch an andere Pilzinfektionen muss gedacht werden.

PHARMA

Therapie: Die Kombination aus **Amphotericin B** und **5-Fluorocytosin** über mehrere Wochen ist Therapie der Wahl. Bei immunsupprimierten Patienten sollte anschließend eine lebenslange Rezidivprophylaxe mit **Fluconazol** durchgeführt werden.

MERKE Cryptococcus neoformans kann auch durch entsprechende Therapie nicht vollständig eliminiert werden. Der Pilz zieht sich in Organe zurück, in denen er vom Immunsystem kaum erreicht werden kann. Rezidive sind daher immer möglich.

Prognose und Prophylaxe: Die zerebrale Kryptokokkose verläuft häufig letal. Entscheidend ist die **Expositionsprophylaxe** (keine spezifische Prophylaxe bekannt).

5.5 Histoplasmose

Erreger: Histoplasma capsulatum ist der Erreger der Histoplasmose. Als dimorpher Pilz liegt er abhängig von der Umgebungstemperatur entweder als saprophytärer Schimmel- (30 °C) oder als parasitärer Sprosspilz (37 °C) vor. Als Erregerreservoir gelten insbesondere Vögel und Nagetiere. Besonders hohe Konzentrationen der hochkontagiösen Sporen finden sich in der Umgebung von Hühnerställen, Fledermaushöhlen und verrottenden Bäumen. Die parasitäre Hefeform von Histoplasma capsulatum ist **obligat pathogen** für den menschlichen Organismus.

Epidemiologie: Die Histoplasmose ist in den USA, Zentral- und Südamerika, der Karibik, Afrika, Indonesien, Japan, Australien und vereinzelten Teile Südamerikas endemisch. In den USA ist sie die häufigste endemische Mykose. Die generalisierte oder extrapulmonale Form der Histoplasmose zählt zu den AIDS-definierenden Erkrankungen. Bisher in Deutschland diagnostizierte Fälle sind stets importiert. Zu den **Risikofaktoren** für eine manifeste Histoplasmose zählen Alter (Kleinkinder, Personen > 60 Jahre), zelluläre Immunschwäche sowie chronische Lungenerkrankungen.

Übertragung und Inkubationszeit: Die Sporen werden durch **Inhalation erregerhaltigen Staubs**, seltener über eine direkte Inokulation übertragen. Die **Inkubationszeit** der akuten pulmonalen Histoplamose liegt zwischen 1 und 2 Wochen.

PATHO

Pathogenese: Nach Inhalation der Sporen vermehrt sich die parasitäre Form von Histoplasma in den Alveolarmakrophagen. Von der Lunge gelangen die Erreger hämatogen und lymphogen v. a. in die Organe des RES (Lymphknoten, Leber, Milz). Bei immunkompetenten Patienten führt die zelluläre Abwehrreaktion innerhalb von 1–2 Wochen zu einer Abtötung der Erreger im Inneren der Makrophagen. Typisch ist eine granulomatöse Entzündungsreaktion mit Ausbildung epitheloidzelliger Granulome, deren Zentrum einschmelzen oder verkalken kann. Bei **zellulärer Immunschwäche** ist die begrenzende Granulomreaktion nur diskret ausgeprägt oder fehlt ganz. Hier finden sich Makrophagen, die in ihrem Inneren massenhaft Hefezellen enthalten. H. capsulatum kann im RES persistieren, sodass es bei einem T-Zelldefekt zur Reaktivierung kommen kann.

Klinik und Verlauf: Die klinische Manifestation der Histoplasmose ist vielgestaltig, aufgrund der obligaten Pathogenität des Erregers können – wenn auch selten – Immungesunde erkranken. Der Krankheitsverlauf wird wesentlich von der Infektionsdosis und dem Immunstatus bestimmt:

Akute pulmonale Histoplasmose: 80% aller Infektionen verlaufen klinisch inapparent. Symptomatische Verläufe zeigen ein grippeähnliches Krankheitsbild mit Fieber, allgemeinem Krankheits- und Schwächegefühl, Reizhusten und thorakalen Schmerzen. Bei immunsupprimierten Patienten kann sich eine schwere Lobärpneumonie mit Gefahr des ARDS entwickeln. Durch lymphogene Streuung entsteht eine hiliäre oder mediastinale Lymphadenitis.

Chronische pulmonale Histoplasmose: Insbesondere bei Patienten mit bestehenden Lungenerkrankungen (Bronchiektasen, Lungenemphysem) kann sich durch endogene Reaktivierung oder exogene Reinfektion ein tuberkuloseähnliches Krankheitsbild entwickeln, das mit Ausbildung eines Primärkomplexes (→ Folge der granulomatösen Entzündungsreaktion), Fieber, Hypoxie, allgemeinem Schwächegefühl, Müdigkeit, Gewichtsverlust und oralen Ulzerationen einhergehen kann. Auch Kavernen können entstehen.

Disseminierte Histoplasmose: Der entscheidende Risikofaktor für eine Erregerdissemination ist die **zelluläre Immunschwäche.** Sie kann aber auch bei Kleinkindern oder älteren Personen auftreten. Ausgangspunkt ist dabei entweder die inhalierte Spore bei bestehender Immunsuppression mit anschließender hämatogener Streuung oder der aus dem RES reaktivierte Pilz. Häufig betroffene Organe sind ZNS, Leber, Darmwand, Milz, Nebenniere und Endokard. Abhängig von der Ausprägung der Immunschwäche werden foudroyante, subakute und chronische Verläufe beobachtet. Die foudroyante Verlaufsform betrifft das gesamte RES und führt unbehandelt innerhalb weniger Wochen zu einem häufig letalen septischen Schock.

Diagnostik: Direkt kann der Erreger aus Sputum und Spülflüssigkeit der BAL (mikroskopisch) und bei generalisiertem Verlauf aus Blut, Urin, Knochenmark und Biopsat nachgewiesen werden. Der kulturelle Nachweis ist langwierig, da spezielle Nährmedien notwendig sind.

Im **Röntgen-Thorax** fallen bei pulmonaler akuter Histoplasmose bilaterale Infiltrate auf. Nach Abheilung bleiben häufig multiple verkalkte Rundherde in beiden Lungen, den Hiluslymphknoten und der Milz zurück (sog. coin lesions).

Differenzialdiagnosen:
- Lungen- oder Miliartuberkulose (wichtigste DD)
- Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie
- Aspergillose
- viszerale Leishmaniose
- Kokzidoidomykose
- Blastomykose.

Therapie: Immungesunde und akute pulmonale Verläufe bedürfen keiner Behandlung. Tritt keine spontane Besserung ein, ist Itraconazol das Mittel der Wahl.

Bei der akuten pulmonalen Histoplamose ist häufig keine Therapie erforderlich. Die **chronisch-pulmonale Histoplasmose** wird entweder mit Itraconazol oder Ketokonazol p.o. über 6–12 Monate oder 10-wöchiger Gabe von Amphotericin B i.v. behandelt. Zerebrale Manifestationen und generalisierte Erkrankungen bei AIDS erfordern eine lebenslange Suppressionstherapie mit Itraconazol (alternativ: Fluconazol). Schwere Verläufe werden supportiv mit Amphotericin B i.v. behandelt.

Prophylaxe: Entscheidend ist die Expositionsprophylaxe.

6 Parasitäre Erkrankungen

6.1 Protozoen

6.1.1 Amöbiasis (Amöbenruhr)

Erreger: Entamoeba histolytica ist Erreger der Amöbiasis (s. Mikrobiologie S. C617). Es existieren 2 Spezies, **E. dispar** (90%) ohne pathogene Bedeutung und die pathogenen **E. histolytica sensu stricto**, die mikroskopisch nicht voneinander unterschieden werden können (→ Differenzierung mittels PCR).

Epidemiologie: Die höchste Prävalenz liegt in Indien, Afrika, Mittel- und Südamerika (bis 50%) vor. Die in Deutschland vorkommenden Fälle sind meistens importiert. Die Erkrankung ist **namentlich meldepflichtig.**

Übertragung und Inkubationszeit: Die Übertragung erfolgt **fäkal-oral** durch kontaminiertes Trinkwasser oder Nahrung sowie infiziertes Küchenpersonal und Lebensmittelhändler. Infektiös ist das 4-kernige Zystenstadium – in der Außenwelt kann es monatelang ansteckend bleiben. Die **Inkubationszeit** der Amöbenruhr beträgt etwa 1–4 Wochen. Die extraintestinale Amöbiasis (Leberabszess) tritt häufig erst Monate bis Jahre p.i. auf.

Pathogenese: E. histolytica wird als magensaftresistente Zystenform oral aufgenommen. Im Dünndarm schlüpfen die **Trophozoiten** (sog. Minutaformen) und gelangen in den Dickdarm. Sie verkapseln sich zu Zysten und werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Unter bestimmten Bedingungen kann sich diese „Darmlumenform" in die **invasive Magnaform** umwandeln, die in die Darmwand eindringen, Mikroabszesse hervorrufen und das Krankheitsbild der **Amöbenruhr** auslösen können (exsudative Diarrhö). Typisch für die **nekrotisierende Amböbenkolitis** sind flache Ulzerationen mit unterminiertem Ulkusrand (**„Flaschenhals"-Ulkus**). Im Nekroseschorf finden sich zahlreiche Magnaformen, die oft Erythrozyten phagozytiert haben. Am Ulkusgrund bildet sich ein Saum von Granulationsgewebe. Tiefe Ulzera können zu Darmwandperforationen, Fisteln und narbigen Stenosen führen und lo-

kal tumorartige Entzündungsherde ausbilden (**Amöbome**). Die Amöben können die Darmwand durchdringen und über den Lymph- bzw. Blutweg in andere Organe gelangen. Am häufigsten kommt es zur **Absiedlung** über die **Portalvene** mit Ausbildung von **Leberabszessen**.

Klinik und Komplikationen: Häufig kommt es zum asymptomatischen Ausscheiden von Zysten (90 %).

Intestinale Amöbiasis: Die Amöbenruhr beginnt häufig subakut über 1–3 Wochen mit Bauchschmerzen, blutigen Diarrhöen (himbeergeleeartige Stühle), Tenesmen und Hepatomegalie. Etwa ⅓ der Patienten leidet an Fieber. Die wichtigsten Komplikationen sind die Entwicklung einer fulminanten Kolitis mit toxischem Megakolon und Darmperforation und die Bildung von Amöbomen mit Darmstenosierung. Selten kann eine Amöbenkolitis chronifizieren (DD: chronisch-entzündliche Darmerkrankung).

Extraintestinale Amöbiasis: In > 95 % der Fälle manifestiert sich die extraintestinale Amöbiasis als Leberabszess mit Druckgefühl und Schmerzen in rechtem Oberbauch (Abb. 6.1. Diese können sich Jahre bis Jahrzehnte nach einer (auch asymptomatischen) intestinalen Amöbiasis entwickeln. Es besteht die Gefahr der intraabdominellen Ruptur, Penetration in die Lunge oder das Perikard (selten in andere Organe).

Diagnostik: Anamnestisch ist die **Reiseanamnese** entscheidend. Die „Amöbenruhr" wird durch den **mikroskopischen Nachweis** von **Trophozoiten** bzw. **Magnaformen** (typisch: amöboide Bewegungen und phagozytierte Erythrozyten) oder **Antigennachweis** (PCR: Differenzierung zwischen E. histolytica und E. dispar) im **frischen Stuhl** diagnostiziert. **Cave:** Die Stuhlprobe muss körperwarm im Labor ankommen, um die Trophozoiten nachweisen zu können. Aufgrund der Perforationsgefahr sollte auf eine endoskopische Untersuchung verzichtet werden. Der Nachweis einer **extraintestinalen Amöbiasis** erfolgt **serologisch** (Antikörper sind nach 5–7 Tagen positiv und persistieren über Jahre) und mithilfe der **Bildgebung** (Abdomensonografie und CT, **Abb. 6.1**). Die Rektoskopie dient dem Nachweis von Ulzera in der Rektumschleimhaut.

PHARMA

Therapie: Das Mittel der Wahl bei intestinaler und extraintestinaler Amöbiasis ist **Metronidazol** für 10 Tage. Der Therapieerfolg wird mit Stuhlkontrollen nachgewiesen (10 % Non-Responder). Bei Persistenz der Erreger im Darmlumen (Ausscheidung der Zysten im Stuhl) werden zur Entfernung der Amöbenzysten für weitere 10 Tage die Kontaktamöbizide **Paromomyxin** (500 mg 3 × /d) oder auch Diloxanid eingesetzt, die kaum resorbiert werden und das Darmlumen in hoher Konzentration erreichen. In seltenen Fällen reicht die alleinige Therapie der extraintestinalen Amöbiasis mit Metronidazol nicht aus, hier wird zusätzlich **Chloroquin** eingesetzt. Eine Abszesspunktion ist nur bei drohender Perforation erforderlich.

Prophylaxe: Prophylaktisch am effektivsten sind eine adäquate Trinkwasser- und Lebensmittelhygiene.

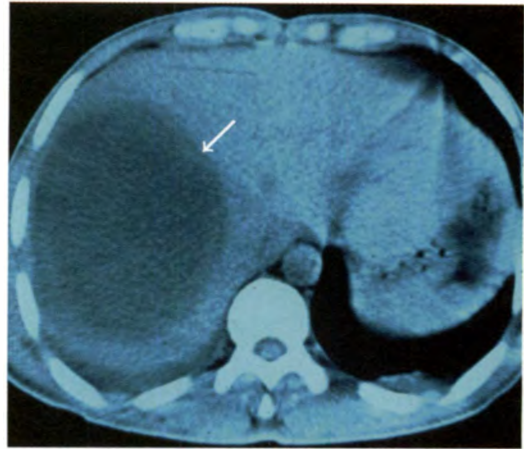


Abb. 6.1 **Amöbiasis** . Amöbenleberabszess (Pfeil). [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

6.1.2 Lambliasis

Erreger: Gardia lamblia ist Erreger der Lambliasis (s. Mikrobiologie S. C 615).

Epidemiologie: Lamblien sind ubiquitär verbreitet, kommen aber v. a. in Tropen und Subtropen vor. In Deutschland diagnostizierte Fälle sind i. d. R. importiert.

Übertragung und Inkubationszeit: Der Mensch infiziert sich durch **orale Aufnahme** der **Zysten** mit kontaminierten Lebensmitteln und Trinkwasser. Bei sehr engem Kontakt ist eine Übertragung von Mensch zu Mensch möglich. Besonders gefährdet sind in diesem Zusammenhang promiskuitiv lebende Homosexuelle. Die **Inkubationszeit** beträgt 1–2 Wochen.

Klinik und Komplikationen: Etwa die Hälfte der Infektionen verlaufen **asymptomatisch**. Die **symptomatische Lambliasis** führt zu einer akuten wässrigen Diarrhö mit Bauchkrämpfen. Durch die Adhärenz an den Enterozyten in Duodenum und Jejunum kann sich eine **Malabsorption** mit Gewichtsverlust, Steatorrhö und Meteorismus entwickeln. Die Krankheitsdauer beträgt etwa 4 Wochen. Bei Patienten mit Antikörpermangel-Syndrom kann sich ein schweres Krankheitsbild mit Kachexie entwickeln.

Diagnostik: Der Erreger kann durch Nachweis der stark beweglichen Trophozoiten im diarrhoischen und Zysten im nichtdiarrhoischen **Stuhlnativpräparat** detektiert werden. **Abb. 6.2** zeigt Lamblien in der Giemsa-Färbung. Etabliert hat sich zudem der Nachweis von Parasitenantigenen.

Therapie: Die Therapie erfolgt durch einmalige Gabe von 2 g Tinidazol. Alternativ kann Metronidazol über 5 Tage eingesetzt werden. Bei Persistenz oder Rezidiv sollte eine Laktoseintoleranz ausgeschlossen werden. PHARMA

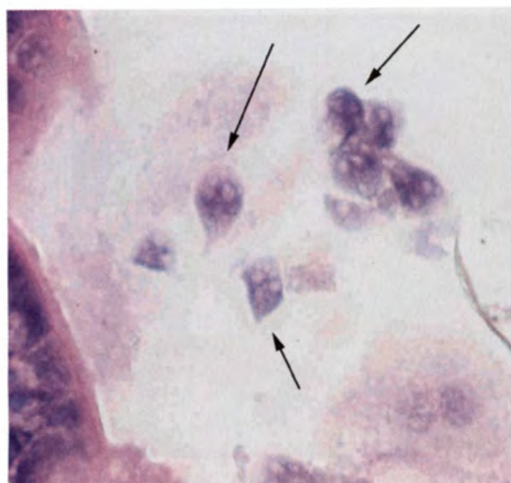


Abb. 6.2 Lambilien (Giemsa-Färbung). [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

6.1.3 Malaria

Synonym: Sumpf-, Marsch-, Wechselfieber, Febris intermittens

Erreger: Bei den Malariaerregern handelt es sich um die 4 humanpathogenen Plasmodienarten Plasmodium vivax, ovale, malariae und falciparum (**Tab. 6.1** und Mikrobiologie S. C620). **Plasmodium falciparum** ist am häufigsten (> 80% der Fälle).

Epidemiologie: Die Hälfte der Weltbevölkerung ist malariaexponiert. Jährlich erkranken 300–500 Mio., für 1,5–3 Mio. endet die Erkrankung letal. Hauptverbreitungsgebiete sind Afrika (90% aller Malariafälle), Süd- und Mittelamerika, die Pazifikregion sowie Süd- und Südostasien. Circa 2 Mio. Kinder sterben bis zum 5. Lebensjahr jährlich an Malaria in Afrika. In Deutschland diagnostizierte Erkrankungen sind importiert.

Übertragung: Plasmodien werden über den **Stich** der **infizierten, weiblichen Anophelesmücke** (ugs. Moskito) übertragen. Sie lebt als anthropophile Mücke in der Nähe des Menschen und sticht v.a. in den Dämmerungsstunden und nachts. Sehr selten werden die Erreger über Bluttransfusionen, Transplantationen oder diaplazentar transmittiert.

Infektionszyklus: s. Mikrobiologie S. C621

Pathophysiologie: Der Schweregrad der Erkrankung hängt entscheidend vom Anteil der infizierten Erythrozyten (**Parasitämie**) ab. Er liegt bei der M. tertiana und quartana i. d. R. < 2% und kann bei der gefürchteten M. tropica auf bis zu 30% und mehr ansteigen. Die Schädigung des Wirtsorganismus beruht auf folgenden Mechanismen:

- Der erhöhte erythrozytäre Sauerstoff- und Glukosebedarf bzw. -verbrauch führt zur einer Steigerung der anaeroben Glykolyse und zu einer unzureichenden Geweboxygenierung. Die Folgen sind **Gewebehypoxie**, Hypoglykämie und Laktatazidose.
- Bei der synchronen Hämolyse der infizierten Erythrozyten werden endogene Pyrogene freigesetzt, die das malariaassoziierte Fieber erklären. Der anfallende Zelldetritus und das Malariapigment führen zu einer Hyperplasie des RES mit **Hepatosplenomegalie** und **Hypersplenismus**.
- Plasmodium falciparum verändert die Erythrozytenoberfläche (Ausbildung sog. „knobs" mit Liganden für Adhäsionsmoleküle), die zu einer gesteigerten Eryhrozytenadhärenz am Gefäßendothel führen. Die gesteigerte Zytoadhärenz und die verminderte Verformbarkeit und Zusammenballung der infizierten Erythrozyten untereinander führen zu **Mikrozirkulationsstörungen** mit Organischämie und -untergang.

MERKE Die Mikrozirkulationsstörungen sind für die gefürchteten Komplikationen der M. tropica verantwortlich (zerebrale Malaria, Lungenödem, Nierenversagen).

Klinik: Nach der speziesabhängigen Inkubationszeit entwickeln sich zunächst **unspezifische Prodromalerscheinungen** wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. **Leitsymptome** der Malaria sind **rezidivierende Fieberschübe** und **Anämie**. Die Fieberschübe dauern etwa 8 h und treten bei der

Tab. 6.1 Malariaerreger

Erreger	Pl. vivax und Pl. ovale	Pl. malariae	Pl. falciparum
Malariaform	M. tertiana	M. quartana	M. tropica
Inkubationszeit [1]	12–20 Tage (< 1 Jahr)	20–50 Tage	7–30 Tage
Parasitämie	1–2% (Befall junger Erythrozyten)	1–2% (Befall älterer Erythrozyten)	unbegrenzt (Befall aller erythrozytären Altersstufen)
Dauer der Blutschizogonie	48 h (synchron)	72 h (synchron)	ca. 48 h (asynchron)
Fieber	Fieber jeden 2. Tag	Fieber jeden 3. Tag	irregulär
Komplikationen	selten	selten nephrotisches Syndrom	zerebrale Malaria, akutes Nierenversagen, Lungenödem, Schock, Letalität 10–20%
Verlauf	Rezidive durch Leberhypnozoiten nach 2–5 Jahren	Rekrudeszenz durch latente Parasitämie nach bis zu 50 Jahren (mikroskopisch nicht nachweisbar)	keine

[1] Die Inkubationszeit kann nach insuffizienter Chemoprophylaxe stark verlängert sein.

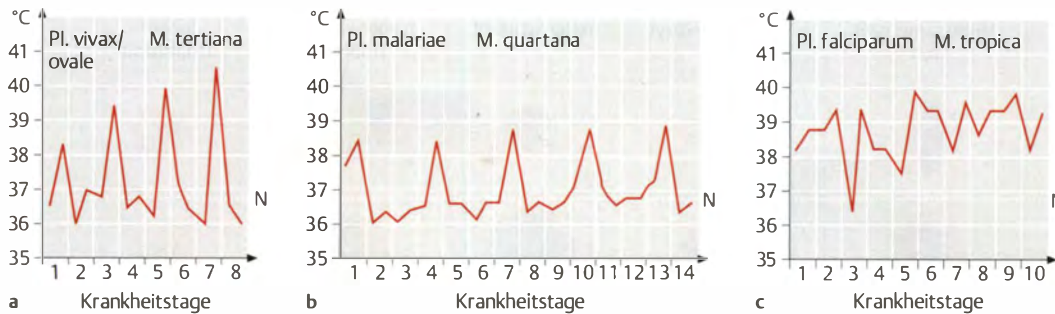


Abb. 6.3 Fieberverlauf. **a** Malaria tertiana. **b** Malaria quartana. **c** Malaria tropica. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

M. tertiana jeden 2. Tag, bei der M. quartana jeden 3. Tag und bei der M. tropica unregelmäßig auf (**Abb. 6.3**). Dabei folgt der Fieberschub einem charakteristischen Muster: Nach einem 30–60-minütigen raschen Fieberanstieg auf bis zu 41 °C (Frostphase) folgt ein 2–6-stündiges Fieberkontinuum, in dem die Patienten nicht selten delirant werden (Hitzephase). Die anschließende Entfieberung wird häufig von ausgeprägtem Schwitzen und Müdigkeit begleitet (Schweißstadium).

Komplikationen: Die **M. tertiana** und **quartana** verlaufen i. d. R. **milde** und heilen in der Mehrzahl der Fälle nach 3–8 Wochen aus. Seltene Komplikationen sind eine Milzruptur durch die massive Hepatosplenomegalie oder die sog. Quartananephrose (Immunkomplexglomerulonephritis mit chronisch verlaufendem nephrotischem Syndrom). Die **M. tropica** kann unkompliziert oder – besonders gefürchtet – foudroyant verlaufen, was bei zu spätem Therapiebeginn zu **lebensbedrohlichen Komplikationen** führen kann:

- Hyperparasitämie mit Befall > 50 % der Erythrozyten
- **zerebrale Malaria** mit Benommenheit, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Koma
- **schwere intravaskuläre Hämolyse** mit ausgeprägter Anämie, Hämoglobinurie („Schwarzwasserfieber") und akutem Nierenversagen
- Thrombozytopenie und Verbrauchskoagulopathie mit massiven Blutungen
- akutes Lungenödem und ARDS
- Herz-Kreislauf-Versagen
- Hypoglykämie
- Laktatzidose
- gastroenterologische Verlaufsformen (biliäres intermittierendes Fieber, cholerische Malaria, dysenterische Malaria)
- extrem hohes Fieber > 41 °C (Hyperpyrexie)
- **algide Malaria** mit schwerem Schockzustand, aber nur leichtem Fieber oder normaler Körpertemperatur.

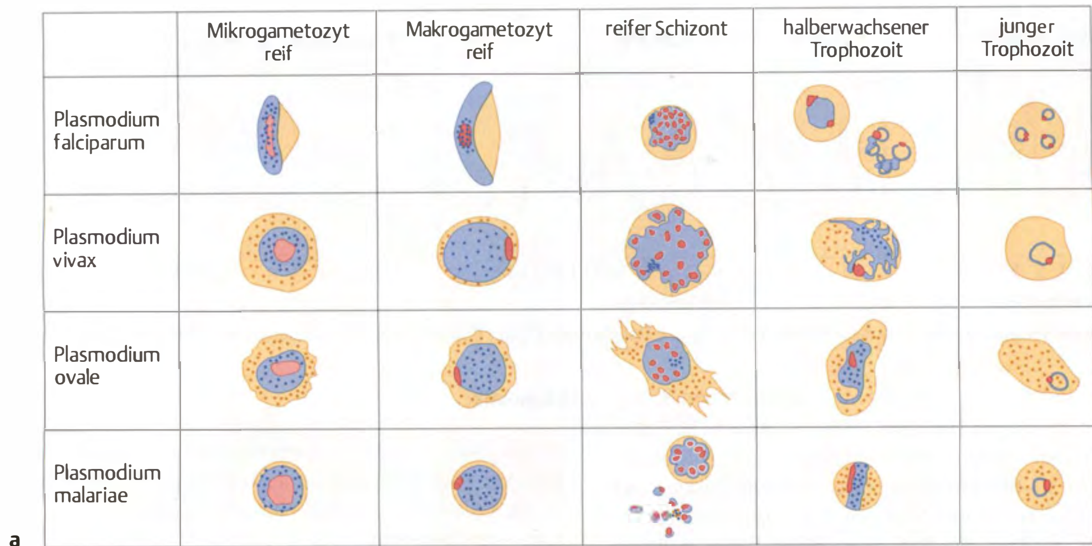
Verlauf: Bei der M. tertiana kann es durch die Ausbildung hepatischer Hypnozoiten noch Jahre nach der erfolgreichen Akuttherapie zu Rezidiven kommen. Typisch für die Malaria quartana sind Spätrezidive, die noch nach über 50 Jahren auftreten können und auf einer latenten Parasitämie beruhen.

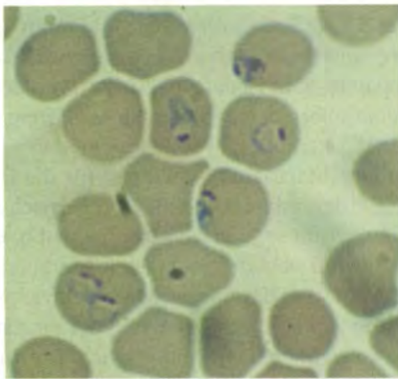
Diagnostik:

> **MERKE** Nach dem IfSG müssen vom Labor der direkte und indirekte Nachweis von Plasmodium spp. nichtnamentlich an das RKI gemeldet werden (inklusive Angaben zur Expositions- und Chemoprophylaxe).

Jedes Fieber, das 6 Tage (Inkubationszeit: Minimum 7 Tage) bis mehrere Jahre nach einem Tropenaufenthalt auftritt, ist – unabhängig vom Fiebertyp – malariaverdächtig und erfordert eine sofortige diagnostische Abklärung. Die Anwendung einer Chemoprophylaxe spricht dabei keineswegs gegen eine Malaria. Entscheidend für die Diagnosesicherung ist der **mikroskopische Erregernachweis** im **Blutausstrich** oder im sog. **„dicken Tropfen"** (**Abb. 6.4**). Im Hinblick auf die Auswahl der geeigneten Therapie und die Prognose ist eine **Speziesdifferenzierung** unverzichtbar. Am sichersten gelingt die Abgrenzung der einzelnen Plasmodien im konventionellen Blutausstrich. Die Differenzierung erfolgt anhand der Größe und Morphologie der betroffenen Erythrozyten und der intraerythrozytären Erreger. Die Plasmodien imponieren als bläulich-violette Strukturen, die intra- und extraerythrozytär lokalisiert sein können und teils in Ring- oder Bandform auftreten. Als sog. **Schüffner-Tüpfelung** bezeichnet man die feine, rosarote Punktierung der Erythrozyten bei Befall durch Plasmodium vivax oder ovale. Der Giemsa-gefärbte **„dicke Tropfen"** (dicker Blutausstrich) ist ein Anreicherungsverfahren, das sich v. a. bei **spärlicher Parasitämie** eignet. Auch der fluoreszenzmikroskopische „quantitative buffy coat" (QBC) kann bereits geringe Parasitämien nachweisen, ist aber nicht allerorts verfügbar (teuer). Serologische Tests haben in der Akutdiagnostik keine Bedeutung, da eine Serokonversion erst nach einigen Wochen auftritt. Sie werden häufig für die Beantwortung epidemiologischer oder gutachterlicher Fragestellungen hinzugezogen. Der sog. **Malariaschnelltest** weist ein spezifisches Protein von Plasmodium falciparum nach. Er ist weniger sensitiv als der mikroskopische Erregernachweis und sollte daher nur im **Notfall** durchgeführt werden, wenn ein mikroskopischer Erregernachweis nicht möglich ist.

> **MERKE** Der Nachweis von Plasmodien im Blut beweist eine Malaria (Ausnahmen: Hochendemiegebiete). Ein negativer mikroskopischer Befund schließt eine Malaria bei begründe-





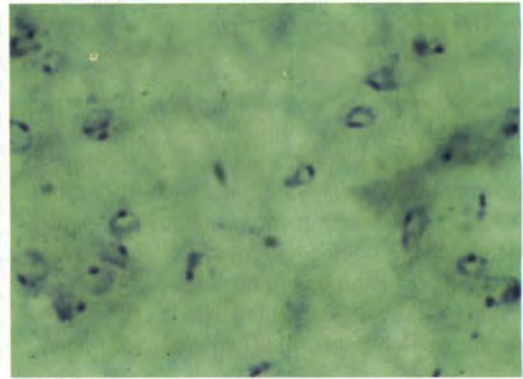


Abb. 6.4 Blutausstrich bei Malaria. **a** Differenzialdiagnose der Malariaplasmodien. **b** Dünner Ausstrich bei Malaria tropica. **c** Dicker Tropfen. [aus: Greten, Rinninger, Greten Innere Medizin, Thieme, 2010]

tem Verdacht aber keineswegs aus. In diesem Fall sollte **wiederholt** (alle 8–12 h für 24 h) **Blut abgenommen** werden.

Bei Verdacht auf Malaria tropica sollten – aufgrund der Gefahr foudroyanter Verlaufsformen – regelmäßig der **Gerinnungsstatus**, die Retentionsparameter und Pupillenweite bzw. -reaktion sowie Blutbild und Blutzucker kontrolliert werden.

Differenzialdiagnosen: Die unspezifischen Prodromi können die Symptomatik eines banalen **grippalen Infektes** imitieren. Auch die Symptomatik eines **Typhus abdominalis** ähnelt anfangs einer Malaria. Bei hohem Fieber und Schüttelfrost müssen die unterschiedlichen Ursachen der **Sepsis** ausgeschlossen werden. Fieber und neurologische Beschwerden können auch durch eine **Meningitis, Meningoenzephalitis,** Hypoglykämie (auch im Rahmen der Malaria) und exzessive Hitzeeinwirkung (Insolation) verursacht werden.

Therapie: Die Auswahl der Therapie hängt ab von:
- Plasmodienspezies
- Schweregrad der Erkrankung (kompliziert/unkompliziert)
- Infektionsgebiet mit dem jeweiligen Resistenzspektrum
- Art und Dauer einer durchgeführten Chemoprophylaxe.

Bei der Auswahl des geeigneten Medikaments helfen die Therapieempfehlungen der WHO (in Deutschland die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit), die regelmäßig aktualisiert werden

Tab. 6.2 Therapie der Malaria (Übersicht)

Malariaform	Substanzen
Malaria tertiana und Malaria quartana	• Akuttherapie: Chloroquin p. o., Melfloquin p. o. • Rezidivprophylaxe bei M. tertiana: Primaquin p.o.
unkomplizierte M. tropica	• Gebiete ohne Chloroquinresistenz: Chloroquin p. o. • Gebiete mit Chloroquinresistenz: Mefloquin p. o. oder Atovaquon-Proguanil p. o. • Gebiete mit Mehrfachresistenz: Artemether-Lumefantrin p. o.
komplizierte M. tropica	• Chinin i. v. ggf. in Kombination mit Doxycyclin (einige Plasmodienstämme sind chininresistent) • Artesunat i. v.

(**Tab. 6.2**). Während Patienten mit M. tertiana und M. quartana ambulant behandelt werden können, müssen Patienten mit M. tropica immer stationär therapiert werden.

Abhängig von ihrer Wirkung auf das Entwicklungsstadium (extraerythrozytär und erythrozytär) werden bei den Antimalariasubstanzen 2 Wirkstoffgruppen unterschieden:

- **Blutschizontozide Substanzen** (z. B. Cloroquin, Mefloquin, Proguanil und Atovaquon) unterdrücken die Vermehrung der Plasmodien in den Erythrozyten, indem sie mit dem Hämoglobinabbau der Plasmodien interferieren.
- **Gewebsschizontozide Substanzen** (Primaquin) greifen in die Entwicklung der präerythrozytären Gewebeschizonten ein.

Prophylaxe:

Expositionsprophylaxe: Die wichtigste prophylaktische Maßnahme ist eine adäquate **durchgeführte** Expositionsprophylaxe:

- Einsatz von Moskitonetzen
- Repellents
- lockere, hautbedeckende, helle Bekleidung
- Aufenthalt in mückensicheren Räumen: Klimaanlage (Anophelesmücken fliegen i. d. R. nicht in klimatisierte Räume), Fliegengitter, Schlafen unter imprägnierten Moskitonetzen
- evtl. Insektizide
- kein Aufenthalt im Freien in der Dämmerung und nachts.

Chemoprophylaxe: Die Art der Chemoprophylaxe ist vom **Reiseziel** abhängig. Da sich die Resistenzlage ständig ändert, sollte vor einer Reise in Endemiegebiete beim tropen- oder reisemedizinischen Zentrum nachgefragt werden. Bei Kurzzeitaufenthalten (bis zu 6 Wochen) gelten heute für viele Gebiete Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil als Mittel der Wahl. Die Malariaprophylaxe sollte **1 Woche** vor **Reisebeginn** begonnen und nach Verlassen des Gebiets (je nach Medikament) für **4 Wochen fortgesetzt** werden. Eine Alternative zur Chemoprophylaxe ist die sog. **Stand-by-Medikation** (Atovaquon und Proguanil oder Melfloquin), die der Reisende selbstständig bei Auftreten verdächtiger Symptome (v. a. Fieber) einnimmt, wenn er innerhalb von 24 h keinen Arzt aufsuchen kann (nachträglich ist immer eine ärztliche Kontrolle notwendig!).

Hämoglobinopathien wie die α-Thalassämie, Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel oder die Sichelzellanämie (s. Blut und Blutbildung S. 129) verleihen den heterozygoten Anlageträgern eine **natürliche Resistenz** gegenüber einer schweren Malariaverlaufsform (unwirtliche intraerythrozytäre Bedingungen und vorzeitiger Abbau der Erythrozyten im RES). Auch Patienten mit **Duffy-negativer Blutgruppe** besitzen einen natürlichen Schutz gegenüber einer Plasmodieninfektion, da das Duffy-Antigen als Rezeptor für die Invasion der Merozoiten fungiert.

Die Malaria hinterlässt keine lebenslange Immunität, dennoch sind die Bewohner von **Endemiegebieten** (ältere Kinder und Erwachsene) aufgrund der kontinuierlichen Exposition gegenüber einer Infektion mit Plasmodien teilweise **gefeit** – u. a. durch chronische, niedrigtitrige Parasitämie (Semiimmunität). Die Semiimmunität geht bei allen Personen verloren, wenn sie für längere Zeit das Endemiegebiet verlassen.

Prognose: Die Prognose der M. tertiana und M. quartana ist gut. Die M. tropica ist eine potenziell lebensbedrohliche Infektionskrankheit, deren Letalität in Deutschland 2 % beträgt (unbehandelt > 20 %). Folgende Parameter sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert:

- Hyperparasitämie
- erhöhtes LDH (Zeichen der starken Hämolyse)
- Prokalzitonin > 25 ng/ml
- Malariapigment (Hämozoin) in > 5 % der neutrophilen Granulozyten
- Nachweis von Präschizonten und Schizonten.

6.1.4 Opportunistische Darmparasiten

Tab. 6.3 gibt einen Überblick über opportunistische Darmparasiten.

Tab. 6.3 Übersicht über opportunistische Darmparasiten (Kokzidien-Gruppe)

Merkmal	Kryptosporidiose	Isosporose/Sarkozystose	Mikrosporidiose
Erreger	• Cryptosporidium parvum (s. Mikrobiologie S. C 623)	• Isospora belli • Sarcocystis suihominis • Sarcocystis suibovis	• am häufigsten Enterocytozoon bieneusi
Epidemiologie	weltweites Vorkommen, wichtige Durchfallerreger bei HIV-Patienten		
Übertragung	orale Zystenaufnahme (kontaminierte Lebensmittel und Trinkwasser)	orale Zystenaufnahme (kontaminierte Lebensmittel und Trinkwasser)	orale Sporenaufnahme
Inkubationszeit	1–12 Tage	ca. 3 Tage	zwischen 2 und 21 Tagen
Klinik und Komplikationen	• bei **Immunkompetenz**: asymptomatisch oder selbstlimitierende, wässrige Diarrhö • bei **Immuninkompetenz**: chronische, schwere, wässrige Diarrhö mit krampfartigen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, extraintestinale Manifestationen (Cholezystitis, Hepatitis, Pankreatitis, Pneumonie, Bronchitis)		
Diagnostik	• Stuhlmikroskopie (Zystennachweis), modifizierte Ziel-Neelsen-Färbung • Stuhl-Antigennachweis (ELISA)	• Stuhlmikroskopie (Zystennachweis)	• Stuhlmikroskopie, Trichomfärbung (Sporennachweis)
Therapie	keine gesicherte Therapie: Versuch mit Paromomycin (3 g/d), alternativ: Albendazol, Azithromycin je nach Verlauf (evtl. 3–4 Wochen), bei HIV: HAART	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	Albendazol, Fumagillin

6.1.5 Toxoplasmose

Erreger: Erreger der Toxoplasmose ist **Toxoplasma gondii** (s. Mikrobiologie S. C619). Der Mensch ist Zwischenwirt, Endwirt sind Katzen.

Epidemiologie: Die Toxoplasmose ist **weltweit** verbreitet. Die Durchseuchungsrate nimmt mit steigendem Alter zu, Frauen im gebärfähigen Alter sind zu 50% seropositiv, > 50-Jährige zu 70%. Die konnatale Toxoplasmose tritt mit einer weltweiten Inzidenz von 0,1–2% auf.

Übertragung und Inkubationszeit: Toxoplasma gondii wird durch den Verzehr von **zystenhaltigem** rohem oder ungenügend erhitztem **Fleisch** oder durch **orale Aufnahme** oozystenhaltigen **Katzenkots** übertragen. Sporulierte Oozysten können unter entsprechenden Bedingungen 18 Monate bis 5 Jahre überlebensfähig bleiben. Selten wird der Erreger über Organtransplantation oder Bluttransfusionen erworben. Während der Schwangerschaft kann der Erreger bei Primärinfektion der Mutter **diaplazentar** auf den Fetus übertragen werden. Die **Inkubationszeit** liegt zwischen 2 und 3 Wochen.

PATHO

Pathogenese: In der akuten Phase der Infektion dominieren sog. **Tachyzoiten**, die sich v. a. in den Zellen des RES innerhalb einer parasitophoren Vakuole vermehren. Mit dem Einsetzen der Immunantwort entstehen die Ruheformen der Toxoplasmen, die sog. **Bradyzoiten**. Sie spiegeln die latente, inaktive Infektionsphase wider. Von einer Zystenwand umgeben persistieren sie jahrelang in verschiedenen Geweben (v. a. Hirn, Retina, Skelett- und Herzmuskulatur), ohne den Wirt zu schädigen. Bei einer **Immunschwäche** des Wirts können sie **reaktiviert** werden und den Ausgangpunkt für schwere Erkrankungen bilden. Besonders **gefährdet** sind AIDS-Patienten und Organtransplantierte (v. a. eine Herztransplantation birgt das Risiko einer Übertragung durch zystenhaltige Herzmuskulatur).

Oozysten sind das eiförmige Dauerstadium im Kot von Katzen.

Klinik: Die Primärinfektion des Immunkompetenten verläuft in der Mehrzahl der Fälle **asymptomatisch**, nur selten entwickelt sich ein grippeähnliche Beschwerdebild (Leistungsknick, gestörter Schlaf-wach-Rhythmus). 1% der Infektionen verläuft als sog. **Lymphknotentoxoplasmose** mit Schwellung v. a. der zervikalen und nuchalen Lymphknoten. Eine Uveitis, Perikarditis, Pneumonitis und Hepatitis sind Raritäten. Die chronisch-latente Toxoplasmose verläuft i. d. R. symptomlos. Bei **Immunsupprimierten** kann sich im Rahmen einer **Reaktivierung** eine schwere **zerebrale Toxoplasmose** entwickeln. Die Enzephalitis betrifft vorwiegend die Stammganglien und führt häufig zu bleibenden Schäden. Neben der zerebralen Toxoplasmose sind v. a. die Chorioretinitis toxoplasmotica, die interstitielle Pneumonie und schwere, disseminierte Verläufe gefürchtet.

Die Ausprägung der **konnatalen Toxoplasmose** hängt entscheidend vom Zeitpunkt der diaplazentaren Übertragung ab. Nur die Erstinfektion mit T. gondii in der Schwangerschaft bedingt eine konnatale Toxoplasmose. Eine Infektion im **1. Trimenon** (selten) führt entweder zu Abort und Totgeburt oder einer schweren Fetopathie mit Hepatosplenomegalie, Ikterus, Myokarditis, interstitieller Pneumonie, Hydrozephalus, Chorioretinitis und intrakraniellen Verkalkungen. **Spätere Infektionen** verlaufen initial zu 80% asymptomatisch, allerdings entwickeln viele Kinder im Verlauf der nächsten 20 Jahre Folgeschäden wie Strabismus, Taubheit, Epilepsie oder psychomotorische Retardierung. Zur konnatalen Toxoplasmose s. auch Pädiatrie S. B492.

MERKE Während das Transmissionsrisiko mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer zunimmt (15% im 1. Trimenon, 60% im 3. Trimenon), sinkt die Gefahr schwerer Komplikationen.

Differenzialdiagnosen: Die Differenzialdiagnosen der Lymphknotentoxoplasmose sind:
- Lymphom: Lymphknotenbiopsie
- infektiöse Mononukleose: Serologie, Blutbild
- Lymphadenopathien bakterieller Genese: Fokussuche, Blutbild
- akute HIV-Infektion: Virusnachweis.

Diagnostik:

MERKE Die konnatale Toxoplasmose ist gemäß IfSG nichtnamentlich **meldepflichtig**.

Die Diagnose wird hauptsächlich **serologisch** gestellt (ELISA, indirekte Immunfluoreszenz). Für die Interpretation sind der Nachweis der **erregerspezifischen IgM- und IgG-Antikörper** und das **Ausmaß** der **Titererhöhung** entscheidend (**Tab. 6.4**, Cave: IgM-Titer können jahrelang persistieren!). Allerdings ist die Antikörperproduktion bei immunkompromittierten Patienten häufig unzureichend, sodass in diesen Fällen nur der **direkte Nachweis** von **Tachyzoiten** (Zellkultur oder Tierversuch) eine aktive Infektion beweist. Alternativ kann die Toxoplasmen-DNA mittels PCR nachgewiesen werden, allerdings ist hiermit keine Differenzierung zwischen latenter und aktiver Infektion möglich. Die Lymphozytenbiopsie sichert die Diagnose durch den Nachweis einer Lymphadenitis mit Epitheloidzellen. Bei V. a. eine zerebrale Toxoplasmose ist

Tab. 6.4 Interpretation der serologischen Befunde bei Verdacht auf Toxoplasmose

serologische Konstellation	Hinweis auf
IgM und IgG negativ	Ausschluss einer Infektion
IgG niedrig positiv, IgM negativ oder niedrig positiv	inaktive Infektion
IgG hochtitrig, IgM niedrigtitrig	abklingende Infektion
IgG und IgG hochtitrig	aktive Infektion
IgG niedrig, IgM hochtritrig	akute Infektion

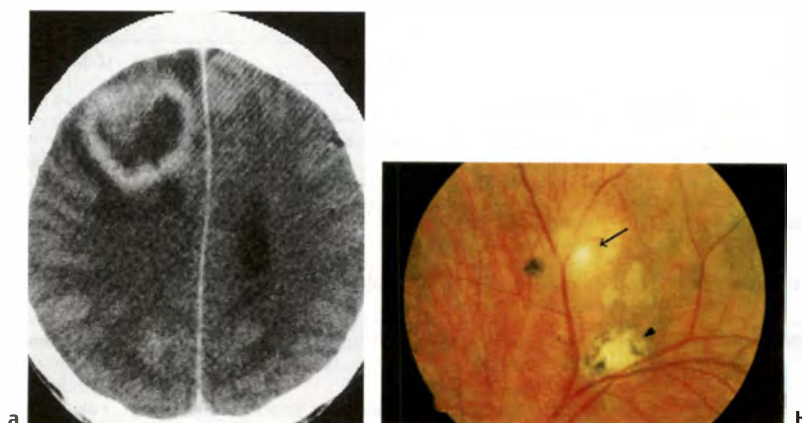


Abb. 6.5 Toxoplasmose. **a** Zerebrale Toxoplasmose. Man erkennt einen intrazerebralen Abszess mit ringförmiger Kontrastmittelaufnahme. **b** Chorioretinitis. Frische Herde (Pfeil) und Narben (Pfeilspitze). [a: aus Hosten, Computertomographie von Kopf und Wirbelsäule, Thieme, 2006; b: aus Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme, 2009]

manchmal die **Hirnbiopsie** neben der Bildgebung die einzige Option, um die Diagnose zu sichern.

Die **zerebrale Toxoplasmose** zeigt sich im CT-Bild insbesondere an der Mark-Rinden-Grenze und in den Basalganglien mit zahlreichen disseminierten, kleinen Herden von bis zu 3 cm Durchmesser, die von einem ausgeprägten Ödem umgeben sind. Außerdem finden sich typischerweise ringförmige Läsionen mit ausgeprägtem peripherem Kontrastmittel-Enhancement (sog. **Targetphänomen**) und Verkalkungen (**Abb. 6.5**).

Kennzeichen der **zerebralen Toxoplasmose** sind einzelne oder multifokale Herde einer nekrotisierenden Entzündung mit einem Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten und Histiozyten. Im Zentrum findet man häufig aufgebrochene Zysten mit freien Trophozoiten.

Therapie: Immunkompetente Patienten mit inapparentem Verlauf benötigen keine Therapie. Absolute Therapieindikationen sind:

- symptomatische Toxoplasmose
- Toxoplasmose bei immunsupprimierten Patienten
- Erstinfektion in der Schwangerschaft
- konnatale Toxoplasmose.

Therapie der 1. Wahl ist die kombinierte Gabe von **Pyrimethamin** und **Sulfadiazin.** Aufgrund der myelotoxischen Wirkung des Pyrimethamins wird immer **Folinsäure** zugefügt. Anstelle des Pyrimethamins kann alternativ Atovaquon verabreicht werden. Blutbildkontrollen und die Überwachung der Leberwerte sind obligat. Bei Immunschwäche muss mit allergischen Reaktionen (bis hin zum Steven-Johnson-Syndrom) gerechnet werden, die entweder eine therapiebegleitende Gabe von Prednisolon oder einen Wechsel zu Clindamycin erfordern. Da Rezidive häufig sind, wird eine Erhaltungstherapie mit den Präparaten der Akutbehandlung in reduzierter Dosis empfohlen.

Die **Primärinfektion der Schwangeren** wird bis zur 16. Woche mit Spiramycin in Monotherapie behandelt. Ab der 16. SSW wird auf die Standardtherapie (Pyrimethamin und Sulfadiazin) umgestellt. Zu dieser Kombinationstherapie ist die zusätzliche Gabe von Folsäure erforderlich, um eine Störung der Hämatopoese zu verhindern. Alternativ können auch Makrolide mit Pyrimethamin kombiniert werden.

Sofern die Antibiose frühzeitig begonnen wird, kann dadurch das Infektionsrisiko für den Fetus um ca. 50% gesenkt werden. Auch die Schädigungen durch eine intrauterine Infektion fallen beim Kind deutlich geringer aus.

Prophylaxe: Bei immunsupprimierten Patienten (v. a. AIDS-Patienten) ist bei positiven IgG-Antikörpern und einer CD4-Zellzahl < 100/µl eine medikamentöse Prophylaxe mit **Cotrimoxazol** indiziert (wirkt auch gegen Pneumocystis jiroveci vorbeugend, S. 534). Ansonsten gelten die folgenden allgemeinen Hygienemaßnahmen:

- Schwangerschafts-Screening: **Seronegative** Schwangere sollten auf rohe und ungenügend erhitzte Fleischprodukte verzichten.
- rohes Gemüse und Früchte vor dem Verzehr gründlich waschen
- Katzen in der Umgebung von Schwangeren sollten mit Dosen- und/oder Trockenfutter versorgt werden, die Kotkästen müssen täglich durch andere Personen mit heißem Wasser gereinigt werden.

6.1.6 Trypanosomiasis

Der Begriff Trypanosomiasis umfasst parasitär verursachte Infektionskrankheiten, die durch begeißelte Protozoen (Trypanosomen; s. Mikrobiologie S. C615) hervorgerufen werden. Trotz großer morphologischer Ähnlichkeit der Erreger unterscheiden sich die Übertragungswege und Krankheitsbilder deutlich voneinander (**Tab. 6.5**).

6.1.7 Viszerale Leishmaniose

Synonym: Kala-Azar, Schwarzes Fieber, Dumdumfieber

Erreger: Verursacher der viszeralen Leishmaniose ist **Leishmania donovani** (s. Mikrobiologie S. C616), ein obligat intrazellulärer Parasit aus der Familie der Trypanosomatiden. Typisch für Leishmanien ist der morphologische Wandel während des Wirtswechsels (s. Mikrobiologie S. C616). Als Reservoir dienen Hunde, Nagetiere und der Mensch.

Tab. 6.5 Trypanosomiasis

	afrikanische Trypanosomiasis	südamerikanische Trypanosomiasis
Synonym	Schlafkrankheit	Chagas-Krankheit
Erreger	• Trypanosoma brucei gambiense (West- und Zentralafrika) und rhodesiense (Ostafrika) • Reservoir: Mensch, Hausschwein, Hund, Antilope, Rind	• Trypanosoma cruzi • Reservoir: Mensch, Haustier, Opossum, Gürteltier
Übertragung	• Biss tagaktiver Stechmücken (Glossina, Synonym: Tsetsefliege)	• Inokulation von Kot nachtaktiver Raubwanzen (Triatoma) • Blutspenden, Organtransplantation (v. a. Herz), kongenital
Epidemiologie	herdförmig in West- und Ostafrika, jährlich 20000–30000 Neuerkrankungen	Mittel- und Südamerika, jährlich 300000 Neuerkrankungen
Klinik und Verlauf	• initial: schmerzhafte, entzündliche Primärläsion (**Trypanosomenschanker**) mit regionärer Lymphadenopathie an der Einstichstelle • nach 2–4 Wochen: hämatogene und lymphogene Streuung mit Fieber, starken Kopfschmerzen, Arthralgien, generalisierter, schmerzloser Lymphadenopathie (bei der westafrikanischen Form: typischerweise nuchal; sog. „Winterbottom'sches Zeichen"), flüchtigen Ödemen, Pruritus, Aszites, Hepatosplenomegalie, Tachykardie, nahezu pathognomonisch: Hyperästhesie der langen Röhrenknochen und erhöhte Druckschmerzhaftigkeit • ostafrikanische Form: Tod binnen einiger Monate • westafrikanische Form: chronischer Verlauf über Jahre mit Meningoenzephalitis	• **Chagom:** lokale kutane Entzündung mit regionärer Lymphadenopathie an der Einstichstelle (bei Einstichstelle an der Konjunktiva: einseitiges Lidödem) • **akute Phase** (v. a. Kinder): nach 2–4 Wochen kommt es zur Generalisation mit Fieber, Atemnot, Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, Kardiomegalie • **intermittierende Phase:** asymptomatisch (persistierende Parasitämie) • **chronische Phase:** nach 10–20 Jahren Latenz dilatative Kardiomyopathie, Megaösophagus, Megakolon (→ vermutlich durch Störung der Ganglienzellen in den autonomen muralen Nervenplexus) und neurologische Symptome
Diagnose	• Reiseanamnese • Erregernachweis: – direkter Parasitennachweis im Punktat des Primäraffektes – Lymphknotenaspirat (bei der westafrikanischen Schlafkrankheit aus nuchalen Lymphknoten) – Blutausstrich (v. a. bei der ostafrikanischen Schlafkrankheit → hohe Parasitendichte im Blut oder „dicker Tropfen (S. 553) – PCR – indirekter Erregernachweis mittels spezifischer IgM und IgG	• Reiseanamnese • **akute Chagas-Krankheit:** direkter Erregernachweis im Blutausstrich oder „dicken Tropfen" • **chronische Chagas-Krankheit** (oder geringe Parasitämie): Xenodiagnose (trypanosomenfreie Laborwanzen saugen Patientenblut und anschließende Analyse des Kots auf Trypanosomen) oder Nachweis spezifischer IgM und IgG
Therapie	• **initial:** Suramin i. v. (nebenwirkungsreich), alternativ: Pentamidin i. m. • **später:** Melarsoprol i. v. (arsenhaltig, liquorgängig) → Therapie in 3–10 % letal; alternativ: Eflornithin	• **akut:** Nifurtimox p. o. oder Benznidazol p. o. über 60–120 Tage • **chronisch:** symptomatisch
Prognose	unbehandelt immer tödlich, unter adäquater Therapie auch im fortgeschrittenen Stadium 90 %ige Heilung möglich	Letalität der akuten Erkrankung: 10 % (meist Kinder)
Prophylaxe	Vektorbekämpfung, Expositionsprophylaxe	Vektorbekämpfung, Screening von Blutspendern und Organen vor Transplantation, Expositionsprophylaxe

Übertragung und Inkubationszeit: Leishmanien werden über den **Stich infizierter Schmetterlingsmücken** (Phlebotomen) übertragen, die sowohl tag- als auch nachtaktiv sind. Eine diaplazentare oder hämatogene Transmission über kontaminiertes Spritzenbesteck oder Bluttransfusionen ist selten. Die Inkubationszeit ist sehr variabel und kann zwischen mehreren Wochen und Monaten liegen (im Mittel 3–6 Monate).

Epidemiologie: Die WHO schätzt die Inzidenz auf etwa 500000 Erkrankungen pro Jahr. Verbreitet ist die viszerale Leishmaniose v. a. in Mittel- und Südamerika, Afrika, Asien und Südeuropa (starker Anstieg als opportunistische Infektion im Rahmen der HIV-Pandemie). Die Erkrankung tritt v. a. in der ländlichen Bevölkerung auf, in endemischen Regionen sind insbesondere Kinder betroffen. In Deutschland auftretende Fälle sind i. d. R. importiert.

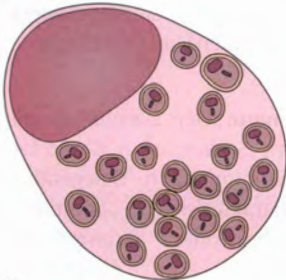
Pathogenese: Nach der Inokulation vermehren sich die Erreger zunächst in der Haut und den regionalen Lymphknoten. Anschließend treten sie in die Blutbahn ein und befallen die Zellen des retikuloendothelialen Systems in Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark. Der Wirtsorganismus reagiert auf den Befall mit einer **T-Zell-vermittelten Immunantwort**, die zu einer granulomatösen Entzündungsreaktion mit Abtötung der Parasiten führt. Manifeste Infektionen werden v. a. bei Patienten mit **zellulärer Abwehrschwäche** beobachtet, da sich die Erreger ungehindert vermehren und ausbreiten können.

PATHO

Klinik und Komplikationen: Die viszerale Leishmaniose verläuft in den meisten Fällen subklinisch. Symptomatische Verläufe beginnen i. d. R. schleichend. Nach der sehr variablen Inkubationszeit kommt es zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, gastrointestinalen Beschwerden und Schwäche. Am **Ort** der **Einstichstelle** entwickelt sich eine **Papel**, die von den Patienten aber nur selten bemerkt

Tab. 6.6 Kutane und mukokutane Leishmaniose

	kutane Leishmaniose („Orientbeule")	mukokutane Leishmaniose
Erreger	Leishmania tropica, Leishmania major, Leishmania aethiopica	Leishmania brasiliensis, Leishmania mexicana
Vorkommen	Afrika, Südamerika	Mittel- und Südamerika
Klinik und Komplikationen	an der Einstichstelle entwickelt sich zunächst eine Papel auf erythematösem Grund, gelegentlich mit zentraler Nekrose (**Abb. 6.7**); aus der Papel entsteht im Verlauf ein Knoten, der bis zu 5 cm groß werden kann; häufig spontane Abheilung unter Narbenbildung	multiple Haut- und Schleimhautgeschwüre, v. a. im Gesichtsbereich, im Verlauf Befall und Zerstörung von Knorpelsubstanz und Muskulatur
Therapie	Paromomycin-Salbe für 3 Monate bei Gefahr der Entstellung: Umspritzung der Läsionen mit dem Antimonpräparat Pentostam	s. viszerale Leishmaniose



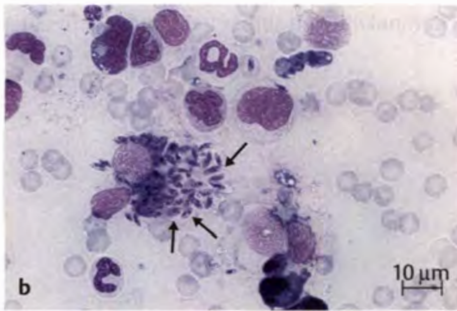


Abb. 6.6 Knochenmarkausstrich bei Leishmaniosis. Pathognomonisch sind die Leishman-Donovan-Körperchen. **a** Leishmanien in einem Makrophagen. **b** Knochenmarkausstrich mit Giemsa-Färbung. [aus: Kayer et al., Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2010]

wird. Im weiteren Verlauf tritt eine **Lymphadenopathie** und massive **Hepatosplenomegalie** hinzu. Bei Befall des Knochenmarks kommt es zur Myelosuppression mit **Panzytopenie** (Anämie, Thrombo- und Leukozytopenie). Besonders gefürchtet sind in diesem Zusammenhang **bakterielle Sekundärinfektionen** (Pneumonien, Septikämien) und Hämorrhagien. Durch die überschießende humorale Immunantwort tritt eine Hypergammaglobulinämie mit Zirkulation von Immunkomplexen auf, die häufig zu einer **Immunkomplexnephritis** führt.

Diagnostik: Entscheidend für die Diagnosestellung ist der **mikroskopische Erregernachweis** im bioptischen Material (Lymphknoten, Knochenmark, Milz, Leber). Pathognomonisch ist das Auftreten von kleinen, kugeligen **Leishman-Donovan-Körperchen** im Knochenmarkausstrich, die den intrazellulären Flagellaten entsprechen (**Abb. 6.6**). Außerdem kann der Erreger molekularbiologisch (PCR), durch Erregerisolierung oder serologisch (Antikörper) nachgewiesen werden.



Abb. 6.7 Kutane Leishmaniose. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Differenzialdiagnosen: Ausgeschlossen werden müssen:
- granulomatöse Erkrankungen anderer Genese wie die Tuberkulose (→ Erregernachweis im Sputum, typische radiologische Befunde) und Brucellose (→ Berufsanamnese, Blutkultur)
- Malaria (→ Erregernachweis in Blutausstrich oder dickem Tropfen)
- andere Formen der Leishmaniose (**Tab. 6.6**).

Therapie: Therapie der ersten Wahl ist die Gabe von **liposomalem Amphotericin B**. Als Mittel der 2. Wahl können 5-wertige Antimonpräparate wie Glucantime oder Pentostam über 14–28 Tage eingesetzt werden. Diese sind auch zur Rezidivprophylaxe geeignet. Bei immunsupprimierten Patienten kann supportiv Interferon-γ verabreicht werden. Auch Miltefosin ist zur Behandlung der viszeralen Leishmaniose freigegeben. PHARMA

Prophylaxe und Prognose: Eine effektive Vakzination existiert nicht. Entscheidend ist eine adäquate **Expositionsprophylaxe** (häusliche Anwendung von Insektiziden, Bekämpfung der Erregerreservoire und Vektoren). Die **unbehandelte** viszerale Leishmaniose verläuft nahezu **immer letal**. Spontanheilungen sind selten und unsicher. Durch adäqute Therapie sinkt die Letalität auf etwa 10 %. Allerdings können Rezidive selbst nach vielen Jahren auftreten.

6.2 Helminthosen

Humanpathogene Helminthen (Würmer) zählen zu den **Parasiten**. Obwohl in der Praxis häufig von einer Wurminfektion gesprochen wird, lautet die korrekte Bezeichnung **Wurmbefall** (**Infestation**). Die **Präpatenzzeit** ist als Zeitspanne zwischen Invasion und Auftreten von adulten,

geschlechtsreifen Formen (Eiausscheidung) definiert. Obwohl sie häufig zusammenfallen, darf die Präpatenzzeit nicht mit der Inkubationszeit gleichgesetzt werden, da Helminthosen auch im unreifen Larvenstadium symptomatisch werden können.

6.2.1 Erkrankung durch Zestoden (Bandwürmer)

Grundlagen

Infestationen des Menschen durch Bandwürmer (**Tab. 6.7**) sind insgesamt seltener als Infestationen mit Nematoden oder Trematoden, besitzen aber v.a. in Ländern mit geringeren hygienischen Standards eine enorme (veterinär-)medizinische und ökonomische Bedeutung. Abhängig von der Bandwurmart kann der Mensch als Zwischen- oder Endwirt fungieren. Zur Infestation kommt es meistens durch den **Verzehr** ungenügend gegarten **finnenhaltigen Fleisches**. Die infektiösen Larven (Finnen) gelangen in den menschlichen Darm, wo sie sich zum geschlechtsreifen Wurm entwickeln (Mensch als Endwirt). Der Mensch scheidet die Wurmeier mit den Fäzes aus. Ist der Mensch nur Träger der Finnen, fungiert er als Zwischenwirt.

Tab. 6.7 zeigt die verschiedenen humanpathogenen Zestoden.

Fisch-, Rinder- und Schweinebandwürmer

Erreger und Epidemiologie: Tab. 6.7 (s. auch Mikrobiologie S. C 626).

Entwicklungszyklus und Übertragung: Für den Fisch-, Rinder- und Schweinebandwurm ist der Mensch **Endwirt**. Zur Infestation kommt es durch den **Verzehr** von ungenügend erhitztem **finnenhaltigem Fleisch** der Zwischenwirte (Rind- und Schweinefleisch bzw. Fisch, **Abb. 6.8**). Im menschlichen Darm entwickeln sich aus den Finnen die **adulten Bandwürmer**, die aus einem Kopf (Skolex) und einer langen Gliederkette (Proglottiden) bestehen. Der Rinderbandwurm kann bis zu 25 m, der Fischbandwurm bis zu 20 m und der Schweineband bis zu 7 m lang werden. In den Proglottiden (Sitz des Uterus) bilden die Bandwürmer **Eier**, die mit den menschlichen Fäzes ausgeschieden und anschließend wieder von den **Zwischenwirten** aufgenommen werden können. Im Darm der Zwischenwirte entwickeln sich aus den Eiern **Larven**, die die Darmwand durchdringen und in der Muskulatur zu **Finnen** ausreifen.

Für den Schweinebandwurm kann der Mensch auch als Zwischenwirt fungieren. Dabei gelangen die Eier entweder exogen über kontaminierte Nahrung bzw. Wasser oder mangelhafte Hygiene in den Magen (endogene Autoinfektion) des Menschen. Im Darm entwickeln sich die Eier zu Larven, die die Darmwand durchdringen und über die Blutbahn in verschiedene Gewebe und Organe (v.a. ZNS und Muskulatur) gelangen und dort zu **eingekapselten Bandwurmfinnen** (sog. Zystizerken) heranwachsen.

Klinik:

Befall mit adulten Bandwürmern: Der Darmbefall mit adulten Bandwürmern (Fisch-, Schweine- und Rinderbandwurm) bleibt häufig asymptomatisch. Gelegentlich klagen die Patienten über uncharakteristische, abdominelle Beschwerden (epigastrische oder periumbilikale Schmerzen, Inappetenz und Gewichtsverlust). Am häufigsten bemerken die Patienten den Bandwurmbefall durch das **Ausscheiden** der **makroskopisch sichtbaren Proglottiden** im Stuhl. Komplikationen sind selten. Durch Verlegung



Abb. 6.8 Finnenhaltiges Rindfleisch. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme, 2009]

Tab. 6.7 Übersicht humanpathogener Zestoden

Zestodenart	Zwischenwirt[1]	Endwirt[2]	Epidemiologie
Rinderbandwurm (Taenia saginata)	Rind	**Mensch**	weltweites Vorkommen, in Mitteleuropa von den Bandwürmern größte Bedeutung
Schweinebandwurm (Taenia solium)	**Mensch**, Schwein	**Mensch**	weltweites Vorkommen, Hauptverbreitungsgebiet ist Südamerika, in Mitteleuropa selten
Fischbandwurm (Diphyllobothrium latum)	Fische (v. a. Kleinkrebs, Süßwasserfisch)	**Mensch**	weltweites Vorkommen, in Mitteleuropa durch den Verzehr von Tiefkühlfisch selten
Hundebandwurm (Echinococcus granulosus/cysticus)	**Mensch**, Schaf, Maus, Rind, Schwein	Hund	weltweites Vorkommen, Endemiegebiete in Europa sind der Mittelmeerraum und der Balkan (in Deutschland diagnostizierte Fälle sind i. d. R. importiert)
Fuchsbandwurm (Echinococcus multilocularis)	**Mensch**, Schaf, Maus, Rind, Schwein	Fuchs	v. a. in der nördlichen Hemisphäre; Hochendemiegebiete sind Mitteleuropa, Russland, Nordamerika und Nordasien

[1] Larvenstadium
[2] geschlechtsreife Würmer

Tab. 6.8 Klinik der Zystizerkose (Taenia solium)

Organ/ Gewebe	Symptome
Muskulatur	häufig asymptomatisch, gelegentlich rheumatische Beschwerden
ZNS	durch raumfordernde Wirkung der Finnen rasch symptomatisch (Klinik abhängig von Lokalisation); häufig: • Krampfanfälle • Meningismus • fokale neurologische Ausfälle • Hirndruckzeichen
Auge	Sehstörungen bis hin zur Erblindung
Herz	Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen

des Darmlumens und des Gallen- bzw. Pankreasgangs durch die Proglottiden kann es zu einer **Appendizitis** (T. saginata), **Cholezystitis** oder **Pankreatitis** kommen. Bei massivem Darmbefall kann sich ein **mechanischer Ileus** entwickeln. Fischbandwürmer können zu einer **megaloblastären Anämie** durch Verbrauch von Vitamin B_{12} führen.

Befall mit Larven des Schweinebandwurms: Der Larvenbefall durch T. solium führt zum Krankheitsbild der **Zystizerkose**. Typisch ist der Finnenbefall von Gehirn, Auge, Herz und Muskulatur (**Tab. 6.8**).

Diagnostik: Anamnestisch berichten die Patienten häufig von Stuhlauffälligkeiten, die durch das Ausscheiden der „bandnudelartigen" Proglottiden entstehen. Die Diagnose wird durch den **direkten Erregernachweis** im **Stuhl** gestellt. Die Eier von T. solium und T. saginata lassen sich im Stuhl nur spärlich nachweisen und sind morphologisch nicht zu unterscheiden. Die Anfertigung eines Quetschpräparates erlaubt die Differenzierung einzelner Spezies. Wegweisend ist dabei die **Anzahl** der **Uterussegmente** (T. solium: 7–10, T. saginata: > 12). Die Anfertigung eines Analabklatschpräparates kann bei Suche nach Eiern hilfreich sein. Die Eier des Fischbandwurms erkennt man an ihrer typischen Morphologie (gedeckeltes Ei). Die Diagnose der Zystizerkose wird serologisch und mithilfe bildgebender Verfahren gestellt.

RADIO

Im **Röntgenbild** oder der **CT** zeigen sich die verkalkten Zystizerken.

MERKE Die im Zusammenhang mit Helminthosen beschriebene Eosinophilie fehlt oftmals.

PHARMA

Therapie: Der adulte Bandwurmbefall wird mit **Praziquantel** als Einmaldosis therapiert. Alternativ stehen Niclosamid und Mebendazol zur Verfügung. Der Therapieerfolg sollte anhand einer Stuhluntersuchung nach 3–4 Wochen beurteilt werden. Auch Patienten mit **Zystizerkose** werden mit **Praziquantel** oder **Albendazol** (über 2–3 Wochen) behandelt. V. a. in der Anfangsphase sollte die antiparasitäre Therapie wegen der Gefahr einer Exazerbation mit antiödematös wirkenden **Kortikosteroiden** kombiniert werden. Bei der Neurozystizerkose muss zudem eine symptomatische Therapie mit Antikonvulsiva und Shuntanlage bei Hydrozephalus eingeleitet werden.

Prognose: Die Prognose des adulten Bandwurmbefalls ist sehr gut, die Heilungsraten nach antiparasitärer Behandlung betragen fast 100 %. Die Prognose der Neurozystizerkose ist ernst.

Prophylaxe: Der Verzehr von nicht oder ungenügend erhitztem Rinder- oder Schweinefleisch und Fisch sollte vermieden werden. Die Finnen können durch Tieffrieren (–20 °C, 24 h) oder ausreichend langes Erhitzen abgetötet werden. In Mitteleuropa sind der Schweine- und Rinderbandwurm durch die gesetzlich vorgeschriebene Fleischbeschau wirksam eradiziert worden.

Echinokokkose

Synonym: Hydatidose, engl. alveolar hydatide disease

Erreger und Epidemiologie: Siehe **Tab. 6.7** und Mikrobiologie S. C 627.

Entwicklungszyklus und Übertragung: Der Mensch infiziert sich als **Zwischenwirt** durch die **orale Aufnahme der Eier**, die von den Endwirten mit den Fäzes ausgeschieden werden. Am häufigsten ist der fäkal-orale Übertragungsweg durch Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel (v. a. Waldbeeren und Pilze) oder direkten Kontakt zum infizierten Tier (anhaftende Eier am Fell des Tieres). Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist ausgeschlossen, auch Operationsmaterial ist nicht infektiös. Nach der oralen Aufnahme gelangen die Eier in das Duodenum, wo die Larven (**Onkosphären**) schlüpfen, die Darmwand durchdringen und über die Pfortader in die Leber gelangen. 15–30 % der Larven passieren die Leber und gelangen in die Lungenkapillaren (pulmonale Echinokokkose), 10 % werden über den systemischen Kreislauf in verschiedene Organe verschleppt. In den betroffenen Organen entwickeln sich aus den Larven **Finnen**.

Echinococcus granulosus befällt am häufigsten die **Leber** (60 %) und die **Lunge** (30 %), seltener sind andere Organe wie Peritoneum, Milz, Nieren, Muskulatur, Knochen und ZNS betroffen. In dem betroffenen Organ entsteht eine **große zystische, flüssigkeitsgefüllte Hydatide** (griech. hydatis, hydatos „Wasserblase", zystische Echinokokkose). Die äußere Schicht wird vom Wirtsbindegewebe, die innere Schicht vom Keimgewebe des Wurms gebildet. Ausgehend vom Keimgewebe entwickeln sich im Inneren der Zyste **Tochterzysten**, die mit den Protoskolizes (Kopfanlagen) der Würmer angefüllt sind. Im Verlauf entsteht durch das expansive Wachstum ein mehrfach gekammertes Gebilde, dessen Durchmesser bis zu 30 cm betragen kann und das v. a. durch **Verdrängung** symptomatisch wird. Mit zunehmendem Alter sind eine partielle oder vollständige Regression, Verkalkung, Undichtigkeit und bakterielle Superinfektionen möglich.

Echinococcus multilocularis befällt fast ausschließlich die **Leber**. Typisch für den Fuchsbandwurm ist die Entwicklung ausgedehnter, wabenartiger, gekammerter Zysten, die sich aus multiplen winzigen Blasen zusammen-

setzen und **infiltrativ** („tumorartig") in die Umgebung wachsen (alveoläre Echinokokkose). Nicht selten zerfallen die Zysten und führen zur Ausbildung nekrotischer Zerfallshöhlen. Bei Anschluss an das Blut- und Lymphsystem können sie **metastasieren.**

Klinik: Die ersten Symptome entstehen häufig erst Jahre bis Jahrzehnte nach der Inokulation. Sie sind uncharakteristisch und hängen von der Größe und Lokalisation der Zyste ab. Bei **Leberbefall** klagen die Patienten über rezidivierende Oberbauchschmerzen, Ikterus und gelegentliche Fieberschübe. Die **Lungenechinokokkose** bleibt meisten asymptomatisch, in seltenen Fällen führt sie zu thorakalen Schmerzen.

Komplikationen:

- Komplikationen der **zystischen Echinokokkose** entstehen durch das **expansiv-verdrängende Wachstum** (Gallengangsverschluss mit Cholangitiden und Ikterus, rezidivierenden Koliken) und die **Zystenruptur** mit allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock und/oder sekundärer Besiedlung der Pleura- oder Perikardhöhle und des Peritonealraumes.
- Die **alveoläre Echinokokkose** führt durch ihr **infiltratives Wachstum** zu einer progredienten Zerstörung des Leberparenchyms, das in einer **sekundär-biliären Zirrhose** münden kann. Bei Einbruch in das Gefäß- und Lymphsystem können wie bei einem malignen Tumor **Fernmetastasen** entstehen.

Diagnostik: Die Herkunft des Patienten (Endemiegebiet) kann Hinweise auf eine mögliche Exposition geben. Große Zysten können im Rahmen der **klinischen Untersuchung** palpiert werden. Bei der alveolären Echinokokkose ist die Leber vergößert, höckrig und von derber Konsistenz.

> MERKE Eine nichtnamentliche Meldepflicht besteht für:
> - den direkten und indirekten Nachweis von Echinococcus sp. und
> - eindeutige Befunde aus bildgebenden Verfahren auch ohne entsprechenden serologischen Nachweis.

Entscheidend für die Diagnosestellung sind bildgebende Verfahren:

- Die **zystische Echinokokkose** wird häufig zufällig im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik aus anderer Ursache entdeckt. Bei **Leberbefall** zeigt die Abdomensonografie, CT oder MRT unterschiedlich große, glatt begrenzte Zysten, deren Binnenräume durch die Tochterzysten septiert erscheinen. Typisch ist der Nachweis von Kalkschalen in der Zystenwand (**Abb. 6.9**). Die pulmonale Echinokokkose zeigt sich im Röntgenbild durch solitäre, glattberandete homogene Rundherde mit gelegentlichen Luftsicheln (Meniskuszeichen). Bei Ruptur kann die Zystenwand auf dem Flüssigkeitsspiegel schwimmen (sog. Wasserlilienzeichen).
- Typisch für **Echinococcus multilocularis** sind mehrfach gekammerte, wabenartige Leberzysten mit einem verkalten Rand in der Sonografie oder CT.

RADIO

Neben der Bildgebung kann die Diagnose **serologisch** gestellt werden (ELISA, indirekte Immunfluoreszenz, passive Hämagglutination, Western-Blot). Im Blutbild lässt sich häufig eine **Eosinophilie** nachweisen.

Differenzialdiagnosen: Die Differenzialdiagnosen der zystischen hepatischen Raumforderung zeigt **Tab. 6.9.**

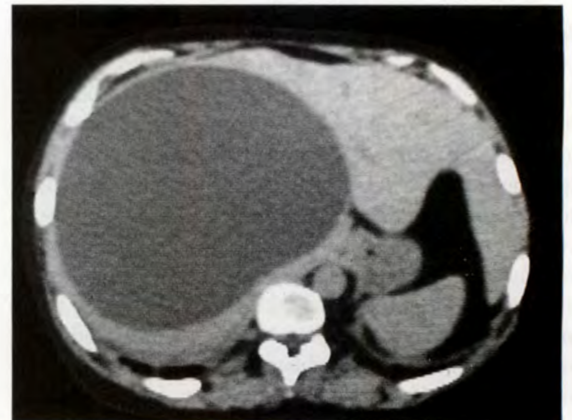


Abb. 6.9 Echinokokkose. Die Abdomen-CT-Aufnahme zeigt eine Zyste im rechten Leberlappen. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Tab. 6.9 Differenzialdiagnosen von zystischen Raumforderungen in der Leber

Diagnose	Ausschluss
solitäre Leberzysten	• **Sonografie:** rund, echofrei, glatt begrenzt, keine erkennbare Wand, distale Schallverstärkung • **Labor:** negative Echinokokkusserologie, keine Bluteosinophilie
pyogener Leberabszess	• **Anamnese:** oft eitrige Entzündung im Bauchraum, z. B. Cholangitis, Appendizitis • **Labor:** erhöhte Entzündungsparameter, negative Echinokokkusserologie, keine Bluteosinophilie • **Sonografie:** echoarm, Debris-Echo, gasbedingte Spiegelbildung, entzündungsbedingte Umgebungsreaktion
Amöbenleberabszess	• **Anamnese:** Tropenaufenthalt und ggf. Amöbenbefall in der Vergangenheit • **Labor:** erhöhte Entzündungsparameter, Amöbenserologie, negative Echinokokkusserologie, keine Bluteosinophilie • **Sonografie:** s. pyogener Leberabszess
Leberhämatom	• **Anamnese:** Trauma? • **Sonografie:** morphologischer Wandel (anfangs echoarm, später echoreich)
verkalktes Leberhämangiom	• **Sonografie:** echoreich, glatte Begrenzung, runde bis ovale Form, häufig multipel, manchmal Verkalkungen, i. d. R. kein Randsaum, dorsale Schallverstärkung (häufig Zufallsbefund, da Patient i. d. R. beschwerdefrei) • **Labor:** negative Echinokokkusserologie, keine Bluteosinophilie

Tab. 6.9 Fortsetzung

Diagnose	Ausschluss
subphrenischer Abszess	• extrahepatische Lokalisation • negative Echinokokkusserologie • keine Bluteosinophilie • bakterieller Ausgangsherd
Leberzellkarzinom (v. a. DD: alveoläre Echinokokkose)	• **Anamnese:** bekannte Hepatitis B/C, Hämochromatose, Leberzirrhose • **Labor:** erhöhte AFP, negative Echinokokkusserologie, keine Bluteosinophilie • **Sonografie:** echoarm/echogleich/echoreich, häufig ohne Randsaum, solitär oder vereinzelt in zirrhotisch veränderter Leber, häufig Einblutungen, Verkalkungen, dorsale Schallabschwächung
Lebermetastasen	• **Anamnese:** bekannter Primarius • **Sonografie:** häufig multipel, häufig unregelmäßige Begrenzung, rundlich oder unregelmäßig geformt, echodicht bis echoarm bei inhomogener Binnenstruktur, häufig echoarmer Randsaum, dorsale Schallverstärkung unterschiedlich
polyzystische Erkrankungen	• evtl. simultan bestehende Nieren- und Pankreaszysten und Hirnbasisaneurysmata

Therapie:

Zystische Echinokokkose: Therapie der Wahl der ist die **chirurgische Zystenresektion**, ggf. unter medikamentöser Abschirmung (Albendazol oder Mebendazol). Alternativ kann das sog. **PAIR-Verfahren** (Punktion-Aspiration-Injektion-Reaspiration) angewendet werden. Hierbei wird die Zyste unter sonografischer Sicht punktiert, der Zysteninhalt aspiriert und 95 %iges Ethanol injiziert. Nach 30–60 min wird der Inhalt reaspiriert.

PHARMA

Begleitend wird immer eine Chemotherapie mit **Albendazol** oder **Mebendazol** durchgeführt. Das PAIR-Verfahren ist bei zystobiliärer Fistel (Ausschluss durch ERCP) wegen der Gefahr der chemisch bedingten sklerosierenden Cholangitis kontraindiziert.

Alveoläre Echinokokkose: Wenn möglich sollten die Zysten radikal **chirurgisch reseziert** werden. Die Resektion folgt dabei den Regeln der Tumorchirurgie (s. Chirurgie S. B 141).

PHARMA

Die meisten Patienten sind zum Diagnosezeitpunkt allerdings nicht radikal operabel. In diesem Fall ist eine **lebenslange Therapie** mit **Albendazol** oder **Mebendazol** indiziert.

Prognose: Die Prognose der zystischen Echinokokkose ist gut, Spontanremissionen sind häufig. Das Rezidivrisiko wird mit 2–25 % angegeben. Die Prognose der aveolären Echinokokkose ist mit der eines Malignoms vergleichbar. Die Letalität nach 10 Jahren liegt zwischen 10 und 14 %.

Prophylaxe: Echinokokkuseier sind äußerst stabil gegenüber Umwelteinflüssen. Sie überleben im feuchtwarmen Milieu monatelang. Herkömmliche Desinfektionsmittel sind unwirksam. Austrocknung und Erhitzen über 70 °C töten sie ab. Schlachtabfälle, die als Hundefutter dienen, sollten entweder gekocht oder eingefroren werden (mind. 3 Tage, –18 °C). Regelmäßiges Entwurmen der Hunde beugt Infektionen vor.

6.2.2 Erkrankung durch Nematoden

Synonym: Rundwürmer, Fadenwürmer

Tab. 6.10 Humanpathogene Nematoden

	Darmnematoden	Trichinella spiralis	Filarien
Vorkommen	weltweit	weltweit	Tropen
Befallsart	Gastrointestinaltrakt	Skelett- und Herzmuskulatur	Lymphgefäße, Subkutis, Blutbahn
Übertragung	fäkal-oral	Aufnahme von kontaminiertem Fleisch	Stich des Vektors

Grundlagen

Nematoden sind längliche und im Querschnitt runde Würmer. Sie leben getrenntgeschlechtlich. Ihre Vermehrung erfolgt über das Ei und 4 Larvenstadien (s. Mikrobiologie S. C 628). **Tab. 6.10** gibt einen Überblick über die humanpathogenen Varianten.

Infektionen mit Darmnematoden

Erreger und Klinik: Eine Übersicht bietet **Tab. 6.11** (s. auch Mikrobiologie S. C 629). Die Oxyuriasis (Madenwurmbefall) wird in der Pädiatrie (S. B 536) besprochen.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch den Nachweis der Eier und/oder Larven im **Stuhl** gestellt. Die Eier der **Madenwürmer** können auch mithilfe eines **Analabklatschpräparates** detektiert werden. Unterstützend können serologische Tests hinzugezogen werden. Häufig treten begleitend eine **Eosinophilie** und eine **Erhöhung** des **Gesamt-IgE** auf.

RADIO

Im **Röntgen-Thorax** erkennt man ein flüchtiges eosinophiles Infiltrat (sog. Löffler'sches Infiltrat) während der Wanderung der Nematoden (z. B. Askariden) durch die Lunge.

PHARMA

Therapie: Eine Kurzzeittherapie mit **Mebendazol** ist Therapie der Wahl. Für die Eradikation des Zwergfadenwurms wird Albendazol empfohlen.

Trichinose

Synonym: Trichinellose

Tab. 6.11 Übersicht über die wichtigsten Darmnematoden

Erreger und Übertragungsweg	Klinik
Ascaris lumbricoides (Spulwurm)	
• Vorkommen: weltweit • Übertragung: orale Aufnahme der Eier mit kontaminierter Nahrung • im Dünndarm schlüpfen Larven, die via Pfortader, Herz, Lunge, Pharynx und Ösophagus in den Dünndarm wandern und dort zu adulten Würmern heranwachsen	• uncharakteristische abdominelle Beschwerden, bei massivem Befall evtl. Ileus, Gallengangs- und Pankreasgangobstruktion mit Cholestase, Cholangitis, Pankreatitis • während der Wanderung allergische Symptome wie flüchtiges, kleinfleckiges Exanthem, Hustenreiz, Dyspnoe, leichtes Fieber, leicht blutig tingierter Auswurf, flüchtige, kleinfleckige, eosinophile Lungeninfiltrate • häufig bleibt das Ausscheiden des bis zu 25 cm langen, bleistiftdicken Spulwurms das einzige Symptom (s. Mikrobiologie S. C629 Abb. 6.14)
Trichuris trichiura (Peitschenwurm)	
• Vorkommen: weltweit • Übertragung: orale Aufnahme der Eier mit kontaminierter Nahrung • im Dünndarm schlüpfen Larven und entwickeln sich im Dickdarmlumen zum adulten Wurm	• uncharakteristische abdominelle Beschwerden • bei massivem Befall Blutungsanämie und Diarrhö
Enterobius vermicularis (Madenwurm; „Oxyuren")	
• Vorkommen: weltweit; **häufigste** Wurmerkrankung in Mitteleuropa • betroffen sind v. a. **Kinder** • Übertragung der Eier: fäkal-oral von Mensch zu Mensch oder als orale Autoinfektion über Finger • im Dickdarm schlüpfen Larven und entwickeln sich zum adulten Wurm, nächtliche, perianale Eiablage	• uncharakteristische abdominelle Beschwerden, evtl. Appendizitis • analer Pruritus (durch Kratzen Gefahr der digitalen Reinfektion) • evtl. Vulvovaginitis mit Pruritus vulvae
Ancylostoma duodenale, Necator americana (Hakenwurm)	
• Vorkommen: Südasien, Zentral-, Nordafrika, (Sub-)Tropen, im Tunnel- und Bergbau (→ anerkannte Berufskrankheit) • Übertragung: Larven dringen perkutan ein, wandern über den Blutweg via Lunge, Trachea, Pharynx, Ösophagus in Dünndarm, wachsen dort zu adulten Würmern und ernähren sich vom Blut des Wirts	• Hauterythem mit Papel an Eintrittsstelle („ground itch") • während Wanderung: Pneumonitis mit Eosinophilie und flüchtigem eosinophilem Lungeninfiltrat • uncharakteristische abdominelle Beschwerden • bei massivem Befall Eisenmangelanämie und Eiweißverlust mit Ödemen, Schwäche und Müdigkeit
Strongyloides stercoralis (Zwergfadenwurm)	
• Vorkommen: Tropen, Subtropen • Übertragung: Larven dringen perkutan ein, wandern über den Blutweg via Lunge, Trachea, Pharynx, Ösophagus in Dünndarm und wachsen dort zu adulten Würmern • interne und externe Autoinfektion	• juckendes Erythem an Eintrittsstelle • Wanderung: Pneumonitis mit Eosinophilie und flüchtigem eosinophilem Lungeninfiltrat • uncharakteristische abdominelle Beschwerden (häufig Durchfall) • bei Immunsuppression: massive endogene Reinfektion mit letalem septischem Krankheitsbild • serpiginöse Exantheme an der Gefäßregion

Erreger: Der häufigste Erreger der Trichinellose ist **Trichinella spiralis** (s. Mikrobiologie S. C631). Zu den Wirten zählen Karnivoren und Omnivoren (Schwein, Wildschwein, Bär, Farmpelztiere). Der Mensch ist **Fehlwirt**.

Epidemiologie: Die Trichinellose ist eine weltweit verbreitete Anthropozoonose. Erkrankungen treten v. a. in gemäßigten und kühlen Klimazonen auf. Durch die gesetzlich vorgeschriebene Trichinenschau ist die Trichinellose in Deutschland heute selten.

Übertragung und Entwicklungszyklus: Der Mensch infiziert sich durch die **orale** Aufnahme **larvenhaltiger Fleischprodukte** (meist Schwein, Wildschwein, seltener Bär und Walross). Im Dünndarm werden die Parasiten geschlechtsreif. Die adulten Weibchen bohren sich in die Mukosa ein und geben ihre Larven in die Blutbahn ab, die sich anschließend in der quergestreiften Skelettmuskulatur einkapseln. Besonders häufig sind die Zwerchfell-, Interkostal-, Kiefer-, Larynx-, Augen- und Extremitätenmuskulatur betroffen.

Klinik: Die Inkubationszeit ist äußerst variabel (6–40 Tage) und ebenso wie die Symptomatik und Prognose von der Anzahl ingestierter Larven abhängig.

Akute Trichinellose: Hohe Parasitendichten können initial (2–7 Tage p. i.) zu einem **enteritischen** Krankheitsbild mit Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, Nausea, Erbrechen und Bauchschmerzen führen. Mit der hämatogenen Disseminiation des Erregers kommt es durch die **allergisch-entzündliche Reaktion** des Wirtsorganismus zu hohem Fieber, Myalgien, Sehstörungen, Lähmungen, periorbitalen Ödemen und einem makulopapulösen Exanthem.

Chronische Trichinellose: Zumeist verläuft die Trichinellose innerhalb von 2–6 Monaten selbstlimitierend. In seltenen Fällen leiden die Patienten jahrelang an **uncharakteristischen** rheumatischen, kardialen und neuropsychiatrischen Beschwerden.

Komplikationen: Mit steigender Anzahl der aufgenommenen Larven (> 2000) erhöht sich das Risiko schwerer Komplikationen (v. a. während der Migrationsphase). Auftreten können:

- Myokarditis mit Herzrhythmusstörungen, Perikarderguss und Herzinsuffizienz
- (Meningo-)Enzephalitis
- pulmonale Komplikationen
- bakterielle Superinfektion.

Diagnostik:

MERKE Der direkte oder indirekte Nachweis von Trichinella spiralis ist entsprechend IfSG §7 namentlich meldepflichtig.

Wegweisende Laborbefunde in der Akutphase sind eine **Eosinophilie** und eine **Konzentrationserhöhung** der **muskelspezifischen Enzyme** (CK, LDH, HBDH). Serologische Tests sind ab der 3. Woche p. i. positiv. Der **direkte Erregernachweis** gelingt in der Muskelbiopsie oder molekularbiologisch (PCR). Das **EMG** zeigt akute myopathische Veränderungen.

PATHO

Histologie: Die Larven der Trichinellae weisen einen Tropismus für die **quergestreifte Muskulatur** auf. Die intrazellulären Parasiten tragen zu einem morphologischen Wandel der Myozyten bei (Verlust der Querstreifung und basophile Schwellung). Die etwa 1 mm große, spiralig zusammengerollte Larve ist von einer **Kapsel** aus **zellulärem Wirtsmaterial** umgeben (**Abb. 6.10**). In der Peripherie bildet sich ein unspezifisches entzündliches Infiltrat mit vornehmlicher Beteiligung **eosinophiler Granulozyten**. Im Verlauf sprossen Gefäße ein. Obwohl die Kapsel zu Verkalkungen neigt, kann die Trichine über Jahre vital und damit infektiös bleiben.

RADIO

Radiologisch können disseminierte Mikroverkalkungen der Muskulatur auffallen.

Differenzialdiagnosen: Tab. 6.12 zeigt die Differenzialdiagnose der Trichinellose.

PHARMA

Therapie: Während der **enteralen Phase** können die Erreger durch eine Chemotherapie mit **Albendazol**, **Thiabendazol** oder **Mebendazol** sicher eliminiert werden. Allerdings wird die Trichinellose selten in diesem Stadium erkannt. Nach der **Disseminierung** ist eine antiparasitäre Therapie nur in schweren Fällen empfehlenswert. Um einer Exazerbation vorzubeugen, sollten begleitend Kortikosteroide verabreicht werden.



Abb. 6.10 Histologischer Befund bei Trichinellose. In der Herzmuskulatur befinden sich zusammengerollte Larven, die von einer Kapsel umgeben sind. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme, 2009]

Tab. 6.12 Differenzialdiagnose der Trichinellose

Differenzialdiagnose	Ausschluss
Myokarditis anderer Genese	Anamnese, Klinik, evtl. Biopsie mit Histologie und Erregernachweis
Enteritis anderer Genese	Anamnese, Klinik, Erregernachweis
Virusinfektion mit Myalgien (Grippe)	Anamnese, Klinik
Polymyositis, Kollagenose	Autoantikörper, Biopsie
Enzephalitis, Meningitis anderer Genese	Liquoruntersuchung
Leptospirose	Berufs- und Freizeitanamnese, Erregernachweis (Blut, Liquor, Urin), Serologie
Katayama-Syndrom (Bilharziose)	Anamnese, Diagnostik (S. 566)

Prognose: Im Allgemeinen ist die Prognose der Trichinellose günstig, die Symptome klingen meist spontan nach etwa einem halben Jahr ab. Hohe Befallszahlen erhöhen das Risiko, 5 % der Erkrankungen enden letal.

Prophylaxe: Die wichtigste Prophylaxe ist die **gesetzlich** vorgeschriebene **Fleischbeschau**. Auf den Verzehr von rohem Fleisch sollte generell verzichtet werden. Vorsicht ist bei importiertem Fleisch aus Ost- und Südeuropa geboten. Eine Gefrierbehandlung über 10–20 Tage bei –25 °C oder Erhitzen über 70 °C tötet die Trichine zuverlässig ab, Pökeln und Räuchern sind unsicher.

Filariosen

Filariosen treten v. a. in den Tropen und Subtropen auf, in Deutschland diagnostizierte Fälle sind **importiert**. Die Larven (sog. Mikrofilarien) werden über den Stich verschiedener **Insekten** auf den Menschen übertragen. Nach der Übertragung leben die adulten Würmer in den **Lymphgefäßen** oder wandern im **Subkutangewebe**.

Erreger und Klinik: Erreger und Klinik der Filariosen (s. auch Mikrobiologie S. C 632) sind in **Tab. 6.13** dargestellt.

Diagnostik: Der **Aufenthalt** in **Endemiegebieten** zusammen mit der **Klinik** und der begleitenden **Eosinophilie** im Blut können den Verdacht auf eine Filariose lenken. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung können die **adulten Würmer** manchmal **sichtbar** werden (Loaiasis: bewegliche, konjunktivale Makrofilarien). Dabei den Tag-Nacht-Rhythmus der Würmer beachten: W. bankrofti ist v. a. nachts nach dem Einschlafen und Loa Loa tagsüber nachweisbar.

Neben speziesunspezifischen Seroreaktionen bestehen verschiedene Möglichkeiten des **direkten Erregernachweises**: Blutausstrich, diverse Anreicherungsverfahren („dicker Tropfen"), Hautbiopsie bei der Onchozerkose.

PHARMA

Therapie:

- **lymphatische Filariosen und Loaisis:** Diethylcarbamazin (DEC) in Kombination mit Ivermectin (initial wegen der

Tab. 6.13 Filariosen

Vorkommen und Übertragung	Klinik
lymphatische Filariosen (Elephantiasis tropica)	
Erreger: Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori **Vorkommen:** Asien, Pazifikregion, Afrika, Mittel- und Südamerika **Übertragung:** Stechmücke Larven dringen in Lymphgefäße und -knoten ein und wachsen dort zu adulten Würmern heran	**Klinik:** remittierendes Fieber, Lymphangitis, Lymphadenitis, Orchitis, Epididymitis **Komplikationen:** Lymphstau, v. a. Extremitäten, Skrotum, Mammae („Elephantiasis"), tropische pulmonale Eosinophilie mit nächtlichen Asthmaanfällen und anhaltendem Husten
Loaiasis (Kalaber-Schwellung, Kamerun-Beule)	
Erreger: Loa Loa (Filaria Loa) **Vorkommen:** afrikanischer Regenwald **Übertragung:** Stechmücke Larven dringen in das Subkutangewebe und die Konjunktiven ein und wachsen dort zu adulten Würmern heran	**Klinik:** oft asymptomatisch, ggf. flüchtige subkutane Schwellungen mit generalisiertem Juckreiz und Schmerzen, Konjunktivitis mit sichtbaren Filarien in der Konjunktiva **Komplikationen:** ZNS-Befall, lebensbedrohliches Glottisödem
Onchozerkose (Flussblindheit)	
Erreger: Onchocerca volvulus **Vorkommen:** Mittel- und Südamerika, Afrika **Übertragung:** Kriebelmücke Larven dringen in das Subkutangewebe ein, wachsen dort zu adulten Würmern heran. Mikrofilarien wandern zum Auge	**Klinik:** zunächst indolente Knoten der Subkutis (Onchozerkom), später juckende Dermatitis (Leopardenhaut), Lymphadenopathie („Bild der hängenden Leiste") **Komplikation:** Keratitis, Iridozyklitis und Chorioretinitis mit Gefahr der **Erblindung** (die Onchozerkose ist die zweithäufigste Ursache für Erblindung in den Tropen!)

Gefahr schwerer allergischer Komplikationen zusätzlich Kortikosteroide).
- **Onchozerkose:** Ivermectin als Einmaldosis (jährliche Wiederholung) in Kombination mit der chirurgischen Entfernung sichtbarer Würmer.

Prophylaxe:
- Expositionsprophylaxe
- Onchozerkoseprogramm in Hochendemiegebieten: regelmäßige Gabe von Ivermectin (alle 6–12 Monate).

6.2.3 Erkrankung durch Trematoden (Saugwürmer)

Bilharziose

Synonym: Schistosomiasis

Erreger: Die wichtigsten Erreger der Bilharziose sind Schistosoma mansoni, japonicum und haematobium (**Tab. 6.14**; siehe auch Mikrobiologie S. C624).

Epidemiologie: Die Bilharziose ist eine der wichtigsten parasitären Tropenkrankheiten, weltweit sind über 250 Mio. Menschen betroffen. Die Prävalenz ist unter Kindern und Jugendlichen am höchsten. Ihr Auftreten ist aufgrund des Entwicklungszyklus des Erregers an das Vorhandensein stehender bzw. langsam fließender Gewässer gebunden.

Übertragung und Entwicklungszyklus: Überträger der Bilharziose sind Süßwasserschnecken (Zwischenwirt), die in verunreinigten stehenden bzw. langsam fließenden Gewässern leben und die Larven (Zerkarien) in das Wasser abgeben. Die **Zerkarien** dringen **über die Haut** in den Menschen ein und gelangen über die Blutbahn in die **Lunge** und **Leber**, wo sie sich zu adulten Würmern entwickeln. Die adulten Würmer treten erneut in die Blutbahn über und leben paarweise in den mesenterialen, vesikalen oder portalen Venen. Dort werden auch die Eier abgelegt, die dann mit den Fäzes oder Urin ausgeschieden werden.

Tab. 6.14 Erreger der Bilharziose

	intestinale Bilharziose	hepatolienale Bilharziose	urogenitale Bilharziose
Erreger	S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum, S. mekongi	S. mansoni, S. japonicum	S. haematobium

Klinik:
Penetrationsstadium: An der Eintrittsstelle rufen die Erreger eine lokale, allergische Reaktion in Form flüchtiger, juckender, blassrosa Effloreszenzen hervor (sog. **Zerkariendermatitis**), die nach wenigen Tagen spontan verschwinden.

Der Kontakt zu nichthumanpathogenen Spezies in den gemäßigten Zonen Europas und Amerikas kann ebenfalls eine Dermatitis hervorrufen (Badedermatitis, „swimmer's itch"). Anders als bei der Bilharziose gelangen die Erreger aber nicht in den systemischen Kreislauf, weil sie bereits in der Haut absterben.

Akute Bilharziose (sog. Katayama-Fieber): Nach etwa 2–8 Wochen entwickelt sich ein akutes Krankheitsbild, das durch toxische und allergische Substanzen ausgelöst wird, die von den adulten Würmern abgegeben werden. Zu den Symptomen zählen Fieber, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, Arthralgien, Myalgien, urtikarieller Hautausschlag, Ödeme, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Husten, Bronchospasmus und Lungeninfiltrate. Gelegentlich werden eine Hepatosplenomegalie und Lymphadenitis beobachtet.

Chronische Bilharziose: Die klinische Symptomatik der chronischen Bilharziose hängt von der Anzahl der Wurmpärchen und der Lokalisation der Eiablage ab. Der Wirtsorganismus reagiert auf verschiedene Proteine der Eier mit einer **zellulären Immunantwort**, die zu einem **granulomatösen Entzündungsprozess** und einem **fibrös zir-**

Tab. 6.15 **Manifestationsformen der chronischen Schistosomiasis**

Bilharzioseform	Klinik	Komplikationen
urogenitale Schistosomiasis	hämorrhagische Zystitis mit Mikro- und Makrohämaturie, Strikturen der ableitenden Harnwege, Blastenfisteln, Hydronephrose, Verkalkungen der Blasenwand (**Abb. 6.11**)	Blasenpapillome und Harnblasenkarzinom
intestinale Schistosomiasis	Kolitis mit schleimig-blutiger Diarrhö, Darmblutungen, Malabsorption	kolorektales Karzinom
hepatolienale Schistosomiasis	Hepatosplenomegalie	portale Hypertension, Leberzirrhose

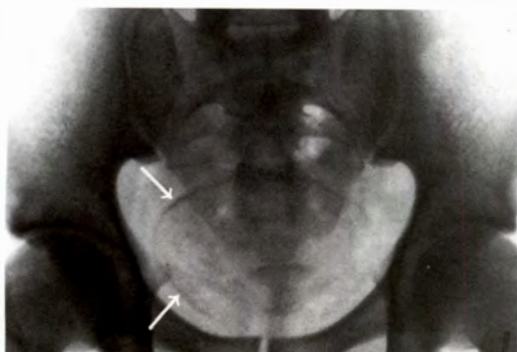


Abb. 6.11 **Urogenitale Schistosomiasis.** Die Pfeile zeigen auf Verkalkungen der Blasenwand. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

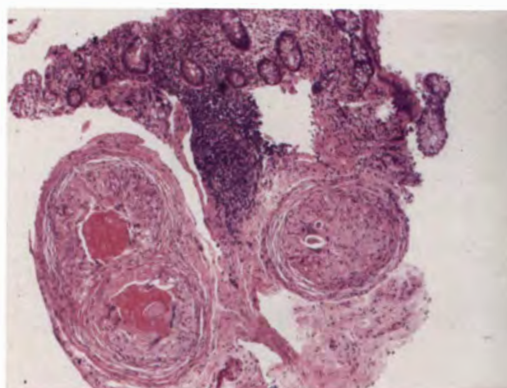


Abb. 6.12 **Histologie.** In der Submukosa erkennt man Granulome, die 3 Schistosomen-Eier umschließen. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

rhotischen Umbau der betroffenen Organe führt (**Tab. 6.15**).

Da die Eier mit dem Blutstrom in verschiedene Organe gelangen können, sind weitere Symptome möglich. Etwa 25 % der Patienten zeigen einen **pulmonalen Befall**, der sich häufig erst sehr spät durch die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit Cor pulmonale manifestiert. Nach Infektionen mit S. japonicum kann es durch den Befall des ZNS zu **fokalen Epilepsien** kommen. Durch Einschwemmung der Eier bei der intestinalen Schistosomiasis in die Leber, entwickelt sich eine periportale Fibrose (Tonpfeifenstielfibrose).

Diagnostik: Die Diagnose wird durch den **Nachweis der Eier** im **Urin** bzw. **Stuhl** oder **Blasen-** bzw. **Rektumbiopsie** (Quetschpräparat) gestellt. Antikörper lassen sich v. a. durch die indirekte Immunfluoreszenz oder ELISA aufdecken und bleiben auch nach erfolgreicher Behandlung noch über lange Zeit nachweisbar. Im Labor wird häufig eine begleitende **Eosinophilie** beobachtet. **Abb. 6.12** zeigt einen histologischen Befund nach erfolgreicher Therapie.

PHARMA

Therapie: Die Einmalgabe von **Praziquantel** führt in > 80 % der Fälle zur Heilung. Da es initial durch die überschießende Immunreaktion zu einer Verstärkung der Beschwerden kommen kann, können supportiv **Antihistaminika** oder **Kortikosteroide** eingesetzt werden.

Prognose: Die Prognose der behandelten Bilharziose ist gut. Bei chronischem Befall und klinisch manifester pulmonaler Hypertonie ist die Prognose jedoch ungünstig.

Prophylaxe:
- **Expositionsprophylaxe:** Badeverbot in potenziell kontaminiertem Süßwasser, ggf. Tragen von Schutzkleidung, Vermeidung von Kontakt zu Bewässerungssystemen in den Tropen
- **Gesundheitserziehung:** Fäkalien nicht in Gewässern entsorgen.

Fasziolose

Die Fasziolose ist eine Anthropozoonose, die durch den **großen Leberegel** (Fasciola hepatica; s. Mikrobiologie S. C625) hervorgerufen wird. Der Mensch ist Endwirt, als Zwischenwirt fungiert die Schnecke. Fasciola hepatica ist weltweit verbreitet. Nach der oralen Aufnahme der Larven mit kontaminierten Pflanzen (z. B. Brunnenkresse) schlüpfen die juvenilen Leberegel im Dünndarm, durchdringen die Darmwand und wandern in die Leber ein. In den Gallengängen reifen sie zum adulten Egel heran und produzieren Eier. In der Frühphase leiden die Patienten an Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch und allergischen Symptomen (Eosinophilie, Urtikaria, Exantheme). Die **chronische Fasziolose** führt zu einer cholestatisch verlaufenden **Cholangitis**, **Abszedierung** und **Leberzirrhose.** Eine seltene Spätkomplikation ist die Entwicklung eines **cholangiozellulären Karzinoms.** Die **Diagnose** wird entweder durch den Nachweis der Eier im Duodenalsekret und der Gallenflüssigkeit oder serologisch gestellt. Im Frühstadium lässt sich im Labor i. d. R. eine Eosinophilie nachweisen. **Therapeutisch** werden Praziquantel oder Tricla-

bendazol eingesetzt. Eine Prophylaxe ist nur durch den Verzicht auf kontaminierte Pflanzen möglich.

6.2.4 Erkrankungen durch Milben, Läuse, Wanzen und Flöhe

Siehe Dermatologie S. B696.

7 Prionenerkrankungen

Siehe Neurologie S. B919.

A10 Neoplastische Erkrankungen



1 Grundlagen

1.1 Überblick

Im klinischen Sprachgebrauch wird als Tumor (Synonym: Geschwulst, Neoplasie, Neubildung) eine umschriebene, abnorme Gewebemasse bezeichnet, die durch autonome Proliferation körpereigener, entarteter Zellen entsteht. Nach der Dignität werden benigne und maligne Tumoren unterschieden. Die pathologischen Grundlagen zu Entstehung, Stoffwechsel, Immunologie, Wachstumsverhalten, Stadieneinteilung und Graduierung (Staging und Grading) von Tumoren werden in der Pathologie (S. C307) besprochen.

Dieses Kapitel befasst sich vorrangig mit den neoplastischen Erkrankungen der Inneren Medizin. Tumoren, die z. B. Geschlechtsorgane, Nervensystem, Haut oder Augen betreffen oder v. a. im Kindesalter auftreten, werden in den entsprechenden fächerspezifischen Kapiteln behandelt.

1.2 Epidemiologie

Die bevölkerungsbezogene Erfassung von Krebserkrankungen in sog. „**Krebsregistern**" ermöglicht nicht nur die systematische Ermittlung von Inzidenz und Mortalität der unterschiedlichen Neoplasien, sondern hat auch die Identifizierung epidemiologisch relevanter Risikofaktoren.

In Deutschland erkranken etwa 270/100000 Männer und 200/100000 Frauen pro Jahr neu an Krebs (Inzidenz). Hierzu zählen alle bösartigen Neubildungen einschließlich Lymphomen und Leukämien. Der nichtmelanotische Hautkrebs wird in dieser Schätzung allerdings nicht berücksichtigt. Nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Krebserkrankungen die **zweithäufigste Todesursache** (25 %). Die Häufigkeit der verschiedenen Neoplasien ist stark altersabhängig. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren, das mittlere Sterbealter für Männer bei 71, für Frauen bei 75 Jahren. **Tab. 1.1** zeigt die häufigsten Malignome bei Männern und Frauen.

Tab. 1.1 Die häufigsten malignen Tumorerkrankungen

Epidemiologie	Tumorarten
Männer	• Prostatakarzinom • kolorektales Karzinom • Bronchialkarzinom
Frauen	• Mammakarzinom • kolorektales Karzinom • Bronchialkarzinom

Häufigkeit und Letalitätsrisiko dieser Tumoren unterscheiden sich geschlechtsabhängig: Das Mammakarzinom ist z. B. der häufigste Tumor bei Frauen und verantwortlich für die meisten tumorbedingten Todesfälle. Bei den Männern sind die meisten Todesfälle durch das Bronchialkarzinom verursacht, der häufigste Tumor ist jedoch das Prostatakarzinom.

1.3 Häufige Symptome und Komplikationen durch Tumoren

1.3.1 Systemische Tumorwirkungen

B-Symptomatik: Diese klassische **Symptomtrias** kann im Rahmen maligner Erkrankungen auftreten und ist als prognostisch ungünstiges Zeichen anzusehen:
- Fieber (≥ 38 °C)
- massiver Nachtschweiß (nasse Haare, durchgeschwitzte Kleidung/Bettwäsche)
- ungewollter Gewichtsverlust (≥ 10 % des Körpergewichtes innerhalb der letzten 6 Monate).

Tumoranämie: Ursachen sind:
- Eisenverwertungsstörungen: Eisen wird in den Makrophagen des Knochenmarks gebunden und kann nicht an die blutbildenden Zellen abgegeben werden (S. 133).
- Hemmung der Hämatopoese durch vom Tumor ausgeschüttete zytotoxische Substanzen oder Antikörper
- Tumorinfiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der blutbildenden Zellen
- Blutungen aus erodierten Blutgefäßen
- Nebenwirkungen der Chemo- und/oder Strahlentherapie.

Tumorschmerzen: Siehe Anästhesie S. B 76.

Tumorkachexie: Ein **allgemeiner Kräfteverfall mit Auszehrung und Abmagerung** ist in fortgeschrittenen Tumorstadien häufig und mit einer schlechten Prognose verbunden. Charakteristisch ist ein starker Gewichtsverlust (≥ 5 % des Körpergewichtes innerhalb von 1 Jahr), meist mit Kraftverlust, Erschöpfung und Müdigkeit, Abnahme des subkutanen Fettgewebes, erhöhten Entzündungsparametern, Anämie und erniedrigtem Serumalbumin. Pathogenetisch sind folgende Mechanismen bedeutsam:
- Appetitlosigkeit
- Alimentationsstörungen (Behinderung von Nahrungsaufnahme und/oder Verdauung durch den Tumor)
- katabole Stoffwechsellage (durch vom Tumor produzierte Botenstoffe wie TNFα [Kachexine])
- tumor- oder zytostatikainduziertes Erbrechen.

Sekundäre Hyperurikämie: Ein erhöhter Zellumsatz bedingt einen **übermäßigen endogenen Harnsäureanfall**, u. a. bei Leukämien, myeloproliferativen Erkrankungen und als Folge einer Chemo- und/oder Strahlentherapie. Der akute Harnsäureanfall kann die Nierentubuli und Ureteren verstopfen und so zu einer obstruktiven Uratnephropathie mit akutem Nierenversagen führen (Prophylaxe: Harnalkalisierung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Allopurinol).

Amyloidose: Tumoren können zur Ablagerung von abnorm gefalteten, unlöslichen Proteinaggregaten (β-Fibrillen) im Interstitium verschiedener Gewebe führen (=

Amyloidose). Das klinische Bild hängt vom betroffenen Organ und dem Ausmaß der Schädigung ab. Besonders häufig ist die Nierenamyloidose, die die Glomeruli schwerwiegend schädigt (Glomerulopathie, s. Niere S. 379).

Paraneoplasien werden **durch Substanzen** ausgelöst, die **von Tumoren sezerniert** und in das Plasma ausgeschüttet werden. Sie nehmen mit der Tumorrückbildung oder -entfernung ab. **Tab. 1.2** gibt einen Überblick über die wichtigsten paraneoplastischen Syndrome.

1.3.2 Lokale Tumorkomplikationen

Lokale Komplikationen sind auf das expansive und invasive Tumorwachstum und die Nekrosenbildung im Tumor- und Umgebungsgewebe zurückzuführen.

Folgen der Tumorexpansion und -invasion: In parenchymatösen Organen kann das infiltrativ-verdrängende Tumorwachstum das gesunde Organparenchym und das zugehörige Stützgewebe zerstören, bis zum kompletten, z. T. **lebensbedrohlichen Funktionsverlust** ganzer Organsysteme (z. B. Nieren- oder Leberinsuffizienz, pathologische Frakturen, neurologische Ausfälle). Die Kompression von oder das intraluminale Tumorwachstum in Hohl- und kanalikulären Organen führt zu einer Stenosierung, die je nach Lokalisation unterschiedliche Symptomen auslöst:
- Gastrointestinaltrakt: Dysphagie, gestörte Nahrungspassage, Obstipation, Ileus
- harnableitende Organe: Hydronephrose mit Gefahr einer Pyelonephritis
- Gallenwege: Cholestase und rezidivierende Cholangitiden

Tab. 1.2 Wichtige paraneoplastische Syndrome

	Klinik	Pathogenese/Mediatoren	häufige Primärtumoren
endokrine Paraneoplasien	Cushing-Syndrom	ektopes ACTH	Pankreas- und kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Karzinoidsyndrom	Serotonin	Karzinoid, Bronchial- und kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Gynäkomastie und Pubertas praecox	FSH/LH	Ovarial- und kleinzelliges Bronchialkarzinom
	Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	Pankreaskarzinom
	rezidivierende Hypoglykämien	Insulin	Insulinom
	extrapankreatische Hypoglykämie-Syndrome: Doege-Potter-, Nadler-Wolfer-, Anderson- und Rosenfeld-Syndrom	insulinähnliche Substanzen, tumorbedingter Hyperinsulinismus, Steroide mit Insulinwirkung, exzessiver Glukoseverbrauch	Fibrosakrom, Leberzell- und Nebennierenrindenkarzinom, Pseudomyxom
	Hyperkalzämiesyndrom	parathormonähnliches Peptid, Parathormon	Bronchial-, Mamma-, Nierenzell- und Pankreaskarzinom, Plasmozytom
	Schwartz-Bartter-Syndrom	ektopes ADH	kleinzelliges Bronchialkarzinom, intrakranielle Neoplasien
neuromuskuläre Paraneoplasien	amyotrophe Lateralsklerose	ungeklärt	Bronchial- und Mammakarzinom
	sensorische Polyneuropathie	neuronale Antikörper, Amyloidose	Bronchialkarzinom
	Myasthenia gravis	Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren	Thymom
	Lambert-Eaton-Syndrom (Myasthenie)	Antikörper gegen präsynaptische Kalziumkanäle	Bronchialkarzinom
	Dermato- und Polymyositis	unklare Pathogenese	Bronchial-, Mamma- und Nierenzellkarzinom
hämatologische und vaskuläre Paraneoplasien	aplastische Anämie	Fehlen von Erythropoetin	Thymom
	hämolytische Anämie	Wärme- oder Kälteagglutinine	Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome
	Polyglobulie	Erythropoetin	Nierenzellkarzinom
	Thrombophlebitis migrans, Thromboembolie	gerinnungsfördernde Substanzen	Pankreas- und Bronchialkarzinom
	Verbrauchskoagulopathie (DIC)	Aktivierung der Hämostase durch körpereigene Mediatoren, bakterielle Endotoxine oder zerstörte Thrombozyten	Leukämien
kutane Paraneoplasien	Acanthosis nigricans maligna	ungeklärt	Magen- und Uteruskarzinom
	Akrokeratose Bazex	ungeklärt	Karzinome des oberen Atem- und Verdauungstrakts, Metastasen im Halsbereich
	Hypertrichosis lanuginosa et terminalis acquista	ungeklärt	Bronchialkarzinom, CLL

- Bronchien: Dyspnoe, Atelektasen, rezidivierende Retentionspneumonien.

Insbesondere Venen werden häufig durch Tumoren komprimiert. Die Folge ist eine venöse Abflussstörung, die zu einer sekundären Varikosis und Thrombusbildung mit der Gefahr von Thrombembolien führen kann.

Folgen der Nekrosebildung: Ursachen von Tumornekrosen:
- thrombotische Arterienverschlüsse
- tumorbedingte Gefäßkompression
- unzureichende Gefäßversorgung des Tumors
- Chemo- oder Strahlentherapie.

Nekrosen führen im Tumor- und Umgebungsgewebe zu Ulzerationen. Durchbrechen die Ulzera die Wand von Hohlorganen, entwickeln sich häufig lebensbedrohliche Perforationen und Fistelungen (z.B. rektovaginale, ösophagotracheale oder enterokolische Fisteln). Ulzeröse Gefäßarrosionen können bedrohliche Blutungen auslösen.

1.4 Grundlagen der Tumordiagnostik

1.4.1 Tumorsuche

Warnsymptome: Auch wenn es kein spezifisches „Krebssymptom" gibt, sollten bestimmte „Warnsymptome" den V.a. ein Malignom wecken und eine genaue Abklärung veranlassen, darunter:
- B-Symptome: ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber
- Leistungsknick, Krankheitsgefühl
- erhöhte Infektneigung
- Schmerzen oder Thrombosen ohne erkennbare Ursache
- anhaltender Husten, Hämoptoe, Dysphagie, Heiserkeit, Übelkeit, Appetitlosigkeit
- neu aufgetretene Stuhlunregelmäßigkeiten und Blut im Stuhl
- Hämaturie
- Absonderung von Blut oder Milch aus der Brustdrüse
- zyklusunabhängige oder postmenopausale Blutungen.

Anamnese: Die frühzeitige Erkennung von Malignomen beeinflusst die Prognose der Patienten entscheidend. Anamnestisch sollten in diesem Zusammenhang folgende Punkte besonders angesprochen werden:

Symptomanamnese: gezielte Fragen nach allgemeinen Tumorbegleitsymptomen (B-Symptomatik, Schwäche, Leistungsabfall, erhöhte Infektneigung) und charakteristischen Tumorbeschwerden (z.B. Heiserkeit, Husten, Hämoptoe, Dysphagie, Schmerzen, Veränderungen der Stuhlgewohnheiten)

Eigenanamnese: Fragen nach prädisponierenden Vorerkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa, Cholelithiasis, Refluxösophagitis, Hepatitis, Immundefekte), genetischen Erkrankungen (z.B. FAP, HNPCC, Xeroderma pigmentosum, MEN), Medikamenteneinnahme (z.B. Hormontherapie) und Lebensgewohnheiten (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten)

Familienanamnese: Fragen nach gehäuftem familiärem Auftreten maligner Erkrankungen (z.B. Mamma-, Kolonkarzinom) und vererbbaren Präkanzerosen bzw. Malignomen (z.B. FAP, Retinoblastom).

Berufsanamnese: Kontakt mit beruflichen Kanzerogenen?

Klinische Untersuchung: Zunächst sollte der Allgemeinzustand des Patienten abgeschätzt werden (kachektisch, erschöpft, verlangsamt?). Im Hinblick auf Malignome sollte v.a. auf Resistenzen in Abdomen, Mamma (Brustpalpation!), Hoden, Prostata und Rektum (rektal-digitale Untersuchung!), Uterus und Ovarien (bimanuelle Tastuntersuchung) geachtet und nach vergrößerten, derben und/oder druckindolenten Lymphknoten gesucht werden.

Labor: **Tab. 1.3** zeigt wichtige Laborparameter, die bei Tumoren häufig verändert sind.

Bildgebende Verfahren: Radiologische und endoskopische Verfahren werden gezielt zur Abklärung eines klinischen Verdachtes eingesetzt – v.a. im Rahmen des **Stagings.** Am Anfang der radiologischen Diagnostik werden **einfache, nichtinvasive Verfahren** wie Sonografie (Abdomen, Halsweichteile, gynäkologische Sonografie) und konventionelles Röntgen (Thorax, Skelett, Abdomen, Mammografie) eingesetzt. Aufwendige und **invasive bildgebende Verfahren** sind erst bei begründetem Verdacht indiziert. Hierzu zählen v.a. Kontrastmitteluntersuchungen (Kolonkontrasteinlauf, Ösophagusbreischluck, Uro-, Zysto- oder Pyelografie), endoskopische Verfahren mit Möglichkeit

RADIO

Tab. 1.3 Laboruntersuchungen bei Tumorsuche

Untersuchung	Veränderungen
(Differenzial-)Blutbild	• Zytopenien als Hinweis auf eine Knochenmarkinfiltration • Leukozytose bei Leukämien oder myeloproliferativen Erkrankungen • häufig Tumoranämie
Gesamtprotein	• ↓ bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes, Tumorkachexie • ↑ bei Plasmozytom • Beachte: Die Albuminkonzentration nimmt proportional zur Tumormasse ab. Die Geschwindigkeit des Abfalls hat prognostische Bedeutung!
Akute-Phase-Proteine (z.B. Ferritin, CRP)	• häufig ↑ (erst nach Ausschluss von Entzündungen zur Beurteilung maligner Prozesse geeignet)
Immunglobuline	• ↓ bei Antikörper-Mangel-Syndrom • ↑ bei mono- oder polyklonaler Gammopathie, Lymphomen, Plasmozytom, CLL
BSG	• ↑ bei Plasmozytom und Metastasen
Laktat	• häufig ↑
LDH, Harnsäure und Kalium	• ↑ durch erhöhten Zellumsatz
Urinstatus	• Hämaturie (z.B. bei Nierenzellkarzinom)
Hämoccult	• okkultes Blut im Stuhl (z.B. bei Kolonkarzinom)

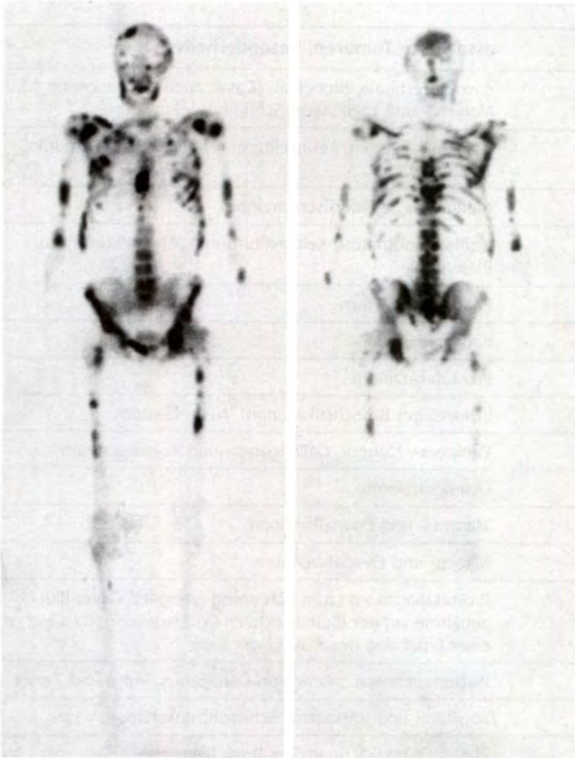


Abb. 1.1 **Multiple Knochenmetastasen in der Skelettszintigrafie** (Aufnahme links von vorne, rechts von hinten). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

der Biopsieentnahme (Ösophagogastroduodeno-, Kolo- oder Bronchoskopie, ERCP, Endosonografie), CT und MRT (nativ oder mit Kontrastmittel) und nukleramedizinische Verfahren, z.B. Skelett- (**Abb. 1.1**), Schilddrüsen- und Lymphszintigrafie, PET, SPECT und Tumorantikörper-Szinitigrafie.

1.4.2 Histologische und zytologische Diagnosesicherung

Prinzipiell sollte jeder **malignomverdächtige Befund** – soweit sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben – vor Einleiten einer Therapie **histologisch gesichert** werden. Die **histologische** Untersuchung von Gewebeproben ermöglicht die Tumortypisierung und die Beurteilung von dessen Dignität, Malignitätsgrad (Grading) und Ausbreitung (Staging). **Zytologische** Untersuchungen sind für die Diagnosesicherung nicht ausreichend, da mit ihnen ausschließlich einzelne Zellen oder wenige Zellverbände hinsichtlich ihrer zytoplasmatischen und nukleären Veränderungen beurteilt werden können. Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Gewebeentnahme eignen sie sich in erster Linie für Vorsorgeuntersuchungen, Therapiekontrollen und die Abklärung tumorverdächtiger Befunde. Die **Immunhistologie** (Nachweis spezifischer Antigene mithilfe monoklonaler Antikörper) kann u. U. die Diagnosesicherheit erhöhen und ermöglicht die Unterteilung in differenzialtherapeutisch wichtige Subgruppen (z. B. bei Lymphomen und Leukämien). Näheres zur Gewebeentnahme und zur Beurteilung der Dignität von Tumoren s. Pathologie S. C311.

MERKE Bei diagnostischen Eingriffen besteht die Gefahr einer **Tumorzellverschleppung.**

1.4.3 Staging

RADIO

Staginguntersuchungen werden nach der histologischen Diagnosesicherung durchgeführt und erfassen die **lokale** und **systemische Tumorausbreitung** mithilfe **bildgebender Methoden.** Sie sind entscheidend für die Festlegung des geeigneten Therapieverfahrens und die Abschätzung der Prognose. Für die einzelnen Tumoren existieren spezifische Stagingprogramme, die sich an der Lokalisation und den häufigsten Metastasierungswegen der Tumoren orientieren. Sie werden bei den einzelnen Tumoren besprochen.

1.4.4 Karnofsky-Index

Nach der Diagnose eines Malignoms sollte der Allgemeinzustand des Patienten mithilfe des Karnofsky-Indexes in Hinblick auf Einschränkungen der normalen Aktivität, der Selbstversorgung und der Selbstbestimmung objektiviert werden (**Tab. 1.4**). Der Index hilft entscheidend bei der Einschätzung der Prognose und der Auswahl des geeigneten Therapiekonzeptes.

1.4.5 Tumormarker

Tumormaker (**Tab. 1.5**) sind Substanzen, die von Tumorzellen gebildet werden und im normal ausdifferenzierten Ursprungsgewebe nicht oder in nur geringem Ausmaß vorkommen. Es handelt es sich i. d. R. um:
- onkofetale Antigene
- tumorassoziierte Antigene

Tab. 1.4 **Karnofsky-Index**

%	Allgemeinzustand
100	keine Beschwerden und Krankheitszeichen
90	normale Aktivität möglich, geringe Krankheitssymptome
80	normale Aktivität nur mit Anstrengung möglich, deutliche Krankheitssymptome
70	Patient kann sich selbst versorgen, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	gelegentliche Hilfestellung nötig, aber Selbstständigkeit noch weitgehend erhalten
50	häufige Hilfe und medizinische Versorgung notwendig
40	überwiegend bettlägriger Patient, der qualifizierte Hilfe benötigt
30	schwerbehinderter Patient, Hospitalisation erforderlich
20	schwerkranker Patient, der intensive medizinische Maßnahmen benötigt
10	moribunder Patient, rasches Fortschreiten der Tumorerkrankung
0	Tod

Tab. 1.5 Tumormarker (Auswahl)

Marker		Abkürzung	assoziierte Tumoren, Besonderheiten
onkofetale Antigene	karzinoembryonales Antigen	CEA	gastrointestinale, Bronchial- (**Cave:** auch bei Rauchern ↑), Mamma- und medulläres Schilddrüsenkarzinom
	α_1-Fetoprotein	AFP	Leberzellkarzinom, Keimzelltumoren (Dottersacktumoren, Teratome)
Hormone	humanes Kalzitonin	HCT	medulläres Schilddrüsenkarzinom
	humanes Choriongonadotropin	β-HCG	nichtseminomatöse Keimzelltumoren, Chorionkarzinom, Blasenmole
	Katecholamine und Metabolite	–	Phäochromozytom
	Serotonin	–	Karzinoid
Enzyme	saure Phosphatase	SP	Prostatakarzinom
	neuronenspezifische Enolase	NSE	kleinzelliges Bronchialkarzinom, Neuroblastom
Proteine	carbohydrates Antigen	CA 19-9	Pankreas-, Magen-, Gallengangs- und Kolonkarzinom
		CA 125	Ovarialkarzinom
		CA 15-3	Mamma- und Ovarialkarzinom
		CA 72-4	Magen- und Ovarialkarzinom
	prostataspezifisches Antigen	PSA	Prostatakarzinom (zum **Screening** geeignet; **Cave:** Blutabnahme vor der digital-rektalen Untersuchung, da diese zu einer Erhöhung des PSA führen kann
	Squamous-cell-carcinoma-Antigen	SCC	Plattenepithelkarzinome von Ösophagus, Vulva und Zervix
	Thyreoglobulin	TG	papilläres und follikuläres Schilddrüsenkarzinom
	Cytokeratin-21-Fragment	CYFRA 21-1	Plattenepithelkarzinom der Bronchien
	Bence-Jones-Proteine	BJP	Plasmozytom
	β_2-Mikroglobulin	β_2M	Plasmozytom, Lymphome, Leukämien

- Hormone
- Enzyme
- Serumproteine.

Abgesehen von wenigen Ausnahmen (z. B. prostataspezifisches Antigen) eignen sich Tumormarker **nicht als Screening-Parameter**, da sie wenig spezifisch und sensitiv sind (viele falsch positive und falsch negative Ergebnisse). Eine initiale Bestimmung ist daher meist nur bei Patienten sinnvoll, bei denen bereits ein konkreter klinischer Verdacht auf eine bestimmte Tumorerkrankung besteht. Da die Serumkonzentration der Tumormarker fast immer mit der Tumormasse und dmait auch mit dem Tumorstadium korreliert, haben sie eine große Bedeutung bei der **Beurteilung** von **Therapieerfolg** und **Krankheitsverlauf** sowie in der **Rezidivdiagnostik**.

MERKE Bei erhöhten Tumormarkern muss differenzialdiagnostisch immer auch an **gutartige Tumoren** und **chronische Entzündungen** gedacht werden.

1.4.6 Vorsorgeuntersuchungen („Krebsvorsorge")

Das Ziel ist es, maligne Erkrankungen in möglichst frühen und kurativ behandelbaren Stadien zu entdecken. Eine rationelle Vorsorge ist nur möglich, wenn die notwendigen Untersuchungen einfach, komplikationsarm, nicht schädlich, billig und aussagekräftig sind. Bei positiven Befunden ist eine gezielte weiterführende Diagnostik indiziert. Die gesetzlichen Krankenversicherungen haben für besonders häufige Tumoren ein generelles Früherkennungsprogramm aufgestellt (**Tab. 1.6**).

1.5 Internistische Tumortherapie

1.5.1 Therapieprinzipien

Die Therapie maligner Erkrankungen verändert sich dank intensiver Forschung ständig. Aktuell gültige Leitlinien zur Behandlung vieler Malignome werden u. a. von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) herausgegeben und können im Internet eingesehen werden. Das **multimodale Therapiekonzept** bei Krebserkrankungen umfasst stadien- und tumorabhängig chirurgische, medikamentöse und/oder strahlentherapeutische Therapieprinzipien. Sehr wichtig ist auch eine adäquate **Supportivtherapie**.

Therapieansätze (Überblick): Spezifische Therapiekonzepte werden bei den einzelnen Tumorerkrankungen besprochen. Dieses Kapitel soll einen Überblick über die unterschiedlichen Therapieansätze geben und einige wichtige Grundbegriffe erläutern. Da sich die Therapie nach dem Stadium der Tumorerkrankung richtet, müssen vor Therapiebeginn folgende **Voraussetzungen** erfüllt sein:

Tab. 1.6 Gesetzlich empfohlene Krebsvorsorgeuntersuchungen

Geschlecht	Untersuchungen
beide Geschlechter	Hautkrebs: ab dem 35. Lebensjahr: alle 2 Jahre gezielte Anamnese und Inspektion des gesamten Körpers (inkl. behaarter Kopf) auf/nach Hautveränderungen kolorektales Karzinom: • ab dem 50. Lebensjahr: einmal jährlich digital-rektale Untersuchung • 50.–54. Lebensjahr: jährlicher Hämoccult-Test • ab dem 55. Lebensjahr: einmalig Koloskopie (bei negativem Befund Wiederholung nach 10 Jahren); bei Ablehnung der Koloskopie Hämoccult-Test alle 2 Jahre
Männer	Prostatakarzinom, Genitalmalignome: ab dem 45. Lebensjahr jährlich Anamnese, Untersuchung von Leistenregion und äußerem Genitale, Urintest
Frauen	Gebärmutterhals- und Brustkrebs: • ab dem 20. Lebensjahr: jährliche Untersuchung von innerem und äußerem Genitale, Zervix- und Portioabstrich • ab dem 30. Lebensjahr: zusätzlich Palpation und Inspektion von Brustdrüsen und Achselhöhlen, gezielte Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust • 50.–69. Lebensjahr: alle 2 Jahre Mammografie

- histopathologische Befundsicherung inkl. histologischem Grading
- vollständiges Staging, d. h. Klassifizierung des Tumors nach TNM oder anderem gültigen System
- hämatologische Neoplasien: Sicherung mit Knochenmarkstanze und Immunphänotypisierung.

Kurative Therapiekonzepte haben als Ziel die **Heilung der Tumorerkrankung**, d. h. die Lebenserwartung des Patienten bleibt bei erfolgreicher Therapie unbeeinflusst. Da viele Medikamente bzw. Therapien noch sehr neu und die Beobachtungszeiträume daher zu kurz sind, können häufig keine definitiven Aussagen über die tatsächliche Überlebensdauer gemacht werden. Man arbeitet stattdessen meist mit der krankheitsfreien **5-Jahres-Überlebensrate.**

Palliative Therapiekonzepte sollen die **Lebensqualität** und – falls möglich – auch die **Lebenserwartung** des Patienten zu **verbessern.** Eine geringfügige Lebensverlängerung darf aber **nicht auf Kosten der Lebensqualität** (z. B. durch Nebenwirkungen einer Chemotherapie) erreicht werden.

Supportive Therapie: Alle Therapiekonzept sollten immer durch eine symptomorientierte Begleittherapie unterstützt werden (z. B. Therapie gegen Schmerzen und Übelkeit/Erbrechen, Hautpflege nach/bei Bestrahlung).

Neoadjuvante Therapie: Die Operationsmöglichkeiten und damit auch die Heilungsaussichten sollen durch eine präoperative Chemo- und/oder Radiotherapie verbessert werden (z. B. durch Verkleinerung des zu operierenden Tumors).

Adjuvante Therapie: Eine adjuvante Chemo- und/oder Strahlentherapie wird i. d. R. postoperativ im Anschluss an eine R0-Resektion begonnen und soll evtl. vorhandene Mikrometastasen, die sich bei manchen Tumoren (z. B. bei Mammakarzinom) bereits im lokalisierten Stadium abgesiedelt haben können, behandeln und so das Rezidivrisiko senken.

1.5.2 Chemotherapie

Bei hämatologischen Malignomen (z. B. ALL, AML, Lymphome) werden Chemotherapeutika in kurativer Absicht eingesetzt, bei soliden Tumoren sind sie eher im Rahmen neoadjuvanter, adjuvanter oder palliativer Therapiekonzepte wichtig.

Kurativ wird die **Chemotherapie** eingesetzt bei schwangerschaftsassoziierten Tumoren (Chorionkarzinom, maligne Blasenmole), Lymphomen, Leukämien (CLL eingeschränkt), Hodentumoren sowie bei Kindern bei Keimzelltumoren, Wilms-Tumoren, Knochen- und Weichteilsarkomen.

Wegen der oft schwerwiegenden Nebenwirkungen muss die Indikation immer mit größter Sorgfalt und unter Rücksichtnahme auf die körperliche Verfassung und die Wünsche des Patienten gestellt werden.

Prinzipien der Polychemotherapie

Häufig werden Chemotherapeutika in **Kombinationen** verabreicht, in denen sie **additiv** oder **synergetisch** wirken (z. B. CHOP-Schema zur Behandlung von malignen Lymphomen, s. **Tab. 3.22**). Spezielle Therapieschemata werden bei den einzelnen Malignomen erläutert. Ausführliche Informationen zu den einzelnen Zytostatika finden Sie im Kapitel Pharmakologie (S. C455). Vorteile der Polychemotherapie:

- Kombination verschiedener Wirkungsweisen
- Dosisreduktion der einzelnen Zytostatika und damit Reduktion der jeweiligen Nebenwirkungen
- Erhöhung des zytotoxischen Effekts durch die Kombination von Zytostatika, die in verschiedene Phasen des Zellzyklus eingreifen.

Therapiephasen

Tab. 1.7 zeigt die verschiedenen Therapiephasen.

Applikationsformen

Da Tumoren meist einen unterschiedlich großen Anteil ruhender Zellen enthalten, die meisten Zytostatika aber nur proliferierende Tumorzellen abtöten (Proliferations-

Tab. 1.7 Therapiephasen der Chemotherapie

Therapiephase	Ziel	Durchführung
Induktionstherapie	Induktion der Vollremission	intensivierte Chemotherapie
Konsolidierungstherapie	Sicherung der Vollremission, Reduktion noch vorhandener Tumorzellen	reduzierte Induktionstherapie
Erhaltungstherapie	Festigung des erreichten Zustandes	Dauertherapie oder intermittierende Behandlungszyklen

gifte), muss eine Chemotherapie meist über einen längeren Zeitraum erfolgen. Heute werden Zytostatika meist als **Stoßtherapie** verabreicht, damit sich die Patienten in den auf das Tumorwachstum abgestimmten behandlungsfreien Intervallen von den Nebenwirkungen erholen können.

Systemische Chemotherapie: Die intravenöse Applikation von Zytostatika ist über folgende Zugänge mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen möglich:

- **periphere Venenverweilkanüle:** Da Zytostatika häufig sehr **venenreizend** sind, ist es bei wiederholter Therapie oft schwierig, noch geeignete Venen zu finden. **Cave:** Paravasate können ausgedehnte Nekrosen verursachen!
- **ZVK:** Bei richtiger Pflege (regelmäßiges Spülen und Desinfizieren) ist ein ZVK auch längerfristig ein sicherer Zugang für eine Chemotherapie. Eine Sonderform ist der fest implantierte **Hickman-Katheter**, der subkutan untertunnelt ausgeleitet wird.
- **Port:** Die chirurgische Implantation eines Portsystems eignet sich für Patienten, die voraussichtlich mehrere intermittierende Chemotherapiezyklen erhalten werden. Um den Port offen zu halten, sollte er **nach jedem Anstechen** oder bei Nichtgebrauch alle 3–6 Monate mit heparinisierter Kochsalzlösung **gespült** und ein Teil der Spüllösung in der Portkammer belassen werden (Heparin-Lock).

Regionale Tumortherapie: Bei lokal begrenzten Tumoren kann durch die regionale Applikation hochdosierter Zytostatika bei reduzierter systemischer Toxizität eine effektive Tumorzellzerstörung erreicht werden.

- **intraperitoneale Zytostatikatherapie:** z. B. bei Ovarialkarzinom und gastrointestinalen Tumoren
- **intrakavitäre Zytostatikatherapie:** bei Tumoren in Liquorraum, Pleura-, Perikard-, Peritonealhöhle
- **intraarterielle Zytostatikainfusion:** Pankreas-, Mamma- und hepatozelluläres Karzinom, Sarkome der Extremitäten, Karzinome des HNO-Trakts, Lebermetastasen
- **Chemoembolisation** (intraarterielle Infusion gefäßokkludierender Substanzen): z. B. Lebermetastasen, hepatozelluläres Karzinom.

Risiken und Nebenwirkungen

Bei jeder Chemotherapie sind **regelmäßige Therapiekontrollen** notwendig, um den Behandlungserfolg und die aufgetretenen Nebenwirkungen zu beurteilen. Bei **toxischen Nebenwirkungen** (v. a. bei Hämato-, Kardio-, Neuro- und Nephrotoxizität) muss entschieden werden, ob die Therapie trotzdem fortgesetzt werden kann, die Dosis reduziert werden muss oder die Therapie zeitweise (1–2 Wochen) abgebrochen bzw. auf ein anderes (weniger oder anders toxisches) Zytostatikum umgestellt werden sollte. Bleibt die erwünschte Wirkung aus, kann bei fehlender oder nur geringer Toxizität die **Dosis** zur Wirkungssteigerung **erhöht** oder – falls vorhanden – auf ein alternatives Zytostatikum umgestellt werden.

MERKE Ähnlich wie bei der antibiotischen Therapie sollte eine Chemotherapie nicht primär mit einer **zu niedrigen Dosierung** begonnen werden, da dies die Entwicklung von **Resistenzen** fördert.

Klinische Richtlinien helfen bei der Einordnung der Toxizität und erleichtern die Anpassung des individuellen therapeutischen Vorgehens (z. B. Hämoglobin 9,5–10,9 g/dl = Toxizitätsgrad 1 → Dosisreduktion um 50%; Hämoglobin 6,5–7,9 g/dl = Toxizitätsgrad 3 → temporäres Aussetzen).

Akute Nebenwirkungen: Zytostatika hemmen die Proliferation aller Zellen mit hoher Teilungsrate. Akute Nebenwirkungen manifestieren sich daher v. a. an **schnell proliferierenden Geweben** (**Tab. 1.8**). Sie werden durch die **meisten Zytostatika** ausgelöst (allgemeine Toxizität) und sind meist **reversibel**, da sich die Gewebe nach Absetzen der Zytostatika regenerieren können. Akut lebensbedrohlich ist das **Tumorlysesyndrom** (Prophylaxe S. 580) durch den raschen Zerfall eines Tumors (meist bei Chemotherapie), bei dem eine große Menge an intrazellulären Metaboliten und Elektrolyten freigesetzt wird. Klinische Symptome sind Rhythmusstörungen (durch Hyperkaliämie und Hypokalzämie), akutes Nierenversagen (durch Hyperurikämie) und Muskelkrämpfe (durch Hypokalzämie und Hyperphosphatämie).

MERKE Die **Erythrozyten** sind aufgrund ihrer langen Halbwertszeit von 100 Tagen erst **spät betroffen**.

Späte Nebenwirkungen: Betroffen sind häufig Herz, Nervensystem, Lunge, Nieren und Fortpflanzungsorgane (**Tab. 1.9**). Späte Nebenwirkungen sind meist substanzspezifisch (spezifische Toxizität) und – anders als die akuten Nebenwirkungen – häufig irreversibel.

Tab. 1.8 Allgemeine akute Zytostatikanebenwirkungen

Gewebe	Nebenwirkungen
Knochenmark	Myelosuppression (Angabe in der Reihenfolge des Auftretens): • Leukopenie → erhöhte Infektanfälligkeit • Thrombopenie → erhöhte Blutungsneigung • Erythropenie → Anämie
Schleimhäute	Mukositis (Stomatitis, Enterokolitis) mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Haarfollikel	Alopezie

Tab. 1.9 Späte Zytostatikanebenwirkungen

Gewebe	Nebenwirkungen	auslösende Zytostatika
Herz	Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz	Anthrazykline (Daunorubicin, Doxorubicin), Mitoxantron
Nervensystem	Polyneuropathie	Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin)
	Ototoxizität	Cisplatin
	degenerative ZNS-Veränderungen	Taxane
Lunge	Lungenfibrose	Busulfan, Bleomycin, Methotrexat
Niere	tubuläre Nierenschädigung	Cisplatin
	hämorrhagische Zystitis	Alkylanzien (Cyclophosphamid, Ifosphamid)
Haut	palmare und plantare Hyperkeratosen	Bleomycin
Fortpflanzungsorgane	Azoospermie, sekundäre Amenorrhö Einschränkung bzw. Verlust der Fertilität teratogene Wirkung (Feto- und Embryopathien)	fast alle Zytostatika
mutagene Wirkung	Induktion von Zweittumoren	fast alle Zytostatika

Tab. 1.10 Hormontherapie

Form	Prinzip	Anwendungsgebiete	Nebenwirkungen
additive Hormontherapie	Zufuhr von Sexualhormonen	Östrogene bei Prostatakarzinom	Wasserretention, Hyperkalzämie
ablative Hormontherapie	Blockade zellulärer Hormonrezeptoren	Antiöstrogene bei metastasiertem Mammakarzinom	klimakterische Beschwerden, erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome und Thrombosen
		Antiandrogene bei metastasiertem Prostatakarzinom	Gynäkomastie, Libido- und Potenzverlust
	Unterdrückung der zellulären Umwandlung von Androstendion zu Östron	Aromatasehemmer bei metastasiertem Mammakarzinom	Symptome des Hormonentzugs
	Unterdrückung der körpereigenen Hormonproduktion („medikamentöse Kastration")	LHRH-Agonisten und -Antagonisten bei metastasiertem Mamma- oder Prostatakarzinom	Symptome des Hormonentzugs

MERKE Alle Zytostatika können Mutationen in den Keimzellen auslösen und sind damit potenziell **karzinogen** (→ **Induktion von Zweittumoren**).

1.5.3 Hormontherapie

Da Hormone für das Wachstum hormonsensitiver Tumoren (z. B. Prostata- und Mammakarzinom) eine entscheidende Rolle spielen, können sie auch in der Tumortherapie eingesetzt werden(**Tab. 1.10**).

Die lymphoklastische und proliferationshemmende Wirkung von **Glukokortikoiden** (z. B. Dexamethason) wird in der Therapie von Lymphomen und Leukämien ausgenutzt. Glukokortikoide werden zudem bei Hirnfiliae mit perifokalem Ödem gegeben (Senkung des Hirndrucks mit Dexamethason).

1.5.4 Immuntherapie

Nach anfänglich bescheidenden Erfolgen etabliert sich die Immuntherapie inzwischen zunehmend in der Tumorbehandlung. Folgende Möglichkeiten der therapeutischen Einflussnahme auf das komplexe Immunsystem sind derzeit am wichtigsten:

Zytokintherapie: Die Behandlung zielt auf die gemeinsame Aktivierung inflammatorischer und zytotoxischer Komponenten des Immunsystems ab (Aktivierung von Signalkaskaden, T-Helfer- und NK-Zellen). Diese unspezifische Aktivierung des Immunsystems führt jedoch häufig zu schweren Nebenwirkungen, die den Einsatz der Zytokine bisher stark einschränken. Etabliert haben sich bislang die **Interferon-α-Therapie** bei myeloproliferativen Erkrankungen und die **Interleukin-2-Therapie** bei Nierenzellkarzinomen.

Antikörper-Therapie: Monoklonale Antikörper gegen Tumorantigene ermöglichen eine gezielte Zerstörung maligner Zellen, z. B. Antikörper gegen das **CD-20-Antigen** (Rituximab) bei Lymphomen oder **Anti-HER2-neu** (Trastuzumab) bei Mammakarzinom. Ein Beispiel für den unspezifischeren Einsatz von Antikörpern ist die Hemmung der tumorassoziierten Gefäßproliferation bzw. Angioneogenese durch Antikörper gegen **VEGF**. Relativ neu und noch nicht endgültig klinisch erforscht sind Antikörper, die mit Radionukleiden (Radioimmuntherapie) oder Zellgiften konjugiert sind (z. B. bei Lymphomen).

1.5.5 Weitere Therapieansätze

Gentherapie: Denkbare Ansatzpunkte sind die Manipulation des Immunsystems, eine Verbesserung der Wirksamkeit von Chemotherapien oder die Beeinflussung von Tumorsuppressor- und Onkogenen. Aufgrund technischer Schwierigkeiten (z. B. Suche nach einem geeigneten Vektorsystem für den Gentransfer) und ethischer Bedenken befinden sich die meisten Präparate noch in der Entwicklungsphase und wurden – wenn überhaupt – bisher nur an wenigen Patienten getestet.

Lokale Hyperthermie (40-44 °C) in Kombination mit einer Radio- und/oder Chemotherapie wird zunehmend klinisch eingesetzt: Sie wirkt direkt zytotoxisch und zudem strahlen- und chemosensibilisierend (vgl. S. 578).

PHARMA

Tyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Imatinib) blockieren die intrazelluläre Signalübertragung und werden mit großem Erfolg bei Malignomen eingesetzt, bei denen die Tyrosinkinase durch eine Mutation konstitutionell aktiviert ist und zu einer unkontrollierten Zellteilung führt (z. B. CML, gastrointestinale Stromatumoren).

1.5.6 Stammzelltransplantation

Allogene Stammzelltransplantation:
Prinzip: Die kranken Stammzellen des Patienten werden durch gesunde Stammzellen eines Spenders ersetzt.

Indikationen: v. a. hämatoonkologische Erkrankungen.

Durchführung: Meist wird heute eine **periphere Stammzelltransplantation** durchgeführt, d. h. nach einer mehrtägigen Mobilisierung mit dem Granulozytenkoloniestimulierenden Faktor G-CSF, der die Auswanderung hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut stimuliert, werden die Stammzellen mittels Stammzellapherese aus dem Blut des Spenders gewonnen. Im Unterschied zur konventionellen Knochenmarktransplantation ist keine Knochenmarkentnahme notwendig. Nach intravenöser Applikation siedeln sich die Spenderzellen im Knochenmark des Empfängers an. Leukämiezellen, die die vorangehende myebablative Chemotherapie „überlebt" haben, werden dabei im Idealfall durch das neue transplantierte Immunsystem zerstört.

Nebenwirkungen:
- **Graft-versus-Host-Disease** (GvHD): Die mittransfundierten T-Lymphozyten des Spenders infiltrieren das lymphatische Empfängergewebe und reagieren auf die fremden Wirtsantigene mit einer akuten oder chronischen zellulären Immunreaktion (s. auch Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 435).
- **Abstoßungsreaktionen** (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. 435)
- **Immunsuppression** mit schweren opportunistischen Infektionen.

Autologe Stammzelltransplantation:
Prinzip: Anlage einer „Knochenmarkreserve" vor einer Hochdosis-Chemotherapie oder Radiatio.

Indikationen: Im Vorfeld einer myeloablativen Hochdosischemotherapie oder Strahlentherapie.

Durchführung: Nach einer ersten, **konventionellen Chemotherapie** werden hämatopoetische Stammzellen mittels G-CSF in das periphere Blut mobilisiert, mithilfe der Stammzellapharese gewonnen (s. o.) und dann bis zu ihrem Einsatz tiefgefroren. Nun wird die myeloablative Hochdosischemotherapie bzw. Radiatio durchgeführt und anschließend die **Stammzellen reinfundiert**. So bildet sich nach einer Aplasiephase von ca. 14 Tagen ein neues, funktionsfähiges Knochenmark aus.

1.5.7 Strahlentherapie

Prinzip und Richtlinien

Das Prinzip der Strahlentherapie besteht darin, Tumorzellen durch **elektromagnetische Strahlen** (Röntgen- und Gammastrahlung) oder **Teilchenstrahlung** (v. a. Elektronenstrahlen, Neutronen) so zu schädigen, dass sie untergehen. Das Umgebungsgewebe soll dabei so weit wie möglich geschützt werden. Basierend auf Staging, Grading und Untersuchung kann die Indikation zur Radiatio gestellt und ein Behandlungsplan erarbeitet werden, der Informationen über die Art der Therapie (kurative oder palliative Intention), die Gesamtdosis, die zeitliche Dosisverteilung und die Bestrahlungstechnik enthält. Der **Behandlungsplan** sollte auch die psychosoziale Betreuung des Patienten, Konzepte für die Therapie möglicher Nebenwirkungen (z. B. parenterale Ernährung, stationärer Aufenthalt) und die Planung der Nachsorge beinhalten. Um den Erfolg der Radiatio allgemein zu beurteilen und die Nebenwirkungen einzuschätzen, ist die **Dokumentation des Behandlungsverlaufs** in klinischen Krebsregistern essenziell.

Strahlensensibilität und Tumordosis

Voraussetzung für den Erfolg einer Radiatio ist die Strahlensensibilität des Tumors. Als **strahlensensibel** gilt ein Tumor, der ohne (allzu große) Beeinträchtigung des Umgebungsgewebes durch die Bestrahlung heilbar ist. Die Strahlenempfindlichkeit hängt von folgenden Faktoren ab:
- Tumorgröße (je größer, desto schlechter)
- Sauerstoffversorgung des Tumors (verringerte Strahlensensibilität bei Hypoxie durch verminderte Bildung freier Radikale)
- Differenzierungsgrad (G3 und G4 am strahlenempfindlichsten).

MERKE Die **Strahlensensibilität** kann durch Radiosensitizer (→ vermehrte Bildung freier Radikale, z. B. Misonidazol), strahlensensibilisierende Zytostatika sowie lokale Hyperthermie oder Sauerstoffüberdruckbeatmung (→ stärkere Durchblutung) **erhöht** werden.

Sind die Strahlenempfindlichkeiten von Normal- und Tumorgewebe nahezu gleich oder ist das gesunde Gewebe sogar strahlensensibler, spricht man von **Strahlenresistenz**. Die Bestrahlungsdosis (**Abb. 1.2**) ist abhängig von (vgl. Radiologie S. C 488.):
- Art (Histologie), Größe und Lokalisation des Tumors
- Sauerstoffversorgung des Tumors
- Behandlungsabsicht (kurativ oder palliativ)
- Behandlungsstrategie: räumliche und zeitliche Dosisverteilung (Bestrahlungstechnik und Einzeit- vs. fraktionierte Bestrahlung).

Therapieziele und Indikationen der Strahlentherapie

Alleinige Strahlentherapie: Bei **ausreichend strahlensensiblen Tumoren** ist eine alleinige Radiatio indiziert, wenn

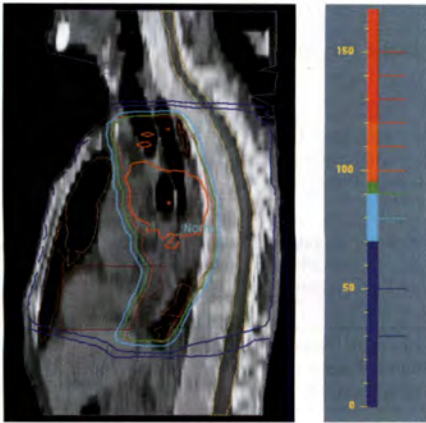


Abb. 1.2 **Dosisverteilung zur Bestrahlung eines Ösophaguskarzinoms.** Perkutane Radiotherapie mit einem Sicherheitsabstand von 5–8 cm nach proximal und distal, um eine submuköse Ausbreitung ggf. mitzuerfassen. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

die gleichen Heilungsaussichten wie bei einer Radikaloperation bestehen (z. B. bei HNO-Tumoren, Prostata- und Analkarzinom oder Hautmalignomen an exponierten Körperstellen). Häufig lassen sich so bessere funktionelle und kosmetische Ergebnisse erzielen.

Kombinierte Radiochemotherapie: Die Indikation ergibt sich aus der Art des Tumors, seiner Ausbreitung und Histologie. In folgenden Situationen wird sie empfohlen:

- Tumoren, die häufig **sehr früh metastasieren** (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom, Weichteilsarkome)
- **primär disseminierte Tumoren**, bei denen durch zytostatische Therapie keine Remission erreicht werden kann (z. B. ZNS-Befall bei ALL, Hodgkin-Lymphome in fortgeschrittenen Stadien)
- **Strahlensensibilisierung** durch simultanen Einsatz von Zytostatika (z. B. bei Blasen- und Analkarzinom oder HNO-Tumoren).

Präoperative (neoadjuvante) Strahlentherapie: Therapieziele:

- Verkleinerung großer oder schlecht abgrenzbarer Tumoren, um eine kurative R0-Resektion zu ermöglichen
- Verringerung des Lokalrezidivrisikos bei infiltrativ wachsenden Tumoren mit Ausläufern ins Nachbargewebe
- Reduktion des Risikos einer intraoperativen Tumorzellverschleppung.

Postoperative (adjuvante) Strahlentherapie: Therapieziele:

- Beseitigung evtl. im Operationsgebiet verbliebener Tumorreste
- Devitalisierung verstreuter Zellen
- Ausschaltung okkulter oder bereits manifester Tumorabsiedlungen in der Umgebung des Primärtumors.

Prophylaktische Strahlentherapie: Die prophylaktische Bestrahlung bestimmter Körperkompartimente oder Organsysteme kann das Risiko einer Ausbreitung maligner Erkrankungen reduzieren (z. B. ZNS-Bestrahlung bei ALL).

Palliative Strahlentherapie: Etwa 70 % der Patienten mit unheilbaren Malignomen werden palliativ bestrahlt. Meist werden aufgrund der schweren Begleiterscheinungen niedrigere Gesamtdosen als bei kurativen Intentionen eingesetzt. **Indikationen** sind z. B. die Bestrahlung schmerzhafter und/oder frakturgefährdeter Knochenmetastasen oder von Tumoren bzw. Metastasen, die lebenswichtige Organe komprimieren (z. B. notfallmäßige Bestrahlung bei oberer Einflussstauung durch Kompression der V. cava sup., Rückenmarkkompression mit Querschnittsymptomatik, Liquorzirkulationsstörungen bei Hirnmetastasen).

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Akute Stahlenschäden treten per definitionem **innerhalb der ersten 90 Tage** nach der Bestrahlung auf und sind meist rasch **reversibel**. Die Ursache ist ein Untergang somatischer Stammzellen – das betroffene Gewebe ist für einige Zeit nicht regenerationsfähig. **Rasch proliferierende Gewebe** sind am stärksten betroffen:

- „Strahlenkater": Anorexie, Müdigkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen
- Knochenmarksuppression bei großvolumiger Bestrahlung mit Leuko- (→ erhöhte Infektanfälligkeit), Thrombo- (→ erhöhte Blutungsneigung) und Erythropenie (→ Anämie)
- Schleimhautentzündungen: Ösophagitis, Gastritis (→ Erbrechen, Übelkeit), Enterokolitis, Proktitis (→ blutiger Durchfall), Paradontitis
- Haarausfall
- akute Strahlenpneumonitis (→ Dyspnoe, trockener Husten)
- Strahlendermatitis: am häufigsten Hautrötungen (ähnlich Sonnenbrand), bei schwerer Schädigung Hautnekrosen
- Nervenschädigung
- Gefäßwanddefekte von Kapillaren mit Störungen der Permeabilität (→ Ödembildung).

Chronische Strahlenfolgen treten erst **mehr als 90 Tage nach der Therapie** auf und sind meist **kaum reversibel**. Betroffen sind v. a. **Gewebe mit niedriger Proliferationsrate**. Auch bei chronischen Schäden spielt der Verlust von Stammzellen eine Rolle. Daneben kann v. a. die mikrovaskuläre Versorgung strukturell und funktionell geschädigt werden. Im Rahmen von Reparaturvorgängen kommt es dann zur **bindegewebigen Umstrukturierung**:

- Lungenfibrose
- Schädigung der Speicheldrüsen mit Mundtrockenheit
- Fertilitätsstörungen
- bleibende Hautveränderungen (Röntgenoderm): Hautinduration und Verlust der Hautanhangsgebilde
- Radioosteonekrosen
- Strahlenkatarakt
- Strahlenulkus

Strahleninduzierte Zweittumoren: Ionisierende Strahlung wirkt kanzerogen und kann die Entstehung von Zweitmalignomen induzieren. Besonders gefährdet sind Knochen-

mark, Brust, Magen-Darm-Trakt und Lunge. Die Latenzzeit ist meist recht lang (Leukämien 5–10 Jahre, solide Tumoren 10–30 Jahre).

Inwieweit eine Bestrahlung das Erbgut schädigt und damit Einfluss auf nachfolgende Generationen haben kann, ist noch nicht endgültig geklärt. Bisher wurden noch keine Erbleiden in Zusammenhang mit einer Stahlenbehandlung nachgewiesen. Ein erhöhtes Risiko ist theoretisch jedoch nicht auszuschließen.

Strahlenkrankheit: Siehe Radiologie S. C 479.

1.5.8 Supportive Therapie

Supportive Therapiemaßnahmen richten sich nicht primär gegen den Tumor, sondern haben die Prophylaxe und Behandlung von Komplikationen und Nebenwirkungen der Tumortherapie zum Ziel.

Schmerztherapie: 60–70 % alle Tumorpatienten haben in fortgeschrittenen Stadien starke Schmerzen. Die medikamentöse Schmerztherapie orientiert sich am **WHO-Stufen-Schema** (s. Anästhesie S. B 72). Zu den **nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen** zählen z. B. die Bestrahlung bei Knochenschmerzen oder die Sympathikusblockade bei therapieresistenten Rückenschmerzen (z. B. bei Pankreaskarzinom). Das Ziel ist eine größtmögliche Schmerzfreiheit bei erhaltenem Bewusstsein und bestmöglicher Mobilität und Selbstständigkeit.

Antiemese: Übelkeit und Erbrechen sind häufige akute Nebenwirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie. Sie treten **meist kurz nach Therapiebeginn** auf. Selten (z. B. bei Cisplatin und Carboplatin) tritt Erbrechen noch Tage nach der Therapie auf (verzögerte Emesis). Die Auswahl der Antiemetika richtet sich nach der emetogenen Potenz der Zytostatika (**Tab. 1.11**).

MERKE Aufgrund der oft sehr großen **Erwartungsangst** treten **Übelkeit und Erbrechen** häufig bereits **vor der ersten Zytostatikaapplikation** auf (antizipatorische Emesis). Daher sollten Antiemetika (ggf. + Sedativum) bereits vor dem Beginn der Chemotherapie gegeben werden.

PHARMA

Zur **Prophylaxe der verzögerten Emesis** wird im Anschluss an die Akuttherapie eine Prophylaxe mit Metoclopramid (30–40 mg/d p. o.) und Dexamethason (2–3 × 4–8 mg/d p. o.) über 1–3 Tage durchgeführt.

Maßnahmen zur Infektprophylaxe:
- Achten auf eine keimarme Umgebung, evtl. Isolation des Patienten
- allgemeine Hygienemaßnahmen (Händedesinfektion, Mundschutz, kein Kontakt zu erkrankten Personen)
- Stomatitisprophylaxe (s. u.)
- selektive Darmdekontamination
- Vermeiden häufig kontaminierter Nahrungsmittel (z. B. Wurst, Schimmelkäse, Joghurt, rohe Eier, Salat)
- regelmäßige Kontrollen der Infektparameter
- regelmäßige Kontrollen und Desinfektion peripherer und zentraler Zugänge
- Vermeiden von offenen Wunden und Blutungen

Tab. 1.11 Stufentherapie zur Prophylaxe der akuten Emesis

emetogene Potenz	antiemetische Therapie
gering	• ggf. Sedativum (z. B. Diazepam) am Vorabend • Metoclopramid niedrigdosiert p. o. (10–20 mg) 30 min vor und 4 h nach Therapiebeginn
mäßig	• Sedativum (z. B. Diazepam) am Vorabend • Metoclopramid hochdosiert i. v. (1 mg/kg KG) 30 min vor und 4, 12, 18 und 24 h nach Therapiebeginn • alternativ: Ondansetron (5-HT_3-Rezeptor-Antagonist) 4–8 mg p. o.
hoch	• Sedativum (z. B. Diazepam) am Vorabend • Ondansetron 8 mg p. o. 30 min vor und 8, 16 und 24 h nach Therapiebeginn

- Gabe von G-CSF und Antibiotika bei starker Granulozytopenie.

Therapie bei Knochenmarkdepression:
- **Anämie:** Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Erythropoetin zur Stimulation der Blutbildung
- **Granulozytopenie:** allgemeine Infektprophylaxe (s. o.), Granulozytensubstitution, Gabe von G-CSF, bei Fieber Antibiose
- **Thrombozytopenie:** Transfusion von Thrombozytenkonzentraten
- **Antikörpermangel-Syndrom:** Substitution von Immunglobulinen.

Stomatitisprophylaxe und -therapie:
- Zähneputzen nach jeder Mahlzeit
- Gurgeln mit desinfizierenden Lösungen
- regelmäßige Mundspülungen mit Chlorhexidinlösung
- absolute Alkohol- und Nikotinkarenz
- bei manifester Stomatitis: säurearme, weiche Kost, evtl. vorübergehende parenterale Ernährung und flüssige Oberflächenanästhetika zur Schmerzstillung
- bei Belägen: antimykotische Therapie mit Amphotericin-B-Suspensionen (Ampho-Moronal®)
- bei Herpes labialis: Aciclovir.

Alopezieprophylaxe: Eine Prophylaxe ist schwierig, eine Option ist die Skalphypothermie.

Therapie der Mangelernährung: Grundsätzlich sollten die Patienten so lange wie möglich oral ernährt werden, da dies die Lebensqualität und die Mobilität steigert. Zum Einsatz kommen hochkalorische Nahrungspräparate („Astronautenkost"), Vitamin- und Nährstoffzusätze. Eine Sonden- oder parenterale Ernährung sollte erst nach Ausschöpfen aller anderen Möglichkeiten eingeleitet werden.

Prophylaxe des Tumorlysesyndroms:
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr
- Harnalkalisierung
- Gabe von Allopurinol.

1.5.9 Beurteilung des Therapieerfolges

Komplette Remission (Verschwinden aller bekannten Tumormanifestationen): Sie muss durch 2, mindestens

4 Wochen auseinanderliegende Untersuchungen bestätigt werden. Die histopathologische Remission (z. B. durch Knochenmarkpunktion gesichert) hat einen höheren Aussagewert als die klinisch beurteilte Remission.

Partielle Remission (Rückgang aller messbaren Tumorparameter [z. B. Größe, Blastenzahl] um ≥ 50 % der initial ermittelten Werte): Auch partielle Remissionen sollten durch 2, mindestens 4 Wochen auseinanderliegende Untersuchungen gesichert sein.

No change (stationäres Verhalten des Tumors): Die Manifestationen haben sich unter Therapie um < 50 % zurückgebildet oder die messbaren Tumormarker haben um < 25 % zugenommen.

Progression (Fortschreiten der Krebserkrankung): Tumorzunahme ≥ 25 % oder Auftreten neuer Tumormanifestationen

Rezidiv (erneutes Auftreten eines Malignoms nach einer zeitweilig erfolgreichen Therapie): Entwickelt sich nach der chirurgischen Entfernung eines Malignoms an der gleichen Stelle erneut eine Tumormanifestation, spricht man von einem **Lokalrezidiv**. Da jeder maligne Tumor infiltrativ und dikontinuierlich wachsen kann, ist auch bei einer R0-Resektion ein Verbleiben vereinzelter Tumorzellen jenseits der Schnittränder und damit das Risiko eines Lokalrezidivs nicht sicher auszuschließen.

1.6 Operative Tumortherapie

Siehe Chirurgie S. B88.

1.7 Tumornachsorge

Für Ärzte steht bei der onkologischen Nachsorge meist die **Früherkennung von Rezidiven oder Zweittumoren** im Vordergrund, für die Patienten sind häufig **psychosoziale Faktoren** wie die Wiedereingliederung in den Beruf oder die Bewältigung der Krankheit und ihrer Folgen sehr wichtig. Eine optimale Nachsorge beinhaltet daher nicht nur regelmäßige klinische Untersuchungen inkl. krankheitsspezifischer Diagnostik, sondern auch eine umfassende Betreuung durch medizinisches Fachpersonal (z. B. Beratung von Stomapatienten, Logopädie bei Tracheostoma, Prothesenversorgung), Psychotherapeuten, Sozialarbeiter und Selbsthilfegruppen. Das **Zeitintervall** der Nachsorgeuntersuchungen richtet sich nach Art der Erkrankung und dem Zeitraum, der seit der primären Diagnose bzw. Therapie vergangen ist (anfangs engmaschig, danach z. B. nur noch halbjährlich oder jährlich). Neben der obligatorischen körperlichen Untersuchung ist bei der Nachsorge u. a. folgende Diagnostik wichtig:

- **Bildgebung:** Röntgen-Thorax (z. B. Lungenmetastasen bei Mammakarzinom?), Sonografie (z. B. Lebermetastasen bei Kolonkarzinom?), Endoskopie (z. B. Rezidiv bei Rektumkarzinom?), CT (z. B. Rezidiv bei Osteosarkom?), MRT (z. B. Lokalrezidiv eines Weichteilsarkoms?), Skelettszintigrafie (Knochenmetastasen?)
- **Tumormarker** (**Tab. 1.5**): z. B. AFP (hepatozelluläres Karzinom), CEA (kolorektales Karzinom), CA 125 (Ovarialkarzinom), PSA (Prostatakarzinom)
- **Laborparameter:** insbesondere bei hämatologischen Neoplasien (**Tab. 1.3**)
- **Knochenmarkbiopsie:** Rezidiv bei hämatologischen Erkrankungen?

Eine aufwendige, engmaschige Nachsorge inkl. Bildgebung und Laborkontrollen ist insbesondere bei Tumoren indiziert, deren Rezidiv noch gut kurativ behandelt werden kann, z. B. bei akuten Leukämien, Lymphomen, malignen Hodentumoren oder Neoplasien im Kindesalter. Auch Tumoren, bei denen durch die Entfernung eines Lokalrezidivs eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden kann (z. B. Kolonkarzinom) oder deren metastasiertes Stadium gut chemotherapeutisch beeinflussbar ist (z. B. Mammakarzinom), sollten regelmäßig nachuntersucht werden.

1.8 Prognosefaktoren bei Malignomen

Die Prognose eines Malignoms wird u.a. vom **Stadium** der Ausbreitung, dem **histologischen Typ**, der **Differenzierung** und dem **allgemeinen Gesundheitszustand** des Patienten bestimmt. Die **Prognose** ist generell **schlechter** einzustufen bei:

- **Fernmetastasen:** Metastasierte Tumoren gelten – mit wenigen Ausnahmen wie Lungenmetastasen bei Hodentumoren oder Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom – als nicht heilbar. Es wird daher meist ein palliatives Therapiekonzept verfolgt, das aber durchaus eine Lebensverlängerung zum Ziel haben kann.
- **Tumoren mit niedrigem Differenzierungsgrad:** infauste Prognose, z. B. anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (G4) oder Glioblastom (WHO Grad 4)
- **schlechtem Allgemein- bzw. Gesundheitszustand** (Karnofsky-Index, S. 573).

MERKE Entscheidend für die Prognose einer Tumorerkrankung ist die **rechtzeitige Diagnosestellung**, z. B. im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung.

2 Herz- und Gefäßtumoren

2.1 Herztumoren

Epidemiologie: **Primäre Herztumoren** sind sehr selten und in 75% der Fälle gutartig. **Sekundäre Herztumoren** sind deutlich häufiger. Sie gelangen entweder per continuitatem (v.a. Bronchial-, Mamma- und Ösophaguskarzinom) oder hämatogen (am häufigsten malignes Melanom, Leukämien, Lymphome, Nierenzell- und Hodenkarzinom) in das Herz (rechtes > linkes Herz).

Benigne primäre Herztumoren:
Myxom (häufigster primärer Herztumor, 46% aller kardialen Tumoren): Es entsteht aus pluripotenten endokardialen Mesenchymzellen und kann prinzipiell in jedem Alter auftreten (am häufigsten bei Frauen im 30.–60. Lebensjahr). Myxome entwickeln sich zu > 75% in der Fossa ovalis des linken Vorhofes. Makroskopisch sind Myxome polypoide, gestielte Tumoren mit zottiger Oberfläche und gallertiger Schnittfläche. Histologische Kennzeichen sind eine schleimige Grundsubstanz mit sternförmigen Mesenchymzellen und spärlichem Zytoplasma.

Papilläres Fibroelastom: (ca. 10% aller primären Herztumoren): Am häufigsten betroffen sind über 60-Jährige. Es ist meistens im Klappenbereich (v.a. Aortenklappen) lokalisiert. Makroskopisch handelt es sich um gestielte Tumoren mit multiplen, fingerartigen Auswüchsen. Histologisch erkennt man eine zentrales kollagenes Fasergerüst und lockeres Bindegewebe, das von einem einreihigen Endothel ausgekleidet ist.

Rhabdomyom (häufigster primärer Herztumor bei Kindern): Es ist in 50% der Fälle mit einer tuberösen Sklerose (s. Pädiatrie S. B 579) assoziiert. Das Rhabdomyom ist ein Hamartom, das von den Myozyten ausgeht, primär intramural wächst und sich in die Herzkammer vorwölben kann. Eine Resektion des häufig asymptomatischen Tumors ist nur bei Komplikationen (relevante intrakardiale Obstruktion, Herzrhythmusstörungen) indiziert.

Maligne primäre Herztumoren:
Rhabdomyosarkom (häufigster maligner Herztumor): Es tritt am häufigsten im 30.–50. Lebensjahr auf, ist meist im rechten Herz lokalisiert und leitet sich von undifferenzierten mesenchymalen Zellen ab. Histologisch sind unregelmäßige, große Zellen mit gelegentlicher Querstreifung zu sehen. Die Prognose ist sehr schlecht.

Perikardmesotheliom (sehr selten): Der Tumor ist wie das Pleura- und das Peritonealmesotheliom mit einer erhöhten **Asbestexposition** assoziiert (Berufskrankheit!).

Klinik: Die Symptomatik hängt von Lokalisation, Größe und Mobilität (gestielt?) der Tumoren ab. Mögliche Symptome sind:
- **Füllungsdefizite** von Vorhof oder Ventrikel mit Entwicklung einer Rechts- oder Linksherzinsuffizienz (s. Herz-Kreislauf-System S. 8)
- **Stenosierung** der Herzklappen mit entsprechender Symptomatik (s. Herz-Kreislauf-System S. 44)
- **Synkopen, Myokardinfarkte, plötzlicher Herztod:** Gestielte Herztumoren (v.a. Myxom und papilläres Fibroelastom) können die Zirkulation durch vollständigen Verschluss der Klappenöffnung oder der Koronarostien akut blockieren.
- **Herzrhythmusstörungen:** Der Typ ist abhängig von der Tumorlokalisation.
- **Organinfarkte** aufgrund von Tumorembolisation
- **hämorrhagischer Perikarderguss** durch Infiltration des Perikards bei malignen Herztumoren.

MERKE Typische **Symptome des Vorhofmyxoms:**
- **Myxomkrankheit:** Symptomtrias aus intrakardialer Obstruktion, Embolisation und uncharakteristischen Symptomen wie Fieber, Exanthem, Arthralgien und Myalgien
- **lageabhängige Obstruktion:** Verschlechterung der Symptome in Linksseitenlage.

Diagnostik: Herztumoren sind meist gut durch eine transthorakale oder transösophageale **Echokardiografie** darstellbar. Insbesondere bei intramuralen Tumoren können die CT oder **MRT** weitere Informationen liefern. Bei Neoplasien des Endokards kann eine diagnostische **Herzkatheteruntersuchung** (ggf. mit Möglichkeit der Biopsie oder Abtragung) indiziert sein (**Abb. 2.1**).

Therapie und Prognose: **Primäre benigne** Tumoren sollten zur Vermeidung von Komplikationen operativ reseziert werden. Ihre Prognose ist gut. Eine vollständige Resektion **primärer maligner** Tumoren ist aufgrund ihres infiltrativen Wachstums und der Metastasierung häufig nur schwer möglich. Ihre Prognose ist sehr schlecht, die meis-



Abb. 2.1 Myxom im rechten Vorhof (MRT, T1-Wichtung). [aus: Claussen et al., Pareto-Reihe Radiologie Herz, Thieme, 2007]

ten Patienten versterben innerhalb weniger Wochen bis maximal 2 Jahre nach Symptombeginn. Die Therapie **sekundärer Herztumoren** richtet sich nach der Prognose des Primärtumors.

2.2 Gefäßtumoren

2.2.1 Benigne Gefäßtumoren

Hämangiom

DEFINITION Blutgefäßwucherungen, die sich von den Endothelien bzw. den von ihnen gebildeten Kapillaren oder Gefäßräumen ableiten.

Epidemiologie: Hämangiome sind die **häufigsten** gutartigen Gefäßtumoren.

PATHO

Klinische Pathologie:
- **Kapilläre Hämangiome** (häufigste Form) sind meist in der Haut des Kopf-Hals-Bereichs oder in der Schleimhaut lokalisiert und meist schon bei Geburt vorhanden. Histologisch bestehen sie aus englumigen, erythrozytenhaltigen Kapillarwucherungen, die dicht zusammenliegen und von einem feinen Netz aus Retikulumfasern umgeben sind. Sie können wenige Millimeter bis zu mehrere Zentimeter groß werden.
- **Kavernöse Hämangiome** sind am häufigsten in parenchymatösen Organen (Niere, Leber, Milz, Lunge) und in der Haut lokalisiert. Histologisch bestehen sie aus gewucherten, dilatierten, erythrozytenhaltigen Bluträumen, die mit Endothel ausgekleidet und nur teilweise von einer muskulären Wand umgeben sind.

Klinik: Hämangiome imponieren aufgrund ihres Gefäßreichtums als **bläulich-rote Knoten** (Blickdiagnose!). Gesichtshämangiome können entstellend sein. Hämangiome können durch Verdrängung und Zerstörung benachbarter Strukturen zu **Komplikationen** führen:
- Amblyopie bei Lokalisation am Lid
- Dysphagie und Dyspnoe bei Lokalisation an Hals- und Mediastinalorganen
- Mazerationen und Infektionen bei Lokalisation im Anogenitalbereich.

Kavernöse Hämangiome können arteriovenöse Gefäßfehlbildungen enthalten und daher stark **bluten**. In Riesenhämangiomen kann der Blutstrom in den dilatierten Gefäßen so verlangsamt sein, dass es zu einer **disseminierten intravasalen Gerinnung** kommen kann (**Kasabach-Merritt-Syndrom**).

MERKE **Kapilläre Hämangiome** nehmen i. d. R. in den ersten 6 Lebensmonaten an Größe zu und bilden sich nach einer stationären Phase ab dem 5. Lebensjahr zurück.

Diagnostik: **Oberflächliche Hämangiome** sind eine Blickdiagnose. Ihre Wachstumstendenz sollte regelmäßig kontrolliert werden (Fotodokumentation). Der Befall **innerer Organe** kann mithilfe bildgebender Verfahren (Sonografie, CT, MRT) nachgewiesen werden.

Therapie: Bei kapillären Hämangiomen kann die **spontane Rückbildung** (s. o.) abgewartet werden. Bei **Komplikationen** sollten sie mittels Kryo- oder Lasertherapie entfernt werden. Dehnen sich Hämangiome auf innere Organe aus, wird eine regressionsinduzierende Therapie mit Prednisolon empfohlen. Eine relativ neue Therapieoption ist die Behandlung mit dem nichtselektiven β-Blocker Propranolol.

Generalisierte Hämangiomatosen

Hämangiome können Teil einer Systemerkrankung mit multiplen Fehlbildungen sein:
- **Sturge-Weber-Syndrom** (Phakomatose): verkalkende, kapilläre und kavernöse Hämangiome der weichen Hirnhäute und der Gesichtshaut meist im Bereich des 2. Trigeminusastes, Glaukom
- **Von-Hippel-Lindau-Syndrom** (Phakomatose): retinale Hämangiome, Hämangioblastome in Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark, gehäuft polyzystische Organe, Nierenzellkarzinome, Phäochromozytome und Polyzythämie
- **infantile Hämangiomatose der Leber:** multiple kapillär-kavernöse Hämangiome in Leber (arteriovenöse Fisteln), Haut und Schleimhäuten.

Seltene Gefäßtumoren

Lymphangiom

Lymphangiome sind seltene, vielfach bereits bei Geburt vorhandene, gutartige Tumoren der Lymphgefäße, die einzeln oder multipel als Lymphangiomatose auftreten können. Prädilektionsstellen sind Kopf, Hals, Achselhöhle, Mediastinum und obere Extremität. Sie imponieren als prallelastische, bläulich schimmernde Knoten und können chirurgisch oder mit dem Laser entfernt werden.

PATHO

Histologisch besteht das Lymphangiom aus endothelial ausgekleideten, wuchernden Lymphgefäßschlingen, die – ähnlich wie beim Hämangiom – kapilläre und kavernöse Formen annehmen können.

Glomustumor

Synonyme: Glomangiom, Paragangliom

Der Glomustumor ist ein gefäßreicher, gutartiger Tumor der Haut und des submukösen Bindegewebes, der sich von perivaskulären Zellen ableitet, als bläulich-roter, wenige Millimeter großer Knoten imponiert und v. a. im Bereich der Hände und Finger (Nagelbett) sowie im Mittelohr auftritt.

PATHO

Histologisch besteht der Glomustumor aus wild gewucherten, dickwandigen, arteriovenösen Kapillaranastomosen, die von Endothel ausgekleidet sind.

Gefäßtumoren unklarer Dignität

Hämangioperizytom: Dieser seltene, langsam wachsende Tumor leitet sich von den Perizyten der Gefäßadventitia

ab und imponiert als kleines, weiches Knäuel aus kapillarartig engen und sinusoidal geweiteten Gefäßen. Der Altersgipfel liegt im 5. Lebensjahrzehnt. Der Tumor ist am häufigsten an der unteren Extremität oder im Retroperitoneum lokalisiert. Seine Dignität ist unklar: In ca. 30% der Fälle metastasiert er (v. a. in die Lunge) und bildet bei unzureichender Resektion häufig Lokalrezidive.

PATHO Histologisch sind proliferierende, rundliche oder spindelförmige Zellen zu sehen, die gruppenförmig um eine zentrale Kapillare liegen und von einem Retikulumnetz umgeben sind.

Hämangioendotheliom: Der Tumor besteht aus epitheloid-dicht oder spindelzellig-dilatiert angeordneten Endothelien, die sich um erweiterte Bluträume gruppieren. Er wächst i. d. R. langsam, hat eine feste Konsistenz und ist schlecht gegenüber seiner Umgebung abzugrenzen. Am häufigsten ist er in Haut, Leber, Lunge oder Knochen lokalisiert. Er kann lymphogen metastasieren und neigt bei unvollständiger Resektion zu Lolalrezidiven.

2.2.2 Maligne Gefäßtumoren

Kaposi-Sarkom

Epidemiologie und Ätiologie: In den westlichen Ländern tritt das Kaposi-Sarkom i. d. R. nur bei Patienten mit geschwächtem Immunstatus (v. a. bei **AIDS**: AIDS-definierende Erkrankung) auf. Die Ursache ist eine Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 (HHV-8). Das **klassische**, nicht HIV-assoziierte **Kaposi-Sarkom** ist sehr selten und wird v. a. bei über 50-jährigen afrikanischen Männern beobachtet. Die Prognose ist deutlich günstiger als bei HIV-assoziierten Kaposi-Sarkomen.

PATHO **Klinische Pathologie:** Histologisch leitet sich das Kaposi-Sarkom von **Endothelien** und **glatten Muskellzellen** ab. Die frühen, fleckförmigen Hautläsionen erinnern an Granulationsgewebe. Im weiteren Verlauf fallen dünnwandige, schlitzlumige Gefäßwucherungen und ein Stroma aus uniformen Spindelzellen mit zahlreichen Mitosen auf.

Klinik: Das Kaposi-Sarkom manifestiert sich initial an der **Haut** (v. a. im Bereich der Spaltlinien). Zu Beginn bilden sich schmerzunempfindliche, rötlich-violette Flecken (**Maculastadium, Abb. 2.2**). Im weiteren Verlauf (häufig über Jahre) entstehen bräunlich-rote Hauterhebungen (**Plaquestadium**), aus denen sich schließlich aggressiv wachsende, braun-rote, z. T. ulzerierende Tumorknoten entwickeln (**Nodularstadium**). Im fortgeschrittenen Stadium dehnt sich der Tumor auch auf Schleimhäute, Lymphknoten und innere Organe (v. a. Gastrointestinaltrakt und Lunge) aus.

Therapie und Prognose: Bei lokalisiertem Befall wird das Kaposi-Sarkom **operativ** reseziert oder **mit dem Laser entfernt**. Bei systemischem Befall steht eine Verbesserung der Immunkompetenz durch eine **antiretrovirale Kombinationstherapie** (evtl. in Kombination mit Interferon-α) im Vordergrund. Die **Prognose** ist **schlecht**.

Angiosarkom

Das sehr **seltene** Angiosarkom leitet sich von **endothelialen Zellen** der Blut- oder Lymphgefäße ab. Die frühere Unterscheidung von Häm- und Lymphangiosarkomen ist heute nicht mehr gebräuchlich, da meist **Mischbilder** vorliegen. Angiosarkome sind häufig an der Haut im Kopf-Hals-Bereich, im Weichteilgewebe der Extremitäten und des Retroperitoneums oder in inneren Organen (z. B. Leber, Niere) lokalisiert. Die genaue **Ätiologie** ist unklar. Bekannt ist, dass Angiosarkome gehäuft in Bestrahlungsgebieten, in der Nähe von Fremdkörpern (z. B. Metallimplantate) oder im Bereich eines chronischen Lymphödems auftreten. Das Leberangiosarkom (S. 631) wird durch Exposition gegenüber Vinylchlorid, Arsen oder Thorotrast ausgelöst. An der Hautoberfläche imponieren Angiosarkome als **rötliche Plaques** oder Knoten, die im Verlauf ulzerieren können.

PATHO Das **makroskopische** Schnittbild zeigt schwammartige, hämorrhagische Strukturen neben markig weißen Bereichen. **Histologisch** erkennt man teleangiektatische, von atypischen Endothelzellen ausgekleidete Gefäße.

Therapie der Wahl ist die radikale operative Resektion mit adjuvanter Chemo- und/oder Strahlentherapie. Die **Prognose** ist **sehr schlecht**.

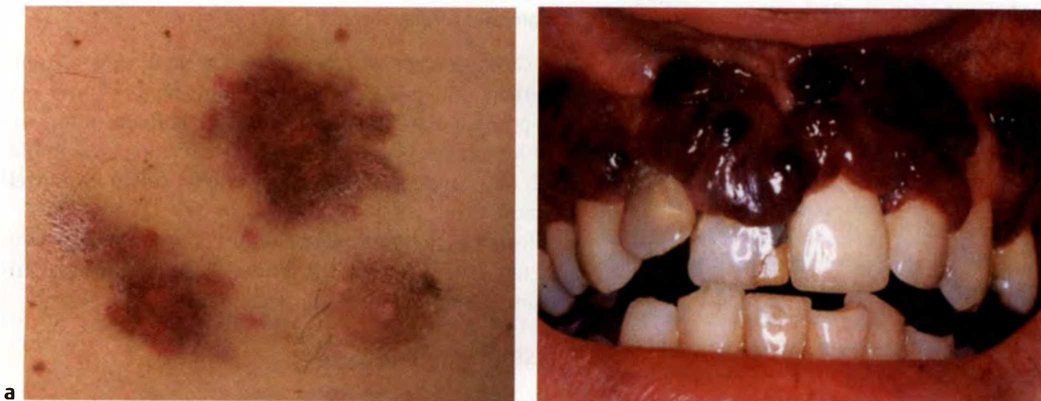


Abb. 2.2 Kaposi-Sarkom. a An der Haut. **b** An der Schleimhaut. [a: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; b: aus Behrbohm et al., Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

Intimasarkom

Das Intimasarkom geht von der Intima aus und ist ein **sehr seltener Tumor** der großen Gefäße wie Aorta oder A. pulmonalis. Durch Einengung des Lumens kann es zur **Embolisation** führen. Die **Prognose** ist meist **sehr schlecht**.

3 Hämatologische Neoplasien

3.1 Grundlagen

DEFINITION Benigne und maligne Neubildungen, die von den Zellen des Blutes, des Knochenmarks oder der Lymphknoten ausgehen.

Grundsätzlich unterscheidet man Neoplasien, die in Blut und Knochenmark nachweisbar sind (z. B. Leukämien, chronisch-myeloproliferative Erkrankungen) von solchen, die nur Lymphknoten oder Milz betreffen (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome). Einige Neoplasien (z. B. Mastozytosen) manifestieren sich nicht in lymphatischen Organen, sondern solitär in anderen Geweben. Hämatologische Neoplasien werden nach ihrem Entstehungsort eingeteilt (**Tab. 3.1**).

3.1.1 Hämatologische Untersuchungsmethoden

Näheres s. Blut und Blutbildung S. 119.

3.1.2 Leitbefunde hämatologischer Neoplasien

B-Symptomatik: Siehe S. 570.

Knochenmarkinsuffizienz: Die pathologischen Zellklone können die normale Blutbildung im Knochenmark verdrängen. Dadurch werden weniger funktionsfähige Blutzellen gebildet, was zu folgenden Symptomen führt:
- normochrome oder hypochrome **Anämie**
- Granulozytopenie mit **erhöhter Infektneigung**
- Thrombozytopenie mit **gesteigerter Blutungsneigung** und Petechien.

Lymphadenopathie: Typisch für Lymphome sind **derbe, indolente Lymphknotenschwellungen**, die mit dem Untergrund verbacken sein können. Differenzialdiagnostisch sollte bei der **Anamnese** v. a. nach der zeitlichen Entwicklung gefragt werden. Palpatorisch muss auf **Konsistenz, Verschieblichkeit** und **Schmerzhaftigkeit** geachtet werden. Dabei gilt:
- Eine **langsame Zunahme** der Schwellung und harte, indolente, mit der Umgebung „verbackene" Lymphknoten sprechen für einen malignen Prozess oder eine Tuberkulose.
- Eine **akut** aufgetretene, **schmerzhafte Lymphknotenschwellung** mit weicher Konsistenz und guter Verschieblichkeit spricht eher für eine virale oder bakterielle Infektion.

Tab. 3.1 Wichtige hämatologische Neoplasien

Neoplasie	Definition	Krankheitsbilder
akute Leukämien	autonome, klonale Proliferation einer myeloischen oder lymphatischen Vorläuferzelle	• akute lymphatische Leukämie (ALL) • akute myeloische Leukämie (AML)
Lymphome	autonome Neoplasie einer lymphozytären Vorläuferzelle	• Morbus Hodgkin (B-Zell-Lymphom) • Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-[1] und der T-Zell-Reihe[2]
myeloproliferative Erkrankungen	monoklonale Erkrankungen der myeloischen Stammzelle mit autonomer Proliferation einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen	• Polycythaemia vera (PV) • essenzielle Thrombozythämie (ET) • chronische myeloische Leukämie (CML)[3] • Osteomyelofibrose (OMF)
myelodysplastische Syndrome	klonale Stammzellerkrankungen mit qualitativer und quantitativer Störung der normalen Hämatopoese	s. **Tab. 3.13**

[1] Zu den NHL der B-Zell-Reihe zählen auch das Plasmozytom und der Morbus Waldenström, die von den Plasmazellen ausgehen.
[2] Zu den NHL der T-Zell-Reihe zählt auch die chronisch-lymphatische Leukämie, die vom lymphatischen System ausgeht, aber leukämisch verläuft.
[3] Die Klassifizierung der CML wird heute als eigene Entität beurteilt, aber traditionell nach wie vor bei den chronisch-myeloproliferativen Erkrankungen besprochen.

Differenzialdiagnose der Lymphadenopathie: Häufiger als durch eine maligne Erkrankung sind Lymphknoten reaktiv im Rahmen entzündlicher Prozesse vergrößert (**Tab. 3.2**).

Splenomegalie: Siehe Leitsymptome S. C 76

3.2 Akute Leukämien

3.2.1 Grundlagen

DEFINITION Autonome, klonale Proliferation von Leukozyten oder unreifen Vorläuferzellen, die meist mit einer peripheren Leukozytose (Leukämie = weißes Blut) einhergeht. Folgen der unkontrollierte Proliferation:
- Verdrängung des normalen Knochenmarkgewebes und der regulären Hämatopoese
- Ausschwemmung von pathologischen Leukozyten und unreifen Vorläuferzellen in das Blut.

Die Symptomatik bei **akuten Leukämien** beginnt rasch und ist progredient. Unbehandelt sterben die meisten Pa-

Tab. 3.2 Reaktionsmuster bei entzündlichen Läsionen der Lymphknoten

Bezeichnung	Vorkommen und Pathogenese	Morphologie
Sinushistiozytose	In den Lymphknoten-Sinus findet die erste Reaktion mit nichtkörpereigenem Material statt	Sinusverbreiterung durch Zunahme der Histiozyten, Sinusendothelien, Makrophagen und Lymphozyten
reaktive, follikuläre Hyperplasie	Hyperplasie der B-Zone durch immunologische Stimulation bei HIV-Lymphadenopathie, rheumatoider Arthritis, SLE oder Lues	zahlreiche hyperplastische Lymphfollikel mit vergrößerten Keimzentren, die Zentroblasten und Sternhimmelzellen (Makrophagen) enthalten
bunte Pulpahyperplasie	Hyperplasie der T-Zone durch immunologische Aktivierung und Vermehrung der T-Zellen bei Infektionen mit lymphotropen Viren (z. B. infektiöse Mononukleose, Röteln, Masern, Zytomegalie, Varizella-Zoster)	Hyperplasie der parakortikalen Zone (Pulpa) mit „buntem Zellbild": zahlreiche aktivierte T-Lymphozyten, T-Immunoblasten und lymphatische Plasmazellen
dermatopathische Lymphadenitis	reaktive Hyperplasie der T-Zone im Rahmen generalisierter kutaner Erkrankungen (z. B. Psoriasis vulgaris, atopisches Ekzem, Mycosis fungiodes)	verbreiterte Parakortikalzone durch starke Vermehrung der interdigitierenden Retikulumzellen (enthalten phagozytiertes Melanin und Lipide) und T-Lymphozyten
retikulär-abszedierende Lymphadenitis	Katzenkratzkrankheit (Bartonella henselae), Lymphogranuloma venerum (Chlamydia trachomatis), pseudotuberkulöse Lymphadenitis (Yersina pseudotuberculosis), Tularämie (Francisella tularensis)	epitheloidzellige Granulome vom Pseudotuberkulosetyp und granulozytäre Infiltration mit Abszessbildung in der Pulpa
akut eitrige Lymphadenitis	bakterielle Infektionen (v. a. Strepto- und Staphylokokken) im Zustromgebiet eines Lymphknotens	granulozytäre Infiltration der Lymphsinus, häufig reaktive, follikuläre Hyperplasie, ggf. Abszedierung der Pulpa
granulomatöse, epitheloidzellige Lymphadenitis	mit Nekrose: Tuberkulose, tuberkuloide Form der Lepra, Lues ohne Nekrose: Toxoplasmose, Morbus Crohn, Sarkoidose, Sarcoid-like Lesions bei Malignomen	Umwandlung von Histiozyten in Epitheloidzellen mit Bildung kleiner inferfollikulärer Epitheloidzellgranulome mit („verkäsend") oder ohne zentrale Nekrose, ausgeprägte Follikelhyperplasie

tienten innerhalb weniger Wochen. Charakteristisch ist der Nachweis **unreifer**, nicht funktionstüchtiger **Vorläuferzellen** (Blasten) im Blut (diagnostisches Kriterium!). Abhängig von der Differenzierung der hämatopoetischen Vorläuferzellen, aus denen die Leukämie hervorgeht, werden folgende Formen unterschieden:

- **akute myeloische Leukämie** (AML): aus Vorläuferzellen der Granulozyten
- **akute lymphatische Leukämie** (ALL): aus Vorläuferzellen der Lymphozyten.

Typisch für **chronische Leukämien** ist ein schleichender Beginn und ein langsames Fortschreiten, sodass sie lange Zeit unbemerkt bleiben können. Sie werden aufgrund ihres Ursprungs heute allerdings anderen hämatologischen Neoplasien zugerechnet:

- **chronische myeloische Leukämie** (CML, S. 590): Sie ist die Folge der malignen Entartung einer myeloischen Stammzelle und wird bei den myeloproliferativen Erkrankungen besprochen (S. 590). Bei der CML werden ungehemmt Granulozyten produziert, die die normalen Blutzellen und das Knochenmarkgewebe verdrängen.
- **chronische lymphatische Leukämie** (CLL, S. 602): Sie hat ihren Ursprung im lymphatischen System und gehört daher zu den Non-Hodgkin-Lymphome (S. 601). Kennzeichnend ist die unkontrollierte Proliferation eines B-Zell-Klons. Aufgrund ihres Verlaufes wird die CLL auch als leukämisch verlaufendes B-Zell-Lymphom bezeichnet.

MERKE Während bei chronischen Leukämien praktisch immer eine periphere Hyperleukozytose nachweisbar ist, kann die Leukozytenzahl bei **akuten Leukämien** auch normal oder erniedrigt sein (aleukämischer Verlauf). Diagnostisch aussagekräftig für akute Leukämien ist daher nur der **Nachweis unreifer Blasten** im Blut.

3.2.2 Akute myeloische Leukämie (AML)

DEFINITION Autonome, klonale Proliferation einer myeloischen Vorläuferzelle mit Ausschwemmung unreifer, nicht funktionstüchtiger Blasten unterschiedlichen Differenzierungsgrades in das Blut.

Epidemiologie: An einer AML erkranken jährlich etwa 2,5/100000 Menschen. 80 % der Fälle treten bei Erwachsenen auf (Erkrankungsgipfel um das 60. Lebensjahr). Bei Kindern ist die AML nach der ALL (s. Pädiatrie S. B539) die zweithäufigste Leukämieform.

Ätiologie: In den meisten Fällen bleibt die Ursache unklar. Bei etwa 2 % der Patienten lassen sich kausale Noxen eruieren:

- **hämatologische Vorerkrankung** wie das myelodysplastische Syndrom (MDS, S. 596), myeloproliferative Erkrankungen (S. 590), aplastische Anämie (s. Blut und Blutbildung S. 132) und die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (s. Blut und Blutbildung S. 129)
- Knochenmarkschädigung durch **Benzol, ionisierende Strahlen** (Bestrahlung) und verschiedene **Zytostatika** (v. a. Alkylanzien wie Cyclophosphamid und Topoisomerase-II-Inhibitoren wie Irinotecan)
- **genetische Erkrankungen** wie Trisomie 21, Bloom- und Wiskott-Aldrich-Syndrom sowie Fanconi-Anämie.

Klinik: Praktisch alle Patienten mit AML zeigen eine ausgeprägte **B-Symptomatik** (S. 570) und klinische Zeichen



Abb. 3.1 **Gingiva-Hyperplasie bei AML.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

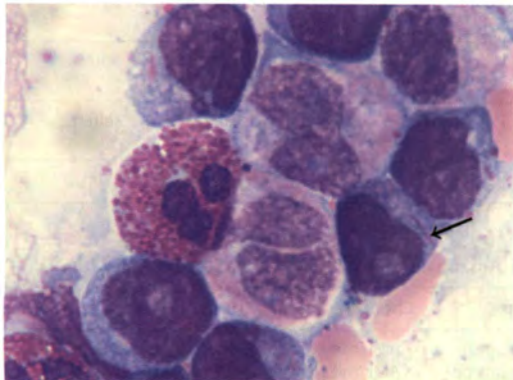


Abb. 3.2 **Auer-Stäbchen (Pfeil).** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

der **Knochenmarkinsuffizienz** (Anämie, erhöhte Blutungsneigung mit Petechien, erhöhte Infektanfälligkeit). Durch die Infiltration der Organe mit Blasten kommt es zu **Lymphknotenschwellungen** (30 % der Fälle) und einer **Splenomegalie**. Durch die Kapselspannung innerer Organe treten außerdem Schmerzen auf. Bei exzessiv erhöhten Leukozytenwerten kann sich ein **Leukostasesyndrom** mit Mikrozirkulationsstörungen (Dyspnoe, Schwindel, Sehstörungen, Akrozyanose und Priapismus) entwickeln. Einige AML-Subtypen (**Tab. 3.4**) zeigen sehr spezifische Symptome:

- **hypertrophische Gingivitis** bei myelomonozytärer (M4) und monozytärer (M5) Leukämie (Infiltration des Zahnfleisches mit Blasten, **Abb. 3.1**)
- **disseminierte intravasale Gerinnung** bei Promyelozytenleukämie (M3)
- **leukämische Hautinfiltrationen** v.a. bei monozytärer (M5) Leukämie.

Diagnostik: Das **Blutbild** zeigt in 60 % der Fälle eine Hyperleukozytose. Da allerdings ca. 40 % der Fälle subleukämisch oder aleukämisch verlaufen, schließt eine erniedrigte oder normale Leukozytenzahl eine Leukämie niemals aus! Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis unreifzelliger Blasten in Blutausstrich und Knochenmark. Beweisend für die AML ist ein **Blastenanteil** im **Knochenmark > 20 %.** Ein typischer Befund im **Knochenmarkausstrich** sind nadelförmige, violette Kristalle im Zytoplasma der Blasten, die **Auer-Stäbchen** (nach May-Grünwald-Färbung, **Abb. 3.2**). Im **Blutausstrich** (**Abb. 3.3**) erkennt man den **Hiatus leucaemicus**, d. h. ein Nebeneinander von leukämischen Blasten und reifen, segmentkernigen Granulozyten bei gleichzeitigem Fehlen der mittleren Entwicklungsstufen der Granulopoese. Die Knochenmarkinsuffizienz zeigt sich im Labor meist als Anämie, Thrombo- und Granulozytopenie. Die BSG sowie LDH und Harnsäure (gesteigerter Zellumsatz!) sind erhöht.

Weiterführende Untersuchungen dienen der genaueren Charakterisierung und Stratifizierung (nach FAB oder WHO, **Tab. 3.3**). So kann die AML in Subgruppen eingeteilt, eine gezieltere Therapie eingeleitet und prognostische Aussagen getroffen werden.

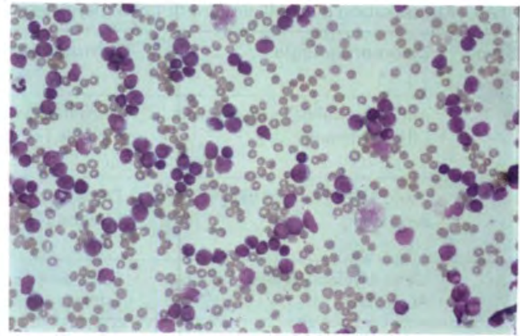


Abb. 3.3 **Blutausstrich bei AML.** Man erkennt große, mononukleäre Blasten mit schmalem Zytoplasmasaum. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

Tab. 3.3 Labordiagnostik bei akuter Leukämie

Untersuchungsverfahren		Beschreibung
Diagnosesicherung	Knochenmarkmorphologie	Nachweis leukämischer Blasten (Anteil > 20 %), Auer-Stäbchen
	Zytochemie	Nachweis von Myeloperoxidase, Esterase und PAS: Differenzierung zwischen AML (Myeloperoxidase und Esterase +, PAS –) und ALL (PAS +, Myeloperoxidase und Esterase –); Grundlage der FAB-Klassifikation
Subtypisierung	Immunphänotypisierung	Nachweis charakteristischer Expressionsmuster mithilfe fluoreszierender Antikörper gegen Oberflächenantigene der Blasten
	Zytogenetik	Nachweis spezieller chromosomaler Veränderungen (Translokationen, Inversionen; z. B. t(16;16), t(8;21), inv(16), t(15;17))
	Molekulargenetik	Nachweis spezifischer Genveränderungen (z. B. PML/RARα-Hybrid-Gen bei Promyelozytenleukämie)
	Genexpressionsprofil	Erstellung eines präzises Genexpressionsprofil mit „Microrarray"-Chips (→ erweiterte Erfassung von Risikofaktoren)*

* derzeit noch keine Relevanz in der klinischen Routine

Tab. 3.4 FAB*-Klassifikation der AML und Immunphänotypisierung

AML-Subtyp	Zytomorphologie	zytochemische Marker	Immunphänotypisierung und Zytogenetik	Häufigkeit
M0	AML mit minimaler myeloischer Differenzierung	Peroxidase (–) Esterase (–)	CD 13 +, CD 34 +, CD 33 + häufig in Zusammenhang mit komplexen Chromosomenanomalien (z. B. Trisomie 13)	1–2 %
M1	akute Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung	Peroxidase (+) Esterase (–)	CD 13 +, CD 34 +, CD 33 + bislang keine spezifischen Chromosomenanomalien bekannt	15–20 %
M2	akute Myeloblastenleukämie mit Ausreifung	Peroxidase (+ +) Esterase (–)	CD 13 +, CD 34 +, CD 33 +, CD 15 + Translokation (8;21)	20–30 %
M3	akute Promyelozytenleukämie	Peroxidase (+ + +) Esterase (–)	CD 13 +, CD 33 +, CD 15 + Translokation (15;17)	10 %
M4	akute myelomonozytäre Leukämie	Peroxidase (+ +) Esterase (+ +)	CD 13 +, CD 33 +, CD 15 +, CD 11b, CD 14	30–40 %
M5	akute monozytäre Leukämie	Peroxidase variabel Esterase (+ + +)	CD 13 +, CD 33 +, CD 15 +, CD 11b, CD 14	5–10 %
M6	akute Erythroleukämie	Peroxidase variabel Esterase (–)	PAS +, CD 71 +	selten
M7	Megakaryoblastenleukämie	Peroxidase variabel Esterase (–)	PAS +, CD 41 +, CD 42 +, CD 61 +	selten

* FAB = French-American-British Group

Einteilung der AML: Die **FAB-Klassifikation** (**Tab. 3.4**) teilt die AML-Subtypen nach dem Entwicklungsstadium der Blasten (Zytomorphologie) und zytochemischen Veränderungen ein.

Die **WHO-Klassifikation** teilt die AML nach zytomorphologischen, zytogenetischen und ätiologischen Kriterien in 4 große Gruppen ein (**Tab. 3.5**).

Therapie: Um eine adäquate Therapie zu gewährleisten, werden die Patienten in Abhängigkeit von ihren zytogenetischen und klinischen Befunden in 3 Risikogruppen eingeteilt („**Risikostratifizierung**") (**Tab. 3.6**) und in spezialisierten hämatologisch-onkologischen Schwerpunktkliniken behandelt. Intensität und Dauer der Therapie richten sich nach der jeweiligen Risikokonstellation.

PHARMA

In allen Risikogruppen beginnt die Therapie mit einer **Induktionschemotherapie** mit dem Ziel einer kompletten Remission. Am häufigsten werden 2 Zyklen einer Kombination aus Cytosin-Arabinosid und Daunorubicin verabreicht (AD-Regime). In 60–70 % der Fälle lässt sich so eine komplette zytologische **Remission** erreichen (**Kriterien:** Blastenanteil im Knochenmark < 5 %, keine Blasten im peripheren Blut, Thrombozyten > 100000/µl, Neutrophile > 1000/µ). Allerdings bleiben im Laufe von 5 Jahren nur 30 % der Patienten rezidivfrei. Das weitere Vorgehen richtet sich nach der Risikostratifizierung (**Tab. 3.6**).

Spezielle Therapieverfahren: Bei der **Promyelozytenleukämie** (AML-M3) entsteht durch die Translokation t(15;17) ein abnormes Retinolsäure-Rezeptor-Protein (PML/RARα-Hybrid-Gen), das die Ausreifung der Blasten verhindert. Hier kann ein Therapieversuch mit **All-Trans-Retinolsäure** (ATRA) unternommen werden, die zur Ausdifferenzierung unreifer Blasten zu Granulozyten führen soll (Heilungsraten: 60–70 %). Bei Rezidiven wird mit **Arsentrioxid** therapiert.

Tab. 3.5 Auszug aus der WHO Klassifikation der AML (2002)

AML-Typ	Charakteristika
AML mit spezifischen chromosomalen Veränderungen (Beispiele)	• AML mit Translokationen: t(8;21) (q22;q22) • AML mit Inversionen: inv(16) (p13;q22) • akute Promyelozytenleukämie: t(15;17) (q22; q12) • AML mit Mutationen: 11q23
therapieinduzierte AML	• nach Bestrahlung oder Therapie mit Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren oder anderen Zytostatika
AML mit Multilineage-Dysplasie (≥ 2 Zelllinien betroffen)	• sekundäre AML nach MDS • ohne vorausgegangenes MDS, aber mit Dysplasien in > 50 % der übrigen kernhaltigen Zellen
andere AML-Formen (entspricht in weiten Teilen der FAB-Klassifikation)	• minimal differenzierte AML • AML ohne Ausreifung • AML mit Ausreifung • akute myelomonozytäre Leukämie • akute monozytäre Leukämie • akute Erythroleukämie • Megakaryoblastenleukämie • granulozytisches Sarkom • aktue Basophilenleukämie • Myelofibrose, Panmyelose

MERKE Eine schwere Komplikation der Therapie mit Vitamin-A-Derivaten ist das **ATRA-Syndrom**: Die sich differenzierenden Blasten werden ins Blut ausgeschwemmt und lösen einen „Zytokinsturm" aus, der zu hohem Fieber, Lungeninfiltraten und Ergüssen führen kann.

Bei Philadelphia-Chromosom-positiver AML (S. 589) und bei Eosinophilenleukämie wird der Tyrosinkinaseinhibitor **Imatinib** eingesetzt.

Tab. 3.6 Therapiestrategien nach Risikostratifizierung

Risikogruppe		Therapie
niedriges Risiko	• Promyelozytenleukämie t(15;17) (q22;q12) • Zytogenetik t(8;21), inv (16)	• Induktionschemotherapie (2 Zyklen) • konsolidierende Chemotherapie, meist hochdosiertes Cytosin-Arabinosid (3 Zyklen) • alternativ bei Promyelozytenleukämie mit Translokation t(15;17): All-Trans-Retinolsäure (ATRA s. u.)
mittleres Risiko	weder niedriges noch hohes Risiko	• Induktionschemotherapie (2 Zyklen) • konsolidierende Chemotherapie (1 Zyklus) • anschließend bei Patienten ohne passenden Spender: 2 weitere Zyklen konsolidierende Chemotherapie • anschließend bei Patienten mit passendem Spender: Stammzelltransplantation
hohes Risiko	• AML mit Multilineage-Dysplasie • kein Ansprechen auf Induktionschemotherapie • sekundäre AML • zytogenetische Risikokonstellation	• Induktionschemotherapie (2 Zyklen) • Stammzelltransplantation (Ausnahme: über 65-Jährige): möglichst mit familiärem Spender, ansonsten HLA-kompatibler Fremdspender • Hochrisikopatienten ohne kompatiblen Spender: autologe Stammzelltransplantation*

* Spielt heutzutage nur eine geringe Rolle.

In den USA war der **anti-CD 33-Antikörper** Gemtuzumab Ozogamicin im Handel, der an das Zytostatikum Mytolarg gekoppelt ist. Er wurde allerdings 2010 aufgrund unzureichend belegter Wirksamkeit und erheblicher Nebenwirkungen (z. B. Myelosuppression, Lebertoxizität) vom Markt genommen.

Wichtige **supportive Therapiemaßnahmen** sind:
- Infektprophylaxe (S. 580)
- Schmerztherapie: s. Anästhesie S. B 71
- Prophylaxe eines Tumorlysesyndroms (S. 580)
- Substitutionstherapie bei Anämie, Granulo- und Thrombozytopenie.

Prognose: Ohne Behandlung versterben die meisten Patienten innerhalb von 3 Monaten an den Folgen der Knochenmarkinsuffizienz (v. a. Blutungen und Infektionen). Unter Therapie hängt die Prognose wesentlich vom **Alter** des Patienten und den zugrunde liegenden **zytogenetischen Veränderungen** ab. Bei jüngeren Patienten beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 40–50 %, bei älteren Patienten nur 10–15 %.

3.2.3 Akute lymphatische Leukämie (ALL)

DEFINITION Autonome, klonale Proliferation von Vorläuferzellen der lymphatischen B- und T-Zell-Reihe mit Ausschwemmung unreifer, nicht funktionstüchtiger Blasten unterschiedlichen Differenzierungsgrades in das Blut.

Die ALL tritt v. a. bei **Kindern** auf und wird daher ausführlich im Kapitel Pädiatrie (S. B 539) besprochen. Bei Erwachsenen sind ca. 20 % der akuten Leukämien lymphatisch bedingt.

Die **Ätiologie** ist in den meisten Fällen unklar, manchmal lässt sich die Entstehung auf eine vorausgegangene Knochenmarkschädigung (z. B. durch ionisierende Strahlung, Benzol), Chromosomenaberrationen (z. B. Trisomie 21) oder Viren (HTL 1-Virus, evtl. EBV) zurückführen. Die Patienten leiden an den Folgen der **Knochenmarkinsuffizienz** (Infekt- und Blutungsneigung, Anämie) und einer **B-Symptomatik**. Eine **Lymphadenopathie** und die **Meningeosis leucaemica** durch Infiltration von Meningen und Liquor mit leukämischen Blasten (→ Hirndrucksymptomatik) sind häufiger als bei der AML. Die Prognose der Meningeosis leucaemica ist infaust und ein Zeichen der Terminalphase der Erkrankung. **Diagnostisch** wird wie bei der AML vorgegangen (S. 587). Beweisend für die ALL ist ein lymphatischer Blastenanteil im Knochenmark > 25 %. Da ein ZNS-Befall bei der ALL häufig ist, gehört die Liquorpunktion (auch bei fehlender Symptomatik) zur Routinediagnostik. In der Zytochemie sind die Blasten immer peroxidase- und esterasenegativ, enthalten aber häufig schollenförmig verteiltes, PAS-positives Glykogen (PAS-positiv). Die **Einteilung der Subtypen** erfolgt anhand der Oberflächenmarker (Immunphänotypisierung) und zyto- bzw. molekulargenetischer Merkmale.

Die **Therapie** der ALL im Erwachsenenalter umfasst eine **Vorphasentherapie** (Prednisolon + Vincristin) zur langsamen Senkung der Zellzahl (→ Prophylaxe des akuten Nierenversagens durch ein Tumorlyse-Syndrom), eine **Induktionschemotherapie** (2 Zyklen) in Kombination mit einer **ZNS-Bestrahlung** und eine **risikoadaptierte Erhaltungstherapie**.

PHARMA

Die Philadelphia-Chromosom-positive ALL wird – analog der Ph+-CML – mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt (S. 592). Relativ neue Therapieansätze sind der Einsatz monoklonaler Antikörper (z. B. anti-CD 20-Antikörper Rituximab bei B-ALL und anti-CD 52-Antikörper Alemtuzumab bei T-ALL).

Die **Prognose** hängt entscheidend vom Alter und von zytogenetischen Merkmalen ab: Prognostisch ungünstige Faktoren sind eine hohe Leukozytenzahl bei Diagnosestellung (> 30000/μl), pro-B-ALL und die Translokationen t(9;22; Philadelphia-Chromosom), t(8;14), t(4;11), t(2;8) und t(8;22). Bis zu 50 % der jüngeren Patienten überleben ohne Rezidiv, bei über 55-Jährigen sind es nur 10–15 %.

3.3 Myeloproliferative Erkrankungen (MPE)

3.3.1 Grundlagen

DEFINITION Die myeloproliferativen Erkrankungen entstehen durch eine monoklonale Proliferation einer myeloischen Stammzelle. Abhängig vom Differenzierungsgrad ist eine oder mehrere hämatopoetische Zellreihe betroffenn.

MERKE Im Unterschied zum myelodysplastischen Syndrom und den akuten Leukämien (S. 585) sind die **Zellen** bei den MPE häufig **normal differenziert** und **funktionsfähig**.

Einteilung: Die chronisch-myeloische Leukämie wird heute als eigene Entität beurteilt, aber traditionell weiterhin bei den MPE besprochen. Laut WHO-Klassifikation (2008) werden folgende Erkrankungen zu den MPE gezählt:

- chronische myeloische Leukämie (CML)
- Polycythaemia vera (PV)
- essenzielle Thrombozytämie (ET)
- Osteomyelofibrose (OMF)
- chronische Neutrophilenleukämie
- chronische Eosinophilenleukämie
- systemische Mastozytosen
- hypereosinophiles Syndrom.

Ätiologie: Ähnlich wie bei den Leukämien werden auch bei den MPE ionisierende Strahlung, chemische Noxen (Benzol, Zytostatika) und Viren als mögliche Auslöser diskutiert. Typisch für die MPE sind bestimmte erworbene Chromosomenaberrationen:

- **Philadelphia-Chromosom** t(9;21) bei 95 % der Patienten mit CML
- **JAK-2**-(rezeptorassoziierte Januskinase-)**Mutation** bei PV (90 % der Patienten), ET und OMF (jeweils 50 % der Patienten).

Differenzierung der MPE-Entitäten: Die Unterscheidung der einzelnen Erkrankungen ist gerade zu Beginn nicht einfach, da sie klinische, laborchemische und molekulargenetische Gemeinsamkeiten haben (**Tab. 3.7**).

Bei der extramedullären Blutbildung werden immer unreife Vorstufen in das periphere Blut ausgeschwemmt, da extramedullären Organe - anders als das Knochenmark - keine „Ausschwemmsperre" haben, die dafür sorgt, dass die Zellen erst ab einer bestimmten Reifestufe (Metamyelozyt bzw. Retikulozyt) in das Blut übertreten.

Tab. 3.7 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der MPE

Kriterium	Gemeinsamkeiten und Unterschiede
klinisch	• häufig Splenomegalie (am stärksten bei OMF) • im Verlauf häufig Knochenmarkfibrose mit Panzytopenie (am frühesten bei OMF) und extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz mit erythroleukoblastischem Blutbild (Ausschwemmung unreifer Vorstufen der Granulo- und Erythropoese) • Blastenschub und Übergang in akute Leukämie (v. a. AML): am häufigsten bei CML
laborchemisch	• Vermehrung aller 3 myeloischen Zellreihen: – Leukozyten: CML ↑↑, OMF ↑ oder ↓, PV und ET normal bis ↑ – Erythrozyten: CML, OMF und ET normal bis ↓, PV ↑↑ – Thrombozyten: CML ↑, OMF ↑ oder ↓, PV normal bis ↑, ET ↑↑ • EPO-unabhängige Erythrozytenbildung (am stärksten bei PV, nicht bei CML) • Basophilie • Harnsäure und LDH ↑ (erhöhter Zellumsatz)
zytochemisch	• alkalische Leukozytenphosphatase: – ↑ bei OMF, PV und ET – ↓ bei CML
Genetik	• Philadelphia-Chromosom bei CML • JAK2-Mutation bei > 90 % der Patienten mit PV und jeweils 50 % der Patienten mit OMF und ET

CML = chronisch-myeloische Leukämie; OMF = Osteomyelofibrose; PV = Polycythaemia vera; ET = essenzielle Thrombozythämie

3.3.2 Chronisch-myeloische Leukämie (CML)

DEFINITION Maligne Entartung der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark mit exzessiv gesteigerter Produktion funktionstüchtiger Granulozyten.

Epidemiologie: Die Inzidenz der CML liegt bei ca. 1–2/100000/Jahr (ca. 15 % aller Leukämien), das mittlere Erkrankungsalter bei 50 Jahren. Bei **Kindern** ist sie selten. Die CML mit Philadelphia-Chromosom (adulter Typ) hat bei Kindern ihren Häufigkeitsgipfel im 10.–15. Lebensjahr, der juvenile Typ (juvenile myelomonozytäre Leukämie, JMML) im Kleinkindesalter.

Ätiopathogenese: In 95 % der Fälle ist bei CML das **Philadelphia-Chromosom** nachweisbar, das durch eine balancierte Translokation zwischen den langen Armen von Chromosom 9 und 22 **t(9;22)** entsteht (Ph + -CML oder typische CML). Ein auslösendes Ereignis für die Translokation lässt sich nur sehr selten eruieren (z. B. ionisierende Strahlen oder Benzol). Das c-abl-Protoonkogen von Chromosom 9 fusioniert mit dem bcr-Gen auf Chromosom 22, wodurch ein bcr-abl-Fusionsgen entsteht. Dieses kodiert für eine dysregulierte, dauerhaft aktivierte **Tyrosinkinase**, die die Zellproliferation fördert und die Apoptose hemmt. Zwischen der initialen Mutation in einer hämatopoetischen Stammzelle und dem Überwiegen eines Ph + -Zellklons liegen etwa 6 Jahre. Die **Philadelphia-Chromosom-negative CML** ist **selten** (ca. 5 %, sog. atypische CML) und tritt v. a. bei älteren Menschen auf.

MERKE Die Translokation ensteht bereits sehr früh während des Differenzierungsweges der hämatopoetischen Stammzelle, sodass sich das **Philadelphia-Chromosom in allen hämatopoetischen Zellreihen** nachweisen lässt. Die CML kann daher im Blastenschub sowohl in eine AML als auch in eine ALL übergehen.

Klinik und Komplikationen: Die CML verläuft typischerweise in 3 Krankheitsphasen:

Chronisch-stabile Phase: Typisch ist ein langsam-schleichender Verlauf mit stabiler Symptomatik (3–5 Jahre). Leitbefunde sind eine **massive Splenomegalie** und eine **ausgeprägte periphere Leukozytose**, nicht selten mit Leukostasesyndrom (→ u. a. Priapismus, S. 586). Anders als bei akuten Leukämien sind die Granulozyten initial funktionsfähig, die Infektanfälligkeit ist daher nicht erhöht. Eine B-Symptomatik ist häufig. Die in diesem Stadium häufige Thrombozytose kann Thromboembolien auslösen.

Akzelerationsphase: Diese Phase (ca. 1 Jahr) ist durch eine verstärkte Granulozytenproliferation mit vermehrtem Auftreten unreifzelliger Blasten in Blut und Knochenmark gekennzeichnet. Die Granuloyzten sind nun funktionsuntüchtig (→ **erhöhte Infektneigung**), die Thrombozytenzahl ist fast immer reduziert (→ **erhöhte Blutungsneigung**). Zusätzlich leiden die Patienten häufig an einer **Anämie**, **Knochenschmerzen** mit typischem Klopf- und Kompressionsschmerz des Sternums (durch die Knochenmarkproliferation) und **Pruritus** (durch leukämische Hautinfiltrate).

Blastenkrise: Durch eine massive Ausschwemmung unreifer Blasten ins Blut entwickelt sich dieses terminale Stadium mit Übergang in eine akute myeloische (75 % der Fälle) oder akute lymphatische (25 % der Fälle) Leukämie. Die **Symptomatik verschlechtert sich krisenhaft**, die Patienten versterben an der progredienten Knochenmarkinsuffizienz (mediane Überlebenszeit: 4–5 Monate).

MERKE Leitsymptome der CML sind eine **massive Splenomegalie** (Merke: CML und Milzschwellung) und eine **ausgeprägte Leukozytose**. Lymphknotenschwellungen sind – anders als bei der CLL (S. 602) – untypisch.

Diagnostik:

Blut- und genetische Untersuchung: Zu den typischen Befunden im (**Differenzial-**)**Blutbild** gehören:

- **ausgeprägte Leukozytose** (50000-300000/μl) mit **pathologischer Linksverschiebung** (Vorhandensein aller Reifungsstadien der Granulopoese)
- Basophilie und Eosinophilie
- initial Thrombozytose, später Thrombozytopenie
- bizarr geformte Thrombozyten (z. B. Riesenthrombozyten)
- normochrome, normozytäre Anämie.

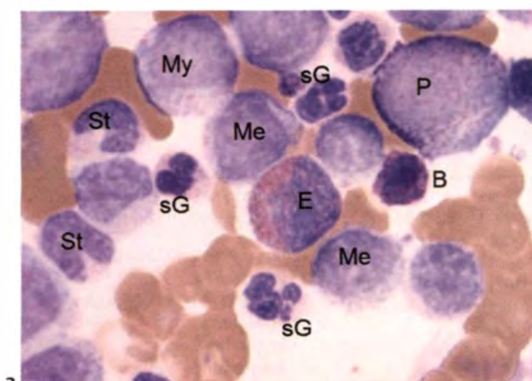
Als Hinweis auf den erhöhten Zellumsatz finden sich ein Anstieg der LDH und eine Hyperurikämie. Die Zytochemie zeigt charakteristischerweise eine **erniedrigte alkalische Leukozytenphosphatase** (Abgrenzung zu den anderen MPE). In 95 % der Fälle ist das **Philadelphia-Chromosom** (Ph+-CML) nachweisbar. Die Menge der Blasten im Blut (bzw. Knochenmark) hängt vom Erkrankungsstadium ab (**Tab. 3.8**). **Abb. 3.4** zeigt je einen Blutausstrich in der chronisch-stabilen Phase der CML und in der Blastenkrise (keine Zwischenstufen mehr sichtbar).

Knochenmarkzytologie: Durch die massive Infiltration mit leukämischen Zellen, die reichlich Myeloperoxidase (grünliche Eigenfarbe) enthalten, erscheint das Knochenmark **grünlich**. Histologisch zeigt sich eine **Hyperplasie der Myelo-** (Verlagerung des Gleichgewichts von Erythro- zu Granulopoese) **und Megakaryopoese** mit hochgradiger Verdrängung des Fettmarks. Typisch sind eine Vermehrung der myelopoetischen Zellelemente aller Reifungsgrade und das Auftreten ungewöhnlich von kleinen, hypolobulierten Megakaryozyten und **Pseudo-Gaucher-Zellen** (vermehrter Lysosomengehalt aufgrund des erhöhten Zellumsatzes → Bild wie bei einer Speicherkrankheit). Im Verlauf entwickelt sich meistens eine **Knochenmarkfibrose** mit einer Verdichtung des Retikulinfasernetzes. Außerdem finden sich zunehmend basophile und eosinophile Granulozyten sowie Blasten.

PATHO

Tab. 3.8 Blastenanteil in den verschiedenen Phasen der CML

Phase	Blastenanteil im Blut/Knochenmark
chronisch-stabile Phase	< 10 %
Akzelerations-phase	10–30 %
Blastenkrise	> 30%



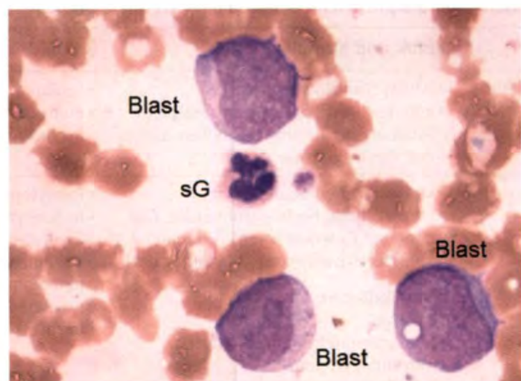


Abb. 3.4 **Blutausstrich. a** Chronisch-stabile Phase der CML: Deutliche Linksverschiebung bis zum Promyelozyten (P), daneben reife segmentkernige Granulozyten (sG), Basophile (B), Eosinophile (E), Metamyelozyten (Me), Myelozyten (My) und Stabkernige (St). **b** Blastenkrise: Zwischenformen fehlen hier (Hiatus leucaemicus). [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

PHARMA

Therapie:

Pharmakotherapie: Standardtherapie der Ph+-CML ist die Gabe des **Tyrosinkinaseinhibitors** Imatinib, der gezielt die Aktivität der bcr-abl-Tyrosinkinase blockiert. Wird diese Therapie in der chronisch-stabilen Phase begonnen, kommt es in 90% der Fälle zu einer zytogenetischen (Verschwinden aller Ph+-Zellklone) und in 98% der Fälle zu einer hämatologischen Remission (Normalisierung des Blutausstrichs und Rückgang der Symptome). Bei Resistenzen stehen mittlerweile weitere Tyrosinkinaseinhibitoren zur Verfügung (z. B. Dasatinib, Nilotinib), die auch als Erstlinientherapie in der chronischen Phase zugelassen sind.

Die Therapie mit Imatinib sollte auch nach Erreichen einer Remission in unveränderter Dosierung (400 mg/d i.v.) fortgesetzt werden. Eine Dosisreduktion begünstigt die Entstehung resistenter Tumorzellen.

Die **kombinierte Gabe von IFN-α und Cytarabin** ist die Therapie der Wahl bei primärer oder sekundärer Therapieresistenz gegen Tyrosinkinaseinhibitoren bzw. bei Philadelphia-Chromosom-negativer CML und Kontraindikationen gegen eine Stammzelltransplantation. Bei Therapiebeginn in der chronisch-stabilen Phase lässt sich hierdurch in 70% der Fälle eine hämatologische Remission erzielen. Eine zytogenetische Remission gelingt bei < 10% der Patienten.

Hydroxyharnstoff (Hydroxycarbamid) oder **Busulfan** werden bei allen MPE zur initialen Zellreduktion eingesetzt. Eine Monotherapie ist nur erlaubt, wenn die CML weder auf Tyrosinkinaseinhibitoren noch auf IFN-α und Cytarabin anspricht. Eine zytogenetische Remission ist nicht möglich.

Allogene Stammzellentransplantation: Diese einzige kurative Therapieoption wird v. a. bei jüngeren Patienten, bei primärer oder sekundärer Therapieresistenz gegen Tyrosinkinaseinhibitoren oder bei Philadelphia-Chromosom-negativer CML eingesetzt. Die besten Erfolgsaussichten hat die Familienspende.

Therapie spezieller Probleme:
- massive Splenomegalie und Hypersplenismus: evtl. Splenektomie
- Leukostasesyndrom: Leukapherese
- Thrombozytopenie und Anämie: Substitutionstherapie.

Prognose. Patienten mit **Ph+-CML** haben die **beste Prognose.** Günstige Prognosekriterien sind eine niedrige Anzahl von Blasten im peripheren Blut, eine niedrige Thrombozytenzahl, eine geringe Milzgröße und ein niedriges Alter des Patienten bei Erstdiagnose. Wird eine zytogenetische Remission erzielt, liegt die **5-Jahres-Überlebensrate** bei ca. **90%.** Bei Imatinibresistenz und Behandlung mit Hydroxyharnstoff und IFN-α sinkt sie auf ca. 70%.

3.3.3 Chronisch-idiopathische Myelofibrose

Synonym: Osteomyelofibrose (OMF), primäre Myelofibrose, Osteomyelosklerose

DEFINITION Klonale Stammzellerkrankung mit frühzeitiger Markfibrose und extramedullärer Blutbildung.

Epidemiologie: Die Inzidenz der OMF liegt bei etwa 1/100000/Jahr.

Pathogenese: Bei ca- **50%** der Patienten ist in der hämatopoetischen Stammzelle eine Mutation der Januskinase-2 (**JAK-2-Mutation**) nachweisbar, durch die es möglicherweise zu einer überschießenden Ausschüttung von Wachstumsfaktoren (z. B. EGF, TGF-β, PDGF) aus den hämatopoetischen Zellen kommt. Die Wachstumsfaktoren aktivieren die Knochenmarkfibroblasten. Das Knochenmark wird im Verlauf bindegewebig ersetzt und die blutbildenden Zellen werden verdrängt (→ extramedulläre Blutbildung).

Klinik und Diagnostik: Unterschieden werden die in **Tab. 3.9** gezeigten Krankheitsphasen. In der **hyperproliferativen Phase** sind die Patienten häufig beschwerdefrei, manchmal ist die Milz gering vergrößert. In der **fibrotischen Phase** sind Milz und Leber häufig massiv vergrößert, die Patienten leiden an B-Symptomen und den Komplikationen der progredienten Knochenmarkinsuffizienz (**Abb. 3.5**).

Tab. 3.9 Klinische und diagnostische Befunde bei Osteomyelofibrose

Phase	Klinik und Komplikationen	Blutbild	Knochenmark
hyperproliferative Phase	• häufig Symptomfreiheit • evtl. leichte Hepatosplenomegalie, Anämie und Thromboembolien durch die Thrombozytose	• Leuko- und Thrombozytose • Erythrozytenzahl meist normal (evtl. leichte Anämie)	• hyperplastische Erythropoese
fibrotische Phase	• starke Splenomegalie • zusätzlich häufig Hepatomegalie, Glieder- und Gelenkschmerzen (radiologisch: Hyperostose), B-Symptomatik Komplikationen: • Anämie • hämorrhagische Diathese durch Thrombozytopenie • Infektneigung durch Granulozytopenie • Übergang in akute Leukämie in 10% der Fälle	• Panzytopenie • leukoerythroblastisches Blutbild mit Dakryozyten, Normoblasten (kernhaltige Vorläuferzellen der Erythropoese) und pathologischer Linksverschiebung infolge extramedullärer Blutbildung, bizarr geformte Thrombozyten	• Punctio sicca (keine Knochenmarkaspiration möglich) Biopsie (Retikulinfaserfärbung): • verödete Markräume • Vermehrung von Retikulin- und Kollagenfasern • atypische Megakaryozyten mit aufgeblähten Kernen

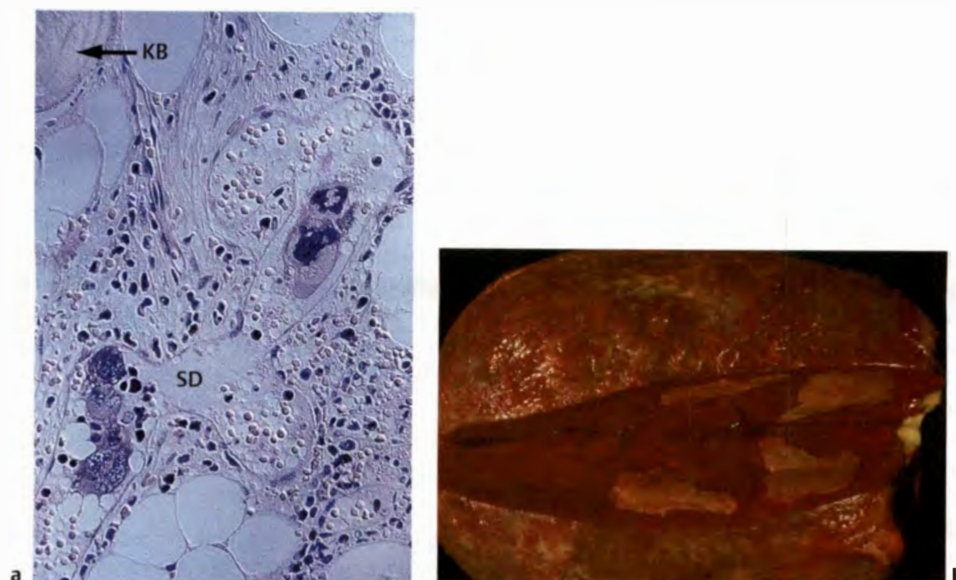


Abb. 3.5 **Chronisch-idiopathische Myelofibrose.** **a** Ausgeprägte Markfibrose mit dilatierten Sinusoiden (KB = Knochenbälkchen, SD = Sinusoiddilatation). **b** Massive Splenomegalie. [a: aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004; b: aus Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

MERKE **Klassische Trias der OMF:**
- Knochenmarkfibrose und -sklerose mit progredienter Knochenmarkinsuffizienz
- extramedulläre Blutbildung (v. a. in Milz und Leber)
- Splenomegalie.

MERKE Der Index der **alkalischen Leukozytenphosphatase** ist erhöht.

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden müssen andere Ursachen einer Splenomegalie (s. Leitsymptome S. C76) und einer Anämie (s. Blut und Blutbildung S. 121) sowie sekundärer Knochenmarkfibrosen bei anderen MPE.

Therapie: Bei asymptomatischen Patienten kann abgewartet werden („wait and watch"-Strategie). Eine symptomatische Anämie wird mit Erythropoetin und regelmäßigen Transfusionen behandelt. Die einzige kurative Option ist die **allogene Stammzelltransplantation** (allerdings aufgrund des häufig hohen Patientenalters und Fehlens geeigneter Spender nur selten möglich).

Indikationen für eine zytoreduktive Therapie mit **Hydroxyharnstoff** oder **Busulfan** sind starke Leuko- und/oder Thrombozytosen in der hyperproliferativen Phase oder eine exzessive extramedulläre Blutbildung mit ausgeprägter Hepatosplenomegalie. In klinischer Erprobung sind **Interferon-α** (→ Senkung der Thrombozyten- und Leukozytenzahl in der hyperproliferativen Phase) und **Thalidomid** (→ Reduktion des Transfusionsbedarfs).

PHARMA

Bei ausgeprägter Splenomegalie mit Verdrängungserscheinungen oder Hypersplenismus kann eine **Splenektomie** erwogen werden.

Prognose: Die häufigsten Todesursachen sind die **Komplikationen der Panzytopenie** und der Übergang in eine **akute Leukämie**. Die mittlere Lebenserwartung beträgt 3,5–5 Jahre. Damit ist die Prognose der OMF innerhalb der MPE eine der schlechtesten.

3.3.4 Polycythaemia vera (PV)

DEFINITION Monoklonale Erkrankung der myeloischen Stammzelle mit massiv gesteigerter, Erythropoetin-unabhängiger Erythropoese, häufig begleitet von einer Zunahme der Leuko- und Thrombopoese.

Epidemiologie: Die PV ist eine **seltene Erkrankung** (Inzidenz: 5–10/1000000/Jahr). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren, Männer sind häufiger betroffen.

PATHO

Ätiopathogenese:
- **erworbene PV:** Bei 90–95 % dieser Patienten ist eine Mutation der Janus-Kinase 2 (**JAK-2-Mutation**) nachweisbar, die zu einer erythropoetinunabhängigen Aktivierung der Erythrozytenproliferation führt. Auch Granulopoese und Megakaryopoese sind gesteigert.
- **angeborene PV** (sehr selten): Mutation des Erythropoetinrezeptors.

Klinik und Komplikationen: Die Symptome sind Folgen der **Erythrozytose** und der **Zunahme** des **Hämatokrits**. Charakteristisch sind ein hochrotes Gesicht (**Plethora**) und eine frühzeitige **Lippenzyanose** (erhöhter Hämoglobingehalt → Zyanose bereits bei normalen arteriellen pO_2-Werten). Die gesteigerte Erythropoese kann durch den erhöhten Eisenbedarf zu einem **Eisenmangel** führen. Die gesteigerte Blutviskosität kann ein **Hyperviskositäts-Syndrom** mit Mikrozirkulationsstörungen auslösen. Typische Symptome der zerebralen Minderperfusion sind

Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Tinnitus und Insult. Die Durchblutungsstörung kann sich auch am Herzen (→ Angina pectoris) oder in trophischen Störungen der Extremitäten ausdrücken. Ab einem Hämatokrit von 60 % treten gehäuft **Thromboembolien** in z. T. ungewöhnlichen Lokalisationen auf (z. B. Portal- oder Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom). Trotz Thrombozytose entwickeln etwa 5 % der Patienten eine **hämorrhagische Diathese**, da die Blutplättchen nicht funktionstüchtig sind und die verstärkte Bindung des von-Willebrand-Faktors ihre Adhäsion während der primären Blutstillung stört (erworbenes von-Willebrand-Syndrom). Das **erhöhte Blutvolumen** kann eine **arterielle Hypertonie** bedingen. Etwa 70 % der Patienten zeigen eine deutliche **Splenomegalie**. Brennende Schmerzen der Extremitäten beim Erwärmen der Haut (**Erythromelalgie**; s. Gefäße S. 87) sind nicht selten. Einige Patienten entwickeln im Verlauf ein **myelodysplastisches Syndrom**, eine **akute Leukämie** (Risiko: 15 %/20 Jahre) oder eine **Osteomyelofibrose** (Risiko: 10 %/20 Jahre).

MERKE Während Erythrozyten und Leukozyten meist funktionstüchtig sind, ist die Funktion der vermehrt gebildeten Thrombozyten häufig beeinträchtigt. Daher können sich bei PV sowohl **Thromboembolien** als auch eine **hämorrhagische Diathese** entwickeln.

Diagnostik: **Tab. 3.10** zeigt die Diagnosekriterien der WHO. Im **Blutbild** finden sich eine **Polyglobulie** mit Erhöhung von Hämoglobin und Hämatokrit sowie eine **Leuko-** und **Thrombozytose**. Die Abgrenzung zu einer sekundären oder reaktiven Polyglobulie erfolgt durch den Nachweis der JAK-2-Mutation und den erniedrigten Erythropoetinspiegel. Alkalische Leukozytenphosphatase, LDH und Harnsäure sind typischerweise erhöht.

Der **Knochenmarkbefund** zeigt initial ein hyperzelluläres Knochenmark mit Proliferation aller 3 Blutzellreihen bei deutlichem Überwiegen der Erythropoese. Eindeutige Zellatypien lassen sich meist nicht nachweisen. Der Fettanteil ist stark reduziert (**Abb. 3.6**). Typisch ist ein völliges Fehlen von Speichereisen. Im Spätstadium entwickelt sich eine Knochenmarkfibrose.

Differenzialdiagnosen: Die primäre Polyglobulie muss von einer sekundären Polyglobulie mit isolierter Vermehrung der Erythrozyten abgegrenzt werden (**Tab. 2.2**, S. 122).

Therapie: Therapieindikationen sind eine symptomatische PV oder ein Hämatokrit > 55 %.

Aderlasstherapie: Diese Therapie der Wahl ermöglicht eine schnelle Reduktion des Blutvolumens und eine Normalisierung der Blutviskosität (Hkt < 45 %). Der induzierte Eisenmangel darf auf keinen Fall ausgeglichen werden, um die Erythropoese nicht zu stimulieren. Initial werden Aderlässe von 250–500 ml alle 3 Tage durchgeführt.

MERKE Die **Aderlasstherapie** reduziert das Risiko für Thromboembolien.

Pharmakotherapie: Eine medikamentöse **zytoreduktive Therapie** ist indiziert, wenn sich der Hämatokrit trotz Aderlässen nicht < 45 % senken lässt, die Aderlässe nicht vertragen werden oder Thromboembolien aufgetreten sind.

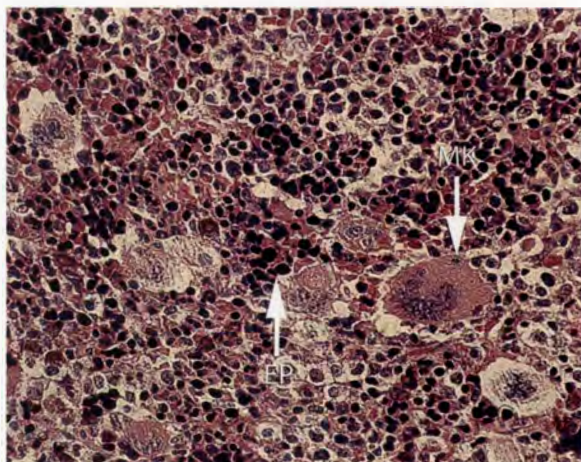


Abb. 3.6 **Knochenmark bei Polycythaemia vera.** Hyperplastische Erythropoese (EP), Granulozytopoese und Megakaryopoese (MK). Das Fettmark fehlt. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Tab. 3.10 WHO-Kriterien zur Diagnosestellung der Polycythaemia vera

Kategorie	Kriterien
A (Major-Kriterien)	• A1: Hämatokrit > 25 % und/oder Hb > 18,5 g/dl (Männer) bzw. > 16,5 g/dl (Frauen) • A2: Ausschluss einer sekundären Erythrozytose • A3: Splenomegalie • A4: Nachweis der JAK-2-Mutation in kernhaltigen Blut- oder Knochenmarkzellen oder PRV1-Expression in reifen Neutrophilen • A5: In-vitro-Bildung erythropoetischer Kolonien in Erythropoetin-freiem Milieu
B (Minor-Kriterien)	• B1: Thrombozytose > 450 000/µl • B2: Leukozytose > 12 000/µl • B3: Knochenmarkproliferation mit Überwiegen der Erythropoese und Megakaryopoese • B4: erniedrigter Erythropoetinspiegel im Serum
Die Diagnose ist gesichert, wenn die Kriterien A1 + A2 + ein weiteres A-Kriterium oder die Kriterien A1 + A2 + 2 B-Kriterien vorliegen.	

- **Interferon-α:** Mittel der 1. Wahl, da es den Übergang in eine Leukämie nicht fördert.
- **Hydroxyurea:** Heute nur noch Mittel der 2. Wahl, da gehäuft Übergänge in **akute Leukämien** beobachtet wurden.
- **Radiophosphor:** Bei älteren Patienten mit mangelnder Compliance eignet sich eine Therapie mit dem lang wirkenden (1–2 Jahre) Radiophosphor (**Cave:** häufig Übergänge in AML).

Bei ausgeprägter Thrombozytose werden **ASS** (100 mg, **Cave:** Blutungsneigung durch Thrombopathie!) oder **Anagrelid** eingesetzt.

Operative Therapie: Als Ultima Ratio kann eine Splenektomie durchgeführt werden (**Cave:** erhöhtes Operationsrisiko durch Thrombopathie).

Prognose: Unbehandelt versterben die meisten Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre. Mit Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit bei etwa 5–10 Jahren. Die häufigsten Todesursachen sind **Thromboembolien** und **Blutungen**.

3.3.5 Essenzielle Thrombozythämie (ET)

DEFINITION Klonale Stammzellerkrankung mit starker Vermehrung der Thrombozyten.

Epidemiologie: Die Inzidenz der ET liegt bei 1–2/100000/Jahr.

Ätiopathogenese: Bei etwa 50 % der Patienten ist eine **Mutation** der **Janus-Kinase 2** (JAK-2-Mutation) nachweisbar, die zu einer autonomen Thrombozytenproliferation führt.

Klinik und Komplikationen: Die meisten Patienten sind asymptomatisch (Zufallsbefund). In ca. 30 % der Fälle führt die Thrombozytose zu **Mikrozirkulationsstörungen** mit Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen, akraler Ischämie und Erythromelalgie (s. Gefäße S. 87). Einige Patienten leiden einer mäßig ausgeprägten **Splenomegalie**. Circa 30 % der Patienten entwickeln **Thromboembolien** und **Blutungen** (Bildung funktionsuntüchtiger Thrombozyten und sekundärer von-Willebrand-Faktor-Mangel). Ein **Übergang in eine akute Leukämie** wird bei ca. 10 % der Patienten beobachtet.

Diagnostik: Im **Blutbild** fällt eine **ausgeprägte Thrombozytose** mit Werten > 450000/µl auf. Im **Blutausstrich** sind häufig bizarr geformte und unterschiedlich große Thrombozyten zu sehen. Die Leukozytenzahl ist meist nicht erhöht.

In der **Knochenmarkbiopsie** findet sich eine hyperplastische Thrombopoese mit vergrößerten, reifen Megakaryozyten.

Differenzialdiagnosen: Entscheidend ist die Abgrenzung gegenüber reaktiven Thrombozytosen und anderen MPE (**Tab. 3.11**).

Therapie: Die Therapiestrategie richtet sich nach dem Thromboembolierisiko (**Tab. 3.12**).

Tab. 3.11 Differenzialdiagnosen der ET

	Erkrankungen	typische Befunde
reaktive Thrombozytose	Infektionen und entzündliche Erkrankungen	Akute-Phase-Proteine wie CRP und Fibrinogen ↑
	chronische Blutverluste bzw. Eisenmange	Hb ↓, Ferritin ↓
	nach Splenektomie	zusätzlich Erythro- und Granulozytose
Thrombozytose im Rahmen anderer MPE	PV	Hb ↑, Ferritin ↓
	OMF	Knochenmarkfibrose
	CML	Philadelphia-Chromosom nachweisbar, alkalische Leukozytenphosphatase ↓, ausgeprägte Leukozytose

Tab. 3.12 Risikoabhängige Therapiestrategien bei ET

Risiko	Charakteristika	Therapie
niedrig	• Erkrankungsalter < 60 J. • Thrombozytenzahl < 1,5 Mio./µl • keine Symptome • keine kardiovaskulären Risikofaktoren[1]	• „wait and watch"
mittel	• Erkrankungsalter < 60 J. und • Thrombozytenzahl > 1,5 Mio./µl und/oder • kardiovaskuläre Risikofaktoren[1]	• Ausschaltung kardiovaskulärer Risikofaktoren • ASS (100 mg) zur Thromboseprophylaxe
hoch	• Erkrankungsalter > 60 J. und/oder • Thrombose bzw. Blutung in der Vorgeschichte oder • Thrombozytenzahl > 1,5 Mio./µl	• Ausschaltung kardiovaskulärer Risikofaktoren • ASS (100 mg) zur Thromboseprophylaxe (Kontraindikation: Thrombozytenzahl > 1 Mio./µl → erhöhte Blutungsgefahr wegen Thrombopathie) • zytoreduktive Therapie mit Anagrelid (selektive Hemmung der Thrombopoese), Hydroxyurea (zurückhaltend bei jungen Patienten wegen potenzieller Leukämieinduktion) oder IFNα

[1] arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus

PATHO

PATHO

3.4 Myelodysplastische Syndrome (MDS)

DEFINITION Sammelbegriff für klonale Stammzellerkrankungen mit quantitativer (Zytopenien) und qualitativer Bildungsstörung (dysplastische, funktionsgestörte Zellen) von einer oder allen 3 Zellreihen.

MERKE Die **Hämatopoese** bei MDS ist typischerweise **ineffektiv**: Die gebildeten Zellen sind undifferenziert, dysplastisch und nicht funktionsfähig.

Inzidenz: Das MDS ist eine Erkrankung des hohen Lebensalters (medianes Erkrankungsalter: ca. 70 Jahre, Inzidenz: 5/100000/Jahr).

PATHO

Ätiopathogenese: Ausgangspunkt ist die klonale Transformation der hämatopoetischen Stammzelle. In **> 90 % der Fälle** bleibt die **Ursache unbekannt** (primäres MDS). Nur in ca. 10 % der Fälle sind anamnestisch **kausale Noxen** wie ionisierende Strahlung, Chemotherapeutika und Benzol (sekundäres MDS) eruierbar. **Hereditäre hämatologische Erkrankungen** wie die Fanconi-Anämie und das Wiskott-Aldrich-Syndrom können in ein MDS übergehen. Im Krankheitsverlauf akkumulieren die chromosomalen Schäden. Häufige **genetische Aberrationen** sind Deletionen der Chromosomen 5, 7 und 20 sowie die Trisomie 8. In späten Stadien finden sich häufig Mutationen in verschiedenen Onkogenen (z. B. N-ras) oder Tumorsuppressorgenen (z. B. p53, IRF-1). Die funktionsdefizienten Zellen breiten sich im Knochenmark aus und verdrängen sukzessive die intakte Erythro-, Granulo- und Thrombopoese. Eine leukämische Ausschwemmung tritt erst im späten Krankheitsverlauf auf.

Einteilung: Die **WHO-Klassifikation** der MDS berücksichtigt die histopathologischen Befunde in Blut und Knochenmark und die zytogenetische Aberrationen (**Tab. 3.13**).

MERKE Je höher der **Blastenanteil** im Knochenmark ist, dest schlechter ist die Prognose.

Klinik: Im Vordergrund stehen die **Auswirkungen der ineffektiven Hämatopoese** mit Verdrängung der normalen Blutbildung :

- Anämie mit Leistungsminderung, Müdigkeit, Schwindel und Dyspnoe

Tab. 3.13 WHO-Klassifikation der MDS

Bezeichnung	Blutbild	Knochenmark	Häufigkeit	Prognose
refraktäre Anämie (RA)	• Anämie • Blastenanteil ≤ 1 %	• alleinige Dyserythropoese • Blastenanteil < 5 % • Ringsideroblastenanteil < 15 %	5–10 %	• mediane Überlenszeit 66 Monate • leukämische Transformation in 5–10 % der Fälle
refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	• Anämie • Blastenanteil ≤ 1 %	• alleinige Dyserythropoese • Blastenanteil < 5 % • Ringsideroblastenanteil ≥ 15 %	10–12 %	• mediane Überlebenszeit 72 Monate • leukämische Transformation in 1–2 % der Fälle
refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	• Bi- oder Panzytopenie • Blastenanteil ≤ 1 % • keine Auer-Stäbchen • < 1000 Monozyten/µl	• 2–3 Zellreihen mit Dysplasien in > 10% der Zellen • Blastenanteil < 5 % • Ringsideroblastenanteil < 15 % • keine Auer-Stäbchen	24 %	• variabler klinischer Verlauf • leukämische Transformation in 10 % der Fälle
refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD) und Ringsideroblasten (RCMD-RS)	• Bi- oder Panzytopenie • Blastenanteil ≤ 1 % • keine Auer-Stäbchen • < 1000 Monozyten/µl	• mind. 2 Zellreihen mit Dysplasien in > 10 % der Zellen • Blastenanteil < 5 % • Ringsideroblastenanteil ≥ 15 % • keine Auer-Stäbchen	15 %	–
refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB-1)	• Zytopenie • Blastenanteil < 5 % • keine Auer-Stäbchen • < 1000 Monozyten/µl	• Dysplasien in 1–3 Zellreihen • Blastenanteil 5–9% • keine Auer-Stäbchen	40 % (RAEB-1 und RAEB-2)	• im Verlauf meist Knochenmarkinsuffizienz • leukämische Transformation in 25 % der Fälle
refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB-2)	• Zytopenie • Blastenanteil 5–19 % • keine Auer-Stäbchen • < 1000 Monozyten/µl	• Dysplasien in 1–3 Zellreihen • Blastenanteil 10–19 % • Auer-Stäbchen vorhanden	selten	• im Verlauf meist Knochenmarkinsuffizienz • leukämische Transformation in 35% der Fälle
MDS mit Deletion 5q	• Anämie • Blastenanteil < 5 % • normale Thrombozytenzahl	• normale oder vermehrte Megakaryozytenanzahl • Blastenanteil < 5 % • keine Auer-Stäbchen	selten	• langes Überleben
unklassifiziertes MDS	• Zytopenie • wenige Blasten • keine Auer-Stäbchen	• Dysplasie nur in Thrombo- oder Granulopoese	selten	• unbekannt

Tab. 3.14 Zeichen der Dyshämatopoese im Knochenmarkbefund

Dyshämatopoese	quantitative Veränderung
Dysgranulopoese	Blasten ↑, hypogranulierte Myelozyten, Auer-Stäbchen, Monozytose, Pseudo-Pelger-Zellen, Myeloperoxidasedefekt, Promyelozytenvermehrung, hypersegmentierte Neutrophile
Dyserythropoese	Ringsideroblasten (Hinweis auf vermehrte Eisenspeicherung im Knochenmark, **Abb. 3.7**), megaloblastäre Transformation (gestörte Kernreifung), Kernfragmentierung, Mehrkernigkeit, Kernentrundungen, Siderobiastose, PAS-positive Erythrozyten
Dysmegakaryopoese	Mikromegakaryozyten, mononukleäre Megakaryozyten

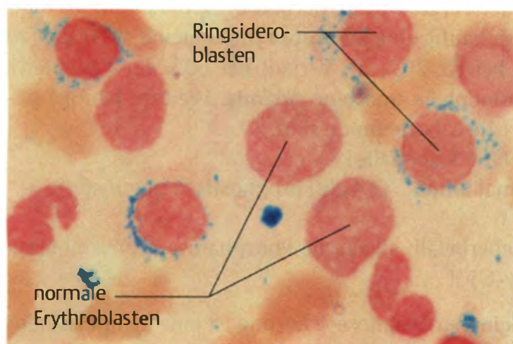


Abb. 3.7 Ringsideroblasten. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

- Granulozytopenie mit erhöhter Infektneigung
- Thrombozytopenie mit erhöhter Blutungsneigung.

Diagnostik: Das **Blutbild** zeigt immer eine Anämie mit erniedrigten Retikulozytenzahlen, häufig begleitet von einer Leuko- und Thrombozytopenie (Mono-, Bi- oder Panzytopenie). Typisch ist der Nachweis **morphologisch abnormer Zellen** im **Blutausstrich**. Gesichert wird die Diagnose durch die **Knochenmarkzytologie und -histologie** (hyperzelluläres Knochenmark mit atypischen Zellen als Hinweis auf die Dyshämatopoese, **Tab. 3.14**). Zur Therapieplanung und Prognoseeinschätzung sollte eine **zytogenetische Diagnostik** durchgeführt werden.

MERKE Im Gegensatz zu reaktiven Veränderungen der Erythro- oder Granulopoese liegt der **Anteil dysplastischer Zellen** im Knochenmark bei MDS typischerweise **> 10 %**.

Therapie: Die einzige kausale Therapie ist die **allogene Stammzelltransplantation**, die allerdings nur bei jüngeren Patienten infrage kommt. Bei älteren Patienten wird meist rein symptomatisch therapiert:

- Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Erythropoetin bei symptomatischer Anämie
- Substitution von Thrombozytenkonzentraten bei blutungsbedingten Komplikationen
- GCS-F bei Leukopenie
- Antibiotia bei Infektionen.

Tab. 3.15 Internationaler Prognose-Score (IPSS) bei MDS

Punkte	0	0,5	1	1,5
Blastenanteil im Knochenmark	< 5 %	5–10 %	–	11–20 %
Zytopenie	0–1 betroffene Zellreihen	2–3 betroffene Zellreihen	–	–
zytogenetische Risikogruppe	niedrig (normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y	mittel (alle anderen Anomalien)	hoch komplexe Karyotypveränderungen (≥ 3 Anomalien), Chromosom-7-Defekte	–

Tab. 3.16 Risikogruppierung bei MDS

Punkte	AML-Risiko	mediane Überlebenszeit
0	niedrig	86 Monate
0,5–1	intermediär-1	42 Monate
1,5–2	intermediär-2	14 Monate
≥ 2,5	hoch	5 Monate

Die meisten MDS-Typen sind **chemotherapierefraktär**. Mit bestimmten Regimen (z. B. Cyclosporin bei MDS mit Trisomie 8) kann ein kurzfristiges Ansprechen erreicht werden. Eine neue Therapieoption sind **DNA-Methylierungshemmer** wie Azacytidin und Deoxycytidin: Die Blasten methylieren die DNA und hemmen dadurch die Expression von Differenzierungs- und Tumorsuppressorgenen. Werden diese blastenspezifischen DNA-Methylierungsmuster aufgehoben, können die Blasten **ausdifferenzieren.**

PHARMA

Prognose: Die meisten Patienten versterben an **Infektionen, Blutungen** oder an den Folgen einer **sekundären AML** (**Tab. 3.15, Tab. 3.16**).

3.5 Lymphome

DEFINITION Primär monoklonale Neoplasien lymphatischer Zellen, die sich sowohl in den Lymphknoten (= nodale Lymphome) als auch extranodal (z. B. Haut, Niere, Leber) manifestieren können. Im Frühstadium handelt es sich um lokale Erkrankungen, die auf die Lymphknoten beschränkt ist. Im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich durch Dissemination eine maligne Systemerkrankung.

Einteilung: Bei den Lymphomen werden grundsätzlich folgende Gruppen unterschieden:

- **Hodgkin-Lymphome** (HL): 25 % aller Lymphome
- **Non-Hodgkin-Lymphome** (NHL): 75 % aller Lymphome. Sonderformen der NHL sind das primär leukämische NHL (CLL) und das Plasmozytom (NHL mit primärer Manifestation im Knochenmark).

Stadieneinteilung: Lymphome werden nach der Ann-Arbor-Klassifikation eingeteilt (**Tab. 3.17**).

Tab. 3.17 Ann-Arbor-Klassifikation der Lymphome

Stadium	Befund
I	Befall von 1 Lymphknotenregion oder 1 extranodaler Herd
II	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf einer Zwerchfellseite oder 1 extranodaler Herd + 1 Lymphknotenregion auf einer Zwerchfellseite
III	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells oder extranodale Herde + ≥ 1 Lymphknotenregion beiderseits des Zwerchfells • III1 Lymphknotenbefall oberhalb des Truncus coeliacus • III2 Lymphknotenbefall unterhalb des Truncus coeliacus
IV	disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

A-Symptomatik: keine Allgemeinsymptome
B-Symptomatik: Fieber (> 38 °C, nicht durch Infekt erklärbar), Gewichtsverlust (> 10 % des Körpergewichts in 1/2 Jahr) und ausgeprägter Nachtschweiß

3.5.1 Hodgkin-Lymphom (HL)

Synonym: Morbus Hodgkin, Lymphogranulomatose

DEFINITION Monoklonales, malignes B-Zelllymphom, bei dem in den meisten Fällen mehrkernige Riesenzellen (Sternberg-Reed-Zellen) und einkernige Hodgkin-Zellen nachweisbar sind.

Epidemiologie: Jährlich erkranken in Deutschland 2–3/100000 Einwohner, **Männer** sind häufiger betroffen (m:w = ca. 3:2). Typisch ist eine **biphasische Häufigkeitsverteilung** mit Erkrankungsgipfeln um das 30. Lebensjahr und in der 5. Lebensdekade.

Ätiologie: Die Ursache ist in den meisten Fällen **unklar**. Da bei ca. 50 % der Patienten das Genom des **Epstein-Barr-Virus** aus den Hodgkin-Zellen isoliert werden kann (bei Patienten aus Entwicklungsländern sogar in 90 % der Fälle), wird ein Zusammenhang mit EBV-Infektionen vermutet. Begünstigend wirkt eine **zelluläre Abwehrschwäche** (z. B. immunsuppressive Therapie, HIV-Infektion).

Klinik und Komplikationen: Zu Beginn ist ein **einzelner Lymphknoten** betroffen, am häufigsten im Kopf-Hals-Bereich. Bei praktisch allen Patienten besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine indolente, derbe Lymphadenopathie, deren Lokalisation sich wie folgt verteilt:
- zervikal (60 %)
- mediastinal (30 %)
- axillär (20 %)
- abdominal (10 %).

Die vergrößerten Lymphknoten sind typischerweise miteinander **„verbacken"** („Bulky-Disease", „Kartoffelsack") und oft gegenüber dem Untergrund nicht verschieblich. Eine ausgeprägte mediastinale Lymphadenopathie die zentralen Venen komprimieren und zu einer **oberen Einflussstauung** führen („Stoke'scher Kragen"). Selten, aber gefährlich ist die **Kompression von Spinalnerven** durch retroperitoneale Lymphknotenpakete (Schmerzen, Beinschwäche, Inkontinenz!). Zusätzlich klagen die meisten Patienten über **B-Symptome** (S. 570) und **Pruritus**. Charakteristisch, aber eher selten sind das **undulierende Pel-Ebstein-Fieber** und **Schmerzen nach Alkoholkonsum** in den betroffenen Lymphknoten. Durch die Funktionsstörung der T-Lymphozyten ist die **Infektanfälligkeit** insbesondere gegenüber Viren, Pilzen und Mykobakterien **erhöht** (Tuberkulinreaktion häufig negativ!). Im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich durch lokales Wachstum (per continuitatem) und lymphogene bzw. hämatogene Ausbreitung eine **maligne Systemerkrankung** mit Beteiligung extralymphatischer Organe (Hepatosplenomegalie sowie Knochenmarkinfiltration mit Verdrängung der Hämatopoese).

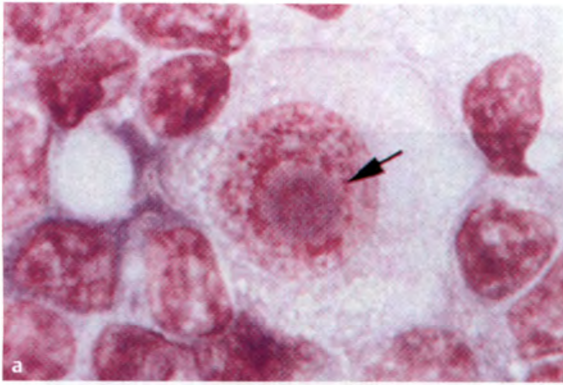
Diagnostik: Die ersten Hinweise ergeben sich aus der **Palpation** der vergrößerten, derben Lymphknoten. Das **Blutbild** zeigt häufig eine **absolute Lymphopenie** < 1000/µl (zu Beginn bei ca. 20 %, im Verlauf bei 60 % der Patienten), eine **Eosinophilie** und eine **Anämie**. Weitere häufige pathologische Laborbefunde sind:
- BSG ↑ (50 % der Fälle)
- Serumalbumin ↓ (< 4 g/dl prognostisch ungünstig)
- LDH ↑
- bei Leberbefall: alkalische Phosphatase, Transaminasen und γ-GT ↑.

Histologie: Zur Diagnosesicherung ist eine Lymphknotenexstirpation mit anschließender **histopathologischer Untersuchung** indiziert. Die Tumorzellen leiten sich von B-Lymphozyten des Keimzentrums ab (**Keimzentrum-Lymphom**). Neuere Charakterisierungsmöglichkeiten haben gezeigt, dass das Hodgkin-Lymphom folgende Krankheitsentitäten umfasst (**Tab. 3.18**), die sich bezüglich ihrer Pathogenese und Prognose unterscheiden:
- nodulär lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL, deutlich bessere Prognose)
- klassisches Hodgkin-Lymphom mit 4 Subtypen.

Im Gegensatz zu den NHL sind beim Hodgkin-Lymphom mikroskopisch in den betroffenen Lymphknoten viele **nichtmaligne Bystander-Zellen** nachweisbar (= physiologische Zellen des Immunsystems oder Mesenchyms, v. a. reaktive Lymphozyten mit kleinem, dunklem, rundem oder leicht gekerbten Kern). Die malignen Hodgkin-Zellen machen nur 0,1–1 % der Zellpopulation aus und liegen vereinzelt zwischen den reaktiven Zellen.

Staging: Die Tumorausdehnung wird mithilfe der **Staginguntersuchungen** bestimmt. Hierzu gehören obligat:
- **Sonografie** der axillären, zervikalen und inguinalen Lymphknoten und des Abdomens
- **Röntgen-Thorax** in 2 Ebenen (**Abb. 3.9**)
- **CT** von Thorax (**Abb. 3.10 a**), Hals und Abdomen
- **Skelett- und Knochenmarkszintigrafie**
- **Knochenmarkbiopsie** mit Zytologie und Histologie verdächtiger Herde in der Knochenmarkszintigrafie
- **Leberbiopsie** bei infradiaphragmalem Befall.

Andere Staginguntersuchungen (z. B. Gastroskopie) richten sich nach dem klinischen V. a. einen extranodalen Organbefall.



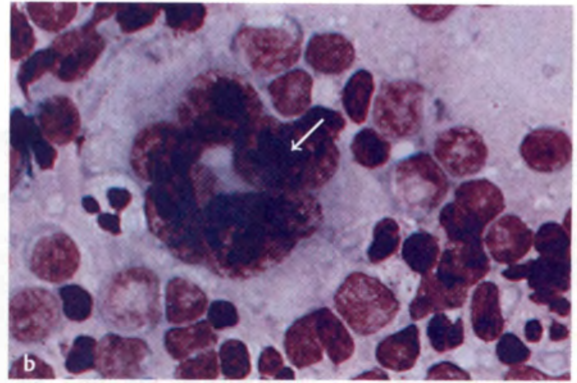


Abb.3.8 **Morbus Hodgkin. a** Hodgkin-Zellen. **b** Sternberg-Reed-Zellen. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Tab. 3.18 Histologische Klassifikation der Hodgkin-Lymphome nach WHO

Benennung	Histologie
nodulär, lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (5 %) Immuntypisierung: CD 20 +	partieller Lymphknotenbefall, charakteristische L&H-Zellen (lymphocytic and histiocytic cells) mit typischer polylobulierter Zellkernform (Popcorn-Zellen)
klassisches Hodgkin-Lymphom (95 %) Immuntypisierung: CD 15 und CD30+	pathognomonische, einkernige Hodgkin-Zellen (blastenartige, atypische, große Retikulumzellen mit breitem Zytoplasma und unregelmäßig konfiguriertem, großem, glasigem Kern mit prominent wirkendem eosinophilem Nucleolus im Zentrum, sog. „Eulenaugenzellen" **Abb. 3.8 a**) und mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen (entstehen durch Fusion mehrerer Hodgkin-Zellen, morphologisch mit den Hodgkin-Zellen vergleichbar, aber mehrere Zellkerne **Abb. 3.8 b**)
• nodulär sklerosierender Typ (65 %)	knotige Lymphknotenstruktur mit fibrotischer Septierung, variable Anzahl von Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen; typische Lakunarzellen, die um den Zellkern große Lücken aufweisen (= Fixierungsartefakte, da das reichhaltig vorhandene Zytoplasma bei der Fixierung schrumpft)
• gemischtzelliger Typ (20%)	diffuse Durchsetzung der befallenen Lymphknoten mit buntem Zellbild (Lymphozyten, Eosinophile, Histiozyten, Granulozyten) und Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen
• lymphozytenreicher Typ (5 %)	diffuse Durchsetzung der befallenen Lymphknoten mit zahlreichen, kleinen Lymphozyten, wenige Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen
• lymphozytenarmer Typ (5 %)	diffuse Fibrosierung der betroffenen Lymphknoten, wenige Lymphozyten, aber relativ viele Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen

RADIO

Bildgebende Verfahren: Sonografisch (**Abb. 3.10b**) zeigen die befallenen Lymphknoten eine fast echoleere, zystische Binnenstruktur. Durch die Bildung von Lymphknotenpaketen sind die einzelnen Noduli oft bienenwabenartig miteinander verwachsen. Generell sprechen folgende morphologische Charakteristika für einen malignen Lymphknotenbefall:

- Größenzunahme des Lymphknotens (dringender Malignitätsverdacht ab 1 cm Querdurchmesser)
- Verschwinden des echodichten Zentrums
- unscharfe Begrenzung.

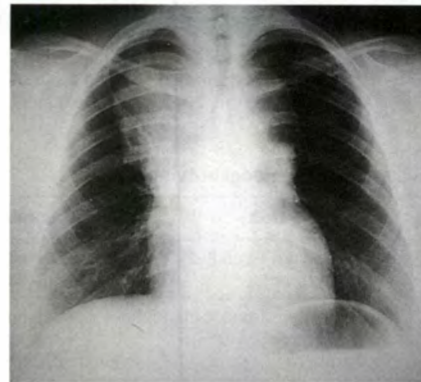


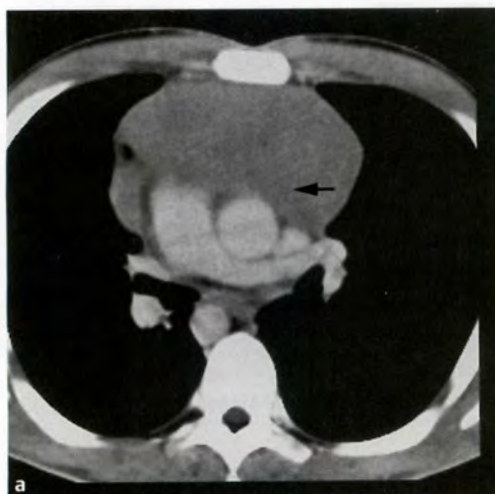
Abb. 3.9 **Röntgenologischer Befund bei Morbus Hodgkin (mediastinale Lymphome).** [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Die **Gefäßversorgung** der Lymphknoten ist meistens sehr gut. Die Gefäße dringen sowohl über den Hilus als auch von peripher über die Lymphknotenkapsel ein. Eine weitere Option zur Dignitätseinschätzung von Lymphadenopathien ist die **^{18}FDG-PET**. Typisch für Lymphome ist ein gesteigerter Glukosestoffwechsel, der sich auf die erhöhte glykolytische Aktivität maligner Zellen zurückführen lässt.

Stadieneinteilung: Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der **Ann-Arbor-Klassifikation** (**Tab. 3.17**).

Differenzialdiagnosen: Andere Ursachen einer Lymphadenopathie (s. Leitsymptome S. C 14).

Therapie: Anhand der Stadieneinteilung nach Ann Arbor und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren werden 3 Stadien unterschieden und stadienentsprechend therapiert. Die einzelnen Therapieschemata unterscheiden sich von Studie zu Studie. Der erste therapeutische Schritt ist aber immer eine **Chemotherapie**, auf die meistens eine **Bestrahlung** der betroffenen Region (**involved field**) folgt. **Tab. 3.19** fasst die gemeinsamen Therapieprinzipien zusammen. Patienten mit rezidivierendem oder primär progressivem Hodgkin-Lymphom werden mit einer intensivierten Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Stammzelltransplantation behandelt.



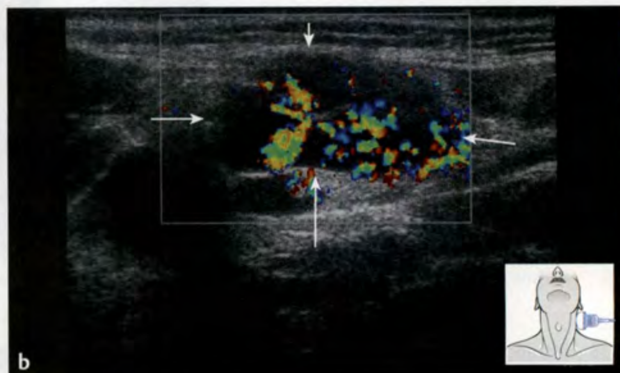


Abb. 3.10 Malignes Lymphom. a CT: Ventral der mediastinalen Gefäße erkennt man eine ausgedehnte Raumforderung. **b** Lymphknoten-Sonografie: Die Lymphknoten liegen eng beisammen und sind kaum noch abgrenzbar. In der Doppler-Sonografie sind sie gefäßreich. [a: aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011; b: aus Delorme, Debus, Duale Reihe Sonografie, Thieme, 2005]

Tab. 3.19 Therapieschemata beim Hodgkin-Lymphom

Verlaufsform	Definition	Therapie
lokalisiert (limited disease)	Stadium I und II ohne Risikofaktoren[1]	• Chemotherapie: 2 Zyklen ABVD[2] oder AVD • Anschlusstherapie: Involved-field-Bestrahlung (insg. 30 Gy)
intermediär	Stadium I und II mit Risikofaktoren[1]	• Chemotherapie: 4 Zyklen ABVD[2] oder 2 Zyklen BEACOPP[3] • Anschlusstherapie: nach 4 Zyklen ABVD[2] Involved-field-Bestrahlung (30 Gy), nach 2 Zyklen BEACOPP[3] keine Anschlusstherapie
fortgeschritten (advanced disease)	Stadium IIb mit Risikofaktoren[1] Stadium III und IV	• Chemotherapie: 8 Zyklen BEACOPP[3] (für 14 Tage) oder 6 Zyklen BEACOPP[3] eskaliert (1,5–2-fache Dosis) • Anschlusstherapie: wenn PET positiv, Involved-field-Bestrahlung (30 Gy)

[1] Risikofaktoren: großer Mediastinaltumor (> ⅓ des Thoraxdurchmessers), extranodaler Befall, Befall von ≥ 3 Lymphknotenarealen, hohe BSG
[2] ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
[3] BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon

Der **anti-CD 20-Antikörper** Rituximab, der in der Therapie der NHL eingesetzt wird, spielt beim klassischen Hodgkin-Lymphom **keine Rolle**. Nur die Zellen des nodulären, lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms (NLPHL) exprimieren **CD 20**. In ersten Studien konnte eine gute Wirksamkeit von Rituximab gegen NLPHL gezeigt werden. Gegenwärtig ist der Einsatz von Rituximab klinischen Studien vorbehalten.

Die Applikation folgender Sustanten stellt neue Therapieansätze für das Hodgkin-Lymphom dar:

- **Radioimmunkonjugate** (^{99}Tc-gebundene anti-CD 30-Antikörper), die sich an die befallenen Lymphknoten anlagern
- neuere Zytostatika, z. B. **Vinorelbin** und **Gemcitabin** (Erprobung in Studien)
- **bispezifische Antikörper** mit je 1 Bindungsstelle für Tumorantigene und für Epitope von Immunzellen (z. B. CD 16).

Prognose: Die **5-Jahres-Rezidivfreiheit** liegt im lokalisierten Stadium bei > 90 %, im intermediären Stadium bei etwa 90 % und im fortgeschrittenen Stadium bei ca. 88 %. Die **Rückfallquote** ist jedoch bei allen Patienten relativ hoch. Vor allem bei Frührezidiven (Remission < 12 Monate) ist die Prognose deutlich ungünstiger. Die insgesamt recht günstige Prognose wird durch die **Langzeittoxizität** der Radio- und Chemotherapie verschlechtert: 10–20 % aller Patienten erkranken nach ihrer Heilung an Zweitneoplasien. **Tab. 3.20** zeigt bekannte Risiko- und Prognosefaktoren.

Tab. 3.20 Risiko- und Prognosefaktoren bei Hodgkin-Lymphom

	Risikofaktoren
deutsche Hodgkin-Lymphom-Gruppe	• großer Mediastinaltumor (≥ ⅓ des Thoraxdurchmessers) • extranodaler Befall • Befall von ≥ 3 Lymphknotenarealen • hohe BSG (> 50 mm in der 1. Stunde bzw. > 30 mm in der 1. Stunde bei B-Symptomen)
internationaler Prognose-Score*	• Serumalbumin < 4 g/dl • Hämoglobin < 10,5 g/dl • Stadium IV • männliches Geschlecht • Alter< 45 Jahre • Leukozyten > 15000/µl • Lymphozyten < 600/µl

* Jeder Risikofaktor wird mit 1 Punkt bewertet: 0–2 Punkte: günstige Prognose, ≥ 3 Punkte: ungünstige Prognose.

3.5.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Grundlagen

DEFINITION Heterogene Gruppe monoklonaler Neoplasien, die von Vorläuferzellen der T- oder B-Lymphozyten abstammen.

Epidemiologie: Circa **75 % aller Lymphome** sind NHL. Die Inzidenz liegt bei etwa 10–15/100000 Einwohner/Jahr und steigt mit zunehmendem Lebensalter. Männer sind etwas häufiger betroffen (m:w = 1,5:1).

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist in den meisten Fällen unklar. Bekannte **Risikofaktoren** sind:

- **familiäre Prädisposition**
- **chemische Noxen, ionisierende Strahlung**
- angeborene oder erworbene **Immundefekte** (Wiskott-Aldrich-Syndrom, Fanconi-Anämie, AIDS, Zytostatikatherapie)
- **Infektionen** (z. B. EBV bei Burkitt-Lymphom, HTLV-1 bei T-Zell-Lymphomen, H. pylori bei MALT-Lymphom)
- **Chromosomenaberrationen:** Bei vielen NHL wurden charakteristische genetische Veränderungen identifiziert, mit folgenden gemeinsamen funktionellen Konsequenzen:
  - Suppression der Apoptose von Tumorzellen
  - Deregulation des Zellzyklus
  - gestörte Zelldifferenzierung
  - gesteigerte Proliferation.

Klassifikation der NHL:

WHO-Klassifikation (**Tab. 3.21**): Sie berücksichtigt nicht nur die Art des Lymphoms (B- oder T-Zell-Lymphom), sondern auch den Differenzierungsgrad der Zellen (Immunphänotypisierung, Zytogenetik).

Klinische Klassifikation: Klinisch wird nach dem Malignitätsgrad zwischen indolenten und aggressiven NHL unterschieden:

- **Niedrigmaligne (indolente) NHL** haben ihren Ursprung in der malignen Transformation einer reifen Zelle mit niedriger Teilungsaktivität (**kleinzellige Lymphome**). Ihre Progression ist langsam. Sie werden häufig erst spät entdeckt, weshalb bei Diagnosestellung meist bereits ein disseminiertes Stadium vorliegt. Sie sprechen schlecht auf eine Chemotherapie an, die Heilungschancen sind gering.
- **Hochmaligne (aggressive) NHL** gehen von einer unreifen, wachstumsaktiven Vorläuferzelle aus (**blastische Lymphome**). Typisch ist eine rasche Proliferation mit aggressivem Krankheitsfortschritt, sodass sie häufig bereits in lokalisierten Stadien entdeckt werden. Da sich viele Zellen gleichzeitig im Proliferationspool befinden, sprechen sie gut auf eine Chemotherapie an (die meisten Zytostatika sind Proliferationsgifte, d. h., sie wirken nur auf Tumorzellen, die sich in der Wachstumsfraktion bzw. im Proliferationspool befinden). Die Heilungschance liegt bei ca. 50 %.

MERKE Das **Häufigkeitsverhältnis** von niedrig- zu hochmalignen Lymphomen beträgt 7:3.

Klassifikation nach Befallsmuster:

- **primär nodale NHL** (z. B. follikuläres, Mantelzell-, diffuses großzelliges B-Zell- und Burkitt-Lymphom)
- **primär extranodale NHL** (z. B. MALT-Lymphom)
- **disseminierte leukämische NHL** (z. B. B-CLL, Sézary-Syndrom, Plasmozytom).

Klinik: Die meisten Patienten klagen über unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Leistungsminderung und **B-Symptome** (S. 570). Charakteristisch ist eine persistierende, indolente **Lymphknotenvergrößerung**. Fast die Hälfte der NHL führt zu einer **Knochenmarkinfiltration** mit Verdrängung der normalen Hämatopoese (→ Anämie, erhöhte Infekt- und Blutungsneigung). bei ca. 20 % der Patienten besteht eine **Splenomegalie**. Typische Hinweise auf einen **extranodalen Befall** sind papulöse Hautinfiltrate (v. a. T-Zell-Lymphome), gastrointestinale (v. a. B-Zell-Lymphome) und neurologische Symptome.

Diagnostik: Entscheidend für die Diagnosesicherung ist die **Exstirpation verdächtigen Lymphknoten histopathologischer Untersuchung**. Orientierend sollte eine **CT von**

Tab. 3.21 **WHO-Klassifikation der NHL (2001)**

	B-Zell-Lymphome (85%); CD 19 +, CD 20 +	T-Zell-Lymphome (15 %); CD 2 +, CD 3 +
Lymphome der Vorläuferzellen	• B-lymphoblastische Leukämie • B-lymphoblastisches Lymphom	• T-lymphoblatisches Lymphom • blastisches NK-Zell-Lymphom
Lymphome der reifen Zellen	• chronisch-lymphatische Leukämie vom B-Zelltyp und kleinzelliges lymphozytisches Lymphom • B-Zell-Promyelozytenleukämie (lymphozytisches Lymphom) • Haarzellleukämie • lymphoplasmozytisches Lymphom (Immunozytom) • B-Zell-Marginalzonenlymphom (nodal, extranodal [MALT-Lymphome], splenisch) • follikuläres Lymphom • Mantelzelllymphom • diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (mediastinales, intravaskuläres und primäres Erguss-Lymphom) • multiples Myelom • Burkitt-Lymphom	• T-/NK-Zell-Lymphom • NK-Zell-Leukämie • T-Zell-Promyelozytenleukämie • T-Zell-Lymphom mit Enteropathie • hepatosplenisches T-Zell-Lymphom • Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom • angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom • anaplastisches großzelliges Lymphom

Thorax und Abdomen angefertigt werden, um suspekte Lymphknotenareale zu erkennen. Klinisch und in der konventionellen Bildgebung unauffällige, aber befallene Lymphknoten können mithilfe des **18-FDG-PET-Scans** entdeckt werden. Für die Charakterisierung des Lymphomtyps ist neben der zytomorphologischen auch eine **immunhistochemische** Untersuchung der Präparate obligat. Im **Labor** sollten insbesondere die Hämolyseparameter (s. Blut und Blutbildung S. 128), β_2-Mikroglobulin, BSG, Leber- und Nierenparameter und das Blutbild (Zytopenie?) bestimmt werden. Mithilfe der **Eiweißelektrophorese** kann ggf. ein Antikörpermangel aufgedeckt werden. Die **Immunfixation** dient dem Nachweis monoklonaler Immunglobuline (Paraproteine) und der Bestimmung des Immunglobulintyps (bei Plasmozytom, Immunozytom, CLL). **Zyto- und molekulargenetische Untersuchungen** können assoziierte Gendefekte nachweisen.

RADIO

Staging:
- Knochenmarkpunktion und -biopsie zum Abklären einer Knochenmarkinfiltration (Zytochemie und Immuntypisierung)
- Lumbalpunktion: bei hochmalignen Lymphomen und neurologischen Symptomen
- Sonografie und/oder CT (Hals, Axillae, Leisten, Abdomen)
- Röntgen- und/oder CT-Thorax
- PET: nur bei fraglichen Befunden und therapeutischer Konsequenz bzw. im Rahmen klinischer Studien.

Stadieneinteilung: Mit Ausnahme der CLL und des Plasmozytoms werden NHL nach der **Ann-Arbor Klassifikation** (**Tab. 3.17**) eingeteilt.

Differenzialdiagnosen:
- Hodgkin-Lymphom: Bei NHL sind keine Sternberg-Reed- und Hodgkin-Zellen nachweisbar.
- benigne Lymphadenopathie (**Tab. 3.2**)
- andere Ursachen einer Lymphadenopathie (s. Leitsymptome S. C 14).

Therapie (meist im Rahmen von Studienprotokollen): Sie richtet sich nach dem Krankheitsstadium und der Aggressivität (niedrig- vs. hochmaligne).

Niedrigmaligne NHL:
- **lokalisierte Stadien** (I/II): Radiatio in kurativer Intention oder „Wait-and-Watch"-Strategie
- **disseminierte Stadien** (III/IV): Niedrigmaligne NHL sprechen nur schlecht auf eine Chemotherapie an, da die Tumorzellen langsam proliferieren. Daher ist eine Heilung meist nicht möglich. Eine Therapieindikation besteht bei Symptomen durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese wie Anämie, Thrombozytopenie sowie bei Kompression benachbarter Strukturen. Am häufigsten wird das **R-CHOP-Schema** eingesetzt, bei dem die Zytostatika Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin mit Prednisolon und dem CD 20-Antikörper Rituximab kombiniert werden (**Tab. 3.22**). Alternativ kann Bendamustin in Kombination mit Rituximab gegeben werden.

Tab. 3.22 CHOP-Schema

Substanz	Wirkung/Phase des Zellzyklus	Nebenwirkungen
Cyclophosphamid	alkylierende Substanz (→ Einzel- und Doppelbrüche der DNA), mehrere Phasen des Zellzyklus	hämorrhagische Zystitis, Knochenmarkdepression, Übelkeit, Haarausfall
(Hydroxy-) Daunorubicin	Anthracyclin-Antibiotikum (→ Blockade der Transkription, Hemmung der Topoisomerase II), S-Phase des Zellzyklus	Kardio- und Nephrotoxizität, Knochenmarkdepression, Haarausfall, Übelkeit
Vincristin (Oncovin®)	Alkaloid (→ Hemmung der Bildung des Spindelapparats), M-Phase des Zellzyklus	Polyneuropathie, Obstipation, Haarausfall
Prednisolon	Glukokortikoid	s. Pharmakologie S. C 413

Hochmaligne NHL sprechen gut auf eine Chemotherapie an. Standardtherapie ist das **R-CHOP-Schema** (**Tab. 3.22**). Restlymphome nach Chemotherapie werden **bestrahlt**. Therapieoptionen bei Rezidiven sind die **Stammzelltransplantation** und die **Radioimmuntherapie** mit radioaktiv markierten anti-CD 20-Antikörpern.

Die Bindung des anti-CD 20-Antikörpers **Rituximab** an den CD 20-Marker der Lymphomzellen aktiviert das Komplementsystem und führt zu einer zellvermittelten Zytolyse. Da diese Therapie tumorzellspezifisch ist, hat sie relativ geringe Nebenwirkungen.

Prognose: Sie hängt vom **histologischen Subtyp** und vom Ausbreitungsstadium ab. Die Heilungschance der niedrigmalignen Lymphome ist gering, durch die langsame Progression überleben die Patienen aber häufig jahrelang (mediane Überlebenszeit: 2–10 Jahre). Die Heilungschance der hochmalignen Lymphome liegt bei ca. 50 %.

MERKE Prognostisch **ungünstige Faktoren** sind:
- LDH ↑
- mehrere extranodale Krankheitsherde
- Alter > 60 Jahre
- schlechter Allgemeinzustand.

Chronisch-lymphatische Leukämie (CLL)

DEFINITION Niedrigmalignes, leukämisch verlaufendes B-Zell-Lymphom mit klonaler Proliferation und Akkumulation reifer, aber immuninkompetenter B-Lymphozyten in Blut, Lymphknoten, Milz und Knochenmark.

Epidemiologie: Die CLL ist in den westlichen Ländern die **häufigste Leukämieform** (40 % aller Leukämien). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Die meisten Patienten sind bei Diagnosestellung über 70 Jahre alt (Inzidenz bei über 50-Jährigen 5/100000, bei 60- bis 70-Jährigen 20/100000, bei > 80-Jährigen 30/100000/Jahr). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

Ätiopathogenese: Die genaue Ursache ist unklar. Die CLL ist häufiger bei angeborenen oder erworbenen **Immundefekten** (Wiskott-Aldrich-Syndrom, HIV). Bei > 80 % der Pa-

PATHO

tienten sind **Chromosomenaberrationen** nachweisbar (häufig Trisomie 12). Eine **familiäre Häufung** wird beobachtet: Kinder von CLL-Patienten haben ein 3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Pathogenetisch liegen der Lymphozytenvermehrung Onkogenamplifikationen zugrunde, die zu einer Störung der Apoptose mit verlängerter Überlebenszeit der transformierten Zellen führen.

MERKE Die CLL beruht in **95 % der Fälle** auf einer malignen Transformation eines B-Zell-Klons (= **B-CLL**). T-CLL sind selten.

Klinik und Verlauf: Die CLL verläuft lange Zeit **asymptomatisch**, die meisten Fälle werden zufällig bei routinemäßigen Blutuntersuchungen entdeckt. Etwa 50 % der Patienten leiden zum Diagnosezeitpunkt unter **unspezifischen Allgemeinsymptomen** wie Leistungsminderung und Nachtschweiß. Im fortgeschrittenen Stadien besteht fast immer eine **schmerzlose Lymphknotenschwellung** (Merke: CLL: Lymphknotenschwellung!). Auch eine **Hepatosplenomegalie** ist häufig. Typisch ist eine **Hautbeteiligung** mit Pruritus, Urtikaria, Erythodermie und/oder knotigen Hautinfiltraten. Bei einigen Patienten sind die Tränen- und Speicheldrüsen befallen (Mikulicz-Syndrom).

Komplikationen:
- **erhöhte Infektanfälligkeit:** Ursachen sind die Granulozytopenie, die immunsuppressive Therapie und ein Antikörpermangelsyndrom, das durch die klonale Vermehrung immuninkompetenter Lymphozyten begünstigt wird (B-Zelldefekt).
- **Autoimmunzytopenien:** Circa 10 % der Patienten leiden an einer Coombs-positiven, autoimmunhämolytischen Anämie durch Wärmeautoantikörper. Das gemeinsame Auftreten von autoimmunhämolytischer Anämie und Autoimmunthrombozytopenie wird als **Evans-Syndrom** bezeichnet.
- **monoklonale Gammopathie** vom IgM-Typ (durch gestörte Lymphozytenregulation)
- **Leukostasesyndrom** (ausgeprägte Lymphozytose, S. 586)
- **Richter-Syndrom:** Übergang in ein aggressives, großzelliges B-Zell-Lymphom in ca. 1-2 % der Fälle.

MERKE Etwa die Hälfte der Patienten verstirbt an **Infektionen**.

Diagnostik: Wegweisend ist eine **persistierende Leukozytose mit hohem Lymphozytenanteil** (70–95 %) im **Differenzialblutbild**. Die Lymphozytenwerte liegen > 10000/µl. Wird die normale Blutbildung im Knochenmark verdrängt, kommen Anämie, Thrombozytopenie und Hypogammaglobulinämie hinzu. Im **Blutausstrich** erkennt man reife, ausdifferenzierte Lymphozyten. Typisch, aber nicht obligat sind **Gumprecht'sche Kernschatten** (**Abb. 3.11**), Fragmente zerstörter Lymphozyten, die beim Ausstreichen des Blutes (fragile Lymphozyten) entstehen. Sie sind

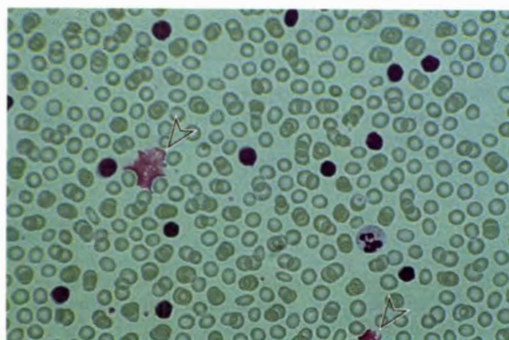


Abb. 3.11 **Gumprecht'sche Kernschatten** im Blutausstrich bei CLL (Pfeil). [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

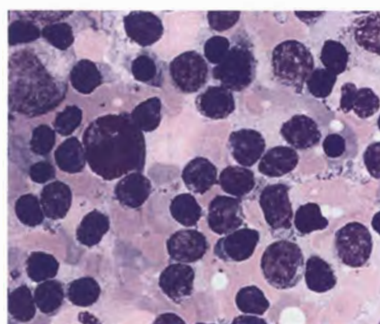


Abb. 3.12 **Knochenmarkzytologie bei CLL.** Die Lymphozyten sind stark vermehrt und diffus verteilt. [aus: Theml et al., Taschenatlas Hämatologie, Thieme, 2002]

in geringem Ausmaß in jedem Blutausstrich nachweisbar und können auch bei anderen leukämisch verlaufenden Lymphomen auftreten. Die **Diagnoses** wird mithilfe der **Immunphänotypisierung** der peripheren Lymphozyten mit Nachweis des **B-CLL-Immunphänotyps** gesichert (Nachweis der CD 5-, CD 19- und CD 23-Oberflächenmarker und membranständiger Immunglobuline). Zum Nachweis einer monoklonalen Gammopathie und einer autoimmunhämolytischen Anämie sollten eine **Immunelektrophorese** und ein **Coombs-Test** durchgeführt werden. Die **Staginguntersuchungen** entsprechen denen der NHL (S. 602).

Eine **Knochenmarkpunktion** ist zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich, kann aber zur **Therapiebestimmung** hilfreich sein. Typisch ist eine **Infiltration mit reifen Lymphozyten** (Anteil > 30 %) mit Verdrängung der physiologischen Hämatopoese. Die Infiltration kann **nodulär** in Form von Nestern (prognostisch günstiger) oder **diffus** (**Abb. 3.12**) sein. PATHO

Risikofaktoren für einen prognostisch ungünstigen Verlauf:
- LDH ↑
- β_2-Mikroglobulin > 3,5 mg/dl
- hohe Spiegel des löslichen CD 23
- erhöhte Aktivität der Thymidinkinase
- vermehrte Expression von CD 38/ZAP-70
- Verdopplungszeit der Lymphozytenzahl < 12 Monate.

Stadieneinteilung: Klassifikationen nach Binet (**Tab. 3.23**) und Rai (**Tab. 3.24**).

Tab. 3.23 Klassifikation der CLL nach Binet

Stadium	Befund
A	Befall von ≤ 3 Lymphknotenregionen • **smoldering CLL:** geringe Aktivität, Lymphozytenzahlen < 30 000/µl, noduläre Knochenmarkinfiltration, Verdopplungszeit der Lymphozyten > 12 Monate • **active CLL:** Stadium A ohne die Kriterien des smoldering CLL
B	Befall von ≥ 3 Lymphknotenregionen
C	beliebige Anzahl von Lymphknotenregionen befallen, zusätzlich Anämie (Hb < 10 g/dl) und Thrombozytopenie (< 100000/µl)

Tab. 3.24 Klassifikation der CLL nach RAI

Stadium	Befund
0	Lymphozyten im peripheren Blut > 5000/µl, im Knochenmark > 30 %
I	zusätzlich Lymphadenopathien
II	zusätzlich Hepato- oder Splenomegalie
III	zusätzlich Anämie
IV	zusätzlich Thrombopenie

Tab. 3.25 Stadienabhängige Therapie der CLL

Stadium	Therapieindikation	Therapie der Wahl	durchschnittliche Lebenserwartung
Binet A bzw. RAI I	keine	„wait and watch", ggf. supportive Maßnahmen (v. a. Infektprophylaxe)	• smoldering CLL: annähernd normal • active CLL: s. Binet B
Binet B bzw. RAI I und II	nur bei B-Symptomen, Anämie, Thrombozytopenie mit Blutungsgefahr, symptomatischen Lymphomen oder Splenomegalie	• > 65 Jahre/starke Komorbidität: Chlorambucil (weniger wirksam als Flurarabin, aber besser verträglich) • < 65 Jahre oder Erfolglosigkeit von Chlorambucil: Fludarabin • junge Patienten: Kombinationstherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (Remissionsrate: 80 %), evtl. allogene Stammzelltransplantation (kurativ) • Rezidive: anti-CD 52-Antikörper (Alemtuzumab)	ca. 60 Monate
Binet C bzw. RAI III und IV	immer		24 Monate

Differenzialdiagnosen der Lymphozytose sind reaktive Lymphozytosen (z. B. bei Virusinfekten), andere Lymphome und die CML (granulopoetische Zellen). Für Differenzialdiagnosen der Lymphknotenvergrößerung s. Leitsymptome S. C 14.

Therapie und Prognose: Die Diagnosestellung ist nicht gleichbedeutend mit einer Therapieindikation: Patienten in den Stadien Binet I bzw. RAI I und II werden nur bei Beschwerden behandelt. **Tab. 3.25** zeigt die stadienabhängigen Therapieprinzipien und die Prognose der CLL. Wichtige **ergänzende Therapiemaßnahmen** sind:

- Strahlentherapie raumfordernder Lymphome
- Glukokortikoide und Immunsuppressiva (z. B. Rituximab, Ciclosporin) bei assoziierten Autoimmunzytopenien
- Splenektomie bei Hypersplenismus, therapierefraktärer autoimmunhämolytischer Anämie und Thrombozytopenie
- Infektprophylaxe (S. 580).

MERKE Eine **hohe Lymphozytenzahl** ist an sich **keine Therapieindikation.**

Plasmozytom

Synonyme: multiples Myelom, Morbus Kahler

DEFINITION Aggressives B-Zell-Lymphom mit klonaler Vermehrung eines maligne transformierten Plasmazellklons, das primär im Knochenmark auftritt (nur selten Befall des lymphatischen Gewebes). Typisch ist die Bildung großer Mengen monoklonaler Immunglobuline oder Leichtketten (Paraproteine).

Paraproteine sind intakte Antikörper der Klasse IgG, IgM, IgE, IgA oder IgD und/oder deren Leichtketten, die sich von einem Klon immunglobulinproduzierender Plasmazellen ableiten (= monoklonaler Ursprung).

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei ca. 4/100000/Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 60–65 Jahre. Männer erkranken häufiger als Frauen.

MERKE Das Plasmozytom ist der häufigste Tumor des Knochens und des Knochenmarks.

Ätiologie: Die genaue Ursache ist unbekannt. Wahrscheinlich liegt der unkontrollierten Proliferation des Plasmazellklons eine Onkogenmutation zugrunde. Bekannte Risikofaktoren sind ionisierende Strahlung, Virusinfektionen (HHV-8) und Lösungsmittel.

Pathophysiologie: Die vermehrte Produktion osteoklastenaktivierender und osteoblastenhemmender Faktoren löst Osteolysen und eine diffuse Osteoporose aus (**Tab. 3.26**).

Einteilung: Die Erkrankung wird nach der Art des produzierten **monoklonalen Immunglobulins**, der primären **Lokalisation**, dem **Ausbreitungstyp** und dem **Verlauf** eingeteilt (**Tab. 3.27**) eingeteilt.

Klinik und Komplikationen: Typisch sind eine ausgeprägte **B-Symptomatik** und **Knochenschmerzen** (v. a. in der Wirbelsäule) durch die diffuse Infiltration des Knochenmarks

Tab. 3.26 **Osteoklastenaktivierende und osteoblastenhemmende Faktoren**

Faktortyp	Faktoren
osteoklasten-aktivierende Faktoren	• RANKL-Faktor (receptor activator of nuclear factor κB) • MIP-1α und MIP-1β (chemokinine makrophage inflammatoty protein) • SDF-1α (stromal derived factor 12)
osteoblasten-hemmende Faktoren	• DKK1-Faktor (dickkopf-1) • sFRP2 (secreted frizzled-related protein-2)

Tab. 3.27 **Einteilung des Plasmozytoms**

Einteilungskriterium		Häufigkeit
Immunglobulinklasse	IgG	55 %
	IgA	25 %
	Leichtkettenmyelon (Bence-Jones-Myelom) mit Produktion der Leichtketten λ oder κ)[1]	ca. 20 %
	IgM, IgE, IgD, asekretorisches Myelom	selten
Lokalisation	multiples Myelom (Knochenmark und Knochen)	ca. 90 %
	solitäres Plasmozytom des Skeletts	< 5 %
	Plasmazell-Leukämie	1-2 %
	solitäres extramedulläres Plasmozytom (z. B. Oropharynx, Haut, Lymphknoten, Leber, Milz)	< 1 %
Ausbreitung	disseminiertes Myelom mit Ausbreitung in Knochenmark, Knochen und peripheren Organen	häufig
	solitäre Plasmozytome	selten
Verlauf	progredientes multiples Myelom	90 %
	langsam progredientes, indolentes Myleom („smoldering myeloma")	10 %

[1] Der immunfixatorische Nachweis der Leichtketten λ oder κ bestätigt die Diagnose.

mit Zerstörung des Knochens (Osteolysen und Osteoporose). Wird die Erkrankung nicht rechtzeitig diagnostiziert, erleiden viele Patienten pathologische **Spontanfrakturen** ohne adäquates Trauma. Da die monoklonalen Immunglobuline immuninkompetent sind und durch die Knochenmarkinfiltration weniger funktionstüchtige Immunglobuline gebildet werden (sekundäres Antikörpermangelsyndrom), ist die **Infektanfälligkeit erhöht**. Weitere Komplikationen sind:

- **Panzytopenie** durch Verdrängung der normalen Hämatopoese
- **Nephropathie** („**Myelomniere**", ca. 30 % der Fälle) durch die Ablagerung der Leichtketten in den Nierentubuli oder eine Immunglobulin-assoziierte Amyloidose. Klinisch fällt ein nephrotisches Syndrom (s. Niere S. 385) auf. Etwa 10 % der Patienten werden dialysepflichtig.
- **Hyperviskositätssyndrom:** Die exzessive Bildung von Paraproteinen erhöht die Blutviskosität und führt zu Mikrozirkulationsstörungen mit zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.
- **Hyperkalzämie** (30 % der Fälle) und **hyperkalziämische Krise** (Kalzium > 3,5 mmol/l) durch den verstärkten Knochenabbau
- **AL-Amyloidose** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 349).

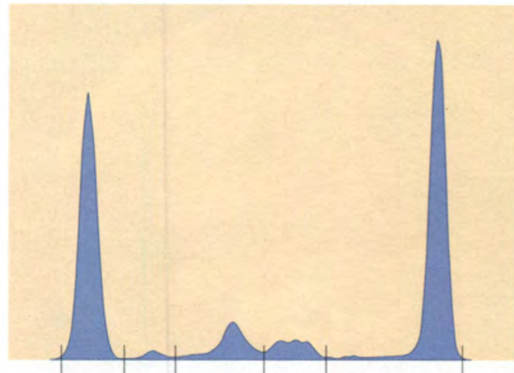


Abb. 3.13 **Elektrophorese bei Plasmozytom.** Charakteristisch ist der spitzzipfelige M-Gradient. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Diagnostik:

Labor und Elektrophorese: Häufige Befunde sind eine **extrem beschleunigte BSG** (1-h-Wert > 100 mm, „Sturzsenkung"), eine Anämie und eine Hyperkalzämie. Eine Kreatininerhöhung deutet auf eine Nierenschädigung hin. In der Serumelektrophorese zeigt sich der typische **M-Gradient** durch die Überhöhung der Gammaglobulinfraktion (**Abb. 3.13**). Für die Prognose relevant ist die Erhöhung des **β_2-Mikroglobulins** (s. u.). Mit der Immunfixationselektrophorese kann der Immunglobulintyp bestimmt und dessen Monoklonalität nachgewiesen werden. **Bence-Jones-Proteine** (λ- und κ-Leichtketten) werden sehr schnell renal eliminiert und können in der Urin- oder auch Serumelektrophorese nachgewiesen werden.

MERKE Beim **Leichtkettenmyelom** können BSG und Serumelektrophorese normal sein.

Knochenmarkbiopsie: Sie zeigt eine nestförmige Infiltration des Knochenmarks mit **Plasmazellen** (Plasmazellanteil > 10 %), für die ein prominenter Kern, eine Radspeichenstruktur des angefärbten Chromatins und zytoplasmatische Russel-Bodies (= atypische Immunglobuline) charakteristisch sind.

Bildgebende Verfahren: Röntgenaufnahmen zeigen osteolytische Knochenherde und eine diffuse Osteoporose. **Osteolysen** finden sich v. a. in den langen Röhrenknochen, im Becken, in der Wirbelsäule und in der Schädelkalotte („Schrotschuss-Schädel", **Abb. 3.14**). Im **Frühstadium** sind die Röntgenaufnahmen gelegentlich unauffällig. **CT** oder **MRT** können frühe Weichteilinfiltrationen darstellen.

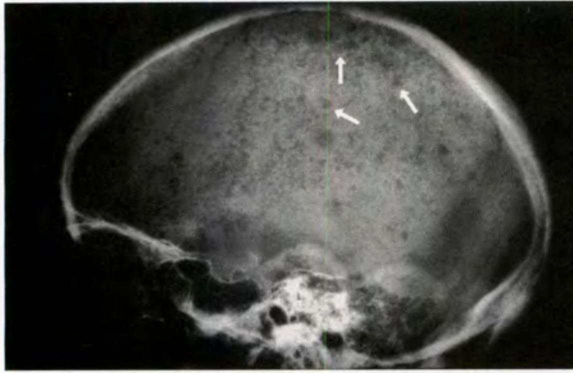


Abb. 3.14 **„Schrotschuss-Schädel" mit generalisierten Osteolysen (Pfeile) bei Plasmozytom.** [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Tab. 3.28 Diagnosekriterien des multiplen Myeloms (nach Durie et al. 2003)

Typ	Kriterien
1	≥ 10 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark und/oder bioptischer Nachweis eines multiplen Myeloms*
2	monoklonale Immunglobuline in Serum und/oder Urin
3	myelomassoziierte Veränderungen: • (C) Kalzium im Serum ↑ • (R) Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin > 2 mg/dl • (A) Anämie mit Hb < 10 g/dl • (B) Osteolysen oder Osteoporose mit Kompressionsfrakturen

* ≥ 30 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark und/oder ein bioptischer Myelomnachweis sind erforderlich, wenn keine monoklonalen Immunglobuline nachweisbar sind.

MERKE Da beim **Plasmozytom** im Gegensatz zu Knochenmetastasen nur die osteolytische, nicht aber die osteoblastäre Aktivität erhöht ist, **speichern** die ossären Herde **keine radioaktiven Marker** und sind in der Skelettszintigrafie nicht nachweisbar.

Tab. 3.28 fasst die Diagnosekriterien zusammen. Für die Diagnosesicherung müssen alle 3 Kriterien erfüllt sein.

Stadieneinteilung: Tab. 3.29 zeigt die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon, **Tab. 3.30** die neuere ISS-Klassifikation.

Prognoseparameter: Wichtige Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose sind:

- hohe Konzentrationen von β_2-Mikroglobulin, Thymidinkinase und monoklonalen Immunglobulinen im Serum (direkte Korrelation mit der Tumorzellmasse)
- CRP und LDH ↑
- Deletion von Chromosom 13, Deletion 12p13, Hyperploidie.

Differenzialdiagnosen: Neben Knochenschmerzen anderer Ursache (z. B. osteolytische Knochenmetastasen, Osteoporose) müssen v. a. die **monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz** (MGUS) und das **Immunozytom** (Makroglobulinämie, Morbus Waldenström, S. 607) abgegrenzt werden (**Tab. 3.31**). Selten werden Paraproteine bei Amyloidose, Kryoglobulinämie und anderen B-Zell-Lymphomen wie der B-CLL gefunden.

Tab. 3.29 Stadieneinteilung des Plasmozytoms nach Durie und Salmon

Stadium*	Befund
I	alle Kriterien müssen erfüllt sein: • Hb > 10 g/dl • Kalzium i. S. normal • Osteolysen: ≤ 1 ossärer Herd • Paraproteine: IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl, Bences-Jones-Proteinurie < 4 g/24 h
II	weder die Kriterien für Stadium I noch für Stadium III erfüllt
III	≥ 1 Kriterium muss erfüllt sein: • Hb < 8,5 g/dl • Kalzium i. S. ↑ • Osteolysen: ≥ 3 ossäre Herde • Paraproteine: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl, Bences-Jones-Proteinurie > 12 g/dl

* Zusatz A bei Serumkreatinin < 2 mg/dl bzw. B bei Serumkreatinin > 2 mg/dl

Tab. 3.30 Stadieneinteilung des Plasmozytoms nach der ISS-Klassifikation (2005)

Stadium	Befund
I	β_2-Mikroglobulin < 3,5 mg/dl Albumin ≥ 3,5 g/l
II	weder die Kriterien für Stadium I noch für Stadium III erfüllt
III	β_2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/dl

Tab. 3.31 Charakteristika von Immunozytom und MGUS

	Immunozytom	MGUS
Epidemiologie	4-mal seltener als Plasmozytom, Altersgipfel im 7. Lebensjahrzehnt	häufigste Gammopathie (3 % aller > 70-Jährigen)
Paraproteine	ausschließlich IgM (> 3 g/dl)	IgM, IgG, IgA < 3 g/dl oder Bence-Jones-Proteine < 0,5 g/24h
Knochenmarkbiopsie	lymphozytoide Infiltration	< 10 % Plasmazellen
Skelett-Röntgen	keine Osteolysen	
Klinik	Anämie, Splenomegalie, Lymphome, Kryoglobulinämie, Hyperviskositätssyndrom, hämorrhagische Diathese	unauffällig **Cave:** Übergang in **Plasmozytom** (ca. 1 % der Fälle) oder AL-Amyloidose (ca. 2 % der Fälle) → regelmäßige Kontrollen

MERKE Die **monoklonale Gammopathie** ist der Leitbefund für das Plasmozytom, das Immunozytom und die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz.

Therapie: Indikationen für den Therapiebeginn:

- symptomatische Patienten im Stadium I nach Durie

- asymptomatische Patienten im Stadium I nach Durie bei zunehmender Leichtkettenproteinurie (potenzielle Nierenschädigung!)
- alle Patienten ab Stadium II
- Nachweis von ≥ 1 CRAB-Kriterium (**Tab. 3.28**).

PHARMA

Die Therapie richtet sich nach dem Patientenalter und sollte im Rahmen von Studienprotokollen an spezialisierten Zentren erfolgen.

- **Patienten < 60 Jahre** ohne Begleiterkrankungen: Beginn mit einer **Induktionstherapie** mit Bortezomib (= Proteasomen-Inhibitor, der in die Stoffwechselregulation antiapoptotischer Proteine eingreift und die Apoptose in Myelomzellen induziert) und Dexamethason. Das VAD-Schema (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason) gilt als überholt. Alternativen sind Lenalidomid- oder Thalidomid-basierte Ansätze. Anschließend wird eine **autologe Stammzelltransplantation** durchgeführt. Alternativ ist eine nichtmyeloablative dosisreduzierte Chemotherapie mit nachfolgender **allogener Stammzelltransplantation** möglich. Die **Erhaltungstherapie** wird mit Lenalomid und Steroiden durchgeführt. Die allogene Stammzelltransplantation soll das Blutbild rasch verbessern (hohe Knochenmarkstoxizität der Chemotherapie) und Infektionen vorbeugen.
- **Patienten > 60 Jahre** und/oder **mit Begleiterkrankungen**: **Kombinationstherapie** mit Melphalan, Prednisolon und **Bortezomib** oder **Thalidomid** oder **Lenalomid** (Immunmodulation, Angiogenese-Hemmung der Myelomzellen im Knochenmark, Apoptoseinduktion). Eine Chemotherapie rein nach dem **Alexanianschema** (Melphalan und Prednisolon) gilt als veraltet, stellt aber die Basis bei einer kombinierten Gabe dar. Die Kombinationstherapie wird fortgesetzt, bis sich die Immunglobuline stabilisieren.

Zu den **supportiven Therapiemaßnahmen** zählen:

- Senkung der Frakturrate durch frühzeitige Gabe von **Bisphosphonaten** und/oder **lokale Bestrahlung** der osteolytischen Herde
- operative Fixierung frakturgefährdeter Skelettanteile
- Substitutionstherapie: Immunglobuline bei Antikörpermangelsyndrom, Erythrozytenkonzentrate und Erythropoetin bei Anämie, G-CSF bei Granulozytopenie
- Impfungen gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Influenza
- Plasmaseparation bei Hyperviskositätssyndrom
- ggf. Behandlung einer Hyperkalzämie (s. Niere S. 407) und einer Niereninsuffizienz (s. Niere S. 363).

Prognose: Eine **komplette Remission** kann nur durch **allogene Stammzelltransplantation** erreicht werden. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach autologer Stammzelltransplantation liegt bei ca. 60%. Eine partielle Remission ist bei 50% der Patienten, die nach dem Alexanian-Schema behandelt werden, möglich bzw. bei bis zu 70% unter VAD-Therapie. Die häufigsten **Todesursachen** sind Infektionen und Niereninsuffizienz. Im Stadium I nach Salmon und Durie beträgt die **mittlere Überlebensdauer** 64 Monate, im Stadium II 32 Monate und im Stadium III 12 Monate.

Kleinzellige Lymphome

Haarzellleukämie: Dieses seltene, niedrigmaligne B-NHL ist bei Männern deutlich häufiger (m:w = 4:1), der Altersgipfel liegt im 60. Lebensjahr. Klinisch stehen Splenound Hepatomegalie sowie eine Knochenmarkfibrose mit Panzytopenie im Vordergrund. Entscheidend für die Diagnosestellung sind der Nachweis charakteristischer **Haarzellen** im **Blutausstrich** (kleine B-Lymphozyten mit ausgefransten Zytoplasmaausläufern, **Abb. 3.15**), eine **Punctio sicca** mit ausgeprägter Markfibrose (Knochenmarkhistologie), der zytochemische Nachweis der **tartratresistenten Phosphatase** und die **Immuntypisierung** mit Nachweis einer CD 103-, CD 25-, CD 11c-Expression. Therapeutisch werden das Purinanalogon **Cladribin** (**Cave:** starke Myelosuppression) oder alternativ **IFN-α** und **Pentostatin** eingesetzt. Mit Cladribin liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei > 90%.

Lymphoplasmozytisches Lymphom (Immunozytom, Morbus Waldenström, Makroglobulinämie): Dieses niedrigmaligne B-NHL (ca. 10% aller NHL) ist durch die Bildung monoklonaler IgM-Paraproteine gekennzeichnet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Klinisch stehen neben Anämie, Splenomegalie und Lymphomen die **Paraprotein-assoziierten Symptome** im Vordergrund: Kryoglobulinämie (→ Raynaud-Syndrom, Purpura), Hyperviskositätssyndrom (→ akrale, zerebrale und myokardiale Durchblutungsstörungen) und hämorrhagische Diathese (Hemmung der Thrombozytenaggregation und Bindung von Gerinnungsfaktoren durch Makroglobuline). Diagnostisch ist der Nachweis der **monoklonalen IgM** (> 3 g/dl) in Elektrophorese und Immunfixation und die **plasmalymphozytoide Infiltration** in der **Knochenmarkbiopsie** (kleine Lymphozyten mit plasmazytoider [zwischen Lymphozyten und Plasmazellen] oder plasmozytischer Ausreifung) entscheidend. In den Stadien I und II wird eine **kurative Radiatio** angestrebt. Die Therapie der Stadien III und IV entspricht derjenigen der **CLL** (S. 604). Bei Hyperviskositäts-Syndrom ist eine **Plasmapherese** in-

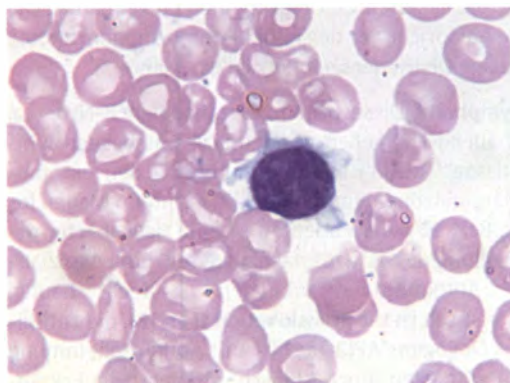


Abb. 3.15 **Haarzellen im Blutausstrich.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

diziert. Bei niedrigem Risiko beträgt die 5-JÜR ca. 87 %, bei hohem Risiko (Alter > 65 Jahre, Hb < 11,5 g/dl, Thrombozytopenie, β2-Mikroglobulin > 3 mg/l, IgM > 70 g/l) nur mehr rund 36 %.

Follikuläres Lymphom (zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom): Dieses niedrigmaligne B-NHL (ca. 10–20 % der NHL) geht von den Keimzentrumzellen (Zentrozyten, Zentroblasten) aus. Der Erkrankungsgipfel liegt im 55.–60. Lebensjahr. Charakteristisch ist die **Translokation t (14;18)**, die über eine konstitutionelle Aktivierung des bcl-2-Proteins die Apoptose der Tumorzellen hemmt. Klinisch stehen eine zervikale und inguinale **Lymphadenopathie** und der **Milz- und Knochenmarkbefall** im Vordergrund. **Histologisch** imitiert das Lymphom das follikuläre Wachstum normaler Keimzentren (Grad I und II). Typisch ist der Nachweis kleiner Lymphozyten mit unregelmäßig gefalteten Kernen (**Zentrozyten**). Bei etwa 30 % der Patienten sind überwiegend große Lymphozyten mit großen, runden Kernen und mehreren, meist randständigen Nukleoli (Zentroblasten) nachweisbar, die den **Übergang in ein zentroblastisches Lymphom** (follikuläres Lymphom Grad III) markieren. In **lokalisierten Stadien** (I/II) erhalten die Patienten eine kurative Radiatio (Heilungschance: 50 %). **In generalisierten Stadien** (III/IV; ca. 85 % der Patienten) wird mit einer Induktionschemotherapie (R-CHOP) und einer anschließenden Erhaltungstherapie über 2 Jahre mit Rituximab (alternativ INFα, aber schlechter verträglich) behandelt. Bei Rezidiven stehen radioaktiv beladene Antikörper (z. B. Ibritumomab) zur Verfügung. Die mediane Überlebenszeit beträgt 10 Jahre.

Mantelzelllymphom (zentrozytisches Lymphom): Dieses B-NHL (ca. 5 % der NHL) veläuft trotz reifzelliger Differenzierung **rasch progredient**. Der Altersgipfel liegt um das 65. Lebensjahr. Typisch ist die **Translokation t(11;14)**, die zu einer Überexpression des Zyklin-D1-Proteins mit Deregulation des Zellzyklus und Proliferation inerter Mantelzellen führt. Klinisch zeigt sich eine **Lymphadenopathie** und häufig ein **extranodaler Organbefall** (z. B. Leber, Gastrointestinaltrakt, ZNS, Knochenmark). Die **Lymphknotenhistologie** zeigt knotige oder diffuse Infiltrate mittelgroßer, zentrozytenähnlicher Zellen mit unregelmäßig geformtem Kern und ausgesprochen schmalem Zytoplasmasaum. Sie haben ihren Ursprung im Follikelmantel. Die **Therapie** entspricht der des follikulären Lymphoms (s. o.). Die mediane **Überlebenszeit** beträgt ca. **3 Jahre**.

MALT-Lymphom: Diese primär extranodalen B-NHL (ca. 15-20 % aller NHL) gehen vom „mucosa associated lymphatic tissue" (MALT) aus und zählen zu den extranodalen Marginalzonenlymphomen. 90 % sind im **Magen** lokalisiert. Bei > 95 % der Patienten ist eine **Helicobacter-pylori-Besiedlung** des Magens nachzuweisen. Eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen ist recht häufig. Charakteristisch ist die **Translokation t(11;18)**, die zur Bildung des Onkogens API2-MALT1 mit Apoptosehemmung in den Tumorzellen führt. **Klinisch** imponiert die Erkrankung durch diffuse Oberbauchbeschwerden (Erbrechen, Schmerzen), bei Lokalisation im Kolon evtl. Obstipation.

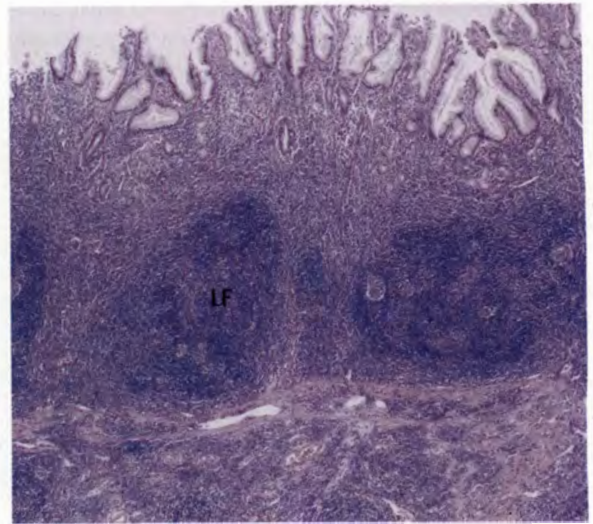


Abb. 3.16 Histologie des MALT-Lymphoms. Um die Lymphfollikel (LF) ist die Magenschleimhaut lymphoid infiltriert. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Wichtige **Komplikationen** sind gastrointestinale Blutungen, Perforationen, Ileus und die Transformation in ein höhergradiges Lymphom. In der **Histologie** (**Abb. 3.16**) sind zahlreiche, unregelmäßig geformte Lymphozyten mit gekerbten, zentrozytenähnlichen Zellkernen zu erkennen, die das gastrale Drüsenepithel infiltrieren und zerstören können (lymphoepitheliale Läsion). Die **Therapie** erfolgt stadienorientiert: MALT-Lymphome im Stadium IE werden mit einer Helicobacter-Eradikationstherapie (s. Verdauungssystem S. 219) therapiert (Heilung in 80 % der Fälle). Im Stadium IIE mit Nachweis der Translokation t(11;18) sind eine kurative Strahlentherapie und eine Operation, ab Stadium IIIE eine palliative Chemotherapie mit Rituximab (ggf. + Bestrahlung) indiziert. Auch die **Prognose** ist stadienabhängig: In frühen Stadien (Mehrheit der Patienten) wird oft eine vollständige Heilung erreicht.

Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS): Diese niedrigmalignen lymphozytischen T-Zell-Lymphome exprimieren epidermale Homing-Rezeptoren und zeigen daher einen ausgeprägten **Dermatotropismus**. Die MF ist das häufigste kutane T-Zell-Lymphom. Die genaue Ätiopathogenese ist unbekannt, betroffen sind v. a. ältere Patienten. Die **Mycosis fungoides** manifestiert sich primär an der **Haut** (Ekzeme, Plaques, Tumor), innere Organe sind erst sehr spät befallen (Stadium 4). Für Einzelheiten s. Dermatologie, S. B 711.

Das **Sézary-Syndrom** manifestiert sich bereits zu Beginn mit einer generalisierten **Lymphadenopathie**, einer stark juckenden **Erythrodermie** und einem **leukämischen Blutbild** mit atypischen T-Lymphozyten mit lobuliertem, zerebriform gefurchtem Zellkern (**Sézary-** bzw. **Lutzner-Zellen, Abb. 3.17**). Weitere Hautsymptome sind **Hyperkeratosen** der Handflächen und Fußsohlen, Nagelveränderungen, Hyperpigmentierungen und eine Alopezie. Die



Abb. 3.17 **Sézary-Syndrom.** **a** Sézary-Zellen. b Plantare Hyperkeratose. **c** Erythrodermie. [a: aus Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009; b und c: Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Immunphänotypisierung zeigt eine Expression der CD 2-, CD 3-, CD 4- und CD 5-Oberflächenmarker. In der Hautbiopsie betroffener Areale lassen sich analog zur MF Sézary-Zellen, Pseudoabszesse (intradermale Lymphozytenanhäufungen) und Mykosezellen (große basophile Zellen mit großen Nukleolen) nachweisen. Die **Therapie** besteht in einer Chemotherapie (Chlorambucil + Prednisolon) und einer PUVA (Psoralen + UVA-Licht) der Hautläsionen. Die **Prognose** ist ungünstig, die meisten Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung.

Blastische Lymphome

Diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (DLCBL): Dieses **hochaggressive B-NHL** (ca. 30 % aller NHL) kann in jedem Alter auftreten, Risikofaktoren sind Immundefekte und ein Z. n. Hodgkin-Lymphom. Bei 40 % der Patienten lässt sich zum Diagnosezeitpunkt bereits ein **extranodaler Befall** (Gastrointestinaltrakt, ZNS, Lunge, Hoden) nachweisen. Die **Histologie** zeigt typischerweise unreife Lymphozyten mit großen Kernen. Abhängig von der Differenzierung werden die **zentroblastische** (Morphologie: s. follikuläres Lymphom Grad III), die **immunoblastische** (große Zellen mit rundlich-ovalem Kern, solitärem zentralem Nukleolus und basophilem Zytoplasma, die zytoplasmatische Immunglobuline produzieren) und die **anaplastische** (anaplastische große Zellen) Form unterschieden. **Therapeutisch** stehen eine intensive Chemotherapie mit R-CHOP (**Tab. 3.22**) und die Radiatio von Restlymphomen im Vordergrund. Bei schneller und intensiver Chemotherapie ist die Erkrankung auch im fortgeschrittenen Stadium prinzipiell heilbar (35–60 % der Fälle).

Primäres zerebrales Lymphom: Dieses maligne B-NHL ist sehr selten (1-2 % aller NHL), manifestiert sich ausschließlich im ZNS und wird v. a. bei Patienten mit Abwehrschwäche beobachtet (starke Assoziation mit kongenitalen oder erworbenen Immundefekten, v. a. HIV: AIDS-definierende Erkrankung). Sie sind am häufigsten oberhalb des Tentoriums lokalisiert (DD: sekundäre ZNS-Lymphome meistens leptomeningeal oder epidural), im Verlauf kommt es regelmäßig zu einer meningealen Aussaat. Typische **Symptome** sind Persönlichkeitsveränderungen, kognitive Störungen, psychomotorische Verlangsamung, fokale neurologische Ausfälle, Kopfschmerzen oder eine Hirndrucksymptomatik. In der **CCT** oder **MRT** imponieren sie als mäßig begrenzte, iso- bis leicht hyperdense Strukturen mit homogener Kontrastmittelaufnahme. **Histologisch** handelt es sich in 90 % der Fälle um ein diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom. **Therapiert** wird mit einer Radiochemotherapie (verschiedene Protokolle), als wirksamste Substanz gilt Methotrexat (gravierende Nebenwirkungen: Hirnatrophie, Leukenzephalopathie). Die **Prognose** hinsichtlich des Langzeitüberlebens ist schlecht.

Burkitt-Lymphom: Dieses **hochmaligne**, schnell wachsende B-NHL ist in den westlichen Industrienationen selten (1–2 % der NHL), in Zentralafrika jedoch endemisch. Es besteht eine enge Assoziation mit **EBV**-Infektionen. Der entscheidende Risikofaktor in der westlichen Welt ist die

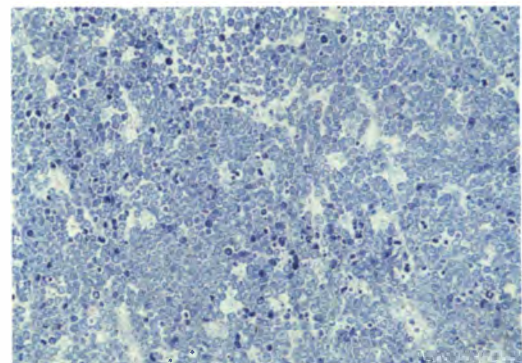


Abb. 3.18 **Burkitt-Lymphom.** Kleine basophile Blasten und Makrophagen ergeben den Aspekt eines Sternenhimmels. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

Immunsuppression (v. a. **HIV**). Charakteristisch ist die **Translokation t(8;14)**, die über eine vermehrte Expression des c-myc-Protoonkogens die Differenzierung der Tumorzellen blockiert. **Histologisch** zeigen sich zusammengelagerte, große Blasten mit dunkelblauem, basophilem Zytoplasmasaum, rundlichen Kernen und prominenten, zentralen Nukleolen. Das Infiltrat ist typischwerweise diffus von phagozytierenden Makrophagen („**Sternenhimmelbild**") durchsetzt (**Abb. 3.18**). Die Therapie besteht aus einer **intensivierten Chemotherapie** mit Zytostatika und Rituximab und einer intrathekalen Prophylaxe (Methotrexat, Cytosin-Arabinosid, Dexamethason oder Radiatio des Schädels). Bei adäquater Therapie ist das Burkitt-Lymphom in 50 % der Fälle heilbar.

4 Tumoren von Lunge und Pleura

4.1 Bronchialkarzinom

Synonym: Lungenkrebs

DEFINITION Maligne Tumoren, die vom Bronchialepithel ausgehen.

Epidemiologie: Pro Jahr erkranken etwa 60/100000 Einwohner. Es ist bei Männern und Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Während die Erkrankungshäufigkeit bei Männern in etwa gleich bleibt, haben die Neuerkrankungen bei Frauen (mehr Raucherinnen!) in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Das Häufigkeitsgipfel liegt im 60. Lebensjahrzehnt, 5 % der Tumoren treten bei unter 40-Jährigen auf. Aufgrund der schlechten Prognose steht das Bronchialkarzinom bei den Krebssterbefällen bei Männern an erster und bei Frauen an dritter Position: Jährlich sterben daran von 100000 Einwohnern etwa 45 Männer und 9,6 Frauen.

Ätiologie und Risikofaktoren:

Rauchen: Der Hauptrisikofaktor ist das Rauchen (etwa 85 % der Patienten sind Raucher). Das Risiko gegenüber Nichtrauchern ist um das 12- bis 22-Fache erhöht und korreliert mit der Dauer und Menge des Zigarettenkonsums (**Pack Years** = täglich konsumierte Packungen × Anzahl der Raucherjahre): 40 Pack Years steigern das Krebsrisiko auf das 10-Fache. Auch Passivrauchen erhöht das Krebsrisiko!

Berufliche Karzinogene: Etwa 5 % der Fälle werden durch berufliche Karzinogene verursacht (z. B. Asbest, Nickel, Arsen- und Chrom-VI-Verbindungen, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Kokereigase, Radon, Uran und Haloäther).

Umweltverschmutzung: Inhalation von Feinstaub.

Familiäre Disposition: Ist ein Elternteil an einem Bronchialkarzinom erkrankt, erhöht sich das Risiko für die Kinder um das 2- bis 3-Fache.

Vorerkrankungen der Lunge: Lungennarben und Kavernen (z. B. nach Tuberkulose).

PATHO

Pathogenese: Das Bronchialkarzinom entsteht stufenweise: Das Bronchialepithel reagiert auf chronisch-entzündliche Reizung und kanzerogene Noxen zunächst mit einer **Hyperplasie** der **pluripotenten Basalzellen**, die sich zu Plattenepithelien, Becherzellen und endokrinen Zellen differenzieren können. Im weiteren Verlauf entwickeln sich eine Plattenepithelmetaplasie (Verlust des zilientragenden Epithels), eine Becherzellhyperplasie und eine Vermehrung neuroendokriner Zellen. Über **Zellatypien** und **-dysplasien** kommt es zu einer schrittweisen Entdifferenzierung mit Entstehung der verschiedenen Karzinomsubtypen.

Einteilung:

Nach der Lage im Bronchialsystem:

- **zentrale, hilusnahe Karzinome** (70 %) sind radiologisch oft schwer diagnostizierbar, aber bronchoskopisch gut zugänglich. Sie können die Bronchien ummauern und einengen, was häufig zu einer poststenotischen Retentionspneumonie führt. Histologisch handelt es sich meist um kleinzellige oder Plattenepithelkarzinome.
- **periphere Karzinome** (25 %) liegen meist im Lungengewebe und haben keinen direkten Kontakt zu größeren Bronchien. Röntgenologisch imponieren sie als Rundherde. Histologisch handelt es sich meistens um Adeno- oder großzellige Bronchialkarzinome.
- **diffus infiltrierende Karzinome** (selten) werden aufgrund ihrer durchsichtig-schleimigen Infiltrate röntgenologisch leicht mit Pneumonien verwechselt (**Abb. 4.1**). Histologisch handelt es sich meistens um bronchioalveoläre Karzinome.

Nach der Histologie (s. **Tab. 4.1**): Die histologische Differenzierung ist wichtig für die Therapieplanung (**Tab. 4.1**).

- **Kleinzellige Bronchialkarzinome** (SCLC = small cell lung cancer) wachsen sehr schnell, die Tumorverdopplungszeit beträgt 10–50 Tage. Aufgrund der hohen Teilungsrate sind die malignen Zellen sehr chemosensibel, sodass die Standardtherapie aus einer Polychemotherapie besteht. Da die meisten SCLC erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden (80 % sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert), ist eine operative Therapie meist nicht möglich.
- **Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome** (NSCLC = non small cell lung cancer; Plattenepithel-, Adeno- und großzellige Karzinome) wachsen deutlich langsamer, werden häufig in lokalisierten Stadien entdeckt und können daher primär operativ therapiert werden.

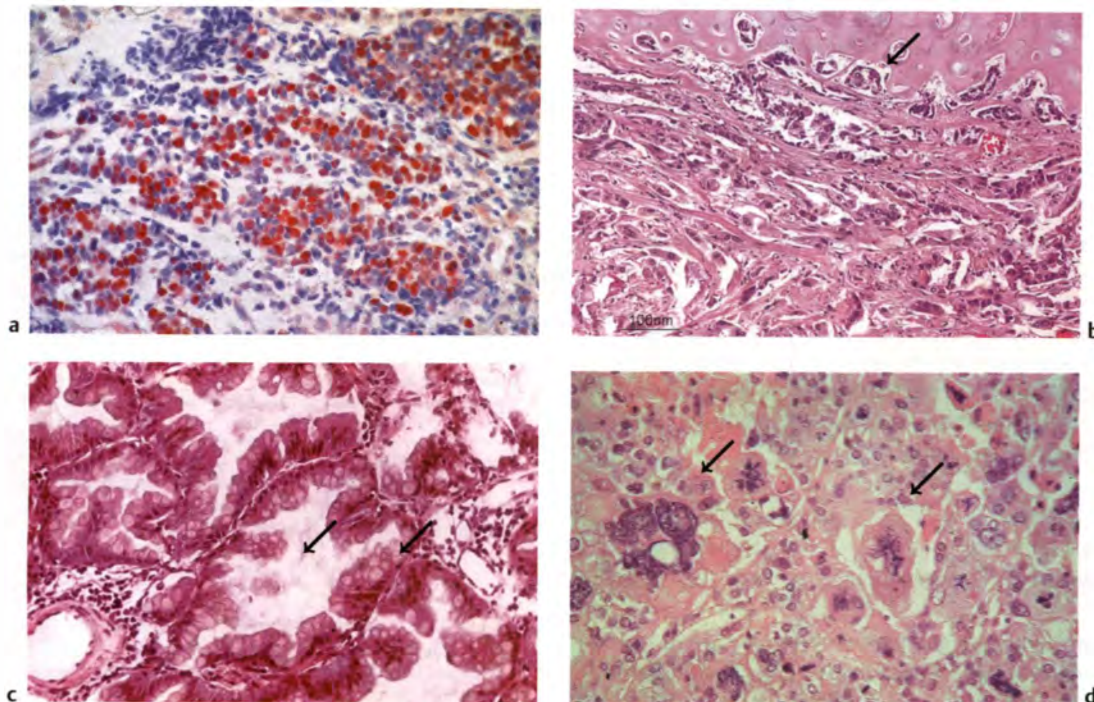


Abb. 4.1 Histologische Befunde. **a** Kleinzelliges Bronchialkarzinom. **b** Adenokarzinom der Lunge mit Infiltration des Bronchialknorpels (Pfeil). **c** Bronchioalveoläres Karzinom: Zylindrische Tumorzellen kleiden die Alveolen aus (Pfeil). **d** Großzelliges Karzinom: Man erkennt große, atypische Zellen (Pfeile). [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

Tab. 4.1 Histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms (BC)

Subtyp	Lokalisation und Morphologie	Besonderheiten
kleinzelliges BC (ca. 25–30 % der Fälle)	• **Ausgangspunkt:** neuroendokrine APUD-Zellen der Bronchialschleimhaut • **Lokalisation:** häufig zentral • **Ausbreitung:** in peribronchiale und perivaskuläre Lymphspalten • **Makroskopie:** regressive Veränderungen mit Nekrosen durch das schnelle Wachstum • **Histologie:** extrem zytoplasmaarme, kleine Zellen mit heterochromatischen Zellkernen (Haferkörner bzw. „oat cell carcinoma") und neuroendokriner Differenzierung (pseudorosettenartiges Wachstumsmuster)	• hochmaligner, rasch wachsender Tumor • sehr frühe lymphogene und hämatogene Metastasierung • immunhistochemischer Nachweis von Synaptophysin in 70 % der Fälle • häufig endokrine Paraneoplasien
nichtkleinzelliges BC (70–85 % der Fälle)		
Plattenepithelkarzinom (ca. 45 % der Fälle)	• **Ausgangspunkt:** Schleimhautepithelien an Aufzweigungsstellen von Segment- und Subsegmentbronchien • **Lokalisation:** häufig zentral • **Ausbreitung:** zunächst ins Bronchuslumen (Sputumzytologie!), danach Infiltratrion des Lungenparenchyms • **Makroskopie:** exophytischer, grauweißer Tumor, häufig Ulzerationen, Nekrosen, Blutungen, Zysten • **Histologie:** verhornender, differenzierter Typ (gleichförmige Epithelkomplexe mit Zellatypien und zwiebelschalenartigen Hornperlen, bessere Prognose) und nichtverhornender, entdifferenzierter Typ (schlechtere Prognose)	• langsam wachsender Tumor (Tumorverdopplungszeit ca. 300 d) • frühe Metastasierung in Hiluslymphknoten
Adenokarzinom (ca. 15 % der Fälle)	**bronchogenes Adenokarzinom:** • **Ausgangspunkt:** schleimbildendes Bronchialepithel, Entwicklung häufig aus Narben („Narbenkarzinom") • **Lokalisation:** häufig peripher • **Histologie:** Drüsenformationen mit azinären und tubulären Anteilen	• Rauchen nicht relevant (häufigstes BC des Nichtrauchers, bei Frauen und Männern gleich häufig) • frühe lymphogene, hämatogene und kavitäre Metastasierung (Pleurakarzinose), häufig intrapulmonale Metastasen, Hirnmetastasen oft Erstsymptom
	bronchioalveoläres Adenokarzinom („Alveolarzellkarzinom"): • **Ausgangspunkt:** Clara-Zellen oder Alveozyten Typ II • **Lokalisation:** meist multifokal mit diffuser Infiltration des Lungengewebes • **Histologie:** schleimbildende Zylinderepithelzellen, die die Alveolarräume tapetenartig auskleiden, Lungenarchitektur bleibt erhalten, diffuse Infiltration der Lunge	• gehäuft bei Lungenfibrosen • ahmt Bild einer Lobärpneumonie nach • produziert sehr große Schleimmassen • frühe hämatogene Metastasierung

Tab. 4.1 Fortsetzung

Subtyp	Lokalisation und Morphologie	Besonderheiten
großzelliges Karzinom (ca. 10 %)	• Sammelbegriff für entdifferenzierte Plattenepithel-, Adeno- und vereinzelt auch neuroendokrine Karzinome, die aus großen, plumpen zytoplasmareichen Zellen bestehen • **Lokalisation:** v. a. Lungenperipherie	• frühe hämatogene Metastasierung mit vorwiegend intrapulmonalen Metastasen

Klinik: Im **Frühstadium** sind die Patienten häufig **asymptomatisch** oder präsentieren sich mit unspezifischen Symptomen wie Husten, Auswurf und Dyspnoe. Stenosiert der Tumor einen Bronchus, kann eine **Retentionspneumonie** oder eine **Atelektase** das erste Zeichen des Tumors sein. **Hämoptoe** (bei Infiltration pulmonaler Gefäße), thorakale **Schmerzen** und **Gewichtsverlust** treten erst im späteren Verlauf hinzu.

MERKE Da die meisten Patienten (Raucher!) an einer **begleitenden COPD** leiden, führen die Frühsymptome wie Husten, Auswurf und Dyspnoe nur selten zum Arzt.

In **fortgeschrittenen Stadien** überschreitet der Tumor die Organgrenzen und kann Nachbarstrukturen komprimieren und infiltrieren. Typische Symptome sind:
- Heiserkeit bei Infiltration des N. laryngeus recurrens
- ipsilateraler Zwerchfellhochstand bei Infiltration des N. phrenicus
- Dysphagie durch Ösophaguskompression
- Belastungsdyspnoe durch einen Pleuraerguss (häufig blutig)
- Hypotonie durch einen Perikarderguss
- obere Einflussstauung bei Stenosierung der V. cava superior.

Insbesondere **kleinzellige Bronchialkarzinome** sind häufig von **paraneoplastischen Syndromen** begleitet (S. 571):
- Cushing- und Schwartz-Bartter-Syndrom, Hyperkalzämie
- Polymyositis und Dermatomyositis
- Lambert-Eaton-Syndrom
- erhöhte Thromboseneigung und Thrombophlebitis migrans
- Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom (= hypertrophe pulmonale Osteoarthropathie mit Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln).

Pancoast-Tumor: Dieses in der Lungenspitze gelegene Bronchialkarzinom (meist Plattenepithelkarzinom) neigt zur raschen Infiltration von Rippen, Halsweichteilen, Nervenplexus und Wirbelkörpern. Daraus resultieren typische Symptome:
- Destruktion der 1. und 2. Rippe
- Horner-Syndrom (Ptosis, Miosis, Enophthalmus) durch Schädigung des Halssympathikus oder des Ganglion stellatum
- Schmerzen, Parästhesien und Lähmungen des Arms durch Schädigung des Plexus brachialis
- Armschwellung durch Venenenstauung und Lymphödem bei Gefäßinfiltration.

Tab. 4.2 TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms (2010)

TNM	Befunde
Primärtumor (T)	
T 1	• Tumor ≤ 3 cm • Hauptbronchus frei • keine Pleurainfiltration (T 1a: Läsion ≤ 2 cm; T 1b: Läsion > 2–3 cm)
T 2	• Tumor > 3–7 cm • Hauptbronchus befallen (≥ 2 cm distal der Karina) **oder** • Infiltration der viszeralen Pleura **oder** • Teilatelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus (T 2a: Läsion > 3–5 cm; T 2b: Läsion > 5–7 cm)
T 3	• T 2-Tumor > 7 cm • Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard • Befall des Hauptbronchus (≤ 2 cm distal der Karina, Karina selbst frei) • Totalatelektase oder obstruktive Entzündung einer Lunge • getrennte Tumorherde im gleichen Lungenlappen
T 4	• Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina • Tumorknoten in anderen ipsilateralen Lungenlappen
regionäre Lymphknoten (N)	
N1	• ipsilaterale peribronchiale und/oder hiläre Lymphknotenmetastasen
N2	• ipislaterale mediastinale und/oder subkarinale Lymphknotenmetastasen
N3	• kontralaterale mediastinale Lymphknoten und/oder hiläre Lymphknotenmetastasen oder Befall von Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	• keine Fernmetastasen
M1	• M1a: maligner Pleura- oder Perikarderguss oder Tumorherde in der kontralateralen Lunge • M1b: Fernmetastasen

Metastasierung: Lymphogen metastasiert das Bronchialkarzinom in die regionären Lymphknoten. **Hämatogene** Metastasen finden sich in folgenden Organen am häufigsten:
- Leber (→ Druckschmerz, Ikterus)
- Gehirn (→ zerebrale Krampfanfälle)
- Knochen (→ Schmerzen, pathologische Frakturen)
- Nebennieren.

Stadieneinteilung: Tab. 4.2 zeigt die TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom: Da die TNM-Stadieneinteilung hier kaum brauchbar ist (etwa 85 % der Patienten bei Erstdiagnose in Stadium III oder IV) werden nur die

Tab. 4.3 **Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (nach International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC])**

Stadium	Häufigkeit	TNM-Entsprechung	Ausdehnung
„limited disease"	30 % der Fälle	Stadium I–III	Primärtumor ist auf eine Thoraxhälfte begrenzt mit/ohne • Befall von ipsilateralen supraklavikulären oder Skalenuslymphknoten • Befall ipsi- und kontralateraler hiliärer Lymphknoten • Pleuraerguss ohne Nachweis maligner Zellen • Atelektase
„extensive disease"	70 % der Fälle	Stadium IV	Befall beider Throraxhälften und/oder • Infiltration von Nachbarstrukturen (Herz, Ösophagus, Perikard, N. recurrens, N. phrenicus, V. cava superior), maligner Pleuraerguss • extrathorakale Metastasierung

Tab. 4.4 **Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (nach TNM).**

Stadium	TNM-Klassifikation
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0 **oder** T3 N0 M0
IIIA	T1–3 N2 M0 **oder** T3 N1 M0
IIIB	jedes T N3 M0 **oder** T4 jedes N M0
IV	Fernmetastasen

Stadien „limited" und „extensive disease" unterschieden (**Tab. 4.3**).

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom: Die Stadieneinteilung richtet sich nach der TNM-Klassifikation (**Tab. 4.4**).

Diagnostik: Da das BC lange Zeit asymptomatisch ist, wird es häufig erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. **Klinische** und **anamnestische Warnhinweise** sind:

- langjähriger Zigarettenkonsum
- beruflicher Kontakt mit Karzinogenen
- therapieresistente Erkältungen bei über 40-Jährigen
- zunehmender Husten, Auswurf oder Dyspnoe bei bekannter COPD
- rezidivierende Pneumonien oder Atelektasen.

Bildgebende Verfahren: Der erste diagnostische Schritt ist eine **Röntgen-Thorax-Aufnahme**. Dabei gilt: Das Bronchialkarzinom ist ein **radiologisches Chamäleon**. Praktisch hinter jeder Veränderung kann sich ein Karzinom verbergen:

- pulmonaler Rundherd mit „Krebsfüßchen" (v. a. peripheres Karzinom, **Abb. 4.2a**)
- diffuse Vergrößerung des Hilusschatten (v. a. zentrales Karzinom **Abb. 4.2b**)
- Bronchusstenose mit distaler Atelektase
- Überblähung oder Pneumonie distal des Tumors
- Pleuraerguss
- Vergrößerung der mediastinalen, hiliären, paratrachealen, subkarinalen oder parabronchialen Lymphknoten
- Einschmelzung des Tumors mit Kavernenbildung.

Ein unauffälliger radiologischer Befund schließt ein Bronchialkarzinom weitgehend aus. Verdächtige Befunde sollten durch eine thorakale CT bzw. HR-CT weiter abgeklärt werden (bessere Beurteilung von Tumorausdehnung und Lymphknotenmetastasen).

Radiologische Differenzialdiagnosen: Pulmonale Rundherde können auch bei folgenden Erkrankungen auftreten:

- Infektionen (z. B. Lungenabszess, Tuberkulose, Aspergillom)
- chronische Lungenerkrankungen (z. B. pulmonale Infiltrate bei Wegener'scher Granulomatose, benigne Lun-

RADIO

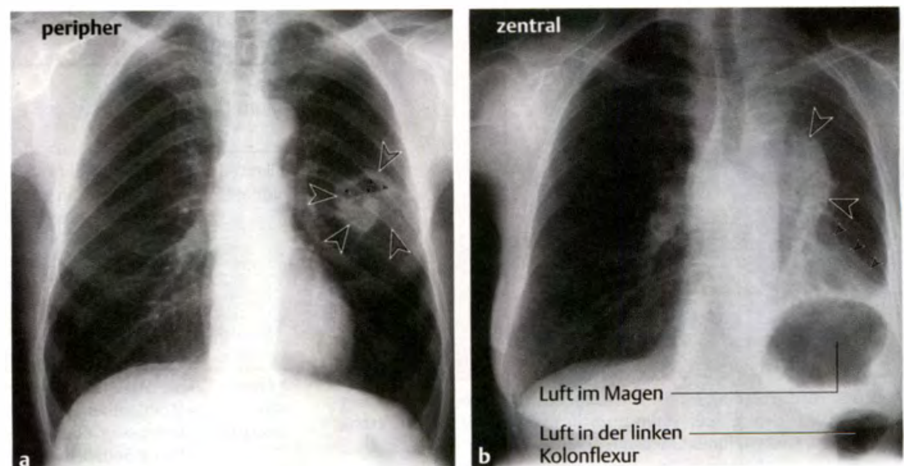


Abb. 4.2 **Bronchialkarzinom. a** Peripheres Bronchialkarzinom links mit zentraler Einschmelzung. b Zentrales Bronchialkarzinom links mit Atelektasen im Unterlappen. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

gentumoren, Echinokkuszysten, Rundatelektasen bei Asbestose, silikotische Schwielen)
- Lungenmetastasen.

MERKE Jeder **unklare Lungenrundherd** ist bis zum Beweis des Gegenteils **potenziell maligne**! Karzinomverdächtig sind:
- Lungenrundherde bei über 40-jährigen Rauchern
- Größenzunahme des Lungenrundherdes
- Rundherde mit unscharfer Begrenzung und Ausläufern („Krebsfüßchen") in die Umgebung (Corona radiata)
- Rundherde ohne Verkalkung.

Biopsie: Jeder auffällige Röntgenbefund muss **histologisch** abgeklärt werden. Nach Möglichkeit sollten Biopsien aus mehreren suspekten Arealen entnommen werden. Die Gewinnung des Biopsiematerials hängt von der **Tumorlokalisation** ab:
- **Bronchoskopie** (**Abb. 4.3**) mit Bronchiallavage bei zentral wachsenden Karzinomen (dank dünner, flexibler Bronchoskope aber heute auch bei weiter peripher gelegenen Karzinomen möglich)
- bronchoskopische periphere **Zangenbiopsie** oder CT- bzw. Sonografie-gesteuerte **transthorakale Punktion** bei peripheren Karzinome
- **Endosonografie-gesteuerte Feinnadelbiopsie** mediastinaler Lymphome
- **Thorakoskopie** bei V. a. pleuralen Befall oder nahe an der Lungenoberfläche gelegenen Befunden (nach Schnellschnittdiagnose eines Karzinoms ggf. Thorakotomie mit onkologischer Tumorresektion in gleicher Sitzung)
- **Probethorakotomie** bei suspekten zentralen Rundherden, die bronchoskopisch nicht erreichbar sind.

Eine Erweiterung der bronchoskopischen Diagnostik ist die **endobronchiale Sonografie** (EBUS), mit der sich z. B. die Wandschichten des Bronchus bzw. die Eindringtiefe des Tumors beurteilen lassen.

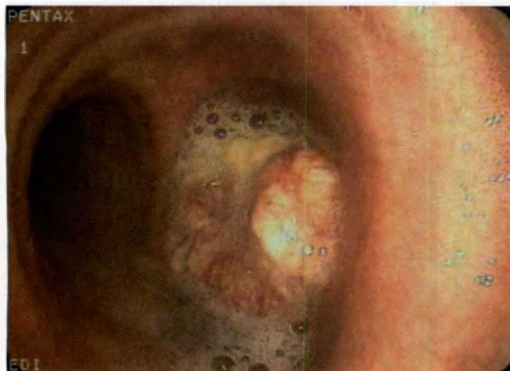


Abb. 4.3 **Bronchialkarzinom.** Die Bronchoskopie zeigt ein zentrales Karzinom, das den rechten Hauptbronchus verschließt. [aus: Greten, Rinningerm, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

MERKE Die **Diagnose** des Bronchialkarzinoms wird **durch den histopathologischen Befund** gesichert. Der zytologische Nachweis maligner Zellen ist nicht ausreichend!

Nach der histologischen Diagnosesicherung werden **Staginguntersuchungen** zur Erfassung der Tumorausdehnung durchgeführt. Hierzu zählen:
- Sonografie bzw. CT des Abdomens
- bei zerebralen Symptomen CCT
- bei Knochenschmerzen Skelettszintigrafie.

Wenn vorhanden ist – gerade vor operativen Eingriffen – eine **PET-CT** zur Stadieneinteilung und Therapieplanung sinnvoll. Der **Karnofsky-Index** (S. 573) besitzt eine große Bedeutung für die Therapieplanung und die Prognose und sollte daher immer erfasst werden. Die Labordiagnostik spielt für die Diagnosestellung keine Rolle. Folgende **Tumormarker** werden zur Verlaufsdiagnostik bestimmt:
- **CEA:** kleinzelliges, großzelliges und Adenokarzinom
- **NSE:** kleinzelliges Bronchialkarzinom und andere neuroendokrine Neoplasien
- **ProGRP** (Progastrin-releasing-Peptid): hochspezifisch für das kleinzellige Bronchialkarzinom
- **SCC und CYFRA 21-1:** Plattenepithel- und (geringere Sensitivität) andere nichtkleinzellige Bronchialkarzinome.

Präoperative Lungenfunktionsdiagnostik: Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der postoperativ zu erwartenden Lungenfunktion und damit der funktionellen Operabilität ist die **absolute Einsekundenkapazität** (FEV_1). Eine noch genauere Prognose kann in Kombination mit der **Lungenperfusionsszintigrafie** getroffen werden. Bei einer $FEV_1 < 40\,\%$ des Solls bzw. einem Ergebnis der Lungenperfusionsszintigrafie < 0,8 l gilt der Patient als inoperabel (s. auch Chirurgie S. B 166).

Therapie und Prognose: Die Therapie richtet sich nach der **Histologie** und dem **Tumorstadium**. **Tab. 4.5** und **Tab. 4.6** zeigen die stadienabhängigen Therapieprinzipien

Tab. 4.5 **Stadienabhängige Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Stadium	Therapie	mittlere Überlebenszeit
„limited disease"	• bis T 2 N0 M0 (< 15 % der Fälle): kurative Tumorresektion + adjuvante Polychemo- und Strahlentherapie (PE-Schema = Cisplatin + Etoposid oder ACO-Schema = Adriamycin + Cyclophosphamid + Vincristin) • sonst: kurative Polychemo- und Strahlentherapie (Cisplatin + Etoposid); bei Vollremission prophylaktische Schädelbestrahlung (Überlebensrate ↑)	12–16 Monate
„extensive disease"	• palliative Polychemotherapie (PE-Schema) • Strahlentherapie: bei ZNS- oder Skelettmetastasen oder oberer Einflussstauung, prophylaktische Schädelbestrahlung bei Vollremission	8–12 Monate

des SCLS und des NSCLC. Näheres zur Resektion s. Chirurgie S. B 166.

Wichtige **palliative Therapiemöglichkeiten** sind:

- bei **Dyspnoe** durch Bronchusstenose: palliative Strahlentherapie, Endobrachyradiotherapie, endoskopische Stenteinlage oder Lasertherapie
- bei **Schmerzen**: palliative Strahlen- und/oder Chemotherapie, Bisphosphonate bei Knochenmetastasen, medikamentöse Schmerztherapie nach WHO-Schema (s. Anästhesie S. B 72)
- bei **Übelkeit**: Antiemetika (S. 580)
- bei **Anämie**: Erythropoetin und Erythrozytenkonzentrate.

Prophylaxe: Am wichtigsten ist es, **nicht zu rauchen** und den Kontakt zu kanzerogenen Stoffen (z. B. Asbest, Radon) zu vermeiden bzw. entsprechende Schutzkleidung zu tragen.

4.2 Weitere Lungentumoren

Tab. 4.7 zeigt weitere Lungentumoren.

Gutartige mesenchymale Lungentumoren (Lipome, Fibrome, Neurofibrome, Leiomyome, Angiome und Hamartochondrome) sind sehr selten. Wichtig ist v. a. ihre Abgrenzung von malignen Prozessen.

4.3 Pleuramesotheliom

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt ca. 1,1/100000 Einwohner/Jahr, etwa 80% der Patienten sind **Männer**. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 40.–60. Lebensjahr. Das Pleuramesotheliom ist das weitaus häufigste Mesotheliom.

Ätiologie und Risikofaktoren: In etwa 90% der Fälle ist eine berufliche **Asbeststaubexposition** nachweisbar (z. B. Arbeit in Stahlindustrie, Bergbau). Das hohe kanzerogene Potenzial der Asbestfasern (**Abb. 4.4**) lässt sich von ihrer **Fasergeometrie** ableiten (kritische Größe: Länge < 5 µm, Durchmesser < 3 µm). Das Tumorrisiko wird anhand der

Tab. 4.6 Stadienabhängige Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (5JÜ = 5-Jahres-Überlebensrate)

Stadium	Therapie	Prognose (5JÜ)
IA	primär chirurgisch mit kurativer Zielsetzung: • Tumorresektion mit mediastinaler Lymphadenektomie • IIA und B: adjuvante Chemotherapie • IIIA: ggf. neoadjuvante Strahlentherapie; immer adjuvante Chemo- und Strahlentherapie bei Inoperabilität: kurative hochdosierte Strahlentherapie (60–70 Gy)	ca. 60%
IB		ca. 40%
IIA		ca. 50–70%
IIB		
IIIA		ca. 30–40%
IIIB	kombinierte Strahlen- und Chemotherapie; in Erprobung: Tyrosinkinaseinhibitoren und VEGF-Antikörper	ca. 25–30%
IV	palliative Chemotherapie	mittlere Überlebenszeit: 10–12 Monate)

Tab. 4.7 Weitere Lungentumoren im Überblick

Tumor	Herkunft und Besonderheiten	Klinik und Besonderheiten	Therapie und Prognose
Bronchialadenom	• benigne, ausgehend vom bronchialen Drüsengewebe • Altersgipfel: 30.–40. Lebensjahr	• oft asymptomatisch • evtl. Bronchusstenosierung mit Atelektase und rezidivierenden Pneumonien, Hämoptysen	Resektion
Papillom	• ausgehend von den den Bronchialepithelzellen • endobronchiales Wachstum mit blumenkohlartiger Geschwulst • Assoziation mit HPV-Infektion	• oft asymptomatisch • evtl. Bronchusstenosierung mit Atelektase und rezidivierenden Pneumonien, Hämoptysen	wegen möglicher Entartung Resektion empfohlen
Bronchuskarzinoid	• niedrigmaligner Tumor des neuroendokrinen Systems • häufig bei 30- bis 60-jährigen Frauen • meist hilusnah lokalisiert • Expression von Chromogranin und NSE • Produktion von Serotonin	• Husten, Hämoptysen, Fieber • selten Karzinoidsyndrom (S. 638)	Therapie: Resektion Prognose: langsames Wachstum, selten Metastasierung, daher gute Prognose: 5-JÜR 90%
adenoid-zystisches Karzinom (= Zylindrom)	• Tumor geht vom Drüsengewebe aus • Histologie: zystische, mit Epithel ausgekleidete Hohlräume, meist zentral lokalisiert • langsames Wachstum mit diffuser Infiltration und Metastasierungsneigung (→ vollständige Resektion oft schwierig)	• Bronchusstenosierung mit Atelektase und rezidivierenden Pneumonien, Hämoptysen	keine Chemotherapie bekannt trotz chirurgischer Resektion häufig langsame, aber unaufhaltsame Progredienz: 5-JÜR 85%, 15-JÜR 40%

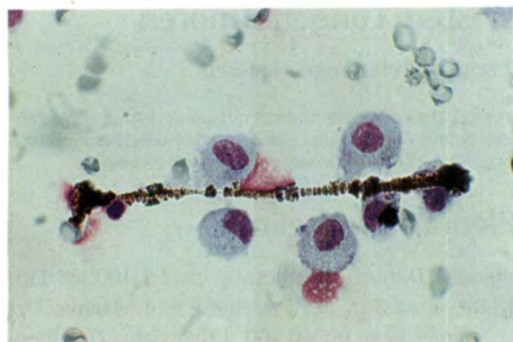


Abb. 4.4 Asbestfaser. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Anzahl der Faserjahre abgeschätzt: 1 Faserjahr entspricht einer Arbeitsplatzkonzentration von 1 × 10^6 Asbestfasern pro m^3 Atemluft und Jahr. Eine beruflich relevante Asbestexposition besteht bei > 25 Faserjahren. Das Pleuramesotheliom ist eine anerkannte **Berufskrankheit** (s. Arbeits- und Sozialmedizin S. C 215).

Die **Latenzzeit** zwischen Asbestexposition und Tumorentstehung beträgt etwa **30 Jahre**. Da Asbest erst seit 1993 in Deutschland verboten ist, wird die Inzidenz der Pleuramesotheliome etwa 2020 ihren Gipfel erreichen.

Klinik: Meist fallen Dyspnoe, Schmerzen in der Brustwand, Reizhusten, Schluckbeschwerden, Leistungsknick und Gewichtsverlust auf.. Auch ein Horner-Syndrom kann wegweisend sein. Typisch ist ein **einseitiger, häufig blutiger Pleuraerguss**. Im weiteren Verlauf entwickeln sich diffuse thorakale Druckschmerzen, die nahezu unerträglich werden, wenn der Tumor die Fascia endothoracica durchbrochen hat und die Interkostalnerven infiltriert. Sind das Zwerchfell oder das Peritoneum befallen, kann sich ein **Aszites** entwickeln. Weitere häufige Komplikationen sind eine **obere Einflussstauung** und eine **Rekurrensparese.**

Metastasierung: Das Mesotheliom **breitet sich kontinuierlich** über die gesamte Pleura aus infiltriert die angrenzenden Strukturen (Brustwand, Zwechfell, Lunge). Nur knapp die Hälfte der Tumoren metastasiert hämatogen.

Diagnostik: Anamnestisch ist der Hinweis auf eine **Asbestexposition** wegweisend. Bei der **körperlichen Untersuchung** fallen häufig ein abgeschwächtes Atemgeräusch, eine perkutorische Dämpfung und ein verminderter Stimmfremitus als Hinweis auf einen Pleuraerguss auf. Bestätigt sich sonografisch und im Röntgen-Thorax der V. a. einen Pleuraerguss, ist eine **Pleurapunktion** mit **zytologischer Untersuchung** des Punktats obligat. Allerdings sind nur in 30–50 % d. F. maligne Zellen nachweisbar.

Im **Röntgen-Thorax** fallen neben einem Pleuraerguss thoraxwandständige, noduläre bis knotige Verschattungen auf. Weiteren Aufschluss kann eine CT geben.

Nach einer **Biopsie** sollte der Stichkanal aufgrund der hohen Gefahr von **Implantationsmetastasen** bestrahlt werden. Ist eine chirurgische Therapie geplant, sollte die Entnahmestelle im Operationsgebiet liegen.

PATHO RADIO

Das Pleuramesotheliom geht aus pluripotenten subserösen oder mesothelialen Zellen hervor. Während gutartige Neoplasien der Pleura meist umschriebene, derbe Knoten bilden, manifestiert sich das Pleuramesotheliom mit diffusen, weißlichen, emphysemartigen Knötchen. Abhängig davon, ob die bindegewebige oder seröse (mesotheliale) Komponente überwiegt, unterscheidet man das **fibröse**, das **mesotheliale** und das **biphasische (gemischte) Mesotheliom. Immunhistochemisch** sind Leu-M1-Antikörper, Zytokeratin und Calretinin nachweisbar, beim fibrösen Mesotheliom zusätzlich Vimentin.

Differenzialdiagnosen: Pleurakarzinose, Lymphangiosis carcinomatosa (S. 616) und gutartige Neoplasien der Pleura.

Therapie: Eine Standardtherapie des Pleuramesothelioms existiert nicht. Die Entscheidung zwischen einer **palliativen Chemotherapie** (Cisplatin, Permetrexed) **und Radiatio** oder einer **kurativ intendierten radikalen Pleuropneumektomie** mit **Perikard- und Zwerchfellresektion** wird individuell getroffen. Aufgrund der hohen intraoperativen Mortalität kommt die chirurgische Therapie nur bei gutem Allgemeinzustand und noch nicht weit fortgeschrittenem Befund infrage. Unter palliativen Gesichtspunkten kann eine **Pleurodese** (Verklebung der Pleurablätter zur Verhinderung von Pleuraergüssen; s. Chirurgie S. B 165) erwogen werden.

Prognose: Selbst bei radikaler Pleuropneumektomie beträgt die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung nur ca. 1 Jahr.

Prophylaxe: Asbestexpositionen sollten **gemieden** und die gesetzlichen **Grenzwerte** für Asbest **eingehalten** werden, was u. U. aufwendige Gebäudesanierungen nötig macht.

4.4 Lungen- und Pleurametastasen, pulmonale Lymphangiosis carcinomatosa

Tab. 4.8 zeigt häufige Primärtumoren, die in Lunge und/ oder Pleura metastasieren. Die pulmonale Lymphangiosis carcinomatosa bezeichnet eine disseminierte Lungeninfil-

Tab. 4.8 **Häufige Primärtumoren, die in Lunge und Pleura metastasieren**

Metastasentyp	Primärtumoren
Lungenmetastasen	Primärtumoren im Abflussgebiet der V. cava: Mamma-, kolorektales, Anal-, Nierenzell-, Ovarial-, Hoden- und Prostatakarzinom, malignes Melanom, Knochenmalignome **Merke:** Fast die Hälfte aller Malignome metastasiert in die Lunge!
pulmonale Lymphangiomatosis carcinomatosa	Magen-, Pankreas- und Mammakarzinom, Leukämien
Pleurametastasen	Mamma- und Bronchialkarzinom, Lymphome

tration infolge eines Tumoreinbruchs in die pulmonalen Lymphbahnen.

Klinik: Lungenmetastasen sind **häufig asymptomatisch**, können aber prinzipiell alle Symptome des Bronchialkarzinoms hervorrufen (S. 612). Das Leitsymptom der **Lymphangiosis carcinomatosa** ist **Dyspnoe**. **Pleurametastasen** verursachen fast immer einen malignen **Pleuraerguss**, der zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit **Dyspnoe** führen kann. Schmerzen sind eher selten.

RADIO

Diagnostik: Lungenmetastasen imponieren im Röntgen-Thorax meist als scharf begrenzte, im Gegensatz zum primären Bronchialkarzinom häufig **multiple Rundherde**. Die **Lymphangiosis carcinomatosa** breitet sich strangartig aus. Radiäre, zarte Streifen ziehen zum Hilus und gehen mit einer nodulären Zeichnungsvermehrung einher (**Abb. 4.5**). Bei V. a. **Pleurametastasen** sind eine Sonografie und ein Röntgen-Thorax zum Nachweis eines **Pleuraergusses** indiziert (→ anschließend Pleurapunktion zum Nachweis maligner Zellen). Kleine Metastasen und die Lymphangiosis carcinomatosa werden in der CT besser erkannt. Meist wird die Diagnose **thorakoskopisch** gesichert. Anschließend muss nach weiteren Metastasen und – wenn unbekannt – dem Primärtumor gesucht werden.

Therapie:

- **Lungenmetastasen:** Die Entscheidung, ob und wie operiert, bestrahlt oder chemotherapeutisch behandelt wird, richtet sich nach Art und Ausdehnung des Primärtumors. Ist dieser bereits saniert oder sanierbar, können solitäre Metastasen reseziert werden. Bei diffuser Metastasierung kommt eine palliative Chemo- und/ oder Strahlentherapie in Betracht.
- **Lymphangiosis carcinomatosa:** Die Tumorerkrankung gilt in dieser Situation als nicht mehr heilbar. Die Therapie erfolgt symptomorientiert (Besserung der Luftnot und Behandlung des Primärtumors).
- **Pleurametastasen** sind meist nicht resezierbar. Häufig wird eine palliative Chemo- oder Strahlentherapie eingeleitet. Ein Pleuraerguss kann ggf. durch eine Pleurapunktion entlastet werden.

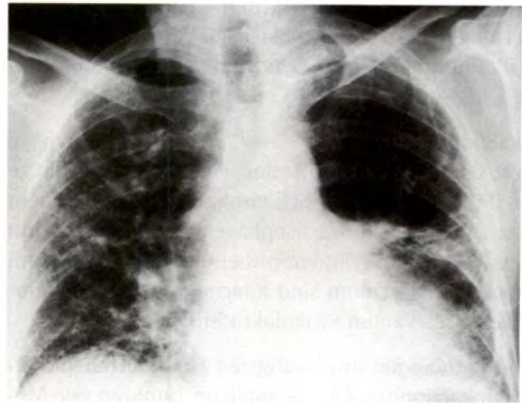


Abb. 4.5 Lymphangiomatosis carcinomatosa mit streifig retikulärer Zeichnungsvermehrung. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

5 Tumoren des Gastrointestinaltrakts

5.1 Grundlagen

Durch den (fast) einheitlichen Wandaufbau der gastrointestinalen Organe lässt sich für das **T-Stadium** (Tumorausdehnung) ein einheitliches Schema festlegen (**Tab. 5.1**).

Tab. 5.1 TNM-Klassifikation der gastrointestinalen Tumoren

Stadium	Befund
Tis (Carcinoma in situ)	Infiltration der Lamina epithelialis mucosae; Basalmembran nicht durchbrochen
T1 (Frühkarzinom)	Infiltration der Lamina propria und muscularis mucosae und der Submukosa; Basalmembran durchbrochen (→ Metastasierung!)
T2	Infiltration von Muscularis propria und der Subserosa
T3	Adventitia bzw. Serosa (= Peritoneum) durchbrochen, keine Infiltration benachbarter Strukturen
T4	Infiltration benachbarter Strukturen
N1–N3	abhängig von der Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten, für jeden Tumor etwas anders festgelegt
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

5.2 Ösophaguskarzinom

Epidemiologie: Pro Jahr erkranken in Europa ca. 6/ 100000 Einwohner an einem Ösophaguskarzinom. Vor allem die Inzidenz des Adenokarzinoms ist in den westlichen Ländern angestiegen, sodass heute Plattenepithel- und Adenokarzinome etwa gleich häufig sind. Starke regionale Häufungen (z. B. in China) unterstreichen die Relevanz von Ernährungs- und Umwelteinflüssen (s. u.). Der Häufigkeitsgipfel liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Männer sind wesentlich häufiger betroffen (m:w = 5:1).

Ätiologie und Risikofaktoren: Die genaue Ätiologie ist **unklar**. Folgende **Risikofaktoren**, die eng mit dem histologischen Subtyp zusammenhängen, konnten identifiziert werden:

Plattenepithelkarzinom:

- Konsum von Alkohol (v. a. Hochprozentiges), Nikotin und heißen Getränken
- Karzinogene: Nitrosamine, Aflatoxine, Betelnüsse

- Präkanzerosen: Narbenstrikturen nach Bestrahlung oder Laugenverätzung, Achalasie (s. Verdauungssystem S. 210), Plummer-Vinson-Syndrom (s. Blut und Blutbildung S. 124).

Adenokarzinom:
- **Barrett-Ösophagus** (>50% der Patienten): Als Folge einer Defektheilung der Schleimhaut bei chronischem Reflux wandelt sich das ösophageale Plattenepithel in becherzellhaltiges Zylinderepithel um. Anders als beim Plattenepithelkarzinom sind Rauchen und Alkoholkonsum keine relevanten Risikofaktoren!

PATHO

Klinische Pathologie: Am häufigsten sind **Plattenepithel-** und **Adenokarzinome**. Andere maligne Tumoren wie Melanome, Lymphome oder Sarkome sind sehr selten.

Plattenepithelkarzinom:
- **Makroskopie:** Der Tumor wächst vorwiegend endophytisch-ulzerierend (60%), dringt horizontal in die Ösophaguswand ein, durchbricht diese und infitriert relativ schnell Nachbarorgane. Ein primär intramurales Wachstum oder eine Wucherung ins Ösophaguslumen sind wesentlich seltener.
- **Histologie:** Auffällig sind plattenepithelartige Komplexe aus atypischen Keratinozyten, die keine Hornperlen bilden.
- **Lokalisation:** Die Karzinome befinden sich vorwiegend im Bereich der physiologischen Engstellen (Ösophaguseingang, Aortenbogen/Hauptbronchus, Zwerchfellenge) und sind zu ca. 20% im oberen, zu 35% im mittleren und zu 45% im unteren Ösophagusdrittel lokalisiert.

Adenokarzinom:
- **Makroskopie:** Die Morphologie ähnelt der des Plattenepithelkarzinoms, der Tumor wächst jedoch etwas häufiger polypoid in das Ösophaguslumen.
- **Histologie:** Entsprechend der Ätiologie (Barrett-Ösophagus) zeigt sich neben metaplastischen Drüsen mit Becherzellen und Zylinderepithelien ein atypisch verzweigtes, kleintubuläres Drüsegewebe.
- **Lokalisation:** fast immer im unteren Ösophagusdrittel.

Klinik: Leit- und häufig erstes Symptom ist die **Dysphagie**. Da diese aber meist erst ab einer Lumeneinengung >60% auftritt, ist das Karzinom bei Diagnosestellung häufig weit fortgeschritten. Auch Hämatemesis, retrosternale Schmerzen und Gewichtsverlust sind mögliche Symptome. Greift der Tumor auf die Trachea über, kann sich eine ösophagobronchiale **Fistel** mit Husten und Aspirationspneumonie entwickeln. Bei Infiltration des N. recurrens leiden die Patienten unter **Heiserkeit**.

MERKE Die wichtigste Ursache der **Dysphagie** bei über 45-Jährigen ist das Ösophaguskarzinom.

Metastasierung:
- **per continuitatem:** frühzeitig intramurales und submuköses Wachstum mit Infiltration von Nachbarstrukturen
- **lymphogen:** durch den fehlenden Serosaüberzug des intrathorakalen Ösophagus frühzeitiger Befall von regionalen, nuchalen, zervikalen und zöliakalen Lymphknoten
- **hämatogen:** meist relativ spät in Lunge, Leber oder Knochen.

Diagnostik: Entscheidend ist die **Ösophagoskopie** (**Abb. 5.1**), bei der mehrere **Biopsien** aus suspekten Arealen entnommen und histopathologisch (s.o.) untersucht werden.

RADIO

Der **Röntgen-Ösophagusbreischluck** gibt bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen Auskunft über Lokalisation, Längenausdehnung und die funktionelle Einschränkung durch die Stenosierung. Auch ösophagobronchiale Fisteln lassen sich so darstellen (**Abb. 5.2**). Für die Diagnosesicherung ist er allerdings nicht sensitiv genug.

Staging: Mit der **Endosonografie** werden die lokale Infiltrationstiefe und der Befall regionaler Lymphknoten beurteilt, in **CT** und **MRT** Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung. Weitere Methoden sind:
- Knochenszintigrafie zum Nachweis von Knochenmetastasen
- Oberbauchsonografie zum Nachweis von Lebermetastasen
- PET-CT zum Nachweis von Fernmetastasen
- Laryngo- bzw. Bronchskopie zum Nachweis einer Infiltration der Atemwege.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 5.1** und **Tab. 5.2**.

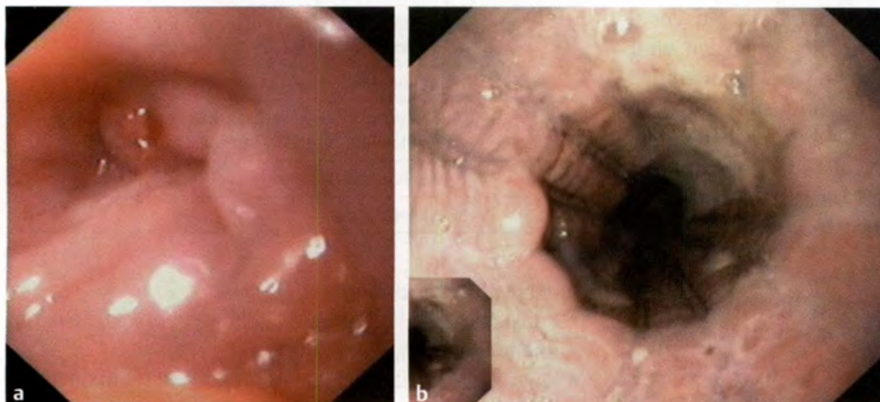


Abb. 5.1 **Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Ösophagoskopie). a** Subtotale Stenose. **b** Nach Einsetzen eines Metallstents. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

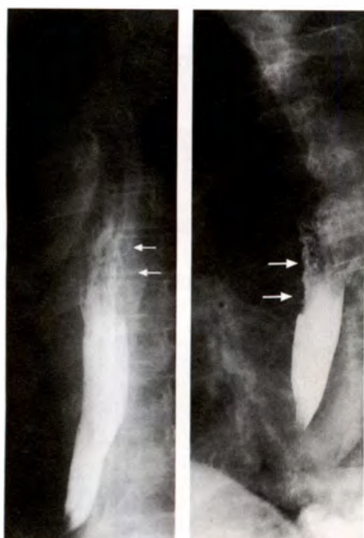


Abb. 5.2 **Ösophaguskarzinom im Frühstadium (Ösophagusbreischluck).** Im distalen Drittel sieht man eine deutliche Zerstörung des Faltenreliefs (Pfeile). Das Lumen ist nur gering eingeengt. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Tab. 5.2 **Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms**

Stadium	TNM-Klassifikation
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II A	T2–3 N0 M0
II B	T1–2 N1 M0
III	T3–4 N1 M0
IV	jedes T jedes N M1

Differenzialdiagnosen: Neben den seltenen gutartigen Tumoren kommen u. a. Ösophagusdivertikel (s. Verdauungssystem S. 215), eine Achalasie (s. Verdauungssystem S. 210), Narbenstenosen nach Verätzung und ein Kardiakarzinom des Magens (S. 620) in Betracht. Weitere Differenzialdiagnosen finden Sie im Kapitel Leitsymptome (S. C64).

Therapie: Die Therapie hängt von der Lokalisation und dem Tumorstadium ab. Eine Operation in kurativer Absicht sollte immer angestrebt werden (nicht mehr möglich bei T4 oder M1). Palliative Eingriffe dienen z. B. der Gewährleistung der Schluckfähigkeit).

Kurative Operationen sind nur möglich, wenn der Tumor lokal begrenzt ist, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorliegen (bis Stadium IIA) und der Tumor im mittleren oder unteren Ösophagusdrittel lokalisiert ist. Bei Tumoren des oberen Ösophagusdrittels kann der notwendige Sicherheitsabstand aufgrund der anatomischen Nähe zu Aorta und Kehlkopf nicht eingehalten werden.

- **Carcinoma in situ** und **intramukosale Frühkarzinome:** endoskopische Mukosaresektion (schonendes Verfahren mit hoher Heilungsrate; immer Schnellschnittdiagnostik → bei Infiltration der Submukosa subtotale Ösophagektomie).
- **Stadium I–IIA:** Standardeingriff ist die subtotale Ösophagektomie mit kompletter Lymphadenektomie im Bereich von Mediastinum und Truncus coeliacus sowie Ösophagusersatz durch Magenhochzug (s. Chirurgie S. B106). Da die Letalität der Operation hoch ist, sollte bei der Indikationsstellung der Allgemeinzustand des Patienten sorgfältig beachtet werden. Bei Adenokarzinomen verbessert eine perioperative Chemotherapie (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) das Überleben.
- **Stadium IIB und III:** Vor allem bei primär nichtoperablen Plattenepithelkarzinomen kann ein Downstaging durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie (50 GY, Cisplatin, 5-FU) durchgeführt und eine kurative Operation angeschlossen werden.

MERKE **Nur 30% der Ösophaguskarzinome** werden im Stadium I und IIa entdeckt und können **primär kurativ operiert** werden.

Kurative Strahlen- und Chemotherapie: Bei inoperablen Tumoren oder Plattenepithelkarzinomen im oberen Ösophagusdrittel kann eine Radiatio erwogen werden. Die Heilungsaussichten sind jedoch auch in Kombination mit einer Chemotherapie (z. B. 5-FU/Cisplatin) sehr gering. Das Adenokarzinom spricht auf eine Bestrahlung nicht an.

Für Patienten im Stadium T(1–2) N0 M0, die aufgrund von Komorbiditäten nicht operiert werden können, wird derzeit eine **photodynamische Therapie** erprobt, bei der eine photosensibilisierende Substanz (z. B. 5-Aminolävulinsäure) injiziert und der Tumor anschließend endoskopisch laserbehandelt wird.

Palliative Therapieoptionen: Das Hauptziel ist die **Aufrechterhaltung der Nahrungspassage**, z. B. durch Bestrahlung (evtl. auch endoluminal), Bougierung, Lasertherapie, Tubus- bzw. Stenteinlage oder (ultima Ratio) PEG-Anlage. Die Chemotherapie hat wegen der geringen Remissionsraten keinen hohen Stellenwert.

Prognose: Auch nach R0-Resektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur ca. 35 %. Palliativ behandelte Patienten überleben meist < 1 Jahr.

5.3 Magenkarzinom

Epidemiologie: Die Inzidenz in Deutschland liegt bei ca. 20/100000/Jahr. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen, der Altersgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres (aber: ca. 10% d. F. im 4. Lebensjahrzehnt). Insgesamt hat die Inzidenz in den letzten Jahren abgenommen.

Ätiologie und Risikofaktoren: Die genaue Ätiologie ist unklar. Wichtige Risikofaktoren sind:

- **Ernährungsfaktoren:** Lebensmittel mit hohem Nitratgehalt (z. B. stark gesalzene [gepökelte] oder geräucherte Speisen: hohe Inzidenz z. B. in Japan, Chile und Finnland), Tabak und Alkoholkonsum, Übergewicht sowie

Tab. 5.3 Einteilung des Magenkarzinoms

Kriterien	Einteilung
makroskopische Einteilung (nach Borrmann, **Abb. 5.3**)	• **I:** polypös, blumenkohlartig • **II:** ulzerierend • **III:** ulzerös-infiltrierend • **IV:** diffus-infiltrierend
histologische Einteilung (WHO)	• **Adenokarzinom** (95 % d. F.): papillärer, tubulärer und muzinöser Typ, Siegelringzellkarzinom (**Abb. 5.4**) • adenosquamöses Karzinom (4 %) • Plattenepithelkarzinom (< 1 %) • kleinzelliges Karzinom (< 1 %) • undifferenziertes Karzinom (< 1 %)
Wachstumsmuster (nach Lauren)	• **intestinaler Typ** (40 %): gut begrenzt, wächst polypös oder mit Ringwall, häufig Adenokarzinom, erst späte lymphogene Metastasierung, vergleichsweise gute Prognose • **diffuser Typ** (50 %): häufig undifferenziert, diffus infiltrierendes, unscharf begrenztes Wachstum, frühe lymphogene Metastasierung, schlechtere Prognose • **Mischtyp** (10 %): je infiltrativer das Wachstum, desto schlechter die Prognose

eine ballaststoff-, obst- und gemüsearme Kost erhöhen das Risiko.

- **Vorerkrankungen:** Helicobacter-pylori-Gastritis (Typ B) mit intestinaler Metaplasie, chronisch-atrophische Autoimmungastritis (Typ A), Z. n. Magenteilresektion (Latenzzeit: 15–20 Jahre), Morbus Ménétrier (Entartungsrisiko 10 %), adenomatöse Magenpolypen (Entartungsrisiko ca. 20 %), chronisches Ulcus ventriculi
- **genetische Faktoren:** positive Familienanamnese, Blutgruppe A, hereditäre Karzinomsyndrome (HNPCC, S. 625; FAP und Peutz-Jeghers-Syndrom, **Tab. 5.5**), Mutation des E-Cadherin-Gens (Gruppe des heriditary diffuse gastric cancer).

Lokalisation: meist im Antrum-Pylorus-Bereich und an der kleinen Kurvatur

PATHO

Klinische Pathologie: Tab. 5.3 zeigt die Einteilung des Magenkarzinoms nach makroskopischen und histopathologischen Kriterien sowie nach dem Wachstumsmuster. Für das Grading s. Pathologie S. C317.

Klinik: Das Magenkarzinom beginnt meist **asymptomatisch**. Einige Patienten verspüren eine Abneigung gegen Fleisch und Wurst und klagen über unspezifische dyspeptische Beschwerden. **Kardianahe Magenkarzinome** verursachen relativ früh eine Dysphagie, **pylorusnahe Karzinome** können den Magenausgang stenosieren (maligne Magenausgangsstenose). Zeichen eines fortgeschrittenen Tumors sind Gewichtsabnahme (häufig ausgeprägte Tumorkachexie), Leistungsknick, tastbarer Oberbauchtumor, Anämie durch chronische Tumorblutungen und Zeichen der Metastasierung wie Aszites, Hepatomegalie und vergrößerte supraklavikuläre Lymphknoten (Virchow-Drüse). Im Verlauf kann der Tumor ulzerieren und massive Blutungen mit kaffeesatzartigem Erbrechen und Teerstuhl auslösen.

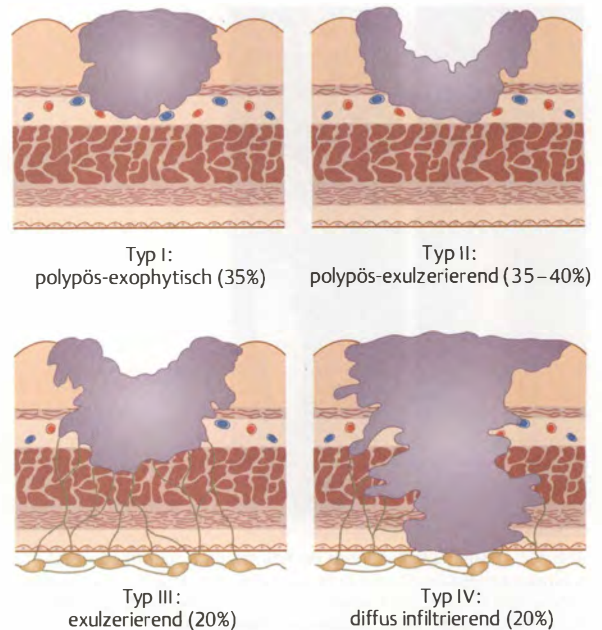


Abb. 5.3 Borrmann-Klassifikation des Magenkarzinoms. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

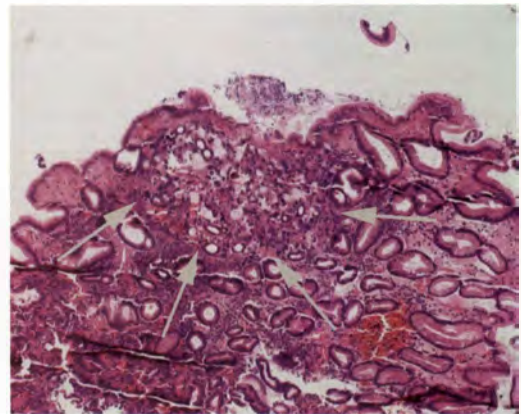


Abb. 5.4 Siegelring-Magenfrühkarzinom (Pfeile). [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

Metastasierung:
- **lymphogen** (frühzeitig) in die regionalen Lymphknoten:
  - Kompartiment I: perigastrische Lymphknoten entlang der großen und kleinen Kurvatur
  - Kompartiment II: Lymphknoten entlang des Truncus coeliacus
  - Kompartiment III: paraaortale und mesenteriale Lymphknoten
- **per continuitatem** in Nachbarorgane (Infiltration von Ösophagus, Duodenum, Kolon, Pankreas)
- **intrakavitär** in Peritoneum und Ovar (Krukenberg-tumor)
- **hämatogen** (spät) über die Pfortader in die Leber und anschließend über die V. cava in Lunge, Knochen und ZNS.

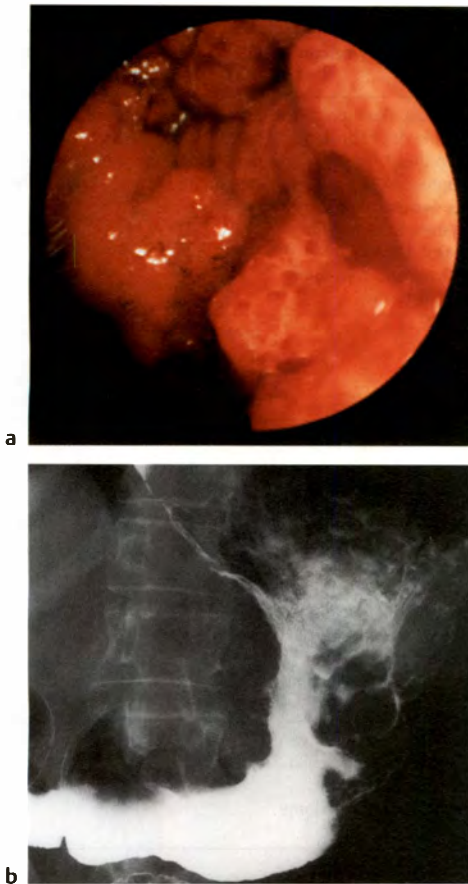


Abb. 5.5 **Polypoides Magenkarzinom. a** Gastroskopie. **b** Magendarmpassage. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Der **Krukenberg-Tumor** des Ovars entsteht durch meist bilaterale Abtropfmetastasierung eines gastralen Siegelringzellkarzinomsund zeigt daher histologisch schleimbildende Siegelringzellen.

Diagnostik: Methode der Wahl ist die **Gastroskopie** (**Abb. 5.5 a**) mit multiplen **Biopsien** zur histopathologischen Diagnosesicherung.

MERKE Da die Prognose des fortgeschrittenen Magenkarzinoms sehr schlecht ist, ist die **Frühdiagnose** entscheidend. Bei Risikopatienten (s. o.) ist eine jährliche Gastroskopie indiziert.

RADIO

Die **Röntgendarstellung** des Magens **in Doppelkontrasttechnik** ermöglicht eine Aussage über Lokalisation und Ausdehnung des Tumors (**Abb. 5.5 b**). Insgesamt spielt sie heute jedoch nur eine untergeordnete Rolle (radiologische Malignomkriterien; s. Verdauungssystem S. 204), ein Magenfrühkarzinom lässt sich nicht erfassen. Geeignet ist sie zur Beurteilung **diffus infiltrierender Karzinome** (typische Wandstarre), da diese der endoskopischen Diagnostik entgehen können.

Staging: Die Eindringtiefe des Tumors in die Magenwand und der Befall der perigastrischen Lymphknoten werden **endosonografisch** beurteilt (lokales Staging). Zum Ausschluss bzw. Nachweis von Fernmetastasen dienen folgende Untersuchungen:

- CTund Sonografie Abdomen
- Röntgen Thorax
- Skelettszintigrafie.

Laboruntersuchungen sind wenig wegweisend. Häufig besteht eine Eisenmangelanämie. Die **Tumormarker** CA 72-4 (am sensitivsten), CEA und CA 19-9 (eingeschränkt) dienen nur der Verlaufskontrolle.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 5.1** und **Tab. 5.4**.

Tab. 5.4 **Stadieneinteilung des Magenkarzinoms**

Stadium	TNM-Klassifikation
0	Tis N0 M0 (Carcinoma in situ)
IA	T 1 N0 M0 (Magenfrühkarzinom[1])
IB	T 1 N1 M0 (Magenfrühkarzinom) oder T 2 N0 M0
II	T 1 N2 M0 (Magenfrühkarzinom), T 2 N1 M0 oder T 3 N 0 M0
IIIA	T2 N2 M0, T 3 N1 M0 oder T 4 N0 M0
IIIB	T3 N2 M0
IV	T 1–3 N3 M0, T 4 jedes N M0 oder jedes T jedes N M1

[1] Die Prognose des Magenfrühkarzinoms ist deutlich besser als die fortgeschrittener Karzinome. In Deutschland liegt ihr Anteil jedoch nur bei etwa 10 % (Problem der Frühdiagnose).

MERKE Das **Magenfrühkarzinom** ist auf die Mukosa oder Submukosa beschränkt (Stadium T 1). Da es – anders als das Carcinoma in situ (= rein epithelialer Tumor) – die **Basalmembran** bereits **durchbrochen** hat, kann es **metastasieren.**

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen sind Magenulkus (s. Verdauungssystem S. 220), Refluxkrankheit (s. Verdauungssystem S. 212), andere benigne oder maligne Magentumoren (z. B. MALT-Lymphom) und Erkrankungen von Leber, Gallenwegen oder Pankreas.

Therapie:

Lokalisiertes Magenkarzinom: Eine **kurative Therapie** ist nur durch eine **vollständige operative Tumorentfernung** möglich (s. Chirurgie S. B 114). Allerdings können nur **30 %** der Patienten primär kurativ operiert werden. Standardeingriff ist die **komplette Gastrektomie mit Lymphadenektomie und Resektion des großen und des kleinen Netzes**, evtl. zusätzlich Splenektomie. Bei **Kardiakarzinomen** erfolgt zusätzlich eine distale Ösophagusresektion, um den notwendigen Sicherheitsabstand (> 3 cm) einzuhalten. Eine **perioperative Chemotherapie** mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU verlängert die Überlebenszeit. Bei **kleinen Antrumkarzinomen** kann unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes eine partielle Magenresektion mit Lymphadenektomie und Netzentfernung ausreichen. Die Wiederherstellung der Kontinuität erfolgt durch eine **Ösophago- oder Gastrojejunostomie.** Bei nichtmetastasierten **intramukosalen Magenfrühkarzi-**

Tab. 5.5 Autosomal-dominant vererbbare polypöse Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

Polypose-typ		Genlokalisation	Lokalisation der Polypen	extraintestinale Symptome	Entartungsrisiko zum kolorektalen Karzinom
adenomatöse Polyposeformen	familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	APC-Tumorsuppressorgen (Chromosom 5) (in 25 % der Fälle Neumutationen)	> 100 Adenome v. a. in Kolon und Rektum (seltener in Magen und Duodenum)	in 85 %: CHRPE (kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels) [1] FAP-Varianten: • Gardner-Syndrom: Epidermoidzysten, Osteome, Fibrome und Desmoide • Turcot-Syndrom: Glio- und Medulloblastome	fast 100 % (obligate Präkanzerose) Beginn der malignen Transformation ab dem 15. Lebensjahr
	attenuierte adenomatöse Polyposis (AAPC)	s. FAP	5–100 Adenome, v. a. im rechten Kolon	–	fast 100 % (obligate Präkanzerose) Beginn der malignen Transformation ab dem 50. Lebensjahr
hamartöse Polyposeformen	familiäre juvenile Polyposis	MADH4-Gen	Kolon und Rektum (häufig Invagination, Obstruktion, Blutungen)	–	8–10 %
	Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11/LKB1-Gen (in 50% der Fälle Neumutationen)	Magen, Dünndarm und Kolon	Pigmentation von Mundschleimhaut, Lippen und perioral benigne endokrine Ovarial- und Hodentumoren → erhöhtes Risiko für Mamma-, Ovarial- und Pankreaskarzinome	2–3 %
	Cowden-Syndrom	PTEN/MMAC 1-Gen	Magen und Kolon	hamartomatöse Tumoren von Ovarien, Mamma und Schilddrüse, Papeln im Gesicht, Händen und Füßen, Papillome der Mundschleimhaut	–

[1] harmloser retinaler Befund, hilfreich bei der Identifizierung betroffener Familienangehöriger

nomen ist eine **laparoskopische Mukosaresektion** ausreichend. Bei primär nicht kurativ operablen Karzinomen ohne Fernmetastasen kann durch eine **neoadjuvante Chemotherapie** (evtl. kombiniert mit einer Radiatio) eine kurative Operation ermöglicht werden.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom mit Fernmetastasen: Hier sind nur palliative Therapiemaßnahmen möglich:

- bei Blutung oder Stenosierung: palliative Resektion oder – falls möglich – endoskopische Lasertherapie
- bei Magenausgangsstenose: Anlage einer Umgehungsanastomose
- bei stenosierendem Kardiakarzinom: endoskopische Stent- oder Tubuseinlage
- Ernährungsfistel
- Verbesserung der Lebensqualität durch eine Chemotherapie (z. B. 5-FU, Folinsäure) oder kombinierte Radio-Chemotherapie.

Prognose: Auch nach R0-Resektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 45 %, Patienten mit R1- oder R2-Resektion überleben selten die nächsten 5 Jahre. Nur beim nichtmetastasierten Magenfrühkarzinom liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion bei 90 %.

MERKE Der wichtigste Prognosefaktor ist das Vorhandensein von **Lymphknotenmetastasen.**

Prophylaxe: Wichtig sind eine frühzeitige Gastroskopie bei unklaren Magenbeschwerden, regelmäßige Kontrollen von Risikopatienten und evtl. eine Helicobacter-pylori-Eradikation.

5.4 Andere Magentumoren

Der häufigste maligne Magentumor nach dem Magenkarzinom ist das **MALT-Lymphom** (S. 608, ca. 3 % aller Magentumoren). Andere Magentumoren sind sehr selten:

- **benigne Tumoren:** v. a. Leiomyome, Lipome und Schleimhautpolypen
- **maligne Tumoren:** gastrointestinale Stromatumoren (GIST, ausgehend von nichtneuronalen gastrointestinalen Schrittmacherzellen), Sarkome und gastrale Karzinoide.

Die Tumoren sind **häufig asymptomatisch**, mögliche Symptome sind Oberbauchschmerzen, Völlegefühl und Appetitlosigkeit. Die wichtigste Komplikation sind **gastrointestinale Blutungen.** Die **Diagnose** wird meist durch Gastroskopie mit Biopsieentnahme, Histologie, Sonografie, Endosonografie und Abdomen-CT gestellt. Bei den GIST-Tumoren ist immunhistochemisch eine CD-117-Expression nachweisbar (Mutation im Tyrosinkinase-Rezeptor KIT). Die Tumoren werden nach Möglichkeit **operativ entfernt**, metastasierte und lokal ausgedehnte GIST-Tu-

moren werden primär mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib behandelt.

5.5 Dünndarmtumoren

Epidemiologie: Dünndarmtumoren sind sehr selten (Inzidenz: 1/100000/Jahr, ca. 2–3 % aller gastrointestinalen Tumoren) und in 75 % d. F benigne.

PATHO

Klinische Pathologie: **Benigne** Dünndarmtumoren können mesenchymalen (v. a. Leiomyome, Fibrome und Lipome) und epithelialen (Adenome) Ursprungs. Zu den **malignen** Tumoren zählen:
- epitheliale Tumoren: Adenokarzinome
- mesenchymale Tumoren: Sarkome, gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Kaposi-Sarkome
- neuroendokrine Tumoren (NET): am häufigsten Karzinoide (S. 637).

Ätiologie und Risikofaktoren: Die genaue Ätiologie ist unbekannt. Mögliche Risikofaktoren sind u. a. Morbus Crohn, Zöliakie, das Peutz-Jeghers- und das Gardner-Syndrom (**Tab. 5.5**). Bei ca. 90 % der GIST ist eine Mutation im Tyrosinkinaserezeptor KIT nachweisbar.

Metastasierung: Maligne Tumoren metastasieren lymphogen v. a. in die **mesenterialen Lymphknoten** und hämatogen v. a. in die **Leber**.

Klinik: Dünndarmtumoren sind häufig lange **asymptomatisch**. Im Verlauf können sie abdominelle **Schmerzen**, einen **Ileus** und eine chronische **Blutungsanämie** auslösen. Das metastasierte Karzinoid verursacht typische Symptome (S. 638).

RADIO

Diagnostik: Die Methoden der Wahl sind das **Enteroklysma** nach **Sellink** und die **abominelle CT**. Weitere Verfahren sind Hydro-MRT, die Doppelballonenteroskopie und die Videokapselendoskopie. Bei V. a. Karzinoid wird die 5-Hydroxy-Indolessigsäure im Urin bestimmt.

Differenzialdiagnosen:
- andere Ursachen eines Dünndarmileus (z. B. Briden, Entzündungen)
- Mesenterialzysten (flüssigkeitsgefüllter Hohlraum zwischen den Mesenterialblättern)
- Mesenterialinfarkt (s. Gefäße S. 108)
- Enterozystom (angeborene Zyste als Rest des Dottergangs).

Therapie der Wahl ist die **En-bloc-Resektion des betroffenen Dünndarmsegments inklusive der Lymphabflusswege mit anschließender Anastomosierung**. Aufgrund der großen Ileusgefahr sollten auch gutartige und metastasierte Tumoren operiert werden.

PHARMA

Bei malignen Lymphomen kann die Heilungsrate durch die Kombination mit einer **Radio-Chemotherapie** erhöht werden. Bei GIST wird eine adjuvante Therapie mit **Tyrosinkinaseinhibitoren** (z. B. Imatinib) durchgeführt.

Prognose: Die Prognose benigner Tumoren ist gut. Bei Malignomrn liegt die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate (abhängig vom histologischen Typ) bei ca. 35 %. Die günstigste Prognose haben Karzinoide und Lymphome.

5.6 Kolonpolypen

DEFINITION Polypen sind solitäre oder multiple Gewebewucherungen, die sich über das Schleimhautniveau erheben. Bei ≥ 50 Polypen spricht man von einer Polyposis.

Nicht alle Polypen sind neoplastische Erkrankungen (s. u.), sie werden aber der Vollständigkeit halber ebenfalls in diesem Kapitel besprochen.

Epidemiologie: Die Häufigkeit von Kolonpolypen nimmt im Alter stark zu. Männer sind etwas häufiger betroffen.

Ätiologie: Meist treten Polypen des Kolons **sporadisch** auf. Als Risikofaktor wird u. a. eine ballaststoffarme, fett- und eiweißreiche Kost diskutiert. Erbliche Polypenerkrankungen sind deutlich seltener (**Tab. 5.5**).

Das **Cronkhite-Canada-Syndrom** ist eine seltene, ätiologisch ungeklärte, nicht erbliche, generalisierte Polyposis des Gastrointestinaltrakts, häufig mit therapierefraktärer Diarrhö und Elektrolytverlusten. Eine maligne Entartung wird nicht beobachtet. Extraintestinale Manifestationen sind bräunliche Hyperpigmentierungen, Alopezie und Nageldystrophie.

PATHO

Klinische Pathologie: Histopathologisch werden **neoplastische** und **nicht neoplastische** Polypen unterschieden (**Tab. 5.6** und **Abb. 5.6**). Das **Entartungsrisiko** hängt vom histologischen Typ (v. a. villöse Adenome), der Wuchsform (v. a. breitbasig) und der Größe der Polypen ab. Adenome neigen am stärksten zur malignen Entartung (Adenom-Karzinom-Sequenz).

Klinik und Diagnostik: Die Polypen sind meist **asymptomatisch** und werden häufig zufällig bei **Koloskopien** (**Abb. 5.7**) entdeckt. Große Polypen können einen Ileus oder Blut- und Schleimbeimengungen im Stuhl verursachen.

Therapie: Adenome müssen **vollständig** (inkl. Stiel) **entfernt** (Polypektomie) und **histologisch** untersucht wer-

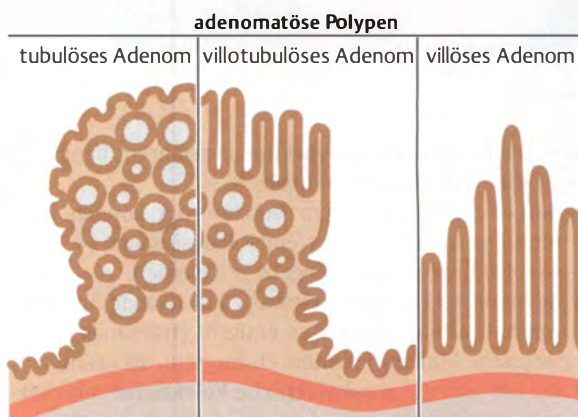


Abb. 5.6 Adenomatöse Polypen. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Tab. 5.6 Einteilung der Kolonpolypen und assoziiertes Karzinomrisiko

Formen			Entartungsrisiko
nicht neoplastische Polypen (5%)	hyperplastische Polypen	Schleimhauthyperplasie durch Ansammlung regulärer Gewebekomponenten	-
	entzündliche Polypen	Pseudopolypen aus entzündlichem Granulationsgewebe, häufig bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen; charakteristischer Sägeblattaspekt durch die aufgeworfenen Epithelfalten	-
	hamartöse Polypen bei juveniler Polyposis und Peutz-Jeghers-Syndrom	tumorartige Fehlbildungen durch fehlerhafte Differenzierung von Keimgewebe während der Embryonalphase; atypische Zusammensetzung der Gewebsanteile	vereinzelt Entartung möglich
neoplastische Polypen (95 %)	epitheliale Polypen (Adenome)	ca. 75% aller Polypen; bei 3% der Adenome ist bei Diagnosestellung eine Schleimhautinfiltration nachweisbar. echte Neoplasien aus epithelialem Schleimhautgewebe, die über Epitheldysplasien entarten können (Adenom-Karzinom-Sequenz, S. 625). Abhängig vom histologischen Aufbau werden unterschieden:	Korrelation mit Größe, Aufbau und Dysplasiegrad
		• tubuläre Adenome (45%): breitbasig oder gestielt, glatte Oberfläche, mikroskopisch drüsig-tubuläre Wucherungen der Kryptenschläuche	• < 1 cm: 1% • 1–2 cm: 5% • > 2 cm: 20%
		• tubulovillöse Adenome (45%): Mischformen mit zottiger Oberfläche, die aus tubulären Adenomen hervorgehen	abhängig von der Größe bis zu 30%
		• villöse Adenome (10%): häufig breitbasig aufsitzend mit zottiger Oberfläche, mikroskopisch ausgestülpte, fingerartige Zotten mit zystischer Erweiterung der Drüsen, evtl. exzessive Schleimbildung	abhängig von der Größe bis zu 40%
	nichtepitheliale Polypen	submuköse Polypen durch eine submuköse Gewebeansammlung mit Vorwölbung der Schleimhaut in das Lumen (z. B. Lipome, Fibrome, Hämangiome)	praktisch nie



Abb. 5.7 **Kolonpolyp.** [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

den. Die Auswahl des Polypektomieverfahrens hängt von der Größe und Konfiguration ab:

- Gestielte Adenome < 3 cm Durchmesser können während der Koloskopie mit einer Biopsiezange (< 5 mm) oder Schlinge (> 5 mm) abgetragen werden.
- Adenome > 3 cm oder breitsbasig aufsitzende Adenome werden primär chirurgisch entfernt (transanale endoskopische Mukosaresektion, chirurgische Exzision).
- Bei **FAP** ist eine **prophylaktische Kolektomie** mit Proktomukosektomie und ileoanaler Pouch-Anastomose zum Diagnosezeitpunkt (vor dem 20. Lebensjahr) indiziert.

MERKE Zeigt sich histologisch eine **hochgradige intraepitheliale Dysplasie** oder ein **Adenokarzinom**, wird **nachreseziert**.

Nachsorge: Bei nicht neoplastischen Polypen reicht eine **koloskopische Kontrolle** nach 5 Jahren. Wurde ein Adenom im Gesunden entfernt, sollte die erste Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren erfolgen (anschließend bei unauffälligem Befund alle 5 Jahre). Wurde das Adenom nicht sicher im Gesunden reseziert, sollte bereits nach 3 Monaten kontrolliert werden. Bei erblicher Polyposis müssen die Patienten und Familienangehörigen regelmäßig kontrolliert werden (bei Familienangehörigen von FAP-Patienten jährliche Koloskopie ab dem 10. Lebensjahr).

Bei 60% aller **FAP-Patienten** ist bei Diagnosestellung bereits ein Karzinom nachweisbar. Entscheidend für die Prophylaxe sind die Identifizierung betroffener Familienangehöriger (Augenhintergrundspiegelung!), regelmäßige Koloskopien ab dem 10. Lebensjahr und die prophylaktische Kolektomie.

5.7 Kolorektales Karzinom (KRK)

Epidemiologie: In Mitteleuropa erkranken jährlich etwa 30/100000 Einwohner an einem kolorektalen Karzinom. Damit ist es das zweithäufigste Malignom bei Männern und Frauen (Altersgipfel: 7. Lebensjahrzehnt). Männer sind etwas häufiger betroffen.

Tab. 5.7 Diagnosekriterien des Lynch-Syndroms

Kriterientyp	Kriterien
Amsterdam-II-Kriterien (alle Kriterien müssen erfüllt sein)	• ≥ 3 Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon, Rektum, Endometrium, Dünndarm, Magen, Ovar), wobei ≥ 1 von ihnen mit den anderen beiden erstgradig verwandt sein muss • Krebserkrankungem in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Generationen • ≥ 1 Krebserkrankung vor dem 50. Lebensjahr
Bethesda-Kriterien (mind. 1 Kriterium muss erfüllt sein)	**Beachte:** Diese Kriterien sind weniger spezifisch und deshalb klinisch nicht so weit verbreitet, erlauben aber auch in kleinen Familien eine Diagnose: • positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien • synchrone oder metachrone Tumoren des HNPCC-Spektrums • Patienten mit KRK oder erstgradig Verwandtem mit KRK und/oder HNPCC-assoziierten Tumoren (≥ 1 vor dem 45. Lebensjahr) und/oder kolorektalem Adenom (vor dem 40. Lebensjahr) • Kolon- oder Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr • Adenome vor dem 40. Lebensjahr

Ätiologie und Risikofaktoren: 95 % aller kolorektalen Karzinome entstehen aus Adenomen (Adenom-Karzinom-Sequenz s. u.). Zu den Risikofaktoren zählen:

- **Nahrungs- und Genussmittel:** Rauchen, Alkohol, fett- und fleischreiche und (umstritten) faserarme Ernährung, Übergewicht
- **genetische Faktoren:**
  - Bei positiver Familienanamnese beträgt das Karzinomrisiko ca. 10 % (ca. doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung).
  - erbliche polypöse Erkrankungen, z. B. FAP (**Tab. 5.5**)
  - Lynch-Syndrom mit autosomal-dominanter Vererbung (s. u.): Etwa 5 % aller KRK entstehen bei Patienten mit Lynch-Syndrom.
- **Risikoerkrankungen:** Kolonadenome (**Tab. 5.6**), Mamma-, Korpus- und Ovarialkarzinom, langjährige Pancolitis ulcerosa (etwa 20 % nach 15 Jahren), Morbus Crohn (seltener).

Lynch-Syndrom (hereditäres, nichtpolypöses Kolonkarzinom, HNPCC): Die Ursache sind autosomal-dominant vererbbare Mutationen in verschiedenen DNA-Reparaturgenen mit Auftreten typischer Mikrosatelliteninstabilitäten. Etwa 75 % der Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens ein KRK (medianes Erkrankungsalter: 45 Jahre). Zudem ist das Risiko für Karzinome von Endometrium (bis zu 60 %), Magen und Ovar (jeweils etwa 10 %) erhöht. Sind die in **Tab. 5.7** gezeigten Kriterien erfüllt, ist eine genetische Diagnostik indiziert.

PATHO

Klinische Pathologie: 95 % der KRK sind **Adenokarzinome**, die sich aus **Adenomen** (am häufigsten) oder aus **Epitheldysplasien** (z. B. Colitis ulcerosa) entwickeln. Zwischen dem Beginn der Adenomentstehung und der karzinomatösen Entartung liegen meist 10 Jahre. Für die Entwicklung vom Normalgewebe über das Adenom und die intraepitheliale Dysplasie bis hin zum Karzinom (**Adenom-Karzinom-Sequenz**, **Abb. 5.8**) sind mehrere, stufenweise genetische Veränderungen notwendig (Tumorprogressionsmodell nach Vogelstein):

- Mutation des Tumorsuppressorgens APC (→ veränderte Signalübertragung) → Adenome < 1 cm mit geringgradiger Dysplasie

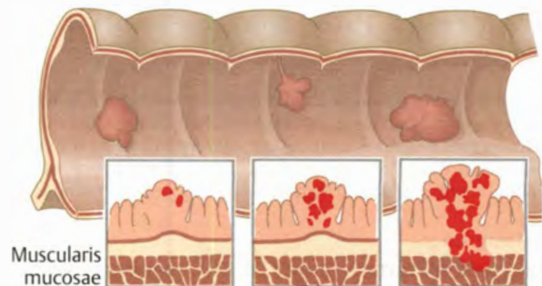


Abb. 5.8 **Adenom-Karzinom-Sequenz.** [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

- Mutation des Onkogens K-RAS → Wachstum der Adenome (1–2 cm) und Zunahme der Dysplasie (mittelgradige Dysplasie)
- Mutation oder Verlust des Tumorsuppressorgens DCC (→ Zelladhäsionsproteindefekt) → Wachstum der Adenome (> 2 cm) und Zunahme der Dysplasie (hochgradige Dysplasie)
- Mutation oder Verlust des Tumorsuppressorgens p53 → maligne Entartung (Karzinom).

80 % der Adenokarzinome sind **Low-grade-Karzinome** (G1, G2), mit histologisch tubulären, azinären, kribriformen oder papillären Strukturen. Abhängig von der Differenzierung kann Schleimsekretion nachweisbar sein. Zu den **High-grade-Karzinomen** (G3, G4) zählen das muzinöse Adenokarzinom (massive Schleimproduktion und -retention mit gallertig-glasiger Schnittfläche, sog. Gallertkarzinom), das Siegelringkarzinom (intrazelluläre Schleimanhäufung) und das undifferenzierte (anaplastische) Adenokarzinom. Die übrigen 5 % der KRK sind Plattenepithelkarzinome, Leiomyosarkome, maligne Karzinoide, maligne Melanome und intestinale Kaposi-Sarkome (bei AIDS).

Lokalisation:

- Rektum: ca. 60 %
- Sigma: ca. 20 %
- Colon transversum und descendens: ca. 10 %
- Colon ascendens und Zäkum: ca. 10 %.

Klinik: Kolorektale Karzinome sind lange **asymptomatisch**. Blut- und Schleimabgang, ungewollter Gewichts-

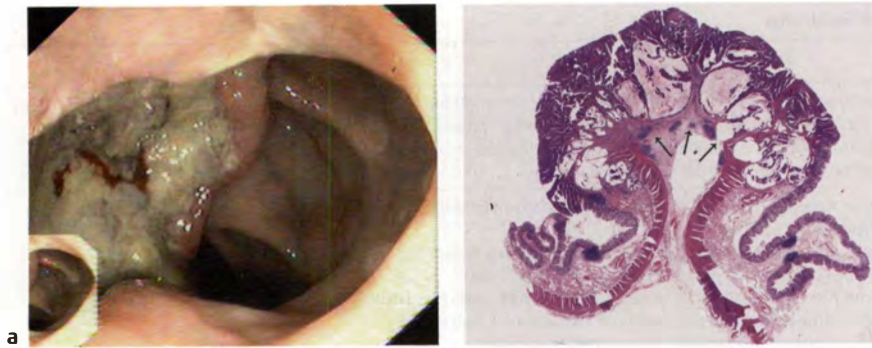


Abb. 5.9 **Kolonkarzinom. a** Koloskopischer Befund. **b** Histologie: Kolonkarzinom in einem tubulovillösen Adenom, das die Muscularis propria infiltriert (Pfeile). [a: aus Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010; b: aus Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

verlust, verändertes Stuhlverhalten, Schwäche, Anämie, tastbarer Tumor oder Ileus sind relativ späte Symptome. Manche Patienten klagen über zunehmende Kreuzschmerzen.

Karzinome im **linken Kolon** (v.a. Rektosigmoid) werden i.d.R. **früher symptomatisch** als Karzinome im übrigen Kolon: Da der Stuhl im linken Kolon bereits eingedickt und fest ist, kann er Engstellen wie einen stenosierenden Tumor nur schlecht passieren. Weiter aboral ist der Stuhl dünnflüssiger und kann Stenosen daher leichter überwinden.

Metastasierung:

Lymphogene Metastasierung: Das KRK metastasiert über die regionalen perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten in weiter entfernte Lymphknoten entlang der mesenterialen Gefäße. Beim Rektumkarzinom hängt die Lokalisation der lymphogenen Metastasierung von der Tumorlokalisation ab:

- oberes Rektumdrittel (> 8 cm ab ano): paraaortale Lymphknoten (günstigste Prognose)
- mittleres Rektumdrittel (4–8 cm ab ano): paraaortale Lymphknoten und Lymphknoten der Beckenwand
- unteres Rektumdrittel (< 4 cm ab ano): paraaortale Lymphknoten, Lymphknoten der Beckenwand und inguinale Lymphknoten (ungünstigste Prognose).

MERKE **Je tiefer** das Rektumkarzinom liegt, **umso schlechter** ist die Prognose.

Hämatogene Metastasierung:

- Kolonkarzinome und hochsitzende Rektumkarzinome: über die Pfortader v.a. in die **Leber**
- Karzinome des unteren Rektumdrittels: über die V. cava inf. direkt in die **Lunge**.

Diagnostik: Mit der **digitalen rektalen Untersuchung** können etwa 30 % der Rektumkarzinome ertastet werden. Ein **positiver Hämoccult-Test** kann ein erster Hinweis auf ein KRK sein. **Cave:** Ein negatives Testergebnis schließt ein Karzinom nicht sicher aus! Entscheidend für die Diagnosestellung ist die **Koloskopie** mit **Biopsieentnahme** (**Abb. 5.9**). Da KRK in ca. 5 % der Fälle multipel auftreten, muss auch bei einem bereits rektoskopisch gesicherten Rektumkarzinom immer eine komplette Koloskopie durchgeführt werden.

Ist eine komplette Koloskopie nicht möglich, kann der Darm mithilfe der CT- oder MRT-Kolonografie (**virtuelle Koloskopie**) untersucht werden. Der **Röntgen-Kolonkontrasteinlauf** dient der Dokumentation von Tumorausdehnung und -lokalisation, insbesondere bei endoskopisch nicht passierbaren Stenosen.

Tab. 5.8 Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach Dukes und UICC

UICC	Dukes	TNM	Definition
0		Tis N0 M0	Carcinoma in situ (Submukosa intakt)
IA	A	T 1 N0 M0	Tumor auf Mukosa und Submukosa begrenzt
IB		T 2 N0 M0	Tumor infiltriert Muscularis propria
IIA	B1	T 3-4 N0 M0	Tumor infiltriert alle Wandschichten und überschreitet die Darmwand
III	C	jedes T N1-2 M0	regionale Lymphknotenmetastasen
IV	D	jedes T/N M1	Fernmetastasen

Staging: Die regionale Tumoreindringtiefe und der Befall der regionalen Lymphknoten werden mit der **Endosonografie** bestimmt. Zum Staging gehören außerdem eine **Abdomensonografie** und eine **CT** (Lebermetastasen?) sowie eine **Röntgen-Thorax-Aufnahme** (Lungenmetastasen bei Rektumkarzinom?). Bei V.a. Infiltration von Blase, Uterus oder Ovarien ist eine Zystoskopie bzw. eine gynäkologische Ultraschalluntersuchung indiziert.

Zur Verlaufs- und Therapiekontrolle eignen sich die **Tumormarker** CEA und (fakultativ) CA 19-9. Sensitiver als CEA ist der Nachweis der mRNA des tumorassoziierten Antigens HL-6.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 5.8** und **Tab. 5.1**.

Differenzialdiagnosen: Gutartige kolorektale Tumoren (Adenome, Polypen), **entzündliche Darmerkrankungen** (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Divertikulose), Reizdarmsyndrom, Hämorrhoiden.

Therapie und Prognose:

Chirurgische Therapie: Eine kurative Therapie ist nur durch eine **radikale Tumorresektion** möglich und sollte bis zum **Stadium III** (Dukes C) versucht werden. Die tumortragenden Darmabschnitte werden laparoskopisch oder offen in **No-touch-Technik** entfernt (Ligatur der zu-

Tab. 5.9 Stadiengerechte Therapie und Prognose des kolorektalen Karzinoms

Dukes	UICC	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	5-Jahres-Überlebensrate
A	I	• kurative En-bloc-Resektion	• kurative En-bloc-Resektion	>90 %
B	II		• neoadjuvante Radio-Chemotherapie (→ Downstaging) • Versuch einer kurativen En-bloc-Resektion • adjuvante Chemotherapie (5-FU)	70–85 %
C	III	• Versuch einer kurativen En-bloc-Resektion • adjuvante Chemotherapie (Oxaliplatin + 5-FU/Folinsäure)		30–60 %
D	IV	• isolierte Lungen- und Lebermetastasen: Resektion • Polychemotherapie (5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin oder Irintecan) und monoklonale Antikörper gegen VEGF oder EGF (Cetuximab oder Bevacizumab)		0–5 %

Tab. 5.10 Koloskopien bei Risikogruppen

Risikogruppe	Koloskopien
FAP	• ab dem 10. Lebensjahr jährliche Koloskopien
Lynch-Syndrom	• ab dem 25. Lebensjahr alle 5 Jahre Koloskopien
kolorektale Adenome	• nach kompletter Abtragung im Gesunden (Darm vollständig untersucht und gut beurteilbar): 1. Kontrolle nach 3 Jahren, danach bei unauffälligem Befund im 5-Jahres-Intervall • nach unvollständiger Abtragung oder inkompletter Koloskopie: 1. Kontrolle nach 3 Monaten, 2. und 3. Kontrolle nach 1 und 3 Jahren, danach bei unauffälligem Befund im 5-Jahres-Intervall
Pancolitis ulcerosa	• ab dem 8. Jahr nach Erkrankungsbeginn jährliche Koloskopie
KRK oder kolorektale Adenome in der Verwandtschaft	• 1. Koloskopie mit 40 Jahren (mit 30 Jahren, wenn KRK-Patient < 45 Jahre)

und abführenden Gefäße), um eine Tumorzellverschleppung zu vermeiden. Das zugehörige **Mesenterium** und das **regionale Lymphabflussgebiet** sollten ebenfalls reseziert werden.

- **Kolonkarzinom:** Die onkologische Kolonresektion erfolgt je nach Tumorlokalisation als rechts- oder linksseitige Hemikolektomie, Transversum- oder Sigmaresektion (s. Chirurgie S. B 127).
- **Rektumkarzinom:** Abhängig von der Lokalisation wird eine sphinktererhaltende Operation (anteriore Rektumresektion mit totaler Mesorektumexstirpation) oder eine abdominoperineale Rektumexstirpation mit Anlage eines Anus praeter durchgeführt (s. Chirurgie S. B128). Bei Low-grade-T1-Tumoren ohne Lymphgefäßinvasion ist eine lokale transanale endoskopische Mukosaresektion möglich (s. Chirurgie S. B 129).

MERKE **Isolierte Leber- und Lungenmetastasen** können **kurativ** entfernt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 40 %.

Neoadjuvante Therapie: Eine präoperative Radio-Chemotherapie (5-FU) wird beim **Rektumkarzinom** im **Stadium II** und **III** (Dukes B und C) empfohlen, da sie das Lokalrezidivrisiko senkt, die 5-Jahres-Überlebensrate erhöht und eine sphinktererhaltende, kurative R0-Resektion ermöglicht. Bei Kolonkarzinomen werden neoadjuvante Therapieverfahren nur selten eingesetzt.

Adjuvante Therapie:

- **Kolonkarzinom:** Die postoperative, 6-monatige Gabe von 5-FU/Folinsäure (evtl. kombiniert mit Oxaliplatin oder Irinotecan) verbessert das Langzeitüberleben im **Stadium III (Dukes C)**.
- **Rektumkarzinom:** Eine postoperative Radio-Chemotherapie (5-FU) ist in den **Stadien II** und **III** (**Dukes B** und **C**) indiziert. Gemeinsam mit der neoadjuvanten Radio-Chemotherapie (s. o.) senkt sie die Lokalrezidivrate um 50 % und erhöht das 5-Jahres-Überleben um 10 %.

Palliative Therapie: Bei **fortschreitender Darmstenosierung** können Umgehungsanastomosen oder ein Anus praeter angelegt werden. Bei Kolonkarzinomen kommen auch endoskopische Therapieverfahren (Kryo-, Lasertherapie, Operation) infrage.

Bei **Metastasen** kann eine palliative Chemotherapie mit 5-FU, bei unzureichendem Effekt auch in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan durchgeführt werden. So ist eine durchschnittliche Lebensverlängerung > 20 Monate erreichbar.

Prognose und Nachsorge: Tab. 5.9 gibt eine Übersicht über die stadiengerechten Therapiestrategien und die Prognose des KRK. Da **lokoregionale Tumorezidive** relativ **häufig** sind, ist insbesondere ab dem Stadium II in den ersten 2 Jahren eine **engmaschige Nachsorge** indiziert (alle 6 Monate klinische Untersuchung, Bestimmung des Tumormarkers CEA, Abdomensonografie und Rektumbiopsie bei Rektumkarzinom).

Prophylaxe: Risikofaktoren (s. o.) sollten gemieden werden. Außerdem ist eine regelmäßige körperliche Betätigung im aeroben Bereich empfehlenswert. Zur Früherkennung dienen **Vorsorgeuntersuchungen** (s. Prävention S. C 738). Bei erhöhtem Risiko oder auffälligem Be-

fund sollte entsprechend öfter bzw. früher koloskopiert werden (Sekundärprävention **Tab. 5.10**).

5.8 Analkanal- und Analrandkarzinom

DEFINITION
- **Analkanalkarzinome** liegen zwischen der Linea anorectalis und der Linea anocutanea und gehen meist vom Plattenepithel aus.
- **Analrandkarzinome** liegen unterhalb der Linea anocutanea und zählen zu den Hauttumoren.

Häufige **Symptome** sind Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Schmerzen, Nässen, Kontinenzstörungen und Blutungen. **Lymphogen metastasieren** die Karzinome in die perirektalen, iliakalen und inguinalen Lymphknoten, **hämatogen** in Leber, Niere und Knochen und per continuitatem in Analsphinkter, Blase, Urethra, Vagina und Prostata. Die **Diagnose** wird durch Inspektion, rektal-digitale Untersuchung und eine Prokto- bzw. Rektoskopie mit Probenentnahme und anschließender histologischer Untersuchung gestellt. Für die stadienabhängige **Therapie** s. Chirurgie S. B 136.

6 Tumoren von Leber und Gallensystem

6.1 Gutartige Lebertumoren

6.1.1 Leberhämangiom

Dieser angeborene Gefäßtumor ist der **häufigste benigne Lebertumor** und tritt v. a. bei **Frauen** im mittleren Lebensalter auf (w:m = 5:1). Ätiologisch wird ein Einfluss von Sexualhormonen vermutet, da das Hämangion **hormonabhängig wächst** (Größenzunahme unter Östrogen- bzw. Progesterontherapie sowie in Schwangerschaft und Pubertät).

Hämangiome treten solitär oder multipel auf (häufig subkapsulär), ihr Durchmesser beträgt i. A. < 4 cm, meist sind sie asymptomatische sonografische **Zufallsbefunde**. Sehr große Hämangiome (> 10 cm) können durch Verdrängungserscheinungen Symptome auslösen. **Komplikationen** durch Spontanruptur und Blutungen sind selten. Hämangiome **entarten nicht**. Eine **Therapie** (Embolisation oder Resektion) ist nur bei Blutungen indiziert.

RADIO

Sonografisch imponiert das Hämangiom als scharf begrenzter, echoreicher Rundherd mit homogener Binnenstruktur und dorsaler Schallverstärkung. In der Kontrastmittelsonografie und in der Angio-CT zeigt sich ein charakteristisches **Irisblendenphänomen** (Kontrastmittelenhancement von peripher nach zentral, **Abb. 6.1**). Mit zunehmender Größe wird die Binnenstruktur komplexer und die sonografische Abgrenzung gegenüber anderen Leberaffektionen schwieriger. In diesen Fällen ist die **MRT** mit leberspezifischen Kontrastmitteln und dynamischen Sequenzen das Verfahren der Wahl.

PATHO

Nur zentral gelegene Hämangiome sollten **biopsiert** werden, da die Blutungsgefahr bei oberflächlichen Tumoren groß ist. **Makroskopisch** imponiert der Tumor weinrot mit weicher, schwammiger Konsistenz. **Histologisch** zeigt sich das typische Bild eines kavernösen Hämangioms (S. 583).

6.1.2 Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)

Diese benigne, **hamartöse Wucherung** enthält alle Zellen des Lebergewebes, ist nach der zweithäufigste benigne Lebertumor und tritt überwiegend bei **Frauen** (70–90 %) im mittleren Lebensalter auf. Die genaue Ursache ist unbekannt. Auch die FNH zeigt – ähnlich wie das Hämangiom – ein **hormonabhängiges Wachstum** mit Größenzunahme unter Kontrazeptivaeinnahme (Regression nach dem Absetzen), in Schwangerschaft und Pubertät. Die FNH tritt meist solitär mit einem Durchmesser < 5 cm auf. Die Patineten sind i. d. R. **asymptomatisch**, manchmal klagen sie über unspezifische abdominelle Beschwerden. Die FNH **entartet nicht** maligne.

RADIO

Meistens wird die FNH zufällig im Rahmen einer **Routinesonografie** entdeckt. Hier imponiert sie als rundliche, glatt begrenzte, grob strukturierte Struktur (ähnlich einer Leberzirrhose), die geringfügig echoärmer ist als das umgebende Lebergewebe und eine dorsale Schallabschwächung zeigt. Die in der Angiografie typische Radspeichenstruktur (s. u.) ist sonografisch nur selten erkennbar. Im

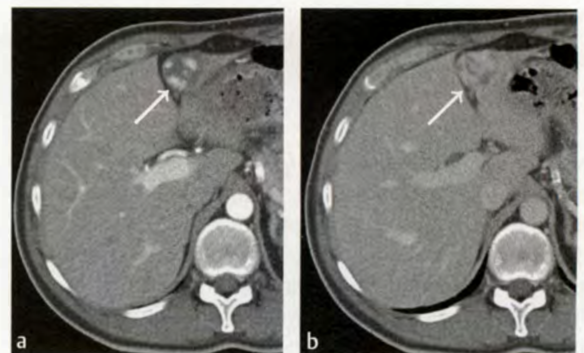


Abb. 6.1 **Irisblendenphänomen bei Leberhämangiom.** **a** Periphere noduläre Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase. **b** Zentripetale KM-Anreicherung (auch der zentralen Anteile) in der venösen Phase. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

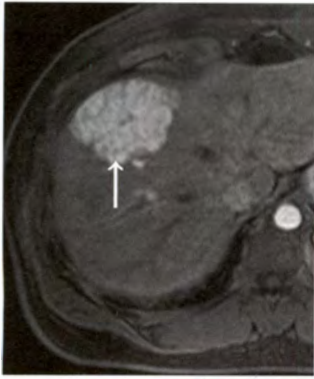


Abb. 6.2 **Fokale noduläre Hyperplasie in der MRT.** In der arteriellen Phase reichert die FNH stark Kontrastmittel an, wobei der zentrale Bereich ausgespart bleibt. Eine radiäre Zeichnung ist sichtbar (Radspeichenphänomen). Ursache sind von zentral nach peripher ziehende Bindegewebssepten und darin verlaufende Gefäße. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

PATHO

Farbdoppler sind radiäre Gefäße nachweisbar. In der **Angio-CT** zeigt sich typischerweise eine iso- bis hypodense Raumforderung mit rascher Kontrastmittelanreicherung über das zentrale Gefäß (Radspeichenphänomen **Abb. 6.2**). Während des Zu- und Abstroms ist eine zentrale, sternförmige Narbenfigur zu erkennen.

Bei diagnostischer Unsicherheit sollte biopsiert werden. **Histologisch** zeigt sich eine „fokale Leberzirrhose" mit zentraler, sternförmiger Narbe, von der Bindegewebssepten in die Peripherie ziehen („Radspeichenstruktur"). Im Zentrum befinden sich zahlreiche mittelgroße Gefäße (Hypervaskularisation). Der Glykogen- und Fettgehalt der Leberzellen ist deutlich erhöht.

Die **oralen Kontrazeptiva** sollten **abgesetzt werden**, eine Resektion ist nur bei Symptomen oder Größenzunahme indiziert.

6.1.3 Leberadenom

Synonym: hepatozelluläres Adenom

Das Leberadenom ist **selten**. Über 90% d.F. werden bei Frauen unter der Einnahme von **Kontrazeptiva** beobachtet. Bei Männern besteht eine Assoziation mit Androgen- und Anabolikaeinnahme, bei Kindern mit Glykogenspeicherkrankheiten. Leberadenome treten häufig **solitär** auf und können einen Durchmesser > 10 cm erreichen. Viele Patienten klagen über unspezifische **Oberbauchbeschwerden**, eine Infarzierung (→ akuter Abdominalschmerz) oder Ruptur (→ massive, lebensbedrohliche Blutung) sind selten. Im Langzeitverlauf entarten etwa 10% der Adenome zum **Leberzellkarzinom**.

RADIO

Sonografisch zeigt sich eine echogleiche oder -arme runde, scharf begrenzte Struktur mit inhomogener Binnenstruktur, echoarmem Randsaum und dorsaler Schallabschwächung. In der **CT** imponiert das Adenom als iso- bis hypodense Raumforderung. Die **Leberenzyme** können erhöht sein.

PATHO

Da die Abgrenzung zum Leberzellkarzinom in der Bildgebung häufig schwierig ist, ist eine Biopsie mit **Histologie** sinnvoll. Typisch sind mehrlagige Trabekel (Normalbefund: einschichtige Trabekel) aus nicht lobulär angeordneten Hepatozyten, die strukturell normalen Leberzellen sehr ähnlich sind. Die Hepatozyten erscheinen aufgrund ihres glykogenreichen Zytoplasmas sehr hell. Typisch ist das Fehlen von Zentralvenen und Gallengängen.

Makroskopisch ist das Adenom gelb-braun, glatt berandet und von einer bindegewebigen Pseudokapsel umgeben, die durch Kompression des umgebenden Lebergewebes entsteht. Regressive Veränderungen wie Nekrosen und zentrale Einblutungen sind häufig.

Die **oralen Kontrazeptiva** sollten **abgesetzt** werden. Eine Resektion ist nur bei Komplikationen und Größenzunahme indiziert.

6.1.4 Seltene benigne Lebertumoren

Tab. 6.1 Seltene benigne Lebertumoren

	Gallengangsadenom	Zystadenom
Epidemiologie	v. a. im mittleren Lebensalter	v. a. bei Frauen um das 50. Lebensjahr
Klinik	Durchmesser meist < 1 cm, solitäres Auftreten, praktisch immer asymptomatisch; bei Durchmesser > 1 cm signifikantes Entartungsrisiko	Durchmesser > 30 cm möglich, Neigung zur malignen Entartung
Histologie	zahlreiche englumige, mit regelrechtem kubischem Zylinderepithel ausgekleidete Gallengänge (DD Cholangiokarzinom: kein Pleomorphismus)	mit kubischem Zylinderepithel ausgekleidete und mit schleimiger, gelb-brauner Flüssigkeit gefüllte Zysten
Therapie	Resektion bei Durchmesser > 1 cm wegen Entartungstendenz	Resektion wegen Entartungstendenz

6.2 Bösartige Lebertumoren

6.2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Synonym: primäres Leberzellkarzinom

Epidemiologie: In Mitteleuropa erkranken ca. 3–5/100000 Einwohner/Jahr an einem HCC, Tendenz steigend. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt. In Afrika und Asien ist das HCC wegen der hohen Prävalenz der chronischen Hepatitis B und C weitaus häufiger (Inzidenz: 150/100000) und mit einem Anteil von 20–30% das häufigste Malignom.

Ätiologie und Risikofaktoren: 80% der HCC entwickeln sich bei vorbestehender **Leberzirrhose** (jeder Genese!). Pro Jahr erkranken etwa 5% aller Patienten mit Leberzirrhose an einem HCC. Das Risiko ist am höchsten bei Leberzirrhose aufgrund einer Hämochromatose oder einer chronischen Hepatitis B oder C. **Weitere Risikofaktoren** sind die Aufnahme von Nitrosaminen oder Aflatoxin B, die Schistosominiasis, der angeborene α_1-Antitrypsinmangel und das früher häufig verwendete Röntgenkon-

trastmittel Thorotrast. Diskutiert wird eine Induktion des HCC durch die langjährige Einnahme von Androgen- oder Östrogenpräparaten.

MERKE 50 % der HCC sind auf eine chronische **Hepatitis B**, 25 % auf eine chronische **Hepatitis C** zurückzuführen.

PATHO

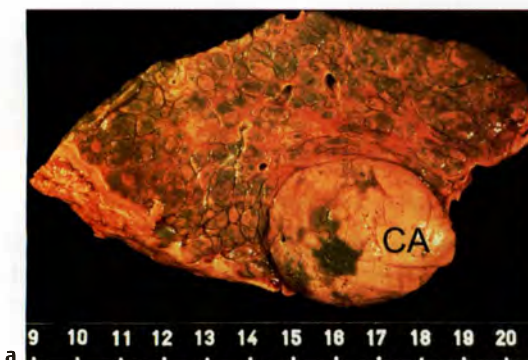
Klinische Pathologie: Das HCC ist eine **epitheliale Neoplasie** der Hepatozyten. Seiner Manifestation gehen meist eine klein- oder großzellige Leberzelldysplasie und die Entwicklung dysplastischer Knoten (Präkanzerose) voraus. Abhängig vom makroskopischen Wachstumsverhalten werden der **massive** (solitärer großer Tumorknoten, **Abb. 6.3** a), der **multinodulär-multizentrische** (multiple Tumorknoten) und der **diffuse Typ** (diffuse Infiltration der Leber) unterschieden. **Histologisch** zeigen sich häufig in mehrlagigen Trabekeln angeordnete, polygonale, vergrößerte Tumorzellen mit heterochromatischen Zellkernen, schollig-basophilem Zytoplasma und verschiedenen Zytoplasmaeinschlüssen (z. B. Mallory-Körper). Hochdifferenzierte Tumoren können Galle produzieren (→ Gallenthromben). Nach dem **histopathologischen Wachstumsmuster** werden die in **Tab. 6.2** gezeigten Typen unterschieden.

Zytologisch werden ein Verfettungs- (fein-/grobtropfige Verfettung), ein Klarzell- (Glykogenspeicherung im Zytoplasma) und ein vielkerniger Riesenzelltyp (undifferenziertes HCC) unterschieden.

Klinik: Das HCC verläuft lange asymptomatisch bzw. wird die Symptomatik von der meist vorbestehenden Leberzirrhose überdeckt. Mögliche **Spätsymptome** sind Druckschmerz im rechten Oberbauch, tastbarer Tumor, Gewichtsabnahme und Zeichen der dekompensierten Leberzirrhose (Ikterus, Pruritus, Aszites, Leberhautzeichen; s. Verdauungssystem S. 258). **Paraneoplastische Symptome** wie Fieber, Polyglobulie, Hyperkalzämie, -triglyzeridämie

Tab. 6.2 Histopathologische Typen des HCC

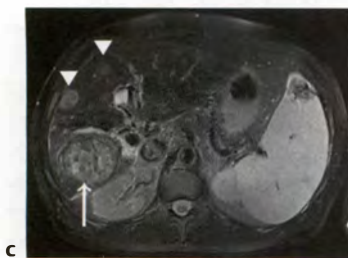
Typ	Charakteristika
trabekulär-sinusoidaler Typ	• häufigster Typ • hochdifferenzierte Tumoren (meist GI–II) • hochdifferenzierte Zellstränge aus hepatozytenähnlichen Tumorzellen, dazwischen weite, mit Endothelzellen ausgekleidete Bluträume
pseudoglandulärer Typ	• häufig gleichzeitig mit trabekulär-sinusoidalem Typ • hochdifferenzierte Tumoren, die drüsenartige Strukturen bilden • differenzialdiagnostisch häufig schwierig vom cholangiozellulären Karzinom (S. 633) abzugrenzen
solider Typ	• selten • undifferenzierte Tumoren mit Verlust des trabekulären Gewebemusters und polymorphen Tumorzellen
szirrhöser (spindelzelliger) Typ	• mäßig differenzierte Tumorstränge, dazwischen zellarmes, fibröses, hyalinisiertes Gewebe • häufig nach Radio- oder Chemotherapie
fibrolamellärer Typ	• nicht mit Leberzirrhose assoziiert, v. a. bei jüngeren Patienten • große, in soliden Formationen oder Trabekeln angeordnete Tumorzellen mit großen Kernen und eosinophilem Zytoplasma; bindegewebige Septen zwischen den Tumorzellen, von einer Kapsel umgebener Tumor (→ daher häufig resezierbar, prognostisch günstig)
sklerosierender Typ	• zentral betonte Sklerosierung • vermutlich Sonderform des cholangiozellulären Karzinoms



a



b



c

Abb. 6.3 Hepatozelluläres Karzinom. a Makroskopischer Aspekt eines HCC in einer großknotigen Leberzirrhose (CA). **b** Sonografie. **c** MRT (T2-Wichtung): Tumor im rechten Leberlappen mit zentraler Nekrose (Pfeil) und Satellitenherden (Pfeilspitze). [a: aus Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010; b: aus Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009; c: aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

und -cholesterinämie sind häufig. Die meisten Patienten sterben rasch an den Folgen der Tumorkachexie, eines Leberversagens oder einer Ösophagus- bzw. Fundusvarizenblutung.

Metastasierung: Lymphogen metastasiert das HCC in die Lymphknoten des Lig. hepatoduodenale und kann dann ein Courvoisier-Zeichen (s. Verdauungssystem S. 270) auslösen. **Hämatogene** Metastasen siedeln sich in anderen Bereichen der Leber sowie in Lunge, Gehirn und Knochen ab.

MERKE Etwa ¼ der Patienten leidet zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einer **Pfortaderthrombose** oder zeigt eine **Infiltration von Lebervenen und V. cava inferior**.

Diagnostik: Anamnestisch ist der Hinweis auf eine Leberzirrhose entscheidend. Bei ca. 50% der Patienten ist das **α_1-Fetoprotein** im Serum erhöht (AFP, Normwert < 15 µg/l). Beweisend für ein HCC sind Werte > 200–300 ng/ml. Neben einem großen Blutbild und den Entzündungswerten sollten alle **Leberfunktionsparameter** bestimmt werden (Gerinnung, Leberenzyme, Albumin, Bilirubin).

Andere Ursachen für eine **AFP-Erhöhung** sind Schwangerschaft, nichtseminomatöse Hodentumoren, gastrointestinale Tumoren, Bronchialkarzinome und chronische Hepatitiden.

RADIO

Mit der **Oberbauchsonografie**, der **Farbduplex-** und der **Kontrastmittelsonografie** lässt sich das HCC häufig von gutartigen Raumforderungen abgrenzen: Typisch sind solitäre oder multiple, echoarme, -gleiche oder -reiche Strukturen, die häufig schlecht vom umgrenzenden Lebergewebe abgrenzenbar sind (häufig kein Randsaum, **Abb. 6.3 a**). Die umgebende Leber ist in meistens zirrhotisch verändert (DD: Metastasen in intakter Leber). Häufig sind regressive Veränderungen (z. B. Einblutungen, Verkalkungen) und eine dorsale Schallabschwächung nachweisbar. Zur Diagnosesicherung dient eine **MRT** (**Abb. 6.3 b**) oder **CT**.

MERKE Die Sonografie- oder CT-gesteuerte Feinnadelbiopsie karzinomverdächtiger Areale wird bei kurativ operablem Befund kontrovers diskutiert: Wegen der relativ großen Gefahr von Impfmetastasen kann eine **Operation auch ohne histologische Diagnosesicherung** durchgeführt werden.

Staging: Röntgen oder CT des Thorax, Skelettszintigrafie, CCT.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 6.3**.

Therapie: Die einzige kurative Option ist die operative **Tumorresektion**. Indikationen sind:

- solitäre Tumorherde < 5 cm
- ≤3 Tumorherde mit einem Durchmesser < 3 cm
- Leberzirrhose im Stadium Child-A oder -B (s. Verdauungssystem S. 259).

Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors ist eine Leberteilresektion oder (in Einzelfällen) eine totale Hepatektomie mit anschließender Lebertransplantation indiziert (s. Chirurgie S. B 139). Bei multilokulären oder diffus wachsenden Tumoren ohne Fernmetastasen oder Gefäßinvasion ist die **Lebertransplantation** eine Alternative mit guter Langzeitprognose. **Kleinere, inoperable Tumoren** können durch **lokal ablative Therapieverfahren** wie Radiofrequenzablation, perkutane Ethanolinjektion oder die transarterielle Chemoembolisation verkleinert bzw. fraglich kurativ behandelt werden.

Die systemische Gabe von **Multi-Tyrosinkinaseinhibitoren** (z. B. Sunitinib, Sorafenib) kann das Überleben verlängern. Die palliative konventionelle Chemotherapie besitzt keine lebensverlängernde Wirkung.

PHARMA

Prognose und Prophylaxe: Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 4–12 Monaten. Prophylaktisch sind entscheidend:

- Schutz vor Hepatitis B und C (z. B. Hepatitis-B-Impfung, Safer Sex)
- regelmäßige Kontrolluntersuchungen und rechtzeitige Therapie bei Hepatitis B bzw. C und Hämochromatose.

MERKE Da Frühsymptome fehlen, sind bei **Risikopatienten** (Leberzirrhose, chronisch-aktive Hepatitis) **halbjährliche Kontrolluntersuchungen** (Sonografie und AFP-Bestimmung) indiziert.

Tab. 6.3 TNM-Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms

Stadium	Ausbreitung
T1	solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren mit Durchmesser < 5 cm
T3	multiple Tumoren mit Durchmesser > 5 cm oder Tumor mit Befall eines größeren Astes der Pfortader oder der Vv. hepaticae
T4	solitärer Tumor oder multiple Tumoren mit Invasion von Nachbarorganen (Ausnahme: Gallenblase) oder Perforation des viszeralen Peritoneums
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

6.2.2 Angiosarkom der Leber

Dieser **seltene**, maligner, häufig multizentrische, mesenchymale Tumor besteht aus **Blutgefäßschlingen** mit **atypischem Endothel**. Bekannte Risikofaktoren sind die Exposition gegenüber Vinylchlorid, Arsen oder Thorotrast. Der Altersgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt. Männer sind häufiger betroffen. Häufig klagen die Patienten über **Schmerzen** im rechten Oberbauch und allgemeine Tumorzeichen. **Therapie** der Wahl ist die Tumorresektion oder eine Lebertransplantation. Die **Prognose** ist **schlecht**: Ohne kurative Therapie versterben die Patienten meist innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnosestellung.

6.2.3 Hepatoblastom

Siehe Pädiatrie S. B587.

6.2.4 Lebermetastasen

Metastasen sind die **häufigsten malignen Lebertumoren** (ca. 20-mal so häufig wie das primäre Leberzellkarzinom). Sie treten oft multipel auf und gehen am häufigsten von **Primärtumoren** im **Gastrointestinaltrakt** (v. a. kolorektales, Magen- und Pankreaskarzinom) aus. Über den Systemkreislauf metastasieren v. a. Bronchial- und Mammakarzinome sowie maligne Melanome in die Leber. Die Patienten sind häufig **asymptomatisch**. Treten Symptome auf, ähneln sie denjenigen des hepatozellulären Karzinoms (S. 629).

RADIO

In der **Sonografie** imponieren Lebermetastasen als runde bis polyzyklische, echodichte bis -arme Herde mit inhomogener Binnenstruktur und echoarmem Randsaum. Sie sind gut vom umgebenden Leberparenchym abgrenzbar.

Die **Therapie** richtet sich nach Art und Stadium der Grunderkrankung. **Solitäre Lebermetastasen** bei sanierbarem Primärtumor und Ausschluss weiterer Organmetastasen (Ausnahme: vereinzelte, resezierbare Lungenmetastasen) können unter kurativen Gesichtspunkten **reseziert** werden (Segmentresektion, z. B. Metastasen bei Kolon- oder Bronchialkarzinom). **Multiple Lebermetastasen** werden **palliativ** mit einer systemischen Chemotherapie oder lokal ablativen Verfahren (S. 631) behandelt. Die Prognose ist v. a. abhängig vom Primärtumor.

6.3 Gallenblasenkarzinom

Epidemiologie: Das Gallenblasenkarzinom ist selten (Inzidenz: ca. 2–3/100000 Einwohner/Jahr). Frauen erkranken deutlich häufiger (w:m = 4:1). Der Altersgipfel liegt jenseits des 70. Lebensjahres.

Risikofaktoren: Als Risikofaktoren gelten die **Cholelithiasis** und die **chronische Cholezystitis** (v. a. Porzellangallenblase) – bei 95 % der Patienten sind zeitgleich Gallensteine nachweisbar. Zudem wurde ein gehäuftes Auftreten bei Salmonellen-Dauerausscheidern und in größeren Gallenblasenpolypen beobachtet.

PATHO

Klinische Pathologie und Pathogenese: In 90 % d. F. handelt es sich um papilläre oder tubuläre **Adenokarzinome** unterschiedlichen Differenzierungsgrads. Ähnlich wie beim kolorektalen Karzinom folgt die Entstehung der **Adenom-Dysplasie-Karzinom-Sequenz** mit einer Akkumulation genetischer Mutationen (z. B. im Tumorsuppressorgen p53 und im RAS-Onkogen). Adenokarzinome können diffus-infiltrierend, polypoid-exophytisch oder knotig wachsen. Typisch sind eine Infiltration der Leber und des Lig. hepatoduodenale sowie ein „Einziehen" der Gallenblase in die Leber. Plattenepithelkarzinome oder adenosquamöse Karzinome der Gallenblase sind deutlich seltener.

Klinik: **Symptome** treten meist erst relativ **spät** auf. B-Symptomatik, Anämie, tastbarer Tumor oder Verschlussikterus weisen auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hin. Ummauert der Tumor den Gallengang, kann sich ein **Courvoisier-Zeichen** mit schmerzloser Gallenblasenvergrößerung und Ikterus entwickeln.

Metastasierung: Gallenblasenkarzinome metastasieren **frühzeitig lymphogen** in die Leberpforte (bei Diagnosestellung meist bereits Lymphknotenmetastasen) und infiltrieren **per continuitatem** das umgebende Lebergewebe und Nachbarstrukturen. **Hämatogene Metastasen** siedeln sich über die Pfortader in der Leber und anschließend über den Systemkreislauf in Lunge, Knochen, Niere, Nebenniere, Haut und Ovarien ab.

RADIO

Diagnostik: Bei der **körperlichen Untersuchung** lässt sich häufig ein derber Tumor im rechten Oberbauch palpieren. Die **Cholestaseparameter** sind meist erhöht. Die Diagnose wird mithilfe bildgebender Verfahren und histologisch gestellt. **Sonografisch** erkennt man eine irreguläre, echoarme Struktur, die das Gallenblasenbett infiltriert, und eine Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge. Die Gallenblasenwand ist verdickt, die Gallenblase häufig unregelmäßig verformt; im Lumen sind häufig Steine nachweisbar (**Abb. 6.4**). Ergänzend sollten eine **ERC** (alternativ: perkutane transhepatische Cholangiografie), eine **Endosonografie** und eine **CT** durchgeführt werden. Die Tumorausdehnung kann am besten mithilfe der **MRC** beurteilt werden.

> MERKE In einer durch chronische Entzündungen verdickten und mit Steinen gefüllten Gallenblase kann ein **Karzinom leicht übersehen** werden.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 6.4**.

Differenzialdiagnosen: Die Abgrenzung gegenüber chronisch-entzündlichen Veränderungen und Gallenblasenpolypen ist oft schwierig.

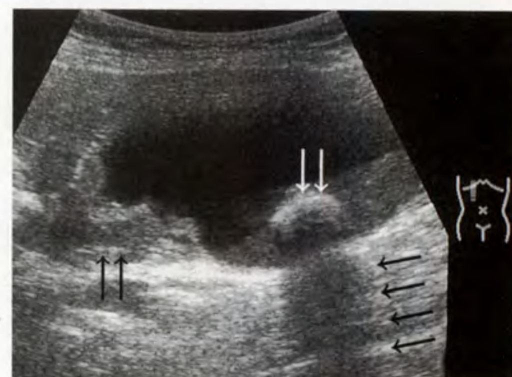


Abb. 6.4 **Gallenblasenkarzinom.** Neben dem Tumor (schwarzer Doppelpfeil), der auf das Lebergewebe übergreift, erkennt man einen Gallenblasenstein (weißer Doppelpfeil) mit Schallschatten (schwarze Pfeile). [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

Tab. 6.4 Stadieneinteilung des Gallenblasenkarzinoms

Stadium	Ausdehnung
T 1	Tumor auf Gallenblasenwand begrenzt • T 1a: Infiltration der Gallenblasenschleimhaut • T 1b: Infiltaration der Gallenblasenmuskulatur
T 2	Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegwebe (aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa oder auf Lebergewebe)
T 3	Tumor hat Serosa durchbrochen und infiltriert die Leber und/oder ein Nachbarorgan/eine Nachbarstruktur (Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, extrahepatische Gallenwege, Omentum)
T 4	Tumor infiltriert V. portae, A. hepatica oder ≥ 2 Nachbar-organe/-strukturen
N1	Befall regionaler Lymphknoten entlang des Ductus cysticus bzw. choledochus oder im Ligamentum hepatoduodenale
N2	Befall der Lymphknoten des Pankreaskopfes oder der periduodenalen, periportalen oder zöliakalen Lymphknoten
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Gallenblasenpolypen sind gutartige Tumoren der Gallenblasenwand. Sie werden meist zufällig im Rahmen einer Oberbauchsonografie entdeckt und sollten wegen der Entartungsgefahr bei einer Größe > 1 cm oder Größenzunahme entfernt werden.

Differenzialdiagnostisch kommen alle Ursachen einer extrahepatischen Cholestase in Betracht (s. Verdauungssystem S. 245), z. B. **Mirizzi-Syndrom**, Pankreaskopf- oder Gallengangskarzinom, Pankreaspseudozysten, benigne oder maligne Papillenstenose und Gallengangssteine.

Therapie: Gallenblasenkarzinome sind bei Diagnose häufig bereits **inoperabel**. Eine **Cholezystektomie** ist nur bei **Carcinoma in situ** oder im Stadium **T 1 N0 M0** ausreichend. Bei fortgeschrittenen lokoregionalen Stadien muss erwogen werden, ob eine ausgedehntere Operation unter kurativer Zielsetzung möglich ist und ob sich die Erfolgschancen durch eine neoadjuvante Chemo- und/oder Strahlentherapie verbessern lassen. Näheres s. Chirurgie S. B 147. Ist der Tumor inoperabel, können **Galleabflussstörungen palliativ** durch Einlage eines Stents, eine photodynamische Therapie, die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (s. Chirurgie S. B 146) oder eine perkutane transhepatische Drainage behoben werden. Eine palliative Chemo- oder Strahlentherapie bringt keine wesentlichen Vorteile.

Prognose: Die Prognose ist **schlecht**, da der Tumor meist in einem weit fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird. Ohne R0-Resektion überleben die meisten Patienten nur wenige Monate nach Diagnosestellung.

6.4 Gallengangkarzinom und Klatskin-Tumor

Synonyme:
- **Gallengangkarzinom:** cholangiozelluläres (CCC), Cholangio- oder hepatobiliäres Karzinom
- **Klatskin-Tumor:** Bifurkationskarzinom, Karzinom der Hepatikusgabel

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt etwa 2–3/100000 Einwohner/Jahr. Die meisten Erkrankungen treten im 6. Lebensjahrzehnt auf.

Einteilung:
- **intrahepatische** Cholangiokarzinome
- **extrahepatische** Cholangiokarzinome mit Klatskin-Tumoren am Zusammenfluss von linkem und rechtem Ductus hepaticus.

Ätiologie: Prädisponierende Faktoren sind die **primär sklerosierende Cholangitis** (häufig bei Colitis ulcerosa), parasitäre Gallenwegserkrankungen (z. B. Leberegel, v. a. in Südostasien), intrahepatische Gallensteine, Leberzysten und das Caroli-Syndrom (autosomal-rezessiv vererbte, intrahepatische Choledochuszysten mit Neigung zu rezidivierenden Cholangitiden).

PATHO

Klinische Pathologie: Das CCC leitet sich von den extra- bzw. intrahepatischen Gallengängen ab. Beim Erwachsenen handelt es sich meist um gut differenzierte **Adenokarzinome** mit tubulär-papillären, gallengangsähnlichen Strukturen und ausgeprägtem fibrösem Stromagehalt (derb-weiße Schnittfläche). **Immunhistochemisch** kann in den schleimbildenden Tumorzellen **Zytokeratin CK-19** nachgewiesen werden. Die Tumoren sind meistens klein, umrahmen das Gallengangslumen ringförmig und breiten sich langsam entlang der Gallenwege aus. Bei **Kindern** sind embryonale Rhabdomyosarkome am häufigsten.

Klinik: Typische Symptome sind ein **schmerzloser Verschlussikterus** und eine **ausgeprägte Tumorkachexie**. Typisch für das distale CCC ist das **Courvoisier-Zeichen** (schmerzloser Ikterus und vergrößert tastbare Gallenblase).

MERKE Das **Courvoisier-Zeichen** ist charakteristisch für **papillennahe Tumoren** wie distale CCC, Papillen- oder Pankreaskopfkarzinome, die zu einem chronischen, langsam progredienten Choledochusverschluss führen, sodass sich die Gallenblasenwand an die Stauung adaptieren kann (DD: schmerzhafte Gallenblasenvergrößerung bei akuten Gangverschlüssen, z. B. bei Choledocholithiasis).

Diagnostik: Die **Cholestaseparameter** sind meistens erhöht (s. Verdauungssystem S. 245). Der entscheidende **Tumormarker** ist **CA 19-9**.

RADIO

Der Ablauf der Diagnostik entspricht der des Gallenblasenkarzinoms (S. 632). **Sonografisch** imponiert das CCC als echoarme bis echogleiche Struktur, die diffus infiltrativ in die Umgebung wächst. Häufig sind zum Diagnosezeitpunkt bereits lokoregionale Metastasen und ein Aszites nachweisbar. **Abb. 6.5** zeigt ein CCC in der **ERCP** mit massiver Stenose des proximalen Ductus choledochus.

Stadieneinteilung: Das intrahepatische Gallengangkarzinom wird nach den TNM-Stadien eingeteilt (**Tab. 6.5**),



Abb. 6.5 **Cholangiozelluläres Karzinom (ERCP)** mit hochgradiger Stenose des Ductus choledochus. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Klatskin-Tumoren anhand ihrer Ausdehnung nach **Bismuth** (**Tab. 6.6**).

Differenzialdiagnosen: In Frage kommen alle Ursachen einer **extrahepatischen Cholestase** (s. Verdauungssystem S. 245). Besonders schwierig ist die Abgrenzung zwischen einem distalen CCC und einem **Pankreaskopf**- oder **Papillenkarzinom** (Histologie). Ähnliche Symptome können auch durch eine sklerosierenden Cholangitis oder Gallensteine (Verschlussikterus mit Gallenkolik) verursacht werden.

Therapie: Am wichtigsten ist die **Operation** des Tumors. Das Resektionsausmaß ist abhängig von der Tumorlokalisation (s. Chirugie S. B 147). Beim nichtmetastasierten Klatskin-Tumor kann eine **Lebertransplantation** erwogen werden. Die meisten Gallengangkarzinome sind zum Diagnosezeitpunkt bereits inoperabel. **Palliative Therapiemaßnahmen** zielen v.a. auf den Erhalt des Galleabflusses ab (S. 633).

Prognose: Die Prognose ist **ungünstig**. Ist eine R0-Resektion nicht möglich, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate <5 %.

Tab. 6.5 TNM-Klassifikation des intrahepatische Gallengangkarzinoms

Stadium	Ausdehnung
T 1	Tumor auf das subepitheliale Bindegewebe oder die fibromuskuläre Schicht begrenzt
T 2	Tumor infiltriert perifibromuskuläres Bindegewebe
T 3	Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas und/oder unilaterale Äste der Pfortader oder der A. hepatica propria
T 4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen (Hauptstamm der Pfortader oder bilateraler Astbefall, A. hepatica communis, Kolon, Magen, Duodenum, Abdominalwand)
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	regionale Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 6.6 Einteilung der Klatskin-Tumoren nach Bismuth

Typ	Ausdehnung
I	Tumor befällt den Ductus hepaticus communis, aber nicht die Hepatikusgabel
II	Tumor ist auf die Hepatikusgabel ausgedehnt
III	Tumor reicht bis an die Segmentabgänge heran
IV	Tumor dehnt sich auf die sekundären Segmentabgänge aus

7 Pankreastumoren

7.1 Grundlagen

Generell werden Tumoren des **exokrinen** (häufiger, ca. 10 % aller Neoplasien des Vedauungstrakts) und des **endokrinen Pankreas** unterschieden, mesenchymale Tumoren sind eher selten. Die endokrinen Tumoren werden auf S. 637 besprochen. Der häufigste Pankreastumor ist das Pankreaskarzinom. Benigne Tumoren wie Adenome und Zystadenome sind selten. Adenome werden durch eine komplette Resektion des betroffenen Pankreasabschnittes entfernt (s. Chirurgie S. B 150), da sie potenziell Low-grade-Karzinome sein können. Zystische Tumoren sollten radikal entfernt werden.

7.2 Pankreaskarzinom

Epidemiologie: An einem Pankreaskarzinom erkranken ca. 10/100000 Einwohner/Jahr (dritthäufigster Tumor des Gastrointestinaltrakts nach dem Kolon- und dem Magenkarzinom). Männer sind etwa doppelt so oft betroffen. Der Altersgipfel liegt im 7. Lebensjahrzehnt.

Ätiologie: Zu den Risikofaktoren zählen Rauchen, chronische Pankreatitis sowie hoher Kaffee-, Fett- und Alkoholkonsum. Prädisponierende Gendefekte sind in **Tab. 7.1** dargestellt.

Lokalisation:
- **Pankreaskopf** inkl. Proc. uncinatus (75 % der Fälle)
- Pankreaskörper
- Pankreasschwanz.

Klinische Pathologie: Das Pankreaskarzinom entsteht aus den exokrinen Anteilen der Bauchspeicheldrüse (Adenokarzinom):
- **Duktale Adenokarzinome** (ca. 75 %) gehen vom Epithel der kleinen Pankreasgänge aus und sind histologisch durch atypische, aber meist gut differenzierte Drüsen-

Tab. 7.1 Genetische Syndrome mit erhöhtem Risiko für Pankreaskarzinome

Syndrom	Gendefekt und Beschreibung	Risikoerhöhung
Peutz-Jeghers-Syndrom	Defekt des STK11-Gens, Hamartome im Gastrointestinaltrakt, Pigmentation der Mundschleimhaut und perioral	> 100-fach
hereditäre Pankreatitis	Defekt des PRSS1-Gens	85-fach
familiäres Pankreaskarzinom	kein Genlokus bekannt, Definitionskriterien: • ≥ 2 Verwandte 1. Grades erkrankt • ≥ 2 Verwandte 2. Grades, davon ein Patient vor dem 50. Lebensjahr erkrankt	ca. 40-fach, wenn ein erstgradig Verwandter betroffen ist
familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom	BRCA2-Mutation, erhöhtes Risiko für Pankreas-, Mamma- und/oder Ovarialkarzinom	5-fach
FAMMM-Syndrom	multiple, z. T. dysplastische Nävi, ≥ 1 malignes Melanom (kutan oder intraokular), Pankreaskarzinom	Pankreaskarzinom bei 12 % der Patienten

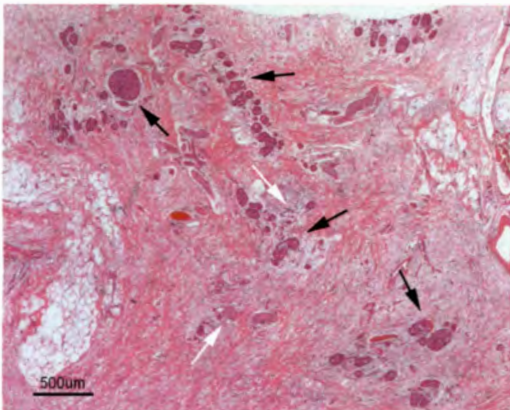


Abb. 7.1 Duktales Pankreaskarzinom. Das Bild ähnelt einer chronischen Pankreatitis. Die Drüsenkörper sind atrophisch. Die schwarzen Pfeile deuten auf die Inselorgane, die weißen auf kleine Karzinomausläufer. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

strukturen mit Schleimproduktion charakterisiert (**Abb. 7.1**). Die Tumorzellen sind kubisch mit rundem Zellkern und prominentem Nukleolus. Histologische Varianten:

- adenosquamöses Adenokarzinom (Mischung aus atypischen Drüsen und Plattenepithelstrukturen)
- muzinös-nichtzystisches Adenokarzinom (ausgeprägt starke Schleimbildung mit Siegelringzellen)
- anaplastisches Adenokarzinom (polymorphe, ungeordnet liegende Zellen).

- **azinäre Adenokarzinome**
- **Zystadenokarzinome** (< 1 %).

Makroskopisch ist der Tumor grau-gelb mit vielen Ulzera und Nekrosen und von derber Konsistenz. Die Entwicklung des duktalen Adenomkarzinoms folgt – ähnlich wie bei kolorektalen Karzinomen – einer mehrstufigen Tumorprogression mit Akkumulation verschiedener Genmutationen (Aktivierung des Onkogens K-RAS und Inaktivierung der Tumorsuppressorgene p53, p16 und DPC4). Typische präneoplastische Entwicklungsschritte umfassen:

- muzinöse Gangzellhyperplasie (PanIN1A)
- duktale papilläre Hyperplasie (PanIN1B)
- duktale papilläre Hyperplasie mit mäßiger intraepithelialer Neoplasie (PanIN2)
- schwere duktale intraepitheliale Neoplasie (PanIN3).

Klinik: Frühsymptome fehlen. Bei fortgeschrittener Erkrankung klagen die Patienten häufig über unspezifische Beschwerden wie **Ober- und Mittelbauchschmerzen mit gürtelförmiger Ausstrahlung** in den Rücken und **Inappetenz**, die an eine chronische Pankreatitis erinnern. **Schmerzloser Ikterus**, massiver **Gewichtsverlust**, ein **tastbarer Tumor** oder **paraneoplastische Symptome** wie die Thrombophlebitis migrans et saltans (s. Gefäße S. 100) und rezidivierende Phlebothrombosen sind typische Zeichen eines fortgeschrittenen Karzinoms. Komplikationen des lokal-infiltrativen Wachstums sind eine Pylorus- oder Duodenalstenose und die Obstruktion von Blutgefäßen und Gallengängen mit Cholestase. Starke, häufig **therapieresistente Rückenschmerzen** deuten auf eine **Infiltration** des **Plexus coeliacus** hin durch einen ausgedehnten, inoperablen Tumor.

MERKE Das **Pankreaskopfkarzinom** hat von allen Pankreaskarzinomen die beste Prognose, da es durch seine papillennahe Lage in 25 % der Fälle relativ früh durch ein **Courvoisier-Zeichen** (Verschlussikterus mit schmerzloser Gallenblasenvergrößerung) auffällt.

Metastasierung: Lymphogen metastasiert das Pankreaskarzinom in die peripankreatischen Lymphknoten und in die Lymphknoten im Lig. hepatoduodenale bzw. entlang der A. mesenterica superior. **Hämatogene** Metastasen finden sich in Leber, Lunge und Peritoneum.

Diagnostik: Entscheidend für die **Früherkennung** ist die **Endosonografie**. Sie liefert bessere Informationen über Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall als die klassische Sonografie. **Sonografisch** imponiert das Pankreaskarzinom meist als echoarme Struktur mit feinen Ausläufern in die Umgebung und umschriebenen Einschmelzungen (häufig schlecht darstellbar). Die Organkontur erscheint verwaschen und unregelmäßig, der Pankreasgang ist meist erweitert, die prästenotischen Gallengänge sind dilatiert. Mit der **ERCP** (**Abb. 7.2**) können Gangveränderungen (Gangabbrüche, Stenosen und prästenotische Dilatationen) nachgewiesen und **Biopsien** bzw. Pankreassekret zur weiteren Untersuchung entnommen werden. Bei Tumoren im Kopfbereich ist häufig das „**double-duct sign**“ nachweisbar (Kompression von Gallen- und Pankre-

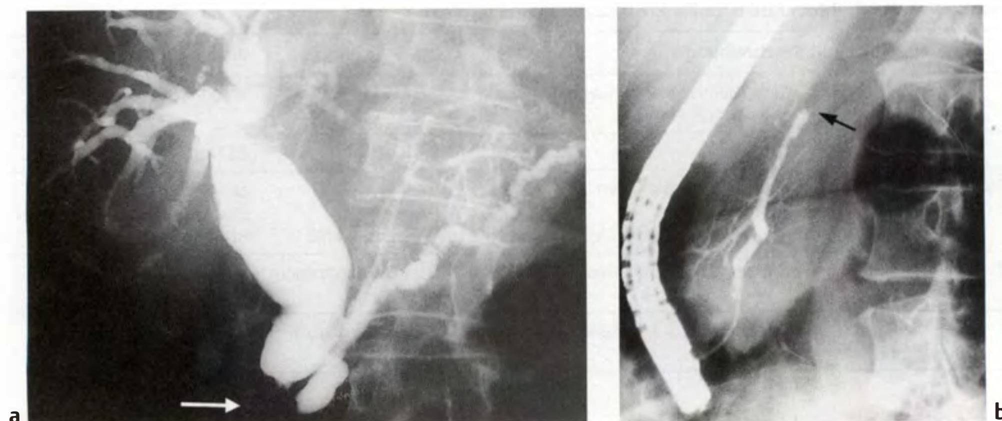


Abb. 7.2 **ERCP bei Pankreaskarzinom.** **a** Karzinom im Bereich der Papille mit Obstruktion und Dilatation der Pankreasgänge. **b** Gangabbruch im Pankreaskörper. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

asgang). Ist eine ERCP nicht möglich, muss auf vergleichbare Verfahren (z. B. MRCP) ausgewichen werden. Eine Alternative ist die **„one-stop-shop"-MRT**, bei der eine MRCP und eine 3D-MR-Angiografie kombiniert werden. So lassen sich der Tumor, die Gangveränderungen und die Gefäßabbrüche sicher nachweisen. Bei begründetem Verdacht kann eine **PET-CT** mit Fluorodeoxyglukose durchgeführt werden, mit der auch kleinste Tumoren nachweisbar sind.

Staging: Zum Nachweis der Tumorausdehnung und zur Beurteilung der Operabilität werden eine **CT** bzw. **MRT** des Abdomens und eine **Angiografie** bzw. **MRT-Angiografie** zur Darstellung der zöliakalen und mesenterialen Gefäße (Tumorinfiltration?) durchgeführt. Ein **Röntgen-Thorax** dient der Abklärung von Lungenmetastasen.

> MERKE Auf eine Sonografie- oder CT-gesteuerte **Feinnadelbiopsie** sollte bei potenziell resektablen Tumoren wegen der großen Gefahr der Tumorzellverschleppung **verzichtet** werden.

Amylase und Lipase im Blut sind häufig erhöht (Hinweis auf eine Begleitpankreatitis). **Tumormarker** in Blut oder Pankreassekret eignen sich ausschließlich in der Verlaufskontrolle. Neben **CEA** und **CA 19-9** ist manchmal auch das mutierte K-ras nachweisbar.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 7.2**.

Differenzialdiagnosen: Da eine Begleitpankreatitis bei Pankreaskarzinom häufig ist, fällt v. a. die Abgrenzung zu einer **chronischen Pankreatitis** mitunter schwer (s. Verdauungssystem S. 281). Zur Differenzierung von Papillenkarzinom und Pankreasadenom ist meist eine histologische Untersuchung notwendig. Auch Tumoren des endokrinen Pankreas müssen berücksichtigt werden.

Therapie: Die einzig kurative Option ist die **operative Tumorresektion** (nur bei 10–20 % der Patienten möglich). Meist sind zum Diagnosezeitpunkt bereits Metastasen nachweisbar (→ inoperabler Tumor). Bei lokalisierten

Tab. 7.2 TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Stadium	Ausdehnung
T1	Tumor auf Pankreas begrenzt, Durchmesser < 2 cm
T2	Tumor auf Pankreas begrenzt, Durchmesser > 2 cm
T3	Tumor infiltriert das peripankreatische Gewebe (kein Befall des Truncus coeliacus und der A. mesenterica sup.)
T4	Tumor infiltriert Truncus coeliacus und A. mesenterica sup.
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	regionale Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Pankreaskopfkarzinomen ohne Einbruch in größere Gefäße ist eine pyloruserhaltende subtotale Duodenopankreatektomie mit Lymphadenektomie (**Operation nach Whipple**; s. Chirurgie S. B 150) die Therapie der Wahl. Bei operablen Pankreasschwanzkarzinomen erfolgt eine Resektion des linksseitigen Pankreas mit Splenektomie (s. Chirurgie S. B 150).

Eine **adjuvante Chemotherapie** mit Gemcitabin kann die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern.

Eine palliative **Chemotherapie** (Gemcitabin und 5-Fluorouracil) kann bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit Behandlungswunsch die Überlebenszeit geringfügig verlängern. Bei Cholestase wird versucht, den Galleabfluss durch Einlage von **Drainagen** oder **Stents** oder Anlage einer biliodigestiven Anastomose sicherzustellen. Eine Magenausgangs- oder Duodenalstenose kann operativ durch eine Gastroenterostomie behoben werden. Therapieoptionen bei **therapierefraktären Tumorschmerzen** sind die **Blockade das Ganglion coeliacum** oder eine palliative **Bestrahlung**.

Sinnvolle postoperative Maßnahmen sind:

- mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag verteilen
- Substitution von Pankreasenzymen zu den Mahlzeiten (→ Ausgleich der exokrinen Pankreasinsuffizienz)
- Anpassung einer evtl. bestehenden Insulintherapie (häufige Gaben eines kurzwirksamen Insulins)

PHARMA

- Substitution von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K).

Prognose: Die Prognose ist **sehr schlecht**. 90 % der Patienten sterben im 1. Jahr nach Diagnosestellung. Die Prognose von Pankreaskopfkarzinomen ist etwas besser, da sie früher symptomatisch werden. Die palliative Therapie kann die Überlebenszeit geringfügig verlängern, im Mittel beträgt sie dennoch nur 8–12 Monate.

7.3 Papillenkarzinom

Papillenkarzinome gehen von der Schleimhaut der Papille (duktales Adenokarzinom), dem peripapillären Duodenum oder dem distalen Ductus choledochus aus und wölben sich als kleiner Tumor ins Lumen des Duodemus vor. Sie sind **selten** (< 1 % aller Pankreaskarzinome). Da sie schon **früh** durch einen **cholestatischen Ikterus** oder ein **Courvoisier-Zeichen** symptomatisch werden, wird die Diagnose (ERCP, MRCP, CT) häufig noch rechtzeitig gestellt. Die **5-Jahres-Überlebensrate** nach der Radikaloperation (Whipple-OP) beträgt daher immerhin **30 %**.

8 Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (NET)

8.1 Grundlagen

In den letzten Jahrzehnten haben die Bezeichnungen für die neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems wiederholt gewechselt (APUDome, Karzinoide, Neuroendokrinome). Heute werden sie in ihrer Gesamtheit als NET (**neuroendokrine Tumoren**) bezeichnet und nach ihren Sekretionprodukten eingeteilt (z. B. Insulinom, Gastrinom).

Physiologie: Das **disseminierte** oder **diffuse neuroendokrine System** umfasst alle neuroendokrinen Zellen, die nicht als kompakte Organe oder Gewebe organisiert sind, sondern **einzeln** oder **gruppenweise verstreut** in unterschiedlichen Organsytemen vorkommen. Diese Zellen sind z. T. an Aufbau und Funktion der klassischen endokrinen Organe beteiligt (z. B. C-Zellen der Schilddrüse, Inselzellen des Pankreas, neuroendokrine Zellen des Nebennierenmarks), finden sich aber auch verstreut in den Schleimhäuten des Gastrointestinal- und Respirationstrakts sowie in den Gonaden. Auch die Melanozyten und Merkel-Zellen der Haut zählen zu diesem System. Eine Gemeinsamkeit dieser Zellen ist, dass sie **biogene Amine** oder **Peptide** produzieren und speichern. Immunhistochemisch sind sie durch den Nachweis der **neuronenspezifischen Enolase** (**NSE**), das in Sekretgranula gespeicherten **Chromogranin-A** und das in präsynaptischen Vesikeln gespeicherte **Synaptophysin** charakterisiert.

Aufgrund seiner Funktion wurde das neuroendokrine System früher als **APUD-System** („Amine Precursor Uptake and Decarboxylation") bezeichnet.

Epidemiologie: NET sind insgesamt sehr selten (Inzidenz: ca. 0,1–1,5/100000 Einwohner/Jahr).

Ätiologie: Endokrine Pankreastumoren können im Rahmen eines MEN-I-Syndroms (S. 644) auftreten. Sonst sind keine Risikofaktoren bekannt.

Einteilung: Die Tumoren lassen sich nach histopathologischen (Grading, **Tab. 8.1**) und funktionellen Gesichtspunkten (endokrin aktiv/inaktiv) klassifizieren. Endokrin-aktive und -inaktive Tumoren sind etwa gleich häufig.

Tab. 8.1 Grading der NET

Kategorie	Charakteristik	Dignität
1a	hochdifferenzierter Tumor	benigne oder unklar
1b	hochdifferenziertes Karzinom	niedrigmaligne
2	niedrigdifferenziertes Karzinom	hochmaligne

Diagnostik: Der erste diagnostische Schritt ist die Bestimmung des jeweiligen **Hormonspiegels**. Bestätigt sich der Verdacht, wird der Tumor mithilfe von Endosonografie, CT, MRT und/oder Octreotid- bzw. Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie lokalisiert. Bei NET im Gastrointestinaltrakt oder im Bronchialbaum werden zusätzlich Ösophagogastroduodeno-, Kolo- bzw. Bronchoskopie eingesetzt.

Differenzialdiagnosen:
- benigne hormonproduzierende Tumoren
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten Hormonspiegel einhergehen (z. B. exogener Hyperinsulinismus: niedriges C-Peptid bei hohem Insulin, iatrogene Hypoglykämien)
- Paraneoplasiem mit ektoper Hormonproduktion
- Raumforderungen anderer Genese.

Therapie: Die spezifische Therapie wird bei den einzelnen Tumoren besprochen.

8.2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

8.2.1 Karzinoid

DEFINITION Epitheliale Tumoren, die sich von den enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) des diffusen neuroendokrinen Systems ableiten und Serotonin, Kallikrein, Prostaglandine und Tachykinine produzieren.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei ca. 1/100000 Einwohner/Jahr, der Häufigkeitsgipfel im 40.-70. Lebensjahr.

Lokalisation und Dignität: 90% der Karzinoide sind im **Gastrointestinaltrakt** (insbesondere Appendix 45%, distales Ileum 30%, Rektum 10%) lokalisiert, 10% im **Bronchialsystem** (Bronchuskarzinoide). Karzinoide der Appendix sind meist benigne. Die übrigen Karzinoide sind maligne und metastasieren v.a. in die Leber.

Klinik: Das **nichtmetastasierte Karzinoid** verursacht manchmal **Stenosesymptome** wie uncharakteristische Bauchschmerzen und rezidivierende Subileuszustände (Gastrointestinaltrakt) oder Hämoptysen, Husten und rezidivierende Retentionspneumonien (Bronchialsystem). Da Serotonin durch die hepatischen Monoaminooxidasen abgebaut wird, treten die folgenden, typischen Symptome des **Karzinoidsyndroms**erst bei **Lebermetastasen** auf:

- Flush
- diffuse oder kolikartige Bauchschmerzen
- Diarrhö
- Asthmaanfälle
- paroxysmale Tachykardie
- Hedinger-Syndrom: Endokardfibrose der Trikuspidalklappe mit Trikuspidalinsuffizienz, evtl. auch der Pulmonalklappe mit Pulmonalstenose.

In manchen Fällen wird das Karzinoidsyndrom durch Stress, Alkohol und Essen provoziert.

Diagnostik: Der erste diagnostische Schritt ist die Bestimmung des Serotoninabbauprodukts **5-Hydroxy-Indolessigsäure** im **angesäuerten 24-h-Urin.** Interferierende Medikamente (z.B. Antihistaminika) und Nahrungsmittel (Käse, Bananen) müssen im Vorfeld abgesetzt bzw. vermieden werden.

RADIO

Zur **Lokalisationsdiagnostik** dienen Endosonografie, Gastrokopie, Koloskopie, Bronchoskopie, Sonografie (Leberfiliae?), CT, MRT und Angiografie (typisch: gefäßreicher Tumor). Die Octreotid-Szintigrafie ermöglicht einen sehr sensitiven Nachweis des Primärtumors und ggf. der Metastasen.

PATHO

Die Diagnose wird durch eine Feinnadelbiopsie gesichert. **Abb. 8.1** zeigt den pathologischen Befund bei einem Karzinoid.

Therapie: Primäres Therapieziel ist die kurative **Tumorresektion.**

PHARMA

Bei inoperablen Tumoren kann die Hormonfreisetzung durch die Somatostatinanloga **Octeotrid** oder **Lanreotid** unterdrückt werden.

Prognose: Die Prognose des nichtmetastasierten Karzinoids ist gut. Ist der Tumor nicht resezierbar, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur bei 30–40%.

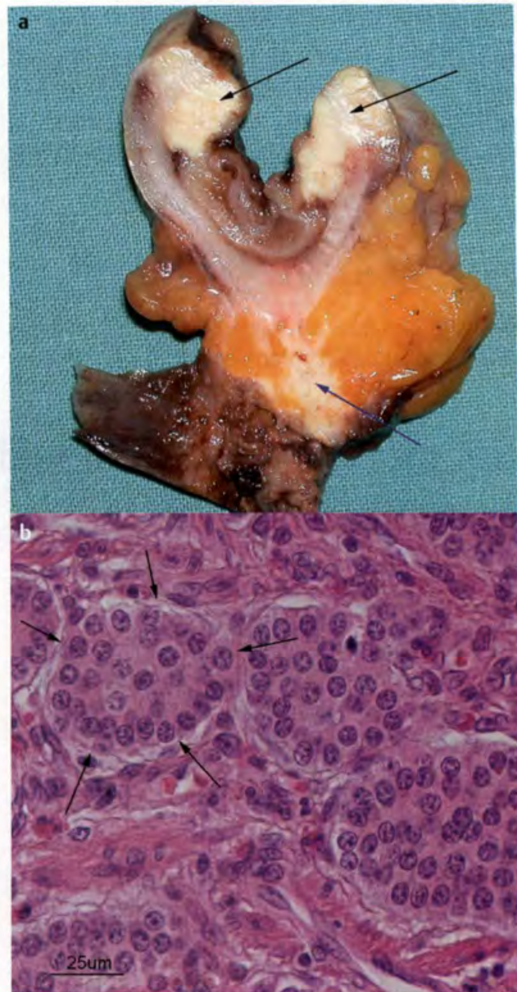


Abb. 8.1 **Karzinoid.** a Tumor mit Durchsetzung aller Wandschichten. b Mikroskopisch multiple Karzinoidgruppen. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

8.2.2 Insulinom

Synonym: Inselzelltumor

DEFINITION Tumor der Inselzellen (B-Zellen) des Pankreas mit autonomer Insulinproduktion.

Epidemiologie und Dignität: Das Insulinom ist der **häufigste endokrine Pankreastumor** (ca. 75% der endokrinen Pankreastumoren). Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. 4% der Insulinome treten Rahmen eines MEN-I-Syndroms (S. 644) auf. Der Tumor ist in >90% d.F. **gutartig** und tritt solitär auf. 5% der Insulinome liegen außerhalb des Pankreas.

Klinik: Die autonome, vom Blutzuckerspiegel unabhängige Insulinproduktion führt zur sog. **Whipple-Trias**:

- Spontanhypoglykämien bei Nahrungskarenz (BZ < 40 mg/dl)
- hypoglykämische vegetative und neurologische Symptome (Schwitzen, Tachykardie, Heißhunger, Übelkeit, Schwindel, Verwirrtheit, Parästhesien, Hemiplegie, Krampfanfälle, Koma)
- prompte Besserung der Symptome nach Glukosegabe.

Die Hypoglykämien steigern das Hungergefühl mit **Gewichtszunahme** („Insulinmast"). Auf Dauer kann die Glukoseunterversorgung des Gehirns zu **Sehstörungen**, **Verhaltensänderungen** und **Psychosen** führen.

Diagnostik: Der erste diagnostische Schritt ist der **72-h-Hungerversuch** (Fastentest), bei dem während einer 72-stündigen Nahrungskarenz regelmäßig die Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen bestimmt werden (**Cave:** engmaschige klinische Überwachung und ausreichende Flüssigkeitszufuhr). Typisch für das Insulinom ist die fehlende physiologische Suppression der Insulinsekretion bei Hypoglykämie (Insulin-Glukose-Quotient > 0,3).

RADIO

Die wichtigsten bildgebenden Verfahren für die **Lokalisationsdiagnostik** sind Endosonografie, CT, MRT und Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie.

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen sind v. a. die **Hypoglycaemia factitia** durch **exogene Insulinzufuhr** (Insulin ↑, C-Peptid ↓; bei Insulinom: Insulin und C-Peptid ↑), **psychische Erkrankungen** (Panikattacken, Hyperventilationssyndrom) und andere **endokrin aktive Tumoren** wie Phäochromozytom oder Karzinoid.

Therapie: Die kurative Tumorentfernung ist die Therapie der Wahl.

PHARMA

Bei **Inoperabilität** wird die Insulinsekretion durch **Octreotid** oder **Diaxozid** gehemmt (allerdings nur wirksam bei Insulinomen mit typischen Sekretgranula [50% d. F.]). Eine Chemotherapie mit Steptozotocin und 5-FU ist nur selten indiziert. Bei inoperablen Somatostatin-Rezeptor exprimierenden Tumoren ist eine **Radionuklidtherapie** möglich.

8.2.3 Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)

DEFINITION Gastrinproduzierender Tumor, der zu einer überschießenden Magensäuresekretion durch die Belegzellen führt (Zollinger-Ellison-Syndrom).

Lokalisation und Dignität: In 80 % der Fälle ist das Gastrinom im **Pankreas**, seltener in der Duodenalwand, im Antrum oder im Lig. hepatoduodenale lokalisiert. Circa 70 % der Tumoren sind maligne, bei ca. 50 % der Patienten sind bei Diagnosestellung bereits Metastasen nachweisbar. 25% d. F. sind mit einem MEN-I-Syndrom assoziiert.

Klinik: Das Leitsymptom sind rezidivierende, therapieresistente **Magen-** und **Duodenalulzera** infolge der exzessiven Säuresekretion. Auch Ulzera an atypischen Lokalisationen wie Ösophagus oder Jejunum sind häufig. 50 % der Patienten leiden an **chronischer Diarrhö**. Auch eine Steatorrhö ist relativ häufig, da die übermäßig produzierte Magensäure die Lipase inaktiviert.

Diagnostik: Zunächst werden der **nüchterne, basale Gastrinspiegel** (wichtig: Absetzen von Protonenpumpenhemmern 2 Wochen zuvor) und der Gastrinspiegel nach i. v.-Applikation von Sekretina (**Sekretintest**) bestimmt. Typisch für das Gastrinom sind ein erhöhter basaler Gastrinspiegel (beweisend: > 1000 ng/l) und ein starker Anstieg (> 100 %) nach Sekretingabe. Zur **Lokalisationsdiagnostik** werden Endosonografie, CT, MRT, Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie und Endoskopie eingesetzt. **Histologisch** zeigt sich eine Belegzell- bzw. glanduläre Hyperplasie.

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen ist eine **reaktive Hypergastrinämie**, z. B. bei Therapie mit Protonenpumpenhemmern, chronisch-atrophischer Gastritis oder Magenausgangsstenose (kein Anstieg des Gastrinspiegels nach Sekretingabe).

Therapie: Operable Gastrinome werden in kurativer Intention **operativ entfernt**.

PHARMA

Bei Inoperabilität (häufig, da frühe Metastasierung) wird eine symptomatische Therapie mit hochdosierten **Protonenpumpeninhibitoren** und **Somatostatinanaloga** eingeleitet. Eine Chemotherapie mit Steptozotocin und 5-FU ist nur selten indiziert. Eine **Radionuklidtherapie** ist bei inoperablen, Somatostatin-Rezeptor-exprimierenden Tumoren möglich.

8.2.4 VIPom

Synonym: Werner-Morrison-Syndrom

Dieser sehr seltene Tumor des Pankreas oder des Retroperitoneums ist in 80 % d. F. maligne. Kennzeichen ist die autonome Produktion des vasoaktiven intestinalen Polypeptids (**VIP**), das – ähnlich wie das Choleratoxin – die Adenylzyklase aktiviert und so die Pankreas- und Dünndarmsekretion massiv steigert. Hinweisend ist das **WDHA-Syndrom** („pankreatische Cholera") mit wässrigen Durchfällen, Hypokaliämie und Achlorhydrie. Im Verlauf können sich Dehydratation, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus und eine tubuläre Nephropathie (durch die Hypokaliämie) entwickeln. Zunächst wird die **VIP-Konzentration** im Serum bestimmt. Die **Lokalisation** erfolgt mithilfe der Endosonografie, CT, MRT und Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie. **Therapeutisch** sollte der Tumor – wenn möglich – entfernt werden. Ist der Tumor (wie in den meisten Fällen) inoperabel, wird eine symptomatische Therapie mit Somatostatinanaloga, eine Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-FU und/oder eine Radionuklidtherapie (bei Somatostatin-Rezeptor-exprimierenden Tumoren) eingeleitet.

8.2.5 Glukagonom

Dieses sehr seltene, meist maligne Inselzelltumor geht von den A-Zellen des Pankreas aus und produziert autonom und blutzuckerspiegelunabhängig Glukagon. Zu den klinischen Symptomen zählen:

- Erythema necrolytica migrans (häufig im Gesicht oder an den Akren)
- pathologische Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus
- Hypoaminoazidämie
- atrophische Glossitis und Stomatitis.

Die **Diagnose** wird anhand der erhöhten Glukagonkonzentration im Serum gestellt, evtl. nach Stimulation mit Arginin oder Tolbutamid. In der bildgebenden Diagnostik werden Endosonografie, CT, MRT und Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie eingesetzt. **Therapie** der Wahl ist die

chirurgische Tumorentfernung. Bei Inoperabilität können Somatostatinanaloga zur Hemmung der Hormonsekretion eingesetzt werden.

8.2.6 Somatostatinom

Dieser sehr seltene, häufig maligne Pankreastumor leitet sich von den D-Zellen des Inselapparats ab. Somatostatin hemmt die Sekretion von Insulin, Glukagon, GH und TSH. Klinische Symptome umfassen:

- pathologische Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus
- Steatorrhö
- gastrale Hypochlorhydrie
- erhöhte Inzidenz von Gallensteinen.

Die Serumkonzentration von **Somatostatin** ist **erhöht**. **Therapie** der Wahl ist die Tumorentfernung.

9 Endokrine Tumoren

9.1 Benigne endokrine Tumoren

Tab. 9.1 zeigt die wichtigsten gutartigen endokrinen Tumoren.

9.2 Maligne endokrine Tumoren

9.2.1 Schilddrüsenkarzinom

Synonym: Struma maligna

Epidemiologie, Ätiologie und Histologie: Das Schilddrüsenkarzinom ist das häufigste endokrine Malignom (Inzidenz: ca. 3/100000 Einwohner/Jahr). **Tab. 9.2** zeigt die Epidemiologie, Ätiologie und Histologie der verschiedenen histologischen Typen.

Klinik: Schilddrüsenkarzinome können lange Zeit **asymptomatisch** sein. Das erste Symptom ist häufig ein schnell wachsender, derber und schmerzloser **Strumaknoten**, der mit der Umgebung „verbacken" ist. Manchmal ist am Hals eine derbe Lymphknotenvergrößerung tastbar. Klinische Symptome treten auf, wenn der Tumor wächst und folgende Nachbarstrukturen infiltriert oder komprimiert:

- Ösophagus → **Dysphagie** und **Globusgefühl**
- N. laryngeus recurrens → **Heiserkeit**
- Trachea → **inspiratorischer Stridor** und **Dyspnoe**
- Ganglion stellatum → **Horner-Syndrom**.

Diagnostik: Die **Familienanamnese** ist v.a. beim medullären Schilddrüsenkarzinom (familiäre Häufung) wichtig. Bei der **klinischen Untersuchung** fallen häufig ein derber, mit der Umgebung verwachsener Strumaknoten (Schilddrüse nicht schluckverschieblich!) und eine derbe Lymphknotenvergrößerung am Hals auf.

Bildgebung: Der erste diagnostische Schritt ist die **Schilddrüsensonografie** (**Abb. 9.2**). Malignitätsverdächtig sind unscharf begrenzte, echoarme Areale mit einem Durchmesser > 1 cm. Manchmal ist Mikrokalk darstellbar. Auch vergrößerte Halslymphknoten können sonografisch beur-

RADIO

Tab. 9.1 Benigne endokrine Tumoren

Tumor	Klinik	Therapie
Hypophysenadenome	**endokrin-aktive Tumoren:** Symptome der übermäßigen Hormonproduktion bei: • Prolaktin ↑ (Prolaktinom; s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 292) • STH ↑ (Akromegalie; s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 293) • ACTH ↑ (Morbus Cushing; s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 315). **Makroadenome:** Symptome durch intrakranielle Raumforderung und Druck auf Nachbarstrukturen • chronische Kopfschmerzen • Gesichtsfeldausfälle, Sehverlust • partielle oder komplette Hypophyseninsuffizienz (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 289)	s. Chirurgie S. B 195
Schilddrüsenadenome	evtl. Hyperthyreose (autonomes Adenom; s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 301)	s. Chirurgie S. B 99
Nebenschilddrüsenadenome	primärer Hyperparathyreoidismus (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 310)	s. Chirurgie S. B 100
Nebennierenrindenadenome	• primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom; s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 321) • Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom; s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 315) • Virilisierung (s. Leitsymptome S. C 105)	s. Chirurgie S. B 160
Phäochromozytom (in 90 % der Fälle benigne)	Adrenalin und Noradrenalin ↑: paroxysmale oder persistierende Hypertonie (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 324)	s. Chirurgie S. B 160

Tab. 9.2 Übersicht über Schilddrüsenmalignome

	papilläres Karzinom	follikuläres Karzinom	anaplastisches Karzinom	medulläres Schilddrüsenkarzinom
Epidemiologie	häufigster Typ (50% d. F.); w:m = 3:1; Altersgipfel 25.–50. Lebensjahr	20% der Fälle; w:m = 3:1; Altersgipfel 25.–50. Lebensjahr	10% d. F.; w:m = 1:1; Altersgipfel um das 70. Lebensjahr	5% d. F.
Ätiologie	Bestrahlung (je jünger der Patient zum Bestrahlungszeitpunkt war, desto höher ist das Risiko)		unbekannt	heriditäre Form (ca. 25%): autosomal-dominant vererbte Mutationen des RET-Protoonkogens (isoliertes C-Zellkarzinom, MEN II) sporadisch (ca. 75%): unbekannt
Ausgangsgewebe	Follikelepithelien der Schilddrüse			C-Zellen (neuroendokrine Neoplasie)
Histologie	differenziertes Karzinom, papilläre (obligat!) und follikuläre Strukturen; charakteristische blasse, große Zellkerne (Milchglaskerne) und Kalkablagerungen (Psammomkörperchen); **Abb. 9.1 a**	differenziertes Karzinom, starke Ähnlichkeit mit ausgereiftem oder sich entwickelndem Schilddrüsengewebe, definitionsgemäß keine papillären Strukturen (**Abb. 9.1 b**)	undifferenziertes Karzinom, keine papillären oder follikulären Strukturen, vielfältige Zellgestalten (Spindelzellen, kleine und große undifferenzierte Epithelzellen)	runde bis spindelförmige Tumorzellen; charakteristische AE-Amyloid-Ablagerungen
Immunhistochemie	Thyreoglobulin positiv		Thyreoglobulin negativ	CEA, Somatostatin und Serotonin positiv
Besonderheiten	gehäuft in Gebieten ohne Jodmangel	gehäuft in Jodmangelgebieten	sehr aggressives Wachsum; keine Teilnahme am Jodstoffwechsel (→ Radiojodtherapie nicht sinnvoll)	keine Teilnahme am Jodstoffwechsel (→ Radiojodtherapie nicht sinnvoll); Tumorzellen produzieren Kalzitonin (→ bei ca. 30% der Patienten therapierefraktäre Diarrhö)
Metastasierung	v. a. lymphogen in regionale Halslymphknoten	v. a. hämatogen in Lunge, ZNS, Leber und Knochen	hämatogen in Lunge, ZNS, Leber und Knochen, lymphogen in regionale Halslymphknoten, rasches infiltratives Wachstum	hämatogen in Lunge, ZNS, Leber und Knochen, lymphogen in regionale Halslymphknoten
Tumormarker	Thyreoglobulin		–	Kalzitonin
Therapie	siehe Text			
Prognose	10-Jahres-Überlebensrate: 70–90%	10-Jahres-Überlebensrate: 70–80%	mittlere Überlebenszeit: 6 Monate	10-Jahres-Überlebensrate: ca. 50%

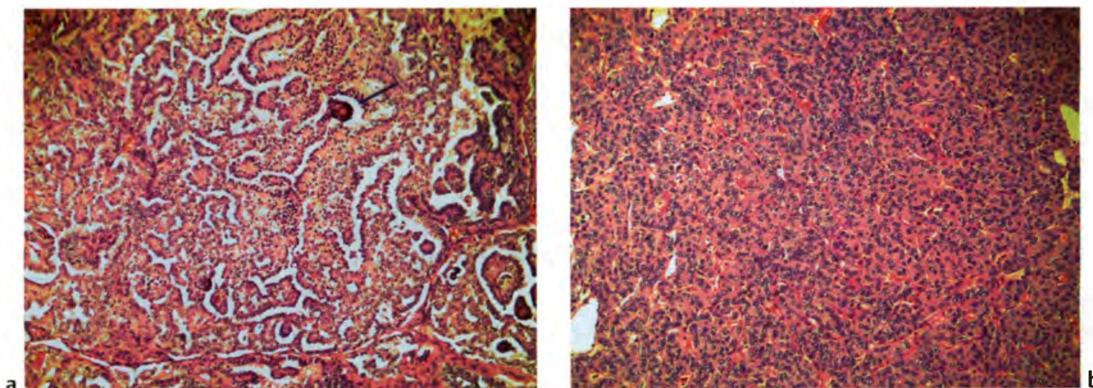


Abb. 9.1 **Histologische Befunde bei Schilddrüsenkarzinom.** **a** Papilläres Schilddrüsenkarzinom. **b** Follikuläres Schilddrüsenkarzinom. [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

teilt werden. In der **Schilddrüsenszintigrafie** wird die Stoffwechselaktivität der Schilddrüse beurteilt. Malignitätsverdächtig sind funktionell inaktive, **„kalte" Knoten**.

MERKE Szintigrafisch **„kalte"**, sonografisch **echoarme Knoten** sind immer **malignomverdächtig**. Ein szintigrafisch „kalter", sonografisch echofreier Knoten spricht für eine Zyste.

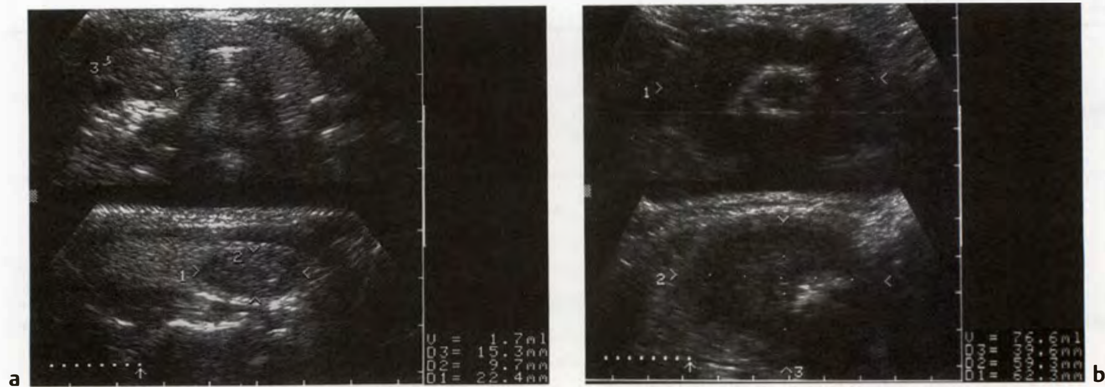


Abb. 9.2 **Sonografie bei Schilddrüsenkarzinom. a** Follikuläres Schilddrüsenkarzinom: Inhomogener und echoarmer Knoten. **b** Anaplastisches Karzinom: Inhomogener und echoarmer Knoten, der von der Umgebung nur schwer abgrenzbar ist. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

MERKE Bei Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom dürfen **keine jodhaltigen Kontrastmittel** verwendet werden, da Metastasen durch die funktionelle Jodblockade in szintigrafischen Verfahren (z. B. ^{131}Jod-Ganzkörperszintigrafie) nicht mehr dargestellt werden können.

PATHO

Punktion: Auffällige sono- und/oder szintigrafische Befunde erfordern eine umgehende sonografiegesteuerte **Feinnadelpunktion** mit **zytologischer Untersuchung** des entnommenen Materials. Etwa 10 % aller „kalten" Knoten sind maligne. 80 % dieser Malignome können zytologisch verifiziert werden. Ein negativer Zytologiebefund schließt ein Malignom daher nicht aus. Patienten mit klinischem Malignomverdacht sollten daher **auch bei negativer Zytologie operiert** und das Resektat histologisch (**Tab. 9.2**) untersucht werden.

MERKE **Zytologisch** kann ein **Karzinom nicht ausgeschlossen** werden.

RADIO

Staging: Wichtig sind eine CT und MRT der Halsregion. Zur Suche nach Metastasen dienen eine Ganzkörperszintigrafie (z. B. mit ^{131}Jod- oder als PET-Szintigrafie), ein Röntgen-Thorax und eine Skelettszintigrafie.

Weitere Diagnostik: Im **Labor** sollte die **Schilddrüsenfunktion** (T_4, T_3, TSH im Serum, meist Euthyreose) überprüft werden. Typisch für das **medulläre Schilddrüsenkarzinom** ist eine **erhöhte Kalzitoninkonzentration** (im Frühstadium evtl. nur nach Pentagastrinstimulation nachweisbar). Bei Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms sind eine Genanalyse (Nachweis einer Punktmutation im **RET-Protoonkogen**) und eine genetische Familienberatung indiziert. Die wichtigsten Tumormarker in der postoperativen Verlaufskontrolle sind **Thyreoglobulin** (bei differenzierten Karzinomen) bzw. **Kalzitonin** (bei medullärem Schilddrüsenkarzinom).

MERKE Die Bestimmung von **Thyreoglobulin als Tumormarker** ist erst nach der Thyreoidektomie und der thyreoablativen Radiojodtherapie sinnvoll: Das gesamte Schilddrüsengewebe ist entfernt, jeder Anstieg deutet daher auf ein Rezidiv oder eine Metastase hin.

Präoperative Funktionsdiagnostik: Vor Eingriffen an der Schilddrüse sollte immer die Funktion beider **Rekurrensnerven** laryngoskopisch beurteilt werden.

Differenzialdiagnosen: Da > 80 % der Malignompatienten eine vorbestehende Struma haben, ist v. a. die **Abgrenzung zu gutartigen regressiven Knoten** (Struma nodosa) schwierig. Oft ist trotz ausführlicher Diagnostik keine sichere Aussage möglich, sodass bei fortbestehendem Karzinomverdacht eine operative Resektion mit histologischer Untersuchung des Resektats empfehlenswert ist. Auch andere Raumforderungen der Schilddrüse wie **Zysten, Adenome** oder **Metastasen** und **Thyreoiditiden** müssen abgegrenzt werden.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 9.3**.

Therapie:

Chirurgische Therapie: Therapie der Wahl bei allen Karzinomtypen ist die **komplette Entfernung der Schilddrüse** (Thyreoidektomie) unter **Mitnahme der ipsilateralen und**

Tab. 9.3 **TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms**

Stadium	Ausdehnung
T1	Tumor auf Schilddrüse begrenzt, Durchmesser ≤ 2 cm
T2	Tumor auf Schilddrüse begrenzt, Durchmesser 2–4 cm
T3	Tumor auf Schilddrüse begrenzt, Durchmesser > 4 cm oder minimale extrathyreoidale Ausbreitung (Infiltration des M. sternocleidomastoideus oder des perithyreoidalen Weichteilgewebes)
T4	Tumor durchbricht Schilddrüsenkapsel und infiltriert subkutanes Weichteilgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder N. recurrens
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

zentralen Halslymphknoten (Neck Dissection; s. HNO S. B 753). Ausnahme: Beim papillären Mikrokarzinom (< 1,5 cm Durchmesser) kann eine Hemithyreoidektomie diskutiert werden. Anaplastische Karzinome können aufgrund ihres aggressiven und infiltrativen Wachstums häufig nicht komplett entfernt werden.

RADIO

Nuklearmedizinische und strahlentherapeutische Verfahren: Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen sollte 2 Wochen nach Thyreoidektomie eine **^{131}Jod-Ganzkörperszintigrafie** zum Nachweis jodspeichernder Schilddrüsenreste und Metastasen erfolgen (→ ggf. Nachresektion). Im Anschluss wird eine thyreoablative **Radiojodtherapie** durchgeführt.

Mögliche Nebenwirkungen der Radiojodtherapie sind z. B. eine Sialdenitis oder Gastritis.

MERKE Anaplastische und medulläre Schilddrüsenkarzinome speichern kein Jod, sodass eine Radiojodtherapie unwirksam ist.

Eine **perkutane Bestrahlung** wird bei fortgeschrittenen (T 4) differenzierten Karzinomen und bei anaplastischen Karzinomen empfohlen, die nicht komplett entfernt werden konnten oder primär inoperabel sind.

PHARMA

Pharmakotherapie: Bei differenzierten Karzinomen wird nach der Thyreoidektomie und der Radiojodtherapie eine Therapie mit **L-Thyroxin** in TSH-supprimierender Dosis begonnen, um den TSH-vermittelten Wachstumsreiz auf Metastasen zu unterbinden (Zielwert: TSH < 0,1 mU/l).

9.2.2 Nebenschilddrüsenkarzinom

Synonym: Parathyroideakarzinom

Das Nebenschilddrüsenkarzinom ist **sehr selten**. Die wichtigste **Differenzialdiagnose** ist das **Nebenschilddrüsenadenom**, von dem es klinisch (in beiden Fällen **primärer Hyperparathyreoidismus**, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 310) und häufig auch sonografisch kaum zu unterscheiden ist. Häufig wird das Karzinom erst intraoperativ (verbackenes, infiltratives Wachstum) oder in der histologischen Untersuchung als maligne (Kapselinvasion, Gefäßeinbrüche, Einblutungen, Mitosen) identifiziert. Selten verursachen Nebenschilddrüsenkarzinome eine Rekurrensparese, was die Abgrenzung zum Adenom erleichtert. **Therapie** der Wahl ist die operative Entfernung der Nebenschilddrüsen, der Schilddrüse und der regionalen Lymphknoten der betroffenen Seite (s. Chirurgie S. B 100).

9.2.3 Nebennierenrindenkarzinom

Synonym: adrenokortikales Karzinom

Epidemiologie: NNR-Karzinome sind **sehr selten** (Inzidenz ca. 2/1000000 Einwohner/Jahr). Der Altersgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt.

PATHO

Klinische Pathologie: NNR-Karzinome können von allen Zellen der Nebennierenrinde ausgehen und sehr groß werden (Gewicht evtl. > 5 kg!). Die **Schnittfläche** ist gelbbraun und zeigt häufig ausgedehnte Nekrose und Einblutungen. **Histologische Charakteristika** sind polymorphe Zellen mit vergrößerten, chromatinreichen Zellkernen. Die Gewebestruktur ist meist medullär. Unverlässliche **immunhistochemische Marker** sind Vimentin, Chromogranin A und Zytokeratin oder das Fehlen von epithelialem Membranantigen (= EMA). Die Hormonproduktion entspricht dem zugrunde liegenden Zelltyp.

MERKE Aldosteron- und kortisolproduzierende NNR-Tumoren (→ Conn-Syndrom) sind meist gutartig. Androgenbildende Tumoren sind in 75 % d. F., östrogenproduzierende Tumoren praktisch immer bösartig.

Klinik: Die Symptome sind die Folge der **überschießenden Hormonproduktion** (Kortison, Aldosteron, Androgene, Östrogene) mit dem Bild eines **adrenalen Cushing-** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 315) oder **Conn-Syndroms** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. 321), **Hirsutismus** oder **Virilisierung** (s. Leitsymptome S. C 105). Zudem können die Tumoren durch ihr massives Wachstum auffallen.

Differenzialdiagnosen: Nebennierenrindenadenome, seltene nichtepitheliale Tumoren (z. B. Myelolipom).

Diagnostik: Da NNR-Karzinome häufig hormonell aktiv sind, sind **Hormonanalysen** inkl. **Belastungs-** und **Suppressionstests** (z. B. Dexamethasonhemmtest, Cortisolbestimmung im Serum, Aldosteron-Renin-Quotient) sehr wichtig. Größere Tumoren sind meist gut **sonografisch** darstellbar, zur Befundsicherung empfehlen sich **MRT** oder **CT**. Bei Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren kann eine **^{131}J-MIGB-Szintigrafie** weiteren Aufschluss bringen.

Therapie der Wahl ist die **vollständige Entfernung** des **Tumors** (Adrenalektomie mit Lymphadenektomie; s. Chirurgie S. B 160). Ist dies nicht möglich, wird eine Tumorreduktion und ggf. auch eine Metastasenresektion empfohlen.

PHARMA

Medikamentöse Optionen sind eine adrenolytische Therapie mit o,p'-DDD (**Mitotane**), einem DDT-Abkömmling mit relativ selektiver zytotoxischer Wirkung auf Glukokortikoid-sezernierende Zellen, jedoch sehr starken Nebenwirkungen (Schwindel, Lethargie, Übelkeit, Diarrhö, Knochenmarkdepression), eine Chemotherapie oder eine Hormontherapie mit dem Aromatasehemmer Aminoglutethimid. Beim inoperablem NNR-Karzinom ist Mitotane allerdings noch immer Standardtherapie.

Prognose: sehr schlecht.

9.2.4 Neuroblastom

Siehe Pädiatrie S. B 585.

9.3 Multiple endokrine Neoplasien (MEN)

DEFINITION Autosomal-dominant vererbte Erkrankungen mit charakterischen Kombinationen verschiedener neuroendokriner Tumoren.

Epidemiologie: Die Häufigkeit von MEN I und MEN II beträgt jeweils 1: 50000. Der Typ MEN IIa (70 %) ist wesentlich häufiger als der Typ MEN IIb (10 %) und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (20 %).

Ätiologie: Die Syndrome werden autosomal-dominant vererbt (**Familienanamnese!**). Sporadische Fälle erklären sich durch **Neumutationen**. Bei **MEN I** ist das **Menin-Gen** (Tumorsuppressorgen), bei **MEN II** das **Ret-Protoonkogen** mutiert.

Einteilung: Siehe **Tab. 9.4**.

Therapie und Prophylaxe: Die Tumoren werden **operativ entfernt**. **Prophylaktische Maßnahmen** sind eine genetische Diagnostik und Beratung von Familienangehörigen, regelmäßige Vorsogeuntersuchungen bei Mutationsträgern und eine Thyreoidektomie bei MEN II.

Tab. 9.4 MEN-Syndrome

Syndrom	Konstellation
MEN I (Wermer-Syndrom)	• Nebenschilddrüsenadenom (95 %) mit primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) • endokrine Pankreastumoren (50 %): am häufigsten Insulinom, Gastrinom • Hypophysentumoren (30 %): Prolaktinom, Akromegalie, Morbus Cushing
MEN IIa (Sipple-Syndrom)	• medulläres Schilddrüsenkarzinom (100 %) • Phäochromozytom (50 %) • Nebenschilddrüsenadenom (20 %) mit pHPT
MEN IIb (Gorlin-Syndrom)	zusätzlich zu MEN IIa: • Schleimhautneurinome an der Zunge und gastrointestinal (schmerzhafte „Knötchen" an der Zunge, Megakolon) • marfanoider Habitus
familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC-only)	• nur medulläres Schilddrüsenkarzinom

10 Tumoren der Niere

10.1 Benigne Nierentumoren

Gutartige Nierentumoren sind selten (**Tab. 10.1**).

10.2 Maligne Nierentumoren

10.2.1 Nierenzellkarzinom

Synonym: Hypernephrom, Grawitz-Tumor

DEFINITION Parenchymatöser Nierentumor, der von renalen Tubulusepithelien ausgeht.

Epidemiologie: Nierenzellkarzinome machen mit einer Inzidenz von 8/100000 Einwohner/Jahr 3 % aller Malignome bei Erwachsenen aus (m:w = 2:1) und treten gehäuft nach dem 50. Lebensjahr auf. Familiäre Formen entwickeln sich häufig bereits im 20.–40. Lebensjahr.

Ätiologie: Zu den **Risikofaktoren** zählen Rauchen, Analgetikaabusus (Analgetikanephropathie; s. Niere S. 383), eiweißreiche Ernährung, Adipositas, berufliche Schadstoffe (Asbest, Kadmium, Blei, Trichlorethylen) und erworbene Nierenzysten bei Dialysepatienten. Das früher verwendete Röntgenkontrastmittel Thorotrast spielt heute keine Rolle mehr. 5 % d. F. treten familiär gehäuft auf (chromosomale Aberrationen, von-Hippel-Lindau-Syndrom).

PATHO

Klinische Pathologie: Das Nierenzellkarzinom geht von den **renalen Tubulusepithelien** aus und ist bei Diagnosestellung meist schon 3–15 cm groß. Er entsteht meistens im Bereich des Nierenpols. Im Frühstadium imponiert es als gut differenzierte Gewebswucherung und ist von einer dicken **Pseudokapsel** umgeben (→ einfache Tumorresektion und gute Prognose). Im Verlauf wölbt sich der Tumor am Nierenpol vor oder destruiert große Anteile des Nierenparenchyms. Dabei bricht es in die Capsula adiposa, das Nierenbecken oder das Gefäßsystem ein. **Makroskopisch** zeigen sich Blutungen, Verkalkungen, Narben, Regressionszysten und Nekrosen. **Histologisch** handelt es sich um Adenokarzinome, bei denen verschiedene Typen (**Tab. 10.2**) unterschieden werden.

Das klarzellige Nierenzellkarzinom erinnert histologisch stark an Nebennierenrindenzellen (→ früher gebräuchliche Bezeichnung Hypernephrom).

Klinik: Im Frühstadium sind die Patienten meist asymptomatisch. **Schmerzlose Makrohämaturie** und **kolikartige Flankenschmerzen** sind die häufigsten Erstsymptome, entwickeln sich aber erst mit Einbruch des Tumors in das Sammelrohrsystem. Nicht selten bricht der Tumor in die **linke V. renalis** (→ im Liegen persistierende Varikozele des linken Hodens durch Behinderung des venösen Abstroms aus der linken V. testicularis und dem Plexus pampiniformis) oder die **V. cava inferior** ein (→ Kavathrombose mit Emboliegefahr). Palpabler Tumor, Gewichtsverlust und intermittierendes Fieber kennzeichnen fortgeschrittene Tumorstadien. Häufige **paraneoplastische Syndrome** sind Hyperkalzämie (durch PTHrP-Produktion), Hypertonie (durch Reninproduktion), Polyglo-

Tab. 10.1 Benigne Nierentumoren

Tumor	klinische Pathologie	Histologie	Besonderheiten
Angiomyolipom (häufigster benigner mesenchymaler Nierentumor)	Mischtumor aus Fett, glatten Muskelzellen und dickwandigen Gefäßen, ausgehend von perivaskulären epitheloiden Zellen **Makroskopie:** häufig multiple Einblutungen, Nekrosen, Kalkeinlagerungen	„buntes Bild", proliferierendes Fett- und Muskelgewebe, Blutgefäße, Kernatypien	in 50 % d. F. familiär, z. B. bei tuberöser Sklerose bei Verdrängungssymptomen (selten) operative Entfernung sehr selten maligne Entartung
Nierenzelladenom (Zufallsbefund in 10 % aller Autopsien)	ausgehend vom Nierenparenchym (Nephron- und Sammelgangsystem), keine Malignitätszeichen, einzeln oder multipel, häufig in der Nierenrinde **Makroskopie:** gelbe, bohnengroße Knötchen mit scharf begrenztem Rand	monomorphe Zellen ohne Zellatypien, häufig Expression von Vimentin, Keratin und Antigenen des jeweiligen Tubussegments, Differenzierung in papillären, onkozytären oder metanephrogenen Typ	• papillärer und onkozytärer Typ: meistens asymptomatisch • metanephrogener Typ: häufig Hypertonie, Polyzythämie und Hämaturie → bei Symptomen Entfernung Entartungstendenz (Adenom-Karzinom-Sequenz)
Nierenonkozytom	ausgehend vom Nierenepithel **Makroskopie:** rotbraune Schnittfläche mit zentraler, sternförmiger Narbe	große Zellen mit granulärem, eosinophilem Zytoplasma	langsames Wachstum, Durchmesser > 10 cm möglich
Nierenkapseltumor („Kapsulom", Zufallsbefund in 10 % aller Autopsien)	ausgehend von pluripotenten Nierenblasten der Nierenkapsel	Leiomyome, Fibrome, Lipome oder Mischtumoren	keine Therapie notwendig
renomedullärer Interstitialzelltumor (oft Zufallsbefund)	Tumor der Markpyramiden, ausgehend von Interstitiumzellen **Makroskopie:** kleine, gräuliche Knötchen	sehr kollagenfaserreich, Amyloidablagerungen im Tumorzentrum	Prostaglandinproduktion ohne Beziehung zur Blutdruckregulation meist keine Therapie notwendig
Juxtaglomerularzelltumor (sehr selten)	ausgehend von juxtaglomerulären Zellen **Makroskopie:** grau-weiße bis gelbliche Schnittfläche	uniforme, runde bis spindelzellige, eosinophile Zellen mit intrazytoplasmatischen Reninkörnchen	Erkrankungsgipfel um das 20. Lebensjahr, mehr Frauen betroffen Reninproduktion → Hypertonie, Hypokaliämie und Hyperaldosteronismus Therapie: Tumorexstirpation

Tab. 10.2 Histologische Typen des Nierenzellkarzinoms

Typ	Häufigkeit	Charakteristika
klarzelliges Karzinom	75 % (häufigster Typ)	• ausgehend von den proximalen Tubuluszellen • große Zellen mit transparentem, hellem Zytoplasma (hoher Glykogen- und Lipidgehalt) und scharf begrenzten Zellgrenzen („pflanzenzellartig") • meist solides Wachstumsmuster
papilläres Karzinom **(Abb. 10.1)**	10 %	• ausgehend von den proximalen Tubuluszellen • kubische oder eosinophil-zylindrische Zellen, die verzweigten Bindegewebsstilen aufsitzen
chromophober Typ	5 %	• ausgehend von den Schaltzellen des Sammelrohrs • voluminöse Zellen mit nichttransparentem, feinretikulärem Zytoplasma und zahlreichen Mikrovesikeln (Anfärbung mit kolloidalem Eisen)
Sammelgangtyp	1 % (schlechteste Prognose)	• ausgehend von den Sammelrohrzellen • tubuläre Strukturen, Desmoplasie des Tumorstromas, häufig sarkomartige Areale mit Spindelzellen
tubulomuzinöser Typ	selten (sehr gute Prognose)	• ausgehend vermutlich von Abschnitten des distalen Nephrons und dem Sammelrohr • charakteristische interstitielle Schleimablagerungen zwischen homogenen, trabekulären Epithelien
transitionalzelliger Typ	sehr selten	• ausgehend von der zentralen Markregion (Bellini-Gänge) • Tumorzellen mit urothelialer Differenzierung
neuroendokriner Typ	sehr selten	• Nachweis von Chromogranin A, Synaptophysin und NSE
unklassifizierter Typ	selten (schlechte Prognose)	• Diagnose nur nach Ausschluss der übrigen Typen erlaubt • sarkomartiges und mitosereiches Tumorgewebe • frühe Infiltration von Nachbarstrukturen

bulie (durch Erythropoetinproduktion), Cushing-Syndrom (durch ACTH-Produktion), das Lambert-Eaton- (Antikörper gegen präsynaptische Kalziumkanäle) und das Stauffer-Syndrom (Leberfunktionsstörung mit erhöhter AP).

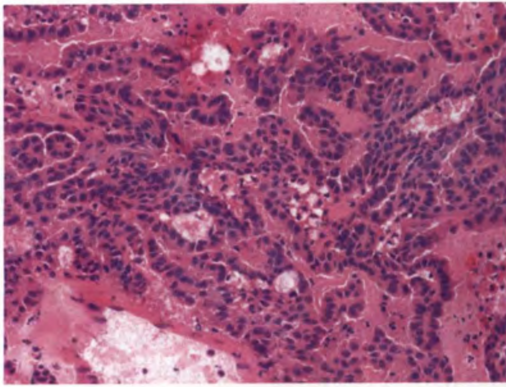


Abb. 10.1 **Papilläres Nierenzellkarzinom.** [aus: Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

> **MERKE** Das klassische Warnsignal des Nierenzellkarzinoms ist die **schmerzlose Hämaturie.**

Metastasierung: Hämatogen metastasiert das Nierenzellkarzinom in Lunge, Mediastinum, Leber, Gehirn und Skelett. Die **lymphogene** Ausbreitung (seltener) erfolgt primär über die Lymphknoten des Nierenhilus sowie die paraaortalen und parakavalen Lymphknoten.

Diagnostik: Eine **Hämaturie** (insbesondere ohne Zeichen einer Harnwegsinfektion) ist stets verdächtig und sollte eine umfassendere Diagnostik nach sich ziehen.

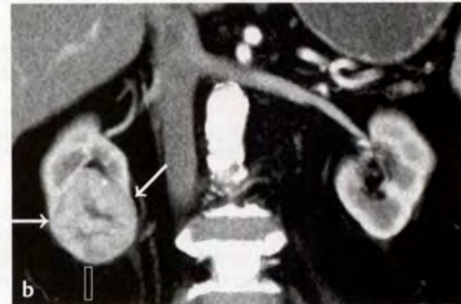
Sonografisch (**Abb. 10.2a**) imponiert das Nierenzellkarzinom als solider Tumor mit ausgeprägter Konturvorwölbung und inhomogener Binnenstruktur ohne dorsale Schallverstärkung. Häufig sind zystische Einschmelzungen, Verkalkungen und eine Infiltration von Nierenvenen und/oder V. cava nachweisbar. Die **farbkodierte Duplexsonografie** und die **Angio-CT** (**Abb. 10.2 b** und **c**) zeigen typische **Hypervaskularisationen** und können **Tumorzapfen** in der Nierenvene und/oder V. cava inferior darstellen. Mithilfe der **i. v.-Pyelografie** können das Ausmaß der tumorbedingten Gewebeverdrängung und ggf. ein Einbruch ins Nierenbecken beurteilt werden. Nach gesicherter Diagnose sollte zum weiteren **Staging** ein Röntgen Thorax, eine Oberbauchsonografie und bei klinischem Verdacht eine Skelettszinigrafie oder eine CCT durchgeführt werden.

Häufige **Laborbefunde** sind eine Anämie (in 20–30% d. F.) oder auch eine Polyglobulie, eine Leuko- und Thrombozytose, erhöhte Entzündungsparameter und pathologische Nieren- und Leberparameter. Im **Urinstatus** finden sich häufig eine Erythrozyturie und eine Proteinurie. Verlässliche Tumormarker sind nicht verfügbar.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 10.3** und **Tab. 10.4**.

Differenzialdiagnosen: Infrage kommen alle Ursachen einer **Hämaturie** (s. Leitsymptome S. C85). Insbesondere die klinische Abgrenzung zur **Nephrolithiasis** kann schwerfallen, da auch diese kolikartige Flankenschmerzen auslösen kann. Sonografisch sollten andere **Raumforderungen** wie **Nierenzysten** (scharf begrenzte, echofreie





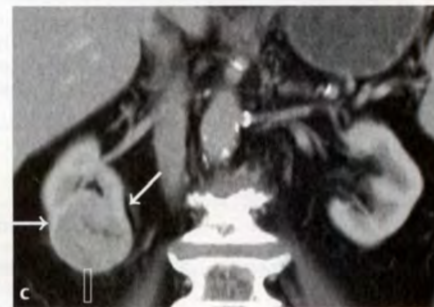


Abb. 10.2 **Nierenzellkarzinom. a** Sonografisch echoarmer Tumor in der linken Niere. b und **c** Nierenzellkarzinom am rechten unteren Nierenpol mit Hypervaskularisation in der arteriellen Phase (b) und Hypodensität in der portalen Phase (c). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Tab. 10.3 TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

Stadium	Ausdehnung
T1	Tumor ≤ 7 cm, auf Niere begrenzt • T1a: Tumor ≤ 4 cm • T1b: Tumor 4–7 cm
T2	Tumor ≥ 7 cm, auf Niere begrenzt
T3	Tumor infiltriert Venen, Nebenniere oder perirenales Gewebe, Gerota-Faszie aber nicht durchbrochen: • T3a: Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Gewebe • T3b: Tumor infiltriert makroskopisch Nierenvenen oder V. cava unterhalb des Zwerchfells • T3c: Tumor infiltriert V. cava auch oberhalb des Zwerchfells
T4	Tumor durchbricht Gerota-Faszie
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre regionale Lymphknotenmetastasen
N2	mehrere regionale Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Rundherde mit dorsaler Schallverstärkung), Hämatome (heterogene, echoreiche und -arme, unscharf begrenzte Raumforderung), benigne Tumoren und Metastasen ausgeschlossen werden.

Therapie: In den Stadien I–III ist eine **radikale Nephrektomie** indiziert (En-bloc-Entfernung von Niere, perirenaler Fettkapsel, Nebenniere, Harnleiter sowie der Vasa spermatica bzw. ovarica) mit Ausräumung der parakavalen und paraaortalen Lymphknoten und ggf. Entfernung eines Tumorzapfens aus der V. cava inferior. Bei kleinen Karzinomen (< 4 cm) kann eine **Teilresektion der Niere** erwogen werden

MERKE Die **radikale Nephrektomie** ist bis zum Auftreten von Fernmetastasen die Therapie der Wahl bei Nierenzellkarzinom.

Bei **Metastasen** kann eine Nephrektomie auch aus palliativen Gründen (Blutungen, Schmerzen) indiziert sein, eine Heilung ist allerdings äußerst selten möglich (< 0,8 % d. F.). Einzelne Lungen- oder Lebermetastasen können reseziert werden. Bei multiplen Metastasen kommen folgende Therapieansätze infrage:

- Immuntherapie mit Interferon-α und Interleukin-2
- monoklonale VEGF-Antikörper Bevacizumab
- Tyrosinkinasehemmer wie Sunitinib
- mTOR-Inhibitor Temsirolimus.

MERKE Das Nierenzellkarzinom spricht sehr **schlecht** auf eine **Chemo- und Strahlentherapie** an.

Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Radikaloperation hängt stark vom Stadium zum Diagnosezeitpunkt ab (s. **Tab. 10.4**).

Tab. 10.4 AJCC-Klassifikation und Prognose des Nierenzellkarzinoms

Stadium	Ausdehnung	5-Jahres-Überlebensrate
I	Tumor auf Niere begrenzt (T 1 N0 M0)	70–85 %
II	Infiltration von perirenalem Fettgewebe (T 2 N0 M0)	50–65 %
III	Infiltration von V. renalis und/oder V. cava und/oder Lymphknoten (T 1–3 N0–1 M0)	N0: 25–50 % N1: 5–15 %
IV	Infiltration benachbarter Organe oder Fernmetastasen (T 4 N0 M0 oder jedes T M1)	≤ 5 %

10.2.2 Nephroblastom

Siehe Pädiatrie S. B 581.

11 Tumoren in bestimmten Kompartimenten

11.1 Tumoren des Mediastinums

Epidemiologie: Mediastinaltumoren sind insgesamt **selten**. Am häufigsten sind Lymphome, Thymome (ca. 20 % d. F., mittleres Erkennungsalter 40. Lebensjahr) und neurogene Tumoren.

Einteilung: Die Tumoren können von verschiedenen mediastinalen Strukturen ausgehen und werden nach ihrer **Lokalisation** eingeteilt (**Tab. 11.1**).

Thymome (ca. 20 % aller Mediastinaltumoren, mittleres Erkrankungsalter: 40. Lebensjahr): 75 % der Tumoren sind primär benigne, 25 % maligne (= Thymuskarzinom). Da gutartige Thymome aber häufig entarten, werden sie generell als bösartig eingestuft. Die WHO unterscheidet abhängig vom Wachstumsverhalten folgende Typen:

- A-Thymome: abkapselte Tumoren ohne infiltratives Wachstum oder Metastasen
- B-Thymome: lokal infiltratives Wachstum, intrathorakale Metastasen
- C-Thymome: hochmaligne Karzinome mit infiltrativem Wachstum und Fernmetastasen.

Makroskopisch imponieren Thymome als feste, gelbbraune, septierte Strukturen. In großen Tumoren finden sich häufig Zysten, Einblutungen und Nekrosen. Mikro-

Tab. 11.1 Tumoren des Mediastinums

Lokalisation	Mediastinaltumoren und -zysten
vorderes Mediastinum	• Thymome • Schildrüsentumoren • maligne Lymphome: Hodgkin- (v. a. nodulär-sklerosierender Typ) und Non-Hodgkin-Lymphome • Lymphknotenmetastasen (z. B. bei Bronchialkarzinom) • benigne Lymphome: angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie bzw. Morbus Castleman • Weichteilsarkome • Lipome • Teratome • Dermoide
mittleres Mediastinum	• Perikard-, Pleura- und bronchogene Zysten • Teratome • maligne Lymphome • Lymphknotenmetastasen • benigne Lymphome
hinteres Mediastinum	• neurogene Tumoren: Schwannome, Neurofibrome, Ganglioneurome, Neuroblastome • Ösophaguszysten und -tumoren

skopisch werden lymphoepitheliale, spindelzellige und epitheliale Formen unterschieden.

Klinik: Mediastinaltumoren werden häufig zufällig im Rahmen einer Bildgebung des Thorax (Röntgen, CT, MRT, TEE) entdeckt. Größere Tumoren können durch **verdrängendes Wachstum** symptomatisch werden (Dysphagie, Stridor, Dyspnoe, Reizhusten, Heiserkeit, obere Einflussstauung, Schmerzen). **Thymome** sind häufig (40 %) mit einer **Myasthenia gravis** (s. Neurologie S. B 971) assoziiert. Weitere Paraneoplasien sind Hypogammaglobulinämie, aplastische Anämie, Cushing- und Schwartz-Bartter-Syndrom.

RADIO

Diagnostik: Im Röntgen-Thorax imponieren Mediastinaltumoren als umschriebene Mediastinalverbreiterung. Mit der **thorakalen CT** können Lokalisation, Ausdehnung, Hilusbefall und Gefäßinvasion beurteilt werden. Ergänzende Untersuchungen sind MRT, transösophageale Sonografie, Ösophago-, Broncho- und Mediastinoskopie (ggf. mit Biopsieentnahme).

Therapie: Das Vorgehen hängt von der Tumorart ab. Maligne und symptomatische Tumoren werden meist **operativ reseziert. Thymome** werden postoperativ **bestrahlt**. Bei malignen **Lymphomen** ist eine **Chemo- und Strahlentherapie** indiziert (597). Die Therapie von **Lymphknotenmetastasen** ist abhängig vom Primärtumor. **Zysten** können punktiert werden.

Der **Morbus Castleman** kann in 90 % d. F. durch Resektion geheilt werden. Bei HIV-positiven Patienten werden häufig rasche, tödliche Verläufe beobachtet.

Prognose: Benigne Tumoren und Zysten sind meist durch Resektion heilbar. Die Prognose der A- und B-Thymome nach R0-Resektion ist gut (5-Jahres-Überlebenrate: 70–100 %). Teratome und C-Thymome haben eine schlechte Prognose

11.2 Tumoren des Retroperitoneums

Ätiologie: Bei diesen insgesamt sehr **seltenen** Raumforderungen werden unterschieden:
- Lymphknotenmetastasen und Lymphome (am häufigsten)
- Weichteiltumoren: Liposarkome und Lipome, Leiomyosarkome, maligne Hämangioperizytome, Fibrohistiozytome und Nervenscheidentumoren, semimaligne aggressive Fibromatose (Desmoidtumor)
- neurogene Tumoren.

Risikofaktoren: Die Tumoren sind z. T. mit Syndromen assoziiert (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom, Morbus Recklinghausen) oder treten nach einer Bestrahlung auf.

Klinik: Die Tumoren werden i. d. R. erst relativ spät durch **Größenzunahme** symptomatisch und können dann zu Schwellungen, Schmerzen, Kompressionen und Infiltrationen benachbarter Strukturen, Parästhesien (bei Plexusinfiltration) und Stauungsödemen der Beine, B-Symptomatik und Anämie führen.

Diagnostik: Wichtige Methoden sind Sonografie, CT, MRT und evtl. PET-CT. Bei V. a. Gefäßeinbruch ist eine Angiografie sinnvoll.

Therapie: Eine **R0-Resektion** ist anzustreben, wird aber häufig nur durch ausgedehnte Operationen mit Resektion von Nachbarorganen (z. B. Nephrektomie) oder -strukturen (V. cava) erreicht. Adjuvante Verfahren sind eine **Radiochemotherapie** und eine **regionale Hyperthermie.**

11.3 Tumoren des Peritoneums

11.3.1 Peritonealmesotheliom

DEFINITION Mit Asbestexposition assoziierter Primärtumor des Peritoneums mit mesothelialer Differenzierung.

Die **Symptomatik** umfasst Verdauungsstörungen, Blähbauch, hämorrhagischen Aszites und Ileus. Die **Diagnose** wird mittels CT und diagnostischer Laparotomie mit histologischer Aufarbeitung des Präparats gestellt. **Therapie** und **Prognose** entsprechen dem Pleuramesotheliom (S. 616).

11.3.2 Peritonealkarzinose

DEFINITION Disseminierte peritoneale Metastasierung verschiedener Karzinome.

Ätiologie: Eine Peritonealkarzinose ist häufig bei Ovarial- oder Siegelringkarzinomen des Magens und seltener bei Pankreas-, kolorektalen und Siegelringkarzinomen von Mamma oder Appendix.

Klinik:
- Verdauungsstörungen
- Ileus
- hämorrhagischer Aszites
- Infiltation der abdominalen Organe.

Diagnostik: Wegweisend ist die sonografiegesteuerte Aszitespunktion (→ Zytologie und Tumormarker). Zum Staging dient eine CT. Eine diagnostische Laparoskopie mit Biopsieentnahme und Peritoneallavage kann sinnvoll sein.

Therapie und Prognose: Methode der Wahl ist die **kurative Resektion** (totale parietale Peritonektomie; häufig nicht möglich), kombiniert mit einer intraoperativen **Chemotherapie**. Palliative Maßnahmen umfassen die **operative Verkleinerung** des Tumors und die operative Versorgung von Komplikationen (z. B. Ileus). Die **Prognose** ist **schlecht**.

11.3.3 Pseudomyxoma peritonei

Synonym: Gallertbauch

DEFINITION Massive Schleimansammlung mit Tumorzellen im Intraperitonealraum durch Ruptur oder Metastasierung intraperitonealer muzinöser Tumoren (z. B. Mukozele oder

Kystom der Appendix, Kystom oder Zystadenokarzinom des Ovars).

Die **Symptomatik** wird durch die **Schleimansammlungen** bestimmt (Blähbauch, schleimiger Aszites, Schmerzen, Übelkeit, Schleimansammlung in Hodensack oder Leistenkanal). **Diagnostische Methoden** sind Sonografie, CT und Histologie. Die **Therapie** besteht in der vollständigen **Resektion** des Pseudomyxoms, häufig unter Mitnahme benachbarter Organe. Eine kombinierte hypertherme, intraperitoneale **Chemotherapie** kann angedacht werden. Die **Prognose** ist abhängig vom Ausmaß der Resektion und der Dignität der Tumorzellen.

AllEx...

... ist vollständig

- Das gesamte Prüfungswissen für die 2. ÄP
- Übersichtlich und kompakt in 3 Bänden

... spart Zeit

- Alle Krankheitsbilder an jeweils einer Stelle ausführlich dargestellt
- Radio, Patho und Pharma direkt beim Krankheitsbild integriert

... gibt Sicherheit

- Alle prüfungsrelevanten Inhalte gelb markiert
- Inklusive Grundlagen
- 100-Tage-Lernplaner

AllEx – Alles drin!

ISBN 978-3-13-146951-9



Ihre Meinung Ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

ALLEX Alles fürs Examen

Das Kompendium für die 2. ÄP

B

- Notfallmedizin
- Anästhesiologie
- Chirurgie
- Orthopädie und Unfallchirurgie
- Gynäkologie und Geburtshilfe
- Humangenetik
- Pädiatrie
- Urologie
- Dermatologie
- HNO
- Augenheilkunde
- Neurologie
- Psychiatrie und Psychosomatik



Thieme

B Klinische Fächer

AllEx

Alles fürs Examen

Das Kompendium für die 2. ÄP
Band B

554 Abbildungen



Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.



Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Unsere Homepage: http://www.thieme.de

Printed in Germany

Satz: medionet Publishing Services Ltd., Berlin
Layout: designdealer, Stuttgart
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlagfoto: PhotoDisc, Inc.
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

ISBN 978-3-13-146951-9 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-170971-4

Vorwort

Zeitdruck, Stress und Unsicherheit – diese Gefühle kennt man als Student kurz vor einer bevorstehenden Prüfung und vor allem vor der 2. ÄP leider nur zu gut. Wie soll man bloß diese riesengroße Stoffmenge bewältigen? Noch dazu in der kurzen Zeit? Und lernt man überhaupt das Wesentliche?

Dafür gibt es jetzt ALLEx, das **Kompendium der klinischen Medizin**, das Sie optimal und effizient auf die letzte Hürde des Medizinstudiums vorbereitet und daneben bereits während der klinischen Semester ein wertvoller Begleiter ist.

Das ALLEx-ABC:

ALLEx enthält das **gesamte Prüfungswissen** und besteht aus **3 Bänden**, die übersichtlich **nach Fächern gegliedert** sind:

- **Band A** enthält die Innere Medizin.
- In **Band B** finden Sie die weiteren klinischen Fächer, u.a. Chirurgie, Päd, Gyn, Derma oder Neuro.
- **Band C** leitet Sie vom Symptom zur Diagnose, enthält Grundlagenfächer und Fächer wie Allgemein- oder Rechtsmedizin sowie die Querschnittsbereiche.

Das **Zusatzheft** umfasst das Sachverzeichnis, die Abkürzungsliste und den ALLEx-Lernplaner und ist auch online zum Herunterladen verfügbar – falls es mal verlorengehen sollte.

Jeder Band ist in einer eigenen Farbe gehalten, „Griffmarken" am Rand ermöglichen die schnelle Orientierung.

Höchste Prüfungsrelevanz!

ALLEx ist einfach und verständlich geschrieben. Ein **intensiver Prüfungsfragencheck** garantiert, dass ALLEx die Antworten auf **alle Fragen** enthält, die **seit 2006** vom IMPP gestellt wurden. Die prüfungsrelevanten Aussagen sind durch die gelbe Hinterlegung sofort zu erkennen. Dies hilft Ihnen bei der Entscheidung, wie detailliert Sie die verschiedenen Themengebiete lernen sollten, und macht auf IMPP-Eigenheiten aufmerksam.

Inhalte, die unabhängig vom IMPP vor allem in der Praxis wichtig sind, sind als Merke hervorgehoben, weniger Wichtiges, aber trotzdem Interessantes, steht im Kleindruck. Das integrierte Grundlagenwissen ermöglicht Ihnen, eventuell vergessene Fakten und Zusammenhänge schnell noch mal aufzufrischen.

Kein unnötiges Doppelt- und Dreifachlernen mehr!

Das ganz Besondere an ALLEx ist die **intensive Vernetzung der Kapitel** untereinander und das **integrative Konzept**, das den Blick über den „fachspezifischen" Tellerrand ermöglicht. Das bedeutet, dass jedes Krankheitsbild vornehmlich nur an einer einzigen Stelle im Buch ausführlich besprochen und dabei gleichzeitig von mehreren Fachrichtungen beleuchtet wird. Speziell die übergreifenden Fächer **Klinische Pathologie, Pharmakologie** und **Radiologie** sind direkt bei dem jeweiligen Krankheitsbild **integriert** und zusätzlich mit einem farbigen Strich am Rand gekennzeichnet (**grün:** Patho, **blau:** Radio, **rot:** Pharma), sodass Sie sie trotzdem auch gezielt ansteuern können, wenn Sie das möchten.

Zahlreiche Verweise verbinden darüber hinaus diejenigen Inhalte, die in anderen Kapiteln oder einem anderen Band aufgehoben sind.

Dadurch lernen Sie **effizient**, sparen Zeit und sind insbesondere auch für die Fallstudien bestens vorbereitet!

100 Tage Countdown ...

Mit dem speziell auf ALLEx zugeschnittenen **Lernplaner** können Sie sich in 100 Lerntagen auf das Examen vorbereiten. Im Lernplaner sind alle Fächer berücksichtigt. Die Lerntage pro Fach sind nach dem Stoffumfang und der Prüfungsrelevanz berechnet. Während Sie also für die großen Fächer eine längere Lernphase kalkulieren sollten, reicht es z. B. bei den Grundlagen und Querschnittsfächern möglicherweise aus, nur die gelben Stellen anzusteuern, um sich ungefähr ein Bild vom gefragten Stoff zu machen, und sich speziell auf diese Inhalte zu konzentrieren.

Vielen Dank!

Es war ein langer Weg bis zum Erscheinen von ALLEx – aber nun ist es endlich soweit! Wir bedanken uns ganz herzlich bei unseren **Autoren**, die angesichts der gebotenen Kürze die Inhalte im Hinblick auf ihre Prüfungsrelevanz und ihre klinische Bedeutung sehr sorgfältig zusammengestellt haben, bei unseren **Redakteuren** sowie bei den **Fachbeiräten**, die abschließend noch einmal die inhaltliche Richtigkeit und Aktualität aller Kapitel überprüft haben. Ohne ihr großes Engagement wäre dies nicht möglich gewesen!

Weitere Infos zum Konzept sowie den Lernplaner, die Abkürzungsliste und das Sachverzeichnis zum Download finden Sie unter
www.thieme.de/allex.
Dort haben Sie auch die Möglichkeit, uns ein **Feedback** zu geben, über das wir uns selbstverständlich sehr freuen würden! Alternativ schreiben Sie einfach eine Mail an kundenservice@thieme.de.

Nun hoffen wir, dass Sie Freude mit ALLEx haben werden, und wünschen Ihnen viel Erfolg für das bevorstehende Examen!

Ihr ALLEx-Team

Autoren

Dr. Hanns Ackermann
Goethe Universität Frankfurt
Institut für Biostatistik und
mathematische Modellierung
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Dr. med. Konrad Aden
Klinik für Innere Medizin I
Gastroenterologie, Hepatologie,
Ernährungs- und Altersmedizin
Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel

Dr. med. Matthias Aurich
Medizinische Universitätsklinik (Krehl-Klinik)
Abteilung Innere Medizin III –
Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

PD Dr. med. Gerhild Becker
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativstation
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Claus-Henning Bley
Krankenhaus Hetzelstift
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Stiftstr. 10
67434 Neustadt a.d. Weinstraße

Maik Centgraf
Mainzerhofplatz 1
99084 Erfurt

Prof. Dr. med. Markus Dettenkofer
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin
und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Simon Dörges
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Winfried Ebner
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin und
Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Dr. med. Christine Eichbaum
Universitätsmedizin Mainz
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe
und Frauenkrankheiten
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Dr. med. Andrea von Figura
Hainholzweg 30
37085 Göttingen

Dr. med. Matti Förster
Sektion Neurologische Schmerzforschung
und -therapie
Klinik für Neurologie, UKSH Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 41
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Uwe Frank
Universitätsklinikum Heidelberg
Department für Infektiologie
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

PD Dr. med. Harald Genzwürker
Neckar-Odenwald-Kliniken gGmbH
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Dr.-Konrad-Adenauer-Str. 37
74722 Buchen

Dr. rer. nat. Richard Gminski
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin
und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Hanna Graze
Marienhospital Stuttgart
Abteilung Neurologie
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart

Dr. rer. nat. Jürgen Hallbach
Städtisches Klinikum München GmbH
Department für Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München

Dr. rer. nat. Karin Hauser
Kaindlstr. 13
70569 Stuttgart

Dr. med. Matthias Hepprich
Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
6000 Luzern 16
Schweiz

Guido Hermanns
HELIOS Spital Überlingen GmbH
Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und
Notfallmedizin, Schmerztherapie, Tauchmedizin
Härlenweg 1
88662 Überlingen a.B.

Dr. med. Christian Herren
Medizinisches Zentrum
StädteRegion Aachen GmbH
Mauerfeldchen 25
52146 Würselen

Prof. Dr. rer. nat. Eva Herrmann
Goethe Universität Frankfurt
Institut für Biostatistik und
mathematische Modellierung
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

PD Dr. med. Jochen Hinkelbein, D.E.S.A., E.D.I.C.
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Köln (AöR)
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. med. Melanie Hohner
Asklepios Klinik Hamburg-Altona
Abteilung für Pathologie
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg

Henrike Horn
Große Ulrichstr. 19-21
06108 Halle/Saale

Prof. Dr. Dr. Peter Hucklenbroich
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und
Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Prof. Dr. med. Eckart Jacobi
ehem. Forschungsinstitut
für Rehabilitationsmedizin
Moorsanatorium
Karl-Wilhelm-Heck-Str. 12
88410 Bad Wurzach

Dr. med. Karin Jaroslawski
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativstation
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Dr. med. Pascal-David Johann
Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin
Abteilung III
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

Dr. med. Jürgen Keil
Oberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier
Nordallee 1
54292 Trier

Eric Klingelhöfer
Mosenstr. 35
01309 Dresden

Jessica Kraatz
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Institut für Radiologie und interventionelle Therapie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Gert Krischak
Institut für Rehabilitationsmedizinische Forschung an der Universität Ulm
Federseeklinik
Wuhrstr. 2/1
88422 Bad Buchau

Prof. Dr. Hans-Peter Kröner
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Philipp Latz
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Urologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. med. Heinrich Lautenbacher
Universitätsklinikum Tübingen
Geschäftsbereich Informationstechnologie
Geissweg 11
72076 Tübingen

Dr. med. Thomas Ledig
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

PD Dr. med. Michael Marx
Universitätsklinikum Heidelberg
Institut für Public Health
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

Dr. med. Michael Merker
Feldbergweg 29
78050 Villingen-Schwenningen

Dr. med. Antje Miksch
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Konrad Obermann
Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin
Ludolf-Krehl-Str. 7-11
68167 Mannheim

Roland Panea
evaplan GmbH
am Universitätsklinikum Heidelberg
Ringstr. 19b
69115 Heidelberg

Claudia Pfleger
Institut für Transfusionsmedizin
Zeisigwaldstr. 103
09130 Chemnitz

Julia Rehme
Oberländerstr. 22
81371 München

Katrin Rehme
Robert-Schumann-Str. 17
86633 Neuburg

Dr. med. Gabriele Röhrig, MPH
Universität Köln
Innere Medizin – Hämatologie/Onkologie -
Klinische Geriatrie
Lehrstuhl für Geriatrie
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. med. Saskia von Sanden
Max Grundig Klinik Bühlerhöhe
Schwarzwaldhochstr. 1
77815 Bühl

Dr. med. Friederike Schlingloff
Asklepios Klinik St.Georg
Abteilung für Herzchirurgie
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

Jessica Schneider
Proktologische Praxis Kiel
Beselerallee 67
24105 Kiel

Annika Schnurbus-Duhs
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinik
Klinik für Neurologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Bettina Schöne-Seifert
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Juliane Schulze
Klinik für Geriatrie
Klinikum in den Pfeifferschen Stiftungen
Pfeifferstr. 10
39114 Magdeburg

Hubert Seiter
Erster Direktor der
Deutschen Rentenversicherung BW
Adalbert-Stifter-Str. 105
70437 Stuttgart

Hans-Christian Stahl
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2, Geb. 37
69115 Heidelberg

Dr. med. Eva Stangler-Alpers
Rosenau 3
73730 Esslingen

Cajus Wacker-Rohrbach
Heiligenfeld-Klinik
Haus Luitpoldklinik
Bismarckstr. 24
97688 Bad Kissingen

Carola Xander
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativmedizin
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Victoria Ziesenitz
Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie
Medizinische Klinik (Krehl-Klinik)
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Dr. med. Gisela Zimmer
Universität Heidelberg
Institut für Rechtsmedizin
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

Dr. med. Anna Maria Zobel
Banzhaldenstr. 37
70469 Stuttgart

Fachbeiräte

Dr. med. Berthold Block
Facharzt für Innere Medizin
Fallersleber-Tor-Wall 5
38100 Braunschweig

Prof. Dr. rer. nat. Heinz Bönisch
ehem. Institut für Pharmakologie
und Toxikologie
Biomedizinisches Zentrum
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn

Dr. med. Stefan Fischli
Luzerner Kantonsspital
Endokrinologie/Diabetologie
Spitalstraße
6000 Luzern 16
Schweiz

Prof. Dr. med. Franz Fobbe
Institut für Radiologie und
Interventionelle Therapie
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Dr. med. Annette Gäßler
für den Verband der Betriebs-
und Werksärzte e.V.
Friedrich-Eberle-Str. 4a
76227 Karlsruhe

Dr. med. Eray Gökkurt
Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Onkologie, Hämatologie
und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm
Biozentrum
Abt. für Medizinische Genetik
Am Hubland
97074 Würzburg

Dr. med. Horst Gross
Elisabeth Klinik
Lützowstr. 24-26
10785 Berlin

Dr. med. Christoph Haller
Universitätsklinikum Tübingen
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäß-
chirurgie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich
KKH Plochingen
Am Aussichtsturm 5
73207 Plochingen

Dr. med. Silke Hellmich
Internistin und Fachärztin für Lungen-
heilkunde
Schelztorstr. 6
73728 Esslingen

Prof. Dr. med. Nikolai Hopf
Klinikum Stuttgart - Katharinenhospital
Neurochirurgische Klinik
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

PD Dr. med. Karsten Junge
Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Allgemein-, Viszeral-
und Transplantationschirurgie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

PD Dr. med. Udo Kellner
Johannes Wesling Klinikum Minden
Institut für Pathologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden

Dr. med. Felix Kiecker
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Kinik für Dermatologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Dr. med. Michael Lafrenz
ehem. Universität Rostock
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Ernst-Heydemann-Str. 6
18055 Rostock

Dr. med. Stephan Mirisch
Bayerisches Rotes Kreuz
Tagklinik für psychisch Kranke
Lindwurmstr. 12 Rgb.
80337 München

Dr. med. Renate Mürtz-Weiss
Fachärztin für Allgemeinmedizin
69198 Schriesheim

Prof. Dr. med. Hans-Oliver Rennekampff
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Plastische, Hand- und
Wiederherstellungschirurgie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Gerd Rettig-Stürmer
ehem. Knappschaftskrankenhaus
An der Klinik 10
66280 Sulzbach

Dr. med. Alexander Sattler
Internistische Gemeinschaftspraxis
Obermühlsweg 1
35216 Biedenkopf

Prof. Dr. med. Hartmut H.-J. Schmidt
Klinik und Poliklinik für
Transplantationsmedizin
Abert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude
A14
48149 Münster

Ralf Schnurbus
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie
Oberhofer Weg 2
12209 Berlin

PD Dr. med. Christoph Scholz
Universitätsfrauenklinik Ulm
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Dr. med. Claus Schott
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Uhlandstr. 7
97980 Bad Mergentheim

Prof. Dr. med. Christian Sittel
Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohren-
krankheiten,
Plastische Operationen
Standort Katharinenhospital:
Allgemeine HNO-Heilkunde
Standort Olgahospital: Pädiatrische
HNO-Heilkunde, Otologie
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Prof. Dr. med. Elfriede Stangler-Zuschrott
Praxis für Augenheilkunde und
Optometrie
Hintzerstraße 2/1
1030 Wien
Österreich

Dr. med. Thomas Stolte
Zentrum für Chirurgie und Orthopädie
Praxisklinik Mannheim
Mannheimer Str. 102
68309 Mannheim

Prof. Dr. med. Federico Tatò
Gefäßpraxis im Tal
Tal 13
80331 München

Prof. Dr. med. Martin Wolff
ehem. Klinikum Hanau
Chirurgie I
Allgemein-, Viszeral,- und Thorax-chirurgie
Leimenstr. 20
63450 Hanau

Prof. Dr. med. Walter Zidek
Charité – Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik IV
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Dr. med. Veronika Zobel
Fachärztin für Kinder- und Jugend-heilkunde
Amt für Jugend und Familie
Leiterin Ärztlicher Dienst
Keesgasse 6/II
8011 Graz
Österreich

Inhalt



11 Notfallmedizin

12 Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie

13 Chirurgie

14 Orthopädie und Unfallchirurgie

15 Gynäkologie und Geburtshilfe

16 Humangenetik

17 Pädiatrie

18 Urologie

19 Dermatologie

21 Augenheilkunde

22 Neurologie

23 Psychiatrie und psychosomatische Medizin

B 11

Notfallmedizin

Jochen Hinkelbein, Harald Genzwürker



FOTO: ©MEV

1 Organisation der Notfallmedizin

1.1 Personal

DEFINITION
- **Notarzt (NA):** Arzt mit notfall- und intensivmedizinischer Qualifikation auf einem arztbesetzten Rettungsmittel.
- **Rettungsassistent (RA), Rettungssanitäter (RS) und Rettungshelfer (RH):** Jeder kann als Rettungsassistent, Rettungssanitäter oder Rettungshelfer arbeiten, wenn er bestimmte Qualifikationen erfüllt (s. u.). Zu den Aufgaben gehören: Assistenz des Notarztes, Fahren der Rettungsfahrzeuge, eigenverantwortliche Patientenversorgung bei minderschweren Notfällen (z. B. Krankenhauseinweisung ohne Vitalfunktionsbedrohung), Durchführung bestimmter/definierter Notfallmaßnahmen (z. B. Legen eines periphervenösen Zugangs, erweiterte Maßnahmen bei der Reanimation) und im Ausnahmefall Medikamentengabe (z. B. Diazepam rektal beim Krampfanfall), falls noch kein Notarzt vor Ort ist (sog. Notkompetenz).

Qualifikationen:
- **Notarzt:** Prinzipiell kann jeder Arzt als Notarzt eingesetzt werden, wenn er eine bestimmte Qualifikation (z. B. Zusatzbezeichnung „Notfallmedizin" oder Fachkundenachweis Rettungsdienst) besitzt, d. h. bestimmte grundlegende Kenntnisse und Fertigkeiten über die Sicherung und Wiederherstellung von Vitalfunktionen erworben hat. Hierfür gibt es unterschiedliche Regelungen in den einzelnen Bundesländern.
- **Rettungsassistent:** 2-jährige theoretische und praktische Ausbildung (Theorie, Klinik, Rettungswache) nach dem Rettungsassistentengesetz (RettAssG) mit insgesamt 2 Jahren Unterricht, bundeseinheitlich geregelt.
- **Rettungssanitäter:** Ausbildung über 520 h (Theorie, Klinik, Rettungswache), bundeseinheitlich geregelt.
- **Rettungshelfer:** Ausbildung über 4–8 Wochen, nicht bundeseinheitlich geregelt.

Für die Rettungsdienstorganisation sind die jeweiligen Bundesländer zuständig. Entsprechend existieren teils erhebliche Unterschiede in der Qualifikation des Personals und den bestehenden Regelungen (z. B. Besetzung der Rettungsmittel). Für Ärzte sind die Weiterbildungsordnungen der zuständigen Landesärztekammer maßgeblich.

1.2 Rettungsmittel

Besatzung: In den meisten Fällen werden die Rettungsmittel wie folgt besetzt (länderspezifische Abweichungen möglich):
- Krankentransportwagen (KTW): meist 1 Rettungssanitäter und 1 Rettungshelfer
- Rettungstransportwagen (RTW): meist 1 Rettungsassistent und 1 Rettungssanitäter/-helfer
- Notarzteinsatzfahrzeug (NEF): 1 Notarzt und meist 1 Rettungsassistent
- Notarztwagen (NAW): 1 Notarzt und meist 1 Rettungsassistent und 1 Rettungssanitäter
- Rettungshubschrauber (RTH): immer mindestens 1 Pilot, 1 Notarzt, 1 Rettungsassistent.

Möglichkeiten und Aufgaben:
Krankentransportwagen: Nur eingeschränkte Versorgungsmöglichkeiten wegen Minimalausstattung (z. B. Notfallkoffer, Sauerstoff) und geringen Platzangebots. Der KTW dient v. a. dem Transport von Patienten ohne vitale Bedrohung (z. B. vom Akutkrankenhaus in eine Rehabilitationseinrichtung oder ein Pflegeheim).

Rettungstransportwagen: Sämtliche Notfallbehandlungen möglich, da ausreichend großer Innenraum und Medikamentenvorrat vorhanden. „Rendezvous"-Einsatz mit arztbesetzten Rettungsmitteln (z. B. NEF) möglich: Der Notarzt wird mit dem Notarzteinsatzfahrzeug zum Rettungstransportwagen und damit zum Patienten gebracht und begleitet dann diesen in eine Klinik (RTW wird dann zum NAW). Vorrangige Aufgabe des RTW ist der Transport von Notfallpatienten in das nächste geeignete Krankenhaus.

Notarzteinsatzfahrzeug: Alarmierung durch die Rettungsleitstelle bei Notfällen, die eine ärztliche Versorgung erfordern, z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt, Polytrauma, Reanimation. Das NEF bringt den Notarzt zum Einsatzort, Notfallkoffer und -ausstattung sind vorhanden. Ein Patiententransport ist aber nicht möglich, da keine Trage im Fahrzeug.

Notarztwagen: Die Alarmierungskriterien entsprechen denen des NEF. Im NAW werden Notfallpatienten versorgt und können damit ins nächste geeignete Krankenhaus transportiert werden.

Rettungshubschrauber: Die Indikationen entsprechen denen von NEF und NAW. Vorteile bieten sich bei allen akuten Notfällen, die mit dem Rettungshubschrauber schneller zu erreichen sind als mit dem NEF, oder dann, wenn ein schneller Transport vom Notfallort in die Klinik über eine größere Distanz erforderlich ist (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Polytrauma). Das Versorgungsgebiet beträgt ca. 50 km (= 5–15 Flugminuten) um den Standort. Die meisten RTH stehen nur tagsüber (meist 7 Uhr bis Sonnenuntergang) zur Verfügung.

1.3 Ablauf (Rettungskette)

Unter Rettungskette versteht man die chronologische Verknüpfung verschiedener Phasen in der Versorgung eines Notfalls:

- **Entdecken des Notfalls:** Findet man eine bewusstlose Person, so sollte diese **laut angesprochen** und geschüttelt werden, ggf. sollte zusätzlich die Reaktion auf Schmerzreize (z. B. durch Kneifen im Bereich des Schlüsselbeins) geprüft werden.
- **Notruf/Notfallmeldung:** Im Falle eines Notfalls sollte die Rettungsleitstelle unter der europaweit gültigen Notfallnummer 112 alarmiert werden. Wenn möglich sollten folgende **W-Fragen** beantwortet werden:
  - Wer meldet?
  - Wo ist der Notfall passiert?
  - Wann ist der Notfall passiert?
  - Was ist passiert?
  - Wie viele Verletzte gibt es?
  - Welche Verletzungen oder Gefahren liegen vor?
  - Wie ist man für Rückfragen erreichbar?
- Die **Koordination** des Einsatzablaufs erfolgt dann durch die **Rettungsleitstelle**. Besonders qualifizierte Rettungsassistenten nehmen Notrufe entgegen und koordinieren logistisch den Einsatzablauf (z. B. Alarmierung der geeigneten Rettungsmittel, Information über freie Bettenkapazität von geeigneten Kliniken). Die Betreiber der Leitstellen sind meist Kommunen/Landkreise, Feuerwehr oder große Rettungsdienstorganisationen, z. B. Deutsches Rotes Kreuz (DRK), Arbeiter-Samariter-Bund (ASB), Johanniter-Unfallhilfe (JUH), Malteser-Hilfsdienst (MHD).
- **Erste Hilfe:** Hierunter versteht man alle Maßnahmen, die ohne Hilfsmittel bei einem Notfallpatienten durchgeführt werden können (z. B. Basic Life Support [S. 1049], stabile Seitenlage, manuelle Kompression von Blutgefäßen). Sie ist häufig entscheidend für das Überleben eines Notfallpatienten und sollte daher so schnell wie möglich erfolgen. Zum Leisten Erster Hilfe ist prinzipiell jeder Bürger **gesetzlich verpflichtet**.
- **Qualifizierte notfallmedizinische Versorgung des Patienten durch Notarzt oder Rettungsdienstpersonal:** Zunächst erfolgt eine schnelle Befunderhebung durch kurze Anamnese und körperliche Untersuchung (v. a. Vitalfunktionen) sowie Etablieren eines Basismonitorings (S. 6). Gegebenenfalls werden anschließend die Vitalfunktionen wiederhergestellt (S. 8) und weitere notfallmedizinische Maßnahmen durchgeführt (z. B. Reanimation, Analgesie, Sedierung, Fibrinolyse).
- Alle wichtigen Daten werden im Notarzteinsatzprotokoll **dokumentiert**. Dazu gehören patientenbezogene und rettungstechnische Daten (z. B. Notfallanamnese, Erstbefunde, Diagnosen, Verlauf, notärztliche Maßnahmen und Übergabezustand), welche der Information weiterbehandelnder Ärzte dienen. Die Dokumentation dient aber auch zur juristischen Absicherung des Notarztes und ist Grundlage zur Qualitätssicherung in der Notfallmedizin.
- **Transport** des Patienten in eine geeignete Klinik:
  - **Auswahl eines geeigneten Transportmittels:** Bei vitaler Gefährdung des Patienten sind Notarztwagen oder Rettungshubschrauber das Mittel der Wahl. Bei Notfällen ohne vitale Bedrohung dienen Rettungs- oder Krankentransportwagen als Transportmittel, bei Bagatellverletzungen besteht die Möglichkeit einer ambulanten Behandlung zu Hause.
  - **Auswahl einer geeigneten Klinik:** Der Notarzt hat die nächstmögliche und geeignete Klinik auszuwählen. Hierbei sollten vor allem der Zustand des Patienten und die erforderliche Diagnostik berücksichtigt werden (z. B. Klinik mit CT- oder MRT-Diagnostik bei Patienten mit Schlaganfall). Eine wichtige Rolle spielen auch die erforderliche Therapie (z. B. Klinik mit Möglichkeit zur PTCA/PCI bei Patient mit Herzinfarkt) sowie vorangegangene Krankenhausaufenthalte oder Untersuchungen mit bereits vorhandener medizinischer Dokumentation.
  - **Information an Klinik:** Bei vital bedrohten Patienten oder zeitkritischen Erkrankungen (z. B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt) sollte der Notarzt telefonisch mit der Zielklinik – besser direkt mit dem aufnehmenden Kollegen – sprechen. Es sollte auch besprochen werden, wo der Patient übergeben werden soll (z. B. Schockraum, Ambulanz, Intensivstation).
    Für stabile Patienten genügt meist die telefonische Information des Krankenhauses durch die Rettungsleitstelle („Vorankündigung").
  - **Transport:** Während des Transports sind die **optimale Lagerung** des Patienten (S. 12) sowie die Sicherheitsvorschriften (z. B. Anschnallpflicht für Patienten und Besatzung) zu beachten. Der Transport sollte schnell, aber schonend erfolgen. In Ausnahmefällen (z. B. hämodynamische Instabilität bei schwerer Blutung) können Sonderrechte (Blaulicht und Martinshorn) in Anspruch genommen werden.

> **MERKE** Ein schneller Transport ins Krankenhaus mit Sonderrechten kann für den Patienten auch nachteilige Folgen haben (z. B. Stressreaktion bei Myokardinfarkt), sodass man dies immer abwägen sollte.

- **Übergabe und Weiterbehandlung in der Klinik:** Die Übergabe des Patienten zur schnellen weiteren Diagnostik und Therapie erfolgt je nach Zustand des Patienten. **Bei vitaler Bedrohung** (z. B. starke Blutung, beatmeter Patient) empfiehlt sich die Übergabe im Schockraum oder auf der Intensivstation, bei Notfallpatienten mit **stabilen Vitalfunktionen** (z. B. therapierte Hypoglykämie) in der Notaufnahme oder der entsprechenden Abteilung und bei **pädiatrischen Patienten** (z. B. Fieberkrampf) in der Notaufnahme der Kinderklinik.
  Bei der Übergabe werden die **vollständige Dokumentation** (Notarzteinsatzprotokoll) und wichtige Informationen an den weiterbehandelnden Arzt und das Pflegepersonal weitergegeben. Ggf. werden bereits weitere erforderliche Behandlungsmaßnahmen sowie die Benachrichtigung des Hausarztes mit der Bitte um wichtige Informationen (z. B. Medikamenteneinnahme) initiiert.

1.4 Massenanfall von Verletzten (MANV)

Sind nur einzelne Menschen vital bedroht, handelt es sich um einen **rettungsdienstlichen Notfall**. Dieser ist i. d. R. individuell mit Mitteln des regionalen Rettungsdienstes zu bewältigen. Sind **viele Menschen** gleichzeitig vital bedroht, handelt es sich um ein **Großschadensereignis** (**Massenanfall von Verletzen**, MANV; z. B. bei einem Autounfall auf der Autobahn mit vielen Verletzten). Dies ist i. d. R. vorerst nur eingeschränkt individualmedizinisch und nicht mehr mit Mitteln des regionalen Notfalldienstes zu bewältigen. Hier muss auf personelle Reserven (z. B. Einsatzleitung, Schnell-Einsatz-Gruppe [SEG], s. unten) zurückgegriffen werden. Die Koordination erfolgt durch den Leitenden Notarzt (LNA) und den Organisatorischen Leiter Rettungsdienst (OrgL).

Sind sehr viele Menschen vital bedroht, sodass sie mit den vorhandenen regionalen, aber auch überregionalen Mitteln (z. B. wegen Zerstörung der Infrastruktur) nicht mehr versorgt werden können, handelt es sich um eine **Katastrophe** (z. B. bei Tornado oder Erdbeben). Dies zu bewältigen ist Aufgabe des Katastrophenschutzes.

Leitender Notarzt (LNA): Er koordiniert die Tätigkeit von Ärzten bei einem Großschadensereignis. Der LNA ist selbst nicht aktiv an der Patientenversorgung beteiligt, sondern führt die Sichtung (Triage, s. u.) durch. Außerdem leitet, koordiniert und überwacht er alle medizinischen und logistischen Maßnahmen und ist Ansprechpartner für die technische Einsatzleitung, z. B. Feuerwehr.

Der leitende Notarzt muss die Fachkunde „Leitender Notarzt" besitzen (Zusatzbezeichnung „Notfallmedizin" + langjährige Tätigkeit als Notarzt + Facharzt[qualifikation] in einem Fachgebiet mit intensivmedizinischer Tätigkeit + Kenntnisse [über]regionaler medizinischer Versorgungsstrukturen + 40-stündiges Fortbildungsseminar). Es gibt jedoch keine bundeseinheitliche Regelung.

Sichtung (Triage): Bei einem Großschadensereignis fällt der leitende Notarzt die Entscheidung über Prioritäten in der Patientenversorgung. Vorhandene Versorgungskapazitäten werden dabei dem Verletzungsmuster und der Anzahl der Patienten gegenübergestellt. Es muss abgewogen werden, wie einer möglichst großen Anzahl an Verletzten die bestmögliche Hilfe zukommen kann.

Patienten werden nach definierten Kategorien gesichtet und mit Sichtungskarten gekennzeichnet:
- **S 1, rot:** akute vitale Bedrohung (z. B. Beckenfraktur, Polytrauma); Sofortbehandlung unerlässlich
- **S 2, gelb:** schwer verletzt/erkrankt (z. B. Oberschenkelfraktur, Thoraxtrauma); aufgeschobene Behandlungsdringlichkeit, Überwachung
- **S 3, grün:** leicht oder nicht verletzt/erkrankt (z. B. Extremitätentraumata), spätere (ggf. ambulante) Behandlung
- **S 4, blau:** ohne Überlebenschance, betreuende (abwartende) Behandlung, Sterbebegleitung.
- **schwarz:** Tote.

Die Einteilung in Sichtungskategorien unterliegt dabei einer Dynamik: Sie ist abhängig von Veränderungen des Patientenzustands, aber auch von der Verfügbarkeit von Hilfskräften, sodass jederzeit ein Wechsel aus einer der bei der ersten Sichtung festgelegten Kategorien S 1–S 4 in eine andere erfolgen kann.

Schnell-Einsatz-Gruppe (SEG): Gruppe schnell verfügbarer ehrenamtlicher Helfer (v. a. Notärzte, Rettungsassistenten, Rettungssanitäter, Rettungshelfer, Sanitätshelfer, Notfallseelsorger), die im Falle eines Großschadensereignisses alarmiert werden.

2 Notfallmedizinische Maßnahmen

2.1 Basisdiagnostik

2.1.1 Anamnese

Im Vordergrund steht die Eigenanamnese. Ist der Patient dazu nicht mehr in der Lage, muss eine Fremdanamnese, beispielsweise durch Angehörige oder Passanten, erhoben werden. Die Anamnese sollte möglichst **kurz und fokussiert**, aber dennoch **präzise** sein (z. B. akute Beschwerden, Dauermedikation, Vorerkrankungen und Allergien), sodass man nur wenig Zeit benötigt, aber alle relevanten Informationen erfragen kann:

- Wie kam es zu der Notfallsituation?
- Welche Beschwerden sind seit wann vorhanden (z. B. Atemnot, Schmerzen mit Stärke und Lokalisation)?
- Gab es in der Vergangenheit (ähnliche) Notfälle?
- Welche relevanten Vorerkrankungen bestehen?
- Welche Medikamente werden eingenommen (inkl. Dosierung)?
- Sind Allergien bekannt (z. B. gegen bestimmte Medikamente)?
- Befindet sich der Patient zurzeit in Behandlung (z. B. Hausarzt)? Krankenhausaufenthalte?
- Vorbefunde verfügbar?

Verhaltenstipps für den Notarzt: Man sollte sich in die Situation des Patienten hineinversetzen, sicher auftreten und mit beruhigender Stimme langsam und deutlich sprechen, da sich der Patient in einer Ausnahmesituation befindet. Auch sollten dem Patienten notwendige Maßnahmen und das weitere Prozedere erklärt werden.

Häufig können Patienten oder Angehörige keine genauen Angaben zu Vorerkrankungen machen (z. B. „Ich habe eine Herzerkrankung …“). Oft gelingt es aber, anhand der Dauermedikation wertvolle weitere Hinweise zu erhalten (z. B. β-Blocker plus Digitalis bei Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie).

2.1.2 Körperliche Untersuchung

Bodycheck

Der **Bodycheck** dient der schnellen übersichtlichen und systematischen Untersuchung von verletzten Personen. Dabei wird der gesamte Körper des Patienten innerhalb kurzer Zeit inspiziert und palpiert. Man beschränkt sich auf das Auffinden von potenziell vital bedrohlichen Verletzungen (z. B. Schädel-Hirn-Trauma, Thorax-, Abdominal- oder Beckentrauma). Auf das zeitaufwendige Auskultieren und Perkutieren kann fast immer verzichtet werden.

ABCD-Schema

Im Notfall ist es wichtig, die lebensnotwendigen Systeme des menschlichen Körpers wie Atmung, Herz-Kreislauf-System, Zentralnervensystem oder Stoffwechsel schnell beurteilen und ggf. behandeln zu können. Als sinnvoller Ablauf hat sich daher folgendes ABCD-Schema im Anschluss an die Kontrolle des Bewusstseins etabliert:

- **A = Airway/Atemweg:** Insbesondere bei bewusstlosen Patienten mit Gefahr verlegter Atemwege (z. B. durch Rückfallen des Zungengrunds) gilt es zunächst, diese Atemwegsverlegung zu beseitigen (z. B. durch Reklinieren des Kopfes, ggf. Intubation).
- **B = Breathing/(Be-)Atmung**: Atmet der Patient überhaupt? Cave: Die Thoraxbewegungen allein sagen noch nichts über die Sauerstoffversorgung aus. Beispielsweise kann die Atmung insuffizient sein oder eine Kohlenmonoxidvergiftung vorliegen.
- **C = Circulation/Kreislauf**: elektrische Herzaktivität im EKG? Zentrale und periphere Pulse? Genügen Blutdruck und Herzfrequenz für eine suffiziente Durchblutung der Organe?
- **D = Disability:** Erst zum Ende der Untersuchung widmet man sich weiteren Verletzungen oder Dysfunktionen wie z. B. Knochenbrüchen oder weiteren diagnostischen Maßnahmen (z. B. der Kontrolle des Blutzuckerspiegels).

MERKE Die Untersuchung erfolgt im ABCD-Schema immer **vom Wichtigen zum Unwichtigen.** A-Probleme (Airway/Atemweg) müssen vorrangig behandelt werden, gefolgt von B- und C-Problemen. Tritt eine akute Verschlechterung des Patienten auf, so wird er mittels ABCD-Schema reevaluiert.

Inspektion, Palpation und Auskultation

Inspiziert werden:

- Körperhaltung (z. B. Schonhaltung bei Schmerzen)
- Hautfarbe (z. B. Blässe bei Kollaps, Myokardinfarkt, Schock)
- kapilläre (Re-)Perfusion an Schleimhäuten/Nagelbett zur Beurteilung der Oxygenierung (z. B. bei akuter respiratorischer Insuffizienz, Beatmung, Schock)
- Schweiß (z. B. bei Fieber, Sepsis, Kollaps, Myokardinfarkt, Schock)
- Thoraxbewegungen (z. B. suffiziente Atmung oder Schaukelbewegungen bei Thoraxtrauma und Rippenserienfrakturen)
- Blutung (Anhaltspunkt für Verletzungen, Trauma?)
- Verletzungen (z. B. Hinweis auf Frakturen, paradoxe Beweglichkeit, Blutungen)
- Motorik (z. B. Hemiparese bei Schlaganfall, Nervenverletzungen)
- Fehlstellungen (z. B. bei Trauma oder Frakturen)
- Ausscheidung (z. B. bei Patienten mit Dauerkatheter: Dehydratation, Urosepsis).

Mittels **Palpation** werden Pulsqualität, -stärke und -rhythmus von A. radialis, A. carotis oder A. femoralis be-

urteilt (Hinweis auf Schock oder Herzrhythmusstörungen?). Zudem werden Herz (Klappenfehler? Herzgeräusche? Rhythmusstörungen?) und Lunge (Beurteilung des Atemgeräusches) **auskultiert**. Gerüche können Hinweise auf zugrunde liegende Erkrankungen geben: z. B. Foetor hepaticus (Leberkoma), Foetor alcoholicus (Alkoholkonsum), Foetor uraemicus (Nierenversagen) oder Reizgase (Intoxikationen).

Neurologische Untersuchung

Sie umfasst die Beurteilung von:
- Glasgow Coma Scale (S. 7)
- Motorik: Seitendifferenz (Paresen), Gangunsicherheit
- Sensibilität: Seitendifferenz
- Pupillen: Anisokorie, Lichtreagibilität, Blickrichtung.

2.2 Basismonitoring

Elektrokardiografie (EKG): Eine kontinuierliche EKG-Ableitung muss bei jedem Notfallpatienten erfolgen. Ziel ist es, kardiale Notfälle sofort zu entdecken und Therapiemaßnahmen (z. B. medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei Herzrhythmusstörungen) zu überwachen. Für weitere Informationen s. auch Herz-Kreislauf-System S. A 3.

Das EKG kann über 2, 3, 4 oder 10 Elektroden abgeleitet werden. Normalerweise reicht eine 3- (Ableitung I, II und III) oder 4-Punkt-Ableitung (Ableitungen I, II, III, aVL, aVR, aVF) aus. Bei Patienten mit kardialen Beschwerden sollte jedoch immer ein **12-Kanal-EKG** geschrieben werden (4-Punkt-Ableitung plus die thorakalen Ableitungen V_{1-6}). Die Beurteilung eines EKGs ist auf den integrierten Monitoren meist nicht verlässlich möglich. Deshalb sollte immer – auch zur Dokumentation – ein Papierausdruck des EKGs geschrieben werden.

Bei der Ableitung über 2 Elektroden („**Defibrillatorelektroden**") wird die erste der handtellergroßen Elektroden rechts parasternal unterhalb der Klavikula positioniert (Beschriftung meist „Sternum"), die zweite links im 5. ICR in der mittleren Axillarlinie (Beschriftung meist „Apex"). Vorteil ist die schnelle Einsetzbarkeit im Falle einer notwendigen Defibrillation, nachteilig allerdings die Kosten (Klebeelektroden) sowie teilweise die Störanfälligkeit für Artefakte.

Das EKG dient der Beurteilung von:
- Herzfrequenz: z. B. Bradykardie (Herzfrequenz < 50/min) oder Tachykardie (Herzfrequenz > 100/min)
- Herzrhythmus: z. B. absolute Arrhythmie, Extrasystolen, Kammertachykardie oder Herzrhythmusstörungen bei Elektrolytstörungen
- Lagetyp: z. B. Verlagerung nach rechts bei akuter Rechtsherzbelastung (z. B. Lungenembolie)
- P-Welle: z. B. sägezahnartige P-Wellen bei Vorhofflattern
- PQ-Zeit: z. B. Verlängerung bei AV-Block
- QRS-Komplex: z. B. Verbreiterung bei Links- oder Rechtsschenkelblock, tiefe Q-Zacken bei Myokardinfarkt
- ST-Strecke: z. B. Hebungen/Senkungen bei Myokardischämie oder Myokardinfarkt
- T-Welle: z. B. Überhöhung bei Myokardinfarkt oder Hyperkaliämie, Erniedrigung bei Hypokaliämie
- QT-Zeit: z. B. Verlängerung bei Hyperkalzämie, Verkürzung bei Hypokalzämie.

Blutdruckmessung: Der Blutdruck muss bei jedem Notfallpatienten möglichst regelmäßig und engmaschig kontrolliert werden (s. Herz-Kreislauf-System S. A 3). Eine **Hypotonie** geht mit der Gefahr der Ischämie, Bewusstlosigkeit oder reduzierten myokardialen Perfusion einher, eine **Hypertonie** mit der Gefahr der kardialen Dekompensation, Gefäßruptur oder Einblutungen. Erniedrigt ist der Blutdruck beispielsweise beim Schock, erhöht bei hypertensiven Krisen, Schmerzen oder Angst.

Der **arterielle Mitteldruck** (MAP) hat gegenüber dem systolischen (RR_{syst}) oder diastolischen (RR_{dia}) Blutdruck die größte Bedeutung für die Organperfusion. Er kann manuell nicht gemessen, sondern nur abgeschätzt werden:

$$MAP = RR_{dia} + 1/3 \times (RR_{syst} - RR_{dia}).$$

Der MAP liegt i. d. R. bei etwa 90 mmHg. Bei Werten < 70 mmHg ist die Perfusion häufig gestört.

In schwierigen Einsatzsituationen (laufende Motoren, Gerätelärm durch technische Rettung) ist oft nur eine Messung ohne Stethoskop (= palpatorisch, nur systolischer Blutdruck) oder die Verwendung einer automatischen oszillometrischen Blutdruckmessung möglich und sinnvoll.

Pulsoxymetrie: Auch die Pulsoxymetrie sollte beim Notfallpatienten immer eingesetzt werden. Hiermit lässt sich die Sauerstoffsättigung (Maß für die Oxygenierung) beurteilen und rechtzeitig eine **Hypoxie (Sauerstoffsättigung < 90 %)** erkennen sowie ggf. entsprechend behandeln (z. B. durch Sauerstoffgabe oder Intubation). Eine Sauerstoffsättigung > 98 % entspricht einem p_aO_2 von > 90 mmHg. Das akustische Signal, das bei jedem Pulsschlag ertönt, gibt zusätzlich Auskunft über Herzfrequenz und mögliche Herzrhythmusstörungen.

Fehlmessungen bei der Pulsoxymetrie können sich ergeben durch:
- dysfunktionelle Hämoglobinämie (z. B. Carboxyhämoglobin [COHb] bei Rauchgasintoxikation mit falsch hoher Sauerstoffsättigung von 100 %, Methämoglobin [MetHb] oder Sulfhämoglobin [SulfHb])
- periphere Durchblutungsstörungen
- Nagellack.

Kapnometrie und Kapnografie:

DEFINITION
- **Kapnometrie:** Messung der CO_2-Konzentration (bzw. des $paCO_2$) in der Ausatemluft (endexspiratorisch = endtidal). Dieser Messwert korreliert gut mit dem alveolären und damit dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck.
- **Kapnografie:** Darstellung der Kohlendioxidkonzentration in der Atemluft im Verlauf eines Atemzyklus.

Kapnometrie und Kapnografie müssen **bei jedem intubierten Patienten** standardmäßig genutzt werden. Die Elimination von CO_2 bzw. das CO_2 in der Ausatemluft die-

nen dem Nachweis der richtigen Tubuslage nach Intubation und der Steuerung der Beatmung (z. B. Atemminutenvolumen, AMV). Besonders die Kapnografie kann auch als „Erfolgskontrolle" bei der kardiopulmonalen Reanimation genutzt werden.

Mit der Kapnografie lässt sich darüber hinaus auch die Atemfrequenz bestimmen. Sie ist daher eine wichtige Methode zur Überwachung einer suffizienten Ventilation.

Veränderungen der CO_2-Konzentration:

- **Hyperkapnie:** pCO_2 > 45 mmHg (z. B. bei akuter respiratorischer Insuffizienz, Koma oder zu niedrigem Atemminutenvolumen bei beatmetem Patienten)
- **Hypokapnie:** pCO_2 < 35 mmHg (z. B. bei schmerzbedingter Hyperventilation oder respiratorischer Kompensation einer metabolischen Azidose).

Blutzuckermessung: Bei jedem Notfallpatienten mit **Bewusstseinsveränderungen** muss der Blutzuckerwert bestimmt werden, da Hypo- und Hyperglykämien wichtige und häufige Ursachen für Bewusstseinsveränderungen sein können und ggf. schnell therapiert werden müssen.

Prinzipiell kann der Blutzucker mittels Teststreifen mit Farbskalavergleich (semiquantitative Methode) oder mittels Blutzuckermessgerät (quantitative Methode) ermittelt werden.

Veränderungen des Blutzuckerspiegels:

- **Hyperglykämie:** > 140 mg/dl bzw. > 7,8 mmol/l (z. B. bei einem untherapierten Diabetes mellitus)
- **Hypoglykämie:** < 80 mg/dl bzw. < 4,4 mmol/l (z. B. versehentliche Applikation zu hoher Insulindosen).

Temperaturmessung: Eine Temperaturmessung sollte v. a. zum Ausschluss von Hypothermie (< 35,5 °C) oder Hyperthermie (> 38,5 °C) als Ursache möglicher Bewusstseinsveränderungen (v. a. beim Kind) erfolgen.

Idealerweise wird die Temperatur mit einem digitalen Thermometer (plus Einmal-Schutzhülle) rektal gemessen (die rektale Temperatur korreliert am besten mit der Körperkerntemperatur).

2.3 Schweregradeinteilungen

Um die in der Diagnostik erhobenen Befunde (z.B. Ausmaß von Vitalfunktionsstörungen und Verletzungen) in Bezug auf Erkrankungs- und Verletzungsschwere zu bewerten, wurden verschiedene Einteilungen (Scoring-Systeme) entwickelt.

Glasgow Coma Scale (GCS): Die Glasgow Coma Scale dient der Klassifikation der Bewusstseinseinschränkung. Beurteilt werden das Vermögen, die Augen zu öffnen, sowie die beste verbale und motorische Reaktion. Analog dazu werden Punkte vergeben. Je geringer die Summe der Punktewerte, desto schwerer die Bewusstseinseinschränkung (**Tab. 2.1**). Der minimale Wert beträgt 3 Punkte, der maximale 15 Punkte.

Tab. 2.1 Glasgow Coma Scale (GCS) zur Klassifikation der Bewusstseinseinschränkung

Reaktion	Ausprägung	Punkte
Augen öffnen	spontan	4
	auf Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	kein	1
verbale Reaktion	orientiert	5
	desorientiert	4
	inadäquate Äußerung	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
motorische Reaktion	auf Aufforderung	6
	auf Schmerzreiz gezielt	5
	Beugeabwehr	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine	1

Schweregrad der Bewusstseinseinschränkung:
13–15 Punkte = normal oder leicht,
9–12 Punkte = mittelschwer,
3–8 Punkte schwer

Tab. 2.2 Klassifikation von Vitalfunktionsstörungen anhand des Revised Trauma Score (RTS)

Parameter	Werte	Punkte	Korrekturfaktor
Atemfrequenz (min^{-1})	10–29 > 29 6–9 1–5 0	4 3 2 1 0	0,2908
systolischer Blutdruck (mmHg)	> 89 76–89 50–75 1–49 0	4 3 2 1 0	0,7325
Glasgow Coma Scale (GCS)	13–15 9–12 6–8 4–5 3	4 3 2 1 0	0,9368

Revised Trauma Score (RTS): Dient der **Klassifikation von Vitalfunktionsstörungen** nach einem Trauma. Beurteilt werden dabei **3 Aspekte** (**Tab. 2.2**):

- Atemfrequenz
- systolischer Blutdruck
- Bewusstsein (anhand der GCS).

Anschließend werden die erhaltenen Punktwerte mit einem Korrekturfaktor multipliziert und alle 3 Produkte addiert. Die Punktwerte des RTS (minimal 0, maximal 12) erlauben einen Rückschluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (je mehr Punkte, desto größer die Wahrscheinlichkeit). Bei einem RTS < 4 Punkte soll ein Patient in einem großen Traumazentrum weiterversorgt werden.

Injury Severity Score (ISS): Mit dem Injury Severity Score lassen sich Polytraumen nach sorgfältiger körperlicher Untersuchung statisch erfassen und klassifizieren. Er basiert auf dem Abbreviated Injury Scale (AIS). Dabei wird der **Schweregrad** der Verletzung **anhand der jeweiligen Körperregion ermittelt**, indem man je nach Verletzungsausmaß Punkte von 1 (gering) bis 6 (nicht überlebbar) vergibt. Um den ISS-Score zu ermitteln, werden die 3 schwersten Einzelverletzungen zunächst quadriert und dann addiert. Der Maximalwert beträgt 75 (3 × 25 Punkte). Ein Wert von 6 Punkten in einer Region wird automatisch mit 75 Punkten gleichgesetzt. Folgende Körperregionen werden unterschieden: Kopf/Hals mit HWS, Gesicht, Thorax mit BWS, Abdomen mit LWS, Extremitäten und Weichteile.

Trauma and Injury Severity Score (TRISS): Kombinierter Score, der anatomische (ISS) und physiologische (RTS) Aspekte kombiniert und dabei das Alter des Patienten berücksichtigt. Er dient dazu die Überlebenswahrscheinlichkeit abzuschätzen (in %).

Schockindex (SI): Der Schockindex nach Allgöwer ist definiert als das Verhältnis von Pulsfrequenz zum systolischen Blutdruck (Pulsfrequenz/systolischer Blutdruck). Ist der Quotient > 1, liegt ein Schock vor. Dieser Score ist zwar einfach zu erheben, allerdings **sehr unspezifisch** und in der Praxis gerade bei jungen Patienten ungeeignet. Ursache hierfür ist die gute Kompensationsfähigkeit junger Patienten, sodass der Blutverlust erst sehr spät zu einer Kreislaufreaktion führt. In der notfallmedizinischen Praxis ist der Schockindex weitgehend ohne Relevanz.

2.4 Sofortmaßnahmen und kardiopulmonale Reanimation (CPR)

2.4.1 Grundlagen

DEFINITION Behandlungsmaßnahmen, die zur vorübergehenden Überbrückung eines **Herz-Kreislauf-** und **Atemstillstandes** dienen. Man unterscheidet zwischen Basismaßnahmen (**Basic Life Support**, BLS) und erweiterten Maßnahmen (**Advanced [Cardiac] Life Support**, A[C]LS). Ziel aller Maßnahmen ist die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gewebeperfusion und Gewebeoxygenierung (v. a. des Gehirns), um dauerhafte Schäden oder den Tod zu vermeiden.

Ätiologie:

- **Herz-Kreislauf-Stillstand:**
  - **primärer Herz-Kreislauf-Stillstand:** z. B. durch Kammerflimmern bei plötzlichem Herztod oder Myokardinfarkt (im Erwachsenenalter in > 80 % d.F.)
  - **sekundärer Herz-Kreislauf-Stillstand**: z.B: durch Ateminsuffizienz, Atemstillstand, Schock oder Schädel-Hirn-Trauma (bei Kindern steht der respiratorisch bedingte Herz-Kreislauf-Stillstand im Vordergrund).
- **Atemstillstand:**
  - **zentraler Atemstillstand:** z. B. durch zerebrale Hypoxie, Intoxikation, Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), Koma
  - **peripherer Atemstillstand:** z. B. durch hohe Querschnittslähmung, Pneumothorax, Muskelrelaxanzien
  - **Atemwegsverlegung:** z. B. durch Fremdkörperaspiration, Epiglottitis, Asthma bronchiale.

Prognose: Die **Prognose** bei Herz-Kreislauf-Stillstand ist meist schlecht. Nur etwa 30–40 % aller Patienten erreichen mit einem Spontankreislauf die Klinik. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 5–10 %. Einfluss auf die Prognose haben:

- **Zeitpunkt des Beginns der CPR** (wichtigster Faktor)
- Qualität der Reanimationsmaßnahmen
- Alter des Patienten (junge Erwachsene haben eine bessere Prognose)
- Vorerkrankungen des Patienten
- Ursache: bessere Prognose bei primärem Herz-Kreislauf-Stillstand als bei sekundärem
- initialer Herzrhythmus: Patienten mit Kammerflimmern (VF) und Kammertachykardie (VT) haben eine bessere Prognose als Patienten mit Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität (PEA)
- Qualität der Maßnahmen auf der Intensivstation.

MERKE Mit jeder Minute, die bis zum Beginn der CPR vergeht, reduziert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten um etwa 7–10 %. Suffiziente Reanimationsmaßnahmen durch Ersthelfer haben eine große Bedeutung für die Prognose.

2.4.2 Basic Life Support (BLS)

Hierunter fallen alle Maßnahmen, die ohne Hilfsmittel, mit einfachen Hilfsmitteln (z. B. Naso- oder Oropharyngealtuben) oder mittels automatischem externen Defibrillator (AED) durch Ersthelfer erfolgen können.

Zur Durchführung des BLS gibt es einen einheitlichen Algorithmus, der in den Empfehlungen des European Resuscitation Council (ERC) enthalten ist. Für Laien wie auch Rettungsdienstpersonal gelten folgende Behandlungsmaßnahmen:

- **Prüfung des Bewusstseins:** Patienten ansprechen, evtl. leicht bewegen, schütteln (Cave: Säuglinge niemals schütteln!) oder Schmerzreize setzen (z. B. am Arm oder Schlüsselbein kneifen).
  - **Patient reagiert:** Patient in seiner Lage belassen und zügig Hilfe holen (Passanten ansprechen, Notruf 112 wählen). Eine regelmäßige Überwachung (z. B. des Bewusstseins) und ggf. erforderliche Sofortmaßnahmen (z. B. Blutstillung) sollten nun durchgeführt werden.
  - **Patient reagiert nicht:** laut „Hilfe“ rufen!

- **Prüfung der Atmung:** Beim bewusstlosen Patienten Atemwege freimachen (→ vorsichtiges Überstrecken des Kopfes und Öffnen des Mundes), dann für maximal 10 s (!) die Atmung prüfen: „Sehen (Thoraxbewegung?) – Hören (Atemgeräusche?) – Fühlen (Atem?)"
  - **Patient atmet normal:** Patienten in die stabile Seitenlage bringen, Notarzt und Rettungsdienst alarmieren. Danach muss die Atmung des Patienten regelmäßig überprüft werden. Falls erforderlich, Sofortmaßnahmen durchführen.
  - **Patient atmet nicht oder nicht normal:** Notarzt und Rettungsdienst alarmieren!
- **Beginn der Wiederbelebungsmaßnahmen: 30 Thoraxkompressionen** durchführen mit einer Frequenz von 100–120/min (**Abb. 2.1**). Dabei beugt man sich senkrecht über den Patienten und drückt mit im Ellbogen gestreckten Armen den Thorax 5–6 cm nieder (bei Erwachsenen). Durch die Thoraxkompressionen kann ein systolischer Blutdruck bis zu 80–100 mmHg aufgebaut werden. Danach erfolgen **2 kurze Beatmungen** (**Abb. 2.2**). Bis zum Eintreffen professioneller Hilfe werden Thoraxkompressionen und Beatmung im Verhältnis 30:2 ohne Unterbrechung fortgesetzt. Pausen sollten minimiert und Unterbrechungen vermieden werden.

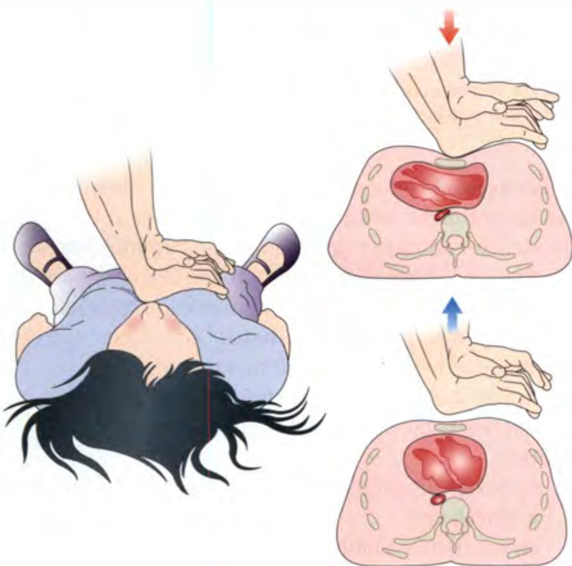


Abb. 2.1 **Thoraxkompressionen.** Der Druckpunkt befindet sich in der Mitte des Sternums, zwischen beiden Brustwarzen. Kompressionsfrequenz 100–120/min, Drucktiefe beim Erwachsenen 5–6 cm. [aus: Hinkelbein, Genzwürker, Notfallmedizin Kompakt, Thieme, 2011]

MERKE Auch medizinischem Fachpersonal wird empfohlen, bei Reanimationsmaßnahmen auf die Pulskontrolle zu verzichten, da diese unzuverlässig ist und neben dem Zeitverlust auch Fehlbeurteilungen vorkommen. Vorrangig ist ein schneller Beginn der Thoraxkompressionen.

2.4.3 Advanced (Cardiac) Life Support (A[C]LS)

Erweiterte Reanimationsmaßnahmen (ALS) werden üblicherweise von medizinischem Fachpersonal durchgeführt. Sie bauen auf den Basismaßnahmen (BLS) auf und beinhalten zusätzlich Maßnahmen, die eine medizinisch-technische Ausrüstung erfordern. Dazu gehören: EKG(-Monitor) und Defibrillator, Beatmungsbeutel mit Gesichtsmaske und Beatmungsgerät, i. v.-Zugang und Infusionen, Medikamente (z. B. Adrenalin, Amiodaron), Laryngoskop und Endotrachealtubus oder Alternativen zur Atemwegssicherung (z. B. Larynxmaske, Larynxtubus), Sauerstoffflasche.

Wie die Basismaßnahmen folgen auch die erweiterten Maßnahmen einem standardisierten Algorithmus (**Abb. 2.3**):

Zunächst werden die BLS-Maßnahmen ohne Unterbrechung durchgeführt und parallel mit den ALS-Maßnahmen begonnen. Zuerst schließt man das **EKG** an und stellt eine **Rhythmusdiagnose**, nach der sich dann das weitere Vorgehen richtet:

- Kammerflimmern?
- Kammertachykardie?
- Asystolie?
- pulslose elektrische Aktivität (d. h. die elektrische Aktivität ist vorhanden, aber das Myokard zu schwach, um einen ausreichenden Blutdruck zu erzeugen)?



Abb. 2.2 **Beatmung.** Bei der Beatmung wird die eigene Ausatemluft (Sauerstoffanteil ca. 17%) dazu genutzt, den Patienten behelfsmäßig zu ventilieren und oxygenieren. Bei der Reanimation werden jeweils nach 30 Thoraxkompressionen 2 Atemzüge appliziert: **a** Zuerst wird der Kopf überstreckt (HTCL-Manöver). **b1** Bei der Mund-zu-Mund-Beatmung wird dann die Nase durch die auf der Stirn liegende Hand verschlossen, der Mund wird leicht geöffnet, das Kinn weiter hoch gehalten; man holt tief Luft, umschließt den Mund des Patienten mit dem eigenen Mund und atmet ca. 1 s in die Lunge des Patienten aus. **b2** Bei der Mund-zu-Nase-Beatmung wird der Mund des Patienten mit der unter dem Kinn liegenden Hand geschlossen gehalten und dann analog über die Nase beatmet. Welche Methode verwendet wird, ist prinzipiell unerheblich. **c** Bei jeder Beatmung muss immer überprüft werden, ob sich der Thorax sichtbar hebt. Nach jeder Beatmung muss der Mund wieder vom Patienten entfernt werden, damit die verabreichte Luft entweichen kann. [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

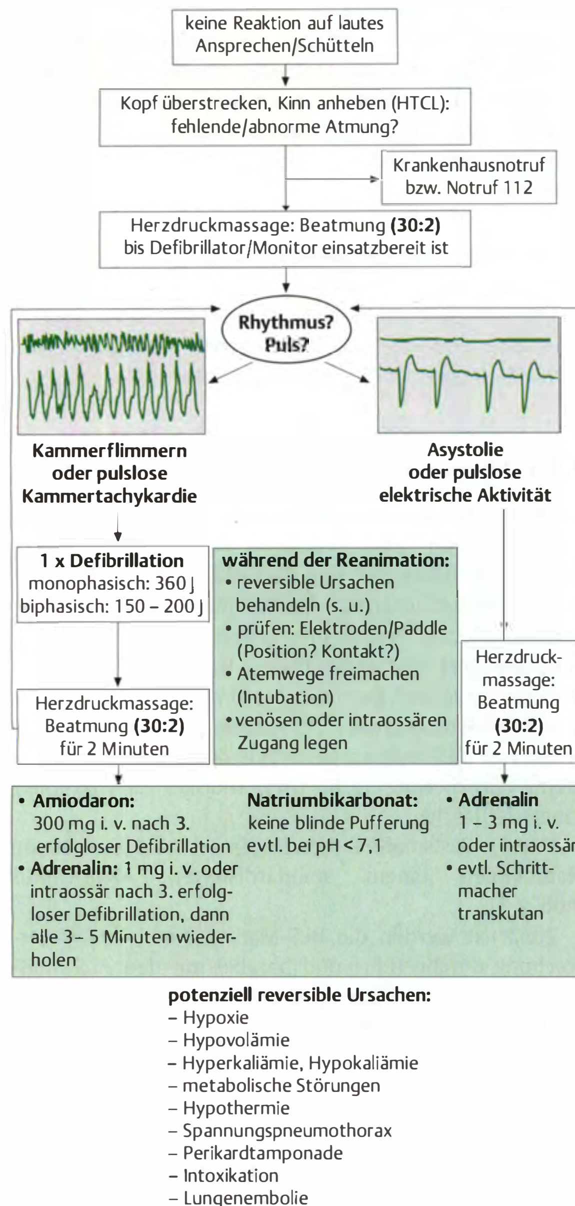


Abb. 2.3 Advanced (Cardiac) Life Support beim Erwachsenen. [aus: Hellmich, Hellmich, Mündliche Prüfung Innere Medizin, Thieme, 2010]

Bei **Kammerflimmern** und pulsloser ventrikulärer **Tachykardie defibrilliert** man den Patienten mit 360 J monophasisch oder 150–200 J biphasisch. **Abb. 2.4** zeigt die Platzierung der Elektroden. Anschließend wird die CPR umgehend für 2 min fortgesetzt, ohne dass zuvor der Puls kontrolliert wird, damit eine adäquate Herzauswurfleistung sichergestellt ist. Erst danach prüft man die Position der Elektroden und den Herzrhythmus im EKG. Nach der 3. erfolglosen Defibrillation spritzt man dem Patienten 1 mg **Adrenalin** alle 3–5 min i.v. und 300 mg **Amiodaron** i.v. Nach 15–20 minütiger Reanimation oder basierend auf der Blutgasanalyse in der Klinik sollte eine Pufferung mit Natriumbikarbonat erwogen werden.



Abb. 2.4 Platzierung der Elektroden bei Defibrillation. [aus: Adams et al., Taschenatlas Notfallmedizin, Thieme, 2007]

Bei **Asystolie** oder **pulsloser elektrischer Aktivität** kann der Patient nicht defibrilliert werden, sondern wird kontinuierlich reanimiert und sein EKG-Rhythmus regelmäßig alle 2 min überprüft. Während der CPR erhält der Patient 1 mg **Adrenalin** alle 3–5 min, evtl. sollte auch eine Pufferung mit Natriumbikarbonat angedacht werden. Atropin wird bei der CPR nicht mehr empfohlen.

Parallel dazu sollten – wenn überhaupt möglich – potenziell reversible Ursachen behoben werden:

- **4 Hs:**
  - **H**ypoxie: Beatmung mit 100 % Sauerstoff, Atemwege kontrollieren
  - **H**ypovolämie: Volumenersatztherapie
  - **H**ypo-/**H**yperkaliämie, Hypomagnesiämie, metabolische Störung: z. B. Glukosegabe bei Hypoglykämie, bei Azidose Thoraxkompressionen (beste Therapie), Bikarbonatpufferung erst nach 15–20 min Reanimation)
  - **H**ypothermie: Wärmeerhalt
- **4 HITS:**
  - **H**erzbeuteltamponade: Perikardpunktion nur innerklinisch unter echokardiografischer Kontrolle
  - **I**ntoxikation: ggf. Antidotgabe.
  - **T**hrombose (→ Lungenembolie oder Myokardinfarkt): evtl. präklinische Thrombolyse
  - **S**pannungspneumothorax: Thoraxdrainage.

MERKE Thoraxkompressionen haben bei der Reanimation den höchsten Stellenwert! Sie dürfen **maximal 10 s** zur Defibrillation oder Intubation unterbrochen werden. Nach der Defibrillation wird die CRP sofort **ohne Pulskontrolle** fortgesetzt.



Abb. 2.5 **Technik der Thoraxkompressionen bei Kindern. a** Bei Neugeborenen wird der Thorax mit beiden Händen umfasst, sodass beide Daumen in der Mitte des Sternums (auf Mamillenhöhe) liegen. **b** Ab dem 2. Lebensmonat bis Ende des 1. Lebensjahres sollte das Kind auf einer festen Unterlage liegen und der Thorax mit 2 Fingern in der Mitte des Sternums (auf Mamillenhöhe) komprimiert werden. **c** Ab dem 2. Lebensjahr wird der Thorax bei Kindern in der Mitte des Sternums (auf Mamillenhöhe) mit dem Handballen komprimiert. [aus: Adams et al., Taschenatlas Notfallmedizin, Thieme, 2007]

2.4.4 Reanimation in besonderen Situationen

Reanimation bei Neugeborenen und Kindern

Bei Kindern sind meist respiratorische Ursachen der Grund für einen Herz-Kreislauf-Stillstand. Daher sollte unter anderem nach sichtbaren Fremdkörpern im Mund gesucht werden. Bei Kindern gelten folgende Reanimationsempfehiungen:

- **Neugeborene** (bis zum 1. Lebensmonat): Man startet zunächst mit 5 initialen Beatmungen und erst dann mit der CPR. Das Verhältnis von **Thoraxkompressionen** zu **Beatmung** beträgt **3:1** bei einer Kompressionsfrequenz von 120/min. Man beginnt die Thoraxkompressionen bereits bei einer Herzfrequenz < 60/min. Bei einer Herzfrequenz > 60/min aber < 100/min oder fehlender Atmung (aber vorhandenem Puls) wird zunächst nur für mindestens 30 s beatmet (Beatmungsfrequenz 30/min). Es ist wichtig, die Neugeborenen aufgrund ihrer größeren Körperoberfläche vor Wärmeverlust zu schützen (z. B. mit einer Rettungsdecke).
- **Kinder** (ab dem 2. Lebensmonat bis zur Pubertät): Auch hier wird zunächst mit 5 initialen Beatmungen begonnen und anschließend die CPR mit einem Verhältnis (Thoraxkompressionen/Beatmung) von **30:2** (Laien oder einzelner professioneller Helfer) bzw. **15:2** (2 professionelle Helfer) mit einer Kompressionsfrequenz von 100–120/min durchgeführt.

Auch die **Dosierung** der Medikamente muss angepasst werden (Adrenalin 10 µg/kg KG). Das Körpergewicht lässt sich aus folgender Formel abschätzen: Körpergewicht = 2 × Lebensalter (in Jahren) + 8.

Intubationsversuche sollten nur von Erfahrenen durchgeführt werden, da andernfalls die empfindlichen Rachenschleimhäute anschwellen können und eine Intubation unmöglich wird. Die **Dicke des Tubus** kann anhand der Dicke des kleinen Fingers der Kinder (bzw. des Nagelbettes des kleinen Fingers) abgeschätzt werden. Für die im Kindesalter selten erforderliche **Defibrillation** (4 J/kg KG) sollten stets geeignete Defibrillationspaddels verwendet werden.

MERKE Bei Kindern gilt **„Phone fast!"** (Alarmiere schnell weitere Hilfe) im Gegensatz zu **„Phone first!"** (Alarmiere zuerst weitere Hilfe) beim Erwachsenen.

Reanimation bei Schwangeren

Generell wird auch in der Schwangerschaft die CPR nach dem BLS- bzw. ALS-Algorithmus durchgeführt. Das Becken der Schwangeren sollte immer in leichter **Linksseitenlage** positioniert werden (z. B. durch Unterlegen einer Decke), um ein Vena-cava-Kompressions-Syndrom (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 386) zu vermeiden.

Die Gabe vasokonstriktorischer Medikamente wie Adrenalin kann zu einer schlechteren plazentaren Sauerstoffversorgung des Fetus führen und sollte daher stets kritisch abgewogen werden. Da das Kind nach der 24. SSW überlebensfähig ist, sollte auch immer ein **Kaiserschnitt** in Betracht gezogen werden, um die Überlebenschancen von Mutter und Kind zu erhöhen.

Grundsätzlich sollte bei einem Herz-Kreislauf-Stillstand einer Schwangeren an eine Fruchtwasserembolie, thromboembolische Ereignisse oder eine Elektrolytentgleisung als mögliche Auslöser gedacht werden.

2.5 Arbeitstechniken und Hilfsmittel

2.5.1 Rettung

DEFINITION Unter Rettung versteht man das Insicherheitbringen von Menschen aus einer lebensbedrohlichen Situation. Hierzu zählen Maßnahmen wie die Befreiung in Fahrzeugen eingeklemmter Personen sowie im weiteren Sinn auch die Durchführung von präklinischer Diagnostik und Therapiemaßnahmen.

In der Notfallmedizin stehen diverse Rettungsmittel zur Verfügung:

- Die **Rolltrage** (Haupttransportmittel zum/vom RTW) besteht aus Polsterung, aufstellbarem Rücken-/Kopfteil, einklappbarem Fahrgestell und Sicherheitsgurten.

- Die **Schaufeltrage** besteht aus dünnen ungepolsterten Aluminiumschaufeln und einem Aluminiumrahmen, die beide in der Mitte halbiert werden können. Sie ist geeignet zur schonenden Auf- und Umlagerung liegender Patienten auf die Vakuummatratze.
- Die **Vakuummatratze** besteht aus einem mit Plastikkügelchen gefüllten Kunststoffsack, der sich der Körperform des Patienten gut anpassen lässt und durch Absaugen der Luft fest wird, sodass eine Ganzkörperimmobilisation möglich ist (z. B. zur Stabilisierung bei Wirbelsäulenverletzungen).
- Das **Spineboard** besteht aus ungepolstertem Kunststoff und wird v. a. im angloamerikanischen Raum in Verbindung mit Haltegurten zur Immobilisation des Patienten verwendet.

Rautek-Rettungsgriff: Hiermit können Patienten rasch ohne technische und Fremdhilfe aus engen oder schwer zugänglichen Gefahrenbereichen gerettet werden. Dazu greift man den Unterarm des Patienten mit beiden Händen (eigene Daumen liegen vorne, **Abb. 2.6**). Dann zieht man den Patienten rückwärts aus dem Gefahrenbereich.

MERKE Der Rautek-Rettungsgriff kann weitere Verletzungen (z. B. an Wirbelsäule, Extremitäten, Thorax) hervorrufen oder bestehende Verletzungen aggravieren. Daher sollte er nur dann genutzt werden, wenn andere Transportmöglichkeiten nicht eingesetzt werden können und eine unmittelbare Rettung aus dem Gefahrenbereich zwingend notwendig ist.

Helmabnahme: Bei Motorradfahrern ist die Helmabnahme unverzichtbar, um die Atmung überprüfen und die Atemwege sichern zu können. Der Helm wird am besten von 2 Helfern abgenommen, um eine achsengerechte Immobilisation der Halswirbelsäule sicherstellen zu können.

2.5.2 Lagerung

Man unterscheidet folgende Lagerungsmöglichkeiten:

- **stabile Seitenlage** (**Abb. 2.7**): Erstmaßnahme zum Freihalten der Atemwege bei bewusstseinseingeschränkten Patienten mit erhaltener Spontanatmung durch Stabilisierung des Kopfes in überstreckter Position (HTCL-Manöver, **Abb. 2.13**). Sie dient als Aspirationsschutz, da die Mundöffnung die tiefste Stelle bildet, sodass Sekrete abfließen können.
- **Rückenlagerung:** Sie ist die **Standardlagerung** (z. B. zur Untersuchung, Blutabnahme, Transport) und kann ohne Probleme zu allen weiteren Lagerungsarten modifiziert werden. Der Patient sollte möglichst mit leicht erhöhtem Oberkörper gelagert werden (→ meist besser verträglich).
- **Flachlagerung:** achsengerechte Rückenlagerung, v. a. bei Patienten mit **Wirbelsäulenverletzungen**
- **Schocklagerung** (**Abb. 2.8**): indiziert bei allen **Schockzuständen** (außer dem kardiogenen Schock!) und **akuter Hypotension** zur Entleerung der venösen Beinkapazitätsgefäße. Dabei werden nur die **Beine hoch** oder der gesamte Patient mit dem Tragetisch kopfwärts tief gelagert (**Trendelenburg-Lagerung**). Dadurch kann der venöse Rückstrom zum Herzen (Autotransfusion) und somit die Durchblutung von Herz und Gehirn verbessert werden.
- **Oberkörperhochlagerung** (**Abb. 2.9**): Sie ist indiziert bei **Schädel-Hirn-Trauma** mit stabilen hämodynamischen Verhältnissen oder **Schlaganfall** zur Verbesserung des venösen Rückstroms aus dem Kopfbereich. Beim akuten Abdomen kann sie außerdem zur Entspannung des Abdomens genutzt werden, wenn zusätzlich die Beine angestellt und eine Knierolle eingesetzt wird. Dazu wird der Oberkörper des Patienten um ca. 30° hochgelagert oder der gesamte Patient mit dem Tragtisch fußwärts tiefgelagert (Anti-Trendelenburg-Lagerung).



Abb. 2.6 **Rautek-Rettungsgriff.** [aus: Adams et al., Taschenatlas Notfallmedizin, Thieme, 2007]



Abb. 2.7 **Stabile Seitenlage.** [aus: Hinkelbein, Genzwürker, Notfallmedizin Kompakt, Thieme, 2011]

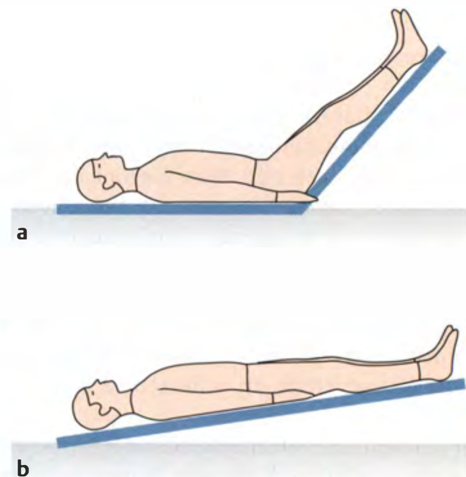


Abb. 2.8 **Schocklagerung. a** Hochlagerung der Beine. **b** Tieflagerung des Kopfes (Trendelenburg-Lagerung). [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

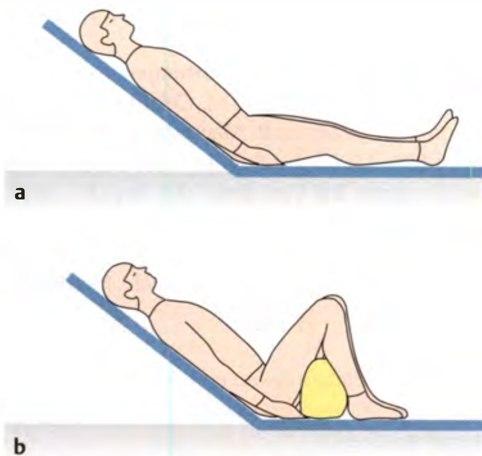


Abb. 2.9 **Oberkörperhochlagerung. a** Mit flachgelegten Beinen. **b** Mit angestellten Beinen und Knierolle zur Entspannung des Abdomens. [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

- **sitzende Lagerung:** Bei **Linksherzinsuffizienz** oder **Lungenödem** sollte der Patient in sitzender Position transportiert werden, um den venösen Rückfluss zum Herzen zu vermindern und damit eine Entlastung des Herzens zu bewirken. Der Patient kann entweder auf einem Stuhl im RTW oder mit maximal hochgestelltem Kopfteil und seitlich herabhängenden Beinen transportiert werden.

Bei **Hochschwangeren** kann ein **Transport in Fahrtrichtung** erwogen werden. Im Falle einer drohenden Geburt bleibt somit mehr Arbeitsraum als zwischen Ende der Trage und Tür. Bei Patienten mit bekannter Reise- oder Bewegungskrankheit sollte eine medikamentöse Therapie mit Antiemetika (z. B. Dimenhydrinat) erfolgen.

2.5.3 Schienung

DEFINITION Achsengerechte Immobilisation einer Extremität oder der Wirbelsäule mit dem Ziel, Fehlstellungen sowie Nerven-, Muskel- oder Gefäßschäden zu verhindern und Schmerzen beim Transport zu vermindern.

Im Folgenden werden die gängigsten Immobilisationsmöglichkeiten in der Notfallmedizin dargestellt. Sie alle sind röntgendurchlässig, sodass die Materialien zum Röntgen prinzipiell nicht abgenommen werden müssen.

- **Vakuummatratze:** Sie besteht aus einem großen Sack in Form einer Matratze, der mit Plastikkügelchen gefüllt ist. Der Patient wird mithilfe der Schaufeltrage aufgelagert und die Matratze durch mehrere Helfer am Körper „anmodelliert". Durch das Absaugen der enthaltenen Luft mittels einer Absaugpumpe wird die Matratze extrem hart. Die Vakuummatratze wird bei Verletzungen von Wirbelsäule, Becken, Extremitäten oder bei Polytraumata verwendet.
- **Extremitätenschienen:** Sie werden bei Frakturen oder Luxationen der oberen und unteren Extremität zur Immobilisation/Stabilisation verwendet, indem die Extremität von einem Helfer unter leichtem achsengerechtem Zug gehalten wird und der andere Helfer die Schiene positioniert. Man unterscheidet:
  - **Luftkammerschienen:** Sie bestehen aus luftdichtem Material. Sie werden zur Schienung angelegt, anschließend wird Luft hineingepumpt. Durch den ansteigenden Innendruck wird eine Stabilisierung erreicht. Für die obere und untere Extremität stehen unterschiedliche Arten und Größen zur Verfügung. Cave: Luftkammerschienen sollten nicht bei offenen Brüchen verwendet werden.
  - **Vakuumschienen** funktionieren wie eine Vakuummatratze, da sie auch mit Plastikkügelchen gefüllt sind und durch Absaugen der enthaltenen Luft sehr hart werden. Auch hier stehen unterschiedliche Arten und Größen zur Verfügung.
  - Ein **Samsplint** ist eine Schaumstoffschiene mit einem dünnen Aluminiumkern, der für eine ausreichende Stabilität zur Schienung sorgt. Sie lässt sich flexibel an jede Extremität (und sogar den Hals) formen und mit Verbandmaterial fixieren. Der Samsplint eignet sich besonders für Frakturen im Kindesalter.

MERKE Unabhängig von der verwendeten Extremitätenschiene müssen vor und nach Anlage der Schiene Durchblutung, Motorik und Sensibilität (DMS) der Extremität geprüft werden.

- Das **KED-System** (Kendrick Extrication Device) ist ein korsettähnliches Hilfsmittel, um die (verletzte) Wirbelsäule bei der Rettung oder beim Transport zu stabilisieren. Es umschließt den Patienten von der Halswirbelsäule bis zum Gesäß und fixiert ihn mit Zugbändern um Oberkörper, Oberschenkel und Stirn. Zusätzlich sollte eine Zervikalstütze zur Stabilisierung der Halswirbelsäule angelegt werden. Nach dem Anlegen sind unabsichtliche Bewegungen des Halses und der Brustwirbelsäule unmöglich, die Wirbelsäule wird vollständig entlastet.
- **Zervikalstütze** (Stiffneck): indiziert bei V. a. HWS-Verletzung. Sie ist meist aus hartem Plastik gefertigt und kann aufgeklappt werden. Bei Verdacht auf eine Wirbelsäulenverletzung wird zunächst die richtige Größe abgeschätzt und die HWS-Schiene aufgeklappt von dorsal an den Hals angelegt. Währenddessen stabilisiert ein zweiter Helfer den Hals achsengerecht unter leichtem Zug. Anschließend wird die Zervikalstütze eng anliegend mittels des Klettbandes verschlossen.

2.5.4 Venöse und intraossäre Zugänge

Jeder Notfallpatient sollte aus Sicherheitsgründen einen venösen Zugang erhalten, um bei einer Verschlechterung des Zustandes jederzeit die Möglichkeit zur Medikamentenapplikation, Volumentherapie oder Blutentnahme zu haben.

Standardmäßig wird ein periphervenöser Zugang gewählt, da er einfach, schnell und relativ schmerzarm anzulegen ist. Als Punktionsorte eignen sich der Hand-

rücken, Unterarmvenen, Fußrückenvenen und Halsvenen. Periphere Venen sollten anfangs immer möglich weit distal punktiert werden, um bei erfolglosen Punktionsversuchen proximal noch weitere Optionen zu haben. Der Venenzugang muss immer gut fixiert werden, da er durch den Transport versehentlich schnell herausgezogen werden kann.

Nur in Ausnahmefällen ist präklinisch ein **zentralvenöser Zugang (ZVK)** indiziert (z. B. im Schock, falls kein anderer Zugang möglich ist oder bei extremer Adipositas), da die Anlage schmerzhaft und zeitaufwendig ist und eine hohe Komplikationsrate aufweist (z. B. Pneumothorax). Außerdem ist die mögliche Durchflussmenge pro Minute beim zentralvenösen Katheter meist sehr gering. Als Punktionsorte kommen die V. jugularis externa, die V. subclavia (Vorteil: kollabiert auch im Schock nicht; Nachteil: erhöhte Pneumothoraxgefahr) sowie die V. femoralis infrage.

Die wichtigste Alternative zum periphervenösen Zugang ist der **intraossäre Zugang** (**Abb. 2.10**). Dieser wird v. a. bei Kindern (aber auch Erwachsenen) angelegt, wenn die Anlage eines peripher venösen Zugangs im Notfall länger als 60–90 s dauert oder auch der 2. Punktionsversuch erfolglos war. Hierfür wird am häufigsten die **mediale Seite der Tuberositas tibiae** desinfiziert und mit einer speziellen Intraossärnadel punktiert. Wenn es plötzlich einen Widerstandsverlust gibt, ist die richtige Position erreicht. Der Zugang muss gut fixiert werden.

MERKE Gerade bei Kindern nicht zu hoch punktieren, da die Epiphysenfuge verletzt werden kann (→ Fehlwachstum). Das Schienbein sollte 1–2 cm unterhalb der Tuberositas punktiert werden.

2.5.5 Volumenersatztherapie

Generell unterscheidet man kristalline von kolloidalen Infusionslösungen.

Zu den **kristallinen Infusionslösungen** gehören Elektrolytlösungen wie die physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %), Ringer-Lösungen sowie deren Modifikationen (z. B. Ringer-Laktat- oder Ringer-Acetat-Infusionslösungen). Sie sind bei Blutverlusten bis etwa 500 ml meist ausreichend.

Zu den **kolloidalen Infusionslösungen** zählt man Hydroxyethylstärke (z. B. HAES 6 %), Gelatine (z. B. Gelafundin 4 %) oder Dextrane (z. B. Macrodex 6 %). Bei Blutverlusten von 500–1500 ml sollten kristalline und kolloidale Infusionslösungen im Verhältnis 2:1 bis 3:1 appliziert werden. Bei Blutverlusten > 1500 ml sind zusätzlich hypertone Infusionslösungen (z. B. Hyper-HAES) angezeigt.

Zur Volumenersatztherapie s. auch Pharmakologie S. C364.

MERKE Kolloidale Infusionslösungen (v. a. Dextrane) beeinträchtigen die Blutgerinnung und können anaphylaktische Reaktionen auslösen.

Die Effizienz einer Volumentherapie wird anhand der **Herzfrequenz**, des **Blutdrucks**, des **zentralen Venendrucks** und der **Urinausscheidung** kontrolliert.

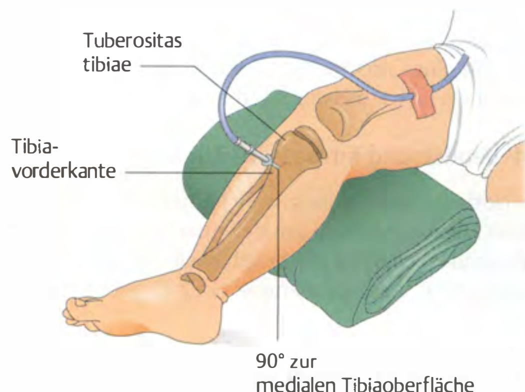


Abb. 2.10 Intraossärer Zugang. [aus: Hansmann, Neugeborenen-Notfälle, Thieme, 2004]

2.5.6 Atemwegsmanagement

Ziele des Atemwegsmanagements sind das Beseitigen oder Vermeiden von:
- Hypoxie, Hyperkapnie und schweren respiratorisch bedingten Störungen des Säure-Basen-Haushalts (z. B. bei Ateminsuffizienz, Atemstillstand, Herz-Kreislauf-Stillstand)
- Aspirationen (z. B. bei Ausfall der Schutzreflexe) sowie
- Atemwegsverlegung (z. B. durch Fremdkörper, Zungengrund).

Zum Atemwegsmanagement zählen das Freimachen, Freihalten und Sichern der Atemwege sowie die Beatmung (z. B. bei Narkose, Intubation).

Freimachen der Atemwege

Zunächst sollten **äußere Atemwegshindernisse entfernt** werden, um eine Oxygenierung überhaupt garantieren zu können (z. B. Krawatte entfernen, Helmabnahme [S. 12]). Sichtbare Fremdkörper sollten aus dem Mund-Rachen-Raum entfernt werden, bevor eine Beatmung begonnen wird. Allerdings sollte aus Zeitgründen nicht lange nach Fremdkörpern gesucht werden. Bei dringendem Verdacht auf ein Bolusgeschehen oder bei Beatmungsproblemen muss der Mund-Rachen-Raum jedoch genau inspiziert werden, um eventuelle Fremdkörper zu finden. Zur **Beseitigung des Fremdkörpers** stehen folgende Methoden zur Verfügung:



Abb. 2.11 Magill-Zange. [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

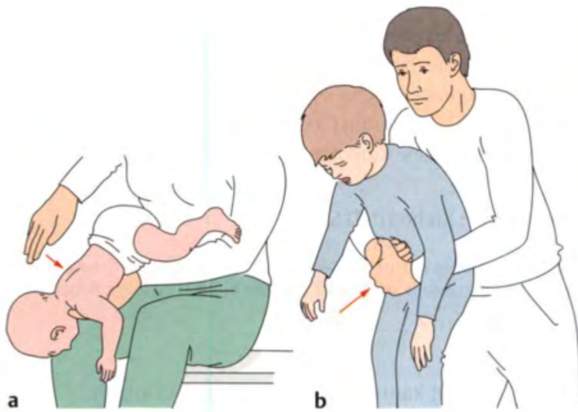


Abb. 2.12 **Fremdkörperexpulsion. a** Schläge auf den Rücken. **b** Heimlich-Handgriff [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]



Abb. 2.13 **Freimachen der Atemwege. a** HTCL-Manöver. **b** Esmarch-Handgriff. [aus: Hinkelbein, Genzwürker, Notfallmedizin Kompakt, Thieme, 2011]

- Entfernung mit der Hand (falls möglich, schnellste Methode)
- Magill-Zange (**Abb. 2.11**): auch bei tiefer gelegenen Fremdkörpern möglich
- Absaugen von Mund- und Rachenraum (Flüssigkeiten, Brei)
- **Schläge auf den Rücken** zwischen die Schulterblätter bei nach unten gebeugtem Patienten (z. B. bei Kindern, **Abb. 2.12a**)
- Thoraxkompressionen beim Bewusstlosen
- **Heimlich-Manöver** (**Abb. 2.12b**): ruckartige Oberbauchkompressionen mit der geballten Faust, um den intrathorakalen Druck zu erhöhen. Der Heimlich-Handgriff darf nicht bei Kindern < 1 Jahr angewendet werden.

MERKE Aufgrund des hohen Verletzungsrisikos (z. B. Milzruptur, Rippenbrüche) wird das Heimlich-Manöver kritisch bewertet. Thoraxkompressionen gelten beim bewusstlosen Erwachsenen als Mittel der Wahl.

HTCL-Manöver („Head tilt and chin lift"): Hierbei wird der **Kopf überstreckt** und das **Kinn angehoben** (**Abb. 2.13a**). Dadurch verlagert sich der Zungengrund so, dass die Atemwege besser passierbar werden. Ein übermäßiges Überstrecken des Kopfes beim Bewusstlosen sollte wegen möglicher Halswirbelsäulenläsionen vermieden werden.

Esmarch-Handgriff: Der Kopf wird rekliniert, der Mund des Patienten leicht geöffnet und sein Kinn vom Helfer mit beiden Händen nach vorne gezogen (**Abb. 2.13b**).

Freihalten der Atemwege

Bei suffizienter Spontanatmung wird der bewusstlose Patient in die stabile Seitenlage gebracht. Bei drohender oder manifester Verlegung der Atemwege können diese mittels **Oropharyngeal**- (nach **Guedel**) oder **Nasopharyngealtubus** (nach **Wendl**) freigehalten werden (**Abb. 2.14**).

Der Nasopharyngealtubus wird besser toleriert (weniger Würgereiz), allerdings besteht die Gefahr von Blutungen (Verletzung der Nasenschleimhaut). Cave: Kontraindiziert ist er bei Mittelgesichts- oder Schädelbasisfrakturen!

Die ideale Größe eines Wendl-Tubus entspricht etwa dem Durchmesser des kleinen Fingers, beim Oropharyngealtubus ungefähr der Entfernung vom Mundwinkel zum Ohrläppchen.



a Guedel-Tubus in korrekter Lage zwischen Zungenbasis und Hypopharynx.



b Wendl-Tubus in korrekter Lage im Hypopharynx.

Abb. 2.14 **Tubusarten. a** Wendl-Tubus. **b** Guedel-Tubus. [aus: Adams et al., Taschenatlas der Notfallmedizin, Thieme, 2007]

MERKE Weder Oro- noch Nasopharyngealtubus bieten einen vollständigen Schutz vor einer Atemwegsverlegung oder Aspiration.

Sicherung der Atemwege

Supraglottische Atemwegsalternativen: Diese Hilfsmittel werden blind in den Rachen eingeführt und erlauben eine rasche Atemwegssicherung. Hierzu zählen die **La-**

rynxmaske (auch „Kehlkopfmaske", **Abb. 2.15**), der **Larynxtubus** sowie der **Kombitubus** (2-lumiger Tubus, der je nach Platzierung – Luft- oder Speiseröhre – über eines der beiden Lumen zur Beatmung genutzt wird).

Der Aspirationsschutz ist bei supraglottischen Atemwegsalternativen besser als bei der Maskenbeatmung (s. u.), aber je nach Hilfsmittel etwas geringer als bei einer endotrachealen Intubation.

Endotracheale Intubation: Sie wird als optimale Technik der Atemwegssicherung für geübte Anwender betrachtet („**Goldstandard**"). Näheres zur Technik s. Anästhesiologie S. 52.

Sinnvoll ist es, nach der endotrachealen Intubation auch eine Magensonde zu legen, da so die in den Magen insufflierte Luft abgesaugt und plötzliches schwallartiges Erbrechen während der Narkose verhindert werden kann.

Nach erfolgreicher Intubation muss die korrekte Tubuslage mittels Kapnografie überprüft und der Tubus gut zu fixiert werden, ggf. kann auch eine Zervikalstütze angelegt werden (verhindert Bewegung im Kopf-Hals-Bereich während des Transports).



Abb. 2.15 Platzierung einer Larynx-Maske. Man schiebt die Larynxmaske unter Führung von Daumen und Zeigefinger durch den Mund entlang des harten Gaumens bis zu einem fühlbaren, federnden Widerstand. [aus: Adams et al., Taschenatlas der Notfallmedizin, Thieme, 2007]



Abb. 2.16 Maskenbeatmung. [aus: Adams et al., Taschenatlas der Notfallmedizin, Thieme, 2007]

MERKE Falls eine endotracheale Intubation 2-mal erfolglos versucht wurde, die Beatmung aber dennoch notwendig ist, müssen supraglottische Atemwegsalternativen (z. B. Larynxmaske, Larynxtubus) oder die Maskenbeatmung genutzt werden. Eine Koniotomie ist nur sehr selten indiziert.

Koniotomie: Siehe HNO S. 756.

Die **Tracheotomie** hat in der Notfallmedizin keinen Stellenwert, weil die Verletzungsgefahr zu groß ist und der Eingriff zu lange dauert.

Beatmung

Eine Beatmung kann auf dreierlei Weise erfolgen:
- Mund-zu-Nase- bzw. Mund-zu-Mund-Beatmung (z. B. bei CPR S. 8)
- Maskenbeatmung
- maschinelle Beatmung (nach Intubation).

Bei der **Maskenbeatmung** wird die Maske mit Daumen und Zeigefinder am Ansatz umfasst (sog. C-Griff) und der Unterkiefer mit den anderen Fingern nach vorn und oben gezogen (**Abb. 2.16**). Nach Möglichkeit sollten 100 % Sauerstoff appliziert werden. Das Atemzugsvolumen sollte bei etwa 6–8 ml/kg KG liegen (Hebung des Thorax beobachten).

Nach der Intubation kann eine **maschinelle Beatmung** durchgeführt werden. Im Gegensatz zu Beatmungsgeräten auf Intensivstationen sind die im Rettungsdienst vorhandenen Geräte teilweise noch sehr einfach und verfügen nur über begrenzte Einstellmöglichkeiten von Atemzugvolumen, Beatmungsfrequenz und maximalem Beatmungsdruck.

Die fehlenden technischen Möglichkeiten der üblichen Beatmungsgeräte kann beispielsweise ein **PEEP-Ventil** (**P**ositive **E**nd **E**xspiratory **P**ressure) ersetzen. Es wird auf den Beatmungsschlauch aufgesetzt und hält während der Exspirationsphase einen zuvor eingestellten Druck in den Atemwegen aufrecht. Dadurch wird das Zusammenfallen der Alveolen verhindert und die Sauerstoffdiffusion erleichtert.

Für Details zur Beatmung s. Anästhesie S. 66.

2.5.7 Sicherung der Herz-Kreislauf-Funktion

Ziel ist es, Akuterkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Blutdruckstörungen, Volumenverluste oder einen Herz-Kreislauf-Stillstand (durch Reanimation) zu beseitigen, um so die Herz-Kreislauf-Funktion zu stabilisieren. Allgemeine Maßnahmen sind:
- falls erforderlich: kardiopulmonale Reanimation (**CPR**, S. 8)
- Sicherstellung der **Oxygenierung**: Sauerstoffgabe (z. B. 5–10 l/min über Maske), ggf. Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung (S. 16)
- bei einer Blutung möglichst **Blutstillung** (kausal wirksam)
- bei Hypovolämie/akuter Hypotension **Schocklagerung** (S. 12)

- Anlage eines, wenn möglich mehrerer, großlumiger **periphervenöser Zugänge** (S. 13)
- **Volumentherapie** (S. 14)
- **Katecholamintherapie**: wenn alle anderen genannten Maßnahmen versagen (Akrinor, Adrenalin, Noradrenalin)
- ggf. **Elektrotherapie**, z. B. Kardioversion oder Defibrillation
- bei Hypertonie **Antihypertensiva**
- bei Herzrhythmusstörungen **Antiarrhythmika** nach Anfertigung eines 12-Kanal-EKGs:
  - z. B. Amiodaron bei tachykarden Herzrhythmusstörungen (geringster kreislaufdepressiver Effekt)
  - Atropin bei bradykarden Herzrhythmusstörungen
- rascher Transport in die nächste geeignete Klinik.

2.5.8 Medikamentöse Therapie in der Notfallmedizin

In diesem Abschnitt werden nur die spezifischen notfallmedizinischen Therapien behandelt. Näheres s. auch Kap. Pharmakologie.

Sedierung, Anxiolyse

DEFINITION Abschirmung eines Patienten mit Medikamenten, die eine Hypnose induzieren, z. B. mit Benzodiazepinen oder Barbituraten, zur Beruhigung (Sedierung) und Verminderung von Angstzuständen (Anxiolyse).

Sedierte Patienten sind i. d. R. schläfrig, aber dennoch erweckbar. Dabei sind die Schutzreflexe (z. B. Schlucken, Husten) im Idealfall nach wie vor vorhanden. Für den Notarztdienst bieten sich kurz wirksame Benzodiazepine an (z. B. Midazolam).

Indikationen sind:

- starke Unruhe, Agitation
- Panikstörungen
- Stress, Angst
- Durchbrechen eines Krampfanfalls
- Steuerung bzw. Vertiefung einer Narkose.

Auch bei sedierten Patienten ist eine Überwachung erforderlich. Diese kann durch eine Bewusstseinskontrolle (z. B. regelmäßig GCS) und ein Basismonitoring mit Blutdruckkontrolle, EKG und Pulsoxymetrie sichergestellt werden. Meist ist auch die Gabe von Sauerstoff (z. B. über eine Gesichtsmaske) erforderlich.

PHARMA

Die Benzodiazepine (z. B. **Diazepam 2–10 mg** oder **Midazolam 1–5 mg**) werden fraktioniert (d. h. schrittweise bis zum gewünschten Wirkungseintritt) i. v. verabreicht.

MERKE Sedierung ≠ Analgesie

Analgesie

Das Ziel einer suffizienten Analgesie ist die **Schmerzfreiheit** des Patienten. Eine Analgesie induziert nicht zwangsläufig eine Hypnose, d. h., Patienten sind durchaus völlig wach und die Schutzreflexe bleiben erhalten. Für den Notarztdienst bieten sich kurz wirksame Medikamente an (z. B. Fentanyl, Esketamin).

Eine Analgesie ist bei Schmerzen indiziert, kann allerdings auch zur Vertiefung und Steuerung einer Narkose oder zur Sedierung verwendet werden, da zentral wirkende Analgetika (z. B. Opioide) auch sedierend wirken.

PHARMA

Die Wahl der Medikamente richtet sich **nach der Schmerzintensität**:

- **leichte Schmerzen:** Nichtopioidanalgetika, z. B. Ibuprofen 400 mg i. v. oder Metamizol 1–2 g i. v.
- **mittelschwere Schmerzen:** Nichtopioidanalgetika plus schwach wirksames Opioid, z. B. Piritamid 3,75–7,5 mg i. v., alternativ: Esketamin (gut titrierbar) 0,5 mg/kg KG.
- **starke Schmerzen:** stark wirksames Opiat, z. B. Morphin 50 µg/kg KG i. v. oder Opioid, z. B. Fentanyl 1–2 µg/kg KG i. v.

MERKE Opiate und Opioide wirken atemdepressiv; sie dürfen daher nur verabreicht werden, wenn Intubationsbereitschaft besteht. Die Indikation zur Intubation sollte auf jeden Fall kritisch gestellt werden.

Narkose

Eine Narkose besteht aus der Kombination einer starken Sedierung mit einer suffizienten Analgesie, einer vegetativen Dämpfung und einer eventuellen Muskelrelaxierung. Da die Schutzreflexe hierdurch eingeschränkt werden oder vollständig verschwinden, muss v. a. im Notarztdienst eine **Atemwegssicherung** (z. B. Intubation) durchgeführt werden. Für Näheres s. auch Anästhesie S. 55.

Eine Narkose wird in folgenden Fällen durchgeführt:

- stärkste Schmerzen
- Verlust der Schutzreflexe
- akute respiratorische Insuffizienz (ARI)
- Schock
- Polytrauma
- ggf. zur Durchführung medizinischer Maßnahmen (z. B. mehrere Thoraxdrainagen).

Vorgehen: Zur Durchführung der Narkose sollten idealerweise zunächst 2 periphervenöse Zugänge gelegt und der Patient über die bevorstehenden Maßnahmen informiert werden. Das Einholen eines Einverständnisses seitens des Patienten kann in Notfallsituationen jedoch nur schwerlich erfolgen.

Bei nichtnüchternen Patienten – im Rettungsdienst der Regelfall – wird immer eine **Ileuseinleitung** (auch „Blitzintubation" oder rapid sequence induction [RSI]) durchgeführt, um die Gefahr einer Aspiration zu senken (s. auch Anästhesie S. 57):

- **Präoxygenierung** (Anreicherung des Blutes durch Gabe reinen Sauerstoffs → hierdurch wird für die kurze Zeit des Atemstillstands zwischen Medikamentengabe und Beatmung eine ausreichende Oxygenierung erreicht)

- Gabe eines **Opioids** (z. B. Fentanyl 2 µg/kg KG i. v.) oder Morphin 0,1 mg/kg KG i. v.) zur Analgesie
- schnell wirkendes **Hypnotikum** (z. B. Thiopental 5 mg/kg KG i. v.)
- danach **Muskelrelaxans** (z. B. Succinylcholin 1 mg/kg KG i. v.)
- **Intubation** (S. 16)
  - ggf. **Sellick-Handgriff** (Krikoiddruck) zur Aspirations-/Regurgitationsprophylaxe während der Intubation (externe Kompression des Schildknorpels Richtung Ösophagus). Der Sellick-Handgriff wird inzwischen allerdings kontrovers diskutiert.

Supportiv sollte eine **Magensonde** gelegt werden, um Luft und Magensekret absaugen zu können und somit einer Aspiration vorzubeugen. Anschließend sollte unter Anmeldung und intensiver Überwachung (inkl. Kapnografie) ein rascher Transport in das nächstgelegene Krankenhaus erfolgen.

3 Notärztliche Diagnostik und Therapie häufiger Leitsymptome und ihrer Ursachen

3.1 Dyspnoe

Näheres zu Ursachen und Differenzialdiagnosen der Dyspnoe s. Leitsymptome S. C42.

3.1.1 Notärztliche Diagnostik und Therapie

Allgemeine notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** bekannte Ursache? Vorerkrankungen? Medikamenteneinnahme? Rezidivereignis? Dauer?
- **klinische Untersuchung:**
  - Inspektion: Blässe? Schlechte Kapillarfüllung? Schockzeichen (z. B. Spannungspneumothorax)? Halsvenenfüllung (Stauungszeichen)? Atemmuster und -frequenz (Tachypnoe)? Thoraxverletzungen?
  - Palpation: Rippenfrakturen? Ödeme? Puls (Herzrhythmusstörungen?)
  - Perkussion: hypersonorer Klopfschall? Lokale Dämpfung?
  - Auskultation: Atemgeräusche (in- oder exspiratorischer Stridor auch schon auf Distanz)? Rasselgeräusche?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzrhythmusstörungen? Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Hypotonie (z. B. Schock)
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung (häufig beeinträchtigt)? Herzrhythmusstörungen? Pulsfrequenz?
- **Blutzuckermessung:** Hypoglykämie oder Hyperglykämie?

PHARMA

Allgemeine notärztliche Therapie: Therapeutisch im Vordergrund stehen die **Gabe von Sauerstoff** (10–12 l/min über eine Gesichtsmaske, ggf. Intubation) sowie die Sicherung der Kreislauffunktion mittels **Katecholaminen** (z. B. Noradrenalin über einen Perfusor) und ggf. **Volumentherapie** (bei Schockzuständen). Des Weiteren helfen **Glukokortikoide** dabei, die Atmungsfunktion zu verbessern, z. B. bei Asthma bronchiale (z. B. Methylprednisolon 250 mg i. v. und Fenoterol-Spray 2 Hübe) oder anaphylaktischem Schock (z. B. Methylprednisolon 500 mg i. v. und Clemastin 4 mg i. v., ggf. Adrenalin). Die Patienten müssen zudem umgehend in eine geeignete Klinik transportiert werden.

MERKE Patienten mit Dyspnoe dürfen **nur unter strenger Indikationsstellung sediert** bzw. analgesiert werden, da Sedativa und Analgetika den Atemantrieb beeinträchtigen und eine respiratorische Insuffizienz auslösen können.

3.1.2 Akute Verlegung der oberen Atemwege

Ätiologie: Ursächlich sind mechanische Hindernisse (z. B. Zurückfallen des Zungengrunds beim bewusstlosen Patienten oder Fremdkörperaspiration), entzündliche Prozesse, die mit einer Schwellung im Bereich von Zunge, Pharynx, Larynx oder Glottis einhergehen, sowie oropharyngeale Tumoren.

Klinik: Klinisch stehen **Dyspnoe** und **Tachypnoe** im Vordergrund. Des Weiteren können ein inspiratorischer Stridor, Rasselgeräusche sowie pathologische Atemmuster wie beispielsweise die thorakoabdominale Schaukelatmung (inverses Atemmuster mit schaukelnden Bewegungen des Abdomens und des Thorax) auftreten. Die Patienten sind zudem meist ängstlich und gestresst. Im weiteren Verlauf können aufgrund der zunehmenden Hypoxie **Bewusstseinsstörungen** (Somnolenz, Koma) sowie eine **Bradykardie** auftreten.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Vorerkrankungen (z. B. Allergie)? Dauermedikation? Dauer der Beschwerden? Auslöser (z. B. beim Essen)?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion des Mund- und Rachenraums und des Atemmusters (pathologische Thoraxbewegungen?)
  - Auskultation der Lunge: Rasselgeräusche? Atemmuster?
  - Perkussion des Thorax: Dämpfungen?
  - Palpation des Thorax: Rippenfrakturen?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzrhythmusstörungen? Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Herzrhythmusstörungen? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Im Vordergrund steht das **Atemwegsmanagement** (S. 14). Um die Atemhilfsmuskulatur besser zu nutzen, sollte der Patient **sitzend gelagert** werden. Darüber hinaus sollte mindestens ein periphervenöser Zugang angelegt werden.

PHARMA Nach Möglichkeit sollte zusätzlich eine kausale/symptomatische Therapie erfolgen, beispielsweise in Form einer antiallergischen Therapie (Glukokortikoide, Antiallergikum).

3.1.3 Akute Verlegung der unteren Atemwege

Ätiologie: Typische Ursachen sind ein **Asthma bronchiale** (s. Atmungssystem S. A 162), die dekompensierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (**COPD**, s. Atmungssystem S. A 167) sowie eine **Rauchgasinhalation.** Die akute Rauchgasexposition führt innerhalb kurzer Zeit zu einer toxischen Schädigung der Alveolarwand. Konsekutiv entwickelt sich ein toxisches Lungenödem durch den Flüssigkeitsübertritt von den Kapillaren in die Alveolen.

Klinik: Im Anfangsstadium imponiert ein inspiratorisches, später auch ein exspiratorisches **Giemen mit verlängertem Exspirium**. Weitere Symptome sind Dyspnoe, Tachypnoe, im Verlauf bis hin zur respiratorischen Erschöpfung (Oxygenisierungsstörungen, Orthopnoe), Tachykardie, Kaltschweißigkeit sowie Zyanose der Schleimhäute und Akren.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Vorerkrankungen (Asthma bronchiale? COPD?), Rauchgasexposition? Dauermedikation?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Rauchspuren im Gesicht? Atemmuster?
  - Auskultation der Lunge: Giemen, Pfeifen, Brummen, verlängertes Exspirium?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz (häufig stressinduzierte Tachykardie)?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: häufig Oxygenierungsstörungen mit erniedrigtem SpO_2, Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Der Patient sollte sofort **sitzend gelagert** werden (→ Aktivierung der Atemhilfsmuskulatur) und mindestens 4–6 l **Sauerstoff/min** erhalten (Ziel ist ein FiO_2 von 1,0). Außerdem ist die Anlage eines periphervenösen Zugangs erforderlich.

PHARMA Zur Bronchodilatation werden **β_2-Sympathomimetika** verabreicht, beispielsweise 2–4 Hübe Fenoterol-Spray, die ggf. alle 5–10 min wiederholt werden können. Ebenfalls wirksam sind **Methylxanthine** (z. B. 200–400 mg i. v. fraktioniert), die allerdings zurückhaltend verabreicht werden sollten, um die Tachykardie nicht weiter zu verstärken. Außerdem empfiehlt sich die Gabe von **Glukokortikoiden** (z. B. Prednisolon 250 mg i. v.) und ggf. **H_1- und H_2-Blocker** (z. B. Clemastin 2–4 mg i. v. und Ranitidin 50–100 mg i. v.) zur Abschwellung der Schleimhäute. Gegebenenfalls kann auch eine leichte Sedierung (z. B. mit S-Ketamin 0,25–0,5 mg/kg KG i. v.) notwendig werden.

3.1.4 Lungenödem

Näheres zu Ätiopathogenese und Klinik s. Atmungssystem S. A 185.

Klinik: Die wichtigsten klinischen Zeichen des Lungenödems sind Dyspnoe, Tachypnoe sowie Orthopnoe. Außerdem kann ein Hustenreiz bestehen, der mit rötlichem und schaumigem Sputum einhergeht. Zudem kann es zur Zyanose der Schleimhäute und Akren kommen.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Ursachensuche (z. B. Herzerkrankungen? Rauchgasexposition?), Vorerkrankungen? Dauermedikation?
- **Körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Zeichen der Links- und Rechtsherzinsuffizienz (gestaute Halsvenen, Unterschenkelödeme an den Knöcheln und prätibial, Nykturie?), Atemfrequenz (Tachykardie?) Atemmuster?
  - Auskultation der Lunge: fein- bis grobblasige Rasselgeräusche (Brodeln)? Dämpfungen?
- **Basismonitoring:**
  - (12-Kanal-)EKG: evtl. Hinweise auf auslösende Faktoren (z. B. Hinweise auf Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie)?
  - Blutdruckmessung: reaktive akute Hypertonie (z. B. durch Stress)? Kardiogener Schock?
  - Pulsoxymetrie: erniedrigte Sauerstoffsättigung? Herzrhythmusstörungen? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Angezeigt ist eine **Sauerstoffgabe** (z. B. 10–12 l/min über Maske) zur Verbesserung des Sauerstoffangebots, ggf. noninvasive Ventilation (NIV). Bei respiratorischer Insuffizienz oder verminderten Schutzreflexen müssen die Atemwege ggf. durch Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung gesichert werden.

Unterstützend wirkt auch die sog. **Herzlagerung**, bei der der Oberkörper des Patienten hoch und die Beine tief gelagert werden. Durch die tief gelagerten Beine wird der venöse Rückstrom zum Herzen und dadurch der hydrostatische Druck in der Lunge reduziert. Zusätzlich kann auch eine Stauung der Extremitäten Linderung verschaffen („unblutiger Aderlass").

> **MERKE** Bei der **Beatmung** von Patienten mit Lungenödem wirkt sich ein **leicht erhöhter PEEP** (z. B. 10 cm H_2O) deutlich positiv aus, da der Austritt von Flüssigkeit in die Alveolen vermindert oder sogar verhindert wird.

PHARMA Die medikamentöse Therapie besteht aus:
- **Schleifendiuretikum** (z. B. 40 mg Furosemid i. v.) zu Vorlastsenkung und Volumenreduktion
- **Nitroglyzerin-Spray** (z. B. 2–3 Hübe sublingual) bei einem systolischen Blutdruck > 100 mmHg: Es dient der venösen Vasodilatation (und damit Vorlastsenkung) und Optimierung der koronaren Durchblutung.
- **β-Blocker** (z. B. Metoprolol 1–10 mg fraktioniert i. v.) zur Senkung der Herzfrequenz und Erniedrigung des

peripheren Widerstandes (Nachlastsenkung) (Cave: kontraindiziert bei Herzinsuffizienz!)
- **Antihypertensivum** (z. B. Urapidil 5–50 mg fraktioniert i. v.) zur Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei akuter Hypertonie
- **Opioid** (z. B. Morphin 2–10 mg i. v. fraktioniert) zu Sedierung und Analgesie.
- zurückhaltende Volumentherapie (nur zum Offenhalten des Zugangs).

Nach Möglichkeit sollte je nach zugrunde liegendem Krankheitsbild eine kausale Therapie durchgeführt werden.

Ein **toxisches Lungenödem** wird mit einem **Beclomethason-Aerosol oder Fenoterol** (initial 2–4 Hübe, dann in regelmäßigen Abständen 1–2 Hübe je nach Symptomatik) behandelt. Alternativ kann **Prednisolon** (250 mg i. v.) zur Entzündungshemmung und Bronchodilatation verabreicht werden.

3.2 Thoraxschmerz

Häufiges Krankheitsbild vielfältiger Ursache und unterschiedlicher Gefährlichkeit. Hauptsächlich beteiligte Strukturen des Brustraums sind Herz, Lunge, Ösophagus sowie der muskuloskelettäre Apparat des Thorax. Weiteres zu Klinik, Diagnostik und Differenzialdiagnosen s. Leitsymptome S. C 144.

Allgemeine notärztliche Diagnostik:

Anamnese: Gefragt werden sollte nach Stärke, Dauer, Qualität und Lokalisation der Schmerzen, ähnlichen Beschwerden in der Vergangenheit und Vorerkrankungen.

Beispielsweise imponiert ein **Druck- oder Engegefühl** bei Myokardinfarkt, Lungenembolie oder funktionellen Herzbeschwerden. **Atemabhängige Schmerzen** können bei Pneumothorax, Thoraxtrauma, Pleuritis und Interkostalneuralgie hinzutreten. Plötzlich **einschießende Schmerzen** deuten eher auf eine Aortendissektion oder eine Lumbago der Hals- und Brustwirbelsäule hin, Letztere ist meist **bewegungsabhängig. Brennende Schmerzen** im Thoraxbereich weisen auf eine Zosterneuralgie oder eine Gastritis hin.

> MERKE Eine nur geringe Intensität von Schmerzen lässt keinen Rückschluss auf die Schmerzursache und Schwere der Erkrankung zu. Insbesondere langjährige Diabetiker haben aufgrund der vorhandenen Neuropathie teilweise ein herabgesetztes Schmerzempfinden.

Körperliche Untersuchung:
- Inspektion des Thorax: Fehlhaltung (z. B. als Hinweis auf degenerative Ursache)?
- Auskultation von Herz und Lunge: neu aufgetretene Herzrhythmusstörung? Vermindertes Atemgeräusch?
- Palpation und Perkussion des Thorax, der Wirbelsäule und des Epigastriums: Hinweise auf ein Trauma oder andere Ursache des Thoraxschmerzes (z. B. degenerative Ursachen), epigastrischer Druckschmerz (z. B. Gastritis, Ulzera)?

Basismonitoring
- mit EKG, Blutdruckkontrolle und Pulsoxymetrie.

Allgemeine notärztliche Therapie: Zunächst sollte möglichst schnell die Ursache der Beschwerden eruiert werden, um dann eine **kausale Therapie** beginnen zu können. Ist keine kausale Therapie möglich, empfehlen sich eine Sauerstoffgabe von 5–10 l/min über eine Gesichtsmaske, das Legen eines periphervenösen Zugangs, die Analgesierung und Sedierung des Patienten sowie ein schneller Transport in die nächste geeignete Klinik.

Zur **Schmerztherapie** können z. B. 2–5 mg Morphin i. v. und zur Sedierung z. B. 1–2 mg Midazolam i. v. appliziert werden.

PHARMA

3.2.1 Akutes Koronar-Syndrom

> **DEFINITION** Das akute Koronar-Syndrom (ACS) umfasst die Krankheitsbilder der instabilen **Angina pectoris**, des **Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung** (nichttransmuraler Infarkt, NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction) sowie des **Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung** (transmuraler Infarkt, STEMI = ST-elevation myocardial infarction).

Näheres zu seinen Ursachen, der Klinik sowie Diagnostik und Therapie im Krankenhaus s. Herz-Kreislauf-System S. A 37.

Leitsymptom sind die akut einsetzenden lang andauernden (> 20 min) retrosternalen Schmerzen mit einem krampfartigen Engegefühl in der Brust mit typischer Schmerzausstrahlung: am häufigsten in die linke Schulter/den linken Arm, aber auch nach rechts sowie in Hals/Kiefer und Oberbauch.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:**
  - Beginn der Symptome? Schmerzcharakter und Ausstrahlung, Begleitsymptome (vegetative Symptomatik, Herzrhythmusstörungen), Auslöser der Symptome (Belastung? Kälte? Üppiges Essen)?
  - frühere (bekannte) Angina-pectoris-Anfälle (stabile oder instabile Angina pectoris)?
  - bestehende Risikofaktoren (z. B. Nikotinabusus, arterielle Hypertonie)? Dauermedikation?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion und Palpation des Thorax: Auffälligkeiten?
  - Auskultation des Herzens: Herzrhythmusstörungen? Herzgeräusche?
  - Perkussion des Herzens: z. B. deutlich vergrößertes Herz bei dilatativer Kardiomyopathie
- **Blutdruckmessung:** Ausschluss von Blutdruckentgleisungen als auslösendem bzw. verstärkendem Faktor: erhöhte Herzbelastung mit erhöhtem myokardialem Sauerstoffverbrauch bei arterieller Hypertonie und regionale myokardiale Minderperfusion bei arterieller Hypotonie

- **(12-Kanal-)EKG:**
  - kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus, um potenziell letale Herzrhythmusstörungen sofort erkennen zu können
  - ST-Strecken-Veränderungen? (→ Hinweis auf eine Myokardischämie)
  - bei Vorliegen signifikanter ST-Strecken-Hebungen umgehend Abklärung der Indikation zur Reperfusionstherapie
  - neu aufgetretener Linksschenkelblock (→ Hinweis auf einen akuten Myokardinfarkt)
- **Pulsoxymetrie:**
  - Überwachung einer suffizienten Oxygenierung
  - visuelle und akustische Informationen über Herzrhythmus und Pulsfrequenz.

Notärztliche Therapie: Zunächst sollte die Gabe von **Sauerstoff** (6–8 l/min, z. B. über Gesichtsmaske) erfolgen. Bei respiratorischer Insuffizienz oder verminderten Schutzreflexen ist ggf. eine **Atemwegssicherung** durch Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung notwendig.

Unterstützend sollte der Patient **je nach Kreislaufsituation gelagert** werden:

- kreislaufstabile Patienten zur Senkung der kardialen Vorlast und Verbesserung der Atemfunktion in Oberkörperhochlagerung (z. B. sitzend)
- bei kardiogenem Schock in leichter Oberkörperhochlagerung
- kreislaufinstabile Patienten in Flachlagerung.

Abschließend erfolgt der **schnelle Transport** in ein kardiologisches Zentrum mit Möglichkeit zur Koronarintervention (sofern in der Nähe vorhanden).

PHARMA

Die **medikamentöse Therapie** basiert auf der Gabe von:

- **Nitroglyzerinspray** (2 Hübe sublingual, ggf. wiederholen) zur Senkung der Vorlast und Verbesserung der Herzdurchblutung (Cave: nur bei systolischen Blutdruckwerten > 90 mmHg).
- **Opioid** (z. B. Morphin 3–10 mg i. v. fraktioniert) zu Analgesie und Anxiolyse. Gegebenenfalls zuvor Gabe eines Antiemetikums (z. B. Dimenhydrinat 31–62 mg i. v.) erwägen, um eine opioidinduzierte Übelkeit zu vermeiden
- **Acetylsalicylsäure** (ASS) (160–325 mg i. v.) zur Thrombozytenaggregationshemmung
- gegebenenfalls zusätzliche **Thrombozytenaggregationshemmer** (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)
- **Heparin** (z. B. unfraktioniertes Heparin i. v.) zur Antikoagulation
- ggf. Benzodiazepin (z. B. Midazolam 1–2 mg i. v.) zur Sedierung und Anxiolyse
- ggf. β-Blocker (z. B. Metoprolol 1–5 mg i. v. fraktioniert) zur Reduktion des kardialen Sauerstoffbedarfs (nur wenn Blutdruck > 100 mmHg und Herzfrequenz hochnormal oder erhöht ist)
- bei Hypovolämie oder Hypotonie nur vorsichtige Volumengabe
- ggf. Katecholamingabe (z. B. Noradrenalin über Perfusor, Zielblutdruck: 100 mm Hg systolisch) bei therapierefraktären hypotonen Phasen.

MERKE Vor Applikation von Nitroglyzerin immer nach Sildenafileinnahme fragen, da dies eine Kontraindikation darstellt.

Präklinische Fibrinolyse: Die präklinische Lyse ist sinnvoll, wenn

- der **Myokardinfarkt** im 12-Kanal-EKG entweder durch signifikante ST-Strecken-Hebungen in mindestens 2 Brustwand- (> 0,2 mV) oder Extremitätenableitungen (> 0,1 mV) oder einen neu aufgetretenen Linksschenkelblock **gesichert** wurde,
- die **Beschwerden innerhalb der letzten 6 h** aufgetreten sind (beste Ergebnisse bei Beschwerdebeginn < 2 h) und
- der Zeitgewinn gegenüber der Katheterintervention 60–90 min betragen würde.

Die entsprechenden Medikamente (z. B. Tenecteplase) müssen verfügbar und der Arzt mit der Fibrinolyse vertraut sein.

Mögliche **Kontraindikationen** (z. B. manifeste Blutung, Gerinnungsstörungen, Schlaganfall, hypertensive Entgleisung, Schwangerschaft sowie größere operative Eingriffe in den letzten Monaten) müssen vor der Fibrinolyse unbedingt ausgeschlossen werden.

3.2.2 Lungenembolie

Viele Lungenembolien werden klinisch nicht erkannt, weil keine typischen Symptome vorliegen. Häufig sind Dyspnoe/Tachypnoe (ca. 85 %), atemabhängige Thoraxschmerzen (ca. 60 %), Tachykardie (ca. 60 %), Angst/Unruhe (ca. 60 %) und ein Hustenreiz (ca. 50 %). Näheres zur Klinik und zum Krankheitsbild s. Atmungssystem S. A 186.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:**
  - Risikofaktoren (z. B. längere Immobilisation, Trauma, vorausgegangene Operation)?
  - Symptome (z. B. atemabhängiger Thoraxschmerz, Dyspnoe, Husten)?
  - Dauer der Symptome?
  - Schmerzcharakteristika (→ zur Differenzialdiagnose)
  - Vorerkrankungen?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: obere Einflussstauung (Halsvenenstauung)? Zyanose? Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose (Beinschwellung, Umfangsdifferenz zwischen beiden Beinen, Zyanose)?
  - Auskultation der Lunge: meist unauffällig, selten minderbelüftete Areale (abgeschwächtes oder nicht vorhandenes Atemgeräusch, exspiratorisches Giemen)
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Tachykardie? Hinweise auf Rechtsherzbelastung (S_I-Q_{III}-Typ, P-dextroatriale, Rechtsschenkelblock, T-Negativierungen in Ableitung II, V_{1-3})?

  - Blutdruckmessung: arterielle Hypotonie?
  - Pulsoxymetrie: erniedrigte Sauerstoffsättigung? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Neben der Gabe von **Sauerstoff** (mindestens 4–6 l/min) sollte der Patient **immobilisiert** werden (z. B. sitzende Lagerung beim wachen Patienten oder Flachlagerung beim beatmeten Patienten), um eine weitere Embolie zu verhindern. Zudem ist ein rascher und möglichst schonender Transport in die nächste geeignete Klinik angezeigt.

PHARMA

Zur medikamentösen Behandlung stehen folgende Präparate zur Verfügung:
- **Heparin** (5000–10000 IE i.v. im Bolus) zur Antikoagulation
- **Fibrinolytikum** (z.B. rt-PA, Tenecteplase, Alteplase, Streptokinase oder Urokinase) zur Auflösung des Embolus erwägen
- **Volumentherapie** (z. B. Ringer-Lösung oder HAES 500 ml i. v.) zur Kreislaufstabilisierung
- **Katecholamine** (z.B. Noradrenalin über Perfusor) zur Kreislaufstabilisierung. Der Zielblutdruck sollte bei 100 mmHg systolisch liegen.
- **Opioid** (z. B. 5–10 mg Morphin i.v. fraktioniert) zu Analgesie und Anxiolyse, ggf. zuvor Gabe eines Antiemetikums (z. B. Dimenhydrinat 31–62 mg i. v.) zur Vermeidung einer opioidinduzierten Übelkeit.

MERKE Wird bei Verdacht auf eine Lungenembolie eine Lysetherapie durchgeführt und ist gleichzeitig eine Reanimation erforderlich, sollte diese über 60–90 min fortgeführt werden, damit das Fibrinolytikum wirken kann.

3.3 Herzrhythmusstörungen

3.3.1 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Näheres zum Krankheitsbild und dessen Ursachen s. Herz-Kreislauf-System S. A 16.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** (Kardiale) Vorerkrankungen? Medikamente (v. a. Antiarrhythmika)?
- **Körperliche Untersuchung:** Auskultation des Herzens: Herzrhythmusstörungen? Herzgeräusche?
- **Basismonitoring:**
  - 12-Kanal-EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmusstörungen? Zeichen für eine myokardiale Ischämie?
  - Blutdruckmessung: begleitende Hypotension?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Herzrhythmusstörungen? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Neben der Gabe von **Sauerstoff** (4–6 l/min) sollten ein periphervenöser Zugang gelegt und die entsprechenden Medikamente verabreicht werden (s. u.). Bei Nichtansprechen der medikamentösen Therapie wird das Herz transthorakal mittels externen Pacers (**Herzschrittmacher**) stimuliert. Cave: sehr schmerzhaftes Verfahren, das in jedem Fall eine Analgosedierung oder Narkose erfordert.

PHARMA

Bei schwerwiegenden Symptomen (Bewusstseinsverlust) oder akuter bradykardieinduzierter Hypotonie ist die Gabe von Atropin (0,5–3 mg i. v.) oder Adrenalin (10–100 µg i. v.) zur Steigerung der Herzfrequenz angezeigt.

3.3.2 Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Näheres zum Krankheitsbild s. Herz-Kreislauf-System S. A 20.

Notärztliche Diagnostik: s. Diagnostik der bradykarden Herzrhythmusstörungen.

Notärztliche Therapie: Um das Sauerstoffangebot zu verbessern, sollte Sauerstoff (4–6 l/min) gegeben werden. Bei supraventrikulären Tachykardien kann darüber hinaus versucht werden, den **N.** vagus mittels **Karotissinusmassage** (Cave: nie an beiden Seiten gleichzeitig!) oder **Valsalva-Manöver** zu stimulieren, um so den Parasympathikotonus zu erhöhen. Durch das Valsalva-Manöver (tief Luft holen und beim Ausatmen die Luft gegen den geschlossenen Mund und die zugehaltene Nase pressen) oder durch Husten/Schlucken wird der intrathorakale Druck erhöht und kurzzeitig das Herz-Zeit-Volumen gesteigert.

Als Ultima Ratio kann beim kreislaufstabilen Patienten auch eine **Kardioversion** unter Kurznarkose durchgeführt werden (z. B. bei Tachyarrhythmia absoluta). Sie erfolgt wie auch die Defibrillation mit bis zu 360 J biphasisch oder monophasisch, wird aber mit der R-Zacke im EKG synchronisiert. Bei pulsloser Kammertachykardie werden die Patienten defibrilliert und reanimiert.

PHARMA

Zur Kreislaufstabilisierung wird nach Anlage eines periphervenösen Zugangs eine **Infusionslösung** appliziert (z. B. Ringer-Lösung 500 ml i. v.). **Antiarrhythmika** werden nach Ableitung und Ausdruck eines 12-Kanal-EKGs entsprechend dem Gewicht und der Symptomatik dosiert (z. B. 1–10 mg Metoprolol fraktioniert i. v.). Näheres zur antiarrhythmischen Therapie s. Pharmakologie S. C 348 und Herz-Kreislauf-System S. A 16. Zu Abschirmung, Stressreduktion und Senkung des Sympathikotonus können **Sedativa** (z. B. Midazolam 2–5 mg i. v., Morphin 2–5 mg i. v. oder Diazepam 5–10 mg i. v.) eingesetzt werden.

3.4 Störungen der Blutdruckregulation und des Blutvolumens

3.4.1 Hypovolämie und orthostatische Dysregulation

Näheres zum Krankheitsbild s. Herz-Kreislauf-System S. A 67.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** (Kardiale) Vorerkrankungen? Medikamente (v. a. Antiarrhythmika)? Bewusstlosigkeit?

Tab. 3.1 Schockformen

Schockform	Ätiologie	Pathophysiologie
hypovolämischer Schock	Verbrennung, Ileus, Diarrhö, Erbrechen, Diuretikaabusus, Fieber	relativer (Plasmaverlust) oder absoluter Volumenmangel (Blutverlust)
hämorrhagischer Schock	Trauma mit Blutung, gastrointestinale Blutung, Gefäßverletzung	
kardiogener Schock	Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Myokarditis, Herzkontusion, akute Herzklappendysfunktion, Perikarderguss/-tamponade, Lungenembolie, Hämatothorax	verminderte kardiale Pumpfunktion
anaphylaktischer Schock	Insektengifte, Medikamente, Allergie	Verteilungsstörung des zirkulierenden Blutvolumens
septischer Schock	Infektion, Sepsis, toxic shock syndrome	
neurogener Schock	spinales Trauma, Schädel-Hirn-Trauma	

- **körperliche Untersuchung**
  - Palpation des Pulses: Herzrhythmusstörungen? Herzfrequenz?
  - Suche nach Verletzungen (z. B. bei Sturz)?
  - neurologischer Status: Auffälligkeiten?
- **Basismonitoring:**
  - (12-Kanal-)EKG: Herzrhythmusstörungen? Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Hypotonie?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Herzrhythmusstörungen? Pulsfrequenz?
- Blutzuckermessung: Hypoglykämie?

Notärztliche Therapie: Oftmals fühlt sich der Patient bereits durch Frischluftzufuhr besser. Ergänzend kann evtl. auch Sauerstoff (5–10 l/min) gegeben werden. Je nach Bewusstseinszustand sollte der Patient entsprechend gelagert werden:
- bei erhaltenem Bewusstsein: **Flachlagerung** (evtl. Schocklagerung zur Verbesserung der zerebralen Perfusion S. 12)
- bei Bewusstlosigkeit mit erhaltenen Schutzreflexen **stabile Seitenlage**, wenn die Schutzreflexe erloschen sind **Atemwegssicherung** (Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung). Gerade dann sollte auch immer an einen Wärmeerhalt gedacht werden.

PHARMA

Neben einer Infusionslösung zur **Volumentherapie** (z. B. Ringer-Lösung 500 ml i. v.) können v. a. **Akrinor** (1 Ampulle fraktioniert i. v.) zur Blutdrucksteigerung sowie **Atropin** (0,5 mg i. v.) zu Vagusblockade und Herzfrequenzsteigerung verwendet werden.

Akrinor enthält eine Mischung aus Theophyllin und Noradrenalin (Theodrenalin) sowie Koffein und Ephedrin (Cafedrin).

Als Alternative zu Akrinor können **Adrenalin** (z. B. Suprarenin) oder Noradrenalin (z. B. Arterenol) genutzt werden. Bei diesen sehr wirksamen Medikamenten ist jedoch Vorsicht geboten, da sich eine extreme Hypertension mit Bradykardie entwickeln kann. Daher müssen sie **in hoher Verdünnung** gegeben werden.

3.4.2 Schock

DEFINITION Akute Minderdurchblutung und damit Sauerstoffunterversorgung von Organen, die i. d. R. auf einem Kreislaufversagen beruhen.

Ätiologie: Unterschieden wird ein **obstruktiver** Schock, bei dem es infolge einer Obstruktion des Herzens oder der großen Gefäße zu einem stark verminderten ventrikulären Auswurf und verminderten Herzminutenvolumen kommt, vom **distributiven Schock**. Letzterem liegt eine gestörte Blutverteilung infolge generalisierter Vasodilatation zugrunde. Zum distributiven Schock zählen der septische, der anaphylaktische und der neurogene Schock. Die einzelnen Schockformen sind mit ihren Ursachen in **Tab. 3.1** dargestellt.

PATHO

Pathophysiologie: Die verschiedenen auslösenden Faktoren führen – mit Ausnahme des kardiogenen Schocks – zur absoluten oder relativen **Hypovolämie** und damit **Verminderung des Herzzeitvolumens**. Hierdurch wird das **sympathoadrenerge System aktiviert**, wodurch es zu Tachykardien, Tachypnoe, peripherer Vasokonstriktion und Umverteilung des Blutes von Muskulatur, Splanchnikusgebiet, Haut und Nieren zugunsten von Gehirn und Herz kommt (**Zentralisation**). Folge sind eine periphere Hypoxie und Gewebeazidose. Diese Gewebeazidose bedingt eine präkapilläre Vasodilatation bei weiterbestehender postkapillärer Vasokonstriktion sowie eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Dies führt zum Verlust von Flüssigkeit, Proteinen und Elektrolyten ins Interstitium (**Gewebeödem**), wodurch die Zellhypoxie und Hypovolämie weiter verstärkt werden (**Circulus vitiosus**). Darüber hinaus wird die intravasale Gerinnung aktiviert (Bildung von **Mikrothromben**). Siehe hierzu auch **Abb. 3.1**.

Dem **kardiogenen Schock** liegt hingegen ein **myokardiales Pumpversagen** zugrunde.

Multiorganversagen: Im Rahmen eines Schockgeschehens kann es zu einem Multiorganversagen kommen. Besonders betroffen sind v. a. folgende Organe:
- **Niere: akutes Nierenversagen** („Schockniere") infolge des verminderten Herzzeitvolumens und der Vasokonstriktion. Eine frühzeitige Therapie ist hier besonders

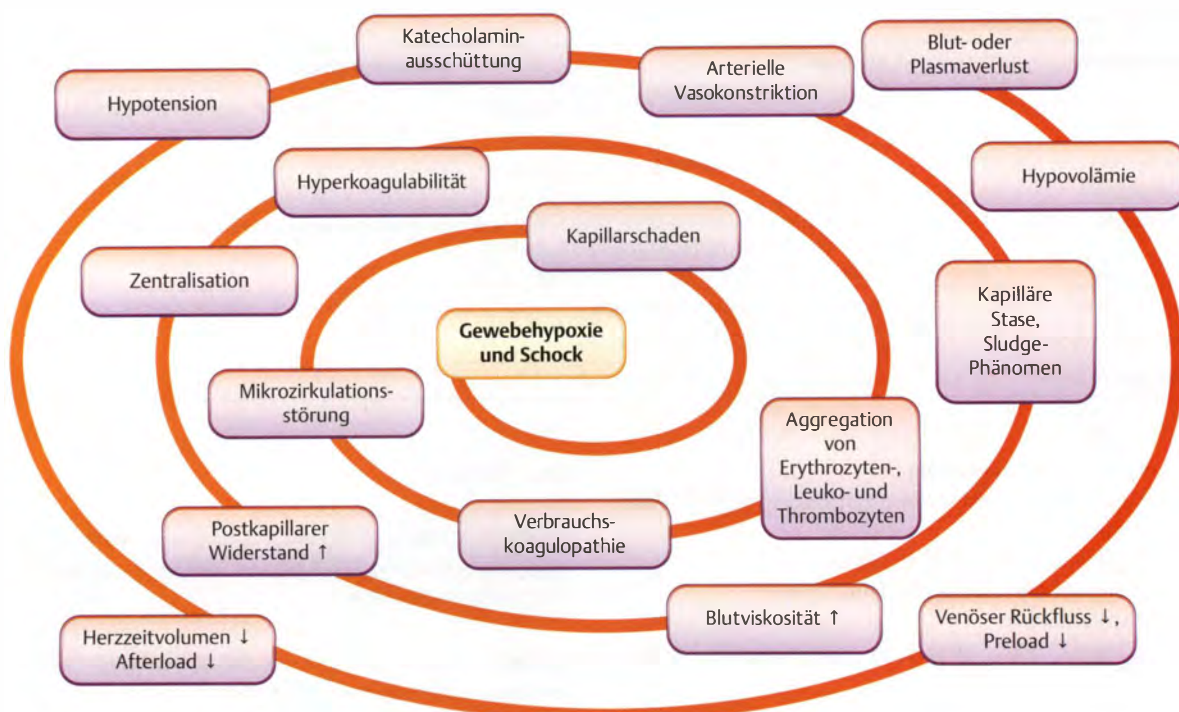


Abb. 3.1 **Schockspirale.** [aus: Hinkelbein, Genzwürker, Notfallmedizin Kompakt, 2011]

wichtig, um einer dauerhaften Minderperfusion der Nierenrinde vorzubeugen. Morphologisch ist die Niere ödematös und blass, die Mark-Rinden-Grenze ist betont („Schock-Kontrast").

- **Lunge:** Näheres zum **akuten Lungenversagen** („Schocklunge", ARDS) s. Atmungssystem S. A 158.
- **Leber:** Zu einem **akuten Leberversagen** kommt es erst im Rahmen eines irreversiblen Schockgeschehens. Dabei gehen die läppchenzentralen Abschnitte zuerst zugrunde. Initial findet sich noch ein reversibler Anstieg der Cholestaseparameter und Leberenzyme.
- **Intestinum:** Die Peristaltik des Darms erliegt im Schockzustand, es tritt vermehrt Flüssigkeit in das Darmlumen, wodurch der Zustand weiter verschlimmert wird.
- **Zentralnervensystem:** Abhängig von der Minderperfusion reichen die neurologischen Ausfälle von Verwirrtheit über Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Der kritische Perfusionsdruck des Gehirns liegt bei < 50 mmHg.
- **Herz:** Neben einer primären kardialen Ursache kann es aufgrund einer Minderperfusion auch sekundär zu einer myokardialen Insuffizienz und somit zur Verstärkung der Schocksymptomatik kommen.

Klinik: Allgemeine Schockzeichen sind Blutdruckabfall, Tachykardie, meist kaltschweißige und blasse Haut, Bewusstseinsstörungen sowie Oligurie. Zu spezifischen Schockzeichen bei den einzelnen Schockformen s. u.

Abhängig von der Symptomatik spricht man vom **kompensierten Schock** bei einem systolischen Blutdruck > 90 mmHg (mit eingeschränkter Organdurchblutung) und vom **dekompensierten Schock**, wenn die Schockzeichen voll ausgeprägt sind, die Kompensationsmechanismen versagen und der systolische Blutdruck < 90 mmHg fällt.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Ursache eruierbar? Vorerkrankungen? Medikamenteneinnahme? Rezidivereignisse? Dauer?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Blässe? Schlechte Kapillarfüllung? Halsvenenfüllung? Verletzungen? Blutverlust?
  - Palpation der Pulse: (schwach) tastbar? Herzrhythmusstörungen?
  - Auskultation des Herzens: Herzklappengeräusche?
  - Hauttemperatur: Kaltschweißigkeit? Fieber?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzrhythmusstörungen? Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Schockausprägung? Kompensation?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Herzrhythmusstörungen? Pulsfrequenz?
- Temperaturmessung: Genese des Schocks (z. B. Fieber)?
- Blutzuckermessung: Hypoglykämie/Hyperglykämie als Auslöser?

Weiterführende Diagnostik: Weitere – meist der klinischen Notfallmedizin vorbehaltene – diagnostische Möglichkeiten sind:

- **arterieller Blutdruck:** Bei manifesten Schockzuständen ist eine nichtinvasive Blutdruckmessung oftmals schwierig bis unmöglich. Daher empfiehlt sich die Kanülierung einer Arterie, über die dann auch die arteriellen Blutgase bestimmt werden können.

- **zentraler Venendruck (ZVD):** Mit dem ZVD lässt sich die Volumensituation des Patienten grob einschätzen. Im Schockzustand ist aber aufgrund der ausgeprägten Venokonstriktion eine Korrelation zwischen ZVD und Blutvolumen nicht mehr gegeben.
- **pulmonal-arterieller Druck (PAP):** Mittels pulmonal-arteriellen Katheters können neben dem PAP auch der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck, das Herzzeitvolumen sowie die gemischt-venösen Blutgaswerte bestimmt werden. Aus diesen Parametern lassen sich weitere wichtige Werte errechnen, wie z. B. der Gesamtsauerstoffverbrauch, der systemische Gefäßwiderstand und der Lungengefäßwiderstand. Diese lassen eine Abschätzung der kardiovaskulären Situation des Patienten zu.
- **Laborwerte:** arterielle Blutgasanalyse (BGA), Hämoglobin- und Hämatokritgehalt, Kreatinin, Harnstoff, Leberenzyme und Elektrolyte.
- **zentralvenöse Sauerstoffsättigung**
- Echokardiografie.

Notärztliche Therapie: Die Therapie ist meist ausschließlich symptomatisch: schockgerechte Lagerung, Ruhigstellung sowie evtl. eine Analgesie. Darüber hinaus sollte Sauerstoff verabreicht werden (10–12 l/min). Die Indikation zur endotrachealen Intubation ist großzügig zu stellen.

PHARMA

Wichtig ist v. a. die Anlage mindestens zweier großlumiger periphervenöser Zugänge, um über diese eine ausreichende **Volumentherapie** beginnen zu können. **Cave:** **Bei exsikkierten Patienten** ist die Gabe von hyperosmolaren Infusionslösungen streng kontraindiziert, da die Blutosmolarität in diesem Fall ohnehin erhöht ist.

Zur Reduktion der sympathikoadrenergen Reaktion des Körpers können Analgetika (z. B. Esketamin 0,5 mg/kg KG) verabreicht werden. Falls der Blutdruck durch die Volumentherapie nicht ausreichend gesteigert wird, kann auch eine Katecholamintherapie (z. B. Adrenalin oder Noradrenalin i. v. über Perfusor) begonnen werden.

Hypovolämischer Schock

Synonym: Volumenmangelschock

DEFINITION Schock infolge kritischer Verminderung des intravasalen Volumens.

Ursächlich sind Verluste von Flüssigkeit (z. B. im Rahmen von Verbrennungen, Sepsis, SIRS, Diarrhö) oder Blutungen (hämorrhagischer Schock). Die Patienten sind blass, kaltschweißig, hypoton und tachykard (Cave: bei Kindern ggf. normaler Blutdruck/Puls), ggf. ist eine Blutung sichtbar (Cave: innere Blutungen); die Halsvenen sind schlecht gefüllt.

Um das Ausmaß des Volumenverlustes abzuschätzen, werden u. a. die Herzfrequenz, Puls und Blutdruck, Atemfrequenz und Bewusstseinszustand beurteilt (**Tab. 3.2**).

Therapie: Angezeigt ist der schnellstmögliche **Transport** in die Klinik, da sich die Blutungen kausal nur dort behandeln lassen (chirurgische Behandlung, ggf. Transfusionen).

Die notfallmedizinischen Möglichkeiten beschränken sich auf:
- **Schocklagerung** (S. 12)
- **Sauerstoffgabe** (10–12 l/min, z. B. über eine Gesichtsmaske), ggf. Atemwegssicherung durch endotracheale Intubation und Beatmung
- **Lokalisieren der Blutungsquelle**, Komprimieren der Blutung
- Anlage von mindestens **2** periphervenösen Zugängen und **Volumenersatztherapie** (z. B. 500–1500 ml und mehr Ringer-Lösung i. v.). Cave: Durch die Volumentherapie (→ Blutdrucksteigerung) kann sich die hämodynamische Situation des Patienten auch verschlimmern, insbesondere bei unstillbaren Blutungen. Daher wird eine permissive Hypotonie angestrebt (80–100 mmHg systolisch).
- **Katecholamintherapie** (z. B. Adrenalin oder Noradrenalin über Perfusor): sinnvoll, wenn sich der Blutdruck durch die Volumentherapie nicht anheben lässt
- **Analgesie**, Sedierung und Narkose.

Kardiogener Schock

DEFINITION Verminderung der myokardialen Pumpleistung mit konsekutiver Sauerstoffminderversorgung der Organe.

Der kardiogene Schock kann durch eine Erkrankung des Herzmuskels (z. B. Herzinfarkt, Kardiomyopathie), Störungen des Herzrhythmus oder mechanisch bedingt sein (Klappenstenosen, Aortendissektion, Papillarmuskelabriss, Perikardtamponade, Vorhofmyxom, Spannungspneumothorax etc.).

Tab. 3.2 Beziehung zwischen Volumenverlust und klinischer Symptomatik beim hypovolämischen Schock

Schweregrad	Volumenverlust (ml)	Abnahme des Blutvolumens (%)	Klinik
I	< 750	< 15	keine
II	750–1500	15–30	RR normal, Herzfrequenzanstieg > 100/min, leichte periphere Vasokonstriktion
III	1500–2000	30–40	schwacher Puls, Herzfrequenz > 120/min, RR > 90 mmHg systolisch, verminderte Urinausscheidung, Schwitzen, Angst, Unruhe
IV	> 2000	> 40	fadenförmiger Puls, Herzfrequenz > 120/min, RR systolisch > 60 mmHg, starke Vasokonstriktion, Schwitzen, Verwirrtheit, Lethargie, Anurie

Klinisch präsentieren sich die Patienten mit den Zeichen eines akuten **Rechts-** (z. B. gestaute Halsvenen) oder **Linksherzversagens** (Lungenödem; Näheres s. Herz-Kreislauf-System S. A 9).

Therapie:
Notärztliche Therapie: Die notärztlichen Maßnahmen umfassen die korrekte **Lagerung** des Patienten (kompensierter Schock: Oberkörperhochlagerung, dekompensierter Schock: Flachlagerung), **Sauerstoffgabe**, ggf. endotracheale Intubation und Beatmung sowie eine **Katecholamintherapie** zur Steigerung des Blutdrucks: z. B. mit Dobutamin 2,5–10 µg/kg KG/min bei einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg (bei schwerster Schockausprägung ggf. Adrenalin oder Noradrenalin). Falls notwendig, sind eine Analgesie, Sedierung und Narkoseeinleitung durchzuführen.

MERKE Im kardiogenen Schock ist eine aggressive Volumenersatztherapie streng zu vermeiden, da i. d. R. kein Volumendefizit, sondern eine Störung der Pumpfunktion vorliegt und diese durch die Volumenüberladung noch weiter verstärkt werden kann.

Allgemeine klinische Therapie: In der Klinik werden die Patienten mit **Phosphodiesterase-III-Inhibitoren** (z. B. Enoximon 2,5–10 µg/kg KG/min) therapiert. Im Stadium des kompensierten Schocks kann mittels Vasodilatanzien (z. B. Nitroglyzerin s. l. alle 5–10 min oder i. v. mit 0,3–3 µg/kg KG/min) oder Diuretika (z. B. Furosemid) die Vorlast gesenkt werden. Herzrhythmusstörungen müssen mit Antiarrhythmika behandelt werden.

Spezifische klinische Therapie: Kausale Behandlung der Ursache: z. B. Herzinfarkt s. Herz-Kreislauf-System S. A 40, Pneumothorax s. Atmungssystem S. A 196, Lungenarterienembolie s. Atmungssystem S. A 189, Perikardtamponade s. Herz-Kreislauf-System S. A 58.

Anaphylaktischer Schock

DEFINITION
- **anaphylaktischer Schock:** distributiver Schock infolge einer schweren Typ-I-Unverträglichkeitsreaktion
- **anaphylaktoider Schock:** Schock mit einer schweren Sofortreaktion und anaphylaxieähnlichen Symptomen, allerdings ohne Nachweis einer IgE-Reaktion.

Näheres zur allergischen, anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktion s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen.

Der anaphylaktische Schock ist klinisch durch Hautveränderungen (Urtikaria, Erythem, Quincke-Ödem), Juckreiz, eine schwere Bronchospastik mit Schocksymptomatik und Bewusstseinseintrübung gekennzeichnet.

Die **notfallmedizinische Therapie** besteht aus
- ggf. kardiopulmonaler Reanimation
- Sauerstoffgabe
- ggf. endotrachealer Intubation und Sedierung
- Volumentherapie mit kristallinen Lösungen (Cave: Kolloidale Lösungen können selbst Unverträglichkeitsreaktionen auslösen)
- Adrenalin (fraktioniert i. v.), bei sehr schwerer Symptomatik Noradrenalin
- hochdosierten Kortikosteroiden (z. B. 500–1000 mg Methylprednisolon i. v.)
- bei Bronchospastik: inhalative β_2-Mimetika oder Theophyllin i. v.
- Antihistaminika (erst H_1-, dann H_2-Blocker).

Septischer Schock

DEFINITION Sepsis mit Hypotension (arterieller $RR_{syst} \leq 90$ mmHg oder mittlerer arterieller RR ≤ 65 mmHg oder Abfall des Ausgangsblutdrucks um > 40 mmHg) für mindestens 1 h,
- die nicht auf Volumengabe anspricht oder
- die den Einsatz von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung eines systolischen Blutdrucks ≥ 90 mmHg oder eines mittleren arteriellen Druckes ≥ 65 mmHg erfordert.

Näheres zu den Krankheitsbildern Sepsis und SIRS, ihren Ursachen und Entstehungsmechanismen s. Infektionserkrankungen S. A 493. Da die Sepsis (und auch der septische Schock) im Rettungsdienst nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt, wird sie ausführlich im Kapitel Infektiologie besprochen. **Tab. 3.3** gibt eine Übersicht über die beiden Formen des septischen Schocks.

Therapie: Der septische Schock tritt vorwiegend auf Intensivstationen auf. Therapeutisch im Vordergrund stehen die chirurgische Herdsanierung und eine möglichst frühzeitige Behandlung mit **Breitband-Antibiotika**. Für Näheres s. Infektionserkrankungen S. A 494. Die notfallmedizinischen Maßnahmen umfassen:
- **Sauerstoffgabe**
- **Atemwegssicherung** mit endotrachealer Intubation und Beatmung
- Volumen- und Katecholamintherapie.

Tab. 3.3 **Hyperdyname und hypodyname Schockphase**

Schockphase	Befunde
hyperdyname Schockphase	• warme trockene Haut durch mediatorvermittelte (Serotonin, Histamin) Tonusminderung der präkapillaren Shuntgefäße • Blutdruck und ZVD normal bis ↓ • Herzfrequenz ↑ • $avDO_2$ ↓ • Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose
hypodyname Schockphase	• feuchte, kühle Haut (→ Zentralisation) • Blutdruck, ZVD, Diurese ↓ • Herzfrequenz ↑ • $avDO_2$ ↑ (vermehrte Sauerstoffausschöpfung) • metabolische Azidose

$avDO_2$ = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Neurogener Schock

DEFINITION Distributiver Schock infolge einer schweren Schädigung des zentralen Nervensystems.

Durch die plötzliche Schädigung des ZNS kommt es zu einer fehlregulierten Innervation der glatten Muskulatur und dadurch zu einer **generalisierten Vasodilatation**. Ursächlich sind z. B. ein spinales Trauma, Schädel-Hirn-Trauma oder akute Ischämien. Klinisch bestehen allgemeine Schockzeichen sowie neurologische Symptome (z. B. ausgeprägte Hypotension, schlaffe Paresen).

Notärztliche Therapie: Vorrangig sind die **Atemwegssicherung** und Gabe von **Sauerstoff**, ggf. wird eine endotracheale Intubation und Beatmung notwendig. Um den Blutdruck ausreichend anzuheben, sollte eine **Volumentherapie** (z. B. Ringer-Lösung 500–1000 ml i. v.) und ggf. Katecholamintherapie (z. B. Dopamin 10–20 µg/kg KG/min) erfolgen.

MERKE Bei einem Schädel-Hirn-Trauma muss ein **ausreichend hoher Blutdruck** erreicht werden (> 120 mmHg), damit die Durchblutung des Hirngewebes gewährleistet ist.

3.4.3 Hypertonie und hypertensiver Notfall

DEFINITION Von einer **Hypertonie** (Hypertension) spricht man, wenn der Blutdruck > 140/90 mmHg liegt. Eine **hypertensive Entgleisung** ist definiert als krisenhafter Blutdruckanstieg (> 200/110 mmHg) ohne weitere Komplikationen. Ein **hypertensiver Notfall** (früher: hypertensive Krise) liegt vor, wenn zusätzlich Organschäden auftreten.

Näheres zum Krankheitsbild s. Herz-Kreislauf-System S. A63.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** (Kardiale) Vorerkrankungen? Dauermedikation? Rezidivereignis? Bewusstlosigkeit?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Auskultation der Lunge: fein- bis grobblasige Rasselgeräusche (Brodeln → Lungenödem)?
  - neurologische Untersuchung: auffällige Symptome?
- **Basismonitoring:**
  - (12-Kanal-)EKG: Herzrhythmusstörungen? Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Hypertonie?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Herzrhythmusstörungen? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Hier wird nur die notärztliche Therapie der hypertensiven Krise besprochen, zur Behandlung der Hypertonie s. Herz-Kreislauf-System S. A64. Der hypertensive Notfall ist ein lebensbedrohlicher Zustand. Nach adäquater Erstversorgung müssen die Patienten in ein entsprechendes Krankenhaus eingewiesen und dort stationär weiterbehandelt werden.

Ist der Patient bei Bewusstsein, wird er im Sitzen gelagert, bei Bewusstlosigkeit in die stabile Seitenlage gebracht. Eventuell ist die Atemwegssicherung durch eine endotracheale Intubation erforderlich.

PHARMA

Ein periphervenöser Zugang wird gelegt und eine Infusionslösung appliziert (z. B. Ringer-Lösung 500 ml langsam i. v.), um den Zugang offen zu halten. Folgende Medikamente bieten sich zur weiteren Therapie an:
- **Nitroglyzerin** (s. l. entweder als Spray [3 Hübe] oder als Kapsel [0,8–1,2 mg]): bei Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt
- **Urapidil** (10–50 mg i. v.)
- **Nifedipin** (5–10 mg s. l.) und **Nitrendipin** (z. B. 10 mg s. l.): Mittel der 2. Wahl wegen ihrer schlechten Steuerbarkeit)
- **Clonidin** (z. B. 0,075–0,15 mg i. v.): Mittel der 2. Wahl wegen möglicher sedierender und bradykardisierender Wirkungen (Cave: Verschleierung der Symptomatik)
- **Dihydralazin** (z. B. 6,25–12,5 mg i. v.): Mittel der 2. Wahl wegen möglicher immunallergischer Wirkungen)
- bei Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem zusätzlich **Furosemid** (20–40 mg i. v.)
- bei (Prä-)Eklampsie: Uradipil und Dihydralazin.

MERKE Der Blutdruck sollte möglichst **vorsichtig** um maximal 20–30 % des Ausgangswertes gesenkt werden, da eine stärkere Blutdrucksenkung zur akuten Organminderdurchblutung (z. B. einer myokardialen Ischämie) mit Symptomen (z. B. Kollaps, Bewusstlosigkeit) führen kann.

3.5 Schmerzen

3.5.1 Kopfschmerz

Näheres zum Krankheitsbild „Kopfschmerz", zu seiner Ätiologie, Klinik und Differenzialdiagnosen, Diagnostik und Therapie s. Leitsymptome S. C149 sowie Neurologie S. 974.

Klinik: Die Patienten leiden häufig an pochenden und sehr starken Schmerzen. Eventuell bestehen neurologische Begleitsymptome.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Schmerzanamnese? Rezidivereignis? Dauermedikation? Vorerkrankungen (z. B. Migräne)? Auslöser (z. B. Trauma)?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Hinweis auf Trauma?
  - Auskultation der Arteria carotis: Strömungsgeräusche?
  - Palpation: Verletzungen? Frakturen? Druckschmerzhaftigkeit?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: z. B. Herzfrequenz
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung ausreichend? Pulsfrequenz?

Allgemeine notärztliche Therapie: Eine kausale Behandlung der Kopfschmerzen ist nur in der Klinik möglich. Die notärztlichen Maßnahmen beschränken sich im Wesentlichen auf die symptomatische Therapie.

Die Gabe von **Sauerstoff** (4–6 l/min) verbessert das Sauerstoffangebot und führt bei Clusterkopfschmerz und Migräne meist zur Minderung der Symptomatik. Bei respiratorischer Insuffizienz bzw. fehlenden Schutzreflexen ist die Atemwegssicherung durch Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung angezeigt.

PHARMA

Zuerst sollte ein periphervenöser Zugang gelegt werden, um die Behandlung mit einer **Infusionslösung** (z. B. Ringer-Lösung 1000 ml i. v.) zu Volumentherapie und Analgesie beginnen zu können. Als **Analgetika** können z. B. Metamizol (2 g i. v.) oder Acetylsalicylsäure (500 mg i. v.) verwendet werden (**Cave**: Hinweis auf Blutung, z. B. Subarachnoidalblutung?). Opioidanalgetika sind bei der Migräne wirkungslos. Auch eine medikamentöse **Blutdrucknormalisierung** kann zur Symptomlinderung beitragen. Bei Übelkeit sollte ein **Antiemetikum** (z. B. Dimenhydrinat 62 mg i. v.) Anwendung finden.

Nach Transport in die nächste geeignete Klinik sollte dort unbedingt die Ursache des Kopfschmerzes abgeklärt werden (CT, MRT).

3.5.2 Akutes Abdomen

DEFINITION Überbegriff für eine Reihe von Erkrankungen unterschiedlicher Genese, die mit akuten Bauchschmerzen auffällig werden und häufig lebensbedrohlich sind.

Näheres zum Krankheitsbild, zu seinen Ursachen und Differenzialdiagnosen sowie der Diagnostik s. Chirurgie S. 93 sowie Leitsymptome S. C 70.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:**
  - Schmerzbeginn/-dauer?
  - Schmerzqualität und -intensität (z. B. dumpf, drückend, brennend, stechend, kolikartig)?
  - Schmerzlokalisation (s. Chirurgie S. 94, **Abb. 2.1**), Schmerzausstrahlung?
  - Schwangerschaft möglich oder bekannt? (⇢ Extrauteringravidität)
  - sonstige Symptome (z. B. Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Harn- oder Stuhlverhalt)?
  - Vorerkrankungen? Dauermedikation?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Tumor sichtbar?
  - Auskultation des Abdomens: fehlende oder lebhafte Darmgeräusche?
  - Palpation des Abdomens: Abwehrspannung? Resistenz tastbar?
  - Perkussion des Abdomens: Dämpfung? Meteorismus?
- **Basismonitoring:**
  - 12-Kanal-EKG: Herzfrequenz? Ausschluss Myokardinfarkt (v. a. bei Oberbauchschmerzen)
  - Blutdruckmessung: kompensierter Zustand des Patienten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?
- **Temperaturmessung:** Fieber als Hinweis auf eine infektiöse Genese?

Allgemeine notärztliche Therapie: Die notärztliche Therapie beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen, da präklinisch die Schmerzursache nicht sicher festzustellen ist und eine kausale Therapie i. d. R. nicht möglich ist. Je nach Schmerzursache muss der Patient umgehend in die nächste geeignete Klinik transportiert werden (z. B. Gynäkologie bei V. a. Extrauteringravidität, Chirurgie bei V. a. Appendizitis). Zur chirurgischen Therapie s. Chirurgie S. 95.

Als grundlegende Maßnahme empfiehlt sich die Gabe von **Sauerstoff** (5–10 l/min). Bei respiratorischer Insuffizienz oder verminderten Schutzreflexen kann ggf. auch eine Atemwegssicherung durch Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung notwendig werden. Wenn möglich sollte der Patient in eine flache oder halbsitzende Lagerung gebracht werden, mit einer Knierolle kann zur Entlastung der Bauchdecke beigetragen werden. Bei Kreislaufinstabilität sollte eine Schocklagerung erfolgen.

PHARMA

Nach Anlage mindestens eines periphervenösen Zugangs wird eine **Volumentherapie** mit einer Infusionslösung (z. B. Ringer-Lösung 500 ml i. v.) begonnen. Zur **Analgesie** eignen sich Metamizol (2 g i. v.) oder Fentanyl (0,1 mg i. v.), zur Spasmolyse Butylscopolamin (20 mg i. v.). Bei Übelkeit ist Dimenhydrinat (62 mg i. v.) ein bewährtes **Antiemetikum**.

3.5.3 Extremitätenschmerz

Akuter Verschluss einer Extremitätenvene

Näheres zum Krankheitsbild der Phlebothrombose s. Gefäße S. A 100.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Rezidivereignis? Dauermedikation? Vorerkrankungen (z. B. Trauma, bekannte Gerinnungsstörungen)? längere Immobilisation (z. B. Reise, OP)?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Rötung? Schwellung? Ödeme?
  - Auskultation: evtl. Hinweise auf eine Lungenembolie (S. 21)?
  - Palpation: Verletzungen? Frakturen? Überwärmung? Druckschmerzhaftigkeit?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung ausreichend? Pulsfrequenz? Perfusion der betreffenden Extremität?

Notärztliche Therapie: Eine kausale Therapie ist nur in der Klinik möglich. Allgemeine Maßnahme beinhalten die Gabe von **Sauerstoff** (4–6 l/min) bzw. bei respiratorischer Insuffizienz oder verminderten Schutzreflexen (z. B. bei Lungenembolie) die Atemwegssicherung durch Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung. Die betroffene Extremität sollte bei einer Thrombose in

jedem Fall **hochgelagert** werden, da dadurch die Perfusion (erniedrigter hydrostatischer Druck) und somit auch die Beschwerden reduziert werden. Der Patient sollte so weit wie möglich immobilisiert werden, um die Gefahr einer Lungenembolie zu minimieren.

PHARMA

Ein periphervenöser Zugang wird gelegt und eine **Infusionslösung** (z. B. Ringer-Lösung 1000 ml i. v. oder kolloidales Volumenersatzmittel 1000 ml i. v.) zur Volumentherapie verabreicht.

Zur **Analgesie** stehen Metamizol (2 g i. v.), evtl. Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) oder Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.) zur Verfügung. Außerdem sollten eine Heparinisierung (z. B. 5000 IE i. v.) sowie eine medikamentöse **Blutdrucknormalisierung** (Antihypertensiva oder Katecholamine) angestrebt werden.

Näheres zur kausalen Therapie der Phlebothrombose und Behandlung ihrer Komplikationen s. Gefäße S. A 105.

Akuter Verschluss einer Extremitätenarterie

Zum Krankheitsbild s. Gefäße S. A 78.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Rezidivereignis? Dauermedikation? Vorerkrankungen (z. B. Herzrhythmusstörungen)? Schmerzbeginn (Ischämiezeit)? Beschwerden (Dysästhesien, Kribbeln, evtl. „Brennen wie Feuer", Bewegungsdrang)
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Hautfarbe (blass)? Abschätzung der Lokalisation des Verschlusses, Ausmaß der Ischämie
  - Auskultation der Pulse: vorhanden?
  - Palpation: Hauttemperatur (kalt)? Abschätzung der Lokalisation des Verschlusses
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz, Herzrhythmusstörungen (evtl. Auslöser?)
  - Blutdruckmessung (→ Hypotension kann die Beschwerden verstärken)
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung ausreichend? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Eine kausale Therapie ist nur in der Klinik möglich. Die notärztlichen Maßnahmen beschränken sich im Wesentlichen auf die symptomatische Therapie:
- Gabe von **Sauerstoff** (4–6 l/min)
- Flach- oder besser **Tieflagerung** der Extremität: Verbesserung der Perfusion (erhöhter hydrostatischer Druck) und damit Reduktion der Beschwerden.

PHARMA

Die **medikamentösen Maßnahmen** umfassen:
- Volumentherapie mit einer Infusionslösung (z. B. Ringer-Lösung 1000 ml i. v. oder kolloidales Volumenersatzmittel 1000 ml i. v.)
- Analgosedierung: Metamizol (2 g i. v.), evtl. Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) oder Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.)
- Heparinisierung (z. B. 5000 IE i. v.)
- Katecholamintherapie bei ausgeprägter therapierefraktärer Hypotension (z. B. Noradrenalin oder Adrenalin i. v. über Perfusor).

3.6 Blutung

3.6.1 Grundlagen

Klinik: In Abhängigkeit vom Blutverlust treten auf:
- bei geringem Blutverlust (bis 0,5 l): meist keine Schockzeichen
- bei mäßigem Blutverlust (0,5–1,5 l): mäßige Störungen der Kreislaufregulation (Tachykardie, Hypotonie)
- bei massivem Blutverlust (> 1,5 l): hämorrhagischer Schock (S. 25).

Außerdem sind abhängig vom verletzten Organ oder Körperteil Funktionsausfälle möglich. Der potenzielle Blutverlust verschiedener Verletzungen ist in **Abb. 3.2** dargestellt.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Vorerkrankungen (z. B. Magen- oder Duodenalulkus)? Dauermedikation (z. B. antikoagulatorische Therapie)? Blutverlust, auslösende Ursache (z. B. Trauma)?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Schockzeichen (z. B. Blässe, Kaltschweißigkeit, Tachykardie, Hypotonie, Unruhe und Bewusstseinsverlust im Verlauf), Atemmuster
  - Auskultation der Lunge: Atemgeräusche? Hämato- oder Spannungspneumothorax?
  - Palpation: Verletzungen bei Trauma?
  - Perkussion: diagnostischer Hinweis auf die Genese?
  - Bewusstseinszustand: Schutzreflexe vorhanden?

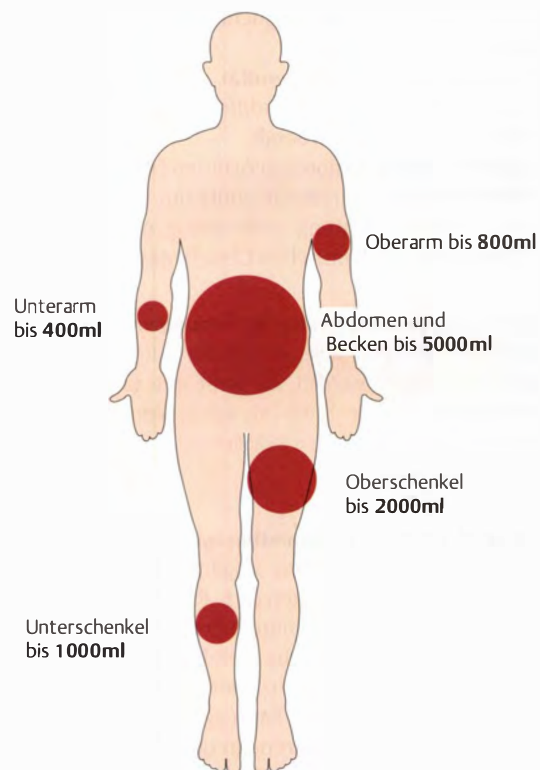


Abb. 3.2 **Potenzieller Blutverlust.** [aus: Hinkelbein, Genzwürker, Notfallmedizin Kompakt, Thieme, 2011]

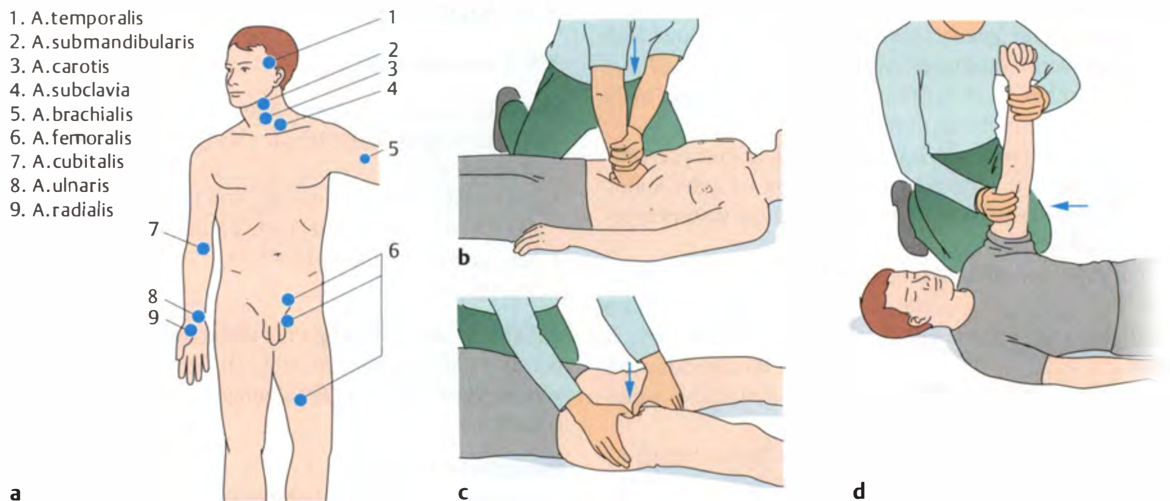


Abb. 3.3 Notfallmaßnahmen bei arterieller Blutung. a Abdruckstellen bei starker arterieller Blutung. Kompression bei Blutung aus der Aorta (**b**), aus der A. femoralis (**c**) und der A. brachialis (**d**). [aus: Hinkelbein, Genzwürker, Notfallmedizin Kompakt, Thieme, 2011]

- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz (häufig Tachykardie durch Stress)?
  - Blutdruckmessung: Hypotonie?
  - Pulsoxymetrie: häufig Oxygenierungsstörung mit erniedrigtem SpO_2, Pulsfrequenz?

Allgemeine notärztliche Therapie: Vorrangige Maßnahmen sind die Gabe von **Sauerstoff** (5–10 l/min) zur Verbesserung des Sauerstoffangebots und (bei Kreislaufinstabilität) die **Schocklagerung** des Patienten zur Autotransfusion. Außerdem sollte versucht werden, die Blutung zu stillen, z. B. durch:

- **Hochlagerung der Extremität** (geringerer arterieller Druck aufgrund der Höhendifferenz)
- Anlage eines **Druckverbands**
- manuelle **Kompression** von Arterien (**Abb. 3.3**)
- **Abbinden** einer Extremität: sollte nur versucht werden, wenn sich die Blutung anderweitig nicht stillen lässt (Gefahr einer ischämischen Gewebedestruktion).

MERKE Bei **penetrierenden Verletzungen** mit Fremdkörpern (z. B. Messer, Pfähle, Widerhaken) dürfen diese nicht vorzeitig entfernt werden, da sonst ihre **tamponierende Wirkung** verloren geht und eine lebensbedrohliche Blutung eintreten kann. Sie werden lediglich fixiert und die Eintrittswunde steril abgedeckt.

PHARMA

Angezeigt ist eine **Volumentherapie** über mindestens 2 großlumige periphervenöse Zugänge. Dazu eignen sich kristalline Infusionslösungen (z. B. Ringer-Lösung 1000 ml i. v.) oder kolloidale Volumenersatzmittel (z. B. HES 1000 ml i. v.). Der systolische Zielblutdruck liegt bei 100–120 mmHg, die Herzfrequenz sollte sich weitgehend normalisieren. Diese Therapie kann ggf. durch eine Katecholamintherapie (z. B. Noradrenalin oder Adrenalin i. v. verdünnt als Bolus oder über Perfusor) ergänzt werden.

Alternativ zum dargestellten Konzept kann auch die sog. **permissive Hypotension** angestrebt werden. Hier wird nur so viel Volumen infundiert, dass kein massiver Schock droht und ein systolischer Blutdruck von ca. 90 mmHg erreicht wird. Aufgrund des geringeren arteriellen Mitteldrucks wird der weitere Blutverlust verringert. Kontraindiziert ist dieses Vorgehen bei isoliertem bzw. begleitendem Schädel-Hirn-Trauma, da hier ein höherer Blutdruck notwendig ist, um die Hirnperfusion zu gewährleisten.

3.6.2 Obere gastrointestinale Blutung

Näheres zum Krankheitsbild, zu dessen Ursachen und Klinik s. Verdauungssystem S. A 206.

Klinik: Hauptsymptome der oberen GI-Blutung sind Bluterbrechen (Hämatemesis) sowie Oberbauchschmerzen. Bei ausgeprägtem Blutverlust treten Schockzeichen (z. B. Blässe, Kaltschweißigkeit, Tachykardie, Hypotonie, Unruhe, später Bewusstseinsverlust) hinzu. Etwa 8 h nach dem Blutungsereignis tritt Teerstuhl auf (Meläna). Bei einer sehr massiven Blutung aus den oberen Darmabschnitten kann es ausnahmsweise auch zur roten Darmblutung (Hämatochezie) kommen.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Alkoholkonsum? Vorerkrankungen (z. B. bekanntes Ulkus- oder Tumorleiden)? Dauermedikation (z. B. Analgetika)? Teerstuhl? Kaffeesatzartiges Erbrechen? Allgemeinzustand des Patienten (Schockzeichen?)
- **Körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Blutmenge? Farbe des Blutes? Leberhautzeichen (z. B. Spidernävi, Palmarerythem, „Caput medusae", „Uhrglasnägel")?
  - Auskultation des Abdomens: Darmgeräusche?
  - Perkussion des Abdomens: Hepatomegalie? Begleitaszites?

- **Basismonitoring:**
  - EKG: z. B. Herzfrequenz? Hinweise auf Schock?
  - Blutdruckmessung: Hypotonie? Schockindex (wenig verwertbar)?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung ausreichend? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Eine kausale Therapie ist nur in der Klinik – z. B. durch endoskopische Unterspritzung oder Clipping der Blutungsquelle – möglich. Die notärztlichen Maßnahmen beschränken sich im Wesentlichen auf die **symptomatische Therapie**: Sauerstoffzufuhr (4–6 l/min), Schocklagerung des Patienten zur Autotransfusion (Cave: hierdurch auch eine verstärkte Blutungsneigung möglich).

PHARMA

Mindestens 2 großlumige periphervenöse Zugänge werden gelegt und eine Volumentherapie mit Infusionslösungen begonnen (z. B. Ringer-Lösung oder kolloidales Volumenersatzmittel jeweils > 1000 ml i. v.). Unterstützend können bei ausgeprägter und therapierefraktärer Schocksymptomatik auch Katecholamine verabreicht werden (z. B. mit Noradrenalin oder Adrenalin i. v. als Bolus oder über Perfusor).

Bei anamnestischem Verdacht auf eine Ösophagusvarizenblutung (z. B. Alkoholabusus, evtl. Rezidivblutung) ist eine Blutstillung mittels einer **Ösophaguskompressionssonde** möglich (s. Verdauungssystem S. A 262). Ergänzend können auch β-Blocker (z. B. Metoprolol 1–5 mg i. v. fraktioniert) oder Nitroglyzerin (z. B. 1–2 Hübe s. l.) zur Blutdrucksenkung genutzt werden (**Cave:** nur wenn systolischer Blutdruck nicht < 90 mmHg).

3.6.3 Untere gastrointestinale Blutung

Zum Krankheitsbild s. Verdauungssystem S. A 206.

Klinik: Neben der Hämatochezie (blutige, durchfallartige Stühle) als Zeichen einer frischen Darmblutung fallen klinisch ggf. Schmerzen im Unterbauch oder Analbereich auf. Bei ausgeprägtem Blutverlust zeigen sich Schockzeichen.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Vorerkrankungen (z. B. Tumorleiden, Colitis ulcerosa)? Dauermedikation?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Blutmenge? Farbe des Blutes? Stuhlbeschaffenheit (Hämatochezie)? Leberhautzeichen (z. B. Spidernävi, Palmarerythem, „Bauchglatze“, „Caput medusae“)?
  - Auskultation des Abdomens: Darmgeräusche?
  - Perkussion des Abdomens: Vergrößerung der Leber? Aszites?
  - Palpation (Verletzungen, Frakturen u. a.) zur Abschätzung des Blutverlustes
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Hinweis auf Schock?
  - Blutdruckmessung: Hypotonie? Hinweis auf Schock?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung ausreichend? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Eine kausale Therapie ist nur in der Klinik möglich (umgehender Transport!). Näheres hierzu s. Verdauungssystem S. A 208 sowie Chirurgie S. 95. Die notärztlichen Maßnahmen beschränken sich auf:
- Gabe von **Sauerstoff** (4–6 l/min)
- ggf. Atemwegssicherung durch Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung
- **Schocklagerung** und Anlage von mindestens 2 periphervenösen Zugängen
- **Volumentherapie** mit Infusionslösungen (z. B. Ringer-Lösung oder kolloidale Volumenersatzmittel 1000 ml i. v.)
- **Katecholamintherapie** (z. B. Noradrenalin oder Adrenalin i. v. über Perfusor) bei therapierefraktärer Schocksymptomatik.

PHARMA

3.7 Bewusstseinsstörungen

Synonym: Bewusstseinseintrübung, Bewusstlosigkeit

3.7.1 Grundlagen

DEFINITION Unter Bewusstseinsstörungen werden quantitative und qualitative Beeinträchtigungen der Wachheit verstanden. Sie werden unterteilt in
- **Somnolenz:** Patient ist schläfrig, aber auf laute Ansprache erweckbar.
- **Sopor:** Patient ist bewusstlos, aber auf laute Ansprache oder Schmerzreize erweckbar.
- **Koma:** Patient ist bewusstlos und nicht erweckbar.

Näheres zu den Ursachen und Differenzialdiagnosen s. Leitsymptome S. C 154.

Klinik: Abhängig von Ätiologie und Ausprägung der Bewusstseinsstörung kann die Symptomatik sehr variabel sein. Neben der Bewusstseinsstörung können auftreten: Veränderungen des Atemmusters (Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Apnoephasen), Veränderungen der Reflexe, Veränderungen der Pupillomotorik, neurologische Ausfälle (Lähmungen, Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen, Sehstörungen, Schwindel). Zusätzlich sind weitere Symptome in Abhängigkeit von der Ursache möglich.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:**
  - Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Alkoholabhängigkeit, arterielle Hypertonie, Gehirntumor, Hydrozephalus)?
  - Dauermedikation (z. B. orale Antidiabetika, Insulin, Antikonvulsiva, sedierende Medikamente)?
  - Dauer der Symptomatik?
- **körperliche/neurologische Untersuchung:**
  - Atemmuster bzw. Atemstörung (Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Apnoephasen)
  - Erheben des Punktwerts auf der Glasgow-Coma-Scale (S. 7)

Tab. 3.4 Gegenüberstellung der Symptome von Hyperglykämie und Hypoglykämie

	Hyperglykämie	Hypoglykämie
Entstehung	Entstehung über Stunden/Tage	meist plötzliches Auftreten
Atmung	ketoazidotisches Koma: Kußmaul-Atmung (tiefe Atemzüge bei normaler oder verlangsamter Atemfrequenz) und Acetongeruch	normale Atmung oder pathologische Atemmuster bis hin zur Apnoe
Durst/Hunger	Durst	Heißhunger
Haut	Haut/Schleimhäute trocken	Haut feucht, Schweißausbruch
Muskulatur	Muskeltonus hypoton	Tremor, Krämpfe
Allgemeinbefinden	oft Fieber, abdominelle Beschwerden, Bauchdeckenspannung	keine oder unspezifische Symptome
Geisteszustand	delirante Vorstadien (Erregung, Verwirrtheit)	delirante Vorstadien (Erregung, Verwirrtheit)
Bewusstsein	Bewusstseinsveränderungen bis hin zum Koma	Koma, neurologische Ausfälle, aber auch Hyperreflexie

  - Reflexe prüfen (Muskeleigenreflexe, pathologische Reflexe wie z. B. Babinski-Reflex)
  - vegetative Symptomatik (Schwitzen, kalte oder überwärmte Haut)?
- **Basismonitoring** (EKG, Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie)
- **Blutzuckerbestimmung.**

MERKE Bei jeder Bewusstlosigkeit und Bewusstseinstrübung unbedingt den Blutzuckerspiegel prüfen!

Notärztliche Therapie: Falls möglich sollte die Grunderkrankung (z. B. Blutzuckerentgleisung, Intoxikation, zerebraler Krampfanfall, Herzrhythmus- oder Blutdruckregulationsstörung) therapiert und ein zügiger Transport in eine geeignete Klinik zur weiteren Abklärung (z. B. mittels CT oder MRT) angestrebt werden. Daneben sollte der Patient über eine Maske ausreichend **Sauerstoff** erhalten (4–6 l/min), bei respiratorischer Insuffizienz oder verminderten Schutzreflexen ist die endotracheale Intubation indiziert.

3.7.2 Blutzuckerentgleisung

DEFINITION In Abhängigkeit vom gemessenen Blutzuckerwert unterscheidet man:
- **Hyperglykämie:** Blutzucker (BZ) > 140 mg/dl bzw. > 7,8 mmol/l
- **Hypoglykämie:** Blutzucker < 50 mg/dl bzw. < 2,77 mmol/l
- schwere Hypoglykämie bei einem Blutzucker < 40 mg/dl bzw. < 2,2 mmol/l.

Näheres s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 326.

Bewusstseinsstörungen können sowohl im Rahmen einer Hyperglykämie (Coma diabeticum/hyperglycaemicum) als auch bei der Hypoglykämie (Coma hypoglycaemicum) auftreten. Beim **Coma diabeticum** unterscheidet man wiederum zwischen dem **ketoazidotischen Koma** (Bildung von Ketonkörpern → metabolische Azidose → Kußmaulatmung, vorwiegend bei Typ-1-Diabetes) und dem **hyperosmolaren Koma** (vorwiegend bei Typ-2-Diabetes). Näheres hierzu s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 329. **Tab. 3.4** zeigt die typischen Symptome.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus)? Dauermedikation (v. a. orale Antidiabetika, Insulintherapie)? Letzte Nahrungsaufnahme?
- **Blutzuckerbestimmung:** Unterscheidung von Hyper- und Hypoglykämie.
- **körperliche Untersuchung:** neurologische Symptome?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Vorrangig ist die Sicherung der Vitalfunktionen, da eine ausgeprägte Hypoglykämie auch zu einem Atemstillstand führen kann. Darauf aufbauend sollte eine **Infusionstherapie** (z. B. mit Ringer-Lösung 500 ml i. v.) begonnen werden, welche zur Volumentherapie und zum Einspülen bzw. Verdünnen der Glukoselösung bei Hypoglykämie dient. Cave: **sicherstellen**, dass der **venöse Zugang intravasal** liegt → eine paravasale Injektion der hyperosmolaren hochprozentigen Glukoselösungen hat schwerwiegende Gewebenekrosen zur Folge.

MERKE Kann der Blutzuckerspiegel nicht bestimmt werden, muss man **im Zweifelsfall** eine Hypoglykämie annehmen und den Patienten **mit Glukose behandeln**, da eine Hypoglykämie früh zum Untergang der Gehirnzellen führt.

Beim **Coma hypoglycaemicum** muss **sofort Glukose** verabreicht werden (in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel, z. B. 0,5 g/kg KG i. v.). Bei leichter Symptomatik und Patienten mit erhaltenen Schutzreflexen kann Traubenzucker oder eine Infusionslösung p. o. verabreicht werden. In der Folge muss auf adäquate weitere Nahrungsaufnahme geachtet werden.

Beim **Coma hyperglycaemicum** ist meist **keine spezifische Therapie** möglich. Gegebenenfalls sollte eine Sicherung der Atemwege sowie eine Volumentherapie zur Kreislaufstabilisierung (mit 0,9 % NaCl) erfolgen. Eine not-

PHARMA

ärztliche Insulintherapie sollte unterbleiben, da durch eine zu schnelle Blutzuckersenkung Elektrolytstörungen, insbesondere im Kaliumhaushalt, auftreten können. Insulin sollte daher erst in der Klinik verabreicht werden!

3.8 Neurologische Ausfälle

3.8.1 Grundlagen

Neurologische Ausfälle können beispielsweise im Rahmen eines Schlaganfalls, von zerebralen Krampfanfällen, einem Schädel-Hirn-Trauma, hypertensiven Notfällen, Infektionen (z. B. Meningitis/Enzephalitis, Sepsis), bei Morbus Menière sowie Migräne auftreten. Klinisch imponieren Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen (motorische oder sensorische Aphasien), Sehstörungen (z. B. Gesichtsfeldausfälle) oder Schwindel. Häufig treten auch Bewusstseinsstörungen auf (S. 31).

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Vorerkrankungen? Dauermedikation? Symptombeginn bzw. -dauer? Rezidivereignis? Trauma?
- **Blutzuckerbestimmung**
- **körperliche/neurologische Untersuchung**:
  - Inspektion: Auffälligkeiten?
  - neurologische Tests (z. B. Finger-Nase-Versuch, Beurteilung der groben Kraft): Halbseitensymptomatik?, Sensibilitätsstörungen?, Sprachstörungen? Sehstörungen? Pupillendifferenz? Reflexe?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Grundlegende Maßnahmen sind die Gabe von **Sauerstoff** (5–10 l/min über Maske), ggf. die Atemwegssicherung mittels endotrachealer Intubation. Ein rascher Transport in eine geeignete Klinik (mit 24-stündiger Verfügbarkeit eines CT, Neurologen sowie Intensivstation, optimal: Stroke Unit) sollte angestrebt werden.

PHARMA

Wichtig ist die **Normalisierung des Flüssigkeitshaushaltes** (z. B. mit einer Ringer-Infusionslösung 500–1000 ml i. v.). Um einen **ausreichenden Hirnperfusionsdruck** zu erreichen, werden systolische **Blutdruckwerte zwischen 160 und 220 mmHg** angestrebt. Eine Blutdrucksenkung wird also erst bei Werten > 220 mmHg durchgeführt, bei Patienten mit kardialer Begleitsymptomatik jedoch auch schon früher (z. B. mit Uradipil 5–10 mg i. v.). Bei Blutdruckwerten < 130 mmHg sollte der Blutdruck medikamentös (z. B. mit Noradrenalin fraktioniert i. v.) gesteigert werden.

Abhängig von der Begleitsymptomatik können weitere medikamentöse Therapien notwendig sein:

- bei Hypoglykämie (Blutzucker < 70 mg/dl) eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels (z. B. mit Glukose 50 % 10–20 ml i. v.)
- bei Fieber eine Normalisierung der Körpertemperatur (z. B. mit Paracetamol 1 g i. v. oder rektal)
- ggf. kann der Patient auch mit kurz wirksamen Medikamenten (z. B. mit Midazolam 2 mg i. v.) sediert werden (Cave: strenge Indikation; nur bei agitierten Patienten, um die neurologische Beurteilbarkeit zu erhalten).

3.8.2 TIA und Schlaganfall (Hirninfarkt, Hirnblutung)

Näheres zum ischämischen Hirninfarkt und zur zerebralen Blutung s. Neurologie S. 924.

DEFINITION Als **Schlaganfall** (Apoplex, apoplektischer Insult, Stroke) werden akute regionale zerebrale Durchblutungsstörungen (ischämischer oder hämorrhagischer Genese) mit plötzlichem und anhaltendem (> 24 h) Ausfall von Hirnfunktionen bezeichnet. Dauer der Hirnfunktionsausfall weniger als 24 h an, spricht man von einer transitorisch ischämischen Attacke (**TIA**).

Präklinisch lassen sich TIA und Schlaganfall also nicht unterscheiden!

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:**
  - Beginn der Symptomatik (zur [späteren] Unterscheidung TIA – Schlaganfall)?
  - Vorerkrankungen und vorbestehende neurologische Symptome?
  - Dauermedikation?
- **körperliche Untersuchung** mit Schwerpunkt auf der neurologischen Untersuchung: Bewusstseinszustand? Halbseitensymptomatik (Lähmung der kontralateralen Körper- bzw. ipsilateralen Gesichtshälfte → Leitsymptom)? Sensibilitätsstörungen (ebenfalls an der kontralateralen Körperhälfte/ipsilateralen Gesichtshälfte)? Sprachstörungen (sensorische und motorische Aphasie)? Sehstörungen (z. B. Gesichtsfeldausfälle)? Pupillendifferenz? Reflexe?
- **Basismonitoring:**
  - (12-Kanal-)EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmusstörungen (z. B. absolute Arrhythmie)?
  - Blutdruckmessung: (reaktive) Hypertonie?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?
- **Blutzuckermessung:** Ausschluss von Blutzuckerentgleisungen
- Körpertemperaturmessung: Fieber kann neurologische Symptome verursachen, die denen eines Schlaganfalls ähneln.

Notärztliche Therapie: Eine kausale Therapie ist präklinisch nicht möglich, da sich die Therapie nach der Ursache (Ischämie oder Blutung) richtet. Diese Unterscheidung ist erst durch eine bildgebende Diagnostik (CT, MRT) möglich. Präklinisch können daher nur **symptomatische Therapiemaßnahmen** getroffen werden (S. 33). Die Patienten sollten möglichst zügig in eine geeignete Klinik – optimalerweise mit einer Stroke Unit – transportiert werden.

3.8.3 Zerebraler Krampfanfall

Näheres s. Neurologie S. 931.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Erstereignis oder Rezidiv? Dauermedikation? Ursache eruierbar (z. B. Alkoholabusus, Diabetes mellitus)? Vorerkrankungen? Schädel-Hirn-Trauma?
- **körperliche Untersuchung:**
  - nach Krampffolgen suchen (z. B. Zungenbiss, Speichelfluss, Einkoten, Einnässen, Verletzungen, Frakturen)
  - neurologische Untersuchung: neurologische Symptome (z. B. Halbseitenlähmung? Reflexasymmetrie?)
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmusstörungen?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?
- **Blutzuckermessung:** Hypoglykämie als Ursache?
- Körpertemperaturmessung: Fieber als Ursache?

Notärztliche Therapie: Therapieziel sind die **Durchbrechung des Krampfanfalles** und die Verhinderung krampfassoziierter Komplikationen, v. a. der zerebralen Ischämie. Daher wird als grundlegende Maßnahme **Sauerstoff** (5–10 l/min) gegeben, um das Sauerstoffangebot zu verbessern. Gegebenenfalls muss dies bei anhaltender Symptomatik durch eine Atemwegssicherung (Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung) ergänzt werden.

PHARMA

Eine **kausale** Behandlung ist präklinisch nur möglich bei
- hypoglykämischen Krampfanfällen (Gabe von Glukose 50% 10–40 ml i. v.)
- Fieberkrämpfen (z. B. mit Paracetamol 20 mg/kg KG i. v. oder rektal; physikalische Maßnahmen zur Temperatursenkung)
- Eklampsie (Gabe von Magnesium 1–4 g i. v. über 5–10 min, anschließend 1–2 g/h, alternativ Benzodiazepine, z. B. Midazolam 5 mg i. v.).

Zur **Krampfdurchbrechung** eignen sich **Benzodiazepine** (z. B. Midazolam 0,1 mg/kg KG i. v. [d. h. beim Erwachsenen 5–10 mg i. v.] oder Diazepam 5–10 mg i. v., auch rektale Gabe möglich). Sie sollten aufgrund ihrer atemdepressiven Wirkung immer vorsichtig eingesetzt werden. Falls der Krampf hiermit nicht beendet werden kann, kann eine **Narkoseeinleitung** notwendig werden. Diese kann z. B. mit Thiopental 3–5 mg/kg KG i. v. (= beim Erwachsenen 300–500 mg i. v.) und Fentanyl 2 µg/kg KG i. v. sowie Succinylcholin 1 mg/kg KG i. v. eingeleitet werden.

> MERKE Dauert ein zerebraler Krampfanfall länger als 5 min, lässt er sich nicht medikamentös durchbrechen oder tritt er in der postiktalen Phase erneut auf, so spricht man von einem **Status epilepticus.**

3.9 Suizidalität, Erregung und Verwirrtheit

Für nähere Informationen s. Psychiatrie S. 1042 sowie Leitsymptome S. C 158 (Verwirrtheit).

3.9.1 Erregung und Verwirrtheit

Klinik: Psychiatrische Erregungszustände sind gekennzeichnet durch die **ziellose Steigerung des Antriebs** (z. B. Umtriebigkeit, Ratlosigkeit, Hektik, Impulsivität, Ideenflucht, Logorrhö) **und der Psychomotorik** (z. B. Bewegungsunruhe, Hypermotorik, Tobsucht). Häufig beobachtet man auch eine **affektive Enthemmung** (auf geringste Anlässe folgen intensive emotionale Reaktionen z. B. Angst, Panik, Euphorie, gesteigerte Aggressivität, Wutausbrüche, sexuelle Enthemmung) sowie einen **Kontrollverlust** (z. B. in Form selbst- oder fremdzerstörerischen Verhaltens). Verwirrtheit, Desorientiertheit und delirante Zustände sind ebenfalls mögliche Symptome.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese** (soweit möglich, ggf. Fremdanamnese): Eigen- und Fremdgefährdung evaluieren (z. B. Suizidabsicht), Erstereignis oder Rezidiv? Dauermedikation? Vorerkrankungen? Orientierung zu Zeit, Ort und Situation?
- **körperliche Untersuchung** (häufig bei unkooperativen Patienten nicht möglich): sonstige Auffälligkeiten?
- **Basismonitoring** (falls möglich, wird jedoch häufig nicht toleriert):
  - EKG: Auffälligkeiten?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Auffälligkeiten?
  - Blutzuckerbestimmung.

Notärztliche Therapie: Bei psychiatrischen Notfällen sind die Handlungsmöglichkeiten des Notarztes oft recht begrenzt – nicht zuletzt weil die **Vermeidung einer Eigengefährdung** des Rettungsteams oberste Priorität hat. Häufig muss die Polizei hinzugezogen werden. Wichtig ist v. a. die menschliche Zuwendung dem Patienten gegenüber (beruhigendes Gespräch). Stark hyperventilierende Patienten sollten über eine Tüte **CO_2 rückatmen.** Bei hoher Agitiertheit muss der Patient u. U. zum Eigen- und Fremdschutz sediert und fixiert werden. Notwendig ist in jedem Fall die Einweisung in eine psychiatrische Klinik (ggf. geschlossene Abteilung). Uneinsichtige Patienten können nach dem Polizeigesetz gegen ihren Willen **zwangseingewiesen** werden (u. U. unter Gewaltanwendung durch die Polizei).

> MERKE Auch bei einem psychiatrischen Erscheinungsbild sollte immer eine somatische Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Intoxikation) ausgeschlossen werden.

PHARMA

Falls erforderlich, sollte versucht werden, einen periphervenösen Zugang zu legen. Bei fehlender Kooperationsbereitschaft des Patienten muss auch eine intramuskuläre Injektion der Medikamente erwogen werden.

Zur **medikamentösen Sedierung eignen** sich z. B. Midazolam (2–5 mg i. v.) oder Diazepam (2–10 mg i. v.), zur antipsychotischen Therapie z. B. Haloperidol (2–5 mg i. v.).

3.9.2 Suizidalität

Näheres s. Psychiatrie S. 1042.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Todeswunsch? Vorbereitende Handlungen? Aktuelle (Krisen-)Situation? Frühere Suizidversuche? Erkrankungen (v. a. Depression)? Medikamente? Drogen? Alkohol? Fremdgefährdung?
- **körperliche Untersuchung:** Auffälligkeiten?
- **Basismonitoring** (falls indiziert):
  - EKG: Auffälligkeiten?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Auffälligkeiten?

Notärztliche Therapie:

MERKE Den Patienten **nie allein lassen**, ihn im Gespräch beruhigen und menschliche Zuwendung geben.

Suizidgedanken und Suizidabsichten sollten mit dem Patienten besprochen werden, evtl. lässt sich auch ein mündlicher „Vertrag“ schließen: Der Patient kommt mit in eine Klinik (möglichst mit geschlossener Psychiatrie), dafür verspricht man im Gegenzug, sich um ihn zu kümmern und ihm nicht zu schaden. Ist der Patient nicht einsichtig, muss bei der Gefahr einer Eigen- oder Fremdgefährdung eine Unterbringung nach dem Polizeigesetz erfolgen („Zwangseinweisung“).

PHARMA

Um die Akutsymptomatik zu überbrücken, können zur **Sedierung** z.B Midazolam (1–5 mg i. v.) oder Diazepam (5–10 mg i. v.) verabreicht werden, bei Wahn und Halluzinationen bietet sich z. B. **Haloperidol** (2–5 mg i. v.) an.

4 Traumatologische Notfälle

4.1 Wirbelsäulentrauma

Für weitere Details s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 242.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Unfallhergang? Schmerzlokalisation? Schmerzauslöser? Lähmungen? Sensible/motorische Störungen?
- **körperliche Untersuchung** inkl. neurologischer Untersuchung:
  - Bewusstseinszustand, (spinaler) Schock?
  - Inspektion: Verletzungslokalisation? Offene oder geschlossene Verletzung? Atmung: respiratorische Insuffizienz (bei hoher Querschnittslähmung), paradoxe Atmung (Ausfall der thorakalen Muskulatur)
  - Palpation: Fraktur tastbar? Schmerz auslösbar? Sensibilitätsstörungen? Motorische Störungen (z. B. Querschnittslähmung)?
  - Perkussion: zusätzlich Thoraxtrauma?
  - Auskultation: seitengleich? zusätzlich Thoraxtrauma?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Puls- und Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten? Hinweise auf einen begleitenden spinalen Schock?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Als Basismaßnahme erfolgt die Gabe von **Sauerstoff** (5–10 l/min). Bei bestehender respiratorischer Insuffizienz sollte eine Intubation zwar in Betracht genommen, aber sehr kritisch abgewogen werden, da durch die Bewegung Folgeschäden an der Halswirbelsäule möglich sind und Intubationsschwierigkeiten durch eingeschränkte Kopfreklination auftreten können. Mindestens 2 großlumige periphervenöse Zugänge sollten gelegt werden. Wichtig ist v. a. eine schonende **Flachlagerung** auf einer Vakuummatratze (Umlagerung mit Schaufeltrage), um weitere Folgeschäden zu vermeiden. Zur Immobilisation der Halswirbelsäule sollte frühzeitig eine **Zervikalstütze** angelegt werden. Anschließend muss der Patient möglichst schonend in ein Traumazentrum mit 24-stündiger CT-Bereitschaft transportiert werden.

PHARMA

Im Vordergrund stehen die **Kreislaufstabilisierung** durch Volumengabe (z. B. Ringer-Lösung oder kolloidales Volumenersatzmittel 500–1000 ml) und ggf. auch Katecholamintherapie (z. B. mit Noradrenalin über einen Perfusor i. v.) sowie eine suffiziente **Analgesie**. Hierfür stehen z. B. Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) kombiniert mit Midazolam (1–2 mg i. v.) zur Verfügung. Ist eine Narkose notwendig, kann diese beispielsweise mit einer Kombination aus Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.), Midazolam (0,15–0,2 mg/kg KG i. v.) und Succinylcholin (1 mg/kg KG i. v.) eingeleitet werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden (z. B. Methylprednisolon initial 30 mg/kg KG i. v. als Bolus, dann 5,4 mg/kg KG in den nächsten 23 h) zur Ödemreduktion des Rückenmarks ist umstritten.

4.2 Thoraxtrauma

4.2.1 Grundlagen

Näheres zu Ätiologie und Klinik s. Chirurgie S. 165.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Unfallhergang? Schmerzlokalisation?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion und Palpation: Prellmarken? Thoraxwand stabil? Hautemphysem? Halsvenenstauung? Krepitationen?
  - Auskultation und Perkussion: abgeschwächtes oder aufgehobenes Atemgeräusch? Seitendifferenz? Veränderter Klopfschall?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Puls- und Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Die notärztliche Therapie entspricht der des Wirbelsäulentraumas (s. dort). Die Patienten sollten abhängig von ihren Begleitverletzungen entweder sitzend oder liegend gelagert werden.

4.2.2 Pneumothorax

Näheres zum Krankheitsbild s. Atmungssystem S. A 194, zur Therapie s. auch Chirurgie S. 165.

Besonders gefährlich ist der **Spannungspneumothorax**, da ein Ventileffekt auftritt (Luft tritt in den Pleuraspalt ein, aber nicht aus). Dadurch kommt es schnell zu einer Druckerhöhung im Pleuraspalt mit Verdrängung der Lunge und der Mediastinalorgane zur Gegenseite. Die verbleibende Lungenhälfte, Herz und große Blutgefäße werden komprimiert (→ Kreislaufdepression). Durch einen einseitigen Defekt in Thoraxwand und Pleura (offener Pneumothorax) kann Luft sowohl aus dem Pleuraspalt austreten als auch von außen eindringen.

Klinik: Klinisch prominent sind die Thoraxschmerzen und eine meist zunehmende Atemnot sowie Husten. Bei einem Spannungspneumothorax kommen zusätzlich eine Tachykardie, Hypotonie, Zyanose, obere Einflussstauung sowie ein Schock hinzu.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Vorerkrankungen? Medikamenteneinnahme? Auffälligkeiten? Rezidivereignis? Beginn der Symptome?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: obere Einflussstauung (Halsvenenstauung)?
  - Auskultation der Lunge: abgeschwächtes oder aufgehobenes Atemgeräusch auf der betroffenen Seite?
  - Perkussion des Thorax: hypersonorer tympanischer Klopfschall auf der betroffenen Seite?
  - Palpation: evtl. Thoraxtrauma?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Puls- und Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Die kausale Therapie beim Pneumothorax besteht in der **Entlastung** durch Punktion und Drainage auf der betroffenen Seite. Der Spannungspneumothorax muss sofort entlastet werden, weil durch den Überdruck in der Pleurahöhle die Brustorgane zur kontralateralen Seite hin verlagert werden (Gefahr von Schock bis hin zu einem funktionellen Kreislaufstillstand).

Zur Entlastung kann in der Notfallmedizin eine Minithorakotomie nach Monaldi oder Bülau durchgeführt werden. Siehe hierzu Chirurgie S. 164.

4.3 Becken- und Extremitätentrauma

Für weitere Details s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 266.

Notärztliche Diagnostik:

- **Anamnese:** Unfallhergang? Schmerzen? Blutverlust? Fehlstellungen? Vorerkrankungen? Medikamenteneinnahme?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion und Palpation: offene oder geschlossene Verletzung? Frakturzeichen? Luxationszeichen? Instabilität des Beckens?
  - Prüfung von Durchblutung, Motorik und Sensibilität (DMS) distal der Verletzung, bei V. a. Blasen- oder Rektumfunktionsstörung digitale Austastung
  - Ausschluss von weiteren Verletzungen (z. B. Thorax, Abdomen, Kopf)
- **Basismonitoring:** Hinweise auf einen Schock?
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?

Notärztliche Therapie: Die notärztlichen Maßnahmen bestehen aus der Gabe von **Sauerstoff** (z. B. 5 l/min) und der chirurgischen **Wundversorgung**. Die betroffene Extremität sollte durch Anlage einer Vakuumschiene **ruhiggestellt** werden; ist auch das Becken verletzt, wird eine Vakuummatratze verwendet. Nur bei geschlossenen Frakturen oder bei Durchblutungsstörungen infolge der Fehlstellung sollte die Extremität **reponiert** werden.

Ein evtl. vorhandenes Amputat muss ebenso fachgerecht versorgt und mit in die Klinik genommen werden.

PHARMA

Medikamentöse Maßnahmen beinhalten die Gabe von Volumen (z. B. Ringer-Lösung oder HES 500–1000 ml i. v.) zur **Kreislaufstabilisierung**, ggf. eine Katecholamintherapie (z. B. Noradrenalin über Perfusor i. v.) bei Schockzustand und zur Analgesie beispielsweise die Gabe von Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) kombiniert mit Midazolam (2 mg i. v.), alternativ Fentanyl (0,1–0,2 mg i. v.).

4.4 Schädel-Hirn-Trauma

Für weitere Details s. auch Neurologie S. 922.

Ätiologie: Ursächlich für ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) sind meist Stürze, Verkehrsunfälle oder Suizide.

Klinik und Einteilung:
- morphologisch **sichtbare Befunde**:
  - Hirnmassenaustritt
  - Liquoraustritt
  - Kopfschwartenverletzung
  - Schädelknochenverletzung
  - Hämatome am Schädel (z. B. Brillen- oder Monokelhämatome)
  - Veränderungen der Pupillomotorik (z. B. Mydriasis, fehlende Lichtreaktion)
  - Blutungen aus Mund, Nase, Augen oder Gehörgang
- **klinische Symptome:**
  - Kopfschmerzen
  - anterograde oder retrograde Amnesie
  - primäre und/oder sekundäre Bewusstseinstrübung (Somnolenz, Sopor, Koma)
  - Krampfanfälle, Streckkrämpfe
  - neurologische Ausfälle (kontralaterale Hemiparese, Paresen, Sehstörungen)
  - Kreislaufdepression, Ateminsuffizienz.

Die **Schwere** eines SHT lässt sich mittels **Glasgow-Coma-Scale** (GCS) einteilen (Näheres auf S. 7). **Tab. 4.1** zeigt den Schweregrad eines Schädel-Hirn-Traumas nach GCS.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Unfallhergang? Begleitverletzungen? Auslöser? Bewusstlosigkeit?
- **körperliche Untersuchung** mit Schwerpunkt auf neurologischer Untersuchung:
  - Inspektion: Bestehen Verletzungen (z. B. Brillen- oder Monokelhämatome → Hinweis auf Schädelbasisfraktur)? Ausmaß des Traumas?
  - Palpation: Frakturen im Bereich der Schädeldecke? Halswirbelsäule mitbetroffen?
  - Perkussion und Auskultation: Begleitverletzungen?
  - Glasgow-Coma-Scale (GCS) erheben
  - Pupillomotorik: Seitendifferenz? Lichtreaktion?
  - Reflexe
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten? Hinweise auf einen begleitenden Schock?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?
- **Blutzuckermessung:** Ausschluss von Blutzuckerentgleisungen.

Tab. 4.1 Schwere eines SHT nach GCS

GCS-Punkte	Grad der Vigilanzstörung
13–15	leichtes SHT
9–12	mittelschweres SHT
3–8	schweres SHT/Koma

Notärztliche Therapie: Generell sollten die Patienten **Sauerstoff** (4–10 l/min) erhalten. Bei respiratorischer Insuffizienz bzw. einem GCS < 9 Punkten ist eine **Intubation** angezeigt, um eine zerebrale Hypoxie zu vermeiden. Eine kontrollierte **leichte Hyperventilation** (→ zerebrale Hypokapnie) kann **zur Hirndrucksenkung** eingesetzt werden. Bei kreislaufstabilen Patienten sollte eine 30°-**Oberkörperhochlagerung** bei neutraler Kopf-Hals-Position angestrebt werden. Ansonsten ist eine **Flachlagerung** angezeigt (**Cave:** keine Schocklagerung, da der Hirndruck massiv ansteigen würde). Der Transport muss umgehend in eine Klinik mit neurochirurgischer Abteilung und CT erfolgen.

MERKE Die Intubation sollte orotracheal erfolgen, da Schädelbasisfrakturen nicht auszuschließen sind und ein nasotracheal eingeführter Tubus in diesem Fall in das Gehirn gelangen könnte.

PHARMA

Mindestens 2 periphervenöse Zugänge sollten gelegt und zur **Kreislaufstabilisierung** eine Volumentherapie (z. B. mit Ringer-Lösung oder kolloidalen Volumenersatzmitteln 500–1000 ml i. v.) begonnen werden. Ggf. zusätzliche Katecholamintherapie (z. B. mit Noradrenalin über Perfusor i. v.). Der **systolische Blutdruck** sollte **nie < 90 mmHg** liegen, normotensive oder leicht hypertensive Blutdruckwerte anstreben (→ bessere zentrale Perfusion).

4.5 Polytrauma

DEFINITION Verletzungen einer oder mehrerer Körperregionen/Organe, die allein oder in Kombination lebensbedrohlich sind.

Siehe auch Orthopädie und Unfallchirurgie S. 302.

Ätiologie: Ursachen sind in Mitteleuropa meist stumpfe (z. B. Verkehrsunfall oder Sturz aus großer Höhe), seltener hingegen penetrierende Traumen, Verschüttungen sowie Suizide/Suizidversuche.

Klinik: Neben den Symptomen der Einzelverletzungen bestehen häufig ein traumatisch-hämorrhagischer Schock, Bewusstlosigkeit, Ateminsuffizienz, Schmerzen, Blutungen und Frakturzeichen.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Unfallhergang? Verletzungsausmaß? Schmerzen?
- **körperliche** und **neurologische Untersuchung:**
  - Bodycheck (S. 5) und Verletzungsausmaß einschätzen: Injury Severity Score (ISS), Revised-Trauma-Score (RTS) zur Schweregradeinschätzung des Polytraumas (S. 8)
  - Bewusstseinsstörungen: Erheben der Glasgow Coma Scale (GCS)
  - Pupillomotorik: Seitendifferenz? Hinweis auf Schädel-Hirn-Trauma? Lichtreaktion?

Tab. 4.2 Einteilung der Verbrennungsschwere (Grad), Klinik und Prognose in Abhängigkeit von der Schädigungstiefe

Grad	Schädigungstiefe	Klinik	Prognose
I	Epidermis	Erythem, Ödem	Restitutio ad integrum
IIa	+ obere Dermis	Blasenbildung, Erythem, Schmerz	Restitutio ad integrum
IIb	+ tiefe Dermis	Blasenbildung, Erythem, Schmerz	Abheilung unter Narbenbildung
III	+ Subkutis	Nekrosen, Schorf, kein Schmerz	Narben-/Keloidbildung
IV	+ Muskeln/Sehnen/Knochen	Verkohlung, kein Schmerz	Amputation erforderlich

- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz?, Herzrhythmus?
  - Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten? Zustand stabil?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz? Intubation erforderlich?

Notärztliche Therapie: Abhängig von der Art und dem Ausmaß (s. bei den Einzelverletzungen).

PHARMA

Nach Anlage zweier großlumiger periphervenöser Zugänge muss versucht werden, den Kreislauf des Patienten mittels **Volumengabe** (z. B. mit Ringer-Lösung oder kolloidalem Volumenersatzmittel 500–1000 ml i. v.) zu stabilisieren. Gegebenenfalls zusätzliche **Katecholamintherapie** (z. B. Noradrenalin über Perfusor i. v.). Zur **Analgesie** steht z. B. Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) in Kombination mit Midazolam (1–2 mg i. v.) zur Verfügung. Gegebenenfalls **Narkoseeinleitung** mit Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.), Midazolam (0,15–0,2 mg/kg KG i. v.) und Succinylcholin (1 mg/kg KG i. v.).

4.6 Verbrennungen und Verbrühungen

Ätiologie: Ursachen sind die direkte Hitzeeinwirkung (= Verbrennung; z. B. Feuer, Explosionen), der Kontakt zu heißen Flüssigkeiten (= Verbrühung; z. B. Friteusenfett, Öl), der Kontakt mit heißen Gegenständen (= Kontaktverbrennung: z. B. Herdplatte), der Kontakt mit chemischen Substanzen (= chemische Verbrennung; z. B. Chemikalien), elektrischer Strom (= Elektroverbrennung; z. B. Blitz oder Hochspannungsunfall) oder Strahlung (z. B. Sonne oder radioaktive Substanzen).

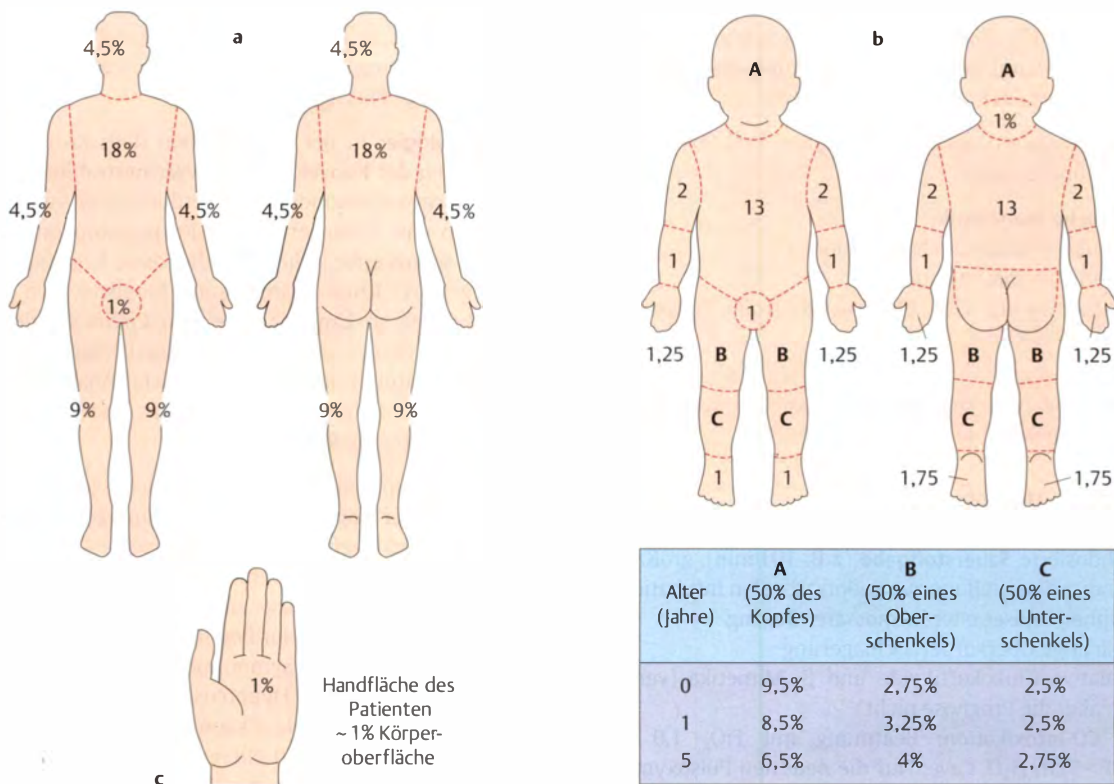
Klinik: Die Symptome sind abhängig von der **Schädigungstiefe (Tab. 4.2) und Oberflächenausdehnung** der Verbrennung (**Abb. 4.1**). Sie reichen von Hautrötung und Schmerzen bis hin zum Schock.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Unfallhergang? Verletzungsausmaß? Schmerzen?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Bewusstseinsstörungen: Erheben der Glasgow-Coma-Scale (GCS, S. 7)
  - Inspektion: Abschätzen der Verbrennungsschwere und damit der Auswirkungen auf den Organismus anhand von Schädigungstiefe (**Tab. 4.2**) und Oberflächenausdehnung. Diese wird nach der sog. Neuner-Regel nach Wallace oder der Handflächenregel abgeschätzt (**Abb. 4.2**).
  - Bodycheck: Begleitverletzungen?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten? Zustand stabil?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz? Intubation erforderlich?



Abb. 4.1 Verbrennungsgrade. a Grad II. **b** Grad III. [aus: Hinkelbein, Genzwürker, Notfallmedizin Kompakt, Thieme, 2011]

Notärztliche Therapie: Grundlegende Therapiemaßnahmen bei Verbrennungen sind die **Entfernung** der leicht lösbaren, verbrannten Kleidung, um die Hitzeeinwirkung auf das Gewebe zu unterbrechen. Außerdem sollte das verbrannte Körpergewebe **mit Wasser gekühlt** werden, um eine Schmerzlinderung und Begrenzung des Sekundärschadens zu erreichen. Dies sollte möglichst innerhalb der ersten 2 min nach der thermischen Schädigung erfolgen, da danach (zumindest bei großflächigen Verbrennungen) ein derartiger Effekt nicht mehr zu erwarten ist. Auch sollte kein extrem kaltes Wasser verwendet wer-



Alter (Jahre)	A (50% des Kopfes)	B (50% eines Oberschenkels)	C (50% eines Unterschenkels)
0	9,5%	2,75%	2,5%
1	8,5%	3,25%	2,5%
5	6,5%	4%	2,75%

Abb. 4.2 **Neuner-Regel nach Wallace.** **a** Erwachsener. **b** Kind. **c** Handflächenregel. Bei einer Schädigung II. Grades > 20–30 % der Körperoberfläche sowie bei Verbrennungen von Händen oder Gesicht sollte der Patient in eine spezielle Verbrennungsklinik transportiert werden. [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

den, da dieses wiederum Gewebeschädigungen verursachen kann. Die Brandwunden werden stets mit einem speziellen (metallbeschichteten und sterilen) **Tuch abgedeckt.**

Die weitere Versorgung des Patienten erfolgt in Abhängigkeit des Schweregrades der Verbrennung:

- **Grad I: ambulante** Versorgung. Meist genügt nach einer adäquaten Kühlung das Aufbringen eines Salbenverbandes (z. B. Bepanthen, Betaisodona, Flammazine).
- **Grad IIa:** ggf. **Sauerstoffgabe**, **Kühlung** (falls indiziert), Salbenverband, Schmerzmittel, konservative Behandlung, evtl. Transport Weitertransport in eine Klinik und Blasenabtragung durch Chirurgen
- **Grad IIb–IV:** ggf. CPR, **Intubation** und **Beatmung mit PEEP** sowie **100 % Sauerstoff.** Indikationen zur Intubation sind Bewusstlosigkeit, schwerer Schock, schwere Begleitverletzungen, schwere Inhalationstraumen mit Dyspnoe, > 30–40 % verbrannte Körperoberfläche, erwartbare generalisierte Ödeme oder lokale Ödeme im Mund-/Gesichtsbereich).

PHARMA

- mindestens 2 großlumige **periphervenöse Zugänge**
- zur Kreislaufstabilisierung **Volumen** anhand der **Parkland-Formel** (s. u., z. B. mit Ringer-Lösung). Von den kristallinen Lösungen wird die Hälfte des errechneten Volumens in den ersten 8 h und je ein Viertel in den weiteren 8 h appliziert.
- ergänzend **Katecholamine** (z. B. Noradrenalin über Perfusor i. v.)
- **Analgesie**: z. B. Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) in Kombination mit Midazolam (1–2 mg i. v.)
- evtl. Narkoseeinleitung mit einer Kombination aus Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.), Midazolam (0,15–0,2 mg/kg KG i. v.) und Succinylcholin (1 mg/kg KG i. v.).

MERKE Die Volumentherapie erfolgt nach der **Parkland-Formel**:
Infusionsvolumen/24 h = 2–4 ml pro % verbrannter Körperoberfläche und kg KG.

Weitere Versorgung: Alle schweren Brandverletzungen sollten **stationär** behandelt werden. Dazu sollten zunächst die Vitalfunktionen stabilisiert und die Patienten anschließend in das nächstgelegene Akutkrankenhaus mit intensivmedizinischer Abteilung, idealerweise in eine Spezialklinik für Brandverletzungen, transportiert werden. Näheres s. Chirurgie S. 205.

4.7 Inhalationstrauma

Synonym: Rauchgasinhalation, Rauchgasintoxikation, Brandgasintoxikation

Ätiopathogenese: Einatmen von **Brandgasen** (z. B. CO, HCl, HCN, NH_3, SO_2). Diese können neben ihrer direkt toxischen Wirkung auch zu sekundären Veränderungen (z. B. toxisches Lungenödem) führen. Außerdem kann die

Hitzeeinwirkung zu Atemwegsproblemen durch Endothelschäden, Extravasation und Ödem führen. Innerhalb von 24–48 h kann sich ein **toxisches Lungenödem** (ARDS, s. Atmungssystem S. A 158) entwickeln!

Klinik: Rußspuren, Hustenreiz, Dyspnoe, evtl. Stridor, evtl. Hypoxie und Zyanose.

Notärztliche Diagnostik:
- Anamnese (Brandrauchexposition?)
- körperliche Untersuchung
- Basismonitoring: EKG, Blutdruckkontrolle, Pulsoxymetrie.

MERKE Eine 100 %-ige Sauerstoffsättigung in der Pulsoxymetrie schließt eine CO-Vergiftung nicht aus.

Notärztliche Therapie:
- evtl. CPR
- hochdosierte **Sauerstoffgabe** (z. B. 10 l/min), großzügige Indikationsstellung zur endotrachealen Intubation
- periphervenöser oder intraossärer Zugang
- vorsichtige Oberkörperhochlagerung
- inhalative Glukokortikoide und β_2-Mimetika (verbessern aber die Prognose nicht)
- **bei CO-Intoxikation:** Beatmung mit FiO_2 1,0 und PEEP > 5 cm H_2O. Cave: Nur die neuesten Pulsoxymeter können den COHb-Anteil im Blut messen.
- **bei HCN-Intoxikation:** bei Reanimationsindikation oder großer Wahrscheinlichkeit: z. B. 5 g Hydroxocobalamin oder 4-DMAP.

MERKE Immer Klinikeinweisung zum Ausschluss einer CO-Vergiftung und eines toxischen Lungenödems.

Weiterführende Therapie: Das Inhalationstrauma kann **endoskopisch verifiziert** werden (mittels Fiberbronchoskopie). Therapeutisch wichtig ist die kontrollierte, lungenschonende Beatmung (**PEEP**) und **intensivmedizinische Überwachung für 24–48 h** zur Vermeidung eines toxischen Lungenödems. Anschließend sollte eine Kontrollendoskopie erfolgen.

4.8 Hitzeschäden

DEFINITION
- Unter einem **Sonnenstich** (Heliosis, Insolation) versteht man eine Hirnhautreizung und Permeabilitätsstörung der Hirnhäute durch länger andauernde direkte Sonneneinstrahlung auf den ungeschützten Kopf.
- Ein **Hitzschlag** ist eine bedrohliche Erkrankung, bei der es durch eine behinderte Wärmeabgabe zu schweren Kreislaufreaktionen kommt. Betroffen sind meist ältere Patienten, Säuglinge, Kleinkinder und Patienten nach langer körperlicher Arbeit in feuchtwarmer Umgebung.

Ätiologie: Ursache aller Hyperthermieerkrankungen (auch von Hitzekrämpfen und Hitzeerschöpfung) ist meist ein unangepasstes Verhältnis von Wärmezufuhr zu Wärmeabgabe, z. B. schwere körperliche Arbeit, direkte Sonneneinstrahlung auf den Körper, zu warme Bekleidung, zu geringe Flüssigkeitsaufnahme.

PATHO

Pathophysiologie: In der Regel stehen dem Körper die Mechanismen der **Konvektion** und **Wärmestrahlung**, v. a. aber der Schweißabsonderung (Verdunstung) zur Verfügung, um eine Reduzierung der Körpertemperatur zu erreichen, sofern erforderlich. Werden diese Regelmechanismen gestört (keine ausreichende Möglichkeiten zur Wärmeabgabe), so kann es zu einem Circulus vitiosus kommen, bei dem – hervorgerufen durch eine erhöhte Körpertemperatur (z. B. durch körperliche Anstrengung) – der Stoffwechsel gesteigert wird, was wiederum zur Wärmeproduktion beiträgt.

Klinik: Zur Symptomatik des Sonnenstichs gehören ein **hochroter, heißer Kopf, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit** und gelegentlich Nackensteife (Meningismus). Steigt die Körpertemperatur auf > 40 °C an, so kann es im Sinne eines Hitzschlags zu **Bewusstseinsstörungen** (Verwirrtheit bis hin zu tiefer Bewusstlosigkeit) kommen. Begleitend können auch Symptome wie Krampfanfälle, Tachypnoe, Tachykardie, Hypotension und ein Schock auftreten. Im weiteren Verlauf kann es zu schweren Komplikationen wie Leber- und Nierenversagen sowie Blutgerinnungsstörungen (disseminierte intravasale Gerinnung) kommen.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Vorerkrankungen? Medikamente? Körperliche Anstrengung? Hitzeeinwirkung?
- **Klinische Untersuchung:** Kopf gerötet? Haut überwärmt und schweißig? Bewusstseinszustand (Glasgow-Coma-Scale erheben)? Atmung normal?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz?
  - Blutdruck: Schocksymptomatik? Sonstige Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Auffälligkeiten?
- Temperaturmessung.

Notärztliche Therapie: Die notärztlichen Handlungsmöglichkeiten beschränken sich auf eine symptomatische Therapie. Oberste Priorität hat die **Senkung der Körpertemperatur**. Daher sollte der Patient zunächst an einen schattigen, kühlen Ort gebracht und dort äußerlich und innerlich (z. B. durch Trinken) mit Wasser gekühlt werden. Zu den grundlegenden Therapien gehören auch die Gabe von Sauerstoff (4–6 l/min) sowie eine Volumentherapie mit z. B. Ringer-Lösung (500–1000 ml i. v.).

Abhängig von der weiteren Begleitsymptomatik kann es auch notwendig sein, eine medikamentöse Krampfdurchbrechung (S. 34) oder eine Narkose mit Intubation durchzuführen. Bei allen Patienten mit Bewusstseinsstörungen oder Bewusstseinsverlust muss eine Überwachung auf einer Intensivstation erfolgen.

4.9 Hypothermie, Erfrierungen

Ätiopathogenese: Ursache von Verletzungen durch Kälteeinwirkung sind meist Ertrinkungsunfälle (z.B beim Eislaufen im Winter) oder langes Liegen bei niedrigen Umgebungstemperaturen.

PATHO

Durch die Kälteeinwirkung werden die Gefäßwände geschädigt. Es kommt zu lokaler Hämokonzentration und zur (reversiblen) Aggregation der Erythrozyten (sog. „Geldrollenbildung"). Das erfrorene Gebiet wird nicht mehr durchblutet (→ Zelltod).

Einteilung und Klinik: Bei Erfrierungen bestehen anfangs lokale Schmerzen, später wird der betroffene Bereich gefühllos. Man unterscheidet folgende **Schweregrade**:
- Grad I: Blässe, Gefühllosigkeit, nach Wiedererwärmung kommt es zu Schwellung und Rötung
- Grad II: Blasen- und Ödembildung, Teilnekrose der Haut
- Grad III: Nekrose der gesamten Haut und Unterhaut
- Grad IV: Zerstörung aller Gewebeschichten.

Der Bewusstseinszustand der Patienten kann getrübt sein, Herzrhythmusstörungen (bis zum Kammerflimmern) sind möglich. Die verschiedenen Hypothermiestadien sind in **Tab. 4.3** dargestellt.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Unfallhergang? Verletzungsausmaß? Schmerzen?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Bewusstseinsstörungen: Erheben des Glasgow-Coma-Score (GCS)
  - Bodycheck: Begleitverletzungen? Reflexe?
  - Auskultation von Herz und Lunge: Herzfrequenz? Herzrhythmusstörungen?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten? Zustand stabil?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz? Intubation erforderlich?
- **Temperaturmessung.**

Notärztliche Therapie: Die notärztliche Therapie orientiert sich nach Art und Ausmaß der Erfrierungen bzw. Unterkühlung. Körperstellen mit **leichter Erfrierung** sollten vorsichtig warm und steril eingepackt werden, bei **kompletten Unterkühlungen** ist hingegen eine spezifischere Therapie erforderlich:
- ggf. **CPR**: Die Reanimationsmaßnahmen müssen so lange fortgeführt werden, bis der Patient wieder normal temperiert ist. Die Defibrillation ist bei einer Körpertemperatur < 30 °C i. d. R. nicht erfolgreich. Durch die Hypothermie kommt es zu einer großen Hypoxietoleranz.
- Gabe von **Sauerstoff** (z. B. 10 l/min), ggf. Indikation zur Intubation und Beatmung
- **vorsichtige Flachlagerung**
- **behutsames Aufwärmen**, für Wärmeerhalt sorgen (z. B. warme Infusionslösungen verabreichen und zwischen die Beine legen, Decke, Heizung im Fahrzeug)
- Anlage von 2 großlumigen periphervenösen Zugängen mit **Volumentherapie** zur Kreislaufstabilisierung
- ggf. **Katecholamintherapie**
- **Analgesie.**

MERKE Hypotherme Patienten sollten möglichst wenig bewegt werden, da es durch Einströmen von kaltem Blut aus den Extremitäten in den Rumpf zu Herzrhythmusstörungen kommen kann („Bergetod"). Auch ein „Warmrubbeln" ist daher kontraproduktiv.

4.10 Elektrounfälle

DEFINITION Man unterscheidet zwischen **Niederspannung** (Wechselstrom bis 1000 Volt bzw. Gleichstrom bis 1500 Volt) und **Hochspannung** (Wechselstrom > 1000 Volt bzw. Gleichstrom > 1500 Volt). Im Niederspannungsbereich verursacht Wechselstrom im Gewebe größere Schäden als Gleichstrom. Bei Hochspannung verhält es sich umgekehrt. **Blitze** führen extreme Spannungen (Gleichstrom).

Ätiopathogenese: Ursache von Verletzungen durch Elektrizitätseinwirkung sind i. d. R. Stromunfälle (z. B. Arbeitsunfälle) oder Suizide bzw. Suizidversuche.

PATHO

Die eigentliche Gewebeschädigung kommt durch die Gewebeerhitzung infolge des Stromflusses zustande (sog. Joule-Effekt). Speziell an **Arterien** (geringster Widerstand) entstehen Endothelläsionen, die später Amputationen notwendig machen können. Auch tritt generell eine Veränderung der Aminosäurestrukturen durch die Elektrodenaturierung auf.

Klinik: Klinisch fallen zunächst die lokalen Verbrennungen und **Strommarken** (Ein- und Austrittsstellen des Stroms) auf. Der Patient ist oftmals bewusstlos, evtl. mit Herz-Kreislauf-Stillstand. Häufig treten (sturzbedingte) Begleitverletzungen auf.

Tab. 4.3 Stadien und Symptome der Unterkühlung

Stadium	Körpertemperatur	Symptome
milde Hypothermie	32–35 °C	Muskelzittern, Tachykardie, Tachypnoe, Vasokonstriktion, Zentralisation
mittelgradige Hypothermie	28–32 °C	Bewusstseinseintrübung, Bradykardie, Hypotonie, erweiterte Pupillen, verminderte Schutzreflexe, Hyporeflexie, Muskelzittern hört auf
schwere Hypothermie	< 28 °C	Bewusstlosigkeit, Herzrhythmusstörungen, Kreislaufstillstand, Atemstillstand, verminderte Hirnaktivität im EEG, Lungenödem, lichtstarre Pupillen

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Ursache eruieren (Eigenschutz!), Hergang? Verletzungsausmaß? Schmerzen?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Bewusstseinsstörungen: Erheben des Glasgow-Coma-Score (GCS)
  - Bodycheck: Verbrennungsausmaß? Verletzungen?
  - Inspektion: Strommarken?
  - Auskultation des Herzens: Herzrhythmusstörungen?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten? Zustand stabil?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz? Intubation erforderlich?

Notärztliche Therapie: Analog zu thermischen Verbrennungen gilt es auch bei Verletzungen durch Elektrounfälle, die Wunden **steril abzudecken**, **Sauerstoff** zu verabreichen (z. B. 10 l/min) und den Patienten umgehend in eine geeignete Klinik mit **Intensivstation** zu transportieren.

PHARMA

Medikamentöse Maßnahmen umfassen:
- Anlage eines großlumigen periphervenösen Zugangs mit **Volumentherapie zur Kreislaufstabilisierung** (z. B. mit Ringer-Lösung oder einem kolloidalen Volumenersatzmittel 500–1000 ml i. v.)
- ggf. Katecholamintherapie (z. B. Noradrenalin über Perfusor i. v.)
- **Analgesie**: z. B. Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) kombiniert mit Midazolam (1–2 mg i. v.)
- ggf. Narkose, z. B. eine Kombination aus Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.), Midazolam (0,15–0,2 mg/kg KG i. v.) und Succinylcholin (1 mg/kg KG i. v.).

4.11 Ertrinkungs- und Tauchunfälle

DEFINITION
- **trockenes Ertrinken:** Dringt Wasser in die Luftröhre ein, wird reflektorisch die Stimmritze verschlossen (→ Hypoxämie und Hypoxie).
- **feuchtes Ertrinken:** Wasser wird aspiriert und verhindert so den Gasaustausch in der Lunge. Es resultiert ebenfalls eine Hypoxie.
- **Beinaheertrinken:** Ertrinkungsunfälle, bei denen die Asphyxie mindestens 24 h überlebt wird.

Ätiologie: Ursachen für Unfälle im Wasser sind Tauchen (Barotrauma), Stürze (z. B. in einen Teich oder Swimmingpool), Badeunfälle (z. B. Nichtschwimmer), Unfälle durch Einbrechen ins Eis im Winter sowie Suizide und Suizidversuche. Bei Kindern ist Ertrinken die zweithäufigste tödliche Unfallursache.

Einteilung: Pathophysiologische Vorgänge, die unmittelbar zum Ertrinkungstod führen (Sofortschaden), werden als **primäres Ertrinken** bezeichnet, Erkrankungen, welche Stunden oder Tage nach einem Beinnaheertrinken zum Tode führen (Spätschaden), hingegen als **sekundäres Ertrinken.**

PATHO

Pathophysiologie: Wichtig ist es, zwischen der Aspiration von Süß- und Salzwasser zu unterscheiden. Durch das Eindringen von hypotonem **Süßwasser** in die Alveolen kommt es zu einer Verschiebung des aspirierten Wassers in die Blutbahn. Infolge des veränderten osmotischen Drucks hämolysieren die Erythrozyten und die K^+-Konzentration im Blut steigt. Darüber hinaus kommt es zu einem Surfactantverlust und einem interstitiellen Lungenödem. Die Aspiration von **Salzwasser** hingegen führt zur Diffusion von Wasser in die Alveolen, sodass Surfactant inaktiviert wird und sich ein alveoläres Lungenödem entwickelt.

Dekompressionskrankheit (sog. Caisson-Krankheit): Die Dekompressionskrankheit entsteht durch **zu rasches Auftauchen** nach tiefen Tauchgängen, wenn die notwendige Anpassung an den sich ändernden Umgebungsdruck versäumt wird. Sie ist nicht spezifisch für das Tauchen. Ebenfalls betroffen sein können z. B. Arbeiter im Tunnelbau (Druckluftbaustelle). Pathophysiologisch kommt es durch rasch abnehmenden Umgebungsdruck (z. B. bei schnellem Auftauchen) zur Bildung von Stickstoffbläschen in Blut-, Lymphgefäßen und Gewebe. Klinisch finden sich **Gelenkschmerzen**, **Juckreiz** oder marmorierte Haut, ggf. auch mit zusätzlichen **neurologischen** Beschwerden (z. B. Schwerhörigkeit, Schwindel, Erbrechen, Lähmungen, Bewusstlosigkeit).

Barotrauma: Das Barotrauma der Lunge entsteht vorwiegend beim **Tauchen** in der Auftauchphase (Dekompression), wenn durch fehlendes Ausatmen (Luftanhalten) bei einem raschen Aufstieg das bei fallendem Umgebungsdruck rasch zunehmende Lungenvolumen zu Gewebezerreißungen führt (u. a. Pneumothorax). Bei Barotrauma im **Mittelohr** bestehen heftige Ohrenschmerzen, Tinnitus, ein dumpfes Druckgefühl und eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Im **Innenohr** kann es durch den starken Druckanstieg in der Perilymphe zur Ruptur des ovalen und runden Fensters kommen. Die Patienten klagen über hörsturzähnliche Beschwerden und Schwindel.

Klinik: Häufig liegt bei Patienten nach einem Ertrinkungsunfall ein Herz-Kreislauf-Stillstand vor. Außerdem zeigen sich klinische Zeichen einer **Asphyxie**, manifesten Hypoxämie bzw. Hypoxie. Wasser tritt aus dem Mund aus, evtl. mit Schaumbildung. Oftmals besteht gleichzeitig eine Hypothermie.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Hergang? Dauer? Zeitlicher Verlauf?
- **körperliche Untersuchung:**
  - Bewusstseinsstörungen: Erheben des Glasgow-Coma-Score (GCS)
  - Bodycheck: Begleitverletzungen?
  - Auskultation von Herz und Lunge: Atemgeräusch? Herzrhythmusstörungen?
  - Palpation: Hypothermie?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzrhythmus und Herzfrequenz (kontinuierlich)

- Puls- und Blutdruckkontrolle: Auffälligkeiten? Zustand stabil?
- Pulsoxymetrie (Oxygenierung und Pulsfrequenz? Intubation erforderlich?
- Temperaturmessung: regelmäßig wegen evtl. vorhandener Hypothermie.

Notärztliche Therapie: Neben der Gabe von **Sauerstoff** (10 l/min über Maske) können auch eine Intubation und Reanimationsmaßnahmen notwendig werden. Eine Beatmung sollte wenn möglich unter Verwendung eines **PEEP** stattfinden. Eine weitere grundlegende Maßnahme ist der **Wärmeerhalt** des Patienten. Neben der Kreislaufstabilisierung ist auch die Anlage einer Magensonde zu erwägen, um verschlucktes Wasser entfernen zu können. Alle beinahe ertrunkenen Patienten müssen in eine Klinik transportiert und für mindestens 24 h **intensivmedizinisch überwacht** werden.

MERKE Bei der Rettung aus dem Wasser immer auch an **Begleitverletzungen der HWS** denken (→ Sprung ins seichte Wasser).

PHARMA

Eine Infusion sollte nur zum Offenhalten des venösen Zugangs dienen. Übermäßige Volumentherapie kann zur Hyperhydratation führen.

Muss eine Narkose eingeleitet werden, eignet sich z. B. eine Kombination aus Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.), Midazolam (0,15–0,2 mg/kg KG i. v.) und Succinylcholin (1 mg/kg KG i. v.).

Weiterführende Therapie: Bei Dekompressionsunfällen oder einem Barotrauma sollte nach den Primärmaßnahmen ein sofortiger Transport in eine Druckkammer (hyperbare Oxygenierung) erfolgen. Die Wirkung einer Surfactanttherapie bei einem nach Ertrinken auftretenden ARDS (s. Atmungssystem S. A 158) konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

4.12 Verätzungen durch Säuren und Basen

DEFINITION Verletzung der (Schleim-)Haut durch chemische Stoffe wie Säuren (Koagulationsnekrose) und Laugen (Kolliquationsnekrose).

Ätiologie und Einteilung: Ursachen von Verätzungen sind meist Haushalts- oder Arbeitsunfälle beim Umgang mit ätzenden Chemikalien (Reinigungsmittel, Laborbedarf). Bei Kindern steht das Schlucken von Laugen oder Säuren im Vordergrund (→ Verätzungen von Mund, Rachen und Verdauungstrakt).

Verätzungen zeigen eine typische dosisabhängige Dreigliederung und lassen sich dementsprechend analog den Verbrennungen einteilen (**Tab. 4.2**).

PATHO

Pathophysiologie: Säuren führen zu einer **Koagulation** der Zelleiweiße (Verklumpung). Dies verhindert, dass die schädigende Flüssigkeit weiter tiefer in das Gewebe eindringen kann. Laugen hingegen verflüssigen das Gewebe (sog. **Kolliquation**). Kolliquationsnekrosen sind daher meist auch ausgedehnter als Koagulationsnekrosen.

Klinik: Die Symptome sind abhängig von Konzentration, Wirkungsort und Wirkungsdauer der chemischen Stoffe. Analog zu Verbrennungen steht bei Verätzungen der **Flüssigkeitsverlust** im Vordergrund, der bis zum hypovolämischen Schock (S. 25) führen kann. Problematisch sind zudem die systemische Wirkung des eventuell giftigen Stoffes sowie starke Schmerzen.

Bei einer Verätzung des Mund- und Rachenraumes kann es zu **Schwellungen** kommen, die wiederum eine Verengung der Atemwege mit Erstickungsgefahr verursachen. Ist die Speiseröhre beteiligt, treten häufig auch starke **Blutungen** aus den lokalen Venen auf. Augenverätzungen können über eine Kolliquation oder Koagulation zu einer irreversiblen Trübung der Hornhaut und somit zur Erblindung führen.

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Welche Stoffe haben die Verätzung ausgelöst? Einwirkdauer? Ingestion?
- **körperliche Untersuchung:** Tiefe und Ausbreitung der Verätzung? Weitere Verletzungsmuster?
- **Basismonitoring:**
  - EKG: Pulsfrequenz?
  - Blutdruckmessung: Schocksymptomatik?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung?

Notärztliche Therapie: Um die Wirkungsdosis zu reduzieren, sollte die Wunde möglichst **mit Wasser gespült** werden. Dabei muss vermieden werden, dass nicht betroffene Areale benetzt werden. Neutralisationsversuche sind nicht sinnvoll. Die Wunden sollten analog den Verbrennungen steril abgedeckt werden. Bei Ingestion von Säuren oder Laugen ist ein anschließendes Erbrechen wegen der Gefahr der Aspiration und der neuerlichen Schädigung der Speiseröhre unbedingt zu vermeiden.

Gelangen Kalkspritzer in das Auge, sollte dieses umgehend mit neutralen Flüssigkeiten gespült werden (z. B. Wasser oder Mineralwasser, ggf. auch mit Bier oder Limonaden).

PHARMA

Medikamentöse Maßnahmen umfassen:
- **Volumentherapie** zur Kreislaufstabilisierung über einen großlumigen periphervenösen Zugang (z. B. mit Ringer-Lösung oder einem kolloidalen Volumenersatzmittel 500–1000 ml i. v.)
- ggf. **Katecholamintherapie** (z. B. Noradrenalin über Perfusor i. v.)
- **Analgesie:** z. B. Esketamin (0,5 mg/kg KG i. v.) kombiniert mit Midazolam (1–2 mg i. v.)
- **Narkose:** z. B. Kombination aus Fentanyl (2 µg/kg KG i. v.), Midazolam (0,15–0,2 mg/kg KG i. v.) und Succinylcholin (1 mg/kg KG i. v.).

4.13 Bissverletzungen

Epidemiologie: Die häufigsten Tierbissverletzungen geschehen durch Hunde (80–90 %), Katzenbisse machen 5–15 % der Tierbisse aus. Typischerweise werden kleine Kinder beim „Spielen" mit einem bekannten Tier aus dem familiären oder nachbarschaftlichen Umfeld gebissen.

Klinik: Abhängig von der Zahnform des Tieres können Quetsch- oder Stichwunden entstehen. Katzenzähne verursachen meist Stichwunden. Die Tiefe der Verletzung und das Ausmaß des Substanzdefektes können erheblich variieren, von oberflächlichen Hautverletzungen bis hin zu Muskel-, Sehnen-, Gefäß-, Nerven-, Knochen- und Gelenkverletzungen. Bissverletzungen großer und aggressiver Tiere können durch große Wunden und erheblichen Blutverlust tödlich sein.

Folgende Bisse gelten als **Hochrisikowunden** und sind mit einer **erhöhten Infektionsgefahr** verbunden:
- Bisse von **Menschen** und **Katzen**
- Bisse (auch von Hunden) an Händen, Füßen und im Kopf-Hals-Bereich
- Punktionswunden
- tiefe Bisswunden mit Beteiligung der o. g. Strukturen
- Bissverletzungen bei Immunsupprimierten
- Bissverletzungen bei Kindern unter 2 Jahren.

Eine verspätete Wundversorgung (> 12 h) erhöht ebenfalls das Infektionsrisiko.

Infektionserreger: Der häufigste Erreger, der bei **Tierbissen** übertragen wird, ist Pasteurella multocida, der im Hunde- und Katzenspeichel vorkommt und Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis oder Sepsis verursachen kann. Hundebisse führen in 10–20 % der Fälle zu Infektionen, Katzenbisse in bis zu 50%. Weitere potenziell pathogene Keime sind S. aureus, Moraxella, Streptokokken, Neisseria, Pseudomonas und Fusobakterien sowie Anaerobier (Bacteroides, Clostridien). Ein nur von Hunden übertragener Keim ist Capnocytophaga canimorsus, der eine Endokarditis, Sepsis oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS, s. Niere S. A 394) auslösen kann. Katzen können zusätzlich Bartonella henselae übertragen.
Bei **Menschenbissen** können Wundinfektionen durch Staphylokokken, Streptokokken, Fusobakterien, Haemophilus und Clostridien ausgelöst werden. Ein häufiger Erreger, der durch Menschenbisse übertragen wird, ist Eikenella corrodens, der eine Gonarthritis oder Endokarditis verursachen kann.

Diagnostik: Bei frischen Wunden bleibt eine Abstrichdiagnostik häufig ohne Ergebnis. Tiefe Bisswunden oder Bisse im Kopf-Hals-Bereich erfordern bildgebende Untersuchungen, um innere Verletzungen auszuschließen.

Therapie: Bei Bisswunden ist eine gründliche **Spülung** mit einer desinfizierenden Lösung essenziell, bei kleinen oberflächlichen Wunden häufig ausreichend. Ein chirurgisches Debridement kann bei größeren Verletzungen erforderlich sein.

Der **Tetanusimpfschutz** sollte überprüft und ggf. aufgefrischt werden (s. Infektionserkrankungen S. A 518). Eine sofortige postexpositionelle Tollwutimmunprophylaxe (s. Infektionserkrankungen S. A 541) ist erforderlich, wenn beim Tier der geringste Tollwutverdacht besteht. Unbekannte Tiere oder Tiere ohne aktuellen Tollwutimpfnachweis gelten immer als tollwutverdächtig.

PHARMA

Eine **antibiotische Therapie** (z. B. mit Amoxicillin und Clavulansäure oder Penicillin G bei nachgewiesener Infektion durch P. multocida für 7–10 Tage) ist bei Anzeichen einer Infektion einzuleiten. Eine antibiotische Prophylaxe (Amoxicillin und Clavulansäure für 3–5 Tage) ist bei Patienten mit Hochrisikowunden oder bei verspäteter Wundversorgung (> 12 h nach dem Biss) indiziert. Bisswunden im Gesicht und infizierte Bisswunden sollten bei Kindern immer stationär behandelt werden.

Vorgehen bei Bissen durch Gifttiere: Vor Ort wird die Extremität **ruhiggestellt** (keinesfalls stark bewegen!) und die Wunde **steril abgedeckt**. Kontraindiziert sind jegliche Manipulationen an der Bissstelle, also auch das Abbinden oder Aussaugen von Blut. In der Klinik wird die Wunde lokal versorgt. Bei einem Kompartmentsyndrom wird eine chirurgische Intervention notwendig. Schlangenbisse in Mitteleuropa erfordern die Gabe eines Antidots i. d. R. nur, wenn die Extremität rasch anschwillt oder es zur systemischen Reaktion kommt. Die Tetanusprophylaxe muss immer geprüft werden.

5 Intoxikationen

DEFINITION Als Intoxikation wird die Aufnahme schädlich wirkender Substanzen (Gifte) in den menschlichen Körper definiert. Die Aufnahme kann z. B. oral, inhalativ, intravenös, perkutan oder transdermal erfolgen.

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen einer absichtlichen **Selbstbeibringung** (z. B. Missbrauch, Abhängigkeit, Selbstschädigung, Suizid/-versuch), absichtlichen **Fremdbeibringung** (z. B. vorsätzliche Schädigung, Mord) und akzidentiellen Selbst-/Fremdbeibringung (z. B. Verwechslung, versehentliche Einnahme oder Überdosierung, kindliche Neugier, Unfall).

Klinik: Die Symptome bei Vergiftungen sind meist uncharakteristisch (**Tab. 5.1**).

Notärztliche Diagnostik:
- **Anamnese:** Auffindesituation (leere Verpackungen)? Ingestionszeitpunkt? Aufgenommene Menge/Dosis? Vorerkrankungen? Dauermedikation (Interaktionen mit Therapie)?
- **Körperliche Untersuchung:**
  - Inspektion: Hautfarbe, Hautturgor, Atemmuster, sonstige Auffälligkeiten?
  - Palpation: z. B. Hautturgor?

Tab. 5.1 Gifte, Antidote und Klinik

Gifte	Antidot/Therapie	Klinik
Alkylphosphate (Pflanzenschutzmittel, muskarinerge Pilze)	Atropin, Obidoxim	Miosis, gesteigerter Speichelfluss, Bradykardie, Krampfanfälle, Somnolenz, Sopor, Koma, Atemlähmung (peripher!)
Neuroleptika	Biperiden	Hypotension, Herzrhythmusstörungen, anticholinerges Syndrom
Schaumbildner	Dimethylpolysiloxon	ingestiertes Gift kann über Schäumen zu Aspiration und Ersticken führen
Zyanide, Blausäure, Bittermandeln	4-DMAP, Natriumthiosulfat, Hydroxycobalamin	Hyperpnoe, Erregung, Angst, Zyanose, Krämpfe
β-Blocker	Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, externer Schrittmacher	bradykarde Herzrhythmusstörungen, Müdigkeit bis Koma, Krämpfe, Hypoglykämie, Hyperkaliämie, Dyspnoe
Benzodiazepine	Flumazenil	Hypothermie, Hyperventilation, Apnoe, Somnolenz, Sopor, Koma
Kalziumkanalblocker	Kalzium	Hypotension bis Schock, Bradykardie bis Asystolie, Somnolenz bis Koma, Krämpfe, Hypoglykämie, Hyperkaliämie, Dyspnoe
Reizgas	Glukokortikoide	Schleimhaut gerötet/verrußt, Husten, retrosternale Schmerzen, Bronchospastik, Bewusstseinsstörungen
Paracetamol	N-Acetylcystein	Schwindel, Erbrechen, Bauchschmerzen
Opiate, Schlafmohn	Naloxon	Miosis, Hypothermie, Hypoxie/Lungenödem, Brady-/Apnoe, Hypotension, Bradykardie, Somnolenz, Sopor, Koma
Atropin, Scopolamin, trizyklische Antidepressiva, Tollkirsche, Fliegenpilz, Stechapfel, Antihistaminika	Physostigmin	Mydriasis, trockener Mund, Hyperthermie, Herzrhythmusstörungen, Tachykardie, Halluzinationen, Rausch, Aggressivität
Kohlenmonoxid	Sauerstoff (Druckkammer)	Kopfschmerz, Schwindel, Kirsch-/hellrote Hautfarbe (später Zyanose), Krämpfe, Somnolenz, Sopor, Koma
Methämoglobinbildner (z. B. 4-DMAP)	Toluidinblau, Methylenblau, Thionin	Zyanose, Müdigkeit, Dyspnoe, Tachykardie, Bewusstseinsstörungen
Schwermetalle (z. B. Blei, Quecksilber, Kupfer)	Chelatbildner (z. B. EDTA)	verschiedenartig, oft aber Störungen des Zentral-, Gastrointestinal- sowie Renalsystems
Methanol	Ethanol	Rausch, Sehstörungen, schwere Azidose
Heparin	Protamin	gesteigerte Blutungsneigung
Cumarine	Vitamin K_1	gesteigerte Blutungsneigung
Digoxin, Digitoxin (auch in Fingerhut)	Digitalisantitoxin	Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, forcierte Diurese, Übelkeit + Erbrechen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Delir, Krämpfe
Insulin	Glukose	Hypoglykämie (S. 32)
Nikotin	Natriumsulfit, Aktivkohle, Atropin	Magen-Darm-Beschwerden, Atemdepression, Herz-Kreislauf-Beschwerden
Barbiturate	s. Notärztliche Therapie	Hautblasen, Hypotension, Somnolenz, Sopor, Koma
Kokain	Intensivtherapie	Mydriasis, Hypertension, Agitation, Ruhelosigkeit
Amphetamine (Ecstasy)	Infusionstherapie bei Dehydratation, ggf. Sedierung	Erregung, Euphorie, Halluzinationen, Hypertonie, Tachykardie, Hyperthermie, Mydriasis, später Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen

- **Basismonitoring:**
  - EKG: Herzfrequenz? Herzrhythmus?
  - Blutdruckmessung: Auffälligkeiten?
  - Pulsoxymetrie: Oxygenierung? Pulsfrequenz?
- **Blutzuckermessung:** Ausschluss Blutzuckerentgleisung
- Asservierung von (vermutetem) Gift und Körpersekreten (z. B. Speichel, Urin, Trachealsekret, Blut) zur weiteren Analyse im Labor.

Notärztliche Therapie: Die Therapie beschränkt sich in erster Linie auf **symptomatische Maßnahmen** und **Maßnahmen zur Begrenzung der Giftaufnahme** in den Organismus (z. B. Kleidung ausziehen, Abspülen der Haut, Ausspülen der Augen). Parallel zur Basisversorgung kann durch ein Mitglied des Rettungsteams bereits der Kontakt zur Giftnotrufzentrale hergestellt werden. Wichtig ist immer auch der **Eigenschutz** des Rettungspersonals.

PHARMA

Symptomatische Therapie:
- ggf. kardiopulmonale Reanimation (S. 8)
- Gabe von Sauerstoff (mindestens 6–8 l/min, z. B. über Gesichtsmaske), um die Oxygenierung zu verbessern; bei respiratorischer Insuffizienz/verminderten Schutzreflexen ggf. Atemwegssicherung durch Narkoseeinleitung, endotracheale Intubation und Beatmung

- bei Krampfanfällen antikonvulsive Therapie (z. B. Midazolam 2–5 mg i. v.)
- bei Stress: Sedierung erwägen (z. B. Midazolam 2 mg i. v.)
- bei Agitiertheit: Antipsychotikum verabreichen (z. B. Haloperidol 5–10 mg langsam i. v. oder i. m.)
- bei Schock oder akuter Hypotension: Volumentherapie (z. B. Ringer-Lösung 500–1000 ml i. v. und/ oder kolloidales Volumenersatzmittel 500–1000 ml i. v.), zusätzlich Katecholamintherapie (z. B. Noradrenalin über Perfusor i. v.) erwägen.

Giftelimination:

- Aktivkohlegabe (z. B. Carbo medicinalis 50 g p. o.)
- evtl. Magenspülung (nur bis zu 1 h nach Aufnahme potenziell letaler Gifte und nur bei Patienten mit gesichertem Atemweg)
- Induziertes Erbrechen wird nicht mehr empfohlen (u. a. Aspirationsgefahr).
- forcierte Diurese (z. B. mit Furosemid 20–40 mg i. v.)
- Alkalisierung (z. B. Natriumbikarbonat 1 ml/kg KG i. v.)
- moderate Hyperventilation (Ziel: $paCO_2$ 32–35 mmHg).

Antidottherapie: siehe **Tab. 5.1**

Weiteres zu Schad-/Giftstoffen und ihrer Toxikologie s. Klinische Umweltmedizin und Toxikologie S. C795 und Rechtsmedizin S. C252.

6 Spezielle Notfälle

- Pädiatrische Notfälle: s. Pädiatrie S. 588
- Gynäkologische und geburtshilfliche Notfälle: s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 316 bzw. S. 392
- Ophthalmologische Notfälle: s. Augenheilkunde S. 871
- Urologische Notfälle: s. Urologie S. 650.

B 12

Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie



Notfall
Anästhesie
Chirurgie
Ortho
Gyn
Genetik
Päd
Uro
Derma
HNO
Augen
Neuro
Psych.

1 Anästhesie

1.1 Vorbereitung zur Anästhesie

1.1.1 Präoperative Anamnese

Begleiterkrankungen: Im Rahmen der **Prämedikationsvisite** wird u.a. nach früheren Operationen (Anästhesieverfahren, deren Verträglichkeit bzw. Komplikationen, Probleme bei der Narkoseeinleitung oder Intubation), Transfusionen, ggf. Dauer und Ursachen einer vorangegangenen Intensivtherapie, Medikamenteneinnahme, Allergien und Gerinnungsstörungen gefragt. Wichtig sind auch **Allgemeinerkrankungen**, v.a. wenn sie die **kardiovaskuläre und respiratorische Situation** des Patienten beeinflussen (z.B. Hyper- oder Hypotonie, KHK, Z.n. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzvitien, Cor pulmonale, Arrhythmien, häufige respiratorische Infekte, Bronchialtumoren, Tuberkulose, Lungenemphysem oder -fibrose, Asthma bronchiale, COPD). Außerdem zu beachten sind u.a. Epilepsie, Rückenmark-, Gefäß-, Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus!), endokrine Erkrankungen (v.a. Störungen des Schilddrüsen- und Nebennierenstoffwechsels), Anorexie bzw. Adipositas sowie Drogen-, Medikamenten- und Alkoholabusus (**Tab. 1.1**).

Dauermedikation:

> MERKE Antianginosa, Antihypertensiva, Thyreostatika und Glukokortikoide sowie Medikamente zur Behandlung einer Herzinsuffizienz (außer Diuretika, ACE-Hemmern und Herzglykosiden), eines Morbus Parkinson, einer Epilepsie und eines Asthma bronchiale sollten unbedingt **auch am Operationstag eingenommen** werden!

- **orale Antidiabetika:** Metformin muss aufgrund der Gefahr einer perioperativen Laktatazidose 48 h vor der Operation abgesetzt werden. Alle anderen oralen Antidiabetika werden am Operationstag pausiert.
- **Cumarine** müssen aufgrund des hohen Blutungsrisikos 3-5 Tage vor der Operation abgesetzt werden, zur Antikoagulation wird **Heparin** in prophylaktischer Dosierung gespritzt („Bridging“). Die Patienten gelten ab einem Quick-Wert > 50-60 % (bzw. INR ≤ 1,5) als operabel, ggf. kann dies durch die Gabe von Konakion beschleunigt werden. Im Notfall werden Prothrombinkomplexkonzentrate (PPSB) gegeben. Am Operationstag wird das Heparin pausiert. Je nach Blutungsrisiko wird ab dem 2.-3. postoperativen Tag wieder mit Cumarinen begonnen, nach Erreichen der erwünschten INR wird das Heparin abgesetzt.
- **Thrombozytenaggregationshemmer:** Acetylsalicylsäure soll bei Patienten mit KHK perioperativ nicht pausiert werden (erhöhtes Risiko myokardialer Ischämien!), ansonsten wird es 3 Tage vor dem Eingriff abgesetzt. Auch bei Clopidogrel ist das Blutungs- gegenüber dem Ischämierisiko abzuwägen, bei hohem Blutungsrisiko wird ab mindestens 7 Tage vor dem Eingriff pausiert.
- **Glukokortikoide:** Bei chronischer Therapie oberhalb der Cushing-Schwelle (> 30 mg Hydrokortisonäquivalent/d) und bei Substitutionstherapie eines Morbus Addison muss die Dosis erhöht werden, um eine Addison-Krise zu vermeiden.
- **Trizyklische Antidepressiva, Diuretika, ACE-Hemmer, Herzglykoside** und **NSAR** sowie evtl. **L-Thyroxin** und **Neuroleptika** werden am Operationstag pausiert.

1.1.2 Präoperative Untersuchungen

Körperliche Untersuchung: Bei allen Patienten sollten Herz und Lunge auskultiert, die peripheren Venen und Pulse überprüft und der Mund- und Rachenraum (Intubierbarkeit? vgl. S. 53) sowie die entsprechenden Regionen bei geplanter Regionalanästhesie inspiziert werden. Körpergröße, -gewicht und -temperatur, Herzfrequenz und Blutdruckamplitude sind zu dokumentieren.

RADIO

Radiologische Untersuchungen: Die häufigste präoperative Bildgebung ist das **Röntgen Thorax** (p.a. und seitlich, im Stehen, in maximaler Inspiration). Indikationen sind Alter > 60 Jahre, kardiopulmonale Auffälligkeiten in Anamnese oder körperlicher Untersuchung, pulmonale Beschwerden, Traumapatienten (v.a. bei Verletzungen im Thoraxbereich), thorakale Eingriffe und Strumektomien.

> MERKE Bei unter 60-Jährigen mit unauffälliger Klinik und Anamnese ist i.d.R. kein **Röntgen Thorax** notwendig.

EKG: Ein präoperatives EKG ist indiziert bei auffälliger Untersuchung oder Anamnese und wird vielerorts aufgrund der hohen Inzidenz kardialer Veränderungen bei allen über 40- bis 50-Jährigen routinemäßig durchgeführt. Weitere **Indikationen** sind bekannte Herzerkrankungen, die Einnahme von Antiarrhythmika und kardiale Beschwerden. **Veränderungen, die eine weitere Abklärung** (Echokardiografie, Koronarangiografie) bzw. eine **präoperative Therapie** (z.B. Rhythmisierung bei Vorhofflimmern) **nötig machen**, sind ST-Streckenveränderungen, Zeichen eines durchgemachten Myokardinfarkts, Extrasystolen, Blockbilder, Hypertrophiezeichen, Herzschrittmacherpotenziale, AV-Blockierungen, Vorhofflimmern oder -flattern und Präexzitationssyndrome.

Laboruntersuchungen: Sie sollten in Abhängigkeit von Anamnese, klinischer Untersuchung, Lebensalter und geplantem Eingriff veranlasst werden. Häufig bestimmte Parameter sind Hämoglobin, Blutbild, Hämatokrit, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Glukose, Kreatinin, Harnstoff und Gerinnungsstatus. Vor abdominellen Eingriffen sollten Bilirubin, γ-GT

Tab. 1.1 Begleiterkrankungen und ihr anästhesiologisches Risiko

	Komplikationen	prä- bzw. intraoperative Maßnahmen
Herzinsuffizienz	akute kardiale Dekompensation	optimale kardiale Rekompensation
KHK	Myokardischämien	anxiolytische Prämedikation, β-Blocker, antianginöse Dauertherapie und ASS nicht pausieren
Z. n. Myokardinfarkt	perioperative Reinfarkte	wie bei KHK; elektive Eingriffe frühestens 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt
arterielle Hypertonie	perioperative Blutdruckschwankungen	arteriellen Blutdruck vor elektiven Eingriffen < 180/110 mmHg senken, antihypertensive Therapie nicht pausieren
obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen	perioperative respiratorische Insuffizienz	Nikotinkarenz, Atemgymnastik, Lungenfunktionsprüfung, respiratorische Therapie optimieren, ggf. O_2-Therapie; Vorsicht bei Gabe von Benzodiazepinen!
chronische Niereninsuffizienz	Blutdruckabfälle, Hyperkaliämie, Aspirationsgefahr, perioperative Lagerungsschäden	Dialyse
Lebererkrankungen	perioperativ akutes Leberversagen	hepatisch metabolisierte Medikamente vermeiden, ggf. Gerinnungsfaktoren ausgleichen
Diabetes mellitus	metabolische Azidose, Hypoglykämien	Operation möglichst frühmorgens, intraoperativ Glukose- und Insulinsubstitution, Metformin pausieren
Hyperthyreose	thyreotoxische Krise	Thyreostatika, Benzodiazepine, β-Blocker
Hypothyreose	Myxödemkoma	Hormonsubstitution, ggf. i. v.
Struma	Trachealverlagerung, Trachealkollaps bei Tracheomalazie	keine Muskelrelaxanzien bei Verdacht auf Tracheomalazie
Cushing-Syndrom	Blutzucker- und Elektrolytstörungen, schwierige Intubation, hypertensive Entgleisung	optimale Blutzucker- und Blutdruckeinstellung, Wasser- und Elektrolythaushalt normalisieren
Morbus Addison	kardiovaskuläre und respiratorische Insuffizienz, Elektrolytstörungen, Koma	erhöhte Substitution von Hydrokortison
Morbus Conn	Herzinsuffizienz, Elektrolyt- und Blutzuckerstörungen, Lungenödem	Spironolacton, Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushalts
Phäochromozytom	hypertensive Entgleisung	Phenoxybenzamin zur α-Rezeptorblockade, bei Tachykardien zusätzlich β-Blocker
multiple Sklerose	Schübe durch postoperative Hyperthermie, Hyperkaliämie bei depolarisierenden Muskelrelaxanzien	keine depolarisierenden Muskelrelaxanzien bei fortgeschrittener MS, postoperative Hyperthermie vermeiden
Akromegalie	erschwerte Intubation und Maskenbeatmung	fiberoptische Intubation (S. 55) am wachen Patienten
Epilepsie	stumme Anfälle während der Allgemeinanästhesie	Antiepileptika nicht pauserien, Regionalanästhesie bevorzugen, EEG-Monitoring
Myasthenia gravis	respiratorische Insuffizienz, erhöhte Aspirationsgefahr	(nicht-depolarisierende) Muskelrelaxanzien und Benzodiazepine vermeiden
Morbus Parkinson	respiratorische Komplikationen, kompromittierte Atemmechanik	medikamentöse Therapie fortführen bzw. optimieren
Alkoholabhängigkeit	Elektrolytentgleisungen, Krampfanfälle	Delirprophylaxe mit Clonidin
Morbus Bechterew	verminderte Beweglichkeit der Halswirbelsäule mit erschwerter Intubation	fiberoptische Intubation

und AP abgenommen werden. Vor größeren Eingriffen ist eine Blutgruppenanalyse mit Kreuzprobe indiziert.

Blutgasanalyse und Spirometrie: Diese Untersuchungen sind vor kardiopulmonalen Eingriffen und bei pulmonalen Vorerkrankungen sinnvoll.

1.1.3 Risikoeinschätzung

Das am häufigsten verwendete System zur präoperativen Risikoeinschätzung ist das **Scoring-System der ASA** (American Society of Anesthesiologists, **Tab. 1.2**), das dem Anästhesisten hilft, das Risiko der **perioperativen Letalität** (bis zum 7. postoperativen Tag) auszuloten.

1.1.4 Auswahl des Anästhesieverfahrens

Zu beachten sind hier immer die **größtmögliche Patientensicherheit** und die **spezifischen Erfordernisse des Eingriffs** (z. B. Art, Lokalisation, Dauer und Dringlichkeit):

- Sehr kurze Eingriffe (bis ca. 5 min) sind meist in konventioneller **Maskennarkose** (S. 56) möglich, mit einer Larynxmaske sind mehrere Stunden dauernde Eingriffe möglich.
- Bei länger dauernden Thorax-, Abdomen- und 2-Höhlen-Eingriffen sowie bei Operationen in Bauchlage wird eine **Intubationsnarkose** bevorzugt.

Tab. 1.2 ASA-Klassifikation

Stadium	Definition	Letalität
ASA 1 bzw. P1	außer der Operationsindikation gesund	< 0,1 %
ASA 2 bzw. P2	leichte Systemerkrankung (z. B. leichte Bronchitis, Adipositas, Varikosis, mäßige Hypertonie, gut eingestellter Diabetes mellitus)	< 0,5 %
ASA 3 bzw. P3	schwere Systemerkrankung (z. B. erhebliche Anämie, manifeste Hyperthyreose, KHK, Z. n. Herzinfarkt, ausgeprägtes Lungenemphysem)	< 5 %
ASA 4 bzw. P4	schwere Systemerkrankung mit konstanter Lebensbedrohung (z. B. dekompensierte Herz-, Lungen- oder Niereninsuffizienz, Schock)	< 25 %
ASA 5 bzw. P5	moribunder Patient, Überleben ohne Operation innerhalb der nächsten 24 h unwahrscheinlich (z. B. fulminante Lungenembolie, Aortenruptur)	ca. 50 %
P6	hirntoter Patient, der zur Organspende vorgesehen ist	100 %

- An der oberen Extremität kann meist gut in **Leitungsanästhesie** operiert werden.
- Eine **rückenmarknahe Regionalanästhesie** (S. 64) ist bei vielen Operationen an den unteren Extremitäten, im Unterbauch (z. B. Sectio caesarea) und in der Leistenregion möglich und ist v. a. bei Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen vorteilhaft.
- **Verwirrte Patienten** sollten immer eine Allgemeinanästhesie erhalten.
- **Kinder** werden meist in Intubationsnarkose operiert.
- Bei **laparoskopischen Operationen** ist wegen der Notwendigkeit einer Muskelrelaxierung (Pneumoperitoneum!) eine Allgemeinanästhesie mit Intubationsnarkose erforderlich.

1.1.5 Aufklärungsgespräch

Der Patient wird über die in Frage kommenden **Anästhesieverfahren** (Ablauf, Lagerung, Technik), deren Vor- und Nachteile, typische Risiken und über **präoperative Verhaltensregeln** informiert (z. B. **Nahrungskarenz** ab 6 h vor Allgemeinanästhesie, Trinken klarer Flüssigkeiten bis 2 h vor der Operation erlaubt, Nikotinkarenz, Medikamenteneinnahme, prä- und postoperatives Vorgehen, Transfusionsbedarf). **Länge und Tiefe des Gesprächs** werden an die Dringlichkeit des Eingriffs (s. Chirurgie S. 80) sowie an Bildung und Vorbildung (z. B. bereits stattgefundene ähnliche Verfahren) und die Wünsche des Patienten („Aufklärungsverzicht" vs. „Totalaufklärung") angepasst. Zu den rechtlichen Grundlagen von Aufklärung und Einwilligung s. Rechtsmedizin S. C269.

MERKE Aufklärungsgespräch und Einwilligung des Patienten sind **schriftlich** zu **dokumentieren**!

1.1.6 Prämedikation

DEFINITION Präoperative Gabe (z. B. am Vorabend der Operation) von Medikamenten zur Unterstützung oder Vorbereitung der eigentlichen Narkose. Reflexe und Kooperationsfähigkeit des Patienten sollen erhalten bleiben.

PHARMA

Ziele der Prämedikation sind **Anxiolyse** (→ Stressreduktion, verbesserte Kooperationsfähigkeit, verminderte Kortisolausschüttung), **vegetative Dämpfung** (→ Herz-Kreislauf-Stabilisierung, Reduktion der Magensaftproduktion) und **anterograde Amnesie**. Dies erleichtert die Narkoseeinleitung und reduziert das Risiko für intraoperative Kreislaufdysregulationen sowie den Anästhetika- und Analgetikaverbrauch (→ Minimierung der Nebenwirkungen). Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, respiratorischer oder kardialer Insuffizienz oder im Schockzustand sollten präoperativ nicht sediert werden. Bei Patienten mit COPD sollten Benzodiazepine nur sehr vorsichtig eingesetzt werden.

Häufig eingesetzte Wirkstoffgruppen:
- **Benzodiazepine** wirken anxiolytisch, sedierend, anterograd amnestisch und antikonvulsiv. Am Vorabend der Operation werden p. o. langwirksame Substanzen (v. a. Diazepam und Flunitrazepam) verabreicht, am Operationstag kurz wirksame Substanzen (meist Midazolam). Diese Wirkstoffe fluten schnell im ZNS an und wirken daher gut anterograd amnestisch.
- **Neuroleptika** sind aufgrund der Gefahr einer psychomotorischen Entkoppelung (äußere Ruhe, innere Agitiertheit) zur Sedierung obsolet. **Droperidol** kann zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV, S. 60) gegeben werden.
- **Antihistaminika :**
  - Kombination eines H_1- und eines H_2-Antagonisten, z. B. Clemastin + Ranitidin: Vermeidung anaphylaktoider Reaktionen bei Atopikern
  - H_2-Antagonist (Ranitidin): Aspirationsprophylaxe bei gefährdeten Patienten (S. 57, am Vorabend + 45 min vor der Narkoseeinleitung p. o.)
  - H_1-Antagonist (Dimenhydrat): PONV-Prophylaxe (S. 60)
- **Parasympatholytika** (z. B. Atropin): früher obligatorisch (Schutz vor Bradykardien, Sekretionshemmung), heute v. a. vor HNO-Operationen (i. v. kurz vor der Narkoseeinleitung → Hemmung der Speichelsekretion)
- **Clonidin** (α_2-Rezeptor-Agonist): Anxiolyse und Sedierung v. a. bei chronischen Alkoholikern (kombiniert mit Benzodiazepinen)
- **5-HT$_3$-Antagonisten** (z. B. Ondansetron): PONV-Prophylaxe (S. 60)
- **Protonenpumpeninhibitoren** (z. B. Omeprazol): Aspirationsprophylaxe bei gastroösophagealem Reflux
- **Opioide** (z. B. Pethidin): v. a. bei starken präoperativen Schmerzen oder zum Vermeiden von Entzugssymptomen bei Opioidabhängigen (**Cave:** Atemdepression!)
- **Endokarditisprophylaxe:** Amoxicillin, Ampicillin oder Clindamycin vor zahnärztlichen oder herzchirurgi-

schen Eingriffen (nur noch bei Patienten der höchsten Risikogruppe, s. Herz-Kreislauf-System S. A61)
- **β-Blocker** (Bisoprolol): Eine präoperative Dauermedikation wird nicht pausiert. Die prä- und postoperative Einnahme (≥ 3 Wochen) von Bisoprolol wird bei hohem kardiovaskulärem Risiko empfohlen (≥ 2 der folgenden Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Alter > 65 Jahre, Raucher, Serumcholesterin > 240 mg/dl, Diabetes mellitus bzw. ≥ 1 der folgenden Risikofaktoren: KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, chronische Niereninsuffizienz, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Eingriffe mit hohem kardiovaskulärem Risiko).

1.2 Arbeitstechniken

1.2.1 Gefäßzugänge

Peripher-venöser Zugang

Die meisten Medikamente können über einen peripher-venösen Zugang appliziert werden (Flussrate je nach Durchmesser 36-330 ml/min). Bei Lösungen mit einer Osmolarität > 800-1000 mosmol/l oder stark unphysiologischem pH-Wert besteht die Gefahr einer **Thrombophlebitis** oder eines kompletten **Venenverschlusses**. Üblicherweise werden zunächst Venen distal auf dem Handrücken punktiert, erst bei Fehlpunktion werden proximaler gelegene Venen gewählt. Die Venenkanüle besteht aus einer Hohlnadel mit abgeschrägter, scharfer Spitze, die von einer Kunststoffkanüle ummantelt ist. Diese liegt nach Punktion und Entfernung der Nadel als eigentlicher Venenverweilkatheter in der Vene. Die **korrekte Lage** wird durch Anschluss einer Infusion überprüft (gleichmäßiges und rasches Einlaufen bei orthotoper Lage, Sistieren des Flusses nach Anlage eines Stauschlauchs): Bei arterieller Punktion kann Blut in das Infusionssystem zurücklaufen, bei einem Paravasat bildet sich eine Schwellung.

MERKE Ein großlumiger peripher-venöser Zugang kann Leben retten!

Zentralvenöser Katheter (ZVK)

Über eine periphere Vene wird der ZVK bis in die V. cava superior kurz oberhalb deren Einmündung in den rechten Vorhof vorgeschoben. **Indikationen** für die Anlage sind die Messung des zentralen Venendrucks (ZVD), die wiederholte Entnahme von Blutgasanalysen, die Verabreichung bestimmter Medikamente (z. B. Katecholamine, venenreizende Substanzen wie Kalium) oder hyperosmolarer Lösungen, eine parenterale Ernährung und eine längerfristige Flüssigkeitstherapie. Meist werden **mehrlumige Katheter** verwendet, die parallele Infusionen und Messungen ermöglichen. **Shaldon-Katheter** (großlumige ZVK) werden für intraoperative Massentransfusionen oder Hämofiltrationen verwendet. Am häufigsten werden die **V. jugularis externa oder interna** punktiert, seltener die **V. brachiocephalica**, die **V. subclavia** oder die **V. femoralis**. Kurzzeitig kann auch die V. basilica verwendet werden, das Infektions- und Thromboserisiko ist hier jedoch bei längerer Verweildauer erhöht. Wichtige **Komplikationen** sind arterielle Fehlpunktionen mit Hämatombildung (**Cave:** Trachealverlagerung), Pneumo-, Hämato- oder Chylothorax, Luftembolien, Nervenverletzungen (z. B. Ganglion stellatum → Horner-Syndrom), Infektionen, Thrombosen und eine Fehllage im rechten Vorhof (**Cave:** Arrhythmien).

Praktisches Vorgehen:
1. Anlegen von sterilen Handschuhen, Hautdesinfektion, Abdecken des Arbeitsbereichs mit einem Lochtuch
2. Lagerung des Patienten in Trendelenburg-Position (15-20° Kopftieflage)
3. Aufsuchen der Vene mit Hilfe anatomischer Wegweiser (z. B. M. sternocleidomastoideus für die V. jugularis interna) und/oder sonografisch
4. Punktion der Vene unter Aspiration, Einführen eines spiralisierten Drahtes, Vorschieben des Kunststoffkatheters über den Draht (Seldinger-Technik)
5. Fixieren mittels Pflaster oder Nahtmaterial
6. Lagekontrolle: intrakardiales EKG (Vorschieben des ZVK bis zum Auftreten überhöhter P-Wellen, dann Zurückziehen bis zur Normalisierung des EKGs) und Röntgen Thorax (Lage der Katheterspitze?).

Pulmonaliskatheter

Synonyme: Pulmonalarterien-, Swan-Ganz- oder Einschwemmkatheter

Das Vorgehen bei der Punktion (am häufigsten: **rechte V. jugularis interna**) entspricht dem bei Anlage eines ZVKs, anschließend wird der Katheter aber durch den rechten Vorhof und Ventrikel mit dem Blutstrom in die **A. pulmonalis** eingeschwemmt. So können der **ZVD**, der **pulmonalarterielle Druck** (PAP), der **Wedge-Druck** (pulmonal-kapillärer Verschlussdruck), die **gemischtvenöse O_2-Sättigung** und das **Herzzeitvolumen** kontinuierlich bestimmt werden. Aufgrund des hohen Risikos von Herzrhythmusstörungen und Lungeninfarkten (zu lange Katheterblockung!) und der Verfügbarkeit weniger invasiver Verfahren (transösophageale Echokardiografie, PiCCO) wird das Verfahren fast **nur noch in der Herzchirurgie** (z. B. Herztransplantation) eingesetzt.

PiCCO (Pulscontour Continuous Cardiac Output)

Für dieses Verfahren werden ein **arterieller Thermodilutionskatheter** in der A. femoralis und ein ZVK benötigt: Die **Temperaturveränderungen** zwischen dem ZVK und dem arteriellen Katheter hängen vom Cardiac Output ab. Ihre Messung erlaubt - in Kombination mit einer Pulskonturanalyse und einer arteriellen Blutdruckmessung - die Bestimmung von Herzzeit-, Schlag- und intrathorakalem Volumen, systemischem vaskulärem Widerstand, extrazellulärem Lungenwasser, globalem enddiastolischem Volumen und kardialem Funktionsindex. **Indikationen** sind große Operationen, Polytraumata und die Transplantationschirurgie. Auch in der Intensivmedizin wird PiCCO zunehmend verwendet (S. 65).

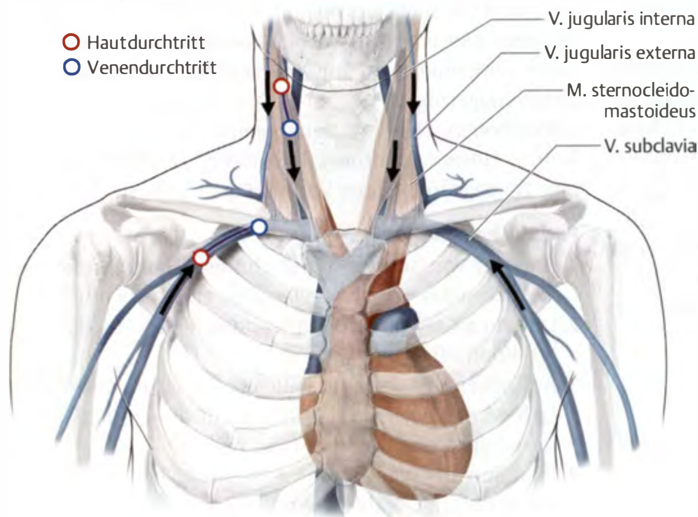


Abb. 1.1 Punktions stellen zum Einführen eines ZVK. [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

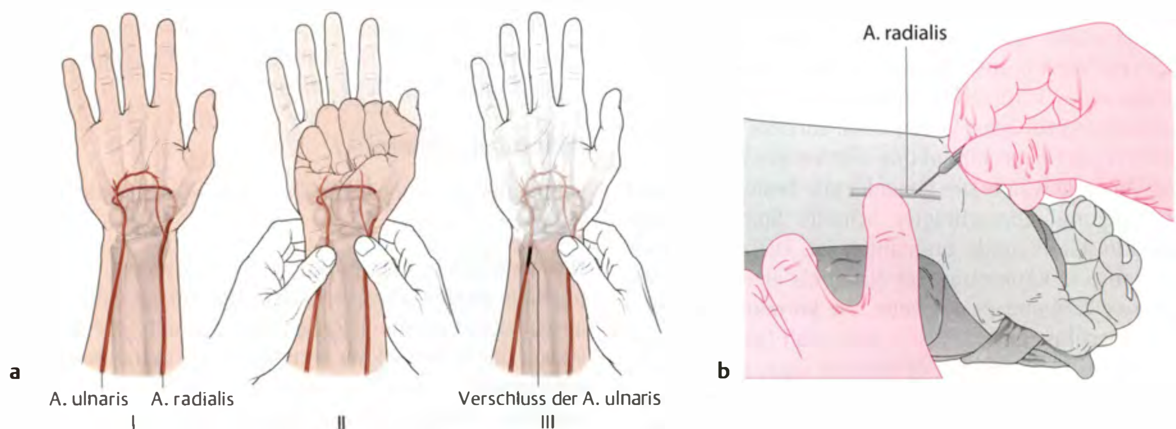


Abb. 1.2 Arterielle Punktion. a Allen-Test. **b** Punktion der A. radialis. [a: aus Schulte am Esch et al., Duale Reihe Anästhesie, Thieme, 2011; b: aus Leuwer et al., Checkliste Interdisziplinäre Intensivmedizin, Thieme, 2010]

Arterielle Zugänge

Indikationen für die Anlage eines arteriellen Katheters sind die kontinuierliche Blutdruckmessung und die wiederholte Abnahme arterieller Blutgasanalysen. Meistens wird die **A. radialis** der nicht führenden Hand punktiert (weitere **Punktionsorte**: A. dorsalis pedis, **A.** axillaris, A. femoralis, A. temporalis superficialis). Punktiert wird mittels Kunststoffkanüle wie bei der peripheren Venenpunktion oder in Seldinger-Technik (s. o.) unter Palpation der Arterie. Um Nekrosen zu vermeiden, ist unbedingt auf eine ausreichende **Kollateralisierung** zu achten (Allen-Test, **Abb. 1.2**). Wichtige **Komplikationen** sind distale Ischämien und Nekrosen, Infektionen, Blutungen mit Hämatombildung, die Ausbildung arteriovenöser Fisteln, Gefäßspasmen, Aneurysmen und versehentliche arterielle Injektionen.

MERKE Über arterielle Katheter dürfen **keine Medikamente** verabreicht werden!

1.2.2 Endotracheale Intubation

Indikationen: Die endotracheale Intubation zur perioperativen Beatmung ist immer indiziert bei **erhöhter Aspirationsgefahr** (z. B. nicht nüchterne Patienten, S. 57) und bei **pulmonalen Erkrankungen.** Sie wird zudem - auch wenn inzwischen vermehrt Larynxmasken (S. 57) verwendet werden - bei fast allen Operationen im HNO- und Kieferbereich sowie in der Thorax-, Neuro- und Abdominalchirurgie eingesetzt, v. a. bei länger dauernden Eingriffen.

MERKE Die endotracheale Intubation ist der **sicherste Aspirationsschutz! Laparoskopische Operationen** sind nur in Intubationsnarkose durchführbar, weil für die Anlage des Pneumoperitoneums eine Muskelrelaxation erforderlich ist.

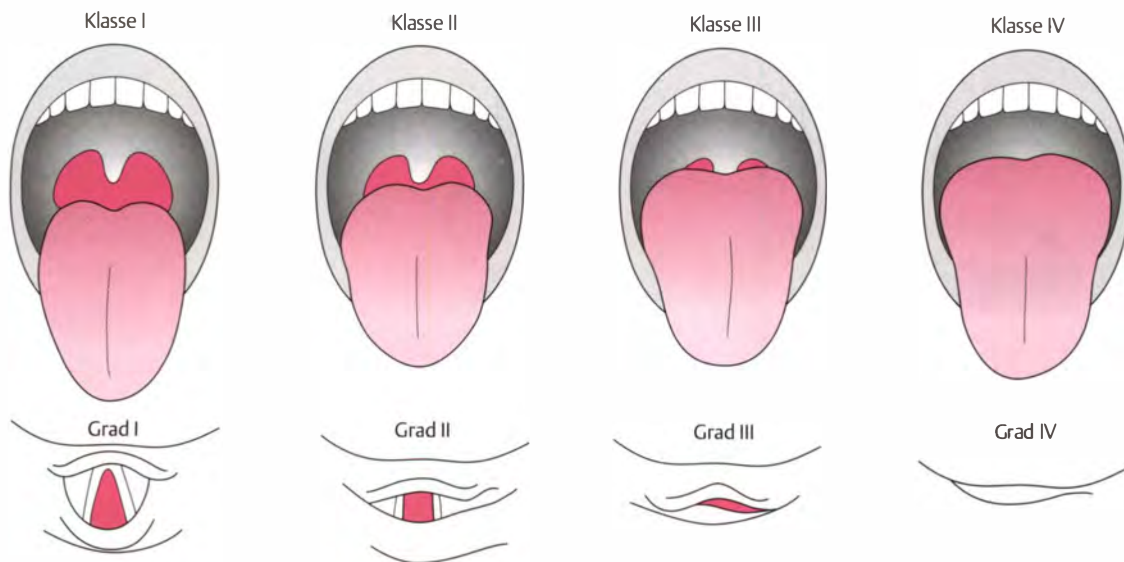


Abb. 1.3 **Klassifikation nach Mallampati (oben)** bzw. Cormack und Lehane (unten). [aus: Kochs, Adams, Spies, Anästhesiologie, Thieme, 2009]

Zugangswege:

- **orotracheale Intubation** (durch den Mund): am häufigsten
- **nasotracheale Intubation** (durch die Nase): z. B. bei Eingriffen im Mund- und Kiefer-Bereich
- **pertracheale Intubation** (durch eine Tracheo- bzw. Koniotomie): v. a. zur Langzeitbeatmung bzw. in Notfallsituationen.

Abschätzen der Intubierbarkeit: Die Intubierbarkeit hängt u. a. von der Mundöffnung, anatomischen Anomalien, Retrogenie, einer Rekurrensparese, einer Struma, dem Zahnstatus und der Größe und Beweglichkeit der Zunge ab. Die **Mallampati-Klassifikation** beschreibt das Verhältnis von Zungengrund zu Pharynxhinterwand und Uvula und hilft, präoperativ Intubationsschwierigkeiten zu erkennen. Die **Klassifikation nach Cormack und Lehane** beschreibt die Einsehbarkeit der Glottis in der direkten Laryngoskopie (**Abb. 1.3**).

Komplikationen:

- **Hypoxie** und **Regurgitation von Magensaft** (evtl. mit Aspiration) bei nicht erkannter Fehlintubation
- **Verletzungen** von Zähnen, Lippen, Schleimhäuten und Stimmbändern
- reflektorische **Laryngo-** oder **Bronchospasmen** durch die Schleimhautreizung
- **Brady-** bzw. **Tachykardien** mit Blutdruckabfall bzw. -anstieg durch die vagale Reizung bzw. den Schmerzreiz
- **Halsschmerzen, Schluckstörungen, Pharyngitis, Laryngitis** und **Heiserkeit.**

Langzeitfolgen sind Ödeme, Ulzera oder Nekrosen im Pharyngeal- und Laryngealbereich. Insbesondere nach Langzeitintubationen können sich **Intubationsgranulome** entwickeln (s. HNO S. 763).

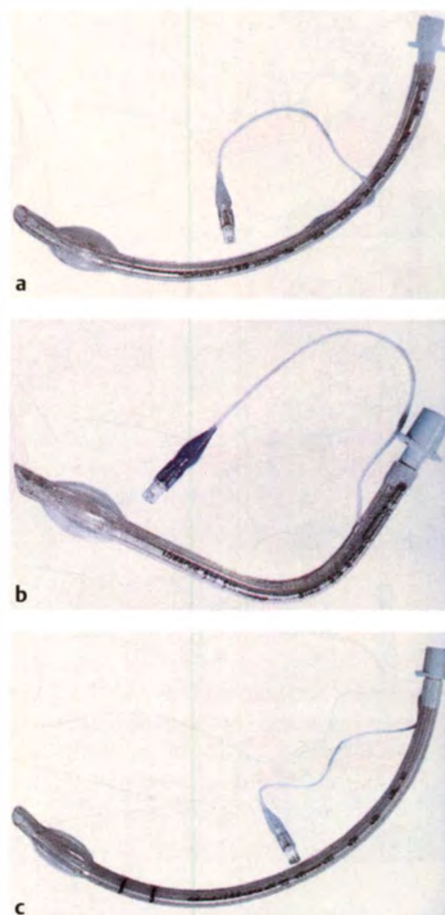


Abb. 1.4 **Standard-Endotrachealtuben. a** Magill-Tubus. **b** Oxford-non-kinking-Tubus. **c** Spiraldrahttubus. [aus: Schulte am Esch et al., Duale Reihe Anästhesie, Thieme, 2011]

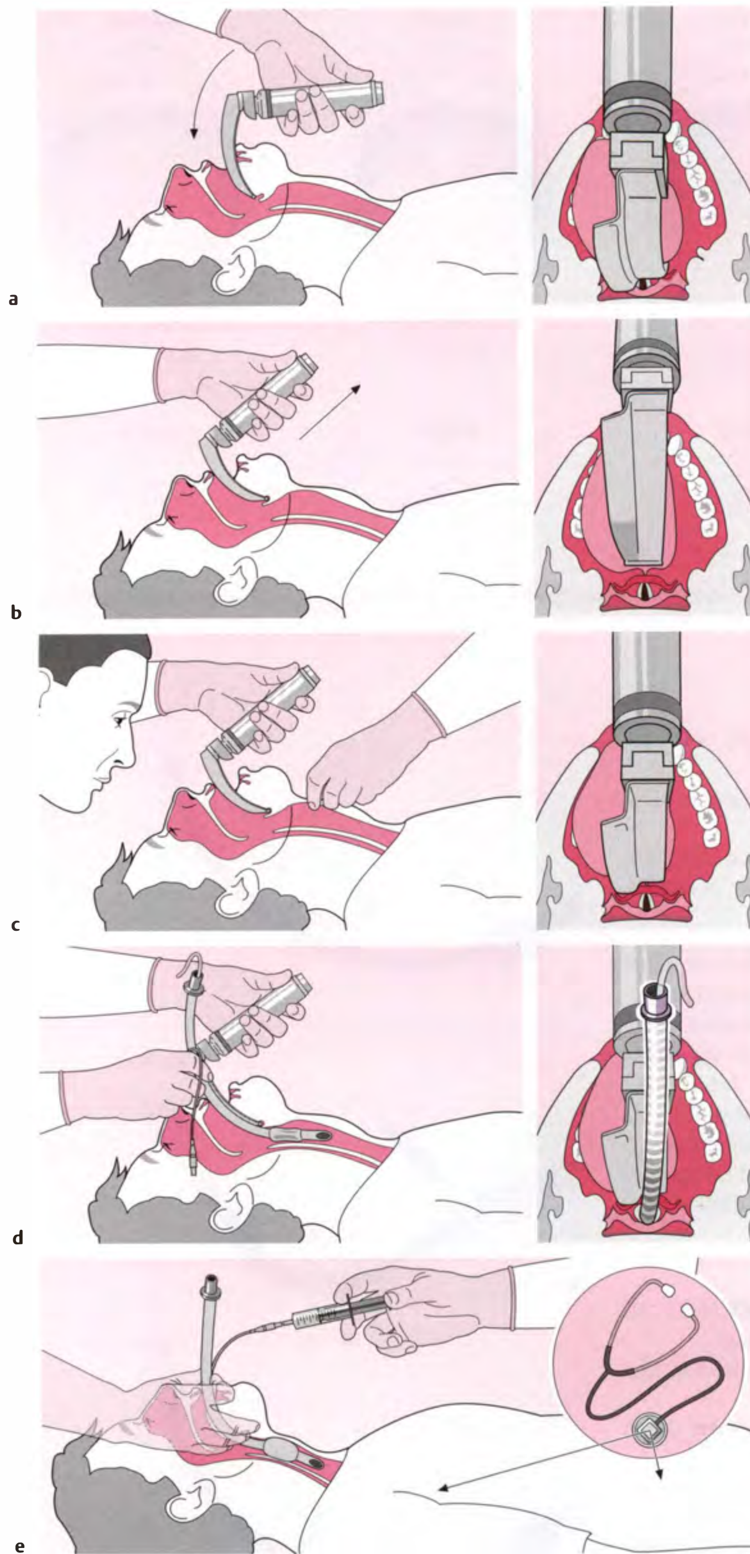


Abb. 1.5 **Oropharyngeale Intubation. a Vorsichtiges Einführen** des Laryngoskops in den Mundraum mit der linken Hand, dabei Aufladen der Zunge auf den Spatel und sanfter Zug nach links. **b Vorschieben des Laryngoskops** bis zur Plica glossoepiglottica lateralis, danach Darstellen der Glottis und gleichzeitiges Anheben der Epiglottis (**Cave:** Gefahr von Verletzungen der Zahnleiste durch Kipp- oder Hebelbewegungen!). **c** Bei unzureichendem Blick auf die Glottis vorsichtiges **Verschieben des Kehlkopfs** mit der anderen Hand. **d** Heranführen des Tubus (bei Schwierigkeiten mit Führungsstab) an die Glottis (unter Sicht!) und **Vorschieben des Tubus** in die Trachea bis zum Verschwinden der farbigen Markierung hinter der Epiglottis bzw. bis der Cuff ca. 2 cm unterhalb der Glottis liegt. e Ggf. **Entfernen des Führungsstabs**, Blockade des Cuffs mit der Blockerspritze, Lagekontrolle, Fixieren des Tubus mit Heftpflaster und/oder Halteband. [aus: Kochs, Adams, Spies, Anästhesiologie, Thieme, 2009]

Endotrachealtuben: Der Tubus besteht aus einer biegsamen Kunststoffröhre mit einer Manschette (**Cuff**), die aufgeblasen wird, um den Tubus zu fixieren und die Trachea abzudichten. Dies ermöglicht eine Beatmung mit positivem Druck und bietet gleichzeitig einen sicheren Aspirationsschutz. Um Schleimhautnekrosen zu verhindern, werden heute **breite Cuffs mit niedrigem Druck** (≤ 15-20 mmHg) eingesetzt. Ihr **Füllungszustand** sollte regelmäßig überprüft werden.

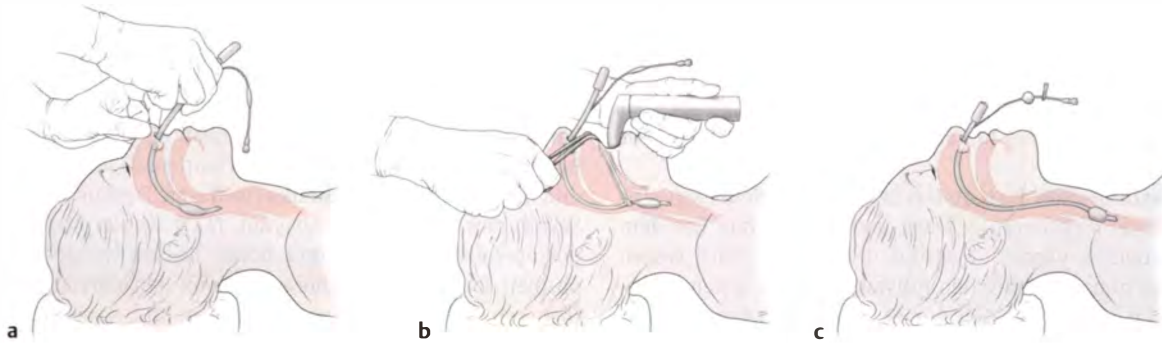


Abb. 1.6 **Nasotracheale Intubation.** **a** Nach der Gabe von abschwellenden Nasentropfen wird der mit Gleitgel präparierte Tubus durch ein Nasenloch langsam vorgeschoben. **b** Bei Erreichen des Oropharynx wird der Tubus mit dem Laryngoskop im Rachen dargestellt, mit einer Magill-Zange gegriffen und mit kleinen Bewegungen durch die Glottis geschoben. **c** Korrekte Lage des Tubus. [aus: Schulte am Esch et al., Duale Reihe Anästhesie, Thieme, 2011]

Am häufigsten werden der **Magill-Tubus** (einfache Krümmung, für orotracheale und nasotracheale Intubation) und der **Oxford-non-kinking-Tubus** (rechtwinklige Krümmung, nur für orotracheale Intubation) eingesetzt. Der **Spiraldrahttubus** (Woodbridge-Tubus) wird wegen seiner Biegsamkeit v. a. bei Eingriffen im Kopfbereich und in Bauchlage verwendet. Mithilfe eines **Doppellumentubus** können die Lungen getrennt beatmet werden (z. B. bei Pneumektomie). Der **Tubusdurchmesser** sollte so gewählt werden, dass der Tubus gerade noch problemlos durch den Larynx geschoben werden kann (grobe Orientierungshilfe: Durchmesser des kleinen Fingers des Patienten, bei Erwachsenen Innendurchmesser meist zwischen 7,0 und 8,5 mm).

Oropharyngeale Intubation: Benötigt werden eine **Blockerspritze**, ein **Laryngoskop** mit gebogenem Spatel nach Macintosh (v. a. bei Kindern alternativ gerader Spatel nach Miller; **Cave:** funktionierende Beleuchtung!), eine **Magill-Intubationszange**, ein **Führungsstab** und ein **Tubus** in korrekter Größe. Der Patientenkopf wird in **Schnüffelstellung** positioniert (rekliniert und ca. 10 cm erhöht auf einem Kissen) und der Mund mit Daumen und Zeigefinger der rechten Hand geöffnet. Für das weitere Vorgehen s. **Abb. 1.5**, die komplette Narkoseeinleitung wird auf S. 57 beschrieben.

MERKE **Unmittelbar nach der Intubation** (und auch nach Umlagerungen o. ä.) muss die **korrekte Tubuslage** durch Auskultation von Magen und Lungen unter manueller Beatmung **kontrolliert** werden: Bei Fehllage ist das Einströmen von Luft in den Magen bzw. bei zu weit vorgeschobenem Tubus ein nur einseitiges Lungengeräusch zu hören.

Eine nahezu sichere Methode zur Kontrolle der korrekten Tubuslage ist die Messung des endexspiratorischen CO_2 (**Kapnografie**).

Nasopharyngeale Intubation: Vorgehen siehe **Abb. 1.6**. Lässt sich die Glottis larnygoskopisch nicht darstellen, kann der Tubus während der Inspiration - bei erhaltener Spontanatmung - auch ohne Sicht in die Trachea vorgeschoben werden.

Fiberoptische Intubation: Bei **schwierigen Intubationsbedingungen** (z. B. hoher Grad Cormack/Lehane, anatomische Anomalien, eingeschränkte Beweglichkeit der Halswirbelsäule) kann diese Methode indiziert sein. Der Patient sollte sediert, aber erweckbar und **spontan atmend** sein. Der Tubus wird über ein fiberoptisches (flexibles) Endoskop gestülpt, das nach Sprühanästhesie der Schleimhäute meist nasal bis zum Larynx und nach nochmaliger Lokalanästhesie bis zur Trachealbifurkation vorgeschoben wird. Nun kann der Tubus gelöst und über das Endoskop vorgeschoben werden.

1.3 Allgemeinanästhesie

1.3.1 Grundlagen

MERKE Die Allgemeinanästhesie soll einen schmerzfreien operativen Eingriff ermöglichen. Die 3 **Grundpfeiler** im Hinblick auf eine „ideale" Narkose sind:
- **Hypnose:** Bewusstseinsverlust mit anterograder Amnesie
- **Analgesie:** Schmerzlosigkeit mit Verlust der Schutzreflexe
- **Relaxierung:** Erschlaffung der Skelettmuskulatur.

Narkosebeatmungssysteme:
- **offenes System** (obsolet): einfachstes System ohne Überwachung der zugeführten Gase
- **halboffenes System** (weitgehend obsolet): Die Gase zur Inspiration werden einem geschlossenen Reservoir entnommen, die exspiratorischen Gase entweichen in den freien Raum.
- **halbgeschlossenes System** (am häufigsten verwendet): Ein Teil des Exspirationsgemisches wird von CO_2 gereinigt und dem Inspirationsgemisch wieder zugeführt. Der Frischgasfluss kann verringert werden (Kostenersparnis!), der Wärme- und Feuchtigkeitsverlust ist geringer. Nach dem Frischgasfluss werden High- (>2 l/

min), Low- (< 1 l/min) und Minimal-Flow-Systeme (< 0,5 l/min) unterschieden. Dabei ist zu beachten, dass mit der Menge an Frischgas die Steuerbarkeit zunimmt (schnellere Ein- oder Auswaschung → geringere Zeitkonstante). Bei niedrigem Fluss muss 5-10 min vor dem Narkoseende auf hohen Fluss mit 100 % O_2 umgestellt werden.

- **geschlossenes System:** Das CO_2 wird aus dem Exspirationsgemisch herausgefiltert und das gesamte Gas dem Patienten wieder zugeführt. Das System wird wegen des hohen technischen Aufwands relativ selten eingesetzt und eignet sich nur zur Aufrechterhaltung einer Narkose, nicht zur Ein- und Ausleitung.

MERKE Bei **laparoskopischen Eingriffen** wird das für das Pneumoperitoneum insufflierte CO_2 über die Wundfläche teilweise resorbiert. Daraus resultiert eine **Hyperkapnie**, die durch die Beatmung ausgeglichen werden muss.

Überwachung der Narkose (Monitoring): Bei der „klassischen" Diethylethernarkose am nicht prämedizierten Patienten wurden anhand von Atmung, Pupillengröße, Augenbewegungen und Reflexaktivität 4 **Narkosestadien nach Guedel** unterschieden (1. Analgesie-, 2. Exzitations- oder Erregungs-, 3. Toleranz-, 4. Asphyxie- oder Vergiftungsstadium), die bei der heute üblichen Kombinationsnarkose allerdings **keine Bedeutung mehr** haben. **Klinische Parameter** zur Beurteilung der Narkosetiefe sind **Blutdruck** (Abfall mit zunehmender Narkosetiefe, Anstieg bei unzureichender Analgesie) **Herzfrequenz**, **Schwitzen** und **Körperbewegungen** (Anstieg bei unzureichender Anästhesie). Das **Basismonitoring** bei jeder Narkose umfasst die Messung von Blutdruck (nicht-invasiv über Blutdruckmanschette, im Intervall gemessen), Körpertemperatur und Beatmungsdruck (Narkosesystem) sowie ein Oberflächen-EKG (bei Patienten ohne Risikoprofil 3-Kanal-EKG), eine Pulsoxymetrie und eine Kapnografie. Je nach Eingriff oder Risikofaktoren sind **weitere Monitoringmaßnahmen** erforderlich, z. B. invasive Blutdruckmessung (über einen arteriellen Katheter), Messung des zentralen Venendrucks über einen ZVK oder PiCCO (S. 51).

1.3.2 Intubationsnarkose

Zu den einzelnen Wirkstoffen s. Pharmakologie (Injektionsanästhetika: S. C380, Inhalationsanästhetika: S. C379, Muskelrelaxanzien: S. C342, Opioide: S. C400).

Balancierte Narkose

DEFINITION Kombinierter Einsatz von Injektions- und Inhalationsanästhetika, hochpotenten Opioiden, Muskelrelaxanzien und evtl. Neuroleptika oder Benzodiazepinen (neurovegetative Dämpfung, vgl. Prämedikation, S. 50).

Durch die kombinierte Anwendung der Narkotika und Opioide können die Einzeldosen und damit die Nebenwirkungen verringert werden. Mittels gezielter Boli wird die Narkosetiefe an die operative Situation angepasst (z. B. Opioidbolus bei zu erwartendem heftigem Schmerzreiz). Einsatzgebiete sind z. B. langdauernde Thorax-, Abdomen- und 2-Höhleneingriffe sowie Eingriffe in Bauchlage. Die Narkose wird meist mit **Injektionsnarkotika** (Etomidat, Propofol, Ketamin [strenge Indikationsstellung] oder Barbiturate: Methohexital oder Thiopental) eingeleitet und mit **Inhalationsanästhetika** (Isofluran, Desfluran oder Sevofluran; Lachgas [Stickoxydul, N_2O] wegen häufiger postoperativer Übelkeit und hoher Kosten weitgehend obsolet) fortgeführt. **Desfluran** hat von den derzeit verfügbaren Substanzen den geringsten Blut-/Gas-Verteilungskoeffizienten und ist damit **am besten steuerbar.** Als **Opioide** werden Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil oder Remifentanil eingesetzt, zur **Muskelrelaxation** das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin (Suxamethonium; strenge Indikationsstellung) oder ein nicht-depolarisierendes Relaxans wie Mivacurium, Alcuronium oder Rocuronium. Zur **Aufrechterhaltung** der Narkose werden Inhalationsanästhetika in hoher Dosis mit Opioiden in niedriger Dosis oder umgekehrt Opioide in hoher Dosis mit Inhalationsnarkotika in niedriger Dosis kombiniert (letzteres v. a. bei starker operativer Manipulation und/oder langer Operationsdauer).

Totale intravenöse Anästhesie (TIVA)

DEFINITION Narkose unter Verzicht auf volatile Narkotika.

Nach initialen Boli werden die Narkosesubstanzen über **Perfusoren** verabreicht, was den **Plasmaspiegel konstant** halten soll. Verwendet werden **Wirkstoffe mit kurzer Halbwertszeit** (Hypnotikum: **Propofol**, Opioid: **Remifentanil**, Muskelrelaxans: **Mivacurium**), wodurch die Narkosetiefe zügig an die Operationsbedingungen angepasst werden kann und die Patienten postoperativ zügig erwachen (**gute Steuerbarkeit!**). Die TIVA ist vorteilhaft v. a. **bei langer OP-Dauer** und wenn der Patient postoperativ schnell erwachen soll.

1.3.3 Maskennarkose

Konventionelle Maskennarkose mit Gesichtsmaske

Die größte Gefahr ist die **tracheobronchiale Aspiration**: Das Verfahren ist daher nur bei **nüchternen Patienten**, einer **Operationsdauer < 5 min** und bei Operationen **in Rückenlage** (z. B. Abszessspaltung, schmerzhafte Verbandswechsel) geeignet. Um ein Zurücksinken der Zunge zu verhindern, wird ein Guedel-Tubus eingelegt. Die Narkose wird meist mit einem **i. v.-Hypnotikum** (meist Propofol; seltener Inhalationsanästhetika) sowie evtl. einem kurzwirksamen **Opioid** (Alfentanil) eingeleitet und mit **Inhalationsanästhetika** (s. o.) weitergeführt. Wird kein Opioid verwendet, muss eine höhere Konzentration des Inhalationsanästhetikums gegeben werden. Zum Erhalt der Eigenatmung wird **kein Muskelrelaxans appliziert.** Eine **rein maschinelle Atmung** ist **nicht möglich**, eine assistierte



Abb. 1.7 Konventionelle Larynxmaske . [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009.]

oder kontrolliert manuelle Unterstützung jedoch schon (vgl. S. 67).

Maskennarkose mit Larynxmaske

Die Kehlkopfmaske ist ein oropharyngealer Kunststofftubus mit einem Cuff am distalen Ende. Sie wird bei überstrecktem Kopf blind eingeführt. Der Zeigefinger der Führungshand ruht dabei auf dem Maskenansatz und schiebt den Tubus unter konstantem Druck vom Rachen bis in den tiefen Hypopharnyx. Der Cuff wird nun aufgeblasen, umschließt den Larynxeingang und bietet so einen relativ guten **Aspirationsschutz** (aber nicht so sicher wie bei endotrachealer Intubation!). Eine großlumige, der Trachea zugewandte Öffnung ermöglicht die Beatmung. **Pro-Seal-Masken** besitzen ein zusätzliches Lumen, durch das eine Magensonde vorgeschoben werden kann. Das Verfahren kann **nur bei nüchternen Patienten** eingesetzt werden. Im Unterschied zur konventionellen Maskennarkose sind auch Eingriffe mit bis zu 3 h Dauer, Eingriffe in Seit- und evtl. auch in Bauchlage sowie eine maschinelle Beatmung möglich. Ein maximaler Beatmungsdruck von 20 cmH_2O (**Cave:** Gasinsufflation des Magens) und ein positiver endexspiratorischer Druck (PEEP) bis zu 5 cmH_2O sind möglich. Larynxmasken sind eine **Alternative bei schwieriger endotrachealer Intubation** (evtl. auch als Schiene für eine endotracheale Intubation) und verursachen keine Kehlkopf- und Stimmbandirritationen. Das Vorgehen bei der Narkoseeinleitung entspricht dem bei konventioneller Maskennarkose.

1.3.4 Narkoseverlauf

Standardeinleitung

MERKE Alle **Gerätschaften** und **Medikamente** zur Narkose und auch für Notfälle müssen **vor Beginn der Einleitung bereitstehen.**

Intravenöse Einleitung: Im Einleitungsraum wird die Patientenakte auf Vollständigkeit gesichtet, der **Patient** und ggf. die Operationsseite **identifiziert** sowie **Nüchternheit**, **Zahnstatus** und **Mundöffnung überprüft**. Das **Monitoring** wird begonnen und die notwendigen Zugänge (z. B. Venenverweilkatheter) werden gelegt. Die eigentliche Narkoseeinleitung beginnt (bei Risikopatienten) mit der **Präoxygenierung:** Um die Sauerstoffsättigung zu optimieren, wird dem Patienten für mehrere Minuten eine Atemmaske mit reinem Sauerstoff locker über Mund und Nase gehalten. Meist wird als erstes ein **Opioid** i. v. appliziert, anschließend ein **Muskelrelaxans** in subrelaxierender Dosis, um die Wirklatenz bei der Gabe des zweiten Bolus zu verkürzen. Zuletzt wird das **Hypnotikum** gespritzt. Bei Fehlen der Ansprechbarkeit und des Lidreflexes wird zur Beatmungshilfe ein **Guedel-Tubus** in den Mundraum eingeführt, die **Beatmungsmaske** dicht auf Nase und Mund (C-Griff!) aufgesetzt und eine regelmäßige manuelle Beutelbeatmung begonnen. Sobald anhand von Beatmungskurve, Pulsoxymetrie und Thoraxbewegungen eine gute Maskenbeatmung verifiziert ist, wird die **restliche Dosis Muskelrelaxans** zum Erreichen der vollen Wirkung appliziert. Anschließend wird **intubiert** (S. 52) und mit der **maschinellen Beatmung** begonnen. Bei einer Maskenbeatmung wird meist auf das Muskelrelaxans verzichtet. Die **Augen** werden mit einer Panthenol-Augensalbe oder Augenpflastern vor dem Austrocknen **geschützt**.

Inhalative Einleitung: Eine Narkoseeinleitung mit **Sevofluran** über die Beatmungsmaske ist v. a. bei Kindern üblich, wenn am wachen Kind keine Venenverweilkanüle gelegt werden kann. Sobald das Kind tief schläft (fehlender Lidreflex), wird eine Venenverweilkanüle gelegt. Weitere Medikamente werden i. v. appliziert.

Weitere Verfahren: Möglich, aber selten durchgeführt sind eine **rektale Einleitung** mit Methohexital oder Ketamin und eine **intramuskuläre Einleitung** mit Ketamin. In der Notfall- und Katastrophenmedizin kann auch eine Einleitung über einen **intraossären Zugang** überlegt werden.

Ileuseinleitung

Synonyme: Rapid Sequence Induction, Crash-, Blitz- oder Nichtnüchtern-Einleitung

DEFINITION Narkoseeinleitung bei aspirationsgefährdeten Patienten (Patienten, die innerhalb der letzten 6 h Nahrung zu sich genommen haben, Schwangere ab der 12. Schwangerschaftswoche, Patienten mit Aszites, Ileus, ösophagealen Erkrankungen, gastroösophagealem Reflux, Adipositas [BMI > 35 kg/m²], Intoxikationen, pathologischem Reflexstatus, erhöhtem Hirndruck, gastrointestinalen Blutungen oder abdominellen Raumforderungen).

MERKE Der **Zeitraum zwischen Muskelrelaxation und Intubation** sollte **möglichst kurz** sein, um eine Regurgitation und Aspiration zu vermeiden.

Am wachen oder mild sedierten Patienten in 40-50° **Oberkörperhochlagerung** (Anti-Trendelenburg-Lagerung) wird eine nasale **Magensonde** gelegt und der Mageninhalt abgepumpt. Nach Entfernen der Magensonde wird für 3-5 min mit 100 % Sauerstoff präoxygeniert. Zur Einleitung werden ein Hypnotikum und das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin (raschester Wirkeintritt!) gegeben. Anschließend wird rasch intubiert **ohne zwischengeschaltete manuelle Beatmung**, da diese eine

Gasinsufflation des Magens mit Regurgitation auslösen kann. Nach Blockung des Tubus wird erneut eine Magensonde gelegt und Mageninhalt abgepumpt. **Auf ein Opioid** sollte hier bei der Einleitung **verzichtet** werden, da es Übelkeit und Erbrechen mit weiter erhöhtem Aspirationsrisiko auslösen kann.

Narkoseausleitung

MERKE Gegen **Ende einer Operation** keine langwirksamen Substanzen und ab 30 min vor Ende des Eingriffs keine Opioide oder Relaxanzien mehr applizieren!

Zur Narkoseausleitung sollen **Hypnose** und **Relaxierung beendet**, die **Analgesie** jedoch **beibehalten** werden. Mit Beginn des Wundverschlusses wird die Hypnotikagabe reduziert und mit 100 % Sauerstoff beatmet. Die **Extubation** ist möglich, sobald eine suffiziente Spontanatmung besteht, die Schutzreflexe zurückgekehrt sind und der Patient wieder kontaktfähig ist. Zunächst wird oropharyngeal abgesaugt, dann wird der Tubus nach Entblocken des Cuffs zügig entfernt. Die Eigenatmung wird mithilfe einer Atemmaske mit Sauerstofffluss unterstützt.

Narkoseüberhang

PHARMA

Opioidüberhang: Das **Atemzugvolumen** ist **normal** oder gesteigert, die **Atemfrequenz** ist **niedrig**. Zur **Antagonisierung** wird der kompetitive Opioidantagonist **Naloxon** gegeben.

MERKE
- **Naloxon antagonisiert** auch die **analgetische Wirkung** der Opioide.
- Naloxon wirkt nur ca. 30-45 min, **anschließend** ist eine **erneute Atemdepression** möglich (weitere Überwachung des Patienten!).

Überhang der Muskelrelaxanzien: Typisch sind eine **flache, schnelle Atmung** (Schaukelatmung) oder frustrane Atembewegungen, extreme **Unruhe** des Patienten (Erstickungsgefühl bei vollem Bewusstsein!) und eine **reduzierte Muskelfunktion** (z. B. kein [vollständiges] Öffnen der Augen). Zur **Antagonisierung** von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien werden die **Cholinesterasehemmer** Neostigmin bzw. Pyridostigmin (um Nebenwirkungen zu vermeiden, immer in Kombination mit Atropin) gegeben. Die Wirkung tritt nach 2-5 bzw. 5-10 min ein. Zur Antagonisierung von Rocuronium und Vecuronium steht der spezifische Antagonist **Sugammadex** zur Verfügung (volle Wirkung nach 1-3 min).

MERKE Das depolarisierende Muskelrelaxans **Succinylcholin** (Suxamethonium) ist **nicht antagonisierbar**. Bei genetischem **Pseudocholinesterasemangel** kann die Wirkdauer auf mehrere Stunden verlängert sein.

Überhang durch inhalative Hypnotika: Die **Atemzugvolumina** sind **klein**, die **Atemfrequenz** ist **normal oder erhöht.** Der Patient wird beatmet, bis die Wirkung des Hypnotikums abklingt.

1.3.5 Narkosekomplikationen

DEFINITION
- **kritisches Narkoseereignis:** Komplikation, die den postoperativen Verlauf negativ beeinflusst (z. B. Verlängerung der Intensivüberwachung)
- **Narkosezwischenfall:** schwere Narkosekomplikation (z. B. Kreislaufstillstand, Reanimationsbedürftigkeit, Multiorganversagen).

Zu den Nebenwirkungen der eingesetzten Pharmaka s. Pharmakologie (Injektionsanästhetika: S. C 381, Inhalationsanästhetika: S. C 380, Muskelrelaxanzien: S. C 342, Opioide: S. C 401).

Respiratorische und kardiale Ereignisse

Die wichtigste Ursache für anästhesiebedingte Mortalität ist **Hypoxämie**, gefolgt von **kardiovaskulären Ereignissen.** Häufige **respiratorische Komplikationen** sind Laryngospasmus, Larynxödem, Pneumothorax (v. a. bei ZVK-Anlage!), Atelektasen, akute bronchiale Obstruktion (Anstieg des notwendigen Beatmungsdrucks, verlängertes Exspirium), Pleuraergüsse, Lungenödem und Pneumomediastinum. **Bei akuter bronchialer Obstruktion** wird die F_iO_2 erhöht und inhalative β_2-Sympathomimetika, ein bronchodilatatorisch wirksames Inhalationsnarkotikum (z. B. Isofluran) und bei Progredienz Adrenalin i. v. gegeben. Im **kardiovaskulären Bereich** sind Myokardischämien, Lungenembolien (Anstieg der Herzfrequenz, Abfall von Blutdruck und exspiratorischem CO_2; typische Risikokonstellation: z. B. Einsetzen von Prothesen), Linksherzdekompensation, Herzrhythmusstörungen, Perikardtamponade und kardiogener/hypovolämischer Schock zu bedenken. Zur **Prophylaxe** kardiovaskulärer Ereignisse können perioperativ **β-Blocker** gegeben werden (S. 50).

Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen

Die meisten dieser Reaktionen sind **pseudoallergische**, d. h. nicht-immunologisch vermittelte **Reaktionen** als Folge einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung aus Mastzellen. Eine vorherige Sensibilisierung ist bei diesen Reaktionen nicht notwendig. Als **Triggersubstanzen** sowohl für anaphylaktoide als auch für anaphylaktische Reaktionen in der Anästhesie gelten v. a. Muskelrelaxanzien, Latex, Antibiotika, Protamin und Knochenzement. Klinisch fallen ein **Anstieg der Herzfrequenz** bei **Blutdruckabfall**, eine **Hautrötung** und ein **Bronchospasmus** (erhöhter Beatmungsdruck) auf. Therapeutisch muss die **Zufuhr der vermutlich auslösenden Substanz sofort unterbrochen** sowie **Volumen und** - wenn die anderen Maßnahmen erfolglos bleiben - **Adrenalin appliziert** werden. Weitere therapeutisch eingesetzte Substanzen sind Bronchodila-

tatoren, Antihistaminika und Glukokortikoide. Präventiv können als **Prämedikation** (z. B. bei positiver Anamnese, Verwendung von Knochenzement oder großen Gefäßoperationen) H_1-/H_2-Blocker gegeben werden (S. 50). Siehe auch Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 427.

Lagerungsschäden

Die häufigste Folge einer fehlerhaften Lagerung sind **Nervenläsionen:** Während der Narkose werden schmerzhafte Lagerungen nicht wahrgenommen und daher toleriert, Kompression (harte Lagerung von Nervenauflagepunkten) oder Dehnung des Nervs (z. B. bei Herunterfallen einer Extremität) kann eine **Ischämie der Vasa nervorum**, im schlimmsten Fall mit Nerven- oder Gewebsnekrosen auslösen. Gefährdet sind am Arm v. a. der **Plexus brachialis** und der **N. ulnaris** bzw. am Bein der **N. fibularis communis**. Nervenauflagepunkte sollten daher weich gepolstert, unphysiologische Lagerungen vermieden und die Extremitäten fixiert werden. Präoperativ ist auf anatomische Anomalien (z. B. Halsrippe) zu achten. Weitere prädisponierende Faktoren sind Störungen der Mikrozirkulation (z. B. Diabetes mellitus), Hypotension und Gerinnungsstörungen.

MERKE Bereits nach 30-40 min in falscher Lagerung können Nerven geschädigt sein!

Aspiration bei vollem Magen

Das **Aspirationsrisiko** ist bei den auf S. 57 erwähnten Konstellationen und **bei laparoskopischen Operationen** (erhöhter intraabdomineller Druck durch das Pneumoperitoneum!) **erhöht**. Bei flacher Narkose kann die Aspiration von saurem Mageninhalt einen **Laryngo- oder Bronchospasmus** auslösen, unter Maskenbeatmung besteht die Gefahr einer **Hypoxie**. Bei niedrigem pH-Wert (< 2,5) kann sich zudem eine **hämorrhagische Tracheobronchitis** entwickeln. In tiefer Narkose führt die Aspiration zu Bronchospasmen mit Beeinträchtigung des Gasaustausches. Über eine inflammatorische Reaktion nach Zerstörung von Epithelzellen und Freisetzung von TNF und IL-8 durch Alveolarmakrophagen kann sich innerhalb von Stunden ein toxisches Lungenödem entwickeln (**chemische Pneumonitis**, **Mendelson-Syndrom**). Je höher der pH-Wert ist, desto stärker ist das Aspirat bakteriell kontaminiert: Die Patienten sind zunächst klinisch unauffällig, können aber eine **Aspirationspneumonie** entwickeln.

Maligne Hyperthermie

DEFINITION Genetisch bedingte, meist mit Narkosen assoziierte und pharmakologisch getriggerte Störung der myoplasmatischen Kalziumhomöostase mit hyperkataboler Stoffwechselentgleisung und hoher Letalität (unbehandelt 70-80 %).

Pathogenese: Gesicherte Triggersubstanzen sind das depolarisierende Muskelrelaxans **Succinylcholin** (Suxamethonium) und **volatile Anästhetika** (außer Lachgas), mögliche Auslöser sind Phenothiazine und trizyklische Antidepressiva. Die Ursache ist wahrscheinlich eine **autosomal dominant vererbte Störung der Kalziumströme**: Die Triggersubstanz löst Membrandysfunktionen von Sarkolemm, Mitochondrien und sarkoplasmatischem Retikulum mit kontinuierlichem Anstieg der myoplasmatischen Ca^{2+}-Konzentration aus. Dies steigert den Stoffwechsel des kontraktilen Apparats und den O_2-Verbrauch, eine **hyperkatabole Stoffwechselsituation** entsteht: CO_2 und Laktat werden vermehrt gebildet, die Folgen sind eine metabolische (Laktat-) und eine respiratorische **Azidose** sowie eine **Hyperthermie**. Die unzureichende Energiebereitstellung in den Muskeln führt schließlich zur **Rhabdomyolyse** mit Hyperkaliämie und der Gefahr eines **akuten Nierenversagens** durch die Myoglobinurie.

Klinik: Das erste (unspezifische) Symptom ist eine **Tachykardie** (evtl. supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien). Der erhöhte CO_2-Anfall lässt die **endexspiratorische CO_2-Konzentration** ($petCO_2$) **ansteigen** (spezifisches Frühzeichen in der Kapnometrie!), der CO_2-Adsorber erwärmt sich. Bei spontan atmenden Patienten steigen **Atemfrequenz und -volumen** an. Ein Warnzeichen sind **Masseterspasmen** nach der Applikation von Succinylcholin. Im weiteren Verlauf entwickeln sich ein (generalisierter) **Rigor**, eine **Verbrauchskoagulopathie**, ein **Lungenödem**, eine kombinierte **Azidose**, eine **Hyperkaliämie** sowie eine **Hyperthermie** (Temperaturanstieg bis zu 1 °C/5 min). Der p_aO_2 fällt ab, die CK steigt an. Todesursachen sind v. a. Herzrhythmusstörungen sowie Kreislaufversagen und Eiweißdenaturierung (ab 41,5 °C Körpertemperatur).

Therapie: Alle **Triggersubstanzen** müssen sofort **abgesetzt** und ggf. auf „ungefährliche" Substanzen umgestellt werden. Die **Operation** muss schnellstmöglich **beendet** werden. Das **Atemminutenvolumen** wird auf das 3- bis 4-Fache **erhöht** und es wird mit **100 % O_2** beatmet. Entscheidend ist die schnellstmögliche i. v.-Applikation von **Dantrolen**, das die sarkoplasmatische Ca^{2+}-Freisetzung blockiert. Die Azidose wird mit **Natriumbikarbonat** ausgeglichen (**Cave:** keine Blindpufferung!), gegen kardiale Arrhythmien werden **β-Blocker** injiziert (nicht bei Sinustachykardie!). Der Patient muss **gekühlt** und **intensivmedizinisch überwacht** werden, Elektrolytstörungen werden ausgeglichen. Eine **Low-Dose-Heparinisierung** dient zur Prophylaxe einer Verbrauchskoagulopathie.

Prophylaxe: Die Identifizierung von Risikopatienten ist schwierig, bekannte **Risikofaktoren** sind (Eigenanamnese und Blutsverwandte!) u. a. maligne Hyperthermie oder ungeklärte Todesfälle bzw. Komplikationen im Rahmen einer Narkose, plötzlicher Kindstod, malignes neuroleptisches Syndrom, Diabetes mellitus, Synkopen, rezidivierende unklare Fieberschübe, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe oder -schwäche, Herzerkrankungen, Strabismus, Myopathien, Bindegewebsschwäche, Ptosis, Osteogenesis imperfecta, Kryptorchismus und Fußdeformitäten. Zur Identifizierung von Anlageträgern dient der **Halothan-Koffein-Kontraktionstest**. Bei hohem Risiko sollten Trigger-

substanzen gemieden werden, **„sichere" Narkosesubstanzen** sind **Lachgas**, alle **Injektionsanästhetika** und alle **nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien.** Eine präoperative Prophylaxe mit Dantrolen wird kontrovers beurteilt.

1.3.6 Postoperative Versorgung im Aufwachraum

Grundlagen

Organisation: Der Aufwachraum ist das **Bindeglied** zwischen Operationsbereich und Pflegestationen: Der Patient wird **postoperativ überwacht**, die räumliche Nähe zum Operationsbereich ermöglicht ggf. eine zügige operative Revision. Hier wird darüber entschieden, ob der Patient auf eine Normal-, eine Intermediate Care- oder eine Intensivstation verlegt wird bzw. ob er nach einer ambulanten Operation entlassen werden kann.

Monitoring: Klinisch werden Bewusstsein, Muskeltonus, Atemarbeit, Hautkolorit (Zyanose?), Temperatur und Puls überprüft: Der Patient hat sich ausreichend von der Muskelrelaxation erholt, wenn er kräftig durchatmet, die Augen offen hält, den Kopf anheben, die Zunge herausstrecken und die Hand des Anästhesisten kräftig drücken kann. Jeder Patient erhält ein **Basismonitoring** mit EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie. Weitere Parameter werden je nach Indikation überwacht. **Laborchemisch** wird häufig eine Blutgasanalyse gemacht sowie Hämoglobin, Hämatokrit, Blutzucker und Elektrolyte bestimmt.

Indikationen zur Intensivtherapie: Eine Intensivtherapie ist angezeigt bei instabiler Herz-Kreislauf-Situation mit Katecholaminpflichtigkeit, instabiler Atmung, Koma, aufgehobenen Schutzreflexen, Hypothermie und maligner Hyperthermie. Nach intrakraniellen, ausgedehnten und/oder sehr langen Eingriffen, Polytrauma, Massentransfusion sowie bei komplikationsträchtigen Begleiterkrankungen (z. B. KHK, COPD, Peritonitis) werden die Patienten postoperativ zunächst auf der Intensivstation überwacht.

Postoperative Schmerztherapie: Die Schmerztherapie soll die **Entstehung eines Schmerzgedächtnisses** und eines **Postaggressionsstoffwechsels** verhindern (s. Chirurgie S. 86). Sie ist daher ein essenzieller Bestandteil des **Fast-Track-Konzepts** (s. Chirurgie S. 88). Eingesetzt werden Nichtopioide (v. a. Metamizol und Paracetamol), Opioide (v. a. Piritramid) und Lokalanästhetika, zur Koanalgesie zusätzlich z. B. Clonidin oder Antiemetika (vgl. S. 73).

Komplikationen

Zerebrale Komplikationen: Ursachen eines verzögerten Erwachens sind neben einem **Narkoseüberhang** (s. S. 58) eine **intraoperative Hyperventilation** (→ Hypokapnie mit vermindertem Atemantrieb) und eine **Hypoglykämie**. Die Patienten können auch **agitiert** sein, Ursachen sind u. a. Schmerzen, ein postoperatives Delir, eine Hypoxämie oder ein Harnverhalt. Das **zentrale anticholinerge Syndrom** (ZAS) ist die Folge eines zentralen Acetylcholinmangels bzw. einer Blockade cholinerger Rezeptoren durch Opioide, Parasympatholytika oder Hypnotika. Unterschieden werden eine zentral-exzitatorische (Agitation, Halluzinationen, Bewegungsstörungen, Krampfanfälle) und eine zentral-depressorische Form (verzögertes Erwachen, Somnolenz). Begleitend sind auch **periphere anticholinerge Symptome** (z. B. Hyperthermie, Mydriasis, Glaukomanfall, Herzrhythmusstörungen, Harnverhalt) möglich. Therapeutisch wird der zentral gängige Cholinesterasehemmer **Physostigmin** gegeben.

Postoperatives Muskelzittern: Es tritt v. a. nach der Anwendung von **Inhalationsanästhetika** auf (unbekannter Mechanismus). Die Gabe des α_2-Agonisten **Clonidin** kann überlegt werden.

PONV: Das „postoperative Nausea and Vomiting" wird bei 20-30 % der Patienten beobachtet. Das Risiko ist erhöht bei **Frauen, Nichtrauchern**, einer **Narkosedauer** > 2 h, postoperativer Gabe von **Opioiden**, Verwendung von **Inhalationsanästhetika** (v. a. Lachgas), bekannter **Kinetose**, **Z. n. PONV** sowie bei **abdominellen-** und **HNO-Eingriffen.** Bei hohem PONV-Risiko (ab 2 Risikofaktoren, Abschätzung z. B. mit Score nach Apfel) sollten Inhalationsanästhetika vermieden (TIVA, Regionalanästhesie) und/oder eine medikamentöse **Prophylaxe** gegeben werden. Folgende Wirkstoffe, bei ≥ 3 Risikofaktoren auch in Kombination, kommen in Frage:

- $5\text{-}HT_3$-Antagonisten (z. B. Ondansetron)
- Dexamethason (Glukokortikoid)
- Dimenhydrinat (Histamin H_1-Antagonist)
- Droperidol (Neuroleptikum).

Zur **Therapie des PONV** werden - mit Ausnahme von Dexamethason (verzögerter Wirkeintritt) - dieselben Substanzen (ggf. auch in Kombination) eingesetzt, die benötigte Dosis ist niedriger.

MERKE Das (sehr häufig verwendete) **Metoclopramid** wird wegen unzureichender Wirkung zur Prophylaxe und Therapie von PONV **nicht empfohlen**!

PHARMA

Temperaturregulationsstörungen: Eine **Hypothermie** durch intraoperative Wärmeverluste und Temperaturregulationsstörungen (z. B. bei Spinalanästhesie durch das Ausschalten der peripheren Wärmeregulation) kann das postoperative Outcome verschlechtern: Massives Kältezittern erhöht den Grundumsatz und den Sauerstoffverbrauch erheblich. Die Patienten werden gewärmt, das Kältezittern kann medikamentös mit Pethidin oder Clonidin gehemmt werden. Eine **Hyperthermie** ist meist die Folge einer intraoperativen Sollwertverstellung, ist aber auch immer verdächtig auf ein zentrales anticholinerges Syndrom, eine beginnende Septikämie oder (selten) eine maligne Hyperthermie.

Nachblutungen: Je nach Lokalisation können schon relativ geringe Nachblutungen schwere Folgen haben (z. B nach Strumaresektion) oder auch größere Nachblutungen

leicht übersehen werden (v.a. intraabdominell). Bei Verdacht auf eine Nachblutung muss der Operateur informiert werden (s.a. Chirurgie S. 86).

1.4 Substitutionsbehandlung

Flüssigkeitsersatz und Transfusionsbedarf: Zum allgemeinen Vorgehen bei Volumenverlusten s. Pharmakologie (S. C364), für Informationen zu Bluttransfusionen s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen (S. A437). Bei jeder Operation ist ein intraoperativer **Flüssigkeitsersatz mit isotoner Vollelektrolytlösung** indiziert, da durch die präoperative Flüssigkeitskarenz, den Verlust von Flüssigkeit durch Verdunstung über dem OP-Situs, die Beatmung mit trockenen Gasen und die Abgabe von Flüssigkeit ins Wundgebiet meist ein Flüssigkeitsdefizit besteht. Der **Basisbedarf** eines Gesunden liegt bei 20-30 ml/kg KG/d, intensivpflichtige Patienten benötigen bis zu 40 ml/kg KG/d. Der **Flüssigkeitsbedarf hängt ab vom Ausmaß des Eingriffs und dem Operationsgebiet** (z.B. Oberbaucheingriffe: 10 ml/kg KG/h, „mittlere" Eingriffe wie Appendektomie: 4 ml/kg KG/h, kleine Eingriffe wie Adenotomie: 2 ml/kg KG/h).

Anhaltspunkte für einen hohen Blutverlust sind ein Abfall des Blutdrucks, ein Anstieg der Herzfrequenz sowie ein Abfall der O_2-Transportkapazität ($DO_2 = HZV \times CaO_2$, normal: 1000 ml/min, kritisch: < 400 ml/min) und/oder der O_2-Sättigung auf < 70 % (**Cave:** Der Hämoglobinwert verändert sich bei akutem Blutverlust erst verzögert!). Plasma- oder Blutverluste bis zu ca. 30 % können durch kristalloide und kolloidale **Volumenersatzprodukte** aufgefangen werden. Die Transfusion von **Erythrozytenkonzentraten** ist **ab einem Volumenverlust von 30-40 % indiziert** (Richtwert: 3 ml EK/kg KG erhöhen den Hb-Wert um 1 g/dl). Ab Verlusten > 40-60 % des Volumens sollte zusätzlich **Frischplasma** (FFP) gegeben werden: Pro 2 EKs erhält der Patient 1 Einheit FFP, die benötigte Menge orientiert sich an den Gerinnungsparametern (Quick, aPTT, Antithrombin III). Sinkt die Thrombozytenzahl bei intraoperativer Blutungsneigung unter 50/nl, sollten **Thrombozytenkonzentrate** infundiert werden. Bei elektiven Eingriffen mit erwartet hohem Blutverlust oder hohem Risiko für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen sind **präoperative Eigenblutspenden** möglich. Eine weitere Option ist die **intraoperative Autotransfusion**: Verloren gegangenes Blut kann intraoperativ aufgefangen, aufbereitet und rücktransfundiert werden (500-800 ml Blut ergeben ca. 200-300 ml transfundierbares Blutvolumen).

Korrektur des Säure-Basen-Haushalts: Zu Ursachen und Therapie von Azidosen und Alkalosen s. Niere S. A410. Lösungen zur Säure-Basen-Korrektur sollten, da sie hyperosmolar sind, über einen **ZVK** appliziert werden. Die Therapie orientiert sich an der arteriellen **Blutgasanalyse** (pH-Wert, pCO_2, Standardbikarbonat, Pufferbasen, Basenüberschuss). Die errechnete Menge wird zunächst nur zur Hälfte substituiert, um Überkorrekturen vorzubeugen. Engmaschige Blutgasanalysen sind erforderlich!

Therapie von Gerinnungsstörungen: Wichtige Ursachen von Gerinnungsstörungen im Rahmen der Anästhesie sind **Blutverluste** (Zusammenwirken von Thrombozytopenie durch Blutverlust, Verdünnungskoagulopathie durch Volumensubstitution mit Hämodilution und Verbrauchskoagulopathie durch überschießende Aktivierung des Gerinnungssystems), die **disseminierte intravasale Gerinnung** (DIC, s. Blut und Blutbildung S. A145), **Thrombozytopenien** durch erhöhten Plättchenumsatz (s. Blut und Blutbildung S. A140), **Thrombozytopathien** (s. Blut und Blutbildung S. A141) und zunehmend auch der Einsatz **niedermolekularer Heparine**. Zu gerinnungshemmenden bzw. -fördernden Substanzen s. Pharmakologie (S. C367).

1.5 Regionalanästhesie

1.5.1 Grundlagen

DEFINITION Sensible sowie evtl. auch motorische Lähmung bestimmter Körperregionen durch die Anwendung von Lokalanästhetika.

PHARMA

Lokalanästhetika (Wirkstoffe, Nebenwirkungen, Intoxikation s. Pharmakologie S. C344) blockieren die nervale Erregungsleitung durch eine reversible Blockade der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle. Dies bedingt dosisabhängig zunächst eine **Sympathikusblockade** (→ Vasodilatation mit Wärmegefühl), einen **Verlust des Temperatur- und Schmerzempfindens**, einen **Verlust des Druck- und Berührungsempfindens** und schließlich eine **motorische Lähmung**.

Um eine Vasodilatation zu vermeiden (→ längere Wirkdauer, geringere systemische Nebenwirkungen) werden bei der Infiltrationsanästhesie und bei peripheren Nervenblockaden vielfach **Vasokonstriktoren** (Adrenalin, Noradrenalin, Felypressin) zugesetzt. Zu bedenken sind hier allerdings die **Nebenwirkungen** (ischämische Nervenläsionen, systemische Wirkungen wie Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, kardiale Arrhythmien) und **Kontraindikationen** (wegen Gangrängefahr keine Anwendung an den Akren; KHK, arterielle Hypertonie, kardiale Arrhythmien, Mitralstenose, Hyperthyreose, Phäochromozytom). Die Anwendung ist - auch wegen fehlender Notwendigkeit - umstritten!

Auch vor einer Regionalanästhesie ist eine **Prämedikationsvisite** (S. 48) mit Aufklärungsgespräch notwendig. Der Schwerpunkt der körperlichen Untersuchung richtet sich auf das betroffene Gebiet (z.B. Ausschluss einer Pyodermie). Das **postoperative Vorgehen** entspricht - insbesondere bei den rückenmarksnahen Verfahren - dem Vorgehen in der Allgemeinanästhesie. Die wichtigsten **Kontraindikationen** sind Gerinnungsstörungen, Infektionen im Punktionsbereich, Ablehnung durch den Patienten und Allergien gegen die verwendeten Pharmaka. Allgemeine **Komplikationen** der Regionalanästhesie sind Blutungen, Nervenverletzungen, intraneurale (häufig irreversible Schädigungen!) oder intravasale Injektionen, Infektionen und allergische Reaktionen. **Warnhinweise auf eine intravasale Injek-**

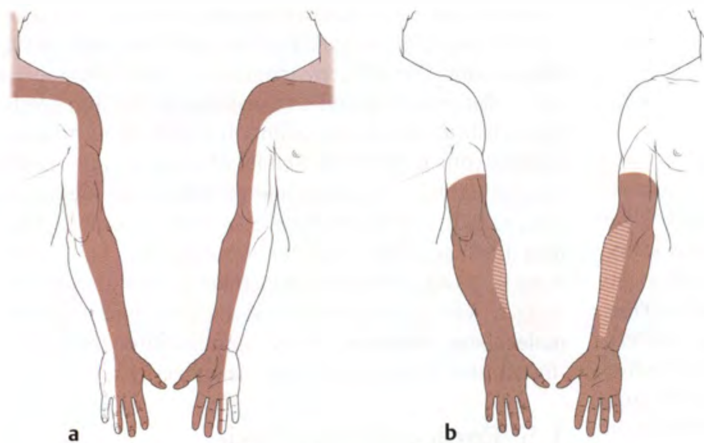


Abb. 1.8 Analgesiebereiche bei Blockade des Plexus brachialis. a Interskalenärer Zugang. **b** Vertikal-infraklavikulärer und -axillärer Zugang (dunkel = sichere Analgesie, hell = unsichere Analgesie). [aus: Schulte am Esch et al., Duale Reihe Anästhesie, Thieme, 2011]

tion sind zerebrale Symptome (z. B. periorales Kribbeln, verwaschene Sprache, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Schwindel) und EKG-Veränderungen (v. a. ventrikuläre Extrasystolen).

1.5.2 Oberflächenanästhesie

Das Lokalanästhetikum wird auf die **Schleimhaut** des HNO- oder Genitalbereichs oder am Auge als **Spray, Tropfen oder Salbe** aufgebracht und diffundiert zu den sensiblen Nervenendigungen. Verwendet werden Lidocain und Tetracain. Das Verfahren kann zu diagnostischen (z. B. Laryngoskopie) oder therapeutischen Zwecken (u. a. Augenoperationen, z. B. Kataraktextraktion) eingesetzt werden.

1.5.3 Infiltrationsanästhesie

Das Lokalanästhetikum wird - meist unter Zusatz eines Vasokonstriktors - **s. c., intradermal oder i. m.** appliziert. Das zu anästhesierende Gebiet wird unter ständiger Aspirationskontrolle ring- oder **fächerförmig umspritzt**. Nach Blockade der sensiblen Nervenendigungen sind Eingriffe der „kleinen" Chirurgie (z. B. Wundversorgung, Exzisionen, Abszess- oder Pleuradrainagen) möglich. Verwendet werden Lidocain, Procain, Etidocain, Mepivacain, Bupivacain, Ropivacain und Prilocain.

MERKE Bei Infiltration in **entzündete Stellen** ist die **Wirkung** des Lokalanästhetikums **abgeschwächt**!

1.5.4 Periphere Leitungsanästhesie

DEFINITION Ein Lokalanästhetikum wird in die Nähe eines Nerven(plexus) eingebracht und unterbricht die Weiterleitung von Aktionspotenzialen distal der Punktionsstelle. Die Folge ist ein sensibler, bei hohem Injektionsvolumen auch ein motorischer Block.

Durchführung: Punktiert wird mit einer **Stimulationskanüle**, die an einen Nervenstimulator angeschlossen ist. Das Stimulationsgerät gibt rhythmische Impulse (1-2 Hz) in variabler Stromstärke ab (0,15 mA). Vorsichtiges Vorschieben der Kanüle löst im Innervationsgebiet des gesuchten Nervs rhythmische Muskelkontraktionen und Parästhesien aus. Sind auch mit geringer Stromstärke (0,4 mA) Kontraktionen auslösbar, befindet man sich in unmittelbarer Nähe des Nervs. Nun werden 1-2 ml Anästhetikum gegeben, wodurch die Kontraktionen sofort aufhören sollten. Klingen die Kontraktionen nur verzögert ab, kann noch eine Faszie zwischen Kanüle und Nerv liegen. Anschließend wird die volle Dosis des Anästhetikums gegeben. Die Punktionsstelle kann auch mittels **hochauflösender Sonografie** ermittelt werden. Möglich ist eine auf die Operation beschränkte Anästhesie (**Single-Shot-Verfahren**) und die Anlage eines **Katheters** zur postinterventionellen oder auch chronischen Schmerztherapie.

Blockade einzelner Nerven: Durch Injektion geringer Mengen eines Lokalanästhetikums in unmittelbarer Nähe des Nervs können z. B. Äste des N. trigeminus, Interkostalnerven oder wichtige Arm- und Beinnerven (N. medianus, N. ulnaris, N. radialis, N. musculocutaneus bzw. N. ischiadicus, N. femoralis, N. obturatorius, N. pudendus) gezielt blockiert werden.

Blockade des Plexus brachialis: **Indikationen** sind Operationen im Schulter-Oberarm- und Schlüsselbeinbereich (interskalenärer Block) sowie Eingriffe am distalen Oberarm, am Unterarm und an der Hand (infraklavikulärer und axillärer Block). Wichtige zusätzliche **Kontraindikationen** sind Lungenfunktionsstörungen, Pneumothorax sowie kontralaterale Phrenikus- oder Rekurrensparese (Anästhesiegebiete s. **Abb. 1.8**).

- **interskalenärer Zugang nach Winnie oder Meier:** Punktion zwischen den Mm. scalenus medius und anterior; spezifische Komplikationen: versehentliche rückenmarksnahe Anästhesie, Pneumothorax, Blockaden von N. phrenicus, N. vagus, N. recurrens oder Ganglion stellatum
- **vertikal infraklavikulärer Zugang:** Blockade aller 3 Faszikel des Plexus brachialis; spezifische Komplikation: Pneumothorax

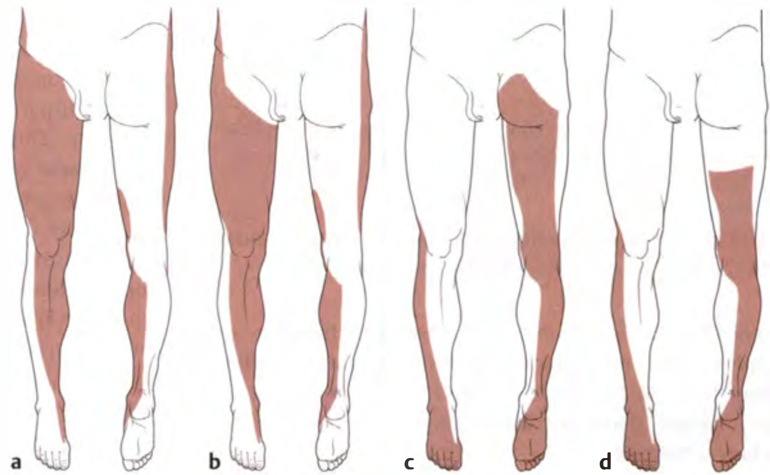


Abb. 1.9 Analgesiebereiche bei Blockade des Plexus lumbosacralis. a Psoas-Kompartment-Block. **b** „3-in-1"-Blockade. **c** Parasakrale Ischiadikusblockade. **d** Anteriore Ischiadikusblockade. [aus: Schulte am Esch et al., Duale Reihe Anästhesie, Thieme, 2011]

- **axillärer Zugang:** Blockade von N. ulnaris, N. medianus, N. radialis und N. musculocutaneus
- Als **Handblock** wird die Kombination aus Einzelblockaden von N. radialis, N. ulnaris und N. medianus in Höhe des Handgelenks bezeichnet.

Blockade des Plexus lumbosacralis: Indikationen sind Eingriffe am ventralen und lateralen Oberschenkel, bei Kombination von Lumbal- und Sakralblockade auch Hüftendoprothetik, ausgedehnte Operationen am gesamten Bein und Amputationen (Anästhesiegebiete s. **Abb. 1.9**).

- **Psoas-Kompartment-Blockade nach Chayen:** Punktion 3 cm unterhalb von L 4, 5 cm lateral der Mittellinie mit Blockade von N. femoralis, N. femoralis lateralis, N. obturatorius und N. genitofemoralis; spezifische Komplikationen: versehentliche rückenmarksnahe Anästhesie, Nierenpunktion
- **„3-in-1"-Blockade nach Winnie:** Punktion ca. 3 cm kaudal des Leistenbandes und 1-2 cm lateral der A. femoralis (Palpation!) mit Blockade von N. femoralis, N. cutaneus femoris lateralis und N. obturatorius
- **parasakrale (posteriore) Ischiadikusblockade nach Mansour:** Punktion ca. 6 cm kaudal der Spina iliaca posterior superior mit kompletter Blockade des Plexus sacralis; in Kombination mit der „3-in-1"- oder der Psoas-Kompartment-Blockade vollständige Anästhesie von Hüfte, Ober- und Unterschenkel
- **anteriore Ischiadikusblockade nach Beck:** Der Punktionsort liegt am Oberschenkel, einige cm distal des Übergangs vom medialen zum mittleren Drittel distal des Leistenbands; in Kombination mit „3-in-1"-Block gute Anästhesie von Ober- und Unterschenkel (**Cave:** keine ausreichende Anästhesie der Hüfte).

1.5.5 Rückenmarksnahe Verfahren

Grundlagen

Wichtige **Kontraindikationen** sind Blutgerinnungsstörungen (inkl. Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern), Hypovolämie, Sepsis, Pyodermie im Injektionsgebiet, Schädel-Hirn-Trauma, Hirndruckerhöhung, Allergie auf Lokalanästhetika, Ablehnung des Verfahrens durch den Patienten, unphysiologische intraoperative Lagerung und Rückenmarkserkrankungen. Bei der **Prämedikationsvisite** wird prinzipiell wie vor einer Allgemeinanästhesie vorgegangen. Präoperativ muss insbesondere auf die Hämodynamik geachtet und diese ggf. durch Volumengabe normalisiert werden.

MERKE **Laparoskopische Eingriffe** sind **nicht** in Regionalanästhesie **durchführbar**, weil für die Anlage des Pneumoperitoneums eine Muskelrelaxation erforderlich ist!

Komplikationen:

- Vasodilatation, Hypotonie und Bradykardie durch Sympathikolyse bei Analgesieniveau > Th 8
- Ateminsuffizienz bei Analgesieniveau > Th 4, Phrenikusparese erst ab Analgesieniveau > C 3-5
- postspinaler Kopfschmerz bei Spinalanästhesie bzw. bei PDA bei versehentlicher Verletzung der Dura
- Lokalanästhetikumintoxikation bei intravasaler Lage (s. Pharmakologie S. C 345)
- periduales Hämatom
- allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum
- Infektionen (selten: Meningitis)
- Rückenmarksverletzungen
- totale Spinalanästhesie bei PDA (versehentliche intrathekale Lage)
- zentraler Juckreiz bei periduraler Morphintherapie (Therapie mit Naloxon).

Tab. 1.3 zeigt die Unterschiede zwischen Spinal- und Periduralanästhesie.

Tab. 1.3 Spinal- vs. Periduralanästhesie (PDA)

	Spinalanästhesie	PDA
Lage der Nadel	intrathekal	epidural
Wirkeintritt	schnell	nach ca. 20-30 min
benötigte Dosis des Lokalanästhetikums	niedriger	höher
Punktionstechnik	einfacher	schwieriger
Einlage eines Katheters	schwieriger	einfacher

Spinalanästhesie

Synonym: Subarachnoidalblock

DEFINITION Einbringen von Lokalanästhetikum in den Subarachnoidalraum auf Höhe von L 2/3, L 3/4 oder L 4/5.

MERKE Das feste Rückenmark (**Conus medullaris**) endet beim Erwachsenen meist auf Höhe von **L 1/2**.

Indikationen: Operationen der **unteren Extremität**, des **Genital- und Perianalbereichs** sowie des **unteren Abdomens** (inkl. Sectio caesarea), bei Einsatz eines Katheters auch **länger dauernde Operationen** und **postoperative Schmerztherapie**

PHARMA

Nach Applikation des Lokalanästhetikums tritt die Anästhesie rasch ein, da die Nervenfasern in diesem Bereich nicht von Bindegewebe umgeben sind. Entscheidend für die Ausbreitung der Anästhesie sind die **Dosis** des Lokalanästhetikums und die **Injektionsgeschwindigkeit** sowie bei hyperbaren Lösungen die **Lagerung**:

- **hyperbare Lösungen** (z. B. Lidocain 5 %, Mepivacain 4 %, Bupivacain 0,5 % hyperbar): Das spezifische Gewicht der Lösung ist höher als das des Liquors, wodurch die Lösung z. B. bei Oberkörperhochlagerung nach kaudal absinkt (regionale Steuerung der Analgesie durch Lagerungsmanöver).
- **isobare Lösungen** (z. B. Bupivacain 0,5 % isobar): Das spezifische Gewicht von Liquor und Lokalanästhetikum ist ungefähr gleich, sodass sich die Anästhesie unabhängig von der Lagerung des Patienten ausbreitet.

Blockadehöhen:

- **hoher Block** (bis Th 4): Oberbaucheingriffe und Sectio caesarea
- **mittlerer Block** (bis Th 8): Unterbaucheingriffe
- **tiefer Block** (bis L 1): Operationen an der unteren Extremität
- **Sattelblock** (bis L 5/S 1): Eingriffe im Genital- und Perianalbereich.

Die erreichte Anästhesie wird durch Testung der Kalt/Warm- und der Spitz/Stumpf-Diskrimination über den Dermatomen überprüft.

MERKE Die Innervation der inneren Organe ist nicht immer deckungsgleich mit der spinalen Innervation der Dermatome, eine genaue **Kenntnis der Innervation** ist daher zwingend notwendig!

Vorgehen: Zur Lumbalpunktion (s. Neurologie S. 894) krümmt der sitzende oder seitlich liegende Patient den Rücken (Katzenbuckelposition). Am häufigsten wird **zwischen dem 3. und 4. LWK** punktiert (LWK 4 auf Höhe einer Verbindungslinie zwischen den Cristae iliacae, Identifikation der Zwischenwirbelräume durch Ertasten der Dornfortsätze). Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung wird der spätere Stichkanal zunächst mit einem Lokalanästhetikum gequaddelt und ein Introducer mit größerem Durchmesser als die eigentliche Punktionsnadel bis zum Lig. interspinale eingebracht, um möglichst keine Hautpartikel in den Subarachnoidalraum zu verschleppen. Durch den **Introducer** wird eine **möglichst dünne Nadel** mit atraumatischem Schliff geschoben, mit der das Lig. interspinale, das Lig. flavum und die Dura mater spinalis durchstoßen werden. Nach dem Entfernen des Mandrins sollte Liquor austreten: Man lässt **einige Tropfen Liquor** über die Nadel **abfließen**. Sind diese über den ersten Tropfen hinaus blutig tingiert, muss die Punktion wiederholt werden. Nun kann eine einzelne Dosis gegeben (**Single-Shot-Anästhesie**) oder ein sehr dünner **Katheter** gesetzt werden, der intraoperative Bolusgaben und eine postoperative Schmerztherapie ermöglicht.

Periduralanästhesie (PDA)

Synonym: Epiduralanästhesie

DEFINITION Einbringen eines Lokalanästhetikums in den Epiduralraum (zwischen Lig. flavum und Dura mater) mit Blockade von thorakalen, lumbalen oder sakralen Spinalnervensegmenten.

Möglich ist eine **Single-Shot-Anästhesie** und die Anlage eines **Periduralkatheters**, über den kontinuierlich Anästhetikum nachgegeben werden kann.

Indikationen: Operationen der **unteren Extremität**, des **Genital- und Perianalbereichs** sowie des **unteren Abdomens** (inkl. Sectio caesarea), bei Katheteranlage auch bei **langer Operationsdauer**, zur postoperativen und chronischen **Schmerztherapie** und in der **Geburtshilfe**.

PHARMA

Da das Lokalanästhetikum durch die Dura mater diffundieren muss (→ **Wirkeintritt erst nach 20-30 min**) und teilweise über die Foramina intervertebralia (→ **paravertebraler Nervenblock**) und die epiduralen Venenplexus (→ **systemische Wirkungen**) verloren geht, wird hier eine **höhere Dosis des Anästhetikums** benötigt als bei der Spinalanästhesie. Als Faustregel zur **Dosierung** des Lokalanästhetikums (z. B. Mepivacain, Bupivacain, Ropivacain) gilt: 1 ml/Segment bei einer Körpergröße von 150 cm + 0,1 ml/Segment pro zusätzlichen 5 cm Körpergröße.

Durchführung: Der **Punktionsort** hängt von der Höhe der gewünschten Anästhesie ab (Unterbaucheingriffe: L 3/4, Oberbaucheingriffe: Th 4-8). Zur Punktion wird eine **Tuohy-Periduralnadel** verwendet, die nach Lokalanästhesie bis zum Lig. interspinale vorgeschoben wird (vgl. Spinalanästhesie). Auf die Nadel wird eine mit NaCl 0,9 % gefüllte Spritze aufgesetzt und nun langsam und gleichmäßig, unter ständigem Druck auf den Spritzenkolben (mit aufgesetzten Händen, um unkoordinierte Bewegungen zu verhindern) vorgeschoben, bis das Lig. interspinale und das Lig. flavum durchstoßen sind und die Kochsalzlösung widerstandslos eingespritzt werden kann („**Loss-of-Resistance“-Methode**). Nun wird leicht aspiriert, es darf kein Blut oder Liquor in der Spritze erscheinen. Als nächs-

tes wird ein Katheter über die Nadel vorgeschoben. Vor der Applikation der Zieldosis kann eine intrathekale und intravasale Fehllage durch Gabe einer geringen Dosis Lokalanästhetikum plus Adrenalin ausgeschlossen werden: Bei **intrathekaler Lage** entwickelt sich ohne Wirkverzögerung eine Spinalanästhesie, bei **intravasaler Lage** steigt durch die Adrenalinwirkung die Herzfrequenz an.

Kombinierte Spinal- und Periduralanästhesie

Dieses Verfahren verbindet die **Vorteile von Spinalanästhesie** (rascher Wirkeintritt) **und PDA** (längere und sichere Gabe intra- und postoperativ). Zur Anlage wird eine **Tuohy-Nadel** (s. o.) mit gesondertem Kanal zum Vorschieben einer **Spinalnadel** verwendet. Diese wird - nach (gesicherter) periduraler Lage der Tuohy-Nadel - vorgeschoben. Ist die intrathekale Lage der Spinalnadel gesichert (Liquorabfluss), wird das Lokalanästhetikum appliziert. Anschließend wird ein Periduralkatheter angelegt, über den Lokalanästhetikum nachgespritzt werden kann. Die Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen entsprechen denen der beiden Verfahren.

Kaudalanästhesie

Synonym: Kaudalblock

DEFINITION Regionalanästhesie durch Applikation von Lokalanästhetikum in den Periduralraum über den Hiatus sacralis (Durchstoßen des Lig. sacrococcygeum).

Die Punktionstechnik ist bei Kindern sehr viel einfacher als bei Erwachsenen und wird daher v. a. in der **Kinderchirurgie** eingesetzt. **Indikationen** sind alle chirurgischen Eingriffe unterhalb des Bauchnabels (z. B. Zirkumzision, Inguinalhernien, Orchidopexie).

1.5.6 Intravenöse Regionalanästhesie

Synonym: Bier-Block

DEFINITION Intravenöse Applikation eines Lokalanästhetikums in eine blutentleerte Extremität.

Die Methode kann **bei Eingriffen an den Extremitäten**, die **kürzer als 2 h** dauern, eingesetzt werden. Wichtige **Kontraindikationen** sind Gefäßerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Sichelzellanämie und Neuropathien. Die wichtigste **Komplikation** ist das **Übertreten des Lokalanästhetikums in den systemischen Kreislauf** mit toxischen Nebenwirkungen (s. Pharmakologie S. C345).

Durchführung: Zunächst wird ein Venenverweilkatheter an der Extremität angelegt, die operiert werden soll. Für (systemische) Infusionen muss ein zweiter Zugang an einer anderen Extremität gelegt werden. Nun wird die Extremität von distal nach proximal mit einer elastischen **Esmarch-Binde** sorgfältig ausgestrichen (exsanguiniert). Mithilfe einer pneumatischen Doppelkammermanschette (**Tourniquet-Manschette**), die auf ca. 50 mmHg oberhalb des systolischen Blutdrucks aufgeblasen wird, wird diese Blutleere aufrechterhalten. Der periphere Puls darf nicht mehr tastbar sein! Über den Katheter kann nun das **Lokalanästhetikum** (meist Mepivacain oder Prilocain) appliziert werden. Die Dosis liegt bei 30-40 ml für die obere bzw. 50-100 ml für die untere Extremität. Nach 5-10 min ist die Extremität ausreichend betäubt, wahrscheinlich durch Diffusion des Lokalanästhetikums in das umliegende Gewebe mit Betäubung lokaler Nervenendigungen. Am Ende der Operation wird das Tourniquet intermittierend geöffnet, um das Lokalanästhetikum langsam auszuwaschen.

2 Intensivmedizin

2.1 Überwachung des Patienten

MERKE Das Ziel der Intensivmedizin ist der **vorübergehende Ersatz gestörter oder ausgefallener** (vitaler) **Organfunktionen** bei gleichzeitiger Therapie der Grunderkrankung.

Klinische Untersuchung: Jeder intensivmedizinische Patient sollte **regelmäßig** (mind. 2 × /d) **klinisch untersucht** werden (Inspektion der Haut [z. B. Zyanose, Ödeme, Anämie, Ikterus, periphere Durchblutung], Palpation der peripheren Pulse und des Abdomens, Perkussion und Auskultation von Thorax und Abdomen, Messung von Körpertemperatur und -gewicht). Verschiedene Scoring-Systeme, z. B. der **APACHE 2-Score** (u. a. Alter, Hämatokrit, Leukozyten, Temperatur, MAP, Herz- und Atemfrequenz, diverse Laborparameter) und die Glasgow Coma Scale (s. Notfallmedizin S. 7) helfen, die Prognose des Patienten einzuschätzen.

Herz-Kreislauf-System:

- **kontinuierliches EKG-Monitoring:** Das Ziel ist ein frühzeitiges Erkennen von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, neu aufgetretenen kardialen Ischämien oder Schrittmacherfehlfunktionen. Die 5. Ableitung der Brustwand (V5, „Poorman-Ableitung“) gehört zum Standardmonitoring (Sensitivität für ischämische Episoden bis zu 95 %) auch bei kardial nicht vorbelasteten Patienten.
- **Pulsoxymetrie** (Messung des paO_2 mittels Spektrophotometrie): bei stabiler Hämodynamik und ohne störende Einflussfaktoren (kalte Extremitäten, lackierte Fin-

gernägel) schnelle und nicht invasive Auskunft über die Sauerstoffversorgung des Patienten

- **Blutdruckmessung:** nicht-invasiv (manuell nach Riva-Rocci oder automatisch mit oszillometrischen Methoden) oder invasiv und kontinuierlich über einen arteriellen Katheter
- **Zentraler Venendruck** (ZVD): Der ZVD entspricht etwa der rechtsventrikulären Vorlast und erlaubt Aussagen über die Kombination von **zirkulierendem Volumen, Venentonus, Rechtsherzfunktion** und **intrathorakalem Druck**. Aussagekräftiger als der Absolutwert ist der Verlauf. Der **Fluid Challenge Test** erlaubt eine grobe Beurteilung der globalen kardialen Pumpfunktion (Infusion von 500-1000 ml Flüssigkeit → normalerweise Ausgleich des ZVD innerhalb von 15 min).
- **erweitertes Kreislaufmonitoring:** Bestimmung des **Herzzeitvolumens** (HZV) aus den Parametern **Vorlast** (in etwa ZVD), **Nachlast** (in etwa mittlerer arterieller Druck), **Herzfrequenz** und **myokardialer Kontraktilität** (echokardiografische Messung), mittels **PiCCO-System** (S. 51) oder **Pulmonaliskatheter** (kaum noch verwendet); Indikationen: instabiler Kreislauf (therapieresistenter oder septischer Schock, Polytrauma, Verbrennungen), kompliziertes Lungenödem (Messung des Lungenwassers mittels PiCCO), Multiorganversagen, kardiale Komplikationen
- **pulmonalarterieller Druck:** Aufgrund der hohen Komplikationsrate wird ein Swan-Glanz-Katheter (S. 51) nur noch gelegt, wenn der Druck in der A. pulmonalis überwacht werden muss (z. B. im kardiogenen oder septischen Schock).
- **Bilanzierung der Ein-** (z. B. Nahrungsaufnahme, Infusionen, Transfusionen) **und Ausfuhr von Flüssigkeit** (Verluste über Stuhl, Urin, Drainagen und in Verbände) zur Überwachung des Flüssigkeitshaushalts z. B. bei Niereninsuffizienz.

Atmung:

- **Atemmechanik:** Die **Atemfrequenz** von spontan atmenden Patienten kann vom Pflegepersonal oder automatisch über einen nasalen Temperatursensor oder Impendanzmessungen der EKG-Elektroden überwacht werden. Bei beatmeten Patienten lassen sich **Atemminutenvolumen** (Atemzugvolumen × Atemfrequenz), **Atemwegsdrücke** (Spitzen-, Plateau- und endexspiratorischer Druck), **Compliance** und **Resistance** bestimmen.
- **arterielle Blutgasanalyse** (BGA): Möglich sind Aussagen über den pulmonalen **Gasaustausch** (p_aO_2 und p_aCO_2), den **Säure-Basen-Haushalt** (pH, HCO_3^-, BE) und andere **Laborparameter** (u. a. Elektrolyte und Hb-Wert). Regelmäßige Kontrollen (bei stabiler Lungenfunktion alle 6-12 h) gehören zum intensivmedizinischen Routinemonitoring.

Körpertemperatur: Insbesondere bei postoperativen und beatmeten Patienten (z. B. zur Früherkennung einer Pneumonie) gehört die mehrmals tägliche (rektale) Temperaturkontrolle zur Standardüberwachung. Bei speziellen Fragestellungen (z. B. gewünschte Hypothermie nach Reanimation) kann eine kontinuierliche Temperaturüberwachung mittels Messsonde indiziert sein.

Zentralnervensystem:

- **EEG:** Indikationen: **Hirntoddiagnostik** (s. Rechtsmedizin S. C 236), Überwachung **nach Schädel-Hirn-Trauma** zum Erkennen schwerer kortikaler Ausfälle, Kontrolle von **Komastadium** und **Sedierung**
- **Hirndruckkontrolle** (geringstes Infektionsrisiko bei epiduraler Messung): Eine wichtige Indikation ist die Früherkennung intrakranieller Drucksteigerungen, z. B. bei intrakraniellen Blutungen, Hirnödem oder Tumoren.

Regelmäßige Laborkontrollen:

- Blutzucker
- Elektrolyte: Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+} bei Nieren- und Pankreasinsuffizienz
- Blutbild und Hämoglobin
- Gerinnung
- Kreatinin
- CRP
- weitere Parameter je nach Grunderkrankung (z. B. Troponin und CK-MB bei Myokarderkrankungen).

Röntgen Thorax-Kontrollen: Sie sind alle 1-2 Tage bei schwerkranken und beatmeten Patienten zur Früherkennung von Pneumonien, Atelektasen und Ergüssen indiziert. Nach Punktionen (z. B. ZVK, Pleuradrainage) und Intubation dienen sie der Lagebestimmung des Katheters und dem Ausschluss eines Pneumothorax. RADIO

2.2 Intensivmedizinische Maßnahmen

2.2.1 Therapie der respiratorischen Insuffizienz und Beatmung

DEFINITION

- **respiratorische Partialinsuffizienz:** $p_aO_2 < 60$ mmHg (Hypoxie), pCO_2 normal
- **respiratorische Globalinsuffizienz:** zusätzlich $pCO_2 > 45$ mmHg (Hyperkapnie).

Ätiologie: Die wichtigsten Ursachen einer respiratorischen Insuffizienz sind eine **Zunahme der Atemarbeit** (z. B. bronchiale Obstruktion), eine **gestörte Atemmechanik** (z. B. Thoraxtrauma), eine **Reduktion des belüfteten** (z. B. Pneumonie, ARDS) oder **durchbluteten Lungengewebes** (z. B. Lungenembolie) sowie eine **periphere** (z. B. Muskelrelaxation) oder **zentrale Atemlähmung** (z. B. Opioidintoxikation, Schädel-Hirn-Trauma, Hirnblutung).

Sauerstofftherapie und Beatmung

Die wichtigste **symptomatische Maßnahme** bei respiratorischer Insuffizienz ist die **Zufuhr von Sauerstoff**, was insbesondere bei Diffusions- und Verteilungsstörungen effektiv ist. Im Notfall wird zunächst eine hohe inspiratori-

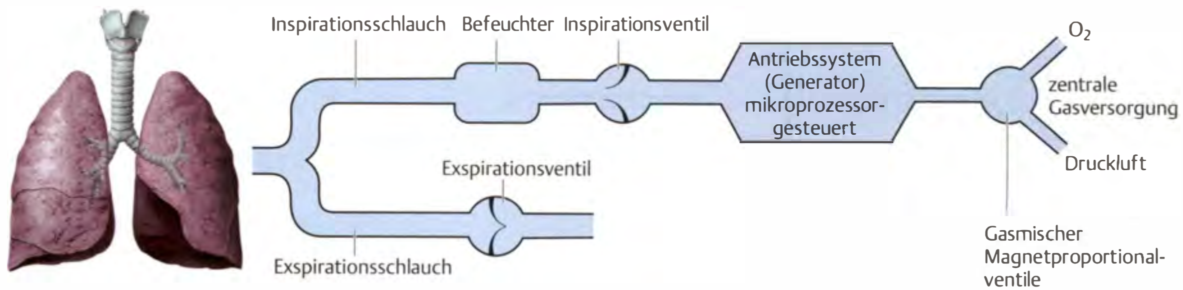


Abb. 2.1 **Grundaufbau eines Respirators** . [aus: Schulte am Esch et al., Duale Reihe Anästhesie, Thieme, 2011]

sche Sauerstoffkonzentration gewählt (bis zu 100%: $F_iO_2 = 1{,}0$).

Nichtinvasive Beatmung: Hierunter versteht man eine **maschinelle Unterstützung der Atmung ohne endotracheale Intubation.** Ist eine O_2-Zufuhr über eine Nasenbrille nicht ausreichend, können die Patienten über eine gut sitzende Gesichts- oder Nasenmaske beatmet werden. Das **primäre Ziel** ist die **Anhebung des F_iO_2**. Typische **Indikationen** sind Operationen mit einer Dauer < 5 min (S. 56), obstruktive und restriktive Funktionsstörungen, neuromuskuläre Erkrankungen, kardiales Lungenödem, respiratorische Insuffizienz nach Extubation oder Lungentransplantation und mittelschwere bis schwere Dyspnoe bei Patienten, die nicht intubiert werden sollen oder können. Die **Spontanatmung** sollte erhalten sein. Der **PEEP** sollte **nicht > 10 mmHg** und der **Beatmungsspitzendruck nicht > 20 cmH_2O** liegen. Eine Verschlechterung des klinischen Zustands oder eine längere Beatmungsdauer (hoher Überwachungs- und Pflegeaufwand!) kann eine Intubation notwendig machen. Prinzipiell sind die Verfahren **CPAP**, **BIPAP** und **PSV** möglich (s. u.).

Indikationen für eine invasive Beatmung: Unter invasiver Beatmung versteht man eine **maschinelle Beatmung** über Endotrachealtubus, Konio- oder Tracheotomie. Sie ist neben der respiratorischen Insuffizienz (**therapeutische Beatmung**) u. a. bei Sepsis, großflächigen Verbrennungen, prolongiertem Schock, Bewusstlosigkeit (fehlende Schutzreflexe!), schwerer Aspiration und erhöhtem Hirndruck (**prophylaktische Beatmung**) indiziert. Bei Patienten ohne chronische Lungenerkrankung gelten folgende Richtwerte für die Indikationsstellung:

- **Atemfrequenz** > 35/min oder < 7/min
- **p_aO_2** < 40-70 mmHg
- **p_aCO_2** > 50-60 mmHg
- **pH-Wert** < 7,3 (respiratorische Azidose)
- **FEV_1** < 10 ml/kg KG.

Bei **chronischen Lungenerkrankungen** orientiert sich die Beatmungsindikation an der klinischen Einschätzung (z. B. Dyspnoe mit Erschöpfung, Schockzeichen, beginnende CO_2-Narkose). Bei akuten Erkrankungen mit guter Prognose unter Beatmung (z. B. Pneumonien) ist die Indikation großzügiger zu stellen als z. B. bei terminalen oder chronischen Erkrankungen.

Steuerung der Beatmung:

Volumengesteuerte Beatmung (VCV): Ein **vorgegebenes Atemzugvolumen** (Tidalvolumen, meist 7-8 ml/kg KG) wird - unabhängig vom benötigten Druck - mit Überdruck insuffliert. Um ein Barotrauma der Lunge bei einem Abfall der Compliance (z. B. bronchiale Obstruktion) zu vermeiden, sollten maximale Druckwerte eingestellt werden. Diese **volumengesteuerte, druckbegrenzte Beatmung** wird bei der kontrollierten Beatmung (CMV, s. u.) sehr häufig eingesetzt. Um einen Verlust des Atemzugvolumens durch Leckagen frühzeitig zu bemerken, wird das **exspiratorische Volumen gemessen.** Zusätzlich wird in der Intensivmedizin meist auch der Flow (Gasmenge pro Zeit [l/min]) begrenzt, um den Atemspitzendruck zu Beginn der Inspiration abzumildern (**dezelerierender Flow**).

Druckgesteuerte Beatmung (PCV): Sobald der eingestellte **Inspirationsdruck** (meist < 30 cm H_2O) erreicht ist, schaltet der Respirator in Exspirationsstellung. Steigt der Lungenwiderstand an, sinkt daher das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz steigt an. Um eine Hyperkapnie rechtzeitig zu bemerken, sollte die exspiratorische CO_2-Konzentration gemessen werden (**Kapnografie**). Auch bei dieser Beatmungsform wird meist ein **dezelerierender Flow** eingestellt. Sie wird meist bei IPPV, seltener bei CMV eingesetzt.

Inspirations-Exspirations-Verhältnis: Physiologisch ist bei Erwachsenen ein Verhältnis von Inspiration zu Exspiration von ca. 1 : 2, bei Kindern eher 1 : 1. Bei schweren Lungenschädigungen und der Notwendigkeit eines hohen Beatmungsdrucks, kann dieses Verhältnis umgekehrt werden (**Inversed Ratio Ventilation** [IRV]; bis zu 4 : 1). Vorteilhaft sind niedrigere Beatmungsspitzendrücke und ein „Airtrapping“ in schlecht belüfteten und stark geschädigten Lungenabschnitten mit kontinuierlichem positivem Druck (**intrinsischer „Auto-PEEP“**) und verbesserter Oxygenierung. Nachteilig ist eine höhere kardiovaskuläre Belastung des Patienten. IRV ist bei VCV und bei PCV möglich.

Lungenprotektive Beatmung: Insbesondere bei schweren Lungenschädigungen (z. B. ARDS, Inhalationstrauma) ist auf eine möglichst lungenschonende Beatmung zu achten. Wichtig sind hier ein **relativ niedriges Atemzugvolumen** und ein **niedriges inspiratorisches Druckniveau**

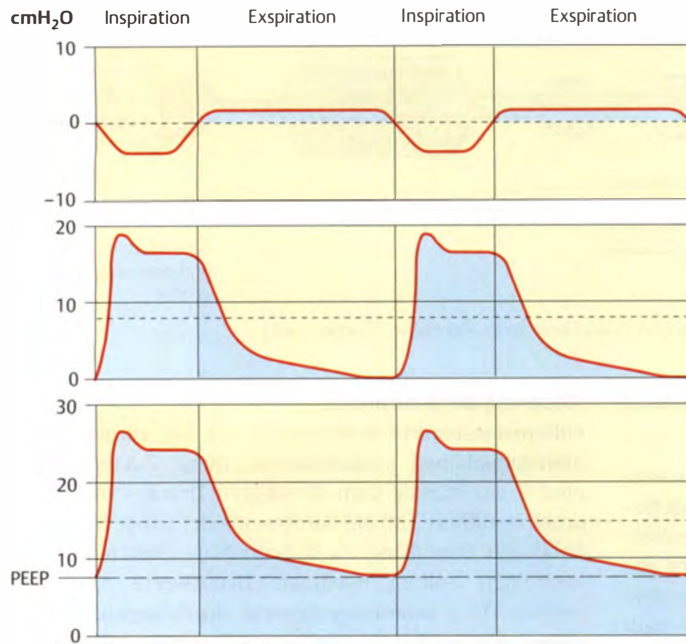


Abb. 2.2 **Atemwegsdrücke** bei Spontanatmung (oben) und maschineller Beatmung ohne (Mitte) bzw. mit PEEP (unten). [aus: Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

(< 20-25 mmHg) mit **relativ hoher Atemfrequenz**. Förderlich ist zudem eine **IRV** mit intrinsischem und/oder extrinsischem **PEEP**. Die **F_iO_2** sollte **möglichst gering** sein, um die gewebetoxischen Effekte hoher Sauerstoffkonzentrationen zu vermeiden (s. u.).

Verfahren der Atemtherapie:

Kontrollierte Beatmung (CMV = Continuos Mandatory Ventilation): Der Patient atmet nicht spontan, die Luft wird ausschließlich per Überdruck in die Lungen geblasen (PCV oder VCV). Aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen (s. u.) sollte **möglichst rasch auf eine assistierte Beatmungsform umgestiegen** werden.

- **IPPV** (Intermittent Positive Pressure Ventilation): Am Ende der Exspiration fällt der Druck auf den Atmosphärendruck ab.
- **CPPV** (Continuous Positive Pressure Ventilation): Am Ende der Exspiration bleibt ein voreingestellter positiver Druck bestehen, der **extrinsische PEEP** (Positive Endexspiratory Pressure). Ziel ist eine verbesserte Oxygenierung durch Offenhalten bzw. Wiedereröffnung der Alveolen (Recruitment).

Assistierte Beatmung (spontane Atmungsaktivitäten und Mitarbeit durch den Patienten):

- **IPPB** (Intermittent Positive Pressure Breathing): Der spontane Atemimpuls des Patienten löst eine Beatmung aus und unterstützt den Patienten so beim Atmen.
- **(S)IMV** ([Synchronized] Intermittent Mandatory Ventilation): Das Gerät beatmet den Patienten mit einer basalen, niedrigen Atemfrequenz maschinell (PCV oder VCV mit oder ohne PEEP). Zwischen diesen maschinellen Atemzügen kann der Patient spontan atmen. Die spontanen Atemzüge können druckunterstützt werden (Pressure Support Ventilation [PSV]). Sind ≤ 4 maschinelle Atemzüge/min ausreichend, kann der Patient extubiert werden.
- **MMV** (Mandatory Minute Ventilation): Das Gerät gibt nur maschinelle Atemzüge ab (PCV oder VCV mit oder ohne PEEP), wenn der Patient mit seiner Spontanatmung ein bestimmtes Atemminutenvolumen nicht erreicht. Auch hier können die spontanen Atemzüge druckunterstützt werden (PSV). Diese Beatmungsform ermöglicht einen kontinuierlichen Übergang zur Spontanatmung.
- **CPAP** (Continuous Positive Airway Pressure): Der Respirator erzeugt einen kontinuierlichen, hohen Flow (> 25 l/min), der während In- und Exspiration **kontinuierlich** einen **positiven Druck** (ca. 5-10 cmH_2O) erzeugt. Dies unterstützt die Spontanatmung des Patienten. Diese Beatmungsform kann auch nicht-invasiv über eine Maske (z. B. bei Schlafapnoe-Syndrom) angewendet werden.
- **BIPAP** (Biphasic Positive Airway Pressure): Im Unterschied zu CPAP ist hier der **Beatmungsdruck während der Inspiration** (zeitgesteuert) **höher**. Die Differenz zwischen den beiden Druckniveaus bestimmt das Ausmaß der maschinellen Unterstützung. Diese Beatmungsform ermöglicht einen kontinuierlichen Übergang von CMV (hohe Druckdifferenz) zu CPAP (Angleich des hohen an den niedrigen Druck). Auch BIPAP ist nichtinvasiv über eine Maske möglich.

Nebenwirkungen und Komplikationen:

- Der insbesondere für CMV benötigte Überdruck behindert den venösen Rückstrom zum Herzen, wodurch **ZVD**, **Hirndruck** und **Rechtsherzbelastung ansteigen** und **Herzminutenvolumen** (günstig bei kardialem Lungenödem!) sowie **arterieller Blutdruck** und damit auch **Nieren- und Leberdurchblutung abfallen**. Der Überdruck schädigt das Gewebe auch direkt (**Barotraumen**

mit **Pneumothorax**, Lungen-, Mediastinal-, Perikard- oder Weichteilemphysem). Ein hoher **PEEP** verstärkt diese Effekte.

- Insbesondere bei CMV **atrophiert** die **Atemmuskulatur** und eine relativ tiefe **Analgosedierung** (s. u.) ist notwendig.
- Mit der Beatmungsdauer steigt das Risiko **nosokomialer Pneumonien** (8,5 % in den ersten 3 Tagen, 45 % nach dem 14. Tag). Wichtig ist daher eine adäquate **Bronchialtoilette** u. a. mit regelmäßigem endotrachealem Absaugen, Umlagern des Patienten und Sekretolyse.
- Dauerhaft **hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen** (F_iO_2 > 60 %) **über mehrere Tage** wirken **gewebetoxisch** und verursachen eine interstitielle Fibrose im Bereich der terminalen Atemwege (wahrscheinlich durch vermehrte Bildung freier Sauerstoffradikale). Daher sollte die F_iO_2 durch eine optimierte Beatmungstechnik möglichst niedrig gehalten werden. Eine **kurzzeitige Beatmung mit hoher F_iO_2** ist dagegen **unproblematisch.**
- Bei langer Liegedauer können endotracheale Tuben den **Kehlkopf und** die **Trachea schädigen**. Ist eine Intubationsdauer > 7–14 Tage voraussehbar, sollte daher ein **Tracheostoma** gelegt werden. Dieses kann – v. a. bei zu starker Blockierung – **Druckulzera** in der Trachea (bis hin zu tracheoösophagealen Fisteln) auslösen, wird aber von den Patienten besser toleriert und erleichtert auch die Bronchialtoilette.
- Der Reiz des Tubus und der Beatmung ist – v. a. bei unzureichender Analgosedierung – ein Stressreiz für den Patienten, der **gastroduodenale Stressulzera** auslösen kann. Prophylaktisch sollten daher **Protonenpumpenhemmer** gegeben werden.
- Aufgrund der Immobilisierung ist das **Thromboserisiko** beatmeter Patienten deutlich **erhöht**. Sie sollten daher prophylaktisch eine **Low-Dose-Heparinisierung** erhalten.

Weaning: Fast die **Hälfte der Beatmungsdauer** bei Intensivpatienten entfällt auf die Entwöhnung vom Respirator. Am Anfang steht meist eine CMV, ggf. mit IVR und relativ hoher F_iO_2. Zunächst wird die **F_iO_2 reduziert**, das **Inspirations-Exspirations-Verhältnis normalisiert** und die **Sedierung reduziert** (Förderung der Spontanatmung). Anschließend wird meist auf **BIPAP** umgestellt und langsam das obere Druckniveau reduziert, bis eine CPAP-Beatmung erreicht ist. Eine Extubation ist möglich, sobald die **Schutzreflexe wiederhergestellt** sind, die $F_iO_2 \leq 0{,}4$ bzw. der PEEP < 5 cmH_2O liegt. Um eine Aspiration von Speichel zu vermeiden, muss direkt vor der Extubation nochmals **abgesaugt** werden.

Extrakorporale Gasaustauschverfahren: Verfahren wie ECMO [Extracorporal Membrane Oxygenation]) sind die **Ultima Ratio bei schwersten Lungenschädigungen**. Über extrakorporale Mikromembranen wird CO_2 gegen O_2 ausgetauscht. Gleichzeitig kann die maschinelle Beatmung maximal lungenprotektiv (s. o.) durchgeführt werden, um weitere pulmonale Schädigungen zu vermeiden.

Medikamentöse Maßnahmen

PHARMA

Um systemische Nebenwirkungen zu vermeiden, sollten die Substanzen **nach Möglichkeit inhalativ** appliziert werden. Reicht dies nicht aus, ist eine systemische Pharmakotherapie indiziert. Die wichtigsten akut und im Intervall eingesetzten **Bronchospasmolytika** (β-Sympathomimetika, Theophyllin, Parasympatholytika, Glukokortikoide) werden im Kapitel Atmungssystem (Asthma bronchiale, S. A 162 bzw. COPD, S. A 167) besprochen. **Analeptika** werden systemisch gegeben und stimulieren das zentrale Atemzentrum (z. B. **Koffeincitrat** bei Neugeborenenapnoe).

2.2.2 Analgosedierung

DEFINITION Kombinierte Gabe von Sedativa und Analgetika, um den Patienten eine möglichst schmerz-, angst- und stressfreie intensivmedizinische Behandlung und die Toleranz einer invasiven Beatmung zu ermöglichen („künstlicher Tiefschlaf").

PHARMA

Verwendete Medikamente: Die Patienten erhalten eine Kombination aus einem hochpotenten **Opioid** (meist Sufentanil) und einem **Benzodiazepin** (meist Midazolam) oder dem Narkotikum **Propofol**. Barbiturate werden nur noch selten eingesetzt. Insbesondere bei deliranten Patienten hat sich der Zusatz von **Clonidin** bewährt. Eine **Muskelrelaxierung** sollte nur in speziellen Situationen (z. B. Intubation) durchgeführt werden, **nicht** aber **über längere Zeit**.

MERKE Wegen der Gefahr eines lebensbedrohlichen **Propofol-Infusionssyndroms** darf Propofol bei unter 16-Jährigen nicht länger als 7 Tage gegeben werden (s. Pharmakologie S. C 381).

Tiefe der Sedierung: Das Ausmaß der Sedierung wird klinisch z. B. mit Hilfe der **Ramsay-Skala** (**Tab. 2.1**) beurteilt. Heute wird meist eine Sedierungsstufe von 2–4 als ausreichend betrachtet. **Anzeichen für eine zu flache Sedierung**

Tab. 2.1 Ramsay-Skala

Sedierungsstufe	klinischer Zustand
0	wacher, voll orientierter Patient
1	halbwacher, ängstlich-agitierter Patient
2	sedierter, kooperativer, orientierter Patient, der die Beatmung toleriert
3	schlafender Patient, der auf Berührungen oder Ansprache adäquat reagiert
4	tief schlafender Patient, der nur auf Schmerzreize reagiert
5	narkotisierter Patient, der nur träge auf Schmerzreize reagiert
6	komatöser Patient, der nicht auf Schmerzreize reagiert

Tab. 2.2 Charakteristika der Hauptbestandteile der parenteralen Ernährung

	Brennwert (kcal/g)	respiratorischer Quotient	Substitutionsbedarf (g/kg KG/d)	Anteil am Substitutionsbedarf
Glukose	4,1	1,0	3-5	50-70 %
Fettemulsionen (Mischung aus lang- und mittelkettigen oder nur langkettige Triglyzeride)	9	0,7	1-1,5	30-50 %
Aminosäuren (mindestens die 8 essenziellen Aminosäuren)	4,0	0,8	1,2-1,5	10-20 %

sind u.a. Tachykardie, Abwehrbewegungen, Schwitzen, Gegenatmung gegen den Respirator und Tränenträufeln. Als günstig für das Outcome haben sich das Beachten eines physiologischen **Tag-Nacht-Rhythmus** (nachts tiefere Sedierung, Abdunkeln der Station, möglichst kein Lärm) und ein **regelmäßiges Erwecken** des Patienten (Unterbrechen der Sedierung, Weiterführen der Analgesie) für ca. 1 h/d erwiesen. Die Analgosedierung sollte wegen der Gefahr von Entzugssymptomen (z. B. Krampfanfälle) über einige Tage **ausgeschlichen** werden.

2.2.3 Ernährung

Nach Möglichkeit sollte immer eine **enterale Ernährung** bevorzugt werden (Nachteile der parenteralen Ernährung: Notwendigkeit eines ZVK, Atrophie des Dünndarmepithels, Stressulkus, bakterielle Translokation). Als **Proteinquelle bei enteraler Ernährung** werden **Aminosäurengemische** bevorzugt: Dies erleichtert die Resorption und beugt allergischen Reaktionen vor. Ist eine orale Ernährung z.B. wegen Schluckstörungen nicht möglich, kann eine enterale Ernährung über Nasensonde oder PEG versucht werden. Eine **parenterale Ernährung** (meist über ZVK) ist bei allen Erkrankungen indiziert, bei denen der Patient nicht essen kann oder darf (z. B. Bewusstlosigkeit, schwere Pankreatitis, operative Eingriffe, die eine Nahrungskarenz von ≥ 3 Tagen erforderlich machen). Als **Richtwert für den Energiebedarf** gelten 22-35 kcal/kg KG/d. Menge und Zusammensetzung der Ernährung (**Tab. 2.2**) müssen **an die spezielle Situation angepasst** werden (z. B. höherer Energiebedarf postoperativ und bei Verbrennungspatienten, niedrigerer Bedarf bei analgosedierten Patienten). Bei totaler parenteraler Ernährung müssen zusätzlich Spurenelemente, Elektrolyte und Vitamine zugeführt werden. Zudem hat sich das **Konzept der minimalen enteralen Ernährung** (Minimal Enteral Feeding) etabliert: Die Patienten erhalten regelmäßig geringe Mengen flüssiger Nahrung, um die Epithelatrophie zu verhindern bzw. aufzuhalten. Zudem hat dies günstige Effekte auf die immunologischen Darmfunktionen.

2.2.4 Extrarenale Eliminationsverfahren

Die Hämodialyse, Hämofiltration und Peritonealdialyse werden im Kap. Niere ab S. A 369 besprochen.

Plasmaseparation

Synonym: Plasmapherese, Plasmaaustausch

Ähnlich wie bei der Hämodialyse werden auch bei der Plasmaseparation Plasma und korpuskuläre Blutbestandteile getrennt. Das patienteneigene Plasma wird dazu abfiltriert oder -zentrifugiert und gleichzeitig durch eine **eiweißhaltige Lösung** (z. B. Frischplasma) ersetzt. Die Behandlung erfolgt über einen großlumigen zentral-venösen Katheter. Indiziert ist die Plasmaseparation u. a. zur Entfernung von Antikörpern (z. B. SLE, Guillan-Barré-Syndrom, Hemmkörper-Hämophilie), bei Rhesus-Inkompatibilität, Hyperviskositätssyndromen oder Intoxikationen. Potenzielle Komplikationen dieser Methode sind allergische Reaktionen mit Vasodilatation und hämodynamischen Nebenwirkungen, Infektionen sowie Störungen der Blutgerinnung.

Immunsadsorption

Im Unterschied zur Plasmapherese muss bei dieser Methode keine Flüssigkeit substituiert werden, sondern das Blutplasma wird über Stoffe, die an Antikörper und Immunkomplexe binden (**Adsorber**), gereinigt. Am Ende jeder Behandlung werden prophylaktisch Immunglobuline substituiert, um eine gesteigerte Ig-Produktion zu verhindern bzw. Infektionen zu vermeiden. Bzgl. der Indikationen s. Plasmaseparation.

Auch LDL lässt sich über eine Immunadsorption entfernen (**Lipidapherese**), z. B. bei schweren familiären Hyperlipidämien.

Hämoperfusion

Die Hämoperfusion wird bei schweren akuten Vergiftungen eingesetzt. Dabei können proteingebundene oder lipidlösliche Stoffe (z.B. Medikamente, bestimmte Chemikalien) über Adsorbenzien wie Austauscherharze gebunden und damit aus dem Blut eliminiert werden.

2.2.5 Psychische Aspekte

Wichtige Komponenten sind die **Reaktionen** des Patienten auf die bedrohliche Erkrankung und die oft massiven Eingriffe in die Integrität des Körpers (Katheter, Beatmung). **Rücksichtnahme** auf die Bedürfnisse des Patienten und die **Einbindung in den Behandlungsprozess** verbes-

sern die Compliance und damit z. B. den Prozess der Entwöhnung vom Respirator („Weaning").

2.2.6 Pflegerische Aspekte

Aufgaben der Intensivpflege umfassen - neben **Überwachung der Vitalparameter** und der **Grundpflege** - insbesondere die **Pflege von Tubus** bzw. Tracheostoma und **Kathetern** (regelmäßige Kontrolle und Desinfektion der Einstichstellen zur Infektionsprophylaxe). Zur **Dekubitusprophylaxe** müssen die oft bettlägerigen Patienten möglichst häufig umgelagert werden, idealerweise in leicht erhöhter Position, um die Rate an nosokominalen Pneumonien zu verringern.

2.3 Störungen und Syndrome in der Intensivmedizin

In der Intensivmedizin wichtige Krankheitsbilder werden in den jeweiligen Kapiteln beschrieben, z. B. **Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts** und das **akute Nierenversagen** im Kap. Niere (S. A 396 bzw. S. A 363), das **akute Leberversagen** im Kap. Verdauungssystem (S. A 266), die **akute Herzinsuffizienz** im Kap. Herz-Kreislauf-System (S. A 8), das **Schädel-Hirn-Trauma** in der Neurologie (S. 922), das **Polytrauma** in der Orthopädie und Unfallchirurgie (S. 302), die **Lungenembolie** im Kap. Atmungssystem (S. A 186), die **Sepsis** im Kap. Infektionserkrankungen (S. A 493), die **allgemeine Schocktherapie** in der Notfallmedizin (S. 23) und die **Verbrennungskrankheit** in der Chirurgie (S. 205) sowie in der Notfallmedizin (S. 38).

3 Schmerztherapie

3.1 Grundlagen

DEFINITION

- **akuter Schmerz** (z. B. nach Verletzungen): physiologische Schutzreaktion des Körpers vor weiterer Schädigung
- **chronischer Schmerz:** Dauer > 6 Monate, (meist) ohne physiologische Funktion, Entwicklung zur eigenständigen Krankheit ohne Bezug zur ursprünglichen Ursache
- **Nozizeptorschmerz:** direkte oder indirekte (Herabsetzung der Reizschwelle) Aktivierung peripherer nozizeptiver Nervenendigungen als Folge thermischer, mechanischer oder chemischer Gewebeschädigungen mit Ausschüttung verschiedener Transmitter (u. a. ATP, freie Radikale, Arachidonsäure, Bradykinin, Neuropeptide, Zytokine)
  - **viszeraler Schmerz** (Leitung über C-Fasern): dumpfe, bohrende, oft wellenförmige und schlecht lokalisierbare Schmerzen, häufig vegetative Begleitsymptome
  - **somatischer Schmerz** (Leitung über Aδ-Fasern und C-Fasern):
    - oberflächlich somatischer Schmerz (Haut): schneidend-scharfer, gut lokalisierbarer Schmerz
    - tiefer somatischer Schmerz (Muskulatur, Knochen): dumpfer, gut lokalisierbarer Schmerz
- **projizierter Schmerz:** Verschaltung viszeraler und somatischer Afferenzen im Rückenmark → Schmerzprojektion auf Head-Zonen: Viszerale Schmerzen werden als Oberflächenschmerz in den sog. Head-Zonen der Haut empfunden.
- **Neuralgie** (neuralgischer Schmerz): Schmerzen im Verlauf eines Nervs oder Nervenplexus, z. B. bei Bandscheibenvorfällen
- **Deafferenzierungsschmerz** (z. B. Phantomschmerz nach Amputation, s. Neurologie S. 979) nach Durchtrennung eines Nervs (häufig Hyperalgesie, Allodynie und Dysästhesie) aufgrund fehlender Hemmung der Schmerzverarbeitung durch Aβ-Fasern
- **zentraler Schmerz** durch Läsionen des Tractus spinothalamicus im Rückenmark (pseudothalamische Schmerzen) oder des Thalamus (v. a. Ncl. ventralis posterolateralis: thalamische Schmerzen), z. B. bei multipler Sklerose oder selten nach zerebralen Ischämien
- **Schmerzen aufgrund passagerer Fehlregulationen:** z. B. Durchblutungsstörung bei Migräne.

Schmerzleitung: Der **Nozizeptorschmerz** wird über myelinisierte Aδ- und/oder nicht myelinisierte C-Fasern (1. Neuron) zum Rückenmark geleitet. Im **Hinterhorn** wird auf das 2. Neuron umgeschaltet, das auf die Gegenseite kreuzt und im **Tractus spinothalamicus** (Vorderseitenstrang) zum venterobasalen Kern des **Thalamus** zieht. Nach Umschaltung auf das 3. Neuron erreicht der Reiz den **somatosensorischen Kortex** (→ bewusste Wahrnehmung). Daneben werden die **Formatio reticularis** des Hirnstamms (→ „Arousal-Reaktion") und **mediale Thalamuskerne** (→ limbisches System, Hypothalamus → emotionale und hormonelle Reaktionen) aktiviert. Diese **Schmerzempfindung** kann durch körpereigene Systeme (z. B. Endorphine in Stresssituationen) **unterdrückt** bzw. reduziert werden. Durch neuronale Sensibilisierung mit Absinken der Schmerzschwelle (Aktivierung von NMDA- und AMPA-Rezeptoren, **„Schmerzgedächtnis"**) und Amplifikation von Schmerzrezeptoren kann der Schmerz allerdings auch verstärkt oder chronifiziert werden.

MERKE Eine **suffiziente Therapie** akuter Schmerzen kann **chronische Schmerzen verhindern!**

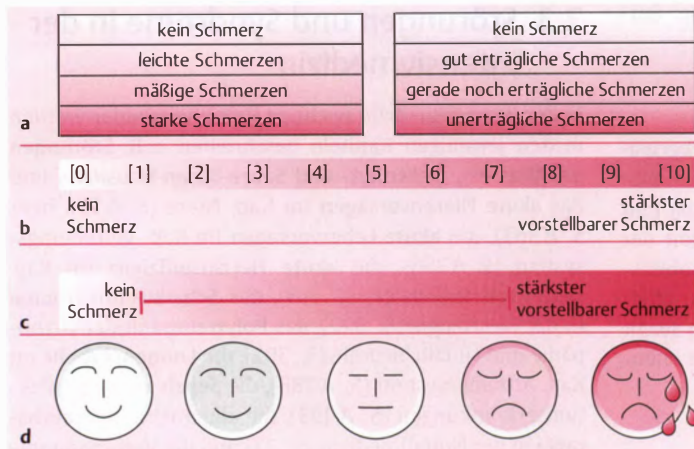


Abb. 3.1 Skalen zur Objektivierung der Schmerzintensität. a Verbale Ratingskala. **b** Numerische Ratingskala. **c** Visuelle Analogskala. **d** Smileyskala für Kinder. [aus: Huber, H., Winter, E., Checkliste Schmerztherapie, 2006]

3.2 Schmerzdiagnostik

Die Grundlage der Diagnostik bildet - wie so oft - die **Anamnese** (aktueller Schmerz mit Verlauf, ursächliche oder begleitende Grunderkrankungen, bisherige Therapie, soziale und psychische Anamnese), evtl. unter Einbeziehung eines **Schmerztagesbuchs.** Der nächste Schritt ist eine vollständige **körperliche Untersuchung** mit besonderem Augenmerk auf Mimik, Gestik und Gang des Patienten. Da Schmerzen individuell empfunden werden, ist eine **objektive Messung schwierig.** Nur das Schmerz**empfinden** ist mithilfe von **Schmerzskalen** (teilweise) objektivierbar. Gebräuchlich sind die **visuelle Analogskala** (VAS), die **verbale** (VRS) und die **numerische Ratingskala** (NRS). Bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr kann z. B. die Smiley-Skala eingesetzt werden (**Abb. 3.1**).

3.3 Prinzipien der Pharmakotherapie

3.3.1 WHO-Stufenschema

PHARMA

Dieses Therapieschema wurde 1986 primär für die Therapie von Tumorschmerzen entwickelt, wird heute aber bei allen Arten von (chronischen) Schmerzen angewendet. Alle Stufen können (und sollten) mit **nicht-medikamentösen Therapieverfahren** (s. u.) kombiniert werden. Auf der ersten Stufe werden **Nichtopioid-Analgetika** gegeben. Bestehen die Schmerzen weiter, wird ein **schwach wirksames Opioid** dazugegeben. Auf der 3. Stufe werden **stark wirksame Opioide** verabreicht. Bei wenigen Patienten ist eine 4. Stufe der Schmerztherapie (z. B. invasive Verfahren) erforderlich. Auf allen Stufen können **Koanalgetika und Adjuvanzien** gegeben werden.

> **MERKE** Schwach und stark wirksame Opioide werden niemals kombiniert.

Nichtopioid-Analgetika: Wirkstoffe wie ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin, Ketoprofen, Piroxicam, Metamizol oder Paracetamol werden **auf allen Stufen der Schmerztherapie** eingesetzt (Details zu Wirkstoffen und

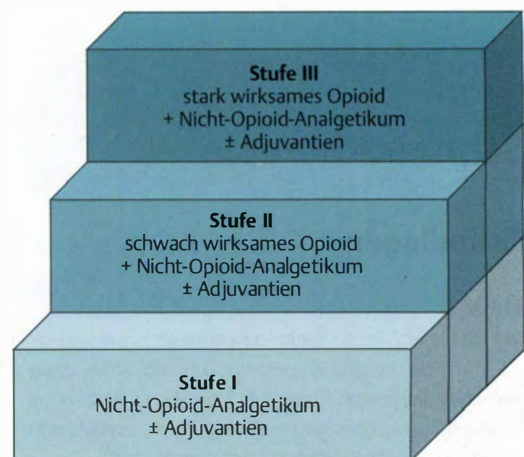


Abb. 3.2 WHO-Stufenschema der Schmerztherapie. [aus: Luippold, Mündliche Prüfung Pharmakologie, Thieme, 2010]

Differenzialindikationen s. Pharmakologie S. C 404). **Selektive COX-2-Hemmer** (Coxibe, z. B. Celecoxib) haben weniger gastrointestinale Nebenwirkungen und eine gute analgetische Potenz, erhöhen aber bei Langzeitanwendung das kardiovaskuläre Risiko. Ihr Stellenwert in der Schmerztherapie ist daher noch nicht abschließend geklärt.

Opioide: Ab Stufe 2 der Schmerztherapie kommen schwache bzw. stark wirksame Opioide zum Einsatz (Details zu den Wirkstoffen s. Pharmakologie S. C 400). Grundsätzlich sollte ein Präparat mit großer therapeutischer Breite gewählt werden. Bei akuten Schmerzen (z. B. postoperativ) werden Opioide meist **i. v. oder epidural** appliziert, bei chronischen Schmerzen bevorzugt **oral** (retardiert) oder **transdermal.**

- **Opioide der Stufe 2** (schwach wirksam):
  - Codein
  - Dihydrocodein
  - Tilidin (kombiniert mit Naloxon)
  - Tramadol
- **Opioide der Stufe 3** (stark wirksam):
  - Morphin
  - Piritramid

- Fentanyl
- Hydromorphon
- Levomethadon
- Oxycodon
- Buprenorphin
- Sufentanil.

Koanalgetika: Sie haben keine „klassische" analgetische Wirkung, können aber die Beschwerden bei speziellen Schmerzsyndromen lindern:

- **Trizyklische Antidepressiva** (Amitryptilin, Impiramin, Doxepin, Clomipramin) aktivieren schmerzhemmende Systeme, **Antikonvulsiva** (Phenytoin, Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin) erhöhen die Schmerzschwelle. Beide Gruppen können neuropathische Schmerzen reduzieren.
- **Clonidin** wirkt durch eine zentrale Sympathikolyse analgetisch, sedierend und anxiolytisch.
- **Glukokortikoide** hemmen die Expression von Cyclooxygenasen und wirken somit indirekt analgetisch. Zudem bewirken sie eine Abschwellung von Nervengewebe (vorteilhaft bei Nervenkompressionssyndromen und erhöhtem Hirndruck).
- **Bisphosponate** (z. B. Clodronat) reduzieren die Schmerzen bei Knochenmetastasen und senken zudem den Kalziumspiegel bei tumorinduzierter Hyperkalzämie.
- Das Cannabisderivat **Dronabinol** wirkt analgetisch und antiemetisch.

Adjuvanzien: Sie **reduzieren die Nebenwirkungen** der Analgetika (z. B. Laxanzien und Antiemetika gegen Obstipation und Übelkeit bei Opioiden, Protonenpumpenhemmer zur Ulkusprophylaxe bei NSAR).

3.3.2 Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV)

Für die Verschreibung von starken Opioiden müssen spezielle Rezepte (**BtM-Rezepte**) mit 2 Durchschlägen verwendet werden, von denen der verschreibende Arzt einen Durchschlag 3 Jahre lang aufbewahren muss. **Maximal 2 verschiedene Betäubungsmittel** dürfen gleichzeitig verschrieben werden, außerdem gelten **Höchstgrenzen** für einen Zeitraum von 30 Tagen. Ein BtM-Rezept ist **nur 7 Tage lang gültig**. Die Rezepte sind nummeriert und müssen vom Arzt gegen Missbrauch und Entwendung gesichert werden. Folgende Angaben sind verpflichtend:

- Name und Anschrift des Patienten
- Datum der Ausstellung
- Bezeichnung und Abgabemenge des Arzneimittels
- Dosierungsanweisung (z. B. „3 mal täglich")
- ggf. spezielle Markierung (s. u.)
- Name, Adresse, Berufsbezeichnung und Telefonnummer des verschreibenden Arztes
- Unterschrift des verschreibenden Arztes.

Spezielle Markierungen:

- **Markierung A**: „In begründeten Einzelfällen und unter Wahrung der erforderlichen Sicherheit des Betäubungsmittelverkehrs" dürfen mehr als 2 verschiedene Betäubungsmittel, jeweils über die Maximalmenge hinaus, verschrieben werden.
- **Markierung S** (in speziellen Fällen zusätzlich **Z**): Rezept für die **Substitutionstherapie** bei Opioidabhängigkeit
- **Markierung N**: In Notfällen kann ein Betäubungsmittel auf einem normalen Rezept verschrieben werden, das alle obenstehenden Angaben enthalten und mit „**Notfall-Verschreibung**" gekennzeichnet sein muss. Es ist nur 1 Tag lang gültig. Der verschreibende Arzt muss von der Apotheke über die Abgabe informiert werden und „unverzüglich" ein gültiges BtM-Rezept (Kennzeichnung mit dem Buchstaben N) nachreichen.
- **Markierung K**: Rezepte für **Kauffahrteischiffe** (gesonderte Bestimmungen).

3.4 Therapie akuter Schmerzen

Therapieziel: Werden akute, insbesondere postoperative Schmerzen **nicht suffizient therapiert**, können sie **chronifizieren** und zudem den **postoperativen Verlauf negativ beeinflussen**: Die Mobilisierung ist erschwert (u. a. erhöhtes Thromboserisiko), die Patienten sind unzufrieden, Atmung (reduzierte Ventilation, Atelektasenbildung), Herz-Kreislauf-System (Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz) und Gastrointestinaltrakt (verringerte Peristaltik) sind beeinträchtigt, die Wundheilung ist insgesamt verzögert.

Bei akuten Schmerzen häufig verwendete **Nicht-Opioid-Analgetika** sind Paracetamol, Metamizol und Ibuprofen, als systemische **Opioide** werden oft Piritramid, Tramadol, Morphin, Tilidin (in Kombination mit Naloxon) und Buprenorphin verwendet. Zur epiduralen Anästhesie eignen sich v. a. die stark lipophilen Opioide Fentanyl und Sufentanil. Für periphere oder rückenmarksnahe Nervenblockaden können **lang wirksame Lokalanästhetika** (Bupivacain, Levobupivacain, Ropivacain) verwendet werden.

PHARMA

MERKE Die Opioiddosis muss wegen der **Gefahr einer Atemdepression** titriert werden!

Applikationsformen und Verfahren: Wichtig bei der akuten Schmerztherapie ist die **Anpassung an den aktuellen Analgesiebedarf** des Patienten (verringert z. B. im Schlaf, erhöht z. B. bei Mobilisierung). Eine **diskontinuierliche Applikation** ist daher günstiger als eine kontinuierliche Schmerzmedikation z. B. über Perfusoren: Möglich sind eine **Zufuhr p. o.** (bei Kleinkindern als Tropfen oder Saft), **rektal** (v. a. bei Säuglingen und Kleinkindern), **i. v.** (kürzeste Wirklatenz, daher z. B. im Aufwachraum und intraoperativ sehr günstig) oder über **regionale Katheterverfahren**, die eine fast vollständige Schmerzfreiheit mit früher Mobilisierung ermöglichen. Häufig eingesetzte Methoden sind die **thorakale Epiduralanästhesie** (nach Thorakotomie, Laparotomie und bei hohem kardialem Risiko, Vorgehen s. S. 24), die **kontinuierliche Spinalanästhesie** (v. a. bei Eingriffen im Unterbauch und an den unteren Extremitäten sowie bei hohem kardialem Risiko), **periphere Nervenblockaden** (Vorgehen und Analgesiebereiche s. S. 64) sowie (bei Säuglingen und Kleinkindern) der Kaudalblock

(S. 65). Bei i.v.-Applikation (PCA), Epiduralanalgesie (PCEA) und peripheren Nervenblockaden (PCRA) ist auch eine **patientenkontrollierte Schmerztherapie** möglich („**Schmerzpumpe**"): Der Patient kann sich bei Schmerzen mittels Knopfdruck selbst einen Bolus verabreichen. Voreingestellt (d.h. nicht durch den Patienten veränderbar) werden die Bolusgröße, der minimale Abstand zwischen 2 Anforderungen (Sperrzeit) und meist eine maximale Dosis für ein 4-Stunden-Intervall. Insbesondere bei PCEA und PCRA ist eine Kombination mit einer kontinuierlichen „Hintergrundinfusion" möglich.

3.5 Therapie chronischer Schmerzen

Allgemeines: **Folgen chronischer Schmerzen** sind u.a. Schlaf- und Verdauungsstörungen, Depressionen und Kachexie. Die häufigste chronische Schmerzform sind **Kopf-**, gefolgt von **Rückenschmerzen.** Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 20–25% der Bevölkerung in Industrienationen an chronischen Schmerzen leiden. Für einen Überblick über Methoden der physikalischen Medizin und verschiedene Naturheilverfahren s. Rehabilitation, physikalische Medizin, Naturheilverfahren (S. C752 bzw. S. C760).

Nerven-, Plexus- und Sympathikusblockaden:

DEFINITION Nach der Zielsetzung werden folgende Blockaden unterschieden:
- **diagnostische Blockade:** Lokalisierung der Schmerzentstehung mit kurzwirksamen Wirkstoffen
- **prognostische Blockade:** Abschätzung des Therapieerfolgs mit kurzwirksamen Wirkstoffen
- **therapeutische Blockade:** Schmerzreduktion mit langwirksamen Wirkstoffen.

Bei **therapeutischen Blockaden** wird in 1- bis 2-tägigen Abständen wiederholt ein langwirksamer Wirkstoff (z.B. Bupivacain) appliziert, was in vielen Fällen zu einer langfristigen Schmerzerleichterung führt. Zusätzlich oder alternativ können auch Opioide gegeben werden. Der **Sympathikus** ist bei vielen chronischen Schmerzsyndromen involviert, eine **Blockade** kann insbesondere bei komplexen regionalen Schmerzsyndromen (Morbus Sudeck), Postzosterneuralgie, Phantomschmerzen und neuropathischen Schmerzen sinnvoll sein. Grundsätzlich wird **wie in der präoperativen Regionalanästhesie** vorgegangen, zusätzlich zu den auf S. 62 beschriebenen Nerven- und Plexusblockaden (häufig N. trigeminus, N. occipitalis, Inguinal- und Interkostalnerven) können auch die in **Tab. 3.1** dargestellten sympathischen Plexus bzw. Ganglien intraoperativ oder unter CT-Kontrolle blockiert werden.

Triggerpunktinfiltration: Bei **myofaszialen** oder **Gelenkschmerzen** sowie bei **Überlastung von Bändern und Sehen** können Lokalanästhetika in Triggerpunkte (Punkte, deren Palpationen Schmerzen, evtl. auch an entfernten Stellen, auslöst) injiziert werden. Dies soll den Teufelskreis aus Schmerz und reaktiver Muskelverspannung, die zu weiteren Schmerzen führt, unterbrechen. Meist sind mehrere Sitzungen notwendig.

Destruierende Verfahren: Sie sind die letzte Stufe der Schmerztherapie bei schwersten, nicht mehr beeinflussbaren Schmerzen und kurzer Lebenserwartung.

Tab. 3.1 Sympathikusblockaden

	Indikationen	Wirkstoffe (therapeutische Blockade)	Punktionsort	Komplikationen
Ganglion cervicale sup.	Schmerzen im Bereich von N. V_1 und V_2 (Trigeminus- und Postzosterneuralgie)	Buprenorphin (ganglionäre lokale Opioidanalgesie)	Rachenhinterwand (transoral)	Übelkeit, Nackenschmerzen, Schluckbeschwerden, lokales Hämatom
Ganglion stellatum (Ganglion cervicothoracicum)	Schmerzen im Bereich von Arm, Hals, Kopf und Thorax (z.B. Morbus Sudeck, Trigeminus- und Zosterneuralgie, Migräne, Osteochondrose der Halswirbelsäule)	Bupivacain oder Buprenorphin (ganglionäre lokale Opioidanalgesie)	1–2 cm lateral der Cartilago cricoidea in Richtung des Proc. transversus von C6 bei erfolgreicher Blockade: Horner-Syndrom	Blockade von Plexus cervicobrachialis, N. phrenicus oder N. laryngeus recurrens, hohe Spinal- oder Periduralanästhesie, Punktion von A. carotis oder A. vertebralis (Hämatom, Krampfanfälle), Pneumothorax, Mediastinitis
Plexus coeliacus	Oberbauchschmerzen bei Pankreastumoren oder (seltener) bei chronischer Pankreatitis	Bupivacain	**dorsaler Zugang:** unterhalb der 12. Rippe 7–9 cm paravertebral **ventraler Zugang:** 2 Querfinger unterhalb des Xiphoids	**dorsaler Zugang:** Verletzung von Aorta, V. cava inf., A. lienalis oder Truncus coeliacus, Pneumo- oder Chylothorax, Querschnittslähmung **ventraler Zugang:** Peritonitis, Verletzung des Truncus coeliacus
lumbaler Grenzstrang	Morbus Sudeck, sympathisch unterhaltene Schmerzen, Ischämie- und Phantomschmerzen	Bupivacain	paravertebral in Höhe L1–L3	Verletzung von Spinalnerven oder Niere, Hämato- oder Pneumothorax, Punktion von Aorta oder V. cava inf., arterielle Hypotonie

- **chemische und thermische Neurolyse:** Nach diagnostischer und prognostischer Blockade mit Lokalanästhetika wird der Plexus bzw. Nerv unter radiologischer Kontrolle aufgesucht und **chemisch** (Ethanol, Phenol, Glyzerin, Kresol, Ammoniumsalze) oder thermisch mittels **Kryoanalgesie** (extreme Kälte) oder **Hochfrequenzläsionierung** (hohe Temperaturen) zerstört. Dabei können benachbarte Strukturen, das Rückenmark und andere Organe (bei intravasaler Applikation chemischer Neurolytika) geschädigt werden. Regenerative Prozesse können eine erneute Applikation notwendig machen. **Anwendungen** sind z. B. die perkutane Thermokoagulation des Ganglion Gasseri bei Trigeminusneuralgie, die Thermokoagulation der Nerven der Wirbelgelenke bei degenerativen Veränderungen und die Neurolyse des Plexus coeliacus bei Pankreaskarzinom.
- **Operative Verfahren:** Bei der **Rhizotomie** wird das Schmerz-, aber auch das Berührungs- und das Temperaturempfinden durch Durchtrennung der Hinterwurzel im Hinterhorn des Rückenmarks ausgeschaltet. Bei der **Chordotomie** wird der Tractus spinothalamicus auf Höhe Th 3-5 (offene, anteriore oder thorakale Chordotomie bei Schmerzen im Abdomen oder in den unteren Extremitäten) oder auf Höhe C 1-2 durchtrennt (perkutane, zervikale Chordotomie bei Schmerzen der oberen Extremitäten).

DEFINITION Der Begriff **Neurolyse** wird in 2 Bedeutungen verwendet:
- chemische oder thermische **Zerstörung eines Nervs** oder Plexus zur Schmerzausschaltung
- operative **Dekompression eines Nervs** zur Druckreduktion
  - **innere Neurolyse:** Präparation einer intakten Nervenfaser aus einer Narbe
  - **äußere Neurolyse:** Lösen von Verwachsungen um einen Nerv (z. B. mikrovaskuläre Depression nach Janetta bei Trigeminusneuralgie).

Psychologische Betreuung: Sie beeinflusst das Schmerzempfinden von Schmerzpatienten und ihren Umgang mit dem Schmerz, der durch emotionale Reize (z. B. Stress) verstärkt oder überhaupt erst geschaffen wird. Therapieziele sind eine **Ablenkung vom Schmerz auf positive Inhalte** („Schmerz nicht als Lebensmittelpunkt"), die **Stärkung der positiven Selbstwahrnehmung**, die Behandlung von **Vermeidungs- und Schmerzverhalten**, die Regulation von **Überaktivität** und das Vermitteln von **Entspannungstechniken** (autogenes Training, progressive Muskelrelaxation).

Akupunktur: Diese Methode ist ein Teilgebiet der traditionellen chinesischen Medizin, bei dem bestimmte Akupunkturpunkte durch Einstechen von Nadeln stimuliert, erwärmt (Moxibustion) oder massiert (Akupressur) werden. Dies soll **gestörte Energieflüsse der Energiebahnen des Körpers** (Mediane) **korrigieren.** Nachgewiesene Effekte sind die Freisetzung von Endorphinen, eine Hemmung der Schmerzleitung im Hinterhorn des Rückenmarks und die Aktivierung von schmerzhemmenden Nervenendigungen. Studien konnte keine Überlegenheit einer traditionellen Akupunktur gegenüber einer Scheinakupunktur (identisches Vorgehen ohne Beachtung der spezifischen Akupunkturpunkte) nachweisen, beide Verfahren lindern jedoch nachweislich **Schmerzen bei Kniegelenksarthrose und in der Lendenwirbelsäule.** Für diese Indikationen wird die Therapie von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland daher bezahlt.

Wärmeanwendungen: Der Einsatz von z. B. **Kirschkernkissen** oder **Fangotherapie** bei **Nacken- und Rückenschmerzen** wirkt vermutlich durch eine Verbesserung der Durchblutung, der Dehnbarkeit des Bindegewebes und der Muskelentspannung. Pflaster mit **Capsaicin** reizen Hautrezeptoren und vermitteln so ebenfalls ein (subjektives) Wärmegefühl.

MERKE Wärmebehandlungen sind bei entzündlichen Prozessen kontraindiziert!

Transkutane Nervenstimulation (TENS): Bei dem auch als Reizstromtherapie bezeichneten Verfahren geben Hautelektroden im Bereich des Schmerzes nicht-schmerzhafte Stromimpulse ab, die schnellleitende Aβ-Fasern stimulieren, was die **Schmerzleitung** im Rückenmark **hemmen** und die **Schmerzschwelle erhöhen** soll. Die Effektivität dieser Therapieform ist nicht abschließend geklärt. **Indikationen** sind chronische Kopfschmerzen, Arthralgien, Neuralgien, Stumpfschmerzen sowie radikuläre und pseudoradikuläre Schmerzsyndrome, die nicht kausal beeinflusst werden können. Teilweise übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland die Therapiekosten.

Spinal Cord Stimulation: Bei der Rückenmarkstimulation werden durch **elektrische Stimulation des Hinterhorns** (Sonde im Epiduralraum) Parästhesien erzeugt, die die Schmerzen überlagern und damit für den Patienten reduzieren. Möglicherweise wird so die GABAerge Hemmung von Schmerzfasern im Rückenmark verstärkt. **Indikationen** sind neuropathische (z. B. Zosterneuralgie) und ischämische Schmerzen sowie das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CPRS).

Kryotherapie: Hierbei wird Kälte zur Schmerztherapie angewendet. Sie führt (nach einigen Minuten) zu einer örtlichen **Schmerzstillung**, was v. a. als vorübergehende, unterstützende Maßnahme sinnvoll ist (z. B. nach Operationen oder Verletzungen, insbesondere der Gelenke). Die Anwendung erfolgt lokal z. B. durch Eis für 5-20 min oder in Kältekammern (trockene Luft, -180 °C) bei rheumatischen Erkrankungen.

Physiotherapie: Das Ziel sind **Vermittlung und Einübung physiologischer Bewegungsabläufe**, die Korrektur schmerzverstärkender Fehlhaltungen und das Training funktionell wichtiger Muskelgruppen, z. B. bei Rückenschmerzen („Rückenschule"). Dies soll die Mobilität verbessern und Schmerzen reduzieren.

3.6 Chronische Schmerzsyndrome

3.6.1 Tumorschmerzen

Die meisten Tumorpatienten leiden v.a. im Spätstadium ihrer Erkrankung unter Schmerzen, die ihre Lebensqualität deutlich reduzieren. Verschiedene Ursachen kommen infrage:

- **nozizeptive Schmerzen** durch Infiltration oder Kompression von Organen und begleitende Entzündungsreaktionen (somatische Schmerzen z. B. bei Knochenmetastasen, viszerale Schmerzen bei Infiltration von Organen)
- **neuropathische Schmerzen** durch Infiltration oder Zerstörung von peripheren Nerven oder ZNS
- **therapiebedingte Schmerzen:** Folgen von Operationen, Chemo- und/oder Radiotherapie
- **psychosomatische Schmerzen** als Folge der psychischen Belastung durch das Malignom
- **Schmerzen durch „Tumorbegleiterkrankungen"** wie Herpes zoster, Thrombosen oder Infektionen.

Die **medikamentöse Therapie** richtet sich nach dem **WHO-Stufenschema** (S. 72, inkl. Koanalgetika) und sollte nach einem festen Zeitschema (plus Bedarfsmedikation für Durchbruchsschmerzen) gegeben werden, um gleichmäßige Wirkstoffspiegel zu erreichen. Weitere palliative Therapiemöglichkeiten sind **Radio-, Chemo- und Hormontherapie**. Unterstützende Maßnahmen wie eine **psychologische Betreuung** und die Einbeziehung von Angehörigen in die Behandlung sind ebenfalls sinnvoll. Bei therapieresistenten Schmerzen können **interventionelle Verfahren** zum Einsatz kommen wie periphere Nervenblockaden (S. 62), intrathekale oder epidurale Katheterverfahren (S. 63) und die Neurolyse (s.o.) des Ganglion coeliacum (bei Oberbauchtumoren), des sympathischen Grenzstrangs oder der Nervenwurzeln der betroffenen Dermatome.

3.6.2 Schulter-Arm-Syndrom

Synonym: Zervikobrachalgie

Dieses Syndrom bezeichnet **von der Halswirbelsäule in den Arm ausstrahlende Schmerzen**, meist aufgrund von degenerativen Veränderungen an den Wirbeln oder Bandscheiben. Die symptomatische Therapie erfolgt nach dem WHO-Stufenschema und kann durch physikalische Maßnahmen unterstützt werden.

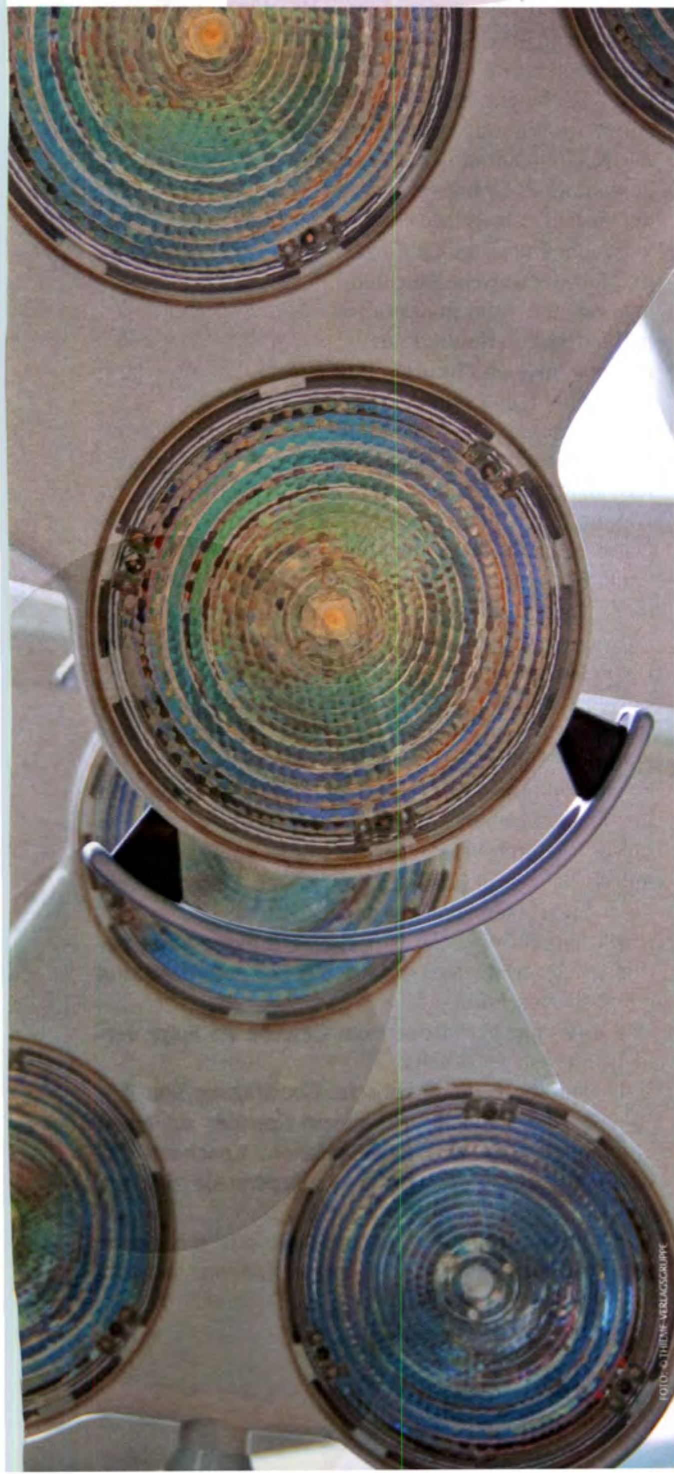
3.6.3 Weitere chronische Schmerzformen

Die Symptomatik und Therapie folgender Schmerzformen werden in der Neurologie besprochen: Migräne (S. 975), Spannungskopfschmerzen (S. 974), medikamentös induzierte Kopfschmerzen (), Trigeminusneuralgie (S. 977) und Clusterkopfschmerz (S. 976), komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS: Morbus Sudeck und Kausalgie, S. 979), Phantomschmerz (S. 979), Fibromyalgie (S. 979) und postherpetische Neuralgie (Postzosterneuralgie, S. 978).

Die Ischämieschmerzen im Rahmen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) werden im Kap. Gefäße (S. A 82) behandelt, rheumatisch bedingte Schmerzen im Kapitel Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen (S. A 445), psychisch bedingte Schmerzen wie dissoziative Empfindungsstörungen und die anhaltende somatoforme Schmerzstörung in der Psychiatrie (S. 1018). Informationen zu chronischen Nacken- und Rückenschmerzen finden Sie in der Orthopädie (S. 239).

B 13

Chirurgie



1 Allgemeine Chirurgie, prä- und postoperative Phase

1.1 Wichtige Grundbegriffe

- **Amputation:** Absetzung von Gliedmaßen. Man unterscheidet die **operative Amputation** als Ultima Ratio bei nichtrekonstruierbaren Verletzungen, schweren arteriellen Durchblutungsstörungen oder Tumorleiden von der **traumatisch bedingten**, totalen oder subtotalen Durchtrennung anatomischer Strukturen.
- **Anastomose:** Einmündung, Öffnung. Im chirurgischen Sinne ist die Anastomose eine operativ angelegte Verbindung zwischen Blut- oder Lymphgefäßen oder zwischen Hohlorganen; unterschieden werden:
  - **End-zu-End-Anastomose**: Verbindung von Hohlorganstümpfen nach Teilresektion.
  - **End-zu-Seit-Anastomose**: Ein endständiger Hohlorganstumpf wird seitlich in einen Organabschnitt eingenäht.
  - **Seit-zu-Seit-Anastomose**: Verbindung von seitlich eröffneten Hohlorganabschnitten.
- **Bypass:** Umgehung hochgradig stenosierter oder obliterierter Gefäße mittels **autologer** (z. B. Beinvenen) oder **alloplastischer** (Kunststoff) **Prothesen**. In der gastrointestinalen Tumorchirurgie bezeichnet man auch eine Kurzschlussverbindung zur Umgehung von inoperablen Tumoren als Bypass.
- **Ektomie:** totale operative Entfernung eines Organs; zumeist in Zusammensetzung mit dem griechischen Namen des betroffenen Organs benutzt (z. B. Cholezystektomie, Prostatektomie)
- **interventionelle Endoskopie:** Nach Einbringen eines Endoskops in das Operationsgebiet können mit Schneide- und Greifwerkzeugen, die über einen Führungskanal vorgeschoben werden, Operationen vorgenommen werden; bei Einführen des Endoskops durch Körperöffnungen vermeidet man kutane Wundflächen (z. B. Polypektomie).
- **Enterostomie** (Anus praeter naturalis = Anus praeter): Anlage einer perkutan ausleitenden Fistel des Magen-Darm-Traktes. Je nach Lokalisation spricht man u. a. von einem Ileostoma, Colostoma oder Transversostoma.
- **Enterotomie:** Eröffnung eines Darmanteils mit anschließendem Wiederverschluss durch eine Naht; ähnlich wie die Ektomie meist als Zusammensetzung (-tomie) gebräuchlich (z. B. Gastrotomie, Arteriotomie, Phlebotomie)
- **Enukleation:** operative Ausschälung eines Organs oder Tumors aus seiner Kapsel, z. B. Entfernung des Prostataadenoms aus der prostatischen Kapsel
- **Exhairese** s. Resektion; auch: Fremdkörperentfernung oder Entfernung länglicher Organbereiche (z. B. Venenexhairese).
- **Exstirpation:** chirurgische Entfernung eines pathologisch veränderten Organs, eines Organabschnittes oder eines gut abgrenzbaren Tumors ohne gesonderte Rekonstruktion des entfernten Bereiches
- **Exzision:** Entfernung von Gewebe ohne Beachtung der Organgrenzen oder Gewebestrukturen.
- **Gefäßdesobliteration:** gefäßchirurgisches Verfahren zur Rekanalisierung obliterierter Gefäßabschnitte; unterschieden werden die intraluminale (z. B. Thrombektomie) und die intramurale Desobliteration (z. B. Thrombendarteriektomie).
- **Gewebeersatz:** Einsatz von autologem oder artifiziellem Gewebe zur Sanierung von Gewebedefekten und damit Verbindung von gesunden Gewebebereichen, z. B. Netzimplantation bei Bauchdeckendefekten.
- **Implantation:** Einbringen körperfremder Materialien in den Körper, z. B. Anlage einer Endoprothese
- **Injektion:** Einspritzung; Eingabe von Medikamenten in Gefäße oder Gewebeschichten
- **Inzision:** Einschnitt in das Gewebe oder Eröffnung eines pathologischen Hohlraumes
- **minimal invasive Chirurgie (MIC):** Operation über kleine Schnitte (Laparotomie, Thorakoskopie)
- **Osteosynthese:** operative Methode zur Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit frakturierter Knochen mittels anatomischer Reposition und Stabilisierung der Fraktur durch Einbringen von Kirschnerdrähten oder Platten. Siehe auch Orthopädie S. 211.
- **Punktion:** Mithilfe einer Punktionskanüle werden Gefäße, Organe oder Hohlräume aufgesucht (z. T. unter Röntgen-, Ultraschall- oder endoskopischer Kontrolle). Die Punktion kann **diagnostischen** (z. B. Blutentnahme, Gewebebiopsie, Kontrastmittelapplikation) und/oder **therapeutischen Zwecken** dienen (z. B. Entlastungspunktion, Applikation von Medikamenten).
- **Rekonstruktion:** Wiederherstellung von Funktion und Aussehen einzelner Körperteile, z. B. in der plastischen Chirurgie durch Wiederherstellung der äußeren Form mittels Lappenplastiken oder in der Endoprothetik durch Einbringen von Fremdmaterial.
- **Resektion:** chirurgische partielle Entfernung eines pathologisch veränderten Organs, z. B. Blasenteilresektion oder Leberresektion.
- **Sklerosierung:** Verhärtung von Gewebe als Folge vermehrten Kollagengehalts.
- **Transplantation:** therapeutische Übertragung von Zellen, Gewebe, Organen von einem Spender auf einen Empfänger (z. B. Herztransplantation, Knochenmarktransplantation) oder von einer Körperstelle zu einer anderen (z. B. Hauttransplantation).
- **Trepanation:** Eröffnung der Schädelkalotte mit einem pneumatischen Bohrer. Der Trepan (Bohrer) kuppelt bei Durakontakt selbst aus.

1.2 Allgemeines präoperatives Management

1.2.1 Grundlagen

Rechtliche Grundlagen: Die **Einwilligung zu einer Operation** ist ein obligater Bestandteil der präoperativen Vorbereitung bei geplanten Eingriffen. Dieses Vorgehen leitet sich vom ersten Paragrafen des deutschen Grundgesetzes ab, in dem die Unantastbarkeit der Würde sowie die Unverletzbarkeit des Körpers festgelegt werden. Siehe hierzu auch Rechtsmedizin S. C269.

MERKE Ein volljähriger Patient mit voller Befähigung zur Willensbildung und -äußerung kann jeden ärztlichen Eingriff – auch lebensrettende Maßnahmen – ablehnen („Voluntas aegroti suprema lex.“)!

Der Einwilligung selbst – schriftlich festgehalten in Form der Unterschrift des Patienten – muss eine **Aufklärung** vorangehen, die **Sinn, Risiken, Umfang, Konsequenzen** und **Erfolgsaussichten** darstellt und erläutert. Die Aufklärung ist hier Conditio sine qua non für eine rechtlich gültige Einwilligung und Pflicht des Arztes, der sicherstellen muss, dass der Patient das Gesagte korrekt verstanden hat. Die Durchführung einer Operation nach Einwilligung des Patienten ohne korrekte Aufklärung wird als Körperverletzung verstanden!

Eine korrekte **Aufklärung** umfasst neben Detailinformationen zum geplanten Eingriff auch die Aufklärung über die Wahrscheinlichkeit und Risiken einer Bluttransfusion (Transfusionszwischenfall und Infektion) und alternative Behandlungsmöglichkeiten. Der **Zeitpunkt** der Aufklärung ist wichtig für ihre rechtliche Gültigkeit. Generell gilt: Je größer der Bedenkzeit für den Patienten zwischen Aufklärung und Operation, desto sicherer ist die Situation für den Arzt. Als Faustregel kann man sich merken: **Je elektiver** der Eingriff, **desto früher** sollte die Aufklärung erfolgen. Eine Aufklärung innerhalb 24 h vor dem Eingriff ist nur bei Notfällen oder kleineren Eingriffen mit geringem Risiko zulässig. Zu Patientenverfügung und mutmaßlichem Patientenwillen s. Rechtsmedizin S. C268)

Bei **minderjährigen Patienten** entscheiden i. d. R. die Eltern oder Personen, denen das Sorgerecht obliegt. Sollte hierbei eine Entscheidung zuungunsten der Gesundheit des Minderjährigen getroffen werden (z. B. Verweigerung der Bluttransfusion bei den Zeugen Jehovas), kann das Vormundschaftsgericht – auch kurzfristig – miteinbezogen werden.

Bei Patienten, die **nicht zur Willensäußerung befähigt** sind (z. B. bewusstlose, komatöse Patienten), muss der Arzt nach Dringlichkeit entscheiden und ggf. lebensrettende Maßnahmen einleiten. Dies gilt für den Notfall oder ohne Vorkenntnis der Anamnese.

MERKE Die Pflicht zur Aufklärung nimmt mit der Dringlichkeit des Krankheitsbildes ab.

Ein **erzwungener Eingriff** ist in der Chirurgie ein seltener Vorgang, kann aber unter bestimmten Bedingungen notwendig sein (rechtliche Grundlagen sind z. B. § 81 StGB [Verdacht auf strafbare Tat] oder § 17 [Bundesseuchengesetz]).

Fachliche Grundlagen: Sie sind die Basis der Indikationsstellung. Hierbei zieht der Chirurg aus präoperativ gewonnenen Untersuchungsergebnissen und der Anamnese (insbesondere auch der Sozialanamnese) ein Fazit für und wider die Operation. Die Vor- und Nachteile von operativen Interventionen müssen gegenüber einem konservativen Behandlungsplan abgewogen werden. Als fachliche Grundlagen gelten also die **Kenntnis der Diagnose**, die **Prognose der Behandlung** (s. u.), der **Status der Operabilität des Patienten** (s. u.) und die Kenntnis weiterer **Risikofaktoren** (s. u.) oder **Kontraindikationen** (s. u.).

Indikationsformen: Die **absolute Indikation** ist dann gegeben, wenn die Operation das einzige Verfahren zur sinnvollen Behandlung ist (Beispiel: Laparatomie bei Ileus oder Hohlorganperforation).

Von einer **relativen Indikation** spricht man, wenn auch andere Therapieverfahren von gleicher oder ähnlicher Wirksamkeit bekannt sind (Beispiel: Fundoplicatio bei Refluxerkrankung).

Eine **kosmetische Indikation** beruht zumeist nur auf dem Wunsch des Patienten, sein Äußeres operativ zu verändern. Dabei ist der Übergang zur sog. **sozialen Indikation**, bei der die Reintegration des Patienten in ein soziales Umfeld im Vordergrund steht, fließend. Eine solche Indikation beinhaltet nicht nur äußerliche Veränderungen, sondern beispielsweise auch Eingriffe an der Wirbelsäule zur Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.

Sollte derselbe Eingriff (kosmetischer oder sozialer Natur) einen medizinischen Nutzen mit sich bringen (z. B. Behandlung von chronischen Hautinfektionen bei Fettschürze), stellt man eine **medizinische Indikation.**

Ist eine Operation notwendig, um detailliertere Informationen über eine Erkrankung zu gewinnen (z. B. Exzision vergrößerter Halslymphknoten) oder prinzipiell einen Krankheitsherd feststellen zu können (z. B. explorative Laparoskopie bei akutem Abdomen), wird eine **diagnostische Indikation** gestellt.

Bei subakutem oder nicht akut behandlungsbedürftigem Befund kann bei genauer Abwägung von Vor- und Nachteilen eines Eingriffs auch eine **prophylaktische Indikation** vorliegen (z. B. Sanierung einer nicht inkarzerierten Leistenhernie).

Wiegt das OP-Risiko (Versterben während oder an den Folgen einer Operation) schwerer als der Nutzen einer Operation bzw. ist die Operation ein größeres Risiko als eine gleichberechtigte konservative Methode, stellt dies eine **Kontraindikation** für den Eingriff dar und es sollte nicht operiert werden.

Operationsziele: Prinzipiell gibt es 2 Formen für die Intention ärztlich-chirurgischen Handelns:
- Ein **kurativer Eingriff** führt zur Heilung der Grundkrankheit, im Idealfall sogar zur Restitutio ad integrum.
- Ein **palliativer Eingriff** führt zur Symptomfreiheit oder mindestens zur Besserung stark einschränkender

Symptome (z. B. Wiederherstellung verloren gegangener Funktionalität, Linderung von Schmerzen) unter Belassung der Grunderkrankung (Beispiel: Gastroenterostomie bei Pankreaskopfkarzinom mit Magenausgangsstenose).

Inoperabilität: Man unterscheidet zwischen lokaler, allgemeiner und funktioneller Inoperabilität. Eine **lokale Inoperabilität** (Irresektabilität) wird durch das eigentliche chirurgische Krankheitsbild bestimmt. Beispielsweise ist es bei Tumorerkrankungen mit Infiltration von lebenswichtigen Nachbarorganen oft nicht mehr möglich, das Malignom vollständig zu entfernen.

Um die **allgemeine Inoperabilität** eines Patienten festzustellen, muss der Chirurg aus der Summe der diagnostischen und anamnestischen Daten unter Berücksichtigung seiner klinischen Erfahrung zu der Erkenntnis gelangen, dass das Risiko während einer Operation oder in deren Folge für den Patienten größer ist als seine Grunderkrankung.

Die Feststellung der Operabilität und die Verantwortung für die Indikation liegt beim Chirurgen; bei schwerkranken, multimorbiden Patienten sollte sie jedoch im Dialog mit dem Anästhesisten und jeweiligen Spezialisten (z. B. Kardiologe, Nephrologe) erfolgen. Eine Vorbehandlung zur Reduktion bestehender Risikofaktoren muss bei allen Patienten der operativen Therapie vorangeschaltet sein.

Für die **funktionelle Operabilität** entscheidend ist die Einsekundenkapazität (FEV_1). Geplante Eingriffe am Thorax sind mit einem deutlich höheren Risiko behaftet bzw. sogar kontraindiziert, wenn diese deutlich vermindert ist (< 2,0 l). Näheres s. auch S. 166

Operationszeitpunkt: Die Festlegung des Operationszeitpunktes liegt beim Chirurgen und richtet sich nach der Dringlichkeit des Krankheitsbildes.

- Eine **Sofortoperation** ist immer dann indiziert, wenn das Leben des Patienten akut bedroht ist (z. B. rupturiertes Bauchaortenaneurysma mit massiver Blutung) und es keine Alternativbehandlung gibt. Die Indikation zur Sofortoperation sollte außerdem gestellt werden, wenn das Auslassen einer operativen Maßnahme rasch zum Verlust körperlicher Funktionalität führt (z. B. Hodentorsion oder akuter Gefäßverschluss in der Extremität).
- Ein **dringlicher Eingriff** setzt ein Krankheitsbild voraus, das einen Aufschub von wenigen Stunden zulässt (z. B. akute Appendizitis).
- Ein **elektiver Eingriff** (**Wahleingriff**) lässt Operateur und Patient Spielraum bei der Festlegung des Operationszeitpunkts, da die Erkrankung keine akute, vitale Bedrohung darstellt.

Prognose: Die Prognose in der **Chirurgie** bezeichnet die Abschätzung des individuellen Behandlungsergebnisses. Die Prognose einer **Erkrankung** dagegen ist die Vorhersage des Krankheitsverlaufes aufgrund statistischer Daten. Um eine valide Aussage treffen zu können, müssen Behandlungsergebnisse dokumentiert werden und Informationen zum Spontanverlauf einer Krankheit bekannt sein. Risikofaktoren verschlechtern die Prognose; die operative Erfahrung eines Chirurgen und hohe Fallzahlen einzelner Eingriffe in einem Krankenhaus können die Prognose positiv beeinflussen.

Multimodale Therapie: Die strikte Trennung von Chirurgie und Innerer Medizin hinsichtlich therapeutischer Ansätze weicht zusehends auf. Multimodale Therapiekonzepte finden sich in jedem Teilbereich der Chirurgie und setzen immer interdisziplinäre Kooperation und ein grundsätzliches (vom Fach gelöstes) Verständnis pathologischer Prozesse voraus.

Am besten etabliert sind diese Therapiekonzepte in der onkologischen Chirurgie. Hierbei werden Methoden anderer medizinischer Gebiete angewendet, um den generellen Heilerfolg zu erhöhen, zu erhalten oder erst zu ermöglichen: Strahlen-, Chemo-, Hormon- und Immuntherapie. Für Näheres s. Neoplastische Erkrankungen S. A 574.

1.2.2 Präoperative Diagnostik und Anästhesie

Zur Prämedikation und präoperativen Visite s. Anästhesiologie S. 48.

1.2.3 Antibiotikaprophylaxe

Die Antibiotikaprophylaxe in der Chirurgie dient der Verhinderung von Infektionen im Zuge der Operation. Sie ist Standard bei **kontaminierten Eingriffen** (Eingriffe am Darm) und Implantation von Prothesen (**Gelenkersatz**).

Idealerweise wird das Antibiotikum bei der Narkoseeinleitung als sog. **Single-Shot-Prophylaxe** gegeben, damit es bereits vor dem Schnitt im Gewebe vorliegt (**Cave:** Insbesondere bei Vorgehen unter Blutsperre/Blutleere auf eine frühzeitige Applikation achten!). Je nach Halbwertszeit muss bei längeren Operationen auch eine 2. Injektion in Erwägung gezogen werden. Ziel ist es, einen **konstanten Wirkungsspiegel** im Gewebe über die gesamte Zeit der Operation zu halten.

Möchte man ein anfälliges Operationsgebiet über einen längeren Zeitraum schützen, kann man eine lokale Antibiose mithilfe von Depotpräparaten (z. B. Ketten, Zusätze zu Knochenzement) durchführen.

Die **Wahl des geeigneten Medikaments** orientiert sich an den häufigsten (nosokomialen) Erregern und dem Operationsgebiet (Indikation/Wirkung unterschiedlicher Antibiotika, s. Pharmakologie S. C 423). In der Regel werden **Cephalosporine** der 1. und 2. Generation und/oder **Amoxicillin/Clavulansäure** appliziert. Zur Endokarditisprophylaxe s. Herz-Kreislauf-System S. A 61.

1.2.4 Thromboseprophylaxe

Zu Entstehung, Klinik, Diagnostik und Therapie der Thrombose s. Gefäße S. A 100.

Abhängig von der Art und Dauer des Eingriffs, dem Alter des Patienten und individuellen Risikofaktoren (Wells-Score, s. Gefäße S. A 104) ergibt sich ein vorbestehendes Thromboserisiko. Generell gilt: je älter der Patient

und je länger die Operation, desto höher das Risiko. Bei Eingriffen im Bereich von Thorax, Hals und Gesicht ist das Risiko geringer als bei orthopädischen und traumatologischen Operationen an der unteren Extremität.

MERKE Jeder Patient, der älter als 16 Jahre ist und ein Risiko für eine Thrombose aufweist, erhält eine medikamentöse Prophylaxe.

Die chirurgische Thromboseprophylaxe umfasst 2 Säulen:
- **physikalische Maßnahmen:** frühzeitige Mobilisierung (→ Aktivierung der Muskulatur) und Kompressionsstrümpfe (bei niedrigem und mittlerem Risikoprofil).
- **medikamentöse Behandlung:** Gewichts- und risikoadaptiertes, unfraktioniertes Heparin verteilt auf 2–3 Injektionen (Low-dose-Heparinisierung) senkt das Thromboserisiko auf ein Drittel, das Lungenembolierisiko auf die Hälfte. Eine Überwachung der Dosierung ist nicht angezeigt. Alternative Substanzen sind Fondaparinux oder Hirudine.

1.3 Vorgehen im Operationssaal

Nach der stationären Patientenvorbereitung (Rasur des Operationsbereichs, Ablegen von Schmuck, Anziehen spezieller Operationsbekleidung, anästhesiologische Prämedikation usw.) wird der Patient der Anästhesie übergeben. Zur anästhesiologischen Vorbereitung und Narkoseeinleitung s. Anästhesie S. 48. Ist die Einleitung der Narkose beendet, wird der Patient im eigentlichen Operationssaal auf den Eingriff vorbereitet.

1.3.1 Lagerung im OP

Der erste Schritt ist die korrekte **Lagerung**. Ziel ist ein optimaler Zugang zum Operationsbereich mit guter Erreichbarkeit aller Instrumente und Geräte, wobei gleichzeitig einige Faktoren zum Schutz des Patienten beachtet werden müssen: Körperpartien, die prädisponiert für Lagerungsschäden sind, müssen gepolstert und geschützt werden. Beispielsweise birgt eine dauerhafte Abduktion des Armes über 90° die Gefahr einer Plexus-brachialis-Überdehnung; ein ungepolsterter Ellenbogen kann zu einer N.-ulnaris-Läsion führen. Die gesamte Lagerung muss immer durch Gurte und Stützen gesichert werden.

Die Lagerung wird forensisch als Teil der Operation verstanden. Regressansprüche verantworten Chirurg und Anästhesist, je nachdem ob ein lagerungsbedingter Schaden als Folge eines chirurgischen oder anästhesiologischen Lagerungsmanövers begründbar ist.

Die wichtigsten Lagerungen sind:
- **Rückenlagerung:** Sie ist die häufigste Lagerung bei viszeralchirurgischen Eingriffen. Eine übermäßige Reklination des Kopfes muss vermieden werden!
- **Seitlagerung:** Sie wird bei Thorax- oder retroperitonealen Niereneingriffen angewendet. Die dem Tisch aufliegende Axilla muss besonders gepolstert werden!
- **Steinschnittlagerung:** Sie kommt bei gynäkologischen, perianalen und perinealen Eingriffen zum Einsatz. Der Patient liegt auf dem Rücken, Beine in Hüfte und Knie um 90° gebeugt und in Beinhaltern gelagert. **Cave:** Gefahr einer Peroneuslähmung, darum Polsterung des Fibulaköpfchens! Bei Patienten mit einer peripheren AVK sollte eine längere Steinschnittlagerung vermieden werden (**Cave:** Kompartment-Syndrom am Unterschenkel).
- **Bauchlagerung:** Sie wird insgesamt seltener angewendet, z. B. bei Zugang zu Rektum, Wirbelsäule oder der unteren Extremität. Kopf und Becken müssen mit Schaumstoffpolstern geschützt werden.
- **Strumalagerung:** Anwendung in der Schilddrüsenchirurgie. Der Kopf des Patienten wird rekliniert (**Cave:** Vorsicht bei eingeschränkter Mobilität in der HWS!).

1.3.2 Sterilität

Ein Großteil der präoperativen Maßnahmen und Verhaltensregeln im Operationsbereich dienen der Erhaltung einer möglichst hohen Sterilität.

DEFINITION Unter **Asepsis** versteht man absolute Keimfreiheit (Sterilisation). Die **Antisepsis** dient hingegen der Keimreduktion (Desinfektion). Man unterscheidet **aseptische** (sterile) Eingriffe (z. B. an der Schilddrüse), **kontaminierte** Eingriffe (z. B. Kolonchirurgie) und **septische** Eingriffe (Abszessspaltung).

Ziel der Asepsis und ihrer Verfahren ist es, alle lebenden Stoffe abzutöten. Dies wird bei der **Gerätesterilisation** erreicht (Methoden und Krankenhaushygiene s. Hygiene S. C 770). Die **Desinfektion von Hautoberflächen** fällt in den Bereich der **Antisepsis**, da man Haut und Schleimhäute nicht vollständig sterilisieren kann.

Desinfektion des Operationsgebiets: Die Desinfektion des Operationsgebiets erfolgt nach der Lagerung des Patienten. Das Desinfektionsmittel (s. u.) trägt man bei aseptischen Eingriffen in mehreren Durchgängen von innen nach außen auf, dabei darf man nicht vom Rand wieder in den bereits desinfizierten Bereich zurückstreichen. Bei jedem Durchgang jeweils einen Randbereich aussparen, um die Desinfektion nicht zu beeinträchtigen. Anschließend wird der Patient mit sterilen Tüchern abgedeckt.

PHARMA

Antiseptische Lösungen:
- **Jod** ist bakterizid, viruzid und fungizid. Der Wirkmechanismus ist unbekannt, vermutet wird eine toxische Wirkung über Denaturierung bakterieller Eiweiße. Reine Jodtinktur (Tinctura iodi) wird aufgrund lokaler Toxizität nicht mehr als Antiseptikum verwendet.
- **Polyvinylpyrrolidon (= PVP)-Jod**: An PVP gebundenes Jod wird langsam aus einem Depot abgegeben. In 10 %iger Verdünnung liegt PVP-Jod als wässrige Lösung oder Salbe (z. B. Betaisodona) vor. Bei der Desinfektion des Operationsfeldes wird es in höheren Verdünnungen (1 : 5–1 : 100) als alkoholische Lösung angewendet.

Kontraindikationen für die Anwendung iodhaltiger Antiseptika:

- bekannte Jod-Überempfindlichkeit
- Hyperthyreose
- Neugeborene: rasche Resorption von Jod über die Haut (**Cave:** Schilddrüsenfunktionsstörungen!).

Bei diesen Patienten sollte man auf quartäre Ammoniumverbindungen, halogenierte Verbindungen oder Phenolderivate ausweichen.

Händedesinfektion: Die Händedesinfektion ist ein wichtiger Bestandteil der täglichen Arbeit in einer Klinik und essenziell zur Verhinderung nosokomialer Infektionen.

- Die **hygienische Händedesinfektion** wird nach jedem Kontakt mit Patientensekret (Sputum, Blut, Ausscheidungen usw.) oder infektiösem Material durchgeführt: Reinigung mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel während mindestens 30 s. Bei starker Verschmutzung wäscht man vorher mit Seife ab. Diese Maßnahme dient der Reduktion der **transienten Hautflora** aus Kontakt- und Anflugkeimen.
- Die **chirurgische Händedesinfektion** sollte je nach Desinfektionsmittel 3–5 min dauern. Bei der ersten Desinfektion werden die Fingernägel zunächst mit einer Bürste und Seife gereinigt, anschließend Vorwaschung von Händen und Unterarmen bis zur Ellenbeuge mit einer Waschlotion und Wasser. Die Hände dann mit Einmalhandtüchern abtrocken. Um eine korrekte Desinfektion zu gewährleisten, gilt es einige Punkte zu beachten: Den Hebel des Spenders betätigt man nur mit dem Ellenbogen, Hände und Unterarme desinfiziert man schrittweise (zuerst Hände und Unterarme, dann Hände und die unteren $^{2}/_{3}$ der Unterarme, abschließend nochmals Hände und das untere Drittel der Unterarme). Die Hände sind bei der ganzen Prozedur über Ellenbogenniveau und mit genügend Abstand vom Körper wegzuhalten. Die chirurgische Händedesinfektion dient der Reduktion sowohl der **transienten** als auch der **residenten Hautflora**. Bei korrekt durchgeführter Desinfektion wird die residente Hautflora um 99,99 % reduziert.

PHARMA

Antiseptische Lösungen:

- **Alkohole:** Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol in 60–90 %iger Lösung. Die meisten Präparate kombinieren den Alkohol mit einem weiteren Antiseptikum (z. B. mit PVP-Jod oder Chlorhexidin). Die Lösung wirkt bakterizid, fungizid und virizid, ist jedoch unwirksam gegen Bakteriensporen! Aufgrund der raschen Verdunstung eignen sich Alkohollösungen nicht zur Desinfektion des Operationsbereichs.
- **Ethacridinlactat** (z. B. Rivanol) wird aufgrund rascher Diffusion durch das Gewebe häufig bei Infektionen knapp unter der Körperoberfläche verwendet (Insektenstiche, Thrombophlebitis, phlegmonöse Prozesse). Es wirkt gegen Strepto- und Staphylokokken, Chlamydien, Pilze und Protozoen.
- **Octenidindihydrochlorid** (z. B. Octenisept) wird bei der antiseptischen Wundbehandlung eingesetzt, aber auch zur Desinfektion bei kurzen Eingriffen, z. B. Urethralkatheteranlage oder Eingriffe im Anogenitalbereich. Es wirkt bakterizid, virizid und fungizid.
- **Taurolidin** (z. B. Taurolin): Anwendung z. B. als Instillation nach Herdsanierung bei Peritionitis. Taurolidin wirkt bakterizid und fungizid. Außerdem kann es frei werdende Bakterientoxine inaktivieren.

MERKE **Cave:** Octenidin und Taurolidin sollten nicht mit PVP-Jod gemischt werden.

Octenidin und PVP-Jod können braun-violette Verfärbungen auf der Haut bilden. Taurolidin reagiert mit PVP-Jod unter Bildung von Ameisensäure, wodurch die Gefahr einer Azidose besteht.

Verhaltensregeln im Operationssaal: Wichtigste Grundregel für den „Neuling": die Anweisungen von Ärzten, OTAs und OP-Pflegern beherzigen!
Sterile Flächen (sterilisierter Operationsbereich am Patienten, Arbeitsflächen der OTAs mit Instrumenten und Operationsmaterial, Kollegen, die bereits steril gekleidet sind) dürfen vor Anlegen von Kittel und sterilen Handschuhen nicht berührt werden. Den eigenen Kittel bekommt man von der OTA gereicht, ein Springer schließt ihn nach Anlegen am Rücken. Sterile Handschuhe müssen passen und bei Perforation oder zu starkem Schwitzen sofort gewechselt werden. Bevor man an den Operationstisch tritt, hält man die Hände gefaltet zwischen Brust und Bauchnabel. Ist der Zugang zum sterilen Operationsbereich gegeben, sollte man die Hände auf der sterilen Fläche ablegen.

1.3.3 Instrumente

Chirurgische Instrumente lassen sich nach ihrer Funktion in einzelne Gruppen unterteilen.

Gewebedurchtrennung: Bei weicherem Gewebe finden **Schere, Skalpelle,** Ultraschalldissektoren und elektrische Hochfrequenzmesser Anwendung. Ein **Ultraschalldissektor** arbeitet mit einer in Schwingung versetzten Klinge. Hierdurch wird mechanische Energie erzeugt, die weiches Gewebe (z. B. Leber) durch Aufspaltung von Wasserstoffbrücken zerstört. Kanalikuläre Strukturen bleiben unbeschädigt. Das **elektrische Hochfrequenzmesser** arbeitet entweder monopolar oder bipolar (Diathermie). Beide Verfahren nutzen thermische Energie, die durch Proteindenaturierung Gewebe zerstört. Bei der **monopolaren** Anwendung wird eine Neutralelektrode vor der Operation auf die Haut des Patienten aufgeklebt, da der hochfrequente Strom über das Messer durch den Patienten fließt. Bei der **bipolaren** Schere fließt der Strom nicht durch den Patienten, sondern wird über die zweite Seite der Schere oder Pinzette abgeleitet. Die Anwendung elektrischer Schneidewerkzeuge ist insgesamt **blutschonend**, da kleine Blutgefäße bei Durchtrennung des Gewebes sofort verschlossen werden.

Für Knochen und harte Gewebestrukturen stehen **Sägen, Schneidezangen** und **Knochenmeißel** zur Verfügung.

Fassende oder statische Halteinstrumente: In die Gruppe der **fassenden Halteinstrumente** gehören Pinzetten, Klemmen und Zangen. Üblicherweise unterscheidet man zwischen anatomischen, chirurgischen und atraumatischen Pinzetten. Repositions- und Knochenhaltezangen werden bei der Osteosynthese angewendet. Klemmen werden zur Ligatur oder Abklemmung von Gefäßen, Fixierung von Gewebe oder Bauchtüchern eingesetzt.

Statische Halteinstrumente sind Haken und große Halter, mit deren Hilfe freie Sicht auf den Operationssitus gewährleistet wird.

Instrumente zur Blutstillung: Siehe unten.

Gewebevereinigung: chirurgische Naht und Wundverschluss.

1.3.4 Operationstechniken

Schnittführung

Ein chirurgischer Schnitt sollte gewebeschonend angesetzt werden und daher möglichst kurz sein, gleichzeitig allerdings auch eine gute Übersicht auf das Operationsfeld ermöglichen.

Um das Entstehen einer auffälligen, starren Narbe zu verhindern, muss die Schnittführung in **Richtung der Hautspaltenlinien** (Langer-Linien, **Abb. 1.1**) erfolgen. Diese verlaufen **am Rumpf quer** zur Muskelzugrichtung, **an den Extremitäten in Längsrichtung**. Hierdurch verhindert man Zugspannung auf die Narbe und die Wundränder lassen sich spannungsfrei adaptieren. Die Narbenbildung hängt allerdings immer auch von individuellen Faktoren ab (z. B. Adipositas, hormonell-metabolischen Faktoren usw.). An **Gelenken** wird zickzackförmig geschnitten, um Kontrakturen zu vermeiden (**Cave:** niemals senkrecht zur Gelenkachse!). Zur Wundheilung s. S. 89, zu Nahttechniken und Material s. S. 85.

Die Schnittführungen und Zugangswege in der Viszeral- und Thoraxchirurgie sind in **Abb. 1.2** dargestellt.

Blutstillung

Bei isolierter Blutung aus einem Gefäß wird eine sog. **Ligatur** durchgeführt, d. h. das entsprechende Gefäß wird mit einer Klemme gegriffen und mit einem Faden verschlossen. Lässt es sich nicht gut isolieren (z. B. bei Parenchymblutung), nimmt man mittels **Umstechungsligatur** umliegendes Gewebe in die Ligatur auf und stoppt die Blutung so durch indirekte Kompression.

Diffus blutende Flächen werden unter Kompression mit Gaze bedeckt. Diese **Tamponade** wird noch verstärkt, wenn die Gaze mit prothrombotischen Pharmaka präpariert ist.

Durch **Diathermie/Elektrokoagulation** (s. o.) können kleinere Gefäßstümpfe verödet werden.

Drainagen

Drainagen sorgen postoperativ für den **Abfluss von Wundsekret**. Des Weiteren erlauben sie auch eine Einschätzung möglicher postoperativer Komplikationen (z. B. Blutung, Infekt, Anastomoseninsuffizienz).

- Die **Gummilasche** aus Silikon wird durch die Haut in einen aufgeklebten Plastikbeutel abgeleitet.
- **Redon-** und **Robinsondrainagen** bilden ein geschlossenes System, das Wundsekret in angeschlossene Unterdruckflaschen absaugt.
- **Bülaudrainagen** sind mit kontrolliertem Sog ausgestattet und werden in den Pleuraspalt eingeführt (S. 164).

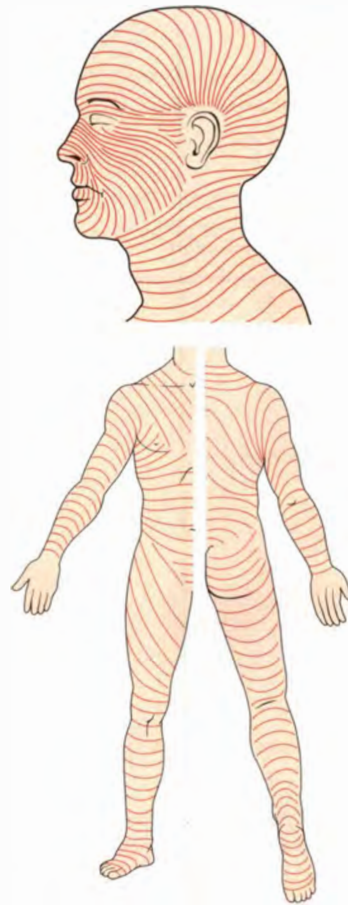


Abb. 1.1 **Hautspaltenlinien.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Blutersatz

Indikationen und Präparate zur Volumentherapie werden im Kap. Anästhesie S. 61 besprochen. Zu Bluttransfusionen s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A437.

Prinzip von minimal invasiven und mikrochirurgischen Verfahren

DEFINITION Operationsverfahren, die Zugang zum Operationssitus durch vorbestehende Körperöffnungen oder minimale Einstichkanäle erhalten (Schlüssellochchirurgie). Vgl. endoskopisch assistierte Chirurgie S. 201.

Der Begriff "minimal invasiv" bezieht sich also auf die Integrität der Körperoberfläche (Zugangstrauma) und nicht den Schweregrad der Operation (z. B. bei großem Resektat). Minimal invasive Techniken kommen v. a. im Rahmen von Operationen in großen Körperhöhlen zum Einsatz (**Laparoskopie** und **Thorakoskopie**), die entweder diagnostisch oder therapeutisch genutzt werden. Sie erfordern eine Intubationsnarkose und kontrollierte Beatmung (s. auch Anästhesie S. 66), da der Patient ausreichend relaxiert werden muss, da ein Pneumoperitoneum bzw. *-tho-*

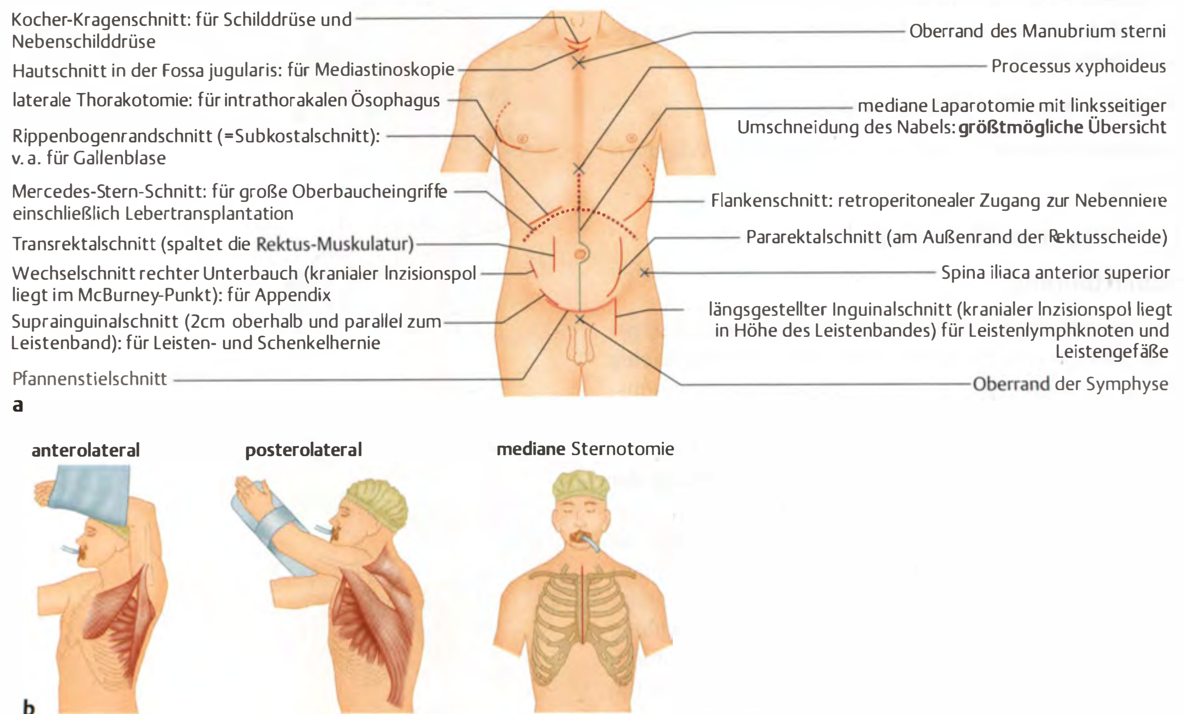


Abb. 1.2 **Zugangswege. a** In der Viszeralchirurgie. **b** In der Thoraxchirurgie. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

rax angelegt werden muss. Klassisches Beispiel für eine laparoskopische Operation ist die laparoskopische Cholezystektomie. Die technische und apparative Ausstattung beinhaltet:

- **CO_2-Insufflator**
- Lichtquelle, **Optik**, Kamera mit Videogerät und Monitor
- **Arbeitswerkzeuge**: Trokare (zum Einführen der Instrumente und Entfernung des Resektats), Thermo- und Elektrokoagulationselektroden, spezielles Nahtmaterial, Mikroinstrumente (Saug-Spül-Einrichtung, Scheren, Fasszangen etc.), Endostapler-Instrumente.

Laparoskopie: Prinzip: Nach Eröffnung der Bauchhöhle insuffliert man CO_2 in die Peritonealhöhle und baut so ein Pneumoperitoneum (Kapnoperitoneum) bis zu einem Druck von ca. 14 mmHg auf. Über einen Trokar wird die Optik in die Bauchhöhle vorgeschoben. Unter Sicht werden weitere Trokare für die Instrumente angebracht.

Vorteil: Der große Vorteil minimal invasiver Operationen besteht in der **Verringerung postoperativer Schmerzen** (frühere Mobilisierung möglich, verkürzter Krankenhausaufenthalt etc.), einem **kosmetisch besseren Ergebnis** sowie einem **geringeren Infektionsrisiko** durch den kleineren Hautschnitt.

Nachteil: technisch höherer Aufwand und höhere Kosten, eingeschränkte Palpation, 2-dimensionales Bild, schwierigere Blutstillung und Bergung größerer Resektate.

Komplikationen:

- Erhöhung des intraabdominellen Durcks durch die CO_2-Insufflation (auch Anstieg des p_aCO_2) mit u. U. Kompression der V. cava inferior oder anderen hämodynamischen Veränderungen
- Gefäßpunktion
- Gasembolie
- Entstehung eines Pneumothorax
- Beeinträchtigung der Atemmechanik
- Verletzung von Hohlorganen.

NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery) ist eine neuartige experimentelle Entwicklung, bei der das Endoskop über eine natürliche Körperöffnung (z. B. Mund, Vagina) eingeführt und zur Bauchhöhle geschoben wird. Äußerlich bleiben somit keine Narben sichtbar. Diese Technik bedarf allerdings noch weiterer Entwicklungen (z. B. bakterielle Kontamination mit Peritonitisgefahr beim Vorschieben des Endoskops in die Bauchhöhle).
Bei der sog. **Single-Port-Technik** werden alle Instrumente über den Bauchnabel eingeführt.

Mikrochirurgie: In der Mikrochirurgie wird im Gegensatz zur minimal invasiven Chirurgie nicht in Körperhöhlen gearbeitet, sondern ein **offenes Operationsfeld** dargestellt. Der Operateur arbeitet hierbei mit stark vergrößernden Sehhilfen. Lichtmikroskope werden intraoperativ auf den Operationsbereich gerichtet und Spezialgeräte zur Schnitt- und Nahtführung sorgen für das nötige Handling auf minimalem Raum.

Punktion/Biopsie

Zur Beurteilung der Dignität von malignomverdächtigen Arealen stehen verschiedene bioptische Verfahren bereit:

- **Feinnadelpunktion**
- **Stanzbiopsie**
- **offene Biopsie.**

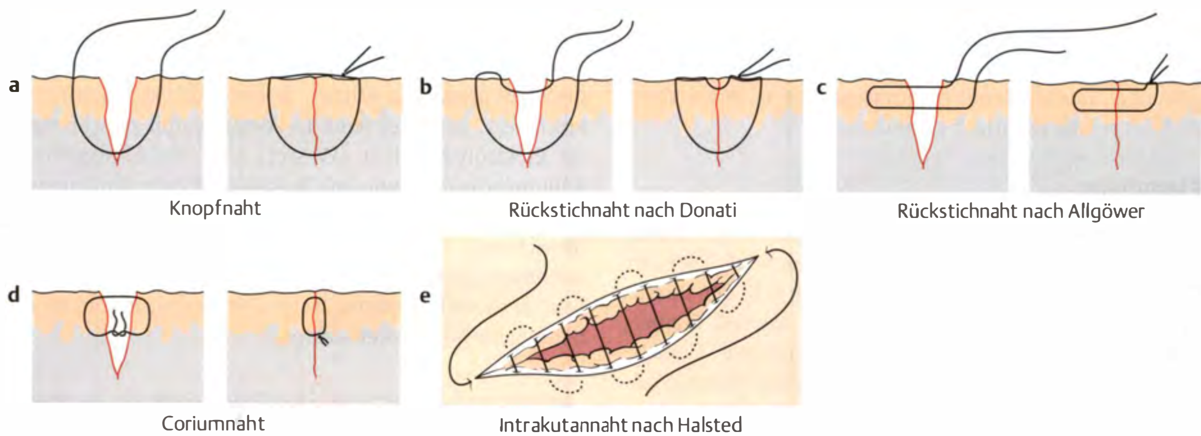


Abb. 1.3 **Nahttechniken.** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Bei der Feinnadelbiopsie werden lediglich Zellen für eine Zytologie gewonnen, bei der Stanzbiopsie entnimmt man ganze Gewebezylinder. Die offene Biopsie wird bei frustranem Verlauf der beiden ersten Verfahren angewendet.

Je nach Verdachtsdiagnose kann eine Biopsie auch kontraindiziert sein, wenn die Gefahr von Stichkanalmetastasen, Verletzung von Nachbarorganen oder Blutgefäßen gegeben ist! Eine weitere wichtige Kontraindikation – beispielsweise für perkutane Leber- oder Nierenbiopsien – besteht bei einer erhöhten Blutungsneigung: verlängerte Prothrombinzeit, Thrombozytopenie (< 50/nl), Einnahme von ASS innerhalb der letzten 7 Tage. Biopsien und Punktionen sollten grundsätzlich nur bei therapeutischen Konsequenzen erfolgen. Näheres zur Gewebeentnahme s. Pathologie S. C278.

1.3.5 Chirurgische Naht und Wundverschluss

Nahtmaterial

Chirurgisches Nahtmaterial muss sich durch hohe Faden- bzw. Knotenreißfestigkeit, Gewebeverträglichkeit und ggf. Resorbierbarkeit auszeichnen.

Resorbierbare Fäden:

- **Katgut**: natürlich resorbierbarer Faden aus Kollagenfasern aus dem Schafsdarm. Die Resorption erfolgt in 8–12 Tagen. In chromierter Form verlängert sich die Resorptionszeit auf 20 Tage (**Cave:** häufiger entzündliche Hautreaktionen!).
- **Polyglykolsäure-/Polydioxanonfäden** (PGS/PDS): synthetische, hydrolytisch spaltbare Fäden, Resorption bei PGS nach 40 Tagen, bei PDS nach 90 Tagen.

Nichtresorbierbare Fäden:

- **Synthetische Kunststofffäden** aus Polyamid, Polypropylen, Polyester usw. sind reißfest und gewebeverträglich, allerdings nicht knotenfest (**monofil**!).
- **Seide** und **Zwirn** sind reißfest, knotensicher, können allerdings zur Entstehung von Fremdkörpergranulomen führen und werden daher von synthetischen Materialien abgelöst.
- **Metalldraht** wird bei der Zuggurtung von Sehnen, Muskelfaszien oder Sternum angewendet.

Fadenaufbau: Man unterscheidet monofile (also aus einer Faser bestehende) von polyfilen (geflochtenen) Fäden. **Monofile** eignen sich gut zum Gewebedurchzug, haben aber die schlechteren Knoteneigenschaften. **Polyfile** Fäden lassen sich hingegen besser knoten, sind aber aufgrund ihrer rauen Oberfläche traumatischer für das Gewebe.

Nahttechniken

Die Nahttechnik (**Abb. 1.3**) richtet sich nach Form und Lokalisation der Wunde. **Rückstichtechniken** bieten eine gute Adaption bei langen Hautquerschnitten. **Einzelknopfnähte** kommen bei kleineren Hautweichteilverletzungen zur Anwendung (z. B. an den Fingern oder beim Varizenstripping). **Intrakutan-** und **Coriumnähte** bieten das schönste kosmetische Ergebnis und werden deshalb im Gesicht, am Hals und in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie eingesetzt.

Nadeln

Chirurgische Nadeln sind kreisförmig gebogen und in verschiedenen Größen und Krümmungsgraden verfügbar. Man verwendet **scharfe Nadeln** bei derbem Gewebe (Narben, Faszien usw.) und **runde Nadeln** bei empfindlichem Gewebe (Darm, Nerven, Haut usw.). Der Stichkanal von atraumatischen Nadeln ist fein, da Nadel und Faden miteinander verschweißt sind. Im Gegensatz hierzu verursacht die Nadel mit Nadelöhr und 2-fach durchgezogenem Faden ein größeres Gewebetrauma. Zur besseren Führung wird ein Nadelhalter benutzt.

Knoten

Wenn es das Operationsfeld zulässt, verwendet man einen **überkreuzten Knoten** in der 2-Hand-Technik, in besonderen Situationen auch in 1-Hand-Technik. Der überkreuzte Knoten wird mehrmals gegenläufig durchgeführt.

Der **Instrumentenknoten** findet Anwendung, wenn z. B. die Fadenenden nur noch sehr kurz sind. Hierbei wird der Faden mehrfach um ein Halteinstrument gezogen und anschließend zusammengezogen. Auch diese Technik erfolgt mehrfach gegenläufig.

Klammern

Mit dem **Klammergerät** wird ein Hautverschluss durchgeführt. Die Wunde wird sozusagen „getackert". Mit einer **Clipzange** können Blutgefäße (aber auch z. B. der Ductus cysticus) durch Titanclips verschlossen werden. **Stapler-Instrumente** durchtrennen und verschließen Gewebe mithilfe von Klammermagazinen und eingebauten Skalpellen, z. B. bei der Reposition von hämorrhoidalem Gewebe. **Cave:** Klammergeräte niemals im Gesichtsbereich verwenden!

Klebstoffe

Kleinere und oberflächliche Wunden kann man mit sog. **Steristrips** verschließen. Die Strips werden auf die trockene Haut quer zu den Wundrändern aufgeklebt.

Gewebekleber (z. B. Cyanoacrylat) bildet Wasserstoffbrücken durch Polymerisation. Der Klebstoff wird auf die adaptierte und trockene Wunde oberflächlich aufgetragen. Hiermit lassen sich auch Magenfundusvarizen verkleben.

Fibrinkleber bestehen aus verschiedenen Gerinnungsfaktoren in einer Mischemulgation. Kleinere Wunden können mit diesem Präparat verschlossen werden; denkbar ist auch eine Anwendung bei Parenchymverletzungen, um weitere Traumen durch das Nahtmaterial zu verhindern, oder in der Augenheilkunde, z. B. zur Verklebung neuer Linsen bei grauem Star.

1.4 Allgemeines postoperatives Management

1.4.1 Allgemeine postoperative Komplikationen

Postoperativer und posttraumatischer Energiestoffwechsel

Nach einem Trauma oder einer Operation versucht der Organismus durch eine erhöhte Sympathikusaktivität und vermehrte Bereitstellung von Energieträgern seine Funktionsfähigkeit zu sichern (**Postaggressions-Syndrom**).

Phasen des Postaggressions-Syndroms:

- **Akut- oder Stressphase:** während der ersten Stunden
  - Adrenalin bzw. Noradrenalin ↑
  - Glukokortikoide und Aldosteron ↑
  - Glukagon ↑, Insulin ↓
  - ADH ↑
- **Postaggressionsphase** (auch adrenerg-kortikoide Phase): anschließend bis etwa zum 3. Tag (bei postoperativen Komplikationen auch deutlich länger).
- **anabole Phase:** Auffüllung der Glykogen- und Fettspeicher zwischen dem 4. und 40. Tag.

Der Energiebedarf wird im Postaggressionsstoffwechsel vorwiegend durch β-Oxidation gedeckt, Glukose wird aus Aminosäuren oder Laktat bereitgestellt. Gleichzeitig ist die Insulinresistenz erhöht, wodurch Glukose zusätzlich erschwert verwertet wird. Es kommt somit zu Störungen im Elektrolythaushalt (Wasser- und Natriumretention, Kaliumverluste) sowie im Glukose- (erhöhte Glukoneogenese mit Hyperglykämie, Glukosurie, verminderte Insulinwirkung), Protein- (Harnstoffbildung, negative Stickstoffbilanz, Eiweißkatabolite) und Fettstoffwechsel (Lipolyse, vermehrte Bildung freier Fettsäuren, Ketonkörperbildung bis hin zur Ketoazidose).

MERKE Im Gegensatz zum Hungerstoffwechsel ist der **Blutzucker erhöht**, eine exogene Zufuhr von Glukose kann daher aufgrund der peripheren Insulinresistenz zu Leberverfettung führen.

Nachblutung

Eine Nachblutung tritt meist **innerhalb der ersten Stunden** nach der Operation auf. Ursachen sind Nahtinsuffizienzen, unzureichende Blutstillung und Gerinnungsstörungen.

Klinisch zeigen sich eine Tachykardie (unspezifisch!), eine arterielle Hypotonie sowie ein Abfall des Hämatokrit- und des Hämoglobinwertes. Zusätzlich sollte - insbesondere bei Abdominaloperationen - auch eine Oberbauchsonografie erfolgen. Therapeutisch stehen die **Schockbekämpfung** (s. Notfallmedizin S. 25) mit Volumensubstitution und die **Kontrolle der Blutung** (Druckverband, operative Revision) an erster Stelle.

Wunddehiszenz

Ein **Auseinanderweichen der Wundränder** tritt bei generellen Wundheilungsstörungen (S. 90), Infektionen, hoher mechanischer Beanspruchung und mangelnder Ruhigstellung auf. Die Therapie erfolgt durch Ursachenbeseitigung, Wundreinigung und erneute Naht. Ein Sonderfall ist der **Platzbauch** (**Abb. 1.4**). Hierunter versteht man eine insuffiziente Bauchnaht, die häufig durch intraabdominelle Druckerhöhung (Husten, Pressen), Infektion der Bauchdecke oder durch eine unter Spannung durchgeführte Fasziennaht hervorgerufen wird. Fallen die Darmschlingen vor, spricht man vom **kompletten Platzbauch**.



Abb. 1.4 **Platzbauch.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Übelkeit, Erbrechen

In den ersten Stunden nach Operationen sind v.a. Nachwirkungen der Narkose (PONV, s. Anästhesie S. 60), Nebenwirkungen der verwendeten Analgetika oder Schmerzen für Übelkeit und Erbrechen verantwortlich. Erbrechen zu einem späteren Zeitpunkt kann durch Darmatonie (s. u.) oder einen Ileus (S. 116) ausgelöst werden und ist deshalb unbedingt abzuklären. Antiemetika (z. B. Metoclopramid) können symptomatisch hilfreich sein, eine Magensonde reduziert zusätzlich die Gefahr einer Aspirationspneumonie (s. Atmungssystem S. A 177).

Anurie

DEFINITION Bei einer Urinmenge < 500 ml spricht man von einer **Oligurie**, bei < 100 ml von einer **Anurie**.

Ursachen für eine fehlende Urinausscheidung sind:
- **Spinal**- oder **Periduralanästhesie**: Durch die Betäubung verliert der Patient das Gefühl für den Füllungszustand der Blase. Achtet man postoperativ nicht auf die korrekte Flüssigkeitsbilanzierung, besteht die Gefahr der Harnblasenruptur.
- **prärenal**: akutes Nierenversagen infolge Hypovolämie, arterieller Hypotonie bzw. vermindertem Herz-Zeit-Volumen (s. Niere S. A 363)
- **postrenal**: verstopfter Katheter, Prostatahypertrophie mit Harnverhalt.

Darmatonie

Die Darmatonie ist die **häufigste postoperative Störung** mit vielfältigen Ursachen:
- Bettruhe und Immobilisation
- bestimmte Medikamente (Narkotika, Opiate, Sedativa)
- Beeinflussung des Nervensystems durch die Operation bzw. durch das Trauma
- Beeinflussung durch das Abdominaltrauma selbst
- Dehydratation, Diuretika und Hypokaliämie
- Darmwandödem durch Inflammation und Hypervolämie
- präoperativer Laxanzienabusus
- fehlende enterale Ernährung
- Morbus Parkinson, Diabetes mellitus.

Abgegrenzt werden muss sie vom **Ogilvie-Syndrom** (hypokaliämiebedingte Pseudoobstruktion des Darms mit Überblähung von Kolon und Zäkum); der Übergang zum paralytischen Ileus ist fließend (S. 117).

Grundsätzlich ist die Darmatonie eine **normale Reaktion** auf einen operativen Eingriff und bedarf nicht zwingend einer Therapie. Eine **ausreichende Flüssigkeitszufuhr** sowie eine **frühe Mobilisation** und Nahrungsaufnahme stehen an erster Stelle. Stellt sich ab dem 3. postoperativen Tag keine Besserung ein (kein Stuhlgang), kann ein hoher Einlauf oder eine Therapie mit Bisacodyl, Metoclopramid oder Prostigmin versucht werden. Bei weiterhin therapieresistenter Darmatonie (insbesondere bei Übelkeit oder Erbrechen) sollte eine Magensonde zur Entlastung (keine Peristaltik bei vollem Magen) und Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen (z.B. einer Aspirationspneumonie) gelegt werden.

Harnwegsinfektion

Infektionen der Blase und/oder der Harnabflusswege treten meist 2–5 Tage nach Anlage eines **Blasenkatheters** auf. Harnabfluss- oder Blasenentleerungsstörungen sowie eine unzureichende Flüssigkeitszufuhr erhöhen – insbesondere in Verbindung mit Diabetes mellitus – das Risiko für einen postoperativen Harnwegsinfekt.

Therapeutisch ist nach Möglichkeit der Katheter zu entfernen und eine antibiogrammgerechte Therapie einzuleiten. Keimzahlen bis 10^5/ml im Urin ohne Symptomatik müssen nur in Ausnahmefällen (Gravidität, Immunsuppression, vesikourethraler Reflux oder eingeschränkte Nierenfunktion) behandelt werden. Prophylaktisch sind ein regelmäßiger Katheterwechsel bzw. dessen möglichst frühzeitige Entfernung sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr anzustreben. Ist eine längere Verweildauer absehbar, sollte ein suprapubischer Katheter bevorzugt werden.

Postoperatives Fieber

Die Ursachen für postoperatives Fieber sind vielfältig und bedürfen **in jedem Fall** einer intensiven **Abklärung**:
- Postaggressionsstoffwechsel (Normalisierung bis zum 3. postoperativen Tag)
- Sepsis (s. Infektionserkrankungen S. A 493)
- Pneumonie (s. Atmungssystem S. A 173)
- Harnwegsinfekt (s.o und s. Urologie S. 618)
- katheterbedingte Infektionen (u.a. venöse Zugänge)
- Wundinfektionen (S. 91)
- Anastomoseninsuffizienzen (S. 127)
- Phlebitiden und tiefe Beinvenenthrombosen (s. Gefäße S. A 100).

MERKE Bei Fieber nach Operationen sollten deshalb stets die Wunde, eingebrachte Fremdkörper (Katheter, ZVK etc.) und die Beine untersucht, die Lunge auskultiert und der Urinstatus (Teststreifen) überprüft werden.

Die Therapie erfolgt nach **identifizierter Ursache** sowie **symptomatisch** mit Paracetamol oder Metamizol.

Weitere Komplikationen

- **kardiale Komplikationen** (Herzrhythmusstörungen, akutes Herz-Kreislauf-Versagen, dekompensierte Herzinsuffizienz)
- **pulmonale Komplikationen** (Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, Pleuraerguss, Pneumothorax)
- **Durchgangssyndrom** mit Orientierungs-, Gedächtnis-, Schlaf- und Antriebsstörung sowie illusionärer Verkennung
- **Stressulkus**

- **Dekubitus** (Nekrose der Haut im Bereich der Auflagstelle, v. a. in der Kreuzbeinregion bzw. den Schulterblättern sowie den Trochanteren)
- **tiefe Beinvenenthrombose** und Lungenembolie.

1.4.2 Kostaufbau, Mobilisation und Schmerztherapie

Kostaufbau: Eine **frühe enterale Ernährung** ist einer parenteralen Ernährung wenn möglich immer vorzuziehen. Sie reduziert die Störungen im Postaggressionstoffwechsel (s. o.), fördert den Erhalt der natürlichen Mukosabarriere und reduziert die Rate postoperativer Infektionen. **Indikation** für eine **parenterale Ernährung** sind schwerste Stoffwechselstörungen, Sepsis und unzureichende Resorptionsfähigkeit des Darms. Indikation für eine **enterale Sonderernährung** sind hingegen Schluck- oder Passagestörungen sowie Operationen des oberen GI-Trakts und ein reduzierter Allgemeinzustand.

Grundsätzlich sollte aufgrund der Aspirationsgefahr nach jeder Vollnarkose für 6 h keine orale Nahrung zugeführt werden, danach kann bei extraabdominellen Eingriffen mit der Nahrungszufuhr begonnen werden.

Mobilisation: Eine frühzeitige Mobilisation reduziert das Risiko für viele postoperative Komplikationen (TVT, Lungenembolie, Dekubitus, Pneumonie). Der Patient sollte deshalb **spätestens am 1. postoperativen Tag** – bei kleineren Operationen auch früher – aktiv oder passiv mobilisiert werden.

Postoperative Schmerztherapie: Schmerzen verhindern wichtige postoperative Maßnahmen wie Mobilisation, Atemtraining und eine frühzeitige Ernährung. Durch eine konsequente postoperative Schmerztherapie wird die Komplikationsrate daher ebenfalls reduziert. Details s. Anästhesie S. 60.

1.5 Fasttrack-Konzept

Aus der Erkenntnis, dass viele postoperativ auftretende Komplikationen iatrogen bedingt sind, wurde das sog. Fasttrack-Konzept zum **Vorgehen** insbesondere bei der **Vor- und Nachbehandlung** von **kolorektalen Resektionen** entwickelt.

Vermieden werden sollen dadurch Komplikationen wie beispielsweise eine Darmatonie, intraoperative Hypothermie, posttraumatische Stressreaktion, Schmerzen, Immobilisation, Übelkeit und Erbrechen. Das Fasttrack-Konzept ist ein multimodales Konzept, das von Pflege, Chirurgie und Anästhesie getragen werden muss. Seine **Methoden** sind:

- thorakale Periduralanalgesie
- forcierte Mobilisation des Patienten
- Beginn des oralen Kostaufbaus am Operationstag
- Verwendung systemischer, nichtopioidhaltiger Basisanalgetika
- minimal invasive Operationstechniken
- frühzeitige Entfernung von Drainagen
- Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV, S. 87)
- Verhinderung intraoperativer Auskühlung.

Ziel: Durch frühe Mobilisierung und Verkürzung der Hospitalisierungsphase soll die gesamte Rekonvaleszenz vereinfacht und verkürzt und die Rate an perioperativen Komplikationen gesenkt werden.

1.6 Operative Behandlung von Tumoren

Unterschieden wird zwischen kurativem und palliativem Therapieansatz. Ein kuratives Behandlungskonzept setzt dabei die komplette Entfernbarkeit des Tumors und das Fehlen von Fernmetastasen voraus. Die weiteren Behandlungskonzepte von Tumoren werden ausführlich im Kap. Neoplastische Erkrankungen (S. A574) besprochen.

Radikaloperation: Die radikale Operation beinhaltet die Resektion des Tumors unter Einhaltung eines Sicherheitsabstands (**R0-Resektion**) zum gesunden Gewebe und die **Mitentfernung** des **regionalen Lymphabflussgebietes** (z. B. Neck-Dissection bei HNO-Tumoren). Um die Ausschwemmung von Tumorzellen während der Operation zu vermeiden, werden die Tumoren in **„No-touch-Technik"** entfernt, d. h. Arterien und Venen werden möglichst früh zentral ligiert und der Tumor sowie die Lymphknoten en-bloc entnommen. Oft ist dazu die partielle oder totale Entfernung einer Organes nötig (z. B. Hemikolektomie oder Gastrektomie). Bei der **erweiterten Radikaloperation** werden nicht nur der Primärtumor und sein regionales Lymphabflussgebiet, sondern auch juxtaregionale Lymphknoten oder – wenn eine Infiltration durch den Tumor nicht ausgeschlossen werden kann bzw. wahrscheinlich ist – angrenzende Organe entfernt, z. B. Whipple-Operation beim Pankreaskopfkarzinom.

Zeigen sich bei der histopathologischen Beurteilung (häufig durch Schnellschnitt) noch Tumorreste (R1-Resektion), muss nachreseziert werden. Nur durch eine sichere R0-Resektion lässt sich das Risiko für ein Lokalrezidiv oder eine systemische Ausbreitung des Tumors entsprechend senken.

Die **histologische Aufarbeitung** eines Tumorresektats dient also der Bestimmung

- des **Resektionsstatus**: Nachresektion bzw. lokale Strahlentherapie erforderlich?
- der **Tumorausdehnung**
- des **Regressionsgrades** bei präoperativ durchgeführter Chemotherapie.

Unter **Second-Look-Operationen** versteht man den erneuten operativen Eingriff in einem früheren Operationsgebiet, um Lokalrezidive möglichst frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Sie werden z. B. durchgeführt, wenn im Rahmen der Tumornachsorge ein markanter Anstieg der Tumormarker auffällt.

MERKE Bei einem **kurativen** Behandlungansatz muss die Tumorentfernung immer als **R0-Resektion** erfolgen.

Palliative Operationen: Ist eine radikale Tumorentfernung unmöglich oder liegen bereits Fernmetastasen vor, kann ein chirurgischer Eingriff für den Patienten vor einem palliativen Hintergrund von Vorteil sein:

- **Reduktion von Symptomen oder Komplikationen**, die durch den Tumor verursacht werden, z. B. Ileostoma bei Dickdarmileus.
- **Tumor-Debulking:** Resektion bzw. Verkleinerung monströser Tumoren (z. B. Ovarialkarzinom) zur Minderung lokaler Beschwerden und Schaffung besserer Voraussetzungen für eine Chemo- oder Radiotherapie.
- **Entfernung von Metastasen,** um durch sie verursachte Symptome und Komplikationen zu mindern, z. B. Verbundosteosynthese bei durch Metastasen frakturgefährdetem Knochen.

1.7 Chirurgische Begutachtung

Bei Arbeitsunfällen (Arbeitsunfähigkeit länger als 1 Tag, Behandlung länger als 1 Woche) ist der Durchgangsarzt (**D-Arzt**) mit der Betreuung des Patienten zu beauftragen. D-Ärzte sind Fachärzte für Chirurgie mit dem Schwerpunkt Unfallchirurgie und bestimmten Anforderungen an die Praxis. Aufgaben des Durchgangsarztes sind die Diagnosefindung, die fachärztliche Erstversorgung, evtl. das Hinzuziehen weiterer Fachärzte sowie das Erstellen des Durchgangsarztberichts für die Unfallversicherung.

Ein Sonderfall ist der **H-Arzt** („an der besonderen **H**eilbehandlung beteiligt"), für den die Kriterien (z. B. kein Facharzt für Chirurgie nötig) weniger streng sind, der aber Fälle behandeln darf, welche die o. g. Kriterien erfüllen. Im Gegensatz zum D-Arzt darf der H-Arzt aber nur bestimmte Verletzungen behandeln und kann keine Heil- und Hilfsmittel verordnen. Eine Überweisung zum H-Arzt ist durch den erstbehandelnden Arzt ebenfalls nicht möglich. Vorteil für den Patienten ist der evtl. kürzere Anfahrtsweg.

1.8 Wunde

1.8.1 Wundarten

DEFINITION Als Wunde bezeichnet man eine umschriebene morphologische und funktionelle Schädigung der Integrität eines Gewebes. Bleibt die Hautbarriere dabei intakt, spricht man von **inneren** Wunden, andernfalls von **offenen Wunden.**

Ätiologie: Die Ursache für traumatische Wunden ist in den meisten Fällen mechanisch. Sie können aber auch durch thermische, chemische Einwirkungen oder Strahlung hervorgerufen werden.

Mechanische Wunden können unterschiedliche Auslöser, Ausprägungen und Gefahren beinhalten:

- **Schürfwunden**: Abriss der Epidermis; Corium und Subkutis bleiben dabei aber intakt.
- **Schnittwunden**: glatte Wundränder, oft stark blutend.
- **Stichwunden**: glattrandig, Verletzung innerer Organe möglich, hohe Infektionsgefahr.
- **Pfählungsverletzung**: Sonderform der Stichwunde, häufig mit schweren Begleitverletzungen.
- **Platzwunden** (Riss-Quetsch-Wunden): unregelmäßige Wundränder, neigen zu Nekrosen und Infektionen; sie sind die häufigsten Wunden überhaupt.
- **Bisswunden**: hohe Infektionsgefahr (Tetanus, Tollwut, Hepatitis, evtl. HIV), Mischung aus Schnitt-, Riss- und Quetschwunden.
- **Schusswunden**: relativ selten, Gefahr der Verletzung innerer Organe, große Infektionsgefahr.
- **Amputationen**: Abtrennung eines Körperteils, oft bedrohlich blutend.
- **perforierende Verletzung**: Wunde reicht bis in eine Körperhöhle hinein.
- **Prellungen**: geschlossene Verletzung durch Einwirkung von stumpfer Gewalt. Gefahr der Verletzung innerer Organe insbesondere bei Prellungen im Rumpfbereich.

Chemische Wunden (s. Notfallmedizin S. 43) entstehen durch Säuren (Koagulationsnekrosen) oder Laugen (Kolliquationsnekrosen), **akinetische Wunden** durch ionisierende Strahlung (Röntgenstrahlen, UV-Licht, nuklearer Unfall). **Thermische Wunden** entstehen durch Hitze- und Kälteexposition sowie durch Strom (s. Notfallmedizin S. 41).

1.8.2 Wundheilung

Näheres zu den Formen (primär, sekundär) und zum Verlauf der Wundheilung s. Pathologie S. C 305.

1.8.3 Wundversorgung

Tetanusprophylaxe: Nach jeder Verletzung muss zur Vermeidung einer Tetanusinfektion (s. Infektionserkrankungen S. A 517) unbedingt der Impfstatus überprüft werden:

- Bei einer vollständigen **Grundimmunisierung** (3 Impfungen) und regelmäßiger **Auffrischimpfung** (alle 10 Jahre) ist eine erneute Auffrischimpfung im Verletzungsfall nur nötig, wenn die letzte Impfung länger als 5 Jahre zurückliegt.
- Bei tiefen, verschmutzten Wunden und fehlender oder unvollständiger Grundimmunisierung wird eine **Simultanimmunisierung** (Tetanusimpfstoff und Tetanushyperimmunglobulin) an kontralateralen Körperstellen, meist Gluteal- oder Deltoideusmuskulatur, zur Ausbildung eines sofortigen Schutzes durchgeführt (s. auch Infektionserkrankungen S. A 518).

Primärversorgung frischer Wunden: Die Versorgung frischer, maximal 6–8 h alter Wunden erfolgt in mehreren Schritten. Alle Maßnahmen der Wundversorgung müssen unter streng sterilen Bedingungen durchgeführt werden. Zunächst wird der betroffene Bereich mit einer lokalen

Infiltrationsanästhesie betäubt oder, falls die Wunde zu groß oder zu schwerwiegend ist, eine **Allgemein- oder Leitungsanästhesie** eingesetzt. Anschließend wird die Wunde mit steriler NaCl- oder Ringerlösung **gereinigt**, die umliegende Haut desinfiziert und eine Blutstillung vorgenommen. Bei Verletzungen an Armen und Beinen kann eine verbesserte Übersicht mithilfe einer Blutsperre erreicht werden. Die Wunde wird vor der Naht durch eine **Wundausschneidung** (Exzision nach Friedrich) und evtl. ein **Débridement** (Entfernung nekrotischer Wundränder) vorbereitet und anschließend spannungsfrei **vernäht**.

Offene Wundversorgung: Eine **primäre Wundheilung** kann nur unter bestimmten Voraussetzungen erreicht werden. Falls die Wunde zu spät versorgt wird oder aus anderen Gründen ein hohes Infektionsrisiko besteht (Biss, Stich- oder Schussverletzung, hoher Verschmutzungsgrad, ungünstige Lokalisation oder Ischämie), wird eine offene Wundheilung unter Einleitung einer **sekundären Wundheilung** angestrebt. Bei Ausbleiben von lokalen und systemischen Entzündungszeichen kann evtl. eine **verzögerte primäre Wundnaht** (Verschluss der Wunde nach 3–6 Tagen) erwogen werden. Bei sehr alten Wunden (über 24 h) ist stets eine sekundäre Heilung angezeigt. Bei guter Bildung von Granulationsgewebe können nach etwa 2 Wochen eine Wundrandexzision und eine sekundäre Wundnaht zur Verkleinerung des Defekts erwogen werden.

Sekundär heilende Wunden neigen zu Infektionen und müssen **regelmäßig gepflegt** werden. Dabei wird die Wunde mit NaCl bzw. Ringerlösung oder - bei infizierten Wunden - einem Desinfektionsmittel gespült und mechanisch (durch chirurgisches Ausschaben, Débridement oder erneute Exzision) und/oder durch enzymatische Produkte gereinigt. Bei Wundinfektion sollten nur **systemische Antibiotika** eingesetzt werden, da eine lokale Anwendung rasch zu Resistenzen führt.

Spezielle Wundversorgung: Abgetrennte Gliedmaßen im Rahmen einer **traumatischen Amputation** sollten stets, also auch bei Verschmutzung, steril verpackt und gekühlt (allerdings kein direkter Kontakt mit dem Kühlmittel) in die Klinik mitgegeben werden. Da u. U. eine Replantation möglich ist, sollte bei stabilen Kreislaufverhältnissen bereits am Notfallort eine passende Spezialklinik ausgewählt werden.

Handverletzungen sollten in Spezialkliniken behandelt werden, insbesondere wenn motorische oder sensible Ausfälle vorliegen. Bei guter Wundheilung lassen sich verletzte Sehnen und Nerven auch noch nach einigen Wochen erfolgreich rekonstruieren.

Bei **Verletzungen im Gesicht** kann aufgrund der guten Durchblutung die 6–8-h-Grenze überschritten werden (maximal 12 h). Verletzungen der **Tränenwege** oder der **Augenlider** sollten sofort augenärztlich behandelt werden, um Folgeerkrankungen zu vermeiden.

Bei **freiliegenden Gefäßen, Sehnen, Nerven,** einer **eröffneten großen Körperhöhle** oder einem **Gelenk** sollte ein Hautverschluss (und keine offene Wundheilung) angestrebt werden, bei großen Verletzungen evtl. mit einer Hautplastik oder einer freien Gewebetransplantation (S. 199), um bedrohliche innere Infektionen zu vermeiden.

1.8.4 Wundheilungsstörungen

Zu den Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen, gehören:

- Alter des Patienten
- Zustand der Wunde (z. B. Art, Tiefe, Lokalisation, Durchblutung, umgegebendes Gewebe)
- Wundinfektion
- Ernährungszustand des Patienten (Kachexie, Adipositas)
- Begleiterkrankungen, die zur Gewebehypoxie führen (z. B. Diabetes mellitus, Arteriosklerose, chronische Veneninsuffizienz)
- Medikamente (v. a. Zytostatika, Glukokortikoide, NSAR, Antikoagulanzien)
- Nikotin-, Drogenkonsum.

Serome (durch Lymphe und Wundsekret) und **Hämatome** (durch unzureichende Blutstillung) können Blasen verursachen und so die Wundheilung beeinträchtigen. Sol-





Abb. 1.5 **Wundheilungsstörungen.** **a** Eiternde Wunde. **b** Hämatomentwicklung nach einer Operation. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

che **Spannungsblasen** müssen entlastet werden, da sie neben der Beeinträchtigung der Heilung ein guter Nährboden für Wundinfektionen sind. Alle Operationswunden, bei denen die Gefahr eines Seroms oder Hämatoms besteht, sollten vorsorglich mit Drainagen versorgt werden.

Die Gefahr einer **Wundinfektion** ist abhängig von der Art und Menge der eingedrungenen Keime, dem Immunstatus des Patienten und lokalen Gegebenheiten (Durchblutung etc.). Besondere Bedeutung hat die Infektion mit anaeroben Sporenbildnern (z. B. Clostridium perfingens, Clostridium tetani). Infizierte, primär versorgte Wunden müssen operativ behandelt werden (radikales Wunddébridement). Zusätzlich erhalten die Patienten systemische Antibiotika.

Chronische Wunden sind Wunden, die auch nach längerer, adäquater Therapie nicht abheilen. Ursachen für chronische Wundheilungsstörungen sind Mangeldurchblutung (Ischämie), infizierte Fremdkörper (Implantate) sowie infizierte Nekrosen. Auch ein **Dekubitus** durch einen anhaltenden Druck auf eine Hautstelle, insbesondere bei immobilen Patienten, und das **Ulcus cruris venosum** (s. Gefäße S. A 109) sind chronische Wunden. Sie sind immer bakteriell besiedelt und schwierig zu therapieren. Als Behandlungsoptionen bieten sich neben allgemeinen Maßnahmen der Wundreinigung Vakuumversiegelungen an und der Einsatz von Goldfliegenlarven, welche proteolytische Enzyme sezernieren. Beim Dekubitus hat die Entlastung der betroffenen Stelle (z. B. Extremität hochlagern, Lagerung auf Wechseldruckmatratzen) höchste Priorität, beim Ulcus cruris die Therapie der venösen Insuffizienz. Bei der Behandlung von chronischen Wunden müssen die nekrotischen Stellen radikal entfernt werden, oft ist die Amputation die letzte Möglichkeit.

1.9 Chirurgische Infektionen

1.9.1 Allgemeine putride Infektionen

Ätiopathogenese: Die putride Wundinfektion wird durch **Fäulniserreger** (oft in Kombination mit pyogenen Keimen) verursacht. Erreger sind obligat anaerobe Bakterien wie Anaerobier, Proteus oder Clostridien. Mischinfektionen (z. B. mit Staphylokokken, anaeroben und aeroben Streptokokken) können vorliegen. Es kommt zum nekrotischen Zerfall und zur Verflüssigung bzw. zur Verjauchung des betroffenen Gewebes. Die Infektion breitet sich – im Gegensatz zur pyogenen Infektion (lokalisiert, z. B. Abszess) – flächenhaft im Gewebe aus.

Klinik: Der faulig stinkende **Geruch**, das **dünnflüssige Wundsekret** und die evtl. vorhandene Gasbildung sind typisch für die putride Infektion. Je nach Ausbreitung kommt es zu systemischen Entzündungsreaktionen (Krankheitsgefühl, Fieber, Anstieg des CRP, Leukozytose etc.).

Diagnostik: Die Diagnose wird durch die klinische Untersuchung gestellt. Ein **Abstrich** gibt Informationen über die vorherrschenden Keime. Wichtig ist es, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen (z. B. Peritonitis, S. 137 oder Sepsis, s. Infektionserkrankungen S. A 493) rechtzeitig zu erkennen. Entzündungsparameter sollten deshalb engmaschig kontrolliert werden.

Therapie: Inzision bzw. Entlastungsschnitte, Entfernung von Nekrosen sowie die **Drainage** und Spülung von Abszesshöhlen sind die wichtigsten Maßnahmen, um die Infektionsquelle zu sanieren. Eine offene Wundbehandlung (S. 90) verhindert die weitere Ausbreitung. Bei lokalisierten Prozessen kann eine Drainage (sonografisch oder CT-gesteuert) erfolgen. Schreitet die Infektion trotz lokaler Therapie fort oder kommt es zu bedrohlichen Komplikationen, muss zusätzlich eine Antibiotikatherapie erfolgen (initial kalkuliert mit breitem Wirkspektrum und nach Abstrich und Resistenzprüfung gezielt).

1.9.2 Abszess

DEFINITION Bei einem Abszess bildet sich durch Nekrose und durch bakterielle sowie körpereigene Enzyme ein (**nichtpräformierter**) Hohlraum, welcher von einer Abszessmembran umgeben ist und in dem sich Eiter sammelt.

Der verminderte Sauerstoffgehalt im Abszessraum bietet ideale Bedingungen für anaerobe Bakterien. Abszesse finden sich an der Körperoberfläche (Verletzungs-, Fremdkörper-, Spritzen- oder posteroperativer Abszess), im Abdomen oder in inneren Organen. Wichtige Sonderformen sind der **Schweißdrüsenabszess** (Abszess der apokrinen Schweißdrüsen der Axilla), der **perianale Abszess** (Abszess der Proktealdrüsen bei Abflussbehinderung, oft Folge einer Analfistel) sowie der **Schwielenabszess** (Infektion unter einer Schwiele an der Hand- oder Fußfläche).

Therapie durch Inzision mit Eröffnung des Abszesses, Entleerung des Eiters sowie Spülung mit physiologischer NaCl-Lösung oder Antiseptika. Große Abszesse werden mit einer Drainage versorgt. Abszesse innerer Organe (z. B. ein umschriebener Leberabszess) werden Sonografie- oder CT-gesteuert punktiert.

1.9.3 Empyem

DEFINITION Eine Eiteransammlung in einer **präformierten** Körperhöhle.

Typische Lokalisationen sind Pleura, Perikard, Gallenblase und Gelenke. Abdominelle oder lokale (Druck-)Schmerzen, Fieber und Leukozytose sind Leitsymptome. Bei Gelenkempyemen kommt es zusätzlich zu einer lokalen Rötung und einer schmerzhafte Schwellung, bei intraabdominellen Prozessen kann eine Abwehrspannung bestehen.

Die Therapie erfolgt analog zum Abszess mit operativer Eröffnung, Spülung und Drainage. Bei Pleuraempyemen Anlage einer Bülau-Drainage (S. 164), bei einem Gallenblasenempyem ist eine sofortige Cholezystektomie (S. 145) indiziert.

1.9.4 Panaritium

DEFINITION Abszessbildung im Bereich der palmaren Fingerseite.

Formen: Unterschieden werden folgende Formen bzw. Ausprägungen:

- **Panaritium subunguale:** Nagelbettinfektion
- **Panaritium cutaneum Abb. 1.6b**: Eiteransammlung in einer oberflächlichen Hautschicht, aber keine tiefere Ausbreitung
- **Panaritium subcutaneum Abb. 1.6c**: Ausbreitung bis ins subkutane Fettgewebe
- **„Kragenkopf"-Panaritium:** Wie beim Panaritium cutaneum besteht eine Eiteransammlung in einer oberflächlichen Hautschicht, die aber über einen Fistelgang mit einer tieferen Eiteransammlung in Kontakt steht.
- **Panaritium articulare Abb. 1.6d**: zusätzlich Gelenkbeteiligung
- **Panaritium ossale Abb. 1.6e**: zusätzlich Knochenbeteiligung
- **Panaritium tendinosum:** zusätzlich Beteiligung der Beugesehnen.

Ätiologie: Ursächlich ist meist eine bakterielle Infektion mit Staphyloccocus aureus nach einer Verletzung (z. B. Schnitt-, Stich-, Kratz- und Bissverletzungen durch Tiere).

Klinik und Diagnostik: Schwellung, Rötung und **pochende Schmerzen**, wobei die betroffene Stelle stark gespannt und druckempfindlich ist. Beim **Panaritium articulare** ist das Gelenk nur eingeschränkt beweglich, beim **Panaritium ossale** können im Röntgenbild evtl. Arrosionen zu sehen sein. Beim **Panaritium tendinosum** erlauben die klinischen Zeichen nach Kanavel die Diagnose: Schwellung und Beugstellung des gesamten Fingers, Druckschmerz über der Sehnenscheide und starke Schmerzen bei passiver Extension.

Therapie: Um eine lokale Ausbreitung zu vermeiden, ist auch im Stadium eines Panaritium (sub)cutaneum eine **Inzision** und **Einlage einer Laschendrainage** indiziert. Ebenfalls muss sichergestellt werden, dass kein Fistelgang in die Tiefe (Kragenkopf-Panaritium) existiert. Beim Panaritium articulare und ossale erfolgen die **operative Ausräumung** von nekrotischem Gewebe und die Einlage einer **Antibiotikakette.** Das Panaritium tendiniosum sollte so schnell wie möglich operativ versorgt werden, um ein Ausbreiten der Infektion (z. B. V-Phlegmone) und Sehnennekrose durch Ödeme und den Druckanstieg zu verhindern. Bei einer bereits bestehenden Sehnennekrose wird die gesamte Sehne reseziert und später rekonstruiert.

MERKE Ein Panaritium muss **immer** operativ versorgt werden, um eine Ausbreitung auf Knochen, Gelenke und Sehnen mit schwerwiegenden Folgen zu verhindern.

1.9.5 Paronychie

Synonym: Panaritium periunguale

Im Gegensatz zum klassischen Panaritium betrifft die Infektion den seitlichen oder **proximalen Nagelwall** (**Abb. 1.6a**). Die Ursache entspricht der des Panaritiums. Klinisch imponiert ein geröteter, geschwollener und schmerzhafter Nagelwall.

Es kann ein konservativer Therapieversuch mit Ruhigstellung, Fingerbädern und Verbänden mit antiinflamatorischen Salben (z. B. Povidon-Jod-Salbe) versucht werden. Stellt sich keine Besserung ein, ist ein operatives Vorgehen wie beim Panaritium indiziert.

1.9.6 Phlegmone

DEFINITION Diffuse, eitrige Keimausbreitung im Bindegewebe (z. B. an der Hohlhand oder im Bereich der Beugesehnen).

Ätiologie: Ursache sind Keimverschleppungen im Bindegewebe durch z. B. Tier- oder Menschenbisse und Bagatellverletzungen mit Eindringen von Tier- oder Menschenhaaren („Friseurkrankheit"). Die Erreger sind meist Staphylo- sowie β-hämolysierende Streptokokken.

Klinik: Charakteristisch ist die unscharfe Abgrenzung gegenüber der Umgebung. Bei der **Handphlegmone** kommt es zu spontanen und Druckschmerzen, Schwellung und einer ödematösen Rötung am Handrücken. Eine Schwellung im Bereich der Hohlhand besteht wegen der straffen palmaren Faszie nicht (**Cave:** Unterschätzung des Befundes möglich!). Systemische Entzündungszeichen (erhöhtes CRP, Leukozytose) können zusätzlich hinzukommen. Infektionen im Bereich des kleinen Fingers oder Daumens

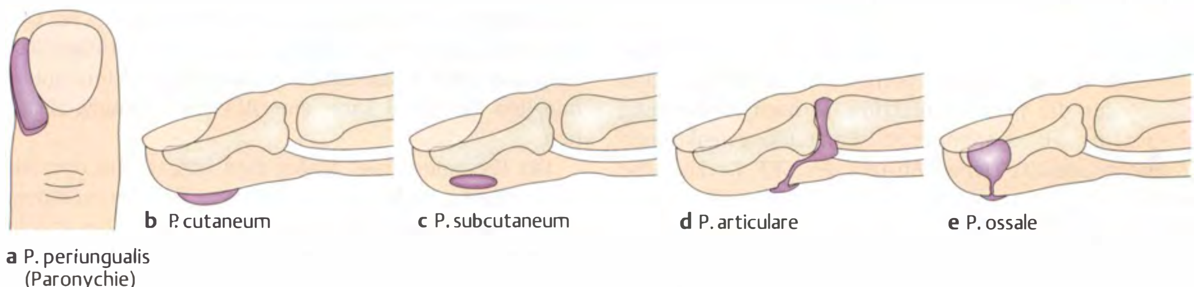


Abb. 1.6 **Formen des Panaritiums.** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

können sich entlang der Sehnenscheiden in den Sehnenscheidensack des Handgelenks und weiter bis in den Unterarm ausbreiten (**V-Phlegmone**). Eine Sonderform ist die nekrotisierende Fasziitis (s. Dermatologie S. 687).

Therapie: Systemische Antibiotikatherapie mit Penicillinen, Kühlung und Ruhigstellung. Bei ausbleibender Besserung müssen das nekrotische Gewebe und evtl. vorhandene Abszesstaschen rasch ausgeräumt werden. Bei einer fortgeschrittenen Phlegmone mit Ausbreitung in den Bereich der Hohlhand besteht eine sofortige **OP-Indikation**. Über schräge oder zickzackförmige Hautinzisionen müssen die Abszesstaschen aufgesucht, ausgeräumt und anschließend drainiert werden.

1.9.7 Wundinfektionen

- **Tetanus** (Clostridium tetani): s. Infektionserkrankungen S. A517.
- **Gasbrand** (Clostridium perfringens): s. Infektionserkrankungen S. A503
- **Wunddiphtherie** (Corynebacterium diphtheriae): s. Infektionserkrankungen S. A502.

1.10 Weichteilverletzungen

Weichteilverletzungen sind Schäden an Muskeln, Sehnen, Nerven und der Haut. Sie können Folge von Trauma, Misshandlung, Schuss-, Biss- und Stichverletzungen sein. Weichteilverletzungen können auch begleitend bei offenen oder geschlossenen Frakturen auftreten.

Einteilung: Man unterscheidet geschlossene und offene Weichteilverletzungen. Zu den **geschlossenen Schäden** gehören:
- Kontusion
- Quetschung
- Schürfung: mechanisches Trauma mit Verletzung der Epidermis.
- Ablederung/Decollement: Trennung von Haut vom Unterhautfettgewebe oder den Muskelfaszien durch Gewalt von außen.

Beispiele für **offene Schäden** sind Schnitt-, Stich-, Biss-, Riss-, Pfählungs-, Schuss- oder Amputationsverletzungen.

Sehnenverletzungen: Auch Sehnenverletzungen werden hinsichtlich ihrer Ätiologie in offene (z. B. durch Glas- oder Messerwunden) oder geschlossene Verletzungen (z. B. Knochensplitter, degenerative Prozesse) unterteilt. Bei äußeren Weichteilverletzungen werden Sehnenverletzungen oft übersehen. Ein Sehnenriss ist meist durch einen plötzlichen heftigen Schmerz oder ein lautes Knallen oder Schnalzen charakterisiert. In der körperlichen Untersuchung sollte gezielt die Funktion einzelner Sehen überprüft werden.

Ein konservatives Vorgehen ist bei Sehnenruptur nur wenigen Indikationen vorbehalten, z. B. Bizepssehnenruptur (s. Orthopädie S. 254) beim alten Patienten oder Formen der Achillessehnenruptur (s. Orthopädie S. 298). Das operative Verfahren sieht eine Adaption der freien Sehnenenden unter Anwendung spezieller Sehnennähte vor. Zu den Sehnenverletzungen der Hand s. Orthopädie S. 263.

Nervenverletzungen: Zu den Nervenverletzungen und deren Therapie s. S. 198.

Muskelverletzungen: Hierzu gehören:
- **Zerrung/Distension:** unphysiologische Dehnung ohne Gewebeschaden. Pausieren, kühlen, hochlagern und komprimieren. Bei weiterer Belastung droht der Muskelfaserriss!
- **Riss:** häufig als Sportverletzung mit Gewebeschaden und Einblutung. Pausieren, kühlen, hochlagern und komprimieren, ggf. Analgetikagabe.
- **Quetschung:** Muskelkompression mit lokalem Ödem und Einblutung bei unversehrter Haut.
- **Kontusion:** stumpfe Gewalteinwirkung auf einen Muskel mit lokalem Ödem und Kapillareinblutung.

Kompartment-Syndrom: Siehe Orthopädie S. 298.

2 Viszeralchirurgie

2.1 Besondere viszeralchirurgische Situationen

2.1.1 Akutes Abdomen

DEFINITION Das **akute Abdomen** ist ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild mit plötzlich auftretenden, heftigsten Bauchschmerzen, Peritonismus und oftmals einer Schocksymptomatik. Fehlt die vitale Bedrohung, spricht man vom **unklaren Abdomen**.

Ätiopathogenese: Das akute Abdomen ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern vielmehr ein **Symptomenkomplex**, der verschiedene Ursachen haben kann (weit über 100!). Man unterscheidet **intra- und extraabdominelle Ursachen**. Den zahlreichen Differenzialdiagnosen sind 4 Hauptgruppen übergeordnet, die meistens der Grund für die Entstehung der Notfallsituation sind:
- **Ileus** (S. 116)
- **Peritonitis** (S. 137)

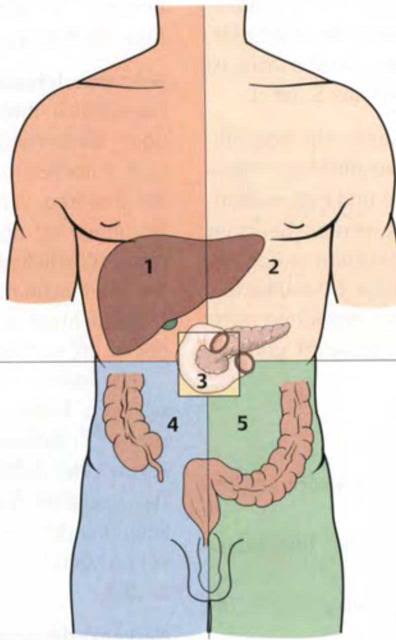


Abb. 2.1 **Ursachen und Lokalisation des akuten Abdomens („Quadrantenschema").** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

- **Organentzündung** (z. B. Appendizitis, Adnexitis, Cholezystitis, Divertikulitis, Pankreatitis)
- **Blutung/Durchblutungsstörung** (S. 95).

Die häufigsten Ursachen sind die Appendizitis, eine Adnexitis, der Ileus, Erkrankungen der Gallenblase und -wege, ein perforiertes Magenulkus, eine Pankreatitis oder v. a. bei älteren Patienten eine Divertikulitis.

Klinik: Zu den Leitsymptomen zählen der Bauchschmerz, Peristaltikstörungen und vegetative Beschwerden. Der Allgemeinzustand der Patienten ist i. d. R. stark reduziert.

- **Bauchschmerz:** Die Bauchdecke lässt sich in **4 Quadranten** und die **periumbilikale Region** unterteilen. Eine Zuordnung des Schmerzes zu einem dieser Bereiche liefert bereits Hinweise auf einen möglichen Krankheitsherd (**Abb. 2.1**). Diagnostisch relevant ist darüber hinaus auch der **Schmerzcharakter**. **Viszerale Schmerzen** können dumpf und schwer zu lokalisieren sein (→ Schmerzen von parenchymatösen Organen, z. B. Kapselspannungsschmerz) oder aber krampfartig in Wellen auftreten (→ Koliken bei Schmerzen von Hohlorganen). Viszerale Schmerzen werden in Hautgebiete ausgestrahlt, die demselben Nervensegment angehören wie das betroffene Organ (sog. **Head-Zonen**, z. B. Kehr-Zeichen: schmerzhafte linke Schulter bei Milzaffektionen). Der **somatische Schmerz** ist hingegen stark, stechend brennend und nimmt zumeist in seiner Intensität zu; der Patient kann den Schmerz meist genau lokalisieren (z. B. lokalisierter Druckschmerz, Loslassschmerz). Siehe dazu auch Leitsymptome S. C70.
- **Peristaltikstörungen:** reaktive Atonie (z. B. bei paralytischem Ileus durch Pankreatitis) oder Hyperperistaltik (bei mechanischem Ileus).
- **vegetative Symptome:** Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Harnverhalt, Unruhe, Dyspnoe, Blässe, Angst, Kaltschweißigkeit.
- **Peritonismus:** Reizerscheinungen des Bauchfells ohne eigentliche Peritonitis.

> MERKE Bei plötzlich auftretenden Schmerzen, die in den Rücken und/oder die Flanken ausstrahlen, ist immer auch an ein (gedeckt perforiertes) Aortenaneurysma oder eine Aortendissektion zu denken.

Diagnostik: Grundsätzlich muss schnell und sicher entschieden werden, ob eine notfallmäßige Operation notwendig ist oder nicht. Entscheidend sind dabei die Anamnese und die klinische Untersuchung, da hiermit bereits wertvolle differenzialdiagnostische Rückschlüsse gezogen werden können.

Anamnese: Fragen nach der Krankheitskinetik und den Schmerzen (Beginn, Verlauf, Charakter, Lokalisation, Ausstrahlung, Besserung/Verschlechterung auf bestimmte Maßnahmen wie z. B. Nahrungsaufnahme), Begleitsymptomen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Obstipation), der Darmtätigkeit, früheren Erkrankungen oder Grunderkrankungen, Operationen, Medikamenteneinnahme sowie Menstruationsanamnese bei Frauen.

Körperliche Untersuchung:
- **Inspektion** mit Beurteilung des Allgemeinzustandes (Schonhaltung? Hautfarbe [Blässe, Ikterus?]) und eventuellen Auffälligkeiten des Abdomens (z. B. Narben, Vorwölbungen, Blaufärbung um den Nabel [sog. Cullen-Phänomen] oder an den Flanken [sog. Grey-Turner-Zeichen bei Pankreatitis])
- **Palpation**: **Cave:** Nicht direkt die Stelle des stärksten Schmerzes palpieren, sondern langsam herantasten! Achten auf Peritonismus-Zeichen (bretthartes Abdomen? Lokaler Peritonismus?), die Harnblase (→ Harnverhalt?) und die Flanken (→ Pyelonephritis?).
- **Perkussion** von Thorax und Abdomen (Flüssigkeit? Meteorismus?)
- **Auskultation** des Abdomens: Motilitätsstörungen (Hyperperistaltik, paralytischer Ileus?)
- digital-rektale Austastung.

Labordiagnostik: Untersucht werden sollten folgende Parameter:
- Blutbild inklusive Leukozyten
- Hämoglobin und Hämatokrit
- CRP
- Elektrolyte (Na^+, K^+) und Kreatinin
- Quick-Wert, PTT
- Laktat, Amylase, γ-GT, AP
- CK, CK-MB, Troponin
- Urin-Stix.

Dabei werden Blut und Urin zeitgleich durch Anlage einer Venenverweilkanüle bzw. eines Blasenkatheters oder durch Mittelstrahlurin abgenommen.

RADIO

Weiterführende Diagnostik: Die **Sonografie** ist das wichtigste bildgebende Verfahren. Hiermit lassen sich freie Flüssigkeitsansammlungen im Abdomen nachweisen (Blut, Aszites), Organe beurteilen (z. B. Abszesse, Konkremente, Stauung, Parenchymveränderungen) und der Ileus differenzieren (paralytisch, mechanisch). Unter sonografischer Kontrolle können auch Punktionen und Biopsien durchgeführt oder Drainagen angelegt werden.

Standardmäßig wird darüber hinaus eine **Röntgen**-Thorax- bzw. Abdomenübersichtsaufnahme (im Stehen oder in Linksseitenlage) angefertigt. Dabei gilt es auf Ileuszeichen, freie Luft, Fremdkörper und Konkremente zu achten.

Die **Computertomografie** bietet sich besonders zur Abklärung von Pankreatitiden, eines Bauchaortenaneurysmas oder einer Divertikulitis an.

Die **explorative Laparoskopie** kann sowohl zur diagnostischen (Beurteilung von Ausmaß und Lokalisation diverser Prozesse, Biopsieentnahme) als auch zur therapeutischen Zwecken (z. B. Infektsanierung bei Appendizitis) durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen: Siehe Leitsymptome S. C 73.

Therapie: Vor Behandlungsbeginn muss der Patient mit Venenverweilkanüle, Magensonde und Blasenkatheter versorgt werden. Eine analgetische (z. B. Metamizol i. v.) bzw. spasmolytische (z. B. Buscopan i. v.) Therapie sollte frühzeitig eingeleitet werden. **Cave:** Dabei auf Morphin (-derivate) verzichten, da die Gefahr von Sphinkterspasmen besteht!

Oberste Priorität haben die Kontrolle und Stabilisierung des Kreislaufs (an EKG-Ableitung denken!). Um lebensbedrohliche Zustände zu vermeiden, sollte die Ursache schnellstmöglich beseitigt werden (→ > 90 % der Erkrankungen mit akutem Abdomen müssen chirurgisch behandelt werden!). Bei instabilem Kreislauf oder radiologisch nachgewiesener freier Luft muss die Indikation zur **notfallmäßigen Laparotomie** gestellt werden.

Die **Möglichkeiten der operativen Therapie** richten sich nach der Erkrankungsursache. Dabei ist die Dringlichkeit zur Operation unterschiedlich:
- **Sofortoperation** z. B. bei rupturiertem Aortenaneurysma, Perforation von Hohlorganen, gastrointestinaler Blutung
- **Notfall-Operation** (< 2 h) z. B. bei Peritonitis oder perforierter Appendizitis
- **dringliche Operation** (< 6 h) bei z. B. akuter Appendizitis, akuter Cholezystitis oder mechanischem Ileus
- **frühelektive** (< 48 h) bzw. **elektive** (> 72 h) Operation z. B. bei akuter Divertikulitis ohne Perforationsgefahr.

Bei unklarer Diagnose, also explorativem Vorgehen, kann neben einer diagnostischen Laparoskopie eine mediane Laparotomie durchgeführt werden (Erweiterung nach kranial und kaudal möglich). Bei bekannter Diagnose kann die Schnittführung an die Lokalisation angepasst werden. Eine Thorakotomie ist nur selten notwendig, z. B. bei Enterothorax oder Ösophagusverletzungen.

Zur operativen Therapie der einzelnen Krankheitsbilder s. jeweils dort.

2.1.2 Chirurgische Therapie der gastrointestinalen Blutung

Für Allgemeines zur gastrointestinalen Blutung, zu ihren Ursachen, der Klinik und Diagnostik s. Verdauungssystem S. A 206.

Ösophagus- oder **Fundusvarizen** werden endoskopisch behandelt. Näheres s. Verdauungssystem S. A 262. Die Therapie der Ulkusblutung ist auf S. 111 beschrieben.

> MERKE Bei akuter Blutung sind die Behandlung mit Unterspritzung, Gewebekleber, Clips oder Ligatur die Verfahren der Wahl.

Bei Blutungsquellen im **unteren** und **mittleren GI-Trakt** stehen grundsätzlich die gleichen Verfahren zur Verfügung. Bei großflächiger oder starker Blutung mit bekannter Blutungsquelle muss die **Resektion** der entsprechenden Darmabschnitte erfolgen. Bei einer Blutung unbekannter Ursache bieten sich eine Angiografie, Szintigrafie oder Endoskopie zur Lokalisationsdiagnostik an. Eine weiterhin unklare Blutungsquelle erfordert eine **explorative Laparotomie** und intraoperative **Panendoskopie**. Näheres zur Behandlung von Hämorrhoiden auf S. 133.

2.1.3 Stumpfes und penetrierendes Bauchtrauma

Stumpfes Bauchtrauma

Ätiologie: Häufig Folge von Verkehrsunfällen, Stürzen, Stößen und Schlägen oder Explosionen. Das Risiko für ein stumpfes Bauchtrauma ist ohne Sicherheitsgurt und bei isolierten Beckengurten (Mesenterial-/Darmruptur!) im Auto erhöht. Intensität und Richtung der Gewalteinwirkung müssen (fremd-)anamnestisch unbedingt erhoben werden, da sie Aufschluss über die Art der Verletzung geben.

Häufig betroffene Organe sind:
- **Milz** (→ Ruptur, S. 151)
- Leber
- Nieren
- Magen
- Kolon und Dünndarm
- Retroperitoneum, Mesenterium, Zwerchfell.

Klinik: Symptomatisch erscheint das stumpfe Bauchtrauma wie ein akutes Abdomen (s. o.). Infolge des Blutverlustes kann ein hypovolämer Schockzustand mit Blässe und Kaltschweißigkeit auftreten.

MERKE Die Symptome des akuten Abdomen können jedoch Verletzungen anderer Körperregionen (Wirbelsäule, Thorax) verschleiern.

Diagnostik: Anamnese, Notfalllabor und Patientenvorbereitung orientieren sich am Vorgehen bei akutem Abdomen (s. o.).

RADIO

Die zentrale Stellung in der Diagnostik des stumpfen Bauchtraumas nimmt die **Abdomensonografie** ein (s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 303).

Besonders zu achten gilt es auf Zeichen einer
- **intraabdominellen Blutung:** Hb/Hkt-Abfall, Durst, Blässe, Schweiß, Tachykardie, RR-Abfall, Phrenikusschmerz, Flankendämpfung, zunehmender Umfang des Abdomens, freie Flüssigkeit im Abdomen, oder einer
- **Peritonitis** (S. 137): Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Schonhaltung, Initialschmerz mit schmerzfreiem Intervall, bretthartes Abdomen/Abwehrspannung, Fieber, Tachykardie, Leukozytose, Abnahme der Peristaltik, paralytischer Ileus, Exsikkose, freie Luft im Abdomen.

Therapie: Therapeutisch stehen die Volumengabe (u. U. auch Bluttransfusionen) und Kreislaufstabilisierung im Vordergrund. Eine **notfallmäßige Laparotomie**, bei der sämtliche Organe und das Retroperitoneum auf ihre Integrität untersucht werden müssen, ist indiziert bei:
- präoperativ unklarem Befund
- freier Flüssigkeit im Abdomen
- nichtkontrollierbarem Volumenmangelschock (z. B. bei Verletzung großer Gefäße)
- erneutem Übergang in einen Schockzustand nach anfänglicher Besserung (z. B. 2-zeitige Milz- oder Leberruptur)
- Peritonitis.

Generell beinhaltet das therapeutische Vorgehen z. B. **Blutungsstillung** (z. B. Ligatur, Naht, Argonkoagulation, ggf. Splenektomie), **Verschluss** von Perforationen, **Taurolidinspülung** (S. 82), **Resektion** von zerrissenen Darmanteilen und **Drainagenanlage**. Zur operativen Therapie der einzelnen Krankheitsbilder s. jeweils dort.

Perforierendes Bauchtrauma

Ätiologie und Klinik: Hauptursachen sind **Schuss-, Stich-** oder **Pfählungsverletzungen**. Symptomatisch erscheinen die Verletzungen wie ein stumpfes Bauchtrauma/akutes Abdomen; die äußere Verletzung (z. B. Einschussloch, Stichkanal, offene Blutungsquelle) ist jedoch bereits eine eigenständige Indikation zur notfallmäßigen Laparotomie.

Diagnostik und Therapie:
Erstmaßnahmen: Gegenstände (z. B. Messer, Scheren, Äste, Werkzeuge), die ein perforierendes Bauchtrauma bedingen, sollten vom Notarzt/Ersthelfer in situ belassen werden, um eine Verstärkung der Blutung zu verhindern. Dies gilt auch für prolabierte Organe, die durch den Notarzt keimfrei abgedeckt werden müssen.

Maßnahmen in der Klinik: Nach Möglichkeit Notfalldiagnostik mit körperlicher Untersuchung (z. B. Größe der Wunde? Verschmutzungen?), Sonografie (freie Flüssigkeit? Verletzungen?), Röntgenaufnahme von Thorax und Abdomen (freie Luft? Fremdkörper?) sowie Computertomografie (Fremdkörper? Organverletzung?). Therapeutisch ist eine Laparotomie bzw. Laparoskopie angezeigt. Um intraabdominelle Verletzungen oder die Eröffnung des Peritoneums sicher auszuschließen, ist sie auch bei Verdacht auf ein perforierendes Bauchtrauma indiziert.

2.2 Hals

2.2.1 Grundlagen

Anatomie

Die Halsregion lässt sich durch die Muskulatur in verschiedene Regionen einteilen (**Tab. 2.1**, **Abb. 2.2**).

Gefäße und Nerven: In der Regio sternocleidomastoidea verlaufen **A. carotis communis** (medial), **V. jugularis interna** (ventro-lateral) und **N. vagus** (dorsal) hinter dem M. sternocleidomastoideus in einer gemeinsamen Gefäß-Nerven-Scheide. An der Karotisbifurkation teilt sich die Halsschlagader in die **A. carotis externa**, die mit ihren Ästen das Gesicht, den knöchernen Schädel und den oberen Pol der Schilddrüse (A. thyreoidea superior) versorgt, und die **A. carotis interna**. A. carotis communis und interna haben keine Abgänge in der Halsregion. Der untere Pol der Schilddrüse wird durch die A. thyreoidea inferior (aus der A. subclavia) versorgt. Selten ist eine unpaare A. thyreoidea ima als 5. versorgende Arterie vorhanden. Zwischen Trachea und Ösophagus (dorsal der Schilddrüse) verläuft der **N. laryngeus recurrens**, der die inneren Kehlkopfmuskeln versorgt. Er geht auf Herzhöhe vom N. vagus

Tab. 2.1 **Halsregionen**

Region	Begrenzung	wichtige Strukturen
Trigonum submentale	Mm. digastrici, M. mylohyoideus	Lymphknoten (submental)
Trigonum musculare (omotracheale)	lateral: M. sternocleidomastoideus und trigonum caroticum	Schilddrüse, Larynx, Trachea, Ösophagus
Trigonum submandibulare	Unterkieferrand, M. digastricus (Venter anterior und posterior), M. stylohyoideus	Glandula submandibularis, Lymphknoten (submandibulär), N. hypoglossus
Trigonum caroticum	lateral: M. sternocleidomastoideus, oben: M. digastricus (Venter posterior), medial: M. omohyoideus (Venter superior)	Karotisbifurkation, Glomus caroticum, N. hypoglossus
Regio sternocleidomastoidea	M. sternocleidomastoideus	A. carotis, V. jugularis interna, N. vagus
Regio colli (cervicalis) lateralis	medial: M. sternocleidomastoideus, dorsal: M. trapezius, kaudal: Klavikula	laterale Halslymphknoten, N. accessorius, Plexus cervicalis und brachialis

Cave: Es gibt unterschiedliche Bezeichnungen und auch Einteilungen der Halsregionen.

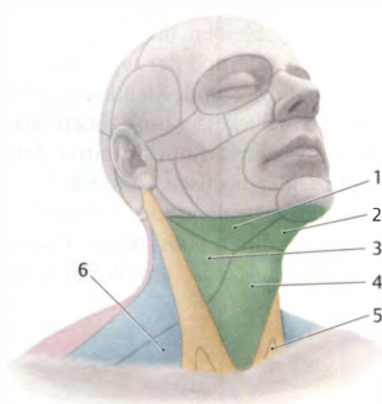


Abb. 2.2 **Halsregionen.** 1 Trignonum submandibulare, 2 Trigonum submentale, 3 Trigonum caroticum, 4 Trigonum musculare (omotracheale), 5 Fossa supraclavicularis minor, 6 Trigonum omoclaviculare. Grün: Regio cervicalis anterior, Gelb: Regio sternocleidomastoidea, Blau: Regio cervicalis lateralis. [aus: Kirsch et al., Taschenlehrbuch Anatomie, Thieme, 2010]

ab und zieht dann rückläufig um die A. subclavia (rechts) und den Aortenbogen (links).

Faszienverhältnisse: Die Faszien am Hals haben Bedeutung für die Ausbreitung von entzündlichen und tumorösen Prozessen, da diese anfänglich innerhalb der anatomischen Grenzen bleiben. Faszien spielen auch für die intraoperative Orientierung eine enorm wichtige Rolle.

- **Lamina superficialis** (oberflächliche Halsfaszie, Fascia cervicalis superficialis): umgibt den M. sternocleidomastoideus und den M. trapezius vollständig. Ventral liegt das Platysma auf.
- **Lamina praetrachealis** (mittlere Halsfaszie, Fascia cervicalis media): umgibt die infrahyalen Muskeln und wird durch den M. omohyoideus gespannt. Durch eine Verbindung zwischen M. omohyoideus und dem Gefäß-Nerven-Strang wird die V. jugularis auch bei Kontraktion der Halsmuskulatur offengehalten.
- **Lamina praevertebralis** (tiefe Halsfaszie, Fascia cervicalis profunda): liegt ventral der tiefen Halsmuskulatur und der Mm. scaleni.

Die Leitungsbahnen und die Halseingeweide liegen zwischen tiefer und mittlerer Halsfaszie (**Abb. 2.3**).

Diagnostik

Der Hals ist für die körperliche Untersuchung gut zugänglich, sie ist damit die Grundlage der Diagnostik. Des Weiteren stehen Dopplersonografie, CT, MRT, Szintigrafie und Angiografie zur Verfügung.

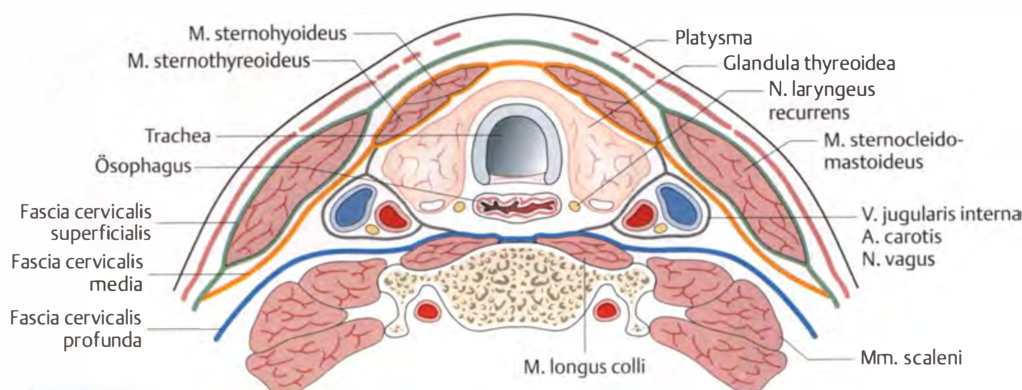


Abb. 2.3 **Halsfaszien im Querschnitt.** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Koniotomie und Tracheotomie

Im Gegensatz zur Intubation, bei der der Beatmungsschlauch auf dem anatomischen Weg (Larynx, Stimmlippen, Trachea) eingeführt wird, erfolgt der **Tracheotomie**-Zugang auf der Vorderseite des Halses auf Höhe des 2. oder 3. Trachealknorpels. Die Beatmungskanüle wird dabei durch die Haut zwischen den Trachealspangen hindurch in die Luftröhre eingebracht. Bei der **Koniotomie** (Notfallmaßnahme!) wird zwischen dem gut tastbaren Ringknorpel und dem Schildknorpel ein senkrechter Hautschnitt gesetzt und das Ligamentum conicum (cricothyreoideum) waagrecht durchtrennt. Siehe hierzu auch HNO S. 756.

2.2.2 Hals allgemein

Fehlbildungen

Halsrippen: Bei Säugetieren sind normalerweise keine Rippen an der Halswirbelsäule angelegt. Bei etwa 1 % der Bevölkerung existiert jedoch eine mehr oder weniger ausgebildete Rippe am 7. Halswirbel. Die Halsrippe verursacht oft keinerlei Probleme und ist ein reiner Zufallsbefund. Manchmal kann sie allerdings auch Nerven oder Gefäße (A. und V. subclavia) komprimieren und zum sog. Halsrippen-Syndrom führen (Teil des **Thoracic-Outlet-Syndroms**, s. Neurologie S. 957). Schmerzen, Parästhesien und Durchblutungsstörungen sind die Folge. Diese treten zunächst bevorzugt bei Abduktion des Arms auf, später durch die Nervenschädigung auch dauerhaft. Die Therapie besteht in der Resektion der Halsrippe inkl. des Periostschlauches.

Mediane Halszysten und -fisteln: Mediane **Halszysten** (**Abb. 2.4**) sind **Rudimente des Ductus thyreoglossus**, welcher in der Embryonalzeit durch Wanderung der Schilddrüsenanlage vom Zungengrund entsteht. Die Zysten sind schleimgefüllt, prallelastisch und meist unter der Haut tastbar. Bei Infektion oder Ruptur kann sich ein Fistelgang nach außen ausbilden (mediane **Halsfistel**). Neben dem Tastbefund ist die Sonografie entscheidend für die Diagnose (symmetrische, echoarme Raumforderung). Differenzialdiagnostisch kommt eine ektope Schilddrüsenanlage in Betracht. Der **Fistelgang** kann durch eine **CT-Aufnahme mit Kontrastmitteleinspritzung** dargestellt werden. Therapeutisch werden Zyste und Fistelgang **vollständig exstirpiert**. Manchmal ist die Entfernung des mittleren Teils des Zugenbeinkörpers und des Verbindungsstrangs zum Formaen caecum am Zungengrund zur Vermeidung von Rezidiven notwendig.

Laterale Halszysten und -fisteln: Laterale Halszysten und -fisteln (**Abb. 2.5**) entstehen durch **unvollständige Rückbildung der embryonalen Schlundtaschen** (2. Kiemenbogenfurche bzw. 2. Kiemenbogentasche). Die äußere Öffnung der Halsfistel liegt immer am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus (**äußere branchiogene Fistel**). Der Fistelgang verläuft durch die Karotisgabel und mündet in die innere Fistelöffnung oberhalb der Gaumenmandel in der Fossa supratonsillaris (**innere branchiogene Fistel**). Zysten haben im Gegensatz zu den Fisteln keinen Anschluss nach innen oder außen. Sie werden erst bei einer Infektion symptomatisch und bleiben oft lange unentdeckt. Äußere Fisteln können aufgrund der typischen Lokalisation bereits im Säuglings- und Kleinkindesalter leicht diagnostiziert werden (Blickdiagnose). Innere Fisteln können radiologisch, ggf. mit Kontrastmittel dargestellt werden. Differenzialdiagnostisch kommen Lymphome, Metastasen und andere benigne oder maligne Tumoren in Betracht. Therapie durch **vollständige Entfernung** der Zyste und des Fistelgangs, um Rezidive zu vermeiden.

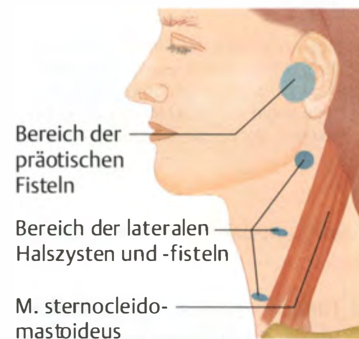


Abb. 2.5 **Laterale Halszysten und -fisteln.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

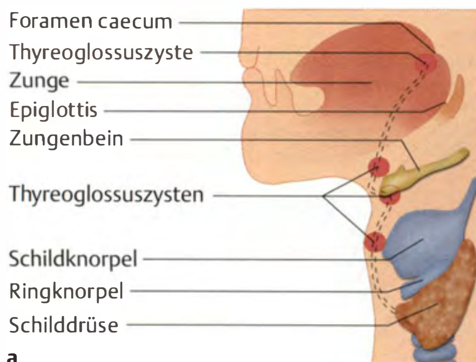






Abb. 2.4 **Mediane Halszysten und -fisteln. a** Lokalisationen. **b** Mediane Halszyste. **c** Mediane Halsfistel. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Verletzungen

Sofortmaßnahmen bei Verletzung großer Halsgefäße: Bei einer Verletzung des Halses (z. B. Schnittwunden durch Glassplitter, Messer und Rasierklingen bei Gewaltverbrechen und suizidalen Handlungen) besteht die Gefahr einer bedrohlichen Blutung. Eine Verletzung des Gefäß-Nerven-Stranges ist lebensbedrohlich und muss sofort mit lokaler (digitaler) **Kompression** und systemischer Schockbekämpfung behandelt werden. Bei einer Verletzung der V. jugularis interna besteht durch den negativen Venendruck die Gefahr einer Luftembolie. Die Gefäße müssen sofort operativ rekonstruiert werden.

Verletzungen der Halswirbelgelenke: s. Unfallchirurgie und Orthopädie S. 242.

Tumoren

Lipome, Atherome oder Halszysten sind gutartige Halstumoren und meist nicht druckschmerzhaft. Nicht schmerzhafte Knoten können aber ebenfalls einen **malignen** Prozess anzeigen (z. B. Lymphome, Metastasen von Pharynx, Larynx, Schilddrüse und seltener auch von anderen Organen). Zu schmerzhaften Schwellungen führen hingegen Entzündungen im Halsbereich (z. B. Lymphadenitis durch lokale oder systemische Infektionen).

Die **Diagnostik** basiert auf Anamnese, klinischer Untersuchung (auch HNO-Konsil) und Sonografie. Jede länger bestehende Lymphknotenvergrößerung muss abgeklärt werden. Zytologische Untersuchungen (durch Feinnadelaspiration) sind oft nicht aussagekräftig. Aufschlussreicher ist die **diagnostische Lymphknotenexstirpation** mit anschließender histologischer Aufarbeitung. Mögliche Komplikationen sind dabei die Schädigung des N. accessorius, die zu Schulterschmerzen bzw. -tiefstand (Atrophie des M. trapezius) führt, Blutungen und die Ausbildung einer Lymphfistel.

Zur **Therapie** von malignen Lymphomen s. Neoplastische Erkrankungen S. A 597. Bestehen bei benignem Befund keine Beschwerden, ist keine weitere Therapie erforderlich. Bei Entzündungen muss ebenfalls die Ursache therapiert werden.

2.2.3 Schilddrüse

Näheres zu den Schilddrüsenerkrankungen und konservativen Behandlungsmöglichkeiten s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 297.

Grundlagen der Schilddrüsenchirurgie

Zugangsweg: Bei allen Struma- und Karzinomoperationen erfolgt der Zugang zur Schilddrüse über einen horizontalen Hautschnitt am Hals (**Kragenschnitt nach Kocher**) und eine anschließende Längsinzision zwischen den kurzen Halsmuskeln. Bei diesem Zugangsweg müssen außer dem Platysma keine Muskeln durchtrennt werden.

Komplikationen: Die größte Gefahr bei Schilddrüsenoperationen – insbesondere bei ausgedehnter Resektion – besteht in der **Verletzung des N. laryngeus recurrens.** Der Nerv sollte deshalb immer in seinem Verlauf dargestellt werden und evtl. durch ein elektrophysiologisches Neuromonitoring überwacht werden. In ca. 0,3 % der Fälle kommt es zur **einseitigen Rekurrensparese** (Stimmbandlähmung), Rezidivoperationen erhöhen das Risiko um das 5- bis 10-Fache. Die meisten Rekurrensparesen sind jedoch passager und reversibel. Die Gefahr eines **Hypoparathyreoidismus** durch Mitentfernung der Epithelkörperchen ist selten und kann durch sorgfältige intraoperative Darstellung der Strukturen vermieden werden. Die häufigste Komplikation ist die **Hypothyreose.** Ihr Ausmaß ist vom verbliebenen Restschilddrüsengewebe abhängig, häufig ist allerdings eine lebenslange Hormonsubstitution zur Strumaprophylaxe notwendig (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 306). Um die Entwicklung einer Hypothyreose rechtzeitig zu erkennen, muss die Stoffwechsellage (fT_3, fT_4, TSH, Kalzium, Parathormon) postoperativ engmaschig überprüft werden. **Nachblutungen** müssen sofort chirurgisch versorgt werden (Gefahr der lebensbedrohlichen Trachealkompression).

Chirurgische Therapie bei Entzündungen der Schilddrüse

Bilden sich im Rahmen der **akuten eitrigen Thyreoiditis** Abszesse, werden diese chirurgisch eröffnet und drainiert. Bei der **subakuten Thyreoiditis de Quervain** und bei den immunologisch bedingten Entzündungen (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis) steht die konservative Therapie im Vordergrund. Komplikationen der seltenen eisenharten **Thyreoiditis Riedel** wie Schmerzen oder Stridor sind jedoch ebenfalls Anlass für einen operativen Eingriff. Näheres zu den verschiedenen Thyreoiditiden s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 307.

Chirurgische Therapie bei blander (euthyreoter) Struma

Indikationen: Operationsindikationen bei paralleler medikamentöser Therapie sind:
- schnell wachsende, knotige Veränderungen
- Verdacht auf Malignität
- mechanische oder kosmetische Beeinträchtigung
- mediastinale Ausdehnung.

Das Operationsausmaß richtet sich nach dem Befund.

Vorgehen: Solitäre Knoten können einzeln entfernt werden, eine diffuse Struma erfordert eine Strumaresektion mit Entfernung aller Knoten. Je nach Befund kann dabei eine ein- oder beidseitige **subtotale** Schilddrüsenresektion, eine komplette Entfernung eines Lappens (**Hemithyreoidektomie**) oder eine **komplette Thyreoidektomie** (insbesondere bei Rezidivgefahr) notwendig sein.

Chirurgische Therapie bei hyperthyreoter Struma

Überfunktionszustände der Schilddrüse werden primär medikamentös mit Thyreostatika behandelt. Die konservative Therapie ist die Therapie der Wahl bei Morbus Ba-

sedow. Vor der Operation muss grundsätzlich eine funktionelle Euthyreose hergestellt werden, da sonst postoperativ die Gefahr einer hyperthyreoten Krise besteht. Näheres zur internistischen Therapie s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 302.

Indikationen:
- große Struma mit knotiger Umwandlung
- Thyreostatikaunverträglichkeit
- Rezidiv der Hyperthyreose
- junge Patienten
- ausgeprägte Orbitopathie
- thyreotoxische Entgleisung.

Vorteil der Operation sind eine sofortige Wirksamkeit, die fehlende Strahlenbelastung und Entfernung des Antigen-Reservoirs (bei Morbus Basedow). Die Schilddrüse muss dabei bei **Morbus Basedow subtotal** (dorsaler Rest von 2–4 g) **bis total** entfernt werden. Bei einer **funktionellen Autonomie** reicht eine komplette **Entfernung des knotigen Gewebes.**

Chirurgische Therapie bei Schilddrüsenkarzinom

Die chirurgische Therapie hat das Ziel, Primärtumor und potenzielle lokale Lymphknotenmetastasen vollständig zu entfernen, um optimale Voraussetzungen für die Nachbehandlung zu schaffen.

Vorgehen: Grundsätzlich wird die Schilddrüse komplett inklusive Kapsel entfernt (**totale Thyreoidektomie**). Nur papilläre Mikrokarzinome (< 1 cm) können durch eine Hemithyreoidektomie behandelt werden. Bei malignen Befunden wird eine systematische Lymphknotendissektion auf der ipsi- und evtl. der kontralateralen Seite durchgeführt.

Eine Lymphknotendissektion muss zudem stets bei medullärem und bei C-Zell-Schilddrüsenkarzinom durchgeführt werden, da die Karzinome bei Diagnosestellung mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits lymphogen gestreut haben.

MERKE Bei einem hereditären C-Zell-Karzinom muss immer auch an ein **MEN-Syndrom** (s. Neoplastische Erkrankungen S. A 644) gedacht werden. Vor der Operation daher immer ein **Phäochromozytom ausschließen** (Labor: Vanillinmandelsäure, Metanephrin im Urin und evtl. CT).

Nachsorge: Postoperativ wird bei papillären und follikulären Karzinomen eine **Radiojodtherapie** durchgeführt (→ können aufgrund ihrer hohen Differenzierung Jod speichern) und das TSH durch Thyroxinsubstitution supprimiert (< 1,5 mU/l). C-Zell-Karzinome sind nicht strahlensensibel. Zur Rezidiv- und Metastasenkontrolle sind die Verläufe der **Kalzitonin**- (bei medullärem Karzinom) bzw. **Thyreoglobulinspiegel** von großem Nutzen.

2.2.4 Nebenschilddrüse

Chirurgische Therapie des Hyperparathyreoidismus

Indikation: Die Operation ist die Therapie der Wahl des **primären Hyperparathyreoidismus**. Sie ist indiziert, wenn bei laborchemisch gesicherter Diagnose charakteristische Symptome wie Nephrolithiasis oder Osteoporose auftreten. Der **sekundäre Hypoparathyreoidismus** erfordert bei Beschwerden (Knochen- und Gelenkschmerzen, Pruritus) oder bei Entwicklung einer Hyperkalzämie (Parathormonsekretion, die durch Vitamin D_3 nicht mehr zu kontrollieren ist) eine operative Versorgung.

Vorgehen: Der Zugang erfolgt ebenfalls über den Kocher-Schnitt (s. o.). Besonders wichtig ist die exakte Lokalisation der Nebenschilddrüsen. Alle 4 Epithelkörperchen sollten daher – neben der präoperativen szinti- bzw. sonografischen Darstellung – auch chirurgisch aufgesucht werden. Ziel der Therapie ist es, Adenome oder hyperplastisches Gewebe zu entfernen. Es bieten sich dazu folgende Operationsmöglichkeiten an:
- **subtotale Parathyreoidektomie:** Entfernung von 3½ Nebenschilddrüsen sowie des Thymus
- **totale Parathyreoidektomie:** Entfernung aller Nebenschilddrüsen
- **totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation:** Transplantation von kleinen Stücken einer Nebenschilddrüse in den Unterarm und anschließende Entfernung der restlichen Nebenschilddrüsen und des Thymus. Der Vorteil der Autotransplantation ist die leichte Zugänglichkeit bei Rezidiven.

Nachsorge: Die totale Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation muss immer mit Kalzium und Vitamin D_3 behandelt werden. Bei den anderen Operationsverfahren ist eine regelmäßige Kontrolle von Kalzium und Parathormonspiegel obligat.

2.3 Ösophagus und Zwerchfell

2.3.1 Anatomie

Ösophagus

Topografische Anatomie: Der Ösophagus ist ein Muskelschlauch mit 25–30 cm Länge. Er beginnt unterhalb des Krikoidknorpels und lässt sich in seinem weiteren Verlauf durch Hals und Thorax in 3 Abschnitte teilen:
- **Pars cervicalis:** oberer Ösophagussphinkter bis Sternumoberrand
- **Pars thoracica:** Sternumoberrand bis Hiatus oesophagei im Zwerchfell
- **Pars abdominalis:** Hiatus oesophagei bis zum unteren Ösophagussphinkter.

Es gibt 3 Ösophagusengstellen:
- **obere Ösophagusenge:** Sie entspricht dem oberen Ösophagussphinkter und ist die engste Stelle der Speiseröhre mit einem maximalen Durchmesser von 1,5 cm.

- **mittlere Ösophagusenge:** Sie liegt auf Höhe der Trachealbifurkation und entsteht durch die Überkreuzung von Aortenbogen und linkem Hauptbronchus.
- **untere Ösophagusenge:** Sie entspricht dem Durchtritt durch das Zwerchfell.

Gefäß- und Nervenversorgung: Die Speiseröhre wird von unterschiedlichen **Arterien** versorgt. Der obere Anteil erhält das Blut aus Ästen der A. subclavia. Im Mittelteil findet man kleine Rr. oesophagei direkt aus der Aorta (links) und den Interkostalarterien (rechts). Der untere Abschnitt wird über die A. gastrica sinistra und die A. phrenica inferior sinistra mitversorgt.

Der **venöse Abfluss** erfolgt über einen venösen Plexus, der wiederum über die Vv. oesophageales in die V. azygos mündet. Über den Venenplexus besteht eine Verbindung zu den Magenvenen (**portokavale Anastomose**).

Die **Lymphe** gelangt über ein engmaschiges Netz von den Nll. juxtaoesophageales über den Truncus jugularis in den rechten Venenwinkel bzw. über den Truncus bronchomediastinalis in den linken Venenwinkel.

MERKE Die dichte Versorgung des Ösophagus durch Lymphgefäße mit zahlreichen Queranastomosen begünstigt eine rasche **Metastasierung** von Karzinomen. Daher können auch Lymphknoten mit großer Entfernung zum Tumor befallen sein.

Die Pars cervicalis des Ösophagus wird über den **N. laryngeus recurrens** (aus dem N. vagus sinister) innerviert, Pars thoracica und abdominalis über den **Plexus oesophageus** (mit Anteilen aus dem N. vagus sinister et dexter). Die sympathische Versorgung erfolgt durch die Ganglia thoracica II–V aus dem Truncus sympathicus.

Funktionelle Anatomie: Die **Ösophagusmuskulatur** beginnt unterhalb des M. cricopharyngeus. Darüber liegt das sog. **Kilian-Dreieck**, ein muskelfaserschwaches Dreieck, das die Prädilektionsstelle des Zenker-Divertikels (S. 104) darstellt. Die Muskulatur der Speiseröhre besteht aus einem inneren quer verlaufenden Anteil und einer äußeren Längsschicht. Die Muskelfasern verlaufen dabei in einem **Schraubensystem** und überkreuzen sich in auf- und absteigender Richtung. Die Längsschicht bildet mit spiralförmig und übereinander gelagerten Anteilen den unteren Ösophagussphinkter. Der **Ruhetonus** des unteren Ösophagussphinkters liegt bei 20 mmHg; er verhindert als sog. **Refluxbarriere**, dass die Magensäure die empfindliche Ösophagusschleimhaut reizt.

Zwerchfell

Das **Zwerchfell** ist eine kuppelförmige Muskelsehnenplatte und trennt den Thorax vom Abdomen. Der Durchtritt von Nerven, Gefäßen und Organen wird durch präformierte Lücken gewährleistet (**Abb. 2.7**). Die muskulären Zwerchfellanteile setzen an Rippenbogen (Pars costalis), den ersten 3 Lendenwirbelkörpern (Pars lumbalis) und dem Brustbein (Pars sternalis) an. Zentral laufen die Anteile im **Centrum tendineum** zusammen. Relevante Durchtrittslücken sind:

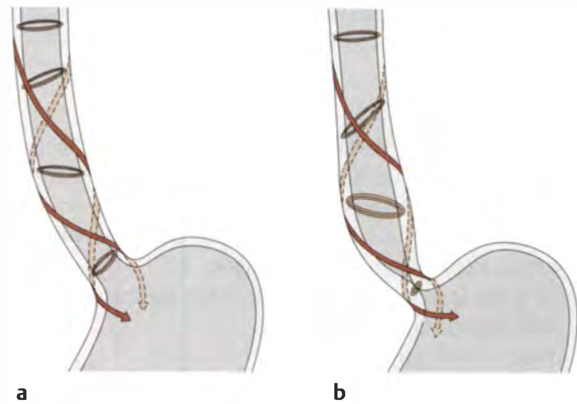


Abb. 2.6 **Aufbau der Ösophagusmuskulatur. a** Öffnung des unteren Ösophagussphinkters. **b** Verschluss des unteren Ösophagussphinkters. [aus: Schünke et al., Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Thieme,

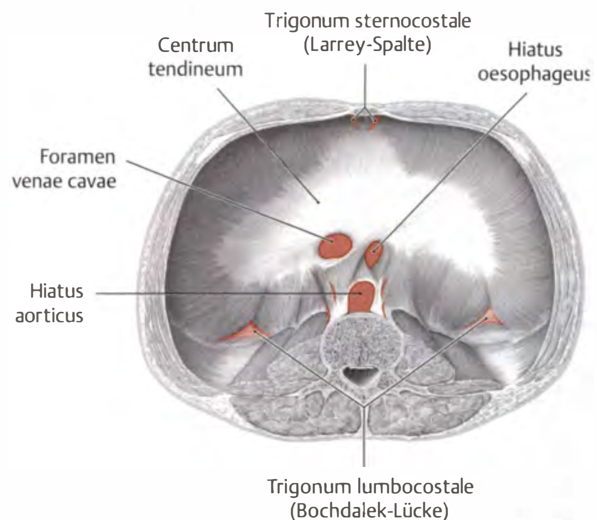


Abb. 2.7 **Zwerchfelllücken.** [aus: Schünke et al., Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Thieme, 2009]

- **Hiatus aorticus:** Er liegt prävertebral und wird zum Schutz vor Kompressionen vom Lig. arcuatum medianum eingefasst. Aorta und Ductus thoracicus ziehen durch den Hiatus aorticus.
- **Hiatus oesophageus:** Ventral des Hiatus aorticus. Es wird durchzogen von Ösophagus, N. vagus und Anteilen des N. phrenicus.
- **Foramen venae cavae:** Im Centrum tendineum, rechts paramedian. Durchtritt von V. cava inferior und Anteilen des N. phrenicus.

Von klinischer Bedeutung sind darüber hinaus die **muskelschwachen Areale**, die sich meist zwischen den Ansatzstellen der unterschiedlichen Zwerchfellanteile befinden. Sie sind v. a. bei der Entstehung von Zwerchfellhernien relevant:

- **Bochdalek-Dreieck:** beidseits am Übergang von Pars lumbalis zur Pars costalis

- **Larrey-Spalte:** beidseits am Übergang von Pars costalis zur Pars sternalis.

2.3.2 Diagnostik

Die diagnostischen Verfahren zur Beurteilung der Speiseröhre werden im Kapitel Verdauungssystem auf S. A209 besprochen. Methoden sind:
- Manometrie → zur Unterscheidung primärer von sekundären Ösophaguserkrankungen
- 24-h-pH-Metrie → Diagnostik einer gastroösophagealen Refluxerkrankung
- (Endo-)Sonografie
- Röntgenkontrastaufnahme mit Bariumsulfatbrei (bzw. wasserlöslichem Kontrastmittel bei Kontraindikation) → zum Nachweis von Ösophagusfunktionsstörungen (z. B. Achalasie)
- Endoskopie (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, ÖGD) → direkte Einsicht in das Lumen und Möglichkeit zur Biopsieentnahme, auch als Therapie (z. B. Mukosektomie)
- CT → z. B. zum Staging eines Ösophaguskarzinoms.

MERKE Bei Verdacht auf Ösophagusperforation bzw. Fistel oder bei Aspirationsgefahr ist die Gabe von Bariumsulfat absolut kontraindiziert (→ Mediastinitisgefahr).

2.3.3 Chirurgische Therapie von Motilitätsstörungen

Achalasie

DEFINITION Funktionelle Obstruktion des Ösophagus, die durch eine verminderte Peristaltik und fehlende schluckreflektorische Erschlaffung des unteren Ösophagussphinkters gekennzeichnet ist.

Näheres zum Krankheitsbild und zur internistischen Behandlung s. Verdauungssystem S. A210. Die Therapie der Wahl in den Stadien I und II ist die pneumatische Dilatation des unteren Ösophagussphinkters.

Indikation: Eine Operation wird notwendig im **Stadum III** (s. Verdauungssystem S. A211) und bei mehrmaliger frustraner pneumatischer Dilatation. Methode der Wahl ist die laparoskopische extramuköse Ösophagokardiomyotomie nach Gottstein/Heller (s. u.). Bei jüngeren Patienten verspricht die primär chirurgische Therapie einen größeren Erfolg als die interventionelle.

Vorgehen: Bei der **transabdominellen extramukösen Ösophagokardiomyotomie** nach Gottstein/Heller wird die äußere Muskelschicht longitudinal eröffnet und die zirkulären Fasern von der Mukosa gelöst (mindestens über eine Strecke von 6 cm). Heutzutage wird die Myotomie zunehmend auch minimal invasiv mittels **Laparoskopie** durchgeführt. Dieses Verfahren wird meist mit einer Antirefluxplastik kombiniert (Hemifundoplicatio oder Fundoplicatio, S. 102).

Ein neues Verfahren, das zunehmend angewendet wird, ist die **Injektion** von **Botulinustoxin** in den unteren Ösophagussphinkter. Die Rezidivgefahr ist allerdings hoch.

Komplikationen: Bei mehrmaliger Dilatation besteht das Risiko einer **Ösophagusperforation**. Die Myotomie ist in 20 % der Fälle mit dem Entstehen eines **gastroösophagealen Reflux** vergesellschaftet, daher wird prophylaktisch eine Antirefluxplastik angelegt. Die Letalität der Myotomie liegt bei ca. 1 %, in 4 % der Fälle wird die Mukosa mitverletzt.

Idiopathischer diffuser Ösophagusspasmus

DEFINITION Auftreten repetitiver simultaner (nichtpropulsiver) Kontraktionen mit hoher Druckamplitude.

Nur bei Patienten mit stärksten Beschwerden und als Ultima Ratio sollte die langstreckige **Myotomie mit Antirefluxbehandlung** angedacht werden.

2.3.4 Chirurgische Therapie des gastroösophagealen Reflux und der Refluxösophagitis

Für Näheres zum gastroösophagealen Reflux und zur Refluxösophagitis s. Verdauungssystem S. A212.

Indikation: Generell wird ein pathologischer Reflux zunächst immer **konservativ** behandelt. Die Einführung der **Protonenpumpenhemmer** (PPI) in die Therapie der Refluxkrankheit hat die operative Behandlung noch weiter zurückgedrängt. Eine Operation ist heute bei **therapierefraktären** Refluxerkrankungen, **Ösophagitiden**, die trotz PPI rezidivieren, jungen Patienten sowie weiteren Komplikationen (z. B. wiederholten Aspirationen) indiziert. Bei nachgewiesener **Low-grade-Dysplasie** (**Barrett-Ösophagus**, s. Verdauungssystem S. A212) kann auch eine operative Refluxbehandlung durchgeführt werden, da so der auslösende Faktor für diese Erkrankung minimiert wird. Weitere Faktoren, die miteinbezogen werden sollten, sind Leidensdruck, Komplikationen der Ösophagitiden, Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters und der Allgemeinzustand des Patienten.

In die Überlegungen der optimalen Therapiewahl muss man auch die Kosten-Nutzen-Analyse einer (womöglich) lebenslangen medikamentösen Therapie bei jungen Patienten gegenüber der relativ risikoarmen operativen Therapie einschließen.

Vorgehen: Standardmethode ist die sog. **Fundoplicatio nach Nissen**. Sie wird heutzutage vorwiegend **laparoskopisch** durchgeführt. Dabei werden 4–5 Trokare in den Oberbauch eingebracht und der Magenfundus mobilisiert. Der Magenfundus wird dorsal des Ösophagus durchgezogen und ventral locker (Floppy Nissen) mit 2–3 Nähten fixiert. Durch die Bildung dieser Manschette wird der Übertritt von Magensaft in die Speiseröhre effektiv verhindert.

Liegt gleichzeitig auch eine Motilitätsstörung des Ösophagus vor (Manometrie!), ist alternativ die sog. **hintere Hemifundoplicatio nach Toupet** indiziert: Der Magenfundus wird dabei hinter den distalen Ösophagus durchgeschoben und an beiden Seiten am Zwerchfell fixiert. Der Fundus wird zudem beidseits am Ösophagus vernäht.

Komplikationen: Die Operationsletalität liegt bei 1 %. Folgende Komplikationen können auftreten:

- **intraoperativ:** Läsion des Magens (insbesondere der Kardia) sowie Ösophagus-, Leber- und Milzverletzungen
- **postoperativ:** Dysphagie, Gas-bloat-Syndrom (s. u.), Postfundoplikations-Syndrom (s. u.), Rezidiv, Teleskopphänomen (s. u.), Mediastinalemphysem (bei Laparoskopie), Pneumothorax (bei Laparoskopie).

Patienten, die vor der Operation zum Ausgleich des Reflux viel Luft geschluckt haben, neigen postoperativ zum sog. **Gas-bloat-Syndrom**. Hierbei wird auch nach Fundoplikation unverändert Luft geschluckt, diese kann aber durch den nun suffizienten Verschluss des unteren Ösophagussphinkters nicht mehr entweichen, sodass es zu Nausea, retrosternalem Druckgefühl und Magenbeschwerden kommt. In extremen Fällen sind sogar Stenokardien und Herzrhythmusstörungen beschrieben. Therapeutisch muss dann die Manschette gelockert werden.

Das **Postfundoplikations-Syndrom** ist Folge einer intraoperativen Verletzung des N. vagus. Klinisch ähnelt es dem sog. Roemheld-Syndrom mit Diarrhö und vermehrten Blähungen.

Prognose: In bis zu 80 % der Fälle erreicht man durch die Fundoplikatio eine subjektive Beschwerdefreiheit. In 10 % der Fälle kann es zu einem Rezidiv der Refluxkrankheit kommen. Für die Rezidiventstehung kann u. a. das sog. **Teleskopphänomen** verantwortlich sein, das einer Lockerung der Fundusmanschette mit Luxation des Magens durch die Manschette nach kranial entspricht.

2.3.5 Ösophagusdivertikel

Grundlagen

DEFINITION Divertikel sind Wandausstülpungen von Hohlorganen. Man unterscheidet falsche von echten und Pulsions- von Traktionsdivertikeln.

- **falsche Divertikel:** Ausstülpung von Mukosa- und Submukosa infolge einer Schwachstelle in der Muskularis
- **echte Divertikel:** Ausstülpung aller Wandanteile einschließlich der Muskularis
- **Pulsionsdivertikel:** Ein erhöhter intraluminaler Druck führt zur Schleimhautvorwölbung durch vorhandene Muskellücken (= falsches Divertikel).
- **Traktionsdivertikel:** meist Folge von lokalen entzündlichen oder postentzündlichen Vorgängen außerhalb des Lumens, die dazu führen, dass sämtliche Wandschichten nach außen gezogen werden (= echtes Divertikel).

Einteilung: Eine Übersicht zu den Divertikeln im Ösophagus gibt **Abb. 2.8**.

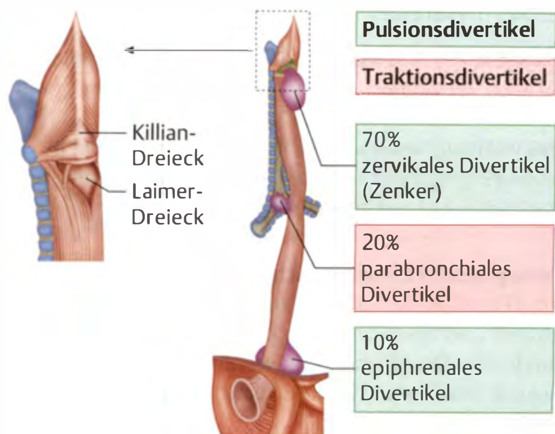


Abb. 2.8 Lokalisation und Häufigkeit der Ösophagusdivertikel. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

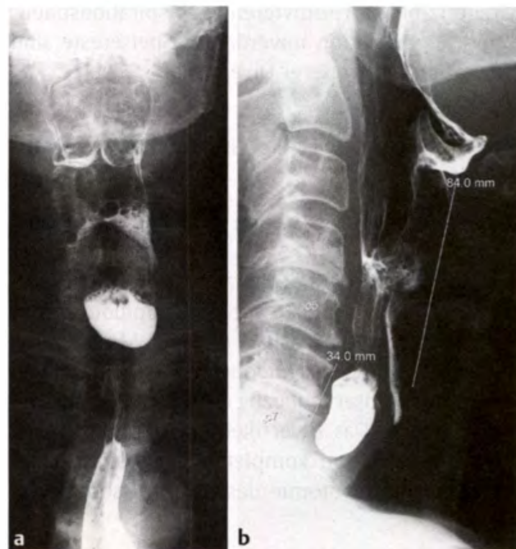


Abb. 2.9 Zenker-Divertikel im Ösophagusbreischluck. Erkennbar ist eine Ansammlung von Kontrastmittel unterhalb des Krikoidknorpels. **a** a.-p.-Aufnahme. **b** Seitliche Aufnahme. [aus: Schumpelick, Bleese, Mommsen, Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Diagnostik: Man erkennt die Divertikel am besten in der Röntgenkontrastaufnahme des Ösophagus (**Ösophagusbreischluck**). Beim geringsten Verdacht einer Perforation darf nur wasserlösliches Kontrastmittel verabreicht werden (kein Bariumsulfat!). **Abb. 2.9** zeigt eine Kontrastmittelansammlung unterhalb des Krikoidknorpels als Ausdruck eines Zenker-Divertikels im Ösophagusbreischluck. Das Traktionsdivertikel imponiert hingegen meist mit zipfelförmigen Ausziehungen der Speiseröhre.

Eine zusätzliche **endoskopische** Untersuchung ist grundsätzlich zu empfehlen (Ausschluss einer anderen Ursache der Beschwerden), sie geht allerdings aufgrund der dünnen Schleimhaut im Divertikelbereich mit einer erhöhten **Perforationsgefahr** einher.

Zenker-Divertikel

Synonym: zervikales Pulsionsdivertikel, pharyngoösophageales Divertikel, Grenzdivertikel

DEFINITION Pulsionsdivertikel, das sich oberhalb des M. cricopharyngeus zwischen Pharynx- und Ösophagusmuskulatur nach dorsal ausbildet (im sog. Killian-Dreieck).

PATHO

Pathogenese: Pathogenetisch liegt eine Störung des oberen Ösophagussphinkters zugrunde, der sich zu früh schließt und einen Überdruck in diesem Bereich erzeugt. Durch die Druckerhöhung werden Mukosa und Submokosa durch das muskelschwache Killian-Dreieck gepresst.

Klinik: Abhängig von der Größe des Divertikels variiert das Ausmaß der Dysphagie. Druckschmerzen, Globusgefühl, Foetor ex ore, ein gurgelndes Geräusch beim Trinken, Hustenreiz bis zu rezidivierenden Aspirationspneumonien und Regurgitation unverdauter Speisereste sind klassische Symptome größerer Divertikel.

Therapie:
Indikation: Das Zenker-Divertikel ist immer eine Operationsindikation.

Chirurgisches Vorgehen: Es stehen 2 Verfahren zur Auswahl:
- **endoskopische Septotomie:** Zunächst wird das Divertikelseptum abgetragen (z. B. mit Nadelpapillotom oder Koagulation mit Argon-Plasma) und der M. cricopharyngeus durchtrennt. Anschließlich erweitert man den Ösophagusmund unter Einbezug des Divertikelsacks.
- **offenes Vorgehen:** Das Divertikel wird von der linken Seite aus freigelegt und komplett abgetragen. Gleichzeitig erfolgt eine Myotomie des oberen Ösophagussphinkters.

Komplikationen der Operation sind die Rekurrensparese, Mediastinitis und ein Halsabszess. Bei offenem Vorgehen kann sich in 1–2,5 % der Fälle eine Speichelfistel ausbilden. Nach der endoskopischen Septotomie kann oftmals eine Restsymptomatik bestehen bleiben, wenn das Divertikel nicht im Ganzen abgetragen wird.

MERKE Wird das Zenker-Divertikel nicht operiert, ist die Gefahr an Komplikationen wesentlich größer als bei einer Operation: Blutungen, Perforation und Entzündung (Halsphlegmone, Mediastinitis).

Traktionsdivertikel

Synonym: parabronchiales Divertikel

DEFINITION Das Traktionsdivertikel ist ein **echtes Divertikel**, das sich fast ausschließlich auf Höhe der Trachealbifurkation findet.

Ätiopathogenese: Durch narbigen (postentzündlichen) oder entzündlichen Zug stülpt sich die gesamte Ösophaguswand einschließlich ihrer muskulären Anteile aus.

Bei älteren Patienten findet man das Traktionsdivertikel häufig aufgrund von Hilusveränderungen (schrumpfende, chronisch-entzündliche Lymphknoten) bei Z. n. **Tuberkulose. Embryonale Gewebebrücken** zwischen Trachea und Ösophagus sollen ebenso ursächlich für den Zug sein und zu Fistelbildungen führen.

Klinik: Häufiger Zufallsbefund bei Röntgendarstellungen des Ösophagus, der i. d. R. asymptomatisch bleibt.

Therapie:
Indikation: Divertikel, die symptomatisch sind oder mit Komplikationen (z. B. Fistelbildung, Perforation) verbunden sind, sind operativ abzutragen. Bei inapparentem Verlauf muss nicht operiert werden.

Chirurgisches Vorgehen: Nach rechtsseitiger Thorakotomie wird das Divertikel abgetragen und ein vorhandener Fistelgang exstirpiert.

Epiphrenales Divertikel

Synonym: epiphrenales Pulsionsdivertikel

DEFINITION Pulsionsdivertikel im Bereich des unteren Ösophagusdrittels, meistens direkt oberhalb des Zwerchfells gelegen.

Ätiopathogenese: Es handelt sich um ein Pulsionsdivertikel, das infolge einer Funktionsstörung des unteren Ösophagussphinkters entsteht und häufig als Begleiterscheinung bei **Achalasie** oder **axialer Hiatusgleithernie** auftritt.

Klinik: Die Symptome sind untypisch und können auch gänzlich fehlen. Meist leiden die Patienten an Dysphagie, nächtlichem retrosternalem Druck und Oberbauchbeschwerden.

Therapie:
Indikation: Die operative Versorgung ist vorrangig bei Beschwerden indiziert. Um möglichen Komplikationen (Speiseretention mit ulzerophlegmonöser Entzündung, Blutung und Perforation) vorzubeugen, ist allerdings eine rechtzeitige Intervention anzuraten.

Chirurgisches Vorgehen: Je nach Lokalisation erfolgt eine Thorakotomie oder Laparotomie bzw. Laparoskopie mit Divertikelabtragung und Myotomie des unteren Ösophagussphinkters.

2.3.6 Ösophagusverletzungen

Es lassen sich **penetrierende** von **nichtpenetrierenden** Verletzungen unterscheiden. Penetrierende Verletzungen werden am häufigsten iatrogen verursacht (Folge der **Endoskopie**). Nichtpenetrierende Verletzungen entstehen zumeist nach einer **Verätzung**.

Ösophagusperforation

Ätiologie: Die Ösophagusperforation ist ein **absoluter Notfall**. Sie entsteht meist iatrogen (Endoskopie), bei scharfkantigen Fremdkörpern, die in die Speiseröhre gelangen (z. B. Hühnerknochen), durch äußere Gewalteinwirkung (Schuss-, Stich- und Akzelerationsverletzungen), bei schwerer Refluxerkrankung oder als Folge des Boerhaave-Syndroms (s. u.). Ein Alkoholabusus gilt als prädisponierender Faktor für das Entstehen einer nichtiatrogenen Ösophagusperforation.

Sonderform Boerhaave-Syndrom: Das Boerhaave-Syndrom stellt die **Maximalvariante des Mallory-Weiss-Syndroms** (s. Verdauungssystem S. A 206) dar und tritt nach starkem Würgen bzw. explosionsartigem Erbrechen auf, typischerweise in Verbindung mit exzessivem Alkoholgenuss. Dabei kommt es spontan, also ohne Vorerkrankung des Ösophagus, zu longitudinalen Einrissen sämtlicher Wandschichten der distalen Speiseröhre (unteres dorsales Drittel). Meist reißt der Ösophagus links (klinisch als sofortiger linksthorakaler Vernichtungsschmerz). Darüber hinaus entwickelt sich ein Hautemphysem.

Klinik: **Dysphagie** und **retrosternaler Schmerz** sind erste Anzeichen einer Perforation. In der Folge kann es zu schweren Entzündungen im Mediastinum kommen (**Mediastinitis**). Ein **Hautemphysem** auf Höhe des Jugulums ist Hinweis auf ein Mediastinalemphysem.

MERKE Treten Dysphagie oder retrosternaler Schmerz nach einer Endoskopie der Speiseröhre neu auf, sollte immer an eine Perforation gedacht werden.

RADIO

Diagnostik: Der **Ösophagusbreischluck mit wasserlöslichem Kontrastmittel** (s. Verdauungssystem S. A 204) ist das diagnostische Verfahren der Wahl. CT-Untersuchung (mit Kontrastmittel) und Labor (insbesondere CRP und Leukozyten) geben Aufschluss über das Ausmaß einer Mediastinitis und dienen der Verlaufskontrolle. Es gilt insbesondere, auf einen Kontrastmittelaustritt ins Mediastinum bzw. in die linke Pleurahöhle oder in den Bauchraum zu achten.

MERKE Es darf nur wasserlösliches Kontrastmittel (z. B. Gastrografin) verwendet werden, da freies Bariumsulfat im Mediastinum schwerste Entzündungen und Fremdkörperreaktionen hervorrufen kann.

Therapie: **Jeder** Patient mit Ösophagusperforation wird **parenteral ernährt** und erhält eine **Antibiotikatherapie** mit Breitbandspektrum. Abhängig von Ausmaß und Lokalisation der Perforation wird die weitere Behandlung individuell angepasst.

Konservative Behandlung: Bei kleineren frischen Verletzungen mit wenig ausgeprägter Umgebungsreaktion reichen z. T. die endoskopische Clipversorgung, die Gabe von Breitband-Antibiotika und eine engmaschige Verlaufskontrolle.

Operative Behandlung:
- Anlage einer **Drainage** um das Perforationsgebiet bzw. **Übernähung** der Perforation bei älterer Verletzung
- **Ösophagusresektion** mit ein- oder 2-zeitiger Rekonstruktion.

Prognose: Komplikationen (Mediastinitis, septische Halsphlegmone, Schock) gehen mit einer hohen Letalität einher (> 50 %).

Ösophagusfremdkörper

DEFINITION Gegenstände, die **akzidentell** oder in **suizidaler Absicht** verschluckt werden.

Epidemiologie: Ösophagusfremdkörper findet man insbesondere bei Kindern, Menschen mit geistiger Behinderung oder höherem Alter. Gebissteile, Münzen, Spielzeug, Knochen und Gräten werden am häufigsten versehentlich verschluckt. Rasierklingen und Nadeln finden sich bei suizidaler Absicht oder bei psychiatrischen Erkrankungen.

Komplikationen: Zu den Komplikationen zählen Druckulzera, Bolusverschluss, Perforation und Fistelbildung zum Bronchialsystem.

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose wird mit Röntgen-Thorax- sowie Abdomenübersichtsaufnahme und sofortiger Endoskopie abgeklärt.

Therapie: Unter **endoskopischer Sichtkontrolle** wird der Fremdkörper mittels Fasszange, Metallschlinge oder Greifer entfernt. Bei Kindern, geistig verwirrten und alten Menschen sollte der Eingriff in **Vollnarkose** erfolgen (erhöhte Aspirationsgefahr!). Scharfe Gegenstände werden mithilfe eines **Overtubes** entfernt (hohler Kunststoffschlauch, der über den Fremdkörper gestülpt wird, um Verletzungen beim Zurückziehen zu vermeiden).

Ösophagusverätzung

DEFINITION Durch **Säuren** oder **Laugen** verursachte Verletzung der Speiseröhre. Sie ist ein absoluter **Notfall**. Säuren führen zur **Koagulationsnekrose**, Laugen zur **Kolliquationsnekrose**.

Einteilung: Die Ösophagusverätzung wird in 3 Schweregrade eingeteilt (**Tab. 2.2**).

PATHO

Klinische Pathologie: Ein Zelltod, der überwiegend mit Denaturierung von Proteinen einhergeht, führt zur Koagulationsnekrose. Ein Gewebeuntergang, der sich hauptsächlich über die enzymatische Auflösung von Zellkomponenten ableitet, bewirkt eine Kolliquationsnekrose (s. auch Pathologie S. C 287).

Tab. 2.2 Schweregrade der Ösophagusverätzung

Grad	Definition	Komplikationen
I	oberflächlicher Defekt, Ödem, Schleimhauthyperämie	Restitutio ad integrum
II	Ulzerationen durch Zerstörung von Mukosa und partielle Zerstörung von Submukosa, Muskularis	Narbenbildung
III	Ulzerationen und Nekrosen durch alle Wandschichten	Wandperforation mit Mediastinitis, Pleuritis, Arrosion von Gefäßen, Bildung von Stenosen und Strikturen

Klinik: Stärkste Schmerzen in Rachen und Schlund, retrosternaler Schmerz und Verätzungen an Zunge, Lippen und Mundschleimhaut.

Komplikationen: Je nach Schweregrad sind unterschiedliche Komplikationen zu erwarten (**Tab. 2.2**). Grundsätzlich besteht bei jeder Ösophagusverätzung die Gefahr einer **Perforation** (S. 105). Das **Narbenkarzinom** stellt eine Spätkomplikation einer Ösophagusverätzung nach 10–20 Jahren dar. Regelmäßige endoskopische Kontrollen sind daher anzuraten.

Diagnostik und Therapie: Bei Verdacht auf eine Ösophagusverätzung ist umgehend die Indikation zur **Notfallendoskopie** zu stellen. Es gilt, Schweregrad und Ausmaß der Verätzung zu beurteilen sowie Perforationen oder Fisteln darzustellen. Laugen- oder Säurereste sollten abgesaugt und der Ösophagus gespült werden.

MERKE Die Gefahr einer **iatrogenen Perforation** ist bei Ösophagusverätzung drastisch erhöht.

Zur **Schockprophylaxe** erhalten die Patienten ausreichend hochdosierte **Analgetika** und **Breitbandantibiotika**. Die **intensivmedizinische Überwachung** des Patienten mit **parenteraler Ernährung** ist obligat.

Ab dem 3. Tag sind endoskopische Nachkontrollen, ggf. mit **Frühbougierung** strikturierter Areale, ratsam. Geachtet werden muss zudem auf eine progrediente tiefer gehende Nekrosebildung.

Die Ultima Ratio bei schwerster Verätzung ist die Thorakotomie (oder Laparotomie) mit **Resektion** der nekrotischen Ösophagusanteile (Diskontinuitätsresektion und Anlage einer kollaren Speichelfistel). Nach Stabiliserung erfolgt die Rekonstruktion des Ösophagus mittels Magenhochzug oder Koloninterponat.

2.3.7 Chirurgische Therapie des Ösophaguskarzinoms

Zum Krankheitsbild s. Neoplastische Erkrankungen S. A617.

Vorgehen: Das operative Verfahren der Wahl ist die **Ösophagusresektion**. Der Zugangsweg erfolgt von thorako-

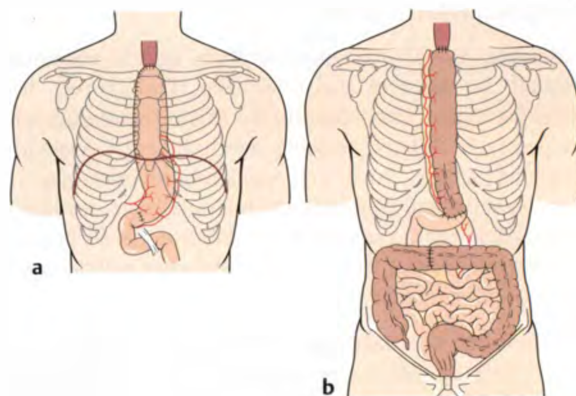


Abb. 2.10 **Ösophagusersatz. a** Magenhochzug. **b** Koloninterponat. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

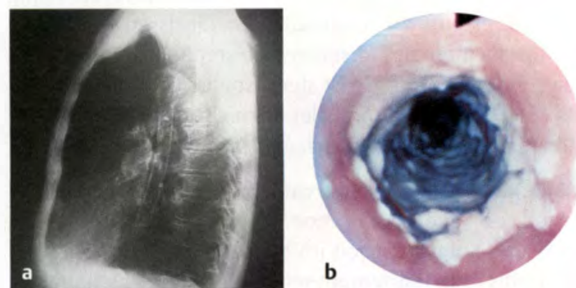


Abb. 2.11 **Stent-Einlage bei inoperablem Ösophaguskarzinom. a** Röntgen-Thorax-Aufnahme seitlich. **b** Endoskopie. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

abdominal (Eröffnung des rechten Thorax und Abdomens, sog. **2-Höhlen-Eingriff**) und bei Tumoren oberhalb der Trachealbifurkation auch von zervikal. Da sich Ösophaguskarzinome rasch intramural ausbreiten, ist ein Sicherheitsabstand von 6–10 cm anzustreben (**subtotale** Ösophagusresektion). Zeitgleich wird aufgrund der hohen Metastasierungsrate eine **radikale Lymphadenektomie** durchgeführt.

Nach der Resektion wird die Speiseröhre durch **Magenhochzug** (sog. Schlauchmagen, **Abb. 2.10a**) oder seltener ein **Koloninterponat** (i. d. R. Colon transversum, **Abb. 2.10b**) ersetzt und der Neo-Ösophagus an seine ursprüngliche Stelle geschoben.

Zur besseren Magenentleerung (→ Vagotomie im Zuge der Resektion) wird abschließend eine sog. Pyloroplastik durchgeführt.

Bei **Kardiakarzinomen** kann eine proximale Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion und mediastinaler Anastomose (Ivor-Lewis) gewählt werden.

Bei Inoperabilität des Karzinoms erfolgt eine **palliative Behandlung**:

- Radiochemotherapie
- Überbrückung des Tumors mittels Metallstent (→ Aufrechterhaltung der Nahrungspassage, **Abb. 2.11**)
- Vaporisation mittels Laserbehandlung.

Komplikationen: Postoperativ können verschiedene Komplikationen auftreten:

- **Anastomoseninsuffizienz:** Es besteht die Gefahr einer Mediastinitis und eines Pleuraempyems. Im Verlauf können sich enterokutane oder -tracheale Fisteln ausbilden.
- **Interponatnekrose:** Bei gestörter Gefäßversorgung des Interponats kommt es zur Ischämie mit Nekrose. In weiterer Folge können eine Mediastinitis, Peritonitis und Sepsis entstehen.
- **Anastomosenstenosierung:** Spätfolge nach narbiger Schrumpfung, Bestrahlung oder Anastomoseninsuffizienz. Die Stenose wird endoskopisch bougiert.
- **andere:** Weitere häufige Komplikationen sind intraoperativer Milzverlust, Nachblutungen, Pneumonie, Läsion des Ductus thoracicus mit Chylothorax oder Verletzung des N. recurrens mit Heiserkeit.

Prognose: Grundsätzlich ist die Prognose weiterhin schlecht, da die meisten Tumoren erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt werden. Bei R0-Sektion kann heutzutage (bei multimodaler Versorgung) eine 40%ige 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit erreicht werden.

2.3.8 Zwerchfellhernien

Angeborene Zwerchfellhernien

Zu den angeborenen Zwerchfellhernien s. Pädiatrie S. 477.

Morgagni-Hernie

Synonym: Larrey-Hernie, parasternale Hernie, retrosternale Hernie

DEFINITION Das **muskelfreie Larrey-Dreieck** (= Trigonum sternocostale sinistrum) ist der Ort des geringsten Widerstandes. Abdominalorgane können hier in den Thorax eintreten.

Die Morgagni-Hernie tritt meist im Erwachsenenalter auf. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Klinisch kann sich die Hernie durch ein **retrosternales Druckgefühl** bemerkbar machen. Durch die Kompression von Thoraxorganen können auch Tachykardie oder Dyspnoe bestehen. Die Bruchpforte sollte operativ verschlossen werden.

Bochdalek-Hernie

Synonym: lumbokostale Hernie

DEFINITION Hernie durch **das linke Trigonum lumbocostale**.

Sie tritt im späten Kindes- und Erwachsenenalter auf und ist im Vergleich zur kongenitalen Form (s. Pädiatrie S. 477) deutlich kleiner. Die klinischen Beschwerden entsprechen der Morgagni-Hernie. Die Bruchpforte sollte chirurgisch verschlossen werden.

Hiatushernien

DEFINITION Hernien mit Verlagerung von Magen und Baucheingeweiden durch den Hiatus oesophageus in den Thoraxraum.

Hiatushernien sind die häufigsten Zwerchfellhernien (90%). Sie treten gehäuft bei Patienten > 50 Jahren auf. Adipositas und Emphysemerkrankungen wirken prädisponierend.

Man unterscheidet 3 Hauptformen: **axiale Gleithernie, paraösophageale Hernie und Mischformen** (**Abb. 2.12**).

Axiale Hiatushernie

Synonym: Hiatusgleithernie, axiale Hernie

DEFINITION Kardia und Magenfundus sind nicht Inhalt des Bruchsacks, sondern gleiten durch den Hiatus oesophageus in das Mediastinum (sog. Gleitbruch). Die Kardia liegt oberhalb des Zwerchfells. Ursächlich ist eine Lockerung der Kardiaaufhängung.

80% der Hiatushernien entfallen auf diese Hernienform. Ein stumpfer His-Winkel (= Winkel zwischen Magenfundus und intraabdominellem Ösophagus < 90°) weist auf

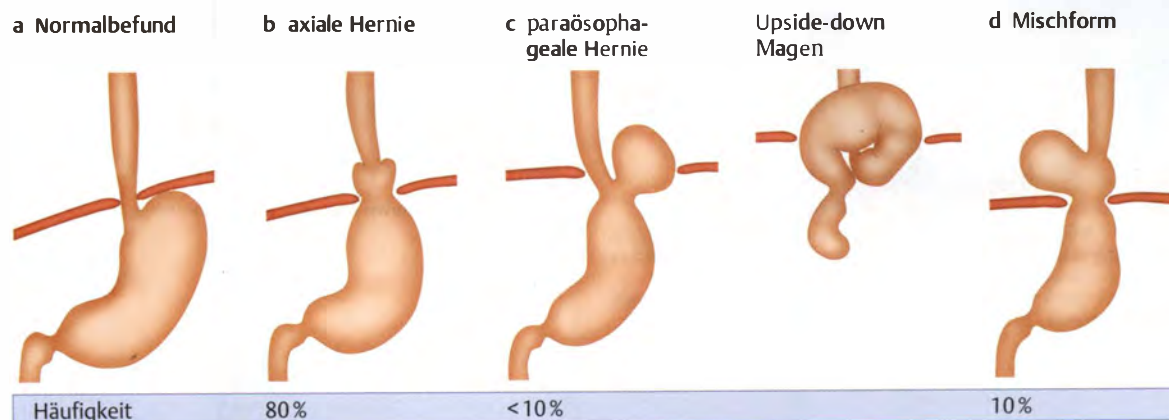


Abb. 2.12 Hiatushernien. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

eine beginnende Lockerung der Kardiaaufhängung hin (sog. kardiofundale Fehllage).

Klinik: Die Mehrzahl der Patienten mit nachgewiesener axialer Hiatusgleithernie ist **klinisch inapparent.** 20 % klagen über **Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, Anämie, Dysphagie** und **Schmerzverstärkung** im **Liegen** (Refluxkrankheit!). Die retrosternalen Schmerzen sind auf die mechanische Reizung des Mediastinums zurückzuführen (Folge der verlagerten Magenanteile). Bei 30–40 % der Patienten ist die Hiatushernie mit einer Choleliathiasis vergesellschaftet. Die Koinzidenz von Hiatushernie, Cholelithiasis und Sigmadivertikulose wird **Saint-Trias** genannt.

Diagnostik:

RADIO

Die Diagnostik erfolgt mittels **Endoskopie** und **Röntgenbreischluck** (**Abb. 2.13**, am besten im Liegen). Durch Kopftieflage und Bauchpresse lässt sich eine Hernierung provozieren. Klassischerweise erkennt man dabei neben den beiden physiologischen Engstellen des distalen Ösophagus eine dritte Einschnürung (Zwerchfelleinengung der hernierten Kardia unter dem unteren Ösophagussphinkter).

Therapie: Eine Therapie ist nur bei Beschwerden indiziert. Ein Reflux wird zunächst konservativ behandelt. Rezidivieren die Beschwerden, stehen verschiedene Optionen zur Verfügung: **Fundoplikatio** (S. 102), **Hiatoplastik** (chirurgische Verengung des vergrößerten Hiatus oesophageus) und **Fundopexie** mit Rekonstruktion des His-Winkels (Fixation des Magenfundus am Zwerchfell).

Paraösophageale Hernie

DEFINITION Ausbildung eines Bruchsacks mit Peritonealüberzug, der sich parallel zum Ösophagus ins Mediastinum vorschiebt und zumeist Anteile des Magenfundus enthält. Der His-Winkel ist intakt, Lage der Kardia und Funktion des unteren Ösophagussphinkters normal.

Die paraösophageale Hernie neigt zur Progression und kann u. U. sogar bis zur Ausbildung der Maximalvariante eines sog. **Upside-down-Magens** führen (Drehung des Magens um seine Längsachse und vollständige Verlagerung ins Mediastinum, **Abb. 2.14**).

Klinik und Komplikationen: Retrosternales Druckgefühl, Herzbeschwerden, Dysphagiesymptome und vermehrtes Aufstoßen können unspezifische Symptome sein. Seltene Komplikationen sind Magenulzera, eine Inkarzeration und Strangulation mit dem Vollbild eines Ileus und akuten Abdomens.

RADIO

Diagnostik: Bereits in der Thoraxübersichtsaufnahme kann die luftgefüllte Magenblase im Thorax dargestellt werden. Mittels Breischluckverfahren sichert man die Diagnose. Dabei zeigt sich eine dem Zwerchfell aufgelagerte Spiegelbildung des Kontrastmittels im Magen.

Therapie und Prognose: Aufgrund der Progessions- und Komplikationsgefahr ist eine **Operation** immer angezeigt. Heutzutage wird diese meist als Hiatoplastik mit Fundoplikatio und ggf. Fundo- oder Gastropexie mit Fixierung des Magens an der vorderen Bauchwand durchgeführt. In 20 % der Fälle muss mit einem Rezidiv gerechnet werden.



Abb. 2.13 **Axiale Hiatushernie im Ösophagusbreischluck.** Durch die Verlagerung von Kardia und dem subkardialen Magenmagenanteilen in den Thorax erkennt man deutlich die zusätzliche Einschnürung im Bereich des Hiatus oesophageus. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

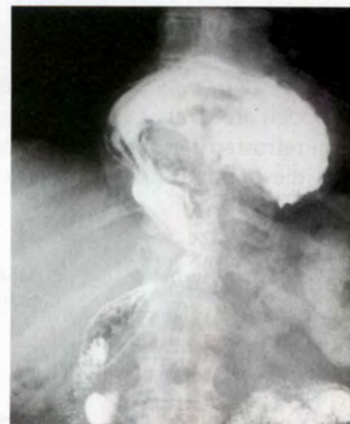


Abb. 2.14 **Upside-down-Magen.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Mischformen

DEFINITION Vorliegen von axialer Gleithernie und paraösophagealer Hernie (also mit stumpfem His-Winkel und inkorrekter Kardiapositionierung).

Therapie: Die Mischform geht mit den Gefahren einer paraösophagealen Hernie einher und muss deshalb immer operiert werden. Beide Hernienformen müssen behandelt werden (s. o.).

Zwerchfellruptur

DEFINITION Nach einem stumpfen Bauchtrauma (seltener auch nach perforierenden, penetrierenden oder Schussverletzungen) kommt es zu einer abrupten intraabdominellen Druckerhöhung mit Einreißen des Zwerchfells und u. U. Durchtritt von Baucheingeweiden (Prolaps) in die entstandenen Lücken.

PATHO

Pathogenese: Da die Leber bei einem stumpfen Bauchtrauma als „Stoßdämpfer" wirkt, tritt die Zwerchfellruptur in 95 % der Fälle **links** auf. Besonders gering ist der Widerstand dabei im Bereich des Centrum tendineum und am Übergang von sehnigen zu muskulären Anteilen der Zwerchfellplatte. Daher kommt es bevorzugt an diesen Stellen zur Ruptur.

Klinik: Werden Herz oder Lunge verdrängt, kann es innerhalb von Minuten oder auch erst nach Jahrzehnten zu Arrhythmien oder Dyspnoe kommen. Die prolabierten Organe (z. B. Milz, Magen-Darm-Trakt) können verletzt sein und abdominelle Blutungen können auftreten. Ein Ileus bzw. eine gastrointestinale Blutung infolge einer Inkarzeration sind vergleichsweise eher selten.

MERKE Aufgrund der uncharakteristischen Symptome muss **bei jedem** Patienten mit schwerem **linksseitigem Bauchtrauma eine Zwerchfellruptur ausgeschlossen** werden.

Diagnostik: In der körperlichen Untersuchung kann ein tympanitischer (Magen, Kolon) oder gedämpfer Klopfschall (Leber, Milz) über dem Thorax auffallen. Auskultatorisch sind evtl. Darmgeräusche im Thoraxbereich nachweisbar.

RADIO

Die **Röntgenuntersuchung** zeigt eine unscharfe Begrenzung des Zwerchfells. Darmverlagerungen sollten mittels Kontrastmittelgabe abgeklärt werden. Zur Beurteilung von Milz und Leber eignet sich die Sonografie.

Therapie: Beim polytraumatisierten Patienten steht die Schockbekämpfung im Vordergrund (s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 302). Der Magen kann mittels Magensonde dekomprimiert und so Herz und Lunge vor einer weiteren Kompression geschützt werden.

Bei Anzeichen einer Zwerchfellruptur ist die **explorative Laparotomie** mit Reposition der Organe und Verschluss der Ruptur indiziert. Abschließend muss das gesamte Abdomen auf weitere Verletzungen untersucht werden.

Differenzialdiagnose Zwerchfelllähmung/-hochstand

Die **Relaxatio diaphragmatica** ist eine meist einseitige Zwerchelllähmung mit konsekutivem Hochstand. Sie entsteht oft durch eine angeborene Fehlbildung der Zwerchfellmuskulatur oder infolge eines Geburtstraumas (Phrenikusparese bei oberer Plexuslähmung). Näheres s. Pädiatrie S. 460.

Ursachen für einen **einseitigen Zwerchfellhochstand** sind:

- Schädigung des N. phrenicus (iatrogen, Trauma, Tumoren, Aortenaneurysma)
- einseitige Raumforderungen
  - Ösophaguskarzinom
  - Erkrankungen der Lunge (Bronchialkarzinom, Pneumonie, Atelektase) und der Pleura
  - Lebervergrößerung (Lebertumoren, Leberabszess, Zirrhose)
  - Gasblähung des Magens/der linken Kolonflexur
  - Splenomegalie
  - subphrenischer Abszess.

Ursachen für einen **2-seitigen Zwerchfellhochstand** sind:

- Adipositas
- Schwangerschaft
- Aszites
- Hepatosplenomegalie
- beidseitige Phrenikusparese infolge eines Traumas oder medizinischer Eingriffe (selten)
- Neuropathie
- Myopathie.

Die **Diagnostik** erfolgt im **Röntgen-Thorax** (**Abb. 2.15**) und mittels Durchleuchtung (Atmungskontrolle!). Bei einseitiger Zwerchfelllähmung senkt sich die gesunde Zwerchfellkuppel während der Inspiration ab und die kranke steigt nach oben. Ist die Atmung beinträchtigt, kann das Zwerchfell operativ gerafft werden.

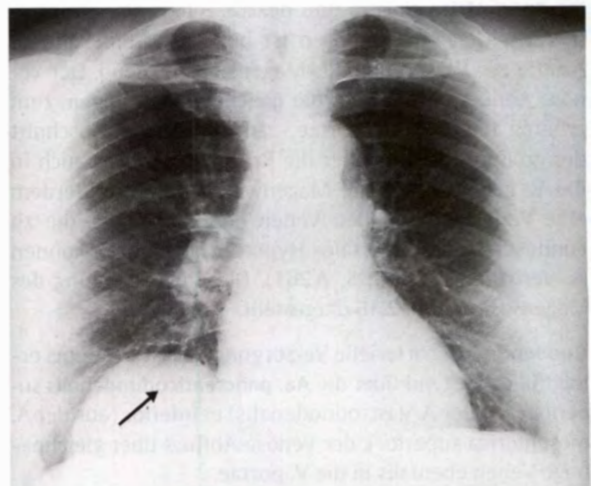


Abb. 2.15 Einseitiger Zwerchfellhochstand rechts (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

2.4 Magen und Duodenum

2.4.1 Anatomie

Topografie:

Magen: Der Magen besteht aus Kardia (Mageneingang), Fundus, Korpus, Antrum und Pylorus (Magenausgang) und liegt größtenteils **intraperitoneal**, nur ein kleiner Teil der Fundushinterwand befindet sich sekundär retroperitoneal. Beleg- und Hauptzellen finden sich in Korpus und Fundus, Nebenzellen in Antrum und in der Kardiaregion, G-Zellen nur im Bereich der Kardia. Die Rückwand des Magens bildet die vordere Begrenzung der Bursa omentalis. Von der kleinen Kurvatur nimmt das Omentum minus, von der großen das Omentum majus seinen Ausgang. Der Magen ist durch das **Lig. hepatogastricum** und das **Lig. hepatoduodenale** an der Leber, durch das **Lig. gastrolienale** an der Milz, durch das **Lig. gastrocolicum** am Colon transversum und durch die Membrana phrenicooesophagea im Bereich der Kardia fixiert. Der His-Winkel entspricht dem spitzen Winkel zwischen Ösophagus und Magenfundus. Die Topografie ist in **Abb. 2.16** dargestellt.

Duodenum: Das Duodenum beginnt direkt nach dem Pylorus mit der **Pars superior**. Darauf folgt die **Pars descendens**, die am sog. duodenalen Knie in die **Pars horizontalis** übergeht. Die sich anschließende **Pars ascendens** mündet am Treitz-Band ins Jejunum. Das Duodenum liegt (mit Ausnahme der Pars superior) komplett **retroperitoneal**. Pankreas- und Gallengang münden in die Papilla duodeni major (**Vateri**) der Pars descendens. Die Schleimhaut enthält Brunner-Drüsen, die das alkalische Duodenalsekret produzieren.

Gefäßversorgung:

Magen: Arteriell wird der Bereich der großen Kurvatur durch die **Aa. gastroomentalis dextra** (aus dem Truncus coeliacus über die A. hepatica communis und die A. gastroduodenalis) und **sinistra** (aus dem Truncus coeliacus über die A. splenica) versorgt, die kleine Kurvatur durch die **Aa. gastrica sinistra** und **dextra**. Aufgrund von intramuralen Gefäßanastomosen ist bei Bedarf eine einzige Arterie zur Versorgung des Magens ausreichend. Der venöse Abfluss erfolgt über die **gleichnamigen Venen**, zum größten Teil in die V. portae – am proximalen Abschnitt der großen Kurvatur über die Rr. gastrici breves auch in die V. lienalis. Über die Magenwand besteht außerdem eine Verbindung zu den Venen des Ösophagus, die zu Fundusvarizen bei portaler Hypertension führen können (s. Verdauungssystem S. A261). Die Blutversorgung des Magens ist in **Abb. 2.16** dargestellt.

Duodenum: Die arterielle Versorgung des Duodenums erfolgt überwiegend über die **Aa. pancreaticoduodenalis superior** (aus der A. gastroduodenalis) et **inferior** (aus der A. mesenterica superior), der venöse Abfluss über gleichnamige Venen ebenfalls in die V. portae.

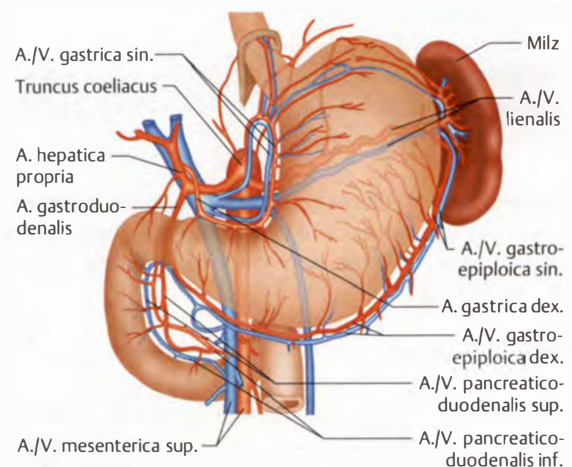


Abb. 2.16 **Gefäßversorgung des Magens.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Lymphabfluss:

Magen: Die subserösen Lymphbahnen des Magens drainieren in **Lymphknotengruppen** an der **kleinen und großen Kurvatur** (magennah), in die regionären Lymphknoten an der A. gastrica sinistra sowie im Bereich des Pankreas, der Aorta und des Mesenteriums (magenfern).

Duodenum: Die Lymphbahnen des **oberen Duodenums** drainieren in Lymphknotengruppen im Verlauf der A. gastroduodenalis superior und z. T. der Aorta; die des **unteren Duodenums** zu Lymphknoten im Verlauf der A. gastroduodenalis superior oder inferior. Die Lymphbahnen von Magen und Duodenum münden schließlich in den **Truncus intestinalis.**

Nervensystem: Sympathisch wird der Magen über das **Ganglion coeliacum**, **parasympathisch** über den **N. vagus** versorgt. Der N. vagus verläuft mit seinem Truncus anterior et posterior entlang der Speiseröhre und teilt sich nach Durchtritt durch den Hiatus oesophageus im Bauchraum in Rr. hepatici, den R. coeliacus, Rr. antrales (Latarjet) und in die Äste für Magenvorder- und -rückwand. Die parasympathische Stimulation führt zur gesteigerten Sekretion von Magensaft und vermehrter Motorik.

Das Duodenum wird ebenfalls über das Ganglion coeliacum und den N. vagus versorgt.

2.4.2 Diagnostik

Neben **Anamnese** und **körperlicher Untersuchung** kommen der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) ggf. in Kombination mit einer Endosonografie, der **Sonografie** und den **radiologischen Standardverfahren** (Abdomenübersichtsaufnahme, Magen-Darm-Passage, Doppelkontrastdarstellung) die größte Bedeutung zu. **CT** und **MRT** sind insbesondere bei Tumorerkrankungen zur Beurteilung von Lymphknoten und Fernmetastasen (Staging) relevant. Zu den Untersuchungen des Magens s. Verdauungssystem S. A216.

2.4.3 Magenfremdkörper

80 % der verschluckten Fremdkörper (meist versehentlich bei Kindern) passieren den Gastrointestinaltrakt spontan. Bei wenig gefährlichen Gegenständen (also keine Batterien, Messer, etc.) ist daher ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt. Diagnostisch sind eine ÖGD sowie eine Abdomenübersichtsaufnahme (bei röntgendichten Gegenständen bzw. zum Nachweis freier Luft) angezeigt. Symptome und Handlungsbedarf entstehen meist nur durch Komplikationen. Eine offene chirurgische Intervention in Form einer Gastrotomie ist nur selten erforderlich.

- **Obstruktion:** Behindert der Fremdkörper die Nahrungspassage durch den Pylorus, kommt es zu Magenektasie mit postprandialem Völlegefühl und saurem Erbrechen. Der Fremdkörper muss endoskopisch entfernt werden. Einen Sonderfall stellen Obstruktionen durch **Bezoare** dar (Fremdkörper aus Faserbestandteilen wie Haare oder Pilze). Sie werden i. d. R. ebenfalls endoskopisch entfernt.
- **Perforation:** Spitze Gegenstände können die Magenwand perforieren und zu den typischen Symptomen eines akuten Abdomens (S. 94) führen. Therapie durch **sofortige Operation** mit **Fremdkörperentfernung** und **Übernähung**.
- **Blutung:** Ebenfalls durch spitze Fremdkörper verursacht. Je nach Ausprägung ist die Symptomatik unterschiedlich (Teerstühle, Bluterbrechen, Schock). Therapie durch endoskopische Entfernung des Fremdkörpers und Blutstillung.

2.4.4 Magen- und Duodenalverletzungen

Eine Magen- oder Duodenalruptur kann verursacht werden durch:

- ein rupturiertes Magen- oder Duodenalulkus
- Fremdkörper
- ein stumpfes Bauchtrauma bei gefülltem Magen (Fahrradsturz, Frontalzusammenstoß mit Aufprall)
- Schuss- bzw. Stichverletzungen
- Verätzungen.

Große intraperitoneale Verletzungen gehen mit dem klinischen Bild eines akuten Abdomens einher. Kleinere Verletzungen können sich in einer Anämie äußern. Extraperitoneale Verletzungen haben kein charakteristisches Bild: **Diffuse Oberbauschmerzen** und **Fieber** sowie die Anamnese führen hier zur Diagnose. Notfallmäßig wird – zum Nachweis von freier Luft (**Abb. 2.17**) – eine **CT-Untersuchung** oder ein Röntgen-Thorax bzw. eine **Abdomenübersichtsaufnahme** angefertigt. Eine Gastroskopie ist nur in Ausnahmefällen indiziert. Kleinere Blutungen können endoskopisch versorgt werden, größere Defekte müssen sofort chirurgisch versorgt werden (Laparotomie/ Laparoskopie). Eine Gastrektomie ist bei großen, nicht reparablen Defekten angezeigt.

Verätzungen durch Laugen und Säuren werden ebenfalls zu den Verletzungen gezählt. Meist bestimmen jedoch die Verätzungen in Mund und Ösophagusbereich das klinische Bild. Bildet sich eine Wandnekrose aus, ist die Gefahr der Perforation stark erhöht (**Cave:** Diagnostische Endoskopien dürfen deshalb nur von sehr erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden!). Wandnekrosen und Perforationen erfordern eine sofortige laparoskopische/-tomische Versorgung und die vollständige Entfernung der Nekrose. Als Allgemeinmaßnahmen kommen eine **vorsichtige Spülung** über eine Magensonde, **Antibiotika**- und **Kortisonapplikation** und **parenterale Flüssigkeitszufuhr** und **Ernährung** in Betracht.

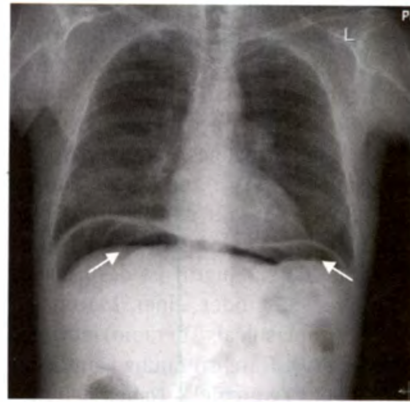


Abb. 2.17 **Magenperforation.** In der Röntgen-Thorax-Aufnahme ist unter dem Zwerchfell freie Luft nachweisbar. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

2.4.5 Ulkuschirurgie

Für Grundlagen zum Krankheitsbild und zur konservativen Therapie s. Verdauungssystem S. A 220.

Mit der Einführung von H_2-Rezeptorantagonisten, Protonenpumpenhemmern und der Helicobacter-pylori-Eradikation hat die chirurgische Behandlung an Bedeutung verloren. Sie ist heute im Wesentlichen auf die **Behandlung von Komplikationen** beschränkt.

Operationsprinzipien

In der Ulkuschirurgie werden **nichtresezierende** von **resezierenden Verfahren** unterschieden. Bei Letzteren werden Magenteile oder der gesamte Magen entfernt und anschließend die Kontinuität des Speisewegs wiederhergestellt.

Kocher-Manöver: Das Duodenum liegt zu großen Teilen retroperitoneal und muss vor Eingriffen am Duondeum mobilisiert werden. Hierfür wird das Peritoneum rechtslateral des Duodenums inzidiert und das Duodenum mitsamt Pankreaskopf von der V. cava inferior abgehoben.

Nichtresezierende Verfahren

Vagotomie: Operative Ausschaltung der vagalen Versorgung des Magens, um die Säureproduktion zu vermindern und damit einem Ulkusrezidiv vorzubeugen. Durch die erfolgreiche konservative Therapie spielt die Vagotomie heute allerdings kaum noch eine Rolle.

Man unterscheidet 3 Verfahren:
- **selektive proximale Vagotomie (SPV):** Standardverfahren, bei dem die sekretorischen Vagusäste des proximalen Magens durchtrennt und die motorischen und die extragastralen Anteile sowie die die Nervenäste zur Versorgung des Pylorus möglichst geschont werden.
- **selektive totale Vagotomie (STV):** zusätzliche Durchtrennung der motorischen Äste für den Pylorus. Folge ist eine Schlussunfähigkeit des Pylorus, die eine Pyloroplastik (s. u.) erfordert. Dieser Eingriff ist deshalb nur bei nichtdurchführbarer SPV oder einer Magenausgangsstenose (hier Pyloroplastik als Therapie) indiziert.
- **trunkuläre Vagotomie (TV):** Durchtrennung sämtlicher Vagusfasern unterhalb des Zwerchfells. Neben den motorischen Anteilen ist auch die parasympathische Versorgung von Leber, Pankreas, Intestinum und Kolon betroffen. Aufgrund ihrer hohen Nebenwirkungsrate (u. a. exokrine Pankreasinsuffizienz, Diarrhöen, Cholelithiasis) ist die Indikation der TV auf Rezidivulzera nach selektiven Vagotomien oder anderen Magenoperationen beschränkt.

Übernähung: Bei einer Ulkusperforation ist eine sofortige Laparotomie mit Exzision des Ulkus und anschließender Übernähung des Defekts indiziert. Bei Perforationen im Bereich des Magenausgangs ist eine erweiterte Exzision mit Pyloroplastik (s. o.) vorzunehmen.

Umstechung: Bei endoskopisch **nicht beherrschbaren Blutungen** werden die blutenden Gefäße im Rahmen einer Gastrotomie bzw. Duodenotomie umstochen, das Ulkus evtl. exzidiert und der Defekt übernäht. Falls die Blutungsquelle nicht eindeutig lokalisierbar ist, wird an allen 4 Seiten des Ulkus eine Ligatur gesetzt. Blutungen an der Bulbushinterwand stammen meist aus Ästen der A. gastroduodenalis. Sie werden versorgt, indem das Gefäß proximal und distal seiner Duodenumsunterkreuzung umstochen wird.

Pyloroplastik: Sie ist indiziert bei **Stenosen im Magenausgangsbereich**. Bei Erwachsenen kann es z. B. infolge Magenulzera zu einer erworbenen Pylorusstenose mit Erbrechen, Foetor ex ore, Gewichtsabnahme, Exsikkose und hypochlorämischer Alkalose kommen. Verschiedene Techniken stehen zur Verfügung: Entweder werden alle Wandschichten der Länge nach inzidiert und anschließend quer vernäht (nach Heineke-Mikulicz) oder Magen und Duodenum bei getrennt erhaltenem Pylorus Seit-zu-Seit anastomosiert (nach Jaboulay). Eine weitere Alternative ist Seit-zu-Seit-Anastomose von Magen und Duodenum unter Einbezug des Pylorus (nach Finney).

Resezierende Verfahren

In der Regel werden die **distalen $^2/_3$ des Magens entfernt** und die Kontinuität des Speiseweges durch verschiedene Verfahren wiederhergestellt. Die Magenteilresektion führt zu einer quantitativen Verminderung an G- und Belegzellen und dadurch zur Abnahme der Säureproduktion. Die Säurereduktion ist dabei ausgeprägter (um bis zu 80 %) als bei der Vagotomie. Die verschiedenen Verfahren gehen jeweils mit unterschiedlich ausgeprägten Komplikationen einher.

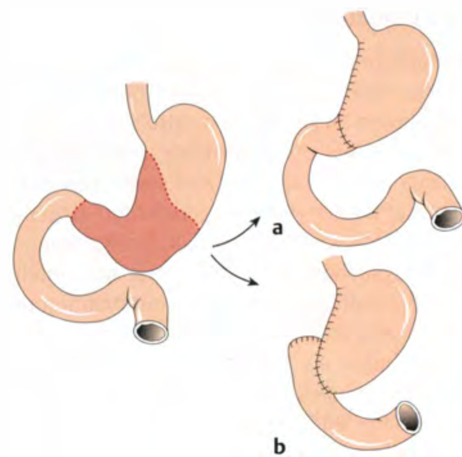


Abb. 2.18 **Billroth-I-Resektion. a** End-zu-End-Anastomose. **b** End-zu-Seit-Anastomose. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

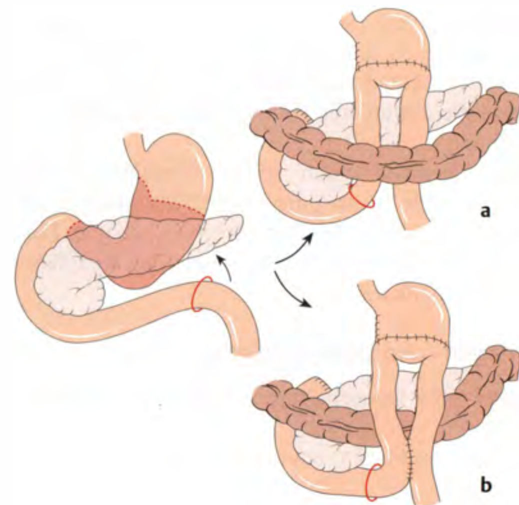


Abb. 2.19 **Billroth-II-Resektion. a** Retrokolisch. **b** Antekolisch und Braun-Fußpunkt-Anastomose. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Billroth-I-Resektion: Die Rekonstruktion der Nahrungspassage mithilfe einer End-zu-End- oder einer End-zu-Seit-Anastomose von Magen und Duodenum (**Gastroduodenostomie, Abb. 2.18**). Dadurch kann die physiologische Nahrungspassage durch Magen und Duodenum aufrechterhalten bleiben.

Billroth-II-Resektion: Hierbei erfolgt die Rekonstruktion durch eine **Gastrojejunostomie**, d. h. eine End-zu-Seit Anastomose zwischen Magen und der ersten Jejunalschlinge (**Abb. 2.19**). Die Jejunalschlinge wird dabei entweder durch einen Schlitz im Mesocolon transversum (**retrokolisch**) oder vor diesem in den Oberbauch geführt wird (**antekolisch**). Das Duodenum wird blind verschlossen und somit von der Nahrungspassage ausgeschlossen. Um zu verhin-



Abb. 2.20 **Roux-Y-Gastrojejunostomie.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

dern, dass Gallensäure ständig mit der Magenschleimhaut in Kontakt kommt, wird ebenfalls eine Enteroenteroanastomose (Seit-zu-Seit Anastomose an der Basis der ersten Schlinge, **Braun-Fußpunkt-Anastomose**) geschaffen.

Roux-Y-Gastroenterostomie: Nach der Resektion wird der Magenstumpf mit einer hochgezogenen Jejunalschlinge anastomosiert. In etwa 30–40 cm Abstand zu dieser Gastroenteroanastomose stellt man anschließend eine Y-förmige End-zu-Seit-Anastomose zwischen der hochgezogenen Jejunalschlinge und der direkt auf das Duodenum folgenden Jejunalschlinge her (**Enteroenteroanastomose**, **Abb. 2.20**). Der Vorteil dieser Methode liegt in der geringen Rate an Magenstumpfkarzinomen durch die weite Entfernung und die effektiven Peristaltik, die einen Reflux von Gallen- und Duodenalsekret verhindert.

Indikationen und Vorgehen

Operative Verfahren sind bei Komplikationen der Ulkuserkrankung, bei therapieresistenten Ulzera oder bei V. a. ein malignes Ulkus indiziert:

- **Perforation:** Die freie Perforation eines Ulkus ist eine absolute Operationsindikation. Die betroffene Stelle wird exzidiert und anschließend übernäht. Die Prognose ist abhängig von den Begleiterkrankungen, dem Alter des Patienten und der Zeit, die zwischen Perforation und Operation liegt.
- **Penetration:** Der Durchbruch des Ulkus zu einem Nachbarorgan (z. B. Pankreas) oder -gewebe kann zu entzündlichen Veränderungen und Fistelbildungen (z. B. gastrokolische Fistel) führen. Deshalb ist eine Resektion erforderlich. Bei Fisteln zum Kolon muss das betroffene Darmsegment entfernt werden.
- **Blutung:** Blutungen werden primär endoskopisch durch Clippen oder Unterspritzen mit Suprarenin oder Fibrin versorgt. Bei großen Blutungen mit hoher Rezidivgefahr (z. B. Blutung aus der Bulbushinterwand oder aus der A. gastroduodenalis) oder bei nichtstillbaren Blutungen erfolgt eine operative Blutstillung durch Umstechung (Ulcus duodeni) oder Resektion (Ulcus ventriculi).
- **Stenosierung:** Bei einer Stenose wird der Magen zunächst mittels Magensonde entlastet. Anschließend wird eine Pyloroplastik (S. 112) durchgeführt, ggf. kann als Alternative auch das Antrum entfernt werden.
- **Malignitätsverdacht:** Trotz negativer Biopsie kann eine $^{2}/_{3}$-Resektion erforderlich sein (z. B. bei kallösem Ulkus).

Kontraindikationen

Elektive Eingriffe dürfen nur nach Versagen der konservativen Therapien in Betracht gezogen werden. Das Operationsrisiko muss zudem unter dem erwarteten Nutzen für den Patienten liegen. Bei Notfalleingriffen mit vitaler Indikation gelten keine Kontraindikationen.

Vorbereitung

Zur Operationsvorbereitung gehört neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch

- die Bestimmung verschiedener **Laborparameter** (z. B. Gerinnung, Blutbild, Leberenzyme, Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt)
- eine Anfertigung einer **Abdomenübersichtsaufnahme** (bei Verdacht auf Perforation) bzw. die Magen-Darm-Passage (bei Stenoseverdacht)
- die **Gastroduodenoskopie** (postoperativ auch zur Beurteilung des Therapieerfolges).

Komplikationen und Prognose

Postoperativ können Nahtdehiszenzen, **Refluxösophagitiden** (speziell bei Billroth-I-Resektionen), sog. **Dumping-Syndrome** (S. 116) sowie ein **Blind-loop-Syndrom** (S. 116) auftreten. Im Anastomosenbereich kann ein erneutes Ulkus entstehen. Billroth-II-Resektionen gehen zudem mit einer erhöhten Inzidenz von **Magenstumpfkarzinomen** einher (niedrigeres Risiko bei Roux-Y-Rekonstruktion).

Durch die elektiven Operationen kann in vielen Fällen (bis zu 90 %) eine Heilung der Ulkuserkrankung erreicht werden. Eine konsequent fortgeführte konservative Behandlung fördert die Heilungsphase zusätzlich. Ulkuskomplikationen (insbesondere Blutungen und Perforationen) gehen abhängig von Alter des Patienten, Zeitraum und Blutverlust mit einer Letalität von etwa 10 % einher.

2.4.6 Chirurgische Therapie von Magen- und Duodenaltumoren

Näheres zu den Krankheitsbildern s. Neoplastische Erkrankungen S. A 619.

Benigne Magentumoren

Die Therapie besteht in einer endoskopischen Abtragung (Polypen) oder einer lokalen Resektion der Magenwand (intramurale Tumoren). Bei ausgedehnter Polyposis (z. B. **Peutz-Jeghers-Syndrom**, s. Neoplastische Erkrankungen S. A 622) kann u. U. eine Gastrektomie indiziert sein.

Magenkarzinom

Das Magenkarzinom geht mit einer äußerst schlechten Prognose einher: Unbehandelt tritt im Mittel innerhalb eines Jahres der Tod ein. Prognostisch entscheidend ist die Früherkennung (s. Neoplastische Erkrankungen S. A621). Entsprechend dem präoperativen Staging werden ausgedehntere Befunde heutzutage einer neoadjuvanten Therapie zugeführt und sekundär operiert.

Die einzige **kurative** Behandlungmöglichkeit ist die Resektion inklusive systematischer Lymphadenektomie, dabei dürfen allerdings weder Fernmetastasen noch eine Peritonealkarzinose vorliegen.

Vorgehen: Grundsätzlich ist die **totale Gastrektomie** die Therapie der Wahl. Zusätzlich werden Omentum majus und minus, die regionären Lymphknoten und (bei milznahem Tumor) die Milz entfernt. Für die Prognose wichtig ist die **radikale Entfernung aller Lymphknoten** im Bereich der großen und kleinen Kurvatur, der Kardia, des Omentum majus, des Pankreaskopfes und Duodenums, des Truncus coeliacus, des Lig. hepatoduodenale und der Milz.

Bei einem **Carcinoma in situ** bzw. nichtmetastasierten Frühkarzinomen ist eine subtotale Resektion (Billroth I oder II, Roux-Y) ausreichend; u. U. bereits eine vollständige endoskopische Mukosektomie.

Bei **Tumoren im Antrumsbereich** kann eine subtotale $^{4}/_{5}$-Resektion unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstands durchgeführt werden (4 cm beim intestinalen Typ, 6 cm beim diffusen Typ und Siegelringkarzinom). Daran müssen sich allerdings in jedem Fall eine En-bloc-Lymphadenektomie und eine Resektion des großen und kleinen Netzes anschließen. Dabei wird der distale Magen belassen und aus diesem Restmagen ein Magenschlauch zur Rekonstruktion des Ösophagus hergestellt.

Bei **Tumoren der Kardia** muss je nach Ausdehnung und genauer Lokalisation eine subtotale Ösophagektomie erfolgen. Dabei wird der distale Magen belassen und aus diesem Restmagen ein Magenschlauch zur Rekonstruktion des Ösophagus hergestellt.

Ist trotz **Infiltration von Nachbarorganen** (Stadium T4) eine R0-Resektion möglich, wird eine erweiterte regionale Gastrektomie mit En-bloc-Resektion der infiltrierten Organe und der regionalen Lymphknoten durchgeführt.

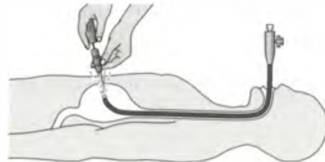
Bei fortgeschrittenen Magenkarzinomen mit Fernmetastasen oder bei unmöglicher R0-Resektion kann nur **palliativ** behandelt werden: Mageneingangsstenosen können durch Einlage eines **endoösophagealen Stents**, Magenausgangsstenosen durch eine **Gastroenterostomie** therapiert werden. Bei starken Blutungen kann eine **palliative Gastrektomie** indiziert sein. Wegen des fehlenden Nutzens kann in diesem Fall auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.

Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG): Eine PEG-Sonde wird angelegt zur parenteralen Ernährung, v. a. bei nichtresektablen Kardiatumoren, Kontraindikationen für eine perorale Ernährung, länger andauernder Dysphagie und Tumorkachexie. **Technik** (**Abb. 2.21**): Gastroskopie mit Absaugen von Mageninhalt und anschließender Einbringung von Luft. Diaphanoskopie bei verdunkeltem Raum und perkutane Punktion des Magens an der hellsten Stelle in Lokalanästhesie. Einführen eines Führungsfadens und Zurückziehen des Fadens durch den Mund. Fixieren der PEG-Sonde am Faden und Herausziehen der Sonde.

Prognose: Die Operationsletalität liegt zwischen 5 und 10 %. Die Prognose der Erkrankung hängt wesentlich vom Stadium der Erstdiagnose ab: Bei Frühkarzinomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 90 %, bei fortgeschrittener Ausdehnung nur noch bei 10–20 %.

Duodenaltumoren

Benigne Tumoren (sehr selten) werden endoskopisch mit einer Elektroschlinge abgetragen bzw., wenn dies nicht möglich ist und starke Beschwerden bestehen, mit einer Segmentresektion therapiert. Bei **malignen Tumoren** erfolgt eine Laparotomie, das weitere Vorgehen ist abhängig von der Lokalisation: Bei Tumoren nahe der Flexura duodenojejunalis kann u. U. eine Segmentresektion ausreichen, bei Tumoren im proximalen Duodenum erfolgt i. d. R. eine (partielle) **Duodenopankreatektomie nach Whipple** (S. 150).



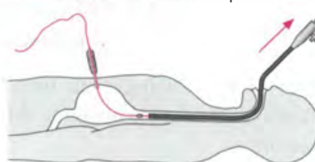






Abb. 2.21 Perkutane endoskopische Gastrostomie. [aus: Largiadèr et al., Checkliste Chirurgie, Thieme, 2007]

2.4.7 Magenoperationen bei Adipositas

Die **Indikation** zur chirurgischen Therapie der Adipositas ist **kritisch** zu stellen, da die Mitarbeit des Patienten für den langfristigen Therapieerfolg entscheidend ist. Bei richtiger Patientenselektion können durch die chirurgische Therapie jedoch wesentlich bessere Langzeitergebnisse als durch alle konservativen Verfahren erreicht werden. Nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für die Chirurgie der Adipositas ist die Indikation bei folgenden **Kriterien** möglich:

- BMI > 40 oder
- BMI > 35 und
  - vorliegende adipositasassoziierte Erkrankung
  - ausreichende Motivation und Compliance des Patienten
  - erfolglose konservative Therapie über die letzten Jahre
  - Ausschluss von konsumierenden, immundefizitären sowie endokrinen Erkrankungen oder einer Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit.

Über die Kostenübernahme durch die Krankenkasse wird individuell entschieden.

Verfahren:

Gastric Banding und Gastroplastik: Operatives Abtrennen eines kleineren **Vormagens** (15–30 ml) vom Restmagen durch eine **Engstelle** (Banding), sodass dadurch die Nahrungsaufnahme vermindert ist. Die physiologische Nahrungspassage bleibt aber erhalten. Da die aufgenommene Kalorienmenge nicht beeinflusst wird, hängt der Erfolg wesentlich von der Mitarbeit und der Nahrungsumstellung des Patienten ab. Im Gegensatz zur Gastroplastik kann beim Gastric Banding die Weite der Engstelle auch postoperativ reguliert werden (Port in der Rektusscheide).

Magenbypass: Komplette Trennung eines kleineren **Vormagens** (15–30 ml) vom Restmagen (**Abb. 2.23**). Das Jejunum wird etwa 45 cm distal des Treitz-Bandes durchtrennt und der distale Anteil mit dem neu geschaffenen Vormagen anastomosiert. Der proximale Anteil (einschließlich Restmagen und Duodenum) wird 90–150 cm nach der Gastroenterostomie mit dem Jejunum verbunden. Der größte Teil des Magens und das Duodenum werden somit komplett von der Nahrungspassage ausgeschlossen (geringgradige **Malabsorption**). Die aufgenommene Nahrung trifft somit erst 90–150 cm nach dem Vormagen auf die Verdauungssekrete. Um Nebenwirkungen vorzubeugen, müssen lebenslang Vitamin B_{12}, Eiweiß, Eisen und Kalzium substituiert werden.

Biliopankreatische Diversion mit und ohne duodenalen Switch (**Abb. 2.23**): rein malabsorptives Verfahren, mit $^2/_3$-Resektion des Magens (ähnlich Billroth II) und gleichzeitigem blinden Verschluss des Duodenums, Entfernung der Gallenblase sowie Durchtrennung des Illeums ca. 300 cm proximal der Bauhin-Klappe. Der distale Anteil wird mit dem Magen anastomosiert (Alimentary Limb, AL); der proximale Anteil mit den Verdauungssekreten (Biliary Limb, BL) wird ca. 50 cm vor dem Dickdarm mit dem Ileum verbunden (**ohne duodenalen Switch**, nach Scopinaro).

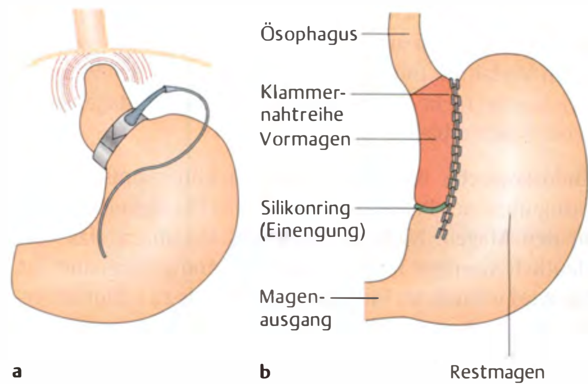


Abb. 2.22 **Rein restriktive Verfahren. a** Gastric Banding. **b** Gastroplastik. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

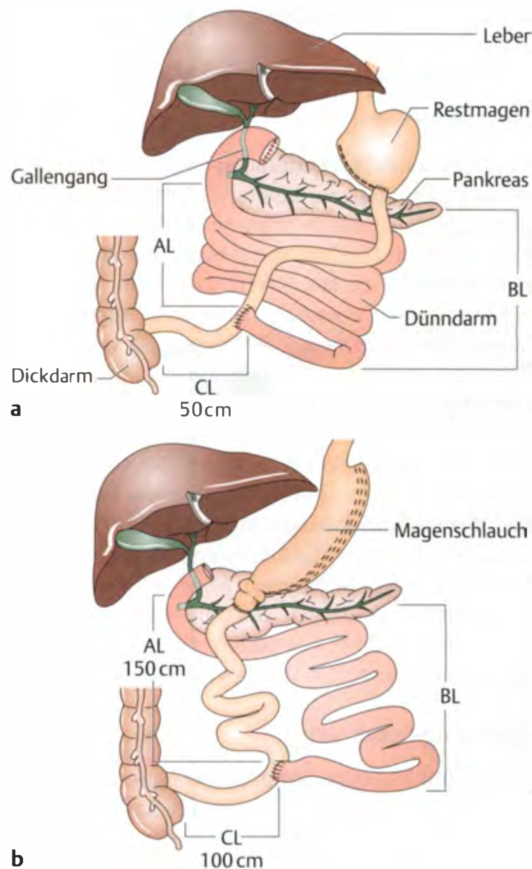


Abb. 2.23 **Biliopancreatic Diversion. a** Verfahren ohne duodenalen Switch (nach Scopinaro). **b** Verfahren mit duodenalem Switch. AL = Alimentary Limb, BL = Biliary Limb, CL = Common Limb. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Beim Verfahren **mit duodenalem Switch** (Sleeve-Gastrektomie) wird im Gegensatz dazu der **Magen** nicht teilweise reseziert, sondern in der Längsächse durchtrennt, entfaltet und als Magenschlauch wieder vernäht. Der Pylorus bleibt bei dieser Methode erhalten, das Duodenum wird erst danach blind verschlossen. Bei beiden Methoden wird kein Darmanteil ausgeschaltet.

Die Methode ist vielversprechend, allerdings muss lebenslang auf eine ausreichende Versorgung mit fettlösli-

Notfall
Anästhesie
Chirurgie
Ortho
Gyn
Genetik
Päd
Uro
Derma
HNO
Augen
Neuro
Psych.

chen Vitaminen, Vitamin B_{12}, Proteinen, Kalzium, Eisen, Spurenelementen und Mineralstoffen geachtet werden. Beim Verfahren mit duodenalem Switch ist der Vitamin-B_{12}-Mangel nicht so stark ausgeprägt, da der Magen komplett erhalten bleibt.

Endoskopische Ballonimplantation: Endoskopische Einbringung eines Ballons mit variablem Flüssigkeitszustand in den Magen. Nicht so effektives Verfahren, das aber deutlich weniger invasiv und vollständig reversibel ist. Sie wird oftmals als Initialtherapie für bis zu 6 Monate gewählt, um durch die dadurch erreichte Gewichtsreduktion die allgemeine Operationskomplikation zu senken.

Gastric pacing (Magenschrittmacher): Durch elektrische Stimulation der Magenwand (in der Muskelschicht im Bereich des Antrums) wird die Magenentleerung verlangsamt und ein schnelleres Sättigungsgefühl erzeugt.

2.4.8 Krankheiten des operierten Magens

Früh-Dumping-Syndrom

Magenteilresektionen mit **Entfernung des Pylorus** (Billroth II und Roux Y) führen dazu, dass unverdünnter Speisebrei zu schnell in das Jejunum übertritt. Auswirkungen hat dies insbesondere beim Konsum stark **hyperosmolarer Substanzen** (Süßspeisen, Zucker, Milch), da es dann zu einem Konzentrationsgefälle zwischen Darm- und Intravasallumen kommt. Um dieses Gefälle auszugleichen, werden bis zu 20% des zirkulierenden **Plasmavolumens** in das **Darmlumen verschoben (relative Hypovolämie)**. Klinisch kommt es innerhalb von **30 min nach Nahrungsaufnahme** zu ausgeprägten **Kreislaufreaktionen** (Übelkeit, Schwitzen, Kollaps). Die Diagnose wird mittels Gastroskopie und radiologischer Magen-Darm-Passage (MDP) gestellt. Therapeutisch steht die Umstellung der Ernährung im Vordergrund: kleinere und häufigere Mahlzeiten, keine Süßigkeiten und stark zuckerhaltigen Speisen. Operativ kann eine Umwandlung in eine Billroth-I-Situation, eine Jejunuminterposition oder eine Reservoirbildung versucht werden.

Spät-Dumping-Syndrom

Wie beim Früh-Dumping-Syndrom kommt es hierbei zum schnellen Übertritt des Speisebreis in das Intestinum – und dadurch zur schnelleren Glukoseaufnahme und zu größerem Anstieg des Blutzuckers. Die Symptome (Übelkeit, Herzrasen und Schwindel) treten rund **2–3 h nach Nahrungsaufnahme** auf und sind Folge der **überhöhten Insulinausschüttung** (Hyperinsulinämie) und damit verbundenen reaktiven **Hypoglykämie**. Die Diagnose wird durch Bestimmung der Blutzuckerwerte im Rahmen eines Belastungstests gestellt. Die Therapie entspricht derjenigen des Früh-Dumping-Syndroms.

Blind-Loop-Syndrom

Synonym: Syndrom der blinden Schlinge

Durch Ausschalten bestimmter Abschnitte des Dünndarms (z. B. bei Billroth-II-Resektionen) kommt es zu Malabsorption bzw. Malassimilation und zur **bakteriellen Überwucherung**, da der Darminhalt in der blinden Schlinge chronisch gestaut ist (Chymusstagnation). Neben Mangelerscheinungen treten eine **chologene Diarrhö** (durch bakterielle dekonjugierte Gallensäuren) und eine **Steatorrhö** auf. Diagnostisch findet sich meist eine erniedrigte Serumkonzentration an Vitamin B_{12}. Operativ wird die Nahrungspassage durch den ausgeschalteten Abschnitt wiederhergestellt. Die Keimbesiedelung kann medikamentös mit Antibiotika (z. B. Tetrazykline) behandelt werden, Vitamin B_{12} sollte ebenfalls substituiert werden.

Syndrom der zuführenden Schlinge

Das Syndrom der zuführenden Schlinge tritt auf bei Billroth-II-Resektionen **ohne** Braun-Fußpunktanastomose (heute eher selten durchgeführt). Durch die Operation kommt es im Bereich der Gastrojejunostomie zu einer Stenosierung und damit zur Abflussbehinderung und Keimbesiedelung. Die Patienten klagen über zunehmendes Völlegefühl, Erbrechen und Diarrhö. Die Diagnose erfolgt mittels Gastroskopie, therapeutisch ist die Umwandlung in eine Billroth-I- oder Roux-Y-Situation indiziert. Bei hohem OP-Risiko ist auch die Anlage einer Braun-Fußpunktanastomose als Minimaltherapie möglich.

Syndrom der abführenden Schlinge

Durch Invagination, Abknickung oder Stenose im Bereich der Anastomose ist die Magenentleerung behindert. Die Syndrome ähneln dabei denjenigen des Syndroms der zuführenden Schlinge. Die Diagnose erfolgt entweder gastroskopisch oder radiologiosch per Magen-Darm-Passage (MDP). Therapeutisch ist die Umwandlung in eine Billroth-I- oder Roux-Y-Situation indiziert, alternativ kann eine endoskopische Aufweitung versucht werden.

MERKE Etwa 15–20 Jahre nach einer Magenteilresektion (insbesondere bei Billroth-II-Resektionen) kann sich ein **Magenstumpfkarzinom** entwickeln. Ursächlich sind u. a. der Reflux von Gallenflüssigkeit, Schleimhautveränderungen, Anazidität und die veränderte bakterielle Besiedelung. Deshalb müssen diese Patienten ab dem 15. postoperativen Jahr **unbedingt jährlich endoskopisch** untersucht werden.

2.5 Darm

2.5.1 Besondere chirurgische Situationen

Ileus

DEFINITION Als Ileus bezeichnet man eine **funktionelle oder mechanische Störung der Darmpassage** (Darmverschluss).

Formen: Man unterscheidet einen **mechanischen Ileus**, bei dem ein Hindernis in der Darmpassage vorliegt, von einem **funktionellen Ileus** ohne mechanische Behin-

derung. Zum funktionellen Ileus zählen der **paralytische** und der **spastische** Ileus. Ein unvollständiger Darmverschluss wird als **Subileus** bezeichnet.

Der Ileus lässt sich hinsichtlich seiner Lokalisation in einen **hohen** (Duodenum, oberes Jejunum) und **tiefen Dünndarmileus** (unteres Jejunum, Ileum) sowie einen **Dickdarmileus** unterteilen.

Ätiologie:
Mechanische Ursachen: Der Darmverschluss kann sowohl durch Kompression von außen als auch durch intraluminäre oder intramurale Prozesse ausgelöst werden (sog. **Okklusions-** bzw. **Obstruktionsileus**). Beispiele sind Briden und Adhäsionen (am häufigsten), Tumoren, Gallensteine, Fremdkörper, Kotballen oder ein Bezoar. Ist ein Darmabschnitt abgeschnürt und kommt es zusätzlich zu einer mesenterialen Durchblutungsstörung spricht man von einem **Strangulationsileus.** Sie kann bedingt sein durch eine Invagination (typisch bei Kindern), Inkarzeration bei Hernien oder einen Volvulus.

Funktionelle Ursachen: Der paralytische Ileus wird in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Gefäßverschlüsse durch Thrombosen der Mesenterialgefäße sind dabei die Hauptursache für den **primären paralytischen Ileus.** Sie führen zur hämorrhagischen Infarzierung von Darmanteilen. **Sekundäre Formen** treten **reflektorisch** auf, z. T. nach Trauma, Koliken, Peritonitis und Sepsis, anderen entzündlichen Prozessen oder auch im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Urämie, Hypokaliämie, akute intermittierende Porphyrie). Durch Medikamentengabe (z. B. Spasmolytika oder Opiate) kann ein **iatrogener Ileus** hervorgerufen werden. Ein mechanischer Ileus im Endstadium kann ebenfalls in einen **paralytischen Ileus** übergehen.

PATHO

Pathogenese: Anfänglich kommt es bei jeder Ileusform durch das „Stehenbleiben" von Darminhalt zu einer massiven Überdehnung der Darmwand. Diese geht mit einer Minderdurchblutung und einer Hypoxie einher. Zudem wird – als Folge von Minderperfusion, entzündlicher Prozesse und erhöhter Osmolarität im Lumen – vermehrt **Flüssigkeit** in das Darmlumen **sezerniert**, wodurch einerseits der Druck im Darm weiter steigt und andererseits ein Flüssigkeitsmangel in den Gefäßen resultiert. Beim hohen Dünndarmileus verstärkt sich der Flüssigkeitsmangel durch das starke Erbrechen. Im Bereich der aufgehobenen Darmpassage ist das lokale **Bakterienwachstum** stark erhöht. Bakterielle Endotoxine gelangen durch die vorgeschädigte Mukosa in die Blutbahn und lösen damit die sog. **Ileuskrankheit** mit Sepsis, Schock, Multiorganversagen und Peritonitis aus.

Beim Strangulationsileus ist zusätzlich der Blutfluss behindert: Die Folge sind Thrombosierungen, Hypoxie mit Azidose sowie eine bakterielle Durchwanderung, die zum septischen Schock führt.

Der **idiopathische paralytische Ileus** (**Ogilvie-Syndrom**, auch idiopathische Pseudoobstruktion) tritt bei älteren Menschen im Bereich von Zäkum und Colon ascendens auf. Als Ursache wird eine gesteigerte Sympathikusaktivität mit nachgeschalteter Peristaltikhemmung angenommen. Daraus resultiert ein massiv dilatiertes Kolon mit der Gefahr der Zäkumperforation.
Der **gesteigerte Sympathikotonus** könnte möglicherweise auch für den Darmverschluss, der nach chirurgischen Eingriffen an Becken oder Wirbelsäule bzw. bei Sepsis auftritt, verantwortlich gemacht werden.

Klinik: Klinisch geht der Ileus einher mit einem **akuten Abdomen** (S. 94) mit Bauchschmerzen, Meteorismus, Erbrechen bzw. Koterbrechen bei tief sitzendem Ileus (Miserere) sowie Stuhl- und Windverhalt. Die Obstruktion kann **inkomplett** (Passage noch möglich ⇢ noch kleine Stuhlmengen) oder **komplett** (Lumen vollständig verlegt ⇢ kein Stuhl mehr, keine Winde) sein.

- **hoher Dünndarmileus:** Typisch ist das starke und **voluminöse Erbrechen** (⇢ Flüssigkeits- und Elektrolytverlust). Der Darminhalt distal des Verschlusses wird noch entleert (kein initialer Stuhlverhalt).
- **tiefer Dünndarmileus:** kolikartige Bauchschmerzen mit Erbrechen, Stuhl- und Windverhalt, Meteorismus
- **Dickdarmileus:** spätes Koterbrechen, Übelkeit, Stuhl- und Windverhalt mit starkem Meteorismus
- **Strangulationsileus:** schlagartige Schmerzen mit Übelkeit und sich im Verlauf entwickelnden Stuhlverhalt
- **paralytischer Ileus:** keine Schmerzen, Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Stuhlverhalt und Meteorismus. Charakteristisch ist der Auskultationsbefund (s. u.).

Diagnostik: Auskultatorisch zeigt der frühe **mechanische Ileus** eine **vermehrte Peristaltik** mit **hochgestellten,** metallisch klingenden **Darmgeräuschen**, da der Darm so versucht, das mechanische Hindernis zu überwinden. Im Verlauf entwickelt sich ebenfalls eine Atonie, sodass er nicht mehr vom **paralytischen Ileus** abgegrenzt werden kann. Beim paralytischen Ileus sind über dem gesamten Abdomen keine Darmgeräusche zu hören („**Totenstille**").

MERKE Die Totenstille über dem Abdomen ist das wichtigste diagnostische Kriterium zur Diagnosestellung des paralytischen Ileus.

RADIO

Zu den diagnostischen Standardverfahren gehören die Sonografie und die Abdomenübersichtsaufnahme in Linksseitenlage oder im Stehen (**Abb. 2.24**).

- **Sonografie:** Der Dünndarmileus zeigt sich mit **dilatierten flüssigkeits- oder stuhlgefüllten Dünndarmschlingen.** Wird ein Darmabschnitt in Längsrichtung dargestellt, können die Kerckring-Falten als sog. „**Strickleitermuster**" imponieren. Bei einem mechanischen Hindernis kann ein nachgeschalteter kolabierter „Hungerdarm" dargestellt werden. Typisch ist auch die Pendelperistaltik vor der Stenose. Bei einer Paralyse stehen die Darmschlingen still. Bei einem Dickdarmileus lässt sich lediglich der überblähte Kolonrahmen darstellen.
- **Abdomenübersicht:** Der **mechanische Ileus** zeigt typische **Spiegel aus Luft und Flüssigkeit** proximal des Verschlusses. Der **paralytische Ileus** zeigt stehende und dilatierte Dünn- und Dickdarmschlingen mit Luft-Flüssigkeits-Spiegeln.

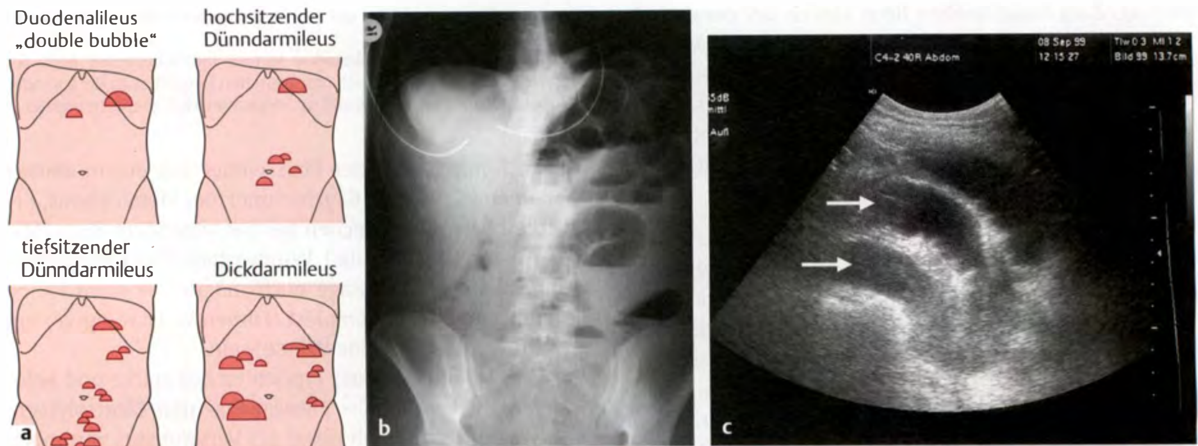


Abb. 2.24 **Ileus. a** Röntgenbefunde bei mechanischem Ileus (Schema). **b** Abdomenübersichtsaufnahme bei Ileus. Typische Spiegel in Magen und Duodenum. **c** Sonografie bei Ileus. Die Pfeile zeigen auf dilatierte und flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen. [a: aus Reiser, Debus Kuhn, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011; b: aus Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008; c: aus Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

MERKE Beim hohen Verschluss finden sich wenige Spiegel, beim tiefen Verschluss viele Spiegel. Bei Dickdarmverschluss wird der Kolonrahmen sichtbar.

Therapie: Ein paralytischer Ileus wird vornehmlich konservativ behandelt, der mechanische operativ.

Treten beim **paralytischen Ileus** Stoffwechselstörungen auf, steht deren Behandlung mit Kontrolle und Einstellung der entsprechenden Grunderkrankung im Vordergrund. Des Weiteren ist die Dekompression des gestauten Darms indiziert. Dies kann beispielsweise durch eine Spinal- oder Periduralanästhesie (parasympathomimetische Wirkung), aber auch durch die pharmakologische Sympathikolyse (z. B. Dihydroergotamin) und nachgeschaltete Gabe von Peristaltika (z. B. Neostigmin) erfolgen. Entwickelt sich eine Peritonitis, muss chirurgisch interveniert werden. Unterstützend werden eine Magensonde gelegt und Einläufe gemacht.

MERKE Beim mechanischen Ileus sind peristaltikanregende Medikamente absolut kontraindiziert.

Operationsindikation: Der komplette **mechanische** Ileus ist grundsätzlich **immer** eine **absolute Operationsindikation**. Nur in Ausnahmefällen, wenn der Zustand des Patienten durch supportive Maßnahmen (z. B. kardiopulmonale Regulation, Elektrolytausgleich) maßgeblich verbessert werden kann, darf die chirurgische Intervention für wenige Stunden aufgeschoben werden. Notfallindikation ist ein Ileus vaskulärer Genese.

MERKE Chirurgische Faustregel: „Über einem Ileus darf die Sonne weder auf- noch untergehen.“ Einzige Ausnahme hiervon ist der reflektorische paralytische Ileus.

Operationsverfahren: Die chirurgische Therapie ist vom zugrunde liegenden Befund abhängig. Im Vordergrund steht die Beseitigung des mechanischen Hindernisses. Oft ist auch eine **explorative Laparotomie** zu diagnostischen Zwecken indiziert. Typische Verfahren sind die Adhäsiolyse und/oder Bridenlösung. Der betroffene stenotische Darmabschnitt muss reseziert werden, wenn der Darm bereits irreversibel geschädigt wurde. Die Darmresektionen sollten möglichst sparsam durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann nach 24 h ein erneuter Eingriff zur Evaluation der Darmdurchblutung notwendig werden kann (sog. „Second-look-Operation“).

Akute Mesenterialischämie

S. Verdauungssystem S. A 241.

Darmverletzungen

S. stumpfes und perforierendes Bauchtrauma S. 96.

2.5.2 Dünndarm

Anatomie

Der Dünndarm unterteilt sich in Duodenum (Zwölffingerdarm, S. 110), **Jejunum** (Leer-) und **Ileum** (Krummdarm).

Das Duodenum geht an der Flexura duodenojejunalis (Höhe LWK 2) am Treitz'schen Band in das Jejunum über. Die anatomische Grenze zwischen Jejunum und Ileum ist unscharf. Das Ileum endet an der Ileozäkalklappe (Bauhin-Klappe). In vivo hat der Dünndarm beim Erwachsenen eine Gesamtlänge von 4–5 m. Das Ileum hat davon mit ca. 60 % den größten Anteil.

Wenn der Chirurg vom „Dünndarm“ spricht, meint er im engeren Sinne eigentlich nur Jejunum und Ileum. Das Duodenum wird aus pathophysiologischen und viszeralchirugischen Gründen meist in Verbindung mit Erkrankungen des Magens (bzw. Pankreas) behandelt und daher dort beschrieben.

Gefäß- und Nervenversorgung: Die Blutversorgung für den Dünndarm erfolgt aus der **A. mesenterica superior**. Die Aa. jejunales et ileales bilden dabei untereinander Anastomosen und versorgen den Dünndarm arkadenartig.

Der venöse Abfluss erfolgt über die **V. mesenterica superior**, die zusammen mit der V. splenica in die **Pfortader** mündet.

Die **Lymphbahnen** verlaufen von den Darmzotten aus in 100–200 Nodi lymphoidei juxtaintestinales. Diese führen die Lymphe über den Truncus intestinalis in die Cisterna chyli.

Die **sympathische** Innervation wird durch den N. splanchnicus minor mit Umschaltung im Ganglion mesentericum superius gewährleistet. **Parasympathische** Fasern kommen aus dem Truncus vagalis posterior.

Diagnostik

Generell ist der Dünndarm mit bildgebenden Verfahren nur schwer einsehbar, deshalb sollte die Indikation immer möglichst klar gestellt werden. Zur Verfügung stehen:

RADIO

- Abdomenleeraufnahme: z. B. bei Hohlorganperforation mit freier Luft im subphrenischen Raum
- Gastrografin-Passage: z. B. bei hochgradigen Dünndarmstenosen
- Röntgenkontrastuntersuchung (Enteroklysma nach Sellink): z. B. bei Morbus Crohn (Strikturen?), Divertikulose oder intestinalen Tumoren
- Computertomografie: z. B. bei Mitbeteiligung anderer Organe
- Sonografie: z. B. Darstellung verdickter Darmabschnitte bei Morbus Crohn
- MR-Sellink
- Kapselendoskopie.

Operationsverfahren am Dünndarm

Dünndarmresektion: Nach medianer Laparotomie werden der Situs dargestellt und die Resektionsgrenzen festgelegt. Dabei sollte immer so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig an Dünndarm entfernt werden. Bei Dünndarmresektionen von > 50 % kann sich ein Kurzdarm-Syndrom entwickeln (S. 120).

Dünndarmanastomosen: Der verbleibende Dünndarm wird im Anschluss idealerweise **End-zu-End** anastomosiert. Mithilfe neuer Klammer- und Nahttechniken kann allerdings auch eine End-zu-Seit-Anastomose durchgeführt werden. Bei Infiltration vitaler Strukturen durch Tumoren ist u. U. eine Seit-zu-Seit-Anastomosierung angezeigt. Der kurzgeschlossene Darmabschnitt wird hierbei jedoch funktionslos, was mit der Gefahr eines „**Blindsack-Syndroms**" einhergehen kann.

Ileostoma: Das Standardverfahren für Stomata im Dünndarmbereich ist die **prominente Ileostomie nach Brooke** (**Abb. 2.25**), da hierdurch Hautschädigungen durch den aggressiven Dünndarminhalt vorgebeugt werden kann. Die Anlage eines **Kock-Reservoirs** verbessert die Reservoirfunktion, ist allerdings kontraindiziert bei Morbus Crohn. Die Ileostomie erfolgt je nach Indikation unter protektiven, kurativen oder palliativen Gesichtspunkten. Da der Darm vor die Bauchwand verlagert wird, ist eine vollständige Ableitung des Darminhaltes möglich.

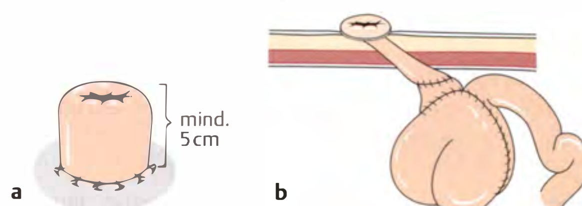


Abb. 2.25 **Ileostoma. a** Ileostoma prominens. **b** Kock-Reservoir. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Fehlbildungen

Meckel-Divertikel

DEFINITION Angeborenes Divertikel aus den **Resten** des **Ductus omphaloentericus** (Dottergang), etwa 1 m oral der Bauhin-Klappe gelegen.

Epidemiologie und Klinik: Das Meckel-Divertikel ist mit einer Inzidenz von 0,5–3 % die häufigste kongenitale Veränderung des Gastrointestinaltrakts. Klinisch bleibt es lange inapparent. **Komplikationen** (Blutung durch oftmals versprengte Magenmukosa im Divertikel, Perforation, Invagination, Darmverschluss) gehen mit uncharakteristischen Symptomen einher, die praktisch jede gastrointestinale Krankheit vortäuschen können (z. B. Appendizitis, Ulkusperforation). Speziell bei Kindern und Jugendlichen sind Blutungen aus einem Meckel-Divertikel die häufigste Ursache einer unteren Gastrointestinalblutung. Je nach Geschwindigkeit der Darmpassage kann sich blutiger oder auch schwarz verfärbter Stuhl absetzen.

MERKE Ein entzündetes Meckel-Divertikel kann mit denselben Symptomen wie eine akute Appendizitis einhergehen.

Diagnostik: Die Diagnose wird meist zufällig gestellt, häufig im Rahmen der Abklärung von unklaren abdominellen Beschwerden. Blutungen aus dem Divertikel lassen sich insbesondere bei Kindern in der Na-99mTc-Pertechnat-**Szintigrafie** darzustellen.

Therapie: Jedes vorgefundene Meckel-Divertikel sollte chirurgisch saniert werden. Das Divertikel wird **reseziert** und der Darm anschließend quer verschlossen.

Andere Fehlbildungen des Ductus omphaloentericus

Nabel-/Dottergangfistel: Bleibt der Ductus omphaloentericus über seine gesamte Länge geöffnet, kann sich eine Fistel zwischen Darm und Nabel ausbilden und Darminhalt aus dem Nabel austreten. Ein Darmprolaps durch den Fistelgang ist eine seltene, aber ernst zu nehmende Komplikation.

Enterokystom/Dottergangszyste: Ausbildung von bindewebigen Strängen an beiden Enden des Dottergangs mit zystischem Mittelteil. **Cave:** Die Bindegewebsstränge begünstigen eine Darmstrangulation.

Dünndarmfisteln

DEFINITION Pathologische Verbindung zwischen Dünndarmabschnitten oder zwischen dem Dünndarm und umliegenden Strukturen.

Einteilung: Man unterscheidet zwischen einer **inneren** (z. B. ileokolische Fistel) und einer **äußeren** Fistel (z. B. ileokutane Fistel). Abhängig von der austretenden Sekretmenge spricht man von einer **Low-output-** (< 200 ml/d) sowie einer **High-output-Fistel** (> 200 ml/d).

Ätiologie: Dünndarmfisteln entstehen als **Frühkomplikation nach chirurgischen Eingriffen.** Ursächlich sind dabei technische Fehler, eine Abszessbildung an Nahtstellen, eine Anastomoseninsuffizienz sowie intraoperativ nicht erkannte Veränderungen oder Verletzungen der Darmwand.

Am häufigsten zeigen sich Dünndarmfisteln jedoch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn) oder sind Folge einer Strahlentherapie.

Klinik: Die klinische Symptomatik ist stark abhängig von Art und Höhe der Fistel. **Enterokutane Fisteln** führen durch den aggressiven Dünndarminhalt zu starken **Hautverätzungen**. Sie gehen mit Elektrolyt- bzw. Flüssigkeitsverlusten einher. Beeinträchtigungen des sozialen Lebens entstehen bei kolokutanen Fisteln durch den unangenehmen **Geruch** und Verschmutzung der Kleidung sowie bei **rektovaginalen** Fisteln. **Enterovesikale Fisteln** fallen durch rezidivierende **Harnwegsinfekte** auf (Komplikation: Urosepsis). Innere Fisteln können zu Peritonitis und Sepsis führen.

Diagnostik: Die direkte **Inspektion** und **Sondierung** geben Aufschluss über Art und Ausmaß bei äußeren Fisteln. Innere Fisteln lassen sich mittels **MRT**, **CT** oder Gastrografin-Verfahren darstellen.

Therapie: Die chirurgische Therapie umfasst eine Revision der ursprünglichen Nahtstellen, die Exstirpation des Fistelgangs und ggf. die Übernähung des Fistelursprungs.

Low-output-Fisteln können zunächst konservativ behandelt werden: orale Flüssigkeits- und Nahrungskarenz, Gabe von Somatostatin zur Minderung der Sekretproduktion und parenterale Flüssigkeitszufuhr über 10–14 Tage. Verschließt sich die Fistel nicht selbstständig, ist eine operative Therapie indiziert.

High-output-Fisteln bedürfen meistens der operativen Revision. Aufgrund der großen Fördermenge müssen mögliche Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste präoperativ behoben werden.

Innere Fisteln sind aufgrund der Sepsisgefahr immer eine Operationsindikation, sobald sie Symptome verursachen.

Chirurgische Therapie von Dünndarmtumoren

Näheres zum Krankheitsbild sowie zu den neuroendokrinen Tumoren s. Neoplastische Erkrankungen S. A623 und S. A637.

Die Dünndarmsegmentresektion ist das chirurgische Verfahren der Wahl. Angestrebt wird eine **R0-Resektion** mit ausreichendem Sicherheitsabstand und radiärer Resektion des Lymphabflussgebietes im Mesenterium.

Kurzdarm-Syndrom

DEFINITION Als Folge von ausgeprägten Dünndarmresektionen (> 50 %) kann sich das sog. Kurzdarm-Syndrom mit verkürzter Darmpassage, Diarrhöen, Malabsorption, Fettstühlen, Elektrolytverlust, Gewichtsverlust und Unterernährung ausbilden.

Ätiologie: Ursächlich sind ausgedehnte Dünndarmresektionen, z. B. im Rahmen von Morbus Crohn, Mesenterialischämien oder einem Karzinom.

Klinik: Resektionen des terminalen Ileums führen zu Vitamin-B_{12}-Mangel (Substitution!) und zum Gallensäureverlust-Syndrom (s. Verdauungssystem S. A226). Die Gallensäuren können nicht mehr resorbiert werden und gelangen in den Dickdarm (→ chologene Diarrhö).

Patienten mit Kurzdarm-Syndrom neigen zur vermehrten Steinbildung der Gallen- und Harnwege, da Gallensalze vermindert und ungebundene Oxalate im Dickdarm vermehrt resorbiert werden.

Therapie: Die Behandlung ist schwierig. Abhängig von Alter des Patienten und verbliebenem Restdarm (Länge, Vorhandensein des Ileums) kann sich der Darm im Laufe von Monaten bis zu 2 Jahren an die Umstellung adaptieren. Zeichen hierfür sind Gewichtszunahme und Abnahme der Diarrhöen. Bleibt postoperativ eine Restdünndarmlänge von < 1 m zurück oder die Adaptation aus, ist eine lebenslange Substitutionsbehandlung erforderlich, um dem Malabsorptionssymdrom entgegenzuwirken. Antiperistaltika verlängern die Passagezeit und fördern dadurch die Resorption.

Chirurgisch kann das Kurzdarm-Syndrom mittels (meist kombinierter Leber-)Dünndarmtransplantation therapiert werden.

2.5.3 Appendix

Anatomie

Die Ileozäkalklappe trennt Dünn- und Dickdarm (Übergang vom terminalen Ileum ins Zäkum). Die Appendix vermiformis (Wurmfortsatz) ist dem Zäkum als blindes Ende angeschlossen.

Die arterielle **Blutversorgung** von Zäkum und Appendix erfolgt durch die Aa. appendiculares und die Aa. caecales anterior et posterior, die alle der A. ileocolica entspringen (→ A. mesenterica superior). Die Venen verlaufen parallel zu den Arterien und tragen die gleichen Namen. Die V. mesenterica superior mündet in die

Pfortader. Der **Lymphabfluss** erfolgt über die Nodi lymphoidei colici dextri et medii sowie über die Nodi lymphoidei mesenterici superiores. **Sympathisch** wird die Appendix vom Nervus splanchnicus major versorgt, **parasympathisch** aus dem Truncus vagalis posterior.

Lagevarianten: Die Appendix kann in verschiedenen Positionen aufgefunden werden, was die klinische Diagnostik erschwert.

- retrozäkale Lage (am häufigsten): Appendix hinter dem Zäkum nach kranial hochgeschlagen
- absteigende Lage: Appendix reicht kaudal ins kleine Becken
- horizontale Lage: Appendix verläuft horizontal hinter dem Zäkum
- parazäkale Lage: Appendix ventral oder lateral des Zäkums nach kranial hochgeschlagen
- verlagertes Zäkum: Zäkum im rechten oberen Quadranten oder links bei Malrotation und Situs inversus. Zäkumhochstand im rechten Oberbauch ab dem 4. Schwangerschaftsmonat.

Appendizitis

DEFINITION Entzündung des Wurmfortsatzes.

Der umgangssprachliche Begriff „Blinddarmentzündung" ist nicht korrekt: Eine echte Entzündung des Zäkums bezeichnet man als Typhlitis.

Epidemiologie: Die Appendizitis ist die häufigste Ursache des unklaren Abdomens (S. 93). 7–12 % der Bevölkerung erkranken innerhalb der ersten 3 Lebensjahrzehnte daran. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr. In rund 20 % aller Fälle verläuft eine Appendizitis kompliziert (z. B. Perforation).

PATHO

Ätiopathogenese: In vielen Fällen entwickelt sich die akute Appendizitis infolge eines **Verschlusses des Wurmfortsatzes** durch Kotsteine oder viskösen Stuhl. Seltener sind Fremdkörper (z. B. Kirschkerne), Parasiten (z. B. Oxyuren bei Kindern) oder Tumoren ursächlich. Folge ist eine intraluminale Druckerhöhung, die zu Hypoxie mit Ulzerationen und bakterieller Migration führt. Darüber hinaus werden auch **nervöse** oder **allergische Auslösefaktoren** diskutiert. In komplizierten Fällen findet man eine Besiedelung des Wurmfortsatzes mit Bacterioides fragilis und E. coli.

Verlauf: Die Appendizitis verläuft in erster Linie akut. Die Infektion schreitet innerhalb von 24–36 h zum Vollbild einer Gangrän mit Perforation fort. Einen subklinischen und schubhaften Verlauf bezeichnet man als sekundär chronische Appendizitis. Ob es einen primär chronischen Verlauf gibt, ist umstritten.

PATHO

Klinische Pathologie: Die **akute Appendizitis** verläuft in **Stadien**, deren Übergänge fließend sein können.

- Der **Primäraffekt** ist durch ein granulozytäres Schleimhautinfiltrat, Fibrinexsudation und vermehrte Gefäßzeichnung auf der Serosa gekennzeichnet. Klinisch geht er mit einem diffusen Bauchschmerz um die Nabelregion einher (s. u.), der durch die Reizung von vegetativen (segmental ungeordneten) Nervenendigungen bedingt ist.
- Der Primäraffekt geht in die **phlegmonöse Appendizitis** über. Dabei finden sich ein granulozytäres Infiltrat in allen Wandschichten und ein eitriges Sekret im Appendixlumen. Der Wurmfortsatz ist makroskopisch geschwollen und hyperämisch. Erst in diesem Stadium geht die Entzündung auf das parietale Peritoneum über und beeinflusst so die segmental geordneten Lumbalnerven, sodass der Schmerz nun exakt lokalisiert werden kann (s. u.).
- Im Stadium der **ulzerophlegmonösen Appendizitis** treten multiple Ulzerationen der Schleimhaut hinzu.
- Die **abszedierende Appendizitis** zeigt Abszesse und Nekrosen in allen Wandschichten, die auch als Periappendizitis auf das Mesenterium übergreifen können.
- Die **gangränöse Appendizitis** besteht aus verbreiterten, durch Fäulniserreger besiedelten Nekrosezonen. Makroskopisch fällt die schwarz-rote oder grau-grüne Färbung der Appendix auf. Aufgrund der brüchigen Wand sind Perforationen häufig.

Klinik: Anfangs besteht ein diffuser, kolikartiger **Schmerz** im Epigastrium oder **periumbilikal** (viszeraler Schmerz), der sich nach ca. 4 h zu einem Dauerschmerz im **rechten, unteren Quadranten** umwandelt (typische **Schmerzwanderung**). Häufig bestehen Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen sowie Wind- und Stuhlverhalt (evtl. mit anschließender Diarrhö). Meist finden sich zudem **subfebrile** Temperaturen mit einer **axillorektalen Temperaturdifferenz** bis zu 1 °C. Hodenschmerzen oder Hodenhochstand können beim Mann auftreten. Bei retrozäkaler Lage der Appendix ist eine entzündliche Mitreaktion des Ureters möglich. Ein spontanes Nachlassen der Schmerzen bei Zeichen des Peritonismus (lokale Abwehrspannung) sollte immer den Verdacht auf eine Perforation lenken.

Appendizitis im Alter: Die sog. Altersappendizitis geht i. d. R. mit stark **verminderten Symptomen** einher, d. h. minimaler Schmerz und kaum messbare Temperaturerhöhung. Bei diesen Patienten liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits oft eine Perforation vor!

Appendizitis bei Kindern: Der Häufigkeitsgipfel der akuten Appendizitis bei Kindern liegt zwischen dem 12. und 14. Lebensjahr. Bei Kleinkindern ist die **Diagnosestellung** besonders **schwierig**, da praktisch jede Infektion in dieser Altersgruppe Bauchbeschwerden verursacht und eine Anamnese häufig unspezifisch bleibt (uncharakteristische Beschwerden, nur Fremdanamnese möglich). Perforationen sind häufiger als bei Erwachsenen.

Appendizitis bei Schwangeren: Die Diagnose ist ebenfalls schwierig zu stellen, da der wachsende Uterus die Appendix nach kranial verlagert und sich dadurch die Schmerzlokalisation ändert. Beschwerden wie Fieber, Abdominalschmerzen und Erbrechen können bestehen. Meist finden sich auch eine Pulsbeschleunigung und eine Leukozytose.

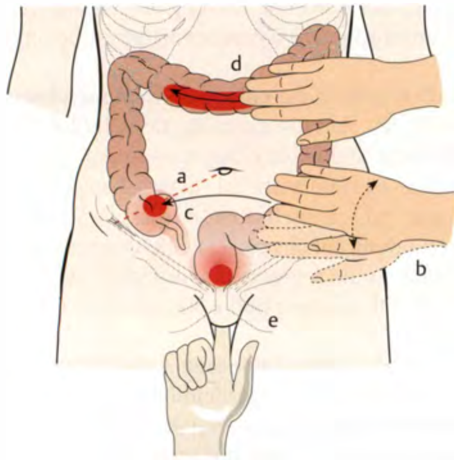


Abb. 2.26 Druck- und Schmerzpunkte bei Appendizitis. **a** McBurney-Punkt. **b** Blumberg-Zeichen. **c** Lanz-Punkt. **d** Rovsing-Zeichen. **e** Douglas-Schmerz. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Komplikation: Die Perforation ist die häufigste Komplikation der akuten Appendizitis, die v. a. ältere Patienten oder Kleinkinder betrifft. Eine **gedeckte Perforation** führt zu Abszessbildungen (je nach Zäkumlage z. B. Ileoinguinalabszess, Douglas-Abszess, subphrenischer Abszess). Die **freie Perforation** geht mit einer ausgeprägten Peritonitis einher.

Diagnostik: In der **körperlichen Untersuchung** werden die klassischen Appendizitiszeichen (**Abb. 2.26**) überprüft:

- **McBurney-Punkt:** rechtsseitiger Druckschmerz über der Mitte einer Verbindungslinie zwischen Nabel und Spina iliaca superior.
- **Lanz-Punkt**: Druckschmerz über dem rechten äußeren und mittleren Drittel einer Verbindungslinie beider Spinae iliacae superiores anteriores.
- **Psoaszeichen:** Dehnungsschmerz oberhalb des Leistenbands bei retrozökaler Appendixlage. Ausgelöst durch das Strecken des Beins.
- **Rovsing-Zeichen**: Schmerzen auf der linken Seite bei retrogradem Ausstreichen des linken Kolons.
- **Blumberg-Zeichen** (sog. Loslassschmerz): Bei Druck und plötzlichem Loslassen im linken unteren Quadranten treten Schmerzen im Bereich der Appendix auf.
- **Douglas-Schmerz:** Schmerz auf der rechten Seite bei vaginaler oder rektaler Untersuchung der Frau.

Das **Labor** zeigt häufig eine **Leukozytose** (> 10 000/µl) mit Linksverschiebung. Das CRP ist meist nach 12 h erhöht. Eine Erythro- oder Leukozyturie können insbesondere bei retrozäkaler Appendixlage durch Affektion des rechten Ureters beobachtet werden. Die **Temperaturdifferenz** rektal > axillär sollte darüber hinaus erhoben werden.

RADIO

In Kombination mit der klinischen Symptomatik ist die **Abdomensonografie** die aussagekräftigste Untersuchung: Mit dem Schallkopf wird der Punkt des stärksten Schmerzes aufgesucht. Die Entzündung des Wurmfortsatzes stellt sich normalerweise schießscheibenartig mit echoarmem Rand und echodichtem Kern dar (sog. **Kokardenphänomen**). Eine aufgehobene Komprimierbarkeit der Appendix mit > 7 mm Durchmesser und/oder 3 mm Wandstärke spricht für eine Appendizitis. Ein heller Reflex mit Schallschatten im Lumen kann von einem Koprolithen (Kotstein) ausgehen und ist darum immer verdächtig.

Weiterführende bildgebende Verfahren sind atypischen Verläufen vorbehalten.

Differenzialdiagnosen: Tab. 2.3 zeigt Differenzialdiagnosen der Appendizitis.

Therapie: Die offene oder laparoskopische Appendektomie ist das Verfahren der Wahl.

Beim **offenen Verfahren** (konventionelle Appendektomie) wird die Bauchdecke mit einem **Wechselschnitt** eröffnet, d. h. die Schnittführung wechselt entsprechend der Faserrichtung der einzelnen Bauchdeckenschichten. Das Peritoneum wird gespalten, unddie Appendix aufgesucht, indem man die Taenia libera des Zäkums bis zur Appendixbasis verfolgt. Anschließend werden die Gefäße unterbunden und die Appendixbasis ligiert. Der Wurmfortsatz wird abgesetzt und der Stumpf mit einer sog. **Tabaksbeutelnaht** versorgt. Lässt sich intraoperativ der Verdacht einer Appendizitis nicht bestätigen, muss ein Meckel-Divertikel im selben Eingriff ausgeschlossen werden (Verfolgung des Ileums nach oral für mindestens 150 cm). Bei der Frau sollte auch die Adnexe kontrolliert werden. Danach wird die Bauchdecke wieder schichtweise verschlossen und bei einer perforierten Appendix eine Drainage eingelegt (postoperativ ist dann eine Antibiotikatherapie erforderlich).

Beim **laparoskopischen Verfahren** (**Abb. 2.27**) werden ein Blasenkatheter angelegt, die Trokare eingebracht und ein Pneumoperitoneum erzeugt. Man sucht die Appendix auf und setzt die Gefäße ab. Der Wurmfortsatz wird dann entweder nach Ligatur (Röder-Schlinge) oder Staplerdissektion entfernt.

Ein perityphlitischer Abszess wird durch offene Abszessdrainage und Appendektomie therapiert.

Postoperative Komplikationen: Postoperativ können sich ein Bauchdecken- und Douglas-Abszess entwickeln. Klinisch bestehen Schmerzen, persistierendes Fieber und Abgang von schleimigem Stuhl. Die Therapie erfolgt mittels perkutaner Drainage.

Prognose: Die Letalität der Appendizitis beträgt heute zwischen 0 und 0,3 %, bei einer Perforation 1 %. Die Appendizitis geht bei älteren Patienten aufgrund der erhöhten Perforationsgefahr und der damit verbundenen gesteigerten Operationsletalität mit einer schlechteren Prognose einher.

Tab. 2.3 Differenzialdiagnosen der Appendizitis

Differenzialdiagnose	wegweisende Befunde/Untersuchungen
gynäkologische Differenzialdiagnosen	
Adnexitis	Die Abgrenzung ist oft schwierig, da Schmerz und Lokalisation ähnlich sind; gynäkologische Untersuchung (z. B. Portioschiebeschmerz, druckschmerzhafte Adnexe), Sonografie (z. B. Tubenverdickung, freie Flüssigkeit)
Ovulationsschmerz	oft anamnestisch bekannte Episoden (zyklusabhängig)
stielgedrehte Ovarialzyste	plötzlich einsetzender starker Schmerz nach abrupten Bewegungen (Anamnese!), Sonografie
Extrauteringravidität	Schwangerschaftstest, Anamnese
internistische Differenzialdiagnosen	
Divertikulitis (sog. „Linksappendizitis")	insbesondere bei älteren Patienten, Fieber, evtl. Sonografie
Morbus Crohn	Anamnese, Durchfälle, Sonografie, Koloskopie mit Biopsieentnahme
rechtsseitiges Kolonkarzinom	Gewichtsverlust, Blut im Stuhl, Koloskopie, CT
bakterielle/virale Gastroenteritis (v. a. Yersiniose)	Klinik (Durchfälle, mesenteriale Lymphadenitis bei pseudoappendizitischer Verlaufsform der Yersiniose), Sonografie (Lymphadenitis mesenterialis), Stuhlkultur, Erregernachweis
Cholezystitis	rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Sonografie
perforierendes Duodenalulkus	akutes Abdomen, Abdomenübersichtsaufnahme (freie Luft)
Pankreatitis	Labor (Amylase ↑, Lipase ↑), Sonografie, ggf. CT
Psoasabszess	Sonografie, ggf. CT, MRT (Spondylodiszitis?)
Diabetes mellitus	Anamnese, Blutzuckermessung
akute intermittierende Porphyrie	Klinik (kolikartige Schmerzen, neuropsychiatrische Auffälligkeiten, Obstipation), 24-h-Urin: Porphobilinogen ↑, δ-Aminolävulinsäure ↑
pädiatrische Differenzialdiagnosen	
Stuhlverhalt (häufig!)	Klysma applizieren
Gastroenteritis	Klinik (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, evtl. Fieber), Stuhlkultur
Meckel-Divertikulitis	Blut im Stuhl, Szintigrafie
Invagination und Volvulus	Sonografie, Kolonkontrasteinlauf, Enteroklysma nach Sellink

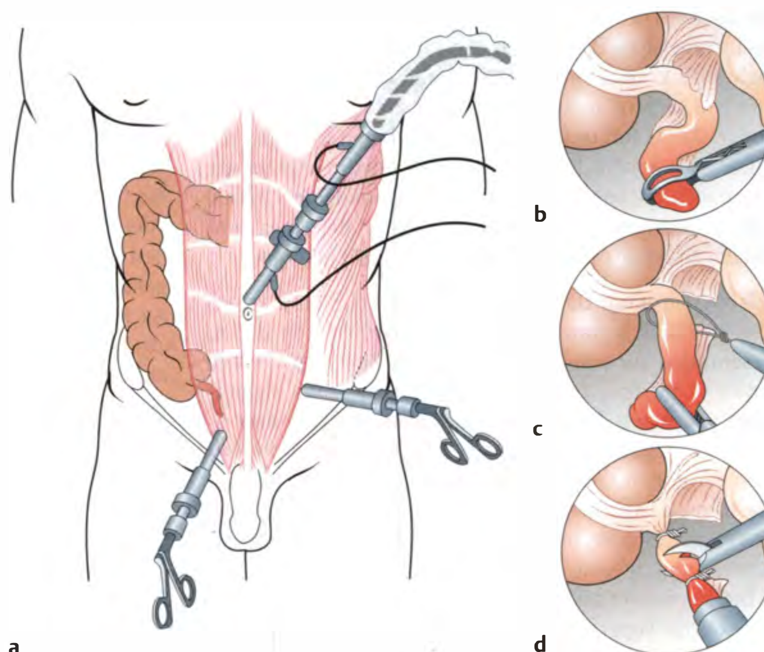


Abb. 2.27 Appendektomie. **a** Position der Trokare. **b** Aufspannen des Mesenteriolums. **c** Absetzen des Mesenteriolums und Ligatur an der Appendixbasis. **d** Absetzen der Appendix. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Chirurgische Therapie des Appendixkarzinoms und -karzinoids

Appendixmalignome sind **seltene Erkrankungen**, die meistens zufällig entdeckt werden. 85% der malignen Appendixtumoren sind Karzinoide (s. Neoplastische Erkrankungen S. A).

- **Karzinoid:** Für die Therapie ist die Tumorgröße und Tumorlage (Appendixspitze versus Appendixbasis) entscheidend: Appendektomie bei Tumoren ≤ 1 cm an der Appendixspitze.
- **muzinöses Zystadenokarzinom:** Bei Zufallsbefund scheint die rechtsseitige Hemikolektomie der alleinigen Appendektomie hinsichtlich der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit überlegen zu sein, da bereits 50% dieser Tumoren bei Diagnosestellung metastasiert haben. Das Zystadenokarzinom muss histologisch vom Zystadenom abgegrenzt werden. Beim muzinösen Zystadenom reicht die Appendektomie als Therapie.
  Ein Pseudomyxoma peritonei (große Mengen eines Sekrets, abgekapselt in der Abdominalhöhle) geht in ⅓ der Fälle auf ein Zystadenokarzinom bzw. Zystadenom zurück.
- **Adenokarzinom:** Die rechtsseitige Hemikolektomie mit Lymphadenektomie ist das Therapieverfahren der Wahl.

2.5.4 Kolon und Rektum

Anatomie

Topografie: Der Dickdarm ist ca. 1,5 m lang und bildet einen Rahmen um die Dünndarmschlingen. Zum Teil ist er mit der Peritonealhöhle verwachsen.

Das **Colon ascendens** verläuft von der Ileozäkalklappe retroperitoneal von kaudal nach kranial bis zur **Flexura coli dextra**. Hier geht es in das **Colon transversum** über, das intraperitoneal erst nach ventral und dann von rechts nach links kranial verläuft. Die daran anschließende **Flexura coli sinistra** steht immer höher als die rechtsseitige Flexur. Das **Colon descendens** zieht wiederum retroperitoneal nach kaudal. In der Fossa iliaca sinistra beginnt das S-förmige, intraperitoneale **Colon sigmoideum**. Darauf folgt das **Rektum** (extraperitoneal), das an der Linea dentata der Übergang in den Analkanal (S. 129) übergeht.

Gefäßversorgung: Der ileokolische Winkel, Colon ascendens und Colon transversum werden von Ästen der **A. mesenterica superior** versorgt (A. ileocolica, Aa. colica dextra et media). Colon descendens und Colon sigmoideum von Ästen der **A. mesenterica inferior** (A. colica sinistra, Aa. sigmoideae und A. rectalis superior). Im Bereich der linken Kolonflexur befindet sich die sog. **Riolan-Anastomose** (Anastomose zwischen A. colica media et sinistra), also eine Verbindung zwischen der A. mesenterica superior und inferior.

Die **Venen** verlaufen mit den Arterien. Sowohl die V. mesenterica superior als auch die V. mesenterica inferior vereinigen sich mit der V. lienalis und bilden gemeinsam die Pfortader.

Lymphabfluss: Die Lymphbahnen des Kolons verlaufen mit den Arterien (**Cave:** Bei Karzinomoperationen Resektion entlang des Versorgungsgebietes). Die **Lymphe** aus Colon ascendens und transversum wird über die regionalen Lymphknoten in den Truncus intestinalis drainiert, die aus Colon descendens und sigmoideum über die Nodi lymphoidei colici sinistri et sigmoidei in den Truncus lumbalis sinister.

Nervensystem: Die **sympathischen** Fasern erreichen das proximale Kolon über den Plexus mesentericus superior, das distale Drittel über den Plexus mesentericus inferior. **Parasympathisch** wird der Dickdarm bis zum linken Drittel des Colon transversum (sog. Cannon-Böhm-Punkt) vom N. vagus versorgt, danach von den Nervi splanchnici pelvici (S_2–S_4).

Diagnostik

RADIO

- **Koloskopie/Rektoskopie:** heute Standardverfahren bei Dickdarmerkrankungen, Einsicht bis ins terminale Ileum
- **Kolon-Kontrasteinlauf:** Er ist indiziert, wenn eine Endoskopie nicht möglich ist, und wird als Doppelkontrasteinlauf nach Welin mit Kontrastmittel (Bariumsulfat) und Luft durchgeführt, um die Schleimhaut besser darstellen zu können. Bei V. a. Perforation darf nur wasserlösliches Kontrastmittel verwendet werden.
- **Kontrastmittel-CT und MRT:** insbesondere bei Staginguntersuchungen zur Tumorklassifizierung
- **Sonografie:** inkl. Endosonografie zum Staging von Rektumkarzinomen

Operationsverfahren an Kolon und Rektum

Dickdarmoperationen können ein-, zwei- oder (in seltenen Fällen) auch dreizeitig durchgeführt werden, wobei das Vorgehen auch von der Dringlichkeit des Eingriffs abhängt. Beim **einzeitigen** Vorgehen wird ein Darmsegment reseziert, anastomosiert und verschlossen. Um ein Blind-loop-Syndrom zu verhindern, werden die beiden Darmabschnitte zumeist in End-zu-End-Technik anastomosiert. Dies erfolgt mittels einreihiger Anastomose in allen Schichten oder bei tiefen Anastomosen im Rektumbereich durch einen Zirkulärstapler. Das einzeitige Vorgehen wird vorwiegend im Rahmen von elektiven Eingriffen angewendet. Auch bei Notfalleingriffen am Kolon können die Darmabschnitte nach Resektion primär anastomosiert werden, allerdings muss der Darm dann intraoperativ gespült werden (Urinkatheter ins Zäkum einführen). Nicht erlaubt ist die primäre Anastomosierung bei diffuser Peritonitis, Kontamination des Bauchraums oder Durchblutungsstörungen. Dann sollte ein vorgeschaltetes protektives doppelläufiges Enterostoma (Ileostoma, Transversostoma) zum Schutz der nachgeschalteten Anastomose gelegt werden, das man in einem 2. Eingriff zurückverlegt (**zweizeitiges** Verfahren). Als Notfalleingriff ebenfalls geeignet ist die Diskontinuitätsoperation nach Hartmann (s. u.). Das **dreizeitige Vorgehen** ist einer schweren Ileussymptomatik vorbehalten. Hier wird beispielsweise zunächst ein Ileostoma

angelegt, im 2. Eingriff der Darm reseziert und erst im dritten Eingriff der künstliche Ausgang zurückverlagert.

Unterschieden werden weiter die sog. **Diskontinuitätsresektionen** (z. B. Sigmaresektion mit Rektumblindverschluss und Anlage eines endständigen Descendostomas) von **kontinuitätserhaltenden** Resektionen mit Anastomosierung der Darmenden.

Vor dem elektiven Eingriff wird eine **Single-shot-Antibiose** durchgeführt, um das Infektionsrisiko zu senken.

Verfahren:

- **Kolektomie:** Das gesamte Kolon wird entfernt und nur ein kleiner Rektumteil belassen. Anlage eines Ileostomas und Blindverschluss des Rektumstumpfes oder Wiederherstellung mit Anastomose von Ileum und Rektum.
- **Proktokolektomie:** Das gesamte Kolon und das Rektum werden entfernt und entweder das Ileum mit dem Anus anastomosiert (ileoanale Pouchanlage) oder der Anus ebenfalls entfernt und ein Ileostoma angelegt.
- **Pouchanlage:** Verbindung von Ileum oder Kolon mit dem Anus. Die Schließmuskulatur bleibt erhalten.
- **Hemikolektomie:** Entweder als **rechtsseitige** Hemikolektomie mit Resektion der Darmabschnitte, die von der A. ileocolica und A. colica dextra versorgt werden oder als **linksseitige** Hemikolektomie mit Resektion derjenigen Darmanteile, die von der A. mesenterica inferior versorgt werden. Dabei wird ebenfalls die linke Kolonflexur entfernt und das Colon transversum mit dem Rektum verbunden.
- **Transversumresektion:** Resektion des Versorgungsgebiets der A. colica media.
- **Sigmaresektion:** Resektion der von der A. mesenterica inferior versorgten Abschnitte.
- **Diskontinuitätsresektion nach Hartmann:** Sie ist angezeigt z. B. bei perforierter Sigmadivertikulitis und palliativ bei nichtresezierbaren Rektumkarzinomen. Dabei wird der entsprechende Darmabschnitt reseziert und das proximale Ende als endständiges Stoma ausgeleitet. Der distale Teil wird blind verschlossen.
- **tiefe anteriore Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision:** Entfernung des gesamten Rektums inklusive des Mesorektums unter Schonung der autonomen Nervenplexus, damit die Sexual- und Blasenfunktion auch nach der Operation erhalten bleibt. Anschließend wird das Colon descendens mit einer kleinen Rektummanschette anastomosiert oder ein Rektumersatz mittels Kolonpouch gebildet (→ Reservoirfunktion).
- **abdominoperanale Rektumresektion:** Sie ist indiziert, wenn bei Rektumkarzinomen der Sicherheitsabstand von 2 cm nicht eingehalten werden kann oder der Schließmuskel bereits infiltriert ist. Ein definitives Kolostoma wird angelegt.
- **Anlage eines Kolostomas** (s. u.)
- **palliative Verfahren:** Diskontinuitätsresektion nach Hartmann, Ausschaltung bestimmter Darmabschnitte mit Anlage eines doppelläufigen Stomas (z. B. bei Rektumresetionen zum Schutz einer Anastomoseninsuffizienz), Umgehungsoperationen.



Abb. 2.28 Kolostomaanlage. Endständiges Sigmastoma, doppelläufige Transversalstomata und endständiges Zäkumstoma (von rechts nach links). [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Kolostoma

DEFINITION Operativ angelegte Dickdarmöffnung zur Körperöberfläche (Anus praeter naturalis).

Die Anlage erfolgt je nach Indikation permanent oder vorübergehend, doppelläufig oder endständig. Der Begriff Kolostoma subsumiert die Stomaversorgung im Bereich von Zäkum (nie doppelläufig), Colon ascendens, transversum, descendens und sigmoideum. Nach der Operation sollte der Patient im Umgang mit dem Stoma (z. B. Beutelwechsel, Durchspülung usw.) geschult werden.

Chirurgisches Vorgehen: Die Anlage erfolgt per Laparotomie oder auch laparoskopisch spannungsfrei an die Bauchdecke. Das Stoma darf nicht in Bauchfalten münden, die sich beispielsweise beim Sitzen ausbilden (Lebensqualität!). Die **doppelläufige Anlage** (d. h. oraler und aboraler Darmabschnitt werden ausgeleitet) erfolgt meist dann, wenn eine Rückverlegung geplant ist. Die **endständige Stomaversorgung** wird eher bei permanenter Stomaversorgung bevorzugt (Ausnahme: Hartmann-Operation, S. 125). Nach 6–12 Wochen kann i. d. R. der künstliche Ausgang zurückverlegt werden.

Komplikationen: Häufig auftreten können u. a. Stenosierungen, ein Prolaps, eine peristomale Hernie oder Dermatitis sowie eine Retraktion. Im weiteren Verlauf kann sich ein Anus-praeter-Karzinom entwickeln, oder bei Morbus Crohn eine Fistel ausbilden.

Chirurgische Therapie der Divertikulose und Divertikulitis

Zu den Krankheitsbildern s. Verdauungssystem S. A 239.

Divertikulose: Die Indikation zum operativen Eingriff bei Divertikulose sollte sorgsam gestellt werden. Nichtbeherrschbare Blutungen oder Blutungsrezidive sollten chirurgisch versorgt werden:

- Bei **lokaler Blutung** wird eine Segmentresektion mit Anastomose durchgeführt.
- Bei **diffuser Blutung** kann im Notfall die Kolektomie mit ileorektaler Anastomose angezeigt sein.

Divertikulitis:
Indikation: Die Indikation richtet sich nach dem Spontanverlauf der Erkrankung und den Komplikationen. Zu den chirurgisch relevanten **Komplikationen** zählen die freie Perforation, Blutungen, ein Ileus (alle Notfallindikation), die gedeckte Perforation, intraabdominelle Abszesse, die Entwicklung eines persistierenden entzündlichen Pseudotumors im linken Unterbauch sowie Fisteln und Stenosen (alle dringliche Operation). Des Weiteren sollten Patienten mit rezidivierenden Entzündungsschüben oder bei unklarer Differenzialdiagnose zum Sigmakarzinom operativ behandelt werden (elektive Operation).

Vorgehen: Bei gedeckter Perforation erfolgt eine Laparotomie, das betroffene Darmstück wird reseziert und mittels End-zu-End-Anastomose verschlossen. Die freie Perforation kann nach Resektion des betroffenen Darmsegments mit einer Ausleitung des Darms über ein Stoma (oral der Resektionsstelle) therapiert werden (zumeist bei vorliegender Peritonitis). Der distale Darmabschnitt wird blind verschlossen (**Diskontinutitätsresektion nach Hartmann**). Das Peritoneum muss gespült werden. Die Rückverlagerung mit End-zu-End-Anastomose erfolgt bei günstigem Verlauf nach 12–16 Wochen.

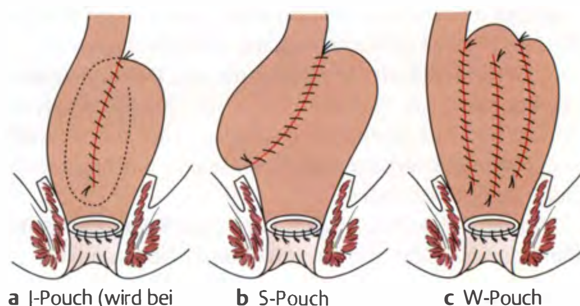
Chirurgische Therapie der Colitis ulcerosa

Zum Krankheitsbild s. Verdauungssystem S. A 233.

Indikation: Die Operation bei Colitis ulcerosa kann elektiv geplant oder notfallmäßig notwendig werden. Die **Elektivoperation** wird sowohl bei frustraner jahrelanger konservativer Therapie als auch bei Kindern und Jugendlichen (potenzielle Reife- oder Wachstumsstörungen infolge der Kortisontherapie) in Erwägung gezogen. Eine weitere Indikation ist die Karzinomprävention. Da das Entartungsrisiko mit der Schwere und Dauer der Erkrankung korreliert, sind insbesondere bei Patienten mit mehr als 10-jährigem Verlauf und Pankolitis regelmäßige Biopsien zu entnehmen. Bei höhergradigen oder multiplen Dysplasien sollte eine Operation geplant werden.

Notfallindikationen sind akute Komplikationen wie nichtkontrollierbare massive Blutungen oder eine Perforation (häufig in Kombination mit einem toxischen Megakolon s. u.)

Chirurgisches Vorgehen: Ziel aller operativen Verfahren ist die vollständige Entfernung der betroffenen Kolon- und Rektumschleimhaut. Standardmäßig wird dabei eine **Proktokolektomie** (Enfernung des gesamten Kolons bzw. Rektums) **mit ileoanaler Pouchanastomose** durchgeführt.



a J-Pouch (wird bei Primäreingriffen am häufigsten eingesetzt). **b** S-Pouch **c** W-Pouch

Abb. 2.29 **Pouchgestaltung. a** J-Pouch. **b** S-Pouch. **c** W-Pouch. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Im Zuge der Resektion muss unbedingt darauf geachtet werden, die Beckennerven zu erhalten (insbesondere bei jungem, sexuell aktivem Patientenkollektiv!). Der ileoanale Pouch kann unterschiedlich gestaltet werden, üblicherweise wird er jedoch als sog. **J-Pouch** angelegt. Weitere Varianten sind der S-Pouch bzw. W-Pouch (**Abb. 2.29**).

Kontraindikationen für eine Pouchanlage sind:

- Morbus Crohn (Rezidiv im Pouch)
- Insuffizienz des Analsphinkters
- Proktitis
- (Rektumkarzinom).

Komplikationen: Postoperativ können **Strikturen** (die gut auf Dilatation ansprechen) und die sog. **Pouchitis** auftreten. Die Pouchentzündung wird zunächst konservativ, z. T. auch antibiotisch behandelt, u. U. sind die Entfernung des Pouches und Anlage eines Ileostomas indiziert.

Nachbehandlung: In der Nachbehandlung müssen die Anastomosenverhältnisse überprüft werden. Der perianale Bereich sollte mit deckenden Salben vor dem aggressiven Dünndarmsaft geschützt werden. Mit Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) lässt sich die hohe Stuhlfrequenz kontrollieren. Erst nach einem Jahr ist ein definitiver Zustand erreicht, bis dahin kann es vereinzelt zu erneuten kolitischen Schüben kommen.

Vorgehen bei toxischem Megakolon

DEFINITION Akute massive Dilatation des Kolons als Komplikation im Rahmen eines akuten Kolitisschubes.

Das toxische Megakolon wird für **48–72 h konservativ behandelt** (hochdosierte Kortisongabe, Antibiose, Elektrolyt- und Flüssigkeitsausgleich). Stellt sich keine Besserung ein, ist eine Kolektomie erforderlich. Um den richtigen Zeitpunkt für die Operation nicht zu verpassen, ist ein viszeralchirurgisches Konsil bereits während der konservativen Behandlungsphase angezeigt.

Im **Notfall** erfolgt die Laparotomie mit **Kolektomie** und Anlage eines Enterostomas. Die A. ileocolica sollte dabei für eine nachgeschaltete Pouchoperation geschont werden.

Ist der Allgemeinzustand des Patienten zu schlecht, um ihm eine Kolektomie zuzumuten, wird die sog. **Blow-Hole-Prozedur** nach Turnbull durchgeführt. Hierbei werden zur Entlastung ein Ileostoma, ein Transversostoma und ein Sigmoidstoma angelegt.

Die Letalität von Notoperationen bei toxischem Megakolon liegt altersabhängig bei bis zu 20%.

Chirurgische Therapie von Kolonpolypen

Unterschieden werden neoplastische (95%) von nicht-neoplastischen Polypen (5%, z.B. hyperplastische oder hamartöse Polypen). Neoplastische Polypen sind entweder **tubulär** (geringes Entartungsrisiko), **villös** (höheres Entartungsrisiko) oder **tubulovillös** (Mischform). Für Näheres s. Neoplastische Erkrankungen S. A623. Jeder endoskopisch gesichtete Polyp sollte abgetragen werden, da eine eindeutige Klassifizierung nur durch die Histologie und nie endoskopisch oder radiologisch möglich ist.

MERKE Dickdarmpolypen sollten immer **in toto abgetragen** und nie biopsiert werden.

Gestielte Polypen können endoskopisch mit einer Schlinge abgetragen und entfernt werden. Breitbasige Polypen, die für eine Diathermieschlinge nicht zugänglich sind (keine R0-Resektion!), sollten im Zuge einer Kolotomie oder Segmentresektion entfernt werden.

Die FAP (s. Neoplastische Erkrankungen S. A622) ist eine **obligate Präkanzerose** und wird nach Diagnosestellung chirurgisch behandelt. Die Operation erfolgt (abhängig von Alter des Patienten, Ausmaß des Rektumbefalls und der Kontinenz) entweder als Proktokolektomie und ileoanale Pouchanlage oder als Kolektomie mit ileorektaler Anastomose. Bei jüngeren Patienten wird die Pouchanlage bevorzugt, da die Kolektomie mit einem erhöhten Risiko für ein Rektumkarzinoms vergesellschaftet ist.

Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

Näheres zum kolorektalen Karzinom s. Neoplastische Erkrankungen S. A624. Eine kurative Therapie ist nur durch eine **radikale operative Tumorresektion** möglich. Chirurgische Palliativmaßnahmen dienen dazu, Tumorschmerzen, einen Ileus oder eine Anämie zu vermeiden.

Diagnostik: Zum Staging gehören:
- Koloskopie inkl. Biopsie
- Sonografie von Leber und Niere
- Röntgen-Thorax
- ggf. Kolonkontrasteinlauf
- ggf. Abdomen-CT.

Chirurgisches Vorgehen:
Kurative Behandlung: En-bloc-Entfernung aller tumortragenden Abschnitte mitsamt dem entsprechenden Lymphabflussgebiet. Die verschiedenen Operationsprinzipien richten sich nach der Tumorlokalisation (**Abb. 2.30**):

- **rechte Hemikolektomie:** Entfernung von Zäkum und Colon ascendens bei Tumorsitz in diesem Bereich (Versorgungsgebiet der A. ileocolica und A. colica dextra)
- **linke Hemikolektomie**: Entfernung der von der A. colica sinistra versorgten Dickdarmanteile inklusive der linken Kolonflexur. Befindet sich der Tumor im Colon sigmoideum (< 16 cm ab der Anokutanlinie), muss eine erweiterte linke Hemikolektomie unter Mitnahme des Sigmas durchgeführt werden.
- **Transversumresektion**: Entfernung der von der A. colica media (bis zu ihrem Abgang aus der A. mesenenterica superior) versorgten Dickdarmanteile und En-bloc-Resektion des Omentum majus. Die Entfernung der linken Kolonflexur wird notwendig, wenn keine ausreichenden Gefäßarkaden vorhanden sind. Bei starker Tumorausbreitung müssen zusätzlich die umliegenden Organe entfernt werden.
- **Resektion des Colon sigmoideum**: Ligatur der A. mesenterica inferior unter Erhalt der A. colica sinistra bei begrenztem Tumor im mittleren oder distalen Colon sigmoideum. Bei weiterer Lymphknotenbeteiligung wird eine linke Hemikolektomie erforderlich.

Der betroffene Darmabschnitt wird dabei in **No-touch-Technik** entfernt, um eine Verschleppung von Tumorzellen zu vermeiden. Man ligiert den Darm proximal und distal des Tumors und setzt die Gefäße ab. Präoperativ diagnostizierte **Lebermetastasen** werden in einem 2. Eingriff oder auch simultan reseziert.

Palliativmaßnahmen: Es werden insbesondere Darmabschnitte reseziert, die zu Stenosen führen. Zur Wiederherstellung der Darmpassage kann auch eine Umgehungsanastomose oder ein Transversostoma (Anus praeter) gelegt werden. Ein inoperabler Tumor kann mittels Kryo- oder Lasertherapie verkleinert werden.

Adjuvante Therapie: Sie erfolgt im Stadium III (jedes T, pN1–2, M0) als Kombination von 5-Fluorouracil/Folinsäure mit Irinocetan oder Oxiplatin. Näheres s. Neoplastische Erkrankungen S. A627.

Komplikationen und Nachsorge: Die Nachsorge erfolgt zunächst halbjährlich, ganzjährig dann ab dem 3.–6. Jahr nach der Operation. Tumormarker, die zur Rezidivkontrolle herangezogen werden, sind CA 19-9 und CEA.

Hauptkomplikationen nach der Operation sind Nachblutungen, eine Anastomoseninsuffizienz und der mechanische Ileus. Die Operationsletalität nach elektivem Eingriff liegt bei 3%.

Anastomoseninsuffizienz: Eine Anastomoseninsuffizienz tritt entweder kurz nach der Operation oder erst nach etwa einer Woche auf. Ursächlich können dabei sowohl intraoperative Fehler, z.B. wenn die Anastomose unter unsachgemäßer Spannung angelegt wurde, oder Vorerkrankungen bzw. eine Medikamenteneinnahme (z.B. Glukokortikoide) des Patienten sein, die die Durchblutungsverhältnisse im Anastomosenbereich beeinträchtigen. Zudem ist das Risiko für eine Insuffizienz umso höher, je weiter aboral die Anastomose liegt. Eine insuffi-

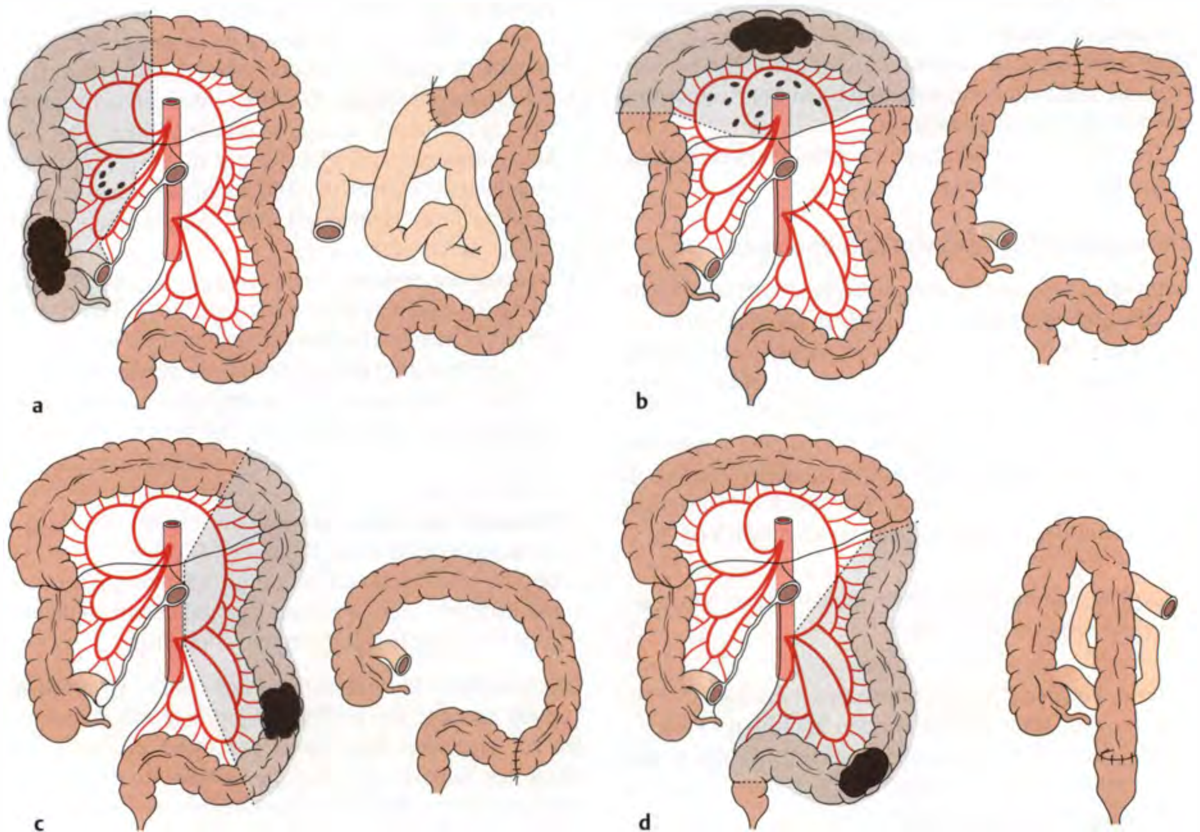


Abb. 2.30 **Standardoperationsverfahren beim Kolonkarzinom.** **a** Hemikolektomie rechts mit End-zu-End-Ileotransversostomie. **b** Transversumresektion. **c** Hemikolektomie links mit Transversosigmoidostomie. **d** Sigmaresektion mit Deszendorektostomie. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

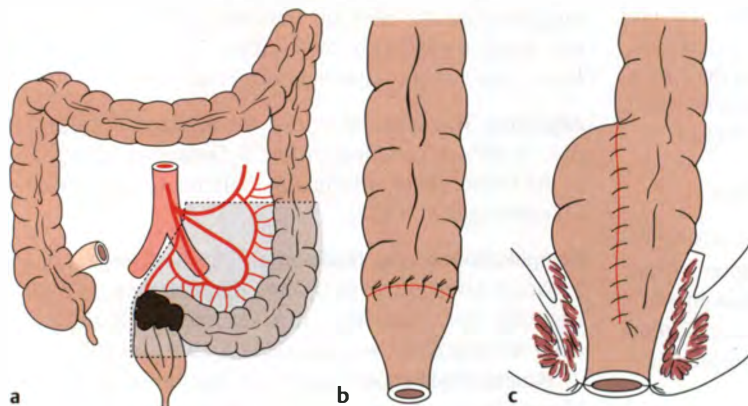


Abb. 2.31 **Totale mesorektale Rektumresektion.** **a** Karzinom im oberen Rektumdrittel. **b** Koloanale Anastomose. **c** Rektumersatz mit koloanaler Pouchanlage. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

ziente Anastomose imponiert klinisch mit Bauchschmerzen und Fieber und fällt im Labor durch erhöhte Entzündungsparameter (z. B. Leukozytose) auf.

Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

25% aller Dickdarmkarzinome sind im Rektum lokalisiert. Zusätzlich zu den Untersuchungen, die beim Kolonkarzinom durchgeführt werden, setzt man die Endosonografie und MRT zum präoperativen Staging ein. Ab dem Stadium T3 bzw. N1 wird das Rektumkarzinom vorbehandelt. Das jeweilige **Operationsverfahren** wird nach der exakten Lokalisation, der Tumorgröße und dem Staging gewählt:

- Tumor im **oberen Rektumdrittel:** anteriore Rektumresektion
- Tumor im **mittleren oder unteren Rektumdrittel:** totale mesorektale Rektumresektion mit koloanaler Anastomose oder Schaffung eines Rektumersatzes (koloanale Pouchanlage, **Abb. 2.31**).
- **tief** sitzendes Rektumkarzinom: Kann der Sicherheitsabstand von 1–2 cm nicht mehr eingehalten werden,

wird die abdominoperineale Rektumexstirpation mit Anlage eines endständigen Anus praeter notwendig.
- **weniger radikale Methoden:** posteriore Resektion oder peranale Karzinomexstirpation (bei Low-grade-T1-Tumoren ohne Lymphgefäßinvasion)
- **palliativ:** Diskontinuitätsresektion nach Hartmann (oraler Teil des Dickdarms als Kolostoma zur Bauchdecke, aboraler Anteil wird blind verschlossen).

Wichtige Grundsätze sind des Weiteren:
- das Einhalten eines adäquaten **Sicherheitsabstandes**, d.h. nach oral ca. 10 cm und nach aboral bei Tumoren in den unteren 2 Rektumdritteln ca. 2 cm (bei Low-Risk-Tumoren, G1/G2) bzw. 3–4 cm (bei High-Risk-Tumoren, G3/G4) sowie bei Tumoren im oberen Drittel ca. 5 cm.
- die **En-bloc-Entfernung** von **Nachbarorganen** bei V.a. Tumorinfiltration
- die Entfernung aller pararektalen **Lymphknoten** und der Lymphknoten entlang der A. rectalis superior bis zum Ursprung der A. mesenterica inferior
- die partielle (Karzinome im oberen Rektumdrittel) bzw. komplette Entfernung des **Mesorektums** (Karzinome im mittleren und unteren Drittel)
- nach Möglichkeit Schonung der autonomen Beckennerven (Plexus hypogastrici inferiores, Nn. hypogastrici).

Prognose: 85% aller Operationen können dabei kontinenzerhaltend durchgeführt werden. Die postoperative Mortalität schwankt bei radikalen Resektionsverfahren zwischen 4 und 11%. 10–15% aller Patienten erleiden ein Rezidiv (50% als Fernmetastase). Dieses wird meistens in den ersten 18 Monaten nach der Primärresektion festgestellt, selten Jahre später (dann meist als Lebermetastase). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei R0-Resektion heute bei ca. 70% (davon stadienabhängig T1: 80–98%, T2: 60–85%, T3: 40–70%).

2.6 Proktologie

2.6.1 Anatomie

Die anorektale Region ist die Übergangszone zwischen Darmschleimhaut und Hautoberfläche. Die Haut des Analkanals ist von einem empfindlichen Plattenepithel ausgekleidet und enthält zahlreiche apokrine sowie ekkrine Schweißdrüsen, Follikel und Talgdrüsen.

Topografie: Rektumampulle und Anus bilden zusammen das **Kontinenzorgan.** Den Übergang von distalem Rektum (Kolonschleimhautepithel) und Anus (Plattenepithel) stellt die sog. **Linea dentata**, die durch Krypten und Papillen des Epithels gebildet wird, dar. Wichtig für die Kontinenz sind der autonome M. sphincter ani internus und der willentlich gesteuerte M. sphincter ani externus sowie die Muskeln des Beckenbodens (M. levator ani und M. puborectalis). Der Feinregulierung erfolgt durch das Corpus cavernosum recti (Plexus haemorrhoidalis, s.u.), das sich bei Kontraktion des M. sphincter ani internus

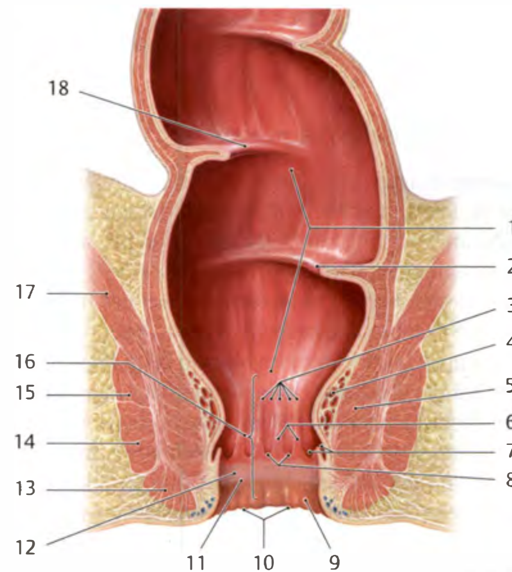


Abb. 2.32 **Anatomischer Längsschnitt durch den Analkanal.**
1 Ampulla recti, 2 Plica transversa recti inferior, 3 Junctio anorectalis, 4 Corpus cavernosum recti, 5 M. sphincter ani internus, 6 Columnae anales, 7 Sinus anales, 8 Valvulae anales, 9 perianale Haut, 10 Anus, 11 Linea anocutanea, 12 Pecten analis, 13 Pars subcutanea, 14 Pars superficialis, 15 Pars profunda, 16 Canalis analis, 17 M. levator ani, 18 Plica transversa recti media (Kohlrauch-Falte). [aus: Schünke et al., Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Thieme, 2009]

mit Blut füllt und das Rektum abschließt. Die Rektumampulle nimmt eine Reservoirfunktion ein (**Abb. 2.32**).

Gefäßversorgung: Rektum und Analkanal werden versorgt durch die **A. rectalis superior** (Ast der A. mesenterica inferior), die den größten Teil des Rektums durchblutet, die **A. rectalis media** (aus der A. iliaca interna) im untersten Teil der Ampulle und die **A. rectalis inferior** (aus der A. pudenda interna) im Bereich des Analkanals und der Sphinktermuskulatur. Der venöse Abfluss erfolgt analog zu den Arterien. Die Vv. rectales mediae et inferiores leiten das Blut über die Vv. iliacae in die V. cava inferior, die V. rectalis superior dagegen über die V. mesenterica inferior in die Portalvene (**portokavaler Umgehungskreislauf**). Dies ist für die Resorption von Medikamenten (Zäpfchen) und die Ausbreitung von Tumoren von Bedeutung.

Lymphabfluss: Der Lymphabfluss erfolgt von Rektum und oberem Analkanal über die regionalen Lymphknoten in die Nll. mesenterici inferiores bzw. vom restlichen Analkanal in die iliakalen Lymphknoten.

Nervensystem: Die Region wird **sympathisch** über den Plexus rectalis (Nervi splanchnici lumbales et sacrales) und durch den Plexus hypogastricus superior und inferior innerviert. Der Sympathikus ist für den Erhalt der Kontinenz (Kontraktion des M. sphincter ani internus) verantwortlich. Die **parasympathischen** Fasern kommen aus dem Plexus hypogastricus inferior (Nervi splanchnici pelvici) und steuern die Defäkation. Viszerosensible Informationen (Dehnungsrezeptoren) verlaufen mit den sympathischen und parasympathischen Fasern. Der N. pude-

nus vermittelt sowohl die willkürliche Innervation des M. sphincter ani externus als auch die sensible Versorgung der Haut des Anus.

2.6.2 Proktologische Diagnostik

- **Anamnese:** Fragen nach Änderung der Stuhlgewohnheiten (s. Leitsymptome S. C 68), Schmerzen mit oder ohne Zusammenhang zur Defäkation, Pruritus ani, Prolapserscheinungen, Blutungen (Menge? Farbe?)
- **Inspektion und digitale Untersuchung:** Bei der Inspektion ist auf Hautveränderungen, Fisteln oder Prolapserscheinungen (evtl. unter Provokation beim Pressen) zu achten, bei der digitalen Untersuchung auf Raumforderungen (Verschieblichkeit? Konsistenz?) sowie ulzeröse und fistelartige Veränderungen. Die Befunde werden unabhängig von der Untersuchungsposition stets in Bezug auf die Steinschnittlagerung (SSL) angegeben (→ entspricht einer Unterteilung des Anus analog einer Uhr).
- **Endoskopie:** Prokto- und evtl. Rektoskopie mit Biopsieentnahme. Bei Blutungen muss immer eine totale Koloskopie durchgeführt werden, um eine 2. Blutungsquelle auszuschließen.
- **Endosonografie**: insbesondere zum lokalen Staging von Karzinomen und zur Verlaufsbeobachtung von Fisteln und Abszessen
- **Elektromyografie:** bei V. a. myogene Erkrankungsursachen
- **Defäkografie:** radiologische Darstellung des Defäkationsvorgangs mittels Instillation von Barium in die Rektumampulle
- **MRT**
- **Analmanometrie:** Beurteilung der Sphinkterfunktion.

2.6.3 Analabszess und Analfisteln

DEFINITION Eine akute perianale Entzündung wird als Analabszess bezeichnet. Bei spontaner Perforation nach innen und außen bildet sich als chronische Form der Entzündung eine Fistel aus.

Epidemiologie: Analfisteln und -abszesse kommen in allen Altersgruppen vor. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Zu $^2/_3$ sind Männer, zu ⅓ Frauen betroffen.

Ätiopathogenese: Ausgehend von einer Infektion der Analpapillen (Papillitis) kann es zu einer Infektion der schleimproduzierenden Proktealdrüsen kommen. Dadurch entstehen Abflussstörungen des Schleims, die die Ausbreitung und Abkapselung der Infektion begünstigen.

Einteilung: Analabszesse werden anhand ihrer Lokalisation eingeteilt (**Abb. 2.33**):

- **submuköser** Abszess: oberhalb der Linea dentata unter der Rektumschleimhaut
- **subanodermaler** (subkutaner) Abszess: im Analkanal unter dem Anoderm
- **periproktitischer** Abszess: perianal unter der Haut
- **intersphinktärer** Abszess: zwischen den Analsphinktern im Intersphinktärspalt
- **supralevatorischer** (pelvirektaler) Abszess: extramural oberhalb des M. levator ani
- **ischiorektaler** Abszess: unterhalb des M. levator ani in der Fossa ischiorectalis.

Analfisteln werden nach ihrem Verlauf in Bezug zu den Schließmuskeln kategorisiert (**Abb. 2.34**).

- **intersphinktäre** Analfistel (50 %): Die Fistel durchquert den inneren Sphinkter und verläuft im Intersphinktärspalt weiter zu ihrem äußeren Ostium, ohne den äußeren Schließmuskel zu durchbrechen.
- **transsphinktäre** Analfistel (30–40 %): Die Fistel durchquert sowohl den inneren als auch den äußeren Sphinkter. Bei der hohen transsphinktären Analfistel wird der äußere Sphinkter in der oberen Hälfte, bei der tiefen transphinktären Fistel in der unteren Hälfte durchbohrt.
- **marginale** (subkutane) Analfistel (5–10 %): Die Fistel läuft direkt unter der Analhaut, ohne muskuläre Anteile zu durchbohren.

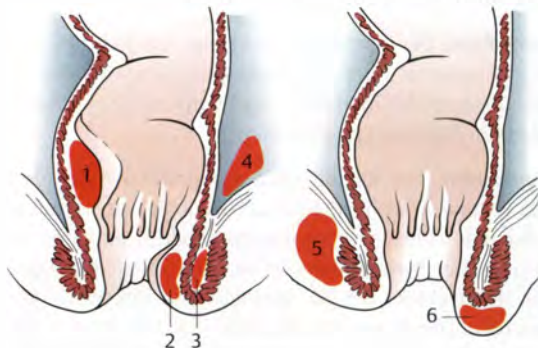


Abb. 2.33 Analabszesse. 1 Submuköser Abszess. 2 Subkutaner Abszess. 3 Intersphinktärer Abszess. 4 Supralevatorischer Abszess. 5 Ischiorektaler Abszess. 6 Periproktitischer Abszess. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]



Abb. 2.34 Analfisteln. Rektovaginale Fistel. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

- **suprasphinktäre** Analfistel (5 %): Die Fistel zieht nach oben, durchquert den Levatormuskel (mit oder ohne Durchquerung des inneren Sphinkters) und verläuft in der Fossa ischiorectalis nach perianal.
- **atypische** Analfistel (5 %): Sie nimmt ihren Ausgang nicht von der Linea dentata. Ursachen sind häufig Morbus Crohn, Karzinome, Leukosen, Verletzungen, Bestrahlungen oder venerische Infektionen. Unterschieden wird zwischen **extrasphinktären** Fisteln, die ein inneres Ostium im Rektum bzw. Sigmoideum haben und im Verlauf den Levatormuskel durchbohren, und **rektoorganischen** Fisteln zu einem anderen Organ (z. B. Scheide, Blase, Prostata, Harnröhre und Harnleiter). Die **submuköse** Fistel ist eine atypische Fistel, die beim Morbus Crohn auftritt. Sie verläuft unter der Schleimhaut aufsteigend ins Rektum.

Klinik: Analabszesse werden durch **lokale Schmerzen** und durch eine oberflächliche Rötung und eine (druckdolente) **Schwellung** auffällig. Allgemeinsymptome wie Fieber können ebenfalls bestehen. Bei Fisteln besteht ein sichtbares Fistelostium, es kommt zu Sekretion mit Juckreiz und evtl. der Ausbildung eines chronischen Ekzems. Kotabgang durch den Fistelgang ist ebenfalls möglich.

Diagnostik: Durch **Inspektion** und **digital-rektale Untersuchung** lassen sich Fistel und Abszess relativ sicher diagnostizieren. Wichtig sind eine Prokto- und **Rektoskopie**. Bei einer atypischen Fistel ist auch eine komplette Koloskopie angezeigt, um eine relevante Begleiterkrankung (z. B. Morbus Crohn) auszuschließen.

RADIO

Der Fistelgang kann mittels Fistulografie (Einspritzen von jodhaltigem Kontrastmittel in den Fistelgang) oder endorektaler bzw. -analer Sonografie dargestellt werden. Die Endosonografie ist auch zur Darstellung von Abszessen geeignet. Gegebenenfalls (z. B. bei Rezidiven) ist auch eine MRT indiziert.

Therapie:
Indikation: Operationsindikationen sind:
- **Analfisteln** (→ absolute Operationsindikation, um langfristigen Komplikationen wie Schädigungen des Kontinenzorgans, Verklebung des Ostiums und Fistelkarzinomen vorzubeugen)
- **Analabszesse unterhalb der Levatormuskulatur**.

Bei **Abszessen oberhalb der Levatormuskulatur** (intrapelvin) besteht das Risiko der intraoperativen Schädigung der Sphinktermuskulatur (Stuhlinkontinenz!). Deshalb ist bei diesen Fisteln eine perineale **Drainage** (evtl. endosonografisch gesteuert) therapeutisch gerechtfertigt.

Vorbereitung: Vor der Operation sollte der Darm (wie zur Vorbereitug einer Koloskopie) gereinigt werden. Ein größerer Blutverlust oder generell ein großes Operationsrisiko ist nicht zu erwarten.

Vorgehen: Marginale, intersphinktäre und **tiefe transsphinktäre Fisteln** können unter Erhaltung der Kontinenz durch Fistelspaltung mit Durchtrennung der aboralen Muskelanteile behandelt werden. Bei **hohen transsphinktären, suprasphinktären** und **atypischen Fisteln** besteht die Gefahr der Inkontinenz. Diese Formen werden deshalb durch eine Fistulektomie (Exzision des Fistelgangs und Verschluss des inneren Ostiums) mit offener Wundbehandlung therapiert. Alternativ können sie auch durch Einlage eines antibiotikahaltigen Implantats verschlossen werden. Bei sehr ausgedehnten Fisteln ist evtl. eine vorübergehende Stomaanlage nötig.

Bei **Abszessen unterhalb** der Levatormuskulatur erfolgt eine lanzettförmige Abszessentdeckelung, eine Stichinzision ist nicht ausreichend. Abszesse **oberhalb der Levatormuskulatur** können mit der Einlage einer Drainage behandelt werden. Nach der Abszessspaltung sollte nach einer begleitenden Fistel gesucht werden (Sondierung durch einen erfahrenen Untersucher oder Einbringen von Blaulösung in die Abszesshöhle). Die Untersuchung sollte im Zweifelsfall nach Abklingen der akuten Entzündung erneut vorgenommen werden.

Postoperatives Management: Die Perianalregion und die Wunde müssen täglich gereinigt werden. Außerdem muss darauf geachtet werden, dass die Wundränder nicht verkleben, damit eine Heilung von innen nach außen ermöglicht wird.

Komplikationen: Kontinenzverlust bei kompletter **Durchtrennung des M. sphincter ani externus**. In diesem Fall muss die Kontinenz durch eine direkte Sphinkterrekonstruktion (Muskelnaht) wiederhergestellt werden.

Prognose: Die Wunde im Perianalbereich verheilt i. d. R. innerhalb von 6–12 Wochen (regelmäßige Kontrollen). Die Heilungschancen nach Einlage einer Kollagenprothese in den Fistelgang liegen bei 80 %. Prinzipiell sind allerdings auch postoperativ Fistel- und Abszessrezidive jederzeit möglich, insbesondere bei Begleiterkrankungen.

2.6.4 Proktitis

DEFINITION Entzündung des unteren Rektums.

Ätiologie: Abhängig von der Ursache unterscheidet man verschiedene Formen:
- **spezifische Proktitis:** Sie tritt im Rahmen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung bei Befall des Rektums auf (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).
- **radiogene Proktitis:** ausgelöst durch eine Strahlentherapie von Tumoren im anorektalen Bereich oder in direkter Nachbarschaft dazu (z. B. Prostata)
- **venerisch induzierte Proktitis** bei Lues, Gonorrhö, Ulcus molle, Granuloma venereum, Lymphogranuloma inguinale, AIDS.

Zudem kann eine Proktitis auch **allergisch** oder **medikamentös** (Laxanzien, Antibiotika) bedingt sowie auf **morphologische Veränderung** (z. B. Rektumprolaps, Hämorrhoiden) zurückzuführen sein.

Klinik: Die klinischen Symptome unterscheiden sich je nach Ursache. Die spezifischen und venerischen Proktitiden werden im Komplex mit der ursächlichen Krankheit

auffällig. Radiogene Proktitiden führen zu mitunter schmerzhaften Blutungen. Die Intensität von **Schmerzen** und **Blutung** hängt dabei von der Ausdehnung des Befundes ab. Generell bleibt die Proktitis meist relativ lange ohne Symptome, im Verlauf kann es dann zu unspezifischen und unterschiedlich ausgeprägten Befunden kommen: erhöhte Empfindlichkeit im Analbereich, Schmerzen beim Stuhlgang sowie schleimig-blutige oder eitrige Absonderungen.

Diagnostik: Der **Anamnese** kommt besondere Bedeutung zu, insbesondere der **Sexualanamnese** und der Frage nach Vorerkrankungen. Bei Verdacht auf eine infektiöse Ursache sollte die entsprechende Diagnostik erfolgen (Blutentnahme, Abstrich). Eine Rekto- oder Koloskopie ist in Zweifelsfällen ebenfalls indiziert.

Therapie: Bei spezifischen und venerischen Proktitiden ist die **Grunderkrankung** zu behandeln. Radiogene Proktitiden können je nach Schwere des Verlaufs mit lokalen oder systemischen Kortisongaben therapiert werden. Bei schwersten, therapierrefraktären Verläufen ist die vorübergehende Anlage eines Stomas bis zur vollständigen Abheilung möglich.

2.6.5 Pilonidalsinus

Synonym: Sinus pilonidalis, Steißbeinfistel, Harnesgrübchen, Rekrutenabszess, Jeep's disease

DEFINITION Epitheleinschluss behaarter Haut über dem Steißbein (Rima ani). Es kann sich eine Fistel entwickeln, die bis zum Periost reicht und blind endet.

Epidemiologie: Es sind vorwiegend Patienten mit starker dunkler Behaarung und Patienten mit **Druckbelastung** in der Steißbeinregion (Fernfahrer etc.) betroffen.

PATHO

Ätiopathogenese: Durch eine Hyperkeratose am Ausführungsgang der Talgdrüse kommt es zu Talgretention und evtl. zum Einschluss von Oberflächenepithel und Haaren. Die genaue Ursache ist jedoch unklar, möglicherweise spielen mangelnde Hygiene und starke Schweißproduktion eine Rolle, wodurch die Infektion begünstigt wird. Es bildet sich schließlich ein sekundärer Abszess aus, der perforieren kann.

Klinik und Diagnostik: Ein entzündeter Pilonidalsinus ist eine Blickdiagnose. Er geht mit den Symptomen eines Weichteilabszesses einher: **Schmerzen**, **Rötung** und (druckdolente) **Schwellungen**. Der Fistelgang sollte intraoperativ dargestellt werden.

Therapie: Nach intraoperativer Darstellung des Fistelsystems (mittels einer Injektion von Methylenblau in die Abszesshöhle) muss dieses zusammen mit der Abszesshöhle komplett im Gesunden bis in die Tiefe **exzidiert** werden. Die **Wundheilung** erfolgt entweder primär durch eine Hautplastik (Wundheilung innerhalb von 12 Tagen, Gefahr von Rezidiven) oder sekundär (Wundheilung



Abb. 2.35 Pilonidalsinus. [aus: Rohde, Lehratlas der Proktologie, Thieme, 2007]

mehrere Wochen, keine Gefahr eines Rezidivs bei gleichzeitiger Schaffung einer stabilen Narbe).

Postoperativ ist auf eine **sorgfältige Hygiene** (insbesondere bei sekundärem Wundverschluss) mit regelmäßigen Verbandwechseln und Wundkontrollen zu achten.

Prognose: Bei primärem Wundverschluss besteht ein Rezidivrisiko von etwa 20 %.

2.6.6 Pyoderma fistulans sinifica

DEFINITION Erkrankung, die vorwiegend apokrine Drüsen und das benachbarte Bindegewebe betrifft. Prädilektionsorte sind der inguinoperineale Bereich, die Axillen und die Vorderseite des Thorax.

Epidemiologie: Bevorzugt betroffen sind dunkelhäutige Personen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Die Inzidenz ist relativ hoch (1:300).

Ätiologie: Es kommt zu einem Abszess durch **Infektion von aufgestautem Drüsensekret**. Ursache sind ein Verschluss der apokrinen und follikulären Drüsen sowie eine Infektion entlang der Haarwurzel. Die Faszie und das subfasziale Bindegewebe sind jedoch **nie** betroffen. Die wichtigsten Erreger sind Streptokokken und Staphylococcus aureus. Die Erkrankung wird durch Deodorant, Rasur, Diabetes mellitus, Adipositas und genetische Faktoren begünstigt, die genaue Ursache ist dennoch unklar.

Klinik und Komplikationen: Es bestehen zunächst derbe **subkutane Knoten**, die später in **Abszesse** mit Schmerzen, Rötung und Schwellung übergehen. Sezernierende Fisteln können sich ausbilden.

Die akute Infektion kann zu einer **Sepsis** führen. Die chronische Infektion kann in seltenen Einzelfällen maligne entarten.

Diagnostik: Es handelt sich um eine Blickdiagnose. Differenzialdiagnostisch müssen eine Furunkulose, eine Analfistel (s. o.) oder ein Pilondialsinus (s. o.) ausgeschlossen werden.

Therapie und Prognose: Frühe Stadien können konservativ mittels **Antibiotika** und **antiphlogistischen Maßnahmen** behandelt werden. Bei ausgedehnten Befunden werden Abszess und Fistelgänge exzidiert. Die Rezidivrate schwankt (je nach Ausdehnung der Behandlung) zwischen 3 und 50 %.

2.6.7 Hämorrhoiden

DEFINITION Beschwerden bei erweiterten Gefäßen des Plexus haemorrhoidalis.

Epidemiologie: Hämorrhoiden sind v.a. aufgrund der ballaststoff- und flüssigkeitsarmen Ernährung eine Volkserkrankung in der westlichen Welt. Schätzungen gehen davon aus, dass bei 50% der Bevölkerung > 30–50 Jahren vergrößerte Hämorrhoidalknoten nachweisbar sind. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Die Erkrankung ist in Entwicklungsländern deutlich seltener und teilweise gänzlich unbekannt.

PATHO

Ätiopathogenese: Ein behinderter venöser Abfluss aus dem **Plexus haemorrhoidalis** führt zum Blutstau und damit zur übermäßigen Füllung der Schwellkörper. Ursachen sind meist **zu starkes Pressen** bei der Defäkation (Anspannung des M. sphincter ani internus), Gravidität sowie ein Sphinkterspasmus oder eine -sklerose im Rahmen einer anderen proktologischen Erkrankung. Ob ein erhöhter Druck in der V. mesenterica inferior durch portale Hypertension zu Hämorrhoiden führen kann, ist umstritten. Prädisponierend sind hohes Lebensalter sowie Adipositas und sitzende Tätigkeiten.

Einteilung und Lokalisation: Die Hämorrhoiden finden sich – analog zum Verlauf der Äste der A. rectalis superior und deren Durchbruch durch die Rektumwand – an 3, 7 und 11 Uhr in Steinschnittlage (SSL). Die Einteilung erfolgt nach Stadien und korreliert mit der Ausprägung der Symptome:

- **Grad I:** nur mit dem Proktoskop und nicht von außen sichtbar. Immer über der Linea dentata lokalisiert.
- **Grad II:** Beim Pressen fallen die Hämorrhoiden in den Analkanal vor, ziehen sich aber spontan zurück.
- **Grad III:** Beim Pressen fallen die Hämorrhoiden in den Analkanal, ziehen sich aber nicht spontan zurück. Die manuelle Reposition ist aber möglich.
- **Grad IV:** Die Hämorrhoiden sind vor dem Analkanal gelegen und lassen sich auch nicht reponieren. Entspricht einem zirkulären Analprolaps.

Klinik: Erstes Symptom ist meist eine **schmerzlose hellrote Blutung** bzw. Blutauflagerungen auf dem Toilettenpapier nach festem Stuhlgang. Es kann zu Juckreiz und einem perianalen Ekzem durch verstärkte Schleimsekretion kommen. In fortgeschrittenen Stadien klagen die Patienten über starke **Schmerzen**, die klassischerweise nach dem Stuhlgang einsetzen.

Diagnostik: Die Diagnose wird **inspektorisch** und in der **Proktoskopie** gestellt. Bei Blutauflagerungen auf dem Stuhl und Schmerzen bei der Defäkation sollte das Rektum auch immer digital ausgetastet werden (kolorektale Karzinome?).

MERKE Bei Blutungen sollte immer, auch bei gesicherten Hämorrhoiden, eine digital-rektale Austastung und anschließend eine Koloskopie erfolgen, um ein kolorektales Karzinom auszuschließen.

Therapie: Die Art der Behandlung richtet sich nach dem Erkrankungsstadium:

- **Grad I:** konservative Maßnahmen, Infrarottherapie, Sklerosierung
- **Grad II:** Sklerosierung, Gummibandligatur
- **Grad III:** Gummibandligatur, evtl. Operation → ggf. Hämorrhoidopexie (nach Longo)
- **Grad IV:** Hämorrhoidektomie.

Konservative Therapie: Hämorrhoiden im Stadium I sind voll reversibel. Bei diesen Patienten kann dementsprechend eine **ballaststoff-** und **flüssigkeitsreiche Kost** zur Stuhlregulierung als alleinige Therapie empfohlen werden. Sitzbäder können ebenfalls unterstützend wirken. Antiphlogistische und adstringierende Suppositorien und Salben (Kortikosteroide und Lokalanästhethika) sind wegen der lokalen Nebenwirkungen bei Daueranwendung (Atrophie, Pilzbefall) nur als überbrückende Maßnahme geeignet.

Operative Therapie: Wie bei allen Operationen im Bereich des Rektums muss der Darm präoperativ gründlich gereinigt werden (z. B. mittels Klysma). Folgende chirurgische Vorgehensweisen stehen zur Verfügung:

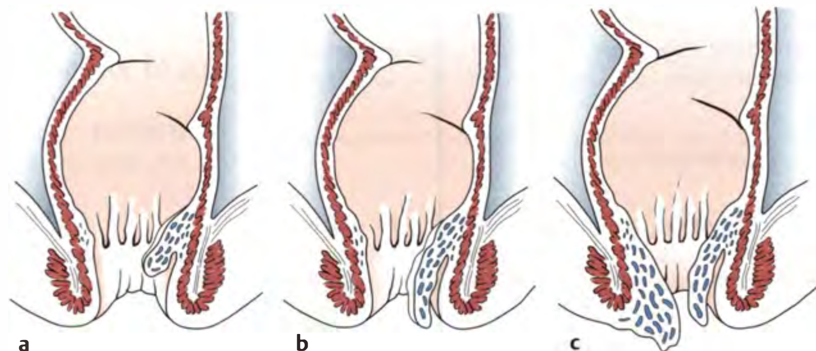


Abb. 2.36 Hämorrhoidalleiden. a Grad I. **b** Grad II. **c** Grad III (rechts) und Grad IV (links). [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

- **Infrarottherapie:** Durch eine Infrarotlichtquelle wird (durch Temperaturen von bis zu 100 °C) eine Koagulation des Blutes bewirkt. Dies bewirkt eine Drosselung der Blutzufuhr zu den Hämorrhoiden.
- **Sklerosierung**: Durch submuköses Einspritzen einer Sklerosierungslösung (Polidocanol, Chininlösung, Phenolerdnussöl) in den Hämorrhoidalknoten wird eine fibrotische Reaktion hervorgerufen. Der Knoten wird dadurch im Gewebe fixiert und kann nicht mehr prolabieren. Er bildet sich dann sekundär zurück, da auch die arterielle Blutzufuhr gedrosselt wird.
- **Gummibandligatur** (nach Barron): Die Schleimhaut oberhalb der Hämorrhoiden wird angesaugt und ein Gummiband an die Basis des Knotens gestülpt. Dadurch wird die arterielle Durchblutung reduziert und die Hämorrhoide nekrotisch.
- **Hämorrhoidektomie** (nach Milligan-Morgan oder Parks, Hämorrhoidopexie nach Longo): Die Hämorrhoidalknoten werden an den typischen Lokalisationen (s. o.) aufgesucht und ausgeschält. Die Blutversorgung durch die zuführenden Arterien wird durch eine Ligatur unterbrochen. Bei der Methode nach **Milligan-Morgan** wird die Wunde offen gelassen, bei der Operation nach **Parks** direkt verschlossen. Vorteil der **Staplerhämorrhoidopexie** nach **Longo** ist der komplette Erhalt der Kontinenzfunktion, da die Analhaut belassen und nur die Schleimhaut über der Hämorrhoide entfernt wird (s. u.).

Komplikationen:
- **Sklerosierung:** Ulzerationen, Rektosigmoidnekrose bei direkter Injektion in eine Rektalarterie.
- **Gummibandligatur:** pelvine Sepsis (selten, aber oft letal)
- **Hämorrhoidektomie:** Analstenose (bei Entfernung großer Schleimhautanteile und darauffolgendem narbigem Umbau), sensorische Inkontinenz (durch Resektion oder Zerstörung der Analhaut, sog. Whitehead-Anus), Mukosa-Ektropion.

Prognose: Bei der Hämorrhoidektomie können zwar keine Rezidive auftreten, dafür sind jedoch sog. Satellitenknoten möglich. Bei den anderen Behandlungsmethoden können die Hämorrhoiden jederzeit rezidivieren.

2.6.8 Analvenenthrombose

Synonym: perianale Thrombose

DEFINITION Thrombose der perianal gelegenen Venen mit plötzlich einsetzenden Schmerzen und livider Schwellung.

Früher wurde die Analvenenthrombose fälschlicherweise auch als „äußere Hämorrhoide" bezeichnet.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Thrombose wird meist durch **starkes Pressen** (z. B. Geburt) oder körperliche Anstrengung ausgelöst. Sie tritt gehäuft bei Patienten mit vergrößerten Hämorrhoiden und nach Kälteexposition auf (insbesondere bei feuchter Kälte wie z. B. beim Surfen). Die Thrombose ist meist im sensiblen Anoderm gelegen und deshalb stark schmerzhaft.



Abb. 2.37 **Analvenenthrombose.** [aus: Rohde, Lehratlas der Proktologie, Thieme, 2007]

Klinik: Nach typischer Anamnese setzen **plötzliche Schmerzen** ein, die mit einer **lividen Schwellung** im perianalen Bereich einhergehen (**Abb. 2.37**).

Therapie und Prognose: Die Erkrankung **heilt** ohne Therapie **spontan** aus. Bei geringen Schmerzen ist eine konservative Therapie mit **lokalen antiphlogistischen Maßnahmen** (Kühlung, Salben und Zäpfchen) meist ausreichend. Bei starken Schmerzen kann eine **Inzision in Lokalanästhesie** durchgeführt werden. Die Analvenenthrombose heilt innerhalb von 2–3 Wochen, danach bleibt eine Mariske (s. u.) als Residuum bestehen.

2.6.9 Marisken

DEFINITION Schlaffe Hautfalten in der Perianalregion.

Marisken sind **sehr häufig**. Sie kommen bei bis zu 80 % der älteren Bevölkerung vor. Sie stellen i. d. R. den Endzustand einer Analvenenthrombose dar. Meist bestehen keinerlei Beschwerden, in seltenen Fällen kann es jedoch infolge der eingeschränkten Analhygiene zu einer bakteriellen oder pilzbedingten Dermatitis kommen. Marisken sind eine reine Blickdiagnose. Differenzialdiagnostisch gilt es, Kondylome und Vorpostenfalten bei chronischen Analfissuren auszuschließen. Bei ausgeprägten Beschwerden ist eine Exzision (elektrochirurgisch) in Lokalanästhesie indiziert.

2.6.10 Analfissur

DEFINITION Longitudinaler Einriss der Haut des Analkanals, i. d. R. bei 6 Uhr (90 %) bzw. 12 Uhr in der Steinschnittlage (SSL).

Epidemiologie: Analfissuren haben einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, können aber in jedem Alter auftreten. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen.

PATHO

Ätiopathogenese: Durch harten oder voluminösen Stuhlgang kommt es zu einer Verletzung des Anoderms. Die Wunde kann chronifizieren, wenn die Spontanheilung ausbleibt – vermutlich aufgrund schlechter Durchblutung der hinteren Kommisur und durch schmerzbedingte Anspannung des Sphinkters.

Oberhalb der Fissur besteht im chronischen Stadium oft eine hyperthrophe Analpapille. Unterhalb zeigt sich häufig eine **Vorpostenfalte** (Anschwellen einer Hautfalte).

Klinik: Leitsymptom ist der heftige, stechende und nur langsam nachlassende **Schmerz direkt nach der Defäkation. Blutauflagerungen** auf dem Toilettenpapier können ebenfalls vorkommen. Im chronischen Stadium dominiert die anale Enge das Bild, Blutauflagerung auf Stuhlgang und Toilettenpapier kommen regelhaft vor. Die Schmerzen sind dann gering.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt aus Anamnese und Inspektion. Eine digital-rektale Untersuchung ist oft nur in Lokalanästhesie möglich und zeigt einen hellroten Hauteinriss bei Spreizen der Afteröffnung. Im chronischen Stadium zeigt sich Vorpostenfalte, die fälschlicherweise oft als Mariske interpretiert wird.

Therapie und Prognose: Mit warmen **Sitzbädern** und Maßnahmen zur **Stuhlregulierung** heilen etwa 80 % aller akuten Analfissuren innerhalb von 3 Wochen ab. Unterstützend kann lokal Nitritoxid appliziert werden, das zur Reduktion des Sphinktertonus führt. Bei einer chronischen Analfissur (und erhöhtem Ruhedruck) kann, nach erfolgloser konservativer Therapie über einen Zeitraum von mindestens 1–2 Wochen, eine **Sphinkterotomie** des M. sphintcter ani internus durchgeführt werden. Die Heilungschancen liegen dabei bei 95 %, das Risiko für eine postoperative Inkontinenz ist allerdings mit 35 % auch beachtlich. Die manuelle Analdehnung gilt als obsolet. Alternativ ist die Injektion von **Botulinustoxin** möglich. Große Fissuren müssen dennoch zusätzlich in jedem Fall zusammen mit der Vorpostenfalte und dem umgebenden Gewebe **exzidiert** werden, um eine dauerhafte Heilung zu erreichen.

2.6.11 Anal- und Rektumprolaps

DEFINITION
- **Analprolaps:** Vorfall von Analhaut (Anoderm, nichtverhornendes Plattenepithel) vor die Anokutangrenze.
- **Rektumprolaps:** Vorfall des Rektum in seiner gesamten Zirkumferenz durch den Anus.

Epidemiologie: Die Inzidenz des Rektumprolaps liegt bei 2,5 pro 100000. Das Durchschnittsalter liegt bei 70 Jahren. Frauen sind 9 × häufiger betroffen als Männer. Die Inzidenz des Analprolaps ist eng mit dem Hämorrhoidalleidens verknüpft.

Ätiopathogenese:
- **Analprolaps:** Ursache sind meist Hämorrhoiden 3. oder 4. Grades.
- **Rektumprolaps:** Insuffizienz der Haltestrukturen des Beckenbodens infolge einer globalen Beckenboden- oder Sphinkterinsuffizienz. Begünstigende Faktoren sind chronische Obstipation, Enteroptose, vorbestehende Muskelinsuffizienzen im Bereich des Beckenbodens und ein Descensus perinei.

PATHO

Klinische Pathologie: Durch die mechanischen Belastungen kann es zu Blutungen, Ulzerationen und Wucherung von Granulationsgewebe auf dem Rektumprolaps kommen.

Klinik:
- **Analprolaps:** s. Hämorrhoiden S. 133.
- **Rektumprolaps:** Je nach Ausprägung fällt das Rektum nach der Defäkation oder infolge eines anderweitig erhöhten intraabdominellen Drucks (z. B. Husten, Heben) vor. Im fortgeschrittenen Stadium ist auch ein spontaner Prolaps möglich. Es können zusätzlich Schmerzen, Stuhlinkontinenz, Blutungen, Schleimabgang mit Nässe und Juckreiz bestehen.

Komplikationen: Beim Rektumprolaps kann es zu Inkarzerationen und Nekrose kommen. Es besteht das Risiko der analen Inkontinenz bei fortgeschrittener Erkrankung.

Diagnostik:
- **Analprolaps:** inspektorisch typisches radiäres, rosaweißliche Faltenmuster
- **Rektumprolaps:** Vorfall der dunkelroten Schleimhaut (zirkuläre Faltung, evtl. mit starker Schleimsekretion), insbesondere beim forcierten Pressen.

In jedem Fall ist eine Koloskopie zum Tumorausschluss angezeigt. Beim Rektumprolaps sind eine Sphinktermanometrie und eine Defäkografie zur Diagnostik der chronischen Obstipation notwendig.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch müssen Karzinome (Rektum- und Analkarzinom), prolabierende Polypen oder hypertrophe, prolabierte Analpapillen ausgeschlossen werden.

Therapie und Prognose:
- **Analprolaps:** Die Therapie entspricht der Behandlung von Hämorrhoiden Grad III und IV (S. 133).
- **Rektumprolaps:** Um eine Inkarzeration zu verhindern, wird das Rektum zunächst manuell reponiert. Eine definitive operative Versorgung muss sich zur Verhinderung von Komplikationen (insbesondere Inkontinenz) anschließen. Dabei wird das Rektum intraabdominal fixiert (offen oder laparoskopisch, sog. **Rektopexie**) und das Sigma meist zu Verbesserung der chronischen Obstipation reseziert (Resektionsrektopexie). Zugangsweg ist meist von abdominal, bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten kann auch der perineale Weg gewählt werden (höhere Komplikationsrate).

2.6.12 Defäkationsstörungen mit Inkontinenz

Synonym: Incontinentia alvi

Ätiologie: Die Ursachen der analen Inkontinenz sind vielfältig:

- **sensorische Inkontinenz:** Anodermverlust (z. B. iatrogen, Analatresie, Tumor), Sensibilitätsstörungen (z. B. Polyneuropathie, Querschnitts-Syndrome), allgemeine Behinderung der Sensorik durch Hämorrhoiden, Proktitis, Tumoren oder Prolaps-Syndrome
- **myogene Inkontinenz:** Sphinkterläsionen (traumatisch, iatrogen), generalisierte Beckenbodeninsuffizienz, Sphinkterlähmung (z. B. Altersinvolution), Sphinkteragenesie
- **mechanische Inkontinenz:** Verlust des Anorektalwinkels, Verlust der Reservoirfunktion des Rektums (z. B. iatrogen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Diarrhöen, enterokotische Fistel), Fisteln (Bypass des Sphinkters)
- **neurogene Inkontinenz:** Nervenläsionen (peripher oder zentral/rückenmarksnah).

Klinik: Klinisch unterscheidet man 5 Schweregrade der Inkontinenz nach Williams:

- **Grad 1:** kontinent für Gas, flüssigen und festen Stuhl
- **Grad 2:** unkontrollierter Gasabgang, aber kontinent für flüssigen und festen Stuhl
- **Grad 3:** gelegentlich unkontrollierter Verlust von flüssigem Stuhl, aber kontinent für festen Stuhl
- **Grad 4:** gelegentlich unkontrollierter Verlust von festem Stuhl
- **Grad 5:** komplette Inkontinenz. Unkontrollierter Verlust von festem und flüssigem Stuhl.

Diagnostik: Anamnese und die **proktologische Untersuchung** mit genauer Inspektion und digital-rektaler Austastung (Tumoren, Sphinktertonus, Prolaps) stehen im Vordergrund. Bei weiter oral gelegenen Ursachen sind Koloskopie und Proktoskopie hilfreich. Die Leistung des Sphinkters kann manometrisch geprüft werden. Liegt der Verdacht einer neurologischen Störung nahe, sind Elektomyo- (Sphinkterfunktion) und Elektroneurografie (Nervenleitgeschwindigkeit des N. pudendus) sinnvoll. Sphinkterläsionen (insbesondere bei muskulären Ursachen) können ebenfalls mittels **Endosonografie** nachgewiesen werden.

Therapie: Die Therapie ist grundsätzlich abhängig von der Ursache und kann konservativ, operativ oder palliativ erfolgen. Die **konservative Behandlung** umfasst Maßnahmen zur Stuhlregulierung sowie evtl. obstipierende Medikamente (Loperamid) und ein Biofeedbacktraining. Traumatische Schäden am muskulären Sphinkter sollten sofort **operativ** versorgt werden. Chirurgische **Rekonstruktionsmaßnahmen** bzw. Sphinkterplastiken sind bei gestörter Sphinkterfunktion angezeigt: Bei muskulären Insuffizienzen steht die Raffung des M. sphincter ani externus im Vordergrund, bei sensorischer Inkontinenz kann ein perianaler Schwenklappen helfen. **Sphinkterersatzplastiken** (komplett artifizieller, aufblasbarer Schließmuskel oder Rekonstruktion aus Skelettmuskel und Schrittmacher zur Dauerkontraktion) sind Alternativen.

Als letzte Therapieoption ist die **palliative** Anlage eines künstlichen Darmausganges angezeigt (z. B. laparoskopische Anlage eines endständigen Anus praeter sigmoideus).

Prognose: Die gesellschaftliche Belastung ist mitunter enorm, deshalb sollten alle Therapiemöglichkeiten versucht werden.

2.6.13 Analkarzinom

DEFINITION Tumor im analen Bereich unterschiedlicher Histologie. Nach der Lokalisation wird zwischen **Analrand-** (an oder oberhalb der Linea dentata) und **Analkanalkarzinomen** unterschieden.

Epidemiologie: Das Analkarzinom ist mit 5 % aller kolorektalen Tumoren selten.

Ätiologie: Als prädisponierende Faktoren werden chronisch-entzündliche Erkrankungen (u. a. auch Geschlechtserkrankungen) und analer Geschlechtsverkehr diskutiert.

PATHO

Klinische Pathologie: Histologisch wird zwischen Plattenepithel-, basaloiden (kloakogenen) und Adenokarzinomen (von der Proktealdrüsen ausgehend) unterschieden. Das Analkarzinom kann lymphogen in die Iliakal-, Mesenterial- und Leistenlymphknoten metastasieren. Lokal infiltriert es in Rektum und die Nachbarorgane des kleinen Beckens (Harnblase, Prostata, Harnröhre, Vagina). Hämatogene Metastasen sind bei Diagnosestellung selten.

Klinik: Die Symptome sind **unspezifisch** und umfassen Blutungen, Pruritus, Kontinenzstörungen und anale Missempfindungen.

Diagnostik: Anamnese, Inspektion und **digital-rektale Untersuchung** führen meist schon zur Verdachtsdiagnose. Zum Staging werden eine **Koloskopie** durchgeführt und die lokalen Lymphknoten (Leiste) palpiert. Ebenso sind Leisten- sowie Abdomensonografie, eine Röntgen-Thorax- bzw- CT-Aufnahme indiziert.

Therapie:

- **konservative Therapie:** Plattenepithel und kloakogene Analkarzinome werden primär strahlentherapeutisch, in fortgeschrittenen Stadien kombiniert mit einer Chemotherapie (5-Fluorouracil, Mitomycin C) behandelt.
- **operative Therapie:** Resttumoren nach Bestrahlung, Rezidive und Adenokarzinome erfordern eine Rektumresektion. Analrandkarzinome werden primär nur operiert, wenn die Kontinenz nach der Resektion (mit 1–2 cm Sicherheitsabstand) erhalten bleibt. Alternativ erfolgt auch hier eine Radiotherapie.

Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei nicht nachweisbarem Resttumor ungefähr 80 %. Metastasen bestehen bei rund 20–30 % der Patienten und können bei gut ⅓ geheilt werden.

2.7 Peritoneum

2.7.1 Anatomie

Man unterscheidet das **Peritoneum parietale**, das die Bauchwand auskleidet, vom **Peritoneum viscerale**, das die intraperitoneal gelegenen Organe überzieht. Die Gleitfähigkeit zwischen den verschiedenen Organen wird durch wenige Milliliter Transsudat ermöglicht. Das Peritoneum parietale ist schmerzempfindlich. An der Unterseite des Zwerchfells wird es durch den **N. phrenicus**, sonst durch die sensiblen Fasern der segmentalen Nerven (**Nn. spinales**) versorgt. Das Peritoneum viscerale wird von viszeroafferenten Fasern versorgt.

Topografie: Abhängig von ihrer Beziehung zum Peritoneum liegen die Bauch- und Beckenorgane entweder intra-, retro- oder extraperitoneal.

- **intraperitoneal**: Das Organ liegt innerhalb der Peritonealhöhle und ist komplett von Peritoneum viscerale überzogen. Mit der Rückwand der Bauchhöhle ist es über ebenfalls von Peritoneum überzogenen Bindegewebsplatten verbunden (Vorsilbe „Meso-").
  - **Cavitas peritonealis abdominalis:** Magen, Teil des Duodenums, Jejunum, Ileum, Colon transverum und sigmoideum, Leber, Milz
  - **Cavitas peritonealis pelvis:** Uterus, Tuben, Ovarien
- **retroperitoneal:** Das Organ ist ventral von Peritoneum parietale überzogen und liegt entweder primär im Retroperitoneum oder wurde im Laufe der Embryonalentwicklung sekundär dorthin verlagert.
  - **primär retroperitoneal:** Niere, Nebenniere, Ureter, Harnblase
  - **sekundär retroperitoneal:** Pankreas, Teil des Duodenums, Colon ascendens und descendens.
- **extraperitoneal:** Das Organ hat keinen Bezug mehr zum Peritoneum, z. B. Prostata.

Manche Autoren unterscheiden wiederum nur zwischen intra- und extraperitonealer Lage, wobei Letztere als Oberbegriff für Organe verwendet wird, die nicht in der Peritonealhöhle liegen, wohl aber darunter (subperitoneal, d. h. an der Oberseite mit Peritoneum parietale überzogen sind wie z. B. Harnblase oder Cervix uteri) oder dahinter (retroperitoneal).

2.7.2 Peritonitis

DEFINITION Diffuse oder lokalisierte **Entzündung** des Bauchfells.

Einteilung: Neben der Unterscheidung zwischen **primärer** und **sekundärer** Peritonitis, lässt sie sich nach folgenden Kriterien differenzieren:

- **Ausdehnung:** lokalisierte oder diffuse (generalisierte) Form
- **Auftreten:** akute oder chronisch-exsudative Form
- **Ätiologie:** bakteriell (ca. 95 %), chemisch-toxisch (Urin, Gallenflüssigkeit, Röntgenkontrastmittel), strahlungsbedingt
- **Sekret:** seröse, fibröse, hämorrhagische, gallige, purulente, karzinomatöse und kotige Form.

Ätiologie:

Primäre Peritonitis: Selten (1 %). Sie entwickelt sich infolge einer aufsteigenden Keimverschleppung in die Bauchhöhle über das Lymph- oder Blutsystem (z. B. nach einer Adnexitis), durch **Keime aus der Darmflora** oder als Komplikation einer Tuberkulose. Erreger sind Strepto-, Pneumo- sowie Staphylokokken und gramnegative Keime (insbesondere Bacterioides fragilis und Fusobakterium). Die primäre Peritonitis tritt bevorzugt auf bei Kindern (Mädchen > Jungen) und Erwachsenen mit Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression, Aszites).

Sekundäre Peritonitis: Nach **Schädigung im Abdomen** kommt es zu einer Keimbesiedelung der Bauchhöhle. Ausgangsort ist dabei meist der Gastrointestinaltrakt, ursächlich sind z. B. die Perforation eines Hohlorgans, iatrogene Maßnahmen (intraoperative Keimverschleppung, Nahtinsuffizienz, Punktionen) oder penetrierende entzündliche Prozesse. Neben den **bakteriellen** Ursachen gibt es sekundäre **abakterielle** Peritonitiden, z. B. durch Fremdkörper (Barium, Puder), durch Galle, durch eine Peritonealkarzinose (s. u.) sowie Stoffwechselerkrankungen.

PATHO

Pathogenese: Es kommt zu einer **Permeabilitätserhöhung** der Gefäße, was zum Einstrom von Granulozyten mit Phagozytose und zur Exsudation eines eiweißreichen Ödems führt. Durch die große Oberfläche des Peritoneums (ca. 2 m^2) kann eine **massive Volumenverschiebung** (3–6 l) die Folge sein (hypovolämischer Schock!). Lokale **Abszess** entwickeln sich bevorzugt im subphrenischen bzw. subhepatischen Bereich, Douglas-Raum oder zwischen den Darmschlingen. Fehlt die lokale Begrenzung, entwickelt sich eine **diffuse Peritonitis** mit generalisierter Fibrinbildung.

Klinik: Die Peritonitis ist meist durch die Symptome eines akuten Abdomens (S. 93) charakterisiert. Dabei lässt sich – je nach Ausdehnung – eine lokalisierte **Abwehrspannung** (reflektorische Abspannung der Bauchmuskulatur = Défense) bis hin zum **„bretttharten" Abdomen** mit ausgeprägtem Schmerzempfinden (v. a. durch Druck und Bewegung) und eine Schonhaltung mit meist angezogenen Beinen nachweisen. Daneben kommt es zu Allgemeinsymptomen (Fieber) und gestörter Darmperistaltik. Bei ausgeprägter, diffuser Peritonitis können Zeichen eines Schocks bestehen.

Komplikationen: Komplikationen sind v. a. der **septische Schock**, der zum Multiorganversagen führen kann, und die Ausbildung von intraabdominellen Abszessen (s. u.). Intraabdominelle Verwachsungen entstehen im weiteren Verlauf und können zum mechanischen Ileus führen. Durch die massive Volumenverschiebung entwickelt sich ein hypovolämischer Schock.

Diagnostik: Näheres zur Diagnostik des akuten Abdomens s. S. 94. **Freie Flüssigkeit** wird am besten sonografisch, **freie Luft** (Perforation) mittels Abdomenübersichtsaufnahme oder CT dargestellt. Der Keimnachweis erfolgt im Verdachts- und Zweifelsfall durch eine peritoneale Punktion oder durch einen intraoperativen Abstrich.

Therapie:

Primäre Peritonitis: Die Therapie erfolgt **rein medikamentös** mit Antibiotika, da hier eine operative Herdsanierung nicht möglich ist. Initial werden die Patienten mit einem Breitspektrum-Antibiotikum behandelt (z. B. Cephalosporin der 3. Generation bzw. Fluorchinolon der Gruppe 3, beide in Kombination mit Metronidazol). Nach Keim- und Resistenznachweis sollte rasch auf eine gezielte Antibiose umgestellt werden.

Sekundäre Peritonitis: Neben der antibiotischen und ggf. intensivmedizinischen Therapie ist die umgehende **operative Herdsanierung** angezeigt. In der Regel ist ein einmaliger Eingriff mit Bauchhöhlenspülung (einzeitig oder kontinuierlich über eine Drainage) und entsprechender Herdsanierung ausreichend. Bei ausgeprägtem Befund ist die mehrmalige operative Revision mit provisorischem Bauchdeckenverschluss möglich (Laparostoma, Schienengleitverband, Reißverschlussprinzip).

Prognose : Die Letalität ist insbesondere bei akuten Komplikationen hoch und liegt insgesamt zwischen 20–30%. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lässt sich mithilfe des **Mannheimer-Peritonitis-Index** (Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Peritonitisdauer vor der Operation, Herd und Ausbreitung sowie der Art des Exsudats) und des **APACHE-II-Scores** (u. a. Laborparameter, Blutdruck, Herzfrequenz, Bewusstsein, Alter, Begleiterkrankungen) abschätzen.

2.7.3 Intraabdominelle Abszesse

Intraabdominelle Abszesse (**begrenzte Peritonitis**) können nach einer gedeckten Perforation, einer entzündlichen Organerkrankung, postoperativ/posttraumatisch oder selten auch durch hämatogene Keimverschleppung entstehen. Sie entstehen bevorzugt subphrenisch, subhepatisch sowie im Douglas-Raum (**Abb. 2.38**). Die typischen klinischen Zeichen (Rötung, Schwellung, Schmerz) können aufgrund der intraabdominellen Lage fehlen. Zumeist finden sich systemische Entzündungszeichen. **Diagnostisch** ist neben der Abstrichentnahme oder Punktion (meist Kolibakterien, Streptokokken und Anaerobier) eine Sonografie und ggf. auch eine CT (bei tief gelegenen oder komplexen Befunden) indiziert. **Therapeutisch** wird der Abszess bevorzugt transkutan drainiert, ggf. exzidiert, nachkürretiert und gespült. Die Wundbehandlung erfolgt bei den oberflächigen meist offen oder mit Vakuumversiegelung.

2.7.4 Peritonealkarzinose

DEFINITION Flächiger Befall des Peritoneums mit Tumorzellen, meist als Metastasen anderer Organe des Bauch- und Beckenraums (z. B. Magen, Darm, Adnexen).

Die Prognose der Peritonealkarzinose ist schlecht; eine operative Sanierung meist nicht möglich und der Intraperitonealraum für Zytostatika schlecht zugänglich. Intraoperativ können diese grundsätzlich zwar appliziert werden, jedoch ist diese Behandlungsform relativ aufwendig und wenig effektiv. Große Tumoren und Verwachsungen können beispielsweise den Darm (mechanischer Ileus S. 116) oder den Harnleiter komprimieren und damit zu Stenosen führen. Näheres zum Krankheitsbild s. Neoplastische Erkrankungen S. A648.

2.8 Leber

2.8.1 Anatomie

Topografie: Die Leber liegt im rechten Oberbauch in enger Beziehung zur rechten Niere und Nebenniere, zu Colon transversum, Magen und Duodenum. Sie macht etwa 2,5 % des Körpergewichts beim Erwachsenen aus. Anatomisch wird die Leber in **4 Lappen** unterteilt: Lobus hepatis dexter, Lobus hepatis sinister, Lobus caudatus und Lobus quadratus, wobei das Lig. falciforme die Grenze zwischen dem kleineren rechten und größeren linken Leberlappen bildet. In der Chirurgie orientiert man sich nicht an den anatomischen Grenzen, sondern am Versorgungs-

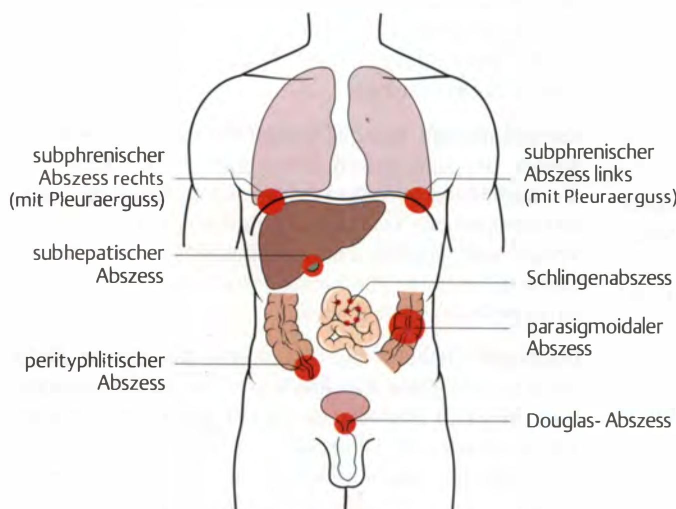


Abb. 2.38 Typische Lokalisation intraabdomineller Abszesse. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

gebiet der rechten bzw. linken arterioportalen Strombahn (**Abb. 2.39**). Die chirurgische Grenze zwischen dem rechten und linken Leberlappen verläuft deshalb zwischen der suprahepatischen V. cava inferior und der Gallenblase.

Entsprechend ihrer Blutversorgung bzw. des Gallenflusses besteht die Leber aus 8 **Segmenten**, wobei die Segmente I–IV auf den (chirurgisch) linken Lappen bzw. die Segmente V–VIII auf den (chirurgisch) rechten Lappen entfallen.

Die Leber wird durch die Ligg. coronaria (Umschlag vom parietalen zum viszeralen Blatt des Peritoneums), die Ligg. triangularia dexter et sinister (Verstärkung der Ligg. coronaria im Bereich des lateralen Umschlags), das Lig. falciforme, das Lig. teres (obliterierte Umbilikalvene) und durch den intraabdominellen Druck fixiert. Im Lig. hepatoduodenale verlaufen die Blutgefäße zur Leber bzw. die extrahepatischen Gallengänge in Richtung Papilla vateri sowie Lymphgefäße.

Gefäßversorgung und Lymphabfluss: Die Leber ist aufgrund ihrer Stoffwechselleistung sehr gut durchblutet (25 % des HZV, etwa 1,5 l/min). ⅓ des Blutes erhält sie aus der **A. hepatica propria** (aus der A. hepatica communis, einem Hauptast des Truncus coeliacus), $^{2}/_{3}$ aus der **Portalvene**. Der venöse Abfluss erfolgt über die 3 Hauptvenen direkt in die V. cava inferior.

Der Lymphabfluss erfolgt kaudal in die Nodi lymphoidei hepatici und Nodi lymphoidei coeliaci, kranial in die medastinalen Lymphknoten.

Nervensystem: Die **sympathische** Innervation (Abbau von Glykogen, Hemmung der Gallensäurensekretion) erfolgt über das Ganglion coeliacum, die **parasympathische** (Steigerung der Gallensäurensekretion) aus dem Ramus hepaticus des N. vagus. Der Peritonealüberzug und die Leberkapsel (Glisson-Kapsel) werden durch den Nervus phrenicus sensibel innerviert.

2.8.2 Diagnostik

Neben der allgemeinen Leberdiagnostik (Anamnese, klinische Untersuchung, Labor s. Verdauungssystem S. A 245) ist präoperativ v. a. die **Bildgebung** von Bedeutung:

- **Sonografie:** Sie ermöglicht die schnelle Abklärung ohne Strahlenbelastung und ist zur Beurteilung von Lebergröße, Parenchym, Gallenwegen, Gallenblase und freier Flüssigkeit indiziert. Die **farbcodierte Duplex-Sonografie** dient der Beurteilung der Lebergefäße.
- **CT** und **MRT** sind insbesondere indiziert bei Tumoroperationen zur Dignitäts- und Lokalisationsbeurteilung
- **Angiografie:** zur Darstellung der Lebergefäße; als Katheterangiografie und CT- bzw. MRT-Angiografie
- **Szintigrafie:** Sie ist heute in der Tumordiagnostik nicht mehr relevant.

RADIO

2.8.3 Leberresektionen

Die Leber hat als einziges parenchymatöses Organ die Fähigkeit, sich in gewissen Maßen selbst zu regenerieren (beispielsweise nach Leberteilresektionen). Grundsätzlich unterscheidet man 2 unterschiedliche Leberresektionsverfahren:

- **anatomische Resektion:** Resektion anhand des segmentalen Leberaufbaus, der durch das arterielle/portale, biliäre und venöse System definiert ist. Sie ist Methode der Wahl für Malignomoperationen in kurativer Absicht, da durch die klar definierten Grenzen der Mindestabstand von 1 cm zum Tumor leichter eingehalten werden kann.
- **nichtanatomische Resektion**: Sie ist häufig nur indiziert bei gutartigen Tumoren, zur diagnostischen Keilresektion sehr kleiner Tumoren sowie bei schweren Leberverletzungen. Beispiele sind Enukleationen oder tangentiale Resektionen.

Zu den benignen und malignen Lebertumoren sowie für die Indikationen zur chirurgischen Therapie s. Neoplastische Erkrankungen S. A 628.

Präoperative Maßnahmen: Patienten mit einer Leberinsuffizienz (z. B. aufgrund einer Zirrhose) müssen vor einer zu hohen Eiweißbelastung geschützt werden. Patienten mit Aszites erhalten präoperativ Diuretika und sollten ihre Flüssigkeitszufuhr einschränken. Eine portale Hypertension muss medikamentös behandelt werden.

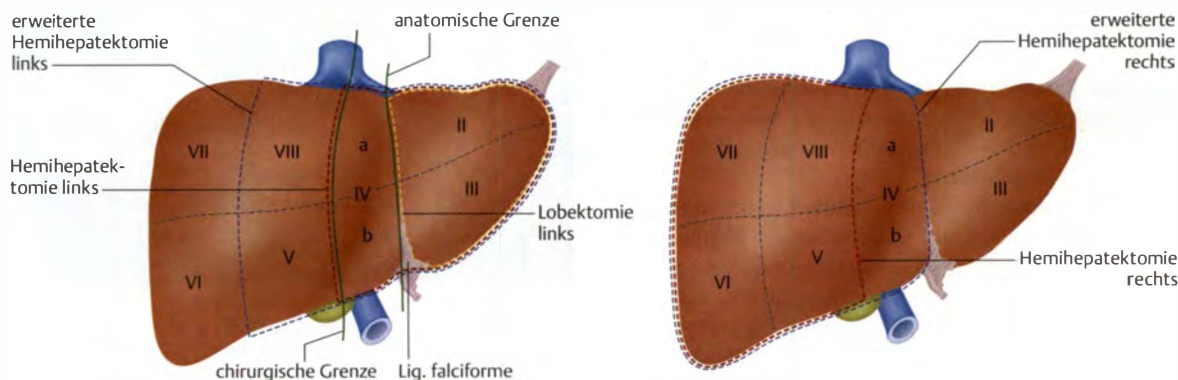


Abb. 2.39 **Anatomische und chirurgische Lebergrenzen sowie Leberresektionsmöglichkeiten.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Präoperative Diagnostik:
- Bestimmung der Gerinnungsparameter und Leberenzyme
- Bestimmung der Herz-Kreislauf-Funktion vor großen Resektionen
- bildgebende Verfahren wie Sonografie und CT (seltener MRT), Angiografie (zur präoperativen Abklärung der genauen Blutversorgung der Leber).

Vorgehen: Der operative Zugang erfolgt i. d. R. über einen **rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt**, der im Bedarfsfall über die Mittellinie hinaus zur linken Seite erweitert werden kann. Bei ausgedehnteren Eingriffen kann er auch median bis zum Xiphod verlängert werden (sog. **Mercedes-Stern-Schnitt**). Anschließend werden die wichtigen Strukturen, insbesondere des Lig. hepatoduodenale (s. auch Pringle-Manöver, S. 143) präpariert; evtl. ist auch eine intraoperative Sonografie indiziert. Der Blutfluss zur Leber darf nicht länger als 1 h kontinuierlich unterbrochen werden (intermittierend länger). Abhängig vom Ausmaß des Befundes werden dann folgende Resektionsverfahren durchgeführt (**Abb. 2.39**):
- **Segmentresektion:** Resektion einzelner Segmente (Mono-, Bi-, Multisegmentresektion). Indiziert bei benignen und malignen Lerbertumoren, beim infiltrierenden Gallenblasenkarzinom im Stadium T 2, bei Tumoren in einer Leberzirrhose im Stadium Child B und evtl. bei Parenchymeinrissen.
- **Lobektomie links:** Resektion des anatomischen linken Leberlappens (Segmente II und III). Indiziert bei Tumoren im linken Leberlappen, die die anatomische Grenze (Lig. falciforme) nicht überschreiten.
- **Hemihepatektomie:** Resektion des chirurgischen (nicht des anatomischen!) linken bzw. rechten Leberlappens. Indiziert bei malignen Tumoren, sehr großen benignen Tumoren, großen Parenchymverletzungen oder Tumoren bei Leberzirrhose im Child-A-Stadium. Bei großen Tumoren kann eine **erweiterte Hemihepatektomie** (Trisektorektomie) durchgeführt werden: Dabei werden der linke Leberlappen und die Segmente V und VIII bzw. der rechte Leberlappen und die Segmente IVa und IVb entfernt. Eine noch radikalere Resektion ist unter Berücksichtigung der Regenerationsfähigkeit nicht möglich.

MERKE Bei einer Leberzirrhose im Stadium Child C ist jede Resektion kontraindiziert.

Prognose: Ein wichtiger Parameter, insbesondere in der frühen postoperativen Phase, um die **Syntheseleistung** der Leber zu beurteilen, ist die Bestimmung der Thromboplastinzeit (**Quick-Wert**).

Komplikationen der Leberresektion sind Blutungen, Bildung eines Bilioms (im CT sichtbar als dünnwandige Flüssigkeitsansammlung), Gallefisteln und Abszesse sowie die Entwicklung eines postoperativen Leberversagens. Die Operationsletalität ist durch die verbesserten Operationsmethoden und Standardisierung abhängig von der Grunderkrankung auf 0–15 % reduziert worden.

2.8.4 Leberzysten

Epidemiologie: Symptomlose Leberzysten finden sich bevorzugt bei Frauen (90 %). Bei ungefähr 1 % der Erwachsenen lassen sich einzelne Leberzysten (meist gefüllt mit seröser Flüssigkeit) sonografisch oder in der Autopsie nachweisen.

Ätiologie und Einteilung: Echte Zysten sind – im Gegensatz zu Pseudozysten – mit Epithel ausgekleidet (einschichtig kubisch). Sie können angeboren oder erworben sein und sind meist mit klarer Flüssigkeit gefüllt. Sie treten solitär oder multipel auf.
- **kongenitale Leberzysten:** Während solitäre Leberzysten auf eine angeborene Malformation des Gallengangsystems zurückzuführen sind, tritt der diffuse polyzystische Befall (Zystenleber) meist in Kombination mit der autosomal-dominat vererbten polyzystischen Nierendegeneration vom adulten Typ auf (s. Niere S. A 388).

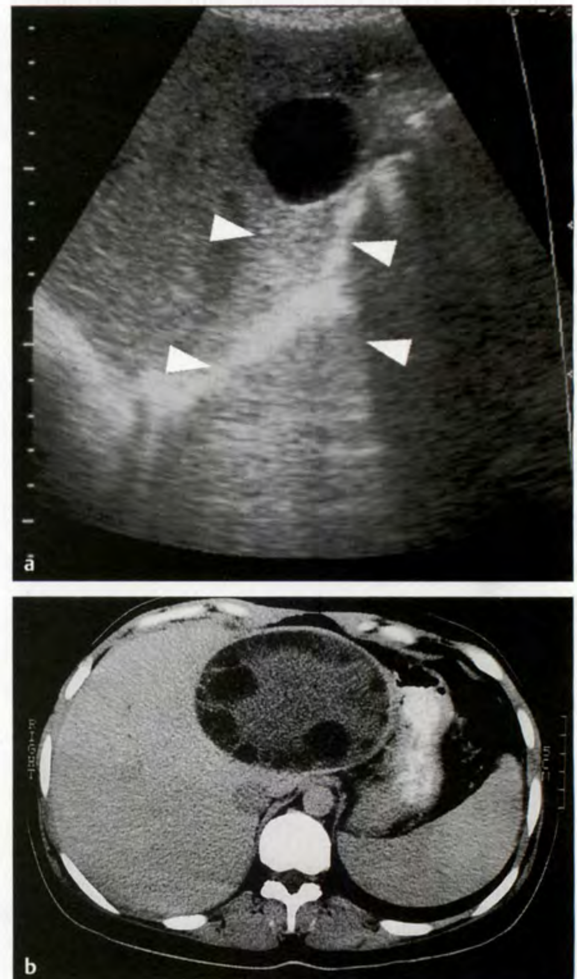


Abb. 2.40 Leberzysten. a Sonografischer Befund einer echofreien Zyste mit dorsaler Schallverstärkung (Pfeile). **b** CT-Aufnahme einer ausgeprägten intrahepatischen Echinokokkuszyste. [a: aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2006; b: aus Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

- **erworbene Leberzysten:** Echte Zysten können die Folge eines zystischen Tumors sein. Pseudozysten sind meist auf eine parasitäre Infektion zurückzuführen (Echinokokkose, s. Infektionserkrankungen S. A 561).

Klinik: Die Mehrzahl der **solitären Leberzysten** bleibt **asymptomatisch**. Nur sehr große Zysten können zu Druck- und Völlegefühl führen. Ein polyzystischer Leberbefall geht ebenfalls mit **Druck**- und **Völlegefühl** sowie **Schmerzen** einher. Manchmal kann im rechten Oberbauch eine Resistenz tastbar oder ein Tumor sichtbar sein.

Echinokokkuszysten bleiben ebenfalls oft symptomlos. $^2/_3$ der Patienten klagen gelegentlich über ein Druckgefühl im Oberbauch, evtl. besteht anamnestisch ein Ikterus. Jeder 10. Patient muss akut wegen Komplikationen behandelt werden.

Komplikationen: Bei sehr großen solitären Zysten atrophiert der betroffene Leberlappen (meist der rechte); der andere Lappen hypertrophiert dabei kompensatorisch. Echinokokkuszysten führen zu Ikterus (Kompression oder Einbruch in das Gallengangsystem), Infektionen der Zyste oder des Gallengangs sowie anaphylaktischen Reaktionen (Kollaps, Schock) bei spontaner Ruptur.

Diagnostik:

RADIO

Die **Sonografie** erlaubt meist schon eine Verdachtsdiagnose: Eine flüssigkeitsgefüllte Zyste ist **echofrei, scharfwandig** und zeigt eine **dorsale Schallverstärkung**. Dagegen sieht man bei Echinokokkuszysten oft schon sonografisch die Köpfe der Bandwürmer (sog. **Scolices**), **Kalkeinlagerungen** und **membranöse Binnenstrukturen**. In Zweifelsfällen erlauben Oberbauch-CT sowie Kontrastmittelsonografie und -CT (keine Anreicherung in Zysten!) mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits eine Diagnosestellung bzw. die Differenzierung zu einem solitären Prozess (Tumor, Abszess).

> MERKE Bei V. a. Echinokokkuszyste ist eine diagnostische **Zystenpunktion** absolut **kontraindiziert** (Gefahr der Verschleppung und anaphylaktischer Reaktionen).

Labor: Echinokokkusinfektionen zeigen sich im Differenzialblutbild mit einer Eosinophilie. Werden die Gallengänge komprimiert, können Bilirubin und die alkalische Phosphatase erhöht sein.

Immunologische Tests: Es stehen **KBR** (Komplementbindungsreaktion), **Hämagglutinationstest**, **indirekte Immunfluoreszenz** und **ELISA** zum Nachweis einer Echinokokkusinfektion bzw. zur weiteren Differenzierung zwischen E. cysticus und E. multilocularis zur Verfügung.

Differenzialdiagnosen: Ein **Leberabszess** sollte ausgeschlossen werden.

Therapie: Bei **asymptomatischen Zysten** ist **keine Therapie** erforderlich. Große Zysten, die Beschwerden hervorrufen, sollten reseziert werden. Methode der Wahl ist die **laparoskopische Entfernung** von oberflächlichen Zystenanteilen mit Einbringen einer Netzplombe.

Die Therapie von Echinokokkuszysten richtet sich nach dem Erreger:

- **E. cysticus:** Präoperativ erfolgt eine Vorbehandlung für 4 Wochen mit **Albendazol** bzw. Mebendazol. Die Zyste wird operativ punktiert (**Cave:** Verschleppung vermeiden!), die Scolices mit hyperosmolarer Lösung getötet und die Zyste im Anschluss nach Eröffnung der Kutikula (**Zystektomie**) oder mit Kutikula (**Perizystektomie**) entfernt. Postoperativ sollte die Therapie mit Albendazol und oder Mebendazol noch für 1–2 Monate fortgesetzt werden, wenn die Zyste komplett entfernt werden konnte. Gelingt keine vollständige Resektion, ist eine dauerhafte medikamentöse Therapie notwendig (bis zu 2 Jahre).
- **E. multilocularis:** Das Wachstum ist invasiv. Daher muss diese Zyste wie ein Malignom behandelt werden: Resektion im Gesunden mit mindestens 1 cm großem Sicherheitsabstand. Näheres auf S. 140.

Prognose: Die Prognose der Echinokokkuszyste ist bei erfolgreicher Operation gut. Bei Rezidiven muss eine medikamentöse Langzeittherapie (ebenfalls bis zu 2 Jahre) angestrebt werden.

2.8.5 Leberabszess

Ätiologie: Leberabszesse können durch **Bakterien** (vorwiegend durch Infektionen mit E. coli bzw. grampositiven Erregern wie Staphylo- und Streptokokken) oder **Parasiten** (Amöbenabszess) hervorgerufen werden. Ein einzelner Abszess tritt bevorzugt im rechten Leberlappen auf, multiple Abszesse typischerweise im linken.

Es gibt 2 Formen:

- Der **primäre Leberabszess** ist am häufigsten. Die Leberabszesse entstehen meist durch hämatogene Fortleitung einer Entzündung aus dem Pfortadergebiet (z. B. Appendizitis, Divertikulitis, Amöbenabszess) oder über die A. hepatica propria. Des Weiteren kann sich eine Infektion aufsteigend über die Gallenwege (eitrige Cholezystitis, eitrige Cholangitis, Caroli-Syndrom, postoperativ) oder per continuitatem aus den benachbarten Organen ausbreiten (perforiertes Ulcus duodeni oder Gallenblasenempyem).
- **sekundärer Leberabszess:** eher selten. Es handelt sich dabei um die sekundäre Infektion einer Echinokokkus- oder kongenitalen Zyste.

Die Abszessbildung wird begünstigt durch Immunsuppression, hämatologische Erkrankungen, Drogen- und Alkoholabsus, Diabetes mellitus sowie Malignome.

Klinik: Die Beschwerden **variieren stark** und können bis zum akuten Abdomen oder einer Sepsis führen. Meist bestehen Bauchschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen. Die Erkrankung kann auch erst Wochen nach der primären Infektion auffällig werden.

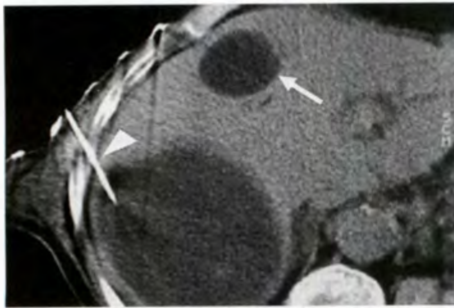


Abb. 2.41 **Leberabszess.** CT-gesteuerte Drainage eines Leberabszesses (Pfeilspitze), als Nebenbefund findet sich eine Leberzyste (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2006]

Komplikationen: Größte Gefahr besteht in der **Ruptur** des Abszesses mit septischer Streuung oder Peritonitis (S. 137).

Diagnostik: Im Rahmen der klinischen Untersuchung sind meist ein deutlicher **Druckschmerz im rechten Oberbauch**, eine vergrößerte Leber und bei zentraler Lokalisation des Abszesses ein Ikterus auffällig. Im **Labor** zeigen sich eine Leukozytose, ein erhöhtes CRP, evtl. eine Hyperbilirubinämie sowie eine Anämie und erhöhte Transaminasen (in 50% der Fälle). Serologisch lässt sich ein Amöbenabszess von einem bakteriellen Abszess unterscheiden.

RADIO

Sonografie und **CT** ermöglichen die Diagnose und die exakte Steuerung von Punktion bzw. Anlage der Drainage. Im **Röntgen-Thorax** können ein Pleuraerguss (meist rechtsseitiger Reizerguss), Zwerchfellhochstand oder Dystelektasen auffällig sein.

Therapie: Primär wird ein Leberabszess **konservativ** behandelt. Therapie der Wahl ist die sonografische oder CT-gesteuerte Anlage eines **Spüldrainagekatheters** (**Abb. 2.41**). Zusätzlich muss immer eine systemische i. v.- Antibiotikatherapie (zunächst mit Breitspektrum-Antibiotika, später nach Antibiogramm) durchgeführt werden. Ein Amöbenabszess wird nur medikamentös therapiert: Bereits bei Verdacht wird mit Metronidazol behandelt und die Therapie bei Diagnosesicherung evtl. mit Chloroquin ergänzt. In der Regel verkleinert sich der Abszess innerhalb von 10 Tagen.

Ein **chirurgischer** Eingriff ist indiziert bei komplizierten gekammerten Abszessen, erfolgloser konservativer Therapie, Rezidiven, Gerinnungsstörungen und bei Verdacht auf eine Ruptur. Hierbei wird der Abszess eröffnet, ein Débridement durchgeführt, gespült und ebenfalls ein Spülkatheter eingebracht. In Einzelfällen ist auch eine Leberteilresektion erforderlich.

Prognose: Die Letalität unter der Therapie hängt von der Ursache und den Komplikationen ab, beträgt allerdings bis zu 40%.

2.8.6 Lebertrauma

Epidemiologie: Die Inzidenz des Lebertraumas ist in den letzten Jahrzehnten insbesondere durch die erhöhten Unfallzahlen deutlich gestiegen. Betroffen sind vorwiegend junge Männer.

Ätiologie: Lebertraumen können entstehen nach perforierenden (Schuss- und Stichverletzungen) sowie stumpfen Verletzungen (Parenchymberstungen) oder Dezelerationstraumen mit Ausriss der Leber aus dem Halteapparat (z. B. nach Auffahrunfall oder Sturz aus großer Höhe). Sie treten häufig auch im Rahmen eines Polytraumas auf (s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 302).

Einteilung: Nach Moore unterscheidet man folgende Schweregrade:

- **Grad I:** Kapselriss oder Kapseldefekt, Parenchymriss < 1 cm Tiefe
- **Grad II:** Parenchymriss 1–3 cm Tiefe, subkapsuläres Hämatom < 10 cm, periphere penetrierende Verletzung
- **Grad III:** Parenchymriss > 3 cm Tiefe, subkapsuläres Hämatom > 10 cm, zentrale penetrierende Verletzung, intrahepatische Hämatome < 3 cm, Hilusverletzung (Ast einer Arterie oder Ast der Pfortader)
- **Grad IV:** Parenchymzerreißung eines Lappens, intrahepatische Hämatome > 3 cm, Verletzung der Pfortader, der Leberarterie oder einer größeren Arterie
- **Grad V:** ausgedehnte Verletzung beider Leberlappen, Verletzung der Lebervenen oder der retrohepatischen V. cava inferior.

Klinik: Die Symptomatik ist abhängig von der Ursache und Ausdehnung der Leberverletzung und kann von Oberbauchschmerzen, Blutungen bis hin zum hämorrhagischen Schock reichen.

Komplikationen: Insbesondere schwere Lebertraumen (III–IV nach Moore) gehen mit bedrohlichen Blutungen einher. Des Weiteren können Gallenleckagen und -fisteln, Abszesse sowie eine Leberinsuffizienz auftreten. Besteht eine Verbindung zwischen Gefäß- und Gallensystem, kann es aus der Papille bluten (Hämobilie). Bei Verbindungen zwischen dem venösen und biliären System kommt es zur Hyperbilirubinämie (Bilhämie).

Diagnostik: Die **CT** ist die Standarduntersuchung zur raschen Abklärung des Verletzungsausmaßes. Unter Umständen lässt sich im Labor eine Bilhämie nachweisen. Eine Leberinsuffizienz im späteren Verlauf wird durch die Kontrolle der Syntheseparameter (s. Verdauungssystem S. A244) diagnostiziert.

Therapie: Zu den notfallmedizinischen Sofortmaßnahmen bei Polytrauma s. Notfallmedizin S. 37.

Bei kreislaufstabilen Patienten mit einem Lebertrauma bis zum Schweregrad III ist ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt. Der Patient wird intensivmedizinisch und regelmäßig sonografisch überwacht und nur bei anhaltender Blutung operiert.

Chirurgische Therapie: Die chirurgische Versorgung ist bei anhaltender Blutung oder bei Verletzungen des Schweregrades III–V indiziert. **Oberflächliche** Kapsel- und Parenchymeinrisse können meist mit einer Tamponade und einzelnen Nähten versorgt werden. Die Blutung kann

auch mittels Laser- oder Infrarotkoagulation, Fibrinkleber oder Kollagenvlies gestillt werden. Bei **ausgedehnten Verletzungen** stehen – insbesondere zur Blutungskontrolle – verschiedene Verfahren zur Verfügung, wobei sich die meisten Blutungen durch eine adäquate Kompression beherrschen lassen:

- **Pringle-Manöver: Unterbrechung des Lig. hepatoduodenale** mit einem Tourniquet zur Verminderung der Blutversorgung, um bessere Operationsbedingungen zu schaffen. Die Leber toleriert eine derartige Ischämie etwa für 30–45 min. **Cave:** Milzverletzungen müssen zuvor versorgt werden, da es durch den Blutrückstau zu starken Blutungen kommen kann!
- **Packing** (**Tamponade**): Die Tamponade der Leber mit Bauchtüchern oder Iodoformstreifen ermöglicht die Blutstillung bis zum Transport in ein Spezialzentrum und der definitiven operativen Versorgung.
- **vollständige vaskuläre Exklusion:** Bei Dezelerationsverletzungen mit Abriss von Lebervenen muss die Leber oft komplett aus der Kapsel und den Aufhängebändern mobilisiert werden, um die Blutung kontrollieren zu können.
- **atypische Leberresektion:** Sie ist indiziert bei kompletter Parenchymzerreißung und hat das Ziel, möglichst viel vitales Lebergewebe zu erhalten, damit der Patient die posttraumatischen bzw. -operativen Belastungen (Schock, Massentransfusion, Sepsis) besser bewältigen kann. Im Gegensatz zu Tumorresektionen wird dabei nur ein Débridement der vollständig zerstörten Anteile durchgeführt.
- **Hepatotomie:** Erweiterung eines Parenchymrisses oder Spaltung des gesunden Parenchyms (insbesondere bei Schussverletzungen), um an tiefer gelegene Strukturen heranzukommen.
- **Hepatostomie:** Einbringen einer schlauchförmigen Drainage mit seitlichen Löchern in einen Schusskanal (zur Versorgung von Schussverletzungen). Das geschädigte Parenchym wird so komprimiert und Blut bzw. Galle nach außen abgeleitet.
- **Transplantation:** In Einzelfällen ist bei völlig zerstörter Leber deren Entfernung und notfallmäßige Transplantation möglich.

Prognose: Die Letalität schwerer Leberverletzungen (Grad III–V) liegt zwischen 10–30 %.

2.8.7 Chirurgische Therapie der portalen Hypertonie

Näheres zum Krankheitsbild und zur konservativen Therapie von Varizenblutungen s. Verdauungssystem S. A261.

Die chirurgische Therapie ist insbesondere in **Notfallsituationen**, wenn Varizenblutungen anders nicht mehr beherrschbar sind, und zur **Prophylaxe von Rezidivblutungen** (in Kombination mit einer medikamentösen Therapie) indiziert.

Grundsätzlich eignen sich zur Vermeidung von Rezidivblutungen die

- **Sklerosierung** von Varizen
- interventionelle Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunts (**TIPS-Anlage**, s. Verdauungssystem S. A263)
- **Shuntchirurgie.**

Ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich der Letalität ergibt sich für keines der Verfahren.

- **Für eine Shuntoperation** sprechen eine gute Leberfunktion, starke und früh rezidivierende Blutungen trotz Sklerosierung, Fundusvarizenblutungen und eine nur geringe portale Restperfusion.
- **Für die Sklerosierung** sprechen gering ausgeprägte Blutungen, eine ausgeprägte Hepatomegalie, anhaltende Alkoholkrankheit, ein hepatozelluläres Karzinom sowie ein pulmonales, renales oder hepatisches Organversagen.

Die Anlage eines Shunts hat das Ziel, den Blutfluss von der Pfortader in die V. cava inferior umzuleiten und so den Druck im portalen Kreislauf zu senken. Man unterscheidet zwischen **kompletten** Shunts, bei denen die Leber über die Pfortader kein Blut mehr erhält (z. B. PCA), und **inkompletten** Shunts mit einer Restperfusion (z. B. distaler splenorenaler Shunt). Der TIPS-Shunt hat die operativen Formen aber weitgehend abgelöst. Die OP-Verfahren sind in **Abb. 2.42** dargestellt.

MERKE Die Mehrzahl der Varizenblutungen kann bereits endoskopisch gestoppt werden.

Portokavale Anastomose (PCA)

Anlage eines **kompletten Shunts**, der die Leber vollständig von der Versorgung durch die Pfortader trennt. Die V. portae wird mit der V. cava inferior entweder in End-zu-Seit- (einfachste Methode) oder in Seit-zu-Seit-Technik (v. a. bei Aszites indiziert) anastomosiert. Die Leberdurchblutung erfolgt ausschließlich über die Leberarterie.

Indikation:

- **notfallmäßig** bei anhaltender, konservativ nicht-beherrschbarer Blutung
- zur **Vermeidung von Rezidiven** bei präoperativ geringer portaler Perfusion, guter Leberfunktion (Child A) oder bei Kontraindikationen gegen einen Warren-Shunt (z. B. zu geringer Durchmesser der Milzvene, s. u.).

Ergebnis: Vorteil dieses Verfahrens sind die gute Drucksenkung und der gute Langzeiterfolg durch die geringe Thrombosierungsrate (ca. 5 %). **Nachteilig** sind die häufige Aszitesbildung nach der Operation und die Gefahr einer Enzephalopathie bei zu hoher Eiweißzufuhr (stufenweise bis maximal 70 g/d).

Distaler splenorenaler Shunt

Synonym: Warren-Shunt

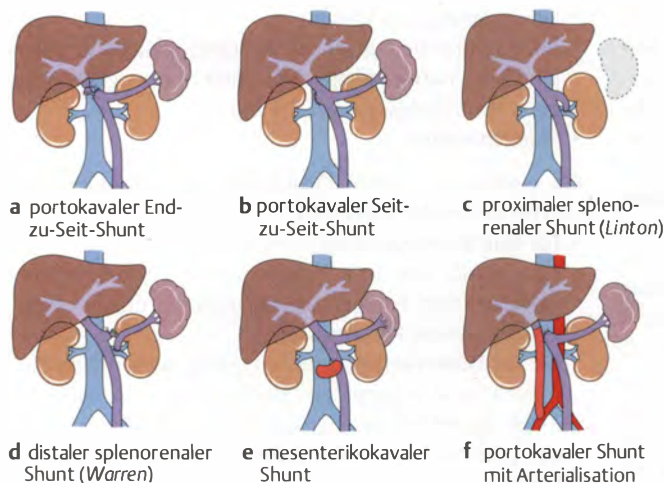


Abb. 2.42 **Portosystemische Shunt-Formen.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Anlage eines selektiven (= **inkompletten**) **Shunts**, bei dem die Perfusion über die V. portae erhalten bleibt. Die V. lienalis wird dabei direkt vor ihrem Zusammenfluss mit der V. mesenterica superior unterbunden und in Form einer End-zu-Seit-Anastomose mit der V. renalis sinistra (→ Abfluss in die V. cava inferior) vereinigt. Der venöse Abfluss des distalen Magens und der V. coronaria ventriculi in die V. portae werden ebenfalls gezielt unterbunden. Dadurch wird der Druck von Ösophagus, Magen und Milz über die linke Nierenvene entlastet.

Indikation: Ein Warren-Shunt ist **nur in elektiven Situationen** bei guter Milzvene (Durchmesser > 9 mm) indiziert. Stärker eingeschränkte Leberfunktion (maximal Child B) und Voroperationen im rechten Oberbauch sind dabei keine Kontraindikationen.

Ergebnis: Vorteil ist die erhaltene Restperfusion der Leber. Im Laufe der Jahre bilden sich Kollateralgefäße aus, die eine Umkehrung des Pfortaderflusses zur Folge haben. Das Thromboserisiko ist mit 20% relativ hoch.

Weitere Shuntformen

Mesenterikokavaler Shunt: mit Implantation einer Kunststoffprothese zwischen der V. mesenterica superior und V. cava inferior.

Portokavaler End-zu-Seit-Shunt mit Arterialisation: Um die Leberdurchblutung zu steigern, wird bei dieser Shuntform zusätzlich zur PCA ein Interponat aus der V. saphena magna zwischen die A. iliaca und V. portae eingesetzt.

Proximaler splenorenaler Shunt (Linton-Shunt): Bei diesem Verfahren wird die Milz entfernt und die V. mesenterica superior mit der linken Nierenvene anastomosiert. Das Pfortadergebiet wird so direkt über die Nierenvene entlastet. Im Gegensatz zum Warren-Shunt ist die Pfortaderperfusion hierbei retrograd. Aufgrund der Folgen der Splenektomie und der hohen Thromboserate (bis zu 50%) ist dieses Verfahren heutzutage **obsolet**.

TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt)

Siehe Verdauungssystem S. A 263.

2.9 Gallenblase und Gallenwege

2.9.1 Anatomie

Die Gallenblase befindet sich unterhalb des rechten Leberlappens in einer Grube im Bereich des Segments V. Sie besteht aus Fundus, Korpus und Kollum und ist bis auf die Verwachsungsfläche mit der Leber mit Peritoneum überzogen. Die Gallenblase ist über den Ductus cysticus mit dem Ductus choledochus verbunden.

Arteriell wird die Gallenblase über einen Ast der A. hepatica dextra, die **A. cystica**, versorgt, deren Lage und Ursprung allerdings stark variieren kann. Das venöse Blut fließt über die **Vv. cysticae** in die Pfortader. Der Lymphabfluss erfolgt über die Lymphknoten an der Leberpforte zu den Nodi lymphoidei coeliaci im Bereich des Truncus coeliacus.

Besonders wichtig ist die Kenntnis der großen **Lagevariabilität** von A. cystica (**Abb. 2.43**) und **Ductus cysticus** (**Abb. 2.44**) im sog. **Calot-Dreieck**. Dieses wird durch den Ductus hepaticus dexter und communis sowie durch den Ductus cysticus begrenzt.

Die nervale Versorgung erfolgt über den vegetativen **Plexus hepaticus** (aus dem Plexus coeliacus) und sorgt zu-

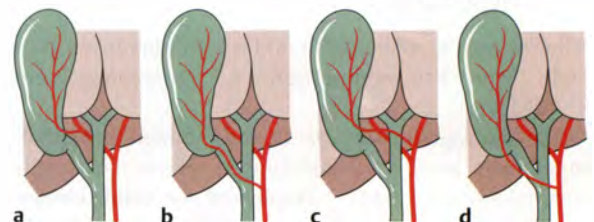


Abb. 2.43 **Lagevarianten der A. cystica.** Ursprung aus der A. hepatica dextra (**a**), der A. hepatica propria (**b**), der A. hepatica sinistra (**c**) und der A. hepatica propria mit getrenntem Verlauf (**d**). [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

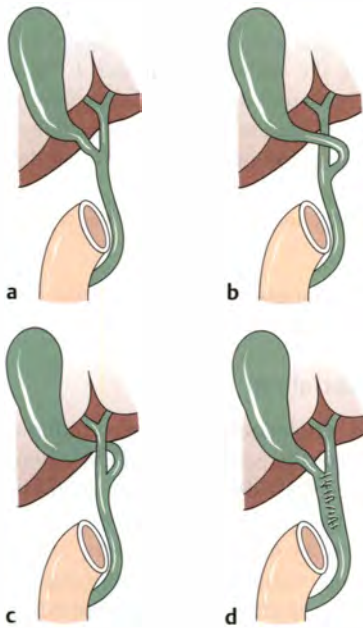


Abb. 2.44 Lagevarianten des Ductus cysticus. a Häufigster Befund. **b** Medialer Abgang mit Überkreuzung des Ductus hepaticus communis. **c** Medialer Abgang mit Unterkreuzung des Ductus hepaticus communis. **d** Verklebung. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

sammen mit hormonellen Faktoren für die Kontraktion der Gallenblase und die Erschlaffung des Sphinktersystems. Der N. phrenicus bzw. sensible Fasern im Plexus hepaticus versorgen die Gallenblase sensibel (→ Schmerzprojektion in die rechte Schulter).

2.9.2 Diagnostik

Neben der **Anamnese** und **körperlichen Untersuchung** spielen insbesondere **Laboruntersuchungen** (Cholestase- und Entzündungsparameter), **Sonografie**, die **ERCP** und die perkutane transhepatische Cholangiografie (**PTC**) eine wichtige Rolle im Rahmen der Diagnostik von Gallen- und Gallengangserkrankungen. Die **CT** ist bei Tumoren und unklaren Raumforderungen unverzichtbar. Die **MRCP** (MRT mit Darstellung des Gallen- und Pankreasgangsystems) ist eine nichtinvasive Alternative zur ERCP. Für Weiteres zu den einzelnen Methoden s. Verdauungssystem S. A 270.

2.9.3 Operationsverfahren an der Gallenblase und den Gallenwegen

Konventionelle Cholezystektomie

Indikation:

Absolute Indikation für die Entfernung der Gallenblase sind neben der **akuten Cholezystitis** die **Gallenblasenperforation** (Notfallindikation!), ein **Gallenblasenempyem**, ein **Gallensteinileus** (Dünndarmileus und Luft in den Gallenwegen), **biliodigestive Fisteln** und ein Verschluss des Gallengangs bei einem Steinleiden ohne Erfolg der konservativen Therapie.

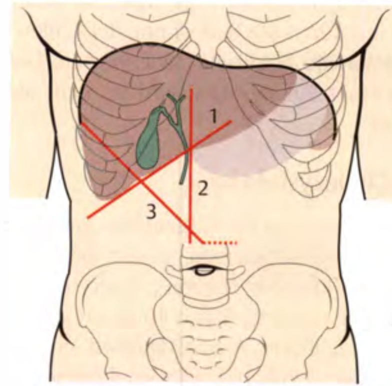


Abb. 2.45 Schnittführung für Eingriffe am Gallensystem. 1 Rechtsseitiger Rippenbogenrandschnitt, b Transrektalschnitt, 3 Schrägschnitt senkrecht zum Rippenbogen. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Relative Indikationen sind die symptomatische Cholelithiasis, das Vorhandensein von Polypen, Dyskinesien und Papillomatosen der Gallenblase, Dauerausscheider von Typhusbakterien sowie Patienten nach einer chologenen Pankreatitis. Bei asymptomatischen Steinleiden ist ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt.

Vorgehen: Der Zugang (**Abb. 2.45**) erfolgt i. d. R. durch einen **rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt**, der evtl. nach rechts oder links erweitert werden kann, einen **Transrektalschnitt** (Schnitt längs durch den M. rectus abdominis), einen Schrägschnitt senkrecht zum Rippenbogen oder eine mediane Oberbauchlaparotomie. Anschließend werden die wichtigen Strukturen präpariert: Ductus choledochus, Ductus hepaticus communis, Ductus cysticus und die A. cystica (im Lig. hepatoduodenale). Der **Ductus cysticus** und die **A. cystica** werden durchtrennt und die Gallenblase aus dem Leberbett entfernt. Die Einlage einer Drainage ist meist nicht notwendig.

Postoperatives Management: Die Magensonde kann sofort entfernt werden. Bereits am Tag der Operation darf der Patient Tee zu sich nehmen, am nächsten Tag leichte Kost. Eine spezielle Diät ist nicht notwendig. Der stationäre Aufenthalt beträgt zwischen 3 und 5 Tagen, wenn keine Komplikationen auftreten oder Begleiterkrankungen vorliegen.

Komplikationen: In < 0,1 % der Fälle kommt es zu operationsbedingten Komplikationen wie Gallengangsverletzungen, Blutungen, Abszessbildung oder Insuffizienzen des Zystikusstumpfes.

Postcholezystektomie-Syndrom: Neuerliches Auftreten der Beschwerden nach Entfernung der Gallenblase. Die Beschwerden können entweder trotz Operation persistieren (z. B. Vernarbungen, Adhäsionen) oder aber postoperativ neu aufgetreten sein. Persistierende Beschwerden müssen in jedem Fall mittels ERCP abgeklärt werden, allerdings ist nur bei ca. der Hälfte der Patienten eine organische Ursache zu finden.

Prognose: Die Operationsletalität liegt deutlich unter 0,1 %. Postoperativ sind durch die Entfernung der Gallenblase **keinerlei funktionelle Nachteile** zu erwarten. Die dauerhafte Heilung eines Steinleidens wird in mehr als 99 % der Fälle erreicht.

Laparoskopische Cholezystektomie

Die laparoskopische Entfernung der Gallenblase geht mit geringeren postoperativen Schmerzen, einem besseren kosmetischen Ergebnis (kleinere Narben), einer schnelleren Erholung für den Patienten, einem kürzeren stationären Aufenthalt und früherer Arbeitsfähigkeit einher. Daher werden heutzutage 8 von 10 Cholezystektomien in dieser Technik durchgeführt.

Absolut kontraindiziert sind laparoskopische Operationen allerdings bei Gallenblasenperforationen in die freie Bauchhöhle, Karzinomverdacht, schweren Begleiterkrankungen (z. B. Herz -und Lungenerkrankungen, die eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks durch das Pneumoperitoneum nicht zulassen) und begleitender Pankreatitis.

Relative Kontraindikationen sind ein Gallenblasenempyem, Vernarbungen nach chronischer Entzündung, eine Schrumpfgallenblase, endoskopisch nicht entfernbare Gallengangskonkremente sowie Rezidiveingriffen im Oberbauch (evtl. narbige Strukturen).

Vorbereitung: Neben den allgemeinen Operationsvorbereitungen (entsprechend der konventionellen Cholzystektomie) müssen insbesondere die o. g. Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Der Patient muss des Weiteren darüber aufgeklärt werden, dass intraoperativ u. U. eine Laparotomie notwendig werden kann.

Vorgehen: Wie bei allen laparoskopischen Operationen (S. 84) werden ein **Pneumoperitoneum** angelegt sowie Optik und Arbeitstrokare unter Sicht platziert (im Oberbauch und unterhalb des rechten Rippenbogens). Anschließend fasst man den Gallenblasenfundus und spannt das **Calot-Dreieck** (Ductus cysticus, Ductus choledochus und A. cystica) auf.. A. cystica und Ductus cysticus werden dargestellt und geklippt, die Gallenblase danach freipräpariert und mittels Bergebeutel aus dem Abdomen entfernt. Bei schwierigen Verhältnissen oder Komplikationen muss der Eingriff zur Laparotomie konvertiert werden (präoperative Aufklärung).

Das postoperative Vorgehen entspricht der konventionellen Operation.

Komplikationen und Prognose entsprechen ebenfalls weitgehend denen der konventionellen Operation (s. o.).

Weitere Operationsverfahren

Choledochotomie und Choledochusrevision: Eröffnung des Ductus choledochus in Längsrichtung und Entfernung der Konkremente. Indiziert ist die Choledochusrevision, wenn Gallensteine endoskopisch nicht entfernt werden konnten. Nach Eingriffen an den Gallengängen (→ Ödementwicklung mit vorübergehender Abflussstörung der Galle) kann für rund 10 Tage eine sog. **T-Drainage** eingelegt werden, die die passagere Ableitung der Galle nach außen gewährleistet.

Biliodigestive Anastomose: Es handelt sich um eine chirurgische Verbindung zwischen Gallenwegen und dem Dünndarm. Das Verfahren der Wahl ist die Hepatiko- oder Choledochojejunostomie mit Roux-Y-Anastomose (**Abb. 2.46**). Hierbei wird das Jejunum 20–30 cm distal des Treitz-Bandes durchtrennt und das aborale Ende anschließend blind verschlossen und mit dem abgesetzten Gallengangsstumpf in End-zu-Seit-Technik anastomosiert. Das orale Ende wird ca. 40 cm distal der Gallenweganastomose in einer End-Zu-Seit-(Roux-Y-)Technik mit dem Jejunum verbunden, sodass die Nahrungspassage wiederhergestellt ist. Dieses Verfahren dient z. B. der Galleableitung im Rahmen einer Pankreaskopfresektion oder als palliative Gallenwegsdrainage (s. u.).

Mögliche Komplikationen der Operation sind die Entwicklung einer Cholangitis bzw. eine Stenose im Bereich

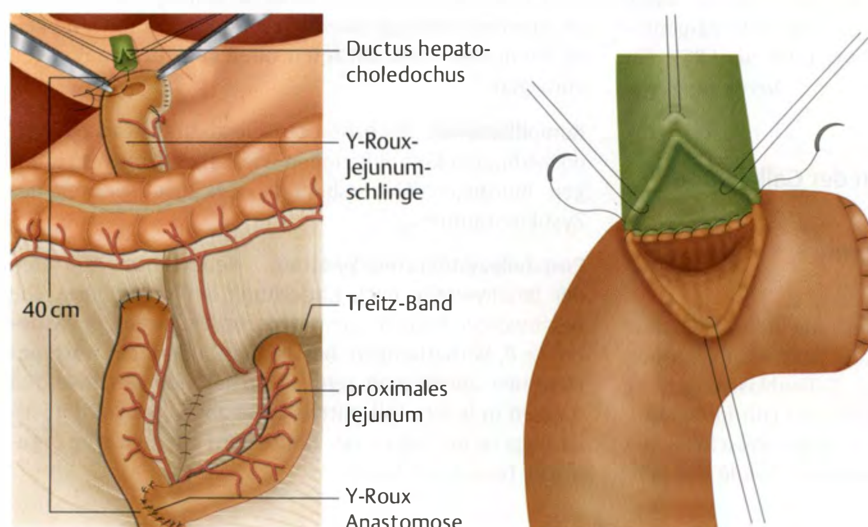


Abb. 2.46 Hepatikojejunostomie in Roux-Y-Technik. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

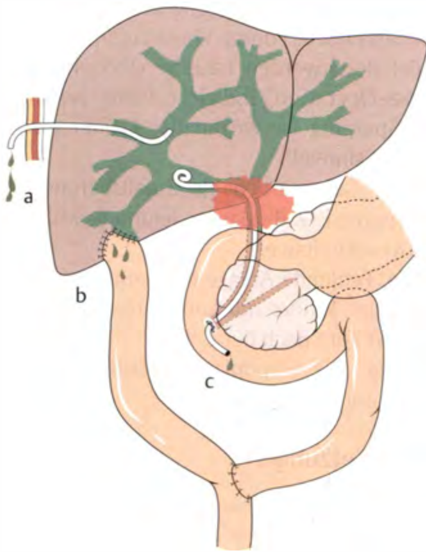


Abb. 2.47 **Palliative Gallengangsdrainage. a** Perkutane transhepatische Drainage. **b** Hepatikojejunostomie mit Roux-Y-Schlinge. **c** Drainage über einen Pigtail-Katheter. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

der Anastomose sowie Verletzungen der A. hepatica oder V. portae.

Palliative Gallenwegsdrainage werden zur Gallenableitung bei nicht radikal operablen extrahepatischen Stenosen durchgeführt, um die Beschwerden – insbesondere den quälenden Juckreiz – zu lindern und damit die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Drainagemethoden sind (**Abb. 2.47**)

- ERC und transtumorale Einlage eines Pigtail-Katheters
- perkutane transhepatische Drainage
- biliodigestive Anastomose.

2.9.4 Chirurgische Therapie des Gallenblasenkarzinoms

Für Allgemeines zum Gallenblasenkarzinom s. Neoplastische Erkrankungen S. A 632.

Gallenblasenkarzinome werden oft erst spät erkannt und sind häufig bei Diagnosestellung bereits so weit fortgeschritten, dass in kurativer Absicht nicht mehr operiert werden kann. Die Prognose ist äußerst schlecht. Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf ein Gallenblasenkarzinom, müssen präoperativ **Sonografie**, **CT** und **ERC** zum Staging und zur Beurteilung einer Beteiligung der Gallengänge durchgeführt werden. Häufig wird das Karzinom jedoch zufällig nach Cholezystektomie entdeckt.

Das Vorgehen und das Ausmaß der Resektion richten sich nach dem Tumorstadium:

- **T 1:** Entfernung von 2–3 cm des umgebenden Lebergewebes und Lymphadenektomie des Lig. hepatoduodenale bis zum Truncus coeliacus
- **T 2:** Entfernung der Lebersegmente IV und V. Lymphadenektomie wie bei T 1.
- **T 3** und **T 4:** Bei Befall des rechten Leberlappens: Leberteilresektion, Lymphadenektomie und evtl. Resektion weiterer infiltrierter Organe (z. B. rechte Kolonflexur). Sind beide Lappen befallen, ist das Karzinom zumeist inoperabel.

Palliativ versucht man den Gallenfluss aufrechtzuerhalten bzw. wiederherzustellen und so die Beschwerden des Ikterus zu mindern. Palliativmaßnahmen sind u. a. die Stenteinlage, Anlage einer biliodigestiven Anastomose (S. 146) oder die perkutane transhepatische Drainage (S. 147).

Eine therapeutische Resektion ist aufgrund der oft späten Diagnosestellung nur in 10–20 % durchführbar. Chemo- oder Strahlentherapie sind bisher nicht erfolgreich. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nur bei etwa 5 %.

2.9.5 Chirurgische Therapie des Gallengangskarzinoms

Einteilung: Gallengangstumoren können sowohl von den kleineren bzw. mittleren (**intrahepatische Gallengangskarzinome**) als auch von den größeren Gallengängen ausgehen (**extrahepatische Gallengangskarzinome**). Die extrahepatischen Tumoren werden nach ihrer **Lokalisation** eingeteilt (vgl. Neoplastische Erkrankungen S. A 633):

- **oberes Drittel:** Bereich der Gabelung des Ductus hepaticus communis bis zur Einmündung des Ductus cysticus (sog. Klatskin-Tumor)
- **mittleres Drittel:** Einmündung des Ductus cysticus bis zur Duodenumoberkante
- **unteres Drittel:** Duodenumoberkante bis zur Papilla duodeni major.

Präoperative Diagnostik: Gallengangskarzinome werden am besten mittels **ERCP**, bei komplettem Gallengangsverschluss auch mittels **PTC** (perkutane transhepatische Cholangiografie) dargestellt. Alternativ steht die **MRCP** zur Verfügung. **CT** bzw. **MRT** vervollständigen die Diagnostik, da sie eine organüberschreitende Tumorausbreitung (insbesondere Gefäßinfiltration der Pfortader oder A. hepatica propria) sowie Metastasen gut nachweisen.

Vorgehen:

- Bei **oberen** und **mittleren Gallengangskarzinomen** werden die extrahepatischen Gallenwege, die Gallenblase sowie die Lymphknoten des Lig. hepatoduodenale entfernt. Die Rekonstruktion erfolgt mittels Hepatikojejunostomie und Roux-Y-Schlinge. Bei Befall der Leber wird der Eingriff um eine Leberteilresektion erweitert. Alternativ kann bei Klatskin-Tumoren auch eine erweiterte Leberresektion (meist rechtsseitige Trisektorektomie) mit Pfortaderteilresektion erfolgen.
- Bei **Tumoren im unteren Drittel** wird eine **partielle Duodenopankreatektomie** (nach **Whipple**) durchgeführt (S. 150).
- Bei nichtresektablen Tumoren sind **Palliativmaßnahmen** zur besseren **Gallenableitung** (S. 147) indiziert.

Prognose: 30–50 % der Patienten können erfolgreich operiert werden, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt jedoch nur bei ca. 5 %. Auch eine begleitende Chemo- oder Strahlentherapie bringt statistisch keinen Überlebensvorteil.

2.10 Pankreas

2.10.1 Anatomie

Topografie: Die Bauchspeicheldrüse liegt sekundär retroperitoneal in Höhe von LWK 1 und 2. Sie wird in **Caput** (Kopf), **Corpus** (Körper) und **Cauda** (Schwanz) eingeteilt. Der Pankreaskopf liegt dabei direkt dem Duodenum (im „duodenalen C"). Der Körper **überkreuzt** die **A.** und V. **mesenterica superior** und der Schwanz erstreckt sich bis zum Milzhilus. Das Pankreas entwickelt sich aus einer **ventralen** und einer **dorsalen Anlage**, die jeweils ihren eigenen Ausführungsgang besitzen. Der Hauptausführungsgang aus der ventralen Pankreasanlage (**Ductus pancreaticus** bzw. Ductus Wirsungianus) durchzieht das gesamte Organ und mündet in den meisten Fällen nach Vereinigung mit dem Ductus choledochus an der **Papilla Vateri**. Der Ductus pancreaticus accessorius (Ductus Santorini) aus der dorsalen Pankreasanlage verschmilzt i. d. R. mit dem Ductus pancreaticus.

Bei einer fehlenden Verschmelzung der beiden Ganganlagen (**Pankreas divisum**) mündet der akzessorische Gang separat in der Papilla duodeni minor (oberhalb der Papilla Vateri) in das Duodenum. Da die Papillenmündung sehr eng ist, prädisponiert diese Anlagestörung zur Entwicklung rezidivierender Pankreatitiden (s. Verdauungssystem S. A 281).

Gefäßversorgung: Das Pankreas wird sowohl aus der A. hepatica communis, der A. lienalis (beide aus dem Truncus coeliacus) und der A. mesenserica superior versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. lienalis und V. mesenterica superior in die V. portae. Die Lymphe wird parallel zu den Blutgefäßen in die lokalen und regionalen Lymphknoten drainiert.

Nervensystem: Die sympathischen Fasern entstammen dem Ganglion coeliacum und bewirken eine **Hemmung der Insulinsekretion**. Die parasympathische Versorgung erfolgt über die Rami coeliaci des Truncus vagalis posterior (N. vagus) und fördert die **Insulinsekretion**. Der Pankreas ist nicht sensibel innerviert.

2.10.2 Diagnostik

Präoperativ sollten die kontrastmittelgesteuerte Computertomografie im (Nachweis von Pseudozysten, Nekrosen, Abszessen, Einblutungen etc.) wie auch ein endoskopische Ultraschall durchgeführt werden. In der **Abdomenübersichtsaufnahme** können Kalkeinlagerungen (nach abgelaufener Pankreatitis) gut diagnostiziert werden. Weiteres zur Diagnostik s. Verdauungssystem S. A 277.

2.10.3 Pankreasfehlbildungen

Die typischen Fehlbildungen gehen auf eine gestörte Verschmelzung der beiden Pankreasanlagen zurück:

- **Pancreas divisum**: Fehlende Verschmelzung der beiden Pankreasgänge, die oft ohne klinische Relevanz bleibt. Bei einer Abflussbehinderung ist die endoskopische Spaltung indiziert.
- **Pancreas anulare**: Zirkuläre Einengung des Duodenum (meist der Pars descendens) durch einen rudimentären Pankreasrest. Bei Beschwerden ist eine Duodenojejunostomie (Bypass-Operation) indiziert. Eeine primäre Resektion oder Spaltung ist wegen der Gefahr einer Stenose i. d. R. nicht sinnvoll.
- **ektopes Pankreas**: Gelegentlich als Zufallsbefund in verschiedenen Organen (z. B. Magen, Jejunum, Milzhilus) ohne jeden Krankheitswert.
- **Pankreasagenesie**: Fehlende Anlage der ventralen und/oder dorsalen Anlage. Kinder mit kompletter Fehlanlage versterben meist kurz nach der Geburt.
- **Pankreashypoplasie**: Die Hypoplasie betrifft nur die kleinen Ausführungsgänge.

2.10.4 Pankreasverletzungen

Aufgrund seiner retroperitonealen Lage sind Pankreasverletzungen zwar selten (0,5–3 % aller Oberbauchtraumen), gehen aber mit einer **hohen Mortalität** (bis zu 90 %) einher. Meist liegt ein **massives** stumpfes oder penetrierendes **Oberbauchtrauma** vor. Die Pankreasverletzung wird in 4 Schweregrade eingeteilt:

- **Grad 1:** oberflächliche Kontusion, geringe Parenchymverletzung, keine Eröffnung des Gangsystems
- **Grad 2:** tiefer Einriss, Verletzung des Ductus pancreaticus im Körper- oder Schwanzbereich
- **Grad 3:** tiefer Einriss, Verletzung des Ductus pancreaticus im Kopfbereich
- **Grad 4:** tiefer Einriss, Verletzung des Ductus pancreaticus im Kopfbereich sowie Ruptur des Duodenums oder des Ductus choledochus.

Die **Diagnose** ist schwierig, da Laboruntersuchungen (Amylase, Lipase) nur eine geringe Spezifität haben, die Sonografie des Oberbauchs meist durch Luftüberlagerungungen erschwert und selbst eine CT ist nicht immer wegweisend ist. Mittels ERCP können Gangverletzungen dargestellt werden. In der Regel wird die Diagnose im Rahmen einer explorativen Laparotomie gestellt (meist Polytrauma mit Verletzungen weiterer Organe).

Die **Therapie** hängt vom Ausmaß der Verletzung ab. Oft ist eine **Drainage** ausreichend, bei ausgeprägten Verletzungen können aber auch **Resektionen** (Korpus- und Schwanzresektion oder partielle Duodenopankreatektomie) notwendig sein. **Komplikationen** sind die **Pankreatitis** (im Kindesalter häufigste Pankreatitis-Ursache!) sowie die Ausbildung von Abszessen, Pseudozysten oder Fisteln.

2.10.5 Chirurgische Therapie der Pankreatitis

Näheres zur Erkrankung und zur konservativen Therapie s. Verdauungssystem S. A 277.

Indikationen: Die chirurgische Therapie der **akuten Pankreatitis** ist indiziert, wenn die Erkrankung trotz optimaler konservativer Therapie fortschreitet und sich lokale Komplikationen wie Abszesse oder bakteriell infizierte Pankreasnekrosen ausbilden, die mittels transkutaner Drainage nicht suffizient therapiert werden können.

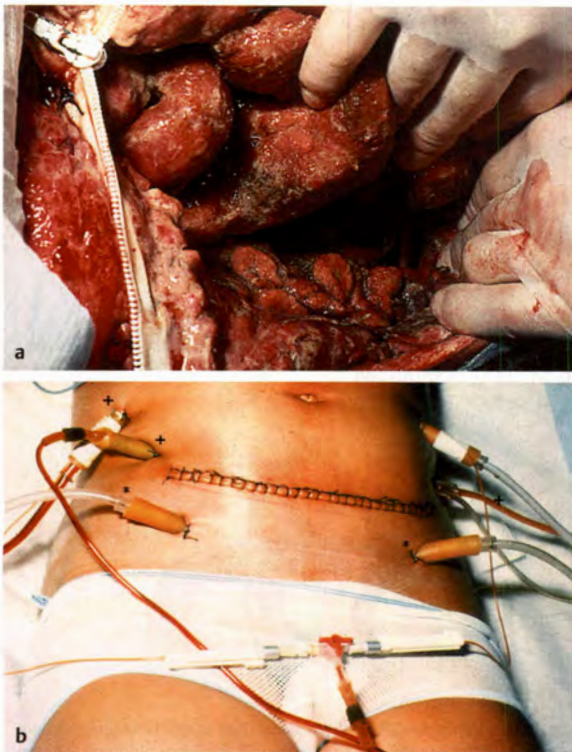


Abb. 2.48 **Peritoneallavage. a** Etappenlavage bei massiven Nekrosen. **b** Geschlossenes Verfahren. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Die Indikationsstellung bei **chronischer Pankreatitis** umfasst:

- chronische Schmerzzustände
- Stenosen
- Karzinomverdacht
- Milzvenenthrombose
- Pankreaspseudozysten (s. u.).

Vorgehen:

Akute Pankreatitis: Ziel der Operation ist es, das nekrotische Material auszuräumen, Abzesse und infiziertes Gewebe zu spülen und große Flüssigkeitsansammlungen abzuleiten. Grundsätzlich stehen dafür 2 unterschiedliche Verfahren zur Verfügung (**Abb. 2.48**):

- **offenes Verfahren**: Nach der ersten Ausräumung und Spülung wird die Bauchdecke entweder mit sterilem Material abgedeckt, ein Laparostoma eingebracht oder ein Reißverschluss zum **temporären Verschluss** eingenäht. Alle 1–2 Tage wird erneut operiert, gespült und die Nekrosen entfernt bis die Wundverhältnisse sauber sind (**Etappenlavage**). Nach erfolgreicher Therapie wird die Bauchdecke wieder verschlossen.
- **geschlossenes Verfahren**: Bei lokal begrenzten Nekrosen kann die Bauchdecke nach Einbringen von Spül- und Ableitungskathetern bereits nach der ersten Behandlung verschlossen werden. Die Spülung erfolgt postoperativ kontinuierlich über die Drainagen.

Chronische Pankreatitis: Hier hängt das operative Vorgehen von der Indikation, also den vorherrschenden

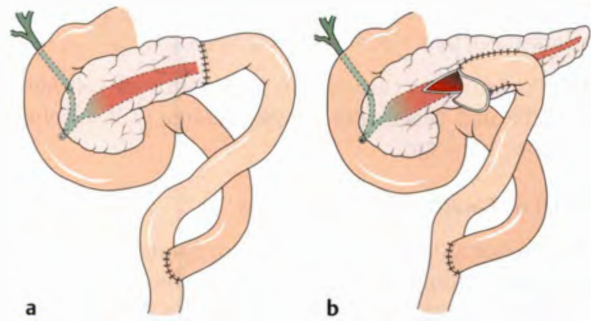


Abb. 2.49 **Pankreatikojejunostomie. a** Kaudaresektion und End-zu-End-Anastomose mit einer Roux-Y-Schlinge (nach Du Val). **b** Longitudinale Pankreatikojejunostomie nach Puestow. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Komplikation, ab. Prinzipiell kommen Drainage- und resezierende Verfahren zum Einsatz.

Bei **chronischen Schmerzen** (durch die intraluminale Druckerhöhung) ist die erste Therapieoption die endoskopische Anlage eines Stents in den Ductus Wirsungianus. Eine weitere Drainageoption ist die Anastomose von Dünndarm (in Roux-Y-Technik) mit dem Pankreasgangsystem, das longitudinal eröffnet wird (sog. longitudinale **Pankreatikojejunostomie** nach Puestow, **Abb. 2.49**). Bei einer im **Pankreasschwanz** lokalisierten Entzündung besteht die Möglichkeit einer Kaudaresektion ggf. mit einer Anastomose der Resektionsfläche mit einer Dünndarmschlinge (ebenfalls in Roux-Y-Technik). Bei dieser Operation muss oft zusätzlich eine Splenektomie durchgeführt werden, da aufgrund der entzündlichen Veränderungen intraoperative Gefäßverletzungen häufig sind.

Bei einer Entzündung mit Stenosesymptomatik im **Kopfbereich**, ist die duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion oder eine partielle Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) indiziert.

Komprimiert das Pankreas auch den Magenausgang (meist in Kombination mit einer **Stenose** der **Gallenwege**), ist therapeutisch eine Pankreaskopfresektion angezeigt. Alternativ kann auch eine Gastroenterostomie und eine Choledochojejunostomie erfolgen. Sind nur die Gallenwege betroffen, wird eine endoskopische Therapie oder eine Choledochojejunostomie (biliodigestive Anastomose) durchgeführt.

Bei einer **Milzvenenthrombose** (selten, entzündungsbedingt oder infolge Kompression der V. lienalis durch Pseudozyten) kann es zum Hypersplenismus sowie zur Ausbildung von Fundusvarizen kommen (Umgehungskreislauf über die Vv. gastricae breves). Therapeutisch ist nach Ausschluss anderer Ursachen einer portalen Hypertonie eine Splenektomie indiziert.

Prognose: Die **Letalität** der akuten Pankreatitis hängt vom Schweregrad ab:

- **ödematöse Pankreatitis** (Veränderungen sind auf das Pankreas beschränkt): ca. 3 %.
- **partielle Pankreasnekrose** (Fettgewebsnekrosen im umgebenden Fettgewebe): 15 %.

- **nekrotisierende Pankreatitis:** 10–15 % (ohne bakterielle Infektion) bzw. > 30 % (infizierte Nekrosen).

Die Prognose der chronischen Pankreatitis ist von Alter, Ursache und begleitenden Risikofaktoren (z. B. Alkoholkonsum) abhängig.

2.10.6 Pankreaspseudozysten

Die Pseudozysten bilden sich aus im Rahmen einer akuten oder chronischen Pankreatitis infolge einer Einschmelzung von Parenchym. Sie sind mit Pankreasenzymen gefüllt und können solitär oder multipel auftreten. Eine Epithelauskleidung fehlt („Pseudozyste"). Abhängig von ihrer Lokalisation und Größe verursachen sie **diffuse Oberbauchbeschwerden** oder **komprimieren** den Magen oder Ductus choledochus. Eine spontane Rückbildung ist möglich, die Wahrscheinlichkeit dafür nimmt allerdings mit ihrer Größe und der Erkrankungsdauer ab. Pseudozysten können infizieren (evtl. mit Sepsis oder Peritonitis nach einer Ruptur), seltener penetrieren sie in den Gastrointestinaltrakt oder arrodieren große Gefäße (massive Blutung in die Bauchhöhle und hämorrhagischer Schock). Die Therapie besteht in einer **Drainage** der **Zysten**, entweder mit endoskopischer Eröffnung und Ableitung in den Magen oder mittels operativer Anlage einer **Zystjejunostomie** (in Roux-Y-Technik). Evtl. muss der zystentragende Pankreasteil entfernt werden.

2.10.7 Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

Whipple-Operation

Synonym: klassische partielle Duodenopankreatektomie, (Kausch)-Whipple-Operation

Indikation: Die Operation wird in den **Frühstadien ohne Befall von Nachbarorganen** eines **Pankreaskopfkarzinoms** durchgeführt. Durch die Nähe zu den Gefäßen, der Lage im Retroperitoneum und dem aggressiven Wachstum des Pankreaskarzinoms werden die Tumoren sehr rasch inoperabel. Jedoch zeigen Daten, dass auch Kombinationsoperationen mit Gefäßresektionen (postoperativer R0-Status) für den Patienten von Vorteil sind.

Vorgehen: Der **distale Magen** (Billroth-II-Resektion), die **Gallenblase** inklusive **Ductus choledochus**, das **Duodenum** und der **Pankreaskopf** werden en-bloc entfernt und die regionalen, intra- und retroperitonealen gelegenen Lymphknoten mitgenommen (**Abb. 2.50a**). Anschließend wird die **Nahrungspasse rekonstruiert**, wozu klassischerweise 2 Jejunalschlingen verwendet werden. Eine Schlinge wird dabei mit dem Magen und die andere mit dem Rest-Pankreas und dem Gallengang bzw. in einer Seit-zu-Seit Anastomose mit der ersten Schlinge verbunden (Braun'sche Fußpunktanastomose). Alternativ kann auch das Pankreas mit der Magenhinterwand anastomosiert werden (**Abb. 2.50b**).

a Ausmaß der Resektion



b typische Rekonstruktion



Abb. 2.50 Whipple-OP. a Ausmaß der Resektion. **b** Rekonstruktion mittels Anastomose des Restpankreas mit der Magenhinterwand. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Perioperativ wird z. T. die Gabe des Somatostatinanalogons Octreotid zur **Sekretionshemmung** des **Pankreas** empfohlen. PHARMA

Komplikation und Prognose: Die wichtigste Komplikation der Operation ist die **Insuffizienz der pankreatointestinalen Anastomose**. Die Operationsletalität liegt < 5 %, die 5-Jahres-Überlebensrate nach erfolgreichem Eingriff jedoch nur zwischen 3–25 %.

Varianten der Whipple-Operation

Bei der **Pylorus-erhaltenden Duodenopankreatektomie** (nach Traverso und Longmire) wird das Duodenum erst 2 cm nach dem Pylorus abgesetzt. Diese Operationstechnik hat sich mittlerweile als Standardtherapie des Pankreaskopfkarzinoms durchgesetzt.

Die **Pankreaslinksresektion** umfasst die Entfernung von Pankreaskopf und -schwanz sowie der Milz. Indikation hierfür sind i. d. R. zystische Tumoren und duktale Karzinome in einem frühen Stadium (meist Zufallsbefund). Bei benignen Befunden kann auch eine milzerhaltende Pankreaslinksresektion durchgeführt werden.

Bei der **Pankreatektomie** wird das Pankreas mitsamt Milz komplett entfernt. Sie wird heutzutage allerdings selten durchgeführt, da durch die Resektion auch die für die Glukosehomöostase relevanten Hormone (Insulin und Glukagon) ausfallen. Mögliche Indikationen sind:

- Pankreaskopfkarzinome, die weit in den Pankreaskörper hineinreichen sowie
- sehr ausgedehnte Karzinome von Pankreaskörper und -schwanz.

OP-Verfahren mit palliativer Zielsetzung

Stenteinlage und Sekretableitung: Falls eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist, müssen die Symptome und Komplikationen (meist Stenosen der Magen-Darm-Passage oder des Gallengangsystems) optimal therapiert werden, um dem Patienten ein möglichst beschwerdefreies Leben zu ermöglichen. Dabei kommt der **endoskopischen Stenteinlage** bzw. der Sekretableitung entscheidende Bedeutung zu. Möglich ist dabei die vorübergehende Ableitung nach außen (perkutane transhepatische Cholangiodrainage, PTCD) oder nach innen (z. B. Yamakawa-Prothese).

Anlage von Anastomosen:
- biliodigestive Anastomose, S. 146
- Gastrojejunostomie bei Stenosen der Magen-Darm-Passage.

Schmerztherapie: Bei chronischen Schmerzen kann der Plexus coeliacus operativ oder mittels CT-gesteuerter Alkoholinjektion ablatiert werden.

2.11 Milz

2.11.1 Anatomie

Topografie: Die Milz liegt im rechten Oberbauch in Höhe der 9.–11. Rippe in enger Beziehung zu Zwerchfell, Magen, linker Niere und Pankreasschwanz. Sie wiegt zwischen 150–200 g und misst etwa 11 × 7 × 4 cm. Die Milz ist durch die Ligg. lienorenale, phrenicolienale, gastrolienale und lienocolicum fixiert. Bei bis zu 30 % aller Personen finden sich Nebenmilzen, welche sich meist in der Nähe des Milzhilus befinden.

MERKE Das akzessorische Milzgewebe muss bei Milzresektionen im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen ebenso entfernt werden.

Gefäßversorgung und Lymphabfluss: Die Milz wird über die A. splenica (= A. lienalis) mit ihren verschiedenen segmentalen Endarterien versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. splencia (V. lienalis) die zusammen mit der V. mesenterica superior die V. portae bildet. Der Anteil der Milzvene am portalen Blutfluss beträgt etwa 30 %. Die Lymphe wird in die hiliären Nodi lymphoidei splenici drainiert.

Nervensystem: Die sympathischen Fasern verlaufen aus dem Ganglion coeliacum über die Rami splenici zur Milz. Die Funktion besteht vermutlich u. a. in einer Modulation der Immunantwort.

2.11.2 Diagnostik

RADIO

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Sonografie: wichtigste Untersuchung (insbesondere bei Bauchtrauma!) zur Beurteilung von Größe, Lage, Binnenstruktur und Verletzungen.
- Abdomenübersichtsaufnahme: Zwerchfellhochstand und Verlagerung der Nachbarorgane bei Splenomegalie.
- CT: v. a. im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen
- Szintigrafie: Funktionsdiagnostik sowie präoperative Lokalisation eventueller Nebenmilzen.

2.11.3 Milzruptur

Epidemiologie: Bei bis zu 60 % der Patienten mit einem stumpfen Bauchtrauma ist mit einer Beteiligung der Milz zu rechnen. Speziell beim polytraumatisierten Patienten ist die Milzruptur die häufigste intraabdominelle Beteiligung und darf nicht infolge der anderen Verletzungen übersehen werden!

Ätiologie: Ursache ist meist ein **stumpfes Trauma** im Abdominal- oder linken Thorakalbereich. Perforierende Verletzungen sind deutlich seltener. **Indirekte** Gewalteinwirkungen (Akzelerationstrauma durch Sicherheitsgurt oder Sturz aus großer Höhe) können ebenfalls zu einer Verletzung der Milz führen. In seltenen Fällen (hämatologische Erkrankung wie Malaria, Mononukleose, Sepsis) kann eine vorgeschädigte Milz **spontan** rupturieren.

PATHO

Pathogenese: Morphologisch kommt es zu Rissen und Ablösungen der Kapsel sowie Rissen und Blutungen im Parenchym. Nach dem **zeitlichen Ablauf** unterscheidet man folgende Formen:
- **einzeitige (akute) Milzruptur**: kombinierter Kapsel- und Parenchymeinriss
- **2-zeitige Milzruptur**: initial lediglich Parenchymeinriss, die Kapsel hat der Verletzung primär standgehalten. Nach einem symptomfreien Intervall von > 48 h (bis zu einigen Tagen/Wochen) kommt es nach einem Bagatelltrauma zum Kapselriss und damit zur Blutung.
  - Die **chronische (okkulte) Milzruptur** ist eine Sonderform der 2-zeitigen Milzruptur, die durch Adhäsionen geprägt ist und Monate bis Jahre nach der Verletzung mit einer Blutung einhergeht. Die Diagnose ist aufgrund der fehlenden zeitlichen Nähe zum Unfallereignis schwierig zu stellen (DD Herzinfarkt, Lungenembolie etc.).

Einteilung: Nach dem **Schweregrad** (**Abb. 2.51**) unterscheidet man zwischen:
- **Grad 1:** isolierter Kapselriss bzw. subkapsuläres Hämatom
- **Grad 2:** oberflächlicher Parenchym- und Kapseleinriss
- **Grad 3:** tiefer Parenchym- und Kapseleinriss mit Segmentgefäßblutung
- **Grad 4:** Organfragmentierung oder Gefäßstielabriss
- **Grad 5:** Organberstung oder -abriss im Milzhilus.

Klinik: **Diffuse Schmerzen** im linken Oberbauch. Abhängig von der Menge des Blutverlusts finden sich Zeichen eines hypovolämischen Schocks (s. Notfallmedizin S. 23) sowie ein Peritonismus mit ausgeprägter Abwehrspannung. Durch Reizung des N. phrenicus als Folge des intrabdominellen Hämatoms kann es zu Schmerzen in der linken Schulter kommen. Dieses sog. **Kehr-Zeichen** lässt sich durch Kopftieflagerung provozieren.

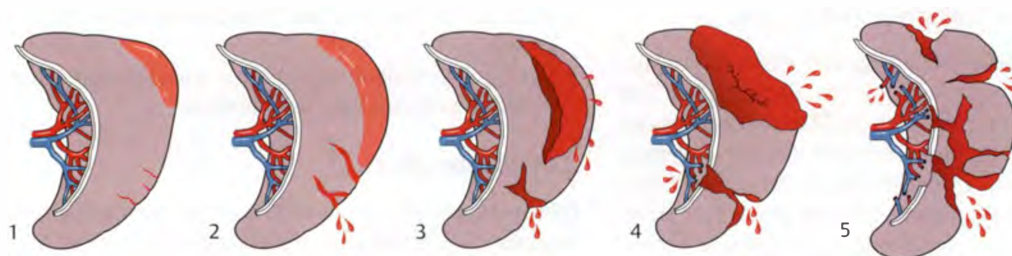


Abb. 2.51 Schweregrade der Milzverletzungen. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]



Abb. 2.52 Milzriss in der Abdomen-CT. [aus: Oestmann, Radiologie, Thieme, 2005]

Diagnostik: Entscheidend für die Diagnose sind Anamnese (Unfallhergang?), klinische Untersuchung (Prellmarken? Rippenfrakturen? Auslösen des Kehr-Zeichens bei Kopftieflagerung) und die Sonografie (auch im Intervall wegen der Möglichkeit einer zweizeitigen Milzruptur). Laborveränderungen (Hb-Abfall, Leuko- und Thrombozytose) sind unspezifisch und relativ spät erkennbar.

RADIO

Typische **Sonografie**-Befunde sind Doppelkonturen an der Milzkapsel (subkapsuläres Hämatom), freie Flüssigkeit im Douglas-Raum, perilienal, perihepatisch oder unter dem Zwerchfell und die fehlende Abgrenzbarkeit zur Umgebung. Kann eine Milzruptur sonografisch nicht sicher ausgeschlossen werden, ist eine CT-Aufnahme indiziert. In der Abdomenübersichtsaufnahme lassen sich indirekte Zeichen nachweisen: unscharfer Milzschatten, Verlagerung der Magenblase nach rechts bzw. des Kolon nach kaudal und Zwerchfellhochstand.

MERKE Bei linkseitigem Thoraxtrauma immer eine Milzruptur sonografisch ausschließen, insbesondere wenn gleichzeitig eine Rippenfraktur besteht.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach dem Ausmaß der Verletzung:

- Grad 1: stationäre Überwachung für mindestens 10 Tage, regelmäßige sonografische Kontrollen. Sport ist nach 3 Monaten wieder erlaubt.
- Grad 2 und 3: Ein Milzerhalt wird operativ angestrebt: lokale Blutstillung durch Naht oder Koagulation, Netzkompression
- Grad 4: Teil- bzw. Segmentresektion oder Splenektomie
- Grad 5: Splenektomie (s. u.).

Prognose: Die Prognose hängt wesentlich von den Begleitverletzungen, dem Alter des Patienten und dem Blutverlust ab. Die Mortalität liegt je nach Quelle zwischen 5–15 %.

2.11.4 Splenektomie

DEFINITION Operative Entfernung der Milz.

Indikationen: Die Splenektomie wird bei ausgeprägten **Milzverletzungen** (Notfallindikation), bei bestimmten **Tumoroperationen** (z. B. Pankreatektomie), bei der portalen Hypertension im Rahmen eines proximalen splenorenalen Shunts (**Linton-Shunt**) oder im Rahmen von hämatologischen Systemerkrankungen durchgeführt.

Vorbereitung: Rund 3–4 Wochen vor einem elektiven Eingriff sollten die Patienten zur Vermeidung einer bakteriellen Sepsis (**OPSI**, s. u.) **gegen Pneumkokken, Hämophilus influenza und Meningokokken geimpft** werden. Bei einer sehr großen Milz kann präoperativ eine (radiologisch gesteuerte) Embolisation der A. lienalis versucht werden. Da intraoperativ speziell bei großen Milzen mit einem **starken Blutverlust** zu rechnen ist, müssen stets ausreichend Blutkonserven zur Verfügung stehen und eine Anämie rechtzeitig korrigiert werden (hohe Erythrozytenspeicherung in der Milz). Eine Thrombozytopenie und Thrombozytose müssen ebenso behandelt werden.

Vorgehen: Bei der **offenen Operationstechnik** erfolgt der Zugang über einen **linksseitigen Rippenbogenrandschnitt** oder bei notfallmäßigen Eingriffen bzw. sehr großer Milz wegen der besseren Übersicht über die **mediane Laparotomie**. Bei extremer Splenomegalie ist der Kostoumbilikalschnitt ein weiterer Zugangsweg (gute Übersicht, mögliche Verlängerung in den rechten unteren Quadranten).

Anschließend werden die Bursa omentalis eröffnet, der Milzhilus dargestellt, die A. und V. lienalis aufgesucht und ligiert. Die Gefäße im Lig. gastrolienale (Vasa gastricae breves) werden aufgesucht und ebenfalls unterbunden. Lig. lienocolicum und Lig. phrenicolienale werden danach komplett durchtrennt. Die Milz kann jetzt stumpf mobilisiert und entfernt werden.

Teilresektionen können unter Verwendung von Nahtklammergeräten, Fibrinkleber, Kollagenvlies oder Laserkoagulation durchgeführt werden. Bei elektiven Eingriffen und kleiner Milz steht auch eine **laparoskopische Splenektomie** zur Verfügung. Vorteile sind hierbei das bessere kosmetische Ergebnis und die Verkürzung der stationären Behandlung. Eine Drainage ist nur bei Verletzungen des Pankreas oder zur postoperativen Kontrolle von Nachblutungen indiziert.

Postoperatives Management: Am ersten postoperativen Tag erfolgt eine reine Infusionstherapie mit direkt beginnendem, langsamem Kostaufbau. Die Drainage wird am 2.–3. Tag entfernt. Bei fehlender Triplevakzinierung sollte diese 10–14 Tage nach der OP nachgeholt werden.

Prognose: Die Letalität beträgt bei elektiven Eingriffen 1–5 %, bei Notfalleingriffen 10–15 %.

Komplikationen und postoperative Veränderungen: Die größte akute Gefahr geht von einer Blutung aus dem Milzbett aus. Verletzungen der Nachbarorgane (Pankreas, Magen, Kolon) können u. U. zur Fistelbildung führen. Zu den häufigsten Komplikationen gehören **subphrenische Abszesse** sowie Beeinträchtigungen der Atmungsorgane (Atelektasen, Pneumonie, Pleuraerguss). Falls Nebenmilzen übersehen werden, kann es speziell bei hämatologischen Erkrankungen zu einem Rezidiv kommen.

Die wichtigste postoperative Komplikation stellt die **fulminante bakterielle Sepsis** dar (**OPSI**, overwhelming post splenectomy infection), die i. d. R. innerhalb der ersten Jahre nach einer Splenektomie auftritt. Meist sind Pneumokokken ursächlich, seltener Haemophilus influenzae und Neisseria meningitidis. Die Letalität liegt bei 70–80 %, die Inzidenz bei 1 % aller nichtgeimpften Patienten (Kinder > Erwachsene). Die Impfung gegen Pneumokokken ist daher obligat. Risikopersonen (Kinder und immunsupprimierte Patienten) sollten auch gegen andere potenzielle Erreger geimpft werden und evtl. eine Langzeit-Antibiotika-Prophylaxe erhalten. Splenektomien sollten außerdem nach Möglichkeit nicht vor dem 6. Lebensjahr durchgeführt werden, da infektiöse Komplikationen in dieser Altersgruppe mit einer hohen Letalität verbunden sind.

Weitere postoperative Veränderungen sind:

- **Infektanfälligkeit:** verminderte Bildung von Immunglobulinen
- **Thrombozytose**: vorübergehender Anstieg der Thrombozyten mit der Gefahr einer Thrombose. Bei 400000–1000000 Thrombozyten/µl sollte eine prophylaktische Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (100 mg/d) erfolgen.
- **Howell-Jolly-Körper**: Kernreste in Erythrozyten.

2.12 Lymphknoten

Lymphknoten sind den Lymphgefäßen zwischengeschaltete **Filterstationen**, in denen Lymphozyten auf die von der Lymphe transportierten Antigene warten. Von klinischem Interesse sind die Lymphknotenstationen insbesondere dann, wenn maligne Tumoren zur lymphogenen Metastasierung neigen. Lymphadenopathien sind oft Ausdruck neoplastischer oder infektiöser (dann meist als Lymphadenitis) Erkrankungen.

Anatomie: Ein einzelner Lymphknoten ist ein bohnenförmiges Organ, das wenige mm bis ca. 1,5 cm lang sein kann. Am Lymphknoten-Hilus treten Blutgefäße in den Lymphknoten ein und aus bzw. das efferente Lymphgefäß aus. Die zuführende Lymphe tritt über Vasa afferentia an der konvexen Seite des Knotens ein. Aus den peripher gelegenen Lymphknotenstationen gelangt die Lymphe in den Ductus thoracicus bzw. rechts in den kleineren Ductus lymphaticus dexter.

Die **wichtigsten** Lymphknotenstationen von kranial nach kaudal sind:

- retroaurikulär, submandibulär und zervikal
- axillär
- Darmlymphknoten (parallel zu den Gefäßarkaden)
- Leistenlymphknoten.

2.12.1 Lymphadenektomie

DEFINITION Entfernung von Lymphknoten im Rahmen neoplastischer Erkrankungen.

Der **Sentinel-** oder **Wächter-Lymphknoten** ist der erste Lymphknoten eines speziellen Abflussgebietes, der demnach auch zuerst von den Tumorzellen befallen wird. Dieser Lymphknoten (oder auch mehrere) wird mithilfe von Farbstoffen oder radioaktiven Tracern, die in das Abflussgebiet des Tumors injiziert werden **angefärbt** und kann anschließend intraoperativ aufgesucht, entfernt und histologisch aufgearbeitet werden. Dieses Vorgehen verhindert radikale Lymphadenektomien mit der Ausräumung ganzer Lymphknotenstationen und beugt damit der Entwicklung von Lymphödemen vor.

Das Sentinel-Lymphknoten-Verfahren findet heute v. a. in der Behandlung des Mammakarzinoms (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 354), des malignen Melanoms und des Prostatakarzinoms Anwendung.

2.13 Bauchwand und Hernien

2.13.1 Anatomie der Bauchwand

Man unterscheidet die vorderen von den seitlichen und hinteren **Bauchmuskeln**:

- vorderer Bauchmuskel: M. rectus abdominis
- seitliche Bauchmuskeln (3-schichtig): M. obliquus externus abdominis, M. obliquus internus abdominis (mit M. cremaster) und M. transversus abdominis.
- hintere Bauchmuskeln: M. quadratus lumborum und M. psoas major.

Die **Rektusscheide** wird aus den Aponeurosen der seitlichen Bauchmuskeln und den Faszien der Bauchwand (Fascia transversalis innen und Fascia abdominalis superficialis außen) gebildet. Sie verhindert ein Auseinanderweichen des M. rectus abdominis bei Anspannung. Die

vorderen Bauchmuskeln (rechter und linker M. rectus abdominis) sind durch einen Sehnenstreifen zwischen Xiphoid und Symphyse getrennt (**Linea alba**).

Der **Leistenkanal** (**Abb. 2.53**) verbindet die innere mit der äußeren Bauchwand und wird durch folgende Strukturen gebildet:

- Dach (kranial): Unterrand der Mm. obliquus internus et transversus abdominis
- Boden (kaudal): Lig. inguinale
- Vorderwand (ventral): Aponeurose des M. obliquus externus abdominis
- Hinterwand (dorsal): Fascia transversalis.

Er zieht von seiner **inneren Öffnung** (Anulus inguinalis profundus, innerer Leistenring) von lateral, dorsal und kranial nach medial, ventral und kaudal zum **äußeren Leistenring** (Anulus inguinalis superficialis). Beim Mann verläuft der Samenstrang, bei der Frau das Lig. rotundum (Lig. teres uteri) durch den Leistenkanal.

Die Bauchwand wird in **9 Regionen** eingeteilt: 2 horizontale Linien (am unteren Ende des Rippenbogens und auf Höhe der Spinae iliacae anteriores) teilen die Bauchwand in Oberbauch (Epigastrium), Mittelbauch (Mesogastrium) und Unterbauch (Hypogastrium). Der seitliche Rand der Mm. recti abdomini bildet die vertikale Linie. Klinisch ist die Einteilung in **4 Quadranten** (mit dem Nabel als Schnittpunkt) verbreitet.

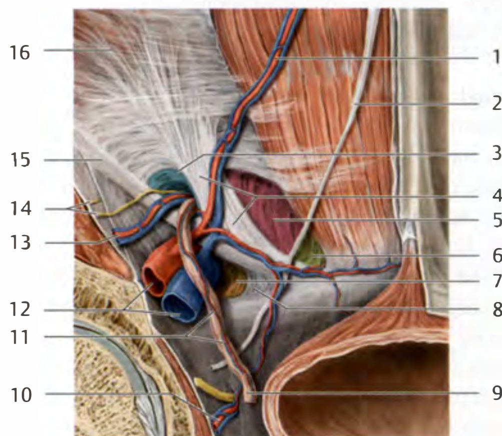


Abb. 2.53 Anatomie der Leistenregion. Ansicht von innen. 1 Vasa epigastrica. 2 Plica umbilicalis medialis. 3 Fossa inguinalis lateralis (Anulus inguinalis profundus). 4 Lig. interfoveolare. 5 Fossa inguinale mediale (Hasselbach-Dreieck). 6 Fossa supravesicalis. 7 Anulus femoralis. 8 Lig. pectineum (= Cooper-Band). 9 Ductus deferens. 10 Vasa obturatoria. 11 A. und V. ductus deferentis. 12 A. und V. femoralis. 13 A. und V. testiculares. 14 N. genitofemoralis. 15 Lig. inguinale. 16 M. transversus abdominis. [aus: Schünke et al., Prometheus Lernatlas der Anatomie, Thieme, 2009]

2.13.2 Hernien

Grundlagen

DEFINITION Ausstülpungen des Peritoneum parietale durch erworbene oder angeborene Lücken in der Bauchwand (= **Bruchpforte**). Der **Bruchsack** (= peritoneale Ausstülpung) besteht aus Peritoneum, der **Inhalt** ist variabel und kann je nach Lokalisation Netz, Darm (Dünn- und Dickdarm), Adnexe und andere Organe enthalten.

Formen: Bei einer **kompletten** Hernie (**Abb. 2.54 a**) befinden sich die Eingeweide vollständig im Bruchsack, bei der **inkompletten** Hernie (**Abb. 2.54 c**) nur teilweise (Darmwandhernie, sog. Richter-Hernie). Ist im Bruchsack ein Meckel-Divertikel enthalten, spricht man von einer Littré-Hernie. Die **Gleithernie** (**Abb. 2.54 b**) stellt eine Sonderform dar: Sie enthält Organabschnitte, die einseitig mit dem Retroperitoneum verwachsen und damit also nicht vollständig mit Peritoneum überzogen sind (z. B. Colon aszendens, Zäkum, Colon descendens). Ein **Prolaps** ist hingegen ein Vorfall der intraabdominellen Organe durch eine Lücke im Peritoneum (**falsche Hernie**, Hernia spuria, kein peritonealer Bruchsack) und muss von den echten Hernien abgegrenzt werden.

Nach der Lokalisation unterscheidet man **äußere Hernien**, bei denen sich das Peritoneum nach außen stülpt, wie beispielsweise bei der Leistenhernie, Femoralhernie, Hernien an der Bauchwand oder am Beckenboden, von **inneren Hernien**.

Epidemiologie und Ätiologie: Sehr häufiges chirurgisches Krankheitsbild, das bei etwa 2–4 % der europäischen Bevölkerung vorkommt. Hernien können angeboren (präformierter Bruchsack) oder erworben (Bindegewebsschwäche) sein.

Die Entstehung von Hernien wird durch einen **erhöhten intraabdominellen Druck** begünstigt: chronische Obstipation, Husten, Blasenentleerungsstörung bei Prostatahyperplasie, Schwangerschaft, körperlicher Belastung, Trauma.

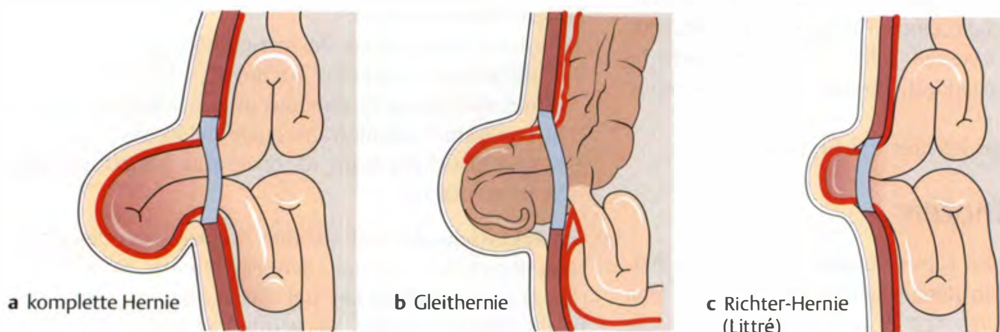


Abb. 2.54 Formen von Leistenhernien. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Klinik und Komplikationen: Hernien können sich entweder spontan zurückziehen bzw. manuell zurückdrängen lassen (sog. **reponible Hernien**) oder **irreponibel** sein. Typischerweise klagen die Patienten über ein Ziehen oder Stechen im Bereich der Bruchpforte. Die Schmerzen können auch ausstrahlen und verstärken sich, sobald Organteile durch die Bruchpforte hindurchtreten. Am häufigsten ist jedoch die schmerzlose „Beule".

Inkarzeration: Die größte Gefahr besteht in einer Einklemmung von Darmabschnitten (**Inkarzeration**). Vor allem Hernien, die nicht mehr reponiert werden können, neigen zur Elnklemmung. klinisch bestehen starke Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen sowie ggf. ein Ileus, Peritonismus, Schock (Gefäßstrangulation) und Sepsis. Der Bruch ist als prall-elastischer Tumor tastbar.

PATHO **Pathomorphologisch** kommt es bei der Inkarzeration zur venösen Stauung mit einem Ödem der Darmwand und schließlich zu einer arteriellen Durchblutungsstörung. In der Folge entwickelt sich eine **Darmwandgangrän**, die schließlich zu einem Ileus oder Darmwandperforationen mit Peritonitis und Sepsis führen kann.

Die Darmwandanteile können entweder **teilweise** (Richter-Hernie) oder vollständig eingeklemmt werden (**komplette Inkarzeration**). Eine komplette Inkarzeration tritt z.B. bei zunehmender Füllung der prolabierten Darmschlinge auf und geht mit einem **Passagestopp** und einer Darmwandischämie einher. Weitere Formen sind

- die **elastische Einklemmung**, bei der der prolabierte Darm unter Bauchpresse nicht spontan zurückgleitet,
- die **retrograde Einklemmung** durch mehrfaches Abknicken von Dünndarm und Mesenterium
- die **Netzeinklemmung** (Einklemmung des Omentum majus).

Diagnostik: Hernien der Bauchwand werden im Rahmen der klinischen Untersuchung diagnostiziert. Durch Inspektion (evtl. unter Provokation durch Pressen) und **Palpation** der häufigsten Prädilektionsstellen werden die Brüche entdeckt. Wenn man eine Hernie ertastet hat, sollte man im Anschluss immer auch die Gegenseite und weitere Bruchstellen palpieren. Bei großen Brüchen lässt sich oft auskultatorisch Darminhalt im Bruchsack nachweisen. Die Verdachtsdiagnose wird i. d. R. **sonografisch** bestätigt.

Therapie: Bei einer Hernie ohne Inkarzeration werden die Patienten ambulant betreut und eine elektive OP geplant. Liegt eine Inkarzeration vor, kann innerhalb der ersten Stunden eine **manuelle Reposition** (Taxis) versucht werden (**Abb. 2.55**). Nach gelungener Reposition muss der Patient **stationär überwacht** und die Hernie möglichst **zügig operativ versorgt** werden.

Wird die manuelle Reposition nicht adäquat durchgeführt, besteht die Gefahr einer Darmperforation, Reposition-en-bloc oder **Pseudoreposition**. Die Hernie ist nur scheinbar reponiert, die Darmschlinge aber trotzdem noch eingeklemmt. Klinisch persistieren die Inkarzerationsbeschwerden.

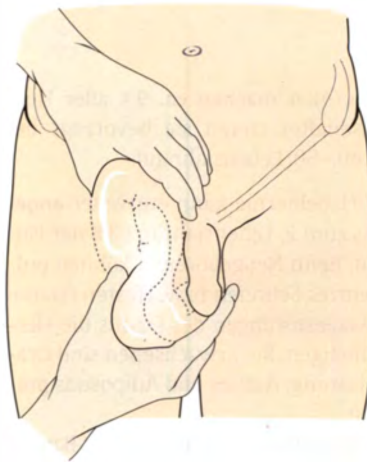


Abb. 2.55 Manuelle Reposition eines Leistenbruchs. Wichtig ist, dass der Patient ausreichend schmerzfrei und die Bauchdecke entspannt ist (z.B. Beine anziehen, warmes Wasser). Zur Reposition schient der Chirurg die Bruchlücke mit einer Hand und massiert den Bruchsack gefühlvoll mit melkenden Bewegungen. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Ist die **manuelle Reposition erfolglos**, muss der Bruch **direkt operativ reponiert** werden (Notfall-OP): Freilegen des Bruchs, Beurteilen der Vitalität, Erweitern der Bruchlücke und ggf. Resektion nekrotischer Darmschlingen. Evtl. auch Second-look-Operation bei großflächiger Inkarzertion.

Epigastrische Hernie

Synonym: Hernia epigastrica, Hernia linea albae, Hernia ventralis.

Epigastrische Hernien machen etwa 3 % aller Hernien aus. Die **Bruchpforte** liegt in der **Linea alba** zwischen Nabel und Xiphoid. Der Bruchsack enthält meist präperitoneales Fettgewebe. Wird dabei zusätzlich Peritoneum ausgestülpt, entsteht eine echte Hernie.

Klinisch bestehen unspezifische Oberbauchbeschwerden, die sich unter Bewegung oder Anspannung (Pressen, Husten) verstärken können. Epigastrische Hernien können zudem gleichzeitig an verschiedenen Stellen vorkommen.

Diagnostisch stehen Anamnese und klinische Untersuchung (**Cave:** bei adipösen Patienten erschwert) im Vordergrund. Zudem müssen andere Oberbauch-Erkrankungen wie Magenulzera, Erkrankungen der Gallenblase oder der Gallenwege oder eine Pankreatitis ausgeschlossen werden

Die **Operation** ist bei Beschwerden indiziert. Dabei wird der Bruchsack reponiert und anschließend die Faszienlücke mittels Raffung oder Fasziendopplung (nach Mayo) verschlossen. Rezidive sind allerdings möglich.

Nabelhernie

Synonym: Nabelbruch

Epidemiologie: Nabelhernien machen ca. 9% aller Hernien aus. Im Erwachsenenalter treten sie bevorzugt bei Frauen zwischen dem 40.–50. Lebensjahr auf.

Ätiopathogenese: Die Nabelhernie kann entweder **angeboren** (Rückbildung bis zum 2. Lebensjahr in 98 % der Fälle) oder **erworben** sein. Beim Neugeborenen können pulmonale Infekte, vermehrtes Schreien bzw. Husten (starke Bauchpresse) oder Passagestörungen des Darms die Hernienentwicklung begünstigen. Bei Erwachsenen sind Gravidität, körperliche Belastung, Aszites und Adipositas prädisponierende Faktoren.

PATHO

Die Bruchpforte bilden zirkuläre Faserzüge der Bauchwandaponeurose um den Nabel (Anulus umbilicalis). Im Bruchsack sind je nach Größe Netzteile oder Dünn- und Dickdarmschlingen enthalten.

Klinik: Im Bereich des Bauchnabels ist ein Bruchsack tastbar, bei größeren Hernien auch sichtbar. Infolge der Adhäsionen und Verwachsungen sind Nabelhernien oftmals schwer zu reponieren. Die Schmerzen sind unterschiedlich ausgeprägt.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Beim Neugeborenen müssen eine Omphalozele oder eine Gastroschisis (s. Pädiatrie S. 487), beim Erwachsenen eine Paraumbilikalhernie (Lücke außerhalb des Nabelrings) abgegrenzt werden.

Therapie: Im **Kindesalter** kann eine **spontane Rückbildung** abgewartet werden (Ausnahme: sehr große Hernien). Beim **Erwachsenen** besteht immer eine **Operationsindikation**, da eine spontane Rückbildung nicht zu erwarten ist und zudem Inkarzerationen drohen. Der Bruchsack wird dabei von der Nabelhaut gelöst, reponiert und die Bruchpforte durch eine quere Naht (nach Spitzy) verschlossen. Bei großen Hernien erfolgt ein Faszienverschluss mit Bauchdeckenverstärkung durch ein Kunststoff-Netz.

Prognose: Es kommt in bis zu 30 % zu Rezidiven (v.a. bei reinen Nahtverfahren). Die Letalität einer Inkarzeration liegt bei bis zu 20 %.

Leistenhernie

Synonym: Leistenbruch, Inguinalhernie, Hernia inguinalis

DEFINITION Angeborene oder erworbene Hernie **oberhalb des Leistenbandes** (Lig. inguinale). Die Leistenhernie tritt immer durch den **äußeren Leistenring** hindurch. Unterschieden wird zwischen direktem und indirektem Leistenbruch:

- **direkter Leistenbruch:** Die Bruchpforte befindet sich medial der epigastrischen Gefäße in der Fossa inguinalis medialis (Hesselbach-Dreieck). Der Bruchsack liegt medial des Samenstrangs. Am Anulus inguinalis externus tritt der Bruch nach außen.
- **indirekter Leistenbruch:** Die Bruchpforte liegt lateral der epigastrischen Gefäße. Der Bruch verläuft vom inneren Leistenring durch den Leistenkanal zum äußeren Leistenring. Der Bruchsack liegt also im Samenstrang und kann bis ins Skrotum ziehen.

Epidemiologie: Leistenhernien sind die **häufigsten Hernien** (75 %). Männer sind 8-mal häufiger betroffen als Frauen. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei Erwachsenen zwischen dem 55.–75. Lebensjahr, bei Kindern im 1. Lebensjahr. ⅔ der Brüche sind indirekte Hernien, in 10–15 % der Fälle treten sie beidseits auf.

Ätiologie: Die **indirekte Leistenhernie** kann erworben oder angeboren sein. Der **angeborenen Form** liegt eine **nicht vollständige Obliteration des Processus vaginalis** zugrunde. Leistenhernien bei Kindern sind immer angeboren. Die **erworbenen Hernien** enstehen infolge Erweiterung des inneren Leistenrings. Die **direkte Leistenhernie** dagegen ist **immer erworben** und Ausdruck einer Bindegewebsschwäche der Fascia transversalis.

Klinik: Klassische Symptome sind Schmerzen und Schwellungen in der Leistengegend, wobei das Ausmaß der Beschwerden nicht von der Größe der Hernie abhängig ist. Kommt es zu einer Inkarzeration kann eine Ileus-Symptomatik (S. 117) auftreten. Die Leistenhernie kann je nach Größe in verschiedene Stadien eingeteilt werden:

- **Hernia incipens:** Vorwölbung des Bruchsacks in den Leistenkanal
- **Hernia completa:** Bruchsack liegt am äußeren Leistenring
- **Hernia scrotalis** beim Mann: Bruchsack reicht bis in den Hodensack
- **Hernia labialis** bei der Frau: Hernie reicht bis in die Labien.

Beim Mädchen kann das Ovar im Bruchsack enthalten sein.

Diagnostik: Die Diagnose wird **klinisch** gestellt. Der Untersucher fährt dabei mit dem Zeigefinger durch die Leisten- bzw. Skrotalhaut und weiter über den äußeren Leistenring in den Leistenkanal (**Abb. 2.56 a**). Der innere Leistenring befindet sich jetzt an der Spitze des Fingers. Der Patient wird gebeten zu pressen oder zu husten. Die Hernie ist jetzt für den Untersucher als Vorwölbung tastbar. Am besten gelingt die Diagnose beim stehenden Patienten. Da Hernien auch beidseitig auftreten können, muss **immer eine Untersuchung der Gegenseite** erfolgen.

Eine Unterscheidung zwischen indirektem, direktem Leisten- oder Schenkelbruch ist durch die sog. **3-Finger-Regel** möglich. Dabei legt der Untersucher seinen Handteller von hinten auf die Spina iliaca anterior superior. Anhand der Lage der Finger unterscheiden sich die Bruchformen: der Zeigefinger markiert einen direkten, der Mittelfinger einen indirekten Leistenbruch, der Ringfinger den Verlauf des Schenkelbruchs (**Abb. 2.56**).

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

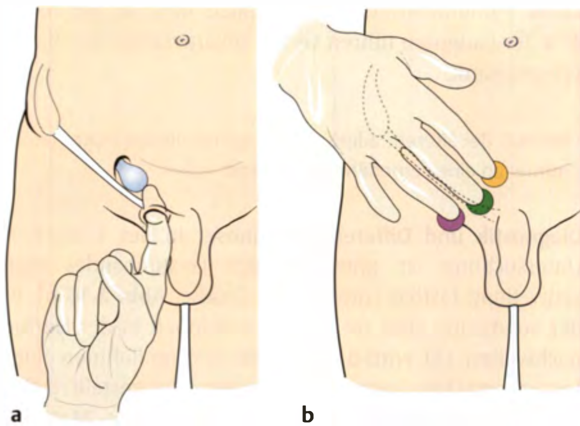


Abb. 2.56 Untersuchungstechniken. a Palpation des Leistenkanals. **b** 3-Finger-Regel. Direkter Leistenbruch: gelber Kreis, indirekter Leistenbruch: grüner Kreis, Schenkelbruch: violetter Kreis. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Differenzialdiagnose: Die Unterscheidung einer Hydrozele gelingt mittels Diaphanoskopie oder Sonografie. Des Weiteren müssen Lymphome und andere Tumoren, Varikozelen, ektope Hoden und Abszesse abgeschlossen werden.

Therapie:

MERKE Als aktueller Leitsatz gilt: Leistenhernien müssen immer operiert werden. Nur bei älteren Männern mit asymptomatischen Hernien kann auch unter engmaschiger Kontrolle abgewartet werden („watchful waiting").

Bei einer unkomplizierten Leistenhernie wird der Eingriff innerhalb der nächsten Tage geplant. Die **Operation** kann grundsätzlich in Lokalanästhesie durchgeführt werden (Vollnarkose bzw. Spinalanästhesie bei Laparoskopie). Bei der **offenen Techik** erfolgt zunächst ein Hautschnitt etwa 2 cm oberhalb des Leistenbandes, Darstellung des Anulus inguinalis superficialis und die Durchtrennung der Externusaponeurose. Dann wird der Bruchsack aufgesucht, eröffnet und der Inhalt reponiert. Der Bruchsack wird anschließend abgetragen und mit einer Naht verschlossen. Für den Verschluss gibt es unterschiedliche Methoden (s. u.). Dabei verbleiben Samenstrang bzw. Lig. rotundum aber immer im Leistenkanal und werden in aller Regel durch die Externusaponeurose nach vorne gedeckt. Ins Subkutangewebe verlagert (vor die Externusaponuerose, Methode nach Kirschner) werden sie nur bei sehr engem Leistenkanal (Gefahr der Druckschädigung).

Die gebräuchlichen Verfahren sind (**Abb. 2.57**):

- **Rekonstruktion nach Shouldice:** Die Fascia transversalis wird durchtrennt und gedoppelt wieder vernäht. Der M. obliquus internus und der M. transversus werden wie bei Bassini an das Leistenband angenäht.
- **Rekonstruktion nach Lichtenstein**: Die Hinterwand des Leistenkanals wird durch die spannungsfreie Implantation eines (nicht-resorbierbaren) Polypropylennetzes unterhalb der Externusaponeurose verstärkt. Die Fixierung erfolgt am Leistenband und am M. obliquus internus, dem Samenstrang wird der Durchtritt im Bereich des inneren Leistenringes ermöglicht.
- **Rekonstruktion nach Bassini:** Der M. obliquus internus und M. transversus sowie die Fascia transversalis werden an der Innenfläche des Leistenbandes fixiert.

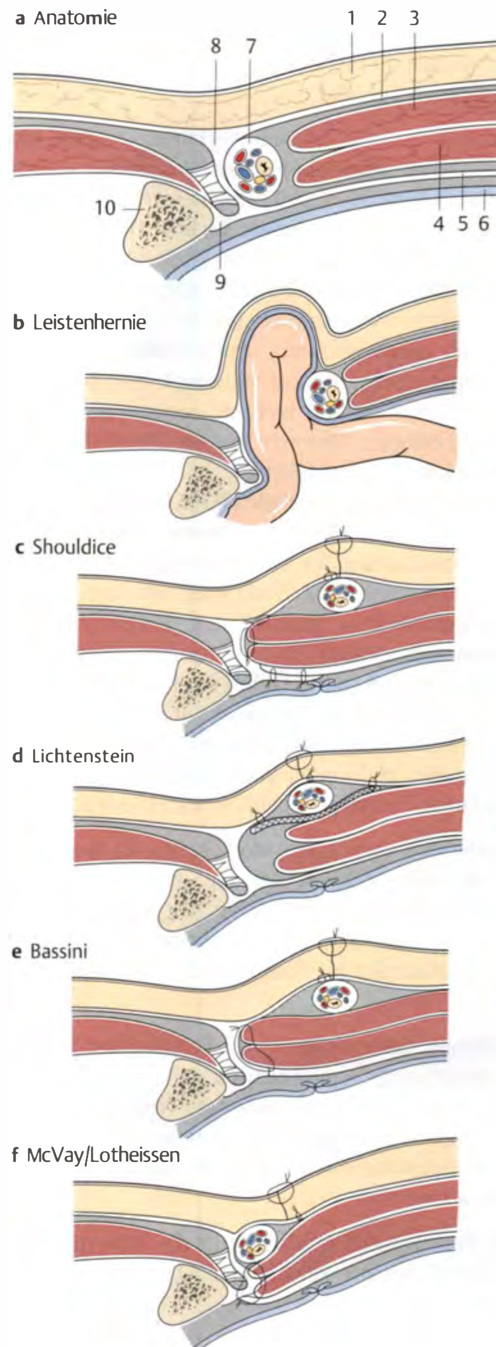


Abb. 2.57 Operationsverfahren von Leistenbrüchen. a Anatomischer Querschnitt durch die Leistenregion. 1 Subcutis. 2 Externus-Aponeurose. 3 M. obliquus internus. 4 M. transversus abdominis. 5 Fascia transversalis. 6 Peritoneum. 7 Ductus deferens. 8 Lig. inguinale. 9 Lig. pectineum. 10 Os pubis. **b** Leistenhernie. **c** Shouldice. **d** Lichtenstein **e** Bassini **f** McVay/Lotheissen. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

- **Rekonstruktion nach McVay/Lotheisen:** Der M. obliquus internus und der M. transversus sowie die Fascia transversalia werden an das Cooper-Ligament (Fortsetzung des Lig. lacunare) genäht.

Als Alternative zu den offenen Verfahren besteht die Möglichkeit eines **laparoskopischen Vorgehens**, wobei grundsätzlich 2 Methoden zur Verfügung stehen:

- **transabdominale präperitoneale Technik (TAPP):** Anlage eines Pneumoperitoneums und Einbringen von Trokaren umbilikal in den linken und rechten Unterbauch. Das Peritoneum wird inzidiert und der Bruchsack aus dem Leistenkanal reponiert. Anschließend wird ein Kunststoffnetz präperitoneal eingelegt. Nachteilig ist hier die Verletzunggefahr von intraperitonealen Organen, Vorteil die gute Übersicht und die Möglichkeit zur Behandlung beidseitiger Hernien.
- **total extraperitoneale Technik (TEP):** Das Peritoneum wird hierbei nicht eröffnet. Ein Trokar wird zwischen dem M. rectus abdominis und dem hinteren Blatt der Rektusscheide eingeführt. Dann wird vor dem Peritoneum stumpf ein Raum geschaffen, in den ein 2. Trokar mit einem aufblasbaren Ballon eingeführt wird. Weitere Trokare werden unter Sicht eingebracht. Anschließend wird der Bruchsack präpariert und wiederum ein Netz eingelegt. Im Gegensatz zur TAPP ist die Übersicht schlechter, die Gefahr einer Verletzung intraperitonealer Strukturen bei dieser Technik jedoch kleiner.

Postoperativ: Die vorsichtige Mobilisation ist noch am Tag der Operation möglich. Bei der offenen Operation sollten sich die Patienten für 2–3 Wochen, bei der laparoskopischen 10 Tage lang schonen (keine Belastungen). Schwere Lasten dürfen für einige Wochen nicht gehoben werden.

Komplikationen: Selten kann es im Rahmen der Operation zu Verletzungen von Ducutus deferens, der Vasa spermatica mit folgender Atrophie oder Nekrose des Hodens, der Femoralgefäße oder des N. femoralis kommen. Weitere Komplikationen sind Wundinfektionen und chronische Schmerzen.

Prognose: Rezidive sind in bis zu 10 % der Fälle möglich. Am geringsten sind die Rezidivraten bei Techniken mit Netzeinlage (0,5–8 %).

Femoralhernie

Synonym: Schenkelbruch, Schenkelhernie, Hernia femoralis, Hernia cruralis, Merozele

DEFINITION Erworbene Hernie mit Bruchpforte in der Lacuna vasorum (unterhalb des Leistenbandes). Der Bruchsack verläuft dabei medial der Gefäße und tritt am Hiatus saphenus nach außen.

Epidemiologie: Frauen sind 3-mal häufiger betroffen als Männer. Der Häufigkeitsgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres. Meist tritt die Schenkelhernie bei adipösen Patienten auf.

Klinik: Femoralhernien sind oft nicht sichtbar. Bei bis zu 40 % der Patienten führen sie zur Inkarzeration und Ileussymptomatik.

MERKE Bei älteren, adipösen Frauen mit Ileussymptomatik immer an eine Femoralhernie denken.

Diagnostik und Differenzialdiagnose: In der klinischen Untersuchung ist unterhalb des Leistenbandes eine Schwellung tastbar (medial der Gefäße, **Abb. 2.56 b**). In der Sonografie lässt sie häufig Darminhalt in der Hernie nachweisen. Oft wird die Diagnose erst im Rahmen einer Laparotomie bei einem mechanischen Ileus gestellt. Differenzialdiagnostisch muss auch an Lymphome, Metastasen, Lipome oder Abszesse gedacht werden.

Therapie: Die Femoralhernie wird **operativ** versorgt. Der Zugang erfolgt dabei entweder von krural (femoral) oder von inguinal. Der Inhalt wird reponiert, der Brucksack abgetragen und die Ränder adapiert. Die Bruchpforte wird durch eine Naht des Leistenbandes an das Lig. pubicum verschlossen. Auch Femoralhernien können laparoskopisch versorgt werden. **Komplikationen** der Operation sind Thrombosen (häufige Gefäßkompression).

Prognose: Rezidive treten in bis zu 10 % der Fälle auf.

Narbenhernie

Narbenhernien entstehen nach abdominellen Verletzungen oder Operationen (10 % der Fälle im Rahmen einer Laparotomie, **Abb. 2.58**). Als begünstigende Faktoren gelten u. a. Adipositas, Eiweiß- und Faktor-VIII-Mangel, eine Peritonitis, Steroidtherapie, Aszites, Wundinfektionen und Rezidiveingriffe.

Die Diagnose wird anhand der Anamnese, klinischen Untersuchung (Pressversuch) und Sonografie gestellt. Therapeutisch ist die operative Revision angezeigt, da kleine Hernien meist zur Einklemmung neigen und große Hernien für den Patienten störend sind. Die operative Versorgung sollte jedoch frühestens 6 Monate nach dem ersten Eingriff durchgeführt werden. Bei der Reparation der Narbenhernie hat sich die standardisierte Kunststoffnetzeinlage zur Verstärkung der Bauchdecke aufgrund der geringeren Rezidivraten gegenüber den Nahtverfahren durchgesetzt.



Abb. 2.58 Narbenhernie. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Prognose: Rezidive sind häufig: 25–50 % nach konventioneller Nahtversorgung, bei Netzimplantation bis zu 10 %.

Weitere Hernienformen

- **Rektusdiastase**: Auseinanderweichen der Rektusmuskulatur im Bereich der Linea alba. Beschwerden und Komplikationen sind selten. Die operative Therapie besteht in einer Adaption der Rekutsscheide, ist jedoch nur selten notwendig.

MERKE Die Rektusdiastase ist keine Hernie im Sinne der Definition, da ein peritonealer Bruchsack und eine Bruchpforte fehlen.

- **Spieghel-Hernie**: Die Bruchpforte sind präfomierte Lücken im Bereich der Linea semilunaris Spiegheli (lateraler Rand der Rektusscheide). Die Hernien treten meist in Höhe der Linea arcuata aus. Die Diagnose ist schwierig zu stellen. Meist klagen die Patienten über lokalisierte Schmerzen. Da Inkarzerationen häufig sind, erfolgt eine operative Versorgung mit Abtragung, Naht der Aponeurose und ggf. Netzverstärkung.
- **Hernia lumbalis:** Seltene Hernie im Lumbaldreieck (Trigonum lumbale petiti) zwischen der 12. Rippe und dem M. obliquus externus. Symptome sind bewegungsabhängige Schmerzen im Lumbalbereich.
- **Hernia obturatoria**: Der Bruchsack verläuft durch das Foramen obturatorium (Beckenbodenhernie). Die Reizung des N. obturatorius führt zu Schmerzen im Oberschenkel, die sich beim Pressen oder Husten verstärken. Meistens sind Frauen betroffen.
- **Hernia ischiadica:** Der Bruch verläuft durch das Foramen ischiadicum majus oder minus.
- **Hernia perinealis**: Der Bruchsack tritt vor oder hinter dem M. transversus perineus profundus oder dem M. levator ani durch den Beckenboden.
- **innere Hernien**: Verlagerung und Einklemmung von Darmteilen in intraperitoneale Strukturen. Typische Lokalisationen sind die Bursa omentalis, Flexura duodenojejunalis, Mesokolon, Zäkum oder Colon sigmoideum. Die Diagnose wird oft erst intraoperativ bei Versorgung eines symptomatischen Ileus gestellt.

2.14 Retroperitoneum, Niere und Nebenniere

2.14.1 Anatomie

Retroperitoneum

Das **Retroperitoneum** liegt hinter dem dorsalen Peritoneum. Es wird kranial durch das Zwerchfell, dorsal durch die Wirbelsäule, ventral durch das Peritoneum und kaudal durch die Linea terminalis des kleinen Beckens begrenzt.

Retroperitoneal gelegen sind:

- Nieren mit Ureteren
- Nebennieren
- Aorta abdominalis und V. cava inferior
- Lymphgefäße und Lymphknoten
- Truncus sympathicus
- Plexus des vegetativen Nervensystems.

Pankreas, Duodenum sowie Colon ascendens und descendens sind **sekundär** (und partiell) **retroperitoneale** Organe (S. 137).

Niere

Die paarig angelegten Nieren liegen im Spatium retroperitoneale. Sie sind von verschiedenen Faszien bzw. Kapseln umhüllt. Die **Organkapsel** (Capsula fibrosa renis) umschließt nur die Niere. Die **Nierenfettkapsel** (Capsula adiposa) umfasst Niere und Nebenniere. Beide Kapseln werden von der **Nierenfaszie** (Fascia renalis = Gerota-Faszie) umhüllt. Die Nierenfaszie ist z. T. mit Muskelfaszien der dorsalen Rumpfwand verwachsen.

Die arterielle Versorgung erfolgt aus der A. renalis, der venöse Abfluss über die Vv. renales dextra et sinistra in die V. cava inferior. Der Lymphabfluss folgt den Nll. lumbales in die Cisterna chyli.

Sympathisch wird die Niere über den Plexus renalis von den Nn. splanchnici major et minor versorgt, parasympathisch über den N. vagus.

Nebennieren

Die paarig angelegten Nebennieren setzen sich aus Mark und Rinde zusammen. Die **Rinde** sezerniert Glukokortikoide (Zona fasciculata: Kortison, Kortisol), Mineralokortikoide (Zona glomerulosa: v. a. Aldosteron) und Androgene (Zona reticularis: v. a. DHEAS). Das **Mark** ist Teil der sympathoadrenalen Achse und schüttet die beiden Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus. Die Nebennieren liegen retroperitoneal und sind dem oberen Nierenpol aufgesetzt. Sie sind ca. 4–6 cm lang und 1–2 cm breit.

Die Nebenniere wird von 3 Arterien versorgt: A. suprarenalis superior, media und inferior. Der venöse Abfluss erfolgt über sinusoide Kapillaren, die sich zur V. suprarenalis vereinigen. Die V. suprarenalis dexter mündet in die V. cava inferior, die V. suprarenalis sinistra in die V. renalis sinistra.

Die Lymphe wird in die Nodi lymphoidei lumbales (links Nodi lymphoidei aortici laterales, rechts Nodi lymhpoidei cavales laterales) drainiert.

Die nervale Innervation erfolgt über das Ganglion coeliacum sowie Plexus renalis und suprarenalis. Das Nebennierenmark wird von präganglionären sympathischen Ästen erreicht. Die parasympathischen Fasern kommen aus dem Truncus vagalis posterior.

2.14.2 Diagnostik

RADIO

Allgemeine Diagnostik bei Veränderungen im Retroperitoneum:

- Sonografie: Beurteilung parenchymatöser Organe
- Abdomenübersichtsaufnahme: Konkremente, Verkalkungen

- i. v.-Urografie (s. Urologie S. 601)
- **CT**
- MRT.

Spezielle Diagnostik bei Veränderungen der Nebennieren: Die **CT** ist das Verfahren der Wahl. Die Sonografie findet nur als Screening-Methode Anwendung, da sie Tumoren < 1,5 cm oftmals nicht mehr sicher darstellen kann. Die **Nebennierenrindenszintigrafie** wird eingesetzt, wenn die Schnittbildgebung bei erhöhter Hormonproduktion keine eindeutige Differenzierung der Seiten zulässt.

Insbesondere beim primären Hyperaldosteronismus oder Phäochromozytom können auch die **Nebennierenvenen selektiv katheterisiert** werden, um die Hormonkonzentrationen im Seitenvergleich messen zu können.

2.14.3 Retroperitoneale Blutung

Die retroperitoneale Blutung kann Folge eines **rupturierten Gefäßaneurysmas**, einer **Tumoreinblutung**, eines **Traumas** oder einer **Gerinnungsstörung** sein. Kleine Blutungen verlaufen meist klinisch inapparent. Bei massiveren Blutungen können die Symptome eines Volumenmangelschocks auftreten. Schmerzen im Nierenlager, die in Schulter und Leiste ausstrahlen, oder ein reaktiver (paralytischer) Ileus können auftreten.

Diagnostisch steht die Sonografie im Vordergrund. Daneben geben Blutbild, Blutdruck und Pulsstatus Auskunft über den Schweregrad des Schockzustandes. Weitere Untersuchungsmethoden sind die CT oder MRT, evtl. auch mit Erweiterung zur Angio-CT/Angio-MRT.

Ein Therapieplan richtet sich nach der Blutungsursache. Beim kreislaufstabilen Patienten und retroperitonealem Hämatom kann ein **konservativer Therapieversuch** unternommen werden. Persistiert die Blutung kann eine **angiografische Embolisation** notwendig sein. Die Indikation zur **Laparotomie** mit **Bauchtamponade** oder Ligatur einzelner Gefäße wird bei weiterhin fortbestehender Blutung gestellt. Ein rupturiertes Aneurysma muss sofort operiert werden (S. 187). Bei Beckenfraktur mit Blutung erfolgt die Reposition und Stabilisierung (s. Orthopädie S. 267).

2.14.4 Nierentrauma

Siehe Urologie S. 655.

2.14.5 Chirurgische Therapie bei Erkrankungen der Nebenniere

Cushing-Syndrom

Näheres zum Krankheitsbild s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 315.

Die chirurgische Therapie richtet sich nach der Ursache des Hyperkortisolismus:

- **Morbus Cushing:** selektive transsphenoidale Entfernung des Hypophysenadenoms. Bei inoperablem Hypophysenbefund u. U. Adrenalektomie.
- **ektopes, paraneoplastisches ACTH-Syndrom:** Entfernung des Primärtumors
- **Nebennierenadenom:** Entfernung des Primärtumors durch Adrenalektomie
- **mikronodulären Hyperplasie** (selten): beidseitige Adrenalektomie mit Transplantation von Nebennierengewebe in den Muskel und lebenslanger Substitutionstherapie.

Ein nichtresektables Nebennierenrindenkarzinom wird palliativ mit Adrenostatika (z. B. Metyrapon, Aminoglutethimid und Mitotane) behandelt.

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Näheres zum Krankheitsbild s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 321.

- **aldosteronproduzierendes Adenom:** einseitige Adrenalektomie, der eine ca. 4-wöchige Vorbehandlung mit Spironolacton vorangehen muss, damit sich postoperativ kein Hypoaldosteronismus entwickelt.
- **einseitige makronoduläre Hyperplasie:** unilaterale Adrenalektomie.

Bei einer beidseitigen Hyperplasie ist die medikamentöse Behandlung mit Spironolacton indiziert.

Chirurgische Therapie des Phäochromozytoms

Zum Krankheitsbild s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 324.

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Intervention. Eine medikamentöse antihypertensive Vorbehandlung ist hierbei allerdings obligat. 7–14 Tage vor der Operation wird ein α-Rezeptor-Blocker (**Phenoxybenzamin**) verabreicht (zunächst 10 mg/d, danach Steigerung auf 60–120 mg/d). Auf eine ausreichende Volumensubstitution ist gleichzeitig zu achten. Kalziumantagonisten können bei hypertensiven Entgleisungen verabreicht werden.

> **MERKE** Nach Möglichkeit sollten Morphinpräparate präoperativ aufgrund der Gefahr der Katecholaminfreisetzung vermieden werden.

Intraoperativ kann die Gabe von β-Blockern bei hypertensiven Entgleisungen, Tachykardien oder katecholaminbedingten Arrhythmien indiziert sein. Ein intra- und postoperativer Blutdruckabfall nach Entfernung des Tumors sollte durch Volumensubstitution ausgeglichen werden.

Die Operation besteht aus einer **Resektion des gesamten Tumors**. Sporadische (unilaterale) Phäochromozytome werden laparoskopisch oder ggf. offen als totale Adrenalektomie reseziert. Bei bilateralen Tumoren wird versucht, die Nebenniere zu schonen und nur den Tumor zu entfernen, um eine lebenslange Subsitutionstherapie mit Gluko- und Mineralkortikoiden zu vermeiden. Katecholamine können unmittelbar postoperativ substituiert werden, eine dauerhafte Gabe ist allerdings nicht notwendig (→ weiterhin Produktion im sympatischen System). Tritt der Tumor im Rahmen einer MEN-II-Erkrankung auf, ist eine subtotale Resektion indiziert (→ Funktionserhalt).

Intraoperativ sind Manipulationen am Tumor zu vermeiden (sog. **No-Touch-Technik**), damit nicht vermehrt Katecholamine in den systemischen Kreislauf ausgeschüttet werden. Aus diesem Grund sollte auch die V. suprarenalis frühzeitig unterbunden werden.

Die Histologie alleine kann noch keine ausreichende Auskunft über die Gut- bzw. Bösartigkeit des Tumors geben, ausschlaggebend dafür ist der intraoperative Befund (Gefäßinvasion) bzw. das Staging. Strahlen- oder Chemotherapie stehen nicht zur Verfügung.

3 Thoraxchirurgie

3.1 Anatomie

Pleurahöhle: Die beiden Pleurahöhlen beinhalten jeweils einen Lungenflügel. Begrenzt wird die Pleurahöhle medial durch das Mediastinum, kaudal durch das Diaphragma, ventral und lateral durch die Rippen. Apikal kann die Pleurahöhle über die erste Rippe reichen. Die seröse Pleura parietalis kleidet die Pleurahöhle komplett aus und setzt sich als Pleura visceralis auf die Lunge fort.

Mediastinum: Das Mediastinum befindet sich zwischen den beiden Pleurahöhlen und enthält viele wichtige Organe und Strukturen. Die transthorakale Ebene (oberhalb des Herzens auf Höhe des 4. Brustwirbels) teilt es in ein oberes und unteres Mediastinum.

- **oberes Mediastinum:** In ihm liegen Thymus, Ösophagus und kaudale Trachea. Große Gefäße sind der Aortenbogen und dessen Abgänge (Truncus brachocephalicus, A. carotis communis sinistra, A. subclavia sinistra und Aa. thoracicae internae), die V. cava superior sowie die Vv. brachiocephalicae und die Vv. thoracicae internae. Durch das obere Mediastinum verläuft der N. vagus, der N. laryngeus recurrens sinister, die Nn. cardiaci und phrenici. Der Ductus thoracicus und der Truncus lymphaticus dexter verlaufen als große Lymphbahnen ebenfalls durchs obere Mediastinum.
- **unteres Mediastinum:** Das Herz gliedert das untere Mediastinum in 3 Abschnitte:
  - **vorderes Mediastinum**: Nimmt den Raum zwischen der Rückseite des Sternums und der Vorderfläche des Herzens ein und beinhaltet neben Bindegewebe, die Vasa thoracica interna und Lymphbahnen zur Drainage der Mamma (Nll. parasternales).
  - **mittleres Mediastinum**: Hierzu zählen Herz und Herzbeutel, die Aorta ascendens, der Truncus pulmonalis, die Endabschnitte der V. cava superior und inferior, die Pulmonalvenen, Gefäße zur Versorgung des Herzbeutels (Vasa pericardiacophrenica) sowie die Nn. phrenici.
  - **hinteres Mediastinum**: Raum dorsal des Herzens: distaler Ösophagus, Aorta thoracica (und ihre Äste), Vv. azygos und hemiazygos sowie Ductus thoracicus. Die Nn. vagi, Nn. splanchnici und der Truncus sympathicus verlaufen ebenfalls im hinteren Mediastinum.

Lunge: Die Lunge besteht aus einem rechten und linken Flügel, jeweils mit 3 (rechte Lunge) bzw. 2 Lungenlappen (linke Lunge). Die Lappen lassen sich wiederum in die chirurgisch relevanten Segmente teilen. Die Trachea teilt sich in einen rechten und linken Hauptbronchus bzw. danach weiter in Lappen- und Segmentbronchien. Siehe auch Atmungssystem S. A 150.

Gefäßversorgung und Lymphabfluss: Die beiden Lungenarterien (Aa. pulmonales) entspringen aus dem Truncus pulmonalis des rechten Ventrikels, verlaufen mit den Bronchien und teilen sich in Lappen- und Segmentarterien auf (**Vasa publica**). Die Venen verlaufen getrennt von den Arterien. Sie bilden die Segmentgrenzen und fließen als obere bzw. untere Lungenvene schließlich in den linken Vorhof. Der Bronchialbaum wird aus den Aa. bronchiales (**Vasa privata**) aus dem Aortenbogen versorgt. Die Lymphgefäße der Lunge folgen ebenfalls dem segmentalen Aufbau der Lunge.

Da zusätzlich zu den segmentalen Lymphgefäßen ein **Lymphgefäß** vom Unterlappen der linken Lunge über das Mediastinum zum Unterlappen der rechten Lunge zieht, können sich **Metastasen** von Tumoren des linken Lungenunterlappens **rasch zur Gegenseite ausbreiten.**

Nervensystem: Der **N. vagus** zieht durch das Mediastinum nach kaudal (rechts und links neben dem Ösophagus) und gibt im Verlauf auf jeder Seite einen **N. laryngeus recurrens** ab. Der rechte N. laryngeus recurrens schlingt sich um die A. subclavia, der linke um den Aortenbogen. Der N. phrenicus verläuft ebenfalls im Mediastinum und zieht zum Zwerchfell. Die Pleura parietalis wird (im Gegensatz zur Pleura visceralis) durch den N. phrenicus und die Interkostalnerven sensibel innerviert.

Die Lunge erhält vegetative Fasern vom N. vagus (Bronchokonstriktion) und Truncus sympathicus (Bronchodilatation). Afferente Fasern verlaufen mit dem N. vagus und vermitteln Dehnungs- und Schmerzreize.

3.2 Spezielle Chirurgische Diagnostik am Thorax

3.2.1 Bildgebende Diagnostik der Thoraxorgane

RADIO

Folgende Untersuchungsmethoden sind gebräuchlich:

- **Röntgen-Thorax-Aufnahme:** Sie erfolgt grundsätzlich in 2 Ebenen (p. a. und seitlich). Zu den typischen Befunden s. Atmungssystem S. A 155.
- **Durchleuchtungsuntersuchung:** u. a. auch zur Beurteilung der Zwerchfellbeweglichkeit.
- **Ösophagusbreischluck**: s. Verdauungssystem S. A 204.

- **Sonografie:** Nachweis von Flüssigkeitsansammlungen, z. B. bei Pleuraerguss. Das Lungenparenchym lässt sich aufgrund der luftgefüllten Lunge kaum beurteilen.
- **Computertomografie:** Genaue Beurteilung und Lokalisation von Erkrankungen im gesamten Thorax. Durch die zusätzliche Applikation von Kontrastmittel können auch Lungenembolien diagnostiziert werden. Obligate Untersuchungsmethode zur Beurteilung der lokalen Operabilität.
- **Magnetresonanztomografie:** Indikationen sind insbesondere neurologische und neuroanatomische Fragestellungen bzw. die Beurteilung von Gefäßinfiltrationen der Aorta sowie der Pulmonalarterie.
- **Positronenemissionstomografie** (PET): hochsensitiver Nachweis von Lungenmetastasen und -malignomen sowie Beurteilung von unklaren Rundherden
- **Lungenperfusions-Szinitgrafie:** Diagnose von Lungenembolien und Beurteilung der Operabilität vor Lungenteilresektionen
- **Phlebografie:** Darstellung intrathorakaler Venen
- **Arteriografie:** Darstellung der Aorta und ihrer Äste.

3.2.2 Endoskopische Diagnostik der Thoraxorgane

Bronchoskopie: Man unterscheidet die flexible Bronchoskopie (in Lokalanästhesie) und die starre Bronchoskopie (in Vollnarkose). Beide Methoden ermöglichen die Diagnose (z. B. Biopsie, Lavage) und Therapie (z. B. Entfernung von Fremdkörpern) von Lungenerkrankungen. Die starre Bronchoskopie bietet den Vorteil eines größeren Arbeitskanals, mit dem flexiblen Bronchoskop kann dagegen bis in die Segmentbronchien vorgespiegelt werden. Das starre Bronchoskop gelangt maximal bis in die Lappenbronchien.

Mediastinoskopie: Man unterscheidet zwischen kollarer und anteriorer Mediastinoskopie. Beide Formen bergen die Gefahr von Verletzungen der intrathorakalen Gefäße sowie des Ösophagus, die u. U. eine Notfallsternotomie notwendig machen.

- **kollare Mediastinoskopie**: Hautschnitt im Bereich des Jugulums, Darstellung der Muskulatur des Halses und Eröffnung der Fascia praetrachealis. Ziel dieser Untersuchung ist es, verdächtige mediastinale Lymphknoten aufzusuchen und zu biopsieren. Typische Indikation ist die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen (v. a. bei Bronchialkarzinom).
- **anteriore Mediastinoskopie**: Hautschnitt parasternal und Zugang durch die Interkostalmuskulatur im 2.–3. ICR unter Darstellung und Schonung der A. und V. thoracica (mammaria) interna. Die anteriore Mediastinoskopie ermöglicht die Darstellung und Biopsie retrosternal gelegener Prozesse wie z. B. Thymome und Lymphome.

Thorakoskopie: Sie wird heute i. d. R. als **videoassistierte Thorakoskopie** durchgeführt. Der Patient wird dazu in Vollnarkose versetzt, seine Lunge jeweils nur einseitig beatmet und eine Optik in die Pleurahöhle eingebracht. Die Thorakoskopie ermöglicht die Diagnose von intrapleuralen Prozessen (mit Pleurabiopsie), aber auch die Durchführung von Pleurodesen, Lungenteilresektionen oder Eingriffen am Perikard.

3.2.3 Funktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik ist vorwiegend vor Lungenteilresektionen indiziert, um die **funktionelle Operabilität zu prüfen** (**Abb. 3.3**). Mittels **Spirometrie** können die statischen (z. B. Vitalkapazität, Atemzugsvolumen, funktionelle Residualkapazität) und dynamischen (z. B. FEV_1) Lungenvolumina bestimmt werden. Die **Ganzkörperplethysmografie** erlaubt die Beurteilung von Compliance und Resistance. Sie dient damit dem Nachweis restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörungen. Details zu den einzelnen Methoden s. Atmungssystem S. A 152.

3.3 Thoraxwand

Fehlbildungen: Zu den typischen Fehlbildungen an der Brustwand zählen die Trichterbrust, Kielbrust, Sternumspalten und Rippenaplasie. Näheres hierzu s. Orthopädie S. 243. Mit Ausnahme der Sternumspalten (hohe Infektionsgefahr) ist eine Operation meist nur aus kosmetischen Gründen erforderlich.

Benigne Tumoren: Die gutartigen Brustwandtumoren gehen entweder von den **Weichteilen** (am häufigsten Lipome, aber auch Fibrome, Hämangiome, Lymphangiome, Neurinome, Atherome) oder dem **Thoraxskelett** aus (Chondrome, Osteome, Osteochondrome). Die Therapie besteht in einer radikalen Entfernung der Tumoren. Bei Chondromen und Osteomen werden zur Rezidivprophylaxe auch die betroffenen Rippenanteile reseziert.

Maligne Tumoren: Von den Weichteilen gehen Lipo-, Myo- sowie Fibrosarkome und maligne Melanome aus, vom Thoraxskelett Chondrosarkome, osteogene Sarkome, Ewing-Sarkome sowie Plasmozytome. Die Diagnose wird anhand bildgebender Verfahren (Röntgen-Thorax, CT) und der Biopsie gestellt. Therapeutisch müssen die Tumoren radikal entfernt und die entstandenen Defekte plastisch gedeckt werden. Inoperable Tumoren werden primär mittels Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt (s. Neoplastische Erkrankungen).

3.4 Mediastinum

3.4.1 Mediastinalverschiebung

DEFINITION Verlagerung des Mediastinums aus der Mittellinie.

Ursachen sind:

- **Zwerchfellhernien** (Upside-down-Magen, S. 108): angeborene oder erworben Zwerchfelldefekte mit Verlagerung von Bauchorganen in den Thorax
- **(Spannungs-)Pneumothorax** (s. Atmungssystem S. A 194).

3.5 Pleura

3.5.1 Chirurgische Techniken

Pleurapunktion

Die Pleurapunktion ist ein wichtiger **diagnostischer** und **therapeutischer** Eingriff. Gerinnungshemmende Substanzen (ASS, Cumarine usw.) sind nach Möglichkeit rechtzeitig abzusetzen. Vor der Punktion muss der Patient ausführlich über den Eingriff und eventuelle Komplikationen (Pneumothorax, Blutung, Infektion oder die Verletzung von Milz und Leber) aufgeklärt werden.

Durchführung: Der Patient sitzt nach vorne gebeugt. Die Punktionsstelle wird mithilfe des Ultraschalls aufgesucht (meist 5.–7. ICR in der hinteren Axillarlinie) und lokal betäubt. Mit einer speziellen Nadel (Verres-Sicherheitsnadel) wird unter sterilen Bedingungen am Oberrand der Rippe (Nerven und Gefäße verlaufen am Unterrand) der Pleuraraum punktiert und der stumpfe Mandrin vorgeschoben. Die Nadel darf nicht nach unten gerichtet werden, um eine Verletzung von Abdominalorganen zu verhindern (**Abb. 3.1**). Anschließend kann der Erguss zur Diagnostik oder Therapie drainiert werden.

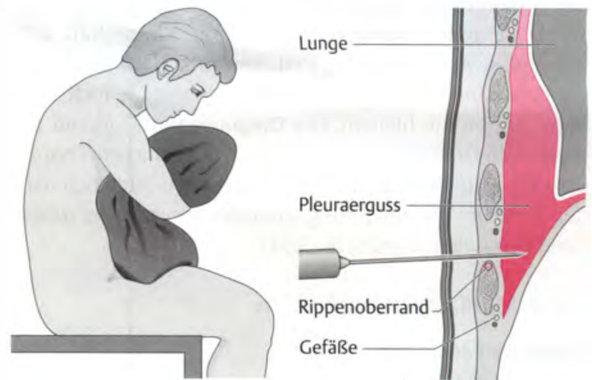


Abb. 3.1 **Pleurapunktion.** [aus: Largiadèr et al., Checkliste Chirurgie, Thieme, 2007]

MERKE Nach einer Pleurapunktion muss immer eine Röntgen-Thorax-Kontrolle zum Ausschluss eines Pneumothorax durchgeführt werden.

Pleuradrainage

Bülau-Drainage: Sie dient zur Entlastung eines Hämato- oder Pneumothorax und wird unter sterilen Bedingungen gelegt. Nach Lokalanästhesie und Desinfektion erfolgt die Inzision am Oberrand der Rippe des **3.–5. ICR** in der **vorderen Axillarlinie**, um die unter der Rippe gelegenen Gefäße und Nerven nicht zu verletzen. Anschließend wird mit Schere und Finger stumpf bis in den Pleuraraum präpariert und die Drainage in den Pleuraraum vorgeschoben (**Abb. 3.2**). Die Drainage wird gut fixiert, die Wunde verschlossen und ein geschlossenes System mit einem Wasserschloss verbunden, das das Eindringen von Luft in den Pleuraraum ventilartig verhindern soll. Danach wird ein Sog mit einem Unterdruck von – 20 cm Wassersäule angelegt. Es besteht grundsätzlich auch die Möglichkeit einen spitzen Trokar zu verwenden, die Verletzungsgefahr ist dann allerdings relativ groß.

Komplikationen der Bülau-Drainage sind Verletzungen von Lunge (Gefahr von Fisteln), Herz, Nerven (evtl. mit persistierendem Taubheitsgefühl über der Einstichstelle), Gefäßen und Abdominalorganen (Leber und Milz). Gerinnungshemmende Medikamente sollten rechtzeitig vor dem Eingriff abgesetzt werden. Wenn sich die Lunge ausgedehnt hat und nach Abklemmen der Drainage kein Rezidiv auftritt, kann der Schlauch wieder gezogen werden.

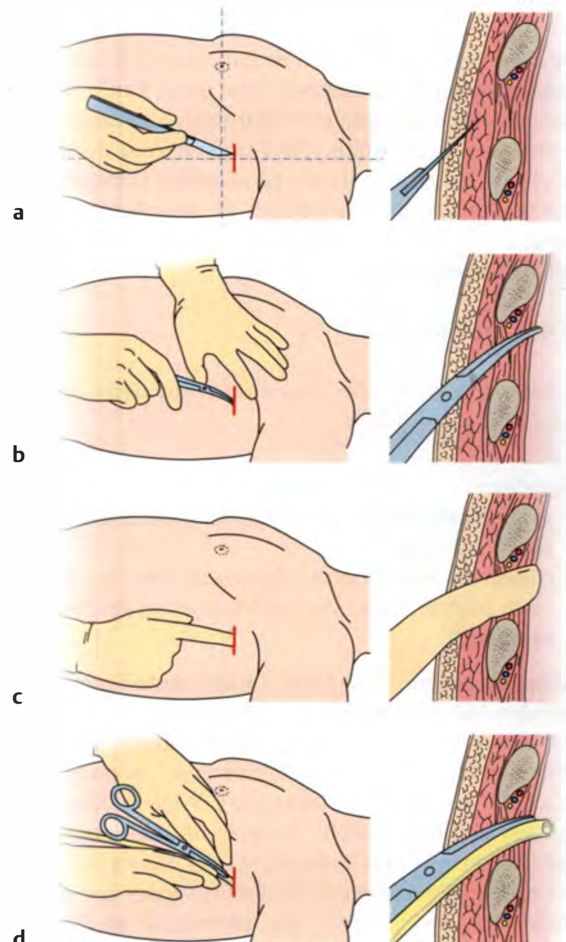


Abb. 3.2 **Legen einer Bülau-Drainage.**

Monaldi-Drainage: Bei der Monaldi-Drainage erfolgt die Punktion im **2. ICR** in der **Medioklavikularlinie**. Sie dient der Entlastung eines reinen Pneumothorax. Aus kosmetischen Gründen sollte die Monaldi-Drainage nur noch in Notfallsituationen zur sofortigen Entlastung (z. B. mit einem großlumigen Zugang oder einem speziellen Punktionsset) eines Spannungspneumothorax erfolgen.

Ein (Spannungs-)Pneumothorax geht mit charakteristischen Befunden einher (hypersonorer Klopfschall, aufgehobenes Atemgeräusch, evtl. gestaute Halsvenen), ansonsten kann die Mediastinalverschiebung jedoch auch ohne Symptome bleiben. Die **Diagnose** wird anhand der klinischen Untersuchung sowie evtl. der Röntgen-Thorax- bzw. CT-Aufnahme gestellt. Die **Therapie** richtet sich nach der Ursache. Ein Spannungspneumothorax muss umgehend behandelt werden (S. 164).

3.4.2 Mediastinalemphysem

Synonym: Pneumomediastinum

Werden die **luftleitenden Strukturen** im Mediastinum verletzt, sammelt sich dort Luft an. Ursache sind traumatische oder iatrogene Ösophagusperforationen sowie Tracheal- und Bronchialrupturen. Die spontane Ösophagusruptur ist ein Sonderfall (Boerhaave-Syndrom, S. 105). Die Patienten leiden an akuten **retrosternalen Schmerzen**, **Dyspnoe** und entwickeln im Verlauf zusätzlich ein **Weichteilemphysem** im Halsbereich. Eine obere Einflusstauung kann infolge des Emphysems auftreten. Als Komplikation droht eine Mediastinitis. Die Diagnose wird durch eine Röntgen-Thorax-Aufnahme (**parakardiale Luftsichel**) bestätigt. Die Ursache wird mittels CT oder Bronchoskopie geklärt. Therapeutisch muss die undichte Stelle verschlossen werden (meist operativ).

3.4.3 Mediastinitis

DEFINITION Akute oder chronische **entzündliche** Erkrankung des Mediastinums.

Einteilung:
- **akute Mediastinitis:** entspricht einer akuten **bakteriellen** Entzündung.
- **chronische Mediastinitis:** chronische Infektion mit klinisch protrahiertem Verlauf. Meist ebenfalls bakteriell bedingt ist.

Ätiopathogenese: Ursächlich für die **akute Form** ist die **primäre** (Infektionsquelle im Mediastinum) oder **sekundäre** bakterielle Besiedlung des Mediastinums. Diese entsteht am häufigsten durch Rupturen von Ösophagus und Trachea (stumpfes Thoraxtrauma). Weitere Infektionsquellen sind entzündliche Prozesse im Halsbereich (z. B. Tonsillenabszess oder Phlegmone), der Pleura (z. B. Pleuraempyem, abszedierende Pneumonie) oder der Wirbelsäule (z. B. Spondylitits). Die **chronische Mediastinitis** wird in den meisten Fällen durch eine Tuberkulose hervorgerufen. Seltenere Ursachen sind Lues, Histoplasmose, Aktinomykose, Sarkoidose oder andere granulomatöse Erkrankungen und chronische Entzündungen anderer Ursache (z. B. Fremdkörper).

Klinik:
Akute Mediastinitis: Die Symptome entsprechen einem **akut entzündlichen** bis **septischen** Krankheitsbild (Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie). Retrosternale Schmerzen können, aber müssen nicht vorhanden sein. Das Krankheitsbild entwickelt sich meist plötzlich und verschlechtert sich zunehmend. Im Falle einer Verletzung von Ösophagus, Trachea oder Bronchien kann sich ein Mediastinalemphysem ausbilden. Pleura- und Perikardergüsse können ebenso auftreten.

Chronische Mediastinitis: Die Patienten klagen über retrosternale Schmerzen sowie evtl. Schluckbeschwerden und Dyspnoe. Evtl. besteht eine obere Einflussstauung durch Kompression von Ösophagus, Trachea oder V. cava.

Diagnostik: Im Labor sind die Entzündungparameter erhöht. Im Röntgen-Thorax und der CT-Aufnahme zeigen sich eine Mediastinalverbreiterung und ein Mediastinalemphysem. Befindet sich Luft im Mediastinum, ist die Broncho- und Ösophagoskopie obligat. Eine Mediastinoskopie kann bei chronisch-granulomatösen Prozessen zur histologischen Diagnose notwendig sein.

Therapie: Die akute Mediastinitis ist ein akut lebensbedrohlicher chirurgischer Notfall. Die Therapie basiert einerseits auf der **Sanierung der Entzündung** (z. B. mit Spülung, Einlage von Drainagen) und andererseits der Behandlung der Ursache (z. B. Übernähung des Defektes bei Ösophagusperforation, Drainage bei Halsphlegmone). Zugangswege zum Mediastinum sind die kollare Mediastinotomie, mediane Sternotomie oder die laterale Thorakotomie. Zusätzlich zur operativen Therapie wird eine hochdosierte Therapie mit Breitband-Antibiotika durchgeführt. Bei der chronischen Mediastinitis hängt das genaue Vorgehen von der Ursache ab: antimykotische oder antibakterielle Therapie, Drainage von Abszessen oder symptomatische Behandlung bei granulomatösen Prozessen.

Prognose: Die akute Mediastinitis geht mit einer je nach Ursache hohen Letalität von 20–70 % einher.

3.4.4 Chirurgische Therapie von Mediastinaltumoren

Unter dem Sammelbegriff „Mediastinaltumor" werden bis zu 90 verschiedene Tumorformen bzw. Raumforderungen im Mediastinum zusammengefasst. Die häufigsten Formen beim Erwachsenen sind Thymome und Lymphome, im Kindesalter neurogene Tumoren und ebenfalls Thymome. Die Tumoren sind meist im Bereich ihrer anatomischen Strukturen lokalisiert (z. B. Thymome im oberen Mediastinum, neurogene Tumoren im hinteren). Näheres zu den einzelnen Tumorformen s. Neoplastische Erkrankungen S. A 647. Alle Raumforderungen des Mediastinums, außer Lymphome und metastasierte Tumoren, werden nach Möglichkeit radikal operiert (Tumorexstirpation im Ganzen). Zugangsweg zum hinteren Mediastinum ist die laterale Thorakotomie, zum vorderen und mittleren Mediastinum die anteriore Thorakotomie oder Sternotomie.

Pleurodese

Die Pleurodese ist eine therapeutische Verklebung der Pleurablätter, die durch eine iatrogene Entzündungsreaktion provoziert wird. Dazu wird eine **fibrosierende Substanz** (z. B. Talkumpuder, Tetrazykline, Bleomycin oder Eigenblut) entweder blind über eine liegende Drainage oder über eine Thorakoskopie in die Pleura eingebracht. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit, die parietale Pleura mittels **Koagulations-** oder **Laserverfahren** zu veröden (biologische Pleurodese) oder aber die **Pleura** teilweise oder im Gesamten zu **entfernen** (Pleurektomie mit Verklebung durch körpereigenes Fibrin). Typische Indikationen zur Pleurodese sind **rezidivierende Pleuraergüsse** (häufig maligne) oder die **Rezidivprophylaxe beim Pneumothorax**.

Die besten Langzeitergebnisse liefert die Pleurektomie, gefolgt von der biologischen Pleurodese und der Instillation unter Sicht (thorakoskopisch). Bei der Instillation über eine Drainage (Drainagenpleurodese) können gekammerte Prozesse nicht ausreichend erreicht werden, weshalb nur wenig befriedigende Ergebnisse erzielt werden können. Vorteil ist die geringe Invasivität. Indiziert ist dieses Verfahren deshalb insbesondere bei Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand.

3.5.2 Pleuraerguss

Siehe Atmungssystem S. A 197.

3.5.3 Chirurgische Therapie des Pneumothorax

Näheres zum Krankheitsbild s. Atmungssystem S. A 194.

Ein **Mantel-** oder **Spitzenpneumothorax**, der kleiner als 3 cm ist und keine klinische Symptomatik hervorruft, wird konservativ behandelt. Röntgen-Thorax-Kontrollen sind regelmäßig erforderlich. Beim **ausgedehnten Spontanpneumothorax** ist die Anlage einer Thoraxdrainage angezeigt, da eine spontane Resorption nicht zu erwarten ist. Auch ein **Spannungspneumothorax** muss sofort mit einer Thoraxdrainage versorgt werden, um lebensbedrohliche Komplikationen abzuwenden (s. o.).

Chirurgisches Vorgehen: Eine Operation ist indiziert bei:
- Rezidivpneumothorax
- persistierender Luftfistelung > 5 Tage
- großen Bullae
- inkompletter Lungenexpansion nach Einlage einer Thoraxdrainage.

Dabei werden die Bullae abgetragen oder die Lungenspitze im Rahmen einer videoassistierten Thorakoskopie reseziert. Zur Senkung der Rezidivrate kann darüber hinaus eine Pleurodese indiziert sein.

3.5.4 Chirurgische Therapie Pleuratumoren

Benigne Pleuratumoren

Der sog. **benigne fibröse Pleuratumor** wird meist als Zufallsbefund diagnostiziert. Therapeutisch erfolgt eine thoraskoskopische Resektion mittels Stapler und Bergung des Präparates über eine laterale Mini-Thorakotomie.

Pleuramesotheliom

Näheres zum Pleuramesotheliom s. Neoplastische Erkrankungen S. A 615.

Die Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Erkankungsstadium, den Begleiterkrankungen und der Operabilität. Bei gutem Allgemeinzustand ist im frühen Erkrankungsstadium und bei fehlendem Lymphknotenbefall die Entfernung der gesamten Pleura (inklusive Lungenflügel, Zwerchfell und Perikard) die einzige Form der radikalen Operation. Anschließend sollte eine Radiochemotherapie erfolgen. Als palliative Maßnahmen stehen die Pleurektomie (→ ermöglicht die Entfaltung der Lunge) oder die Pleurodese (→ bei rezidivierenden Pleuraergüssen) zur Verfügung. Eine palliative Chemotherapie ist wenig erfolgreich, die Bestrahlung kann aber z. B. bei Schmerzuständen hilfreich sein. Die Prognose des Pleuramesothelioms ist sehr schlecht: Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt auch nach radikalster Operation nur 10–25 %.

3.6 Thoraxtrauma

3.6.1 Stumpfes Thoraxtrauma

DEFINITION Stumpfe Verletzung des Thorax ohne Eröffnung der Thoraxwand.

Einteilung:
- **Thoraxprellung** (Commotio thoracis): stumpfe Verletzung ohne knöcherne Beteiligung
- **Thoraxquetschung** (Contusio thoracis): stumpfe Verletzung mit Beteiligung intrathorakaler Organe
- **Perthes-Syndrom** (Compressio thoracis): Sonderform der Thoraxquetschung, bei der es infolge plötzlicher Thoraxkompression (bei Verschüttungen, Überrollverletzungen) zu einem reflektorischen Glottisverschluss kommt. Durch den Rückstau von Blut entstehen petechalie Haut-, Subkonjunktival-, Retinal- und Glaskörperblutungen. Siehe auch Rechtsmedizin S. C 247.

Ätiologie: Ursachen für ein stumpfes Thoraxtrauma sind Verkehrsunfälle (Anpralltrauma an Gurt oder Lenkrad), Tritte oder Schläge gegen den Brustkorb, Sturz aus großer Höhe (Dezelerationstrauma), Einklemmungen und Verschüttungen.

Klinik: Die Symptome sind abhängig von den Verletzungen. Der knöcherne Thorax, Lunge, Luftwege, Pleura und die anderen intrathorakalen Organe können verletzt werden:
- **knöcherner Thorax:** Am häufigsten sind Rippen- und **Rippenserienfrakturen**. Abhängig von der Lokalisation und Ausprägung leiden die Patienten an starken Schmerzen, die die Atmung z. T. massiv einschränken. Bei einer Rippenserienfraktur kann sich eine **inverse**

Atmung (Brustkorb hebt sich bei Ausatmung und senkt sich bei Einatmung) mit anschließender Ateminsuffizienz entwickeln. Die Fraktur ist druckschmerzhaft, meist findet sich zudem ein lokalisiertes Hämatom. Sternumfrakturen und eine Beteiligung des Herzens (Herzrhythmusstörungen) sind ebenfalls möglich.

- **Lunge:** Mögliche Verletzungen sind Lungenkontusionen und Parenchymzereißungen (Lungenruptur, S. 169). Die Symptome (Dyspnoe, Hämoptoe, Ateminsuffizienz) entwickeln sich erst nach 1–2 Tagen und werden oft durch die Begleitverletzungen wie Rippenfrakturen oder einem Pneumothorax überdeckt.
- **Luftwege:** Bronchial- und Trachealrupturen (S. 169) führen zu Hämoptysen und Mediastinal- bzw. Hautemphysemen. Bei einem ausgeprägten Pneumomediastinum kann es zu einer oberen Einflussstauung kommen.
- **Pleura:** (Spannungs-)Pneumo- und Hämatothorax (s. Atmungssystem S. A194) führen zu hypersonorem bzw. gedämpftem Klopfschall, aufgehobenem bzw. abgeschwächtem Atemgeräusch, Dyspnoe, Schmerzen, oberer Einflussstauung (Spannungspneumothorax) oder hämorrhagischem Schock (ausgeprägter Hämatothorax). Ein geschlossener Pneumothorax durch Verletzungen der Lunge durch eine frakturierte Rippe ist die häufigste Verletzung beim Thoraxtrauma.
- **andere Organe:** Herz (z. B. Herzbeuteltamponade), Gefäße, Ösophagus oder Zwerchfell können ebenfalls betroffen sein.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Möglichst genaue Darstellung des Unfallhergangs durch Eigen- oder Fremdanamnese (mit Informationen über Höhe bzw. Geschwindigkeit).
- **klinische Untersuchung:** Atembewegungen, Auskultation und Perkussion der Lunge, Prellmarken und Thoraxdeformationen, Thoraxinstabilität und (Druck-) Schmerzen, Krepitationen oder Hautemphyseme, gestaute Halsvenen bei Einflussstauung, Zyanose, O_2-Sättigung, Puls und Blutdruck.
- **Bildgebung:**
  - Röntgen-Thorax: Rippen(serien)-Frakturen; nach 1-2 Tagen grobfleckige bzw. flächige Verschattung bei Lungenkontusionen („weiße Lunge“)
  - CT: Frakturen, Lungenverletzungen, Herz- oder Gefäßverletzungen, Begleitverletzungen im Abdomen (z. B. Milz- oder Leberruptur)
  - Sonografie und TEE: Pleuraergüsse, Herzwandverletzungen, Aortendissektion, Begleitverletzungen im Abdomen
  - Bronchoskopie: bei V. a. Bronchus- oder Trachealruptur
  - Ösophagoskopie: bei V. a. Ösophagusruptur
  - Angiografie: Gefäßverletzungen.

RADIO

Therapie: Grundsätzlich muss der Patient vor den lebensbedrohlichen Komplikationen geschützt werden. **Atmung bzw. Oxygenierung** müssen bei Verlegung der Atmungswege oder fehlender Ventilation mittels Intubation, Beatmung bzw. Thoraxdrainage sichergestellt werden. **Schwere Blutungen** müssen dabei umgehend operativ versorgt und **Volumen** ersetzt werden. Die weitere Therapie hängt vom genauen Verletzungsmuster und deren Komplikationen ab. Zur notärztlichen Therapie s. auch Notfallmedizin S. 36.

Prognose: 25 % aller Todesfälle bei Unfallopfern gehen auf das Thoraxtrauma zurück. Da in über 70 % der Fälle nicht nur ein Thoraxtrauma vorliegt (Polytrauma) hängt die Prognose auch stark von den Begleitverletzungen ab.

3.6.2 Penetrierendes Thoraxtrauma

DEFINITION Perforierende oder penetrierende Verletzung des Thorax mit Eröffnung der Thoraxwand.

Ätiopathogenese: Ursache sind kriminelle, suizidale oder akzidentielle Schuss- oder Stichverletzungen, aber auch Pfählungsverletzungen bei Unfällen oder Stürzen. Seltener kommt es zu Verletzungen durch verschluckte Nadeln oder Gräten.

Besonders häufig entstehen ein (offener) Hämato-Pneumothorax (50%) oder Spannungspneumothorax sowie Verletzung der A. thoracica interna und der Lunge (insbesondere bei Stichen in die Herzgegend). Ebenso können Zwerchfell und intrabadominelle Organe verletzt werden.

PATHO

Klinik: Die Symptomatik hängt von den betroffenen Strukturen und Komplikationen ab. Große Blutungen können zu einem hämorrhagischen Schock führen.

Diagnostik: Anamnese und klinische Untersuchung erlauben meist schon eine Abschätzung der Verletzung. Bei unklarem Verletzungsmuster sowie Stichtiefe bzw. -richtung sollte die Indikation zur explorativen Thorakotomie und evtl. Laparotomie großzügig gestellt werden.

Röntgen-Thorax, CT und Sonografie stehen zur Diagnose von intrathorakalen und intrabdominellen Verletzungen zur Verfügung.

RADIO

Therapie:

MERKE Pfählungs- oder Stichverletzungen sollten präklinisch **fixiert** und erst im OP entfernt werden, um eine nichtbeherrschbare Blutung zu verhindern.

Bei stabilem Kreislauf, fehlender Blutung über die Thoraxdrainage und stabilem Hb ist eine **intensivmedizinische Überwachung** ausreichend. Bei instabilen Patienten, persistierender Blutung oder unklarem Verletzungsmuster sollte in jedem Fall eine **explorative Thorakotomie** bzw. bei tiefen Verletzungen eine Laparotomie erfolgen.

3.7 Lunge und Bronchien

3.7.1 Lungenresektionen

Operabilität

Vor Lungenresektionen muss die funktionelle Operabilität geprüft werden. Der wichtigste Parameter ist dabei die absolute **Einsekundenkapazität** (FEV_1). Ab einem $FEV_1 > 2{,}5$ l sind alle Eingriffe, also auch eine Pneumon-

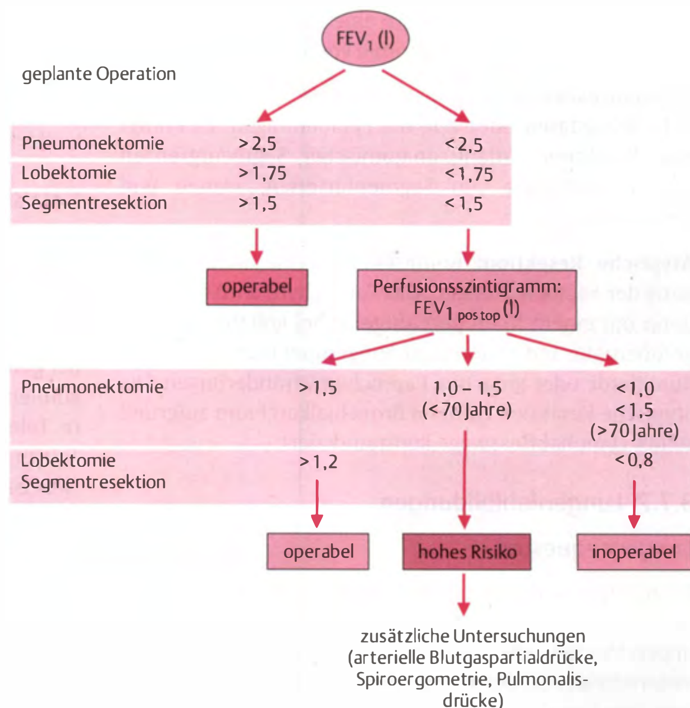


Abb. 3.3 Präoperative Lungenfunktionsdiagnostik zur Prüfung der funktionellen Operabilität. Der wichtigste Parameter ist die Einsekundenkapazität. Bei einem FEV_1 < 1,5 l wird zusätzlich ein Perfusionsszintigramm angefertigt. [aus: Largiadèr et al., Checkliste Chirurgie, Thieme, 2007]

ektomie, ab Werten von FEV_1 > 1,5 l eine Segmentresektion zulässig. Beträgt das präoperative FEV_1 < 1,5 l wird zusätzlich eine Lungenperfusionsszintigrafie erforderlich, um das Ausmaß des Parenchymverlustes festzustellen und den postoperativ zu erwartenden FEV_1-Wert genau voraussagen zu können. Bei einem Ergebnis von < 1,0 l ist eine Pneumonektomie kontraindiziert, ab einem Wert von < 0,8 l eine Lobektomie bzw. Segmentresektion (**Abb. 3.3**).

MERKE Voraussetzung für jede Lungenresektion ist die lokale und funktionelle Operabilität.

Resektionsverfahren

Zugangswege:

- **laterale Thorakotomie**: Standardzugang; entweder im 4. (Chirurgie der Trachea und ihrer Bifurkation), 5. (Pneumektomie, Chirurgie des Oberlappens) oder 6. (Pneumektomie, Chirurgie des Unterlappens) Interkostalraum.
- **mediane Sternotomie**: Hierdurch erhält man Zugang zu den ventralen Lungenabschnitten sowie beider Oberlappen.
- **quere Sternotomie und beidseitige anterolaterale Thorakotomie (Clamshell)**: Sie erfolgt meist im 5. ICR und ermöglicht einen guten Zugang zu beiden Lungenfügeln. Indiziert ist sie z. B. bei Lungentransplantationen oder Lungenemphysemen.

Nach lateraler Thorakotomie sind Interkostalneuralgien häufig, der Thoraxverschluss ist dafür sofort stabil. Nach Sternotomien benötigt der Knochen ungefähr 3 Monate bis er wieder verheilt ist.

Pneumonektomie: Entfernung einer Lunge. Sie ist beispielsweise indiziert bei zentralem Bronchialkarzinom oder einer völlig zerstörten Lunge (z. B. bei Tuberkulose).

Nach Eröffnung des Thorax erfolgt die Ligatur und Durchtrennung von A. und V. pulmonalis, die Ligatur der zentralen Gefäße und anschließend das Absetzen des Hauptbronchus mittels Klammernahtgerät. Die Lunge wird bei Tumoroperationen en-bloc mit den Lymphknoten im Bereich des Lungenhilus und Mediastinums entfernt. Bei Infiltration von Nachbarstrukturen (z. B. Perikard, Brustwand, Zwerchfell, Gefäße) kann die Resektion ggf. auf die Nachbarstrukturen ausgeweitet werden (erweiterte Pneumonektomie).

Lobektomie: Entfernung eines oder zweier Lungenlappen entsprechend der anatomischen Grenzen. Häufigste Indikation zur Lobektomie ist das Bronchialkarzinom. Mögliche Varianten sind:

- **rechts:** Oberlappen-, Unterlappen-, Mittellappenresektion oder obere Bilobektomie mit Entfernung von Ober- und Mittellappen sowie untere Bilobektomie mit Entfernung des Mittel- und Unterlappen.
- **links:** Oberlappen- oder Unterlappenresektion.

Die segmentalen Äste der A. pulmonalis werden dabei aufgesucht, ligiert und die Verbindung zwischen den Lappen getrennt. En-bloc mit dem Resektat entfernt man außerdem die hilären Lymphknoten. Anschließend stellt man die mediastinalen Lymphknoten dar und entfernt auch diese.

Manschettenresektion: Infiltriert der Tumor auch einen zentralen Bronchusanteil, wird der entsprechende Abschnitt zusätzlich reseziert und der verbleibende Bronchus anschließend mit einer End-zu-End-Anastomose

verbunden. Falls möglich sollte eine Manschettenresektion immer einer Pneumonektomie vorgezogen werden.

Segmentresektion: Seltener Eingriff bei kleinen Tumoren (T1), Metastasen oder z. B. bei Fehlbildungen. Es erfolgt eine Resektion entlang anatomischer Segmentgrenzen mit Unterbindung von Segmentarterien, -venen und -bronchien.

Atypische Resektion: Keilresektion ohne Berücksichtigung der Segmentgrenzen. Das Parenchym wird anschließend mit einem Klammernahtgerät bei kollabierter Lunge übernäht. Indikation sind Lungenmetastasen, unklare Rundherde oder gutartige Parenchymveränderungen. Die atypische Resektion ist beim Bronchialkarzinom aufgrund seiner Lymphabflusswege kontraindiziert.

3.7.2 Lungenfehlbildungen

Lungensequester

Es handelt sich um Lungengewebe, das entweder gar nicht oder ansonsten abnorm an die luftleitenden Wege angeschlossen und damit primär funktionslos ist. Man unterscheidet in der Lunge gelegene (intralobuläre) von extralobulären Sequestern. Die Sequester werden zumeist direkt aus der Aorta versorgt, sodass sich durch den großen Blutfluss ein ausgeprägter **Links-Rechts-Shunt** entwickeln kann (Zeichen der Herzinsuffizienz).

Die meisten Patienten werden zwischen dem 20.–30. Lebensjahr wegen rezidivierenden Pneumonien, Husten, Auswurf und selten Hämoptysen auffällig. Lungensequester können auch nur einen Zufallsbefund darstellen; sie sind jedoch nicht mit einer Fremdkörperaspiration assoziiert. In der Auskultation hört man ein Strömungsgeräusch mit Ausstrahlung in den Rücken, die Diagnosesicherung erfolgt mittels CT, Arteriografie oder MRT. Nach sicherer (!) Ligatur des arteriellen Zuflusses werden intralobuläre Sequester durch eine Segment- oder Lappenresektion, extralobuläre durch Resektion entfernt.

Lungenzysten

Entwicklungsstörung, die im Rahmen der Teilung von Trachea und Ösophagus beim Embryo entsteht. Es kommt dabei zur Ausbildung von Zysten des Bronchialbaumes. Man unterscheidet mediastinale (85 %) von intrapulmonalen (15 %) Zysten:

- **Intrapulmonale Zysten** haben oft Anschluss an das Bronchialsystem, enthalten Luft oder mukoides Material und sind mit respiratorischem Epithel ausgekleidet.
- **Mediastinale Zysten** sind ebenfalls mit respiratorischem Epithel ausgekleidet, haben aber oft keinen Anschluss an das Bronchialsystem und sind meist mit viskösem Material gefüllt.

Bei Erwachsenen und älteren Kindern sind Husten, Fieber, purulentes Sputum und Dyspnoe bei intrapulmonalen Zysten bzw. zusätzlich retrosternale Schmerzen, Dysphagie, Kachexie und Fieber bei mediastinalen Zysten mögliche Symptome. ⅓ aller Zysten sind jedoch Zufallsbefunde ohne Symptomatik. Die Diagnose erfolgt durch Röntgen-Thorax, CT und evtl. Bronchoskopie. Die Therapie besteht in der chirurgischen Resektion der Zyste, entweder offen oder thorakoskopisch.

Gefäßfehlbildungen

Die häufigste Lungengefäßfehlbildung ist die **arteriovenöse (AV-) Malformation**, bei der eine Kurzschlussverbindung zwischen A. und V. pulmonalis besteht. **Solitäre** Malformationen sind meist im Unterlappen lokalisiert. Bei **generalisierten** Malformationen (auch andere Organe können betroffen sein) kann ein Morbus Osler (**hereditäre Teleangiektasie**) Ursache sein, der durch zahlreiche Teleangiektasien an Haut und Schleimhäuten charakterisiert ist.

Große AV-Malformationen können durch einen Rechts-Links-Shunt zu Zyanose und Belastungsdyspnoe führen, meist werden sie aber durch Komplikationen auffällig (z. B. Blutungen mit Hämoptoe). **Kleine AV-Malformationen** können asymptomatisch bleiben. Klinisch besteht evtl. ein Strömungsgeräusch über der Lunge.

Die **Diagnose** erfolgt in der CT mit Kontrastmitteldarstellung der Gefäße oder Angiografie der Pulmonalarterien. Im Röntgen-Thorax kann eine AV-Malformation als Verschattung auffällig werden. **Therapeutisch** wird bei solitären Befunden eine angiografische Embolisation vorgenommen, größere (umschriebene) Befunde werden operativ reseziert.

Lobäremphysem

Infolge eines angeborenen Defekts bildet sich ein Ventilmechanismus, wodurch der betroffene Lungenabschnitt überbläht wird und gesunde Lungenanteile sowie das Mediastinum verlagert werden können. Meist ist nur ein, selten mehrere Lungenlappen betroffen. Die Folge sind Entwicklungsstörungen, Dyspnoe und Zyanose. Diagnose: Röntgen-Thorax-Aufnahme (Überblähung, Mediastinalverschiebung, Zwerchfelltiefstand, Kompression der gesunden Lunge); Therapie Resektion des betroffenen Lungenlappens.

3.7.3 Chirurgische Therapie von Bronchiektasen

Allgemeines zum Krankheitsbild s. Atmungssystem S. A160. Die **Indikation** für eine operative Therapie ist gegeben bei Versagen der konventionellen Maßnahmen (rezidivierende Infekte trotz spezifischer mukolytischer Therapie) oder starker Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes. Außerdem muss eine lokalisierbare (= operable) Veränderung vorliegen. Vorgehen der Wahl sind die atypische oder Segmet- bzw. Lappenresektion (evtl. auch thorakoskopisch).

3.7.4 Chirurgische Therapie bei Lungeninfektionen

Aspergillom

Näheres s. Infektionserkrankungen S. A546. Das chirurgische Vorgehen ist indiziert, um weiteren Komplikationen (insbesondere Blutungen) vorzubeugen. Dabei wird der betroffene Lappen reseziert.

Lungenabszess

Näheres s. Atmungssystem S. A178. Die Resektion des betroffenen Lungenabschnitts ist notwendig, wenn die konservative Therapie zu keinem Erfolg führt. Sie sollte möglichst schonend durchgeführt werden.

Lungenparasitose

Initial werden Echinokokkuszysten mit Albendazol oder Mebendazol **medikamentös vorbehandelt.** Das weitere Vorgehen ist von der Größe und der Verbreitung (solitär oder multipel) der Zysten abhängig. Ziel ist es, das Parasitengewebe radikal zu entfernen und dabei gleichzeitig möglichst viel gesundes Parenchym zu schützen. Kleine Zysten werden mit der umgebenden Wirtskapsel entfernt (**Perizystektomie**), große Zysten mittels **Zystektomie.** Dabei werden die Keime mittels Instillation von hypertoner Kochsalzlösung oder Povidon-Iod-Lösung abgetötet und die Zyste anschließend ohne sie zu eröffnen entfernt. Bei multiplen, sehr großen oder rupturieren Zysten sowie bei perizystischer Pneumonitis ist je nach Befund eine extraanatomische Keilresektion, eine Segmentresektion oder gar eine Lobektomie indiziert.

MERKE Nur durch eine vollständige operative Entfernung des Parasitengewebes ist eine Heilung möglich.

Lungentuberkulose

Die primäre Behandlung der Lungentuberkulose ist heutzutage nicht operativ. Die Operation ist nur noch angezeigt bei therapieresistenten Prozessen, die nicht mehr auf eine medikamentöse Therapie ansprechen (d. h. Karvernen mit rezidivierenden Superinfektionen, Bronchialstenosen, Arrosionsblutungen, zerstörten Lungenabschnitten). Nach Möglichkeit sollte so parenchymschonend wie möglich operiert werden, bei ausgedehnter Zerstörung der Lunge kann allerdings auch eine Pneumonektomie notwendig werden.

3.7.5 Chirurgische Therapie von benignen Lungentumoren

Näheres s. Neoplastische Erkrankungen S. A615. Ist die gutartige Dignität des Tumors gesichert, muss nur beim Vorliegen von Beschwerden (z. B. Kompressions-Syndrome, rezidivierende Pneumonien) operiert werden. Anzustreben ist eine möglichst schonende Operation (z. B. atypische Resektion). Semimaligne Tumoren müssen stets operiert werden und haben dann auch eine sehr gute Prognose.

3.7.6 Chirurgische Therapie des Bronchialkarzinoms

Näheres zum Krankheitsbild und der stadienabhängigen Therapie s. Neoplastische Erkrankungen S. A610.

Indikation: Das **kle inzellige Bronchialkarzinom** (SCLC) wird nur ausnahmsweise bei lokalisierten Tumorstadium im Rahmen einer multimodalen Therapie operativ behandelt. Beim **nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom** ist die Operation die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit. Sie ist – bei funktioneller Operabilität – **bis zum Stadium IIIA** Methode der Wahl, evtl. in Verbindung mit einer postoperativen Strahlentherapie. Komplikationen (Blutungen, poststenotische Pneumonien) können u. U. eine Indikation für eine **palliative Operation** darstellen.

Vorbereitung und Vorgehen: Neben der Prüfung der Operabilität muss die Tumorlokalisation genau bestimmt werden, um das OP-Ausmaß planen zu können.

Abhängig vom Befund kommen eine Lobektomie, eine Bilobektomie (beide u. U. in Verbindung mit einer Manschettenresektion) oder bei zentral gelegenen Tumoren auch eine Pneumonektomie infrage. In jedem Fall müssen die hilären und mediastinalen Lymphknotenstationen konsequent ausgeräumt werden.

Komplikationen und Prognose: Die wichtigste postoperativen Komplikationen sind Blutungen und postoperative Pneumonien. Des Weiteren können Schmerzen im Bereich der Thoraxwand (Postthorakotomie-Syndrom), eine Bronchusstumpfinsuffizienz, Empyeme oder bronchopleurale Fisteln auftreten.

Die Operationsletalität beträgt 3–5 % (Lobektomie) bzw. 7–9 % (Pneumonektomie).

3.7.7 Verletzungen

Lungenruptur

Die Ursache ist meist ein **stumpfes Thoraxtrauma** (S. 165). Die Lungenruptur ist häufig mit Rippenfrakturen und einem Hämatopneumothorax vergesellschaftet und geht mit einer respiratorischen Insuffizienz einher. Die **Diagnose** wird anhand des CT-Befundes gestellt. In der klinischen Untersuchung kann ein abgeschwächter, hypersonorer Klopfschall auffällig sein. Therapeutisch müssen ateminsuffiziente Patienten bzw. Patienten mit Hämotopneumothorax intubiert oder eine Thoraxdrainage gelegt werden. **Operationsindikation** sind anhaltende Blutungen (über die Drainage bzw. stetiger Hb-Abfall), ein Lungenkollaps (trotz Drainage) oder ausgedehnte Begleitverletzungen im Thorax. Kleine Defekte werden dabei übernäht, zerstörte Lungenanteile reseziert.

Trachea- und Bronchusruptur

Rupturen von Bronchus oder Trachea sind ebenfalls meist Folge eines Thoraxtraumas. Weitere Ursachen sind Intu-

bationsverletzungen oder Verletzungen beim Wechsel der Kanüle eines Tracheostomas. Die Symptome unterscheiden sich je nach Lage der Verletzung. Auftreten können ein Mediastinal- und Hauptemphysem, Atelektasen und ein Hämatopneumothorax. Die Diagnose erfolgt mittels Bronchoskopie, Röntgen-Thorax oder CT. Neben der Drainage der betroffenen Seite muss therapeutisch eine Reanastomosierung durchgeführt bzw. der Defekt übernäht werden.

4 Herzchirurgie

4.1 Anatomie des Herzens und der großen Gefäße

4.1.1 Herz

Das Herz liegt zwischen den Lungenflügeln und auf dem Zwerchfell im Mediastinum. Es grenzt dorsal an Ösophagus und Aorta, ventral an Sternum und Thoraxwand. Die Herzachse (von Herzbasis zur Herzspitze) verläuft von rechts dorsokranial nach links ventrokaudal. Das Herz besteht aus folgenden Wandschichten: Endokard, Myokard und Epikard bzw. Perikard (Herzbeutel). Die Herzklappen sind von Endokard überzogen. Man unterscheidet Segel- (Mitral-, Trikuspidalklappe) und Taschenklappen (Aorten-, Pulmonalklappe). Die Segelklappen befinden sich zwischen Vorhof (Atrium) und Kammer (Ventrikel) und werden daher auch AV-Klappen genannt. Die Taschenklappen regulieren den arteriellen Ausfluss aus den Kammern.

4.1.2 Herzkranzgefäße

Siehe auch Herz-Kreislauf-System S. A 32.

Aus den Sinus valsalvae dexter und sinister der Aorta ascendens entspringen die rechte und linke Koronarterie:

- **RCA** (rechte Koronararterie)
- **LCA** (linke Koronararterie): mit Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX).

Je nach Versorgungstyp kann der Ramus interventricularis posterior aus der linken oder rechten Koronararterie hervorgehen.

4.1.3 Aorta

Herznahe Aorta: Die Aorta zieht dorsal des Truncus pulmonalis als Aorta ascendens aus der linken Herzkammer und gibt die Herzkranzgefäße ab. An den aufsteigenden Teil schließt sich der Aortenbogen (= Arcus aortae) an. Dieser gibt in seinem Verlauf regelhaft nach rechts einen Truncus brachiocephalicus, nach links eine A. carotis communis sinister und eine A. subclavia sinister ab.

Aorta thoracica: Auf den Arcus aortae folgt die Aorta descendens, die im weiteren Verlauf Aorta thoracica und Aorta abdominalis genannt wird.

Die Aorta thoracica gibt vor ihrem Durchtritt durch den Hiatus aorticus im Zwerchfell einige Äste ab (z. B. Aa. intercostales posteriores, Rr. bronchiales). Die A. radicularis magna (Adamkiewicz-Arterie) entspringt meistens zwischen Th_{9-12} und versorgt das Rückenmark. Weitere Gefäße versorgen das Bronchialsystem, den Ösophagus, das Perikard, das Mediastinum, das Zwerchfell und die Rippen.

Aorta abdominalis: Die Aorta abdominalis gibt in ihrem Verlauf paarige und unpaarige Äste ab. Von kranial nach kaudal sind dies:

- Truncus coeliacus
- A. suprarenalis media
- A. mesenterica superior
- 2 Aa. renales
- Aa. lumbales I–IV
- 2 Aa. testiculares/ovaricae
- A. mesenterica inferior.

4.2 Herzchirurgische Grundlagen

4.2.1 Präoperative Diagnostik und Vorbereitung

Um das Risiko eines herzchirurgischen Eingriffs präoperativ einschätzen zu können, werden – abhängig von der Indikationsstellung – folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Parameter erhoben:

- NYHA-Stadium (s. Herz-Kreislauf-System S. A 10)
- körperliche Untersuchung
- EKG, Röntgen-Thorax, Labor, Herzkatheter, Echokardiografie, Dopplersonografie der Karotiden, CT-Thorax, Lungenfunktion.

Die Medikation muss ggf. umgestellt werden (Absetzen von Thrombozytenaggregationshemmern, Umstellung von oralen Antikoagulanzien auf i.v.- oder s.c.-Präparate). Die Lunge kann durch eine mindestens 14-tägige Nikotinkarenz und perioperative Atemgymnastik auf den Eingriff vorbereitet werden.

4.2.2 Kardiochirurgische Prinzipien

Zugangswege in der Herzchirurgie

Standardzugang ist die **mediane Sternotomie** (**Abb. 4.1**). Die **rechtsseitige anterolaterale Thorakotomie** wird u. a. bei Operationen an der Mitralklappe und bei Verschluss eines ASD gewählt; die **linksseitige anterolaterale Thorakotomie** ist der Zugang beim MIDCAB-Verfahren (S. 181). Chirurgische Interventionen an der Aorta descendens werden über eine linksseitige posterolaterale Thorakoto-

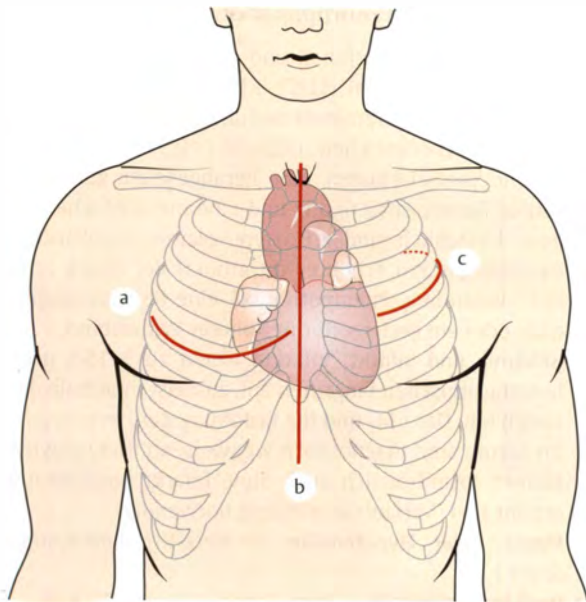


Abb. 4.1 **Zugangswege in der Herzchirurgie. a** Rechtsseitige anterolaterale Thorakotomie. **b** Mediane Sternotomie (Standardzugang). **c** Linksseitige posterolaterale Thorakotomie. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

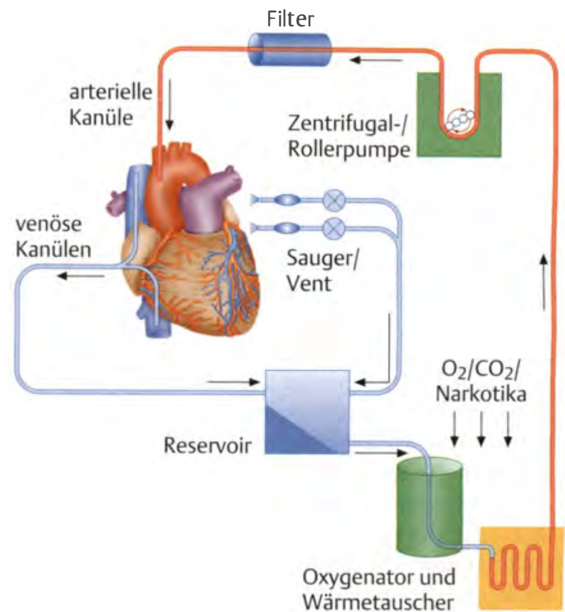


Abb. 4.2 **Extrakorporale Zirkulation.** [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

mie im 4.–5. ICR durchgeführt. Bei weniger invasiven Operationen sind kleinere Zugangswege möglich: z. B. partielle Sternotomie, Minithorakotomie.

Extrakorporale Zirkulation

Prinzip: Die extrakorporale Zirkulation (**Abb. 4.2**) wird immer dann eingesetzt, wenn einzelne Bereiche des Kreislaufssystems dem Operateur ohne wesentliche hämodynamische Beeinträchtigung des Patienten sonst nicht zugänglich gemacht werden können. Mit großlumigen Kanülen wird das Blut vor dem Operationsbereich abgeleitet und dahinter wieder zugeführt, d. h. i. d. R. wird venöses Blut entzogen und erst hinter dem Herzen ins arterielle System geleitet. Dies erfolgt unter Ausschluss des Lungenkreislaufes, was die künstliche Oxygenation des Blutes notwendig macht.

Zugangswege: Meistens wird das Herz über eine **mediane longitudinale Sternotomie** erreicht. Alternativ kann – je nach Operationsgebiet – aber auch eine partielle Sternotomie durchgeführt werden (z. B. anterolaterale Thorakotomie rechts bei Mitralklappeneingriff).

Abhängig von der Operation können beide Hohlvenen, der rechte Vorhof oder die V. femoralis kanüliert werden. Nachdem das Blut die Herz-Lungen-Maschine durchlaufen hat, wird es über die Aorta ascendens, die A. femoralis oder die A. axillaris dem Körper wieder zugeleitet.

Technik: Die Herz-Lungen-Maschine arbeitet hauptsächlich mit 4 Komponenten: **Pumpe, Oxygenator, Wärmeaustauscher** und **Saugersystem.** Hinzu kommen Filter, Reservoir, Entschäumer etc. Das Blut wird anfänglich aus dem venösen Zugang abgezogen (z. B. durch Schwerkraft, Sog) und mittels Roller- oder Zentrifugalpumpen einem Oxygenator zugeführt. Dieser arterialisiert das Blut (d. h. Anreicherung mit O_2 und Entzug von CO_2) durch Kontakt von Blut und Gas über feinstporöse Membranen (**Membranoxygenation**), Hohlfasern (Hohlfaseroxygenation) oder andere Systeme. Das Saugersystem dient der Rückführung des im Operationsgebiet befindlichen Blutes in die extrakorporale Zirkulation, von wo es wieder in die korporale Zirkulation gelangt. Der zusätzliche Wärmeaustauscher ermöglicht die rasche Abkühlung und Aufwärmung des Patienten (z. B. Operationen unter Hypothermie s. u.). Bevor die Patienten an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden können, muss eine ausreichende Antikoagulation sichergestellt sein (meist **Vollheparinisierung** mit 300–400 IE/kg KG Heparin). Diese wird im Anschluss an den Eingriff mit **Protamin** antagonisiert.

Kardioplegie und Hypothermie

Kardioplegie: Bei Eingriffen am Herz ist häufig ein vorübergehender Herzstillstand notwendig (Außnahme ist z. B. das sog. Beating-Heart-Bypass-Verfahren). Dazu appliziert man **kristalloide** und **hyperkaliämische Lösungen**, die eine Membrandepolarisation mit einem **diastolischen Herzstillstand** hervorrufen. Diese werden entweder antegrad (nach Aortenklemmung über die Koronarostien) oder retrograd (per Katheter im Koronarvenensinus) appliziert.

Hypothermie: Durch den Wärmeaustauscher der Herz-Lungen-Maschine lässt sich der Patient schnell abkühlen und wieder aufwärmen. Im hypothermen Zustand ist der Stoffwechsel maßgeblich reduziert, wodurch längere Eingriffe ermöglicht werden. Der Patient darf nur langsam abgekühlt werden (1 °C/min), da bei schnellerem Vorgehen Gasbläschen entstehen (Cave: zerebrale Embolie).

Bei Ischämiezeiten > 1 h wird der Patient in eine milde Hypothermie (30–32 °C) versetzt; bei Ischämiezeiten von > 2 h oder Operationen im Herz-Kreislauf-Stillstand wird eine tiefe Hypothermie (< 28 °C) angestrebt.

Assistierte Zirkulation

Die assistierte Zirkulation bezeichnet eine vorübergehende Kreislaufunterstützung von Patienten mit Low-Output-Syndrom, z. B. bei akutem Linksherzversagen, kardiogenem Schock oder pulmonalem Versagen. Gängige Verfahren sind hier:

- **intraaortale-Ballongegenpulsation** (IABP): Ein Ballon wird über die A. femoralis in die Aorta thoracica zwischen dem Abgang der A. subclavia sinistra und der Nierenarterien vorgeschoben. EKG- oder druckgetriggert wird der Ballon nach Schluss der Aortenklappe in der Diastole aufgepumpt. Dies hat den Effekt, dass das Blut zurück in die Koronarien getrieben wird und sich dadurch die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels verbessert. Außerdem wird der diastolische Druck erhöht und eine verbesserte Organperfusion erreicht. In der Systole wird der Ballon aktiv leergesaugt, wodurch der Aortendruck und damit die Nachlast verringert werden. So sinken die Arbeitsbelastung für das Herz und der myokardiale Sauerstoffverbrauch.
- **extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)**: ECMO-Systeme entsprechen grob einer verkleinerten Herz-Lungen-Maschine, an die intensivmedizinisch betreute Patienten (z. B. bei Lungenversagen) vorübergehend angeschlossen werden.
- **Kunstherz (Assisted Devices)**: Gruppe implantierbarer Kreislaufmaschinen, die entweder unterstützend oder als Herzersatz fungieren. Pumpkammern oder Kreiselpumpen können als Unterstützungssysteme zu den Herzkammern parallel oder in Serie geschaltet werden. Biventrikuläre Systeme, die z. B. über die Pulmonalarterie und Aorta eingeleitet werden, finden Anwendung, wenn kein geeignetes Spenderherz zeitnah zur Verfügung steht.

4.2.3 Postoperatives Management nach Herzoperationen

Postoperativ werden die Patienten auf der **Intensivstation** überwacht. Angezeigt sind das Monitoring des Kreislaufs (inklusive Messung des arteriellen und zentralvenösen Drucks, ggf. Pulmonalis- bzw. Links-Vorhof-Katheter) und die fortgeführte Beatmung. Ist der Patient stabil, sollte er nach Möglichkeit rasch extubiert werden. Patienten mit instabilem Kreislauf müssen echokardiografisch kontrolliert werden. Zur Kreislaufunterstützung können Katecholamine oder u. U. invasive Methoden (z. B. IABP) Anwendung finden.

Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonsiten ist bei **mechanischem** Herzklappenersatz lebenslang angezeigt (S. 178). Der Ziel-INR liegt abhängig vom Klappentyp und -position bei 2,5–3,5. Näheres auf S. 177

4.2.4 Spezielle OP-Komplikationen und Probleme

Spezielle OP-Komplikationen sind:

- **Low-Output-Syndrom** (LOS): Klinisch finden sich ein vermindertes Herzminutenvolumen (Herzindex < 2 l/min/m^2), Schockzeichen, Oligurie (< 0,5 ml/kg/h), psychische Veränderungen, eine herabgesetzte gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und eine metabolische Azidose. Ursächlich sind z. B. Hypovolämie, myokardiale Dysfunktion, ein erhöhter intrathorakaler Druck (z. B. PEEP-Beatmung, Pneumothorax), eine Perikardtamponade oder ein gesteigerter peripherer Widerstand.
- **Ischämie und Infarkt**: Infarkte treten zu 3–15 % nach herzchirurgischen Eingriffen auf, zumeist innerhalb der ersten 6 h. Das EKG und die Erhöhung der Herzenzyme im Serum sind diagnostisch wegweisend. Herzenzyme können grundsätzlich auch ohne Infarkt postoperativ erhöht sein (Verlaufsbeurteilung notwendig).
- **Hyper- oder Hypotension**: s. Herz-Kreislauf-System S. A 63.
- **Perikardtamponade**: s. Herz-Kreislauf-System S. A 57
- **Herzrhythmusstörungen**: Sehr häufig. In den meisten Fällen kommt es aufgrund der postoperativen Schwankungen im Elektrolythaushalt zu Vorhofflimmern, das rein medikamentös behandelt werden kann. Werden intraoperativ Schrittmacherelektroden platziert und nach außen abgeleitet, kann im Falle von bradykarden Herzrhythmusstörungen von außen ein Schrittmacheraggregat angelegt und das Herz elektrisch stimuliert werden. Persistierende Rhythmusstörungen werden medikamentös behandelt oder erfordern die Anlage eines permanenten Schrittmachers (s. Herz-Kreislauf-System S. A 14).
- **respiratorische Insuffizienz**
- Blutungen
- Infektionen
- Transfusionsreaktionen (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 441)
- Postaggressions-Syndrom (S. 86).

4.3 Chirurgische Therapie angeborener Herzfehler

4.3.1 Azyanotische Herzfehler mit Rechts-links-Shunt

Vorhofseptumdefekt (ASD)

Näheres zum Krankheitsbild s. Pädiatrie S. 543.

Indikation: Ein operativer Eingriff ist angezeigt bei hämodynamisch wirksamen Defekten (Zeichen der Volumenbelastung, pulmonal-arterielle Hypertonie), assoziierten Rhythmusstörungen oder paradoxen Embolien. Die Operation sollte möglichst im Vorschulalter durchgeführt werden.

Vorgehen: Es stehen 2 Verfahren zur Auswahl:

- **Katheterintervention**: Kleinere ASDs mit ausreichendem restlichem Vorhofseptumgewebe können heutzutage interventionell mittels Okkludersystem verschlossen werden. Insbesondere bei kleinen ASD II geeignet.

- **Operation**: Mediane Sternotomie (minimalinvasiv: rechtslaterale Thorakotomie) mit Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine. Je nach Defektausmaß kann der Defekt direkt vernäht oder mittels Perikard- oder Kunststoffpatch gedeckt werden.

Besonderheiten: Ein ASD kann in Kombination mit anderen Klappenvitien auf Vorhofebene einhergehen oder mit einer Lungenvenenfehlmündung assoziiert sein. In der präoperativen Diagnostik sollte darauf geachtet werden. Fehlgeleitete Lungenvenen werden intraoperativ umgeleitet.

Prognose: Die Operationsletalität liegt bei < 1 %. Normale Lebenserwartung bei Korrektur im Vorschulalter.

Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Näheres zum Krankheitsbild s. Pädiatrie S. 542.

Indikation: Die Operationsindikation besteht, wenn der Links-Rechts-Shunt mehr als 40 % des Lungenstromvolumens ausmacht. **Große Defekte**, die mit Linksherzinsuffizienz und Gedeihstörungen einhergehen, machen eine operative Korrektur bereits **im Säuglingsalter** notwendig. Geht der Defekt nur mit **geringer klinischer Symptomatik** und geringem Anstieg des Pulmonalarteriendruckes einher, sollten die Kinder in den **ersten 2 Lebensjahren** operiert werden. Bei **asymptomatischen**, kleineren Defekten kann **zugewartet** werden (Spontanverschluss möglich, Operation dann erst nach dem 2. Lebensjahr).

Vorgehen:
- **Katheterintervention:** Das **Okkludersystem** kann bei Kindern ab 8 kg Körpergewicht angewendet werden und kommt bevorzugt bei perimembranösem und muskulärem VSD zum Einsatz.
- **Operation**: In der Regel wird der Defekt nach medianer Sternotomie und Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine mit einem Patch verschlossen (entweder transatrial über die Trikuspidalklappe oder über den rechtsventrikulären Ausflusstrakt). Der direkte Verschluss per Naht ist eher selten.
  Heute wird nur noch in Ausnahmefällen (multiple Vitien) 2-zeitig mit einem inital palliativen Banding der Pulmonalarterie und einer Operation im Intervall vorgegangen.

Prognose: Ohne Operation beträgt die Letalität bei einem großen Defekt 10 % im ersten Lebensjahr. Das Operationsrisiko bei elektiven Eingriffen liegt bei 4 %, bei einer Notfall-OP aber deutlich höher. Ein erfolgreicher Eingriff geht mit einer normalen Lebenserwartung einher. Das Risiko einer iatrogen ausgelösten bradykarden Rhythmusstörung ist nach operativem VSD-Verschluss erhöht. In 10 % der Fälle wird jedoch ein erneuter Eingriff zur Sanierung eines Rezidivs- oder Restdefekts notwendig.

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Näheres s. Pädiatrie S. 545.

Indikation: Jeder persistierende Ductus arteriosus muss verschlossen werden. Bei **symptomatischen** Kindern mit Atemnot-Syndrom und Linksherzinsuffizienz erfolgt die Operation **sofort** nach der Diagnosestellung, sonst **nach** dem **1. Lebensjahr**. Wird nicht rechtzeitig interveniert, besteht die Gefahr einer Eisenmengerreaktion (s. Pädiatrie S. 542) oder einer Endokarditis.

Vorgehen:
- **Katheterintervention:** Kleinere Defekte werden mittels Okkludersystem (sog. Coils) verschlossen. Dabei bleibt ein Restshuntrisiko von 5–10 %.
- **Operation:** Der PDA wird durch eine linksseitige Thorakotomie dargestellt, übernäht bzw. geklippt und durchtrennt.

Bei Frühgeborenen kann ebenfalls versucht werden, den Ductus arteriosus medikamentös mit Indometacin (Prostaglandininhibitor) zu verschließen.

Besonderheiten: Präoperativ müssen zusätzliche Herzfehler wie die Fallot-Tetralogie, eine Aortenisthmusstenose, ein VSD und eine Transposition der großen Gefäße ausgeschlossen werden. Gerade bei einer Transposition und Fallot-Tetralogie kann der **PDA lebensnotwendig** sein.

Prognose: Nach erfolgreichem Eingriff ist die Lebenserwartung normal. Die Operationsletalität beträgt 0,5 %.

4.3.2 Zyanotische Vitien mit Links-rechts-Shunt

Fallot-Tetralogie

DEFINITION Die Fallot-Tetralogie besteht aus:
- einer valvulären oder infundibulären Pulmonalstenose mit Hypoplasie der beiden Pulmonalis-Hauptäste
- einer rechtsventrikulären Hypertrophie
- einem subaortalen VSD
- einer über dem VSD reitenden, ante- und dextroponierte Aorta.

Näheres zum Krankheitsbild s. Pädiatrie S. 545.

Indikation: Bei jeder Fallot-Tetralogie besteht eine Operationsindikation innerhalb des ersten Lebensjahres.

Vorgehen: Zunächst wird die Pulmonalstenose korrigiert, dem Schweregrad entsprechend mit Kommissurotomie, transanulärer Patcherweiterung oder Ersatz des Klappensystems (Homograft). Danach wird der VSD mittels Patch so verschlossen, dass der linke Ventrikel mit der Aorta ascendens verbunden ist.

Besonderheiten: Bei sehr kleinen Kindern (z. B. bei Frühgeborenen) kann der eigentlichen Korrekturoperation (s. o.) die Anbringung einer **palliative Shuntverbindung** vorangehen, um so die Lungenperfusion zu verbessern. Dabei werden Kunststoffröhrchen zwischen dem systemischen Kreislauf und der A. pulmonalis eingebracht (**aortopulmonaler Shunt** oder sog. **modifizierter Blalock-Taussig-Shunt** zwischen A. sublcavia sinistra und A. pulmonalis, **Abb. 4.3**). Im Wachstum können Reoperationen notwendig werden, um das Homograft zu wechseln.

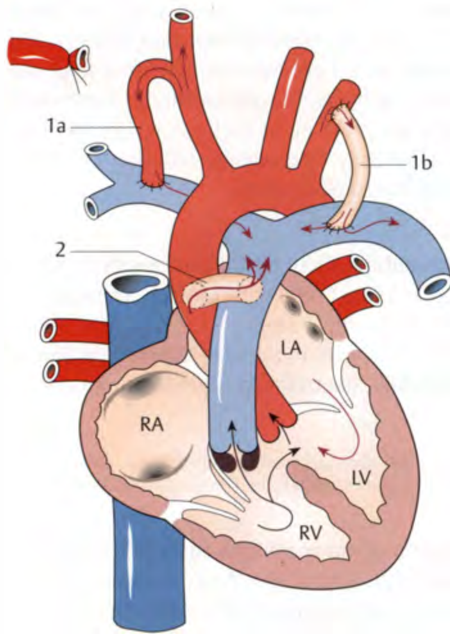


Abb.4.3 **Fallot-Tetralogie.** Korrekturoperation. 1 Blalock-Taussig-Shunt (1a Klassische Variante. 1b Modifikation). 2 Zentraler aortopulmonaler Shunt. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Prognose: Das Operationsrisiko liegt bei 2–12 %. Die körperliche Leistungsfähigkeit kann auch nach der Korrektur eingeschränkt bleiben. Ohne Therapie erreichen 25 % der Kinder das 10. und nur 5 % das 30. Lebensjahr.

Pulmonalatresie mit VSD

Indikation: Die Operation ist bei Diagnosestellung angezeigt.

Vorgehen: Die anatomische Korrektur erfolgt durch eine **transanuläre Erweiterungsplastik** der ventrikulären Ausflussbahn und Implantation einer **klappentragenden Gefäßprothese** (Homograft). Im Anschluss wird der VSD verschlossen (s. o.). Voraussetzung hierfür ist jedoch ein genügend weites Lungengefäßbett.

Besonderheiten: Häufig sind die zentralen Pulmonalarterien hypoplastisch und der pulmonale Blutstrom erfolgt teilweise über MAPCAS (major aortopulmonary collateral arteries) direkt aus der Aorta. Daher versucht man initial mit operativen Maßnahmen die **Lungendurchblutung zu verbessern**. Hierfür werden die multiplen **Kollateralgefäße aus der Aorta unifokalisiert** und somit mit den zentralen Pulmonalgefäßen vereinigt. Zwischen Aorta und der unifokalisierten Pulmonalstrombahn wird zudem ein Shunt angelegt, der die Lungendurchblutung sicherstellen soll. Die eigentliche Korrekturoperation erfolgt dann im Alter von ca. 6–9 Monaten.

Im Wachstum können zudem erneute Operationen notwendig werden, da das Homograft ausgetauscht werden muss.

Prognose: Hohes Operationsrisiko mit einer Letalität von bis zu 30 %. Die Alternative ist die Herztransplantation.

Trikuspidalatresie

Siehe auch Pädiatrie S. 549.

Indikation: Funktionell handelt es sich bei der Trikuspidalatresie um einen singulären Ventrikel. Eine vollständige Korrektur ist anatomisch nicht möglich. Daher ergibt sich bei Diagnosestellung die Indikation zur i. d. R. 3-zeitigen palliativen Korrektur.

Vorgehen: Da die Verbindung zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel fehlt, muss der Ductus arteriosus medikamentös mittels Prostaglandinen offengehalten werden, um die ausreichende Lungendurchblutung zu gewährleisten. Anschließend erfolgt eine 3-zeitige **Palliativkorrektur**. Zunächst wird operativ die Lungendurchblutung optimiert. Dies erfolgt im Falle der Trikuspidalatresie durch eine Shuntoperation (z. B. modifizierter Blalock-Taussig-Shunt), im Falle singulärer Vetrikel mit erhöhtem pulmonalem Blutfluss durch ein pulmonalarterielles Banding. Im 2. Schritt (geplant zwischen dem 2.–5. Lebensmonat) wird im Sinne eines kavopulmonalen Shunts eine Anastomose zwischen V. cava superior und der rechten A. pulmonalis hergestellt (**Glenn-Anastomose**, **Hemifontan**). Im 3. Schritt (im Alter von 2–5 Jahren) wird die V. cava inferior an die Pulmonalarterien angeschlossen und damit die Zyanose beseitigt (sog. **totale kavopulmonale Anastomose**, TCPC, Fontankomplettierung). Dieser Anschluss erfolgt entweder in Form eines Tunnels im rechten Vorhof (Fontanoperation) oder extrakardial als Gefäßprothese (TCPC).

Besonderheiten: Vorangeschaltet kann bei Trikuspidalatresie ein **aortopulmonaler Shunt** oder ein **Pulmonalisbändchen** angelegt werden. Indiziert ist dieser Eingriff vorwiegend bei Kindern mit schwerer Zyanose (z. B. Pulmonalarterienstenose oder kleinem VSD [→ bei Trikuspidalatresie notwendig zur Lungendurchblutung]) sowie einer schweren Herzinsuffizienz, um eine ausreichende Körper- und Lungendurchblutung zu sicherzustellen.

Prognose: Unbehandelt versterben 90 % der Kinder im ersten Lebensjahr. Das Operationsrisiko beträgt 1–3 %. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt nur bei 65 %. Diese Kinder befinden sich oft in einem NYHA Stadium I–II.

Hypoplastisches Linksherz-Syndrom

Siehe auch Pädiatrie S. 547.

Indikation: Die Indikation zur Operation liegt bei Diagnosestellung vor.

Vorgehen: Bei kleinem Foramen ovale ist eine **Ballon-Atrioseptostomie nach Rashkind** innerhalb der ersten Lebenstage indiziert. Das operative Vorgehen besteht aus **3 Schritten:**

- **Stufe I (Norwood-Operation)** in der ersten Lebenswoche: Der rechte Ventrikel soll den Systemkreislauf

versorgen. Nach Ligatur des Ductus arteriosus schafft man eine Verbindung zwischen dem Pulmonalis-Hauptstamm und der Aorta ascendens. Distal der Verbindung wird der Pulmonalis-Hauptstamm abgesetzt. Dann wird ein Shunt über den Truncus brachiocephalicus oder die A. subclavia angelegt, sodass die Lungendurchblutung über den systemikopulmonalen Shunt sichergestellt ist.

- **Stufe II (bidirektionaler Glenn-Shunt)** im Alter von 6 Monaten: Verschluss des Blalock-Taussig-Shunts und Anschluss der V. cava superior an die rechte Pulmonalarterie (z. B. Hemi-Fontan-Operation mit Anlage einer bidirektionalen kavopulmonalen Anastomose).
- **Stufe III (TCPC/Fontan-Operation)** vor dem 12. Lebensmonat: Anastomose der V. cava inferior an die Pulmonalarterien, wodurch Lungen- und Systemkreislauf wieder vollständig voneinander getrennt werden (Fontankomplettierung).

Prognose: Die Prognose lässt sich nur zurückhaltend stellen. Eine Alternative stellt die Herztransplantation dar.

Ebstein-Anomalie

DEFINITION Verlagerung der Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel mit in der Folge deutlich vergrößertem Vorhof (Atrialisierung des Ventrikels).

Näheres s. Pädiatrie S. 549.

Indikation: Eine Operationsindikation liegt im klinischen Stadium NYHA III und IV vor.

Vorgehen: Primär wird versucht, den atrialisierten Ventrikelanteil zu verkleinern (Plikatur), die Trikuspidalklappe zu rekonstruieren und die Klappenebene zurück zur Vorhof-Kammer-Grenze zu verlagern. Seltener erfolgt ein Trikuspidalklappenersatz. Ein begleitender ASD wird saniert. Bei hypoplastischem rechtem Ventrikel ist eine TCPC (s. o.) indiziert.

Prognose: Die Operationsletalität beträgt 6 %. 90 % der Patienten sind ein Jahr nach Operation im NYHA Stadium I–II.

Transposition der großen Arterien (TGA)

DEFINITION Die Pulmonalarterie entspringt aus dem linken Ventrikel, die Aorta aus dem rechten. Bei ⅔ der Patienten bestehen keine weiteren Anomalien, bei ⅓ liegt eine komplexe Transposition mit VSD oder Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn vor.

Näheres s. Pädiatrie S. 546.

Indikation: Operationsindikation besteht bei Diagnosestellung.

Vorgehen: Man unterscheidet 2 verschiedene Vorgehensarten:

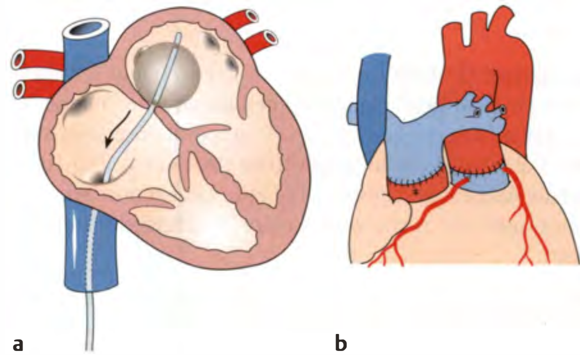


Abb. 4.4 Operation bei TGA. a Palliative Atriostomie nach Rashkind. **b** Switch-Operation. [a: aus Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008; b: aus Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

- Palliativmaßnahmen, die – vor der endgültigen Operation – dazu dienen eine Zyanose zu verhindern (→ Erweitern des Foramen ovale) bzw. die Muskelmasse zu stärken (→ pulmonal arterielles Banding) und
- die endgültige Korrekturoperation.

Katheterintervention: Beim Neugeborenen wird eine **Atrioseptostomie nach Rashkind** (**Abb. 4.4a**) durchgeführt, um das Foramen ovale zu erweitern und so die Zyanose zu mindern. Hierfür wird ein Ballonkatheter durch das Forman ovale geführt, geblockt und zurückgezogen, sodass die Fossa ovalis einreißt.

Operation: Als Methode der Wahl werden Aorta und A. pulmonalis supravalvulär abgesetzt und umgetauscht (**Switch-Operation, Abb. 4.4b**). Dabei müssen auch die Koronararterien reimplantiert werden, da diese ansonsten venös durchblutet würden. Die Operation sollte möglichst **innerhalb der ersten beiden Lebenswochen** angestrebt werden. Danach ist eine arterielle Switch-Operation nicht mehr möglich, da der linke Ventrikel dann dem erhöhten Druck im Systemkreislauf nicht mehr gewachsen ist. Daher sollte, wenn ein späterer Zeitpunkt für die Korrektur-Operation absehbar ist oder die Muskelmasse des linken Ventrikels beim Neugeborenen noch zu gering ist, **palliativ** ein pulmonal arterielles Banding vorgenommen werden, sodass der linke Ventrikel gegen einen erhöhten Widerstand arbeiten muss.

Das Prinzip der Vorhofumkehr (nach Senning oder Mustard) wurde weitestgehend verlassen.

Prognose: Bei der Switch-Operation liegt die Letalität zwischen 3,5–7 %; bei 2-zeitigem Vorgehen um die 10 %. Ohne Operation versterben 90 % der Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres. Die körperliche Belastbarkeit ist nach operativer Behandlung normal.

Doublet outlet right ventricle (DORV)

DEFINITION Aorta und Truncus pulmonalis entspringen gemeinsam überwiegend aus dem rechten Ventrikel bei obligat vorhandenem VSD.

Indikation: Operationsindikation besteht bei Diagnosestellung.

Vorgehen: Ein DORV mit Pulmonalstenose und schwerer Zyanose wird beim Neugeborenen durch eine Shuntanlage palliativ versorgt. Die Korrekturoperation erfolgt später. Dabei wird der linke Ventrikel über einen VSD-Patch an die Aorta angeschlossen. Die Pulmonalstenose wird saniert und das rechtsventrikuläre Ausflussgebiet erweitert.

Prognose: Kommt es nicht zur pulmonalen Widerstandserhöhung, ist die Prognose günstig.

Truncus arteriosus communis

DEFINITION Ein großes Gefäß entspringt aus der Herzbasis.

Näheres s. Pädiatrie S. 548.

Indikation: OP-Indikation besteht bei Diagnosestellung.

Vorgehen: **Operativ** werden die Pulmonalarterien vom Truncus abgetrennt und der aortale Truncusanteil mittels Patch verschlossen. Zwischen dem rechten Ventrikel und dem Stamm der Pulmonalarterie wird eine Verbindung über ein Homograft hergestellt.

Im Wachstum werden häufig Reoperationen zum Wechsel des Homografts notwendig.

Prognose: Die Operationsletalität liegt zwischen 1–5 %. Bei fortschreitender Klappeninsuffizienz wird ein Klappenersatzverfahren durchgeführt.

Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVC)

Näheres s. Pädiatrie S. 548.

Indikation: Die Indikation zur sofortigen Operation besteht bei TAPVC mit Obstruktion. Nichtobstruktive Formen werden im frühen Säuglingsalter operiert.

Vorgehen:
- **Katheterintervention:** Im dekompensierten Zustand Ballonatrioseptostomie nach Rashkind (s. o.).
- **Operation:** Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Lungenvenenkonfluens und linkem Vorhof, Verschluss des ASD sowie Ligatur von fehlmündenden pulmonalvenösen Sammelvenen.

Prognose: Bei Notfalloperation beträgt die Operationsletalität 10–25 %. 5–10 % der Patienten entwickeln eine Pulmonalvenenstenose, die mit einer schlechten Prognose verbunden ist.

4.3.3 Herzfehler ohne Shunt

Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes

Vorgehen: Die Operationsform ist abhängig vom Obstruktionstyp:
- **valvuläre Aortenstenose:** Notfallmäßige Ballonvalvuloplastie. Klappenrekonstruktion im Verlauf. Klappenersatz im Erwachsenenalter.
- **subvalvuläre Stenose:** Resektion des stenosierenden Gewebeteils. Muskuläres Gewebe wird nach Bigelow oder nach Morrow eingekerbt und reseziert.
- **supravalvuläre Stenose:** Inzision der Stenose, Erweiterungsplastik der Aorta.
- **Mehretagenstenosen:** Kombination verschiedener Operationsmethoden.

Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts

Vorgehen: Auch hier ist die Operationsform abhängig vom Obstruktionstyp:
- **valvuläre Pulmonalstenose:** Ballonvalvuloplastie. Alternativ kann auch eine transpulmonale Kommissurotomie durchgeführt werden.
- **infundibuläre Pulmonalstenosen:** transventrikuläre Resektion von stenosierendem Gewebe, ggf. mit Erweiterung der Ausflussbahn.
- **supravalvuläre Pulmonalstenose:** Patcherweiterungsplastik.

Prognose: Bleibt eine Pulmonalstenose unbehandelt, beträgt die mittlere Überlebensdauer 21 Jahre. Die Letalität einer elektiven Operation liegt bei < 1 %.

Aortenisthmusstenose (ISTA)

Näheres s. Herz-Kreislauf-System S. A 43.

Indikation: Eine Herzinsuffizienz sowie die Beeinträchtigung anderer Organfunktionen sind Indikation zur chirugischen Revision. Tritt die kardiale Dekompensation bereits im Säuglingsalter ein, muss sofort operiert werden.

Vorgehen: Kurzstreckige Stenosen werden reseziert und mit einer spannungsfreien End-zu-End- bzw. End-zu-Seit-Anastomose der Aortenstümpfe versehen. Bei Erwachsenen wird meist eine Gefäßprothese aus Dacron eingesetzt.

Besonderheiten: In ca. 0,4 % der Fälle entwickeln sich postoperativ Paraplegien aus (ischämische Rückenmarksschädigung). Der Operationserfolg kann klinisch in der Blutdruckmessung nachgewiesen werden.

Prognose: Ohne Operation leben nur noch 30 % der Patienten in der 4. Lebensdekade. Bei einem notfallmäßigen Eingriff im Säuglingsalter versterben bis zu 20 % der Säuglinge. Bei Elektiveingriffen sinkt die Letalität < 1 %.

Bei Dacron handelt es sich um einen Polyethylenterephthalat-Kunstoff (PET). Dieser thermoplastische Kunststoff wird aufgrund seiner sehr guten Gewebeverträglichkeit in Gefäßprothesen verwendet. Diese Kunststoffsorte wird ebenfalls für PET-Flaschen, Textilfasern oder Filmmaterial im Kino verwendet.

4.4 Chirurgie der Herzklappen

4.4.1 Klappenerhaltende Verfahren

Je nach Diagnose und Krankheitsbild stehen eine Reihe von klappenerhaltenden Verfahren zur Verfügung:

- **Rekonstruktion der Aortenklappe**: Bei Defekten an der Aortenwurzel und morphologisch noch intakter Klappe kann das vorhandene Klappenmaterial nach David oder Yacoub wieder rekonstruiert werden. Die im Klappenbereich erweiterte Aorta wird entfernt und dadurch die damit verbundene passive Klappendilatation behoben. Auch die Rekonstruktion einzelner Klappentaschen ist mittels spezieller Nahttechniken möglich.
- **Rekonstruktion der Mitralklappe**: Bei Mitralklappeninsuffizienz, -prolaps oder verminderter Beweglichkeit (dann zusätzliche Kommissurotomie, s. u.) kann eine Mitralklappenanuloplastik (nach Carpener) mit einem Kunststoffring durchgeführt werden.
- **plastische Rekonstruktionen**: Bei Klappeninsuffizienzen kann auch vorhandenes Klappenmaterial zur Rekonstruktion verwendet werden (günstigere Prognose als bei Kunstklappenverfahren).
- **Kommissurotomie**: Durchtrennung verschmolzener Kommissuren (z. B. in der Kinderherzchirurgie).

4.4.2 Klappenersatz

Prothesetypen: Für den Klappenersatz stehen mechanische und biologische Prothesen zur Verfügung. Vorteil der **mechanischen** Kunststoffprothesen ist ihre sehr lange Haltbarkeit, Nachteil die aufgrund des hohen Thromboembolierisikos lebenslang notwendige Antikoagulation. **Biologische Klappen** entstammen entweder tierischem (Schweine- bzw. Rinderherz) oder menschlichem Gewebe (verstorbene Organspender, sog. Homografts) und erfordern in den meisten Fällen ab dem 3. postoperativen Monat keine weitere Antikoagulation mehr. Nachteilig ist jedoch ihre nur begrenzte Lebensdauer (10–20 Jahre). Eine Sonderform ist die sog. **Ross-Operation**, bei der die Aortenklappe durch die eigene Pulmonalklappe (Autograft) ersetzt wird. An die Stelle der ursprünglichen Pulmonalklappe wird ein Homograft implantiert. Da die mechanische Belastung an der Pulmonalklappe geringer ist als an der Aortenklappe, degenerieren Auto- und Homograft langsamer. **Tab. 4.1** gibt eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten des Herzklappenersatzes und deren Vor- und Nachteile (s. auch **Abb. 4.5**).

MERKE Die **Wahl der Prothese** ist abhängig vom Patientenalter, der Haltbarkeit der Prothese und der notwendigen Antikoagulanzientherapie. Auto- und Homografts werden bevorzugt bei Kindern eingesetzt, Xenografts hingegen bei Patienten > 65 Jahre, bei Kontraindikationen für eine Antikoagulation sowie bei Frauen mit Kinderwunsch.

Komplikationen von Klappenprothesen:

- Klappendysfunktion: z. B. bedingt durch partiellen Ausriss
- Prothesenendokarditis: eher selten (1–5 % in den ersten 5 Jahren nach Klappenersatz). **Cave:** hohe Letalität (70 %)
- AV-Block: bei intraoperativer Läsion des His-Bündels
- neurologische Komplikationen: als Folge von Kalk- oder Luftembolien, heute sehr selten (< 1 %).

Tab. 4.1 **Herzklappenersatz**

Prothesentyp	Material	Vorteile	Nachteile
mechanische Prothesen (z. B. Kippscheibenprothesen, Doppelflügelprothesen)	Graphitkern mit Polycarbon-Beschichtung	hohe Haltbarkeit	Thrombogenität, lebenslange Antikoagulation
biologische Prothesen	**Xenograft**: Rinder-/Schweineperikard, Schweineklappen	physiologische Strömungseigenschaften	Haltbarkeit begrenzt (10–15 Jahre)
	Homograft (Allograft): Herzklappe eines Organspenders	höhere Haltbarkeit als Bioprothesen	aufwendigere Operation, Verfügbarkeit
	Autograft: autologe (körpereigene) Pulmonalklappe als Aortenersatz (Ross-Operation)	Mitwachsen des Autografts	Aufwendigere Operation, Miteinbeziehung der gesunden Pulmonalklappe

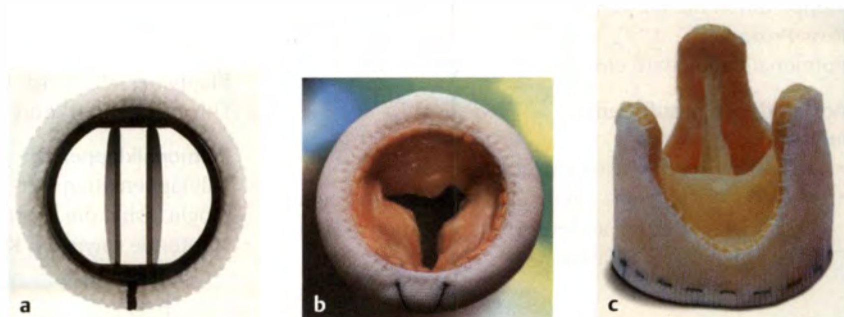


Abb. 4.5 **Übersicht über die Herzklappenprothesen. a** Doppelflügelprothese. **b** Xenograft mit Stentgerüst. **c** Xenograft ohne Stentgerüst. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

- Klappenthrombosierung: insbesondere bei mechanischen Prothesen, präventiv wird daher bei den meisten Klappenverfahren eine Therapie mit Antikoagulanzien eingeleitet (s. u.)
- Blutungskomplikation bei Antikoagulation
- Klappendehiszenz: Ablösung der Prothesenzirkumferenz von der Prothesenbasis. In der Echokardiografie bewegt sich die gesamte Prothese inklusive ihres Nahtbettes herzsynchron.

Antikoagulation bei Klappenersatzverfahren: Eine **lebenslange** Antikoagulanzienbehandlung (z. B. mit Cumarinderivaten) ist insbesondere bei **mechanischen Prothesen** notwendig. Die Dosierung erfolgt unter INR-Kontrolle bei Zielwerten zwischen 2,5–3,5.

Bei biologischen Prothesen und Homografts entfällt die lebenslange Therapie. Postoperativ wird je nach Bedarf eine Antikoagulation bis zu 3 Monaten durchgeführt.

4.4.3 Chirurgische Therapie erworbener Herzklappenfehler

Näheres zu den erworbenen Herzklappenfehlern s. Herz-Kreislauf-System S. A 44.

Die Indikation zur operativen Klappenrekonstruktion oder einem Klappenersatzverfahren richtet sich nach:
- dem **Schweregrad** morphologischer Klappenveränderungen
- der linksventrikulären (LV-) Funktion
- der **klinischen Symptomatik.**

Nach Möglichkeit sollte immer ein rekonstruktives Verfahren angestrebt.

Aortenklappenstenose:
Indikationen:
- schwere symptomatische Stenose
- hochgradige Aortenklappenstenose (Druckgradient > 50 mmHg) vor anderer Herzoperation, mit Zeichen kardialer Dysfunktion, bei starker Klappenkalzifikation, bei Progredienz der Stenose oder bei starker LV-Hypertrophie
- mittelgradige Aortenklappenstenosen vor anderer Herzoperation

Vorgehen: Sowohl mechanische als auch biologische Prothesen stehen zur Verfügung. Der Zugang erfolgt mittels querer Aortotomie oberhalb des Anulus. Anschließend wird die defekte Klappe reseziert und die Prothese eingesetzt. Eine Alternativvariante stellt der Ersatz der Aortenklappe durch die körpereigene Pulmonalklappe dar (sog. **Ross-Prozedur**, S. 177). An die Stelle der entnommenen Pulmonalklappe wird ein Homograft implantiert.

Aortenklappeninsuffizienz:
Indikationen:
- schwere symptomatische Insuffizienz
- schwere Insuffizienz mit einer Ejektionsfrequenz (EF) ≤ 55 % vor einer anderen Herzoperation oder mit linksventrikulärer Dilatation
- Insuffizienz bei Erkrankung der Aortenwurzel (z. B. Marfan-Syndrom, bikuspide Klappe)

Vorgehen: Wie Aortenklappenstenose. Ist eine Dilatation der Aorta ascendens Ursache der Klappeninsuffizienz und die Klappe morphologisch noch intakt, wird die Aorta ascendens entfernt und eine klappentragende Prothese eingesetzt oder die Aortenwurzel klappenerhaltend ersetzt (nach David oder Yacoub).

Mitralklappenstenose:
Indikationen:
- NYHA-Stadium III und IV
- Mitralklappenöffnungsfläche < 1,5 cm^2
- Embolie trotz Antikoagulation.

Verfahren: Bei geringgradiger Verkalkung der Mitralklappe kann eine **offene Kommissurotomie** durchgeführt (unter Herz-Lungen-Maschine) oder eine **Ballonvalvuloplastie** versucht werden. Ist die Verkalkung so ausgeprägt, dass ein **Klappenersatz** notwendig wird, können alle Prothesetypen verwendet werden. Der Zugang zur Mitralklappe erfolgt über den linken Vorhof. Das posteriore Mitralklappensegel wird dabei meistens erhalten. Die Prothese wird am Anulus vernäht.

Mitralklappeninsuffizienz:
Indikationen:
- akute Mitralinsuffizienz
- schwere Mitralinsuffizienz in Echo- oder Angiografie
- ab NYHA II mit progredienter linksventrikulärer Verschlechterung.

Vorgehen: Siehe Mitralklappenstenose. Prinzipiell wird bei Mitralklappeninsuffizienz und früher Indikationsstellung ein rekonstruktives Verfahren bevorzugt.

Die Mitralklappe lässt sich mittels mannigfaltiger Techniken rekonstruieren. Bei der **Anuloplastie** wird der korrekte Klappenschlusses wiederhergestellt, indem man einen prothetischen Ring zur Raffung des Mitralanulus einsetzt. Dadurch wird der Mitralklappenring verkleinert und die Koaptationsfläche (= Fläche des Klappensegelzusammenschlusses) vergrößert. Des Weiteren sind Reinsertionen von Sehnenfäden, Resektionen, Verschiebeplastiken etc. möglich.

Vitien des rechten Herzens:
Trikuspidalklappe: Die chirurgische Intervention ist indiziert beim Vorhandensein anderer operationsbedürftiger Vitien (relative Indikation) sowie bei einer therapierefraktären Endokarditis mit flottierender Vegetation im Bereich der Trikuspidalklappe. Die Klappe wird entweder gerafft oder ein Ring implantiert (De-Vega-Plastik). Ein Klappenersatz wird nur mit Bioprothesen (niedrigere Thrombogenität) durchgeführt.

Pulmonalklappe: Die operative Behandlung von Pulmonalklappenvitien ist vergleichsweise selten indiziert. Möglich sind die Klappenrekonstruktion mittels Kommissurotomie sowie der Klappenersatz.

4.5 Chirurgische Therapie bei Herzrhythmusstörungen

4.5.1 Herzschrittmacher und Defibrillatoren

Indikation zur Schrittmachertherapie: Eine Schrittmachertherapie ist in erster Linie zur Behandlung von **bradykarden Herzrhythmusstörungen** (s. Herz-Kreislauf-System S. A 16) und einer hochgradigen Herzinsuffizienz angezeigt.

Grundprinzipien: Ein Herzschrittmacher soll die elektrische Herzaktivität übernehmen, wenn der natürliche Rhythmus ausfällt. Die Herzschrittmacherelektroden zeichnen dabei ein EKG-Bild auf, werten dieses aus und können im Bedarfsfall parallel den Herzrhythmus mit kurzen Spannungsstößen beeinflussen.

Zur Typisierung von Schrittmachermodulen hat sich der 2002 revidierte NBG-**Schrittmachercode** durchgesetzt. Er setzt sich aus 5 Buchstaben zusammen: Der 1. Buchstabe gibt dabei den Ort der Stimulation an, der 2. Buchstabe den Ort der Impulswahrnehmung, der 3. Buchstabe beschreibt die Funktionsweise. Der 4. Buchstabe zeigt eine mögliche Frequenzadaptation an und der 5. Buchstabe weist ggf. auf eine antitachykarde Funktion hin.
Die verwendeten Buchstaben sind: A = Atrium; V = Ventrikel; D = Dual (A und V); S = Single (A oder V); I = inhibiert; T = getriggert; R = adaptiv. Die 0 bedeutet immer eine Funktionslosigkeit in der entsprechenden Kategorie.

MERKE Der Vorhof sollte bei jeder Schrittmachertherapie möglichst lange in Stimulation und Impulswahrnehmung einbezogen werden.

Ein reiner Ventrikelschrittmacher (VVI) findet beispielsweise in der Therapie des chronischen Vorhofflimmerns Einsatz. Das am häufigsten eingesetzte System ist der DDD-Schrittmacher. Die Frequenzadaptation (R) erlaubt eine Anpassung der Schrittmacherfrequenz an die körperliche Aktivität. Näheres zu den jeweiligen Indikationen zeigen **Tab. 4.2** und **Tab. 4.3**.

Ein implantierbarer **Kardioverter/Defibrillator** (ICD) funktioniert generell nach dem gleichen Prinzip, d. h. er misst ebenfalls die Herzaktivität und stimuliert bei pathologischem Befund. Kriterien sind z. B. QRS-Morphologie oder AV-Synchronizität. Ein Defibrillator wird insbesondere bei Rhythmusstörungen, die mit der Gefahr eines plötzlichen Kammerflimmerns einhergehen, eingesetzt (z. B. hochgradige Herzinsuffizienz mit Linksschenkelblock, ventrikuläre Tachykardie nach Herzinfarkt, hypertrophe Kardiomyopathie, Brugada-Syndrom, Long-QT-Syndrom oder idiopathisches Kammerflimmern, s. auch Herz-Kreislauf-System S. A 30).

Tab. 4.2 Indikation zu 1-Kammer-Systemen

System	Indikation
VVI	chronisches Vorhofflimmern mit Bradykardie postoperatives Pacing
AAI	isoliertes Sick-Sinus-Syndrom
A00/V00-Systeme sind heutzutage obsolet.	

Tab. 4.3 Indikation zu 2-Kammer-Systemen

System	Indikation
VDD	AV-Block mit erhaltener Vorhofaktivität
DDD	bradykarde Rhythmusstörungen
VAT- sowie DVI-Sytseme sind heutzutage obsolet.	

Implantation: Die Implantation eines Schrittmachersystems erfolgt in **Lokalanästhesie** über einen Schnitt im Bereich des **Sulcus deltoideopectoralis**. Hier wird entweder die V. cephalica oder die V. subclavia dargestellt. Diese Gefäße können kanüliert und die Elektroden so bis ins rechte Herz vorgeschoben werden. Das Schrittmacheraggregat wird anschließend verkabelt und subkutan, subfaszial oder submuskulär implantiert (**Abb. 4.6**).

Komplikationen: Zu den häufige Komplikationen zählen:
- asymptomatische, sondenbedingte Venenthrombosen
- Schrittmacher-Syndrom: Palpitationen, Schwindel und Bewusstseinstrübung. Tritt nach einer Schrittmacherimplantation auf (vorwiegend nach VVI-Implantation); insbesondere bei Patienten, die an einem Sick-Sinus-Syndrom oder AV-Block mit zeitweise intakter Vorhofaktion leiden. Dabei werden die Vorhöfe retrograd stimuliert, sodass sich diese gegen die geschlossenen AV-Klappen kontrahieren.

Selten sind:
- Myokardperforation durch die Elektroden
- postoperative Elektrodendislokation/-bruch: Kann mit neuerlicher Bradykardie und Schwindel einhergehen. Die Dislokation lässt sich in der Röntgenaufnahme darstellen. Ein Elektrodenwechsel ist erforderlich.

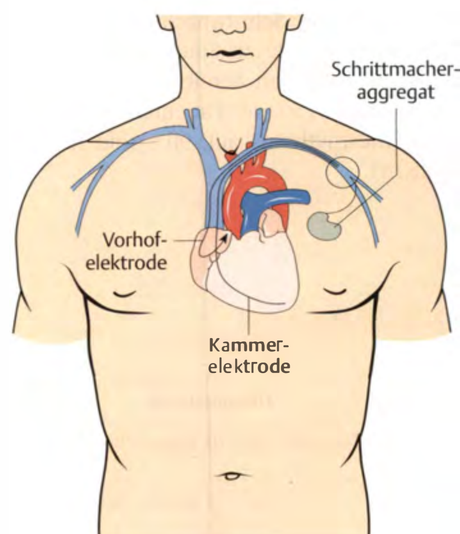


Abb.4.6 **Schrittmacherimplantation (DDD).**
Erläuterung s. Text. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

- chronischer Reizschwellenanstieg (→ Elektrodenwechsel erforderlich)
- Infekt des Schrittmacheraggregats
- Gerätedekubitus bei kachektischen Patienten.

Implantierbare Defibrillatoren detektieren Kammerflimmern mit einer Sensitivität von fast 100 %, wohingegen die Spezifität bei 80–90 % liegt. **Cave:** Inadäquate Schockabgaben (d. h. falsch positive Detektion eines Kammerflimmerns mit Spannungsstoßabgabe) sind möglich.

4.5.2 Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns

Näheres zum Krankheitsbild s. Herz-Kreislauf-System S. A23.

Indikation: Die Operation ist bei einem chronischen oder chronisch-intermittierenden Vorhofflimmern angezeigt, das hämodynamisch relevant ist und zur Embolisation führt. Eine weitere Indikation ist das fehlende Ansprechen auf eine Therapie mit Antikoagulanzien (z. B. zerebrale Thrombembolien).

Vorgehen: Der Operationszugang erfolgt über eine mediane Sternotomie oder eine rechte anterolaterale Thorakotomie. Nach Anschluss des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine wird die sog. **Maze-Prozedur** durchgeführt. Hierbei werden entlang der Erregungsbahn zwischen Vorhof und Kammer multiple Inzisionen gesetzt. Diese „schienen" die Erregungsausbreitung entlang einer Bahn, da die Erregungsfront seitlich immer auf eine narbige Barriere stößt. Das moderne Maze-Verfahren kann auch mit kryo-ablativen Geräten durchgeführt werden, wodurch die Rekonvaleszenzphase verkürzt werden kann.

„Maze" kommt aus dem Englischen und bedeutet Irrgarten/Labyrinth. Grund für diese Bezeichnung sind die vielfältigen Inzisionen, die gesetzt werden.

Prognose: 98 % der Patienten sind nach Maze-Prozedur wieder atrioventrikulär synchronisiert. Allerdings wird bei einigen Patienten eine Schrittmacherimplantation notwendig, da es intraoperativ zu Sinusknotenläsionen kommen kann (häufig bestehen bereits präoperativ Sinusknotendysfunktionen). 75 % der Patienten weisen bei Entlassung einen Sinusrhythmus auf, 90 % sind nach 3 Monaten rhythmisiert.

4.6 Chirurgische Therapie der KHK und ihrer Folgen

4.6.1 Aorto-Koronarer-Bypass

Prinzipien der Revaskularisationsverfahren: In der operativen Behandlung der KHK stehen die interventionelle **PTCA** (= perkutane transluminale Koronarangioplastie, s. Herz-Kreislauf-System S. A35) und die **Bypass-Operation** zur Verfügung. Beide Verfahren haben das Ziel, die Lebensqualität (symptomatisch) und Lebenserwartung (prognostisch) zu verbessern bzw. zu verlängern. Das Prinzip der Bypass-Operation ist es, ein stenosiertes Gefäß mittels Gefäßinterponat zu umgehen. Hierzu wird ein Bypass (= Gefäßinterponat) in Aorta und den distal der Stenose gelegenen Anteil des Koronargefäßes implantiert. Die verwendeten Bypass-Grafts und ihre postoperativen Offenheitsraten finden sich in **Tab. 4.4**.

Die A. mammaria interna wird entweder als **In-situ-Bypass**, d. h., der Abgang aus der A. subclavia wird belassen, oder als **Freegraft** verwendet, d. h. das Gefäß wird vollkommen mit beiden Enden aus seinem Bett gelöst. Ihre Haltbarkeit liegt deutlich über derjenigen von venösen Bypässen.

Indikationen: Die Indikation zur Revaskularisation der Koronaraterien wird gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- interventionell nicht behandelbare **Stenosen mit > 70 % Lumeneinschränkung**
- eine **Hauptstammstenose mit > 50 %** Lumeneinschränkung.
- **3-Gefäß-Erkrankung** mit linksventrikulärer Dysfunktion
- **3-Gefäß-Erkrankung** mit **proximaler RIVA-Stenose**
- 2-Gefäß-Erkrankung mit proximaler RIVA-Stenose und linksventrikulärer Dysfunktion.

Eine **symptomatische Indikation** wird bei Patienten gestellt, die trotz medikamentöser Therapie bei denen eine an Angina-pectoris-Beschwerden leiden. In diesem Fall wird der PTCA gegenüber der Bypass-Operation zunächst der Vorzug gegeben. Insbesondere bei Diabetikern hat sich die chirurgische Behandlung gegenüber der Katheterintervention als günstiger erwiesen.

Vorbereitung: Die Auswahl des entsprechenden Gefäßinterponats richtet sich nach dem Alter und Gefäßstatus des Patienten. In Abhängigkeit vom gewählten Bypass-Gefäß ist auch die präoperative Diagnostik unterschiedlich (z. B. Dopplersonografie bei Verwendung der A. radia-

Tab. 4.4 Bypass-Grafts

Gefäß	Offenheitsrate	Besonderheit
A. mammaria interna (= A. thoracica interna), meist links	nach 10 Jahren: 80–90 %	Revaskularisation von RIVA und Seitenwand; bessere Prognose bei In-situ-Bypass als bei Freegraft.
A. radialis	nach 10 Jahren: 70–80%	Nachweis einer ausreichenden Ersatzdurchblutung des Armes über die A. ulnaris erforderlich (Allen-Test und Dopplersonografie)
V. saphena magna (selten: V. saphena parva)	nach 1 Jahr: 90 % nach 5 Jahren 75 % nach 10 Jahren: 50–60 %	höhere Offenheitsraten als andere Venen, jedoch schlechter anpassungsfähig an die höheren Drücke.

lis). Die arteriellen Gefäße werden aufgrund der besseren Prognose insbesondere bei jüngeren Patienten bevorzugt. Gegen eine Verwendung eines venösen Bypasses sprechen außerdem Komorbiditäten wie schwere pAVK, Ulcus cruris, Z.n. Varizenstripping sowie schwere Varikosis oder tiefe Beinvenenthrombosen.

Vorgehen:

Konventionelles Verfahren: Das konventionelle Bypass-Verfahren sieht eine **mediane Sternotomie**, den **Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine** und eine **Kardioplegie** vor. Die Anastomose erfolgt abhängig von der Anzahl der Stenosen und dem Interponatmaterial. Distale Anastomosen bei einfachen Stenosen erfolgen in End-zu-Seit-Technik. Multiple Stenosen in einem Gefäß können sequenziell versorgt werden, d. h., zwischen den Stenosen erfolgt eine Seit-zu-Seit-Anastomose und End-zu-Seit-Anastomose. Bypässe können als sog. T- oder Y-Grafts sequenziell angelegt werden (**Abb. 4.7**).

T-Graft/Y-Graft: Die rechte und linke A. mammaria interna werden freipräpariert. Die A. mammaria sinistra wird als In-situ-Bypass zur (sequenziellen) Versorgung der vorderen Bypässe belassen, während die A. mammaria dextra als Freegraft im Winkel mit der A. mammaria sinstra anastomosiert wird (daher „T"- oder „Y"-Graft. Mit diesem Freegraft können die Hinterwandäste (ebenfalls sequenziell) versorgt werden.

Verfahren ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine: Für besondere Risikogruppen (z. B. multimorbide Patienten, Sklerose der Aorta ascendens, hochgradige intrakranielle Stenosen oder schwere Niereninsuffizienz) gibt es die Möglichkeit der sog. **OPCAB** (off pump coronary artery bypass). Bei dieser Methode erfolgt ebenfalls eine mediane Sternotomie, sodass alle Koronaräste gut erreicht werden können. Die Herz-Lungen-Maschine wird nicht angeschlossen. Mit einer speziellen apikalen Saugvorrichtung wird das Herz luxiert. Die Koronargefäße werden mit Stabilisatoren fixiert, um die Anastomosierung zu erleichtern. Anschließend wird der Blutfluss gedrosselt und die Gefäße werden wie beim konventionellen Verfahren anastomosiert. Besonders wichtig ist eine adäquate Anästhesie und Volumengabe, damit der Kreislauf stabil bleibt.

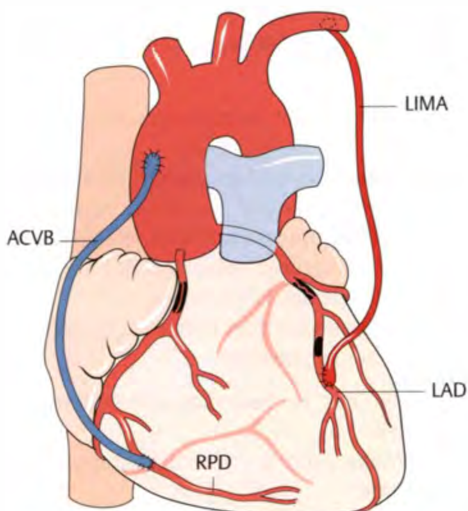


Abb. 4.7 **Bypass-Rekonstruktion.** LIMA: left internal mammary artery (linke Brustwandarterie), LAD (left anterior descending) = RIVA, ACVB: aortokoronarer Venenbypass, RDP: Ramus descendens posterior. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Ein weiteres Bypass-Verfahren ist der **MIDCAB** (minimally invasive direct coronary artery bypass). Die Indikationen für dieses Verfahren sind durch den eingeschränkten Operationszugang bedingt. Seiten- oder Hinterwandgefäße sind nicht zugänglich. **Indikationen**:

- 1-Gefäßerkrankung mit hochgradiger RIVA-Stenose
- Mehrgefäßerkrankungen mit Beteiligung des RIVA, wobei die restlichen Stenosen interventionell durch PTCA behandelt werden
- multimorbide Patienten mit RIVA-Läsion.

Beim MIDCAB wird eine anterolaterale Minithorakotomie durchgeführt. Zwischen 5. und 6. Rippe wird dann die linke A. mammaria interna dargestellt. Über die Inzision wird außerdem das Perikard eröffnet und der RIVA dargestellt. Mithilfe eines speziellen Stabilisatorsystem werden die beiden Gefäße am schlagenden Herzen anastomosiert.

Perioperative Komplikationen:

- Nachblutungen mit Indikation zur Rethorakotomie (1–2 %)
- Myokardinfarkt (2–5 %): **Cave:** Die Diagnose ist erschwert, da die erhöhten Herzenzyme und EKG-Veränderungen postoperativ keine sicheren Ischämiezeichen sind.
- Wundinfektionen
- thrombotischer Frühverschluss eines Venenbypasses (8–10 %).

Postoperatives Management: Bereits 6 h nach der Operation sollte eine unterstützende antikoagulative Therapie mit Heparin i. v. zur Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit gestartet werden. Die Einnahme von 100 mg ASS sollte lebenslang fortgesetzt werden. Die Beeinflussung allgemeiner KHK-Risikofaktoren wirkt sich auch nach der Operation prognostisch günstig aus.

Prognose: Die Offenheitsraten der Bypass-Typen finden sich in **Tab. 4.4**. Die Operationsletalität der Bypass-Operation liegt bei 1–3 %. Die pektanginöse Symptomatik bessert sich bei 90 % der Patienten nach der Operation (Vorteil gegenüber der PTCA!). 80 % der < 65-Jährigen können durch eine Bypass-Operation erfolgreich in den beruflichen Alltag reintegriert werden.

4.6.2 Chirurgische Therapie von Komplikationen bei KHK

Herzwandaneurysmen und Ventrikelperforation

Herzwandaneurysmen treten in 10–15 % der Fälle infolge eines transmuralen Infarktgeschehens auf. Sie entstehen meist linksventrikulär und liegen anterior oder apikal, wenige posterior und selten an der Lateralwand.

Klinik: Diese Aneurysmen sind (fast immer) asymptomatisch und werden erst im Rahmen von Herzkatheter-

untersuchungen oder Echokardiografien entdeckt. Erst bei Größenzunahme des Aneurysmas kann sich die Symptomatik einer Linksherzinsuffizienz ausbilden.

Man unterscheidet:

- **wahres (funktionelles) Aneurysma:** Die Aneurysmawand bildet sich aus bindegewebigen Infarktnarben.
- **falsches (Pseudo-)Aneurysma:** Bei gedeckter Myokardruptur bildet sich ein Hämatom zwischen Epi- und Perikard. Die Aneurysmawand bildet sich aus parietalem Perikard. Die Rupturgefahr ist hoch.

Indikation: Die Indikation zur Operation stellt sich bei:

- Symptomatik (NYHA II–III)
- 35–40 % des LV-Umfangs asynergistisch
- EF < 35 %
- Pseudoaneurysma.

Vorgehen: Nach einer medianen Sternotomie wird der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und das Aneurysma dargestellt. Das Narbengewebe bzw. der Aneurysmasack wird reseziert und wandständige Thrombosen mit dem scharfen Löffel entfernt. Der Ventrikel wird anschließend mittels Tabaksbeutel- und U-Naht verschlossen. Kommt es zu einer stärkeren Veränderung der Ventrikelarchitektur durch dieses Verfahren, kann der Verschluss auch mit einem Dacronpatch durchgeführt werden.

Prognose: 10 % Letalität nach Resektion. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 60–70%.

Weitere Komplikationen

Eine **Papillarmuskelinsuffizienz** entsteht in 35% der Fälle nach Myokardinfarkt. Sie geht klinisch mit dem Bild einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz einher (Mitralklappenrekonstruktion, S. 178).

In ca. 2 % der Fälle entsteht innerhalb der ersten Woche nach einem Myokardinfarkt ein ischämischer **Septumdefekt** (VSD). Therapie: medikamentöse Reduktion der Nachlast, evtl. Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP). Stabilisiert sich die hämodynamische Situation, kann mit dem Verschluss des VSD (S. 173) noch zugewartet werden (bessere Prognose außerhalb des akuten Infarktgeschehens).

4.7 Chirurgische Therapie von Herztumoren

Näheres s. Neoplastische Erkrankungen S. A 582.

Die Diagnose eines Herztumors ist aller Regel nach Indikation zur Operation (hohe Komplikationsrate).

Es erfolgt die mediane Sternotomie und Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine. Ein Herztumor sollte vollständig exzidiert werden. Dabei muss die Tumorbasis bis tief in das Endokard hinein reseziert werden, um eine intraoperative Tumorembolisation zu vermeiden. Nach der Operation wird der Tumor histologisch aufgearbeitet.

4.8 Chirurgische Therapie von Perikarderkrankungen

Perikarderguss und Perikardtamponade: Ein hämodynamisch relevanter Erguss oder eine Tamponade müssen sofort durch die Anlage einer Perikarddrainage oder operative Eröffnung des Herzbeutels entlastet werden. Bei rezidivierenden Perikardergüssen ist die partielle Perikardektomie überlegenswert.

Pericarditis constrictiva:

Indikation: Die Pericarditis constrictiva (s. Herz-Kreislauf-System S. A 57) wird zunächst konservativ behandelt und die Ursache beseitigt (z. B. Tuberkulose). Die Operationsindikation ergibt sich aus dem Schweregrad der Erkrankung. Sie wird spätestens ab einem klinischen Stadium NYHA II/III gestellt. Zu langes Zuwarten verschlechtert die Prognose, daher ist ggf. auch bereits früher eine Operation anzuraten.

Vorgehen: Nach medianer Sternotomie und ggf. Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine werden die Perikardschwielen im anterolateralen Bereich der Ventrikel und Vorhöfe entfernt (**Dekortikation**). **Cave**: Die Nn. phrenici müssen dabei unbedingt geschont werden. Der posteriore Herzanteil ist der Operation nur schwer zugänglich und wird meistens ausgespart.

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom präoperativen Zustand des Patienten. Organdysfunktionen verschlechtern die Prognose.

4.9 Verletzungen des Herzens

Herzverletzungen können prinzipiell jede anatomische Struktur des Herzens betreffen. Verletzungen, die mit Rupturen der großen Gefäße, Myo- oder Epikardbeteiligung bzw. Eröffnung einer Herzhöhle einhergehen, sind lebensbedrohlich und müssen dringend operativ versorgt werden. Ihre Prognose ist allerdings sehr schlecht: mehr als 50 % der Patienten versterben am Unfallort oder während des Transportes.

Einteilung: Man unterscheidet stumpfe von spitzen Verletzungen:

- **Stumpfe Verletzungen** entstehen durch Thoraxkompression bei Dezelerations- und Akzelerationstraumen bzw. abdomineller Kompression. Diese Kräfteeinwirkungen können zu Rupturen zwischen der fixierten Aorta und dem beweglichen Herz führen.
- **Penetrierende Verletzungen** sind durch Stich-, Schuss- oder Splitterverletzungen bedingt.

Klinik: Verletzungen des Herzens können sich unterschiedlich auswirken:

- Hämoperikard/Perikarderguss (Herzbeuteltamponade als Maximalvariante)
- Myokardkontusion
- freie Myokardruptur (innerhalb weniger Minuten letal)
- Ventrikelseptumdefekt (nach stumpfem Bauchtrauma)
- akuter Koronarverschluss (nach stumpfem Bauchtrauma)

- Klappenausriss mit Insuffizienz (häufig Aortenklappe!)
- traumatische Aortenruptur (in 90 % der Fälle auf Höhe des Aortenisthmus, innerhalb weniger Minuten letal).

Diagnostik: Die Unfallanamnese ist wegweisend. Bei stumpfem Bauchtrauma wird ein EKG abgeleitet: typische Infarktzeichen bei akutem Koronarverschluss (s. Herz-kreislauf-System S. A 37), Arrhythmien bei Myokardkontusion.

RADIO

Röntgen-Thorax: Überprüft werden muss, ob Zeichen einer Aortenruptur vorliegen: unscharf konturierte Aorta, Mediastinalverbreiterung, Hämothorax, Verlagerung von Trachea/Ösophagus und knöcherne Begleitverletzungen. Bei Perikarderguss ist das Herz dreiecks- oder bocksbeutelförmig vergrößert.

Sonografie: Sie dient in erster Linie dem Nachweis eines Perikardergusses (bzw. auch einer Herzbeuteltamponade). Es zeigt sich ein echofreier Flüssigkeitssaum zwischen Perikard und Herz (normal: bis zu 1 cm). Ein traumatischer Ventrikelseptumdefekt kann – u. U. erst Tage nach dem Unfall – festgestellt werden. Der VSD imponiert durch eine Vergrößerung von Ventrikel und Vorhof sowie einen Shunt (darstellbar mittels Farbdopplerfunktion). Klappenausrisse mit konsekutiven Klappeninsuffizienzen lassen sich ebenfalls echokardiografisch darstellen.

CT: Insbesondere in der Notfallsituation zum Nachweis von Perikarderguss/-tamponade und Aortenruptur angezeigt.

Therapie: Verletzungen des Herzens sowie ihre Komplikationen werden operativ im Rahmen einer **explorativen Thorakotomie** versorgt. Je nach intraoperativem Befund wird der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen.

Penetrierende Verletzungen können ggf. durch direkte Naht (sog. Rehn-Naht) oder mittels Dacron- bzw. Perikardpatch verschlossen werden. Der Verschluss der Koronarterien wird durch einen Bypass versorgt. Ausgerissene Klappen müssen refixiert oder durch Prothesen ersetzt werden. Bei einer Aortenruptur wird die Rupturstelle meist mittels Protheseninterponat überbrückt.

4.10 Herznahe Gefäße: Aortenaneurysma und Aortendissektion

Näheres zu den Krankheitsbildern s. Gefäße S. A 91. Zur chirurgischen Therapie des abdominellen Aortenaneurysmas s. S. 187. Auf S. A 91 sind die verschiedenen Typen der Aortendissektion dargestellt.

4.10.1 Chirurgische Therapie des thorakalen Aortenaneurysmas und der thorakalen Aortendissektion

Aneurysmen werden prinzipiell chirurgisch behandelt. Bei geringer Ausprägung sind eine konsequente Blutdruckeinstellung (i. d. R. mit β-Blockern) und Verlaufskontrollen erforderlich.

Indikation: Eine Operation ist bei **Aortenaneurysma** indiziert bei:
- Aneurysmagröße **> 5,5 cm**, bei Marfan-Patienten bereits früher (4,0–5,0 cm).
- Zunahme der Größe von **> 1 cm innerhalb eines Jahres**
- **exzentrische** Ausprägung (erhöhte Rupturgefahr)
- **Beschwerden**, die auf das Aneurysma zurückzuführen sind
- Aortenklappeninsuffizienz
- Perforation mit Perikarderguss
- Kompression angrenzender Strukturen.

Indikationen bei **Aortendissektion** sind:
- **Typ-A-Dissektion**
- **rupturierte** Dissektion
- Typ-B-Dissektion nur bei Organminderdurchblutungen, Ruptur, persistierenden Schmerzen oder Progredienz.

Vorgehen: Der Zugang erfolgt über eine mediane Sternotomie mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine und Kardioplegie. Prinzipiell wird ein Aneurysma operativ durch ein Gefäßinterponat versorgt. Die verwendete Technik ist dabei von der Aneurysmalokalisation abhängig. Die **Aorta ascendens** wird durch eine **Draconprothese** ersetzt. Ist die Aortenbasis durch das Aneurysma beeinträchtigt, wird die vorhandene Klappe in die Prothese eingenäht oder ein klappentragendes Conduit (Gefäßprothese mit implantierter Kunstklappe) eingesetzt. Die Koronarien müssen bei diesem Verfahren reimplantiert werden. Ein **Ersatzverfahren des Aortenbogens** macht eine Hirnprotektion nötig (tiefe Hypothermie oder selektiv zerebrale Perfusion). Die Gefäßabgänge werden meistens mit der gemeinsamen Aortenbasis abgesetzt und so wieder in der Prothese vernäht. Ein Alternativverfahren (zu dem Langzeitergebnisse noch abgewartet werden müssen) bietet sich in der endovaskulären Implantation von **Stentprothesen**. Die Operationsverfahren sind in **Abb. 4.8** dargestellt.

Patienten mit Dissektion werden postoperativ auf der Intensivstation überwacht und die Aorta regelmäßig mittels bildgebender Verfahren kontrolliert. Der Blutdruck wird medikamentös eingestellt.

Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Operation der Aorta ascendens liegt bei 65–75 %. Bei einem Eingriff am Aortenbogen beträgt sie 75 % (intraoperative Letalität von 10 %). Die intraoperative Letalität bei Eingriffen an der Aorta descendens liegt bei ca. 10–15 %.

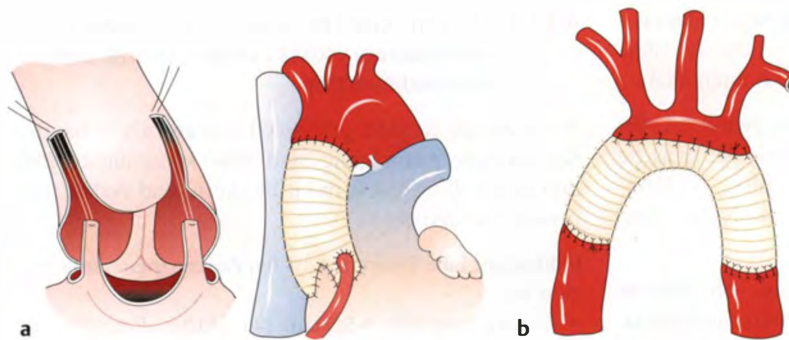


Abb. 4.8 Chirurgische Therapie des thorakalen Aortenaneurysmas. a Ersatz von Aorta ascendens; klappenerhaltende Operation. **b** Ersatz des Aortenbogens. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

5 Gefäßchirurgie

5.1 Interventionelle und chirurgische Therapieverfahren

Zur Behandlung von Gefäßerkrankungen stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- **endovaskuläre Verfahren:**
  - kathetergesteuerte, lokale und lokoregionäre Lyseverfahren
  - perkutane transluminale Angioplastie (**PTA**) mit oder ohne Stentimplantation: vgl. Herz-Kreislauf-System S. A 35 (PTCA, perkutane transluminale Koronarangioplastie)
  - Stentgrafts (mit Dacron, Teflon oder Polyester ummantelter Stent): Verwendung besonders zur endovaskulären Therapie des Aortenaneurysmas
  - perkutane Rekanalisationsverfahren mit Thrombektomie- und Atherektomie-Katheter
- **offen-chirurgische Rekanalisationsverfahren:**
  - Embolektomie, S. 186
  - Thrombendarteriektomie (TEA), S. 186
- **Bypass** (s. u.) und **Interponat**:
  - autologe Prothesen: z. B. V. saphena magna, selten: V. saphena parva, V. cephalica
  - Kunststoffimplantate:
    - Polyesterprothesen (Dacron-Prothese): Einsatz im aortoiliakalen bzw. femoralen Bereich
    - Polytetrafluorethylenprothesen (PFTE, Teflonprothesen): bevorzugter Einsatz bei Eingriffen unterhalb des Leistenbandes
    - allogene, kryokonservierte Arterie (Homograft): Einsatz besonders in infiziertem Gewebe (Therapie von Bypass-Infektionen)
    - biosynthetische Gefäßprothesen (z. B. Schafskollagen auf Polyesternetz).
- **Amputation:** Ultima Ratio, wenn die Gefäßstrombahn nicht wiederhergestellt werden kann und bereits Nekrosen und eine Gangrän vorliegen. Zur Amputation s. auch Orthopädie und Unfallchirurgie S. 213.

Bypass: Wiederherstellung der Gefäßdurchgängigkeit mittels autologem oder allogenem Gefäßtransplantat oder Kunststoffbypass. Das Transplantat kann orthotop (parallel zum normalen Gefäß) oder extraanatomisch verlaufen. Der Anschluss erfolgt am distalen und proximalen Ende meist als End-zu-Seit-, seltener als End-zu-End-Anastomose.

Als **Bypass-Gefäße** können sowohl Arterien als auch Venen verwendet werden. Autologe Arterien werden beispielsweise beim splenorenalen Bypass oder beim koronaren Bypass mit der A. mammaria (= A. thoracica interna) eingesetzt, insgesamt werden sie aber eher selten verwendet. Das häufigste autologe Gefäß ist die **V. saphena magna**. Sie wird entweder in orthograder Richtung (dabei müssen zuerst die Venenklappen zerstört werden) oder als Reversed-Bypass in umgekehrter Richtung eingesetzt (arterielles Blut fließt dann in die gleiche Richtung wie früher das venöse). Oberhalb des Leistenbandes (Aorta und Iliakalarterien) werden i. d. R. Kunststoffbypässe verwendet. Unterhalb des Leistenbandes werden autologe Venenbypässe bevorzugt. Nur wenn kein geeignetes Gefäß zur Verfügung steht, sollte auf eine **Kunststoffprothese** (z. B. PTFE) zurückgegriffen werden. Das gilt ganz besonders für infragenuale (krurale und pedale) Bypässe.

Grundsätzlich haben autologe Materialien eine bessere Langzeitprognose und werden insbesondere für langstreckige Transplantationen verwendet.

Beispiele sind:

- aortobifemoraler Bypass
- axillo(bi)femoraler und femorofemoraler Cross-over-Bypass
- femoropoplitealer Bypass
- femorokruraler Bypass.

Zum aortokoronaren Bypass s. S. 180.

5.2 Arterien

5.2.1 Gefäßverletzung

Grundlagen

Ätiologie: Gefäße können direkt oder indirekt verletzt werden.

Direkte Gefäßverletzungen können stumpf oder scharf sein. Ursache für **stumpfe Gefäßverletzungen** sind Kontusionen (Prellungen, Quetschungen), Konstriktionen (Gips, Verband) oder Kompressionen (Hämatom, Knochenfragmente).

Zu den **scharfen Gefäßverletzungen** zählen Schnitt-, Stich-, Schuss- oder Pfählungverletzungen. In ⅓ der Fälle werden sie auch iatrogen verursacht. Es liegt immer eine offen Wunde vor.

Indirekte Gefäßverletzungen sind stumpfe Verletzungen. Sie entstehen beispielsweise infolge Überdehnung bei Luxationen oder Frakturen sowie nach einem Dezelerationstrauma.

Klinik: Leitsymptome sind die Blutung nach außen oder in eine Körperhöhle hinein und – insbesondere bei kompletter Gefäßwanddurchtrennung oder traumatischer Dissektion – die periphere Ischämie (Pulslosigkeit). Bei ausgeprägtem Blutverlust kommt es zum Schock. Bei Aortenruptur kann es zur Querschnittsymptomatik kommen.

MERKE Stumpfe Gefäßverletzungen werden aufgrund der nicht sichtbaren Wunde häufig lange übersehen.

Therapie bei Verletzungen von Arterien: Wichtigste **therapeutische Maßnahme** ist die Blutstillung (Kompression der zuführenden Arterie mit den Fingern, Druckverband) und die Bekämpfung des Schocks (s. Notfallmedizin S. 25). Um Folgeschäden (s. u.) zu vermeiden, dürfen die Gefäße nicht abgeklemmt und die betroffene Extremität nicht erhöht gelagert werden. Die schnellstmögliche operative Versorgung ist angezeigt.

Chirurgisches Vorgehen: Falls möglich erfolgt eine **direkte Naht** (bei inkompletter Durchtrennung) bzw. eine **primäre End-zu-End-Anastomose** (bei kompletter Durchtrennung) der beiden Gefäßenden. Bei einer kompletten Durchtrennung werden die Gefäßränder dabei zunächst angeschrägt, um einen größeren Querschnitt zu erhalten. Anschließend werden die Enden zirkulär und nach außen gerichtet durch alle Schichten hindurch vernäht (jeweils 1–2 mm Abstand zwischen den einzelnen Nähten). Bei größeren Verletzungen wird das betroffene Stück reseziert und mittels **Patch** oder **Interponat** (z. B. V. saphena magna) ersetzt.

Komplikationen: Die Amputationsrate nach arteriellen Verletzungen liegt zwischen 2–10 %. Häufige Komplikationen nach sind der erneute Verschluss, Infektionen oder Nachblutungen (z. B. Anastomoseninsuffizienz). Als Spätkomplikationen können sich ein **Aneurysma spurium** (= falsches Aneurysma, s. Gefäße S. A 93) oder AV-Fisteln (s. Gefäße S. A 93) ausbilden.

Traumatische Aortenruptur

Ätiopathogenese: Aortenrupturen entstehen typischerweise nach Dezelerationstraumen (Lenkradaufprall, Sturz aus großer Höhe). In > 90 % d.F. reißt die Aorta horizontal im Isthmusbereich distal des Abgangs der A. subclavia sinistria und des Ansatzes des Lig. arteriosum botalli („loco classico"), da die Aorta in dort fixiert wird.

Klinik: Abhängig vom Ausmaß des Traumas kommt es zu:
- Kreislaufinstabilität bis Schocksymptomatik
- Thorax- sowie Rückenschmerzen, die in die Schulter strahlen
- Atemnot
- akutes Koarktationssydnrom (Aortenisthmusstenose) mit hohem Blutdruck an der oberen und niedrigen Werten an der unteren Extremität
- Hämatothorax und verbreitertes Mediastinum.

Ein **vollständiger Aortenriss** durch alle Wandschichten wird nicht überlebt. Überlebenschance besteht bei **partiellen Rupturen**, wenn die kräftige Adventitia intakt bleibt, sodass das Gefäß in seiner Kontinuität erhalten bleibt. Durch Sickerblutungen kann sich ein Aneurysma spurium oder ein pulsierendes Hämatom bilden (Gefahr der zweizeitigen Ruptur). Die Aortenruptur kann auch **gedeckt** verlaufen und nur zufällig durch einen scheinbaren „Mediastinaltumor" in der Bildgebung auffällig werden.

Diagnostik:

MERKE Wichtig ist eine möglichst rasche Diagnostik: nach Möglichkeit Spiral-CT mit Kontrastmittelgabe.

RADIO
- Spiral-CT mit Kontrastmittelgabe: Methode der Wahl
- Röntgen-Thorax (a.-p.): verbreitertes Mediastinum, verstrichene Herzkontur
- transösophageale Echokardiografie: selten eingesetzt
- Aortografie: kontraindiziert bei kreislaufinstabilem Patienten.

Therapie: Jede Aortenruptur muss operiert werden, der Zeitpunkt wird allerdings von den Begleitverletzungen und der Symptomatik bestimmt. Verletzungen der Bauch- und Beckenorgane werden bei stabilen Kreislaufbedingungen zuerst versorgt. Idealerweise werden Aortenrupturen am 2. Tag operiert, da die Akutbehandlung mit einer höheren Letalität verbunden ist. Bei einem Koarktationssyndrom ist die sofortige Operation indiziert.

Methode der Wahl ist dabei das endovaskuläre Stenting. Offene Verfahren umfassen die direkte Naht oder die Interposition einer Prothese.

Prognose: Die endovaskuläre Versorgung birgt weniger systemische Komplikationen und benötigt weniger Transfusionen. Die häufigste Komplikation ist ein Leck im Bereich des Stents. Wird die Aortenruptur nicht erkannt, bildet sich ein Aneurysma spurium, das zur 2-zeitigen-Ruptur mit Verbluten führen kann.

5.2.2 Chirurgische Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit (AVK)

Therapieverfahren

Zur **Desobliteration** (= invasive Wiedereröffnung eines Gefäßes) stehen verschiedene operative Verfahren zur Verfügung:

Typische Embolektomie (nach Fogarty): Der Embolus wird mithilfe eines Ballonkatheters (nach Fogarty) indirekt entfernt. Nach Lokalanästhesie wird die betroffene Arterie an einer gut zugänglichen Stelle (z. B. die A. femoralis in der Leiste oder die A. cubitalis in der Ellenbeuge) eröffnet und der Katheter bis hinter den Thrombus vorgeschoben. Anschließend wird der Ballon aufgepumpt (**Cave:** Vorsichtig aufpumpen, um Intimaverletzungen zu vermeiden!) und der Katheter mitsamt Thrombus zurückgezogen. Danach wird nochmals angiografisch nachkontrolliert.

Thrombendarteriektomie (TEA): Bei der **offenen** TEA wird der betroffene Gefäßabschnitt längs eröffnet und die obliterierende Plaque einschließlich eines eventuellen Thrombus mit einem speziellen Instrument (Dissektionsspatel oder Ringstripper) entfernt. Dabei wird der stenosierende Anteil innerhalb der Media ausgeschält. Dadurch entsteht eine Intimastufe, die zur Vermeidung von Komplikationen fixiert werden muss. Anschließend wird das Gefäß wieder verschlossen. Bei der **geschlossenen** TEA wird das Gefäß nur am Beginn oder am Ende des Verschlusses eröffnet und ein Ringstripper (mit rotierenden Bewegungen) blind vorgeschoben. Bei der **halboffenen** TEA wird das Gefäß am Beginn und am Ende des Verschlusses eröffnet, der Thrombus gelöst und ebenfalls mittels Ringstripper entfernt.

Akuter Arterienverschluss

Zum Krankheitsbild des s. Gefäße S. A 78.

Nach initialer Notfallversorgung (Gabe von Heparin und Analgetika, Tieflagerung und Polsterung der Extremität) muss die Gefäßdurchgängigkeit unverzüglich wiederhergestellt werden: schnellstmögliche TEA oder indirekte Entfernung mittels Fogarty-Katheter. Bei infrainguinalen Verschlüssen und ausreichendem Zeitfenster kommen auch perkutane Verfahren zum Einsatz: Aspirationsthrombektomie, mechanische Thrombektomiekatheter, lokale Fibrinolyse. Die chirurgische Zeitgrenze beträgt 6 bis maximal 10 h.

Chronisch-arterielle Verschlusskrankheiten der Extremitäten (pAVK)

Zum Krankheitsbild s. Gefäße S. A 78.

Indikation: Die Indikation zur Operation wird unter Berücksichtigung von weiteren Risikofaktoren, dem Alter des Patienten und dem angiologischen Befund gestellt bei:
- Versagen der konventionellen Therapie (Gehtraining, rheologische Substanzen etc.)
- Stadium IIa und IIb (relative Indikation)
- III und IV (absolute, bei IV u. U. auch vitale Indikation).

Vorgehen: Relativ kurzstreckige Stenosen und Verschlüsse der aortoiliakalen Gefäße werden interventionell durch PTA und Stenteinlage behandelt. Bei **längerstreckigen, multiplen** oder **beidseitigen Verschlüssen** und **fortgeschrittenem pAVK-Stadium** kommen eher chirurgische Verfahren zum Einsatz: lokale und retrograde TEA, aortouniiliakle und -biiliakle oder -bifemorale Bypässe, femoro- oder iliakofemorale Crossoverbypässe.

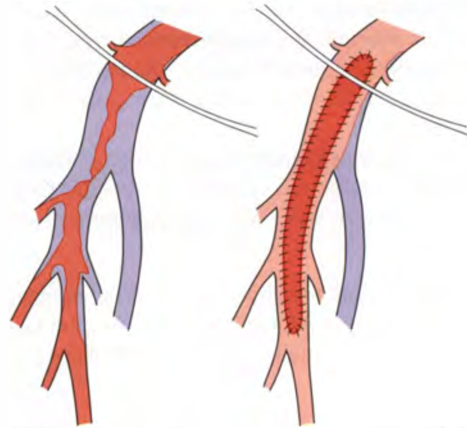


Abb. 5.1 **Profunda-Plastik.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Bei Verschlüssen der A. femoralis superficalis (sehr häufig) und Stenose der A. profunda femoris ist die sog. **Profunda-Plastik** (**Abb. 5.1**) indiziert. Dabei wird eine TEA der A. femoralis communis und der A. profunda femoris durchgeführt und anschließend der Abgang der A. profunda femoris mittels Patchplastik erweitert. Bei gutem Einstrom in die A. profunda femoris werden Verschlüsse der A. femoralis superficialis häufig sehr gut kollateralisiert und bedürfen daher keiner weiteren Rekanalisation.

Ist eine Rekanalisation der femoropolitealen und kruralen Strombahn indiziert, stehen heute perkutane Verfahren (PTA, Stent) an erster Stelle. Sind diese nicht möglich oder nicht erfolgreich, können femoropopliteale, femorokrurale oder -pedale Bypässe durchgeführt werden.

Die A. profunda femoris ist ein natürliches Kollateralgefäß zur Versorgung des Beines, das dessen Durchblutung auch bei Verschluss der A. femoralis superficialis (sehr hohe Inzidenz!) gewährleistet.

Gefäßverschlüsse der supraaortalen Gefäße

Näheres zur Karotisstenose S. Neurologie S. 925; zum Subclavian-Steal-Syndrom s. Neurologie S. 929).

Karotisstenose

Indikation: Die Operationsindikation besteht bereits im **Stadium I** (asymptomatische Stenose) bei einer **Stenose von > 70 %**, einer Lebenserwartung > 5 Jahre und einer voraussichtlichen perioperativen Komplikationsrate (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tod) < 3 %. Im **Stadium II** (TIA) und im **Stadium III** (akuter Schlaganfall) besteht eine dringliche Op-Indikation bei ipsilateraler Karotisstenose von > 70 %. Bei akutem Schlaganfall (insbesondere bei „progressive stroke") und erhaltenem Bewusstsein kann eine **Notfallindikation** zur Karotis-TEA innerhalb der ersten 6 h bestehen. Auch außerhalb der Notfallindikation wird heute bei symptomatischer Karotisstenose die TEA möglichst innerhalb von 2 Wochen nach Auftreten der Symptome empfohlen. Im **Stadium IV** (abgelaufener, länger zurückliegender Schlaganfall mit permanenten Residuen) gelten die gleichen Indikationen wie für die asymptomatische Karotisstenose.

Vorgehen: Die Operation besteht meist aus einer **TEA mit Patchplastik**, alternativ einer **Eversionsendarteriektomie**. Dabei wird die A. carotis interna aus der Bifurkation gelöst, umgestülpt und ausgeschält sowie anschließend an der Bifurkation reimplantiert. Intraoperativ wird der Blutdruck hyperton gehalten und der Patient heparinisiert, um die Gefahr eines Apoplex zu reduzieren. Um das Gehirn vor kritischen Ischämien zu schützen, wird außerdem während der Gefäßrekonstruktion (nach dem Abklemmen zur Endarterektomie) ein intraluminaler Shunt eingelegt. Wird der vorübergehende Shunt nicht routinemäßig eingesetzt, müssen die Patienten mittles neurologischem Monitoring überwacht werden (z. B. transkranielle Dopplersonografie, intraoperatives EEG). Bei kritischen Signalverlusten ist die Shuntimplantation angezeigt.

Die Karotisstenose kann auch endovaskulär durch **stentgestützte PTA** behandelt werden. In großen Studien war allerdings die periinterventionelle Schlaganfallrate nach Karotisstenting höher als nach TEA. Der Stellenwert des Karotisstenting im Vergleich zur TEA ist daher noch nicht eindeutig geklärt und Gegenstand laufender Studien.

Komplikationen und Prognose: Typische Komplikationen sind der perioperative Apoplex (2–3 %) und eine Läsion des N. hypoglossus (5 %), die meist reversibel ist. Die OP-Letalität liegt bei ca. 1 %, Rezidive treten in 3 % der Fälle.auf.

Subklaviastenose und Subclavian-Steal-Syndrom

Eine Therapieindikation besteht nur bei limitierender Armclaudicatio oder symptomatischem Subclavian-Steal-Syndrom (eher selten). Therapie durch PTA, ggf. mit Stentimplentation. Bei starker Versagen der endovaskulären Therapie kann ein Bypass zwischen A. carotis communis und A. subclavia gelegt werden oder eine End-zu-Seit-Transposition der A. subclavia in die A. carotis communis erforderlich sein.

Thoracic-Outlet-Syndrom (TOS)

Je nach kompromittierter Struktur wird ein arterielles, venöses (auch Thoracic-Inlet-Syndrom) oder neurogenes TOS unterschieden. Bei **symptomatischem arteriellem TOS** (Aneurysma und/oder Thrombose der A. subclavia, periphere Embolisation) ist eine Operation immer indiziert. Bei **venösem TOS** ist die Operation insbesondere bei **rezidivierenden Thrombosen der V. subclavia** erforderlich. Das **neurogene TOS** wird nur bei Versagen der konservativen Therapie (Physiotherapie) operativ behandelt. Dabei wird die Engstelle beiseitigt, indem die erste Rippe (ggf. auch eine zusätzlich vorhandene Halsrippe) und die Ansätze der Skalenusmuskulatur reseziert werden. Bei arteriellem TOS muss ggf. die geschädigte Arterie durch ein Interponat oder Bypass ersetzt werden.

Chronisch-arterielle Verschlusskrankheit der Viszeralgefäße

Zum Krankheitsbild s. Verdauungssystem S. A243.

Stenosen am Abgang von Truncus coeliacus und A. mesenterica superior werden am besten durch einen (aortomesenterialen) Bypass behandelt. Stenosen am Abgang der A. mesenterica inferior mittels TEA und Patchplastik, alternativ PTA mit Stentimplantation.

Verschluss bzw. Stenose der A. renalis

Hochgradige Stenosen der Nierenarterien (Druckgradient > 40 mmHg) sollten behandelt werden bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie und/oder progredienter Niereninsuffizienz. Bei der häufigeren **arteriosklerotischen Nierenarterienstenose** wird heute die Therapieindikation sehr viel zurückhaltender gestellt als bei der selteneren **fibromuskulären Dyplasie**. Bei proximaler (ostialer) Stenose ist die PTA mit Stentimplantation die Methode der Wahl (beste Ergebnisse, geringstes Risiko). In Ausnahmefällen kommen die TEA mit Patchplastik oder eine aortorenale Bypass-Implantation (mittels V. saphena magna) zum Einsatz. **Cave:** Die Niere toleriert bei Körpertemperatur nur Ischämiezeiten von 30–40 min. Bei vitaler Nierenschädigung oder wiederholter erfolgloser Revaskularisation und nichtbeherrschbarer Hypertonie kann die einseitige Nephrektomie als Ultima ratio indiziert sein.

5.2.3 Aneurysmen

Zum Krankheitsbild s. Gefäße S. A88.

Chirurgie des abdominalen Aortenaneurysmas

Indikation: Eine Indikation zur Operation besteht bei:
- symptomatischem Aneurysma
- Ruptur
- ab einem Durchmesser > 5 cm.

Vorgehen: Nach medianer Laparotomie wird die infrarenale Aorta dargestellt und der betroffene Gefäßabschnitt proximal und distal des Aneurysmas abgeklemmt.

Bei der **konventionellen Operationstechnik** wird das Aneurysma eröffnet, eine Gefäßprothese (z. B. aortoaortale Rohrprothese oder aortoiliakale bzw. aortofemorale Y-Prothese) aus Teflon oder Polyester in das Gefäßlumen eingenäht (sog. **Inlay-Technik**) und der Aneurysmasack anschließend um die Prothese gelegt (**Abb. 5.2**). Dabei muss der Kontakt zwischen Darm und Kunststoff der Prothese unbedingt vermieden werden, da sich sonst eine Fistel entwickeln kann. Sind Gefäßabgänge betroffen, müssen diese anschließend ebenfalls rekonstruiert werden.

Alternativ kann ein **Stentgraft** (Stentprothese aus Polyester oder PTFE mit zusätzlichem Drahtgitter) über einen femoralen Zugang an die richtige Position vorgeschoben werden (**endovaskuläre Therapie**).

Postoperatives Management und Komplikationen: Postoperativ müssen die Patienten wegen der möglichen Komplikationen überwacht werden. Häufig sind Pneumonien, Lungenversagen, Niereninsuffizienz, seltener Wundinfekte, Nachblutungen, Thrombose und Ischämie des Kolons.



Abb. 5.2 Prothesenimplantation bei Aortenaneurysma. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

Bei **endovaskulärer Therapie** (EVAR = endovascular aneurysm repair) besteht die (seltene) Gefahr einer Stentmigration oder -desintegration. Häufiger bilden sich Endoleckagen mit persistierender Perfusion des Aneurysmasackes. Endoleaks können folgende Ursachen haben: Undichtigkeit an den Verankerungsstellen des Stentgrafts, retrograd perfundierte Lumbal- oder Mesenterialarterien sowieMaterialfehler im Stentgraft. Mit EVAR behandelte Patienten müssen daher im Langzeitverlauf regelmäßig nachkontrolliert werden.

Prognose: Bei elektiver Operation beträgt die Letalität 1–5%; bei Stentprothesenversorgung 1,4%. Die Operationsletalität bei rupturiertem Aneurysma liegt auch heute noch bei ca. 40%.

Chirurgie bei Aneurysma der Viszeralarterien

Aneurysmen der Viszeralarterien sind selten und bleiben häufig lange asymptomatisch. Am häufigsten findet sich ein Aneurysma der **A. lienalis**. Operiert werden sollte grundsätzlich **jedes Aneurysma, das Beschwerden verursacht**. Auch asymptomatische Aneurysmen sind ab einem **Durchmesser > 2 cm** eine Indikation zur Operation. Darüber hinaus sollte jedes diagnostizierte Milzarterienaneurysma chirurgisch versorgt werden (hohe Rupturgefahr und Letalität). Ein rupturiertes Aneurysma ist in jedem Fall eine Notfallindikation.

Meist wird die mediane Laparotomie als Zugang gewählt. Dabei kann das Aneurysma entweder mittels Prothese in Inlay-Technik (S. 187) oder durch Einlage eines Stentgrafts behandelt werden. Sakkuläre Aneurysmen können häufig endovaskulär durch Coiling verschlossen werden.

Die Letalität beträgt bei elektiven Eingriffen zwischen 1–5%, bei symptomatischen Patienten 5–15%, bei Notfalleingriffen (Ruptur) 30–50%.

Chirurgie bei Aneurysma der peripheren Arterien

Die meisten peripheren Aneurysmen sind im Bereich der A. poplitea lokalisiert. Ein A.-poplitea-Aneurysma ist ab einer Größe von 2 cm prinzipiell immer eine Operationsindikation, da es zu thrombotischen Verschlüssen (Amputationsgefahr) und rezidivierenden Embolien neigt. **Cave**: Bei thrombotischem Verschluss des Unterschenkels und fehlender pAVK sollte an ein Poplitealaneurysma gedacht werden. Aneurysmen der A. carotis gehen ebenso mit einer hohen Emboliewahrscheinlichkeit einher, sodass die chirurgische Intervention auch hier angezeigt ist.

Die präoperative Diagnostik muss immer im Seitenvergleich erfolgen, da rund 60% der peripheren Aneurysmen beidseits auftreten. Das **Aneurysma der A. poplitea** wird durch eine autologes Veneninterponat bzw. Einsatz einer Kunststoffprothese ersetzt. Andere periphere Aneurysmen können reseziert und durch ein Interponat ersetzt werden.

5.2.4 Arteriovenöse Fistel (AV-Shunt) und Dialyseshunt

Chirurgische Therapie von AV-Fisteln

Die betroffene Arterie und Venen werden freigelegt, getrennt und die Stümpfe vernäht (Separationsmethode). Alternativ kann – insbesondere bei aneurysmatischen Fiseln – der betroffene Bereich reseziert und die Gefäße End-zu-End reanastomisiert werden (Kontinuitätsresektion). Ist der Erhalt der Gefäßstrombahn nicht möglich, ist bei kleinen Gefäßen eine 4-Punkt-Ligatur (Ligatur von Vene und Arterie proximal und distal der Fistel) angezeigt. Amputationen sind nur äußerst selten notwendig. Näheres zu AV-Fisteln s. Gefäße S. A 93.

Dialyseshunt

Akut kann eine Hämodialyse über einen großlumigen Zugang (Shaldon-Katheter) in der V. jugularis oder V. subclavia durchgeführt werden (passagerer Shunt).

Zur **dauerhaften** Hämodialyse wird ein künstlicher AV-Shunt, der wiederholt punktiert werden kann, angelegt. Das notwendige Shuntvolumen beträgt 200 ml/min. Dazu wird am nichtdominanten Arm eine Verbindung zwischen einer Extremitätenarterie und -vene geschaffen (End-zu-Seit-Anastomose in Lokalanästhesie). Meist werden V. cephalica und A. radialis verwendet (**Brescia-Cimino-Fistel**), möglich ist aber auch ein Shunt zwischen V. cephalica und A. cubitalis oder zwischen V. saphena magna und A. poplitea. Der Shunt muss innerhalb der ersten 4 Wochen durch Abbinden der Venen „trainiert" werden, um entsprechend zu dilatieren. Danach kann er punktiert werden.

Ein Shunt aus Kunststoff (**Scribner-Shunt**) am Oberarm oder Oberschenkel (als Schleife) wird nur eingesetzt, wenn keine körpereigene Shuntanlage mehr möglich ist.

Typische **Komplikationen** sind Infektionen, Thrombosen, Stenosen und Aneurysmen. Die Komplikationsrate ist beim Kunststoff-Shunt größer. Ein Shunt kann bis zu 10 Jahre zur Hämodialyse verwendet werden. Nach einem Jahr sind im Mittel noch 75 % aller Shunts offen.

5.3 Venen

5.3.1 Chirurgische Therapie der Varikose

Zum Krankheitsbild s. Gefäße S. A 96.

Indikation und Kontaindikation: Die Entscheidung über die Behandlung (konservative Therapie, Sklerosierung, Operation) hängt vom Stadium und den Beschwerden (z. B. Ulcus cruris) des Patienten ab. Die chirurgische Entfernung der erkrankten Venen ist indiziert bei **Seitenast-** und **Stammvarikose** und bei **Insuffizienz** der **Perforansvenen**. Eine weitere Indikation ist die Behandlung von Varizenkomplikationen (z. B. Blutung). Ein Verschluss des tiefen Venensystems ist eine Kontraindikation für den Eingriff.

Vorbereitung: Die Durchgängigkeit des tiefen Venensystems muss präoperativ mittels Phlebografie oder Duplexsonografie überprüft werden. Die erkrankten Venen werden immer am stehenden Patienten markiert, da sie im Liegen nicht mehr sichtbar sind.

Vorgehen: Standardmäßig wird die **Venexhairese nach Babcock** durchgeführt. Zuerst setzt man einen Leistenschnitt und sucht den Venenstern (Krosse) in der Fossa ovalis auf, an dem die V. saphena magna zusammen mit 3–10 weiteren Venen in die V. femoralis einmündet. Dann ligiert man alle Seitenäste des Venensterns und setzt sie ab (**Krossektomie**). Im Anschluss wird die V. saphena magna im Bereich des Innenknöchels freigelegt, distal ligiert und eine sog. Babcock-Sonde von distal nach proximal vorgeschoben. Proximal wird die Vene dann an der Sonde befestigt und nach distal herausgezogen (**Stripping, Abb. 5.3**). Bei größeren Widerständen werden Entlastungsschnitte gesetzt und die Seitenäste ligiert. Insuffiziente Perforans-Venen und präoperativ eingezeichnete (oberflächliche) Venenkonvolute müssen ebenfalls aufgesucht und sorgfältig ligiert werden (**Exhairese**). Abschließend erfolgt die obligate Anlage eines Kompressionsverbandes.

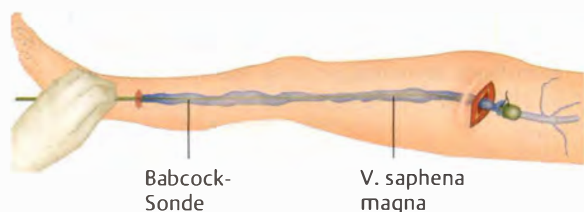


Abb. 5.3 **Stripping.**

Nach der Präparation des Venensterns in der Leiste ligiert man alle Äste des Venensterns und setzt sie ab (Krossektomie). Zum anschließenden Stripping legt man dann die V. saphena magna auch am Innenknöchel frei und schiebt die Babcock-Sonde in dem venösen Gefäß nach proximal geschoben. Dort befestigt man dann die Vene an der Sonde und zieht sie nach distal heraus. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Alternative Verfahren sind die Kryoexhairese und die Laser- bzw. Radiofrequenzablation. Die Überlegenheit dieser Verfahren ist noch nicht abschließend belegt.

Postoperatives Management: Wichtig ist die konsequente Anwendung des Kompressionsverbandes mit elastischen Binden, um Nachblutungen zu verhindern. Nach Abschluss der Wundheilung müssen Kompressionsstrümpfe 4–6 Wochen lang getragen werden.

Prognose und Komplikationen: Rezidive treten meist durch nicht versorgte Vv. perforantes (ca. 5 %) des insuffizienten Crossenstumpfes auf. Die Operationsletalität liegt bei 0,02 %. Komplikationen des Eingriffs umfassen die Verletzung des N. saphenus mit Sensibilitätsstörungen (meist reversibel), die Verletzung der V. femoralis sowie Blutungen, Hämatome, Wundinfektionen oder die Entwicklung von Lymphfisteln.

5.3.2 Chirurgische Therapie der Phlebothrombose

Näheres s. Gefäße S. A 100.

Indikationen: Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombosen werden (auch bei Beteiligung der V. cava inferior) heute i. d. R. konservativ behandelt. Bei ausgedehnten Beckenvenenthrombosen und jungen Patienten kann eine Fibrinolyse erfolgen. Diese wird heute immer seltener systemisch, sondern zunehmend kathetergesteuert durchgeführt. Die chirurgische Thrombektomie kommt in diesen Fällen bei **Kontraindikationen zur Lyse** (z. B. Schwangerschaft, nach Operationen) zum Einsatz. Weitere Indikationen sind die **Phlegmasia coerulea dolens**, eine isolierte Beckenvenenthrombose oder auch eine deszendierende Bein-Becken-Thrombose.

Vorbereitung: Präoperativ wird eine Sonografie und evtl. eine aszendierende Phlebografie durchgeführt. Während der Operation wird der Patient mit Überdruck beatmet (PEEP), mit erhöhtem Oberkörper gelagert und heparinisiert (Minimierung der Lungenemboliegefahr). Der Patient muss darüber hinaus über die Möglichkeit einer Embolie und einer notwendigen Notfallthorakotomie aufgeklärt werden.

Vorgehen:
- **Freilegung** der V. femoralis auf der erkrankten Seite und **Entfernung der Thromben** mittels Fogarty-Katheter (S. 186).
- **Auswickeln** der Beine mittels elastischen Binden von distal nach proximal, um eine vollständige Entleerung der Venen zu erreichen.

- Zur **Rezidivprophylaxe** bei proximalen Verschlüssen kann ggf. vorübergehend (6 Monate) eine AV-Fistel angelegt werden.
- Ggf. kann bei rezidivierenden Embolien trotz Therapie vorübergehend ein Kavaschirm in die V. cava inferior eingesetzt werden.

Prognose und Komplikationen: Die Operationsletalität liegt < 1 %. In 60 % der Fälle kann der Thrombus vollständig entfernt werden. Die Gefahr eines postthrombotischen Syndroms lässt sich allerdings nur bei einem raschen Eingriff relevant minimiert werden.

Die größte Gefahr ist die intraoperative Lungenembolie.

5.4 Lymphgefäße

Chirurgische Therapie der Lymphangitis: Näheres s. Gefäße S. A 111.

Bei abszendierenden Lymphknoten, Furunkeln und Phlegmone ist die operative Ausräumung indiziert. Dabei muss vorsichtig präpariert werden, um den Lympabfluss nicht zu beeinträchtigen und damit die Bildung von Lymphfisteln oder Lymphozelen zu fördern.

Chirurgische Therapie des Lymphödems: Zum Krankheitsbild s. Gefäße S. A 112.

Die operative Therapie ist nur selten indiziert, z. B. bei Elephantiasis, fortgeschrittenem Stadium und beim Versagen der konservativen Therapie. Bei der **inneren Drainage-OP nach Thompson** wird die Lymphflüssigkeit in tiefere Lymphgefäße abgeleitet, indem Subkutangewebe bzw. Faszie keilförmig entfernt und ein Hautstreifen in eine tiefere Muskelloge verlagert wird. Es besteht auch die Möglichkeit der Verbindung eines Lymphknotens mit einer Vene (OP nach Niebulowicz) oder die komplette Resektion von ödematösem Gewebe (OP nach Charles).

6 Transplantationschirurgie

6.1 Grundlagen

DEFINITION Eine Transplantation (Tx) ist die Übertragung von Organen, Geweben oder einzelnen Zellen in einen lebenden Organismus.

Näheres zur Transplantationsimmunologie (Kompatibilität, Organspender und -empfänger, Immunsuppression und Abstoßungsreaktion) sowie zu den Voraussetzungen zur Organtransplantation s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 433.

6.1.1 Hirntoddiagnostik

Siehe Rechtsmedizin S. C 236.

6.1.2 Prinzip der Organkonservierung

Um nach der Organentnahme eine **längere Hypoxie** zu ermöglichen, werden diese unmittelbar vor der Entnahme mit einer Konservierungslösung (erythrozytenfreies Substrat mit Elektrolyten und Nährstoffen) gespült und auf 4 °C gekühlt. Nach der Entnahme werden sie bis zur Implantation in einer Perfusionslösung gelagert. So lässt sich die Ischämietoleranz auf 4–6 h für Herz und Lunge, auf 12–18 h für Pankreas und Leber und auf bis zu 36 h für die Nieren erhöhen. Die Transplantation sollte immer möglichst rasch erfolgen. Kornea, Herzklappen und Gehörknöchelchen können bis zu 72 h nach Herz-Kreislauf-Stillstand entnommen werden.

6.1.3 Grundzüge der Durchführung

Im Falle einer Organspende wird der Spender auf die absoluten Kontraindikationen (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 434) untersucht und die Blutgruppe und das HLA-Muster bestimmt. Nach AB0-Kompatibilität und Dringlichkeit werden die Empfänger für die Herz-, Lungen- und Lebertransplantation ermittelt und die betreuenden Transplantationszentren verständigt. Die Niere wird erst nach HLA-Typisierung vergeben, da hier bei Inkompatibilität häufiger eine Abstoßungsreaktion auftritt. Nach der Organentnahme (meist in einem peripheren Krankenhaus) und dem Transport wird das Organ in einem Transplantationszentrum implantiert.

Bei der **orthotopen Transplantation** wird das Spenderorgan nach Entfernung des kranken Organs an dieselbe Stelle verpflanzt (Leber, Herz, Lunge), bei der **heterotopen Transplantation** wird das erkrankte Organ belassen und das Spenderorgan an einer anderen Stelle implantiert (Niere, Pankreas). Die **auxilläre Transplantation** bezeichnet eine temporäre Implantation eines Spenderorgans, das wieder entfernt wird, wenn sich das erkrankte Organ erholt hat (Herz, Leber).

MERKE Nach erfolgreicher Transplantation ist immer eine **lebenslange immunsuppressive Therapie** notwendig, um die Gefahr einer Abstoßungsreaktion möglichst gering zu halten.

6.1.4 Nachsorge

Unmittelbar nach der Transplantation ist die Gefahr des **Organversagens** am größten. Ab dem 3. postoperativen Tag treten gehäuft **bakterielle** und **Pilzinfektionen** auf. Vor allem Aspergillusinfektionen sind bei lungentransplantierten Patienten mit einer hohen Letalität verbunden. **Virusinfektionen** (insbesondere Zytomegalievirus)

finden sich i. d. R. erst nach 4–6 Wochen. Die notwendige Therapie mit Immunsuppressiva spielt dabei eine wesentliche Rolle (s. u.). Die Abstoßungsreaktionen nehmen nach den ersten 2 Wochen nach der Transplantation zu. Langfristig gesehen entstehen die größten Probleme durch die **Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie** und das **Wiederauftreten der Grunderkrankung** im Transplantat.

Um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen, sollten **regelmäßig Laboruntersuchungen**, eine **Urin-Zytologie** sowie eine **Sonografie** durchgeführt werden. Stanz- und Aspirationsbiopsie haben eine große Bedeutung bei der Früherkennung und Therapie von Abstoßungsreaktionen.

6.1.5 Abstoßungsreaktion und immunsuppressive Therapie

Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A435.

6.2 Spezielle Verfahren

6.2.1 Herztransplantation (HTX)

Indikation: Die häufigsten Indikationen zur Herztransplantation sind:

- **terminale Herzinsuffizienz**
- **ischämische Kardiomyopathie** als Endzustand der Koronarsklerose
- Herztumoren/kongenitale Anomalien (selten).

Die Ejektionsfraktion liegt bei transplantationsbedürftigen Patienten oft < 20 %. Der Herzindex ist stark verringert. Der Pulmonalwiderstand darf darüber hinaus eine bestimmte Obergrenze (320 dyn × s × cm^{-5}) nicht überschreiten.

Kontraindikation: Absolut gegen eine Herztransplantation sprechen:

- ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand (Rechtsherzbelastung des Spenderorgans!)
- maligne Tumorerkrankungen
- Systemerkrankungen
- chronische Lebererkrankungen
- akute Infektionen
- hämatopoetische Erkrankungen
- Immunsystemerkrankungen
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: aktuelles Ulcus ventriculi/duodeni, Divertikulitis.

Relative Kontraindikationen sind ein Diabetes mellitus Typ 1, Suchtkrankheiten, psychische Erkrankungen, eine generalisierte arterielle Verschlusskrankheit, chronische Nierenerkrankungen und eine Adipositas permagna.

Vorbereitung: Die Patienten müssen vor dem Eingriff oft intensivmedizinisch überwacht werden, da häufig vor der geplanten Transplantation herzchirurgische Maßnahmen zur Kreislaufunterstützung (z. B. IABP, Kunstherz, Assist devices) durchzuführen sind.

Für die Organkompatibilität sind folgende Faktoren wesentlich:

- AB0-Blutgruppensystem
- Organgröße
- normale Kontraktilität des Spenderorgans.

Aufgrund der kurzen Ischämiezeit (3–4 h) wird kein routinemäßiges präoperatives HLA- oder Rhesus-Matching durchgeführt.

Vorgehen:

- **Entnahme des Spenderherzens:** Abklemmen der Aorta ascendens, Einbringen einer kardioplegischen Lösung in die Koronararterien, Exzision des Organs unter Belassen ausreichender Gefäßenden und Transport des Organs bei 4 °C.
- **Ex- und Implantation:** Mediane Sternotomie, extrakorporale Zirkulation, Explantation des erkrankten Herzens. Danach Implantation des Spenderorgans mit Anastomosierung der Vorhöfe bzw. bicaval und anschließend der arteriellen Gefäße. Es folgt die Reperfusionsphase, das Organ entwickelt einen Eigenrhythmus.

Postoperatives Management: Zur Immunsuppression wird eine 3fach-Kombination aus Ciclosporin A, Azathioprin und Prednisolon verabreicht. Zusätzliche antilymphozytäre Antikörper sollen vor akuten Abstoßungsreaktionen schützen. Eine akute Abstoßung verläuft klinisch unauffällig. Regelmäßige **Myokardbiopsien** (in 2–8 wöchentlichen Abständen) sind darum obligat, um eine zelluläre Abstoßungsreaktion frühzeitig zu erkennen.

Postoperativ werden zudem solange Katecholamine, chronotrope Substanzen und Vasodilatatoren verabreicht, bis eine **stabile Kreislauffunktion** erreicht wird. Ein **Infektionsmonitoring** erfolgt anfangs auf der Intensivstation und später im Rahmen der Nachsorge durch regelmäßige Röntgenaufnahmen und Blutbildkontrollen.

Postoperative Komplikationen:

- (hyper-)akute Abstoßungsreaktion
- Rechtsherzversagen bei erhöhtem pulmonalen Widerstand
- Infektionen (zunächst oft bakteriell, dann viral; Pilzinfektionen gehen mit schlechter Prognose einher)
- Transplantatvaskulopathie (Sonderform der chronischen Abstoßungsreaktion in Form einer KHK).

Prognose: Die perioperative Letalität liegt bei 8–15 %. Die Sterberate im ersten Jahr nach der Operation beträgt 10–15 %. Die 5-Jahre-Überlebensrate liegt bei ca. 60–70 %.

Akute Abstoßung, Infektionen und chronische Abstoßung sind die prognostisch wichtigsten Faktoren.

6.2.2 Lebertransplantation (LTX)

Indikation und Kontraindikationen: Die häufigste **Indikation** zur Lebertransplantation ist die dekompensierte Leberzirrhose nach einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion (**Tab. 6.1**).

Tab. 6.1 Indikationen zur Lebertransplantation

Indikationen	Ursachen
akutes Leberversagen	• akute Virushepatitis • toxisches Leberversagen (Medikamente z. B. Paracetamol, Pilzgifte oder Drogen) • metabolische Erkrankungen (HELLP-Syndrom, Morbus Wilson, Reye-Syndrom) • vaskuläre Ursachen (Budd-Chiari-Syndrom) • traumatische Leberruptur
chronische Lebererkrankungen	• hepatozelluläre Zirrhose (z. B. nach HBV, HCV, postalkoholisch oder Autoimmunhepatitis) • cholestatische Zirrhose (biliäre Zirrhose oder sklerosierende Cholangitis) • metabolische Erkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose, α_1-Antitrypsin-Mangel) • andere seltene Ursachen (z. B. Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, erythropoetische Protoporphyrie).
Tumoren	• Zystenleber • hepatozelluläres Karzinom (nichtresektables, solitäres Karzinom < 5 cm oder 3 Karzinome mit jeweils < 3 cm Größe).
Retransplantation	• primäre Nichtfunktion oder Dysfunktion • Verschluss der A. hepatica • chronische Abstoßung.

Kontraindikationen sind schwere Infektionen (z. B. Sepsis), schwere Begleiterkrankungen (z. B. kardiopulmonale Erkrankungen, extrahepatisches Malignom), eine aktive Alkohol- und Drogenabhängigkeit, mangelnde Compliance sowie ein weit fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom (T4, N+, M+).

Vorgehen: Der **Zugang** für den orthotopen Ersatz der gesamten Leber erfolgt über einen **Mercedes-Benz-Schnitt** (links- und rechtsseitiger Rippenbogenschnitt, medial bis zum Xiphoid erweitert). Die Empfängerleber wird entfernt, evtl. ein veno-venöser Bypass zur Entlastung der unteren Extremität und des Darms angelegt und anschließend die Spenderleber mit den versorgenden Gefäßen anastomosiert (Reihenfolge: V. cava inferior, V. portae, A. hepatica propria) und die Perfusion in umgekehrter Reihenfolge wieder hergestellt.

Zudem besteht die Möglichkeit einer **Lebendspende**. Dabei kann entweder der rechte oder linke Leberlappen des Spenders verwendet werden. Das Residuallebervolumen beim Spender sollte allerdings noch > 30% betragen. Die Transplantation erfolgt dann orthotop unter Erhalt der empfängereigenen V. cava (sog. **piggy-back-Technik**). Eine große Spenderleber kann auch im Sinne einer **Split-Transplantation** für 2 Empfänger verwendet werden.

Postoperatives Management: Folgende Parameter werden zur **Transplantatüberwachung** bestimmt:
- Leberwerte (Bilirubin, GOT, GPT, LDH)
- Syntheseleistung (Quick/INR, Faktor-V-Halbwertszeit)
- Farbe der Galle
- spezielle Funktionstests (z. B. arterieller Ketonkörperquotient)
- Durchblutung des Organs (Duplexsonografie).

Postoperativ ist die primäre Leberfunktion entscheidend. Man unterscheidet dabei die **Primärfunktion** (PF, GOT < 1000 U/l, Gallenfluss > 50 ml/d, bernsteinfarbene Galle) von einer **primären Dysfunktion** (GOT 1000–2000 U/l, Gallenfluss < 50 ml/d, farblose Galle) sowie der **primären Nichtfunktion** (GOT > 2000 U/l, Gallenfluss < 50 ml/d, farblose Galle, Bedarf an Gerinnungsfaktoren, sekundäres Organversagen). Bei primärer Nichtfunktion besteht die Indikation für eine Retransplantation.

Darüber hinaus muss **eine lebenslange Immunsuppression** mit 2 oder 3 Immunsuppressiva durchgeführt werden. **Cave:** Das Risiko für eine Abstoßungsreaktion ist in den ersten postoperativen Tagen am höchsten.

Komplikationen: Postoperative Komplikationen sind – abgesehen von einer primären Dys- und Nichtfunktion – Blutungen, Thrombose der Leberarterie, Transplantatabstoßung, Galleleckage und als Spätkomplikation die chronische Dysfunktion.

Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Patienten mit Zirrhose bei 72 %, für Patienten mit akutem Leberversagen bei 60 % und bei Patienten mit Lebertumoren bei 52 %, die 10-Jahres-Überlebensrate jeweils bei 62 %, 55 % bzw. 40 %.

6.2.3 Nierentransplantation (NTX)

Indikationen: Generell besteht heutzutage für jeden Patient in einem chronisch-intermittierenden Hämodialyseprogramm die Indikation zur Nierentransplantation. Verschiedene individuelle Faktoren können die **Dringlichkeit** einer Transplantation erhöhen (sog. "high-urgent"-Empfänger):
- Shuntprobleme
- schwere renale Osteopathie
- therapieresistente renale Anämie
- Suizidgefährdung.

Bei Kindern liegt aufgrund der psychischen, somatischen und hormonellen Belastung durch eine Dialyse immer eine Indikation zur Nierentransplantation vor.

Wiederholte Nierentransplantationen sind nicht ausgeschlossen, gehen jedoch mit erhöhten immunologischen und operativen Komplikationen einher (z. B. Entfernung des Vorgängertransplantats, Vernarbungen).

Kontraindikationen: Es gibt eine Reihe von absoluten und relativen Kontraindikationen. Unter die absoluten Kontraindikationen fallen **Narkoseunfähigkeit bei Multimorbidität**, therapieresistente lokale oder systemische **Infektionen**, ein positiver Crossmatch-Test und nichtkurativ the-

rapierte **Malignomerkrankungen**. Relativ kontraindiziert ist eine Nierentransplantation bei einem Lebensalter > 70, Diabetes mellitus mit Angiopathie oder Komplikationen einer arteriellen Hypertonie.

Vorbereitung: Vor der Operation müssen folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Befunde erhoben werden:
- körperlicher und urologischer Status
- Gefäßstatus des Beckens
- Ausschluss von Infektionsherden
- Ausschluss einer Malignomerkrankung
- Zytomegalievirusstatus
- ABO-Blutgruppen-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger
- gute Übereinstimmung der HLA-Antigene
- Crossmatch mit Empfängerserum und Spenderlymphozyten (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 435).

Vorgehen: Nach einem rechten oder linken Unterbauchschnitt werden die Bauchmuskeln durchtrennt und die iliakalen Gefäße dargestellt. Die Spenderniere wird dann retroperitoneal in die Fossa iliaca eingepf anzt. Anschließend werden in End-zu-Seit-Technik die Nierenvene mit der V. iliaca externa und die Nierenarterie mit der A. iliaca externa verbunden. Nach der Reperfusion der Spenderniere implantiert man das Harnleiter-Transplantat mit einer Antirefluxprothese in die Blase. Danach wird die Bauchdecke wieder verschlossen.

Komplikationen:
Ischämieschäden: Infolge der Erwärmung während der Ex- bzw. Implantation oder bei verlängerter Organlagerung bei 4 °C können **Ischämieschäden** auftreten. Während der Reperfusion können sich Sauerstoffradikale bilden (Reperfusion mit sauerstoffreichem Blut), die u. a. die Zellen direkt schädigen und den Ischämieschaden weiter verstärken. Eine akute Tubulusnekrose kann ebenfalls infolge der fehlenden Durchblutung auftreten.

Weitere Komplikationen: Häufig kommt es zu Hämatomen und Blutungen aus Nahtinsuffizienzen. Arterielle Stenosen bilden sich vorwiegend im Bereich der Gefäßanastomosen. Entwickelt sich daraufhin eine arterielle Hypertonie oder ist die Nierenfunktion eingeschränkt, müssen die Stenosen aufdilatiert werden. Thrombosen der renalen/iliakalen Gefäße gehen fast immer mit einem Transplantatverlust einher. Des Weiteren treten Harnleiterstenosen, Abstoßungsreaktionen sowie rekurrierende Glomerulonephritiden auf. Die Infektabwehr ist infolge der Immunsuppression gemindert und Infektionen dadurch häufig.

Prognose: Die perioperative Letalität liegt bei ca. 1–3 %, die Komplikationsrate bei 3–10 %. Die 3-Jahres-Transplantatfunktionsrate beträgt bei einer HLA-identischen Lebendspende 96 %, einer HLA-verwandten Lebendspende 84 % bzw. bei einer postmortalen Spende 71 %.

6.2.4 Dünndarmtransplantation

Indikation:
- irreversibler Verlust der Dünndarmfunktion: z. B. Kurzdarm-Syndrom nach Resektion (s. u.)
- Komplikationen der totalen parenteralen Ernährung (TPN): z. B. Durchwanderungsperitonitis.

Kontraindikation:
- Sepsis
- schwere, therapierefraktäre kardiopulmonale Begleiterkrankungen
- Alkohol-/Drogenabhängigkeit
- fehlende Compliance.

Vorgehen: Das Dünndarmtransplantat sollte mindestens 150 cm lang sein und idealerweise sowohl **Jejunum**- als auch **Ileumanteile** enthalten. Nach medianer Laparotomie wird es orthotop eingesetzt. Die Spendergefäße werden mit A. mesenterica superior, der Aorta bzw. Pfortader oder V. mesenterica des Empfängers anastomosiert. Das Spenderileum wird als Ileostoma ausgeleitet. Dieses dient der Therapiekontrolle durch Beurteilung der stomalen Flüssigkeit, Stomafarbe, der Stuhlkonsistenz, aber auch als Zugang für Transplantatbiopsien. Das Ileostoma kann bei gutem Verlauf nach 3–6 Monaten zurückverlegt werden.

Postoperative Komplikationen:
- Blutung, Thrombose, Stenose im Bereich der Gefäßanastomosen
- akute und chronische Abstoßungsreaktionen
- opportunistische Infektionen und de-novo-Tumoren als Folge der Immunsuppression.

Prognose: Zunächst schien der Überlebensvorteil bei TPN größer als nach einer Dünndarmtransplantation; dies lag sowohl an den Komplikationen der Transplantation als auch an der späten Indikationsstellung (erst als Ultima ratio bei Versagen der TPN). Die 1-Jahres-Transplantatfunktionsrate liegt bei 60–70 %.

6.2.5 Weitere Transplantationen

Lungen bzw. Herz-Lungen-Transplantation (HLTX): Die Lunge kann entweder alleine oder in Kombination mit dem Herzen transplantiert werden. Bei der reinen Lungentransplantation unterscheidet man wiederum die Transplantation eines (Einzellungentransplantation, z. B. bei Lungenfibrose) oder beider Lungenlappen (Doppellungentransplantation, z. B. bei Emphysem, Mukoviszidose). **Indikation** zur Transplantation sind **pulmonalvaskuläre** und **-parenchymatöse Erkrankungen im Endzustand**:
- Z. n. multiplen Lungenembolien
- primär pulmonale Hypertonie
- Eisenmenger-Reaktion bei kongenitalen Vitien
- terminale Lungenerkrankungen (Emphysem, Lungenfibrose, Bronchiektasien, Mukoviszidose, Histiocytosis X).

Für die Erfolgsaussichten maßgeblich ist eine gute Compliance der Patienten. Postoperativ muss frühzeitig mit der physikalischen Atemtherapie begonnen und diese

auch konsequent fortgeführt werden. Die OP-Letalität liegt bei reinen Lungentransplantationen bei 10%, bei HLTX bei 20%.

Pankreastransplantation (PTA): Eine Pankreastransplantation ist indiziert bei einem Diabetes mellitus Typ 1 und diabetischen Sekundärkomplikationen. **Voraussetzung** für die Transplantation ist der Nachweis von Inselzell-Antikörpern und das Fehlen des C-Peptids (s. Klinische Chemie S. C331). Liegt gleichzeitig eine diabetische Nephropathie mit Niereninsuffizienz vor, kann die Niere simultan mittransplantiert werden.

7 Neurochirurgie

7.1 Diagnostik

In diesem Kapitel werden nur die chirurgischen Aspekte der Neurologie abgehandelt, die Grundlagen (Krankheitsbilder, konservative Therapie) finden sich im Kapitel Neurologie ab S. 876.

Notfalldiagnostik: Zur Notfalldiagnostik gehört neben der Eigen- und Fremdanamnese, die Inspektion des Patienten, die Prüfung der Bewusstseinslage (z. B. Glasgow-Coma-Scale beim traumatisierten Patienten), die Beobachtung der Spontanmotorik, die Prüfung von Pupillenweite und Lichtreaktion sowie die Prüfung der Schutz- bzw. Hirnstammreflexe. Bei Bedarf ist eine sofortige radiologische **Notfalldiagnostik** (z. B. kraniale CT) indiziert. Näheres zur Diagnostik beim spinalen- oder zerebralen Notfall s. Notfallmedizin S. 37 .

Anamnese und klinische Untersuchung: Die Anamnese (Eigen- oder Fremdanamnese) und die klinische Untersuchung liefern wichtige Hinweise auf Lokalisation und Art des Prozesses. Wichtig sind dabei zum einen die Bestimmung des zeitlichen Verlaufs (z. B. schnell progedient bei akuten Prozessen) sowie die genaue Erfassung der Ausfallerscheinungen. Details zur neurologischen Anamnese und Untersuchung s. Neurologie S. 878.

Nichtchirurgische präoperative Untersuchungen: Zu den apparativen Untersuchungsmethoden in der Neurologie s. Neurologie S. 890.

Hirnbiopsie: Die Hirnbiopsie wird **stereotaktisch** (rahmengestütztes Verfahren bei kleineren Prozessen oder mittels Neuronavigationssystemen, rahmenloses Verfahren bei Prozessen > 1 cm) zur Differenzierung von operativ schwer zu erreichenden oder multizentrischen Prozessen angewendet. Eine weitere Indikation besteht bei eingeschränkter Operabilität des Patienten.

MERKE Wegen dem relativ großen Risiko des Eingriffs ist dieser allerdings nur dann indiziert, wenn sich aus dem Biopsieergebnis auch tatsächlich eine therapeutische Konsequenz ergibt.

7.2 Therapieverfahren

7.2.1 Konservative Therapieverfahren

Die **Strahlentherapie** (perkutan oder interstitiell) ist eine etablierte Methode zur adjuvanten (und seltener zur primären) Therapie neurologischer Tumoren. Ebenfalls adjuvant wird die **Chemotherapie** durchgeführt, meist jedoch mit palliativer Zielsetzung. Großen therapeutischen Stellenwert hat in der Neurologie auch die (Früh-)Rehabilitation. Für viele neurochirurgischen Erkrankungen stehen darüber hinaus medikamentöse Therapiemöglichkeiten als Basis oder Ergänzung zum operativen Vorgehen zur Verfügung.

7.2.2 Neurochirurgische Operationstechniken

Fixation: Bei kranialen Eingriffen wird der Kopf des Patienten in einer sog. **Mayfield-Klemme** (**Abb. 7.1**) fest eingespannt, um Verschiebungen zu verhindern und eine exakte Navigation zu ermöglichen.

Trepanation: Öffnung des Schädels. Sie kann als Bohrlochtrepanation (z. B. Punktion des Ventrikels, Ausräumung von oberflächlichen Hämatomen) oder als Trepanation mit Knochendeckelentnahme erfolgen. Nach Hautschnitt wird mit einem Bohrer, der bei Durakontakt auskuppelt, ein Bohrloch angelegt, die Dura vom Knochen gelöst und die Schädeldecke mit einer Fräse eröffnet.

Computergestützte Neuronavigation: Mit CT und MRT (evtl. in Kombination mit PET) wird präoperativ ein ge-

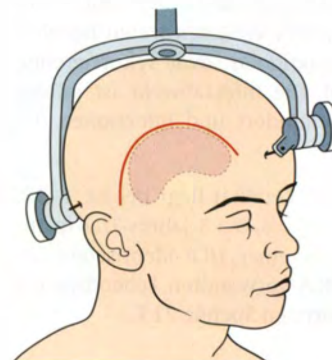


Abb. 7.1 **Fixieren des Kopfes mittels Mayfield-Klemme.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

nauer Datensatz der Region erstellt und mit dem Patienten intraoperativ abgeglichen. So können Instrumente und das Mikroskop mit einer Präzision von 2–5 mm geortet werden.

Mikrochirurgie: Um gesunde Strukturen zu schonen, wählt man den Zugang über präformierte Lücken oder unter kleinstmöglicher Parenchymeröffnung. Bei der Operation verwendet man ein flexibles OP-Mikroskop und mikrochirurgische Spezialinstrumente. Ebenso zur Mikrochirurgie gehören der Einsatz von Ultraschallaspiratoren.

Endoskopische Neurochirurgie: Sie wird eingesetzt z. B. im Rahmen von Operationen der Hypophyse (transnasaler Zugang) oder intrakraniellen Eingriffen (Biopsien, Zystektomien, aber auch intraventrikuläre Tumoren) oder Eingriffen an peripheren Nerven (z. B. Karpaltunnel-Syndrom).

7.3 Chirurgische Therapie des Schädel-Hirn-Traumas (SHT)

Siehe auch Neurologie S. 922.

Indikation: Folgende Verletzungen im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas bedürfen einer operativen Therapie:

- **Kopfschwartenverletzung:** Hämatome, Platz-, Riss- und Quetschwunden
- **Frakturen:** Kalotten-, Schädelbasis- und Impressionsfrakturen
- **Verletzung großer Gefäße:** z. B. der A. carotis interna an der Schädelbasis
- **intrakranielle Hämatome**
- **erhöhter Hirndruck**
- SHT mit Eröffnung der Dura (**offenes SHT**).

MERKE Offene Frakturen, intrakranielle Hämatome und die Verletzung großer Gefäße sind immer vital bedrohlich und deshalb Indikationen zur **Notfall-Operation**.

Vorgehen:

Kopfschwartenverletzung: Abhängig vom Gesamtzustand des Patienten steht entweder die primäre Blutstillung mit einem Kompressionsverband oder die Reinigung und Inspektion der Wunde auf weitere Verletzungen im Vordergrund (Hinweise auf Fremdkörper, Frakturen, offenes SHT?). Wichtig ist zudem eine suffiziente Tetanusprophylaxe (s. Infektionserkrankungen S. A 518).

Frakturen:

- **Kalottenfraktur:** Geschlossene, einfache Frakturen sowie Fissuren bedürfen keiner speziellen Therapie. Ein Schädel-CT (CCT) sollte allerdings zur genauen Diagnostik immer erfolgen, insbesondere dann, wenn die Gefahr einer Verletzung der A. meningea media oder eines Hirnsinus besteht (Hämatomgefahr!). Zudem ist die engmaschige Überwachung des Patienten obligat.
- **Impressionsfraktur:** Verlagerung von Knochenteilen ins Schädelinnere. Nach Sicherung der Diagnose (Röntgen) und Bestimmung des weiteren Verletzungsausmaßes (CT), wird die Impression operativ angehoben. Meist besteht keine Notfallindikation.
- **Schädelbasisfraktur:** Siehe auch HNO S. 772. Bei vital bedrohlichen Verletzungen (z. B. Abriss der A. carotis an der Schädelbasis) ist eine sofortige Notfall-OP indiziert.

Intrakranielle Hämatome:

- **epidurales Hämatom:** Entlastung mittels Trepanation, Versorgung der Blutungsquelle und Ausräumung des Hämatoms. Notfallmäßige Trepanation bei akutem Hämatom.
- **akutes Subduralhämatom:** Notfallkraniotomie, Eröffnung der Dura, Versorgung der Blutungsquelle und Ausräumung des Hämatoms.
- **intrazerebrales Hämatom:** Operative Therapie (Ausräumung) bei großen Raumforderungen, die zu zunehmendem Hirndruck oder Einklemmung führen. Kleine Hämatome werden beobachtet.

Offenes SHT: Die Verbindung zum unsterilen Raum sollte durch Duraverschluss und Hautverschluss umgehend unterbunden werden. Es muss zudem eine Antibiotikatherapie erfolgen, um die Gefahr einer Infektion (meist Staphylo- und Streptokokken) zu verringern.

Postoperatives Management und Prognose: Nach jeder operativen Therapie eines SHT ist eine engmaschige Kontrolle des Patienten (Monitoring mit Hirndruckmessung etc.) auf einer neurochirurgischen Intensivstation indiziert.

Die Letalität hängt vom genauen Ausmaß, der Dauer der Bewusstlosigkeit, dem Alter des Patienten und vielen weiteren Faktoren ab. Grundsätzlich versterben 30–45 % der Patienten mit schwerem SHT. Nur ⅓ der Überlebenden bleibt anschließend noch voll berufsfähig.

7.4 Chirurgische Therapie von Hirntumoren

Tab. 7.1 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Hirntumoren und das entsprechende Vorgehen. Für Allgemeines zu den Hirntumoren s. Neurologie S. 901.

Vorbereitungen: Ein Hirnödem wird adjuvant mit Glukokortikoiden behandelt, bei Bedarf werden präoperativ Antiepileptika verabreicht. Um eine möglichst vollständige Resektion zu erreichen, die gesunden Hirnstrukturen dabei aber zu schonen, ist eine exakte Bilddiagnostik unverzichtbar. Genauso muss die Nähe des Tumors zu lebenswichtigen Strukturen verifiziert werden.

Vorgehen und Komplikationen: Kraniotomie und möglichst totale **Tumorexstirpation**. Einlage einer Liquordrainage bei Gefahr eines Hydrozephalus oder einer Einklemmung.

Tab. 7.1 Hirntumoren mit Behandlung

Tumorart	Therapie
pilozystisches Astrozytom (Gliom Grad I)	kurative Resektion
Grad II Astrozytom	kurative Resektion
Grad III Astrozytom	kurative Resektion mit anschließender Bestrahlung und Chemotherapie bei Rezidiv oder Progression
Grad IV Astrozytom (Glioblastom)	Möglichst radikale Reduktion des Tumors unter Schonung wichtiger Hirnstrukturen. Chirurgische Heilung niemals möglich. Anschließende simultane Radio-/Chemotherapie
Oligodendrogliome	vollständige Resektion anstreben, ggf. mit Bestrahlung
Ependymome	kurative Resektion anstreben, sonst anschließende Bestrahlung, bei Kindern Chemotherapie
Plexuspapillome und -karzinome	kurative Resektion, bei Karzinomen Radiatio
Germinome	primäre Bestrahlung
benigne Tumoren und Teratome	Tumorexstirpation
PNET (primitive neuroektodermale Tumoren)	kurative Resektion mit adjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie
Neurinome	Resektion
Meningeome	Tumorresektion
maligne Lymphome	Biopsie, Bestrahlung, Chemotherapie
Hypophysenadenome	Operation nur bei Kompression von Nachbarstrukturen oder konservativ nicht mehr behandelbaren Hormonexzessen
Kraniopharyngeome	Operation
Hirnmetastasen	abhängig vom Zustand des Patienten, OP bei solitären oder wenigen Metastasen, sonst Radiatio, auch ggf. postoperativ

Postoperativ müssen die Patienten auf einer neurochirurgischen Intensivstation überwacht werden und abhängig vom Tumor adäquat radio- oder chemotherapeutisch nachbehandelt werden. Die Gefahr bleibender neurologischer Defizite bleibt prinzipiell immer bestehen, variiert jedoch nach dem Ausmaß der Resektion und den betroffenen Gehirnregionen.

Prognose: Die Prognose hängt im Wesentlichen von der Radikalität des Eingriffs und der genauen Histologie des Tumors ab. Glioblastome gehen beispielsweise mit einer infausten Prognose einher (mittleres Überleben 1 Jahr).

7.5 Chirurgische Therapie der intrakraniellen Drucksteigerung

Siehe auch Neurologie S. 899.

Indikationen: Ist eine **Raumforderung** Ursache für die intrakranielle Drucksteigerung, wird diese nach Möglichkeit **operativ entfernt**. Die Indikation zur **Ventrikeldrainage** oder **dekompressiven Kraniotomie** ist bei nichtoperablen Raumforderungen im Bereich von Hirnstamm bzw. Kleinhirn sowie bei Blutungen und damit verbundener nichtbeherrschbarer Drucksteigerung gegeben. Als absolute Ultima ratio ist bei Versagen jeglicher anderweitiger Therapie (z. B. bei hämorrhagischen Erweichungen) u. U. eine **Entfernung von zerstörtem Hirngewebe** indiziert.

Vorgehen:
Ventrikeldrainage: Bei der **externen Ventrikeldrainage** wird das Vorderhorn des Seitenventrikels (meist rechts) durch die Schädeldecke hindurch im hinteren Bereich des Stirnbeins punktiert und der Liquor so nach außen abgeleitet. Zusätzlich lässt sich der intrakranielle Druck kontinuierlich messen. Diese externe Drainage ist allerdings nur eine Übergangslösung (Gefahr der Keimverschleppung!) und muss daher bei längerfristig notwendiger Drainage durch einen **internen Shunt** (z. B. ventrikuloperitonealer Shunt mit Ableitung des Liquors in die Bauchhöhle) ersetzt werden. Dabei wird ein Ventil dazwischengeschaltet, das ab einem bestimmten intraventrikulären Druck den Liquorabfluss gewährleistet, gleichzeitig aber einen unkontrollierten Abfluss bzw. auch einen -reflux verhindert. Unter den **Ventilsystemen** gibt es einstellbare ("programmierbare") oder selbstregulierende Ventile bzw. auch solche die die Gravitation berücksichtigen (unterschiedlicher hydrostatischer Druck im Stehen und Sitzen). Bevorzugt werden heutzutage einstellbare Gravitationsventile eingesetzt. Speziell bei älteren programmierbaren Modellen sind aber regelmäßige radiologische Untersuchungen erforderlich, um die Einstellungen zu überprüfen.

Weitere Verfahren: dekompressive Kraniektomie (großflächige Trepanation und Dura-Erweiterungsplastik).

Komplikationen: Es besteht die Gefahr einer Keimverschleppung mit nachfolgender bakterieller Infektion. Das Risiko steigt mit der zunehmenden Dauer der Therapie (→ frühzeitige Indikationsstellung zum Shunt).

Prognose: Die Prognose hängt stark von der Grunderkrankung ab.

7.6 Chirurgische Therapie von Spaltmissbildungen im Bereich der Wirbelsäule

DEFINITION Fehlbildung durch einen unvollständigen Schluss des Neuralrohrs (Spina bifida).

Siehe auch Neurologie S. 897.

Bei einer **Spina bifida occulta** ist eine Operation nur bei neurologischen Ausfällen erforderlich; **offene Neuralrohrdefekte** müssen dagegen sofort nach der Geburt (innerhalb der ersten 12 h) chirurgisch versorgt werden (operativer Verschluss der offenen Neuralrohrplatte mit Hautdeckung). Bei einem späteren Operationszeitpunkt besteht die Gefahr einer aszendierenden Meningitis und Rückenmarksschäden. Besteht gleichzeitig ein **Hydrozephalus**, kann durch eine interne oder (vorübergehende) externe **Ventrikeldrainage** behandelt werden. Die meisten Patienten bedürfen einer dauerhaften urologischen (neuropathische Blase) und orthopädischen Begleittherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 95 %, allerdings lernen nur 12 % der Kinder normal gehen. Unbehandelt versterben etwa 80 % der Kinder.

Heutzutage besteht die Möglichkeit einer pränatalen (offenen oder endoskopischen) Operation. Der Nutzen eines möglichst frühzeitigen Eingriffs wird derzeit in Studien erforscht.

7.7 Chirurgische Therapie vom Rückenmarkstraumen

Für Allgemeines zu Verletzungen im Bereich des Rückenmarks s. Neurologie S. 946, zur Erstversorgung am Unfallort s. Notfallmedizin S. 35.

Die operative Versorgung ist in folgenden Fällen indiziert:

- **offene Verletzung**: Wundversorgung und umgehender Verschluss der Dura aufgrund der großen Gefahr von Liquorfisteln und aszendierenden Infektionen.
- **Raumforderung**: Sofortige Entlastung bzw. die operative Ausräumung. Je früher die Kompression beseitigt wird, desto besser ist die neurologische Prognose.
- **progrediente oder sekundäre neurologische Ausfälle**: operative Entlastung.
- **Instabilität der Wirbelsäule**: belastungsstabile Osteosynthese (s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 211), um Sekundärschäden zu verhindern, die neurologischen Ausfälle zu reduzieren und um die Rehabilitationszeit zu verkürzen.

Die Prognose ist stark von der Lokalisation und der Ausdehnung abhängig.

7.8 Chirurgische Therapie von Wurzelkompressions-Syndromen

Siehe auch Neurologie S. 953.

Indikationen: Wurzelkompressions-Syndrome werden zunächst meist konservativ behandelt. Eine **Notfallindikation** zur chirurgischen Therapie besteht bei akuter Rückenmarkkompression im zervikalen oder lumbalen Bereich (**Massenprolaps mit Konus-Kauda-Symptomatik**). Eine absolute Operationsindikation (innerhalb der nächsten Tage!) ist bei **akuten motorischen Ausfällen** gegeben. Eine relative Operationsindikation besteht beim Bandscheibenvorfall mit Schmerzen, die trotz adäquater konservativer Therapie fortbestehen. Eine operative Therapie der **Spinalkanalstenose** ist bei Versagen konservativer Maßnahmen (Physiotherapie, Analgetika) indiziert, die **zervikale Myelopathie** wird immer operiert.

Vorgehen:

Bandscheibenvorfälle: An der **Halswirbelsäule** erfolgt der Zugang meist von ventral und erlaubt dabei die vollständige und relativ gefahrlose Entfernung des degenerativ veränderten Bandscheibengewebes. Ein Interponat soll eine Kyphosierung der Wirbelsäule verhindern. Komplikationen wie Verletzungen der Halsgefäße, der Trachea, des Ösophagus, des N. recurrens sowie des Rückenmarks sind äußerst selten. An der **lumbalen** Wirbelsäule erfolgt der Zugang üblicherweise von dorsal mittels mikrochirurgischen oder endoskopischen Instrumenten. Nach Entfernung des gelben Bandes (**Flavektomie**) oder **Flavotomie** wird das ausgetretende Bandscheibengewebe entfernt. Es besteht hier die Gefahr einer ventralen Perforation mit Verletzung von Gefäßen. Diese Komplikation ist zwar selten, aber typisch und deshalb unbedingt aufklärungspflichtig. Ein Interponat ist nicht sinnvoll, eine künstliche Bandscheibe muss von ventral eingesetzt werden und ist nur in Ausnahmefällen indiziert.

Spinalkanalstenose: Je nach Ausmaß der Stenose wird eine interarcuäre Erweiterung (Teilhemilaminektomie) einseitig oder beidseitig durchgeführt. Zusätzlich kann eine Foraminotomie notwendig sein. Ist ein Bandscheibenvorfall mitverantwortlich, wird auch dieser operiert.

Zervikale Myelopathie: Beseitigung der Enge durch Entfernung der Osteophyten im Bereich der Grund- und Deckenplatten (OP von ventral) oder Erweiterung der Enge durch Versetzen der Wirbelbögen nach hinten (Laminoplastie) von dorsal.

7.9 Chirurgische Therapie von spinalen Tumoren und Raumforderungen

Siehe auch Neurologie S. 947.

Eine Operationsindikation besteht insbesondere bei nicht vollständig ausgeprägten Querschnitts-Syndromen. **Wirbelmetastasen** werden meist bei einem inkompletten Querschnitt in palliativer Zielsetzung in Kombination mit einer Strahlentherapie operiert, um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Ziel bei der Therapie **intradural-extramedullärer Tumoren** ist deren möglichst vollständige Entfernung. Bei **Meningeomen** wird der ent-

sprechende Duraanteil ebenfalls mitentfernt. **Intramedulläre Tumoren** werden auch möglichst radikal operiert.

Eine detaillierte Bildgebung muss erfolgen, um eine möglichst exakte präoperative Planung zu ermöglichen.

Der Zugang erfolgt nach Möglichkeit von dorsal. Je nach Tumorausprägung müssen allerdings andere Zugangswege gewählt werden. Bei Ausdehnung bis in den Thoraxbereich ist evtl. eine Thorakotomie notwendig.

7.10 Chirurgische Therapie von Verletzungen peripherer Nerven

Ätiopathogenese: Nervenverletzungen können als Folge eines Traumas, nach Schnitt-, Schuss- oder Bisswunden, aber auch nach Tumorexzisionen oder durch Knochensplitterung bei Frakturen entstehen.

PATHO

Wird ein peripherer Nerv verletzt, degenerieren der gesamte distale Teil und die proximalen Anteile bis zum nächsten Ranvier-Schnürring (**Waller-Degeneration**). Der Nerv kann sich wieder **regenerieren** (Aussprossungen aus den Axonen entlang der Nervenleitstrukturen). Ist keine Regeneration möglich, z. B. wenn keine Leitstrukturen verblieben sind, kommt es zum dauerhaften Ausfall der sensiblen und motorischen Funktionen sowie zur Ausbildung eines schmerzhaften Neurinoms. Die Regenerationsfähigkeit motorischer Nerven erlischt etwa nach einem halben, die sensibler Nerven etwa nach einem Jahr. Eine spätere Rekonstruktion ist deshalb nicht sinnvoll.

Diagnostik: Diagnostisch hilfreich ist das **Hoffmann-Tinel-Zeichen**: Bei Beklopfen des Nerves von distal nach proximal kommt es ab der Stelle der Nervenverletzung zu Missempfindungen im Bereich des Versorgungsgebietes des Nervs. Den Regenerationsfortschritt kann man kontrolllieren, indem man die Wanderungen der Stelle der ersten Missempfindung beobachtet.

Einteilung nach Sneddon: Einen guten Überblick über Umfang und Prognose einer Nervenschädigung bietet die Klassifikation nach Sneddon:

- **Grad 1: Neurapraxie**, d. h. Unterbrechung der elektrischen Leitfähigkeit des Nerven bei morphologischer Unversehrtheit. Die Regeneration dauert i. d. R. 2 Monate.
- **Grad 2: Axonotmesis**, d. h. unterbrochene Axonkontinuität mit Erhalt von Endo-, Neuro- und Epineurium. Die Regeneration dauert Monate bis 3 Jahre.
- **Grad 3: Axonotmesis** und **Perineuriumverletzung**, schlechtere Regeneration
- **Grad 4: Neurotmesis**, d. h. komplette Unterbrechung der Kontinuität sämtlicher Nervenanteile.
- **Grad 5: Plexusschaden** mit Ausriss von Hinter- und Vorderwurzel.

MERKE Bei einer Nervenschädigung vom Grad 4 und 5 nach Sneddon ist eine rasche operative Versorgung indiziert.

Therapie: Grundsätzlich gibt es 2 verschiedene Verfahren operativer Rekonstruktion:

Primäre Nervennaht (**Abb. 7.2**): Sie ist indiziert bei frischen Verletzungen mit glatten Enden ohne Verlust von Nervensubstanz (→ die Nervenenden müssen ohne Spannung adaptierbar sein). Auch bestehende Begleitverletzungen dürfen nicht zu schwerwiegend sein. Die Naht (10-0 Nahtmaterial mit atraumatischer Nadel) erfolgt bei großen Nerven getrennt nach den einzelnen Faszikelgruppen.

Sekundäre Nervenrekonstruktion/Nerventransplantation: Bei geschlossenen Verletzungen (keine Indikation zur primären Nervennaht) und bei Verletzungen, die nicht mittels einer primären Nervennaht versorgt werden können, wird der Nerv sekundär rekonstruiert. Die Versorgung erfolgt nach Abschluss der Waller-Degeneration (6–12 Wochen) durch Transplantation eines Nervens. Üblicherweise wird dazu der **N. suralis** (Länge bis 38 cm, Entnahme aus dem Unterschenkel nach Hautinzisionen und Anschlingen des Nervs) verwendet, da seine Entnahme nur zu einer geringen Beeinträchtigung führt (Verlust der sensiblen Innervation submalleolär am lateralen Fußrand). Die Adaptation erfolgt am distalen und proximalen Nervenende analog zur primären Nervennaht.

Postoperative Versorgung: Nach der Rekonstruktion (primär oder sekundär) ist eine **Ruhigstellung** mit Gips über 10 Tage erforderlich. Die Regeneration muss engmaschig kontrolliert werden. Die elektrophysiologische Unter-

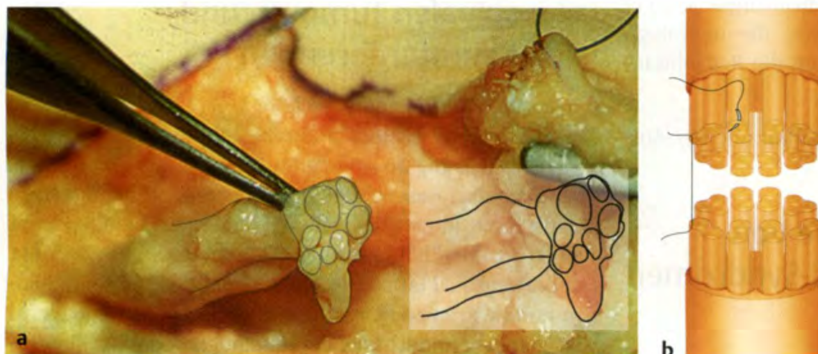


Abb. 7.2 Primäre Nervennaht. a Nervenstumpf mit Faszikelgruppen. **b** Zusammengehörige Faszikelgruppen. [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

suchung ist erst nach etwa einem Jahr sinnvoll. Operative Revisionen sind notwendig, z. B. wenn das Hoffmann-Tinel-Zeichen (s. o.) > 6 Monate sistiert.

7.11 Neurochirurgische Schmerzbehandlung

Siehe Anästhesie S. 75.

8 Plastische und ästhetische Chirurgie

8.1 Plastisch chirurgische Methoden

8.1.1 Haut- und Gewebetransplantation

DEFINITION Haut und/oder verschiedene Gewebeteile werden vollständig aus ihrer natürlichen Umgebung herausgelöst und an einer anderen Stelle wieder eingesetzt.

Bei Hauttransplantaten unterscheidet man **Vollhaut-** von **Spalthauttransplantaten**. Die bevorzugten Entnahmestellen für Voll- und Spalthaut sind in **Abb. 8.1 a** dargestellt. Voraussetzung für eine freie Vollhaut- oder Spalthauttransplantation ist ein gut durchbluteter Wundgrund.

Vollhauttransplantate bestehen aus Epidermis, Dermis und Hautanhangsgebilden. Sie werden dort eingesetzt, wo eine Narbenkontraktur ungewünscht ist (z. B. Defekte der Gesicht-, Haut-, Hand- oder Fußregion). Die Entnahme erfolgt mittels Schablone und Skalpell aus einem Areal mit Hautüberschuss, wie beispielsweise die Leiste oder an der Oberarminnenseite. Nach der Entnahme wird die Wunde primär verschlossen und durch eine einfache Lappenplastik oder auch mittels Spalthauttransplantat gedeckt. Das kosmetische und funktionelle Ergebnis ist deutlich besser als bei Spalthauttransplantaten (s. u.). Die Transplantate sind sehr dick und damit besonders widerstandsfähig. Wegen der verzögerten Gefäßeinsprossung heilen sie allerdings schlechter ein.

Spalthauttransplantate: Sie enthalten nur die Epidermis und Teile der Dermis. Sie werden mittels Dermatom oder Humby-Messer entnommen. Spalthauttransplantate können grundsätzlich an jeder Körperstelle eingesetzt werden, vorwiegend werden sie verwendet, um großflächige Wunden zu decken, z. B. bei Verbrennungen oder einem Ulkus cruris. Vorteil ist die sichere Einheilung und die Reepithelisierung des Spenderareals, da die tiefe Dermis mit den Hautanhangsgebilden erhalten bleibt.

Schneidet man die entnommene Haut mithilfe eines speziellen Gerätes maschenartig ein (**Mesh-Graft** oder

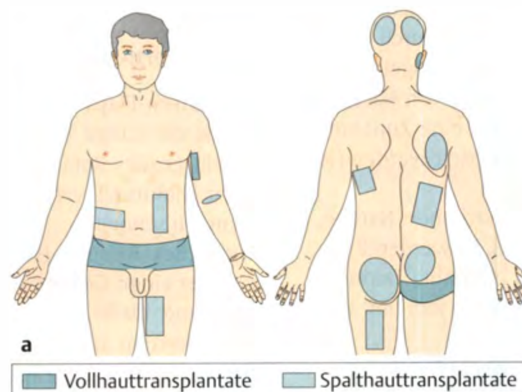




Abb. 8.1 Spalt- und Vollhauttransplantat. a Bevorzugte Entnahmestellen. **b** Defektdeckung mittels Vollhaut **c**. Defektdeckung mittels Spalthaut (1 Woche nach Transplantation). [a und c: aus Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008; b: aus Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

auch Netztransplantat), vergrößert sich die Oberfläche des Hautlappens bis auf das 1,5–8-Fache.

Transplantation anderer Gewebearten: Fett kann mittels Liposuktion entnommen und an einer anderen Stelle wieder eingespritzt werden. Auch Faszien, Knorpel- (z. B. autologe Chondrozytentransplantation, s. Orthopädie S. 285) und Knochengewebe können transplantiert werden.

8.1.2 Nerventransplantation

Zur Transplantation peripherer Nerven s. S. 198.

8.1.3 Lappenplastik

DEFINITION Lappenplastiken verfügen im Unterschied zum freien Hauttransplantat über eine definierte arterielle und venöse Blutversorgung (sog. **Stiel**). Sie enthalten Haut, das darunterliegende Unterhautgewebe sowie evtl. Muskeln und Knochen.

Random-pattern-Flap

Gemeinsames Merkmal dieser Lappen ist ihr zufälliges Durchblutungsmuster. Dadurch ist die Lappengröße beschränkt. Verwendet werden können Lappen mit einem Basis-Längen-Verhältnis von 1:2 bzw. im Gesicht 1:6. Abhängig von der Entfernung, die zwischen der Entnahme- und der Implantationsstelle liegt, unterscheidet man Nah- und Fernlappen.

Nahlappen werden unmittelbar aus der direkten Umgebung des Defektes entnommen.

Bei der **Z-Plastik** werden 2 dreieckige Läppchen mit gleichem Winkel und gleicher Schenkellänge durch einen Z-förmigen Schnitt gegeneinander ausgetauscht (**Abb. 8.2**). Eingesetzt wird sie zur Korrektur von Narbenkontrakturen an Gelenken. Dadurch kann eine Zunahme der Narbenlänge auf Kosten der Breite erzielt werden (je nach Winkel bis zu 20–60 %).

Die **W-Plastik** ist ein Verfahren um störende Narben, insbesondere im Gesicht, zu korrigieren. Es werden 2 W-förmige Schnittränder gebildet und vernäht. Dadurch wird die Spannung reduziert und die Narbe fein und wenig auffällig.

Beim **Rotationslappen** bilden Lappen und Defekt einen Halbkreis, wobei dann der Lappen in den Defekt hereingedreht wird. Beim **Schwenklappen** wird ein präparierter Lappen lateral über gesundes Gewebe hinweg in den Defekt geschwenkt.

Die **U-Lappenplastik** wird mittels rechteckigem Hautlappen durchgeführt (**Abb. 8.3**).

Gestielte Fernlappen: Hierbei wird weit entferntes Gewebe zur Deckung verwendet. Diese Lappenplastik ist **zeitaufwendig** (2–3 Wochen und immer 2 operative Eingriffe) und erfordert die **Immobilisierung** der betroffenen Region. Häufigstes Beispiel ist der Leistenlappen bei Handverletzungen: Mittels Lappen der Leistenregion und der A. circumflexa ilium superficialis als axiales Gefäß wird

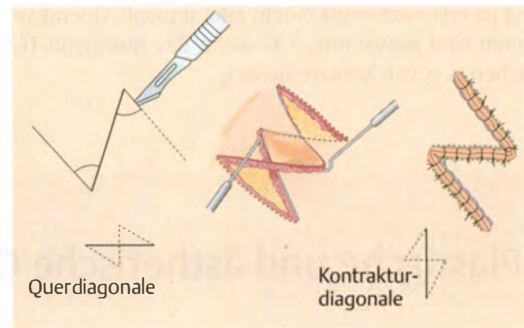


Abb. 8.2 **Z-Plastik.** [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

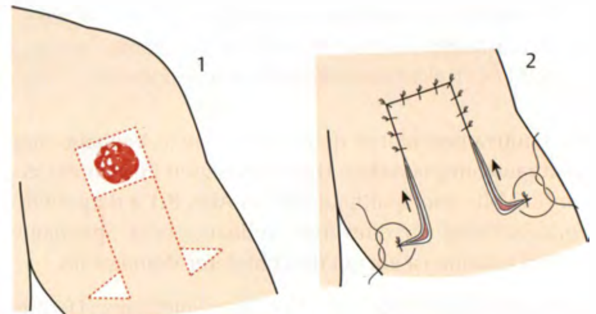


Abb. 8.3 **U-Lappenplastik.** [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

ein Defekt im Bereich der Hand gedeckt. Die Hand bleibt an der Leiste fixiert, bis es zu einem ausreichenden Gefäßanschluss des Lappens gekommen ist und der Stiel in einer 2. Operation getrennt werden kann.

Axial-pattern-Flap

Axial-pattern-Flaps enthalten ein axial verlaufendes Gefäß, das die Länge des Lappens definiert. Sie verfügen über ein großes Rotationsvermögen. Aufgrund ihrer guten Durchblutung verläuft auch der Einheilungsprozess wesentlich schneller.

Typisches Beispiel ist der sog. **Insellappen**, der nur noch über einen Gewebestiel mit seinem Ursprungsort in Verbindung bleibt. Die Hautinsel, Faszie und evtl. der Muskel werden bis auf die Gefäßversorgung komplett umschnitten und der Lappen dann als Hautinsel im Defektort vernäht. Typische Anwendungsgebiete sind die Brustrekonstruktion z. B. durch einen Latissimus-dorsi-Lappen (s. u.) oder der distal gestielte A.-radialis-Lappen zur Defektdeckung am Handrücken.

Wird der Gefäßstiel ebenfalls durchtrennt, erhält man sog. **freie Lappen.**

Freie Lappen: Diese werden komplett aus ihrem Ursprungsbezirk gelöst und anschließend per mikrochirurgischem Gefäßanschluss ins Zielgebiet transplantiert. Freie Lappen können verwendet werden als:
- **Perforatorlappen:**
  - DIEP-Lappen (deep inferior epigastric perforator): Rekonstruktion der Brust nach Mastektomie oder zur

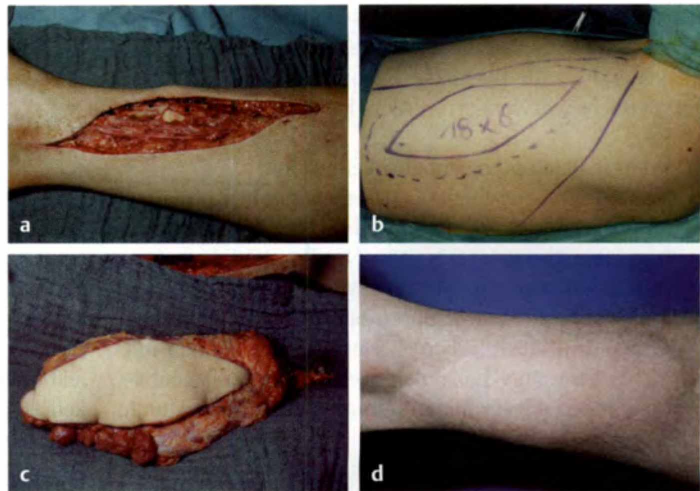


Abb. 8.4 Freier M.-latissimus-dorsi-Lappen. a Débridement am Unterschenkel. **b** Markierung des M.-latissimus-dorsi-Lappen. **c** Lappenentnahme. **d** Z.n. Lappentransplantation. [aus: Schumpelick et al., Kurzlehrbuch Chirurgie, Thieme, 2010]

ästhetischen Brustaugmentation mittels Haut-Fett-Lappen. Die Versorgung stammt aus den inferioren epigastrischen Perforatorgefäßen.
  - S-GAP-Lappen (superior artery perforator flap): Haut-Fett-Lappen aus der Glutealregion mit der A. glutealis superior als versorgendes Gefäß. Ebenfalls zur Brustrekonstruktion und zur ästhetischen Brustaugmentation
  - ALT-Lappen (anterior lateral thigh flap): zur Rekonstruktion an Unterschenkel und Hand
- **freie TRAM-Lappen** (transversaler Rectus-abdominis-Haut-Muskel-Lappen): ebenfalls zur Brustrekonstruktion.
- **freier M.-latissimus-dorsi-Lappen:** Haut-Muskel-Lappen z. B. zur Deckung von Weichteildefekten am Unterschenkel (**Abb. 8.4**).
- **Skapulalappen**: Haut-Fett-Lappen z. B. zur Rekonstruktion von Defekten, insbesondere auch im Kopf-Hals-Bereich. Das axiale Gefäß ist die A. scapularis, die aus der A. circumflexa scapulae abgeht.

8.1.4 Endoskopisch assistierte Chirurgie

Die (minimalinvasive) Endoskopie hat den Vorteil einer **reduzierten Narbenbildung**, insbesondere wenn die Präparation über einen wenig sichtbaren Zugangsweg erfolgen muss. Die **Indikationen** sind vielfältig, u. a.:

- Stirnlifting und Mittelgesichtsstraffung
- Rhinoplastik
- Mammaaugmentation
- Mastektomie (bei benignen Erkrankungen, z. B. Gynäkomastie)
- Wiederherstellung nervalen Läsionen (z. B. N. facialis)
- Dekompression von Nerven (Karpaldachspaltung).

8.1.5 Laserchirurgie

Lasertechnik im Bereich der plastischen Chirurgie kommt v. a. bei Hauterkrankungen (z. B. Pigmentstörungen, Akne, Spalthaut- oder hyperthrophe Narben), Gefäßanomalien (z. B. Teleangiektasien, Hämangiome) oder bei ästhetischen Eingriffen (Entfernung von Tätowierungen, Epilation, Laser-Skin-Resurfacing) zum Einsatz. Je nach Indikation werden dabei CO_2, Er:YAG, Nd:YAG, Rubin, Argon oder andere Lasertechniken verwendet.

8.2 Narbenkorrektur

Die Behandlung von Narben basiert auf **medikamentösen**, **mechanischen** und **chirurgischen** Maßnahmen. Wirkungsvoll erweist sich dabei v. a. die mechanische Kompressionsbehandlung (beispielsweise mit elastischen Bandagen, Strümpfen etc.), da die Narben dadurch weicher und flacher werden. Sie sollte für mindestens 12 Monate durchgeführt werden. Spezielle Silikonauflagen können die Narbenrückbildung zusätzlich fördern.

Medikamentös helfen kortiosonhaltige Salben (vermutlich auch durch den Massage-bedingten Druck) sowie direkt in die Narbe injiziertes Kortison. PHARMA

Indikationen zur Operation: Hypertrophe Narben sollten i. A. erst 1–2 Jahre nach der Primärversorgung operativ behandelt werden, da sie sich teilweise zurückbilden können. Besteht die Gefahr von Funktions-(Narbenzug im Gelenksbereich) oder Wachstumsstörungen (im Kindesalter), ist eine frühere Korrektur der Narbe angezeigt. Die Korrektur von Keloidnarben (s. Dermatologie S. 703) ist häufig nicht zufriedenstellend.

Hypertrophe Narben unterscheiden sich von Keloiden dadurch, dass sie sich nicht über die ursprüngliche Wunde hinaus ausdehnen und **kein progressives Wachstum**, sondern eine spontane **Rückbildungstendenz** zeigen. Beide Formen können aufgrund ihrer Zugwirkung zu starken funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen führen (Schrumpfung, „Verziehung" von Haut und ganzen Körperpartien, Bewegungseinschränkung an Gelenken).

Techniken: Im Vordergrund steht die Auflösung der von den Narben ausgehenden Spannung. Dazu werden die Narben **exzidiert** und eine **Z-** oder **W-Plastik** (S. 200) durchgeführt. Ggf. sind auch Lappenplastiken sowie Transplantate indiziert. Es kann auch ein Kunststoff-expander subkutan unter die benachbarte gesunde Haut implantiert und dann mit Ringerlösung auf die 2–3-fache

Größe aufgepumpt werden. Innerhalb von 8–12 Wochen dehnt sich die darüberliegendende Haut, sodass diese anschließend für die plastische Rekonstruktion benachbarter Bereiche verwendet werden kann (sog. Gewebeexpansion).

Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind:

- hochtouriges Abschleifen (**Dermabrasio**): Abtragung der oberen Hautschichten mittels Schleifinstrumenten.
- **Kryo-/Lasertherapie** (CO_2- oder Neodym-YAG-Laser)
- **chemisches Peeling**: Abtragung der oberflächlichen Hautschicht mit Fruchtsäuren bei sehr oberflächlichen Narben (z. B. Aknenarben). Tiefere Narben können mit Trichloressigsäure behandelt werden. Die Kollagenbildung in den angegriffenen Hautarealen wird hierdurch angeregt.

Komplikationen und Nachsorge: Komplikationen sind lokale Entzündungen, Infektionen oder Narbenbildung. Bei dunklem Hauttyp oder starker Sonnenbräunung besteht bei Peeling und Laserbehandlung die Gefahr einer dauerhaften Hyperpigmentierung im behandelten Bereich. Nach dem Eingriff muss die Wunde mit schützenden Verbänden und Wundsalben versorgt werden.

8.3 Rekonstruktionschirurgie im Gesichtsbereich

8.3.1 Defektdeckung nach Entfernung von Tumoren im Gesichts

Hautdefekte im Gesichtsbereich (durch Traumen, Tumoren oder Infektionen) wirken entstellend und sind für den Patienten eine große psychische Belastung. Daher wird im Sinne einer sozialen Reintegration eine **ästhetische Indikation** gestellt.

Vorgehen: Die Wahl der Technik muss unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren erfolgen (Erhalt der Mimik, der Nahrungsaufnahme, der Gesichtsfelderung, der Durchblutung und der sog. Hautspannungslinien).

Der Defekt kann durch eine dreieckige Exzision der Läsion (unter Beachtung der Hautspannung und -felderung) und Einsetzen einer Lappenplastik gedeckt werden. Die optimale Lappenplastikform (komplex oder einfach) wird dabei nach der betroffenenen Region (z. B. Schläfe, Wange, Kinn) und dem individuellen Defekt gewählt.

8.3.2 Ohrrekonstruktion

Rekonstruktionsbedürftige Ohrmuscheldefekte entstehen z. B. nach Tumorexzision, Tierbissen oder Verbrennungen.

Vorgehen: Die Technik hängt von der Defekttiefe ab. Bei oberflächlichen Läsionen mit intakter Subkutis oder Perichondrium reicht eine Spalt- oder Vollhauttransplantation (z. B. mit Spenderhaut aus der retroaurikulären Region oder dem Hals).

Zur Rekonstruktion von größeren (Knorpel-)Defekten kann eine temporoparietale Lappenplastik in Kombination mit einem Knorpeltransplantat durchgeführt werden. Kleinere Knorpeldefekte werden mit Knorpel aus der ipsi- oder kontralateralen Ohrmuschel gedeckt und durch die Naht entsprechend geformt. Bei großen Knorpeldefekten verwendet man Rippenknorpel.

Besonderheit: Nachträgliche Korrekturen sind üblich und müssen in der Aufklärung erwähnt werden.

8.3.3 Lippenrekonstruktion

Lippendefekte sind häufig operationsbedürftig. Notwendig kann die Lippenrekonstruktion werden bei einer Tumorerkrankung (z. B. spinozelluläres Karzinom), Trauma (Schnittwunden, Säure- oder Laugenätzungen) oder Infektionen. Nach einer Rekonstruktion müssen die Fähigkeit zur Nahrungsaufnahme und die orale Kontinenz erhalten bleiben.

Vorgehen: Die Exzision im Lippenbereich erfolgt parallel zu den Hautspannungslinien. Der mukokutane Übergang (Lippenrot zu Haut) muss dabei erhalten bleiben oder exakt rekonstruiert werden. Je nach Ausmaß des Defekts stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl. Prinzipiell sind kleinere Defekte unter Verwendung defektnaher Hautpartien besser zu rekonstruieren. Um die Lippenform erhalten zu

Besonderheit: Je nach Operationstechnik kann es zu Einschränkungen von Motorik und Sensibilität kommen.

8.3.4 Nasenrekonstruktion

Nasendefekte können als Folge von Unfällen, Verbrennungen, Säure- oder Laugenätzungen oder nach Tumorexzision entstehen. Bei Z. n. Tumorexizion müssen vor der Rekonstruktion eine R0-Resektion und eine prinzipielle Tumorfreiheit nachgewiesen sein.

Technik: Defekte der oberflächlichen Nasenhaut werden mit lokalen Lappen (**Nahlappen**), im Einzelfall auch mit einem **Hauttransplantat** versorgt. Größere Nasendefekte werden mit Insel- oder freien Lappen versorgt.

Die Naseninnenauskleidung wird idealerweise mithilfe von Mundschleimhauttransplantaten (als freies Transplantat oder gestielter Lappen) rekonstruiert. Das knorpelige oder knöcherne Stützgerüst der Nase wird mittels Knorpel aus Nasenseptum, Ohrmuschel oder Rippe, ggf. auch durch Kunststoffwinkel oder Knochen hergestellt.

Besonderheit: Nachkorrekturen sind häufig nötig.

8.3.5 Rekonstruktion bei Nervenläsionen

Zur generellen Versorgung bei Nervenläsionen s. S. 198.

Insbesondere orofaziale Lähmungserscheinungen (**Fazialisparese**, s. Neurologie S. 941) stellen eine medizinische Indikation dar, da sie die orale Kontinenz, die Nahrungsaufnahme, Sprachbildung oder die Nasenatmung beeinträchtigen. Der rekonstruktiven Gesichtschirurgie kommt außerdem die Aufgabe zu, die Sozialfunktion (z. B. symmetrisches Lächeln) nach Möglichkeit wiederherzustellen.

Bei idiopathischen Paresen ist aufgrund der Spontanremissionsrate allerdings eher ein abwartendes Vorgehen angezeigt.

Indikation:
- Fazialisparese
- irreversible Lähmungen ohne Chancen auf Spontanheilung (→ Gefahr einer irreversiblen Muskelatrophie)
- vollständige Gesichtslähmung.

Vorgehen:
- **N.-facialis-Läsion mit funktionsfähiger Muskulatur:** Nervennaht, Defektüberbrückung mittels Nerventransplantat, Anschluss an den kontralateralen N. facialis, aber auch N. hypoglossus zur Verhinderung der Muskelatrophie
- **irreversible N. facialis-Läsion mit irreversibler Muskelatrophie:** Bereits nach 6 Monaten verschlechtern sich die Reinnervationsergebnisse der Nervennaht. Deshalb führt man in diesem Fall
  - eine **Muskeltransposition** (regionale Muskeln: M. masseter, M. temporalis) oder
  - eine **freie Muskellappentransplantation** (Anteile der Mm. gracilis, latissimus dorsi, gracilis oder pectoralis minor) mit Innervation durch N. facialis-Transplantate der kontralateralen Seite (Cross-Face-Nerventransplantation) durch.

Weitere Verfahren sind ästhetischen Indikationen zur Symmetriebildung vorbehalten: Brauenanhebung, Gesichtshautstraffung, selektive Neurotomie/-ektomie, Lippenrekonstruktionen.

Komplikationen und Nachsorge: Bei lokalisierbarer N. facialis-Läsion können **Synkinesien** nach Nervennaht (von distal nach proximal zunehmend), d. h. Mitbewegung falscher Muskelgruppen, auftreten. Weitere Komplikationen sind Neurome Hämatome, Narbenkontrakturen, Infektionen oder Ödeme.

Frühzeitig ist zur Atrophieprophylaxe eine physikalische Therapie mit Bewegungsübungen und Elektrostimulation von Muskelgruppen indiziert. Auch hinsichtlich Reinnervation sind die Prognosen gut.

8.3.6 Rekonstruktion bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

S. HNO S. 733.

8.4 Plastische Mammachirurgie

8.4.1 Mammarekonstruktion

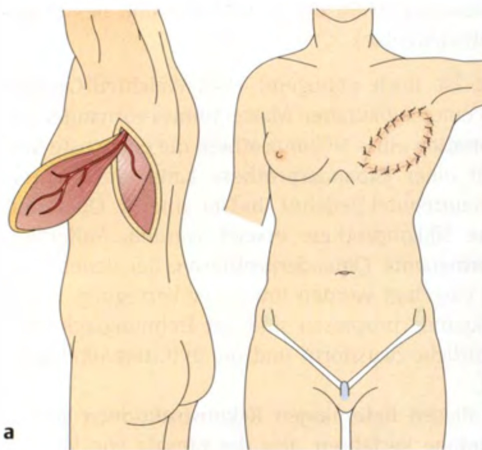
Für die Rekonstruktion der weiblichen Brust nach einer Mastektomie stehenverschieden Verfahren zu Verfügung. Prinzipiell ermöglichen sie alle eine gute Rekonstruktion der Brustform. Eine Rekonstruktion kann direkt (**primäre Rekonstruktion**) oder alternativ nach Abschluss der Heilung und Chemotherapie nach 3–6 Monaten (**sekundäre Rekonstruktion**) erfolgen. Nach Rekonstruktion der Brust erfolgen die evtl. nötigen Anpassung der Gegenseite sowie die Rekonstruktion der Brustwarze und des Brustwarzenhofes (Areolae).

Vorgehen: Ist noch genügend Haut-Weichteil-Gewebe (z. B. nach einer subkutanen Mastektomie) vorhanden, ist die **Implantation einer Silikonprothese** die einfachste Methode. Mit einer **Expanderprothese** kann ein unzureichender Hautmantel gedehnt und in einer 2. Operation durch eine Silikonprothese ersetzt werden. Außerdem stehen **permanente Expanderprothesen**, bei denen kein Implantat eingelegt werden muss, zur Verfügung. Nachteil der Expanderprothesen sind der Dehnungsschmerz, die unnatürliche Brustform und die evtl. notwendige 2. Operation.

Neben diesen **heterologen Rekonstruktionen** stehen einige **autologe Verfahren**, also der Einsatz von körpereigenem Gewebes zum Brustaufbau, zur Verfügung:
- **M.-latissimus-dorsi-Lappen** (**Abb. 8.5 a**): Ein gestielter Haut-Muskel-Lappen (M. latissimus dorsi) wird entnommen und unter der Haut hindurch zum Brustkorb geführt. Vorteil ist die dicke Weichteildecke, die sich insbesondere nach radikaler Mastektomie und Bestrahlung eignet. Eine unzureichende Größe kann durch Einlage einer Silikonprothese korrigiert werden.
- **TRAM** (transverse rectus abdominis myocutaneus)-**Lappen:** Als kontralateraler gestielter oder freier Lappen mit M. rectus abdominis und den zuführenden Gefäßen. Meist ist am Bauch genug überschüssiges Gewebe zur Entnahme des Lappens vorhanden. Bei dieser Form der Rekonstruktion können hinsichtlich Größe, Form, Kontur und Konsistenz sehr gute Ergebnisse erzielt werden, auf eine Anpassung der gesunden Seite kann deshalb oft verzichtet werden.
- **VRAM** (vertically oriented recuts abdominis myocutaneus)-**Lappen**: Im Gegensatz zum TRAM-Lappen wird hierbei vertikal geschnitten; die Blutversorgung erfolgt gestielt durch die Vasa epigastrica. In ausgewählten Fällen Alternative zum TRAM-Lappen.
- **DIEP**-(Perforator)-**Lappen**: Ein Haut-Fett-Lappen aus dem Bauchbereich wird mit den versorgenden Gefäßen (epigastrische Perforatorgefäße) präpariert und mikrochirurgisch im Brustbereich implantiert (**Abb. 8.5 b**).
- **S-GAP**-(superior gluteal artery perforator flap, freier oberer Gluteallappen)-**Lappen**: Bei dieser Gluteallappenplastik wird, wie beim DIEP-Lappen, ein Haut-Fett-Lappen entnommen und mikrochirurgisch im Brustbereich implantiert.

8.4.2 Mammaaugmentation

Die **Brustvergrößerung** ist meist ein rein kosmetischer Eingriff, die Indikation liegt im Leidensdruck der Patientin aufgrund einer (auch subjektiven) **Hypomastie**, **Asymmetrie** oder **Atrophie**. Implantate werden außerdem bei der Rekonstruktion der Brust nach einer Mastektomie eingesetzt. Kontraindikationen für die kosmetischen Indikationen sind u. a. Brustkrebserkrankungen, häufige Fälle von Brustkrebs in der Familie, Autoimmunerkrankungen sowie chronische Infektionen. Da es sich meist um keinen medizi-





a

I **Gestielter Latissimus-dorsi-Lappen:**
Der gestielte Latissimus-dorsi-Lappen wird mit einem spindeligen Hautlappen tunneliert gegen die Brustwand transportiert. Der Hebedefekt kann primär verschlossen werden.

b

II **DIEP-Lappen**

Abb. 8.5 **Mammarekonstruktion. a** Gestielter M.-latissimus-dorsi-Lappen. **b** DIEP-Lappen. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

nisch notwendigen Eingriff handelt, muss in jedem Fall das Risiko strikt gegen den Nutzen abgewogen werden.

Die Hülle der Prothese besteht i. d. R. aus Silikon, die Füllung entweder aus **Silikongel** oder **Kochsalzlösung**.

Prothesen aus Kochsalzlösungen sind in Europa nur gering verbreitet, allerdings sind sie die einzigen zugelassenen Prothesen in den USA. Ein Verlust von Silikon ist in den neuen Prothesen kaum noch möglich. Diese werden insbesondere in Europa verbreitet implantiert. Bei Hydrogelfüllungen fehlen Langzeitstudien, Triglyzeridfüllungen wurden wegen Komplikationen vom Markt genommen.

Die verfügbaren Prothesen unterscheiden sich in Form, Größe, Profil und Struktur. Die Implantation erfolgt entweder präpektoral (subglandulär) oder unterhalb des Muskels (subpektoral). Komplikationen sind **Kapselfibrosen** (bei aufgerauten Hüllen seltener), **Hämatome**, **Infektionen** und **Defekte** (Auslaufen der Prothese, insbesondere Kochsalzprothesen und ältere Silikonprothesen).

8.4.3 Mamillen- und Areolenrekonstruktion

Nach der Mammarekonstruktion sollte eine Rekonstruktion des Mamillen-Areolen-Komplexes erfolgen, um eine ästhetisches und symmetrisches Ergebnis zu schaffen. Folgende Methoden zur Mamillenrekonstruktion sind etabliert:

- **Teiltransplantation der kontralateralen Mamille**: Vorteil sind die richtige Textur und Farbe, mögliche Komplikationen sind Narben und Sensibilitätsverlust auch auf der gesunden Seite.
- **lokale Lappenplastik** mit subkutanem Fett als zentrale Stütze.

Der Brustwarzenhof kann durch eine Transplantation der eigenen Mamille, die nach der Mastektomie aufbewahrt wird (sog. **Banking**), wiederhergestellt werden. Dieses Verfahren ist onkologisch fraglich, es kommt oft zu einem Pigmentverlust und wird deshalb auch kaum noch angewendet. Alternativ kann eine **freie Transplantation** eines Teils des kontralaterlalen Warzenhofs (auf die entsprechende Größe achten) oder von Haut aus dem Schritt erfolgen. Die **Tätowierung** ist eine weitere Möglichkeit (ästhetisch zufriedenstellendes Ergebnis ohne die Gefahr von weiteren Narben oder Pigmentverlusten).

8.4.4 Mammareduktionsplastiken

Indikation für die Reduktion der Brust bei Hyperthrophie und Ptosis sind der psychische Leidensdruck, Fehlhaltungen und Schmerzen im Hals- und Wirbelsäulenbereich. Bei der Operation wird überschüssige Haut und Fett entfernt und die Brust neu geformt. Die gewünschte Mamillenposition wird präoperativ festgelegt. Komplikationen sind Blutverlust (präoperative Eigenblutspende wird empfohlen), Hämatome, Infektionen, Nekrosen (der Mamille und des Fettgewebes) sowie in jedem zweiten Fall der Verlust der Mamillensensibilität.

8.5 Ästhetische Chirurgie

8.5.1 Ästhetische Gesichtschirurgie

Blepharoplastik

Eine Blepharoplastik wird in der ästhetischen Chirurgie zur Beseitigung **periorbitaler Alterungserscheinungen** (z. B. Falten, Hautlappen, Fettpolsterhernien) durchgeführt. Sie beinhaltet eine Exzision der Haut von Ober- und Unterlid, horizontale Straffung des Unterlidhalteapparats und die Entfernung von überschüssigem Fett- und Muskelgewebe.

Vorgehen und Komplikationen: Die **obere Blepharoplastik** (Oberlidplastik) wird bei Dermatoachalasis (Hauterschlaf-

fung) des Oberlids mit Entstehung eines sog. „Schlupflids" durchgeführt. Die **untere Blepharoplastik** (Unterlidplastik) dient der Beseitigung sog. „Tränensäcke" (Fettpolster). Die Resektion dieser Polster erfolgt entweder durch einen Hautschnitt oder transkonjunktival.

Weitere Verfahren

Weitere Verfahren der ästhetischen Gesichtschirurgie sind
- das Face- oder Stirn-Lifting
- die Rhino- (bei Höcker- oder Sattelnase, Nasendeviation etc.) bzw. Otoplastik (bei Fehlbildungen oder abstehenden Ohren)
- Faltenausgleich mittels Injektion von Eigenfett oder Hyaluronsäure bzw. Kollagen.

8.5.2 Abdominoplastik

Die Abdominoplastik wird zur Formung der Bauch-/Körperkontur durchgeführt. Im Gefolge starker Gewichtszu- oder -abnahme oder auch nach Schwangerschaft entsteht häufig der Wunsch zur Körperumformung. Je nach Ausmaß von subkutanem Fett, Hautüberschuß, Schwächung des muskuloaponeurotischen Systems (MAS) oder zusätzlicher Rektushernien erfolgt die Zuordnung zu einer klinischen Klassifikation, z. B. nach Psillakis Typ I–VI. Diese Klassifikation hilft bei der Auswahl der richtigen Technik.

Vorgehen: Patienten mit **Psillakis Typ I** (subkutaner Fettüberschuss infraumbilikal) werden mittels **Fettabsaugung (Liposuktion)** behandelt. Über eine dünne Kanüle, die mit einer kleinen Stichinzision in das Unterhautgewebe eingeführt wird, saugt man das überschüssiges Fettgewebe ab. Bei der heute gängigen sog. **feuchten Liposuktion** (Tumeszenztechnik) wird das Fettgewebe zur Blutungsreduktion vorher mit einer speziellen Lösung (Lokalanästhetikum plus Adrenalin) aufgefüllt. Bei der **Ultraschall-Liposuktion** ist die Kanüle mit einem kleinen Ultraschallkopf ausgestattet, der eine Verflüssigung des Fettgewebes möglich macht.

Die sog. Miniabdominoplastik wird bei Patienten mit **Psillakis Typ II** (wie I und zusätzlich Hautüberschuss) mit einer ellipsenförmigen Exzision suprasymphysär durchgeführt.

Ab **Psillakis Typ IV** (MAS-Schwäche, Haut- und Fettüberschuss) wird die klassische Abdominoplastik angesetzt. Hierzu werden Inzisionslinien unter Berücksichtigung der Physiognomie des Patienten, aber auch seines Kleidungsstils vorgenommen. Entlang dieser wird die Bauchdecke eröffnet, Fettgewebe wird entfernt und überschüssige Hautlappen entfernt. Eine Neuinsertion des Bauchnabels ist in aller Regel notwendig.

8.5.3 Dog-Ear-Korrektur

Nach Bauchdeckenstraffung kann an den lateralen Nahtenden des horizontalen Schnitts ein Hautüberschuss entstehen (sog. Dog-Ears). Kommt es zu keiner spontanen Rückbildung (Narbenschrumpfung), kann in Lokal- oder Allgemeinanästhesie der Weichteilüberschuss ausgedünnt und die überschüssige spindelförmig entfernt werden. Die Korrektur führt zu einer Verlängerung der Narbe.

8.5.4 Gynäkomastie

Die Einteilung der Gynäkomastie (s. Leitsymptome S. C 103) erfolgt nach ihrer Ursache oder klinischer Ausprägung (z. B. nach Deutinger und Freilinger: Typ I–III). Danach richtet sich auch der Therapievorschlag:
- Typ I: diskrete Vergößerung der Brust
- Typ II: männliche Brust, die wie eine pubertäre weibliche Brust aussieht
- Typ III: Brust mit Hautüberschuss, submammärer Falte und Ptosis.

Vorgehen:
- Liposuktion
- subkutane Mastektomie
- (endoskopische) Reduktionsplastik (S. 204)
- Kombinationsverfahren.

Je nach Verfahren kann auch eine Mamillentransposition nötig sein. Parallel sollte eine psychotherapeutische Mitbehandlung in Betracht gezogen werden.

8.6 Verbrennungschirurgie

In diesem Kapitel wird ausschließlich die weitere Versorgung von Brandverletzten besprochen. Für Allgemeines zu Verbrennungen sowie zur Diagnostik und den notärztlichen Maßnahmen s. Notfallmedizin S. 38.

Patienten mit **leichten Verbrennungen** können häufig **ambulant** versorgt werden, **schwere Verbrennungen** sollten jedoch stationär in einem **Brandverletztenzentrum** behandelt werden: Nach den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin sollte – im Anschluss an die Primärversorgung im nächstgelegenen Akutkrankenhaus – jeder Patient mit Verbrennungen 2. Grades auf ≥ 15 % der Körperoberfläche bzw. 3. Grades auf ≥ 10 % der Körperoberfläche, jeder Patient mit Verbrennungen im Gesicht sowie alle Kinder und über 60-Jährigen in einem Verbrennungszentrum versorgt werden. Dabei stehen neben der intensivmedizinischen Versorgung und lokalen Wundbehandlung auch frühzeitige Rehabilitationsverfahren (z. B. frühzeitig Physiotherapie und enterale Ernährung) im Vordergrund, um eine möglichst rasche Reintegration zu ermöglichen.

Allgemeine Therapie:
- ausreichende **Flüssigkeitssubstitution**: Elektrolytsubstitution nach der Parklandformel (s. Notfallmedizin S. 39). Richtwert für eine adäquate Zufuhr ist eine Diurese von 1 ml/kg KG/h. Bei Starkstromverbrennungen sollte der Urin aufgrund der Muskelnekrosen alkalisiert werden, damit die Proteine in Lösung bleiben.
- Plasmaeiweiß-Ausgleich mit **FFP** (evtl. auch Albumin oder kolloidale Lösungen): Durch den erhöhten onkotischen Druck erhöht sich die Rückresorption interstitiel-

ler Flüssigkeit. Außerdem Ausgleich von Gerinnungsfaktoren.
- **enterale Ernährung** (hochkalorisch): ab dem 1. Tag
- **Tetanusprophylaxe**
- **Überwachung** der Patienten (Kreislaufkontrolle, regelmäßige mikrobiologische Untersuchungen, tägliches Wiegen, beim beatmeten Patienten tägliche Röntgen-Thorax-Aufnahme), um Komplikationen frühzeitig zu erkennen
- **Behandlung von Komplikationen** wie ARDS (s. Atmungssystem S. A 159), Sepsis (s. Infektionserkrankungen S. A 494), Pneumonie (s. Atmungssystem S. A 176), Nierenversagen (s. Niere S. A 364), paralytischer Ileus (S. 118) oder Stressulkus (s. Verdauungssystem S. A 224).

Versorgung der Brandwunde: Das therapeutische Vorgehen hängt vom Verbrennungsausmaß ab (**Tab. 8.1**) und umfasst folgende Möglichkeiten:
- **Débridement**: Abtragen und Entfernen von Blasen und Nekrosen unter Operationsbedingungen
- **Nekrektomie**: Man unterscheidet eine **tangentiale Nekrektomie**, bei der das abgestorbene Gewebe so weit entfernt wird bis in der Dermis punktförmige Blutungen auftreten (ästhetisch zufriedenstellendes Ergebnis, jedoch hoher Blutverlust) von der **epifaszialen Nekrektomie**, bei der alle Hautschichten bis zur Muskelfaszie reseziert werden (geringe Blutung und Einheilung, kurze OP-Dauer, aber kosmetisch und funktionelle Beeinträchtigung). Wichtig ist es in jedem Fall, einen möglichst frühzeitigen Zeitpunkt anzustreben, da es zum Endotoxinschock kommen kann.
- **Escharotomie**: Notwendig, wenn tiefgehende Verbrennungen zu zirkulärer, starrer Schorfbildung führen und dadurch die Durchblutung der Extremitäten oder die Atemexkursionen des Brustkorbs behindert sind. Entlastung mittels längs- oder Z-förmigen Schnitten. Bei Kompartment-Syndrom außerdem Fasziotomie (s. Orthopädie S. 298).
- **Wunddeckung**: Im Anschluss an die Entfernung des avitalen Gewebes muss die Wunde verschlossen werden, damit es nicht zu Infektionen oder Flüssigkeitsverlusten kommt. Angestrebt wird dabei eine Deckung mittels **autologen Spalthauttransplantaten** (S. 199). Bevorzugte Entnahmestellen sind die Kopfhaut oder der Oberschenkel. Steht keine autologe Spalthaut zur Verfügung, kann alternativ auch Spenderhaut von Leichen oder vom Schwein verwendet werden. Um großflächige Wunden zu decken, können auch autologe bzw. allogene Keratinozyten angezüchtet und nach ca. 3 Wochen auf eine saubere Wundfläche aufgebracht werden. Vorübergehend kann bis zur Spalthauttransplantation auch eine Kunsthaut (z. B. aus Rinderkollagen und Glukosaminoglykanen) verwendet werden.
- **konservative Therapie**: Desinfektion, z. B. mit Polihexanidil, PVP-Iod, Silbersulfafiazin, Dexpanthenol (im Gesicht) und Anbringung eines Salbenverbandes, z. B. Silbersulfadiazin Creme (z. B. Flammazine), im Gesicht Dexpanthenol (z. B. Bepanthen-Salbe).

Tab. 8.1 Behandlung abhängig vom Verbrennungsgrad

Verbrennungsgrad	Behandlung
Grad I	Débridement und konservative Behandlung mit Salbenverbänden
Grad IIa	
Grad IIb	tangentiale Nekrektomie
Grad III	tangentiale oder epifasziale Nekrektomie mit anschließender autologer Spalthautdeckung
	Escharotomie bei Verbrennungen an Hals, Rumpf oder Extremitäten

Nachbehandlung:
- konservative Therapie, Hautpflege, Kompressionsbekleidung bei schweren Verbrennungen
- plastische Rekonstruktion
- Physio- und Ergotherapie
- psychologische Betreuung.

8.7 Chirurgie bei Intersexualität und Transsexualismus

8.7.1 Rechtliche Aspekte

Das seit 1980 wirksame **Transsexuellengesetz** (TSG = Gesetz über die Änderung der Vornamen und die Feststellung der Geschlechtszugehörigkeit in besonderen Fällen) regelt den juristischen Umgang mit dem Wunsch transsexueller Menschen, das eigene Geschlecht selbst zu bestimmen. Die Änderung des Vornamens (der geschlechtsspezifisch ist) verlangt die Vorlage eines psychatrischen Gutachtens. Für die Änderung des Geschlechtseintrages muss der Antragsteller entweder dauerhaft fortpflanzungsunfähig sein oder sein äußeres Genitale muss in einem operativen Eingriff verändert worden sein (dies wird zunehmend gelockert, d. h. insbesondere bei transsexuellen Männern wird auf den Nachweis des Eingriffs aufgrund der z. T. schlechten Ergebnisse verzichtet). Ein Mindestalter für die Durchführung dieser Änderungen gibt es nicht mehr.

8.7.2 Indikationen

Bei **Intersexualität** muss innerhalb der ersten 1,5 Lebensjahre die Indikation zum operativen Eingriff gestellt werden, da sonst die Sozialisierung des Kindes gestört verläuft. Die Geschlechtswahl sollte hierbei von den Eltern in Kooperation mit dem Arzt (der anhand der gegebenen anatomischen Strukturen die Erfolgsaussichten einer Feminisierung oder Maskulinisierung einschätzen kann) getroffen werden. Zur Intersexualität s. Pädiatrie S. 523.

Auch die Entscheidung im frühen Erwachsenenalter richtet sich nach der psychologischen Verfassung (Annahme des Geschlechts), der anatomischen Rekonstruktionsfähigkeit (weibliches Geschlecht meist rekonstruierbar, das männliche Geschlecht nur bei Bildung eines Klitorispenoids, s. u.) und der sozialen Umgebung des Patienten.

Die psychatrische Indikation zur Geschlechtsumwandlung wird nach ICD-10 bei **Transsexualismus** bzw. Geschlechtsdysphorie oder Geschlechtsidentitätsstörung gestellt. S. Psychatrie S. 1031.

Vorgehen:

Frau zu Mann: Penisrekonstruktion mittels **Klitorispenoids** (Metaidoioplastik nach Hinderer). Verbesserte Operationsergebnisse lassen sich u. U. durch hormonelle Erzeugung einer Megaloklitoris erzielen. In mehreren Operationen muss das innere weibliche Genitale entfernt, ein Penis mithilfe der Megaloklitoris oder Phallusneubildung durch Myokutanlappen rekonstruiert, die Neourethroplastik durchgeführt und ein Hodenersatz geschaffen werden. Zum Erhalt der Sexualfunktion werden Implantate, die die Steifheit des Penis verstärken, eingebracht. Miktion im Stehen ist in beiden Verfahren i. d. R. möglich. Die Phallusneubildung führt zu einem größeren und natürlicheren Penis, die zum Geschlechtsverkehr nötige Steifheit wird aber trotz Implantat oft nicht erreicht. Der Klitorispenoid profitiert von einer höheren erogenen Funktionalität, aber einem als unzureichend empfundenem Aussehen.

Mann zu Frau: Vaginalrekonstruktion mit Verwendung der Glans penis als Klitoris, umgestülpter Penishaut als Vagina (ggf. mit Vagina-Stent zur Erhaltung der Tiefe), Entfernung der Corpora cavernosa (Dyspareunie!) und Skrotalhaut als Vulva. Der freigelegte Meatus wird so implantiert, dass die Miktion im Sitzen gewährleistet ist. Die Gonaden müssen vor der Pubertät entfernt werden. Eine zufriedenstellende Sexualfunktion ist i. d. R. gewährleistet.

Nachsorge und Komplikationen: Die Funktionalität hinsichtlich Sexualität und Miktion wird überprüft. Darüber hinaus sollte eine psychotherapeutische Begleitbehandlung präoperativ angesetzt und auch postoperativ fortgesetzt werden.

Treten insbesondere beim mehrzeitigen Vorgehen eines Maskuliniserungsverfahrens auf: Meatusstrikturen, -stenosen, Fistelbildung an Anastomosen mit Implantatextrusion oder Narbenbildung. Weitere Komplikationen sind Infektionen, Narbenkontrakturen, Hämatome und Nachblutungen.

B 14 Orthopädie und Unfallchirurgie



1 Grundlagen

1.1 Orthopädische Diagnostik

1.1.1 Anamnese

Wichtige Fragen, die im Rahmen der orthopädischen Anamnese geklärt werden müssen, betreffen die Art, Lokalisation und Auslöser von **Schmerzen**; z.B weisen belastungsabhängige Schmerzen auf eine Arthrose, belastungsunabhängige auf eine rheumatoide Arthritis. Daneben muss auch der Beschwerdebeginn eruiert (plötzlich, chronisch, Auftreten im Kindes- oder Erwachsenenalter) und das Ausmaß der Funktionseinschränkung erfragt werden (z. B. Medikamenteneinnahme notwendig? Tägliche Besorgungen, Sport möglich?). Zudem muss eine internistische Anamnese erhoben werden (Vor-, Grunderkrankungen, Sozialanamnese, Medikamenteneinnahme, Alkohol-, Nikotinkonsum).

1.1.2 Klinische Untersuchung

Im Rahmen der **Inspektion** gilt es zu achten auf:

- Achsenstellung der Füße und Beine: Fußgewölbe, Kniestellung
- Stand des Beckens in der Frontal- (Beinlängendifferenz?) und Seitansicht (vermehrte Flexion?)
- Wirbelsäule: Hals-, Lendenlordose, Brustkyphose normal ausgeprägt?
- Stand der Schultern: Asymmetrie?
- Kopf- bzw. Körperhaltung: Haltungsschwäche (kann durch Muskelkontraktion korrigiert werden, Beweglichkeit erhalten), Haltungsschäden (nicht mehr korrigierbar)
- Gangbild: harmonisch? Streckung von Knie oder Hüfte? Hinken? Abrollen der Füße?
- neurologische Auffälligkeiten: z. B. Paresen.

Im Anschluss erfolgt die **manuelle Untersuchung**, wobei insbesondere die Druckschmerzhaftigkeit (flächenhaft oder Triggerpunkte?) und Schwellungen beurteilt sowie auch Sensibilität, Hauttemperatur, Muskeltonus (in Ruhe und unter Anspannung) und die Gefäßpulse überprüft werden sollten. Bei der Palpation von Knochen muss darüber hinaus auf eine pathologische Beweglichkeit und Stufenbildung geachtet werden, bei der Untersuchung von Sehnen auf ein hörbares Schnappen. Überprüft man die Gelenke, sollte v. a. nach einer pathologischen Beweglichkeit, Reibegeräusch oder Ergüssen gefahndet werden.

MERKE Bei Frakturen oder Luxation müssen stets **Durchblutung**, **Motorik** und **Sensibilität** geprüft und dokumentiert werden.

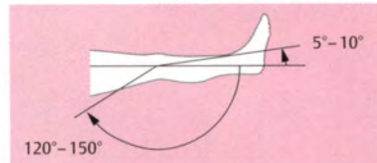


Abb. 1.1 Neutral-null-Methode. [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

Funktionsprüfung

Ziel der **Funktionsprüfung** ist der Nachweis des **aktiven** und **passiven Bewegungsumfangs**. Dieser kann für jedes einzelne Gelenk am besten anhand der sog. **Neutral-null-Methode** erfasst und dokumentiert werden.

DEFINITION Die Null-Grad-Ausgangsstellung bezeichnet die neutrale Position der Gelenke beim aufrecht stehenden Menschen, der seine Arme herabhängen lässt.

Von dieser Ausgangsstellung misst man die in dem entsprechenden Gelenk maximal möglichen Bewegungsauslenkungen in den verschiedenen Richtungen und gibt das Ergebnis in Winkelgraden an. Beispiel: Im **Kniegelenk** kann gebeugt und gestreckt werden. Der physiologische Umfang für Flexion und Extension beträgt 120–150/0/0–10°. Dies heißt also, nach der Beugung von 120–150° wird das Knie in die Null-Grad-Ausgangsposition gebracht, danach ist eine maximale Streckung von 0–10° möglich (**Abb. 1.1**). Bewegungseinschränkungen würden sich als Abweichung von diesen Normalwerten darstellen: z. B. Flexion/Extension Knie von 150/20/0°: Das Knie bleibt in Ruhe leicht gebeugt und kann nicht voll gestreckt werden (Streckhemmung).

Die **Muskelkraft** wird in verschiedenen Graden angegeben. Näheres dazu s. Neurologie S. 880. Die gelenkspezifischen Untersuchungstechniken sind in den jeweiligen Kapiteln erklärt.

1.1.3 Apparative Diagnostik

Näheres zu den Indikationen und Varianten der bildgebenden Diagnostik s. im entsprechenden Kapitel. Die einzelnen Verfahren werden im Kapitel Radiologie erläutert.

1.1.4 Begutachtung

Den weitaus größten Anteil von Begutachtungen in der Chirurgie machen Unfallverletzungen aus. Kranken- oder Rentenversicherungen oder berufsgenossenschaftliche Unfallträger benötigen eine Begutachtung für die Einschätzung der Arbeits(un)fähigkeit ihrer Patienten. Für Ausführliches zur Begutachtung s. Arbeitsmedizin S. C220.

1.2 Orthopädische Therapie

1.2.1 Prävention

Für Allgemeines zur Prävention von Erkrankungen des Bewegungsapparates s. Prävention S. C 741. Einen großen Stellenwert hat die diagnostische Früherkennung im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen im Kindes- und Jugendalter (U1–U9, J1, s. Pädiatrie S. 451). Das Screening auf die kongenitale Hüftgelenkdysplasie (S. 268) erfolgt bei der U3.

1.2.2 Konservative Therapie

Konservative Maßnahmen spielen in der Orthopädie zur Schmerzbeseitigung und Funktionsverbesserung eine wichtige Rolle.

- **Immobilisation** und **Fixation** mittels Schienen, Tape, Verbänden oder Gips (**Tab. 1.1**)
- **orthopädische Hilfsmittel:** Hierzu zählen Einlagen, speziell angepasste Schuhe oder Orthesen. Orthopädische Schuhe können je nach Indikation unterschiedlich zugerichtet sein (z. B. Zehen-, Ballen-, Mittelfußrolle, Pufferabsatz). Orthesen sind sozusagen externe Kraftträger zur Ruhigstellung oder Stabilisierung. An der unteren Extremität kommen beispielsweise Schienenkonstruktionen zum Einsatz, am Rumpf Korsette oder Mieder, an der Schulter z. B. die Gilchrist-Orthese. Orthopädische Hilfsmittel sind gedacht zur Ruhigstellung (vorübergehend oder dauerhaft), Entlastung, Korrektur und Stützung.
- **Physio- und Ergotherapie:** Zur aktiven Bewegungstherapie von Gelenken zählen geführte Bewegungen, freie Bewegungen und Bewegungen gegen einen Widerstand. Passive Behandlungstechniken umfassen die Durchbewegung (z. B. mittels Motorschiene), Traktion oder manuelle Therapie. Zur Physiotherapie zählen darüber hinaus die Bewegungstherapie der Muskulatur, neurophysiologische Behandlungen, Gangschule und der Umgang mit Fortbewegungshilfen (z. B. Unterarm-, Achselstütze).
- **physikalische Therapie** (s. Rehabilitation, physikalische Medizin und Naturheilverfahren S. C 754): Wärme-, Kälte-, Elektro-, Ultraschall-, Strahlen- oder Hydrotherapie.
- **medikamentöse Therapie:** Die symptomatische Schmerzbehandlung hat einen großen Stellenwert in der Therapie. Eingesetzt werden v. a. Analgetika, Antiphlogistika und bei schwersten Schmerzen auch Kortikosteroide. Darüber hinaus müssen septische Erkrankungen gezielt mit Antibiotika behandelt werden. Bei Patienten mit Arthrose können außerdem Chondroprotektiva wie Mukopolysaccheride, Glukosaminoglykane (Wirkung wissenschaftlich nicht bewiesen) zum Aufbau von Knorpelsubstanz oder Hyaluronsäure zur Gelenkschmiere verabreicht werden. Bei länger dauernder Immobilisierung oder operativen Eingriffen (z. B. Endoprothese, Frakturen, Arthroskopie) an der unteren Extremität muss außerdem eine Thrombembolieprophylaxe erfolgen.

PHARMA

Zusätzlich zur oralen oder parenteralen Gabe der Medikamente besteht auch die Möglichkeit von gezielten Injektionen von Lokalanästhetika, welche praktisch überall am Bewegungsapparat angewendet werden können, und der intraartikulären Injektion, z. B. von Kortikosteroiden bei aktivierter Arthrose. Wichtig sind dabei streng sterile Punktions- bzw. Injektionsbedingungen (Infektionsgefahr).

1.2.3 Operative Therapie

Osteotomie und Osteoplastik: Bei der Osteotomie handelt es sich um die operative Durchtrennung des Knochens zur Behandlung pathologischer Knochenstellungen, z. B. Umstellungsosteotomie.

Bei der Osteoplastik wird Knochengewebe angelagert, entweder zur Auffüllung bei Defekten oder zur Gelenkversteifung. Üblich ist die Spongiosaplastik, die im Vergleich zur Kortikalis eine höhere osteoplastische Potenz aufweist.

Osteosynthese: Osteosyntheseverfahren dienen der Stabilisierung des Knochens (z. B. nach einer Fraktur), erlauben aber meist gleichzeitig – im Unterschied zur kompletten Immobilisierung bei einer Gipsbehandlung – Bewegungen in benachbarten Gelenken. Man unterscheidet verschiedene Verfahren. Frakturen müssen zuvor entweder geschlossen oder offen reponiert werden.

- **Kirschner-Draht-Osteosynthese** (Spickdraht): Unterschiedlich dicke Drahtstifte werden perkutan in den Knochen eingesetzt (→ geringes Gewebetrauma). Beispiel: distale Radiusfraktur.

Tab. 1.1 Überblick über die veschiedenen Verbände

Verband	Beschreibung und Indikation
Schienenverband	Ruhigstellung am Unfallort, Ruhigstellung bei verletzten Weichteilen (z. B. Luxation)
Tape-Verband	dachziegelartige Klebestreifen zur Bewegungseinschränkung, aber keine vollständige Ruhigstellung, z. B. bei Bänderverletzungen, Finger-/Zehenfrakturen
redressierender Verband	Ruhigstellung, da dem Muskelzug entgegengewirkt wird, angrenzende Bewegungsfreiheit jedoch weitgehend erhalten, z. B. Rucksackverband bei Klavikulafraktur
dynamischer Verband	Federmechanismen und Gummizügel zur aktiven Beübung, z. B. Kleinert-Schiene bei Sehnenruptur
Druckverband	bei Gelenkergüssen, postoperativem oder -traumatischem Ödem
Gips- bzw. Kunststoffverband	zur Ruhigstellung, Ausschaltung pathologischer Beweglichkeit, Fixation in bestimmter Position; indiziert bei Frakturen, Kapsel-/Band-, Sehnenverletzungen, Weichteilverletzung, Korrektur von Fehlstellungen, postoperativer Ruhigstellung; **Cave**: Regelmäßige Kontrollen sind notwendig, da Komplikationen nicht selten sind: druckbedingte Nervenschäden, Durchblutungsstörung, Hautnekrose, Thrombose, Inaktivitätsatrophie.

- **Schraubenosteosynthese:** Durch das Einbringen einer oder mehrerer Zugschrauben wird der Frakturspalt komprimiert. Wenn nur eine Schraube eingebracht wird, wird die Fraktur zusätzlich durch Kirschner-Drähte stabilisiert. Beispiel: Sprunggelenkfrakturen.
- **Plattenosteosynthese:** Implantat mit ovalen Bohrlöchern, das den Frakturspalt komprimiert. Nachteil: Periost muss freigelegt werden → Beeinträchtigung der Durchblutung. Neuere Platten liegen deshalb dem Knochen nur partiell an (LCDC-Platten). Spezielle Varianten:
  - dynamische Hüftschraube (DHS): spezielles Plattensystem mit einer zusätzlichen, großvolumigen Schraube
  - winkelstabiles Plattensystem: zusätzliches Gewinde, um die Schrauben winkelstabil zu verankern
  - überbrückende Plattenosteosynthese: Schrauben werden frakturfern eingesetzt (→ bessere Durchblutung und Kallusbildung)
- **Zuggurtungsosteosynthese:** Kombination aus flexiblen und Kirschner-Drähten zur besseren Ausnutzung von Zug- und Druckkräften. Beispiel: Patellafraktur oder Olekranonfraktur.
- **Marknagelung** (intramedulläres Verfahren): Sie wird an langen Röhrenknochen eingesetzt. Die Enden des Nagels werden mit Schrauben verriegelt (→ bessere Rotationsstabilität). Besonders schonend sind solide Nägel (kein Aufbohren notwendig) wie beim unaufgebohrten Femurnagel (UFN).
- **Fixateur externe:** Bis zur definitiven operativen Versorgung werden vorübergehend perkutan Drähte eingebracht, die außerhalb des Körpers stabilisiert werden. Ein Fixateur externe wird notwendig bei ausgeprägten Weichteilschäden oder komplexen Frakturen.
- **Fixateur interne:** Einbringen von Schrauben in die Wirbelkörper und Verbindung mit stabilen Stangen. Beispiel: Wirbelsäulenfrakturen.

Eingriffe am Gelenk: Eine **Arthroskopie** (Gelenkspiegelung) kann sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden, um den Gelenkinnenraum zu inspizieren. Arthroskopien werden v. a. an Schulter und Knie durchgeführt, seltener an Hüfte, Sprung-, Ellenbogen- oder Handgelenk. Dabei bringt man Flüssigkeit in das Gelenk ein und betrachtet den Gelenkinnenraum über 2 oder mehr Zugänge.

Zu den operativen Maßnahmen zählen beispielsweise die Meniskus- bzw. Kreuzbandchirurgie, Arthroplastik (plastischer Gelenkaufbau), Synovialektomie, Chondroplastik (Knorpelneubildung z. B. durch Anbohrung) oder die Chondrozytentransplantation sowie die Arthrodese (Gelenkversteifung).

Operationen an der Wirbelsäule: Sie umfassen eine Versteifung einzelner Wirbelsäulenabschnitte (Spondylodese, S. 237), die Entfernung eines Wirbelkörpers (Vertebrektomie) und die Eröffnung eines Wirbels (Vertebrotomie) mit Ausräumung von entzündlichem oder tumorösem Material.

1.2.4 Funktionelle Nachbehandlung und Rehabilitation

Die funktionelle Nachbehandlung beginnt postoperativ, wenn der entsprechende Körperteil stabil ist und belastet werden kann. Man unterscheidet prinzipiell folgende Stabilitätsgrade:

- **lagerungs**(adaptions-)**stabil**: Nur Lagerungen sind möglich; lagerungsstabil sind z. B. Frakturen, die mit Spickdrähten versorgt wurden; zusätzliche Ruhigstellung nötig.
- **bewegungsstabil:** Der entsprechende Körperteil kann aktiv, passiv oder assistiv bewegt werden; Belastungen sind nicht erlaubt; bewegungsstabil sind z. B. Frakturen, die mit Plattenosteosynthesen versorgt wurden.
- **belastungsstabil:** Möglich sind Bewegungen gegen einen Widerstand im Rahmen der physiologischen Belastbarkeit.
- **trainingsstabil:** Wiederholte Übungen gegen Widerstand sind möglich.

Auch beim Gehen gibt es verschiedene Belastungsstufen:

- **Entlastung:** Bein komplett entlastet, z. B. an Unterarmgehstützen
- **minimale Belastung:** Entlastung beim Gehen, Belastung durch das Eigengewicht im Stand und beim Sitzen
- **Teilbelastung:** vorgegebene Belastung (in kg) unter Verwendung von Hilfsmitteln
- **Vollbelastung:** Bein trägt das volle Körpergewicht während des Gehens.

Für Näheres zur physikalischen Therapie s. Rehabilitation, physikalische Therapie und Naturheilverfahren S. C 754.

1.2.5 Künstlicher Gelenkersatz

Praktisch alle Gelenke (auch lumbale Bandscheiben) können, wenn sie zerstört sind und alle anderen Therapiemaßnahmen versagen, künstlich ersetzt werden (Einsatz einer Endoprothese). Am häufigsten und bewährtesten ist jedoch der endoprothetische Ersatz des Hüft- und Kniegelenks.

Der Prothesenschaft besteht i. d. R. aus einem Metall, vorzugsweise Titan, und die Gelenkpartner entweder aus Polyäthylen oder Keramik. Prothesen können entweder zementiert oder nichtzementiert im Knochen verankert werden. Die **nichtzementierte** Variante wird vorwiegend beim jüngeren Patienten bevorzugt. Die Haltbarkeit der Prothese ist begrenzt (niedrigeres Alter, körperliche Aktivität des Patienten), sodass man von mehreren Operationen zum Prothesenwechsel ausgehen muss. Der Prothesenwechsel ist aber bei fehlender Zementierung einfacher, da einerseits zum Protheseneinsatz nur wenig Knochen und andererseits beim Wechsel kein Zement entfernt werden muss. **Zementiert** werden müssen Prothesen, bei denen keine stabile Verankerung im Knochen gegeben ist (z. B. Osteoporose).

Knochenzement ist ein 2-Komponenten-Klebstoff, der nach Anmischung relativ schnell aushärtet. Unter Umständen kann es zur Freisetzung kardiotoxischer Substan-

zen und damit zu Narkosezwischenfällen kommen. Radiologisch imponiert Knochenzement durch eine verminderte Strahlentransparenz.

Komplikationen: Nach endoprothetischer Versorgung treten insbesondere auf:

Infektionen von Knochen und Weichteilen: Man unterscheidet Frühinfekte, die unmittelbar postoperativ auftreten, von Spätinfekten (Auftreten nach Jahren). **Frühinfekte** sind durch postoperatives Fieber mit Rötung und Schwellung gekennzeichnet, während **Spätinfekte** zunächst mit belastungsabhängigen Gelenkschmerzen einhergehen und einer Implantatlockerung ähneln (auch röntgenologisch nicht abgrenzbar). Diagnostisch wegweisend sind das erhöhte CRP, die mikrobiologische Untersuchung des Gelenkpunktats sowie die szintigrafische Mehrspeicherung. Speziell beim Frühinfekt muss die Diagnose möglichst rasch gestellt werden, um ein Fortschreiten der Infektion (chronische Osteomyelitis) zu vermeiden und die Endoprothese erhalten zu können. Die Therapie richtet sich nach der Infektart:

- **Therapie des Frühinfekts:** Hämatomausräumung, Spülsaug-Drainage, frühzeitige und gezielte Antibiotikagabe
- **Therapie des Spätinfekts:** radikale operative Entfernung des künstlichen Gelenks, Knochenzements und Nekrosen, anschließend erneuter Einsatz einer Endoprothese. Bei zweizeitigem Vorgehen wird an die Stelle des Gelenks ein antibiotikahaltiger Spacer gesetzt.

Beispiel für eine Antibiotikatherapie bei Endoprotheseninfekt ist die Kombination von Levofloxacin (gegen Staphylo- und Streptokokken) und Rifampicin (wirkt auch gegen Biofilme, die auf der Prothese gebildet werden).

Weitere Komplikationen:

- **Abrieb**
- **periartikuläre Weichteilverkalkung** (heterotope Ossifikation): Die Ursache ist unklar. Prophylaktisch hilft eine Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen von 7 Gy (→ verhindert die Osteoblastenproliferation).
- **Materialermüdung:** Keramikbruch, Bruch von Metallschäften
- **Implantatlockerung** (z. B. durch Infektionen): Eine Prothesenlockerung lässt sich am besten szintigrafisch darstellen (vermehrte Anreicherung durch die Umbauvorgänge). Klinisch imponieren lokale und ausstrahlende Schmerzen im Bereich der Prothese.

1.2.6 Amputation und Prothetik

Indikationen: Die Amputation von Gliedmaßen ist angezeigt bei:

- **peripherer arterieller Verschlusskrankheit** (pAVK, s. Gefäße S. A 82): häufigste Ursache an der unteren Extremität!
- **Trauma:** häufigste Ursache an der oberen Extremität
- Infektionen wie nekrotisierende Fasziitis (s. Dermatologie S. 687), Gasbrand (s. Infektionserkrankungen S. A 503) oder chronische Osteomyelitis (S. 227)

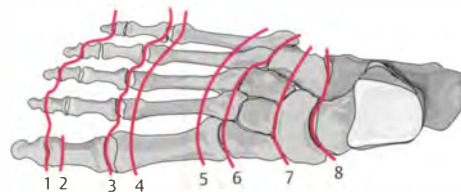


Abb. 1.2 Amputationshöhen am Fuß. 1 Zehenendglied, 2 Großzehe: Exartikulation Endgelenk, 3 Zehen: Exartikulation Grundgelenk, 4 transmetatarsal peripher, 5 transmetatarsal proximal, 6 Lisfranc, 7 Bona-Jäger, 8 Chopart. [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

- Tumorerkrankungen
- kongenitale Dysplasien
- selten: Morbus Sudeck, Poliomyelitis (Extremitätenlähmung und Durchblutungsstörung), chronische Ulzera bei Paraplegie oder Syringomyelie, Phantomschmerzen (Nachamputation), psychiatrische Störungen (Patientenwunsch).

Amputationshöhe: Man unterscheidet die Abtrennung einer Gliedmaße im Knochen (Amputation) von der Abtrennung auf Höhe der Gelenklinie (Exartikulation). Die Amputationshöhen des Fußes in **Abb. 1.2** dargestellt. Ziel ist es, peripher einen möglichst gut durchbluteten und schmerzfreien Stumpf zu erhalten, wobei man für die Prothesenversorgung an der oberen Extremität eine mindestens palmar und am Stumpfende vorhandene Sensibilität und an der unteren Extremität einen belastbaren Stumpf anstrebt.

Komplikationen: In der **Frühphase** nach der Operation kann es zu Hämatomen, Thrombosen oder Nekrosen kommen. Stumpf- oder Phantomschmerzen (s. Neurologie S. 979) sind typische **Spätkomplikationen**. Der Stumpfschmerz bleibt auf den Stumpf begrenzt, der Phantomschmerz ist annähernd mit den Schmerzen vor der Operation vergleichbar. Nach einer Amputation kann es auch zum **Phantomgefühl** kommen, d. h., der Patient fühlt seine amputierte Gliedmaße und kann sie auch bewegen (→ wichtig für Prothesentraining).

Prothesen: Sie sind nur dann sinnvoll, wenn sie dem Betroffenen das tägliche Leben erleichtern. Am Oberarm unterscheidet man zwischen **aktiven Prothesen** mit Hand oder Haken (Hook), die entweder aus eigener Kraft über Kabelzüge oder über myoelektrische Steuerung bzw. digital funktionieren, von passiven, nichteigenbeweglichen **Schmuckprothesen**. Daneben gibt es sog. **Hybridprothesen**, die sowohl über Eigen- als auch Fremdkraft beweglich sind. Die Oberschenkelprothesen sind spezielle Schaftkonstruktionen, die das Tuber ischiadicum abstützen, da der Oberschenkelstumpf im Gegensatz zu Unterschenkel- bzw. Fußamputationen oder Kniegelenkexartikulationen meist nicht komplett endbelastet werden kann. Kniegelenkprothesen können mechanisch oder auch elektronisch gesteuert werden.

Tab. 1.2 Einteilung der Frakturformen

Kriterium	Frakturform
Dislokation der Fragmente	• Verschiebung der Länge nach mit Verkürzung der Knochens • Verschiebung der Länge nach mit Distraktion • Verschiebung zur Seite • Achsenverschiebung • Verschiebung mit Rotation
Frakturlinie	• 2-Fragment-Fraktur: Quer-, Schräg-, Spiral- oder Längsfraktur • Mehrfragmentfraktur: Y-förmige, Stück- oder Splitterfraktur
Entstehungsmechanismus	**Biegungsfraktur:** Aussprengung eines Biegungskeils an Seite der Krafteinwirkung, Querriss an der gegenüberliegenden Seite, z. B. Tibiaschaftfraktur durch Stockschlagverletzung
	Drehfraktur: spiralförmige Fraktur durch entgegengesetzte Kraftwirkungen, z. B. Skiunfall mit Tibiaschaftfraktur
	Abriss-(Avulsions-)Fraktur: knöcherner Ausriss am Sehnenansatz mit quer verlaufender Bruchlinie, z. B. Fraktur des Malleolus medialis
	Abscherfraktur: Frakturverlauf parallel zur Scherkraft, z. B. Meißelfraktur des Radiusköpfchens
	Stauchungsfraktur: Knochenkompression, z. B. Wirbelkörperfraktur bei Osteoporose
	Trümmerfraktur: große Gewalteinwirkung mit Knochenzerstörung und Weichteilverletzung

1.3 Grundlagen der Traumatologie

1.3.1 Frakturmechanismen und -formen

Frakturen können traumatisch oder nichttraumatisch entstehen. Man unterscheidet folgende **Mechanismen**:

- direkte Fraktur: Fraktur am Ort der Gewalteinwirkung durch ein direktes Trauma
- indirekte Fraktur: Fraktur entfernt vom Ort der Gewalteinwirkung, Trauma z. B. durch Biegung, Stauchung oder Drehung
- Ermüdungsfraktur: Fraktur nach chronischer, mechanischer Überlastung
- pathologische Fraktur: atraumatische Fraktur eines pathologisch veränderten Knochens (z. B. bei Knochentumoren).

Die **Frakturformen** können anhand des Entstehungsmechanismus, der Frakturlinie und dem Dislokationsgrad unterschiedlich eingeteilt werden (**Tab. 1.2**). In Abhängigkeit vom begleitenden Weichteilschaden unterscheidet man offene und geschlossene Frakturen. Zu den Sonderformen im Wachstumsalter s. S. 216.

1.3.2 Klassifikation nach AO

Die AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese) klassifiziert die Frakturen systematisch mittels Zahlen und Buchstaben. Jeder Knochen bzw. jedes Segment innerhalb des Knochens erhält eine eigene Nummer. Darüber hinaus fließen auch der Schweregrad der Fraktur sowie die Komplexität ihrer Behandlung und Prognose in die Einteilung mit ein. Beispiel: schwere Fraktur des distalen Unterarms = 23-C 3. Die entsprechende Nummerierung ist in **Abb. 1.3** dargestellt.

1.3.3 Klinik und Diagnostik

Bei der klinischen Diagnostik von Frakturen bedient man sich sog. unsicherer und sicherer Frakturzeichen. Zu den **unsicheren Zeichen** zählen die Entzündungszeichen Dolor, Tumor, Rubor, Calor und Functio laesa. **Sichere Zeichen** sind hingegen **Dislokationen** aller Art (z. B. Achsenfehlstellungen, offen sichtbare Frakturen, Stufenbildung), **Knochenreiben** (Krepitationen), abnorme Beweglichkeit sowie ein **Frakturspalt** (= Periostunterbrechung) im Röntgenbild.

Komplikatorisch können Nerven oder Gefäße verletzt werden, offene Brüche können infizieren. Daher müssen bei Frakturverdacht obligat Durchblutung, Motorik und Sensibilität (DMS) der betroffenen Region überprüft und auch dokumentiert werden. Offene Frakturen werden – um die Infektionsgefahr möglichst gering zu halten – erst inspiziert, wenn sie einer chirurgischen Therapie zugeführt werden (also im OP!).

1.3.4 Knochenheilung und Komplikationen von Frakturen

Man unterscheidet zwischen **primärer** und **sekundärer Knochenheilung**. Für Weiteres s. Pathologie S. C 306.

Nach einer Fraktur können entweder unmittelbar oder im Heilungsverlauf unterschiedliche **Komplikationen** auftreten. Unmittelbare Komplikationen sind z. B. Weichteilschädigungen, Durchblutungs- und Nervenstörungen, bei starkem Blutverlust evtl. auch hypovolämischer Schock. Insbesondere offene Frakturen mit ausgeprägtem Weichteilschaden gehen mit einem erhöhten Risiko für eine **Infektion** und Wundheilungsstörungen nach der primär unfallchirurgischen Versorgung einher (Rötung, Schwellung, Abszess, Infektzeichen). Therapeutisch sind dann ein radikales Débridement, die Schaffung vitaler Verhältnisse, evtl. die Entfernung des Implantats, Anbringung eines Fixateur externe sowie eine i. v.-Antibiose angezeigt.

Indirekte Komplikationen treten im späteren Verlauf auf:

- **Frakturheilungsstörungen** (s. Pathologie S. C 306):
  - fehlende Knochenfestigung nach 4–6 Monaten: verzögerte Knochenheilung
  - fehlende Knochenfestigung nach > 6 Monaten: Pseudarthrose (**Abb. 1.4**)

1. Nummerierung der Körperregion
(d.h. Knochen bzw. Knochengruppe)

1 = Oberarm (Humerus)
2 = Unterarm (Radius bzw. Ulna)
3 = Oberschenkel (Femur)
4 = Unterschenkel (Tibia bzw. Fibula)
5 = Wirbelsäule
6 = Becken
7 = Hand
8 = Fuß
9 = übrige Regionen
(Schulter, Schädel, Kniescheibe)

2. Segment innerhalb der Region
(lange Röhrenknochen)

1 = proximal
2 = diaphysär
3 = distal
4 = Sonderfall Tibia/Fibula: malleolär

3. Schweregrad
(Typen)

Schaftfrakturen	Gelenkfrakturen
A = einfache Fraktur	A = extraartikulär
B = mehrfachfragmentär	B = partielle Gelenkfraktur
C = komplexe Fraktur	C = vollständige Gelenkfraktur

4. Gruppe und 5. Untergruppe
(Bewertung innerhalb
dieser Vorgaben)

1 = einfach
2 = schwierig
3 = sehr schwierig

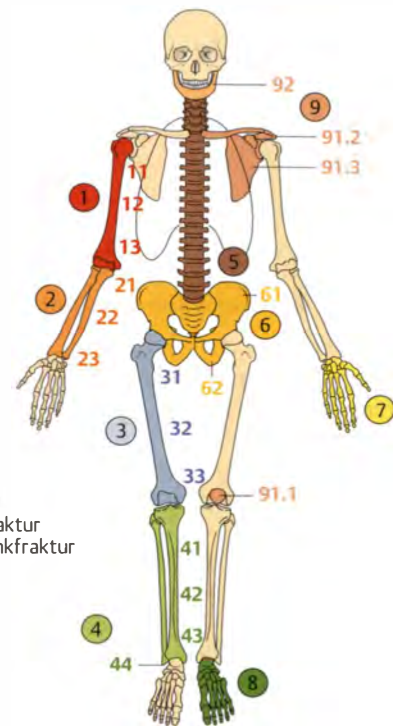


Abb. 1.3 **AO-Klassifikation von Frakturen.** [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

- **erneute Frakturen**
- **Kompartmentsyndrom** (S. 298)
- **Morbus Sudeck** (s. Neurologie S. 979)
- **posttraumatische Osteomyelitis** (S. 227)
- **Arthrose** (S. 222)
- **Myositis ossificans** (S. 225).

1.3.5 Verletzungen im Wachstumsalter

Verletzungen im Kindes- und Jugendalter sind prognostisch überwiegend günstig, da Knochen- und Weichteilgewebe noch eine große Wachstumsreserve besitzen.

Verletzungen der Wachstumszone: Am Knochen ist die germinative Zellschicht für das weitere Wachstum im Bereich der Epiphyse verantwortlich. Daher ist verständlich, dass Frakturen, die diese Proliferationszone kreuzen, mit Wachstumsstörungen einhergehen. Eingeteilt werden die **Verletzungen der Wachstumszone** nach **Salter-Harris** oder **Aitken** (**Abb. 1.5**):

- Salter-Harris I (= Aitken 0): Epiphysenlösung ohne Beteiligung des Knochens
- Salter-Harris II (= Aitken I): Epiphysenlösung mit metaphysärem Fragment
- Salter-Harris III (= Aitken II): Epiphysenfugenlösung und Fraktur durch den Epiphysenkern
- Salter-Harris IV (= Aitken III): Fraktur der Epi- und Metaphyse, die durch die Epiphysenfuge verläuft
- Salter-Harris V: Kompressionsverletzung der Epiphysenfuge.

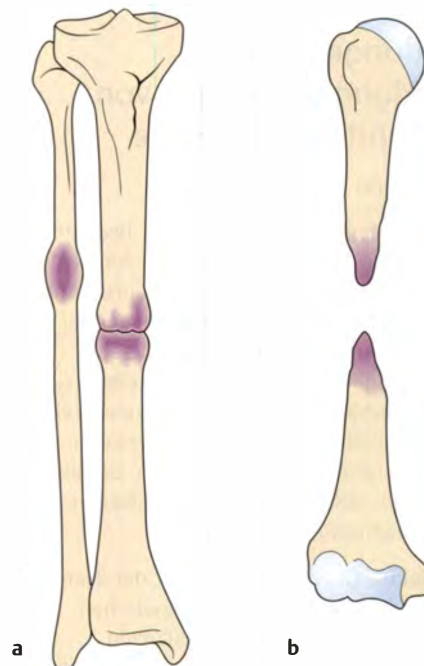


Abb. 1.4 **Pseudarthrose. a Hypertrophe Pseudarthrose:** Die Kallusbildung und Vaskularisation sind gut. Ursächlich ist meist ein instabiler Frakturbereich. Therapie: Anfrischen der Enden und Osteosynthese. **b Atrophe Pseudarthrose:** zugespitzte Frakturenden ohne Kallusbildung, schlechte Durchblutung. Ursachen: Weichteilschaden oder Nekrose. Therapie: stabile Fixation, Dekortikation, Spongiosaplastik. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

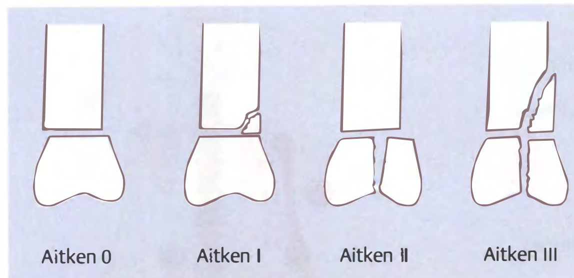


Abb. 1.5 Klassifikation nach Salter-Harris und Aitken.

Besonders ungüngstig sind Verletzungen mit Kallusbrücken (Salter III, IV) und vorzeitigem Schluss der Epiphysenfugen (Salter V).

Abhängig von Art und Ausmaß der Verletzung der Epiphysenfuge kann es zu verschiedenen **Wachstumsstörungen** kommen:

- vermindertes Längenwachstum bei frakturbedingten Durchblutungsstörungen
- gesteigertes Längenwachstum bei heilungsbedingter Mehrdurchblutung
- Achsenabweichungen: Je jünger das Kind ist, umso besser können Achsenfehler spontan ausgeglichen werden.
- Rotation: Rotationsfehlstellungen sind nur bedingt rückbildungsfähig (→ korrekte Reposition notwendig!)
- selten: Kontrakturen.

Frakturformen im Wachstumsalter: Folgende Formen werden unterschieden:

Grünholzfraktur: Die Fraktur ist aufgrund der hohen Elastizität des Knochens unvollständig, das Periost bleibt erhalten. An der gespannten Knochenseite ist die Kortikalis gebrochen, auf der anderen verbogen. Sind im Röntgenbild keine Frakturzeichen sichtbar, spricht man von einer Biegefraktur. Bei starker Achsenabweichung muss die Fraktur reponiert werden, was speziell bei Biegefrakturen schwierig sein und sogar eine therapeutische Frakturierung erfordern kann. Nach der Reposition wird die Extremität für 2–4 Wochen mittels Gips ruhiggestellt.

Wulstfraktur: Einstauchung der elastischen Spongiosa in der Metaphyse. Therapie: Gipsbehandlung für ca. 3 Wochen.

2 Angeborene und erworbene Wachstumsstörungen

2.1 Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen von Skelett und Bindegewebe

2.1.1 Fehlbildungen

Fehlbildungen sind überwiegend genetisch bedingt (ca. 90%), ca. 10% sind auf eine Virusinfektion oder Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft zurückzuführen. Man unterscheidet zwischen Fehlbildungen der Extremitäten (Dysmelie) und der Wirbelsäule.

Extremitätenfehlbildungen werden eingeteilt in Gliedmaßendefekte, fehlerhafte Differenzierung oder Teilung von Körperteilen, übermäßige oder mangelhafte Entwicklung, amniotische Abschnürungen oder Duplikationen. Bei den Gliedmaßendefekten unterscheidet man transversale und longitudinale Defekte:

Transversale Defekte: Gliedmaßen sind in der Transversalebene fehlgebildet. Man unterscheidet zwischen:

- Perodaktylie: teilweises Fehlen der Phalangen
- Peromelie: Gliedmaßenstumpf je nach Lokalisationshöhe
- Amelie: Fehlen einer gesamten Gliedmaße.

Longitudinale Defekte: Fehlen oder Minderentwicklung von Gliedern der proximalen oder distalen Extremitäten einzeln oder in Kombination. Hierzu zählen z. B. die Phokomelie (Hand oder Fuß setzen direkt am Stamm an), die Klumphand (Radius- oder Ulnahypoplasie), Femur- oder Tibiadefekte, Spalthand und -fuß (Defekt der Finger-, Mittelhand- oder Handwurzelknochen), die Poly- (überzählige Finger oder Zehen) oder Syndaktylie. Letztere kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und von reinen „Schwimmhäuten" (nur häutige Verbindung) bis zur Löffelhand reichen, wenn alle Finger knöchern verwachsen sind (S. 257).

2.1.2 Angeborene Skelettentwicklungsstörungen

Skelettdysplasien: Es handelt sich um Gewebedefekte, die zu Wachstumsstörungen von Knochen und Knorpel führen. Hierzu zählen u. a. Störungen wie die Achondroplasie (s. Pädiatrie S. 497), die Enchondromatose (S. 229), die fibröse Dysplasie (S. 38), die Neurofibromatose (s. Pädiatrie S. 579) oder die Osteogenesis imperfecta (s. Pädiatrie S. 503).

Die **Osteopetrose** (Marmorknochenkrankheit) entspricht einer generalisierten Skelettsklerosierung, die v. a. bei Manifestation im frühen Kindesalter von einer schlechten Prognose begleitet wird. Ursächlich ist eine Fehlfunktion der Osteoklasten. Durch den Ersatz des Knochenmarks entwickeln sich hämatologische Komplikationen (Anämie, Infektanfälligkeit). Bei der **Osteopoikilose** wird Knochengewebe inselartig in die Spongiosa eingelagert; meist Zufallsbefund ohne Therapienotwendigkeit.

Dysostosen: Hierunter versteht man Entwicklungsstörungen einzelner Knochen. Es werden 3 Hauptgruppen unterschieden:

- kraniofaziale Dysostosen (s. Pädiatrie S. 576
- axiale Dysostosen: Hierzu zählen Wirbelsäulenfehlbildungen wie z. B. das Klippel-Feil-Syndrom
- Dysostosen der Extremitäten.

Dystrophien sind primäre, kongenitale Stoffwechselstörungen. Die häufigste Form sind Mukopolysaccharidosen. Näheres dazu s. Pädiatrie S. 510.

2.1.3 Angeborene Störungen der Bindegewebsentwicklung

Hierzu zählen das Ehlers-Danlos-Syndrom (S. 502) und das Marfan-Syndrom (S. 498). Beide Krankheitsbilder werden im Kap. Pädiatrie besprochen.

2.2 Erworbene Wachstumsstörungen

Erworbene Wachstumsstörungen können durch Durchblutungsstörungen, Traumen, ionisierende Strahlung, Operationen, neurologische, endokrine oder Stoffwechselerkrankungen, Infektionen oder Tumoren verursacht werden und generalisiert oder lokalisiert auftreten. Für Näheres zu den Ursachen von Wachstumsstörungen s. auch **Tab. 3.6** im Kap. Pädiatrie (S. 457). Zu den aseptischen Knochennekrosen S. 220, zur Skoliose S. 236, zur Rachitis s. Pädiatrie S. 576.

3 Knochenerkrankungen

3.1 Osteoporose

DEFINITION Generalisierter, pathologischer Schwund an Knochenmasse mit gestörter Mikroarchitektur und verminderter Dichte und Qualität des Knochens, wodurch es häufig zu Frakturen kommt.
Von der manifesten Osteoporose unterscheidet man die Osteopenie (altersentsprechende Rarefizierung der Knochen), die durch einen Verlust an Knochenmasse ohne Frakur gekennzeichnet ist.

Epidemiologie: Sehr häufige und auch sozialmedizinisch relevante Erkrankung, die v. a. Frauen nach der Menopause betrifft (30 % aller Frauen > 60 Jahre).

Ätiopathogenese: 95 % aller Erkrankungen sind **primäre Osteoporosen**. Ihnen liegt eine Steigerung des normalen Involutions- und Alterungsprozesses zugrunde, wobei die genaue Ätiologie noch nicht geklärt ist. Zu den primären Osteoporosen gehört in erster Linie die **postmenopausale Osteoporose** (Typ I). Risikofaktoren sind Alkohol- und Nikotinkonsum, mangelnde körperliche Aktivität, niedriger BMI und eine vorzeitige Menopause. Weitere primäre Osteoporosen sind die kindliche oder juvenile Osteoporose, die prämenopausale und die senile Osteoporose (Typ II), die sowohl Männer als auch Frauen gleichermaßen betrifft. **Sekundäre Osteoporosen** treten im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen auf, z. B. bei

- Stoffwechselstörungen: Cushing-Syndrom, Steroidgabe, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Mangel an Sexualhormonen
- körperlicher Inaktivität: Ruhigstellung nach Frakturen, Bettlägrigkeit
- neoplastische Erkrankungen: z. B. Plasmozytom, Mastozytose
- Malassimilations-Syndrom: z. B. Morbus Crohn.

PATHO

Man unterscheidet zwischen Osteoporosen mit gesteigertem (**high turnover**) und Osteoporosen mit vermindertem Knochenumbau (**low turnover**). Ersterer kennzeichnet v. a. die postmenopausale, Letzterer die senile Osteoporose. Der **Verlust der Knochenmasse** macht sich insbesondere an den trabekulären Strukturen der Spongiosa bemerkbar, was zur **verminderten Belastbarkeit** und aufgrund der veränderten Knochenfestigkeit und **verminderten Knochendichte** zur **erhöhten Frakturneigung** führt. Bei der Entwicklung der Osteoporose spielen insbesondere hormonelle Faktoren eine Rolle:

- verminderter Östrogenspiegel → verminderte Stimulation der Osteoblasten
- verminderter Vitamin-D-Hormonspiegel → sekundärer Hyperparathyreoidismus (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 312)
- erhöhter Glukokortikoidspiegel → Hemmung der Osteoblasten, Aktivierung der Osteoklasten, Reduktion der intestinalen Kalziumabsorption.

Klinik: Typischerweise kommt es zu **Knochenschmerzen**, die sich v. a. am **Rücken** bemerkbar machen. **Impressions- oder Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper** sind häufig und imponieren mit akuten Schmerzen, die ohne adäquates Trauma auftreten. Ebenso kann das Einsinken der Wirbelkörper langsam voranschreiten und vom Patienten unbemerkt bleiben. Mit der Zeit nimmt die Körpergröße ab und es kommt zur **Rundrücken- und Buckelbildung**, was zum eingeengten Thorax und respiratorischer Insuffizienz führen kann. Durch die **Abnahme der Körpergröße** entstehen außerdem charakteristische Hautfalten am Rücken („Tannenbaumphänomen"). Im Verlauf sind auch **(Spontan-)Frakturen** peripherer Knochen charakteristisch, z. B. Schenkelhalsfraktur, distale Radiusfraktur.

Diagnostik: Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung (Messen der Körperlänge) sind für die Diagnosestellung v. a. die Röntgenaufnahmen und Knochendichtemessungen relevant. Das Labor ist nur bei den sekun-



Abb. 3.1 Röntgenbefund bei Osteoporose. Die Knochentransparenz ist erhöht und die Trabekel rarefiziert. Man erkennt Fischwirbel durch den Einbruch der Deck- und Grundplatten. LWK 1 zeigt eine Keilwirbelform (Pfeil). Seine Höhe ist ventral stärker gemindert als dorsal. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

dären Osteoporoseformen auffällig und dient dazu, diese sowie eine Osteomalazie (S. 219) auszuschließen.

RADIO

Der **Röntgenbefund** (**Abb. 3.1**) zeigt eine **transparente Spongiosa**, eine „Fensterrahmenstruktur", die entsteht, wenn die Grund- und Deckplatten hervortreten, und eine **vertikale Trabekulierung**. In der seitlichen Aufnahme lassen sich Wirbelfrakturen sowie unterschiedliche Wirbelformen erkennen:

- **Keilwirbel** entstehen v. a. am thorakolumbalen Übergang durch Kompressionsfrakturen
- **Fischwirbel** sind bikonkav und entstehen durch den Einbruch der Grund- und Deckplatten
- **Plattwirbel** entstehen durch Impressionsfrakturen.

Die diffuse Transparenzerhöherung ist im Röntgen erst dann feststellbar, wenn die Knochendichte um > 30 % vermindert ist. Typisch ist auch das Nebeneinander von alten und frischen **Frakturen**. Bei V. a. eine maligne Erkrankung bzw. um nach Umbauherden zu suchen, kann ein Szintigramm angefertigt werden.

Im Frühstadium kann die Osteoporose mittels Knochendichtemessung (**Osteodensitometrie**) diagnostiziert werden. Sie wird außerdem zur Therapiewahl und Verlaufskontrolle genutzt. Methode der Wahl ist die DXA (dual energy x-ray absorptiometry) der Hüfte und LWS. Bei Osteoporose ist die Knochendichte vermindert (**Tab. 3.1**).

PATHO

Bei speziellen Fragestellungen (rascher Verlauf, junger Patient) kann eine **Knochenbiopsie** entnommen werden. Bei der **postmenopausalen Osteoporose** zeigt sich dabei ein **Verlust an Spongiosa** mit rarefizierten und lockeren Trabekeln. Die sekundären Formen weisen im Unterschied dazu sowohl einen trabekulären als auch einen kortikalen Abbau auf.

Differenzialdiagnosen: Maligne Erkrankungen (z. B. Knochenmetastasen, multiples Myelom), ein Hyperparathyreoidismus (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A310) und eine Osteomalazie müssen ausgeschlossen werden.

Tab. 3.1 Stadieneinteilung der Osteoporose (nach DXA-Messung)

Stadium	Abweichung der Knochendichte (T-Score) [8]	Klinik
Osteopenie	< – 1 bis ≥ – 2,5 SD	keine Fraktur
Osteoporose	< – 2,5 SD	Wirbelfraktur ohne adäquates Trauma
schwere Osteoporose	< – 2,5 SD	multiple Wirbelfrakturen, periphere Frakturen

T-Score: Vergleich der gemessenen Knochendichte mit dem Mittelwert junger Erwachsener; SD = Standardabweichung

PHARMA

Therapie: Die medikamentöse Behandlung (**Tab. 3.2**) wird empfohlen ab einem T-Score von ≤ – 2,5 SD mit Risikofaktoren sowie beim Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen. Die Behandlung wird abhängig von den Risikofaktoren für 3–5 Jahre durchgeführt.

Als **Basistherapie** erhalten die Patienten täglich 500–1000 mg **Kalzium** sowie 500–1000 IE **Vitamin D** per os. Bei High-turnover-Osteoporose kommen darüber hinaus v. a. Antiresorptiva wie **Bisphosphonate** (Alendronat 70 mg/Woche p. o., Risendronat 35 mg/Woche p. o., Ibandronat 150 mg/Monat p. o. oder Zoledronat 5 mg/Jahr i. v.) zum Einsatz, die die Osteoklastenaktivität reduzieren und den Knochenumbau hemmen. Ebenso kann der selektive Östrogenrezeptormodulator **Raloxifen** (60 mg/d p. o.) verabreicht werden, der im Gegensatz zur Hormonersatztherapie mit Östrogenen nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko vergesellschaftet ist (**Cave:** Thromboseneigung). **Strontium-Ranelat** (2 g/d) wirkt sowohl antiresorptiv als auch stimulierend auf die Knochenformation. Kalzitonin (200 IE/d nasal) ist nur Mittel der 2. Wahl. Den Knochenanbau stimulieren Fluoride oder Parathormon (**Teriparatid**).

Ein relativ neues Medikament ist der monoklonale Antikörper **Denosumab**, der an das RANK-Ligandprotein bindet und somit mit der Differenzierung von Osteoklasten aus ihren Vorläuferzellen interferiert. Er ist zugelassen für die Behandlung osteoporotischer, postmenopausaler Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und Männern mit Knochenschwund unter Hormonablationstherapie bei Prostatakarzinom. Kontraindikation ist eine Hypokalzämie (→ vor Therapiebeginn korrigieren!). Das Medikament wird 1-mal in 6 Monaten als Fertigspritze (60 mg) verabreicht.

Müssen die Patienten gleichzeitig auch mit Diuretika behandelt werden, bieten sich Thiaziddiuretika (z. B. Hydrochlorthiazid) an, da diese die Kalziumausscheidung verringern.

Im Akutstadium werden NSAR und Analgetika gegen die Schmerzen verabreicht. Wesentlich sind die physiotherapeutischen Übungen, Rückenschule und aktive Gymnas-

Tab. 3.2 Überblick über die Osteoporosetherapie

Osteoporoseform	Therapie
postmenopausale Osteoporose	Medikamente der 1. Wahl (Senkung von Wirbelkörperfrakturen belegt): Bisphosphonate, Raloxifen, Teriparatid, Strontium-Ranelat, Denosumab
	Medikamente der 2. Wahl: Kalzitonin, Fluoride, Östrogene/Gestagene
Osteoporose beim Mann > 60 Jahre	Medikamente der 1. Wahl: Alendronat, Risedronat, Teriparatid; Denosumab bei Männern mit Knochenschwund infolge Hormonablationstherapie bei Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko
glukokortikoidinduzierte Osteoporose	bei postmenopausalen Frauen: Alendronat, Risendronat, Etidronat* bei Männern und prämenopausalen Frauen: Kalzium, Vitamin D_3*

* Therapie zeitgleich zur Glukokortikoidbehandlung

tik, evtl. können auch orthopädische Hilfsmittel zum Einsatz kommen (z. B. Mieder, Hüftprotektor).

Kyphoplastie: Bei osteoporotisch frakturierten Wirbelkörpern kann zur **Schmerztherapie** Zement minimalinvasiv perkutan mit einem Ballon in den Wirbelkörper injiziert werden. Bei Injektion ohne Ballon spricht man von **Vertebroplastie**. Weitere Indikationen sind osteolytische Metastasen der Wirbelkörper, Hämangiomwirbel oder selten die traumatische Wirbelkörperfraktur.

Der Eingriff erfolgt von dorsal, wobei unter Röntgenkontrolle zunächst 2 Kanülen und anschließend über diese ein Ballon eingebracht werden, welcher den Wirbelkörper aufrichtet. In den aufgerichteten Wirbelkörper wird dann rasch aushärtender Zement injiziert, sodass der Wirbel sofort wieder belastbar wird (Schmerzreduktion, rasche Mobilisierung). Die Kyphoplastie darf nicht bei instabilen Frakturen mit Beteiligung der Hinterkante durchgeführt werden, da der anfangs noch flüssige Zement in den Spinalkanal austreten kann.

Prophylaxe: Wichtig sind eine kalziumreiche Ernährung, ausreichende Vitamin-D_3-Zufuhr, körperliche Aktivität, Meiden von Risikofaktoren sowie die Sturzprotektion (Muskeltraining, Balanceübungen) bei älteren Patienten.

3.2 Osteomalazie

DEFINITION Knochenmineralisationsstörung beim Erwachsenen. Beim Kind wird die Erkrankung Rachitis genannt (s. Pädiatrie S. 576).

Ätiologie: Ursächlich ist in aller Regel ein Mangel an Vitamin-D-Hormon durch mangelnde Zufuhr, mangelnde Aufnahme (Malassimilation) oder mangelnde UV-Licht-Exposition, seltener sind Vitamin-D-Hydroxylierungsstörungen (chronische Niereninsuffizienz, Nebenwirkungen von Medikamenten wie Phenytoin) oder ein Phosphatmangel.

Klinik: Knochenschmerzen und Deformitäten (z. B. Coxa vara), die zu Gehstörungen (Watschelgang) führen. Auch eine hypokalzämische Tetanie kann auftreten.

Diagnostik: Der Vitamin-D-Mangel zeigt sich im Labor mit einer Verminderung der alkalischen Phosphatase, von Ca^{2+} und Vitamin D. Parathormon ist kompensatorisch erhöht. Bei Phosphatmangel ist auch Phosphat erniedrigt.

RADIO

Im Röntgenbild zeigen sich bandförmige Aufhellungen, die sich quer zur Längsachse des Knochens befinden und unverkalktes Osteoid darstellen (Looser-Umbauzonen). Außerdem können Knochendeformitäten sowie eine erhöhte Strahlentransparenz nachgewiesen werden.

Therapie: Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung. Bei Vitamin-D-Mangel werden den Patienten zunächst 10000 IE/d, später 1000 IE/d an Vitamin D verabreicht. Bei Malassimilation sollte die Gabe i. m. erfolgen. Während der Behandlung muss der Kalziumspiegel regelmäßig überwacht werden.

3.3 Renale und endokrine Osteopathien

Chronische Nierenerkrankungen führen zur eingeschränkten Tubulusfunktion und vermehrten Retention von Harnstoff und Phosphat, sodass der Knochenstoffwechsel beeinträchtigt wird. Durch die Tubulusstörungen und die Phosphatretention (Hyperphosphatämie) nimmt die Bildung von Vitamin D_3 (Vitamin-D-1,25-$[OH]_2$) ab, wodurch wiederum aus dem Intestinaltrakt weniger Kalzium absorbiert wird. Es entwickeln sich eine Hypokalzämie und ein kompensatorischer sekundärer Hyperparathyreoidismus. Steigt dann, wenn auch nur kurzfristig, der Kalziumspiegel im Serum an, kann es zu ektopen Verkalkungen kommen. Siehe hierzu auch Niere S. A368.

Tubuläre Funktionsstörungen führen zu Mineralisationsstörungen des Knochens, die sich im Kindesalter mit rachitischen Wachstumsstörungen (Zwergwuchs) und Knochendeformitäten, im Erwachsenenalter als Osteomalazie manifestieren. Pathophysiologisch liegt dabei ein vermehrter tubulärer Verlust von Phosphat und Proteinen zugrunde, was in der Folge zum Hyperparathyreoidismus und zur Verstärkung der Hypophosphatämie führt. Beispiele sind der Phosphatdiabetes (s. Pädiatrie S. 571) und das Fanconi-Syndrom (s. Pädiatrie S. 499).

Endokrine Störungen können ebenfalls den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen. Hierzu zählen:

- **Hyperparathyreoidismus** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A310): Chondrokalzinose, Kortikaliszysten, Spontanfrakturen, braune Tumoren
- **Mangel an Wachstumshormon:** hypophysärer proportionierter Zwergwuchs
- **Überschuss an Wachstumshormon:** Gigantismus und Akromegalie (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A293)
- **Hyperkortisolismus** (Cushing-Syndrom, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A315): Osteoporose vorwiegend an der Wirbelsäule
- **hypophysärer Hypogonadismus:** Hierzu zählt die sehr seltene Dystrophia adiposogenitalis (**Morbus Fröhlich**), die klinisch mit Adipositas, weiblicher Fettverteilung, hypoplastischem Genitale und Minderwuchs in Erscheinung tritt. Daneben haben die Kinder oft X-Beine, leiden an Epiphysiolysis capitis femoris und an einer verstärkten Kyphose.

3.4 Morbus Paget

Synonym: Osteodystrophia deformans, Ostitis deformans

DEFINITION Lokalisierte Knochenerkrankung des Erwachsenen unbekannter Ursache mit vermehrtem Knochenumbau und Bildung eines mechanisch minderwertigen Knochens.

Epidemiologie: Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Behandlungsbedürftig sind ca. 4/100000 Einwohnern. Betroffen sind vorwiegend Männer um das 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist unbekannt. Diskutiert werden sowohl eine genetische Disposition als auch die Assoziation mit einem vorangegangenen Virusinfekt, da in den Osteoklasten virusähnliche Einschlusskörperchen nachweisbar sind. Pathogenetisch ist der Knochenumbau gesteigert, wodurch kompensatorisch vermehrt Osteoblasten gebildet werden. Dies führt zum Anbau eines mechanisch und strukturell minderwertigen sowie vergrößerten Knochens (**Geflechtknochen**).

Klinik: Bei vielen Patienten bleibt die Erkrankung asymptomatisch. Beschwerden treten v. a. in den betroffenen Knochenteilen auf und äußern sich mit **lokalisierten Schmerzen**. Häufig sind Femur und Becken betroffen. An den Röhrenknochen kann es zu Verbiegungen und Deformierungen kommen (z. B. Säbelscheidentibia, Coxa vara), der Schädel nimmt an Größe zu (Hut passt nicht mehr). Wenn das Felsenbein befallen ist, kann sich eine Schwerhörigkeit entwickeln. Komplikationen der Erkrankung sind Frakturen, Sekundärarthrosen, die Bildung von Nierensteinen oder bei Befall der LWS ein Wurzelkompressions-Syndrom.

Diagnostik: Im Labor kann als Ausdruck der erhöhten Osteoklastenaktivität eine Erhöhung der **alkalischen Phosphatase** im Blut sowie eine vermehrte Ausscheidung von **Hydroxyprolin** mit dem Harn nachgewiesen werden (unspezifisch und v. a. als Marker zur Verlaufskontrolle geeignet).

Am besten werden die befallenen Knochen in der **Szintigrafie** sichtbar. Auch im **Röntgen** lassen sich charakteristische Veränderungen feststellen: verdickte Kortikalis, vergröberte und sklerotische Trabekel, aufgefaserte Kompakta.

Eine Beckenkammbiopsie ist nur in unklaren Fällen erforderlich.

RADIO

MERKE Der Morbus Paget und der Morbus Paget der Mamille sind 2 unterschiedliche Krankheitsbilder.

Therapie: Mittel der Wahl sind **Bisphosphonate** wie z. B. Risedronat (30 mg/d p. o. für 3–6 Monate) oder Zoledronat (5 mg/Jahr als Kurzinfusion). Sie sind insbesondere bei Schmerzen, Frakturgefahr und neurologischen Ausfallerscheinungen indiziert. Als Verlaufs- bzw. Erfolgskontrolle dient die alkalische Phosphatase. Symptomatisch können außerdem Analgetika eingenommen werden.

Prognose: Gut, die meisten Patienten werden unter der Therapie beschwerdefrei.

3.5 Osteochondrale Läsion und Osteonekrosen

Synonym: avaskuläre Knochennekrose, Osteochondronekrose

DEFINITION Osteochondrosen sind lokalisierte Verknöcherungsstörungen des Knochens, die mit zunehmender Ausprägung zu aseptischen Knochen- (**Osteonekrosen**) und Knorpelnekrosen (**Osteochondronekrose**) führen können. Bei einer aseptischen Osteochondrose, die umschrieben an Gelenkflächen auftritt und zur Absonderung von Gelenkbestandteilen (Gelenkmaus) führt, spricht man von **Osteochondrosis dissecans**.

Ätiopathogenese: Die Erkrankung tritt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern auf und kann prinzipiell überall im Körper lokalisiert sein, wobei jedoch **charakteristische Lokalisationen** bevorzugt werden. Es sind dabei insbesondere Knochenabschnitte betroffen, deren Durchblutungsverhältnisse primär als kritisch gelten, z. B. Femurkopf (S. 276), und solche, die in verstärktem Maße mechanischen Traumen ausgesetzt sind, z. B. Os lunatum (S. 258) oder oberes Sprunggelenk (S. 296). Die Osteochondrosis dissecans betrifft vorwiegend das Kniegelenk (medialer Femurkondylus) in der Wachstumsphase. Näheres dazu auf S. 284.

Die Ätiologie der Osteochondrosen ist im Detail unverstanden. Wesentliche Einflussfaktoren sind **Durchblutungsstörungen** (daher auch avaskuläre Knochennekrose) sowie **Traumen**. Daneben scheinen auch zusätzliche Faktoren eine Rolle zu spielen. So tritt beispielsweise der Morbus Osgood-Schlatter (S. 285) bevorzugt bei Kindern auf, die sportlich aktiv sind; auch die Osteochondrosis

dissecans findet sich am Knie v. a. bei mechanischer Überlastung (z. B. Leistungssport). Der Morbus Scheuermann (S. 238) ist wiederum durch eine verminderte Knochenbelastbarkeit, z.B. durch Störungen im Kollagen- oder Knorpelstoffwechsel, gekennzeichnet.

PATHO Die ischämische Osteonekrose verläuft klassischerweise in verschiedenen **Stadien:**

1. **Knochennekrose**
2. Abbau des nekrotischen Gewebes (**Fragmentation**) und **Kondensation**
3. später **osteoblastärer Anbau neuer Trabekel**.

Die Gelenkfläche wird vermindert belastbar und bricht ein.

Lokalisation: Die häufigsten Lokalisationen von Osteochondrosen/-nekrosen im Wachstums- und Erwachsenenalter sind in **Abb. 3.2** zusammengefasst.

Klinik: Mit der Zeit kommt es zunehmend zu belastungsabhängigen Schmerzen, Gelenkergüssen und Schwellungen sowie bei fortgeschrittener Erkrankung auch zu Einklemmungen und Gelenkblockierungen.

RADIO **Diagnostik:** Diagnostische Methode der Wahl ist die **MRT**, mit der die Läsionen auch schon im **Frühstadium** nachgewiesen werden können. Auch die Szintigrafie kann frühzeitige Veränderungen erfassen. Die Knochennekrose stellt sich dabei mit fehlender Signalanreicherung (cold lesion) dar, die reparativen Vorgänge mit vermehrter Speicherung. Im **Röntgen** lassen sich die typischen Veränderungen erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium feststellen: Sklerosierungszonen als Ausdruck des vermehrten Knochenumbaus, Einbrechen der Gelenkfläche, Deformierungen und sekundärarthrotische Veränderungen (verschmälerter Gelenkspalt, Osteophyten). Bei **Osteochondrosis dissecans** lässt im Spätstadium ein aus der Gelenkfläche herausgelöstes Dissekat (**Gelenkmaus**) einen Defekt der Gelenkfläche erkennen.

Differenzialdiagnosen: Im Kindesalter können die Ossifikationsvorgänge auch physiologisch unregelmäßig ablaufen und dürfen nicht mit pathologischen Veränderungen gleichgesetzt werden.

Therapie: Die Therapie ist abhängig vom Alter des Patienten, von der Lokalisation und von dem Stadium der Erkrankung. Bei Kindern steht v. a. bei Osteochondrosen der unteren Extremität die Entlastung im Vordergrund. Zur spezifischen Therapie der einzelnen Erkrankungen siehe dort.

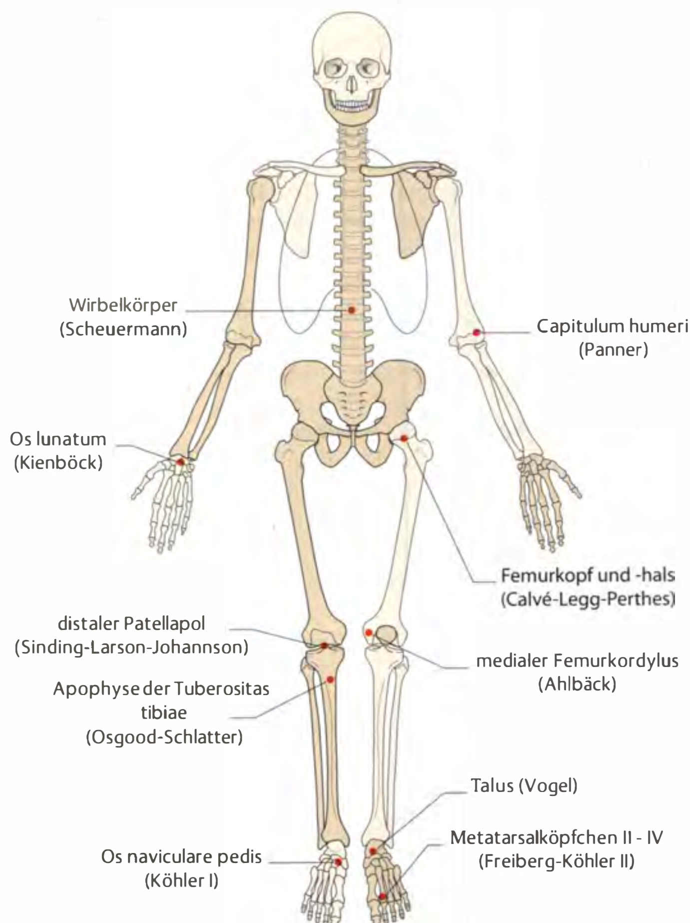


Abb. 3.2 **Häufige Lokalisationen von Osteochondrosen.** [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

4 Gelenkerkrankungen

4.1 Grundlagen

Ein **Gelenk** setzt sich aus Gelenkpartnern zusammen, deren Gelenkflächen mit Knorpel überzogen sind, und wird von einer bindegewebigen Kapsel umhüllt. Zwischen den Gelenkflächen findet sich der Gelenkspalt. Der Knorpel verfügt beim Erwachsenen über keine eigene Blutversorgung und wird über die Gelenkflüssigkeit (Synovia) ernährt. Beim Kind wird er zusätzlich auch über subchondrale Gefäße versorgt. Knorpelgewebe besteht aus Kollagen, Proteoglykanen und Wasser.

Die **Synovia** setzt sich zusammen aus Hyaluronsäure (visköse Eigenschaften), Proteinen, Glukose, Fett, Wasser, Elektrolyten sowie zellulären Bestandteilen (v. a. Lymphozyten). Ihre Hauptaufgaben sind die Schmierung der Gelenkflächen, Ernährung des Knorpels und die mechanische Stoßdämpfung.

Krankhafte Veränderung im Bereich der Gelenke können auf Menge und Zusammensetzung der Synovia Einfluss nehmen. Gelenkreizungen z. B. können zu einer Überproduktion von Synovia mit konsekutivem **Gelenkerguss** führen. Als **Pannus** bezeichnet man eine bindegewebige Wucherung bzw. Proliferation der Membrana synovialis.

Gelenkpunktion: Die Gelenkflüssigkeit kann zu **diagnostischen oder therapeutischen Zwecken** punktiert werden. Anhand ihrer Farbe und Zusammensetzung lässt sich oft die wahrscheinliche Ursache eines Ergusses vermuten (z. B. gelblich-trüb bei bakterieller Arthritis, bernsteinfarben bei Reizerguss, blutig nach Trauma). Außerdem kann die Synovialflüssigkeit bakteriologisch und zytologisch untersucht werden, um unklare Arthritiden abzuklären. Therapeutische Gelenkpunktionen werden z. B. zur Schmerzreduktion (Entspannung der Gelenkkapsel) oder Verbesserung der Durchblutung durchgeführt oder zur Entfernung von Hämatomen oder Injektion von Medikamenten (z. B. Glukokortikoide, Lokalanästhetika) genutzt.

Wichtig sind dabei **streng aseptische Punktions- bzw. Injektionsbedingungen** (Infektionsgefahr!). Am Knie wird seitlich der tastbaren Patella punktiert, an der Hüfte ventral ca. 1–2 cm distal des Mittelpunkts zwischen der Linie von Symphyse und Spina iliaca anterior superior, an der Schulter ventral unterhalb des Proc. coracoideus (**Abb. 4.1**).

4.2 Degenerative Gelenkerkrankung

Synonym: Arthrosis deformans, Osteoarthritis (angloamerikanisch)

DEFINITION Chronisch-degenerative Verschleißerscheinungen des Knorpelgewebes, die sekundär zur Knochendestruktion und Kapselschrumpfung führen.

Epidemiologie: Arthrosen sind die häufigsten Gelenkerkrankungen. Die pathologischen Verschleißerscheinungen treten im Laufe der Zeit bei jedem Menschen auf, sodass die Erkrankung auch sozialmedizinisch gesehen einen hohen Stellenwert hat. Ab dem 65. Lebensjahr finden sich praktisch bei jedem arthrotische Veränderungen im Röntgenbild. Am häufigsten betroffen ist die Wirbelsäule, danach Knie-, Schulter- und Hüftgelenk.

Ätiopathogenese: Ursächlich ist ein **Missverhältnis** aus **Belastbarkeit und Belastung des Knorpels**. Man unterscheidet **primäre Arthrosen**, bei denen ein minderwertiges Knorpelgewebe unbekannter Ursache vorliegt, von **sekundären** Formen, denen verschiedene knorpelschädigende Einflussfaktoren und Grunderkrankungen zugrunde liegen, wie

- mechanische Überlastung: unphysiologische Belastung bei Achsenfehlstellungen, Gelenkinstabilitäten oder dysplastischen Veränderungen, dauerhafte Beanspruchung bei Leistungssportlern
- Unterbelastung: lang dauernde Immobilisation
- Traumen: Luxationen oder Frakturen
- Entzündungen: bakterielle oder rheumatische Arthritis
- metabolische und endokrine Erkrankungen: z. B. Gicht, Chondrokalzinose, Hyperparathyreoidismus.

Arthrosen verlaufen schleichend progredient: Der Knorpel verliert an Elastizität und innerer Festigkeit, sodass sich das Knochengewebe, das sich unter dem Knorpel befindet, insbesondere an den am stärksten beanspruchten Stellen verdichtet (**subchondrale Sklerosierung**). Der hyaline Knorpel wird durch proteolytische Enzyme faserartig umgewandelt, sodass die Knorpeloberfläche aufgeraut wird. Durch die fortschreitende Belastung entstehen zunächst Risse im Knorpelgewebe, bis schließlich der sub-

PATHO

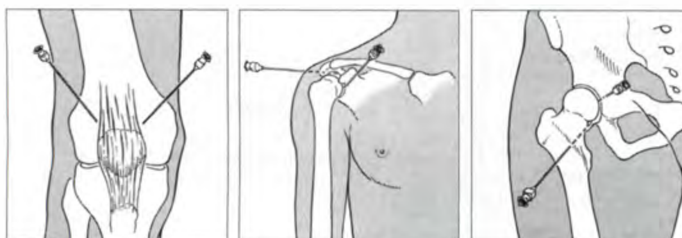


Abb. 4.1 Zugänge bei Gelenkpunktionen. a Kniegelenk. **b** Schultergelenk. **c** Hüftgelenk. [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

chondrale Knochen freigelegt wird (**Knochenglatze**). Im Röntgenbild findet sich dann ein **verschmälerter Gelenkspalt**. Die übriggebliebenen Chondrozyten vermehren sich kompensatorisch und bilden sog. **Brutkapseln**, die jedoch zur Defektdeckung nicht ausreichen. Der Knorpel löst sich vom subchondralen Knochen und eine Entzündungsreaktion aus, wenn er in Kontakt mit der Synovialmembran gelangt.

In weiterer Folge plattet der Knochen ab und an der Knorpel-Knochen-Übergangszone bilden sich die typischen wulstartigen Knochenanbauten (**Osteophyten**) aus. An den Stellen der stärksten Belastung bildet sich der Knochen zurück, sodass eine mit Detritus und Synovia gefüllte Zyste entsteht (**Geröllzyste**). Die Arthrose verläuft solange meist klinisch inapparent und verursacht erst Beschwerden, wenn sich der Prozess plötzlich beschleunigt, z. B. bei Einbruch von Geröllzysten (subchondrale Nekrose) oder Entzündung durch den abgeschilferten Knorpeldetritus. Dann spricht man von einer „**aktivierten Arthrose**"; sie geht mit starken Schmerzen einher.

Klinik: Die Arthrose führt zu **Schmerzen** (anfangs bei Belastung, später in Ruhe), Schwellung und **Bewegungseinschränkungen**. Darüber hinaus versteift sich die Muskulatur. Die vom Patienten geäußerten Beschwerden korrelieren dabei aber nicht immer mit dem röntgenologischen Befund. Bei fortgeschrittener Erkrankung imponieren Kontrakturen und ein Funktionsverlust des Gelenks. Durch den Knorpelverlust kann das Gelenk instabil werden (Schlottergelenk) oder auch spontan einsteifen (Ankylose).

RADIO

Diagnostik: Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung steht v. a. die **Röntgendiagnostik** im Vordergrund, die nicht nur der Diagnosestellung, sondern auch der Verlaufsbeurteilung und Therapieentscheidung dient (**Tab. 4.1**).

Therapie: Arthrosen werden i. d. R. symptomatisch behandelt. **Allgemeine Maßnahmen** sind die Gewichtsreduktion oder körperliche Bewegung. Wesentlich sind darüber hinaus krankengymnastische Übungen, da sich hiermit Schmerzen insbesondere im Anfangsstadium lindern lassen. Auch physikalische Maßnahmen wie Wärmeanwendungen bei Dauerschmerzen oder Kältetherapie bei aktivierter Arthrose sowie **physiotherapeutische Übungen** sind hilfreich. Bei stärkeren Schmerzen empfiehlt sich die Einnahme von **nichtsteroidalen Antiphlogistika** (s. Pharmakologie S. C 404). Auch die **intraartikuläre Injektion** von Glukokortikoiden ist bei therapierefraktärer Arthrose zur Schmerzlinderung und Entzündungshemmung möglich. Wichtig ist dabei eine strenge Asepis (→ Infektionsgefahr). Ebenfalls intraartikulär können Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat oder Glukosamine appliziert werden, wobei ihr knorpelprotektiver Effekt bisher noch nicht gesichert ist. Auch der Einsatz von Phytotherapeutika (z. B. Teufelskralle), Vitaminen und Homöopathika ist zur Behandlung verbreitet, seine Evidenz jedoch nicht sicher beurteilbar.

Tab. 4.1 Radiologische Stadieneinteilungder Arthrose (nach Kellgren und Lawrence)

Stadium	röntgenologischer Befund
I	subchondrale Sklerosierung, normaler Gelenkspalt
II	geringe Gelenkspaltverschmälerung, beginnende Osteophytenbildung
III	deutliche Gelenkspaltverschmälerung, deutliche Osteophyten, unregelmäßige Gelenkfläche
IV	deutliche Gelenkspaltverschmälerung bis aufgehobener Gelenkspalt, subchondrale Geröllzysten, Osteophyten, Deformierung der Gelenkpartner

Darüber hinaus kommen v. a. bei Arthrosen der unteren Extremität orthopädische Hilfsmittel (spezielle Schuhzurichtungen) oder Orthesen zum Einsatz.

Die **operative Behandlung** der Arthrose hat das Ziel, die Gelenkmechanik und -biologie zu verbessern. Letztere umfasst v. a. Maßnahmen zur:
- verbesserten Durchblutung (z. B. **Anbohrung** des Knochens)
- Schmerzminderung: **Synovialektomie** → mindert die Schmerzhaftigkeit und die Progression bei aktivierten Arthrosen; **Denervierung** → bei starken Schmerzen, v. a. an Hand und Ellenbogen eingesetzt
- besseren Gleitfähigkeit: autologe Chondrozytentransplantation (v. a. bei Gonarthrose, S. 284), Anbohren der Gelenkfläche zur Induktion eines Ersatzgewebes aus Faserknorpel (**Mikrofakturierung**).

Die Gelenkmechanik lässt sich durch Herstellung kongruenter Gelenkflächen und Minderung der Hauptbelastungszonen verbessern (z. B. **Umstellungsosteotomie**).

Bei Arthrosen an der Wirbelsäule bzw. der kleinen Gelenke an Fuß oder Hand werden darüber hinaus gelenkversteifende Maßnahmen (**Arthrodesen**) vorgenommen. Dadurch wird das Gelenk schmerzfrei und stabil, die Gelenkfunktion fällt jedoch aus. An Hüft- und Kniegelenk ist auch der endoprothetische Gelenkersatz eine Option; indiziert ist er bei primären Arthrosen im fortgeschrittenen Stadium ab dem 60. Lebensjahr, bei sekundären Formen auch schon früher.

4.3 Entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen

Hierzu zählen die rheumatoide Arthritis (S. A 447) und die Spondylarthritiden wie z.B. die ankylosierende Spondylitis (S. A 452) sowie die reaktive Arthritis (S. A 454), die im Kapitel Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen besprochen werden. Zur juvenilen idiopathischen Arthritis s. Pädiatrie S. 537.

4.4 Metabolische und hämophile Arthropathien

4.4.1 Gicht

Siehe Endokrines System und Stoffwechsel S. A342.

4.4.2 Chondrokalzinose

Synonym: Pseudogicht

DEFINITION Akute, idiopathische Gelenkentzündung infolge Ablagerung von Kalziumpyrophosphatkristallen.

Die Erkrankung betrifft meist ältere Patienten und ähnelt in ihrem klinischen Erscheinungsbild der Gicht. Bevorzugt werden – im Gegensatz zur Gicht (Großzehengrundgelenk) – das **Knie**-, Hüft-, Schulter- oder auch Handgelenk befallen. Der akute Anfall verläuft meist milder als der Gichtanfall, sodass die Erkrankung auch mit einer aktivierten Arthrose verwechselt werden kann. Im Röntgenbild lassen sich streifenförmige Verkalkungen im Knorpel und an den Menisci nachweisen. Die Kalziumpyrophosphatkristalle können im Gelenkpunktat nachgewiesen werden. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit NSAR und intraartikulärer Injektion von Glukokortikoiden im akuten Anfall.

4.4.3 Hämophile Arthropathie

Siehe Blut und Blutbildung S. A 143.

4.5 Gelenkchondromatose

DEFINITION Idiopathische Bildung von Knorpelgewebe und multipler, freier Gelenkkörper infolge Metaplasie der Synovialis.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt v.a. zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf und betrifft Männer häufiger als Frauen.



Abb.4.2 **Röntgenbefund bei Chondromatose des Schultergelenks.** [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

Klinik: Grundsätzlich kann die Chondromatose alle Gelenke und auch Sehnenscheiden betreffen, am häufigsten findet sie sich jedoch im Kniegelenk, seltener in der Hüfte oder im oberen Sprunggelenk. Klinisch imponiert ein geschwollenes Gelenk mit **Erguss** und Gelenkblockierungen (**Einklemmungserscheinungen**). Unter Umständen kann die Gelenkchondromatose maligne entarten (Chondrosarkom).

Diagnostik: Das neu gebildete Knorpelgewebe und die freien Gelenkkörper lassen sich ebenso wie die verdickte Kapsel gut in der **MRT** nachweisen. Wenn die neuen Gelenkkörper verkalken, werden sie auch im **Röntgen** sichtbar (**Abb. 4.2**).

Differenzialdiagnostisch gilt es an ein Chondrosarkom oder eine pigmentierte villonoduläre Synovialitis zu denken. Bei Letzterer handelt es sich um eine gutartige Proliferation von Synovialzellen mit braunen Zotten.

Therapie: Die freien Gelenkkörper und die Synovia müssen arthroskopisch oder offen vollständig reseziert werden, da die Rezidivneigung sehr hoch ist.

5 Erkrankungen von Muskeln, Sehnen, Bändern und Bursen

5.1 Muskelerkrankungen

5.1.1 Myopathien und Erkrankungen der muskulären Endplatte

Hierzu zählen Muskeldystrophien, Myotonien, entzündliche, metabolische und sekundäre Myopathien sowie Myasthenien. Sie werden ausführlich im Kapitel Neurologie ab S. 962 besprochen.

5.1.2 Muskelhartspann

DEFINITION

- **Myogelose** (Muskelhärte): umschriebene, kleine, schmerzhafte Verhärtung
- **Muskelhartspann:** flächenhaft erhöhter Tonus eines oder mehrerer Muskeln

Ätiologie: Ursächlich ist zumeist eine Dauerbeanspruchung der Muskulatur, die zu lokalen Zirkulations- und Stoffwechselstörungen führt. Eine andere Ursache sind Gelenkerkrankungen.

Klinik und Diagnostik: In der klinischen Untersuchung ist der verhärtete Muskel gut tastbar und druckschmerzhaft. Bei ausgedehnterem Hartspann stehen oft dumpfe Dauerschmerzen im Vordergrund, die sich bei bestimmten Bewegungen verstärken. Passives Dehnen ist schmerzhaft.

Therapie: Massagen und Wärmeanwendung.

5.1.3 Traumatische und ischämische Muskelläsionen

Gerade unter Belastung ist der Energie- und Sauerstoffbedarf des Muskels besonders hoch. Beispielsweise tritt nach hohen oder ungewohnten Belastungen eine schmerzhafte Muskelverhärtung auf, die im Volksmund **Muskelkater** genannt wird. Als Ursache nimmt man dabei feine Muskelfaserrisse an, die durch die einwirkenden Mikrotraumen entstehen. Dadurch entsteht eine lokale Entzündung, die ein Ödem und damit verbunden Dehnungsschmerzen nach sich zieht.

Ischämische Läsionen können zum sog. **Kompartmentsyndrom** führen. Die häufigste Lokalisation ist der Unterschenkel (S. 298). Ein Kompartment-Syndrom am Unterarm führt zur sog. Volkmann-Kontraktur (S. 256).

5.1.4 Myositis ossificans

Synonym: Muskelverknöcherung

Man unterscheidet zwischen der **Myositis ossificans progressiva**, bei der die Verknöcherung der quergestreiften Muskulatur generalisiert voranschreitet (idiopathisch), von der **Myositis ossificans cirumscripta**, die traumatische (z. B. Verknöcherung nach Einblutung in den Muskel) und neuropathische Ursachen (Verknöcherung nach Schädel-Hirn-Trauma) haben kann. Klinisch kommt es zur Einschränkung der Beweglichkeit, die zur völligen Versteifung und bei der progressiven Form zur Atemlähmung führen kann. Diagnostisch wegweisend ist neben der Klinik die Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut sowie die Bildgebung (knöcherne Überbauung im Röntgen, positive Szintigrafie). Die Erkrankung ist nur schwer behandelbar. Versucht werden kann eine Therapie mit Röntgenstrahlen. Die Knochenüberbauten können operativ entfernt werden, damit die Beweglichkeit gebessert wird.

5.2 Erkrankung von Sehnen, Bändern und Bursen

Sehnen können entweder entzündlich oder degenerativ erkranken. Degenerativ verändertes Sehnengewebe neigt vermehrt zur Ruptur. Ein typisches Beispiel ist die Achillessehnenruptur (S. 298). Sehnenscheidenentzündungen (Tendovaginitiden) treten gehäuft dort auf, wo sie in eng begrenzten fibrösen Kanälen oder Knochenrinnen verlaufen, z. B. an der Hand (S. 259). Bei anhaltender Fehl- und Mehrbelastung einzelner Sehnenscheiden können sich reaktive Hygrome bilden (flüssigkeitsgefüllte Zysten mit Fistelneigung). Eine Sonderform stellt dabei die Baker-Zyste dar (S. 282).

Am **Bandapparat** kann es zu Verletzungen (meist traumatisch, führen zur Gelenkinstabilität), Verkürzungen (nach lang dauernder Ruhigstellung) oder degenerativen Veränderungen (an mechanisch beanspruchten Stellen, z. B. an der Wirbelsäule) kommen.

Bursen (Schleimbeutel) gewährleisten die Verschieblichkeit von Gewebeschichten. Sie können sich entzünden, was insbesondere an exponierten Stellen (z. B. Kniegelenk) klinisch manifest wird. Bursitiden können infolge chronischer Belastungen auftreten (z. B. Bursitis praepatellaris beim Fliesenlegen), bakteriell bedingt oder auf rheumatische Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis) zurückzuführen sein.

Ein weiteres Beispiel ist die **Bursitis trochanterica**, die bei einer schnellenden Hüfte (**Coxa saltans**) durch das Schnappen der Fascia lata über den Trochanter major und der damit verbundenen Bindegewebsreizung auftritt. Prädisponierend sind eine Bindegewebsschwäche oder ein zu prominenter Trochanter major. Das Schnappen äußert sich typischerweise beim Gehen und wird von den Patienten als „Herausspringen der Hüfte" geschildert. Betroffen sind vorwiegend jüngere Frauen. Therapie: Injektion von Glukokortikoiden, Faszienplastik bei Therapieresistenz.

6 Infektionen von Knochen und Gelenken

6.1 Grundlagen der Osteomyelitis

Die Begriffe Osteomyelitis und Ostitis werden häufig synonym verwendet und bezeichnen eine Infektion des Knochens mitsamt seiner Bestandteile, also Periost, Kortikalis und Mark. Der Begriff **Osteomyelitis** meint jedoch zumeist systemische, hämatogene Infektionen des Knochenmarks, während man mit **Ostitis** bevorzugt exogen entstandene Prozesse bezeichnet, die v. a. das Knochengewebe selbst betreffen.

Ätiologie und Einteilung: Osteomyelitiden werden vorwiegend von Bakterien ausgelöst. Sie können anhand unterschiedlicher Kriterien eingeteilt werden wie z. B. nach:
- **Ätiologie/Erreger:** Man unterscheidet unspezifische (v. a. Staphylococcus aureus) und spezifische (Mycobacterium tuberculosis, Salmonella typhi, Treponema pallidum, Pilze) Infektionen.
- **Entstehungsmechanismus:** Die Infektionen können entweder endogen durch hämatogene Aussaat oder exogen z. B. nach Traumen oder iatrogenen Eingriffen entstehen. Die hämatogene Aussaat findet sich v. a. bei Kindern. Zur Osteomyelitis im Säuglings- und Kindesalter s. auch Pädiatrie S. 575. Die exogene Osteomyelitis verläuft meist weniger akut als die hämatogene Osteomyelitis und chronifiziert häufig.
- **Verlaufsform:** akut oder chronisch.

6.2 Akute hämatogene Osteomyelitis

PATHO

Ätiopathogenese: Die hämatogene Osteomyelitis entsteht durch endogene Keimverschleppung aus dem Infektionsherd (z. B. Tonsilitis). Sie betrifft vorwiegend Säuglinge und Kinder und ist beim Erwachsenen eher selten. Die hämatogene Osteomyelitis spielt sich bevorzugt an der Metaphyse ab, da diese gut durchblutet wird.

Entscheidenden Einfluss auf den Erkrankungsverlauf haben die **Virulenz** des Erregers und die individuelle **Abwehrlage**: Durch die primär hämatogene Streuung entstehen kleine intramedulläre Abszesse, die entweder lokal begrenzt bleiben (**Osteomyelitis sclerosans**) oder sich auf den Organismus ausbreiten (**osteomyelitische Sepsis**) können. Kommt es zur Thrombosierung kleiner Gefäße, entstehen **Knocheninfarkte** und **-nekrosen** (**Sequester**). Um die Nekrose wird reaktiv neuer Knochen gebildet, sodass sie von einer Sklerosezone umgeben wird (**Totenlade**). Der Eiter kann sich nach außen über eine Fistel entleeren.

Abhängig vom Erkrankungsalter unterscheidet sich die Ausbreitung der Infektion im Knochen. Da bis zum 2. Lebensjahr noch Blutgefäße von der Metaphyse zur Epiphyse ziehen, um diese zu versorgen, kann die Infektion bei der Säuglingsosteomyelitis auf die Epiphyse und das Gelenk übergreifen (Pyarthros). Bei Kindern stellt die **Epiphysenfuge** (avaskulär) eine **Barriere** dar, d. h. der Gelenkeinbruch erfolgt nur dort, wo die Gelenkkapsel zur Metaphyse reicht. Beim Erwachsenen kann sich die Infektionen wieder bis ins Gelenk ausbreiten, da keine Epiphysenfuge mehr vorhanden ist.

> MERKE Bei der Säuglingsosteomyelitis und beim Erwachsenen ist eine Ausbreitung der Infektion von der Metaphyse auf die Epiphyse und das benachbarte Gelenk möglich.

Erreger der Säuglingsosteomyelitis sind v. a. Streptokokken, seltener Staphylo- oder Pneumokokken. Beim Erwachsenen wird die Erkrankung zum Großteil von Staphylokokken verursacht.

Klinik: Die Osteomyelitis im Säuglings- und Kindesalter entwickelt sich meist nach einem vorangegangenen **Allgemeininfekt** v. a. im Bereich der Femurmetaphyse und kann als septisches Krankheitsbild mit hohem Fieber verlaufen. Schwellung und Rötung der Haut, Bewegungsschmerzen und Schonhaltung (bei Gelenkbeteiligung) können hinzukommen. Beim Erwachsenen ist neben den langen Röhrenknochen auch die Wirbelsäule betroffen. Allgemeinsymptome bestehen eher selten.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborbefunden (CRP ↑, Leukozytose, Erregernachweis) und bilgebenden Verfahren gestellt.

RADIO

Speziell in der Frühphase ist die **MRT** die Methode der Wahl, da sie die Zerstörung der Kortikalis und Abszessbildungen zuverlässig abbilden kann. In der T 1-Wichtung sind die Veränderungen signalarm, in T 2 signalreich. Im **Röntgen** zeigen sich erst im Verlauf metaphysäre Auftreibungen, Destruktionen sowie ein abgehobenes und verkalktes Periost (Periostitis ossificans).

Bei der spezifischen Osteomyelitis bei Tuberkulose bestehen meist weniger ausgeprägte Krankheitszeichen und eine längere Anamnese. Die Knochen sind weniger stark destruiert, dafür finden sich ausgeprägtere Sklerosen und Sequester. Betroffen sind in erster Linie die Wirbelkörper.

Der Erreger kann aus der **Blutkultur** oder aus dem Knochenpunktat nachgewiesen werden.

Differenzialdiagnostisch sollte im Kindesalter auch an ein Ewing-Sarkom gedacht werden (s. Pädiatrie S. 584).

Therapie: Wichtig ist eine frühzeitige Behandlung mit **Ruhigstellung** der Extremität und **parenteraler Antibiotikatherapie**. Bei eitrigem Gelenkerguss oder Abszessbildung wird die operative Sanierung mit Anlage einer Spülsaug-Drainage angestrebt. Bei Kindern ist die Prognose wesentlich vom Behandlungsbeginn abhängig: Ist die Epiphysenfuge bereits betroffen, kann es zu z. T. erheblichen Wachstumsstörungen kommen.

6.3 Chronische Osteomyelitis

Chronische Osteomyelitiden können entweder direkt bei hämatogener Streuung entstehen, wenn die Abwehrlage des Organismus gut ist (primär chronische Osteomyelitis, s. u.), oder sich auf der Basis einer akuten hämatogenen oder posttraumatischen Osteomyelitis entwickeln.

Ätiopathogenese:
Exogene Osteomyelitis: Ursächlich ist eine exogene Keimverschleppung, z. B. im Rahmen von offenen Frakturen oder nach iatrogenen Eingriffen. Die Erkrankung beginnt primär lokal und kann sich in Abhängigkeit von lokalen Faktoren (wie Durchblutungsverhältnissen, posttraumatischer Versorgung), der Virulenz und der individuellen Abwehrlage des Organismus weiter ausbreiten. Chronische Verlaufsformen sind häufig.

Endogene Osteomyelitis: Bei der hämatogenen Streuung kommt es mit der Zeit zu sklerotischen Umbauprozessen, die dazu führen, dass sich die Kortikalis verdickt und das Mark fibrosiert. Dadurch werden die Abszesse eingeschlossen.

Klinik: Die Osteomyelitis kann jederzeit reaktiviert werden und wieder aufflackern, da die abgeschotteten Entzündungsherde für Antibiotika nur schwer zugänglich sind (→ hohe Therapieresistenz und Rezidivneigung!). Außerdem können Knochenfisteln bestehen, aus denen Eiter sezerniert wird. Die Patienten klagen in unterschiedlichem Ausmaß über Schmerzen und Bewegungseinschränkungen.

Diagnostik: Im Labor finden sich wechselnd erhöhte Entzündungswerte. Die Skleroseerscheinungen, Osteolysen, periostale Reaktionen mit fleckigen Aufhellungen und evtl. Sequester können im Röntgenbild nachgewiesen werden.

Therapie: Die einzige erfolgversprechende Therapie ist die **chirurgische Sanierung** des Infektionsherds:
- Fistelexzision nach vorangegangener Darstellung mit Methylenblau
- radikale Entfernung des nekrotischen Gewebes: Débridement, Sequesterausräumung
- Aufbohren der Markhöhle und Spülung mittels Spülsaug-Drainage oder Einlage eines Antibiotikaträgers
- evtl. Knochendeckung mittels Knochentransplantat
- evtl. Knochenstabilisierung: im infizierten Bereich mittels Fixateur externe.

Begleitend erfolgt eine systemische antibiogrammorientierte Antibiotikatherapie.

6.3.1 Primär chronische Osteomyelitis

Die primär chronischen Verlaufsformen treten bei **guter Abwehrlage** auf und gehen mit Sklerosierungen einher. Der Knochen ist schmerzhaft und aufgetrieben. Die Therapie besteht in der operativen Ausräumung.

Brodie-Abszess: Abszess ohne Fistelung im Bereich von Femur oder Tibia. Kleine Abszesse sind asymptomatisch, ansonsten können Ruheschmerzen auftreten. Im Röntgen erkennt man die runde Abszesshöhle mit sklerotischem Randsaum.

Osteomyelitis sclerosans (Garré-Krankheit): Seltene, schleichende Erkrankung, die im Schaft der langen Röhrenknochen auftritt und mit Periostverdickung und rauer Knochenoberfläche einhergeht. Die Markhöhle ist sklerotisch und nahezu vollständig verlegt. Die Patienten klagen über Ruheschmerzen, die insbesondere nachts auftreten.

Plasmazelluläre Osteomyelitis: Es handelt sich ebenfalls um eine sklerosierende Entzündung mit Osteolysen und zentraler Kaverne, die meist nur einen Knochen befällt (v. a. Klavikula oder lange Röhrenknochen). Es finden sich fast ausschließlich Plasmazellen.

6.4 Eitrige Arthritis

Ätiopathogenese: Eitrige Arthridien können posttraumatisch bzw. iatrogen entstehen oder auf eine hämatogene Streuung zurückzuführen sein. Die häufigsten Erreger sind Staphylokokken (S. aureus, S. epidermidis) sowie Strepto- oder Enterokokken. Die hämatogene Arthritis entsteht vorwiegend bei Gonorrhö oder Tuberkulose (spezifische Arthritiden).

PATHO

Anfangs finden sich nur geringe destruktive Veränderungen, die Entzündung bleibt auf die Synovia beschränkt (eitriger Gelenkerguss, **Pyarthros**). Ohne adäquate Behandlung schreitet die Infektion sehr rasch fort und zerstört das benachbarte Knorpelgewebe (Panarthritis). Folgen sind eine Gelenksteife (knöcherne Ankylose) und Gewebeschrumpfung.

Klinik: Am häufigsten betroffen ist das **Kniegelenk**, seltener Schulter, Ellenbogen, oberes Sprunggelenk oder die Hüfte.

Die **unspezifische bakterielle Arthritis** beginnt akut mit Fieber und Schüttelfrost und massiven Gelenkschmerzen in Ruhe. Das Gelenk ist außerdem geschwollen, gerötet und überwärmt. Typischerweise nimmt der Patient eine Schonhaltung ein.

Bei der **tuberkulösen Arthritis** ist der Verlauf schleichend bei subfebrilen Temperaturen. Das Gelenk schmerzt, ist aber nicht überwärmt. Es findet sich ein käsiger Erguss und bei Durchbruch durch die Kapsel ein Senkungsabszess (verdickte Synovia, fehlender Gelenkspalt, Gelenkversteifung).

Diagnostik: Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung stehen Laboruntersuchung (Leukozytose, CRP ↑, Blutkultur) und die Gelenkpunktion im Vordergrund. Die bakteriologische und zytologische Untersuchung des Punktats ist wesentlich für die weitere Therapie. Hochverdächtig auf eine Infektion ist eine **Erhöhung der Leukozyten** auf > 25000, beweisend der **Erregernachweis**.

MERKE Jeder intraartikuläre Eingriff muss unter absolut aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

RADIO

Röntgenaufnahmen sind zunächst unauffällig, mit der Zeit lassen sich gelenknahe Osteolysen erkennen. Ein Gelenkerguss kann sonografisch nachgewiesen werden.

Therapie: Bei Gelenkempyem wird das Gelenk in der Frühphase **arthroskopisch gespült** und die infizierte Synovialis entfernt. Begleitend wird eine **i. v.-Antibiotikatherapie** (anfangs Breitbandspektrum, dann nach Antibiogramm) eingeleitet und für etwa 2–3 Wochen fortgeführt. Die Spülung wird regelmäßig wiederholt, bis kein Keimnachweis mehr gelingt. Anschließend werden die Patienten frühfunktionell physiotherapeutisch beübt, um die Entwicklung von Kontrakturen zu verhindern. Bei ausgedehnter Infektion (Panarthritis) mit Gelenkdestruktion ist eine Arthrodese notwendig.

7 Neurogene Erkrankungen

Folgende Krankheitsbilder werden an anderer Stelle besprochen:
- infantile Zerebralparese: s. Neurologie S. 898
- periphere Nervenläsionen: s. Neurologie S. 953
- Arthrogryposis multiplex congenita: s. Pädiatrie S. 578
- Fehlbildungserkrankungen
  - Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube und Störungen des kraniozervikalen Übergangs: s. Neurologie S. 896
  - dysraphische Störungen (Spina bifida): s. Neurologie S. 896

8 Tumoren

8.1 Grundlagen

Man unterscheidet benigne von malignen Knochentumoren, wobei erstere deutlich häufiger auftreten. Die Inzidenz von primären Knochentumoren beträgt etwa 1:100000 im Jahr. Sekundäre Knochentumoren wie Metastasen sind deutlich häufiger. Knochentumoren weisen i. d. R. eine typische Präferenz für ein bestimmtes Altersspektrum auf (**Abb. 8.1**).

Die WHO teilt die Knochen- und Weichteiltumoren in folgende Kategorien ein:
- **knochenbildende Tumoren:** benigne (Osteom, Osteoidosteom, Osteoblastom), semimaligne (malignes Osteoblastom), maligne (Osteosarkom)
- **knorpelbildende Tumoren:** benigne (Chondrom, Osteochondrom, Chondroblastom, chondromyxoides Fibrom), maligne (z. B. Chondrosarkom)
- **Riesenzelltumor:** Osteoklastom
- **Knochenmarktumoren:** Ewing-Sarkom, malignes Lymphom, Myelom
- **Gefäßtumoren:** s. Neoplastische Erkrankungen S. A583
- **Bindegewebstumoren:** benigne (Histiozytom, Lipom), semimaligne (desmoplastisches Fibrom), maligne (z. B. Fibrosarkom, malignes Histiozytom, Liposarkom, Leiomyosarkom) sowie andere Tumoren (z. B. Neurofibrom, Chordom)
- **tumorartige Läsionen:** solitäre Knochenzyste, eosinophiles Granulom, Myositis ossificans, brauner Tumor bei Hyperparathyreoidismus
- **Metastasen.**

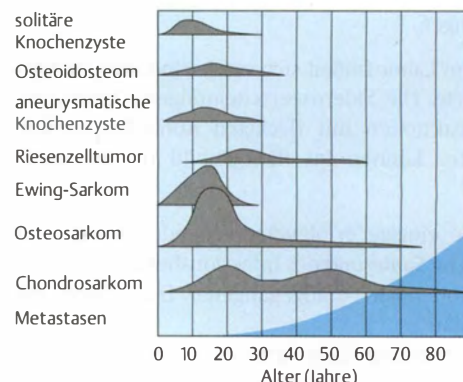


Abb. 8.1 **Altersentsprechende Häufigkeitsverteilung von Knochentumoren und tumorähnlichen Veränderungen.** [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

8.2 Benigne primäre Knochentumoren

8.2.1 Knochenbildende Tumoren

Osteom

Der Tumor tritt bevorzugt bei **Männern** um das 45. Lebensjahr auf und manifestiert sich v. a. an den Nasennebenhöhlen sowie den platten (Gesichts-)Schädelknochen. Klinisch bleiben die Patienten meist beschwerdefrei, da die Tumoren nur sehr langsam wachsen. Treten Osteome multipel und in Gesellschaft von intestinalen Polypen

auf, spricht man vom **Gardner-Syndrom** (s. Neoplastische Erkrankungen S. A622). Im Röntgenbild imponieren Osteome als homogene rundliche Strukturen, die ca. 3 cm groß sind. Eine Therapie ist i. d. R. nicht erforderlich.

Osteoidosteom und Osteoblastom

Osteoidosteom: Gutartiger Knochentumor unbekannter Ätiologie, der eine Größe von ≤ 2 cm erreichen kann und bevorzugt bei **Frauen** zwischen dem 5. und 25. Lebensjahr auftritt. Der Tumor findet sich häufig an den proximalen Enden von Femur und Tibia und präsentiert sich typischerweise mit **nächtlichen Schmerzen**, die kontinuierlich stärker werden, aber gut auf ASS ansprechen. Histologisch ist die Bildung von neoplastischem Osteoid nachweisbar.

RADIO

Im Röntgenbild erkennt man einen Herd mit einer ovalen Aufhellungszone (**Nidus**) und charakteristischer umgebender Sklerose. Der Nidus kann evtl. Verkalkungen zeigen. Da etwa ¼ der Tumoren röntgenologisch nicht nachweisbar ist, ist die **CT** die Methode der Wahl, um den Nidus darzustellen und differenzialdiagnostisch von einem reaktiven Knochenumbau oder Brodie-Abszess zu unterscheiden. Bei nur geringer Sklerosierung ist die MRT hilfreich. Kleine Herde können besser in der Skelettszintigrafie dargestellt werden.

Therapie der Wahl ist die **komplette Resektion** des Tumors, die heutzutage bevorzugt in CT-gesteuerter Technik als minimalinvasiver Eingriff durchgeführt wird. Bei erfolgreicher Operation ist die Prognose gut, die Schmerzen bessern sich sofort nach Tumorentfernung.

Osteoblastom: Der Tumor ähnelt dem Osteoidosteom, ist jedoch größer als dieses (2–10 cm) und befindet sich im spongiösen Knochen, v. a. an der Wirbelsäule (Wirbelbogen). Der Tumor tritt häufiger bei **Männern**, v. a. zwischen dem 10. und 35. Lebensjahr auf. Klinisch präsentieren sich langwierige Ruheschmerzen. Im **Röntgenbild** zeigt sich ein größerer zystischer Nidus, wobei die Randsklerose meist geringer ausgeprägt ist. Therapie der Wahl ist die **Kürretage mit Spongiosaplastik**. Bei operativ ungünstiger Lokalisation kann evt. eine Bestrahlung notwendig werden.

8.2.2 Knorpelbildende Tumoren

Osteochondrom

Synonym: osteokartilaginäre Exostose

Es handelt sich um einen relativ häufigen Tumor, der nahe der **Metaphyse** wächst und eine aufliegende **Knorpelkappe** besitzt. Meist tritt er im 2. Lebensjahrzehnt auf. Osteochondrome können **solitär** oder im Rahmen der Exostosenkrankheit auch **multipel** vorkommen. Solitäre Osteochondrome finden sich überwiegend an der Metaphyse des distalen Femurs, der proximalen Tibia sowie am proximalen Humerus. Im Rahmen der klinischen Untersuchung lässt sich der Tumor als kugelige, derbe Struktur tasten. Die Patienten können über Funktionsbehinderungen (schnappende Sehnen) und Schmerzen klagen. Im **Röntgenbild** erkennt man typischerweise eine **pilzartige Struktur**, die dem Knochen breitbasig oder gestielt aufsitzt. Zur Abklärung der Dignität kann außerdem eine Szintigrafie angefertigt werden (verstärkte Speicherung bei Malignität). Der Tumor wird reseziert, wenn er zu Funktionseinschränkungen führt. Bei maligner Entartung (selten) erfolgt eine radikale Resektion.

Chondrom

Synonym: Enchondrom

Chondrome sind häufig, bestehen aus **hyalinem Knorpelgewebe** und gehen von der Epiphysenfuge aus. Bei intramedullärer Lokalisation spricht man vom Enchondrom. Die Tumoren können in jeder Altersstufe auftreten und befallen vorwiegend die kurzen Röhrenknochen der **Hand**, seltener die Meta- oder Diaphyse langer Röhrenknochen (auch Rippen). Der betroffene Knochen verformt sich im Verlauf und bleibt bei Kindern in seinem Wachstum zurück.

Enchondrome können auch multipel auftreten (**Enchondromatose**); ist dabei eine Körperhälfte betont, spricht man vom **Morbus Ollier**, bei Befall des gesamten Skeletts mit Hämangiombildung handelt es sich um das **Mafucci-Syndrom**.

Die Tumoren zeigen eine gewisse Tendenz zur **malignen Entartung** (Chondrosakrome), die insbesondere bei Lokalisation in den langen Röhrenknochen oder bei multiplem Auftreten hoch ist. Meist handelt es sich um einen Zufallsbefund, da die Tumoren nur sehr langsam wachsen.

RADIO

Insbesondere bei Tumoren der Kortikalis kann es zu Spontanfrakturen kommen. Im Röntgenbild imponieren bei Befall der Fingerphalangen **Osteolysen** und ein aufgetriebener Knochen mit verdünnter Kortikalis. Innerhalb der Tumoren finden sich zentrale, popcornartige **Verkalkungen** mit ring- oder bogenförmiger Struktur (**Abb. 8.2**). In der MRT mit Kontrastmittel zeigen sich Septierungen. Anzeichen für eine maligne Entartung sind eine unscharfe Begrenzung, rasches Wachstum und ein Tumordurchmesser > 5 cm.



Abb. 8.2 **Röntgenbefund bei Enchondrom** an der proximalen Phalanx des Mittelfingers. Die Kortikalis ist verdünnt und innerhalb der Läsion erkennt man bogenförmige Verkalkungen (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Eine Therapie ist vorrangig nur bei V.a. maligne Entartung oder Frakturen angezeigt. Sie besteht aus einer Kürettage und Auffüllung des Defekts mit Spongiosa.

Chondroblastom

Synonym: Codman-Tumor

Seltener Tumor, der v.a. **Männer** um das 20. Lebensjahr betrifft und sich im Bereich der **Epiphysenfugen** findet (distales Femur bzw. proximale Tibia sowie proximaler Humerus). Die Patienten klagen über schmerzhafte Bewegungseinschränkungen. Im Röntgenbild erkennt man eine **zentrale Osteolyse** mit umgebender **Sklerosierung**. Das Zentrum kann unregelmäßig verkalken. Der Tumor wächst i.d.R. langsam, kann sich jedoch auf das Gelenk ausbreiten. Die Therapie besteht aus **Kürettage** und **Spongiosaplastik**, bei Rezidiven aus einer En-bloc-Resektion.

Chondromyxoidfibrom

Sehr seltener Tumor im Bereich der epiphysennahen Metaphyse, der insbesondere bei **Kindern** und **Jugendlichen** vorkommt. Der Tumor wächst langsam und verdrängt die umgebenden Strukturen, was sich mit Osteolysen und einer ausgedünnten Kortikalis bemerkbar macht. Die Therapie besteht in der **Resektion** und **Defektplastik**. Nicht vollständig resezierte Tumoren rezidivieren häufig.

8.2.3 Riesenzelltumor

Synonym: Osteoklastom

Der Tumor zeigt unterschiedliche Dignität (gutartig bis semimaligne) und wächst **lokal aggressiv**. Er tritt bevorzugt zwischen dem 2. und 4. Lebensjahrzehnt auf (w: m = 2:1) und befällt vorwiegend die **Epi- und Metaphysen der langen Röhrenknochen**. Klinisch stehen Schmerzen und Schwellungen im Vordergrund. Im Röntgenbild lassen sich **geografische Osteolysen**, die meist exzentrisch liegen und scharf begrenzt sind, feststellen. Außerdem können sich Pseudotrabekel ausbilden. Anhand des röntgenologischen Befundes kann man die Tumordignität **nicht** sicher beurteilen. Therapeutisch sollte der Tumor möglichst radikal entfernt werden (**En-bloc-Resektion**). Wenn die Patienten 1 Jahr nach dem Eingriff rezidivfrei sind (ca. 75 %), erfolgt eine Spongiosaplastik.

8.2.4 Pigmentierte villonoduläre Synovialitis

Synonym: benignes Synovialom

Meist **lokalisierte Proliferation der Synovia** unklarer Ursache mit Bildung von braun verfärbten Zotten und Knorpelarrosion. Dadurch kann es zu sekundären degenerativen Veränderungen kommen. Die Erkrankung tritt vorwiegend am **Hüft-** und **Kniegelenk** auf. Die Diagnose wird aufgrund der unklaren Klinik (Gelenkerguss) meist erst spät gestellt. Im Röntgenbild zeigen sich ein **verschmälerter Gelenkspalt** und zahlreiche gelenknahe **Osteolysen**. Gesichert wird die Diagnose mittels Histologie. Therapie der Wahl ist die **komplette Synovialektomie** und **Kürettage**.

8.3 Tumorähnliche Läsionen

Tumorartige Läsionen sind durch reaktive Veränderungen gekennzeichnet und somit keine Neoplasien. In klinischer und radiologischer Hinsicht sind sie den gutartigen Knochentumoren sehr ähnlich. **Tab. 8.1** gibt einen Überblick.

Ebenfalls zu den tumorartigen Läsionen zählt das **intraossäre Ganglion**, das bei Erwachsenen unter dem Knorpel größerer Gelenke auftritt und zu bewegungs-

Tab. 8.1 Überblick über tumorartige Läsionen

	juvenile Knochenzyste	aneurysmatische Knochenzyste	nichtossifizierendes Knochenfibrom	fibröse Dysplasie
Synonym	solitäre Knochenzyste	–	–	Jaffé-Lichtenstein-Uehlinger
Charakteristikum	einkammerig, serös gefüllt	mehrkammerig mit Kortikaliserosion	fibrös gefüllter Kortikalisdefekt	Ersatz der Spongiosa durch fibröses Gewebe
Auftreten	1.–2. Dekade	2. Dekade	1.–2. Dekade	1. Dekade (polyostotisch) 3./4. Dekade (monoostotisch)
Lokalisation	Meta- (aktive Zyste) und Diaphyse (inaktive Zyste) langer Röhrenknochen	Metaphyse langer Röhrenknochen	Metaphyse (v.a. Knienähe, distale Tibia, Fibula oder Radius)	Meta- und Diaphyse langer Röhrenknochen, evtl. platte Knochen
Klinik	oft asymptomatisch, evtl. pathologische Fraktur	akute Schmerzen und Schwellung, evtl. schnelles Wachstum (DD: maligner Tumor)	asymptomatisch	Spontanfraktur und Knochendeformierung, endokrinologische Störung (McCune-Albright-Syndrom mit Pubertas praecox und Café-au-lait-Flecken)
Röntgenbefund	zentrische, einkammerige ovale Aufhellung mit Sklerosesaum (**Abb. 8.3**), „fallen fragment" (schwimmendes Knochenfragment nach Fraktur)	exzentrische, mehrkammerige Aufhellung, Sklerosesaum, verdünnte Kompakta	rundliche Aufhellung in der Kompakta, evtl. Ausdehnung in Spongiosa, girlandenförmige Sklerose (**Abb. 8.4**)	milchglasartige Trübung (unvollständige Verkalkung)
Therapie	konservativ, hohe Spontanheilungsrate; ggf. Kortisoninjektion oder Resektion	vollständige Resektion und Spongiosaplastik	nicht notwendig	konservativ, da hohe Rezidivrate und postoperative Frakturen, oft spontaner Stillstand ab Pubertät



Abb. 8.3 **Juvenile Knochenzyste** am proximalen Humerus. [aus: Ruchholtz, Wirtz, Orthopädie und Unfallchirurgie essentials, Thieme, 2010]



Abb. 8.4 **Nichtossifizierendes Knochenfibrom.** Rundliche Aufhellung mit einem deutlichen Sklerosesaum in der distalen Femurmetaphyse. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

abhängigen Schmerzen führt. Im Röntgenbild erkennt man eine **subchondrale Zyste mit Randsklerose**. Bei Schmerzen besteht die Indikation zur Resektion mit anschließender Spongiosaplastik.

8.4 Maligne primäre Knochentumoren

8.4.1 Grundlagen

DEFINITION Es handelt sich um nichtepitheliale Tumoren, die **rasch wachsen**, lokal infiltrieren und mit einem hohen **Metastasierungsrisiko** behaftet sind.

Epidemiologie: Die häufigsten malignen Knochentumoren sind das **Osteosarkom, Chondrosarkom** und **Ewing-Sarkom**. Sie zeigen 2 Häufigkeitsgipfel und treten einerseits bevorzugt im Kindes- und Jugendalter (v. a. Ewing-Sarkom) und andererseits bei Erwachsenen > 50 Jahren

Tab. 8.2 Einteilung der primären Knochentumoren nach Enneking (1983)

Stadium	Grad	Lokalisation	Metastasierung
I	niedrigmaligne (G1)	IA: intrakompartimentell (T 1) IB: extrakompartimentell (T 2)	nein (M0)
II	hochmaligne (G2)	IIA: intrakompartimentell (T 1) IIB: extrakompartimentell (T 2)	nein (M0)
III	niedrig- und hochmaligne	IIIA: intrakompartimentell (T 1) IIIB: extrakompartimentell (T 2)	ja (M1)

Tab. 8.3 Einteilung der primären Knochentumoren nach UICC

Stadium	Befund
TNM-Klassifikation:	
T 0	kein Primärtumor
T 1	Tumor ≤ 8 cm
T 2	Tumor ≥ 8 cm
T 3	Knochen diskontinuierlich befallen
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	regionale Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Lungenmetastasen (1a), andere Fernmetastasen (1b)
Grading:	
G1	hochdifferenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

(v. a. Chondrosarkom) auf. Das Osteosarkom findet sich in beiden Altersgruppen.

Ätiologie: Die Ursache ist meist unklar. Beobachtet werden familiäre Häufungen. Auch ionisierende Strahlen, endogene Fakturen oder Traumen dürften Einfluss auf die Entstehung haben.

Einteilung: Die primär malignen Knochentumoren können nach Enneking (**Tab. 8.2**) oder UICC (**Tab. 8.3**) eingeteilt werden.

Klinik: Typisch ist das frühzeitige Auftreten von **Schmerzen** (anfangs in der Nacht, später Dauerschmerz), die speziell bei primären Knochenerkrankungen das einzige Symptom darstellen. Die betroffene Region schwillt im Verlauf meist deutlich an.

Knochentumoren finden sich oft an **typischen Stellen**: Osteosarkome beispielsweise in der Nähe von Epiphysenfugen (Bereich des stärksten Knochenwachstums), Fibrosarkome im Bereich zwischen Meta- und Diaphyse (Bereich mit intraossärem Bindegewebe).

RADIO

Diagnostik: Grundsätzlich sollten alle länger anhaltenden Schmerzzustände und Schwellungen, die nicht mehr als Traumafolge erklärt werden können, mit bildgebenden Verfahren näher abgeklärt werden.

Wesentlich ist dabei stets die Befundung des **Röntgenbildes** in 2 Ebenen. Konkret sollte man suchen nach Zeichen eines raschen Tumorwachstums wie

- **mottenfraßähnliche Osteolysen** (besonders aggressiv wachsende Tumoren zeigen feinfleckige Osteolysen)
- **unscharfe Begrenzung, fehlende Sklerosierungszone**
- **abgehobenes und verknöchertes Periost** (Zeichen eines Durchbruchs durch die Kortikalis)
- Periostsporn (**Codman-Dreieck**): dreieckförmige reaktive Knochenneubildung am Periost der Diaphyse zwischen Tumor und gesunder Kortikalis.

Abb. 8.5 gibt einen Überblick über die Röntgenmorphologie maligner im Vergleich zu benigner Tumoren. Lässt sich die Diagnose nicht anhand des Röntgenbefundes stellen, wird eine **MRT** durchgeführt. Sie erlaubt die Beurteilung von Tumorausdehnung und Kompartmentbefall und kann evtl. auch eine Infiltration des Knochenmarks nachweisen (skip lesions). Die **CT-Aufnahme** nutzt man vorwiegend zum Nachweis der ossären Destruktion und zur Steuerung von Biopsien. Der Stellenwert der **Szintigrafie** liegt v. a. im Nachweis von Metastasen. Darüber hinaus lässt das Ausmaß der Speicherung auf die Dignität des Tumors schließen: Insbesondere maligne Tumoren zeigen eine intensive Radionuklidanreicherung.

Das wichtigste diagnostische Verfahren ist die **Biopsie**, die vorzugsweise offen erfolgt. Wichtig ist dabei die Entnahme eines ausreichend großen Gewebestücks. Anschließend erfolgt das histologische Grading, das die Grundlage für die nachfolgende Therapieentscheidung darstellt.

Im Labor kann aufgrund der vermehrten Osteoblastenaktivität eine **Erhöhung der alkalischen Phosphatase** auffallen – und auch als Verlaufsparameter genutzt werden.

Therapie: Bei bioptisch gesichertem malignem Knochentumor wird ein **standardisiertes Therapieverfahren** begonnen, das auf dem Konzept von **Radio-, Chemo- und operativer Therapie** basiert. Chondrosarkome werden vorwiegend operiert, Ewing- und Osteosarkome mittels neoadjuvanter Chemotherapie vorbehandelt, um ein intrakompartimentelles Stadium (T1) zu erreichen. Anschließend wird der Primärtumor reseziert und der Defekt rekonstruiert. Maligne Tumoren müssen stets im Gesunden reseziert werden, d. h. man wählt entweder eine **weite** (Sicherheitsabstand im Bereich der Spongiosa von 5 cm, Mitnahme des Biopsiekanals) oder bei bereits infiltriertem Knochenmark eine **radikale Resektion**, die der Mitnahme des gesamten Kompartiments entspricht. Kann dabei die Extremität nicht mehr erhalten werden (z. B. Nerven- und Gefäßinfiltration), ist die Amputation notwendig. Nach der Resektion wird je nach histologischem Ergebnis der Resektataufarbeitung ein weiterer Therapieplan erstellt:

Die Rekonstruktion nach einer Tumorresektion kann entweder **endoprothetisch** oder **biologisch** erfolgen. Bei Tumoren im Bereich des distalen Femurs kann beispielsweise als Alternative zur Amputation auch eine Umkehrplastik nach Borggreve durchgeführt werden. Dabei wird der tumortragende Extremitätenabschnitt (meist inkl. Kniegelenk) reseziert und anschließend der um 180° nach dorsal gedrehte Unterschenkelstumpf so replantiert, dass das Sprunggelenk als Kniegelenkersatz fungiert.

Prognose: Die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln, ist entscheidend von der Tumorgröße und dem Zeitpunkt bzw. der Radikalität des chirurgischen Eingriffs abhängig.

8.4.2 Osteosarkom

Siehe Pädiatrie S. 583.

8.4.3 Ewing-Sarkom

Siehe Pädiatrie S. 584.

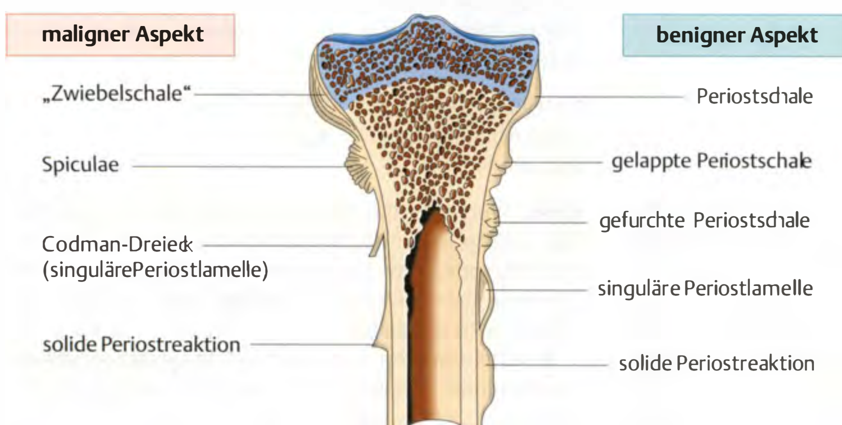


Abb. 8.5 Radiomorphologie von Knochentumoren. [aus: Niethard, Kinderorthopädie, Thieme, 2010]

8.4.4 Chondrosarkom

Epidemiologie: Zweithäufigster Knochentumor nach dem Osteosarkom. Auftreten v.a. bei Männern nach dem 50. Lebensjahr.

Ätiologie und Lokalisation: Der Tumor kann primär oder sekundär (aus primär benignen Veränderungen wie Enchondrom) entstehen. Der Tumor tritt gehäuft an Femur (proximal und distales Ende), Humerus sowie an Becken und Skapula auf.

Histologie: Histologisch erkennt man atypisches und knotiges Knorpelgewebe von unterschiedlicher Zelldichte, das von Bindegewebssepten durchsetzt ist und nekrotisches Gewebe einschließt.

Low-grade-Tumoren (Grad 1, „klassisches Chondrosarkom") haben einen großen Zellkern und mehrere Nukleoli; die Grundsubstanz ist kalzifiziert; Mitosen finden sich nicht. **High-grade-Tumoren** (Grad 2, 3) sind polymorph und zunehmend anaplastisch; es finden sich Mitosen und eine zugunsten des Kerns verschobene Kern-Plasma-Relation.

Das Metastasierungsrisiko ist bei niedrigmalignen Tumoren sehr gering. Metastasen von Chondrosarkomen finden sich am ehesten in der Lunge.

Darüber hinaus gibt es unterschiedliche Subtypen wie das niedrigmaligne Klarzellkarzinom, das periostale Chondrosarkom oder das dedifferenzierte Chondrosarkom (sehr schlechte Prognose).

> MERKE Schwierigkeiten bereitet die histologische Unterscheidung von niedrigmalignen Chondrosarkomen und Enchondromen.

Klinik und Diagnostik: Langsam zunehmende Schwellung mit geringer Druckschmerzhaftigkeit. Das Röntgenbild zeigt Osteolysen, eine aufgetriebene Kortikalis und popcornartige Verkalkungen. In der CT erkennt man die durchbrochene Kortikalis. Mittels MRT werden die Tumorausdehnung und die Weichteilbeteiligung genau erfasst.

Therapie der Wahl und einzige kurative Möglichkeit ist die chirurgische Resektion im Gesunden. Strahlen- und Chemotherapie sind nicht erfolgreich. Lokalrezidive sind häufig bei unvollständiger Resektion (Blutungen auch nach Jahren).

8.4.5 Multiples Myelom

Siehe Neoplastische Erkrankungen S. A 604.

8.5 Knochenmetastasen

Ätiologie und Epidemiologie: Knochenmetastasen sind sekundäre Malignome, die sich vorwiegend hämatogen entwickeln. Durch intrakanalikuläre Ausbreitung können sich Metastasen auch im Markraum ansiedeln (skip lesions). Zu den Primärtumoren, die am häufigsten in den Knochen metastasieren, gehören das **Mamma-**, **Bronchial-**, **Prostata-**, **Nierenkarzinom** sowie Tumoren aus Uterus, Magen und Haut. Am häufigsten entstehen die Metastasen an der **Wirbelsäule**, Becken und den langen Röhrenknochen. Knochenmetastasen betreffen vorwiegen ältere Patienten.

Klinik: Klinisch imponieren unspezifische und zunehmende Knochenschmerzen. Außerdem können pathologische Frakturen mit konsekutiven Fehlstellungen auftreten (DD: Osteoporose). Zudem können die Patienten über zunehmende Abgeschlagenheit, Müdigkeit, subfebrile Temperaturen und Gewichtsverlust klagen.

Diagnostik: Im Labor können neben der Erhöhung der alkalischen Phosphatase, von CRP und BSG auch bestimmte Tumormarker auffällig sein (für Näheres s. Neoplastische Erkrankungen S. A 574).

Im **Röntgenbild** lassen sich **osteoplastische** (z. B. Prostatakarzinom) oder **-klastische** (z. B. Nieren-, Uteruskarzinom) Metastasen sowie auch Mischformen (z. B. Mam-

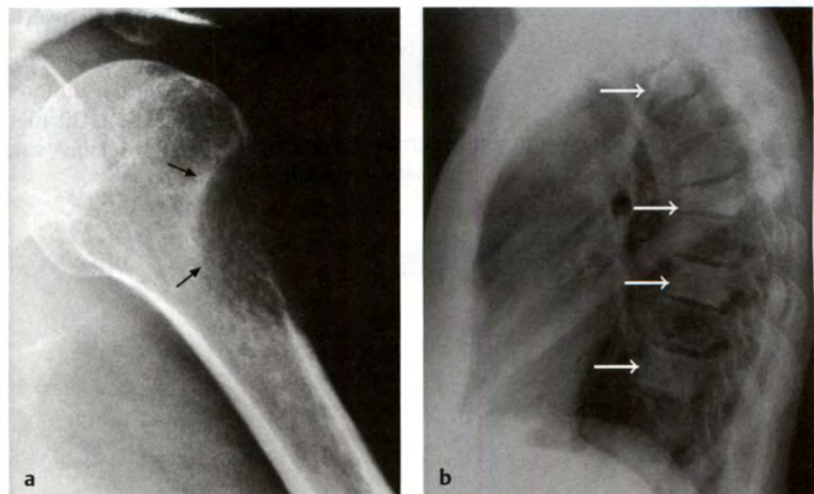


Abb. 8.6 Skelettmetastasen. a Osteoklastische Metastase. Unscharf begrenzte Osteolyse am proximalen Humerus. **b** Osteoplastische Metastase der Wirbelsäule. Die Herde sind unscharf begrenzt und weisen eine erhöhte Dichte auf. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

ma-, Bronchialkarzinom) unterscheiden, wobei sich die Form je nach Primärtumor unterscheidet (**Abb. 8.6**). **Osteolysen** sind nur unscharf begrenzt, die Randsklerose fehlt typischerweise. Bei fortgeschrittenem Tumor ist die Kortikalis durchbrochen. Das Röntgenbild kann jedoch falsch negativ sein, sodass bei entsprechendem klinischem Verdacht eine weitere Abklärung mittels CT oder MRT angezeigt ist.

Als Screening-Methode werden v. a. die **Skelettszintigrafie** und Ganzkörper-MRT (am sensitivsten) durchgeführt. Erstere zeigt eine Mehrspeicherung im Bereich der Metastasen. Falsch positive Befunde sind jedoch z. B. bei entzündlichen Veränderungen möglich, falsch negative (Speicherdefekte) bei schnell wachsenden, kleinen Metastasen mit Osteolysen. In der **MRT** imponieren die Metastasen als hypointense Veränderungen in T1 bzw. hyperintens in T2 bei Verkalkungen. Kontrastmittel wird praktisch immer angereichert.

MERKE Wirbelmetastasen lassen sich in der Röntgenaufnahme oft nur als Unterbrechung der Bogenwurzeln erkennen.

Therapie: Die Behandlung ist abhängig vom Primärtumor, wobei oftmals nur palliative Maßnahmen ergriffen werden können (z. B. Schmerzreduktion). Lediglich bei **solitären Metastasen** ist eine **kurative Therapie** möglich, wenn der Primärtumor erfolgreich entfernt wurde. Die konservative Behandlung ist v. a. bei strahlensensiblen Tumoren und stabilem Knochen angezeigt und basiert auf Radio-, Chemo- und hormonellen Therapieverfahren. Insbesondere beim Mammakarzinom können sich die Knochenmetastasen durch eine Strahlentherapie rückbilden. Ein operatives Vorgehen ist bei Frakturgefahr, starken Schmerzen, intraspinalen Tumoren oder zur Verkleinerung der Tumormasse angezeigt.

8.6 Maligne Weichteiltumoren

DEFINITION Nichtepitheliale Tumoren, die von Binde-, Fett- oder Muskelgewebe sowie von Gefäßen oder Nerven ausgehen.

Epidemiologie: Weichteiltumoren treten bei Kindern mit 10 % aller Malignome vergleichsweise häufiger auf als bei Erwachsenen. Bei Kindern steht das **Rhabdomyosarkom** an erster Stelle, bei Erwachsenen sind **Liposarkome** sowie das maligne fibröse Histiozytom am häufigsten.

Ätiologie: Bei den Tumoren im Kindesalter sind meist genetische Faktoren ursächlich, im Erwachsenenalter spielen hingegen endo- oder exogene Ursachen (z. B. Knochenfrakturen, Narbengewebe, Verbrennungen) eine Rolle.

Klinik: Die meisten Tumoren befinden sich an der **unteren Extremität** (40 %), seltener sind sie viszeral, am Rumpf, retroperitoneal, am Hals oder der oberen Extremität lokalisiert. Die Tumoren präsentieren sich als **nichtschmerzhafte Schwellung** und werden vom Patienten oftmals lange ignoriert. Etwa ⅔ der Tumoren wachsen invasiv und extrakompartimentell.

Das **Synovialsarkom** ist hochmaligne und tritt bevorzugt im gelenknahen Weichteilgewebe auf. Oft ist das Kniegelenk betroffen. Symptome sind eine druckempfindliche Schwellung und evtl. ein Gelenkerguss.

Das **maligne fibröse Histiozytom** (MFH) kann sowohl an Knochen als auch an den Weichteilen auftreten. Am Knochen findet es sich v. a. im Femur und führt zu einer schmerzhaften Schwellung. Im Röntgenbild erkennt man Osteolysen und unscharfe Konturen.

Diagnostik: Methode der Wahl ist die **MRT**, da sich die Tumorausdehnung, die Lagebeziehung zu den umgebenden Weichteilen sowie das betroffene Kompartiment und auch Satellitenmetastasen (skip lesions) gut darstellen lassen. Die Diagnose wird histologisch gesichert (Feinnadel- oder Stanzbiopsie).

Therapie: Therapieziel ist die vollständige operative Tumorentfernung (**R0-Resektion** mit Sicherheitsabstand 2–3 cm), wobei der Erhalt der Extremität anzustreben ist. Ist der Funktionserhalt nicht möglich, muss das betreffende Körperteil amputiert werden. Umstritten ist der Nutzen der Strahlentherapie. Sie kann evtl. neoadjuvant eingesetzt werden, um ein präoperatives Tumordownstaging zu erreichen, oder postoperativ, um die Lokalrezidivrate zu verringern. Beim Kind hat die Chemotherapie einen hohen Stellenwert.

Prognose: Die Prognose ist ungünstig bei schlecht differenzierten Tumoren > 5 cm Größe sowie bei fehlender R0-Resektion. Oft metastasieren die Tumoren innerhalb der ersten 5 Jahre, vorzugsweise in die Lunge.

9 Erkrankungen und Verletzungen der Wirbelsäule

9.1 Diagnostik

9.1.1 Inspektion und Palpation

Im Rahmen der Inspektion sollte v.a. geachtet werden auf:

- die physiologische Wirbelsäulenkrümmung (HWS-Lordose, BWS-Kyphose, LWS-Lordose)
- Schulter- und Beckenstand: Abweichung des Proc. spinosus des 7. Halswirbels im Vergleich zur Rima ani?
- Symmetrie? Rippenbuckel? Lendenwulst?
- Haut: Café-au-lait-Flecken?

Danach palpiert man die Dornfortsätze (Stufenbildung bei Spondylolisthese) und prüft den Muskeltonus auf eventuelle Verspannungen. Lokal schmerzhafte Dornfortsätze können durch Abklopfen oder im sog. Federtest aufgedeckt werden, wenn man ruckartig Druck auf sie ausübt. Schmerzen finden sich typischerweise bei degenerativ veränderten Bandscheiben.

„**Landmarken**" am Rücken:

- C7: prominent tastbarer Processus spinosus
- Th7: Angulus inferior der Skapula
- Th12: Mittelpunkt der Strecke zwischen Angulus inferior der Skapula und der gegenüberliegenden Spina iliaca posterior superior.
- L3/L4: gedachte horizontale Verbindungslinie beider Spinae iliaca superiores. Wichtig für die Lumbalpunktion und/oder Spinalanästhesie (s. Anästhesie S. 64).

9.1.2 Funktionsprüfung

Die Wirbelsäule kann physiologisch in folgende Richtungen bewegt werden: Streckung (30° im Stehen, 20° im Liegen), Lateralflexion (30–40° im Stehen) und Rotation (30° im Stehen). Im Rahmen der Funktionsprüfung testet man in erster Linie folgende Zeichen, die auch gutachterliche Bedeutung haben:

- **Ott-Zeichen:** Mittels Ott-Zeichen kann die Beweglichkeit der Brustwirbelsäule (BWS) bestimmt werden. Dabei markiert man im aufrechten Stand den Dornfortsatz von C7 (gut tastbar) und einen 30 cm kaudal gelegenen Punkt. Beugt sich der Patient im Anschluss nach vorne, vergrößert sich die Messstrecke um ca. 3 cm. In Rückneigung verringert sich der Abstand.
- **Schober-Zeichen:** Hiermit wird die Beweglichkeit der Lendenwirbelsäule (LWS) getestet. Im aufrechten Stand markiert man dabei den Dornfortsatz S1 und einen 10 cm kranial davon abgemessenen Punkt. Die Messstrecke verlängert sich um ca. 4–5 cm, wenn sich der Patient nach vorn beugt.
- **Finger-Boden-Abstand:** Gemessen wird der Abstand zwischen den Fingern und dem Boden, wenn sich der Patient mit gestreckten Knien nach vorn beugt. Er stellt die Flexionsfähigkeit der Wirbelsäule und der Hüfte dar.
- **Mennell-Test** und **Vorlaufphänomen** dienen der Beurteilung der Beweglichkeit in den Sakroiliakalgelenken. Beim Mennell-Test wird das Hüftgelenk maximal überstreckt (Schmerzen?). Beim Vorlaufphänomen hält der Untersucher beide Daumen an die Spinae iliacae posteriores superiores, während sich der Patient nach vorn beugt (asymmetrische Bewegung?).

9.1.3 Neurologische Unterschuchung

Hierzu zählen die Prüfung von Sensibilität und Motorik (Symmetrisch? Dermatombezogen?) und Nervendehnungstests wie das Lasègue-Zeichen (s. Neurologie S. 878). Für Näheres s. Neurologie S. 880 (Sensibilität) und S. 880 (Motorik).

9.1.4 Bildgebende Diagnostik

RADIO

Röntgenaufnahmen der Wirbelsäulen können im a.-p.-, seitlichen oder schrägen Strahlengang angefertigt werden. Daneben gibt es außerdem die Möglichkeit von Funktionsaufnahmen. In der a.-p.-Aufnahme beurteilt man die Wirbelkörper, -abschlussplatten sowie die Querfortsätze. Die Bogenwurzeln werden als ovale Struktur auf die Wirbelkörper projiziert. Im seitlichen Strahlengang lassen sich Wirbelkörper, Bogenwurzeln, Proc. spinosi und die Foramina intervertebralia gut darstellen. Letztere und die Intervertebralgelenke werden außerdem auch in der Schrägaufnahme beurteilt. Die Wirbelsäule kann entweder im Gesamten (z.B. zur Bestimmung von Statik und Skoliosegrad, S. 236) oder im Detail (z.B. HWS-, LWS-Aufnahme) geröntgt werden.

Die **CT** wird vornehmlich zur Diagnostik knöcherner und degenerativer Veränderungen, Raumforderungen im Spinalkanal oder bei Fehlbildungen angefertigt. Die Myelo-CT wird bei V.a. Spinalkanalstenose eingesetzt. Der Spinalkanal kann in der **MRT** in seiner Länge dargestellt und auf eventuelle Raumforderungen beurteilt werden. Weitere Einsatzgebiete der MRT sind die Darstellung der umgebenden Weichteile, entzündliche Veränderungen oder die Spondylolyse beim Kind.

Besondere Wirbelformen:

- **Vertebra plana** (Plattwirbel): Zusammensinken eines oder mehrerer Wirbelkörper bei intakten Wirbelbögen. Die Ursache ist unklar. Vertebra plana werden bei Kindern im Zusammenhang mit dem eosinophilen Granulom (s. Dermatologie S. 712) beobachtet. Weitere Ursachen sind Leukämien, Metastasen oder ein Neuroblastom.
- **Blockwirbel:** Angeborene (Klippel-Feil-Syndrom) oder erworbene (z.B. Tuberkulose, Traumen, altersbedingte Degeneration, juvenile rheumatoide Arthritis, Morbus Scheuermann) Verschmelzung von benachbarten Wirbelkörpern, wobei auch der Zwischenwirbelraum komplett aufgehoben ist.

- **Kastenwirbel:** fehlende Konkavität der vorderen Wirbelkörperkante
- **Tonnenwirbel:** konvexe vordere Wirbelkörperkante
- **Fischwirbel:** Konkavität sowohl der Deck- als auch Grundplatte (z. B. bei Osteoporose, Osteomalazie, Sichelzellanämie)
- **vergrößerter und sklerosierter Wirbel:** Morbus Paget („Fensterrahmen")
- **sklerosierter Wirbel:** osteoplastische Metastasen, Wirbelhämangiom, Fluorose, Lymphom.

9.2 Skoliose

DEFINITION Fixierte Verbiegung der Wirbelsäule zur Seite (in der Frontalebene Cobb-Winkel > 10°) mit zusätzlicher Rotation der Wirbelkörper.

Ätiologie: Skoliosen können verschiedene Ursachen haben, wobei die idiopathische Form mit Abstand am häufigsten vorkommt:

- **idiopathische Skoliose:** Abhängig vom Manifestationszeitpunkt unterscheidet man folgende Unterformen:
  - infantile Skoliose: Auftreten bis zum 3. Lebensjahr; meist thorakal und linkskonvex
  - juvenile Skoliose: Auftreten zwischen dem 4. und 9. Lebensjahr; meist thorakal und rechtskonvex
  - adoleszente Skoliose: Auftreten nach dem 10. Lebensjahr; meist thorakal und rechtskonvex
- kongenitale Skoliose: durch Knochenfehlbildungen
- neuropathische Skoliose: Zerebralparese, Synringomyelie, Myelomeningozele, Poliomyelitis, virale Myelitiden, Tumoren
- myopathische Skoliose: Muskelatrophie, -dystrophie, Myasthenie
- Säuglingsskoliose: bedingt durch die intrauterine Lage
- sonstige Ursachen: Systemerkrankungen (z. B. Mukopolysaccharidosen), mesenchymale Erkrankungen (z. B. Ehlers-Danlos- oder Marfan-Syndrom), Neurofibromatose (von Recklinghausen), metabolische Erkrankungen (z. B. Rachitis, Osteogenesis imperfecta, Osteoporose), Tumoren, degenerative Skoliose, Entzündungen (z. B. akute oder chronische Osteitis).

Säuglingsskoliose: Die Säuglingsskoliose ist auf intrauterine Lageanomalien zurückzuführen. Die Wirbelsäule ist C-förmig zur Seite gebogen, ohne dass strukturelle Veränderungen vorhanden sind. Die Kinder liegen oft auffällig schräg und drehen sich zur Seite. Diese Art der Skoliose wird konservativ behandelt und regelmäßig kontrolliert, damit eine infantile idiopathische Form nicht übersehen wird. Meist heilt die Erkrankung innerhalb der ersten Lebensmonate von allein aus.

9.2.1 Idiopathische Skoliose

Epidemiologie: Ungefähr 1,2 % aller Jugendlichen leiden an einer Skoliose mit einem Cobb-Winkel von > 10°. Mädchen sind dabei wesentlich häufiger betroffen als Jungen.

Ätiopathogenese: Die Erkrankung schreitet insbesondere **während der Pubertät** (Wirbelsäulenwachstum) voran, da einzelne Wirbelkörper einseitig, d. h. an der konvexen Wirbelsäulenseite, verstärkt wachsen, wodurch es zur Torsion der Wirbel und Drehung der Proc. spinosi zur konkaven Seite kommt. Die Folge ist eine Rotation der Wirbelsäule (Rotationslordose), die insbesondere nach ventral ausgeprägt ist. Aus diesem Grund kann man bei hochgradigen Deformierungen den Eindruck eines kyphotischen Rückenreliefs bekommen, obwohl eigentliche eine ausgeprägte Lordose vorliegt. Durch die Fehlstellung entwickeln sich zudem ein **Lendenwulst** und **Rippenbuckel** (prominente Rippen).

Die meisten Skoliosen (juvenile und adoleszente Form) treten thorakal auf und zeigen eine rechtskonvexe Form.

Klinik: Die Fehlstellung wird meist zufällig im Alter von ca. 12 Jahren entdeckt (z. B. im Schwimmbad). Schmerzen bestehen erst bei ausgeprägten Fehlstellungen mit degenerativen Veränderungen. Bei hochgradigen Deformitäten kann mit der Zeit auch die Funktion innerer Organe (v. a. Herz, Lunge) beeinträchtigt sein, was u. U. bis zur kardiorespiratorischen Insuffizienz führen kann.

Diagnostik: Wesentlich ist die klinische Untersuchung. Wenn sich der Patient nach vorn beugt, tritt der Niveauunterschied besonders deutlich in Erscheinung (**Adams-Test, Abb. 9.1**). Die Höhe des Rippenbuckels und Lendenwulsts kann man mit einem Messgerät erfassen; pathologisch ist ein Winkel > 5°. Wichtig ist es, auch die Abweichung im Vergleich zum Körperlot (Hinterhaupt – Rima ani) zu bestimmen und fotografisch zu dokumentieren. Bei Veränderungen am Thorax stehen die Schultern bzw. Schulterblätter unterschiedlich hoch, bei lumbalen Veränderungen sind die **Taillendreiecke** auf der konvexen Seite verstrichen und auf der konkaven betont. Als weitere Maßnahmen sind pathologische Veränderungen des Rückenmarks (z. B. behaarter Naevus, lumbale Grübchen), Beckenschiefstand sowie Sitz- und Stehgröße zu prüfen.

Anhand von Röntgenaufnahmen lassen sich die Form und Ausprägung der Skoliose sowie der **Krümmungswinkel nach Cobb** messen. Dazu bestimmt man zuerst den sog. **Scheitelwirbel**, also denjenigen Wirbel, der im Zentrum der Krümmung liegt und daher die größte Wirbelrotation aufweist. Die Wirbel, an denen die Krümmung RADIO



Abb. 9.1 **Rechtskonvexe Skoliose. mit Rippenbuckel.** [aus: Niethard, Kinderorthopädie, Thieme, 2010]

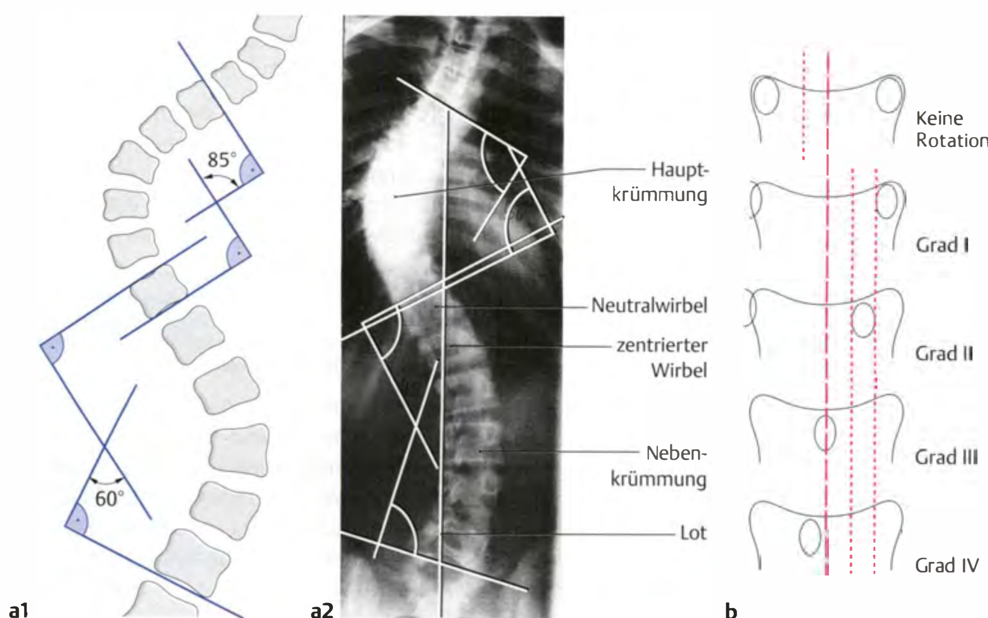


Abb. 9.2 **Skoliosemessung anhand des Röntgenbefunds. a** Bestimmung des Krümmungswinkels nach Cobb (**a1:** Schema. **a2:** Röntgenbefund). b Rotationsmessung nach Nash und Moe. Die Pedikel stellen sich in der p.-a.-Aufnahme oval dar. [a1: aus Wirth, Mutschler, Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2007; a2: aus Ruchholtz, Wirtz, Orthopädie und Unfallchirurgie essentials, Thieme, 2010; b: aus Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

ihre Richtung ändert, nennt man **Neutralwirbel** (geringste Wirbelrotation). Der Cobb-Winkel ist derjenige Winkel, der sich zwischen dem Schnittpunkt der beiden Linien, die senkrecht auf die Deck- bzw. Grundplatte der beiden Neutralwirbel stehen, befindet (**Abb. 9.2**).

Die Rotation lässt sich nach Nash und Noe abschätzen, indem man die Projektion der Wirbelpedikel im Verhältnis zum Wirbelkörper beurteilt.

Zusätzlich zu den Standardaufnahmen können außerdem sog. **Bending-Aufnahmen** der Wirbelsäule angefertigt werden (a.-p.-Aufnahme bei Seitneigung nach rechts und links), um die Flexibilität der Krümmungen beurteilen zu können, und die **Risser-Aufnahme** (Becken) zur Bestimmung des Skelettalters, d. h. der Verknöcherung der Beckenkammapophyse (→ verbleibendes Restwachstum s. Pädiatrie S. 453).

Therapie: Die Art der Behandlung ist abhängig vom **Alter** des Patienten (weiteres Wirbelsäulenwachstum?) und vom **Ausmaß der Skoliose.** Grundsätzlich gelten folgende grobe Richtlinien:

- Cobb-Winkel < 20°: Physiotherapie
- Cobb-Winkel zwischen 20 und 45°: Physiotherapie und Korsett
- Cobb-Winkel > 45°: Operation.

In der Physiotherapie kommen aktiv redressierende, mobilisierende oder neurophysiologische Verfahren zum Einsatz. Das **Korsett** soll die Wuchsrichtung der Wirbelkörper beeinflussen und muss daher täglich für 23 h getragen werden. Moderne Korsette besitzen eine zusätzliche aktive Komponente, da spezielle Aussparungen Möglichkeiten zur Aufrichtung und aktiven Korrektur bieten (Cheneau-Korsett). Abgelegt werden darf es nur zum Sport oder hygienischen Maßnahmen (z. B. Duschen). Der Behandlungserfolg ist wesentlich von der Compliance des Patienten abhängig. Meist kann jedoch nur eine vorübergehende und nicht dauerhafte Korrektur erreicht werden.

Die **operative Versorgung** hat das Ziel, die Fehlstellungen zu korrigieren. Der Zeitpunkt sollte nach Möglichkeit **gegen Ende des Wachstums** gewählt werden, da dann Gegenkrümmungen noch ausgeglichen werden können. Vor der Operation erhalten die Patienten einen Metallring, der die Wirbelsäule unter Zug setzen und die Weichteile lockern soll. Operativ wird dann eine **Spondylodese** durchgeführt, d. h. die Wirbelsäule mit Implantaten fixiert und versteift. Die Beweglichkeit in dem betroffenen Wirbelsäulenbereich ist anschließend aufgehoben, was aber speziell im thorakalen Bereich keine besondere Einschränkung für den Patienten darstellt. Es stehen verschiedene Verfahren mit entweder ventralem oder dorsalem Zugangsweg zur Verfügung. Eine mögliche Komplikation der Operation ist die Querschnittslähmung.

Ventrale Technik: Die Vordersäule der Wirbelsäule wird von Segment zu Segment verkürzt und die Deformität so korrigiert. Dabei werden die Wirbelkörper derotiert und von der Konvexität mit einem Stab verbundene Schrauben eingebracht und die Wirbel aneinandergeschraubt. Neurologische Komplikationen (z. B. Quertschnittslähmung) sind selten.

Dorsale Technik: Bei der dorsalen Spondylodese nach Harrington wird ein Distraktionsstab mit Haken oder Drähten an der Wirbelsäule verankert. Darüber hinaus werden die kleinen Wirbelgelenke angefrischt und entlang des Distraktionsstabes Knochenspäne angelagert.

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom Patientenalter und Skolioseausmaß. Sie ist umso schlechter, je jünger

das Kind und je ausgeprägter der Krümmungswinkel ist. Prognostisch relevant ist das Ausmaß des weiteren Wirbelsäulenwachstums, da dies die Deformität weiter verschlimmert.

9.3 Kyphose

Die Kyphose ist eine dorsal konvex gebogene Wirbelsäule und speziell im thorakalen Bereich bis zu einem Cobb-Winkel von etwa 40° physiologisch. Man unterscheidet 2 verschiedene Arten:

- **arkuäre Kyphose** (Rundrücken): Kyphose über einen längeren Wirbelsäulenabschnitt, z. B. bei gestörtem Wachstum (Morbus Scheuermann) oder systemischen Erkrankungen (Morbus Bechterew, Osteoporose, Osteomalazie).
- **anguläre Kyphose** (Gibbus): Kyphose über einen kürzeren Wirbelsäulenabschnitt mit knickförmiger Krümmung, z. B. bei Tumoren oder Fehlbildungen.

Der Haltungstest (aufrechtes Stehen für eine halbe Minute) dient dazu, um eine Haltungsschwäche (Fehlhaltung aktiv korrigierbar) von einem nichtkorrigierbaren Haltungsschaden zu unterscheiden. Siehe auch Leitsymptome S. C81.

9.3.1 Morbus Scheuermann

Synonym: Osteochondrosis deformans juvenili dorsi, Adoleszentenkyphose

DEFINITION Wachstumsstörung der Wirbelsäule, v. a. der Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper, mit Rundrückenbildung und sekundärer Bandscheibendegeneration.

Epidemiologie: Häufige Wirbelsäulenerkrankung, die v. a. Jungen im Alter von 10–13 Jahren betrifft.

Ätiologie: Die genaue Ätiologie ist unklar. Vermutet werden eine verminderte Belastbarkeit bei verstärkter mechanischer Beanspruchung. Insbesondere konstitutionelle Faktoren wie eine körperliche **Fehlhaltung** scheinen die Entwicklung eines Morbus Scheuermann zu beeinflussen. Dadurch werden die knorpeligen Grund- und Deckplatten der Wirbelsäule v. a. ventral verstärkt belastet, sodass es zur Bildung von Keilwirbeln kommen kann (→ das Wirbelkörperwachstum bleibt dort zurück). Darüber hinaus kann Bandscheibenmaterial in die Wirbelkörper einbrechen (Schmorl-Knötchen), was wiederum zur Reduktion der Bandscheibenhöhe führt. Bei Befall der thorakalen Wirbel entsteht der typische Rundrücken.

Klinik: Die Erkrankung verläuft in **3 Stadien**: Zunächst besteht eine Fehlhaltung mit **Kyphose** (Rundrücken), wobei die Beweglichkeit erhalten bleibt. Danach **fixiert** sich die **Fehlhaltung** so weit, dass eine Achsenkorrektur unmöglich wird. Durch die tiefe Kyphose entwickelt sich mit der Zeit auch eine **sekundäre Lendenhyperlordose**, die auch zu Beschwerden führen kann (Lumbalgie); bei Befall der Lendenwirbelsäule entsteht ein Flachrücken. Die Veränderungen führen zur verminderten Belastbarkeit der Wirbelsäule und zu belastungsabhängigen Schmerzen im Lumbalbereich, v. a. nach langem Stehen.

Diagnostik: Neben dem klinischen Befund ist v. a. die Röntgenaufnahme wegweisend. Diese zeigt keilförmige Wirbelkörper, Schmorl-Knötchen sowie eine Randkantenablösung. Differenzialdiagnostisch muss eine muskulär bedingte Haltungsschwäche abgegrenzt werden.

Aufrichtetest: Mit dem Aufrichtetest kann eine fixierte Deformität aufgedeckt werden. Dabei liegt der Patient auf dem Bauch, während der Untersucher ihn an den Knöcheln fixiert. Er versucht sich aufzurichten und dadurch den Rundrücken auszugleichen (maximale Lordose). Bei einer fixierten Deformität ist dies nicht möglich.

Therapie: Im Vordergrund stehen spezielle **physiotherapeutische Übungen** (Scheuermann-Gymnastik), die der Kyphose bzw. Lordose entgegenwirken sollen. Wenn die Fehlhaltung aktiv nicht mehr korrigiert werden kann, erhalten die Patienten zur Korrektur eine Orthese (Korsett). Bei ausgeprägter Deformierung (Cobb-Winkel > 80°) wird die operative Aufrichtung notwendig.

9.3.2 Morbus Bechterew

Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A452.

9.4 Spondylolyse und Spondylolisthesis

Synonym: Spondylolyse: Spondylolysis interarticularis, Isthmusdefekt

DEFINITION
- **Spondylolyse:** Unterbrechung zwischen dem oberen und unteren Proc. articularis des Wirbelbogens (in der Interartikularposition)
- **Spondylolisthesis:** Nach-vorn-Gleiten des Wirbels infolge der Spondylolyse oder degenerativer Veränderungen ohne Spondylolyse (= Pseudospondylolisthesis).

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Circa 6 % der weißen Bevölkerung leiden an einer Spondylolyse. Die Erkrankung ist nie von Geburt an vorhanden. Betroffen sind v. a. Menschen, die seit ihrer Kindheit Sportarten mit verstärkter Hohlkreuzbildung ausüben wie beispielsweise Geräteturnen, Ballett oder Delfinschwimmen. Die Erkrankung tritt häufig beidseitig zwischen dem 4. und 5. Lendenwirbel auf.

Durch die Spondylolyse verändert sich das Wachstum und damit die Biomechanik der Wirbelkörper: Der dorsale Bereich wächst langsamer, sodass der Wirbelkörper allmählich nach ventral kippt. Dadurch wird die darunterliegende Gelenkfläche stärker belastet und flacht ab (S-förmig zu Beginn, später kuppelförmig). Gleitet der 5. LWK vollständig vom Os sacrum ab, spricht man von **Spondyloptose**. Insbesondere jüngere Kinder, die sich noch im Wachstum befinden, sind von den Veränderungen betroffen.

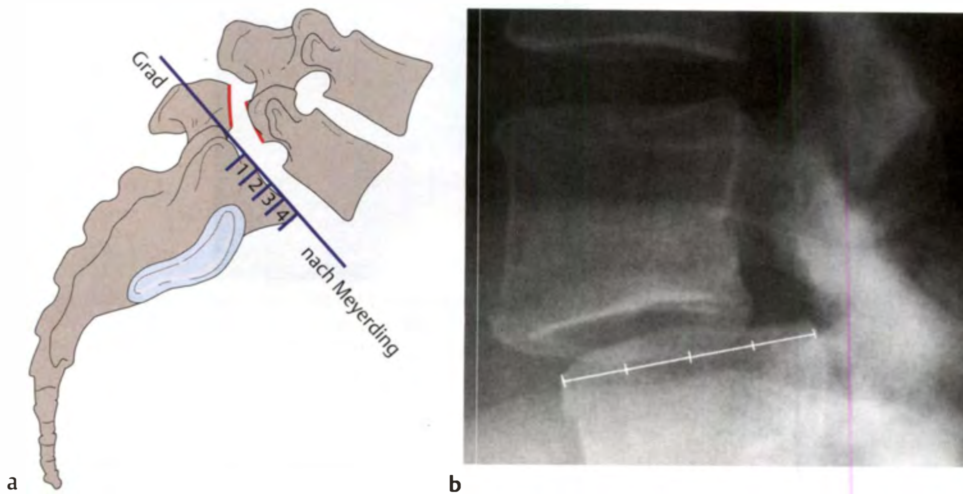


Abb. 9.3 **Spondylolisthese. a** Einteilung nach Meyerding. **b** Röntgenbefund. [a: aus Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005; b: aus Bohndorf, Imhof, Fischer, Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke, Thieme, 2006]

Tab. 9.1 Klassifikation nach Meyerding

Grad	Befund
Meyerding I und II	stabiles Gleiten
Meyerding III	schnell progredientes Abgleiten, Instabilität
Meyerding IV	komplettes Abgleiten nach ventral (Spondyloptose)

Klinik: Die meisten Patienten sind beschwerdefrei oder klagen über nur unspezifische **Kreuzschmerzen bei Belastung**. Bei ausgeprägtem Befund lässt sich eine **deutliche Hohlkreuzbildung** (Sprungschanzenphänomen) erkennen. Bei fortgeschrittener Spondylolisthesis kann es außerdem zur **Irritation der Nervenwurzel** und damit zu radikulären Störungen kommen. Die Schmerzen können aber auch pseudoradikulär in die dorsale Oberschenkelmuskulatur ausstrahlen. Kompensatorisch hyperlordosieren die Patienten die Wirbelsäule. Prüft man das Lasègue-Zeichen, bleiben Rumpf und Hüfte reflektorisch gestreckt.

Diagnostik: Wegweisend ist die Röntgenaufnahme, v.a. das 45°-Schrägbild, das die Spaltbildung in der Interartikularposition wiedergibt („**Hundehalsband**"). Der „**umgekehrte Napoleonhut**" entsteht durch überlappende Projektion des 5. LWK und 1. Sakralwirbels bei Spondylyoptose. Das Ausmaß der Wirbelverschiebung nach ventral lässt sich in der seitlichen Röntgenaufnahme nach **Meyerding** klassifizieren (Grad I–IV). Die Deckplatte des sich unter dem Gleitwirbel befindlichen Wirbelkörpers wird in 4 Abschnitte eingeteilt, um das Ausmaß des Abgleitens bestimmen zu können (**Tab. 9.1** und **Abb. 9.3**).

Therapie: Die meisten Patienten müssen nicht behandelt werden. Ansonsten sind konservative Maßnahmen (Rückenschule, Krankengymnastik, Meiden hyperlordosierender Sportarten, evtl. Korsett) ausreichend. Nur sehr selten (z.B. bei neurologischen Symptomen) ist eine Operation notwendig (dorsale oder ventrale Spondylodese).

9.5 Degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule und Schmerzsyndrome

9.5.1 Grundlagen

Degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule (**Spondylosis deformans**) treten mit fortschreitendem Alter praktisch bei jedem Menschen auf, sodass die damit einhergehenden Beschwerden auch von großer sozialmedizinischer Bedeutung sind. Schmerzen an der Wirbelsäule sind sehr häufig. Die Schmerz-Syndrome werden im klinischen Sprachgebrauch unabhängig von ihrer Ursache unspezifisch und lokalisationsbezogen zusammengefasst als **HWS-**, **BWS-** und **LWS-Syndrom**.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind i.d.R. degenerative oder funktionelle Veränderungen wie Bandscheibenvorfälle, Arthrose, Wirbelfehlstellungen oder Muskelverspannungen.

Die degenerativen Veränderungen können alle Strukturen des Bewegungsapparates betreffen (**Abb. 9.4**). Die Bandscheiben beginnen sich bereits mit Wachstumsende zu verändern: Durch die mechanische Belastung wird der **Anulus fibrosus** aufgefasert und **rissig**. Der Nucleus pulposus ist zunächst noch prall-elastisch, verliert aber zunehmend die Fähigkeit, Wasser zu binden. Diese Konstellation erklärt, warum Bandscheibenvorfälle speziell im mittleren Alter gehäuft auftreten: Der rissige Anulus fibrosus kann dem Expansionsdruck des Nucleus pulposus nicht mehr standhalten. Durch die fehlende Flüssigkeit verringert sich die Bandscheibenhöhe (**Chondrose**). Dies führt wiederum dazu, dass die kleinen Wirbelgelenke vermehrt belastet und abgenutzt werden, sodass eine Arthrose der Intervertebral-(Facetten-)gelenke mit verschmälertem Gelenkspalt, Sklerosierung und eingeengten Foramina intervertebralia bzw. eingeengtem Spinalkanal die Folge ist (**Spondylarthrose**). Darüber hinaus sklerosieren die

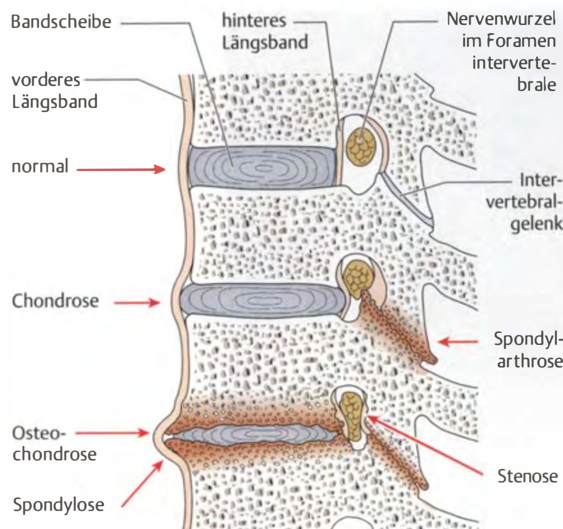


Abb. 9.4 Pathogenese der Wirbelsäulendegeneration. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper (**Osteochondrose**) und es bilden sich **knöcherne Ausziehungen** an den ventralen und dorsalen Kanten der Wirbelkörper (**Spondylophyten**).

Klinik:
- **HWS-Syndrom** (Zervikal-Syndrom): Druckschmerzhaftigkeit, eingeschränkte Beweglichkeit, evtl. akuter Schiefhals durch Blockierungen, Schmerzprovokation durch bestimmte Bewegungen, vegetative Beschwerden (Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen), vertebragener Kopfschmerz, Symptome einer zervikalen Diskushernie (s. Neurologie S. 953)
- **BWS-Syndrom:** gürtelförmige Schmerzen, Druckschmerzhaftigkeit, Muskelverspannung, Interkostalneuralgie
- **LWS-Syndrom:** akute (Lumbago) oder chronische (Lumbalgie) Schmerzen, lokale Schmerzen mit pseudoradikulärer Ausstrahlung in den dorsalen Oberschenkel oder bei Nervenwurzelaffektion radikulärer Ausstrahlung, schmerzreflektorische Muskelverspannungen und eingeschränkte Beweglickeit, evtl. auch psychovegetative Veränderungen.

Diagnostik: Beim **HWS-Syndrom** stehen neben dem klinischen Befund v.a. die Röntgenaufnahme der HWS (2 Ebenen und schräg) zum Nachweis knöcherner Veränderungen sowie die MRT zum Ausschluss oder Nachweis eines Diskusprolaps im Vordergrund. Die Diagnose des **BWS-Syndroms** wird vorwiegend klinisch gestellt. Beim **LWS-Syndrom** ist zusätzlich zur ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung nur bei persisitierender Symptomatik eine weiterführende Abklärung nötig, da sich die Schmerzen oft innerhalb weniger Tage bessern. Bei Nervenwurzelkompression sind jedoch Röntgenaufnahmen sowie EMG und MRT angezeigt. In **Abb. 9.5** ist ein Röntgenbefund bei Spondylarthrose zu sehen.



Abb. 9.5 Röntgenbefund bei Spondylarthrose. Der Pfeil deutet auf eine knöcherne Ausziehung der Wirbelkörperrandkante (Spondylophyt). [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

MERKE Wichtig ist die klinische Symptomatik. Röntgenologische Veränderungen können vorhanden sein, ohne dass klinische Beschwerden bestehen.

Therapie: In aller Regel ist die **konservative Behandlung** ausreichend. In der Akutphase sollten Patienten mit Lumbago Bettruhe einhalten, wobei die Unterschenkel erhöht gelagert werden sollten (Stufenbettlagerung), damit in der LWS eine Kyphose erreicht wird. Medikamentös können Analgetika, Antiphlogistika sowie Muskelrelaxanzien eingesetzt oder eine lokale Infiltrationstherapie (Glukokortikoide) versucht werden.

Im chronischen Stadium kommen vorwiegend krankengymnastische Übungen, manuelle Therapie oder physikalische Maßnahmen (z. B. Wärmeapplikation bei Verspannungen) zum Einsatz. Angedacht werden sollten auch spezielle Möbel oder die Adaption des Arbeitsplatzes.

Postdiskotomie-Syndrom (Postnukleotomie-Syndrom): Dabei handelt es sich um Beschwerden, die nach einer Bandscheibenoperation auftreten:
- persistierende Beschwerden
- Narbenbildungen im Spinalkanal
- Instabilität im operierten Segment
- Reizung der Arachnoidea.

Auch psychische Auffälligkeiten (z. B. Depression, Wunsch nach Rente) können dazu führen, dass die Symptome weiter bestehen.

9.5.2 Bandscheibenvorfall

Siehe Neurologie S. 953

9.5.3 Degenerative Spinalkanalstenose

Siehe Neurologie S. 955.

9.5.4 Morbus Baastrup

Synonym: Kissing-spine-Syndrom

DEFINITION Schmerzen der LWS infolge Pseudogelenkbildung der Proc. spinosi.

Ätiologie: Ursächlich sein können degenerative Wirbelsäulenveränderungen (Höhenminderung), hypertrophe Proc. spinosi oder eine Hyperlordose. Durch das Aneinanderreiben der Proc. spinosi kommt es sekundär zur Entzündungsreaktion.

Klinik und Diagnostik: Chronisches LWS-Syndrom, druckschmerzhafte Proc. spinosi, Schmerzverstärkung bei Lordose. Die Diagnose wird anhand der Röntgenaufnahme gestellt: sich berührende Proc. spinosi (Pseudogelenke), Sklerosierungen, Osteophyten, Verkalkungen am Muskelansatz und Hyperlordose. Typisch ist außerdem die vorübergehende Beschwerdefreiheit nach der Injektion eines Lokalanästhetikums.

Differenzialdiagnosen: Andere pseudoradikuläre Symptome wie das Facetten-Syndrom (Blockierung oder Arthrose der Intervertebralgelenke).

Therapie: Konservative Behandlung mit Physiotherapie, Wärmeapplikation und Infiltrationen. Bei chronisch therapierefraktärem Verlauf werden die Proc. spinosi z. T. reseziert.

9.5.5 Morbus Forestier

Synonym: Hyperostosis ancylosans vertebralis senilis, hyperostotische Spondylose

Es handelt sich um eine Spangenbildung zwischen den Wirbelkörpern, die bei älteren Patienten mit Stoffwechselerkrankungen bevorzugt auftritt. Klinisch besteht meist nur eine dezente Symptomatik. Im Röntgen wird die Diagnose anhand der generalisiert runden und hypertrophen Hyperostosen gestellt. Eine Therapie ist meistens nicht erforderlich.

9.6 Entzündliche Erkrankungen

9.6.1 Spondylitis und Spondylodiszitis

DEFINITION
- **Spondylitis:** Infektion der Wirbelkörper
- **Spondylodiszitis:** Infektion der Bandscheibe und des angrenzenden Wirbelkörpers.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Die Infektionen sind heutzutage mit Ausnahme von Entwicklungsländern selten. Am häufigsten erkranken Kleinkinder und Erwachsene im Alter von 40–60 Jahren. Die Infektion tritt bevorzugt im thorakolumbalen Bereich auf.

Ursächlich sein können sowohl unspezifische (v.a. Staphylokokken) als auch spezifische (z. B. Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Pilze) Erreger. Die Erreger können iatrogen z. B. bei Punktionen oder Infiltrationen in die Wirbelsäule eindringen oder endogen gestreut werden (hämatogen, lymphogen, per continuitatem).

PATHO

Beim **Erwachsenen** sind entsprechend der Blutversorgung zunächst meist 2 benachbarte Wirbelkörper betroffen, wobei sich die Infektion anschließend **per continuitatem** auf die avaskuläre Bandscheibe ausbreiten kann. Beim Kind werden auch die Bandscheiben durchblutet, sodass es auch zur isolierten Diszitis kommen kann. Durch die Infektion bildet sich ein **Abszess**, der zum Knocheneinbruch, Fehlwirbel- und Gibbusbildung führt. Wenn der Abszess in die umgebende Muskulatur oder den Wirbelkanal durchbricht, spricht man vom Senkungsabszess.

Klinik: Die **akute Spondylitis** beginnt hochakut und zeigt ein **septisches Krankheitsbild** mit dumpfen, bohrenden, auch nächtlichen Schmerzen und evtl. neurologischen Ausfällen. Die **chronische Verlaufsform** ist eher **unspezifisch**. Bestehen können Rückenschmerzen bei Belastung, (pseudo-)radikuläre Schmerzen sowie eine B-Symptomatik. Die **Schmerzen** verstärken sich **bei axialer Stauchung** (z. B. Autofahren, Treppensteigen). Neurologische Defizite und Lähmungen können auftreten, wenn der Abszess das Rückenmark komprimiert. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es zur **Gibbusbildung**. Ein zervikaler Befall kann sich abszessbedingt auch mit Schluckbeschwerden, Halsschmerzen oder Atemnot manifestieren.

Diagnostik: Im Labor finden sich insbesondere bei der unspezifischen Infektion erhöhte Entzündungszeichen (CRP, BSG). Der betroffene Wirbelsäulenabschnitt ist druckschmerzhaft und wird gestreckt gehalten.

RADIO

Diagnostische Methode der Wahl – insbesondere in der Frühphase – ist die **MRT**, da hiermit die Ausdehnung und paravertebrale bzw. epidurale Abszesse genau erfasst werden können (**Abb. 9.6**). Auch szintigrafisch kann eine beginnende Erkrankung dargestellt werden.

Im **Röntgen** zeigen sich eine **Höhenminderung** des Zwischenwirbelraumes und schlecht abgrenzbare Grund- und Deckplatten. Typischerweise sind 2 benachbarte Wirbelkörper betroffen. Im weiteren Verlauf erkennt man mottenfraßähnliche **Osteolysen** und eine Gibbusbildung.

Die wichtigste Methode zum Erregernachweis bzw. zur differenzialdiagnostischen Beurteilung ist die radiologisch gesteuerte **Punktion** des Infektionsherdes. Ein positiver Nachweis gelingt vorwiegend dann, wenn die Punktion vor der antibiotischen Behandlung erfolgt.



Abb. 9.6 **MRT bei Spondylodiszitis.** Nach Kontrastmittelgabe ist der Abszess deutlich darstellbar (Pfeil). Dorsal findet sich zudem ein kleiner epiduraler Abszessanteil (offener Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Therapie: Entscheidend ist eine konsequente **Ruhigstellung** der Wirbelsäule (Bettruhe, Gips) über mehrere Wochen und die **intravenöse Antibiotikatherapie**, die nach Resistenzbestimmung entsprechend angepasst werden muss. Die Antibiose wird für etwa 2–4 Wochen i. v. verabreicht, bis sich die Entzündungswerte normalisiert haben, anschließend wird für weitere 4–6 Wochen auf eine Therapie p. o. umgestellt. Bei tuberkulotischer Ursache erfolgt eine Tuberkulostatikakombinationstherapie (s. Infektionserkrankungen S. A519).

Bei neurologischen Ausfällen oder ausgedehnter Knochendestruktion (ausgeprägte Kyphose) muss **operativ** vorgegangen werden. Dabei wird der Infektionsherd von ventral chirurgisch saniert und die Wirbelsäule mittels Schrauben-Stab-System oder autologem Knochen stabilisiert.

9.7 Muskulärer Schiefhals

Synonym: Torticollis muscularis

DEFINITION Einseitige Verkürzung des M. sternocleidomastoideus mit konsekutiver Kopfschiefhaltung.

Ätiologie: Am häufigsten ist der muskuläre Schiefhals **angeboren**, wobei intrauterine Fehllagen (Beckenendlage), Infektionen oder Traumen in der Anamnese zu finden sind. Folge der einseitigen Muskelverkürzung sind ein schiefes Wachstum der Halswirbelsäule und des Gesichts (Gesichtsskoliose).

Klinik: Der Kopf ist zur verkürzten Seite geneigt und zur Gegenseite rotiert. Die Beweglichkeit ist eingeschränkt. Der Muskelbauch des M. sternocleidomastoideus ist verhärtet tastbar.

Differenzialdiagnosen: Als weitere Ursachen für einen Schiefhals müssen ausgeschlossen werden:
- **funktioneller Schiefhals:** vorübergehende Blockierungen der HWS
- **angeborene Fehlbildungen:** z. B. Halsrippen, Klippel-Feil-Syndrom
- **okulärer Schiefhals:** bei Doppelbildern (z. B. Trochlearisparese)
- **otogener Schiefhals:** einseitige Schwerhörigkeit
- **Torticollis spasmodicus** (zervikale Dystonie): s. Neurologie S. 909
- **Torticollis hystericus:** Kopfrotation auch zur erkrankten Seite
- weitere: Zerebralparese, entzündliche oder rheumatische Erkrankungen.

Therapie und Prognose: Lagerung des Säuglings zur Gegenseite und Physiotherapie. Bei fehlender Besserung Tendotomie des M. sternocleidomastoideus spätestens bis zum Ende des 1. Lebensjahres. Bei rechtzeitiger Therapie ist die Prognose gut.

9.8 Traumatologie der Wirbelsäule

9.8.1 Verletzungen der oberen Halswirbelsäule

DEFINITION Verletzungen im Bereich von C 0–C 2.

Ätiologie: Die häufigsten Ursachen sind Stürze auf den Kopf (z. B. Kopfsprung ins zu seichte Wasser) oder Beschleunigungsverletzungen bei Auffahrunfällen (Akzelerations-Dezelerations-Trauma, Peitschenschlag).

Einteilung: Man unterscheidet zwischen Atlas- (C 1) und Axisfrakturen (C 2). Eine Sonderform ist das Schleudertrauma, das eine Distorsion der HWS darstellt.

Atlasfrakturen entstehen durch axiale Stauchung und betreffen den vorderen und hinteren Bogen. Die schwerste Form ist der doppelseitige Bogenbruch (= Jefferson-Fraktur). Diese Fraktur ist instabil, da auch das Lig. transversum atlantis gerissen ist.

Axisfrakturen sind am häufigsten und betreffen entweder den Wirbelbogen oder den Dens axis. Densfrakturen werden nach Andersen und d'Alonzo in 3 Typen eingeteilt:
- **Typ 1:** stabile Fraktur der Densspitze
- **Typ 2** (am häufigsten): instabile Querfraktur durch den Dens mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Pseudarthrose
- **Typ 3:** Densfraktur mit Beteiligung des Korpus. Man unterscheidet die kraniale, horizontale (stabil) und die kaudale, schräge (instabil) Frakturlinie.

Eine Sonderform ist die sog. **hanged man's fracture** (auch **traumatische Spondylolisthese** von C 2), bei der der vordere Teil des 2 HWK vom hinteren getrennt wird. Sie entsteht vorwiegend durch ein Hyperextensions- und Distraktionstrauma beim Erhängen (daher der Name) oder ein Hyperextensions- und Kompressionstrauma beim Verkehrsunfall nichtangeschnallter Autofahrer. Die Fraktur wird nach Effendi in 3 Typen unterteilt: Am häufigsten ist die stabile, nichtdislozierte Fraktur (Typ 1). Seltener sind die beiden instabilen Frakturen mit Luxation und Bandscheibenbeteiligung (Typ 2 und 3, **Abb. 9.7**).

Schleudertrauma (whiplash injury): Es handelt sich um eine Distorsion der HWS, die nach plötzlichen Akzelerations- bzw. Dezelerationstraumen (z. B. Auffahrunfall mit dem Auto) auftritt. Klinisch bestehen eine schmerzhafte Bewegungseinschränkung mit Ausstrahlung in Schultern und Arme sowie vegetative Beschwerden (z. B. Schwindel, Kopfschmerz).

Klinik und Diagnostik: Schmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit und evtl. neurologische Ausfallssymptome. Die Diagnose wird anhand der Röntgen- und CT-Aufnahmen gesichert.

Therapie: Stabile Frakturen können meist konservativ behandelt und mittels Schanz-Krawatte, Gipsverband oder Halo-Fixateur ruhiggestellt werden. Instabile Frakturen (z. B. Jefferson-Fraktur) müssen zudem operativ versorgt werden (Spondylodese, Zugschraubenosteosynthese).



Abb. 9.7 Hanged man's fracture (Effendi Typ 3). Der Körper des Axis ist nach ventral (Pfeil), der Axisbogen nach dorsal disloziert. Das vordere Längsband ist gerissen. [aus: Ruchholtz, Wirtz, Orthopädie und Unfallchirurgie essentials, Thieme, 2010]

Treten neurologische Defizite auf, besteht immer die Indikation zur Operation.

9.8.2 Verletzung der unteren HWS, BWS und LWS

DEFINITION Verletzungen im Bereich von C 3–S 1.

Ätiologie: Ursächlich sind i. d. R. große Krafteinwirkungen wie beim Aufprall aus großer Höhe, Sportverletzungen oder Verkehrsunfällen. Beim älteren Patienten mit Osteoporose kann es auch nach Bagatelltrauma zu Wirbelkörperfraktur kommen.

Einteilung: Nach Magerl unterscheidet man abhängig vom Unfallhergang folgende Typen:
- **Typ A:** Kompression der ventralen Wirbelsäule bei axialer Belastung, z. B. Kopfsprung ins zu seichte Wasser
- **Typ B:** Distraktionsverletzungen mit Schädigung sowohl der vorderen als auch hinteren Wirbelabschnitte: bei Hyperextension Abriss der dorsalen und Kompression der ventralen Strukturen; bei Hyperflexion Abriss der ventralen und Kompression der dorsalen Strukturen; z. B. bei Verkehrsunfällen
- **Typ C:** Torsionsverletzungen der ventralen und dorsalen Wirbelsäulenanteile; Instabilität durch die Ruptur aller Bänder; neurologische Komplikationen sind häufig.

Klinik und Diagnostik: Neben Schmerzen bestehen neurologische Ausfälle abhängig von der Läsionshöhe (z. B. Querschnittssymptomatik). Für die Diagnostik entscheidend ist eine genaue Unfallanamnese und orientierende klinische Untersuchung.

RADIO

Wegweisend ist der radiologische Befund der Wirbelsäule: Röntgenaufnahmen a.-p. und seitlich sowie CT, um eine etwaige Kontinuitätsunterbrechung der Wirbel sowie eine Einengung des Spinalkanals darzustellen. Bei V. a. Rückenmarkschädigung ist eine MRT indiziert.

Therapie: Am Unfallort stehen die Sicherung der Vitalfunktionen und anschließend der korrekte Transport in stabiler Lagerung mit starrer Halskrause auf einer Vakuummatratze im Vordergrund. In der Klinik werden **stabile Frakturen** (v. a. Kompressionsverletzungen) vorrangig **konservativ** behandelt: d. h. schmerzabhängige Mobilisierung, Muskeltraining, ggf. Analgetika. Wichtig ist die regelmäßige radiologische Verlaufskontrolle.

Alle **instabilen Verletzungen** werden **operativ** stabilisiert, indem entweder von dorsal Schrauben in den Wirbelkörper eingebracht und mit Stangen verbunden werden (Fixateur interne) oder in einem ventral-dorsalen Verfahren der frakturierte Wirbelkörper zusätzlich aufgerichtet wird. Sind auch die Bandscheiben verletzt, werden diese entfernt und eine Spondylodese mittels Knochenspan oder Metallimplantat durchgeführt.

Osteoporotische Frakturen stabilisiert man minimalinvasiv mittels Knochenzement.

9.8.3 Rückenmarkverletzungen

Siehe Neurologie S. 946.

10 Erkrankungen und Verletzungen des Thorax

10.1 Pektoralisaplasie

Fehlen (Aplasie) oder mangelhafte Anlage (Hypoplasie) des M. pectoralis major. Die Patienten sind funktionell nicht beeinträchtigt, dafür ist die Pektoralisaplasie insbesondere bei Mädchen kosmetisch störend. Unter Umständen kann die Fehlbildung mit weiteren Veränderungen wie einer Mamillenaplasie und einseitigen Bradydaktylie vergesellschaftet sein (**Poland-Syndrom**). Therapeutisch wird bei Hypoplasie ein Muskeltraining empfohlen, bei Aplasie kann nach Wachstumsabschluss eine Augmentationsplastik mit Silikon oder Schwenklappenplastik (M. latissimus dorsi) durchgeführt werden.

10.2 Fehlbildungen des Thorax

Die verschiedenen Thoraxfehlbildungen sind in **Tab. 10.1** dargestellt.

Klinik: Abhängig vom Schweregrad der Thoraxfehlbildung kann eine Trichterbrust zu kardiorespiratorischen Problemen wie restriktiver Lungenerkrankung, Herzrhythmusstörungen und geringer Belastbarkeit führen.

Tab. 10.1 Angeborene Thoraxfehlbildungen

Thorax-form	Synonym	Ätiologie	Pathophysiologie
Pectus excavatum	Trichterbrust	• angeboren • Marfan-Syndrom • Rachitis	Rippenknorpel- und Sternumdysplasie; zusätzlich häufig Skoliose
Pectus carinatum	Kielbrust, Hühnerbrust	endogene Fehlbildung, Assoziation mit Marfan-Syndrom	überschießendes Rippenknorpelwachstum, prominenter kaudaler Sternumanteil

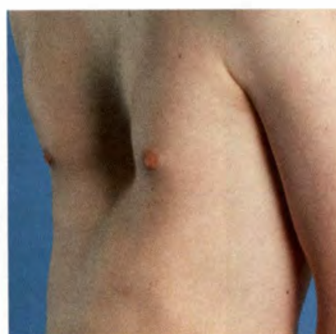


Abb. 10.1 **Trichterbrust.** [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

Diagnostik: Blickdiagnose (**Abb. 10.1**). Eventuell Lungenfunktionsdiagnostik, EKG und Echokardiografie zur Beurteilung von Herz- und Lungenfunktion.

RADIO

Die Verlaufsdokumentation sollte bei Trichterbrust radiologisch (Röntgen-Thorax in 2 Ebenen) erfolgen. Zur Operationsplanung bei Trichterbrust ist eine Thorax-CT indiziert.

Therapie: Eine Trichterbrust stellt dann eine Operationsindikation dar, wenn respiratorische Probleme oder schwere psychische Beeinträchtigungen vorliegen. Wegen des noch wachsenden Skeletts wird die Operation nicht vor dem 12. Lebensjahr durchgeführt. Das Sternum kann chirurgisch in minimalinvasiver oder offener Technik angehoben werden (meist kosmetische Indikation). Eine Kielbrust ist i. d. R. keine Operationsindikation.

10.3 Traumatologie des Thorax

Zum Thoraxtrauma s. Chirurgie S. 165.

11 Erkrankungen und Verletzungen der Schulter

11.1 Diagnostik

Im Rahmen der **Anamnese** muss insbesondere gefragt werden nach:
- zeitlichem Auftreten der Beschwerden: akut (z. B. Tendinosis calcarea), nachts (z. B. subakromiales Impingement)
- Lokalisation der Beschwerden: glenohumeraler Gelenkspalt (Omarthrose), seitlich und vor dem Acromion (subakromiales Impingement), Ausstrahlung in den Arm (HWS-Affektion)
- Ausmaß der Bewegungseinschränkung (z. B. Kämmen, Mantelanziehen) und Kraftverlust.

Inspektorisch muss auf Schwellungen, Hämatome, Muskelatrophie (bei subakromialem Impingement meist M. supra- und infraspinatus betroffen), knöcherne Verschiebungen (z. B. nach vorn/hinten verschobener Humeruskopf bei Schulterluxation) sowie Zwangs- und Fehlstellungen (z. B. Hochstand eines Schulterblattes) geachtet werden.

Häufige **Druckschmerzpunkte** in der Palpation finden sich am Ansatz der Mm. supra- et infraspinatus, an der langen Bizepssehne (Rotatorenmanschettendefekt) und am Akromioklavikulargelenk (Arthrose, Fraktur).

11.1.1 Funktionsprüfungen

Prüfung der Beweglichkeit: Hierzu zählen die Prüfung der aktiven und der passiven Beweglichkeit. Erstere wird immer an beiden Schultern gleichzeitig anhand der Neutral-null-Methode (S. 210) getestet:
- Flexion und Extension (physiologisch: 170/0/60°)
- Abduktion und Adduktion (physiologisch: 180/0/40° und bei fixierter Skapula 90/0/40°)
- Außen- und Innenrotation (physiologisch: ohne Abduktion 50/0/95° bzw. in 90°-Abduktion 80/0/80°).

Die **aktive Rotation** prüft man als Kombinationsbewegung mittels Schürzen- oder Nackengriff. Beim **Schürzengriff** versucht der Patient von unten den höchstgelegenen Processus spinosus zu erreichen (ca. 5. BWK–2. LWK); dazu sind Innenrotation und Extension in der Schulter notwendig. Beim **Nackengriff** kommt es zu Außenrotation, Flexion und Abduktion; normalerweise erreicht man den 2.–5. BWK.

Impingement-Tests: Hierzu zählen:
- **Painful arc:** Schmerzen bei der Abduktion. Für ein subakromiales Impingement (S. 246) sprechen Schmerzen bei einer Abduktion zwischen 60–120°, für eine akromioklavikuläre Ursache Schmerzen bei 120–170°. Eine frozen shoulder (S. 247) schmerzt während der gesamten Bewegung.

- **Neer-Test:** Fixierung und passive Abduktion des gestreckten Arms. Schmerzen bei 60–120 ° weisen auf ein subakromiales Impingement.
- **Hawkins-Kennedy-Test:** Die Skapula wird fixiert und der Arm (90° Abduktion, 20° Flexion sowie Flexion im Ellenbogen) wird innenrotiert („Kraulbewegung"). Schmerzen bei Anschlagen des Humeruskopfs am Acromion.

Prüfung der Rotatorenmanschette:

- **Starter-Test:** Abduktion des gestreckten Arms gegen Widerstand. Prüfung des M. supraspinatus.
- **Lift-off-Test:** Der Arm wird aktiv im Schürzengriff hinter den Rücken gelegt und soll angehoben bzw. die Hand gegen einen Widerstand nach hinten gedrückt werden (Kraftprüfung im Lift-up-Test). Prüfung des M. subscapularis.
- **Bellypress-, Napoleon-Test:** kräftiges Drücken mit der flachen Hand auf den Bauch bei angewinkeltem Ellenbogen. Prüfung des M. subscapularis.
- **Lag sign:** Arm wird passiv außenrotiert und der Ellenbogen gebeugt. Positiv, wenn der Arm nicht in maximaler Außenrotation gehalten werden kann.
- **Drop sign:** Der Arm wird passiv außenrotiert, 90 ° abduziert und der Ellenbogen gebeugt. Positiv, wenn der Arm nicht in dieser Position gehalten werden kann. Prüfung des M. infraspinatus.
- **Drop-arm-Zeichen:** Der Arm wird passiv zu 90° abduziert. Positiv, wenn er nicht in dieser Position gehalten werden kann; bei ausgedehnter Ruptur.

Stabilitätsprüfung:

- **Apprehension-Tests:** Beim vorderen Apprehension-Test wird der Arm 90° abduziert und außenrotiert. Dann drückt der Untersucher mit seinem Daumen nach vorn auf den Humeruskopf. Positiv ist der Test, wenn sich die Muskeln abrupt anspannen, da eine Luxation erwartet wird. Beim hinteren Apprehension-Test wird der Arm adduziert und gebeugt. Der Untersucher übt dorsal Druck auf den gebeugten Ellenbogen aus.
- **Schubladentest:** Die Skapula wird fixiert und der Humeruskopf in seiner Pfanne nach vorn und hinten bewegt. Normalerweise ist keine Bewegung nach vorn möglich, nach hinten bis zum Glenoidrand.
- **Sulkus-Zeichen:** Während der Patient steht, wird der innenrotierte und hängende Arm nach kaudal gezogen. Positiv ist der Test, wenn die subakromiale Weichteileinziehung nach Außenrotation bestehen bleibt, z. B. bei Hyperlaxizität des Kapsel-Band-Apparats.

11.1.2 Bildgebende Verfahren

RADIO

Man unterscheidet folgende **Röntgenaufnahmetechniken** der Schulter:

- **Schulter true a.-p.:** Aufnahme im Stehen bei gestreckten Ellenbogen und nach vorn gerichteten Handflächen; das Schulterblatt liegt der Kassette an, wodurch man Einsicht in den Gelenkspalt erhält.
- **Schulter axial:** Aufnahme im Sitzen, wobei der Arm im rechten Winkel abduziert, der Ellenbogen gebeugt und der Kopf zur Gegenseite geneigt wird.
- **Y-View/skapula true lateral:** Die Outlet-View ist eine Spezialaufnahme, durch die der Supraspinatustunnel sichtbar wird.
- **AC-Gelenk-Zielaufnahme** (nach Zanca) zur Darstellung des Akromioklavikulargelenks
- **SC-Gelenk-Zielaufnahme** (nach Rockwood) zur Darstellung des Sternoklavikulargelenks.

CT-Aufnahmen ohne Kontrastmittelgabe sind indiziert bei Mehrfragmentfrakturen des Humeruskopfs, Frakturen des Glenoids, Omarthrosen und knöchernen Heilungsstörungen sowie zur Darstellung des SC-Gelenks. Aufnahmen mit Kontrastmittel (Arthro-CT) werden v. a. bei Schulterluxationen angefertigt. Die **MRT** eignet sich zur Darstellung von Rotatorenmanschette und Bizepssehne sowie bei akuten Schultergelenkluxationen.

11.2 Fehlbildungen

Sprengel-Deformität: Angeborener unilateraler Schulterblatthochstand mit insbesondere in der Abduktion eingeschränkter Beweglichkeit des Arms. Häufig bestehen Begleitfehlbildungen der Halswirbelsäule oder eine Skoliose. Nierenanomalien können vorkommen. Im Röntgenbild sind gelegentlich zusätzliche Knochen (Os omovertebrale) sichtbar. Eine Therapie ist i. d. R. nicht erforderlich.

Angeborene Klavikulapseudarthrose: Tumorartige Veränderung in der Mitte der Klavikula, die auf die Bildung eines falschen Gelenks zurückzuführen ist. Die Therapie ist operativ und abhängig von den Beschwerden: Resektion der Pseudarthrose, Defektdeckung durch Spongiosaplastik und Stabilisierung mittels Plattenosteosynthese.

11.3 Degenerative Erkrankungen

11.3.1 Omarthrose

DEFINITION Fortgeschrittener Gelenkverschleiß am Schultergelenk.

Ätiologie: Omarthrosen sind deutlich seltener als Arthrosen des Knie- oder Hüftgelenks. Sie können idiopatisch, posttraumatisch bei Humeruskopfnekrose, bei instabilem Schultergelenk (Rotatorenmanschettendefekt, Luxationen) oder im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis auftreten.

Klinik und Diagnostik: Häufig stellen sich die Patienten mit einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung des Schultergelenks, v. a. bei der Abduktion und Anteversion, in der Praxis vor. Die Schmerzen können auch nachts bestehen. Weitere Befunde sind eine Schonhaltung des Oberarms, Muskelatrophie und Krepitationen.

RADIO

Im konventionellen Röntgenbild (a.-p.- sowie Aufnahme in Außen- und Innenrotation) finden sich die klassischen Arthrosezeichen: subchondrale Sklerosierung, Os-

teophyten, Gelenkspaltverschmälerung und Zystenbildung. Die CT-Aufnahme kommt eher zur weiterführenden Diagnostik (z. B. präoperativ) infrage, die MRT dient insbesondere der Beurteilung der Rotatorenmanschette.

Therapie und Prognose: Zunächst kann mit lokalen Maßnahmen (Antiphlogistika, Wärme, Elektrotherapie) und oralen NSAR versucht werden, die Beschwerden zu mindern. Weitere konservative Möglichkeiten sind intraartikuläre Injektionen (z. B. Hyaluronsäure, Kortison). Persistieren die Schmerzen trotz Therapie, kommt es zunehmend zur Bewegungseinschränkung; bei entsprechenden Röntgenbefunden (Gelenkspaltverschmälerung, Subluxation) ist eine Operation, also der Einsatz einer Endoprothese, erforderlich.

11.3.2 Arthrose des Akromioklavikulargelenks

DEFINITION Gelenkverschleiß des Schultereckgelenkes.

Ätiologie: Meist idiopathisch oder posttraumatisch nach Zerreißen der Gelenkkapsel.

Klinik und Diagnostik: Schmerzhafte Bewegungseinschränkung v. a. bei Abduktion und Elevation. Die Patienten können oft nicht mehr auf der betroffenen Seite schlafen. Außerdem **Schwellung** über dem AC-Gelenk, **erhaltene** aktive und passive **Schulterbeweglichkeit** und hoher **„painful arc"** (S. 244). Bei V. a. Arthrose gibt der sog. **Hyperadduktionstest** weitere Auskunft: Es kommt zu Schmerzen, wenn der Arm plötzlich vor dem Körper adduziert wird.

Abgegrenzt werden muss ein subakromiales Impingement (s. u.).

RADIO

Im Röntgenbild zeigt sich die ausgeprägte AC-Gelenkarthrose durch osteophytäre Randanbauten, Verminderung des subakromialen Raums und einen kaum noch abzugrenzenden AC-Gelenksspalt.

Therapie:
- **zunächst konservativ:** NSAR, Physiotherapie, intraartikuläre Injektionen
- **bei fortgeschrittener Erkrankung:** Resektionsarthroplastik, d. h. Resektion eines kleinen Stücks der lateralen Klavikula unter Erhalt der stabilisierenden Bänder, sodass sich Acromion und Klavikula bei der Elevation nicht mehr berühren.

11.3.3 Subakromiales Impingement und Rotatorenmanschettendefekt

Synonym: Impingement-Syndrom, Subakromial-Syndrom, subakromiales Engpass-Syndrom (= subakromiales Impingement); Rotorenmanschettenruptur (= Rotatorenmanschettendefekt)

DEFINITION
- **subakromiales Impingement:** Schmerzen im subakromialen Bereich, v. a. bei der Abduktion des Arms, wenn der Humeruskopf am Acromion anstößt
- **Rotatorenmanschettendefekt:** Endstadium des subakromialen Impingements mit teilweiser oder vollständiger Ruptur der Rotatorenmanschette, d. h. der Mm. supra-/infraspinatus, subscapularis und teres minor.

Ätiopathogenese: Ursächlich für ein Impingement-Syndrom ist eine **Funktionsstörung der Rotatorenmanschette**, wie sie beispielsweise **nach langjähriger Belastung** der Schulter (z. B. Schwimmen, Badminton, Wurfsportarten, berufliche Tätigkeiten) auftreten kann. Weitere Faktoren, die ein Impingement fördern, sind altersbedingte Verschleißerscheinungen im Bereich der Rotatorenmanschette (→ führen zur Ruptur nach Bagatellereignissen), eine Arthrose (Osteophyten) oder auch die Form des Acromions, v. a. eine Hakenform.

Rotatorenmanschettenrupturen können auch primär traumatisch beim Sturz auf den ausgestreckten Arm entstehen. Diese Verletzungen sind jedoch vergleichsweise selten und treten eher beim jüngeren Patienten auf. Wesentlich häufiger ist die degenerative Ruptur beim älteren Patienten.

PATHO

Wenn die anatomischen Strukturen den Subakromialraum einengen (z. B. hakenförmiges Acromion, Acromionsporn), spricht man vom sog. **Outlet-Impingement**; wenn für die Eingengung primäre Formveränderungen der Muskelsehne (Tendinitis) oder eine Schleimbeutelentzündung (Bursitis subacromialis) ursächlich ist, spricht man vom **Non-outlet-Impingement**. Wenn die Rotatorenmanschette den Humeruskopf nicht mehr zentriert in seiner Pfanne halten kann, z. B. bei einer Ruptur, entsteht bei der Elevation des Arms ein hoher Druck auf das Acromion. Dadurch werden der Subakromialraum und mit ihm die darin befindlichen Sehnen der Mm. supra- et infraspinatus, das Caput longum des Bizeps sowie auch die Bursa subacromialis eingeengt (**sekundäres Impingement**).

Man unterscheidet 3 **Stadien** des Impingement-Syndroms, wobei das Initialstadium noch reversibel ist:
- **Stadium I:** Einblutungen in die Sehne, Ödem
- **Stadium II:** fibröse und entzündliche Sehnenveränderung
- **Stadium III** (= Rotatorenmanschettenruptur): Abriss der Rotatorenmanschette, Osteophytenbildung. In mehr als der Hälfte d. F. rupturiert die Sehne des **M. supraspinatus**.

Bei den Rotatorenmanschettendefekten unterscheidet man anhand der Lokalisation 3 Zonen: Zone A (M. subscapularis), Zone B (M. supraspinatus), Zone C (M. infraspinatus und M. teres minor).

Klinik und Diagnostik: Typisch sind die **bewegungsabhängigen Schmerzen**, die v. a. bei der **aktiven Abduktion gegen einen Widerstand**, insbesondere im Bereich von **80–120°**, in Erscheinung treten (painful arc, schmerzhafter Bogen). Der Kraftgrad ist eingeschränkt. Die Patienten können zudem auf der erkrankten Seite nicht schlafen. In der klinischen Untersuchung sind beim Impingement-Syndrom die Impingement-Tests (S. 244) positiv.

Ist der M. supraspinatus betroffen, findet sich das sog. **Drop-arm-Zeichen**, d. h. der Arm kann nicht in Außenrotation gehalten werden, sondern rotiert nach innen. Zu den klinischen Tests bei Rotatorenmanschettendefekt s. S. 245.

RADIO

In der **Röntgenaufnahme** (true a.-p., axial, Y-View) können folgende Veränderungen festgestellt werden: subakromiale Sklerosierungszone, Formveränderungen des Akromions, Osteophyten, Sklerosierung am Tuberculum majus, zu geringer akromiohumeraler Abstand.

Weichteilveränderungen an den Sehnen der Rotatorenmanschette lassen sich gut in der **Sonografie** (Kontinuität der Muskeln, Ergussbildung, Stabilität der Bizepssehne) oder **MRT** nachweisen. In der MRT kann neben der Ruptur auch das Ausmaß der begleitenden Muskelatrophie beurteilt werden.

Therapie: Das **subakromiale Impingement** wird primär konservativ behandelt, wobei bei ca. 80% der Patienten eine Besserung eintritt. Bei persistierender Symptomatik ist ein operatives Vorgehen angezeigt.

Bei der **Rotatorenmanschettenruptur** ist das Vorgehen abhängig vom Alter des Patienten, vom Ausmaß der Ruptur und der sportlichen Aktivität des Patienten. Bei partiellen Rupturen und bei älteren Patienten (> 65 Jahre) versucht man zunächst eine konservative Therapie. Wenn diese nach ca. 6 Wochen keinen gewünschten Effekt zeigt, ist die Indikation zur Operation gegeben. Bei frischen (traumatischen) Rupturen, jüngeren und auch aktiven älteren Patienten wird die Operation primär angestrebt.

Konservative Therapie:
- Lagerung in Abduktion
- Physiotherapie mit Kräftigung der Muskulatur
- NSAR-Gabe und Kältetherapie bei akuten Schmerzen
- Wärme- oder Elektrotherapie
- evtl. im Stadium I und II: Kortisoninjektion in die Bursa subacromialis.

Operative Therapie: Beim subakromialen Impingement wird überwiegend eine **arthroskopische Akromioplastik** zur Druckentlastung durchgeführt. Dabei wird der Acromionunterrand mit einem Shaver abgetragen. Postoperativ wird dem Patienten für etwa 14 Tage eine Armschlinge angelegt, die Pendelbewegungen in der Horizontalebene erlaubt. Belastungen über die Horizontalebene sind in den ersten 6 Wochen nicht erlaubt.

Eine **Rotatorenmanschettenruptur** wird arthroskopisch oder offen operiert. Bei ansatznahen Rupturen heftet man die Sehne wieder an den Knochen an, ansonsten anastomosiert man die beiden Sehnenenden (Seit-zu-Seit). Oft wird gleichzeitig auch eine Akromioplastik vorgenommen. Nach dem Eingriff wird der Arm in leichter Abduktion ruhiggestellt („Briefträgerschiene").

11.3.4 Tendinosis calcarea

DEFINITION Innerhalb der Rotatorenmanschette eingelagerte Kalkablagerungen, die zu schmerzhaften Bewegungseinschränkungen führen.

Epidemiologie: Auftreten vorwiegend zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Ätiologie: Ursächlich ist die **Degeneration des Sehnengewebes.** Hierbei bilden sich langsam Kalziumkristalle, die im Laufe der Zeit zu einzelnen Depots von ca. 1–2 mm zusammenwachsen. Am häufigsten findet man die Einlagerungen in der Supraspinatussehne. Im weiteren Verlauf werden die Kristalldepots von Phagozyten abgebaut, wobei ein bindegewebiges Narbengewebe verbleibt.

Klinik: Die Patienten klagen über **Schmerzen bei Bewegungen**, v. a. bei der Elevation. Bei Infiltration der Bursa subacromialis können sich die Beschwerden deutlich verschlimmern (starke Schmerzen, Bewegungseinschränkung).

Diagnostik: Klinisch äußert sich die Erkrankung mit einem deutlichen **Druckschmerz** über der Rotatorenmanschette. Bei der Funktionsprüfung kann der Arm schmerzbedingt nur eingeschränkt abduziert werden. Die Patienten heben den Arm häufig in Innen- oder Außenrotation an, damit der Herd nicht in Berührung zum Acromion kommt.

In der Röntgenaufnahme (3 Ebenen: a.-p., axial und Y-View) können die Kalkherde gut dargestellt werden. RADIO

Differenzialdiagnostisch müssen anhand der Röntgenaufnahme das subakromialen Impingement und die Omarthrose abgegrenzt werden.

Therapie: Therapeutisch sollten bei ausgeprägten Beschwerden zunächst **konservative Maßnahmen** wie NSAR-Gabe (lokal als Salbe oder oral) und Physiotherapie versucht werden, wodurch die Beschwerden bei den meisten Patienten gebessert werden können. Bei Therapieversagen kann die extrakorporale Stoßwellentherapie in Betracht gezogen werden. Die Therapie ist jedoch relativ teuer. Alternativ kann ein sog. „Needling" erfolgen: Aspiration der Herde mit einer großlumigen Nadel unter radiologischer Kontrolle.

Eine definitive Entfernung der Kalkherde gelingt operativ, entweder arthroskopisch (Bursektomie, Eröffnen des Kalkdepots und Absaugen mit Shaver) oder – heutzutage nur mehr selten – offen.

11.3.5 Schultersteife

Synonym: frozen shoulder, adhäsive Kapsulitis

DEFINITION Schmerzen und Bewegungseinschränkung infolge einer chronisch-entzündlich veränderten Gelenkkapsel und subakromialen Verklebungen.

Epidemiologie: Betroffen sind v. a. Frauen zwischen 40 und 60 Jahren.

Ätiologie und Klinik: Die genauen Ursachen sind unbekannt. Prädisponierende Faktoren sind Stoffwechselerkrankungen, eine KHK sowie Erkrankungen der Halswirbelsäule.

Nicht selten ist ein meist zeitversetzter Befall beider Schultern. Die Erkrankung verläuft in 3 Phasen, ist selbstlimitierend und dauert zwischen einem halben und 2 Jahren:

1. **Freezing-phase:** Anfangs bestehen vorwiegend in der Nacht **Schmerzen**, wobei das Bewegungsausmaß kontinuierlich abnimmt; die Schulter „friert ein".
2. **Frozen-Phase:** Im Vordergrund steht die **Bewegungseinschränkung**, während die Schmerzen nachlassen.
3. **Thawing-Phase:** Anschließend „taut die Schulter wieder auf" und kann wieder bewegt werden. Dabei können Defizite in unterschiedlichem Ausmaß zurückbleiben.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der **charakteristischen Klinik** gestellt. Bildgebende Verfahren bleiben – mit Ausnahme der kontrastmittelgestützten MRT (verklebte Recessus) – meist ohne Befund.

Therapie: Im Vordergrund steht die schonende **physiotherapeutische Mobilisierung**. Bei starken Schmerzen können NSAR verabreicht werden. Eventuell kann auch die Gabe von oralen Kortikosteroiden hilfreich sein. Operative Maßnahmen wie die arthroskopische Arthrolyse und Kapseldurchtrennung sind nur bei starken Schmerzen und Therapieresistenz erforderlich.

11.4 Entzündliche Erkrankungen

11.4.1 Omarthritis

DEFINITION Bakterielle (Schultergelenkempyem) oder rheumatische Entzündung des Glenohumeralgelenks.

Ätiologie: Bakterielle Entzündungen entstehen vorwiegend hämatogen oder nach iatrogenen Manipulationen am Gelenk (z. B. Punktionen). Die häufigsten Erreger sind Staphylo- (S. aureus), seltener Strepto- oder Gonokokken.

Klinik: Lokale Schmerzen, Rötung und Überwärmung am Schultergelenk sowie allgemeine Entzündungszeichen bei bakterieller Infektion. Außerdem kann es, insbesondere bei Beteiligung der Bursa subacromialis, zu einem Erguss kommen. Bei der rheumatischen Form (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A447) sind häufig weitere Gelenke (v. a. Finger-, Zehengelenke) befallen.

Diagnostik: Bei bakterieller Infektion Laboruntersuchung (Erhöhung der Entzündungszeichen) und Gelenkpunktion mit Erregernachweis. In der Szintigrafie zeigt sich eine deutliche Mehranreicherung im entzündeten Schultergelenk.

Therapie: Bei frischen Infektionen erfolgt ein arthroskopisches Débridement, bei älteren eine offene Operation mit Synovektomie und ggf. Prothesenentfernung. An den Eingriff schließt sich eine konsequente Antibiotikagabe an. Hämatogene Infektionen (bei Kindern, Gonokokken bei Erwachsenen) werden konservativ mit Antibiotika i. v. für 2–4 Wochen behandelt.

11.5 Neurogene Erkrankungen

Scapula alata: Abstehendes Schulterblatt infolge einer Parese des M. serratus anterior (→ Läsion des N. thoracicus longus). Besonders ausgeprägt ist die Scapula alata, wenn der Patient seinen Arm nach vorn richtet und sich abstützt. Differenzialdiagnostisch muss eine Sprengel-Deformität (S. 245) oder eine Schwäche des M. trapezius (hängende Schulter, → Läsion des N. accessorius) abgegrenzt werden.

Armplexusläsion: Siehe Neurologie S. 957.

11.6 Traumatologie der Schulter

Verbände bei Schulterverletzungen: Das Schultergelenk kann mit verschiedenen Verbänden ruhiggestellt werden. Wichtige Verbände sind in **Abb. 11.1** dargestellt.

11.6.1 Klavikulafraktur

Epidemiologie: Sehr häufig, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

Einteilung: Klavikulafrakturen werden nach ihrer Lokalisation eingeteilt. Am häufigsten betroffen ist das mittlere, danach das laterale und das mediale Drittel. Frakturen des lateralen Drittels werden aufgrund ihrer Nähe zum Bandapparat nach Jäger weiter untergliedert (**Tab. 11.1** und **Abb. 11.2**).

Ätiologie: Typische Ursachen sind der Sturz auf den Arm (Bruch des mittleren Drittels) oder der direkte Schlag von oben auf die Schulter (Bruch des lateralen Drittels). Beim Neugeborenen treten sie als Geburtsverletzungen auf.

Klinik und Diagnostik: Sichtbare Fehlstellung, lokale Druckschmerzhaftigkeit (Neugeborenes schreit, wenn es auf die frakturierte Seite gedreht wird), Schwellung, Krepitationen. Die periphere Durchblutung, Motorik und Sensibilität müssen aufgrund der anatomischen Nähe zum Nerven-/Gefäßbündel (A. subclavia und Plexus brachialis) immer untersucht werden.

Am besten kann die Fraktur im Röntgen in 2 Ebenen dargestellt werden. RADIO

Therapie: In der Regel ist eine **konservative Therapie** ausreichend:

- **Neugeborene:** Fraktur heilt spontan, keine Therapie
- **Kleinkinder:** Pflasterzügelverband (→ dachziegelartige Pflasterstreifen drücken die Klavikula nach unten)
- **ältere Kinder und Erwachsene:** Rucksackverband (→ Schultern werden kräftig nach hinten gezogen, sodass sich die Frakturenden aufeinanderstellen können); regelmäßiges Nachspannen des Verbandes und radiologische Verlaufskontrolle; Behandlungsdauer: ca. 4–6 Wochen.

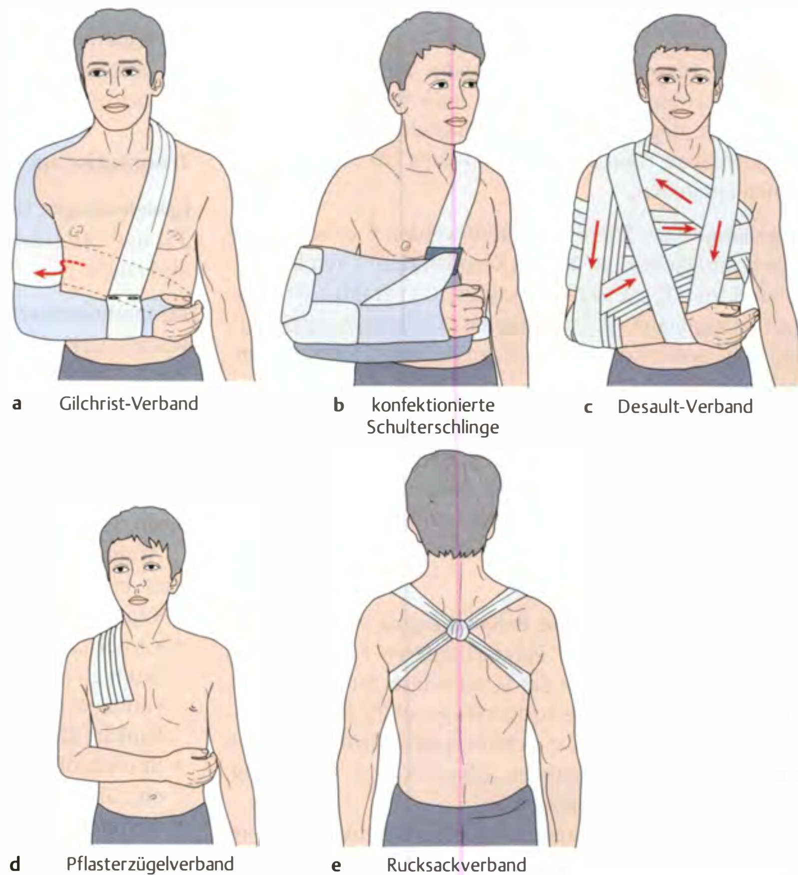


Abb. 11.1 **Verbände bei Verletzungen am Schultergelenk. a** Gilchrist-Verband: z.B. zur Ruhigstellung bei akuter Schulter- oder AC-Gelenkluxation. **b** Konfektionierte Schulterschlinge: Anwendungsgebiet wie Gilchrist-Verband, aber teurer. **c** Desault-Verband: zur kompletten Ruhigstellung der Schulter (z.B. bei instabiler proximaler Humerusfraktur). **d** Pflasterzügelverband: Klavikulafraktur bei Kindern. **e** Rucksackverband: Klavikulafraktur des Erwachsenen. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]



Abb. 11.2 **Laterale Klavikulafrakturen nach Jäger.** [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

Tab. 11.1 Einteilung der Klavikulafrakturen nach Jäger

Typ	Lokalisation	Bandbeteiligung und Stabilität
I	lateral der Ligg. coracoclavicularia	Bänder intakt → Gelenk stabil
IIa	zwischen den Ligg. coracoclavicularia, Fraktur zieht nach medial	Lig. trapezoideum intakt, Lig. conoideum gerissen → Gelenk instabil
IIb	zwischen den Ligg. coracoclavicularia, Fraktur zieht nach lateral	Lig. trapezoideum gerissen, Lig. conoideum intakt → Gelenk leicht instabil
III	medial der Ligg. coracoclavicularia (= mediale Klavikulafraktur)	Bänder intakt, aber Gelenk instabil
IV	Knochen aus dem Periostschlauch ausgerissen	Bänder intakt, Pseudoluxation

Die **operative Therapie** kommt infrage, wenn die Fraktur stark disloziert ist oder in Bajonettstellung steht, die Frakturenden sich also überlappen; häufig bei lateraler Fraktur. Vorgehen: offene Reposition und Fixierung mittels Plattensystemen oder Marknagelosteosynthese.

Prognose: Die Pseudarthroserate, inbesondere bei lateral gelegenen Frakturen, ist relativ hoch. Dann ist eine operative Revision erforderlich.

11.6.2 Skapulafraktur

Ätiologie: Ursächlich ist ein direktes Kontusionstrauma (z. B. Verkehrsunfall) oder eine indirekte Kraftübertragung über den Arm. Isolierte Frakturen des Glenoids (intrartikuläre Frakturen) können auch bei Schulterluxationen entstehen.

Einteilung: Nach Euler und Rüedi werden 6 verschiedene Typen unterschieden: Typ A (Korpusfraktur), Typ B (Fortsatzfraktur), Typ C (Kollumfraktur; C1: Fraktur des Collum anatomicum, C2: Fraktur des Collum chirurgicum), Typ D (Glenoidfraktur), Typ E (zusätzliche Humeruskopffraktur).

Klinik und Diagnostik Starke Bewegungseinschränkung und Schmerzen, evtl. Schwellung. Nach Begleitverletzungen muss gesucht werden: Thoraxtrauma (häufig), Beteiligung des N. axillaris und N. suprascapularis?

RADIO

Diagnosestellung anhand des Röntgenbilds (a.-p., axial, Y-View).

Therapie: Die **konservative Behandlung** ist in den meisten Fällen möglich, v. a. bei extraartikulären Frakturen von Typ A und B. Dabei wird das Schulterblatt für etwa 1 Woche mittels Gilchrist-Verband ruhiggestellt. In den nächsten 6 Wochen wird das Schultergelenk frühfunktionell mit assistierten Bewegungen (Abduktion bis 90°) beübt. Radiologische Verlaufskontrolle.

Operationsindikationen sind eine Gelenkbeteiligung, Instabilitäten sowie Dislokationen. Insbesondere Frakturen im Bereich des Collum chirurgicum sollten aufgrund der Nähe zum N. suprascapularis frühzeitig operiert werden. Kombinierte Frakturen von Schulterblatthals, Klavikula und Akromion können zur sog. **„floating shoulder"** (Absinken der äußeren Schulter aufgrund des Gewicht des Arms) führen. Therapeutisch wird in diesem Fall eine Plattenosteosynthese der Klavikula durchgeführt. Glenoidfrakturen werden reponiert und mittels Zugschraube fixiert.

11.6.3 Schultergelenkluxation und -instabilität

Das Schultergelenk weist von allen Gelenken den größten Bewegungsumfang auf, da es nur schlecht durch anatomische Strukturen fixiert ist. Die Gelenkpfanne ist klein und flach und auch die Kapsel spannt sich aufgrund der großen Reservefalten ebenso wie die Bandstrukturen erst bei sehr starken Bewegungen an. Einen großen Einfluss auf die Stabilität haben die aktiven Muskelkontraktionen der Rotatorenmanschette.

DEFINITION

- **Schultergelenkluxation:** Verrenkung des Glenohumeralgelenks, die beim einmaligen Ereignis i. d. R. durch ein Trauma verursacht wird.
- **Instabilität:** Der Humeruskopf kann in seiner Pfanne nicht zentriert werden. Bei wiederholten Luxationen spricht man von einer chronischen Instabilität.
- **Hyperlaxität:** Der Humeruskopf kann über das physiologische Ausmaß gegenüber seiner Pfanne verschoben werden (erhöhte Translation).

Traumatische Schultergelenkluxation

Epidemiologie: Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr, Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Ätiopathogenese: Ursächlich ist zumeist eine große Gewalteinwirkung auf das Gelenk, z. B. bei Sportarten wie Hand- oder Wasserball sowie Stürzen auf den ausgestreckten Arm. Am häufigsten luxiert das Schultergelenk nach ventral (vordere Luxation). Dies geschieht in Abduktions- und Außenrotationstellung des Arms, typischerweise beim Block durch den Gegner bei Wurfsportarten. Seltener sind die kaudale und dorsale Luxation.

PATHO

Traumatische Luxationen gehen sehr häufig mit Begleitverletzungen einher:

- Kapselüberdehnung
- Kapsel-Labrum-Läsion (**Bankart-Läsion**): Abriss von Labrum glenoidale und Kapsel, v. a. bei der ventralen Luxation, evtl. zusätzlich mit Fraktur des Glenoids (ossäre Bankart-Läsion)
- Impressionsfraktur am Humeruskopf (**Hill-Sachs-Läsion**): Sie liegt posterolateral bei der ventralen Luxation.
- weitere: Plexus-brachialis-Läsionen, Rotatorenmanschettenruptur (bei älteren Patienten), Tuberculum-majus-Abriss.

Klinik und Diagnostik: Die akute Schultergelenkluxation ist sehr schmerzhaft und die Bewegungsmöglichkeiten sind sofort eingeschränkt. Inspektorisch kann man eine Hautdelle im Bereich des Humeruskopfs bemerken („Epaulettenphänomen"); außerdem lässt sich eine leere Gelenkpfanne tasten. Der Arm wird bei der vorderen Luxation in Außenrotation und Adduktion gehalten.

Darüber hinaus müssen, wie auch bei allen Frakturen, stets die periphere Durchblutung, Motorik und Sensibilität geprüft werden, um Plexusläsionen auszuschließen. Hier sollte v. a. die Sensibilität über dem M. deltoideus (entspricht N. axillaris) und der Puls der A. radialis überprüft werden.

RADIO

Die konventionellen **Röntgenaufnahmen** in 2 Ebenen des Schultergelenkes zeigen die Luxation. Bei einer ventralen Luxation steht der Humeruskopf nach medial unten aus der Pfanne verschoben (**Abb. 11.3**). Bei der kaudalen Luxation findet sich der Humeruskopf komplett unterhalb der Pfanne. Sehr selten sind dorsale Luxationen, die zusätzlich eine seitliche oder tangentiale Skapulaaufnahme erfordern. Die Begleitverletzungen lassen sich gut durch eine MRT diagnostizieren.

Therapie: Ein akute Schulterluxation sollte umgehend in Kurznarkose, idealerweise nach radiologischer Bestätigung, reponiert werden. Es gibt verschiedene Repositionsmanöver:



Abb. 11.3 **Vordere Schultergelenkluxation. a** A.-p.-Aufnahme. **b** Tangentiale Aufnahme. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

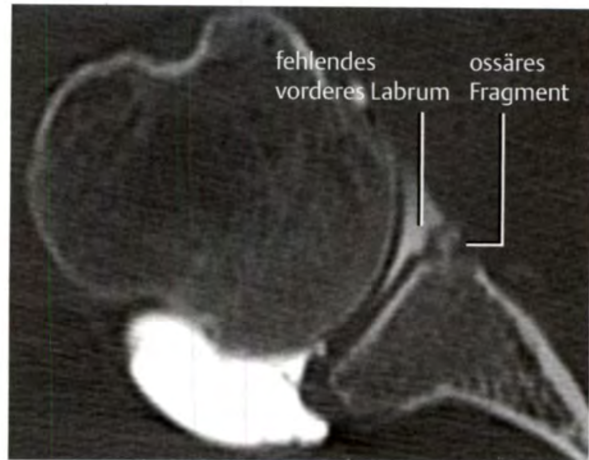


Abb. 11.4 **Bankart-Läsion.** [aus: Bohndorf, Imhof, Fischer, Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke, Thieme, 2006]

- **Reposition nach Hippokrates:** Der Arzt stemmt seinen gepolsterten Fuß in die Achselhöhle des auf dem Rücken liegenden Patienten und reponiert die Schulter unter leichtem Zug des luxierten Arms. Der Arm springt langsam in die Pfanne zurück.
- **Reposition nach Arlt:** Der Patient sitzt auf einem Stuhl; der luxierte Arm hängt über der Rücklehne. Der Arzt reponiert durch leichten Zug nach kaudal.
- **Reposition mit 2 Personen:** Der Patient liegt in Rückenlage. Während der Arzt an seinem Handgelenk zieht, bewegt er leicht den Arm. Ein Assistent zieht gleichzeitig den Thorax über eine Schlinge in die entgegengesetzte Richtung.
- **Reposition nach Milch:** Der Ellbogen wird zu 90° gebeugt, langsam vor dem Körper angehoben und über Kopfhöhe auf einem Polster abgelegt. Falls nach wenigen Minuten keine Spontanreposition eingetreten ist, Reposition durch Außenrotation des Humeruskopfs und leichten Daumendruck von kaudal und medial.

Nach erfolgter Reposition müssen die periphere Durchblutung, Motorik und Sensibilität erneut geprüft werden. Anschließend wird eine erneute Röntgenaufnahme angefertigt und der Arm mittels Gilchrist-Verband für etwa 1 Woche ruhiggestellt. Danach erfolgen eine physiotherapeutische Mobilisierung (anfangs noch Abduktion > 90° und Außenrotation vermeiden) und Kraftübungen.

Prognose: Ein Übergehen in eine chronische Schulterinstabilität droht v. a. bei Begleitverletzungen wie Bankart- oder Hill-Sachs-Läsion.

Chronische Schulterinstabilität

Einteilung: Anhand folgender Kriterien können unterschieden werden:

- **posttraumatische Instabilität:** Auftreten vorwiegend, wenn die Erstluxation mit Begleitverletzungen wie einer Bankart- oder Hill-Sachs-Läsion einhergegangen ist
- **habituelle Luxation:** angeborene oder erworbene (z. B. Hochleistungssport) Laxität der Kapsel und Bänder, selten angeborene Fehlbildungen, Auftreten oft im Kindesalter mit Instabilität in alle Richtungen
- **willkürliche Luxation** (selten).

Klinik: Instabilitätsgefühl, Vermeiden bestimmter Bewegungen (Außenrotation, Abduktion), Schmerzen und Schwellung fehlen. Auch willkürliche Luxationen sind für die Patienten nicht schmerzhaft.

Diagnostik: Bei **Hyperlaxizität** ist das **Sulkus-Zeichen** nachweisbar. Anhand von Röntgen- bzw. MRT-Aufnahmen oder CT-Arthrografie müssen knöcherne und Weichteilverletzungen abgeklärt werden (Impressionsfraktur? Kapsel-Labrum-Läsion?). **Kapsel-Labrum-Läsionen** werden am besten in der MR-Arthrografie mit Gadoliniuminjektion oder CT-Arthrografie (**Abb. 11.4**) dargestellt: Eintreten von Kontrastmittel in das Labrum glenoidale oder frei schwimmendes Labrum.

Therapie: Die Therapie erfolgt außer bei **willkürlichen Luxationen** i. d. R. **operativ**. Zusätzlich sollten die Patienten ihre Muskulatur durch entsprechende Übungen kräftigen.

Posttraumatische Instabilitäten werden nach der 3.–5. Luxation entweder arthroskopisch oder offen operiert. Bei **Bankart-Läsion** wird arthroskopiert und das knöchern abgerissene Labrum durch Ankersysteme im Knochen fixiert. Alternativ kann genauso eine offene Bankart-Operation erfolgen, bei der das Labrum am vorderen und unteren Glenoidanteil befestigt und die Kapsel gerafft wird. Bei gleichzeitiger Glenoidfraktur werden die Knochenteile entfernt oder, wenn sie größer sind, refixiert. Dislozierte Abrissfrakturen erfordern eine offene Osteosynthese.

Bei einer **habituellen Instabilität** kann die Kapsel offen oder arthroskopisch gerafft werden.

11.6.4 Akromioklavikulargelenkluxation

Synonym: AC-Gelenkluxation, Akromioklavikulargelenksprengung, Klavikulaluxation

DEFINITION Ruptur der akromioklavikulären und korakoklavikulären (Lig. trapezoideum, Lig. conoideum) Bänder bzw. der AC-Gelenkkapsel.

Ätiologie: Die häufigste Ursache ist ein Sturz auf den angelegten Arm.

Einteilung: Die AC-Gelenkluxation wird nach Tossy (3 Typen) und Rockwood (6 Typen, **Abb. 11.5**) eingeteilt, wobei die Typen Tossy I–III auch den ersten 3 Graden nach Rockwood entsprechen (**Tab. 11.2**).

Klinik und Diagnostik: Klinisch imponieren Schmerzen, ein Klavikulahochstand, eine eingeschränkte Beweglichkeit sowie eine Schonhaltung des Arms. Bei ausgeprägter Instabilität (Typ III) ist das sog. **Klaviertastenphänomen** nachweisbar, d. h. man kann das laterale Klavikulaende nach unten drücken („federnde Klavikula"). Aufgrund der Schmerzhaftigkeit ist es jedoch besser, den Oberarm anzuheben.

Zunächst müssen anhand der Röntgenaufnahme knöcherne Begleitverletzungen wie z. B. eine laterale Klavikulafraktur ausgeschlossen werden, danach kann die Diagnose in einer a.-p.-Aufnahme unter Belastung gestellt werden. Damit lassen sich ein relativer Klavikulahochstand sowie ein vergrößerter korakoklavikulärer Abstand erkennen.

Therapie: Akute **Grad-I-** und **-II-Läsionen** werden vorrangig **konservativ** analog der lateralen Klavikulafraktur (Gilchrist-Verband für 1 Woche, Physiotherapie, keine Elevation für 6 Wochen) behandelt. Bei starken Schmerzen werden NSAR verabreicht. Komplexe akute Luxationen (**Grad III–VI**) werden, genauso wie schmerzhafte Läsionen, **operiert**. Dabei kann beispielsweise entweder eine arthroskopische Bandrekonstruktion oder eine temporäre Kirschnerdraht-Arthrodese und Zuggurtung erfolgen.

Tab. 11.2 Einteilung der AC-Gelenkluxation nach Tossy und Rockwood

Tossy	Rockwood	Befund
I	I	Kapsel- und Bänderdehnung bei stabilem Gelenk
II	II	Kapselruptur, Ruptur der akromioklavikulären und Dehnung der korakoklavikulären Bänder, Subluxation der Klavikula (ca. um ½ Schaftbreite)
III	III	Ruptur von Kapsel und Bändern (Ligg. coracoclavicularia, Lig. acromioclaviculare), Luxation der Klavikula (ca. um Schaftbreite)
–	IV	zusätzliche Ruptur der Deltotrapezoidfaszie, Luxation der Klavikula nach dorsal
–	V	zusätzliche Ruptur der Deltotrapezoidfaszie, zunehmender Höhenstand der Klavikula, horizontale Instabilität
–	VI	zusätzliche Ruptur der Deltotrapezoidfaszie, Luxation der Klavikula nach kaudal unter das Korakoid

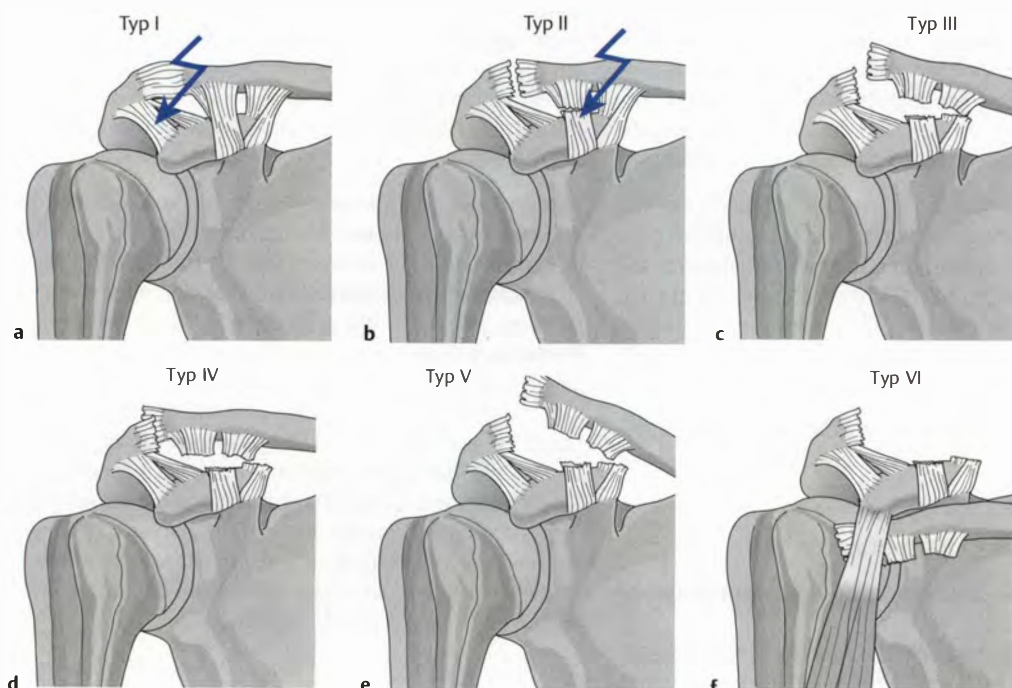


Abb. 11.5 **Klassifikation der AC-Gelenkluxation nach Rockwood.** [aus: Wirth, Mutschler, Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2007]

12 Erkrankungen und Verletzungen des Oberarms und Ellenbogens

12.1 Diagnostik

Das Ellenbogengelenk weist beim Erwachsenen bei der Beugung/Streckung ein **Bewegungsausmaß** von 150/0/0° (+/– 10°) und 90/0/90° bei der Pro- und Supination auf. Die Bandinstabilität lässt sich mittels Varus- bzw. Valgusstress prüfen:

- **Varusinstabilität:** volle Innenrotation des Humerus und Varusstress auf das gering gebeugte Ellenbogengelenk
- **Valgusinstabilität:** volle Außenrotation des Humerus und Valgusstress auf das gering gebeugte Ellenbogengelenk.

12.2 Formabweichungen und Erkrankungen im Kindesalter

12.2.1 Cubitus varus und Cubitus valgus

Physiologisch besteht beim Erwachsenen eine Valgusstellung von ca. 10° bei Männern und 20° bei Frauen. Insbesondere während des Wachstums sind leichte Achsenabweichungen als normal anzusehen. Ausgeprägte Abweichungen sind meist auf Schädigungen der Epiphysenfuge oder Frakturen (z.B. suprakondyläre Ellenbogenfraktur) zurückzuführen. Die Indikation zur Operation (suprakondyläre Umstellungsosteotomie) wird anhand der Funktion und kosmetischen Gesichtspunkten gestellt. In der Regel wird jedoch bis zum Wachstumsabschluss gewartet.

12.2.2 Morbus Panner

Synonym: juvenile Osteochondrose

DEFINITION Avaskuläre Nekrose des Capitulum humeri.

Die Erkrankung betrifft vorwiegend Jungen zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr, kann aber auch erst im Erwachsenenalter als **Osteochondrosis dissecans** auftreten. Als Ursache nimmt man eine lokale Durchblutungsstörung und bei älteren Kindern Mikrotraumen an, die zu dem typischen stadienhaften Verlauf führt (S. 220). Ein beidseitiges Auftreten ist nicht selten. Die Kinder klagen über Schmerzen und Schwellung am Ellenbogen und einer Bewegungseinbuße. Mit der Zeit kann es zu Einklemmungen und Gelenkblockaden v.a. bei der Streckung kommen. Die Diagnose wird radiologisch gestellt. Im Röntgenbild zeigt sich anfangs eine unregelmäßige Oberfläche im betroffenen Bereich, später finden sich Aufhellungen und freie Gelenkkörper. In der **MRT** lassen sich Knochenoberfläche und -vitalität beurteilen. Therapeutisch wird bei Morbus Panner zunächst konservativ behandelt und abgewartet, da die **Spontanheilungsrate sehr hoch** ist. Ein operatives Vorgehen ist lediglich bei Gelenkblockaden oder freien Gelenkkörpern erforderlich.

12.3 Degenerative Erkrankungen

12.3.1 Arthrose des Ellenbogengelenks

Epidemiologie und Ätiologie: Eher selten. Ursächlich sind häufig Frakturen in der Vorgeschichte, wodurch trotz sachgerechter Reposition kleine Unebenheiten und Defekte der Gelenkfläche verbleiben.

Klinik und Diagnostik: Schmerzhafte Bewegungseinschränkung, Druckschmerz über dem Gelenkspalt, Krepitationen sowie Schwellung bei aktivierter Arthrose. Die Diagnose wird anhand des typischen Röntgenbefundes (S. 223) gestellt.

Therapie: Bei geringen Beschwerden konservative Therapie (NSAR, Physiotherapie, Gelenkinjektionen), bei ausgeprägten Beschwerden Operation, z.B. Arthrolyse mit Kapseldurchtrennung, Resektion des Radiusköpfchens oder (sehr selten) Endoprothese.

12.4 Entzündliche Erkrankungen

12.4.1 Epikondylitis

Synonym: Tennisellenbogen (Epicondylitis humeri radialis), Golferellenbogen (Epicondylitis humeri medialis)

DEFINITION Schmerzen am Ursprung der Streck- (Tennisellenbogen) bzw. Beugemuskulatur (Golferellenbogen) des Unterarms.

Epidemiologie und Ätiologie: Der Tennisellenbogen ist sehr häufig, da die Unterarmstreckmuskulatur einer großen Krafteinwirkung ausgesetzt, ihre Ursprungsfläche jedoch nur sehr klein ist. Vor allem Anfänger mit falscher Schlagtechnik sind betroffen. Durch die Überlastung entwickelt sich eine chronische Entzündung. Auch nichtsportliche Tätigkeiten wie Garten-, Computer- oder Handarbeit können zu dieser Überlastung führen. Nur selten sind die Beugemuskeln im Sinne eines Golferellenbogens betroffen.

Klinik und Diagnostik: Druckschmerzen über dem Epikondylen, evtl. Schwellung und Rötung, Ausstrahlen der Schmerzen entlang dem Unterarm sowie schmerzhafte Bewegungseinschränkungen.

In der klinischen Untersuchung können bei Epicondylitis humeri radialis Schmerzen am Muskelursprung nachgewiesen werden, wenn der Patient das Handgelenk gegen einen Widerstand supiniert und streckt (**Mill-Test**) oder bei gestrecktem Ellenbogen die Faust gegen einen Widerstand streckt (**Thompson-Test**). Bei Epicondylitis humeri ulnaris kommt es bei Beugung des supinierten Handgelenks zu Schmerzen (**Cozen-Test**).

RADIO

Eine konventionelle Röntgenaufnahme des Ellenbogengelenks wird routinemäßig zum Ausschluss von anderen Gelenkerkrankungen angefertigt. Sie zeigt einen **unauffälligen Befund**.

Therapie: In der Regel ist die **konservative Therapie** angezeigt: Meiden entsprechender Belastungen, Wärme-, Kälte-, Physiotherapie (Dehnen), Bandagen, lokale Infiltrationen oder Ruhigstellung mittels Oberarmgips für 3 Wochen. Bringt die konservative Therapie nach einem halben bis einem Jahr nicht den gewünschten Erfolg, ist die Indikation zur Operation gegeben. Dabei werden die betroffenen Sehnen vom Epikondylus gelöst (OP nach Hohmann) bzw. zusätzlich die Radialisäste denerviert (OP nach Wilhelm) oder das Lig. anulare radii eingekerbt (OP nach Bosworth).

Unmittelbar postoperativ beginnt die Nachbehandlung mit passivem Dehnen und dem Tragen von komprimierenden Armbandagen für 2 Wochen.

12.4.2 Bursitis olecrani

Ätiologie: Der Gelenkbeutel kann sich auf verschiedene Art entzünden:

- direktes Trauma des Olekranon mit offener Bursaverletzung (traumatische Bursitis)
- bakterielle Entzündung (septische Bursitis)
- chronische Drucküberlastung (student's elbow)
- begleitend bei systemischen Entzündungen (z. B. rheumatoide Arthritis).

Klinik: Die chronische Bursitis ist gekennzeichnet durch eine teigige, u. U. hühnereigroße Schwellung über dem Olekranon, die im Anfangsstadium schmerzt. Bei der körperlichen Untersuchung hat man den Eindruck, „Reiskörner" zu tasten. Bei akut eitriger Bursitis ist der Ellenbogen gerötet, überwärmt und schmerzhaft. Bei Begleitbursitis kann auch das Gelenk beteiligt sein.

Diagnostik: Wegweisend ist der klinische Befund. Eventuell kann der Schleimbeutel punktiert werden (klares Sekret bei chronischer Entzündung, eitriges Sekret bei bakterieller Infektion).

Anhand der Sonografie lassen sich die Größenausdehnung und Septierungen erkennen. Mittels Röntgenaufnahme (a.-p., seitlich) werden knöcherne Begleitverletzungen ausgeschlossen.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Ursache:

- **traumatische Bursitis:** Exzision der Wundränder und Bursektomie, Spülung und Drainage, bei verunreinigter Wunde Antibiotikagabe
- **septische Bursitis:** Inzision und Drainage mit Antibiotikagabe, anschließende Ruhigstellung
- **chronische Bursitis:** zunächst konservatives Vorgehen mit NSAR, Salbenverbänden und Ruhigstellung; bei Rezidiv Bursektomie
- **Begleitbursitis:** Behandlung der Grunderkrankung.

12.5 Traumatologie von Oberarm und Ellenbogen

12.5.1 Bizepssehnenruptur

Einteilung und Ätiologie: Man unterscheidet die **proximale** von der **distalen Bizepssehnenruptur**. Erstere betrifft die lange Bizepssehne im Sulcus intertubercularis und ist auf degenerative Schädigungen der Sehne zurückzuführen. Distal reißt die Sehne häufig ansatznah am Tuberculum radii. Meist ist ein Trauma ursächlich, typischerweise kommt es zur indirekten Krafteinwirkung auf die gespannte Sehne (z. B. Fangen eines schweren Gegenstandes bei gebeugtem Gelenk). Distale Sehnenrupturen finden sich bevorzugt bei sportlich aktiven Männern im mittleren Lebensalter.

Klinik: Nicht selten werden **proximale Sehnenrupturen** von den Patienten überhaupt **nicht bemerkt**. Distale **Rupturen** präsentieren sich mit einem **plötzlichen Schmerz**, der von einem **peitschenartigen Knall** begleitet sein kann. Anschließend bildet sich ein Hämatom.

Diagnostik: Die klinische Untersuchung zeigt folgende Befunde:

- **proximale Ruptur:** nach unten verlagerter Muskelbauch (**Abb. 12.1**), geringer Kraftverlust bei Beugung und Supination, Hämatom, Druckschmerzen im Sulcus intertubercularis
- **distale Ruptur:** höher stehender Muskelbauch im Seitenvergleich, beeinträchtige Flexion und ausgeprägter Kraftverlust bei Supination, Hämatom, positiver Hook-Test, d. h. der Finger kann bei 90° gebeugtem Ellenbogen von lateral (!) nicht unter die Bizepssehne eingehakt werden.

RADIO

Das **Röntgen** des Ellenbogens dient v. a. der Beurteilung evtl. Begleitveränderungen oder eines knöchernen Ausrisses. Bei proximaler Ruptur zeigt die Sonografie des Sulcus intertubercularis ein leeres Bild. Die **MRT** dient der Beurteilung des Rupturausmaßes (Teil- oder Totalruptur) sowie von Sehnenqualität und -retraktion. Bei der proximalen Ruptur wird auch die Rotatorenmanschette beurteilt.



Abb. 12.1 **Proximale Bizepssehnenruptur.** Der Muskelbauch ist insbesondere bei Muskelanspannung nach distal verschoben. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

Therapie und Prognose: Sehnenrupturen im **proximalen** Bereich werden meist nicht operiert, sondern die Schmerzen nur **konservativ** behandelt. Der Kraftverlust kann durch die benachbarte Muskulatur teilweise kompensiert werden.

Distale Sehnenrupturen müssen immer **operiert** werden, da die gesamte Kraft über den distalen Ansatz in den Unterarm geleitet wird. Es gibt verschiedene Techniken, die Sehne zu rekonstruieren. Bei der **One-incision-Technik** sucht man nach einem S-förmigen Hautschnitt in der Ellenbeuge und Längsinzision der Armfaszie den distalen Sehnenstumpf auf und fixiert die Sehne in maximaler Supinationsstellung an der Tuberositas radii mit Fadenankern oder alternativ transossären Sehnennähten.

Postoperativ wird frühfunktionell mit aktiv assistierter Physiotherapie nachbehandelt. Supinationsbewegungen müssen für 6 Wochen, sportliche Aktivitäten für 3 Monate vermieden werden. Die Heilungschancen sind bei erfolgreicher anatomischer Refixierung und Physiotherapie sehr gut.

12.5.2 Humeruskopffraktur

Epidemiologie: Humeruskopffrakturen sind sehr häufig – v. a. Patienten mit Osteoporose sind betroffen.

Ätiologie und Einteilung: Ursächlich ist entweder ein direkter Sturz auf die Schulter oder ein Sturz auf den ausgestreckten Arm. Die Einteilung der proximalen Humerusfrakturen erfolgt meist nach Neer. Sie orientiert sich an der Anzahl der betroffenen Segmente und ist klinisch praktikabler (**Tab. 12.1**) als die AO-Klassifizierung.

Klinik und Diagnostik: Schmerzhafte Bewegungseinschränkung und Schonhaltung bei innenrotierter Schulter und gebeugtem Ellenbogen, druckschmerzhafter Humeruskopf, Hämatombildung. Wichtig ist die Prüfung der peripheren Durchblutung, Motorik und Sensibilität (v. a. über dem Deltoideus-Areal → N.-axillaris-Verletzung?).

RADIO

Diagnostisch wegweisend ist die Röntgenaufnahme (true a.-p., axial, Y-View). Zur weiteren Abklärung kann eine CT angefertigt werden, bei V. a. eine pathologische Fraktur eine MRT.

Tab. 12.1 Einteilung der Humeruskopffrakturen nach Neer

Gruppe	Befund
Neer I	keine bzw. minimale (< 1 cm) Dislokation, alle 4 Segmente (Gelenkfläche, Tuberculum majus und minus, Humerusschaft) können betroffen sein
Neer II	2-Fragment-Fraktur am Collum anatomicum, Dislokation > 1 cm (**Cave:** Gefahr der Kopfnekrose!)
Neer III	Fraktur am Collum chirurgicum, Dislokation > 1 cm
Neer IV	Abriss des Tuberculum majus, evtl. weitere Segmente betroffen
Neer V	Abriss des Tuberculum minus, evtl. weitere Segmente betroffen
Neer VI	Luxationsfraktur

Therapie: Die meisten Frakturen können **konservativ** behandelt werden, da die Frakturfragmente durch die Muskeln zusammengehalten werden. Vor allem eingestauchte Frakturen werden, wenn sie primär oder nach Reposition stabil sind, mittels Gilchrist- oder Desault-Verband (**Abb. 11.1**) für etwa 1 Woche ruhiggestellt. Anschließend werden die Patienten langsam mobilisiert und mit assistiven Bewegungen beübt. Regelmäßige Röntgenkontrollen sind notwendig, um Verschiebungen von Fragturfragmenten auszuschließen.

Offene Frakturen, Frakturen, die nicht reponiert werden können, sowie Frakturen mit Gefäß-/Nervenbeteiligung müssen notfallmäßig operiert werden. Eine elektive OP kann bei ausgeprägten Tuberculum-majus-Abrissfrakturen sowie dislozierten Mehrfragmentfrakturen geplant werden.

Das **operative Vorgehen** richtet sich nach dem Frakturtyp:

- **2-Fragment-Frakturen:** Nach Möglichkeit wird eine geschlossene Reposition unter Röntgenkontrolle mit anschließender perkutaner Fixierung mit Schrauben oder Drähten angestrebt. Ansonsten muss offen reponiert und die Fraktur mit Platten stabilisiert werden. Anschließend Ruhigstellung mittels Gilchrist-Verband.
- **3- und 4-Fragment-Fraktur:** Offene Reposition mit Drähten, Schrauben, Nägeln oder Platten. Eventuell primäre Endoprothese bei älteren Patienten und Gefahr einer Humeruskopfnekrose.

12.5.3 Humerusschaftfrakturen

Ätiologie: Humerusschaftfrakturen sind insgesamt eher selten. Sie entstehen vorwiegend durch direkte Krafteinwirkung (z. B. Fahrradunfall gegen eine sich öffnende Autotür).

Einteilung: Die AO unterscheidet zwischen 3 Frakturtypen: einfache Frakturen (Typ A), Keilfrakturen (Typ B) und komplexe Frakturen (Typ C).

Klinik und Diagnostik: Schmerzen, Bewegungsunfähigkeit, Fehlstellung. Die Diagnose wird im Röntgen gestellt. Unbedingt muss bei jeder Fraktur der neurologische Status erhoben werden; bei Humerusschaftfrakturen ist insbesondere der N. radialis gefährdet, da er den Humerusschaft an dessen Rückseite kreuzt.

Therapie: Der Oberarmknochen wird häufig konservativ mittels Oberarmgips oder -hülsen (Brace) versorgt. Damit wird der Humerus für etwa 3–6 Wochen ruhiggestellt. Indikation zur Operation sind offene Brüche, Gefäß- oder Nervenverletzungen sowie komplexe Frakturen. Die Fraktur kann entweder gedeckt mittels Marknagel oder offen mittels Platten stabilisiert werden.

12.5.4 Suprakondyläre Fraktur

Ätiologie: Meist indirekte Gewalteinwirkung durch Sturz auf den Arm.

Einteilung: Suprakondyläre Frakturen werden nach AO eingeteilt in:

- **Typ A:** extraartikuläre Frakturen
- **Typ B:** partielle Gelenkfraktur
- **Typ C:** vollständige Gelenkfraktur.

Klinik und Diagnostik: Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Schwellung und Schonhaltung (gebeugter Ellenbogen). Für die Diagnostik relevant ist die Röntgenaufnahme des Ellenbogens in 2 Ebenen. Unbedingt müssen Puls, Motorik und Sensibilität geprüft werden.

Therapie:

- **bei Kindern:** Nichtdislozierte Frakturen werden konservativ, d. h. mit einem Oberarmgips, behandelt. Behandlungsdauer ca. 3–4 Wochen. Andere Frakturen werden operativ mittels Kirschner-Drähten fixiert, anschließend wird ebenfalls ein Oberarmgips angelegt.
- **bei Erwachsenen:** Meist Operation mittels Zugschrauben oder Plattenosteosynthese.

Volkmann-Kontraktur: Wenn suprakondyläre Humerusfrakturen nur verzögert oder nicht richtig versorgt werden (z. B. falsche Reposition, **zu enger Gips**), kann es zur ischämisch bedingten Volkmann-Kontraktur an der Armmuskulatur kommen. Noch häufiger tritt sie **nach Kompartment-Syndrom** am Unterarm auf. Klinisch bestehen eine atrophe Beugemuskulatur am Unterarm und derb tastbare Muskelstränge infolge der bindegewebigen Umwandlung. Unter Umständen findet sich eine Krallenhand aufgrund der Beugekontrakturen. Therapeutisch kann konservativ (z. B. Dehnen) und operativ (z. B. Arthrolyse, Sehnentransposition) versucht werden, die Funktion zu verbessern.

12.5.5 Ellenbogengelenkluxation

Epidemiologie: Nach der Schulterluxation ist die Ellenbogenluxation die zweithäufigste Luxation beim Erwachsenen.

Ätiologie: Ursächlich ist meist ein Sturz auf den gestreckten Arm. In ca. 80 % der Fälle luxiert der Ellenbogen nach dorsoradial, bei etwa 50 % bricht der Processus coroideus ulnae. Ellenbogenluxationen können zudem zur Abscher- oder Abrissfraktur des Gelenks führen (Ellenbogenluxationsfraktur). Eine Luxation mit Ulnaschaftfraktur und Radiusköpfchenluxation nennt man **Monteggia-Verletzung**.

Klinik und Diagnostik: Ellenbogenluxationen sind **sehr schmerzhaft**. Das Gelenk ist geschwollen, deformiert und in seiner Beweglichkeit stark eingeschränkt. Bei Verletzung des Lig. collatarale ulnare kommt es zur medialen Instabilität. Die Diagnose wird anhand des Röntgenbefundes (in 2 Ebenen) gestellt. Wie bei allen Frakturen und Luxationen müssen Gefäß- und Nervenfunktion geprüft werden.

Therapie und Prognose: Die **Reposition** erfolgt unter Zug bei Streckung des Ellenbogengelenks. Ohne begleitende Verletzungen reicht die konservative Therapie mit Ruhigstellung in einem **Oberarmgips** für ca. 2 Wochen aus. Frakturen im Ellenbogenbereich, nichtreponierbare Verletzungen, offene Gelenkverletzungen sowie Verletzungen von Gefäßen und Nerven weden operativ versorgt.

Nach komplexen Frakturen kann es zu rezidivierenden Luxationen mit einer chronischen Ellenbogeninstabilität kommen.

Subluxation des Radiusköpfchens

Synonym: Pronatio dolorosa

Die Subluxation des Radiusköpfchens tritt häufig bei **Kindern** im Alter zwischen 2 und 4 Jahren auf.. Das Herausrutschen des Radius wird in diesem Alter durch die Form des Lig. anulare radii begünstigt, das anders als beim Erwachsenen noch nicht trichterartig nach distal ausläuft. Klassisch ist auch der **Entstehungsmechanismus**: Die Subluxation tritt ein, nachdem das Kind ruckartig am gestreckten Arm gezogen wird (z. B. Kind an den gestreckten Armen „fliegen" lassen). Klinisch bestehen **Schmerzen** und eine **Bewegungssperre in Pronation**. Therapeutisch wird der Unterarm supiniert, wodurch das Radiusköpfchen wieder in das Lig. anulare radii hineinschlüpft.

12.5.6 Olekranonfraktur

Ätiologie und Einteilung: Am häufigsten sind Stürze auf den gebeugten Ellenbogen. Die AO unterscheidet zwischen Quer-, Trümmer- und komplexen Luxationsfrakturen beider Unterarmknochen.

Klinik und Diagnostik: Starke Schmerzen, Schwellung und deutliche Bewegungseinschränkung (Behinderung der Streckung). Die Diagnose wird in der Röntgenaufnahme (2 Ebenen) gestellt.

Therapie: Nichtdislozierte Frakturen können konservativ mit einem Oberarmgips für 3–4 Wochen behandelt werden. Alle dislozierten Brüche müssen operiert werden. Die Frakturfragmente werden mittels Zuggurtungsosteosynthese, Kirschner-Drähten und achterförmiger Drahtschlinge fixiert, instabile oder Trümmerfrakturen mittels Plattenosteosynthese.

12.5.7 Radiusköpfchenfraktur

Ätiologie: Sturz auf die gestreckte Hand bei leicht gebeugtem Ellenbogen. Bei Kindern bricht in erster Linie der Radiushals, da der Radiuskopf noch überwiegend knorpelig ist.

Einteilung: Klassifiziert werden die Frakturen nach der Frakturart und dem Dislokationsgrad (Einteilung nach Mason):

- **Typ I:** Meißelfraktur ohne Dislokation
- **Typ II:** Meißelfraktur mit Dislokation > 2 mm oder Abkippung < 30°
- **Typ III:** Trümmerfraktur oder Abkippung > 30°
- (**Typ IV:** zusätzliche Luxation des Radiusköpfchens).

Klinik: Starke Bewegungseinschränkung und ausgeprägte Schwellung, Schonhaltung des Arms in Beugestellung, evtl. Begleitverletzungen an Humerus, Olekranon oder Kapsel-Band-Apparat.

Diagnostik: Röntgenaufnahme des Ellenbogengelenks in 2 Ebenen, bei unklarem Befund CT.

Therapie: Nicht- bzw. wenig dislozierte Frakturen können **konservativ** mittels Ruhigstellung und anschließender

frühfunktioneller Krankengymnastik behandelt werden. Kinder erhalten einen Oberarmgips für 2–3 Wochen. Instabile Frakturen sowie Frakturen mit Begleitverletzungen werden **operiert**. Meißelfrakturen werden mit 1–2 Kleinfragmentschrauben refixiert, bei kombinierter Radiushalsfraktur werden interfragmentäre Zugschrauben oder (seltener) L- oder T-Platten eingesetzt. Trümmerfrakturen erfordern evtl. einen prothetischen Gelenkersatz. Die Radiushalsfraktur beim Kind wird geschlossen reponiert und anschließend retrograd mit einem Marknagel oder mit elastischen Federnägeln versorgt.

13 Erkrankungen und Verletzungen von Unterarm und Hand

13.1 Diagnostik

13.1.1 Funktionsprüfungen

Die Beweglichkeit des Handgelenks wird anhand der **Neutral-null-Methode** geprüft. Normal sind eine Dorsalextension bzw. Palmarflexion von 80/0/80° und eine Radial- bzw. Ulnarabduktion von 20/0/30°. Bei Sehnen- oder Nervenverletzungen ist beispielsweise die aktive, bei Handgelenkarthrose die passive Beweglichkeit vermindert.

Aufgrund der Komplexität der Hand prüft man insbesondere Kombinationen von Gelenkbewegungen und nur bei spezieller Fragestellung die Neutral-null-Methode für jedes einzelne Gelenk. Von besonderer Bedeutung sind dabei die **Opposition** von kleinem Finger und Daumen, der **Abstand** von den Fingerspitzen zur Hohlhand bei maximaler Beugung und der Abstand von den Fingerkuppen zum Handrücken bei maximaler Streckung. Spezielle Funktionsprüfungen sind bei den jeweiligen Krankheitsbildern beschrieben.

13.1.2 Bildgebende Verfahren

RADIO

Röntgenaufnahmen der Hand werden dorsopalmar (d.-p.) und schräg angefertigt, die des Handgelenks dorsopalmar und seitlich. Die Röntgenaufnahme im Rahmen der Handwurzeldiagnostik nennt sich Kahnbein-Quartett (S. 262), sie ist jedoch in der Routinediagnostik durch die CT abgelöst worden.

13.2 Fehlentwicklungen

Radioulnare Synostose: Seltene, angeborene Knochenverbindung zwischen proximaler Ulna und Radius, oft assoziiert mit weiteren Fehlbildungen. Klinisch fällt eine fehlende Unterarmdrehung bei supiniertem Arm auf, wobei das Handgelenk kompensatorisch hypermobil sein kann. Die knöcherne Synostose wird röntgenologisch, die fibröse mittels CT/MRT nachgewiesen. Wenn die benachbarten Gelenke die Bewegungen übernehmen können, wird nicht behandelt, ansonsten kann frühestens ab dem Schulalter operiert werden (Korrekturosteotomie).

Madelung-Deformität: Es handelt sich um eine seltene, genetisch bedingte **Wachstumsstörung** der distalen Epiphysenfuge des Radius, die sich mit einer nach palmar und ulnar geneigten Gelenkfläche bemerkbar macht. Dadurch steht die distale Ulna hervor (**Bajonettstellung**). Außerdem besteht eine **schmerzhafte Bewegungseinschränkung** im Handgelenk. Bei Schmerzen und deutlicher Fehlstellung erfolgt eine Korrekturosteotomie oder Arthrodese des Handgelenks.

Syndaktylie: Verwachsung eines oder mehrerer Fingerstrahlen, entweder knöchern oder nur die Weichteile betreffend. Es handelt sich um die häufigste Fehlbildung der Hand, die oft Teil eines Syndroms ist. Eine autosomal-dominante Vererbung ist möglich. Die Finger werden meist zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr operativ getrennt und die Haut plastisch gedeckt. Besonders frühzeitig müssen Zeigefinger und Daumen gedeckt werden.

13.3 Degenerative Erkrankungen

13.3.1 Arthrose der Fingergelenke

DEFINITION
- **Heberden-Arthrose:** Arthrose der distalen Interphalangealgelenke (DIP)
- **Bouchard-Arthrose:** Arthrose der proximalen Interphalangealgelenke (PIP)
- **Rhizarthrose:** Arthrose des Daumensattelgelenks.

Epidemiologie: Sehr häufig; betroffen sind meist Frauen nach der Menopause. Es besteht eine genetische Prädisposition.

Klinik: Die **Heberden-Arthrose** (**Abb. 13.1 a** und **b**) imponiert mit einer **Knötchenbildung** an der Dorsalseite der **Fingerendgelenke**, welche in **Beugestellung** stehen. Rezidivierende schmerzhafte Entzündungen können auftreten, Dauerschmerzen sind eher selten. Bei der **Bouchard-Arthrose** stehen Schwellungen und eine eingeschränkte Beweglichkeit im Vordergrund. Mit fortschreitender Erkrankung weichen die Fingergelenke zunehmend von ihrer Achse ab. Bei beiden Formen sind zumeist mehrere Fingergelenke betroffen. Die **Rhizarthrose** (**Abb. 13.1 c**) manifestiert sich mit (auch nächtlichen) Schmerzen und Bewegungseinschränkung im Daumensattelgelenk, v.a. beim Greifen (z.B. Aufschrauben von Flaschen). Bewegt man das Os metacarpale I unter Druck gegen das Trapezium, treten Schmerzen auf (**positiver Grind-Test**).



Abb. 13.1 **Arthrose der Fingergelenke.** Klinischer (**a**) und röntgenologischer (**b**) Befund bei Heberden-Arthrose. **c** Röntgenbefund bei Rhizarthrose. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

Diagnostik und Differenzialdiagnosen: Die Diagnose wird anhand der Klinik und des radiologischen Befundes gestellt (Gelenkspaltverschmälerung). Differenzialdiagnostisch muss eine rheumatoide Arthritis abgegrenzt werden (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A447).

Therapie: Konservative Therapiemaßnahmen umfassen Bewegungsübungen, NSAR (lokal als Salbe oder p.o.), evtl. lokale intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen, Kältetherapie bei akuten und Wärmetherapie bei chronischen Schmerzen. Bei starken Schmerzen oder ausgeprägter Fehlstellung kann auch operiert werden (Arthrodese in leichter Beugestellung bzw. bei PIP alternativ Prothesenimplantation). Bei Rhizarthrose wird das Os trapezoideum entfernt und eine Suspensionsplastik mit einem Sehnenstreifen durchgeführt.

13.3.2 Arthrose des Handgelenks

Handgelenkarthrosen treten meist posttraumatisch auf, z.B. nach Frakturen des Kahnbeins oder des Radiokarpalgelenks. Die Patienten klagen über Schmerzen, Schwellung und eine deutliche Bewegungseinschränkung. Die betroffenen Gelenke (Radiokarpalgelenk, Handwurzelgelenke) sind druckschmerzhaft. Die Diagnose wird anhand des klinischen und radiologischen Befundes gestellt. Therapeutisch kann eine Handgelenkmanschette angewendet oder, bei fortgeschrittener Erkrankung, eine Denervation (nach Wilhelm) oder Panarthrodese vorgenommen werden.

13.3.3 Lunatumnekrose

Synonym: Morbus Kienböck, Lunatummalazie

DEFINITION Aseptische Nekrose des Os lunatum.

Epidemiologie: Häufige Lokalisation von Knochennekrosen, Männer zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sind bevorzugt betroffen.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind v.a. hohe **mechanische Belastungen** und Druck auf den Knochen, wie sie z.B. bei Arbeiten mit einem Presslufthammer auftreten. Diese führen zu Mikrotraumen und Störungen der Knochendurchblutung. Auch bei einer im Verhältnis zu kurzen Ulna (sog. Radius-plus-Variante) wirkt ein größerer Druck auf das Os lunatum ein. Die Lunatumnekrose ist eine anerkannte **Berufskrankheit** (Arbeiten mit Druckluftwerkzeugen, s. auch Umweltmedizin S. C213).

Klinik: Die Patienten klagen über unterschiedlich starke Schmerzen und mit der Zeit auch über eine eingeschränkte Bewegungsfähigkeit des Handgelenks. In der Palpation ist das Os lunatum druckschmerzhaft.

RADIO

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des dorsopalmaren und seitlichen Handgelenkröntgen gestellt. Folgende Stadien lassen sich dabei unterscheiden (Einteilung nach Lichtmann):

- **Stadium I:** geringe Verdichtung des Os lunatum oder noch keine Veränderung
- **Stadium II:** zystische Aufhellung, geringe Deformierung
- **Stadium III:** Os lunatum zerfällt (IIIa), zusätzlich fixierte Rotation des Skaphoids (IIIb)
- **Stadium IV:** Arthrose des Handgelenks.

Wenn die Röntgenaufnahmen unauffällig bleiben, der Patient aber nach > 6 Wochen immer noch über Beschwerden klagt, ist die Anfertigung eines MRT (mit Kontrastmittel i.v.) erforderlich (**Abb. 13.2**).

Therapie: Die konservative Behandlung, bei der der Patient einen Unterarmgips für 2–3 Monate bekommt, ist nur im Anfangsstadium angezeigt. Im fortgeschrittenen Stadium muss das Os lunatum **operativ druckentlastet** werden. In Stadium II und IIIa werden dazu eine **Radiusverkürzungsosteotomie** sowie eine Kapitatumverkürzung vorgenommen, ab Stadium IIIb muss zusätzlich versucht werden, die Handgelenkarchitektur zu erhalten (z.B. mittels selektiver Arthrodese, Resektion des Os lunatum und Ersatz durch ein Interponat).



Abb. 13.2 **Lunatumnekrose (MRT).** Teilweise Knochennekrose und Weichteilödem. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

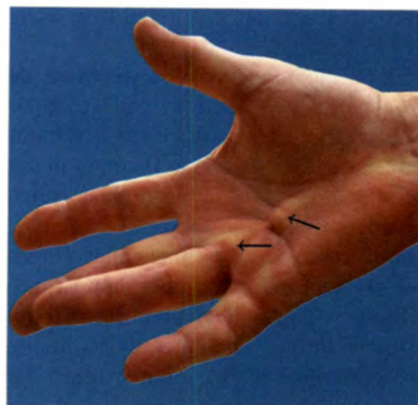


Abb. 13.3 **Morbus Dupuytren.** [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

13.4 Entzündliche Erkrankungen

Zu den entzündlichen Erkrankungen der Hand gehören insbesondere die **rheumatoide Arthritis** (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A447) und Infektionen wie **Panaritium** (s. Chirurgie S. 92) oder **Handphlegmone** (s. Chirurgie S. 92). Bei chronischer Reizung des distalen Radius kann es zur **Styloiditis radii** mit lokaler Druckschmerzhaftigkeit kommen.

13.5 Erkrankungen von Bindegewebe und Sehnen

13.5.1 Morbus Dupuytren

Synonym: Palmarfibromatose

DEFINITION Strangartige Veränderungen und Schrumpfung der Palmaraponeurose (Bindegewebe der Hohlhand), die klinisch mit einer Beugekontraktur der Finger einhergeht.

Epidemiologie: Vor allem Männer im Alter zwischen 40 und 60 Jahren erkranken.

Ätiologie: Die genaue Ursache ist unbekannt. Zu beobachten ist jedoch eine Assoziation mit einem Diabetes mellitus, chronischem Alkoholabusus, Epilepsie bzw. Einnahme von Antiepileptika sowie HIV-Infektion. Es besteht außerdem eine genetische Disposition.

Klinik: Die Patienten berichten über eine zunehmende **Beugekontraktur** mit Streckdefizit und Verhärtung, die sich v. a. am 4. und 5. Finger bemerkbar machen. Schmerzen sind i. d. R. nicht vorhanden. Im Verlauf bilden sich sichtbare Knoten aus (**Abb. 13.3**), mit der Zeit lässt sich auch die Beugekontraktur nicht mehr ausgleichen. Abhängig vom Ausmaß der Beugekontraktur unterscheidet man verschiedene Stadien:

- **Stadium I:** Knotenbildung, kein Streckdefizit
- **Stadium II:** Streckdefizit im Grundgelenk; ab einer Kontraktur von 30–40° kann die Hand nicht mehr flach auf einen Tisch gelegt werden (positiver Table-top-Test)
- **Stadium III:** Streckdefizit zusätzlich auch im Mittelgelenk
- **Stadium IV:** zusätzlich zum Streckdefizit in Grund- und Mittelgelenk, Beugestellung des Endgelenks.

Beim Auftreten an der Plantaraponeurose spricht man vom **Morbus Ledderhose**.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Um weitere Veränderungen (z. B. Arthrose) auszuschließen, wird meistens auch eine Röntgenaufnahme angefertigt.

Therapie: Eine konservative Behandlung mit regelmäßigen Streckübungen der Finger ist prognostisch nicht erfolgversprechend. Daher werden Dupuytren-Kontrakturen **operiert**, um ein weiteres Fortschreiten und einen Funktionsverlust zu verhindern. Dazu wird der betroffene Teil der Palmaraponeurose reseziert. Der Operationszeitpunkt orientiert sich an der Bewegungseinschränkung und dem Patienten.

13.5.2 Ganglion

Synonym: Überbein

Vorwölbung von Gelenkschleimhaut durch die Gelenkkapsel infolge chronisch-entzündlicher Erkrankungen mit vermehrter Synovialflüssigkeitsbildung. Im Verlauf dickt die Flüssigkeit ein und es entsteht eine gallertige Masse. Ganglien finden sich **v.** a. an der dorsalen, seltener palmaren Seite der Handwurzel. Die Schwellung ist unterschiedlich groß, aber meist nicht schmerzhaft. Eine Behandlung ist meist nicht nötig.

13.5.3 Tendovaginitis

Sehnenscheidenentzündungen können akut oder chronisch nach mechanischer Überbeanspruchung auftreten (z. B. Computerarbeit). Klinisch stehen die schmerzhafte Bewegungseinschränkung und Schwellungen im Vordergrund. Eventuell lässt sich auch ein Reiben bei Streckbewegungen tasten. Akute Entzündungen sollten therapeutisch mit einer Schiene ruhiggestellt werden; bei

chronischen stehen Schonung und Massagen bzw. Wärmeapplikation im Vordergrund.

Eine Sonderform ist die **Tendovaginitis stenosans de Quervain**, die die Sehnen der M. abductor pollicis longus und M. extensor pollicis brevis (also das erste Strecksehnenfach) betrifft. Hält der Patient seinen Daumen in der Faust und bewegt er sein Handgelenk nach ulnar, treten Schmerzen auf (**positiver Finkelstein-Test**).

Bei **Tendovaginitis stenosans** (= schnellender Finger, Digitus saltans) ist die Sehnenscheide über dem Grundgelenk der Fingerbeuger (**Ringband**) **zu eng**, was sich mit einem palmar tastbaren Knoten und einer eingeschränkten Beugefähigkeit bemerkbar macht. Beim Strecken der Finger tritt anfangs ein Schnappen auf, im Verlauf verbleibt der Finger in Beugestellung; die **aktive Streckung** ist sehr **schmerzhaft** und oft **unmöglich**. Therapie der Wahl ist die **operative Tendotomie** (Ringbandspaltung in Längsrichtung).

13.6 Neurologische Erkrankungen

Eine Auswahl an neurologischen Erkrankungen an Unterarm und Handgelenk ist in **Tab. 13.1** zusammengefasst. Für Näheres zu den typischen Ausfallerscheinungen in Abhängigkeit vom Läsionsort der einzelnen Handnerven s. auch Neurologie S. 958.

13.7 Verletzungen des Unterarms und der Hand

13.7.1 Unterarmschaftfraktur

Einteilung: Folgende Frakturvarianten werden unterschieden:
- **isolierte** Fraktur von Ulna (Parierfraktur) oder Radius
- **gemeinsame** Fraktur von Ulna und Radius
- Luxationsfraktur angrenzender Gelenke:
  - **Monteggia-Verletzung:** Ulnafraktur und Luxation des Radiusköpfchens
  - **Galeazzi-Verletzung:** Radiusschaftftraktur mit Ruptur der Membrana interossea und Luxation des distalen Radioulnargelenks.

Bei Kindern kommt es aufgrund des noch elastischen Periosts zu Sonderformen (Grünholzfraktur, Wulstfraktur; S. 216

Ätiologie: Meist ist eine direkte Gewalteinwirkung im Rahmen eines Sturzes ursächlich. Luxationsfrakturen entstehen auch durch indirekte Gewalteinwirkung, z. B. Sturz auf die ausgestreckte Hand bei supiniertem (Galeazzi) oder proniertem (Monteggia) Unterarm.

Einteilung: Die Unterarmschaftfrakturen werden nach AO klassifiziert:
- **Typ A:** einfache Frakturen von Ulna (A1), Radius (A2) oder beiden Knochen (A3)
- **Typ B:** Keilfrakturen von Ulna (B1), Radius (B2) oder beiden Knochen (B3)
- **Typ C:** komplexe Frakturen
  - C1: komplexe Fraktur der Ulna, einfache des Radius
  - C2: komplexe Fraktur des Radius, einfache der Ulna
  - C3: komplexe Fraktur beider Knochen.

Klinik und Diagnostik: Frakturzeichen, Schmerzen, Schwellung und schmerzhafte Bewegungseinschränkung. Obligat ist die Überprüfung von Durchblutung, Motorik und Sensibilität (z. B. Kribbelparästhesien des 4. und 5. Fingers bei N.-ulnaris-Schädigung). Die Diagnose wird anhand des Röntgenbefundes gestellt. **Cave:** Vor allem die Monteggia-Verletzung kann übersehen werden.

Therapie: Primär **konservativ** werden lediglich isolierte Ulnaschaftfrakturen im mittleren Drittel (Oberarmgips, Brace) sowie kindliche Grünholzfrakturen behandelt. Bei Letzteren wird die Fraktur in Narkose reponiert und evtl. auch die intakte Kortikalis der Gegenseite gebrochen. Dann bekommen die Kinder einen gespaltenen Oberarmgips. Regelmäßige radiologische Kontrollen sind notwendig, bei sekundären Fehlstellungen folgt eine operative Behandlung.

Tab. 13.1 Überblick über neurologische Erkrankungen an Unterarm und Handgelenk

	Karpaltunnelsyndrom (s. Neurologie S. 959)	Nervus-ulnaris-Engpasssyndrom am Handgelenk	Sulcus-ulnaris-Syndrom
Ätiologie	Kompression des N. medianus im Karpaltunnel (z. B. Synovialitis, Tumoren, Fehlstellungen, Überlastung)	Kompression des N. ulnaris in der Guyon-Loge (z. B. Abstützen auf Fahrradlenker, Tastatur)	Kompression des N. ulnaris im Sulcus ulnaris (z. B. Fraktur)
Klinik	zunehmende nächtliche Schmerzen und Parästhesien (Dig. I–IV), Besserung bei Handschütteln, im Verlauf Sensibilitäts-, Feinmotorik- und Kraftverlust **Cave:** untypische Symptome möglich!	palmare und ulnare Handgelenkschmerzen, motorische, aber keine sensiblen Ausfälle	Druckschmerzhaftigkeit, Parese distaler Fingerflektoren, M. flexor carpi ulnaris, Krallenhand, Sensibilitätsstörungen
Diagnostik	neurologische Untersuchung, Hoffmann-Tinel-Zeichen und Phalen-Test positiv, Neurophysiologie (EMG, NLG) bei unklarer Klinik	bei Lähmung: Froment-Zeichen positiv, Krallenhand, Neurophysiologie (EMG, NLG) der Guyon-Loge	Neurophysiologie (EMG, NLG) über dem Sulcus
Therapie	operative Spaltung des Retinaculum flexorum bei Nervenschädigung im EMG	konservativ, selten Spaltung des Lig. carpi palmare	Verlagerung des Nervs in die Ellenbeuge

- **Hoffmann-Tinel-Zeichen:** Parästhesien und Schmerzen bei Beklopfen der Handgelenkbeugefalte bei gering dorsalflektierter Hand.
- **Phalen-Test:** Parästhesie im Medianusgebiet, wenn beide Handgelenke palmarflektiert aneinandergelegt werden.

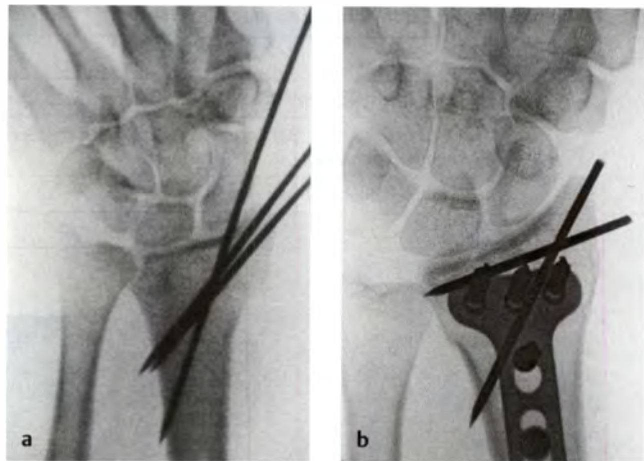


Abb. 13.4 Operative Versorgung bei distaler Radiusfraktur. a Versorgung mittels Kirschner-Drähten. **b** Plattenosteosynthese von volar. [aus: Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Alle anderen Frakturen werden **operiert**. Die Standardmethode ist **Plattenosteosynthese**, wobei im Idealfall 4 Kortikalisschrauben pro Hauptfragmentseite angebracht werden. Beim polytraumatisierten Patienten und offenen Frakturen kommt vorübergehend ein Fixateur externe zum Einsatz. Dislozierte Frakturen bei Kindern werden mittels intramedullärer, flexibler Marknagelung oder Kirschner-Drähten versorgt.

Die **Monteggia-Verletzung** wird beim Kind nach erfolgreicher geschlossener Reposition (Zug am supinierten Unterarm) konservativ mittels Gips, in den anderen Fällen mittels Ulnaosteosynthese und evtl. offener Radiusreposition behandelt. Auch die Kinder mit **Galeazzi-Verletzung** werden eher konservativ therapiert. Bei Erwachsenen erfolgt i. d. R. eine Plattenosteosynthese des Radius und Kirschner-Draht-Versorgung des Radioulnargelenks.

13.7.2 Distale Radiusfraktur

Synonym: Radiusfraktur loco typico (Colles-Fraktur)

Epidemiologie und Ätiologie: Distale Radiusfrakturen sind die häufigsten Knochenbrüche des Menschen. Sie entstehen häufig durch Sturz auf das gestreckte (Extensions- oder **Colles-Fraktur**) oder seltener auf das gebeugte Handgelenk (Flexions- oder **Smith-Fraktur**).

Einteilung: Die AO unterscheidet zwischen extraartikulären (Typ A), partiell intraartikulären (Typ B) und vollständig intraartikulären (Typ C) Frakturen.

Klinik und Diagnostik: Schmerzen, Schwellung, Hämatombildung und Bewegungseinschränkung. Die Colles-Fraktur ist durch eine Abweichung der Fraktur nach radial (Bajonettstellung) und dorsal (Fourchette-Stellung) gekennzeichnet. Die Diagnose wird anhand der Röntgenaufnahme in 2 Ebenen bestätigt.

Therapie: Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach
- dem Ausmaß und der Richtung von Dislokation und Einstauchung
- dem Frakturverlauf und
- den Begleitverletzungen.

Die **konservative Therapie** ist angezeigt bei stabilen extraartikulären und nur leicht dislozierten intraartikulären Frakturen. Vor der Reposition wird den Patienten ein Lokalanästhetikum dorsal in den Bruchspalt gespritzt. Danach werden der Daumen, Zeige- und Mittelfinger an einem sog. **Mädchenfänger** befestigt und die Fraktur in Extensionsstellung unter vertikalen Zug gesetzt (1–3 kg). Kommt es nicht von allein zur Reposition, wird unter radiologischer Kontrolle mit Daumendruck manuell reponiert. Dabei muss der anatomische **distale Radiusgelenkwinkel** (nach Böhler) berücksichtigt werden: Der Winkel steigt nach radial um 25°, nach dorsal um 10°. Anschließend wird der Unterarm in einer Gipsschiene ruhiggestellt.

Bei **instabilen Frakturen** oder **Trümmerfrakturen** ist die Indikation zur **Operation** gegeben. Zur Verfügung stehen hierbei die Versorgung mittels Drähten oder volarer, selten dorsaler Plattenosteosynthese (**Abb. 13.4**). Abrissfrakturen des Processus styloideus radii werden mittels Schraubenosteosynthese versorgt. Um die ursprüngliche Radiuslänge wiederherzustellen, können Trümmerfrakturen auch mit Fixateur externe behandelt werden.

13.7.3 Kahnbeinfraktur

Synonym: Skaphoidfraktur

Epidemiologie und Ätiologie: Kahnbeinfrakturen sind mit Abstand die häufigsten Frakturen der Handwurzelknochen. Vor allem Männer zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr sind betroffen. Ursächlich ist ein Sturz auf das gestreckte Handgelenk, wobei das Kahnbein i. d. R. im **mittleren Drittel** bricht. Frakturen im proximalen Drittel sind prognostisch ungünstig, da das Skaphoid in diesem Bereich hauptsächlich aus Gelenkflächen besteht und die Durchblutung somit schlecht ist.

Einteilung: Gebräuchlich ist die Klassifikation nach Herbert (**Tab. 13.2**).

Klinik: Die dorsale Handwurzel schmerzt und ist geschwollen, die **Tabatière** ist **druckschmerzhaft**. Bei Radialabduktion und Stauchung des Daumens verstärken sich

Tab. 13.2 Klassifikation der Kahnbeinfrakturen nach Herbert

Frakturtyp	Befund
A	A1: Tuberkulumfraktur, A2: Fraktur in der Mitte des Skaphoids, keine Dislokation
B	schräge (B1) oder quere (B2) Fraktur im mittleren Drittel, B3: Fraktur des proximalen Drittels, B4: perilunäre Luxationsfraktur, B5: Mehrfragmentfraktur
C	Fraktur mit verzögerter Heilungstendenz
D	straffe (D 1) oder mobile (D 2) Pseudoarthrose

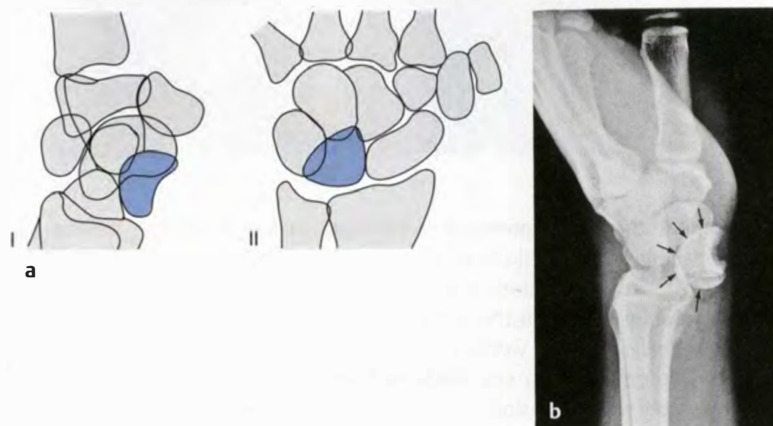


Abb. 13.5 Lunatumluxation. a Schemazeichnung. b Seitliche Röntgenaufnahme. [a: aus Härter et al., Checkliste Gipstechnik, Fixationsverbände, Thieme, 1998; b: aus Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

die Schmerzen. Die Symptomatik kann auch nur gering ausgeprägt sein. Bei Pseudoarthrose ist der **Watson-shift-Test** positiv: Schmerzen bei Radialabduktion der Hand bei gleichzeitigem Druck auf das Skaphoid nach dorsal.

RADIO

Diagnostik: Röntgenaufnahmen werden in 4 Ebenen angefertigt („Kahnbeinquartett"): dorsopalmar bei geballter Faust, seitlich sowie bei 45° pro- und supiniertem Unterarm. Anfangs können die Röntgenaufnahmen noch unauffällig sein, daher sollte bei klinischem Verdacht ein Gips über 14 Tage angelegt und danach erneut geröntgt werden. Lässt sich dann immer noch keine eindeutige Diagnose stellen, ist eine CT oder MRT angezeigt.

MERKE Kahnbeinfrakturen werden leicht übersehen.

Therapie: Konservativ behandelt werden Frakturen im mittleren oder distalen Drittel, die nicht oder nur wenig disloziert sind, und Patienten mit klinischem Verdacht, aber fehlendem radiologischen Frakturnachweis. Zumeist wird ein Unterarmgips mit Daumeneinschluss für 6–8 Wochen angelegt.

In allen anderen Fällen liegt eine Indikation zur **Operation** vor. Dabei sollte ein möglichst frühzeitiger Termin angestrebt werden (notfallmäßig bei offener, irreponibler Fraktur und Kompartment-Syndrom). Die Fraktur wird **reponiert** und im Anschluss mit einer sog. **Herbert-Schraube** fixiert. Sie ist durch ihr feines Gewinde an der Spitze gekennzeichnet, wodurch der Bruchspalt beim Einbringen der Schraube komprimiert wird. Postoperativ erhalten die Patienten einen Unterarmgips für 1 Monat.

13.7.4 Perilunäre Luxation und Lunatumluxation

DEFINITION

- **perilunäre Luxation:** Luxation der Handwurzelknochen, das Os lunatum bleibt in normaler Position; in Kombination mit Skaphoidfraktur spricht man von der De-Quervain-Luxationsfraktur.
- **Lunatumluxation:** Luxation des Os lunatum.

Ätiologie: Sturz auf das gestreckte Handgelenk. Häufig ist die Handwurzel auch bei Frakturen der Proc. styloideus ulnae und radii mitverletzt. Das Lunatum luxiert bevorzugt nach palmar, wodurch es zur **Hypästhesie** im Versorgungsbereich des **N. medianus** kommen kann. Luxationen der Handwurzelknochen gefährden prinzipiell deren Durchblutung (→ Nekrosegefahr).

Klinik und Diagnostik: Eingeschränkte Beweglichkeit im Handgelenk und **Schwellung**; evtl. **Sensibilitätsverlust** an der Palmarseite der ersten 3 Finger bei palmarer Lunatumluxation. Durch die Fehlstellung kann eine **Bajonettstellung** imponieren.

RADIO

In der dorsopalmaren **Röntgenaufnahme** erscheint das Lunatum bei Luxation nicht mehr recht-, sondern **atypisch dreieckig** (**Abb. 13.5**). Die karpalen Bögen sind unterbrochen. Die Luxationsrichtung nach palmar oder dorsal erkennt man in der seitlichen Aufnahme. Bei Fraktur des Kahnbeins ist der distale Pol luxiert.

Therapie: Bei Lunatumluxation wird primär versucht, die Luxation **konservativ** zu **reponieren**. Dazu wird die Hand nach Plexusanästhesie an einem Mädchenfänger ausgehängt (ca. 4–6 kg, > 20 min). Unter Röntgenkontrolle re-

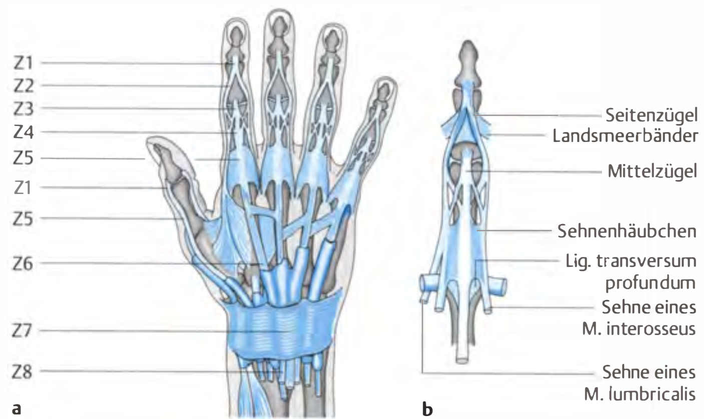


Abb. 13.6 Anatomie der Strecksehnen. a Zoneneinteilung **b** Extensorenapparat. [aus: Largiadèr, Saeger, Trentz, Checkliste Chirurgie, Thieme, 2008]

poniert man dann das Lunatum manuell. Anschließend wird der Arm für ca. 6–12 Wochen mittels Oberarmgipsschiene unter Daumeneinschluss ruhiggestellt, evtl. kann nach 4 Wochen auf einen Unterarmgips gewechselt werden.

Ist der **Versuch des Reponierens erfolglos**, muss aufgrund der Nekrosegefahr **sofort operiert** werden: offene Reposition und Fixation mit Kirschner-Drähten. Anschließend wird der Arm analog der konservativen Therapie ruhiggestellt. Eine begleitende Skaphoidverletzung wird immer operativ versorgt.

Prognose: Meist bleibt die Beweglichkeit des Handgelenks eingeschränkt.

13.7.5 Mittelhand- und Fingerfrakturen

Ätiologie: Direktes Anpralltrauma oder Faustschlag.

Formen: Man unterscheidet zwischen **Köpfchen**- (intraartikulär), **Schaft**- (quer, schräg, Torsion) und **Basisfrakturen** (intraartikulär). Die **Basisfrakturen des Os metacarpale I** werden weiter differenziert in:

- **Bennett-Fraktur** (**intraartikuläre Luxationsfraktur** des Daumensattelgelenks, wobei der ulnare Anteil in seiner anatomischen Lage verbleibt)
- **Rolando-Fraktur** (Y- oder T-förmige Trümmerfraktur des Daumensattelgelenks)
- **Winterstein-Fraktur** (extraartikulärer Schrägbruch).

Auch Mehrfragmentfrakturen können auftreten.

Klinik und Diagnostik: Schmerzen, Schwellung, Fehlstellung, Dreh- und Rotationsfehler (→ bei Flexion zeigen normalerweise alle Finger zum Skaphoid), Absinken des Metatarsalköpfchens. Die Diagnose wird im Röntgen (3 Ebenen) gestellt.

Therapie: Operiert werden Frakturen, die konservativ nicht reponiert werden können, disloziert sind, Frakturen mit Achsen- oder Rotationsfehlstellung, offene Frakturen, basale Luxationsfrakturen oder Frakturen mit Stufenbildung in der Gelenkfläche. Die Frakturen werden **offen reponiert** und mittels **Osteosynthese** versorgt. Bei Basisfrakturen des Os metacarpale I erfolgt meist gleich eine Platten- oder Schraubenosteosynthese, da die konservative Reposition aufgrund des starken Muskelzugs meist nicht langfristig erfolgversprechend ist. Abhängig von der postoperativen Stabilität werden die Patienten entweder krankengymnastisch beübt (meist zusätzlich Anlegen einer Schiene) oder die Hand mit einem Gips ruhiggestellt.

Bei Fingerfrakturen wird i. A. eher operiert, wenn die Grundphalanx betroffen ist; Frakturen der distalen Phalanx behandelt man eher konservativ.

13.7.6 Sehnen- und Bandverletzungen

Verletzungen der Strecksehnen

Ätiologie und Anatomie: Schnitt-, Stichverletzung oder abrupte Flexionsbewegung (z. B. beim Einstopfen eines Leintuchs). Strecksehnenverletzungen werden in verschiedene Zonen eingeteilt (**Abb. 13.6**). Besonders relevant sind die Verletzungen im Gelenkbereich (Z1, Z3, Z5, Z7).

Klinik und Diagnostik: Die Klinik ist abhängig von der Lokalisation der Verletzung (**Tab. 13.3**). Sehnenverletzungen können übersehen werden, wenn die Funktion noch erhalten ist. Aufschlussreich sind **Funktionsprüfungen** wie die Streckung gegen einen Widerstand.

Therapie: Strecksehnenverletzungen am Endgelenk werden **konservativ** behandelt, indem der Patient für 6 Wochen permanent (!) eine **Extensionsschiene** (Stack-Schiene) tragen muss. **OP-Indikationen** zur Fixierung der Sehne am DIP sind ein dislozierter knöcherner Ausriss (Röntgenaufnahme), offene Verletzungen oder eine erfolglose konservative Therapie.

Auch bei einer **geschlossenen Durchtrennung** des **Mittelzügels** erfolgt eine Ruhigstellung mittels Schiene. **Alle übrigen Sehnenverletzungen** werden **End-zu-End vernäht**. Bei offenen Sehnenrupturen ist außerdem eine antibiotische Behandlung nötig. Postoperativ wird eine frühzeitige Therapie mit passiven Bewegungen angeschlossen.

Verletzungen der Beugesehnen

Ätiologie und Anatomie: Schnitt-, Sägeverletzung oder degenerative Veränderungen. Die Langfinger werden je-

Tab. 13.3 **Klinik bei Strecksehnenverletzungen**

Lokalisation	Klinik
Daumengrund-/sattelgelenk	• Verletzung des M. extensor pollicis longus: Daumenendglied hängt herab, Daumen kann vom Tisch nicht abgehoben werden • Verletzung des M. extensor pollicis brevis: leicht zu übersehen, da der M. extensor pollicis longus die Funktion übernimmt, fehlerhafte Begrenzung der Tabatière • Verletzung des M. abductor pollicis brevis: eingeschränkte radiale Abduktion
Handrücken und -gelenk	aufgrund des Connexus intertendineus • nur geringe Sehnenretraktion • fast kein Streckdefizit
Grundgelenk	• Verletzung in Zone 4: Streckdefizit nur bei kompletter Durchtrennung der Palmaraponeurose • Verletzung in Zone 5: ausgeprägtes Streckdefizit, meist Gelenkeröffnung
Mittelgelenk	• Verletzung in Zone 2: Streckdefizit nur, wenn beide Seitenzügel betroffen sind • Verletzung in Zone 3: Ruptur des Mittelzügels und/oder eines Seitenzügels: Finger hängt im PIP-Gelenk herab, Teilruptur des Mittelzügels: Knopflochdeformität
Endgelenk	Endgelenk hängt herab und kann nicht gestreckt werden, wenn das Mittelgelenk fixiert wird

weils von einer oberflächlichen (Beugung der Mittelphalanx) und einer tiefen (Beugung der Endphalanx) Beugesehne versorgt. Die Ringbänder dienen der seitlichen Führung. Beugeverletzungen werden in 7 verschiedene **Zonen** eingeteilt. Vor allem im Bereich des Beugesehnenkanals bis zum Ansatz der oberflächlichen Beugesehne (Zone 2) sind die Sehnen durch die Ring- und Kreuzbänder eingeengt, wodurch es nach Sehnennähten zu Verwachsungen kommen kann.

Klinik: Die **Beugefunktion ist aufgehoben.** Abhängig von der Verletzung finden sich unterschiedliche Befunde:

- Durchtrennung der **oberflächlichen Beugesehne:** Wenn die übrigen Langfinger gestreckt gehalten werden, kann der betroffene Finger aktiv nicht gebeugt werden.
- Durchtrennung der **tiefen Beugesehne:** keine aktive Beugung im Endgelenk
- Durchtrennung **beider Beugesehnen:** keine aktive Beugung im Endgelenk, kein Beugetonus
- **Teilruptur:** Beugung gegen Widerstand ist aufgehoben bzw. schmerzhaft.

Therapie: Prinzipiell wird jede Verletzung an den Beugesehnen **operativ** versorgt. Nach Möglichkeit wird eine primäre Beugesehnennaht innerhalb der ersten 24 h angestrebt. Zuerst erweitert man die Wunde mit einer zickzackförmigen Inzision und präpariert die Sehne dann so schonend wie möglich frei. Bei Verletzungen der Ringbänder kann ein Bogensehneneffekt eintreten. Die Sehnen werden mit 2 Nähten, einer Kernnaht (z. B. Kirchmayr-Kessler) und einer fortlaufenden epitendinösen Naht, wiedervereinigt. Bei Durchtrennung beider Sehnen vernäht man am Finger zuerst die oberflächliche, an Hand und Handgelenk zuerst die tiefe Sehne.

Ulnare Seitenbandruptur des Daumens

Synonym: Skidaumen

Epidemiologie: Häufigste Bänderverletzung der Hand.

Ätiologie: Gewalteinwirkung von ulnar: typischer Unfallhergang ist der Sturz beim Skifahren, wobei der Daumen in der Skistockschlaufe bleibt. Häufig ist auch die dorsale Kapsel mitverletzt.

Klinik und Diagnostik: Bewegungsabhängige Schmerzen und Schwellung, Hämatom. In der klinischen Untersuchung prüft man die seitliche Aufklappbarkeit mittels Valgusstress sowohl bei gestrecktem als auch bei 30° gebeugtem Daumen im Seitenvergleich. Pathologisch ist eine Aufklappbarkeit von > 20°. Darüber hinaus vermag es der Patient nicht, einen Schraubverschluss zu öffnen oder eine Flasche zwischen Daumen und Zeigefinger festzuhalten.

Zum Ausschluss von knöchernen Begleitverletzungen oder bei unsicherem klinischen Befund wird eine Röntgenaufnahme angefertigt (Daumenstrahl d.-p., seitlich, gehaltene Aufnahme).

Therapie: Inkomplette Rupturen werden für ca. 4 Wochen ruhiggestellt (Gipsschiene, Daumenorthese). Eine komplette Ruptur kann von allein nicht mehr ausheilen, wenn das ausgerissene Ligament nach proximal über die Adduktoraponeurose zurückgeschlagen ist (Stener-Defekt), und erfordert daher eine operative Bandnaht.

13.7.7 Fingeramputation

Man unterscheidet eine komplette von einer inkompletten Amputation, bei der die Durchblutung fehlt und der Weichteilmantel < 25 % des Umfangs ausmacht. Bei kompletten Abtrennungen eines Fingers unterscheidet man Amputationen infolge glattrandiger Schnittverletzungen (gute Prognose bei Replantation), Amputationen mit Quetschungen sowie Avulsionsamputationen (Ausrissamputation, schlechte Prognose).

Erstversorgung: Amputationsverletzungen müssen **sofort versorgt** werden:

- Amputationsstumpf hochlagern, steriler Kompressionsverband; keine Blutsperre!
- Amputat in sterile Kompressen wickeln, in wasserundurchlässigen Plastiksack verpacken, diesen in einen 2. Sack mit Eiswasser verpacken (**Cave:** kein direkter Kontakt von Amputat und Eis!)

- Volumengabe und Analgesie
- Bei komplexen Verletzungen Patient so rasch wie möglich in ein mikro-/handchirurgisches Zentrum überstellen.

Replantation: Abgetrennte Finger sind eine Indikation zur Replantation. Dazu werden zuerst der Amputatstumpf und das Amputat präpariert, die umgebende Haut desinfiziert und ein Wunddébridement durchgeführt. Danach wird das Skelett mit dorsalen Minifragmentplatten stabilisiert und die verschiedenen Strukturen werden rekonstruiert (erst Beugesehnen, dann Arterien, Nerven, Strecksehnen, Venen, Hautmantel).

14 Erkrankungen und Verletzungen des Beckens

14.1 Degenerative Erkrankungen

14.1.1 Iliosakralgelenkdysfunktionen

DEFINITION Funktionelle Störung des Iliosakralgelenks (Kreuzdarmbeingelenk) mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung.

Epidemiologie: Besonders unter Patienten mit chronischen Rückenschmerzen soll die Rate an unerkannter ISG-Dysfunktion hoch sein.

Ätiologie: Die Ätiologie ist unklar. Man vermutet degenerative Veränderungen, Beckenasymmetrien (z. B. durch Beinlängendifferenzen) oder Blockaden der Gelenkflächen durch plötzliche Rotationsbewegungen als auslösende Faktoren.

Klinik: Die Patienten schildern Schmerzen in der Lumbal- und Sakralregion, häufig mit Ausstrahlung in das Gesäß, die Rückseite des Oberschenkels und die Wade. Hierbei handelt es sich um **pseudoradikuläre Beschwerden**, die wahrscheinlich durch Reizung des M. piriformis und des N. ischiadicus entstehen. Der Ausschluss eines Diskusprolaps mit echter radikulärer Symptomatik ist somit besonders wichtig.

MERKE Durch eine Verspannung des M. iliopsoas können auch Schmerzen im Abdomen und der Leiste auftreten.

Diagnostik: Standard zum Nachweis einer ISG-Dysfunktion ist die Reduktion der Beschwerden durch Infiltration mit einem Lokalanästhetikum. Weniger aussagekräftig sind manuelle Provokationstests:

- **Spine-Test:** Untersucher steht hinter dem Patienten und legt die Hände auf die Spina iliaca posterior superior und die Dornfortsätze der Kreuzwirbel. Der Patient zieht ein Knie nach vorn oben. Normalerweise sinkt das Ilium auf dieser Seite ab.
- **Mennell-Zeichen:** S. 268.

Therapie: Manipulationstechniken (Deblockierungen) sind umstritten. Die positiven Effekte von **Physiotherapie** mit Muskelaufbau zum Ausgleich von Fehlstellungen sind vielfach beschrieben. **Intraartikuläre Injektionen** von Kortikosteroiden können die Symptome lindern. Als Ultima ratio ist die **chirurgische Fixierung** oder die **Denervation** des Gelenks zu sehen.

14.1.2 Hyperostosis triangularis ilei

Die Hyperostosis triangularis ilei (früher: Sacroileitis condensans) ist häufig eine Röntgendiagnose ohne klinische Bedeutung. Sie wird besonders bei Frauen im mittleren Lebensalter nach Geburt von mehreren Kindern gestellt. Sie hat v. a. Bedeutung als Differenzialdiagnose der entzündlichen Sakroileitiden und von Metastasen.

14.2 Kokzygodynie

DEFINITION Spontanschmerz ausgehend vom sakrokokzygealen oder den interkokzygealen Gelenken.

Ätiologie: Bei der „echten" Kokzygodynie stammen die Beschwerden der Patienten häufig von einer posttraumatischen Fehlstellung oder Hyperflexibilität des Os coccygis. Die „Pseudokokzygodynie" stellt einen Übertragungsschmerz aus anderen Regionen dar, der durch das Zusammenlaufen segmentaler Nerven auf die Steißregion projiziert wird. Psychische Faktoren werden ebenso diskutiert. Die Erkrankung tritt gehäuft bei Frauen auf.

Klinik und Diagnostik: Die Schmerzen im Bereich des Steißbeins treten besonders beim Sitzen auf. Bei der **rektalen Untersuchung** fällt ein Bewegungsschmerz im sakrokokzygealen oder den interkokzygealen Gelenken auf (wichtiges diagnostisches Kriterium).

RADIO

In einer **seitlichen Röntgenaufnahme** des Os coccygis kann eine Fehlstellung auffallen, die allerdings häufig auch bei Gesunden beobachtet wird. Die Röntgenaufnahme sollte v. a. dem Ausschluss infiltrativer Prozesse dienen. Sind die Patienten nach **Instillation eines Lokalanästhetikums** in das sakrokokzygeale Gelenk beschwerdefrei, ist die Diagnose gesichert.

Therapie:

- Physiotherapie mit Entspannungsübungen für die Beckenbodenmuskulatur
- Infiltration mit Glukokortikoiden
- Steißbeinresektion als Ultima ratio bei erfolgloser Therapie (umstritten, da häufig anhaltende Beschwerden).

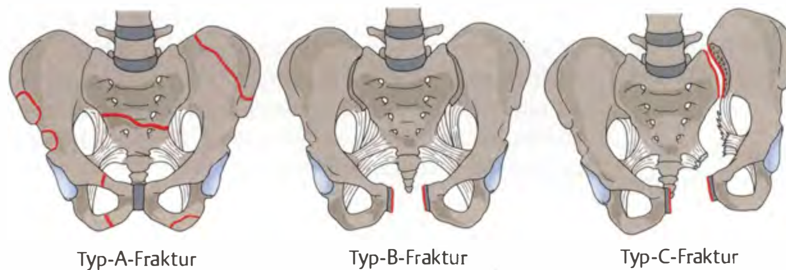


Abb. 14.1 AO-Klassifikation der Beckenfrakturen. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

14.3 Traumatologie des Beckens

14.3.1 Beckenfrakturen

Epidemiologie: Beckenfrakturen sind seltene, aber schwerwiegende Verletzungen (Letalität: 7,9 %).

Ätiopathogenese: Beim jungen Patienten:

- **Polytrauma:** häufigste Ursache (z. B. Sturz aus großer Höhe, Überrolltrauma)
- **Typ-A-Frakturen:** nach plötzlicher Muskelkontraktion (z. B. Fußballspielen) oder lokaler Krafteinwirkung (z. B. Sturz auf das Gesäß), betroffen sind das Os coccygis, Spina iliaca anterior superior oder Tuber ischiadicum.

Beim älteren Patienten ist die Fraktur des Os sacrum nach Bagatelltrauma bei Osteoporose am häufigsten.

Einteilung: Die AO unterteilt die Beckenfrakturen nach ihrer horizontalen und vertikalen Stabilität oder Instabilität (**Abb. 14.1**).

- **Typ-A-Fraktur** (am häufigsten): stabiler (unbeweglicher) Beckenring (z. B. bei Beckenrandriss, Abrissfraktur)
- **Typ-B-Fraktur:** (rotations-)instabiler Beckenring, wobei der vordere Beckenring völlig durchtrennt ist und der hintere Anteil des Rings weitgehend erhalten bleibt. Die vertikale Stabilität ist erhalten. Hierzu gehört die sog. Open-book- Fraktur, bei der der Bandapparat der Symphyse und der ventrale Anteil der sakroiliakalen Bänder gesprengt werden, sodass sich das Becken auf der betroffenen Seite wie ein Buch aufklappen lässt. Hier ist es wichtig, zwischen Innen- oder Außenrotationsverletzungen zu unterscheiden.
- **Typ-C-Fraktur:** völlige Instabilität; der vordere und der hintere Beckenring sind zerstört und beide Beckenhälften sind vollständig voneinander getrennt.

Bei Typ-C-Frakturen lässt sich weiterhin unterscheiden, ob die Durchtrennung des hinteren Beckenrings durch eine Fraktur des Os ilium, eine Sprengung der Iliosakralfuge oder durch eine Fraktur des Os sacrum stattgefunden hat. **Frakturen des Os sacrum** werden gesondert nach Denis eingeteilt: transalare, transforaminale und zentrale (sakraler Spinalkanal) Sakrumfraktur. Dabei hat die Lokalisation der Fraktur v. a. Bedeutung in Hinblick auf die entstehenden Nervenschäden: Transforaminale Frakturen führen häufig zur Schädigung einzelner sakraler Nervenwurzeln, während es bei der zentralen Fraktur in mehr als der Hälfte d.F. zu komplexen Ausfällen mit „Reithosenanästhesie“ kommt.

Eine Sonderform der Beckenfraktur ist die **postpartale Symphysendehiszenz**. Hierbei kommt es während des Geburtsvorgangs zu einer Sprengung der Symphyse, deren Bänder durch hormonelle Ausschüttung gelockert sind. Im Gegensatz zu traumatischen Verletzungen kann in diesem Fall häufig auch bei größeren Dehiszenzen konservativ therapiert werden, z. B. durch Anlage eines straffen Trochantergurts.

Klinik: Lokaler Druckschmerz oder eine **Instabilität** bei Kompression oder Distraktion (Aufklappbarkeit) des Beckens.

Morell-Lavallé-Läsion: Ausgedehnte Ablösung der Haut und der Subkutis von der Faszie (Décollement) mit ausgeprägten Flüssigkeitsansammlungen, die insbesondere nach Überrolltrauma auftritt. Die Komplikationsrate ist bei dieser Verletzung hoch (Nekrosen, Blutungen, Sepsis), sie geht mit einer deutlich höheren Letalität einher.

Komplikationen: Begleitverletzungen der inneren Organe (z. B. Blasen-, Urethraruptur, Darmverletzungen) oder Gefäß-Nerven-Straßen (= komplexes Beckentrauma) sowie erhebliche Blutverluste.

> **MERKE** Tiefe Becken- und Beinvenenthrombosen treten postoperativ gehäuft auf (mechanische Kompression und Abflussbehinderung) → frühzeitige ausreichende Thromboseprophylaxe.

Diagnostik: Das Ausmaß der Instabilität kann mittels **manueller Untersuchung** von einem erfahrenen Untersucher rasch eingeschätzt werden, indem dieser auf beide Beckenschaufeln Druck von anterior nach posterior („push and pull“) und von den Seiten ausübt und so die Aufklappbarkeit oder Verschieblichkeit der Beckenhälften testet. **Cave:** Untersuchung nur einmal durchführen, da es zu erhöhtem Blutverlust kommen kann (Blutung aus dem präsakralen und paravesikalen Venenplexus, Beckenknochenspongiosa).

Zu den weiteren Maßnahmen zählen neben der Laboruntersuchung (kritisch: initialer Hämoglobingehalt < 8 mg/dl) die Erhebung des Pulsstatus, eine rektale bzw. vaginale Untersuchung sowie die Erhebung des neurologischen Status der unteren Extremität.

Mit **bildgebenden Verfahren** kann das Ausmaß der Verletzung genau beurteilt werden:

- Röntgen-Thorax- und Beckenübersicht a.-p., Becken: Inlet-/Outlet-Aufnahme (Schrägaufnahmen des Beckens zur Beurteilung des vorderen und hinteren Beckenrings in mehreren Ebenen)
- HWS-Röntgen zum Ausschluss von Begleitverletzungen

- Spiral-CT bei Unklarheiten oder V. a. Verletzung des hinteren Beckenrings
- Abdomensonografie zum Ausschluss freier Flüssigkeit, von Luft oder einer Blasenruptur
- retrograde Urethrozystografie (bei Makrohämaturie).

Therapie: Frakturen mit hohem Blutverlust müssen nach einer ersten Notfallversorgung (Volumensubstitution, evtl. Erythrozytenkonzentrat, Frischplasma und Gerinnungsfaktoren) möglicherweise bereits im Schockraum durch eine **Beckenzwinge** oder einen **Fixateur externe** stabilisiert werden, um den hämorrhagischen Schock zu vermeiden. Bei nichtstillbaren Blutungen sollte eine **Notfalllaparotomie** mit Tamponade erfolgen.

Patienten mit **Typ-A-Frakturen** erhalten eine ausreichende Analgesie und können rasch wieder mobilisiert werden. Bei **Typ-B-** oder **-C-Frakturen** muss der ventrale (Typ B) bzw. auch der dorsale (Typ C) Beckenring operativ mittels **Platten-** und **Schraubenosteosynthesen** versorgt werden. Diese Operationen können nach Stabilisierung des Patienten im Intervall nach 2–7 Tagen erfolgen.

14.3.2 Azetabulumfrakturen

Ätiologie: Frakturen des Azetabulums entstehen bei indirekter Gewalteinwirkung durch Druckfortleitung über das Femur. Die typische Verletzung ist die **„dashboard injury"**, bei der der Autofahrer beim Unfall mit dem Knie gegen das Armaturenbrett prallt. Frakturen durch direkte Gewalteinwirkung sind selten. Mit erhöhtem Alter der Patienten werden allerdings zunehmend auch Azetabulumfrakturen nach Bagatelltrauma beobachtet.

Einteilung: In der Klinik wird die Einteilung nach **Letournel** in 5 einfache und 5 kombinierte Frakturformen verwendet. Einfache Frakturformen sind isolierte Frakturen entweder des vorderen oder des hinteren Pfeilers, oder eine Querfraktur beider Pfeiler. Am häufigsten sind Frakturen der Hinterwand bei typischer „dashboard injury", bei Patienten über 65 Jahren sind Frakturen der Vorderwand häufiger.

Klinik: Die Symptome der Azetabulumfraktur sind schwer von denen einer Schenkelhalsfraktur abzugrenzen: Schmerzen im Beckenbereich, evtl. mit Fehlstellung des Beins in Innenrotation und Verkürzung, Trochanterstauchungsschmerz, Stauchungs- und Zugschmerzen sowie Bewegungseinschränkung des betroffenen Beins. Sie geht häufig mit einer Hüftluxation einher.

Diagnostik: Die Diagnostik basiert auf:

RADIO

- Beckenübersichtsaufnahme a.-p.
- **Obturatoraufnahme:** Schrägaufnahme bei Anheben der verletzten Seite um ca. 45°
- **Ala-Aufnahme:** Schrägaufnahme bei Anheben der unverletzten Seite
- **CT** mit **2D-** und **3D-Rekonstruktion** ist aufgrund der Komplexität der Frakturen und der weitreichenden Folgen für die Wahl der Therapie unverzichtbar.

Therapie: In über 50 % der Fälle kann bei minimal dislozierter Fraktur, Zentrierung des Hüftkopfs im Gelenk und stabiler Hüfte ohne Luxationstendenz **konservativ** behandelt werden. Nach anfänglicher Ruhigstellung für mindestens 10–14 Tage erfolgt die zunehmende Mobilisation unter Teilbelastung über 12 Wochen. Vor Mobilisation sollte eine erneute Röntgenkontrolle erfolgen, um die Frakturstellung zu kontrollieren.

Bei instabiler Hüfte oder unmöglicher Rekonstruktion bei Trümmerfrakturen ist die Anlage einer **suprakondylären Femurextension** nötig. Dabei wird das betroffene Bein unter Zug für 2–3 Wochen extendiert. Die **operative Versorgung** gehört zu den schwierigsten rekonstruktiven Eingriffen der Unfallchirurgie und sollte nur erfolgen, wenn eine exakte Rekonstruktion der Gelenkfläche möglich ist. Zum Einsatz kommen Beckenrekonstruktionsplatten und Zugschrauben.

15 Erkrankungen und Verletzungen des Hüftgelenks und Oberschenkels

15.1 Diagnostik

15.1.1 Klinische Funktionsprüfungen

Beinlängenmessung: Gemessen wird i. d. R. im Stehen. Physiologisch ist ein Unterschied beim Erwachsenen von bis zu 1 cm. Vorgetäuscht werden kann eine unterschiedliche Beinlänge durch Ab- und Adduktionskontrakturen im Hüftgelenk oder Beckendeformitäten.

Beweglichkeit des Hüftgelenks: Geprüft wird anhand der Neutral-null-Methode (S. 1) passiv in Rückenlage:

- Flexion und Extension (physiologisch: 140/0/10°): Hüftbeugekontrakturen können evtl. durch eine kompensatorische Hyperlordose der Lendenwirbelsäule übersehen werden. Dies kann mit dem **Thomas-Handgriff** ausgeschlossen werden. Dabei lässt man den Patienten das gegenüberliegende Hüftgelenk beugen, sodass die Hyperlordose ausgeglichen und die Beugekontraktur sichtbar wird.
- Ab- und Adduktion (physiologisch: 40/0/30°): Man tastet die Spina iliaca anterior superior und prüft dann die Bewegungen.
- Innen- und Außenrotation (physiologisch: 40/0/50°): Prüfung bei im rechten Winkel gebeugtem Knie.

Spezielle Tests:

- **Trendelenburg-Zeichen:** Patient steht auf einem Bein. Positiv ist das Zeichen, wenn das Bein, auf dem der Patient steht, in die Gegenrichtung wegkippt. Der Ober-

körper wird kompensatorisch auf die erkrankte Seite verlagert (Duchenne-Zeichen). Ursache ist eine Insuffizienz der Glutealmuskulatur. Wenn beide Hüften betroffen sind, kommt es zum Trendelenburg-Watschelgang. Ein postitives Trendelenburg-Zeichen findet sich z. B. bei kongenitaler Hüftdysplasie oder Morbus Perthes.

- **Vierer-Zeichen:** Der Patient liegt auf dem Rücken und legt einen Fuß im rechten Winkel über das andere Kniegelenk. Das Zeichen ist nachweisbar, wenn das Knie nicht der Unterlage genähert werden kann, also bei eingeschränkter (Außen-)Rotation wie z. B. beim Morbus Perthes.
- **Drehmann-Zeichen:** Beugt man das Hüftgelenk, kommt es zur Außenrotation in der Hüfte; die Innenrotation ist nicht möglich. Vorkommen bei Epiphysiolysis capitis femoris.
- **Mennell-Zeichen:** Patient liegt in Rückenlage. Ein Bein wird gestreckt und das gegenseitige maximal gebeugt. Schmerzen treten auf bei Störungen des Iliosakralgelenks.
- **3-Phasen-Test:** Unspezifisches Zeichen, um Hüft-, Iliosakral- oder Rückenschmerzen zu unterscheiden. Dazu liegt der Patient in Rückenlage und die erkrankte Hüfte wird passiv gestreckt. Zuerst fixiert der Untersucher mit seiner Hand das Becken, dann das Iliosakralgelenk und zuletzt die LWS.
- **Untersuchung beim Säugling:** S. 269.

15.1.2 Bildgebende Verfahren

RADIO

Standardröntgenaufnahmen der Hüfte sind die a.-p.-Beckenübersicht und die seitliche Aufnahme nach **Lauenstein** (Rückenlage, 45° Flexion, 45° Abduktion). **Bei speziellen Fragestellungen** gibt es u. a. außerdem die Möglichkeit einer

- **schrägen Hüftaufnahme** wie der Foramen-obturatum-Aufnahme (heute jedoch eher CT) oder Ala-Aufnahme (Darstellung des ventralen Pfannendachs und Os ilium)
- **Aufnahme nach Imhäuser** zur Darstellung einer dorsalen Dislokation und der Weite der Hüftkopfepiphyse (Rückenlage, 90° Flexion in Hüfte und Knie, Abduktion der Hüfte)
- **Aufnahme nach Dunn-Rippstein** zur Darstellung des projizierten Antetorsionswinkels (Rückenlage, 90° Flexion in Hüfte und Knie, 20° Abduktion, Rotation neutral)
- **Iliosakralgelenk schräg.**

Weitere Verfahren:

- **Sonografie:** Darstellung eines Hütfgelenkergusses
- **CT:** Einsatz v. a. bei Beckenfrakturen und zur präoperativen Diagnostik
- **MRT:** Die MRT eignet sich v. a. bei Fragestellungen, die das Labrum acetabulare betreffen. Außerdem ist sie indiziert bei beginnendem Morbus Perthes sowie Femurkopfnekrosen im Erwachsenenalter, Osteoporose- oder Tumorverdacht, Sehnenrupturen sowie degenerativen oder entzündlichen Erkrankungen. Bei V. a. eine Beteiligung des Knorpels oder Labrums kann eine MR-Arthrografie durchgeführt werden.

15.2 Kindliche Hüftgelenkerkrankungen

15.2.1 Kongenitale Hüftdysplasie und -luxation

DEFINITION
- **Hüftdysplasie:** Verknöcherungsstörung des Hüftgelenks, bei der das Pfannendach abgeflacht und der Pfannendachwinkel steil ist
- **Hüftgelenkluxation:** Dislokation des Hüftkopfes aus seiner Pfanne.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Hüftgelenkdysplasie ist die häufigste angeborene Skelettfehlentwicklung (Inzidenz 2–4 %), wobei **Mädchen** deutlich häufiger betroffen sind (w:m = 8:1). Die Inzidenz von Hüftgelenkluxationen beträgt 0,7 %. Es besteht eine hohe geografische und ethnische Schwankungsbreite, was neben genetischen auch für **exogene Einflussfaktoren** nach der Geburt spricht (z. B. unterschiedliche Art, wie Babys getragen werden). Weitere Risikofaktoren sind intrauterine Lageanomalien (Steiß- oder Beckenendlage), ein Oligohydramnion oder Hormoneinflüsse vor der Geburt, wobei sich Letztere nur bei Mädchen auswirken. Intrauterine Hüftgelenkluxationen sind sehr selten.

PATHO

Pathogenese: Die o. g. Faktoren führen zu einer Kapselüberdehnung, wodurch der Pfannenerker nur verzögert verknöchert. Die **Hüftpfanne** ist **flach** und der **Pfannendachwinkel steil**, das Pfannendach nur unzureichend überdacht. Dadurch werden Dezentrierungen des Femurkopfs und damit Luxationen begünstigt.

Bei geringem Ossifikationsdefekt kommt es noch zu keiner **Dezentrierung.** Möglich sind sowohl die Ausheilung als auch eine Verschlechterung (v. a. während der Pubertät). Bei dezentriertem Femurkopf ist die Belastung im Bereich des Pfannenerkers deutlich erhöht und das Pfannendach flacht zunehmend ab; eine spontane Besserung tritt nicht mehr ein. Der Hüftkopf rutscht nach hinten und oben aus seiner Pfanne. Im weiteren Verlauf wird die ursprüngliche Gelenkpfanne durch Fettgewebe ersetzt und die Hüftgelenkkapsel von der Sehne des M. iliopsoas eingeschnürt (→ erschwerte Reposition).

Klinik und Diagnostik: Die **Hüftdysplasie** fällt klinisch nicht auf. Bei einer **Hüftgelenkluxation** ist der rechte Oberschenkel bei Hüft- und Kniebeugung (jeweils 90°) verkürzt. Im Seitenvergleich wird das betroffene Bein weniger bewegt als die Gegenseite. Außerdem kann das Bein an der betroffenen Seite nicht abgespreizt werden.

Eine Asymmetrie der Oberschenkelhautfalten oder der Gluteal-, Vaginal- oder Analfalte ist kein zuverlässiges klinisches Zeichen, da eine Hüftluxation auch ohne Hautfaltenasymmetrie vorliegen kann.

MERKE Neugeborene mit Hüftgelenkluxation strampeln typischerweise asymmetrisch.

Tab. 15.1 **Einteilung der Hüftgelenktypen anhand der Sonografie (nach Graf)**

Typ	α-Winkel	β-Winkel	knöcherner Erker qualitativ	knorpeliger Erker qualitativ	Therapie
Ia	> 60	< 55	eckig	(weit) übergreifend	keine
Ib	> 60	> 55	stumpf	(kurz) übergreifend	keine
IIa (≤ 3. Lebensmonat)	50–59	> 55	rund	übergreifend	Kontrolle
IIb (> 3. Lebensmonat)	50–59	> 55	rund	übergreifend	Abspreizbehandlung
IIc	43–49	< 77	rund bis flach	noch übergreifend	Abspreizbehandlung
IId	43–49	> 77	rund bis flach	verdrängt	sichere Fixation
IIIa–b	< 43	> 77	flach	verdrängt ohne oder mit Strukturstörung	Reposition/Fixation
IV	<43	nichtmessbar	flach	nach kaudal verdrängt	Reposition/Fixation

Diagnostik: Diagnostische Methode der Wahl ist die Sonografie.

Klinische Diagnostik: Die Instabilitätszeichen (Ortolani-, Barlow-Zeichen) sind nach dem ersten Lebensmonat nicht mehr nachweisbar und sollten nicht mehr provoziert werden.

- **Ortolani-Zeichen** → Klicken beim An- und Abspreizen der Hüfte (Schnapp-Phänomen)
- **Barlow-Zeichen** → Bei einer instabilen Hüfte lässt sich eine (Sub-)Luxation provozieren, wenn man die Hüfte adduziert und gleichzeitig mit dem Daumen leichten Druck nach dorsal ausübt.
- **Abspreizhemmung** → Die kranke Hüfte (90° Beugung in Knie und Hüfte) lässt sich nicht auf die Unterlage abspreizen, da sich die Adduktorenmuskulatur reflektorisch kontrahiert; relevant v. a. bei einseitigem Befund; evtl. berichten die Eltern von einer Seitendifferenz beim Wickeln.
- **Faltenasymmetrie** der Glutealmuskulatur: klinisch unsicheres Zeichen, fehlt bei beidseitigem Befund
- **Beinlängendifferenz:** Vorliegen erst bei ausgeprägtem, einseitigem Befund
- **Trendelenburg-Watschelgang:** nachweisbar mit Laufbeginn aufgrund der insuffizienten Glutealmuskulatur.

MERKE Wegen der Gefahr der Hüftpfannenverletzung und Hüftkopfnekrose sollte das Ortolani-Zeichen nicht wiederholt provoziert werden.

RADIO

Sonografie: Auf vielen neonatologischen Stationen und spätestens im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung **U3** werden in Deutschland alle Neugeborenen in einem **sonografischen Screening** auf Hüftanomalien untersucht (**Abb. 15.1**). Die Sonomorphologie des Hüftgelenks wird **nach Graf** in verschiedene Stadien eingeteilt (**Tab. 15.1**). Dieser Einteilung liegen die Weite des Knochendach- (α-) und des Knorpelwinkels (β-Winkel) zugrunde. Der **α-Winkel** wird zwischen dem lateralen Rand des Os ilium und der knöchernen Hüftpfanne gemessen und beschreibt die Ausformung der knöchernen Hüftpfanne. Der **β-Winkel** zwischen Os ilium und Labrum acetabulare bildet das knorpelige Pfannendach ab. Bei positiver Familienanamnese wird eine 2-malige sonografische Untersuchung empfohlen. Wichtig ist in jedem Fall, dass die Säuglinge während der Untersuchung entspannt sind, da-

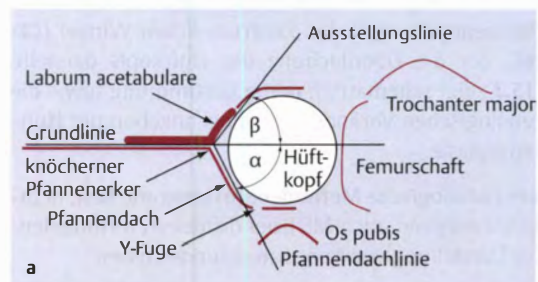




Abb. 15.1 **Sonografie bei angeborener Hüftgelenkdysplasie. a** Schema. **b** Normalbefund beim Neugeborenen (α-Winkel 64°, β-Winkel 46°). **c** Unreife Hüfte Typ IIa (α-Winkel 55°, β-Winkel 71°). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

mit eine instabile Hüfte nicht durch eine muskuläre Abwehrspannung verschleiert wird.

Beim Auftreten von Risikofaktoren sollte möglichst frühzeitig eine Hüftsonografie erfolgen. Hierzu zählen:

- instabile Hüfte
- Hüftdysplasien in der Familie
- Beckenendlage
- Stellungsfehler und Fehlbildungen der Füße (z. B. Klumpfuß).

Nach dem 1. Lebensjahr ist die Hüftsonografie nicht mehr geeignet, da der Hüftkopf zunehmend verknöchert.

Röntgenaufnahmen sind erst nach dem 1. Lebensjahr sinnvoll und werden bei sonografisch unklaren Befunden sowie zur qualitativen Beurteilung von Ossifikationsstörungen eingesetzt. Röntgenologisch relevante Winkel sind der alters- und geschlechtsabhängige Pfannendach- oder **AC-Winkel** (→ immer mit den altersentsprechenden Normwerten vergleichen) zur Beurteilung der Inklination des Pfannendachs und der Zentrum-Ecken-Winkel (**CE-Winkel**), der die Überdachung des Hüftkopfs darstellt. **Abb. 15.2** zeigt schematisch deren Bestimmung sowie die röntgenologischen Veränderungen bei angeborener Hüftgelenkdysplasie.

Weitere radiologische Methoden: Arthrografie bzw. heutzutage vorwiegend auch MRT bei dislozierten Hüftgelenken zur Darstellung von Repositionshindernissen.

Therapie: Die Notwendigkeit einer Therapie leitet sich aus dem Stadium nach Graf ab. Prinzipiell gilt: Je früher mit der Therapie begonnen wird, desto kürzer ist die Behandlungsdauer der Hüftdysplasie. Eine physiologische Reifungsverzögerung muss nicht behandelt, sondern die Babys sollten „breit gewickelt" (z. B. 2 Windeln übereinander anziehen) und sonografisch kontrolliert werden. Ausgeprägte Dysplasien werden mittels Spreizhose oder speziellen Schienen (z. B. Tübinger-Schiene oder Pavlik-Bandage) behandelt (**Abspreizbehandlung**).

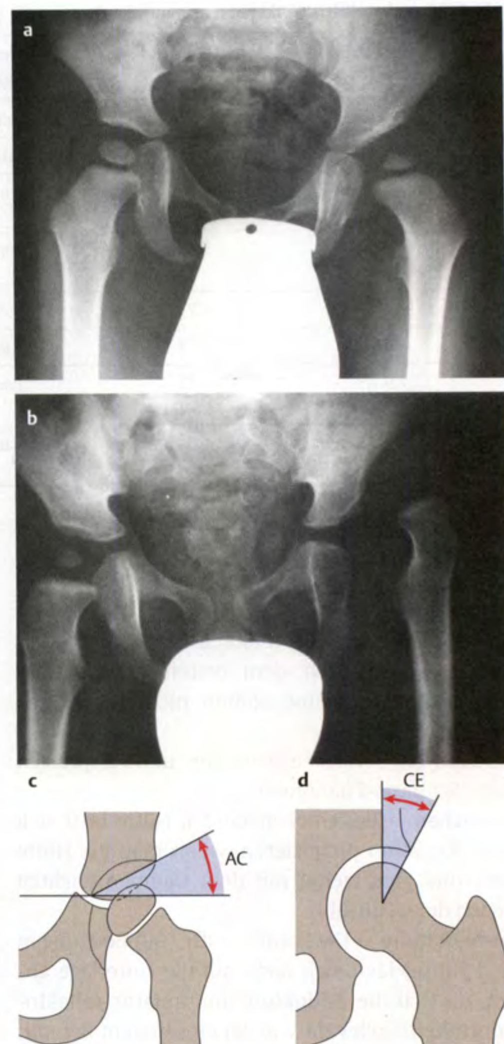


Abb. 15.2 Röntgenbefunde bei angeborener Hüftgelenkdysplasie. **a** Dyplasie links (AC-Winkel 34°, rechts normal mit 15°). **b** Luxation links. **c** Bestimmung des Pfannendachwinkels. **d** Bestimmung des Zentrum-Ecken-Winkels. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

MERKE Als Faustregel kann man sich merken: Die konservative Therapie dauert ungefähr doppelt so lang wie das Kind bei der Diagnosestellung alt war.

Dislozierte Hüften müssen **reponiert** werden. Dies gelingt entweder manuell oder bei Repositionshindernissen mittels Schienen oder Extensionsbehandlung. Eine offene Reposition wird notwendig, wenn mittels konservativer Methoden keine Besserung innerhalb des ersten Lebensjahres eintritt. Nach der Reposition (geschlossen oder offen) ist eine entsprechende **Retentionsbehandlung** bei gebeugtem und abgespreiztem Bein erforderlich, z. B. mittels Becken-Bein-Gips nach Fettweis oder sog. Retentionsorthesen.

Eine Operation ist angezeigt, wenn im Alter von 2–5 Jahren mit den genannten bisherigen Maßnahmen keine Besserung erzielt werden konnte. Dann kann eine Acetabuloplastik und **Salter-Osteotomie** (Durchtrennen des Os ilium oberhalb des Acetabulums, Kippen der Symphyse um das Acetabulum und Fixation mit Knochenkeil bzw. Kirschner-Drähten) durchgeführt werden. Bei älteren Kindern wird eine Triple-Osteotomie notwendig (zusätzliches Durchtrennen des Os ischii und Os pubis), da die Symphyse nicht mehr so elastisch ist. Meist besteht bei den Kindern außerdem eine Antetorsion und Valgität des proximalen Femurs, die mittels Femurosteotomie korrigiert werden (**Abb. 15.3**).

Prognose: Je früher der Therapiebeginn, desto besser die Heilungsaussichten. Kinder mit Hüftdysplasie haben im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für eine **Koxarthrose**. Infolge der Abspreizbehandlung kann es u. U. zur **Femurkopfnekrose** kommen.

15.2.2 Schenkelhalsfehlstellungen

Schenkelhalsfehlstellungen können röntgenologisch verifiziert werden. In der a.-p.-Aufnahme beider Hüftgelenke



Abb. 15.3 **Intertrochantäre Varisierungsosteotomie.** [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

ist insbesondere der sog. **Centrum-Collum-Diaphysenwinkel** (**CCD-Winkel**) relevant, der den Schnittpunkt der Schenkelhals- und Oberschenkeldiaphysenachse darstellt. Der Winkel ändert sich physiologischerweise im Laufe des Wachstums von ca. 150° beim Neugeborenen, ca. 140° im Alter von 9 Jahren bis ca. 125° im Erwachsenenalter. In der a.-p.-Aufnahme lässt sich nur der projizierte CCD-Winkel darstellen, der reelle Winkel wird daraus und aus dem projizierten Antetorsionswinkel berechnet. Bei zu großem CCD-Winkel spricht man von **Coxa valga**, bei zu kleinem von **Coxa vara** (seltener). Ursächlich ist z. B. eine angeborene Hüftdysplasie. Bei deutlichen Fehlstellungen kann es aufgrund der inkongruenten Gelenkflächen zur frühzeitigen Koxarthrose kommen. Therapeutisch kann eine intertrochantäre Umstellungsosteotomie mit Valgisierung (bei Coxa vara) und Varisierung (bei Coxa valga) vorgenommen werden, um eine Arthroseentwicklung zu verhindern.

Um horizontale Schenkelhalsfehlstellungen feststellen zu können, sind Spezialaufnahmen (Dunn-Rippstein) erforderlich. Es handelt es sich um **Coxa antetorta**, wenn der Schenkelhals zu weit nach vorn gekippt ist (häufiger), und **Coxa retrotorta** bei Verkippung nach hinten. Die Verkippung lässt sich anhand des Antetorsionswinkels beurteilen, der sich bis ins Erwachsenenalter noch verändert und dann ca. 12° beträgt. Beschwerden bestehen meist nicht. Pathologisch ist der Winkel erst, wenn er im Schulalter mehr als 50° aufweist. Patienten mit Coxa antetorta gehen oft kompensatorisch mit innenrotierten Beinen, können die Beine jedoch willentlich nach außen richten. In den meisten Fällen bildet sich der Winkel bis zum Wachstumsabschluss zurück. Die operative Korrektur ist nur bei massiver Fehlstellung oder begleitender Hüftdysplasie indiziert.

15.2.3 Morbus Perthes

Synonym: Morbus Legg-Calvé-Perthes, juvenile Hüftkopfnekrose

DEFINITION Aseptische Knochennekrose des kindlichen Hüftkopfs.

Epidemiologie: Mit einer Inzidenz von ca. 1:10000 eine relativ häufige Erkrankung, **Jungen** sind bis zu 4-mal häufiger betroffen als Mädchen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr. Auch Erkrankungen in späteren Lebensjahren sind möglich, aber selten.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Ursache für die **Durchblutungsstörung** ist unklar. Häufig ist ein retardiertes Skelettwachstum assoziiert. Auch mechanische Faktoren wie Mikrotraumen könnten ursächlich eine Rolle spielen. Die gegenüberliegende Hüfte kann zeitversetzt erkranken (ca. 10 % d. F.).

Ausgehend von einer Durchblutungsstörung, die vorwiegend den epimetaphysären Bereich der Femurkopfepiphyse betrifft, kommt es zu einer Nekrose des Knochenkerns. Infolge von Regenerationsmechanismen kommt es zu einem Abbau und einem Wiederaufbau der Epiphyse. Während dieser **Umbauphase** (Dauer: 3–4 Jahre) ist die Femurkopfepiphyse vermindert belastungsfähig. In dieser Zeit besteht die große Gefahr einer Deformierung.

Klinik: Schmerzen fehlen in der Frühphase häufig; ein einseitiges Hinken kann auffallen. Die Beschwerden sind jedoch recht unspezifisch, der klassische Hüftschmerz ist eher selten. Häufiger klagen die Kinder auch nur über Schmerzen im Knie.

MERKE Hüftschmerzen bei Morbus Perthes können sich bei Kindern oftmals auf das Kniegelenk projizieren, daher sollte bei Kindern mit Knieschmerzen immer auch die Hüfte untersucht werden.

Diagnostik: Innenrotation und Abduktion sind eingeschränkt, das Viererzeichen (S. 268) ist oftmals deutlich ausgeprägt. Auch das Trendelenburg-Zeichen (S. 267) ist positiv. Zudem besteht eine vorübergehende Skelettdysplasie.

RADIO

Radiologisch (Beckenübersichtsaufnahme und v. a. Aufnahme nach Lauenstein) unterscheidet man 4 Stadien (**Abb. 15.5**):

- **Initialstadium:** Gelenkerguss, scheinbare Gelenkspaltverbreiterung, verkleinerter Kopfkern aufgrund der Vaskularisationsstörung
- **Kondensationsstadium:** verdichtete Femurepiphyse und zusammengesinterter Epiphysenkern
- **Fragmentationsstadium:** Fragmentation des Knochenkerns und subchondrale Aufhellung
- **Reparationsstadium:** struktureller Wiederaufbau mit pilzförmiger Abflachung und Vergrößerung des Femurkopfs.

Der Morbus Perthes wird anhand der radiologischen Veränderungen nach Catterall (Grad I–IV), Salter und Thompson (Typ A und B) sowie nach Herring (A–C) klassifiziert (**Abb. 15.4**):

Catterall-Klassifikation: Sie orientiert sich am Ausmaß des Hüftkopfbefalls, der sich von ventral nach dorsal ausbreitet. Besonders **ungünstige Zeichen** sind die Lateralisation des Hüftkopfes, die laterale Kalzifikation der Epiphyse, die metaphysäre Beteiligung, die horizontale Einstel-

		a. p.	axial
Salter/Thompson, Typ A	**Catteral I** 0–25%		
	Catteral II 25–50%		
Salter/Thompson, Typ B	**Catteral III** 50–75%		
	Catteral IV 75–100%		

Abb. 15.4 Klassifikation des Morbus Perthes nach Catterall und Salter/Thompson. [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]



Abb. 15.5 Röntgenbefunde bei Morbus Perthes. a Kondensationsstadium: Der Femurkopf flacht zunehmend ab und verdichtet sich. **b Fragmentation** des Knochenkerns. **c Reparationsstadium** mit pilzförmig abgeflachtem Femurkopf. [aus: Niethard, Kinderorthopädie, Thieme, 2010]

lung der Epiphysenfuge sowie die dreiecksförmige Rarefizierung der lateralen Metaphyse (**Gage-Zeichen**).

Klassifikation nach Salter und Thompson: Sie basiert auf der Ausdehnung der subchondralen Fraktur und ermöglicht eine Zuordnung bereits im Frühstadium der Erkrankung (gute Prognose bei Typ A).

Herring-Klassifikation: Sie beruht auf der Beurteilung des lateralen Drittels der Femurkopfepiphyse. Die Prognose ist gut, wenn die laterale Säule intakt ist oder mehr als die Hälfte der Höhe erhalten ist.

Frühzeitige Veränderungen lassen sich durch das konventionelle Röntgenbild nicht erfassen. Hierfür ist die **MRT** geeignet.

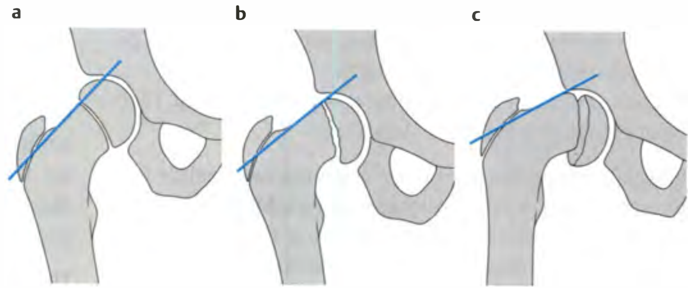


Abb. 15.6 **Position der Femurkopfepiphyse.** **a** Die Tangente, die an den proximalen Rand des Schenkelhalses gelegt wird (Kleinert-Tangente) schneidet einen Teil des Hüftkopfs ab (**Normalbefund**). **b** Die Tangente berührt den Hüftkopf (**leichtes Abgleiten**). **c** Der Hüftkopf wird schmaler projiziert („untergehender Mond") und dabei nicht von der Tangente berührt (**komplettes Abgleiten**). [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden müssen **im Anfangsstadium** v. a. eine **Coxitis fugax** (meist jüngere Kinder, vorangehende Atemwegsinfektion in der Anamnese), eine **bakterielle Koxitis** (starke Schmerzen, Hüftgelenkpunktion) oder eine **Hypothyreose** bzw. Kretinismus (Schilddrüsenhormonwerte bestimmen). Im weiteren Verlauf sollten Skelettdysplasien, Hypophysendysfunktion (proportionierte Wachstumsretardierung mit Zurückbleiben der Wachstumszonen), Traumen oder eine Kortisontherapie ausgeschlossen werden.

Therapie: Durch die Behandlung soll eine weitere Deformierung während der Reparationsphase und damit eine verminderte Belastbarkeit der Epiphyse sowie das Herausrutschen des Hüftkopfs aus seiner Pfanne (**Containmentverlust**) **verhindert** werden. Weiterhin soll die ursprüngliche Gelenkkongruenz wiederhergestellt werden.

- **bei Kindern < 6 Jahren:** aufgrund des günstigen Spontanverlaufs eher abwartende Haltung mit regelmäßigen Kontrollen
- **bei älteren Kindern:** Kontrollen alle 3 Monate, evtl. Abspreizschienen. Ein operativer Eingriff wird notwendig, wenn der Hüftkopf aus der Pfanne zu gleiten droht (Catterall III, IV, Salter-Thompson B, Herring B–C) sowie radiologische Risikozeichen vorhanden sind. Möglich sind die intertrochantäre Varisationsosteotomie, die Beckenosteotomie nach Salter oder eine Triple-Osteotomie (bei Kindern > 8 Jahren). Nach der Operation bekommen die Kinder einen Becken-Bein-Gips (bzw. geschalter Gips bei älteren Kindern) angelegt und müssen regelmäßig radiologisch kontrolliert werden.

Prognose: Ein wesentlicher prognostischer Faktor ist der Erkrankungsbeginn. Je jünger das Kind bei Erkrankungsbeginn, desto bessere Prognose. Bleiben die Gelenkflächen inkongruent, besteht ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Koxarthrose.

15.2.4 Epiphysiolysis capitis femoris

Synonym: juvenile Epiphysenlösung, Coxa vara adolescentium

DEFINITION Abgleiten der Hüftkopfepiphyse nach dorsokaudal während des pubertären Wachstumsschubes.

MERKE Die akute Epiphysenlösung gehört zu den seltenen orthopädischen Notfällen und muss sofort behandelt werden (Gefahr der Femurkopfnekrose).

Epidemiologie: Betroffen sind vorwiegend adipöse Jungen (9.–16. Lebensjahr); das Verhältnis m:w beträgt ca. 3:1. In mehr als der Hälfte d.F. tritt die Erkrankung beidseitig auf.

PATHO

Ätiopathogenese: Multifaktoriell. Hormonelle Störungen dürften ebenso wie mechanische Faktoren (Übergewicht) an der Entstehung beteiligt sein. Die betroffenen Kinder leiden oft zusätzlich an Übergewicht, Gynäkomastie oder zu kleinem Genitale, wie z. B. beim adiposogenitalen Syndrom Fröhlich.

Die Erkrankung kann innerhalb von Tagen (**Epiphysiolysis capitis femoris acuta**) auftreten, wenn sich die Epiphysenfuge komplett löst und der Hüftkopf plötzlich abgleitet, oder (und häufiger) sich im Verlauf von Monaten entwickeln (**Epiphysiolysis capitis femoris lenta**). Bei der Lentaform löst sich die Epiphysenfuge nur unvollständig (**Abb. 15.6**): Mit der Zeit verbreitert sich der Gelenkspalt und die Epiphysenfuge gleitet zunehmend nach dorsomedial. Plötzliche Übergänge in die akute Form sind möglich, ebenso aber auch ein Stillstand des Prozesses. Besonders groß ist die Gefahr einer Hüftkopfnekrose bei der akuten Form (80–100 %), da die Durchblutung dann plötzlich unterbrochen wird.

Klinik:

- **akute Form:** plötzliche starke Schmerzen mit Bewegungsunfähigkeit ohne adäquates Trauma
- **Lentaform:** Schmerzen nehmen langsam zu und sind belastungsabhängig, Hinken.

Insbesondere jüngere Kinder lokalisieren die Schmerzen nicht streng in der Hüfte, sondern klagen in erster Linie über Knie- oder diffuse Beinschmerzen.

MERKE Schmerzen in der Wachstumsperiode müssen immer weiter abgeklärt werden. Schmerzen, die auf das physiologische Wachstum zurückzuführen sind, gibt es nicht.

Diagnostik: In der **klinischen Untersuchung** fällt ein **verkürztes und in Außenrotationsstellung** fixiertes Bein auf. Zudem ist die Innenrotation beeinträchtigt. Das **Drehmann-Zeichen** ist positiv, d. h. bei Flexion in der Hüfte weicht der Oberschenkel in Außenrotationsstellung ab.

Die **Röntgenaufnahmen** müssen in 2 Ebenen angefertigt werden:

RADIO

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

- a.-p.: Hiermit kann das Abrutschen der Epiphysenfuge nach medial festgestellt werden; außerdem ist die Epiphyse verkleinert und abgeflacht.
- axial: Abrutschen der Epiphysenfuge nach dorsal. Hierfür eignet sich die axiale Aufnahme.

Im Frühstadium der Lentaform kann die beginnende Epiphysenlösung oft jedoch sicherer mittels **MRT** nachgewiesen werden (verbreiterte Epiphysenfuge in T1, verschmälerte in T2, Gelenkerguss und Schenkelhalsödem). Die Sonografie kann genutzt werden, um einen Erguss im Gelenk nachzuweisen.

Therapie: Die **akute Form** ist eine Notfallindikation und muss nach schonender Reposition (in Anästhesie) umgehend operativ versorgt werden. Dabei fixiert man den Epiphysenkopf mit Kirschner-Drähten und entlastet gleichzeitig den Erguss. Postoperativ muss das Bein für rund 3–6 Monate entlastet werden. Bei der Lentaform richtet sich das Vorgehen nach dem Ausmaß der Dislokation:

Bei geringer Dislokation (< 30°) wird der Epiphysenkopf mittels **Kirschner-Drähten oder Zugschraubenosteosynthese** fixiert. Bei ausgeprägterer Dislokation (30–50°) wird neben der Fixierung eine flektierende, derotierende und valgisierende **Korrekturosteotomie** (nach Imhäuser) durchgeführt. Ab Dislokationen von > 50° kommt die Schenkelhalsosteotomie zum Einsatz. Da die Erkrankung oft beidseits auftritt, wird auch die gegenüberliegende Seite prophylaktisch fixiert (Kirchner-Draht-Osteosynthese), falls dort der Epiphysenschluss noch nicht eingesetzt hat. **Cave:** Bei den Osteotomien ist die Gefahr von iatrogenen Nekrosen hoch!

Prognose und Komplikationen: Neben der Gefahr einer avaskulären Nekrose des Femurkopfs kann es bei langer Immobilisation außerdem zu Sekundärarthrosen (v.a. bei großem Dislokationswinkel) sowie zur Chondrolyse kommen (Knorpelnekrose), die sich im Röntgen mit einem verschmälerten Gelenkspalt zeigt (Morbus Waldenström → **Cave:** Nicht verwechseln mit der monoklonalen Gammopathie; s. Neoplastische Erkrankungen S. A 607).

15.2.5 Coxitis fugax

Synonym: Hüftschnupfen, flüchtige Coxitis

DEFINITION Infektassoziierte abakterielle Coxitis mit Schmerzen, Bewegungseinschränkung und Gelenkerguss.

Epidemiologie: Die flüchtige Coxitis tritt v.a. bei Kindern zwischen 4 und 8 Jahren auf.

Klinik: Vor allem im Rahmen von **viralen Infekten der oberen Luftwege** oder Allgemeininfektionen kann es zu einer Beteiligung der Hüfte mit Synovialitis kommen. Die Coxitis kann auch zeitversetzt auftreten. Betroffene Kinder klagen über **Schmerzen**, hinken und zeigen eine **Schonhaltung**. Bei Kleinkindern kann das Kniegelenk mitbetroffen sein.

Diagnostik: Es besteht eine Bewegungseinschränkung des Hüftgelenks. Sonografisch ist ein **Hüftgelenkerguss** nachweisbar.

Differenzialdiagnosen: Fieber und erhöhte Entzündungsparameter sind ein Hinweis auf eine **bakterielle Coxitis**. Bei länger persistierenden Beschwerden sollte ein **Morbus Perthes** differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Therapie: Körperliche Schonung ist ausreichend. Bei Schmerzen können NSAR verabreicht werden.

15.3 Koxarthrose

DEFINITION Belastungsbedingte Verschleißerkrankung der Knorpeloberflächen von Acetabulum und Femurkopf.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet eine primäre Arthrose, die idiopathisch infolge des altersbedingten Verschleißprozesses auftritt, von sekundären Formen, deren Ursachen bekannt sind, wie z. B.
- Gelenkdeformitäten im Kindesalter (z. B. angeborene Hüftdysplasie, Morbus Perthes oder Epiphysiolysis capitis femoris)
- Traumen (v.a. Azetabulumfraktur)
- andere Ursachen, wie z. B. Infektionen, rheumatische, metabolische oder endokrine Erkrankungen, sind selten.

Für Allgemeines zum Pathomechanismus bei Arthrose s. S. 222.

Klinik: Typisch sind der **Anlaufschmerz** und ein **Belastungsschmerz** nach längeren Strecken. Mit der Zeit bestehen die Schmerzen **auch nachts** und die **Bewegungen** sind v. a. in der Innenrotation **eingeschränkt**. Ebenfalls typisch ist der ausstrahlende Schmerz in die Leistenregion und das Kniegelenk. Oft hinken die Patienten zur Entlastung auf dem betroffenen Bein. Wenn sich die Beschwerden vorübergehend verstärken, spricht man von einer aktivierten Arthrose. Schwellung und Rötung fehlen in der Regel.

Diagnostik: Einhergehend mit den Bewegungseinschränkungen finden sich häufig **Hüftbeugekontrakturen**, die sich durch den Thomas-Handgriff (S. 267) aufdecken lassen. Anamnestisch geben die Patienten an, dass das Schuhezubinden schwerfällt. Im fortgeschrittenen Stadium bestehen außerdem eine **Kontraktur in Außenrotation** sowie eine **eingeschränkte Abduktion**, was zu einem funktionell verkürzten Bein führt.

Palpatorisch finden sich Druckschmerzen über dem Leistenband und an der lateralen Seite der Hüfte; außerdem kann ein axialer Stauchungsschmerz bestehen. In jedem Fall sollte auch die Wirbelsäule mituntersucht werden, da gleichzeitig Veränderungen an der Lendenwirbelsäule vorliegen können (Schmerzausstrahlung in die Hüfte).

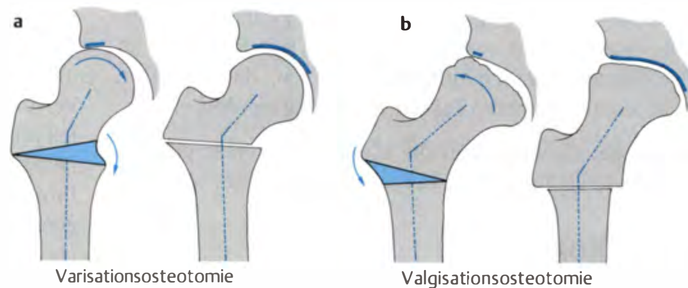


Abb. 15.7 Umstellungsosteotomie bei Koxarthrose.
[aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

RADIO

Im **Röntgenbild** zeigen sich mit fortschreitender Erkrankung die typischen Arthrosezeichen (S. 223). Üblicherweise wird neben der Beckenübersicht im a.-p.-Strahlengang auch die axiale Aufnahme nach Lauenstein (S. 268) angefertigt. Im Anfangsstadium finden sich – v. a. in den am stärksten beanspruchten kranialen und lateralen Bereichen – ein verschmälerter Gelenkspalt und eine vermehrte Sklerosierung v. a. der Hüftpfanne. Im Verlauf bilden sich osteophytische Anbauten und subchondrale Zysten an Kopf und Pfanne. Die Gelenkspaltverschmälerung und Sklerosierungen nehmen zu. Bei einer schweren Koxarthrose ist der Gelenkspalt nahezu vollständig aufgebraucht, der Hüftkopf deutlich entrundet. Außerdem finden sich große Geröllzysten und Osteophyten.

Die **MRT** ist keine Standardmethode, sondern wird vorwiegend zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt.

Differenzialdiagnosen:

- Erkrankungen der Lendenwirbelsäule (z. B. Diskusprolaps): druckschmerzhafte LWS mit Bewegungseinschränkung, radikuläre Schmerzausstrahlung, positives Lasègue-Zeichen, motorische und sensible Ausfälle
- rheumatische Erkrankungen (z. B. Morbus Bechterew): Morgensteifigkeit, schubhafter Verlauf, Labor (Entzündungswerte ↑, HLA-B27), Röntgenaufnahme (Syndesmophyten, Ankylosierung der Intervertebralgelenke)
- Hüftkopfnekrose: Röntgenaufnahme (Veränderungen im Femurkopf)
- andere Leistenschmerzen (z. B. Hernien): klinische Untersuchung.

Konservative Therapie: Sie wird zunächst eingesetzt und basiert auf folgenden Maßnahmen:

- Vermeiden zu starker Belastungen
- evtl. Gewichtsreduktion
- physikalische Therapie: Bewegungs-, Wasser-, Wärme-, Kälte- oder Reizstromtherapie
- technische Hilfsmittel: Pufferabsätze, Gehhilfen oder Orthesen)
- NSAR (z. B. Diclofenac) zur Schmerztherapie
- intraartikuläre Injektionen von Lokalanästhetika, Hyaluronsäure und Glukokortikoiden.

PHARMA

Erst wenn diese Maßnahmen versagen, wird operiert.

Operative Therapie: Man unterscheidet gelenkerhaltende Verfahren von einer Versorgung mit Endoprothesen (künstlicher Gelenkersatz). Gelenkerhaltende Verfahren werden prinzipiell bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) mit einer korrigierbaren Gelenkfunktion angestrebt, Endoprothesen bei fortgeschrittener Arthrose, im höheren Alter, bei primärer sowie rheumatischer Arthrose, Chondrokalzinose oder beidseitigem Befall.

Gelenkerhaltende Verfahren: Ziel dieser Methoden ist eine verbesserte Gelenkkongruenz und Kraftübertragung sowie die Schmerzreduktion. Häufig durchgeführte Verfahren sind:

- **intertrochantäre Osteotomie** (**Abb. 15.7**): v. a. Varisations- (bei Coxa valga) und Valgisationsosteotomie (bei Coxa vara, Protusio acetabuli)
- **Beckenosteotomien:** v. a. bei beginnender Koxarthrose aufgrund einer kindlichen Hüftgelenkdysplasie.

Künstlicher Gelenkersatz: Am häufigsten wird das Hüftgelenk komplett, also Gelenkpfanne und Femurkopf, durch ein Implantat ersetzt (**Totalendoprothese**). Der Prothesenschaft besteht dabei aus einem Metall (Titan), die Gelenkpartner aus Polyäthylen bzw. Keramik. Die Prothese kann entweder in den Knochen zementiert (Alter > 65 Jahre, starke Osteoporose) oder nichtzementiert (körperlich aktive Patienten < 65 Jahre, guter Knochen) verankert werden.

Komplikationen:

- **allergische Reaktion** auf den eingesetzten Knochenzement mit Blutdruckabfall und Tachykardie
- **Fettembolie**
- Reizung des N. ischiadicus, Gefäßverletzungen im Bereich der A. femoralis
- **Prothesenlockerung** durch lokale Infektionen oder schlechte Implantatlage.
  - Klinik: belastungsabhängige und permanente Schmerzen im Bereich von Leiste oder Oberschenkel
  - Röntgen: Osteolysen, Saumbildung, Implantatwanderung
  - Therapie: Prothesenwechsel
- periartikuläre Ossifikationen: Schmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit
  - Röntgen: wolkige Verschattungen um das Gelenk
  - Prophylaxe: Indometacin 3-mal 25 mg/d für 2–6 Wochen
- Luxationen.

Nachbehandlung: Nach einer Totalendoprothese werden die Patienten ab dem 1. Tag physiotherapeutisch mobilisiert und das Bein sofort schmerzadaptiert voll belastet. Regelmäßige radiologische Kontrollen sind notwendig.

Nach ca. einem halben Jahr dürfen die Patienten bei gutem Prothesensitz wieder Sportarten wie Radfahren in der Ebene oder Schwimmen betreiben. Ballsportarten oder alpines Skifahren sollten vermieden werden.

Prognose: Generell liegt die „Lebenszeit" einer gut implantierten Hüftprothese bei ca. 10–20 Jahren.

15.4 Koxitis

Hüftgelenkentzündungen können infektiös bedingt sein oder im Rahmen rheumatischer Erkrankungen auftreten. Die rheumatische Koxitis imponiert klinisch wie eine aktivierte Koxarthrose; daneben sind meist weitere Gelenke betroffen. Diagnostische Gewissheit bringen die Untersuchung des Gelenkpunktats und eine Synovialanalyse. Für Ausführliches s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 447.

15.4.1 Infektiöse Koxitis

Ätiologie: Die infektiöse Koxitis ist meist bakteriell durch Strepto- oder Staphylokokken, seltener durch Tuberkuloseerreger bedingt. Die Erreger können z. B. bei offenen Frakturen, Punktionen oder Operationen in das Gelenk gelangen; seltener ist eine lokale Ausbreitung eines benachbarten Entzündungsherdes. Bei Säuglingen entsteht die Koxitis hämatogen infolge einer Osteomyelitis (s. Pädiatrie S. 575).

Klinik: Starke Schmerzen mit Schonhaltung des Beins (Beugung, Adduktion und Außenrotation) bei akuter Entzündung. Bei kleinen Kindern stehen zusätzlich Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Appetitmangel im Vordergrund. Bei tuberkulöser Ursache chronischer Verlauf.

Diagnostik: Gelenkpunktion (CRP ↑, BSG ↑, Leukozytose) mit Erregerbestimmung und Antibiogramm bzw. auch zur Entlastung, Sonografie (Erguss), Röntgenaufnahme (evtl. verbreiterter Gelenkspalt).

Therapie: Entlastung mittels Spül-saug-Drainage und i. v.-Antibiotikagabe entsprechend dem Antibiogramm bei eitriger Entzündung.

15.5 Aseptische Femurkopfnekrose des Erwachsenen

Synonym: Osteonekrose des Femurkopfs

DEFINITION Avaskuläre, ischämische und abakterielle Femurkopfnekrose.

Epidemiologie: Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren. Männer erkranken 3-mal häufiger als Frauen. In mehr als ⅔ d.F. tritt die Erkrankung beidseitig auf.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist häufig unklar. Eine aseptische Femurkopfnekrose kann **posttraumatisch**, z. B. nach einer (medialen) Schenkelhalsfraktur, auftreten. Das Ausmaß der Gefäßverletzung, die Zeitspanne bis zur primären Versorgung und die Qualität der chirurgischen Versorgung sind dabei wesentliche Einflussfaktoren. Aseptische Femurkopfnekrosen werden auch nach langjähriger Kortisontherapie, bei einer Behandlung maligner Lymphome mit Zytostatika, bei Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Morbus Gaucher), Alkoholabusus, Gerinnungsstörungen, Sichelzellanämie oder Caisson-Krankheit beobachtet.

Wichtig für die **Femurkopfdurchblutung** sind in erster Linie die A. circumflexa femoris medialis und die A. circumflexa femoris lateralis (aus der A. femoris profunda), sodass es bei deren Unterbrechung zur ischämischen Femurkopfnekrose kommen kann. Der Ramus acetabularis der A. circumflexa femoris medialis verläuft im Lig. capitis femoris. PATHO

Die Nekrose kann Teile oder den gesamten Femurkopf betroffen, insbesondere jedoch den **subchondral gelegenen Knochen**. Anfangs kommt es zur Knochenverdichtung und Osteolyse, später bricht die Gelenkfläche infolge der reparativen Vorgänge (Knochenerweichung) ein, der Knorpel hebt sich ab und der Hüftkopf verformt sich. Der Gelenkspalt bleibt dabei – im Gegensatz zur Koxarthrose – lange erhalten.

Klinik: Anfangs stehen v. a. bei Belastung zunehmende **Schmerzen**, später durch die Ergussbildung auch Ruheschmerzen im Vordergrund. Durch die Schmerzen ist der Bewegungsumfang der Hüfte deutlich eingeschränkt. Außerdem hinken die Patienten.

Diagnostik: Eine beginnende Nekrose kann in der **MRT** (**Abb. 15.8** a) festgestellt werden (Goldstandard). Typisch sind reaktive Randzonen, die in der T2-Aufnahme als Doppellinie erscheinen (**double line sign**). Begleitend lässt sich ein Gelenkerguss nachweisen. Die **Röntgenaufnahmen** sind anfangs nicht aussagekräftig, sondern erst beim Einsetzen der Reparaturvorgänge angezeigt. Dann zeigen sich je nach Stadium (**Tab. 15.2**) fleckförmige Veränderungen durch die Kondensation und Osteolysen, eine subchondrale, sichelförmige Frakturlinie (crescent sign), Kopfeinbrüche (**Abb. 15.8** b) und sekundär arthrotische Veränderungen (**Abb. 15.8** c). Lässt sich aufgrund der MRT- und Röntgenbefunde eine subchondrale Fraktur vermuten, kann zur Bestätigung eine CT durchgeführt werden. Die Szintigrafie kann neben der MRT im Rahmen der Frühdiagnostik eingesetzt werden, ist jedoch keine Standardmethode. Charakteristisch ist das sog. Cold-in-hot-spot-Zeichen, das durch die fehlende Anreicherung im Nekrosebereich entsteht. RADIO

Therapie: Wenn konservative Maßnahmen (NSAR, evtl. vasoaktive Medikamente wie Prostaglandine, evtl. Entlastung) erfolglos bleiben, ist eine Operation in Erwägung zu ziehen. Das Vorgehen orientiert sich am Erkrankungsstadium:

Tab. 15.2 Stadieneinteilung der Femurkopfnekrose (nach ARCO)

Stadium	Befunde	Diagnostik
0 (reversibles Stadium)	• Patient beschwerdefrei • Bildgebung o. B. • nur Histologie positiv	Histologie
I (reversibles Stadium)	• Patient beschwerdefrei • MRT und Szintigrafie positiv • Röntgen und CT o. B.	MRT, Szintigrafie
II (irreversibles Stadium)	• MRT: reaktiver Randsaum • Szintigrafie: Cold-in-hot-spot-Zeichen • Röntgen und CT: auch positiv (fleckförmige Veränderungen, Randsaum)	MRT, (CT)
III (Übergangsstadium)	• Röntgen: crescent sign, Einbruch des Gelenkknorpels (Stufenbildung)	Röntgen
IV (degeneratives Stadium)	• Röntgen: abgeflachter Femurkopf, verschmälerter Gelenkspalt, sekundäre Arthrose an Femurkopf und Acetabulum	Röntgen

Die Stadien I–III werden zusätzlich anhand folgender Kriterien in die Subtypen A–C eingeteilt:
• Ausdehnung der Nekrose und subchondralen Fraktur: Typ A (medial, < 15 %), Typ B (zentral, < 30 %), Typ C (lateral, > 30 %)
• Hüftkopfabflachung: Typ A (2 mm), Typ B (2–4 mm), Typ C (>4 mm).

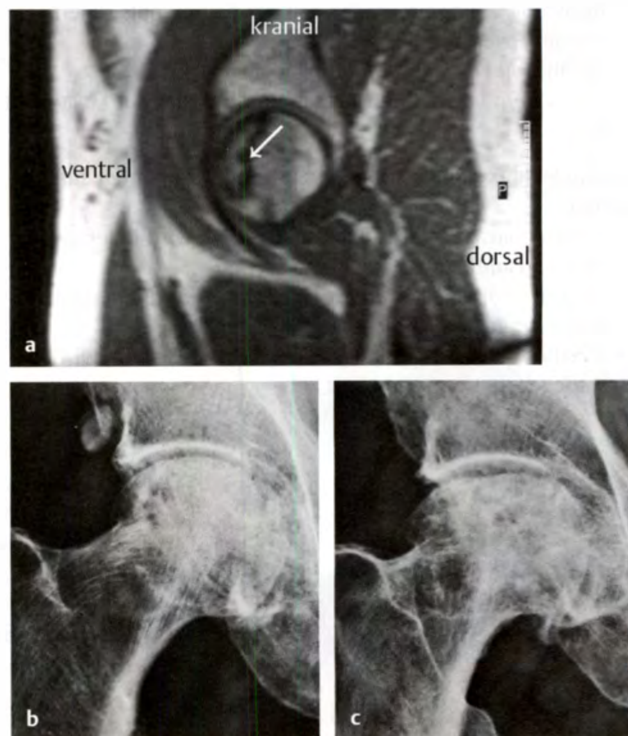


Abb. 15.8 Radiologische Befunde bei Hüftkopfnekrose. **a** In der MRT erkennt man ventral gelegene Signalveränderungen (Pfeil) im linken Hüftkopf. **b** Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zum Einbruch der Gelenkfläche (Stadium III) und (**c**) zur Sekundärarthrose (Stadium IV). [a: aus Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005; b und c: aus Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

- **Stadium I: Hüftkopfanbohrung** zur Dekompression des Markraums bei Beschwerden, um den intraossären Druck zu senken und so die Durchblutung zu steigern
- **Stadium II:** Hüftkopfanbohrung bzw. bei Typ C Einsetzen eines **Knochentransplantats** (z. B. gefäßgestielter Beckenkammspan), um eine Revaskularisation zu versuchen
- **Stadium III:** intertrochantäre **Umstellungsosteotomie** mit Varisierung, damit der Nekrosebereich entlastet wird; bei Typ C evtl. Einsetzen eines Knochentransplantats
- **Stadium IV: Endoprothese.**

15.6 Neurologische Erkrankungen

Hierzu zählen Schädigungen des N. obturatorius, N. femoralis, N. cutaneus femoris lateralis und N. ischiadicus. Zu den typischen Ausfallsymptomen s. Neurologie S. **Tab. 8.4**.

15.7 Traumatologie von Hüftgelenk und Oberschenkel

15.7.1 Proximale Femurfrakturen

Femurkopffrakturen und traumatische Hüftgelenkluxationen

Synonym: Hüftkopffrakturen

Ätiologie: Vorwiegend Hochenergietraumen: Knieanpralltrauma am Armaturenbrett (dashbord injury) im Rahmen von Verkehrsunfällen. Die Femurkopffraktur tritt meist begleitend bei dorsalen Hüftgelenkluxationen auf.

Einteilung: Bei der **Femurkopffraktur** unterscheidet man nach **Pipkin** 4 Typen (**Abb. 15.9**):

- Typ I: Fraktur unterhalb der Fovea und außerhalb der Belastungszone
- Typ II: Fraktur oberhalb der Fovea und innerhalb der Belastungszone (ein großer Teil des Femurkopfs schert mit der Fovea ab)
- Typ III: Typ I oder II mit Schenkelhalsfraktur
- Typ IV: Typ I oder II mit Acetabulumfraktur oder Luxation.

Hüftgelenkluxationen können in folgenden Varianten auftreten:

- Luxatio iliaca: hintere Luxation, das Bein wird innenrotiert und adduziert
- Luxatio iliopubica: vordere Luxation, das Bein wird außenrotiert und abduziert
- Luxatio obturatoria: untere Luxation, das Bein wird stark gebeugt und abduziert.

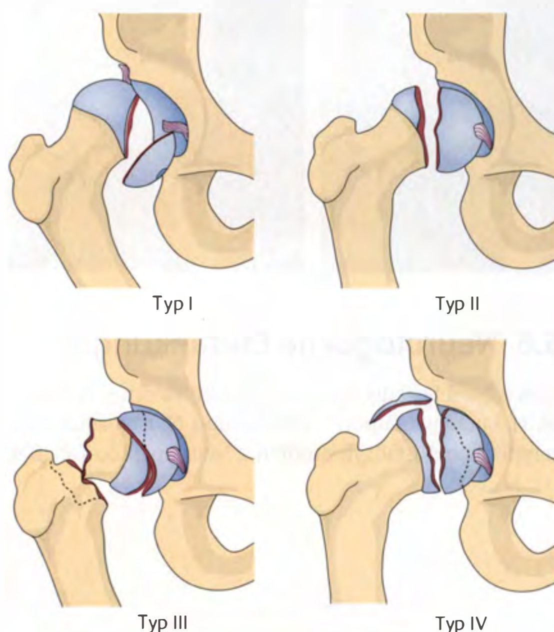


Abb. 15.9 **Einteilung der Femurkopffrakturen.** [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

Außerdem kann eine zentrale Luxation mit Acetabulumfraktur auftreten.

Klinik: Sehr starke **Schmerzen**. Bewegungen im Hüftgelenk sind fast nicht möglich. Bei einer **Hüftluxation** zusätzlich typische Fehlstellungen und Verkürzung des Beins (s. o.).

> **MERKE** Bei allen Frakturen und Luxationen müssen immer die periphere Durchblutung, Motorik und Sensibilität im Seitenvergleich geprüft und das Ergebnis dokumentiert werden.

Diagnostik: In der Akutsituation wird meistens nur eine **Beckenübersichtsaufnahme** angefertigt. Dabei muss v. a. auf die Symmetrie der beiden Femurköpfe (Rotation, Größe) und des Gelenkspalts, die Trochanteren (Rotation?) und weitere Frakturen an Acetabulum oder Schenkelhals geachtet werden. Nach der Reposition wird neben der Röntgenaufnahme (a.-p. und axial, evtl. Spezialaufnahmen) auch eine **CT** angefertigt.

RADIO

Therapie:

> **MERKE** Hüftgelenkluxationen müssen umgehend reponiert werden (Gefahr der Femurkopfnekrose).

Die **Reposition** bei Hüftgelenkluxationen sollte nach Möglichkeit geschlossen und unter Narkose (Hüfte beugen, längs am Femur ziehen) erfolgen. Wenn dies erfolglos bleibt, wird offen reponiert. Eine **Pipkin-I-Fraktur** kann, wenn kein Repositionshindernis besteht, **konservativ** unter radiologischen Kontrollen behandelt werden. Ansonsten wird operiert und der Knochen nach Reposition verschraubt. Alle anderen Pipkin-Frakturen müssen operativ mittels offener Reposition und Osteosynthese behandelt werden. Bei Typ-III-Frakturen ist oft eine Totalendoprothese erforderlich.

Schenkelhalsfrakturen

> **DEFINITION** Frakturen zwischen distalem Rand des Hüftkopfs und Trochanter major.

Ätiologie: Direkter Sturz auf die Hüfte. Klassische Verletzung beim älteren Patienten. Prädisponierend ist eine Osteoporose.

Einteilung: Schenkelhalsfrakturen lassen sich anhand verschiedener Kriterien einteilen:

- Anatomie: Man unterscheidet **mediale** (intrakapsuläre) von **lateralen** (extrakapsulären) **Frakturen**. Bei medialen Frakturen besteht die Gefahr einer Hüftkopfnekrose.
- Dislokationsrichtung: entweder als **Abduktionsfraktur** mit Valgusfehlstellung des Beins oder als **Adduktionsfraktur** mit Varusfehlstellung

- **Frakturverlauf** im Vergleich zur Horizontalen (nach **Pauwels**, **Abb. 15.10**):
  - Pauwels I: < 30°
  - Pauwels II: 30–70°
  - Pauwels III: > 70°
- **Dislokationsgrad** (nach **Garden**, **Abb. 15.11**):
  - Garden I: eingestauchte Abduktionsfraktur
  - Garden II: geringe axiale Einstauchung ohne Dislokation
  - Garden III: Adduktionsfraktur mit Einstauchung und teilweiser Verschiebung
  - Garden IV: komplette Dislokation, Unterbrechung der Gefäßversorgung (Nekrosegefahr!).

Klinik und Diagnostik: Bewegungsabhängige Schmerzen und aufgehobene Belastbarkeit. Stabile, nichtdislozierte Frakturen können klinisch unauffällig sein. Bei instabilen Frakturen (Garden II–IV) bestehen zudem eine **Beinfehlstellung** in **Abduktion** und **Außenrotation** sowie ein verkürztes Bein. Bei einer eingestauchten, nichtdislozierten Fraktur kann die Fehlstellung nahezu fehlen.

RADIO

Die Diagnose wird anhand der **Röntgenaufnahme** (a.-p. und axial) gesichert (**Abb. 15.12**).

Therapie: Wesentlich ist der Erhalt der Femurkopfdurchblutung. Bei stabilen eingestauchten Frakturen (Garden I, Pauwels I) kann eine konservative Behandlung mit Teilbelastung für 6 Wochen unter regelmäßiger radiologischer Kontrolle (→ **Cave:** sekundäre Dislokation) versucht werden. Begleitend sollte man das Gelenk punktieren (→ Nekroseprophylaxe), außerdem Lokalanästhesie zur Schmerzbehandlung.

Operiert werden sollten alle anderen Frakturtypen. Man unterscheidet prinzipiell zwischen **kopferhaltenden Verfahren** (Zugschraubenosteosynthese, dynamische Hüftschraube) und einer Versorgung mittels Endoprothese. Vor allem beim jüngeren Patienten werden kopferhaltende Verfahren angestrebt und sollten notfallmäßig innerhalb der ersten 6 h durchgeführt werden, um das Risiko einer aseptischen Hüftkopfnekrose möglichst zu minimieren. Anschließend erfolgt eine Teilbelastung für rund 10 Wochen. Älteren Patienten (> 65 Jahre) wird im Rahmen einer programmierten Operation eine **Totalendoprothese** (S. 275) eingesetzt, wobei der Patient postoperativ zumeist sofort mobilisiert und das Bein wieder voll belastet werden kann.

Prognose: Nach einer kopferhaltenden Therapie kann es in 30% d.F. zu Pseudarthrosen kommen. Ebenso ist die Gefahr, eine Femurkopfnekrose zu entwickeln, bis zu 2 Jahre nach der Verletzung gegeben. Eine Nekrose erfordert eine erneute Operation.

Pertrochantäre Frakturen

DEFINITION Fraktur durch Trochanter major und minor.

Ätiologie: Direkter Sturz auf die Hüfte, i. d. R. bei älteren Patienten mit osteoporotischem Knochen. Beim jüngeren Patienten im Rahmen eines Poly- bzw. Hochrasanztraumas. Auch pathologische Frakturen sind möglich.

Einteilung: Nach AO unterscheidet man zwischen folgenden Frakturtypen:
- **A1:** einfache Fraktur der medialen Kortikalis, die laterale Kortikalis ist intakt
- **A2:** mehrfache Fraktur der medialen Kortikalis, Abbruch des Trochanter major, die laterale Kortikalis ist intakt
- **A3:** auch die laterale Kortikalis ist frakturiert, quer verlaufende Frakturlinie (intertrochantäre Fraktur).

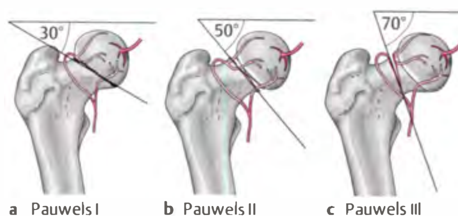


Abb. 15.10 **Einteilung nach Pauwels.** [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

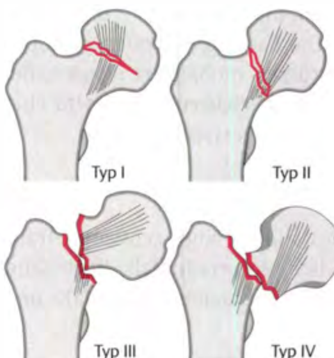


Abb. 15.11 **Einteilung nach Garden.** [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]


Abb. 15.12 **Mediale Schenkelhalsfraktur mit Dislokation (Pauwels II).** [aus: Reiser, Bauer-Melnyk, Glaser, Pareto-Reihe Radiologie Bewegungsapparat, Thieme, 2007]

Die Frakturen liegen extrakapsulär (→ höherer Blutverlust).

Klinik: Schmerzen, fehlende Belastbarkeit, Beinfehlstellung (Außenrotation) und -verkürzung.

RADIO

Diagnostik: Röntgenaufnahme (Beckenübersicht, Femur a.-p.).

Therapie: Die Frakturen werden i. d. R. **operiert** und können versorgt werden mittels dynamischer Hüftschraube (→ Platte an der Femuraußenseite, die mit Schrauben fixiert wird) oder Implantaten im Markkanal (z. B. γ-Nagel, proximaler Femurnagel). Die Patienten können postoperativ sofort an Unterarmstützen mobilisiert werden. Bei alten Patienten, Koxarthrose oder Osteoporose wird eine endoprothetische Versorgung angestrebt.

15.7.2 Femurschaftfrakturen

Ätiopathogenese: Oft im Rahmen eines schweren Traumas (Polytrauma), z. B. bei Motorradunfall. Begleitend kann ein ausgedehnter Weichteilschaden mit Gefäß- und Muskelverletzung bestehen.

Einteilung: Femurschaftfrakturen werden nach AO anhand der Anzahl und Art der Frakturlinien eingeteilt in einfache (A), Keil- (B) und komplexe (C) Frakturen.

Klinik: Schmerzen, Schwellung, Dislokation. Komplikatorisch kann es zur Fettembolie mit Dyspnoe (s. Atmungssystem S. A 190) oder einem Kompartment-Syndrom kommen; bei offener Fraktur außerdem zu Weichteilinfektionen, Pseudarthrose oder Myositis ossificans (Knochenherde innerhalb des Weichteilgewebes).

Diagnostik:
- Ausschluss einer Gefäß- und Nervenverletzung: Prüfung von Durchblutung, Motorik und Sensibilität (→ grundsätzlich bei allen Frakturen erforderlich!)
- Ausschluss eines Kompartment-Syndroms (S. 298)
- Röntgenaufnahme in 2 Ebenen.

Therapie: Femurschaftfrakturen stellen eine Indikation zur möglichst umgehenden Operation dar. Ist diese nicht möglich (z. B. bei Polytrauma und schlechtem Allgemeinzustand), kann bis zur endgültigen Behandlung vorübergehend ein Fixateur externe angelegt werden, damit es nicht zu Komplikationen kommt. Operativ wird eine **Marknagelung** angestrebt, nur selten und eher bei Mehrfragmentfrakturen eine Plattenosteosynthese. Außerdem müssen bei ausgeprägten Weichteilverletzungen eine Wundversorgung mit Débridement sichergestellt sowie begleitende Gefäß- oder Nervenverletzungen mittels End-zu-Seit-Anastomose, evtl. auch mit Transplantat versorgt werden.

Bei Kindern wird eine Marknagelung (elastisch-stabil) nur bei diaphysären Schaftfrakturen und dann ab einem Alter von > 3 Jahren empfohlen. Metaphysäre Frakturen können ab demselben Alter mittels Schraubosteosynthese versorgt werden, wobei auf die Epiphysenfugen Rücksicht genommen werden muss. Bei kleineren Kindern steht ein konservatives Vorgehen mit Becken-Bein-Gips oder ab dem 6. Lebensmonat zusätzlich Heftpflasterextensionsverband im Vordergrund.

15.7.3 Distale Oberschenkelfrakturen

Ätiologie: Häufig ist ein direktes Anpralltrauma ursächlich.

Klinik und Diagnostik: Schmerzen und Schwellung im Bereich des Kniegelenks. Die Patienten halten das Kniegelenk meist in Beugeschonhaltung, um den Zug auf den distalen Femur zu vermindern.

Nicht selten besteht eine Affektion der **A. poplitea**, daher ist hier die Prüfung der Fußpulse sowie die Begutachtung von Motorik und Sensibilität der betroffenen Extremität obligat.

RADIO

Zur Diagnosestellung reicht eine Aufnahme des Kniegelenks in 2 Ebenen (a.-p./seitlich). Ist eine Gelenkbeteiligung nicht sicher auszuschließen, sollte zusätzlich eine CT erfolgen.

Therapie: Im Vorgergrund steht die Operation. Methoden sind die Versorgung mittels distalem Femurnagel oder winkelstabilen Implantaten. Weichteilschäden müssen entsprechend behandelt werden (s. o.).

16 Erkrankungen und Verletzungen des Kniegelenks

16.1 Diagnostik

16.1.1 Funktionsprüfungen

Beweglichkeitsprüfung: Die Beweglichkeit des Kniegelenks wird anhand der Neutral-null-Methode geprüft. Normalerweise beträgt der Bewegungsumfang von Flexion/Extension 120–150/0/0–10°, derjenige von Außen-/Innenrotation 40/0/10–30° (90° gebeugtes Kniegelenk). Der Bewegungsumfang ist beispielsweise bei Gonarthrose vermindert, während bei Genu recurvatum oder hinterem Kreuzbandriss eine verstärkte Streckung möglich ist.

Bandtests: Die **Funktion der Kreuzbänder** kann anhand folgender Tests geprüft werden:

- **vordere und hintere Schublade:** Der Patient liegt in Rückenlage, Knie und Hüfte sind gebeugt. Die vordere Schublade wird getestet, indem der Untersucher die Tibia nach ventral zieht, die hintere Schublade durch Zug nach dorsal. Kann das Schubladenphänomen durch zusätzliche Außen- bzw. Innenrotation nicht ausgeglichen werden, liegt gleichzeitig eine Verletzung der Seitenbänder vor: Bei der vorderen Schublade in Außenrotation prüft man die anteromediale Instabilität, also die Funktion des vorderen Kreuz- und medialen Seitenbands.
- **Lachmann-Test:** Der Patient liegt in Rückenlage, das Knie ist zu ca. 20° gebeugt. Der Untersucher zieht die Tibia nach vorne, während er das Femur distal fixiert. Bewegt sich die Tibia nach vorn, deutet dies auf eine Läsion des vorderen Kreuzbandes.
- **Pivot-shift-Test:** Der Patient liegt in Rückenlage, während sein gestrecktes Bein unter Valgusstress und Innenrotation gebeugt wird. Bei Ruptur des vorderen Kreuzbandes subluxiert die Tibia bei Streckung nach vorn und schnappt bei Beugung an ihre normale Position zurück.

Die **Seitenbandfunktion** lässt sich mittels **Varus-** bzw. **Valgusstress** beurteilen. Dazu liegt der Patient in Rückenlage und hält das Knie leicht gebeugt. Um das mediale Seitenband zu prüfen, drückt man das Knie in Valgusstellung, um das laterale Seitenband zu testen, in Varusstellung. Eine vermehrte Aufklappbarkeit spricht für eine Bandruptur.

Meniskustests: Die Menisci werden geprüft, indem man das Bein abwechselnd einer Valgus-/Varusbelastung aussetzt, innen- bzw. außenrotiert und beugt und streckt. Dadurch wird der Meniskus unter Spannung gesetzt und es kommt zu Schmerzen im Gelenkspalt. Weitere Meniskuszeichen sind:

- **Payr-Test:** Patient sitzt im Schneidersitz, während die Knie vom Untersucher nach unten gedrückt werden. Schmerzen am medialen Gelenkspalt weisen auf eine Innenmeniskusläsion.
- **Steinmann-I-Zeichen:** Knie wird gebeugt und innen-/außenrotiert. Schmerzen am medialen Gelenkspalt bei Außenrotation deuten auf eine Innenmeniskusläsion, Schmerzen am lateralen Gelenkspalt bei Innenrotation auf eine Außenmeniskusläsion.
- **Steinmann-II-Zeichen:** Bei passiver Kniebeugung wandert der Druckschmerz am Gelenkspalt von ventral nach dorsal.
- **Böhler-Zeichen:** Schmerzen am medialen Gelenkspalt bei Varusstress: Innenmeniskusläsion, Schmerzen am lateralen Gelenkspalt bei Valgusstress: Außenmeniskusläsion.
- **McMurray-Zeichen:** Schmerzen bei Streckung des gebeugten und innenrotierten Knies: Außenmeniskusläsion, Schmerzen bei Streckung des gebeugten und außenrotierten Knies: Innenmeniskusläsion.
- **Apley-Zeichen:** Patient liegt in Bauchlage. Schmerzen bei Innenrotation: Außenmeniskusläsion, Schmerzen bei Außenrotation: Innenmeniskusläsion.

Untersuchung der Patella: Bei einem Erguss des Kniegelenks lässt sich das Phänomen der **„tanzenden Patella“** tasten. Dieses imponiert als federnder Widerstand auf der Patella, wenn die Bursa suprapatellaris mit der anderen Hand ausgestrichen wird. Tests, um den Streckapparat des Kniegelenks zu testen, sind:

- **Apprehension-Test:** Der Patient liegt in Rückenlage, das Knie ist gestreckt. Zuerst drückt der Untersucher von medial auf die Patella und täuscht so eine Luxation nach lateral vor. Bei Schmerzen oder Angst spannt der Patient die Muskulatur stark an.
- **Zohlen-Zeichen:** Der Patient liegt in Rückenlage und spannt den M. quadrizeps femoris an. Bewegt man die Patella nach distal, führt dies bei Chondropathia patellae zu Schmerzen. Ebenso typisch ist ein Patellaanpress- oder Verschiebeschmerz.

16.1.2 Bildgebende Verfahren

RADIO

Zu den **Standardröntgenaufnahmen** des Kniegelenks gehören die a.-p.- und die seitliche Knieaufnahme sowie die tangentiale Patellaaufnahme. Bei speziellen Fragestellungen können **Spezialaufnahmen** angefertigt werden, z. B. Patella-defilee-Aufnahme bei patellofemoralen Pathologien oder gehaltene Stessaufnahmen bei V. a. Bänderverletzung. Methode der Wahl um den Knorpel, Meniskus oder Kapsel-Band-Apparat darzustellen, ist die **MRT**. Bei Frakturen oder Tumoren kann zusätzlich auch eine CT angefertigt werden. Tastbare Veränderungen wie beispielsweise eine Baker-Zyste oder ein Kniegelenkerguss können auch gut **sonografisch** dargestellt werden.

16.2 Fehlbildungen und Formabweichungen

16.2.1 Genu valgum und Genu varum

DEFINITION Abweichung der frontalen Kniegelenkachse von der Norm:
- **Genu valgum:** „X-Bein"
- **Genu varum:** „O-Bein".

Ätiopathogenese: Genua vara sind bis zum 2. Lebensjahr, Genua valga vom 2.–6./7. Lebensjahr als **physiologische Beinachsenstellungen** anzusehen. Angeborene Fehlstellungen sind selten und meistens beidseitig ausgeprägt. Zu den Ursachen zählen Stoffwechselerkrankungen (Phosphatdiabetes, Rachitis) oder auch Systemerkrankungen wie die Osteogenesis imperfecta oder Achondroplasie.

Häufiger kommt es zu Veränderungen infolge von unphysiologischen Belastungen im Wachstumsalter (z. B. Genu varum bei Fußballspielern). Weitere Ursachen können auch Tumoren, Entzündungen oder knöcherne Verletzungen im Bereich des Kniegelenks sein, die die Epiphysenfuge miteinbeziehen.

Beim Genu valgum liegt die Hauptbelastung im Kniegelenk lateral, beim Genu varum medial. Durch die chronische Fehlbelastung kann es früh zur Arthrose kommen.

Klinik und Diagnostik: Beschwerden sind selten. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollten die Beinachsen im Stehen und Gehen gemessen werden (Abstand zwischen den beiden medialen Kondylen und Knöcheln). Auch die Hüften, Sprunggelenke und Füße sind mit zu untersuchen. Außerdem kann eine Röntgenaufnahme des gesamten Beins im Stehen angefertigt werden.

Therapie: Beim Kind sind die altersabhängigen Achsenabweichungen nicht behandlungsbedürftig. Deutliche Fehlstellungen im Erwachsenenalter sollten jedoch operativ mittels **Umstellungsosteotomie** korrigiert werden (→ Früharthrose). Darüber hinaus müssen mögliche Ursachen therapiert werden (z. B. Rachitis).

16.2.2 Genu recurvatum

DEFINITION Hyperextension des Kniegelenks.

Ätiologie: Beim Säugling ist meist eine Beckenendlage ursächlich, beim Kleinkind eine Muskelhypotonie, seltener sind angeborene Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom. Weitere Ursachen sind Verletzungen der ventralen Epiphysenfuge an der Tibia (→ vermehrtes Wachstum dorsal), chronische Überstreckung des Kniegelenks (z. B. bei Spitzfuß) oder eine Parese des M. quadrizeps.

Diagnostik: Blickdiagnose. Bei einer angeborenen Kniegelenkluxation kann das Knie im Gegensatz zum Genu recurvatum nicht gebeugt werden.

Therapie: Knieorthese (Extensionssperre) bei muskulärer Parese und Bindegewebsschwäche. Bei Verletzungen im Bereich der Epiphysenfuge Korrekturosteotomie. Kongenitale Formen bei Beckenendlage oder Muskelhypotonie müssen nicht behandelt werden.

16.2.3 Fehlentwicklungen und Fehlstellungen der Patella

Patella partita: Kongenital gespaltene Patella, die entsteht, wenn die verschiedenen Knochenkerne der Kniescheibe nicht richtig miteinander verschmelzen. Häufig findet sich eine zweigeteilte Patella im oberen, lateralen Quadranten (Patella bipartita). Differenzialdiagnostisch kommt eine Patellafraktur infrage, die Frakturränder haben jedoch einen scharfen Rand.

Patella alta: Hochstand der Patella. Ursachen sind eine luxierte Patella, muskuläre Verkürzungen (z. B. bei infantiler Zerebralparese) oder eine rupturierte Patellasehne.

Patella baja: Tiefstand der Patella; selten. Ursächlich ist z. B. eine Ruptur des M. quadrizeps.

16.2.4 Baker-Zyste

DEFINITION Flüssigkeitsgefüllte Kniegelenkzyste zwischen dem medialen Kopf des M. gastrocnemicus und dem Ansatz des M. semimembranosus.

Ätiologie: Baker-Zysten können bei mechanischer Überlastung (z. B. Gonarthrose, Knorpelschaden) oder bei Erkrankungen der Synovialis (z. B. rheumatoide Arthritis, Kollagenosen) auftreten. Es besteht eine Verbindung zum Kniegelenk, die sich im Verlauf aber schließen kann.

Klinik: Spannungsgefühl, schmerzhafte und prall vorgewölbte Kniekehle. Drückt die Zyste auf ein Gefäß, kann sich ein Thrombus bilden, durch Zug auf den Nerv evtl. eine Peronaeusparese. Bei Zystenruptur treten akute Schmerzen auf.

Diagnostik: Mittels Röntgenaufnahmen lassen sich die knöchernen Strukturen beurteilen (Gonarthrose?). Die Größe und Lokalisation der Zyste lässt sich am besten in der Sonografie oder MRT feststellen. Letztere gibt darüber hinaus Auskunft über die Knorpel-, Meniskus- und Synovialverhältnisse.

Differenzialdiagnostisch auszuschließen gilt es Ganglien, Tumoren (z. B. der Synovia) oder ein Aneurysma der A. poplitea.

Therapie und Prognose: Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung. Die Zyste wird nur reseziert, wenn sie andere Strukturen komprimiert. Die Rezidivrate ist hoch, wenn die Grunderkrankung nicht richtig therapiert wird.

16.3 Degenerative Erkrankungen

16.3.1 Gonarthrose

DEFINITION Degenerative Knorpelveränderung des Kniegelenks.

Epidemiologie: Bereits 50% der Bevölkerung weisen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr früharthrotische Veränderungen auf. Die Inzidenz steigt mit höherem Lebensalter. Der Einsatz einer Knieendoprothese aufgrund einer Gonarthrose zählt zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen in der Orthopädie.

Ätiologie: Ursächlich für eine Gonarthrose sind:
- hohes Alter
- Überlastungen (z. B. durch Adipositas, Sport)
- Kniegelenkverletzungen (z. B. Meniskusverletzung, Tibiakopffraktur, Bänderverletzungen)
- Achsenfehlstellungen (Genu valgum oder varum)
- weitere: Gelenkentzündungen, Stoffwechselerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Kollagenosen, iatrogen (z. B. Meniskektomie), Osteonekrose, Hämophilie, angeborene Entwicklungsstörungen.

Klinik und Diagnostik: Zur Diagnostik der Arthrose des Kniegelenks ist die **Anamnese** richtungweisend – meist treten die Beschwerden nicht akut auf, sondern entwickeln sich schleichend:
- uncharakteristischer Gelenkschmerz in Ruhe, mit Besserung bei Bewegung
- Steifigkeitsgefühl, v. a. morgens
- Schwellung, v. a. abends
- Anlauf- und Belastungsschmerz
- **Spätformen:** Nachtschmerz, Dauerschmerz in Ruhe und bei Belastung, verminderte Gehleistung (Aufwärtsgehen ist besser als Abwärtsgehen), Beugekontraktur mit Atrophie des M. vastus medialis.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte man auf Achsenfehlstellungen (Valgus-/Varusgonarthrose), akute entzündliche Zeichen (Schwellung, Rötung, Überwärmung) sowie einen druckschmerzhaften Gelenkspalt achten und den Bewegungsumfang feststellen. Dabei lässt sich v. a. eine eingeschränkte Beugefähigkeit nachweisen. Palpatorisch findet sich oft ein Gelenkerguss („**tanzende Patella**"). Nicht selten findet sich in der Kniekehle eine tastbare Baker-Zyste als Zeichen der Überlastung des Kniegelenks.

RADIO

Zur radiologischen Diagnostik reicht die Anfertigung einer **konventionellen Aufnahme** im a.-p-Strahlengang sowie die seitliche Aufnahme des Kniegelenks. Weitergehende Fragestellungen, v. a. die Beteiligung des femoropatellären Kompartiments, können mit der Patella-defilee-Aufnahme beantwortet werden.

Es finden sich meist je nach Ausprägungsgrad (**Abb. 16.1**) die 4 typischen Arthrosezeichen:
- **Gelenkspaltverschmälerung** der betroffenen Seite (Varus: medial, Valgus: lateral, **Abb. 16.2**)
- **subchondrale Sklerosierung**
- **Osteophyten** (Rauber-Zeichen: Ausziehung am Tibiaplateau)
- **Geröllzystenbildung**.

Arthrosen im Frühstadium sowie eventuelle Differenzialdiagnosen (z. B. Osteochondrosis dissecans, Morbus Ahlbäck, Meniskusläsion) können in der **MRT** gut dargestellt werden.

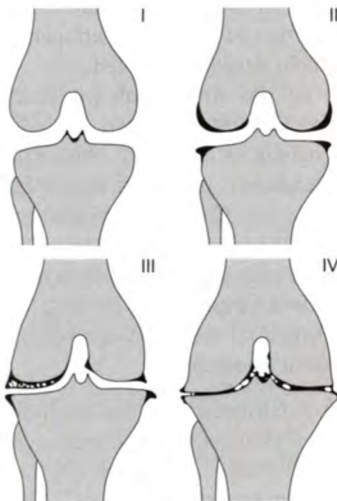


Abb. 16.1 **Stadieneinteilung der Gonarthrose anhand des Röntgenbefundes. Stadium I:** Ausziehung der Eminentia intercondylaris. **Stadium II:** Ausziehung der Tibiakondylen, beginnende Gelenkspaltverschmälerung und Entrundung der Femurkondylen, leichte subchondrale Sklerosierung. **Stadium III:** Befunde von Stadium II deutlicher ausgeprägt, Osteophytenbildung. **Stadium IV:** zusätzlich Zystenbildung, Knochendestruktion, Subluxationsstellung. [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]



Abb. 16.2 **Gonarthrose.** Die Gonarthrose ist lateral betont. Gut erkennbar sind der lateral verschmälerte Gelenkspalt (Knorpelverlust), die subchondrale Sklerosierung und Osteophyten. Begleitend findet sich eine Valgusfehlstellung. [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

MERKE Röntgenbefund und Beschwerdebild des Patienten korrelieren nicht miteinander.

Therapie: Im Gegensatz zur Koxarthrose sind u.a. durch die geringere Weichteildeckung **konservative Therapiemaßnahmen** einfacher zu realisieren:

- physikalische Therapie zum Erhalt der Beweglichkeit (Schwimmen, Radfahren, schonende Gymnastik) → auch nach Versorgung mit einer Knieprothese empfohlen
- entzündungshemmende Therapie (Kryotherapie, Elektrotherapie, Fango)
- orthopädische Maßnahmen wie z.B. mechanische Entlastung durch Pufferabsätze oder einen gegenseitig getragenen Stock, Verlagerung der Belastungszone durch einseitige Schuhsohlenerhöhung
- Antiphlogistika (Indometacin, Diclofenac, Ibuprofen) zur Schmerzbehandlung
- intraartikuläre Injektionen von Hyaluronsäure oder Kortison.

PHARMA

Versagen die konservativen Therapiemaßnahmen, ist eine **operative Behandlung** angezeigt. Folgende Verfahren stehen dabei zur Verfügung:

- **Arthroskopie:** Gelenktoilette, Glätten der Knorpelstrukturen, Entfernung von freien Gelenkkörpern. Nur im Anfangsstadium einer Arthrose angezeigt und nur kurzfristige Beschwerdebesserung möglich.
- **Umstellungsosteotomie:** Sie wird v.a. bei jüngeren Patienten durchgeführt und dient dazu, das betroffene Kniekompartiment zu entlasten, indem man entweder einen Knochenkeil entnimmt oder einen einsetzt. Dadurch lässt sich ein Knie in einer Varusstellung valgisieren und ein Knie in Valgusstellung varisieren. Am häufigsten wird die Osteotomie bei einer Varusarthrose durchgeführt, bei der man lateral am Tibiakopf einen Keil entsprechend der Varusdeformität entnimmt und die Stelle mit einer Plattenosteosythese versorgt. Wichtig ist es, auf die genaue Achseinstellung zu achten, da es bei Überkorrektur zu einer kontrakondylären Arthrose kommen kann.
- **Endoprothese: Oberflächenprothesen** wird der Vorzug gegenüber Scharnierprothesen gegeben (**Abb. 16.3**). Dabei werden die femorale und tibiale Gelenkkomponente durch eine Titanprothese ersetzt und dazwischen ein Inlay aus Polyäthylen eingesetzt. Wichtig sind **intakte Seitenbänder**. Das Gelenk kann als Ganzes (bikondyläre Prothese) bei generalisierter Arthrose oder nur zur Hälfte (unikondyläre oder Schlittenprothese) bei Valgus- oder Varusarthrose ersetzt werden. Endoprothesen werden aufgrund ihrer begrenzten Haltbarkeit bevorzugt bei älteren Patienten ab dem 60. Lebensjahr verwendet. Sie können zementiert oder nichtzementiert eingesetzt werden. Die unikondyläre Prothese wird auch als Alternative zur Umstellungsosteotomie beim jungen Patienten angewendet. Scharniergelenke werden bei einem instabilen Knie eingesetzt.



Abb. 16.3 **Oberflächenprothese des Kniegelenks.** [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

- **Arthrodese:** Bei schwersten Arthrosen, die anders nicht behandelt werden können, und infizierter Endoprothese ist die Arthrodese die Ultima Ratio. Sie darf nur durchgeführt werden, wenn das andere Knie sowie die Hüften gut beweglich sind.

16.3.2 Osteochondrosis dissecans

DEFINITION Aseptische Osteonekrose des Wachstumsalters, die bevorzugt an den Gelenkflächen des Kniegelenks auftritt und zur Herauslösung eines Gelenkteils führt (Gelenkmaus, -dissekat).

Epidemiologie und Ätiologie: Die Erkrankung betrifft v.a. **Jugendliche** gegen Abschluss des Wachstumsalters. Die Ursache ist dabei unbekannt. Mechanische Traumen und chronische Belastungen werden neben konstitutionellen Gegebenheiten als wesentliche Auslöser gesehen.

Vorwiegend betroffen ist das **Kniegelenk** (medialer Femurkondyl), seltener das Capitulum humeri oder die Talusrolle. Die Nekrose beginnt subchondral, ohne dass der Knorpel beteiligt ist (**Stadium I**) und führt weiter zur Demarkierung des Knochens mit Sklerosesaum und Erweichung der Gelenkkapsel (**Stadium II**). Bei wiederholter mechanischer Belastung löst sich ein Knorpel-Knochen-Fragment aus dem Gelenkbett (**Stadium III**) so weit heraus, dass es frei im Gelenkspalt schwimmt (Gelenkmaus) und ein Gelenkdefekt entsteht (**Stadium IV**).

Klinik und Diagnostik: Oft Zufallsbefund im Frühstadium, dann zunehmende Schmerzen bei Belastung, Erguss, evtl. Gelenkeinklemmung und Blockade durch die Gelenkmaus. Die Erkrankung wird **im Frühstadium** mittels **MRT** (mit Kontrastmittel) diagnostiziert, wobei man die Vitalität des Dissekats beurteilt. Im **Röntgen** lassen sich eine verminderte Knochendichte, Osteolysen, das Dissekat sowie Sklerosierungen feststellen.

Therapie: Die Therapie richtet sich v.a. nach dem Erkrankungsstadium:

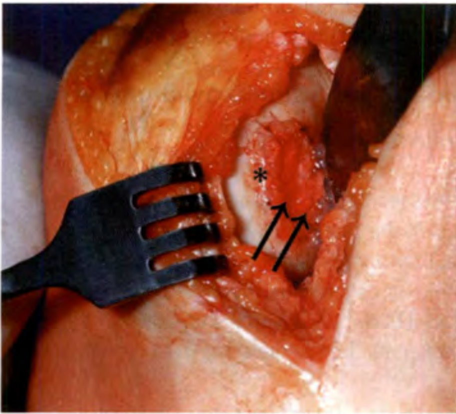


Abb. 16.4 **Autologe Chondrozytentransplantation (ACT).** Eine Suspension gezüchteter körpereigener Knorpelzellen wird in den Defekt gespritzt und ein Periostlappen (Doppelpfeil) darüber genäht. * = Naht des Periostlappens an den Knorpel. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

- **Stadium I:** Arthroskopie und retrogrades Anbohren des Femurkondyls zur Verbesserung der Durchblutung
- **Stadium II:** antegrades Anbohren durch den Knorpel (Knorpel ist bereits erkrankt)
- **Stadium III und IV:** Refixierung von Gelenkmäusen mit Fibrinkleber, resorbierbaren Stiften oder Schrauben
- **Stadium II–IV:** evtl. osteochondrale Transplantation (OCT) bei kleineren oder autologe Chondrozytentransplantation (ACT) bei größeren Defekten. Bei der OCT entnimmt man an der Lateralseite der Patella Knorpelgewebe, das anschließend über Bohrlöcher in die Nekroseherde eingesetzt wird. Die ACT (**Abb. 16.4**) erfolgt zweizeitig, d. h. zuerst werden Knorpelzellen entnommen und kultiviert und in einem zweiten Eingriff der Knorpeldefekt aufgefüllt.

16.3.3 Morbus Ahlbäck

DEFINITION Idiopathische Osteonekrose, die lokalisiert am medialen Femurkondyl auftritt und ältere Patienten betrifft.

Epidemiologie: Im Unterschied zur Osteochondrosis dissecans erkranken überwiegend ältere Frauen > 60 Jahren.

Ätiologie: Die Ursache ist unbekannt, vermutet wird eine multifaktorielle Genese der Durchblutungsstörung, z. B. durch lokale Überlastung, Mikrothromben oder intraossäre Druckerhöhung.

Klinik: Unspezifische, aber rasch progrediente **Schmerzen am medialen Gelenkspalt**, Gelenkerguss, Bewegungseinschränkung und Varusfehlstellung im Verlauf.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des **Röntgenbefundes** gestellt. Etwa 2–4 Monate nach Beschwerdebeginn lassen sich fleckige Entkalkungen, subchondrale Aufhellungen und abgeflachte Femurkondylen nachweisen. Nach 3–6 Monaten nimmt die Sklerosierung zu und es kommt zu Gelenkeinbrüchen; etwa nach 1 Jahr sind freie Gelenkkörper und eine Arthrose nachweisbar.

Therapie: Im Anfangsstadium wird eine **konservative Therapie** mit Entlastung, NSAR-Gabe, hyperbarer Sauerstoff- oder Prostazyklintherapie versucht. Später wird bei Varusfehlstellung eine valgisierende tibiale **Umstellungsosteotomie** vorgenommen. Bei noch stärker fortgeschrittener Erkrankung kann bei jüngeren Patienten und kleinen Läsionen eine **Knorpel-Knochen-Transplantation** durchgeführt werden, beim älteren Patienten mit degenerativen Veränderungen wird eher ein endoprothetischer **Gelenkersatz** angedacht.

16.3.4 Morbus Osgood-Schlatter

Synonym: Osteochondrosis deformans juvenilis der Tuberositas tibiae

DEFINITION Aseptische Osteochondrose der knorpeligen Tuberositas tibiae in der Wachstumsphase.

Epidemiologie: Vorwiegend sind sportliche Jungen zwischen dem 10. und 13. Lebensjahr betroffen.

Ätiologie: Unklar. Eine wesentliche pathogenetische Rolle spielen die verstärkte **köperliche Belastung** (→ v. a. Sportler und Übergewichtige betroffen) und die verminderte Belastbarkeit des Knorpelgewebes (→ Auftreten v. a. in der Wachstumsphase). Die Überlastung führt zu **Ossifikationsstörungen**, wobei insbesondere der **Ansatz der Patellasehne** betroffen ist. Mit Abschluss des Wachstums heilt die Erkrankung aus. Die Tuberositas tibiae kann als geringer Knochenvorsprung verbleiben. In der Mehrzahl d.F. tritt die Erkrankung einseitig auf.

Klinik und Diagnostik: Die Jugendlichen klagen häufig über belastungsabhängige und Ruheschmerzen. Die Tuberositas tibiae ist wie die distale Patella druckschmerzhaft und geschwollen. In der klinischen Untersuchung fallen außerdem ein passiver Dehnungsschmerz sowie ein Schmerz bei Streckung des Knies gegen einen Widerstand auf.

In der Röntgenaufnahme (Knie in 2 Ebenen, Patella tangential) erkennt man eine vergrößerte Tibiaapophyse und strahlendichte Fragmente.

Differenzialdiagnosen: Beim **Morbus Sinding-Larsen-Johannsson** handelt es sich um eine Insertionstendinopathie mit Verkalkungen am oberen Patellapol. Die Erkrankung betrifft ebenso Jugendliche und heilt mit Wachstumsabschluss aus.

Therapie: Die Therapie besteht in der **mechanischen Entlastung** des Kniegelenks: Streckschiene für 3 Wochen, kein Sport für 6 Wochen. Daneben können NSAR gegen die Schmerzen verabreicht, bei chronischem Verlauf evtl. auch Injektion von Lokalanästhetika gegeben, der Sehnenansatz mit Ultraschall behandelt und eine Physiotherapie durchgeführt werden. Nach Wachstumsabschluss kann der prominente Knochen ggf. operativ abgetragen werden.

16.3.5 Chondromalacia patellae

DEFINITION Ausgeprägte Knorpelveränderungen der Rückfläche der Patella.

Ätiologie: Unklar. Vermutet werden **Überlastungsreaktionen** der Knorpelstruktur des **femoropatellaren Gelenks.** Fehlstellungen der Patella, insbesondere eine Lateralisation, werden als prädisponierende Faktoren diskutiert, da die Patellarückseite dann bei jeder Beugebewegung am lateralen Femurkondyl reibt (Spätfolge: Knorpelglatze).

Knorpeldefekte an sich sind für den Patienten nicht schmerzhaft, da Knorpel nicht innerviert ist. Die klinische Symptomatik entsteht durch Entzündungsreaktionen der Gelenkschleimhaut, die zu ausgeprägten Schmerzen führen können.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten klagen meist über **Schmerzen** auf der Rückfläche der Kniescheibe bei Bewegung und auch in Ruhe. Außerdem bestehen **Krepitationen**, ein ausgeprägter Gelenkerguss (Phänomen der **„tanzenden Patella"**) und ein deutlicher Patellaverschiebe- und Anpressschmerz (positives **Zohlen-Zeichen**). Häufig weisen die Patienten eine eingeschränkte Beweglichkeit, v.a. im Bereich der Streckung auf. Beugebewegungen werden schmerzbedingt nur langsam ausgeführt.

RADIO

Diagnostisches Mittel der Wahl ist die **MRT.** Hiermit lassen sich schon frühzeitig Veränderungen der Knorpelstrukturen nachweisen (verminderte Knorpeldichte, ödematöse Aufquellung). In der tangentialen Röntgenaufnahme können dysplastische Patellaveränderungen nachgewiesen werden.

Neben den radiologischen Nachweismethoden findet heute häufig die diagnostische **Arthroskopie** Anwendung. Hierbei lässt sich die Knorpelsubstanz besonders gut beurteilen und ggf. störende Strukturen entfernen. Zudem können andere Ursachen für Schmerzen im Kniegelenk ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnosen: Andere Ursachen für Schmerzen im Kniegelenk können sein:

- parapatellares Schmerz-Syndrom (Schmerzen eher an der Patellabasis bzw. am Patellapol)
- präarthrotische Veränderungen des Kniegelenks (umschriebene Schmerzen im gesamten Knie)
- Meniskusschädigung (positive Meniskuszeichen, S. 281)
- **Plicasyndrom:** Einklemmung der hypertrophierten Plica mediopatellaris (Synovialfalte medial der Patella). Die Schmerzen treten folglich medial auf.

Therapie: In frühen Stadien ist die **Entlastung** des Kniegelenks notwendig. Sportarten wie Schwimmen, Radfahren und Nordic Walking sind schonend für das Kniegelenk. Besteht zusätzlich ein ausgeprägter Gelenkerguss, kann das Kniegelenk punktiert werden. Eine antiphlogistische Therapie mit NSAR (Indometacin, Diclofenac) ist bei Synovialitis anzustreben.

Bei lateral verlagerter Patella kann der laterale Aufhängeapparat der Kniescheibe durchtrennt (**laterales Release**) und bei fortgeschrittenen Abnutzungserscheinungen auch die lateralen Patellaanteile entfernt werden. Ein isolierter femoropoplitealer Gelenkersatz ist selten.

16.3.6 Parapatellares Schmerz-Syndrom

Synonym: Chondropathia patellae

DEFINITION Ausgeprägtes Schmerz-Syndrom, meist im Bereich der Rückfläche der Patella, ausgehend vom Kapsel-Band-Apparat bzw. vom synovialen Überzug der Gelenkkapsel. Hinzu kommen degenerative Veränderungen des Knorpels auf der Rückfläche der Kniescheibe – dies wird häufig auch mit dem Begriff Chondromalacia patella umschrieben.

Epidemiologie: Das parapatellare Schmerz-Syndrom ist in der Bevölkerung im Alter zwischen 30 und 45 Jahren relativ häufig. Vor allem bei Freizeitsportlern (z. B. Joggern) treten Schmerzen im Bereich des distalen Patellapols auf.

Ätiologie: Ursächlich sind häufig **mechanische Überlastungen** des Kapsel-Band-Apparates der Kniescheibe. Dazu gehören die lateralen Bandführungen (Retinacula patellae) und die Ansatzstelle der Quadrizepssehne sowie der Patellasehne.

Neben der mechanischen Belastung beim Sport sind Tätigkeiten, die v.a. in Kniebeugung erfolgen (Fliesenlegen etc.), ursächlich für die Ausprägung von Patellabeschwerden.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten klagen meist über Schmerzen im Bereich der Patellaspitze (**Patellaspitzensyndrom**) oder proximal am Ansatz der Patellasehne. Typisch ist das Ausbleiben in Ruhe und eine Schmerzverstärkung bei Belastung. Besonders schmerzhaft sind tiefe Kniebeugen und langes Sitzen (Büroarbeit, Kinobesuch); aber auch Treppensteigen oder Bergabgehen führen zur Schmerzverstärkung.

In der klinischen Untersuchung imponiert das parapatellare Schmerz-Syndrom durch einen **Patellaanpress-** sowie **-verschiebeschmerz** im Gleitlager (positives **Zohlen-Zeichen**). Der Bewegungsumfang ist endgradig, v. a. bei Beugung, schmerzbedingt eingeschränkt.

Konventionelle Aufnahmen sind unauffällig, da es sich um eine **Affektion der Weichteile** handelt. RADIO

Therapie:

- Schonung und kurzfristige Immobilisation in Streckstellung
- Physiotherapie (Quadrizepstraining)
- Infiltration eines Lokalanästhetikums.

16.4 Entzündliche Erkrankungen des Kniegelenks

16.4.1 Gonitiden

DEFINITION Entzündung des Kniegelenks.

Ätiologie: Entzündungen des Kniegelenks können auftreten bei bakteriellen Infektionen, Erkrankungen des rheu-

matischen Formenkreises oder systemischen Erkrankungen (z.B. Kollagenosen). Sie können auch parainfektiös (z.B. bei Borreliose) bedingt sein oder reaktiv bei Arthrose vorkommen.

Bakterielle Gonitis

Synonym: Kniegelenkempyem

Ätiologie: Häufig iatrogene Infektion mit Staphylococcus aureus oder Staphylococcus epidermidis nach Gelenkpunktionen oder operativen Eingriffen am Kniegelenk. Bei Kindern eher hämatogene Verschleppung bei Osteomyelitis.

Klinik und Diagnostik: Das Knie ist **schmerzhaft** geschwollen und in seiner Beweglichkeit oft stark reduziert. Es zeigt sich ein ausgeprägter **Kniegelenkerguss** mit verstrichener Gelenkkontur.

Das **Routinelabor** zeigt eine deutliche Erhöhung von BSG und CRP sowie eine Leukozytose. Diagnoseweisend ist die **Kniegelenkpunktion** mit anschließender Untersuchung des Punktats. Bei einer bakteriellen Infektion erscheint es durch die massiv erhöhte Zellzahl (> 50000/mm^3) trüb und eitrig-gelb. Der Glukoseanteil im Punktat ist vermindert. Ein Erregernachweis (Kultur, Gram-Färbung) mit anschließender Antibiotikaresistenztestung sollte angeschlossen werden.

Differenzialdiagnosen werden anhand der **Synovialanalyse** ausgeschlossen:
- rheumatoide Arthritis: Zellzahl 5000–50000/mm^3, gelb-braune Färbung mit flockiger Trübung, Nachweis von Rhagozyten
- Gicht: Zellzahl 10000–20000/mm^3, milchig-trüb, Harnsäurekristalle
- Tuberkulose: Zellzahl 20000–50000/mm^3, grau-gelb und trüb, Lymphozyten und Nachweis von Mycobacterium tuberculosis
- Hämarthros: blutig-rotes Punktat mit Erythrozyten.

Therapie:
- kalkulierte **Antibiotikatherapie** nach der Kniegelenkpunktion
- Gelenkeröffnung mit **Spülung**, Synovektomie und Einlage von Saug-spül-Drainagen
- postoperative Physiotherapie.

16.4.2 Bursitiden des Kniegelenks

DEFINITION Entzündung des Gelenkschleimbeutels, am häufigsten der Bursa praepatellaris.

Ätiologie: Ursache ist die dauerhafte mechanische Reizung der Bursa. Aufgrund der geringen Weichteildeckung sind Bursitiden im Bereich der Kniescheibe besonders häufig. Betroffen sind in erster Linie Personen, die kniend arbeiten müssen (z.B. Fliesen- oder Parkettleger).

Klinik: Die Patienten berichten über Schmerzen, v.a. bei Beugung. Die Vorderfläche der Kniescheibe ist geschwollen. Das Phänomen der „tanzenden Patella" ist negativ.

Therapie:
- Entlastung, kühlende Salbenverbände
- Verwendung von Knieschonern bei entsprechender beruflicher Tätigkeit
- operative Entfernung bei Rezidiven.

16.5 Traumatologie des Kniegelenks

16.5.1 Verletzungen des Bandapparats

Anatomie: Der **Bandapparat** des Kniegelenks ist in seinem Aufbau sehr kompliziert. Das mediale und laterale Seitenband (**Kollateralbänder**) besitzen in Streckstellung ihre größte Spannung und sichern das Kniegelenk dann gegen Scherbewegungen in der Fronatalebene (Varus-/Valgusstress) ab. In Beugestellung erlauben sie gewisse Rotationsbewegungen.

Die beiden **Kreuzbänder** (**Ligamentum cruciatum anterius et posterius**) liegen streng genommen nicht im Kniegelenk (extraartikulär), jedoch innerhalb der Gelenkkapsel (intrakapsulär) und geben dem Kniegelenk Stabilität in der Sagittalebene, sodass ein Abrutschen der Femurkondylen nach ventral bzw. dorsal v.a. bei Beugung verhindert wird. Die Kreuzbänder kreuzen sich in ihrem Verlauf. Das vordere Kreuzband (ACL) verläuft von kranial, dorsal und lateral am Femur nach kaudal, ventral und medial an der Tibia; das hintere Kreuzband (PCL) von kranial, ventral und medial nach kaudal, dorsal und lateral an der Tibia. Das vordere Kreuzband besteht aus 3 Bündeln, das hintere aus 2:
- **vorderes Kreuzband:**
  - anteromediales Bündel: Spannung bei Flexion
  - intermediäres Bündel: Spannung bei Flexion und Extension
  - posterolaterales Bündel: Spannung bei Extension
- **hinteres Kreuzband:**
  - anterolaterales Bündel: Spannung bei Flexion
  - posteromediales Bündel: Spannung bei Extension.

Die Kreuzbänder umwinden sich bei Innenrotation und weichen bei Außenrotation im Kniegelenk auseinander. Das hintere Kreuzband ist weitaus dicker und fester im Vergleich zum vorderen Kreuzband. Daher betreffen Verletzungen der Kreuzbänder meist das vordere Kreuzband.

Ätiologie: Die Bänder im Kniegelenk reißen i.d.R., wenn das Kniegelenk nach innen oder außen rotiert, die Tibia hingegen fixiert bleibt. Meist sind Kapsel, Menisci und Bänder gemeinsam betroffen. Die **häufigste Kombinationsverletzung** betrifft das mediale Seitenband, den Innenmeniskus und den vorderen Kreuzbandkomplex (sog. **„unhappy triad"**). Isolierte Verletzungen des vorderen Kreuzbandes oder des medialen Seitenbandes sind seltener. Man unterscheidet akute Rupturen von chronischen Instabilitäten.

Seitenbandverletzungen

Ätiologie: Zu Verletzungen des lateralen Seitenbandes kommt es durch eine übermäßige **Varusbelastung**, zu Verletzungen des medialen Seitenbandes durch ein **Valgustrauma**. Häufig passieren die Verletzungen beim Skifahren. Da das mediale Seitenband mit dem Innenmeniskus verwachsen ist, betrifft die Verletzung oft beide Strukturen – zusätzlich ist auch oft das vordere Kreuzband beteiligt (unhappy triad). Bei Verletzungen des lateralen Seitenbandes (Außenband) können zusätzlich auch die posterolateralen Strukturen (Poplitealsehne, Lig. popliteofibulare, Lig. popliteum arcuatum, laterale Kapsel) beteiligt sein, woraus eine **posterolaterale Instabilität** resultiert.

Klinik und Diagnostik: Eine akute Ruptur geht mit Schmerzen einher. Das Knie bleibt im Gegensatz zu Kreuzbandverletzungen stabiler und kann z. T. noch belastet werden. In der klinischen Untersuchung ist das Knie geschwollen und die Stelle des Bandansatzes lokal druckschmerzhaft. Die **seitliche Aufklappbarkeit** des Knies ist **gesteigert**:

- **Innenbandriss:** vermehrte Aufklappbarkeit unter Valgusstress (→ Beugung in 30°)
- **Außenbandriss:** vermehrte Aufklappbarkeit unter Varusstress (→ Beugung in 0°–30°)
- posterolaterale Strukturen: vermehrte Aufklappbarkeit unter Varusstress (→ Beugung 30–45°).

Man unterscheidet dabei 3 verschiedene Schweregrade: **Grad I:** < 5 mm, **Grad II:** 5–10 mm, **Grad III:** > 10 mm aufklappbar. Letzterer ist meist mit einer Kreuzbandverletzung verbunden. Die Diagnose wird anhand der Klinik sowie evtl. mittels Röntgen- (2 Ebenen) und MRT-Aufnahme gestellt.

Therapie: Vorrangig konservativ mit Gehstützen, lokaler Kältetherapie und lokalen Antiphlogistika. Gutes Ansprechen mit vollständiger Abheilung nach etwa 6 Wochen.

Kreuzbandverletzungen

Ätiologie: Ursächlich für eine Ruptur des vorderen Kreuzbandes ist ein Trauma mit Außenrotation, Valgisation und Flexion; betroffen sind v. a. Fußballer und Skifahrer. Häufig als Kombinationsverletzung (unhappy triad). Das hintere Kreuzband reißt meist bei direkten Anpralltraumen oder im Rahmen einer Kniegelenkluxation.

Klinik und Diagnostik: Plötzlicher stechender **Schmerz**, evtl. noch erhaltene Belastbarkeit, Schwellung und Gelenkerguss (**Hämarthros**) sowie Instabilitätsgefühl mit Wegknicken (**giving way**). Die klinische Untersuchung ist aufgrund der starken Schmerzen oft nur eingeschränkt möglich und damit das vordere (vorderer Kreuzbandriss) bzw. hintere (hinterer Kreuzbandriss) Schubladenphänomen (**Abb. 16.5**) oft nicht auslösbar. Der Lachmann-Test ist häufig positiv.

Eine alte Kreuzbandruptur imponiert mit einer ausgeprägten **Instabilität** (Schublade, Lachmann-Zeichen und Pivot-shift-Test positiv). Schmerzen bestehen meist keine mehr, evtl. ein leichter Erguss.



Abb. 16.5 **Hintere Schublade bei Ruptur des hinteren Kreuzbandes.** [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

MERKE Chronische Rupturen des Bandapparates sind klinisch besser zu diagnostizieren als akute Verletzungen (→ keine schmerzbedingte Muskelanspannung).

RADIO

In der **MRT** können die Bandverletzungen lokalisiert werden (**Abb. 16.6**). Indiziert ist die Aufnahme insbesondere bei V. a. eine Meniskus- und Knorpelbeteiligung. Um knöcherne Verletzungen auszuschließen, kann eine Röntgenaufnahme in 2 Ebenen angefertigt werden.

Therapie: Nach der Sofortbehandlung (Bein hochlagern, NSAR, Kühlung) muss die weiterführende Therapie individuell gestaltet werden.

Vordere Kreuzbandruptur: Eine Operation strebt man v. a. beim sportlich aktiven Patienten, bei begleitender Meniskusläsion sowie bei einer deutlichen subjektiven Instabilität an. Alternativ kann auch konservativ mit einer Knieorthese für 3 Monate und Physiotherapie behandelt werden.

Der Operationszeitpunkt ist abhängig vom Verletzungsausmaß. Patienten mit isolierter vorderer Kreuzbandruptur werden entweder kurz nach dem Trauma oder nach etwa 4–6 Wochen operiert und erhalten so lange ebenfalls eine Knieorthese. Bei Beteiligung des Innenmeniskus wird erst nach ca. 2 Monaten operiert.

Methode der Wahl ist die **arthroskopische vordere Kreuzbandplastik**. Dabei wird bevorzugt eine Sehne (Lig. patellae, M. gracilis oder M. semitendinosus) entnommen und mit Schrauben in Knochenkanälen zwischen Femur und Tibia fixiert. Anschließend erhalten die Patienten eine Knieorthese für ca. 3 Monate und eine Physiotherapie. Hobbysportler sollten Risikosportarten für 1 Jahr vermeiden.

Hintere Kreuzbandruptur: Eher **konservative** Behandlung mit Physiotherapie (v. a. Stärkung des M. quadrizeps). Bei Therapieversagen oder kombinierten Verletzungen mit

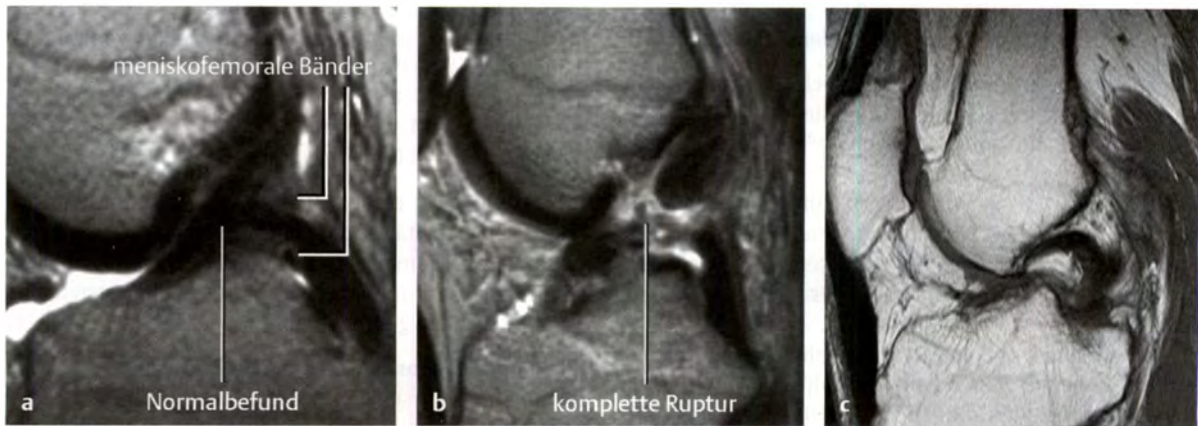


Abb. 16.6 **MRT-Befund bei vorderer Kreuzbandruptur. a** Normalbefund. **b** Komplette Ruptur. **c** Verstärkte Knickbildung des hinteren Kreuzbandes als indirektes Zeichen einer vorderen Kreuzbandruptur. [aus: Bohndorf, Imhof, Fischer, Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke, Thieme, 2006]

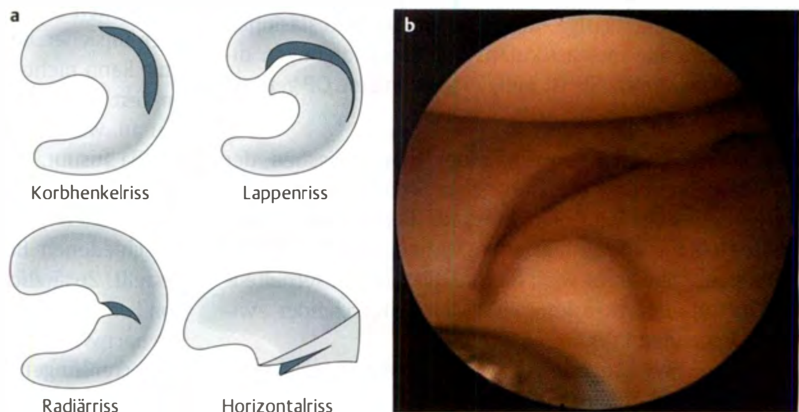


Abb. 16.7 **Meniskusrisse. a** Rissform. **b** Arthroskopischer Befund bei einem Innenmeniskusriss (Lappenriss). [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

posterolateraler Rotationsinstabilität, Luxation oder knöchernem Ausriss operative Rekonstruktion als hintere Kreuzbandplastik (Vorgehen ähnlich der vorderen Kreuzbandplastik). Danach Nachbehandlung mit einer Schiene (6 Wochen).

16.5.2 Meniskusverletzungen

Anatomie: Man unterscheidet einen Innen- (**Meniscus medialis**) und einen Außenmeniskus (**Meniscus lateralis**). Ersterer erscheint sichelförmig, während der Außenmeniskus einer Halbmondform gleicht. Beide Menisci sind mit der Gelenkkapsel verwachsen, der Innenmeniskus zusätzlich noch mit dem medialen Bandapparat, sodass dadurch seine Beweglichkeit eingeschränkt ist (→ erhöhte Verletzungsgefahr). Die Hauptaufgabe der beiden Menisci besteht darin, Gelenkinkongruenzen auszugleichen und die Kontaktfläche zu den Femurkondylen zu vergrößern. Zudem erfolgt eine Pufferung des Gelenks und damit ein Schutz des Kondylenknorpels.

Der Meniskus weist in der Seitenansicht eine dreieckige Form auf, wobei die Spitze des Dreiecks nach innen zeigt. Die Basis (außen liegend) ist sehr gut durchblutet, die Spitze wird hingegen vorwiegend durch Diffusion versorgt.

Ätiopathogenese: Ursächlich für einen Meniskusriss sind Rotationsbewegungen im Kniegelenk bei fixierter Tibia. Hierbei kommt es häufiger zum **Einriss des Innenmeniskus**, da dieser fest mit dem medialen Seitenband verwachsen ist (unhappy triad). Bei jüngeren Patienten sind Meniskusverletzungen i. d. R. traumatisch bedingt, beim älteren Patienten Folge degenerativer Veränderungen (v. a. am Hinterhorn des Innenmeniskus). Anamnestisch treten die Beschwerden dann typischerweise nach dem Hochkommen aus der Hocke auf.

Einteilung: Meniskusrisse können nach ihrer Form (**Abb. 16.7**) oder nach ihrer Lokalisation eingeteilt werden. Letztere ist insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Blutversorgung der Menisken relevant. Im kapselnahen Bereich ist der Meniskus gut (rot-rote Zone), nahe dem Gelenkzentrum schlecht durchblutet (weiß-weiße Zone).

Klinik: Klinisch klagen die Patienten über **Druckschmerzen** am betroffenen **Gelenkspalt**. Die Symptome finden sich jedoch eher bei Verletzungen des Innenmeniskus, während Verletzungen des Außenmeniskus meist asymptomatisch bleiben. Die Belastbarkeit des Kniegelenks ist eingeschränkt. Typisch sind auch Schmerzen sowie eine

Streckhemmung bei der Durchbewegung des Kniegelenks. Selten tritt eine begleitende Gelenkschwellung auf.

Diagnostik: In der klinischen Untersuchung lässt sich ein druckschmerzhafter Gelenkspalt feststellen. Die Funktion der Menisci kann anhand verschiedener Tests geprüft werden. Näheres dazu auf S. 281.

RADIO

Die Standarddiagnostik zur Erfassung von Meniskusläsionen ist die **MRT**. Hier imponieren Meniskuseinrisse durch Signalaufhellungen, v. a. in der T2-gewichteten Aufnahme. Längseinrisse sind häufiger zu beobachten als Querrisse.

Konventionell radiologische Aufnahmen des Kniegelenks in 2 Ebenen dienen zum Ausschluss knöcherner Läsionen. Alte Läsionen können indirekt durch osteophytäre Knochenausziehungen des Tibiaplateaus nachgewiesen werden (sog. **Rauber-Zeichen**; auch bei Arthrose nachweisbar). Akute Läsionen stellen sich nicht dar.

Neben der radiologischen Diagnostik ist die **Arthroskopie** eine zuverlässige Methode, um Meniskusläsionen und begleitende intraartikuläre Gelenkschädigungen direkt nachzuweisen. Sie ist indiziert, wenn eine OP geplant ist.

Therapie: Prinzipiell unterscheidet man zwischen der akuten Behandlung – Fixierung in Streckstellung, Kühlung, NSAR oder bei Gelenkblockade Repositionsversuch und anschließende Ruhigstellung – und einem elektiven Vorgehen. Angestrebt wird hierbei die meniskuserhaltende Operation (**arthroskopisch**). Man unterscheidet zwischen folgenden Verfahren:

- **Meniskusnaht:** indiziert bei allen basisnah gelegenen Rissen sowie breiten Korbhenkelrissen
- **Meniskusresektion:** Bei ausgedehnten Verletzungen und degenerativen Veränderungen, die nicht mehr rekonstruierbar sind, wird der Meniskus subtotal oder selten total entfernt. Bei Läsionen, die nicht genäht werden können bzw. in der schlecht durchbluteten Zone liegen, ist eine Teilresektion notwendig (Resektionsausmaß < 50 %).
- **Meniskustransplantation:** junger Patient mit gerader Beinachse und Z. n. totaler Meniskusresektion.

Prognose: Ist eine ausreichende Durchblutung des Meniskus gewährleistet, dann sind die Langzeitergebnisse der Meniskusnaht sehr gut. Resektionen des Meniskus führen auf der entsprechenden Gelenkseite fast immer zu einer Mehrbelastung und später zu arthrotischen Veränderungen.

16.5.3 Patellaluxationen

DEFINITION Abweichen der Kniescheibe aus ihrem Gleitlager nach lateral.

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen **angeborenen**, **habituellen** und **traumatisch** bedingten Luxationen der Patella. Wiederholte Luxationen beruhen zumeist auf anatomischen Veränderungen, d. h. auf einem vergrößerten Winkel zwischen der Achse des Lig. patellae und der Zugrichtung des M. quadrizeps (Q-Winkel), sodass die Patella verstärkt nach lateral gezogen wird. Hierzu zählen z. B.:

- hypoplastische Patella
- flach ausgebildete Femurkondylen
- Atrophie des M. vastus medialis
- Patella alta und Genu recurvatum.

Oft besteht nach einer traumatischen Luxation eine sekundäre Instabilität, sodass die Patella in der Folge leichter luxiert. Traumatische Luxationen entstehen häufig, wenn das Femur innenrotiert, während die feststehende Tibia nach außen gedreht bleibt.

Klinik und Diagnostik: Die Kniescheibe luxiert i. d. R. **nach lateral**. Das erstmalige Ereignis ist sehr **schmerzhaft.** Das Kniegelenk schwillt rasch an und es entwickelt sich ein **Gelenkerguss** (Hämarthros). Bei habituellen Luxationen kann die Patella leicht aus ihrem Gleitlager herausgedrückt werden. Schmerzen sind bei rezidivierenden Luxationen nicht mehr vorhanden, die Patienten sind aber unsicher bei Belastung, da das Knie nachgibt. Das Knie kann nicht mehr gestreckt werden. Der **Apprehension-Test** ist positiv, d. h. der Patient gibt laterale Schmerzen an, wenn der Untersucher von medial Druck auf die Patella ausübt.

RADIO

Die Kniescheibe wird radiologisch am besten in der tangentialen Aufnahme (**Patella-defilee-Aufnahme**) in verschiedenen Beugestellungen (30°, 60° und 90°) dargestellt. Zusätzlich lässt sich eine knöcherne Beteiligung von Femurkondylen bzw. Patella durch eine **a.-p.-Aufnahme** nachweisen.

Zerreißungen des medialen Bandapparates und Mitbeteiligung der knorpeligen Strukturen lassen sich in der **MRT** gut erkennen. Kongenitale Fehlbildungen der Kniescheibe sind vor dem 4. Lebensjahr – erst dann ossifiziert die Kniescheibe – radiologisch nur mittels Sonografie nachweisbar.

Therapie: Nach erstmaliger traumatischer Luxation wird das Kniegelenk langsam gestreckt und durch medialen Druck auf die Kniescheibe wieder **reponiert**. Anschließend muss das Bein in einer beugelimitierenden Kniegelenkschiene für einen Zeitraum von 3 Wochen gelagert werden. Anschließend Physiotherapie zur Stärkung des M. vastus medialis. Bei deutlichem Kapselausriss oder Knorpelabscherung erfolgt die arthroskopische Refixierung.

Patienten mit häufig rezidivierenden oder angeborenen Luxationen sollten **operativ** behandelt werden. Therapie der Wahl ist dabei die MPFL-Plastik. Dabei verstärkt man das mediale patellofemorale Band an der Innenseite der Patella durch die Sehne des M. semitendinosus, ohne das Kniegelenk zu eröffnen.

16.5.4 Patellafrakturen

Ätiologie und Einteilung: Patellafrakturen entstehen durch eine direkte Krafteinwirkung auf die Vorderseite der Kniescheibe (z. B. direktes Anpralltrauma). Es gibt Quer-, Längs-, Schräg- oder Mehrfragmentfrakturen.



Abb. 16.8 **Patella-Trümmerfraktur.** [aus: Reiser, Bauer-Melnyk, Glaser, Pareto-Reihe Radiologie Bewegungsapparat, Thieme, 2007]

Nach der AO erfolgt die Klassifikation nach Gelenkbeteiligung:

- **Typ A:** extraartikuläre Fraktur
- **Typ B:** teilweise intraartikuläre Fraktur
- **Typ C:** komplett intraartikuläre Fraktur.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten klagen über einen starken Druck- und Bewegungsschmerz im Kniegelenk. Häufig besteht eine Streck- und Beugehemmung.

MERKE Auch wenn das Knie gestreckt werden kann, ist eine Fraktur nicht auszuschließen!

Zudem entwickeln sich ein Gelenkerguss (bei intraartikulären Frakturen) und eine Schwellung im Bereich des Kniegelenks.

RADIO

Patellafrakturen lassen sich gut durch konventionelle Röntgenaufnahmen des Kniegelenks in 2 Ebenen darstellen (**Abb. 16.8**). Ein Gelenkerguss und weit auseinander stehende Querfrakturen können durch Sonografie nachgewiesen werden. Eine CT ist bei Mehrfragmentfrakturen indiziert.

Differenzialdiagnosen: Patella bi-/tripartita: meist beidseits vorhanden, keine scharfrandigen Frakturränder.

Therapie: Unkomplizierte nichtdislozierte Frakturen werden für einen Zeitraum von 6 Wochen **konservativ** behandelt (beugehemmende Kniegelenkschiene, Unterarmgehstützen).

Komplizierte dislozierte Patellafrakturen werden operiert. Querfrakturen versorgt man mit einer **Zuggurtungsosteosynthese** (**Abb. 16.9**), indem die beiden Frakturpartner mit Kirschner-Drähten fixiert werden. Anschließend wird um die liegenden Kirschner-Drähte eine Drahtschlinge gewunden, sodass bei der Beugung mehr Druck auf den Frakturspalt ausgeübt wird. Mehrfragmentfrakturen können auch mit einer **Kleinfragment-Schraubenosteosynthese** behandelt werden.

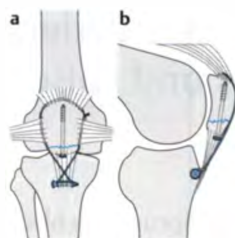


Abb. 16.9 **Operative Therapie der Patellafraktur.** Zuggurtungsosteosynthese mit Zugschraube. **a** Frontalansicht. **b** Seitliche Ansicht. [aus: Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011]

An die Operation schließt sich eine frühfunktionelle physiotherapeutische Nachbehandlung mit assistierten Bewegungen und Teilbelastung an.

16.5.5 Rupturen der Quadrizeps- und Patellasehne

Ätiologie: Ursächlich sind direkte sowie indirekte Traumen. Die Sehne reißt vorwiegend bei älteren Patienten, die degenerative Veränderungen aufweisen. Meist reißt sie nahe am Ansatzpunkt, also am oberen Patellarand bei Quadrizepssehnenruptur und im Bereich der Tuberositas tibiae bei Patellasehnenruptur.

Auch eine akute Überlastung des Kniestreckapparates kann zur Ruptur führen (z. B. bei Gewichthebern).

Klinik und Diagnostik: Klinisch kommt es zu akuten **Schmerzen**, ausgeprägter **Schwellung** und einer **fehlenden Streckung** des Kniegelenks. Die Ruptur geht häufig mit einem peitschenartigen Knallen einher. Im Rupturbereich lässt sich ein Delle palpieren. Bei Quadrizepssehnenruptur findet sich eine **abnorme Verschieblichkeit** der Kniescheibe nach distal, bei Ruptur der Patellasehne nach proximal.

RADIO

Sonografisch können der Einriss des Sehnenspiegels sowie ggf. Erguss und Hämatombildung dargestellt werden. In der Röntgenaufnahme lassen sich knöcherne Sehnenausrisse ausschließen (häufiger bei Patellasehnenruptur). Bei Quadrizepssehnenruptur findet sich ein Patellatief-, bei Patellasehnenruptur ein Patellahochstand.

Therapie: Zu den Sofortmaßnahmen zählen die Immobilisation, Kühlung, Kompression und Hochlagerung des Beins, um die Ausbildung des Hämatoms einzudämmen. Bei einer partiellen Ruptur können die Patienten auch konservativ mit einer Knieorthese versorgt werden. **Komplette Rupturen** müssen mittels End-zu-End-Naht (Durchflechtungsnaht) der Sehne mit einem dicken resorbierbaren Faden **operativ** versorgt werden. Knöcherne Ausrisse am oberen Patellapol werden mit parallel angeordneten Drahtcerclagen fixiert. Knöcherne Beteiligungen an der Tuberositas tibiae werden mit resorbierbaren Schrauben refixiert. An die Operation schließt sich eine Orthesenversorgung mit Teilbelastung und passiver Physiotherapie an. Sportliche Aktivitäten können nach 4–8 Monaten wieder aufgenommen werden.

17 Erkrankungen und Verletzungen des Unterschenkels, Sprunggelenks und Fußes

17.1 Diagnostik

17.1.1 Untersuchung des oberen Sprunggelenks

Palpation: Ventrale Druckschmerzen finden sich beim vorderen Impingement (z.B. bei Arthrose), v.a. dann, wenn der Fuß maximal dorsalflektiert ist.

Beweglichkeit: Im oberen Sprunggelenk sind eine Dorsalextension (bei gebeugtem Knie) bzw. Plantarflexion normalerweise im Ausmaß von 45/0/60° möglich. Bei Arthrose ist die Beweglichkeit deutlich eingeschränkt.

Funktionsprüfungen: Bei V.a. Bänderriss prüft man die **Stabilität** der beiden **Kollateralbänder**: mediales Seitenband (Lig. deltoideum) und laterale Bänder (Lig. fibulotalare anterius et posterius, Lig. fibulocalcaneare). Dabei liegt der Patient in Rückenlage, während der Untersucher mit der einen Hand den Unterschenkel fixiert und mit der anderen den Mittelfuss umfasst. Danach bewegt er das Bein nach medial und lateral, wobei eine vermehrte Aufklappbarkeit nach medial auf eine mediale Bandverletzung bzw. eine vermehrte Aufklappbarkeit nach lateral auf eine laterale Bandverletzung hinweist. Beim **Schubladentest** versucht man (bei gebeugtem Knie), den Fuß gegen den distalen Unterschenkel zu verschieben. Eine vermehrte Beweglichkeit des Talus nach vorn deutet auf eine Ruptur des Lig. fibulare anterius.

RADIO

Bildgebende Verfahren: Zur standardmäßigen Röntgenuntersuchung des OSG gehören die Anfertigung einer a.-p.- und seitlichen Aufnahme, bei chronischer Instabilität können gehaltene Aufnahmen gemacht werden. Die MRT eignet sich v.a. zur Darstellung von Knorpel-, Kapsel-, Bänder- oder Muskelläsionen.

17.1.2 Untersuchung des unteren Sprunggelenks

Palpation: Druckschmerzen knapp unterhalb des Außenknöchels deuten auf eine Veränderung des Gelenks hin, z.B. Arthrose oder Arthritis; Schmerzen an der Plantarseite der Ferse auf eine Irritation der Plantarfaszie (z.B. Fersensporn).

Beweglichkeit: Anatomisch gesehen besteht das untere Sprunggelenk aus 2 Gelenken, dem vorderen (Articulatio talocalcaneonavicularis) und hinteren (Articulatio subtalaris) Sprunggelenk, die funktionell – zusammen mit dem oberen Sprunggelenk – Kombinationsbewegungen zulassen.

- **Supination:** Kombination aus Inversion (Anheben des medialen Fußrandes), Adduktion des Vorfußes und Plantarflexion
- **Pronation:** Kombination aus Eversion (Anheben des lateralen Fußrandes), Abduktion des Vorfußes und Dorsalextension.

Das Bewegungsausmaß zwischen maximaler Supination und Pronation beträgt 60°. Eingeschränkt ist die Beweglichkeit bei Arthrose.

RADIO

Bildgebende Verfahren: Die **Röntgenuntersuchung** des Fußes umfasst folgende Techniken: d.-p.-Aufnahme und schräge Aufnahme, Aufnahme seitlich im Stehen von Fuß und/oder Rückfuß sowie d.-p.-Aufnahme des Kalkaneus.

17.1.3 Untersuchung der Fußsohle und Zehengelenke

Inspektion: Der Fuß zeigt eine Längswölbung, die insbesondere am medialen Fußrand ausgeprägt ist. Anhand der Fußwölbung können unterschiedliche Fehlstellungen diagnostiziert werden. Die Hauptbelastungspunkte des Fußes sind das Metatarsalköpfchen I und V sowie der Kalkaneus.

Palpation: Am Großzeh treten Druckschmerzen v.a. am medialen Ballen über dem Köpfchen des Os metatarsale I (Hallux valgus) oder an der Rückseite des Grundgelenks (Hallux rigidus) auf, am Kleinzeh eher dorsal über den PIP- und DIP-Gelenken (Krallen- oder Hammerzehen). Schmerzen an der Dorsalseite können auch infolge von Druckstellen auftreten (z.B. Klavus). Druckschmerzen an der Fußsohle unter den Köpfchen der Ossa metatarsalia II–V weisen auf eine Metatarsalalgie, Schmerzen zwischen den Metatarsalknochen auf eine Morton-Neuralgie.

Beweglichkeit: Im Großzehengrundgelenk ist eine Flexion/Extension von 45/0/70°, in den Grundgelenken der übrigen Zehen von 40/0/80° möglich.

Bildgebende Verfahren: Wie bei der Untersuchung des unteren Sprunggelenks.

17.2 Formabweichungen und Fußdeformitäten

17.2.1 Kongenitaler Klumpfuß

DEFINITION Fußdeformität, die sich aus 4 verschiedenen Fehlstellungen zusammensetzt – nämlich aus einem Pes equinus (**Spitzfuß**), Pes varus (**Supination**), Pes excavatus (**Hohlfuß**) und Pes adductus (**Sichelfuß**) – und passiv nicht ausgeglichen werden kann.

Epidemiologie: Die Häufigkeit beträgt in Mitteleuropa ca. 1:1000. Es handelt sich um die häufigste Fußdeformität bei Säuglingen. Jungen sind dabei häufiger betroffen.

Ätiologie: Die genaue Ursache ist unbekannt, man nimmt jedoch eine multifaktorielle Genese an. Diskutiert werden neben Lageanomalien im Uterus auch genetische, neuromuskuläre oder vaskuläre Ursachen. Eine Kombination mit neurologischen Erkrankungen wie z.B. einer Spina bi-

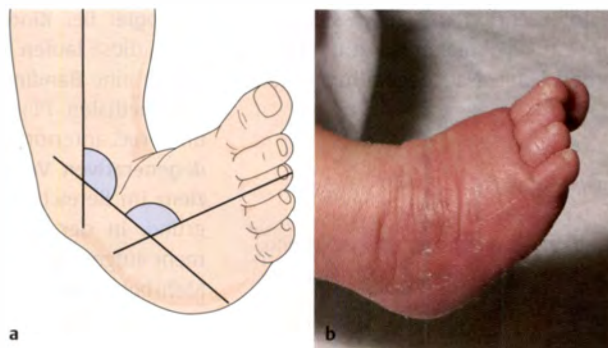


Abb. 17.1 **Klumpfuß. a** Schematische Darstellung. **b** Klinischer Befund beim Neugeborenen. [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

fida oder infantilen Zerebralparese tritt auf. Pathogenetisch spielt der **M. tibialis posterior** („Klumpfußmuskel") eine entscheidende Rolle, da er den Fuß supiniert und plantarflektiert.

Klinik: Die Diagnose des Klumpfußes wird unmittelbar nach Geburt gestellt (**Abb. 17.1**). Die **Wadenmuskulatur** ist bereits beim Neugeborenen **vermindert ausgebildet** (Klumpfußwade). Die Zehen stehen infolge der Fehlstellungen nach innen und unten. **Passiv** kann der Klumpfuß **nicht korrigiert** werden. Unbehandelte junge Patienten bzw. Kinder mit Klumpfußrezidiv weisen ein groteskes Gangbild auf: Durch das relative Übergewicht der medialseitigen Fußmuskulatur wird beim Stehen und Gehen hauptsächlich der laterale Fußrand belastet. Im schlimmsten Fall wird der Fuß mit dem Fußrücken aufgesetzt. Spätfolgen sind früharthrotische Veränderungen.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des typischen klinischen Erscheinungsbildes und der Röntgenaufnahme gestellt.

RADIO

Der Klumpfuß kann am besten in der seitlichen Röntgenaufnahme dargestellt werden (**Abb. 17.2**). Für die Beurteilung relevant ist der Winkel zwischen Talus und Kalkaneus. Beim normalen Fuß liegt er bei etwa 30°. Beim Klumpfuß steht die Ferse höher, sodass **Talus und Kalkaneus parallel zueinander** stehen.

Differenzialdiagnosen: Vom echten Klumpfuß muss die sog. „**Klumphaltung**" abgegrenzt werden. Die Fehlhaltung ist durch eine intrauterine Zwangshaltung bedingt und bereits bei Geburt **passiv voll redressierbar** (provozierbar durch die maximale Dorsalextension des Fußes).

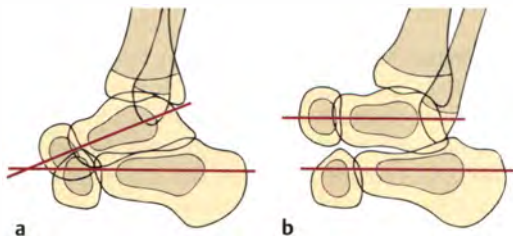


Abb. 17.2 **Radiologische Darstellung des seitlichen Fußskeletts. a Normalbefund.** Der Winkel zwischen Talus und Kalkaneus beträgt ungefähr 30°. **b Klumpfuß.** Talus und Kalkaneus liegen parallel zueinander, da die Ferse höher steht. [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

MERKE Tipp: Bei der Palpation fühlt sich der echte Klumpfuß des Neugeborenen an wie der eigene Daumenballen und die Klumpfehlhaltung wie das Os pisiforme.

Therapie: Möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn, im Idealfall sofort nach der Geburt. Zunächst wird ein redressierender **Gipsverband** angelegt, der anfangs alle 2 Tage, später wöchentlich gewechselt werden muss (**konservative Therapie** nach Ponseti). Damit können der Hohlfuß, die Adduktion und die Inversion korrigiert werden. Nach etwa 6 Wochen wird der Gips abgenommen und die Spitzfußstellung behandelt, indem die verkürzte Achillessehne perkutan durchtrennt wird (Z-förmige Achillessehnenverlängerung). Anschließend wird der Rückfuß redressiert und für 3 Wochen wiederum ein Gips angelegt. Danach erhalten die Kinder eine Abduktionsschiene, die sie anfangs durchgehend, später nur mehr nachts tragen müssen (Rezidivprophylaxe).

Später können bei fehlendem Behandlungserfolg oder Rezidiven u. U. weitere operative Korrekturmaßnahmen wie z. B. Tibialis-anterior-Transfer, Kalkaneus- oder Adduktions-Subtraktions-Osteotomie sowie T-Arthrodese durchgeführt werden.

17.2.2 Kongenitaler Plattfuß

Synonym: Talus verticalis, Tintenlöscherfuß

DEFINITION Steilgestellter Talus bei hochstehendem Kalkaneus und Luxation im Talonavikulargelenk.

Ätiologie: Oft besteht eine familiäre Häufung, z. T. auch eine Assoziation mit Spina bifida und Arthrogrypose.

Klinik und Diagnostik: Die Ferse steht hoch, der Talus steil nach unten, Vorfuß (Abduktion) und Ferse (Varusstellung) nach außen. Zusätzlich ist der Mittelfuß luxiert, sodass die Fußsohle konvex erscheint. Häufig wird das Krankheitsbild verkannt, da das subkutane Fettgewebe an der Fußsohle beim Säugling stark ausgebildet sein kann.

RADIO

Die Fehlstellung wird röntgenologisch (dorsoplantar und seitlich) diagnostiziert. Der Winkel zwischen Talus und Kalkaneus liegt zwischen 50 und 90°. Das Talonavikulargelenk ist (sub)luxiert.

Therapie: Frühzeitige Intervention mit redressierenden Gipsen. Die Luxation im Talonavikulargelenk muss häufig operativ korrigiert werden. Lange Nachbehandlungsdauer.

17.2.3 Hohlfuß

Synonym: Pes excavatus, Pes cavus

> **DEFINITION** Fußdeformität mit verstärkter Längswölbung, sodass Talusachse und die Achse des ersten Mittelfußknochens einen Winkel von 25° ergeben.

Ätiologie: Ursächlich ist eine gestörte Muskelfunktion zwischen der kurzen Fußmuskulatur und der Extensorengruppe am Unterschenkel, z. B. bei neurologischen Erkrankungen wie Muskelatrophien, Spina bifida oder der Läsion peripherer Nerven.

Klinik: Die Beschwerden können beim Hohlfuß sehr vielfältig ausgeprägt sein. Meist klagen die Patienten über **Schmerzen** bei zu großer Belastung **im Vorfußbereich**, v. a. am Köpfchen des 1. und 5. Mittelfußknochens. Häufig bestehen Schwielen in diesem Bereich. Der Fuß kann leichter nach außen abkippen (z. B. Außenbandverletzungen). Mit der Zeit entwickeln sich durch die vermehrte Verkürzung der Zehenstrecker Krallenzehen.

Diagnostik: Die Diagnose des Hohlfußes ist einfach zu stellen, da sich der Fußinnenrand meist um 1–2 Querfinger vom Boden abhebt (**hoher Rist**). Die Beweglichkeit der Fußgelenke ist eingeschränkt.

RADIO

Zur genauen Beurteilung sollte ein **Röntgen** des Fußes in 2 Ebenen angefertigt werden. Dabei erkennt man die steil stehende Ferse und ein Abknicken im Chopard-Gelenk. Am häufigsten stehen der Talus und das Os metatarsale I in einem Winkel von 25–40° zueinander (**Ballenhohlfuß**), seltener findet sich ein steil stehender Kalkaneus (**Kalkaneushohlfuß**). Durch die unphysiologische Belastung kann es vorzeitig zu Gelenkarthrosen kommen.

Therapie: Die **konservative** Therapie (z. B. orthopädische Schuhanpassung, Physiotherapie, Schwielenbehandlung) steht im Vordergrund und ist insbesondere bei geringgradigen Beschwerden ausreichend.

Die **operative** Therapie ist indiziert bei ausgeprägten Befunden oder im Falle eines Therapieversagens nach konservativer Therapie. Hierbei wird operativ die physiologische Fußlängswölbung durch Osteotomie und Arthrodese im Rückfußbereich wiederhergestellt.

17.2.4 Knick-Senkfuß, erworbener Plattfuß

Synonym: Knickfuß (Pes valgus), Senk- und Plattfuß (Pes planus).

> **DEFINITION** Beim **Senkfuß** ist das Fußlängsgewölbe im Stehen leicht abgeflacht, wobei jedoch – im Vergleich zum Plattfuß – der Fußinnenrand noch vom Boden abgehoben erscheint. Beim **Knickfuß** steht der Rückfuß in Valgusstellung. Auftreten häufig in Kombination.

Ätiologie: Bei **Kindern** tritt ein Knick-Senkfuß oft auf, wenn diese **laufen lernen** (meist harmlos). Ursächlich ist häufig eine **Bandinsuffizienz** (sog. Spring-Ligament), v. a. des medialen Pfannenbandes (zwischen Os naviculare und Proc. anterior calcanei). Bei **Erwachsenen** steht neben **degenerativen Veränderungen** häufig auch eine **Insuffizienz** im Bereich der **Tibialis-posterior-Sehne** im Vordergrund. In der Folge kann die Fußlängswölbung nicht mehr aufgerichtet werden, sodass im Anschluss durch die Mehrbelastung am Talushals das mediale Pfannenband versagt und der gesamte mediale Rückfuß nach medial und plantar abrutscht (**Vorfußabduktion**).

Klinik und Diagnostik: Schmerzen werden erst bei ausgeprägten Befunden beklagt. Die **klinische Untersuchung** reicht häufig aus, um die Diagnose zu stellen. Der mediale Fußrand kippt im Stand nach innen ab. Bei besonders ausgeprägtem Befund können sich auch Schwielen am Fußinnenrand ausbilden. Der Vorfuß steht in Abduktions-, die Ferse in Valgusstellung. Anschließend lässt man den Patienten auf den **Zehenspitzen** stehen. Pathologisch sind ein fehlender Ausgleich der Valgusstellung und eine fehlende Aufrichtung des medialen Fußgewölbes. Bei begleitender Arthrose sind auch die Gelenke in ihrer Funktion beeinträchtigt. Eine Röntgenuntersuchung ist i. d. R. nicht erforderlich und wird nur bei ausgeprägten Bewegungseinschränkungen und Schmerzen durchgeführt.

Therapie: Bei Kindern steht die **Fußgymnastik** (z. B. Stehen am Außenfuß und Zehen) im Vordergrund. Meist ist keine weitere Therapie notwendig. Dazu können stützende Einlagen mit Supinationskeil (mediale Erhöhung) oder orthopädische Schuhe verordnet werden. Wichtig ist deren optimale Passform.

Bei ausgeprägten Schmerzen und erfolgloser konservativer Behandlung kann bei Kindern auch eine subtalere Arthrodese (→ Knochenimplantation in den Sinus tarsi zur Aktivierung der Muskulatur) versucht werden. Zu den operativen Möglichkeiten bei Tibialis-posterior-Insuffizienz zählen Tenosynovektomie, Kalkaneusverlängerungs- oder -verschiebungsosteotomie sowie T-Arthrodese.

17.2.5 Hallux valgus

> **DEFINITION** Abweichung der Großzehe nach lateral.

Epidemiologie: Häufigste Deformität des Vorfußes. Betroffen sind insbesondere Frauen ab dem 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Neben der genetischen Prädisposition sind v. a. äußere Einflussfaktoren wie zu enges Schuhwerk mit hohen Absätzen maßgeblich. Dies führt dazu, dass der **große Zeh** bei jedem Schritt **nach lateral** abweicht (**Abb. 17.3**). Zudem werden das Os metatarsale und in der Folge auch das Großzehengrundgelenk nach medial gedrängt (Metatarsale primus varus). In weiterer Folge wird der Großzeh zusätzlich durch den Zug der Beuge- und Streckmuskeln stark belastet, wodurch er weiter nach außen bzw. dorsal oder plantar abgedrängt sowie innenrotiert wird.



Abb. 17.3 **Hallux valgus.** [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

Im Anfangsstadium ist der Hallux valgus noch reponierbar; später bilden sich Kontrakturen aus, wobei sich v. a. der laterale Anteil der Großzehengelenkkapsel sowie der M. adductor hallucis verkürzen. Folge der Fehlstellung ist im weiteren Verlauf eine ausgeprägte Arthrose des Großzehengrundgelenks.

Klinik: Anfänglich klagen die Patienten über **Druckschmerzen** im Bereich des Großzehengrundgelenks und an der Plantarseite des Metatarsale-I-Köpfchens. Dazu finden sich Rötungen und Schwellungen. Die Beschwerden nehmen beim Tragen von engen Schuhen oder nach dem Gehen von längeren Strecken zu. Weitere Symptome sind Metatarsalgien, die Bildung von Exostosen und Schwielen (v. a. im Bereich der Ossa metatarsalia II–IV), Klavus, Bursitis, Hammer- und Krallenzehen sowie im Spätstadium einer sekundären Arthrose.

Diagnostik: Neben dem typischen klinischen Befund sichert die dorsoplantare Röntgenaufnahme unter Belastung die Diagnose. Man beurteilt den Winkel zwischen dem Os metatarsale I und der Grundphalanx (= **Hallux-valgus-Winkel**, > 15°), den Winkel zwischen den ersten beiden Metatarsalknochen (> 10°) sowie den Winkel zwischen dem Großzehengrund- und -endglied (> 5°). Bei Arthrose finden sich zusätzlich degenerative Veränderungen (**Hallux rigidus**).

Therapie: Bei gering ausgeprägten Formen können anfänglich **konservative Maßnahmen** versucht werden (z. B. Schuhe mit breitem Fußbett und weicher Sohle, redressierende Schienen in der Nacht). Dauerhaft kann die Fehlstellung allerdings nur operativ behoben werden. Dabei kommen abhängig vom Ausmaß und Patientenalter unterschiedliche Methoden zum Einsatz:

- **Chevron-Osteotomie**: V-förmige Osteotomie am Metatarsale-I-Köpfchen. Indiziert bei geringgradiger Ausprägung.
- Beim älteren Patienten mit ausgeprägter Arthrose erfolgt eine Arthrodese des Grundgelenks nach Korrekturosteotomie am Schaft (**Scarf-Osteotomie**).
- **Weichteileingriffe** (nach McBride) sind heute wegen der hohen Rezidivgefahr nicht mehr üblich.

17.2.6 Weitere Deformitäten

Weitere Deformitäten sind in **Tab. 17.1** zusammengefasst.

Tab. 17.1 **Weitere Fußdeformitäten**

Fußform	Ursachen	Klinik	Therapie
Sichelfuß (Pes adductus)	• kongenital • häufige Bauchlage des Säuglings	Adduktion des Vorderfußes, Valgusstellung der Ferse	Schaumstoffringe, manuelle Redression, evtl. redressierender Oberschenkelgips, Hartschaleneinlagen
Hackenfuß (Pes calcaneus)	• intrauterine Zwangshaltung (häufig) • Ausfall der Wadenmuskulatur (z. B. N.-tibialis-Läsion)	Steilstellung des Rückfußes, Dorsalflexion des Vorfußes, evtl. Drucknekrosen an der Ferse	Redressionsgips, orthopädischer Schuh, selten T-Arthrodese im Erwachsenenalter
Spitzfuß (Pes equinus)	• häufig Assoziation mit infantiler Zerebralparese • lange Immobilisierung in Spitzfußstellung	Plantarflexion des Vorfußes, Genu recurvatum, Überlänge des betroffenen Beins, Lumbalskoliose bei Kindern	Physiotherapie (Dehnen), redressierender Unterschenkelgips, evtl. Z-förmige Achillotomie oder Arthrodese
Spreizfuß (Pes transversoplanus)	• familiäre Disposition, begünstigt durch Übergewicht und falsches Schuhwerk • häufiger bei Erwachsenen	Schmerzen, abgesenktes Fußgewölbe mit verbreitertem Vorfuß, Hallux valgus, Digitus quintus varus, Druckschmerzhaftigkeit der Metatarsalköpfchen II–IV (Metatarsalgie)	Einlagen, orthopädischer Schuh mit Ballenrolle, evtl. NSAR, Physiotherapie, bei Therapieversagen: Osteotomie mit Verminderung der Belastung am Metatarsalköpfchen
Hammerzehe	• häufig bei Hallux valgus oder Spreizfuß	Beugekontraktur im PIP, im Stehen zeigt die Zehenspitze zum Boden, dorsalseitig Klavusbildung	spezielles Schuhwerk, PIP-Arthrodese
Krallenzehe		Beugekontraktur im PIP, Streckkontraktur im Grundgelenk, Zehe hebt sich vom Boden ab	wie Hammerzehe, zusätzlich Kapselresektion

17.3 Degenerative Erkrankungen

Hierzu zählen u.a. die **Arthrose** (S. 222) des oberen Sprunggelenks, des Großzehengrundgelenks (**Hallux rigidus**) und der Fußwurzel (häufig im Lisfranc-Gelenk). Die Erkrankung ist meist idiopathisch oder Folge einer mechanischen Überbeanspruchung (v.a. bei frühzeitigem Auftreten). Die Arthrose des OSG entsteht meist posttraumatisch nach einer Fraktur. Klinisch bestehen belastungsabhängige Schmerzen, v.a. beim Abrollen und auf Zehenspitzen. Im Röntgen zeigen sich v.a. dorsal die typischen Anzeichen einer Arthrose mit Verschmälerung des Gelenkspalts und Osteophyten. Im oberen Sprunggelenk finden sich oftmals 2 korrespondierende Osteophyten, die zusammenschlagen, wenn der Patient den Fuß dorsalflektiert (Impingement). Therapiemaßnahmen: NSAR, orthopädischer Schuh mit Ballenrolle, Abtragen der Osteophyten, Arthrodese.

17.4 Entzündliche Erkrankungen

Auch am Fuß manifestieren sich Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie rheumatoide Arthritis (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A447), Morbus Bechterew (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A452) oder Psoriasisarthritis (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A456). Auch Stoffwechselstörungen wie Gicht (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A342) oder Diabetes mellitus (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A326) führen **zu** entzündlichen Veränderungen am Fuß. Näheres dazu im jeweiligen Kapitel.

17.4.1 Achillodynie

DEFINITION Schmerzen im Bereich der Achillessehne infolge lokaler entzündlicher Veränderungen des (peri-)tendinösen Gewebes und der Bursen.

Neben endogenen Faktoren wie Fußdeformitäten, Muskelschwäche oder Muskelverkürzung spielen auch mechanische Überlastungen, Traumen sowie eine Therapie mit Glukokortikoiden eine ursächliche Rolle. Klinisch klagen die Patienten über belastungsabhängige Schmerzen (später auch Ruheschmerzen) und Schwellungen. Die Schmerzen treten v.a. bei Dorsalextension auf, die Plantarflexion ist nur abgeschwächt möglich.

Die Diagnose wird mittels **Sonografie** (dynamische Untersuchung) gestellt. Zum Ausschluss knöcherner Ursachen kann eine Röntgenaufnahme angefertigt werden, bei Therapieresistenz genauere Weichteilbeurteilung mittels MRT.

Die Therapie ist **konservativ**: Meiden entsprechender Belastungssituationen, physikalische Therapie, Muskeldehnen, orthopädische Einlagen sowie medikamentös mit NSAR oder paratendinöser Infiltration von Glukokortikoiden. Erst bei Versagen dieser Maßnahmen wird operativ vorgegangen (z.B. Spalten der Sehne, Exzision des entzündeten Bereichs, Bursektomie).

17.5 Veränderungen am Fußskelett

Hierzu zählen Osteochondrosen, akzessorische Fußwurzelknochen oder Veränderungen des Kalkaneus wie der Fersensporn (medialer Knochenvorsprung) oder die Haglund-Exostose (Sporn am Tuber calcanei).

Osteochondrale Läsion des Talus: Das Sprunggelenk ist nach dem Kniegelenk am zweithäufigsten von osteochondralen Läsionen betroffen. Die Erkrankung wird oftmals **posttraumatisch** ausgelöst (häufig nach Supinationstrauma mit disloziertem Talus) oder ist idiopathisch bedingt. Meist sind sportlich aktive Patienten im 2.–3. Lebensjahrzehnt betroffen. Typisch sind **Schmerzen** bei **Belastung.** Im Akutstadium ist der Fuß geschwollen und in seiner Bewegung eingeschränkt.

Die **Diagnose** wird röntgenologisch (verminderte Knochendichte, Sklerose, evtl. Arthrose, Gelenkmaus) und per MRT (Signalveränderungen) gestellt (**Abb. 17.4**). Die **Therapie** besteht aus konservativen Maßnahmen bei geringen Beschwerden und nur leichten Veränderungen in der MRT (Physiotherapie, NSAR, Chondroprotektiva, Hyaluronsäure, Entlastung und Gipsbehandlung) sowie operativen Maßnahmen mittels Arthroskopie oder Arthrotomie. Oftmals ist die retrograde Anbohrung des Talus mit Spongiosaplastik hilfreich. Dissekate können mit Schrauben oder Stiften refixiert werden, avitale Fragmente werden entfernt. Bei fortgeschrittener Erkrankung (avitales Fragment, Sklerosierung) können Knorpelersatzverfahren (z.B. Knorpel-Knochen-Transplantation, autologe Chondrozytentransplantation) vorgenommen werden.

Morbus Köhler I (Osteochondrosis juvenilis ossis navicularis pedis): Es handelt sich um eine **aseptische Nekrose des Os naviculare**, von der meist **Kinder** zwischen dem 3. und 8. Lebensjahr betroffen sind. Oft besteht eine Assoziation mit anderen avaskulären Knochennekrosen (z.B. Morbus Perthes). Die Kinder leiden an starken Schmerzen und evtl. Schwellungen am medialen Fußrand. Die Diagnose wird anhand des **Röntgenbefundes** gestellt: Osteo-



Abb. 17.4 **Osteochondrosis dissecans an der Talusrolle.** [aus: Bohndorf, Imhof, Fischer, Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke, Thieme, 2006]

chondrose mit verschmälertem Os naviculare, erhöhte Knochendichte, verbreiterter Gelenkspalt zum Talus. Therapie: Abwarten, evtl. Einlage.

Morbus Köhler II: Aseptische Nekrose des **2., 3. oder 4. Metatarsalköpfchens**, die meist **Mädchen** in der **Pubertät** betrifft. Milde Beschwerden mit lokaler Druckschmerzhaftigkeit und Schmerzen beim Abrollen. Therapie: Einlagen.

Akzessorische Fußwurzelknochen: Sie bleiben meist asymptomatisch, können aber nach leichten Traumen Beschwerden verursachen und sind daher eine Differenzialdiagnose zu Frakturen. Klinisch relevant ist v.a. das Os tibiale externum, das sich medial und plantar des Os naviculare befindet.

Haglund-Exostose: Spornbildung am oberen Pol des Tuber calcanei. Ursächlich ist eine chronische Druckbelastung durch zu enges Schuhwerk. Die Patienten klagen über Fersenschmerzen bei Belastung. Therapie: entsprechendes Schuhwerk mit Polsterung zur Entlastung; nur selten operative Abtragung.

Fersensporn: Knöcherner Vorsprung am medialen Kalkaneus am Ansatz der Plantarfaszie. Die Veränderung ist häufig und kann bei Belastung am medialen, plantaren Kalkaneusteil zunehmend Druckschmerzen bereiten. Therapie: entsprechendes Schuhwerk zur Entlastung (Locheinlage), Infiltration von Glukokortikoiden, evtl. Stoßwellentherapie zur Schmerzreduktion.

Coalitio calcaneonavicularis: Angeborene Verschmelzung des Kalkaneus mit dem Os naviculare, die zur Entwicklung eines **Knick-Plattfußes** führen kann. Klinisch können **belastungsabhängige Fußschmerzen** und ein steifes unteres Sprunggelenk imponieren. Speziell bei einseitigem Knick-Plattfuß sollte an eine Coalitio calcaneonavicularis gedacht werden und eine Bildgebung erfolgen.

17.6 Neurologische Erkrankungen

Zum Tarsaltunnel-Syndrom und zur Morton-Neuralgie s. Neurologie S. 960.

17.7 Traumatologie von Unterschenkel, Sprunggelenk und Fuß

17.7.1 Tibiakopffraktur

DEFINITION Bruch des Tibiakopfes, oft mit Beteiligung der Gelenkflächen.

Einteilung: Nach AO werden unterschieden:
- **Typ-A-Verletzungen:** extraartikulär, die Gelenkflächen sind also nicht betroffen
- **Typ-B-Verletzungen:** unikondylär mit Gelenkbeteiligung
- **Typ-C-Verletzungen:** bikondylär.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind plötzliche Rotationsbewegungen oder Kompressionen. Oft treten auch Verletzungen der Bänder oder Menisci auf. Ist nur eine Seite des Tibiakopfs betroffen, spricht man von einer unikondylären, bei beidseitiger Beteiligung von einer bikondylären Fraktur. Der Knochen frakturiert meist auf der Seite der Gewalteinwirkung, vorwiegend im lateralen Teil. Bikondyläre Frakturen sind sehr selten, da eine hohe Gewalteinwirkung notwendig ist. Bei den einseitigen Brüchen unterscheidet zwischen
- Impressionsfrakturen: v.a. lateraler Anteil des Tibiakopfes mit erhaltener Randleiste
- Depressionsfrakturen
- Impressions-/Depressionsfrakturen.

Klinik: Akute starke Schmerzen, Schwellung, Hämarthros, Gehen und Belastungen sind unmöglich.

Diagnostik:
- klinisches Bild
- Röntgenaufnahme
- oft auch CT/MRT, da z.B. gestauchte Gelenkflächen im Röntgen nicht sichtbar sind.

Therapie: Konservativ können stabile Brüche, die nicht disloziert sind, z.B. einfach metaphysäre Verletzungen, behandelt werden.

Bei Gelenkbeteiligung wird i.d.R. operiert, wobei die Art der **Osteosynthese** vom Frakturspalt abhängt. Unikondyläre Verletzungen werden mit Schrauben und evtl. Abstützplatten fixiert. Bikondyläre Verletzungen müssen komplex mittels Plattenosteosynthese versorgt werden. Ist eine primäre Osteosynthese nicht möglich (z.B. bei Polytrauma) wird ein zweizeitiges Vorgehen notwendig, bei dem die Patienten vorübergehend einen Fixateur externe erhalten.

17.7.2 Unterschenkelschaftfraktur

DEFINITION Bruch von Tibia und Fibula gemeinsam (Unterschenkelschaftfraktur) oder isoliert.

Einteilung: Nach AO werden unterschieden:
- **Typ-A-Verletzungen:** einfache Frakturen (Quer-, Spiral- oder Schrägbruch)
- **Typ-B-Verletzungen:** Keilfrakturen (Dreh-, Biegungs- oder fragmentierter Keil)
- **Typ-C-Verletzungen:** Trümmerfrakturen.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind direkte (z.B. Tritt beim Fußballspielen) oder indirekte (z.B. Verdrehung beim Snowboarden) Krafteinwirkung.

Klinik und Diagnostik: Es bestehen starke Schmerzen bei Bewegung, Schwellung und Gehunfähigkeit. Der Knochen ist instabil und die Achsen oft sichtbar fehlgestellt. Wegen der geringen Weichteildeckung der Tibia entstehen häufig offene Frakturen (→ Wundinspektion). Da auch bei geschlossenen Frakturen ausgeprägte Weichteilschäden auftreten können, muss immer geprüft werden, ob ein **Kompartment-Syndrom** vorliegt (Palpation, Großzehen-

funktion, Messung des Kompartmentdrucks). Außerdem ist die Prüfung der peripheren Durchblutung, Motorik und Sensibilität obligat. Die Diagnose wird anhand des Röntgenbefundes gesichert.

Therapie: Bei einfachen, nichtdislozierten Frakturen kann insbesondere bei Kindern ein Gips angelegt werden. Angestrebt wird allerdings i. d. R. die primäre operative Versorgung mittels **Marknagelung**, entweder mit oder ohne Aufbohren der Markhöhle. Immer erfolgt eine zusätzliche Verriegelung mit quer gesetzten Metallschrauben. Seltener wird die Osteosynthese mit Platten (v. a. bei gelenksnahen und langen Spiralfrakturen) oder (nur mit) Schrauben angewendet. Bei offenen Frakturen kommt vorübergehend ein Fixateur externe zum Einsatz. Die Fibula muss nicht osteosynthetisch versorgt werden.

17.7.3 Kompartment-Syndrom des Unterschenkels

DEFINITION Posttraumatische Druckerhöhung in den Muskellogen des Unterschenkels.

Ätiopathogenese: Die Muskellogen des Unterschenkels sind von **straffen Faszien** umgeben und können sich daher bei Schwellungen oder Einblutungen, die im Rahmen von Frakturen, Gefäßverletzungen, Ödemen, postoperativ oder bei Muskelüberlastung auftreten können, nicht ausdehnen. Dadurch **steigt der Druck** an und die **Durchblutung** der Muskulatur wird **behindert**, sodass ein Circulus vitiosus entsteht. Alle 4 Muskellogen am Unterschenkel können betroffen sein (Peroneusloge, oberflächliche und tiefe Flexorenloge, Extensorenloge).

MERKE Da es innerhalb kurzer Zeit zur irreversiblen Schädigung von Muskeln und Nerven kommen kann, ist eine frühzeitige Diagnostik und Therapie entscheidend.

Klinik und Diagnostik: Die betroffenen Muskelgruppen sind **schmerzhaft** und prall **geschwollen**. Passives Dehnen bereitet Schmerzen. Im Verlauf kann es zu **Sensibilitätsstörungen** und motorischen Ausfällen, im Spätstadium zur Ischämie und **Taubheitsgefühl** kommen.

MERKE Besonders schwierig zu diagnostizieren ist ein Kompartment-Syndrom in den tiefen Muskellogen, da die Schwellung nicht tastbar ist und daher übersehen werden kann.

Wichtig ist die Prüfung der Sensibilität an Fußrücken sowie die Funktion der Großzehe (N. peroneus profundus) zum Ausschluss eines **Tibialis-anterior-Syndroms**. Dabei kommt es zu einer Parese der Fuß- und Zehenheber und zum Sensibilitätsverlust im Spatium interosseum dorsale I.

Zur Überwachung der einzelnen Logendrücke stehen sog. **Kompartmentdrucknadeln** zur Verfügung. Bei Drücken von > 30 mmHg besteht ein drohendes Kompartment-Syndrom, bei > 40 mmHg geht man von einem manifesten Kompartment-Syndrom aus.

Therapie: Alle 4 **Muskelfaszien** müssen bereits bei Verdacht notfallmäßig **gespalten** werden.

17.7.4 Achillessehnenruptur

Epidemiologie: Am häufigsten sind Patienten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr betroffen.

Ätiologie: Die Achillessehnenruptur entsteht meist aufgrund einer indirekten Gewalteinwirkung bei **degenerativ vorgeschädigter Sehne**. Die Verletzungen ereignen sich häufig bei Sportarten mit abruptem Beschleunigen oder Abbremsen (z. B. Sprint, Badminton, Squash). Meist reißt die Achillessehne wenige Zentimeter oberhalb ihres Ansatzes, bei jüngeren Patienten findet sich häufiger auch ein knöcherner Ausriss (**Entenschnabelfraktur**).

Klinik und Diagnostik: Die Patienten berichten oft über ein **peitschenknallartiges Geräusch** mit sofortigem **Ausfall** der **Plantarflexion**. Außerdem bestehen starke Schmerzen. Die Gehfähigkeit auf der verletzten Seite ist komplett aufgehoben; der Zehenstand ist unmöglich. Reißt die Sehne nur ein, bestehen zunehmende belastungsabhängige Schmerzen, dabei können sich die Patienten oft an kein Trauma erinnern.

Bei der klinischen Untersuchung lässt sich meistens eine Delle 1 cm proximal des Ansatzes der Sehne palpieren. Die aktive Plantarflexion ist aufgehoben, eine Restbeugung des Fußes ist jedoch durch die tiefe Beugemuskulatur möglich. Im **Thompson-Test** (→ Untersucher komprimiert die Wadenmuskulatur) kann keine Plantarflexion des Fußes ausgelöst werden. Die Ruptur kann **sonografisch** oder in der **MRT** dargestellt werden.

Therapie: Bei jungen und sportlichen Patienten sowie bei frischer Ruptur werden die beiden Sehnenenden **operativ vernäht**. Bei degenerativen Veränderungen oder älteren Rupturen kommen alternativ **Muskelplastiken** (z. B. Peroneus-Plastik) zum Einsatz. Bei Teilrupturen oder Kontraindikationen für eine Operation kann das Bein auch mit einem **Gips** versorgt werden. Dabei wird der Fuß plantarflektiert; sonografisch kontrolliert man, ob die beiden Sehnenenden Anschluss finden – ist dies der Fall, kann die konservative Therapie erfolgen (Gipsbehandlung in Plantarflexion, anschließend Tragen eines Spezialschuhs mit Absatzerhöhung). Die Spitzfußstellung stellt eine Komplikation der Gipstherapie dar.

Verlauf: Auch der operierte Fuß muss für die ersten Wochen **in Spitzfußstellung ruhiggestellt** werden, damit die Achillessehne entlastet wird. Anschließend kann die schrittweise Steigerung der Dorsalflexion bis auf eine plantigrade Position erfolgen. Das Bein darf frühestens nach 4 Monaten wieder sportlich belastet werden, Leistungssport ist nach einem halben Jahr wieder erlaubt. Bei zu früher Belastung steigt das Risiko einer erneuten Ruptur.

17.7.5 Bandverletzungen am Sprunggelenk

Verletzungen des Bandapparates am oberen Sprunggelenk, insbesondere der Außenbänder, gehören zu den häufigsten Sportverletzungen. Man unterscheidet zwischen einer **Distorsion**, wobei es zu einer Dehnung der beteiligten Bänder kommt, und einer **Bandruptur**. Heilen die Bänder nicht vollständig stabil zusammen, spricht man im Verlauf von einer **chronischen OSG-Instabilität**.

Ätiologie: Bandverletzungen entstehen i. d. R. durch **plötzliche Supinationsbewegungen** über das übliche Maß hinaus, also wenn der Fuß über den Außenknöchel umkippt. Dabei reißen v. a. das Lig. fibulotalare anterius (schwächstes Band) und das Lig. fibulocalcaneare, evtl. auch das Lig. fibulotalare posterius. Beim deutlich selteneren Pronationstrauma ist v. a. das Lig. deltoideum betroffen.

Klinik und Diagnostik: Die Anamnese ist in der Diagnostik richtungweisend. Die Patienten berichten über unmittelbar nach dem Trauma auftretende Schmerzen und eine sichtbare Schwellung im Außenknöchelbereich. Die Haut kann durch das Hämatom verfärbt sein. Die betroffenen Bänder sind extrem druckempfindlich, sodass der Patient häufig die eingehende Untersuchung verweigert.

Zur klinischen Untersuchung gehört die vergleichende Prüfung der Bandstabilität auf beiden Seiten. Bei der Prüfung der vorderen Schublade (**Talusvorschub**) kann der Rückfuß vermehrt nach vorne gezogen werden. Die Prüfung der lateralen Aufklappbarkeit ergibt bei Außenbandruptur eine vermehrte Supination und Inversion des Rückfußes. Die laterale OSG-Instabilität lässt sich in 4 Grade einteilen (**Tab. 17.2**).

Tab. 17.2 **Einteilung der lateralen OSG-Instabilität**

Schweregrad	Klinik
I	Zerrung, Gelenk stabil, unauffällige Befunde
II	partielle Ruptur, leichte Instabilität
III	komplette Ruptur von 3 Bändern, deutliche Instabilität
IV	komplette Ruptur mit chronischer Instabilität und komplexer Fehlstellung, ausgeprägter Vorfußabduktus und Rückfußvalgus

Außerdem werden **Röntgenaufnahmen des oberen Sprunggelenkes** in 2 Ebenen angefertigt, um Knochenverletzungen auszuschließen. Von der sog. gehaltenen Aufnahme wird heutzutage wieder Abstand genommen, da dadurch noch bestehende Bandverbindungen einzelner Fasern gelöst werden können und sie sehr schmerzhaft ist. Pathologische Befunde sind ein Talusvorschub > 5 mm sowie eine Aufklappbarkeit > 10°. Die Ruptur und der Talusvorschub können auch sonografisch bestimmt werden. Eventuell auch CT/MRT. RADIO

Therapie:
- **Distorsion:** Knöchel schonen, kühlen und hochlagern
- **Bandruptur:** Ebenso konservative Behandlung; Tapeverbände, Versorgung mit Schienen (Orthese), damit für ca. 6 Wochen keine Supinations- und verstärkte Flexionsbewegungen ausgeübt werden können. Der Fuß kann dabei voll belastet werden. Anschließend Physiotherapie.
- **chronische Bandinstabilität:** zunächst Physiotherapie, elastische Bandage; bei Nichtansprechen operative Bandrekonstruktion.

17.7.6 Sprunggelenkfrakturen

Die häufigsten Frakturen im Bereich des Sprungelenks betreffen das obere Sprunggelenk. Meist handelt es sich um kombinierte Verletzungen mit Beteiligung von Bändern und Knochen. Wichtig ist dabei die Beteiligung der kräftigen Bandverbindung zwischen Tibia und Fibula, der Syndesmose.

Ätiologie: Direkte (Anpralltrauma) oder – wesentlich häufiger – indirekte Krafteinwirkung im Sinne von Luxationsfrakturen nach Supinations- bzw. Pronationstraumen.

Einteilung: OSG-Frakturen werden anhand ihrer Lokalisation nach Weber eingeteilt (**Abb. 17.5**):
- **Typ Weber A:** quere Abrissfraktur der Fibula unterhalb der Syndesmose (Syndesmose intakt)
- **Typ Weber B:** schräge oder Torsionsfraktur der Fibula auf Höhe der Syndesmose (Syndesmose intakt oder gerissen)
- **Typ Weber C:** distale Fibulaschaftfraktur oberhalb der Syndesmose (Syndesmose immer gerissen).

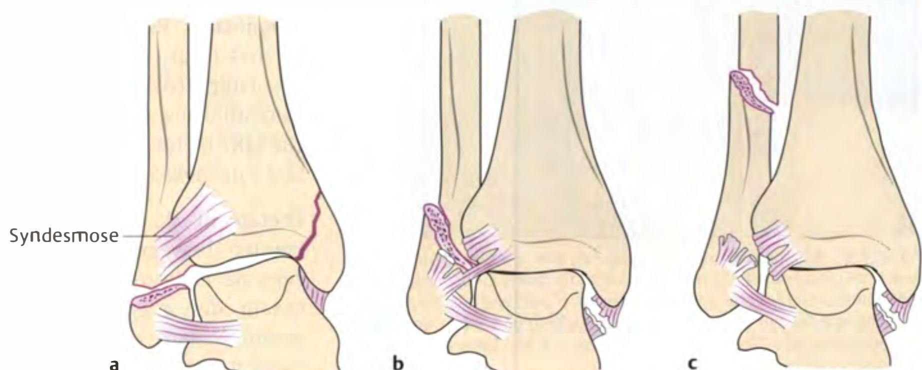


Abb. 17.5 **Frakturen des oberen Sprunggelenks.** **a** Typ Weber A. **b** Typ Weber B. **c** Typ Weber C. [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

Ein Sonderfall ist die **Maisonneuve-Fraktur**. Dabei handelt es sich um eine proximale Fibulafraktur, die mit einer Absprengung am Innenknöchel und Ruptur der Membrana interossea einhergeht. Diese Frakturen werden häufig übersehen.

Zusätzlich zum Außenknöchel kann auch der innere Malleolus gebrochen sein (**Bimalleolarfraktur**) oder auch die Tibia abgesprengt werden (**Trimalleolarfraktur**). Der abgesprengte Teil der Tibiahinterkante wird als Volkmann-Fragment bezeichnet.

Frakturen der distalen Tibia mit Zertrümmerung der tibialen Gelenkfläche (z. B. nach Sturz aus großer Höhe) werden als **Pilon-tibiale-Frakturen** bezeichnet und müssen von den klassischen Sprunggelenkfrakturen unterschieden werden.

MERKE Bei einer isolierten Innenknöchelfraktur muss immer eine hohe Fibulafraktur (Maisonneuve-Fraktur) ausgeschlossen werden.

Klinik: Schmerzen, Schwellung, Fehlstellung, eingeschränktes Bewegungsausmaß und instabiles Gelenk.

Diagnostik: Druckschmerzhaftigkeit bei der Palpation, evtl. Krepitationen. **Cave:** Auch die proximale Fibula muss palpiert werden, um eine Maisonneuve-Fraktur nicht zu übersehen.

RADIO

Die **Röntgenaufnahme** des OSG gibt Aufschluss über die Höhe der Fraktur und eine Mitbeteiligung des Innenknöchels bzw. des hinteren Tibiadreiecks (Aufnahme a.-p. und seitlich, **Abb. 17.6**). Bei V. a. Maisonneuve-Fraktur muss der gesamte Unterschenkel geröntgt werden. Bei komplexen Frakturen sollte auch eine CT angefertigt werden.

Therapie: Nichtdislozierte Frakturen vom Typ **Weber A** werden häufig mit **Orthesen** unter schmerzadaptierter Belastung für 6 Wochen behandelt. Weber-B/C-Frakturen und dislozierte Frakturen vom Typ Weber A werden **operativ** mittels Zugschrauben- und Plattenosteosynthese versorgt. Die Fibula wird in ihrer Länge wiederhergestellt und verplattet. Bei Weber-C- und Maisonneuve-Frakturen wird eine Syndesmosenstellschraube zur Fixation von Tibia und Fibula verwendet.



Abb. 17.6 **Röntgenbefund bei Frakturen des oberen Sprunggelenks. a** Fraktur der distalen Fibula (Weber B). **b** und **c** Absprengung des Volkmann-Dreiecks (Pfeilspitze) und Luxation der Talusrolle nach dorsal, trimalleolare Fraktur mit Weber-C-Fraktur (Pfeil) und Bruch des Malleolus medialis (Doppelpfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Prognose: Nach Frakturen des Außenknöchels erfolgt i. d. R. die Entlastung im Unterschenkelgehgips bei Teilbelastung. Eine einliegende Syndesmosenstellschraube wird nach 6 Wochen entfernt; danach erfolgt der langsame Aufbau der Belastung. In der Regel verheilen Frakturen des Außenknöchels sehr gut. Eine schwere postoperative Komplikation ist der **Morbus Sudeck** (s. Neurologie S. 979).

Bei Frakturen im Bereich der Epiphysenfugen kann es ohne Reposition und Osteosynthese zu deren vorzeitigem Verschluss kommen. Da sich die Epiphysenfugen der Gegenseite normal schließen, wächst der Knochen asymmetrisch, sodass Fehlstellungen die Folge sind (z. B. Varusfehlstellung mit Fersenstellung nach innen bei unbehandelter dislozierter Fraktur des Malleolus medialis).

17.7.7 Frakturen der Fußwurzelknochen

Talusfrakturen

Ätiologie: Talusfrakturen sind selten. Am häufigsten betroffen (ca. 90 %) sind der Talushals, -kopf und -körper (zentrale Fraktur). Seltener sind periphere Frakturen des Proc. posterior oder eine osteochondrale Abscherfraktur (flake fracture). Ursächlich sind in aller Regel Verkehrsunfälle oder ein Sturz aus großer Höhe. Periphere Verletzungen sind häufig Sportverletzungen (Snowboarden) oder entstehen nach Umknicken (flake fracture).

Einteilung: Die **Talushalsfrakturen** werden nach Hawkins unterteilt:
- **Typ I:** keine Dislokation
- **Typ II:** Dislokation mit (Sub-)Luxation im unteren Sprunggelenk
- **Typ III:** Dislokation mit Luxation im oberen und unteren Sprunggelenk
- **Typ IV:** zusätzlich zu Typ III noch Luxation im Talonaviculargelenk (Luxatio tali totalis).

Klinik: Zentrale Talusfrakturen imponieren mit ausgeprägten Schmerzen und Schwellungen sowie einem Hämatom. Der Fuß kann nicht belastet werden (**Cave:** Kompartment-Syndrom). Bei peripheren Frakturen kann die Gehfähigkeit erhalten bleiben.

Diagnostik: Röntgenaufnahmen des oberen Sprunggelenks (a.-p., seitlich und in 20° Innenrotation) sowie des Fußes (d.-p. und schräg). Darüber hinaus ist die Durchführung einer Mehrschicht-Spiral-CT erforderlich. Die MRT bietet sich an, um eine komplikatorische avaskuläre Talusnekrose zu diagnostizieren.

Therapie: Dislozierte Frakturen müssen operativ versorgt werden (bewegungsstabile Osteosynthese). Insbesondere zentrale Frakturen sind frühzeitig zu operieren, da die Gefahr der avaskulären Talusnekrose besteht. Stabile, nichtdislozierte Frakturen können primär konservativ behandelt werden.

Kalkaneusfrakturen

Kalkaneusfrakturen treten auf bei Stürzen aus großen Höhen und sind oft beidseitig. Man unterscheidet zwischen **intraartikulären** (Fraktur des Subtalar- bzw. Kalkaneokuboidgelenks) und **extraartikulären Frakturen** (Sustentakulumfraktur, knöcherner Ausriss am Ansatz der Achillessehne). Nach Sanders unterscheidet man **4 Typen**:

- Typ I: keine Dislokation
- Typ II: 1 dislozierte Fraktur
- Typ III: 2 dislozierte Frakturen
- Typ IV: ≥ 3 dislozierte Frakturen.

Der **Fuß schmerzt** und kann **nicht belastet** werden. Zumeist besteht eine ausgeprägte **Weichteilschwellung** mit Hämatom; der Rückfuß ist verbreitert. Die Diagnose wird mittels Röntgen und CT gestellt. Die **operative Versorgung** ist angezeigt bei **dislozierten Frakturen**. Sie werden offen **reponiert** und mittels **Schrauben- oder Plattenosteosynthese** versorgt. Wegen der begleitenden Weichteilschäden erfolgt die Operation meist 6–10 Tage nach dem Trauma. Sofort operiert werden müssen offene Frakturen, ein Kompartment-Syndrom und Fehlstellungen mit Weichteilbeschädigung.

Verletzungen des Chopart- und Lisfranc-Gelenks

DEFINITION
- **Chopart-Gelenk:** Talonavikular- und Kalkaneokuboidgelenk (Articulatio tali transversa)
- **Lisfranc-Gelenk:** Gelenk zwischen den 3 Ossa cuneiforma bzw. dem Os cuboideum und den Basen der Mittelfußknochen.

Die Verletzungen sind selten und werden durch hochgradige Gewalteinwirkungen verursacht, z. B. wenn bei einem Verkehrsunfall der Fuß im Pedalraum eingeklemmt wird. Verletzungen des **Chopart-Gelenks** werden nach Zwipp ins 6 Typen eingeteilt (transligamentär, transkalkanear, transkuboidal, transnavicular und transtalar, **Abb. 17.7**). Die Einteilung von Verletzungen des **Lisfranc-Gelenks** orientiert sich an der Luxationsrichtung (nach Quénu/Küss, **Abb. 17.8**).

Die **Diagnose** wird radiologisch gestellt. Da Luxationsverletzungen oftmals übersehen werden, sollte zusätzlich zur Röntgenaufnahme eine CT durchgeführt werden. **Therapeutisch** wichtig ist die exakte Reposition, die computertomografisch überprüft werden sollte. Ist diese gegeben, kann das Bein mittels Unterschenkel ruhiggestellt werden. Luxationsfrakturen, Instabilitäten nach der Reposition und inkongruente Gelenkflächen müssen operativ versorgt werden: offene Reposition, Fixation mit Kirschner-Drähten, evtl. Zugschraubenosteosynthese.

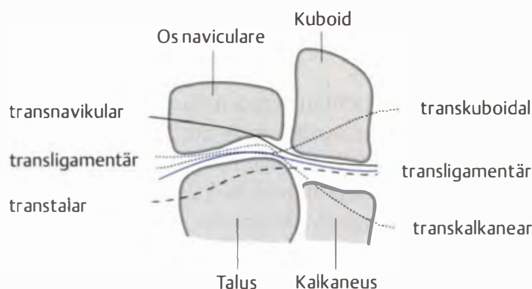


Abb. 17.7 **Einteilung der Verletzungen des Chopart-Gelenks.** [aus: Mutschler et al., Praxis der Unfallchirurgie, Thieme, 1999]

Frakturen der Mittelfußknochen und Zehen

Ätiologie: Sie sind häufig und entstehen durch axiale Stauchung oder Anprallverletzungen. Sonderformen betreffen das Os metatarsale V:

- **Jones-Fraktur:** transversale Fraktur am Übergang von Meta- zur Diaphyse des Os metatarsale V
- **Abrissfraktur der Tuberositas** (Tennisfraktur): Durch Zug der Sehne des M. peroneus brevis kann es zur sekundären Luxation und in der Folge Pseudarthrosenbildung kommen.

Neben der direkten Gewalteinwirkung können die Ossa metatarsalia auch bei mechanischer Überbeanspruchung (z. B. langes Marschieren, Marathonlauf) frakturieren (sog. **Marschfraktur**).

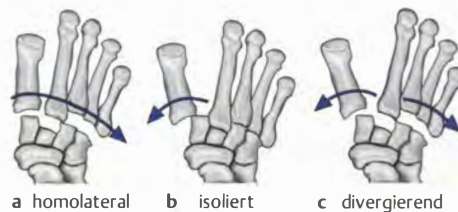


Abb. 17.8 **Einteilung der Verletzungen des Lisfranc-Gelenks.** [aus: Mutschler et al., Praxis der Unfallchirurgie, Thieme, 1999]



Abb. 17.9 **Fraktur der Basis des Os metatarsale V (Pfeil).** Am proximalen Os metatarsale I erkennt man die beiden anatomischen Sesambeine (Pfeilspitzen). [aus: Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

Prinzipiell unterscheidet man zwischen Frakturen in Basisnähe, des Schafts sowie (sub-)kapitale Frakturen. Bei basisnahen Frakturen der Ossa metatarsalia findet sich oftmals auch eine Beteiligung der Lisfranc-Gelenklinie.

Klinik und Diagnostik: Klinisch imponieren lokale Druckschmerzen und eine Schwellung. Die Diagnose wird röntgenologisch gestellt (**Abb. 17.9**), bei Unklarheiten mittels CT bzw. MRT. Bei einer Marschfraktur können die belastungsbedingten Umbauvorgänge im Knochen auch szintigrafisch erfasst werden.

Therapie: Nichtdislozierte Frakturen der Mittelfußknochen können konservativ mittels Gipsschuh oder Unterschenkelgehgips (Os metatarsale V) behandelt werden, Zehenfrakturen werden mittels Pflasterzügelverband an der Nachbarzehe fixiert. Operationsindikationen sind dislozierte Frakturen. Schaftfrakturen werden bevorzugt mittels Plattenosteosynthese behandelt, Abrissfrakturen des Os metatarsale V mittels Zugschrauben- oder Zuggurtungsosteosynthese.

18 Polytrauma und andere traumatologische Krankheitsbilder

18.1 Polytrauma

18.1.1 Grundlagen

DEFINITION

- **Polytrauma:** Verletzungen einer oder mehrerer Körperregionen/Organe, die allein oder in Kombination lebensbedrohlich sind
- Prinzipiell bezeichnet man einen Patienten mit einem injury severity score > 16 (s. Notfallmedizin S. 8) als **schwer verletzt**.

Epidemiologie und Ätiologie: In Deutschland wird jährlich mit etwa 40000 Versorgungen im Schockraum gerechnet. In etwa der Hälfte d.F. handelt es sich dabei um tatsächlich polytraumatisierte Patienten. Männer < 45 Jahre sind am häufigsten betroffen. Das Polytrauma stellt in dieser Altersgruppe die häufigste Todesursache.

Die überwiegende Mehrheit der Verletzungen ist auf eine **stumpfe Gewalteinwirkung** zurückzuführen, wobei mehr als 60 % der Unfälle im Straßenverkehr passieren. Verletzungen durch spitze (penetrierende) Gewalteinwirkung (z. B. Schussverletzungen) spielen in Deutschland eher eine untergeordnete Rolle.

PATHO

Pathophysiologie: Die vitale Bedrohung entsteht häufig durch die systemische Auswirkung der verschiedenen **Verletzungskomponenten**, welche im Einzelnen chirurgisch meist behandelbar sind, **im Gesamten** jedoch den Organismus überfordern. Der Körper versucht initial mit den eigenen Abwehrmechanismen den Schaden in Grenzen zu halten (first hit), wodurch es innerhalb der ersten Woche nach dem Trauma zur systemischen Entzündungsreaktion kommt (**SIRS**, s. Infektionserkrankungen S. A493). Reichen diese Mechanismen nicht aus oder ist die Primärversorgung inadäquat (second hit), kommt es zum Zusammenbruch der Immunabwehr mit konsekutiver Sepsis und Multiorganversagen. Die **höchste Sterblichkeit** findet sich in 3 verschiedenen Phasen:

- **direkt am Unfallort** bei besonders schwerwiegenden Verletzungen wie z. B. einer Aortenruptur oder Hirnstammverletzungen
- **innerhalb der ersten Stunden** bei Sauerstoffmangel (z. B. Atemwegsverletzung, Pneumothorax), Hypovolämie (z. B. hämorrhagischer Schock) oder raumfordernden intrakraniellen Prozessen durch Blutungen oder Hirnödem
- **innerhalb von Tagen oder Wochen** nach dem Trauma aufgrund von Sepsis oder Multiorganversagen.

Scoring-Systeme: Die richtige Einschätzung des Schweregrads der Verletzung spielt beim polytraumatisierten Patienten eine lebenswichtige Rolle. Zur Einstufung existieren mehrere Scoring-Systeme, die in anatomische (injury severity score, ISS) und physiologische (reversed trauma score, RTS) bzw. kombinierte (trauma and injury severity score, TRISS) Scores unterteilt werden können. Näheres zu den Kriterien und der Score-Ermittlung s. Notfallmedizin S. 7.

Am häufigsten werden bei Polytrauma der ISS, RTS und TRISS angewendet:

- **ISS:** Bestimmung des Schweregrads
- **RTS:** Bestimmung der Vitalfunktionen basierend auf dem systolischen Blutdruckwert, der Atemfrequenz und der Bewusstseinslage (nach Glasgow-Coma-Scale, GCS)
- **TRISS:** Abschätzen der Überlebenswahrscheinlichkeit unter Einbeziehen von ISS, RTS und Lebensalter des Patienten.

18.1.2 Management schwerstverletzter Patienten

Polytraumatisierte Patienten werden nach einem genauen **Stufenplan** versorgt, wobei stets die Summe der Gesamtverletzungen und ihre Folgen im Vordergrund stehen. Die Prinzipien der präklinischen Versorgung (Triage S. 4, notfallmedizinische Maßnahmen S. 5) werden im Kapitel Notfallmedizin besprochen. Da die Letalität in direkter Beziehung zur Zeit bis zur Erstversorgung steht, ist

Tab. 18.1 Primäre Beurteilung nach ATLS und therapeutische Erstmaßnahmen

Kriterien	klinische Beurteilung	Therapie
A (airway)	Verlegung der Atemwege (Stridor, Zyanose, Dyspnoe)	• HWS-Immobilisation • Fremdkörper entfernen • endotracheale Intubation • evtl. Notfallkoniotomie
B (breathing)	Zyanose, Tachypnoe, paradoxe Atmung bei Rippenserienfraktur, einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch, hypersonorer Klopfschall und gestaute Halsvenen bei (Spannungs-)Pneumothorax, Klopfschalldämpfung bei Hämatothorax	• Sauerstoffgabe • Thoraxdrainage/Punktion
C (circulation)	Schockzeichen (Blässe, Kaltschweißigkeit, Tachykardie, Verwirrtheit, Blutungen), Perikardtamponade (Niedervoltage im EKG, gestaute Halsvenen)?	• 2 großlumige venöse Zugänge (ggf. zentralvenös) • Volumensubstitution (ggf. EKs/FFP) • Katecholamine • ggf. operative Blutungskontrolle
D (disability)	neurologische Auffälligkeiten: • neurologischer Status (Bewusstsein? Pupillen? Motorik und Sensibilität? Hirndruckzeichen?) • Glasgow-Coma-Scale (GCS)	• bei GCS < 8 Intubation • bei Hirndruckzeichen: Hirndruck senken, evtl. Notfalltrepanation
E (exposure)	weitere Verletzungen (auch am Rücken), Temperatur, Begleitumstände	Hypothermie vermeiden (Wärmematte, aufgewärmte Infusionslösungen)

Tab. 18.2 Laborstatus beim schwerstverletzten Patienten*

Parameter	
Testblut	vollständige Kreuzprobe dauert etwa 1 h
Hämatologie	Hb, Hkt, Leukozyten, Thrombozyten
Gerinnung	INR/Quick, PTT, D-Dimere, Fibrinogen Tipp: Ein initial tiefer INR/Quick-Wert bei Polytrauma ist ein Prädikator für einen schlechtes Outcome.
Elektrolyte	Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-
Nierenfunktion	Harnstoff, Kreatinin
Leber/Galle	Transaminasen (bei Erhöhung V. a. Leberkontusion → CT), Cholestaseparameter (Bilirubin, γ-GT, AP)
Herzenzyme	Myoglobin, CK (bei Erhöhung V. a. Crush-Niere), CKMB, Troponin I (bei Erhöhung V. a. Myokardkontusion → EKG, Monitoring, Verlaufskontrolle)
Urinstatus	Mikrohämaturie (Hinweis auf Nierenkontusion oder Verletzung der ableitenden Harnwege), Drogen-Screening, Ethanol, β-HCG (bei Frauen im gebärfähigen Alter)
toxikologisches Screening	v. a. Ethanol

* aus: Largiadèr, Saeger, Trentz, Checkliste Chirurgie, Thieme, 2008

die Verkürzung von Transportzeiten und -wegen von besonderer Bedeutung.

Für das **Management im Schockraum** ist **Zeit** der entscheidende Faktor, d. h. die lebensbedrohlichen Verletzungen müssen so schnell wie möglich erkannt werden.

Primäre Beurteilung (primary survey)

Die Patienten werden zuerst anhand der ABCDE-Regel nach **ATLS** (advanced trauma life support) beurteilt, sodass unmittelbar lebensbedrohliche Verletzungen innerhalb der ersten Minuten erkannt und behandelt werden können (**Tab. 18.1**). Zur Basisdiagnostik im Schockraum zählt neben dem Labor (**Tab. 18.2**) vorrangig der gezielte Einsatz bildgebender Verfahren. Im Vordergrund steht die Frage nach der Notwendigkeit lebensrettender Sofortoperationen.

RADIO

- **Abdomensonografie:** Abklärung von **freier Flüssigkeit**. Dazu werden die 4 Standardschnitte erfasst (FAST: focused assessment with sonografy for trauma):
  - rechter Oberbauch (Recessus hepatorenalis = Morrison pouch)
  - linker Oberbauch (Milzloge, Recessus splenorenalis)
  - Unterbauch (Harnblase, Douglas-Raum)
  - Epigastrium (Perikard)
- **Mehrschicht-Spiral-CT (Trauma Scan):** dauert < 5 min und kann den ganzen Körper abbilden, wird zunehmend eingesetzt. Die Vitalfunktionen müssen stabil und ein Spiral-CT in Nähe des Schockraums vorhanden sein. Auf die primären Röntgenaufnahmen kann dann verzichtet werden.
- **Röntgenaufnahme:** Thorax a.-p., HWS seitlich, Beckenübersicht.

Sekundäre Beurteilung (secondary survey)

Die sekundäre Beurteilung schließt sich an beim stabilen Patienten mit gesicherten Vitalfunktionen. Hierzu gehören:

- vollständige Anamnese (durch Drittperson): **AMPLE-Schema** nach ATLS (**A**llergie, **M**edikation, **P**atientenvorgeschichte, **l**etzte Mahlzeit und **E**reignisse)
- **vollständige (!) körperliche Untersuchung**
- **Reevaluation** nach ATLS bei schlagartiger Zustandverschlechterung, therapeutischem Nichtansprechen und neuen Informationen zum Unfallhergang
- **erweiterte Bildgebung** bei entsprechendem Verdacht: Röntgen der Wirbelsäule und Extremitäten, CT (Schädel, Thorax, Abdomen, Becken), transösophageale Echokardiografie, Angio- oder Urethrografie. Bei bereits durchgeführtem Spiral-CT werden nur Aufnahmen der distalen Extremitäten angefertigt.

Operatives Vorgehen

Das initiale Therapiekonzept entspricht beim instabilen Patienten der sog. **„damage control“** (Schadensbegrenzung), um das zusätzliche Operationstrauma (second hit) möglichst gering zu halten. Das heißt, die erste operative Behandlung dient nur der **Stabilisierung des Patienten**, sodass dieser so früh wie möglich auf die Intensivstation verlegt werden kann. Hierzu zählen lebensnotwendige Sofortmaßnahmen und dringliche Operationen am 1. Tag (z. B. Versorgung einer Schädelverletzung, Fixateur externe bei Frakturen). Da das Auftreten der **„lethal triad“** (tödliche Drei: **Hypothermie**, **Koagulopathie** und **Azidose**) das weitere Outcome zusätzlich verschlechtert, strebt man neben der operativen Stabilisierung möglichst rasch eine Korrektur dieser Parameter an (Normovolämie, -thermie, -tonie, Normalisierung des Säure-Basen-Haushalts und Gerinnungsstatus).

Beim stabilen Patienten (kein Schock, normale Gerinnung, Normothermie) kann eine definitive Primärversorgung (**early total care**) angestrebt werden.

Weniger dringliche Operationen werden erst **ab dem 8. Tag** durchgeführt, da sich der Organismus zwischen dem 2. und 7. Tag in einem Zustand der Hyperinflammation (SIRS) befindet und die Gefahr, bei einem „second hit“ eine Sepsis oder ein Multiorganversagen zu entwickeln, besonders groß ist. Die Therapie erfolgt in 3 Phasen:

Lebensrettende Sofortmaßnahmen:
- Entlastung bei erhöhtem intrathorakalem Druck (Thoraxdrainage)
- Kontrolle massiver Blutungen (Gefäßklemme)
- Entlastung bei erhöhtem intrakraniellem Druck (Trepanation).

Day one surgery: Hierunter versteht man Operationen, die nach Sicherung der Vitalfunktionen innerhalb der ersten Stunden durchgeführt werden:
- Blutungen in Thorax, Becken, Abdomen
- Hohlorganläsionen
- offene Frakturen, Luxationen mit erheblichen Skelettinstabilitäten
- Kompartment-Syndrom
- Rückenmarkkompression.

Weitere Eingriffe: Zwischen dem 2. und 7. posttraumatischen Tag sollten lediglich dringliche notwendige Eingriffe erfolgen wie z. B. ein Tamponadenwechsel oder ein erneutes Débridement (Gefahr eines second hits). Zwischen dem 8. und 10. Tag („window of opportunity“) erfolgen rekonstruktive Maßnahmen (z. B. Osteosynthese, plastische Deckungen, Versorgung von Gesichtsschädelfrakturen).

18.2 Überblick über weitere Traumatologien

Folgende traumatologische Krankheitsbilder werden an anderer Stelle besprochen:
- abdominelle Verletzungen:
  - Bauchtrauma: s. Chirurgie S. 96
  - Milzruptur: s. Chirurgie S. 151
  - Leberruptur: s. Chirurgie S. 142
- Thoraxtrauma: s. Chirurgie S. 165
- Gefäßverletzungen s. Chirurgie S. 184
- Schädel-Hirn-Trauma s. Neurologie S. 922 und zur notfallmedizinischen Versorgung s. Notfallmedizin S. 37
- Verletzungen peripherer Nerven: s. Neurologie S. 953 bzw. zur chirurgischen Therapie s. Chirurgie S. 198
- physikalische und chemische Verletzungen: s. Notfallmedizin S. 38
- Frakturen von Nase, Nebenhöhlen und Gesicht: s. HNO S. 771
- Unfallophthalmologie: s. Augenheilkunde S. 871
- Verletzungen des Urogenitaltrakts: s. Urologie S. 650.

B 15

Gynäkologie und Geburtshilfe



1 Grundlagen

1.1 Vulva und Vagina

1.1.1 Anatomie

Vulva: Als Vulva werden die äußeren Strukturen des weiblichen Genitals bis zum Hymen (Jungfernhäutchen) bezeichnet. Hierzu zählen der Mons pubis (Schamhügel), die Labia majora pudendi (große Schamlippen), die Klitoris und die Labia minora pudendi (kleine Schamlippen). Der Scheidenvorhof (Vestibulum vaginae) wird nach innen durch das Hymen, nach außen durch die kleinen Schamlippen und nach dammwärts durch die Fossa vestibuli vaginae begrenzt. Das Ostium urethrae externum (äußere Öffnung der Harnröhre) mündet unterhalb der Klitoris ebenfalls im Scheidenvorhof.

Für die Befeuchtung der Vulva sind verschiedene Drüsen zuständig: **Bartholin-Drüsen** (Glandulae vestibulares majores), **Glandulae vestibulares minores** und **Skene-Drüsen** (Glandulae paraurethrales). Alle Ausführungsgänge münden im Scheidenvorhof.

Das **Hymen** ist eine gefäßreiche Hautfalte, die den **Introitus vaginae** umsäumt und damit das Vestibulum vaginae von der eigentlichen Vagina trennt. Es bildet die Grenze zwischen äußerem und innerem Genitale der Frau. Normalerweise ist das Hymen auch bei virginellen Frauen keine vollständig verschlossene Bindegewebsplatte, sondern besitzt eine oder mehrere Öffnungen, die den Abfluss des Menstruationsblutes ermöglichen. Das Hymen reißt i. d. R. beim ersten Geschlechtsverkehr ein. Zurück bleibt ein narbiger Hymenalsaum (Carunculae hymenales/myrtiformes).

Vagina: Die Vagina (Scheide) ist ein ca. 10 cm langes Organ. Sie wird bindegwebig umgeben (**Parakolpium**) und grenzt ventral an Harnblase und Urethra und dorsal ans Rektum an. Kranial stülpt sich die **Portio vaginalis uteri** in die Scheide hinein. Durch die unterschiedliche Länge der Scheidenvorder- und Hinterwand entstehen das vordere und das tiefe hintere Scheidengewölbe (**Fornix vaginae**). Das hintere Scheidengwölbe grenzt unmittelbar an die Excavatio rectouterina (**Douglas-Raum**), dem tiefsten Punkt der weiblichen Bauchhöhle.

Histologie:
- **Labia majora pudendi:** außen verhorntes Plattenepithel mit allen Hautanhangsgebilden (Schweiß- und Talgdrüsen, Haarfollikel), nach innen Übergang in angedeutet verhorntes Plattenepithel.
- **Labia minora pudendi:** außen verhorntes Plattenepithel mit Schweiß- und Talgdrüsen, innen unverhorntes Plattenepithel.
- **Vagina:** unverhortes Plattenepithel, das aus 4 Schichten (Basalschicht, Parabasalschicht, Intermediärschicht, Superfizialschicht) besteht, die sich durch den Einfluss von Östrogenen/Gestagenen mit dem Zyklus der Frau verändern (Vaginalabstrich).

Gefäßversorgung:
- äußeres Genitale: A. pudenda interna, lymphatischer Abfluss v. a. zu den Nll.inguinales superficiales
- inneres Genitale (Vagina): A. pudenda interna, A. rectalis media, lymphatischer Abfluss: Unteres Drittel drainiert in den Nll. inguinales superficiales, die oberen $^{2}/_{3}$ in die Nll. iliaci externi.

1.1.2 Physiologie

Das Milieu der Scheide wird durch den **vaginalen Fluor** aufrechterhalten. Er besteht aus Flüssigkeit, Bakterien und abgestoßenen Plattenepithelzellen und ist physiologisch dünn- bis dickflüssig, weißlich, sauer und riecht nicht. Hormonelle Veränderungen während des Zyklus oder einer Schwangerschaft wirken sich insbesondere auf die Zytologie der Scheide aus (Scheidenabstrich). Östrogene und Gestagene erhöhen die vaginale Durchblutung, die Einlagerung von Glykogen in die Epithelzellen und die Abstoßung der obersten Zellschicht. Durch die Zytolyse wird das Glykogen freigesetzt. Es wird von Laktobakterien (**Döderlein-Bakterien**) in Maltose und Dextrose gespalten und zu Milchsäure abgebaut. Der so geschaffene saure pH-Wert (3,8–4,5) beugt der Vermehrung unerwünschter Keime vor und schützt vor vaginalen Infektionen. Die Vagina ist drüsenfrei. Ihre Befeuchtung erfolgt durch **Transsudation** und den Zervikalschleim. Das Transsudat enthält u. a. Elektrolyte, Harnstoff, freie Fettsäuren, Eiweiße, Immunglobuline und Zellen der Immunabwehr. Durch die Vaginalschleimhaut können auch verschiedene Stoffe resorbiert werden.

1.1.3 Entwicklung der Genitalorgane und Fehlbildungen

Physiologische Entwicklung: Sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Embryo finden sich paarige Anlagen von je einem Urnierengang (**Wolff-Gang**) und einem **Müller-Gang**. Da beim weiblichen Embryo das für die Rückbildung der Müller-Gänge verantwortliche Anti-Müller-Hormon fehlt, bleiben diese erhalten, während sich die Wolff-Gänge zurückbilden. Die paarigen Müller-Gänge fusionieren als Canalis uterovaginalis von kaudal (Bildung des oberen Teils der Vagina) nach kranial (Bildung des Uterus). Die unverschmolzenen oberen Abschnitte entwickeln sich zu den Tuben. Der untere Abschnitt der Vagina entstammt dem Sinus urogenitalis und ist zunächst durch das Hymen am Müller-Hügel vom Canalis uterovaginalis getrennt. Im Laufe der Entwicklung gewinnen die beiden Lumina durch eine oder mehrere Öffnungen im Hymen Anschluss aneinander.

Labiensynechie: Sekundäre Verklebung der kleinen Labien, die bei rund 1,5–2 % aller Mädchen im Säuglings- oder Kleinkindalter anzutreffen ist. Eine Labiensynechie entsteht meist durch chronische mechanische, entzündliche oder hygienebedingte Reizung, oft auch in Verbindung mit einem Östrogendefizit. Therapeutisch wird eine östrogenhaltige Salbe verabreicht, wodurch die Verklebung i. d. R. innerhalb 1 Monats gelöst werden kann. Bei der mechanischen (manuellen) Lösung besteht die Gefahr einer Vernarbung, sie ist primär nicht angezeigt.

Hymen imperforatus (Hymenalatresie): Die Perforation des Hymens am Müller-Hügel fehlt. Auffällig werden die Patientinnen meist erst während der Pubertät durch Ausbleiben der ersten Menstruation bei monatlichen abdominellen Schmerzen (**Molimina menstrualis**). Das Menstruationsblut staut sich hinter dem verschlossenen Hymen in die Vagina zurück (**Hämatokolpos**), den Uterus (**Hämatometra**) und ggf. in die Tuben (**Hämatosalpinx**), was sonografisch erfasst werden kann. Das Hymen wölbt sich vor. Oft sieht man das gestaute Blut durchscheinen oder man kann es als Tumor von rektal tasten. Die Inzision des Hymens und ggf. die Ausräumung der gestauten Blutkoagel sind Therapie der Wahl.

Störungen der Verschmelzung der Müller-Gänge:
- **Vagina duplex:** Anlage und eigenständige Entwicklung beider Müller-Gänge ohne Verschmelzung. Bleibt dabei ein Müller-Gang in der Entwicklung zurück, entsteht eine rudimentäre zweite Vagina.
- **Vaginal-Aplasie:** Ausbleiben der Verschmelzung der Müller-Gänge (keine kanalisierte Vagina vorhanden). Findet die Verschmelzung noch teilweise statt, sind Adnexe und Uterus meist unauffällig. Klinisch kommt es zur primären Amenorrhö mit Rückstau des Menstruationsblutes und Schwierigkeiten beim Geschlechtsakt. Gynäkologische Untersuchung und Sonografie sichern die Diagnose. Therapiemöglichkeiten bestehen durch Anlage einer Neovagina und/oder eine digitale Erweiterung.
- Die Kombination aus Vaginal- und Uterusaplasie wird als **Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom** bezeichnet (S. 308).

Vaginalatresie: Im Gegensatz zur Vaginalaplasie handelt es sich um eine durch Verletzung oder Infektion (z. B. Masern, Scharlach) erworbene fehlende Kanalisierung des oberen Vaginateils. Diagnostik und Therapie wie bei Vaginalaplasie.

Vagina septa/subsepta: Gestörte Rückbildung der Septen nach Verschmelzung der Müller-Gänge. Man unterscheidet Längssepten und Quersepten. Je nach Lage und Ausmaß der persistierenden Septierung ist die Kohabitation erschwert bzw. es kommt zum Hämatokolpos. Die Septen werden chirurgisch entfernt.

MERKE Bei Fehlbildungen der inneren Genitale sollte auch eine urologische Abklärung erfolgen, da gleichzeitige Fehlentwicklungen der ableitenden Harnwege nicht selten sind.

1.2 Uterus

1.2.1 Anatomie

Die **Cervix uteri** ist ca. 3 cm lang. Sie gliedert sich in den vaginalen Anteil, **Portio vaginalis**, und den sich anschließenden supravaginalen Abschnitt. Vagina und Gebärmutterhöhle sind durch den Zervikalkanal (Endozervix) miteinander verbunden. Das **Ostium extemum uteri** stellt sich bei Nulliparae als kleine runde Öffnung, nach der ersten vaginalen Geburt schlitzförmig dar (**Abb. 1.1**). Der Zevikanal ist mit einem Schleimpfropf verschlossen, dessen Viskosität sich zyklusabhängig ändert. Er schützt vor aszendierenden Infektionen und erlaubt in einer bestimmten Phase des Zyklus den Durchtritt männlicher Spermien.

Der ca. 0,5 cm lange **Isthmus uteri** verbindet den inneren Muttermund der Zervix (Ostium internum uteri) mit dem Gebärmutterkörper (**Corpus uteri**). Dieser umhüllt mit seiner muskelreichen Wand (Myometrium) das Cavum uteri. Unterhalb des Fundus uteri münden beidseits die Tuben ein (Ostium uterinum tubae). Der Uterus ist vom Perimetrium bedeckt, das ventral auf die Harnblase und dorsal auf das Rektum umschlägt. Die Umschlagfalten formieren vor und hinter dem Uterus 2 physiologische Höhlen (Excavatio vesicouterina bzw. Excavatio rectouterina = Douglas-Raum).

MERKE Im Normalfall ist der Corpus um ca. 130° gegen die Zervix nach vorne geneigt (**Anteversio**). Der physiologische Winkel der Zervix gegen die Vagina beträgt ca. 90° (**Anteflexio**). Abweichungen kommen bei ca. 10 % aller Frauen als Normvariante vor und verursachen häufig keine Beschwerden. Sie können aber auch auf entzündliche oder maligne Prozesse in der Umgebung hinweisen und müssen vor intrauterinen Eingriffen bekannt sein (Gefahr der uterinen Perforation).

Gefäßversorgung: A. uterina, lymphatischer Abfluss der Zervix in die Nll. iliaci externi, Abfluss des Corpus uteri in die Nll. lumbales und Nll. paraaortales.

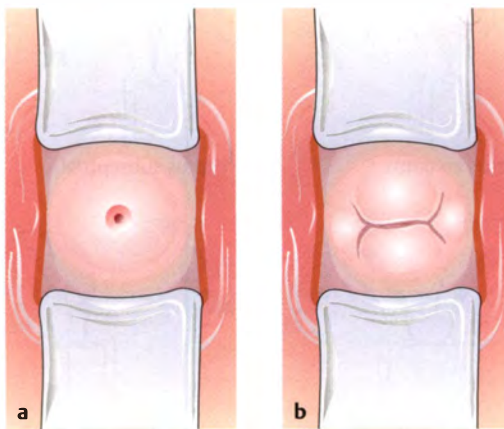


Abb. 1.1 Ostium externum uteri. **a** Nullipara. **b** Primi- oder Multipara. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

1.2.2 Histologie und Physiologie

Cervix uteri: Die Portio vaginalis ist mit dem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel der Vagina bedeckt. Etwa am Ostium externum uteri trifft das Plattenepithel auf das einschichtige, schleimbildende Zylinderepithel der Endozervix. Bei der geschlechtsreifen Frau stülpt sich ein Teil des endozervikalen Zylinderepithels nach außen auf die Portio (physiologische **Ektopie**). Diese sog. **Transformationszone** unterliegt den Einflüssen der Sexualhormone. Sie kann asymptomatisch bleiben oder eine mögliche Ursache für genitale Blutungen oder Fluor darstellen. Bei Kindern und nach der Menopause befindet sie sich im Zervikalkanal. Siehe auch S. 337

Isthmus uteri: Der bindegewebige Wandaufbau ähnelt dem der Zervix, die Drüsen eher dem Endometrium. Sie unterliegen nicht den hormonellen Veränderungen während des Zyklus.

Corpus uteri: Es besteht aus 3 Schichten, dem **Perimetrium** (Tunica serosa), dem **Myometrium**, netzartig angeordneten Fasersträngen glatter Muskulatur (Tunica muscularis), und der drüsigen Schleimhaut, dem Endometrium (Tunica mucosa). Dieses besteht aus einer Basalschicht (**Lamina basalis**), in der Gefäße und die Drüsenkörper bindegewebig eingebettet liegen, und der **Lamina functionalis**, in der die oberen Drüsenteile sowie Gefäße liegen. Die Lamina functionalis ist von einem einschichtigen Zylinderepithel bedeckt und verändert sich je nach Zyklusphase (S. 318). Bei der Menstruation (**Desquamationsphase**) bzw. bei der Geburt löst sie sich ab.

1.2.3 Fehlbildungen

Die Klinik bei Fehlbildungen des Uterus variiert erheblich. Es gibt asymptomatische Patientinnen. Oft kommt es aber auch zu Störungen des Zyklus bis hin zur Amenorrhö, Beschwerden während der Menstruation oder Probleme bei der Empfängnis, teilweise auch zur Sterilität. Auch Fehlgeburten, Lageanomalien des Feten und andere Komplikationen während der Schwangerschaft/Geburt werden beobachtet.

Die meisten Fehlbildungen gehen auf eine nichtregelhafte Verschmelzung der Müller-Gänge zurück (**Abb. 1.2**). Der uterus duplex cum vagina duplice entsteht, wenn die Müller-Gänge komplett getrennt bleiben.

PATHO

> **MERKE** Beim **Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom** ist anstelle eines Uterus nur ein Bindegewebsstrang entwickelt (**Uterusaplasie** → Ausbleiben der Menarche). Zusätzlich besteht eine **Vaginalaplasie.** Die Ovarien sind regulär vorhanden, weswegen die Patientinnen einen weiblichen Phänotyp haben. Eine Konzeption ist unmöglich.

1.3 Tuba uterina

Synonym: Salpinx

1.3.1 Anatomie und Physiologie

Die Eileiter (Tubae uterinae) sind zwischen 10 und 14 cm lang und verbinden die Ovarien mit dem Uterus. Die Oozyte wird vom beweglichen Fimbrientrichter des Infundibulums durch das Ostium abdominale tubae in die Pars ampullaris der Tube aufgenommen. Dort findet üblicherweise die Befruchtung der Eizelle statt. Die Eizelle gelangt dann durch den Isthmus tubae in die Pars uterina, die im Tubenwinkel unterhalb des Fundus uteri seitlich in den Uterus inseriert (Ostium uterinum). Der Eitransport erfolgt einerseits durch den gerichteten Kinozilienschlag, andererseits durch Kontraktionen der Tubenmuskulatur.

Histologie:

- Die **Tunica mucosa** besteht aus einschichtigem iso- bis hochprismatischem Epithel, teils mit Kinozilien, teils sezernierend. Nach außen folgen die **Tunica submuco-**

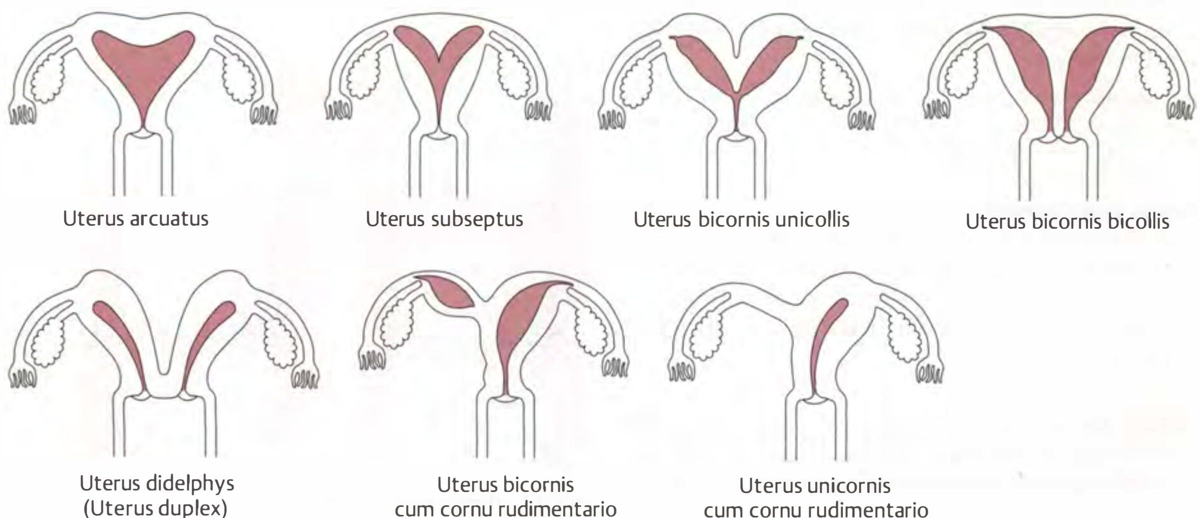


Abb. 1.2 **Häufige Uterusfehlbildungen.** [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

sa, die **Tunica muscularis**, die als Längs- und Ringmuskelschicht angeordnet ist, und die **Tunica serosa.**

Gefäßversorgung:
- A. uterina, A. ovarica, lymphatischer Abfluss in die NII. lumbales.

1.3.2 Fehlbildungen

PATHO

Tubenhypoplasie: Hypoplasie der muskulären Wandschichten, die Tuben sehen mäanderförmig gewunden aus. Oft sind die Blutgefäße deutlich sichtbar. Klinisch macht sich diese beidseitige Fehlentwicklung durch Probleme bis hin zum Ausbleiben der Konzeption bemerkbar.

MERKE Fehlentwicklungen der Tuben kommen in Kombination mit Fehlbildungen der Gebärmutter vor.

1.4 Ovar

1.4.1 Anatomie

Die Keimdrüsen der Frau (Ovarien) liegen an der seitlichen Beckenwand in der Fossa ovarica. Sie unterliegen je nach Alter und Zyklusphase der Frau erheblichen Variationen in Bezug auf Form und Größe. Tuben und Ovarien werden auch als **Adnexe** zusammengefasst.

Das Lig. ovarii proprium verbindet das Ovar mit dem Tubenwinkel des Uterus, das Lig. suspensorium ovarii (Lig. infundibulum pelvicum), in dem die A. ovarica und das Venengeflecht liegen, befestigt es an der Beckenwand.

Histologie: Im Inneren befindet sich die bindegewebige Marksubstanz mit Gefäßen und glatten Muskelzellen. Ihr liegt die Rindenschicht auf, die die unterschiedlich gereiften Keimzellen (Eizellen) enthält. Beide Schichten werden von der ebenfalls bindegewebigen Tunica albuginea umschlossen. Die Oberfläche des Ovars ist mit einem Keimepithel (Mesothel) bedeckt (Ursprung aller epithelialen Ovarialtumoren und -karzinome).

Gefäßversorgung: A. uterina, A. ovarica (beidseits aus der Aorta!), lymphatischer Abfluss in die NII. lumbales.

1.4.2 Fehlbildungen

PATHO

Gonadendysgenesie: Das Stroma der Ovarien ist vorhanden, jedoch fehlen die Keimzellen (in der frühen Fetalperiode noch angelegt). Morphologisch imponieren die Ovarien als sog. **Streak-Gonaden.** Im Rahmen der Gonadendysgenesien werden numerische Chromosomenaberrationen beobachtet, z. B. das Turner-Syndrom (45, X0). Da eine maligne Entartung im Laufe des Lebens wahrscheinlich ist, sollten die Gonaden prophylaktisch entfernt werden.

1.4.3 Physiologie

Follikelreifung: Zum Zeitpunkt der Geburt befinden sich in der Rindenschicht gut 700000–1,5 Mio. **Primordialfollikel** (40–70 µm kleine Oozyte, umgeben von einreihiger flacher Granulosazellschicht). Die Zahl nimmt bis zum Eintritt der Geschlechtreife auf ca. 40000 ab. Zwischen Pubertät und Menopause durchlaufen gut 500 der angelegten Keimzellen die komplette Follikelreifung: **Primordialfollikel → Primärfollikel → Sekundärfollikel → Tertiärfollikel → Graaf-Follikel.**

Hormonproduktion: Die Ovarien beherbergen nicht nur die Eizellen. Sie produzieren in den Stromazellen auch Geschlechtshormone:

Steroidhormone:
- **Östrogene:** Entstehen durch Aromatisierung von Androgenen v. a. in den Granulosazellen und den Zellen der Theka interna. Je nach Anzahl der OH-Gruppen unterscheidet man Östron, Östradiol und Östriol. Östrogene sind im Wesentlichen für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Sie wirken auf die **Brustdrüse** (Wachstum/Proliferation), den **Uterus** (Aufbau Lamina functionalis, Dickenwachstum des Myometriums), die **Cervix** uteri (Öffnung präovulatorisch), den **Zervixschleim** (Viskosität ↓, Spinnbarkeit und Menge ↑), das **Vaginalepithel** (Proliferation), die **Knochen** (Osteoblastenstimulation) und das subkutane **Fettgewebe** (Förderung/Entwicklung). Zudem bedingen sie den weiblichen Klang der **Stimme**. Östrogene werden nach hepatischer Konjugation zum Großteil im Urin ausgeschieden.
- **Gestagene:** Wichtigster Vertreter ist das Progesteron. Entstehung durch Cholesterinaufnahme und Umbau in den Thekazellen. Bereiten nach der Ovulation das Endometrium für die Nidation eines befruchteten Eis vor (**sekretorische Transformation**). Progesteron wirkt auf die **Cervix** uteri (Verschluss postovulatorisch), den **Zervixschleim** (Viskosität ↑, Spinnbarkeit und Menge ↓), zusammen mit Östrogenen auf die **Brustdrüse** (Proliferation, Sekretionsbereitschaft) und auf die **Körpertemperatur** (↑ 0,4–0,6 °C). Nach erfolgter Einnistung ist Progesteron für den Erhalt der Schwangerschaft verantwortlich (Tonusabnahme des Myometriums bzw. der glatten Muskulatur). Der Abbau erfolgt über Pregnandiol, die Ausscheidung über die Niere.

MERKE Östrogene sind für die Bildung wichtiger Progesteron-Rezeptorproteine verantwortlich. Für die Wirkung des Progesterons ist daher zunächst die stimulatorische Wirkung der Östrogene unerlässlich.

- **Androgene:** Als wichtigster Vertreter gilt Testosteron. Die Synthese im Ovar erfolgt in den Thekazellen. Die männlichen Geschlechtshormone sind bei der Frau vor allem als Vorstufen für die Östrogene zu sehen. Ihre Wirkung besteht in der Zunahme des **Knochen**- und **Muskelwachstums** (eiweißanabol), einer vermehrten **Talgproduktion** in der Haut (Akne!) und beim Mann in der Ausbildung der sekundären Geschlechtsorgane. Auch der **männliche Behaarungstyp** wird durch Andro-

gene hervorgerufen. Weitere Androgene (in abnehmender Wirksamkeit): Dihydrotestosteron, Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat, Androstendion.

Proteohormone:
- **Inhibin** wird in den Granulosazellen produziert und hemmt in der ersten Zyklushälfte zusammen mit Östradiol zunehmend die FSH-, aber nicht die LH-Sekretion. Nur so kann es kurz vor der Ovulation zum starken Anstieg des LH und damit zur Ovulation kommen.

1.5 Beckenboden und Uterushalteapparat

1.5.1 Anatomie

Der **Beckenboden** gliedert sich von innen nach außen in 3 Etagen (**Tab. 1.1**):
- Diaphragma pelvis
- Diaphragma urogenitale
- äußere Schließmuskulatur.

Die Gebärmutter ist durch zahlreiche Bänder und Bindegewebszüge im kleinen Becken befestigt. Man bezeichnet sie in ihrer Gesamtheit als **Uterushalteapparat**, die seitlichen bindegewebigen Strukturen um den Uterus herum fasst man als **Parametrien** zusammen.
- **Lig. latum uteri:** hat nur eine geringe Haltefunktion. Wie ein Mantel legt sich das Peritoneum von oben über Uterus, Tuben und die Ovarien und bildet die Mesosalpinx, das Mesovarium und das Mesometrium. Es enthält die beiden Ureteren.
- **Lig. teres uteri:** verläuft vom Tubenwinkel durch den Canalis inguinalis in die großen Schamlippen und zieht den Uterus dadurch in seine anteflektierte Position.
- **Lig. cardinale uteri** (Lig. Mackenrodt)**:** starkes Bindegewebe, das die Zervix mit der Beckenwand verbindet. Im basalen Abschnitt des Lig. latum gelegen.
- **Ligg. sacrouterina:** Sie ziehen von der Zervix aus um das Rektum herum zur präsakralen Faszie.

Tab. 1.1 Strukturen des Beckenbodens

Etage	wichtige Strukturen
Diaphragma pelvis	• M. levator ani (bestehend aus den Mm. pubococcygeus, puborectalis und iliococcygeus) • Lig. anococcygeum • Fascia diaphragmatis pelvis superior/inferior Innervation: Plexus sacralis S 3, S 4
Diaphragma urogenitale	• M. transversus perinei profundus • Fascia diaphragmatis urogenitalis superior/inferior Innervation: N. pudendus
äußere Schließmuskulatur	• M. sphincter ani • M. bulbospongiosus • M. ischiocavernosus • M. transversus perinei superficialis Innervation: N. pudendus

- **Lig. suspensorium ovarii** (Lig. infundibulopelvicum): hängt die Ovarien und die Ampulle der Tuben an der seitlichen Beckenwand auf.
- **Lig. ovarii proprium:** Bindegewebszug vom uterinen Pol des Ovars zum Tubenwinkel.

1.5.2 Physiologie

Die Strukturen des weiblichen Beckenbodens müssen einerseits dem Gewicht und dem Druck der intraabdominellen Organe standhalten, andererseits den Durchtritt des Kindes bei der Geburt ermöglichen.

MERKE Eine Schwächung der Muskulatur (altersbedingt, neurologisch, nach einer Schwangerschaft) kann zum Deszensus der Gebärmutter bis hin zum Prolaps führen. Häufig ist damit die Harnkontinenz beeinträchtigt.

Der bindegewebige Uterushalteapparat fixiert den Uterus und die Adnexe von allen Seiten so im kleinen Becken, dass diese grundsätzlich in ihrer Position bleiben, aber bei Bedarf anderen Organen ausweichen können.

1.6 Mamma

1.6.1 Anatomie

Die weibliche Brust (Mamma) besteht aus Fett-, Binde- und Drüsengewebe. Die 15–24 einzelnen Drüsen (**Lobi**), die sich weiter in Drüsenläppchen (**Lobuli**) gliedern, liegen in Fettgewebe eingebettet auf der Faszie des M. pectoralis major. Die Lobi sind durch die Cooper-Ligamente voneinander getrennt. Das in den Drüsen produzierte Sekret drainiert aus den Lobuli in den zugehöri-

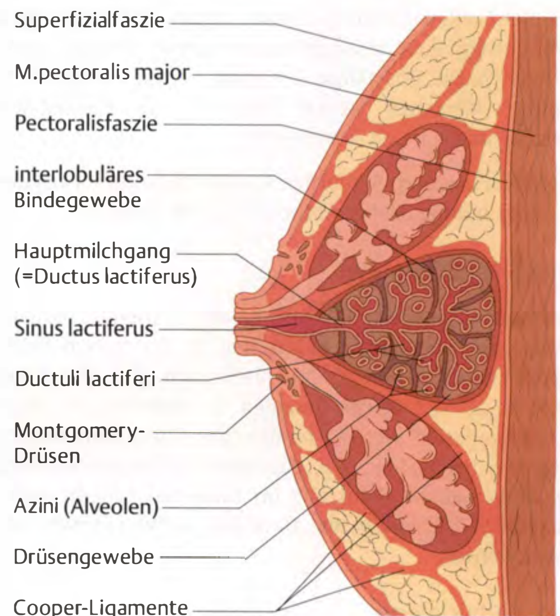


Abb. 1.3 Anatomie der voll entwickelten Mamma. [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

gen Terminalduktus (→ Terminalduktus-Lobulus-Einheit), von dort in den Ductulus lactiferus (Milchgang) und schließlich einen der Hauptmilchgänge (**Ductus lactiferus**). Sie erweitern sich zunächst im Sinus lactiferus und enden dann in der Brustwarze (Mamille), die vom Warzenhof (Areola mammae) umgeben ist. Die Areola enthält zahlreiche Duftdrüsen (**Glandulae areolares** = Montgomery-Drüsen).

Histologie: Bei den Lobuli handelt es sich um **azinäre** Drüsen mit **alveolären** Endstücken (Milchbildung). Die **Myoepithelzellen** der Milchgänge kontrahieren sich oxytozinabhängig beim Stillen eines Kindes.

Gefäßversorgung: A. thoracica interna, A. axillaris

Lymphatischer Abfluss: Die Lymphe wird hauptsächlich in die **Axilla** drainiert. Die axillären Lymphknotenstationen teilt man aufrgrund ihrer anatomischen Begrenzungen in 3 Level ein, was insbesondere beim Mammakarzinom (S. 354) eine Rolle spielt.

1.6.2 Fehlbildungen und -entwicklungen

PATHO

Entlang der Milchleiste können akzessorische Brustwarzen (**Polythelie**) oder Brustdrüsengewebe vorhanden sein (**Polymastie**). Zusätzliche Brüste nennt man **aberierende Mammae**. Sie sind meist in der Achselhöhle gelegen. **Makromastien** imponieren als ein- oder beidseitige Vergrößerungen der Mamma(e). Beim Säugling ist die sog. **neonatale Hypertrophie** hormonell bedingt und harmlos. **Mastoptosen** (Hängebrust) treten insbesondere durch eine Atrophie der Drüsen und Schwäche des Bindegewebes im höheren Alter auf. Ungleichgroße Brüste (**Asymmetrien**) sind meist physiologisch.

1.6.3 Physiologie

Die Physiologie der Mamma ist hormonabhängig. **Östrogene** stimulieren die Proliferation des Drüsenepithels, **Gestagene** fördern die Sekretion. In der Adenohypophyse gebildetes **Prolaktin** sorgt, neben dem Abfall der Plazentahormone nach Ende der Schwangerschaft, für die Vorbereitung und Aufrechterhaltung der Milchproduktion (**Laktation**). Die Milch wird in den Drüsenacini produziert. Als Vormilch (**Kolostrum**) wird die Milch in den ersten 2–3 Tagen nach der Geburt bezeichnet. **Oxytozin**, das vor allem nach mechanischer Stimulation der Mamille aus der Neurohypophyse sezerniert wird, wirkt auf die Myoepithelzellen und fördert so die Entleerung der Milch.

2 Gynäkologische Untersuchung

2.1 Anamnese

- aktuelle Anamnese (Grund der Vorstellung)
- Vorerkrankungen/Allergien/Operationen
- **gynäkologische Anamnese**
  - gynäkologische Vorerkrankungen bzw. Operationen (Hysterektomie, Kürretagen)
  - Menstruationsanamnese: letzte Periode, Zykluslänge, Blutungsdauer, Blutungsstärke, Zyklusunregelmäßigkeiten (z. B. Zwischenblutungen), Beschwerden während der Periode (Schmerzen, Mastodynie etc.), Alter bei Menarche/Menopause
  - Schmerzanamnese (bzw. Brennen, Juckreiz)
  - Fluoranamnese (Aussehen, Geruch, Menge)
  - Auffälligkeiten der Mamma (zyklusabhängige/-unabhängige Schmerzen, Sekretionen, Knoten)
  - Verhütungsmethode (Kondom, IUP, hormonelle Kontrazeptiva etc.)
  - Sexualanamnese (z. B. Dyspareunie, Blutungen nach Geschlechtsverkehr?)
  - letzte gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen
  - Schwangerschaftsanamnese (S. 373)
  - Miktions-/Stuhlanamnese (Frequenz, Beschwerden, Auffälligkeiten)
- Medikamentenanamnese
- Nikotinabusus/Drogen/Alkohol
- Familien- und Sozialanamnese.

2.2 Untersuchung der Genitalien

2.2.1 Klinische Untersuchung

Inspektion und Palpation:
- Abdomen (Haut, Venenzeichnungen, Narben, Form, Nabel, Resistenzen, Druckdolenzen)
- Leiste (Hernien, Lymphknoten)
- Leber (palpabel?)
- Nierenlager (klopfschmerzhaft?)
- äußeres Genitale (Behaarung, Haut, Labien, Urethralöffnung, Introitus)
- inneres Genitale mittels **Spekulum** (Scheidenwand, Portio vaginalis uteri).

MERKE Durch die Betätigung der Bauchpresse können ein ungewollter Abgang von Urin sowie das Tiefertreten der Vagina/des Uterus beurteilt werden.

Spekulumeinstellung: Die Spekulumeinstellung dient der Beurteilung der Scheidenwand und der Portio. Sie erfolgt im Anschluss an die Inspektion des äußeren Genitales bzw. die Palpation von Abdomen und Leiste, aber unbedingt vor der gynäkologischen Tastuntersuchung, da ansonsten die Befunde der Abstrichentnahme verfälscht werden können.

Im Rahmen der Spekulumeinstellung können folgende Untersuchungen durchgeführt werden:
- Entnahme eines zytologischen Abstrichs
- Fluor- und Keimdiagnostik
- HPV-Diagnostik
- Kolposkopie mit Essig- und Jodprobe.

Zytologie: Standardmäßig entnimmt man 2 Abstriche von der Portio vaginalis (immer unter Sicht!):
- zirkuläre Wischbewegung mit **Holzspatel** über die gesamte Portiooberfläche sowie die Transformationszone
- Einführung eines **Bürstchens** in den Zervikalkanal.

Danach wird das Material auf einen Objektträger ausgestrichen und mittels Fixierbad oder -spray (96 %iger Alkohol) fixiert und anschließend nach Papanicolaou gefärbt. Näheres auf S. 314.

Die besten Ergebnisse lassen sich mittels Dünnschichtzytologie (Thin-Prep) erzielen, bei der die Zellen mit einem speziellen Bürstchen (Cytobrush) entnommen und anschließend mit einer hämo- bzw. mukolytischen Lösung gespült und filtriert werden. Dadurch werden Beimengungen von Blut, Schleim und Leukozyten entfernt, sodass das Präparat besser beurteilt werden kann.

Fluor- und Keimdiagnostik: Eine pathologische Scheidenflora kann sofort mittels **Nativpräparat** nachgewiesen werden. Dazu entnimmt man z. B. mit einer stumpfen Pipette Fluor aus dem seitlichen und hinteren Scheidengewölbe. Aufgetragen auf einem Objektträger wird physiologische Kochsalzlösung hinzugefügt und ein Deckglas darübergelegt. Das Präparat wird im Anschluss im Phasenkontrastmikroskop beurteilt.
- **Normalbefund:** abgeschilferte Vaginalepithelzellen und Döderleinbakterien (längliche Stäbchen)
- **Mischflora:** überwiegend punktförmige Bakterien anstatt der Döderleinbakterien, aber keine Zeichen einer Kolpitis
- **pathologischer Befund** (Kolpitis):
  - **Leukozyten**
  - **Clue Cells** (Bakterienrasen, der auf Epithelzellen klebt und nach Methylenblaufärbung sichtbar wird) bei Aminkolpitis (S. 327). Bei Aminkolpitis verstärkt die Zugabe von 10 %iger Kalilauge den typischen fischartigen Geruch (Amintest).
  - **bewegliche Geißeltierchen** bei Trichomonaden-Infektion (keine Methylenblaufärbung → sonst Verlust der Beweglichkeit)
  - **Pseudohyphen** bei Soorkolpitis (S. 327).

Bei entsprechendem Verdacht werden **weitere Abstriche** zum Keimnachweis entnommen:
- Chlamydienabstrich aus dem Zervikalkanal
- Gonokokkenabstrich aus dem Zervikalkanal oder der Urethra
- Herpesabstich aus der Läsion.

Bei Frauen > 30 Jahre bzw. zytologisch auffälligem Befund ist eine **HPV-Diagnostik** (v. a. HPV 16 und 18) anzuraten. Der Abstrich erfolgt mittels Bürste, die in den Muttermund (ca. 1–1,5 cm) eingeführt und dreimal vollständig gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird.

Kolposkopie: Die Portio vaginalis uteri wird mittels Kolposkop in 10–40-facher Vergrößerung beurteilt. Verdächtige Bereiche lassen sich mit folgenden Methoden besser darstellen:
- Betupfen der Portio mit 3 %iger **Essigsäure** (Weißfärbung des Epithels spricht für Atypien)
- **Jodprobe** (glykogenhaltiges Plattenepithel verfärbt sich braun, veränderte Bezirke bleiben hell).

Befunde: Ein kolposkopisch normaler Befund zeigt neben dem originären Plattenepithel Zylinderepithel und die Transformationszone. Auffällige Befunde sind:
- Mosaik (Felderungen)
- Leukoplakie (Keratose)
- atypische Transformationszone
- Punktierungen (Tüpfelung)
- weiße Stellen nach Essigprobe
- atypische, korkenzieherartige Gefäße
- Ulzera
- papillenartige Wucherungen der Scheidenwand.

Gynäkologische Palpation: Bei der vaginalen Austastung werden die Scheidenwände (Tumoren?), Portio (Tumoren?) und das Scheidengewölbe (Excavatio vesicouterina, Douglas-Raums, Schmerz?) beurteilt. Bimanuell werden Uterus (Tumoren?), Adnexen (Tumoren? Schmerz?), Parametrien und Portio (Verschieblichkeit? Schmerz?) untersucht.

MERKE Die digital-rektale Untersuchung ist bei Verdacht auf Tumoren, bei Patientinnen mit Endometriose und bei Patientinnen über 50 Jahre obligat.

2.2.2 Bildgebende Verfahren

RADIO

Die radiologischen Untersuchungmöglichkeiten in der Gynäkologie sind in **Tab. 2.1** dargestellt.

MERKE Die Tuben können sonografisch häufig nur bei entzündlichen Prozessen dargestellt werden.

2.2.3 Endoskopische Untersuchungen

Eine Übersicht über die endoskopischen Verfahren gibt **Tab. 2.2**.

2.3 Untersuchung der Brust

2.3.1 Klinische Untersuchung

Inspektion: Die Inspektion erfolgt immer im Seitenvergleich und umfasst die Beurteilung von
- Größe/Form/Symmetrie/Kontur
- Haut (Auffälligkeiten, Knoten, Gefäßzeichnungen, Narben, Ekzeme, Ödeme, Orangenhaut)
- Mamille (Anomalien, Lageabweichungen, Retraktionszeichen, Sekretion).

Tab. 2.1 Apparative Untersuchungsmethoden der Beckenorgane

Verfahren	Durchführung	darzustellende Strukturen	Befunde
Sonografie	transvaginal/abdominell	Endometrium (→ Endometriumreflex), Cervix und Corpus uteri (Länge, Form, Aufbau), Ovarien, gefäßnahe Lymphknoten	Zysten, freie Flüssigkeit, Tumoren, Schwangerschaft, Schleimhautbeschaffenheit, pathologische Lymphknoten
Röntgen	Abdomenübersichtsaufnahme	Prozesse mit Verkalkungen in den Genitalorganen, IUPs	verkalkte Myome, Dermoide und Teratome mit Zahn- /Knochenstrukturen, IUPs
Hysterosalpingografie	Einbringung von KM in den Uterus, dann Darstellung mittels Röntgen oder Sonografie (Echovist)	Uterus, Tuben	Fehlbildungen, Prozesse an den Tuben
CT	axiale Schichten des Beckens	Beckenorgane	Tumoren und deren Ausdehnung, Lagebeziehung zu umliegenden Strukturen, Stadieneinteilung, Lymphknoten
MRT	Becken-MRT	Beckenorgane	intrauterine und zervikale Veränderungen, Tumoren, Metastasen, Stadieneinteilung, Endometrioseherde

Tab. 2.2 Endoskopische Untersuchungsmethoden des weiblichen Beckensitus

Untersuchung	Vorgehen	häufige Indikationen
Hysteroskopie	Insufflation von NaCl in die Gebärmutterhöhle, Einbringung der Optik durch den Zervikalkanal ins Cavum uteri	Beurteilung von Cervix und Cavum uteri, Abklärung Myome, Polypen, Anomalien, Synechien, Sterilität, Infertilität, Tumordiagnostik, Abklärung uteriner Blutungen, IUPs
Pelviskopie/Laparaskopie	Insufflation des kleinen Beckens mit CO_2, transumbilikale Einbringung der Optik	Diagnostik unklarer Unterbauchbeschwerden, Sterilität, Fehlbildungen, Endometriose, Tumoren, sehr breiter therapeutischer Einsatz, z. B. bei EUG, Myomenukleation, Uterusperforation, Refertilisierungswunsch, onkologischen Operationen

Tab. 2.3 Apparative Diagnostik der Brust

Verfahren	Durchführung	Befunde
Mammografie	2-dimensionale Darstellung der Brust	Tumoren, Mikrokalk
Galaktografie	Einspritzen von KM in die Mamille, Röntgendarstellung	Nachweis von Milchgangabbrüchen, -aussparungen, -ektasien und Papillomen
Sonografie	systematische Durchmusterung der Brust in Rückenlage	Darstellung von Herdbefunden, ggf. Aussage über Dignität möglich, Abgrenzung zystischer/knotiger Befunde
MRT	Untersuchung in Bauchlage, Brüste hängen in spezieller Spule; Untersuchung mit KM	Beurteilung von Tumoren durch unterschiedliches Enhancement, v. a. für invasive Tumoren geeignet

MERKE Die Brüste sollten im Liegen und im Stehen beurteilt werden. Die Arme werden dabei locker hängen gelassen, hinter dem Kopf verschränkt bzw. in die Taille eingestützt.

Palpation:

- von außen Quadrant für Quadrant in Richtung Mamille streichen (Konsistenz, Verschieblichkeit, Tumoren, Knoten, Schmerz)
- über der Mamille (Konsistenz, Tumor, Knoten, Schmerz)
- Suche nach axillären sowie supra- und infraklavikulären Lymphknoten
- ggf. Sekretprovokation (Aussehen? Blutig?).

2.3.2 Bildgebende Verfahren

RADIO

Die apparativen Methoden zur Untersuchung der Mamma zeigt **Tab. 2.3**. Sie dienen insbesondere der weiteren Abklärung getasteter Knoten.

2.3.3 Biopsie und Zytologie

Mammografisch auffällige Befunde müssen bioptisch abgeklärt werden. Aus größeren Herdbefunden können (ggf. unter Ultraschallkontrolle) mittels **Feinnadelpunktion** Zellen aspiriert und untersucht werden. Sekrete aus der Mamille können als **Sekretionszytolgie** mikroskopisch beurteilt werden. Bei der **Exfoliativzytologie** kratzt man Zellmaterial von ekzematischen Bereichen der Brustwarze ab und trägt diese ebenfalls auf einen Objektträger zur

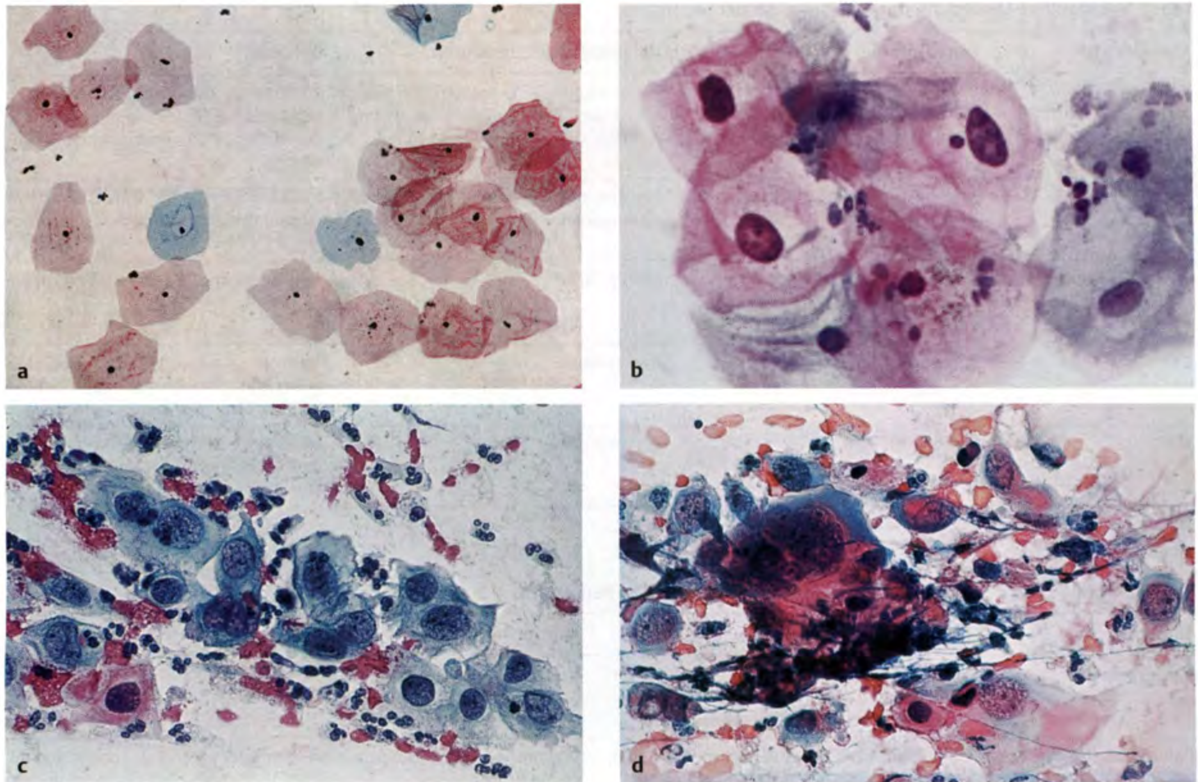


Abb. 2.1 Zervixabstrich. **a** PAP I. **b** PAP IIID. **c** PAP IV. **d** PAP V. [aus Keck, Neulen, Breckwoldt, Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie, Thieme, 1997]

Untersuchung auf. Zur histologischen Untersuchung größerer Befunde kann ein Gewebszylinder mittels **Stanzbiopsie** unter Ultraschallkontrolle gewonnen werden. Stereotaktisch geführte **Vakuum-/Exzisionsbiopsien** sind aufwendig und bei Herdbefunden > 5 mm indiziert. Bei der **offenen Tumorektomie** wird der suspekte Befund in Allgemeinnarkose entfernt.

2.4 Vorsorgeuntersuchungen

Vorsorgeuntersuchungen können Frühformen von bestimmten Malignomen aufzeigen, bevor es zum invasiven Wachstum kommt. Die Heilungschancen werden dadurch erheblich gesteigert und die Patientinnen möglicherweise vor einer Karzinomtherapie bewahrt werden. In der Gynäkologie hat v. a. das Screening auf Zelldysplasien an der Cervix uteri bewährt. Viele Frauen können dadurch in Stadien der intraepithelialen Neoplasien durch kleine Exzisionseingriffe geheilt werden.

Die Krebsvorsorge sollte ab dem 21. Lebensjahr **jährlich** durch einen Arzt erfolgen: Anamnese, Inspektion des äußeren Genitale, bimanuelle Palpation, Entnahme von Abstrichen von der Potiooberfläche und der Endozervix (PAP-Abstrich). Bis zum 25. Lebensjahr erfolgt zusätzlich ein Chlamydien-Screening, ab dem 30. Lebensjahr die Brustuntersuchung mit palpatorischer Beurteilung der axillären Lymphknoten. Bei Patientinnen über 50 Jahre gehören die digital-rektale Untersuchung und die Untersuchung des Stuhls auf Blutbeimengungen (Haemoccult) und ab dem 55. Lebensjahr wahlweise die Koloskopie im Abstand von 10 Jahren oder ein Haemoccult-Test alle 2 Jahre zur Vorsorge dazu.

2.4.1 Kolposkopie

Typische Veränderungen an der Portio vaginalis können oft mittels Kolposkopie inspektorisch erfasst werden. Die Treffsicherheit der Kolposkopie ist für sich allein gesehen zwar der Zytodiagnostik nach Papanicolaou unterlegen, jedoch – v. a. bei auffälligen PAP-Abstrichen – in Kombination sehr erfolgreich. Zu den Befunden s. S. 312

2.4.2 PAP-Abstrich

Die von der Portio gewonnenen Abstriche werden fixiert und nach Papanicolaou gefärbt. Je nach Zyklusphase zeigt sich ein typisches Zellbild der Epithelschichten (Basalschicht, Parabasalschicht, Intermediärschicht, Superfizialschicht) von Vagina und Portio. Die starke Östrogeneinwirkung während der Proliferationsphase führt z. B. zum Aufbau des Vaginalepithels, was an zahlreichen eosinophilen Superfizialzellen im Abstrich erkennbar ist. Auch suspekte Zellveränderungen können mikroskopisch erkannt und der entsprechenden Epithelschicht zugeordnet werden. Unterschieden werden **Atypien der Kerne** (Polymorphie, Mitosen, Mehrkernigkeit, große Nukleoli, ungewöhnliche Chromatinstrukturen), des **Plasmas** (Phagozytosen, Anisozytosen, Vakuolisierung) bzw. der **Kern-Plas-**

ma-Relation (relativ große Kerne im Verhältnis zum Plasmasaum).

Die Befunde werden nach Papanicolaou bzw. nach der Münchner Nomenklatur eingeteilt (**Tab. 2.4**).

Der positive Vorhersagewert des Abstrichs ist umso größer, je maligner die Zellatypien sind. Trotzdem lässt die zytologische Untersuchung lediglich einen Verdacht auf eine zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN S. 338) zu. Pathologischen Abstrichen (PAP III–V) muss **immer** eine **histologische Beurteilung** folgen. Bei makroskopischen Veränderungen kann eine **Knipsbiopsie** oder **Probeexzision** ausreichen, im Zweifel ist jedoch eine **Konisation** mit Elektroschlinge angezeigt.

MERKE Bei einem PAP IIID ist zunächst eine vierteljährliche Kontrolle ausreichend. Nach 3-maligem persistierendem Befund sollte aber eine Konisation durchgeführt werden.

2.4.3 Mammografie

Im Rahmen der Krebsvorsorge oder bei suspekten Befunden bei der klinischen Untersuchung kann mithilfe der Mammografie das Brustgewebe mit weichen Röntgenstrahlen 2-dimensional beurteilt werden. Insbesondere hinsichtlich der Detektion **präinvasiver Vorstufen** oder **kleiner Karzinome** kommt ihr eine große Bedeutung zu. Die Darstellung der Brust erfolgt in 2 Ebenen (kraniokaudaler und diagonaler Strahlengang). Beide Brüste werden hinsichtlich der Symmetrie des Gewebes verglichen, es folgt die Suche nach Verkalkungen und Verschattungen. Als verdächtig sind insbesondere polymorphe, gruppiert liegende **Mikroverkalkungen** (**Abb. 9.18**, S. 355) einzustufen, da sie häufige Befunde des Carcinoma in situ bzw. des Frühkarzinoms sind. Ein weiterer Hinweis für Malignität sind **unscharfe Begrenzungen** und sternförmige Ausläufer (**„Krebsfüßchen"**, Spiculae). Benigne Tumoren (Fibroadenome, Zysten etc.) erscheinen hingegen eher glatt begrenzt und homogen. Die mammografisch erhobenen Befunde werden nach der BI-RADS-Klassifikation beschrieben (**Tab. 2.5**). Die Sensitivität der Mammografie liegt bei ca. 85–90%, die Spezifität deutlich niedriger.

RADIO

Tab. 2.4 Einteilung zytologischer Abstrichbefunde (Münchner Nomenklatur)

Klassifizierung	Zellbild
PAP I	normales Zellbild
PAP II	normales Zellbild mit entzündlichen, regenerativen, degenerativen oder metaplastischen Veränderungen
PAP III	schwere entzündliche, atrophische oder degenerative Veränderungen, Malignität nicht auszuschließen
PAP III D	leicht- bis mittelgradige Zelldysplasien der Superfizial- und Intermediärzellen
PAP IVa	pathologische Zellen, schwere Zelldysplasien von Basal- und Parabasalzellen, Carcinoma in situ möglich
PAP IVb	pathologische Zellen, schwere Zelldysplasien von Basal- und Parabasalzellen, Mikrokarzinom bzw. invasives Karzinom möglich
PAP V	eindeutig maligne Zellen, hochgradiger Verdacht auf invasives Karzinom

Tab. 2.5 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS$_{TM}$)

BI-RADS$_{TM}$	Befund	Karzinomrisiko %
0	Abklärung erforderlich	–
1	keine Auffälligkeiten	0
2	benigne	0
3	wahrscheinlich benigne, Kontrolle notwendig	< 2
4	suspekt, Abklärung erforderlich	2–90
5	verdächtig auf Karzinom	> 90
6	Malignom histologisch gesichert	100

3 Gynäkologische Leitsymptome

Siehe Leitsymptome S. C 93

4 Gynäkologische Notfälle

4.1 Ovarialtorsion

Synonym: Stieldrehung

DEFINITION Tumor-/zystenbedingte Torsion des Ovars um seinen Gefäßstiel (Mesovar) mit konsekutiver Störung der venösen und/oder arteriellen Versorgung.

Epidemiologie: Etwa 10% der Ovarialtumoren führen zur Achsen-/Stieldrehung des Ovars.

Ätiopathogenese: Kann der Tumor oder die Zyste aufgrund ihrer Größe schnellen Lageveränderungen nicht mehr folgen, kann es v. a. bei abrupten Bewegungen zu Verdrehungen kommen. Dadurch kommt es meist zur Torquierung der versorgenden Gefäße.

PATHO

Klinische Pathologie: Zunächst ist der venöse Abfluss gestört. Bleibt die arterielle Versorgung noch erhalten, führt der weitere Blutzufluss zu einer Einblutung (**hämorrhagische Infarzierung**) und Größenzunahme der Geschwulst. Morphologisch stellt sich die hämorrhagische Infarzierung als dunkelrote, ödematös verdickte Struktur dar. Wird auch die arterielle Versorgung unterbunden, kommt es zur Nekrose.

Klinik: Die Ovarialtorsion macht sich meist durch plötzlich einsetzende **starke Schmerzen**, insbesondere nach **abrupten Bewegungen** bemerkbar (Anamnese!). Es kommt zum **akuten Abdomen** mit peritonealen Reizerscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Schweißausbruch) bis hin zum peritonealen Schock.

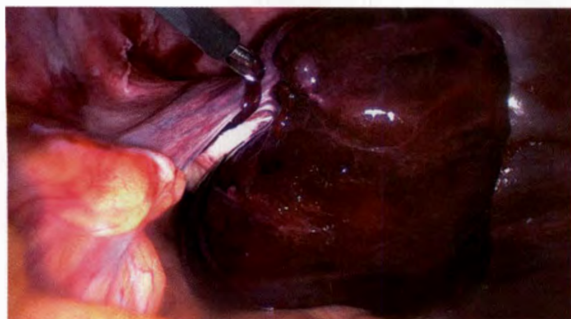


Abb. 4.1 **Stielgedrehtes Ovar**. Das Ovar ist dunkelrot und ödematös.

Diagnostik: Führend ist die Klinik. Bildgebende Verfahren wie die Sonografie können den Verdacht meist nur erhärten. Die endgültige Klärung erfolgt durch eine operative Exploration (Laparoskopie).

Differenzialdiagnosen:
- Appendizitis (Labor, Sonografie)
- Extrauteringravidität/Abort (Schwangerschaftstest, gynäkologische Untersuchung, Sonografie)
- Follikelzyste (Sonografie)
- Adnexitis (Labor, gynäkologische Untersuchung)
- Harnwegsinfekt/Urethersteine (Urin, Labor, Sonografie).

Therapie: Schnellstmögliche Operation. Wenn möglich **Laparoskopie** mit organerhaltender **Detorquierung**.

4.2 Ovarielles Überstimulationssyndrom

DEFINITION Durch multiple Ovarialzysten bedingte Reizung des Peritoneums auf dem Boden einer hormonellen Ovulationsinduktion (Gonadotropine, β-hCG, GnRH-Analoga, Clomifen).

Ätiopathogenese: Die genaue Pathophysiologie ist unbekannt. Durch die Behandlung mit HMG/β-hCG reifen zahlreiche Follikel zu großen sprungreifen kodominanten Follikeln heran. Bedingt durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität sowie durch die Freisetzung von auch in den Thekazellen produziertem Renin kann es zu massiven Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen mit der Gefahr einer intravasalen Gerinnung (s. Blut und Blutbildung S. A 145) kommen. Auch der vascular endothelial growth factor (VEGF) fördert aufgrund seiner permeabilitätssteigernden Wirkung die Flüssigkeitsverschiebungen.

Klinik: Bei milder Ausprägung bestehen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen und ggf. eine Abwehrspannung der Bauchdecke. Bauchschmerzen, die nach Induktion der Ovulation auftreten, sind typisch. Schwere Verläufe gehen mit Dyspnoe, Hydrothorax, Aszites und erhöhter Blutviskosität einher.

MERKE Das ovarielle Überstimulationssyndrom kann zu lebensbedrohlichen Zuständen führen, die eine intensivmedizinische Betreuung erfordern.

Diagnostik: Die **Anamnese** (assistierte Reproduktion, Medikamentenanamnese) und die **klinische Untersuchung** sind wegweisend. Bei schlanken Patientinnen können beidseits Tumoren im Unterbauch getastet werden. Bei der **rektovaginalen Untersuchung** sind die Ovarialzysten beidseits palpabel und in der **Sonografie** ebenfalls darstellbar (beidseitige, multizentrische und vaskularisierte Zysten). Differenzialdiagnostisch muss eine Extrauteringravidität ausgeschlossen werden (Schwangerschaftstest, Sonografie).

Therapie:
- mäßige Schmerzen, Vergrößerung der Ovarien < 5 cm (**Grad 1**): engmaschige Überwachung
- Ovarialzysten ≤ 10 cm, gastrointestinale Symptome (**Grad 2**): stationäre Observation, Blutdruck-, Hb-, Gerinnungskontrolle, symptomatische Behandlung
- Ovarialzysten > 10 cm, Aszites, Hydrothorax, starke Schmerzen und gastrointestinale Symptome, Dyspnoe und erhöhte Blutviskosität (Labor!) (**Grad 3**): stationäre Therapie mit Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytstörung, Thromboseprophylaxe (niedermolekulares Heparin), bei akutem Abdomen oder Stieldrehung operativer Eingriff; wenn klinisch unumgänglich, auch Aszites- und Pleurapunktion (→ Flüssigkeit läuft schnell nach).

Prophylaxe: Zusätzlicher Einsatz von **GnRH-Antagonisten**. Regelmäßige Überwachung der Therapie mit Gonadotropinen durch klinische, endokrinologische und sonografische Kontrolle.

4.3 Vergewaltigung

Erstversorgung, diagnostische Maßnahmen und Dokumentation: Aufgabe des erstuntersuchenden Arztes sollte die Erstellung eines ausführlichen Gutachtens sein. Berechtigte bzw. dazu verpflichtete Ärzte sind **Fachärzte** auf dem Gebiet der Rechtsmedizin und Gynäkologie sowie gynäkologisch tätige Allgemeinmediziner. Auf die **besondere Situation der Patientin** sollte eingegangen und adäquate Untersuchungsbedingungen geschaffen werden (kurze Wartezeit, Berücksichtigung des psychischen Zustandes, Erklärung der Untersuchungen und des weiteren Prozederes). Alle Maßnahmen bedürfen der **Einwilligung der Patientin**. Nach Erhebung der persönlichen Daten sollten auch nach Begleitpersonen und dem betreuenden Gynäkologen gefragt werden. Es folgen
- Dokumentation von Datum und Uhrzeit der Konsultation
- Erhebung der Anamnese: Sozialanamnese, gynäkologische Anamnese (Kontrazeption!), Medikamente
- Befragung zur Tat: Datum, Uhrzeit, Ort, Täter (Beschreibung, Anzahl), Tat (hat Geschlechtsverkehr stattgefunden, d. h., ist eine Penetration erfolgt oder wurde diese versucht? Art und Dauer des Verkehrs? wie oft?), Gewalt?, Drogen/Alkoholeinfluss während der Tat, Zyklustag, an dem die Tat erfolgt ist (mögliche Konzeption?)
- Befragung zum Verhalten nach der Tat (hinsichtlich der Spurensicherung an Körper und Kleidern; z. B. Duschen, vaginale Spülungen)
- Befragung zum letzten Geschlechtsverkehr vor der Tat (Datum, mit wem)
- Information, dass der Arzt für Aussagen vor Gericht der ärztlichen **Schweigepflicht** zu entheben ist
- ganzkörperliche Untersuchung mit ausführlicher (Foto-)Dokumentation (Allgemeinzustand, Hämatome, Würgemale, Kratzspuren, Verletzungen etc.)
- ggf. Asservierung bestimmter Wäschestücke
- gynäkologische Untersuchung
  - Inspektion (Verletzungen der Vagina, des Hymens, der inneren Genitale, des Perineums und des Rektums → Hämatome, Risse, Verletzungen, Fremdkörper, Spermaspuren etc.)
  - Abstriche (Gonorrhö, Chlamydien, ggf. Keimuntersuchung)
  - Untersuchung auf DNA
- Blutentnahme (Schwangerschaftstest, Blutgruppe, Syphilis, Hepatitis B, ggf. HIV, ggf. Alkohol-/Drogen-Screening)
- ggf. Versorgung von Verletzungen, Kontrazeptionsmaßnahmen („Pille danach“, IUP), ggf. Antibiotikaprophylaxe/Tetanusimpfung/konsiliarische Überweisung an Kollegen anderer Fachbereiche
- Empfehlung zur psychologischen und gynäkologischen Nachbetreuung.

MERKE Insbesondere Risse der seitlichen Scheidewände und in den Fornices sind typische Kohabitationsverletzungen bei Vergewaltigung.

Psychologische Betreuung: Der Arzt sollte eine psychologische Nachbetreuung veranlassen und der Patientin die Kontaktaufnahme mit entsprechenden Notrufstellen für vergewaltigte Frauen anbieten (www.frauennotrufe.de).

Rechtliche Rahmenbedingungen: Bestimmt der Täter das Opfer durch Drohungen, Gewalt oder durch Ausnutzung einer schutzlosen Lage zur Ausführung oder Erduldung sexueller Handlungen, spricht man juristisch zunächst von **sexueller Nötigung**.

Wenn es **zusätzlich** zu einem **Eindringen** zumindest in den Scheidenvorhof bzw. in andere natürliche Körperöffnungen gekommen ist, ist der Tatbestand der **Vergewaltigung** erfüllt. Es zählt nicht nur die Penetration des Penis, sondern auch anderer Körperteile oder Gegenstände.

Das Strafmaß beim vollendeten Vergewaltigungsdelikt liegt bei einer Freiheitsstrafe von nicht unter 2 Jahren. Darunter zählen auch Vergewaltigungen, die innerhalb einer Ehe stattfinden. Auch der Versuch ist strafbar.

MERKE Um den Ermittlungsbehörden oder dem Gericht die **Tat** oder die **Untersuchungsbefunde** der Patientin mitzuteilen, muss die Patientin den Arzt von der **Schweigepflicht** entbinden.

Zum Kindesmissbrauch s. Pädiatrie S. 592.

5 Menstrueller Zyklus

5.1 Physiologie

5.1.1 Normwerte

- erste Regelblutung (**Menarche**) meist zwischen dem 12. und 14. Lebensjahr
- physiologische Dauer des Zyklus: 28 ± 3 Tage
- durchschnittliche Dauer der Menstruation: 3–4 Tage
- Blutverlust: 60–80 ml
- Maßnahmen: Während der Periode unterliegt die Patientin keinen Einschränkungen, sofern sie keine Beschwerden hat. Die Gefahr aufsteigender Infektionen ist jedoch erhöht.

Die von der Zyklusphase abhängige ovarielle Hormonproduktion beeinflusst u. a. auch das Endometrium, den Zervikalschleim und das Vaginalepithel, wodurch es zu parallel verlaufenden, für die Zyklusphase typischen Veränderungen kommt.

5.1.2 Ovarielle Phasen

Follikelphase: Das Neurohormon Gonadoliberin (**GnRH**) wird pulsatil aus dem Hypothalamus freigesetzt. Es stimuliert die Sekretion des hypophysären follikelstimulierenden Hormons (**FSH**). FSH fördert ab dem ersten Tag der Regelblutung (= 1. Zyklustag) die Reifung einer Gruppe von Follikeln, von denen sich meist nur einer zum dominanten, sprungreifen Graaf-Follikel weiterentwickelt:

- **Primärfollikel:** Oozyte wächst, Granulosazellen werden kubisch
- **Sekundärfollikel:** Durch Proliferation entstehen 3–5 Schichten Granulosazellen, die Oozyte wächst weiter und die Zona pellucida wird gebildet. Beginn der Follikelhöhlenbildung. Die umgebenden Stromazellen differenzieren sich zu Theka interna und externa.
- **Tertiärfollikel:** weiterhin Wachstum und Höhlenbildung
- **Graaf-Follikel** (**Abb. 5.1**): reifer, dominanter Follikel mit ca. 15–25 mm Durchmesser. Die Granulosazellen bilden den umgebenden Cumulus oophorus.

Die Granulosazellen der Follikel synthetisieren **Östradiol** und **Inhibin** (S. 309). Zusammen hemmen sie die FSH-, nicht aber nicht die LH-Sekretion. Durch den starken Anstieg von LH kommt es zur Ovulation (**LH-Peak**). Die Follikelphase unterliegt im Vergleich zur relativ konstanten Lutealphase (s. u.) häufiger zeitlichen Schwankungen.

Ovulation: Zum Zeitpunkt der **Ovulation** (= 14 Tage vor Einsetzen der Menstruation) rupturiert der Graaf-Follikel, die Oozyte wird mit ihren umgebenden Zellen des Cumulus oophorus hinausgespült und vom Fimbrientrichter der Tube aufgenommen.

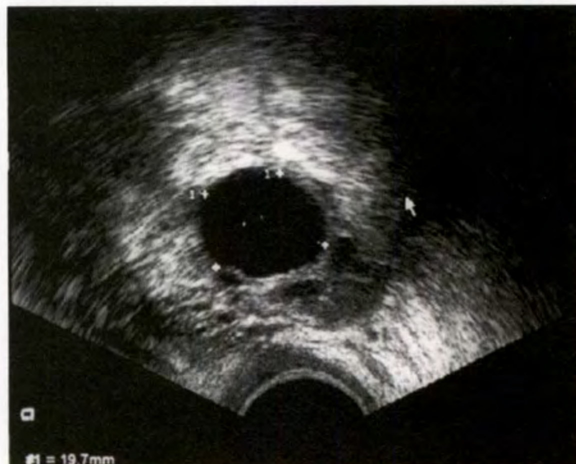


Abb. 5.1 Graaf-Follikel in der Vaginalsonografie. [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

> **MERKE** Die erste Reifeteilung (Meiose I) wird kurz vor der Ovulation vom sprungreifen, dominanten Follikel vollständig abgeschlossen. Die komplette 2. Reifeteilung (Meiose II) durchläuft nur ein befruchtetes Ei.

Lutealphase: Der 1. Tag der 2. Zyklushälfte (Dauer meist ziemlich genau 14 Tage) beginnt mit der Ovulation. Aus den im Ovar verbliebenen Follikelepithelzellen (**Granulosazellen**) und den stromalen **Thekazellen** entwickelt sich das **Corpus luteum** (Gelbkörper), das neben Östrogenen v. a. Progesteron bildet. Im Falle der Befruchtung entwickelt sich der Gelbkörper zum bis zu mehreren Zentimeter großen **Corpus luteum graviditatis** und führt (stimuliert durch das vom Trophoblasten gebildete hCG) zu einer gesteigerten Progersteronproduktion, welche für die Aufrechterhaltung der Frühschwangerschaft essenziell ist. Tritt keine Befruchtung ein, atrophiert er als **Corpus luteum cyclicum** und imponiert später als Narbe (**Corpus albicans**). Durch den Progesteronabfall kommt es zur Menstruation.

5.1.3 Endometrielle Phasen

Menstruation (= Desquamations-/Regenerationsphase, Zyklustag 1–4): Durch den Progesteronabfall (Atrophie des Corpus luteum) kommt es zur Kontraktion der Spiralarterien und damit zur Ischämie der Lamina functionalis des Endometriums (**Hormonentzugsblutung**). Kontraktionen der Uterusmuskulatur führen zur Abstoßung des nekrotischen Gewebes. Es folgt die Regeneration der Wundfläche.

Proliferationsphase (Zyklustag 5–12): Durch die Östrogenwirkung baut sich die Lamina functionalis wieder auf

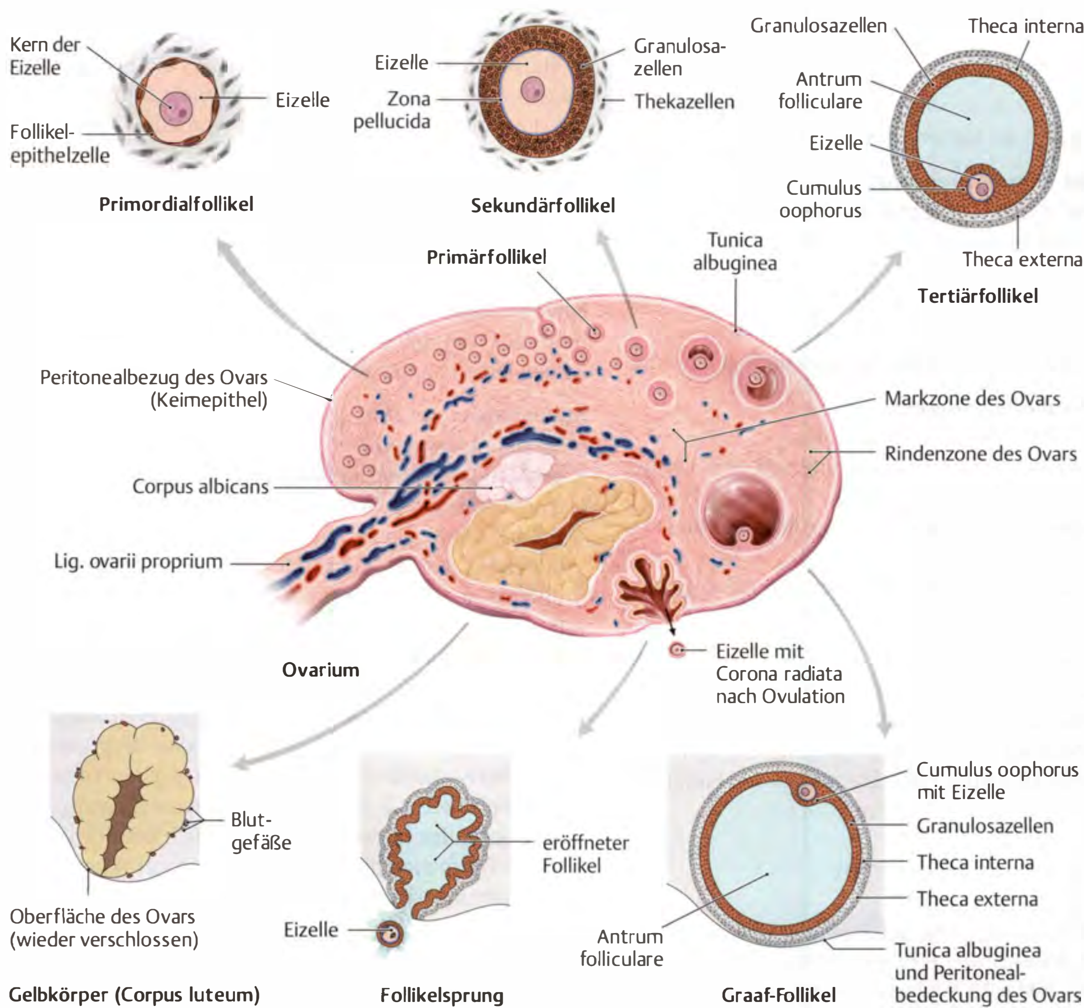


Abb. 5.2 **Entwicklung eines Follikels vom Primärstadium bis zur Atresie.** [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

und verdickt sich von 1,5 mm auf 3–4 mm. Die Proliferation geht von der nicht abgestoßenen Basalschicht aus und führt zur Verdichtung der gesamten Schleimhaut. Östradiol induziert die Synthese von Östrogen- und Progesteronrezeptoren.

Sekretionsphase (Zyklustag 17–28): Das Endometrium wandelt sich unter dem Progesteroneinfluss der 2. Zyklushälfte in ein sekretorisches Epithel um (**sekretorische Transfomation**) und lockert sich insgesamt auf. Zusätzlich zum weiteren Dickenwachstum der Lamina functionalis (auf 6–9 mm) werden verschiedene Proteine sezierniert und Glykogen in die Zellen eingelagert. Mikroskopisch imponieren die typischen Spiralarterien. In dieser Phase bietet das Endometrium optimale Voraussetzungen für die Nidation einer befruchteten Eizelle.

5.1.4 Verschieben der Menstruation durch hormonelle Maßnahmen

Durch die Einnahme von Sexualhormonen (z. B. orale Kontrazeption) kann der Zeitpunkt der Menstruation verschoben bzw. die Zyklusdauer moduliert werden. Die Einnahme beginnt normalerweise am 1. Tag des Zyklus. Sowohl zur Verlängerung als auch zur Verkürzung des Zyklus wird das Präparat 3 Tage vor dem gewünschten Blutungstermin abgesetzt („Pillenpause"). Näheres zur oralen Kontrazeption auf S. 362.

- **Verlängerung des Zyklus:** Bei Kombinationspräparaten wird die Einnahme lückenlos aus dem nächsten Tablettenpäckchen fortgesetzt. Bei 2- und 3-Phasen-Präparaten wird die Einnahmedauer der Phase-2-Tabletten verlängert. Bei Patientinnen, die keine Hormonpräparate zur Kontrazeption einnehmen, kann der Zyklus durch Einnahme eines Gestagenpräparates ab dem ca. 22. Zyklustag entsprechend verlängert werden.
- **Verkürzung des Zyklus:** Um den Zyklus zu verkürzen, müssen Ovulationshemmer eingenommen werden. Es sollte nicht mehr als ⅓ der Tabletten einer Packung verworfen werden. Bei 2- und 3-Phasen-Präparaten müssen zumindest 5 Tabletten der 2. Phase eingenommen werden, bevor pausiert wird.

5.2 Störungen des menstruellen Zyklus

Der regelrechte Zyklus wird hinsichtlich Blutungsfrequenz und -stärke als **Eumenorrhö** bezeichnet.

Störungen der Blutungsfrequenz:
- **Amenorrhö**: Ausbleiben der Regelblutung
- **Oligomenorrhö**: seltene Regelblutung, Zyklusdauer 6–12 Wochen
- **Polymenorrhö**: häufige Regelblutung, Zyklusdauer < 25 Tage
- **Metrorrhagie**: unregelmäßige, azyklische Regelblutung.

Störungen der Blutungsstärke:
- **Hypomenorrhö**: schwache Regelblutung
- **Hypermenorrhö**: starke Regelblutung, ggf. mit Abgang von Koageln
- **Menorrhagie**: zu starke und zu lange Regelblutung (> 6 Tage)
- **Brachymenorrhö**: zu schwache und zu kurze Regelblutung (< 1,5 Tage).

Sonstige Blutungsauffälligkeiten:
- **Schmierblutung** (Spotting): schwache Blutung außerhalb der Menstruation
- **Nidationsblutung**: leichte, kurze Blutung, die in 5 % der Fälle bei der Einnistung der Blastozyste ins Endometrium auftritt (ca. am 23. Tag p.m.).

5.2.1 Prämenstruelles Syndrom

DEFINITION Neurovegetative Beschwerden während der 2. Zyklushälfte, insbesondere kurz vor der Menstruation, werden als **prämenstruelles Syndrom** (PMS) zusammengefasst.

Epidemiologie: Prämenstruelle Beschwerden treten bei einem Großteil der menstruierenden Frauen auf, gehäuft nach dem 35. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die genaue Pathogenese ist nicht bekannt. Angenommen wird eine nachlassende Funktion des Corpus luteum mit konsekutivem **Gestagenmangel** bzw. Störung des hormonellen Gleichgewichts.

Klinik: Die Klinik variiert und ist von **körperlichen** (Mastodynie, Ödemneigung, Unterleibs-/Rückenschmerzen, Migräne, Obstipation, Hitzewallungen, Kreislaufbeschwerden etc.) und **psychischen** (Reizbarkeit, Depression, Lethargie, Aggressionen, Leistungsminderung etc.) **Beschwerden** geprägt. Mit Einsetzen der Regelblutung klingen die Symptome ab.

Diagnostik: Eine gezielte Anamnese sowie eine gynäkologische Untersuchung zum Ausschluss somatischer Ursachen erhärten den Verdacht.

Therapie: Maßnahmen zur Besserung des allgemeinen und besonders des seelischen Wohlbefindens (ausgewogene Ernährung, Bewegung, Entspannung) sowie eine gezielte Behandlung der Symptome (antiödematöse Therapie bei Wassereinlagerungen, analgetische Therapie bei Migräne etc.) können die Beschwerden lindern. Auch orale Hormonpräparate bzw. Kontrazeptiva (Östrogen-Gestagen- bzw. Gestagenpräparate) können zum Ausgleich des Hormonhaushaltes verabreicht werden.

5.2.2 Dysmenorrhö

DEFINITION Schmerzhafte Menstruationen.

Epidemiologie: Viele Frauen sind von Schmerzen während der Regelblutung betroffen. Insbesondere junge Frauen leiden häufig an funktionellen Schmerzen.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet die primäre von der sekundären Dysmenorrhö.
- **primäre Dysmenorrhö:** Hierunter versteht man Menstruationen, die schon seit der Menarche von starken Schmerzen begleitet sind. Ursache sind meist lang anhaltende starke Kontraktionen des Myometriums durch eine verstärkte Prostaglandin- und verminderte Prostazyklinbildung. Auch psychische Faktoren und/oder anatomische Anomalien (z. B. Retroflexio uteri) können eine Rolle spielen.
- **sekundäre Dysmenorrhö:** Zu einem späteren Zeitpunkt aufgetretene Schmerzen während der Regelblutung, die überwiegend auf einem pathologischen Organbefund beruhen (z. B. Endometriose, Myome, Entzündungen, liegendes Intrauterinpessar). Auch bei der sekundären Dysmenorrhö können psychische Faktoren und Konflikte ursächlich beteiligt sein.

Klinik: Die Klinik ist von **krampfartigen Schmerzen** insbesondere im Unterbauch, teilweise auch von **Übelkeit** und **Kreislaufstörungen,** geprägt. Die Schmerzen können bereits vor der Blutung einsetzen und sind am 1. und 2. Zyklustag am stärksten.

Diagnostik:
- Anamnese
- gynäkologische Untersuchung
- ggf. weiterführende Untersuchungen wie Sonografie oder diagnostische Laparoskopie.

Therapie: Die Behandlung der Dysmenorrhö hängt von deren Ursache ab. In Betracht kommen allgemeine Maßnahmen wie **Wärmeanwendung** und **Bewegung.** Eine psychotherapeutische Behandlung ist sinnvoll, wenn den Beschwerden psychische Faktoren zugrunde liegen. Bei organischen Ursachen wird das Grundleiden behandelt. Eine medikamentöse Therapie ist zur Behandlung der Schmerzen indiziert (s. u.).
- **Analgetika** (z. B. Prostaglandinsynthesehemmer)
- **Spasmolytika** (z. B. Butylscopolamin)
- **Ovulationshemmer** (z. B. Östrogen-Gestagen-Kombination) hemmen die Proliferation der Lamina functionalis. Infolgedessen sind die Blutungen schwächer und die Prostaglandinproduktion im Endometrium geringer (→ diese steigt normalerweise in der Corpus-luteum-Phase an).

PHARMA

5.2.3 Amenorrhö

DEFINITION Ausbleiben der Menstruation.

Einteilung: Man unterscheidet eine **physiologische**, eine **primäre** (keine Menarche bis zum 15. Lebensjahr) und eine **sekundäre** Amenorrhö (nach anfangs normaler Menstruation, Ausbleiben der Blutung für > 6 Monate).

Ätiologie: Die Amenorrhö kann organische Ursachen haben oder hormonell (ovarielle, hypophysäre oder hypothalamische Störung) bedingt sein.

Diagnostisches Vorgehen: Ziel der Untersuchungen ist es zunächst, zwischen anatomisch-organischen bzw. hormonellen Ursachen für das Ausbleiben der Regelblutung zu unterscheiden. Im Falle einer hormonellen Störung lassen sich durch die Hormonbestimmungen und Funktionstests Aussagen über den Ort der Störung innerhalb der Hormonachse treffen. Das diagnostische Vorgehen ist in **Abb. 5.3** dargestellt.

- Ausschluss einer **physiologischen Amenorrhö**: vor Menarche (Anamnese), in der Schwangerschaft (ß-hCG), Stillzeit (Anamnese), nach der Menopause (Anamnese)
- Anamnese (v. a. gynäkologisch, Familienanamnese, psychische und physische Belastungssituationen)
- klinische Untersuchung
  - des Körpers (v. a. Entwicklungsstand, sekundäre Geschlechtsmerkmale, Schilddrüse, BMI, Haut)
  - gynäkologische Untersuchung (insbesondere auch auf spontane/provozierbare Sekretion aus der Mamille achten → Hyperprolaktinämie)
- Hormonstatus: Prolaktin, Östradiol, LH, FSH, Testosteron, DHEAS sowie TRH-Test
- Vaginalsonografie
- ggf. Funktionstests: Gestagentest, Östrogentest, Clomifen-Test
- ggf. Hysteroskopie/Laparoskopie.

Gestagentest: Bei der Abklärung einer Amenorrhö kann der **Gestagentest** eingesetzt werden. Durch die 10-tägige Gabe eines Gestagenpräparates induziert man die sekretorische Transformation des Endometriums. Es sollte zu einer Abbruchblutung kommen, vorausgesetzt das Endometrium hat sich durch einen ausreichend hohen Östrogenspiegel regelrecht aufgebaut (→ Test positiv). Andernfalls ist von einem Östrogenmangel auszugehen und man versucht den **Östrogen-Gestagen-Test**, bei dem man beide Hormone verabreicht. Bleiben die Tests negativ und die Entzugsblutung damit aus, weist dies auf eine uterine Amenorrhö; positive Ergebnisse finden sich bei ovariellem Defizit, d. h. anatomische Veränderungen des Uterus lassen sich weitgehend ausschließen.

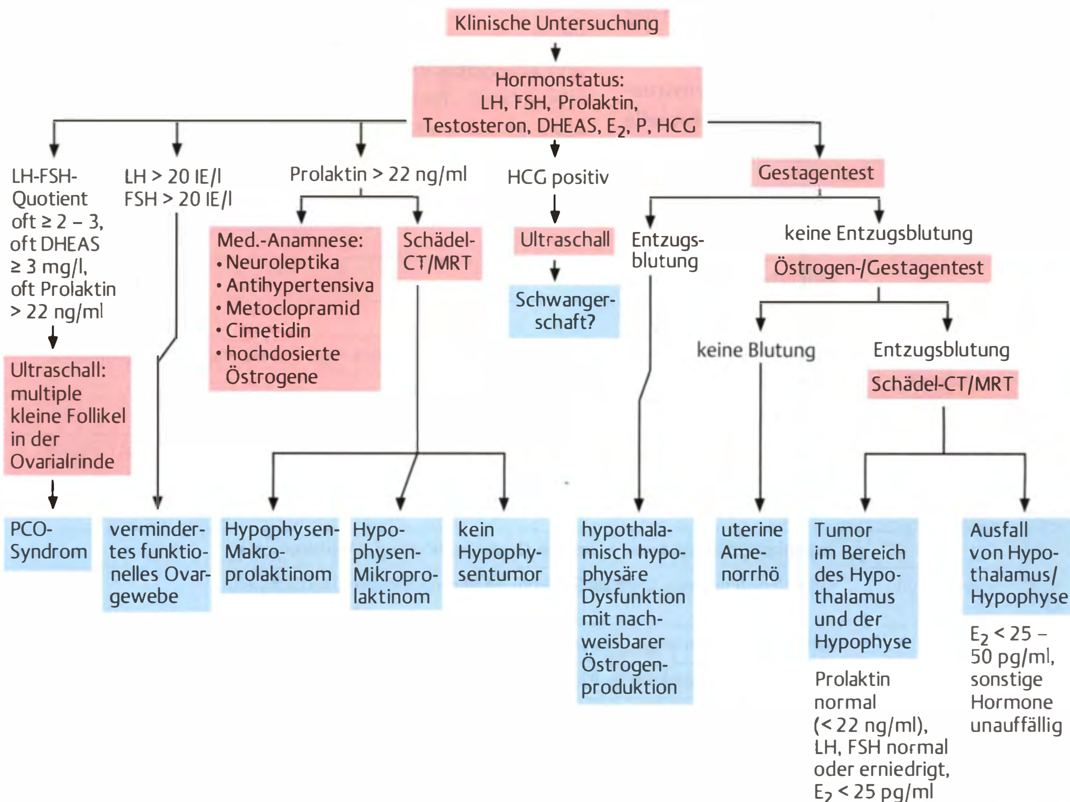


Abb. 5.3 **Diagnostisches Vorgehen bei Amenorrhö.** [nach Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie, Thieme, 2011]

Primäre Amenorrhö

DEFINITION
- Völliges Ausbleiben der Menstruation bis zum 15. Lebensjahr (keine Menarche) – unabhängig von der Entwicklung der sekundären Geschechtsmerkmale.
- Keine Menstruation bis zum 14. Lebensjahr und keine Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale.

Ätiologie: gibt eine Übersicht über Krankheitsbilder, die mit einer primären Amenorrhö einhergehen können.

Sekundäre Amenorrhö

DEFINITION Ausbleiben der Menstruation für mehr als 6 Monate nach einer vorhergehenden normalen Menstruation.

MERKE Der häufigste Grund für eine sekundäre Amenorrhö ist eine Schwangerschaft (ß-hCG testen!).

Asherman-Syndrom

DEFINITION Sekundäre Amenorrhö infolge einer starken Schädigung bzw. Fehlens des Endometriums einschließlich der Lamina basalis.

Ätiopathogenese: Durch Traumen, Entzündungen oder intrakavitäre Eingriffe (z. B. Abrasio) kann es zum Verlust des Endometriums oder zu Verwachsungen innerhalb der Gebärmutterhöhle kommen.

Klinik: Möglich sind verschiedene Formen der **Menstruationsstörungen** (Hypo-, A-, Dysmenorrhö), **habituelle Aborte, Infertilität.**

Diagnostik:
- Anamnese (Zyklusanomalien, uterine Entzündungen oder Eingriffe etc.)
- Hysteroskopie.

Therapie: Wenn möglich hysteroskopische Lösung der Verwachsungen, medikamentöse Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen.

Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom)

Synonym: Stein-Leventhal-Syndrom

DEFINITION Ovarielle Funktionsstörung, die morphologisch durch perlschnurartig aufgereihte kleine Ovarialzysten und klinisch durch die Folgen eines Hormonungleichgewichts imponiert.

Epidemiologie: Das PCO-Syndrom ist mit 4–7 % die führende endokrinologische Erkrankung geschlechtsreifer Frauen.

Ätiopathogenese: Die Krankheitsentstehung ist noch nicht völlig klar. Angenommen wird eine gesteigerte Östrogenproduktion, die mit einer ebenfalls erhöhten LH- und verminderten FSH-Sekretion einhergeht. Ein LH-Spitzenspiegel bleibt aus (→ keine Ovulation). Die Follikelreifung verläuft nicht regelrecht. So werden die Thekazellen durch das vermehrte LH zur Produktion von Androgenen angeregt, welche aber nicht in Östrogene umgewandelt werden. Das Hormongleichgewicht wird in Richtung Androgene verschoben.

Klinik: Die typische **Trias** aus **Amenorrhö, Hirsutismus** und **Adipositas** wird als Stein-Leventhal-Syndrom zusammengefasst. Bedingt durch den Androgenüberschuss kann es zur **Virilisierung**, zu **Akne** und der androgenetischen **Alopezie** kommen. Häufig tritt eine gesteigerte pe-

Tab. 5.1 Differenzialdiagnose der primären Amenorrhö

Ursachen	mögliche Krankheitsbilder
Fehlbildungen	
Abflussbehinderung des Menstruationsblutes nach außen (Hämatokolpos)	Vaginalaplasie, Hymen imperforatus, Vaginalatresie (partiell = Gynatresie), Vagina septa/subsepta, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
Fehlanlage des Uterus	Uterusaplasie, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
Fehlanlage der Keimdrüsen	Gonadendsygenesie, Hypoplasie der Ovarien, Ullrich-Turner-Syndrom (s. Pädiatrie S. 495), Ovarialaplasie, Swyer-Syndrom
hormonelle Störungen	
Ovar	Hypoplasie, PCO-Syndrom, vorzeitige Ovarialerschöpfung, Ovarialtumoren
Hypophyse (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A)	Hypophysentumoren, Sheehan-Syndrom, Hyperprolaktinämie, Medikamente
Hypothalamus	Kallmann-Syndrom (Hypogonadismus und Anosmie), Tumoren, Entzündungen, Medikamente
Nebenniere	adrenogenitales Syndrom (s. Pädiatrie S. 520)
Resistenz peripherer Gewebe gegen Testosteron	testikuläre Feminisierung (s. Pädiatrie S. 526)
funktionelle Störungen	
psychogen/psychoreaktiv	Anorexia nervosa, Leistungssport, emotionales Trauma

riphere Insulinresistenz und ein metabolisches Syndrom auf. Die Symptome bessern sich unter der Einnahme antiandrogener Ovulationshemmer.

MERKE Circa 30 % der betroffenen Frauen leiden unter einer **gestörten Glukosetoleranz** bis hin zum **Typ-2-Diabetes**.

Diagnostik:

- Anamnese
- Sonografie: viele kleine randständige, perlschnurartig aufgereihte Zysten, hyperdenses Stroma (**Abb. 5.4**)
- Hormonanalysen: Bestimmung von Testosteron, LH/FSH-Quotient > 2, DHEAS, Prolaktin.

Therapie: Der Patientin ist ggf. eine **Gewichtsreduktion** zu empfehlen. Kosmetische Maßnahmen (Haarentfernung etc.) können den Leidensdruck mindern. Die medikamentöse Therapie sollte einen möglichen Kinderwunsch der Frau berücksichtigen.

PHARMA Bei bestehendem Kinderwunsch wird die Normalisierung der Ovarialfunktion angestrebt (mittels Kortikoiden, Clomifen, Gonadotropinen [FSH, HMG] oder GnRH), sonst werden antiandrogene Ovulationshemmer verabreicht.



Abb. 5.4 Sonografischer Befund bei polyzystischem Ovarialsyndrom. [aus Spinas, Fischli, Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt, Thieme, 2011]

Zur Therapie des metabolischen Syndroms bietet sich Metformin an.

Cave: Durch die reproduktionsmedizinischen Stimulationsbehandlungen ist das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften und die Entwicklung eines ovariellen Überstimulations-Syndroms (S. 316) deutlich erhöht.

Late Onset-AGS

Siehe Pädiatrie S. 521.

Vorzeitige ovarielle Erschöpfung

Der Grund für die verfrühte Ovarialinsuffizienz ist nicht bekannt. Vermutet werden sowohl chromosomale Veränderungen (Mosaike) als auch andere endogene und exogene Noxen (entzündliche Prozesse, Strahlen, Chemotherapie), die zu einer **Follikelatresie** führen. Der Zyklus kann jederzeit wieder einsetzen, da eine Zerstörung aller Follikel unwahrscheinlich ist.

Hypophysäre Ursachen

Mögliche Ursachen einer hypophysär bedingten Amenorrhö sind in **Tab. 5.2** dargestellt.

Funktionelle Amenorrhö

Psychogene Belastungen können zu Störungen des Hypothalamus (GnRH-Sekretion) und somit zur **hypothalamischen Amenorrhö** führen. Dabei kann es sich um schwere körperliche (Leistungssport) oder seelische Belastungen (Traumata, Krisen), aber auch um **Unterernährung** (z. B. **Anorexia** oder **Bulimia nervosa**) handeln.

MERKE Bei jungen Mädchen ist in den ersten Zyklen die GnRH-Freisetzung oft noch unzureichend, sodass Blutungsunregelmäßigkeiten nicht selten sind. Ein häufiger Grund sind anovulatorische Zyklen durch Follikelreifungsstörungen. Infolge der mangelnden Gelbkörperbildung kommt es zur Abbruchblutung (Östrogenabfall).

Tab. 5.2 Amenorrhö im Rahmen hypophysärer Erkrankungen

Krankheitsbild	Pathophysiologie	mögliche Ursachen/ursächliche Erkrankungen	Hauptsymptomatik
Hyperprolaktinämie (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 292)	erhöhte Prolaktinspiegel führen zur Suppression der GnRH-Sekretion → FSH/LH ↓ → Funktionsstörung der Ovarien	Prolaktinome, Hyperplasie prolaktinproduzierender Zellen, Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus bzw. Hypophysenstiels, Medikamente, endokrinologische Erkrankungen, internistische Erkrankungen, Endometriose, Schwangerschaft, Stresssituationen	Zyklusanomalien, spontane oder provozierbare Galaktorrhö, Östrogenspiegel ↓, evtl. Libido ↓, bei großen hypophysären Tumoren Gesichtsfeldausfälle
hypophysäre Ovarialinsuffizienz	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz → FSH/LH ↓ (außerdem: Ausfall weiterer HVL-Hormone)	z. B. neoplastisch, traumatisch, Sheehan-Syndrom (Nekrose des HVL infolge postpartaler Blutungen)	Amenorrhö, Hypothermie, Adynamie, Agalaktie, Libido ↓, Verminderung der sekundären Behaarung

6 Menopause, Postmenopause und Senium

DEFINITION

- **Klimakterium:** Phase der hormonellen Umstellung des weiblichen Körpers bedingt durch das langsame, stetige Erlöschen der ovariellen Funktion (ca. 45.–55. Lebensjahr, Dauer ca. 10 Jahre)
- **Climacterium praecox:** verfrühtes Klimakterium (Patientinnen < 40 Jahre).
- **Menopause:** letzte stattgefundene Menstruation im weiblichen Zyklus
- **Prämenopause:** Phase der unregelmäßigen Zyklen vor der Menopause (4–5 Jahre)
- **Perimenopause:** Phase um die letzte Regelblutung herum (ca. 2 Jahre)
- **Postmenopause:** Phase nach der letzten Regelblutung (ab ca. 1 Jahr nach der Menopause)
- **Senium:** nach dem 55. Lebensjahr.

Hormonelle Veränderungen: Da die Keimzellen um das 50. Lebensjahr langsam aufgebraucht sind, stellt das Ovar kontinuierlich seine Funktion ein. Sowohl die Lutealphase (**Anovulationen**, z. T. auch Follikelpersistenz) als auch die progesteronbedingte sekretorische Umwandlung des Endometriums lassen allmählich nach. Da anfänglich die östrogenbedingte Proliferationsphase noch regelrecht verläuft, sind **Hyperplasien** des Endometriums daher nicht selten (→ Blutungsanomalien). Im weiteren Verlauf versiegen Östrogen- und Inhibinproduktion. Die fehlende negative Rückkopplung führt zum Gonadotropin- und Gonadoliberinanstieg (**FSH↑/LH↑/GnRH↑**). Diese Konstellation bezeichnet man als **hypergonadotropen Hypogonadismus.** Ab dem Senium kommt es zum weiteren Östrogenabfall (**Abb. 6.1**).

MERKE Zuerst macht sich der Progesteronmangel bemerkbar, danach der Östrogenmangel (→ typisch: Endometriumhyperplasie).

Körperliche und psychische Veränderungen sind in erster Linie auf den Östrogenmangel zurückzuführen:

- Genitale und Brust: **Atrophie** der Mammae, des Uterus, der Vulva und der Vagina. Die Hormonumstellung bedingt außerdem eine Trockenheit der Vagina, was zu Brennen, Juckreiz, gesteigertem Infektionsrisiko (auch im Harntrakt) und Kohabitationsschwierigkeiten führen kann. Es treten Blutungsunregelmäßigkeiten bis zur Menopause auf. Außerdem kann es zur Harninkontinenz kommen.
- Knochensystem: **Osteoporose** durch schnellere Demineralisierung
- Haut: **trockene Schleimhäute**, fleckige Hautrötungen
- kardiovaskulär: gehäuftes Auftreten von Hypertonie, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, Myokardinfarkt
- Vegetativum: **Hitzewallungen**, vermehrtes **Schwitzen**, **Palpitationen**, Schlaflosigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit

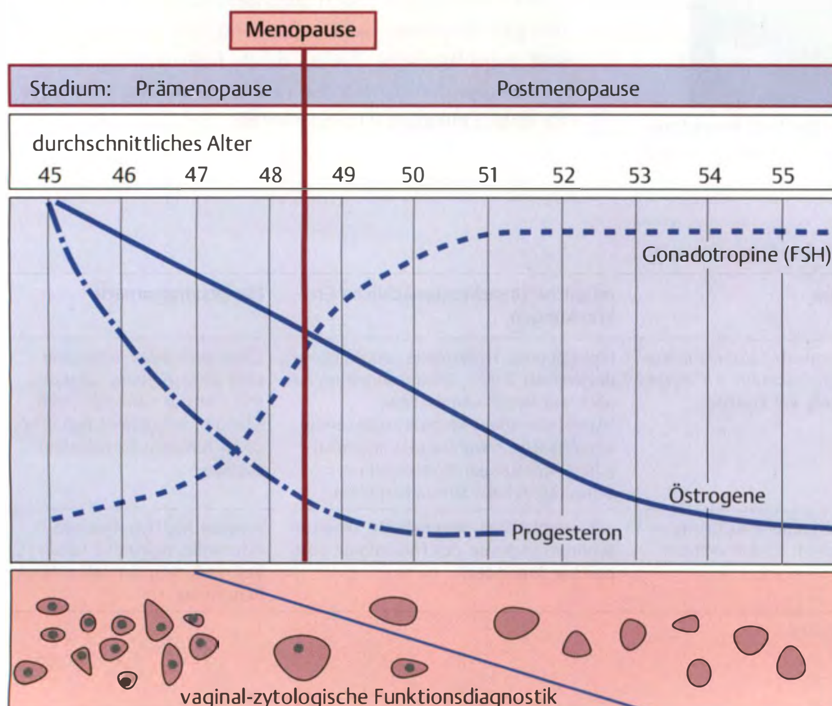


Abb. 6.1 Hormonelle Veränderung im Klimakterium. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

- Psyche: **Reizbarkeit, depressive Verstimmungen**, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Nervosität, verminderte Libido, Angst.

MERKE Die Symptome werden von ⅓ der Frauen gar nicht, von ⅓ als leicht bis mäßig und von ⅓ als schwer (mit Krankheitswert) empfunden.

Die vielseitigen Beschwerden (manchmal auch die Trias aus **Hitzewallungen, Schweißausbrüchen** und **Schwindel**) werden oft als **„klimakterisches Syndrom"** zusammengefasst.

Diagnostik: Grundsätzlich lässt sich die Diagnose schon aus den typischen **anamnestischen Angaben** (Alter, Blutungsanamnese, vegetative Anamnese) der Patientin stellen. Die **vaginalzytologische Untersuchung** (**Abb. 6.1**) ist ein hilfreicher Parameter für den Verlauf des Östrogenabfalls. Hormonanalysen können in frühen Phasen (Prämenopause) auf den Beginn der Wechseljahre hinweisen und speziell die Diagnostik eines Climacterium praecox erleichtern, sind aber nicht zwingend erforderlich.

Therapie: Ziel der **medikamentösen Therapie** ist es, die durch das Hormondefizit verursachten Beschwerden (vegetative, somatische, psychische Symptome) zu therapieren. Zum Einsatz kommen **Östrogene** und **Gestagene** im Rahmen der Hormonersatztherapie (**HRT** = hormone replacement therapy). Aufgrund der Risiken einer Hormonbehandlung ist die **Indikation** (schwere Symptomatik, vorzeitige Ovarialinsuffizienz, Climacterium praecox, frühzeitige Ovarektomie) sorgfältig zu überprüfen und streng zu stellen. Die Dosierung ist möglichst niedrig zu wählen.

PHARMA

Zur Verfügung stehen:

- **sequenzielle Östrogen-Gestagen-Therapie:** wechselnde Gabe eines reinen Östrogenpräparats bzw. einer Östrogen-Gestagen-Kombination (jeweils nach 14 Tagen)
- **kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Gabe:** pausenlose Gabe eines Kombinationspräparates
- **reine Gestagengabe:** bei Kontraindikationen gegen Östrogene.

Es gibt Präparate in verschiedenen Applikationsformen. Die Auswahl der Therapieform muss die individuellen Risikofaktoren und Nebenerkrankungen berücksichtigen (kardiovaskulär, maligne Erkrankungen, Osteoporose, Thrombophilien etc.).

Risiken der HRT:

- allgemein: gastrointestinale Beschwerden, Ödemneigung, Brustspannen, Gewichtszunahme, Wadenkrämpfe, Kopfschmerzen, **Thrombophilien**, Apoplex, Myokardinfarkt
- Östrogenwirkung: Endometriumhyperplasie/-karzinom, Mammakarzinom (v. a. hereditär, seltener sporadisch und insbesondere bei Therapie > 5 Jahre), Ovarialkarzinom.

MERKE

- Eine **reine Östrogentherapie** ist außer bei hysterektomierten Frauen aufgrund des erhöhten Risikos für ein Endometriumkarziom (S. 344) **obsolet**! Die Östrogendosis sollte immer so niedrig wie möglich gehalten werden. **Gestagene** dagegen sind ein **Endometriumschutz.**
- Bei Patientinnen mit Mammakarzinom sollte generell keine Hormontherapie erfolgen.

Wenn die Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine HRT spricht, können der Patientin **alternative Maßnahmen** zur Symptomlinderung und Bewältigung der neuen Lebensphase angeboten werden:

- ausgewogene Ernährung/Sport → Besserung des Allgemeinbefindens
- pflanzliche Präparate (Phytoöstrogene, Actaea Cimicifuga racemosa, Sojapräparate) → zur Linderung klimakterischer Beschwerden
- Lokalbehandlung mit Östrogenen (Cremes, Ringe etc.) → bei Atrophien im Vaginal-/Vulvabereich; bessert die brennenden Vaginalschmerzen bei sexuellen Kontakten
- ggf. Johanniskraut bzw. Psychopharmaka → Behandlung der psychischen Beschwerden
- evtl. Beratung, Psychotherapie, Selbsthilfegruppen.

MERKE Eine ausreichende Kalzium- und Eiweißzufuhr unterstützt die Osteoporoseprophylaxe.

7 Soziokulturelle und psychosoziale Aspekte

7.1 Mütterliche und perinatale Sterblichkeit

DEFINITION

- **Müttersterblichkeit:** mit der Schwangerschaft in Zusammenhang stehender Tod der Mutter bis zur Geburt oder max. 42 Tage post partum
- **perinatale Mortalität:** Tod eines Kindes > 500 g bis zum einschließlich 7. Lebenstag bezogen auf 1000 Geburten (auch Totgeburten)
- **Säuglingssterblichkeit:** Tod eines lebend geborenen Kindes bis Vollendung des 1. Lebensjahres.

Dem medizinischen Fortschritt ist der stetige Rückgang der Säuglings- und Müttersterblichkeit in Deutschland zu verdanken. Gründe für das mütterliche Versterben sind meist Infektionen, Präeklampsie/HELLP-Syndrom, Blutungen und Embolien. Die perinatale Mortalität und Säuglingssterblichkeit werden meist im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit beobachtet, weitere Ursachen sind Fehlbildungen, Plazentainsuffizienz, Infektionen und respiratorische Störungen nach der Geburt. Frühgeburtenrate und perinatale Mortalität sind Qualitätsindikatoren für ein Gesundheitssystem.

7.2 Sexualleben der Frau

Tab. 7.1 zeigt die Sexualität im Geschlechtervergleich. Die Dauer der einzelnen sexuellen Phasen unterscheidet sich bei Mann und Frau.

Sexualverhalten in verschiedenen Lebensphasen: Das sexuelle Verlangen nimmt bei der Frau im Laufe der Geschlechtsreife zu. Ursächlich beteiligt sind dabei u. a. psychosoziale Faktoren wie eine sichere Verhütung, ein soziale Absicherung und ein geregeltes Alltagsleben, die dazu beitragen, dass blockierende Ängste verringert werden. Der Geschlechtsakt sowie die Fähigkeit, einen Orgasmus zu erleben, sind auch in der Postmenopause möglich. Allerdings können die klimakterischen Veränderungen (S. 324) im Alter zu involutions- und hormonell bedingten Schwierigkeiten führen (verringerte Lubrikation, Infektionsanfälligkeit etc.).

Beim Mann erreicht der sexuelle Trieb seinen Höhepunkt in der dritten Lebensdekade. Der Geschlechtsakt ist ebenfalls bis ins hohe Alter möglich, wobei sich häufig die Abläufe der sexuellen Phasen bzw. die körperlichen Reaktionen verlangsamen.

Sowohl beim Mann als auch bei der Frau können **physische** und **psychische Belastungssituationen** zu einer Beeinträchtigung der Libido führen.

7.3 Psychosexuelle Störungen

Hierunter werden Störungen der sexuellen Funktionen und Reaktionen zusammengefasst, die es der betroffenen Person unmöglich machen, ihre Sexualität mit einer anderen Person auszuleben. Sie manifestieren sich z. B. mit Störungen der Libido oder der Fähigkeit, den Geschlechtsakt zu vollziehen. Sexualstörungen sind häufig psychisch bedingt. Näheres s. Psychiatrie S. 1030.

Tab. 7.1 Sexualität im Geschlechtervergleich

	Frau	Mann
Sexualverhalten	Vorgänge bei der sexuellen Erregung brauchen meist Zeit, sexuelle Erregung wird vor allem durch direkte Stimulation erogener Zonen und der Genitalien erreicht, sexuelles Erleben ist stärker von emotionalen und psychischen Faktoren abhängig	schnellere sexuelle Erregbarkeit, stärkere Erregung durch visuelle Eindrücke, schnelleres Erreichen des Orgasmus, genitalzentrierteres Erleben der sexuellen Phasen
erogene Zonen	z. B. Ohrläppchen, Innenseite Oberschenkel, Nacken, Mund, Mamille, Mons pubis, Perineum	z. B. Mund, Brustbereich, Innenseite Oberschenkel, Skrotum
sexuelle Phasen		
Erregungsphase	sexuelle Stimulation, Anschwellen der Genitale, Lubrikation	sexuelle Stimulation, Erektion des Penis
Plateauphase	wenn Stimulation bestehen bleibt, Überleitungsphase zur Orgasmusphase	wenn Stimulation bestehen bleibt, Überleitungsphase zur Orgasmusphase/Ejakulation
Orgasmusphase	Klimax: Steigerung von Herzfrequenz/Blutdruck/Atemfrequenz, unwillkürliche Muskelkontraktionen, ggf. Sekretion aus paraurethralen Drüsen	Klimax: Steigerung von Herzfrequenz/Blutdurck/Atemfrequenz, Ejakulation
Auflösungsphase	bei erneuter Stimulation kann die Frau erneut zum Orgasmus kommen	leitet beim Mann in die Refraktärphase über, die abgeschlossen sein muss, bevor eine neue Plateau- und Orgasmusphase möglich ist

8 Entzündungen

8.1 Bartholinitis

DEFINITION Infektion des Ausführungsgangs der Bartholin'schen Drüse (Gl. vestibularis major).

Erreger und Pathogenese: Zu den typischen Erregern zählen anaerobe Keime, E. coli, Staphylo- und Streptokokken. Chlamydien und Gonokokken sind eher selten.

Die Erreger wandern meist aus dem Scheidenvorhof in die Mündung des Ausführungsganges ein. Die Infektion manifestiert sich als eitriges **Empyem** im Drüsengang, bei Einschmelzung des umliegenden Gewebes auch als **Abszess**. Bedingt durch die entzündlichen Reaktionen schwillt das umliegende Gewebe an. Spontane Entleerungen des zystischen Entzündungsherdes nach außen sind möglich.

Klinik: Im Bereich der Vulva (v. a. im hinteren Drittel der Schamlippe) besteht eine starke, meist einseitige **Schwellung**, die hühnereigroß werden kann. Meist klagt die Patientin über starke **Schmerzen**. Bei Abszessbildung treten **Entzündungszeichen** hinzu.

Diagnostik:
- Anamnese
- gynäkologische Untersuchung: Die Diagnose lässt sich i. d. R. schon durch die Inspektion stellen.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **Marsupialisation**. Hierbei wird die Schwellung inzidiert und die Ränder der Drüsengänge nach außen umgeschlagen und mit den Labien vernäht, sodass ein neuer Ausführungsgang entsteht. Ein Abzess wird anschließend drainiert und ein Abstrich zur Erregerdiagnostik entnommen. Postoperativ empfehlen sich Sitzbäder mit Kamille oder Kaliumpermanganat.

Eine antibiotische Therapie ist i. d. R. nicht angezeigt.



Abb. 8.1 Akute Bartholinitis. [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

8.2 Vulvitis und Kolpitis

DEFINITION **Entzündlich** bedingte Erkrankungen von Vulva (**Vulvitis**) und Scheide (**Kolpitis**).

Ätiologie: Man unterscheidet eine **primäre Vulvitis**, bei der das äußere Genitale Ausgangsort der Entzündung ist, von einer **sekundären Vulvitis**, die einem Übergreifen der Entzündung von anderen Bereichen auf die äußeren Genitalabschnitte entspricht (z. B. durch den Fluor). Letztere ist durch die räumliche Nähe zu Anus, Vagina und Urethra häufig. Hinzu kommen hormonell bedingte Prädispositionen und Geschlechtsverkehr als Risikoquelle.

Klinik: Unspezifische Symptome sind Juckreiz, Rötung, Schwellung und ggf. pathologischer Fluor. Manchmal kommt es auch zur entzündlich bedingten Vergrößerung inguinaler Lymphknoten sowie zur Dyspareunie. Je nach Entzündungsursache können typische Symptome hinzukommen.

Tab. 8.1 zeigt die häufigsten Formen der primären sowie sekundären Vulvitis sowie der Kolpitis.

Diagnostik:
- Anamnese: insbesondere auch nach Fluorveränderungen (Menge, Farbe, Geruch) fragen
- gynäkologische Untersuchung (**Abb. 8.2**)
- Abstrichentnahme und mikroskopische Beurteilung des Nativpräparates (→ z. B. Trichomonaden). Näheres s. S. 311.
- Anlage von Erregerkulturen auf Wachstumsmedien
- bei Parasitosen: Sicherung der Wurmeier mit Klebestreifen.

Differenzialdiagnosen: Andere Ursachen für Juckreiz, Rötung, Schwellung und pathologischen Fluor (s. auch Leitsymptome S. C 94):
- Entzündungen anderer Genese
- allergische Reaktionen
- mechanische/chemische Reize (Onanie, bestimmte sexuelle Praktiken, Seifen, Intimpflege)
- Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Leber-/Nierenerkrankungen)
- neoplastische Veränderungen
- mangelnde Hygiene.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Erkrankungsursache:



Abb.8.2 **Klinischer Befund bei Kolpitis. a Trichomonadenkolpitis** mit fleckig geröteter Vaginalschleimhaut. **b Gardnerellakolpitis** mit dünnflüssigem, blasigem Fluor. **c Soorkolpitis** mit geröteter Portio und krümeligen Belägen. [aus Petersen, Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2010]

Tab. 8.1 Häufige Formen der Vulvitis, Kolpitis bzw. Vulvovaginitis

	Ursache	**Symptome und Befunde**
allergisch/toxisch bedingt	Pflegemittel, (enge) Kleidung, synthetische Fasern, Waschmittel, Medikamente	Symptome der akuten Dermatitis
Condylomata acuminata	HPV Typ 6 und 11	spitze oder flache Feigwarzen im Vulvabereich, manchmal aber auch klinisch inapparent
Herpesinfektion	v. a. Herpes-simplex-Virus Typ 2, manchmal auch Typ 1	herpetiforme Bläschen mit Ulzerationen und Verkrustungen, häufig auch keine Symptome
bakterielle Infektionen	Bartholinitis	meist einseitige Schwellung an der Vulva, Schmerzen
	Follikulitis (→ S. aureus)	Entzündung eines Haarbalgs im Vulvabereich bis hin zur Abszessbildung (Furunkel/Karbunkel)
Parasitosen	Skabies, Oxyuren, Pediculosis pubis	v. a. Juckreiz
Syphilis	Treponema pallidum	je nach Stadium Ulcus durum, makulopapulöses Exanthem (Condylomata lata) bzw. Gummata
Hauterkrankungen	Lichen simplex chronicus, Lichen sclerosus, Psoriasis, Morbus Behçet, Erythrasma, Erythrodermien, Erythema exsudativum multiforme, seborrhoische Dermatitis	Hautbefund und Begleitsymptome (z. B. Juckreiz) je nach Erkrankung
Trichomonaden	Trichomonas vaginalis	wird (wenn überhaupt) v. a. in der zweiten Zyklushälfte oder während einer Schwangerschaft symptomatisch: Erosionen, Ulzera, Pseudomembranen, **schaumiger, übel riechender, gelb-grüner Fluor**
Gardnerellakolpitis (Aminkolptis)	Gardnerella vaginalis (sind auch zahlreiche Anaerobier nachweisbar, handelt es sich um eine **bakterielle Vaginose**)	unangenehm (fischartig) riechender Fluor, Clue Cells (S. 312)
Pilzinfektionen	v. a. Candida albicans	weißliche Beläge, krümeliger Fluor, gerötetes Vaginalepithel (**Soorkolpitis**)
Kolpitis senilis	pathogene Keime aus Damm- und Analregion	bedingt durch postmenopausale Atrophie; blutiger/eitriger Fluor

- **allergisch/toxisch** bedingt: Vermeiden der Noxe, Applikation kortisonhaltiger Salben
- **Condylomata acuminata:** z. T. spontane Rückbildung, sonst symptomatische Behandlung. Bei großen und multiplen Kondylomen CO_2-Laser-Abtragung bzw. operative Entfernung, ggf. auch Podophylltoxinsalben
- **Herpesinfektion:** Aciclovir lokal, bei schweren Infektionen auch systemisch
- **Pilzinfektionen:** Clotrimazol lokal (Vaginalsalben/-tabletten/-zäpfchen), in schweren Fällen Fluconazol systemisch, ggf. Partner mitbehandeln
- **Bartholinitis:** S. 327
- **Follikulitis:** Sitzbäder, Zugsalben, ggf. Inzision
- **Trichomonaden:** Metronidazol oral, ggf. Partnermitbehandlung
- **bakterielle Vaginose**/Gardnerellen: Metronidazol lokal oder oral, ggf. Partnermitbehandlung
- **Kolpitis senilis:** lokale Östrogenbehandlung (Vaginalsalben/-ringe/-zäpfchen).

8.3 Zervizitis

DEFINITION Entzündung der endozervikalen Schleimhaut.

Erreger: Zusätzlich zu den Erregern der Kolpitis (s. o.) sind vorwiegend Chlamydien, Neisseria gonorrhoeae und Mykoplasmen für eine Zervizitis verantwortlich. Typische virale Erreger sind Herpes-simplex-Viren und HPV. Letztere, insbesondere Infektionen mit den High-risk-Typen 16 und 18, müssen gewissenhaft überwacht werden, da sie das Risiko für ein Zervixkarzinom um das **30–900-Fache** erhöhen.

MERKE Gonokokken befallen nicht das Plattenepithel von Vagina oder Vulva, sondern oft Endozervix, Tuben, Urethra, Analkanal und die Bartholini-Drüsen.

Pathogenese: Die **Transfomationszone** der Zervix (S. 308) ist besonders anfällig für schädigende Einwirkungen. Das vaginale Milieu stellt einen dauernden Reiz für das ektop gelegene Drüsenepithel dar. Zusätzliche Noxen führen daher zu einer **akuten** oder **chronischen** Entzündung der Zervix. Prädisponierend wirken Änderungen des vaginalen pH-Werts, hormonelle Veränderungen, mangelnde Hygiene, Promiskuität und das (auch physiologische) Fehlen des zervikalen Schleimpfropfes (Menstruation, Geburt, Abort, Einlage eines IUPs etc.). Die klassischen morphologischen Befunde beinhalten:

- Rötung
- Gefäßinjektionen
- entzündliches Sekret
- Erosionen
- regenerative Veränderungen: Retentionszysten an der Portio = Ovula Nabothi (→ von präkanzerösen Atypien abgrenzen!).

MERKE Die Entzündung kann bis in die Adnexe aufsteigen.

Klinik: Allgemeinsymptome sind selten. Die Infektion verläuft häufig relativ **symptomarm** und wird von der Frau meist nicht als solche wahrgenommen. Beschwerden können sich mit **pathologischem Fluor**, **Miktionsschmerzen**, **Blutungsanomalien** und **Dyspareunie** bemerkbar machen.

Differenzialdiagnosen:
- Entzündungen anderer Abschnitte des weiblichen Genitals (pathologischer Fluor)
- Harnwegsinfekt (Dysurie)
- Tumoren.

Diagnostik:
- Anamnese: Fluorbeschaffenheit?
- gynäkologische Untersuchung: auf Schmerzempfindlichkeit der Portio und Befunde/Sekret an der Portio/Zervix achten
- zervikaler Abstrich und Beurteilung des Nativpräparates unter dem Mikroskop.

Therapie: Eine symptomatische Zervizitis ist behandlungsbedürftig. Maßnahmen sind Bettruhe (ggf. Schmerzmedikation bei Beteiligung des Harntrakts) sowie gezielte Pharmakotherapie. Ein vorhandenes IUP muss entfernt werden.

Bakterielle Infektionen werden **antibiotisch** (nach Antibiogramm) behandelt: Chlamydien- und Mykoplasmeninfektion mit Tetrazyklinen (z. B. Doxycyclin) für 10 Tage. Bei Chlamydieninfektion ist eine Mitbehandlung des Sexualpartners notwendig. Bei Herpesinfektion wird Aciclovir für 5 Tage systemisch gegeben.

PHARMA

8.4 Endometritis und Myometritis

DEFINITION Entzündung der Schleimhaut (Endometritis) bzw. der Muskelschicht (Myometritis) des Uterus.

Erreger: Zu den häufigen Erregern zählen Streptokokken, E. coli, Bacteroides fragilis, Pseudomonas spp., Chlamydien und Neisseria gonorrhoeae.

Pathogenese: Meist handelt es sich um aufsteigende Infektionen aus dem Vaginalbereich. Prädisponierend ist eine geöffnete Zervix (z. B. während der Menstruation). Vor allem postpartal und im Senium (Östrogenmangel) besteht ein erhöhtes Risiko für die sonst eher seltene Endometritis. Häufig befallen werden nichtintakte Schleimhautbezirke, z. B. nekrotisches Endometrium an Polypen oder über submukösen Myomen. Es kommt zur **Infiltration von Entzündungszellen**, zur **Zerstörung des Drüsenepithels** und evtl. zur Bildung kleiner **Abszesse**.

MERKE Die Entzündung kann sich vom Endometrium auf andere Strukturen (Myometrium, Parametrium, Adnexe) ausbreiten.

Klinik: **Abdominelle Schmerzen** (Endomyometritis), **Druckdolenz** des Uterus und ein **pathologischer Fluor** vaginalis bestimmen häufig das klinische Bild. Auch **Zyklusanomalien** und Fieber kommen vor.

Komplikationen sind der Befall der umliegenden Strukturen (Parametrien, Adnexe), eine Pyometra (Eiteransammlung im Cavum uteri) sowie entzündliche Synechien des Cavum uteri (Ashermann-Syndrom, S. 322).

Differenzialdiagnostisch sollte u. a. an benigne und maligne Tumoren (Myome, Karzinome) gedacht werden.

Diagnostik:
- Anamnese: Fluor, Blutungsanomalien, vorausgegangene vaginale Eingriffe?
- gynäkologische Untersuchung: „**Kantenschmerz**" des Uterus bei Myometritits
- Abstrichentnahme und Beurteilung des Nativpräparates unter dem Mikroskop.

Therapie: Allgemeine Maßnahmen (Bettruhe, Eisblase, Schmerzmedikation) bei Bedarf. Ggf. Entfernung eines liegenden IUPs.

PHARMA

Aszendierende Entzündungen des Endo- und Myometriums werden mit Antibiotika behandelt (z. B. Cephazolin und ggf. Metronidazol). Bei isolierten Endometritiden werden Aufbau und Abstoßung der Funktionalis medikamentös mit Östrogen/Gestagen-Sequenzpräparaten unterstützt.

8.5 Adnexitis

DEFINITION
- **Salpingitis:** Entzündung der Tube
- **Oophoritis:** Entzündung des Ovars
- **Adnexitis:** Entzündung der Adnexe.

Epidemiologie: Die Adnexitis tritt bevorzugt bei geschlechtsreifen, sexuell aktiven Frauen auf. Das Risiko ist insbesondere während der Regelblutung erhöht (offene Zervix).

Erreger: Da es sich meist um **aufsteigende Infektionen** handelt, kommen grundsätzlich alle Erreger in Betracht, die für die primäre Entzündung verantwortlich sind (also Erreger der Vulvitis, Kolpitis, Zervizitis oder Endomyometritis). **Chlamydien, Neisseria gonorrhoeae** und **Mykoplasmen** sind besonders häufig.

Ätiologie: Begünstigend wirken mechanische Irritationen (IUP, transvaginale Eingriffe am Uterus, Geburt), die die **Aszension** von Keimen durch Zervix und Uterus erleichtern. Hämatogene, lymphogene oder per continuitatem verursachte Infektionen sind zwar möglich, aber verhältnismäßig selten.

P HO AT

Pathogenese: Tuben und Ovarien erscheinen **konglomeratartig** zusammengeballt. Die Tuben imponieren oft **ödematös** und **gerötet** (**Abb. 8.3**), manchmal führen auch entzündliche Verklebungen (v. a. bei chronischen Infektionen) zum Sekretstau (sog. **Saktosalpinx**). Handelt es sich um Eiter, spricht man von einer **Pyosalpinx**, bei Blut von einer **Hämatosalpinx** und bei wässrigem Sekret von einer **Hydrosalpinx**. Es kommt zur Einwanderung von **Entzündungszellen**. Häufige bzw. persistierende Entzündungen verursachen schließlich eine reaktive Hyperplasie des Tubenepithels. In schweren Fällen entstehen (**Tubo-**) **Ovarialabszesse**, die aufgrund der Peritonitisgefahr bei Ruptur einen Notfalleingriff notwendig machen.



Abb. 8.3 Adnexitis. Die rechte Tube zeigt sich in der Laparoskopie deutlich geschwollen.

Klinik: Das Krankheitsbild wird durch **abdominelle Schmerzen** (starke Druckschmerzhaftigkeit), **Fieber** und Zeichen der **peritonealen Reizung** (Übelkeit/Erbrechen) bestimmt. Je nach Ausbreitung und Primärort der Infektion kann es auch zu vaginalem Fluor (z. B. Endomyometritis), Miktionsbeschwerden oder Stuhlveränderungen kommen. Chronische Infektionen können auch blande verlaufen.

Komplikationen: Es besteht generell die Gefahr, dass die Entzündung chronifiziert und/oder sich auf andere Strukturen ausbreitet (Tuben → Ovarien → Peritoneum → v. a. bei Gonokokken und Chlamydien auch Ausbreitung auf Appendix und Leber möglich) und zu **Verklebungen** und **Verwachsungen** führt. Diese können Beschwerden (Dysmenorrhö, Dyspareunie, Unterbauchschmerzen etc.) verursachen und **Extrauteringraviditäten** begünstigen, nicht selten kann es sogar zur **Sterilität** kommen (20–30 %). **Abszesse** können ebenso an verschiedenen Stellen entstehen (Douglas-Raum, Tuboovarialabszess).

Diagnostik:
- Anamnese: Risikofaktoren, z. B. IUP, vorangegangene genitale Infektionen
- gynäkologische Untersuchung: Fluor, Blutung, **Druckdolenz** der Adnexe, **Portioschiebeschmerz**, tastbare prallelastische Resistenz, die wenig beweglich ist.
- Abstrichentnahme: nativ und für Keimnachweis
- Untersuchung des Abdomens: Abwehrspannung (→ Zeichen einer Peritonitis)
- Labor: Entzündungsparameter, β-hCG bestimmen (→ Ausschluss EUG)
- Sonografie: Tubenverdickung, freie Flüssigkeit, Abszesse, Zysten mit Spiegelbildung, Sekretstau der Tuben)
- Laparoskopie: in allen unklaren Fällen zur Sicherung der Diagnose und zur Therapie eines Abszesses.

MERKE Chlamydien-DNA kann mittels PCR aus zervikalem Abstrichmaterial gewiesen werden.

Differenzialdiagnosen: Es kommen grundsätzlich Erkrankungen in Betracht, die Unterbauchschmerzen bzw. ein akutes Abdomen verursachen können. Insbesondere an eine **Extrauteringravidität** (β-hCG testen, normale Entzündungswerte), **Endometriose** (zyklusabhängige Beschwerden), **Stieldrehung** (hochakut, Anamnese!), **Appendizitis** (Druckpunkte, Differenzialdiagnose schwierig), **Divertikulitis** (eher linksseitig, Alter) und **Nieren-/Harnleitersteine** (Urindiagnostik, Koliken) sollte gedacht werden. Auch Karzinome oder psychogene Ursachen können mit einer ähnlichen Klinik einhergehen.

Therapie: Meist müssen die Patientinnen **stationär** behandelt werden. Bei einer akuten Adnexitis sollte die Patientin **Bettruhe** einhalten und der Unterbauch mit einer **Eisblase** gekühlt werden. Ein IUP muss evtl. entfernt werden. Zudem ist eine adäquate medikamentöse Therapie der Infektion angezeigt:

PHARMA

- **Antiphlogistika/Analgetika** bei akuter Entzündung: z. B. Diclofenac 100 mg/d
- **i. v.-Breitbandantibiose**: z. B. Kombination aus Cefuroxim/Doxycyclin (→ Chlamydien!)/Metronidazol oder Amoxicillin + Clavulansäure/Doxycyclin für ca. 10 Tage.

MERKE Der Partner muss bei Infektionen mit Chlamydien und Neisseria gonorrhoeae mitbehandelt werden.

Je nach Schwere des Krankheitsbildes kann eine **intensivmedizinische** oder **operative** Behandlung erforderlich sein (Inzision und Spülung von Abszessen/Saktosalpinx, Lösung von Adhäsionen). Ein operativer Eingriff sollte jedoch nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

8.6 Genitaltuberkulose

DEFINITION Durch Mycobacterium tuberculosis bedingte, meist aus einem Lungenherd hämatogen fortgetragene Infektion der Tuben (**Salpingitis tuberculosa**) oder der Ovarien (**Oophoritis tuberculosa**).

Die Genitaltuberkulose kann bei der Frau durch den bakteriologischen Erregernachweis aus dem Menstruationsblut diagnostiziert werden. Näheres s. Urologie S. 622

8.7 Mastitis non puerperalis

DEFINITION Von Wochenbett und Schwangerschaft unabhängige Entzündung der Mamma.

Erreger: Die häufigste Ursache sind **Staphylokokken**, daneben können aber auch noch andere Erreger wie beispielsweise E. coli, Proteus oder Streptokokken zu einer Mastitis führen.

PATHO

Ätiopathogenese: Bei der **bakteriellen Mastitis** wandern die Keime meist über das Milchgangsystem ein. Eine Infektion auf dem Blutweg ist dagegen sehr selten. Begünstigend wirken alle Faktoren, die das Eindringen der Erreger ins Gewebe erleichtern (Läsionen, Piercings). Auch Nikotin und Medikamente (z. B. Pille mit hohem Östrogenanteil) sowie andere prädisponierende Gegebenheiten (Makromastien, Hohlwarzen, Galaktorrhö) können ursächlich für die Entzündung sein. Erhöhte Prolaktinspiegel stimulieren die vermehrte Sekretion der Drüsen. Es kommt zum Stau (Duktektasien) und Übertritt des Sekrets in umliegende Strukturen, wodurch das Gewebe gereizt und in der Folge eine **abakterielle Mastitis** entsteht.

Klinik: Typische **Entzündungszeichen** wie Dolor, umschriebener Rubor und Calor sind auch bei der Mastitis zu finden (**Abb. 8.4**). Das entzündete Gewebe tastet sich oft **tumorartig**, z. T. sind auf der betroffenen Seite auch die **axillären Lymphknoten vergrößert**. Im Falle einer **Abszedierung** können bewegliche Flüssigkeitsansammlungen (**Fluktuationen**) palpiert werden. Fieber tritt selten auf.



Abb. 8.4 **Mastitis nonpuerperalis.** [Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Diagnostik:
- Anamnese: insbesondere nach Verletzungen, Nikotinabusus und Medikamenteneinnahme fragen
- Untersuchung der Brust: inspektorisch auf Verletzungen, Piercings etc. achten, Palpation (Resistenz? Schmerzen?)
- Labor: Bestimmung der Entzündungsparameter und ggf. von Serumprolaktin
- Sonografie: Abszesse?
- bei Abszedierung: Punktion des Abszesses mit Erregerbestimmung
- ggf. Biopsie zum Ausschluss eines Mammakarzinoms.

Differenzialdiagnosen sind:
- neoplastische Mammaerkrankungen (S. 354)
- Thrombophlebitis der Brust
- dermatologische Erkrankungen (z. B. Ekzeme)
- Mastopathie (S. 352).

MERKE Wichtig: Immer an eine Neoplasie der Mamma denken (inflammatorisches Mammakarzinom, Morbus Paget)!

Therapie: Allgemeine Maßnahmen wie **Ruhigstellung** (feste BHs) und **Kühlung** können die Beschwerden lindern.

PHARMA

Pharmakotherapeutisch zum Einsatz kommen:
- **Antibiose** (z. B. Ciprofloxacin + Metronidazol)
- **Antiphlogistika** (z. B. Diclofenac)
- **Prolaktinhemmer** (z. B. Bromocriptin) für 3–6 Wochen bei nichtabszedierener Mastitis.

MERKE Das Rezidivrisiko ist hoch und kann durch die adäquate, langwierige Behandlung mit Prolaktinhemmern gesenkt werden (→ daher immer nach Ursachen einer Hyperprolaktinämie suchen).

Ein Abszess sollte erst mit Wärme behandelt (fördert die Abszessbildung) und danach **chirurgisch inzidiert** werden. Ggf. Spülung der Abszesshöhle und Einlage einer Drainage.

8.8 Sexuell übertragbare Krankheiten

Zu den klassischen sexuell übertragbaren Krankheiten werden in Deutschland die **Syphilis** und der **Tripper** (Gonorrhö) sowie das **Lymphogranuloma venerum** und der seltene **weiche Schanker** (Ulcus molle) gezählt. **Tab. 8.2** gibt eine Übersicht über die wichtigsten Erkrankungen dieser Gruppe. Für nähere Informationen s. Infektionserkrankungen S. A 492.

Tab. 8.2 Sexually transmitted diseases (STDs)

Krankheit	Erreger	Meldepflicht
Trichomoniasis	Trichomonas vaginalis	nein
bakterielle Vaginose	Gardnerella vaginalis und Anaerobier	nein
Chlamydieninfektion	Chlamydia trachomatis D–K	nein
Mykosen	v. a. Candida albicans	nein
Mykoplasmeninfektionen	Mycoplasma genitalium/hominis/urealyticum	nein
Gonorrhö	Neisseria gonorrhoeae	nein
Syphilis (= Lues)	Treponema pallidum	ja (nichtnamentlich)
Lymphogranuloma venerum	Chlamydia trachomatis L_1–L_3	nein
Ulcus molle	Haemophilis ducreyi	nein
Hepatitis B/C	HBV/HCV	nein
Herpes simplex	HHV-1 und -2	nein
Condylomata acuminata	humane Papillomaviren	nein
HIV-Infektion/AIDS	HI-Virus	ja (nichtnamentlich)

9 Benigne und maligne Veränderungen

9.1 Vulva und Vagina

9.1.1 Gutartige Veränderungen

Lichen sclerosus et atrophicus

Synonym: Craurosis vulvae, atrophische Dystrophie

Das Krankheitsbild wird im Kapitel Dermatologie (S. 673) ausführlich behandelt.

Klinik: Infolge der atrophischen Vorgänge in Dermis und subkutanem Fettgewebe entstehen **Hautveränderungen** im Vulvabereich (Erythem, weißlich glänzende Haut, Leukoplakien, Rhagaden) mit **Juckreiz** und **Brennen** sowie **Beschwerden beim Geschlechtsverkehr** (Verengung des Scheideneingangs).

MERKE Die Leukoplakie (15–20 % der Patientinnen) gilt als fakultative **Präkanzerose.** Bei 5 % der Frauen kommt es zur malignen Entartung.

Therapie: Eine kausale Therapie existiert nicht. Bei Juckreiz und entsprechendem Befund ist eine lokale Behandlung mit Kortikosteroidcremes, fetthaltigen Salben und Tacrolimus möglich.

Kondylome und Papillome

DEFINITION
- **Kondylome:** Durch humane Papillomaviren (HPV) verursachte hahnenkammartige, spitze und schmerzlose (**Condylomata acuminata**, Feigwarzen) oder flache (**Condylomata plana**) Warzen in der anogenitalen Region.
- **Papillome**: i. d. R. gutartige, vom Epithel ausgehende Tumoren mit papillärem Aufbau und blumenkohlartigem Aussehen.

Ätiopathogenese: Die Infektion wird meist **sexuell** übertragen. Insbesondere HP-Viren der **Low-risk-Gruppe** (HPV 6 und 11), manchmal aber auch solche der High-risk-Gruppe (z. B. HPV 16 und 18) gelten als ursächlich.

MERKE Eine Ansteckung mit dem Virus kann auch auf asexuellem Weg erfolgen (**Schmierinfektion**).

Die papillomatösen Warzen (**Abb. 9.1**) sind oft mit bloßem Auge oder mit dem Kolposkop erkennbar. Die Viren befallen die **Basalschicht** des Epithels bevorzugt von Vulva und der perianalen Region. Histologisch imponieren Kondylome als verdicktes Plattenepithel (Fibroepitheliom). Zytologisch finden sich sog. **Koilozyten** (Zellen mit klaffenden Vakuolen, die direkt an den vergrößerten Zellker-



Abb. 9.1 **Condylomata acuminata.** Die spitzen Kondylome finden sich an Damm und der hinteren Kommissur. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

nen liegen). Diese sind typisch für HPV-befallene Plattenepithelien. Die Vagina ist seltener betroffen. Flache Kondylome (Condyloma plana = bowenoide Papulose) kommen bevorzugt an der Zervix vor.

Klinik: Häufig bleiben HPV-Infektionen **klinisch stumm.** Manche Patientinnen berichten über **Juckreiz, Brennen** und **Nässegefühl**, manchmal auch über Beschwerden nach dem Geschlechtsverkehr.

Diagnostik:
- Anamnese: Beschwerden wie Juckreiz, Brennen, Nässegefühl?
- gynäkologische Untersuchung mit histologischer und zytologischer Probenentnahme
- Kolposkopie: Die Kondylome sind oft schon inspektorisch sichtbar
- Essigprobe (S. 312)
- ggf. Ausschluss anderer STDs (Gonorrhö, Lues, Trichomonaden, HIV).

Differenzialdiagnosen:
- Condylomata lata (Syphilis Stadium II)
- benigne Vulvatumoren (Fibrome, Fibromyome, Schweißdrüsenadenome)
- Vulvakarzinom.

Therapie: Die Kondylome können **mechanisch** mittels CO_2-Laser, Kryotherapie oder monopolarer Schlinge abgetragen werden. Eine vorhergehende Therapie mit Imiquimod (TLR7-Agonist) sollte versucht werden. Oftmals lassen sich die Läsionen und das Ausmaß der dann notwendigen operativen Entfernung deutlich reduzieren.

MERKE Eine kausale Therapie der HPV-Infektion gibt es derzeit nicht. Manchmal bilden sich die Kondylome jedoch spontan zurück.

Als Prophylaxe stehen seit 2006 die tetravalente **Impfung** gegen HPV 6, 11, 16 und 18 (Gardasil) bzw. seit 2007 der bivalente Impfstoff gegen HPV 16 und 18 (Cervarix) zur Verfügung. Die STIKO empfiehlt seit 2007 die Impfung für Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren, vorzugsweise vor dem ersten Geschlechtsverkehr.

9.1.2 Bösartige Veränderungen

Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

DEFINITION Auf das Epithel beschränkte, **nichtinvasive** dysplastische Veränderungen des vulvären **Plattenepithels (Präkanzerose).**

Epidemiologie: Schon bei jungen Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr finden sich VINs. Die VIN III ist v. a. bei Frauen zwischen 50 und 55 Jahren häufig.

Ätiopathogenese: Auch bei den VINs werden **humane Papillomaviren** der **High-risk-Gruppe** als Ursache für die Entstehung der Erkrankung angesehen.

MERKE Nicht selten bestehen bei den Patientinnen mit VIN gleichzeitig auch zervikale (CIN), vaginale (VAIN) oder perianale (PaIN) intraepitheliale Neoplasien.

PATHO

Die VIN ist eine präkanzeröse Vorstufe des Vulvaepithels. Dabei kann die Vulvahaut entweder völlig blande aussehen oder aber auch hyperplastisch, kondylomatös oder lichenifiziert erscheinen. Die VINs werden in Analogie zur CIN nach Ausprägung der Zelldysplasien sowie der befallenen Epithelschicht klassifiziert (VIN I–III). Sie treten häufig multizentrisch auf.

Klinik: Der typische **Juckreiz** manifestiert sich häufig schon lange bevor morphologisch sichtbare Veränderungen auftreten. Auch **Brennen** und **Schmerzen** kommen vor. Das Spektrum der Hautveränderungen ist weit gestreut. Suspekt sind insbesondere ungewöhnliche Pigmentierungen, Verhornungsstörungen (Parakeratose), papulomakulöse Veränderungen, Mosaike (verdicktes Epithel, das von gefäßhaltigem Stromagewebe eingerahmt wird) und Leukoplakien (**Abb. 9.2**).

Die klassische Stadienteilung der vulvären intraepithelialen Neoplasie sowie ihre stadienabhängig geschätzte Prognose ist in **Tab. 9.1** dargestellt.

VIN II und III werden auch eingeteilt in:
- **undifferenzierter Typ** (90–98 %; kondylomatös, basaloid, gemischt; häufig HPV-assoziiert)
- **differenzierter Typ** (2–10 %; oft Lichen sclerosus in Anamnese, leukoplakieartig; selten HPV-assoziiert)
- **nichtklassifizierbarer Typ** (pagetoide Läsionen).

Der undifferenzierte Typ neigt dazu, im invasiven Stadium ein nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom zu entwickeln, während der differenzierte Typ eher zum verhornenden Plattenepithelkarzinom fortschreitet.

Diagnostik:
- Anamnese (insbesondere nach Juckreiz und Hautveränderungen fragen)
- gynäkologische Untersuchung

Tab. 9.1 **Einteilung der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)**

Klassifizierung	Zellbild	Prognose
VIN I	leichte Dysplasien im unteren Drittel des Epithels, leichte Kernatypien	meist spontane Rückbildung
VIN II	mäßige Dysplasien, Atypien reichen bis ins mittlere Drittel der Epithelschichten	meist spontane Rückbildung
VIN III	schwere Dysplasien im gesamten Epithel ohne Durchbrechung der Basalmembran, hochgradige Zell- und Kernatypien (=Carcinoma in situ)	spontane Rückbildungsrate nach 10 Jahren: 40 %, Rezidivrate nach 5 Jahren ebenfalls 40 %



Abb. 9.2 **VIN III.** Ausgeprägte Leukoplakie nach Essigprobe. [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

- Stanzbiopsie und histologische Begutachtung (die Sicherung der Diagnose erfolgt ausschließlich histologisch).

Differenzialdiagnostisch gilt es zu denken an das Vulvakarzinom (Biopsie), aber auch an eine Vulvitis (Pruritus, Schmerzen), benigne Vulvatumoren (Pruritus, Hautveränderungen) oder Vulvadystrophien (Hautveränderungen).

Therapie:
- Laservaporisation
- chirurgische Abtragung mit mindestens 0,5–1 cm Sicherheitsabstand
- Skinning Vulvektomie (bis zu 5 mm tiefe Vulvaabtragung bei ausgedehnten Befunden).

Postoperativ wird eine **halbjährliche** Kontrolle empfohlen.

Morbus Paget

Synonym: Paget-Karzinom

DEFINITION Das vulväre Paget-Karzinom ist eine von den Schweißdrüsen ausgehende vulväre intraepitheliale Neoplasie und die häufigste Manifestation des extramammären Morbus Paget.

MERKE Das Paget-Karzinom darf man nicht mit dem Morbus Paget des Skelettsystems verwechseln (Osteodystrophia deformans, s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 220)

Epidemiologie: Stellt ca. 2 % aller Vulvaneoplasien dar. Die Patientinnen erkranken häufig in der 7. Lebensdekade.

Ätiopathogenese: Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt.

Klinik: Meist sind die großen Schamlippen befallen. Die Läsionen imponieren meist als scharf begrenzte, gerötete, manchmal verkrustete Herde. Ein Auftreten an unterschiedlichen Stellen ist häufig. Im Allgemeinen gleichen die Symptome die der gewöhnlichen VIN (s. o.). Auch beim Morbus Paget steht der **Pruritus** im Vordergrund.

Diagnostik: Die Diagnostik erfolgt analog der VIN mittels Anamnese (Juckreiz? Hautveränderung?), gynäkologischer Untersuchung und bioptischer Gewebeentnahme mitsamt histologischer Begutachtung (**Paget-Zellen**).

Histologisch finden sich Zellatypien einer intraepithelialen Neoplasie sowie die typischen **Paget-Zellen**. Hierbei handelt sich um Zellen, die durch viele Vakuolen und bläschenförmige Kerne auffallen. Angenommen wird, dass sie apokrinen Zellen der Hautanhangsgebilde oder pluripotenten Basalzellen der Epidermis entstammen.

Das Paget-Karzinom wächst äußerst **selten invasiv**. Wahrscheinlicher sind intraepitheliale Ausbreitungen und konsekutive Malignome der Hautanhangsgebilde. Es besteht zudem eine Assoziation zu Karzinomen des Harntrakts, der Zervix und des Rektums.

Differenzialdiagnosen:
- Vulvitis (Pruritus, Schmerzen)
- benigne Vulvatumoren (Pruritus, Hautveränderungen)
- Vulvadystrophien (Hautveränderungen)
- Vulvakarzinom (Biopsie).

Therapie: Chirurgische Entfernung im Gesunden.

Melanome der Vulva

DEFINITION Bösartiger Tumor der Melanozyten im Vulvabereich.

Melanome im Vulvabereich sind verhältnismäßig selten, werden im Intimbereich jedoch häufig übersehen. Sie machen < 10 % der bösartigen Vulvatumoren aus, der Al-

tersgipfel liegt bei 55 Jahren. Vulvamelanome werden chirurgisch im Gesunden entfernt (radikale Vulvektomie und Resektion der inguinalen Lymphknoten) sowie mit adjuvanter Chemotherapie behandelt. Die Prognose ist sehr schlecht (60 % der Patientinnen versterben 2 Jahre nach Diagnosestellung). Näheres zu Melanomen s. Dermatologie S. 708.

Vulvakarzinom

DEFINITION Invasives Karzinom der Vulva, das die Basalmembran durchbrochen hat.

Epidemiologie: Karzinome der Vulva sind mit ca. 4% die vierthäufigsten genitalen Karzinome der Frau. Das mittlere **Erkrankungsalter** weist **2 Gipfel** auf (1. Gipfel um das 50., 2. Gipfel um das 70. Lebensjahr). Die Inzidenz HPV-assoziierter Karzinome zeigt v. a. bei jungen Frauen (ab dem 20. Lebensjahr) eine steigende Tendenz, während das nicht-HPV-assoziierte Vulvakarzinom eher eine Erkrankung der älteren Frau ist (60–80 Jahre).

Ätiopathogenese: Insbesondere bei jüngeren Patientinnen können häufig **humane Papillomaviren** (Typ 16, 18, 33) nachgewiesen werden. Flache Kondylome (**bowenoide Papulose**) werden als Vorstufe angesehen. Das Risiko ist auch bei **Immunsuppression** (insbesondere HIV), bei Infektionen mit Lues und Herpes genitalis, bei Patientinnen mit Lichen sclerosus sowie bei **Raucherinnen** erhöht.

PATHO

Am häufigsten sind die großen Schamlippen betroffen. Zu 90 % handelt sich um **Plattenepithelkarzinome**. Man unterscheidet ein ulzerierend-endophytisches von einem polypös-exophytischen Wachstum. Karzinome mit Invasionstiefen von **< 1 mm** werden als **mikroinvasive Karzinome** bezeichnet. Ihre Metastasierungstendenz ist niedrig. Größere Karzinome metastasieren hingegen frühzeitig lymphogen (v. a. in oberflächliche und tiefe Leistenlymphknoten bzw. dann über pelvine Lymphknoten nach paraaortal).

MERKE Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der Invasionstiefe des Karzinoms und der inguinofemoralen Lymphknotenmetastasierung. Bei mikroinvasiven Karzinomen können Metastasen der Lymphknoten nahezu ausgeschlossen werden.

Klinik: Viele Patientinnen haben **keine Beschwerden**. Speziell in fortgeschrittenen Stadien treten chronischer **Juckreiz**, **Schmerzen**, Dysurie, vermehrter Ausfluss und teils übel riechende Sekretionen sowie Hautveränderungen auf.

Tab. 9.2 gibt eine Übersicht über die Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms nach FIGO- und TNM-Klassifikation.

Diagnostik:
- Anamnese: v. a. nach Pruritus, Schmerzen und ungewöhnlichen Hautveränderungen fragen
- gynäkologische Untersuchung: v. a. Inspektion der Vulva, Palpation (auch der **Leisten**!)
- Kolposkopie: Beurteilung der Zervix und **Essigprobe der Vulva**
- Probebiopsie bei auffälligen Befunden.

Tab. 9.2 FIGO- und TNM-Klassifikation

FIGO	TNM	Tumorausbreitung
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1 N0	Tumor beschränkt auf Vulva oder Vulva und Damm, größter Durchmesser < 2 cm; ohne Lymphknotenmetastasen
IA	T1a	Stromainvasion
IB	T1b	Invasionstiefe > 1,0 mm
II	T2 N0	Tumor beschränkt auf die Vulva oder Vulva und den Damm; > 2 cm ohne Lymphknotenmetastasen
III	T3 N0 T1–3 N1	Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf Urethra, Vagina, Anus oder mit unilateralen Leistenlymphknotenmetastasen
IV	T4	mit Infiltration der proximalen Urethra, der Blasen- oder Rektummukosa, des Beckenknochens
IVA	T4 N0–2 M0 T1–3 N2 M0	lokale Ausbreitung oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
IVB	T1–4 N0–2 M1	Fernmetastasen, eingeschlossen pelvine Lymphknotenmetastasen

- N0: Lymphknoten nicht befallen (mind. 6 freie Lymphknoten pro Leiste); Hinweis: wurden < 6 Lymphknoten entfernt und alle sind frei, dann ist ebenfalls pN0 anzugeben
- N1: Leistenlymphknoten (einseitig) befallen
- N2: beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten.

Differenzialdiagnosen:
- Vulvitis (Pruritus, Schmerzen)
- benigne Vulvatumoren (Pruritus, Hautveränderungen)
- Vulvadystrophien (Hautveränderungen)
- VIN (Biopsie)
- Morbus Paget (Biopsie).

Therapie: Angestrebt wird eine **Vulvektomie** und ggf. auch eine inguinale **Lymphadenektomie**. Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Befunden kann durch eine simultane **Radio-/Chemotherapie** oft eine Tumorreduktion bewirkt und so ein operabler Zustand erreicht werden. Bestehen Kontraindikationen gegen einen operativen Eingriff bzw. ist nur mehr eine Palliativbehandlung möglich, wird eine Radio-/Chemotherapie durchgeführt (ggf. auch adjuvant).

Indikationen für eine adjuvante inguinale Radiotherapie sind: ≥ 3 Lymphknotenmetastasen, Kapselüberschreitung des Tumors oder große Metastasen (> 1 cm).

Nachsorge: In den ersten 3 Jahren werden Kontrollen vierteljährlich, in den darauffolgenden 2 Jahren halbjährlich und ab dem 5. Nachsorgejahr jährlich empfohlen.

Prognose: Die Prognose wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst (Tumorstadium, Multizentrizität, Erfolg der Tumorresektion, Grading, Lymphknotenmetastasen), ist insgesamt aber eher schlecht. Die **5-Jahres**-Gesamtüberlebensrate von Vulvakarzinompatientinnen beträgt ohne Lymphknotenmetastasen ca. 81 %, bei Befall der inguinalen Lymphknoten nur noch ca. 30–63 % bzw. bei Mitbeteiligung der pelvinen Lymphknoten gar nur < 25 %.

Vaginalkarzinom

DEFINITION Invasives Karzinom mit Ursprung im Vaginalepithel (**primäres Vaginalkarzinom**) oder an anderen Teilen der weiblichen Geschlechtsorgane, das **sekundär** auf die Vagina übergreift.

Epidemiologie: Das Vaginalkarzinom ist ein seltenes Malignom des weiblichen Genitaltrakts (1–2 % der genitalen Malignome) und betrifft bevorzugt ältere Frauen.

Ätiopathogenese:
Primäres Vaginalkarzinom: Ähnlich wie bei der VIN wird eine Assoziation zu **HPV-Infektionen** der High-risk-Gruppe beobachtet. Es entstehen flache Kondylome (**Condylomata plana** = bowenoide Papulose), aus denen sich ein Karzinom entwickeln kann. Daher besteht häufig eine Koinzidenz mit Zervixkarzinomen. Dysplastische Veränderungen im Sinne einer vaginalen intraepithelialen Dysplasie (**VAIN I–III**) werden als Krebsvorstufen angesehen.

Sekundäres Vaginalkarzinom: Malignome, die ihren Ausgangsort an Uterus (Zervix, Korpus), Vulva oder extragenital (Mamma, Niere) haben, breiten sich per continuitatem bzw. im Rahmen der Metastasierung auf die Scheide aus.

PATHO

Vaginalkarzinome gehen zu 95 % vom **Plattenepithel** aus. Sie ähneln dem Vulvakarzinom morphologisch (s. o.) und weisen ebenso wie dieses ein exo- oder endophytisches Wachstum auf. Der Tumor metastasiert hauptsächlich lymphogen.

Tab. 9.3 Stadien und Prognose des Vaginalkarzinoms nach FIGO- und TNM-Klassifikation

FIGO	TNM	Tumorausbreitung	5-JÜR
0	Tis	Carcinoma in situ	
I	T 1 N0 M0	Tumor nur auf Vagina begrenzt	63 %
II	T 2 N0 M0	paravaginales Gewebe infiltriert, Beckenwand tumorfrei	41 %
III	T 1–2 N1 M0 T 3 N0-1 M0	zusätzlich Beckenwand tumorinfiltriert	31 %
IV A	T 1–3 N2 M0 T 4 N0-2 M0	Infiltration von Blasen- oder Rektummukosa bzw. Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens	5 %
IV B	M1	Fernmetastasen	
Tumor im oberen ⅓	N1	Beckenlymphknoten (einseitig) befallen	
Tumor in unteren ⅔	N1	Beckenlymphknoten (einseitig) befallen	
	N2	beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten	

5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

MERKE Die lymphogene Metastasierung erfolgt je nach Sitz des Tumors in die pelvinen (Karzinom in den oberen ⅔ der Scheide) bzw. inguinalen (Karzinom im unteren ⅓ der Scheide) Lymphknoten.

Adenokarzinome sind selten und entwickeln sich aus der **Adenosis vaginae**, gutartigen drüsigen Wucherungen, die als Reste des Müller-Gangs im Vaginalepithel verblieben sind.

Klinik: Betroffene Patientinnen klagen über **pathologischen Fluor** (fleischwasserfarben), ungewöhnliche **Blutungen** (z. B. Zwischenblutungen oder Blutungen nach dem Geschlechtsverkehr) und je nach Tumorausdehnung auch über **Schmerzen** bei der **Miktion** oder **Stuhlunregelmäßigkeiten.** Etwa 20 % der Patientinnen sind beschwerdefrei. **Tab. 9.3** zeigt eine Übersicht über Stadien und Prognose des Vaginalkarzinoms.

Komplikationen können sich infolge Infiltration umliegender Organe ergeben (→ **Fistelbildung** mit Beteiligung von Blase, Harnröhre oder Rektum).

Diagnostik:
- Anamnese: Fluor, Schmerzen und Blutungen?
- gynäkologische Untersuchung: insbesondere auch Vulva mitbeurteilen → Vulvakarzinom
- Kolposkopie: **Essigprobe**; auf Kontaktblutungen und blumenkohlartige Tumoren in der Scheide achten
- PAP-Abstrich
- Probebiopsie bei auffälligen Befunden
- Beurteilung Blase und Rektum (Rekto-/Zystoskopie) bzgl. Infiltration bzw. Primärtumor.

Differenzialdiagnosen:
- benigne Tumoren
- Kondylome (HPV-Infektionen mit Low-risk-Typen)
- Adenosis vaginae
- Retentionszysten
- Granulationen im Scheidengewölbe (Granulationsgewebe, z. B. nach Verletzungen oder operativen Eingriffen).

Therapie: Für die VAIN und das Carcinoma in situ empfiehlt sich die chirurgische Entfernung im Gesunden. **Niedrige Stadien** (I und ggf. II) werden **radikal operiert**, abhängig vom Sitz des Primärtumors unter Mitnahme der umliegenden Gewebe (Parakolpium, Uterus und pelvine/paraaortale Lymphknoten bei hohen Vaginalkarzinomen bzw. Vulva und Leistenlymphknoten bei tiefer gelegenen Vaginalkarzinomen) und **meist bestrahlt**. In **höhere Stadien** (III, IV, ggf. aber auch II) sollte eine Operation nur dann erfolgen, wenn eine **R0-Resektion** möglich ist. Ggf. ist auch eine vollständige Entfernung der Beckenorgane notwendig. Es folgt immer eine **Radiatio**. Nachsorge wie bei Vulvakarzinom S. 336.

9.2 Cervix uteri

9.2.1 Gutartige Veränderungen

Gutartige Tumoren

Zu den gutartigen Tumoren der Cervix uteri zählen **Retentionszysten**, **Polypen**, **Papillome** und **Kondylome**.

Klinik: **Blutungsanomalien** (Schmierblutungen, postmenopausale Blutungen, Kontaktblutungen) und **Fremdkörpergefühl** können auf **Zervixpolypen** hinweisen. Sehr häufig haben die Patientinnen jedoch keine Beschwerden.

Diagnostik:
- Anamnese: Blutungsauffälligkeiten?
- gynäkologische Untersuchung
- Kolposkopie: Endozervikale Polypen können in die Vagina prolabieren.
- Biopsie unklarer Befunde: typische Koilozyten bei Kondylomen, ggf. HPV-Nachweis.
  - **Polypen:** unterschiedlich große Schleimhautknötchen (max. wenige cm) im Zervikalkanal oder auf der Portio. Es gibt gestielte und breitbasige Polypen. Sie entstehen durch eine Hyperplasie der Schleimhaut mit zystischem oder fibrösem Kern.
  - **Kondylome:** An der Zervix kommt es durch HPV-Infektionen zu den breitbasigen, weißlichen **Condylomata plana**. Wie bei den Condylomata acuminata der Vulva fallen histologisch typisch vergrößerte Zellen (**Koilozyten**) auf (**Abb. 9.3**).
  - **Papillome:** gutartige Epithelwucherungen, die im Stroma fingerförmig verästelt sind und äußerlich blumenkohlartig erscheinen.

PATHO

Differenzialdiagnostisch in Betracht kommen die mikroglanduläre zystische Hyperplasie, Retentionszysten (s. u.), eine Leukoplakie sowie die hyperplastische Ektopie oder invasive Karzinome.

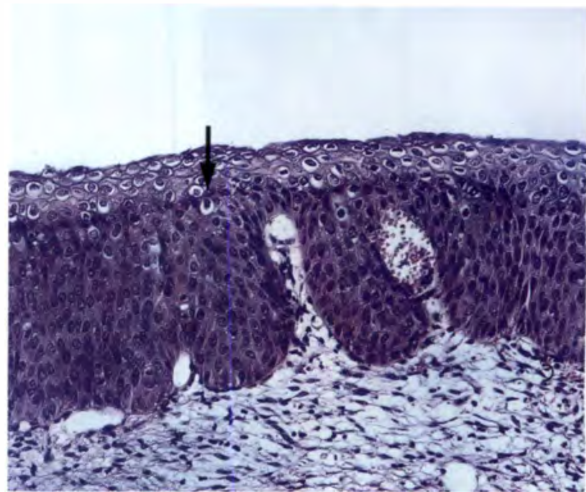


Abb. 9.3 **Typische Koilozyten mit pyknotischem Zellkern und perinukleären Vakuolen im Plattenepithel.** [aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Therapie:
- **Polypen:** Abrasio. Sind die Polypen gestielt und sichtbar, werden sie mittels Kornzange abgedreht und anschließend abradiert; ggf. empfiehlt sich auch eine Entfernung mittels Elektroschlinge. Bei persistierender Symptomatik nach Abrasio sollte das Cavum uteri hysteroskopisch beurteilt werden.
- **Kondylome/Papillome:** mechanische Entfernung (S. 333).

Degenerative, reparative und protektive Veränderungen

Es handelt sich um kolposkopisch **auffällige Befunde** der Cervix uteri, die z. T. **physiologisch**, z. T. aber **abklärungsbedürftig** sind. Meist sind die Veränderungen auf Reize, die z. B. entzündlich (HPV-Infekt), hormonell (Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeption) oder auch physiologisch (saures Milieu der Scheide) bedingt sind, zurückzuführen. Zur Abklärung stehen je nach Befund verschiedene Methoden, insbesondere die Kolposkopie, die Zytologie und die Biopsie zur Verfügung.

Transformationszone: Übergangszone zwischen endozervikalem Zylinderepithel und ektozervikalem Plattenepithel (S. 308). Sie ist besonders empfindlich für HPV-Infektionen (Condylomata plana) und prädisponiert aufgrund ihrer hohen Zellteilungsraten für eine maligne Entartung. Unter dem Einfluss der Sexualhormone verschiebt sie sich vom Zervikalkanal (vor der Pubertät und nach der Menopause) auf die Portio (bei der geschlechtsreifen Frau).

Ektopie: Ausstülpung des endozervikalen drüsigen Zylinderepithels auf die Portio (**Abb. 9.4**). Sie ist meist als rötliches Areal um das Ostium externum uteri sichtbar, das hormonellen Einflüssen unterliegt und bei der geschlechtsreifen Frau physiologisch ist. Sie kann asymptomatisch bleiben oder eine mögliche Ursache für genitale Blutungen oder Fluor darstellen. Bei **hyperplastischem** Zy-



Abb. 9.4 **Ektopie der Portio.** Das Zylinderepithel im Bereich des Ostium externum uteri erscheint rötlich, das umliegende Plattenepithel der Ektozervix rosa. [aus Petersen, Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2010]

linderepithel (z. B. Schwangerschaft, Pille) erscheint die Ektopie als **glandulär-papillärer Fleck** auf der Portio.

Metaplasie: Umwandlung des ektopischen drüsigen Zervixepithels in Plattenepithel aufgrund der Einwirkung des sauren Scheiden-pHs oder entzündlicher Noxen. Manchmal überwächst das Plattenepithel der Portio das ektopische Drüsenepithel, was zu einem **Sekretstau** der Drüsenausführungsgänge führen kann (**Retentionszysten = Ovula Nabothi**). Retentionszysten bedürfen keiner Therapie.

Erosionen: Einrisse des Plattenepithels der Portio, häufig durch Entzündung, mechanische Einwirkung (Pessare) und Östrogenmangel bedingt. Sie sollten beobachtet und ggf. mit östrogenhaltigen Cremes behandelt werden.

Leukoplakie: Scharf umschriebene weiße Stellen auf dem Plattenepithel als Folge einer Hyperkeratose. Sie können Zeichen eines Entartungsvorganges sein und sollten histologisch abgeklärt werden.

9.2.2 Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

DEFINITION Auf das zervikale Epithel beschränkte, **nichtinvasive** dysplastische Zellveränderungen (**Präkanzerose**).

Epidemiologie: Bevorzugt betroffen sind junge Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Das Carcinoma in situ (CIN III) tritt gehäuft bei Frauen Mitte 30 auf. Bei gut 20 % der Frauen mit einer genitalen HPV-Infektion (High-risk-Typen) entwickelt sich eine CIN, bei 2 % ein invasives Karzinom.

Ätiopathogenese: CINs entstehen durch Infektionen mit **humanen Papillomaviren** der **High-risk-Gruppe.** Prädisponierend wirken somit alle Faktoren, die eine HPV-Infektion begünstigen (→ Promiskuität, schlechte Hygiene). Prinzipiell kann jede CIN in ein invasives Karzinom übergehen, das Risiko steigt jedoch mit dem Schweregrad der Dysplasie deutlich an.

Tab. 9.4 **Zervikale intraepitheliale Neoplasien**

CIN	Zellveränderungen	PAP-Stadium
I	geringgradige Dysplasie; Zellkerne leicht vergrößert und unterschiedlich groß	≈ IIID
II	mäßiggradige Dysplasie; Zwischenstadium zwischen Veränderung der leichten und schweren Dysplasie	≈ IIID/IVa
III	hochgradige Dysplasie: Zellatypien, Epithelschichtung aufgehoben	≈ IVa
	Carcinoma in situ (CIS): alle Veränderungen eines invasiven Karzinoms (Atypien, Mitosen, Angiogense etc.), die Basalmembran ist jedoch intakt	≈ IVa/IVb

In der Regel ist das (metaplastische) **Plattenepithel** im Bereich der Transformationszone betroffen. Meist führt die HPV-Infektion zu atypischen Veränderungen der Epithelzellen und einem gestörten Gewebeaufbau (Dysplasien), die histologisch je nach Ausprägung in unterschiedliche Grade eingeteilt werden (**Tab. 9.4**, **Abb. 9.5**).

MERKE CIN I und CIN II können sich spontan zurückbilden, hochgradige Dysplasien und das Carcinoma in situ sind obligate Präkanzerosen.

Eine weitere Klassifikation, die v. a. im angloamerikanischen Raum verbreitet ist, ist die **BETHESDA**-Nomenklatur:
- low grade squamous intraepithelial lesions: HPV-assoziierte Veränderungen + CIN I
- high grade squamous intraepithelial lesions: CIN II und CIN III.

Klinik: Meist verursachen die CINs **keine Beschwerden**. Manchmal können morphologische Befunde (Erosionen, Leukoplakien, Essig-/Jodprobe) auf das Vorliegen dysplastischer Veränderungen hinweisen. Erste Verdachtsmomente ergeben sich jedoch häufig durch die Ergebnisse des **PAP-Abstrichs** (S. 314).

Diagnostik:
- Anamnese
- gynäkologische Untersuchung
- Kolposkopie (PAP-Abstrich, Essig-/Jodprobe, auf morphologische Veränderungen der Zervix achten)
- ggf. Knipsbiopsie, diagnostische Konisation und HPV-Testung.

Differenzialdiagnosen:
- Erosionen
- Zervixpolypen
- Leukoplakie
- HPV-Infektion (Kondylome, Papillome)
- Retentionszysten (Ovula Nabothi)
- Zervixkarzinom.

Therapie: Das Ausmaß der **operativen** Therapie ist von der Schwere der Veränderungen abhängig und sollte einen möglichen Kinderwunsch der Patientin berücksichtigen. Zervikale Präkanzerosen müssen im Gesunden entfernt werden.

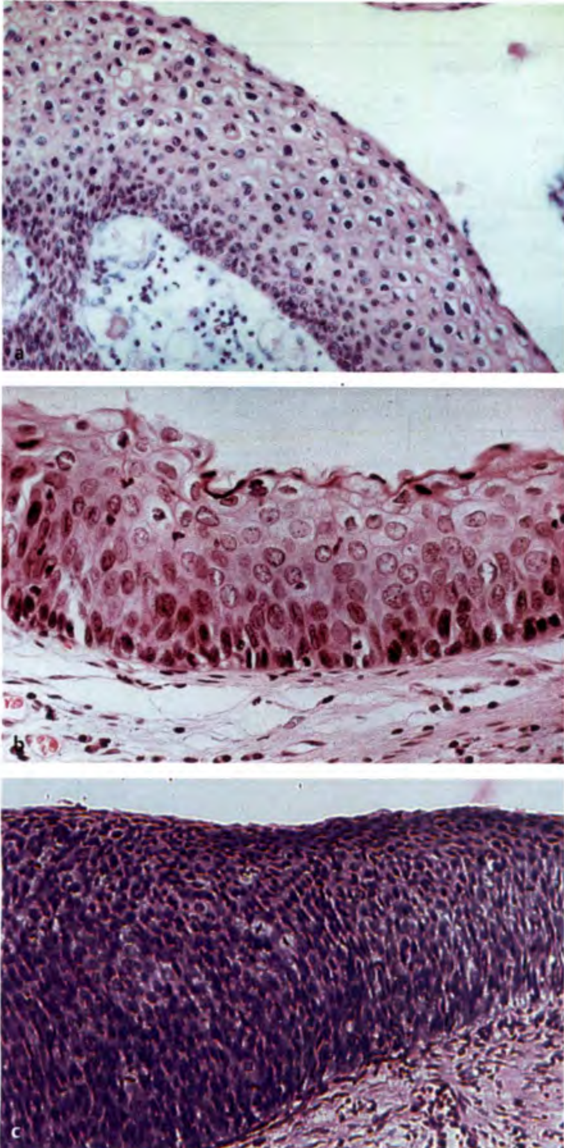


Abb. 9.5 **CIN. a** CIN I. **b** CIN II. **c** CIN III. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Nach histologischer Sicherung bzw. zytologischem Abstrichergebnis wird folgendes therapeutisches Vorgehen empfohlen:

- CIN I (zytologisch PAP IIID): Regelmäßige Kontrolle (mögliche Rückbildung!), bei Persistenz (> 6 Monate) Konisation und histologische Beurteilung.
- CIN II (zytologisch PAP IIID oder IVa): Observation, bei PAP IVa Konisation und histologische Beurteilung. Ist der Bereich nur auf der Ektozervix lokalisiert, ist auch eine Laserkoagulation möglich.
- CIN III (zytologisch PAP IVa und IVb): Vollständige Entfernung im Gesunden (Konisation mit histologischer Beurteilung). Konnte die Läsion im Gesunden entfernt werden, werden Kontrolluntersuchungen in regelmäßigen Abständen durchgeführt (keine weitere Therapie), ansonsten Nachkonisation bzw. Hysterektomie bei abgeschlossener Familienplanung.

Prophylaxe: Seit März 2007 empfiehlt die STIKO die Impfung aller Mädchen im Alter von 12–17 Jahren gegen humane Papillomaviren. Aktuell existieren 2 Impfstoffe: Gardasil (HPV 6, 11, 16, 18) und Cervarix (HPV 16, 18).

9.2.3 Zervixkarzinom

DEFINITION Invasives Karzinom der Cervix uteri, das meist vom **Plattenepithel** ausgeht.

Epidemiologie: Am invasiven Zervixkarzinom erkranken vorwiegend Frauen zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr bzw. Frauen > 65 Jahren. Inzidenz und Mortalität haben in Deutschland seit 1971 abgenommen. Dagegen weisen die zervikalen Präkanzerosen eine steigende Tendenz auf, was auf die bessere Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennung zurückzuführen ist.

Ätiopathogenese: Für die Krebsentstehung wird eine Infektion mit **humanen Papillomaviren** der **High-risk-Gruppe** (insbesondere 16, 18, aber u. a. auch 31, 33, 35, 45, 52, 56 und 58) als ursächlich angesehen. Ein Zervixkarzinom tritt immer auf dem Boden von Präkanzerosen auf (**CIN**, s. o.). Als weitere Risikofaktoren gelten genitale Infektionen, eine hohe Kinderzahl, Immunsuppression, hormonelle Kontrazeptiva und Nikotinabusus. Inwiefern und ob sie die Enstehung eines Karzinoms aus HPV-infizierten Zellen fördern, wird diskutiert.

MERKE Bei über 99 % der Zervixkarzinome lässt sich eine Infektion mit HPV nachweisen, in ca. 70 % mit den High-risk-Typen 16 und 18. Die Karzinomentstehung kann aber nicht allein auf die Virusinfektion zurückgeführt werden.

PATHO

Zervixkarzinome können ekto- und endozervikal gelegen sein und entstehen überwiegend im Bereich der **Transformationszone**. Sie entwickeln sich über verschiedene Vorstufen (dysplastisches Epithel, Carcinoma in situ und mikroinvasives Karzinom) hin zum invasiven Zervixkarzinom. **Plattenepithelkarzinome** (80 % der Fälle) sind am häufigsten, Adenokarzinome kommen seltener vor (5–15 %). Andere Tumorentitäten sind sehr selten.

Makroinvasive Plattenepithelkarzinome wachsen exophytisch nach außen (**Abb. 9.6**) oder endophytisch infiltrierend.

Histologisch unterscheidet man

- verhornende Karzinome (häufig)
- großzellige, nichtverhornende Karzinome (selten)
- kleinzellige, nichtverhornende Karzinome (sehr selten).

Die Tumoren metastasieren erfolgt bereits früh **per continuitatem** in Nachbarstrukturen, dann **lymphogen** (parametrane → iliakale/sakrale → paraaortale Lymphknoten). Die hämatogene Ausbreitung ist selten.

Klinik: Häufig gibt es keine Frühsymptome. **Blutungsanomalien** (Schmier-/Kontakt-/Kohabitationsblutungen) und **blutiger** bis **bräunlicher Fluor** kommen vor. Schmerzen und Symptome, die durch den Einbruch des Tumors in

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

Tab. 9.5 Einteilung des Zervixkarzinoms

FIGO		TNM	Tumorausbreitung	Therapie	5-JÜR
0		Tis	Carcinoma in situ	Konisation mit Zervixkürettage	
I		T 1	Karzinom ist streng auf die Cervix uteri begrenzt (die Ausdehnung auf das Corpus uteri bleibt unberücksichtigt)		
	IA	T 1a N0 M0	invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch identifiziert wird. Alle makroskopisch erkennbaren Läsionen, auch eine oberflächliche Invasion, werden dem Stadium IB zugerechnet	vaginale oder abdominale Hysterektomie, evtl. Resektion der pelvinen Lymphknoten	ca. 95 %
	IA1	T 1a1 N0 M0	Stromainvasion von < 3 mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von < 7 mm	Konisation (fertilitätserhaltend) oder vaginale oder abdominale Hysterektomie	
	IA2	T 1a2 N0 M0	Stromainvasionstiefe von < 5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von < 7 mm	radikale Hysterektomie, evtl. Resektion der pelvinen Lymphknoten	
	IB	T 1b N0 M0	klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA		ca. 85 %
	IB1	T 1b1 N0 M0	klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm		
	IB2	T 1b2 N0 M0	klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm	erweiterte abdominale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs und Resektion der pelvinen (paraaortalen) Lymphknoten	
II			T 2	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina	
	IIA	T 2a N0 M0	keine Infiltration des Parametriums. Infiltration der oberen $^2/_3$ der Vagina.		ca. 65 %
	IIB	T 2b N0 M0	Infiltration des Parametriums, aber keine Ausbreitung zur Beckenwand		ca. 55%
III		T 3	Ausbreitung zur Beckenwand, Befall des unteren Drittels der Vagina. Hydronephrose oder stumme Niere	primär kombinierte Strahlen-/Chemotherapie bei lokaler Operabilität: vordere und/oder hintere Exenteration und Exstirpation der pelvinen/paraaortalen Lymphknoten	
	IIIA	T 3a N0 M0	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.		ca. 34%
	IIIB	T 1 N1 M0 T 2 N1 M0 T 3a N1 M0 T 3b N0/1 M0	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus oder verursacht eine Hydronephrose oder stumme Niere		
IV		T 4	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens		
	IVA	T 4 N0/1 M0	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens		ca. 13 %
	IVB	T 1-4 N1/2 M1	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen)	systemische Chemo- und palliative Strahlentherapie	

N0: keine regionären Lymphknoten, N1: regionäre Lymphknotenmetastasen, 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

angrenzende Gewebe verursacht werden (Fisteln, Lymphstau etc.), treten meist erst sehr spät auf.

Tab. 9.5 zeigt die Stadieneinteilung nach FIGO bzw. TNM und Prognose.

Diagnostik:
- Anamnese: Blutungen, Fluor
- gynäkologische Untersuchung mit bimanueller vaginaler und rektovaginaler Palpation
- Kolposkopie: Abstrichentnahme, Essig-/Iodprobe: essigweiße Bezirke, Felderungen, Gefäßabbrüche, negative Jodprobe
- zytologische Beurteilung des PAP-Abstrichs
- Knipsbiopsie bzw. diagnostische Konisation/Abrasio
- prätherapeutisches Staging zur Erfassung der Tumorausdehnung.

Therapie: Die Radikalität der operativen Therapie richtet sich nach dem Erkrankungsstadium und dem Alter der Patientin (Kinderwunsch?):
- **FIGO 0 und IA1: Konisation** (bei Kinderwunsch), sonst vaginale oder abdominale Hysterektomie
- **FIGO IA2 und IB1: radikale Hysterektomie** mit systematischer Exstirpation der pelvinen Lymphknoten; bei Kinderwunsch kann bei sehr kleinen Karzinomen auch nur eine **Trachelektomie** durchgeführt werden (Entfernung



Abb. 9.6 Plattenepithelkarzinom an der Ektozervix. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

eines Teils der Zervix mitsamt ihres Halteapparats). Nach Erfüllen des Kinderwunsches muss jedoch eine Komplettierung der Operation ernsthaft erwogen werden.
- **FIGO IB2 bis IIB: Wertheim-Meigs-Operation** (Entfernung von Uterus, Scheidenmanschette, Parametrium und Parakolpium sowie der pelvinen Lymphknoten).

Die **primäre Radiato** bzw. Radio-/Chemotherapie gilt ab dem Stadium **FIGO III** als Therapie der Wahl. Wenn der Tumor nicht im Ganzen entfernt werden konnte, ist eine adjuvante Bestrahlung sinnvoll. Die Bestrahlung erfolgt kombiniert als vaginale Brachytherapie und perkutane Hochvoltbestrahlung.

Zur systemischen Chemotherapie (oftmals palliativ) kommen platinhaltige Substanzen, ggf. kombiniert mit Taxanen, zum Einsatz.

Nachsorge: Nebenwirkungen der primären Therapie (z. B. Lymphödeme, Strahlenschäden, Hormonausfallsymptome) sollen erfasst und behandelt werden. Bei frühzeitig erkannten Lokalrezidiven besteht immer noch ein kurativer Ansatz. Deshalb sollten in den ersten 2–3 Jahren **vierteljährlich**, im 4. und 5. Jahr halbjährlich, danach jährlich eine Spekulumeinstellung, eine vaginale und rektale Untersuchung und ggf. eine Sonografie durchgeführt werden. Wie bei allen onkologischen Patientinnen profitieren die (meist jungen) Patientinnen von einer psychosomatischen Mitbetreuung.

Prophylaxe:
- Vermeidung genitaler HPV-Infektion (Kondome vermindern das Infektionsrisiko)
- (wahrscheinlich) HPV-Vakzination (→ bislang Effekt nur für die CIN belegt)
- Teilnahme an Krebsfrüherkennungsprogrammen
- Sekundarprävention: rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen.

Die **Krebsvorsorgeuntersuchungen** für das Zervixkarzinom und seine Präkanzerosen sind durch den Gesetzgeber geregelt:
- gezielte zytologische Abstrichentnahme unter Spekulumeinstellung, wenn möglich unter Einsatz eines Kolposkops
- Abstrich von der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal (mit Spatel und einem Cytobrush)
- Bewertung der Qualität des Abstrichs vom zytologischen Labor
- Die zytologische Diagnose wird anhand der Münchener Nomenklatur II von 1997 gestellt.

9.3 Corpus uteri

9.3.1 Gutartige Veränderungen

Leiomyome

DEFINITION Benigne Geschwulst des Myometriums, die häufig multipel auftritt (**Uterus myomatosus** und sich meist im Corpus, seltener in der Cervix uteri entwickelt.

Epidemiologie: Myome sind sehr häufig (10–20 %) und treten bevorzugt bei Frauen zwischen 35 und 55 Jahren auf.. Kinderlose Frauen sind besonders betroffen.

Ätiopathogenese: Der genaue Pathomechanismus ist bislang unbekannt, eine Stimulation der Entwicklung und des Wachstums durch **Östrogene**wird jedoch beobachtet. Aus diesem Grund können sich bestehende Myome während der Schwangerschaft massiv vergrößern (→ v. a. durch Flüssigkeitseinlagerung ins Myomgewebe). Auch die genetische Disposition scheint eine Rolle zu spielen.

PATHO

Klinische Pathologie: Myome sind **monoklonale** Tumoren, die von einer **Kapsel** umgeben und infolge ihres **faserig weißen Kerns** meist derb sind. Ihr Inneres kann durch eine inadäquate Gefäßversorgung nekrotisieren und erweichen oder sogar zerfallen. Dadurch kann es zu Kalzifikationen, Infektionen und hyalinen/zystischen Degenerationen innerhalb des Myoms kommen.

Histologisch bestehen Myome aus **glatten Muskelzellen,** die unterschiedlich stark in Bindegewebe eingebettet sind. Leiomyofibrome sind durch einen besonders hohen Bindegewebsanteil gekennzeichnet.

Die Myome können an verschiedenen Stellen innerhalb des Myometriums (am häufigsten **intramural,** manchmal **subserös**, selten **submukös**) sitzen bzw. **intraligamentär** (Lig. latum) einwachsen.

MERKE Eine maligne Entartung zum Leiomyosarkom ist mit < 1 % zwar selten, dennoch sollte bei schnellem Wachstum oder auffälliger Morphologie (gelbliche Areale in der Schnittfläche) daran gedacht werden.

Klinik: Die Klinik wird von der Größe und der Lokalisation (**Abb. 9.7**) des Myoms bestimmt:

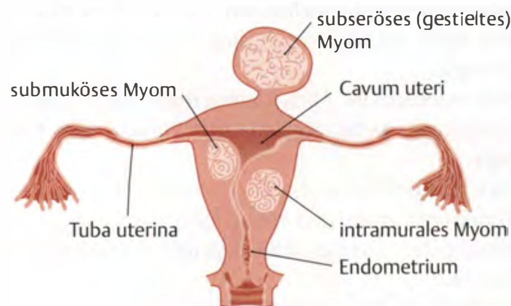


Abb. 9.7 **Lokalisationen von Myomen.** [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

- **submukös:** Wachstum ins Cavum uteri hinein mit Schädigung des Endometriums. Dadurch sind **Blutungsanomalien** und Aborte häufig. Submuköse Myome beeinträchtigen die Plazentahaftung, und können durch die Zervix in die Vagina prolabieren. Sie können ein Geburtshindernis darstellen.
- **intramural:** Sie verändern bei entsprechender Größe die Uterusform.
- **subserös** (**Abb. 9.8a**): Bei einer **Stieldrehung** ist eine Infarzierung des Myoms bis hin zum **akuten Abdomen** möglich. Speziell intraligamentäre Myome können zudem die umliegenden Strukturen (z. B. Ureter) komprimieren.

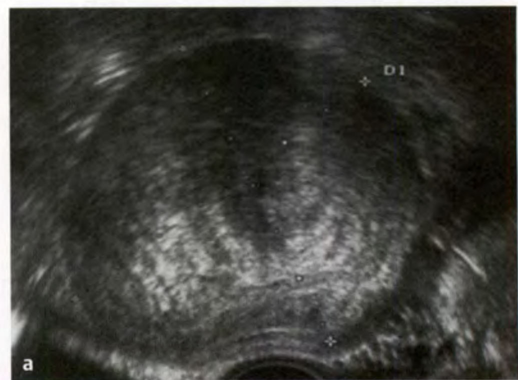
Kleine Myome bleiben häufig **klinisch stumm**. Bei sehr großen Myomen kann es zu Symptomen kommen, die durch die **Raumforderung** bedingt sind (Bauch-/Rückenschmerzen, Miktionsbeschwerden, Obstipation). Sie können auch durch **Probleme bei der Konzeption** auffallen.

Diagnostik:
- Anamnese: Schmerzen, Blutungen, unerfüllter Kinderwunsch
- gynäkologische Untersuchung: Myome sind ggf. bimanuell tastbar, ein Prolaps in die Vagina wird in der Spekulumeinstellung sichtbar
- Sonografie (**Abb. 9.8a**): umschriebene, echoarme Tumoren, ggf. auch zystisch oder verkalkt
- ggf. Dopplersonografie: Ein intramurales Myom zeigt sich mit ausgeprägten Vaskularisationen im Randbereich und wenigen zentralen Gefäßen.

MERKE Zum Ausschluss eines Endometriumkarzinoms sollte bei starken Blutungen eine fraktionierte Kürettage erfolgen.

- Laparoskopie: In **Abb. 9.8b** ist ein laparoskopischer Befund eines subserösen Myoms gezeigt.

Differenzialdiagnosen:
- Schwangerschaft (→ Vergrößerung des Uterus)
- Fehlbildung des Uterus
- Uteruspolyp
- Raumforderungen umliegender Organe (Blase, Rektum, Ovar)
- Hämato-/Pyometra



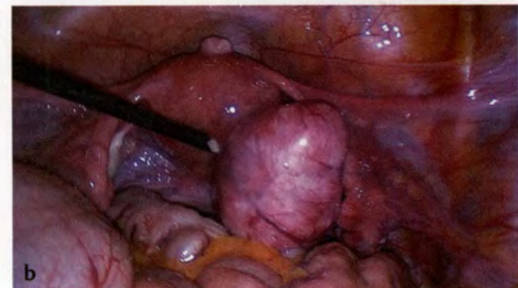


Abb. 9.8 **Leiomyom des Uterus. a** Sonografischer Befund. **b** Laparoskopische Darstellung eines ausgeprägten subserösen Myoms. Im Bereich des Fundus zeigt sich ein zweites, kleines Myom. [a: aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

- maligner Tumor (Sarkom, Korpus-/Zervixkarzinom, Ovarialkarzinom).

Therapie: Bei **gravierenden Beschwerden** (starke Blutungen, Symptome der Raumforderung, Infertilität, Stieldrehung) kann das Myom **operativ** entfernt werden. Hierfür stehen folgende Methoden zur Verfügung:
- **Enukleation** (Ausschälung des Myoms aus seiner Kapsel): entweder transvaginal mittels Hysteroskopie (submuköse Myome) oder laparoskopisch (intramurale/subseröse Myome)
- **Hysterektomie** von vaginal oder abdominal.

MERKE Rezidive sind nach einer Enukleation häufig.

Interventionell kann eine **Katheterembolisation** bzw. eine **endoskopische Unterbindung** der Aa. uterinae versucht werden (→ zur Myomschrumpfung).

Eine systemische **Hormontherapie** (GnRH-Analoga/-Antagonisten, Antiöstrogene) hat das Ziel, die stimulierende Östrogenwirkung zu durchbrechen, birgt aber die Gefahr der Osteoporose und der Entwicklung klimakterischer Beschwerden. In diesem Fall ist die Gabe geringer Dosen Östrogene und Gestagene indiziert). Gestagene regulieren die Blutungsstörungen. PHARMA

Endometriumpolypen

DEFINITION Lokale, hormonstimulierte Hyperplasie des Endometriums.

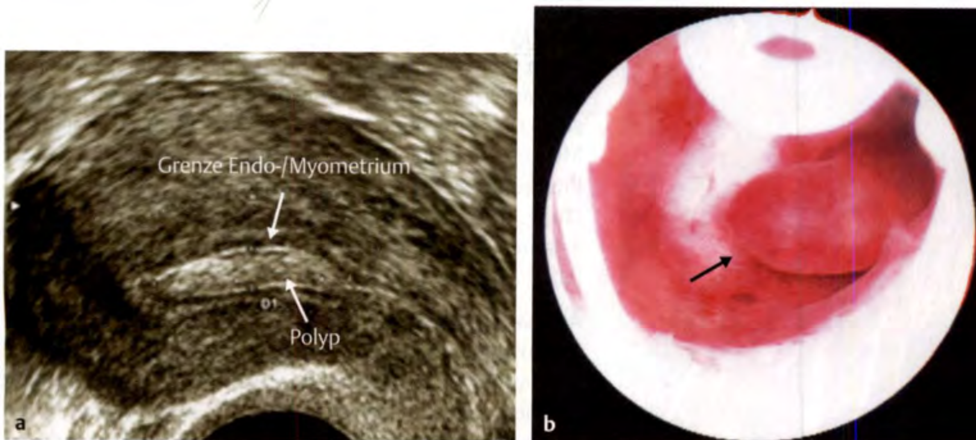


Abb. 9.9 **Endometriumpolyp. a** In der Transvaginalsonografie. **b** In der Hysteroskopie. [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

Ätiopathogenese: Endometriumpolypen können östrogenabhängig oder aber im Rahmen einer Behandlung mit dem Antiöstrogen Tamoxifen entstehen.

PATHO

Klinische Pathologie: Die Polypen sitzen als **breitbasige** oder **gestielte** Endometriumwucherungen bevorzugt am Fundus oder an den Tubenwinkeln. Sie können multipel auftreten und bis hin zur Polyposis uteri führen. Histologisch unterscheidet man:
- **hyperplastische** Polypen (östrogensensitiv aus der Lamina basalis)
- **atrophische** Polypen (atrophische zystische Drüsen, v. a. im Klimakterium)
- **funktionelle** Polypen (unterliegen den Veränderungen des Zyklus, selten).

Klinik: Blutungsanomalien (z. B. postmenopausale Blutung, Zwischenblutungen, starke/lange Menstruationen), wehenartige **Schmerzen** und **Fluor genitalis** können vorkommen. Häufig verursachen die Polypen überhaupt keine Beschwerden.

Diagnostik:
- Anamnese: Blutungsauffälligkeiten?
- gynäkologische Untersuchung: ggf. mit Kolposkopie
- Sonografie: transvaginal (**Abb. 9.9a**), ggf. Hydrosonografie
- ggf. Hysteroskopie (**Abb. 9.9b**).

Differenzialdiagnostisch sollte an Zervixpolypen, Uterusmyome, eine glandulär-zystische Hyperplasie oder ein Endometriumkarzinom gedacht werden.

Therapie: Endometriumpolypen müssen **immer entfernt** werden, um ein Karzinom ausschließen zu können. Es bietet sich die Kürettage oder die Resektion im Rahmen einer Hysteroskopie an.

Endometriumhyperplasie

DEFINITION Hormonell bedingte Verdickung des Endometriums.

Ätiopathogenese: Ursächlich kommen alle Faktoren in Betracht, die zu einem **Hyperöstrogenismus** führen (Östrogenpräparate, Adipositas, anovulatorische Zyklen, PCO-Syndrom, hormonproduzierende Tumoren, Leberzirrhose).

PATHO

Klinische Pathologie: Das Endometrium ist umschrieben oder lokal auf > 0,5 cm verdickt. Es gibt keine klare Schichtung zwischen Zona spongiosa und compacta mehr. Mikroskopisch werden 3 Formen der Hyperplasie unterschieden:
- **glandulär-zystische (einfache) Hyperplasie (Abb. 9.10):** Verdickungen des Drüsenepithels über das normale Maß ohne Zellatypien. Die Drüsen liegen in reichlich Stroma eingebettet. Das Epithel erscheint morphplogisch wie in der späten ersten Zyklushäfte und ist zystisch durchsetzt (**Schweizer-Käse-Muster**). Nimmt das Endometrium so stark an Größe zu, dass seine Versorgung nicht mehr gewährleistet werden kann, treten Nekrosen auf. Klinisch manifestieren sich diese als starke **Durchbruchblutungen**. Einfache Hyperplasien sind keine Präkanzerosen.
- **adenomatöse (komplexe) Hyperplasie:** Die Drüsen sind von wenig Stroma umgeben, das Drüsenepithel mehrreihig bis mehrschichtig, die Lumina eng und unregelmäßig geformt. Im Stroma kommen Schaumzellen vor. Kernatypien gibt es nicht, jedoch zahlreiche Mitosen. Spontane Rückbildungen der hyperplastischen Veränderungen sind noch möglich.
- **atypisch adenomatöse Hyperplasie**: gilt als Präkanzerose. Bei jeder vierten Patientin entwickelt sich ein Endometriumkarzinom. Histologisch finden sich Kernatypien der Epithelzellen, intrapapilläre Wucherungen in die Drüsenlumina sowie eng aneinandergelagerte Drüsen.

Klinik: Blutungsstörungen bzw. **postmenopausale Blutungen** bestimmen das klinische Bild.

Diagnostik:
- Anamnese: Blutungsanomalien, Blutungen in der Postmenopause?

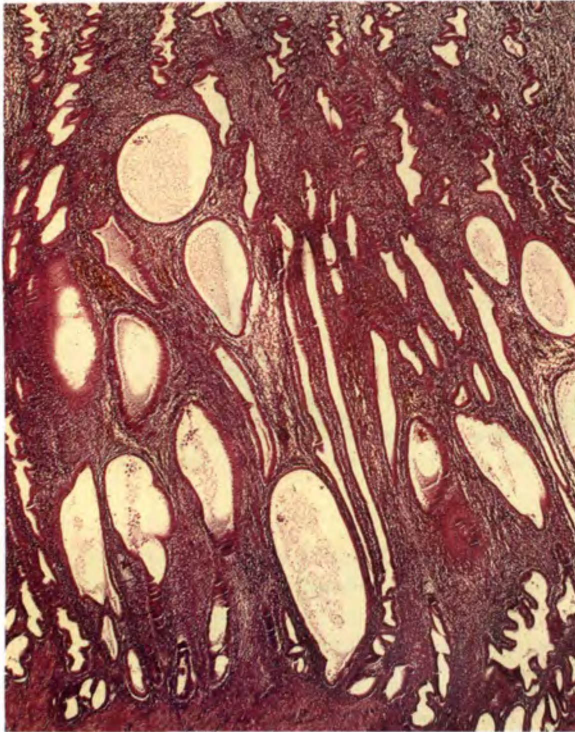


Abb. 9.10 Glandulär zystische Endometriumhyperplasie. Deutliche Drüsenvermehrung (Drüsen > Stroma), Ektasie der Drüsen mit typischem Schweizer-Käse-Aspekt. Die Drüsenarchitektur ist noch geordnet. [aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

- gynäkologische Untersuchung
- Sonografie: hoch aufgebautes Endometrium
- ggf. Hysteroskopie
- ggf. fraktionierte Kürettage.

Therapie: Sofern möglich sollte der Hyperöstrogenismus kausal behandelt werden. Um neuerliche Rezidive zu verhindern, werden **Gestagene** für 3 Monate verabreicht. Bei unklaren Befunden ist eine Hysteroskopie mit fraktionierter Abrasio indiziert. Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung bzw. peri- und postmenopausalen Patientinnen sollte bei Persistenz der Hyperplasie bzw. bei Vorliegen von Atypien zu einer **Hysterektomie** geraten werden. Bei schweren Zellatypien oder Adipositas/metabolischem Syndrom kann sogar eine zusätzliche **Adnexektomie** sinnvoll sein. Lehnt die Patientin eine Hysterektomie ab, sollte die Gestagentherapie fortgesetzt und die Entwicklung der Hyperplasie erneut histologisch kontrolliert werden.

9.3.2 Bösartige Veränderungen

Endometriumkarzinom

DEFINITION
- Typ-I-Karzinom: **östrogenabhängiges** Karzinom (> 80 %, meist Adenokarzinom)
- Typ-II-Karzinom: **östrogenunabhängiges** Karzinom (< 20 %).

Epidemiologie: Das Endometriumkarzinom ist das vierthäufigste Malignom der Frau in Deutschland. Es herrschen weltweit regionale Unterschiede, wobei Frauen in Nordamerika und Westeuropa am häufigsten betroffen sind. Der Altersgipfel liegt zwischen 75 und 80 Jahren. Mit zunehmendem Alter wird auch eine Zunahme der Erkrankung beobachtet. Die Mortalität ist insgesamt rückläufig. In Ländern mit hoher Inzidenz wird eine mittlere 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 72 % (Europa) und 84 % (USA) angegeben.

Ätiopathogenese: Als Hauptrisikofaktor für das östrogenabhängige Endometriumkarzinom wird die langfristige Einnahme von **Östrogenpräparaten** ohne Gestagenschutz gesehen. Des Weiteren begünstigen **Kinderlosigkeit**, frühe Menarche und späte Menopause, eine **Brustkrebserkrankung** mit nachfolgender Tamoxifentherapie (→ Tamoxifen ist am Endometrium ein partieller Östrogenagonist) und **hohe Östrogenkonzentrationen** (Adipositas, PCO-Syndrom, hormonsezernierende Tumoren, Leberzirrhose) die Entstehung eines Endometriumkarzinoms.

Mit einem gehäuften Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert ist außerdem das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinomsyndrom (HNPCC, s. Neoplastische Erkrankungen S. A625).

Als protektiv werden körperliche Aktivität, eine sojareiche Ernährung, die Einnahme **gestagenhaltiger** Kontrazeptiva, Multiparität und das Rauchen (Enzyminduktion → Östrogenspiegel ↓) angesehen.

MERKE Betroffene Patientinnen weisen häufig Zeichen eines metabolischen Syndroms auf (z. B. Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus).

Für nichthormonabhängige Karzinome wird häufig eine Mutation im Tumorsuppressorgen p53 beobachtet.

Klinische Pathologie: Meist handelt es sich um östrogenabhängige **endometrioide Adenokarzinome** (Typ I), die auf dem Boden einer **atypischen Endometriumhyperplasie** (S. 343) entstanden sind. Sie wachsen häufig **exophytisch papillär**, ähneln morphologisch den endometrialen Drüsen und sind i. d. R. gut differenziert (→ bessere Prognose). Typischerweise erkennt man stark proliferierte Drüsen mit engem Lumen, die Rücken an Rücken (Dos-à-dos) stehen.

Muzinöse Adenokarzinome sind hingegen den Drüsen der Endozervix ähnlich (DD: muzinöses Zervixkarzinom). Manchmal sind neben dem Adenokarzinomanteil auch Anteile von Plattenepithelien im Tumor zu finden (Adenoakanthom).

Ausschlaggebend für die histologische Differenzierung des Adenokarzinoms (**Grading**) ist der Anteil an Drüsen im Vergleich zum gesamten Tumor:
- **Grad I** (hochdifferenziert): Drüsenanteil 95 %
- **Grad II** (mäßig differenziert): Drüsenanteil mindestens 50 %
- **Grad III** (schlecht differenziert): Drüsenanteil < 50 %.

PATHO

Tab. 9.6 Einteilung des Endometriumkarzinoms

FIGO		TNM	Tumorausbreitung	5-JÜR
0		Tis	Carcinoma in situ	
I		T 1 N0 M0	Tumor begrenzt auf Corpus uteri	
	IA	T 1a	Tumor begrenzt auf Endometrium	85–90 %
	IB	T 1b	Tumor infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums	80 %
	IC	T 1c	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums	
II		T2 N0 M0	Tumor infiltriert die Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus	67–85 %
	IIA	T 2a	lediglich endozervikaler Drüsenbefall	
	IIB	T 2b	Invasion des Zervixstromas	
III		T 3	lokale und/oder regionäre Ausbreitung	50 %
	IIIA	T 3a	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung nahweisbar	
	IIIB	T 3b	Vaginalbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)	
	IIIC	jedes T N1 M0	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten	
IV		T 4	Tumor dehnt sich über das kleine Becken aus und bricht in angrenzende Organe ein	
	IVA	T 4	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut	20–25 %
	IVB	M1	Fernmetastasen	

N0: keine regionären Lymphknoten befallen, N1: Befall regionärer Lymphknoten, 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

Hormonunabhängige Tumoren (Typ II) sind meist schlechter differenziert und haben damit auch eine schlechtere Prognose. Am häufigsten sind das **seröse** (Vorstufe: endometriales intraepitheliales Karzinom) und das **klarzellige Karzinom**. Das serös-papilläre Karzinom gleicht dem serös-papillären Ovarialkarzinom und wächst eher **endophytisch**, das klarzellige Karzinom weist Ähnlichkeiten mit hellzelligen Karzinomen der Vagina, der Zervix und des Ovars auf.

Die **Metastasierung** erfolgt per continuitatem, lymphogen v. a. in iliakal und paraaortal gelegene Lymphknoten und hämatogen in die V. cava inferior.

Klinik: Eine erneut auftretende Blutung in der Postmenopause ist als Warnsignal für ein Endometriumkarzinom zu sehen. Prä- und perimenopausal gelten entsprechend Blutungsanomalien (z. B. zu lange, zu starke oder unregelmäßige Blutungen) als suspekt. Weitere Symptome sind **Unterbauchschmerzen** und **pathologischer** (oft dunkler, riechender) **Fluor.**

Tab. 9.6 zeigt die Stadieneinteilung nach FIGO bzw. TNM und Prognose des Endometriumkarzinoms. Für die Prognose und das therapeutische Vorgehen wichtig sind der Tumortyp, das Grading, die Infiltrationstiefe des Myometriums und der Befall der Zervix, der Lymphknoten sowie der Blut- und Lymphgefäße.

Diagnostik:
- Anamnese: Blutungen, Risikofaktoren
- gynäkologische Untersuchung: Palpation des Uterus, Lokalisation der Blutungsquelle, ggf. Ausdehnung des Karzinoms
- transvaginale Sonografie: Beurteilung von Endometriumsdicke/-muster sowie von Ovarien und Tuben
- Hysteroskopie mit Biopsie und fraktionierter Abrasio
- Staginguntersuchungen.

Differenzialdiagnosen:
- gutartige Veränderungen: z. B. Polypen, Myome, Hyperplasie
- Portioektopie
- Hormonbehandlung
- Uterussarkom
- Zervixkarzinom.

Therapie: Die **Operation** steht nach Sicherung der Malignität im Vordergrund der Behandlung und ist bei Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand und operablem Tumor der Strahlentherapie vorzuziehen. Zum operativen Staging gehört die Entfernung von Uterus, Adnexen, pelvinen sowie paraaortalen Lymphknoten, auf dem die weitere Planung der adjuvanten Therapie basiert. Ab dem Stadium pT 2b sind die Parametrien ebenfalls zu entfernen. Beim serösen oder klarzelligen Karzinom sollte zusätzlich das Omentum majus entfernt sowie Peritonealbiopsien (inklusive Zwerchfellkuppeln) entnommen werden. Auch in der Palliativsituation profitieren die Patientinnen von einer Operation.

MERKE In niedrigen Stadien (pT 1a, pT 1b) und einer guten Differenzierung des Tumors (G1/G2) ist die Lymphadenektomie fakultativ.

Bei Inoperabilität kann eine primäre Bestrahlung, ansonsten sollte zur lokoregionären Rezidivprophylaxe je nach Stadium eine **adjuvante Radiatio** in Tele-/Brachytherapie erfolgen. Eine systemische **Chemotherapie** (Adriamycin

und Cisplatin) kommt bei operierten Patientinnen in Stadium III und IV in Betracht.

Nachsorge: Das metastasierende Endometriumkarzinom kann nur mehr palliativ behandelt werden, Lokalrezidive evtl. noch kurativ. Für die ersten 2–3 Jahre nach Primärtherapie ist deshalb ein **vierteljährliches Nachsorgeintervall** (Spekulumuntersuchung, vaginale/rektale Untersuchung, ggf. Sonografie) vorgesehen. Zudem sollten Nebenwirkungen der Therapie (genitale Atrophieerscheinungen, Lymphödeme, Strahlenschäden von Ureter, Harnblase und Darm, Hormonausfallerscheinungen) sowie die Notwendigkeit einer psychotherapeutischen Betreuung evaluiert werden.

Uterussarkom

DEFINITION Vom Endo- oder Myometrium ausgehendes **mesenchymales** Malignom des Gebärmutterkörpers.

Epidemiologie: Uterussarkome sind mit 3 % aller Uterusmalignome eher selten.

PATHO

Klinische Pathologie:

Leiomyosarkom: Ursprungsgewebe ist die glatte Muskulatur des **Myometriums**. Meist entwickeln sie sich aus atypischen Leiomyomen, denen sie oft sehr ähnlich sehen. Suspekt und malignomverdächtig erscheinen Erweichungen, Infiltration des umliegenden Gewebes und Gefäßeinsprossungen. Histologisch weisen sie ein polymorphes Zellbild auf. Vor allem Nekrosen, eine hohe Anzahl an Mitosen und Vaskularisierung der Tumoren deuten auf ein Sarkom hin. Die Metastasierung erfolgt hämatogen.

Sarkome aus dem Endometrium: Zu **Sarkomen**, die sich aus dem **Endometrium** ableiten, zählt man

- Stromasarkome (Schleimhautsarkom, Metastasierung lymphogen und hämatogen)
- gemischtzellige Sarkome
- maligne Müller-Mischtumoren: Sie stammen von pluripotenten Zellen des Müller-Gangs ab und werden nach der jeweils vorherrschenden Komponente klassifiziert, z. B. Adenosarkom oder maligner mesodermaler Mischtumor. Die Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen.

Klinik: Blutungsanomalien (v. a. persitierende Blutungen, Zwischenblutungen) und/oder eine zunehmende Vergrößerung des Uterus können auf Uterussarkome hinweisen.

Diagnostik:

- Anamnese: Blutungen?
- gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung: Vergrößerung des Uterus? Blutungsquelle?
- transvaginale Sonografie zur Beurteilung des Uterus
- Hysteroskopie
- fraktionierte Abrasio und histologische Untersuchung des Abradats
- weitere Bildgebung des Abdomens (CT/MRT) zur Darstellung der Ausdehnung.

Differenzialdiagnosen: Myome, Endometriumhyperplasie, Endometriumkarzinom, Zervixkarzinom.

Therapie: Uterussarkome werden **operativ** unter Mitnahme des Uterus, der Tuben und der Ovarien, ggf. auch des großen Netzes und der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, entfernt. Je nach Histologie des Sarkoms kann auch eine **Bestrahlung** (Stromasarkom, Müller-Mischtumoren) oder eine **Systemtherapie** (Metastasierung) in Betracht gezogen werden.

Prognose: Die Prognose ist schlechter als die des Endometriumkarzinoms. Nur die Hälfte der Patientinnen überlebt das 5. Jahr nach Diagnosestellung.

9.4 Tuben

9.4.1 Gutartige Veränderungen

Zysten

DEFINITION Zysten (**Abb. 9.11**), die vom **Tubenmesothel** ausgehen oder sich aus Resten des **Wolff**- oder des **Müller-Gangs (Hydatiden)** ableiten.

PATHO

Klinische Pathologie:

- **Hydatiden:** Gestielte, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Bläschen, die als Residuen des Müller-Gangs verbleiben (Morgagni-Hydatide)
- **intraligamentäre Zysten:** z. T. sehr große, in Mesosalpinx oder Mesovar gelegene Paroophoronzysten. Typisch sind die Gefäßüberkreuzungen der Zysten und der Mesosalpinx.
- **Endosalpingose:** Kleinste papillär-seröse Zysten, die in der Serosa der Tube, des Uterus oder des Douglas-Raums liegen.

Klinik: Sehr häufig machen die Zysten **keine Beschwerden** und fallen nur sonografisch auf. Bei entsprechender Größe (z. B. große Paroophoronzysten) kann es zum klinischen Bild der **Stieldrehung** mit **Unterbauchschmerzen** bis hin zum **akuten Abdomen** kommen (S. 316).

Diagnostik: Häufig fallen zystische Strukturen zufällig im Rahmen der **Sonografie** oder eines **operativen Eingriffs** auf, ohne vorher Beschwerden verursacht zu haben.

Differenzialdiagnosen:

- Pyo-/Hydro-/Hämatosalpinx (z. B. nach Entzündungen, Endometriose oder EUGs)
- Ovarialzysten (schwierige sonografische Differenzialdiagnose)
- Tuben- oder Ovarialkarzinom.

Therapie: Asymptomatische Zysten erfordern **keine Behandlung**. Bei Beschwerden, Stieldrehung oder bei intrazystischen Papillomen ist die **operative Intervention** (z. B. laparoskopische Entfernung) angezeigt.

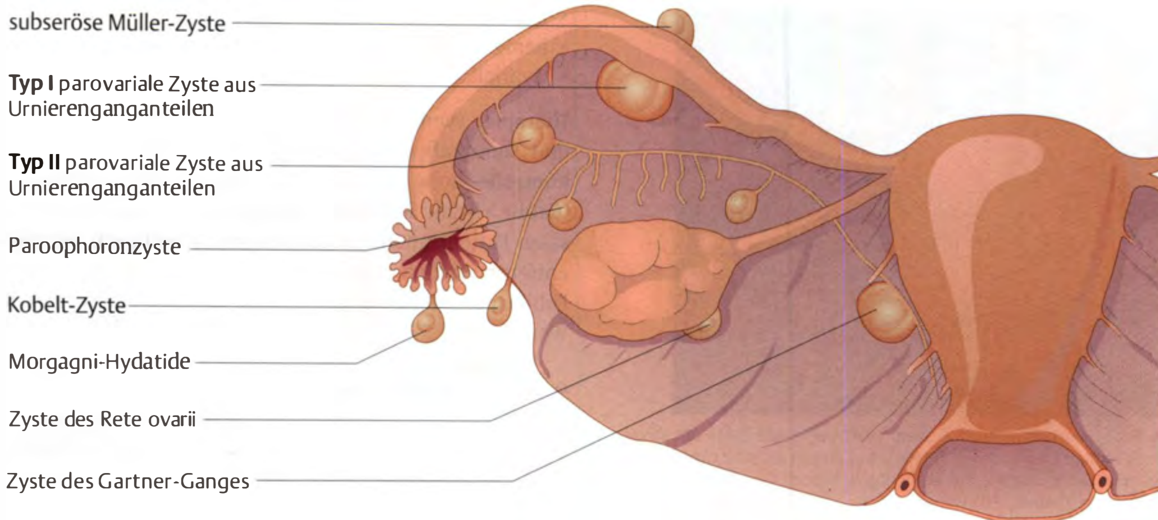


Abb. 9.11 Zysten der Tube und der Mesosalpinx. [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

Benigne Tumoren

Solide gutartige Tumoren der Tube sind genau wie das Tubenkarzinom sehr selten. Es kann sich um Papillome, Fibrome, Myome, Hämangiome und Lipome handeln. Am häufigsten jedoch kommen **Adenomatoidtumoren** vor, die mehrere Zentimeter groß werden können. Diese makroskopisch grauweißen Tumoren entstehen aus mesothelialem Endothel und liegen subserös.

9.4.2 Tubenkarzinom

DEFINITION Tubenkarzinome sind meistens vom Müller-Epithel abstammende **Adenokarzinome.**

Epidemiologie: Die Inzidenz ist sehr gering (0,3/100000). Am häufigsten sind Frauen ab dem 50. Lebensjahr betroffen.

Ätiopathogenese: Für die Entstehung werden multifaktorielle Einflüsse angenommen (hormonell, genetisch, maligne Erkrankungen in der Eigenanamnese).

PATHO

Klinische Pathologie: Am häufigsten ist die **Pars ampullaris** betroffen, bei 10–30 % der Patientinnen auch beidseitig. Histologisch handelt es sich vorwiegend um **Adenokarzinome**. Sarkome sind wesentlich seltener. Tubenkarzinome metastasieren sowohl per continuitatem peritoneal als auch frühzeitig in die Becken- und aortanahen Lymphknoten. Auch eine hämatogene und peritoneale Aussaat kommt vor. Sie ähneln in ihrem onkologischen Verhalten den Ovarialkarzinomen.

Klinik: Beschwerden können Blutungsanomalien, pathologischer Fluor, ein- bzw. beidseitige Unterbauchschmerzen oder im Spätstadium ein Aszites sein. Eine plötzliche Entleerung der gestauten Tube wird als Hydrops tubae profluens bezeichnet.

Die **Stadieneinteilung** entspricht im Prinzip derjenigen des Ovarialkarzinoms (S. 350). Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt von Stadium I nach FIGO (70 %) zum Stadium III rapide (15 %).

Diagnostik:
- Anamnese
- gynäkologische Untersuchung: Palpation einseitiger Resistenzen
- Zervixabstriche: manchmal Tumorzellen nachweisbar
- Sonografie.

Differenzialdiagnosen sind eine Pyo-/Hydro-/Hämatosalpinx, Tubenzysten, gutartige Tubentumoren, ein Tuboovarialabszess, eine Ovarialzyste sowie das Ovarialkarzinom.

Therapie: Die Behandlung erfolgt grundsätzlich wie die des Ovarialkarzinoms (S. 350). Im Vordergrund steht ebenfalls ein möglichst radikaler operativer Eingriff.

9.5 Ovarien

9.5.1 Funktionelle Ovarialzysten

DEFINITION Hormonaktive Zysten, die bei der geschlechtsreifen Frau oder unter Hormontherapie auftreten.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Gut $^{2}/_{3}$ aller sonografisch erfassten Zysten sind funktioneller Natur. Die Inzidenz ist unbekannt, weil sie häufig nur zufällig entdeckt werden. Die häufigsten funktionellen Zysten sind
- **Follikelzysten:** Nichtgesprungene Graaf-Follikel, die meist solitär auftreten und u. U. eine Größe bis zu 25 cm Größe erreichen können. Ursächlich sind dabei zu hohe FSH-Spiegel oder ein übersteigertes Ansprechen auf normale FSH-Spiegel. Die gesteigerte Östrogenproduktion (aus Granulosazellen der Zysten) kann am Endometrium zur glandulär-zystischen Hyperplasie führen (→ Zyklusstörungen, insbesondere **Durchbruchblutungen**).
- **Corpus-luteum-Zysten** (**Abb. 9.12**): Bei übermäßigen Einblutungen innerhalb des Corpus luteum nach der Ovulation kann sich eine Zyste entwicklen, die i. d. R. solitär auftritt und wenige Zentimeter groß wird. Sie

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

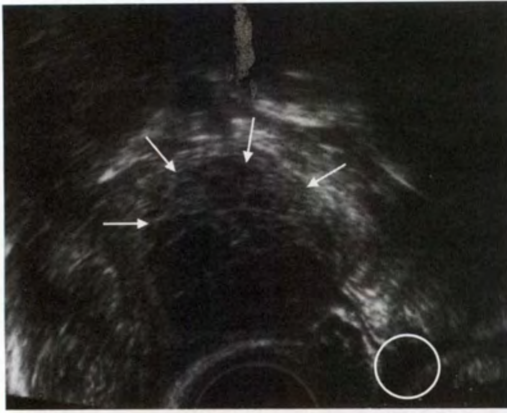


Abb. 9.12 **Corpus-luteum-Zysten.** Glatt begrenzte Zyste mit Binnenechos infolge Einblutungen (Pfeile). Außerdem erkennt man freie Flüssigkeit (Kreis). [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

wird v. a. in der Frühschwangerschaft beobachtet. Kommt es durch die Zyste zur gesteigerten Progesteronbildung, reagiert der Uterus mit einem hypersekretorischen Endometrium (→ Zyklusanomalien bis hin zur Amenorrhö).

- **Thekaluteinzysten** entwickeln sich aus nichtrupturierten Follikeln infolge erhöhter β-hCG-Konzentrationen, z. B. bei Mehrlingsschwangerschaften, Chorionepitheliom, Blasenmole oder ovarieller Überstimulation. Sie können bis zu 30 cm groß werden. Hypovolämie, Aszites und Pleuraergüsse können das klinische Bild begleiten.
- **Zysten im Rahmen des PCO-Syndroms:** S. 322.

MERKE Jede gesunde Frau hat einmal im Monat eine sonografisch darstellbare Zyste.

Klinik: Das klinische Bild hängt meistens von der Größe der Zysten ab. Kleine Zysten sind häufig **symptomlos,** große Zysten können **diffuse Beschwerden** (Zyklusunregelmäßigkeiten bis hin zu Amenorrhö, Unterbauchschmerzen) verursachen. Im schlimmsten Fall kann es zur **Stieldrehung** (S. 316) und zu dem damit einhergehenden Beschwerdebild kommen (Cave: häufig als Appendizitis verkannt).

Diagnostik:
- Anamnese
- gynäkologische Untersuchung: ggf. auf Resistenzen im Bereich der Adnexe achten
- transvaginale Sonografie: Größe der Zysten, Septierungen, Binnenechos
- operative Entfernung und histologische Untersuchung bei auffälliger Sonografie (Septen, Binnenechos, Wandverdickungen) oder bei Zysten > 5 cm.

Differenzialdiagnosen:
- sprungreifer Follikel kurz vor der Ovulation (bis 2,5 cm groß)
- (extrauterine) Schwangerschaft
- Endometriosezysten
- benigne Ovarialtumoren
- Ovarialkarzinom.

Therapie: Wenn die Zysten keine Beschwerden machen und sonografisch unauffällig sind, genügt zunächst die **Kontrolle** (hohe spontane Rückbildungsrate!). Andernfalls (Größe > 5 cm, auffällige Sonografie, bei postmenopausalen Patientinnen) sollte die Zyste **chirurgisch** komplett entfernt werden (Laparoskopie/-tomie). Bei anhaltender Follikelpersistenz kann ggf. eine Gestagengabe versucht werden.

9.5.2 Ovarialkarzinom

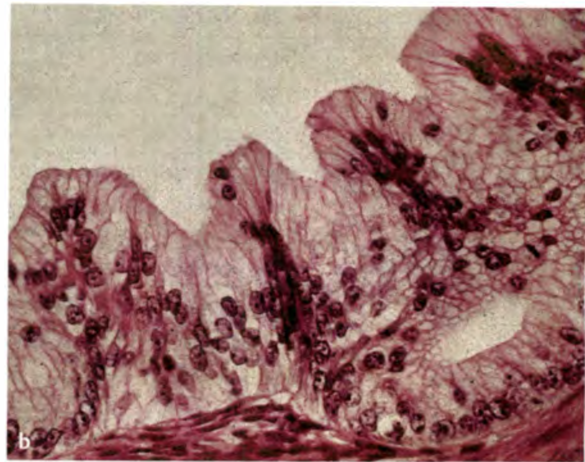
DEFINITION Maligne Tumoren des ovariellen oberflächlichen **Keimepithels.**

Epidemiologie: Das Ovarialkarzinom ist die häufigste Todesursache unter den gynäkologischen Krebserkrankungen. Das Risiko, jemals an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, liegt bei 1–2 %, die Erkrankungshäufigkeit steigt ungefähr ab dem 45. Lebensjahr. Der Altersgipfel diagnostizierter Karzinome liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, die größte Inzidenz liegt dabei um das 80. Lebensjahr. Insgesamt erkranken in Westeuropa jährlich 15/100000 Frauen an einem Ovarialkarzinom.

Ätiopathogenese: **90 %** der Ovarialkarzinome treten **spontan** auf. Derzeit konnte noch keine Ursache nachgewiesen werden. Vermutet wird, dass es infolge vieler Ovulationen im Leben einer Frau zur reparativen Proliferation und schließlich zur malignen Transformation kommt (**Fathalla-Hypothese**). Die sog. **Stimulationshypothese** führt die maligne Entartung wiederum auf induzierte Hyperovulationen (z. B. durch Gonadotropine) zurück. Anerkannte **Risikofaktoren** (z. B. Kinderlosigkeit, keine hormonelle Kontrazeption, primäre Sterilität) gehen alle mit einer hohen Anzahl an Ovulationen im Leben einher. Auch **exogene Noxen** (z. B. Asbest, Talkum) sollen kanzerogen wirken. Das **familiär** gehäuft auftretende Ovarialkarzinom macht ungefähr **10 %** der Erkrankungen aus. Kriterien für die Annahme eines genetisch bedingten Karzinoms sind u. a.
- Frau mit Mamma- und Ovarialkarzinom in der Familie
- Frau mit Ovarialkarzinom vor dem 40. Lebensjahr in der Familie
- 2 Frauen mit Ovarialkarzinom in der Familie
- HNPCC (hereditäres Kolonkarzinom mit Endometrium- oder Ovarialkarzinom in der Familie)
- BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation in der Familie.

Klinische Pathologie: 25 % der Ovarialtumoren sind maligne. Davon handelt es sich zu ca. 90 % um Karzinome (**Abb. 9.13**):
- **seröses Zystadenokarzinom** (35–70 %): Karzinom mit teils zystischen, teils soliden Strukturen, Nekrosen und Hämorrhagien. Sie sind meist mehrere Zentimeter groß und gekammert. Es besteht eine Ähnlichkeit mit dem Epithel der Tubenmukosa. Papilläre Wachstumsmuster sind häufig makroskopisch und histologisch erkennbar.





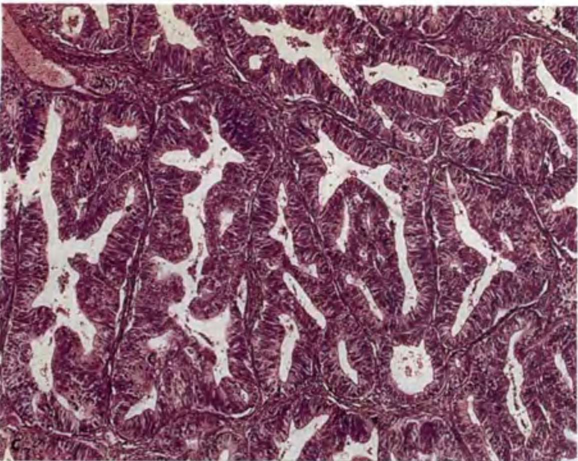


Abb. 9.13 **Ovarialkarzinome. a** Serös-papilläres Zystadenokarzinom. **b** Muzinöses Zystadenokarzinom. **c** Endometrioides Karzinom. [aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Auch drüsige Anteile kommen vor. In 60 % der Fälle sind sog. Psammom-Körperchen nachweisbar.

- **muzinöses Zystadenokarzinom** (5–20 %): Ähnelt dem Epithel der Endozervix mit ebenfalls zystischen, teils soliden Strukturen, Nekrosen und Hämorrhagien. Die Schnittfläche ist schleimig. Die zystischen Anteile sind von atypischem Epithel ausgekleidet (→ Schleimbildung). Ein papilläres Wachstumsmuster ist selten.
- **endometrioides Karzinom** (10–25 %): solide Tumoren, die histologische Ähnlichkeit mit dem Endometriumkarzinom aufweisen
- **klarzelliges Karzinom** (5–10 %): Die hellen, glykogenreichen Epithelien bilden zystische, papilläre oder trabekuläre drüsige Formationen. Typisch sind auch die sog. „Kragenknopfzellen".
- **übergangszelliges Karzinom (Brenner-Tumor):** stammt vom Zölomepithel ab und weist strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Übergangsepithel der ableitenden Harnwege auf. Die maligne Form ist sehr selten.
- **undifferenziertes Ovarialkarzinom** (5–20 %): lässt sich keinem der o. g. Karzinome zuordnen, die Prognose ist sehr schlecht.
- **extraovarielles (peritoneales) Karzinom:** Sein histologischer Aufbau ähnelt dem des serösen Ovarialkarzinoms. Vermutlich stammt es vom Zölomepithel ab. Die Ovarien sind nicht bzw. selten betroffen, in erster Linie befällt es Peritoneum und Lymphknoten.

Borderline-Tumor: Er ist eine Sonderform mit niedrigmalignem Potenzial und macht 5–30 % aller Ovarialkarzinome aus. Borderline-Tumoren sind Karzinome, die alle Kriterien der Malignität erfüllt (Zellatypien, viele Mitosen etc.), aber **nichtinvasiv** wachsen. Je nach Zelltyp wird ein seröser, muzinöser, endometroider, klarzelliger und übergangszelliger Tumor unterschieden. Eine maligne Transformation ist möglich, wird jedoch selten beobachtet. Makroskopisch gleicht es dem Zystadenom, enthält jedoch zusätzlich Nekroseherde. Die Langzeitprognose ist gut (ca. 90 % der Patientinnen überleben 20 Jahre).

Metastasierung: Ovarialkarzinome metastasieren per continuitatem bzw. intrakavitär durch die Peritonealflüssigkeit (Metastasen im Douglas-Raum, Omentum majus, an der rechten Zwerchfellkuppel, im Peritoneum) oder lymphogen in die inguinalen, pelvinen, paraaortalen und hypogastrischen Lymphknoten. Die hämatogene Ausbreitung (Leber, Lunge, Knochen) spielt eine eher untergeordnetete Rolle.

Tab. 9.7 Einteilung und Prognose des Ovarialkarzinoms

FIGO		TNM	Tumorausbreitung	5-JÜR
I		T1 N0 M0	Tumor begrenzt auf Ovarien	
	IA	T1a	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche	90%
	IB	T1b	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche	85%
	IC	T1c	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovarialoberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung nachweisbar	80%
II		T2 N0 M0	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus	
	IIA	T2a	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)	70%
	IIB	T2b	Ausbreitung auf andere Beckengewebe	67%
	IIC	T2c	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder Peritonealspülung	64%
III		T3 N0 M0	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit histologisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen	
	IIIa	T3a	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens	59%
	IIIb	T3b	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung ≤ 2 cm	40%
	IIIc	T3c N0 M0 oder jedes T N1 M0	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen	30%
IV		jedes T und N M1	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)	17%

N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1: regionäre Lymphknotenmetastasen, 5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

Tumormarker: CA 125 für epitheliale Ovarialkarzinome, CA 72-4 für muzinöse Zystadenokarzinome, β-hCG und AFP für Keimzelltumoren.

Klinik: In frühen Stadien bleibt das Ovarialkarzinom meist **klinisch stumm** (oft Zufallsbefund). Später kann es u. a. zu Zyklusstörungen, Unterbauchbeschwerden bis hin zum akuten Abdomen bei Stieldrehung, aszitesbedingter Zunahme des Bauchumfangs oder zu einem Pseudo-Meigs-Syndrom (Aszites und Pleuraerguss durch Peritoneal- und Pleurakarzinose bei Ovarialkarzinom) kommen.

Stadieneinteilung nach FIGO und TNM sowie **Prognose** des Ovarialkarzinoms sind in **Tab. 9.7** dargestellt.

Für die tumorspezifische **Prognose** sind das **Tumorstadium** und der postoperativ verbliebene **Tumorrest** entscheidend (→ Letzterer ist in erster Linie abhängig von der Erfahrung des Operateurs). Auch der **histologische Subtyp** spielt eine Rolle: serös-papilläre und endometrioide Tumoren sprechen besser auf bestimmte Chemotherapien an und haben insgesamt eine bessere Prognose als beispielsweise klarzellige oder muzinöse Tumoren.

Diagnostik:

- Anamnese: B-Symptomatik, Zunahme des Bauchumfangs, Krebserkrankungen in der Familie (→ insbesondere gynäkologische Tumoren und Kolonkarzinom)
- gynäkologische Untersuchung: Resistenzen tastbar?
- transvaginale Sonografie (**Abb. 9.14**).

MERKE Sonografische **Hinweise für Malignität** sind
- Tumorgröße > 5 cm
- Septierungen
- irreguläre Binnenechos in zystischen Befunden
- solide Tumoranteile
- zentrale Vaskularisierung.



Abb. 9.14 Zystisches Ovarialkarzinom mit solidem Anteil und verdickter Zystenwand. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

- ggf. weitere bildgebende Verfahren (CT/MRT) zur Abklärung unklarer Befunde bzw. retroperitonealer Lymphknoten
- diagnostischer operativer Eingriff (i. d. R. explorative Laparotomie, s. u.) und histologische Klärung (möglichst Schnellschnitt).

Differenzialdiagnosen zum Ovarialkarzinom sind eine Schwangerschaft bzw. EUG, funktionelle Zysten, entzündliche Prozesse, Endometrioseherde, ein benigner Ovarialtumor bzw. Borderline-Tumor sowie Tumoren anderer Organe (Uterus, Tuben) oder Metastasen (z. B. Endometrium- oder Mammakarzinom). Der **Krukenberg-Tumor** ist eine Abtropfmetastase eines Siegelringkarzinoms des Magens (s. Neoplastische Erkrankungen S. A620).

Therapie: Die Indikation zur **Operation** ist grundsätzlich immer gegeben, da intraoperativ ein ausführliches Staging erfolgt, dessen Ergebnis Einfluss auf die weitere The-

rapie nimmt. In der Regel wird die Operation **so radikal wie möglich** durchgeführt, da mit der vollständigen Entfernung aller makroskopisch erkennbaren Tumorherde (R0-Resektion) eine höhere Heilungsrate bzw. ein längeres Überleben erreicht werden kann. Nach Eröffnung der Bauchhöhle wird eine **Spülzytologie** der Peritonealhöhle oder eine Aszitesprobe gewonnen. Es folgt die **Inspektion** der gesamten Bauchhöhle und des kleinen Beckens einschließlich der Lymphknoten. Auffällige Bezirke werden **biopsiert**. Beide Adnexen werden unter **Vermeidung einer Kapselruptur** (Tumorzellaussaat!) exstipiert. Des Weiteren werden der Uterus, das Ometum majus, die pelvinen, paraaortalen und parakavalen Lymphknoten entfernt. Bei muzinösen oder unklaren Tumoren wird außerdem die Appendix vermiformis mitgenommen. Sind umgebende Organe infiltriert, werden auch dort die befallenen Anteile so radikal wie möglich entfernt.

MERKE Bei jungen Frauen mit Kinderwunsch kann im Stadium Ia vorerst auch eine einseitige Adnexexstirpation in Betracht gezogen werden.

Patientinnen in den Tumorstadien IA (Grad 1) bis IIA benötigen eine platinhaltige **adjuvante Chemotherapie**. Fortgeschrittene Ovarialkarzinome werden adjuvant mit platin- und taxanhaltigen Substanzen behandelt. Bei Rezidiven können auch andere Substanzen (z. B. Topotecan, Etoposid, Doxorubicin, Gemcitabine, Tresulfan) eingesetzt werden. Eine **Bestrahlung** kann in besonderen Situationen (z. B. bei Knochenmetastasen) als Palliativtherapie erforderlich werden.

Beim **Borderline-Tumor** ist ebenfalls die Operation Therapie der Wahl (Hysterektomie, Adnexektomie, bei Kinderwunsch unilaterale Adnexektomie). Über das Ausmaß der Radikalität (z. B. Lymphknoten) besteht Uneinigkeit. Eine adjuvante Chemotherapie wird nicht durchgeführt.

Nachsorge: Die Nachsorge (Anamnese, körperliche, gynäkologische und rektale Untersuchung und Vaginalsonografie) sollte nach Abschluss der Primärtherapie und bei Symptomfreiheit **vierteljährlich** während der ersten 3 Jahre, ab dem 4. Jahr **halbjährlich** und ab dem 6. Jahr **jährlich** erfolgen. Nur bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv ist eine weitere Diagnostik indiziert. Bei Bedarf sollte eine psychoonkologische Betreuung veranlasst werden.

9.5.3 Andere Ovarialtumoren

DEFINITION Geschwulste des Ovars, die von unterschiedlichem Ursprungsgewebe ausgehen.

Epidemiologie: Ovarialtumoren sind häufig. Sie treten je nach Histologie in unterschiedlichen Altersgruppen auf. Circa 75 % aller Ovarialtumoren sind gutartig.

Klinische Pathologie: Die WHO teilt die Ovarialtumoren nach ihrer **histologischen Herkunft** ein. Die wichtigsten sind epitheliale Tumoren, Keimstrang-Stroma-Tumoren und Keimzelltumoren.

Epitheliale Tumoren: Sie machen ca. 65 % aller Ovarialtumoren aus, liegen innerhalb des Ovars und sind oft zystisch durchsetzt. Neben den benignen Tumoren existieren auch maligne Formen (Ovarialkarzinom). Abhängig vom histologischen Bild unterscheidet man:

- **seröses Zystadenom:** wächst papillar, meist einreihiges zilientragendes Epithel, besteht aus einer bzw. mehreren Kammern, die mit seröser Flüssigkeit gefüllt sind
- **muzinöses Zystadenom:** wächst glatt oder papillär, schleimbildendes Zylinderepithel, eine/mehrere Kammern, gefüllt mit fadenziehendem schleimigem Inhalt. Muzinöse Adenome können sehr große Ausmaße annehmen (bis zu 50 cm).
- **endometrioide Ovarialtumoren:** weisen Ähnlichkeit mit Endometrium auf und sind häufig maligne. Man unterscheidet klarzellige Tumoren (→ häufig Entartung zum Klarzellkarzinom), Brenner-Tumoren (→ ähnelt Übergangsepithel) und gemischte epitheliale Tumoren.

Keimstrang-Stroma-Tumoren bzw. Stromatumoren: Sie sind meist gutartig und produzieren häufig Sexualhormone.

- **Granulosazelltumor:** Er macht ca. 30 % der Stromatumoren aus und ist selten größer als 15 cm. Produziert wie die Ursprungszelle häufig Östrogene. Gilt als potenziell maligne, weil gut ⅓ der Tumoren infiltrativ wächst. Eine Metastasierung kommt aber selten vor.
- **Thekazelltumor:** benigner lipidspeichernder Tumor, der häufig Progesteron (wie die Ursprungszelle), aber auch Östrogene produzieren kann.
- **Sertoli-Leydigzell-Tumor** (sog. Androblastom): seltener gutartiger Tumor, der häufig Androgene und manchmal Östrogene produziert. Schlecht differenzierte Formen neigen auch zur Metastasierung.
- **Ovarialfibrom:** kollagenfaserreicher Tumor, großteils benigne, häufig ist er mit einem Aszites vergesellschaftet, in 1 % mit einem Meigs-Syndrom (= Auftreten von Aszites und Pleuraerguss bei Ovarialfibrom).

Keimzelltumoren: Sie machen ca. 25 % der Ovarialtumoren aus und leiten sich von den Oozyten ab. Davon sind 95 % gutartige Teratome.

- **Teratome:** können bis zu 50 cm groß werden, sind meist zystisch und i. d. R. aus allen 3 Keimblättern aufgebaut. Häufig enthalten sie ektodermale Strukturen wie Haare, Zähne, Haut, Talg oder Knochen. Es gibt auch Teratome, die nur auf einen einzigen Gewebetyp spezialisiert sind (z. B. Struma ovarii). Reife Teratome (sog. **Dermoidzysten**) sind benigne; undifferenzierte maligne Teratome sind mit 2 % aller Ovarialmalignome sehr selten.
- **maligne Tumoren:** z. B. Dysgerminome, Dottersacktumoren, embryonale Karzinome, Chorionzottenkarzinom, maligne Teratome.

Der häufig verwendete Begriff „**Kystom**" bezeichnet eine von einer Kapsel umgebene, sackartige, ein- oder mehrkammerige Geschwulst, die mit Flüssigkeit gefüllt ist. Echte Zysten sind mit Epithel ausgekleidet.

Klinik: Meist bestehen keine Frühsymptome. Später kann es zu **Zyklusstörungen** und **-beschwerden**, unspezifischen **Unterbauchschmerzen** und zur **Zunahme des Bauchumfangs** (große Tumoren/Aszites) kommen. Bei hormonbildenden Tumoren können Zeichen des **hormonellen Ungleichgewichts** (z. B. vaginale Blutungen, Hirsutismus, Amenorrhö, Infertilität) hinzukommen. Kommt es zur Ovarialtorsion, kann das Bild eines **akuten Abdomens** entstehen.

MERKE Kommt es aufgrund eines östrogenproduzierenden Ovarialtumors vor dem 8. Lebensjahr zur Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, spricht man von einer **Pseudopubertas praecox** (s. Pädiatrie S. 524).

Diagnostik:
- Anamnese
- gynäkologische Untersuchung: bei der Palpation auf Resistenzen im Bereich der Adnexe achten
- Sonografie: Größe, Septierungen, Binnenechos und Aszites
- ggf. farbcodierte Duplexsonografie bei soliden Strukturen: Vaskularisation spricht für Malignität
- ggf. CT
- operative Entfernung/Probeentnahme zur histologischen Beurteilung.

MERKE Die diagnostische Punktion eines zystisch soliden oder rein soliden Ovarialtumors ist immer kontraindiziert, da im Fall der Malignität Tumorzellen verschleppt werden können.

Therapie: Die **operative Entfernung** ist schon allein zur **histologischen Sicherung** angezeigt. Insbesondere bei Unklarheit oder Malignitätsverdacht wird (meist im Rahmen einer explorativen Laparotomie) ovarektomiert. Ergibt die histologische Aufarbeitung (z. B. im Schnellschnitt) Hinweise auf einen malignen Tumor, wird entweder sofort, oder in einer Zweitoperation, möglichst radikal operiert. Eine andere Möglichkeit ist die komplette Tumorentfernung bzw. -ausschälung (auch laparoskopisch möglich), wenn kein Anhalt für Malignität besteht. Bei allen Operationsmethoden muss eine Kapselruptur unbedingt vermieden werden.

Verlauf: Die Möglichkeit zur malignen Entartung besteht insbesondere bei den Granulosazelltumoren sowie bei den serösen und den muzinösen Tumoren.

9.6 Mamma

9.6.1 Gutartige Veränderungen

Mastodynie und Mastalgie

DEFINITION
- **Mastodynie:** Zyklus- bzw. hormonabhängige (v.a. Östrogen) Brustschmerzen bzw. Spannungsgefühl in den Brüsten.
- **Mastalgie:** nichtzyklusabhängige Brustschmerzen.

Brustschmerzen treten oft in der **zweiten Zyklushälfte** im Rahmen des prämenstruellen Syndroms an beiden Brüsten als Ziehen und Spannungsgefühl auf und sind auf ein **hormonelles Ungleichgewicht** mit überwiegendem Östrogeneinfluss zurückzuführen.

Differenzialdiagnostisch unterschieden werden müssen zudem Brustschmerzen im Rahmen einer Mastitis, eines Mammakarzinoms (einseitig) sowie andere Schmerzen des Thorax wie bei Mondor-Phlebitis (Thrombophlebitis seitlicher Rumpfvenen), traumatische Schmerzen, Tietze-Syndrom (Verdickung der Rippenknorpel am Sternumansatz mit Schmerzen), Neuralgien der Interkostal- bzw. Zervikobrachialnerven oder Stenokardien.

Mastopathie

DEFINITION Nichtneoplastische Veränderungen des Brustdrüsenparenchyms infolge hormoneller Störungen werden als **Mastopathien** bzw. **Mammadysplasien** zusammengefasst.

Epidemiologie: Die Mastopathie ist häufig (gut die Hälfte aller Frauen) und betrifft überwiegend Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Aufgrund eines **hormonellen Ungleichgewichts** überwiegen die **Östrogene**, wodurch Proliferation oder regressive Umbauvorgänge der Drüsen, der Milchgänge oder des Stromas gesteigert ablaufen. Die Disbalance kann u. a. durch **Gestagenmangel** (dadurch verhältnismäßig zu viel Östrogene), einen Mangel an Schilddrüsenhormonen, eine Hyperprolaktinämie bzw. eine Hyperandrogenämie oder einen langjährigen Diabetes mellitus (bei prämenopausalen Patientinnen) verursacht sein. Eine **genetische Disposition** wird ebenfalls diskutiert.

Klinische Pathologie: Die proliferativen und regressiven Veränderungen können sich histologisch ganz unterschiedlich präsentieren:
- sekretionsbedingte Duktektasien: **Makro-** und **Mikrozysten**
- Vermehrung des Stützgewebes: **Fibrose**
- Veränderungen des Drüsenparenchyms:
  - **Adenose** (Proliferation von Gangsegmenten, Drüsenazini sowie Myoepithelzellen)
  - **Epitheliose** (Proliferation des Gangepithels)
  - **Papillomatose** (lokale intraduktale Vermehrung)
  - **Hyalinose**
- Mischformen:
  - **Mastopathia cystica fibrosa** (Zysten und Fibrose, **Abb. 9.15**)
  - **sklerosierende Adenose** (Fibrose und Adenose).

PATHO

Die Einteilung der Mastopathien basiert auf dem Grad der Epithelveränderungen (**Tab. 9.8**).

Klinik: Die Mastopathie kann sich durch **Mastodynie** (Brustschmerzen und -spannen v. a. in der zweiten Zyklushälfte), schmerzhafte **Knotenbildung** (Größe zyklus-

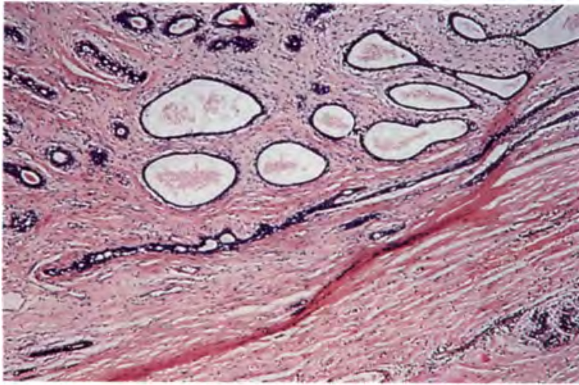


Abb. 9.15 **Mastopathia cystica fibrosa.** [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Tab. 9.8 **Klassifikation der Mastopathie**

Gruppe	Veränderungen	Häufigkeit
I	einfache Mastopathie, keine Epithelproliferationen, keine Atypien; keine Entartung → fibröse/fibrös-zystische Mastopathie	70 %
II	einfach proliferierende Mastopathie, Epithelproliferationen, Myoepithelzuwachs; Entartungsrisiko leicht erhöht → Epitheliose, Papillomatose, Adenose, sklerosierende Adenose	25 %
III	atypisch proliferierende Mastopathie, Parenchymdysplasien, Atypien; noch kein Carcinoma in situ, aber Entartung durchaus möglich	5 %

abhängig), eine Zunahme der **Gewebedichte** und eine ungewöhnliche **Sekretion** aus der Mamille äußern.

Diagnostik:
- Anamnese: Zyklusabhängigkeit der Symptome?
- Untersuchung der Brust: Palpation der Knoten, Verschieblichkeit etc.
- Sonografie: Typisch sind **solide und zystische Strukturen**, Ausschluss intrazystischer Proliferationen (Papillom, intrazystisches Karzinom)
- Mammografie: nachgewiesener gruppierter Mikrokalk sollte histologisch abgeklärt werden (DD Mammakarzinom)
- ggf. Punktion bzw. Stanzbiopsie und histologische Untersuchung.

Differenzialdiagnosen:
- benigne Mammatumoren (Fibroadenome, Lipome)
- Carcinoma in situ
- Mammakarzinom
- andere Ursachen des Brustschmerzes (S. 352).

Therapie:
- **hormonfreie Therapie** (bei leichten Formen ohne Knoten): aufklärendes Gespräch über Harmlosigkeit, Behandlung endokrinologischer Ursachen (z. B. Schilddrüse), Eis-/Alkoholumschläge, festsitzende BHs, hormonfreie Phytotherapeutika (Agnus castus), Fangopackungen, Abstinenz methylxanthinhaltiger Nahrungsmittel (Kaffee, Schokolade, Tee).
- **hormonelle Therapie** (lokal oder systemisch, wenn keine Besserung): progesteron- oder androgenhaltige Gele, orale gestagen- oder östrogen-/gestagenhaltige Präparate, Prolaktinhemmer (Bromocriptin), Antiöstrogene, GnRH-Agonisten.
- **operative Therapie** (bei Knoten und Risikofaktoren): Exzision und histologische Untersuchung der Knoten. Zeigen sich Atypien, muss die Patientin regelmäßig zur Kontrolle kommen. Die subkutane Mastektomie (mammillenerhaltend) sollte erwogen werden, wenn rezidivierende Mastopathien Grad III beobachtet werden, regelmäßige Kontrollen schwierig sind und die Patientin eine genetische Disposition aufweist.

PHARMA

Fibroadenom

DEFINITION Gutartiger solider Tumor der Brust, der aus einem bindegewebigen („Fibro-") und einem drüsigen („-adenom") Anteil besteht.

Epidemiologie: Am häufigsten sind Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr betroffen. Das Fibroadenom ist mit 20% die häufigste Veränderung der Brust.

Ätiopathogenese: Das Wachstum wird durch **Östrogene** stimuliert. Eine Größenzunahme wird insbesondere während der Schwangerschaft und Stillzeit beobachtet.

Klinische Pathologie: Fibroadenome sind prallelastische, grau-weiße Knoten, die wenige Zentimeter groß werden und sowohl isoliert als auch multipel (10%) auftreten. Manchmal sind auch beide Brüste betroffen (5–10%). Sie wachsen peri- oder intrakanalikulär. Der Anteil der bindegewebigen Mesenchym- bzw. der drüsigen Epithelkomponente ist variabel. Reine Adenome oder Fibrome sind selten.

PATHO

Klinik: Indolenter, glatt und derber, aber verschieblicher und scharf begrenzter Knoten, der entweder der Patientin selbst aufgefallen ist oder vom Arzt im Rahmen einer Brustuntersuchung entdeckt wird.

Diagnostik:
- Anamnese
- Untersuchung der Brust: palpatorische Verschieblichkeit? Randbegrenzung? Dolenz?
- Sonografie: homogener, echoarmer, glatt begrenzter Tumor mit lateralem Schallschatten und dorsaler Schallverstärkung, **Abb. 9.16**)
- Mammografie: dichte Knoten mit glatten Rändern
- ggf. Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie mit histologischer Sicherung (falls Diagnose nicht eindeutig). Histologisch lässt sich neben azinären und duktulären Proliferationen ein komprimiertes Gangsystem mit hirschgeweihartig verengtem Lumen erkennen, das durch das wuchernde Mantelgewebe entsteht.

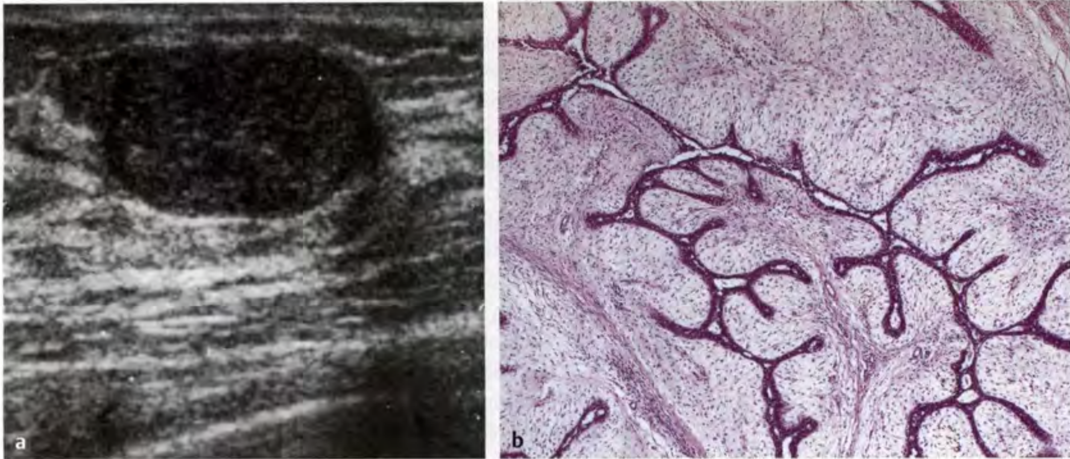


Abb. 9.16 Fibroadenom. a Sonografischer Befund. **b** Histologie. [a: aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007; b: aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Differenzialdiagnosen:
- andere benigne Tumoren (z. B. Lipom, Hamartom)
- Mastopathie mit Makrozysten (Sonografie, Mammografie)
- Phylloides-Tumor (s. u.)
- Mammakarzinom (Dignität sichern).

Therapie:
- ggf. Observation nach Sicherung der Diagnose
- Exstirpation bei Unklarheit, schnellem Wachstum, fortgeschrittenem Alter oder auf Wunsch der Patientin.

Andere benigne Tumoren

Papillom: Gutartige Proliferation der Duktuszellen (Mastopathie Grad II), die durch eine **pathologische Sekretion** (oft blutig) aus einer Mamille auffällt. Papillome sind meist klein und daher selten palpabel, können aber mithilfe Sonografie und Galaktografie gut dargestellt werden. Papillome müssen exzidiert und histologisch untersucht werden, um ein intraduktales Karzinom auszuschließen. Intraoperativ wird der betroffene Milchgang mit Methylenblau markiert.

Hamartom: Seltene Neubildungen aus Epithel- und Fettgewebe (sozusagen Brustgewebe im Brustgewebe). Durch die Proliferation kommt es zum Platzmangel, es entsteht ein **hochelastischer Knoten**. Im Ultraschall zeigen sie sich als echoarme Strukturen mit glatt begrenzten Rändern. Sie müssen exzidiert werden.

Lipom: Lipome sind benigne Fettgewebswucherungen und sowohl palpatorisch, sonografisch als auch mithilfe einer Punktion eindeutig zu diagnostizieren. Sie müssen nicht unbedingt entfernt werden. In der Regel ist eine **Kontrolle ausreichend**.

Phylloides-Tumor: Der Phylloides-Tumor (Synonym: Cystosarcoma phylloides) ist ein **semimaligner Tumor**, der schnell eine beträchtliche **Größe** erreichen und durch die Haut durchbrechen kann. Zudem bildet er **fingerartige Ausläufer** in das umliegende Gewebe. Histologisch weist er Ähnlichkeiten mit einem intrakanalikulären Fibroadenom auf (bindegewebiger und drüsiger Anteil). Das **Stroma** ist zellreich und pleomorph, häufig auch metaplastisch. Die maligne Entartung ist möglich, in 20 % der Fälle finden sich Sarkomanteile. Therapie ist die Entfernung im Gesunden, wenn nötig bis hin zur Mastektomie.

9.6.2 Mammakarzinom

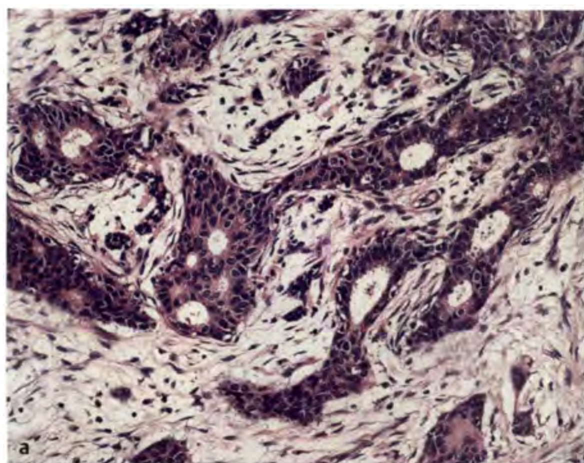
DEFINITION Von den Brustdrüsen oder den Milchgängen ausgehende maligne Neoplasie der Mamma.

Epidemiologie: Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Ungefähr jede 9. Frau erkrankt in ihrem Leben an Brustkrebs oder an einer der Vorstufen. Der Altersdurchschnitt liegt bei 63 Jahren. Gut ¼ der krebsbedingten Todesfälle bei Frauen zwischen 35 und 60 Jahren sind dem Mammakarzinom zuzuschreiben. Nach Diagnosestellung überleben ca. 76 % der Betroffenen das 5. Jahr.

Ätiologie: Die Entstehung des Mammakarzinoms ist ein multifaktorielles Geschehen. Begünstigende Faktoren sind
- **familiäre Disposition:** Etwa 5 % aller Mammakarzinome sind erblich bedingt. Mutationen im **BRCA**-1- oder BRCA-2-Gen erhöhen das Brustkrebsrisiko auf 50–80%.

MERKE Patientinnen mit BRCA-1- oder BRCA-2-Gen-Mutationen erkranken auch häufiger an Ovarialkarzinomen (10–40 % Life-time-risk).

- **Risikofaktoren:** Mamma-Ca in Eigenanamnese, frühe Menarche, späte Erstparität, Kinderlosigkeit, späte Menopause, Adipositas (v. a. nach Menopause), Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Nikotinabusus, hormonhaltige Medikamente (postmenopausale Hormonersatztherapie, ggf. Pille)
- **Mastopathie** Grad II und III



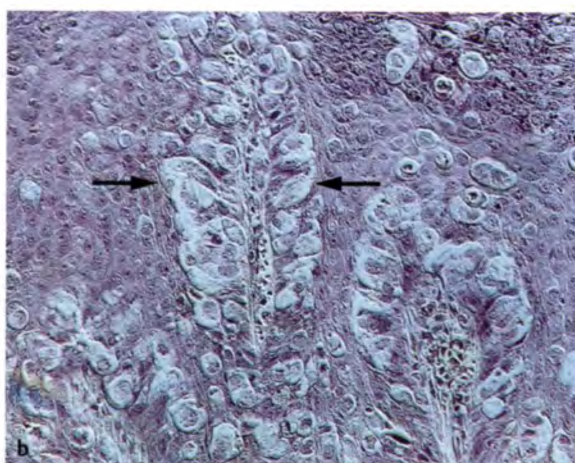


Abb. 9.17 **Histologische Befunde. a** Invasives duktales Mammakarzinom. Der Tumor ist mäßig differenziert und zeigt gangartige Strukturen. **b** Morbus Paget der Mammille. Ballonartige intraepidermale Tumorzellen. [aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

- **bösartige Erkrankungen der Brust** (kontralaterales Mammakarzinom, Carcinoma in situ, Morbus Paget).

Klinische Pathologie: Am häufigsten ist das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten zu finden. Die anderen Quadranten sind seltener befallen. Primär beidseitige Mammakarzinome sind selten (1 %).

Makroskopisch stellt sich das Mammakarzinom meist als unscharf begrenzter Knoten, z. T. mit nekrotischen Arealen, sehr häufig auch mit mammografisch nachweisbaren **Mikroverkalkungen** dar. Je nach Entstehungsort unterscheidet man 2 Formen:

- **duktales Mammakarzinom** (85–90 %): geht von den Epithelien der Milchgänge aus und wächst entweder invasiv oder in Form eines duktalen Carcinoma in situ (DCIS). Das DCIS kleidet die Milchgänge aus und führt durch sein Wachstum zu einer segmentalen Erweiterung des Milchgangsystems. Es durchbricht die Basalmambran nicht. Häufig kommt es zu Nekrosen mit Verkalkungen (**Mikrokalk**). Man unterscheidet verschiedene Differenzierungen (solide, komedoartige, kribiforme oder papilläre Form). Das invasive Karzinom (**Abb. 9.17a**) wächst infiltrierend in die Umgebung. Es lassen sich spezielle Subtypen (tubuläres, papilläres, muzinöses, medulläres intraduktales Karzinom) klassifizieren, die sich makroskopisch, histologisch und bezüglich Auftreten und Prognose unterscheiden.
  Der **Morbus Paget** ist eine **Sonderform** des **duktalen Mammakarzinoms**. Es wächst intrapidermal und ist an der Mamille oder der Areola gelegen. Von dort breitet es sich **ekzemartig**, teils mit Verkrustungen oder Erosionen, in die Peripherie aus. Histologisch sieht man innerhalb der Epidermis typische ballonartige Tumorzellen (**Abb. 9.17**).
- **lobuläres Mammakarzinom** (10–15 %): geht von den Epithelien der Azini aus. Analog zum DCIS überschreitet auch das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) die Basalmembran nicht in seinem Wachstum. Die malignen Zellen füllen häufig das ganze Drüsenläppchen aus. Die invasiv wachsende Form tritt häufig **multizentrisch** auf. Besonders charakteristisch sind kleine Zellen, die einreihig hintereinanderliegen (Gänsemarschmuster) oder kreisförmig normale Milchgänge umgeben (Schießscheibenmuster).

Immunhistochemischer Rezeptorstatus: Auf der Zelloberfläche vieler Mammakarzinomzellen werden wachstumsregulierende **Hormonrezeptoren für Östrogen** und/oder **Progesteron** exprimiert. Bei manchen Tumorzellen ist auch ein dem Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ähnlicher Rezeptor nachweisbar, der sog. **Her2/neu-Rezeptor**. Die Expression der Rezeptoren spielt eine wichtige Rolle für die Einteilung, Prognose und Therapie der Brustkrebserkrankung (s. u.).

Metastasierung: Per continuitatem und systemische Aussaat auf dem Lymph- und/oder Blutweg. Die **hämatogene** Metastasierung wird bei bestimmten Subtypen früh beobachtet und manifestiert sich v. a. in Lunge, Knochen, Leber und Pleura (auch aber in Perikard, Gehirn, Haut, Nebennieren u. a.).

Die **lymphogene** Metastasierung erfolgt vorwiegend in die axillären Lymphknoten. Klinisch werden diese nach ihrer anatomischen Lage in sog. „Levels" eingeteilt:

- Level I: Lymphknoten von der Axilla bis zum M. pectoralis minor
- Level II: Lymphknoten unterhalb des M. pectoralis minor und unterhalb der V. subclavia
- Level III: Lymphknoten und -bahnen oberhalb der V. subclavia.

Intraoperativ werden i. d. R. Lymphknoten aus Level I und II zur histologsichen Untersuchung entnommen.

Tumormarker (CA 15-3, CEA) haben insgesamt eine fragliche Signifikanz beim Mammakarzinom.

Klinik: Veränderungen im Rahmen der Metastasierung (Befall regionärer Lymphknoten, pathologische Frakturen) können durchaus vor dem eigentlichen Tumor be-

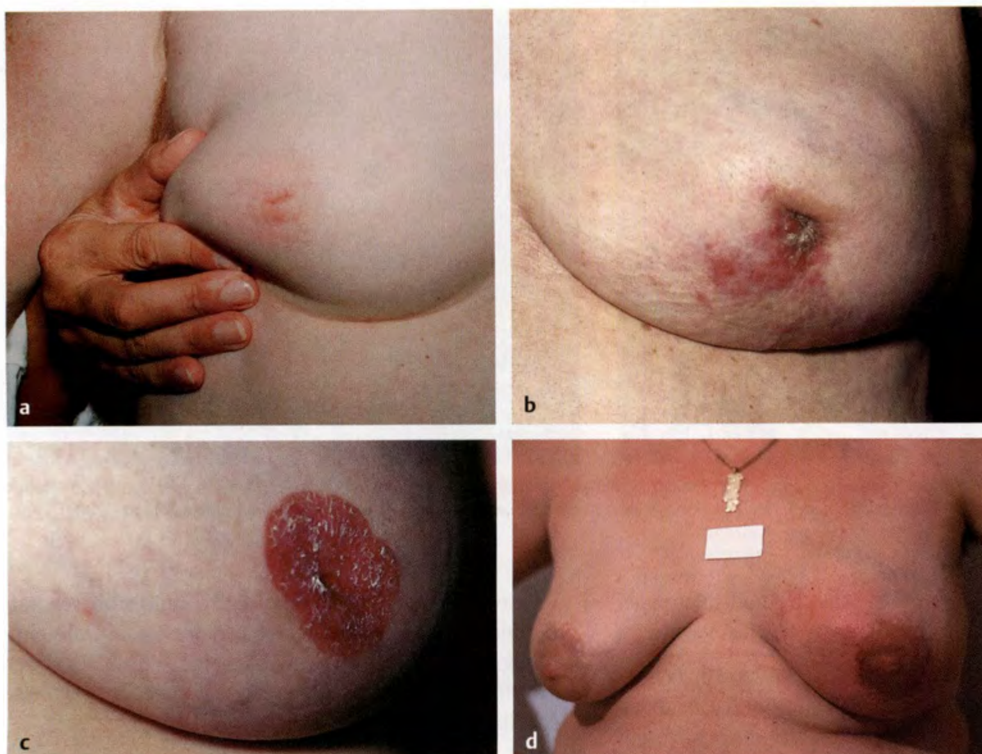


Abb. 9.18 Klinische Befunde bei Mammakarzinom. **a** Jackson-/Plateauphänomen. **b** Retraktion der Mamille. **c** Morbus Paget. **d** Inflammatorisches Mammakarzinom. [a und d: aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007; b und c: aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

merkt werden. Frühe wegweisende Befunde können palpable **Knoten**, pathologische **Sekretionen** aus der Mamille, **ekzematöse Hautveränderungen** oder Auffälligkeiten in der Mammografie sein (**Abb. 9.18**). Fortgeschrittene Karzinome machen ggf. durch **inspektorische Befunde** (Asymmetrien und Einziehungen der Brust, Peau d'orange, entzündliche Veränderungen, positives Jackson-/Plateauphänomen, Exulzerationen bis hin zum Panzerkrebs → Cancer en cuirasse) auf sich aufmerksam.

MERKE Beim **inflammatorischen Mammakarzinom** ist häufig kein solider Tumor abgrenzbar, vielmehr handelt es sich um eine Lymphangiosis carcinomatosa der Haut. Es sollte immer bei Brusterkrankungen mit erythematösen Hautbefunden differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms sind in **Tab. 9.9** angeführt.

Die **Prognose** für die betroffene Patientin hängt von vielen unterschiedlichen Faktoren ab. Während mehr als 94 % der Frauen mit Tumoren < 1 cm das 5. Jahr überleben, sind es bei Tumoren ≥ 5 cm gerade noch 63 %. Sind keine Lymphknoten befallen, beträgt die 10-JÜR 77 %, bei 7–10 befallenen Lymphknoten nur noch gut 33 %. Auch das Grading des Karzinoms ist ein wichtiger Prognosefaktor (G1: 10-JÜR 80 %, G2: 10-JÜR 60 %, G3: 10-JÜR 45 %). Ungünstig sind außerdem ein frühes Auftreten der Erkrankung (< 35 Jahre), ein negativer Hormonrezeptorstatus oder ein positiver Her-2/neu-Status.

MERKE Wichtige Prognosefaktoren für das Therapieansprechen und die Gesamtprognose sind u. a. Tumorgröße, **Lymphknotenbefall** (prognostisch am aussagekräftigsten), **Grading**, immunhistochemischer **Rezeptorstatus** und das **Alter** der Patientin.

Diagnostik:
- Anamnese: Risikofaktoren, Karzinom in Eigen-/Familienanamnese
- Untersuchung der Brust: Inspektion und Palpation von Brust und Lymphabflussgebieten
- Mammografie (Zu den karzinomverdächtigen Befunden s. S. 315): bei Frauen < 40 Jahren zunächst Sonografie
- Sonografie
- Galaktografie und Sekretzytologie bei pathologischer Mamillensekretion
- ggf. MRT

Tab. 9.9 **Stadieneinteilung des Mammakarzinoms**

FIGO	TNM	Tumorausbreitung
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T 1 N0 M0 T 1a: max. Durchmesser > 0,1–0,5 cm T 1b: max. Durchmesser > 0,5 –1 cm T 1c: max. Durchmesser > 1,0–2 cm	Tumor ≤ 2 cm
IIA	T0 N1 M0, T 1 N1 M0, T2 N0 M0	Tumor ≤ 5 cm
IIB	T 2 N 1 M0, T 3 N0 M0	
III A	T 0–2 N2 M0, T 3 N1–2 M0	Tumor > 5 cm
IIIB	T 4 N0–3 M0 T 4a: Ausdehnung auf die Brustwand T 4 b: Ödem, Ulzeration der Brustwand oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust T 4c: T 4a und T 4b erfüllt T 4d: inflammatorisches Karzinom	
IIIC	T 0–4 N3 M0	
IV	jedes T und jedes N M1	Tumor jeder Größe mit Infiltration der Brustwand oder der Haut, inflammatorisches Mammakarzinom

N0: keine regionären Lymphknoten befallen, N 1: Befall von 1–3 ipsilateralen Lymphknoten (Axilla und/oder, entlang der A. mammaria interna), N2: Befall von 4–9 ipsilateralen Lymphknoten (Axilla oder entlang der A. mammaria interna), N3: ipsilateraler Befall von
- ≥ 10 axillären Lymphknoten
- infraklavikulären Lymphknoten
- Lymphknoten in Axilla und entlang der A. mammaria interna
- supraklavikulären Lymphknoten

M1: Fernmetastasierung (inkl. ipsilateralen zervikalen Lymphknoten oder generell kontralaterale Lymphknoten)

- Biopsie: Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie mit histologischer Untersuchung.

Differenzialdiagnosen:
- Mastopathie (→ Zysten)
- entzündliche Mammaprozesse (Abszesse, Mastitis)
- benigne Tumoren (z. B. Fibroadenom, Hamartom, Lipom)
- andere Tumoren (z. B. Phylloides-Tumor, Sarkom).

Therapie:

Operation: Für die Operation in kurativer Absicht stehen mehrere Operationsmethoden zur Verfügung:
- **brusterhaltende Operation** (ca. 70 %, heutzutage Standardmethode, z. B. Lumpektomie, Segmentresektion, Quadrantenresektion, wide excision): indiziert bei fehlender Infiltration von Muskulatur oder Haut und lokaler Begrenzung (In-situ-Karzinome), günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustgröße und günstigem Tumorsitz. Der Tumor muss komplett exstirpiert werden (tumorfreie Resektionsränder, R0, mit einem Sicherheitsabstand von > 1 mm). Ist das Karzinom nicht palpabel (z. B. In-situ-Karzinom), muss es präoperativ durch eine Drahtmarkierung lokalisiert werden.
- **Ablatio mammae:** Die Mastektomie erfolgt heute i. d. R. unter Erhalt der Pectoralismuskeln sowie der Gefäße und Nerven (im Gegensatz zur radikalen Mastektomie nach Halsted). Vorteil dieser modifizierten Methode sind eine bessere Beweglichkeit des Armes, weniger Lymphödeme und ein schöneres kosmetisches Ergebnis. Indikationen für die Ablatio sind u. a.

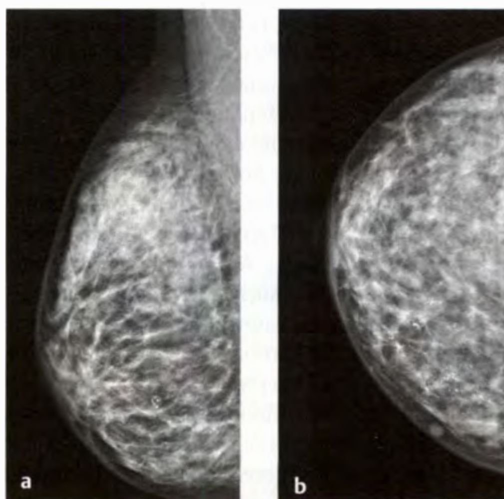


Abb. 9.19 **Mikroverkalkungen in der Mammografie bei DCIS.** [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

- Multizentrizität
- **inflammatorisches Mammakarzinom** (i. d. R. nach primär systemischer Chemotherapie)
- sehr ungünstiges Tumor-Brust-Größenverhältnis
- Wunsch der Patientin.

Ein Wiederaufbau der Brust nach Ablatio kann entweder simultan oder verzögert nach einigen Wochen erfolgen (s. Chirurgie S. 203).

In der Regel wird der Sentinel-Lymphknoten exstirpiert. Bei dessen Befall und bei großen Tumoren entfernt

man auch die **axillären Lymphknoten** aus Level I und II. Lymphknoten aus Level III werden nur selten entfernt.

MERKE Nach axillärer Lymphadenektomie bzw. Radiatio der Axilla muss einem Lymphödem des betroffenen Arms vorgebeugt werden (keine Blutentnahmen, keine mechanischen Reize, keine extreme Kälte oder Wärme etc.).

Radiatio: Bei invasiven Karzinomen ist zur Senkung der Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Operation eine **adjuvante Radiato** der verbliebenen Brust und der Thoraxwand indiziert. Die Bestrahlung erfolgt perkutan mit einer Gesamtdosis von ca. 50 Gy. Häufig wird zusätzlich eine lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes mit 10–16 Gy durchgeführt. Eine Bestrahlung wird auch nach einer Ablatio mammae durchgeführt, wenn ein hohes Risiko für ein Lokalrezidiv (z. B. T3, T4, R1- oder R2-Resektion) besteht.

MERKE Auch beim DCIS kann das Auftreten von invasiven und nichtinvasiven Lokalrezidiven durch eine lokale adjuvante Bestrahlung (→ meist brusterhaltende Operation) gesenkt werden.

PHARMA

Systemische Therapie: Durch die systemische Therapie der Primärerkrankung werden Rezidivrate und Mortalität gesenkt. Vor Auswahl der geeigneten Behandlung erfolgt eine Risikoeinstufung in 3 Gruppen (**Tab. 9.10**), die die individuelle Tumorbiologie der Patientin berücksichtigt. In Betracht kommen Chemotherapie, endokrine Therapie, Immuntherapie oder eine Kombinationstherapie (s. u.).

Für die (Poly-)Chemotherapie existieren verschiedene Schemata (z. B. 5-Fluouracil + Anthrazyklin + Cyclophosphamid). Innerhalb der endokrinen Therapie werden insbesondere das Antiöstrogen **Tamoxifen** (v. a. prämenopausal) über 5 Jahre und/oder **Aromatasehemmer** (nur postmenopausal) eingesetzt. Auch eine Suppression der Ovarien mit **GnRH-Agonisten** kann zur endokrinen Therapie gehören. Bei Überexpression von Her2/neu wird 1 Jahr lang zusätzlich mit dem monoklonalen Antikörper **Trastuzumab** therapiert. Zur Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom werden derzeit Anthrazykline (z. B. Doxorubicin), Taxane, Vinorelbin und Fluorpyrimidine (5-FU, Capecitabin) empfohlen.

Therapieschema:
- niedriges Risiko: immer endokrine Therapie (ET), es sei denn, es ist kein endokrines Ansprechen gegeben, dann keine Therapie
- mittleres Risiko: je nach endokrinem Ansprechen ET allein, Kombination aus ET und Chemotherapie (CT) oder CT allein; bei positivem Her2/neu Behandlung mit Trastuzumab
- hohes Risiko: je nach endokrinem Ansprechen Kombination aus ET und CT oder CT allein; bei positivem Her2/neu Trastuzumab.

Tab. 9.10 Risikoeinstufung nach Konsensus St. Gallen 2007; 2009 bestätigt

niedriges Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
N0 und Erfüllung folgender Parameter: • pT ≤ 2 cm • GI • V0 • ER pos oder PR pos • Her2/neu neg • ≥ 35 Jahre	N0 und Erfüllung eines Parameters: • pT > 2 cm • GII/GIII • V1 • ER neg und PR neg • Her2/neu pos • < 35 Jahre	N + (1–3 LK) und • ER neg und PR neg • Her2/neu pos
	oder N + (1–3 LK) und • ER pos oder PR pos • Her2/neu neg	oder • N + (≥4 LK)

V: peritumorale vaskuläre Invasion; ER: Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor; LK: Lymphknoten

Palliative Behandlung: Ein Mammakarzinom mit Fernmetastasen ist fast immer nur mehr palliativ behandelbar. Ein prognostisch günstiger Verlauf wird am ehesten bei positivem Hormonrezeptorstatus, einem niedrigen Grading (G1 oder G2), einem negativen Her-2-Status oder solitär auftretenden Metastasen beobachtet. Im Vordergrund der Behandlung stehen die **Symptomreduktion** sowie der Erhalt der **Lebensqualität**. Wenn möglich sollte eine systemische Therapie erfolgen. Dabei ist der endokrinen Therapie wegen der geringeren Toxizität der Vorzug zu geben. Die Kombination von ET und CT sollte nicht erfolgen. Durch die sog. **„targeted therapies"** gibt es zunehmende Möglichkeiten zielgerichteter Therapien, deren Wirkung sich gezielt gegen tumorassoziierte molekulare Mechanismen richtet (z. B. Trastuzumab wenn Her2/neu positiv, VEGF-Inhibitor Bevacizumab zur Unterstützung der Chemotherapie mit Paclitaxel). Weitere Maßnahmen ergeben sich aus der individuellen Situation der Patientin. Bei ossären Metastasen ist u. a. eine **Bisphosponattherapie** indiziert. Maligne Ergüsse müssen ggf. punktiert werden. Bei lokalem Tumorgeschehen (z. B. solitäre Metastasen, Cancer en cuirasse) kann u. U. auch ein palliativer operativer Eingriff oder eine Radiatio sinnvoll sein.

Nachsorge: Rezidive werden auch nach langer Zeit (bis 20 Jahre) noch beobachtet. Je früher sie erkannt werden, desto größer ist der Behandlungserfolg mit **kurativer** Absicht. In den ersten 3 Jahren empfiehlt sich eine **vierteljährliche** Kontrolle (mit Metastasenausschluss). Halbjährlich sollte eine Mammografie der betroffenen (nach BET) und jährlich der anderen Brust durchgeführt werden. Nach 4 Jahren ist eine **halbjährliche** Nachsorgeuntersuchung, nach 6 Jahren eine **jährliche** Kontrolle ausreichend. Neben der körperlich orientierten Nachsorge ist auch die psychische Belastung der Patientin (z. B. Körperbildveränderung, Veränderungen durch hormonelle oder Chemotherapie etc.) im Rahmen der (Nach-)Betreuung zu berücksichtigen.

10 Endometriose

DEFINITION An **atypischen Stellen** sitzendes **ektopes Endometriumgewebe**, das häufig den Veränderungen der Zyklusphasen unterliegt.

Epidemiologie: An einer Endometriose leiden vorwiegend jüngere Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Postmenopausale Frauen sind selten betroffen. Bei bis zu 10 % der geschlechtsreifen Frauen ist eine ektope Gebärmutterschleimhaut zu finden.

Ätiopathogenese: Über die Ursachen der Endometriose herrscht noch Unklarheit. Es gibt lediglich hypothetische Ansätze (**Tab. 10.1**), die das Auftreten des Gewebes an unphysiologischen Stellen zu erklären versuchen. Anscheinend spielen auch genetische Faktoren eine Rolle (→ familiäre Häufung).

Befallsmuster: Liegt das ektope endometriale Drüsengewebe im Myometrium (**Adenomyosis**), bezeichnet man dies als **Endometriosis genitalis interna**. Dies kann zu deutlich verstärkten Regelblutungen führen, da das Myometrium in seiner Kontraktilität eingeschränkt ist. Herde, die extrauterin liegen, jedoch Teile des Genitaltrakts (Ovar, Tuben, Lig. rotundum, Vulva, Peritoneum des Douglas-Raums etc.) betreffen, werden **Endometriosis genitalis externa** genannt (**Abb. 10.1**). Die **Endometriosis extragenitalis** kann die unterschiedlichsten Organe und Gewebe befallen (z. B. Darm, Blase, Gehirn, Lunge, Narben, Lymphknoten), eine isolierte extragenitale Endometriose ist jedoch sehr selten.

Morphologie: Die ektopen Gewebeherde können **morphologisch** sehr **unterschiedlich** sein. Häufig imponieren sie als winzige, rote oder braune Zysten, die in Gruppen auf dem Peritoneum liegen. Manche Herde wachsen polypös, andere infiltrativ. Große Herde an den Eierstöcken bluten gelegentlich ein und werden als „**Schokoladenzysten**" bezeichnet. Ist die Tube betroffen, kann es durch Einblutungen zur **Hämatosalpinx** kommen. Bei der **Salpingitis isthmica nodosa** sind die Tuben an ihrem Abgang verdickt (Endometriose der interstitiellen Tuben). Es finden sich Divertikel der Tubenschleimhaut und eine reaktive noduläre Hyperplasie der umliegenden Muskulatur, die makroskopisch als knotige Auftreibungen imponieren.

Endometriosen können **hochdifferenziertes Drüsen- und Stromagewebe** enthalten (**Abb. 10.2**), das histologisch entweder dem Endometrium (ca. 50 %, zyklusabhängig) oder dem Epithel der Zervix bzw. der Tuben (35 %, zyklusunabhängig) ähnelt. **Ungleich differenzierte** drüsige Herde kommen ebenfalls vor (15 %, zyklusunabhängig). Ein Großteil der Endometrioseherde ist östrogenrezeptorpositiv, deren Konzentration ist jedoch geringer als im normalen Endometrium.

Symptomentstehung: Die hormonabhängigen Herde machen sowohl Proliferations-, Sekretions- als auch Abstoßungsphase durch. Dadurch kommt es zu **Gewebeeinblutungen**, die z. T. durch **Granulationsgewebe** organisiert werden und vernarben (→ **Verwachsungen**). Die Einblutungen und die folgenden Gewebereaktionen können (häufig zyklusabhängig) die entsprechende Klinik nach sich ziehen (s. u.). Die Hormonabhängigkeit erklärt, warum die Beschwerden postmenopausal häufig sistieren.

Klinik: Führend sind **zyklusabhängige Schmerzen** im **Unterbauch**. Abhängig von der Ausprägung und den befallenen Strukturen können weitere Symptome wie Dysmenorrhö, Blutungsstörungen, Dauerschmerzen, Dyspareunie, Kreuzschmerzen, Defäkationsbeschwerden, blutiger Urin/Stuhl oder Dysurie und Pollakisurie etc. auftreten. Manche Frauen sind überhaupt beschwerdefrei, manche werden durch einen unerfüllten Kinderwunsch (z. B. durch Verlegung der Tuben) beim Gynäkologen vorstellig.

MERKE Die Symptome **können** zyklussynchron auftreten, v. a. wenn die Endometrioseherde auf die zyklusabhängigen hormonellen Änderungen reagieren.

Komplikationen: Gefürchtete Komplikation der Endometriose sind der chronische Schmerz und die **Sterilität**, die im Rahmen eines Tubenbefalls eintreten kann. Auch **Extrauteringraviditäten** werden durch die erschwerte Passage der Eileiter begünstigt. Beim Befall der Eierstöcke kann es zu Konglomerattumoren, Einblutungen (Schokoladenzysten) und Verwachsungen kommen.

Diagnostik:
- Anamnese: zyklusabhängige Symptome?
- gynäkologische Untersuchung: sollte am besten während der Menstruation erfolgen; rektovaginale Palpation (→ schmerzhafte Knoten), auch des Douglas-Raums

Tab. 10.1 Hypothesen zur Entstehung der Endometriose

Hypothese	Erklärung
Transplantationstheorie	Umkehr des Menstruationflusses und Versprengung der abgestoßenen Schleimhaut in die Tuben bzw. über die äußeren Ostien in die freie Bauchhöhle. Dort erfolgt ggf. die Einnistung ins Peritoneum. Möglicherweise können die Endometriumherde auch via Lymphe oder Blut im Organismus verstreut werden.
Migrationstheorie	Die Schleimhaut wächst in die Tiefe und löst sich ab.
Metaplasietheorie	Metaplasie von Urothel oder Serosa bzw. von embryonal verstreutem Zölomepithel.
immunologische Theorie	Ektopes Endometrium kann infolge eines Immundefekts von eigenen Makrophagen nicht abgeräumt werden und nistet sich ein.

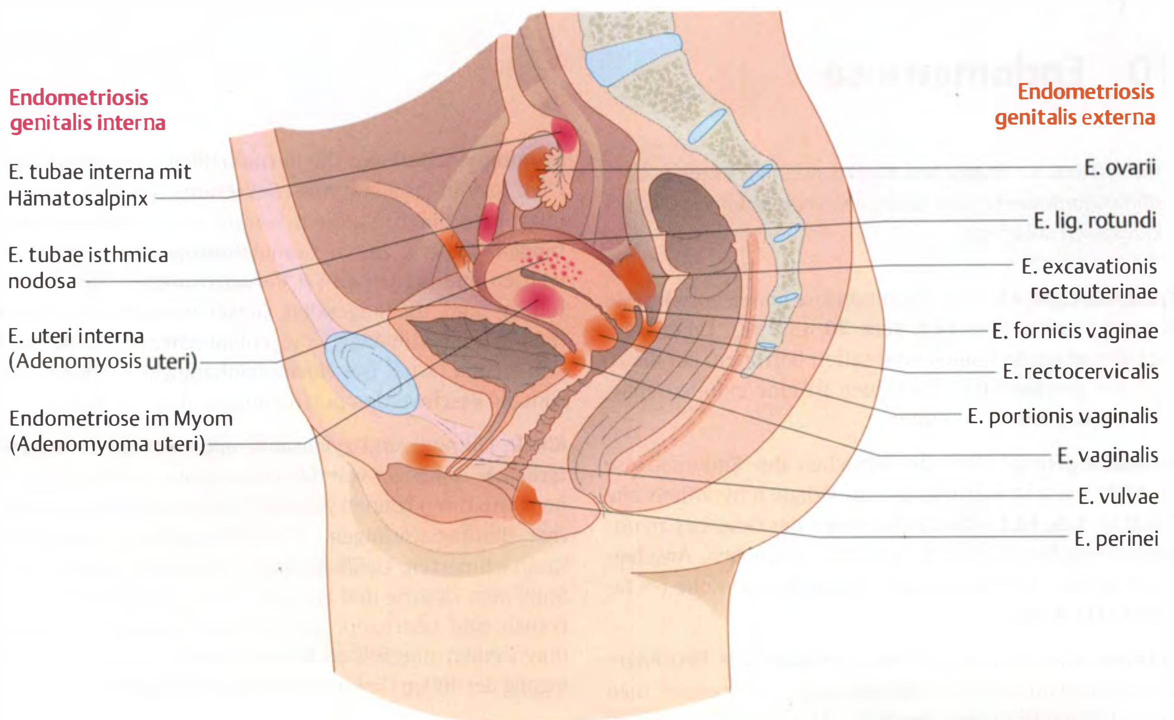


Abb. 10.1 **Endometriose des Genitaltrakts.** [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

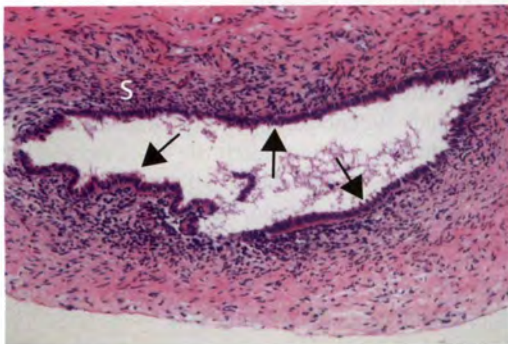


Abb. 10.2 **Endometrioseherde im Peritoneum.** Deutlich erkennbar sind die endometriumartigen Epithel- (Pfeile) und Stromazellen (S). [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie, Thieme, 2011]

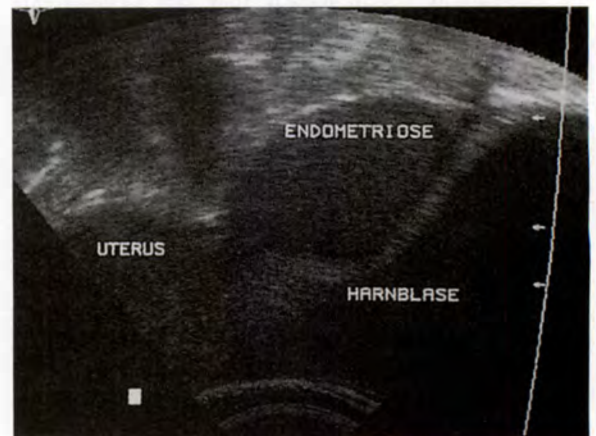


Abb. 10.3 **Sonografischer Befund bei Endometriose.** Der Endometrioseherd befindet sich zwischen Uterus und Harnblase. Er ähnelt dem Myometrium in seiner Echogenität, ist jedoch homogener. [aus Sohn, Tercanli, Holzgreve, Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2003]

- **Sonografie:** zystische Befunde, die innen echoarm und homogen sind (**Abb. 10.3**), unregelmäßige Herde im Myometrium
- **Laparoskopie:** sollte immer bei Verdacht, Diagnosstellung und Stadieneinteilung durchgeführt werden
- endoskopische oder radiologische Untersuchungen je nach Befall (Zysto-/Rektoskopie, MRT).

Differenzialdiagnosen:
- Entzündungen (z. B. Adnexitis, Appendizitis)
- Adhäsionen
- Tuboovarialabszess (DD der Schokoladenzysten)
- Uterus myomatosus
- Malignome (z. B. Rektumkarzinom, Ovarialkarzinom)
- Metastasen eines anderen Primärtumors.

Therapie: Die Endometriosetherapie steht auf 2 Säulen: chirurgische Sanierung und medikamentöse Therapie. Bei klinischer Symptomatik steht die möglichst **vollständige operative Entfernung** der Endometrioseherde im Vordergrund. Abhängig von Alter und Familienplanung der Patientin sowie der Ausdehnung des Befundes kann die radikale Sanierung auch die Entfernung von Uterus und Ovarien miteinschließen. Andernfalls wird das ektope Gewebe lokal entfernt. Wesentliche Bedeutung kommt auch der Infertilitätsbehandlung zu. Die Eingriffe werden häufig laparoskopisch durchgeführt. Postoperativ sollten

mögliche Restherde mit einer Hormonbehandlung therapiert werden.

Auch sollte immer eine **medikamentöse** Behandlung erwogen werden: Es kann eine gestagenbetonte Antibabypille für mindeststens ein halbes Jahr im Langzyklus (= ohne Pause) verordnet werden. Die Wirkung einer gestagenhaltigen Hormonspirale erreicht erst nach einigen Monaten ihr Maximum, was in die Therapieüberlegung miteinbezogen werden sollte. Auf dem Markt ist auch ein Gestagenpräparat, das analog einer Minipille gestaltet ist, jedoch ausschließlich zur Therapie der Endometriose und nicht zur Antikonzeption zugelassen ist. In Betracht kommt auch eine Behandlung mit **GnRH-Agonisten** (z. B. Goserelin; Herabregulierung der Gonadotropinsekretion) oder **Gestagenen** für **3–6 Monate**. Eine Therapie mit Aromatasehemmern wird derzeit noch erprobt. Zusätzlich können NSAR gegen Schmerzen verordnet werden.

Hormonmangelsituationen unter der antiöstrogenen Therapie (z. B. GnRH-Agonisten) müssen durch eine **Add-Back-Therapie** mit niedrigdosierten Hormonpräparaten ausgeglichen werden (→ im Gegensatz zum Endometrium und zu den Knochen sind derart niedrige Dosen für die Proliferation der Endometriosezellen nicht ausreichend). Eine Therapie mit GnRH-Agonisten wird i. d. R. nur 3–6 Monate durchgeführt.

Prognose: Trotz guter Behandlungserfolge ist die **Rezidivgefahr** hoch (ca. 30 %) und eine endgültige Ausheilung selten. Spontane Rückbildungen nach der Schwangerschaft sind möglich. Postmenopausal werden sie sogar häufig beobachtet.

11 Descensus und Prolaps uteri

DEFINITION Kommt es zum Vorfall der Gebärmutter aus der Vulva, spricht man vom **Prolaps uteri**. Der **Descensus uteri** bezeichnet eine Senkung des Uterus ohne Prolaps. Blase und Rektum sind häufig mitbetroffen.

Ätiopathogenese: Ursache für die Senkung bzw. den Vorfall der Genitalorgane ist im Allgemeinen eine **Schwäche** des **Uterushalteapparates** bzw. des **Beckenbodens**. Diese kann auf Verletzungen, Überdehnungen oder generell schwachem Bindegewebe beruhen. Häufig sind Geburten (insbesondere Multiparität, Dammrisse) der Grund für die Überbelastung der Haltestrukturen. Intraabdominelle Druckerhöhungen (z. B. Enteroptose, Adipositas, Aszites, Tumor) beanspruchen den Beckenboden ebenfalls stark und können zu seiner Insuffizienz führen.

Formen: Meist kommt es im Rahmen einer Beckenbodeninsuffizienz (s. o.) zum Absinken sowohl der Vagina als auch des Uterus (**Tab. 11.1**). Benachbarte Strukturen wie Rektum oder Blase werden dabei oft mitgenommen. Nicht selten tritt ein Descensus mehrerer Strukturen gleichzeitig auf (z. B. Zystorektozele oder Enterorektozele).

Senkungen und Vorfälle der Genitalien nehmen mit dem Lebensalter zu. Rund 10 % der Frauen um das 80. Lebensjahr leiden so stark unter den Beschwerden, dass eine Operation indiziert ist.

Klinik: Die Symptome sind vielfältig und kennzeichnend für den Verlust der Haltestrukturen. Häufig kommt es durch Zystozelen zu **Belastungsinkontinenz** (s. Leitsymptome S. C 87) und **Miktionsbeschwerden** (Pollakisurie, Harnwegsinfekte). Die Patientinnen klagen zudem über sakrale Schmerzen und ein Druckgefühl im Becken. Obstipationen können durch Rektozelen verursacht sein, Druckulzera, v. a. beim Prolaps uteri, können Blutungen auslösen.

Diagnostik:
- Anamnese: Beschwerden, Risikofaktoren und individueller Leidensdruck
- gynäkologische Untersuchung: unter Spiegelkontrolle Patientin pressen lassen und auf Portio achten
- ggf. digital-rektale Untersuchung: Rekto- und Enterozelen können manchmal palpabel sein
- ggf. (Funktions-)Untersuchungen: Zystoskopie bei Zystozele, Urodynamik bei Harninkontinenz.

Therapie: Eine Behandlung ist nur bei Beschwerden und Leidensdruck der Patientin angezeigt. Mit Beckenbodengymnastik, Elektrostimulation der Muskulatur, Pessaren und ggf. lokaler Östrogenapplikation kann ein konservativer Behandlungsversuch unternommen werden. Als kausaler Therapieansatz kann **operativ** vorgegangen werden: Eine Hysterektomie entweder abdominal oder transvaginal – ggf. mit Raffung der Scheidenwände bei Zelen und Dammplastik – kann der Patientin dauerhaft Linderung verschaffen. Auch die transvaginale Einlage von Netzen zwischen Scheide und Nachbarstrukturen kommt in Betracht. Kommt es nach einer Hysterektomie zum Vaginalprolaps, kann der Scheidenstumpf am Kreuzbein (Sacrokolpopexie) fixiert werden.

Tab. 11.1 Senkung/Vorfall der Gebärmutter bzw. Vagina

Descenus	deszendierende/prolabierende Strukturen
Descensus uteri	Unter Pressen der Patientin beobachtetes Tiefertreten der Portio ins untere Scheidendrittel (**Grad 1**), bis zur Vulva (**Grad 2**) oder (sub)totaler Vorfall aus der Vulva heraus (**Grad 3** → Prolaps uteri et vaginae)
Zystozele	Senkung der vorderen Vaginalwand, dadurch Senkung des Blasenbodens
Rektozele	Senkung der hinteren Vaginalwand, dadurch Senkung der vorderen Rektumwand
Enterozele	Senkung des hinteren Scheidengewölbes, dadurch Senkung des darmhaltigen Douglas-Raums

MERKE Manchmal wird durch eine Zystozele eine bestehende **Stressinkontinenz** kompensiert, die sich nach der operativen Therapie demaskiert, da sich der urethrovesikale Winkel vergrößert. Zur Vorbeugung wird teilweise noch während derselben Operation ein TVT (tension free vaginal tape) eingelegt.

Prophylaxe: Körperliche Schonung und Rückbildungsgymnastik, insbesondere postpartal, können das Risiko für descensusbedingte Beschwerden senken.

12 Kontrazeption und Schwangerschaftsabbruch

12.1 Grundlagen

12.1.1 Pearl-Index

DEFINITION Zahl der ungewollten Schwangerschaften trotz Anwendung einer Verhütungsmethode innerhalb eines Jahres bei 100 Frauen.

MERKE Ohne Kontrazeption werden 60–90 % der Frauen innerhalb eines Jahres schwanger.

12.1.2 Ärztliche Beratung

Eine gründliche Anamnese (auch Familienanamnese) und eine körperliche/gynäkologische Untersuchung sollten der Auswahl eines Verhütungsmittels vorausgehen. Inhalte des Beratungsgesprächs hinsichtlich einer geeigneten Kontrazeptionsmethode sollten sein:

- Vorstellung und Erklärung verschiedener Methoden
- Sicherheit und Risiken/Nebenwirkungen der verschiedenen Methoden
- Aufklärung über Infektionsschutz (STDs)
- Abwägung der individuellen Vor- und Nachteile mit der Patientin (und ggf. ihrem Partner) bei hormoneller Verhütung (Pille, Spirale, Depot-Implantat, Vaginalring etc.) Auswahl eines geeigneten Präparats, dabei Risikofaktoren und Kontraindikationen beachten
- weitere Betreuung der Patientin.

Kontrazeption bei Minderjährigen: Bei Jugendlichen unter 14 Jahren ist das Einverständnis der Eltern notwendig, um ihnen hormonhaltige Verhütungsmittel verordnen zu können. Bei 14–16-jährigen Mädchen kann, sofern ihnen eine entsprechende psychische Reife bescheinigt wurde, auf die elterliche Einwilligung verzichtet werden (sie ist aber dennoch anzuraten). Bei Mädchen ab 16 Jahren wird i. A. eine ausreichende Einsichtsfähigkeit angenommen.

12.2 Natürliche Methoden

Tab. 12.1 zeigt einen Überblick über die natürlichen Methoden der Empfängnisverhütung.

12.3 Mechanische und chemische Methoden

Die mechanischen und chemischen kontrazeptiven Methoden sind in **Tab. 12.2** dargestellt.

12.4 Hormonelle Kontrazeption

Präparate und Methoden: Bei den zur hormonellen Verhütung eingesetzten Präparaten handelt es sich um **synthetisch hergestellte Abkömmlinge** natürlicher Sexualhormone (**Tab. 12.3**). Zum Einsatz kommen **Östrogen-** (Ethinylestradiol, Mestranol) und **Gestagenderivate** (17α-Hydroxyprogesterone und Nortestosteronderivate wie Norethisteron und Norgestrel). Es gibt verschiedene Methoden der hormonellen Verhütung (**Tab. 12.4**). Vor der Verschreibung hormonhaltiger Verhütungsmittel muss eine gründliche **Anamnese** (insbesondere Gerinnungsstörungen bzw. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselpathologien oder Malignome in Eigen- oder Familienanamnese) und der körperliche Status (RR-Messung, Gewicht, gynäkologische Untersuchung inkl. Portiozytologie etc.) zur Detektion etwaiger Kontraindikationen erhoben werden. Mindestens halbjährliche Kontrolluntersuchungen sind zu empfehlen.

PHARMA Zusätzlich gibt es Gestagene, die **antiandrogene** oder **antimineralokortikoide** Partialwirkung haben, was häufig therapeutisch ausgenutzt wird, z. B. bietet sich eine Pille mit dem Wirkstoff Dienogest (antiandrogene Partialwirkung) zur Verhütung bei Patientinnen mit Aknebeschwerden an. Auch die Kombination mit dem Wirkstoff Cyproteronacetat wird neben dem kontrazeptiven Effekt gleichzeitig auch zur Behandlung androgener Symptome (z. B. Hirsutismus, Akne) angewendet.

MERKE Die kontrazeptive Wirkung beruht hauptsächlich auf den Gestagenen. Die Östrogene wirken v. a. zyklusregulierend.

Kombinationspräparate: In der Regel werden **Kombinationspillen** mit fixem Östrogen- und Gestagenanteil verordnet. Der Östrogenanteil wird heutzutage möglichst

Tab. 12.1 Natürliche Methoden zur Empfängnisverhütung

Methode	Vorgehen	Voraussetzung	Pearl-Index
Kalender-Methode Knaus-Ogino	kein Geschlechtsverkehr von Zyklustag 8–19	regelmäßiger Zyklus	10–47
Billings-Ovulationsmethode	Bestimmung des Ovulationszeitpunktes durch Beurteilung des Zervixschleims (Spinnbarkeit und Menge, Verflüssigung), während der fruchtbaren Tage Enthaltsamkeit		5–25
Coitus interruptus	Entfernung des Penis aus der Vagina kurz vor der Ejakulation		10–20
Lactational Amenorrhoea Method (LAM)	Unterdrückung des Eisprungs durch Vollstillen (→ Prolaktinerhöhung)	regelmäßiges Stillen	6–7
Basaltemperaturmethode	Temperaturmessung (→ progesteronbedingt steigt die Körpertemperatur um 0,2–0,4 °C wenige Tage nach der Ovulation), danach keine Konzeption bis zur Menstruation möglich	regelmäßiger Zyklus und tägliche Messung zur gleichen Zeit, störanfällige Methode (Schlafmangel, Alkohol, Infekte etc.)	1–6
Hormonkontrolle im Urin	Messung von Estriol-Glukuronid und LH im Urin mittels bestimmter Teststäbchen zur Bestimmung der fruchtbaren Tage	Zyklus sollte zwischen 23 und 35 Tagen liegen, keine großen Zyklusschwankungen	ca. 6
symptothermale Methode	Anwendung der Basaltemperatur- und der Kalendermethode gleichzeitig		0,5–2

Tab. 12.2 Mechanische und chemische Methoden zur Empfängnisverhütung

Methode	Anwendung	Probleme	Pearl-Index
Femidom	Einlegen eines Latex- oder Polyurethanpräservativs in die Scheide	Herausrutschen	>20
Portiokappe	Aufsetzen einer Gummikappe auf die Portio vaginalis nach der Menstruation, Entfernung kurz vor der nächsten Menstruation	Abrutschen der Kappe von der Portio	7
Spermizide	Applikation von spermiziden (Octoxinol, Menfegol, Nonoxinol) Salben, Gels, Schwämmen, Zäpfchen etc. in die Scheide 10 min vor dem Geschlechtsverkehr	lokale Reizungen, bei hoher Scheidenlubrikation ggf. kein sicherer Schutz	4–7
Diaphragma	Einlage eines mit Spermiziden bestrichenen flachen Gummipessars in die Vagina max. 2 h vor dem Geschlechtsverkehr; das Diaphragma klemmt zwischen hinterem Scheidengewölbe und Symphyse und bedeckt dadurch die Portio vaginalis	Anpassung (richtige Größe) durch den Arzt, Erlernen und Üben der Anwendung notwendig, lokale Reizungen	6*/2,1**
Kondom	Überstülpen des Kondoms über den erregierten Penis	beschädigte Kondome (auch während des Koitus)	3–3,6

Anwendungsdauer * < 2 Jahre bzw. ** > 2 Jahre

Tab. 12.3 Übersicht über die zur Kontrazeption eingesetzten Sexualhormone

Hormon	kontrazeptive Wirkweise	wichtige/typische Nebenwirkungen
Gestagene	• Suppression der hypophysären LH-Freisetzung: keine Ovulation (ab entsprechend hoher Dosis) • sekretorische Transformation des Endometriums • Tubenmotilität ↓ • Viskosität des Zervixschleims ↑, dadurch Penetration der Spermien erschwert	Appetit/Gewicht ↑, Libido ↓, Müdigkeit, depressive Verstimmungen, Blutungsanomalien (z. B. Zwischenblutungen, Amenorrhö), Neigung zu Pilzinfektionen Nortestosteron: zusätzlich fettige Haut, Akne, Hypertrichose, Haarverlust
Östrogene	• Suppression der hypophysären FSH-Sekretion: Hemmung der Ovulation und Follikelreifung • Verminderung der Zwischenblutungen, Zykluskontrolle	gastrointestinale Beschwerden, Wasserretention, Kopfschmerzen, Brustspannen, Varizen, Chloasma, **Thromboembolieneigung** bei sehr hohen Dosen

niedrig gehalten (Mikropille). Die Einnahme beginnt am 1. Tag der Menstruation und wird täglich für 21 Tage fortgesetzt. An Tag 22–28 wird die Einnahme pausiert. Während dieser Zeit kommt es zur Abbruchblutung. Die Einnahme beginnt an Tag 29 (= Tag 1 des neuen Zyklus) erneut, unabhängig davon, ob die Menstruation beendet ist oder nicht.

Die **Zweiphasenpräparate** ahmen den physiologischen Zyklus nach. Es gibt Pillen der ersten (z. B. Zyklustag 1–8, nur Östrogen) und der zweiten Einnahmephase (z. B. Zy-

Tab. 12.4 Verschiedene Methoden hormoneller Verhütung

Methode	Anwendung	Besonderheiten	Pearl-Index
Pille	tgl. Einnahme einer östrogen-/gestagenhaltigen Pille Tag 1–21, dann 7 Tage Pause (→ Menstruation)	eingesetzt als Kombinations-, Phasen- und Stufenpräparate (s. u.)	0,1–0,9
östrogenfreie Pille	tgl. Einnahme ausschließlich gestagenhaltiger Pille (hochdosiert)	bei Kontraindikation gg. Östrogene Einnahme immer zur gleichen Tageszeit häufig Zwischenblutungen oder Amenorrhö keine Ovulation (→ infolge hoher Gestagendosis)	0,14
Minipille	tgl. Einnahme ausschließlich gestagenhaltiger Pille (niedrigdosiert)	s. östrogenfreie Pille die Ovulation findet jedoch häufig noch statt	0,5–3
Pille danach	Einnahme hochdosierter Gestagenpille nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr	Verhinderung der Einnistung eines befruchteten Eis Einnahme möglichst innerhalb von 24–48 h (max. 72 h) keine dauerhafte Option zur Kontrazeption	Zuverlässigkeit: 70–90 %
Vaginalring	Einlage eines östrogen-/gestagenhaltigen Rings in die Scheide von Tag 1–21 des Zyklus, dann 7 Tage Pause (→ Menstruation)	Aufnahme der Hormone über die Vaginalschleimhaut, damit systemische Wirkung analog der Kombinationspille	0,65
Depotpräparate	Injektion eines Gestagendepots, Wirkdauer ca. 3 Monate	starke Nebenwirkungen, die erst nach Abklingen der Gestagenwirkung nachlassen	0,3–1,4
Hormonimplantat	subdermales Einbringen eines gestagenhaltigen Depotstäbchens am Oberarm für maximal 3 Jahre	kontinuierliche Gestagenfreisetzung, die mit der Zeit abnimmt keine Ovulationen, sehr hohe Sicherheit	0–0,08
Kontrazeptionspflaster	Aufkleben eines Pflasters auf die Haut für 21 Tage (jeweils Wechsel nach 7 Tagen), dann 7 Tage Pause (→ Menstruation)	Aufnahme der Hormone über die Haut, damit systemische Wirkung analog der Kombinationspille	0,9

klustag 9–21, Östrogen und Gestagen). Phase 2 beginnt also schon vor dem eigentlichen Ovulationstermin.

Bei den **Zweistufenpräparaten** werden analog zur 2-Phasen-Methode 2 unterschiedliche Pillen sequenziell eingenommen. Im Gegensatz zu den 2-Phasen-Präparaten beinhalten die Pillen, die an Tag 1–10 eingenommen werden, schon kleine Gestagenmengen. Dadurch wird die Gestagenwirkung schon in der ersten Zyklushälfte ausgenutzt. An Tag 11–21 ist der Gestagenzusatz erhöht. Es gibt auch **Dreistufenpräparate**, bei denen die Gestagenbeigabe noch genauer an den physiologischen Zyklus angenähert ist und auch die Östrogengabe in der Zyklusmitte verändert wird.

Kontraindikationen: Schwangerschaft, Thrombosen/Thromboembolien in Eigenanamnese, starker **Nikotinabusus**, starke Migräne, pulmonale oder schwere arterielle Hypertonie, Gerinnungsstörungen, schwere Adipositas, östrogenabhängige Tumoren, schwere Stoffwechselstörungen, Porphyrien u.v.m.

Interaktionen: Johanniskraut, bestimmte Antibiotika (Rifampicin, Cotrimoxazol/Trimethoprim), bestimmte Antikonvulsiva und Barbiturate können die Östrogenwirkung abschwächen.

12.5 Intrauterinmethoden

Intrauterinpessare (IUP, sog. „Spirale"), sind kleine, häufig T-förmige Gebilde, die durch einen Arzt in die Gebärmutterhöhle eingelegt werden müssen. Sie wirken je nach Präparat 3–5 Jahre lang und gelten als sehr zuverlässige Verhütungsmittel (Pearl-Index 0,3–3). Man unterscheidet grundsätzlich 2 Arten:

- **Gestagenspirale** (z. B. Mirena): Kunststoffspirale, die im Cavum uteri kontinuierlich Gestagene abgibt. Die Wirkung ist mit der der Minipille (s. o.) vergleichbar, wobei Beschwerden und Stärke der Blutung häufig nachlassen. Bei ¼ der Patientinnen kommt es durch die Gestagenabgabe zur sekundären Amenorrhö.
- **Kupferspirale**: Die kontrazeptive Wirkung beruht vorwiegend auf den kontinuierlich abgegebenen Kupferionen, die die Einistung des befruchteten Eis verhindern sowie Tubenkontraktilität und Spermienenaszension stören sollen. Der genaue Wirkmechanismus ist aber noch unklar.

Potenzielle Nebenwirkungen aller IUPs sind Unterleibs- und Regelschmerzen, verstärkte Blutungen, Zwischenblutungen und eine erhöhte Gefahr aszendierender Infektionen. Sehr selten kann es bei der Einlage zur Uterusperforation kommen.

12.6 Sterilisation

Beim Mann wird eine Vasektomie (Unterbrechung des Ductus deferens) durchgeführt. Der Pearl-Index beträgt 0,1–0,15. Näheres s. Urologie S. 647.

Bei der Frau werden die Eileiter mittels Tubenkoagulation, Ligaturen, Clips oder Silastikringen unterbrochen. Bei allen Eingriffen ist jedoch die Eröffnung der Bauchhöhle unumgänglich. Versagt die Methode (1–2 %), ist das Risiko für Extrauteringraviditäten immens erhöht (50 %). Die

Sterilisation ist i. A. mit einem Pearl-Index von 0,2–0,5 aber eine sehr sichere Verhütungsmethode. Tubenunterbindungen lassen sich jedoch nur in den allerwenigsten Fällen wieder erfolgreich rückgängig machen.

12.7 Schwangerschaftsabbruch

12.7.1 Rechtliche Voraussetzungen

Gemäß § 218 StGB ist ein Schwangerschaftsabbruch auch ohne medizinische Indikation bis zur **14. Schwangerschaftswoche** (12. Woche post conceptionem) straffrei. Ist eine Gefahr für körperliche und seelische Gesundheit der Mutter nicht anders abwendbar bzw. unzumutbar, so ist die Beendigung der Schwangerschaft jederzeit möglich (medizinische Indikation, § 218a Abs. 3 StGB).

12.7.2 Beratung

Dem Schwangerschaftsabbruch muss nach § 219 StGB eine **Schwangerschaftskonfliktberatung** vorausgehen, die von einer staatlich anerkannten Beratungsstelle durchgeführt wird und in der die gesetzlich vorgegebenen Inhalte thematisiert werden (Hilfe bei Fortsetzung der Schwangerschaft, Auswirkung Geburt/Abbruch auf das weitere Leben, Motivation für den Abbruch etc.). Beratender und der den Abbruch durchführende Arzt dürfen nicht identisch sein. Der Schwangerschaftsabbruch darf frühestens **am 4. Tag nach der Beratung** erfolgen.

12.7.3 Methoden

Kürettage: Die Cervix uteri wird mit Hegar-Stiften dilatiert und eine Kanüle in den Uterus eingeführt. Durch Induktion eines Unterdruckes wird das Cavum uteri ausgesaugt (**Saugkürettage**). Anschließend wird häufig durch eine instrumentelle Abrasio das Restgewebe im Uterus entfernt. Die Ausräumung des Schwangerschaftsprodukts ist auch mit der **Abortzange** möglich. Beide Methoden können i. d. R. bis zur 14. Schwangerschaftswoche eingesetzt werden.

Medikamentös induzierter Schwangerschaftsabbruch: Voraussetzung für eine medikamentöse Abruptio ist der sonografische Nachweis einer intakten **intrauterinen** Schwangerschaft. Bis zum 49. Tag p.m. ist eine Behandlung mit dem Antigestagen Mifepriston (einmalig 600 mg) möglich. Mifepriston blockiert die Progesteronrezeptoren, erweitert die Cervix uteri und steigert die Sensitivität des Myometriums für Prostaglandine (→ Kontraktionen). 3 Tage später wird ein Prostaglandinpräparat (z. B. 1 mg Gemeprost vaginal) zur Ausstoßung des Schwangerschaftsprodukts verabreicht. Meist kommt es innerhalb von 4 h zur Fehlgeburt.

MERKE Bei Schwangerschaftsabbrüchen und Aborten ab der ca. 14. SSW bzw. einem biparietalen Kopfdurchmesser von 2,5 cm muss das Kind nach Prostaglandingabe vaginal geboren werden. Im Anschluss wird das intrauterin verbliebene Restgewebe mittels Kürettage entfernt.

12.7.4 Komplikationen

Sofortkomplikationen: Mechanische Verletzungen bis hin zur Uterusperforation (Hegar-Stift, Kürette) sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Prostaglandinpräparate) können vorkommen.

Frühkomplikationen: Bei instrumentellen Schwangerschaftsabbrüchen besteht eine postinterventionelle Blutungs- und Infektionsgefahr, die u. U. auch schwere Verläufe nehmen kann (Schock/ Organversagen).

Spätkomplikationen:
- **körperlich:** Durch instrumentelle Eingriffe kann es zu Verwachsungen und Synechien (Asherman-Syndrom S. 322) mit Hämatometra, Unterbauchschmerzen, Problemen bei folgenden Schwangerschaften und im schlimmsten Fall zur Sterilität kommen. Unter Misoprostol können z. B. Blutungen, gastrointestinale Beschwerden, starke Uteruskontraktionen bis hin zur Ruptur sowie allergische Reaktionen vorkommen.
- **psychisch:** Schuldgefühle, Trauer, Depressionen.

13 Sterilität

13.1 Grundlagen

DEFINITION
- **Sterilität (Impotentia generandi):** unmögliche Empfängnis (keine Schwangerschaft nach 24 Monaten regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr). Sie kann entweder angeboren (primär) oder erworben (sekundär, es hat in der Vergangenheit bereits eine Schwangerschaft bestanden) sein.
- **Infertilität:** Konzeption ist möglich, das Austragen einer Schwangerschaft jedoch nicht (Aborte). Bei Männern basiert die Diagnose auf dem zugrunde liegenden Spermiogramm.

Die Unfähigkeit zur Ausübung des Geschlechtsverkehrs nennt man Impotentia coeundi. Zugrunde liegen anatomische oder funktionelle Störungen.

Epidemiologie: Bei 10–15 % aller Paare besteht ein unerfüllter Kinderwunsch wegen Sterilität. In jeweils ca. 40 % liegt die Ursache bei der Frau bzw. beim Mann, in den restlichen Fällen liegt die Ursache bei beiden Partnern oder es lässt sich kein Grund dafür eruieren.

Beratung: Vor der Inanspruchnahme einer künstlichen Befruchtung **muss** eine psychosomatische Beratung erfolgen. Es geht dabei um die Evaluation der gegenwärtigen Situation des Paares (z. B. Motivation für Kinderwunsch) sowie um die Vermittlung von Informationen hinsichtlich **medizinischer** (Erfolgsrate, Risiken, Komplikationen), **psychischer** (z. B. Belastungssituation vor/während/nach der Behandlung, überwertiger Kinderwunsch) und **sozialer** (z. B. Adoption als Alternative) Aspekte einer Fertilitätsbehandlung.

Ätiologie:

Bei der Frau: Zahlreiche Gründe kommen für einen unerfüllten Kinderwunsch bei der Frau in Betracht (**Tab. 13.1**).

Beim Mann: Siehe Urologie S. 645.

Diagnostik: Die ausführliche **Anamnese** sollte nicht nur gynäkologische Parameter erfassen (v. a. Zyklusanamnese), sondern es sollte auch eine gründliche Sexualanamnese (Häufigkeit und Zeitpunkt des Koitus im Zyklus, was das Paar bisher schon unternommen hat etc.) erhoben und nach Allgemeinerkrankungen gefragt werden (endokrinologische Ursachen, Medikamente).

Weitere Auskunft gibt die **Basaltemperaturkurve**:

- Temperatur steigt nicht an → anovulatorischer Zyklus
- Temperatur steigt verzögert an → Follikelreifungsstörung
- Temperatur steigt treppenförmig an oder fällt zu früh ab → Corpus-luteum-Insuffizienz.

Bei der **gynäkologischen Untersuchung** sollte auf anatomische Auffälligkeiten (Fehlbildungen, Synechien) geachtet und Abstriche (Infektionen) entnommen werden. Ein erniedrigter **Zervixscore** kann auf einen Östrogenmangel hinweisen. Dieser kann auch mit einem zu niedrig aufgebauten Endometrium (< 8 mm) einhergehen, was sich in der **Vaginalsonografie** vermessen lässt. Auffällig sind auch zu kleine Follikel (alle < 18 mm, kann auf eine Follikelreifungsstörung hinweisen).

Hormonstatus: Bestimmung von Prolaktin, Östradiol, LH, FSH, Testosteron, DHEAS sowie TRH-Test. Veränderungen im Hormonhaushalt können ebenfalls diagnostisch wegweisend sein:

- FSH↑, Östradiol↓: ovarielle Funktionsstörung/-erschöpfung
- TSH außerhalb des Normbereichs → gestörte Schilddrüsenfunktion
- Prolaktin↑: Prolaktinom, Hyperprolaktinämie
- Testosteron↑: 21α-Hydroxylasemangel, Hyperandrogenämie, Late-onset-AGS.

Funktionstests: Gestagen-, Östrogen-Gestagen-Test, Clomifentest, GnRH-Test, Gonadotropintest, Dexamethasontest sowie Spermieninvasionstest.

Zur Prüfung der anatomischen Gegebenheiten und zur Detektion anderer organischer Ursachen stehen weitere invasive Untersuchungsmethoden wie die Hysterosalpingografie, die Hysteroskopie (mit Endometriumbiopsie) und die diagnostische Laparoskopie mit Chromopertubation (Tubendurchgängigkeit) zur Verfügung.

Zu den Untersuchungen, die im Rahmen der Kinderwunschdiagnostik durchgeführt werden, gehört auch der **Postkoitaltest** nach Sims-Huhner. Dabei wird das Zervikalsekret 2–12 h nach dem Geschlechtsverkehr auf die Anzahl vitaler Spermien untersucht. Positiv ist der Test, wenn mindestens 5 bewegliche Spermien pro Gesichtsfeld vorhanden sind. Der Test sollte möglichst zum Zeitpunkt der Ovulation durchgeführt werden, da der Zervixschleim dann besonders spinnbar ist. Ein veränderter Zervixschleim kann das Testergebnis negativ beinflussen. Sind die Spermien in ihrer Beweglichkeit vermindert oder fehlen sie überhaupt, deutet dies auf eine männliche Infertilität hin.

MERKE Immer auch die Zeugungsfähigkeit des Mannes untersuchen lassen (**Spermiogramm**), insbesondere vor der Veranlassung invasiver Untersuchungmethoden (s. Urologie S. 600).

13.2 Reproduktionsmedizin

13.2.1 Rechtliche und ethische Aspekte

Der Umgang mit menschlichen Embryonen unterliegt den rechtlichen Rahmenbedingungen des **Embryonenschutzgesetzes**, das am 01.01.1991 in Kraft trat. Neben den vielen rechtlichen Fragen gilt es im Zuge der schnell fortschreitenden Reproduktionsmedizin und insbesondere beim Umgang mit menschlichen Embryonen auch ethische und moralische Aspekte (z. B. Grenzen, Missbrauch, Manipulation der natürlichen Fortpflanzung) zu bedenken.

Die **homologe Insemination** (Sperma des Partners) ist in den meisten Fällen gestattet. Brisanz erlangen dagegen die Inseminationen mit heterologen Samenspenden, die zwar nicht verboten sind, aber mit erheblichen rechtlichen Problemen (Wahrung der Spenderanonymität, Recht des Kindes, seinen biologischen Vater zu kennen, Unterhaltsansprüche) einhergehen können. Bei der In-vitro-Fertilisation dürfen maximal 3 Embryonen gleichzeitig transferiert werden. Embryonen dürfen grundsätzlich nicht kryokonserviert werden. Eine **Konservierung** befruchteter Eizellen ist nur im Pronukleusstadium erlaubt. Es darf kein Missbrauch an menschlichen Embryonen (auch an überzähligen) vorgenommen werden. Die Leihmutterschaft ist in Deutschland derzeit generell verboten; die **Präimplantationsdiagnostik** darf seit 2011 in Deutschland in engsten Grenzen praktiziert werden. Siehe auch GTE S. C894.

13.2.2 Artefizielle Insemination

Indikation: Ist die Frau fertil, kann bei Sub- oder Infertilität des Mannes das Einbringen des männlichen Spermas in die Gebärmutter angezeigt sein. Die Methode kann auch bei zervikalen Sterilitätsursachen der Frau (**Tab. 13.1**) angewendet werden.

Vorgehen: Zum Zeitpunkt der Ovulation wird das frische bzw. kryokonservierte Sperma des Partners (**homologe Insemination**) bzw. das Fremdsperma (**heterologe Insemination**) mittels Katheter in Cervix oder Cavum uteri inseminiert. Häufig wird das Sperma zuvor mit speziellen

Tab. 13.1 Ursachen für Kinderlosigkeit bei der Frau

betroffenes Organ/System	mögliche Ursachen und Störungen	Häufigkeit
Ovarien	ovarielle Dysfunktion (hypothalamisch, hypophysär, Gonadendysgenesie, Endometriose, PCO-Syndrom, Tumoren, anovulatorische Zyklen, Corpus-luteum-Insuffizienz, vorzeitige ovarielle Erschöpfung)	30 %
Tuben	Verschluss/Verwachsungen/Verlegungen, die zur Störung des Eitransports führen (z. B. entzündlich, Endometriose, Septen)	30 %
Uterus		10 %
• Corpus uteri	Fehlbildungen, Synechien, Uterus myomatosus (S. 341), entzündliche/traumatische Veränderungen, Endometrium spricht nicht auf hormonelle Veränderungen an	(5 %)
• Cervix uteri	Zervixrisse, Z. n. Konisation, Spermienpenetration gestört (z. B. IgA-Antikörper gegen Spermien), Entzündungen	(5 %)
Vagina	Fehlbildungen, Entzündungen, unmöglicher Koitus (Stenosen, psychogen)	5 %
endokrinologisch	z. B. Diabetes mellitus, Hypo-/Hyperthyreose, Erkrankungen der Nebennieren, Erkrankungen der Hypophyse	ca. 25 %
genetisch	z. B. Turner-Syndrom, Swyer-Syndrom, testikuläre Feminisierung, adrenogenitales Syndrom	
sonstiges	psychogen, Medikamente, Alkohol, Drogen, ungeklärt	

Kulturmedien behandelt und aufbereitet (→ Selektion vitaler und motiler Spermien).

Erfolgsrate: Nach Einbringen des Spermas ins Cavum uteri liegt der Erfolg bei 15–20 %.

13.2.3 In-vitro-Fertilisation (IVF)

Indikation: Eine Befruchtung außerhalb des weiblichen Körpers kommt insbesondere dann in Betracht, wenn der Eitransport durch die Tuben gestört oder unmöglich ist.

Vorgehen: Mit Clomifen und HMG (evtl. zusammen mit GnRH-Agonisten → Unterdrückung der hypophysären GnRH-Freisetzung, um unerwünschte Ovulationen zu vermeiden) wird das Ovar zur Follikelreifung (über-)stimuliert. Es reifen viele Follikel synchron heran (Ultraschallkontrolle). Die Oozyten werden schließlich abgesaugt bzw. punktiert, mikroskopisch hinsichtlich ihrer Qualität und Reife beurteilt und für 3–6 h in einem speziellen Kulturmedium vorinkubiert. Schließlich werden die kapazitierten (und jetzt befruchtungsfähigen) Spermien zugegeben. Es folgt eine erneute Inkubation für bis zu 20 h. Bis zu 3 befruchtete Eizellen (Vorkerne vorhanden) werden bis zum 4- oder 8-Zellstadium weiterentwickelt und nach ca. 48 h als Embryonen in den Uterus der Patientin transferiert.

Komplikationen:
- Infektionen/Blutungen nach Follikelpunktion
- ovarielles Überstimulations-Syndrom (S. 316)
- erhöhte Rate an Mehrlingsschwangerschaften
- Aborte.

MERKE Keine Stimulationsbehandlung ohne sonografische Kontrolle der Follikelanzahl.

Erfolgsrate: Bei 25–30 % der Paare erfüllt sich mit dieser Methode der Kinderwunsch.

13.2.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Die Follikel werden analog der In-vitro-Fertilisation gewonnen. Bei der ICSI-Methode wird jedoch das Spermium mittels Glaspipette gezielt ins Zytoplasma der Oozyte injiziert. Der Vorteil besteht darin, dass auch bei männlicher Sub-/Infertilität (Ejakulationsstörungen, **Azoospermie**) eine Befruchtung erfolgen kann, da im Prinzip nur eine einzige Spermatozoe benötigt wird.

Auch durch die TESE- (Spermaentnahme direkt aus dem Hoden) oder MESA-Methode (Spermaentnahme aus dem Nebenhoden, s. Urologie S. 646) gewonnene einzelne Spermien können verwendet werden. Die Erfolgsraten scheinen z. T. noch besser als bei der IVF zu sein.

14 Schwangerschaft

14.1 Physiologie der Schwangerschaft

14.1.1 Anlage der Schwangerschaft

Zu Oogenese und Ovulation s. S. 309 bzw. S. 318.

Fertilisation: Nach der Ovulation wird die sekundäre Oozyte (1. Reifeteilung abgeschlossen) in den Fimbrientrichter der Tube aufgenommen. Sie bleibt 6–24 h lang befruchtungsfähig. Nach dem Koitus aszendieren die männlichen Spermien durchs Cavum uteri. Einige durchlaufen dabei die **Kapazitation** und erreichen die Oozyte. Die **Konzeption** erfolgt meist in der Pars ampullaris der Tube. Die **Akrosomenreaktion** ermöglicht das Eindringen (**Imprägnation**) eines einzigen Spermiums. Anschließend wird die Oberfläche der Eizelle für alle anderen Spermien unpassierbar und die Oozyte vollendet ihre 2. Reifeteilung. Es entsteht das sog. **Pronukleusstadium**, d. h. männlicher und weiblicher Vorkern (jeweils haploider Chromosomensatz) liegen nebeneinander. Durch die Verschmelzung der beiden Kerne (**Konjugation**) entsteht die **Zygote** (diploider Chromosomensatz), die sich ca. 30 h p. c. mitotisch in die **Blastomeren** teilt (**Furchungsteilung**). Als Morula (32-Zell-Stadium) erreicht die Zygote ca. 3 Tage später das Cavum uteri. Durch eine Wasseransammlung im Zellhaufen entsteht die **Blastozyste.** Es lassen sich anschließend der zentral gelegene **Embryoblast** und der die Blastozystenhöhle umgebende **Trophoblast** unterscheiden.

Implantation: Am 5. und 6. Tag lagert sich die Blastozyste an das Endometrium an. Die Implantation (**Nidation**) erfolgt ab dem 7. Tag (Nidationsblutung möglich). Man unterscheidet den ins Endometrium wachsenden **Synzytiotrophoblasten** und den zum Cavum uteri gerichteten **Zytotrophoblasten.** Die Lamina functionalis wird in der Schwangerschaft als **Dezidua** (Decidua basalis/capsularis/parietalis) bezeichnet. Mit zunehmendem Wachstum der Frucht wird schließlich die ganze Gebärmutterhöhle ausgefüllt.

14.1.2 Plazenta

Entwicklung: Der Synzytiotrophoblast wächst weiter ins Endometrium ein und es bilden sich **Lakunen.** Um den Ort der embryonalen Einnistung herum erweitern sich gleichzeitig mütterliche Blutgefäße zu **Sinusoiden**, welche in der 2. Woche arrodieren. Es folgt die Entstehung der **Primärzotten**, dann der **Sekundärzotten** (Mesenchymkern) und letztlich der kapillarreichen **Tertiärzotten.** Ungefähr ab dem 21. Tag entsteht der embryonale Kreislauf. Die Zotten im Bereich der Dezidua basalis (zwischen Keimanlage und Myometrium) entwickeln sich ab der 8. Woche verstärkt weiter (**Chorion frondosum** → kindlicher Anteil der Plazenta), der Rest bildet sich zurück. Die **Dezidua basalis** wird zum mütterlichen Anteil der Plazenta.

Die Plazenta ist ungefähr im 4. Schwangerschaftsmonat strukturell voll entwickelt. Sie wiegt am Ende der Schwangerschaft (je nach Gewicht des Kindes) ca. 500 g und hat einen Durchmesser von ca. 20 cm. Makroskopisch imponieren die **Kotyledonen**, läppchenförmige Strömungseinheiten der einzelnen Zottenstämme, die durch Septen (nicht vollständig) abgetrennt sind (**Abb. 14.1**). Aus den **Spiralarterien** fließt das maternale Blut in den **intervillösen Raum** (ca. 150–200 ml Volumen), umspült die Zotten und fließt zurück ins venöse System der Dezidua. Die **paarigen Umbilikalarterien** des Kindes bringen das sauerstoffarme Blut in die Zottenbäume, das oxygenierte Blut gelangt über die **unpaarige Umbilikalvene** zurück

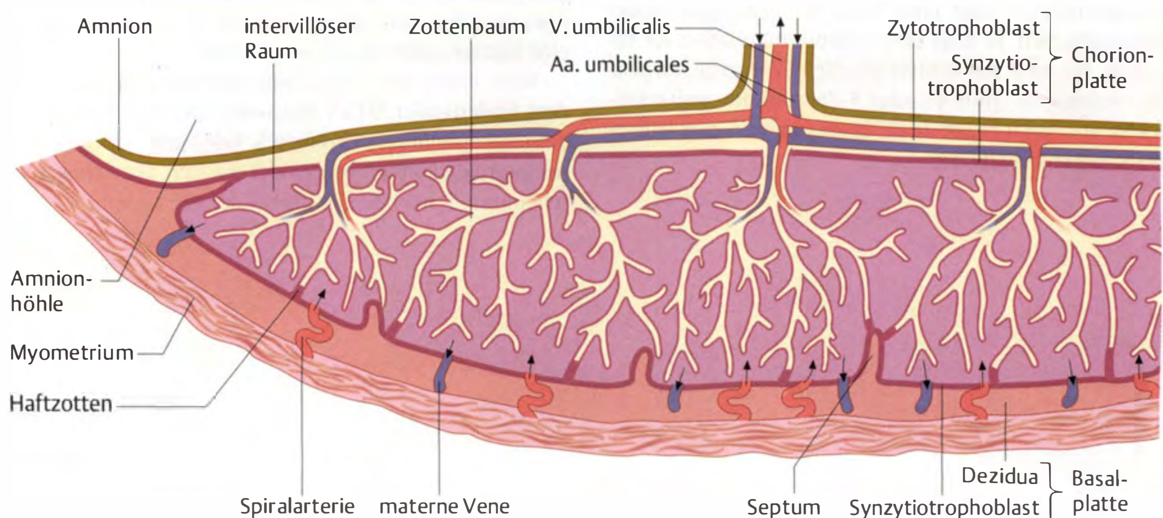


Abb. 14.1 Aufbau einer voll entwickelten Plazenta. [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

zum Kind. Der Stoffaustausch von sowohl Nahrungssubstraten und Sauerstoff als auch von Abbauprodukten erfolgt aktiv (z. B. Immunglobuline und Glykoproteine) und passiv (z. B. Gase). Ein direkter Kontakt zwischen kindlichem und mütterlichem Blut besteht nicht.

MERKE Die Plazenta ist auch für die Bildung einer Reihe von **Hormonen** verantwortlich: Progesteron, Östrogene, humanes Choriongonadotropin (hCG), humanes Plazentalaktogen (HPL) und humanes Chorionthyreotropin (HCT).

Die **Nabelschnur** (Funiculus umbilicalis) entstammt dem Haftstiel und führt die 2 Arterien und die Vene vom Kind zur Plazenta. Sie ist wie das gesamte Innere der Fruchthöhle von der inneren Eihaut (**Amnion**) überzogen. Meist führt die Nabelschnur zentral in die Plazenta (**Insertio centralis**, 70 %), sie kann aber auch randständig (**Insertio marginalis**) oder an den Eihäuten (**Insertio velamentosa**) inserieren. Die **äußere Eihaut** entspricht dem Chorion, das aus dem Trophoblasten entsteht und mit der umgebenden Dezidua verschmilzt.

MERKE Bei der **Insertio velamentosa** verlaufen die Nabelschnurgefäße ein Stück auf den Eihäuten entlang. Beim Blasensprung können sie einreißen und massive fetale Blutungen verursachen.

14.1.3 Entwicklung des Kindes

Einen Überblick über die kindlichen Entwicklungsphasen bzw. die entsprechende Organentwicklung während der Schwangerschaft bietet **Tab. 14.1** bzw. **Tab. 14.2**.

14.1.4 Fruchtwasser

Produktion und Resorption: Die Amnionflüssigkeit (**Liquor amni**) wird zunächst aus dem mütterlichen Plasma abfiltiriert. Ab der 12. SSW ist der Fetus selbst an der Produktion beteiligt (ca. 0,5 l Urinausscheidung/Tag). Außerdem hat das fetale Lungenepithel die Fähigkeit zu Resorption und Sekretion. Auch die fetale Haut ist bis zur ca. 24. SSW an der Filtration des Fruchtwassers beteiligt. Durch Schlucken des Fruchtwassers trägt das Kind zur Regulierung und zum Austausch der Flüssigkeit bei. Innerhalb von 3 h ist das gesamte Fruchtwasser erneuert. Eine unausgewogene Bilanz führt zu pathologischen Fruchtwassermengen:

- physiologisch: 1000–1200 ml in der 36. SSW (danach Abnahme um ca. 100 ml/Woche)
- **Polyhydramnion:** > 2000 ml (z. B. bei fetaler Schluckstörung → Ösophagusatresie)
- **Oligohydramnion** < 400 ml (z. B. bei fehlender fetaler Urinproduktion → Nierenagenesie).

Funktion und Zusammensetzung: Das Fruchtwasser bietet Schutz vor mechanischen/thermischen Einwirkungen bzw. Austrocknung und ermöglicht dem Kind eine adäquate Beweglichkeit sowie ein gleichmäßiges Wachstum. Es besteht zu 99 % aus Wasser. Außerdem sind anorganische und organische Bestandteile (u. a. Elektrolyte, Harnstoffe, Kohlenhydrate, Eiweiße, Fette) sowie abgeschilferte Epithelzellen des Kindes enthalten.

Tab. 14.1 Kindliche Entwicklungsphasen während der Schwangerschaft

SSW p.m.	Größe (cm)	Gewicht (g)	Entwicklungsphase
3.–4.	0,02	0,00001	**Blastenphase** Noxen verursachen Fruchttod falls Reparatur unmöglich
5.–6.	0,3	0,05	**Embryonalzeit** → Organogenese Noxen verursachen schwere Organmissbildungen (Teratogenität)
7.–8.	1,7	10	
9.–10.	3,4	20	
11.–13.	6	45 (12. SSW	**Fetalzeit** → Reifung der Organe, Wachstum des Kindes Noxen führen zu funktionelle Defekten (Ausreifungsstörungen)
14.–18.	13	150 (18. SSW)	
18.–38.	28	530 (24. SSW)	
	41	1900 (32. SSW)	
38.–40.	50	3450	Geburtstermin

Tab. 14.2 Organentwicklung

Organ	Anlage (SSW p.m.)	Reifung
Herz	5.–8.	bis 10. SSW p.m..
ZNS	5.–8.	bis Geburt
Augen	6.–10.	bis Geburt
Ohren	6.–10.	bis 18. SSW p.m.
Extremitäten	7.–9.	bis 10. SSW p.m.
Gaumen/Zähne	9./10.	bis 14. bzw. 18. SSW p.m.
Gonaden	9.–11.	bis Geburt (äußere Genitale)

14.1.5 Körperliche Veränderungen in der Schwangerschaft

Um sich an die besondere Situation einer Schwangerschaft anzupassen, kommt es zu anatomisch-physiologischen, endokrinologischen, metabolischen und immunologischen Veränderungen innerhalb des weiblichen Organismus. Bleiben die für die regelrechte Entwicklung des Kindes wichtigen Anpassungsvorgänge aus oder verlaufen sie fehlerhaft, kann es zu Störungen der Schwangerschaft kommen.

Körpergewicht: In der Frühschwangerschaft (1. Drittel) verändert sich das Körpergewicht i. d. R. nicht. Im 2. Trimenon kommt es zu einer Zunahme von ca. 200 g pro Woche, ab dem 3. Trimenon um ca. 500 g wöchentlich. Ein beträchtlicher Teil der Gewichtszunahme (**insgesamt ca. 12 kg**) entfällt auf **erhöhte Flüssigkeitsmengen** (intra- und extravasal, Fruchtwasser, Ödeme). Darüber hinaus müssen die Zunahme des Uterus-, Plazenta- und Brustgewebes und das Eigengewicht des Kindes miteingerechnet werden.

MERKE Direkt postpartal ist der Uterus bis zu 1000 g schwer.

Herz-Kreislauf-System: Bedingt durch den steigenden Fundus der Gebärmutter wird die Herzspitze angehoben und das Herz in eine quere Lage gedrückt (EKG: Linkstyp). Das Intravasalvolumen und konsekutiv auch das Herzminutenvolumen steigen an. Dabei kann es zu **funktionellen Herzgeräuschen** oder Veränderungen vorbestehender Herzgeräusche kommen (z. B. Systolikum). Die **verstärkte Durchblutung**, insbesondere der abhängigen Körperpartien, bemerken die Schwangeren häufig als **Wärmegefühl**, **Gefäßektasien** oder **Varizen** (→ verminderter venöser Rückstrom, auch Genitalien sind betroffen). Dabei kommt es ggf. zum leichten **Blutdruckabfall** um ca. 10 mmHg und zu einer Erhöhung des **Pulses** (ca. 10 Schläge/min). **Orthostatische Regulationsstörungen** bis hin zur Synkope treten v. a. in der Frühschwangerschaft durch den erhöhten Druck auf die untere Hohlvene, z. T. jedoch auch gegen Ende der Schwangerschaft auf.

Blut: Die hormonbedingte (v. a. Progesteron) Weitstellung der Venen führt zu einer Verlangsamung des Blutflusses und damit zu einem **gesteigerten Thromboserisiko**. Auch die Synthese von Gerinnungsfaktoren (II, VII, VIII, X) und **Fibrinogen** ist gesteigert. Die Erhöhung des Intravasalvolumens betrifft in erster Linie das Plasma und weniger die Erythrozyten, sodass es zu einer Verdünnung des Blutes (**Schwangerschaftshydrämie**) kommt, was in der Folge meist mit einer Verminderung der Hämoglobinkonzentration einhergeht (**Schwangerschaftsanämie**). Eisenmangelanämien treten ebenfalls auf und sind auf den stark erhöhten Eisenbedarf zurückzuführen. Häufig ist dann die Hämoglobinkonzentration aber noch niedriger (< 11 g/dl) als bei der Schwangerschaftsanämie. **Leukozytosen** bis $15000/mm^3$ sind in der Schwangerschaft nicht selten, peri- und postpartal sind sogar Werte bis $20000/mm^3$ nicht ungewöhnlich.

MERKE Während der Schwangerschaft sind neben den hämatologischen Veränderungen auch einige andere Laborwerte physiologisch erhöht: Die Konzentrationen der Triglyzeride und der alkalischen Phosphatase steigen an, während GPT und GOT im Normbereich bleiben.

Brust: Die **Volumenzunahme** durch luteale und plazentare Hormonproduktion (Östrogen, Progesteron) führt schon in der Frühschwangerschaft zum **Spannungsgefühl** in der Brust. Im Laufe der Schwangerschaft vermehrt sich das Drüsengewebe (gesteigerte Proliferation und Hypertrophie, ca. 400 g pro Brust). Ab dem 2. Trimenon beginnt unter dem Einfluss von Prolaktin und Laktogen die **Galaktogenese**. Im 3. Trimenon wird z. T. schon Erstmilch (**Kolostrum**) gebildet. Außerdem fällt eine stärkere **Pigmentierung** der Areola und der Mamille auf.

Genitalorgane:
Vulva: Möglich sind Veränderung des Hautbildes (insbesondere der Schleimhäute) mit rötlichen, stark pigmentierten, z. T. auch livide verfärbten Bereichen sowie Varizenbildung.

Vagina: Verlängerung und Auflockerung der Scheide, Verdickung des Vaginalepithels und Bildung von Navikularzellen (kahnartige Intermediärzellen), vermehrter Ausfluss, ggf. vaginale Varizen.

Uterus: Hypertrophie und -plasie des Myometriums (ca. 60 g vor bzw. ca. 1000 g am Ende der Schwangerschaft) sowie zur Auflockerung und verstärkten Durchblutung (500–800 ml/min) des Gewebes. Der Isthmus uteri verlängert sich, ab dem 4. Monat bildet er das sog. **untere Uterinsegment**.

MERKE Der Isthmus hat wie die Zervix einen geringen Muskelanteil. Er ist während der Geburt nicht an den Wehen beteiligt (passive Dehnung).

Nieren und Harnwege: Schon gegen Ende der Frühschwangerschaft erweitern sich progesteronbedingt Nierenkelche, -becken und Harnleiter, sodass **Harnwegsentzündungen** vermehrt auftreten können. Diese werden auch durch die häufig auftretende intermittierende **Schwangerschaftsglukosurie** (> 150 mg Glukose im 24-h-Urin) begünstigt. Die Glukosurie sollte abgeklärt werden, sobald sie rezidivierend auftritt (Gestationsdiabetes, S. 385). Bei einer **Proteinurie**, die 150 µg/l im 24-h-Urin überschreitet, muss an eine Präeklampsie gedacht werden (S. 484). Häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) und eine leichte Belastungsinkontinenz sind meist kein Grund zur Sorge. Insgesamt sind die renale Durchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate während der Schwangerschaft erhöht.

Lunge: **Belastungs-** und **Ruhedyspnoe** sowie eine damit einhergehende **Hyperventilation** kommen häufig vor. Vorbestehende Einschränkungen der Lungenfunktion können sich verstärken.

Gastrointestinaltrakt: Für die meisten gastrointestinalen Beschwerden werden hormonelle Ursachen verantwortlich gemacht. **Übelkeit** und **Erbrechen** treten v. a. im 1. Trimenon auf. **Obstipationsbeschwerden** sind ebenfalls häufig. **Zahnfleischentzündungen** und **-blutungen** beruhen wahrscheinlich auf einer vermehrten Östrogenwirkung, **Sodbrennen** auf einer progesteronbedingten Erschlaffung des unteren Ösphagussphinkters. Eine vermehrte Speichelbildung (**Ptyalismus gravidarum**) ist selten.

Leber und Galle: Bedingt durch die Zunahme des Plasmavolumens (Verdünnungseffekt) nehmen die Serumkonzentrationen von Albumin, der γ-Globuline sowie des Gesamteiweißes ab. Die Leberfunktion ist dabei i. d. R. nicht beeinträchtigt. Bestimmte Transportproteine sowie Gerinnungsfaktoren werden vermehrt produziert, ebenso steigen die alkalische Phosphatase und das α-Fetoprotein

an. Eine Erhöhung der Lebertransaminasen muss weiter abgeklärt werden (→ HELLP-Syndrom, S. 385). Infolge der Hormonumstellung (vermehrte Progesteronwirkung) sowie durch den wachsenden Uterus (mechanische Verdrängung der Gallenblase mit Abflussstörungen) neigen Schwangere gehäuft zur Gallensteinbildung und Ikterus (idiopathische Schwangerschaftsikterus, intrahepatische Cholestase).

Stoffwechsel:
- **Proteine:** Albumin ↓, Gesamtplasmaeiweiß ↓
- **Fettstoffwechel:** sekundäre Hyperlipidämie (Anstieg Triglyzeride > Cholesterin > Phospholipide)
- **Kohlenhydrate:** In der Frühschwangerschaft besteht eine erhöhte Insulinempfindlichkeit (Nüchternblutzucker ↓ → Hypoglykämien bei Diabetikerinnen durch die gesteigerte Insulinwirkung, anabole Stoffwechsellage). Später wird der Hauptteil der mütterlichen Glukose für den Fetus benötigt, die Erhöhung der plasmatischen Fettsäure- und Ketonkörperkonzentrationen deckt dann den Energiebedarf der Mutter (Glukosesparmechanismus). Dadurch kann es zu noch gravierenderen Blutzuckerabfällen kommen. In der Spätschwangerschaft ist die Insulinresistenz gesteigert (Blutzucker postprandial ↑, Demaskierung latenter Diabeteszustände, ggf. Gestationsdiabetes).

Skelett und Bindegewebe: Durch die hormonellen Veränderungen kommt zu einer generellen **Auflockerung des Bindegewebes**, wovon insbesondere der Beckenring, aber auch der **Bandapparat**, betroffen ist. Der dadurch bedingte **stärkere Einsatz der Muskulatur** zum Ausgleich der fehlenden Haltefunktionen der Bänder kann zu **Verspannungen** (z. B. Kreuz- und Rückenschmerzen) führen.

Haut: Neben den Veränderungen im Genitalbereich und an der Mamma können auch an anderen Hautbezirken auffällige Befunde auftreten:
- **Chloasma uterinum:** fleckige Pigmentierungen im Gesicht, meist reversibel
- **Linea fusca:** pigmentierter Streifen zwischen Nabel und Symphyse, meist reversibel
- **Striae gravidarum:** bläuliche, später weiße (vernarbte) Streifen, v. a. an Bauch, Po, Hüfte und Brust.
- Viele Frauen leiden zudem während Schwangerschaft und Stillzeit an Haarausfall. Auch können Spider-Nävi durch den verstärkten Östrogeneinfluss oder ein Palmarerythem durch die erweiterten Gefäße und das gesteigerte Herzminutenvolumen auftreten.

14.2 Schwangerenbetreuung

14.2.1 Empfehlungen vor einer geplanten Schwangerschaft

Ernährungsempfehlungen:
- Eine vollwertige, ausgewogene Ernährung ist schon vor einer geplanten Schwangerschaft anzuraten. Die prophylaktische Einnahme von 0,4 mg **Folsäure** pro Tag senkt das Risiko von Neuralrohrdefekten, aber auch von kardialen Septumdefekten und Missbildungen des Gaumens sowie der ableitenden Harnwege.

Serologische Tests und Impfempfehlungen: Bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch in der nahen Zukunft sollte eine Titer- bzw. Serumkontrolle für Röteln, Varizellen, Mumps, Toxoplasmose, Hepatitis B und ggf. HIV und Lues erfolgen. Routineimpfungen sollten nicht nur bei der Frau, sondern auch bei ihrem Partner aufgefrischt werden. Des Weiteren empfiehlt es sich, eine Blutdruck- und Blutzuckerbestimmung durchzuführen.

14.2.2 Feststellung einer Schwangerschaft

Urintests: Zur Feststellung der Schwangerschaft werden häufig qualitative Urintests verwendet. Der Trophoblast bildet ein Glykoprotein (**humanes Chorion-Gonadotropin**), das aus einer α- und einer β-Untereinheit besteht. Die β-Untereinheit (**β-hCG**) kann immunologisch mittels eines Antikörpers nachgewiesen werden. Je nachdem wie hoch die Empfindlichkeit des Tests ist, kann eine Schwangerschaft so bereits am 8. Tag p. c. detektiert werden. Während qualitative β-hCG-Tests sowohl für den mütterlichen Urin als auch für Serum existieren, kann eine quantitative Bestimmung des Glykoproteins nur aus dem Serum erfolgen (mittels ELISA). Dies dient v. a. dem Nachweis von Trophoblasttumoren (hCG als Tumormarker) oder wird in der Sterilitätsbehandlung bzw. z. T. auch bei ektopen Schwangerschaften eingesetzt. β-hCG ist im Urin deutlich konzentrierter als im Serum (**Abb. 14.2**).

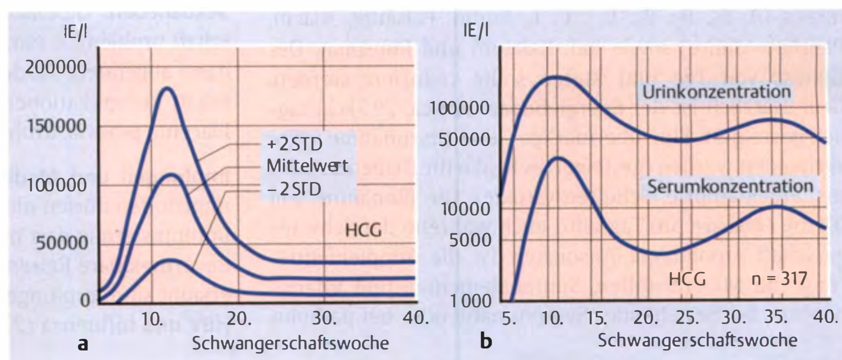


Abb. 14.2 **Verlauf der ß-hCG-Konzentration während der Schwangerschaft.** Im Serum und im Urin. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

RADIO

Sonografie: Eine Schwangerschaft kann bereits früh (**Fruchtblase** ab ca. 30. Tag p.m. sichtbar) mittels **Transvaginalsonografie** festgestellt werden. Beurteilt werden der **Ort der Fruchtanlage** (intra-/extrauterin), die **Vitalität** des Kindes (Herzaktionen) und das **Gestationsalter**. Mehrlingsanlagen und ihre Chorionizität müssen in der Frühschwangerschaft sonografisch beurteilt werden. In der Abdominalsonografie ist die Beurteilung meist erst später möglich.

Berechnung des Geburtstermins: Eine Schwangerschaft dauert durchschnittlich **267 Tage** (38 Wochen) gerechnet vom Konzeptionstermin bzw. 281 Tage (40 Wochen) gerechnet vom ersten Tag der letzten Menstruation bei 28-tägigem Zyklus.

MERKE Die Berechnung erfolgt nach der (erweiterten) **Naegele**-Regel:
- Geburtstermin = Konzeptionstermin – 7 Tage – 3 Monate + 1 Jahr bzw.
- Geburtstermin = 1. Tag der letzten Menstruation + 7 Tage – 3 Monate + 1 Jahr ± x Tage (x = Differenz zum 28-tägigen Zyklus)

In der täglichen Praxis werden häufig sog. **Gravidometer** verwendet, gegeneinander verschiebliche runde Scheiben, mit der man den Tag der letzten Menstruation einstellen und den voraussichtlichen Geburtstermin ablesen kann. Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung des Gesationsalters mittels **Ultraschall**. Bis zur 12. SSW orientiert man sich dabei an der Scheitel-Steiß-Länge, danach am biparietalen Durchmesser (BPD).

Während in der Embryologie häufig von Tagen oder Wochen p.c. gesprochen wird, bezieht man sich in der Klinik meist auf die Tage bzw. **Wochen nach dem ersten Tag der letzten Regelblutung** (p.m). Das Gestationsalter wird dann als vollendete Schwangerschaftswoche plus x Tage angegeben.
Beispiel: 14 + 5 SSW = 14. vollendete SSW plus 5 Tage → die Schwangerschaft befindet sich dann in der **15**. SSW.

14.2.3 Verhalten in der Schwangerschaft

Ernährung und Genussmittel: Wenn die Schwangere sich **ausgewogen** und **vollwertig** ernährt, sind normalerweise keine weiteren diätetischen Maßnahmen erforderlich. Es empfiehlt sich eine fettarme Kost mit einer adäquaten Zufuhr an Kohlenhydraten (ca. ⅔ des Energiebedarfs). Generell besteht ein erhöhter Bedarf an Proteinen, Eisen, Vitaminen (A, B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, E, Biotin, Folsäure, Niacin, Panthotensäure) sowie Jod, Kalzium und Phosphat. Der Genuss von Tee und Kaffee sollte reduziert werden. Grundsätzlich ist der **Energiebedarf** um ca. 225 kcal täglich **gesteigert**. Eine übermäßige Gewichtszunahme sollte vermieden werden (gesteigertes Risiko für Diabetes mellitus, Präeklampsie, Schulterdystokie). Die Einnahme von 0,4 mg **Folsäure** pro Tag wird auch während der Schwangerschaft empfohlen. Ansonsten ist die Supplementierung von Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen nur bei bestehender Symptomatik oder bei pathologischen Laborwerten angezeigt (z. B. Eisenpräparate bei Hb < 11 g/dl).

MERKE Auf **rohe tierische Produkte** wie rohes Fleisch, Rohmilch(produkte), rohe Eier oder Räucherlachs sollte wegen der Gefahr **Toxoplasmose** und **Listeriose** verzichtet werden.

Genussmittel sind für Schwangere ungeeignet:
- Alkohol: Es gibt keine bekannten „harmlosen Trinkmengen". Der Konsum birgt für das Ungeborene u. a. die Gefahr für geistige, motorische und Wachstumsretardierungen, für Veränderungen des Gesichts, des Schädels und des Gehirns sowie für das Bild der sog. **Alkoholembryopathie** (s. Pädiatrie S. 461).
- Nikotin: Sowohl bei aktiven als auch passiven Raucherinnen wird u. a. eine Häufung von Aborten, vorzeitigen Plazentalösungen, Wachstumsretardierungen und Entwicklungsrückständen der Kinder beobachtet.

Sport: Auch für Schwangere ist es von Vorteil, körperlich aktiv zu sein oder zu bleiben (Verbesserung der Durchblutung, Thromboseprophylaxe, Stressbewältigung). Dabei müssen die körperlichen Veränderungen durch die Schwangerschaft (erhöhter O_2-Bedarf, Auflockerung des Bandapparates, Hypoglykämiegefahr, veränderte Thermoregulation, Gewicht) beachtet werden. Die Schwangere sollte sich daher nicht zu stark belasten (kein Leistungssport) und die erhöhte Unfallgefahr beim Sport bedenken. Als geeignet gelten Sportarten mit Belastungen im aeroben Bereich, z. B. leichtes Joggen, Wandern, Radfahren, Schwimmen und Gymnastik.

Reisen: Kurze Reisen in Länder mit gemäßigtem Klima sind meist bedenkenlos möglich. Generell sollte beim Verreisen an potenzielle Risiken gedacht werden (klimatische Belastung, Sicherheit des Transportmittels, medizinische Versorgung am Reiseziel, Hygiene, Ernährung, Impfungen oder Medikamente, Rücktransport). Von Reisen in Malariaendemiegebiete ist abzuraten (Plasmodium falciparum ist plazentatrop, deutlich erhöhte Mortalität in der Schwangerschaft). Als bester Zeitpunkt für eine Reise wird das 2. Trimenon angesehen, in dem auch Flugreisen relativ problemlos möglich sind. Die Reise sollte mit genügend Pausen erfolgen, außerdem sollte die Schwangere regelmäßig und ausreichend viel trinken.

Sexualleben: Geschlechtsverkehr ist in der Schwangerschaft problemlos möglich. Es sollte der Schwangeren nur dann abgeraten werden, wenn während der Schwangerschaft Komplikationen auftreten (z. B. Zervixinsuffizienz, Placenta praevia, drohender/habitueller Abort).

Impfungen und Medikamente: Impfungen mit Lebendimpfstoffen dürfen nicht durchgeführt werden. Die aktive Immunisierung darf nur in Ausnahmefällen erfolgen (z. B. unvermeidbare Reisen in Endemiegebiete). Grundsätzlich erlaubt sind Impfungen gegen Polio, Diphtherie, Tetanus, HBV und Influenza (2. und 3. Trimenon). Generell sollten

die **aktuellen Empfehlungen** der **STIKO** beachtet werden (s. Infektionserkrankungen S. A489). Medikamente sollten so selten wie möglich verabreicht werden bzw. nur nach einer sorgfälltigen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Geburtsvorbereitung: Die Vorbereitung der Schwangeren auf die Geburt beeinflusst den Geburtsverlauf. Es können Ängste abgebaut und Risiken für Mutter und Kind reduziert werden. Auch das subjektive Schmerzerleben der Geburt soll dadurch positiv beeinflusst werden. Die Geburtsvorbereitung (ab der 24. SSW) umfasst Vorträge von Hebammen und Ärzten zum weiblichen Körper, zu Schwangerschaft und Geburt und über den Umgang mit dem Neugeborenen. Physiotherapeuten vermitteln Techniken zum Verhalten in der Schwangerschaft und zur Entspannung und Atmung während der Entbindung. In der Regel wird die Schwangere auch mit den Örtlichkeiten des Kreißsaals vertraut gemacht.

14.2.4 Rechtlicher Schutz

Anzahl und Zeitpunkte der empfohlenen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen sind in den **Mutterschaftsrichtlinien** geregelt. Je nach Verlauf der Schwangerschaft müssen die Frequenz und der Inhalt der Untersuchungen aber an die Schwangere angepasst werden. Die durchgeführten Untersuchungen und Maßnahmen werden in den **Mutterpass** eingetragen. Bei einer unauffälligen Schwangerschaft sollte die Schwangere bis zur 32. SSW alle 4 Wochen, danach alle 2 Wochen und ab dem errechneten Geburtstermin alle 2 Tage bei ihrem betreuenden Arzt vorstellig werden (= 10–12 Untersuchungen).

Alle Frauen, die in einem Arbeitsverhältnis stehen, unterliegen dem Schutz des **Mutterschutzgesetzes** (s. Arbeitsmedizin S. C202). Es gilt nicht für Hausfrauen und Selbstständige. Frauen dürfen 6 Wochen vor sowie 8 Wochen (Frühgeborene und Mehrlinge 12 Wochen) nach der Geburt nicht beschäftigt werden.

14.3 Geburtshilfliche Untersuchungen

14.3.1 Geburtshilfliche Anamnese

Neben der allgemein-gynäkologischen Anamnese wird im Rahmen der geburtshilflichen Anamneseerhebung schwerpunktmäßig nach vorangegangenen Schwangerschaften und deren Verläufen gefragt:
- Anzahl der Schwangerschaften (inkl. Aborte, Abruptiones, Totgeburten, EUGs)
- Anzahl und Geburtsjahr der lebenden Kinder
- Verlauf und Komplikationen der Schwangerschaften
- Schwangerschaftserkrankungen (z. B. Gestationsdiabetes, Präeklampsie, HELLP)
- Entbindungen (spontan, Sectio, Vakuumextraktion, Zangengeburt, Geburtsgewicht der Kinder)
- Komplikationen der Nachgeburtsperiode (z. B. Uterusatonie, Plazentaretention)
- Frühgeburten (Gründe, Verlauf)
- Aborte/Abruptiones (medikamentöse oder chirurgische Intervention)
- Verlauf im Wochenbett (Stillen, Komplikationen).

Von herausragender Bedeutung ist die Befragung zu möglichen **Infektionen** und eingenommenen **Medikamenten post conceptionem**. Durch die Sozialanamnese können mögliche aus der Schwangerschaft erwachsende Probleme (wirtschaftlich, psychisch etc.) erkannt werden. Wichtige Informationen werden im Mutterpass dokumentiert.

Begriffsbezeichnungen: Die Anzahl der durchgemachten Schwangerschaften und Geburten werden als **G**(Gravida) **x P**(Para)y angegeben, z. B.:
- **GII PII** → 2 Schwangerschaften, 2 Geburten
- **GVII PV** → 7 Schwangerschaften, 5 Geburten.

Das Gestationsalter wird folgendermaßen dokumentiert:
- **GIII PII in der 34 + 5 SSW** → Frau, die bereits 2-mal schwanger war und geboren hat und aktuell in der 34. Woche + 5 Tage schwanger ist.

Handelt es sich um die erste Schwangerschaft bzw. Geburt, wird die Schwangere häufig als **Erst**- oder **Primigravida** bzw. **Primipara** bezeichnet. **Plurigravida/-para** bzw. **Multigravida/-para** sind Frauen, die schon mehrfach schwanger waren bzw. geboren haben.

14.3.2 Klinische Untersuchung

Allgemeine körperliche Untersuchung: Die Erhebung des körperlichen Status (inklusive Gewicht, Blutdruck, Inspektion der Beine) dient der Erfassung allgemeinmedizinischer bzw. schwangerschaftsassoziierter Erkrankungen sowie der Beurteilung des Körperbaus und der Konstitution (→ Relevanz für Geburtsmodus bzw. mögliche Komplikationen).

Michaelis-Raute: Durch die Inspektion der Michaelis-Raute (zwischen Processus spinosus LWK 4, Rima ani und den Spinae iliacae post. sup.) können Rückschlüsse auf die Beckenweite gezogen werden. Sie zeichnet sich normalerweise als symmetrische gleichseitige Raute ab. Ist sie länglich in die Senkrechte verzogen, kann dies auf ein schmales Becken hinweisen.

Äußere Palpation: Die Palpation des Bauches gibt Aufschlüsse über die Höhe und Größe des Fundus uteri (s. u.), den Muskeltonus der Gebärmutter und die Lage des Kindes im mütterlichen Bauch bzw. Becken. Ab der 20. SSW kann der Bauch mittels der Leopold-Handgriffe untersucht werden (**Tab. 14.3** sowie **Abb. 14.3**). Die Mutter liegt dabei in Rückenlage.

MERKE Die Leopold'schen Handgriffe dienen der Untersuchung **präpartaler** Frauen. Unter der Geburt kommt zusätzlich der sog. **Zangenmeister-Handgriff** (S. 401) zum Einsatz.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

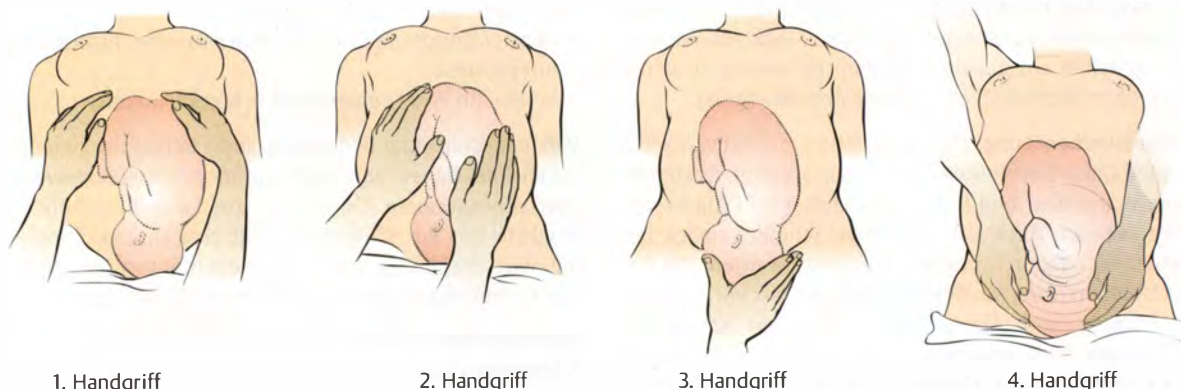


Abb. 14.3 Die Leopold'schen Handgriffe. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Tab. 14.3 Beurteilung der kindlichen Lage mittels der Leopold'schen Handgriffe

Leopold-Handgriff	Untersuchung von	Befunde
1	**Fundusstand** **Poleinstellung** (vorangehendes Kindsteil?)	(12. SSW: Fundus hinter Symphyse)* 24. SSW: Fundus auf Nabelhöhe 36. SSW: Fundus am Rippenbogen (Höchststand) Termin: Fundus 1–2 QF abgesunken.
2	**Stellung** (liegt der Rücken links oder rechts?**)	1. Stellung: Rücken links 2. Stellung: Rücken rechts
3	**Poleinstellung** (Schädel- oder Steißlage?)	geht der Kopf voran und liegt er noch nicht im Becken, kann er hin und her bewegt werden
4	**Poleinstellung** (und Höhenstand des Kindes)	geht der Kopf voran und liegt er schon im Becken, kann der Höhenstand abgeschätzt werden

* In der 12. SSW wird lediglich der Uterusstand palpiert, für die Leopold'schen Handgriffe ist es noch zu früh.
** Von der Mutter aus gesehen.

Vaginale Untersuchung:

- Inspektion (Introitus, Vagina und Portio häufig livide verfärbt)
- Palpation
  - bimanuell werden Uterus und Adnexe beurteilt; die Konsistenz des Uterus ist schon frühzeitig aufgelockert
  - Die **Zervix** muss immer hinsichtlich **Stand** (normal: sakral), **Länge** (normal: 2–3 cm), **Konsistenz** (normal: derb) und **Verschluss** (normal: Grübchen oder Schlitz)/Eröffnung des Muttermundes beurteilt werden. Die Einteilung erfolgt nach dem **Bishop-Score** (**Tab. 14.4**)
- Spekulumeinstellung mit Abstrichentnahme (bei Erstuntersuchung oder immer bei Blutungen bzw. pathologischem Fluor vaginalis).

Tab. 14.4 Errechnung des Bishop-Scores

beurteilte Struktur	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Stand der Portio	sakral	nahe Führungslinie	in Führungslinie
Länge der Portio	≥ 2 cm	1 cm	< 1 cm
Konsistenz der Portio	derb	mittel	weich
Weite des äußeren Muttermundes	verschlossen	1–2 cm	2–3 cm
Höhenstand des vorangehenden Kindsteils	oberhalb Beckeneingang	in Höhe Interspinallinie	unterhalb Interspinallinie

Bewertung: Die Punkte der beurteilten Strukturen werden addiert. Je mehr Punkte erreicht werden, desto reifer ist die Zervix für die Geburt. Bei einer Punktzahl > 10 kann die Geburt oder die Geburtseinleitung beginnen.

14.3.3 Laboranalytik

Antikörpersuchtest:

- indirekter Coombs-Test auf irreguläre Antikörper (Serum der Schwangeren mit antigenbeladenen Testerythrozyten)
- wird zu Beginn der Schwangerschaft durchgeführt
- erneuter Test zwischen der 24. und 28. SSW (bei rhesusnegativen Frauen nochmals in der 27.–30. SSW).

Infektions-Screening:

- Rötelntiter (wird immer bestimmt, auch nach erfolgter Impfung)
- Luessuchtest (TPHA-Test, bei dem nur die Durchführung, nicht jedoch das Ergebnis vermerkt wird)
- Hepatitis B (es genügt die Titerbestimmung, falls keine Immunität vorhanden ist, zusätzliche Bestimmung von HBsAg nach der 32. SSW)
- HIV-Test (nur bei Einverständnis der Mutter, es wird ebenfalls nur die Durchführung, nicht das Ergebnis vermerkt)

- Toxoplasmose (nur bei dringendem Verdacht, z. B. Kontakt mit Katzenkot).

Blutgruppen- und Rhesusfaktorbestimmung: Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors erfolgt bereits im Rahmen der Erstuntersuchung. Bei der Hälfte aller Schwangeren gelangen spätestens bis zum 3. Trimenon fetale Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf. Bestimmte Konstellationen von maternaler und fetaler Blutgruppe können zur Bildung von mütterlichen Antikörpern gegen kindliche Erythrozytenantigene führen. Folge ist eine fetale Hämolyse (**Morbus haemolyticus**, s. Pädiatrie S. 468), die u. U. bis hin zum **Hydrops fetalis** führen kann.

Ursache ist meistens eine **Rhesusfaktor-Inkompatibilität** zwischen Kind und Mutter. In 10% der Schwangerschaften ist die Mutter rhesusnegativ, das Kind aber rhesuspositiv. Es kommt zur Sensibilisierung der Mutter und Bildung von Antikörpern (zunächst IgM, dann plazentagängiges IgG), die bei einer erneuten Schwangerschaft mit einem rhesuspositiven Kind dessen Erythrozyten zerstören und zu schweren Anämien führen können. Liegt eine o. g. Konstellation vor, erhält die Schwangere eine **Rhesusprophylaxe** mit Anti-D-Immunglobulin 300–330 µg erstmals in der 28.–29. SSW, ein weiteres Mal bis zu 72 h nach der Geburt. AB0-Unverträglichkeiten (Mutter 0, Kind A oder B) sind wesentlich harmloser und bedürfen i. d. R. keiner Therapie. Unter Umständen kommt es durch die Hämolyse zu einem verstärkten postpartalen Ikterus.

> **MERKE** Bei rhesusnegativen Schwangeren muss **immer** eine Rhesusprophylaxe mit Anti-D-Ig durchgeführt werden. Dies gilt auch für Aborte, Abruptiones und EUGs. Einzige Ausnahme: (postpartal) nachgewiesene Rh-Negativität des Kindes.

Hämoglobin- und TSH-Bestimmung: Bei normalem Hb in der Erstuntersuchung wird dieses erst ab dem 6. Monat regelmäßig kontrolliert. Bei einer Hb-Konzentration < 11,2 g/dl werden die Erythrozyten gezählt. Die Kontrolle des basalen TSH-Spiegels sowie ein Screening auf Auto-Antikörper sind ebenfalls zu empfehlen.

Urinuntersuchung:
- Teststreifen zur Detektion von Erythrozyten, Leukozyten, Eiweiß, Glukose und Nitrit
- Chlamydien-Screening.

14.3.4 Ultraschalluntersuchungen

RADIO

> **MERKE** Bis zur 12. SSW wird das Gestationsalter anhand der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) berechnet, danach anhand des biparietalen Kopfdurchmessers.

1. Screening: Transvaginale Ultraschalluntersuchung im 1. Trimenon (9.–12. SSW), bei der der **intrauterine Sitz** der Schwangerschaft, **fetale Herzaktionen** (beide sicherste Zeichen der regelrechten Frühschwangerschaft), die



Abb. 14.4 **Messung der Nackentransparenz.** Normaler Befund von ca. 2 mm Nackentransparenz. [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

Scheitel-Steiß-Länge (Bestimmung des Gestationsalters) und der **Dottersack** dargestellt werden sollen. Des Weiteren muss die **Anzahl der Embryos** (einer, mehrere, gar keiner) und bei einer Mehrlingsschwangerschaft die Chorionizität bestimmt werden. Zwischen der 12. und 14. SSW ist die Beurteilung der **Nackentransparenz** (Screening für Trisomie 13, 18, 21 und andere Anomalien) vorgesehen (**Abb. 14.4**). Pathologische Befunde können z. B. eine extrauterine Lage der Frucht, fehlende Herzaktionen, Missverhältnis zwischen Uterusgröße und Scheitel-Steiß-Länge (SSL) oder eine zu dicke Nackenfalte sein. In Zusammenschau mit zusätzlichen Parametern wie **PAPP-A** (pregnancy associated plasmaprotein A) und dem **freien β-hCGs** lässt die Nackentransparenzmesung eine individuelle Risikoabschätzung für das Vorliegen einer fetalen Aneuploidie (z. B. Trisomie 21) zu (ebenfalls der Risikoabschätzung eines Down-Syndroms dient der Triple-Test, S. 376). Befunde, die für eine Trisomie 21 sprechen:
- Nackentransparenz ↑ (Dicke abhängig von der SSL des Kindes)
- PAPP-A ↓
- β-hCG ↑.

Eine veränderte Nackentransparenz kann außerdem auf ein Turner-Syndrom oder Herzfehler wie eine Aortenisthmusstenose hinweisen.

2. Screening: Die transabdominale Untersuchung erfolgt zwischen der 19. und 22. SSW. Beurteilt wird die **Entwicklung des Fetus** (positive Herzaktionen, Morphologie und Bewegungen des Kindes, altersgerechte Entwicklung) sowie die **Plazenta** (Sitz und Morphologie) und die **Fruchtwassermenge** (Messung des AFI → Amnion Fluid Index). Pathologien wie Omphalozelen, Anenzephalus oder beidseitige Nierenagenesien können erkannt werden. Zudem kann die Zervixlänge bei V. a. Zervixinsuffizienz beurteilt werden (→ transvaginale Ultraschallsonde).

Zur Beurteilung der fetalen Entwicklung werden unter anderem Parameter wie der biparietale Durchmesser, Kopfumfang, Bauchumfang und die Femurlänge des Kindes bestimmt. Sie werden jeweils in Wachstumskurven eingetragen und mit statistisch erhobenen Normwerten

verglichen. Anhand der Biometrie können Größe und Gewicht des Feten abgeschätzt werden.

3. Screening: Die letzte gemäß den Mutterschaftsrichtlinien durchgeführte Sonografie findet zwischen der 29. und 32. SSW statt. Zusätzlich zu den Parametern des 2. Screenings (s. o.) wird im Hinblick auf die Geburt die **Lage des Kindes** beurteilt (kann sich jedoch bis zur Entbindung noch verändern). Im Zweifelsfall müssen weitere sonografische Kontrolluntersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

14.3.5 Dopplersonografie

RADIO

Die dopplersonografische Beurteilung z. B. der Aa. uterinae et umbilicales und der fetalen Aa. cerebri mediae ist eine geeignete Untersuchungsmethode, um die hämodynamischen Verhältnisse (**uteroplazentare Perfusion**) bei Mutter und Kind frühzeitig abzuschätzen. Die erfassten Veränderungen führen in über ⅔ der Fälle innerhalb von ca. 7–10 Tage auch zu typischen Veränderungen des CTGs (S. 377). Die Dopplersonografie ist **kein Routinescreening**. Sie ist u. a. angezeigt bei

- Risikoschwangerschaften
- Mehrlingsgravidität mit diskordantem Wachstum der Feten
- Verdacht auf IUGR (intrauterine growth retardation)
- (Schwangerschafts-)Erkrankungen mit Einfluss auf die Durchblutung (arterielle Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie, Diabetes mellitus, Nephropathie) in der aktuellen oder vorangegangenen Schwangerschaften
- auffällige fetale Herzfrequenz bzw. V. a. Herzfehlbildungen
- V. a. andere fetale Fehlbildungen/Erkrankungen.

Ein **erhöhter Flusswiderstand** in den **Aa. umbilicales** kann auf eine plazentare Insuffizienz hinweisen (→ verminderte Perfusion im Plazentagefäßbett → insuffizienter Blutfluss vom Kind zur Plazenta → perinatale Gefährdung). Durch Störungen während der Entwicklung der Plazenta (z. B. mangelnde Invasion des Trophoblasten → Vasodilatation bleibt aus) kann ein **erhöhter Gefäßwiderstandsindex** in den **Aa. uterinae** entstehen. Auch Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie und die SIH können zur uterinen Minderdurchblutung führen. Der sog. **Brain-Sparing-Effekt** geht mit einer peripheren Vasokonstriktion bei Vasodilatation der zentralen Gefäße einher (Gefäßwiderstand der Aa. cerebri mediae ↓) und ist Zeichen einer fetalen Gegenregulation bei schwerer uteroplazentarer Insuffizienz.

14.3.6 Screening Gestationsdiabetes

In der fortgeschrittenen Schwangerschaft besteht ein relativer Insulinmangel, was zu einer Mehrbelastung der pankreatischen β-Zellen führt. Daher kann es v. a. während der Schwangerschaft zu Störungen im Kohlenhydratstoffwechel kommen. Ein Urintest zum Nachweis einer **Glukosurie** (vor der 20. SSW auffällig, danach relativ unspezifisch) wird bei jeder Kontrolluntersuchung durchgeführt. Zwischen der 24. und 28. SSW sollte ein **oraler Glukosetoleranztest** (oGTT) durchgeführt werden:

Der Nüchternblutzucker wird bestimmt, anschließend trinkt die Schwangere 300 ml einer 75-g-Glucoselösung. Die erneute Blutzuckerkontrolle erfolgt nach 1 und 2 h. Als pathologisch gelten Werte von > 90 mg/dl nüchtern, ≥ 180 mg/dl nach 1 und ≥ 155 mg/dl nach 2 h. Sind mindestens 2 Werte zu hoch, liegt ein Gestationsdiabetes vor. Ist ein Wert überschritten, besteht eine pathologische Glukosetoleranz. Näheres s. S. 385. Bei einem Wert von > 200 mg/dl nach 2 h handelt es sich um einen manifesten Diabetes mellitus.

14.3.7 Tripletest

Der Test dient einzig der **Risikoabschätzung** fetaler Fehlbildungen sowie genetischer Störungen und stellt keine definitive Diagnose. Insbesondere die **Trisomie 21** kann unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters und Körpergewichts in vielen Fällen detektiert werden. Der Test beinhaltet die Bestimmung von **β-hCG, AFP und Östriol** im mütterlichen Blut ab der 15. SSW. Typische Befunde bei einer fetalen Trisomie 21 sind erniedrigte β-hCG-Konzentrationen bei gleichzeitig erhöhten AFP- und Östriolwerten. Als Screening-Methode bietet sich der Test aufgrund häufiger falsch positiver Befunde nicht an. Er kann Entscheidungshilfe für weitere invasive Untersuchungen bei Müttern mit erhöhtem Risiko für genetische Störungen sein.

14.3.8 AFP-Test

AFP wird im Dottersack und in der fetalen Leber gebildet und über die Nieren ins Fruchtwasser ausgeschieden. Durch den plazentaren Stoffaustausch gelangt es auch ins mütterliche Blut. Die Konzentration hängt stark vom Gestationsalter ab. Erhöhte Werte im mütterlichen Blut entstehen durch eine vermehrte Produktion von AFP durch den Feten. Sie weisen auf **fetale Defekte** hin (u. a. Spina bifida, Omphalozele, Anenzephalie), weil dann die natürliche Barriere zwischen Fetus und Fruchtwasser nur eingeschränkt vorhanden ist. Zu niedrige Werte werden bei Trisomie 21 beobachtet (Fetus produziert weniger).

14.3.9 Amniozentese

Sie kann entweder als **Frühamniozentese** schon ab der 10. SSW oder als **Spätamniozentese** ab der 16. SSW durchgeführt werden. Die Punktion erfolgt unter sonografischer Kontrolle. Durch die transabdominale Entnahme von Fruchtwasser werden auch gleichzeitig die darin enthaltenen fetalen Zellen gewonnen. Aus ihnen kann eine **Karyotypisierung** erfolgen und so häufige chromosomale Anomalien (Trisomie 13, 18, 21) entdeckt werden. Des Weiteren ist die Bestimmung des AFP (→ Neuralrohrdefekte), des fetalen Bilirubingehaltes (→ Rhesusinkompatibilität) und der Nachweis bestimmter Infektionen (z. B. Toxoplasmose, CMV) möglich. Die Amniozentese wird v. a. bei suspekten Screening-Befunden, Müttern

Tab. 14.5 Fischer-Score

Kriterium	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Basalfrequenenz	120–160	100–120 bzw. 160–180	< 100 bzw. > 180
Bandbreite (Schwankungsbreite der Herzfrequenz um die Basalfrequenz, Oszillationen)	10–30 (undulatorisch, ab 25 saltatorisch)	5–10 (eingeengt undulatorisch)	< 5 (silent)
Nulldurchgänge/min	> 6	2–6	< 2
Akzelerationen (Beschleunigungen der Herzfrequenz über die Basalfrequenz)	sporadisch	periodisch	keine
Dezelerationen (Frequenzabfälle unter die Basalfrequenz)	keine, sporadische Dip 0	variable	späte oder variable Dezelerationen mit ungünstigen Zeichen
Bewertung: Durch Addition der Punkte ergibt sich ein normales (8–10 Punkte), auffälliges (5–7 Punkte) oder pathologisches (0–4 Punkte) CTG.			

über 35 Jahren oder auffälliger Familienanamnese durchgeführt. Als invasiver Eingriff ist sie – wenn auch selten – mit verschiedenen Komplikationen verbunden (erhöhtes Abortrisiko, vorzeitiger Blasensprung, Infektionen/Verletzungen des Kindes).

14.3.10 Chorionzottenbiopsie

Ab der 11. SSW können die Zotten des Chorion frondosum bzw. der Plazenta biopsiert werden. Die Entnahme erfolgt unter Ultraschallkontrolle entweder transzervikal oder transabdominal. Sie wird häufig bei V. a. chromosomale Störungen, Stoffwechselerkrankungen (→ DNA-Analytik) oder Infektionen durchgeführt. Die Bestimmung des AFP ist nicht möglich. Die Chorionzottenbiopsie hat eine leicht niedrigere Komplikationsrate als die Frühamniozentese, weshalb sie gerne in frühen Schwangerschaftswochen eingesetzt wird.

14.3.11 Chordozentese

Kindliches Blut kann aus der V. umbilicalis der Nabelschnur ab der 18. SSW abgenommen werden. Neben der Erstellung eines Karyotypogramms ist der Nachweis von kindlichen Antikörpern (Infektion der Mutter bei positivem IgM-Titer, z. B. Röteln, Parvovirus B19, CMV, Toxoplasmose) und fetalen Anämien möglich. Auch eine fetale Blutgasanalyse kann mittels Nabelschnurpunktion durchführt werden. Therapeutisch kann die Chordozentese genutzt werden, um dem Fetus Medikamente sowie Infusionen und Transfusionen zu verabreichen.

14.3.12 Kardiotokografie (CTG)

Grundlagen: Durch die Überwachung der **Herzfrequenz** (ab der 26.–28. SSW) kann der Zustand des Kindes beurteilt werden. Mit Dopplerultraschallköpfen werden die kindlichen Herztöne und gleichzeitig die Wehentätigkeit (**Tokometrie**) des Uterus durch die Bauchdecke der Mutter abgeleitet. Durch Erfassung der Zeitdifferenzen zwischen den aufeinanderfolgenden Herzschlägen wird die aktuelle fetale Herzfrequenz berechnet. So können im Verlauf, beispielsweise während der Uteruskontraktionen) pathologische Veränderungen der Herzfrequenz erkannt werden, die mit einer erhöhten Gefahr (v. a. Hypoxie) für den Fetus einhergehen. Die Ableitung der Herztöne kann unter der Geburt auch mit einer Skalpellelektrode erfolgen. Bei Mehrlingsschwangerschaften werden die Herztöne beider Kinder getrennt registriert. Ein vorgeburtliches CTG sollte aufgezeichnet werden, wenn eine Gefahrsituation für den Fetus besteht, z. B. bei maternaler schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Mangelentwicklung des Kindes, vorzeitigen Wehen, bei Tokolyse. **Intrapartal** wird immer ein CTG durchgeführt.

Interpretation: Zur Beurteilung des CTGs können die Kriterien des **Fischer-Scores** herangezogen werden (**Tab. 14.5**). Ein normales CTG (**Abb. 14.5**) wird als reaktiv und normokard bezeichnet.

Veränderungen: Man unterscheidet kurz-, mittel- und langfristige Veränderungen.

Kurzfristige Veränderungen sind eine eingeschränkte oder zu starke **Bandbreite**:
- **silente Kurven** (Oszillationstyp 0): fetale Hypoxie, zerebrale oder kardiale Missbildungen, Wirkung zentralsedierender Medikamente, ggf. schlafendes Kind
- **eingeengt undulatorisch** (Oszillationstyp 1): meist schlafendes Kind
- **undulatorisch** (Oszillationstyp 2): aktives, waches Kind
- **saltatorisch** (Oszillationstyp 3): kann Folge einer Nabelschnurkompression sein
- **zu wenige Nulldurchgänge** (< 2): kann auf Zentralisation des fetalen Kreislaufs infolge Sauerstoffmangels hinweisen.

Mittelfristige Veränderungen (**Abb. 14.6**): Sporadische Akzelerationen gehören zu einem normalen CTG. **Fehlen spontane Akzelerationen** für mehr als 30 min, können entweder ein schlafendes Kind oder eine Sedierung der Mutter ursächlich sein. Um dies zu prüfen führt man einen **Weckversuch** durch, indem man einen äußeren Reiz setzt, auf den das Kind dann mit Akzelerationen reagieren sollte. Fehlt eine Reaktion, ist das ein Hinweis für eine fetale Hypoxie.

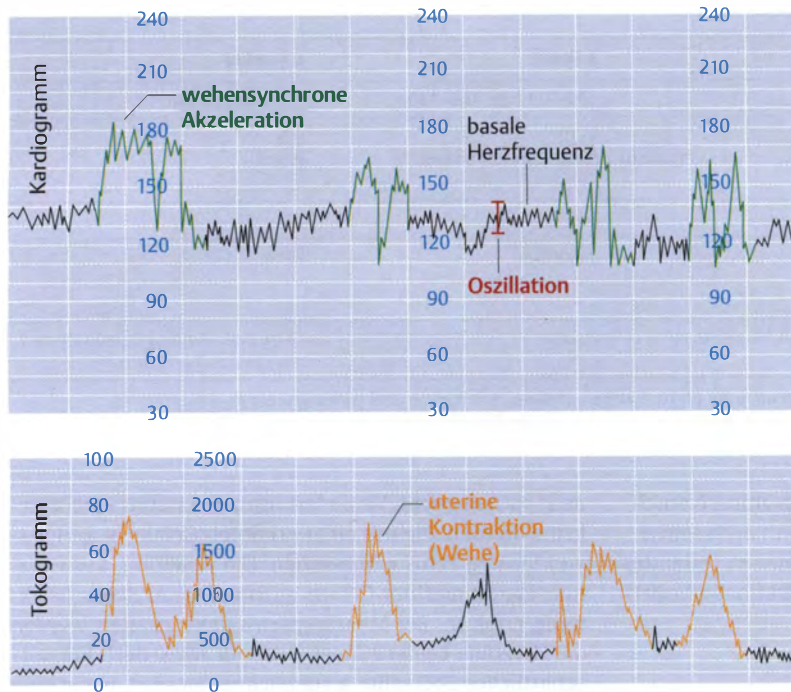
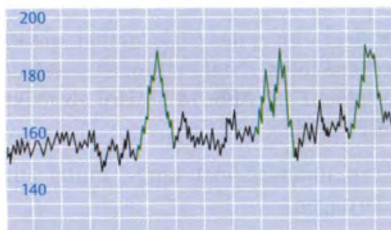


Abb. 14.5 Normales CTG. Der Normalbefund zeigt eine Basalfrequenz von 125–135 Schlägen/min und eine Bandbreite (Oszillationen) von 5–15 Schlägen/min. Es finden sich wehensynchrone Akzelerationen, Dezelerationen fehlen. [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

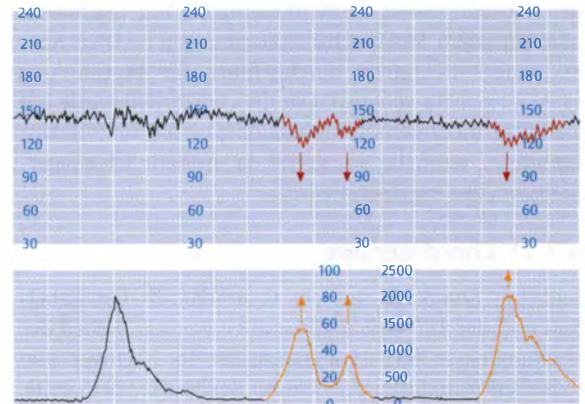
a Akzeleration



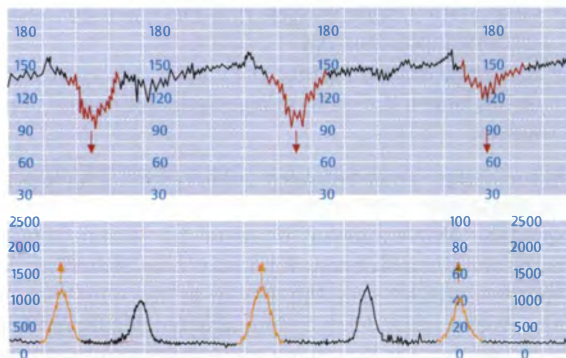
Akzeleration

Dezeleration

b frühe Dezeleration



c späte Dezeleration



d variable Dezeleration

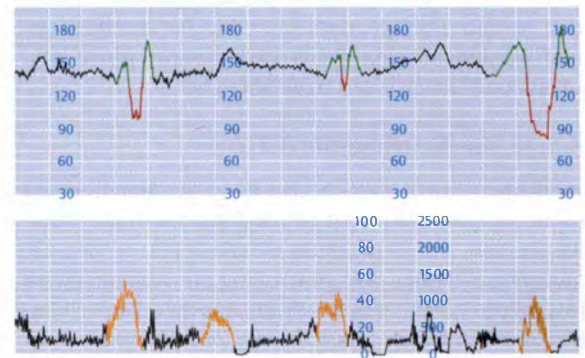


Abb. 14.6 Mittelfristige CTG-Veränderungen. a Akzeleration. **b** Dip I (= frühe Dezeleration). **c** Dip II (= späte Dezeleration). **d** Variable Dip. [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

Herzfrequenzabfälle unter die Basalfrequenz werden als sporadische (Dip 0) oder periodische (Dip I und II) Dezelerationen bezeichnet:

- **Dip 0:** Es handelt sich um sporadische, wehenunabhängige, kurze Herzfrequenzabfälle, die physiologisch sind, solange sie nicht prolongiert auftreten (z. B. bei V.-cava-Kompressions-Syndrom). Dann können sie Zeichen einer fetalen Hypoxie sein.
- **Dip I** (= frühe Dezeleration): Wehensynchrone Frequenzabfälle, die v. a. in der Austreibungsphase beobachtet werden kann (→ Kompression des kindlichen Kopfes, sonst ggf. Zeichen für Hypoxie)
- **Dip II** (= späte Dezelerationen): Beginn bzw. Tiefpunkt der Frequenzabfälle auf oder nach der „Wehenakme" (= Wehenmaximum) mit Erholung erst nach Wehenende. Dip II sind das wichtigste Zeichen für eine **kindliche Hypoxie**. Die Bedeutung bzw. Prognose solcher DIP-II-Dezelerationen ist von der Länge und Tiefe der Dezeleration und weiteren Zusatzkriterien abhängig.
- **variable Dip**: Morphologie und Auftreten variiert, kann nicht eindeutig der Wehentätigkeit zugeordnet werden. Wird vorwiegend beim Pressen beobachtet und entsteht vermutlich durch die Kompression der Nabelschnur.

Langfristige Veränderungen sind Tachykardien (> 160 bpm) und Bradykardien (< 120 bpm). Die fetale Hypoxie kann zu sowohl zur Beschleunigung als auch zur Verlangsamung der fetalen Herzfrequenz führen.

14.3.13 Mikroblutanalyse (MBU)

Bestimmte suspekte oder uneindeutige CTG-Befunde müssen weiter überprüft werden. Die MBU ist eine Möglichkeit, durch die Entnahme von fetalem, kapillärem Mischblut eine Blutgasanalyse durchzuführen und damit die aktuelle Situation des Kindes (z. B. Asphyxie → fetale Hypoxie → Azidose, S. 402) zu überprüfen. Häufige **Indikationen** sind u. a. unklare Veränderungen der Herzfrequenz, DIP II oder variable Dezelerationen. Die **Entscheidung** über die Notwendigkeit einer **sekundären Sectio** kann damit erleichtert werden. Nach erfolgtem Blasensprung und Eröffnung des Muttermundes wird der Skalp des Kindes unter Sicht (Spekulum oder Amnioskop) leicht inzidiert und der Bluttropfen in einer Glaskapillare aufgesogen. Der wichtigste Parameter ist der **fetale pH-Wert** (grenzwertig ≤ 7,25; Präazidose: 7,24–7,21; Azidose: < 7,2; **Tab. 14.6**).

Tab. 14.6 Perinatale Azidose

pH	Azidosegrad	Maßnahmen
7,19–7,15	leicht	bei respiratorischer Azidose → zügige Beendigung der Geburt
7,14–7,10	mittel	
7,09–7,00	fortgeschritten	Indikation zur Notsectio prüfen
< 7,0	schwer	

14.3.14 Fetoskopie

Endoskopische Untersuchung oder Therapie des Fetus innerhalb der Amnionhöhle. Die Einbringung des Trokars in die Fruchtblase geht mit einem erhöhten Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung einher. Die Fetoskopie wird beim fetofetalen Transfusionssyndom therapeutisch eingesetzt, um mittels Laserkoagulation von Gefäßanastomosen eine ausgeglichene plazentare Kreislaufsituation wiederherzustellen.

14.4 Erkrankungen der Plazenta

14.4.1 Blasenmole

Synonym: Mola hydatidosa, Traubenmole

DEFINITION Ödematöse Veränderung der Chorionzotten, die sich in traubengroße, flüssigkeitsgefüllte Bläschen umwandeln. Gleichzeitig erhöhte Proliferationsrate des Trophoblasten. Man unterscheidet eine **komplette Blasenmole** (keine embryonale Anlage vorhanden) von einer **partiellen Blasenmole** (embryonale Anlage und z. T. noch normale Chorionzotten vorhanden).

Epidemiologie: Eine Blasenmole wird bei ca. 30/100000 Schwangerschaften beobachtet. Es besteht eine erhöhte Inzidenz bei Frauen < 20 bzw. > 40 Jahren.

Ätiopathogenese:

- **komplette Basenmole:** Befruchtung einer **zellkernlosen Oozyte** (ohne DNA) mit einem diploiden Spermium bzw. 2 haploiden Spermien (diploider Chromosomensatz, **Dispermie**)
- **partielle Blasenmole:** Penetration eines diploiden Spermiums bzw. 2 haploider Spermien in eine **haploide Oozyte** (triploider Karyotyp).

PATHO

Das Epithel des Synzytio- und des Zytotrophoblasten teilt sich zunehmend (→ meist **Überproduktion von β-hCG**). Die Chorionzotten sind ödematös verändert und kaum vaskularisiert. Sie füllen sich mit Flüssigkeit und bilden traubenartige Bläschen (bis zu 1,5 cm groß), die für den Gasaustausch nicht mehr zur Verfügung stehen. Durch die fehlende Versorgung stirbt der Embryo i. d. R. ab. Kommt es dennoch zur Austragung, haben die Kinder schwerste Fehlbildungen. Eine maligne Entartung ist möglich.

Klinik: Blasenmolen können durch **vaginale Blutungen** bzw. Abgang von **hellen Bläschen** sowie durch verstärkte **Übelkeit, Erbrechen** und ggf. **Hyperemesis gravidarum** auf sich aufmerksam machen.

Diagnostik:

- Anamnese: Übelkeit, Erbechen, Blutungen
- klinische Untersuchung: Palpation → Uterus meist schon zu groß für das Gestationsalter

- Sonografie: zystische und solide Strukturen im Uterus, fehlende oder fehlgebildete Embryonalanlage, ggf. **Luteinzysten** an beiden Ovarien
- Labor: meist stark erhöhte β-hCG-Konzentrationen in Serum und Urin.

Therapie: **Vollständige Entfernung** des Schwangerschaftsprodukts durch Verabreichung von Prostaglandinen und Oxytozin, Saugkürettage oder vorsichtige Abrasio (Gefahr der Uterusperforation), ggf. auch primäre Kürettage.

Verlauf: Da es zur malignen Entartung bis hin zum Chorionkarzinom kommen kann, muss eine regelmäßige **β-hCG-Nachkontrolle** für 1 Jahr erfolgen. β-hCG dient in diesem Fall als **Tumormarker**.

14.4.2 Destruierende Blasenmole

DEFINITION Invasiv wachsende, aber trotzdem benigne Blasenmole, die auch als **Chorionepitheliom** bezeichnet wird.

Epidemiologie: Die destruierende Blasenmole ist selten (1/20000 Geburten) und wird eher bei der Erstgebärenden oder bei Schwangeren fortgeschrittenen Alters beobachtet.

Ätiopathogenese: Die Hälfte der Chorionepitheliome entwickelt sich aus einer nichtinvasiven Blasenmole. Sie kann auch während einer bestehenden Schwangerschaft, nach Abort oder EUG entstehen.

PATHO

Histopathologisch ähnelt die destruierende Blasenmole der nichtinvasiven kompletten Blasenmole (s. o.). Anzeichen für Malignität bestehen nicht, jedoch kommt es zum **Einbruch in das Myometrium** und u. U. sogar zur hämotgenen Aussaat in Lunge, Vagina, Knochen, Leber oder Gehirn).

Klinik: Die Klinik entspricht dem Bild der nichtdestruierenden Blasenmole (s. o.). Symptome, die durch die Metastasierung bedingt sind (z. B. Dyspnoe bei Lungenfiliae), können zusätzlich auftreten.

Diagnostik: Vgl. Diagnostik der nichtinvasiven Blasenmole (s. o.). Als besonders suspekt gelten persistierende oder **ansteigende β-hCG-Werte** sowie **vaginale Blutungen**, die nach Beendigung der Schwangerschaft (Entbindung, Abortkürettage, Blasenmolenentfernung) auftreten. Der Befall des Myometriums ist i. d. R. sonografisch erfassbar. Eine **histologische Sicherung** durch Kürettage gelingt nicht immer.

Differenzialdiagnosen: Chorionkarzinom (→ makroskopisch keine Chorionzotten mehr vorhanden, s. u.).

Therapie: Bei bestehendem Kinderwunsch oder bei nachgewiesener Metastasierung wird eine Chemotherapiebehandlung in Analogie zum Chorionkarzinom (s. u.) durchgeführt. Bei abgeschlossener Familienplanung sollte eine Hysterektomie unter Belassung der Adnexe erfolgen.

Verlauf: Die Prognose ist gut, da sich i. d. R. auch die Metastasen bei entsprechender Behandlung vollständig zurückbilden können. Die β-hCG-Werte sind engmaschig zu kontrollieren. Sind nach einem Jahr keine erhöhten Werte mehr nachweisbar, ist eine neuerliche Schwangerschaft möglich.

14.4.3 Chorionkarzinom

DEFINITION Invasiv wachsender, hochmaligner Tumor des Trophoblasten.

Epidemiologie: Das Chorionkarzinom ist mit < 1 % aller gynäkologischen Malignome äußerst selten.

Ätiopathogenese: Das Chorionkarzinom wird bevorzugt nach Blasenmolen, aber auch nach normalen Schwangerschaften und Aborten beobachtet. Häufig tritt ein Chorionkarzinom erst mehrere Jahre nach einer Schwangerschaft auf.

PATHO

Makroskopisch imponiert ein schwammiges, hämorrhagisches Aussehen. **Chorionzotten** sind **nicht** mehr vorhanden (DD destruierende Blasenmole). Die Trophoblastzellen sind entartet, anaplastisch und infiltrieren die Muskelschicht des Uterus. Die Metastasierung erfolgt frühzeitig hämatogen (Kavatyp).

Klinik: Die Klinik ähnelt der der Blasenmole (s. o.).

Stadieneinteilung: s. **Tab. 14.7.**

Eine weitere Einteilung kann durch den **FIGO-Risiko-Score** erfolgen, der das Alter, die letzte Schwangerschaft, den Zeitabstand zur letzten Schwangerschaft, die β-hCG-Konzentration, die Tumorgröße, Ort und Anzahl der Metastasen sowie vorausgegangene Chemotherapien berücksichtigt. Der Score ermöglicht die Zuteilung der Patientinnen in die **Low-Risk- oder High-Risk-Gruppe**. Mehr als die Hälfte der behandelten Low-risk-Patientinnen überlebt das 5. Jahr. Für High-risk-Patientinnen ist die Prognose schlechter. Ohne Behandlung liegt die Letalität nach einem Jahr bei > 90 %.

Diagnostik:

- Anamnese: Übelkeit, Erbechen, Blutungen, B-Symptomatik, Zeichen der Metastasierung

Tab. 14.7 Klassifikation des Chorionkarzinoms

FIGO	TM	Tumorausbreitung
I	T1 M0	Tumor auf Uterus beschränkt
II	T2 M0	Ausbreitung des Tumors auf andere Strukturen des Genitals (Adnexe, Vagina, Lig. latum)
III	M1a	Lungenmetastasen
IV	M1b	alle anderen Fernmetastasen unabhängig vom Lungenbefall

- klinische Untersuchung: Uterus bildet sich nicht richtig zurück, ggf. blau-rote Metastasenknötchen in der Scheide, Zeichen der Metastasierung
- Sonografie: **Schneegestöber**, Infiltration des Myometriums, Ovarialtumoren, Thekaluteinzysten, Metastasen
- Labor: stark erhöhte **β-hCG**-Konzentrationen bis > 500000 IE/l
- Abrasio und histologische Beurteilung.

Therapie und Nachsorge:
- vorsichtige Abrasio (Perforationsgefahr)
- Chemotherapie
  - Low-risk-Patientin: Methotrexatmonotherapie, ggf. Actinomycin D
  - High-Risk-Patientin: EMA-CO-Schema (Etoposid, Methotrexat, Actinomycin-D, Cyclosphosphamid, Folinsäure, Vincristin).

MERKE Eine **primäre Hysterektomie** sollte nicht erfolgen, da die Gefahr der Tumorzellverschleppung besteht.

Zunächst sollte **β-hCG** alle 2–3 Wochen kontrolliert werden. Später reichen monatliche Kontrollen aus, ab dem 2. Jahr alle 4 Monate.

14.4.4 Chronische Plazentainsuffizienz

Synonym: intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)

DEFINITION Beeinträchtigter Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind mit fetaler Mangelentwicklung (Größe und Gewicht < 10. Perzentile).

Epidemiologie: Die Inzidenz der IUGR beträgt 3–10 % aller Geburten.

Ätiopathogenese: Die Wachstumsretardierung im Rahmen der chronischen Plazentainsuffizienz macht 70 % aller intrauterinen Wachstumsretadierungen aus. Dabei besteht ein **Missverhältnis zwischen kindlichem Kopf- und Bauchumfang** (Bauchumfang zu gering). Ursache ist meist ein gestörter Stoffaustausch infolge mütterlicher Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, chronische Herz-/Nierenerkrankungen, arterielle Hypertonie), pathologischen Plazentaveränderungen oder Präeklampsie. Auch andere Ursachen können das Risiko erhöhen (z. B. Multiparität, Rhesusunverträglichkeit, Interruptiones, Alter).

Bei einem **SGA**-(small gestational age-)Kind ist der Fetus generell zu klein. Ursachen sind vor allem chromosomale Störungen, Fehlbildungen, virale Infektionen und Drogen-/Alkoholabusus.

MERKE Kinder mit IUGR müssen nicht SGA sein.

Klinik: Beim Kind macht sich die chronische Plazentainsuffizienz durch eine **retardierte Entwicklung** bemerkbar. Sie kann auch mit einem **Oligohydramnion** einhergehen.

Bei der Mutter können Symptome im Rahmen der **Grunderkrankung** (z. B. Anämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Infektionen) auftreten.

Diagnostik:
- Anamnese: Erfragen von Risikofaktoren bzw. Grunderkrankungen
- Sonografie: Biometrie, Ausbleiben des kindlichen Wachstums im Verlauf, Oligohydramnion, Plazentaveränderungen
- Dopplersonografie: Detektion von pathologischen Blutflussmustern.

Therapie: Im Vordergrund der Behandlung steht die Therapie der Grunderkrankung. Der Zustand des Kindes muss regelmäßig mittels CTG, Sonografie und Dopplersonografie überwacht werden. Die Entbindung sollte in Abhängigkeit des Gestationsalters und der Schwere der Mangelversorgung geplant werden (ggf. auch primäre Sectio erwägen). Verschlechtert sich der Zustand akut, muss das Kind sofort entbunden werden.

14.4.5 Placenta praevia

DEFINITION Atypische Lokalisation der Plazenta an Isthmus oder Cervix uteri, u. U. mit teilweiser oder vollständiger Bedeckung des inneren Muttermundes. Man unterscheidet zwischen (**Abb. 14.7**):
- **tiefem Sitz** der Plazenta: Distanz zwischen unterem Plazentarand und Muttermund < 5 cm
- **Placenta praevia marginalis:** unterer Plazentarand liegt am inneren Muttermund (50 %)
- **Placenta praevia partialis:** unterer Plazentarand bedeckt den (geöffneten) inneren Muttermund teilweise (30 %)
- **Placenta praevia totalis:** unterer Plazentarand bedeckt den inneren Muttermund **vollständig** (20 %).

Epidemiologie: Eine tief sitzende Plazenta ist bei 6 % aller Schwangerschaften bis zur 20. SSW zu finden. Durch die wachstums- und dehnungsbedingten Lageveränderungen bleibt diese aber nur bei 0,1–0,4 % der Schwangeren als echte Placenta praevia bis Ende des 3.Trimenons bestehen.

Ätiopathogenese: Ursächlich ist entweder die Implantation der Blastozyste im unteren Uterusabschnitt oder die sekundäre Verlagerung der primär an typischer Stelle entstandenen Plazenta. Begünstigend hierfür wirken **Schädigungen des Endometriums** (z. B. nach Kürettage, Sectio, Endometritis, Myomenukleation), **häufige** bzw. **Mehrlingsschwangerschaften** und der kindliche **Morbus haemolyticus.** Raucherinnen sind häufiger betroffen.

Klinik: Zunehmende schmerzlose **vaginale Blutungen** im Laufe der Schwangerschaft (v. a. im 3. Trimenon), die durch die Scherkräfte zwischen Plazenta und Isthmus uteri entstehen (→ intervillöses maternales Blut).

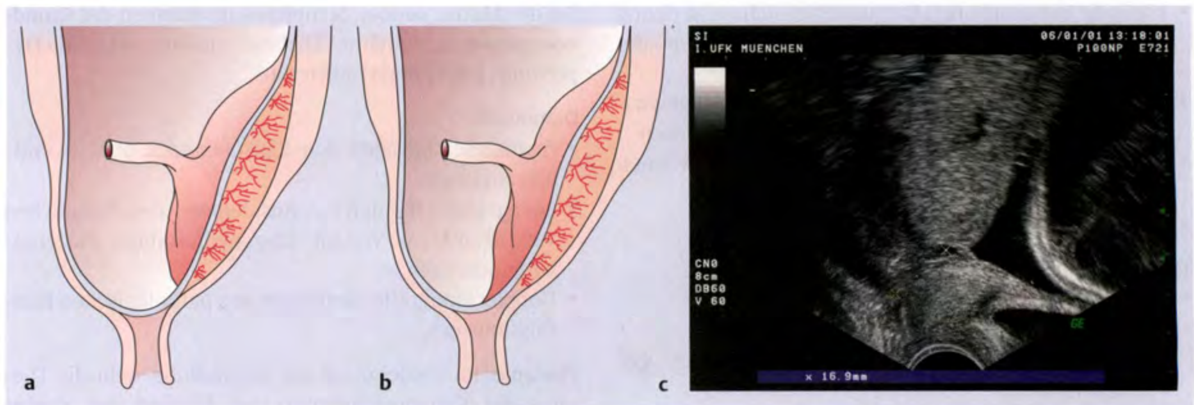


Abb. 14.7 **Placenta praevia. a** Placenta praevia marginalis. **b** Placenta praevia partialis. **c** Placenta praevia totalis. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Diagnostik:
- Anamnese: Eine Placenta praevia in Eigenanamnese geht mit einem Wiederholungsrisiko von 4–8 % einher
- transabdominale Sonografie zur Lokalisation der Plazenta (**Abb. 14.7**)
- ggf. Nachweis von fetalem HbF aus dem abgehenden Blut zum Ausschluss einer fetalen Blutung (Zotteneinriss).

Eine tief sitzende Plazenta sollte im **Mutterpass** dokumentiert werden.

MERKE Alle **vaginalen Manipulationen** (auch Geschlechtsverkehr) können zu starken **Blutungen** führen und sind zu vermeiden. Die vaginale oder rektale Untersuchung sowie die Vaginalsonografie dürfen daher nur in der Klinik durchgeführt werden.

Therapie: Meist ist eine stationäre **Beobachtung** mit **Bettruhe**, **Tokolyse** und **Hb-Kontrollen** ab der 28. SSW angezeigt (ggf. prophylaktische Lungenreifung notwendig). Im Falle schwerer Blutungen muss umgehend ein Kaiserschnitt erfolgen. Die totale Plazenta praevia stellt stets eine Indikation für eine primäre Sectio (wenn möglich nach der 37. SSW) dar. Bei Plazenta praevia partialis oder marginalis bzw. bei tief sitzender Plazenta kann zunächst eine Spontangeburt versucht werden.

14.5 Extrauteringravidität

Synonym: ektope Schwangerschaft, EU, EUG

DEFINITION Einnistung einer befruchteten Eizelle **außerhalb** der Gebärmutterhöhle.

Epidemiologie: In 1–2 % aller Schwangerschaften nistet sich die Zygote nicht im Cavum uteri ein. In den letzten Jahren wurde eine deutliche Zunahme an Extrauteringraviditäten (EUG) verzeichnet. Als wahrscheinliche Ursachen werden die verbesserten β-hCG-Bestimmungen, häufigere Anwendungen von Intrauterinpessaren, vermehrte aszdendierende Genitalinfektionen und Sterilitätsbehandlungen angenommen.

Ätiopathogenese: Ursache sind entweder Beeinträchtigungen des Eiauffangmechanismus oder des Transports der Zygote durch die Tuben. Diese können z. B. durch Passagehindernisse (Endometrioseherde, Verklebungen durch Infektionen, Entzündungen, Aborte, frühere EUGs, Operationen) oder durch angeborene Fehlbildungen bedingt sein. Auch funktionelle Störungen (z. B. hormonelle Einschränkung der Tubenmotilität) kommen in Betracht. Zudem werden ektope Schwangerschaften häufiger bei Frauen über 30 Jahre, IUP-Trägerinnen und Raucherinnen beobachtet.

Nach dem Ort der atypischen Implantation unterscheidet man eine **Tubargravidität** (ampullär, isthmisch, interstitiell, tuboovarial), **Ovarialgravidität**, **Abdominalgravidität** (im Douglas-Raum oder an anderen Stellen des Peritoneums) oder die Einnistung in Cervix uteri oder Vagina.

Da sich die Tubenschleimhaut in gewissem Maße in Dezidua umwandeln kann, erfolgt die Implantation bei beeinträchtigter Tubenpassage häufig dort (96 %).

Klinik: Die Patientinnen stellen sich meist mit **einseitigen Unterbauchschmerzen** und ggf. atypischen **vaginalen Blutungen** vor. Diese beruhen auf einem Hormonmangel, da bei einer Extrauteringravidität zu wenig β-hCG gebildet wird (unzureichende Progesteronbildung des Corpus luteum). Dadurch kann die Schleimhaut nicht vollständig erhalten werden und blutet teilweise ab.

In schweren Fällen bzw. bei Tubenruptur kann es zum Bild des **akuten Abdomens** (evtl. mit Schmerzausstrahlung in die Schulter) bis hin zum **Schock** kommen.

MERKE Bei Ruptur der Tuben kann es durch Arrosionen der A. uterina oder der A. ovarica zur **lebensbedrohlichen Blutung** kommen. Sie tritt vor allem bei Einnistung im Isthmus der Tube auf.

Diagnostik:
- Anamnese (sekundäre Amenorrhö, unsichere Schwangerschaftszeichen)
- Schwangerschaftstest: β-hCG ist auch bei EUG positiv



Abb. 14.8 **Interstitielle Extrauteringravidität.** Der Embryo befindet sich im Interstitium (Pfeile), eine Herzaktion fehlt. [aus Sohn, Tercanli, Holzgreve, Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2003]

- gynäkologische Untersuchung (Uterus zu klein für Gestationsalter, ggf. Druckdolenzen und/oder Portioschiebeschmerz, Uteruslüftungsschmerz bei Spekulumeinstellung).
- transvaginale Sonografie (**Abb. 14.8**): im Cavum uteri ist keine Fruchtanlage nachweisbar, häufig dafür kann ein Pseudogestationssack (fruchtblasenähnliche Struktur durch Flüssigkeitseinlagerung) darstellbar sein, ggf. können im Bereich der Tuben eine Fruchtblase mit Embryo sowie positive Herzaktionen festgestellt werden.
- Laparoskopie: zur Diagnosesicherung.

RADIO

Differenzialdiagnosen:
- intrauterine Frühgravidität
- Abort
- Entzündungen (Appendizitis/Adnexitis)
- Ovarialtorsion
- Tumoren/Zysten der Tube
- andere Ursachen eines akuten Abdomens (s. Chirurgie S. 93).

Therapie: In der Regel ist eine **Laparoskopie** notwendig. Sie dient nicht nur der Diagnosesicherung, sondern auch der Entfernung des ektopen Embryos (je nach Größe und Kinderwunsch der Patientin ggf. organerhaltende Behandlung). In seltenen Fällen ist eine **Laparotomie** erforderlich. Bei abfallendem β-hCG-Spiegel und bei gutem Gesundheitszustand der Patientin, kann in der Frühschwangerschaft **zugewartet** und der Verlauf stationär **beobachtet** werden (ggf. spontanes Absterben, sog. Tubarabort). Medikamentös kann zu einem frühen Schwangerschaftszeitpunkt systemisch Methotrexat (i. v.) verabreicht werden, was zum Absterben der Frucht mit anschließender Resorption führt.

Verlauf:
- posttherapeutische Kontrolle der β-hCG-Konzentration zur Bestätigung des Therapieerfolges (β-hCG muss bis unter die Nachweisgrenze absinken)
- in 5–20 % der Fälle kommt es erneut zur ektopen Implantation.

14.6 Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen

DEFINITION
- **Frühgestosen:** Schwangerschaftserkrankungen der Frühschwangerschaft (z. B. Hyperemesis)
- **Spätgestosen:** Schwangerschaftserkrankungen insbesondere im letzten Trimenon (z. B. Präeklampsie).

14.6.1 Varizen

Varizen treten aufgrund der veränderten hämodynamischen Verhältnisse (Zunahme des Blut- und des Herzminutenvolumens, erhöhter intraabodomineller Druck, erschwerter Rückfluss in den unteren Extremitäten etc.) in der Schwangerschaft gehäuft auf. Sie bilden sich nach der Geburt oft zurück, sodass eine Behandlung erst mehrere Monate nach der Entbindung erwogen werden sollte. Kompressionsstrümpfe oder -strumpfhosen können den venösen Rückstrom verbessern.

14.6.2 Anämie

Sinkt während der Schwangerschaft die Hämoglobinkonzentration < **11 g/dl** bzw. die Erythrozytenzahl < **3,9 Mio./µl**, wird von einer **Anämie** gesprochen. In 80 % der Fälle entsteht die Anämie durch **Eisenmangel** (→ erhöhter Eisenbedarf in der zweiten Schwangerschaftshälfte durch schwangerschaftsbedingte Hämodilution → konsekutiv gesteigerte Hämoglobinsynthese, Blutbildung des Fetus etc.). Die orale Eisensubstitution (100–200 mg/d) ist indiziert ab Hb-Konzentrationen < 10 g/dl. **Folsäuremangelanämien** sind viel seltener (10 %). Therapeutisch ist die Gabe von 2–5 mg/d Folsäure per os indiziert. Bei starken Blutungen (z. B. bei Placenta praevia) kann es zur Blutungsanämie kommen.

14.6.3 Emesis und Hyperemesis gravidarum

Bis zu 80% der Frauen klagen über **Übelkeit** mit oder ohne **Erbrechen** in der Schwangerschaft. Meist verschwinden die Beschwerden bis zur 20. SSW. Bei ca. 20 % der Schwangeren bleiben die Symptome bis zur Geburt bestehen. Als **Hyperemesis gravidarum** (Auftreten bei bis zu 1,5 % aller Schwangeren) wird ein mehrmaliges tägliches Erbrechen (3 × /d) mit deutlicher **Gewichtsabnahme**, **Dehydratation**, **Störungen des Elektrolythaushaltes** und Zeichen der **katabolen Stoffwechsellage** (Ketonurie) bezeichnet. Die Beschwerden können **somatisch** (z. B. durch Helicobacter-pylori-Infektionen, durch die hohen β-hCG-Konzentrationen oder infolge einer transienten Hyperthyreose) oder **psychisch** (gehäuftes Auftreten bei ungewollten SS) bedingt sein. Die Therapie richtet sich nach der Schwere der Symptome und reicht von ambulanter Betreuung über die Verordnung antiemetischer Medikamente (z. B. Dimenhydrinat, Metoclopramid) bis hin zur Hospitalisierung mit i-v.-Behandlung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes. Auch eine psychosomatische Betreuung kann der Schwangeren helfen.

14.6.4 Pruritus gravidarum

Juckreiz in der Schwangerschaft kann **verschiedene Ursachen** haben (Schwangerschaftsdermatose, Infektion bakterieller, viraler, mykotischer oder parasitärer Genese, Medikamente, Systemerkrankungen). Der mit Juckreiz einhergehende **idiopathische Schwangerschaftsikterus** (intrahepatische Schwangerschaftscholestase) tritt bei bis 0,2 % der Schwangeren und vorwiegend im letzten Trimenon auf. Im Serum sind die γ-GT, alkalische Phosphatase und das direkte Bilirubin deutlich, die Transaminasen leicht erhöht. Es wird eine Häufung von Früh- und Totgeburten beobachtet. Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung. Bei der intrahepatischen Schwangerschaftscholestase kann eine Behandlung mit Urodesoxycholsäure oder Cholestyramin versucht werden.

14.6.5 Akute Schwangerschaftsfettleber

Die akute Schwangerschaftsfettleber ist eine seltene (1:13000 Geburten), aber gefährliche Erkrankung, die im 3. Trimenon auftritt und zum **akuten Leberversagen** führt. Die Ursache ist nicht eindeutig geklärt. Man nimmt an, dass Mutationen in den fettsäuremetabolisierenden Enzymen verantwortlich sind.

Die Patientinnen klagen gegen Schwangerschaftsende vermehrt über unspezifische Übelkeit mit Erbrechen und Schmerzen im rechten Oberbauch. Die Erkrankung schreitet rasch fort, sodass sich nach einigen Tagen ein Leberversagen mit Ikterus und Aszites einstellt. Häufig bestehen auch Zeichen einer Präeklampsie (Hypertonie, Proteinurie). Letztlich droht ein Multiorganversagen mit DIC und hepatischer Enzephalopathie.

Im Labor finden sich folgende Veränderungen:

- **Leukozytose**
- Thrombozytopenie (eher im fortgeschrittenem Stadium)
- deutlich erhöhte Transaminasen
- Bilirubinerhöhung
- pathologische Gerinnungswerte
- **Hypoglykämie.**

Differenzialdiagnostisch kommt das HELPP-Syndrom in Betracht (s. u.), wobei die fehlende Hypoglykämie ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal darstellt.

Die **Therapie** besteht in der umgehenden Beendigung der Schwangerschaft und der symptomatischen Behandlung unter intensivmedizinischen Bedingungen. Unter Umständen kann eine Lebertransplantation erfolgsversprechend sein. Die Mortalität ist sowohl für Mutter als auch Kind nach wie vor immer noch hoch.

14.6.6 Sodbrennen

Durch den steigenden intraabdominellen Druck und die gestagenbedingte Abnahme des Kardiatonus ist Sodbrennen eine häufige Erscheinung in der Schwangerschaft (> 70 % im letzten Trimenon). Therapeutisch kommen symptomatische Maßnahmen (z. B. Verzicht auf Kaffee, aufrechte Haltung postprandial) und (selten) eine medikamentöse Behandlung (z. B. Antazida, Metoclopramid) in Betracht. Post partum verschwinden die Beschwerden meist von selbst.

14.6.7 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie

Gestationshypertonie

Die Erstmanifestation einer **transienten Hypertonie nach der 20. SSW** wird als Gestationshypertonie bezeichnet. Dabei kommt es zu einem Blutdruckanstieg auf Werte **> 140 mmHg** systolisch und **> 90 mmHg** diastolisch bzw. zu einem Anstieg um 30 mmHg systolisch und 15 mmHg diastolisch. Die medikamentöse Therapie ist nur bei schweren Verlaufsformen angezeigt und sollte mit **α-Methyldopa** erfolgen (mögliche Alternativen: Dihydralazin oder 3. Wahl β_1-Blocker).

Präeklampsie

DEFINITION
- **Präeklampsie:** Gestationshypertonie mit Proteinurie, meist nach der 20. SSW
- **Pfropfpräeklampsie:** vorbestehende chronische Hypertonie mit in der Schwangerschaft neu hinzutretender Proteinurie.

MERKE Für die Diagnose **„Präeklampsie"** sind **keine Ödeme** gefordert, weshalb der früher verwendete Begriff der **EPH-Gestose** (Edema, Proteinurie, Hypertonie) heute eher nicht mehr gebraucht wird.

Epidemiologie: 6–8 % der Schwangeren sind von schwangerschaftsinduzierten hypertensiven Erkrankungen betroffen. Eine Präeklampsie erhöht die perinatale Mortalität um das 5-Fache, die isolierte Hypertonie hat keinen Einfluss darauf

Ätiopathogenese: Die genauen Mechanismen sind noch nicht verstanden, wobei man als Ursache eine **gestörte Invasion des Trophoblasten** und eine darauffolgende **uteroplazentare Durchblutungsstörung** annimmt. Auch eine Neigung zu Vasospasmus, maternale immunologische Reaktionen gegen fetale Antigene sowie ein Ungleichgewicht zwischen Thromboxan A (Vasokonstriktor) und Prostaglandin E_1/Prostazyklin (Vasodilatator) zugunsten des Thromboxans sollen an der Pathogenese beteiligt sein.

Die **chronische Mangelversorgung** kann zu ausgedehnten Plazentainfarkten, vorzeitigen Plazentalösungen und Wachstumsretardierungen führen. Darüber hinaus können auf maternaler Seite **Endothelschäden** entstehen, die wiederum die Bildung von Mikrothromben fördern (→ Mikroangiopathien mit Organinfarkten, Thrombozytopenien) oder sich als Vasospasmus (→ arterielle Hypertonie), generelle Kapillarschäden (→ Ödeme) oder Schäden an der Niere (→ Proteinurie) manifestieren. Als **Risikofaktoren** gelten v. a. Erkrankungen, die mit An-

giopathien einhergehen (z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nierenerkrankungen), und Gerinnungsstörungen. Zudem wird die Erkrankung häufiger bei Erstgebärenden und bei Frauen, deren Mütter ebenfalls an (Prä-) Eklampsie erkrankt waren, beobachtet.

Klinik: Die Präeklampsie kann **asymptomatisch** verlaufen und nur durch den erhöhten Blutdruck bzw. die Laborbefunde auffallen (zusätzlich zur arteriellen Hypertonie pathologische Proteinkonzentrationen im Urin). Typische Beschwerden sind (frontal betonte) **Kopfschmerzen**, **Sehstörungen**, pathologische Urinmengen, **übersteigerte Reflexe**, **epigastrische Schmerzen** und starke **Ödeme** (auch Lungenödeme).

MERKE Beim Auftreten von tonisch-klonischen **Krampfanfällen** spricht man von einer **Eklampsie**.

Komplikationen: Schwere Verläufe können Schäden an allen möglichen Organen verursachen:
- **Niere:** defekte Glomerulusschlingen mit Schwellung des Kapillarendothels bzw. im schlimmsten Fall Nekrose der Nierenrinde mit akutem Nierenversagen
- **Leber:** akute Fettleber, periportale Zirrhose
- **Gehirn:** zerebrales Ödem bzw. Hämorrhagien mit neurologischen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen, Krampfanfälle bis hin zum Koma)
- **Augen:** Vasospasmen mit Ödem und Blutung (Retinopathia eclamptica gravidarum)
- **Lunge:** u. U. Lungenödem
- **hämatologisches System:** Erhöhung des Hämatokrits, ggf. Thrombozytopenie (Sonderform HELLP-Syndrom, s. u.)
- **Plazenta:** gestörte Plazentation, unzureichende Durchblutung des intervillösen Raumes mit deutlich erhöhtem Risiko für Frühgeburten, intrauterine Mangelentwicklung bzw. gesteigerte Abortrate.

Diagnostik:
- Anamnese (v. a. Vorerkrankungen, Familienanamnese)
- klinische Untersuchung (v. a. Blutdruck und Gewicht, Reflexe testen, auf Ödeme achten, ggf. Funduskopie → in schweren Fällen Retinablutungen, Exsudat, Papillenöden)
- Labor:
  - Urin: Proteinurie: 0,3–3 g/l pro 24 h (leichte bis mittelschwere Präeklampsie), > 3 g/l pro 24 h (schwere Präeklampsie)
  - Blut: Hb und Hkt ↑, Nieren-/Leberwerte/LDH: normal bis ↑, evtl. Gerinnungsstörungen, Thrombozyten in schweren Fällen ↓, Eiweiß, Albumin ↓, **Harnsäure** ↑
- Sonografie (z. B. Wachstumretardierungen, vorzeitige Plazentalösungen → v. a. Wachstum und Fruchtwasser beurteilen)
- Dopplersonografie der A. umbilicalis und der kindlichen A. cerebri media (ggf. verminderte diastolische Blutflüsse in uteroplazentaren und fetalen Gefäßen)
- CTG (erst pathologisch bei fortgeschrittener Unterversorgung des Kindes).

Therapie:
- **leichte Präeklampsie:** wenn möglich stationäre Observation (u. a. Schonung, regelmäßige Kontrollen, Blutdruck senken), frühzeitig Entbindung planen
- **schwere Präeklampsie/Eklampsie:** Stabilisierung des mütterlichen Zustands (u. a. Intensivtherapie, Senkung des Blutdruckes, antikonvulsive Therapie mit **Magnesium i. v.** als Prophylaxe oder bei Krampfanfällen), Überwachung des Kindes, Entbindung so schnell wie möglich (spontan oder Sectio).

HELLP-Syndrom

DEFINITION Besondere, oft **akut** verlaufende Form der Präeklampsie, die sich vorwiegend an der **Leber** manifestiert und durch typische **Laborbefunde** (**H**emolysis, **El**evated **L**iver Enzymes and **L**ow **P**latelets) auszeichnet.

Epidemiologie: Das HELLP-Syndrom tritt bei bis zu 3 von 1000 Schwangeren auf. Die Mortalitätsrate wird auf bis zu 5 % geschätzt, perinatal sogar auf bis zu 37 %.

Ätiopathogenese: Vergleiche die Ätiopathogenese der Präeklampsie S. 384. Insbesondere die hypoxische Leberzellschädigung steht im Vordergrund.

Klinik: Häufig akute Verlaufsform. **Rechtsseitige Oberbauchschmerzen** (Leber → Kapseldehnungsschmerz), **Anämie**, **Erbrechen** und **Sehstörungen** (z. B. Augenflimmern, Doppelbilder) prägen das klinische Bild. In 15 % der Fälle treten auch Symptome der Präeklampsie auf. Das Vollbild ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, u. U. mit zerebralen Blutungen und Leberruptur.

Diagnostik: Wegweisend sind die **Laborbefunde**: Erniedrigung von Hb und **Haptoglobin**, Erhöhung von GOT, GPT, LDH, Bilirubin und D-Dimeren, die Thrombozyten sinken < 100 000/µl, das CRP ist unabhängig von einem Infekt erhöht. Auch die Gerinnungsparameter sollten bestimmt werden (Störungen bei drastischen Verschlechterungen). Ggf. sonografischer Nachweis eines Leberkapselhämatoms (bis hin zur Ruptur!).

MERKE Beim **HELLP**-Syndrom ist das **Haptoglobin** ein wichtiger Parameter.

Therapie: Die einzige kausale Therapiemaßnahme ist die schnellstmögliche **Entbindung**.

14.6.8 Gestationsdiabetes

DEFINITION Erstmanifestation eines Diabetes mellitus bzw. einer gestörten Glukosetoleranz aufgrund der durch die Schwangerschaft gesteigerten Insulinresistenz.

Epidemiologie: Circa 2 % aller Schwangeren sind betroffen.

Ätiopathogenese: Durch die schwangerschaftsbedingten Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel kommt es insbesondere ab dem 2. Trimenon zur peripheren Insulin-

resistenz. Die Glukose tritt transplazentar in den Blutkreislauf des Fetus über. Risikofaktoren sind

- Alter der Patientin > 30 Jahre
- Diabetes mellitus Typ 2 in der Familienanamnese
- Übergewicht der Patientin (BMI > 27 kg/m^2)
- erhöhtes Geburtsgewicht eines früher geborenen Kindes.

Klinik: Die erhöhten Blutzuckerwerte verursachen zunächst **keine Beschwerden**, sondern manifestieren sich in Form von fetalen Entwicklungsstörungen und einem gesteigerten mütterlichen Risiko, bestimmte Folgeerkrankungen zu erleiden (s. u.).

> MERKE Der Gestationsdiabetes verursacht meist **keine typischen Symptome** eines Typ-1-Diabetes.

Komplikationen: Die perinatale Mortalität ist generell erhöht. Probleme ergeben sich bei **nicht** oder nur **schlecht eingestelltem** Gestationsdiabetes:

Mutter: In der Schwangerschaft ist insbesondere das Risiko erhöht für Harnwegsinfekte, die Entwicklung einer hypertensiven Erkrankung inklusive (Prä-)Eklampsie und die Verschlechterung einer vorbestehenden Retinopathie. Stoffwechselentgleisungen (Hyperglykämien) kommen vor und können auch eine Gefahr für den Fetus darstellen. Glukose wird durch erleichterte Diffusion transplazentar übertragen. Insulin passiert die Plazentaschranke nicht.

Kind (s. auch Pädiatrie S. 463): Kindliche Fehlbildungen aller Art (**Fetopathia diabetica**) sind häufiger, das Herz ist besonders oft betroffen. Zudem können Wachstumsretardierungen durch Störungen der plazentaren Durchblutung auftreten. Die Hyperglykämie des Feten geht mit Polyurie (→ **Polyhydramnion**) und einer übersteigerten Insulinproduktion (→ **Makrosomie** des Kindes) einher. Daraus können sich Probleme bei der Geburt (z. B. Schulterdystokien) ergeben. Die Neugeborenen leiden häufig an einer **Hypoglykämie** sowie an einer **funktionellen Unreife** z.B der Lunge (→ Atemnot-Syndrom) oder der Leber (→ Hyperbilirubinämie). Zur Hypoglykämie kommt es, da sich die fetalen β-Zellen im Pankreas an die hohen Glukosespiegel der Mutter mit einer Hyperplasie der β-Zellen und einer reaktiven Mehrsekretion von Insulin anpassen. Dieser Zustand bleibt auch nach Durchtrennung der Nabelschnur (→ Wegfall der Hyperglykämie) noch für gewisse Zeit bestehen und löst die Hypoglykämie aus. Das **kaudale Regressionssyndrom** ist ein sehr seltenes, aber diabetestypisches Krankheitsbild (Fehlbildung der unteren Körperhälfte). Kinder diabetischer Mütter haben im späteren Leben ein erhöhtes Risko, an Adipositas, Diabetes Typ 2 und den damit verbundenen Folgen zu erkranken (fetale Programmierung).

Screening und Diagnostik: Siehe S. 376.

Therapie: Angestrebt werden Blutzuckerwerte von ≤ 90 mg/dl nüchtern, ≤ 140 mg/dl 1 h und ≤ 120 mg/dl 2 h nach dem Essen. Die Indikation zur Insulintherapie (**Humaninsulin**, keine Insulinanaloga) besteht, wenn diese Werte diätetisch nach 1–2 Wochen nicht zu erreichen sind. Orale Antidiabetika sind kontraindiziert. Regelmäßige Kontrollen (Stoffwechsellage, Sonografie) sind empfehlenswert, um die Entwicklung des Kindes zu überwachen. Bei gut eingestelltem Gestationsdiabetes und normal großem Kind besteht keine Indikation für eine vorzeitige Geburtseinleitung oder primäre Sectio.

Für allgemeine Therapieprinzipien des Diabets mellitus s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 332.

14.6.9 Vena-cava-Kompressionssyndrom

> **DEFINITION** Hypotension und kurzdauernde Schocksymptomatik der Mutter infolge Kompression der V. cava inferior durch das Kind.

Gehäuft tritt das Vena-cava-Kompressionssyndrom im Schwangerschaftsverlauf auf, wenn der Uterus an Größe zunimmt und zunehmend auf die mütterlichen Organe drückt (v. a. 3. Trimenon). Vor allem in Rückenlage ist die Kompressionsgefahr hoch, deshalb müssen Schwangere im 3. Trimenon bevorzugt in **Linksseitenlage** gelagert werden. Durch die Kompression nehmen der venöse Blutstrom zum Herzen und damit das Herzminutenvolumen ab. Dadurch kann es auch zur Minderdurchblutung des Uterus kommen, die zur fetalen Hypoxie und Bradykardie führen kann. Bei der Mutter zeigen sich Kreislaufstörungen (Hypotension, Blässe, Schwindel), u. U. bis hin zur Schocksymptomatik. Therapie der Wahl: Lagerung der Patientin in Linksseitenlage.

14.6.10 Pemphigoid gestationis

Siehe Dermatologie S. 722.

14.6.11 Infektionen

Folgende Erreger und pränatale Infektionskrankheiten der Mutter können zu schweren Folgen für das Kind führen: **TORCHLL**-(auch STORCH-)Komplex (**T**oxoplasmose, **O**thers [z. B. Parvovirus B19], **R**öteln, **C**MV, **H**epatitis- und **H**erpesviren, **L**ues, **L**isteriose), HIV, Chlamydien, Gonokokken, B-Streptokokken, Mykoplasmen und Candida.

> MERKE Die gefürchtete Infektion mit dem **Parvovirus B19** kann zum **Hydrops fetalis** und zum **intrauterinen Fruchttod** führen (s. auch Pädiatrie S. 531).

Die **bakterielle Vaginose** (S. 327) wird bei bis zu 20 % der Schwangeren beobachtet und meist durch Gardnerellen verursacht. Ihre Behandlung ist indiziert, weil sie mit einem **erhöhten Risiko** für Frühgeburtlichkeit, vorzeitigen Blasensprung, Fieber und Wundinfektionen bzw. Endometritis einhergeht. Eine Lokaltherapie bzw. eine systemische Antibiotikagabe nach dem 1. Trimenon mit Metronidazol oder Clindamycin ist die Behandlung der Wahl.

Noch häufiger ist bei Schwangeren die Besiedelung der Vagina mit **Candida albicans** (bei bis zu 40 % der Frauen). Bei der Geburt werden die Pilze sehr oft auf das Kind übertragen und verursachen in den ersten Lebensmonaten **orale** und **anogenitale Kandidosen**. Bei Frühgeborenen kann es sogar zur **Kandidämie** bis hin zur **Kandidasepsis** kommen. Aus diesem Grund sollte bei der Mutter in jedem Fall eine Lokalbehandlung mit Clotrimazol- oder Miconazolpräparaten erfolgen. Eine systemische Therapie kommt während der Schwangerschaft nicht in Betracht.

Harnwegsinfektionen sind die häufigste Komplikation in der Schwangerschaft. Sie können sich als **asympomatische Bakteriurie** (ca. 10 % aller Schwangeren) oder **symptomatischer HWI** manifestieren. Aufgrund der schwangerschaftsbedingten Veränderungen im Urogenitaltrakt besteht die Gefahr, dass sich auch aus einer **asymptomatischen Bakteriurie** eine **akute Pyelonephritis** entwickelt (→ erhöhte Frühgeburtlichkeit). Daher sollte bei positivem Urinbefund unverzüglich mit einer systemischen Antibiose (Amoxi- oder Ampicillin) begonnen werden, die später je nach Antibiogramm angepasst werden kann. Für Allgemeines zur Pyelonephritis s. Urologie S. 620.

14.6.12 Psychische Störungen in der Schwangerschaft

Psychische Störungen in der Schwangerschaft sind selten. Sie werden eher im Wochenbett beobachtet (S. 408).

14.7 Störungen des Schwangerschaftsablaufs

14.7.1 Abort

DEFINITION Vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft mit einem kindlichen Geburtsgewicht **< 500 g** (> 500 g = Totgeburt) und **ohne Lebenszeichen** (sonst Lebendgeburt, unabhängig vom Gewicht):
- **Frühabort:** Abort bis zur 16. SSW
- **Spätabort:** Abort von 16.–28. SSW
- **Abortus imminens:** Schwangerschaft noch intakt, jedoch drohender Abort
- **Abortus incipiens:** Schwangerschaft nicht mehr intakt und irreversibel gestört
- **Abortus (in)completus:** Schwangerschaftsprodukt bereits (bzw. z. T.) ausgestoßen
- **Abortus febrilis:** mit Fieber einhergehender Abort
- **Abortus habitualis:** > 3 Aborte vor der 20. SSW in Folge
- **Missed Abortion:** intrauteriner Fruchttod, eine Ausstoßung ist (noch) nicht erfolgt.

Epidemiologie: Aborte sind häufig. Bis zu 20 % aller klinisch erfassten Schwangerschaften enden als Abort, bis zu 70 % aller befruchteten Eizellen gehen spontan zugrunde.

Ätiopathogenese: Sehr häufig sind **Chromosomenaberationen** der Grund für die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft. Weitere Ursachen sind uteroplazentare Störungen (z. B. Trophoblastanomalien), genitale Anomalien (z. B. anatomisch, hormonell, infektionsbedingt), extragenitale Störungen und Noxen (z. B. chronische Erkrankungen, hormonelle und Stoffwechselstörungen, gestörte Immuntoleranz, Traumen, Medikamente, Strahlung). Andrologische Anomalien können ebenfalls zu einem Abort führen.

Eine mögliche Ursache eines **habituellen Abortes** ist das **Antiphospholipid-Syndrom**. Durch Antikörper gegen Phospholipide (z. B. auf Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren, Synzytiotrophoblasten) kommt es zur Hyperkoagulabilität des Blutes und Ausbildung von venösen oder arteriellen Thromboembolien. Treten diese in der Plazenta auf, kann es zum Absterben des Feten mit Abort kommen. Die Behandlung kann mit ASS 100 mg/d im 1. Trimenon erfolgen.

Klinik: Frühaborte äußern sich zumeist mit **vaginalen Blutungen**. Teilweise leiden die Patientinnen auch unter **Unterleibs-** und **Rückenschmerzen**. In späteren Stadien der Schwangerschaft kann es zum Abgang von **Fruchtwasser** oder zu **Wehen** kommen. Patientinnen mit verhaltenem Abort (Missed Abortion) sind oft beschwerdefrei, die Diagnose wird sonografisch durch negative Herzaktionen und Sistieren des kindlichen Wachstums gestellt.

Komplikationen: **Aufsteigende Infektionen**, die sich vom Cavum uteri ins Endometrium oder weiter ausbreiten, können zur Sepsis, zur DIC oder zum Multiorganversagen führen.

Diagnostik:
- Anamnese: Fragen nach Blutungen, Schmerzen
- gynäkologische Untersuchung: Druckdolenz des Uterus?, Beurteilung des Zervikalkanals: geöffnet/verschlossen/sichtbare Blutung, ggf. Abstriche entnehmen
- Sonografie (**Abb. 14.10**): Feststellung von kindlichen Vitalitätszeichen, Vergleich von sonografischem zu errechnetem Geburtsalter bzw. Wachstum, Nachweis eines retroplazentären Hämatoms (v. a. bei Abortus imminens) bzw. einer entrundeten Fruchthöhle (z. B. bei Abortus incipens)
- Labor: ggf. β-hCG-Verlaufskontrollen, Rhesusprophylaxe.

MERKE Beim sog. **Windei** (Arbotivei) handelt es sich um ein implantiertes Ei **ohne Embryonalanlage** (**Abb. 14.9**). Im Ultraschall ist eine Fruchthöhle (meist nur bis zu 3 cm) ohne Inhalt sichtbar, die von Chorionzotten umgeben ist. Die Behandlung erfolgt analog einer Missed Abortion.

Therapie:
- **Abortus imminens:** Die Fortsetzung der Schwangerschaft ist grundsätzlich noch möglich. Therapeutisch erfolgen eine stationäre Überwachung, Schonung, Magnesiumsubstitution sowie ggf. eine Rhesusprophylaxe.
- **Abortus incipiens/(in)completus:** Eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft ist nicht möglich, daher Entfernung der Frucht (meist instrumentell mittels Saugkürettage bzw. stumpfer Kürette).



Abb. 14.9 **Windei.** Die Chorionhöhle ist leer, die Embryonalanlage fehlt. [aus Sohn, Tercanli, Holzgreve, Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2003]



Abb. 14.10 **Intrauteriner Fruchttod.** Die Pfeile deuten auf ein ausgedehntes Hämatom. [aus Sohn, Tercanli, Holzgreve, Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2003]

- **Abortus febrilis:** i. v.-Antibiose, im Anschluss Kürettage oder Abortinduktion (evtl. auch mit Kürettage).
- **Missed Abortion:** bis zur 14. SSW Therapie wie Abortus incipens, ab der 14. SSW Abortinduktion mit Misopristol und Nachkürettage, ab der 25. SSW Zervixreifung mit z. B. Misopristol und Weheninduktion mit Oxytozin.
- **Abortus habitualis:** Diagnostik und wenn möglich Behandlung des Grundleidens (z. B. **Heparin** und **Acetylsalicylsäure** bei Antiphospholipid-Syndrom).

14.7.2 Zervixinsuffizienz und vorzeitige Wehen

DEFINITION

- **Zervixinsuffizienz:** schmerzlose Verkürzung der Zervix (häufig keine Wehen)
- **vorzeitige Wehen:** Wehentätigkeit vor der 37 + 0 SSW.

Ätiopathogenese: Mögliche Gründe für eine Zervixinsuffizienz sind:

- **Infektionen** (häufigste Ursache): mit vorzeitiger Wehentätigkeit
- **Mehrlingsschwangerschaften:** Erhöhung des intraabdominellen Drucks
- **intrauterine Manipulationen** in Anamnese (z. B. Abrasio): mit Beschädigung des inneren Muttermundes.

Eine zervikale Insuffizienz erhöht das Risiko für eine Frühgeburt (vgl. Leitsymptome S. C 97).

Diagnostik: Am aussagekräftigsten ist die **Vaginalsonografie.** Die Zervixlänge wird im Längsschnitt durch den inneren Muttermund, den Zervikalkanal und den äußeren Muttermund gemessen. Eine Verkürzung bzw. die Bildung eines **„Trichters"** wird als Risiko für eine drohende Frühgeburt angesehen. Die Wehentätigkeit und der Zustand des Kindes werden mittels **CTG** beurteilt. Außerdem sollte ein **Infektions-Screening** (Abstriche, pH-Messung im Vaginalsekret) und ggf. ein Fibronektintest (Nachweis von Fibronektin im Scheidensekret → erhöhtes Frühgeburtenrisiko) erfolgen.

MERKE Die vaginale Tastuntersuchung ist der Vaginalsonografie bis zum 3. Trimenon unterlegen.

Therapie:

Allgemeine therapeutische Maßnahmen: Schonung und engmaschige Überwachung der Schwangeren. Bei drohender Frühgeburt ist eine stationäre Observation anzuraten. Prophylaktisch kann eine Cerclage (s. u.) erfolgen. Der Nutzen ist jedoch umstritten. Liegt ein Infekt vor, so muss dieser behandelt werden. Zur Unterdrückung der Wehen wird eine Tokolyse (s. u.) durchgeführt.

Tokolyse: Treten in der 24.–34. SSW zervixwirksame Wehen auf, kann die Wehentätigkeit durch die i. v.-Gabe des **β_2-Sympathomimetikums** Fenoterol für kurze Zeit vermindert werden. Eine Alternative bietet der **Oxytozinrezptorantagonist** Atosiban. Hierdurch wird zwar die Frühgeburtenrate nicht gesenkt, dennoch kann wertvolle Zeit (einige Tage) gewonnen werden, z. B. zur Lungenreifung.

Cerclage: Der innere Muttermund wird durch eine zirkuläre Tabaksbeutelnaht verschlossen. Dabei ist das Risiko eines vorzeitigen Blasensprungs und von Infektionen (Chorioamnitis) deutlich erhöht. Eine **prophylaktische Cerclage** (13.–16. SSW) ist nur in ausgewählten Fällen angezeigt. Eine **therapeutische Cerclage** (bei Trichterbildung, Zervixlänge < 1,5 cm bei einem Kind bzw. < 2,5 cm bei Zwillingen) wird kontrovers diskutiert. Die **Notfallcerclage** kann bei Fruchtblasenvorfall bei eröffneter Zervix nach der 20. SSW als Ultima Ratio erwogen werden.

Lungenreifung (RDS-Prophylaxe): Durch Gabe von **Glukokortikoiden** wird die Surfactantsynthese in den fetalen Alveolen angeregt. Die Lungenreifung wird medikamentös beschleunigt, wenn eine Frühgeburt zwischen der 24.

und 34. SSW zu befürchten ist. Die Mutter erhält im Abstand von 24 h je 12 mg **Betamethason** i. m. Der volle Effekt wird 24 h nach der Applikation beobachtet. Alternativ kann man 4 x 6 mg **Dexamethason** i. m. im Abstand von 12 h verabreichen. Cave: **Diabetesentgleisung** durch die insulinantagonistische Kortisolwirkung!

14.7.3 Vorzeitiger Blasensprung

DEFINITION Ein Blasensprung **vor** der Eröffnungsperiode wird als **vorzeitig** bezeichnet, ein Blasensprung **während** der Eröffnungsperiode als **frühzeitig**.

Epidemiologie: Bei ca. 10 % aller Schwangeren kommt es nach der 34. SSW zu einem vorzeitigen Blasensprung. Meist tritt dann die Geburt innerhalb eines Tages von selbst ein (90 %).

Ätiopathogenese: Die vorzeitige Ruptur des Amnions kann durch aszendierende Infektionen (am häufigsten), vorzeitige Wehen oder eine Zervixinsuffizienz bedingt sein. Auch eine erhöhte Spannung am unteren Eipol (Lageanomalien, Polyhydramnion, Mehrlinge) sowie iatrogene Manipulationen (z. B. Amniozentese, Cerclage) können ursächlich sein.

Klinik: Es kommt zur plötzlichen **Entleerung von Fruchtwasser** aus der Scheide. Abhängig von der **Wehentätigkeit** können die Uteruskontraktionen zu starken **Unterbauchschmerzen** führen. Bei Infektionen bestehen zusätzlich **Infektzeichen** (Fieber, fetale Tachykardie).

Komplikationen:
- **Amnioninfektions-Syndrom** (S. 392): durch aufsteigende Infektion (v. a. E. coli, β-hämolysierende Streptokokken, Staphylokokken) ausgelöste Chorioamnitis
- Frühgeburt
- Lungenhypoplasie und Gelenkkontrakturen infolge des fehlenden Fruchtwassers.

Diagnostik:
- Anamnese
- Spekulumeinstellung (möglichst steril): abgehende Flüssigkeit aus der Portio?
- Zervikal- und Vaginalabstrich bei Blasensprung vor der 37. SSW
- Fruchtwassernachweis durch
  - IGF_1-Tests (z. B. Amnicheck: mäßige Sensitivität, aber sehr hohe Spezifität, alternativ Actim-PROM-Test) oder
  - Lackmus-/Bromthymoltest (das schwach alkalische Fruchtwasser färbt das Lackmuspapier blau)
- Sonografie mit Beurteilung der Fruchtwassermenge
- Labor- und Temperaturkontrolle zum Ausschluss eines Amnioninfektions-Syndroms (CRP, Leukozyten)
- Überwachung des Kindes mittels CTG.

Therapie: Die Behandlungsmöglichkeiten hängen vom Gestationsalter ab:
- **≥ 34. SSW:** 12 h abwarten, dann bei ausbleibender Wehentätigkeit Geburtseinleitung mit Applikation eines PGE_2-haltigen Gels bei unreifer Zervix bzw. Oxytozininfusionen bei reifer Zervix. Vor der 37. SSW Antibiotikaprophylaxe.
- **24.–34. SSW:** Liegt keine Infektion vor, Schwangerschaft so lange vertretbar hinauszögern. Falls nötig Lungenreifung mit Glukokortikoiden, Tokolyse bis max. 48 h (Dauer der Lungenreifung), Antibiose und Amnionauffüllung. Eine operative Entbindung sollte möglichst nach Erreichen der 30.–32. SSW angestrebt werden.
- **20.–23. SSW:** Tokolyse bei Uteruskontraktionen, Antibiose, Amnionauffüllung.
- **< 20. SSW:** sehr schlechte Prognose. Ein Wiederverschluss des Amnions ist eigentlich nur bei Z. n. Amniozentese zu erwarten. Mit der Mutter muss die äußerst schlechte kindliche Prognose offen besprochen und ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert werden.

MERKE Bei Amnioninfektions-Syndrom muss die Schwangerschaft entweder umgehend beendet oder die Geburt unter Antibiose eingeleitet werden.

14.7.4 Übertragung

DEFINITION Als Übertragung bezeichnet man eine Schwangerschaft, die den errechneten Geburtstermin um **mehr als 14 Tage** überschreitet (ab 42 + 0 SSW).

Zur Übertragung kommt es in 10 % aller Schwangerschaften. Ab dem errechneten Geburtstermin muss die Schwangere regelmäßige Kontrolluntersuchungen wahrnehmen:
- Beurteilung des Zustands der Mutter
- Beurteilung von Aktivität und Zustand des Kindes mittels CTG
- Beurteilung der Fruchtwassermenge.

Da es nach Vollendung der **42. SSW häufiger zu Komplikationen** (Makrosomie, Anstieg der perinatalen Mortalität, Schulterdystokie, Mekoniumaspiration, Plazentainsuffizienz) kommt, sollte die Geburt **spätestens am 14. Tag** nach dem errechneten Termin unter stationärer Überwachung **eingeleitet** werden.

14.8 Risikoschwangerschaft

14.8.1 Mehrlingsschwangerschaft

DEFINITION Heranwachsen von 2 oder mehreren Embryonen zur gleichen Zeit, die sich aus **einer oder mehreren Zygoten** entwickelt haben und je nach Entstehung Amnion, Chorion und Plazenta teilen oder komplett getrennt heranreifen. Bei Geminischwangerschaften unterscheidet man **monozygote** (30 %) und **dizygote** (70 %) Zwillinge.

Epidemiologie: Nach der **Hellin-Regel** beträgt die Wahrscheinlichkeit für Zwillinge 1:85, für Drillinge $1:85^2$ und

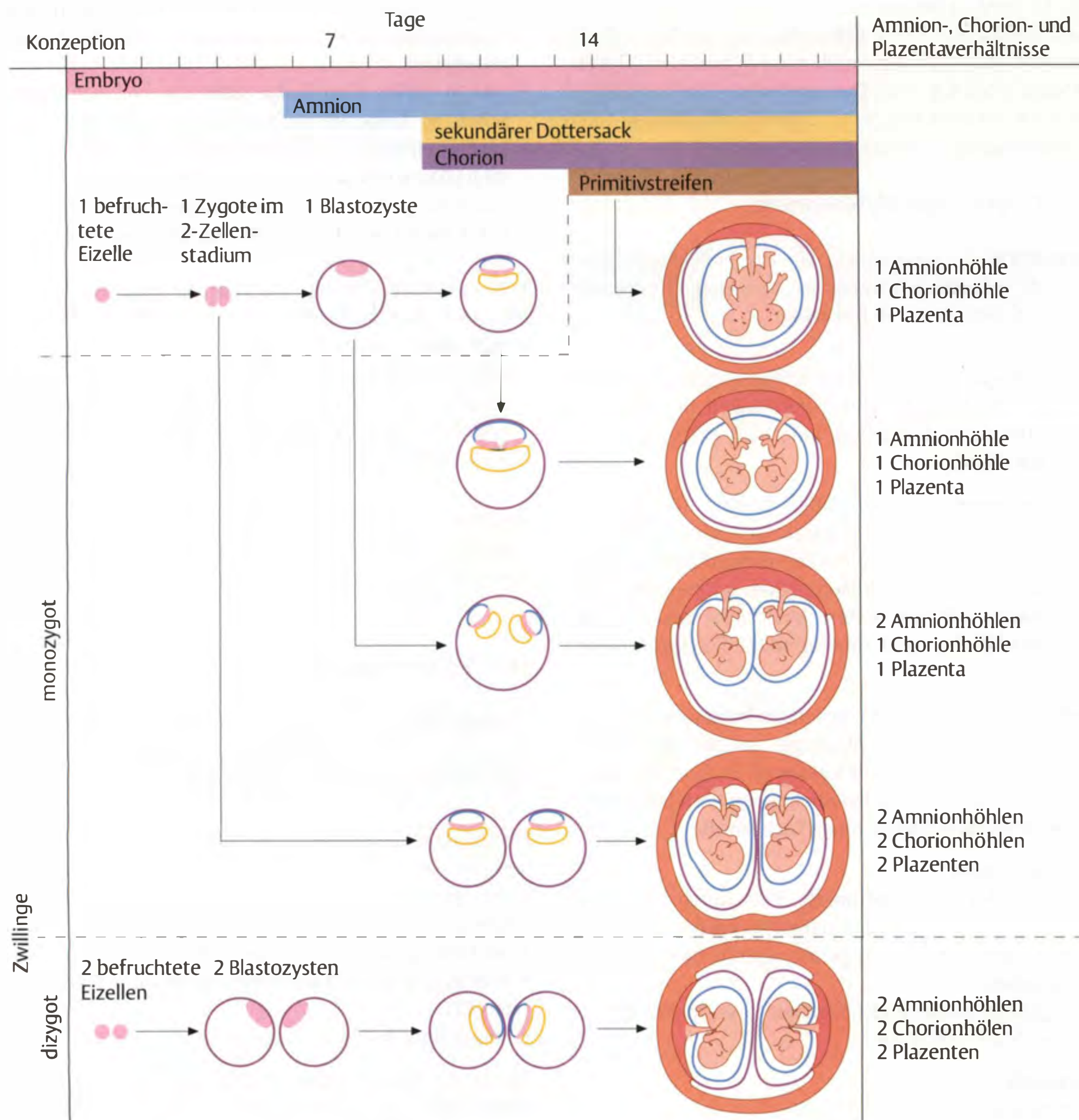


Abb. 14.11 **Geminischwangerschaften.** Relevant für die Eihautverhältnisse sind die Art der Zwillingsbildung (mono- oder dizygot) sowie der Zeitpunkt der Zygotentrennung bei den monozygoten Zwillingsschwangerschaften. [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

für Vierlinge 1:85³. Oft entstehen auch Mehrlingsschwangerschaften, bei denen während der Frühschwangerschaft ein Kind verstirbt und sich die Schwangerschaft als Einlingsschwangerschaft fortsetzt (**vanishing twin**). Sterilitätsbehandlungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine Mehrlingsschwangerschaft um den Faktor 20. Die Neigung zu 2-eiigen Zwillingsschwangerschaften ist genetisch bedingt (Vererbung mütterlicherseits).

Diagnostik: Abb. 14.11 zeigt die unterschiedlichen Verhältnisse von Amnion, Chorion und Plazenta bei einer Geminischwangerschaft.

In der **Sonografie** sind ungefähr 8 Wochen p.m. getrennte Herzaktionen zu erkennen. Wichtig ist die frühzeitige Evaluierung der Eihautverhältnisse ab der 6. SSW (mono-/diamnial, mono-/dichorial, 1/2 Plazenten), da sie mit unterschiedlichen Komplikationen einhergehen können und in höheren Schwangerschaftswochen sonografisch nicht mehr darstellbar sind (**Abb. 14.12**). Typischerweise zeigen sich ab der 11.–14. SSW das sog. **T-Zeichen** bei Monochorionizität (schmaler rechtwinkeliger Amnionansatz) sowie das **Lamba-Zeichen** bei Dichorionizität (lamdaförmiges Choriongewebe zwischen den beiden Amnionhäuten).

Die Überwachung des Wachstums ist wichtig, um eine fetale Minderversorgung (→ diskordante Entwicklung) auszuschließen. **CTGs** müssen immer für beide Kinder abgeleitet werden. Die Unterscheidung zwischen ein- bzw.

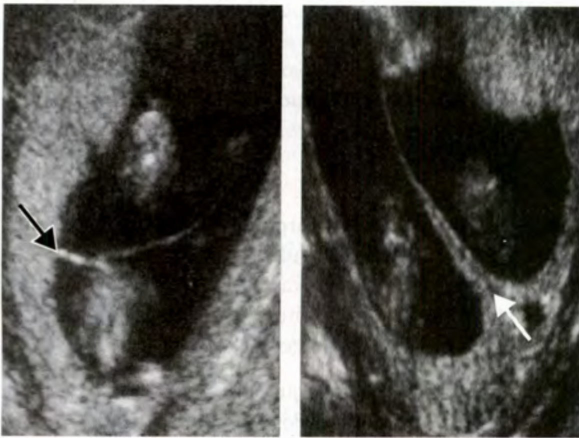


Abb. 14.12 Sonografischer Befund bei Zwillingsschwangerschaft. a T-Zeichen bei 2 Amnion- und 1 Chorionhöhle (biamnial, monochorial). **b Lamba-Zeichen** bei 2 Chorionhöhlen (dichorial). [aus Sohn, Tercanli, Holzgreve, Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2003]

2-eiig kann entweder schon durch das Geschlecht der Feten, eine Blutgruppenbestimmung oder eine genetische Untersuchung erfolgen. Die Eihautverhältnisse sind jedoch geburtshilflich bei Weitem interessanter als die Zygotie.

Komplikationen:

Fetofetales Transfusionssyndrom: Über arteriovenöse bzw. arterioarterielle Gefäßanastomosen kann bei eineiigen monochorischen Mehrlingen ein **fetofetaler Blutaustausch** stattfinden, der dann oft mit einer Minderversorgung der Kinder einhergeht. Im Extremfall (bei ausgeprägten Blutdruckdifferenzen) wird das Blut des einen Kindes (**Donor**) retrograd in den Kreislauf des anderen Kindes gepumpt (**Akzeptor**). Das Spenderkind ist anämisch, dehydriert und im Wachstum zurückgeblieben, sein Fruchtwasser vermindert. Der Empfänger ist deutlich größer als sein Zwilling, es kommt zu Plethora, Ödemen und Hydramnion. Beide Kinder sind stark gefährdet, Organschäden infolge der gestörten Blutzirkulation zu entwickeln. Es besteht zudem die Gefahr einer Frühgeburt oder des intrauterinen Fruchttodes. Der Nachweis erfolgt mittels Sonografie (**diskordantes Wachstum** → ≥ 25 % Unterschied, Wachstumsretadierung beim Donor), Dopplersonografie und Kordozentese (Hb-Differenz > 5 g/dl). Wenn möglich sollten die Shunts laparoskopisch mittels Laser koaguliert werden. Weitere Therapiemöglichkeiten sind Transfusionen des Donors über die Nabelschnur, transplazentare Applikation von Digitalisglykosiden, Amniozentesen zur Entlastung des Polyhydramnions und die vorzeitige Entbindung.

Weitere Komplikationen: Generell ist das Risiko für Frühgeburten, Nabelschnurkomplikationen (Knoten, Umschlingungen, Vorfall), intrauterinen Fruchttod, Präeklampsie, Zervix- und Plazentainsuffizienz bei Mehrlingsschwangerschaften erhöht. Bei der Schwangeren werden Dyspnoe (stärkerer Zwerchfellhochstand), Beinödeme, Varizen und Thrombosen (venöser Rückfluss deutlich vermindert) häufiger beobachtet.

Spezielle Betreuung: Schwangere mit Mehrlingen müssen engmaschiger überwacht werden. Bis zur 28. SSW genügt eine 14-tägliche Kontrolle, danach sollte diese wöchentlich erfolgen. Die Überwachung der Zervixlänge und des regelrechten Wachstums der Feten ist besonders wichtig (Ausschluss Plazentainsuffizienz oder fetofetales Transfusions-Syndrom s. o.). Ab der 28. SSW sollte der Schwangeren eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung ausgestellt werden. Wöchentliche Dopplersonografie- und Laborkontrollen sowie ein Wehenbelastungstest sind ab der 37. SSW sinnvoll. Die Indikation zur stationären Observation ist großzügiger zu stellen als bei Einlingsschwangerschaften.

14.8.2 Chronische Erkrankungen der Mutter

Herzfehler

Duch die gesteigerte kardiovaskuläre Belastung können sich vorbestehende Herzerkrankungen verschlechtern oder erst klinisch manifest werden. Ist im Rahmen der Grunderkrankung eine Antikoagulation notwendig, so muss diese während der Schwangerschaft unbedingt mit **Heparin** (UFH oder NMH) erfolgen. Insbesondere für Patientinnen, die an Klappenfehlern leiden, besteht die **Gefahr** einer Infektion bis hin zur **Endokarditis** (bei Verdacht Antibiose und stationäre Observation). Bei der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen ist insbesondere auf die toxische Wirkung von ACE-Hemmern, Benzothiazindiuretika und Cumarinen auf das Kind zu achten. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen und Kardiologen ist unerlässlich, auch im Hinblick auf die Geburt.

Hyperthyreose

Sie ist für das Kind ungefährlicher als die Hypothyreose (→ Kretinismus, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A306). Ursächlich ist meistens ein Morbus Basedow. Es besteht ein Risiko für Aborte, Gestosen und Frühgeburtlichkeit. Die Behandlung erfolgt mit Thyreostatika (v. a. Propylthiouracil), eine Kombination mit Schilddrüsenhormonen darf jedoch nicht erfolgen. Es kann in seltenen Fällen durch die Schwangerschaft zur thyreotoxischen Krise kommen.

Epilepsie

Die Ursache jedes in der Schwangerschaft erstmals aufgetretenen Krampfanfalls muss abgeklärt weren (DD Eklampsie). Am häufigsten sind generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle oder Absencen. Bei der Hälfte der Epileptikerinnen bleibt die Anfallshäufigkeit während der Schwangerschaft gleich, bei je ¼ nimmt sie zu bzw. ab. Der Bedarf an Antikonvulsiva steigt meistens an, daher sind regelmäßge neurologische Kontrollen (inkl. Medikamentenspiegel im Serum) notwendig. Durch alle antikonvulsiven Medikamente steigt die Gefahr für fetale Fehlbildungen, weshalb bei geplanter Schwangerschaft

eine neurologische Konsultation (ggf. Absetzen der Medikamente) anzuraten ist.

14.8.3 Krebserkrankung in der Schwangerschaft

Zervixkarzinom

Nicht selten (1 %) ergeben sich auch während der Schwangerschaft auffällige Befunde eines Zervixabstriches. Je nach Situation kann das Ende der Schwangerschaft unter regelmäßigen Kontrollen abgewartet werden oder es muss eine Konisation erfolgen. Handelt es sich bereits um ein invasives Karzinom, muss (ab Stadium IB) radikal operiert werden (mit SS-Abbruch in den ersten beiden Trimena). Im letzten Trimenon kann evtl. eine Sectio mit anschließender sofortiger Operation erfolgen (S. 344).

Mammakarzinom

Diagnostik und Therapie erfolgen analog dem Prozedere des Mammakarzinoms bei Nichtschwangeren (S. 354), jedoch werden Knochenszintigrafie und adjuvante Radiatio erst nach der Entbindung durchgeführt. Eine Chemotherapie ist nach dem 1. Drittel der Schwangerschaft möglich. Generell werden Chemotherapeutika vom Fetus erstaunlich gut toleriert.

Morbus Hodgkin/Leukämie

Ein Morbus Hodgkin und Leukämien sind per se kein Grund, die Schwangerschaft vorzeitig zu beenden, die Therapie geht jedoch mit einem erhöhten Risiko für fetale Missbildungen einher. Der optimale Therapiebeginn (während oder nach SS) muss in Zusammenarbeit mit dem Onkologen geklärt werden. Strahlentherapien sind im Gegesatz zur Chemotherapie nur schwer mit einer Schwangerschaft vereinbar (→ beträchtliche fetale Schädigung).

14.9 Pharmakotherapie in der Schwangerschaft

Tab. 14.8 zeigt eine Auswahl vertretbarer Medikamente während Schwangerschaft und Stillzeit. Prinzipiell sollten jedoch so wenig Medikamente wie möglich verabreicht werden (fast alle Medikamente sind plazentagängig), besonders während der Phase der Organentwicklung ist die Indikation äußert streng zu prüfen.

14.10 Notfälle in der Schwangerschaft

14.10.1 Blutungen

Tab. 14.9 gibt eine Übersicht über die häufigsten Blutungskomplikationen während der Schwangerschaft und den jeweiligen Zeitpunkt ihres Auftretens. Siehe auch Leitsymptome S. C 306.

14.10.2 Intrauteriner Fruchttod

DEFINITION Stirbt der Fetus vor der Geburt in utero, spricht man vom **intrauterinen Fruchttod**. Eine **Totgeburt** bezeichnet die Entbindung eines **toten** Kindes mit einem Geburtsgewicht **>500 g**.

Ätiologie: Eine **Minderversorgung des Kindes mit Sauerstoff** (z. B. durch Plazentainsuffizienz, vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurkomplikationen, Morbus haemolyticus) ist am häufigsten. Weitere Ursachen sind Infektionen, Fehlbildungen und exogene Noxen.

Klinik: **Fehlende Kindsbewegungen**, ein **Absinken des Uterus** und eine **Verringerung des Bauchumfangs** deuten auf den Tod des Fetus hin. Kindliche **Herzaktionen** sind nicht mehr nachweisbar. Eine seltene Komplikation ist das sog. **Dead-fetus-Syndrom**, das einer mütterlichen Verbrauchskoagulopathie wenige Wochen nach Absterben der Frucht entspricht.

Diagnostik:
- Anamnese: Kindsbewegungen?
- Sonografie: fehlende Kindsbewegungen und fehlende fetale Herzaktionen.

Therapie:
- Einleitung der Geburt bzw. Sectio
- psychologische Betreuung
- Angebot weiterführender Untersuchung zur Ermittlung der Ursache (Obduktion, Chromosomenanalyse, Infektabklärung).

MERKE Eine Totgeburt muss dem Standesamt gemeldet werden. Es besteht Bestattungspflicht.

14.10.3 Amnioninfektions-Syndrom

DEFINITION **Bakterielle Infektion**, die sich insbesondere nach einem **vorzeitigen Blasensprung** manifestiert und von der Mutter später auch auf das Kind übergreifen kann.

Ätiopathogenese: Meist handelt es sich um eine **aufsteigende Infektion** (v. a. von **β-hämolysierenden Streptokokken** der Gruppe B, aber auch Stapyhlokokken, Enterokokken, E. coli oder Anaerobier), die zunächst die Zervix uteri befällt und sich später auf die Eihäute ausbreitet. Bei geschlossener Fruchtblase entsteht die Infektion durch hämatogene Ausbreitung der Keime. Ein verlängerter Geburtsverlauf stellt ebenfalls ein Risiko dar.

Klinik: **Infektzeichen** wie Fieber und Tachykardie bestimmen das klinische Bild der Mutter. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Druckschmerzhaftigkeit des Uterus, fötidem Fruchtwasser und vorzeitig einsetzenden Wehen mit konsekutiver Frühgeburt kommen. Im CTG kann eine fetale Tachykardie auffallen.

Tab. 14.8 Auswahl vertretbarer Medikamente während Schwangerschaft und Stillzeit

Medikament	Wirkstoff	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Stillzeit
Analgetika	Paracetamol	+	+	+	(+)
Antiphlogistika	Ibuprofen	(+)	(+)	–	+
Antibiotika	Penicillin, Aminopenicillin Cephalosporin Erythromycin	+ (+) (+)	+ (+) (+)	+ (+) (+)	(+) (+) (+)
Antihypertensiva	Dihydralazin α-Methyldopa Metoprolol	+ + (+)	+ + (+)	+ + (+)	(+) + (+)
Antiemetika	Dimenhydrinat	+	+	–	+
Antikoagulation	Heparin NMH	+ +	+ +	+ +	+ +
Kontrazeptiva	Gestagene	–	–	–	+

(+) nur nach strenger Indikationsstellung bzw. unter strenger Kontrolle

Tab. 14.9 Blutungen während der Schwangerschaft

Ursache	Zeitpunkt der Blutung
Abortus (imminens, incipens, (in)completus, missed abortion)	1. Trimenon
Extrauteringravidität	1. Trimenon
Blasenmole	1. Trimenon
Placenta praevia	fortgeschrittene Schwangerschaft, meist 3. Trimenon
vorzeitige Plazentalösung	meist im 3. Trimenon
Zeichnungsblutung (bei Eröffnung des Muttermundes)	Eröffnungsphase der Geburt
Portioektopie	jederzeit
Zervixpolyp	jederzeit
genitale Neoplasie, z. B. Zervixkarzinom	jederzeit

Risiken für Mutter und Kind: Die Infektion kann bei der Mutter zu einem schweren Krankheitsbild mit Endotoxinschock, Sepsis und Gerinnungsstörungen führen. Für den Fetus besteht die Gefahr der Frühgeburtlichkeit mitsamt ihrer Risiken sowie einer Infektion verschiedener Organsysteme (bis hin zur **Sepsis**).

Diagnostik: Von größter Bedeutung ist die Bestimmung der **Infektparameter** (CRP und Leukozyten ↑, Fieber). Der Zustand des Kindes muss regelmäßig mittels **CTG** überwacht werden.

Therapie: Therapie der Wahl sind eine unverzügliche **antibiotische Behandlung** und eine schnellstmögliche **Beendigung der Schwangerschaft.**

14.10.4 Eklampsie

DEFINITION Generalisierter **tonisch-klonischer Krampfanfall** als Komplikation einer Präeklampsie.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Eklampsie ist bei 10 % aller Gestosepatientinnen eine Komplikation der Präeklampsie. Sie ist **kein** Parameter für die Schwere der Gestose und kann auch postpartal auftreten (25 %). Die Diagnostik erfolgt analog dem Prozedere bei der Präeklampsie. Zusätzlich sollte ein neurologisches Konsil (DD Epilepsie) erfolgen. Die mütterliche Mortalität liegt je nach Anfallshäufigkeit bei bis zu 40 %, die perinatale Letalität bei ca. 30 %.

Klinik: Zusätzlich zur Klinik der Präeklampsie kommt es **zu generalisierten Krampfanfällen** mit oder ohne Verlust des Bewusstseins bis hin zum Status eclampticus. Häufige **Prodromi** sind starke Kopfschmerzen, Augenflimmern, Ohrensausen, Hyperreflexie und Unruhe.

Risiken für Mutter und Kind: Bei der Mutter besteht die Gefahr, dass die Krämpfe in einen Status eclampticus übergehen. Darüber hinaus kann es auch zur disseminierten intravasalen Gerinnung mit schwersten Organschäden kommen. Beim Kind kann durch plazentare Störungen (vorzeitige Lösung, Insuffizienz, Infarzierung) eine Hypoxie auftreten, im schlimmsten Fall auch ein intrauteriner Fruchttod.

Therapie: Intensivüberwachung der Mutter, Überwachung des Kindes mittels CTG, evtl. Einlegen eines Mundkeils, Behandlung des Anfalls mit **Magnesium** i.v. (1. Wahl, **Cave**: evtl. Atemdepression und kardiale Erre-

gungsleitunsstörung als Nebenwirkung) oder **Phenytoin** i. v. (2. Wahl) sowie Diazepam i. v. wenn kein anderes Medikament verfügbar ist. Die **Beendigung der Schwangerschaft** ist die einzige kausale Therapie. Bei entsprechendem Zustand von Mutter und Kind kann eine **vaginale Entbindung** versucht werden. Die Indikation zur **Sectio** ist großzügig zu stellen, entweder bei drohender Eklampsie oder nach dem eklamptischen Anfall.

14.11 Geburt

14.11.1 Normale Geburt

Geburtsmechanik

Anatomische Parameter: Der mütterliche **Geburtskanal** besteht aus einem knöchernen Anteil und einem inneren (unteres Uterinsegment, Zervix, Vagina, Vulva) und äußeren (Beckenbodenmuskulatur) Weichteilkanal. Das Gewebe zwischen Vulva und After wird als **Damm** bezeichnet. Geburtshilflich relevant sind die Durchmesser von Beckeneingang und Beckenmitte (**Abb. 14.13**) sowie die Einteilung des Beckens in verschiedene Ebenen (**Abb. 14.14**). Man unterscheidet zwischen

- **Beckeneingangsebene:** Übergang vom großen zum kleinen Becken mit querovalem Durchmesser zwischen Symphyse und Promontorium, engste Stelle ist die Conjugata vera obstetrica mit 11 cm (= Verbindung zwischen Promontorium und dem am weitesten vorspringenden Teil der Symphyse).
- **Beckenhöhle:** nahezu runder Durchmesser
  - zwischen Mitte der Symphysenhinterwand und Mitte des 3. Sakralwirbels (Ebene der Beckenweite)
  - zwischen Symphysenunterkante und Sakrokokzygealgelenk (Ebene der Beckenenge)
- **Beckenausgangsebene:** längsovaler Durchmesser zwischen Symphysenunterkante und Steißbeinspitze.

Bei der regelrechten Geburt muss zunächst der kindliche Kopf den mütterlichen Geburtskanal passieren. Die Haltung des Kopfes zu seinem Körper (s. u.) bestimmt den Durchmesser (**Abb. 14.15**). Bei der Hinterhauptslage (kleinstmöglicher Kopfdurchmesser → Normalfall, Leitstelle ist die kleine Fontanelle) ist der **kleine schräge Durchmesser** die ausschlaggebende Größe. Die Verschieblichkeit der Schädelplatten ermöglicht eine gewisse Anpassung des Kopfumfangs an den engen Geburtskanal. Um sich den anatomischen Gegebenheiten (querovaler Beckeneingang, kreisrunde Beckenmitte, längsovaler Beckenausgang) anzupassen, muss sich der kindliche Kopf unter der Geburt entsprechend drehen: Tiefertreten des Kopfes in indifferenter Haltung und mit querer Pfeilnaht (→ Anpassung an den querovalen Beckeneingang), zunehmende Beugung in der Beckenhöhle (→ Verkleinerung der Durchtrittsfläche), Rotation in den geraden Durchmesser (→ Anpassung an den längsovalen Beckenausgang), Streckung beim Beckenaustritt und anschließende äußere Drehung des Kopfes (→ Drehung der Schultern in den geraden Durchmesser).

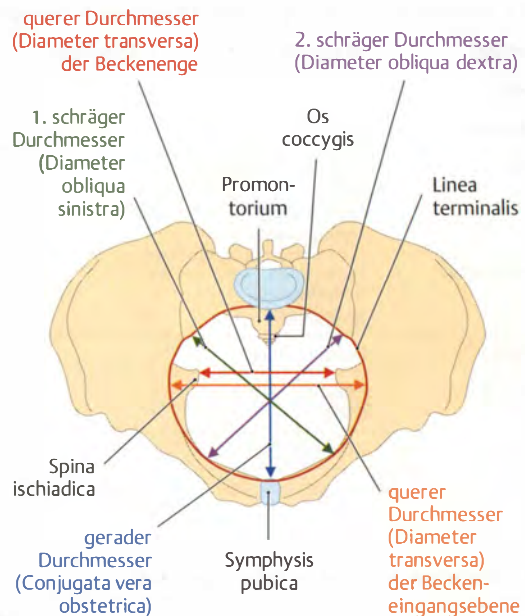


Abb. 14.13 **Durchmesser des weiblichen Beckens.** Die Conjugata vera beträgt normalerweise um die 11 cm, die schrägen Durchmesser 12,5 cm und der quere Durchmesser 13,5 cm. [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

Durch die transvaginale Ertastung der **Fontanellen** und der **Schädelnähte** können die aktuelle **Position und der Höhenstand** des **Kindskopfes** innerhalb des Geburtskanals beschrieben werden. Lage, Stellung und Poleinstellung können mittels der Leopold'schen Handgriffe beurteilt werden (**Abb. 14.3**).

Position des Kindes: Die räumliche Beziehung zwischen Mutter und Kind wird wie folgt definiert:

- **Lage**: Ausrichtung der Längsachse des Kindes zur Längsachse der Mutter → Längslage (99 % aller Geburten). Abhängig vom vorangehenden Kindsteil (Poleinstellung) unterscheidet man zwischen Schädel- und Beckenendlage.
- **Stellung**: Position des kindlichen Rückens von der Mutter aus gesehen. **I. Stellung:** Rücken zeigt nach links, **II. Stellung:** Rücken zeigt nach rechts. Ist das Kind mit dem Rücken eher nach vorne/hinten gedreht, kann dies mit a/b beschrieben werden → am häufigsten ist die Ia-Stellung.
- **Haltung**: Position der kindlichen Teile zueinander, v. a. des Schädels zum Rumpf. Der geburtsmechanisch wirksam werdende Durchmesser ist abhängig von der Haltung. Die normale Geburt erfolgt aus der vorderen Hinterhauptshaltung.
- **Einstellung**: Position des führenden kindlichen Teils zum Geburtskanal. Der Geburtshelfer orientiert sich an den Schädelnähten bzw. Fontanellen im Vergleich zu den Beckenebenen. Wichtig ist die Erkennung von regelwidrigen Einstellungen wie z. B. bei hohem Querstand oder tiefem Geradstand.

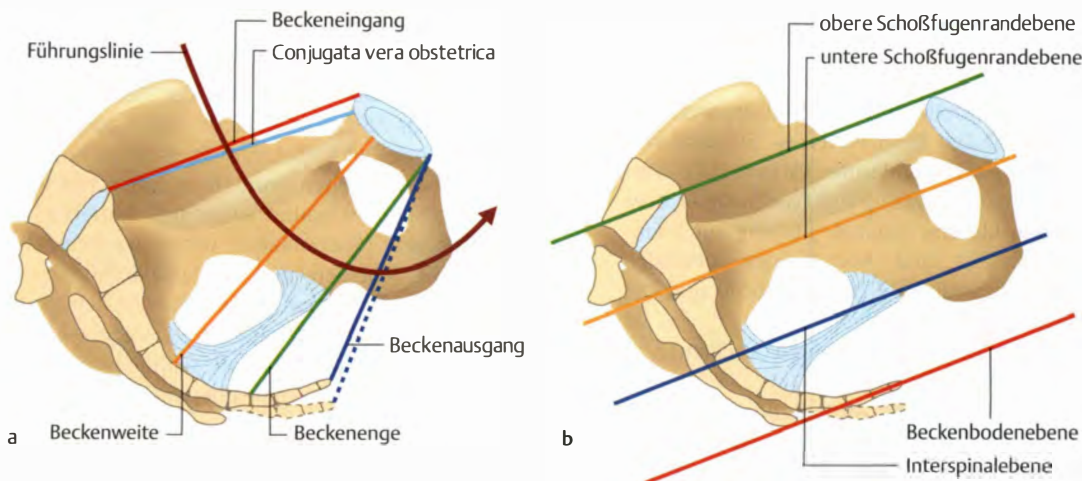


Abb. 14.14 Ebenen des weiblichen Beckens. a Klassische Ebenen. Die Beckenführungslinie erhält man, wenn man die Mittelpunkte der verschiedenen Ebenen verbindet. Sie beschreibt den Verlaufsweg des kindlichen Kopfs unter der Geburt. **b** Parallelebenen nach Hodge. [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

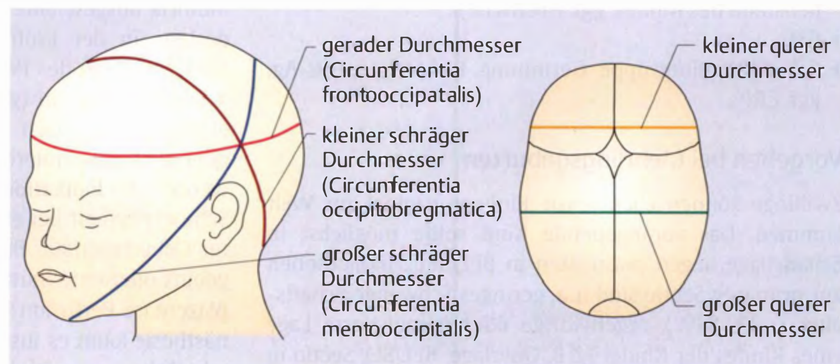


Abb. 14.15 Durchmesser des kindlichen Kopfes. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Regelhafter Geburtsverlauf

Eröffnungsperiode: Phase ab Einsetzen zervixwirksamer Wehen bis zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes (auf ca. 10 cm). Während der Eröffnungsperiode **reift die Zervix**, d. h., sie wird allmählich weicher und verlagert sich von sakral in Richtung Führungslinie (Beurteilung mittels Bishop-Score, **Tab. 14.4**). Der kindliche Kopf wird durch die Wehen immer weiter nach unten gedrückt. Springt die Fruchtblase bei vollständig eröffnetem Muttermund, spricht man vom **rechtzeitigen Blasensprung**. Anschließend werden die Wehen stärker und es folgt die Austreibungsperiode. Die Eröffnungsperiode kann bei Primiparae bis zu 12 h dauern. Bei Mehrgebärenden verläuft sie meistens schneller.

Faustregel für die Muttermundseröffnung ca.1 cm/h.

MERKE
- **vorzeitiger Blasensprung:** Blasensprung vor Beginn der Wehen (Infektionsgefahr)
- **frühzeitiger Blasensprung:** Blasensprung vor vollständiger Muttermundseröffnung innerhalb der Eröffnungsperiode
- **verspäteter Blasensprung:** Blasensprung innerhalb der Austreibungsperiode.

Austreibungsperiode: Phase ab vollständig eröffnetem Muttermund bis zur Geburt des Kindes. Die Wehen werden häufiger und stärker. Bei der Mutter wird ein Drang zum Mitpressen während der Wehen ausgelöst (**Pressphase**). Vom **Einschneiden** des Kopfes wird gesprochen, sobald der kindliche Kopf von außen sichtbar wird. Die eigentliche Passage durch die Vulva wird als **Durchschneiden** bezeichnet. Insbesondere während des Durchschneidens kann das Kind durch Kompression und verminderte Durchblutung von Uterus bzw. Plazenta sowie durch die einwirkenden Kräfte auf den kindlichen Kopf gefährdet sein. Außerdem besteht die Gefahr eines **Dammrisses** für die Mutter (sorgfältiger Dammschutz!). Wenn das Kind geboren ist, wird die Nabelschnur durchtrennt. Die Austreibungsperiode sollte zügig verlaufen.

Nachgeburtsperiode: Die Ablösung und Ausstoßung der Eihäute und der Plazenta kündigt sich mit einem vaginalen Blutabgang (200–300 ml) an. Sie kann durch leichten Zug an der Nabelschnur oder die Gabe von Oxytozin unterstützt werden. Die Nachgeburtsperiode dauert bis zu 1 Stunde.

14.11.2 Leitung und Überwachung der Geburt

Kreißsaalaufnahme

Die Aufnahme in den Kreißsaal sollte erfolgen, wenn die Geburt in absehbarer Zeit zu erwarten ist. Sie kann sich durch regelmäßige, zervixwirksame **Wehen** (DD: Vorwehen, falsche Wehen), Abgang von **Fruchtwasser** bzw. die sog. **Zeichnungsblutung** (vaginale Blutung durch Einriss zervikaler Gefäße und Abgang des zervikalen Schleimpfropfes) ankündigen. Der mütterliche und der fetale Zustand werden beurteilt durch

- Anamnese (insbesondere Risikofaktoren beachten)
- körperliche Untersuchung
  - allgemeine Untersuchung (Auskultation Herz und Lunge, Blutdruck, Puls, Temperatur, Gewicht)
  - Leopold-Handgriffe und Sonografie (Lageverhältnisse des Kindes, Schätzung Geburtsgewicht)
- sterile vaginale Untersuchung (Muttermundsweite, Beurteilung der Zervix mittels Bishop-Score, **Tab. 14.4**, ggf. Palpation Vorblase/Geburtskanal, Position und Höhenstand des Kindes, ggf. Abstriche)
- CTG
- Labor (BB, Blutgruppe, Gerinnung, Elektrolyte, HBs-Ag, ggf. CRP).

Vorgehen bei Mehrlingsgeburten

Zwillinge können ebenso wie Einlinge vaginal zur Welt kommen. Das vorangehende Kind sollte möglichst in Schädellage liegen (ansonsten in BEL/BEL). Indikationen zur primären Sectio sind u. a. geringes Schwangerschaftsalter (< 33. SSW), regelwidrige oder komplizierte Lage eines Kindes/der Kinder (z. B. Querlage, BEL/SL), Sectio in der Vergangenheit oder um mehr als 500 g diskordantes Schätzgewicht. Bei Mehrlingen ≥ 3 Kinder sollte immer einer primären Schnittentbindung der Vorzug gegeben werden.

14.11.3 Geburtserleichterung

Spasmolyse

Bei sehr schmerzhaften Wehen oder straffem Muttermund kann Butylscopolamin (ggf. in Kombination mit zentral wirksamen Medikamenten) zur **Krampflösung** eingesetzt werden. **Starke Schmerzen** können auch mit Opiaten behandelt werden, z. B. Meptazinol oder Pethidin (**Cave**: Sedierung, Übelkeit und Erbrechen bei der Mutter, maternale und fetale Atemdepression, silentes CTG).

Damminfiltration

Vor Episiotomie oder Naht der Geburtsverletzungen kann der Damm **lokal** von der hinteren Kommisur der Vulva aus mit einem Lokalanästhetikum (z. B. Mepivacain 0,5 %) analgesiert werden. Die Damminfiltration hat keinen Einfluss auf den Wehenschmerz.

Pudendusblockade

Durch die Blockade des N. pudendus wird eine **Analgesie im unteren Drittel der Scheide und der Vulva** erreicht (z. B. Analgesie für Austreibungsphase oder vaginal-operative Entbindung). Der Reflex zum Pressen bleibt dabei erhalten. Auf beiden Seiten wird transvaginal mit dem Zeigefinger die Spina ischiadica aufgesucht. Mittels einer sog. Iowa-Trompete (Spezialnadel) wird kurz unter der Spina durch die Scheidenwand ein Lokalanästhetikum (z. B. Mepivacain 1 %) injiziert. Neben allergischen Reaktionen auf das Medikament kann es zu Abszessen und Hämatomen kommen. Die Methode wurde weitgehend verlassen. Heutzutage gibt man überwiegend der PDA den Vorzug.

Peridural- und Spinalanästhesie

Die Periduralanästhesie (PDA) ermöglicht eine ausgedehnte **Analgesie** (ca. im Bereich von Th 10–L 1) unter Beibehaltung der Motorik (bei Spinalanästhesie ist die Motorik ausgeschaltet). Die Schwangere sollte sich mindestens in der Eröffnungsphase der Geburt befinden. Nach Punktion des Periduralraums zwischen LWK 3 und 4 kann Ropivacain (ggf. in Kombination mit Sufentanil) einmalig bzw. nach Anlage eines Katheters mehrmals oder auch kontinuierlich in den Periduralraum appliziert werden. Als **Indikationen** kommen u. a. der Wunsch nach Schmerzfreiheit bei erhaltenem Bewusstsein, protrahierter Geburtsverlauf, Beckenendlage, Zwillings-/Früh-/Totgeburt oder eine mütterliche Gestose (verbesserte uteroplazentare Perfusion) in Betracht. Unter einer Periduralanästhesie kann es insbesondere zur temporären Wehenschwäche (→ Oxytozin) und zu Kreislaufabfällen (Infusionen) kommen. Weitere Nebenwirkungen und Komplikationen s. S. 64 bzw. zur Spinalanästhesie s. Anästhesie S. 64.

Andere Maßnahmen

Neben dem Einsatz von Analgetika können allgemein **entspannende Maßnahmen** (Atemübungen, Massage, Entspannungsübungen, Aroma- und Musiktherapie, Entspannungsbad) die Anspannung und Schmerzen unter der Geburt lindern. Auch die **Akupunktur** kommt häufig zum Einsatz.

14.11.4 Geburtseinleitung

Eine Geburtseinleitung kann **elektiv** (Wunsch) stattfinden oder durch eine **fetale Gefährdung** (z. B. Übertragung, IUGR, vorzeitiger Blasensprung, pathologisches CTG) bzw. durch **mütterliche Komplikationen** (hypertensive Schwangerschaftserkrankung, Rhesusinkompatibilität, chronische Erkrankung der Mutter) indiziert sein. Je nach Zervixreife gibt es verschiedene Methoden (**Tab. 14.10**).

Tab. 14.10 Methoden zur Geburtseinleitung

Methode	Durchführung	Bishop-Score
PGE2-Gel	intrazervikale Applikation von Dinoproston bei noch unreifer Zervix, anschließend kontinuierliche CTG-Überwachung für 2 h; ggf. Wiederholung der Gelapplikation nach ca. 6 h	≤ 5
PGE2-Tabletten	Einlage von Minoprostin-Tabletten in die hintere Fornix vaginae; ggf. Wiederholung der Gelapplikation nach ca. 6 h	> 5
Oxytozininfusion	i. v.-Applikation von Oxytozin (initial Gabe von 5–10 ml/h 3 IE Oxytozin auf 250 ml Glukose 5%-Lösung, dann Steigerung alle 15 min um 5 ml/h, Maximaldosis 60 ml/h) bis zum Auftreten regelmäßiger Wehen unter dauernder CTG-Kontrolle. Voraussetzung ist eine reife Zervix	> 8
Amniotomie	bei sehr langer Eröffnungsphase bzw. Wehenschwäche kann eine transvaginale Eröffnung der Fruchtblase oft schnell starke Wehen induzieren. Voraussetzung ist eine reife Zervix, der kindliche Kopf sollte bereits fest im Becken stehen.	> 8

14.12 Regelwidriger Geburtsverlauf

14.12.1 Lageanomalien

Beckenendlage

DEFINITION Längslage, bei der nicht der Kopf, sondern der Steiß oder Teile der unteren Extremität vorangehen.

Einteilung: Es gibt verschiedene Varianten der Beckenendlage (BEL):
- reine Steißlage (60%)
- Steiß-Fuß-Lage (14%)
- Knielage (1%)
- Fußlage (25%).

Zusätzlich wird zwischen einer vollkommenen (beide Beine gehen voraus) und einer unvollkommenen (ein Bein geht voraus, eines ist hochgeschlagen) Lage unterschieden (**Abb. 14.16**).

Epidemiologie und Ätiologie: Bei ca. 5% aller Geburten (v. a. bei der Primipara) liegt das Kind in Beckenendlage, bei Früh- und Mehrlingsgeburten ist sie sogar noch häufiger (10% bzw. 25%). Bei einem zu engen mütterlichen Becken, Polyhydramnion, kindlichen Fehlbildungen sowie schlaffem Uterus (Mehrgebärende), Uterusmyomen oder -fehlbildungen kann die regelrechte Einstellung des Kindes ebenso ausbleiben.

Risiken für Mutter und Kind:
- protrahierter Geburtsverlauf: u. U. bis zum Geburtsstillstand (→ Umstieg auf sekundäre Sectio)
- Gefahr des Sauerstoffmangels (Kompression der Nabelschnur) und der intrakraniellen Blutung (mangelnde Druckanpassung)
- obere (C 5/6) und untere (C 7/8, Th 1) **Plexusschäden:** v. a. bei nicht kunstgerecht entwickelten, hochgeschlagenen Armen.

Diagnostik: Charakteristisch für eine Beckenendlage sind der tastbare kindliche Kopf im Fundusbereich (1. Leopold-Handgriff) sowie das fehlende Ballotment-Phänomen (3. Leopold-Handgriff). Bei der **vaginalen Untersuchung** sind der Steiß oder Teile der unteren Extremität zu tasten. Die **kindlichen Herztöne** sind meist in Nabelhöhe oder darüber zu finden (Auskultation oder CTG). Den endgültigen Beweis erbringt die **Sonografie**.

Geburtshilfliche Maßnahmen: Ab der 37. SSW kann eine **Wendung des Kindes** von außen versucht werden. Auch bestimmte Lagerungstechniken sowie die Moxibustion und die Akupunktur werden manchmal zur Induktion der Drehung des Kindes eingesetzt. Bleibt die Beckenendlage bestehen, so muss nach einem **ausführlichen Beratungsgespräch** und einer sorgfältigen Risikoabwägung









Abb. 14.16 **Häufige Varianten der Beckenendlage.** [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

durch einen Facharzt der Geburtsmodus besprochen werden. Eine vaginale Entbindung ist grundsätzlich möglich (s. u.). Den Eltern wird jedoch häufig zur **primären Sectio** geraten.

MERKE Ist bereits ein Fuß geboren, sollte die Geburt durch **Tokolyse** hinausgezögert und die Indikation zur **sekundären Sectio** gestellt werden.

Vaginale Entwicklung bei Beckenendlage:

- **Manualhilfe nach Bracht:** Nach Geburt des vorderen Schulterblattes, fasst der Geburtshelfer das Kind an dessen Oberschenkel (Daumen liegen auf der Rückseite). Gleichzeitig kann ein zweiter Helfer während einer Wehe Druck vom Fundus in Richtung Steiß ausüben (**Kristeller-Handgriff**). Ebenfalls wehensynchron führt der erste Geburtshelfer nun den kindlichen Rumpf um die Symphyse der Mutter, sodass zuerst die Arme und anschließend der Kopf geboren werden.
- **Armlösung:** Sie wird notwendig, wenn ein Ärmchen stecken bleibt. Mögliche Methoden sind:
  - **klassische Armlösung:** Mit stopfenden Bewegungen versucht man die vordere Schulter in die Kreuzbeinhöhle zu verlagern und von dort herauszulösen.
  - **Armlösung nach Bickenbach:** Das hintere Ärmchen wird gelöst und anschließend der vordere Arm über die Brust des Kindes entwickelt.
- **Kopflösung nach Veit-Smellie:** Das Kind "reitet" auf dem Unterarm des Geburtshelfers, während dieser seinen Arm so weit nach vorne schiebt, dass er mit dem Zeigefinger in den Mund des Kindes fassen kann. Mit der anderen Hand greift er mit Zeige- und Mittelfinger die Schultern und zieht das Kind nach unten bis die Nacken-Haar-Grenze sichtbar wird. Dann hebt er das Kind an und beugt zur Unterstützung den Zeigefinger im Mund des Kindes. Anschließend wird das Kind so auf den Bauch der Mutter entwickelt.

Querlage

DEFINITION Das Kind liegt quer im Uterus mit dem Kopf auf der einen und dem Steiß auf der anderen Darmbeinschaufel. Kommt es zum Vorfall eines kindlichen Armes, wird dies als **verschleppte Querlage** bezeichnet.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Querlage ist mit < 1 % aller Geburten eher selten. Eine vermehrte Beweglichkeit des Kindes (bei Polyhydramnion, Frühgeburten oder schlaffem Uterus) sowie eine mangelhafte Anpassung an das mütterliche Becken bei Mehrlingsschwangerschaften, Uterusfehlbildungen und Plazentaanomalien können eine Querlage verursachen.

Risiken für Mutter und Kind: Mit Beginn der Wehen wird das Kind zunehmend in das mütterliche Becken gepresst. Durch seine Lage übt es eine extreme Spannung auf den Uterus aus, sodass dieser u. U. sogar **rupturieren** kann (→ Verblutungsgefahr der Mutter!).

Diagnostik: Erste Hinweise ergeben sich durch die **Leopold'schen Handgriffe:** Kopf und Steiß sind seitlich am Uterus zu tasten (2. Leopold-Handgriff), kein vorangehender Teil über der Symphyse (3. Leopold-Handgriff). Bei der **vaginalen Untersuchung** fällt das leere Becken auf, evtl. kann man die kindliche Schulter oder einen Arm tasten. Die **kindlichen Herztöne** sind im Bereich des Nabels zu finden (Auskultation/CTG). Die **Sonografie** ist beweisend.

Geburtshilfliche Maßnahmen: Kinder in Querlage können nur durch einen **Kaiserschnitt** geboren werden. Kommt es zur verschleppten Querlage, so sind eine hochdosierte **Tokolyse** und eine umgehende Sectio indiziert.

MERKE Eine vaginale Entbindung eines Kindes aus der Querlage ist nicht möglich.

Bei einer Zwillingsschwangerschaft mit Querlage des zweiten Zwillings ist eine vaginale Geburt grundsätzlich möglich. Man versucht dabei das Kind nach Geburt des vorangehenden Zwillings am Fuß zu fassen und in Längslage zu drehen (kombinierte Wendung). Der Geburtsablauf muss allerdings sorgfältig geplant und mit der Mutter besprochen werden.

14.12.2 Haltungsanomalien

Regelwidrige Schädellagen

DEFINITION Die ausbleibende Beugung des kindlichen Kopfes auf die kindliche Brust nennt man **Deflexionslage**. Abhängig vom Grad der Streckung unterscheidet man die **Vorderhaupts-**, die **Stirn-** und die **Gesichtslage**.

Epidemiologie: Streckhaltungen des Kopfes kommen bei ca. 1 % aller Geburten, vor allem bei Früh- und Mehrlingsgeburten, vor.

Risiken für Mutter und Kind: Es kann zum **protrahierten Geburtsverlauf** bis hin zum Geburtsstillstand kommen (→ Gefahr von Sauerstoffmangel und Azidose des Kindes). Durch die unphysiologische Kopfhaltung ergibt sich ein größerer Durchmesser, der den Geburtskanal passieren muss (→ häufigere und stärkere **Geburtsverletzungen**, z. B. Dammrisse).

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des Palpationsbefundes unter der Geburt gestellt. Je nach Haltung des Kopfes ist eine unterschiedliche führende Struktur (**Leitstelle**) zu tasten (**Abb. 14.17**):

- **Vorderhauptslage:** große Fontanelle
- **Stirnlage:** Stirn
- **Gesichtslage:** Kinn.
- **Roederer-Kopfhaltung:** kleine Fontanelle. Der Kopf ist bereits am Beckeneingang maximal gebeugt; günstige Kopfhaltung, v. a. bei engem mütterlichen Becken.

Geburtshilfliche Maßnahmen:

- **Vorderhauptslage:** Seitenlagerung der Schwangeren, falls die kleine Fontanelle nicht die Führung übernimmt, Episiotomie und ggf. vaginal-operative Entbindung.

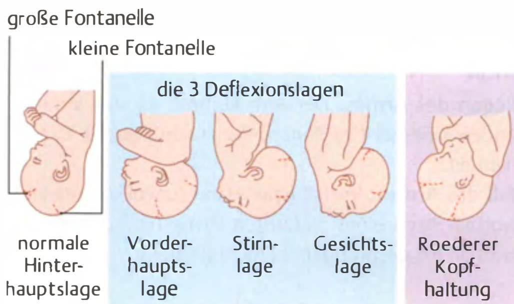


Abb. 14.17 **Haltungsanomalien.** [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

- **Stirnlage:** Wenn die Stirnlage > im Laufe der Geburt anhält, ist eine Sectio unumgänglich.
- **Gesichtslage:** Lagerung der Schwangeren auf die Seite des kindlichen Kinns. Wenn das Kinn sich zur mütterlichen Symphyse dreht (mentoanteriore Gesichtslage), kann grundsätzlich vaginal entbunden werden. Ein sakralwärts gerichtetes Kinn (mentoposteriore Gesichtslage) stellt aufgrund des zu groß werdenden Durchmessers eine geburtsunmögliche Lage dar (→ sekundäre Sectio).

14.12.3 Einstellungsanomalien

Einstellungsanomalie des Kopfes

DEFINITION Der kindliche Kopf steht nicht richtig im Geburtskanal, sodass nicht das Hinterhaupt, sondern ein anderer Teil des Kopfes die Führung übernimmt.

Formen:
- **hoher Geradstand:** Der Kopf steht um 90° verdreht über dem querovalen Beckeneingang (Gesicht nach vorne oder hinten, Pfeilnaht von Symphyse zum Sakrum)
- **tiefer Querstand:** Der Kopf steht um 90° verdreht auf dem Beckenboden, die Pfeilnaht ist quer.
- **Scheitelbeineinstellung**: Der Kopf liegt quer über dem Beckeneingang und ist nach vorne oder hinten geneigt (**Asynklitismus**). Dementsprechend zeigt die Pfeilnaht entweder zur Symphyse (und das hintere Scheitelbein führt, **hintere Scheitelbeineinstellung** bzw. hinterer Asynklitismus → geburtsunmögliche Lage) oder zum Os sacrum (und das vordere Scheitelbein führt, **vordere Scheitelbeineinstellung**, vorderer Asynklitismus).
- **hintere Hinterhauptslage:** Der Kopf ist regelrecht gebeugt, der Rücken des Kindes zeigt allerdings nach hinten zum Os sacrum anstatt zur Symphyse.

Abb. 14.18 zeigt die klassischen Einstellungsanomalien.

Risiken für Mutter und Kind: Die Risiken entsprechen denen der regelwidrigen Schädellagen (s. o.).

Diagnostik: Der Palpationsbefund unter der Geburt sichert die Diagnose.

Geburtshilfliche Maßnahmen:
- **hoher Geradstand:** Seitenlagerung im Wechsel (Schaukeln). Falls sich das Kind nicht dreht, muss es durch einen Kaiserschnitt entbunden werden.
- **tiefer Querstand:** Seitenlagerung der Mutter, bei Geburtsstillstand > 30 min Vakuumextraktion.
- **Asynklitismus:** Beim vorderen Asynklitismus kann zuächst eine Spontangeburt versucht werden, der hintere

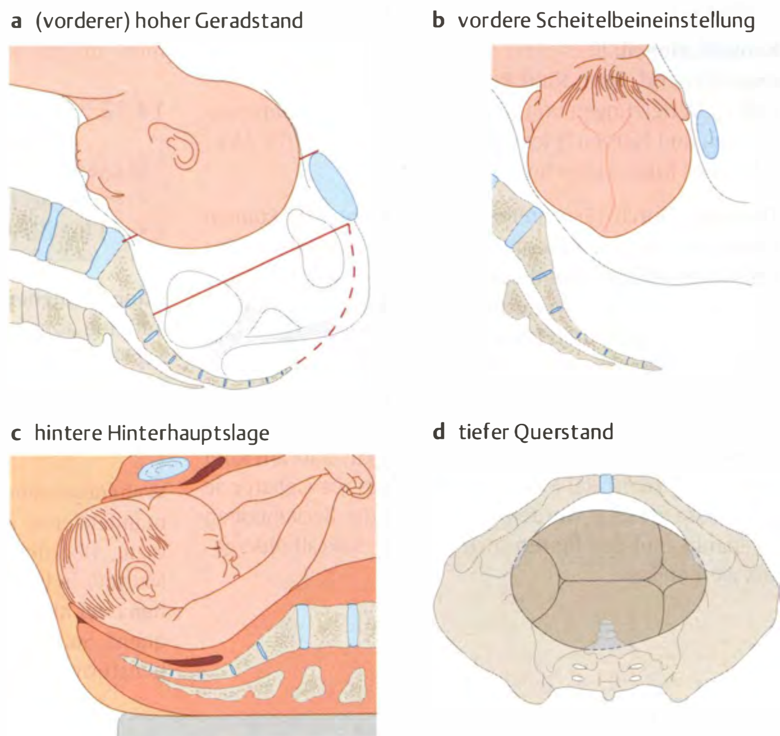


Abb. 14.18 **Einstellungsanomalien.** [aus Breckwoldt, Kaufmann, Pfleiderer, Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2008]

Asynklitismus stellt eine geburtsunmögliche Lage (der kindliche Kopf ist im Becken eingekeilt) und damit Indikation zur Sectio dar.

- **hintere Hinterhauptslage**: Seitenlagerung der Schwangeren, meist ist eine spontane Geburt möglich. Ggf. großzügige Episiotomie bzw. vaginal-operative Entbindung.

Schulterdystokie

DEFINITION Einstellungsanomalie der Schulter mit Geburtsstillstand nach Geburt des Kopfes.

Epidemiologie: Die Schulterdystokie tritt bei bis zu 0,5 % (bei Makrosomie bis zu 10 %) aller Geburten auf.

Ätiopathogenese: Begünstigt wird die Schulterdystokie v. a. durch Adipositas der Mutter sowie eine Makrosomie des Kindes (typisch bei mütterlichem Diabetes mellitus/ Gestationsdiabetes). Die kindlichen Schultern passen sich nur **mangelhaft** an den Geburtsweg an und können nicht geboren werden. Man unterscheidet zwischen:

- **hohem Schultergeradstand:** Die kindlichen Schultern stehen längs auf dem querovalen Beckeneingang, eine Schulter bleibt dadurch an der Symphyse hängen.
- **tiefem Schulterquerstand:** Die kindlichen Schultern stehen quer im längsovalen Beckenausgang und bleiben dadurch stecken.

Klinik: Nach Durchtritt des Kopfes kommt es zum **Geburtsstillstand**, die **äußere Kopfdrehung findet nicht statt**. Beim hohen Schultergeradstand umgibt die Vulva den kindlichen Kopf wie eine Halskrause. Beim tiefen Schulterquerstand ist oft der kindliche Hals schon sichtbar. Die Schultern können nicht entwickelt werden.

Komplikationen: Besonders gefährlich ist der hohe Schultergeradstand. Beim Kind kann es zum Sauerstoffmangel und zu Verletzungen von Knochen (Klavikula-/Humerusfraktur) und Nerven (Plexuslähmung) kommen. Die Mortalität des Kindes ist erhöht.

Therapie: Durch (Erweiterung der) Episiotomie können Kinder im tiefen Schulterquerstand oft relativ problemlos entwickelt werden. Beim hohen Schultergeradstand muss umgehend eine Tokolyse erfolgen und die Episiotomie erweitert werden. Durch Lagerungsmanöver (1. Wahl: maximale Beugung und Streckung der mütterlichen Oberschenkel = **McRoberts-Manöver**) und gleichzeitigen Druck oberhalb der Symphyse wird versucht, die kindlichen Schultern zu drehen bzw. zu lösen. Niemals darf am Kopf gezogen werden! Bei Erfolglosigkeit muss die Gebärende in Narkose versetzt werden, sodass sich der Beckenboden entspannt und der hintere Arm aus der Sakralhöhle gelöst werden kann.

14.12.4 Armvorfall

DEFINITION

- **Vorliegen des Armes:** Der Arm kommt vor den vorangehenden Kindesteil zu liegen, die Fruchtblase ist dabei noch intakt.
- **Vorfall des Armes:** Vorfall einer Hand (unvollkommener Armvorfall) bzw. eines gesamten Arms (vollkommener Armvorfall) bei gesprungener Fruchtblase.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Ein Armvorfall kann u. a. eine Komplikation bei Lageanomalien sein, z. B. bei Quer- oder Gesichtslage des Kindes. Er wird selten bei Schädellagen beobachtet.

MERKE Bei einer Querlage ist eine Blasensprengung wegen der Gefahr des Armvorfalls absolut kontraindiziert.

Klinik: Beim Armvorfall kann es zum **Stillstand** des Geburtsverlaufs, zu Verletzungen der Geburtswege und – bei Querlage des Kindes – zur gefürchteten veschleppten Querlage kommen (hohe Mortalität von Mutter und Kind). Dadurch können bedrohliche **Blutungen** bei der Mutter bis hin zur **Uterusruptur** und eine **Hypoxie** beim Kind auftreten.

Diagnostik: Der vorgefallene Arm kann von vaginal getastet werden.

Therapie: Beim Vorliegen des Armes wird **das Becken der Patientin hochgelagert**, meist treten keine Komplikationen bei der Geburt auf. Beim Armvorfall erfolgt ein **Repositionsversuch** in Narkose, wenn der Kopf noch nicht fest im Beckeneingang steht. Andernfalls (Kopf steht fest im Beckeneingang, erfolglose Reposition, Geburtsstillstand) muss auf eine **sekundäre Sectio** umgestiegen werden.

14.12.5 Geburtsstillstand

DEFINITION Ausbleiben des Geburtsfortschritts für

- **> 2 h** in der **Eröffnungsphase**
- **> 1 h** in der **Austreibungsphase.**

Ätiopathogenese: Ursächlich kann ein Geburtsstillstand auf eine abnorme Wehentätigkeit (Wehendystokie), eine ausbleibende Öffnung des Muttermundes (Zervixdystokie), auf eine Lage-, Einstellungs- bzw. Haltungsanomalie des Kindes, eine Makrosomie (> 4500 g) oder ein Kopf-Becken-Missverhältnis zurückzuführen sein.

Wehendystokie: Eine abnorme Wehentätigkeit kann sich manifestieren als **Wehenschwäche** (bei zu wenig Oxytozin, Überdehnung des Uterus oder Übermüdung der Mutter), in Form von dystopen bzw. **unkoordinierten Wehen** oder als **hyperkinetische Wehen** mit gesteigerter Frequenz, Stärke und Tonus der Uterusmuskulatur (sog. Wehensturm).

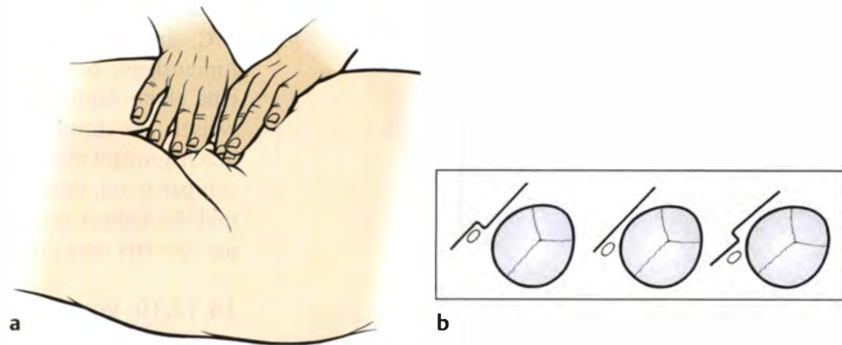


Abb. 14.19 **Zangenmeister Handgriff.** [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Zervixdystokie: Kann sowohl **funktionellen** (durch Spasmen, mangelndes Ansprechen auf Prostaglandine oder psychisch bedingt) als auch **anatomischen** (Verklebungen, Vernarbungen nach Konisation, Zerklage, Entzündungen) Ursprungs sein.

Makrosomie: Kindliches Gewicht oberhalb der 90. Perzentile (→ häufig bei Gestationsdiabetes).

Kopf-Becken-Missverhältnis: Die Ursachen können entweder an der Beckenform liegen (allgemein verengtes Becken, Trichterbecken, langes oder plattes Becken liegen), sodass ein normalgroßer kindlicher Kopf zu groß ist für den Durchtritt durch das mütterliche Becken, oder aber beim Kind selbst (z. B. Hydrozephalus).

Diagnostik:
- Palpation des Uterus (Beurteilung der Wehen)
- **Zangenmeister-Handgriff** (Ausschluss Kopf-Becken-Missverhältnis, **Abb. 14.19**): Legt man unter der Geburt eine Hand auf die mütterliche Symphyse, die andere etwas weiter oberhalb auf den kindlichen Kopf, sollte eine Stufe tastbar sein, bei der die „Kopfhand" tiefer als die „Symphysenhand" liegt. Liegen beide Hände auf dem gleichen Niveau (keine Stufe), besteht der Verdacht auf ein geringgradiges Kopf-Becken-Missverhältnis. Liegt die Kopfhand sogar höher als die Symphysenhand, kann das auf ein ausgeprägtes Missverhältnis hinweisen.
- vaginale Untersuchung (Beurteilung der Zervix, des Höhenstandes und des führenden Kindsteils)
- Sonografie
- CTG (Wehentätigkeit, Zustand des Kindes)
- ggf. Mikroblutuntersuchung.

Geburtshilfliche Maßnahmen: Geht die Geburt trotz bestehender Wehentätigkeit nicht voran, kann es durch den hohen intrauterinen Druck zu einer **fetalen Minderdurchblutung** mit einer konsekutiven **fetalen Hypoxie** bis hin zur **Asphyxie** kommen. Führen die primären Maßnahmen (z. B. Oxytozin bei hypotoner Wehenschwäche, Tokolyse, Entspannung sowie Analgesie, ggf. Zervixdehnung bei anatomischen und Förderung der Zervixreifung mit Prostaglandinen bei funktionellen Ursachen der Zervixdystokie) nicht zum Erfolg, muss je nach Zustand des Kindes (CTG und ggf. Mikroblutuntersuchung) die **Beendigung der Geburt** angestrebt werden. Während der Eröffnungsperiode wird die Geburt i. d. R. durch eine Sectio beendet. Ist die Geburt schon in der Austreibungsphase, bestimmen der Zustand und der Höhenstand des Kindes über das weitere Prozedere (z. B. Unterstützung der Wehentätigkeit durch Oxytozin, Vakkuumextraktion, Forcepsentbindung, Sectio).

14.12.6 Dammriss

DEFINITION **Geburtsverletzung** durch Einreißen des **Dammes** in unterschiedlichem Ausmaß:
- Dammriss **I. Grades**: Hautriss
- Dammriss **II. Grades**: Dammmuskulatur ist mitbetroffen, max. bis an den externen Sphinkter
- Dammriss **III. Grades**: zusätzlich Riss des externen Sphinkters < 50 % (IIIa), > 50 % (IIIb), komplett (IIIc)
- Dammriss **IV. Grades**: Rektum ist mitbetroffen.

Epidemiologie: Dammrisse werden bei bis zu 7 % aller vaginalen Geburten beobachtet.

Ätiopathogenese: Zum Einreißen des Dammes kann es bei unzureichender Dehnung des Gewebes (z. B. großes Kind, schnelle Kindsentwicklung) und mangelndem Dammschutz kommen.

Klinik: Es treten Blutungen und Schmerzen auf.

Diagnostik: Meist genügt die Inspektion der Dammbereichs, manchmal auch Nachweis durch Sonografie.

Therapie: Analgesie der Dammregion, dann Naht unter Beachtung der einzelnen Schichten. Höhergradige Dammrisse (Grad III/IV) sollten von Fachärzten versorgt werden. Ggf. Stuhlregulierung durch Laxanzien.

Prognose: Die Prognose ist bei sorgfältiger Behandlung gut. Darmfisteln oder Stuhlinkontinenz werden auch bei höhergradigen Dammrissen nur noch selten beobachtet.

14.12.7 Nabelschnurvorfall

DEFINITION Nach dem Blasensprung kommt die Nabelschnur vor dem vorangehenden Kindsteil zu liegen. Ein Vorantreten bei stehender Fruchtblase wird als Vorliegen der Nabelschnur bezeichnet (**Abb. 14.20**).

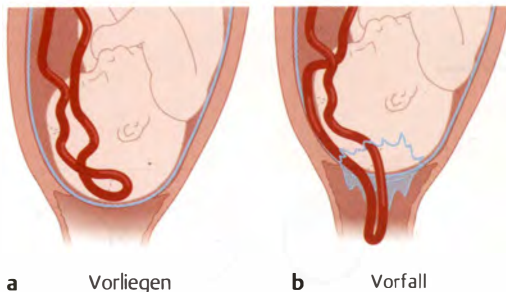


Abb. 14.20 Komplikationen der Nabelschnur. Vorliegen (**a**) und Vorfall (**b**) der Nabelschnur. [aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

Ein Vorfall der Nabelschnur wird bei bis zu 0,5 % der Geburten beobachtet und tritt meist dann auf, wenn das Becken nicht richtig durch das führende Kindsteil abgedichtet ist (z. B. Querlage, Fußlage, sehr kleines Kind, Frühgeburt, Mehrlinge). Das Kind ist hochgradig gefährdet, weil die **Nabelschnur** zwischen Kind und Geburtskanal **komprimiert** werden kann (→ **Hypoxie**). Die Diagnose wird durch die **vaginale Untersuchung** und die pathologischen Befunde im **CTG** (saltatorische Oszillationen, Bradykardie, variable oder spontane Dezelerationen) gestellt. Es muss umgehend eine Tokolyse erfolgen. Das Becken der Mutter wird hochgelagert. Gleichzeitig muss der Geburtshelfer seine Hand in die Vagina einführen und den kindlichen Kopf nach oben schieben bzw. dann so lange halten, bis das Kind per **Notfallsectio** entbunden worden ist.

14.12.8 Uterusruptur

Sie tritt am häufigsten unter der Geburt auf (1:1500). Alle Wandschichten einschließlich der Serosa können mitbetroffen sein. Ursächlich kommen u. a. Lageanomalien des Kindes, zu starke Wehen oder iatrogene Manipulationen (Wendungen, Kristeller-Handgriff) in Betracht. Eine Uterusruptur während der Schwangerschaft ist selten und tritt v. a. nach vorausgegangenen operativen Eingriffen auf (Narbenrupturen → z. B. nach Myomenukleation oder Sectio). In der Regel kommt es zu **stärksten Schmerzen** (**akutes Abdomen**), **vaginalen Blutungen** und zum **Schock**. Die **Wehentätigkeit** hört plötzlich auf, kindliche Herztöne und Bewegungen sind nicht mehr feststellbar. Auch klinisch stumme Verläufe sind möglich, insbesondere bei inkompletten Rupturen an der Uterushinterwand.

Steht der Verdacht einer Uterusruptur im Raum, muss umgehend eine **Tokolyse** durchgeführt, **Volumen** substituiert und eine **Sectio** eingeleitet werden. Lässt sich die Blutung nicht stillen, ist eine Hysterektomie erforderlich.

14.12.9 Fetale Asphyxie

Störung des Gasaustausches zwischen Mutter und Kind vor oder während der Geburt. Es kommt zum fetalen **Sauerstoffmangel** mit konsekutiver **metabolischer Azidose** und einem **CO_2-Anstieg** (→ zusätzlich **respiratorische Azidose**). Dauert die Minderversorgung zu lange an, sind schwere **Hirnschäden** des Kindes die Folge, die schlimmstenfalls tödlich enden. Pathologische Veränderung im CTG, im Rahmen der Mikroblutuntersuchung, bei der Amnioskopie oder bei der Dopplersonografie können auf eine akute Asphyxie während der Schwangerschaft hinweisen. Bei chronischem O_2-Mangel ist eine intrauterine Wachstumsretardierung typisch. Tritt eine **Asphyxie** akut sub partu auf, muss umgehend eine **Tokolyse** eingeleitet und die **Geburt** schnellstmöglich beendet werden (**vaginal-operativ** oder durch **Sectio**).

14.12.10 Vorzeitige Plazentalösung

Synonym: Abruptio placentae

DEFINITION **Partielle** oder **vollständige Ablösung** der Plazenta **vor der Geburt** des Kindes.

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Bei ca. 0,2–2,5 % aller Geburten. Ursächlich infrage kommen Traumen oder plötzliche intrauterine Druckschwankungen bzw. Volumenminderungen (Blasensprung, V.-cava-Kompressions-Syndrom). Auch eine idiopathische Plazentalösung ist möglich. Begünstigend wirken auch Erkrankungen mit Auswirkung auf die Gefäßwände (z. B. Präeklampsie).

Es bildet sich ein **retroplazentares** oder **randständiges Hämatom** (→ ggf. mit Schock, Gerinnungsstörung sowie Plazentainsuffizienz), das meist vaginal abblutet. Seltener drückt sich das Hämatom durch das Myometrium bis zur Serosa hindurch (Couvelaire-Syndrom). PATHO

Klinik: Zunächst macht sich der Prozess durch plötzliche **Bauchschmerzen**, **vaginale Blutungen**, einen **schmerzenden, harten Uterus** und **pathologische CTG-Veränderungen** bemerkbar. Der Schweregrad der Ausprägung reicht von **Grad 0** (keine klinischen Symptome, Diagnose nach der Geburt) bis hin zu **Grad III** (starke Blutung, Schock bzw. starke abdominale Beschwerden, intrauteriner Fruchttod).

Diagnostik: Die Diagnose wird mittels Anamnese, Klinik, CTG und Sonografie gestellt (DD Placenta praevia).

Therapie: Sie ergibt sich aus der Schwere des Krankheitsbildes, dem Gestationsalter sowie dem Zustand von Mutter und Kind. Bei leichten Fällen kann unter engmaschiger Kontrolle die Lungenreifung induziert und zugewartet werden, eine baldige Entbindung ist jedoch anzustreben. Bei lebendem Kind und Grad II bzw. III muss die Mutter hämodynamisch stabilisiert werden und eine sofortige vaginale Fruchtblaseneröffnung mit nachfolgender Sectio erfolgen. Bei besonders ungünstiger kindlicher Prognose bzw. bereits eingetretenem intrauterinem Fruchttod kann ggf. auch vaginal entbunden werden.

14.12.11 Fruchtwasserembolie

DEFINITION Der **Übertritt von Fruchtwasser** in den mütterlichen Blutkreislauf.

Ätiopathogenese: Typische Ursachen sind Rupturen des Uterus oder der Zervix, eine Sectio, starke Wehen oder eine vorzeitige Plazentalösung. Das eingeschwemmte Fruchtwasser und andere korpuskuläre Teile (Zellen, Haare etc.) verlegen dabei die arterielle Strombahn in der Lunge (→ **pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale**), wodurch in der Folge das Blutvolumens im linken Ventrikel akut abnimmt (→ **kadiogener Schock**).

Klinik: Klinisch manifestiert sich das embolische Geschehen als **akute Rechtsherzinsuffizienz** (hoher Puls, niedriger Blutdruck bis hin zur Bewusstlosigkeit) sowie mit **Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Husten** und **Zyanose.** Infolge der erhöhten thromboplastischen und fibrinolytischen Aktivität der Fruchtwasserbestandteile kommt es zur schlagartigen **disseminierten intravasalen Gerinnung.** Auch **zentrale Symptome** wie Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe bis hin zum Koma können auftreten.

Diagnose: Die Diagnose wird durch die Klinik sowie anhand der laborchemischen (Gerinnung, BGA) und – so Zeit bleibt – apparativen Untersuchungen (EKG, Röntgen-Thorax, ggf. CT zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer Thromboembolie) gesichert.

Therapie: Therapeutisch muss eine (intensivmedizinische) **Überwachung** und **Stabilisierung der Mutter** erfolgen. Falls die Fruchtwasserembolie sub partu aufgetreten ist, ist die Geburt möglichst rasch zu beenden. Die **Letalität** der Mutter liegt bei **60–80 %.**

14.12.12 Plazentalösungsstörung

DEFINITION Löst sich die Plazenta nach der Geburt nur unvollständig bzw. verzögert (Lösung dauert länger als 30 min) oder beträgt der Blutverlust > 300 ml, liegt eine Retention oder Plazentalösungsstörung vor.

Ätiopathogenese: Eine mögliche Ursache ist das Einwachsen der Chorionzotten bis zum bzw. ins Myometrium (**Placenta accreta** bzw. **increta**) oder bis zur Serosa (**Placenta percreta**). Meist sind frühere operative Eingriffe am Uterus oder entzündliche Prozesse vorausgegangen. Auch eine **Wehenschwäche** kann die regelrechte Ablösung der Plazenta behindern (**Placenta adhaerens**).

Klinik und Diagnostik: Ein Ausbleiben der Nachgeburtsperiode > 30 min, starke Blutverluste > 300 ml (→ Kontraktion durch Plazentareste gestört) und ein palpatorisch großer, weicher Uterus weisen auf eine Plazentalösungsstörung hin.

Therapie: Therapeutisch sollte zunächst versucht werden, die Kontraktion der Gebärmutter mit Oxytozin und durch die Entleerung der Harnblase zu unterstüzen (**Cave**: Eine volle Harnblase hemmt die Wehentätigkeit). Mit dem **Credé-Handgriff** (Fundus uteri wehensynchron kräftig nach unten drücken) und einem leichten **Zug an der Nabelschnur** kann versucht werden, die Plazenta zu lösen. Führt dies nicht zum Erfolg bzw. sind Teile der Plazenta noch im Uterus verblieben, muss die Plazenta **manuell** in Narkose gelöst (Ausschaben mit der Hand) und mit einer stumpfen Kürette **nachkürettiert** werden. Im schlimmsten Fall (starke Blutungen) muss eine **Hysterektomie** erfolgen.

14.12.13 Atonische Nachblutungen

DEFINITION Blutverlust von mehr als **500 ml nach vaginaler Geburt** bzw. mehr als **1000 ml nach Sectio** infolge inadäquater Uteruskontraktionen.

Sie kann nach regelrechter Plazentalösung oder nach Plazentalösungsstörungen (s. o.) auftreten. Der Uterus ist weich, groß und druckschmerzhaft. Eine Uterusatonie ist eine lebensbedrohliche Komplikation und erfordert ein schnelles Handeln. Zunächst versucht man den Uterus mit konservativen Maßnahmen zu komprimieren (Blasenentleerung, Eisblase, manuelle Kompression):

- **Credé-Handgriff:** Der Fundus uteri wird wehensynchron kräftig nach unten gedrückt.
- **Hamilton-Handgriff:** Eine Hand wird in die Scheide eingeführt und dort zur Faust geballt und gegen den Uterus gepresst. Mit der anderen Hand drückt man fest von außen gegen die innere Hand.
- **Fritsch-Handgriff:** In einer Hand hält man Watte und fasst damit die großen Labien und drückt diese kräftig gegen die Vulva. Die andere Hand drückt wie beim Credé-Handgriff den Fundus uteri nach unten.

Zeigen diese Maßnahmen keinen Erfolg, muss der Uterus **medikamentös zur Kontraktion** angeregt werden (Oxytozin, Misoprostol, Sulproston, Methylergometrin). Gleichzeitig gilt es den massiven Volumenenverlust auszugleichen (Intensivmediziner/Anästhesist hinzuziehen). Bei anhaltender Blutung muss **chirurgisch interveniert** werden. Kann die Blutung durch Gefäßligaturen (Aa. uterinae/iliacae internae) oder Uteruskompressionsnähte nicht gestoppt werden, bleibt nur eine **Hysterektomie** als Ultima Ratio.

14.13 Geburtshilfliche Operationen

14.13.1 Episiotomie

Synonym: Dammschnitt

DEFINITION Einschneiden des Dammes während der Geburt zur Erweiterung des Weichteilkanals.

Indikationen für eine Episiotomie sind
- Beschleunigung der Geburt bei fetaler Asphyxie
- sehr große Kinder
- Schulterdystokie
- Lageanomalien.

Durchführung: Geschnitten wird vor oder beim Durchschneiden des Kopfes am Höhepunkt **einer Wehe.** Eine lokale **Analgesierung** ist i. d. R. nicht notwendig. Für die Schnittführung gibt es 3 Möglichkeiten (**Abb. 14.21**). Die Naht erfolgt schichtweise.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

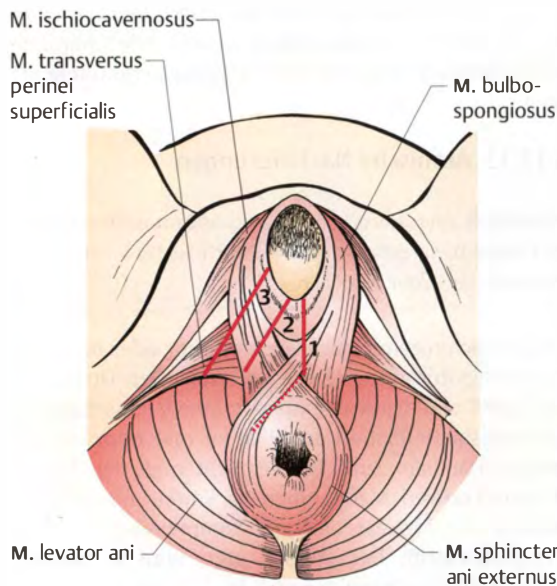


Abb. 14.21 Mögliche Schnittführungen beim Dammschnitt. [aus Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

Die **mediane Episiotomie** verursacht zwar geringere Beschwerden, kann aber beim weiteren Einreißen zu einer Mitbeteiligung des Schließmuskels führen (Gefahr der Stuhlinkontinenz). Die **mediolaterale Schnittführung** kann problemlos erweitert werden und reißt i. d. R. nicht in Richtung Schließmuskel weiter. Nachteilig ist die Durchtrennung der Muskelschicht, die schlechter heilt und stärkere Beschwerden nach der Geburt verursacht.

MERKE Die laterale Episiotomie wird aufgrund der hohen Komplikationsrate heute nicht mehr empfohlen.

14.13.2 Vakuumextraktion

Synonym: Saugglockenentbindung

Indikationen: Unterstützung und Beschleunigung der Geburt bei Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode, Wehenschwäche oder kindlicher Asphyxie.

Voraussetzungen und Durchführung: Muttermund und Fruchtblase müssen bereits (vollständig) eröffnet sein, das Kind in Schädellage liegen und der Höhenstand **mindestens I + 3 betragen.** Eine Silikon- oder Metallsaugglocke wird auf den kindlichen Kopf aufgesetzt (Cave: **nicht** über der großen Fontanelle, da Gefahr der Gefäßverletzung), und langsam ein Sog erzeugt. Nach sorgfältigem Nachtasten, ob mütterlich Weichteile erfasst wurden und einem Probezug wird das Kind zeitgleich mit den Wehen **in Richtung der Führungslinie** nach unten gezogen. Die Zugrichtung wird nach **oben** verändert, sobald die Vulva erreicht ist. Auf einen ausreichenden Dammschutz ist zu achten, wenn nötig wird ein Dammschnitt (s. o.) angelegt. Die Saugglocke wird erst nach der Geburt entfernt. Risiken für das Kind sind v. a. das **Kephalhämatom** und **intrakranielle Blutungen.** Es kann auch zu **Schädelfrakturen** kommen.

MERKE Bei Frühgeburten < 34. SSW darf keine Vakuumextraktion erfolgen, da das Risiko intrakranieller Blutungen zusätzlich erhöht ist. Die Forzepsentbindung ist jedoch möglich.

14.13.3 Forzepsentbindung

Synonym: Zangengeburt

Indikationen und Voraussetzungen: Bei der Zangengeburt gelten die gleichen Indikationen und ähnliche Voraussetzungen wie bei der Vakuumextraktion (s. o.), jedoch muss der Kopf ausrotiert und „zangengerecht" (weder zu groß noch zu klein) geformt sein (keine Dreh- oder Drückbewegungen mit der Zange!).

Durchführung: Meist wird eine **Naegele-** oder **Kjelland-Zange** verwendet. Die beiden Löffel werden getrennt in die Vagina eingelegt. Dabei schützt die Hand des Geburtshelfers die Vaginalwand der Frau und lässt den Löffel zwischen Hand und kindlichem Kopf nach innen gleiten. Die korrekte Lage der Zange sollte mehrfach überprüft werden, bevor die Zange geschlossen wird. Anschließend wird der Kopf wehensynchron in **Richtung Führungslinie** nach außen gezogen. Die Zugrichtung wird wie bei der Saugglocke nach **oben** verändert, sobald der Kopf die Vulva erreicht hat. Meist wird eine Episiotomie angelegt. Nach der Geburt des Kopfes wird die Zange entfernt. Risiken sind **Verletzungen** von **Damm** und **Vagina** bzw. die **Kompression des kindlichen Kopfes** (→ Fazialisparesen, intrakranielle Blutungen, Schädelfrakturen).

14.13.4 Sectio caesarea

Synonym: Schnittentbindung, Kaiserschnitt

Epidemiologie: In Deutschland wird ca. ⅓ der Kinder durch eine Schnittentbindung (Kaiserschnitt) geboren. 10 % davon auf Wunsch der Patientin.

Formen: Als **primäre Sectio** bezeichnet man einen Kaiserschnitt, für den sich schon vor der Geburt entschieden wurde, z. B. wegen Geburtsunmöglichkeit (z. B. Querlage des Kindes) oder bei erhöhtem Risiko für Mutter oder Kind (z. B. Mehrlinge, Placenta praevia, Makrosomie, Frühgeburt < 32. SSW, Beckenendlage). Er wird vor dem Auftreten muttermundwirksamer Wehen durchgeführt. Erweist sich nach Geburtsbeginn ein Umstieg auf einen Kaiserschnitt als erforderlich (z. B. bei prothrahiertem Geburtsverlauf, Geburtsstillstand, Asphyxie, Uterusruptur, Nabelschnurvorfall, Ermüdung der Mutter), spricht man von **sekundärer Sectio.** Die **Notfallsectio** wird bei schweren Gefahrensituationen eingeleitet (z. B. Nabelschnurkomplikationen, nachlassende Herztöne), wobei die Zeit zwischen Entscheidung zur Sectio und Entwicklung des Kindes unter 20 min liegen sollte.

Durchführung: Der Bauch wird meist durch einen suprasymphysären Querschnitt (**Pfannenstielschnitt**) eröffnet. Die Uterotomie erfolgt quer im unteren Uterinsegment (hier bessere Narbenbildung möglich). Das Kind wird nach Eröffnung der Fruchtblase entwickelt und die Plazenta von der Gebärmutter gelöst. Sorgfältige Blutstillung und Kontrolle der Uterushöhle auf Plazentareste, im Zweifelsfall muss nachkürettiert werden. Anschließend erfolgt der Verschluss von Uterus und Bauchdecke (schichtweise). Postoperativ wird Oxytozin zur Unterstützung der Uteruskontraktion verabreicht. Kaiserschnitte können in Peridural-, Spinal- und Intubationsnarkose durchgeführt werden. Die Notfallsectio erfolgt immer in Intubationsnarkose.

14.14 Physiologie, Versorgung und Reanimation des Neugeborenen

Siehe Pädiatrie S. 445 und Notfallmedizin S. 11.

15 Wochenbett (Puerperium)

15.1 Physiologie des Wochenbetts

DEFINITION Rückbildungsphase der schwangerschafts- und geburtsbedingten Veränderungen vom Zeitpunkt der Geburt bis ca. 6 Wochen post partum.

15.1.1 Körperliche Veränderungen

Direkt nach der Geburt kommt es zum Abfall von Östrogen und Progesteron (während der Schwangerschaft ausschließlich von der Plazenta gebildet), das Prolaktin steigt an. Während der Stillzeit werden Ovulation und Menstruation weitgehend durch die negative Rückkopplung des Prolaktins unterdrückt. Trotzdem sind gelegentliche Ovulationen möglich (Verhütung!). Bei nichtstillenden Müttern stellt sich die Menstruation ab etwa 6 Wochen postpartal wieder ein. Die Rückbildung des Uterus (**Involutio uteri**) erfolgt sehr rasch: Kurz nach der Geburt ist er ungefähr auf Nabelhöhe zu tasten und bildet sich zunächst ca. 1 Querfinger pro Tag zurück. Am 10. Tag post partum steht der Uterus etwa auf Höhe der Symphyse. Die Involution wird durch die **Nachwehen** (v. a. beim Stillen → Oxytozinausschüttung) und Rückbildungsgymnastik unterstützt. Der Muttermund verschließt sich einige Tage nach der Geburt. Als Wochenfluss (**Lochien**) wird das bakteriell besiedelte Wundsekret des Uterus bezeichnet, das durch die Scheide abfließt. Es verändert sich mit Heilung der Wundfläche von blutig (**Lochia rubra**, 1. Woche), über braun-rötlich (**Lochia fusca**, 2. Woche), gelblich (**Lochia flava**, 3. Woche) nach weißlich (**Lochia alba**, 4. Woche). Die Veränderungen an Scheide und Vulva bilden sich ebenfalls zurück.

Psychische Veränderungen

Nach den anfänglichen Glücksgefühlen tritt bei sehr vielen jungen Müttern der sog. **Baby-Blues** auf, eine phasenweise depressive Verstimmung in der ersten Woche post partum. Er ist wahrscheinlich durch die psychischen Anpassungsvorgänge an die neue Aufgabe und die Verantwortung der Frau als Mutter sowie die hormonelle Umstellung bedingt und verschwindet i. d. R. von selbst.

Rückbildungsgymnastik

Die Wochenbettgymnastik sollte für ein halbes Jahr zur Stärkung des Beckenbodens (Descensusprophylaxe) fortgesetzt werden. Schwimmen ist nach Ende der Lochien ebenfalls gut geeignet.

Ärztliches Beratungsgespräch

Inhalte der ärztlichen Beratung sollten sein
- Aufklärung über die physiologischen Abläufe des Wochenbetts
- Arztbesuch bei Anzeichen für Wochenbettpathologien (z. B. Infektionen, s. u.)
- Verhalten bzgl.
  - Lochien (nicht baden, nicht schwimmen, keine Sauna, kein Geschlechtsverkehr → Infektionsgefahr!)
  - Dammpflege (Abspülen der Wunden nach Toilettengang, keine Scheidenspülungen)
  - Stillen (Stillhygiene, S. 408)
  - Geschlechtsverkehr/Verhütung (kein Verkehr, bis Lochien sistieren, danach sofort adäquate Verhütung → falls die Frau stillt, muss ein reines Gestagenpräparat gewählt werden; ein IUP kann 5–6 Wochen postpartal eingelegt werden; Stillen ist keine sichere Verhütungsmethode!)
  - Thromboseprophylaxe (frühzeitige Mobilisation, ggf. Kompressionsstrümpfe)
- Menstruation (ab ca. 6 Wochen nach der Geburt, bei stillenden Frauen meist nach dem Abstillen)
- erneute Schwangerschaft (bei Spontangeburt frühestens 6 Monate, nach Sectio frühestens 12 Monate nach der Geburt)
- Untersuchungen/Betreuungen (ambulante Hebammenbetreuung empfehlen, gynäkologische Kontrolluntersuchung ca. 6 Wochen nach der Geburt, Kontrolle beim Kinderarzt ca. 4–6 Wochen nach der Geburt).

15.2 Pathologie des Wochenbetts

15.2.1 Subinvolutio uteri und Lochienstau

DEFINITION Ausbleiben der Gebärmutterrückbildung post partum.

Ätiopathogenese: Uterine Rückbildungsstörungen werden v. a. nach **Kaiserschnitt**, **Uterusüberdehnung** (Mehrlinge, Polyhydramnion), **Multiparität**, **Plazentaretention**, **Lochialstau** und **Endo(myo)metritis** (s. u.) beobachtet. Stillt die Mutter nicht, bleibt die Oxytozin-induzierte Kontraktion des Uterus aus, wodurch die Rückbildung ebenfalls langsamer verläuft.

MERKE Der **Lochialstau** (Lochiometra) wird durch eine Behinderung des Abflusses aus der Gebärmutterhöhle (z. B. durch Eihautreste, Blutkoagel, nichtdilatierte Zervix nach Sectio) verursacht. Da die Lochien keimhaltig sind, besteht verstärkte **Infektionsgefahr** (entsprechende Hygienemaßnahmen!).

Klinik: Das Abdomen ist aufgetrieben, der **Uterus steht höher**, als physiologischerweise zu erwarten wäre. Der **Wochenfluss** kann verstärkt und blutig sein. Bei Lochialstau ist er dagegen vermindert bis völlig verhalten, der Uterus ist **druckschmerzhaft** und es können **Infektzeichen** (Kopfschmerzen, Fieber, fötider Geruch der Lochien) hinzutreten.

Diagnostik:
- Anamnese: Stärke, Aussehen und Geruch der Lochien?
- Palpation des Uterus: Höhenstand, Konsistenz, Druckdolenz?
- vaginale Spekulumuntersuchung: Beurteilung der Zervixweite
- Sonografie: Plazentareste?

Therapie: In erster Linie muss die **Ursache** (z. B. Plazentaretention, verengte Zervix) behandelt werden. Die Uteruskontraktion kann durch **Oxytozin** (ggf. in Kombination mit Spasmolytika) unterstützt werden. Außerdem sollte die Wöchnerin zu **Bewegung** und **Rückbildungsgymnastik** angehalten werden.

15.2.2 Endo(myo)metritis

DEFINITION Entzündung der inneren Uterusschicht(en) im Wochenbett.

Ätiopathogenese: Ursache ist eine aufsteigende Mischinfektion (z. B. Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken, E. coli) aus der Scheide, die das Endometrium (meist an der Plazentahaftfläche) befällt und auf das Myometrium und andere Strukturen übergreifen kann. Ein erhöhtes Risiko besteht nach vorzeitigem Blasensprung, häufigen vaginalen Untersuchungen, vaginaloperativen sowie Schnittentbindungen, Lochiometra und Plazentaretention.

Klinik: Bei einer reinen **Endometritis** ist der Uterus druckschmerzhaft (**Uteruskantenschmerz**) und bildet sich nur langsam zurück. Der Lochialfluss ist gesteigert und riecht äußerst unangenehm, ggf. besteht ein Lochialstau. Ist zusätzlich auch das **Myometrium** betroffen (oder auch andere Strukturen des kleinen Beckens), tritt **Fieber** > 38° C auf. Hohes Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Tachypnoe und schweres Krankheitsgefühl sind Anzeichen einer beginnenden Sepsis (s. u.)

MERKE Bei postpartalen erhöhten Temperaturen oder Fieber auch an **Harnwegsinfekte**, **Mastitis** oder einen **Milcheinschuss** (ca. 3–4 Tage postpartal) denken. Unter dem Begriff **Wochen-** oder **Kindbettfieber** (Puerperalfieber) werden verschiedene, mit Fieber einhergehende Infektionen der Genitalien innerhalb des Wochenbetts zusammengefasst.

Diagnostik:
- Anamnese: Schmerzen, Lochien, Allgemeinbefinden
- körperliche bzw. gynäkologische Untersuchung: v. a. Palpation des Uterus mit Beurteilung von Involution und Schmerzhaftigkeit, Temperatur- und Kreislaufkontrolle
- Labor: Entzündungsparameter, Gerinnungsstatus (DIC bei septischem Verlauf), ggf. Blutkultur
- Sonografie: vorhandene Plazentaretention oder Lochiometra?

Therapie: Therapeutisch wird Oxytozin infundiert sowie Spasmolytika verabreicht. Bei ausgedehnten Infektionen ist eine antibiotische Behandlung, ggf. auch eine Abrasio bei retiniertem Material notwendig.

15.2.3 Puerperalsepsis

DEFINITION Sepsis innerhalb des Wochenbetts, meist auf dem Boden einer Endo(myo)metritis oder einer Thrombophlebitis.

Ätiopathogenese: Es kommt zur hämatogenen Ausbreitung einer lokalen Infektion in den gesamten Organismus. Dabei können sich auch septische Streuherde in anderen Organen entwickeln.

Klinik: Infolge der Erregeraussaat treten zusätzlich zu den bestehenden Symptomen (Uteruskantenschmerz, Subinvolutio uteri, fötider Geruch der Lochien) auch hohes Fieber, schweres Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, Tachykardie und Tachypnoe auf, die schlimmstenfalls in Herz-Kreislauf-Versagen bzw. septischem Schock enden.

Diagnostik: Zur Diagnostik der Endo(myo)metritis s. S. 329.

Therapie: Neben den allgemeinen Maßnahmen (intensivmedizinische Betreuung, Heparinisierung, Fiebersenkung) muss eine **sofortige hochdosierte antibiotische Behandlung** erfolgen.

Möglich ist u.a. eine 3er-Kombination aus einem Cephalosporin (z.B. Cefazolin), Metronidazol und einem Aminoglykosid bzw. – bei Erfolglosigkeit – Imipenem.

Als Ultima Ratio bleibt nur die Entfernung des Uterus (Sepsisherd!).

15.2.4 Pathologische Blutungen

DEFINITION
- frühe Blutungen: persistierende Blutungen direkt im Anschluss an die Geburt
- späte Blutungen: wiederauftretende Blutungen nach blutungsfreiem Intervall.

Häufige Ursachen postpartaler Blutungen sind:
- Geburtsverletzungen (z.B: Risse von Zervix, Damm, Vagina)
- Retention von Plazenta oder Eihäuten, Plazentapolypen
- Uterusatonie
- Endomyometritis puerperalis.

Diagnostik:
- allgemeine körperliche Untersuchung: Fieber?
- Palpation des Uterus: weich, vergrößert, druckdolent?
- Spekulumeinstellung: sichtbare Risse?
- vaginale Untersuchung: tastbare Plazentapolypen im Zervikalkanal?
- Sonografie: Restgewebe im Cavum uteri?
- Labor: Entzündungswerte.

15.2.5 Mastitis puerperalis

DEFINITION Akute Brustdrüsenentzündung, die meist in der 2. Woche nach der Geburt auftritt.

Ätiopathogenese: Der häufigste Erreger ist **S. aureus** (ca. 94%), wesentlich seltener sind andere Erreger wie z.B. Streptokokken. Sie gelangen meist beim Stillen aus dem kindlichen Nasen-Rachen-Raum durch kleine Hautrhagaden in die Lymphspalten der mütterlichen Brust (**interstitielle Mastitis**). Begünstigend wirkt dabei eine unzureichende Stillhygiene. Die **parenchymatöse Mastitis** ist seltener und wird oft durch einen Milchstau verursacht.

Klinik: Zusätzlich zu den allgemeinen Symptomen einer Mastitis nonpuerperalis (Schmerzen, Schwellung, Rötung) treten häufig **Fieber** und ein **ausgeprägtes Krankheitsgefühl** auf. Der Stillvorgang ist schmerzhaft und eingeschränkt.

Diagnostik: s. Diagnostik der Mastitis nonpuerperalis, S. 331.

Therapie:
- Ruhigstellung und **Kühlung** der Brust, Flüssigeitsrestriktion
- Abpumpen, um einen Milchstau zu verhindern. Cave: Die Milch ist keimhaltig und darf dem Kind nicht angeboten werden!
- **Antibiose**, wenn das Fieber nach einem Tag nicht abfällt: (z.B. mit Breitbandpenicillinen), ggf. auch Hemmung der Laktation mit Bromocriptin
- bei Einschmelzung/Abszessbildung: Rotlichtbestrahlung, Flüssigkeitsrestriktion, Antibiose, Abszessentlastung und bakteriologischer Abstrich.

15.2.6 Wundheilungsstörungen

Siehe Chirurgie S. 90.

15.2.7 Thromboembolien

Thromboembolische Komplikationen (**Thrombophlebitis**, **tiefe Venenthrombose**, **Lungenembolie**) treten im Wochenbett gehäuft auf. Ursächlich wird das Zusammenwirken verschiedener Faktoren (z.B. Varikosis, venöse Dilatation, venöse Stase, Hyperkoagulabilität, Immobilisation, Endothelläsionen) angesehen, die für sich allein und v.a. in Kombination das Risiko für eine Thrombusbildung deutlich erhöhen. Für Ausführliches s. Gefäße S. A 100.

MERKE Neben den Thrombosen der unteren Extremität sind auch **Thrombosen der Ovarialvenen** (Unterbauchschmerzen) oder der kraniellen **Sinusvenen** (akute starke Kopschmerzen, Krampfanfälle) möglich.

15.2.8 Symphysiolysis und Symphysenruptur

Eine Lockerung des Beckenrings kann schon in der Spätschwangerschaft oder während der Geburt auftreten und u.U. bis hin zur Symphysenruptur führen. Die Wöchnerin verspürt starke **Schmerzen beim Gehen** und **Treppensteigen**. Im schlimmsten Fall ist das Gehen oder das Stehen auf einem Bein gar nicht möglich. Die Diagnose kann mittels Sonografie (Symphysenspalt > 12–14 mm), ggf. auch mittels einer Röntgenübersichtsaufnahme (Symphysenspalt > 10 mm) des Beckens gesichert werden. Die Therapie erfolgt konservativ mit Schonung und Analgetika. In schweren Fällen kann ein Stützmieder oder ein Beckenverband angelegt werden. Eine chirurgische Stabilisierung ist wegen der hohen Komplikationgefahr nicht indiziert.

15.2.9 Sheehan-Syndrom

S. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 289

15.2.10 Postpartale Depression

DEFINITION Depression, die innerhalb des ersten Jahres post partum auftritt.

Bei bis zu 15 % der Frauen treten im ersten Jahr nach der Geburt depressive Symptome auf (z.B. Müdigkeit, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Angst, Appetitlosigkeit, körperliche Symptome), die über Wochen anhalten (DD „Baby-Blues“ dauert nur wenige Tage). Obgleich leichtere Fälle häufig laviert ablaufen, bedarf die postpartale De-

pression einer adäquaten **psychotherapeutischen Betreuung** (→ Gefahr der Kindstötung erhöht). In jedem Fall sollte die **Mutter-Kind-Beziehung** gefördert werden. Ggf. müssen **Antidepressiva** (z. B. trizyklische Antidepressiva) verabreicht werden. Sind die Beschwerden ambulant nicht in den Griff zu bekommen, besteht Suizidgefahr oder kommt es zu Beziehungsstörungen zum Kind, sollte eine **stationäre psychatrische Behandlung** erfolgen.

15.2.11 Wochenbettpsychose

DEFINITION Psychose in den ersten Monaten postpartal mit unterschiedlichen Symptomen und Dauer.

Eine Psychose im Wochenbett ist viel häufiger als während der Schwangerschaft, insgesamt jedoch ein seltenes Krankheitsbild (0,2 % aller Wöchnerinnen). Die psychotische Symptomatik kann variieren (Verwirrtheit, Störungen der Realitätswahrnehmung, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Wesensveränderungen, Gewalttätigkeit etc.) und wenige Tage bis zu mehrere Monaten anhalten. Es besteht die **Gefahr der Kindstötung** bzw. des **Suizids**, sodass dringend eine psychatrische Behandlung, meist auch stationär, erfolgen muss. Zu den psychotischen Erkrankungen siehe auch Psychatrie S. 1002

15.3 Stillen

Laktation und Muttermilch: Zur Physiologie der Laktation S. 311. Der eigentliche Milcheinschuss erfolgt ab dem 3. Tag post partum durch den Abfall des Östrogen- und Progesteronspiegels bei gleichzeitigem Anstieg des Prolaktins. Dabei kann es zu Brustspannen- und Schmerzen, teilweise auch zum Temperaturanstieg kommen. Durch den Saugakt des Kindes werden Oxytozin und Prolaktin freigesetzt. Prolaktin unterhält die Milchproduktion (**Galaktopoese**). Oxytozin fördert die Kontraktion der Myoepithelzellen an den Alveolen und regt damit den Milchfluss (**Galaktokinese**) an.

Unmittelbar nach der Geburt kommt es zur Sekretion des **Kolostrums** (Vormilch), das einen höheren Eiweißgehalt als die reife Muttermilch aufweist. Die Milch der ersten 2 Wochen (Übergangsphase) zeichnet sich durch einen erhöhten Fettgehalt aus. Im Gegensatz zur Kuhmilch enthält die reife Frauenmlich weniger Eiweiß (der Hauptanteil ist Albumin) und mehr Zucker.

Die **Vorteile des Stillens** sind neben der Stärkung der Mutter-Kind-Beziehung auch die optimale Nährstoffzusammensetzung in der Muttermilch (Absorption, Verdauung), die Keimarmut sowie die Übertragung von Bestandteilen der Immunabwehr (IgA, Lysozym, Komplement, Zellen der unspezifischen Abwehr). Auch das Allergierisiko soll durch Vollstillen im ersten halben Jahr gesenkt werden. Als **nachteilig** kann der Übertritt von Fremd- und Schadstoffen (v. a. im Körper gespeicherte, lipophile Umweltchemikalien) oder Medikamenten auf das Kind gesehen werden. Zudem steigt das Bilirubin bei gestillten Kindern in den ersten Lebenstagen etwas stärker an (s. Pädiatrie S. 466).

MERKE Die WHO empfiehlt, das Kind 6 Monate lang vollzustillen.

Allgemeine Stillempfehlungen:
- Feeding on demand, d. h. stillen, wenn das Kind Hunger hat
- jedes Mal beide Brüste anbieten, für max. 10 min pro Seite
- Stillhygiene: Brust vor dem Stillen abwischen und säubern, Brustwarze nach dem Stillen trocknen lassen, Stilleinlagen regelmäßig wechseln
- wenn nötig Stillhütchen verwenden oder Milch abpumpen
- für die Mutter besteht ein gesteigerter Energiebedarf während der Stillzeit (ca. 500 kcal/Tag).

Abstillen: Man unterscheidet das **primäre** (Kind wurde zu keinem Zeitpunkt angelegt, z. B. bei Tot- oder Frühgeburt, Infektion bzw. auf Wunsch der Mutter) vom **sekundären** Abstillen (z. B. Wunsch der Mutter, Mastitis, Mammaabszess, Kindstod). Wird das Kind gegen Ende der Stillzeit einfach **seltener angelegt**, lässt die Milchproduktion automatisch nach (fehlende Stimulation). Auch **physikalische Maßnahmen** (Brust hochbinden und kühlen, Salbei-/Pfefferminztee, insgesamt weniger trinken) können den Abstillprozess unterstützen.

Medikamentös kann durch die einmalige Gabe des **Dopaminagonisten Cabergolin** 1 mg innerhalb der ersten 24 h postpartal primär abgestillt werden. **Bromocriptin** wird mittlerweile nur noch zum sekundären Abstillen empfohlen (2 × 2,5 Tabletten täglich über 14 Tage). PHARMA

16 Gynäkologische Urologie

Siehe Urologie S. 648.

16.1 Harnwegsinfektionen

Siehe Urologie S. 618.

16.2 Inkontinenz

Siehe Leitsymptome S. C87.

B 16

Humangenetik

FOTO: © PHOTODISC

1 Aufbau und Funktion des Genoms

1.1 Grundlagen

DEFINITION Das Genom ist die Gesamtheit der Erbinformation eines Individuums.

Bei Eukaryonten liegt das Genom im Zellkern und besteht aus Desoxyribonukleinsäure (DNA). Das menschliche Genom umfasst etwa **3 Mrd. Basenpaare** (Bp). Es besteht aus **25000–30000 proteincodierenden Genen**, die sich auf **46 Chromosomen** verteilen.

Unter normalen Bedingungen kann jedem Gen ein genau bestimmbarer Ort im Genom zugewiesen werden. Über verschiedene Mechanismen (Crossing-over, Translokation) können Gene jedoch ihre Lage auf den Chromosomen ändern. Ein einzelnes Gen kann z. B. mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (S. 419) lokalisiert werden. Zur Genkartierung s. S. 415.

1.2 Aufbau

Gene: Ein Gen ist eine **funktionelle Einheit** der DNA. Es beinhaltet die Erbinformation für ein oder mehrere Genprodukte, meist Proteine. Die Hypothese, dass ein Gen nur ein Protein codiert, kann nach dem heutigen Stand der Wissenschaft nicht mehr aufrechterhalten werden, da durch alternatives Splicing verschiedene Genprodukte entstehen können.

Exons (codierende Nukleotidsequenzen) machen etwa **1,1 %** der menschlichen DNA aus, **Introns** (nichtcodierende Sequenzen innerhalb eines Gens) **24 %**. Exons und die längeren Introns wechseln sich innerhalb eines Gens ab. Auf intergenische DNA, d. h. regulatorische Elemente, die zwischen den Genen liegen, entfallen 75 %.

MERKE **Exons** werden **ex**primiert!

Repetitive Sequenzen: >Neben Genen, die nur einmal in der DNA vorkommen, existieren repetitive DNA-Sequenzen. Dies sind sich wiederholende DNA-Abschnitte, die entweder funktionslos sind oder deren Funktion noch nicht aufgeklärt werden konnte. Repetitive DNA-Sequenzen werden nicht zwingend transkribiert. Sie lassen sich wie folgt einteilen:

- **Satelliten-DNA:**
  - Makrosatelliten (100–1000 Bp), die im Telomer- und Zentromerbereich von Chromosomen liegen und im Zentromerbereich der Anheftung des Spindelapparates bei der Mitose dienen
  - Minisatelliten (variable number of tandem repeats, VNTR, 5–50 Bp)
  - Mikrosatelliten (short tandem repeats, STR, 2–4 Bp)
- **mobile genetische Elemente**, die nach dem „copy-and-paste"- oder „cut-and-paste"-Prinzip ihre Lokalisation im Genom ändern können:
  - Long-terminal-repeat-Transposons (LTR-Transposons)
  - Non-LTR-Retrotransposons:
    - long interspersed nuclear elements (LINE)
    - short interspersed nuclear elements (SINE).

Die Anzahl der Wiederholungen von Mini- und Mikrosatelliten-DNA kann innerhalb einer Population stark schwanken, ist jedoch innerhalb eines Stammbaums nahezu gleichbleibend. Daher können diese repetitiven DNA-Elemente zu genetischen Analysen wie **Vaterschaftstest** oder **genetischem Fingerabdruck** verwendet werden.

MERKE Mobile genetische Elemente können bei der Entstehung von **Mikrodeletionssyndromen** wie z. B. dem DiGeorge-Syndrom (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 422) eine Rolle spielen.

1.3 Differenzielle Genaktivität

Eine unterschiedliche Genaktivität ist die Grundlage der Zelldifferenzierung und -entwicklung im Organismus. Sie wird durch **differenzielle Transkription** vermittelt.

Zeitlich differenzielle Genaktivität: Sie kommt dadurch zustande, dass bestimmte Gene nacheinander aktiv bzw. blockiert sind, um eine Anpassung an verschiedene Umgebungsbedingungen im Laufe der Entwicklung zu gewährleisten. Die verschiedenen **Hämoglobingene** z. B. weisen eine zeitlich differenzielle Genaktivität auf. Das **fetale Hämoglobin** (HbF, bestehend aus 2 α- und 2 γ-Globinketten) hat eine höhere Affinität zu Sauerstoff, was in der Schwangerschaft essenziell für die Sauerstoffversorgung des Fetus ist. Bei der Geburt beträgt der HbF-Anteil am Gesamthämoglobin ca. 80 %. Postnatal wird HbF jedoch durch **HbA_1** ersetzt, das aus 2 α- und 2 β-Globinketten besteht, sodass die Konzentration von HbF nach 4 Monaten weniger als 5 % beträgt. Außerdem liegt bei Erwachsenen noch ein geringer Anteil von 2 % von HbA_2 vor, welches aus 2 α- und 2 δ-Globinketten besteht.

Postnatal findet somit auf genetischer Ebene eine Blockierung der γ-Globinkettengene statt, während gleichzeitig die β-Globinkettengene aktiviert werden.

Örtlich differenzielle Genaktivität: Eine solche Aktivität weisen Gene auf, die **organspezifisch** exprimiert werden. Dies sind v. a. Gene für **Enzyme**, die in verschiedenen gewebsspezifischen Isoformen vorkommen. Bei der **Phenylketonurie** (PKU) ist beispielsweise die leberspezifische Isoform der Phenylalaninhydroxylase defekt, während

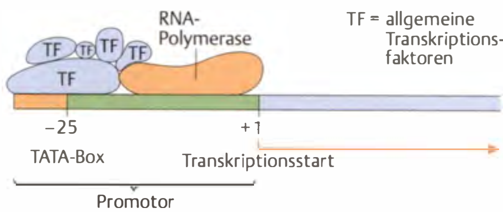


Abb. 1.1 **Transkriptions-Initiations-Komplex.** Die RNA-Polymerase hat sich mithilfe von Transkriptionsfaktoren an den Promotor angelagert. Die RNA-Synthese wird exakt 25 Nukleotide distal des Promotors, der TATA-Box, begonnen. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

eine andere Isoform der Phenylalaninhydroxylase in vielen anderen Körpergeweben intakt ist.

1.4 Translation

Die DNA wird in 3'-5'-Richtung abgelesen, die **prä-mRNA** aber in 5'-3'-Richtung synthetisiert. Bei der Transkription werden sowohl Exons als auch Introns in prä-mRNA umgesetzt, bevor durch Spleißen die Intronabschnitte entfernt werden und die **reife mRNA** entsteht. Der DNA-Strang, von dem ein Gen abgelesen wird, wird als **codogener Strang** oder Matrizenstrang bezeichnet. Abhängig vom abgelesenen Gen kann mal der eine, mal der andere DNA-Strang den codogenen Strang darstellen.

Als **Sinnstrang** wird der DNA-Strang bezeichnet, welcher mit der neu synthetisierten RNA übereinstimmt (mit Ausnahme von Thymin und Uracil), während der codogene Strang den Gegensinnstrang darstellt.

Promotoren sind spezifische Nukleotidfolgen wie TATA- oder CAAT-Sequenzen (TATA-Box bzw. CAAT-Box), die in einem definierten Abstand upstream vor dem Transkriptionsstart liegen und diesen markieren. Die **RNA-Polymerase** kann mithilfe von **Transkriptionsfaktoren** (TF) an diese Sequenzen binden und bildet gemeinsam mit Promotor und TF den **Transkriptions-Initiations-Komplex** (**Abb. 1.1**). Der Transkriptionsvorgang beginnt erst am Transkriptionsstart.

Bei Eukaryonten existieren 3 verschiedene RNA-Polymerasen:

- RNA-Polymerase I, welche ribosomale RNA (rRNA) synthetisiert
- **RNA-Polymerase II**, welche **messenger-RNA** (mRNA bzw. prä-mRNA) synthetisiert
- RNA-Polymerase III, die für die Synthese von transfer-RNA (tRNA), 5S-rRNA und nichtcodierende RNA verantwortlich ist.

1.5 Variabilität des Genoms

DEFINITION Eine genetische Variante (**Mutation**) ist als Abweichung von der „normalen Sequenz", vom sog. genetischen Wildtyp, definiert.
Allele sind durch Mutation entstandene Genvarianten innerhalb einer Population. Wegen seines diploiden Chromosomensatzes kann der Mensch für jedes Gen 2 verschiedene Allele besitzen. Sind beide Allele gleich, spricht man von **homozygot**, besitzt er 2 verschiedene Allele eines Gens, spricht man von **heterozygot**.
Beruht eine Merkmalsausprägung darauf, dass beide Allele eine unterschiedliche Mutation aufweisen, wird dies als **compound-heterozygot** bezeichnet.
Eine genetische Variante wird als **Polymorphismus** bezeichnet, wenn das seltenere Allel mit einer **Häufigkeit von > 1 %** bei den Individuen der untersuchten Population vorkommt. Allele mit einer Häufigkeit von < 1 % werden als **seltene Varianten** bezeichnet.

Die Variabilität des Genoms ist größtenteils auf Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (**single nucleotide polymorphisms**, SNPs) zurückzuführen. Dabei handelt es sich um Loci, bei denen sich die verschiedenen Allele nur durch den **Austausch eines Basenpaars** unterscheiden. SNPs können in codierenden und nichtcodierenden Bereichen des Erbgutes liegen.

Mutationen können in codierenden oder nichtcodierenden Regionen im Genom vorkommen. Der Einfluss von Mutationen in codierenden Regionen ist variabel. Mutationen können sich dort **still**, **neutral** oder **pathogen** verhalten (s. S. 417). Zur Ursache von Mutationen s. S. 417.

2 DNA-Analyse und Genkartierung

2.1 Direkte Methoden

Restriktionsendonukleasen: Sie bauen doppelsträngige DNA ab, indem sie **spezifische Restriktionsschnittstellen** (i. d. R. palindromatische Sequenzen mit einer Länge von 4–8 Bp) erkennen und dort die DNA schneiden. Das Restriktionsenzym EcoRI (aus Escherichia coli) schneidet z. B. spezifisch die Sequenz 5'-GAATTC-3'.

Eine Mutation, beispielsweise ein SNP, kann zu zusätzlichen Restriktionsschnittstellen oder zum Verlust von vorhandenen Restriktionsschnittstellen führen, sodass die durch die Restriktionsenzymspaltung entstehenden DNA-Fragmente eine veränderte Länge aufweisen. Dies wird **Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus** (RFLP) genannt.

Der RFLP kann mittels **Gelelektrophorese** (Southern-Blot, s. u.) nachgewiesen werden, wenn sich Wildtypallel und mutiertes Allel in ihrem Molekulargewicht unterscheiden. So lässt sich eine Aussage darüber treffen, ob beim untersuchten Individuum die Mutation homo- oder heterozygot vorliegt. Bei **homozygoten** Individuen ist nur **eine Bande** sichtbar, bei **heterozygoten** Individuen sind dagegen aufgrund der unterschiedlichen Länge der DNA-Fragmente **zwei Banden** erkennbar.

Wenn die Mutation immer innerhalb eines bestimmten Gens und dort an der gleichen Position liegt und es durch die Mutation zum Verlust oder zum Einbau von Restriktionsschnittstellen kommt (sich also das Fragment des mutierten Gens in der Länge vom Wildtypfragment unterscheidet), kann der RFLP zur **direkten Genotypbestimmung** genutzt werden.

Southern-Blot: Bei der **Southern-Blot-Hybridisierung** wird nach einer Verdauung der DNA durch Restriktionsenzyme eine **Agarose-Gel-Elektrophorese** durchgeführt. Mit dieser direkten Methode lässt sich untersuchen, ob eine bestimmte DNA-Sequenz bei einem Individuum vorkommt und wie groß das DNA-Fragment ist, auf dem sie liegt. Neben dem reinen Mutationsnachweis lässt sich auch die Homo- oder Heterozygotie für eine bestimmte DNA-Sequenz bestimmen.

Die Southern-Blot-Technik wird heutzutage zur Untersuchung von längeren DNA-Abschnitten (> 3000 Bp), wie z. B. zum Nachweis von Deletionen oder Insertionen wie die Repeat-Expansionen bei Trinukleotid-Repeat-Krankheiten (Chorea Huntington, fragiles X-Syndrom, myotone Dystrophie, s. S. 416) verwendet.

Analog zum Southern-Blot zur DNA-Analyse werden der **Northern-Blot** zur Analyse von RNA und der **Western-Blot** zur Analyse von Proteinen eingesetzt.

Oligonukleotidtechnik: Sie wird i. d. R. zur **Detektion von SNPs** verwendet, also zur Genotypbestimmung bei bekannten Punktmutationen.

DEFINITION Oligonukleotide sind DNA-Fragmente mit einer Länge von ungefähr 15–20 Nukleotiden.

Die Oligonukleotide für diese Untersuchung sind fluoreszenzmarkiert und komplementär zur gesuchten DNA-Sequenz. Sie werden zusammen mit der zu untersuchenden, einzelsträngig vorliegenden DNA inkubiert. Wenn die Oligonukleotide vollständig mit der DNA hybridisieren, entsteht ein fluoreszierendes Signal, das detektiert werden kann. Liegt dagegen eine Mutation (d. h. ein SNP) vor, ist keine vollständige Hybridisierung möglich und das Fluoreszenzsignal bleibt aus.

ELISA: Siehe Klinische Chemie S. C 506.

Polymerase-Kettenreaktion: Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR, s. Klinische Chemie S. C 516) ist die **Standardmethode** für die molekulargenetische Mutationsdiagnostik. Eine Standard-PCR kommt bei einer Fragmentlänge von 3000 Bp an ihre Grenzen. Ab einer Größe von 20000–40000 Bp ist eine PCR trotz verschiedener Optimierungen nicht mehr möglich.

MERKE Die PCR ist die Standardmethode zum Mutationsnachweis, bei größeren DNA-Abschnitten stellt die Southern-Blot-Technik jedoch die bessere Alternative dar.

2.2 Indirekte Methoden

Flankierende DNA-Polymorphismen: Eine indirekte Methode zur Feststellung des Genotyps ist die Allelbestimmung durch flankierende DNA-Polymorphismen. Sie kommt zum Einsatz, wenn zwar das Chromosom, auf dem die Mutation liegen soll, aber nicht der genaue Genlocus bekannt ist. Hierbei wird das Vorhandensein von bekannten, sog. **Markerallelen** untersucht, die in der Nähe des gesuchten Allels liegen und daher höchstwahrscheinlich mit diesem Allel gekoppelt vererbt werden. Allerdings kann es bei dieser Methode zu falschen Ergebnissen kommen, wenn ein Crossing-over aufgetreten ist. Je näher der gesuchte Genlocus und der Marker aneinanderliegen, desto geringer ist das Risiko für eine Aufhebung der Kopplung durch ein Crossing-over (s. auch Kopplungsanalyse, S. 415).

Die Allelbestimmung durch flankierende DNA-Polymorphismen kann eingesetzt werden, um festzustellen, ob ein Familienmitglied Anlageträger einer Erbkrankheit ist, deren Genlocus nicht bekannt ist. Dabei wird bei den erkrankten und bei den nichterkrankten Familienmitgliedern untersucht, welches Markerallel gleichzeitig mit der Krankheit weitervererbt wird. Anschließend kann bei dem Familienmitglied untersucht werden, ob dieser Marker und damit wahrscheinlich auch die Krankheit vorliegt. In der Regel können Ergebnisse dieser Analysen nicht von einer Familie auf eine andere übertragen werden.

2.3 Kopplungsanalyse

Zur Definition der Genkopplung s. S. 432.

Genlokalisation: Bei Erbkrankheiten, die zunächst phänotypisch auffallen, dient eine Kopplungsanalyse der **regionalen Zuordnung** des unbekannten krankheitsauslösenden Gens. Hierzu wird der Abstand des unbekannten Gens zu bekannten Genloci (sog. „Marker", meist Mikrosatelliten oder RFLP) bestimmt, um festzustellen, mit welchem bekannten Locus das Gen gekoppelt an erkrankte Familienmitglieder vererbt wurde. Gesunde Verwandte dürfen allerdings nicht das gleiche Allel im Markerlocus besitzen. Mithilfe von mehreren polymorphen Markern kann so durch eine Wahrscheinlichkeitsrechnung die Mutation recht genau lokalisiert werden.

Der Abstand von 2 Genen wird in der Einheit **Morgan** angegeben, wobei **1 Centi-Morgan** (cM) im niedrigen Bereich einer **Rekombinationshäufigkeit θ** (theta) von **etwa 1 %** entspricht. Die Rekombinationshäufigkeit kann je nach Region im Genom stark variieren. Sie liegt jedoch immer zwischen 0 und 0,5.

Die Wahrscheinlichkeit für die Kopplung von 2 Genen wird auch als **logarithm of the odds** (LOD) angegeben. Der LOD-Score **Z(θ)** wird nach folgender Formel berechnet:

$$\mathrm{LOD} = \frac{\text{Wahrscheinlichkeit, dass beide Loci gekoppelt sind mit einer Rekombinationhäufigkeit von } Z(\theta)}{\text{Wahrscheinlichkeit, dass beide Loci nicht gekoppelt sind (Rekombinationshäufigkeit } Z(\theta) = 0,5)}$$

Dieses Verhältnis wird als Logarithmus zur Basis 10 angegeben. Eine **gekoppelte Vererbung** von 2 Genen gilt als statistisch gesichert, wenn der **LOD-Score > 3** ist. Bei einem **LOD-Score < –2** ist eine **Kopplung** von 2 Genloci nahezu **ausgeschlossen**.

Heterogenienachweis: Mithilfe von Kopplungsanalysen kann auch untersucht werden, ob eine erbliche Erkrankung durch ein distinktes Gen oder verschiedene Gene ausgelöst wird. Zur genetischen Heterogenität s. S. 433.

2.4 Genkartierung

DEFINITION Als Genkartierung wird die **Lokalisierung** von Genen mit bestimmter Funktion im menschlichen Genom bezeichnet.

Es werden 2 verschiedene Methoden unterschieden:

Die **genetische Genkartierung** erfolgt mittels Kopplungsanalysen auf Basis der Erkenntnis, dass einem Genprodukt ein Locus im Genom zugeordnet werden kann. Hierbei kann die **relative Position** eines Gens angegeben werden, ausgedrückt als **Rekombinationshäufigkeit**.

Physikalische Genkarten zeigen die genaue, **absolute Position** auf Basis von physikalischen Angaben (ausgedrückt in Basenpaaren). Sie können z. B. mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH, S. 419) erstellt werden.

2.5 Genetische Abstammungsdiagnostik

Das wichtigste Ziel der genetischen Abstammungsdiagnostik ist die Klärung von **Vaterschaftsfragen**.

MERKE Der Goldstandard des Abstammungsnachweises ist heute die Analyse von **genetischen Polymorphismen** (DNA-Fingerprinting).

Mithilfe von statistischen Berechnungen kann aufgrund der Analyseergebnisse die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, mit der ein bestimmter Mann der Vater eines Kindes ist oder nicht. In den seltenen Fällen einer Vertauschung des Kindes nach der Geburt kann ebenfalls auf Basis des DNA-Fingerprintings ermittelt werden, von welchen Eltern ein Kind abstammt.

Ein weniger genauer Nachweis kann auch über Blutgruppe, Merkmale von Serumproteinen oder Enzymen geführt werden. Diese folgen meist einem dominanten oder kodominanten Mendel-Erbgang. Daher müssen diese Merkmale bei beiden Elternteilen nachweisbar sein und eignen sich zum Abstammungsnachweis. Diese Art des Nachweises trat nach Einführung der DNA-Analyse in den Hintergrund.

3 Mutationen

3.1 Klassifizierung von Mutationen

DEFINITION **Keimbahnmutationen** sind konstitutionelle Mutationen, die ausnahmslos in **allen Körperzellen** zu finden sind und innerhalb eines Stammbaums **weitervererbt** werden.
Somatische Mutationen dagegen treten nur in einer Zelle oder in einem Verbund von Körperzellen auf und werden an die Nachkommen **nicht weitergegeben**.

3.1.1 Genommutationen

Hierbei handelt es sich um **numerische** Chromosomenaberrationen. Dabei können der **gesamte Chromosomensatz** (z. B. Triploidie) oder nur **einzelne Chromosomen** (z. B. Trisomie) betroffen sein. Zu den einzelnen Krankheitsbildern und ihren Entstehungsmechanismen s. S. 422.

3.1.2 Chromosomenmutationen

Darunter versteht man **strukturelle** Veränderungen von Chromosomen. Sie entstehen durch DNA-Brüche und deren fehlerhafte Reparatur. Prinzipiell kommen folgende Mutationsmechanismen vor:

- **Insertion:** Einschub von genetischer Information (Chromosomenabschnitt)
- **Deletion:** Verlust von genetischer Information (Chromosomenabschnitt)
- **Duplikation:** Verdoppelung von Chromosomenabschnitten
- **Translokation:** Verlagerung eines Chromosomenabschnitts auf ein anderes Chromosom bzw. Austausch von Abschnitten zwischen 2 nichthomologen Chromosomen
- **Inversion:** Umkehrung der Abfolge der genetischen Information durch Drehung und Wiedereinbau eines Chromosomenabschnitts zwischen 2 Chromosomenbrüchen

Balancierte Chromosomenmutationen, bei denen die Menge des genetischen Materials unverändert bleibt, verursachen i. d. R. keinen auffälligen Phänotyp, während **unbalancierte** strukturelle Chromosomenaberrationen, bei denen genetisches Material verloren geht oder hinzukommt, meist Erkrankungen auslösen.

MERKE Eine balancierte Chromosomenmutation führt in der nächsten Generation i. d. R. zu einer unbalancierten Mutation und erhöht damit das Erkrankungsrisiko der Nachkommen!

Eine Duplikation auf einem Chromosom bei gleichzeitiger Deletion auf dem anderen kann durch **ungleiches Crossing-over** entstehen, wenn sich Chromosomen in der Meiose an nichthomologen Abschnitten paaren und nichthomologe Sequenzen austauschen.

3.1.3 Genmutationen

Hierbei handelt es sich um Strukturveränderungen innerhalb der **DNA-Sequenz** eines Gens, deren Umfang variabel sein kann (ein bis mehrere benachbarte Nukleotide). Es kommen folgende Mutationsmechanismen vor:

- **Insertion:** Einschub einzelner Nukleotide
- **Deletion:** Verlust einzelner Nukleotide
- **Inversion:** Umkehrung der Abfolge benachbarter Basen
- **Substitution:** Basenaustausch
  - **Transition:** Austausch einer Purinbase durch eine andere Purinbase bzw. einer Pyrimidinbase durch eine andere Pyrimidinbase
  - **Transversion:** Austausch einer Purinbase durch eine Pyrimidinbase bzw. einer Pyrimidinbase durch eine Purinbase.

Punktmutationen: Sie betreffen nur ein einziges Basenpaar und werden durch Substitution, Deletion oder Insertion bedingt.

MERKE Substitutionen sind die häufigste Ursache für Mutationen im menschlichen Genom! Punktmutationen sind damit der häufigste Auslöser für monogen vererbte Krankheiten.

Frameshift-Mutationen: Bei der Frameshift-Mutation wird durch Insertionen und Deletionen das **Leseraster** eines Gens verschoben.

Dynamische Mutationen: Hierunter versteht man repetitive Trinukleotidsequenzen, die mit einer hohen Anzahl an Wiederholungen vorkommen. Wenn die Wiederholungen einen spezifischen Schwellenwert überschreiten, führt dies bei der Vererbung an die Nachkommen zu einer weiteren Expansion dieser repetitiven Sequenzen (**Repeatexpansion**). In der Regel aggravieren die klinischen Symptome bei zunehmender Repeat-Zahl von Generation zu Generation deutlicher bzw. die Erkrankung beginnt immer früher (**Antizipation**).

Dynamische Mutationen können in Introns, im Promotorbereich und in Exons vorkommen und dadurch einen unterschiedlichen Krankheitswert haben. Größere Ausdehnungen dieser Sequenzen erhöhen die **Instabilität**, sodass Stellen erhöhter Brüchigkeit (sog. **fragile Stellen**) entstehen können.

Erkrankungen, denen dynamische Mutationen zugrunde liegen, sind die autosomal-dominant vererbte **Chorea Huntington** (s. Neurologie S. 908) sowie das X-

chromosomal vererbte **Fragile-X-Syndrom** und die **myotone Dystrophie.** Bei der Chorea Huntington wurden Wiederholungen des Basen-Tripletts CAG (Code für Glutamin) im Huntingtin-Gen auf Chromosom 4 (Locus 4p16.3) als ursächlich identifiziert. Normalerweise kommt das Triplett in maximal 26 Wiederholungen vor. Eine Vollmutation, d.h. die Erkrankung, liegt bei **>40** CAG-Wiederholungen vor. Von einer Prämutation wird bei 27–35 Wiederholungen gesprochen. Eine Prämutation führt meist noch nicht zu einer klinischen Manifestation der Krankheit, kann aber eine Repeatexpansion in den Zellen der Keimbahn zur Folge haben. Bei 36–39 Wiederholungen zeigt die Chorea Huntington eine variable Penetranz.

Die Chorea Huntington zeichnet sich durch **paternale Antizipation** aus, d.h., die Repeatexpansion findet i.d.R. dann statt, wenn das mutierte Allel vom Vater weitergegeben wird.

3.2 Ursachen von Mutationen

3.2.1 Spontanmutationen

DEFINITION Als Spontanmutationen (Neumutationen) werden alle Mutationen bezeichnet, die ohne unmittelbare Ursache auftreten.

Die Mechanismen sind:
- **Desaminierung** der DNA (chemische Modifikation)
- **DNA-Replikationsfehler**
- **Rekombinationsfehler** (Mutationen durch ungleiches Crossing-over)
- **Verteilungsfehler** (Disjunctionfehler).

Die **Spontanmutationsrate** des menschlichen Genoms ist je nach Genort unterschiedlich und variiert zwischen 10^{-4} und 10^{-6}. Sie ist bei Männern höher als bei Frauen und nimmt direkt proportional mit dem Lebensalter zu.

MERKE Sporadische Fälle einer dominant vererbten Anomalie, die bei gesunden Eltern erstmalig innerhalb einer Familie auftreten, sind auf Neumutationen zurückzuführen.

3.2.2 Induzierte Mutationen

Induzierte Mutationen können verschiedene Ursachen haben:

Chemische Noxen: Eine **Nitrosierung** der DNA kann u.a. durch Nitrosamine hervorgerufen werden. Chemikalien wie Methylmethansulfonat (MMS), Ethylmethansulfat oder Inhaltsstoffe von Tabakrauch führen zur **Alkylierung.** In der Krebstherapie werden gezielt Zytostatika mit alkylierender Wirkung (Alkylantien, z.B. Cyclophosphamid) eingesetzt. Die **Desaminierung** der DNA kann durch Chemikalien wie z.B. Salpetersäure gefördert werden. Folgen der chemischen Einflüsse sind neben Gen- und Chromosomenmutationen auch Hypo- und Hyperploidien.

Physikalische Noxen: Insbesondere **ionisierende Strahlung** wie radioaktive und Röntgenstrahlen können zu einer Schädigung der DNA führen. Die Einwirkung von ionisierenden Strahlen erhöht prinzipiell die Spontanmutationsrate und führt zu Chromosomenmutationen.

Biologische Noxen: Durch Infektionen mit **Schimmelpilzen, Mykoplasmen** oder **Viren** können ebenfalls Gen- und Chromosomenmutationen hervorgerufen werden. Die mutagene Wirkung von Viren wurde als Mitursache für verschiedene Krebsarten wie Zervixkarzinom (humane Papillomaviren, s. Infektionserkrankungen S. A538) oder Burkitt-Lymphom (Epstein-Barr-Virus, s. Infektionserkrankungen S. A535) belegt. Die Zellen des Burkitt-Lymphoms sind durch eine Translokation zwischen Chromosom 8 und 14 charakterisiert.

3.2.3 Erhöhtes väterliches Alter

Die Rate von Spontanmutationen nimmt mit dem Alter zu (S. 417). Die Spermiogenese ist ein kontinuierlicher Prozess, der bei Männern von der Pubertät bis zum Tod stattfindet. Die Anzahl der Zellteilungen, die eine Spermatogonie durchläuft, bevor sie in die Spermiogenese eintritt, ist bei älteren Männern höher als bei jüngeren Männern. Daher steigt auch die Mutationsrate in der Keimbahn bei Männern mit zunehmendem Lebensalter an.

Autosomal-dominant vererbte Krankheiten des **Knochen-** und **Bindegewebssystems** wie Osteogenesis imperfecta (s. Pädiatrie S. 503), Marfan-Syndrom (s. Pädiatrie S. 498) und Kraniosynostosen wie Apert-, Couzon- und Pfeiffer-Syndrom (s. Pädiatrie S. 576) treten bei Kindern älterer Väter deutlich häufiger auf. Die X-chromosomal-rezessiv vererbte Hämophilie A und das Lesch-Nyhan-Syndrom kommen häufiger bei Kindern vor, deren Großvater mütterlicherseits ein erhöhtes Alter hatte, d.h. die Mutter fungiert als Konduktorin.

3.3 Auswirkungen von Mutationen

3.3.1 Funktionelle Folgen von Genmutationen

Mutationen in codierenden Regionen können zu einer mehr oder minder schweren funktionellen Veränderung des Genprodukts führen.

Sense-Mutation: Eine **stille Mutation** (Sense-Mutation) ist durch eine Substitution gekennzeichnet, die aufgrund des degenerierten genetischen Codes das Genprodukt **nicht** verändert.

Missense-Mutation: Bei einer Missense-Mutation kommt es zu einem **Aminosäureaustausch** im Genprodukt. Die **Sichelzellanämie** z.B. entsteht durch eine Transversion im Codon 6 des β-Globingens (s. Blut und Blutbildung S. A131). Dabei wird Glutamin durch Valin ausgetauscht, was die Löslichkeit und Verformbarkeit des Hämoglobinmoleküls beeinträchtigt. Erbliche **Methämoglobinämien** gehen auf die Substitution eines Histidins durch Tyrosin am Hämoglobinmolekül zurück, was zu einer Oxidation des Eisenmoleküls der Hämgruppe führt. Sauerstoff kann

nicht mehr reversibel gebunden werden, die Patienten sind zyanotisch.

Missense-Mutationen müssen jedoch nicht zwingend zu einer Funktionseinschränkung des Genprodukts führen. Wenn sie keine negativen Auswirkungen auf Gesundheit, Lebenserwartung und Fruchtbarkeit des Individuums haben, werden sie auch als **neutrale Mutationen** bezeichnet.

Nonsense-Mutation: Bei einer Nonsense-Mutation entsteht ein **Stopp-Codon**, welches für einen vorzeitigen Abbruch der Translation verantwortlich ist.

Ursachen für Missense- und Nonsense-Mutationen können Leserasterverschiebungen sein.

Promotormutation: Mutationen in der Promotorregion eines Gens führen zu einer vermehrten oder häufiger zu einer **verminderten Expression** des entsprechenden Gens. Beim **Morbus Meulengracht,** der mit einer Inzidenz von 3–10 % in der Bevölkerung vorkommt (s. Pädiatrie S. 565), liegt eine Mutation in der TATA-Box vor.

3.3.2 Multiple Allelie

Eine multiple Allelie basiert auf verschiedenen Mutationen am gleichen Genort. Sie liegt vor, wenn in einer **Population** von einem bestimmten Gen **mehr als zwei verschiedene Allele** auftreten. Beispielsweise existieren die verschiedenen Blutgruppenallele A_1, A_2, B und 0. Deren Kombinationen ergeben die Blutgruppen A, B, AB und 0. Ein Individuum kann jedoch nie mehr als 2 Allele eines Gens besitzen.

Eine multiple Allelie liegt bei allen rezessiven Erkrankungen vor, die compound-heterozygot auftreten können.

3.3.3 Mutationen nichtgekoppelter Loci mit verwandter Funktion

Gene mit verwandter Funktion, die z. B. für eine Enzymfamilie oder strukturverwandte Proteine codieren, werden häufig eng gekoppelt vererbt. Sie können aber auch auf verschiedenen Chromosomen liegen, d. h., sie sind nicht gekoppelt. Daher können Mutationen nichtgekoppelter Gene mit verwandter Funktion **unabhängig voneinander vererbt** werden. Beispielsweise liegen die Gene für die β-, γ-, und δ-Kette des Hämoglobins auf einem Chromosom, die Gene für die α-Kette jedoch auf einem anderen. Gene mit verwandter Funktion sind durch Duplikationen und Punktmutation auseinander hervorgegangen. Ursache für die unterschiedliche Lokalisation ist ein Crossing-over im Laufe der Evolution.

Als **Genokopien** werden Erkrankungen bezeichnet, die auf Mutationen in unterschiedlichen Genloci beruhen, jedoch den gleichen Phänotyp hervorrufen. Davon zu unterscheiden sind **Phänokopien**, bei denen durch nichterbliche Faktoren ein Phänotyp auftritt, der auch durch bestimmte Erbkrankheiten hervorgerufen wird.

3.3.4 Bedeutung somatischer Mutationen

Somatische Mutationen betreffen nicht die Keimzellen, sondern die Körperzellen des jeweiligen Individuums. Sie können durch äußere Einflüsse (S. 417) entstehen und zur Entartung von Zellen und damit zur Tumorentstehung führen (s. S. 426).

4 Chromosomen des Menschen

4.1 Aufbau der Chromosomen

DEFINITION Als **Karyotyp** werden die Anzahl und die Eigenschaften der Chromosomen (Größe, Form, Bänderungsmuster) eines Individuums bezeichnet, die man mithilfe zytogenetischer Methoden sichtbar machen kann.

Alle kernhaltigen Körperzellen des Menschen – mit Ausnahme der Keimzellen – haben einen **diploiden Chromosomensatz** von 46 Chromosomen, bestehend aus **44 Autosomen** und **2 Gonosomen** (Geschlechtschromosomen XX bzw. XY), von denen jeweils die eine Hälfte von der Mutter und die andere vom Vater vererbt wurde. Der diploide ist der normale – **euploide** – Chromosomensatz des Menschen. Die Keimzellen, also Ei- und Samenzellen, besitzen jeweils einen haploiden Chromosomensatz von 23 Chromosomen.

MERKE Der normale Karyotyp ist wie folgt definiert (ISCN-Nomenklatur, S. 422):
- **46,XX:** gesund weiblich
- **46,XY:** gesund männlich.

Die doppelsträngige DNA ist nach einem regelmäßigen Muster um Proteine, sog. **Histone**, gewickelt. DNA und Histone zusammen bilden das Chromatin, welches je nach Kondensationszustand als **Euchromatin** (unkondensierte DNA, die gerade translatiert wird) oder **Heterochromatin** (kondensierte DNA, daher meist intensiver gefärbt) bezeichnet wird. Während der Pro- und der Metaphase der Mitose liegen die Chromosomen als 2-Chromatid-Chromosomen, während des weiteren Zellzyklus als Ein-Chromatid-Chromosomen vor. Das **Zentromer** ist die Anheftungsstelle der beiden Schwesterchromatiden. Als **Telomere** werden die Enden des Chromosoms bezeichnet, die aus repetitiver DNA bestehen.

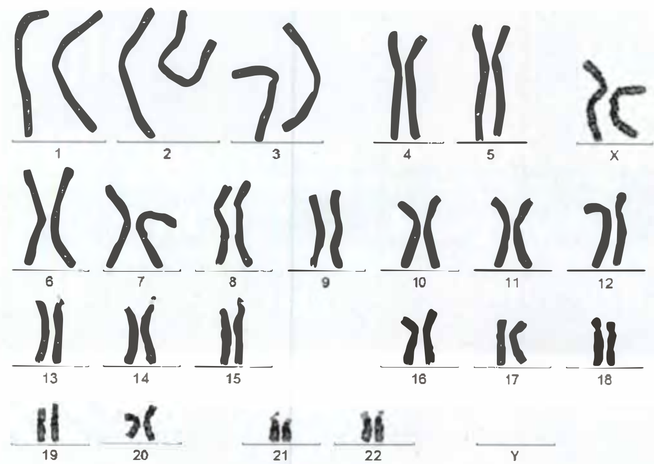


Abb. 4.1 **Karyotyp eines gesunden Menschen.** Weiblicher Karyotyp (46,XX). Die verschiedenen Chromosomengruppen sind gekennzeichnet. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011 (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Udo Koehler, MGZ München)]

Die **Autosomen** werden nach der Denver-Klassifikation anhand ihrer Größe und anderer Merkmale in 7 Gruppen eingeteilt: Ferner können die Chromosomen anhand der **Lage ihrer Zentromere** charakterisiert werden.

- **Gruppe A:** Chromosomen 1–3; 1 + 3 metazentrisch; 2 submetazentrisch, größte Chromosomen
- **Gruppe B:** Chromosomen 4 + 5, submetazentrisch
- **Gruppe C:** Chromosomen 6–12, submetazentrisch
- **Gruppe D:** Chromosomen 13–15, akrozentrisch
- **Gruppe E:** Chromosomen 16–18, submetazentrisch
- **Gruppe F:** Chromosomen 19 + 20, metazentrisch
- **Gruppe G:** Chromosomen 21 + 22, akrozentrisch; kleinste Chromosomen (21 < 22).

Ein Karyogramm, d. h. die bildliche Darstellung des Karyotyps, ist in **Abb. 4.1** gezeigt.

Die akrozentrischen Chromosomen können aufgrund ihrer Konfiguration einer Robertson-Translokation (S. 425) unterliegen.

4.2 Charakterisierung und Darstellung der Chromosomen

Untersuchungsmaterial: Prinzipiell ist eine Chromosomendiagnostik mit jeder kernhaltigen Zelle des Körpers möglich, **Lymphozyten-** oder **Fibroblastenkulturen** eignen sich besonders gut. Zur Pränataldiagnostik werden Zellen verwendet, die durch Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie gewonnen wurden. Nach einer Kultivierungszeit von mehreren Tagen und dem Durchlaufen mehrerer Zellzyklen wird die Mitose durch Zugabe des Spindelgifts Kolchizin in der Metaphase unterbrochen. Die Zellen werden chemisch vorbehandelt, auf einen Objektträger aufgebracht und gefärbt.

Färbemethoden: Neben einer konventionellen **Giemsa-Färbung** existieren verschiedene **Bänderungstechniken**, bei denen spezielle Färbemethoden eine für jedes Chromosom spezifische Bänderung hervorrufen. Auf diese Weise gefärbte Chromosomen können daher bereits unter dem **Lichtmikroskop** identifiziert werden, sodass eine

Präparat:
fixierte Chromosomen auf Objektträger



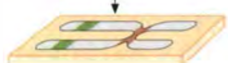


Denaturierung der DNA



Hybridisierung





Detektion der Fluoreszenz

Abb. 4.2 **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.** Nach Denaturierung liegt die DNA einzelsträngig vor (lila). Fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden, die an die gesuchte Sequenz binden können (grün), werden zugegeben. Bindet die Sonde an die Einzelstrang-DNA, entsteht ein Fluoreszenzsignal, das detektiert wird. [nach: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

grobe Aussage zum Karyotyp möglich ist, z. B. ob eine Aneuploidie vorliegt.

> MERKE Die Chromosomen sind nur während der Metaphase der Mitose darstellbar, daher lässt sich der Karyotyp ausschließlich in der **Metaphase** beurteilen.

Hybridisierung: Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (**FISH**) muss die Doppelstrang-DNA zunächst denaturiert werden, damit sie einzelsträngig vorliegt. Dann werden **fluoreszenzmarkierte DNA-Sonden** zugegeben,

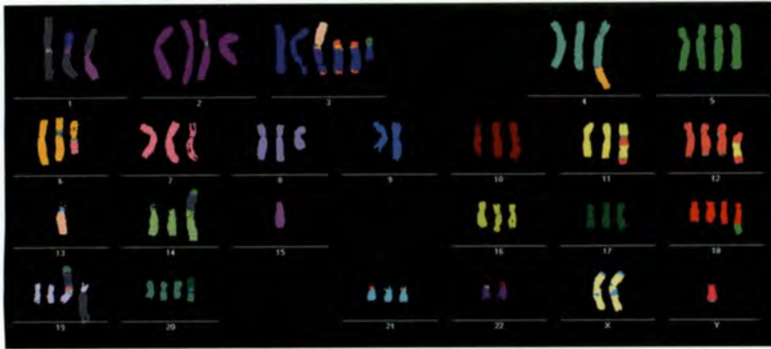


Abb. 4.3 **Beispiel für 24-Farben-Karyotypisierung.** Zu sehen sind zahlreiche strukturelle und numerische Aberrationen bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

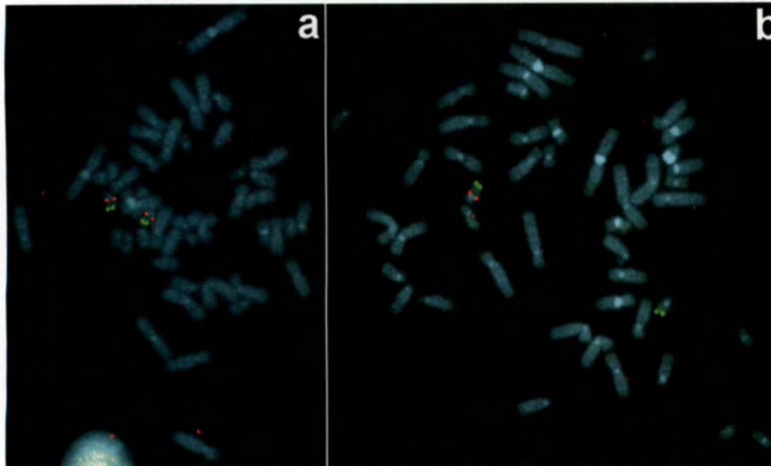


Abb. 4.4 **Mikrodeletion in der Chromosomenbande 22q11. a Normalbefund.** Die grüne Kontrollsonde (Nachweis der Bande 22q13) und die rote 22q11-Sonde haben beide mit jeweils beiden Chromosomen 22 hybridisiert. **b Mikrodeletion 22q11.** Die grüne Kontrollsonde hat an beiden Chromosomen gebunden, die rote 22q11-Sonde nur an einem. Daraus kann gefolgert werden, dass die Zielsequenz 22q11 dem anderen Chromosom aufgrund einer Mikrodeletion fehlt. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

die mit der gesuchten Sequenz hybridisieren können. Wenn eine Sonde an die DNA gebunden hat, entsteht ein Fluoreszenzsignal, das lokalisiert und ausgewertet werden kann (**Abb. 4.2**). Eine FISH ist auch in **Interphasekernen** möglich.

Durch Verwendung verschiedener Fluoreszenzfarbstoffe lassen sich gleichzeitig mehrere Genloci oder verschiedene Chromosomen unterschiedlich anfärben, sodass auch Karyotypisierungen mittels **24-Farben-FISH** (Multiplex-FISH) möglich sind (**Abb. 4.3**).

Mittels FISH können je nach Indikation ganze Chromosomen, Chromosomenabschnitte oder einzelne Gene markiert werden. Somit sind Aussagen über Aneuploidien, Duplikationen, Deletionen und Translokationen möglich. FISH wird bevorzugt in der Diagnostik somatischer Mutationen, z. B. von **Tumorzellen**, und auch in der **Pränataldiagnostik** eingesetzt. Der Nachweis einer Mikrodeletion 22q11 ist in **Abb. 4.4** gezeigt.

4.3 Sexuelle Differenzierung

4.3.1 X- und Y-Chromosom

Das **X-Chromosom** entspricht strukturell einem normal konfigurierten submetazentrischen Chromosom und liegt von seiner Größe her (155 Mb) ungefähr zwischen den Chromosomen 7 und 8. Es enthält etwa **1000 Gene.** Auf dem X-Chromosom liegt das Gen für den Androgenrezeptor (AR), der bei weiblichen und bei männlichen Individuen exprimiert wird.

Das **Y-Chromosom** ist deutlich kleiner, es hat in etwa die gleiche Größe wie Chromosom 22 und umfasst ca. 60 Mb. Der kurze Arm des X-Chromosoms enthält das **Sex-determining region of Y-Gen** (SRY-Gen), welches für den **testisdeterminierenden Faktor** (TDF) codiert, der für die Entwicklung von Hoden verantwortlich ist. Auf dem längeren Arm hat das Y-Chromosom einen genfreien Bereich. Außerdem liegt die Genfamilie des Azoospermiefaktors (AZF a, b und c) auf Yq.

Etwa **5 %** der genetischen Information von X- und Y-Chromosom sind **homolog** und können daher bei einem Crossing-over ausgetauscht werden. Dabei handelt es sich um sog. **pseudoautosomale Regionen**, die für die Geschlechtsdeterminierung irrelevant sind und an den distalen Chromosomenden liegen.

4.3.2 Chromosomale Geschlechtsdeterminierung

Das Geschlecht eines Kindes ist bereits bei der Befruchtung chromosomal festgelegt.

Die Entwicklung der **Gonaden** findet zwischen der **6. und 8. Embryonalwoche** statt. Aus undifferenzierten Gonaden entwickeln sich unter dem Einfluss des testisdeterminierenden Faktors Hoden, ohne den Einfluss dieses Faktors Ovarien.

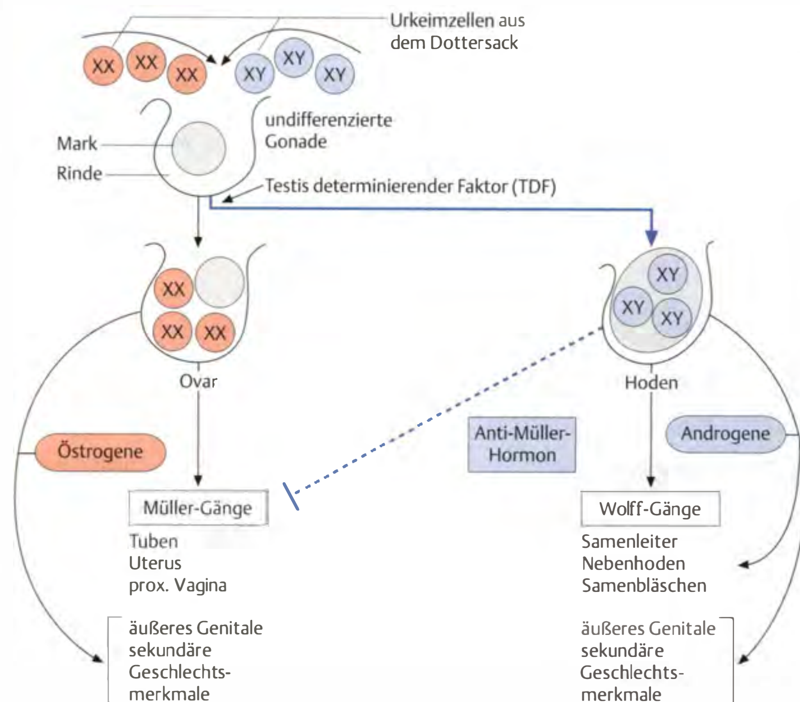


Abb. 4.5 **Schema der Geschlechtsdifferenzierung.** [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

Die Entwicklung funktionsfähiger Ovarien erfordert das Vorhandensein von 2 X-Chromosomen. Beim **Turner-Syndrom** (S. 423) oder beim **Swyer-Syndrom** (Karyotyp XY, Gonadendysgenesie durch ausbleibende Aktivierung des SRY-Gens) liegen die Gonaden daher nur als funktionslose fibröse Stränge (Streak-Gonaden) vor.

Im Anschluss entwickeln sich die inneren männlichen bzw. weiblichen Geschlechtsorgane (**Abb. 4.5**).

Männliche Embryonen: Durch den Einfluss des bereits im embryonalen Hoden gebildeten Geschlechtshormons **Testosteron** entwickeln sich die **Wolff-Gänge** zu Samenleiter, Samenbläschen und Nebenhoden. Die Sertoli-Zellen des Hodens produzieren **Anti-Müller-Hormon** (AMH), welches zu einer Rückbildung der Müller-Gänge bis zur 8. Embryonalwoche führt. Residuen der Müller-Gänge bleiben als Appendix testis zurück.

Ein **Defekt des Androgen-Rezeptors** führt zu einer Androgen-Resistenz, wodurch trotz funktionsfähiger Hoden die Weiterdifferenzierung der Wolff-Gänge ausbleibt, die Müller-Gänge persistieren und sich ein weiblicher Phänotyp ausbildet (**testikuläre Feminisierung**, s. Pädiatrie S. 526).

Weibliche Embryonen: Ohne den Einfluss von Testosteron und Anti-Müller-Hormon entwickeln sich die **Müller-Gänge** weiter zu Tube, Uterus und dem kranialen Teil der Vagina. Der Wolff-Gang bildet sich komplett zurück.

Das **Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom** (MRKH-Syndrom) ist auf eine Hemmungsfehlbildung der Müller-Gänge zurückzuführen (s. Pädiatrie S. 570). Uterus und Vagina sind nicht angelegt.

MERKE Die inneren Geschlechtsorgane des Mannes entstehen aus den Wolff-Gängen, die der Frau aus den Müller-Gängen.

Durch den Einfluss von **Sexualhormonen** entwickeln sich bei beiden Geschlechtern **die äußeren Geschlechtsteile**, nämlich Penis, Urethra und Skrotum bei männlichen Embryonen und Labia minora bzw. majora bei weiblichen Embryonen.

Die Sexualhormone bedingen ab der Pubertät die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale.

Störungen der Geschlechtsentwicklungen werden in der Pädiatrie (S. 523) besprochen.

4.3.3 X-Inaktivierung

Die **Lyon-Hypothese** geht davon aus, dass bei weiblichen Individuen in allen Körperzellen eines der beiden X-Chromosomen inaktiv ist. Bereits in der frühen Embryonalentwicklung wird für jede Körperzelle und ihre Tochterzellen nach dem **Zufallsprinzip** festgelegt, welches X-Chromosom inaktiviert wird. Die X-Inaktivierung dient der Kompensation der Gendosis, sodass sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Individuen nur eine einfache X-chromosomale Gendosis exprimiert wird. Die pseudoautosomale Region des X-Chromosoms ist jedoch von dieser Inaktivierung ausgenommen.

Das inaktivierte X-Chromosom lässt sich zytologisch als kondensiertes **Barr-Körperchen** (sog. Sex-Chromatin; in Leukozyten: drum sticks) erkennen, was zum Geschlechtsnachweis herangezogen werden kann.

In der Regel sollten, wenn man den gesamten Organismus betrachtet, maternales und paternales X-Chromosom im **Verhältnis 1:1 inaktiviert** sein. Hiervon wird nur abgewichen, wenn bei einem X-Chromosom strukturelle Anomalien (Ringchromosom, Isochromosom) vorliegen. In diesem Fall wird dieses X-Chromosom überproportio-

nal häufig inaktiviert. Bei einer Translokation eines X-Chromosoms auf ein Autosom wird das nichttranslozierte X-Chromosom inaktiviert. Beim Vorliegen von mehr als 2 X-Chromosomen werden alle bis auf eines inaktiviert.

Bei Frauen, die für X-chromosomale Mutationen **heterozygot** sind, kommen normale und abnorme Zellpopulationen **nebeneinander** vor. Beispiele sind die Muskeldystrophie Duchenne (s. Neurologie S. 962), die chronische Granulomatose (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 423) oder Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasevarianten (s. Blut und Blutbildung S. A 129). Durch ein nichtbalanciertes Inaktivierungsmuster (**skewed inactivation**) kann es auch bei weiblichen Individuen zur Manifestation einer X-chromosomal-rezessiv vererbten Erkrankung kommen.

5 Chromosomenaberrationen

5.1 Grundlagen

Für die genauere Beschreibung der auf Chromosomenstörungen beruhenden Krankheitsbildern wird auf die Kapitel Pädiatrie und Gynäkologie verwiesen.

MERKE Etwa **0,5 % aller Neugeborenen** weisen Chromosomenanomalien auf.

Die **Nomenklatur** der Chromosomenaberrationen nach der ISCN (International Standard of Cytogenetic Nomenclature) ist in **Tab. 5.1** dargestellt. Dabei sind die Angaben in der folgenden Reihenfolge, jeweils durch Kommata getrennt, zu machen:

1. Anzahl der Chromosomen (z. B. **47**)
2. Angabe beider Geschlechtschromosomen (z. B. **XY**)
3. exakte Angabe einer evtl. vorhandenen Chromosomenstörung (z. B. **+21**)

Tab. 5.1 ISCN-Nomenklatur der Chromosomenaberrationen (aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme 2011)

Abkürzung	Aberration
p	kurzer Arm des Chromosoms
q	langer Arm des Chromosoms
cen	Zentromer
ter	Telomer
t	balancierte Translokation
rob	Robertson-Translokation
der	nichtbalancierte Translokation
inv	Inversion
del	Deletion
dup	Duplikation
r	Ringchromosom
i	Isochromosom
ins	Insertion
fra	fragile Stelle
+ oder –	zusätzliches oder fehlendes Chromosom
/	Mosaik; Zahl in eckigen Klammern: Verhältnis der verschiedenen Chromosomensätze zueinander

Die Angabe von 47,XY, +21 kennzeichnet das **Downsyndrom**.

5.2 Nondisjunction

DEFINITION Bei der Nondisjunction handelt es sich um eine fehlende Trennung homologer Chromosomen während der Meiose oder der Mitose.

5.2.1 Meiotische Nondisjunction

MERKE Eine meiotische Nondisjunction ist die häufigste Ursache von **numerischen Chromosomenaberrationen.**

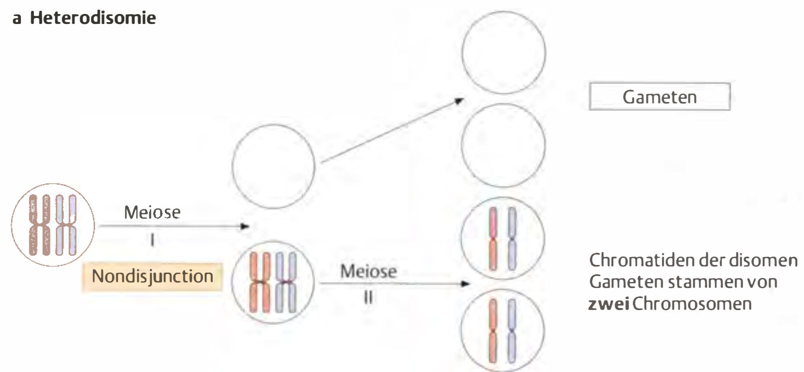
Die Disjunction kann während der ersten oder der 2. Reifeteilung der Meiose auftreten, was im Genom der Nachkommen unterschieden werden kann. Wenn die Nondisjunction in der **1. Reifeteilung** der Meiose auftritt, führt dies zu einer **Heterodisomie**. Eine **Isodisomie** tritt bei einer Nondisjunction in der **2. meiotischen Reifeteilung** auf (**Abb. 5.1**).

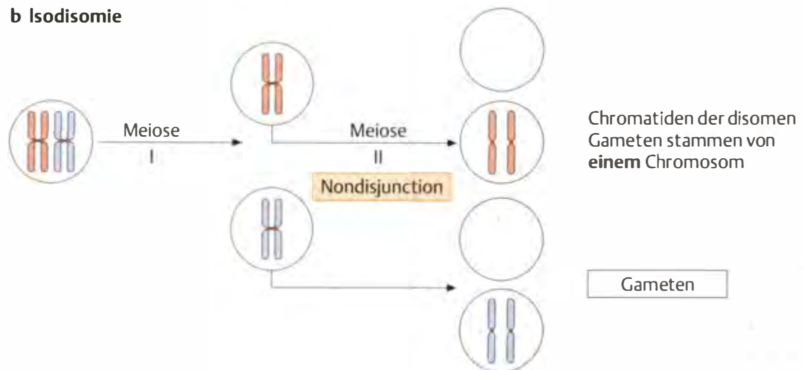
Meiotische Nondisjunctions treten bei einem höheren Alter der Mutter häufiger auf. Ferner wurden sie vermehrt unter dem Einfluss von radioaktiven Strahlen beobachtet.

Bei euploiden Individuen kann eine Nondisjunction für eine uniparentale Disomie verantwortlich sein, wenn das homologe Chromosom des anderen Elternteils im Zygotenstadium verloren ging.

5.2.2 Mitotische Nondisjunction

Eine mitotische Nondisjunction tritt **nach der Befruchtung** auf und hat eine **Aneuploidie** zur Folge. Sie kann sowohl früh im Zygotenstadium, als auch später im Verlauf weiterer Zellteilungen (z. B. im Morulastadium) vorkommen. Wenn aneuploide Zellen wieder in die Mitose eintreten, entstehen weitere aberrante Zellklone. Diese können allerdings einer **sekundären Zellselektion** unterliegen und absterben, da monosome oder trisome Zellen in den frühen Entwicklungsstadien nur in Ausnahmefällen (Monosomie X0, Trisomie 13, 18, 21) überleben können. Bei-





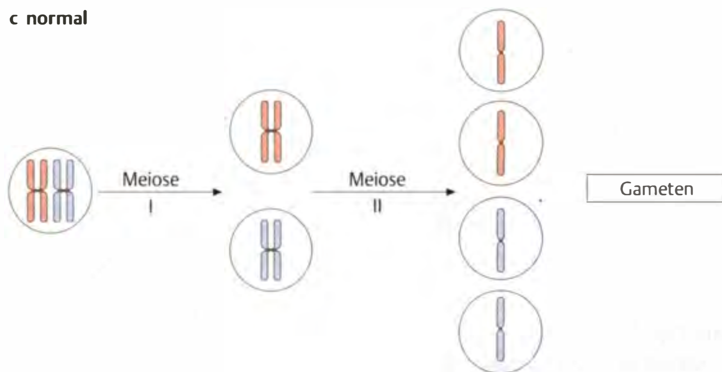


Abb. 5.1 **Heterodisomie und Isodisomie. a Heterodisomie.** Ursache ist eine Nondisjunction bei der Meiose I. **b Isodisomie.** Sie entsteht durch Nondisjunction während der Meiose II. **c Keine Nondisjunction.** Es entstehen 4 haploide Gameten. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

spielsweise kann eine Trisomie 21 aus einem Mosaik von 45,XX, – 21/47,XX, + 21 entstanden sein.

Wenn die Nondisjunction bei der mitotischen Teilung der Zygote auftritt, sind **alle Körperzellen** von der Aneuploidie betroffen. Je später in der Entwicklung die Nondisjunction auftritt, desto weniger Zellen sind von der Aneuploidie betroffen, d. h. es liegt bei den betroffenen Personen ein **Mosaik** aus euploiden und aneuploiden Zellen vor.

5.3 Fehlverteilung von Gonosomen

Numerische und strukturelle Aberrationen der Gonosomen führen i. d. R. zu weniger schweren Defekten als autosomale Anomalien, die den Phänotyp und die mentale und physische Entwicklung schwer beeinträchtigen können.

Numerische Aberrationen der Gonosomen können sowohl während der Meiose als auch nach der Befruchtung entstehen. Wegen des Einflusses der Gonosomen auf die Geschlechtsentwicklung (s. S. 420) wirken sich gonosomale Aberrationen wie Turner-, Klinefelter-Syndrom usw. vor allem auf die **Geschlechtsdifferenzierung** aus.

Bei **Mosaiken** ist der Ausprägungsgrad der klinischen Symptome abhängig vom Verhältnis von euploiden zu aneuploiden Zellen, beispielsweise können Frauen mit Turner-Syndrom-Mosaik fertil sein.

5.3.1 Numerische Aberrationen der Gonosomen

Gonosomale Aneuploidien sind Ursachen von Gonadendysgenesien, wie sie beim Turner- und beim Klinefelter-Syndrom i. d. R. auftreten.

Turner-Syndrom: Das Turner-Syndrom (Ullrich-Turner-Syndrom, UTS) ist durch das Fehlen eines Geschlechts-

chromosoms (**Monosomie** mit 45,X0) gekennzeichnet. Das UTS ist meist auf einen **postmeiotischen Chromosomenverlust** und nicht auf eine meiotische Nondisjunction zurückzuführen. Daher ergibt sich kein Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Alter und der Häufigkeit des UTS. Etwa **99 %** der Feten mit einer Monosomie des X-Chromosoms werden **abortiert**, sodass das UTS einen häufigen Befund bei der Untersuchung von Abortmaterial darstellt.

Bei **50 %** der Patientinnen liegt eine **durchgehende Monosomie** des X-Chromosoms vor. Bei **10–20 %** der Patientinnen ist das UTS auf **strukturelle Anomalien** des X-Chromosoms zurückzuführen. Dies sind:

- ein **Ringchromosom X**
- eine Deletion des kurzen Arms eines X-Chromosoms (**Xp⁻**) oder
- ein **Isochromosom**, das nur aus dem langen Arm des X-Chromosoms besteht.

MERKE Das Turner-Syndrom ist die einzige mit dem Leben vereinbare Monosomie!

Die phänotypischen Auffälligkeiten beim Turner-Syndrom werden der Monosomie des X-Chromosoms zugeschrieben, wodurch die pseudoautosomalen Gene nur einmal vorkommen.

Klinefelter-Syndrom: Hier liegt mindestens ein überzähliges X-Chromosom, d. h. mindestens der **Karyotyp 47, XXY** vor. Das Krankheitsbild kommt bei höherem Alter der Mutter häufiger vor, in $^2/_3$ der Fälle stammt das überzählige X-Chromosom von der Mutter (meiotische Nondisjunction). Wenn das überzählige X-Chromosom vom Vater stammt, liegt eine Nondisjunction in der **1. Reifeteilung** der Meiose zugrunde. In 20 % der Fälle besteht ein chromosomales Mosaik.

XYY-Phänotyp: Männer mit einem überzähligen Y-Chromosom (**Karyotyp 47,XYY**) sind meist klinisch unauffällig. Gelegentlich weisen sie eine überdurchschnittliche Körpergröße und Verhaltensauffälligkeiten wie psychische Labilität, Kontaktschwäche, Depressionen, Anpassungsschwierigkeiten, Impulsivität, Aggression oder Teilleistungsschwächen auf. Die Fertilität ist nicht beeinträchtigt. Das XYY-Syndrom entsteht durch eine Nondisjunction in der 2. meiotischen Reifeteilung der Spermiogenese.

XXX-Phänotyp: Frauen mit einem überzähligen X-Chromosom (**Karyotyp 47,XXX**) haben meist eine überdurchschnittliche Körpergröße und einen vergleichsweise geringen Kopfumfang (Mikrozephalie). Neben einer IQ-Verminderung kann eine Verzögerung der psychomotorischen Entwicklung vorkommen. Körperliche Entwicklung und Fruchtbarkeit sind dagegen meist nicht beeinträchtigt. Leichte Zyklusstörungen können auftreten. Das überzählige X-Chromosom stammt in ca. 90 % der Fälle von der Mutter. Das Syndrom kann in 3 % auf ein Mosaik (45, X0/47,XXX) durch eine mitotische Nondisjunction im Zygotenstadium zurückgeführt werden.

5.3.2 Intersexualität

Formen der Intersexualität: Störungen der Geschlechtsentwicklung können auf exogene Ursachen (z. B. mütterliche Androgeneinnahme während der Schwangerschaft, plazentarer Aromatasemangel), hormonell-endogene Ursachen (Androgen-produzierende Tumore der Nebennierenrinde) und monogen vererbte Erkrankungen (adrenogenitales Syndrom, testikuläre Feminisierung) zurückgeführt werden. Eine weitere Ursache sind gonosomale Chromosomenaberrationen:

Beim **echten Hermaphroditismus** liegt ein chromosomales Mosaik 46,XX/46,XY, also ein **Chimärismus** vor. Bei diesen Individuen kommt gleichzeitig Hoden- und Ovarialgewebe entweder als „Ovotestes" oder seitengetrennt vor.

Als **Pseudohermaphroditen** werden dagegen Menschen bezeichnet, die einen eindeutig männlichen oder weiblichen Karyotyp haben und bei denen Hoden- oder Ovarialgewebe angelegt ist, deren Phänotyp jedoch vom Karyotyp abweicht:

- **Pseudohermaphroditismus masculinus:** 46,XY und Hoden, aber weibliches bis intersexuelles äußeres Genitale
- **Pseudohermaphroditismus femininus:** 46,XX und Ovarien, aber virilisiertes äußeres Genitale

Die Formen der Intersexualität und ihre Differenzierung werden im Kapitel Pädiatrie ab S. 523 besprochen.

Psychische Folgen: Störungen der Geschlechtsentwicklung bringen nicht nur körperliche, sondern auch psychische Beeinträchtigungen mit sich. Dabei kann nicht nur die Erkrankung an sich z. B. durch körperliche Auffälligkeiten belastend sein, sondern auch die Therapie, da die Entscheidung über das bürgerliche Geschlecht i. d. R. zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, an dem das betroffene Kind noch nicht in den Entscheidungsprozess miteinbezogen werden kann. Daher erfordert die Therapie von Störungen der Geschlechtsentwicklung auch eine gute kinderpsychologische Begleitung. Aus den medizinischen Erfahrungen der letzten Jahrzehnte wurde außerdem abgeleitet, dass die Zufriedenheit der Betroffenen mit dem zugewiesenen Geschlecht größer ist, wenn das **chromosomale Geschlecht** bei der Entscheidung berücksichtigt wurde. Daher wurde z. B. auch bei stark virilisierten Mädchen (Prader IV–V, s. **Abb. 9.1**, Pädiatrie S. 521) dazu übergegangen, operativ ein weibliches Genitale zu formen, da sich viele „männlich erzogene" Frauen im Erwachsenenalter mit dem zugewiesenen Geschlecht unzufrieden zeigten. In diesem Zusammenhang wurde der Einfluss der Sexualhormone auf die Psyche diskutiert. Männlichen Individuen mit Androgenrezeptordefekt (testikuläre Feminisierung, s. Pädiatrie S. 526) wird jedoch immer das weibliche Geschlecht zugewiesen.

Kriterien für die Geschlechtszuordnung: Siehe Pädiatrie S. 524.

5.4 Fehlverteilung von Autosomen

Es gibt nur wenige Erkrankungen mit Fehlverteilungen von Autosomen, bei denen die Betroffenen lebensfähig sind. Dies sind die Trisomien 21, 13 und 18 sowie partielle Trisomien und Mosaiktrisomien aus Zellen mit einem normalen und einem trisomen Chromosomensatz. Alle Trisomien gehen mit Dysmorphiezeichen und einer mehr oder minder schweren Beeinträchtigung der Entwicklung einher.

5.4.1 Trisomie 21

In **95%** der Fälle liegt beim Down-Syndrom (s. Pädiatrie S. 494) eine **freie Trisomie** vor, die durch eine **meiotische Nondisjunction** entstanden ist. Bei über 90% dieser Patienten kann dies auf eine meiotische Nondisjunction in der Oogenese und bei 5% in der Spermatogenese zurückgeführt werden. Bei 2% der Patienten war eine mitotische Nondisjunction im Zygotenstadium aufgetreten.

Seltener liegt dem Down-Syndrom eine Translokationstrisomie (ca. 3%), z.B. durch eine Robertson-Translokation (s.S. 425), zugrunde. Eine Mosaiktrisomie (ca. 2%) oder eine partielle Trisomie (< 1%) können durch eine mitotische Nondisjunction entstehen.

MERKE Klinisch besteht kein Unterschied zwischen Patienten mit einer freien und Patienten mit einer Translokationstrisomie.

5.4.2 Trisomie 13 und 18

Das Pätau- und das Edwards-Syndrom (s. Pädiatrie S. 494) sind durch schwere Missbildungen gekennzeichnet. Die betroffenen Neugeborenen sterben meist innerhalb des ersten Lebensjahres.

In etwa **80%** der Fälle liegt diesen Erkrankungen eine **freie Trisomie** zugrunde, die auf einer **meiotischen Nondisjunction** (zu 85% bzw. 95% mütterlicherseits) beruht. 20% der Erkrankungen sind Translokationstrisomien. Kinder mit Mosaiktrisomien 13 bzw. 18 machen einen Anteil von < 5% der Erkrankten aus und sind i.d.R. weniger schwer betroffen.

MERKE Freie Trisomien 13, 18 oder 21 treten bei höherem Lebensalter der Mutter häufiger auf, während das mütterliche Alter keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Mosaik- und Translokationstrisomien hat!

5.5 Strukturelle autosomale Chromosomenaberrationen

Zu den strukturellen autosomalen Chromosomenaberrationen gehören Translokationen, Inversionen, Deletionen oder sonstige Strukturanomalien (vgl. S. 416). Bei **balancierten Translokationen** ist die Gendosis unverändert, d.h. es treten i.d.R. keine klinischen Symptome auf.

Eine balancierte Translokation in der Generation der Eltern hat häufig eine unbalancierte Translokation bei den Nachkommen zur Folge, die mit einer veränderten Gendosis einhergeht und daher zu klinischen Symptomen führt. Ein Beispiel hierfür ist bei der Robertson-Translokation aufgeführt.

5.5.1 Robertson-Translokation

Als Robertson-Translokation wird die **zentrische Fusion von zwei akrozentrischen Chromosomen** bezeichnet. Die akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22 können die kurzen Arme, die ohnehin nur repetitive DNA-Sequenzen enthalten, verlieren und an der Zentromerregion miteinander fusionieren. Am häufigsten sind die Chromosomen 14 und 21 von dieser Fusion betroffen. Auch die Robertson-Translokation kann balanciert auftreten, z.B. 45, XY, rob(14;21), weswegen in diesen Fällen keine klinischen Symptome zu erwarten sind. Bei der Gametogenese kann es jedoch zu numerischen Chromosomenaberrationen kommen (**Abb. 5.2**), es sind aber auch normale Befunde möglich.

5.5.2 Häufige Symptome bei unbalancierten Chromosomenaberrationen

Unbalancierte Chromosomenaberrationen gehen aufgrund der Veränderung der Gendosis mit charakteristischen Symptomen einher. Diese fallen meist unmittelbar postnatal auf und sind klinisch durch eine klassische Trias gekennzeichnet:

- **morphologische Stigmata**, z.B. Minderwuchs, faziale Dysmorphien, typische Papillarmuster oder Handfurchen
- **Fehlbildungen innerer Organe**, z.B. angeborene Herzfehler oder Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts
- **psychomotorische Entwicklungsverzögerung** und mentale Retardierung.

Bereits in den pränatalen Ultraschalluntersuchungen können morphologische Stigmata oder Organfehlbildungen auffallen, die Hinweise auf eine Chromosomenstörung bieten.

5.5.3 Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten

Chromosomenstörungen treten bei etwa 20% aller Schwangerschaften auf und führen in mehr als 90% der Fälle zu einem spontanen Abort. Die meisten durch Chromosomenanomalien hervorgerufenen Spontanaborte treten in der **Frühschwangerschaft** auf, z.T. auch bevor eine Schwangerschaft überhaupt bemerkt wird. In den meisten Fällen werden Spontanaborte durch **autosomale Trisomien** (Chromosom 16 und 21) oder die **X0-Monosomie** (Turner-Syndrom, S. 423) verursacht. Die meisten der Chromosomenanomalien gehen auf **Neumutationen** zurück.

Unerkannte Chromosomenanomalien bei den Eltern sind ein häufiger Grund für **habituelle Aborte** und ungewollte **Kinderlosigkeit**.

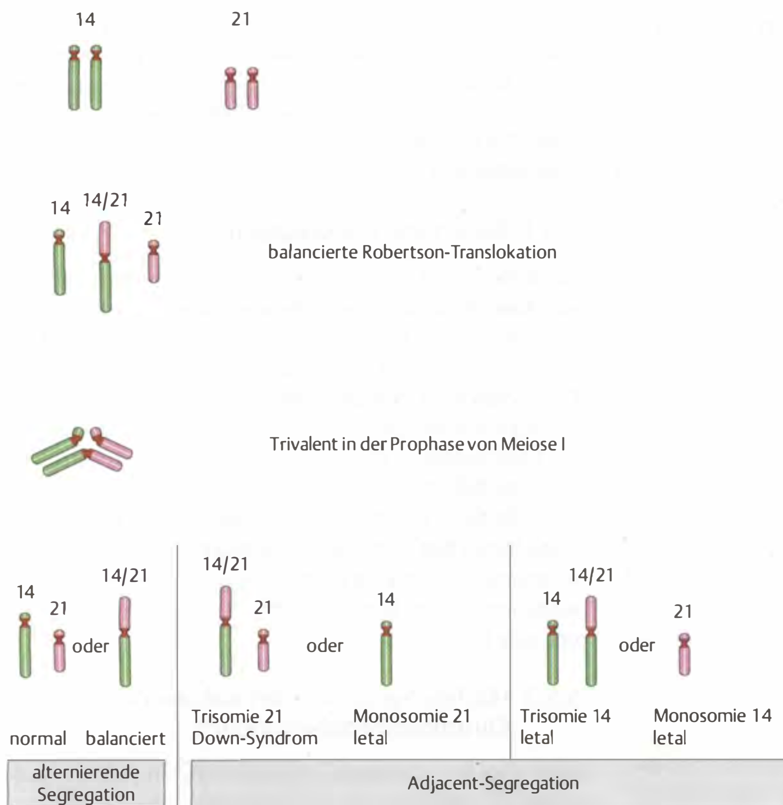


Abb. 5.2 Robertson-Translokation von Chromosom 14 und 21 und die Folgen bei der Gametogenese. Es entstehen Gameten mit einer Monosomie 21, mit einem normalen Chromosomensatz, mit der balancierten Translokation und, bedingt durch das Fusionschromosom, mit einer Trisomie 21. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

5.5.4 Somatische Chromosomenaberrationen

Somatische Chromosomenaberrationen können durch Einwirkung von **ionisierender Strahlung**, **Chemikalien** oder **Virusinfektionen** entstehen (S. 417).

5.5.5 Chromosomenanomalien und Tumorgenese

Genetische Aspekte spielen in der Tumorgenese eine wichtige Rolle, da somatische Mutationen häufig zur Entartung von Zellen führen und damit zur Entstehung maligner Erkrankungen beitragen können.

Normalerweise dämmen **Reparatur- und Kontrollmechanismen**, wie z. B. der programmierte Zelltod (Apoptose), die Vermehrung eines aberranten Zellklons ein. Die Entstehung maligner Erkrankungen ist ein komplexer Prozess, der auf der „Entgleisung" mehrerer Kontrollmechanismen beruht. Zum einen wird die Proliferationsrate entarteter Zellen erhöht, zum anderen ist die Mutationsrate dieser Zellen gesteigert.

Onkogene und Tumorsuppressorgene: Beide spielen eine grundlegende Rolle bei der Krebsentstehung. **Onkogene** beschleunigen die Proliferationsrate von Zellen. Sie entstehen i. d. R. aus **Protoonkogenen**, die an der Regulation von Zellwachstum und -differenzierung beteiligt sind und erst durch eine Mutation ihre normale Funktion verlieren (und damit zu Onkogenen werden).

Tumorsuppressorgene verhindern dagegen die maligne Transformation von Zellen, indem sie bei entarteten Zellen den programmierten Zelltod auslösen können (z. B. p53). Mutationen von Tumorsuppressorgenen führen zu deren Funktionsverlust, was die Proliferation entarteter Zellen begünstigt.

Bereits **Punktmutationen** können Onkogene aktivieren bzw. Fehlfunktionen von Tumorsuppressorgenen auslösen (z. B. Retinoblastom, s. Augenheilkunde S. 858).

Chromosomenbrüche: Prädispositionen für maligne Erkrankungen können vererbt werden. Somatische Chromosomenaberrationen treten bei familiären Chromosomenbruch-Syndromen auf, wie der autosomal-rezessiv vererbten **Fanconi-Anämie** (s. Pädiatrie S. 499) oder dem **Louis-Bar-Syndrom**. Wegen eines Defekts von DNA-Reparaturenzymen bei der Fanconi-Anämie weisen die Chromosomen eine **erhöhte Brüchigkeit** auf. Daher besteht bei dieser Erkrankung eine erhöhte Anfälligkeit für maligne Erkrankungen wie myeloische Neoplasien oder Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute.

Philadelphia-Chromosom: Bei der **chronischen myeloischen Leukämie** (CML) kann in den entarteten Knochenmarkzellen eine charakteristische **reziproke Translokation** zwischen den **Chromosomen 9 und 22** nachgewiesen werden: t(9;22)(q34;q11). Dieses Markerchromosom wurde nach dem Entdeckungsort Philadephia-Chromosom getauft und ist bei > 95 % der CML-Erkrankungen nachweisbar (vgl. Neoplastische Erkrankungen S. A 590). Durch diese Translokation entsteht aus der Breakpoint-Cluster-Region (BCR) von Chromosom 22 und der Tyrosinkinase ABL 1 (c-ABL, **Ab**elson murine **l**eukemia

viral oncogene homolog 1) von Chromosom 9 das Fusionsgen BCR-ABL, das für eine Tyrosinkinase mit erhöhter Aktivität codiert. Zellen mit dieser Mutation können sich daher ungehindert vermehren, was zur CML führt.

RET-Protoonkogen: Das Protoonkogen RET codiert für eine Rezeptortyrosinkinase, die während der Embryonalentwicklung an der Differenzierung des autonomen Nervensystems und der Nierenanlage beteiligt ist. Bei Erwachsenen ist das RET-Gen nicht mehr aktiv. Durch Mutationen kann es jedoch aktiviert bleiben (RET-Onkogen). Eine dauerhaft gesteigerte Aktivität der Rezeptortyrosinkinase fördert die Entstehung von **medullären Schilddrüsenkarzinomen** und **Phäochromozytomen**. Ferner ist sie an der klinischen Manifestation der autosomal-dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasien 1 und 2 (MEN-1 bzw. MEN-2) beteiligt (s. Neoplastische Erkrankungen S. A644).

6 Formale Genetik

6.1 Grundlagen

Die formale Genetik befasst sich mit den Vererbungsmodi von erblichen Krankheiten. Im Rahmen der klinisch-genetischen Diagnostik und Beratung werden **Stammbaumanalysen** durchgeführt, um festzustellen, ob eine Erkrankung vererbt wird und welchem Erbgang sie folgt. Daher ist die Verwendung einer einheitlichen Nomenklatur und eindeutiger Stammbaumsymbolen relevant (**Abb. 6.1**).

Grundlage für die formale Genetik sind die Mendel-Gesetze, die besagen, dass Merkmale nach festen Regeln vererbt werden.

MERKE Es gibt 3 Mendel-Gesetze:
1. **Uniformitätsgesetz:** Nachkommen von entgegengesetzt homozygoten Eltern (AA bzw. aa) sind alle uniform heterozygot (Aa).
2. **Spaltungsgesetz:** Die Phänotypen der Heterozygotennachkommen spalten sich in einem bestimmten Verhältnis auf (25 % AA + 25 % aa + 50 % Aa).
3. **Unabhängigkeitsgesetz:** Verschiedene Merkmale verteilen sich unabhängig voneinander in der nächsten Generation.

6.2 Kodominante Vererbung

DEFINITION Ein kodominanter Erbgang liegt vor, wenn bei einem **heterozygoten Individuum** die phänotypischen Merkmale **beider Allele** nebeneinander ausgeprägt sind.

Dies wird beispielsweise beim **MN-Blutgruppensystem** beobachtet, da ein heterozygotes Individuum mit dem Genotyp MN phänotypisch beide Allele (M und N) nebeneinander aufweist. Im AB0-Blutgruppensystem liegt die Kodominanz nur bei den Allelen A und B vor (Blutgruppe AB), während das Allel 0 bei Heterozygoten unterdrückt wird.

Eine kodominante Vererbung kommt auch bei Enzym- und Proteinpolymorphismen vor, z. B. bei der Vererbung der **sauren Erythrozytenphosphatase**, von der 3 Allele bekannt sind, oder z. B. des **Plasmaproteins Haptoglobin**, von dem 2 verschiedene kodominante Allele existieren.

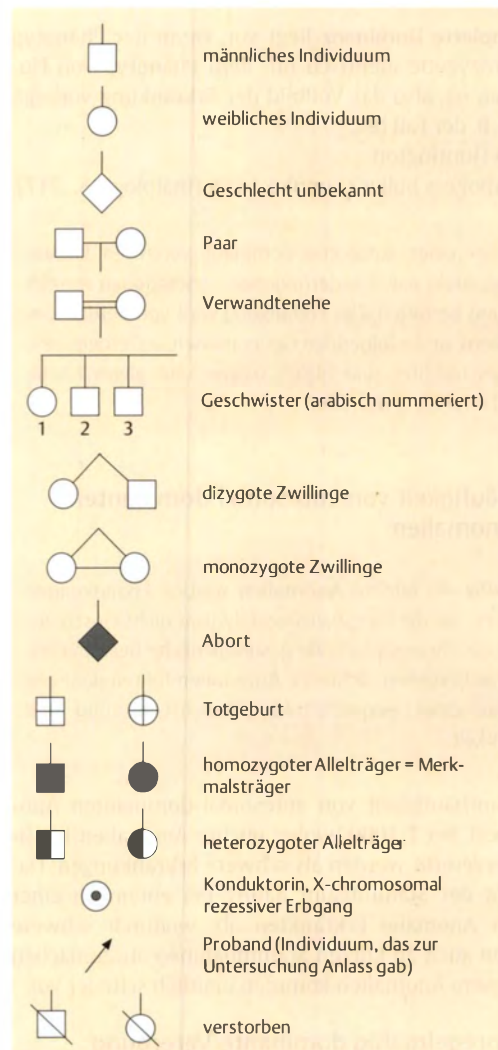


Abb. 6.1 Stammbaumsymbole in der klinischen Genetik. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

6.3 Autosomal-dominanter Erbgang

DEFINITION Ein Allel wird als dominant bezeichnet, wenn es bei **heterozygoten** Individuen den Phänotyp prägt und somit über das zweite Allel „dominiert". Wenn dabei in heterozygotem Zustand eine leichtere Ausprägung des Merkmals vorliegt als in homozygotem Zustand, wird dies als **Semidominanz** bezeichnet.

Semidominante Erkrankungen sind:
- Osteogenesis imperfecta
- Marfan-Syndrom
- Waardenburg-Syndrom
- familiäre Hypercholesterinämie (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 339).

Eine **komplette Dominanz** liegt vor, wenn der Phänotyp bei Heterozygotie identisch mit dem Phänotyp von Homozygoten ist, also das Vollbild der Erkrankung vorliegt. Dies ist z. B. der Fall bei:
- Chorea Huntington
- Epidermolysis bullosa simplex (s. Dermatologie S. 717).

MERKE Bei einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung sind direkt aufeinanderfolgende Generationen von der Erkrankung betroffen. Die Erkrankung wird von **beiden Geschlechtern** an die folgenden Generationen weitergegeben. Beide Geschlechter sind gleich schwer und gleich häufig von der Erkrankung betroffen.

6.3.1 Häufigkeit von autosomal-dominanten Anomalien

DEFINITION Als **leichte Anomalien** werden Erkrankungen bezeichnet, die die Fortpflanzungsfähigkeit nicht einschränken und die ohne gravierende gesundheitliche Beeinträchtigungen einhergehen. **Schwere Anomalien** führen dagegen immer zu einer eingeschränkten Lebenserwartung und Fruchtbarkeit.

Die Gesamthäufigkeit von autosomal-dominanten Anomalien liegt bei 7:1000, wobei leichte Anomalien häufiger weitervererbt werden als schwere Erkrankungen. Daher bricht der Stammbaum häufig bei einem an einer schweren Anomalie Erkrankten ab, wodurch schwere Anomalien auch an kurzen Stammbäumen auszumachen sind. Schwere Anomalien kommen deutlich seltener vor.

6.3.2 Unregelmäßig dominante Vererbung

Aufgrund folgender Mechanismen kann die Ausprägung des Phänotyps von dominanten Erkrankungen variieren:

Penetranz: Die Penetranz gibt den Anteil der Merkmalsträger an, die auch tatsächlich an der vererbten Krankheit erkranken.

MERKE Die Penetranz ist damit ein Maß für die **Häufigkeit**, mit der ein mutiertes Gen sich phänotypisch äußert.

Eine **vollständige Penetranz** (100 %) besteht, wenn ein Gen sich **immer** im Phänotyp manifestiert. Leidet also ein Elternteil an einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung mit vollständiger Penetranz (z. B. polyzystische Nierenkrankheit), ist damit zu rechnen, dass 50 % der Kinder ebenfalls von der Erkrankung betroffen sein werden. Eine unvollständige oder **reduzierte Penetranz** liegt vor, wenn im Stammbaum einer von einer dominant vererbten Erkrankung betroffenen Familie einzelne Personen nichtbetroffen sind und von der Krankheit „übersprungen" werden, obwohl sie das mutierte Allel tragen. Die Ursachen dafür sind weitgehend unklar, neben dem Zufall werden Umweltfaktoren oder der Einfluss anderer Gene als ursächlich angenommen.

Die Chorea Huntington z. B. weist eine vollständige Penetranz auf, während die Penetranz der Neurofibromatose Typ 1 bei nahezu 100 % und die von BRCA-1-abhängigen Mammakarzinomen bei etwa 85 % liegt.

Expressivität: Die Expressivität einer dominant vererbten Erkrankung kann **variabel** sein. Die Träger einer Mutation können demnach unterschiedlich schwer von der Krankheit betroffen sein. Eine variable Expressivität kann innerhalb einer Familie vorkommen, die Ursachen sind unbekannt. Beispiele für Erkrankungen mit variabler Expressivität sind:
- myotone Dystrophie (s. Neurologie S. 965)
- Neurofibromatose Typ 1 (s. Pädiatrie S. 579)
- Ellis-van-Creveld-Syndrom (s. Pädiatrie S. 498).

MERKE Die Expressivität einer dominant vererbten Erkrankung entspricht dem **Ausprägungsgrad** ihrer Symptome!

Im Gegensatz zu einer Erkrankung mit reduzierter Penetranz sind bei einer Krankheit mit variabler Expressivität zwar alle Merkmalsträger betroffen, der Schweregrad ihrer klinischen Symptome ist jedoch individuell unterschiedlich.

Spätmanifestation: Erkrankungen, die sich erst im Erwachsenenalter manifestieren, sind u. a.:
- Chorea Huntington
- Myotone Dystrophie
- adulter Typ der polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD; s. Niere S. A 388).

MERKE Erkrankungen mit einer Spätmanifestation dürfen nicht mit Krankheiten verwechselt werden, die mit reduzierter Penetranz einhergehen.

Eine reduzierte Penetranz kann durch eine Spätmanifestation vorgetäuscht werden, wenn der Merkmalsträger vor dem typischen Manifestationsalter verstirbt.

Imprinting: Dem genomischen Imprinting liegen **epigenetische Modifikationen** der DNA zugrunde, die dafür verantwortlich sind, dass bestimmte Gene in Abhängigkeit ihrer elterlichen Abstammung exprimiert werden. Dies bedeutet, dass nur ein Allel (von Vater oder Mutter) eines Gens aktiv ist und abgelesen werden kann, das andere Allel aufgrund seiner Herkunft bereits in der frühen Embryonalphase inaktiviert wurde. Auf molekularer Ebene geschieht der Prozess der Inaktivierung durch **DNA-Methylierung.** Durch Imprinting kann der Phänotyp einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung variieren, je nachdem, ob das mutierte Allel oder das intakte Allel inaktiviert ist.

Vom Einfluss des Imprinting auf den Phänotyp autosomal-dominant vererbter Krankheiten sind Erkrankungen wie das **Prader-Willi-Syndrom** (s. Pädiatrie S. 504) und das **Angelman-Syndrom** zu unterscheiden, die in 70 % der Fälle durch eine Deletion im Chromosom 15 und in 25–30 % der Fälle durch eine uniparentale Disomie entstehen. Beim Prader-Willi-Syndrom ist das **paternale Allel** auf Chromosom 15 defekt, während beim Angelman-Syndrom das **maternale Allel** betroffen ist. Trotz der gleichen Deletionsstelle zeigen beide Krankheitsbilder unterschiedliche Symptome. Beide Krankheitsbilder entstehen zu einem geringen Prozentsatz der Fälle durch einen Imprinting-Defekt, wenn durch ein fehlerhaftes Methylierungsmuster der DNA das „falsche" Allel inaktiviert wird.

6.3.3 Pleiotropie

Eine Pleiotropie (Synonym: Polyphänie) liegt vor, wenn eine Mutation **unterschiedliche phänotypische Merkmale** verursacht. Eine pleiotrope Erkrankung ist das Marfan-Syndrom (s. Pädiatrie S. 498), das durch eine Mutation im Fibrillin-Gen auf Chromosom 15 hervorgerufen wird. Der Defekt der Kollagensynthese hat Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme wie kardiovaskuläres System, Skelettsystem und Augen. Ein weiteres Beispiel für eine pleiotrope Erkrankung ist die Mukoviszidose (s. Pädiatrie S. 556).

6.4 Autosomal-rezessiver Erbgang

DEFINITION Ein rezessiver Erbgang liegt vor, wenn nur **homozygote** Genträger das Merkmal ausbilden, während heterozygote Genträger gesund sind. Die Erkrankung wird erst dann klinisch manifest, wenn beide Allele, die für das Enzym codieren, mutiert sind.

Folgende Krankheitsbilder sind Beispiele für Erkrankungen mit autosomal-rezessivem Erbgang:
- Phenylketonurie (s. Pädiatrie S. 511)
- Mukoviszidose (s. Pädiatrie S. 556)
- Muskeldystrophien und Muskelatrophien (s. Neurologie S. 962)
- adrenogenitales Syndrom (s. Pädiatrie S. 520).

Viele Enzymdefekte (z. B. Phenylketonurie) werden autosomal-rezessiv vererbt.

Auf Basis einer Stammbaumanalyse können autosomal-rezessive Erkrankungen daran erkannt werden, dass sie bei **beiden Geschlechtern** in **gleicher Häufigkeit** auftreten (**Abb. 6.2**). Eine erkrankte Person hat im Stammbaum normalerweise phänotypisch gesunde Eltern. Die Erkrankung eines Kindes blutsverwandter (consanguiner) Eltern kann ein Hinweis auf eine autosomal-rezessive Erkrankung sein.

heterozygot gesunder Großvater

homozygot erkrankte Tochter

Abb. 6.2 **Autosomal-rezessiver Erbgang.** Beispiel einer Verwandtenehe zwischen Cousin und Cousine. Beide haben vom heterozygoten Großvater das krankheitsauslösende Gen geerbt, sind aber aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs gesund. Die gemeinsame Tochter erbt das Gen von beiden Elternteilen (homozygot) und erkrankt. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

Da heute Familien meist nur wenige Personen umfassen, kann der Eindruck entstehen, eine (eigentlich autosomal-rezessive) Erkrankung sei sporadisch aufgetreten. Diese Fehleinschätzung kann durch eine humangenetische Untersuchung vermieden werden.

Pseudodominanz: Wenn ein für eine rezessive Erkrankung homozygoter Merkmalsträger mit einem heterozygoten Merkmalsträger Nachkommen zeugt, liegt die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung der Nachkommen bei 50%. Somit entspricht sie rein formal der Erkrankungswahrscheinlichkeit dominant vererbter Erkrankungen, die Dominanz wird dadurch vorgetäuscht.

Häufigkeit und Isolate: Die Gesamthäufigkeit von autosomal-rezessiven Anomalien liegt bei 2,5:1000. Sie ist abhängig von der Heterozygotenhäufigkeit in einer Population. Seltene autosomal-rezessive Leiden können in bestimmten, meist kleinen Bevölkerungsgruppen (Isolaten) überdurchschnittlich häufig auftreten. Dies ist oft auf ethnische oder geografische Besonderheiten zurückzuführen, die dazu führten, dass kein Genaustausch mit anderen Populationen stattfand, was zu einer hohen allgemeinen Genverwandtschaft innerhalb der Bevölkerungsgruppe führte. Beispiele für solche Isolate sind die **Amish** in Nordamerika, bei denen das Ellis-van-Creveld-Syndrom häufiger vorkommt, und die **Ashkenazi-Juden** in Osteuropa, bei denen der Morbus Gaucher, die Tay-Sachs-Gangliosidose sowie eine bestimmte Mutation des CFTR-Gens, die zur zystischen Fibrose führt, deutlich häufiger auftreten als in anderen Populationen.

Verwandtenehe: Bei einer Blutsverwandschaft haben 2 Elternteile gemeinsame Vorfahren. Dadurch erhöht sich das Risiko für eine autosomal-rezessive Erkrankung, da bei Blutsverwandtschaft der Eltern Übereinstimmungen in der Erbinformation vorliegen und beide Elternteile das mutierte Allel vom selben Vorfahren geerbt haben könn-

ten. Die Häufigkeit von Verwandtenehen ist je nach Kulturkreis unterschiedlich. In Deutschland liegt sie bei 1–3 ‰. In anderen Kulturkreisen kann der Anteil der Verwandtenehen erheblich höher sein.

MERKE Das Risiko für eine homozygot vorliegende Erbkrankheit ist für seltene rezessive Erkrankungen bei Kindern aus einer Verbindung blutsverwandter Eltern erhöht.

Zur Beurteilung der Blutsverwandtschaft wird der **Verwandtschaftskoeffizient** ermittelt. Er gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass verwandte Personen dasselbe Allel tragen, das sie von einem gemeinsamen Vorfahren geerbt haben. Er beträgt für:

- Verwandte 1. Grades (Geschwister, Eltern, Kinder): ½
- Verwandte 2. Grades (Onkel/Tante, Neffe/Nichte, Halbgeschwister): ¼
- Verwandte 3. Grades (Cousin/Cousine 1. Grads, Halbonkel/-tante, Halbneffe/-nichte): ⅛.

Heterozygotennachweis: Menschen, die heterozygot für ein autosomal-rezessiv vererbtes Leiden sind, sind i. d. R. symptomfrei. Sie können mit verschiedenen Verfahren identifiziert werden:

- **direkter Mutationsnachweis:** bei bekannter Mutation
- **Allelbestimmung:** durch flankierende DNA-Polymorphismen (S. 414) oder Kopplungsanalyse
- **Bestimmung der Enzymaktivität:** Bei manchen Enzymopathien liegt die Enzymaktivität Heterozygoter etwa in der Mitte der Enzymaktivitäten von homozygot Gesunden und homozygoten Merkmalsträgern. Dieses Verfahren liefert bei Galaktosämie, Glykogenose Typ I und Morbus Gaucher verlässliche Ergebnisse.
- **Nachweis einer abgeschwächten Manifestation:** Auch bei phänotypisch gesunden heterozygoten Merkmalsträgern sind manchmal subklinische oder laborchemische Manifestationen von rezessiv vererbten Erkrankungen feststellbar. Beispielsweise scheiden für die Mukopolysaccharidose Typ III heterozygote Individuen vermehrt Heparansulfat im Urin aus.
- **Belastungstests:** Bei Enzymopathien kann eine Belastung mit dem Substrat des fehlerhaften Enzyms vorgenommen werden. Für die Phenylketonurie heterozygote Anlageträger zeigen im Test einen stärkeren Anstieg des Phenylalanins und einen schwächeren Anstieg des Tyrosins als homozygot Gesunde. Heterozygote Anlageträger des 21-Hydroxylasemangels reagieren beim ACTH-Test mit einem höheren Anstieg des 17-OH-Progesterons als normal üblich.

MERKE Der Heterozygotentest spielt in der humangenetischen Beratung (s. S. 436) eine wichtige Rolle!

Stoffwechseldefekte: Stoffwechseldefekte beruhen auf Defekten von Enzymen, Cofaktoren, Rezeptoren oder Transportern und werden mit wenigen Ausnahmen **autosomal-rezessiv** vererbt.

Störungen der Enzymaktivität: Enzymdefekte können zu einer **Substrat-** oder **Metabolitenanhäufung** vor einem defekten Enzym in einer Enzymkaskade, z. B. bei Phenylketonurie, Galaktosämie, Speicherkrankheiten oder zu einem **Mangel des Reaktionsproduktes**, z. B. beim adrenogenitalen Syndrom, führen. Die Akkumulation von Metaboliten kann weitere Stoffwechselwege beeinträchtigen oder zu toxischen Metabolitkonzentrationen führen, z. B. Ahornsirupkrankheit (s. Pädiatrie S. 512). Ferner können atypische Metaboliten entstehen, die durch Nutzung anderer Stoffwechselwege gebildet und ausgeschieden, z. B. bei der Homozystinurie (s. Pädiatrie S. 512), oder ggf. abgebaut werden.

Plasmamembrandefekte: Sie führen zu einer abnormalen Beschaffenheit der Zellmembran, wie bei den folgenden Erythrozytenmembrandefekten (s. Blut und Blutbildung S. A 128):

- hereditäre Sphärozytose
- Elliptozytose.

Rezeptordefekte: Durch Mutationen in Genen, die für Rezeptoren codieren, werden entweder keine oder keine funktionsfähigen Genprodukte erzeugt. Dies hat v. a. zur Folge, dass körpereigene Signalwege blockiert werden:

- LDL-Rezeptordefekt (familiäre Hypercholesterinämie)
- Androgenrezeptordefekt (testikuläre Feminisierung).

Transportproteindefekte: Auch sie können Stoffwechselstörungen auslösen, beispielsweise wenn bestimmte Substanzen (Salze, Aminosäuren) aufgrund des Defekts unkontrolliert ausgeschieden oder übermäßig eingelagert werden. Beispiele hierfür sind:

- Mukoviszidose (zystische Fibrose)
- Hartnup-Syndrom
- Zystinurie
- Zystinose.

Defekte von Plasmaproteinen und Proteinen der extrazellulären Matrix: Der Defekt des Proteinaseinhibitors **α1-Antitrypsin** führt im Wesentlichen zu einer schweren chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (s. Atmungssystem S. A 348). Störungen der **Gerinnungsfaktoren** äußern sich mit dem klinischen Bild der Hämophilie (s. Blut und Blutbildung S. A 142). Die Folgen von Strukturanomalien des **Kollagens Typ I** sind von den klinischen Symptomen der Osteogenesis imperfecta ableitbar.

Störungen in der Biogenese von Zellorganellen: Das autosomal-rezessiv vererbte Zellweger-Syndrom beruht auf einer Störung der Biogenese der **Peroxisomen**.

6.5 X-chromosomale Vererbung

6.5.1 X-chromosomal-rezessiver Erbgang

Eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Krankheit fällt im Stammbaum durch folgende Merkmale auf (**Abb. 6.3**):

1. Es sind nahezu ausschließlich Männer erkrankt, Frauen sind sehr selten von der Erkrankung betroffen.

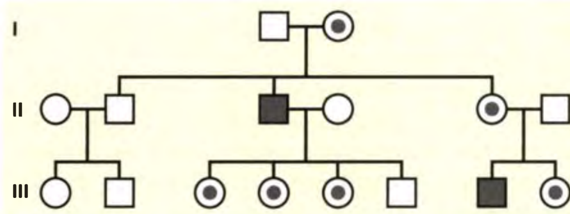


Abb. 6.3 X-chromosomal-rezessiver Erbgang.

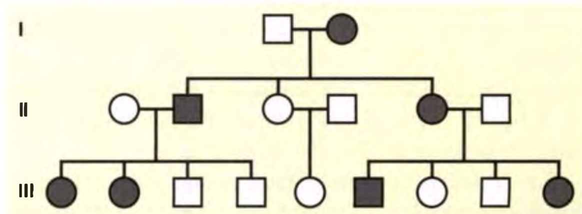


Abb. 6.4 X-chromosomal-dominanter Erbgang.

2. Wenn der Vater erkrankt und die Mutter gesund ist, werden alle Söhne gesund und alle Töchter Konduktorinnen sein.
3. Mütter eines erkrankten Kindes sind phänotypisch gesund, da sie für die Erkrankung heterozygot sind, geben als Konduktorinnen das mutierte Allel jedoch an ihre Nachkommen weiter.
4. Wenn der Vater gesund und die Mutter Konduktorin ist, werden die Schwestern eines kranken Jungen gesund sein. Für die Brüder besteht allerdings ein Wiederholungsrisiko von 50 % für die Erkrankung.
5. Bei Konduktorinnen tritt das Merkmal klinisch nicht in Erscheinung, jedoch kann die unterschiedliche Genaktivität durch die variable X-Inaktivierung in Einzelzellen nachgewiesen werden (Lyon-Hypothese, S. 421).
6. Falls die Mutter homozygot erkrankt ist, werden alle Kinder Träger des mutierten Gens sein, jedoch werden nur die Jungen erkranken.
7. Bei 2 kranken Eltern werden alle Kinder erkranken.
8. Kinder gesunder Brüder von Kranken werden immer gesund sein (sofern ihre Mutter gesund ist), Kinder gesunder Schwestern können dagegen das mutierte Allel tragen.

Aus diesen Überlegungen lassen sich Stammbäume über mehrere Generationen hinweg analysieren.

Erkrankungen mit X-chromosomal-rezessivem Erbgang sind:
- Hämophilie A und B
- Muskeldystrophien Typ Duchenne und Typ Becker
- Rotgrünblindheit (s. Augenheilkunde S. 856).

Wenn eine eindeutig X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung bei einer **Frau** diagnostiziert wird, kann dies auf folgende pathologische Zustände zurückzuführen sein:
- Turner-Syndrom (45,X0)
- testikuläre Feminisierung (46,XY)
- nichtbalanciertes X-Inaktivierungsmuster (s. Lyon-Hypothese, S. 421)
- Deletion auf einem X-Chromosom.

6.5.2 X-chromosomal-dominanter Erbgang

Bei einem X-chromosomal-dominanten Erbgang erkranken Nachkommen **beider Geschlechter** (**Abb. 6.4**). Daher ist dieser Erbgang meist schwierig von einer autosomal-dominanten Vererbung zu unterscheiden. Folgende Regeln treffen auf eine X-chromosomal-dominante Vererbung zu:
1. Erkrankte Väter haben immer kranke Töchter.
2. Erkrankte Väter haben immer gesunde Söhne, da deren X-Chromosom von der gesunden Mutter stammt.
3. Mütter geben das mutierte Allel zu 50 % an Töchter und Söhne weiter.
4. Aus den Punkten 1–3 ergibt sich, dass erkrankte Söhne das mutierte Allel immer von der Mutter geerbt haben, während erkrankte Töchter das mutierte Allel von beiden Elternteilen geerbt haben können.
5. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer.
6. Nachkommen gesunder Angehöriger sind immer gesund.
7. Der Phänotyp der betroffenen Frauen ist stets milder ausgeprägt als bei betroffenen Männern, da bei Frauen im Regelfall die Hälfte der X-Chromosomen, die das mutierte Allel tragen, nach der Lyon-Hypothese inaktiviert ist.

Beim Menschen sind nur wenige erbliche Erkrankungen bekannt, die einem X-chromosomal-dominanten Erbgang folgen. Diese sind:
- Vitamin-D-resistente Rachitis (Phosphatdiabetes, s. Pädiatrie S. 571)
- Incontinentia pigmenti (s. Pädiatrie S. 500): Diese Erkrankung tritt nur bei Frauen auf, da sie bei den hemizygoten männlichen Merkmalsträgern bereits intrauterin ein Letalfaktor ist.
- Rett-Syndrom (s. Psychiatrie S. 1035): erbliche schwere geistige Retardierung, von der fast nur Mädchen betroffen sind, da männliche Merkmalsträger i. d. R. intrauterin versterben. Meist ist die Ursache allerdings eine Neumutation oder Folge eines Keimzellmosaiks eines der Elternteile.
- Alport-Syndrom: genetisch heterogenes Krankheitsbild, in > 75 % der Fälle X-chromosomal-dominant (s. Pädiatrie S. 502).

Abgesehen von den oben genannten, eindeutig dominant vererbten Krankheitsbildern, bei denen alle weiblichen Merkmalsträger auch phänotypische Auffälligkeiten zeigen, gibt es Erkrankungen, bei denen heterozygote Frauen **unterschiedlich schwer betroffen** sind, d. h. der Ausprägungsgrad reicht von Symptomfreiheit bis hin zu schwerer Symptomatik. Hierzu gehören das **Fragile-X-Syndrom** (Martin-Bell-Syndrom, s. Pädiatrie S. 500) und der **Ornithintranscarbamylase-Mangel** (OTC-Mangel, s. Pädiatrie S. 514). Der Ausprägungsgrad dieser Krankheitsbilder ist abhängig vom **X-Inaktivierungsmuster** (Lyon-Hypothese, S. 421).

6.6 Geschlechtsbegrenzte Vererbung

Von der geschlechtsgebundenen Vererbung (X-chromosomaler Erbgang) ist die sog. geschlechtsbegrenzte Vererbung zu unterscheiden. Geschlechtsbegrenzte Anomalien werden **autosomal vererbt**, treten jedoch **nahezu ausschließlich** bei nur einem Geschlecht auf.

Eine Form der **Pubertas praecox vera** wird autosomal-dominant vererbt, wird jedoch nur bei Jungen phänotypisch ausgeprägt. Weibliche Merkmalsträger weisen keine phänotypischen Auffälligkeiten auf. Ein autosomaler Erbgang wurde nachgewiesen, da betroffene Väter diese Erkrankung an ihre Söhne weitergaben.

Eine **relative Geschlechtsbegrenzung** liegt bei autosomal vererbten Erkrankungen vor, wenn diese **bevorzugt** bei einem Geschlecht auftreten.

6.7 Mitochondriale Vererbung

Neben dem nukleären Genom besitzen Menschen auch ein mitochondriales Genom (**mtDNA**). Exakt **37 Gene** werden mitochondrial codiert, dabei handelt es sich hauptsächlich um tRNA und rRNA (22 bzw. 2 Gene) sowie um Untereinheiten mitochondrialer **Enzyme der Atmungskette** (13 Gene). Mitochondriale DNA ist zirkulär, sie enthält keine Introns und nur einen Promotor. mtDNA weist eine 10- bis 20-fach erhöhte Mutationsrate auf, da sie über keinerlei DNA-Reparaturmechanismen verfügt.

Bei der mitochondrialen Vererbung gibt es einige Besonderheiten. In einer Zelle können sowohl Mitochondrien mit mutierter als auch mit normaler DNA nebeneinander vorliegen (**Heteroplasmie**). Wenn ausschließlich mutierte Mitochondrien in einer Zelle vorliegen, wird dies als **Homoplasmie** bezeichnet.

Der Schweregrad einer mitochondrial vererbten Erkrankung hängt vom Verhältnis zwischen mutierter und normaler mtDNA ab, da das Verteilungsverhältnis zwischen verschiedenen Merkmalsträgern variieren kann. Dieses Verteilungsverhältnis variiert auch im Verlauf des Lebens, da sich auch die Mitochondrien bei jeder Mitose teilen und dabei unregelmäßig auf beide Tochterzellen verteilt werden können. Dies kann sich klinisch äußern, indem Patienten mal mehr, mal weniger von der Erkrankung betroffen sind.

Mitochondriale Erkrankungen sind i. d. R. durch Defekte der Energiegewinnung gekennzeichnet, sodass sie sich vor allem in **Geweben mit einem hohen Energiebedarf** (Skelett- und Herzmuskulatur, Nervensystem) manifestieren (**Tab. 6.1**).

Mitochondriale Erkrankungen werden ausschließlich **maternal** vererbt, da bei der Befruchtung keine paternalen Mitochondrien aus dem Schwanzteil des Spermiums in die Eizelle wandern. Männliche und weibliche Nachkommen sind gleichermaßen von der Erkrankung betroffen (**Abb. 6.5**).

MERKE Bei mitochondrialem Erbgang sind Kinder eines erkrankten Vaters nie betroffen!

6.8 Genkopplung

DEFINITION 2 Gene, die auf demselben Chromosom liegen, werden als **gekoppelt** bezeichnet. Sie werden i. d. R. **zusammen vererbt**. Die Kopplung besteht dabei zwischen den Genloci.

Eine Genkopplung kann durch ein **Crossing-over** während der Meiose aufgehoben werden. Die Rekombinationshäufigkeit ist umso größer, je weiter die beiden Gene auf dem Chromosom voneinander entfernt liegen. Das bedeutet, dass gekoppelt vererbte Merkmale nach einem Crossing-over getrennt vererbt werden können. Zur Kopplungsanalyse s. S. 415.

Tab. 6.1 Mitochondrial vererbte Erkrankungen

Syndrom	Klinik	Manifestationsalter	Mutation
Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)	CPEO, Retinopathie, Ptosis, Taubheit, Herzrhythmusstörungen, Ataxie, Muskelschwäche, Liquorprotein ↑	5.–30. Lebensjahr	meist Deletionen in der mtDNA
Myoklonusepilepsie mit „red ragged fibers" (MERRF)	Myoklonusepilepsie, Myopathie, zerebelläre Ataxie, Neuropathie, progrediente Demenz	5.–15. Lebensjahr	Punktmutation (Substitution)
Mitochondriale Enzephalopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Ereignissen (MELAS)	s. Syndromname sowie Myopathie, Kleinwuchs, Migräne, Demenz, Taubheit, Diabetes mellitus	5.–15. Lebensjahr	Punktmutation (Substitution)
hereditäre Leber'sche Optikusatrophie (LHON)	Blindheit ab der 2. Lebensdekade	12.–30. Lebensjahr	Punktmutation (Substitution)

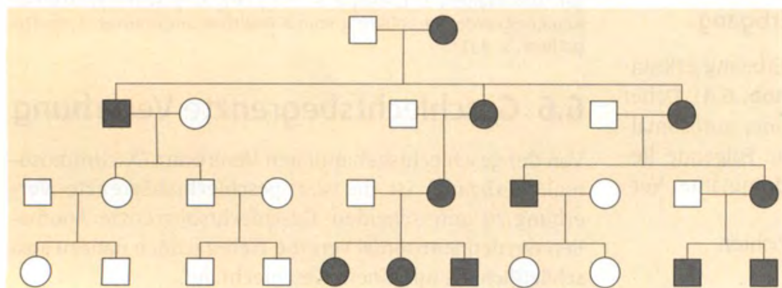


Abb. 6.5 Mitochondriale Vererbung. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

Die Genkopplung ist von folgenden Begriffen abzugrenzen:

- **Korrelation:** Korrelierte Merkmale treten überdurchschnittlich häufig gemeinsam auf. Der Begriff der Korrelation bezieht sich allein auf den Phänotyp. Bei **pleiotropen Krankheitsbildern** (z. B. Marfan-Syndrom, S. 429) sind die Anomalien korreliert, die eine Genmutation in verschiedenen Organsystemen auslösen können. Korrelierte Merkmale können **nicht** durch ein Crossing-over getrennt vererbt werden.
- **Assoziation:** Als Assoziation wird das **statistisch gehäufte, gleichzeitige Vorkommen** von verschiedenen phänotypischen Anomalien bezeichnet. Ursache und Pathogenese sind unklar, sodass eine genetische Ursache nicht eindeutig angenommen werden kann. Auch im klinischen Sprachgebrauch wird daher von Assoziationen (z. B. VACTERL-, MURCS- oder CHARGE-Assoziation, s. Pädiatrie S. 493) gesprochen.

6.9 Genetische Heterogenität

DEFINITION Eine genetische Heterogenität (**Heterogenie**) liegt vor, wenn das gleiche erbliche Krankheitsbild durch **unterschiedliche** Mutationen hervorgerufen werden kann.

- **allelische Heterogenität:** Eine Erkrankung wird durch verschiedene Mutationen in ein und demselben Genlocus ausgelöst.
- **nichtallelische Heterogenität:** Verschiedene mutierte Gene unterschiedlicher Loci verursachen dieselbe Erkrankung (Locusheterogenität). Nichtallelisch heterogene Krankheitsbilder können unterschiedlichen Erbgängen folgen.

Erbkrankheiten, die den gleichen Phänotyp bei Mutationen in unterschiedlichen Genen hervorrufen, werden als **Genokopien** bezeichnet.

Allelisch heterogene Krankheitsbilder sind z. B.:

- Mukoviszidose (zystische Fibrose) (Defekt im CFTR-Gen)
- Phenylketonurie (Mutation im PAH-Gen)
- 21-Hydroxylasedefekt.

Beispiele für **nichtallelisch heterogen** vererbte Krankheiten sind:

- erbliche Taubstummheit (autosomal-rezessiv)
- Albinismus (autosomal-rezessiv)
- Elliptozytose (autosomal-dominant)
- Alport-Syndrom (verschiedene Erbgänge)
- Retinitis pigmentosa (verschiedene Erbgänge)
- Ehlers-Danlos-Syndrom (verschiedene Erbgänge)
- Osteogenesis imperfecta (verschiedene Erbgänge).

Genetische Heterogenität kann auf verschiedene Arten nachgewiesen werden:

Kopplungsanalyse: Sie dient dem Nachweis der **nichtallelischen Heterogenität** (s. S. 415). Beispielsweise sind bei der Elliptozytose Mutationen in verschiedenen Genloci bekannt. Ein Gen, welches die Anomalie auslöst, ist an den Locus der Rhesusblutgruppe gekoppelt, andere mutierte Gene werden unabhängig von der Rhesusgruppe vererbt.

Erbgangsnachweis: Wenn ein Krankheitsbild durch verschiedene Mutationen ausgelöst wird, die jedoch unterschiedlich vererbt werden, liegt i. d. R. eine nichtallelische Heterogenität zugrunde (z. B. die verschiedenen Enzymdefekte beim Ehlers-Danlos-Syndrom).

Stammbaumanalyse: Eine Heterogenie liegt vor, wenn an einem autosomal-rezessiven Leiden homozygot erkrankte Eltern gesunde Kinder haben, z. B. bei der erblichen Taubstummheit. Wenn die Erkrankung bei 2 taubstummen Elternteilen durch eine Mutation in 2 verschiedenen Genen ausgelöst wird, sind alle Kinder gesund.

Biochemisch/molekularbiologisch: Bei der phänotypisch gleichen Erkrankung sind unterschiedliche Genprodukte nachweisbar, die durch Mutationen in verschiedenen Genloci entstanden sind.

7 Komplexe (multifaktorielle) Vererbung

DEFINITION **Monogen** vererbte Krankheiten werden durch Mutationen in einem Genlocus hervorgerufen. **Polygen** vererbte Merkmale werden durch Varianten verschiedener Gene verursacht, folgen keinem Mendel-Erbgang und unterliegen häufigen Mutationen, die ihre Ausprägung variieren. Diese beiden Arten der Vererbung – insbesondere der polygene Erbgang – sind allerdings selten, vielmehr wird die Mehrheit physiologischer wie pathologischer Merkmale komplex (**multifaktoriell**) vererbt. Dabei findet eine Wechselwirkung mit exogenen Faktoren (**Umweltfaktoren**) statt, die modulierend wirken.

Erbgrundlage normaler Merkmale: Multifaktorielle Vererbung ist die Erbgrundlage normaler Merkmale, beispielsweise werden **Körpergröße** und **Intelligenz** multifaktoriell vererbt. Verwandte Personen können bezüglich der Übereinstimmung quantitativ fassbarer Merkmale (z. B. Körpergröße, Pubertätsbeginn, Intelligenz, messbare Laborparameter) miteinander verglichen und ein Korrelationskoeffizient kann ermittelt werden. Dieser beträgt

- +1, wenn 2 Personen vollständig in diesem Merkmal übereinstimmen
- 0, wenn es keine Übereinstimmung gibt und
- – 1, wenn sich die Merkmale zweier Personen gegensätzlich verhalten.

MERKE Die maximal mögliche Korrelation zwischen einem Elternteil und dem Kind beträgt +0,5, zwischen eineiigen Zwillingen nahezu +1.

Durch **Umwelteinflüsse** können komplex vererbte Merkmale **modifiziert** werden. Der Anstieg der durchschnittlichen Körpergröße innerhalb der vergangenen 100 Jahre wird beispielsweise auf einen Anstieg des Lebensstandards in den Industrieländern zurückgeführt. Auch die Pubertät beginnt heutzutage im Durchschnitt früher als vor 100 Jahren.

Pathologische Merkmale: Multifaktoriell vererbte pathologische Merkmale verursachen keinen charakteristischen Phänotyp, wie dies bei monogen vererbten Krankheiten der Fall ist. Eine klare Trennung von gesunden und kranken Personen ist kaum möglich, da der Übergang vom normalen zum pathologischen Merkmal fließend ist (z. B. bei der Intelligenzminderung).

Multifaktoriell bedingte Krankheiten (**Tab. 7.1**) kommen durch das Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren zustande: Es besteht eine genetische Prädisposition zu einer Krankheit wie atopischem Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 oder arterieller Hypertonie. Die Erkrankung wird jedoch durch Umwelteinflüsse wie z. B. den Lebensstil moduliert, so kann z. B. eine arterielle Hypertonie durch Bewegungsmangel und Gewichtszunahme aggravieren. Genauso kann die Manifestation einer genetisch prädisponierten Erkrankung vermieden werden, wenn bestimmte Umweltfaktoren nicht zutreffen.

Tab. 7.1 Beispiele für multifaktorielle Erbkrankheiten

Erkrankung	Häufigkeit	Geschlechts-verhältnis (m:w)
hypertrophe Pylorusstenose (s. Pädiatrie S. 481)	3:1000	4:1
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (s. HNO S. 733)	1:600	1,5:1
kongenitale Hüftluxation (s. Orthopädie S. 268)	7:1000	1:8
angeborener Klumpfuß (s. Orthopädie S. 292)	1:1000	2:1
Morbus Hirschsprung (s. Pädiatrie S. 485)	1:3000–1:5000	4:1

MERKE Multifaktoriell vererbte Anomalien kommen deutlich häufiger vor als monogen vererbte Krankheiten, da sie i. d. R. keine Einschränkung der Fruchtbarkeit bedingen und die Lebenserwartung des Merkmalsträgers nicht schwerwiegend beeinflussen.

Zusätzlich wird bei vielen multifaktoriellen Erbgängen die **Bevorzugung eines Geschlechts** beobachtet, was geschlechtsabhängigen Regulationsprozessen zugeschrieben wird (z. B. durch Imprinting). So werden z. B. bei Jungen die Gene für die Ausbildung einer angeborenen Hüftluxation herunterreguliert, während bei Mädchen die Gene für eine hypertrophe Pylorusstenose unterdrückt werden. Daraus wurde der Carter-Effekt (S. 438) abgeleitet.

8 Genfrequenz

DEFINITION Eine **Population** im genetischen Sinn ist eine Gesamtheit von Individuen, die sich miteinander fortpflanzen bzw. fortpflanzen können. Der Populationsbegriff kann sich dabei auch auf eine lokal begrenzte oder ethnisch zusammengehörige Gruppe von Individuen beziehen.
Die **Genfrequenz** ist die Häufigkeit eines Allels an einem Genort in einer bestimmten Population.

Wenn an einem Genlocus immer dasselbe Allel auftritt, hat dessen Genfrequenz p den Wert 1. Wenn 2 verschiedene Allele vorkommen können, so ist die Summe der beiden Allelhäufigkeiten gleich 1 (**p + q = 1**). Dabei ist **p** die Häufigkeit bzw. Frequenz der einen Allelausprägung **A** und **q** die der anderen **a**. Es ergeben sich folgende Häufigkeiten:

- $p \times p$ (also p^2) für AA
- $p \times q$ und $q \times p$ (also 2pq) für Aa
- $q \times q$ (also q^2) für aa.

Angenommen, beide Allele kommen gleich häufig vor, haben beide jeweils eine Häufigkeit von 0,5.

Unter bestimmten Bedingungen kann für die Genhäufigkeit ein Populationsgleichgewicht (**Hardy-Weinberg-Gleichgewicht**) angenommen werden. Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht liegt dann vor, wenn die Zufälligkeit der Gendurchmischung, d. h. der zufälligen Partnerwahl (**Panmixie**), erhalten ist. Die Panmixie kann durch Selektion (Auslese), Mutationen, Genwanderung (genetischer Drift), Migration von Angehörigen einer Population, Verwandtenehen und den Founder-Effekt (Gründereffekt) gestört werden. Darüber hinaus muss eine ausreichende Populationsgröße vorhanden sein und es dürfen keine die Genhäufigkeiten beeinflussenden Mutationen vorliegen.

Liegt ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vor, wird die Genfrequenz mithilfe folgender Gleichung berechnet:
$p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Heterozygotenwahrscheinlichkeit: Mithilfe des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts kann die Heterozygotenwahrscheinlichkeit abgeschätzt werden, die für die Berech-

nung des Wiederholungsrisikos bei **autosomal-rezessiven Erkrankungen** notwendig ist (s. S. 436). Wenn **a** als das krankheitsauslösende Allel angenommen wird, entspricht q^2 der Häufigkeit der für das Allel Homozygoten, also der **Erkrankungshäufigkeit**. Diese ist für viele Erkrankungen bekannt und wird z. B. für die Phenylketonurie in einer bestimmten Population mit 1:10000 angegeben. Die Genfrequenz q für a ist also:

$$q = \sqrt{q^2}$$

Die Genfrequenz q für a beträgt bei der Phenylketonurie demnach 1/100. Daraus lässt sich die Genfrequenz p für A errechnen:
$p = 1 - q = 1 - 1/100 = 99/100$
Wie oben angegeben beträgt die Wahrscheinlichkeit für Heterozygotie (Aa) 2pq. Setzt man die 99/100 der Einfachheit halber gleich 1, ergibt sich folgende Rechnung für die Heterozygotenwahrscheinlichkeit:

$$2pq = 2 \times 1 \times \sqrt{q^2} = 2 \times 1/100 = 1/50$$

Die Heterozygotenfrequenz für die Phenylketonurie in dieser Population liegt demnach bei 1/50.

Homozygotenwahrscheinlichkeit: Mit derselben Formel kann die Homozygotenwahrscheinlichkeit q^2 berechnet werden, wenn die Heterozygotenfrequenz gegeben ist, wenn also z. B. bekannt ist, dass für ein bestimmtes Allel jeder 50. Mensch heterozygoter Genträger ist. Also ist die Heterozygotenwahrscheinlichkeit:
$2pq = 1/50$
Ziel der Berechnung ist die Genfrequenz q des veränderten Allels, wobei p wieder gleich 1 gesetzt wird:
$2 \times 1 \times q = 1/50 \rightarrow q = 1/100$
Die Homozygotenwahrscheinlichkeit entspricht q^2 und beträgt in diesem Beispiel demnach 1/10000.

MERKE Die Genfrequenz ist populationsabhängig! Die Genhäufigkeiten einer Erkrankung können sich zwischen 2 Populationen unterscheiden.

Balancierter Polymorphismus: Ein Heterozygotenvorteil liegt vor, wenn ein mutiertes Allel, das eigentlich zu einem Selektionsnachteil für seinen Träger führen sollte, überdurchschnittlich häufig vorkommt. Zwischen diesem Heterozygotenvorteil stellt sich zum Selektionsnachteil ein Gleichgewichtszustand her, der als **balancierter Polymorphismus** bezeichnet wird. Ein solcher balancierter genetischer Polymorphismus wurde für das **Sichelzellgen** nachgewiesen, da ein heterozygoter Trägerstatus einen Selektionsvorteil gegenüber beiden Arten von Homozygoten in Regionen bietet, in denen die tropische Malaria auftritt. Der Selektionsvorteil der Heterozygoten wird auch **Heterosis** genannt.

9 Zwillinge

Die meisten Zwillingspaare sind zweieiig. Sie unterscheiden sich in Genom und Aussehen voneinander wie Geschwister. Der Verwandtschaftskoeffizient beträgt bei ihnen ½. Eineiige Zwillinge dagegen stimmen in ihrem Genom zu 100 % überein. Dennoch kann die Genexpression durch epigenetische Regulationsmechanismen Unterschiede zwischen beiden Zwillingspartnern aufweisen. Durch die Analyse **genetischer Polymorphismen** (DNA-Fingerprinting bzw. genetischer Fingerabdruck) kann eine Eineiigkeit von Zwillingen eindeutig bewiesen werden.

MERKE Die „echten" Fingerabdrücke eineiiger Zwillinge sind nicht identisch.

Hauttransplantate zwischen eineiigen Zwillingen heilen aufgrund des identischen HLA-Status komplikationslos ab, bei zweieiigen Zwillingen würde es zu einer Abstoßungsreaktion kommen.

Anhand der Zwillingsforschung kann untersucht werden, ob ein bestimmtes Merkmal ausschließlich genetisch bedingt ist oder durch exogene Faktoren moduliert werden kann. Ein Merkmal liegt **konkordant** vor, wenn es bei beiden Zwillingen vorkommt. Dagegen besteht eine **Diskordanz**, wenn das Merkmal nur bei einem Zwilling auftritt. Konkordanz und Diskordanz können bei ein- und bei zweieiigen Zwillingen ermittelt und miteinander verglichen werden und lassen somit eine Aussage über die Erblichkeit eines bestimmten Merkmals zu. Wenn die Konkordanzdaten einer Erkrankung stark zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingspaaren variieren, wird eine genetische Ursache der Erkrankung angenommen (z. B. bei der Schizophrenie).

Das Ausmaß der Umwelteinflüsse auf ein Merkmal kann vor allem durch den Vergleich von gemeinsam aufgewachsenen mit getrennt aufgewachsenen eineiigen Zwillingen analysiert werden. Für die Schizophrenie (s. Psychiatrie S. 1002) wurde beispielsweise nachgewiesen, dass die genetische Prädisposition eine größere Rolle als mögliche Umweltfaktoren spielt.

Durch **Fehler bei der Datenerfassung** oder zu **kleine Patientengruppen** können die Ergebnisse einer Zwillingsuntersuchung verfälscht werden. Genetische Heterogenität, polygene Vererbung oder eine reduzierte Penetranz einer Erkrankung können weitere Fehlerquellen in der Analyse sein.

MERKE Auf Basis von Zwillingsanalysen können keine definitiven Aussagen zu Erbgängen getroffen werden!

Auch auf eineiige Zwillinge können unterschiedliche Umweltfaktoren einwirken, z. B. eine unterschiedliche intrauterine Lage oder Versorgung über die Plazenta sowie geburtsbedingte Schädigungen wie z. B. zerebrale Hypoxie.

Chromosomenanomalien können bei einem Zwillingspartner bei **mitotischen Teilungen** auftreten, in diesen Fällen bestehen genetische Unterschiede auch zwischen eineiigen Zwillingen.

Nicht zuletzt sollten **Wechselwirkungen der Paargemeinschaft** berücksichtigt werden. So können auch durch eineiige Zwillinge selbst Abgrenzungen erwünscht sein, die sich durch unterschiedliche Neigungen, Interessen oder schulische Leistungen äußern können. Andererseits können eineiige Zwillinge auch besonders eng emotional miteinander verbunden sein, sodass sie ein identisches Verhalten zeigen.

10 Genetische Diagnostik und Beratung

10.1 Grundlagen

Ziel der genetischen Beratung ist es, die betroffenen Familien ausführlich über die Erkrankung, die medizinischen und biologischen Fakten sowie über die Erkrankungsrisiken zu informieren und ihnen eine individuelle Entscheidungshilfe anzubieten.

Indikation: Häufigster Anlass für eine genetische Beratung von Eltern ist die **Geburt eines Kindes** mit angeborenen Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen oder einer vermuteten genetischen Erkrankung. Wenn in der **Familie eines Elternteils** eine Erbkrankheit aufgetreten ist oder wenn ein Elternteil selbst von einer genetischen Erkrankung betroffen ist, wird eine genetische Beratung von einem Paar mit Kinderwunsch in Anspruch genommen. Ein **erhöhtes Alter der Eltern** sowie eine **Verwandtenehe** stellen weitere Indikationen zur genetischen Beratung dar. Eine **habituelle Abortneigung** sollte – nach Ausschluss einer gynäkologischen Ursache – ebenfalls humangenetisch abgeklärt werden. Eine genetische Konsultation kann auch erfolgen, wenn ein ungeborenes Kind einer **teratogenen Noxe** (Infektionen, Medikamente, Drogen, Alkohol, Strahlen) ausgesetzt war.

Anamnese und Stammbaum: Im Rahmen der genetischen Beratung sollte immer eine möglichst **ausführliche Familienanamnese** erhoben werden. Es sollte nach Erkrankungen der Verwandten, nach Fehlgeburten sowie nach der ethnischen Herkunft und ggf. vorhandener Blutverwandtschaft gefragt werden. Die Konfrontation des ungeborenen Kindes mit möglichen teratogenen Noxen in der Schwangerschaft sollte ebenfalls abgefragt werden. Wenn ein Patient eine genetische Diagnostik und Beratung sucht, sollten **immer** Stammbäume erstellt werden (**Abb. 6.1**).

Wiederholungsrisiko: Die Frage nach dem Wiederholungsrisiko ist eine zentrale Frage von besorgten Eltern, die bereits ein Kind mit einer erblichen Erkrankung haben oder selbst von einem genetischen Defekt betroffen sind. Das Wiederholungsrisiko kann auf Basis der genetischen Untersuchungsergebnisse der Familie unter Zuhilfenahme von statistischen Daten individuell berechnet werden. Dabei muss jedoch bei der Beratung berücksichtigt werden, dass das Wiederholungsrisiko lediglich eine **Wahrscheinlichkeit**, jedoch keinen mit Sicherheit eintretenden Effekt bzw. keine Tatsache ausdrückt.

MERKE Das Wiederholungsrisiko einer Erbkrankheit lässt sich nicht immer vom Krankheitsbild allein ableiten, sondern muss häufig auf Basis von verschiedenen krankheits- und familienbezogenen Faktoren berechnet werden.

Wichtige Gesichtspunkte für die Beratung: Der ratsuchenden Familie sollte vorurteilsfrei begegnet werden. Eugenische Gesichtspunkte dürfen und sollten nicht bei der Beratung berücksichtigt werden. Ferner sollte den ratsuchenden Personen die Möglichkeit einer psychologischen Konsultation angeboten werden.

MERKE Eine genetische Beratung hat nichtdirektiv zu erfolgen.

Der Familie sollten wertfrei Informationen über die Erkrankung mit auf den Weg gegeben werden, insbesondere über den Schweregrad und die Therapiemöglichkeiten der Erkrankung. Auch über die Pränataldiagnostik und die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruchs sollte gesprochen werden. Ferner sollten Frauen mit habituellen Aborten auf embryo- und fetalpathologische Untersuchungen hingewiesen werden.

10.1.1 Wiederholungsrisiko bei autosomal-rezessiven Erbkrankheiten

Das Risiko von **zwei heterozygoten gesunden** Elternteilen, ein homozygot erkranktes Kind zu zeugen, liegt bei 25 %. Daher liegt auch das Wiederholungsrisiko für ein weiteres erkranktes Kind bei **25 %** (s. auch S. 429).

Häufig suchen gesunde Geschwister oder andere Verwandte einer erkrankten Person mit der Frage nach dem Wiederholungsrisiko dieser Erkrankung eine genetische Beratung auf. Dieses kann berechnet werden aus:

- der **Heterozygotenfrequenz des Partners** (Heterozygotenfrequenz in der Bevölkerung nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz; S. 434)
- der **eigenen Heterozygotenwahrscheinlichkeit** sowie
- dem **Erkrankungsrisiko für ein Kind zweier heterozygoter Elternteile** (= 25 % bzw. ¼).

Beispiel 1: Ein Mann, dessen Mutter an zystischer Fibrose erkrankt ist, möchte eine Familie gründen. In der Familiengeschichte der Frau gibt es keine Hinweise auf die Erkrankung, sie entstammt einer Population mit einer Häufigkeit für zystische Fibrose von 1:2500. Im Rahmen einer genetischen Beratung möchte der Mann wissen, wie hoch das Risiko für sein Kind wäre, ebenfalls zu erkranken.

Die **Heterozygotenfrequenz** (S. 434) **des Partners** errechnet sich aus der Erkrankungshäufigkeit in der Population, die der Homozygotenfrequenz q^2 entspricht, in diesem Fall 1/2500. Daraus folgt eine Heterozygotenfrequenz (2pq) von

2 × 1 × 1/50, also von 1/25.

Die **Heterozygotenwahrscheinlichkeit des Ratsuchenden** liegt bei 1, da seine Mutter erkrankt und somit homozygot ist. Daraus ergibt sich ein Risiko für das Kind von 1/100:

$$\frac{1}{25} \times 1 \times \frac{1}{4} = \frac{1}{100}$$

Beispiel 2: Ein Mann mit einem an einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung leidenden Neffen (Sohn des Bruders) möchte zusammen mit seiner aus einer unauffälligen Familie stammenden Frau ein Kind. Die Häufigkeit der Erkrankung beträgt in der Population 1:40000. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind ebenfalls erkrankt?

Die **Heterozygotenfrequenz** (S. 434) **des Partners** (2pq) entspricht 2 × 1 × 1/200, also 1/100. Da der Neffe homozygot für die Erkrankung ist, muss der Bruder des Ratsuchenden heterozygot sein. Die **eigene Heterozygotenwahrscheinlichkeit** beträgt also ½. Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung des Kindes liegt daher bei 1/800:

$$\frac{1}{100} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{800}$$

Beispiel 3: Eine gesunde Frau möchte mit einem an einer autosomal-rezessiven Erkrankung leidenden Mann ein gemeinsames Kind. Die Häufigkeit der Erkrankung in der Population der Frau beträgt 1:2500. Wie hoch ist das Risiko, dass das Kind erkrankt?

Die Heterozygotenfrequenz der Frau liegt bei 1/25. Da es sich hier nicht um 2 heterozygote Elternteile handelt, kann in diesem Fall nicht einfach ¼ als Erkrankungsrisiko für das Kind eingesetzt werden, sondern beide Elternteile werden getrennt berücksichtigt: Die Wahrscheinlichkeit, dass der Mann ein mutiertes Allel weitergibt, ist aufgrund seiner Homozygotie 1. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Frau im Fall einer Heterozygotie ein krankheitsverursachendes Allel weitergibt, liegt bei ½. Das Risiko für das Kind liegt demnach bei 1/50:

$$\frac{1}{25} \times 1 \times \frac{1}{2} = \frac{1}{50}$$

MERKE Je seltener ein rezessiv vererbtes mutiertes Allel in der Normalbevölkerung ist, desto unwahrscheinlicher ist es, dass 2 Heterozygote zufällig aufeinandertreffen und Nachkommen zeugen.

Zur Ermittlung des Wiederholungsrisikos kann ein Heterozygotentest durchgeführt werden (S. 430).

10.2 Wiederholungsrisiko bei autosomal-dominanten Erbkrankheiten

Bei einem Elternteil mit einer autosomal-dominant vererbten Krankheit mit vollständiger Penetranz liegt das Wiederholungsrisiko für das Kind bei **50 %** (Berechnung: 100 % Penetranz × 50 % Wahrscheinlichkeit der Weitervererbung des mutierten dominanten Allels). Bei Erkrankungen mit reduzierter Penetranz ist auch das Wiederholungsrisiko geringer, obwohl die Wahrscheinlichkeit für das Tragen des mutierten Allels gleich bleibt. Daher können Erkrankungen mit reduzierter Penetranz auch Generationen „überspringen“.

Zum Mutationsnachweis stehen alle molekulargenetischen Methoden zur Verfügung.

Neumutanten: Das sporadische Auftreten autosomal-dominanter Erkrankungen bei einem Kind in bisher gesunden Familien ist i. d. R. auf eine Neumutation während der **Meiose** zurückzuführen. Bei diesen Spontanmutationen besteht kein erhöhtes Wiederholungsrisiko bei einem zweiten Kind. Durch beispielsweise ein erhöhtes Alter des Vaters oder andere Einflüsse kann die Spontanmutationsrate allgemein (und nicht spezifisch für eine Erkrankung) erhöht sein. Erkrankungen mit erhöhter Neumutationsrate sind Apert-Syndrom und Achondroplasie.

MERKE Für die Nachkommen der erkrankten Person ist das Wiederholungsrisiko allerdings erhöht!

Keimzellmosaik: Ein Keimzellmosaik entsteht durch eine Mutation während der Keimbahnentwicklung (**Mitose**) der Eltern. Wenn mehrere Kinder gesunder Eltern an einer autosomal-dominanten Erkrankung leiden, ist dies auf ein Keimzellmosaik zurückzuführen. Das Wiederholungsrisiko beim nächsten Kind liegt je nach Erkrankung zwischen 5 und 10 %.

Bei einem Kind mit einer autosomal-dominanten Erkrankung, das gesunde Eltern hat, wird für die folgenden Schwangerschaften häufig eine Pränataldiagnostik empfohlen, um ein Keimzellmosaik von einer Neumutation unterscheiden zu können.

10.3 Wiederholungsrisiko bei Krankheiten mit geschlechtsgebundener Vererbung

Bei der Beurteilung des Wiederholungsrisikos von Krankheiten mit geschlechtsgebundenem Erbgang ist relevant, welches Elternteil das mutierte Allel trägt und welches Geschlecht die Nachkommen haben (S. 430). Zum Mutationsnachweis stehen alle molekulargenetischen Methoden zur Verfügung.

Das Risiko einer Frau, Konduktorin zu sein, kann häufig auch aus dem Stammbaum abgeleitet werden. Gegebenenfalls sind Heterozygotentests möglich (s. S. 430). Diese stehen jedoch nicht für alle rezessiven Leiden zur Verfügung und führen nicht immer zu einem eindeutigen Ergebnis.

10.4 Wiederholungsrisiko bei multifaktoriell bedingten Erbkrankheiten

Das Wiederholungsrisiko multifaktoriell bedingter Erbkrankheiten kann nicht aufgrund von statistischen Berechnungen ermittelt werden. Daher müssen empirisch erhobene Wiederholungsstatistiken zur Risikoermittlung herangezogen werden (**Tab. 10.1**). Im Gegensatz zu monogenen Erbleiden ist bei multifaktoriell bedingten Erkrankungen die **Anzahl bereits erkrankter Geschwister** sehr wichtig.

Carter-Effekt: Ferner ist das Erkrankungsrisiko der Nachkommen vom Geschlecht des erkrankten Elternteils abhängig. So haben die Nachkommen ein höheres Wiederholungsrisiko, wenn der erkrankte Elternteil dem seltener betroffenen Geschlecht angehörte (sog. Carter-Effekt). Die hypertrophische Pylorusstenose tritt beispielsweise bei Söhnen erkrankter Mütter mit einer Häufigkeit von knapp 20% auf, während die angeborene Hüftgelenkluxation bei Töchtern erkrankter Väter mit einer Häufigkeit von 7% vorkommt.

Tab. 10.1 Empirisches Wiederholungsrisiko für multifaktoriell bedingte Erkrankungen

Erkrankung	Risiko für 1. Kind *	Risiko für 2. Kind **	Risiko für 3. Kind **
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (beidseitig)	0,2%	4%	9%
Neuralrohrdefekte	0%	2–5%	10–12%
angeborene Herzfehler	0,5–0,8%	2–4%	10–12%

* bei gesunden Eltern
** bei erkranktem Geschwisterkind und gesunden Eltern

Erbprognosen häufiger Erkrankungen: Nachkommen von Patienten mit häufigen multifaktoriell bedingten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Epilepsie oder Schizophrenie haben ein erhöhtes Risiko, die gleiche Erkrankung zu entwickeln. Erbprognosen sind jedoch schwierig zu treffen, da auch Umgebungsfaktoren eine Rolle in der Pathogenese spielen (s. S. 433).

10.5 Wiederholungsrisiko bei Chromosomenaberrationen

Zur Abschätzung des Wiederholungsrisikos von Chromosomenaberrationen ist eine **Chromosomenanalyse** notwendig. So kann die zugrunde liegende Anomalie zytogenetisch diagnostiziert werden. Am Beispiel des Down-Syndroms ist das Wiederholungsrisiko für verschiedene genetische Konstellationen in **Abb. 10.1** erläutert.

Alter der Mutter: Mit dem Alter der Mutter steigt das Risiko für eine meiotische Nondisjunction und damit für **freie Trisomien** an. Bei Frauen unter 30 Jahren liegt das Wiederholungsrisiko für ein zweites Kind mit einer Trisomie 21 bei 1%, bei über 38-jährigen Frauen dagegen bei 2–5%.

> **MERKE** Chromosomenstörungen durch eine meiotische Nondisjunction treten bei älteren Frauen (> 38 Jahre) deutlich häufiger auf als bei jüngeren Frauen (< 30 Jahre).

Allgemein ist das Wiederholungsrisiko für ein Kind mit einer durch eine Nondisjunction verursachten Chromosomenaberration erhöht, wenn bereits ein Kind mit einer solchen Chromosomenaberration geboren wurde. Allerdings muss nicht wieder das gleiche Chromosom von der Aberration betroffen sein. Das Wiederholungsrisiko von Translokationstrisomien (mit Ausnahme einer De-novo-Mutation) und partiellen Trisomien nimmt dagegen nicht mit dem mütterlichen Alter zu, sondern ist per se durch die Chromosomenstörung der Eltern erhöht.

Habituelle Aborte und Infertilität: Beide Ereignisse werden manchmal durch balancierte Chromosomenanomalien bei einem der Elternteile hervorgerufen. Daher sollte nach dem dritten Abort neben einer gynäkologischen Diagnostik auch eine genetische Diagnostik eingeleitet werden. Dabei sollte eine **Chromosomenanalyse** bei **beiden Elternteilen** durchgeführt werden, da auch Chromosomenanomalien des Mannes habituelle Aborte der Frau auslösen können (s. a. S. 425).

Eine weitere Ursache von Infertilität können gonosomale Chromosomenaberrationen sein, daher ist auch in diesen Fällen eine Chromosomenanalyse indiziert.

Vater	Mutter	Kind		
21 normal	21 normal	21 trisom	**freie Trisomie 21** (de novo)	*Wiederholungsrisiko* theoretisch: 0% empirisch bei: Mutter unter 38 J.: ca. 1% Mutter über 38 J.: 2–5% *pränatale Diagnostik empfohlen*
14 21 normal	14 21 normal	14 21 unbalancierte Translokation t(14q21q)	**Translokations-trisomie 21** (de novo)	*Wiederholungsrisiko* theoretisch: 0% empirisch: ? *pränatale Diagnostik empfohlen*
14 21 balancierte Translokation t(14q21q)	14 21 normal	14 21 unbalancierte Translokation t(14q21q)	**Translokations-trisomie 21** (vererbt)	*Wiederholungsrisiko* theoretisch: 25% empirisch bei Carrier: Vater: ca. 4% Mutter: ca. 10% *pränatale Diagnostik empfohlen*
21 normal	21 balancierte Translokation t(21q21q)	21 unbalancierte Translokation t(21q21q)	**Translokations-trisomie 21** (vererbt)	*Wiederholungsrisiko* 100% (rechnerisch entstehen etwa 50% monosome Gameten; diese führen aber nicht zu lebensfähigen Feten)
21 normal	21 balancierte perizentrische Inversion inv(21) (p11; q22)	21 unbalancierte Strukturaberration durch Crossing-over in der Inversionsschleife	**partielle Trisomie 21** (vererbt)	*Wiederholungsrisiko* theoretisch: 25% empirisch: ? *pränatale Diagnostik empfohlen*

Abb. 10.1 Zytogenetische Aberrationstypen und deren Wiederholungsrisiko für Trisomie 21. [aus: Murken et al., Taschenlehrbuch Humangenetik, Thieme, 2011]

11 Pränatale Diagnostik

Siehe Gynäkologie und Geburtshilfe S. 373.

12 Pharmakogenetik

DNA-Polymorphismen von Genen, die für arzneimittelabbauende Enzyme codieren, können ein Grund dafür sein, dass die Blutkonzentrationen von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen abgebaut werden, große interindividuelle Unterschiede zeigen können. Indem so der therapeutische Bereich der Blutkonzentrationen des Medikaments unter- oder überschritten werden kann, können DNA-Polymorphismen von arzneimittelabbauenden Enzymen zum einen die **Wirksamkeit** und zum anderen die **Sicherheit** einer medikamentösen Behandlung beeinträchtigen. Erhöhte Blutkonzentrationen von Arzneimitteln sind i. d. R. mit einem höheren Risiko für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen vergesellschaftet.

MERKE Mutanten von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen oder von Arzneimitteltransportern können zu atypischen Arzneimittelwirkungen führen, wie z. B. Wirkungsverstärkung oder Wirkungsverlust.

N-Acetyltransferase-Polymorphismus: Der Polymorphismus der **N-Acetyltransferase 2** (NAT 2), auf die eine multiple Allelie zutrifft, begründete die pharmakogenetische Forschung. Die NAT 2 ist für die Acetylierung des Medikaments Isoniazid verantwortlich, welches in der Tuberkulosetherapie eingesetzt wird. Bei einigen Patienten wurden erhöhte Isoniazid-Serumspiegel festgestellt, die mit vermehrten Nebenwirkungen (periphere Neuropathie, lupusähnliche Symptome) einhergingen, obwohl sie die gleiche Dosis wie Patienten erhalten hatten, die normale Serumspiegel aufwiesen. Genetische Analysen ergaben, dass sich durch Kombination verschiedener NAT 2-Allele 2 verschiedene Phänotypen ausbilden können: **langsame** und **schnelle Acetylierer**. Der Erbgang für die „langsamen" Allele ist autosomal-rezessiv. Die Häufigkeit der schnellen Acetylierer schwankt je nach Population zwischen 5 und 95 %. Bei langsamen Acetylierern sollte eine Dosisreduktion von Isoniazid und anderen Medikamenten, die über die NAT 2 abgebaut werden, vorgenommen werden. Der Acetyliererstatus kann über die Bestimmung des Genotyps ermittelt werden.

Serumcholinesterasemangel: Bei einem genetisch bedingten Mangel der Serumcholinesterase kann die Gabe von **Succinylcholin** einen lang andauernden **Atemstillstand** auslösen.

Glukose-6-phosphat-dehydrogenasemangel: Der Glucose-6-phosphat-dehydrogenasemangel (**Favismus**) führt nach der Einnahme folgender Triggerstoffe zu einer **Hämolyse** mit Ikterus:
- Fava-Bohnen
- Ascorbinsäure (Vitamin C) in hohen Dosen
- Medikamente
  - Sulfonamide
  - weitere antibakteriell wirksame Medikamente (Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Trimethoprim, Nitrofurantoin, Tuberkulostatika)
  - Acetylsalicylsäure.

Maligne Hyperthermie: Ferner wurde eine autosomal-dominant vererbte Mutation für die Prädisposition zur malignen Hyperthermie (s. Anästhesie S. 59), einer Störung des Kalziumtransports in der Muskelzelle, verantwortlich gemacht.

Cytochrom-P450-Familie: Viele arzneistoffmetabolisierende Enzyme, u. a. auch aus der Cytochrom-P450-Familie (CYP2C 9, CYP2C 19, CYP2D 6), liegen polymorph vor. Der genetische Wildtyp ist phänotypisch als **extensive metabolizer** gekennzeichnet. Es wurden Allele identifiziert, die in homozygotem Zustand zu einer verminderten Aktivität dieser Enzyme führen (**poor metabolizer**) oder die mit einer erhöhten Aktivität einhergehen (**ultrarapid metabolizer**).

Bei der Therapie von Brustkrebspatientinnen mit dem selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator **Tamoxifen** ist der Polymorphismus von **CYP2D 6** von klinischer Relevanz. Tamoxifen ist ein Pro-Drug, das erst durch CYP2D 6 zum aktiven Inhaltsstoff umgewandelt wird. Bei **CYP2D 6-poor-Metabolizern** ist es jedoch nahezu wirkungslos, da es nicht enzymatisch verarbeitet werden kann und unverändert ausgeschieden wird.

Die Pharmakogenetik ermöglicht außerdem die **maßgeschneiderte Pharmakotherapie** genetischer Erkrankungen. Bei Vorliegen bestimmter somatischer Mutationen der entarteten Zellklone werden gezielt Antikörper eingesetzt, die in den aberranten Zelllinien wirken und pathologische Genprodukte blockieren können. Beispielsweise wurde **Imatinib**, ein spezifischer Inhibitor der Tyrosinkinase BCR-ABL zur Therapie der chronischen myeloischen **Leukämie** entwickelt. Das Medikament sollte nur eingesetzt werden, wenn tatsächlich ein **Philadelphia-Chromosom** (S. 426) vorliegt, da es ansonsten wirkungslos ist. Aufgrund der guten Remissionsraten ist Imatinib als Therapie der BCR-ABL-positiven CML anerkannt.

B 17

Pädiatrie


FOTO: © FRANK KLEINBACH

1 Besonderheiten in der Pädiatrie

1.1 Erhebung der Anamnese im Kindesalter

Die pädiatrische Anamnese bedarf – je nach Alter und Entwicklungsstand des Kindes – einer unterschiedlichen Vorgehensweise. Eine sorgfältige Anamnese ist Voraussetzung für die gezielte körperliche Untersuchung.

Im **Neugeborenen-** und **Säuglingsalter** wird die Anamnese des Kindes immer bei Mutter, Vater oder einer anderen zuverlässigen Bezugsperson erhoben (**Fremdanamnese**). Auch das Verhalten des Kindes kann Aufschluss über seinen Gesundheitszustand geben: z. B. ist ein hoch fieberndes Kind eher apathisch. Den Entwicklungsstand kann man u. a. beurteilen, indem man beobachtet, wie das Kind mit seiner Bezugsperson, Fremden oder mit Spielzeug umgeht.

Ab dem **Kindergartenalter** kann das Kleinkind spielerisch und unter Verwendung einer altersgerechten Sprache in die Anamneseerhebung miteinbezogen werden. Die Schilderungen des Kindes müssen mit der Fremdanamnese abgeglichen werden. Kleinkinder projizieren Schmerzen oft in den Bauch, da sie sie noch nicht gut lokalisieren können. **Schulkinder** und **Jugendliche** beschreiben ihre Symptome zielgerichtet. Wenn psychosomatische Ursachen vorliegen könnten, ist eine gründliche Anamnese besonders wichtig. **Tab. 1.1** zeigt die verschiedenen pädiatrischen Bezeichnungen.

Krankheitsbezogene Anamnese:

- Anamnese zum **aktuellen Krankheitsbild** (Krankheitsbeginn, Verlauf, Begleitsymptome, bisherige Therapie)
- Anamnese zu **Grunderkrankungen** (z. B. angeborene Herzfehler, Fehlbildungen, Stoffwechselerkrankungen), bisherigen Erkrankungen (z. B. Infektionen, durchgemachte Kinderkrankheiten wie Scharlach, Varizellen, Mumps, Masern oder Röteln, Krampfanfälle, Erkrankungen im Neugeborenenalter, Allergien, Unfälle) und stationären Aufenthalten

Jüngere Kinder haben oft Angst vor Untersuchungen, Medikamenten oder vor einem Krankenhausaufenthalt. Daher ist es möglich, dass sie Symptome in ihren Erzählungen abmildern, verschweigen oder falsche Zeitangaben machen.

Medikamentenanamnese und Impfstatus: Die Medikamentenanamnese beinhaltet Fragen nach der **aktuellen** (z. B. Antipyretika) und der **dauerhaften Medikation** (z. B. Prophylaxemaßnahmen: Vitamin D, Fluorid, andere Vitaminpräparate). Auch gezielt nach homöopathischen Arzneimitteln und Salben fragen!

Es sollte außerdem erfragt werden, welche Impfungen das Kind erhalten hat. Der **Impfstatus** (Vollständigkeit, Zeitpunkt, letzte Applikation eines Impfstoffs) sollte im Impfpass, wenn vorliegend, kontrolliert werden. Zu den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) s. Infektionserkrankungen S. A 489. Auch bestimmte „Suchreaktionen" (z. B. Tuberkulintest oder Schweißtest) können im Impfpass vermerkt sein.

Tab. 1.1 Pädiatrische Bezeichnungen

Bezeichnung	Alter
Frühgeborenes	Gestationsalter < 37 Wochen
Neugeborenes	0–28 Tage
Säugling	4 Wochen bis 12 Monate
Kleinkind	jüngeres Kleinkind: 12 Monate bis 3 Jahre älteres Kleinkind: 3–6 Jahre
Schulkind	7–12 Jahre
Jugendliche	13–17 Jahre

Familienanamnese: Bestehen Erb- und Stoffwechselkrankheiten bzw. bestimmte Risikofaktoren (z. B. Konsanguinität der Eltern)? Gab es Fehl- oder Totgeburten? Sind Geschwister verstorben? Erkrankungsanamnese der Eltern und Geschwister erheben.

Schwangerschafts- und Geburtsanamnese: Schwangerschaftsanamnese der Mutter: bisherige Geburten, Alter bei Geburt, Erkrankungen während der Schwangerschaft (Diabetes mellitus, HELLP-Syndrom), Alkohol-, Nikotin- oder Drogenabusus, Medikamenteneinnahme, Kontakt mit Röntgenstrahlen, Verlauf und Komplikationen (Blutungen) und Dauer der Schwangerschaft, prophylaktische Maßnahmen zur Geburt (Antibiose, Lungenreifung).

Geburtsanamnese:

- Geburtsgewicht, Länge, Kompfumfang
- Geburtsmodus (spontan, Vakuum-, Forzepsextraktion, Sectio) und Kindslage
- Geburtsverlauf (Komplikationen, Zyanose, Apnoe, Hypoglykämie, Krämpfe etc.)
- Geburtsverletzungen (z. B. Kephalhämatom, Klavikulafraktur, Torticollis, Fibromatosis colli)
- Apgar und arterieller Nabelschnurblut-pH
- Neugeborenenikterus
- Infektionen in der Neugeborenenperiode
- Durchführung des Neugeborenen-Screenings (Untersuchung auf: konnatale Hypothyreose, adrenogenitales Syndrom, Biotinidasemangel und Galaktosämie, ggf. Phenylketonurie).

Entwicklungs- und Ernährungsanamnese: Die Entwicklungsanamnese beinhaltet Fragen zur motorischen, neurologischen und intellektuellen Entwicklung des Kindes sowie Fragen nach eventuellen Regressionen (z. B. Bettnässen). Der Verlauf der Entwicklung sollte anhand der sog. „**Meilensteine der Entwicklung**" (S. 455) erfragt werden. Der Entwicklungsverlauf wird im Rahmen der **Vorsorgeuntersuchungen** (S. 450) dokumentiert.

Wichtige Informationen liefern außerdem Angaben zur Ernährung während der Säuglingszeit, als Kleinkind und Schulkind: z. B. Dauer des Stillens, Flaschennahrung, Beginn der Beikost, Zahl der Mahlzeiten, Nahrungsmenge pro Tag, Ernährungsschwierigkeiten, Allergien sowie Nahrungsunverträglichkeiten, Erbrechen und Stuhlkonsistenz und -häufigkeit.

Sozialanamnese: Die Sozialanamnese ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit psychosomatischen Erkrankungen von Relevanz: z. B. Familien- und Wohnverhältnisse, Betreuungssituation des Kindes, soziale Umgebung, Kindergarten- oder Schulbesuch.

1.2 Pädiatrische körperliche Untersuchung

Grundsätze: Bei der körperlichen Untersuchung sollten altersspezifische Besonderheiten und die psychische Verfassung des Kindes berücksichtigt werden (z. B. Angst, Schamgefühl). Der **Untersuchungsraum** sollte **warm** sein, genauso wie die Hände und das Stethoskop des Untersuchers.

Bei Säuglingen, Klein- und Schulkindern sollten routinemäßig die **Körpermaße** (Körperlänge, -gewicht und Kopfumfang) erfasst und die Werte bei den Vorsorgeuntersuchungen im gelben Untersuchungsheft bzw. in Perzentilkurven (S. 450) festgehalten werden.

Durchführung:

Körperliche Untersuchung: Die **Inspektion** kann schon während der Anamneseerhebung und des Ausziehens des Kindes erfolgen und so bereits erste Hinweise liefern auf den Allgemein- und Ernährungszustand, die Bewusstseinslage, Bewegung, Tonus, Schonhaltung, Hautveränderungen (Kolorit, Turgor, Durchblutung, Exanthem, Petechien, Verletzungen, Kratzspuren, Zeichen der Misshandlung) sowie auf Verhaltensauffälligkeiten.

Grundsätzlich sollte immer eine systematische **Reihenfolge** eingehalten werden (bei schreienden Säuglingen/ Kindern jedoch oft nicht möglich). Untersuchungen, bei denen das Kind für die Befunderhebung möglichst ruhig sein soll (z. B. Auskultation), sollten möglichst zu Beginn erfolgen:

- Auskultation des Herzens
- Auskultation der Lunge
- Auskultation, Palpation und Perkussion des Abdomens
- Untersuchung des Kopfes (Fontanelle, Gesicht)
- Palpation des Halses (Schilddrüse, Lymphknoten, Claviculae, M. sternocleidomastoideus)
- Untersuchung der Extremitäten und der Leistenpulse beim Neugeborenen
- Untersuchung der Genital- und Analregion.

Unangenehme und instrumentelle Untersuchungen wie die Inspektion von Gehörgängen und Mund-Rachen-Raum sowie die Untersuchung der Augen sollten, gerade bei Kleinkindern, immer zuletzt erfolgen. **Tab. 1.2** zeigt Normwerte für Herz- und Atemfrequenz sowie den Blutdruck bei Kindern.

Tab. 1.2 Normwerte für Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz bei Kindern

Alter	Herzfrequenz (/min)	RR syst (mmHg)	RR diast (mmHg)	Atemfrequenz (/min)
Frühgeborenes	140 (90–180)[1]	[2]		
Neugeborenes	120 (80–170)	74	51	36–55
Säugling	120 (90–160)	85	64	23–34
Kleinkind 1–3 J.	110 (80–130)	91	63	19–26
Kleinkind 4–6 J.	100 (80–120)	95	59	
Schulkind 7–10 J.	90 (70–100)	97	58	18–22
Schulkind 11–12 J.	85 (65–105)	104	66	
Jugendliche ab 13 J.	80 (60–100)	109	70	16–20

[1] Abhängig vom Gestationsalter (GA): Frühgeborene mit einem niedrigen GA haben eine höhere Herzfrequenz

[2] Der MAD entspricht ungefähr dem Gestationsalter. Normwerte für RR syst und RR diast liegen nicht vor.

Neurologische Untersuchung: Der Reflexstatus und die Meningismuszeichen sollten bei jeder Untersuchung geprüft werden. Die weitere neurologische Untersuchung verläuft je nach Alter unterschiedlich. Wichtig: Die **Befunde immer altersabhängig** beurteilen!

1.3 Pharmakotherapie im Kindesalter

1.3.1 Pharmakologische und toxikologische Besonderheiten

PHARMA

Zwischen der Pharmakokinetik von Erwachsenen und Neugeborenen bzw. Kindern gibt es wesentliche Unterschiede („Kinder sind keine kleinen Erwachsenen!"). Körperfett- und Körperwassergehalt sind in den einzelnen Entwicklungsphasen unterschiedlich und beeinflussen das Verteilungsvolumen von Arzneimitteln (**Tab. 1.3.**), was für die Dosierung von Relevanz ist. Pharmaka werden in der Pädiatrie i. d. R. nach dem **Körpergewicht** oder nach der **Körperoberfläche** (z. B. Hydrokortison) dosiert. Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen sind häufiger als bei Erwachsenen.

Im Folgenden werden die Entwicklungsphasen der Pharmakokinetik und -dynamik differenziert dargestellt. Die Übergänge zwischen den verschiedenen Phasen sind jedoch fließend.

Tab. 1.3 Körperfett- und Körperwassergehalt in verschiedenen Altersgruppen

	Frühgeborene	Neugeborene	Kinder >1 Jahr	Erwachsene
Körperwassergehalt (extrazellulär)	50 %	45 %	25 %	20–25 %
Körperfettgehalt	3 %	12 %	30 %	>18 %

Altersgemäße Besonderheiten:

Frühgeborene und Neugeborene: Da die Organsysteme noch unreif sind, kommt es

- zu einem unterschiedlichen **Absorptionsverhalten** von Medikamenten: noch neutrale Magensäure → gesteigerte Absorption bestimmter Antibiotika wie Penicillin oder Erythromycin bzw. geringere Aufnahme von Phenobarbital; variable Darmmotilität → variable Absorption; Pankreasenzyme ↓ → Aufnahme fettlöslicher Pharmaka wie z. B. Diazepam ↓)
- zur **unterschiedlichen Verteilung** infolge des veränderten Verhältnisses von Körperwasser zu Körperfett: bei Neugeborenen schneller Wirkungseintritt (Cave: hohe Sättigungs- und niedrige Erhaltungsdosis!) von hydrophilen Pharmaka (z. B. Phenobarbital, Indometacin) und geringeres Verteilungsvolumen für fettlösliche Medikamente. Durch die noch nicht vollständig ausgebildete Blut-Liquor-Schranke können Arzneimittel (z. B. Morphin) zentrale Atem-, Kreislauf- und Temperaturregulationsstörungen verursachen.
- zur **verminderten Plasmaeiweißbindung** der Arzneimittel: Bilirubin konkurriert mit proteingebundenen Arzneimitteln (z. B. Sulfonamide) um freie Albuminmoleküle. Gefahr der Entstehung eines Kernikterus (S. 465) bei Gabe von Arzneimitteln mit hoher Eiweißbindung.
- zur **verlängerten Elimination** der Arzneimittel: unzureichende hepatische (Unreife von Cytochrom-P450-Enzymen und Biotransformationssystemen) und renale Eliminierungsmechanismen (herabgesetzte glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion). Cave: **unerwünschte Arzneimittelwirkungen**! Beispiel der unzureichenden Glukuronidierungskapazität ist das sog. Grey-Syndrom nach Chloramphenicolgabe (s. Pharmakologie S. C).

Die Pharmakotherapie der Mutter in der Schwangerschaft kann postnatal einen Einfluss auf das Kind haben (Phenobarbitaleinnahme in der Schwangerschaft induziert fetale Enzymsysteme (CYP 2C9, 2C19 und 3A4).

Säuglinge und jüngere Kleinkinder: Die Säuglings- und Kleinkindphase ist durch Wachstum und Reifung aller Organsysteme gekennzeichnet, insbesondere von Leber, Niere sowie Nerven- und Immunsystem. Die hepatischen und renalen Ausscheidungssysteme reifen in den ersten Lebensmonaten.

Besonderheiten:

- Im Kleinkindalter ist die **metabolische Clearancekapazität** für viele Medikamente (v. a. Theophyllin) am stärksten ausgeprägt. Daher benötigen Kleinkinder von diesen Medikamenten eine höhere Dosis pro Kilogramm Körpergewicht als Erwachsene.
- Die **Hepatotoxizität** einiger Medikamente im Kleinkindalter weicht deutlich von der bei Erwachsenen beschriebenen ab: geringer hepatotoxisch sind z. B. Paracetamol oder Erythromycin; gesteigert hingegen Valproat.
- Die **zentralnervösen Nebenwirkungen** von Medikamenten sind abhängig von der Reife des Gehirns. Beobachtet werden insbesondere **paradoxe Reaktionen** (z. B. Hyperaktivität statt Sedierung nach Gabe von Sedativa) sowie **Langzeitfolgen** ZNS-wirksamer Medikamente (z. B. auf Neurotransmission und Myelinisierung).

Eine Unterscheidung in Sättigungs- und Erhaltungsdosis ist ab dem Kleinkindalter nicht mehr notwendig, Ausnahmen sind Digoxin und Phenobarbital.

Ältere Kleinkinder und Schulkinder: In dieser Altersgruppe muss vor allem geachtet werden auf Müdigkeit (z. B. bei Antihistaminika, Antihypertensiva und Psychopharmaka), Konzentrationseinschränkungen, vermindertes Längenwachstum und erhöhte Gewichtszunahme (z. B. bei Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva) oder Inappetenz und Gewichtsabnahme als Nebenwirkungen von Stimulanzien.

Jugendliche: Denken an die Einnahme psychotroper Arzneimittel (Abhängigkeit), Einnahme von Anabolika, Amphetaminen, Vitaminpräparaten, Laxantien oder Diuretika infolge Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper, Drogenabusus, Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva. Chronisch kranke Kinder übernehmen langsam die Verantwortung für ihre Therapie (Compliance sicherstellen!).

MERKE Weibliche Jugendliche sollten bis zum Ausschluss einer Schwangerschaft keine teratotoxischen Arzneimittel einnehmen.

1.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Aufgrund der oben dargestellten Besonderheiten der kindlichen Pharmakokinetik müssen viele Medikamente in ihrer **Dosierung** an die pädiatrischen Bedürfnisse **angepasst** werden. Mit Vorsicht angewendet werden sollen u. a.:

- Chloramphenicol (in der Neonatalzeit: Grey-Syndrom mit Herz-Kreislauf-Versagen)
- Sulfonamide, Sulfonylharnstoffe, Ceftriaxon (in der Neonatalzeit Kernikterus)
- Tetrazykline (Schmelzverfärbung und Kariesanfälligkeit der Zähne, Wachstumsverzögerung bei Einnahme bis zum 8. Lebensjahr)
- Gyrasehemmer (in der Wachstumsperiode reversible Arthralgien)
- Indometacin (in der Neonatalzeit akutes Nierenversagen)
- Neuroleptika (extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen)
- Metoclopramid (extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen)
- Digoxin (in der Neonatalzeit Herzrhythmusstörungen mit Hirnblutungen).

2 Das gesunde Neugeborene

2.1 Perinatologische Definitionen

Tab. 2.1 gibt einen Überblick über die wichtigsten perinatologischen Definitionen, die für das Verständnis des folgenden Kapitels von Bedeutung sind.

2.2 Postnatale Adaptation

Nach der Geburt muss sich das Neugeborene an die neue Lebensumgebung anpassen.

Kardiorespiratorisches System: Mit dem ersten Atemzug des Neugeborenen füllt sich die Lunge größtenteils mit Luft und eine regelmäßige Atmung setzt ein. Surfactant verhindert den Kollaps der Alveolen. Durch die **Lungenbelüftung** wird der Widerstand im Lungenkreislauf vermindert. Dies führt zu einer Umverteilung des Blutvolumens und zu einer gesteigerten Lungendurchblutung. In der Folge **verschließt** sich das **Foramen ovale funktionell** durch den Druckunterschied zwischen linkem (Hochdruck) und rechtem (Niederdruck) Vorhof, und der Blutfluss im Ductus arteriosus Botalli kehrt sich um. Lokale sauerstoffsensible Chemorezeptoren hemmen die Prostaglandinsynthese im Gefäßendothel, wodurch die Vasokonstriktion des Ductus arteriosus eingeleitet wird. Vollständig verschließt sich der **Ductus arteriosus** innerhalb von mehreren Stunden bzw. Tagen nach der Geburt. Die Unterschiede zwischen fetalem und neonatalem Kreislauf sind in **Abb. 2.1** dargestellt.

Wärmeregulation: Nach der Geburt produziert das Neugeborene Wärme im **braunen Fettgewebe** und reduziert den Wärmeverlust über die Haut durch **Vasokonstriktion**, um seine Körpertemperatur konstant zu halten (Homöo-

Tab. 2.1 Perinatologische Definitionen

Begriff	Definition
Gestationsalter (GA)	Dauer der Gestation, ausgedrückt in Wochen und Tagen, gerechnet ab dem 1. Tag der letzten Menstruation bis zur Geburt. Beispiel: 38 $^{4}/_{7}$ oder 38 + 4: 38 Wochen und 4 Tage
vorzeitige Wehen	Wehen vor 37 + 0 Schwangerschaftswochen
vorzeitiger Blasensprung	Blasensprung vor Beginn regelmäßiger Wehentätigkeit
frühzeitiger Blasensprung	Blasensprung mit Wehen vor Erreichen von 6 cm Muttermundsweite
Geburt	Komplette Ausstoßung oder Extraktion eines Feten mit mindestens 500 g Gewicht, ohne Berücksichtigung des Gestationsalters und unabhängig davon, ob die Nabelschnur abgetrennt oder die Plazenta dabei ist
Lebendgeburt	Lebenszeichen des Kindes nach Trennung vom Mutterleib, d. h. Herzaktion, Nabelschnurpulsation oder Einsetzen der Spontanatmung
Totgeburt	keine Lebenszeichen des Kindes nach Trennung vom Mutterleib
Fehlgeburt	Geburt eines Feten oder Embryos mit weniger als 500 g Gewicht ohne vorliegende Lebenszeichen, ohne Berücksichtigung des Gestationsalters, unabhängig davon, ob die Fehlgeburt induziert oder spontan war
Neugeborenes (NG)	lebend geborenes Kind ab der Geburt bis zum Alter von 28 Tagen
Termingeborenes	Geburt ab der vollendeten 37., jedoch vor der vollendeten 42. Schwangerschaftswoche (GA zwischen 259 und 293 Tagen)
Frühgeborenes (FG)	Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) (GA < 259 Tage)
übertragenes Neugeborenes	Geburt ab der vollendeten 42. Schwangerschaftswoche (GA> 293 Tage)
eutrophes Neugeborenes	Geburtsgewicht 10.–90. Perzentile Synonym: appropriate for gestational age (AGA)
hypertrophes Neugeborenes	Geburtsgewicht > 90. Perzentile Synonym: large for gestational age (LGA)
hypotrophes Neugeborenes	Geburtsgewicht < 10. Perzentile Synonym: small for gestational age (SGA), Mangelgeburt
intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)	Kinder mit Abknicken der intrauterinen Wachtumskurve. IUGR-Kinder müssen nicht SGA sein! (Perzentilkurven, S. 450)
low birth weight infant (LBW)	Geburtsgewicht < 2500 g
very low birth weight infant (VLBW)	Geburtsgewicht < 1500 g
extremely low birth weight infant (ELBW)	Geburtsgewicht < 1000 g

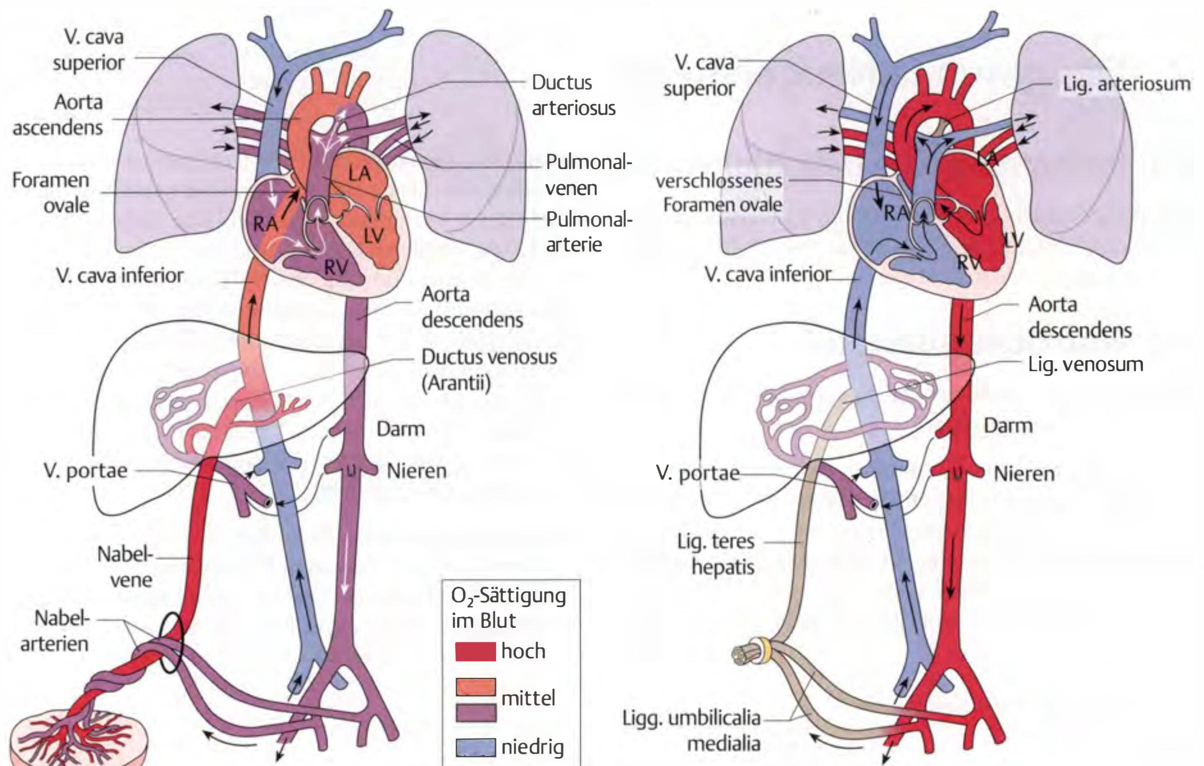


Abb. 2.1 Postnatale Adaptation. a Fetaler Kreislauf. **b** Neonataler Kreislauf. [aus Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

thermie). Subkutanes Fettgewebe dient der Isolation des Körpers. Trotz dieser Regulationsmechanismen kühlen unbekleidete Neugeborene (v.a. Mangelgeborene, die eine geringere subkutane Fettschicht haben) bei 22 °C Raumtemperatur aus.

Niere: Die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten des Fetus erfolgt intrauterin vor allem über die Plazenta. Die Nieren des Fetus scheiden Urin in das Fruchtwasser aus. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die **Nierenfunktion** (GFR, tubuläre Sekretion) noch deutlich **eingeschränkt**; sie reift innerhalb der ersten Monate. Die Harnkonzentrierungsfähigkeit der Niere wird postnatal gesteigert.

Der **erste Urin** wird oft während der Geburt oder unmittelbar danach abgegeben (Soll innerhalb von **72 h**).

Blutbildendes System: Die **Hämatopoese** findet beim Embryo im Dottersack (megaloblastische Phase), beim Fetus überwiegend in Leber und Milz (hepatolienale Phase) und ab dem 3. Trimenon insbesondere im Knochenmark (myeloische Phase) statt.

Das **Blutvolumen** beträgt bei der Geburt ca. 85 ml/kg KG. Streicht man die Nabelschnur zum Neugeborenen hin aus, erhöht sich der kindliche Hämatokrit. Fetale **Erythrozyten** sind größer und überleben kürzer als adulte. Das fetale **Hämoglobin** (HbF, bestehend aus 2 α- und 2 γ-Globinketten) hat eine höhere Affinität zu Sauerstoff (essenziell in der Schwangerschaft). Bei der Geburt beträgt der HbF-Anteil am Gesamthämoglobin ca. 80 %. Postnatal wird HbF durch HbA1 ersetzt, das aus 2 α- und 2 β-Globinketten besteht (nach dem 4. Lebensmonat HbF < 5 %). Die Hämoglobinkonzentration nimmt postnatal kontinuierlich ab: **physiologische Trimenonanämie** (S. 538).

Unmittelbar postnatal haben Neugeborene eine **physiologische Leukozytose** (bis 20000/µl) mit Linksverschiebung. Die **Thrombozytenzahl** liegt bei der Geburt im **unteren Normbereich** (140000–190000/µl) und steigt danach kontinuierlich an.

Wegen eines postpartalen Vitamin-K-Mangels kann ein Morbus hämorrhagicus neonatorum (S. 465) auftreten (Prophylaxe S. 449).

Verdauungstrakt und Leber: Der erste Stuhlgang, das **Mekonium**, ist grünlich-schwarz und enthält abgeschilfertes Schleimhautepithel, Galle und mit dem Fruchtwasser verschluckte Haare und Hautepithelien. **Innerhalb von 48 h** sollte der erste Mekoniumabgang erfolgt sein.

Wegen der Unreife der Leber und ihrer Biotransformationssysteme (Glukuronyltransferasen) ist die Ausscheidung des beim Hämoglobinabbau anfallenden Bilirubins verzögert. Es entsteht ein **physiologischer Neugeborenenikterus** (S. 465).

Energiestoffwechsel: Der **Blutzucker** des Neugeborenen sollte zwischen 45–62 mg/dl (2,5–3,4 mmol/l) liegen. Mit einer frühen Fütterung oder oralen Maltodextringabe lässt sich eine postnatale Hypoglykämie verhindern. Eine **postnatale Gewichtsabnahme** von bis zu 10 % des Geburtsgewichts ist physiologisch; sie ist v. a. durch die re-

duzierte Nahrungsaufnahme in den ersten Lebenstagen bei erhöhtem Verbrauch (**Katabolismus**) bedingt.

Ursachen der neonatalen Hypoglykämie:

- **transiente Hypoglykämie:** Frühgeborene, Neugeborene mit IUGR/SGA-Geburt, Asphyxie, Hypothermie, Sepsis, Kinder diabetischer Mütter, Tokolytikagabe an die Mutter (β-Agonisten)
- **persistierende Hypoglykämie:** kongenitaler Hyperinsulinismus (Inselzellhyperplasie, Nesidioblastose), Stoffwechselerkrankungen (z. B. Aminosäurestoffwechseldefekte, Glykogenspeicherkrankheiten, Galaktosämie, Fruktoseintoleranz).

Hormone: Siehe S. 448.

Immunsystem: Während der Schwangerschaft werden dem Fetus Antikörper vom **Typ IgG transplazentar** von der Mutter übertragen (**humorale Leihimmunität**). Der Transfer beginnt in der 17. Schwangerschaftswoche und hält bis zur Geburt an. **Frühgeborene** haben somit einen **geringeren Infektionsschutz** (→ kürzere Transferzeit).

Die mütterlichen Antikörper werden innerhalb der ersten 3 Lebensmonate abgebaut, sodass der Infektionsschutz (sog. „Nestschutz") nur bis zum 3./4. Lebensmonat (LM) bestehen bleibt. Zu den Antikörpern in der Muttermilch s. S. 459.

2.3 Beurteilung des Neugeborenen nach der Geburt

2.3.1 Apgar-Score

Der Apgar-Score dient der standardisierten Beurteilung von Neugeborenen nach der Geburt. Der Score wird **1, 5 und 10 min nach der Abnabelung** ermittelt. Der 1-min-Wert trifft eine Aussage darüber, ob Reanimationsmaßnahmen notwendig sind. Die Beurteilung des Neugeborenen erfolgt nach den Kriterien **A**ussehen (Hautfarbe), **P**ulsfrequenz, **G**rimassieren (beim Absaugen oder Sondieren des Nasen-Rachen-Raumes), **A**ktivität des Neugeborenen sowie **R**espiration (Apgar, **Tab. 2.2**).

Bewertung:

- 9–10 Punkte: ideal, unauffälliges, rosiges Neugeborenes
- 7–8 Punkte: noch normal, unauffälliges, rosiges Neugeborenes
- 4–6 Punkte: mäßige kardiorespiratorische Depression, sog. **„blaue Asphyxie"**
- 0–3 Punkte: schwere kardiorespiratorische Depression, sog. **„weiße Asphyxie"** durch Vasokonstriktion peripherer Gefäße bei Hypoxämie.

Unmittelbar postpartal sind auch bei einem gesunden, reifen Neugeborenen die Extremitäten noch blau. Der höchste Apgar-Score lautet daher nach 1, 5 und 10 min: 9/10/10.

MERKE Bei einem Apgar-Wert < 5 sind sofort Reanimationsmaßnahmen erforderlich (s. Notfallmedizin S. 11).

Tab. 2.2 Apgar-Score

Punkte	Aussehen	Puls	Grimassieren	Aktivität	Respiration
0	blass, blau	keine	keine	schlaff	keine
1	Stamm rosig, Extremitäten blau	< 100/min	grimassieren	gebeugte Extremitäten	langsam, unregelmäßig
2	Stamm und Extremitäten rosig	> 100/min	husten, niesen, schreien	aktive, spontane Bewegung	kräftiges Schreien

Tab. 2.3 **Bewertung der arteriellen Blutgasanalyse der Nabelschnur**

Bewertung	pH-Wert	Base Excess
normal	≥ 7,20	> –10 mmol/l
pathologisch	7–7,19	–18 bis –10 mmol/l
sicher pathologisch	< 7,00	< –18 mmol/l

2.3.2 Nabelschnurblutgasanalyse

Unmittelbar postpartal sollte eine Blutgasanalyse (BGA) des arteriellen und venösen Nabelschnurbluts durchgeführt werden (**Tab. 2.3**). Pathologische arterielle Werte zeigen eine deutliche Hypoxämie des Kindes unter der Geburt an und können auf eine Asphyxie hindeuten (→ hohes Risiko einer bleibenden neurologischen Schädigung!).

2.3.3 U1

Unmittelbar nach der Geburt wird die erste Vorsorgeuntersuchung U1 durchgeführt. Sie umfasst:

- Bestimmung der **Körpermaße**
- Bestimmung der **somatischen Reifezeichen**:
  - Ohr: vollständig geformte Ohrmuschel, Knorpel bis zur Peripherie
  - Brust: Brustdrüsenkörper > 7 mm, erkennbare Brustwarzen und erhabener Warzenhof
  - Fußsohle: Falten auch an der Ferse
  - Fingernägel: erreichen die Fingerkuppe oder überragen sie
  - Testes und Skrotum: deszendierte Testes, gefälteltes Skrotum
  - Labien und Klitoris: große Labien bedecken kleine Labien und Klitoris
  - Haare: Lanugohaare fehlen
  - Haltung: Extremitäten gebeugt, physiologischer Muskeltonus.
- Suche nach **Geburtsverletzungen**
- Suche nach **Fehlbildungen** (3 % aller Kinder): Spaltbildungen, Kolobome, Choanalatresie, präaurikuläre Anhängsel, überzählige Brustwarzen, Bauchwanddefekte, Zelenbildung, 4-Finger-Furche, Fehlstellung/-haltung der Füße, Hypo-/Epispadie, Klitorishypertrophie, anale Fehlbildungen
- Beurteilung der **postpartalen Adaptation**:

Tab. 2.4 Physiologische Neugeborenenreflexe

Reflex	Durchführung und Reaktion des Kindes
Schreitreflex	Kind wird mit beiden Händen aufrecht am Rumpf gehalten, Kopf in Neutralposition. Druck des Fußes auf die Unterlage verursacht Anziehen des ipsilateralen und Strecken des kontralateralen Beins
Glabella-Reflex	Schließen der Augen bei Druck auf die Glabella
Suchreflex	Berührung am Mundwinkel löst Verziehen des Mundwinkels und Drehen des Kopfes nach der Seite des Reizes aus
Greifreflex	Handschluss beim Berühren der Handinnenflächen (palmarer Greifreflex); Beugung der Zehen beim Berühren der Fußsohle (plantarer Greifreflex)
Galant-Reflex	Streicht man mit dem Finger paravertebral am Rücken entlang, formt das Kind mit dem Körper einen Bogen (konkav zur Berührung)
Bauer-Reaktion	Kind in Bauchlage. Bei Druck gegen die Fußsohlen beginnt das Kind, alternierend zu kriechen.
asymmetrischer tonischer Nackenreflex	Kind in Rückenlage. Bei passiver Kopfbeugung beugt das Kind die Arme und streckt die Beine durch, bei passiver Kopfstreckung umgekehrt.
symmetrisch- tonischer Nackenreflex	Kind in Rückenlage. Bei passiver Kopfdrehung streckt das Kind die gleichseitigen Extremitäten und streckt die kontralateralen (Fechterstellung).
Saugreflex	Berührung der Lippen oder der perioralen Haut löst Saugreaktion aus
Moro-Reaktion	plötzliches Loslassen des angehobenen Kopfes in Rückenlage oder Erschrecken des Kindes; Phase I: Mundöffnung, Armbewegung nach außen, Öffnung der Hände und Spreizen der Finger; Phase II: Schließen des Mundes, Beugung der Arme und Faustschluss vor der Brust
Babinski-Reflex	Bestreichen des lateralen Fußrands führt zur Dorsalextension der Großzehe

- Atmung und Lunge: Zyanose, Atemgeräusche, Einziehungen, Nasenflügeln, Atemfrequenz
- Herz-Kreislauf: Hautperfusion, Herztöne, Herzfrequenz, Herzrhythmus, Herzgeräusche, periphere Pulse (Leiste!)
- Abdomen: vergrößerte Organe, Anzahl der Nabelschnurgefäße (2 Arterien, 1 Vene)
- Nervensystem: Tonus, Neugeborenenreflexe
- Extremitäten: Abspreizhemmung
- Genitale und Anus: Leistenhernie, Testes deszendiert, Hydrozele.

MERKE Eine abweichende Anzahl der Nabelschnurgefäße (z. B. singuläre Nabelschnurarterie) kann ein Hinweis auf Fehlbildungen innerer Organe sein.

2.3.4 Klinische Reifezeichen

Die Bestimmung des Gestationsalters mithilfe von Score-Systemen ist notwendig, wenn dieses nicht anhand der mütterlichen Anamnese oder Ultraschalluntersuchungen bestimmt werden kann. Angewendet werden:

- **Petrussa-Index**: anwendbar bei Kindern > 30. Schwangerschaftswoche, Kriterien: somatische Reifezeichen
- **Dubowitz-Farr-Schema**: anwendbar auch bei Kindern < 30. Schwangerschaftswoche, Kriterien: somatische Reifezeichen
- **Ballard-Score**: Kriterien: neuromuskuläre Reifezeichen.

2.3.5 Neugeborenenreflexe

Neugeborenenreflexe (**Tab. 2.4**) sind **Primitivreflexe**, die sich im Laufe der Entwicklung zurückbilden. Ihr Ausbleiben, verlängertes Bestehenbleiben und Seitenasymmetrien sind Hinweise auf zerebrale Störungen oder Paresen.

2.3.6 Entwicklung der Fontanellen

Siehe S. 452.

2.4 Schwangerschaftsreaktionen

Das Neugeborene kann verschiedene Schwangerschaftsreaktionen zeigen, die durch die Hormone von Mutter und Plazenta bedingt sind. Ihnen wird kein Krankheitswert beigemessen.

- **Mastopathia neonatorum:** Meist beidseitige Brustdrüsenschwellung bei ca. 15 % der Kinder (**Abb. 2.2**). Nach einem Maximum um den 10. Lebenstag dauert die Rückbildung oft Wochen. Manipulationen sind wegen der Gefahr einer Mastitis kontraindiziert.
- **Hexenmilch:** prolaktinbedingte Sekretion von weißlich-gelber Flüssigkeit aus den kindlichen Brustdrüsen
- **Milien:** epidermale Retentionszysten von Talgdrüsen, die auf der Haut als feine weiße Punkte erscheinen, meist an der Nase. Häufiger bei Knaben.
- **Acne neonatorum:** durch von der Mutter übertragene Androgene oder eine vorübergehend erhöhte Produktion von Androgenen in der Nebennierenrinde des Kindes Entstehung einer Neugeborenenakne mit Komedonen. Spontane Abheilung innerhalb von wenigen Wochen (s. Dermatologie S. 725).
- **vaginale Blutung:** Blutung aus dem Endometrium durch Östrogenentzug, meist gegen Ende der ersten Lebenswoche. Dauer: wenige Tage.

2.5 Neugeborenen-Screening

Das Neugeborenen-Screening ist eine in Deutschland und vielen anderen Ländern empfohlene **Präventionsmaßnahme**. Es dient der frühzeitigen Erkennung potenziell schwer verlaufender **Stoffwechselkrankheiten** und **Endo-**



Abb. 2.2 Beidseitige Mastopathia neonatorum. Ausgeprägte Brustdrüsenschwellung mit geringer Milchsekretion. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

krinopathien, die rechtzeitig erkannt meist (noch) gut therapierbar sind.

Zeitpunkt und Vorgehen: Die Blutentnahme für das Neugeborenen-Screening sollte zwischen der **36. und 72. Lebensstunde** auf spezielles Filterpapier (sog. **„Guthrie"-Testkarten**) erfolgen. Bei Neugeborenen, die vor der 36. Lebensstunde die Klinik verlassen, Bluttransfusionen, Kortikosteroide oder Dopamin erhalten, muss auf jeden Fall ein Erst-Screening und nach 36 Lebensstunden ein 2. Screening durchgeführt werden. Auch Frühgeborene, die vor der 32. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, müssen zu einem späteren Zeitpunkt (ab der 32. Schwangerschaftswoche) ein Zweit-Screening erhalten, da die Erstergebnisse wegen der Unreife der kindlichen Organe verfälscht sein könnten.

Krankheiten: Das Screening auf folgende Krankheiten wird deutschlandweit einheitlich empfohlen:

- **konnatale Hypothyreose**
- **adrenogenitales Syndrom** (AGS)
- **Biotinidasemangel**
- **klassische Galaktosämie**
- **Aminoazidopathien:** Phenylketonurie (PKU), Hyperphenylalaninämie (HPA), Ahornsirupkrankheit (MSUD)
- **Organoazidopathien:** Glutarazidurie Typ I (GA I), Isovalerianazidurie (IVA)
- **Defekte des Carnitinzyklus:** Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I), Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II), Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel
- **Defekte der Fettsäureoxidation:** Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD), Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LHCAD), Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD).

Insbesondere der Test auf **Phenylketonurie** (PKU) sollte wegen der schwerwiegenden Folgen der Krankheit durchgeführt werden.

Die aktuellen Screening-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening sind auch unter folgender Adresse zu finden: http://www.screening-dgns.de/

Methode:

- Bestimmung der Enzymaktivität durch Fluorometrie (Galaktosämie)
- Bestimmung der Enzymaktivität durch Colorimetrie (Biotinidasemangel)
- Fluoreszenzimmunoassay (Hypothyreose, AGS)
- Tandemmassenspektrometrie (z. B. Aminoazidopathien wie Phenylketonurie oder Ahornsirupkrankheit, Organazidopathien, Defekte des Carnitinzyklus, Defekte der Fettsäureoxidation).

Ein Screening auf zystische Fibrose mittels Bestimmung des immunreaktiven Trypsins im Blut wird in Deutschland derzeit evaluiert. In einigen europäischen Ländern (Österreich, Frankreich, Irland, England, Schottland und Polen) wird bereits flächendeckend auf CF gescreent.

2.6 Neugeborenen-Hör-Screening

Seit 2009 existiert ein Neugeborenen-Hör-Screening, das der Erkennung eines Hörverlusts ab 35 dB dient. Die Prävalenz angeborener beidseitiger Hörstörungen beträgt **1:1000 bei gesunden Neugeborenen**, bei Risikokindern (FG, Chromosomenanomalien, intrauterine Infektionen) 1:100. Bei frühzeitig erkannten Hörstörungen besteht die Therapie aus einer frühen Versorgung mit Hörgeräten (zwischen 3. und 6. Lebensmonat) und Cochleaimplantaten (zwischen 9. und 12. Lebensmonat), um eine normale Entwicklung (v. a. Sprachentwicklung!) zu erreichen.

Zeitpunkt: In den ersten 3 Lebenstagen wird mittels TEOAE (transitorisch evozierte otoakustische Emissionen, kurz OAE) oder Hirnstammaudiometrie (AABR) gescreent (s. HNO S. 779). Bei auffälligem Ergebnis der Erstuntersuchung ist eine Kontrolle bis zur U2 mittels AABR vorgesehen. Ist das Ergebnis erneut auffällig, sollte eine weiterführende pädaudiologische Diagnostik bis zur 12. Lebenswoche eingeleitet werden (s. HNO S. 780).

2.7 Neugeborenenprophylaxe

Vitamin K: dient der Prophylaxe des **Morbus haemorrhagicus neonatorum** (S. 465) und sollte unmittelbar postpartal im Rahmen der U1 gegeben werden (Dosierung: 2 mg oral bzw. bei Frühgeborenen und kranken Neugeborenen: 200 µg parenteral). Weitere Gaben erfolgen bei der U2 und U3. PHARMA

Vitamin D: ist nicht ausreichend in Mutter- und Kuhmilch enthalten und sollte daher täglich oral zugeführt werden (Dosierung: 400–500 IE/d) während des 1. Lebensjahres (ggf. auch in den Wintermonaten des 2. Lebensjahres), um einer **Rachitis** vorzubeugen. Säuglingsfertigmilchprodukte sind mit Vitamin D angereichert. Bei mangelnder Sonnenexposition (z. B. im Winter geborene Kinder) können Vitaminvorstufen nur unzureichend in wirksames Vitamin D umgewandelt werden. Daher sollte zusätzlich eine ausreichende Sonnenexposition empfohlen werden.

Iod: In Iodmangelgebieten (Gebirgsgegenden, v. a. in Süddeutschland) ist nicht ausreichend Iod im Trinkwasser enthalten, daher können Kinder schon früh euthyreote Strumen entwickeln (bei extremem Mangel bereits ab der Fetalperiode). In Iodmangelgebieten und bei familiärer Prädisposition sollte daher zur **Strumaprophylaxe** die Nahrung mit Iodid angereichert werden (z. B. durch iodiertes Speisesalz, iodhaltiges Mineralwasser oder Iodidtabletten). Iod kann auch über die Muttermilch an den gestillten Säugling weitergegeben werden. Inzwischen sind fast alle handelsüblichen Säuglingsnahrungen mit Iodid angereichert.

Kariesprophylaxe: Zur **Kariesprophylaxe** wird die regelmäßige Verwendung von fluoridiertem Speisesalz und ab dem Durchbruch des ersten Zahns der Gebrauch einer fluoridhaltigen Kinderzahnpasta (enthält 0,05 % ≙ 500 ppm Fluorid) empfohlen, vorausgesetzt, das Kind kann die Zahnpasta ausspucken. Bis zum 2. Geburtstag sollten die Zähne damit 1-mal täglich, danach 2-mal täglich geputzt werden. Ab etwa dem 6. Lebensjahr sollten die Kinder mindestens 2-mal täglich eine Erwachsenenzahnpasta (enthält 1000–1500 ppm Fluorid) verwenden.

Wenn fluoridiertes Speisesalz nicht regelmäßig oder keine fluoridhaltige Zahnpasta verwendet wird, sollte einmal täglich 1 Fluoridtablette (in altersabhängiger Dosierung) gelutscht werden (hohe lokale Wirksamkeit). Häufig erhalten Kinder in den ersten beiden Lebensjahren Fluorid-Vitamin-D-Kombinationspräparate. Ab dem 2. Lebensjahr werden regelmäßige zahnärztliche Kontrollen empfohlen.

MERKE Die größte Bedeutung bei der **Kariesprävention** kommt der **Mundhygiene**, d. h. dem regelmäßigen und gründlichen Zähneputzen mit einer fluoridhaltigen Zahnpasta, zu.

Alle kohlenhydrathaltigen Lebensmittel (nicht nur Zucker) können bei schlechter Mundhygiene zur Entstehung von Karies beitragen. Dabei ist nicht die Gesamtmenge, sondern die **Aufnahmehäufigkeit** und **Einwirkungsdauer** von fermentierbaren Kohlenhydraten (enthalten in Brot, Kartoffeln, Nudeln, Obst, Milch, Chips, Keksen und Süßigkeiten) auf die Zähne relevant. Langes und andauerndes Saugen an Getränkeflaschen (gefüllt mit Milch, Obstsäften, Tee) fördert die Kariesentstehung („baby bottle caries"). Kinder sollten lernen, nach dem abendlichen Zähneputzen nichts mehr zu sich zu nehmen.

3 Wachstum und Entwicklung

3.1 Grundlagen

Somatogramme und Perzentilkurven: Somatogramme dienen der Darstellung der körperlichen Entwicklung eines Kindes. **Perzentilkurven** vergleichen die individuelle Entwicklung eines Kindes mit der des Normkollektivs und existieren u. a. für Körpergröße, -gewicht, Kopfumfang, Body Mass Index (BMI) und Wachstumsgeschwindigkeit. Sie beruhen auf epidemiologisch erhobenen Daten und sind daher geschlechts- und populationsspezifisch (z. B. gelten andere Richtwerte für türkischstämmige Kinder).

In Perzentilkurven sind jeweils die Mittelwerte des Normkollektivs (gesunde, gleichaltrige Kinder) eingetragen (≙ 50. Perzentile) sowie die einfache Standardabweichung (25. und 75. Perzentile) und die Normgrenzen (3. und 97. Perzentile). Liegt ein Mädchen mit seinem Körpergewicht auf der 25. Perzentile, bedeutet dies, dass 25 % der gleichaltrigen Mädchen leichter oder gleich schwer und 75 % der gleichaltrigen Mädchen schwerer als dieses Kind sind.

Vorsorgeuntersuchungen: Die Vorsorge-Untersuchungen (auch „U-Untersuchungen" **Tab. 3.1**) dienen zur Früherkennung von Krankheiten, die die körperliche und geistige Entwicklung von Kindern gefährden können. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in einem **Vorsorgeheft** (**„gelbes U-Heft"**) dokumentiert. Die Teilnahme an den Untersuchungen ist freiwillig. Es wird den Eltern jedoch empfohlen, dieses Angebot regelmäßig wahrzunehmen.

3.2 Entwicklung von Größe und Gewicht

Die Körpermaße eines Kindes sollten bei jeder Untersuchung ermittelt werden, um die körperliche Entwicklung beurteilen zu können. Die erhobenen Werte sollten bei jeder U-Untersuchung im gelben Untersuchungsheft dokumentiert und in die Perzentilenkurven (**Abb. 3.1**) eingetragen werden. So können Abweichungen von der Norm („perzentilenkreuzendes Wachstum") auf mögliche Pathologien hindeuten, sodass rechtzeitig weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden können (s. auch IUGR, S.445, bzw. Gedeihstörungen, s. Leitsymptome S. C80).

Im Verlauf des Körperwachstums nehmen einzelne Körperteile und Organe unterschiedlich an Größe und Gewicht zu (**allometrisches Wachstum**), sodass sich die Körperproportionen verschieben. Das Verhältnis von Körperlänge zu Kopfhöhe beträgt bei Neugeborenen 4:1, während es bei Erwachsenen bei 8:1 liegt.

Zur Einschätzung der Größen- und Gewichtsentwicklung sind in **Tab. 3.2** jeweils die 50. Perzentilen von Kindern verschiedener Altersstufen angegeben. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist am Ende der Neugeborenenzeit am größten (200 g/Woche bzw. ca. 2 cm/Monat). Sie nimmt im 1. Lebensjahr ab und bleibt bis zur Pubertät nahezu konstant bei einer Gewichtszunahme von 2–3 kg/Jahr und einem Längenwachstum von 5–7 cm/Jahr. Während des pubertären Wachstumsschubs steigt die Wachstumsgeschwindigkeit noch einmal an.

Tab. 3.1 Pädiatrische Vorsorgeuntersuchungen

	Zeitpunkt	Untersuchung	besondere Maßnahmen
U1 (Neugeborenenerstuntersuchung)	unmittelbar postpartal	s. S. 447	Daten zu Schwangerschaft und Geburt, Apgar-Score, Bestimmung des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes, Vitamin-K-Gabe, Hör-Screening
U2 (Neugeborenenuntersuchung)	3.–10. Lebenstag	körperliche Untersuchung, v. a. Herz, Atmung, Spontanmotorik, Reflexe und Fehlbildungen	< 72. Lebensstunde: Blutabnahme für Neugeborenen-Screening, Vitamin-K-Gabe, Initiierung von Vitamin D, Fluorid und evtl. Iodidprophylaxe, ggf. Kontrolle des Hör-Screenings
U3	4.–5. Lebenswoche	körperliche Untersuchung	Vitamin-K-Gabe, Sonografie der Hüfte, ggf. Kontrolle des Hör-Screenings
U4	3.–4. Lebensmonat	körperliche Untersuchung	Impfungen
U5	6.–7. Lebensmonat	v. a. motorische und geistige Entwicklung	Impfungen
U6	10.–12. Lebensmonat	v. a. Sinnes- und Sprachentwicklung, Sozialentwicklung („Fremdeln")	evtl. Impfungen
U7	21.–24. Lebensmonat	v. a. Sinnes- und Sprachentwicklung, Verhaltensauffälligkeiten	evtl. Impfungen
U7a	24.–36. Lebensmonat	v. a. Sinnes- (v. a. Sehvermögen, Schielen) und Sprachentwicklung, Verhaltensauffälligkeiten	
U8	46.–48. Lebensmonat	v. a. Verhaltensauffälligkeiten, Sinnesorgane (Hör- und Sehtest), Sprachentwicklung	
U9	60.–64. Lebensmonat	v. a. Verhaltensauffälligkeiten, Sprache, Koordination (Hand-Augen-Koordination)	Feststellung der **Schulreife**, evtl. Impfung
U10	7.–8. Lebensjahr	v. a. Entwicklungsstörungen (Lese-Rechtschreib-Rechen-Störung), Störungen der motorischen Entwicklung, Verhaltensstörungen (ADHS)	(wird nicht von allen Kassen erstattet)
U11	9.–10. Lebensjahr	v. a. Schulleistungsstörungen, Sozialisations- und Verhaltensstörungen, Zahn-, Mund- und Kieferanomalien, gesundheitsschädigendes Medienverhalten	Bewegungs- und Sportförderung (wird nicht von allen Kassen erstattet)
J1	10.–14. Lebensjahr	Anamnese (seelische Entwicklung/Verhaltensstörungen, schulische Leistungen, Rauchen, Alkohol- und Drogenkonsum, chronische Erkrankungen); körperliche Untersuchung (v. a. Körpermaße, Pubertätsentwicklung, Blutdruck, Schilddrüse, Skelettsystem)	Jugendgesundheitsberatung (Sexualberatung, Suchtprävention, Gesprächangebot bei Problemen und Konflikten) ggf. Blutuntersuchung (Schilddrüsenwerte, Cholesterinspiegel) Kontrolle des Impfstatus, ggf. Impfung
J2	16.–17. Lebensjahr	v. a. Pubertäts- und Sexualitätsstörungen, Haltungsstörungen, Kropfbildung, Diabetes	(wird nicht von allen Kassen erstattet)

Die Entwicklung von Frühgeborenen ist nach ihrem korrigierten Alter zu beurteilen. Dies bedeutet, dass nicht ihr tatsächliches Alter als Berechnungsgrundlage dient, sondern der ursprünglich berechnete Geburtstermin (GA 40 Wochen).

Die ungefähre Zielgröße (**prognostische Endgröße**) eines Kindes kann aus der Körpergröße der Eltern mittels folgender Formel abgeschätzt werden (mit einer Ungenauigkeit von ± 8,5 cm):

$$\text{Zielgröße} = \frac{(\text{Größe des Vaters} + \text{Größe der Mutter})}{2}$$

Bei Jungen werden dann zum Ergebnis 6,5 cm addiert, bei Mädchen werden 6,5 cm abgezogen.

Tab. 3.2 Größen- und Gewichtsentwicklung des Kindes

Alter	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)
Neugeborenes	3–3,5	50
4.-5. Lebensmonat	6–7 (Geburtsgewicht verdoppelt)	60
1 Jahr	9–10,5 (Geburtsgewicht verdreifacht)	75
4 Jahre	15–17,5 (Geburtsgewicht verfünffacht)	100 (Geburtsgröße verdoppelt)
6 Jahre	18–21 (Geburtsgewicht versechsfacht)	120
12 Jahre	40 kg	150

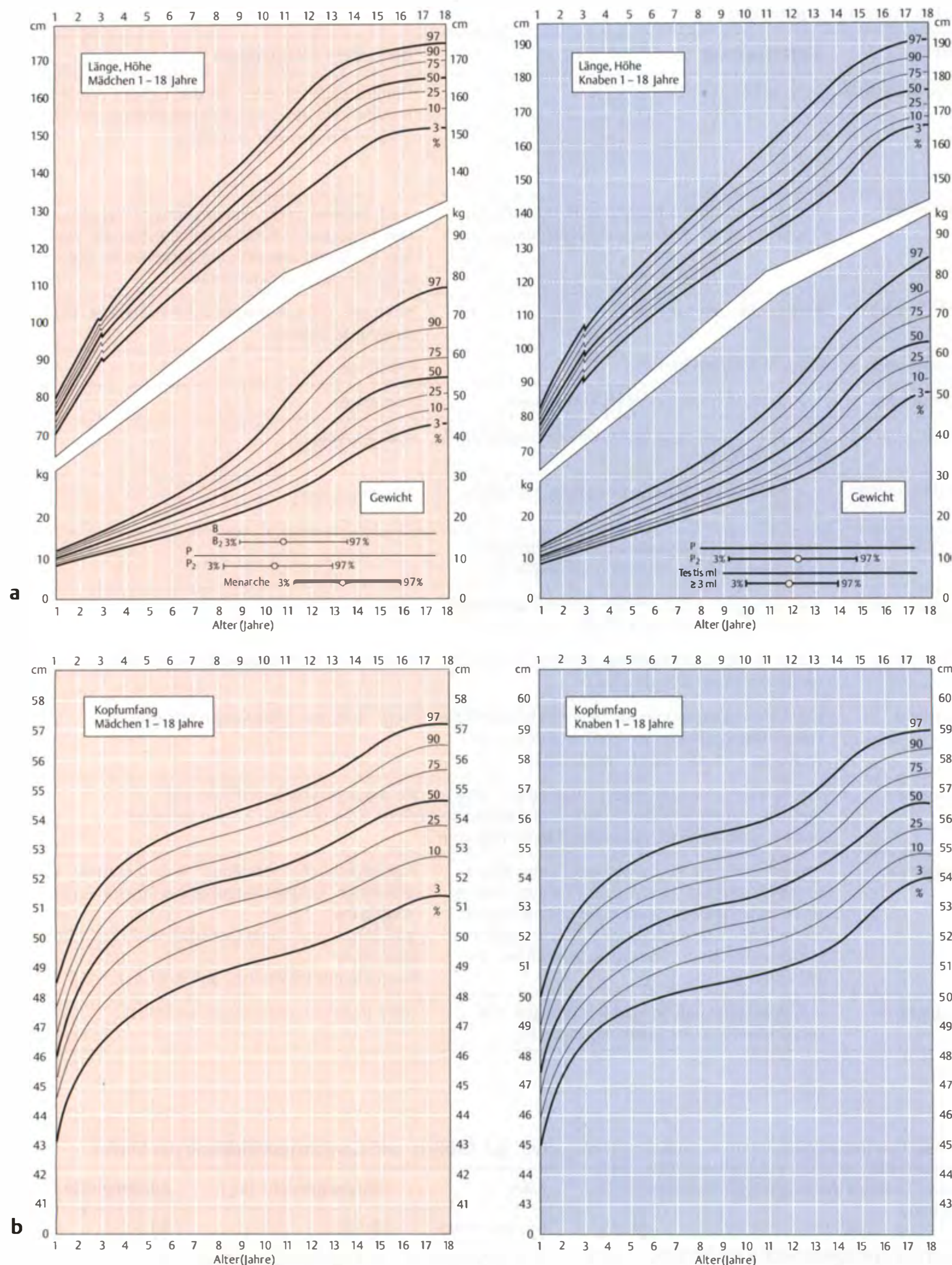


Abb. 3.1 **Perzentilenkurven.** **a** Wachstums- und Gewichtsperzentilen für Mädchen (rosa) und Jungen (blau) von 1–18 Jahren. **b** Kopfumfangsperzentile für Mädchen (rosa) und Jungen (blau) von 1–18 Jahren. [aus: Kerbl, Kurz, Roos, Wessel, Checkliste Pädiatrie, Thieme, 2011]

3.3 Knochenentwicklung

Fontanellen: Unmittelbar postpartal sind beim Neugeborenen 2 Fontanellen zu tasten. Diese verschließen sich im Verlauf der Entwicklung:

- anteriore, **große Fontanelle**: rautenförmig; 2–3 cm im Durchmesser, Verschluss bis zum 24. Lebensmonat
- posteriore, **kleine Fontanelle**: dreieckig; 0,5–1 cm im Durchmesser, Verschluss bis zum 3. Lebensmonat.

Ein vorzeitiger oder ein verzögerter Verschluss der Fontanellen ist pathologisch und kann vielfältige Ursachen haben:

- vorzeitiger Verschluss: Kraniosynostosen (S. 576), Mikrozephalie
- verzögerter Verschluss: Hydrozephalus (s. Neurologie S. 900), Hypothyreose, Rachitis, chronisch erhöhter Hirndruck (z. B. bei Tumoren, subduralem Hämatom).

Anhand der Fontanellen lässt sich der Hydratationszustand bei Säuglingen beurteilen.

Nasennebenhöhlen: Die Nasennebenhöhlen sind **bei Geburt noch nicht angelegt**. Sie werden erst im Verlauf des Schädelwachstums gebildet und belüftet. Erst nach ihrer Belüftung können sie klinische Bedeutung durch Entzündungen (Sinusitis, s. HNO S. 750) erlangen. Im Röntgenbild nachweisbar sind die Kiefer- und Siebbeinhöhlen nach 6 Monaten, die Keilbeinhöhle nach 3 Jahren sowie die Stirnhöhlen nach 7–9 Jahren.

RADIO

Knochenalter: Das Knochenalter wird durch den Vergleich einer **Röntgenaufnahme** der **linken Hand** mit standardisierten Röntgenaufnahmen ermittelt (Atlas von Greulich und Pyle bzw. von Tanner und Whitehouse). Zur Bestimmung des Knochenalters sind die **Anzahl der Knochenkerne** der Handwurzelknochen und die **Reihenfolge ihres Auftretens** relevant. Im 2. Lebensjahr sind meist 2 Knochenkerne (Os capitatum und Os hamatum), im 12. Lebensjahr meist alle Knochen vorhanden. Mittels dieser Kriterien können das Knochenalter und evtl. vorhandene Wachstumsstörungen bestimmt und ab dem 7./8. Lebensjahr eine Wachstumsprognose getroffen werden. Bei normalem Wachstum weichen Knochenalter und tatsächliches Alter maximal 1 Jahr voneinander ab. Siehe auch **Abb. 3.3**.

Skelettreife: Die Skelettreife lässt sich anhand der Entwicklung der Beckenkammapophyse radiologisch beurteilen. Sie ist insbesondere bei der Skoliose (s. Orthopädie S. 236) wichtig, da sich bestehende Deformitäten durch das weitere Längenwachstum weiter verschlechtern können. Nach **Risser** unterscheidet man folgende Stadien:
- Risser 0: Apophyse nicht sichtbar
- Risser 1: Beginn der lateralen Ossifikation
- Risser 2: Ossifikation > die Hälfte der Beckenkammzirkumferenz
- Risser 3: Beginn der Apophysenverschmelzung
- Risser 4: Verschmelzung mit dem Os ilium
- Risser 5: vollständige Verschmelzung mit dem Os ilium (Befund wie bei Risser 0).

3.4 Zahnentwicklung

Milchgebiss und Zahndurchbruch: Das Milchgebiss besteht aus 20 Zähnen mit 2 Schneidezähnen, 1 Eckzahn, 1 Prämolaren sowie 1 Molaren. In der Regel brechen um das 6. Lebensmonat die **unteren Schneidezähne**, dann die oberen Schneidezähne und im weiteren Verlauf die Mahl- und Eckzähne durch. Beschwerden, die mit der Zahnung einhergehen, sind Hypersalivation, Schlafstörungen, Fieber und Durchfälle. Verzögerungen des Zahndurchbruchs können bei Kindern mit Down-Syndrom, Hypothyreose, Rachitis (und weiteren Skeletterkrankungen) und Speicherkrankheiten auftreten.

Manchmal kommen Neugeborene mit einem durchgebrochenen Zahn (Dens neonatalis, sog. **Geburtszahn** oder Hexenzahn) auf die Welt (Prävalenz 1:2000). In den meisten Fällen ist ein Geburtszahn nicht pathologisch, kann jedoch ein Hinweis auf eine genetische Erkrankung sein (z. B. Ellis-van-Creveld-Syndrom, S. 498).

Zahnwechsel: Der erste bleibende Zahn ist i. d. R. der 1. Molar, der **ab dem 6. Lebensjahr** durchbricht, danach erst fallen die Milchzähne aus. Bis zum 12. Lebensjahr ist der Zahnwechsel weitgehend abgeschlossen. Die Weisheitszähne brechen häufig erst nach dem 18. Lebensjahr durch.

Das bleibende Gebiss besteht aus 32 Zähnen mit 2 Schneidezähnen, 1 Eckzahn, 2 Prämolaren und 3 Molaren.

Störungen der Zahnentwicklung: Die Zahnentwicklung beginnt bereits intrauterin, sodass sie während der Schwangerschaft durch **exogene Noxen** gestört werden kann. Daher können die Zähne schon vor ihrem Durchbruch geschädigt sein. Exogene Noxen wie beispielsweise eine Röteln- (Embryopathie) oder Maserninfektion, Lues connata, Vitamin-D-Mangelrachitis schädigen den Zahnschmelz. Gelbbraune Schmelzverfärbungen treten bei Tetrazyklineinnahme (vor dem 8. Lebensjahr) oder Icterus gravis auf. **Genetische Störungen** sind z. B. die Amelogenesis imperfecta (erbliche Zahnschmelzdysplasie) oder Dentinogenesis imperfecta (Dentinbildungsstörung).

Eine **Anodontie** (Fehlen aller Zähne) ist sehr selten und kann bei der Incontinentia pigmenti vorkommen. Eine **Hypodontie** (verminderte Anzahl von Zähnen) kann häufig bei Kindern mit Down-Syndrom oder Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (s. HNO S. 733) auftreten, eine **Hyperdontie** (überzählige Zähne) bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, bei der Dysostosis cleidocranialis oder familiär. Eine **Mikrodontie** (kleine Zähne) kommt bei Osteogenesis imperfecta, Down-Syndrom, Hemiatrophia faciei oder Lues connata vor.

3.5 Sexualentwicklung

Verlauf der Sexualentwicklung: Im Alter von 6–8 Jahren tritt die **Adrenarche** mit vermehrter Produktion von Dehydroepiandrosteron (DHEA) in der Nebennierenrinde ein. Durch eine vermehrte Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) wird die Hypophyse zur Produktion von LH und FSH angeregt (**Gonadarche**). Diese Hormone stimulieren die Gonaden zur Bildung der Geschlechtshormone und zur Reifung der Keimzellen. Die Geschlechtshormone induzieren das Wachstum der Keimdrüsen und die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Durch die hormonellen Einflüsse werden in der Pubertät Gefühls- und Stimmungsschwankungen sowie Konflikte verstärkt durchlebt.

Die Meilensteine der Sexualentwicklung beider Geschlechter sind in **Tab. 3.3** dargestellt.

Beurteilung der Pubertätsentwicklung: Die Pubertätsentwicklung wird anhand der Veränderungen der Genitalorgane und der Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale beurteilt. Die **Pubertätsstadien** werden **nach Tanner** eingeteilt (**Abb. 3.2**). Das Hodenvolumen wird mit einem **Orchidometer** ermittelt. Störungen der Pubertätsentwicklung s. S. 524.

MERKE Der Zeitpunkt des pubertären Wachstumsschubs korreliert mit dem Knochenalter. Bei den meisten Kindern treten die Sesambeine der Hand vor dem Beginn des Wachstumsschubs auf.

Tab. 3.3 **Meilensteine der Sexualentwicklung**

Jungen	Meilenstein	Mädchen	Meilenstein
10–14 Jahre	Vergrößerung der Hodenvolumina > 3 ml	9–13 Jahre	Thelarche
10–14 Jahre	Pubarche	10–13 Jahre	Pubarche
14 Jahre	pubertärer Wachstumsschub (9 cm/Jahr)	12 Jahre	pubertärer Wachstumsschub (7 cm/Jahr)
12–16 Jahre	Stimmbruch	12–14 Jahre	Menarche

Pubarche: Beginn der Entwicklung der Scham- und Achselbehaarung; Thelarche: Beginn der Brustentwicklung; Menarche: erste Monatsblutung.

Entwicklung der Schambehaarung bei Jungen und Mädchen

Ph 1 kindliche Verhältnisse, keine Schambehaarung

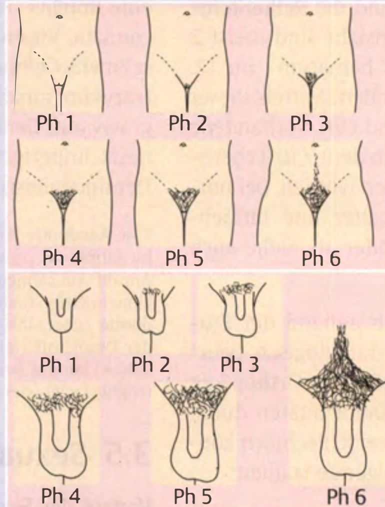
Ph 2 wenige, gering pigmentierte Haare an der Peniswurzel bzw. an den großen Labien

Ph 3 kräftigere, dunklere gekräuselte Haare, bis über die Symphyse ausgedehnt

Ph 4 ähnlich wie bei Erwachsenen, aber nicht auf die Oberschenkel übergehend

Ph 5 Ausdehnung und Dichte wie bei Erwachsenen, auf die Oberschenkel übergehend

Ph 6 auf der Linea alba in Richtung Nabel weiterreichende Behaarung, in 80% bei Männern, in 10% bei Frauen



Brustentwicklung bei Mädchen

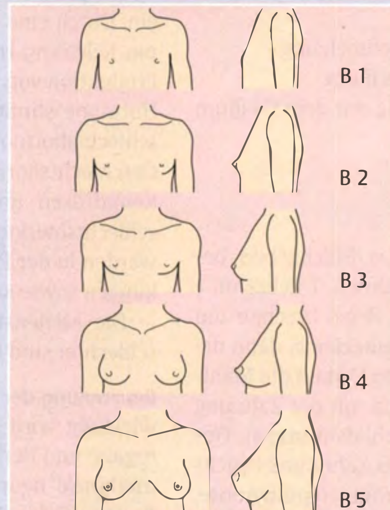
B 1 kindliche Verhältnisse, lediglich Erhebung der Brustwarze

B 2 Brustdrüse vergrößert. Vorwölbung des Warzenhofs. Areola im Durchmesser größer

B 3 weitere Vergrößerung, Volumen des Drüsenkörpers größer als das der Areola

B 4 Brustwarze und Areola bilden jetzt über dem Drüsenkörper eine zweite Vorwölbung

B 5 vollentwickelte Brust mit kontinuierlichem Übergang vom Drüsenkörper zu Areola und prominenter Mamille



Genitalstadien bei Jungen

G 1 Hoden, Skrotum und Penis wie in der Kindheit
G 2 Hodenvolumen ca. 4 ml, Skrotum größer, Penis noch wie in der Kindheit
G 3 Hodenvolumen und Skrotum größer, Penis länger
G 4 Hodenvolumen ca. 12 ml, Skrotum dunkler pigmentiert, Penis länger und dicker
G 5 Hoden, Skrotum und Penis in Größe und Aussehen wie beim Erwachsenen

Abb. 3.2 **Pubertätsstadien nach Tanner.** [aus Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

3.6 Motorische und geistige Entwicklung

Die individuelle motorische und geistige Entwicklung wird immer im Vergleich mit dem Normkollektiv beurteilt. Reflexe, Reaktionen und die sog. **„Meilensteine der Entwicklung"** können bei den Vorsorgeuntersuchungen erfragt bzw. festgestellt werden. Diese „Meilensteine" stellen **wichtige Entwicklungsstufen** dar und dienen der Früherkennung von Entwicklungsstörungen. Eine entwicklungsneurologische Abklärung sollte dann erfolgen, wenn sukzessiv mehrere Meilensteine nicht oder nur zeitlich verzögert erreicht werden. Zusätzlich zur neurologischen Diagnostik können augen- oder HNO-ärztliche Untersuchungen notwendig sein, wenn feinmotorische oder sprachliche Meilensteine nicht erzielt werden.

3.6.1 Reflexe und Reaktionen

Im weiteren Säuglings- und Kleinkindesalter sind folgende Reflexe und Reaktionen von Bedeutung (**Tab. 2.4**). Neugeborenenreflexe s. S. 448.

3.6.2 Meilensteine der Entwicklung

Die Meilensteine zur Beurteilung der grobmotorischen Entwicklung, Entwicklung des Spielverhaltens und Feinmotorik sowie der Sprache und des Sozialverhaltens sind in **Tab. 3.5** dargestellt.

3.7 Wachstumsstörungen

Ätiologie und Differenzialdiagnose: Die Ursachen für Wachstumsstörungen sind vielfältig. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen bei der Abklärung von Wachstumsstörungen sind in **Tab. 3.6** aufgeführt. Für Details zu den Krankheitsbildern wird jeweils in das betreffende Kapitel verwiesen.

Diagnostik: Die Diagnostik von Wachstumsstörungen umfasst:
- Messung der **anthropometrischen Daten** und Ermittlung des **BMI** sowie der Wachstumsgeschwindigkeit anhand früherer Messungen (zur Feststellung, ob Perzentilen-paralleles oder -kreuzendes Wachstum vorliegt), ggf. Messung der Hautfaltendicke
- Anamneseerhebung mit Schwerpunkt auf Körpergröße und Pubertätsentwicklung von Eltern, Großeltern und Geschwistern
- körperliche Untersuchung (**Dysmorphiezeichen**? Chronische Erkrankungen?)
- Bestimmung der **Pubertätsstadien nach Tanner** (s. o.)
- radiologische Bestimmung des **Knochenalters** (S. 453, **Abb. 3.3**)
- Labordiagnostik (Blutbild, Elektrolyte, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionsparameter sowie
  - Gliadin- und Transglutaminase-Antikörper (bei V.a. Zöliakie)
  - insulinlike growth factor I (IGF-I) und IGF-binding protein 3 (bei V. a. Wachstumshormonmangel)
  - LH, FSH sowie Sexualhormone (bei V. a. Pubertas bzw. Pseudopubertas praecox)
  - Homozystein in Plasma und Urin (bei V. a. Homozysteinurie)
- humangenetische Diagnostik bei V.a. genetische Erkrankungen
- endokrinologische Funktionstests
- zerebrale Bildgebung bei zentral bedingtem Hormonmangel mit V.a. eine Gehirnfehlbildung oder Raumfor-

Tab. 3.4 Physiologische Reflexe und Reaktionen im Säuglings- und Kleinkindalter

Reflex	Durchführung und → Reaktion des Kindes
Labyrinthstellreflex	Halten des Kindes in variabler Lage → Anheben und Einstellen des Kopfes in Normalposition zur räumlichen Orientierung
Landau-Reflex	Festhalten des auf dem Bauch liegenden Säuglings und Anheben in eine Schweblage → Strecken der Beine und Anheben des Kopfes
Stellreaktionen	→ Anpassung der Lage des Kopfes, der Extremitäten und des Rumpfes nach den Erfordernissen der Schwerkraft. Voraussetzung für aufrechten Gang.
Sprungbereitschaft	Festhalten des auf dem Bauch liegenden Säuglings und Anheben in eine Schweblage, dann rasches Nähern des Kopfes der Unterlage → Ausstrecken der Arme zum Abstützen
Stützreaktionen	sitzender Säugling wird leicht angestoßen → Abstützen nach vorn, seitlich oder nach hinten
Gleichgewichtsreaktionen	sitzender Säugling wird gehalten und aus dem Gleichgewicht gebracht → kompensatorische Körperbewegungen (Strecken der Arme oder Beine, Beugen der Wirbelsäule), um Gleichgewicht wiederzuerlangen. Voraussetzung für aufrechten Gang.

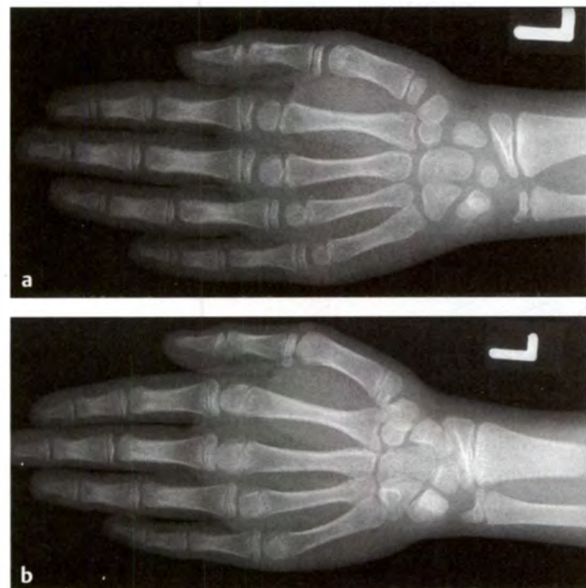


Abb. 3.3 **Knochenalter.** Vergleich von 8-jährigen Mädchen: altersentsprechendes Skelettalter (**a**) und akzeleriertes Knochenalter bei Pubertas praecox (**b**). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Tab. 3.5 Meilensteine der Entwicklung

Alter	Bewegung	Verhalten	Sprache	Sozialverhalten	Kontrolle
1 Monat	Drehen des Kopfes aus der Neutralposition zur Seite in Bauchlage (< 1 Monat)	Fixieren und verfolgen von Gegenständen	Schreien, Seufz- oder Stöhnlaute für Wohl- oder Unbehagen	Beruhigung durch Körperkontakt und Ansprechen, Antwortlächeln 2. Monat	U2 (Bewegung) U3 (Rest)
3 Monate	Kopfkontrolle in Bauchlage	Betrachten und Spielen mit den eigenen Fingern	spontanes Vokalisieren, gezieltes Schreien, z. B. bei Hunger	spontanes Lächeln	U4
6 Monate	Kopfkontrolle in jeder Körperhaltung, in Bauchlage Abstützen auf die Hände, Sitzen mit Unterstützung	Greifen nach Gegenständen, Transferieren dieser zwischen beiden Händen	Vokalisieren auf Ansprache	Freude an Zuwendung, Beginn von Fremdeln	U5
9 Monate	freies Sitzen, Fortbewegung in Bauchlage	Hand-Mund-Augen-Exploration von Gegenständen, Scherengriff	Silbenketten mit „a"	Fremdeln	U6
12 Monate	Hochziehen zum Stehen, Stehen mit Festhalten	Schütteln, Klopfen und gezieltes Fallenlassen von Gegenständen, Pinzettengriff	Doppelsilben/Silbenwörter („Mamam"), Imitation von Sprachlauten, Ausführen einfacher Aufträge	Zuneigung gegenüber vertrauten Personen	U6
18 Monate	freies und sicheres Gehen (15–18. Monat)	Verstecken und Wiederhervorholen von Gegenständen, Ein- und Ausräumen von Gegenständen	gezielter Gebrauch von „Mama" und „Papa" sowie einfacher Wörter	Verstehen von Geboten und Verboten, Spielen mit sich allein	U7
2 Jahre	freihändiges Aufstehen, freies und sicheres Rennen	z. B. Turmbauen (< 10 Klötze), Druckknopf schließen, Schuhe ausziehen, Imitationen und Beginn mit Rollenspielen	Wortschatz mind. 20 Worte	Beobachten der Umgebung	U7
3 Jahre	symmetrisches Gangbild, Einbeinstand für ca. 1 s, Springen, alternierendes Treppensteigen	Aufknöpfen, Deckelschrauben, Auffädeln von Perlen, konzentriertes Rollenspiel	Gebrauch von Personalpronomen, Singular und Plural	z. B. Spielen mit anderen, Teilen von „Besitz", Durchsetzen eigener Interessen	U7a
4 Jahre	Einbeinstand für ca. 5 s, freihändiges, alternierendes Treppensteigen und -hinabgehen	z. B. Stiftgriff, korrekter Umgang mit einer Schere	Erzählen von Erlebnissen, richtiger Satzbau, Gebrauch von Nebensätzen, korrektes Benennen von Gegenständen	Suchen von Freundschaft und Kooperation mit Gleichaltrigen	U8
5 Jahre	Mitschwingen der Arme beim Gehen, Einbeinstand für mind. 10 s, Einbeinhüpfen (mind. 9 ×), sicherer Zehen- und Hackengang, Balancieren auf einer Linie	z. B. sicheres Abzeichnen von einfachen Formen (Kreis, Dreieck, Quadrat), Beginn mit Regelspielen	sichere und (fast) fehlerfreie Aussprache, logisches und zeitlich korrektes Erzählen, flüssige Sprache	Kooperation mit Spielkameraden, Verstehen von Spielregeln, Verstehen von emotionalen Äußerungen	U9

derung im Bereich von Hypothalamus oder Hypophyse (z. B. Hypopituitarismus durch Kraniopharyngeom).

Therapie: Bei sekundären Wachstumsstörungen sollte zunächst die Grunderkrankung therapiert werden. Therapie der Pubertas praecox bzw. Pseudopubertas praecox S. 525.

PHARMA

Kleinwuchs: Eine Therapie mit **rekombinant hergestelltem Somatotropin** (tägliche s. c.-Injektion) ist indiziert bei Wachstumshormonmangel, Turner- sowie Prader-Willi-Syndrom, chronischer Niereninsuffizienz und intrauterinem Kleinwuchs ohne Aufholwachstum.

Die Therapie wird bis zum Abschluss der Körperlängenentwicklung, d. h. bei Mädchen bis zu einem Knochenalter von 14 Jahren und bei Jungen bis zu einem Knochenalter von 16 Jahren, durchgeführt. Mit dieser Therapie wird je nach Erkrankung eine Endgröße, basierend auf den Körpergrößen der Eltern, oder ein perzentilenparalleles Wachstum angestrebt.

Neben den Wirkungen auf das Körperwachstum hat Somatotropin auch eine anabole und lipolytische Wirkung. Wegen dieser positiven Effekte auf Stoffwechsel und Körperzusammensetzung kann eine Therapie mit Somatotropin u. U. auch noch im Erwachsenenalter erforderlich sein.

Hochwuchs: Bei Kindern mit einer Zielgröße > 97. Perzentile (Jungen > 200 cm, Mädchen > 185 cm) kann eine **Bremsung des Wachstums mit hochdosierten Sexualhormonen** (Östrogen, Ethinylestradiol bzw. Testosteronenanthat) durchgeführt werden. Sie wird i. d. R. nach dem spontanen Pubertätseintritt begonnen und über mindestens 6 Monate bzw. bis zum Abschluss des Längenwachstums vorgenommen. Dadurch treten eine akzelerierte Pubertätsentwicklung und eine beschleunigte Knochenreifung mit einer Verlangsamung des Längenwachstums ein. Ziel der Therapie ist eine Verminderung der prognostischen Endgröße.

Tab. 3.6 **Wachstumsstörungen**

Klassifikation	Differenzialdiagnosen	
Kleinwuchs		
primärer Kleinwuchs	familiärer Kleinwuchs	Normvariante (kleine Eltern, Geburtsgewicht < 3. Perzentile, normale Wachstumsgeschwindigkeit, altersentsprechendes Knochenalter)
	Störungen des Skelettwachstums	Achondroplasie, Osteogenesis imperfecta
sekundärer, symptomatischer Kleinwuchs	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	Normvariante mit temporärem Kleinwuchs (Verzögerung des Pubertätswachstumsschubs und der Pubertät, retardiertes Knochenalter
	genetische Syndrome, angeborene Erkrankungen	Down-Syndrom, Turner-Syndrom, Fanconi-Anämie, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Alkoholembryopathie, Silver-Russel-Syndrom, Noonan-Syndrom
	chronische Erkrankungen	angeborene Herzfehler, Lungenerkrankungen, zystische Fibrose, Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz, Stoffwechselerkrankungen, Rachitis, Pankreatitis
	Endokrinopathien	Hypothyreose, Wachstumshormonmangel, Pubertas tarda oder praecox
	psychosozialer Kleinwuchs	Vernachlässigung
	iatrogener Kleinwuchs	Cushing-Syndrom, Zytostatikatherapie
Hochwuchs		
permanenter Hochwuchs	familiärer Hochwuchs	Normvariante (große Eltern, Geburtsgewicht > 97. Perz., normale Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenalter altersentsprechend)
	genetische Syndrome	Klinefelter-Syndrom, Fragile-X-Syndrom, Marfan-Syndrom, Homozystinurie, Beckwith-Wiedemann-Syndrom
	Endokrinopathien	hypophysärer Gigantismus (STH-produzierender Tumor)
temporärer Hochwuchs	konstitutionelle Entwicklungsbeschleunigung	Normvariante (verfrühter Pubertätswachstumsschub und -beginn, akzeleriertes Knochenalter)
	Endokrinopathien	Hyperthyreose, Pubertas praecox, AGS
	Adiposogigantismus	übermäßige Kalorienzufuhr und Bewegungsmangel
Untergewicht		
Gedeihstörung	Dystrophie	Gewichtsabnahme oder -verlauf < 3. Perzentile mit vermindertem Körperfettgehalt und Unterhautfettgewebe (geringere Hautfaltendicke)
	Kwashiorkor	Erkrankung in Entwicklungsländern, verminderte Protein- und Energiezufuhr (Ödeme, Hyperkeratose, trockene Haut, brüchige Haare, Abgeschlagenheit)
Untergewicht	Störungen der Nahrungsaufnahme	Mangel- und Fehlernährung
	chronische Erkrankungen	angeborene Herzfehler, Lungenerkrankungen, zystische Fibrose, Malassimilation, Niereninsuffizienz, Stoffwechselerkrankungen
	psychische oder psychiatrische Erkrankungen	Anorexia nervosa, Depressionen
	psychosozial bedingtes Untergewicht	Vernachlässigung und Misshandlung
Übergewicht		
Übergewicht/ Adipositas	primäre Adipositas	übermäßige Kalorienzufuhr und Bewegungsmangel
	genetische Erkrankungen	Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom
	Endokrinopathien	Hypothyreose
	iatrogen	Cushing-Syndrom

4 Impfungen

Impfungen sind wichtige **präventivmedizinische Maßnahmen**, um vermeidbare Infektionen und deren lebensgefährliche Komplikationen zu verhindern. Mit einer ausreichend hohen Durchimpfungsrate kann die Ausbreitung von Krankheitserregern eingedämmt, wenn nicht sogar Infektionskrankheiten ganz eliminiert werden. Ausführliches s. Infektionserkrankungen S. A 487.

5 Ernährung

5.1 Grundlagen

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten Grundprinzipien für eine ausgewogene Ernährung, die Kindern ein gutes Gedeihen ermöglicht, dargestellt.

Muttermilch ist für einen kurzen Zeitraum für Neugeborene und Säuglinge ein ausgewogenes Lebensmittel. Ab dem 4.–6. Lebensmonat gewährleistet die ausschließliche Ernährung mit Muttermilch aber keine adäquate Nährstoffversorgung mehr. Daher muss ab diesem Lebensalter das Nährstoffangebot erweitert werden.

MERKE Kinder sollten mit einer ausgewogenen Mischkost ernährt werden. Einseitige und „alternative" Ernährungsgewohnheiten können Unterernährung hervorrufen und zu schweren Mangelzuständen führen. Die häusliche Herstellung von Säuglingsnahrung wird nicht empfohlen.

5.1.1 Energiebedarf und Nährstoffzufuhr

Der Energiebedarf setzt sich bei Kindern aus dem Grundumsatz, dem Arbeitsumsatz (der Muskulatur), der Wärmeproduktion von Stoffwechselprozessen (Thermogenese) und dem Bedarf für Wachstum zusammen. Der Energiebedarf für Wachstumsprozesse ist bei reifen Neugeborenen am Ende des 1. Lebensmonats am größten, da zu diesem Zeitpunkt die Wachstumsgeschwindigkeit am höchsten ist.

Kohlenhydrate sollten in allen Altersgruppen den überwiegenden Teil an der Gesamtenergiezufuhr mit einem Anteil von > 50% ausmachen.

Zahlreiche ernährungsepidemiologische Studien haben auch bei Kindern und Jugendlichen festgestellt, dass eine kohlenhydratreiche, d. h. fettärmere Ernährungsweise mit einem geringeren BMI einhergeht.

Die Empfehlungen für die **Proteinzufuhr** werden abhängig von Körpergewicht und Lebensalter gegeben. Bei Neugeborenen sollte die Proteinzufuhr 3-mal so hoch sein wie bei Kindern ab dem Kleinkindalter. Mit Ausnahme der Ernährung in der Säuglingszeit machen Proteine somit ca. 15–20 % des Energiebedarfs aus. Ei, Milch, Fleisch und Fisch liefern Proteine von hoher biologischer Qualität.

Aus **Fetten** sollten maximal **30–35 % der Gesamtenergie** bezogen werden. Die Nahrungsfette sollten zu 10 % der Gesamtenergiezufuhr aus gesättigten Fettsäuren, zu 10 % aus einfach ungesättigten und zu 10 % aus essenziellen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Linolsäure und α-Linolensäure) bestehen. In der Phase schnellen Wachstums (Säuglings- und frühe Kleinkindzeit) darf der Fettanteil der Nahrung wegen des erhöhten Bedarfs größer sein.

Bestimmte Erkrankungen erfordern ggf. **Spezialdiäten** mit einer anderen Nährstoffzusammensetzung. Diese sind im jeweiligen Kapitel aufgeführt (z. B. Stoffwechselerkrankungen).

5.1.2 Vitamine

Siehe Endokrines System und Stoffwechsel S. A 350.

5.1.3 Flüssigkeitsbedarf

Der Flüssigkeitsbedarf wird auf dem Körpergewicht basierend berechnet (**Tab. 5.1**).

Ein erhöhter Flüssigkeitsbedarf besteht bei Fieber (+ 5 ml/kg KG/d), Gewichtsverlust, Erbrechen, Diarrhö, Polyurie, hoher Urinosmolarität, niedrigem ZVD.

Eine Restriktion der Flüssigkeitszufuhr ist notwendig bei schwerwiegenden angeborenen Herzfehlern mit Herzinsuffizienz, Ödemen sowie Oligo-/Anurie. Sie sollte sich an der Ausfuhrbilanz orientieren. Die Flüssigkeitsmenge, die durch Perspiratio insensibilis verloren geht (ca. 20–40 ml/kg KG/d), sollte ersetzt werden.

Tab. 5.1 Flüssigkeitsbedarf unter Normalbedingungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Alter/Körpergewicht	Flüssigkeitsbedarf (ml/kg KG/d)
Neugeborenes	150–170
Säugling	100–150
Kleinkind bis 10 kg	100
Kleinkind bis 20 kg	80
Kind bis 40 kg	60
Jugendlicher	40–60

Normalbedingungen: gesundes, reif geborenes Kind ohne akute und chronische Erkrankungen, Raumtemperatur

5.2 Ernährung des Säuglings

5.2.1 Nahrungsaufbau und Trinkmenge

Unmittelbar nach der Geburt kann bei gesunden Neugeborenen mit dem Nahrungsaufbau, d. h. der schrittweisen Steigerung der Trinkmenge, begonnen werden. Die Trinkfrequenz ist in den ersten Lebenstagen und -wochen höher als im Verlauf des ersten Lebensjahres. Früh- und Mangelgeborene benötigen anfangs eher häufige, d. h. 8–12 Mahlzeiten pro Tag, während reife Neugeborene initial mit 6–8 Mahlzeiten pro Tag auskommen. Ältere Säuglinge schaffen es, größere Portionen pro Mahlzeit zu trinken.

5.2.2 Muttermilch

Zusammensetzung: Muttermilch verändert ihre Zusammensetzung (Vormilch bis zum 3.–5. Tag post partum → Übergangsmilch bis ca. 3 Wochen post partum → reife Frauenmilch) und bietet daher gesunden Neugeborenen und jungen Säuglingen eine **optimale Nährstoffversorgung**. **Laktose** macht in Muttermilch den größten Kohlenhydratanteil aus. Im Vergleich zu Kuhmilch enthält reife Muttermilch eine andere Nährstoffzusammensetzung (**Tab. 5.2**).

In der Muttermilch (v. a. in der Vormilch, Kolostrum) sind neben Antikörpern (**sekretorisches IgA**), die bei Neugeborenen immununterstützend wirken und sie vor Atemwegs- und Magen-Darm-Infektionen schützen, auch **Lysozym, Laktoferrin** und **Leukozyten** enthalten, die die Abwehr von Magen-Darm-Bakterien bei Neugeborenen und Säuglingen unspezifisch unterstützen.

Früh- und Mangelgeborene und kranke Säuglinge: Ist Stillen wegen Frühgeburt, Gesichtsmissbildungen, kardialen Fehlbildungen, infektionsbedingtem Erschöpfungszustand oder respiratorischer Insuffizienz temporär nicht möglich, sollte die Muttermilch abgepumpt und dem Kind über eine Magensonde appliziert bzw. mit der Flasche gefüttert werden.

Bei Früh- oder Mangelgeborenen kann eine **Anreicherung** der Muttermilch mit Nährstoffen notwendig werden, damit sie zufriedenstellend gedeihen. Kranke Säuglinge können eine Nahrung mit einer speziellen Nährstoffzusammensetzung benötigen, beispielsweise erhalten Neugeborene mit rezidivierenden Hypoglykämien zusätzlich Maltodextrin. Chronisch kranke Säuglinge profitieren von der **Zufütterung** einer **hochkalorischen Säuglingsnahrung**.

Besonderheiten des Stillens: Gestillte Neugeborene zeigen in den ersten Lebenstagen eine **stärkere Gewichtsabnahme** als nichtgestillte Neugeborene (Cave bei Mangel- und Frühgeborenen!). Außerdem können gestillte Kinder einen verstärkten und **verlängerten Neugeborenenikterus** aufweisen. Über die Muttermilch können fettlösliche **Noxen** (z. B. Nikotin, Alkohol, Medikamente, Umweltschadstoffe wie DDT, Dioxine, Drogen) sowie **Infektionserreger** vom Säugling aufgenommen werden. Eine mütterliche **Unterversorgung mit Vitaminen** wirkt sich über die Muttermilch auch auf das Kind aus (Vorsicht bei Kindern von Vegetarierinnen!).

Tab. 5.2 Energie- und Nährstoffgehalt von reifer Muttermilch, Säuglingsanfangsnahrung und Kuhmilch

	Muttermilch	Säuglingsanfangsnahrung	Kuhmilch
Energie (kcal)	69	60–75	66
Kohlenhydrate (Laktose) (g)	7	5–10	4,8
Protein (g)	1,1	1,3–2,1	3,3
Fett (g)	4,5	3,1–4,6	3,5

Muss eine stillende Frau mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert werden, sollte das Kind prophylaktisch Vitamin K erhalten.

Kontraindikationen: Streng kontraindiziert ist die Gabe von Muttermilch bei Kindern mit angeborenen **Stoffwechselkrankheiten** wie Phenylketonurie (S. 511), Galaktosämie (S. 506) und Harnstoffzyklusdefekten (S. 513)!

Bei **mütterlichen Erkrankungen** wie HIV, CMV (bei Frühgeborenen) und HSV (bei Läsionen der Brust) und Tuberkulose, Drogenkonsum oder Einnahme von bestimmten Medikamenten (S. 444) sollte ganz auf das Stillen bzw. die Muttermilchgabe verzichtet werden.

Bei Hepatitis C wird Stillen – nach Aufklärung der Mutter über das (eher theoretische) Restrisiko bei hoher Viruslast und blutenden Wunden – durch die Nationale Stillkommission empfohlen. Die Empfehlungen für Mütter mit Hepatitis B sind nicht einheitlich, das vermutlich ebenfalls geringe Risiko einer Virusübertragung auf den Säugling kann durch dessen Impfung weiter gesenkt werden.

5.2.3 Muttermilchersatznahrungen

Muttermilchersatznahrungen werden eingesetzt, wenn die Muttermilchmenge nicht ausreicht, bei unüberwindbaren Stillhindernissen (s. o.) oder nach frühem Abstillen. Industriell hergestellte Säuglingsnahrungen (sog. **Formula-Nahrungen**) sind qualitativ hochwertige Erzeugnisse, die der Nährstoffzusammensetzung der Muttermilch nachempfunden sind und eine konstante Versorgung des Säuglings mit Vitaminen und Mineralstoffen gewährleisten.

Säuglingsanfangsnahrungen: Säuglingsanfangsnahrungen (sog. **„Prä"-Nahrungen**) **auf Kuhmilchbasis** können anstelle von Muttermilch ab der Geburt gefüttert werden. Sie enthalten **Laktose** als einziges Kohlenhydrat. Für Frühgeborene existieren Prä-Nahrungen mit einem erhöhten Energie- und Proteingehalt. Die Zusammensetzung von Säuglingsnahrung und reifer Muttermilch ist in **Tab. 5.2** gegenübergestellt.

Folgenahrungen: Sogenannte 1er-Nahrungen (enthalten Laktose und Stärke) können und sollten ab dem 5. Lebensmonat, 2er-Nahrungen (enthalten Laktose, Stärke, präbiotische Ballaststoffe) ab dem 7. Lebensmonat gefüttert werden, weil sie eine etwas modifizierte Nährstoff-

zusammensetzung, abgestimmt auf die Bedürfnisse der älteren Säuglinge, haben. Sie enthalten neben Laktose weitere Kohlenhydrate (z. B. Stärke) für eine **länger andauernde Sättigung.**

Hypoallergene Säuglingsnahrungen: Hypoallergene Säuglingsmilchnahrungen (sog. „HA"-Nahrungen) werden für **Kinder mit familiärer Atopiebelastung**, die nicht gestillt werden können, empfohlen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Säuglingsnahrungen sind HA-Nahrungen antigenreduziert. Sie enthalten mittelgradig hydrolysiertes Protein, um das Immunsystem des Kindes nicht gegenüber Nahrungsmittelproteinen zu sensibilisieren. HA-Nahrungen existieren als Prä- und Folgenahrungen. Sie können dazu beitragen, das Risiko für die Entwicklung einer Allergie zu vermindern, aber nicht zu eliminieren.

Weitere Spezialnahrungen: Säuglingsnahrung auf Sojamilchbasis sollte nur gefüttert werden, wenn Kontraindikationen gegen herkömmliche Säuglingsnahrung bestehen, wie Galaktosämie oder Laktoseintoleranz.

Selbst hergestellte Säuglingsnahrungen aus Kuhmilch und im Haushalt vorhandenen Ölen und Proteinpulvern sind sowohl aus ernährungsphysiologischen als auch hygienischen Gründen weniger geeignet. Milch anderer Tiere (andere als Kuhmilch) sollte wegen ihrer vom Bedarf der Säuglinge abweichenden Nährstoffzusammensetzung und wegen potenziell allergen wirkender Milchproteine vermieden werden.

5.2.4 Beikost

DEFINITION Ernährung zusätzlich zur Gabe von Muttermilch bzw. Säuglingsanfangsnahrung.

Säuglinge können und sollen **bis zum 5. Lebensmonat voll gestillt** werden (bzw. bei Stillhindernissen Säuglingsanfangsnahrung erhalten). **Danach** (bei voll gestillten Frühgeborenen bzw. Mangelgeborenen bereits ab dem 4. Lebensmonat) sollte mit **Beikost** begonnen werden, da durch eine alleinige Milchernährung ein optimales Gedeihen nicht mehr gewährleistet werden kann. Wird Beikost erst deutlich später eingeführt, kann dies eine Mangelernährung mit einem verzögerten Längenwachstum und eine geringere Gewichtszunahme zur Folge haben.

Gängige Beikost sind Gemüse-, Kartoffel-, Obst-, Getreide- oder Fleischbreie. Die Reihenfolge der Einführung dieser Breie spielt eine untergeordnete Rolle. Fleisch sollte nicht zu spät eingeführt werden, da es eine wichtige Eisenquelle ist.

Das Risiko für die Entwicklung einer Zöliakie oder eines Diabetes mellitus Typ 1 ist abhängig vom **Zeitpunkt der Einführung glutenhaltiger Nahrung**. Es wird empfohlen, glutenhaltige Beikost ab dem 4.–6. Lebensmonat zuzufüttern, da nachgewiesen wurde, dass ein früherer oder späterer Beginn mit glutenhaltiger Nahrung mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht.

6 Erkrankungen von Früh- und Neugeborenen

6.1 Geburtsverletzungen

Geburtsverletzungen können sowohl bei protrahiertem als auch bei normalem Geburtsverlauf auftreten. Eine komplizierte vaginale (z. B. bei abnormer Kindslage) oder vaginal operative Entbindung erhöht das Risiko für eine Geburtsverletzung des Kindes.

Caput succedaneum (Geburtsgeschwulst): Ödem und Einblutung (Ekchymosis) am vorangehenden Teil des kindlichen Kopfes (**Abb. 6.1**). Weiche, teigige Schwellung, nichtfluktuierend. **Spontane Rückbildung** innerhalb weniger Tage. Eine größere Ekchymosis kann deutlich zur Hyperbilirubinämie beitragen.

Kephalhämatom (Kopfblutgeschwulst): Subperiostale Blutung, die durch die Schädelnähte begrenzt ist, meist am Hinterhaupt, glg. doppelseitig (**Abb. 6.1**). Prall-elastisch, fluktuierend. Verkalkung oder sekundäre Infektion (sehr selten) möglich. **Spontane Rückbildung** innerhalb weniger Tage bis Monate (bei Verkalkung). Das Hämatom kann zur Hyperbilirubinämie beitragen.

Subgaleatische Blutung: Großes subgaleatisches Hämatom, das die Schädelnähte überschreitet und oft bis zur Stirn und hinter die Ohren reicht. Anämie und Hypovolämie durch hohen Blutverlust möglich. Kann ein Hinweis auf Hämophilie sein. Das Hämatom kann deutlich zur Hyperbilirubinämie beitragen.

Subduralblutung: Meist bei reifen Neugeborenen infolge von Einrissen der Brückenvenen bzw. der Falx cerebri oder des Tentoriums cerebelli. Mögliche Langzeitfolge: Ausbildung eines subduralen Hygroms mit Verdrängungssymptomatik, Krampfanfälle.

Plexusparesen: Sie entstehen durch Zug an Arm oder Kopf:

- **obere Plexuslähmung** (Erb-Duchenne): Schädigung der Nervenfasern der Segmente C 5 und C 6 mit Lähmungen im Schultergürtel. Der Arm kann im Ellenbogengelenk nicht gebeugt werden und hängt schlaff, adduziert, innenrotiert und proniert am Körper. Störung der Sensibilität und der Schweißsekretion in den betroffenen Hautzonen. Der **Handgreifreflex**, Kraft und Sensibilität der Hand sind **erhalten**. Bizepssehnenreflex, Radiusperiostreflex und Moro-Reflex sind auf der betroffenen Seite nicht vorhanden. Ist das Segment C 4 betroffen, kann der Nervus phrenicus geschädigt sein (Phrenikusparese → Zwerchfelllähmung mit Dyspnoe).

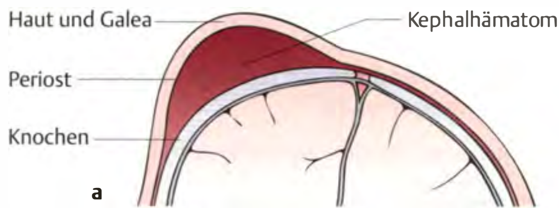




Abb. 6.1 **Geburtsverletzungen. a** Caput succedaneum. **b** Kephalhämatom. [aus: Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2007]

- **untere Plexuslähmung** (Klumpke): Schädigung der Nervenfasern der Segmente C 7–Th 1 mit Lähmung des Unterarms und **fehlendem Handgreifreflex**. Bewegungen der Schulter sind möglich. Sehr selten, meist in Kombination mit oberer Plexuslähmung. Bei sympathischer Beteiligung des Segments Th 1 ipsilaterales Horner-Syndrom (s. Neurologie S. 939).

Die **Therapie** besteht aus einer früh einsetzenden krankengymnastischen Behandlung, um Kontrakturen zu vermeiden. Meist gute Prognose mit spontaner Rückbildung der Plexusparesen innerhalb von 4 Wochen, der Phrenicusparese innerhalb von 3–4 Monaten. Bei Plexusdurchriss bleiben Residuen bestehen, daher ist eine neurochirurgische Rekonstruktion notwendig.

Fazialisparese: Als Folge einer Forcepsentbindung (selten). Auf der betroffenen Seite fehlender Lidschluss und verstrichene Nasolabialfalte, Verziehen des Mundes (z. B. beim Schreien) zur gesunden Seite hin. Spontane Rückbildung innerhalb weniger Tage. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das sog. „schiefe Schreigesicht", das durch eine einseitige Agenesie des M. orbicularis oris bedingt ist. Für Allgemeines zur Fazialisparese s. Neurologie S. 941.

Weitere:
- Rückenmarksverletzungen
- Muskelverletzung: häufig Blutung in M. sternocleidomastoideus
- Hautablederung durch Vakuumextraktion: harmlos
- Klavikulafraktur: i. d. R. heilt die Fraktur innerhalb von Tagen
- subkutane Fettgewebsnekrose (Adiponecrosis subcutanea): extrem selten; meist infolge eines Schockzustands; keine Therapie nötig bzw. möglich
- Verletzung innerer Organe (Nebenniere, Leber): meist durch geburtshilfliche Handgriffe (z. B. Bracht).

6.2 Vorgeburtliche Schädigungen

6.2.1 Alkoholembryofetopathie

Epidemiologie und Einteilung: Der Schweregrad der Embryopathie ist abhängig von der Dauer des Alkoholkonsums und der Höhe des Alkoholspiegels, jedoch interindividuell unterschiedlich. Ein einmaliger übermäßiger Alkoholkonsum im ersten Trimenon, d. h. während der Organogenese, kann bereits eine teratogene Wirkung haben. Inzidenz der Alkoholembryofetopathie in Deutschland 1:100–1:300.

Abhängig von der Ausprägung unterscheidet man:
- **fetales Alkoholsyndrom** (**FAS**): bestätigter mütterlicher Alkoholkonsum, charakteristische faziale Dysmorphien, Minderwuchs, Mikrozephalie (mit weiteren Hirnfehlbildungen), retardierte neurologische Entwicklung und Verhaltensauffälligkeiten
- **partielles FAS:** bestätigter mütterlicher Alkoholkonsum, retardierte neurologische Entwicklung und Verhaltensauffälligkeiten.

Klinik:
- **faziale Dysmorphien**: niedrige Stirn, enge und kurze Lidspalten, Ptosis, verkürzter Nasenrücken, nach vorn zeigende Nasenlöcher („Steckdosennase"), verstärkte Nasolabialfalte, langes, **flaches Philtrum**, **schmales Oberlippenrot**, Retrogenie
- intrauterine und persistierende **Wachstumsverzögerung**: SGA, Minderwuchs
- **Mikrozephalie** und strukturelle Hirnfehlbildungen: Balkenagenesie, Hypoplasie des Cerebellums
- **kognitive Defizite**: **Sprachentwicklungsstörungen**, gestörte Wahrnehmungs- und Merkfähigkeit, **verminderter IQ** (im Mittel 66–75 Punkte)
- **Verhaltensauffälligkeiten**: Lernschwierigkeiten, **Konzentrationsstörungen**, Hyperaktivität, Impulsivität, Distanzlosigkeit
- mögliche **Fehlbildungen**: Herzfehler (ASD, **VSD** u. a.), Skelett- und Extremitätenfehlbildungen, Anomalien des Urogenitaltrakts, Augenanomalien, Schallempfindungsschwerhörigkeit, Gaumen- oder Lippenspalte.

MERKE Die Symptom-Trias faziale Dysmorphien, Minderwuchs, Mikrozephalie kann ein Hinweis auf ein fetales Alkoholsyndrom sein.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand von Anamnese, Klinik, Entwicklungstests und ggf. bildgebender Diagnostik je nach Fehlbildung gestellt. Mithilfe des Majewski-Scores kann der Schweregrad der Erkrankung bestimmt werden (heutzutage nur noch selten angewendet).

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch sollten beim FAS eine mütterliche Phenylketonurie, beim partiellen FAS ein Fragile-X-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, Turner- oder Smith-Lemli-Opitz-Syndrom ausgeschlossen

werden. Häufige psychiatrische Fehldiagnosen sind ADHS, Bindungsstörungen, Persönlichkeitsstörungen, kindliche Schizophrenie oder Autismus.

Therapie: Eine **frühe Diagnosestellung** ist wichtig, um rechtzeitig eine adäquate Therapie (Fördermaßnahmen, Ergotherapie, Logopädie) einleiten zu können. Die Verhaltensauffälligkeiten können medikamentös (s. Psychiatrie S. 1038) behandelt werden. Im Alltag brauchen Patienten mit FAS eine klare Struktur und Handlungsanweisungen.

Die Prognose ist abhängig vom Ausmaß der Schädigung.

6.2.2 Medikamente und Drogenabusus in der Schwangerschaft

Die Auswirkungen von Medikamenten und Drogenabusus in der Schwangerschaft auf den Embryo bzw. Fetus sind in **Tab. 6.1** zusammengefasst. Das Risiko für kindliche Fehlbildungen ist bei mütterlicher Einnahme von Antiepileptika um das 2- bis 3-Fache erhöht (auf 6–9 %).

6.2.3 Entzugssyndrom nach Drogenabusus in der Schwangerschaft

Synonym: neonatales Abstinenz-Syndrom (NAS)

Epidemiologie: Mütterlicher Nikotin- oder Alkoholkonsum oder der Abusus von Drogen wie Methadon, Heroin, Kokain, Barbituraten und Opiaten während der Schwangerschaft führt zur passiven Abhängigkeit des Fetus und damit postpartal zu Entzugssymptomen. Die Symptomatik ist unabhängig von der Dosis der Droge.

Klinik: Die ersten Symptome (**Tab. 6.2.**) treten meist **innerhalb von 24 h postpartal** auf (abhängig vom Zeitpunkt der letzten Drogeneinnahme) und halten ca. 2–3 Wochen an, wobei die Symptome inital am stärksten ausgeprägt

Tab. 6.1 Risiken für Embryo und Fetus bei Anwendung bestimmter Medikamente bzw. bei Drogenabusus in der Schwangerschaft

Wirkstoff bzw. Droge	Risiken
Tetrazykline	Störung des Knochenwachstums und der Zahnbildung, Katarakt
Aminoglykoside	Schädigung des Innenohrs des Fetus
Sulfonamide	postnatal: Kernikterus
Acetylsalicylsäure	vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus beim Fetus; postnatal: Blutungsneigung
Opioide (als Medikamente)	postnatal: Atemdepression, ggf. Entzugssyndrom
ACE-Hemmer	Oligohydramnion, Wachstumsretardierung, Entwicklungsstörungen der Schädelkalotte; postnatal: Anurie/Oligurie, Lungenhypoplasie, Hypotension
Vitamin-K-Antagonisten	Fruchttod, Skelett- und ZNS-Fehlbildungen, Mikrozephalie, Krampfanfälle, Hämorrhagien (Hirnblutungen!), mentale Retardierung
Isotretinoin	kraniofaziale Dysmorphien, Gaumenspalte, Thymusfehlbildungen, Herzfehler, Extremitäten- und ZNS-Fehlbildungen, mentale Retardierung
Antiepileptika	• Phenytoin: kraniofaziale Dysmorphie, Gaumen- und Lippenspalten, Herzfehler, Phalangenhypoplasie, Wachstums- und mentale Retardierung • Valproat: Mikrozephalie, Neuralrohrdefekte, kraniofaziale Dysmorphie, Lippenspalte, Herzfehler • Carbamazepin: Neuralrohrdefekte, kraniofaziale Dysmorphie • Phenobarbital: Gaumen- und Lippenspalten, Herzfehler
Lithium	Ebstein-Anomalie
virilisierende Hormone	Virilisierung weiblicher Feten (Labienfusion, Klitorishypertrophie)
iodhaltige Medikamente	Struma, Thyreotoxikose
Thyreostatika	Struma, Kretinismus
Zytostatika	Fruchttod, Fehlbildungen
Nikotin	Wachstumsretardierung; postnatal: erhöhtes Risiko für plötzlichen Kindstod
Opiate, Opioide (Abusus)	Wachstumsretardierung, Frühgeburt, postnatal: Entzugssyndrom
Kokain	intrazerebrale Infarkte und Blutungen, Wachstumsretardierung

Tab. 6.2 Symptome des Drogenentzugssyndroms des Neugeborenen

Häufigkeit	Symptom
häufig (75–100 %)	Irritabilität, Zittrigkeit, Hautabschürfungen (durch Reiben), Hyperaktivität, Tremor, muskuläre Hypertonie, Hyperreflexie, Schlaflosigkeit oder kurze Schlafphasen, schrilles Schreien (durch Alkalose), übermäßiges nonnutritives Saugen
gelegentlich	Trinkschwäche, Erbrechen, Durchfälle, Niesen, Tachypnoe, Schwitzen
selten (< 25 %)	Fieber, Krämpfe

sind. Je nach Substanz kann die Symptomatik auch erst später einsetzen (z. B. Heroin ca. 3, Methadon ca. 4–7 Tage und Benzodiazepine ca. 10 Tage postnatal).

Mütterlicher Drogenkonsum in der Schwangerschaft birgt noch weitere Risiken für das Kind wie intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburt, vertikal oder sub partu erworbene Infektionen (HIV, Hepatitis B/C), kardiorespiratorische Anpassungsstörungen und Embryopathien aufgrund der konsumierten Droge.

Diagnostik: Bei begründetem klinischem Verdacht sollte neben einer ausführlichen Anamnese immer ein Screening des mütterlichen und des kindlichen Urins auf Drogen durchgeführt werden. Eine Untersuchung des Mekoniums kann auch länger zurückliegenden Drogenkonsum in der Schwangerschaft aufdecken.

Als **Differenzialdiagnosen** kommen aufgrund der Symptomatik in Betracht: Neugeborenensepsis, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hyperthyreose, Hirnblutung, peripartale Asphyxie. Diese sollten wegen möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen **ausgeschlossen** werden.

Therapie: Die Therapie orientiert sich an der Ausprägung der Symptomatik (s. o.). Ein Neugeborenes mit Entzugssyndrom sollte in einer ruhigen Umgebung nach dem „Minimal-handling-Prinzip" versorgt werden. Die Ernährung erfolgt oral mit häufigen, aber kleinen Mahlzeiten. Auf ausreichende Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr ist zu achten. Bei schwerer Symptomatik sollte mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden.

PHARMA

Es stehen verschiedene Alternativen zur Verfügung:
- Tinctura opii (UAW: Schläfrigkeit, Obstipation)
- Chloralhydrat (Cave bei Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion)
- Phenobarbital (UAW: Atemdepression. Anwendung nur in Kombination mit Morphin oder Tinctura opii bei Heroin- oder Methadonentzug oder bei ausgeprägten gastrointestinalen Symptomen. Unter der Monotherapie mit Phenobarbital verlängerter Entzug.)

Bei problematischer Therapie finden Chlorpromazin, Methadon, Clonidin oder Diazepam Anwendung.

MERKE Neugeborene mit Drogenentzugssyndrom sollten wegen der Gefahr respiratorischer Komplikationen ihrer Erkrankung und der Therapie immer am Monitor überwacht werden.

Prognose: Die weitere Entwicklung von Kindern drogenabhängiger Mütter wird weniger vom neonatalen Entzugssyndrom als vom sozialen Umfeld bestimmt. Neugeborene drogenabhängiger Mütter haben ein deutlich erhöhtes Risiko für den **plötzlichen Kindstod** (SIDS, S. 589).

6.2.4 Erkrankungen der Mutter

Diabetes mellitus

Siehe Gynäkologie und Geburtshilfe S. 385.

Klinik: Bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus der Mutter reagiert der Fetus mit einem kompensatorischen **Hyperinsulinismus**, der die charakteristische **diabetische Fetopathie** („infant of a diabetic mother", IDM) verursacht. Die betroffenen Neugeborenen können postpartal auffallen durch:
- **Makrosomie** und Organomegalie bei Organunreife (Wirkung von Insulin als Wachstumsfaktor)
- **Asphyxie**
- **Atemnotsyndrom** (S. 472; Hyperinsulinämie → Surfactant ↓)
- **Hypoglykämie** (Glukose < 35 mg/dl am 1. Lebenstag, < 45 mg/dl nach dem 1. Lebenstag)
  - Symptome: Hyperexzitabilität, Zittrigkeit, Schwitzen, Trinkschwäche, schrilles Schreien, Apnoen, Krampfanfälle; **initial oft asymptomatisch**
  - Eine **transiente postnatale Hypoglykämie** tritt meist innerhalb von 30 min (in Einzelfällen auch noch nach 24 h) nach der Abnabelung auf. Die Hypoglykämieneigung kann bis zu 72 h anhalten.
- **Hypokalzämie** (Kalzium < 7 mg/dl), Hypomagnesiämie (Magnesium < 1,5 mg/dl)
  - Symptome: Hyperexzitabilität, Irritabilität, Tremor, Krämpfe, Apnoen, rezidivierendes Erbrechen, Tachykardie, Tachypnoe, Tetanie
  - Eine **Hypokalzämie** kann innerhalb der ersten 3 Lebenstage klinisch manifest werden.
- **Polyglobulie** (Hyperinsulinämie → Erythropoetin ↑)
- **Hyperbilirubinämie** (durch Polyglobulie)
- **Geburtsverletzungen**
- **Fehlbildungen**
  - **Herz**: hypertrophe Kardiomyopathie, hypertrophische subaortale Stenose, Truncus arteriosus communis
  - Extremitätenanomalien bis hin zum **kaudalen Regressionssyndrom** (Agenesie oder Dysplasie der unteren Wirbelsäule, dysplastisches Becken, hypoplastische Beine)
  - **ZNS-Anomalien:** Neuralrohrdefekte, Anenzephalie, Hydrozephalus
  - **Gastrointestinaltrakt:** hypoplastisches linkes Kolon (small left colon syndrome).

MERKE Kinder diabetischer Mütter haben aufgrund ihrer Makrosomie ein erhöhtes Risiko für **Geburtskomplikationen** (z. B. Schulterdystokie) und **Geburtsverletzungen** (z. B. Fazialisparese, Plexusparese, Klavikulafraktur, Organblutungen) und ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für **angeborene Fehlbildungen**.

Komplikationen: Postnatal haben Kinder diabetischer Mütter ein deutlich erhöhtes Risiko für folgende Komplikationen:
- **Ikterus** gravis et prolongatus (S. 465; durch Polyglobulie und Leberunreife)
- **Nierenvenenthrombose** (durch Polyglobulie).

Die Langzeitprognose von Kindern diabetischer Mütter ist davon abhängig, ob Organfehlbildungen vorliegen.



Abb. 6.2 **Makrosome Neugeborene diabetischer Mütter. a** Rosiges Aussehen durch Polyglobulie, Ödeme, GG 4500 g. **b** Neugeborenes mit kaudalem Regressionssyndrom. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Diagnostik: Bei Verdacht auf diabetische Fetopathie ist das Neugeborene zu überwachen:

- engmaschige Blutzuckerkontrollen am Geburtstag und präprandiale Kontrollen in den ersten 3 Lebenstagen, Ziel: Blutzucker (BZ) > 45 mg/dl (> 2,5 mmol/l)
- regelmäßige Kalzium- und Magnesiumkontrollen in den ersten 3 Lebenstagen
- Hämatokritkontrollen nach 1 und 24 h
- Bilirubinkontrollen
- Monitorüberwachung wegen möglicher respiratorischer Komplikationen
- bildgebende Diagnostik (Röntgen-Thorax, Echokardiografie, Abdomensonografie) zum Ausschluss von Fehlbildungen.

Treten Hypoglykämien noch nach dem 7. Lebenstag auf, sollte eine weitere Abklärung erfolgen.

Differenzialdiagnosen der **neonatalen Hypoglykämie** sind:

- **Stoffwechselerkrankungen**:
  - Kohlenhydratstoffwechsel: Galaktosämie, Glykogenosen Typ I und III
  - Aminosäurestoffwechsel: Ahornsirupkrankheit, Tyrosinose, multipler Carboxylasemangel
- **hormonelle Störungen**: STH-Mangel, ACTH-Resistenz, AGS, Hypothyreose, hohe Adrenalin-Spiegel, kongenitaler Hyperinsulinismus (Nesidioblastose s. u.)
- **perinatale Erkrankungen**:
  - Sepsis, Infektionen
  - Hypothermie
  - Atemnot-Syndrom, Hypoxie, Azidose
- **iatrogen**:
  - Medikamente
  - Rebound nach Glukosebolusgabe.

Nesidioblastose: Hierunter versteht man eine benigne Hyperplasie der insulinproduzierenden β-Zellen des Pankreas, die zu einer ungeregelten und vermehrten Insulinsekretion führt (sog. kongenitaler Hyperinsulinismus). Histopathologisch unterscheidet man eine diffuse von einer fokalen β-Zell-Hyperplasie. Die gesteigerte Insulinausschüttung tritt bereits in der Neonatalperiode oder im frühen Säuglingsalter auf und manifestiert sich klinisch mit einer chronischen Hypoglykämie. Die Diagnose wird mittels Glukagontest gestellt (fehlender Glukoseanstieg).

Bei Neugeborenen ist therapeutisch eine **Glukosedauerinfusion** erforderlich. Zusätzlich muss eine **kontinuierliche Kohlenhydratzufuhr** mittels Magensonde oder eine Ernährung mit häufigen kohlenhydratreichen Mahlzeiten sichergestellt sein. Pharmakotherapeutisch kommen **Diazoxid** oder alternativ Octreotid oder Nifedipin zum Einsatz. Eine kontinuierliche Glukagongabe (per s. c.-Pumpe) stellt die letzte Therapiealternative dar. Bei Therapieresistenz und fokaler Nesidioblastose kann eine Pankreasteilresektion Heilung bringen. Bei der diffusen Form ist bei Therapieresistenz eine 95%ige Pankreasresektion indiziert.

Therapie: Die therapeutischen Maßnahmen umfassen:

- **bei bekanntem mütterlichem Diabetes:** häufiges Anlegen des Kindes bei Stillwunsch, Frühfütterung des Neugeborenen alle 3 h während der ersten 3 Lebenstage.
- **bei Hypoglykämie:**
  - BZ 35–45 mg/dl: Fütterung mit 15%iger Maltodextrinlösung (5–10 ml/kg KG)
  - BZ 25–35 mg/dl: i. v.-Infusion von 10%iger Glukoselösung (100 ml/ kg KG/24 h)
  - BZ < 25 mg/dl: i. v.-Bolusgabe von 10%iger Glukoselösung (1–2 ml/kg KG), dann Infusion
  - Kontrolle des BZ jeweils 15 min nach der jeweiligen Maßnahme
- **bei Hypokalzämie:** langsame i.v.-Gabe von 10%igem Kalziumglukonat (1–2 ml/kg KG)
- **bei Hypomagnesiämie:** i. v.-Gabe von 10%iger Magnesiumlösung (1–2 ml/kg KG/d).

PHARMA

Den i. v.-Bolusgaben von Glukose muss eine kontinuierliche Infusion folgen, damit ein Rebound-Effekt mit vermehrter Insulinausschüttung verhindert wird. Dies gilt nicht für die orale Gabe von Zuckerlösungen.

MERKE Unbehandelte neonatale Hypoglykämien können bleibende zerebrale Schäden verursachen.

Präeklampsie

Eine Präeklampsie der Mutter (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 384) führt wegen uteroplazentaren Durchblutungsstörungen zu einer Minderversorgung und **intrauterinen Wachstumsretardierung** des Fetus (SGA-Kind). Die Frühgeburtenrate und die perinatale Mortalität sind deutlich erhöht.



Abb. 6.3 **Amniotische Abschnürungen.** Es bestehen tiefe Schnürfurchen und Amputationen an allen Langfingern. [aus: Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2009]

Präeklampsie ist ein Risikofaktor für eine **perinatale Asphyxie** und die Entwicklung eines **Morbus haemolyticus neonatorum**.

Phenylketonurie

Eine maternale Phenylketonurie führt zu einer Schädigung des Embryos bzw. Fetus. Die Ausprägung der Schädigung ist von der Phenylalaninkonzentration im Blut der Mutter abhängig. Die Symptome der Embryofetopathie sind:

- intrauterine Wachstumsretardierung
- Mikrozephalie
- Herzfehler
- mentale Retardierung.

MERKE Bei maternaler Phenylketonurie muss schon vor der Konzeption und während der gesamten Schwangerschaft eine streng phenylalaninarme Ernährung eingehalten werden, um eine Schädigung des Kindes zu vermeiden! Der Zielspiegel für die Mutter während der Schwangerschaft liegt bei < 10 mg/dl (600 µmol/l).

6.2.5 Weitere vorgeburtliche Schädigungen

- **Infektionen** (S. 489)
- Schädigung durch **Strahlen** (s. Radiologie S. C475)
- **amniotische Abschnürungen:** Sie entstehen durch Fehlentwicklungen des Amnions und können intrauterin zu Schnürfurchen an den Extremitäten oder am Rumpf, im schlimmsten Fall zur Abschnürung mit Aplasie einer Extremität führen (**Abb. 6.3**). Bestehen hierdurch periphere Durchblutungsstörungen, muss das Kind unmittelbar postnatal operiert werden. Abschnürungen, die die Funktion der Extremität beeinträchtigen, werden zu einem späteren Zeitpunkt plastisch-chirurgisch versorgt.

6.3 Blut

6.3.1 Morbus haemorrhagicus neonatorum

DEFINITION Abnorme postnatale Blutungsneigung durch **Vitamin-K-Mangel**. Die Frühform tritt um den 3.–7. Lebenstag auf, die Spätform manifestiert sich um die 4.–12. Lebenswoche.

Ätiologie: Vitamin K wird für die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren benötigt.

Frühform: Vitamin K kann nur in geringen Mengen die Plazenta passieren. Daher haben Neugeborene einen **physiologisch bedingten Vitamin-K-Mangel** mit um 50 % erniedrigten Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Zudem ist Vitamin K **kaum in der Muttermilch** enthalten, sodass voll gestillte Säuglinge, die keine Vitamin-K-Prophylaxe erhalten haben, um dem **3.–7. Tag diffuse Blutungen** entwickeln können. Wenn die Mutter in der Schwangerschaft Medikamente eingenommen hat, die den Vitamin-K-Stoffwechsel negativ beeinflussen (z. B. Cumarine, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Isoniazid), ist das Blutungsrisiko für das Neugeborene besonders hoch (u. U. lebensbedrohliche Blutungen).

Spätform: Bei ausschließlich gestillten Kindern können Vitamin-K-Mangelblutungen um die **4.–12. Lebenswoche** auftreten. Spätblutungen sind noch bis zum 6. Lebensmonat möglich.

Klinik: Die betroffenen Neugeborenen zeigen folgende Symptome:

- **Frühform**: Meläna, Bluterbrechen, diffuse Blutungen aus Punktionsstellen und Operationsnarben (Zirkumzision!), diffuse Hautblutungen, intrakranielle Blutungen
- **Spätform**: hauptsächlich intrakranielle Blutungen.

Diagnostik: Die Gerinnungsdiagnostik ergibt einen erniedrigten Quick-Wert und eine verlängerte PTT. Fibrinogen ist im Normbereich. Der Stuhl sollte auf Blut untersucht werden (Hämokkult-Test).

Eine Schädelsonografie ist zum Ausschluss von intrakraniellen Blutungen indiziert. RADIO

Therapie und Prophylaxe: Ein Morbus haemorrhagicus neonatorum wird durch **intravenöse Gabe von Vitamin K** therapiert. In schweren Fällen kann eine **Bluttransfusion** oder die Gabe von **fresh frozen plasma** notwendig sein. PHARMA

Zur Prophylaxe des Morbus haemorrhagicus neonatorum s. S. 449.

6.3.2 Icterus neonatorum

DEFINITION Hyperbilirubinämie des Neugeborenen.

Einteilung: Man unterscheidet 2 Formen der Hyperbilirubinämie:

- **indirekt (unkonjugiertes Bilirubin ↑)**
- **direkt (konjugiertes Bilirubin ↑).**

Ein Anstieg des **unkonjugierten Bilirubins** in der ersten Lebenswoche ist wegen der Unreife der hepatischen Biotransformationsenzyme (Glukuronyltransferasen) physiologisch. Unmittelbar postpartal beträgt das unkonjugierte Bilirubin im Durchschnitt 2 mg/dl und steigt bis zu einem Maximum von 5–12 mg/dl um den 3. Lebenstag an; danach sind die Werte bis < 0,5 mg/dl rückläufig. Das konjugierte Bilirubin sollte 1 mg/dl nie überschreiten.

Je nach Dauer und Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man verschiedene Formen des Neugeborenenikterus:

Indirekte Hyperbilirubinämie: Das unkonjugierte Bilirubin entspricht ungefähr dem Gesamtbilirubin, da das konjugierte Bilirubin zu vernachlässigen ist.

- **physiologischer Ikterus:** Beginn zwischen 3.–6. Lebenstag, maximale Dauer 8 Tage; das unkonjugierte Bilirubin bleibt ≤ 15 mg/dl
- **Icterus gravis:** Bilirubinkonzentration des reifen Neugeborenen steigt auf > 15 mg/dl (FG abhängig von GA)
- **Icterus praecox:** Beginn am 1. Lebenstag mit Anstieg des unkonjugierten Bilirubins auf > 12 mg/dl
- **Icterus prolongatus:** Dauer > 2. Lebenswoche.

Direkte Hyperbilirubinämie: Ikterus durch erhöhtes konjugiertes Bilirubin (bis zur 2. LW: > 2 mg/dl, nach der 2. LW: > 0,5 mg/dl).

20–30 % aller voll gestillten Kinder entwickeln einen Icterus prolongatus, der bis zum 3. Lebensmonat anhalten kann (sog. „Muttermilchikterus").
Folgende Definitionen müssen unterschieden werden:

- **Stillikterus:** Beginn am 2.–4. Lebenstag; sichtbarer Ikterus < 2 Wochen
- **Muttermilchikterus:** Beginn am 4.–7. Lebenstag; sichtbarer Ikterus < 9 Wochen, **Icterus prolongatus** (→ die Diagnose darf allerdings erst gestellt werden, wenn schwerwiegende Lebererkrankungen ausgeschlossen werden konnten).

Ätiologie: **Tab. 6.3** und **Tab. 6.4** geben eine Übersicht über mögliche Ursachen. Die häufigsten Ursachen für die neonatale indirekte Hyperbilirubinämie sind:

- **physiologischer Ikterus** durch verminderte Bilirubinkonjugation
- sog. „**Still-Ikterus**" bei voll gestillten Neugeborenen durch vermehrte enterale Bilirubinrückresorption und Hemmung der Glukuronyltransferasen durch Inhaltsstoffe von Muttermilch
- **Blutgruppeninkompatibilität** (AB0- oder Rhesussystem) mit gesteigerter Hämolyse.

Klinik: Die betroffenen Neugeborenen fallen ab einem **Gesamtbilirubinwert > 2 mg/dl** durch einen **Sklerenikterus** und ab einem Wert **> ca. 5 mg/dl** durch ein gelbes, **„ikterisches" Hautkolorit** auf. Bei einer indirekten Hyperbilirubinämie > 15 mg/dl kann das Neugeborene auch ein rötliches Hautkolorit (sog. „Rubinikterus"), bei einer direkten Hyperbilirubinämie ein grünliches Hautkolorit (sog. „Verdin-Ikterus") annehmen.

Ein Verschlussikterus und **acholische Stühle** können bei Neugeborenen bei verschiedenen Erkrankungen auftreten, z. B. bei α_1-Antitrypsinmangel, konnataler CMV-Infektion, neonataler idiopathischer Hepatitis oder progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase. Bei der konnatalen Hypothyreose finden sich keine acholischen Stühle, da ausreichend direktes Bilirubin zur Verfügung steht, das über die Galle ausgeschieden und im Darm bakteriell zu Stercobilin abgebaut wird (unreife hepatische Konjugierung).

Tab. 6.3 **Ursachen der indirekten Hyperbilirubinämie (unkonjugiertes Bilirubin ↑)**

Pathophysiologie	Ursache	Erkrankung
vermehrte Bildung	gesteigerte Hämolyse	immunhämolytisch (Morbus haemolyticus neonatorum): • AB0-Blutgruppeninkompatibilität • Rhesusfaktorinkompatibilität
		erbliche hämolytische Anämien: • Erythrozytenmembrandefekte (Kugelzellanämie, Elliptozytose) • Erythrozytenenzymdefekte (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Pyruvatkinasemangel) • Hämoglobinopathien (Thalassämie)
	vermehrt anfallende Erythrozyten	• Polyglobulie, Diabetes mellitus der Mutter • Hämatome (Geburtsverletzungen) • innere Blutungen (Hirnblutung, Lungenblutung etc.)
	vermehrte enterale Bilirubinrückresorption	• intestinale Obstruktionen (Duodenalatresie, Mekoniumileus etc.) • niedrige Kalorienzufuhr • Stillikterus
	Infektionen	Sepsis
verminderte Konjugation	physiologisch	Neugeborenenikterus Frühgeborenes (Organe sind noch unreif)
	Lebererkrankungen	• Morbus Gilbert-Meulengracht • Crigler-Najjar-Syndrom
	endokrine Erkrankung	Hypthyreose

Tab. 6.4 **Ursachen der direkten Hyperbilirubinämie (konjugiertes Bilirubin ↑)**

Ursache	Erkrankung
Infektionen	STORCH: **S**yphilis, **T**oxoplasmose, **o**ther (Varizella-Zoster-Virus, Parvovirus B19, Listeriose, Coxsackie-Virus), **R**öteln, **CMV**, **H**erpes simplex Typ 1 und 2, Hepatitis* B und C
Stoffwechselerkrankungen	• α_1-Antitrypsinmangel • Galaktosämie • hereditäre Fruktoseintoleranz • Glykogenose Typ IV • Morbus Niemann-Pick • Morbus Gaucher • neonatale Hämochromatose • Morbus Wilson*
erbliche Lebererkrankungen	• Dubin-Johnson-Syndrom • Rotor-Syndrom (direkte und indirekte Hyperbilirubinämie)
Gallengangobstruktionen	intrahepatisch • Gallengangshypoplasie (Allagille-, Zellweger-Syndrom) • Gallengangsatresie extrahepatische Obstruktionen • Gallengangsatresie • Choledochuszyste* • Cholelithiasis* • abdomineller Tumor*

* Auftreten auch oder v. a. bei Kindern jenseits des Neugeborenenalters

Komplikationen: Eine gefürchtete Komplikation ist der **Kernikterus** (akute **Bilirubinenzephalopathie**). Ein Kernikterus entsteht, wenn das lipophile indirekte Bilirubin die Blut-Hirn-Schranke passiert und sich in den Basalganglien, im Globus pallidus oder im Nucleus caudatus ablagert. Der Grenzwert der indirekten Bilirubinkonzentration ist abhängig vom **Lebensalter** und bei FG vom **Gestationsalter**, dem Geburtsgewicht und weiteren Risikofaktoren. Bei **reifen, gesunden Neugeborenen** ist das Risiko für einen Kernikterus erst bei Gesamtbilirubinwerten > 20 mg/dl erhöht.

Risikofaktoren für eine Bilirubinenzephalopathie sind:

- Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke durch Asphyxie, Hypoxie, Azidose oder Infektionen
- verminderte Albuminbindung des indirekten Bilirubins durch Hypalbuminämie oder Medikamente (z. B. Sulfonamide, Ceftriaxon, Furosemid, Diazepam)
- sichtbarer Ikterus < 24 Lebensstunden
- Frühgeborene < 35 Wochen
- Hämolyse
- G-6-PDH-Mangel (s. Blut und Blutbildung S. A 129).

Die klinischen Symptome des Kernikterus sind in **Tab. 6.5** aufgeführt.

Spätfolgen der Bilirubinenzephalopathie sind extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen (s. Neurologie S. 887), Athetose, Innenohrschwerhörigkeit und selten mentale Retardierung.

Diagnostik: Das Neugeborene sollte gründlich auf mögliche **Geburtsverletzungen**, die mit Einblutungen einhergehen, untersucht werden.

In der Schwangerschaftsanamnese ist ein mütterlicher Diabetes relevant. Bei Erhebung der Familienanamnese sollten Erkrankungen wie Hämophilie, hämolytische Anämien, G-6-PDH-Mangel, Morbus Gilbert-Meulengracht (S. 311) und Crigler-Najjar-Syndrom erfragt werden.

Die grundlegende Labordiagnostik umfasst eine Bestimmung von indirektem und Gesamtbilirubin sowie von Blutzucker, Hämatokrit, Hämoglobin, Gesamteiweiß, Albumin, Schilddrüsenhormonen, LDH, GOT, GPT und γ-GT. Zur erweiterten Labordiagnostik zählt beispielsweise die Bestimmung von α_1-Antitrypsin. Bei V. a. eine immunhämolytische Anämie sollte ein direkter Coombs-Test durchgeführt werden.

Tab. 6.5 Stadieneinteilung der akuten Bilirubinenzephalopathie anhand klinischer Symptome

	Initialstadium	Intermediärstadium	fortgeschrittenes Stadium
Bewusstsein	Lethargie, Schläfrigkeit	Stupor, Irritabilität	Stupor bis Koma
Muskeltonus	Bewegungsarmut	muskuläre Hypertonie	muskuläre Hypertonie bis Opisthotonus
Trinken	Trinkschwäche	Trinkschwäche	Trinkunfähigkeit
Schreien		hochfrequentes Schreien	schrilles Schreien

Zur Verlaufsdiagnostik einer Hyperbilirubinämie kann auch die unblutige, transkutane Messung des Bilirubins (sog. Bilimeter) verwendet werden, wobei zur Sicherheit ab einem Wert ≥ 20 mg/dl eine blutige Bestimmung (Fersenblut) empfohlen wird.

Therapie: Die indirekte Hyperbilirubinämie wird mittels Phototherapie behandelt, wenn das Gesamtbilirubin einen bestimmten Grenzwert (**Phototherapiegrenze**) überschreitet:

- Bei einem Gestationsalter von ≥ **38 Wochen**, fehlendem Hämolysehinweis und einem Lebensalter > 72 h liegt die Grenze bei 20 mg/dl (340 μM).
- Bei einem Gestationsalter **< 38** wird die Phototherapiegrenze mit folgender Formel berechnet: Phototherapiegrenze (mg/dl) = aktuelles Gestationsalter (Wochen) – 20.

Bei der Phototherapie wird eine möglichst große Hautfläche des Neugeborenen mit Licht der Wellenlänge 460 nm (blaues Licht) bestrahlt (**Abb. 6.4**). Mithilfe des Lichtes dieser Wellenlänge kann das wasserunlösliche indirekte Bilirubin in der Haut und im subkutanen Gewebe in wasserlösliches Lumirubin umgewandelt werden, das vom Kind in Galle und Urin ausgeschieden werden kann. Bei Neugeborenen, deren Gesamtbilirubinwerte nahe der Grenze zur Austauschtransfusion (**Austauschgrenze**) liegen, sollte eine intensivierte Phototherapie durchgeführt werden. Hierbei erfolgt eine Bestrahlung des Kindes mittels Lampe von oben, mittels Lichtmatratze von unten und mittels Aluminiumfolie an den Wänden des Inkubators/Bettes von allen Seiten.

Während der Phototherapie müssen regelmäßige Gesamtbilirubinkontrollen durchgeführt werden. Die Phototherapie wird i. d. R. beendet, wenn das Gesamtbilirubin ⅓ unter der Serumgrenze liegt.

Unter der Phototherapie hat das Neugeborene einen erhöhten Flüssigkeitsbedarf. Die Augen sowie ggf. die Hoden des Kindes müssen vor dem blauen Licht geschützt werden.

Sinkt das Gesamtbilirubin unter Phototherapie nach 4–6 h nicht adäquat ab oder steigt es über die Austausch-

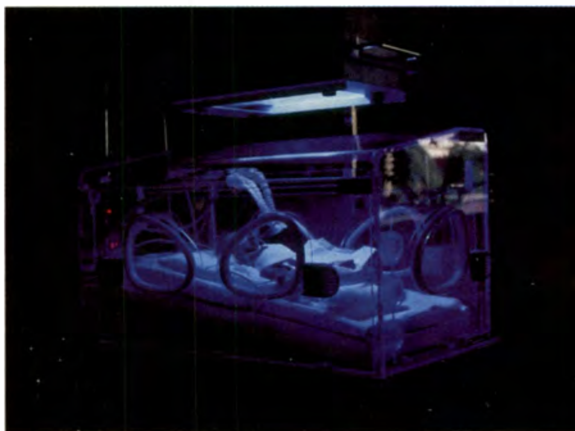


Abb. 6.4 **Phototherapie beim Frühgeborenen.** [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

grenze an, muss eine **Austauschtransfusion** durchgeführt werden. Hierbei wird das Blutvolumen des Kindes portionsweise durch Spenderblut ersetzt. Es wird AB0-blutgruppengleiches, rh-negatives Erythrozytenkonzentrat verwendet, das mit Frischplasma vermischt wird.

6.3.3 Morbus haemolyticus neonatorum

DEFINITION Hämolytisch bedingte Hyperbilirubinämie.

Ätiopathogenese: Die häufigste Ursache eines Morbus haemolyticus neonatorum sind die Rhesus-Inkompatibilität und die AB0-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind.

- **Rhesus-Inkompatibilität:** Sie tritt auf, wenn eine **rhesus-negative Mutter** (d), die bereits in einer ersten Schwangerschaft mit einem **Rhesus-positivem Kind** (D) sensibilisiert wurde, erneut mit einem Rh-positivem Kind schwanger ist. Zur **Sensibilisierung** kommt es, wenn kindliche Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf gelangen (z. B. unter der Geburt). Die Mutter bildet dann spezifische **IgG-Antikörper**, die bei einer zweiten Schwangerschaft mit einem Rh-positivem Kind über die Plazenta in den fetalen Kreislauf gelangen und dort eine ausgeprägte Hämolyse verursachen. Wegen der Rhesusprophylaxe der Mutter ist sie heutzutage selten.
  Selten werden gegen das Kell-System oder andere Rhesus-Gene (z. B. c, C) AK gebildet.
- **AB0-Inkompatibilität** (AB0-Erythroblastose): Meist hat die Mutter die Blutgruppe 0, das Kind A oder B. Die Hämolyse tritt bereits in der ersten Schwangerschaft auf, ist jedoch deutlich schwächer als bei der Rhesus-Inkompatibilität. Die Mutter besitzt physiologische IgM-AK gegen die Blutgruppe A und B (Isoagglutinine), die aber nicht plazentagängig sind. Plazentagängige IgG-AK können zwar auch gebildet werden und eine Hämolyse auslösen, da die kindlichen Antigenschaften jedoch erst spät voll entwickelt sind, bleibt die **Symptomatik** i. d. R. **mild** (keine intrauterine Schädigung!).

Klinik: Bei der Rhesus-Inkompatibilität bestehen je nach Schweregrad eine ausgeprägte Blässe, **Anämie**, Hepatosplenomegalie, ein **Icterus praecox et gravis** (s. o.) sowie bei den schwersten Verläufen auch ein **Hydrops congenitus universalis**. Dabei treten generalisierte Ödeme und Ergüsse infolge der durch die Hypoxie und Azidose entstehenden Gewebeschädigung und Hypoproteinämie auf.

Bei der AB0-Inkompatibilität tritt kein Hydrops auf.

Diagnostik:
- vor der Geburt: Blutgruppen- und AK-Bestimmung im mütterlichen Blut, Sonografie, Amniozentese (Bilirubinbestimmung im Fruchtwasser)
- nach der Geburt: Labor (Blutbild mit Retikulozyten, Erhöhung von indirektem Bilirubin und LDH, direkter Coombs-Test bei Rh-Inkompatibilität, Blutausstrich), klinische Untersuchung.

Therapie:
- **Austauschtransfusion** (bei schweren Verläufen bereits intrauterin), um die Antikörper, das Bilirubin und die Erythrozyten zu entfernen: bei Gefahr eines Kernikterus, Icterus gravis und Anämie
- vorzeitige Sectio caesarea bei Gefahr eines Hydrops
- Phototherapie (s. o.).

Prävention: Rhesusprophylaxe: Die rh-negative Mutter bekommt innerhalb von maximal 72 h nach der Geburt eines Rh-positiven Kindes 250 µg **Anti-D-Immunglobulin** (i. m., i. v.). Die Prophylaxe ist auch nach Aborten oder Amniozentesen erforderlich.

6.3.4 Polyglobulie

Synonym: Polyzythämie, Hyperviskositätssyndrom

DEFINITION Erhöhung von Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit über die Norm. Bei Neugeborenen besteht eine Polyglobulie bei einem Hämoglobinwert > 22 g/dl und einem Hämatokrit > 65 %.

Ätiopathogenese: Eine Polyglobulie kann folgende Ursachen haben:
- chronische fetale Hypoxie durch **Plazentainsuffizienz** (übertragene Neugeborene, Kinder diabetischer Mütter, SGA-Neugeborene)
- **plazentare Hypertransfusion** (Akzeptor beim fetofetalen Transfusions-Syndrom, maternofetale Transfusion, späte Abnabelung)
- **syndromale Erkrankungen** (z. B. Down-, Edwards-, Pätau-, Wiedemann-Beckwith-Syndrom, konnatale Hyperthyreose, adrenogenitales Syndrom).

Aufgrund der erhöhten Blutviskosität können sich **Mikrothromben** bilden, die die Blutgefäße okkludieren und zu den genannten zerebralen, gastrointestinalen und renalen Symptomen führen können. Im Lungenkreislauf führt die Polyzythämie zu einer verminderten Fließgeschwindigkeit und zu einem **erhöhten pulmonalen Widerstand**. Auch im Lungenkreislauf sind Gefäßokklusionen möglich.

PATHO

Klinik: Ungefähr 3–5 % aller Neugeborenen haben nach der Geburt eine Polyglobulie, die durch plethorisches, d. h. rötlich livides Hautkolorit der Kinder auffällt. Sie können folgende Symptome zeigen:
- **Hypoglykämien**
- Atemnot-Syndrom und Herzinsuffizienz durch erhöhten pulmonalen Widerstand
- Bei ZNS-Beteiligung: muskuläre Hypotonie, Lethargie, Zittrigkeit, Irritabilität und **Krampfanfälle**
- Bei gastrointestinaler Beteiligung: Erbrechen, nekrotisierende Enterokolitis (NEC S. 478)
- Bei Nierenbeteiligung: Nierenvenenthrombose, akutes Nierenversagen

Häufig verläuft die Polyglobulie jedoch asymptomatisch.

Diagnostik: Wenn der klinische Verdacht auf eine Polyglobulie besteht, sollte folgende Diagnostik initiiert werden:

- Blutbild und Bestimmung des Hämatokrits
- Differenzialblutbild mit Retikulozyten zur Klärung der Ätiologie: wenn eine chronische Hypoxie Ursache der Polyglobulie ist, ist die Retikulozytenzahl erhöht. Wenn die Polyglobulie durch eine plazentare Hypertransfusion entstanden ist, liegt die Retikulozytenzahl im altersentsprechenden Normbereich.
- Blutgasanalyse (BGA) und Blutzuckermessung
- Bilirubinbestimmung (Kinder mit Polyglobulie haben ein erhöhtes Risiko für eine Hyperbilirubinämie)
- neurologische Untersuchung: bei auffälligen Befunden inkl. Schädelsonografie zum Ausschluss einer Sinusvenenthrombose oder Hirnblutung.

Therapie: Das Hyperviskositäts-Syndrom wird durch eine **hohe Flüssigkeitszufuhr** (5 ml/kg KG/h) oder eine **partielle Austauschtransfusion** therapiert. Ziel ist eine Verdünnung des Blutes (Hämodilution) bis zu einem Hämatokrit von 55–60%.

Eine partielle Austauschtransfusion wird sofort durchgeführt, wenn das Neugeborene einen Hämatokrit > 70 % hat oder bei einem Hämatokrit von 65–70 % respiratorische oder neurologische Symptome zeigt.

Bei der partiellen Austauschtransfusion werden über einen großlumigen peripheren oder zentralen Zugang Portionen des hyperviskösen kindlichen Blutes abgezogen und durch die gleiche Menge von Eiweißlösung (i. d. R. 5 %ige Albuminlösung) oder 0,9 %ige NaCl-Lösung ersetzt. Das Austauschvolumen wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Austauschvolumen} = \frac{(\text{Ist-Hämatokrit} - \text{Soll-Hämatokrit})}{\text{Ist-Hämatokrit}} \times \text{Blutvolumen} \times \text{Körpergewicht}$$

Nach den therapeutischen Maßnahmen sollte das Kind weiter klinisch überwacht und der Hämatokrit in regelmäßigen Abständen bestimmt werden.

6.4 Nervensystem

6.4.1 Radiologische Diagnostik

RADIO

Bei Neugeborenen lassen sich mittels **Schädelsonografie** durch die offene große Fontanelle Fehlbildungen, Hirnblutungen, hypoxiebedingte Schädigungen und Verletzungen von Gehirn und Schädel untersuchen. Die Schädelsonografie wird darüber hinaus zum Screening und zur Verlaufskontrolle von perinatalen ZNS-Erkrankungen eingesetzt. Die **Magnetresonanztomografie** (MRT) kann strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns darstellen und dient zur Abklärung von zuvor in der Schädelsonografie aufgefallenen Befunden. Die kranielle Computertomografie (CCT) kommt wegen der hohen Strahlenbelastung bei Neugeborenen selten zum Einsatz. Bei Neugeborenen ist allerdings i. d. R. bei beiden Verfahren eine Narkose erforderlich. Daher werden diese Untersuchungen nur gezielt (z. B. Ventrikelshunts) zur Verlaufskontrolle eingesetzt.

6.4.2 Hirnblutungen

DEFINITION Blutung in das Hirnparenchym oder in die Ventrikel.

Epidemiologie: Hirnblutungen treten bei reifen Neugeborenen sehr selten auf.

Frühgeborene sind v. a. dann von Hirnblutungen betroffen, wenn sie ein **GA < 32 Wochen** oder ein **GG < 1000 g** aufweisen. In 90 % d.F. treten Hirnblutungen bei Frühgeborenen innerhalb der **ersten 3 Lebenstage** auf.

PATHO

Pathogenese: Es bestehen wesentliche pathogenetische Unterschiede zwischen Hirnblutungen bei reifen Neugeborenen und bei Frühgeborenen. Bei **reifen Neugeborenen** stehen subarachnoidale, subdurale und parenchymale Blutungen sowie fokale Infarkte im Vordergrund, die häufig aus einer traumatischen Entbindung resultieren oder Folge einer Gerinnungsstörung sein können.

Bei **Frühgeborenen** dominieren intraventrikuläre Blutungen (IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie), die von rupturierten Blutgefäßen der subependymalen Germinalmatrix ausgehen. Risikofaktoren für Hirnblutungen bei Frühgeborenen sind Unreife, Hypoxie, Azidose, Blutdruckschwankungen, arterielle Hypotonie, Hypovolämie, Gerinnungsstörungen, Blutverluste, ein persistierender Ductus arteriosus sowie Sepsis/Infektionen.

Klinik: Die klinische Symptomatik von Hirnblutungen ist variabel und uncharakteristisch. Betroffene Neugeborene können mit **Trinkschwäche, Berührungsempfindlichkeit** oder **Krampfanfällen** auffallen. Frühgeborene können zusätzlich eine **Hyperreflexie, muskuläre Hypotonie** oder **Paresen** zeigen. Bei ausgedehnten Blutungen können Apnoen, Bradykardien, Blutdruckabfall oder Temperaturregulationsstörungen auftreten.

Die Ausprägung der Symptomatik hängt vom Schweregrad der Blutung ab. Geringgradige Blutungen sind häufig initial asymptomatisch.

Diagnostik: Bei V. a. eine Hirnblutung sollte folgende Labordiagnostik eingeleitet werden: Blutbild zum Ausschluss von Anämie, Thrombopenie und Leukozytose, Gerinnungsstatus (Quick-Wert, PTT, Fibrinogen), Blutzucker und Elektrolyte. Eine Blutgasanalyse sollte erfolgen.

RADIO

Möglichst früh nach Blutungs- bzw. Symptombeginn sollte eine **Schädelsonografie** durchgeführt werden, um Zeitpunkt und Ausmaß der Blutung festzustellen. Bei ausgedehnten Befunden wird zusätzlich eine CT oder MRT (**Abb. 6.5**) durchgeführt.

Die Schwere einer intraventrikulären Blutung bei **Frühgeborenen** wird sonografisch nach den DEGUM-Kriterien beurteilt. Es gibt 3 Schweregrade: subependymale Blutung (Grad I), intraventikuläre Blutung < 50 % des Ventrikellumens (Grad II) und intraventrikuläre Blutung > 50 % des Ventrikellumens (Grad III).



Abb. 6.5 Postpartale Blutung bei einem Frühgeborenen. Der MRT-Befund zeigt eine Blutung im rechten Parietallappen, die sich in das Parenchym ausdehnt und ins Ventrikelsystem einbricht (weiße Pfeile). Um die Ventrikel ist die Signalintensität gemindert, was auf eine Leukomalazie hinweist (schwarze Pfeile). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

MERKE Tritt eine Hirnblutung primär im periventrikulären Hirnparenchym auf, wird diese als parenchymaler ischämischer Infarkt (PVHI) bezeichnet.

Zur Verlaufskontrolle sollten Schädelsonografien in kurzen zeitlichen Abständen und tägliche Messungen des Kopfumfangs durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen:

Periventrikuläre Leukomalazie: Hierunter versteht man eine Nekrose der periventrikulären weißen Substanz aufgrund von Hypoxie und Ischämie, von der v. a. Kinder mit einem GA < 28 Wochen betroffen sind. Etwa 3 Wochen nach dem schädigenden Ereignis lassen sich sonografisch viele kleine periventrikuläre Zysten nachweisen.

Prognose: Frühgeborene mit Hirnblutungen Grad I–II haben eine gute Prognose. Bei einer IVH Grad III besteht die Gefahr der Entwicklung eines **posthämorrhagischen Hydrozephalus**. Die Mortalität ist erhöht. Mögliche Langzeitfolgen schwerer Hirnblutungen sind ein persistierender Hydrozephalus, Entwicklungsverzögerung, Zerebralparese und Krampfanfälle.

MERKE Die periventrikuläre Leukomalazie ist ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Zerebralparese.

6.4.3 Peripartale Asphyxie

DEFINITION Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose beim Neugeborenen mit pH < 7,2.

Pathogenese: Die Asphyxie kann präpartal, sub partu oder postpartal auftreten und wird durch **Sauerstoffmangel** ausgelöst, wodurch es zur metabolischen Azidose, Hyperkapnie und respiratorischer Azidose kommt. Der Sauerstoffmangel hat eine Störung des Atem- und Kreislaufzentrums zur Folge. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Asphyxie sind:

- **präpartal:** Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehentätigkeit, Frühgeburt, fetale Fehlbildungen, mütterliche arterielle Hypotension
- **sub partu:** vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurvorfall, Amnioninfektions-Syndrom, traumatische Geburt, Schulterdystokie, manuelle Wendungsmanöver (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 398), Spontangeburt aus Steißlage, mütterliche arterielle Hypotension
- **postpartal:** schwere Lungenerkrankung, schwere rezidivierende Apnoen und Bradykardien, großer PDA mit Symptomen der Herzinsuffizienz, angeborene Herzfehler, septischer Schock

Klinik: Das Neugeborene zeigt nach der Geburt eine insuffiziente Atmung, Bradykardie und Zyanose („**blaue Asphyxie**"), im schlimmsten Fall eine fehlende Atmung, muskuläre Hypotonie, Bradykardie, Schock und Blässe („**weiße Asphyxie**"). Nach der Akutphase unmittelbar postpartal können innerhalb der ersten 72 Lebensstunden weitere Symptome als Zeichen der abgelaufenen Hypoxie verschiedener Organsysteme auftreten:

- **ZNS**: hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (s. u.)
- **Lunge**: persistierende fetale Zirkulation (PDA, PPHN), Schocklunge
- **Niere**: prä- oder intrarenales Nierenversagen, tubuläre Nekrose
- **Gastrointestinaltrakt**: nekrotisierende Enterokolitis, Schockleber
- **Blut**: Hypo- oder Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Laktatazidose
- **Gerinnung**: Thrombozytopenie, Verbrauchskoagulopathie, Nierenvenenthrombose
- **Endokrinologie**: SIADH (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 296).

Diagnostik: Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine **Azidose** (pH < 7,20, schwere Azidose: pH < 7,00).

Therapie: Die Erstversorgung des asphyktischen Neugeborenen orientiert sich an seinem Zustand. Neugeborene mit einem **Apgar-Score ≤ 6** müssen abgesaugt und mit Sauerstoff über eine Maske versorgt werden. Eine Beutelbeatmung oder sogar eine Intubation sind ggf. erforderlich.

Bei einem **Apgar-Score < 5** Punkte sind weitere Reanimationsmaßnahmen (s. Notfallmedizin S. 11) einzuleiten.

Neugeborene mit schwerer Azidose bzw. einem **10-min-Apgar < 5** können nach Kreislaufstabilisation mit einer **therapeutischen Hypothermie** behandelt werden. Hierbei werden die betroffenen Kinder bis auf eine (rektal gemessene) Körpertemperatur von 33–34 °C abgekühlt. Die Hypothermiebehandlung wird möglichst innerhalb von 6 h postpartal begonnen und über 72 h durchgeführt.

Prognose: Die Prognose ist sehr schlecht bei Neugeborenen mit einem 10-min-Apgar < 4 (Mortalitätsrate fast 70 %), während Kinder mit einem 10-min-Apgar ≥ 4, optimaler Behandlung, Normalisierung des Muskeltonus innerhalb von 72 h und Ausbleiben von Krampfanfällen in nahezu 99 % d.F. keine bleibenden Schäden davontragen. Der Übergang von der peripartalen Asphyxie zum **hypoxisch-ischämischen Hirnschaden** (hypoxisch-ischämische Enzephalopathie) ist fließend.

Kinder, die eine Hypothermiebehandlung bekamen, zeigen ein geringeres Ausmaß an neurologischen Schädigungen.

6.4.4 Hypoxämisch-ischämische Enzephalopathie

DEFINITION **Hirnschädigung** auf Basis einer **peripartalen Asphyxie.**

Epidemiologie und Klinik: Eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) tritt bei 1,5–6 % aller Neugeborenen auf und manifestiert sich innerhalb von 48 h nach der Geburt. Man unterscheidet 3 Schweregrade, wobei diese von der Dauer und Schwere der peripartalen Asphyxie abhängig sind:

- **Stadium 1:** Lethargie bis muskuläre Übererregbarkeit, Dauer der Symptome ≤ 24 h, gute Prognose
- **Stadium 2:** Lethargie, muskuläre Hypotonie, gesteigerte Muskelreflexe, evtl. Krampfanfälle und Hirnödem, Dauer der Symptome < 5–7 Tage, variable Prognose
- **Stadium 3:** Stupor bis Koma, muskuläre Hypotonie, überstreckte Körperhaltung, fehlende Reflexe, Krampfanfälle und Hirnödem, Dauer der Symptome > 1 Woche, sehr schlechte Prognose.

RADIO

Diagnostik: Sonografisch lassen sich in der Akutphase **inhomogene Echogenitätsvermehrungen** bzw. ein **Hirnödem** nachweisen.

Bei schwerer HIE entstehen im zeitlichen Verlauf multiple Defekte der Hirnsubstanz und ein Hydrozephalus e vacuo, die sonografisch oder im MRT nachweisbar sind. Das Gehirnvolumen ist deutlich vermindert (Hirnatrophie).

6.4.5 Krampfanfälle des Neugeborenen

Epidemiologie: Die Inzidenz neonataler Krampfanfälle beträgt 3,5:1000. Ungefähr 0,5 % aller reifen Neugeborenen und 20 % aller Frühgeborenen erleiden zerebrale Anfälle.

Ätiologie: Idiopathische Neugeborenenkrämpfe sind sehr selten. Ein neonataler Krampfanfall ist **fast immer** ein Hinweis auf eine zugrunde liegende **(ZNS-)Erkrankung** wie hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (am häufigsten bei Neugeborenen), intraventrikuläre Blutung (häufig bei Frühgeborenen), Subarachnoidalblutung, zerebrale Fehlbildungen, benigne familiäre neonatale Epilepsie, Stoffwechselerkrankungen (z. B. angeborene Störungen, Hypoglykämie), Hypokalzämie, Infektionen (Meningitis, Enzephalitis) oder ein neonatales Entzugssyndrom.

Klinik: Das neonatale Krampfmuster ist in Abhängigkeit vom Gestationsalter unreif. Es ist schwer beurteilbar, weil die klinischen Symptome sehr vielfältig sind. Bei **> 50 %** aller Neugeborenenkrämpfe liegen **subtile Krampfanfälle** vor (**Tab. 6.6**). Neonatale Anfallstypen unterscheiden sich in ihrem klinischen Bild von den Krampfanfällen älterer Kinder und Erwachsener. Daher ist die klinische Einteilung adulter Anfallstypen bei Neugeborenen nicht anwendbar.

MERKE Ein Neugeborenes, das nicht atmet, kann gerade krampfen!

Diagnostik: Abhängig von der Symptomatik sollten die Neugeborenen gezielt untersucht werden:

- Schwangerschafts- und Geburtsanamnese
- Laboruntersuchung (Glukose, Elektrolyte mit Kalzium, Magnesium, Ammonium, Laktat, Blutgase Thrombophiliediagnostik (bei V. a. zerebrale Thrombose) und STORCH-Diagnostik (Serologie, Abstriche)
- Urinuntersuchung (Urinkultur für CMV, toxikologische Untersuchungen bei V. a. Drogenkonsum der Mutter)
- Schädelsono, CCT, MRT (bei V. a. intrakranielle Blutungen oder Fehlbildungen)
- EEG
- Liquordiagnostik.

Tab. 6.6 Symptomatik und Einteilung von Neugeborenenkrämpfen

Anfallstyp	Symptomatik	EEG
subtile Krampfanfälle	Stereotype, sich wiederholende Bewegungsabläufe: • Bewegungen von Mund und Zunge mit Kauen, Speicheln, Saugen, Schmatzen, Grimassieren • Blinzelbewegungen der Augenlider, Nystagmus, Blickdeviation, starrer Blick • „Radfahrbewegungen" der Beine • „Paddelbewegungen" der Arme Apnoen, Tachykardie, Blutdruckanstieg Veränderung des Hautkolorits	variabel
klonische Krampfanfälle	langsame, rhythmische Zuckungen	häufig pathologisch
tonische Krampfanfälle	Kontraktion von Muskelgruppen, fokal oder generalisiert	fokal: häufig pathologisch generalisiert: selten pathologisch
myoklonische Krampfanfälle	schnelle, kurze Zuckungen von Muskeln an den Extremitäten oder am Stamm, fokal oder generalisiert	variabel

Differenzialdiagnosen: Die wichtigsten Differenzialdiagnosen von Neugeborenenkrämpfen sind:

- **neonatale Zittrigkeit** (bedingt durch Medikamente oder neonatales Entzugssyndrom): Typisch sind hier im Unterschied zum Krampfanfall die fehlenden Augenbewegungen, die exogene Auslösbarkeit, der konstante Tremor, keine vegetativen Veränderungen und die Tatsache, dass das Zittern unterbrochen werden kann, wenn man die betroffene Extremität festhält oder bewegt.
- **überschießender Moro-Reflex**
- benigne **Schlafmyoklonien** (unterbrechbar)
- **Hyperekplexie** (Stiff-baby- bzw. Stiff-man-Syndrom, s. Neurologie S. 967)
- **Neugeborenentetanus** (S. 492).

Therapie: Zunächst sollte die kardiorespiratorische Stabilität gesichert sein.

PHARMA

Die medikamentöse Akuttherapie von Neugeborenenkrämpfen folgt einem Stufenschema:

- **spezifische Therapie** (S. 464)
  - bei **Hypoglykämie**: Glukoseinfusion
  - bei **Hypokalzämie**: Kalziuminfusion
  - bei **Hypomagnesiämie**: Magnesiumgabe i. m.
  - bei Verdacht auf **pyridoxinabhängige Epilepsie**: Pyridoxininfusion unter EEG-Kontrolle
- **symptomatische Therapie** mit Antiepileptika (1. Wahl: Phenobarbital, dann Phenytoin, Valproat und Benzodiazepine wie Lorazepam und Clonazepam).

Die antikonvulsive Therapie sollte unter strenger Indikationsstellung und Wirkspiegelkontrolle erfolgen. Ein Ausschleichversuch ist bei einem normalen EEG über 3 Wochen nach dem letzten Anfall möglich.

Die Langzeittherapie richtet sich nach der Grunderkrankung.

6.4.6 Fehlbildungen des ZNS und des Rückenmarks

Siehe S. 578 und Neurologie S. 896.

6.5 Atmung

6.5.1 Radiologische Diagnostik

RADIO

Zur Thoraxdiagnostik in der Neonatologie wird zunächst eine **Röntgenaufnahme im sagittalen Strahlengang** (i. d. R. im Liegen als Bettaufnahme) angefertigt. Eine Aufnahme im lateralen Strahlengang ist nur dann indiziert, wenn auf Basis der sagittalen Aufnahme kein eindeutiger Lungenbefund zu erheben ist. Die Befundung der neonatalen Röntgen-Thorax-Aufnahme erfolgt nach den Kriterien der Erwachsenenradiologie. Besonderheiten bei Neugeborenen sind die Mediastinalverbreiterung durch den **Thymus**, die **Thoraxform** (Verhältnis von sagittalem zu transversalem Durchmesser = 1:1) und der **Herzthoraxquotient** (beim Neugeborenen 0,5). Die Sonografie kommt bei Neugeborenen zunehmend zur Thoraxdiagnostik (bei V. a. Pleuraerguss, Lungenfehlbildungen) zur Anwendung.

Tab. 6.7 Ursachen von neonataler Dyspnoe

Erkrankung	Ursache	Häufigkeit
Surfactantmangel-Syndrom	Mangel an Surfactant	60 %
konnatale Pneumonie	intrauterine oder perinatale Infektion, v. a. bei Amnioninfektionssyndrom und/oder B-Streptokokken- oder Ureaplasmenbesiedelung der Mutter	20 %
Aspirationspneumonie	Aspiration von Mekonium (S. 475) oder anderen Fruchtwasserbestandteilen	10–12 %
Flüssigkeitslunge	verzögerte Resorption der pränatal in den Alveolen vorhandenen Flüssigkeit (S. 474)	8–10 %
Fehlbildungen	Lungenhypoplasie (S. 476), lobäres Lungenemphysem (S. 476), Zwerchfellhernie (S. 477), Choanalatresie (S. 488), Herzfehler	
Pneumothorax	spontan, durch Beatmung (v. a. CPAP oder Beatmung mit hohem PEEP) oder Blähhübe	1 %

CT und MRT werden in der Neonatologie bei besonderen Fragestellungen verwendet (z. B. CT zur Beurteilung des Ausmaßes einer bronchopulmonalen Dysplasie).

6.5.2 Atemnot bei Neugeborenen

Atemnot bei Neu- und Frühgeborenen kann ein Hinweis auf Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese sein (**Tab. 6.7**). Die typischen Symptome sind Tachypnoe, inspiratorische Einziehungen und exspiratorisches Stöhnen.

6.5.3 Surfactantmangel-Syndrom

Synonym: Respiratory-Distress-Syndrom (RDS), Atemnotsyndrom des Frühgeborenen

DEFINITION Durch Surfactantmangel und Lungenunreife hervorgerufenes Atemnotsyndrom, das v. a. Frühgeborene betrifft.

Epidemiologie und Ätiologie: Das Surfactantmangel-Syndrom (SMS) tritt bei 50–80 % der **Frühgeborenen < 28. Schwangerschaftswoche** bzw. **< 1000 g** auf. Kinder diabetischer Mütter können wegen ihrer Unreife ebenfalls einen primären Surfactantmangel mit konsekutivem SMS aufweisen. Sekundär kann die Surfactantsynthese durch Hypoxie, Azidose, Hypothermie und Infektionen gestört werden.

Klinik: Das SMS manifestiert sich nach einem symptomfreien Intervall von Minuten bis Stunden nach der Geburt mit einer **Tachydyspnoe, Nasenflügeln, sternalen** und **interkostalen Einziehungen** sowie **exspiratorischem Stöhnen.**

PATHO

Das Atemnot-Syndrom wurde früher auch als **„hyaline Membrankrankheit"** bezeichnet, da bei der Sektion von verstorbenen Kindern hyaline Membranen als Zeichen

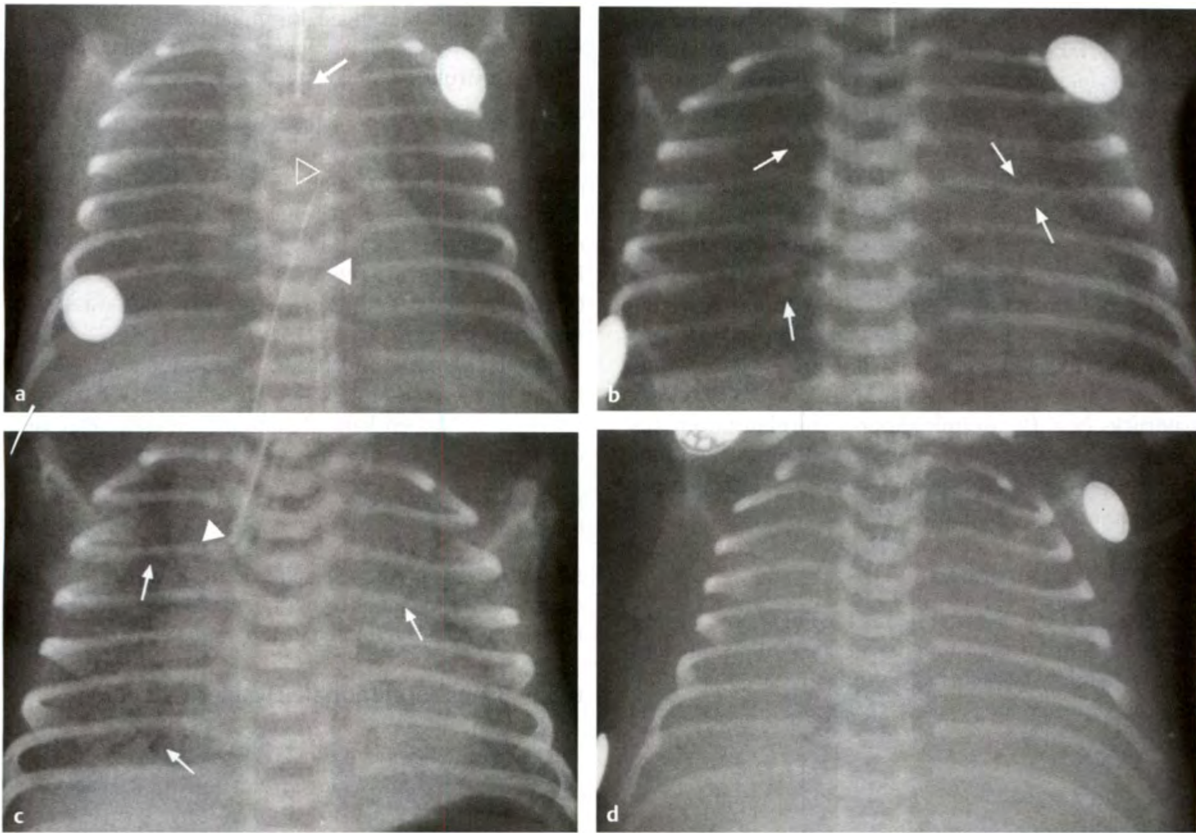


Abb. 6.6 Atemnotsyndrom. **a Stadium I:** Diffuse, retikulogranuläre Verschattung (Pfeil: Tubus, Pfeilspitzen: Nabelvenen- und Nabelarterienkatheter). **b Stadium II:** Stadium I plus Aerobronchogramm (Pfeile) über den Mediastinalschatten hinaus. **c Stadium III:** Stadium II plus nur unscharf abgrenzbare Mediastinal- und Zwerchfellkontur (Pfeilspitze: Tubus). **d Stadium IV:** Kleine, luftfreie Lunge („weiße Lunge"). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

des Surfactantmangels in der Lunge gefunden wurden. Das histologische Bild zeigt Atelektasen und Dystelektasen neben erweiterten Bronchioli und überblähten Alveolen. Es besteht ein interstitielles Ödem durch stark erweiterte Kapillaren und Venen.

Diagnostik: Das **Atemgeräusch** ist **abgeschwächt**. Die arterielle Blutgasanalyse zeigt eine Hypoxämie und Normokapnie (in schweren Fällen auch eine Hyperkapnie).

RADIO

Die Röntgen-Thorax-Aufnahme dient der Diagnosestellung und Einteilung des Surfactantmangel-Syndroms in 4 Stadien nach Giedion (**Abb. 6.6**).

Therapie: Zur Vermeidung von Belastungen und zur Minimierung des Sauerstoffbedarfs sollte **„Minimal-Handling"**-Pflege unter intensiver Überwachung der Vitalparameter praktiziert werden. Bei leichtem Atemnot-Syndrom ist eine kontrollierte Gabe von **Sauerstoff** ausreichend. Neugeborene mit stärkerer klinischer Symptomatik sollten eine **CPAP-Atemhilfe** erhalten. Eine endotracheale Intubation und eine IMV-Beatmung mit **PEEP** sind bei persistierender Hypoxämie notwendig, um einen Kollaps der Alveolen bei Exspiration zu vermeiden.

PHARMA

Ist auch nach Intubation der Sauerstoffbedarf aufgrund einer Hypoxämie erhöht ($FiO_2 > 40\%$) und liegen entsprechende o. g. radiologische Zeichen vor, sollte **Surfactant** substituiert werden. Dabei wird natürlicher Surfactant (aus Schweine- oder Rinderlungen) oder synthetischer Surfactant intratracheal durch den Beatmungstubus appliziert. Surfactant reduziert die Oberflächenspannung des dem Alveolarepithel aufliegenden Flüssigkeitsfilms. Innerhalb von weniger als einer Stunde nach der Surfactantgabe ist der Sauerstoffbedarf rückläufig.

Im Bezug auf die Mortalität und die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie bestehen keine Unterschiede zwischen natürlichem und synthetischem Surfactant. Neugeborene, die natürlichen Surfactant erhalten, haben kurzfristig einen geringeren Sauerstoffbedarf und erleiden seltener einen beatmungsassoziierten Pneumothorax. Aus diesem Grund wird ein natürliches Surfactantpräparat in der Anwendung bevorzugt.

Prävention: Das Atemnotsyndrom ist hauptsächlich eine Erkrankung von Frühgeborenen. Eine Hinauszögerung von Frühgeburten stellt die beste Präventionsmaßnahme des Atemnotsyndroms dar. Diabetische Schwangere sollten mit Insulin optimal eingestellt werden.

PHARMA

Droht eine Frühgeburt **vor** Ende der **34. Schwangerschaftswoche**, sollte eine intrauterine Lungenreifung durch 2-malige Gabe von **Betamethason** an die Mutter (i. m.) induziert werden (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 388). Wenn zwischen Betamethasongabe und Geburt mindestens 24–72 h liegen, sind positive Effekte auf die Lungenreife des Kindes nachweisbar.

Notfall | Anästhesie | Chirurgie | Ortho | Gyn | Genetik | Päd | Uro | Derma | HNO | Augen | Neuro | Psych.

Bei Frühgeborenen **< 30. Schwangerschaftswoche** sollte eine **Surfactantgabe** unmittelbar nach der Intubation erfolgen, auch wenn die Intubation primär postpartal vorgenommen wird und (noch) keine klinischen und radiologischen Zeichen eines Atemnotsyndroms vorliegen.

Prognose: Die Prognose ist abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes und weiteren Faktoren wie Gestationsalter und Komorbiditäten. Durch Intubation und maschinelle Beatmung besteht das Risiko von Pneumonie und Pneumothorax. Bei längerer andauernder Beatmung können sich eine bronchopulmonale Dysplasie (S. 474) und eine Frühgeborenenretinopathie (s. Augenheilkunde S. 851) entwickeln. Schwankungen des Sauerstoffpartialdrucks (v. a. Hypoxämie) können Hirnblutungen auslösen. Weitere Komplikationen aufgrund der Hypoxämie sind ein persistierender Ductus arteriosus und eine persistierende fetale Zirkulation.

6.5.4 Flüssigkeitslunge

Ursache der Flüssigkeitslunge (wet lung) ist eine verzögerte Resorption der in den Alveolen enthaltenen Flüssigkeit. Da bei Schnittentbindungen das „Auspressen" des Thorax beim Durchtritt des Neugeborenen durch den Geburtskanal ausbleibt, tritt die Flüssigkeitslunge in diesen Fällen häufiger auf („**Sectiolunge**"). Postpartal tritt eine transiente Tachypnoe als Zeichen einer respiratorischen Adaptationsstörung auf. Weitere Symptome sind Nasenflügeln, Einziehungen, eine stöhnende Atmung und im schlimmsten Fall eine Zyanose.

RADIO

Im **Röntgen-Thorax** sind eine symmetrische perihiläre Zeichnungsvermehrung und eine Überblähung der Lunge zu erkennen. Pleuraergüsse können auftreten.

Die initiale Therapie besteht in der Gabe von Sauerstoff. Bei Zeichen respiratorischer Erschöpfung sollte das Neugeborene eine CPAP-Atemhilfe erhalten. Die klinischen Symptome und radiologischen Befunde bilden sich innerhalb von 3 Tagen zurück.

6.5.5 Apnoen

DEFINITION
- **Apnoe:** Atempause > 20 s mit oder ohne Zyanose oder Bradykardie
- **periodische Atmung:** Atempausen > 3 s, aber < 20 s, die nicht mit Bradykardien einhergehen.

Klinik: Apnoen kommen häufiger bei Frühgeborenen als bei reifen Neugeborenen vor. Sie können Symptome für eine Vielzahl von pathologischen Zuständen sein. Die häufigsten Auslöser sind:
- **Apnoe-Bradykardie-Syndrom** durch Unreife des Gehirns und des autonomen Nervensystems von Frühgeborenen
- Infektionen (Neugeborenensepsis, Meningitis)
- Hypoxämie, Hypovolämie
- Hypoglykämie, Elektrolytstörungen
- Medikamente (auch Medikamente der Mutter)
- intrakranielle Blutungen, Krampfanfälle
- reflektorisch: durch Absaugen, gastroösophagealen Reflux, Obstruktionen der Atemwege.

Therapie: Früh- und Neugeborene mit Apnoe-Bradykardie-Syndrom benötigen eine Monitor-Überwachung von Atemfrequenz, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung.

Im Apnoeanfall hilft eine behutsame Stimulation durch Berühren des Kindes. Bei leichten Apnoeanfällen kann eine Lagerungstherapie (Bauchlage mit erhöhtem Oberkörper) oder eine Hängematte bzw. ein Wasserbett Besserung bringen.

PHARMA

Rezidivierende Apnoen oder Apnoeanfälle mit Bradykardie werden mit oralem Koffein behandelt. Bei koffeinrefraktären Apnoen kann Doxapram i. v. eingesetzt werden.

Neugeborene unter Koffeintherapie haben einen erhöhten Energieverbrauch.

Bei obstruktiven Apnoen sollte eine CPAP-Therapie initiiert werden. Wenn alle Therapiemaßnahmen nicht greifen, sind Intubation und Beatmung indiziert.

6.5.6 Bronchopulmonale Dysplasie

DEFINITION Chronische Lungenerkrankung von Frühgeborenen mit proliferativ veränderten Alveolen und Bronchiolen und charakteristischen radiologisch erkennbaren Veränderungen, bei der eine Sauerstofftherapie oder maschinelle Beatmung mit FiO_2 > 30 % über den 28. Lebenstag bzw. die 36. Schwangerschaftswoche hinaus notwendig ist.

Epidemiologie: Etwa 1–2 % der stationär behandelten Neugeborenen und ungefähr 10 % der Frühgeborenen mit einem GG < 1500 g und 30–60 % der Frühgeborenen mit einem GG < 1000 g entwickeln eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD).

Risikofaktoren:
- Surfactantmangel-Syndrom mit maschineller Beatmung
- Baro- und Volutrauma sowie Hyperoxie durch invasive Beatmung
- Infektionen (Neugeborenensepsis oder Ureaplasmenpneumonie)
- Vitamin-A-Mangel.

Klinik: Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie zeigen Symptome wie **Tachypnoe, Dyspnoe, Einziehungen** und einen **chronischen, nichtproduktiven Husten.** Der Sauerstoffbedarf bleibt für Wochen bis Monate mit einem FiO_2 > 30 % erhöht. BPD-Kinder leiden später häufiger an obstruktiven Bronchitiden sowie pulmonalen Infekten und entwickeln häufiger ein Asthma bronchiale. Bei reduzierter Compliance und vermehrter Resistance der Lunge können Schädigungen der Lungengefäße und eine pulmonale Hypertonie bis zur Entwicklung eines Cor pulmonale entstehen.

RADIO

Diagnostik: Im **Röntgenbild** fällt der durch die Atemanstrengungen glockenförmig erweiterte Thorax auf. Die Lunge zeigt Atelektasen neben überblähten Bezirken und Emphysemblasen und ein interstitielles Ödem. Im klinischen Alltag ist die Röntgen-Thorax-Aufnahme nur zur Verlaufskontrolle geeignet. Sie kann jedoch nicht das volle Ausmaß der Lungenveränderungen darstellen. Um die Ausprägung der BPD zu erfassen, wird die **Computertomografie in Spiraltechnik** eingesetzt.

Therapie: Die kontrollierte Gabe von **Sauerstoff** mit einem Zielbereich der Sauerstoffsättigung von ≥ 93 % ist bei BPD-Kindern essenziell. Die Beendigung der Sauerstofftherapie sollte durch schrittweise Entwöhnung erfolgen. Ist nach Entlassung eine Heimsauerstofftherapie notwendig, sollte diese unter Monitorüberwachung vorgenommen werden.

MERKE Essenziell ist die Prävention von Atemwegsinfekten. Daher sollten Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie frühzeitig geimpft werden. Sie zählen zu den Risikopatienten, für die eine Influenzaimpfung ab dem 6. Lebensmonat empfohlen wird. Kinder mit BPD können besonders schwer an der RSV-Bronchiolitis (S. 554) erkranken.

PHARMA

Zur Prophylaxe sollte eine parenterale Vitamin-A-Substitution (i. m. über mindestens 4 Wochen) vorgenommen werden.

Steroide wie Dexamethason und niedrigdosiertes Hydrokortison zeigen bei **systemischer Gabe** eine gute Wirksamkeit und können Entstehung und Verlauf einer BPD günstig beeinflussen. Es wurde nachgewiesen, dass bei einem Therapiebeginn in der 2. Lebenswoche die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich höher liegt als bei einem Therapiebeginn zu einem späteren Zeitpunkt. Cave: Wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Zerebralparesen, intestinale Perforationen) allerdings **nur bei lebensbedrohlichen Situationen** einsetzen!

Inhalative Steroide (Budesonid und Fluticason) sind bei BPD nur bei effektiver Inhalation wirksam. Sie kommen zeitlich begrenzt (bis $FiO_2 = 21\,\%$ für 5 Tage) und zur Vermeidung systemischer Steroide zum Einsatz.

Bronchodilatatoren wie Salbutamol, Ipatropiumbromid und ggf. Cromoglycinsäure werden bei klinischen Zeichen der Obstruktion (Giemen, verlängertes Exspirium) und zusätzlich zu inhalativen Steroiden über mindestens 2 Wochen gegeben.

Diuretika (Furosemid oder Spironolakton und Hydrochlorothiazid) sollten bei der BPD unter stationären Bedingungen und unter Elektrolytkontrollen zur Reduktion des interstitiellen Lungenödems eingesetzt werden.

Risikoreduktion: Das Risiko einer bronchopulmonalen Dysplasie kann gesenkt werden durch eine frühzeitige Substitution von Surfactant (v. a. bei Frühgeborenen mit Geburt < 30. Schwangerschaftswoche), durch einen restriktiven Umgang mit Intubation und Beatmung (strenge Indikationsstellung, frühe Extubation) und durch schonende Beatmungsverfahren und CPAP. Eine Restriktion der Flüssigkeitszufuhr und eine frühe Behandlung hämodynamisch relevanter Herzfehler (persistierender Ductus arteriosus, persistierende fetale Zirkulation) senken ebenfalls das Risiko.

6.5.7 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Synonym: persistierende fetale Zirkulation (PFC)

DEFINITION Postnatal weiterbestehende pulmonale Hypertonie mit Rechts-links-Shunt über Foramen ovale, Ductus arteriosus und intrapulmonale Gefäße.

Pathogenese: Risikofaktoren für eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) sind:

- Diabetes der Mutter während der Schwangerschaft
- Asphyxie
- Infektionen (Neugeborenensepsis)
- Polyzythämie
- Hypothermie
- Hypoglykämie
- Atemwege:
  - Lungenhypoplasie (angeborene Zwerchfellhernie, Anhydramnion, Hydrops fetalis)
  - Mekoniumaspirations-Syndrom (s. u.)
  - transiente Neugeborenentachypnoe (S. 474)
  - Surfactantmangel-Syndrom
  - Pneumothorax.

Klinik: Bei der Auskultation kann ein lauter 2. Herzton sowie bei Trikuspidalinsuffizienz ein Systolikum auffallen. Der systemische Blutdruck ist niedrig.

Diagnostik: Mittels Pulsoxymetrie (simultane Messung an beiden Armen) lässt sich ein Unterschied der prä- bzw. postduktalen Sauerstoffsättigung bestimmen.

RADIO

In der Echokardiografie lassen sich die Rechts-links-Shuntverbindungen darstellen.

Therapie: Zunächst sollte das zugrunde liegende Krankheitsbild behandelt und Stress durch diagnostische und therapeutische Maßnahmen vermieden werden („minimal handling“). Die weitere Therapie umfasst die Normalisierung des systemischen Blutdrucks zur Verminderung des Shuntvolumens. Eine maschinelle Beatmung (mit niedrigem PEEP) oder ggf. NO-Beatmung können notwendig werden.

6.5.8 Mekoniumaspirationssyndrom

DEFINITION Nachweis von grünem Fruchtwasser in der Lunge. Die aspirierten Mekoniumpartikel führen zu Atelektasen, Obstruktion der Bronchiolen und einer chemischen Pneumonie. Deswegen nach Möglichkeit das Kind nicht manuell stimulieren, bevor nicht gründlich abgesaugt wurde.

Risikofaktoren: Ein vorzeitiger Mekoniumabgang mit grünem Fruchtwasser findet bei ca. 10 % der Geburten statt, von diesen Neugeborenen sind nur 5–10 % von einem Mekoniumaspirationssyndrom (MAS) betroffen.

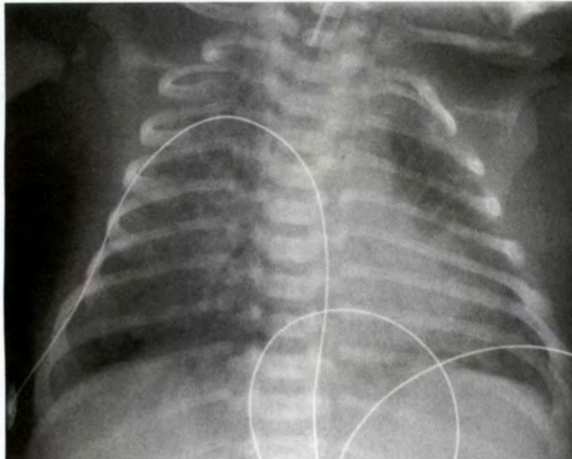


Abb. 6.7 **Mekoniumaspirationssyndrom.** Grobfleckige, teils konfluierende Verdichtungen bei MAS. [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

Risikofaktoren für einen vorzeitigen Mekoniumabgang sind übertragene Neugeborene sowie intrauteriner Stress (Hypoxie, Asphyxie).

Klinik: Beim MAS zeigen die betroffenen Neugeborenen eine **schwere Ateminsuffizienz** mit fehlender Spontanatmung oder Dyspnoe mit exspiratorischem Stridor, Zyanose, Bradykardie und muskulärer Hypotonie.

Komplikationen: Wegen der geschädigten Lunge besteht das Risiko von persistierender fetaler Zirkulation (S. 475), Pneumothorax und bakterieller Superinfektion.

Diagnostik: Das Fruchtwasser ist grün verfärbt. Der Zeitpunkt des Mekoniumabgangs vor der Geburt kann anhand des Ausmaßes von **grünlichen Verfärbungen des Körpers** abgeschätzt werden. Abhängig von der Mekoniummenge tritt eine Grünfärbung der Nabelschnur nach 15–60 min, der Finger- und Zehennägel nach 4–6 h und der Käseschmiere nach 12–14 h auf.

Bei der Auskultation fallen Rasselgeräusche auf. Die Sauerstoffsättigung ist erniedrigt. Die arterielle Nabelschnur-BGA zeigt eine **schwere Azidose**.

RADIO

Der Röntgen-Thorax zeigt multiple und über die gesamte Lunge verteilte, konfluierende Verdichtungen (**Abb. 6.7**).

Therapie:

Erstversorgung: Bei grünem, erbsbreiartigem Fruchtwasser sollte schnellstmöglich **oral abgesaugt** werden, **sobald der Kopf geboren** ist (Cave: Nasales Absaugen wirkt atemstimulierend und ist daher nicht primär indiziert!). Unmittelbar postpartal sollte die Stimmritze laryngoskopisch eingestellt und die Trachea abgesaugt werden. Auch der Magen sollte abgesaugt werden. Da die Mekoniumaspiration bereits intrauterin stattgefunden hat, können diese Maßnahmen ein MAS abmildern, aber nicht verhindern.

MERKE So viel Mekonium wie möglich absaugen, um die Symptomatik nicht zu verschlimmern.

Weitere Therapie: Neugeborene mit Mekoniumaspiration ohne klinische Symptome bedürfen lediglich einer intensivierten Überwachung. Neugeborene mit einer schweren respiratorischen Beeinträchtigung sollten intubiert und maschinell beatmet werden. Eine Bronchiallavage mit Surfactantapplikation kann indiziert sein.

6.5.9 Fehlbildungen von Lunge und Pleura

Lungenhypoplasie: Funktionstüchtige, jedoch zu kleine Lunge, sodass es zu Tachy- und Dyspnoe sowie zur Zyanose kommt. Eine Lungenhypoplasie kann genetisch bedingt sein oder durch andere Erkrankungen wie eine kongenitale Zwerchfellhernie oder ein An-/Oligohydramnion ausgelöst werden.

Die Therapie erfolgt symptomatisch mittels Sauerstoffgabe. Cave: Bei Intubation und maschineller Beatmung Pneumothoraxgefahr der hypoplastischen Lunge!

Als **Potter-Sequenz** wird das Auftreten von Harntraktanomalien mit verminderter oder fehlender Harnproduktion (beidseitige Nierenagenesie, -dysplasie oder obstruktive Uropathie) und konsekutivem An- oder Oligohydramnion bezeichnet. Der Fetus entwickelt infolge des Anhydramnions eine charakteristische Facies (tief sitzende Ohren, Hypertelorismus, Mikrognathie), Klumpfüße und eine **Lungenhypoplasie**, deren Schweregrad für die Prognose entscheidend ist.

Kongenitales lobäres Lungenemphysem: Überblähung von einem oder mehr Lungenlappen. Meist sind die Oberlappen betroffen. Durch Knorpelhypoplasien oder intraluminale Hindernisse eines Bronchus entwickeln sich ein Ventilmechanismus und eine konsekutive Überblähung des distal davor gelegenen Lungenabschnitts. Klinisch kommt es zur rasch progredienten Dyspnoe mit exspiratorischem Stöhnen und Zyanose. Im Röntgen-Thorax ein aufgehellter Lungenlappen, evtl. eine Mediastinallagerung zur Gegenseite. Bei Ateminsuffizienz ist die chirurgische Resektion erforderlich.

Kongenitale Lungenzyste: Fehlbildung der Lunge, bei der einzelne oder multiple Zysten v. a. in den Unterlappen lokalisiert sind. Neigung zu rezidivierenden, lokalisierten Bronchopneumonien. Röntgenologisch ähnlich wie das Emphysem, allerdings sind die Zysten vorwiegend im Unterlappen lokalisiert und füllen diesen nicht ganz aus. Falls der Befund im Röntgenbild nicht klar zu erkennen ist, sollte ein Spiral-CT durchgeführt werden. Bei Infektion, Abszedierung oder Größenzunahme wird eine Resektion notwendig.

Zystisch-adenomatoide Malformation: Meist einseitige Fehlbildung von Lungenanteilen mit zystischer Umwandlung der terminalen Bronchiolen, Proliferation der glatten Muskulatur der Zystenwand und Auskleidung der Zysten mit polypös verändertem, respiratorischem Epithel. Die

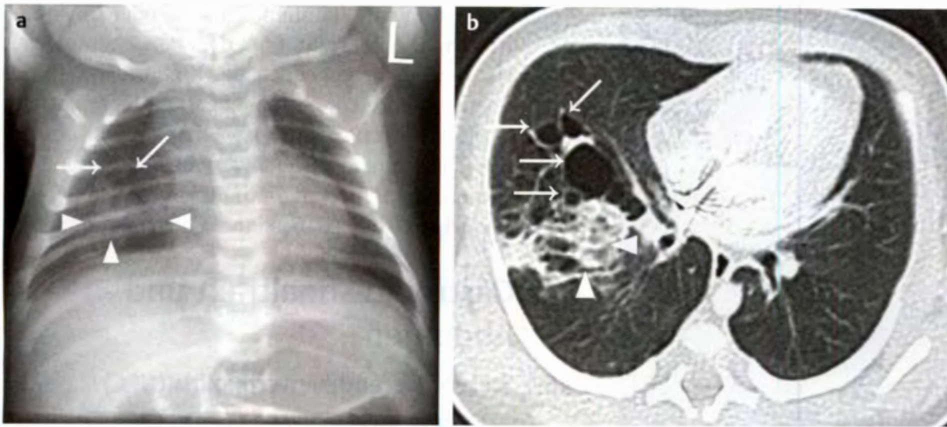


Abb. 6.8 **Zystisch-adenomatoide Malformation. a** Röntgen-Thorax: Rechts basale, segmentale Verdichtung (Pfeilspitze) und kleine Aufhellungen (Pfeile). **b** CT mit KM: Solides Gewebe, das KM aufnimmt (Pfeilspitzen), sowie mehrere Zysten (Pfeile). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Zysten können mit Flüssigkeit oder Schleim gefüllt sein. In den betroffenen Lungenabschnitten sind im Röntgen-Thorax unterschiedlich große Aufhellungen sichtbar (**Abb. 6.8**). Verschattungen können auf eine Flüssigkeit in den Zysten hinweisen. Es kommt zur Medialstinalverlagerung auf die kontralaterale Seite. Die ipsilaterale Lunge ist meist hypoplastisch und zeigt in den an die Zysten angrenzenden Bereichen Kompressionsatelektasen. Um das gesamte Ausmaß darstellen zu können, sollte ein CT angefertigt werden. Da ein erhöhtes Entartungsrisiko besteht, ist eine frühzeitige Resektion anzustreben.

MERKE Die zystisch-adenomatoide Malformation ist sonografisch bereits pränatal diagnostizierbar: Neben Zysten sind die Mediastinalverschiebung sowie ein Polyhydramnion bei Ösophaguskompression erkennbar.

Lungensequester: Lungenanteil (sog. Nebenlunge) ohne Anschluss an das Bronchialsystem mit arterieller Versorgung aus der Aorta (supra- oder infradiaphragmal). Die venöse Drainage erfolgt in die Lungenvenen, in die systemischen Venen oder in die Pfortader. Ein Lungensequester kann entweder unter der Pleura visceralis gelegen sein (**intrapulmonaler Sequester**, in 75 % d.F.) oder einen eigenen pleuralen Überzug (**extrapulmonaler Sequester**, 25 %) besitzen. In den meisten Fällen ist er links basal zu finden. Lungensequester können zu rezidivierenden, lokalisierten Pneumonien führen. Im Röntgen-Thorax stellt sich ein Lungensequester als posterobasal gelegene, homogene, dreieckige oder ovale Verdichtung dar. Zur Darstellung der zu- und abführenden Gefäße des Lungensequesters sind vor der Resektion weiterführende Untersuchungen wie Sonografie oder MRT bzw. CT indiziert. Extrapulmonale Sequester werden reseziert, bei intrapulmonalem Sequester wird eine Lobektomie angestrebt.

6.5.10 Kongenitale Zwerchfellhernie

DEFINITION Angeborener Zwerchfelldefekt mit Verlagerung von Bauchorganen in den Thorax, begleitende Lungenhypoplasie auf der betroffenen Seite.

Epidemiologie: Die Prävalenz der angeborenen Zwerchfellhernie liegt bei 1:2500, wobei Jungen doppelt so häufig wie Mädchen betroffen sind. In 95 % d.F. ist die Hernie einseitig (vorwiegend links), in 4% bilateral. In 1 % d.F. ist die Hernie so groß, dass man von einer **Zwerchfellaplasie** sprechen kann. In 85 % d.F. findet man eine **posterolaterale Hernie** (Bochdalek-Hernie) vor.

Ätiopathogenese: Noch nicht vollständig geklärt. In den meisten Fällen tritt eine kongenitale Zwerchfellhernie sporadisch auf. Es besteht jedoch eine Häufung bei chromosomalen Anomalien wie Turner-, Down-, Edwards- und Pätau-Syndrom. In 60 % d.F. findet man auch Fehlbildungen von Niere, Herz und Gastrointestinaltrakt.

Bei linksseitigen Zwerchfellhernien liegen meist Kolon, Milz, Magen und Dünndarm im linken Thorax, bei rechtsseitigen Hernien sind Kolon und der rechte Leberlappen in den Thorax verlagert.

Klinik: Betroffene Neugeborene sind initial stabil. Sie fallen meist erst nach einem **symptomfreien Intervall** von 24–48 h mit Zeichen der **respiratorischen Insuffizienz** wie Tachypnoe, Dyspnoe, Einziehungen, Blässe und Zyanose auf. Diese Symptomatik setzt meist ein, wenn sich die im Thorax gelegenen Darmteile mit Luft füllen und die Lunge zunehmend komprimieren.

Lediglich 5 % der Patienten bleiben während der Neugeborenenperiode asymptomatisch. Sie können später mit Thoraxdeformitäten oder gastrointestinaler Symptomatik auffallen.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung wirkt das Abdomen des Neugeborenen eingefallen, die betroffene Thoraxseite aufgebläht. Bei respiratorischer Insuffizienz

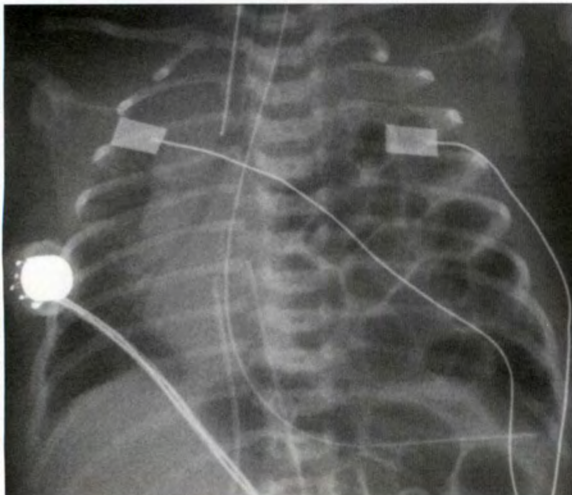


Abb. 6.9 **Kongenitale Zwerchfellhernie links, Röntgen-Thorax a.-p.** Die linke Thoraxhälfte ist mit hernierten Darmschlingen ausgefüllt. Der Verlauf der Magensonde zeigt an, dass der Magen höher steht. Die Mediastinalverschiebung nach rechts ist anhand des Beatmungstubus sowie anhand von Nabelvenen- und Nabelarterienkatheter erkennbar. [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

zeigt eine Blutgasanalyse eine respiratorische Azidose mit Hypoxie und Hyperkapnie.

RADIO

Etwa jede zweite Zwerchfellhernie wird bereits pränatal **sonografisch** nachgewiesen, d. h. die Magenblase erscheint in den Thorax verlagert. Es kann auch ein Polyhydramnion (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 369) bestehen.

In der **Röntgenaufnahme** von Thorax und Abdomen sieht man in den Thorax verlagerte Magen- und Darmanteile sowie bei großen Hernien eine Mediastinalverlagerung zur kontralateralen Seite (**Abb. 6.9**). Bei linksseitigen Hernien kann auch das Herz auf die rechte Seite verlagert sein (Dextrokardie).

Therapie: Wenn die Zwerchfellhernie schon intrauterin diagnostiziert wurde, sollte das Neugeborene unmittelbar nach der Geburt **intubiert** werden. Eine Maskenbeatmung muss vermieden werden, um die im Thorax liegenden Magen- bzw. Darmanteile nicht zusätzlich aufzublähen. Außerdem sollte eine Magensonde zur Entlüftung gelegt werden. Neugeborene mit kongenitaler Zwerchfellhernie haben ein erhöhtes **Risiko** für die Entwicklung einer **pulmonalen Hypertonie** (S. 475). In diesen Fällen sollte mittels Surfactant bzw. einer NO-Beatmung der pulmonale Widerstand gesenkt werden. Ist das Kind unter konventioneller Beatmung nicht zu stabilisieren, kann eine ECMO-Therapie notwendig werden.

Nach respiratorischer Stabilisierung sollte der Zwerchfelldefekt innerhalb der ersten Lebenstage (i. d. R. 3.–7. Tag) **operativ** verschlossen werden. Je nach Defektgröße ist dies thorakoskopisch, laparoskopisch oder offen chirurgisch möglich. Kleine Defekte können meist primär adaptiert und vernäht werden. Größere Defekte sollten möglichst spannungsfrei durch einen Patch verschlossen werden.

Prognose: Postoperativ können Hämato- oder Chylothorax auftreten. Die Mortalität in der Neugeborenenzeit liegt bei ca. 35 %, steigt jedoch bei Kindern mit früher Symptomatik, niedrigem 5-min-Apgar und peripartaler Azidose. Die weitere Prognose ist abhängig von der begleitenden Lungenhypoplasie sowie von der Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie. Kinder mit Begleitfehlbildungen (v. a. Herzfehler) haben eine schlechte Prognose.

6.6 Gastrointestinaltrakt und Abdomen

6.6.1 Nekrotisierende Enterokolitis (NEC)

DEFINITION Nekrotisierende, transmural fortschreitende Darmentzündung, die v. a. bei Frühgeborenen auftritt und zu Darmperforationen, Peritonitis und Sepsis führen kann.

Epidemiologie: Die nekrotisierende Enterokolitis ist die häufigste Ursache eines akuten Abdomens bei Frühgeborenen. Etwa 7–12 % der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g sind von einer NEC betroffen. Etwa 10 % der NEC-Fälle entfallen auf reife Neugeborene.

PATHO

Pathogenese: Der **Gastrointestinaltrakt** ist bei Frühgeborenen noch **unreif** und daher empfindlich gegenüber schädigenden Einflussfaktoren. Die intestinale Peristaltik ist noch bis zur 34./35. Schwangerschaftswoche verlangsamt, die intestinale Barrierefunktion ist noch nicht voll ausgebildet. Auch das Immunsystem von Frühgeborenen ist noch nicht ausgereift, u. a. ist die Produktion von IgA im Darm unzureichend.

Der Muttermilch wird u. a. wegen ihrer immunmodulatorischen Effekte (durch sekretorisches IgA) ein präventiver Effekt zugeschrieben.

Die NEC beginnt meist am **distalen Ileum** und am Colon ascendens (im Versorgungsgebiet der A. ileocolica) und kann sich auf den gesamten Darm ausbreiten. Bei < 20 % der Patienten sind mehr als ¾ des Darms betroffen (**totale NEC**).

Die NEC hat eine multifaktorielle Genese, die noch nicht vollständig geklärt ist. Die wichtigsten Auslöser sind:
- ischämische, hypoxische oder toxische **Schädigung der Darmwand**
- abnorme Darmflora (**bakterielle Fehlbesiedelung**)
- **übermäßiges Bakterienwachstum.**

Nahrungsbestandteile werden von den Darmbakterien als Substrat zur Fermentation genutzt. Dabei kommt es zur Gasentwicklung im Darm, die zu einer Dilatation der Darmschlingen führt. Hierbei vermindert sich die Darmperfusion weiter, da der arterielle Zustrom durch den erhöhten Widerstand der geblähten Darmschlingen erschwert wird. Die bakterielle Besiedelung greift die Darmwand an. Fermentationsgase (meist Wasserstoff) sammeln sich in submukösen und subserösen Blasen (**Pneumatosis intestinalis, Abb. 6.10**). Schließlich kann die NEC bis zur transmuralen Nekrose der Darmwand und zu Perforationen und einer Durchwanderungsperitonitis voranschreiten. Bei einer schweren Schädigung des Darms

Tab. 6.8 Klinische Einteilung der nekrotisierenden Enterokolitis (nach Bell)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Diagnose	vermutete NEC	manifeste NEC	fortgeschrittene NEC
abdomineller Befund	geblähtes Abdomen, **vermehrte Magenreste**, Subileus, wenig Blut im Stuhl	aufgetriebenes Abdomen, **galliges Erbrechen**, Ileus, **sichtbar blutige Stühle**, gerötete Bauchhaut	aufgetriebenes Abdomen, **gespannte, glänzende und livide verfärbte Bauchhaut mit sichtbaren Darmschlingen**, Darmperforation, (Durchwanderungs-) Peritonitis
systemische Symptome	Tachykardie, Tachypnoe	Bradykardie, Apnoen	Sepsis
Labor	unauffällig	metabolische Azidose, Thrombopenie	gemischte Azidose, Thrombopenie, Neutropenie
Radiologie	dilatierte Darmschlingen	dilatierte und stehende Darmschlingen, verdickte Darmwände, **Pneumatosis intestinalis**, evtl. Gas in der Pfortader, evtl. Aszites	freie Luft, Aszites

können Darmbakterien in den Blutkreislauf gelangen und eine systemische Entzündung hervorrufen.

Klinik: Die Symptome beginnen meist zwischen dem **3. und 10. Lebenstag**, können jedoch auch später auftreten. Erste Anzeichen sind vermehrte oder vermehrt gallige Magenreste bei Aspiration aus einer liegenden Magensonde.

Die NEC wird klinisch in 3 Stadien eingeteilt (**Tab. 6.8**).

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung ist das **Abdomen druckschmerzhaft**. Es sind meist keine, manchmal auch klingende Darmgeräusche auskultierbar, die **Darmperistaltik fehlt**. Bei fortgeschrittener NEC kann eine Resistenz im rechten Unterbauch zu tasten sein.

Eine Blutkultur erbringt in 25 % d.F. einen Erregernachweis. Folgende Keime sind meist in Stuhlkulturen oder intraoperativen Abstrichen nachweisbar:

- **Bakterien:** Clostridien, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellen, Enterobacter und Staphylokokken
- **Viren:** Rotaviren, CMV, Coronavirus
- **Pilze:** Candida spp.

Weitere Diagnostik s. S. 527 (Neugeborenensepsis).

RADIO

Sonografisch lassen sich verdickte Darmwände und geblähte Darmschlingen darstellen. Gas ist intramural und bei fortgeschrittener NEC auch in der Pfortader nachweisbar.

Die Röntgenabdomenübersichtsaufnahme zeigt in 85 % d.F. eine **Pneumatosis intestinalis** (**Abb. 6.10**).

Therapie: Die konservative Therapie besteht aus **Nahrungskarenz**, Entlastung des GI-Trakts mittels **Magenablaufsonde**, **parenteraler Ernährung** und **intravenöser Antibiose** (S. 527; zusätzlich sollten anaerobierwirksame Antibiotika gegeben werden). Maßnahmen zur Verbesserung der systemischen Durchblutung, z. B. Ligatur eines offenen Ductus arteriosus, können notwendig werden.

Bei fortgeschrittener NEC oder bei Darmperforation ist eine **Operation mit Anlage eines Anus praeter** indiziert. Hierbei sollten nur offensichtlich nekrotische und avitale Darmabschnitte reseziert werden. Dieses Vorgehen kann zwar die Wahrscheinlichkeit für einen Zweiteingriff mit weiterer Darmresektion erhöhen, verringert jedoch insgesamt das Risiko eines Kurzdarm-Syndroms. Die Rückverlagerung des Enterostomas erfolgt elektiv im Abstand von mindestens 3 Monaten.

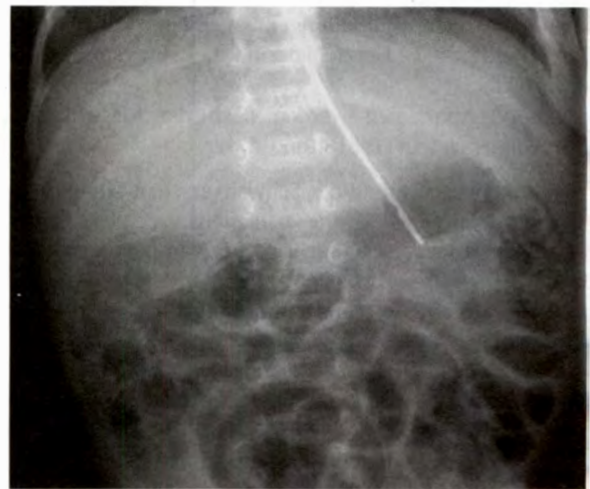


Abb. 6.10 **Nekrotisierende Enterokolitis.** Perlschnurartige Pneumatosis intestinalis im rechten und linken Oberbauch. [aus: Jorch, Hübler, Neonatologie, Thieme, 2010]

Bei konservativer Therapie kann nach 3–7 Tagen, bei operativer Therapie nach 14–21 Tagen der enterale Nahrungsaufbau begonnen werden.

Prognose: Die Mortalität der nekrotisierenden Enterokolitis liegt insgesamt bei 5–10 %, bei fortgeschrittener NEC oder sehr kleinen Frühgeborenen noch höher. Komplikationen der nekrotisierenden Enterokolitis sind Sepsis, Darmstrikturen und -stenosen sowie postoperativ ein Kurzdarm-Syndrom. Die Letalität der totalen NEC liegt bei nahezu 100 %.

6.6.2 Ösophagusatresie

DEFINITION Diskontinuität des Ösophagus bedingt durch eine Entwicklungsstörung des Septum oesophagotracheale in der 4.–6. Schwangerschaftswoche. Es kann eine Fistel zur Trachea bestehen.

Tab. 6.9 **Klassifikation der Ösophagusatresien (nach Vogt)**

Typ	Pathologie	Häufigkeit
I	Ösophagusagenesie	< 1 %
II	langstreckige Atresie ohne Fistel	9 %
IIIa	Atresie mit proximaler tracheoösophagealer Fistel	< 1 %
IIIb	**Atresie mit distaler tracheoösophagealer Fistel**	**87 %**
IIIc	Atresie mit proximaler und distaler tracheoösophagealer Fistel	3 %
H-Fistel	Ösophagus ohne Atresie, jedoch mit tracheoösophagealer Fistel	< 1 %

Epidemiologie und Einteilung: Die Ösophagusatresie tritt mit einer Häufigkeit von 1:3000–1:4000 auf. In 50 % d.F. kommen weitere Fehlbildungen vor, wie die **VACTERL-Assoziation** (S. 493). Herzfehler sind die häufigste Begleitfehlbildung.

Ösophagusatresien werden nach der Klassifikation von Vogt eingeteilt (**Tab. 6.9**).

Klinik: Bereits während der Schwangerschaft fällt ein **Polyhydramnion** auf, da die betroffenen Feten das geschluckte Fruchtwasser nicht weitertransportieren können.

Die Neugeborenen zeigen unmittelbar nach der Geburt vermehrtes Speicheln, Spucken, wiederkehrende Husten- und Zyanoseanfälle und Dyspnoe. Das Abdomen kann eingefallen oder, wie in den meisten Fällen bei einer tracheoösophagealen Fistel, gebläht sein.

Bei der sog. **H-Fistel** kann die Symptomatik auch erst später einsetzen, da keine Diskontinuität des Ösophagus besteht. Unmittelbar postpartal fällt eine H-Fistel nicht auf, wenn eine Magensonde problemlos gelegt werden kann. Diese Kinder werden erst durch häufige Aspirationen von Nahrung und Aspirationspneumonien auffällig.

Zusätzlich zur Ösophagusfehlbildung kann eine Tracheomalazie vorhanden sein.

> MERKE Wenn die Nahrung vom oberen Ösophagusende entweder durch eine Fistel oder durch Überlaufen in die Trachea fließt, besteht ein hohes Risiko für eine Aspiration mit konsekutiver Pneumonie.

Diagnostik: Trinkversuche scheitern, da die Nahrung aus dem Rachen nicht weitertransportiert werden kann. Die Neugeborenen husten nach dem Trinkversuch und können zyanotisch werden. Eine **Magensonde lässt sich nicht vorschieben**; Mageninhalt kann nicht aspiriert werden (Ausnahme: H-Fistel). Eine endoskopische Untersuchung ist wegen einer möglichen Fistelbildung zur Trachea indiziert.

RADIO

In den **sonografischen Untersuchungen** während der Schwangerschaft ist beim Fetus keine (bei Typ I, II, IIIa) oder bei tracheoösophagealer Fistel lediglich eine kleine Magenblase (bei Typ IIIb, IIIc und H-Fistel) nachweisbar.

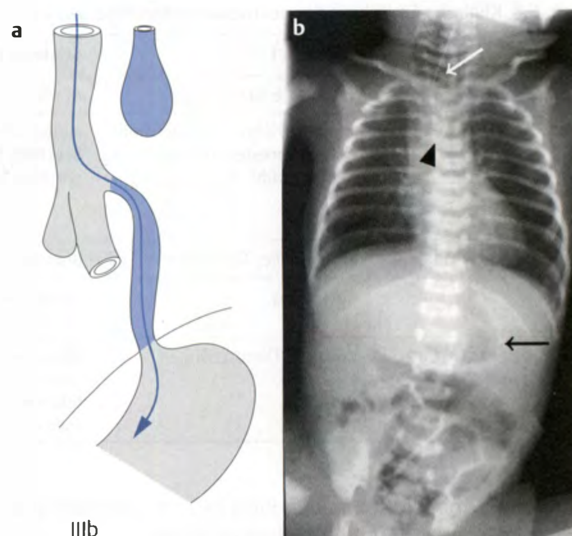


Abb. 6.11 Ösophagusatresie Typ IIIb. a Schema. **b** Im Röntgen-Thorax erkennt man einen luftgefüllten, blind endenden oberen Ösophagus mit nicht weiter vorzuschiebender Magensonde (weißer Pfeil). Luftgefüllter Magen (Pfeil). Die Pfeilspitze zeigt auf den rechtsseitigen Aortenbogen. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

In der **Röntgenaufnahme** zeigt sich ein **Ösophagusblindsack** (**Abb. 6.11**). Bei Atresien mit unterer ösophagotrachealer Fistel stellt sich der Magen luftgefüllt dar. Die Lunge kann eine Aspirationspneumonie aufweisen. Ferner können vertebrale Fehlbildungen (bei VACTERL-Assoziation) diagnostiziert oder ausgeschlossen werden.

Ein Ösophagusbreischluck ist nur bei unklarem Befund oder bei H-Fistel indiziert. Im seitlichen Strahlengang kann eine vorhandene Fistel vom Ösophagus nach ventral in die Trachea dargestellt werden.

Eine **Echokardiografie** dient im Rahmen der Operationsplanung der Darstellung des Verlaufs der Aorta und der Diagnostik von eventuell vorhandenen Herzfehlern (bei VACTERL-Assoziation).

Therapie: Zur **Aspirationsprophylaxe** sollte das Neugeborene nüchtern belassen und möglichst nicht intubiert werden. Mittels offener Magensonde im oberen Ösophagusblindsack können Speichel und Sekret abgeleitet werden.

Die **operative Korrektur** sollte, auch bei Frühgeborenen, innerhalb der ersten beiden Lebenstage erfolgen. Der Zugang erfolgt dabei über eine laterale Thorakotomie auf der der Aorta abgewandten Seite (i. d. R. von rechts). Das weitere Vorgehen ist meist abhängig vom Vorhandensein einer Fistel:

- Wenn eine **Fistel** besteht, kann davon ausgegangen werden, dass der Abstand zwischen beiden Ösophagusenden gering ist und nach Fistelverschluss eine primäre Anastomosierung angestrebt werden kann.
- Wenn **keine Fistel** besteht, ist die Lücke zwischen beiden Ösophagusanteilen meist zu groß, sodass zweizeitig operiert werden muss. Hierbei wird zunächst ein Ösophago- und ein Gastrostoma angelegt, um Sekretableitung und Ernährung zu gewährleisten. Im Intervall er-

folgt entweder ein Magenhochzug oder eine sekundäre Anastomose nach Elongation der Ösophagusenden.

Unmittelbar nach der Anastomosierung der Ösophagusblindsäcke wird das Kind per Magensonde ernährt. Der orale Kostaufbau beginnt i. d. R. ab dem 10. postoperativen Tag, nach erneuter Breischluckuntersuchung, in der eine gute Durchgängigkeit des Ösophagus beobachtet wurde.

Prognose: Postoperativ können **Komplikationen** wie Anastomoseninsuffizienz, Ösophagusperforation, Strikturen, Kontraktilitätsstörungen, Aspirationspneumonie und gastroösophagealer Reflux auftreten. Langfristige Komplikationen sind Ösophagusstenosen und Refluxösophagitis. Unmittelbare Komplikationen der Operation sind Skoliose und Thoraxasymmetrie (→ keine spannungsfreie Adaptation der Rippen).

Die Prognose der betroffenen Kinder richtet sich nach dem Geburtsgewicht und dem Vorhandensein von kardialen Fehlbildungen.

6.6.3 Pylorusatresie

DEFINITION Angeborener, kompletter Pylorusverschluss.

Klinik: Bereits unmittelbar nach der Geburt treten Symptome einer Magenausgangsobstruktion auf wie vermehrtes Speicheln und **nichtgalliges Erbrechen im Schwall**. Respiratorische Probleme können aufgrund des erhöhten intragastralen Drucks auftreten.

Diagnostik:

RADIO

Die Pylorusatresie lässt sich mittels Sonografie oder einer Röntgenabdomenübersichtsaufnahme („**single bubble sign**") nachweisen.

Differenzialdiagnostisch sollten Ösophagusatresie, hypertrophe Pylorusstenose und Duodenalatresie ausgeschlossen werden.

Therapie: Die Therapie erfolgt operativ. Bei der Pylorusatresie erfolgt eine Anastomosierung von Magenausgang und Duodenum.

6.6.4 Hypertrophe Pylorusstenose

Epidemiologie: Ungefähr 3‰ aller Neugeborenen erkranken an einer hypertrophen Pylorusstenose. Zu 80% sind Jungen betroffen. Die hypertrophe Pylorusstenose zeigt eine familiäre Häufung.

PATHO

Ätiopathogenese: Die Veranlagung zur hypertrophen Pylorusstenose besteht schon bei Geburt. Daher gilt die Erkrankung als angeboren, auch wenn sie erst im frühen Säuglingsalter auftritt. Die zirkuläre Muskulatur des Pylorus ist hypertroph und bedingt somit ein Passagehindernis am Magenausgang. Die Ursache ist unklar, es wird eine multifaktorielle Genese vermutet. Als mögliche Auslöser werden neben der genetischen Veranlagung eine Fehlinnervation des Pylorus oder ein Pylorospasmus angesehen. Medikamente (z. B. Erythromycin) werden ebenfalls als Auslöser diskutiert. Infolge einer Pylorusstenose kann eine Hiatushernie mit gastroösophagealem Reflux (Roviralta-Syndrom) auftreten.

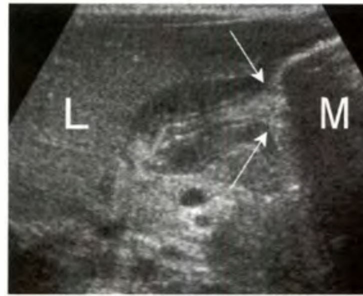


Abb. 6.12 Hypertrophe Pylorusstenose im Längsschnitt. Verlängerter Pylorus mit Wandverdickung und Schulterzeichen (Pfeile). [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

Klinik: Die hypertrophe Pylorusstenose manifestiert sich i. d. R. **bis zur 12. Lebenswoche** mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen der 3. und 6. Lebenswoche.

Die betroffenen Kinder **erbrechen** nach initial problemlosem Nahrungsaufbau **nichtgallig im Schwall nach Nahrungsaufnahme**. Das Erbrochene kann Hämatin enthalten. Bei der Nahrungsaufnahme kann eine Hyperperistaltik des Magens in Richtung Pylorus sichtbar sein. Durch das rezidivierende Erbrechen kann es zu Dehydrierung, Gedeihstörung und Gewichtsverlust kommen. Die betroffenen Säuglinge sind weinerlich und unzufrieden, weil sie hungrig sind.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung fällt eine tastbarer, **harter und olivenförmiger Tumor** („**Olive**") **im rechten Oberbauch** auf.

In der Blutgasanalyse fällt eine **hypochlorämische** (metabolische) **Azidose** auf, im Labor eine Hypokaliämie.

RADIO

In der **Abdomensonografie** kann die hypertrophe Pylorusstenose dargestellt werden. Im Längsschnitt ist der Pyloruskanal > 16 mm verlängert (**Abb. 6.12**). Im Querschnitt ist der Gesamtdurchmesser des Pylorus > 8 mm und der Durchmesser einer Wand > 3–4 mm. Der Magen ist flüssigkeits- oder luftgefüllt und zeigt eine Hyperperistaltik, während sich das Duodenum schmal und ungefüllt darstellt. Das sog. „**Schulterzeichen**" am Übergang von Magen zum Pylorus entspricht einer Vorwölbung von hypertrophierter Pylorusmuskulatur in den Magen.

Therapie: Die sonografisch nachgewiesene hypertrophe Pylorusstenose stellt eine Operationsindikation dar. Präoperativ besteht Nahrungskarenz. Rehydratation und Ausgleich des Elektrolythaushalts sollten intravenös erfolgen.

Bei der **Pyloromyotomie nach Weber-Ramsted** wird die Pylorusmuskulatur auf der ventralen Seite über die gesamte Länge längs gespalten. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass alle Muskelfasern durchtrennt werden, bis die Mukosa frei liegt. Eine Verletzung der Mukosa sollte man am Ende der Operation mittels Luftinsufflation über eine Magensonde ausschließen. Die Operation kann offen chirurgisch oder laparoskopisch durchgeführt werden.

Die postoperative Prognose ist sehr gut. Komplikationen der Operation sind anhaltendes Erbrechen bei unzureichender Myotomie (0–2 %) oder Perforationen der Magen- oder Duodenalmukosa (ca.1–4 %) mit Peritonitis. Der Nahrungsaufbau beginnt wenige Stunden postoperativ unter Vermeidung von Sondenernährung.

6.6.5 Duodenalstenose und -atresie

DEFINITION
- **Duodenalstenose:** Verengung des Duodenums durch ein Pancreas anulare oder eine intraluminäre Membran (Hemmungsfehlbildung)
- **Duodenalatresie:** Diskontinuität des Duodenums durch Hemmungsfehlbildung während der Embryonalzeit
- **Pancreas anulare:** Fehlbildung des Pankreas mit Ringbildung um das Duodenum.

Epidemiologie: Inzidenz 1:2500. $^2/_3$ der Patienten haben Begleitfehlbildungen (z. B. VACTERL-Assoziation). 30–40% der Neugeborenen mit Duodenalatresie haben eine Trisomie 21.

Pathogenese und Einteilung: Eine Duodenalstenose durch eine intraluminäre Membran und eine Duodenalatresie entstehen, wenn das in der Embryonalzeit angelegte **Duodenum nicht ausreichend kanalisiert** wird. Diese Hemmungsfehlbildung ist von Atresien distaler Darmabschnitte zu unterscheiden, denen eine andere Ursache zugrunde liegt. Je nach Morphologie werden 3 Typen der Duodenalatresie unterschieden:
- **Typ I** (am häufigsten): membranöser Verschluss mit kontinuierlicher Lamina muscularis
- **Typ II**: kompletter Verschluss mit fibrösem Strang zwischen den beiden Enden des Duodenums und mit intaktem Mesenterium
- **Typ III**: kompletter Verschluss ohne Verbindung der beiden Enden des Duodenums und mit V-förmigem Mesenterialdefekt.

Das **Pancreas anulare** beruht auf einer gestörten Fusion von ventraler und dorsaler Pankreasknospe.

Klinik: Die Neugeborenen erbrechen gallig bei einer Duodenalatresie distal der Papilla Vateri (häufigere Form) bzw. nichtgallig bei einer Atresie proximal der Papille. Der Mekoniumabgang kann verzögert sein. Ein Ikterus kann auftreten.

Eine Duodenalstenose kann sich erst später manifestieren und eine mildere Symptomatik aufweisen.

Diagnostik: Bei der Untersuchung fällt ein geblähter Oberbauch bei eingefallenem Unterbauch auf. Bei verzögerter Diagnosestellung können bereits Dehydratation, Hyponatriämie und eine hypochlorämische Alkalose bestehen.

RADIO

Bereits in der pränatalen Sonografie fällt die Duodenalatresie durch ein **Polyhydramnion** auf. Die Magenblase ist dilatiert.



Abb. 6.13 Röntgenabdomen. Double bubble sign bei Duodenalatresie: Magen und Bulbus duodeni sind luftgefüllt. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

In der Röntgenabdomenübersichtsaufnahme zeigt sich das sog. „**double bubble sign**", bei dem sich Magen und proximales Duodenum luftgefüllt und stark dilatiert darstellen (**Abb. 6.13**). Die distalen Darmschlingen sind nicht luftgefüllt. Eine Kontrastmitteldarstellung ist i. d. R. nicht notwendig.

Bei der Duodenalstenose können Magen und proximales Duodenum ebenfalls stark dilatiert sein, jedoch befindet sich Luft in den distalen Darmabschnitten, was die Abgrenzung zum Volvulus erschwert (s. dort). Bei Verdacht auf weitere Fehlbildungen können weitere Untersuchungen wie Echokardiografie und Nierensonografie notwendig sein.

Therapie: Eine Duodenalatresie sollte in den ersten Lebenstagen **operativ** behoben werden. Zur Aspirationsprophylaxe sollte präoperativ eine Magensonde gelegt werden. In der Regel wird eine Seit-zu-Seit-Duodenostomie mit Resektion des atretischen Darmsegments durchgeführt. Bei membranösen Duodenalstenosen kann auch eine Duodenostomie mit Resektion der Membran erfolgen. Die postoperative Prognose ist sehr gut.

6.6.6 Malrotation des Darms und Dünndarmvolvulus

DEFINITION
- **Malrotation:** gestörte Darmdrehung während der Embryonalentwicklung mit daraus resultierender Fehllage von Dünn- und Dickdarm und mangelnder Fixierung des Mesenteriums
- **Volvulus:** Torquierung des Mesenteriums mit Unterbrechung der Blutzufuhr von Dünndarmabschnitten, bedingt durch eine mangelnde Fixierung des Mesenteriums.

Epidemiologie: Inzidenz der Malrotation: 2‰. Ein Dünndarmvolvulus tritt v. a. bei Neugeborenen und Säuglingen auf.

Pathogenese und Einteilung: Normalerweise dreht sich der Darm 3-mal um 90° entgegen dem Uhrzeigersinn um die A. mesenterica superior. Eine Malrotation entsteht

durch eine gestörte Darmdrehung, sodass das Zökum nicht im rechten Unterbauch zu liegen kommt. Bei der Malrotation werden 3 Formen unterschieden:

- **Nonrotation** (am häufigsten): normale Drehung, 1-mal um 90°. Das gesamte Kolon liegt links der Wirbelsäule. Dünndarm und Kolon haben ein Mesenterium ileocolicum commune.
- **Malrotation I:** normale Drehung, 2-mal um 90°. Die Pars inferior duodeni liegt hinter den Mesenterialgefäßen. Die Mesenterialwurzel ist nicht fixiert. Es können sog. Ladd'sche Bänder zwischen Zökum, das im rechten Oberbauch liegt, und hinterer Bauchwand bestehen, die das Duodenum einengen.
- **Malrotation II:** zunächst normale Drehung 1-mal um 90°, dann inverse Drehung 1- bis 2-mal um 90°. Das Duodenum liegt vor den Mesenterialgefäßen, Zökum und Colon transversum liegen hinter der Mesenterialwurzel, die die Dickdarmanteile komprimiert.

Klinik: Die Symptome einer Malrotation sind **unspezifisch**; auch asymptomatische Verläufe sind möglich. Bei Säuglingen treten umbilikale Bauchschmerzen („**Nabelkoliken**"), intermittierendes galliges **Erbrechen** oder eine Malabsorption mit **Gedeihstörung** auf. Ältere Kinder können über chronisch-intermittierende Bauchschmerzen klagen. Die Stühle können blutig tingiert sein.

MERKE Bei galligem Erbrechen immer an eine Malrotation denken.

Eine Malrotation des Darms kann sich im Extremfall als **Volvulus** manifestieren. Dieser tritt meist in den ersten Lebenswochen auf und hat eine Ischämie mit Nekrose des Dünndarms zur Folge. Die betroffenen Kinder haben stärkste Bauchschmerzen, erbrechen gallig und zeigen eine schnelle Verschlechterung des Allgemeinzustands bis hin zum Schock.

RADIO

Diagnostik: Mittels Magen-Darm-Passage oder Kolonkontrasteinlauf lassen sich die verschiedenen Formen der Malrotation voneinander differenzieren. Sonografisch kann die Fehllage der Mesenterialgefäße nachgewiesen werden.

Ein Volvulus zeigt sich im Röntgenabdomen als Ileus mit Spiegelbildung. In der Abdomensonografie kann das sog. „**whirlpool sign**" nachgewiesen werden: Hierbei hat sich der Dünndarm im Uhrzeigersinn um die Mesenterialwurzel gedreht, sodass die Mesenterialgefäße im Mesenterium torquiert erscheinen. Die Darmwände können ödematös sein.

Therapie: Aufgrund der hohen Gefahr einer Volvulusentwicklung sollte eine Malrotation bei Neugeborenen und Säuglingen in einem **elektiven Eingriff** korrigiert werden.

Bei einem **Dünndarmvolvulus** muss **notfallmäßig** operiert werden, um die Darmischämie zu unterbrechen. Ist die Detorquierung erfolgreich, sollte das Zökum in den rechten Unterbauch verlagert und das Mesocolon fixiert werden. Wenn eine Resektion nekrotischer Darmanteile erforderlich ist, wird ein zweizeitiges Vorgehen mit Anlage eines künstlichen Darmausgangs empfohlen.



Abb. 6.14 **Röntgenabdomen.** Magen, Bulbus und Pars horizontalis des Duodenums sind luftgefüllt. **Triple bubble sign** bei Jejunalatresie distal des Treitz-Bandes. [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

6.6.7 Dünndarm- und Kolonatresie

Epidemiologie: Dünndarmatresien kommen mit einer Inzidenz von 1:1000 vor. Kolonatresien sind sehr seltene angeborene Fehlbildungen (Inzidenz 1:20000).

Pathogenese und Einteilung: Atresien von Jejunum, Ileum und Kolon beruhen auf Ereignissen, die nach der Embryonalperiode stattgefunden haben. Durchblutungsstörungen oder eine Malrotation mit Volvulus können für die Darmatresien verantwortlich sein.

Die Einteilung erfolgt morphologisch:

- **Typ I**: membranöser Verschluss mit kontinuierlicher Lamina muscularis
- **Typ II**: kompletter Verschluss mit fibrösem Strang zwischen den beiden Enden des Duodenums und mit intaktem Mesenterium
- **Typ IIIa**: kompletter Verschluss ohne Verbindung der beiden Enden des Duodenums und mit V-förmigem Mesenterialdefekt (45 %)
- **Typ IIIb**: „apple peel"-Atresie mit komplettem Mesenterialdefekt und Fehlen der A. mesenterica superior. Der Dünndarm ist verkürzt. Der distale Dünndarmabschnitt ist spiralig um die A. ileocolica oder A. colica dextra angelegt und wird von diesen Gefäßen versorgt.
- **Typ IV**: multiple Atresien (15 %).

Klinik: Die Symptomatik entspricht jener der Duodenalatresie (S. 482). Je nach Höhe der Atresie setzen die Symptome früher oder später ein.

RADIO

Diagnostik: Im **Röntgenabdomen** sieht man bei einer Jejunalatresie das sog. **„triple bubble sign"** (**Abb. 6.14**). Bei distaler gelegenen Atresien sind multiple „bubbles" sichtbar, da sich mehr Flüssigkeits-Luft-Spiegel bilden, je tiefer die Atresie besteht.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

Sonografisch sollte eine Malrotation ausgeschlossen werden. Bei Perforation mit Mekoniumperitonitis finden sich intraperitoneale Verkalkungen.

Ein Kolonkontrasteinlauf wird nicht routinemäßig durchgeführt. Bei distal gelegenen Atresien ist er jedoch indiziert, da ein Mikrokolon vorliegen kann, je tiefer die Atresie besteht.

Therapie: Nach Ausgleich des Elektrolythaushalts werden beide Darmenden über eine End-zu-End-Anastomose miteinander vernäht. Intraoperativ sollte der gesamte Dünn- und Dickdarm auf weitere Atresien geprüft werden. Bei Perforationen mit Peritonitis ist ein zweizeitiges Vorgehen mit Anlage eines künstlichen Darmausgangs indiziert.

6.6.8 Mekoniumileus

DEFINITION Verschlussileus durch zähes Mekonium, in den meisten Fällen im terminalen Ileum.

Epidemiologie und Ätiologie:

MERKE Ein Mekoniumileus ist ein spezifisches **Frühsymptom der zystischen Fibrose**.

Bei 10–20 % der CF-Patienten tritt ein Mekoniumileus auf, während 95 % der Patienten mit Mekoniumileus eine zystische Fibrose (S. 556) haben.

Klinik: Die betroffenen Neugeborenen fallen mit **galligem Erbrechen** auf. Der Mekoniumabgang erfolgt verzögert oder überhaupt nicht. Das Abdomen ist stark aufgetrieben. Zusätzlich können Entzündungszeichen vorliegen (bei Darmnekrose oder -perforation).

Diagnostik: Gelegentlich sind im Abdomen ein Mekoniumballen oder mehrere, perlschnurartig aufgereihte Verhärtungen tastbar. Die Darmperistaltik kann durch die Bauchdecke sichtbar sein.

RADIO

Bei Verdacht auf einen Mekoniumileus sollte zunächst eine **Abdomensonografie** durchgeführt werden. Die Dünndarmschlingen sind dilatiert, es kann eine Pendelperistaltik oder keine Peristaltik sichtbar sein.

Häufigste Lokalisation des Ileus ist das **terminale Ileum.** Im Röntgenbild zeigen sich **dilatierte, luftgefüllte Dünndarmschlingen** (**Abb. 6.15**). Wegen der zähen Konsistenz des Mekoniums kann die für einen Ileus typische Spiegelbildung ausbleiben. Bei einer **Perforation** mit Mekoniumperitonitis sind versprengte intraabdominelle Verkalkungen sichtbar.

Im **Kolonkontrasteinlauf** (Cave: Darmperforation ausschließen!) sind die proximal des Ileus gelegenen Darmschlingen erweitert, die Darmschlingen distal der Obstruktion hypoplastisch. Insbesondere das Kolon wirkt im Vergleich zum dilatierten Dünndarm schlank (sog. **Mikrokolon**), da es kaum mit Stuhl gefüllt ist.

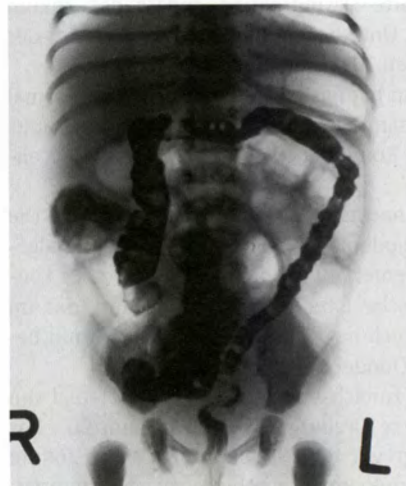


Abb. 6.15 Mekoniumileus. Kolonkontrasteinlauf: Colon transversum und Colon descendens sind schlank bei einem Verschluss des Ileums. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Therapie:

PHARMA

Bei unkompliziertem Mekoniumileus sollte zunächst ein konservatives Vorgehen versucht werden: Einläufe mit wasserlöslichem Kontrastmittel, um die Mekoniumausscheidung auszulösen. Oral oder rektal verabreichtes Acetylcystein kann die Viskosität des Mekoniums durch Spaltung von Disulfidbrücken herabsetzen und die Obstruktion auflösen.

Meist ist jedoch eine Operation notwendig. Wenn Hinweise auf eine Perforation mit Mekoniumperitonitis oder eine weitere angeborene Fehlbildung (Atresie, Volvulus) bestehen, ist zunächst eine Anlage eines doppelläufigen Ileostomas indiziert.

6.6.9 Mekoniumpfropf-Syndrom

DEFINITION Obstruktion des Kolons durch zähes Mekonium.

Ätiologie: Häufig ist das erste Mekonium sehr fest, sodass das Neugeborene diesen „Pfropf" nicht ausscheiden kann. Die Ursachen für das Mekoniumpfropf-Syndrom sind vielfältig:
- **Morbus Hirschsprung** (Aganglionose des Darms)
- Dysganglionose des Darms (intestinale neuronale Dysplasie), selten
- **hypoplastisches linkes Kolon** (small left colon syndrome, SLCS): Ursächlich ist eine vorübergehende funktionelle Motilitätsstörung, die durch eine Unreife der Ganglienzellen im Übergang von Colon transversum zu Colon descendens bedingt ist. Das SLCS kommt gehäuft bei Kindern diabetischer Mütter vor.
- zystische Fibrose, selten
- konnatale Hypothyreose (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 306)
- Gabe von Narkotika an die Mutter (bei Schnittentbindungen).

Klinik: Mekoniumileus (S. 484).

Diagnostik: Zum Ausschluss einer anorektalen Fehlbildung ist zunächst eine digitalrektale Untersuchung indiziert. Ferner sollte die Ursache des Mekoniumpfropf-Syndroms abgeklärt und eine zystische Fibrose und Morbus Hirschsprung ausgeschlossen werden.

RADIO

In der **Sonografie** des Abdomens zeigen sich dilatierte Dünndarmschlingen und eine Pendelperistaltik. Die Darmperistaltik kann allerdings auch völlig zum Erliegen gekommen sein. Das Colon ascendens ist mit Stuhl gefüllt und ebenfalls dilatiert, es besteht ein Kalibersprung beim Übergang von Colon transversum in Colon descendens. In der **Abdomenübersichtsaufnahme** sind dilatierte Darmschlingen sichtbar. Der **Kolonkontrasteinlauf** (nach Ausschluss einer Darmperforation) zeigt ein zartes Colon descendens (Mikrokolon) und einen **Kalibersprung an der linken Kolonflexur**. Der **Mekoniumpropf** kann **von Kontrastmittel umspült** sein. Proximal der Obstruktion ist der Darm dilatiert.

Therapie: Das Mekoniumpfropf-Syndrom kann i. d. R. durch **manuelle Stuhlausräumung** oder abführende Maßnahmen und einen vorsichtigen Nahrungsaufbau therapiert werden. Innerhalb von wenigen Wochen verschwindet der Kalibersprung an der linken Kolonflexur von selbst. Der weitere Verlauf ist i. d. R. unauffällig. Bei Perforation ist jedoch eine Operation analog zum Mekoniumileus indiziert (Anlage eines doppelläufigen Kolostomas).

6.6.10 Morbus Hirschsprung

Synonym: Megacolon congenitum

> **DEFINITION** Aganglionose mit Fehlinnervation und spastischer Verengung von Kolonsegmenten.

Epidemiologie: Die Prävalenz liegt bei 1:3000–1:5000, zu 80 % sind Jungen betroffen. Etwa 4 % der Patienten mit Morbus Hirschsprung haben ein Down-Syndrom, 4% angeborene Herzfehler.

Die Agangliose besteht **vom Anus nach proximal** in unterschiedlicher Ausdehnung, da in der Embryonalentwicklung die Innervation des Gastrointestinaltrakts von kranial nach kaudal fortschreitet. In 80 % ist das aganglionäre Segment distal der linken Kolonflexur gelegen, sodass Sigma und Rektum betroffen sind; in 5 % d.F. ist der gesamte Dickdarm betroffen (**Jirásek-Zuelzer-Wilson-Syndrom**).

Klinik: Bei den Neugeborenen ist der **Mekoniumabgang verzögert**. In 95 % d.F. wird das erste Mekonium erst > 24 h post partum abgesetzt. In den meisten Fällen wird der Morbus Hirschsprung vor dem 2. Lebensjahr diagnostiziert. Betroffene Kinder erbrechen häufig, sind chronisch obstipiert und zeigen eine Gedeihstörung. Wegen der verlängerten Darmpassagezeit und der Koprostase haben sie ein höheres Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis (S. 478) und ein toxisches Megakolon (vgl. Chirurgie S. 126).



Abb. 6.16 Morbus Hirschsprung. Kolonkontrasteinlauf. Es besteht ein Kalibersprung zwischen Rektum und Sigma (Megasigma). [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Diagnostik: Das **Abdomen** ist **aufgetrieben**. Bei der digital-rektalen Untersuchung fällt ein enger Analkanal auf, in der Ampulla recti befindet sich kein Stuhl. Eine **anorektale Manometrie** ergibt den Befund eines dauernd kontrahierten inneren Analsphinkters, der nach Dehnung keinen physiologischen Relaxationsreflex zeigt. Die Diagnose wird mittels **Rektumbiopsie** gesichert. Dabei werden mehrere Biopsien ab ano aufwärts entnommen. Im Biopsat sind keine Ganglienzellen nachweisbar. In der immunhistochemischen Färbung ist die Acetylcholinesteraseaktivität erhöht.

RADIO

Im **Kolonkontrasteinlauf** stellt sich das betroffene Darmsegment eng dar. Am Übergang von regelrecht innerviertem Darm zum aganglionären Segment besteht ein **Kalibersprung**, da der prästenotische Darmabschnitt stark dilatiert ist (**Abb. 6.16**). Der Kontrasteinlauf sollte ohne vorheriges Abführen durchgeführt werden, da der Kalibersprung im stuhlgefüllten Darm besser sichbar ist.

Therapie: Nach der Diagnosestellung sollten abführende Maßnahmen wie regelmäßiges rektales Anspülen durchgeführt werden. Der Morbus Hirschsprung wird **operativ** therapiert, indem das aganglionäre Dickdarmsegment reseziert und prästenotisch im Bereich des dilatierten Darms ein temporärer Anus praeter angelegt wird. Über den Anus praeter kann der Stuhl problemlos abgesetzt werden, sodass sich das dilatierte Darmsegment wieder tonisieren kann.

Es existieren verschiedene Operationsverfahren, um im Intervall den proximalen Dickdarm mit dem Anus zu anastomosieren:

- abdominoperineale Rektosigmoidektomie nach **Swenson**
- retrorektaler transanaler Durchzug nach **Duhamel**
- endorektaler transanaler Durchzug nach Soave bzw. **de la Torre** (transanal endorectal pull-through, **TERPT**).

Die End-zu-End-Anastomosierung der beiden Darmabschnitte erfolgt i. d. R. mittels transanalem Durchzug, da dieses Vorgehen ein geringeres Verletzungsrisiko von Nerven im kleinen Becken birgt als ein abdominaler Zugangsweg. Bei einem stark kontrahierten Analsphinkter kann eine Sphinktermyotomie notwendig werden.

Heutzutage wird häufig ein transanaler, endorektaler pull-through (**TERPT**) durchgeführt, da **innerhalb einer Operation** (d. h. ohne Anuspraeter-Anlage) die Resektion des aganglionären Segments und die Kontinuitätswiederherstellung des Dickdarms erfolgen können. Durch den transanalen Zugang, ggf. unter laparoskopischer Unterstützung, geht dieses Operationsverfahren mit einem geringeren Risiko der Verletzung von Nerven und benachbarter Strukturen einehr.

6.6.11 Analatresie

DEFINITION Anorektale Malformation (ARM) durch Entwicklungsstörung des Septum urorectale, das die Kloake septiert. Der Anus ist nicht durchgängig. Es können vom Rektum ausgehende Fisteln bestehen.

Epidemiologie: 50% der Neugeborenen mit Analatresie haben weitere Fehlbildungen, meist im Rahmen der VACTERL-Assoziation (S. 493). Kinder mit Down-Syndrom sind häufiger von einer Analatresie betroffen.

Klinik: Bei der klinischen Untersuchung fällt auf, dass **kein Anus angelegt** ist. Wenn eine Analatresie mit Fistel vorliegt, kann Mekoniumabgang aus Urethra, Vagina oder perineal beobachtet werden.

Einteilung: Analatresien werden nach ihrer Höhe eingeteilt. Es existieren verschiedene Klassifikationen. Klinisch relevant ist die Krickenbeck-Klassifikation, die zwischen häufigen (Hauptgruppen) und seltenen anorektalen Malformationen (Nebengruppe) unterscheidet. Zu den Hauptgruppen zählen die

- **hohe Analatresie:** rektovesikale und rektoprostatische Fistel (bei Jungen) bzw. Kloakenfehlbildung (bei Mädchen)
- **intermediäre Analatresie:** rektobulbäre Fistel (bei Jungen) bzw. rektovestibuläre Fistel (bei Mädchen)
- **tiefe Analatresie:** perineale und kutane Fisteln
- sonstige anorektale Malformationen wie Analstenose oder Malformationen ohne Fisteln.

RADIO

Diagnostik: Die bildgebende Diagnostik sollte innerhalb von 24 h nach der Geburt durchgeführt werden. Mittels **perinealer Sonografie** in sagittaler Schnittführung kann der Abstand von Rektumstumpf zum Analgrübchen abgeschätzt und ein vorhandener Fistelverlauf dargestellt werden. Falls äußerlich keine Fistelöffnung sichtbar ist, sollte eine **Röntgenaufnahme** im seitlichen Strahlengang nach Wangensteen (Kopftieflage) angefertigt werden, um die Höhe der Analatresie zu bestimmen. Diese wird anhand der Lagebeziehung zwischen Rektumblindsack und Steißbein/Beckenknochen abgeschätzt. Das Analgrübchen sollte gekennzeichnet werden. Diese spezielle Röntgenaufnahme erbringt erst > 12 h postpartal ein aussagekräftiges Ergebnis.

Falls Mekonium im Urin vorhanden ist, sollte mithilfe der **Miktionszysturografie** versucht werden, die vom Rektum zum Harntrakt abgehende Fistel darzustellen. Bei sichtbarer Fistelöffnung dient ein **Kolonkontrasteinlauf** der Fisteldarstellung und der Festlegung der Höhe der Analatresie.

Eine **MRT in axialer und koronarer Schnittführung** bildet in hoher Ortsauflösung die Beckenboden- und Sphinktermuskulatur ab und erlaubt eine exakte Messung des Abstands zwischen Analgrübchen und Rektumblindsack. Die MRT wird i. d. R. erst zur definitiven Operationsplanung durchgeführt.

Therapie: Therapeutisch entscheidend ist die **Höhe der Analatresie. Tiefe Analatresien** ohne Fistel und tiefe Analatresien mit perinealen Fisteln können innerhalb von 48 h post partum primär mittels Durchzugsoperation (posteriore sagittale Anorektoplastik, PSARP) definitiv therapiert werden. Tiefe Analatresien mit ausreichend großer perinealer Fistel können elektiv im Alter von 1–2 Monaten korrigiert werden, wenn der Stuhlabgang über die Fistel (ggf. mit Bougierung) gewährleistet ist.

Bei **hohen Analatresien** wird dreizeitig vorgegangen: Postpartal wird zunächst ein doppelläufiges Kolostoma angelegt. Die PSARP des abführenden Darmabschnitts erfolgt nach 4–8 Wochen. Schließlich wird der Anus praeter nach weiteren 2–8 Wochen wieder zurückverlagert.

Postoperative Komplikationen sind Stuhlschmieren, Stuhlinkontinenz und Obstipation. Insgesamt werden 75 % der operierten Patienten stuhlkontinent.

6.6.12 Gallengangsatresie

DEFINITION

- **extrahepatische Gallengangsatresie:** kongenitaler Verschluss der extrahepatischen Gallengänge mit konsekutiver Schädigung der intrahepatischen Gallengänge und der Leber. Der Verschluss kann angeboren oder perinatal durch Obliteration erworben sein.
- **intrahepatische Gallengangsatresie:** unzureichende Ausbildung der intrahepatischen Gallengänge.

Epidemiologie: Häufigkeit 1:15000 Neugeborene.

Ätiologie: Die Ätiologie der **extrahepatischen Gallengangsatresie** ist noch nicht vollständig geklärt. Störungen der Embryonalentwicklung (6.–12. Schwangerschaftswoche) sowie syndromale Erkrankungen (Polysplenie-Syndrom, Trisomie 18) werden als mögliche Ursache der angeborenen Gallengangsatresie diskutiert. Ursächlich für die perinatal erworbene Obliteration der Gallengänge sind Infektionen (v. a. Hepatitis) sowie eine entzündliche sklerosierende Cholangiopathie (häufigste Ursache).

Der **intrahepatischen Gallengangsatresie** liegen erbliche Erkrankungen (z. B. Alagille-Syndrom, Mukoviszidose, α_1-Antitrypsinmangel, Zellweger-Syndrom) oder Infektionen der Mutter in der Schwangerschaft (Röteln, CMV) zugrunde.

Das autosomal-dominant vererbte **Alagille-Syndrom** (intrahepatische Gallengangshypoplasie) ist gekennzeichnet durch

- Cholestase
- Augenfehlbildung (Embryotoxon posterior)
- Gesichtsdysmorphie (Facies)
- Herzvitium (periphere Pulmonalstenosen)
- Skelettanomalien (Schmetterlingswirbelkörper).

Klinik: Die betroffenen Säuglinge zeigen einen **Icterus prolongatus** (S. 465). Nach unauffälligem Mekoniumabgang nehmen die **Stühle eine helle** und **acholische Farbe** an, während der **Urin bierbraun** gefärbt sein kann. Ab der 3. Lebenswoche kann eine Hepatosplenomegalie auffallen. Die betroffenen Kinder zeigen eine Gedeihstörung aufgrund der Malabsorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen. Zeichen einer beginnenden Leberinsuffizienz, wie Gerinnungsstörungen und Pruritus, können ab dem 3. Lebensmonat auftreten.

Diagnostik: Bei einem Kind mit Icterus prolongatus und acholischen Stühlen über 2 Wochen sollte eine Labordiagnostik initiiert werden. Bei Gallengangsatresie ist das **konjugierte Bilirubin** im Blut deutlich **erhöht** (> 30 % des Gesamtbilirubins), genauso wie die Cholestaseparameter alkalische Phosphatase und γ-Glutamyl-Transferase. Die Transaminasen (GOT, GPT) können normal bis leicht erhöht sein.

MERKE Die Atresie der extrahepatischen Gallengänge ist die häufigste Ursache einer Cholestase beim Neugeborenen.

RADIO

Bei der Sonografie des Abdomens fällt eine **kleine Gallenblase** (< 2 cm im Längsdurchmesser) auf, die sich postprandial nicht verkleinert. In den meisten Fällen ist die Gallenblase jedoch überhaupt nicht darstellbar. Einen weiteren Hinweis auf eine extrahepatische Gallengangsatresie ist das **„triangular cord sign"** ventral der Pfortader auf Höhe der Leberpforte, das dem fibrosierten Rest des Ductus hepatocholedochus entspricht. Eine sonografische Differenzialdiagnose ist z. B. die Choledochuszyste (echoleer [s. Verdauungssystem S. A 270]).

Bei einer **hepatobiliären Szintigrafie** wird ein gallegängiger Tracer intravenös injiziert, der sich in der Leber anreichert. Findet sich innerhalb der nächsten 24 h eine Anreicherung im Darm, ist eine Gallengangsatresie ausgeschlossen. Eine Gallengangsatresie wird bewiesen, wenn sich der Tracer nicht im Darm, sondern in die Harnblase anreichert (kompensatorische Ausscheidung über die Nieren).

PATHO

Mit einer **Leberbiopsie** kann die Diagnose gesichert und die zugrunde liegende Lebererkrankung diagnostiziert werden. **Histologisch** lassen sich bei der extrahepatischen Gallengangsatresie **Bindegewebsstränge** oder Gallengangsüberreste anstelle der Gallengänge nachweisen. Im Gegensatz zur intrahepatischen Gallengangatresie erkennt man eine ausgeprägte **periportale Duktulusproliferation.**

Therapie und Prognose: Nach Diagnosestellung sollte eine extrahepatische Gallengangsatresie unbedingt vor Ende des 2. Lebensmonats operativ mittels **Portoenterostomie nach Kasai** behoben werden (danach niedrigere Erfolgsrate durch die fortgeschrittene Lebererkrankung). Bei der Kasai-Operation wird evtl. zunächst eine intraoperative Cholangiografie durchgeführt. Beweist diese eine Gallengangsatresie, wird der fibrotische Gallengang im Bereich der Leberpforte aufgesucht und mit einer Dünndarmschlinge Y-förmig (Y-Roux-Schlinge) anastomosiert, um einen Abfluss der Galle zu gewährleisten und die Leberfunktion zu erhalten. Die kurzfristige Erfolgsquote dieser Operation liegt bei ca. 80 %, die 5-JÜR beträgt 50 %. Aufgrund der Anastomose zwischen Leber und Darm besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko.

PHARMA

Säuglinge sollten nach der Kasai-Operation mit Ursodesoxycholsäure behandelt werden, um die Galleproduktion anzuregen.

Eine Gallengangsatresie kann trotz rechtzeitig durchgeführter Portoenterostomie langfristig zu einer Cholangitis und dadurch zu einer biliären Zirrhose mit portaler Hypertonie und zum chronischen Leberversagen führen. Sie ist somit der **häufigste Grund für eine Lebertransplantation im Kindesalter**.

Bei einer intrahepatischen Gallengangsatresie bzw. der Ausdehnung der Atresie auf die intrahepatischen Gallengänge ist die Lebertransplantation die einzig mögliche Therapie.

6.6.13 Omphalozele und Gastroschisis

DEFINITION

- **Omphalozele (Abb. 6.17a):** Nabelschnurbruch; Hemmungsfehlbildung in der 3. Schwangerschaftswoche, die für eine unzureichende Rückbildung des physiologischen Nabelbruchs verantwortlich ist; der Bruchsack besteht aus Amnion und Peritoneum und kann Anteile von Darm und Leber enthalten. Häufig sind die Organe durch den Bruchsack sichtbar.
- **Gastroschisis (Abb. 6.17b):** mediane Bauchwandspalte, meist rechts vom Nabel, mit Prolaps von Bauchorganen wie Darm, Magen, Leber, Milz oder inneres Genitale.

Epidemiologie: Die Prävalenz der Omphalozele beträgt ca. 1:3000. Sie ist in 50 % d. F. mit weiteren Fehlbildungen (Herzfehler, urogenitale Anomalien), chromosomalen Aberrationen (Trisomie 13, 18, 21) und dem Wiedemann-Beckwith-Syndrom (auch EMG-Syndrom für Exomphalos, Makroglossie, Gigantismus) assoziiert. Die Gastroschisis tritt mit einer Prävalenz von 1:5000–1:10000 auf.

Diagnostik: In der Regel werden beide Bauchwanddefekte bereits **pränatal** per **Ultraschall** diagnostiziert. Bei Vorliegen einer Omphalozele sollten durch eine ausführliche Neugeborenenuntersuchung mögliche Begleitfehlbildungen ausgeschlossen werden. Tipp: Durch den Kontakt mit der Amnionflüssigkeit sehen die Darmschlingen bei Gastroschisis oder perforierter Omphalozele gangränös aus (→ Membranauflagerungen), sind sie aber nicht (Ausnahme: Apple-peel-Darm, S. 483).

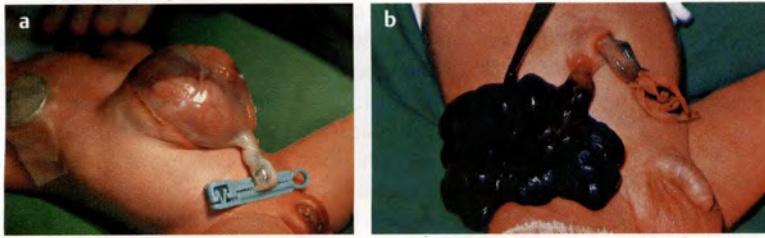


Abb. 6.17 **Omphalozele und Gastroschisis.** Bei der Omphalozele (**a**) sind die prolabierten Organe in einem Brucksack enthalten, bei der Gastroschisis liegen sie immer frei (**b**). [aus: Hirner, Weise, Chirurgie, Thieme, 2008]

Therapie: Betroffene Neugeborene sollten möglichst **schonend entbunden** werden (per Sectio) und unmittelbar nach dem Abnabeln in einen **sterilen Plastiksack**, der das Abdomen und die unteren Extremitäten umfassen sollte, verpackt werden. Dies verhindert das Austrocknen und Auskühlen des Omphalozelensacks, bzw. der prolabierten Bauchorgane bei Gastroschisis. Eine seitliche Lagerung verhindert einen Zug am Mesenterium. Insbesondere bei der Gastroschisis sollte darauf geachtet werden, dass die vorgefallenen Darmanteile nicht torquieren können. Eine **Magensonde** verhindert eine Überblähung der prolabierten Darmabschnitte, auf eine Maskenbeatmung und Intubation sollte wenn möglich verzichtet werden.

Beide Defekte sollten **schnellstmöglich operativ verschlossen** werden. Hierbei wird bei kleineren Defekten nach Resektion des Bruchsacks der spannungsfreie Primärverschluss von Peritoneum, Bauchwandfaszie und Haut angestrebt. Ist dies nicht möglich, muss ein vorübergehender Bauchdeckenersatz eingenäht werden (z. B. mit Silastikfolien, **Schuster-Plastik**).

Prognose: Bei beiden Bauchwanddefekten besteht das Risiko einer **Peritonitis**, insbesondere wenn die Darmschlingen von der Amnionflüssigkeit umspült werden. Postoperativ sind die Kinder wegen des erhöhten intraabdominellen Drucks einem erhöhten Risiko für Organnekrosen und NEC ausgesetzt. Mussten torquierte Darmschlingen reseziert werden, besteht das Risiko eines Kurzdarm-Syndroms (s. Chirurgie S. 120). Auch die Atmung kann postoperativ erschwert sein. Bei der Omphalozele ist die Langzeitprognose von den Begleitfehlbildungen abhängig.

6.6.14 Nabelhernie

DEFINITION Nabelbruch mit Bruchpforte im Nabelring und Vorwölbung eines Bruchsacks, bestehend aus Peritoneum und ggf. Darm.

Nabelhernien sind bei Kindern i. d. R. angeboren. Sie treten bei 20 % aller Neugeborenen und 80 % aller Frühgeborenen auf. Durch Schreien oder erhöhten intraabdominellen Druck wölbt sich der Bruchsack nach außen. Mit zunehmender Kräftigung der Bauchmuskulatur wird die Nabelhernie kleiner und kann sich spontan verschließen. Die meisten Nabelhernien (> 90 %) verschließen sich bis zum 4. Lebensjahr.

Eine Operationsindikation besteht nur bei Inkarzeration (selten, aber macht sofortige OP erforderlich) oder wenn die Hernie bis zum 2. Lebensjahr keine Größenregredienz gezeigt hat.

6.6.15 Zwerchfellaplasie

Siehe S. 477.

6.7 Urogenitaltrakt

- Hydrozele: s. Urologie S. 616
- Anomalien des Genitale: S. 520
- intersexuelles Genitale: S. 523
- Anomalien der ableitenden Harnwege: S. 568.

6.8 Kopf

Prämature Nahtsynostosen: Siehe S. 576.

Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten können bei genetischen Syndromen (z. B. DiGeorge-Syndrom, Shprintzen-Syndrom, Franceschetti-Syndrom) oder einer Antiepileptikaembryofetopathie sowie beim fetalen Alkohol-Syndrom vorhanden sein. Zu Einteilung, Diagnostik und Therapie s. HNO S. 733.

Choanalatresie und Choanalstenose: Die angeborene Choanalatresie bzw. -stenose tritt v. a. isoliert oder bei CHARGE-Assoziation (S. 494) auf, kann jedoch gelegentlich bei Patienten mit Franceschetti-Syndrom vorkommen.

Neugeborene mit beidseitiger Choanalatresie zeigen postpartal eine Dyspnoe und eine **paradoxe Zyanose:** Bei normaler Ruheatmung werden Neugeborene zyanotisch, da sie durch die Nase atmen. Fangen sie an zu schreien, bessern sich Dyspnoe und Zyanose, da die Kinder dann durch den Mund atmen.

MERKE Eine beidseitige Choanalatresie ist ein neonatologischer Notfall, der die sofortige Einlage eines Guedel-Tubus oder eine Intubation erfordert.

Bei Neugeborenen mit beidseitiger Choanalatresie sollten die Atemwege mittels Guedel-Tubus (s. Notfallmedizin S. 15, **Abb. 2.14**) oder Intubation gesichert werden. Trinkversuche sollten unterbleiben, die Ernährung erfolgt per oraler Magensonde. Eine beidseitige Choanalatresie sollte noch im Neugeborenenalter operativ behoben werden. Zur weiteren Diagnostik und langfristigen Therapie s. HNO S. 767.

6.9 Infektionen

Im folgenden Abschnitt liegt der Fokus auf den peri- und neonatalen Manifestationen von Infektionen. Infektionen von Kindern jenseits der Neonatalperiode werden ab S. 526 besprochen.

6.9.1 Neugeborenensepsis

Siehe S. 526.

6.9.2 Konnatal und perinatal erworbene spezifische Infektionen

Chlamydia trachomatis

Epidemiologie: 2–3 % der Schwangeren sind von C. trachomatis besiedelt. Das Neugeborene infiziert sich beim Durchtritt durch den besiedelten Geburtskanal. Das Risiko für die Übertragung liegt bei 50 %.

Klinik: C. trachomatis (Serotyp D–K) verursacht folgende spezifische Infektionen:
- **Einschlusskörperchenkonjunktivitis** (60 %): eitrige, später mukopurulente oder hämorrhagische Entzündung der Konjunktiva mit begleitendem Lidödem und follikulärer Infiltration der Lidinnenseite. Die Inkubationszeit beträgt 5–11 Tage. Die Konjunktivitis tritt zunächst einseitig auf, im Verlauf ist auch das zweite Auge getroffen. In der Regel folgenlose Ausheilung. Siehe auch Augenheilkunde S. 816.
- **Chlamydienpneumonie** (40 %): atypische Pneumonie mit stakkatoartigem Husten, Tachypnoe und Apnoen. Inkubationszeit: 3–19 Wochen. In der Hälfte d.F. begleitende Otitis media. Protrahierter Verlauf über mehrere Wochen, bei Frühgeborenen auch letaler Verlauf möglich. Konjunktivitis und Pneumonie können auch kombiniert auftreten.
- weitere Infektionen (selten): Myokarditis, Hepatitis, Gastroenteritis.

Das Trachom wird durch C. trachomatis Serotyp A–C ausgelöst (s. Augenheilkunde S. 816).

Diagnostik: Der Auskultationsbefund bei der Chlamydienpneumonie kann initial diskret sein (**Tab. 14.3** S. 556), im weiteren Verlauf können feine Rasselgeräusche und ein exspiratorisches Giemen auskultiert werden. Im Blutbild findet man bei der Pneumonie eine deutliche Eosinophilie.

Ein Erregernachweis gelingt nach Konjunktivalabstrich bzw. Rachenabstrich oder aus Atemwegssekret. Bei Neugeborenen hat die serologische Diagnostik eine untergeordnete Bedeutung, da IgM-Antikörper erst 3 Wochen nach der Infektion nachweisbar werden und der IgG-Titer nicht aussagekräftig ist (Antikörper vom Typ IgG stammen bei Neugeborenen i. d. R. von der Mutter).

Therapie: Die erkrankten Neugeborenen müssen nicht isoliert werden.

PHARMA Die antibiotische Therapie erfolgt systemisch durch ein **oral** verabreichtes **Makrolid**-Antibiotikum. Auch bei der lokalen Chlamydienkonjunktivitis sollte systemisch behandelt werden, um ein Übergreifen der Infektion auf die Lunge zu verhindern.

> **MERKE** Eine Konjunktivitis, die auf die übliche lokale Medikation nicht anspricht und > 7 Tage besteht, kann auch chlamydienassoziiert sein und eine Umstellung der Antibiose erforderlich machen.

Prävention: Während der Schwangerschaft sollte bei allen Schwangeren ein Screening auf Chlamydien durchgeführt werden. Infizierte Schwangere sollten präpartal mit Makroliden behandelt werden.

Enteroviren

Zu den viralen Gastroenteritiden s. auch Infektionserkrankungen S. A541.

Übertragung: Infektion in der Neugeborenenperiode, entweder peripartal von der Mutter oder als nosokomiale Infektion. Die Inkubationszeit beträgt meist 3–6 Tage.

Klinik: **Coxsackie-B-** und **Echoviren** sind für die meisten Enterovirusinfektionen in der Neugeborenenzeit verantwortlich. Sie können folgende Infektionen verursachen:
- **Pneumonie**
- **Myokarditis** (v. a. Coxsackie-B-Viren)
- **Hepatitis**
- **Meningoenzephalitis** (v. a. Echoviren).

Es können schwere, sepsisähnliche Verläufe mit tödlichem Ausgang vorkommen.

Diagnostik: Im Blutbild findet man meist nur eine unspezifische Granulozytose mit Linksverschiebung. BSG und CRP sind erhöht. Der Virusnachweis gelingt nur mittels Virusisolierung aus Liquor, Blut oder Biopsaten. Anschließend kann die Virustypisierung erfolgen. Eine PCR kann als Schnelltest dienen, jedoch nicht den Serotyp identifizieren.

Therapie: Erkrankte Neugeborene müssen isoliert werden. Es steht keine kausale Therapie zur Verfügung. Bei Meningoenzephalitis sollten Immunglobuline gegeben werden.

Prävention: Nosokomiale Infektionen können durch eine gründliche Händedesinfektion vermieden werden. Es gibt keine prophylaktischen Maßnahmen für die vertikale Virusübertragung von der Mutter auf das Kind.

Herpes neonatorum

Epidemiologie und Übertragung: Die neonatale Herpesinfektion (Herpes neonatorum) erfolgt i. d. R. beim Durchtritt durch einen infizierten Geburtskanal. Der Erreger der neonatalen Infektionen ist meist HSV Typ 2. Eine konnatale, transplazentare Herpesinfektion kommt sehr selten vor. Die Häufigkeit eines Herpes neonatorum liegt bei 1:2000–1:30000 aller Lebendgeborenen.

Klinik: Eine **konnatale Herpesinfektion** führt zu einem niedrigen Geburtsgewicht, Mikrozephalie, Augenschäden (Chorioretinitis, Katarakt, Mikrophthalmie) und einem bullösen Exanthem. Die **neonatale Herpesinfektion** manifestiert sich i. d. R. innerhalb der ersten beiden Lebenswochen, selten in der 2.–6. Lebenswoche. Neonatale Herpesinfektionen zeigen 3 Manifestationsformen:

- **Lokalinfektion:** Herpesbläschen auf Haut, Schleimhäuten und Augen
- **ZNS-Infektion:** Trinkschwäche, Lethargie, fokale oder generalisierte Krampfanfälle, lymphozytäre Meningitis, **Enzephalitis**
- **disseminierte systemische Infektion:** Pneumonie, Myokarditis, Hepatitis, Schleimhaut- und evtl. Hautbeteiligung. Die disseminierte Herpesinfektion zeigt ein septisches Krankheitsbild und kann mit oder ohne ZNS-Befall einhergehen. Sie hat eine **schlechte Prognose**.

Diagnostik: Der Virusnachweis erfolgt mittels **PCR** aus Bläscheninhalt bzw. Mund-, Nasenrachen-, Konjunktivalabstrich, Blut, Urin, Stuhl und Liquor.

PHARMA

Therapie: Bereits bei Verdacht auf einen Herpes neonatorum wird mit **hochdosiertem Aciclovir i. v.** über 21 Tage behandelt. Die Therapie kann abgebrochen werden, wenn sich der Verdacht nicht bestätigt. Prognostisch entscheidend ist ein Therapiebeginn < 24 h nach Auftreten der ersten Symptome.

Prävention: Alle Herpesprimärinfektionen der Schwangeren oder nach der 36. Schwangerschaftswoche rezivierende Herpes-genitalis-Infektionen sollten mit **Aciclovir p. o.** behandelt werden. Eine **primäre Sectio** sollte bei einer floriden Herpes-genitalis-Infektion der Schwangeren nach der 36. Schwangerschaftswoche bei Herpesläsionen im Genitalbereich durchgeführt werden. Bei vorzeitigem Blasensprung > 4–6 h ist eine Aciclovirprophylaxe beim Neugeborenen über 10 Tage indiziert.

Personen mit einer floriden Herpes-labialis-Infektion sollten keine Neugeborenen küssen und strikte Hygienemaßnahmen wie z. B. Händedesinfektion einhalten.

Hepatitis B

Näheres zur Hepatitis s. Verdauungssystem S. A248.

Übertragung: Das Hepatitis-B-Virus kann sub partu von einer infizierten Mutter an ihr Kind weitergegeben werden. Die intrauterine Infektion des Fetus ist selten (5 % der infizierten NG) und kommt eher bei Schwangeren mit chronischer Hepatitis B vor.

Bei HBeAg-positiven Schwangeren beträgt die Übertragungsrate unter der Geburt 70–95 %. Bei HBeAg-negativen und Anti-HBe-positiven Schwangeren ist die Übertragungsrate wesentlich niedriger (25 % bzw. 10 %). Die Inkubationszeit liegt bei 90 Tagen.

Klinik: Bei perinataler Infektion entwickelt sich in 90 % d. F. eine chronische Hepatitis B.

Diagnostik: Postnatal können die infizierten Kinder mit erhöhten Transaminasen und erhöhtem Bilirubin auffallen. Bei einem Kind mit Hepatitis-B-infizierter Mutter wird folgende Diagnostik durchgeführt:

- **bei der Mutter:** Bestimmung von HBs-Ag, HBeAg, Anti-HBs-Ak, Anti-HBc-Ak
- **beim Kind:** Screening auf HBs-Ag, HBe-Ag, Anti-HBs-, Anti-HBc-, Anti-HBe-IgM-Ak.

> MERKE Eine neonatale Hepatitis-B-Infektion wird durch Vorhandensein von HBs-Ag, HBe-Ag und Anti-HBc-IgM-Ak bewiesen.

Therapie: Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

Ab dem 3. Lebensjahr kann eine Therapie mit Interferon versucht werden. Die Erfolgsrate ist bei Kindern mit neonataler Hepatitis B-Infektion jedoch gering.

PHARMA

Prävention: Die beste Prophylaxe vor einer neonatalen Hepatitis-B-Infektion ist die Impfung der Mutter vor der Konzeption. Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge wird ein Screening auf HBs-Ag durchgeführt.

Eine postpartale (postexpositionelle) Hepatitis-B-Prophylaxe mit **HB-Impfstoff und HB-Immunglobulin (aktive und passive Impfung)** wird bei Neugeborenen von HBs-Ag-positiven Müttern (und von Müttern, deren HBs-Ag-Status unbekannt ist) innerhalb der ersten 6–12 Lebensstunden empfohlen. Neugeborene, die eine aktive und passive Impfung erhalten haben, dürfen gestillt werden.

Hepatitis C

Übertragung: Kinder von Hepatitis-C-infizierten Müttern können sich unter der Geburt beim Kontakt mit mütterlichem Blut mit dem Virus infizieren. HCV-RNA ist auch in der Muttermilch enthalten.

Eine vertikale Hepatitis-C-Infektion kommt bei 3–8 % der Neugeborenen von HCV-RNA-positiven Müttern vor. Die Viruslast zum Zeitpunkt der Entbindung ist ein entscheidender Risikofaktor. Die Inkubationszeit beträgt 8 Wochen.

Klinik: Die Hepatitis-C-Infektion verläuft häufig asymptomatisch.

Diagnostik: Transaminasen und Bilirubin können erhöht sein.

Bei einem Kind mit Hepatitis-C-infizierter Mutter wird folgende Diagnostik durchgeführt:

- **bei der Mutter:** Bestimmung von HCV-RNA
- **beim Kind:** Screening auf Anti-HCV-Ak und Bestimmung von HCV-RNA.

> MERKE Mütterliche Anti-HCV-Ak können bis zu 12 Monate beim Kind persistieren. Der alleinige HCV-RNA-Nachweis beim Neugeborenen ist noch nicht beweisend, da ein Teil der Kinder im 1. Lebensjahr HCV-RNA-negativ werden kann. Nur der Nachweis von HCV-RNA nach dem 1.–2. Lebensmonat und das gleichzeitige Bestehen klinischer Symptome ist beweisend für eine Infektion.

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch.

PHARMA Ab einem Alter von 3 Jahren kann eine Therapie mit Interferon eingeleitet werden, die allerdings mit variablem Erfolg einhergeht.

Prävention: Das Risiko einer Übertragung von HCV über die Muttermilch ist bisher unklar. Die Empfehlungen sind unterschiedlich. Bei einer hohen Viruslast der Mutter oder bei wunden Brustwarzen wird vom Stillen abgeraten.

Humanes Papillomavirus

Siehe Infektionserkrankungen S. A 538.

Übertragung und Klinik: Das Neugeborene infiziert sich beim Durchtritt durch den Geburtskanal, wenn dieser mit HPV-Viren besiedelt ist (Condylomata acuminata, s. Dermatologie S. 691). Die Übertragung von HPV-Viren unter der Geburt führt zu Larynxpapillomen. Diese manifestieren sich mit Heiserkeit und persistierendem inspiratorischem Stridor bis hin zur Dyspnoe. Die Larynxpapillomatose kann sich bis in Trachea und Bronchialbaum ausbreiten.

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird mittels Laryngoskopie gestellt. Larynxpapillome sollten mit dem CO_2-Laser abgetragen werden. Wegen einer hohen Rezidivrate sind häufige Behandlungen (im Abstand von 2–3 Wochen) nötig. Um das Wachstum der Papillome zu hemmen, können Interferon und Cidofovir eingesetzt werden.

Prävention: Wegen des Risikos einer subpartalen Übertragung von HPV-Viren sollten Schwangere mit Condylomata acuminata diese ungefähr 4 Wochen vor dem Geburtstermin mittels Laser abtragen lassen. Eine Schnittentbindung ist bei Condylomata acuminata nur dann indiziert, wenn diese ein mechanisches Geburtshindernis sind.

Listerien

Siehe Infektionserkrankungen S. A 509.

Übertragung und Klinik: Die Auswirkungen auf den Fetus und das Neugeborene hängen vom Zeitpunkt der Übertragung ab. Während die Infektion mit Listerien während der Schwangerschaft zu einer Chorioamnionitis und dadurch zu Abort, Tot- oder Frühgeburt führt, manifestiert sich eine Übertragung im **letzten Trimenon** als sog. Frühinfektion des Neugeboren („**early onset**") innerhalb der ersten 5 Lebenstage mit Sepsis, Pneumonie, Hepatomegalie, Meningitis, petechialen Hautveränderungen und Granulomen in Lunge und ZNS (Granulomatosis infantiseptica). Die **peripartale Übertragung** führt zu einer Spätinfektion („**late onset**") nach dem 5. Lebenstag mit Exanthem und Zeichen der Meningitis oder Meningoenzephalitis im Laufe der 2. Lebenswoche.

Eine Listerieninfektion kann innerhalb von Stunden bis Tagen tödlich verlaufen. Die Letalität liegt insgesamt bei 30 %, bei Frühinfektionen noch höher.

Diagnostik: Der Erregernachweis erfolgt mittels Blut-, Liquor- oder Mekoniumkultur.

Therapie: Wie bei der Therapie der Neugeborenensepsis wird eine empirische Therapie mit **Ampicillin** und einem Aminoglykosid über mindestens 2 Wochen verfolgt. Alternativ kann Cotrimoxazol (+ Ampicillin) gegeben werden. Cephalosporine sind gegen Listerien unwirksam. PHARMA

Prävention: Schwangere sollten den Umgang und Verzehr von Lebensmitteln meiden, die Listerien enthalten können (rohes Fleisch, Rohmilch, Weichkäse). Infizierte Schwangere sollten adäquat therapiert werden, um das Infektionsrisiko für den Fetus zu minimieren. Nosokomiale Infektionen sollten durch Desinfektion vermieden werden.

Lues connata

Näheres zur Lues (Syphilis) s. Infektionserkrankungen S. A 510.

Epidemiologie und Übertragung: Die angeborene Syphilis (Lues connata) ist heutzutage in Mitteleuropa selten. Der Erreger ist Treponema pallidum. Der Fetus kann transplazentar, wenn die mütterliche Syphilis nicht oder nicht ausreichend therapiert wird, oder beim Durchtritt durch den Geburtskanal infiziert werden. Infiziert sich die Mutter kurz vor der Konzeption, ist das Übertragungsrisiko höher als bei einer länger bestehenden Infektion; infiziert sie sich während der Schwangerschaft, sind fast 100 % der Feten betroffen.

Klinik: Eine Syphilisinfektion der Mutter kann zu einem Abort oder einer Totgeburt führen. Generell ist das Risiko für eine Frühgeburt erhöht. Bei Geburt zeigen etwa 30–50 % der Neugeborenen mit konnataler Syphilis klinische Symptome. Je früher die Infektion während der Schwangerschaft eintrat, desto schwerer ist die Symptomatik.

Die **Lues connata** hat 2 Verlaufsformen:

- **Frühform** mit Manifestation in der Neugeborenenperiode: SGA, Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie, Anämie bis hin zum Hydrops fetalis, schmerzhafter Knochenbefall (Osteomyelitis, Periostitis, **metaphysäre Osteochondritis** syphilitica) mit Pseudoparalyse, Pemphigus syphiliticus an Handflächen und Fußsohlen, Choryza syphilitica (syphilitischer Schnupfen)
- **Spätform** mit Manifestation ab dem 3. Lebensjahr: Gesichtsdysmorphien, **Sattelnase**, kurze Maxilla, prominente Mandibula, Rhagaden (perioral, perinasal, perianal) mit narbiger Abheilung (sog. Parrot-Furchen), **Tonnenzähne** (Schneidezähne) und Fournier-Zähne (Molaren), **interstitielle Keratitis, Innenohrschwerhörigkeit**, Säbelscheidentibia, Verdickung des medialen Schlüsselbeins (Highoumenakis-Zeichen)
- **ZNS-Symptome** bei beiden Formen: Meningitis, Hirnnervenausfälle, Hydrozephalus, Krampfanfälle.

MERKE Als **Hutchinson-Trias** werden die charakteristischen Symptome der Spätform der Syphilis connata, nämlich Tonnenzähne, interstitielle Keratitis und Innenohrschwerhörigkeit, bezeichnet.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

Diagnostik: Als Screening-Test wird der Cardiolipin-Mikroflockungstest (bzw. VDRL-Test) eingesetzt: Bei einer akuten Syphilisinfektion treten antilipoidale Antikörper als Entzündungsreaktion auf und der Test fällt positiv aus. Der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern im **IMAC-ELISA** (IgM-Antibody-Capture-ELISA) ist beweisend für eine Syphilisinfektion des Kindes.

Eine Liquoruntersuchung und ein Liquor-TPHA bzw. eine Dunkelfeldmikroskopie sollten bei jeder nachgewiesenen Lues connata durchgeführt werden, um eine Beteiligung des ZNS auszuschließen.

RADIO

Zur Diagnostik der Knochenveränderungen wie Osteochondritis, Osteomyelitis und Periostitis sind Röntgenaufnahmen der langen Röhrenknochen erforderlich.

PHARMA

Therapie: Neugeborene mit Lues connata werden über 2 Wochen mit intravenösem **Penicillin G** behandelt. Zur Therapiekontrolle sollten nach 3, 6 und 12 Monaten serologische Kontrollen auf Lipoid-Antikörper durchgeführt werden. Bei erfolgreicher Therapie ist nach 6–12 Monaten der Nachweis von Lipoid-Antikörpern negativ.

MERKE Kinder mit der Frühform der Lues connata sind bis 24 h nach Therapiebeginn ansteckend.

Prävention: Im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge findet ein serologisches Screening der Schwangeren statt (s. Gynäkologie S. 374). Eine rechtzeitige und adäquate Therapie einer mütterlichen Syphilisinfektion während der Schwangerschaft verringert das Infektionsrisiko für den Fetus.

Neugeborenentetanus

Siehe Infektionserkrankungen S. A517.

Epidemiologie und Übertragung: Der neonatale Tetanus kommt v. a. in Entwicklungsländern vor. Die Infektion mit Clostridium tetani erfolgt meist bei einer unhygienischen Abnabelung oder über eine verunreinigte Nabelwunde.

Klinik: Der Neugeborenentetanus manifestiert sich ca. 3–10 Tage postpartal mit folgenden Symptomen:
- Trinkschwäche
- Schluckstörungen
- **opisthotone Körperhaltung**
- Trismus („**Risus sardonicus**").

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Zur Therapie s. Infektionserkrankungen S. A518. Die Letalität der betroffenen Neugeborenen ist hoch.

Prävention: Die Tetanusimpfung vor der Schwangerschaft ist die wirksamste prophylaktische Maßnahme. Hierdurch haben die Kinder geimpfter Mütter eine bis zum 3. oder 4. Lebensmonat bestehende Leihimmunität. Ungeimpfte Mütter sollten während der Schwangerschaft Tetanusimmunglobulin erhalten. Siehe auch Infektionserkrankungen S. A518.

Ringelröteln

Siehe S. 531.

Röteln

Siehe S. 530.

Toxoplasmose

Siehe Infektionserkrankungen S. A556.

Epidemiologie und Übertragung: Bei Erstinfektion der Mutter mit dem Erreger Toxoplasma gondii (s. Mikrobiologie S. C619) in der Schwangerschaft kann die Übertragung transplazentar erfolgen. Die Übertragungsrate ist im 3. Trimenon der Schwangerschaft am höchsten. Die Infektion des Fetus verläuft umso schwerer, je früher er infiziert wird.

Die Inzidenz der konnatalen Toxoplasmose beträgt ca. 1–15:10000.

Klinik: Bei früher und schwerer Schädigung kann es zu einem **Abort** kommen.

Die **konnatale Toxoplasmose** manifestiert sich entweder in der Neugeborenenperiode oder im Verlauf der ersten Lebensjahre. 80 % der infizierten Neugeborenen sind bei Geburt asymptomatisch. Das klinische Bild ist variabel. Typische Symptome beim Neugeborenen sind:
- Enzephalitis, **Hydrozephalus** occlusivus, Krampfanfälle und **intrazerebrale Verkalkungen** (in den Basalganglien oder diffus)
- **Chorioretinitis**
- Hepatosplenomegalie mit Ikterus prolongatus
- SGA
- Trinkschwäche.

MERKE Die klassische Trias Makrozephalus, Chorioretinitis und intrazerebrale Verkalkungen ist nur in 5 % d.F. vorhanden.

Wenn die Toxoplasmose erst im Kleinkind- oder Schulkindalter auffällt, sind geistige Retardierung, Lernschwierigkeiten, Visusminderung, Krampfanfälle und intrazerebrale Verkalkungen häufige Befunde.

Diagnostik: Im Blutbild können Thrombopenie und Eosinophilie auffallen, im Labor eine Erhöhung der Transaminasen. Der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern bzw. der Parasitennachweis mittels PCR sichert die Diagnose. Bei nachgewiesener Infektion sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Die intrazerebralen Verkalkungen sind mittels Schädelsonografie oder CCT darstellbar.

Therapie: Die Pharmakotherapie des Neugeborenen umfasst die Gabe von Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folinsäure für 6–12 Monate. Bei ZNS- oder Augenbeteiligung sollte Prednison gegeben werden.

PHARMA

Prävention: Zur Primärprophylaxe und (bei Infektion) Therapie von seronegativen Schwangeren s. Infektionserkrankungen S. A557.

Varizellen

Siehe S. 531

Zytomegalie

Siehe Infektionserkrankungen S. A543.

Klinik: 90 % der Neugeborenen mit konnataler CMV-Infektion sind bei Geburt asymptomatisch. Die symptomatischen Kinder zeigen ein breites Spektrum an Befunden:
- Haut: Petechien, Purpura
- Lunge: Pneumonie
- Leber und Milz: direkte Hyperbilirubinämie mit Ikterus, GPT ↑, Hepatosplenomegalie
- Blut: Thrombozytopenie, Anämie
- ZNS: Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen (periventrikulär), selten: Krampfanfälle
- Sinnesorgane: **Innenohrschwerhörigkeit**, **Chorioretinitis**
- **Verhalten**: Lethargie, Trinkschwäche.

Feten mit **konnataler Zytomegalieinfektion** haben ein höheres Risiko für SGA- oder Frühgeburt. Etwa 10–15 % der Neugeborenen mit konnataler CMV-Infektion sterben, 50–90 % der Kinder überleben mit bleibenden Schäden durch Innenohrschwerhörigkeit, Chorioretinitis, mentale Retardierung und Zerebralparese. Von den initial asymptomatischen Kindern erleiden bis zu 15 % dauerhafte Schäden, v. a. eine progrediente Innenohrschwerhörigkeit.

Die **perinatalen CMV-Infektionen** verlaufen i. d. R. asymptomatisch. Bei Frühgeborenen können Hepatosplenomegalie, Pneumonie und Entzündungssymptome bis hin zur Sepsis auftreten. Bei perinatalen CMV-Infektionen ist nicht mit Spätschäden zu rechnen.

Diagnostik: Der Virusnachweis (CMV-DNA) aus Speichel, Blut oder Urin wird mit PCR durchgeführt. CMV kann auch über die Trockenblutkarte des Neugeborenen-Screenings nachgewiesen werden. Vorhandene IgG-Antikörper sind diagnostisch nicht verwertbar, da sie von der Mutter stammen.

Beweisend für eine konnatale Infektion ist der Nachweis von Zytomegalieviren innerhalb der ersten 3 Lebenswochen.

Bei Kindern mit kongenitaler CMV-Infektion sollte besonderer Wert auf das Hör-Screening gelegt werden. Außerdem sind augenärztliche und entwicklungsneurologische Kontrollen erforderlich.

Therapie: Die konnatale CMV-Infektion wird durch eine 6-wöchige intravenöse Gabe von Ganciclovir therapiert. PHARMA

Prävention: Siehe Infektionserkrankungen S. A545.

6.10 Haut

6.10.1 Impetigo bullosa

Synonym: Neugeborenenpemphigoid

Es handelt sich i. d. R. um eine Hautinfektion mit Staphylokokken in der Neugeborenenperiode (staphylogene Impetigo contagiosa). In der Nähe der Eintrittsstelle des Erregers treten schlaffe seröse, dann trüb eitrig werdende Blasen auf, die rupturieren und unter Bildung einer eitrigen, **honiggelben Kruste** abheilen. Prädilektionsstellen bei Kindern sind Mundwinkel (periorale Blasen, Angulus infectiosus) und Extremitäten. Das Krankheitsbild wird ausführlich im Kap. Dermatologie (S. 685) besprochen.

6.10.2 Dermatitis exfoliativa neonatorum

Ausführliches zum Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom in der Neugeborenenperiode s. Dermatologie S. 688.

7 Genetisch bedingte Fehlbildungen und Syndrome

7.1 Grundlagen

In diesem Kapitel werden die Symptome verschiedener erblicher Erkrankungen unter pädiatrischen Aspekten dargestellt. Die Merkmale der Krankheiten können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Pränataldiagnostik gehört zum Fachgebiet der Gynäkologie, die genetische Beratung zur Humangenetik. Diese Themen werden in den relevanten Kapiteln (s. Gynäkologie S. 373, Humangenetik S. 436) dargestellt.

Bei der Klassifikation von angeborenen Erkrankungen werden folgende Bezeichnungen unterschieden:
- **Syndrom:** Ein Syndrom liegt vor, wenn verschiedene, gleichzeitig vorkommende Anomalien eine gemeinsame Ursache und einen definierten Phänotyp haben (z. B. Turner-Syndrom, fetales Alkohol-Syndrom).
- **Sequenz:** Eine Sequenz ist das Vorliegen von verschiedenen Anomalien, deren Pathogenese aufeinander aufbaut. Die Ursache der zugrunde liegenden Anomalie ist nicht immer geklärt (z. B. Potter-Sequenz).
- **Assoziation:** Als Assoziation wird das statistisch gehäufte, gleichzeitige Vorkommen von verschiedenen Anomalien bezeichnet. Ursache und Pathogenese sind unklar. Bekannte Assoziationen sind
  - **VACTERL-Assoziation:** vertebrale Fehlbildungen, Analatresie, cardiale Anomalien, tracheo-esophageale Fistel, renale Anomalien oder Radiusfehlbildungen und Extremitätenanomalien (limb anomalies). Bei < 20 % der von VACTERL betroffenen Kinder liegen 3 Fehlbil-

dungen, bei < 2 % der Kinder alle genannten Fehlbildungen vor. Wenn keine Herz- und Extremitätenfehlbildungen vorliegen, wird nur von der VATER-Assoziation gesprochen.
- **MURCS-Assoziation:** **M**üllergang-Aplasie, **r**enale Agenesie und **c**ervikothorakale **S**omitendysplasie. Zum Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom S. 570
- **CHARGE-Assoziation:** **C**olobom, **H**erzfehler, **A**tresie der Choanen (S. 488), psychomotorische **R**etardierung, **G**enitalhypoplasie, Ohranomalien (**e**ar anomalies).

7.2 Numerische Aberrationen der Autosomen

7.2.1 Trisomie 13

Synonym: Pätau-Syndrom

DEFINITION Numerische Chromosomenaberration mit einem zusätzlichen Chromosom 13.

Vererbungsmodus: Am häufigsten ist die freie Trisomie durch meiotische Nondisjunction (vgl. Humangenetik S. 422), seltener eine Translokations- (bei 20 %) oder Mosaiktrisomie (bei 5 %).

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt 1:5000. Das Risiko steigt deutlich mit dem Alter der Mutter.

Klinik:
- Kopf: **An-** oder **Mikrophthalmie**, lateral ansteigende Lidachse, **Lippen-Kiefer-Gaumenspalte**, tief sitzende dysplastische Ohren, Schädelhautdefekte, ZNS-Anomalien mit Krampfanfällen (Holoprosenzephalie, Hypoplasie des Kleinhirnwurms, Mikrozephalie)
- Körperbau: muskuläre Hypotonie, generelle Wachstumsretardierung
- Extremitäten: laterale oder postaxiale **Polydaktylie**, hypoplastische Nägel
- Fehlbildungen der inneren Organe: **Herzfehler** (bei 80 %, meist VSD), Malrotation, **Nierenanomalien** (polyzystisch)
- Entwicklung: schwere psychomotorische Retardierung, Blindheit, Taubheit.

Das Geburtsgewicht ist i. d. R. vermindert.

Diagnostik: Falls sich klinisch der Verdacht auf ein Pätau-Syndrom ergibt, sollte die Diagnose durch eine **Chromosomenanalyse** gesichert werden.

Therapie und Prognose: Eine kausale Therapie des Pätau-Syndroms ist nicht möglich. Mehr als 90 % der Patienten versterben im ersten Lebensjahr.

7.2.2 Trisomie 18

Synonym: Edwards-Syndrom

DEFINITION Numerische Chromosomenaberration mit einem zusätzlichen Chromosom 18.

Vererbungsmodus: Bei ca. 80 % liegt eine freie Trisomie durch meiotische Nondisjunction vor, bei 20 % eine Translokationstrisomie (vgl. Humangenetik S. 422).

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt 1:3000–1:5000. Häufiger ist die Erkrankung bei hohem Alter der Mutter. Männliche Feten versterben häufiger bereits intrauterin.

Klinik:
- Kopf: Dolichozephalus, Mikrognathie, Mikrogenie, Mikrostomie, hoher Gaumen, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, breite Nasenwurzel, Hypertelorismus, tief sitzende dysplastische Ohrmuscheln, ZNS-Anomalien
- Körperbau: kurzer Körperstamm, muskuläre Hypotonie
- Extremitäten: Fausthaltung mit Überlagerung der Finger (II über III und V über IV), dorsalflektierter Hallux, Pes calcaneovarus („Wiegenkufenfüße“), Nagelhypoplasie
- Fehlbildungen der inneren Organe: Herzfehler (bei 90 %, VSD, Fallot-Tetralogie), Atresien des Gastrointestinaltrakts (v. a. Ösophagusatresie), Omphalozele, Nierenanomalien
- Entwicklung: schwere psychomotorische Retardierung.

Das Geburtsgewicht ist i. d. R. vermindert.

Diagnostik: Falls sich klinisch der Verdacht auf ein Edwards-Syndrom ergibt, sollte die Diagnose durch eine **Chromosomenanalyse** gesichert werden.

Therapie: Eine kausale Therapie des Edwards-Syndroms ist nicht möglich. 90 % der Patienten sterben innerhalb des 1. Lebensjahres.

7.2.3 Trisomie 21

Synonym: Down-Syndrom

DEFINITION Numerische Chromosomenaberration mit einem zusätzlichen Chromosom 21.

Vererbungsmodus: In den allermeisten Fällen liegt eine freie Trisomie durch meiotische Nondisjunction vor, wesentlich seltener sind Translokationstrisomien, Mosaikformen oder partielle Trisomien (vgl. Humangenetik S. 422).

Epidemiologie: Prävalenz 1:700; häufiger bei hohem Alter der Mutter (mit 45 Jahren: 1:30).

Klinik:
- Kopf (**Abb. 7.1**): Brachyzephalus, kleine dysplastische Ohren (gefaltete Helix), nach lateral ansteigende Lidachse, Epikanthus, Brushfield-Spots, Strabismus, breite und flache Nasenwurzel, kurzer Hals, überschüssige Nackenhaut
- Körperbau: Minderwuchs, muskuläre Hypotonie
- Extremitäten: kurze breite Hände und Füße (verkürzte Mittelphalangen), Klinodaktylie des 5. Fingers, Vierfingerfurche, Sandalenlücke, Überstreckbarkeit der Gelenke



Abb. 7.1 **Down-Syndrom.** **a** Charakteristisches Gesicht. **b** Vierfingerfurche. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

- Fehlbildungen der inneren Organe: Herzfehler (bei 50 % der Patienten VSD, ASD, offener AV-Kanal, PDA), Duodenalstenose/-atresie, Morbus Hirschsprung, Analatresie, Hypothyreose (bei 3 %), Kryptorchismus (bei Jungen)
- Fertilität bei Frauen, Infertilität und Hypogonadismus bei Männern
- Immunschwäche und Infektanfälligkeit
- epileptische Anfälle (bei 10 %)
- Entwicklung: psychomotorische Retardierung, IQ i. d. R. vermindert (ca. 25–75 Punkte).

Das Geburtsgewicht ist i. d. R. vermindert.

Diagnostik: Die Diagnose wird mittels **Chromosomenanalyse** gesichert. Während der Schwangerschaft ist der sog. Triple-Test auffällig (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 376). Bei einem Neugeborenen ist eine Echokardiografie indiziert, um Herzfehler auszuschließen.

Therapie: Die Therapie von Kindern mit Down-Syndrom sollte interdisziplinär erfolgen. Fehlbildungen der inneren Organe müssen operativ korrigiert werden. Bei Infekten sollten die Patienten wegen der Immunschwäche frühzeitig antibiotisch behandelt werden. Patienten mit Down-Syndrom sollten wegen des Entwicklungsrückstands eine intensive Frühförderung (Physiotherapie, Logopädie) und integrative Betreuung mit sonderpädagogischem Schwerpunkt bis ins Erwachsenenalter erhalten.

Prognose: Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für **Leukämie** (in seltenen Fällen auch schon im Neugeborenenalter). Im Erwachsenenalter besteht das Risiko für eine frühe Manifestation von Morbus Alzheimer. Ein Diabetes mellitus tritt gehäuft bei den Betroffenen auf. Die Lebenserwartung ist deutlich vermindert, abhängig von vorhandenen Organfehlbildungen, Leukämien und Infekten.

7.2.4 Cri-du-chat-Syndrom

DEFINITION Partielle Monosomie 5p.

Vererbungsmodus und Epidemiologie: Meist handelt es sich um eine Neumutation, seltener um eine balancierte elterliche Translokation. Die Prävalenz beträgt 1:50000.

Klinik:
- charakteristisches **katzenartiges** hohes **Schreien**
- typische Facies: Mikrozephalie, rundes Gesicht, tief sitzende, dysplastische Ohren, breite und flache Nasenwurzel, Mikrognathie, Hypertelorismus, Epikanthus
- 4-Finger-Furche.

Außerdem können Fehlbildungen von Gehirn, Herz, Gastrointestinaltrakt und Niere vorliegen. Die geistige und psychische Entwicklung erfolgt mit deutlicher Verzögerung, die Patienten sind mental retardiert (IQ im Erwachsenenalter teilweise < 20).

Diagnostik: Die Diagnose wird i. d. R. durch eine **ausführliche klinische Beurteilung** gestellt. Zur Diagnosesicherung kann eine molekulargenetische Analyse erfolgen.

Therapie und Prognose: Kinder mit Cri-du-chat-Syndrom sollten wegen des Entwicklungsrückstands eine Frühförderung erhalten. Die Lebenserwartung der Patienten ist durch die eventuell vorhandenen Fehlbildungen z. T. deutlich eingeschränkt.

7.3 Numerische Aberrationen der Gonosomen

7.3.1 Turner-Syndrom

Synonym: Ullrich-Turner-Syndrom

DEFINITION Numerische Chromosomenaberration durch fehlendes zweites Gonosom (gonosomale Monosomie mit 45,X0).

Vererbungsmodus: Neben der klassischen **Monosomie 45,X0**, die bei bei 50 % der Patienten vorliegt, können auch Mosaikformen oder eine strukturelle Chromosomenanomalie bestehen (vgl. Humangenetik S. 423).

Epidemiologie: Die Prävalenz beim weiblichen Neugeborenen liegt bei 1:2500.

Klinik:
- Kopf und Hals: Epikanthus, Hypertelorismus, abfallende Mundwinkel, hoher Gaumen, tiefer Haaransatz, kurzer Hals, Pterygium colli
- Extremitäten: Cubitus valgus, verkürzte Metacarpalia IV und V

- Körperbau: proportionierter Minderwuchs, Schildthorax, breiter Mamillenabstand
- Fehlbildungen der inneren Organe: Herzfehler (v.a. Aortenisthmusstenose), Nierenanomalien (Hufeisenniere)
- Endokrinologie: hypergonadotroper Hypogonadismus (S. 522), Gonadendysgenesie (Strang-/ Streakgonaden), primäre Amenorrhö, Infertilität
- Haut: Pigmentnävi, Lymphödeme an Hand- und Fußrücken bei Geburt.

Die Intelligenz der Kinder liegt im Normbereich.

Diagnostik: Das Turner-Syndrom wird manchmal erst in der Pubertät diagnostiziert, wenn die betroffenen Mädchen oligosymptomatisch sind. Bei klinischem Verdacht auf ein Turner-Syndrom sollte eine **Chromosomenanalyse** durchgeführt werden.

Klinische Ähnlichkeit zum Turner-Syndrom weisen z.T. Patienten mit **Noonan-Syndrom** auf, weshalb dieses bei männlichen Patienten auch "male turner" genannt wird. Dem Noonan-Syndrom liegt meist eine Mutation des PTPN11-Gens zugrunde (autosomal-dominanter Erbgang oder sporadisch), eine numerische Chromosomenveränderung besteht nicht.

Therapie: Bei einem männlichen Mosaiktyp des Turner-Syndroms sollten die Gonaden operativ entfernt werden, da ein höheres Entartungsrisiko besteht.

PHARMA

Neben einer Therapie mit Wachstumshormonen sollte ab Beginn der Pubertät (10./12. Lebensjahr) Östrogen substituiert werden.

Prognose: Kinder mit Turner-Syndrom haben eine normale Lebenserwartung. Sie haben ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Diabetes mellitus.

7.3.2 Klinefelter-Syndrom

DEFINITION Numerische Chromosomenaberration mit mindestens einem zusätzlichen X-Chromosom bei Jungen (mindestens 47,XXY).

Vererbungsmodus: Meiotische Nondisjunction der Gonosomen in der elterlichen Gametogenese. Bei 80 % der Patienten besteht Aneuploidie in allen Körperzellen, bei 20 % der Patienten liegt ein Mosaik vor (vgl. Kap. Humangenetik S. 422).

Epidemiologie: Vom Karyotyp 47,XXY ist einer von 900 männlichen Neugeborenen betroffen. Häufig ist das Alter der Mutter erhöht. Weitere Varianten wie 48,XXYY, 48,XXXY oder 49,XXXXY sind wesentlich seltener.

Klinik: Folgende Symptome weisen bei jugendlichen Patienten auf ein Klinefelter-Syndrom hin:

- Körperbau (**Abb. 7.2**): eunuchoider Hochwuchs, lange Extremitäten, Adipositas, Gynäkomastie
- Genitale: infantiles Genitale mit geringem Hodenvolumen, Azoospermie, Infertilität (Patienten mit Mosaik können fertil sein), verminderte Körperbehaarung, weiblicher Behaarungstyp



Abb. 7.2 **Klinefelter-Syndrom.** Typisch sind der eunuchoide Hochwuchs, lange Extremitäten, Adipositas und die Gynäkomastie. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2008]

- Endokrinologie: hypergonadotroper Hypogonadismus (S. 522)
- geistige und psychische Entwicklung: leichte Entwicklungsverzögerung, leicht verminderter IQ.

Patienten mit Klinefelter-Syndrom entwickeln häufig eine Insulinresistenz und einen Diabetes mellitus Typ 2.

Diagnostik: Das Klinefelter-Syndrom wird meist erst in der Pubertät diagnostiziert, da die betroffenen Jungen im frühen Kindesalter bis auf die Entwicklungsverzögerung asymptomatisch sind. Eine **Chromosomenanalyse** sichert die Diagnose.

Therapie: Falls die Erkrankung im frühen Kindesalter diagnostiziert werden konnte, sollten die betroffenen Jungen frühzeitig eine entwicklungsunterstützende Behandlung und Physiotherapie erhalten.

Ab Beginn der Pubertät (10./12. Lebensjahr) sollte Testosteron substituiert werden. PHARMA

Prognose: Die Lebenserwartung ist normal. Klinefelter-Patienten haben ohne Testosteronsubstitution ein Risiko für eine frühe Osteoporose. Patienten mit Gynäkomastie haben ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom.

7.4 Mikrodeletionssyndrome

7.4.1 DiGeorge-Syndrom

Zum Krankheitsbild s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 422.

7.4.2 Williams-Beuren-Syndrom

Synonym: idiopathische infantile Hyperkalzämie, Elfin-Face-Syndrom

Dem Williams-Beuren-Syndrom liegt eine Deletion an 7q11 zugrunde. Die Häufigkeit beträgt 1:10000. Klinisch präsentieren sich die Kinder mit einer Wachstumsretar-

dierung, kraniofazialer Dysmorphie (Koboldgesicht, Mittelgesichtshypoplasie, Stupsnase, volle Lippen, kleine Zähne), geistigen Retardierung, supravalvulären Aortenstenose und **Hyperkalzämie**.

7.5 Syndrome mit autosomal-dominanter Vererbung

7.5.1 Achondroplasie

DEFINITION Skelettdysplasie durch Störung der enchondralen Ossifikation mit konsekutiver Wachstumsstörung der langen Röhrenknochen.

Vererbungsmodus: Autosomal-dominant, monogen (Mutation des FGFR3-Gens auf Chromosom 4p16).

Epidemiologie: Prävalenz 1:20000; häufiger bei hohem Alter des Vaters.

Klinik:

- dysproportionierter Minderwuchs (**Abb. 7.3**)
- Extremitäten: verkürzt, insbesondere die proximalen Extremitätenanteile; Genua vara, breite Füße, Streckdefizit des Ellenbogens, Dreizackhand (vergrößerter Abstand zwischen 1. und 2., sowie zwischen 3. und 4. Finger)
- Kopf: großer Hirnschädel, Hypoplasie des Mittelgesichts, Sattelnase
- Rumpf: im Vergleich zu den Extremitäten überdimensioniert, verstärkte thorakale Kyphose, verstärkte lumbosakrale Lordose, Ausbildung einer Spinalkanalstenose möglich
- Entwicklung: meist verzögerte Entwicklung bei normaler Intelligenz; prognostische Endgröße ca. 120–145 cm.

Diagnostik: In der Regel ist eine gründliche klinische Untersuchung ausreichend. Bildgebende Verfahren sind nur für die genaue Beurteilung des Ausmaßes der Symptome bzw. für die Planung einer operativen Therapie indiziert.

Therapie: Die Therapie orientiert sich an den Symptomen der Achondroplasie. Bei einer Spinalkanalstenose ist eine operative Entlastung erforderlich. Deformitäten der Beinachsen werden operativ mittels Fixateur externe korrigiert.

Experimentelle Therapiemethoden sind die **operative Beinverlängerung** mittels Fixateur externe (Iliasarov-Methode) oder die Behandlung mit **Wachstumshormonen**.

Prognose: Die Lebenserwartung der Patienten ist normal.

7.5.2 Franceschetti-Syndrom

Synonym: Dysostosis mandibulofacialis, Treacher-Collins-Syndrom

DEFINITION Fehlentwicklung des 1. und 2. Schlundbogens.

Vererbungsmodus: Autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz und variabler Expressivität, monogen. In 60 % d.F. liegt eine spontane Neumutation (auf Chromosom 5q) vor.

Epidemiologie: Prävalenz: 1:50000.

Klinik:

- Gesicht: vogelähnlich, Hypoplasie des Os zygomaticum
- Augen: nach außen abfallende Lidachsen, Unterlidkolobome
- Ohren: dysplastische Ohren, Stenose oder Atresie des äußeren Gehörgangs, Anomalien der Gehörknöchelchen

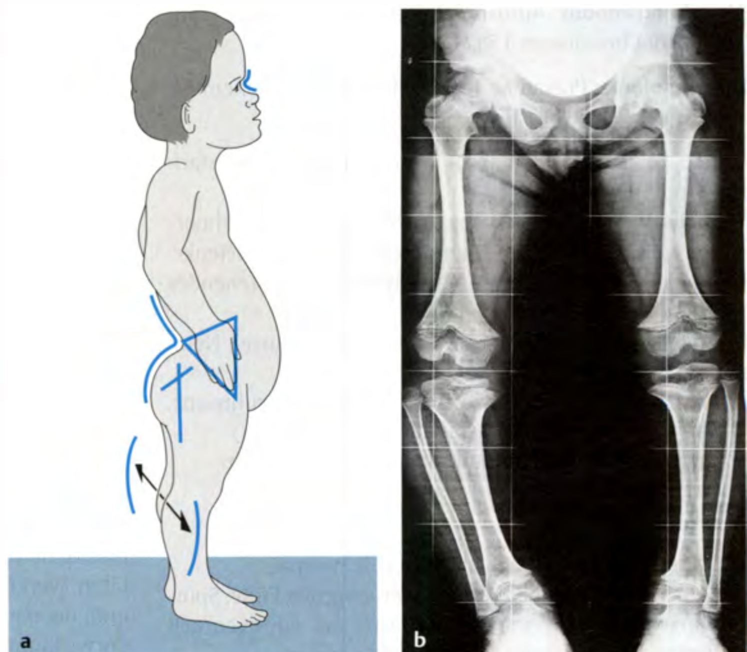


Abb. 7.3 **Achondroplasie. a** Dysproportionierter Minderwuchs mit verkürzten Extremitäten. **b** Das Röntgenbild zeigt verbreiterte Epiphysen, unregelmäßige Gelenkkonturen und Wachstumsfugen. [a: aus Imhoff, Linke, Baumgartner, Checkliste Orthopädie, Thieme, 2011; b: aus Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

- Mund-/Rachenraum: Mikrognathie, Hypoplasie der Mandibula, Gebissanomalien; gelegentlich: Choanalatresie, Gaumenspalte und Glossoptose.

Die Kinder haben wegen der Mikrognathie deutliche Saug- und Schluckschwierigkeiten sowie Anfälle von Atemnot mit Zyanose. ⅓ der Kinder hat eine Schallleitungsschwerhörigkeit oder ist taub. Entwicklung und Intelligenz sind meist normal.

Diagnostik: Die Diagnose kann anhand der charakteristischen Symptome gestellt werden. Das Neugeborenen-Hör-Screening fällt häufig pathologisch aus.

Therapie: Das Franceschetti-Syndrom erfordert eine multidisziplinäre Versorgung durch Kieferorthopäden, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Ophthalmologen, HNO-Ärzte und Logopäden. Um postnatal die Atmung und Nahrungsaufnahme sicherzustellen, sollten die Patienten mit einer **Gaumenplatte** versorgt werden. Eine Hörstörung sollte so früh wie möglich behandelt werden, ggf. mit operativer Korrektur des äußeren Gehörgangs und **Versorgung mit einer Hörhilfe**.

MERKE Die Lagerung des Neugeborenen sollte in Bauchlage und unter kardiorespiratorischem Monitoring erfolgen. Bei häufigen Anfällen von Atemnot kann eine Tracheotomie notwendig sein.

Prognose: Die Entwicklung der Kinder ist von der Diagnose und Behandlung der Hörstörung abhängig.

7.5.3 Marfan-Syndrom

DEFINITION Bindegewebserkrankung durch gestörten Fibrillin-Stoffwechsel.

Vererbungsmodus: **Autosomal-dominant**, monogen (Mutation auf Chromosom 15q21).

Epidemiologie: Prävalenz 1:5000; häufiger bei hohem Alter des Vaters.

Klinik: Folgende Leitsymptome deuten auf ein Marfan-Syndrom hin:

- **Skelettsystem**: Hochwuchs, Trichterbrust oder Hühnerbrust, Kyphoskoliose, Überstreckbarkeit der Gelenke, Arachnodaktylie, Haltungsschwäche, abstehendes Schulterblatt
- **Augen**: Linsenektopie (Luxation der Augenlinse), Netzhautablösung
- **Herz** und **Blutgefäße**: Aorten- und Mitralinsuffizienz, Mitralklappenprolaps, Gefäßaneurysmen (Aorta)
- Lunge: Spontanpneumothorax, Lungenemphysem
- Haut: Striae, Hernien
- ZNS: Ektasie der Dura.

Die geistige Entwicklung verläuft i. d. R. normal.

In der Neugeborenenperiode weisen große Füße, Spinnenfingrigkeit und eine Trichterbrust auf ein eventuell vorliegendes neonatales Marfan-Syndrom hin.

Diagnostik: Die Diagnose wird i. d. R. anhand der **klinischen Symptome** gestellt. Eine molekulargenetische Untersuchung kann die Diagnose sichern.

Therapie: Die Therapie erfolgt i. d. R. symptomatisch durch Kardiologen, Orthopäden und Ophthalmologen.

Prognose: Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für **Aortendissektionen** (s. Gefäße S. A 91). Bei rechtzeitiger Diagnosestellung und adäquater Therapie ist die Lebenserwartung normal.

7.6 Syndrome mit autosomal-rezessiver Vererbung

7.6.1 Acrodermatitis enteropathica

DEFINITION Hereditäre Zinkresorptionsstörung.

Vererbungsmodus: Autosomal-rezessiver, monogener Erbgang. Die Mutation liegt im Gen für einen intestinalen zinkspezifischen Transporter auf Chromosom 8q24.3.

Epidemiologie: Selten.

Klinik: Die Acrodermatitis enteropathica manifestiert sich typischerweise innerhalb weniger Wochen **nach dem Abstillen** mit

- chronischen Durchfällen, Gedeihstörung
- Dermatitis: scharf begrenzte, nässende, schuppende, erythematöse Plaques in Mund-, Nasen- und Analregion sowie Nageldystrophien an Fingern und Zehen
- Haarausfall.

Komplikationen sind psychomotorische Retardierung und zelluläre Immundefizienz (v. a. bei Pilzinfektionen).

Diagnostik: Der **Zinkspiegel im Serum** ist erniedrigt (< 30 µg/dl). Bestehen keine Hinweise auf einen erworbenen Zinkmangel (z. B. lange parenterale Ernährung bei Frühgeborenen, Kwashiorkor, Malabsorption), ist von der hereditären Acrodermatitis enteropathica auszugehen.

Therapie: Die Therapie besteht aus der lebenslangen oralen Substitution von Zink. PHARMA

7.6.2 Ellis-van-Creveld-Syndrom

DEFINITION Chondroektodermale Dysplasie aus der Gruppe der Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome.

Vererbungsmodus: Autosomal-rezessiv mit variabler Expressivität (Mutation in EVC-Genen auf Chromosom 4p).

Epidemiologie: Sehr selten.

Klinik: kurze Rippen (→ enger Thorax mit daraus resultierenden Atemproblemen), postaxiale Polydaktylie, hypoplastische Fingernägel, Kleinwuchs durch kurze Extremitäten (verkürzte Röhrenknochen), Herzfehler (v. a. ASD) und neonatale Zähne. Die motorische und psychische Entwicklung verläuft meist normal.

Diagnostik: molekulargenetische Untersuchung.

Therapie: multidisziplinär (Behandlung der Atemprobleme, des evtl. Herzfehlers, Kinderorthopädie).

Prognose: Die Prognose der Erkrankung ist von der Beeinträchtigung der Atmung sowie von der kardialen Problematik abhängig. Die Körperlänge im Erwachsenenalter ist nur schwer vorherzusagen.

7.6.3 Fanconi-Anämie

DEFINITION Hereditäre aplastische Panmyelopathie infolge eines Defekts von DNA-Reparaturenzymen.

Vererbungsmodus und Epidemiologie: Autosomal-rezessiv mit einer Prävalenz von 1:350000.

Klinik:
- intrauteriner und postnataler Kleinwuchs
- Blut: persistierend erhöhtes HbF, Entwicklung einer Panzytopenie im Kleinkind- bzw. Schulalter
- Kopf: Mikrozephalie, Mikrophthalmie, Strabismus, Ohrenfehlbildungen
- Skelett: Daumen- oder Radiusaplasie
- innere Organe: Herzfehler, Nierenfehlbildungen, Hypogonadismus
- Haut: Hyperpigmentierung, Café-au-lait-Flecken, Nävi.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch einen Test der Chromosomenbrüchigkeit mittels Diepoxybutan gesichert.

Therapie: symptomatische Gabe von Blutprodukten, Stammzelltransplantation derzeit einzige kurative Therapiemöglichkeit (möglichst von einem HLA-identischen Geschwisterkind als Donor).

PHARMA Im Rahmen der symptomatischen Therapie dient die Gabe von Androgenen der Induktion der Blutbildung.

Prognose: Abhängig von der Ausprägung der Panmyelopathie. Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für myeloische Neoplasien und Malignome (z. B. Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute).

7.6.4 Familiäres Mittelmeerfieber

Synonym: familiäre rekurrente Polyserositis

Vererbungsmodus und Ätiologie: Autosomal-rezessiver Erbgang mit Defekt im Marenostrin/Pyrin-Gen. Betroffen sind in erster Linie Bewohner aus dem östlichen Mittelmeerraum.

Klinik: Die Erkrankung beginnt bei den meisten Patienten noch vor dem 10. Lebensjahr und äußert sich mit periodischem Fieber, das für 1–3 Tage anhält, mit Brust- und Bauchschmerzen, einer Polyserositis sowie einer Arthritis der großen Gelenke. Zudem kann v. a. beinbetont ein flüchtiges, erysipelartiges Exanthem auftreten. In weiterer Folge kann sich eine Amyloidose entwickeln.

Diagnostik: Wegweisend ist die (Familien-)Anamnese und das klinische Bild: Patient kommt aus der Mittelmeerregion und weist die typischen (unregelmäßig) rezidivierenden Beschwerden auf. Eventuell geben die Patienten an, aufgrund der Bauchschmerzen in der Vergangenheit laparotomiert worden zu sein.

Therapie: Lebenslange Gabe von Colchizin zur Prophylaxe einer Amyloidose.

7.6.5 Kartagener-Syndrom

Synonym: Immotile-Zilien-Syndrom, primäre ziliäre Dyskinesie

DEFINITION Kongenitaler Defekt der Zilien der Schleimhäute mit Störung der mukoziliären Clearance.

Vererbungsmodus: Autosomal-rezessiver Erbgang mit Defekt der Dyneingene.

Klinik:
- chronisch-rezidivierende bronchopulmunale Infektionen mit produktivem Husten und Bronchiektasen
- **chronische Rhinitis** und **Sinusitis**
- **rezidivierende Otitiden**
- Nasenpolypen
- **Situs inversus** (50 %), **Dextrokardie**
- **Infertilität** (bei Männern).

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht sollte eine bronchiale oder nasale Schleimhautbiopsie zur Messung der Zilienschlagfrequenz durchgeführt werden. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung des Präparats sichert die Diagnose.

Therapie: Die Therapie zielt auf die Verbesserung der pulmonalen Problematik ab. Atemgymnastik zur Sekretolyse, regelmäßige Inhalationen sowie die Anwendung von Mukolytika, Bronchodilatatoren und ggf. Antibiotika kommen zum Einsatz.

7.6.6 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Synonym: 7-Dehydrocholesterinreduktase-Mangel

DEFINITION Erbliche Störung der Cholesterinbiosynthese mit charakteristischen Gesichts- und Extremitätenfehlbildungen.

Vererbungsmodus und Epidemiologie: Autosomal-rezessiv, monogen (11q12). Prävalenz: 1:10000–1:30000.

Klinik: Die charakteristischen Symptome sind:
- kraniofaziale Dysmorphien: **Mikrozephalie**, **Lidptose**, Katarakt, **„Steckdosennase"** (kurze Nase mit antevertierten Nasenlöchern), Mikrognathie, zeltförmiger Mund, tief sitzende und posterior rotierte Ohren
- innere Organe: Fehlbildungen von Herz, Gastrointestinaltrakt, Niere, Nebennierenrindeninsuffizienz
- Extremitäten: **4-Finger-Furche**, **obligate Zehensyndaktylie** (Zehen 2 und 3)
- Mittelliniendefekte (bis hin zur Holoprosenzephalie)

- bei Jungen: **Hypospadie**
- Entwicklung: **Minderwuchs**, psychomotorische Retardierung, Verhaltensstörungen, Gedeihstörung.

Die Ausprägung der Symptome kann variieren.

Diagnostik: Erhöhte Plasmaspiegel von **7- und 8-Dehydrocholesterol** (> 2 µmol/l) bei z. T. niedrigen Gesamtcholesterinspiegeln sind beweisend für das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom.

Therapie: Cholesterinreiche Ernährung.

PHARMA Die medikamentöse Therapie erfolgt mit Statinen, um die gestörte endogene Cholesterinsynthese zu hemmen.

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Bei schwerstem Verlauf kommt es zum Abort, im günstigsten Fall haben die Patienten eine normale Lebenserwartung.

7.6.7 Zellweger-Syndrom

Synonym: zerebrohepatorenales Syndrom

DEFINITION Erbliche Störung der Peroxisomenbiogenese.

Vererbungsmodus und Epidemiologie: Autosomal-rezessiv, monogener Erbgang mit einer Prävalenz von 1:50000.

Klinik:
- Trinkschwäche und Gedeihstörung
- progrediente Muskelhypotonie („floppy infant")
- psychomotorische Retardierung
- Gesicht: kraniofaziale Dysmorphie (flaches Gesicht, Epikanthus, Hypertelorismus, eingesunkene Nasenwurzel, hohe und prominente Stirn), Augenanomalien
- ZNS: Krampfanfälle
- Extremitäten: vorzeitige Patellaverkalkung, 4-Finger-Furche
- innere Organe: Fehlbildungen, Hepatomegalie, Cholestase, Zystennieren.

Von der gestörten Peroxisomenfunktion ist v. a. der Lipidstoffwechsel betroffen.

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht sollte eine Blutuntersuchung durchgeführt werden. Erhöhte sehr langkettige Fettsäuren (VLCFA; mit mehr als 22 C-Atomen) im Serum sind hinweisend für das Zellweger-Syndrom. Die Pipecolinsäure im Serum ist erhöht. Ferner lassen sich im Leberbiopsat oder in der Fibroblastenkultur elektronenmikroskopisch keine oder nur wenige Peroxisomen nachweisen. Bei bekannter Mutation innerhalb der Familie kann eine molekulargenetische Untersuchung die Diagnose sichern.

Therapie: Es gibt derzeit keine wirksame Therapie. Die Patienten versterben i. d. R. im Säuglingsalter.

7.7 Syndrome mit X-chromosomal-dominanter Vererbung

7.7.1 Fragile-X-Syndrom

Synonym: Martin-Bell-Syndrom, Marker-X-Syndrom

DEFINITION Mentale Retardierung durch Funktionsverlust einer fragilen Stelle des X-Chromosoms.

Vererbungsmodus: X-chromosomal-dominant mit reduzierter Penetranz (fragile Stelle an Xq27.3).

Epidemiologie: Prävalenz 1:1200 bei Jungen, 1:2500 bei Mädchen.

Klinik:
- Wachstum: Hochwuchs im Kleinkindalter, große Hoden ab der Pubertät (bei Jungen)
- Psyche: mentale Retardierung (IQ meist < 60), Hyperkinesie, Hypersensibilität, Verhaltensauffälligkeiten, z. T. Autismus
- Gesicht: Makrozephalie, faziale Dysmorphien, langes, schmales Gesicht, Progenie, große dysplastische Ohren
- Extremitäten: überstreckbare Gelenke, muskuläre Hypotonie, grobe Hände und Füße mit Furchungen der Fußsohlen, Sandalenlücke
- Haut: fein, samtartig

Mädchen zeigen i. d. R. milder ausgeprägte Symptome.

MERKE Das Fragile-X-Syndrom ist neben dem Down-Syndrom eine der häufigsten Ursachen für angeborene geistige Behinderung.

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht kann eine zyto- oder molekulargenetische Untersuchung erfolgen, um die Diagnose zu sichern.

Therapie: Die **mentale Retardierung** und die **Verhaltensauffälligkeiten** stehen im Mittelpunkt der Therapie. Ein individuelles Förderprogramm kann das Outcome der Kinder verbessern.

Prognose: normale Lebenserwartung.

7.7.2 Incontinentia pigmenti

Synonym: Bloch-Sulzberger-Syndrom

DEFINITION Kongenitale Genodermatose mit Veränderung der Hautpigmentierung und Beteiligung von ZNS, Augen und Zähnen.

Vererbungsmodus: X-chromosomal-dominanter, monogener Erbgang (Mutation an Xq28).

Epidemiologie: Nur Mädchen betroffen, da die Mutation einen Letalfaktor für männliche Embryonen darstellt.

Klinik:
- Hautveränderungen, die 3 Stadien durchlaufen:

- vesikuläres Stadium: **Erytheme** und blasige, später papulöse Effloreszenzen
- verruköses Stadium: braune, warzenähnliche Hyperkeratosen
- pigmentiertes Stadium: Hyperpigmentierungen im Verlauf der Blaschko-Linien

- Missbildungen von **ZNS**, **Zähnen**, Augen.

Die Hautveränderungen sind meist schon bei der Geburt vorhanden, die Stadien werden allesamt während der Kindheit durchlaufen. In 25 % d.F. treten **neurologische Symptome** auf (Krampfanfälle, mentale Retardierung, spastische Paresen). Auch Extremitätenfehlbildungen können vorkommen.

Diagnostik: Neben der typischen Klinik kann eine histologische Untersuchung der Haut hinweisend sein. Eine molekulargenetische Untersuchung ist daher nicht zwingend erforderlich.

Therapie: Die Therapie kann nur symptomatisch erfolgen. Sie umfasst die Wundbehandlung bei Entzündungen, die antikonvulsive Therapie bei Krampfanfällen sowie die regelmäßige ophthalmologische und zahnärztliche Kontrolle.

Prognose: Die Prognose wird maßgeblich von der neurologischen Symptomatik beeinflusst. Beim Ausbleiben neurologischer Beeinträchtigungen ist die Prognose gut. Es bleiben narbige Hautläsionen zurück. Die Hyperpigmentierungen bilden sich allmählich zurück.

7.8 Syndrome mit X-chromosomal-rezessiver Vererbung

7.8.1 Lesch-Nyhan-Syndrom

Synonym: Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Mangel

DEFINITION Fehlen der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT) mit Hyperurikämie, geistiger Retardierung und zwanghafter Autoaggression.

Vererbungsmodus : X-chromosomal-rezessiv, monogen.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt 1:300000; nur Jungen sind symptomatisch.

Klinik: Das Lesch-Nyhan-Syndrom manifestiert sich meist im 1. Lebensjahr mit folgenden Symptomen:

- Hyperurikämie, erhöhte Harnsäureausscheidung, Gichttophi, Harnsäuresteinbildung
- ZNS: Ataxie, Choreoathetose, Spastik, Hyperreflexie, Dysarthrie, Dysphagie
- Blut: megaloblastäre Anämie
- Entwicklung: psychomotorische Retardierung
- Verhalten: Autoaggressivität und Selbstverletzung (Lippen-, Wangen-, Fingerbeißen) bis hin zur Selbstverstümmelung.

Diagnostik: Bei den Patienten sind der **erhöhte Harnsäurespiegel** im Serum (> 10 mg/dl) und die vermehrte Ausscheidung von Harnsäure im Urin (> 40 mg/kg KG) sowie von Hypoxanthin nachweisbar. Zur Bestätigung der Diagnose kann zusätzlich eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden. Weibliche Mutationsträger sind symptomlos, können jedoch durch einen Provokationstest (Urinuntersuchung nach normaler bzw. purinarmer Diät) oder eine molekulargenetische Untersuchung erkannt werden.

Therapie: Die Therapie kann nur symptomatisch mit einer purinarmen Diät und hoher Flüssigkeitszufuhr erfolgen.

PHARMA

Die Gabe von Allopurinol hilft, die Nieren- und Gelenkfunktion länger zu erhalten. Die megaloblastäre Anämie kann mit Adenin behandelt werden. Benzodiazepine oder Carbamazepin werden zur Therapie der neurologischen Symptome eingesetzt.

Wegen der zwanghaften Selbstverletzung müssen die Patienten häufig an den Extremitäten fixiert und mit einem Gebissschutz versorgt werden.

Prognose: Die Lebenserwartung der Patienten ist deutlich reduziert (Tod in der 2. Lebensdekade). Bei inadäquater Allopurinoltherapie oder bei besonders schwerem Verlauf versterben die Patienten innerhalb der ersten Lebensjahre.

7.8.2 Wiskott-Aldrich-Syndrom

DEFINITION Hereditärer Immundefekt mit Thrombozytopenie und Ekzemen.

Vererbungsmodus: X-chromosomal-rezessiv, monogen (Mutation im WASP-Gen auf Chromosom Xp11.23).

Epidemiologie: Von der Erkrankung sind nur Jungen betroffen, die Prävalenz beträgt 1:200000.

Klinik: Die ersten Symptome treten normalerweise bis zum 3. Lebensjahr auf. Klassische Symptomtrias:

- **rezidivierende Infektionen** (von Lunge, Bronchien, Ohr, Hals-Nasen-Rachenraum) mit bekapselten Bakterien (Pneumokokken, Meningokokken, Hämophilus influenzae) oder opportunistischen Krankheitserregern (z. B. Pneumocystis jiroveci)
- **thrombozytopenische Blutungen** (Purpura, Petechien, Epistaxis, blutige Diarrhöen)
- **Ekzeme.**

Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen.

MERKE Bei einem männlichen Neugeborenen mit unklarem Hautausschlag, Thrombozytopenie und neu aufgetretenem blutigem Stuhl an ein Wiskott-Aldrich-Syndrom denken.

Diagnostik: Fällt ein Junge mit rezidivierenden Infekten und häufigen Blutungen (z. B. Epistaxis) auf, sollte ein Blutbild angefertigt werden. Eine **Thrombozytopenie mit kleinen Thrombozyten** (< 6 fl) ist hochgradig verdächtig

auf ein Wiskott-Aldrich-Syndrom. Gesichert wird die Diagnose durch eine molekulargenetische Untersuchung.

Therapie: Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom sollten interdisziplinär von Hämatologen und Immunologen betreut werden. Die Thrombopenie wird bei schweren Blutungen symptomatisch mittels **Thrombozytentransfusionen** behandelt. Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie können von einer Splenektomie profitieren. Die Heilung des Wiskott-Aldrich-Syndroms ist nur durch eine (möglichst HLA-identische) **Stammzelltransplantation** möglich.

PHARMA

Präventive Antibiotikagaben (Cotrimoxazol) und die Substitution von Immunglobulinen verringern die Infekthäufigkeit. Die Ekzeme werden mit Steroid- oder Tacrolimussalben symptomatisch behandelt.

Prognose: Die Patienten haben ab dem Adoleszentenalter ein erhöhtes Risiko für maligne Lymphome und die akute lymphatische Leukämie. Die Lebenserwartung ist ohne Therapie stark eingeschränkt.

7.9 Syndrome mit heterogenem Erbgang

7.9.1 Alport-Syndrom

Synonym: progressive hereditäre Nephritis

DEFINITION Erbliche Erkrankung der glomerulären Basalmembran (Mutation im Typ-IV-Kollagen) mit progredienter Nephropathie, Innenohrschwerhörigkeit und Augenschädigung.

Vererbungsmodus: Bei 75–85 % der Patienten liegt ein **X-chromosomal-dominanter** (α5-Untereinheit des Typ-IV-Kollagens), bei 10–15 % ein autosomal-rezessiver Erbgang vor (α3- und α4-Untereinheit). Sehr selten ist ein autosomal-dominanter Erbgang. Neumutationen treten in 10–15 % d.F. auf.

Epidemiologie: Prävalenz 1:5000–1:10000; 80 % der Patienten sind männlich.

Klinik:
- Mikro- oder Makrohämaturie (erstes Symptom im frühen Kindesalter)
- konsekutive Proteinurie
- **progrediente Niereninsuffizienz**
- **progrediente Innenohrschwerhörigkeit**
- Sphärophakie: Kugellinse (s. Augenheilkunde S. 832)
- Lenticonus anterior: konische Vorwölbung der Linse (ausschließlich bei männlichen Patienten).

Die Krankheit verläuft bei männlichen Patienten i. d. R. schwerer als bei weiblichen, da die Erkrankung in den meisten Fällen X-chromosomal-dominant vererbt wird.

MERKE Die Kombination von Nierenerkrankung und Schwerhörigkeit ist verdächtig für das Alport-Syndrom.

Diagnostik: Die Diagnose kann anhand des klinischen Bildes durch die Assoziation von Schwerhörigkeit mit einer Nierenerkrankung gestellt werden, insbesondere bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese. Zur Diagnosesicherung kann eine Nierenbiopsie und Elektronenmikroskopie bzw. eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen.

Therapie: Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung. Im Terminalstadium der Niereninsuffizienz ist eine Dialyse bzw. bei geeigneten Patienten eine Nierentransplantation indiziert.

PHARMA

Eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern wirkt nephroprotektiv und kann den Fortschritt der Niereninsuffizienz verlangsamen.

Prognose: Die Prognose ist abhängig von der Progredienz der Nierenerkrankung. Niereninsuffizienz und Innenohrschwerhörigkeit schreiten bei Männern deutlich schneller voran (obligate terminale Niereninsuffizienz mit durchschnittlich 25 Jahren, manifester Hörverlust ab der 2. Lebensdekade). Frauen mit einer X-chromosomalen Mutation entwickeln nur in 15 % d.F. eine Niereninsuffizienz und werden erst in späteren Lebensdekaden dialysepflichtig. Nierentransplantierte Patienten entwickeln in 3–5 % d.F. Antikörper gegen die Basalmembran des Transplantats.

7.9.2 Ehlers-Danlos-Syndrom

DEFINITION Heterogene Gruppe erblicher Störungen des Kollagenstoffwechsels mit charakteristischer Überdehnbarkeit der Haut.

Vererbungsmodus und Epidemiologie: Es sind 10 Typen des Ehlers-Danlos-Syndroms bekannt, die sich in ihrem Vererbungsmodus und in ihrem Gendefekt unterscheiden. Die autosomal-dominant vererbten Typen I (schwere Form) und II (leichte Form) machen 80 % der Erkrankungen aus.

Klinik: Das klinische Bild ist variabel und bei den **verschiedenen Typen unterschiedlich**. Die klinischen Leitsymptome aller Typen sind:
- **Cutis hyperelastica:** überdehnbare Haut
- **vulnerable Haut** mit schlechter Heilungstendenz, Narbenbildung
- **Überstreckbarkeit der Gelenke** (Cave: Subluxationen)
- Blutungsneigung und Hämatombildung bei **fragilen Blutgefäßen** (Cave: Risiko von Gefäßrupturen mit lebensgefährlichen Blutungen)
- Muskelhypotonie
- Hernien
- deutliche Venenzeichnung im Gesicht und/oder am Hals und/oder an der oberen Thoraxapertur (Typ IV)
- Lichtempfindlichkeit (Typ VI; Cave: Bulbusruptur).

Abhängig vom Typ ist eine Beteiligung weiterer Organsysteme wie Wirbelsäule (Kyphoskoliose), Augen (blaue

Skleren), Herz (Mitralklappenprolaps) und Gastrointestinaltrakt (Risiko von Darmrupturen) möglich.

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht sollte eine Hautbiopsie mit histologischer und elektronenmikroskopischer Begutachtung durchgeführt werden. Eine kardiovaskuläre Abklärung sollte wegen möglicher Komplikationen erfolgen.

Therapie und Prognose: Die symptomorientierte Betreuung sollte interdisziplinär mit Kardiologen, Ophthalmologen, Orthopäden und Chirurgen erfolgen. Die Lebenserwartung ist je nach Typ der Erkrankung und auftretenden Komplikationen normal bis reduziert.

7.9.3 Osteogenesis imperfecta

Synonym: Glasknochenkrankheit

DEFINITION Heterogene Gruppe erblicher Skelettdysplasien mit gestörter Kollagenbildung (Kollagen Typ I) sowie erhöhter Knochenbrüchigkeit.

Vererbungsmodus: Die Typen I (Lobstein) und IV werden autosomal-dominant und Typ III autosomal-rezessiv vererbt. Typ II (Vrolik) kann autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden. Die Typen I–IV sind durch eine Mutation in Genen, die für Kollagen 1 codieren (COL1A1 und 1A2), gekennzeichnet und werden monogen vererbt. Den Typen V–VII liegen andere, bisher unbekannte Mutationen zugrunde.

Epidemiologie: Prävalenz 1:10000–1:20000; häufigste Form: Typ 1 (Lobstein).

Klinik: Patienten mit Osteogenesis imperfecta zeigen je nach Typ unterschiedliche Symptome und Manifestationsalter der Frakturen (**Tab. 7.1**).

Die Betroffenen leiden aufgrund der rezidivierenden Frakturen und Deformitäten häufig unter starken Schmerzen. Jede Fraktur zieht eine weitere Deformierung des Skeletts (**Abb. 7.4**) mit Verkürzung der Extremitäten (**dysproportionierter Minderwuchs**) nach sich. Nach der Pubertät nimmt die Frakturhäufigkeit bei Typ I und III ab. Herzfehler können vorkommen.

Diagnostik: Bei klinischem Verdacht (Knochenbrüchigkeit, blaue Skleren) sollte eine radiologische Untersuchung erfolgen. Die klinischen und radiologischen Untersuchungen reichen zur Bestätigung der Diagnose aus. Eine biochemische Analyse von Kollagen I kann die Diagnose der Typen I–IV zusätzlich sichern. Mittels Fibroblastenkulturen ist eine Differenzierung zwischen den Typen möglich.

Differenzialdiagnosen:

Kindesmisshandlung: Folgende Befunde schließen eine Kindesmisshandlung (S. 592) eher aus:
- keine anderen Anzeichen für Misshandlung wie Hämatome, Hautabschürfungen, Kopfverletzungen



Abb. 7.4 Osteogenesis imperfecta. Varusfehlstellung beider Oberschenkel infolge Ermüdungsfrakturen. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Tab. 7.1 Symptome der Typen der Osteogenesis imperfecta

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Typen V–VII
Zeitpunkt der Manifestation	Laufbeginn	intrauterin	intrauterin	variabel	variabel
Verlauf	mild	oft letal in der Perinatalzeit bei respiratorischen Problemen	schwer	moderat	variabel
Knochenbrüchigkeit	gering	extrem (Rippen)	schwer	moderat	variabel
Skleren	blau	dunkelblau	blau	normal	normal
Zahnbildung	gestört	-	gestört	gestört	normal
Körpergröße	normal	-	schwerer Minderwuchs	moderater Minderwuchs	Minderwuchs
Sonstige Symptome	im Erwachsenenalter häufig Otosklerose	frühzeitige Letalität	schwere Skoliose, im Erwachsenenalter häufig Otosklerose	moderate Skoliose, im Erwachsenenalter häufig Otosklerose	Typ V: hypertrophierender Kallus und Verknöcherung interossärer Membranen Typ VI: Skoliose Typ VII: Coxa vara

- Die Lokalisation der Fraktur passt zum anamnestisch beschriebenen Unfallmechanismus, das Trauma erscheint jedoch zu gering.
- Die bisher erlittenen Frakturen sind in verschiedenen Umgebungen aufgetreten.

Im Zweifelsfall sollte eine biochemische Analyse von Kollagen I durchgeführt werden.

MERKE Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die **Kindesmisshandlung.**

Therapie: Die Verhinderung von Frakturen, Knochendeformitäten und Skoliose ist für Patienten mit Osteogenesis imperfecta essenziell. Die Therapie hat interdisziplinär mit Schmerztherapeuten, Orthopäden und Physiotherapeuten zu erfolgen. Orthesen dienen der Frakturprophylaxe, können jedoch keine Fehlstellungen korrigieren. Bei stärkeren Deformierungen der Knochen und bei fortschreitender Skoliose sind aufrichtende Operationen (intramedulläre Schienung mit Teleskopnägeln) indiziert.

PHARMA Die medikamentöse Therapie der Osteogenesis imperfecta umfasst die Gabe von Vitamin D, Kalzium und Bisphosphonaten (vor allem Pamidronat i. v.).

Prognose: Die Lebenserwartung der Patienten mit den Typen I und IV ist i. d. R. nicht eingeschränkt. Allerdings steigt die Frakturrate bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr an.

7.9.4 Pierre-Robin-Sequenz

DEFINITION Orofaziale Fehlbildungssequenz mit Retrogenie, Glossoptose und medianer Gaumenspalte.

Vererbungsmodus: Autosomal-rezessiv oder sporadisch (z. B. bei der Alkoholembryopathie).

Epidemiologie: Prävalenz: 1:10000; in 50 % d.F. tritt die Pierre-Robin-Sequenz in Kombination mit anderen Syndromen auf (z. B. DiGeorge- oder Shprintzen-Syndrom).

Klinik:
- Retrogenie
- Glossoptose mit Atemnot und konnatalem Stridor
- mediane Gaumenspalte mit Saug- und Schluckstörungen.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt.

Therapie:

MERKE Das Neugeborene in Bauchlage lagern und mittels kardiorespiratorischem Monitoring überwachen.

Die Anfälle von lebensgefährlicher Atemnot durch Glossoptose können ggf. nur durch eine Intubation verhindert werden. Die therapeutische Glossopexie (Fixierung der Zunge am Mundboden) wurde von der kieferorthopädischen Gaumenplatte abgelöst. Jenseits der Säuglings- und Kleinkindperiode kann eine Distraktionsosteogenese der Mandibula durchgeführt werden.

Prognose: Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Otitiden sowie Schallleitungsschwerhörigkeit. Bei adäquater Therapie ist die Prognose der isolierten Pierre-Robin-Sequenz gut. Falls weitere Anomalien vorliegen, hängt die Prognose von diesen ab.

7.9.5 Prader-(Labhard-)Willi-Syndrom

DEFINITION Strukturelle Chromosomenaberration (Chromosom 15) mit typischen Symptomen Hypotonie, Hypopigmentierung, Hyperphagie und Adipositas.

Vererbungsmodus: In 70 % d.F. **Mikrodeletion am paternalen Chromosom 15**, in 25 % d.F. maternale uniparentale Disomie, in 5 % Imprintingdefekt.

Epidemiologie: Prävalenz 1:10000–1:15000.

Klinik:
- im Säuglingsalter: **Muskelhypotonie**, Trinkschwäche, Gedeihstörung
- ab dem Kleinkindalter: Hyperphagie, **progrediente Adipositas**
- Endokrinologie: **hypothalamischer Minderwuchs** und **Hypogonadismus**, Kryptorchismus (bei Jungen)
- Entwicklung: geistige und motorische Retardierung, IQ deutlich vermindert; gelegentlich: ADHS, Autismus, Psychosen
- Augen: meist mandelförmig, Strabismus
- Hypopigmentierung
- kleine Hände und Füße.

MERKE Merkhilfe H_3O: Hypotonie, Hypopigmentierung, Hyperphagie und Obesitas.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt und kann durch zyto- oder molekulargenetische Verfahren zusätzlich gesichert werden.

Therapie: Zur Behandlung der Trinkschwäche sollte im Säuglingsalter die Ernährung mittels Magensonde erfolgen. Die ab dem Kleinkindalter auftretende Hyperphagie kann nur durch konsequentes Verhalten und regulatorische Maßnahmen der Eltern eingeschränkt werden. Patienten mit Prader-Willi-Syndrom sollten wegen des Entwicklungsrückstands eine Frühförderung erhalten. Zur Behandlung des Kryptorchismus s. Urologie S. 615.

PHARMA Wachstumshormone sollten ab dem Kleinkindalter gegeben werden, um das Größenwachstum zu fördern und den Phänotyp sowie die Körperzusammensetzung zu normalisieren.

Prognose: Eine rechtzeitige Erkennung und hormonelle Therapie verbessern die Lebensqualität der Patienten deutlich. Die Lebenserwartung ist i. d. R. normal, Hyperphagie und Adipositas wirken sich allerdings negativ auf die Lebenserwartung aus. Stark übergewichtige Patienten

haben ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 und für ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (s. HNO S. 750).

7.9.6 Silver-Russel-Syndrom

Vererbungsmodus: i. d. R. sporadisch, autosomal-dominanter und -rezessiver Erbgang möglich. Die Ätiologie ist genetisch uneinheitlich.

Klinik: Das Silver-Russel-Syndrom ist gekennzeichnet durch einen prä- und postnatalen Minderwuchs sowie einen relativ großen Hirnschädel mit einem kleinen dreieckförmigen Gesicht, einem großen Mund und kleinen Kinn. Daneben besteht meist eine hohe Stimme, ein Kryptorchismus bei Jungen sowie eine kleiner, gebogener 5. Finger. Die Patienten zeigen darüber hinaus eine Neigung zur Hypoglykämie. Manchmal besteht eine leichte mentale Retardierung.

Therapie und Prognose: symptomatische Wachstumshormongabe. Die Lebenserwartung ist normal, allerdings bleiben die Patienten meist kleinwüchsig.

8 Stoffwechselerkrankungen

8.1 Grundlagen

Angeborene Stoffwechselerkrankungen können sich akut oder schleichend manifestieren. Betroffene Kinder erscheinen bei der Geburt meist noch normal, da die schädlichen Metabolite über die Nabelschnur vom Fetus ausgeschieden und vom mütterlichen Organismus beseitigt werden können. Die meisten Stoffwechselerkrankungen manifestieren sich daher in der Neugeborenenperiode bzw. im ersten Lebensjahr. Die moderne Präventivmedizin ermöglicht eine frühzeitige Diagnosestellung durch Neugeborenen-Screening und Pränataldiagnostik.

8.1.1 Diagnostik bei Stoffwechselerkrankungen

Spezielle Anamnese: Wenn der Verdacht auf eine Stoffwechselerkrankung besteht, sind u. a. folgende anamnestische Fragen relevant:

- zeitlicher Zusammenhang zu bestimmten Ereignissen wie Infekt, längere Nüchternheit oder Medikamenteneinnahme (z. B. G-6-PDH-Mangel, Porphyrie)
- Symptomatik (z. B. Krampfanfälle, Bewegungsstörungen)
- auffälliger Urin- oder Körpergeruch, auffällige Urinfarbe
- Schwangerschafts-, Familien-, Ernährungs- und Entwicklungsanamnese.

Klinische Untersuchung: Bei der klinischen Untersuchung ist auf folgende pathologische Befunde zu achten:

- retardierte mentale Entwicklung
- Organomegalien
- Myopathie
- Hörstörungen
- Augenerkrankungen
- auffälliger Körper- (s. Leitsymptome S. C3) oder Uringeruch (s. Leitsymptome S. C83).

> MERKE Eine Multiorganbeteiligung ist ein starker Hinweis darauf, dass eine metabolische Systemerkrankung besteht.

Laboruntersuchungen: Der Zeitpunkt der Diagnose von Stoffwechselerkrankungen hat einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Eine frühe Diagnosestellung kann u. U. lebensrettend sein! Bereits im Neugeborenen-Screening können mehrere schwerwiegende Stoffwechseldefekte erfasst werden (S. 448).

Bei einem klinisch auffälligen Kind wird zunächst eine Primärdiagnostik durchgeführt und schnellstmöglich mit einer Notfalltherapie begonnen, während eine weiterführende Diagnostik eingeleitet wird (**Tab. 8.1**).

Bestimmte Befundkonstellationen im Blut können Hinweise auf die vorliegenden Stoffwechselerkrankungen liefern (**Tab. 8.2**).

> MERKE Sepsis ist die wichtigste Differenzialdiagnose von Stoffwechselerkrankungen, die sich in der Neugeborenenperiode manifestieren. Eine Sepsis kann ebenfalls Symptome wie Hypoglykämie, Azidose, Erbrechen, Trinkschwäche, Apnoen und Krampfanfälle auslösen!

Metabolische Funktionstests:

- **metabolisches Tagesprofil** zur Diagnostik von ungeklärten Hypoglykämien, Störungen im Kohlenhydrat- (Glykogenosen), Fett- (Fettsäureoxidationsdefekte), Protein- (Harnstoffzyklusdefekte) und Energiestoffwechsel sowie zur Therapieevaluation bereits diagnostizierter Erkrankungen. Die jeweiligen Parameter sind abhängig vom Krankheitsverdacht.
- **Fastentest:** zur Bestimmung der Nüchterntoleranz und zur Abklärung rezidivierender Hypoglykämien bei Kindern über 6 Monate mit Verdacht auf Störungen der Glukoneogenese, Glykogenolyse und Fettsäureoxidation.
- **Glukosebelastungstest:** bei V. a. Glykogenosen; heutzutage allerdings wegen präziseren und ungefährlicheren Methoden (z. B. Enzymdiagnostik, Molekulargenetik) keine primäre diagnostische Maßnahme mehr.
- **Glukagontest:** zur Diagnostik von Glykogenosen oder eines kongenitalen Hyperinsulinismus (S. 464)
- **Tetrahydrobiopterin-(BH4)-Test:** zur Diagnostik eines BH4-Kofaktormangels bei Hyperphenylalaninämie.

Tab. 8.1 Primär- und weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf Stoffwechselerkrankungen

Körperflüssigkeit	Primärdiagnostik	weiterführende Diagnostik
Blut	Säure-Basen-Status, BB, CRP, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, CK, INR, Glukose, Laktat, Ammoniak	Carnitin und Acylcarnitinanalyse (Testkarte), Ketonkörper, Aminosäuren, freie Fettsäuren, evtl. mittellange u. kurzkettige Fettsäuren, Galaktose und Metabolite
Urin	Farbe, Geruch, Urinstatus mit pH und Ketonkörpern, Reduktionsprobe (Nachweis von reduzierenden Substanzen, wie z. B. Zuckern wie Glukose, Fruktose, Galaktose, Pentose und Laktose)	Aminosäuren (gleichzeitig zur Blutentnahme), organische Säuren, Dinitrophenylhydrazin test, Natriumnitroprussidtest (auch Zystinurie), Glykosaminoglykane, Oligosaccharide, Gallensäuren, Porphyrine, Purine (Lesch-Nyhan-Syndrom).
Liquor	bei zerebralen Symptomen: Glukose (gleichzeitig zu Blutentnahme), Protein, Zytologie	Laktat, Aminosäuren (jeweils gleichzeitig zu Blutentnahme), biogene Amine und weitere Metabolite, organische Säuren (gleichzeitig zu Urinabgabe)

Tab. 8.2 Befundkonstellationen bei angeborenen Stoffwechseldefekten

Hauptsymptom	weitere Symptome	Stoffwechselerkrankungen
Azidose	Hypoglykämie, Laktaterhöhung, Ketose, Ammoniakerhöhung, vergrößerte Anionenlücke	Aminoazidopathien, Organazidopathien
	deutliche Laktaterhöhung, Hypoglykämie	Glykogenose Typ I
Hyperammonämie	Alkalose oder normaler pH	Harnstoffzyklusdefekte
	Hypoglykämie, erhöhte GOT/GPT, keine Ketose	Fettsäureoxidationsdefekte
	Azidose, Laktaterhöhung, Ketose, Hypoglykämie, vergrößerte Anionenlücke	Aminoazidopathien, Organazidopathien
Hypoglykämie	Azidose, Laktaterhöhung, Ketose, Ammoniakerhöhung, vergrößerte Anionenlücke	Aminoazidopathien, Organazidopathien
	Hepatomegalie, Laktaterhöhung	Glykogenosen, Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel
	Hepatomegalie	hereditäre Fruktoseintoleranz
	keine Ketose, keine Laktatazidose	Fettsäureoxidationsdefekte
	Leberversagen	Glykogenose Typ IV, Galaktosämie, Morbus Niemann-Pick Typ C, Carnitinzyklusdefekte

Enzymdiagnostik: Aktivitätsmessungen von Enzymen sind bei allen Stoffwechselerkrankungen möglich oder sogar zur Diagnosestellung notwendig. Sie können aus folgenden Geweben erfolgen:
- Leukozyten
- Fibroblasten (Hautbiopsat)
- Hepatozyten (Leberbiopsat)
- Muskelfasern (Muskelbiopsat).

Molekulargenetik: Molekulargenetische Untersuchungen haben bei Stoffwechselerkrankungen zur Sicherung der Diagnose einen hohen Stellenwert.

RADIO

Bildgebende Diagnostik: Die **Sonografie** ist das primäre bildgebende Verfahren, wenn Begleitsymptome von Stoffwechselerkrankungen wie Hepatomegalie oder strukturelle ZNS-Schädigungen auftreten. Bei Verdacht auf metabolische Erkrankungen, die Skelettentwicklung und -aufbau beeinflussen, kommt die **Röntgendiagnostik** zum Einsatz. Stoffwechselerkrankungen, die mit Kleinwuchs einhergehen, können eine radiologische Bestimmung des Skelettalters erforderlich machen. Das Schädel-MRT dient der Diagnostik von strukturellen ZNS-Veränderungen im Rahmen von Stoffwechseldefekten.

8.2 Notfalltherapie

Wenn bei einem Kind der klinische Verdacht auf einen metabolischen Notfall besteht, ist folgende Therapie einzuleiten:
- intravenöse Gabe von **10 %iger Glukoselösung** (150 ml/kg KG/Tag) und Elektrolyten
- Beendigung der Zufuhr von potenziellen Noxen (Galaktose, Fruktose, Proteine, Fette)
- Behandlung von Grunderkrankungen: Infektionen, Fieber.

8.3 Kohlenhydratstoffwechsel

8.3.1 Klassische Galaktosämie

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT).

Epidemiologie: Prävalenz 1:40000.

PATHO

Pathophysiologie: Durch den Defekt der GALT wird Galaktose-1-Phosphat nicht in Glukose-1-Phosphat umgewandelt und damit der gesamte Glukosestoffwechsel beeinträchtigt. **Galaktose** und **Galaktose-1-Phosphat akkumulieren** und schädigen Leber, Niere, Darm, Gehirn und Au-

genlinse. Galaktose wird alternativ durch die Aldosereduktase zu Galaktitol umgewandelt, welches insbesondere in der Augenlinse akkumuliert und eine beidseitige Katarakt auslöst. Außerdem wird der Energiestoffwechsel beeinträchtigt, da die Akkumulation des phosphathaltigen Substrats zu einer Verminderung des intrazellulären ATP-Gehalts führt.

Klinik: Schwere Verlaufsformen setzen nach Beginn der Ernährung mit **Milchfütterung** am 3.–4. Lebenstag ein, da Muttermilch und Säuglingsmilch Galaktose enthalten. Die typischen Symptome sind:

- Trinkschwäche und Erbrechen
- Durchfall
- schwere Hypoglykämien
- Hepatomegalie mit akutem Leberversagen (Transaminasen ↑, Hautblutungen infolge Gerinnungsstörungen)
- Ikterus (direkte Hyperbilirubinämie)
- Nierenfunktionsstörung (renales Fanconi-Syndrom)
- Lethargie, ggf. Krampfanfälle bei fulminantem Verlauf
- Sepsis (meist späte Neugeborenensepsis mit Meningitis durch E. coli).

Bei protahiertem Verlauf kommt es im späteren Säuglingsalter zur Leberzirrhose, beidseitiger Katarakt und Gedeihstörung, bei älteren Kindern zur mentalen Retadierung.

Diagnostik: Im Rahmen des **Neugeborenen-Screenings** werden die Blutspiegel von Galaktose und Galaktose-1-Phosphat bestimmt, die bei der klassischen Galaktosämie erhöht sind (postprandial: Galaktose-1-Phosphat > 10 mg/dl). Im Urin sind bei tubulärer Schädigung Glukose, Albumin und Aminosäuren erhöht. Die Reduktionsprobe ist positiv.

Im Rahmen der Verlaufskontrolle sollte alle 6 Monate der Galaktose-1-Phosphat-Spiegel in den Erythrozyten gemessen werden sowie Galaktitol im Urin. Eine augenärztliche Kontrolle mit Spaltlampenuntersuchung ist alle 3–6 Monate notwendig.

Therapie: Betroffene Patienten müssen **lebenslang** galaktosefrei bzw. galaktosearm ernährt werden. Die Werte von Galaktose-1-Phosphat dürfen 5 mg/dl Blut nicht überschreiten. Erkrankte Säuglinge sollten mit Sojamilch oder Kaseinhydrolysatnahrung ernährt werden.

Prognose: Ohne Therapie verläuft die Galaktosämie durch ein Leberversagen innerhalb von wenigen Tagen tödlich. Bei **rechtzeitigem Therapiebeginn** ist die Symptomatik **rasch rückläufig**. Auch die Katarakte können sich zurückbilden. Trotz strenger Diät kommt es jedoch bei den meisten Kindern zu einer **Entwicklungsverzögerung**, Störungen der Feinmotorik sowie der geistigen und Sprachentwicklung. Ein Tremor kann auftreten. Bei Mädchen kann sich eine Ovarialfibrose mit daraus resultierendem hypergonadotropem Hypogonadismus entwickeln.

Weitere Störungen des Galaktosestoffwechsels: Eine leichte, oligosymptomatische Form der Galaktosämie wird durch eine **defekte Galaktokinase** ausgelöst (Häufigkeit 1:200000; autosomal-rezessiver Erbgang). Hierbei ist die Umwandlung von Galaktose in Galaktose-1-Phosphat gestört, sodass Galaktose akkumuliert. Daher wird auch bei dieser Form Galaktose von der Aldosereduktase in Galaktitol umgebaut, welches sich insbesondere in der Augenlinse ansammelt und zur beidseitigen Katarakt führt.
Eine weitere Form ist der **UDP-Galaktose-4-Epimerase-Mangel** (autosomal-rezessiver Erbgang), der sich in einer generalisierten Form (gleiche Symptomatik wie Galaktosämie) und in einer milden Form (oligosymptomatisch, v.a. psychomotorische Retardierung) äußern kann. Bei dieser Erkrankung ist Galaktose-1-Phosphat im Blut erhöht.

8.3.2 Hereditäre Fruktoseintoleranz

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Mangel an Fruktose-1-Phosphat-Aldolase B.

Epidemiologie: Prävalenz 1:20000.

PATHO

Pathophysiologie: Durch den Defekt der Fruktose-1-Phosphat-Aldolase B kann Fruktose-1-Phosphat nach der Aufnahme von **Fruktose** mit der Nahrung nur sehr langsam verstoffwechselt werden und **akkumuliert** in Leber, Niere und Darm. Zudem werden die Glykolyse, die Glukoneogenese und die Glykogenolyse blockiert. Fruktoseaufnahme führt daher zu **Hypoglykämien**. Auch der Energiestoffwechsel wird beeinträchtigt, da die Akkumulation des phosphathaltigen Substrats zu einer Verminderung des intrazellulären ATP-Gehalts führt.

Klinik: Die Symptome setzen bei Gabe von frucht- oder haushaltszuckerhaltiger Nahrung (Obst, Säfte, Fruchtbreie, Kekse, Schokolade) ein, d.h. i.d.R. beim **Zufüttern von fruktosehaltiger Beikost** oder nach dem Abstillen und der Einführung von Folgemilch. Folgende Symptome treten auf **Erbrechen, Durchfall, Gedeihstörung, neurologische Symptome** (Apathie, Krampfanfälle, Koma), Aversion gegen Obst und süße Speisen (da sie Fruktose oder Saccharose enthalten), **Ikterus** (direkte Hyperbilirubinämie), **Hepatosplenomegalie** mit Leberfunktionsstörung (Gerinnungsstörungen), **protrahierte Hypoglykämie** (v.a. nach fruktosehaltigen Mahlzeiten, z.B. Obst), **Nierenfunktionsstörung** (renales Fanconi-Syndrom, S. 572).

MERKE Die Symptome treten i.d.R. erst beim Zufüttern von Beikost bzw. nach dem Abstillen auf und bessern sich bei Fruktosekarenz.

Diagnostik: Die Verdachtsdiagnose kann angenommen werden, wenn in der Anamnese berichtet wird, dass sich die Symptome zurückbilden, wenn das Kind längere Zeit keine frucht- und haushaltszuckerhaltigen Speisen zu sich genommen hat. Im Urin sind bei tubulärer Schädigung Glukose, Albumin und Aminosäuren erhöht. Gesichert wird die Diagnose mittels Biopsie (Leber oder Dünndarm) und anschließender Enzymbestimmung.

Differenzialdiagnosen:
Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel: Schwere Nüchternhypoglykämien und Hypoglykämien nach Fruktosezufuhr, da die Glukoneogenese blockiert wird. Klinisch kommt es zu schweren Hypoglykämien mit Laktatazidose und neurologischer Symptomatik. Therapie: Fruktose- und Saccharosekarenz.

Tab. 8.3 Charakteristika der verschiedenen Glykogenosen

Typ	Enzymdefekt	Hypoglykämie	weitere klinische Charakteristika	betroffene Organe
I: Morbus von Gierke	Glukose-6-Phosphatase	stark ausgeprägt	Puppengesicht, Krampfanfälle, Minderwuchs, stammbetonte Adipositas, Osteopenie, polyzystische Ovarien, Thrombozytopathie mit Blutungsneigung, Granulozytopenie, Nephrokalzinose sowie renal-tubuläre Azidose mit chronischem Nierenversagen (ab der Adoleszenz), in höherem Alter Xanthelasmen und Gichttophi	Leber, Niere
II: Morbus Pompe	lysosomale α-1,4-Glukosidase	–	langsam progrediente proximale Myopathie und Atemstörungen • infantile Form („floppy infant"): rasch progrediente Kardiomyopathie • infantil-juvenile Form • adulte Form ohne kardiale Beteiligung.	Leber, Muskel, Herz
III: Morbus Cori	Amylo-1,6-Glukosidase	möglich, v. a. bei längerer Nüchternheit	• **Typ IIIa:** Hepatomegalie, progrediente Myopathien von Skelett- und Herzmuskulatur und Hyperlipidämie, starke Ketose bei längerer Nüchternheit, Kleinwüchsigkeit • **Typ IIIb:** keine Muskelbeteiligung	Leber, Muskel, Herz
IV: Morbus Andersen	Amylo-(1,4→1,6)-Transglukosylase	–	Hepatomegalie, Cholestase und progrediente Leberzirrhose in den ersten Lebensmonaten, Gedeihstörung, muskuläre Hypotonie	Leber
V: Morbus McArdle	Muskelphosphorylase	–	ab dem Jugendalter: belastungsabhängige Muskelschwäche mit Myalgien und rascher Ermüdbarkeit, Muskelsteifigkeit, Myoglobinurie bei Belastung, Second-wind-Phänomen (Besserung der Beschwerden unter Fortsetzung leichter Muskelarbeit)	Muskel
VI: Morbus Hers	Leberphosphorylase	möglich	leichte Hepatomegalie, Hyperlipidämie und Hypoglykämien	Leber
VII: Morbus Tauri	Muskelphosphofructokinase	–	ab dem Kindesalter Symptome wie Typ V	Muskel
IX	Phosphorylasekinase	möglich	leichte Hepatomegalie und Hypoglykämie	Leber, Herz
XI: Morbus Fanconi-Bickel	GLUT 2	–	initial Hepatomegalie, Nierenschädigung mit Gedeihstörung, Kleinwuchs und Rachitis im Verlauf, renales Fanconi-Syndrom	Leber, Niere
0: Morbus Lewis	Glykogensynthase	vorhanden, v. a. morgens	rezidivierende, ketotische Hypoglykämien nach längerem Fasten	–

Therapie: Die betroffenen Kinder sollten bis zum 6. Lebensmonat voll gestillt und danach streng fruktosearm (max. 1 g Fruktose/d) ernährt werden. Auch Sorbit sollte vermieden werden. Fruktosehaltige Infusionslösungen sind kontraindiziert!

Prognose: Ohne Therapie können die betroffenen Kinder noch im Säuglingsalter ein fulminantes Leberversagen erleiden. Bei Einhalten der Diät ist die Prognose gut, es besteht jedoch immer ein Risiko für eine Leberzirrhose.

8.3.3 Hereditäre Laktoseintoleranz

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Laktasemangel.

Epidemiologie: sehr selten.

PATHO

Pathogenese: Das Enzym Laktase, das im Bürstensaum der Enterozyten des Dünndarms das Disaccharid Laktose in die Bestandteile Glukose und Galaktose spaltet, fehlt. Wenn das Disaccharid nicht gespalten werden kann, führt dies zu einer osmotisch bedingten Diarrhö.

Klinik: Die Neugeborenen haben **wässrige Diarrhöen** unmittelbar **nach den ersten Trinkversuchen** mit Muttermilch.

Diagnostik: Der H_2-Atemtest fällt positiv aus. Ferner kann der Laktosegehalt im Stuhl chromatografisch bestimmt werden. Der Stuhl hat einen niedrigen pH-Wert. Falls die genetische Analyse ein negatives Ergebnis liefert, wird eine Dünndarmbiopsie zur Bestimmung der Laktaseaktivität in der Mukosa durchgeführt. Diagnostisch beweisend ist eine komplett fehlende Laktaseaktivität.

Differenzialdiagnosen:
- Hypolaktasie (adulte Form der Laktoseintoleranz)
- erworbener Laktasemangel: vorübergehender Laktasemangel durch Mukosaschädigung bei Postenteritis-Syndrom (S. 564), Lambliasis, Zöliakie u. a.
- Kuhmilchproteinintoleranz/-allergie (S. 562)

Tab. 8.4 Charakteristika der verschiedenen Glykogenosen

Typ	Diagnostik	Therapie	Prognose
I: Morbus von Gierke	Laktatazidose, Pyruvat ↑, Hyperurikämie, Hyperlipidämie, Diagnosesicherung mittels Nachweis der Glykogeneinlagerung in Hepatozyten	Maltodextrinlösung bei Hypoglykämie, zur Prophylaxe: häufige Mahlzeiten (alle 3–4 h) mit hohem Anteil an langsam resorbierbaren Kohlenhydraten, nachts kontinuierliche Magentropfinfusion; Allopurinol (Hyperurikämie), G-CSF (Granulozytopenie), fruktose- und laktosefreie Diät	gut bei konsequenter Therapie, erhöhtes Risiko für Lebertumoren und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
II: Morbus Pompe	Lymphozyten mit Vakuolen, CK ↑, EMG (typische myopathische Veränderungen), Muskelbiopsie (intralysosomale Glykogenspeicherung mit Vakuolen und Muskelfasernekrosen), EKG infantile Form: PR-Intervall ↓ und überhöhte QRS-Komplexe	kohlenhydratreiche, proteinarme Ernährung, evtl. i. v.-Enzymersatz-Therapie	meist fatal, Herzversagen (infantile Form: Tod im 1. Lebensjahr, infantil-juvenile Form: häufig Tod < 20. Lebensjahr, adulte Form: bessere Prognose)
III: Morbus Cori	CK ↑ (bei Typ IIIa), BZ ↓, Laktatanstieg nach Glukosebelastung, Transaminasen und Cholesterin ↑	wie 1 (weniger streng)	
IV: Morbus Andersen	Leberbiopsie (Enzymmangelnachweis)	keine kausale Therapie	fatal, Tod in den ersten Lebensjahren
V: Morbus McArdle	CK ↑, EMG (pathologische Spontanaktivität, myotone Entladungen mit verkürzten Potenzialen und niedrigen Amplituden), Muskelbiopsie (Glykogenspeicherung und Fasernekrosen), Ischämietest (Laktatanstieg ↓ oder fehlend)	Glukose- und Fruktosezufuhr vor körperlicher Anstrengung, kurzfristige Gabe mittelkettiger Fettsäuren	Nierenversagen
VI: Morbus Hers	BZ ↓, Laktat und Transaminasen ↑, Laktatanstieg unter Glukosebelastung	meist nicht notwendig	
VII: Morbus Tauri	wie V	wie V	wie V
IX	wie VI	wie VI	
XI: Morbus Fanconi-Bickel	Leberbiopsie	galaktosearme Diät, häufige kleine Mahlzeiten, Therapie der Fanconi-Anämie (S. 499)	abhängig von Folgeerkrankungen
0: Morbus Lewis	BZ ↓, Laktatanstieg unter Glukosebelastung	häufige kleine Mahlzeiten, auch nachts	

Therapie: Laktosehaltige Nahrung sollte vermieden werden. Neugeborene und Säuglinge sollten mit Milchersatzprodukten auf Sojabasis ernährt werden.

8.3.4 Glykogenosen

DEFINITION Krankheiten mit abnormer Glykogenspeicherung.

Epidemiologie: Die Gesamtprävalenz aller Glykogenosen liegt bei 1:20000. Die Typen I, II, III und VI machen über 90 % der Erkrankungen aus. Alle Glykogenosen mit Ausnahme von Typ VI (X-chromosomal-rezessiv) werden autosomal-rezessiv vererbt.

PATHO

Pathogenese: Den Glykogenosen liegen verschiedene Enzymdefekte im Glykogenstoffwechsel zugrunde, die zu einer Störung des Glykogenaufbaus bzw. -abbaus führen. Dies führt zu einer Ablagerung von abnormal (bei gestörtem Glykogenaufbau) oder normal (bei gestörtem Glykogenabbau) synthetisiertem Glykogen in verschiedenen Organen, insbesondere in Zellen der Leber, Skelett- und Herzmuskulatur.

Klinik, Diagnostik und Therapie: Eine Übersicht über alle Glykogenosen geben **Tab. 8.3** und **Tab. 8.4**.



Abb. 8.1 Glykogenose Typ I. 6-jähriges Mädchen mit Glykogenose Typ I und renalem Fanconi-Syndrom. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

8.3.5 Mukopolysaccharidosen

Die Mukopolysaccharidosen gehören neben den Sphingolipidosen und der Zystinose zu den lysosomalen Stoffwechseldefekten.

DEFINITION Lysosomale Enzymdefekte, die zu einer Speicherung von unvollständig abgebauten Glykosaminoglykanen (= Mukopolysacchariden) in verschiedenen Geweben führen.

Epidemiologie: Die Prävalenz der Mukopolysaccharidosen (MPS) beträgt je nach Typ zwischen 1:40000–1:250000. Alle Mukopolysaccharidosen mit Ausnahme von Typ II (X-chromosomal-rezessiv) werden autosomal-rezessiv vererbt.

Pathogenese: Defekte von lysosomalen sauren Hydrolasen führen zu Störungen im Abbau von Mukopolysacchariden. Unvollständig abgebaute **Mucopolysaccharide akkumulieren** in den **Lysosomen** verschiedener Gewebe wie Leber, Milz, Bindegewebe, Knorpel, Knochen, Nervensystem. In der Folge kommt es zu Organomegalien von Leber und Milz, zu einer Akkumulation von Glykosaminoglykanen u. a. in Hornhaut, Linse, Herzklappen sowie zu typischen Skelettveränderungen mit Kleinwuchs. Die Einlagerung von Glykosaminoglykanen in Dura und Leptomeningen kann wegen der Abflussbehinderung des Liquors zu einem Hydrozephalus mit Makrozephalie führen.

Klinik: Das klinische Bild der Mukopolysaccharidosen ist variabel und reicht von nahezu symptomfreien bis hin zu schweren Verläufen. Folgende Symptome sind allen MPS gemeinsam:
- **Kleinwuchs** mit kurzem Rumpf
- vergröberte Gesichtszüge (**Gargoylismus**)
- **Skelettdeformitäten** (Dysostosis multiplex)
- Gelenkkontrakturen
- **Organomegalie**: Leber, Milz.

Eine Übersicht über die weiteren Symptome von Mukopolysaccharidosen gibt **Tab. 8.5**. Die Symptome manifestieren sich – bis auf wenige Ausnahmen – in den ersten Lebensmonaten.

Diagnostik: Bei allen MPS-Typen ist die **Glykosaminoglykanausscheidung im Urin erhöht**, was diagnostisch hinweisend sein kann. Im Blutausstrich sind vakuolisierte Lymphozyten vorhanden. Der Enzymdefekt kann im Serum, Fibroblasten, Leukozyten oder im Nervengewebe nachgewiesen werden.

Im **Röntgenbild** sind die für Mukopolysaccharidosen typischen Skelettdeformitäten erkennbar. Unter dem Begriff Dysostosis multiplex werden folgende Veränderungen zusammengefasst:
- verdickte Schädelkalotte und Makrozephalie
- abgeflachte und ausgezogene Beckenschaufeln mit hypoplastischem Acetabulum
- bikonvexe Wirbelkörper und Hakenwirbel
- verkürzte und plumpe Phalangen und Metacarpalia (**Abb. 8.2**)
- deformierte Epi- und Metaphysen von Radius und Ulna
- retardiertes Knochenalter.

Therapie und Prognose: Die Behandlung erfolgt **symptomatisch**. Für einige MPS-Typen stehen Enzymersatztherapien zur Verfügung, die unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen (Cave: potenzielle Allergene!) intravenös verabreicht werden müssen.

Die Prognose ist typenabhängig, aber grundsätzlich nicht gut. Die meisten Patienten erreichen die 3. Lebensdekade nicht.

Tab. 8.5 Mukopolysaccharidosen

Typ	Enzymdefekt	Charakteristika	Glykosaminoglykane im Urin (↑)	psychomot. Retardierung	Hornhauttrübung	Kardiomyopathie
I-H: Pfaundler-Hurler	α-L-Iduronidase	Makroglossie, Hernien, Hirsutismus, Hydrozephalus, prämature Nahtsynostose, raue Stimme	Dermatan-, Heparansulfat	X	X	X
I-S: Scheie	α-L-Iduronidase	Makroglossie, Herzklappenvitien, Karpaltunnel-Syndrom, versteifte Gelenke		-	X	X
II: Hunter	Iduronat-2-Sulfatase	Makroglossie, Hernien, Hörverlust	Dermatan-, Heparansulfat	X	-	X
III: Sanfilippo	Heparansulfatabbauenzyme (4 Typen)	schwere Enzephalopathie, Krampfanfälle, Aggressivität, Hyperkinesie, Spastik	Heparansulfat	X	X	
IV: Morquio	Keratansulfatabbauenzyme (2 Typen)	Hydrops fetalis, Hörverlust, Hüft- und Knieluxationen, atlantoaxiale Instabilität	Keratansulfat		X	
VI: Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	Makroglossie, Hörverlust	Dermatansulfat	-	X	X
VII: Sly	β-Glucuronidase	Hydrops fetalis, Makroglossie, Hernien, Klumpfüße, muskuläre Hypotonie	Chondroitin- (Heparan-, Dermatan-) sulfat	X	X	X



Abb. 8.2 Radiologische Befunde bei Mucopolysaccharidose Typ I. Die Röntgenaufnahme der Hand eines 6-jährigen Mädchens zeigt verkürzte und plumpe Metacarpalia und Phalangen. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

8.4 Eiweißstoffwechsel

Entgleisungen des Eiweißstoffwechsels bei Vorliegen von erblichen Defekten manifestieren sich bei Kindern in Form einer akuten Enzephalopathie, wenn die toxischen Metabolite (v. a. Ammoniak) im Körper akkumulieren. Auslöser einer Stoffwechselentgleisung sind katabole Stoffwechsellagen, wie sie z. B. beim Fasten oder im Rahmen von Infektionen auftreten können.

8.4.1 Aminoazidopathien

Phenylketonurie

Synonym: Fölling-Krankheit

DEFINITION Störung im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäure Phenylalanin.

Formen: Folgende Varianten werden unterschieden:
- **klassische Phenylketonurie** (PKU): Phenylalanin im Plasma > 1200 µmol/l (20 mg/dl)
- **milde PKU:** Phenylalanin 600–1200 µmol/l (10–20 mg/dl)
- **Hyperphenylalaninämie** (HPA): Phenylalanin 120–600 µmol/l (2–10 mg/dl).

Epidemiologie und Ätiologie: In 98 % d. F. liegt der Erkrankung ein autosomal-rezessiv vererbter **Mangel der Phenylalaninhydroxylase** (PAH) zugrunde (Inzidenz 1:8000). Es sind fast 500 Mutationen im PAH-Gen bekannt. Bei der milden Form der Phenylketonurie und der Hyperphenylalaninämie weist die Phenylalaninhydroxylase noch eine Restaktivität bis zu 30 % auf, bei der klassischen PKU i. d. R. nicht mehr. Die klassische PKU ist die häufigste erbliche Störung im Aminosäurestoffwechsel. Etwa 1–2 % der Erkrankungen (meist milde PKU) werden durch einen **Mangel des Kofaktors Tetrahydrobiopterin** (BH_4) ausgelöst (BH_4-responsive PKU, s. u.)

PATHO

Pathogenese: Die PAH katalysiert die Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin. Wenn die Aktivität dieses Enzyms vermindert ist, reichert sich Phenylalanin intrazellulär und im Blut an. Phenylalanin wird über alternative Wege verstoffwechselt, sodass dessen Metabolite (**Phenylketone**) vermehrt über den Urin ausgeschieden werden. Toxische Metabolite verursachen eine **Demyelinisierung im Nervensystem.** Tyrosin kann nicht mehr aus Phenylalanin gewonnen werden, wodurch die **Biosynthese von Neurotransmittern** (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) **und Melanin gestört** ist.

Klinik: Bei der Geburt sind betroffene Kinder noch unauffällig. Im ersten Lebenshalbjahr entwickeln sich folgende klinische Symptome:
- Erbrechen, Trinkschwäche und Gedeihstörung
- **progrediente geistige** und **körperliche Retardierung** und Mikrozephalie
- muskuläre Hypertonie, Hyperreflexie, Hyperkinesien, extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen, Krampfanfälle (BNS-Anfälle, s. Neurologie S. 933, **Tab. 5.12**).
- psychiatrische Auffälligkeiten wie Psychosen, Demenz, Unruhe, Reizbarkeit und Autoaggression
- ekzematöse Hauterscheinungen
- auffälliger **Körpergeruch nach Mäusen.**

Wegen einer Störung der Melaninsynthese haben die betroffenen Kinder meist **helle Haut** und **hellblonde Haare**.

Diagnostik: Die Phenylketonurie wird im **Neugeborenen-Screening** erfasst. Als pathologisch gilt eine Phenylalaninkonzentration im Plasma > 120 µmol/l (2 mg/dl). Tyrosin und Tetrahydrobiopterin liegen dabei im Normbereich. Im Urin sind die Metabolite von Phenylalanin (Phenylpyruvat, Phenyllaktat, Phenylacetylglutamin, Phenylacetat) deutlich erhöht.

Zur Abklärung der **BH_4-Responsivität** wird die Phenylalaninkonzentration im Plasma nach der Gabe von BH_4 erneut bestimmt. Bei BH_4-Responsivität sind die Phenylalaninkonzentrationen rückläufig.

Differenzialdiagnosen: Eine **vorübergehende Erhöhung** des Phenylalaninspiegels kann bei Frühgeburt, Tyrosinämie sowie bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen auftreten. Von der Phenylketonurie sind benigne Varianten der **Hyperphenylalaninämie** (z. B. Phenylalanintransaminasemangel) zu unterscheiden. Die davon betroffenen Kinder weisen eine höhere Phenylalanintoleranz und seltener neurologische Komplikationen auf. Von der BH_4-responsiven PKU müssen autosomal-rezessiv vererbte Biosynthese- und **Recyclingstörungen von BH_4** abgegrenzt werden. Diese Erkrankungen sprechen z. T. nicht auf die Gabe von BH_4 an.

Therapie: Eine milde Hyperphenylalaninämie ist nicht therapiebedürftig. Patienten mit nicht-BH_4-responsiver PKU müssen so früh wie möglich mit einer **phenylalaninarmen Diät** unter Meidung eiweißreicher Lebensmittel beginnen. Zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr sollten

die Phenylalaninspiegel < 240 µmol/l, danach < 900 µmol/l und ab dem 16. Lebensjahr < 1200 µol/l bleiben. Cave: Eine Unterversorgung mit Phenylalanin vermeiden (→ essenzielle Aminosäure).

PHARMA

Zusätzlich müssen andere Aminosäuren in einer phenylalaninfreien Proteinmischung substituiert werden. Patienten mit BH_4-responsiver PKU müssen keine Diät halten, wenn durch die Gabe von BH_4 die Phenylalaninkonzentrationen dauerhaft gesenkt werden können.

Prognose: Bei frühzeitigem Therapiebeginn und strenger Einhaltung der Diät im Kindesalter bleibt eine Entwicklungsretardierung aus. Patientinnen mit Kinderwunsch müssen die strikte Diät auch im Erwachsenenalter weiter einhalten, um eine Embryopathie zu vermeiden.

Ahornsirupkrankheit

Synonym: Leuzinose, Maple Syrup Urine Disease (MSUD)

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Mangel eines Enzymkomplexes, der zu einer Abbaustörung von verzweigtkettigen Aminosäuren führt.

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt 1:100000–1:200000.

PATHO

Pathogenese: Verzweigtkettige Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin) werden von einem Dehydrogenasekomplex (verzweigtkettige-α-Oxosäuren-Dehydrogenase, BCKDH) abgebaut. Bei der Ahornsirupkrankheit ist dieser Abbauweg gestört, sodass sich Stoffwechselzwischenprodukte (v. a. α-Ketosäuren) akkumulieren. Durch Hemmung weiterer Stoffwechselwege kommt es zu einer Stoffwechselentgleisung mit Hypoglykämie, metabolischer Azidose, gestörter Harnsäureausscheidung sowie zu neurologischen Symptomen, die v. a. durch Leucin und seine Metabolite verursacht werden.

Klinik:

- Bei der **schweren Form** tritt ab dem 3.–5. Tag eine schnell fortschreitende Enzephalopathie auf, die zu Trinkschwäche, Lethargie, Somnolenz, Hyporeflexie, Krampfanfällen, Opisthotonus, schrillem Schreien, Hirnödem und Koma führt.
- **Milde Formen**, bei denen noch eine Restaktivität des Enzymkomplexes besteht, äußern sich bei kataboler Stoffwechsellage durch rezidivierende Stoffwechselkrisen mit Ketoazidose und progredienten neurologischen Symptomen bis hin zum Koma. Eine Entwicklungsverzögerung kann auftreten.

Der **Urin** riecht nach Ahornsirup bzw. Maggi-Würze, was durch Sotolon, ein Zwischenprodukt des Leucinstoffwechsels, verursacht wird.

Diagnostik: Die Ahornsirupkrankheit wird im Neugeborenen-Screening erfasst. Die Plasmakonzentrationen von Valin, Leucin (schwere Form > 1000 µmol/l, milde Formen < 1000 µmol/l) und Isoleucin sind erhöht. Diagnostisch beweisend ist erhöhtes **Alloisoleucin im Plasma**. Der Dinitrophenylhydrazintest fällt positiv aus. Im Urin sind die Konzentrationen der verzweigtkettigen Keto- und Hydroxysäuren erhöht.

Therapie: Bei einer **Stoffwechselentgleisung** muss sofort die Proteinzufuhr beendet und mit der Infusion von Glukose und ggf. der Gabe von Insulin begonnen werden. Evtl. ist eine Hämofiltration erforderlich. Die **Dauerbehandlung** besteht aus einer Ernährung ohne verzweigtkettige Aminosäuren bei regelmäßiger Kontrolle der Plasmaspiegel.

PHARMA

Zusätzlich kann ein Therapieversuch mit **Thiamin** (Kofaktor des BCKDH-Komplexes) unternommen werden, um eine vorhandene Restaktivität des Enzyms zu steigern.

Prognose: Wenn bei der schweren Form die Therapie vor dem 5. Lebenstag eingeleitet wird, lassen sich schwere Komplikationen vermeiden. Die neurologische Entwicklung ist jedoch meist eingeschränkt.

Klassische Homozystinurie

Synonym: Hyperhomozysteinämie

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Mangel der Zystathionin-β-Synthase (Mutation auf Chromosom 21), der zu einer Störung im Abbau der schwefelhaltigen Aminosäuren führt.

Epidemiologie: Die Homozystinurie kommt mit einer Inzidenz von 1:50000–1:300000 vor.

PATHO

Pathogenese: Homozystein entsteht beim Abbau von Methionin zu Zystein. Bei einem Mangel an Zystathionin-β-Synthase (CBS) fällt vermehrt der Metabolit Homozystein an, der nicht weiter zu Zystathionin abgebaut werden kann (**Hyperhomozysteinämie**). Daher akkumuliert Homozystein, was zu einer Störung des Kollagenstoffwechsels und zu Schädigungen des Gefäßendothels führt. Bei hohen Homozysteinkonzentrationen kann der Metabolit wieder zu Methionin methyliert oder durch Oxidation mit einem weiteren Homozysteinmolekül zu Homozystin verbunden werden. Homozystin wird dann vermehrt über den Urin ausgeschieden.

Klinik: Die betroffenen Kinder fallen meist im Schulalter durch folgende Symptome auf:

- Augen: **Linsenektopie**, Myopie
- Skelettsystem: **marfanoide Merkmale** (Hochwuchs, Trichter- oder Hühnerbrust, Kyphoskoliose, Arachnodaktylie), **Osteoporose**
- Blutgefäße: früh beginnende **Arteriosklerose**, **Thrombembolien** (Schlaganfälle, Herzinfarkte, Nierenarterienverschlüsse, Beinvenenthrombosen, Lungenembolien)
- Haare: feines, meist helles Haar
- **ZNS-Symptome** (mentale Retardierung, Krampfanfälle, psychiatrische Auffälligkeiten).

Diagnostik: Homozystein (> 150 µmol/l) und Methionin im Plasma sind erhöht, Zystein ist erniedrigt. Im Urin

werden Disulfide (d. h. Homozystin) mittels Natriumnitroprussidtest (Brandprobe) nachgewiesen (intensive Rotfärbung).

PHARMA

Therapie: Die medikamentöse Therapie der Homozystinurie gliedert sich in 3 Stufen. Ziel der Therapie ist, den **Homozystinspiegel** im Plasma auf **< 30 µmol/l** zu senken.

- Hochdosierte Gabe von **Pyridoxin** (Vitamin B_6), das als Koenzym von der CBS benötigt wird. Patienten mit einer Rest-Aktivität der CBS sprechen auf diese Therapie an (pyridoxinresponsive Homozystinurie). Außerdem sollten Vitamin B_{12} und Folsäure gegeben werden, da die Remethylierung von Homozystein zu Methionin abhängig von diesen Vitaminen ist.
- zusätzlich methioninreduzierte, zystinangereicherte Diät
- zusätzliche Gabe von Bethainanhydrat.

Prognose: Bei adäquater Therapie sind die Symptome rückläufig, außerdem können Komplikationen der Erkrankung vermieden werden. Die Lebenserwartung der Patienten hängt erheblich von den thrombembolischen Komplikationen ab.

Zystinose

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbte Transportstörung von Zystin. Zystin fällt im Abbau der schwefelhaltigen Aminosäuren an und akkumuliert v. a. in den Lysosomen der retikuloendothelialen Gewebe.

Pathogenese: Aufgrund eines bislang ungeklärten Transporterdefekts kommt es zur Akkumulation von Zystin in Leber, Milz, Knochenmark, Niere, Lymphknoten, Kornea und Konjunktiva.

Klinik: Es werden 3 verschiedene Verlaufsformen unterschieden:

- Bei der häufigsten, der **infantilen Form**, kommt es bereits ab dem 3. Lebensmonat zur Nierenschädigung (DeToni-Debré-Fanconi-Syndrom, S. 572) und Urämie. Weitere Symptome sind Hepatosplenomegalie, Hypothyreose und insulinabhängiger Diabetes. Die Beteiligung von Kornea und Konjunktiva verursacht Photophobie und vermehrten Tränenfluss. Die terminale Niereninsuffizienz tritt meist bis zum Schulalter ein.
- Die **juvenile Form** zeichnet sich durch eine spätere Manifestation (ab ca. dem 8. Lebensjahr) und durch einen milderen Verlauf aus. Die terminale Niereninsuffizienz tritt im Laufe der Adoleszenz ein.
- Von der **okulären Form** (nur okuläre Symptome) sind v. a. Erwachsene betroffen.

Diagnostik: Die Zystinspeicherung lässt sich mikroskopisch in verschiedenen Geweben nachweisen. Bei einer Spaltlampenuntersuchung fallen kristalline Einschlüsse in der Kornea auf.

Therapie: symptomatisch.

8.4.2 Harnstoffzyklusdefekte

DEFINITION Hereditäre Enzymdefekte, die zu Störungen des Harnstoffzyklus führen.

Epidemiologie: Harnstoffzyklusdefekte (**Tab. 8.6**) kommen mit einer Häufigkeit von 1:8000 vor. Der häufigste Harnstoffzyklusdefekt ist der OTC-Mangel.

Pathogenese: Beim Abbau von Aminosäuren entsteht Ammoniak, das in 6 enzymatisch vermittelten Reaktionen im Harnstoffzyklus zu Harnstoff abgebaut wird. Enzymdefekte können bei allen Schritten im Harnstoffzyklus auftreten. Charakteristisch ist das **Leitsymptom Hyperammonämie.** Das Ausmaß der Hyperammonämie ist abhängig vom zugrunde liegenden Enzymdefekt und der Menge des aufgenommenen Eiweißes. Die Normwerte für Ammoniak sind:

- Neugeborene: < 110 µmol/l, kranke Neugeborene ≤ 180 µmol/l
- alle anderen Altersgruppen: 50–80 µmol/l.

MERKE Ein Ammoniakwert > 200 µmol/l bedarf dringend der diagnostischen Abklärung und einer sofortigen Behandlung!

Klinik: Der Manifestationszeitpunkt der klinischen Symptome variiert je nach Schweregrad des Harnstoffzyklusdefekts. Die meisten Kinder werden im Neugeborenen- und Säuglingsalter bzw. in der Pubertät symptomatisch. **Allgemeine Symptome** aller Harnstoffzyklusdefekte sind:

- **Neugeborene**: Trinkschwäche, Erbrechen, Hyperpnoe, Temperaturregulationsstörungen, muskuläre Hypotonie, Lethargie, Hirnödem, Krampfanfälle, Koma
- **Säuglinge** und **Kinder**: Gedeihstörung, Erbrechen, Nahrungsverweigerung, Mikrozephalie, psychomotorische Retardierung, Spastizität oder Lethargie, Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
- **Jugendliche** und **Erwachsene:** psychiatrische oder neurologische Auffälligkeiten, Verwirrtheit, Psychosen, Lethargie.

Die spezifischen klinischen Symptome und ihr Manifestationszeitpunkt sind in **Tab. 8.6** aufgeführt.

Diagnostik: Im Neugeborenen-Screening kann eine Hyperammonämie erfasst werden. **Tab. 8.6** zeigt die spezifische Labordiagnostik.

Differenzialdiagnosen: Eine **Hyperammonämie** kann u. a. ebenso auftreten bei Frühgeborenen (transitorisch), Organazidopathie, Carnitinmangel, Lebererkrankungen (z. B. Zirrhose, Coma hepaticum), übermäßiger Zufuhr von Eiweiß, gestörtem Transport der Metabolite des Harnsäurezyklus, Einnahme von Valproat, Gefäßmissbildungen, neurogener Blasenentleerungsstörung und kapillärer Blutabnahme.

Therapie: In der **Akutsituation** ist bei Ammoniakwerten > 500 µmol/l eine extrakorporale Entgiftung mittels **Hämodialyse** indiziert.

Tab. 8.6 Harnstoffzyklusdefekte

Erkrankung	defektes Enzym	Laborbefunde	Urinbefund	spezifische Symptomatik	Manifestationszeitpunkt
Carbamoylphosphatsynthetasel-(CPS-)Mangel (Hyperammonämie Typ I)	Carbamoylphosphatsynthetase I	Glutamin ↑, Zitrullin n-↓, Arginin ↓	Orotsäure n-↓	geistige Retardierung, Wachstumsverzögerung	meist Kleinkindalter
N-Acetylglutamatsynthetase-(NAGS-)Mangel	N-Acetylglutamatsynthetase	Glutamin ↑, Zitrullin n-↓	Orotsäure n-↓	Diarrhö, Dyspnoe	meist Neugeborenenalter
Ornithin-Transcarbamylase-(OTC-)Mangel (Hyperammonämie Typ II)	Ornithincarbamyltransferase	Glutamin ↑, Zitrullin n-↓, Arginin ↓, Lysin ↑	Orotsäure ↑↑,	Gerinnungsstörung mit Blutungen Jungen mit OTC-Mangel sind meist schwerer als Mädchen betroffen.	meist Neugeborenenalter (Hirnblutungen)
Argininosuccinatsynthase-(ASS-)Mangel (Citrullinämie Typ I)	Argininosuccinatsynthase	Zitrullin ↑↑ (> 1000 µmol/l), Arginin ↓	Orotsäure ↑	im Jugendalter: Anorexie	meist Neugeborenenalter
Argininosuccinat-Lyase-(ASL-)Mangel (Argininbernsteinsäurekrankheit)	Argininosuccinatlyase	Zitrullin ↑ (100–300 µmol/l), Arginin ↓	Argininosuccinat ↑↑, Orotsäure ↑	Tremor, Ataxie, Trichorrexis nodosa; im Jugendalter: Anorexie, Verhaltensstörungen	
Arginasemangel (Hyperargininämie)	Arginase 1	Arginin ↑↑	Orotsäure ↑↑	progrediente Spastik, Epilepsie, psychomotorische Retardierung	1./2. Lebensjahr

Alle Harnstoffzyklusdefekte werden autosomal-rezessiv vererbt, mit Ausnahme des OTC-Mangels (X-chromosomal).

Es sollte eine streng protein- und stickstoffarme, kohlenhydrat- und fettreiche **Diät** eingehalten werden. Essenzielle Aminosäuren sowie Vitamine und Mineralstoffe müssen substituiert werden.

PHARMA

Natriumphenylbutyrat und **Natriumbenzoat** werden zur Elimination von Stickstoff aus dem Blut eingesetzt. Die langfristige Gabe von Laktulose verändert die Darmflora, sodass durch Darmbakterien weniger Ammoniak gebildet werden kann und Ammoniak vermehrt als Ammonium ausgeschieden wird.

L-Arginin und L-Citrullin werden bei OTC-, CPS-, ASS- und ASL-Mangel substituiert. Bei Arginasemangel sollte kein L-Arginin gegeben werden. Der NAGS-Mangel kann mittels N-Carbamyl-L-Glutamat therapiert werden.

Bei Patienten mit schweren Formen von Harnstoffzyklusdefekten kann eine Lebertransplantation notwendig sein.

8.4.3 Organazidopathien

Es handelt sich um Störungen im Abbau der Aminosäuren, die zu einer intramitochondrialen Ansammlung von Produkten des Intermediärstoffwechsels führen. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis bestimmter organischer Säuren im Urin.

MERKE Katabole Stoffwechsellagen sind für Patienten mit Organazidopathie eine Notfallsituation und müssen schnellstmöglich mit Glukose- und Carnitininfusionen behandelt werden.

Glutarazidurie Typ I

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Mangel der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase durch eine Mutation auf Chromosom 19, der zu einer Störung des Abbaus von Lysin und Tryptophan führt.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 1:30000–1:50000.

PATHO

Pathogenese: Die Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCDH) ist das Schlüsselenzym beim Abbau von Lysin, Hydroxylysin und Tryptophan. Bei einem GCDH-Mangel kann Glutaryl-CoA nicht mehr in Crotonyl-CoA umgewandelt werden, was zu einer Akkumulation der Metabolite Glutarsäure bzw. 3-Hydroxy-Glutarsäure insbesondere im Gehirn und zu einer Erhöhung von Glutarylcarnitin im Blut führt.

Klinik: In der Anamnese besteht eine **Makrozephalie.** Die betroffenen Kinder fallen meist erst zwischen dem 6.–12. Lebensmonat mit einer akuten enzephalopathischen Krise auf, die durch die Akkumulation der toxischen Metabolite ausgelöst wird und durch katabole Stoffwechsellagen oder fieberhafte Infektionen gefördert werden kann. In der Akutsituation können Krampfanfälle auftreten. In der Folge kommt es zu schweren dystonen Bewegungsstörungen und zu Dyskinesien aufgrund von Schädigungen der Basalganglien (v. a. Nekrose des **Corpus striatum**).

MERKE Betroffene Kinder zeigen ausschließlich zerebrale Symptome.

Diagnostik: Im Neugeborenen-Screening fällt ein erhöhtes Glutarylcarnitin auf. Carnitin im Blut ist vermindert.

Diagnostisch beweisend ist der Nachweis von 3-Hydroxy-Glutarsäure im Urin.

RADIO In der bildgebenden Diagnostik des Gehirns fallen eine frontotemporale Atrophie und eine Atrophie der Basalganglien auf. Hygrome können vorkommen.

Therapie: Betroffene Patienten müssen eine lysin- und tryptophanarme Diät einhalten. Carnitin sollte substituiert werden.

Prognose: Die Hirnschädigung ist irreversibel. Wenn die Krankheit im Neugeborenen-Screening erkannt wird, kann eine neurologische Schädigung vermieden werden.

Isovalerianazidurie

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase (ICDH), der zu einer Störung im Abbau der verzweigtkettigen Aminosäure Leucin führt.

Epidemiologie: Die Häufigkeit liegt bei 1:60000–1:100000.

PATHO **Pathogenese:** Die Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase (ICDH) ist am Abbau von Leucin beteiligt. Bei einem ICDH-Mangel kann Isovaleryl-CoA nicht mehr in 3-Methyl-Crotonyl-CoA umgewandelt werden, was zu einer Akkumulation der Metabolite Isovaleriansäure, Isovalerylglycin und 3-Hydroxy-Isovaleriansäure und zu einer Erhöhung von Isovalerylcarnitin im Blut führt.

Klinik: Die **neonatale Form** manifestiert sich innerhalb der Neugeborenenperiode als toxische Enzephalopathie mit Trinkschwäche, Erbrechen, muskulärer Hypotonie, Myoklonien der Extremitätenmuskulatur, Krampfanfällen und Lethargie bis hin zum Koma. Die Enzephalopathie ist irreversibel und führt zu Nekrosen des Gehirns (v. a. in den Basalganglien).

Die **chronisch-intermittierende Form** kann sich auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Bei katabolen Stoffwechsellagen treten intermittierend Lethargie, Bewusstseinsstörungen, fokalneurologische Defizite, Ataxie und eine Ketoazidose bis hin zum Koma auf.

Kinder, die von der **chronisch-progredienten Form** betroffen sind, zeigen hingegen einen langsam progredienten Krankheitsverlauf mit Trinkschwäche, chronischem Erbrechen, Gedeihstörung, muskulärer Hypotonie und psychomotorischer Retardierung. Rezidivierende Infektionen (v. a. Pilzinfektionen) können auftreten.

Allen Formen gemeinsam ist der charakteristische **Körper-** und **Uringeruch** nach Schweißfüßen (Isovaleriansäure).

Diagnostik: Im Neugeborenen-Screening fällt ein erhöhtes Isovalerylcarnitin auf. Carnitin im Blut ist vermindert. Diagnostisch beweisend ist der Nachweis von **Isovalerylglyzin** und **3-Hydroxy-Isovaleriansäure im Urin**. Bei einer Stoffwechselentgleisung treten eine metabolische Azidose, Ketose und eine Hyperammonämie auf. Weitere auffällige Befunde sind Neutropenie, Thrombopenie und Hypokalzämie.

Therapie: Eine **eiweißreduzierte Diät** muss eingehalten werden. Zusätzlich sollten L-Carnitin und Glyzin substituiert werden. Beide Substanzen führen zu einer vermehrten Ausscheidung von Isovalerylglyzin im Urin und tragen damit zur Entgiftung bei.

Prognose: Bei frühzeitiger Diagnosestellung (Neugeborenen-Screening!) und konsequenter Therapie ist die Prognose gut. Wenn die Therapie nicht eingehalten wird, treten Komplikationen wie Enzephalopathie, Demyelinisierung sowie Schädigungen der Haut und der inneren Organe (Herz, Niere, Pankreas) auf.

8.4.4 Biotinidasemangel

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Defekt bei der Regeneration von Biotin (Vitamin H).

Klinik: Schleichende Manifestation im frühen Säuglingsalter mit Fütterungsschwierigkeiten, mentaler Retardierung, muskulärer Hypotonie, Krampfanfällen, Alopezie, seborrhoischer Dermatitis und Immundefizienz (z. B. mit Candidiasis).

Diagnostik: Der Biotinidasemangel wird im Neugeborenen-Screening erfasst. In der BGA finden sich eine Laktatazidose und Hyperammonämie. Im Plasma sind Alanin und Propionat erhöht. Im Urin sind Laktat, 3-OH-Isovaleriansäure und Methylcrotonsäure erhöht.

Therapie: Lebenslange Biotinsupplementierung (in Form von freiem Biotin).

Prognose: Gut bei frühem Therapiebeginn und strenger Biotinsupplementierung. Mit Ausnahme der neurologischen Auffälligkeiten bilden sich alle anderen Symptome unter adäquater Therapie zurück.

8.5 Lipidstoffwechsel

8.5.1 Lipoproteinstoffwechsel

Familiäre Hyperlipoproteinämien

Siehe Endokrines System und Stoffwechsel S. A339.

Abetalipoproteinämie

Synonym: Kornzweig-Bassen-Syndrom

DEFINITION Mangel an Abetalipoprotein B, der sich in einer verminderten Synthese von Apolipoprotein-B-tragenden Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL, LDL) äußert.

Klinik: Die typischen klinischen Symptome sind:
- Fettmalabsorption mit Steatorrhö
- Gedeihstörung und Wachstumsretardierung
- Steatosis hepatis
- Retinitis pigmentosa
- Sensibilitätsstörungen
- progrediente spinozerebelläre Ataxie ab dem 10.–12. Lebensjahr.

Tab. 8.7 Symptome von Carnitinzyklusdefekten

Erkrankung	Symptom
primärer systemischer Carnitinmangel (erblicher Carnitinmangel, Carnitintransporterdefekt)	progrediente dilatative Kardiomyopathie mit der Gefahr des plötzlichen Herztods, Myopathie, akutes Leberversagen (Reye-ähnliches Syndrom), Koma
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I-Mangel)	renaltubuläre Azidose, Koma; keine Muskelbeteiligung
Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel (CACT-Mangel)	Trinkschwäche, Lethargie, hypertrophe Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Hyperammonämie
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II-Mangel)	Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Myopathie, Rhabdomyolyse, Koma

Die neurologischen Symptome sind auf den Mangel an Vitamin durch die Fettmalabsorption zurückzuführen.

Diagnostik: Das Blutbild zeigt eine Akanthozytose. Das Serum ist klar, Chylomikronen fehlen, während VLDL und LDL sowie Gesamtcholesterin (< 70 mg/ dl) stark erniedrigt sind. Apolipoproteine vom Typ B (ApoB) fehlen. Histologisch ist eine Triglyzeridspeicherung in den Mukosazellen des Darms und in der Leber nachweisbar.

Therapie: Die Ernährung sollte besonders fettarm, jedoch mit den essenziellen Fettsäuren angereichert sein. Es sollten hohe Dosen der fettlöslichen Vitamine (Vit. A, D, E, K) intramuskulär substituiert werden.

8.5.2 Fettsäuretransport und -stoffwechsel

Carnitinzyklusdefekte

DEFINITION Autosomal-rezessive vererbte Störungen des Transports der langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien.

Epidemiologie: Carnitinzyklusdefekte kommen mit einer Häufigkeit von 1:100000 vor. Alle Formen werden autosomal-rezessiv vererbt.

PATHO

Pathogenese: Langkettige Fettsäuren müssen über den Carnitinzyklus aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien transportiert werden, damit sie dort (durch β-Oxidation) abgebaut werden können. Bei Carnitinzyklusdefekten können langkettige Fettsäuren nicht zur Energiegewinnung genutzt werden, da der Transport durch die Mitochondrienmembranen gestört ist. Betroffene Patienten haben daher eine verminderte Nüchterntoleranz. Insbesondere katabole Stoffwechsellagen (Fasten, Infektionen, Fieber, Operationen) triggern die Symptomatik. Es werden insgesamt 4, auf enzymatischer Ebene 3 Störungen des Carnitinzyklus unterschieden.

Klinik: Gemeinsame klinische Symptome sind:
- verminderte Fastentoleranz
- hypoketotische Hypoglykämien
- Hepatopathie mit Leberfunktionsstörung
- Hyperammonämie.

Die spezifischen Symptome der einzelnen Defekte sind in **Tab. 8.7** aufgeführt. Die Schwere der Symptomatik ist bei allen Formen variabel.

Diagnostik: Im Neugeborenen-Screening wird eine Acylcarnitinanalyse durchgeführt, mithilfe derer die 3 Enzymdefekte ermittelt werden können. Darüber hinaus kann die CK erhöht sein und eine Myoglobinurie auftreten. Mittels Tandemmassenspektromie können die Konzentrationen von Carnitin (stark vermindert) und Acylcarnitinen (bei CACT- und CPT-II-Mangel erhöht) im Plasma bestimmt werden.

Therapie: Lange Fastenperioden sollten unbedingt vermieden werden. Insbesondere in Stresssituationen (Infektionen, Fieber, Operationen) kann die Gabe von kohlenhydratreicher Nahrung über eine Magensonde erforderlich sein. Die Nahrung sollte vermehrt mittelkettige Triglyzeride enthalten.

PHARMA

Der Carnitin-Transporter-Defekt kann durch eine hochdosierte Gabe von L-Carnitin (100–200 mg/kg KG/d) kurativ behandelt werden, sodass die Symptome zurückgehen. Bei den 3 Enzymdefekten ist L-Carnitin nicht indiziert.

Die Lebenserwartung der Patienten ist bei kardialer Manifestation eingeschränkt. Aufgrund rezidivierender Hypoglykämien können neurologische Schäden entstehen.

MERKE Defekte des Carnitinzyklus sind eine wichtige Differenzialdiagnose des plötzlichen Kindstods.

Fettsäureoxidationsdefekte

DEFINITION Erbliche Defekte der mitochondrialen β-Oxidation der Fettsäuren.

Epidemiologie: Die Prävalenz der Fettsäureoxidationsdefekte liegt bei 1:10000–1:100000. Alle Fettsäureoxidationsstörungen werden autosomal-rezessiv vererbt. Der häufigste Fettsäureoxidationsdefekt ist der Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(MCAD-)Mangel.

PATHO

Pathogenese: Fettsäuren werden in den Mitochondrien durch β-Oxidation abgebaut. Insbesondere katabole Stoffwechsellagen (Fasten, Infektionen, Fieber, Operationen) verursachen Stoffwechselkrisen. Bei den verschiedenen

Fettsäureoxidationsdefekten sind spezifische Enzyme gestört, was zum fehlerhaften Abbau des jeweiligen Substrates führt.

Klinik: Fettsäureoxidationsdefekte manifestieren sich meist im Säuglings- oder frühen Kleinkindalter. Die klinischen Symptome können variabel ausgeprägt sein. Symptome aller Fettsäureoxidationsdefekte sind:
- verminderte Fastentoleranz
- hypoketotische Hypoglykämien
- Hyperammonämie
- evtl. Hyperurikämie
- Laktatazidose
- Hepatopathie mit Leberfunktionsstörung
- Kardiomyopathie.

Bei Kindern mit **MCAD-Mangel** kommt es zudem zu akutem Leberversagen (Reye-ähnliches Syndrom), Lethargie, Krampfanfällen, Koma und u.U. plötzlichem Herztod. Kinder mit LCHAD- und VLCAD-Mangel weisen dagegen eher einen myopathischen Verlauf mit Rhabdomyolyse auf..

Diagnostik: Im **Neugeborenen-Screening** wird eine **Acylcarnitinanalyse** durchgeführt, mithilfe derer die Enzymdefekte ermittelt werden können. Bei myopathischen Formen ist die CK erhöht, es kann zur Myoglobinurie kommen. Die Diagnosestellung erfolgt durch Bestimmung von Carnitin, Acylcarnitinen und den spezifischen Substraten (mittel-, lang- bzw. sehr langkettige Fettsäuren) im Plasma. Diagnostische Hinweise liefert das Profil der organischen Säuren im Urin.

Therapie: Lange Fastenperioden sollten unbedingt vermieden werden. Insbesondere in Stresssituationen (Infektionen, Fieber, Operationen) kann die Gabe von **kohlenhydratreicher Nahrung** über eine Magensonde erforderlich sein. Langkettige Fettsäuren sollten restriktiv aufgenommen werden, stattdessen sollte die Nahrung vermehrt mittelkettige Triglyceride enthalten.

PHARMA

Im Notfall muss eine **hochdosierte Glukoseinfusion** erfolgen. **L-Carnitin** sollte auch nur in Notfallsituationen und bei einem bewiesenen Mangel supplementiert werden.

Prognose: Bei frühzeitiger Diagnose und Therapie ist die Prognose gut, bei kardialer Beteiligung ist die Lebenserwartung jedoch reduziert. Aufgrund rezidivierender Hypoglykämien können neurologische Schäden bestehen bleiben.

8.5.3 Sphingolipidosen

Synonym: Lipidspeicherkrankheiten, Neurolipidosen

DEFINITION Gruppe von lysosomalen Enzymdefekten, die zu einer intrazellulären Akkumulation von unvollständig abgebauten Sphingolipiden führen.

Epidemiologie: Sphingolipidosen kommen mit einer variablen Prävalenz vor. Die Inzidenz aller Sphingolipidosen liegt zwischen 1:40000–1:150000. Alle Sphingolipidosen mit Ausnahme des Morbus Fabry (X-chromosomal) werden autosomal-rezessiv vererbt.

Pathogenese: Bei den Sphingolipidosen handelt es sich um **neurometabolische Speicherkrankheiten**, die durch verschiedene Defekte lysosomaler Enzyme, die am Abbau von Sphingolipiden beteiligt sind, entstehen. Sphingolipide bestehen aus Sphingosin, einer langkettigen Fettsäure und verschiedenen weiteren Bausteinen. Sie kommen hauptsächlich im Nervengewebe vor. Daher manifestieren sich Sphingolipidosen v.a. durch neurologische Symptome.

Typische Symptome aller Sphingolipidosen sind:
- Entwicklungsstillstand oder -regression
- motorische Störungen
- Krampfanfälle.

Einen Überblick über die verschiedenen Sphingolipidosen gibt **Tab. 8.8**.

Diagnostik: Kinder mit Sphingolipidosen entwickeln sich initial normal, zeigen dann jedoch eine Regression ihrer Entwicklung. Liquor- oder Knochenmarkpunktion können diagnostisch wegweisend sein.

Tab. 8.8 Charakteristika der verschiedenen Sphingolipidosen

Erkrankung	Enzymdefekt	akkumulierte Substrate	betroffene Organe	Prognose
metachromatische Leukodystrophie	Arylsulfatase A	Sulfatide	ZNS, PNS, Nieren	variabel, meist fatal
GM1-Gangliosidose	β-Galaktosidase	GM1-Ganglioside	ZNS, Leber, Milz Haut, Skelett	fatal
GM2-Gangliosidose	Hexosaminidase A/Hexosaminidase B	GM2-Ganglioside	ZNS, Retina	fatal
Morbus Fabry	α-Galaktosidase A	Ceramid	Blutgefäße, Augen, Herz, Darm, Nieren	abhängig von Folgeerkrankungen
Morbus Gaucher	β-Glukozerebrosidase	Glukozerebrosid	retikuloendotheliales System (Leber, Milz, KM)	Typ 1 und 3: schlecht; Typ 2: fatal
Morbus Niemann-Pick	Typ A und B: Sphingomyelinase	Sphingomyelin	retikuloendotheliales System (Leber, Milz, KM), Gehirn, Lunge	Typ A: fatal; Typ B: verminderte Lebenserwartung
Morbus Krabbe	Galaktozerebrosidase	Galaktosylsphingosin	ZNS, PNS	fatal
Morbus Farber	saure Ceramidase	Ceramid	Bindegewebe, Nervengewebe, Leber, Milz	variabel

Metachromatische Leukodystrophie

DEFINITION Defekt der Arylsulfatase A, der zu einer Akkumulation von Sulfatiden in Gliazellen und Makrophagen und zu einer progredienten zentralen Demyelinisierung und Neurodegeneration führt.

Klinik: Nach dem Manifestationsalter werden 3 Formen unterschieden:
- Die **spätinfantile Form** (am häufigsten) manifestiert sich, wenn die Kinder laufen lernen. Die betroffenen Kinder zeigen eine Regression der motorischen Fähigkeiten, Muskelhypotonie, Ataxie, Areflexie, Schluckstörungen und eine Dysarthrie. Es kommt zu einer Demenz, zur Optikusatrophie und zu einer spastischen Tetraparese bis hin zur Dezerebration. Die Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der Symptomatik.
- Die **juvenile Form** manifestiert sich im Alter von 4–5 Jahren mit einem Stehenbleiben der geistigen Entwicklung. In der Folge kommt es zur Regression der motorischen Entwicklung, zu Ataxie und Krampfanfällen. Die Patienten versterben vor dem 20. Lebensjahr
- Bei der **adulten Form** kommt es im späten Jugend- oder Erwachsenenalter zu psychomotorischen Auffälligkeiten oder Krampfanfällen. Sie schreitet nur langsam voran.

Diagnostik: Die Nervenleitgeschwindigkeit ist vermindert. Im Urin ist eine Erhöhung der Sulfatidkonzentrationen nachweisbar (Sulfatidurie). Das Liquoreiweiß ist erhöht.

RADIO Hirnatrophie und Demyelinisierung im Marklager sind mittels Schädel-MRT darstellbar.

Therapie: Es steht keine kausale Therapie zur Verfügung.

GM1-Gangliosidose

DEFINITION Defekt der β-Galaktosidase mit Ablagerung von Gangliosiden im Nervengewebe und in anderen Organen.

Klinik: Es gibt 3 Formen:
- Typ I (**infantile, generalisierte Form**): In den ersten Lebenswochen kommt es zu einer generalisierten Muskelhypotonie mit Trinkschwäche, Schreckhaftigkeit, Hyperakusis, Krampfanfällen und Hepatosplenomegalie. Rasch entwickelt sich eine progrediente Enzephalopathie mit Blindheit und Taubheit. Es entwickeln sich vergröberte Gesichtszüge, Skelettdeformitäten (ähnlich MPS Typ I-Hurler) und eine Hepatosplenomegalie. Innerhalb der ersten 6 Lebensmonate bleibt die Entwicklung stehen. Die Patienten versterben meist im 1. Lebensjahr.
- Typ II (**juvenile Form**): Die betroffenen Kinder erkranken im Kleinkindalter und entwickeln eine Ataxie, Krampfanfälle und eine Hepatomegalie. Der Tod tritt etwa um das 20. Lebensjahr ein.
- Typ III (**adulte Form**): Diese Form manifestiert sich erst im Jugend- oder Erwachsenenalter und verursacht neurologische Symptome sowie eine progrediente Intelligenzminderung. Die Lebenserwartung ist eingeschränkt.

Diagnostik: Bei der Spiegelung des Augenhintergrunds fällt ein kirschroter Makulafleck auf. Im Urin sind vermehrt Oligosaccharide nachweisbar.

Therapie: Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung.

GM2-Gangliosidose

DEFINITION Defekt der Hexosaminidase A bzw. B, der zur Speicherung von GM2-Gangliosid v. a. im Nervengewebe führt.

Klinik: Es kommen 2 verschiedene Formen vor:
- Morbus Tay-Sachs (Typ 1)
- Morbus Sandhoff (Typ 2).

Beide gehen mit einem klinisch ähnlichen Bild wie die GM1-Gangliosidosen einher, allerdings ohne Lebervergrößerung. Endstadium ist die sog. amaurotische Idiotie. Viszerale Symptome treten beim Morbus Sandhoff auf.

Diagnostik: Die Augenhintergrundspiegelung zeigt ebenfalls einen kirschroten Makulafleck.

Therapie: Keine kausale Behandlungsmöglichkeit.

Morbus Fabry

Synonym: Anderson-Fabry-Syndrom, diffuses Angiokeratom

DEFINITION Defekt der α-Galaktosidase A, was zur Ablagerung von Ceramidtrihexosid in Endothelzellen, in der glatten Muskulatur und in Epithelien führt.

Klinik: Morbus Fabry manifestiert sich im **späten Kleinkind-** oder **Schulalter**. Erste Symptome sind Parästhesien und Anfälle von starken Schmerzen in den Akren. Es treten Angiektasien und Angiokeratome sowie eine Temperaturregulationsstörung und Hypohidrose auf. Auch unspezifische gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen und Durchfall können vorkommen.

Komplikationen der fortgeschrittenen Krankheit sind Hornhauttrübung durch Einlagerungen (**Cornea verticillata**), Herzklappeninsuffizienzen, Herzrhythmusstörungen sowie ein chronisches Nierenversagen. Durch Schädigungen der Gefäßwände kann es zu vaskulären Komplikationen wie Schlaganfall, Hirnblutungen, Herz- und Niereninfarkten kommen.

Die betroffenen Kinder sind normal intelligent, haben jedoch eine eingeschränkte Lebenserwartung.

Therapie: Ab dem Auftreten der ersten Symptome wird eine intravenöse Enzymersatztherapie mit rekombinanter α-Galaktosidase durchgeführt, die zu einer deutlichen PHARMA

Symptomlinderung führt. Die Schmerzanfälle können mit Carbamazepin oder Phenytoin behandelt werden.

Morbus Gaucher

DEFINITION Defekt der β-Glukozerebrosidase mit Einlagerung von Glukozerebrosid in die Organe des retikulo-endothelialen Systems (RES).

Epidemiologie: Morbus Gaucher kommt besonders häufig in der Population der Ashkenazi-Juden vor.

Klinik: Bei der **chronischen, viszeralen Form** (Typ 1) entwickeln sich meist in Kindheit oder Adoleszenz eine Hepatosplenomegalie und ein Hypersplenismus. Blutungsstörungen und Knochenschmerzen können auftreten. Die Knochenmarkinfiltration von speichernden Zellen führt zu Osteonekrosen und Osteopenie mit Bewegungseinschränkungen, pathologischen Frakturen, Skelettdeformitäten und konsekutivem Minderwuchs. Das ZNS ist nicht beteiligt. Die Patienten sterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.

Die **akute infantile neuropathische Form** (Typ 2) manifestiert sich im 1. Lebensjahr mit Hepatosplenomegalie, Hypersplenismus, Gedeihstörung, Entwicklungsstillstand und progredienten ZNS-Symptomen wie Augenmuskellähmungen, Dysphagie und Spastik. Der Tod tritt im frühen Kleinkindalter ein.

Die **subakute neuropathische Form** (Typ 3) fällt meist in der Kindheit auf, kann sich jedoch auch zu einem späteren Zeitpunkt manifestieren. Dieser Typ zeigt die gleiche Symptomatik wie Typ 2, hat jedoch einen leichteren und langsameren Verlauf. Es kommt zu einem Verlust erworbener Fähigkeiten und einer progredienten Enzephalopathie mit Krampfanfällen und Choreoathetosen. Ein hypogonadotroper Hypogonadismus kann auftreten.

Ferner ist eine perinatal-letale Form bekannt, die jedoch meist zu einem intrauterinen Fruchttod führt.

Diagnostik: Im Blutbild fällt eine Panzytopenie auf. Im Knochenmarkausstrich sind Makrophagen mit Speichergranula (Schaumzellen, sog. **Gaucher-Zellen**) nachweisbar (**Abb. 8.3**). Derartige Schaumzellen sind allerdings nicht spezifisch für diese Erkrankungen, sondern finden sich beispielsweise auch beim Morbus Niemann-Pick (s. u.).

RADIO

Im **Röntgenbild** des Oberschenkels kann eine Erlenmeyerkolben-Deformität des distalen Femurs (Verplumpung der Röhrenknochen) darstellbar sein. Patienten mit Morbus Gaucher sind besonders anfällig für Gelenkveränderungen, Hüftkopfnekrosen und Gelenkkontrakturen.

PHARMA

Therapie: Für Patienten der Morbus-Gaucher-Typen 1 und 3 ist der Therapiestandard eine intravenöse **Enzymersatztherapie** mit **Imiglucerase**. Wenn rechtzeitig mit der Gabe begonnen wird, können Wachstumskomplikationen vermieden werden. Organomegalien und Veränderungen des Blutbilds bilden sich zurück. Patienten, die aus praktischen Gründen keine Enzymersatztherapie erhalten können, werden mit Miglustat behandelt, das die Glukosylceramidsynthese hemmt und somit die Substrate des defekten Enzyms mengenmäßig reduziert.

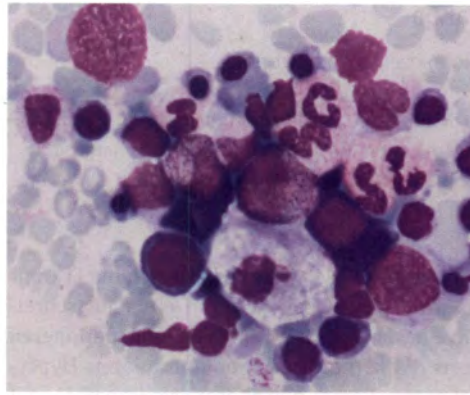


Abb. 8.3 Gaucherzellen im Knochenmark. [aus Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Morbus Niemann-Pick

DEFINITION Bei den Typen A und B besteht ein Defekt der Sphingomyelinase, der zu einer Speicherung von Sphingomyelin im Gehirn und im retikuloendothelialen System führt.

Da bei den Typen C und D eine Störung des Cholesterolstoffwechsels besteht, gehören sie zu den Lipidspeicherkrankheiten.

Klinik:

- Typ A (**akute infantile neuropathische Form**) manifestiert sich innerhalb der ersten 4 Lebensmonate mit Erbrechen, Trinkschwäche und Gedeihstörung. Auffällig ist eine progrediente Hepatosplenomegalie. Es kommt zu einem raschen neurologischen Verfall mit muskulärer Hypotonie, myoklonischen Anfällen, Blind- und Taubheit und schließlich zu einer Tetraspastik. Die betroffenen Patienten sterben meist im Alter von 2–3 Jahren.
- Typ B (**chronisch-viszerale Form**) weist einen langsameren Verlauf mit Lungen- und Leberbeteiligung (Cholestase), jedoch ohne ZNS-Beteiligung auf. Es kommt zu einer Entwicklungsregression. Die Lebenserwartung beläuft sich auf 20–30 Jahre.

Diagnostik: Bei der Spiegelung des Augenhintergrunds fällt ein **kirschroter Makulafleck** auf. Im Knochenmarkausstrich sind charakteristische Schaumzellen („Niemann-Pick-Zellen"), die Sphingomyelin speichern, zu finden.

RADIO

Auch bei Morbus Niemann-Pick kann es zu einer Verplumpung der Röhrenknochen (Erlenmeyerkolbendeformität) kommen. Die Lungenbeteiligung fällt im Röntgenbild als feingranuläre, interstitielle Verdichtung auf.

Therapie: Es gibt keine kausale Therapie.

Morbus Krabbe

Synonym: Globoidzellleukodystrophie

DEFINITION Mangel an Galaktozerebrosidase, der zur Anhäufung des toxischen Metaboliten Galaktosylsphingosin in den Myelinscheiden peripherer Nerven und in den Gliazellen des Gehirns führt.

Klinik: In den meisten Fällen manifestiert sich die Erkrankung bereits im ersten Lebensjahr mit einer fortschreitenden **Demyelinisierung des zentralen und peripheren Nervensystems**. Es kommt zu einer muskulären Hypertonie (Opisthotonus) und peripheren Neuropathie mit Hyperästhesie. Weitere Symptome sind eine übermäßige Irritabilität, Krampfanfälle und Ataxie. Im weiteren Verlauf kommt es zum Verlust bereits erlernter Fähigkeiten, Blindheit, Taubheit, einer Tetraspastik und schließlich zur Dezerebration. Die Patienten versterben meist innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.

Ferner sind juvenile und adulte Formen bekannt, die selten vorkommen und eine spätere Manifestation sowie langsamere Progredienz zeigen.

Diagnostik: Die Nervenleitgeschwindigkeit ist vermindert. Das Liquoreiweiß ist erhöht. Die Speicherung von Galaktosylsphingosin im Nervengewebe kann mikroskopisch dargestellt werden.

Therapie: Es steht keine kausale Therapie zur Verfügung.

Morbus Farber

Synonym: Lipogranulomatose Farber

DEFINITION Defekt der sauren Ceramidase, der zur Ablagerung von Ceramiden in Nerven- und Bindegewebe führt.

Klinik: Die Einlagerung von Ceramiden in verschiedene Organe führt zur Bildung von **Lipogranulomen**, die auch subkutan und periartikulär zu finden sind. Es bilden sich schmerzhafte Gelenkkontrakturen aus. Lipogranulome im Larynxbereich können zu Heiserkeit und Atemschwierigkeiten führen. Weitere Organe wie Herz, Lunge und Leber (Hepatomegalie) können betroffen sein. Die Patienten zeigen einen geistigen Verfall.

In der Regel sterben die betroffenen Kinder innerhalb des Kleinkindalters. Patienten mit mildem Verlauf können das Jugendalter erreichen.

Therapie: Es gibt keine kausale Therapie.

9 Endokrinopathien

9.1 Überblick

In der pädiatrischen Endokrinologie sind insbesondere die Störungen des Wachstums, der geschlechtlichen Differenzierung und angeborene Störungen der Steroidhormonsynthese von Bedeutung. Alle anderen Endokrinopathien – so beispielsweise auch die konnatale Hypothyreose – werden im Kap. Endokrines System und Stoffwechsel beschrieben (S. A306).

9.2 Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Synonym: kongenitale adrenale Hyperplasie

DEFINITION Verschiedene autosomal-rezessiv vererbte Enzymdefekte, die durch eine Störung der adrenalen Steroidhormonbiosynthese zu adrenaler Hyperplasie, Hypokortisolismus, Hyperandrogenämie und evtl. Hypoaldosteronismus führen.

PATHO

Pathophysiologie: Es sind 5 Enzymdefekte und 1 Transporterdefekt bekannt, die zum adrenogenitalen Syndrom (AGS) führen können. **Am häufigsten** ist der Defekt der **21-Hydroxylase** (90–95 % aller Fälle). Selten sind:
- StAR-Protein-Defekt: Defekt des steroidogenic acute regulatory protein, das für den Cholesterintransport in das Innere der Mitochondrien von steroidhormonproduzierenden Zellen verantwortlich ist.
- Defekt der 20,22-Desmolase
- Defekt der 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase
- Defekt der 17α-Hydroxylase
- Defekt der 11β-Hydroxylase.

Allen Enzymdefekten gemeinsam ist, dass das Endprodukt **Kortisol** wie bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz **in zu geringer Menge synthetisiert** wird. Deshalb bleibt die negative Rückkopplung zum Hypothalamus aus und ACTH wird von der Hypophyse weiter ausgeschüttet, um den Hypokortisolismus zu kompensieren. Durch die vermehrte ACTH-Ausschüttung wird die Nebennierenrinde überstimuliert. Da die Bildung von Kortisol und z. T. auch von Aldosteron blockiert ist, führt die adrenale Stimulation zur **überschießenden Bildung von Sexualhormonen** und zu einer **adrenalen Hyperplasie**.

9.2.1 Defekt der 21-Hydroxylase

Epidemiologie: Inzidenz 1:5000–1:12000. Die Heterozygotenfrequenz beträgt 1:55.

Klinik: Abhängig von der Ausprägung des Enzymdefekts werden klinisch 3 Schweregrade unterschieden:
- **klassisches kompliziertes AGS** (mit Salzverlust; häufigste Form):

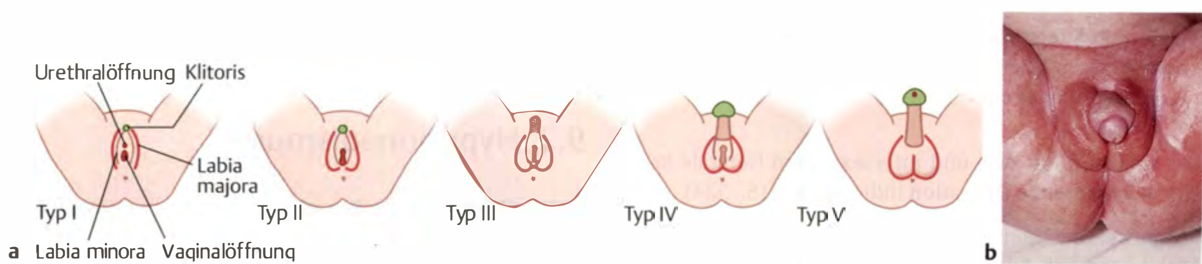


Abb. 9.1 **Virilisierung des äußeren weiblichen Genitale.** a Einteilung nach Prader. b Klinik Prader Typ III. [a: aus Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011; b: aus Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

- **Hypokortisolismus**: Trinkschwäche, Müdigkeit, Apathie, Hypoglykämie, Addison-Krisen, erhöhte Temperatur
- **Salzverlust-Syndrom** durch Aldosteronmangel: Erbrechen, Durchfall, Nahrungsverweigerung, Exsikkose, reduzierter Hautturgor (eingesunkene Fontanelle), Hypotonie, Schock
- bei beiden Geschlechtern: Androgenexzess, Pseudopubertas praecox mit Kleinwuchs bei Mädchen: Pseudohermaphroditismus femininus (**intersexuelles/virilisiertes Genitale**, **Abb. 9.1**).
- bei Jungen: vergrößertes Genitale (**Makrogenitosomie**), hyperpigmentierter Penis und Skrotum

- **klassisches unkompliziertes** (einfach virilisierendes) **AGS** (ohne Salzverlust):
  - Hypokortisolismus und Androgenexzess
- **nichtklassisches** (**Late-onset**) **AGS:**
  - bei Geburt: bei Mädchen Klitorishypertrophie
  - Hochwuchs im Kindesalter, Kleinwuchs im Erwachsenenalter
  - Pseudopubertas praecox: prämature Adrenarche/Pubarche
  - ab der Pubertät: Akne, Seborrhö
    - bei Mädchen: ausbleibende Thelarche und Menarche, Menstruationsstörungen, Hirsutismus, tiefe Stimme, androgenetische Alopezie
    - bei Jungen: infantile Gonaden.

MERKE Kinder mit klassischem adrenogenitalem Syndrom werden mit dem Salzverlust-Syndrom i. d. R. **während der Neugeborenenperiode** klinisch auffällig. Bei Jungen werden die klinischen Symptome häufiger verkannt als bei Mädchen.

Diagnostik: Die Konzentrationen von **ACTH** und der **Androgene** (Dehydroepiandrosteron, Androstendion, Testosteron) sind **erhöht** – ebenso wie die Konzentrationen charakteristischer Zwischenprodukte wie **17-Hydroxyprogesteron** und **21-Desoxykortisol**. Die Plasmakonzentration von Kortisol im Serum ist erniedrigt. Auch im Urin sind die charakteristischen Metabolite erhöht (z. B. Pregnantriol). Bei Salzverlust-Syndrom fällt aufgrund des zusätzlichen Aldosteronmangels die Befundkonstellation einer **hypotonen Dehydratation** mit Hyponatriämie, Hyperkaliämie und metabolischer Azidose sowie ggf. Hypoglykämie auf.

Im **Neugeborenen-Screening** wird die Blutkonzentration von **17-Hydroxyprogesteron** bestimmt, die bei betroffenen Neugeborenen erhöht ist. Bei Frühgeborenen kann der Screening-Test auch falsch positiv ausfallen, da Frühgeborene in Stresssituationen erhöhte Kortisolspiegel aufweisen.

Bei Kindern mit Verdacht auf Late-Onset-Formen oder bei heterozygoten Anlageträgern kann ein ACTH-Kurztest durchgeführt werden. Es kommt zu einem Anstieg von 17-OH-Progesteron über den Referenzbereich hinaus, die hohen Werte von homozygoten Patienten mit klassischem AGS werden jedoch nicht erreicht.

RADIO

Das Knochenalter ist im Vergleich zum Lebensalter **akzeleriert**. In der Abdomensonografie erscheinen die Nebennieren prominent bzw. vergrößert.

Eine pränatale Diagnostik mittels Chorionzottenbiopsie/Amniozentese ist bei einem Indexfall in der Familie möglich. Eltern und Geschwister von erkrankten Patienten sollten molekulargenetisch untersucht werden.

PHARMA

Therapie: Das **klassische adrenogenitale Syndrom** erfordert eine **lebenslange Substitution** von Glukokortikoiden (**Hydrokortison** vor Abschluss des Längenwachstums) und – bei Salzverlust – von Mineralokortikoiden (**Fludrokortison**). Unter der Therapie sollten regelmäßige Kontrollen von Wachstum, Knochenalter und den Progesteronmetaboliten im Harn erfolgen. Durch die Glukokortikoidgabe wird die negative Rückkopplung zum Hypothalamus wieder aktiviert und die ACTH-Produktion reduziert.

Das **unkomplizierte AGS** erfordert ebenfalls eine Glukokortikoidsubstitution, allerdings ist bei diesen Patienten eine geringere Dosierung ausreichend. Bei Mädchen nach der Pubertät und Frauen kann zusätzlich die Gabe des Antiandrogens Cyproteron Symptomen wie Hirsutismus und Alopezie entgegenwirken.

Schwangere Patientinnen mit AGS werden frühzeitig prophylaktisch mit Steroiden behandelt. Entscheidend für die Weiterbehandlung ist der Karyotyp des Feten und der molekulargenetische Befund nach **Pränataldiagnostik**. Wenn die Analyse der Chorionzottenbiopsie einen männlichen Feten ergibt, kann die Gabe gestoppt werden, da die intrauterine Hyperandrogenämie in diesem Fall keine negative Auswirkungen hat.

Zur Therapie der Addison-Krise s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A320.

MERKE In Stresssituationen, wie z. B. bei Fieber, Infekten, Operationen oder emotionalem Stress, muss die Glukokortikoiddosis angepasst werden.

Bei Mädchen mit AGS und intersexuellem Genitale kann eine **korrigierende Operation** indiziert sein (S. 524).

Prognose: Bei konsequenter medikamentöser Behandlung lassen sich Addison-Krisen einerseits und ein medikamentös ausgelöstes Cushing-Syndrom andererseits weitgehend vermeiden. Patienten mit AGS haben eine normale Lebenserwartung. Die Fertilität ist insbesondere bei den weiblichen Betroffenen reduziert, was auf eine persistierende Hyperandrogenämie, Menstruationsstörungen oder auf anatomische Probleme zurückzuführen ist.

Beim unbehandelten klassischen AGS kommt es zu Addison- und ggf. zu Salzverlustkrisen. Unbehandelte Patienten mit klassischem oder unkompliziertem AGS entwickeln eine **Pseudopubertas praecox**.

Prophylaxe: Bei Verdacht (z. B. erkranktes oder durch Salzverlust verstorbenes Geschwisterkind) ist im Rahmen von klinischen Studien eine experimentelle intrauterine Therapie durch Dexamethasongabe an die Schwangere möglich.

9.2.2 Seltenere Enzymdefekte bei adrenogenitalem Syndrom

Epidemiologie: In bis zu 10 % d.F. liegt ein Defekt der 11β-Hydroxylase vor.

Klinik: Abhängig vom zugrunde liegenden Defekt kommt es bei den selteneren Subtypen des AGS zu einer typischen Befundkonstellation (**Tab. 9.1**). Kinder mit 20,22-Desmolasemangel sind i. d. R. nicht lebensfähig, weil in der Nebennierenrinde kein Steroidhormon gebildet werden kann.

9.3 Hypogonadismus

DEFINITION Permanente Unterfunktion der Gonaden. Hierbei kann die Störung in den Gonaden selbst (primärer Hypogonadismus), in der Hypophyse (sekundärer Hypogonadismus) oder im Hypothalamus (tertiärer Hypogonadimus) bestehen.

Einteilung: Der Hypogonadismus lässt sich in 3 Formen einteilen (**Tab. 9.2**).

Klinik: Ausbleiben bzw. Stillstand der **Pubertätsentwicklung.**

Diagnostik: Die Geschlechtshormone Testosteron und Östradiol sind immer erniedrigt. Bei **primären Störungen** sind die Gonadotropine erhöht und die Sexualhormone erniedrigt; die Sexualhormone steigen im HCG-Test nicht an. Bei **sekundären und tertiären Formen** sind die Gonadotropine und die Sexualhormone erniedrigt. Bei einer hypothalamischen Ursache (tertiäre Störung) steigen LH und FSH nach LRH-Injektion an, bei einer hypophysären Schädigung (sekundäre Störung) hingegen nicht.

Das **Skelettalter** sollte radiologisch bestimmt werden. Bei Verdacht auf eine zentrale Störung wird eine Schädel-MRT empfohlen, da ein Hirntumor Ursache eines sekundären oder tertiären Hypogonadismus sein könnte.

RADIO

Differenzialdiagnosen: Die **konstitutionelle Entwicklungsverzögerung** ist die wichtigste Differenzialdiagnose. Im Gegensatz zum wesentlich seltener vorkommenden Hypogonadismus besteht dabei nur vorübergehend eine Stö-

Tab. 9.1 Charakteristische Befunde der einzelnen Defekte beim adrenogenitalen Syndrom

	StAR-Protein/20,22-Desmolasedefekt*	**3β-OH-Steroid-dehydrogenasedefekt***	**17α-Hydroxylasedefekt***	**11β-Hydroxylasedefekt**
Genitale von männl. NG	männlich/intersexuell	männlich/intersexuell	männlich/intersexuell	normal; später Pseudopubertas praecox
Genitale von weibl. NG	normal	leicht virilisiert	normal; später primäre Amenorrhö, Pubertas tarda	virilisiert; später Pseudopubertas praecox
Salzverlust	vorhanden	vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden
Blutdruck	↓	↓	↑	↑
Mineralkortikoide im Plasma	↓	↓	11-Desoxykortikosteron ↑ Kortikosteron ↑	11-Desoxykortikosteron ↑ Aldosteron ↓
Androgene im Plasma	↓	↓	↓	↑
charakteristische Metabolite im Plasma	alle ↓↓	Dehydroepiandrosteron ↑	11-Desoxykortikosteron ↑ 17-OH-Progesteron ↓	11-Desoxykortikosteron ↑ Aldosteron ↓
charakteristische Metabolite im Urin	alle ↓↓	Pregnentriol ↑	Tetrahydro-11-Desoxykortikosteron ↑ Pregnandiol ↑	Tetrahydro-11-Desoxykortikosteron ↑

* sog. **feminisierendes adrenogenitales Syndrom** (unzureichende Virilisierung des Genitale von männlichen Neugeborenen)

Tab. 9.2 **Formen des Hypogonadismus und ihre Ursachen**

primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus	sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus	tertiärer (hypogonadotroper) Hypergonadismus
• Agonadismus – Gonadenagenesie/ -dysgenesie – Gonadektomie • gonadale Insuffizienz – Steroid- und Gonadotropinsynthesedefekte (z. B. Leydig-Zell-Hypoplasie, Testosteronbiosynthese-defekte) – Orchitis (z. B. durch Mumps) oder Oophoritis – Kryptorchismus – klassische Galaktosämie • Radio-/Chemotherapie • Chromosomenanomalien – Turner-Syndrom – Klinefelter-Syndrom	• (Pan-)Hypopituitarismus • isolierter LH- oder FSH-Mangel • Infektionen • Trauma • Tumoren (z. B. Kraniopharyngeom) • Operationen • Langerhanszell-Histiozytose (Hand-Schüller-Christian-Syndrom) • Sarkoidose • Hämochromatose • Unterernährung (z. B. durch Anorexia nervosa) • Morbus Gaucher	• GnRH-Mangel • Trauma • Kallmann-Syndrom (mit Anosmie) • Prader-Willi-Syndrom

Häufig ist die Unterscheidung von sekundärem und tertiärem Hypogonadismus aufgehoben, da – je nach Ursache – beide Formen sich kaum voneinander differenzieren lassen.

rung der hormonellen Regelkreise. Beim Hypogonadismus ist das Skelettalter altersentsprechend normal, bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung retardiert.

PHARMA

Therapie: Mittels einer **Substitution** der fehlenden Sexualhormone soll ein **normaler Pubertätsablauf induziert** werden. Bei Jungen wird mit einem Knochenalter von 13 Jahren mit der Substitution (Testosteron als Depotpräparat i. m.) begonnen, bei Mädchen mit etwa 11–12 Jahren (Estradiol täglich p. o.). Bei Mädchen kann nach ½–1 Jahr auf eine zyklische Therapie mit Östrogenen und Gestagenen umgestellt werden. Die Hormontherapie bewirkt auch eine psychische Stabilisierung der Jugendlichen.

Unter der Therapie sind regelmäßige Kontrollen von Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenalter und Pubertätsfortschritt erforderlich.

9.4 Störungen der Geschlechtsentwicklung

Synonym: Intersexualität, Disorders of Sex Development (DSD)

DEFINITION Atypische Geschlechtsentwicklung, bei der chromosomales, gonadales und phänotypisches Geschlecht voneinander abweichen.

Zur physiologischen Geschlechtsentwicklung s. Humangenetik S. 420.

Ätiologie und Formen: Ursachen für eine abweichende Geschlechtsentwicklung bei Neugeborenen können kindliche Störungen wie z. B. Chromosomenanomalien (s. Humangenetik S. 422) oder erbliche Defekte von an der Sexualhormonsynthese beteiligten Enzymen, mütterliches Verhalten (Androgeneinnahme oder Alkoholkonsum in der Schwangerschaft) oder mütterliche Erkrankungen (androgenproduzierende Tumoren der Nebennierenrinde, plazentarer Aromatasemangel) sein.

Hermaphroditismus verus: Sowohl Ovarien als auch Hoden sind vorhanden (entweder getrennt oder als sog. Ovotestes). Die meisten Betroffenen haben einen XX-, seltener einen XY- bzw. XX/XY-Genotyp.

Pseudohermaphroditismus masculinus: Überwiegend weiblicher Phänotyp bei XY-Karyotyp und normal angelegten Hoden infolge verminderter Androgenwirkung auf den Fetus. Verantwortlich sein können u. a. eine Androgenresistenz (testikuläre Feminisierung, S. 526), Störungen der Androgenbiosynthese, Störungen der Androgenumwandlung (Defekt der 5-α-Reduktase) oder eine Leydig-Zell-Hypoplasie.

Pseudohermaphroditismus femininus: Überwiegend männlicher Phänotyp bei XX-Karyotyp und normal angelegten Ovarien. Ursächlich ist eine verstärkte Androgenwirkung auf den Fetus, beispielsweise infolge erhöhter Androgenspiegel der Mutter (z. B. Androgeneinnahme, androgenproduzierender Tumor) oder AGS.

Klinik: Betroffene Kinder fallen meist kurz nach der Geburt – oder bereits im pränatalen Ultraschall – mit einem **intersexuellen Genitale** auf. Bei folgenden Befunden besteht der Verdacht auf eine Störung der Geschlechtsentwicklung:

- sichtbar uneindeutiges Genitale
- bei Mädchen: Vergrößerung der Klitoris und hintere Fusion der großen Labien, beidseitige Leistenhernie bzw. palpable Resistenz an den großen Labien (Ovotestes)
- bei Jungen: Hypospadie, Mikropenis (normal geformter Penis mit einer gestreckten Penislänge < 2,5 cm bei NG), Kryptorchismus
- kloakale Fehlbildung
- Salzverlust-Syndrom
- positive Familienanamnese für eine abweichende Geschlechtsentwicklung
- Abweichung des Genitales vom pränatal bekannten Karyotyp.

Diagnostik: Bei der Erhebung der Anamnese ist nach einer möglichen Konsanguinität der Eltern, früheren Aborten, Geschwisterkindern mit gleicher Symptomatik sowie nach der Einnahme von Medikamenten oder Alkohol der Mutter während der Schwangerschaft zu fragen.

Bei der **klinischen Untersuchung** sollte das Genitale sorgfältig inspiziert werden. Bei **beiden Geschlechtern** ist das Entwicklungsstadium (Reifezustand) des Genitals und bei **Mädchen** das Stadium des intersexuellen Genitales nach Prader (**Abb. 9.1**) zu erheben. Die vaginale Austastung (Introitus vorhanden? Introitusweite? Hymen durchgängig?) und rektale Austastung (Anus angelegt? Uterus tastbar?) und ggf. eine Kolposkopie komplettieren die Untersuchung. Ferner sollten bei Verdacht auf Intersexualität die Leisten palpiert werden, da Resistenzen im Bereich der Leisten nichtdeszendierte Hoden oder Ovotestes sein können. Bei **Jungen** umfasst die Definition des intersexuellen Genitale Stadien zwischen einem äußeren weiblichen Genitale bis hin zu einer perinealen Hypospadie, einem Mikropenis oder einem Kryptorchismus.

MERKE Wenn bei einem phänotypisch männlichen bzw. intersexuellen Neugeborenen keine Hoden palpiert werden können, ist eine Aussage über das Geschlecht nicht möglich.

Eine **humangenetische Untersuchung** liefert mittels Karyogramm oder FISH eine zuverlässige Aussage über das chromosomale Geschlecht.

Die **endokrinologische Diagnostik** umfasst die Messung der Gonadotropine sowie der Östradiol- und Testosteronwerte basal und nach LHRH-Test. Bei transplazentarer Virilisierung liegen die Sexualhormone im Normbereich. Die Gonadotropine sind bei Gonadendysgenesien erhöht. Funktionstests können eine Aussage über die Leistungsfähigkeit der Gonaden liefern und ggf. die Entscheidung über die spätere Geschlechtszuordnung erleichtern. Der hCG-Test mit Bestimmung von Testosteron und seinen Vorstufen (Dihydrotestosteron, Androstendion) dient der Diagnostik einer Androgenbiosynthesestörung. Zur Diagnostik des AGS s. S. 521.

RADIO

Eine **Abdomensonografie** ist indiziert, um das innere Genitale darzustellen. Eine Nieren-, Harnwege- und Nebennierensonografie mit der Fragestellung von Nieren- und Harnwegsfehlbildungen bzw. Nebennierenhypertrophie vervollständigen die Diagnostik.

Eine **Genitografie** (Darstellung des Genitaltrakts mittels Kontrastmittelfüllung) oder eine **MRT** können Aufschluss über das Ausmaß einer Kloakenfehlbildung (Sinus urogenitalis) bzw. einer gemeinsamen Vaginal- bzw. Urethralöffnung geben und sind bei der Planung einer Operation indiziert.

Zystoskopie und ggf. Vaginoskopie dienen der Operationsplanung. Bei Verdacht auf eine Gonadendysgenesie oder ovotestikuläre DSD kann eine Gonadenbiopsie notwendig werden.

Festlegung des Geschlechts: Eine Hilfestellung bei der Geschlechtszuweisung bieten das chromosomale Geschlecht und epidemiologisch erhobene Erfahrungswerte von Betroffenen. Diese sind je nach Krankheitsbild unterschiedlich, z. B. wird Kindern mit einem kompletten Androgen-Rezeptor-Defekt (testikuläre Feminisierung) i. d. R. das weibliche Geschlecht zugewiesen, während die Geschlechtszuweisung bei Kindern mit Gonadendysgenesien, Enzymdefekten oder ovotestikulärem DSD variabel ist. Selbst bei stark virilisierten Mädchen (Prader IV und V) wird heutzutage eine weibliche Erziehung empfohlen. Bei älteren Kindern sollte bei der Festlegung des bürgerlichen Geschlechts neben der Anatomie des äußeren und inneren Genitale und der möglichen Fertilität auch die persönliche Geschlechtsidentität eine Rolle spielen.

Therapie: Die Therapie hat interdisziplinär zu erfolgen, neben pädiatrischen Endokrinologen sollten Kinderchirurgen, -urologen, -gynäkologen und -psychologen bzw. -psychiater an der Behandlung beteiligt sein.

Ziel einer **korrigierenden Operation** ist, Funktion und Fertilität zu gewährleisten. Bei Mädchen wird eine Feminisierungsoperation (Vaginal-, Labien- und Vulvaplastik, ggf. Klitorisreduktionsplastik) ab einem Genitalsitus von Prader III angestrebt und erfolgt im 1. Lebensjahr. Bei Jungen sollte eine Maskulinisierungsoperation ebenfalls im 1. Lebensjahr durchgeführt werden. Bei milderen Formen der Intersexualität kann die Entscheidungsfähigkeit des Kindes abgewartet werden und eine Operation in der Pubertät erfolgen.

Eine Entfernung von funktionslosen Gonaden ist nicht bei jedem Krankheitsbild notwendig, sondern hängt vom Entartungsrisiko ab (hoch z. B. bei partieller Androgenresistenz und Testosteronsynthesedefekten).

PHARMA

Die lokale Therapie mit **androgenhaltigen Salben** kann bei männlichen Säuglingen erfolgen, bei denen eine Korrekturoperation zum männlichen Geschlecht geplant ist. Eine **Substitution von Sexualhormonen** ist ansonsten erst ab dem Pubertätsalter erforderlich.

Prognose: Die Zufriedenheit der Betroffenen ist individuell und je nach Krankheitsbild z. T. sehr unterschiedlich.

9.5 Vorzeitige Pubertätsentwicklung

Synonym: Pubertas praecox

DEFINITION
- **Pubertas praecox vera:** Beginn der Pubertätsentwicklung mit Auftreten von sekundären Geschlechtsmerkmalen bei Mädchen vor dem 8. Geburtstag bzw. bei Jungen vor dem 10. Geburtstag. Die Reihenfolge der pubertären Reifungsprozesse wird eingehalten.
- **Pseudopubertas praecox:** vorzeitige Pubertätsentwicklung mit gestörter Reihenfolge der pubertären Reifungsprozesse.

Epidemiologie: Prävalenz der Pubertas praecox vera 1:5000–1:10000. Sie tritt bei Mädchen deutlich häufiger

auf (w : m = 5–7 : 1) und ist bei Mädchen in den meisten Fällen idiopathisch. Bei Jungen liegt dagegen meist eine hirnorganische Ursache vor.

PATHO **Ätiopathogenese:** Beiden Formen der vorzeitigen Pubertätsentwicklung liegen verschiedene Ursachen zugrunde. Die **echte Pubertas praecox** wird durch zentrale, d. h. hypophysäre oder hypothalamische Prozesse ausgelöst und durch eine **vorzeitige pulsatile GnRH-Ausschüttung** vermittelt. Daher wird bei der echten Pubertas praecox der physiologische Ablauf der Pubertätsentwicklung mit den charakteristischen endokrinologischen Befunden eingehalten.

Die **Pseudopubertas praecox** wird dagegen durch **periphere**, d. h. gonadale, adrenale oder ektope Aktivitäten, wie z. B. geschlechtshormonproduzierende Tumoren, verursacht. Der Pubertätsablauf ist gestört und kann je nach Ursache entweder isosexuell oder heterosexuell sein (z. B. bei AGS).

Diagnostik: Labordiagnostisch ist die Bestimmung von Östradiol und Testosteron/Dihydrotestosteron relevant, die über dem Normbereich liegen. Bei der Pubertas praecox vera werden LH und FSH pulsatil ausgeschüttet und im LHRH-Test stimuliert (Verhältnis von LH : FSH > 1). Bei Verdacht auf eine Pseudopubertas praecox sollte ein ACTH-Test durchgeführt werden, um adrenale Enzymdefekte auszuschließen. Bei gonadalen sowie adrenalen Ursachen der Pseudopubertas praecox sind die Gonadotropine supprimiert.

Differenzialdiagnosen:
- **isolierte prämature Pubarche:** isoliertes vorzeitiges Auftreten von Schambehaarung durch vermehrte adrenale Androgenproduktion bei normalen Wachstums- und Laborparametern. Adrenale Funktionsstörungen (**Late-onset AGS**) und androgenbildende Tumoren sollten ausgeschlossen werden.
- **isolierte prämature Thelarche:** vorzeitige Brustentwicklung ohne Krankheitswert, die bei Mädchen zwischen dem Neugeborenenalter und dem 8. Lebensjahr (Häufigkeitsgipfel 1.–3. Lebensjahr) auftritt. Spontane Rückbildung unter regelmäßigen Verlaufskontrollen, daher ist keine Therapie erforderlich. Bei Eintritt von Tanner-Stadium III ist jedoch eine Pubertas praecox auszuschließen.
- **Pubertätsgynäkomastie:** Brustentwicklung bei Jungen im Rahmen einer normalen Pubertätsentwicklung. In der Regel spontane Rückbildung.
- **konstitutionelle Entwicklungsbeschleunigung:** Normvariante mit familiärer Häufung. Früher Pubertätseintritt bei beschleunigter Entwicklung. perzentilenparalleler Hochwuchs, akzeleriertes Knochenalter und prognostische Endgröße im Normbereich. Keine Abklärung erforderlich.

PHARMA **Therapie:** Die **idiopathische Pubertas praecox** wird durch Gabe von GnRH-Agonisten (GnRH-Analoga, z. B. Leuprorelinacetat als s. c.-Depotpräparat) behandelt. Der Wirkmechanismus beruht auf der kontinuierlichen GnRH-Wirkung, die im Gegensatz zur pulsatilen GnRH-Ausschüttung des Hypothalamus zu einer supprimierten Gonadotropinausschüttung führt. Die Behandlungsdauer ist individuell unterschiedlich.

Bei der **Pseudopubertas praecox** steht die Therapie der Grunderkrankung (Tumor-, AGS-Behandlung) im Vordergrund.

Prognose: Unbehandelt kommt es bei der Pubertas praecox vera zu Minderwuchs durch vorzeitigen Verschluss der Wachstumsfugen.

9.6 Verzögerte Pubertätsentwicklung

Synonym: Pubertas tarda

DEFINITION Ausbleiben des physiologischen Pubertätsbeginns bis zum 14. (Mädchen) bzw. 15. (Jungen) Lebensjahr.

Ätiologie: Die häufigsten Ursachen für eine verzögerte Pubertätsentwicklung sind:
- **konstitutionelle Entwicklungsverzögerung** (KEV): Prävalenz ca. 1:50. Familiär gehäuft auftretende Normvariante mit temporärem Minderwuchs bei normaler geistiger und motorischer Entwicklung. Die hypothalamische GnRH-Sekretion tritt verspätet ein, hierdurch bleibt die Pubertätsentwicklung zunächst aus.
- Wachstumshormonmangel
- hypergonadotroper sowie hypogonadotroper Hypogonadismus
- Unter- und Mangelernährung (z. B. durch Anorexia nervosa)
- Resorptionsstörungen (z. B. Zöliakie)
  - chronische Erkrankungen (z. B. Nieren-, Leberinsuffizienz, zystische Fibrose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, maligne Erkrankungen etc.)
- Leistungssport.

MERKE In den meisten Fällen einer verzögerten Pubertätsentwicklung handelt es sich um eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.

Diagnostik Bei einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung liegen Körpergröße und meist auch das Körpergewicht im unteren Perzentilenbereich bei normalen Körperproportionen; das Skelettalter ist retardiert. Anamnestisch insbesondere auch nach der Pubertätsentwicklung der Eltern und Geschwister fragen.

Östradiol und Testosteron/Dihydrotestosteron sind erniedrigt. Bei primärer Störung der Gonaden sind die Gonadotropine erhöht, bei sekundären bzw. tertiären Funktionsstörungen erniedrigt. Bei Jungen sollte ein HCG-Test zum Ausschluss einer Androgenbiosynthesestörung durchgeführt werden.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

Differenzialdiagnosen: Permanenter Hypogonadismus (S. 522).

Therapie: Bei einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung ist keine Therapie notwendig, da die Pubertätsentwicklung spontan einsetzt. In den anderen Fällen Therapie der Grunderkrankung.

9.7 Testikuläre Feminisierung

Synonym: komplette Androgenresistenz, Androgeninsensitivitäts-Syndrom, Goldberg-Maxwell-(Morris-)Syndrom, Hairless-women-Syndrom

DEFINITION X-chromosomal-rezessiv vererbter Defekt der peripheren Androgen-Rezeptoren, der zu einer kompletten Androgenresistenz führt.

Epidemiologie: Prävalenz 1:20000.

PATHO

Pathogenese: Trotz funktionsfähiger Hoden kommt es aufgrund eines Androgenrezeptordefekts zu einer Resistenz peripherer Gewebe gegenüber Testosteron. In der Folge bleiben der testosteronvermittelte Deszensus der Hoden und die Entwicklung eines männlichen Genitale aus. Stattdessen entsteht ein weiblicher Phänotyp. Uterus und Adnexe können sich jedoch nicht entwickeln, da die Sertoli-Zellen des Hodens Anti-Müller-Hormon bilden. Bei fehlender Testosteronwirkung kann sich keine sekundäre Körperbehaarung entwickeln, auch Akne tritt nicht auf.

Klinik: Die Betroffenen haben einen **weiblichen Phänotyp**. Die Entwicklung der Brüste und des äußeren Genitale verläuft unter dem Einfluss des hypergonadotropen Hypergonadismus normal. Auffällig ist das Ausbleiben der Menarche und das Fehlen der Sekundärbehaarung („**hairless women**"). Die Körperlänge ist meist überdurchschnittlich.

Diagnostik: Häufig wird die Erkrankung erst im Jugendalter diagnostiziert, wenn die Betroffenen wegen einer primären Amenorrhö oder Schwierigkeiten beim Geschlechtsverkehr den Arzt aufsuchen. Bei der gynäkologischen Untersuchung fällt eine blind endende Vagina auf, ein Uterus ist nicht zu palpieren. Beim Abtasten der Leistenregion oder der äußeren Schamlippen können ovalrunde Resistenzen (Hoden) auffallen.

Labordiagnostisch liegen die Gonadotropine im Normbereich oder sind erhöht. Östradiol ist erniedrigt, während **Testosteron deutlich erhöht** ist. Diese Konstellation des **hypergonadotropen Hypergonadismus** kommt zustande, weil der negative Feedbackmechanismus wegen des Androgenrezeptordefekts außer Kraft gesetzt ist.

Ein Karyogramm ergibt einen männlichen Genotyp (46, XY).

RADIO

Sonografisch ist kein Uterus darstellbar, jedoch können intraabdominell oder im Leistenkanal gelegene Raumforderungen (Hoden) dargestellt werden.

Therapie: Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung. Gemäß den Erfahrungswerten Betroffener wird eine Erziehung und Geschlechtszuweisung zum weiblichen Geschlecht empfohlen.

10 Pädiatrische Infektionskrankheiten

10.1 Sepsis

Siehe Infektionserkrankungen S. A 493.

Epidemiologie: Etwa 25 % der Kinder, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen, haben eine Sepsis. 80 % dieser Kinder sind an einer ambulant oder peripartal erworbenen Infektion erkrankt, bei 20 % liegt eine nosokomial verursachte Sepsis vor.

Im Kindesalter weist die Sepsis **2 Häufigkeitsgipfel** auf:

- **Neugeborenensepsis:**
  - **Frühsepsis** (early onset sepsis): Infektion innerhalb der ersten 3 Lebenstage
  - **Spätsepsis** (late onset sepsis): Infektion nach dem 3. Lebenstag (bei hospitalisierten Kindern häufig nosokomiale Infektion)
- im frühen **Kleinkindalter** (2.–3. Lebensjahr).

Erreger: Die auslösenden Erreger sind abhängig vom Lebensalter (Neugeborene vs. Kleinkinder) und von der Grunderkrankung (**Tab. 10.1**). Folgende Erreger sind typische Auslöser einer Sepsis im Kindesalter:

- **Bakterien:** Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae Typ B, Listeria monocytogenes, β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A, E. coli, Enterobacter, Klebsiellen, Serratia, Pasteurella multocida
- **Viren:** Enteroviren (Coxsackieviren), EBV, CMV, Varizellen
- **Pilze:** Candida, Aspergillus.

Die häufigsten Erreger einer Sepsis sind Pneumokokken, Staphylokokken und Meningokokken. Die Neugeborenenfrühsepsis wird i. d. R. durch Erreger aus der mütterlichen Rektovaginalflora ausgelöst (z. B. E. coli oder β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe B wie Streptococcus agalactiae). Verantwortlich für eine nosokomiale Sepsis sind vorwiegend S. epidermidis, Enterobakterien, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans (bei beatmeten oder sehr unreifen Kindern).

Tab. 10.1 Grunderkrankungen und Situationen mit Risiken für eine Sepsis

Grunderkrankung/ Situation	häufige Erreger
Immundefekt (angeboren oder erworben), Neutropenie	alle Keime, besonders Pseudomonas aeruginosa, Mykobakterien, E. coli, Pneumocystis jirovecii, Viren, Candida
Postsplenektomie	bekapselte Bakterien wie Pneumokokken, Meningokokken, H. influenzae
Gastroenteritis	Salmonellen
Urosepsis/Blasenkatheter	gramnegative Keime wie E. coli, Enterobacter
Verbrennungen	Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken
ZVK	S. epidermidis und S. aureus
Intubation	Staphylokokken, Pseudomonas aeruginosa
Liquorableitungen	VA-Shunt: koagulasenegative Staphylokokken, VP-Shunt: aerobe und anaerobe Darmkeime
postoperativ	S. aureus, klinikabhängiges Keimspektrum
Intensivtherapie (nosokomiale Infektion)	klinikabhängiges Keimspektrum (E. coli, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Serratia, Staphylokokken, MRSA, ESBL-Keime)

Risikofaktoren: Zu den mütterlichen Risikofaktoren für eine Neugeborenensepsis zählen z. B. Amnioninfektionssyndrom, übel riechendendes Fruchtwasser, Harnwegsinfektionen bzw. andere fieberhafte Infektionen sub partu, vorzeitiger Blasensprung und Wehen sowie eine protahierte Geburt. Risikofaktoren beim Kind sind u. a. Frühgeburt, Unreife, Surfactantmangel-Syndrom, Haut- und Schleimhautdefekte, Katheter, Omphalitis (Nabelinfektion) und nekrotisierende Enterokolitis.

Klinik: Die klinischen Symptome sind v. a. bei Früh- und Neugeborenen vielfältig und unspezifisch. Hier muss jedes auffällige Symptom zunächst als Zeichen einer Sepsis gewertet werden, um einen rechtzeitigen Therapiebeginn nicht zu versäumen. Die Prognose der erkrankten Neugeborenen hängt entscheidend vom Therapiebeginn ab. Die **häufigsten systemischen Symptome** sind:

- **Allgemeinzustand:** Temperaturregulationsstörung (Hypothermie oder Fieber), muskuläre Hypotonie oder Hypertonie, blassgraues oder zyanotisches Hautkolorit (**Abb. 10.1**), Ikterus, Trinkschwäche, Hypoglykämie oder Hyperglykämie
- **Nervensystem:** Lethargie oder Zittrigkeit/Hyperexzitabilität, Berührungsempfindlichkeit, Krampfanfälle, gespannte Fontanelle
- **Kreislauf:** Tachykardie oder Bradykardie (**Tab. 1.2**), arterielle Hypotension mit Zentralisation, verlängerte Rekapillarisationszeit (> 3 s)
- **Atmung:** Tachypnoe, Dyspnoe (bei Neugeborenen und Säuglingen: Nasenflügeln, thorakale Einziehungen, stöhnende Atmung), Apnoen, vermehrter Sauerstoffbedarf
- **GIT:** Erbrechen, Durchfall, gespanntes Abdomen.



Abb. 10.1 Septischer Schock beim Frühgeborenen. Die Extremitäten sind aufgrund der schlechten Durchblutung graublau. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Zeichen einer fortgeschrittenen Neugeborenensepsis sind Thrombozytopenie mit DIC, Petechien und septischer Schock. Lokale Manifestationen im Rahmen einer Neugeborenensepsis sind Pneumonie, Meningitis, Harnwegsinfektionen, Osteomyelitis oder Hautinfektionen (z. B. Abszesse, Impetigo). V. a. die Spätsepsis manifestiert sich lokal.

Diagnostik: Diagnostische Maßnahmen bei Sepsisverdacht sind (s. auch Infektionserkrankungen S. A494):

- Blutbild: Es kann eine **Leukozytose** mit Linksverschiebung (> 34000/ µl, ab der 1. Lebenswoche > 19500/ µl) oder eine **Leukopenie** (< 5000/ µl) auffallen. Das CRP ist erhöht (> 10 mg/l). Frühe Marker einer Neugeboreneninfektion sind **Interleukin-6** und **Interleukin-8**, die schon vor dem **CRP** ansteigen. Weitere Parameter: Elektrolyte, Blutzucker, Leber- und Nierenwerte, Bilirubin, Eiweiß, Gerinnungsparameter
- **Blutgasanalyse**: respiratorische und metabolische Azidose sowie ein Anstieg des Laktats
- Entnahme von Abstrichen (z. B. Rachen, Ohr, Trachealsekret) und Blutkulturen
- Urin- und Liquordiagnostik bei V. a. Urosepsis oder Meningitis.

MERKE Blutbildveränderungen und pathologische Laborparameter (z. B. CRP-Erhöhung bei Vakuumextraktion) können bei Neugeborenen auch mit einer traumatischen Geburt zusammen- hängen. Sie müssen immer in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik bewertet werden.

Therapie:

Basistherapie: Neugeborene mit Sepsis müssen umgehend **intensivmedizinisch** behandelt werden:

- Beatmung (CPAP, ggf. Intubation), wenn notwendig
- Blutdruckstabilisierung mittels Volumengabe und ggf. Katecholaminen
- Ausgleich von Elektrolyten, Azidose (bei BE < –10 mmol/l)
- Ausgleich der Hypoglykämie (bei BZ < 40 mg/dl)

- Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei Thrombopenie
- Substitution von Vitamin K und ggf. FFP bei DIC
- Flüssigkeitsbilanzierung.

PHARMA

Antibiotikatherapie bei Neugeborenensepsis: Die initiale antibiotische Therapie sollte ein möglichst breites Erregerspektrum abdecken. Daher wird vor Erhalt des Erregernachweises und Antibiogramms empirisch mit einer Kombination von intravenös verabreichtem Antibiotika behandelt:

- Neugeborenenfrühsepsis: Ampicillin + Aminoglykosid (Gentamicin oder Tobramycin) oder alternativ Ampicillin + Cefotaxim
- Neugeborenenspätsepsis: Ceftazidim + Aminoglykosid (oder Vancomycin).

Bei V. a. eine Candidainfektion ist die Gabe von Amphotericin B plus Ancotil angezeigt.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erfolgt eine Blutbild- und CRP-Kontrolle nach 24 h, bei Aminoglykosiden Spiegel- und CRP-Kontrolle auch vor der 3. Gabe, also nach 48 h. Bei vorliegendem Erregernachweis wird spezifisch nach dem Antibiogramm behandelt. Die Dauer der Antibiose richtet sich nach dem klinischen Verlauf und dem Erregernachweis:

- 5–7 Tage bei klinisch unkompliziertem Verlauf mit negativer Blutkultur (**SIRS**, s. Infektionserkrankungen S. A493)
- 7–10 Tage bei Sepsis mit positivem Erregernachweis
- 14–21 Tage bei Meningitis
- > 14 Tage bei Osteomyelitis
- 21 Tage bei invasiver Pilzinfektion.

Antibiotikatherapie bei Säuglingen und älteren Kindern: Die antibiotische Therapie erfolgt – sofern kein Hinweis auf einen spezifischen Erreger vorliegt – bis zum Erregernachweis inkl. Antibiogramm mit Breitband-Antibiotika. Gebräuchliche Kombinationen sind bei der Therapie der Sepsis im Kindesalter u. a.:

- Cephalosporin (Cefotaxim/Ceftriaxon) + Aminoglykosid (Tobramycin) oder
- Ureidopenicillin (Piperacillin) + Cephalosporin (Cefotaxim/Cefuroxim) oder
- Ureidopenicillin (Piperacillin) + Aminoglykosid.

Besteht Verdacht auf opportunistische Infektionen, muss die Therapie entsprechend abgeändert werden, wobei das Behandlungsregime von Klinik zu Klinik variieren kann. Zur Antibiotikatherapie s. auch Infektionserkrankungen S. A495.

Prognose: Der Zeitpunkt der Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn sind prognostisch entscheidend. Heutzutage liegt die Mortalität von septischen Kindern bei 10–50%. Bei DIC und hohen Laktatwerten ist die Mortalität höher. Eine schlechte Prognose haben Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, s. Neurologie S. 916), Sepsis bei splenektomierten Patienten und septischer Schock. Die Mortalität der Neugeborenensepsis liegt bei 15–30%.

Prävention: Eine prophylaktische intrapartale Gabe von Ampicillin an eine mit B-Streptokokken besiedelte Mutter, bei der zusätzliche Risikofaktoren wie vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Fieber oder CRP-Erhöhung bestehen, kann die Infektionsgefahr für das Neu- bzw. Frühgeborene verringern.

10.2 Infektionskrankheiten mit typischen Exanthemen

Die 5 klassischen Kinderkrankheiten, die mit einem charakteristischen Exanthem einhergehen, sind Scharlach, Masern, Röteln, Ringelröteln und Varizellen. Das 3-Tage-Fieber wird ebenfalls in diesem Kapitel besprochen, da es die häufigste fieberhafte Erkrankung mit Exanthem im Kleinkindalter darstellt.

10.2.1 Scharlach

Erreger sind **β-hämolysierende Streptokokken** der Gruppe A (GAS).

Übertragung: Tröpfchen- und Schmierinfektion. Eine Übertragung über Lebensmittel oder Haushaltsgegenstände (Zahnbürste!) ist möglich. 10–20% der Tonsillopharyngitiden im Kindesalter werden Gruppe-A-Streptokokken (GAS) zugeschrieben. Bis zu 25% der gesund erscheinenden Kinder können asymptomatische Träger von GAS sein. Die Inkubationszeit beträgt 2–5 Tage.

Klinik: Der Altersgipfel von Infektionen durch GAS liegt zwischen 4 und 10 Jahren. Die Erkrankung beginnt plötzlich aus völligem Wohlbefinden heraus mit Halsschmerzen und einer **Tonsillopharyngitis**. Nach 12–24 h entwickelt sich ein **papulös feinfleckiges, sandpapierartiges Exanthem**, das im Schenkeldreieck beginnt und danach generalisiert. Die Mundpartie bleibt ausgespart (**periorale Blässe**). Das Exanthem hält für ca. 4–5 Tage an. Zeichen der Tonsillopharyngitis ist ein dunkelrotes Enanthem. Weitere Charakteristika sind:

- **Erdbeerzunge**
- zervikale **Lymphknotenschwellung**
- Angina lacunaris
- **hohes Fieber**.

Die Kinder bleiben bis zu 24 h nach Antibiosebeginn ansteckend (ohne Therapie 3 Wochen lang!). Nach Abblassen des Exanthems kommt es nach 1–3 Wochen zu einer groblamellären Schuppung von Handflächen und Fußsohlen.

MERKE Scharlach zeigt akuten Beginn aus völligem Wohlbefinden heraus!

Komplikationen: Bei einer Tonsillopharyngitis oder Scharlachinfektion können **lokale Komplikationen** auftreten wie Paratonsillarabszess, Retropharyngealabszess, Sinusitis, Otitis media und eitrige Lymphadenitis colli. Systemische Komplikationen wie Sepsis und streptococcal toxic shock-like syndrome (STSS, s. Infektionserkrankungen S. A519) kommen bei Kindern mit Scharlachinfektion selten vor.

Folgeerkrankungen einer Gruppe-A-Streptokokken-infektion sind:

- Post-Streptokokken-**Glomerulonephritis** (s. Niere S. A 379)
- **rheumatisches Fieber** (s. Herz-Kreislauf-System S. A 61) mit Polyarthritis, Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis, Erythema marginatum, Erythema nosodum und Chorea minor.

Diagnostik: Die Diagnose wird i. d. R. klinisch gestellt. Ein **Schnelltest** auf Streptokokkenantigen, der nach einem Rachenabstrich durchgeführt wird, ist möglich. Ein positives Ergebnis ist nur dann aussagekräftig, wenn typische klinische Symptome bestehen. Der **Erregernachweis** gelingt mittels Kultivierung nach Rachenabstrich. Das Blutbild zeigt eine Leukopenie mit Eosinophilie.

Bei der akuten A-Streptokokkeninfektion ist eine serologische Untersuchung und Bestimmung des Anti-Streptolysin-O-Titers nicht hilfreich, da dieser erst mit zeitlicher Verzögerung ansteigt.

MERKE Die Diagnose „Scharlach" kann nur gestellt werden, wenn neben der **Tonsillopharyngitis** auch das charakteristische **Exanthem** besteht.

Therapie und Verlauf: Fiebersenkende Maßnahmen und Antipyretika sind bei Bedarf indiziert.

PHARMA

Bei Nachweis von A-Streptokokken im Rachenabstrich wird **Penicillin** V über 10 Tage oral gegeben. Alternativ: Cefuroximaxetil über 5 Tage sowie bei Penicillinallergie Makrolide (Azithromycin über 3 Tage, Cave: erhöhte Resistenzrate) bzw. Clindamycin (in 5 % d.F. Resistenzen).

Prognose: Infektionen mit Gruppe-A-Streptokokken heilen bei adäquater Therapie i. d. R. folgenlos aus. Reinfektionen sind möglich.

10.2.2 Masern

Erreger: Masernvirus (s. Mikrobiologie S. C 646).

Übertragung: Tröpfcheninfektion. Die Kontagiosität des Virus ist hoch. Die Inkubationszeit beträgt 8–12 Tage.

Klinik: Der Altersgipfel von Maserninfektionen liegt bei 1–4 Jahren. Die Maserninfektion verläuft charakteristisch mit einer **2-gipfeligen Fieberkurve**, wobei das typische Exanthem erst beim zweiten Fieberanstieg ausbricht. Das Prodromalstadium dauert 3–5 Tage an und ist durch **katarrhalische Symptome** wie eine Rhinopharyngitis, Tracheobronchitis oder Konjunktivitis gekennzeichnet. An der Mund- und Rachenschleimhaut entwickelt sich ein Enanthem. Klassisch sind die sog. **Koplick-Flecken** (weiße, kalkspritzerartige Stippchen auf gerötetem Grund) an der Wangenschleimhaut. Sie bestehen für ca. **12–18 h**. Im Rahmen eines erneuten Fieberanstiegs entwickelt sich ein makulopapulöses, großfleckiges und konfluierendes **Exanthem**, das hinter den Ohren beginnt und sich auf den Stamm und die Extremitäten ausbreitet. Das Exanthem blasst nach einigen Tagen analog seiner Ausbreitung wieder ab.

Mitigierte Masern: Sie stellen eine abgeschwächte Verlaufsform der Maserninfektion dar. Sie kommen bei unzureichender Impfimmunität, nach Immunglobulingabe oder bei Säuglingen vor, die eine Teilimmunität durch von der Mutter übertragene Antikörper besitzen. Daher kann das Exanthem ausbleiben.

Impfmasern: Sie können mit einem leichten Exanthem, Konjunktivitis und mäßigem Fieber in bis zu 5 % d.F. nach der Masernimpfung auftreten. Impfmasern sind nicht übertragbar.

Bei immunsupprimierten Patienten kann das typische Exanthem ausbleiben („**weiße Masern**"). Die Infektion kann einen **fulminanten Verlauf** nehmen und mit Pneumonie (Riesenzellpneumonie), Enzephalitis, Blutungen und Schock bis hin zum Tod führen.

Komplikationen: Bei einer Maserninfektion können unmittelbare Komplikationen wie Pseudokrupp (s. HNO S. 757 und s. **Tab. 14.1**), Bronchitis, Riesenzellpneumonie, Meningitis serosa, Durchfall und Thrombozytopenie auftreten. Bakterielle Sekundärinfektionen wie Otitis media und Bronchopneumonie sind möglich. Nach der Infektion kann eine vorübergehende Immunschwäche für die Dauer von 1–3 Monaten bestehen bleiben.

Schwerwiegende Komplikationen im ZNS bei **immunkompetenten Patienten** sind:

- **postinfektiöse Masernenzephalitis** (demyelinisierende Enzephalomyelitis): postinfektiöse Autoimmunenzephalitis mit Bewusstseinsstörung, Krampfanfällen und Paresen am 3.–9. Tag nach Exanthemausbruch. Häufigkeit ca. 1:1000 Maserninfektionen. Im Liquor sind weder Viren noch spezifische Antikörper nachweisbar. Die Letalität beträgt 10–40 %. Etwa 20–30 % der Patienten überleben mit neurologischen Residuen.
- **subakut sklerosierende Panenzephalitis** (SSPE): progrediente Zerstörung des Gehirns, die 6–10 Jahre nach der Maserninfektion auftritt und innerhalb weniger Jahre unausweichlich zum Tod führt. Häufigkeit: 1:1000000. Eine frühe Maserninfektion (d. h. vor dem 2. Lebensjahr) geht mit einem erhöhten Risiko für eine SSPE einher.
- Die **Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis** (MIBE) tritt nur bei immungeschwächten Patienten auf. Etwa 5 Wochen bis 6 Monate nach der Maserninfektion kommt es zum Befall des Gehirns. Sehr schlechte Prognose.

Diagnostik: In der Regel kann die Diagnose klinisch gestellt werden. Ab dem 3. Tag nach Auftreten des Exanthems können spezifische IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Das Virus kann mittels PCR im Serum, in Abstrichen und im Urin nachgewiesen werden.

Therapie und Verlauf: Die Therapie erfolgt symptomatisch. Immunsupprimierte Patienten sollten Masernimmunglobulin erhalten.

Prognose: Bei unkompliziertem Verlauf ist die Prognose gut. Nach der Infektion besteht eine lebenslange Immunität. Die Prognose der Masernenzephalitis ist variabel. Die SSPE verläuft immer tödlich. Immundefiziente Patienten haben wegen eventueller Lungen- und ZNS-Komplikationen eine ernste Prognose.

Maserninfektionen fordern in Deutschland jährlich 1–2 Todesfälle pro 20000 Erkrankungen, in Entwicklungsländern sterben jedoch bis zu 25% der an Masern erkrankten Kinder.

Prophylaxe:

Masernimpfung: Grundimmunisierung als Kombinationsimpfstoff Masern/Mumps/Röteln im Alter von 11–14 und 15–23 Lebensmonaten. Nichtgeimpfte Personen (bzw. nur einmal geimpfte) sowie Personen mit unklarem Immunstatus sollten ebenfalls gegen Masern immunisiert werden. Hat ein Kind, das nicht geimpft wurde, ab dem 9. Lebensmonat bzw. haben Personen, die keine ausreichende Grundimmunisierung erhalten haben oder deren Immunstatus unbekannt ist, Kontakt zum Masernvirus, ist eine aktive Postexpositionsprophylaxe mit dem Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff innerhalb der ersten 3 Tage nach Exposition angezeigt. Es besteht eine Meldepflicht bei Krankheitsverdacht, manifester Erkrankung und Tod.

Zulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen: Für Patienten, die an Masern erkrankt sind, gelten **Quarantänemaßnahmen**, um andere Personen vor der Infektion zu schützen: Gemeinschaftseinrichtungen (z.B. Kindergarten, Schule) dürfen erst wieder besucht werden, wenn die klinischen Symptome abgeklungen sind (frühestens aber 5 Tage nach Ausbruch des Exanthems). Nicht erlaubt ist hingegen der Besuch für Kinder, die in Kindergarten oder Schule Kontakt zu Masern hatten (und evtl. daraufhin innerhalb von 3 Tagen nach Exposition geimpft wurden). Da sie sich noch in der Inkubationszeit befinden könnten, muss mit dem Kindergarten- bzw. Schulbesuch so lange gewartet werden, bis eine Weiterverbreitung des Virus ausgeschlossen werden kann (ca. 2 Wochen).

10.2.3 Röteln

Erreger und Übertragung: Rötelnvirus (s. Mikrobiologie S. C645). Es handelt sich um eine Tröpfcheninfektion. Die Inkubationszeit beträgt 14–21 Tage.

Klinik: Der Altersgipfel liegt bei 5–15 Jahren, wobei etwa die Hälfte der Infektionen asymptomatisch verläuft. Die Erkrankung manifestiert sich mit einem makulopapulösen, mittelfleckigen und nichtkonfluierenden **Exanthem**, das zuerst im Gesicht lokalisiert ist und sich danach über Stamm und Extremitäten ausbreitet (**Abb. 10.2**). Das Exanthem dauert ca. 3 Tage. Zudem sind die zervikalen, okzipitalen und **retroaurikalen Lymphknoten** geschwollen und es besteht ein leichtes **Enanthem**. Die Kinder haben meist kein Fieber. Bei Jugendlichen und Erwachsenen treten häufig nur Arthralgien auf. Ansteckend sind die Kinder 1 Woche vor bis 1 Woche nach Ausbruch des Exanthems.



Abb. 10.2 **Röteln-Exanthem.** [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Komplikationen:

Rötelnembryopathie: Eine Infektion der ungeimpften Schwangeren mit Röteln kann insbesondere im ersten Trimenon zu einem Abort oder zu einer Rötelnembryopathie (**Gregg-Syndrom**) führen. Außerdem stellt eine Rötelninfektion der Mutter während der Schwangerschaft einen Risikofaktor für eine Frühgeburt oder ein SGA-Neugeborenes dar.

Die klassische Symptomtrias der Rötelnembryopathie umfasst Herzfehler, Katarakt und eine Innenohrschwerhörigkeit, wobei die einzelnen Symptome auch isoliert vorkommen können. Mögliche Symptome sind:

- **Herzfehler:** Pulmonalstenose, persistierender Ductus arteriosus, Ventrikelseptumdefekt
- **Schädigungen der Augen:** Katarakt, Retinopathie, Mikrophthalmie
- **Schädigungen des ZNS:** Innenohrschwerhörigkeit, Taubheit, Meningoenzephalitis, Mikrozephalie

Transient sind Gedeihstörung, Dystrophie, Hepatomegalie, Hepatitis, Ikterus, Thrombozytopenie, blaurote Hauteffloreszenzen („blueberry muffin"), Myokarditis, interstitielle Pneumonie, Knochenläsionen (Entkalkungsherde in den Metaphysen der langen Röhrenknochen) und eine Zahnschmelzhypoplasie. Ein geringer Anteil der Neugeborenen ist bei Geburt asymptomatisch.

Spätsymptome wie motorische und geistige Entwicklungsverzögerung und Verhaltensauffälligkeiten fallen erst nach der Neugeborenenperiode auf. Das Risiko für einen Diabetes mellitus ist erhöht.

Weitere Komplikationen: Rötelnenzephalitis oder thrombozytopenische Purpura (sehr selten).

Diagnostik: Das klinische Bild ermöglicht häufig keine eindeutige Diagnose. Im Blutbild ist eine Lymphozytose nachweisbar. Spezifische Antikörper vom Typ IgM sind ab dem Exanthemausbruch vorhanden. Ein 4-facher IgG-Titer-Anstieg im **Hämagglutinationshemmtest** in 2 Blutproben, die im Abstand von 14 Tagen abgenommen wurden, ist beweisend für eine Rötelninfektion. Beweisend

für eine konnatale Infektion ist der Virusnachweis mittels PCR, der aus Nasen- oder Rachensekret, Urin bzw. bereits pränatal aus Amnionflüssigkeit möglich ist.

Therapie: In der Regel ist **keine Therapie** erforderlich.

Prognose und Prophylaxe: Die Prognose ist mit Ausnahme der Rötelnenzephalitis gut. Wegen des hohen Risikos für Fehlbildungen und Abort sollte allerdings bei einer Rötelninfektion im 1. Trimenon der Schwangerschaft eine Interruptio erwogen werden.

Rötelnimpfung: Grundimmunisierung als Kombinationsimpfstoff Masern/Mumps/Röteln im Alter von 11–14 und 15–23 Lebensmonaten. Bei Mädchen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter ist eine (erneute) Impfung mit dem Kombinationsimpfstoff indiziert, wenn diese nicht oder nur einmal geimpft wurden bzw. der Impfstatus unklar ist.

10.2.4 Ringelröteln

Synonym: Exanthema infectiosum

Erreger und Übertragung: Ringelröteln werden durch Parvovirus B19 (s. Mikrobiologie S. C657) ausgelöst und als Tröpfcheninfektion übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 7–14 Tage.

Klinik: Der Altersgipfel von Parvovirus-B19-Infektionen liegt im Schulalter. Das typische Exanthem tritt bei Kindern nur in 15–20% d.F. auf, wobei zunächst unspezifische und grippeartige Symptome bestehen. Danach sind die Kinder meist für ca. 1 Woche beschwerdefrei, bis das Exanthem ausbricht. Ab diesem Zeitpunkt besteht keine Ansteckungsgefahr mehr. Anfangs sind die Wangen gerötet („slapped cheeks"), danach breiten sich die Effloreszenzen erysipelartig unter Aussparung von Nasenspitze, Lippen und Kinn aus. Nach einigen Tagen tritt auch am Stamm und den Streckseiten der Extremitäten ein makulopapulöses konfluierendes Exanthem auf, das girlandenartig erscheint, wenn die zentralen Bereiche wieder abblassen. Das **girlandenförmige Exanthem** kann über mehrere Wochen bestehen bleiben und periodisch in seiner Ausbreitung zu- (Verstärkung durch äußere Reize) und abnehmen, ohne dass der Allgemeinzustand der Kinder beeinträchtigt ist.

Wenn die Infektion mit Parvovirus B19 nach der Pubertät erfolgt, kann das sog. „**Handschuh-Socken-Syndrom**" auftreten, das durch ein vaskulitisches Exanthem an Händen und Füßen gekennzeichnet ist.

Komplikationen:

Komplikationen bei Infektion in der Schwangerschaft: Eine Infektion mit Parvovirus B19 während der Schwangerschaft – insbesondere bei Infektionen zwischen der 8. und 20. Schwangerschaftwoche – kann beim Fetus zu aplastischer Anämie und Myokarditis mit Herzinsuffizienz führen, die sich mit einem **Hydrops fetalis** manifestiert. Dadurch kann es v.a. im 2. und 3. Trimenon zu schweren Komplikationen bis hin zum Abort oder intrauterinen Fruchttod kommen. Die Infektion mit Parvovirus B19 führt nicht zu einer erhöhten Fehlbildungsrate.

Weitere Komplikationen: Aplastische Anämien bis hin zu aplastischen Krisen können insbesondere auch bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen (z. B. hämolytische Anämien) auftreten. V. a. bei Mädchen und jungen Frauen können Arthralgien als Begleiterscheinung der Ringelröteln auftreten. Enzephalitis und Hepatitis sind sehr selten.

Bei Patienten mit Immundefekten können chronisch-rezidivierende Anämien durch die Infektion und unzureichende Eliminierung von Parvovirus B19 ausgelöst werden.

Diagnostik: Die Diagnose wird **klinisch** gestellt. Im Labor lässt sich eine Leukopenie mit Eosinophilie beobachten. Während der Exanthemphase können spezifische Antikörper vom Typ IgM mittels ELISA nachgewiesen werden. Der Virusnachweis aus Blut oder Knochenmark gelingt mittels PCR.

Bei nachgewiesener Infektion der Mutter während der Schwangerschaft sollten engmaschige sonografische Untersuchungen des Fetus erfolgen, da ein Hydrops fetalis auftreten kann.

Therapie und Prognose: Die Therapie erfolgt **symptomatisch** mit fiebersenkenden Maßnahmen und Antihistaminika bei verstärktem Pruritus. In einer aplastischen Krise sollten Erythrozytenkonzentrate gegeben werde. Bei immunkompetenten Personen heilt die Infektion folgenlos aus.

Ein Hydrops fetalis wird bei fetaler Anämie (Hb < 8 g/dl) mittels **intrauteriner Bluttransfusionen** therapiert. Die Erfolgsrate liegt bei 80%.

10.2.5 Varizellen

Hier wird nur das pädiatrische Krankheitsbild der **Windpocken** besprochen. Zum Herpes zoster s. Infektionserkrankungen S. A529.

Erreger: Varizella-zoster-Virus.

Übertragung: Direkter Kontakt oder Tröpfcheninfektion, auch über große Distanzen. Die Kontagiosität des Virus ist sehr hoch. Die Durchseuchungsrate der Kinder, die nicht gegen Varizellen geimpft wurden, beträgt bis zum 10. Lebensjahr 90%. Die Inkubationszeit beträgt 8–21 Tage.

Klinik: Der Altersgipfel von Windpocken liegt bei 4–8 Jahren. Ein Prodromalstadium ist selten. Typisch für die Erkrankung ist ein zunächst makulöses Exanthem, das unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, aber typischerweise mit einem **Nebeneinander von Vesikeln und Pusteln** imponiert, die aufplatzen und nach ca. 4–5 Tagen verkrusten (**Abb. 10.3**). Das Nebeneinander verschiedener Effloreszenzen wird als **Sternenhimmelphänomen** (Synonym: Heubner-Sternenkarte, Sternenhimmelmuster) bezeichnet. Besonders stark betroffen sind das **Gesicht**, die **behaarte Kopfhaut** und der **Stamm**. An den Schleimhäu-



Abb. 10.3 Varizellen-Exanthem. [aus: Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

ten entstehen Aphten. Für die betroffenen Kinder ist v. a. der **starke Juckreiz** quälend. Die **Ansteckungsgefahr** besteht im Zeitraum von 2 Tagen vor Ausbruch des Exanthems bis 5 Tage nach Auftreten der letzten Effloreszenzen.

Varizellenembryopathie: Bei Schwangeren, die **vor der 20. Schwangerschaftswoche** eine Varizellenerstinfektion durchmachen, kommt es in 3 % d.F. zur Varizellenembryopathie (danach ist das Risiko geringer). Diese ist gekennzeichnet durch Atrophien von Extremitäten (mit Skelett- und Muskelhypoplasie), narbige Hautdefekte, ZNS-Anomalien (Hydrozephalus, kortikale Atrophie, Mikrozephalie) mit psychomotorischer Retardierung und Augenanomalien (Anisokorie, Chorioretinitis, Katarakt, Mikrophthalmie). Auch asymptomatische Verläufe sind möglich.

Neonatale Varizellen: Sie treten bei 30% der Neugeborenen auf, wenn die Mutter perinatal an Varizellen erkrankt. Bricht die Erkrankung bei der Mutter **5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt** aus, erkrankt das Neugeborene in den ersten 10–12 Lebenstagen an Windpocken, da es über eine unzureichende Antikörper-Menge verfügt. Das klinische Bild ist variabel und reicht von einzelnen typischen Hauteffloreszenzen bis hin zu Hepatitis, Pneumonie, Enzephalitis und einem sepsisähnlichen, hämorrhagischen Verlauf mit einer Letalität von 20–30%. Erkrankt die Mutter zwischen 21 und 5 Tagen vor Geburt an Varizellen, kann das Kind mit den typischen Hauteffloreszenzen geboren werden oder erkrankt bis zu 4 Tage postpartal an Windpocken. Der Verlauf ist meist leicht aufgrund des Immunschutzes durch transplazentar übertragenes, spezifisches Varizellen-IgG.

Exogen erworbene Varizellen treten frühestens ab dem 10.–12. Lebenstag auf und sind daher von den neonatalen Varizellen zu unterschieden.

Komplikationen: Bei **immunkompetenten** Patienten können auftreten:

- bakterielle Superinfektion der Effloreszenzen (Impetigo, Abszesse, Phlegmone bis hin zu einer nekrotisierenden Fasziitis)
- seröse Meningitis und Enzephalitis
- Zerebellitis
- Myokarditis
- Arthritis
- Nephritis.

Immundefiziente Patienten haben ein hohes Risiko für einen schweren, länger andauernden, disseminierten Verlauf bis hin zur Varizellensepsis, die lebensbedrohlich ist. In diesen Fällen kann es zu hämorrhagischen Effloreszenzen, Enzephalitis, Hepatitis, Pankreatitis und interstitieller Pneumonie kommen.

Bei Frühgeborenen < 28. Schwangerschaftswoche innerhalb der ersten 6 Lebenswochen, Säuglingen und Personen > 16 Jahren nimmt die Windpockenprimärinfektion einen schwereren Verlauf als bei Kindern. Auch das Risiko für Komplikationen wie Meningoenzephalitis, Pneumonie und Hepatitis ist erhöht.

Diagnostik: Der klinische Befund ist eindeutig. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern vom Typ IgM oder der Virusnachweis mittels PCR aus dem Bläscheninhalt ist beweisend für eine akute Varizelleninfektion.

Therapie und Verlauf: Die Therapie erfolgt **symptomatisch**.

Auf die Haut können Lösungen wie Tannosynt oder Zinkmixturen aufgetragen werden, die den Juckreiz lindern. Bei starkem Juckreiz können lokale Antihistaminika indiziert sein.

PHARMA

Eine bakterielle Superinfektion wird mittels lokalen Antiseptika, in schweren Fällen mit intravenösem Flucloxacillin behandelt. Antipyretika wie Paracetamol oder Ibuprofen können hilfreich sein (ASS ist wegen der Gefahr des Reye-Syndroms kontraindiziert).

Bei schweren Verläufen, immundefizienten Patienten, Patienten mit chronischen Hauterkrankungen (z. B. atopische Dermatitis) und Patienten unter Kortikosteroidtherapie sollte eine intravenöse antivirale Therapie mit Aciclovir oder Foscarnet innerhalb von 48–72 h nach Krankheitsbeginn eingeleitet werden.

Therapie der neonatalen Varizellen: Neugeborene von erkrankten Müttern sind bis zum 21. Lebenstag von anderen Kindern (jedoch nicht von der Mutter) zu isolieren, sofern die mütterliche Erkrankung weniger als 21 Tage vor Geburt ausgebrochen ist. Stillen ist möglich. Über 7–10 Tage wird mit Aciclovir i. v. behandelt.

Neugeborene, deren Mütter 5 Tage vor bis 2 Tage nach Geburt an Varizellen erkrankten, sollten eine Immunprophylaxe erhalten (s. u.). Danach sind sind sie bis zum 28. Lebenstag von anderen Kindern zu isolieren.

Neugeborene mit **Varizellenembryopathie** werden symptomatisch therapiert und müssen nicht isoliert werden.

Prognose: Windpocken heilen i. d. R. folgenlos aus, nur bei Kratzeffekten kann eine Narbenbildung eintreten. Todesfälle durch Windpocken kommen bei 20 % d.F. von Varizellenenzephalitiden vor. Dagegen hat eine Zerebellitis eine gute Prognose. Eine Windpockenerkrankung kann im Normalfall nur einmal auftreten (Ausnahme: immunsupprimierte Patienten). Bei Reaktivierung des Virus bei immunkompetenten Personen kommt es zur Gürtelrose (**Herpes zoster**, s. Infektionserkrankungen S. A 529).

MERKE Menschen mit einem Herpes zoster sind ansteckend! Kinder ohne Impfschutz können nach dem Kontakt mit Herpes-zoster-Effloreszenzen an Windpocken erkranken.

Prophylaxe: Eine **aktive Impfung** wird laut STIKO allen Kindern und Jugendlichen sowie seronegativen Risikopatienten (z. B. Patienten mit schwerer Neurodermitis) bzw. Frauen mit Kinderwunsch empfohlen. Sie schützt vor einer Varizella-zoster-Infektion sowie vor Herpes zoster. Zudem senkt die Impfung auch das Zosterrisiko bei immunsupprimierten und älteren Patienten, die in der Vergangenheit bereits an Varizellen erkrankt waren. Die Grundimmunisierung erfolgt mit abgeschwächten Viren und kann bereits ab dem 9. Lebensmonat begonnen werden. Davor ist der Impferfolg ungewiss, da noch vorhandene mütterliche Antikörper die Impfviren neutralisieren können.

Risikopatienten (z. B. immundefiziente Patienten mit fehlender Immunität oder unklarem Immunstatus oder Schwangere ohne Varizellenanamnese), die Kontakt zu infektiösen Patienten hatten, sollten innerhalb von 96 h nach Exposition (Cave: Infektiösität besteht schon vor Ausbruch des Exanthems) Varizella-zoster-Virus-Immunglobulin erhalten (**Postexpositionsprophylaxe**). Ebenfalls indiziert ist diese bei Neugeborenen, wenn die Mutter 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt an einer floriden Infektion erkrankt ist.

Infektiöse Kinder sollten während des stationären Aufenthalts isoliert werden (Expositionsprophylaxe).

PHARMA Bei stark gefährdeten Patienten kann eine postexpositionelle Chemoprophylaxe mit Aciclovir durchgeführt werden.

10.2.6 Exanthema subitum

Synonym: 3-Tage-Fieber

Erreger: Humanes Herpesvirus (HHV) 6 oder HHV 7.

Übertragung: Wahrscheinlich Tröpfcheninfektion. Die Kontagiosität des Virus variiert stark. Die Rate seropositiver Kinder beträgt im Alter von 3 Jahren nahezu 100 %. Inkubationszeit: 5–15 Tage.

Klinik: Der Altersgipfel des 3-Tage-Fiebers liegt bei **< 3 Jahren**. Charakteristisch ist das **3 (–5) Tage** anhaltende **hohe Fieber**, auf das ein generalisiertes **stammbetontes, makulopapulöses Exanthem** folgt. In seltenen Fällen kann das Exanthem begleitet werden von zervikalen Lymphknotenschwellungen, Lidödemen, Husten und einer Enteritis. Selten können eine aseptische Meningitis und Enzephalitis auftreten. Bei älteren Kindern ähnelt die Erstmanifestation der Erkrankung dem klinischen Bild der Mononukleose (s. Infektionserkrankungen S. A 535). Bei Immunsupprimierten zeigt die Erkrankung einen schwereren Verlauf mit persistierendem Exanthem, interstitieller Pneumonie, Hepatitis, Enzephalitis oder Retinitis.

Komplikationen: Es kann eine Otitis media mit bakterieller Superinfektion auftreten. Eine HHV-6-Enzephalitis ist eine sehr seltene Komplikation, die mit einer schlechten Prognose einhergeht.

MERKE Das 3-Tage-Fieber ist in 10 % d.F. mit Fieberkrämpfen assoziiert. Häufig tritt der Fieberkrampf während des schnellen Fieberanstiegs auf. Erst danach erscheinen die typischen Effloreszenzen.

Diagnostik: Die Diagnose wird **klinisch** gestellt. Das Blutbild zeigt zunächst eine Leukozytose, danach eine Leukopenie mit Lymphozytose. Der Nachweis spezifischer Antikörper vom Typ IgM mittels ELISA oder IFT und der Virusnachweis in Blut, Urin, Speichel oder Liquor mittels PCR sind beweisend für eine Infektion. Da es sich um eine latente Infektion handelt, ist ein positiver Nachweis von HHV-6-DNA nur in Verbindung mit klinischen Symptomen aussagekräftig.

Therapie und Prognose: Die Therapie erfolgt **symptomatisch** durch Fiebersenkung mit kalten Wadenwickeln oder Antipyretika. Das 3-Tage-Fieber heilt folgenlos ab. Nach der Primärinfektion besteht eine lebenslange Immunität. Virusreaktivierungen sind bei Immunsuppression oder bei Primärinfektionen mit anderen Viren möglich.

10.3 Weitere bakteriell bedingte Infektionskrankheiten

Zu weiteren bakteriell bedingten Infektionskrankheiten s. auch Infektionserkrankungen S. A 496.

10.3.1 Diphtherie

Siehe Infektionserkrankungen S. A 502.

10.3.2 Pertussis

Synonym: Keuchhusten

Erreger: Bordetella pertussis (s. Mikrobiologie S. C 594).

Übertragung: Tröpfcheninfektion. Die Inkubationszeit beträgt 7–21 Tage. Bordetella pertussis ist hochkontagiös. Die erkrankten Kinder sind ohne antibiotische Therapie

3–4 Wochen infektiös, unter Antibiotika jedoch nur 1 Woche nach Therapiebeginn.

Klinik: Es können Kinder und Erwachsene betroffen sein. Die Pertussisinfektion läuft bei nichtgeimpften Personen in 3 Stadien ab:

- **Stadium catarrhale** bzw. incrementi (1–2 Wochen): unspezifische Symptome eines leichten oberen Atemwegsinfekts (Husten, Schnupfen, subfebrile Temperaturen)
- **Stadium convulsivum** (4–6 Wochen): paroxysmale, stakkatoartige Hustenattacken, v. a. nachts mit nachfolgendem Herauswürgen von glasigem Schleim und inspiratorischem Keuchen
- **Stadium decrementi** (1–2 Wochen): Abklingen der Symptome.

Neugeborene und junge Säuglinge sind vor Beginn der Pertussis-Grundimmunisierung nicht durch mütterliche Antikörper geschützt. Bei Kindern < 3 Monaten verlaufen die Keuchhustenanfälle atypisch: Es treten v. a. Apnoen ohne den stakkatoartigen Husten auf, die zum Ersticken führen können. Die Kinder können blass, zyanotisch und u. U. reanimationspflichtig werden.

Komplikationen: Die häufigsten Komplikationen der Pertussis sind bakterielle Sekundärinfektionen wie Pneumonie oder Otitis media durch H. influenzae oder Pneumokokken (25–40 % der stationär überwachten Patienten). Seltener sind Krampfanfälle und eine Pertussisenzephalopathie. Durch rezidivierende Hustenattacken können Konjunktivalblutungen ausgelöst werden.

Diagnostik: Die Diagnose wird basierend auf Anamnese (fehlender Impfschutz) und Klinik (typischer Husten) gestellt. Ein **tiefer Nasopharyngealabstrich** mit anschließender Erregeranzucht oder **PCR** (bevorzugte Methode) bestätigt die Diagnose. Im Stadium convulsivum kann man bei 20–80 % der Patienten für Pertussis typische Blutbildveränderungen (Leukozytose und relative Lymphozytose) nachweisen.

Bei der serologischen Diagnostik können 3–4 Wochen nach Beginn der Erkrankung Antikörper gegen Pertussistoxin vom Typ IgG, IgM und IgA nachgewiesen werden. Cave: Nur IgA-Antikörper beweisen eine Pertussiserkrankung, da sie nach einer Pertussisimpfung nicht gebildet werden. Die Serologie findet eher bei älteren Kindern und Jugendlichen Anwendung.

Therapie und Verlauf: Patienten < 6 Monate und Kinder mit pulmonalen oder kardialen Erkrankungen sollten wegen der Apnoegefahr stationär mittels Monitor überwacht werden.

PHARMA

Es sollte frühzeitig eine **antibiotische Therapie** mit Erythromycin, Clarithromycin oder Cotrimoxazol (bei Makrolidunverträglichkeit) über 14 Tage durchgeführt werden. Dadurch kann der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden.

Zur Abmilderung der Hustenattacken können v. a. bei Säuglingen Inhalationen mit β-Sympathomimetika oder Kortikosteroiden durchgeführt werden.

Prognose: Die Prognose ist bei frühzeitiger Behandlung gut (Mortalität < 0,1 %). Die Erkrankung kann bei Neugeborenen und jungen Säuglingen wegen nichterkannter Apnoen und Ausbleiben des typischen Hustens tödlich verlaufen (DD: plötzlicher Kindstod S. 589).

Prophylaxe: Nach der Grundimmunisierung und den ersten beiden Auffrischimpfungen (s. Infektionserkrankungen S. A) wird eine erneute Auffrischung alle 10 Jahre nach der letzten Impfung empfohlen (i. d. R. mit dem Dreifachimpfstoff Diphtherie/Tetanus/Pertussis, Tdap). Eine zusätzliche Auffrischimpfung ist indiziert, wenn enger Kontakt mit Pertussiserkrankten besteht und seit der letzten Impfung mehr als 5 Jahre vergangen sind.

PHARMA

Bei nachgewiesenem Kontakt zu Pertussiserkrankten ist bei ungeimpften Personen eine Chemoprophylaxe mit Makroliden möglich.

10.3.3 Mykobakterielle Erkrankungen

Tuberkulose: Das Krankheitsbild wird ausführlich im Kap. Infektionserkrankungen (S. A519) erläutert. Meist erkranken Kinder von Migranten, die sich bei Erwachsenen mit offener Lungentuberkulose anstecken. Der Häufigkeitsgipfel im Kindesalter liegt bei 1–2 Jahren. Die Primärinfektion der Tuberkulose (Primärtuberkulose) zeigt bei Kindern verschiedene Verlaufsformen, die von der latenten Tuberkulose bis zu generalisierten Verlaufsformen oder extrapulmonalen Manifestationen reichen. Auch bei Kindern ist die Lungentuberkulose (> 90 % d.F.) die häufigste Form. Extrapulmonale Manifestationen können zusätzlich bei Säuglingen und Kleinkindern vorkommen. Der Husten ist bei jüngeren Kindern im Gegensatz zu Jugendlichen und Erwachsenen selten produktiv. Weitere uncharakteristische Symptome wie Fieber, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Leistungsabfall oder ein Erythema nodosum können vorkommen.

Insbesondere Kinder < 5 Jahren sind durch ein rasches Fortschreiten der Infektion besonders gefährdet. Zu Verlauf, Diagnostik und Therapie s. Kap. Infektionserkrankungen.

Umweltmykobakteriosen: Siehe Infektionserkrankungen S. A512

10.3.4 Epiglottitis

Siehe **Tab. 14.1** und Kapitel HNO S. 758.

10.4 Weitere viral bedingte Infektionskrankheiten

10.4.1 Poliomyelitis

Siehe Neurologie S. 948. Es besteht eine Meldepflicht bei Krankheitsverdacht, manifester Erkrankung und Tod.

10.4.2 Mumps

Synonym: Parotitis epidemica, Ziegenpeter

Erreger: Mumpsvirus (s. Mikrobiologie S. C646).

Übertragung und Inkubationszeit: Tröpfcheninfektion. Die Inkubationszeit liegt zwischen 12–25 Tagen (im Durchschnitt bei 16–18 Tagen). Das Virus ist hochkontagiös. Die erkrankten Kinder sind 3–5 Tage vor und bis 9 Tage nach Beginn der Symptome infektiös. Nach der Infektion besteht eine lebenslange Immunität.

Klinik und Komplikationen: Der Altersgipfel von Mumpsinfektionen liegt im Schulalter. Mumps ist eine systemische Virusinfektion, die v. a. die Speicheldrüsen befällt. Zunächst zeigt sich eine **einseitige, schmerzhafte Schwellung der Parotis**. Meist ist nach 2–7 Tagen auch die kontralaterale Parotis betroffen. Die betroffenen Kinder klagen über Schmerzen beim Kauen und Sprechen. Fieber oder subfebrile Temperaturen können auftreten. Der Befall von weiteren Speicheldrüsen und anderen Organen ist möglich, auch kann es zu Pankreatitis, aseptischer Meningitis (in 70 % d.F. unbemerkt), **Epididymitis** und **Orchitis** (v. a. während oder nach der Pubertät) kommen. Seltene Manifestationen sind Oophoritis, Enzephalitis, Akustikusneuritis, Labyrinthitis, Myokarditis und Arthritis. Die Mumpsinfektion verursacht kein Exanthem.

⅓ der Mumpsinfektionen verläuft asymptomatisch.

Diagnostik: Die Diagnose kann anhand des charakteristischen Befundes klinisch gestellt werden. Das sog. Hatchcock-Zeichen (Druck im Kieferwinkel nach oben ist schmerzhaft) ist positiv (DD: Parotitis anderer Genese, z. B. Sialoadenitis).

Im Serum ist die Amylase stark erhöht. Mittels ELISA lassen sich spezifische Antikörper vom Typ IgM nachweisen. Eine Virusanzucht oder der Virusnachweis mittels PCR aus Körperflüssigkeiten (Rachenabstrich, Speichel, Liquor, Urin) ist möglich. Die Liquoranalyse zeigt das Bild einer Meningitis (Glukose im Normbereich, Eiweiß normal bis leicht) mit einer lymphozytären Pleozytose.

Therapie und Prognose: Mumps ist eine selbst limitierende Erkrankung. Die Therapie erfolgt symptomatisch mit Bettruhe, kühlenden Umschlägen und Hochlagerung des Hodens bei Orchitis.

PHARMA

Analgetika sollten bei Bedarf gegeben werden. Ein schwerer Verlauf mit Mumpsenzephalitis oder Orchitis kann eine Kortikosteroidgabe erforderlich machen.

Die unkomplizierte Mumpsinfektion hat eine gute Prognose.

Prophylaxe: Es besteht die Möglichkeit zur aktiven Immunisierung (zu den STIKO-Empfehlungen der Immunisierung im Kindesalter, s. Infektionserkrankungen S. A489). Indiziert ist die aktive Impfung auch bei unklarem Immunstatus bzw. ungeimpften und empfänglichen Personen. Erfolgt die Immunisierung 3–5 Tage nach Exposition, ist ein Schutzmechanismus ebenfalls noch gegeben.

10.4.3 Zytomegalie

Siehe Infektionserkrankungen S. A543, Neugeboreneninfektion s. S. 493.

10.4.4 Herpes-simplex-Infektionen bei Kindern

Die Infektionen mit Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ 1 und Typ 2 werden im Kap. Infektionserkrankungen ab S. A527 ausführlich besprochen. Wenn eine HSV2-Infektion im Kindesalter auftritt, muss ein sexueller Missbrauch (S. 592) in Betracht gezogen werden.

10.4.5 Herpangina

Siehe HNO S. 749.

10.4.6 Infektiöse Mononukleose

Näheres zum Krankheitsbild s. Infektionserkrankungen S. A535.

Säuglinge und Kleinkinder sind bei der Primärinfektion asymptomatisch oder zeigen unspezifische Allgemeinsymptome wie obere Atemwegsinfekte, Tonsillopharyngitis, Bauchschmerzen, Übelkeit, Kopf- oder Gliederschmerzen, Fieber mit oder ohne Lymphadenopathie.

Ältere Kinder und Jugendliche weisen eine ähnliche Symptomatik wie Erwachsene auf. Ein unspezifischer Hinweis für eine EBV-Infektion sind IgM-Kälteagglutinine.

MERKE Die Gabe von Ampicillin bei EBV-Infektion kann ein infektallergisches Exanthem hervorrufen.

10.4.7 HIV und AIDS

Ausführlich wird die Erkrankung im Kapitel Infektionserkrankungen ab S. A530 besprochen.

Klinik und Komplikationen: Das Virus wird **vertikal** von der Mutter auf das Kind übertragen (intrauterin, perinatal, über die Muttermilch).

Perinatal infizierte Kinder sind zunächst asymptomatisch. Gelegentlich entwickeln sie ein unspezifisches Exanthem, eine Hepatosplenomegalie und eine generalisierte Lymphknotenschwellung. 25 % der infizierten Kinder zeigen bereits im Säuglingsalter einen schweren Verlauf und das Vollbild von AIDS im Alter von 2–3 Jahren. Bei den meisten unbehandelten Kindern kommt es erst im Alter von 6–7 Jahren zum Vollbild der Erkrankung. Durch eine adäquate Therapie lässt sich das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen. Im Kindesalter gefürchtete Komplikationen sind Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie und HIV-Enzephalopathie.

Diagnostik: Bei Neugeborenen und Säuglingen wird das Virus direkt mittels PCR nachgewiesen. Spezifische HIV-Antikörper im Blut sind nicht aussagekräftig (vorhandene mütterliche Antikörper).

Prophylaxe: Bei Neugeborenen von HIV-positiven Müttern ist unmittelbar postpartal eine antiretrovirale Chemoprophylaxe mit Zidovudin und je nach Risikokonstellation ggf. zusätzlich mit Lamivudin oder Nevirapin über 4–6 Wochen indiziert. Für HIV-positive Mütter besteht ein Stillverbot, um das Infektionsrisiko zu verringern.

10.5 Parasitosen

10.5.1 Enterobiasis

Synonym: Oxyuriasis, Madenwurmbefall

Die Enterobiasis ist die häufigste Wurmerkrankung bei Kindern. Weitere Wurmerkrankungen s. Infektionserkrankungen S. A559.

Erreger: Enterobius vermicularis (Madenwurm, Oxyuris vermicularis).

Übertragung: Die Infektion erfolgt fäkal-oral, bei Kindern vorwiegend über **kontaminierte Hände** oder durch Lebensmittel, die zuvor von kontaminierten Händen berührt wurden. **Autoinfektionen** sind möglich, wenn ein befallenes Kind seine Finger in den Mund nimmt, nachdem es sich im Analbereich gekratzt hat. Enterobiusinfektionen treten häufig in Gemeinschaftseinrichtungen auf. Enterobiusausscheider können auch asymptomatisch sein und daher immer wieder als Infektionsquelle dienen.

Klinik: Die betroffenen Kinder haben einen v.a. **nächtlichen Juckreiz in der Analgegend** und im Genitalbereich, der Schlafstörungen auslösen kann. Ferner können unspezifische abdominelle Beschwerden wie Bauchschmerzen, chronische Diarrhö und rektale Blutungen auftreten. Mädchen können von einer Vulvovaginitis betroffen sein. Ältere Kinder und Erwachsene können auch asymptomatisch sein.

Komplikationen: Eine Enterobiasis kann zu einer **Appendikopathie** führen. Wenn das klinische Bild einer Appendizitis dominiert, wird die Diagnose des Madenwurmbefalls häufig erst histopathologisch gestellt, da der entfernte Wurmfortsatz Madenwürmer enthalten kann.

Diagnostik: Bei der Inspektion finden sich **Kratzspuren** im Analbereich. Im **Stuhl** sind bei starkem Befall bis zu 12 mm lange, weißliche Würmer sichtbar. Morgens können mithilfe von **Klebestreifen** vom ungewaschenen Analbereich in der Nacht abgelegte Eier gewonnen werden, die unter dem Mikroskop bereits bei geringer Vergrößerung erkannt werden können.

PHARMA

Therapie: Die **medikamentöse Therapie** der Enterobiasis ist **altersabhängig** unterschiedlich: Pyrviniumembonat (ab 4. Lebensmonat) oder Pyrantel (ab 7. Lebensmonat) oder Mebendazol (ab 2. Lebensjahr) oder bei Enterobiusvulvovaginitis Albendazol (ab 2. Lebensjahr).

Die Medikamente werden i.d.R. 3-mal im Abstand von jeweils 14 Tagen verabreicht. Bei hartnäckigem Befall wird eine Therapie mit Mebendazol (1x wöchentlich) über 8 Wochen empfohlen.

Prognose und Prophylaxe: Die Enterobiasis heilt folgenlos aus. Gründliches Händewaschen kann die Übertragungsrate v.a. in Gemeinschaftseinrichtungen verringern.

Bei einer nachgewiesenen Enterobiusinfektion innerhalb der Familie sollten alle Familienmitglieder prophylaktisch behandelt werden. Auf weitere prophylaktische Maßnahmen (gründliches Händewaschen, kurze Fingernägel, Wäschewechsel und Kochwäsche am Tag nach der Tabletteneinnahme) ist ebenfalls zu achten.

11 Immunologische und rheumatologische Erkrankungen

11.1 Überblick

Die immunologischen und rheumatischen Erkrankungen werden ausführlich im Kapitel Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen (S. A416) behandelt. Hier wird nur auf das Kawasaki-Syndrom, eine systemische Vaskulitis, die vorwiegend im Kleinkindesalter auftritt, und die juvenile idiopathische Arthritis eingegangen.

11.2 Kawasaki-Syndrom

Synonym: mukokutanes Lymphknoten-Syndrom

DEFINITION Systemische Vaskulitis der kleinen, mittleren und großen Gefäße unklarer Ursache, die insbesondere im Kindesalter vorkommt.

Epidemiologie: Das Kawasaki-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die v.a. im Kleinkindalter auftritt.

Ätiologie: Die Ätiologie ist bisher unklar, postinfektiöse Ursachen werden diskutiert.

Klinik: Zunächst kommt es zu **hohem Fieber** über mindestens 5 Tage mit polymorphem **Exanthem** und **zervikalen Lymphknotenschwellungen** (**akute Phase**). Danach tritt ab dem 4./5. Krankheitstag ein Erythem der Schleimhäute und der Handflächen und Fußsohlen auf. Im Gesicht fallen die beidseitige Konjunktivitis, die Erdbeerzunge und rote, gesprungene Lippen auf. Nach 10–14 Tagen sinkt das Fieber und eine Schuppung der Haut an den Finger- und Zehenspitzen setzt ein, die sich bis auf die Handflächen und Fußsohlen fortsetzen kann (**Rekonvaleszenzphase**).

Komplikationen: Eine gefürchtete Komplikation des Kawasaki-Syndroms sind Aneurysmen der Koronararterien, die sich v.a. in der Rekonvaleszenzphase ausbilden und bei bis zu 25 % der unbehandelten Patienten auftreten können. Risikofaktoren sind:
- Fieber > 2 Wochen

- Wiederauftreten des Fiebers nach einem afebrilen Intervall von 2 Tagen
- Alter < 1 Jahr.

Ferner kann es zu einer Pankarditis (Peri-, Myo-, Endokarditis), Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und wegen einer Thrombozytose zu thrombotischen Komplikationen kommen.

Diagnostik: Das Kawasaki-Syndrom kann diagnostiziert werden, wenn 5 der folgenden 6 Kriterien zutreffen (alternativ: 4 Kriterien und Koronararterienaneurysmen):
- hohes (38–41 °C), antibiotikaresistentes **Fieber über mindestens 5 Tage**
- **beidseitige Konjunktivitis**
- Schleimhautbeteiligung im Oropharynx:
  - Erythem
  - trockene, gesprungene, rote Lippen („**Lacklippen**")
  - **Erdbeerzunge**
- Extremitäten:
  - **Palmar-** und **Plantarerythem**
  - Hand- und Fußrückenödeme
  - **Schuppung** der Haut der Finger- und Zehenspitzen
- **polymorphes**, stammbetontes **Exanthem**
- **zervikale Lymphadenopathie** (LK mit > 1,5 cm Durchmesser).

Im Säuglingsalter ist ein oligosymptomatischer Verlauf möglich, der v. a. durch hohes Fieber gekennzeichnet ist.

Laborchemisch finden sich eine stark erhöhte BSG (> 50 mm/h) und CRP, Leukozytose, Anämie, Thrombozytose (> 500.000 /mm^3 ab der 2.–3. Erkrankungswoche), mäßig erhöhte Transaminasen, γ-GT und Bilirubin sowie ein erniedrigtes Albumin. Im Urin sind Leukozyten ohne Hinweis auf einen Erreger nachweisbar. Im EKG kann eine Sinustachykardie auffallen.

RADIO

Bei erkrankten Kindern ist wegen möglicher kardialer Komplikationen eine **Dopplerechokardiografie** indiziert. Da die Aneurysmen auch erst bis zu 2–3 Wochen nach Erkrankungsbeginn auftreten können, ist eine Verlaufskontrolle wichtig.

Therapie: Bei Herzbeteiligung muss eine **strenge Bettruhe** eingehalten werden.

PHARMA

Die intravenöse Einmalgabe von **hochdosierten Immunglobulinen** innerhalb von 7–10 Tagen nach Krankheitsbeginn kann die Ausbildung von Koronararterienaneurysmen verhindern und den Krankheitsverlauf abmildern. Bei protrahiertem Verlauf müssen Immunglobuline wiederholt eingesetzt werden.

Acetylsalicylsäure (ASS) wird hochdosiert über 2 Wochen verabreicht, danach in niedriger Dosierung über mindestens 6 Wochen weiter gegeben (bei Koronaraneurysmen über mindestens 1 Jahr).

Prognose: Die Prognose hängt erheblich von einem frühen Therapiebeginn ab. Koronararterienaneurysmen können sich (auch spontan) zurückbilden.

11.3 Juvenile idiopathische Arthritis

DEFINITION Arthritis unbekannter Ursache mit Manifestation vor dem 16. Geburtstag und Dauer von mehr als 6 Wochen.

Epidemiologie und Ätiologie: Prävalenz 1–2:10000 Kinder. Die Ätiologie ist unklar.

Formen: Unter dem Begriff der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) werden folgende Erkrankungen zusammengefasst:
- systemische Arthritis (Morbus Still)
- Oligoarthritis Typ I
- Oligoarthritis Typ II
- rheumafaktornegative Polyarthritis
- rheumafaktorpositive Polyarthritis.

Klinik und Diagnostik: Zeichen einer Arthritis sind Gelenkschwellung und -schmerzen (bei Bewegung, bei Berührung oder in Ruhe), Bewegungseinschränkung sowie Überwärmung und Rötung des Gelenks. Je früher sich die Erkrankung manifestiert, umso deutlicher ist das Kind in seiner Entwicklung (motorisch und sozial) eingeschränkt.

Oligoarthritis Typ I: Erkrankungsbeginn im 2. Lebensjahr. Mädchen erkranken häufiger. Von der Arthritis betroffen sind 1–4 Gelenke, v. a. das Knie-, Sprung- und Handgelenk. Häufig zudem beidseitige Uveitis.

Oligoarthritis Typ II: Manifestation um das 10. Lebensjahr, Buben erkranken häufiger. Die Erkrankung beginnt mit einer Arthritis des Knie- und Sprunggelenks, später im Verlauf kommt es auch zur Beteiligung von Hüft- und Zehengrundgelenken sowie einer Sakroileitis. Weitere Symptome sind Enthesitis mit schmerzhaften Sehnenansätzen, Rückenschmerzen, Enteritis regionalis Crohn und evtl. eine Iridozyklitis.

Still-Syndrom: Meist Polyarthritis mit intermittierend hohem Fieber und polymorph-kleinfleckigem Exanthem, an der vorwiegend Kinder im Alter von 3–8 Jahren erkranken. Es bestehen Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie. Beteiligung der serösen Häute im Sinne einer Polyserositis mit Pleuritis, Peritonitis und Peri(myo)karditis. Eine Tenosynovitis ist auch häufig, eine Iridozyklitis kommt nicht vor (DD: Sarkoidose).

Rheumafaktornegative und -positive Polyarthritis: Symmetrische Polyarthritis, die sowohl die großen als auch die kleinen Gelenke betrifft (auch Halswirbel- und Kiefergelenk). Anfangs Allgemeinsymptome mit leichtem Fieber und Müdigkeit. Die häufigere Form ist die rheumafaktornegative Polyarthritis. Sie kann sich in jedem Lebensalter manifestieren (RF-positive Form beginnt um das 10. Lebensjahr). Mädchen erkranken häufiger.

Einen Überblick über die richtungweisenden Befunde der unterschiedlichen Subtypen gibt **Tab. 11.1**.

Tab. 11.1 Charakteristische Befunde der Subtypen der JIA

	Oligoarthritis Typ I	Oligoarthritis Typ II	Still-Syndrom	rheumafaktornegative Polyarthritis	rheumafaktorpositive Polyarthritis
Blutbild			Anämie, Leukozytose, Linksverschiebung	normochrome Anämie	
BSG und CRP	↑	↑	↑	↑	↑
ANA	++	(+)	–	+	++
Rheumafaktor	–	–	–	–	+
HLA-Antigene	Assoziation mit DR5, 6, 8	Assoziation mit B27	–	Assoziation mit DR4	

MERKE Diagnostisch hinweisend ist die Morgensteifigkeit in den betroffenen Gelenken!

MERKE Eine augenärztliche Untersuchung muss wegen der Gefahr einer Uveitis bei jedem Subtyp der JIA erfolgen.

Differenzialdiagnosen: Folgende Differenzialdiagnosen eines Morbus Still müssen unbedingt ausgeschlossen werden: septische Arthritis (mit Osteomyelitis), Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Leukämie, systemische Vaskulitis-Syndrome, Kollagenosen, Sarkoidose, rheumatisches Fieber sowie Virusinfektionen (HBV, EBV, CMV).

Therapie: Eine physio- und ergotherapeutische Behandlung ist indiziert, um der Versteifung der Gelenke und Fehlhaltungen vorzubeugen.

PHARMA Die Therapie der JIA erfolgt auf mehreren **Stufen**:

- nichtsteroidale Antirheumatika (Naproxen, Ibuprofen, Indometacin, Diclofenac)
- krankheitsmodifizierende Medikamente (niedrigdosiertes Methotrexat oder Biologicals wie Etanercept oder Adalimumab)
- Glukokortikoide (Prednisolon)
  - systemisch: bei Still-Syndrom, wenn die Medikamente der Stufe 1 und 2 nur eine unzureichende Wirkung erzielen oder eine Perimyokarditis besteht
  - lokal: am Auge bei Iridozyklitis oder als intraartikuläre Injektion bei Mono- oder Oligoarthritis (Triamcinolon-Hexacetonid).

Prognose: Unbehandelt kann es zu folgenden Komplikationen kommen:

- Übergang nach > 6 Monaten in eine „extended form", bei der > 4 Gelenke betroffen sind bei Oligoarthritis Typ I; bei Oligoarthritis Typ II evtl. Übergang in eine Spondylitis ankylosans
- Beinachsenfehlstellung durch lokal beschleunigstes Wachstum und vorzeitigen Epiphysenschluss
- Baker-Zyste
- bleibende Augenschädigung (z. B. Sehbehinderung, Sekundärglaukom bei Oligoarthritis Typ I):
- Amyloidose (10 %) bei Still-Syndrom.

12 Blut und blutbildende Organe

12.1 Anämien

DEFINITION Erniedrigung des Hämoglobinwerts und/oder der Erythrozytenzahl unter den altersabhängigen Normwert.

Die verschiedenen Anämieformen werden eingehend im Kapitel Blut und blutbildende Organe (S. A 121) erläutert. Im Rahmen der Diagnosefindung und Beurteilung des Blutbildes bei Kindern gilt es immer daran zu denken, dass sich die Laborwerte altersabhängig ändern und daher auch dementsprechend beurteilt werden müssen:

- Der **Hb-Wert** beträgt am 1. Lebenstag rund 18,7 g/dl und sinkt bis zum 3. Lebensmonat auf rund 11,6 g/d (physiologische Trimenonanämie). Zum 1. Geburtstag beträgt er rund 12 g/d.
- Am **1. Lebenstag** hat ein Neugeborenes rund 5,5 Mio. Erythrozyten, im 3. Lebensmonat ca. 3,8 Mio. (**physiologische Trimenonanämie**). Danach findet sich wieder ein sukzessiver Anstieg bis ca. 5,4 Mio. bei männlichen und ca. 5,0 Mio. bei weiblichen Jugendlichen.
- Der **Anteil an HbF** beträgt in den ersten beiden Lebenswochen rund 75 % des Gesamthämoglobins. Zum 3. Lebensmonat fällt es deutlich ab.
- Das **MCV** liegt in den ersten beiden Lebenswochen i. d. R. noch bei > 100 fl, mit 3. Monaten bei ca. 88 fl und mit 1 Jahr bei 73 fl, ab dem 2. Lebensjahr gilt ein Wert von 75 fl als grobe untere Normgrenze.
- Das **MCH** beträgt am 1. Lebenstag rund 35 pg, im 3. Lebensmonat dann nur noch 23 pg. Danach steigt es wieder kontinuierlich an (grobe untere Normgrenze ab dem 2. Lebensjahr: 25 pg).

12.2 Bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems

Leukämien sind die häufigsten malignen Erkrankungen im Kindesalter, sie haben bei Kindern jedoch eine andere Häufigkeitsverteilung als bei Erwachsenen. Die chronisch-lymphatische Leukämie gibt es beispielsweise bei Kindern nicht. In diesem Kapitel wird vorrangig auf die die akute lymphatische Leukämie (ALL) eingegangen, da sie die häufigste Leukämie und auch die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter darstellt. Für die übrigen Leukämieformen (akute myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome und chronisch myeloische Leukämie) s. Neoplastische Erkrankungen S. A 585. Zur Langerhans-Histiozytose s. Dermatologie S. 711.

Tab. 12.1 gibt eine Übersicht über die altersabhängigen Normwerte des weißen Blutbilds und der Thrombozyten.

12.2.1 Akute lymphatische Leukämie

Synonym: akute lymphoblastische Leukämie, ALL

DEFINITION Neoplastische Erkrankung mit klonaler Proliferation unreifer lymphatischer Zellen mit sekundärer Ausbreitung in die lymphatischen Organe.

Epidemiologie: Die akute lymphatische Leukämie tritt mit einer Inzidenz von 1:2000 bei Kindern < 15 Jahren auf und ist die häufigste Leukämieform in dieser Altersgruppe (80 % aller Leukämien). Sie ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter. Der Altersgipfel liegt zwischen 1–5 Jahren. Jungen erkranken ca. 1,4-mal häufiger an ALL als Mädchen.

MERKE Die akute lymphatische Leukämie ist die häufigste Leukämie im Kindesalter. Patienten mit Down-Syndrom haben ein 15- bis 20-fach erhöhtes Risiko für eine ALL.

Tab. 12.1 Altersabhängige Normwerte des weißen Blutbilds und der Thrombozyten

Zellen	Neugeborene	Säuglinge	Kinder
Leukozyten	8000–30000/µl	9000–15000/µl	8000–12000/µl
neutrophile Granulozyten	61 %	25–65 %	35–70 %
stabkernige Granulozyten	-	0–10 %	0–10 %
eosinophile Granuloyzten	2 %	1–7 %	1–5 %
basophile Granulozyten	< 1 %	0–2 %	0–1 %
Monozyten	6 %	7–20 %	1–6 %
Lymphozyten	30 %	20–70 %	25–50 %
Thrombozyten	140000–190000	200000–470000	150000–400000

Im 1. Lebensjahr zeigt der Normwert der Thrombozyten eine starke Variabilität.

Ätiologie: Kinder mit kongenitalen Immundefizienzen (Ataxia teleangiectasia, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Agammaglobulinämie), mit chromosomalen Anomalien (Down- oder Fanconi-Syndrom) oder positiver Familienanamnese (z. B. Geschwister von ALL-Patienten) haben ein höheres Risiko für eine ALL. Die Exposition gegenüber Strahlen (z. B. durch Hochdosisradiotherapie) oder bestimmten Karzinogenen (Benzol, alkylierende Stoffe) erhöht ebenfalls das Risiko für eine ALL.

Einteilung: Entscheidende Bedeutung bei der Klassifikation der ALL kommt der **Immunphänotypisierung** (mittels Durchflusszytometrie nach Markierung spezifischer Zellantigene mit monoklonalen Antikörpern) zu. Aus zyto- und molekulargenetischen Untersuchungen kann ggf. die Risikokonstellation abgeleitet werden.

Der **FAB-Klassifikation** (s. Neoplastische Erkrankungen S. A588) liegen ausschließlich morphologische Kriterien zugrunde (**Tab. 12.2**).

Die **WHO-Klassifikation** der ALL basiert auf allen o. g. Verfahren. Sie ist derzeit für Therapie und Prognose relevant. Folgende Subtypen werden unterschieden:

- B-Vorläufer-ALL (83 %): Pro-B-ALL, Common ALL, Prä-B-ALL
- T-ALL (14 %): frühe T-ALL (Pro-T-ALL und Prä-T-ALL), kortikale (intermediäre) T-ALL und reife T-ALL
- reife B-ALL (3 %)
- AUL (akute unklassifizierbare Leukämie, kein Nachweis von B-, T- oder myeloischen Antigenen; < 1 %)
- ALL mit Koexpression myeloischer Marker (< 1 %).

Die **zytochemische Untersuchung** des Knochenmarkausstrichs bei ALL ergibt: PAS-positiv, saure-Phosphatase-positiv (T-ALL), Peroxidase-negativ (in Gegensatz zur AML), Esterase-negativ.

Klinik: Die häufigsten Symptome einer ALL sind:

- **Hepatosplenomegalie**
- **Fieber**
- **Lymphadenopathie**
- Blutungsneigung bei Thrombozytopenie (Hämatome, Petechien oder Purpura)
- **Knochen-** oder **Gelenkschmerzen**
- **Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Blässe**
- Appetitlosigkeit

Tab. 12.2 FAB-Klassifikation der ALL

FAB-Typ	Häufigkeit	Besonderheit	Blastenmorphologie
FAB L1	84 %	kindlicher Typ	einheitlich kleine Blasten mit kleinem Zellkern und gleichförmigem Chromatin, wenig Zytoplasma, leichte Basophilie
FAB L2	15 %	erwachsener Typ	uneinheitlich große Blasten mit unregelmäßigem Zellkern und ungleichförmigem Chromatin, variablem Zytoplasma, starke Basophilie
FAB L3	1 %	Burkitt-Typ (entspricht reifer B-ALL)	einheitlich große Blasten mit rundovalem Zellkern und feinem, gleichförmigen Chromatin, viel Zytoplasma, sehr starker Basophilie und deutlichen Vakuolen

- Gewichtsverlust
- bei Beteiligung des ZNS (Meningeosis leucaemica): Kopfschmerzen, Hirnnervenausfälle
- bei T-Zell-ALL: großer Thymustumor mit Atemwegsobstruktion und/oder oberer Einflussstauung
- bei B-Zell-Leukämie: Ileus durch große intraperitoneale Lymphome.

Knochen- und Gelenkschmerzen sind bei Säuglingen und jungen Kleinkindern schwer zu ermitteln. Diese Kinder nehmen häufig eine Schonhaltung ein und vermeiden Belastungen der schmerzenden Extremitäten.

Diagnostik: Bei Verdacht auf eine Leukämie sollten initial ein **Blutbild** und ein **Differenzialblutbild** angefordert werden. Dabei werden bei 50% der Patienten Leukozytenzahlen im Normbereich (mit hohem Anteil an Lymphoblasten) oder eine Leukozytose oder bei 20% der Patienten eine Hyperleukozytose (mit Werten > 30000/ µl) gefunden. Meist finden sich Anämie, Thrombozytopenie sowie eine verminderte Retikulozytenzahl infolge der verdrängten normalen Hämatopoese.

Weitere pathologisch auffallende Laborparameter sind:

- Leberwerte ↑
- Elektrolyte: Kalium ↑, Kalzium ↓ (Tumorlyse-Syndrom, s. Neoplastische Erkrankungen S. A576)
- Harnsäure ↑
- Kreatinin ↑
- LDH ↑
- Gerinnung ↓
- BSG ↑.

PATHO

Blut- und Knochenmarkausstrich sowie eine zytologische Untersuchung des Liquors zeigen folgende pathologische Befunde:

- **Blutausstrich:** Lymphoblasten im peripheren Blut (**Abb. 12.1**)
- **Knochenmarkausstrich:** hohe Zelldichte, 50–95% lymphatische Vorläuferzellen (Lymphoblasten) mit typischem, leicht basophilem Zytoplasma
- **Liquorzytologie:** zum Ausschluss oder Nachweis einer **Meningeosis leucaemica**.

MERKE Die Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut schließt bei Panzytopenie eine Leukämie nicht aus. Bei akuten Leukämien machen Blasten **> 25%** der kernhaltigen Zellen im Knochenmark aus.

Eine infektiologische Diagnostik zum Ausschluss von infektiösen Fieberursachen ist notwendig (z. B. Blutkultur). Weitere Untersuchungen wie EKG und Fundoskopie können indiziert sein.

RADIO

Folgende bildgebende Verfahren finden Anwendung bei der ALL:

- Abdomensonografie: zur Diagnostik von Hepatosplenomegalie, intraabdominalen Lymphomen oder Niereninfiltration.

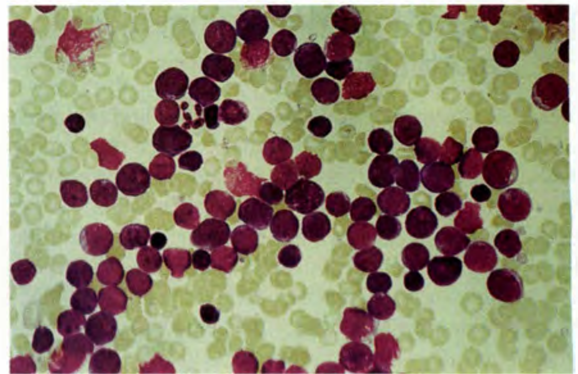


Abb. 12.1 **Blutausstrich bei ALL.** Lymphoblasten vom Typ FAB L1/2. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen: zum Nachweis einer Mediastinalverbreiterung bzw. eines Thymus-Tumors bei T-Zell-ALL
- Röntgen des Skeletts: bei Verdacht auf pathologischen Lokalprozess, z. B. Osteolysen, submetaphysäre Aufhellungsbänder (leukämische Banden)
- Schädel-MRT (oder CCT): zum Nachweis von leukämischen Infiltraten im Gehirn oder von zerebralen Komplikationen (z. B. Hirnblutung).
- CT-Thorax und MRT-Abdomen kommen nur zum Einsatz, wenn Sonografie des Abdomens oder Röntgen-Thorax keinen eindeutigen Befund zeigen.
- Ein MRT der Extremitäten (oder Ganzkörper-MRT) dient zur Ermittlung der Markraumausbreitung (nicht routinemäßig).

Differenzialdiagnosen: Wegen der **uncharakteristischen Allgemeinsymptome** sollten Erkrankungen des Bewegungsapparats (keine Thrombo- und Leukopenie) sowie andere Ursachen einer Lymphadenopathie sowie Hepatosplenomegalie oder andere Tumorerkrankungen (Knochenmetastasen, Neuroblastom) ausgeschlossen werden. Als Ursachen einer **Panzytopenie** sollten folgende Krankheitsbilder ausgeschlossen werden: AML, aplastische Anämie, Myelosuppression (Medikamente, CMV), EBV-Infektion oder Lymphome.

Therapie: Die Therapieplanung orientiert sich am ALL-Subtyp (nach WHO-Klassifikation) und den individuellen Prognosefaktoren. Kinder mit einem hohen Risiko erhalten eine „intensivierte" Chemotherapie. Bei diesen Patienten oder bei Patienten mit > 5% Blasten im KM nach Induktionstherapie wird nach einer intensivierten Chemotherapie 3–4 Monate nach Beginn der Remission eine allogene hämatologische Stammzelltransplantation (HSZT) angestrebt.

Nur bei Patienten mit T-Zell-ALL oder schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie ist eine prophylaktische Bestrahlung indiziert. Bei nachgewiesener Meningeosis leucaemica ist eine ZNS-Bestrahlung immer notwendig.

Säuglinge sollten wegen möglicher Spätschäden jedoch nie eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung erhalten.

Zu den einzelnen Chemotherapiephasen s. auch Neoplastische Erkrankungen S. A575. Die Dauer der einzelnen Phasen und die Kombination der Medikamente sind vom Subtyp der ALL und dem damit verbundenen Risikoprofil abhängig. Bei einer ALL (WHO: alle Subtypen bis auf die reife B-Zell-ALL, FAB: L1 und L2) werden folgende Chemotherapeutika angewandt:

- Induktion: Prednison, Vincristin, Daunorubicin (Anthrazyklin), Asparaginase, Methotrexat, Cyclophosphamid, Cytarabin, Mercaptopurin
- intrathekale Therapie: Methotrexat, ggf. Cytarabin, ggf. Prednison
- Konsolidierung: Mercaptopurin, Methotrexat
- Reinduktion: Dexamethason, Asparaginase, Doxorubicin (Anthrazyklin), Vincristin, Cytarabin, Cyclophosphamid, Thioguanin
- Erhaltung: Methotrexat, Mercaptopurin.

Die intrathekale Therapie erfolgt zeitlich zur Induktionsphase. Die Erhaltungstherapie erfolgt bis 2 Jahre nach Diagnose.

Besonderheiten:

- Eine intrathekale Chemotherapie wird sowohl bei nachgewiesenem ZNS-Befall als auch präventiv durchgeführt.
- Unter der Chemotherapie ist eine Infektionsprophylaxe mittels Antibiotika und Antimykotika indiziert.

Komplikationen:

- Infolge der zytotoxischen Therapie kann ein Tumorlyse-Syndrom mit Hyperkaliämie, Hyperurikämie und akutem Nierenversagen auftreten, das seinerseits die Therapie mit Rasburicase erfordert.
- Die Prednisongabe kann ein iatrogenes transientes Cushing-Syndrom auslösen.
- Eine ZNS-Bestrahlung kann zu einem Hypopituitarismus mit konsekutiver Wachstumsstörung führen.

Rezidivtherapie: Rezidive können im Knochenmark, im ZNS und bei Jungen im Hoden sowie als isolierte Infiltrate auch an anderen Lokalisationen auftreten (Ovarialrezidive bei Mädchen sind sehr selten).

Die Therapie eines Rezidivs ist von seinem Zeitpunkt und seiner Lokalisation sowie von der Intensität der Ersttherapie abhängig. Bei frühen medullären Rezidiven (< 12–18 Monaten) ist wegen der schlechten Prognose eine allogene HSZT indiziert. Bei Patienten mit späten, extramedullären Rezidiven kann eine Chemotherapie ausreichen. Eine Bestrahlung kann, abhängig von einer evtl. vorausgegangenen Strahlendosis, erwogen werden.

Prognose: Bei Kindern ist nach einer Chemotherapie eine Vollremission mit normalem Knochenmarksbefund („Heilung") möglich, die 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) liegt bei über 80 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 75 %.

Hochrisikopatienten mit einer schlechten Prognose (5-JÜR zwischen 10–60 %) zeigen folgende Merkmale:

- Alter bei Manifestation < 1 Jahr und > 10 Jahre
- initiale Leukozytenzahl > 50000/ µl im Blut
- chromosomale Translokationen, v. a. t(9;22) (Philadelphia-Chromosom), t(4;11) (Vorkommen v. a. bei Säuglingen und Kleinkindern) und t(8;14)
- Hypoploidie der Blasten (< 46 Chromosomen)
- ZNS-Manifestation
- männliches Geschlecht.

Patienten mit einer Translokation t(12;21) haben eine günstige Prognose.

Als Sekundärmalignome nach einer ALL können v. a. Hirntumoren (nach Schädelbestrahlung und/oder intrathekaler Chemotherapie) oder eine AML auftreten.

> **MERKE** Das Alter des Kindes bei der Manifestation der ALL und die Höhe der initialen Leukozytenwerte haben prognostisch die größte Bedeutung.

12.3 Blutungserkrankungen

Siehe Blut und Blutbildung S. A136.

13 Herz und Kreislauf

13.1 Angeborene Herzfehler

Epidemiologie: Angeborene Herzfehler kommen bei 0,5–0,8 % der Neugeborenen vor.

Ätiologie: 85 % aller angeborenen Herzfehler haben eine **multifaktorielle** Genese (z. B. bei VACTERL- oder CHARGE-Assoziation). Nur ca. 10 % aller Herzfehler liegt eine primär genetische Ursache zugrunde (z. B. Mitralklappenprolaps bei Ehlers-Danlos-Syndrom, VSD und PDA bei Trisomie 13 und 18, VSD, Av-Kanal und Fallot-Tetralogie bei Down-Syndrom). Bei einer positiven Familienanamnese ist das Risiko für eine kardiale Fehlbildung erhöht. Ca. 5 % aller Herzfehler entstehen durch pränatale Einflüsse wie mütterliche Grunderkrankungen oder Medikamenteneinnahme (**Tab. 13.1**). Die vulnerable Phase der Herzentwicklung ist die 3.–8. Schwangerschaftswoche.

Einteilung: Angeborene Herzfehler können nach verschiedenen Kriterien klassifiziert werden:
- zyanotische Herzfehler mit Rechts-links-Shunt: Fallot-Tetralogie, D-TGA, hypoplastisches Linksherz-Syndrom, Lungenvenenfehlmündung, TAC, Trikuspidalatresie, Ebstein-Anomalie
- azyanotische Herzfehler mit Links-rechts-Shunt: VSD, ASD, PDA, AVSD
- Herzfehler mit ductusabhängigem pulmonalem Blutfluss: kritische Pulmonalstenose, Pulmonalatresie, Trikuspidalatresie, Ebstein-Anomalie
- Herzfehler mit ductusabhängigem systemischem Blutfluss: kritische Aortenstenose, ISTA, hypoplastisches Linksherz-Syndrom

Tab. 13.1 **Pränatale Einflussfaktoren auf die Herzentwicklung**

Risikofaktoren	Herzfehler
Grunderkrankungen der Mutter	
Kollagenosen (z. B. SLE)	kongenitaler AV-Block, endomyokardiale Fibrose
Diabetes mellitus	VSD, D-TGA, Aortenstenose, ISTA
Phenylketonurie	Fallot-Tetralogie, hypoplastisches Linksherz-Syndrom, ISTA
Infektionen während der Schwangerschaft	
Röteln	VSD, PDA, Pulmonalstenose
Coxsackie B-Virus	Myokarditis
Medikamente und Drogen während der Schwangerschaft (s. auch **Tab. 6.1***)*	
Phenytoin	Aorten-, Pulmonalstenose
Lithium	ASD, Trikuspidalatresie, Ebstein-Anomalie
Isotretinoin	Truncus arteriosus communis
Acetylsalicylsäure	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
Alkoholabusus	VSD, Pulmonalstenose

- Obstruktionen des linken Ventrikels: Aortenstenose, ISTA
- Obstruktionen des rechten Ventrikels: Pulmonalstenose, Pulmonalatresie
- Herzfehler mit aberrierenden Gefäßen: rechtsseitiger Aortenbogen, Bland-White-Garland-Syndrom, Lungenvenenfehlmündungen, Koronarfisteln, TGA
- Lageanomalien des Herzens: Dextrokardie oder Dextropositio cordis
- Isomerie-Syndrome: linksatriales (Polysplenie-Syndrom) oder rechtsatriales (Asplenie-Syndrom) Isomerie-Syndrom.

13.1.1 Herzfehler mit Links-rechts-Shunt (ohne Zyanose)

Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Epidemiologie: 30–35 % aller angeborenen Herzfehler sind Ventrikelseptumdefekte.

PATHO

Pathogenese: Durch die pathologische Shuntverbindung zwischen den beiden Herzkammern entwickelt sich nach dem postpartalen Abfall des Lungenwiderstands ein Links-rechts-Shunt zwischen den Herzkammern (**Abb. 13.1**). Dadurch kommt es zu einer Rezirkulation des Blutes durch die pulmonalen Gefäße.

Das Shuntvolumen ist von der Größe des VSD und dem Verhältnis der Strömungswiderstände zwischen großem und kleinem Kreislauf abhängig. Bei größeren Defekten ist auch das Rezirkulationsvolumen größer, was eine Druck- und Volumenbelastung des rechten Herzens und eine Volumenbelastung des linken Herzens verursachen kann. Übersteigt der Druck im rechten Ventrikel denjenigen des linken Ventrikels, kommt es zur **Shuntumkehr** (nun Rechts-links-Shunt) und damit zur zentralen Zyanose (sog. **Eisenmenger-Reaktion**). Bei unbehandelten, großen Defekten entwickelt sich infolge der pulmonalen Widerstandserhöhung (Vasokonstriktion der Arteriolen im Lungenkreislauf) bereits im 2. Lebensjahr eine sekundäre pulmonale Hypertonie. Eine Eisenmenger-Reaktion mit fixierter pulmonaler Hypertonie ist **irreversibel**.

Ein Ventrikelseptumdefekt kann unterschiedlich lokalisiert sein. Es werden unterschieden:
- Typ I: infundibulärer/bulbärer VSD (5 %)
- **Typ II: perimembranöser VSD** (80 %)
- Typ III: AV-Kanal-Typ/atrioventrikuloseptaler Defekt (AVSD) (11 %)
- Typ IV: muskulärer VSD (2–7 %); beim muskulären VSD sind auch mehrere Defekte (sog. **„Swiss-Cheese-VSD"**) möglich.

Klinik: Kleine, hämodynamisch unbedeutende Ventrikelseptumdefekte verursachen i. d. R. keine Symptome. Größere, hämodynamisch relevante Defekte werden i. d. R. in den ersten Lebenswochen und -monaten mit

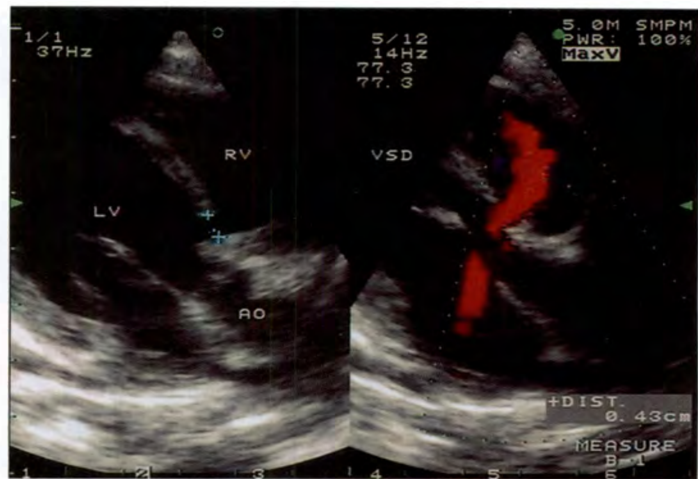


Abb. 13.1 Perimembranöser Ventrikelseptumdefekt. Links-rechts-Shunt auf Kammerebene. RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, Ao = Aorta. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

den Symptomen einer Herzinsuffizienz mit Tachykardie, Tachypnoe, Schwitzen, Trinkschwäche, Gedeihstörung und Belastungsdyspnoe klinisch manifest. Eine Zyanose besteht nicht.

RADIO

Diagnostik: Bei der **Auskultation** des Neugeborenen fällt ein mittellautes, hochfrequentes, raues Holosystolikum mit PM über dem 3.–4. ICR links auf. Kleinere Defekte verursachen ein lauteres Geräusch als große Defekte (Merkhilfe: viel Lärm um nichts). Bei ansteigendem pulmonalen Widerstand nimmt das Systolikum einen spindelförmigen Charakter an und der 2. Herzton wird lauter. Das Systolikum kann auch erst später, d. h. in den ersten Lebenswochen auffallen, wenn sich der Links-rechts-Shunt nach abgeschlossener kardiopulmonaler Adaptation ausgebildet hat.

Das **EKG** ist bei kleinem VSD unauffällig. Bei hämodynamisch relevanten Defekten werden Zeichen einer linksventrikulären und ggf. rechtsventrikulären Volumenbelastung gefunden.

Mittels **Echokardiografie** können Lage, Größe und hämodynamische Relevanz des VSD bestimmt werden. Insbesondere bei infundibulärem VSD sollte eine Beteiligung von Aorten- oder Pulmonalklappe (Prolaps durch den VSD) ausgeschlossen werden. Shuntrichtung und -volumen sind mittels Dopplerfunktion darstellbar; auch der Druckgradient zwischen den Ventrikeln kann dopplersonografisch annähernd bestimmt werden.

Im **Röntgen-Thorax** fallen ab einem mittelgroßen Defekt Kardiomegalie, vermehrte Lungengefäßzeichnung und eine prominente A. pulmonalis auf.

Eine Herzkatheteruntersuchung ist bei einem VSD nicht zwingend notwendig. Sie ermöglicht eine exakte Messung des Shuntvolumens sowie die Erfassung der Hämodynamik im Lungenkreislauf (pulmonalarterieller Druck und pulmonaler Widerstand).

Therapie: Die Therapie von Ventrikelseptumdefekten ist von der Größe und der hämodynamischen Relevanz abhängig.

- Kleine, perimembranöse Defekte verschließen sich häufig spontan in den ersten Lebensjahren.
- Mittelgroße Defekte (< 5 mm), die bei noch normalem Druck im Lungenkreislauf hämodymisch bedeutsam sind, können sich auch spontan verkleinern bzw. verschließen. Ein operativer Verschluss sollte nach Möglichkeit erst nach dem 2. Lebensjahr erfolgen. Die **Operationsindikation** besteht, wenn der Links-rechts-Shunt **mehr als 40 % des Lungenstromvolumens** ausmacht. Mittelgroße Defekte (v. a. ein perimembranöser und muskulärer VSD) können interventionell durch über den Herzkatheter eingebrachte Okkludersysteme verschlossen werden.
- Große Defekte mit hämodynamischer Relevanz und Symptomen der Herzinsuffizienz sollten bis zum 6. Lebensmonat operativ verschlossen werden. Dabei wird der Defekt unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zumeist mit einem Patch verschlossen (s. Chirurgie S. 173).

Zusätzlich ist eine medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz notwendig. Kinder mit VSD benötigen eine Endokarditisprophylaxe (s. Herz-Kreislauf-System S. A61).

MERKE Wenn eine fixierte Eisenmenger-Reaktion eingetreten ist, ist eine Korrekturoperation des VSD kontraindiziert.

Vorhofseptumdefekt (ASD)

Epidemiologie: 10 % aller angeborenen Herzfehler.

PATHO

Pathogenese: Es besteht eine pathologische Shuntverbindung auf Vorhofebene mit Links-rechts-Shunt, da der Druck im linken Vorhof höher als der Druck im rechten Vorhof ist. Dadurch kommt es zur Rezirkulation des Blutes durch die Lungenstrombahn mit einer daraus resultierenden rechtsatrialen und rechtsventrikulären Volumenbelastung. Infolge eines ASD kann eine pulmonale Hypertonie entstehen.

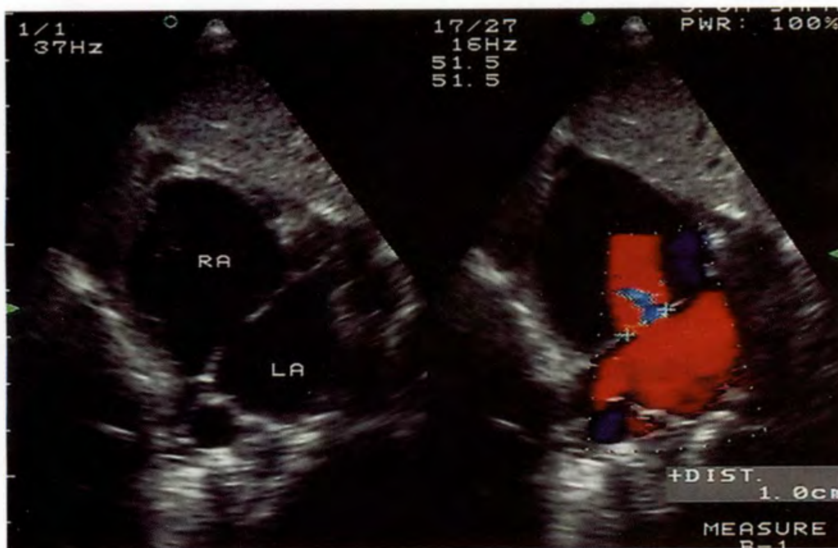


Abb. 13.2 Atriumseptumdefekt in Secundum-Position. Links-rechts-Shunt auf Vorhofebene. RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Atriumseptumdefekte (ASD) werden nach ihrer Lokalisation eingeteilt:

- **Ostium-primum-Defekt** (**ASD I**, 30 %): im unteren Bereich des Vorhofs nahe der AV-Klappenebene gelegen. Häufig in Kombination mit einer Mitralklappenspalte, selten mit einer Trikuspidalklappenspalte. Beide AV-Klappen inserieren auf gleicher Höhe.
- **Ostium-secundum-Defekt** (**ASD II, 60–70 %**): zentral in der Fossa ovalis gelegen
- **Sinus-venosus-Defekt** (5 %): nahe der Einmündung der V. cava superior oder inferior.

ASD II und Sinus-venosus-Defekt können mit Lungenvenenfehlmündungen (S. 548) assoziiert sein, ein ASD I mit einem AVSD (S.544).

Klinik: Bei hämodynamisch relevanten, großen ASD stehen Gedeihstörung, verstärktes Schwitzen, Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung im Vordergrund. Kleine ASD fallen im Kindesalter durch eine erhöhte Anfälligkeit für bronchopulmonale Infekte auf. Ab der Adoleszenz können, neben einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit, Palpitationen als Zeichen supraventrikulärer Rhythmusstörungen auftreten. Eine Zyanose besteht nicht.

Diagnostik: Der ASD selbst verursacht kein Geräusch, lediglich der gesteigerte Blutstrom führt zu einem uncharakteristischen Systolikum im 2.–3. ICR links parasternal, das bis in den Rücken fortgeleitet sein kann. Diagnostisch wegweisend ist ein **fixiert gespaltener 2. Herzton**.

Das EKG zeigt bei einem ASD II ein P dextroatriale (bei großem ASD ein P biatriale) und einen Rechtstyp mit Volumenbelastung des rechten Ventrikels sowie evtl. einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Bei einem ASD I kann postnatal ein Linksüberwiegen bestehen.

RADIO

Echokardiografisch lassen sich Lage und Ausdehnung des Defekts, das Shuntvolumen und die rechtsventrikuläre Volumenbelastung erfassen. Bei spät diagnostiziertem ASD kann der rechte Ventrikel vergrößert sein.

Im Röntgen-Thorax erscheint der Truncus pulmonalis prominent, die Lungengefäßzeichnung ist verstärkt.

Eine Herzkatheteruntersuchung wird nur dann durchgeführt, wenn der gleichzeitige interventionelle Verschluss des ASD möglich ist.

MERKE Die Diagnose ASD wird in den meisten Fällen erst nach dem 3. Lebensjahr gestellt.

Therapie: Kleine Defekte können sich innerhalb der ersten 18 Lebensmonate **spontan** verschließen.

Defekte vom Typ **ASD II** werden i. d. R. **interventionell mittels Okkluder-Systemen** verschlossen. Große ASD II sollten dagegen frühzeitig chirurgisch versorgt werden, insbesondere wenn eine Herzinsuffizienz auftritt. Wegen ihrer Lage können ASD-I- und Sinus-venosus-Defekte nur operativ verschlossen werden. Vgl. Chirurgie S. 172 Patienten nach ASD-Verschluss müssen lebenslang eine Endokarditisprophylaxe einhalten.

Prognose: Nach dem Verschluss von atrialen Septumdefekten gelten die Patienten als geheilt. Sie haben jedoch ein leicht erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen. Bei unbehandelten Patienten muss man ab dem Erwachsenenalter mit Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflattern, -flimmern und Arrhythmia absoluta rechnen.

Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)

Synonym: AV-Kanal, Endokardkissendefekt

Epidemiologie: Atrioventrikuläre Septumdefekte machen 3–4 % aller angeborenen Herzfehler aus. Der AVSD kommt gehäuft bei Neugeborenen mit Trisomie 21 vor.

PATHO

Pathogenese: Defekte des atrioventrikulären Septums können in 2 verschiedenen Formen vorkommen:

- **partieller AVSD:** Kombination von ASD I und Inlet-VSD mit geringgradig ausgeprägter Dysplasie beider AV-

Klappen. Die AV-Klappen besitzen zwar einen gemeinsamen Ring, sind jedoch morphologisch und funktionell voneinander getrennt.

- **kompletter AVSD:** Kombination von ASD I und hämodynamisch relevantem VSD mit gemeinsamer, dysplastischer und insuffizienter AV-Klappe, die aus 4–7 Klappensegeln („Brückensegeln") bestehen kann. Die Sehnenfäden der linken Klappenanteile können bei schweren Formen im rechten Vorhof inserieren.

Die Aorta ist wegen des gemeinsamen AV-Klappenrings nach vorn verlagert.

Die Hämodynamik eines partiellen AVSD entspricht weitgehend der eines VSD. Ein kompletter AVSD führt zu einem hämodynamisch bedeutsamen Links-rechts-Shunt, insbesondere vom linken Ventrikel in das rechte Atrium. Die Lungendurchblutung ist dadurch stark erhöht.

Klinik: Betroffene Kinder zeigen eine Gedeihstörung und häufige bronchopulmonale Infekte. Eine Herzinsuffizienz kann sich ab dem 1.–2. Lebensmonat manifestieren.

Diagnostik: Auskultatorisch fallen beim AVSD ein Systolikum im 3.–4. ICR links und ein betonter 2. Herzton auf. Bei einer begleitenden Mitralinsuffizienz ist das Systolikum weich mit PM über der Herzspitze und Fortleitung in die Axilla.

Das EKG zeigt einen **überdrehten Linkstyp**. Im weiteren Verlauf treten biventrikuläre Belastungszeichen und ein P dextroatriale auf. Die meisten Patienten mit kompletten AVSD haben eine atrioventrikuläre Leitungsverzögerung (AV-Block I°).

RADIO

Der Röntgen-Thorax zeigt eine Kardiomegalie und eine verstärkte Lungengefäßzeichnung. Der nach vorn verlagerte **Abgang der Aorta** imponiert **„Schwanenhals"**-ähnlich.

In der Echokardiografie ist das Ausmaß des Septumdefektes darstellbar. Bei einem partiellen AVSD inserieren die beiden AV-Klappen auf der gleichen Höhe bzw. gehen ineinander über. Bei einem kompletten AVSD lässt sich die insuffiziente gemeinsame AV-Klappe mit ihren Brückensegeln darstellen.

Eine Herzkatheteruntersuchung ist nur zur Bestimmung des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstands indiziert.

Therapie: Die Herzinsuffizienz erfordert eine medikamentöse Therapie (S. 552).

Abhängig vom Schweregrad der klinischen Symptomatik sollte eine operative Korrektur möglichst früh (4.–6. Lebensmonat) durchgeführt werden. Sowohl Vorhofals auch Ventrikelseptumdefekt werden mittels Patch verschlossen und dabei auch die Klappenanomalie korrigiert.

Prognose: Nach der operativen Korrektur können Klappenvitien auftreten. Sehr selten kommt es postoperativ zu Störungen der atrioventrikulären Überleitung, die eine Schrittmachertherapie erfordern. Unbehandelt sterben die meisten Patienten im Alter von 2–3 Jahren.

Persistierender Ductus arteriosus Botalli

Epidemiologie: Etwa 10 % aller angeborenen Herzfehler.

PATHO

Pathogenese: Der Ductus arteriosus Botalli, der sich normalerweise innerhalb der ersten Lebenstage verschließen sollte, bleibt bestehen und führt zu einem Links-rechts-Shunt mit vermehrter linksatrialer und linksventrikulärer Volumenbelastung. Durch die Überlastung des Lungenkreislaufs kann zudem eine pulmonale Hypertonie entstehen.

Beim Frühgeborenen wird der PDA meist durch die Unreife des Kindes verursacht (erniedrigter Sauerstoffpartialdruck, hohe Prostaglandinspiegel), während bei Neugeborenen und Säuglingen meist strukturelle Anomalien zugrunde liegen.

Klinik: Dyspnoe und Gedeihstörung. Der Links-rechts-Shunt führt außerdem zu einer Minderversorgung im Systemkreislauf, die sich bei Frühgeborenen durch nekrotisierende Enterokolitis, akutes Nierenversagen und Hirnblutungen äußern kann.

Diagnostik: In der klinischen Untersuchung fallen ein hebender Puls („Pulsus celer et altus"), Schwankungen in der peripheren Sauerstoffsättigung und eine große Blutdruckamplitude auf.

Bei einem kleinen Ductus lässt sich lediglich ein Systolikum im 2. ICR links parasternal auskultieren, während ein mittelgroßer bis großer Ductus durch ein kontinuierliches „Maschinengeräusch" (systolisches Crescendo und diastolisches Decrescendo) gekennzeichnet ist.

Das EKG zeigt bei einem hohen Shuntvolumen eine linksventrikuläre Volumenbelastung an.

RADIO

Der PDA kann **echokardiografisch** nachgewiesen werden. Dopplersonografisch wird das Ausmaß des Links-rechts-Shunts bestimmt. Im Röntgen-Thorax kann eine Kardiomegalie sichtbar sein. Die Lungengefäßzeichnung ist verstärkt.

Therapie: Bei Frühgeborenen kommt es im Verlauf häufig zu einem spontanen Verschluss des Ductus arteriosus, bei reifen Neugeborenen dagegen selten.

PHARMA

Bei Früh- und Neugeborenen kann der Verschluss eines hämodynamisch relevanten Ductus arteriosus durch **Prostaglandinsynthesehemmer** wie Indometacin oder Ibuprofen ausgelöst werden.

Falls bei Frühgeborenen der medikamentöse Therapieversuch scheitert, sollte der Ductus arteriosus ligiert werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird primär ein interventioneller Ductusverschluss angestrebt.

13.1.2 Herzfehler mit Rechts-links-Shunt (mit Zyanose)

Fallot-Tetralogie

DEFINITION Kombination aus folgenden Herzfehlern (Abb. 13.3):

- valvuläre oder infundibuläre **Pulmonalstenose** mit Hypoplasie der beiden Pulmonalishauptäste

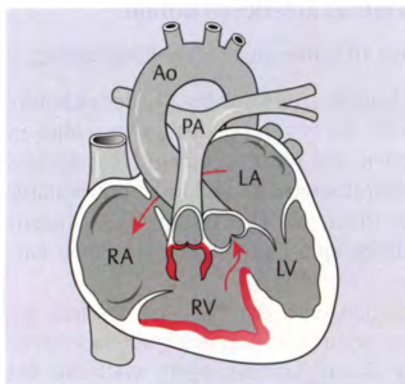


Abb. 13.3 **Fallot-Tetralogie.** Rechts-links-Shunt durch VSD bei Pulmonalstenose. RA = rechter Vorhof, LA = linker Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, Ao = Aorta, PA = Pulmonalarterie. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

- **rechtsventrikuläre Hypertrophie**
- **subaortaler VSD**
- über dem VSD reitende, ante- und dextroponierte **Aorta**.

In 20 % d.F. besteht zusätzlich noch ein Atriumseptumdefekt (sog. **Fallot-Pentalogie**)

Epidemiologie: 10–11 % aller angeborenen Herzfehler entfallen auf die Fallot-Tetralogie (TOF). Die TOF kommt gehäuft bei Kindern mit DiGeorge-Syndrom vor.

PATHO

Pathogenese: Ursache ist eine in der Embryonalphase erfolgte Verlagerung des rechtsventrikulären infundibulären Septums nach vorn, wodurch die rechte Ausflussbahn eingeengt wird.

Das Ausmaß der Pulmonalstenose und der Hypoplasie der beiden Pulmonalarterien bestimmen die Schwere des Krankheitsbildes. Bei **leicht ausgeprägter** Pulmonalstenose besteht überwiegend ein Links-rechts-Shunt mit geringer Zyanose (sog. „pink fallot"). Bei **stärker ausgeprägter Obstruktion** überwiegt jedoch ein Rechts-links-Shunt über den VSD, da der Widerstand im rechten Ausflusstrakt wegen der Pulmonalstenose höher ist als im linken. Die Folge ist eine schwere Zyanose (sog. „blue fallot").

Klinik: Bei Geburt ist die **Zyanose** häufig nur mäßig ausgeprägt. Neugeborene und Säuglinge sind tachypnoeisch und zeigen eine Gedeihstörung. Eine gefürchtete Komplikation der Fallot-Tetralogie sind **Zyanoseanfälle** (auch „blue spells" oder „Tet spells"), die ab den ersten Lebenswochen auftreten können und durch sympathikusvermittelte Spasmen der rechtsventrikulären infundibulären Muskulatur ausgelöst werden. Sie sind durch eine schwere Hypoxämie bis hin zu Azidose und Bewusstlosigkeit gekennzeichnet und treten v. a. bei körperlicher Anstrengung wie Trinken oder Schreien auf. Eine schnellstmögliche operative Korrektur ist notwendig.

Bei länger persistierender Zyanose kommt es zu **Polyglobulie**, **Trommelschlegelfingern** und -zehen und Uhrglasnägeln. Kleinkinder mit nichtkorrigierter Fallot-Tetralogie (heute selten) nehmen häufig eine Hockstellung ein, um durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes die pulmonale Durchblutung zu verbessern.

Die **Auskultation** ergibt ein raues 2/6–3/6 Systolikum im 2.–3. ICR links parasternal mit Fortleitung in den Rücken und einen singulären 2. HT.

Das **EKG** zeigt charakteristischerweise einen Rechtstyp (Cave: beim Neugeborenen schwierig vom physiologischen Rechtstyp abzugrenzen!), ein P dextroatriale und eine deutliche Rechtsherzhypertrophie.

RADIO

Die Fallot-Tetralogie wird mittels **Echokardiografie** diagnostiziert. Im **Röntgen-Thorax** zeigt das Herz eine Holzschuhform und aufgrund der hypoplastischen Lungenarterien eine verminderte Lungengefäßzeichnung. Das Pulmonalissegment erscheint leer.

Die Herzkatheteruntersuchung dient der Messung der intrakardialen Druckverhältnisse sowie des Rechts-links-Shunts und der Operationsplanung. Präoperativ können mittels Katheterintervention irreguläre aortopulmonale Kollateralgefäße verschlossen werden.

PHARMA

Therapie: Neugeborene, die eine periphere Sauerstoffsättigung < 70 % aufweisen, sollten **Prostaglandin E** erhalten, um einen Verschluss des Ductus arteriosus zu verhindern. **β-Blocker** (z. B. Propranolol i. v.) werden – neben **Morphin** zur Sedierung – im akuten hypoxämischen Anfall eingesetzt.

Zur Nachlaststeigerung können bei einem Neugeborenen im Zyanoseanfall die Knie an die Brust gepresst werden, was aus praktischen Gründen jedoch nicht immer möglich ist.

In den ersten 6 Lebensmonaten wird eine **operative Korrektur** angestrebt (s. Chirurgie S. 173).

Komplette Transposition der großen Arterien (D-TGA)

DEFINITION Die Pulmonalarterie entspringt aus dem linken Ventrikel, die Aorta aus dem rechten, wodurch der Lungen- und Körperkreislauf parallel geschaltet sind. Bei ⅓ der Patienten liegt eine komplexe Transposition mit weiteren kardialen Anomalien vor.

PATHO

Epidemiologie und Pathogenese:
Komplette Transpositon: 5 % aller angeborenen Herzfehler. Die Aorta entspringt aus der morphologisch rechten Herzkammer und **liegt vor und rechts** des Truncus pulmonalis (**Dextropositio aortae**, daher D-TGA). Der Truncus pulmonalis entspringt aus dem morphologisch linken Ventrikel. Bei der D-TGA sind System- und Pumonalkreislauf daher parallel geschaltet. Die betroffenen Neugeborenen können nur überleben, wenn zusätzliche Shuntverbindungen auf Vorhof- oder Ductusebene bestehen. Man unterscheidet 2 Formen:

- **einfache D-TGA** (bei ⅔ der Patienten): Außer PDA und Vorhofseptumdefekt bestehen keine weiteren kardialen Anomalien.
- **komplexe D-TGA** (bei ⅓ der Patienten): z. B. hämodynamisch relevante Ventrikelseptumdefekte, subvalvuläre

oder valvuläre Pulmonalstenose, Mitral- oder Aortenisthmusstenose.

Korrigierte Transposition: Zusätzlich besteht eine atrioventrikuläre Diskordanz (1 % aller angeborenen Herzfehler). Der rechte Vorhof führt zum morphologisch linken Ventrikel, dem der Truncus pulmonalis entspringt, während der linke Vorhof in den morphologisch rechten Ventrikel mündet, der die Aorta versorgt. Die Aorta liegt zwar vor, jedoch links des Truncus pulmonalis (daher L-TGA). Bei L-TGA mit großem VSD besteht das Risiko tachykarder Herzrhythmusstörungen, während eine L-TGA ohne VSD häufig mit einem kompletten AV-Block oder einem WPW-Syndrom assoziiert ist.

Klinik: Bereits postpartal fallen die von einer **D-TGA** betroffenen Neugeborenen durch eine **Zyanose** auf, die lebensbedrohlich sein kann, wenn keine ausreichenden Shuntverbindungen zwischen beiden Kreisläufen bestehen und sich der Ductus arteriosus verschließt. Eine Rechtsherzinsuffizienz kann innerhalb der ersten Lebenstage eintreten.

Die **L-TGA** ist ein **azyanotischer Herzfehler**, der im Kindesalter häufig asymptomatisch ist und sich in der Adoleszenz durch Herzrhythmusstörungen manifestiert. Begleitfehlbildungen, wie z. B. ein VSD, können Symptome verursachen.

Diagnostik: Bei D-TGA kann ein leises Systolikum im 2. ICR links und ein lauter oder singulärer 2. Herzton auskultiert werden. Das EKG ergibt außer dem bei Neugeborenen ohnehin bestehenden Rechtstyp keinen richtungweisenden Befund.

RADIO

Die Diagnose wird **echokardiografisch** gestellt. Der **Röntgen-Thorax** zeigt bei D-TGA eine Kardiomegalie und ein schmales oberes Mediastinum, da Aorta und Truncus pulmonalis hintereinander entspringen. Das Herz ist quergelagert und zeigt die Form eines liegenden Eis. Eine **Angiografie** ist indiziert, um den Abgang der Koronararterien darzustellen.

Therapie:

PHARMA

Der Ductus arteriosus muss postnatal mittels Prostaglandin E offengehalten werden. Zum einen bleibt dadurch eine Shuntverbindung zwischen beiden Kreisläufen bestehen, zum anderen wird durch die vermehrte Volumenbelastung der linke Ventrikel „trainiert", damit er im Falle einer arteriellen Switchoperation den systemischen Blutdruck aufbauen kann.

Falls auf Vorhofebene keine Shuntverbindung zwischen beiden Kreisläufen besteht, ist eine palliative Ballonatrioseptostomie nach Rashkind zur Erweiterung des Foramen ovale indiziert .

Innerhalb der ersten beiden Lebenswochen sollte eine **arterielle Switchoperation** (Korrekturoperation) durchgeführt werden, bei der Aorta und Truncus pulmonalis in ihre normale Position gebracht werden. Siehe auch Chirurgie S. 175).

Hypoplastisches Linksherz-Syndrom

DEFINITION Beim hypoplastischen Linksherz-Syndrom (HLHS) bestehen:
- Hypoplasie des linken Ventrikels
- Stenose oder Atresie von Mitral- und Aortenklappe
- Hypoplasie der Aorta ascendens und des Arcus aortae vor der Mündung des Ductus arteriosus
- Shunt auf Vorhofebene.

Epidemiologie: 7–9 % aller angeborenen Herzfehler. In bis zu ⅓ d.F. bestehen weitere Fehlbildungen wie Omphalozele, Zwerchfellhernie, Hypospadie und ZNS-Anomalien. Das hypoplastische Linksherzsyndrom ist die häufigste kardiogene Todesursache bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche.

PATHO

Pathogenese: Aufgrund der Hypoplasie des linken Herzens besteht eine **funktionell univentrikuläre Zirkulation**, da der rechte Ventrikel sowohl Lungen- als auch Körperkreislauf mit Blut versorgen muss. Über einen Shunt auf Vorhofebene (Foramen ovale) gelangt das oxygenierte Blut der Lungenvenen in den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel und vermischt sich dort mit dem desoxygenierten Blut aus den systemischen Venen. Der Blutfluss in den Körperkreislauf und retrograd über die Aorta ascendens in die Koronararterien ist **abhängig vom Ductus arteriosus**. Die betroffenen Neugeborenen sind nur lebensfähig, wenn der Blutfluss über den Shunt zwischen beiden Vorhöfen ausreichend ist und der Ductus arteriosus offenbleibt.

Wegen der vermehrten Lungendurchblutung kann sich eine sekundäre pulmonale Hypertonie entwickeln.

Vom Fehlbildungskomplex HLHS ist der „hypoplastische linke Ventrikel" abzugrenzen, der auch bei Fehlbildungen wie AVSD oder double outlet right ventricle (DORV) vorkommen kann. Er ist dadurch definiert, dass die Herzspitze nicht vom linken Ventrikel gebildet wird.

Klinik: Innerhalb der ersten Lebenstage zeigen die Neugeborenen wegen des Verschlusses des Ductus arteriosus ein blassgraues bis zyanotisches Hautkolorit. Insbesondere bei einem geringen Blutfluss durch das Foramen ovale entwickelt sich eine ausgeprägte Zyanose. Zudem bestehen Herzinsuffizienzzeichen mit Tachykardie, Tachy-/Dyspnoe und Hepatomegalie.

Diagnostik: Die peripheren Pulse sind flach und nur schwach palpabel. Die BGA ergibt eine metabolische Azidose. Bei der **Auskultation** fallen ein Systolikum im 2. ICR rechts und 3. ICR links und ein singulärer 2. Herzton auf. Das EKG ergibt einen Rechtstyp und eine rechtsventrikuläre Hypertrophie.

RADIO

Der Röntgen-Thorax zeigt eine Kardiomegalie und eine vermehrte Lungengefäßzeichnung. Die Diagnose wird **echokardiografisch** gestellt. Eine Herzkatheteruntersuchung dient der Erfassung der Morphologie (**Abb. 13.4**) und der Druckverhältnisse im Herzen. Sie wird auch durchgeführt, wenn klinisch und echokardiografisch der

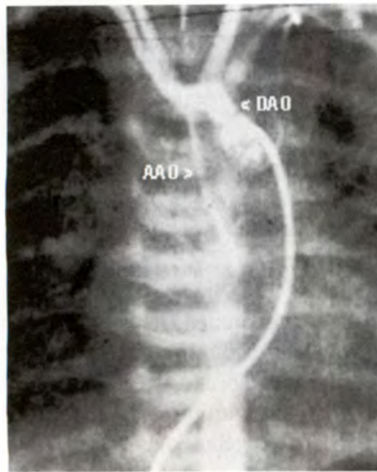


Abb. 13.4 Angiografie bei hypoplastischem Linksherz-Syndrom. Die Aorta ascendens (AAO) ist hypoplastisch, nach Einmündung des Ductus arteriosus hat die Aorta descendens (DAO) ein normales Kaliber. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Verdacht auf ein restriktives Foramen ovale besteht, da bei Bedarf interveniert werden kann.

Therapie:

MERKE Das hypoplastische Linksherz-Syndrom ist die häufigste Todesursache bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche. Unbehandelt versterben > 90 % der Neugeborenen vor dem 10. Lebenstag.

PHARMA

Der Ductus arteriosus sollte in den ersten Lebenstagen bis zur Operation medikamentös mittels Prostaglandin E offengehalten werden.

Bei kleinem Foramen ovale ist eine Ballonatrioseptostomie nach Rashkind innerhalb der ersten Lebenstage indiziert. Das operative Vorgehen besteht aus 3 Schritten (**Norwood**-Operation s. Chirurgie S. 174). Die Herztransplantation stellt eine Alternative dar, jedoch ist ein passendes Spenderorgan selten.

Lungenvenenfehlmündung

Epidemiologie: Die Lungenvenenfehlmündungen machen etwa 1 % aller angeborenen Herzfehler aus. In über 75 % d. F. besteht eine totale Lungenvenenfehlmündung (total anomalous pulmonary venous connection, **TAPVC**).

PATHO

Formen: Bei der TAPVC werden verschiedene Typen unterschieden:

- **suprakardialer Typ** (50 %): Drainage in V. anonyma (V. brachiocephalica)
- kardialer Typ (28 %): Drainage in rechtes Atrium oder in den Sinus coronarius
- infrakardialer Typ (17 %): Drainage in V. cava inferior oder V. portae
- Kombinationen (5 %).

Pathophysiologie: Totale Lungenvenenfehlmündungen führen zu einem Links-rechts-Shunt, da die Lungenvenen in Venen des Körperkreislaufs einmünden. Dadurch ist die Lungendurchblutung gesteigert (Volumenbelastung des rechten Herzens). Zusätzlich können Shuntverbindungen auf Vorhof- oder Ventrikelebene bestehen, durch die sich oxygeniertes und nichtoxygeniertes Blut vermischen.

Klinik: Neugeborene mit TAPVC zeigen schwere Zyanose, Dys- und Tachypnoe und eine kardial bedingte Dystrophie. Insbesondere bei Lungenvenenobstruktionen (→ reduzierter Lungenblutfluss) oder pulmonaler Hypertonie kann es zur Herzinsuffizienz und verstärkter Zyanose kommen.

Diagnostik: Im 2.–3. ICR links parasternal ist ein leises Systolikum zu hören. Bei Kindern mit einer partiellen Lungenvenenfehlmündung ist der 2. Herzton fixiert gespalten.

RADIO

Im **Röntgen-Thorax** fällt bei der TAPVC eine Kardiomegalie auf. Die Lungengefäßzeichnung ist vermehrt, da die Lungendurchblutung sowohl aktiv durch Rezirkulation als auch passiv durch Rückstau erhöht ist. Beim suprakardialen Typ der TAPVC zeigt das Herz eine Schneemannform.

Die Lungenvenenfehlmündung kann mittels **CT-** oder **MR-Angiografie** direkt dargestellt werden.

Therapie: Eine operative Korrektur sollte frühzeitig angestrebt werden.

Truncus arteriosus communis

DEFINITION Ein großes Gefäß entspringt aus der Herzbasis.

Epidemiologie: 2 % aller angeborenen Herzfehler.

PATHO

Pathogenese und Pathophysiologie: Während der Embryonalentwicklung bleibt die Bildung des Septum aorticopulmonale im Bulbus arteriosus aus. Der Truncus arteriosus entspringt über einem hohen VSD und hat eine Trunkusklappe, die i. d. R. aus **4** Taschen besteht. Die Koronararterien gehen aus dem TAC ab. Aorta und die Aa. pulmonales können variable Anomalien aufweisen.

Durch die Shuntverbindungen von VSD und TAC vermischen sich oxygeniertes und nichtoxygeniertes Blut. Der Blutfluss in Lungen- und Körperkreislauf wird vom Verhältnis des Widerstands zwischen Lungen- und Körperkreislauf bestimmt. Nach dem Absinken des Widerstands in den Lungengefäßen bei der Geburt kommt es zu einem verstärkten pulmonalen Blutfluss. In der Folge kann eine pulmonale Hypertonie mit Herzinsuffizienz entstehen. Bei verminderter pulmonaler Durchblutung kommt es zur Zyanose.

Klinik: Ein Truncus arteriosus communis kann sich unmittelbar postnatal durch Zyanose, Dyspnoe und Tachykardie manifestieren und noch in der Neonatalzeit zu Herzinsuffizienz führen.

Diagnostik: Bei der Auskultation fallen ein Systolikum im 3. ICR links und ein singulärer 2. Herzton auf. Bei Insuffizienz der Truncusklappe kann zusätzlich ein Diastolikum auftreten. Im EKG findet sich ein P dextroatriale.

RADIO Im Röntgen-Thorax zeigt sich eine Eiform des Herzens. Die Lungengefäßzeichnung ist verstärkt.

Therapie: Die Therapie erfolgt operativ (s. Chirurgie S. 176).

Trikuspidalatresie

Epidemiologie: Etwa 1–2 % aller angeborenen Herzfehler.

PATHO **Pathogenese:** Die Trikuspidalklappe ist fibromuskulär verschlossen, der rechte Ventrikel ist nur rudimentär angelegt. Dadurch sind rechter Ventrikel und Pulmonalishauptstamm hypoplastisch. Der linke Ventrikel versorgt Körper- und Lungenkreislauf. Der Blutzustrom zu den Lungenarterien erfolgt über den Ductus arteriosus. Die betroffenen Kinder sind nur dann lebensfähig, wenn eine Shuntverbindung auf Vorhof- oder Ventrikelebene besteht.

Klinik: Die Trikuspidalatresie manifestiert sich unmittelbar nach der Geburt durch eine anhaltende Zyanose. Bei vermehrter Lungendurchblutung kann wegen des hohen Rezirkulationsvolumens früh eine Insuffizienz des linken Ventrikels eintreten. Es können bradykarde Rhythmusstörungen auftreten.

Diagnostik: Bei der Auskultation finden sich ein Systolikum im 3. ICR links parasternal und ein betonter 2. Herzton. Das EKG zeigt Zeichen der Linkshypertrophie sowie ein P dextroatriale. Bereits postnatal kann ein **Linkstyp** bestehen.

RADIO Im Röntgen-Thorax zeigt das Herz eine Holzschuhform. Die Lungengefäßzeichnung ist vermindert.

Therapie: Bei verminderter Lungendurchblutung Offenhalten des Ductus arteriosus mittels Prostaglandin E. Falls keine Shuntverbindung auf Vorhofebene besteht, muss postpartal eine palliative Ballonatrioseptostomie (Rashkind-Prozedur) durchgeführt werden. Die definitive Therapie erfolgt operativ. Siehe auch Chirurgie S. 174.

Ebstein-Anomalie

> **DEFINITION** Verlagerung der Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel mit in der Folge deutlich vergrößertem Vorhof (Atrialisierung des Ventrikels).

Epidemiologie: < 1 % aller angeborenen Herzfehler.

PATHO **Pathogenese:** Ein oder mehrere Segel der Trikuspidalklappe sind in den rechten Ventrikel verlagert, häufig besteht zusätzlich eine Klappeninsuffizienz. Das Fassungsvermögen des rechten Ventrikels ist verkleinert, wodurch der pulmonale Blutfluss reduziert ist. Es kommt zu einem Rückstau in den rechten Vorhof. Durch Shuntverbindungen auf Vorhofebene (ASD II, offenes Foramen ovale) entwickelt sich ein Rechts-links-Shunt mit Zyanose. Schließlich kommt es durch die Volumenbelastung zu einer Vergrößerung von rechtem Vorhof und Ventrikel. Die Lungendurchblutung erfolgt zum größten Teil über den Ductus arteriosus.

Klinik: Die klinische Symptomatik ist variabel. Neugeborene mit Ebstein-Anomalie sind i. d. R. zyanotisch und nur gering belastbar. Assoziation mit Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre Tachykardien) oder dem WPW-Syndrom.

Diagnostik: Das EKG zeigt ein P-dextroatriale mit Rechtsschenkelblock. Vorhofflimmern kann auftreten. Bei der Auskultation fällt eine Trikuspidalinsuffizienz auf.

RADIO **Echokardiografisch** lassen sich die Verlagerung der Trikuspidalklappensegel in den rechten Ventrikel darstellen und die rechtsventrikuläre Funktion beurteilen. Mittels Farbdoppler kann eine Klappeninsuffizienz erkannt werden. Im **Röntgen-Thorax** zeigt sich die typische „Bocksbeutelform" des Herzens, die durch eine Vergrößerung des rechten Herzens zustande kommt. Die Lungengefäßzeichnung ist vermindert.

Therapie: Operative Korrektur (s. Chirurgie S. 175).

13.1.3 Herzfehler ohne Shunt

Pulmonalstenose

Epidemiologie: Eine Pulmonalstenose kann isoliert (9–10% aller angeborenen Herzfehler) oder mit anderen Herzfehlern vorkommen.

PATHO **Formen:** Abhängig von der Lokalisation werden folgende Formen unterschieden:

- **valvuläre** Pulmonalstenose: Stenose durch trikuspid oder bikuspid angelegte Pulmonalklappe mit verwachsenen Kommissuren (häufigste Form) oder myxomatös verdickten Taschen (dysplastische Pulmonalklappe, selten). Der Klappenring kann hypoplastisch sein.
- **subvalvuläre** (infundibuläre) Pulmonalstenose: Verengung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts infolge einer Hypertrophie der rechtsventrikulären Muskulatur, v. a. bei Fallot-Tetralogie
- „two-chambered right ventricle": progrediente muskuläre Stenose, sehr selten
- **supravalvuläre** Pulmonalstenose: Stenose des Pulmonalishauptstamms, meist zugleich mit valvulärer Pulmonalstenose und Stenosen der rechten und linken Pulmonalarterie (periphere Pulmonalstenose).

Pathogenese: Die Pulmonalstenose hat eine Erhöhung des rechtsventrikulären Drucks zur Folge und führt zu einer Myokardhypertrophie des rechten Ventrikels. Die Pulmonalarterie ist poststenotisch dilatiert. Zusätzlich können Shuntverbindungen auf Vorhof- oder Ductusebene bestehen.

Klinik: Die klinischen Symptome sind meist diskret ausgeprägt. Niedriggradige Pulmonalstenosen sind asymptomatisch, bei höhergradigen Stenosen können Beschwerden wie Belastungsdyspnoe oder Synkope auftreten. Hochgradige Pulmonalstenosen führen zu einer Rechtsherzinsuffizienz oder Hypoxämie.

Die sog. **kritische Pulmonalstenose** des Neugeborenen ist eine hochgradige valvuläre Stenose, bei der die Lungendurchblutung über den Ductus arteriosus erfolgt.

Über das Foramen ovale kommt es auf Vorhofebene zu einem Rechts-links-Shunt und damit zur Zyanose. Diese Form der Pulmonalstenose ist lebensbedrohlich.

Diagnostik: Eine Pulmonalstenose kann zu einem Herzbuckel führen. Bei der **Auskultation** fällt ein typisches, raues Systolikum im 2. ICR parasternal links auf, das von einem Schwirren begleitet sein kann. Das Systolikum kann in den Rücken und evtl. in das Jugulum fortgeleitet werden. Ein frühsystolischer Ejection Click ist zu hören. Der 2. Herzton ist fixiert gespalten.

Das **EKG** zeigt einen Rechtstyp, Zeichen einer rechtsventrikulären Druckbelastung und ein P-dextroatriale. Es kann ein inkompletter Rechtsschenkelblock vorliegen. Die T-Welle in V1 kann bei einer hohen Druckbelastung positiv sein.

RADIO

In der **Echokardiografie** fällt eine konzentrische Hypertrophie des rechten Ventrikels auf. Eine valvuläre Pulmonalstenose kann anhand einer verdickten, bewegungseingeschränkten und in der Systole domförmigen Klappe diagnostiziert werden.

Mittels Farbdoppler kann der Schweregrad der valvulären Pulmonalstenose anhand des systolischen Druckgradienten über der Pulmonalstenose bestimmt werden:

- < 50 mm Hg: leichtgradig
- 50–80 mm Hg: mittelgradig
- > 80 mm Hg: hochgradig.

Im **Röntgen-Thorax** zeigt sich der Pulmonalishauptstamm erweitert, die Lungendurchblutung ist vermindert. Das Herz ist meist normal groß.

Therapie: Die Herzinsuffizienz wird symptomatisch behandelt. Zudem sollten die Kinder eine Endokarditisprophylaxe erhalten.

Die valvuläre Pulmonalstenose kann per Herzkatheter durch eine **Ballondilatation** erweitert werden, wenn ein systolischer Druckgradient > 40 mm Hg besteht. Wenn die Ballonvalvuloplastie nicht erfolgreich verläuft bzw. bei anderen Formen der Pulmonalstenose, muss eine operative **Kommissurotomie** durchgeführt werden (s. Chirurgie S. 176).

Bei der kritischen Pulmonalstenose des Neugeborenen wird zunächst der Ductus arteriosus medikamentös mit Prostaglandin E offengehalten. Die stenotische Pulmonalklappe kann dann in den ersten Lebenstagen mittels Ballonvalvuloplastie therapiert werden.

Aortenstenose

Epidemiologie: Aortenstenosen machen 6–10% aller angeborenen Herzfehler aus.

PATHO

Formen: Abhängig von der Lokalisation werden folgende Formen unterschieden:

- **valvuläre** Aortenstenose: Stenose durch trikuspid, bikuspid oder monokuspid angelegte Aortenklappe mit **verwachsenen Kommissuren** (häufigste Form) oder myxomatös verdickten Taschen (dysplastische Aortenklappe, selten). Der Klappenring kann hypoplastisch sein. Eine valvuläre Aortenstenose führt zu einer verminderten Koronardurchblutung, da die Koronararterien poststenotisch abgehen.
- **subvalvuläre** Aortenstenose: fibröse, membranöse oder muskuläre Verengung der linksventrikulären Ausflussbahn
- **supravalvuläre** Aortenstenose: Stenose der Aorta ascendens, manchmal zugleich mit Mitralstenose, Aortenisthmusstenose oder hypoplastischem Aortenbogen. Die Koronararterien, die prästenotisch abgehen, sind erweitert und zeigen einen geschlängelten Verlauf.

Eine häufige Begleitfehlbildung ist ein Ventrikelseptumdefekt.

Der Shone-Komplex ist eine Assoziation von subvalvulärer Aortenstenose, Mitralstenose und Aortenisthmusstenose. Der Übergang zum hypoplastischen Linksherz-Syndrom ist fließend (S. 547).

Klinik: Leichtgradige Aortenstenosen sind i. d. R. asymptomatisch. Handlungsbedarf besteht bei Belastungsdyspnoe, Herzrhythmusstörungen, pektanginösen Beschwerden und Synkopen.

Kritische Aortenstenose des Neugeborenen: Hochgradige valvuläre Aortenstenose, die innerhalb der ersten Lebenstage bzw. -wochen zu einer Herzinsuffizienz führt. Graues Hautkolorit, flache Pulse.

Diagnostik: Bei der körperlichen Untersuchung kann ein verstärkter und verbreiterter Herzspitzenstoß getastet werden, der nach kaudal und lateral verschoben sein kann. In der **Auskultation** fallen ein raues Systolikum mit PM im 2. ICR parasternal rechts und Schwirren im Jugulum auf. Das Systolikum wird in die Karotiden fortgeleitet und ist bei einer schweren Aortenstenose holosystolisch zu hören. Frühsystolisch ist ein Ejection Click auszukultieren. Der 2. Herzton ist paradox gespalten.

Das **EKG** zeigt bei einer Aortenstenose ein P-sinistroatriale, eine linksventrikuläre Hypertrophie und einen erhöhten Sokolow-Lyon-Index. Erregungsrückbildungsstörungen können vorliegen.

RADIO

Die Lokalisation der Aortenstenose und die Aortenklappenmorphologie lassen sich echokardiografisch darstellen. Der Schweregrad einer valvulären Aortenstenose wird mittels Farbdopplermessung des systolischen Druckgradienten über der Aortenklappe bestimmt. Im Röntgen-Thorax kann die Aorta ascendens wegen der poststenotischen Dilatation prominent erscheinen. Das Herz kann normal groß oder vergrößert sein.

Therapie:

MERKE Kinder mit Aortenstenose sollten körperliche Anstrengungen vermeiden. Insbesondere dann, wenn sie schon einmal eine Synkope erlitten haben, besteht das Risiko für einen plötzlichen Herztod.

Neben der symptomatischen Behandlung der Herzinsuffizienz steht bei der **valvulären Aortenstenose** die Ballondilatation im Vordergrund (Indikation: systolischer Druck-

gradient > 50–60 mm Hg oder schwerwiegende Symptome wie Herzrythmusstörungen, Synkopen etc.). Wenn die Ballonvalvuloplastie nicht erfolgreich verläuft, muss eine Valvulotomie mit aortopulmonalem Bypass durchgeführt werden. Beide Eingriffe sind bereits bei Neugeborenen möglich.

Andere Formen der Aortenstenose müssen i. d. R. operativ therapiert werden, bei stark veränderten Herzklappen u. U. mit künstlichem Herzklappenersatz oder mittels **Ross-Operation** (s. Chirurgie S. 177).

Kinder mit Aortenstenose sollten eine **Endokarditisprophylaxe** erhalten.

Aortenisthmusstenose

Synonym: Coarctatio aortae

Epidemiologie: Die Aortenisthmusstenose macht 4–5 % aller angeborenen Herzfehler aus. Sie kommt bei Jungen deutlich häufiger vor als bei Mädchen. In etwa ⅓ d.F. liegt ein Turner-Syndrom vor.

PATHO

Pathogenese: Eine Aortenisthmusstenose entsteht, wenn Gewebe des Ductus arteriosus Botalli ektop in der Aortenwand liegt, welches zu einer Vasokonstriktion der Aorta führt, wenn sich der Ductus arteriosus postnatal durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck verschließt. Es werden 3 Formen der Aortenisthmusstenose unterschieden:

- **präduktale Aortenisthmusstenose:** Die Stenose besteht vor der Mündung des Ductus arteriosus Botalli, sog. **infantile Form.** Die untere Körperhälfte wird bis zum Verschluss des Ductus arteriosus über diesen perfundiert. Der Aortenbogen ist hypoplastisch.
- **juxtaduktale Aortenisthmusstenose:** Stenose auf Höhe der Mündung des Ductus arteriosus Botalli. Sie wird zur **adulten Form** gerechnet.
- **postduktale Aortenisthmusstenose:** Stenose nach der Mündung des Ductus arteriosus Botalli, sog. **adulte Form** (80 %). Es wird davon ausgegangen, dass sich die postduktale Aortenstenose erst postnatal langsam entwickelt. Daher können sich Kollateralkreisläufe über z. B. die A. thoracica interna → A. epigastrica superior → A. epigastrica inferior oder die Interkostalarterien ausbilden.

Bei allen Formen liegt die Stenose i. d. R. hinter dem Abgang der A. subclavia sinistra. Zur adulten Form s. Herz-Kreislauf-System S. A 43.

Klinik: Die **infantile Form** der Aortenisthmusstenose manifestiert sich **innerhalb der ersten 4 Lebenswochen** mit Zeichen der Herzinsuffizienz wie Tachy-/Dyspnoe, vermehrtem Schwitzen, Hepatomegalie, Ödemen, Trinkschwäche und Gedeihstörung. Durch Minderversorgung von Niere, Leber und Darm kann es zu Oligo- oder Anurie, Leberschäden und nekrotisierender Enterokolitis kommen. Wenn sich der Ductus arteriosus komplett verschließt, können die Symptome aggravieren.

Diagnostik: Bei allen Formen der Aortenisthmusstenose bestehen **Unterschiede in der Pulsqualität zwischen Armen und Beinen**: Ein Pulsus durus et altus an den oberen Extremitäten, abgeschwächte oder fehlende Pulse an den unteren Extremitäten. Die Beine können eine blassgraue Farbe annehmen und kühl sein. Die Blutdruckamplitude zwischen Armen und Beinen ist unterschiedlich groß, an den Armen kann ein arterieller Hypertonus festgestellt werden (warme Hände), während die systolischen Blutdruckwerte der unteren Extremitäten niedrig sind. Warnhinweis ist eine MAD-Differenz von > 10 mmHg zwischen oberer und unterer Extremität. Sind zahlreiche Kollateralgefäße ausgebildet, ist der Blutdruckunterschied zwischen oberer und unterer Extremität schwächer ausgeprägt. Der 2. Herzton ist betont. Ein **Herzgeräusch** kann **bei offenem Ductus noch fehlen.**

RADIO

Die Diagnose wird mittels Echokardiografie gestellt. Die Aortenisthmusstenose kann mittels Schnittbilddiagnostik (Angio-CT bzw. -MR) lokalisiert und morphologisch dargestellt werden. Bei postduktaler Stenose ist eine sanduhrförmige Einengung der Aorta erkennbar.

Im Röntgen-Thorax ist manchmal eine Kardiomegalie sichtbar. Bei älteren Kindern können Rippenusuren als Zeichen der vergrößerten Interkostalarterien sichtbar sein.

Therapie: Die **infantile Form** der Aortenisthmusstenose wird in den ersten Lebenstagen mit Prostaglandin-E-Infusionen behandelt. Innerhalb kurzer Zeit sollte die Aortenisthmusstenose operativ durch Resektion des stenosierten Aortenabschnitts und End-zu-End-Anastomosierung (ggf. mit Erweiterung des Aortenbogens) therapiert werden. Gleichzeitig sollte der Ductus arteriosus ligiert werden.

Bland-White-Garland-Syndrom

Synonym: ALCAPA-Syndrom (anomalous left coronary artery from the pulmonary artery)

> **DEFINITION** Die linke Koronararterie entspringt dem Pulmonalishauptstamm oder dem linken Pulmonalisast.

PATHO

Pathogenese: Dieser Fehlabgang führt nach dem Abfall des Lungenwiderstandes zu einer Minderperfusion des linksventrikulären Myokards mit Ischämie. Es können sich Shuntverbindungen zwischen rechter und linker Koronararterie bilden, die dann zu einem Links-rechts-Shunt führen können.

Klinik: Wegen der linksventrikulären Minderdurchblutung kommt es zu Symptomen einer **Myokardischämie** (Angina pectoris), auf deren Schmerzen die Kinder im Alter von 2–8 Wochen mit plötzlichem, untröstbarem Schreien reagieren. Im Verlauf einer Myokardischämie kann sich eine Herzinsuffizienz entwickeln.

Diagnostik: Das **EKG** zeigt eine Myokardischämie bis hin zu ST-Strecken-Hebungen als Zeichen des Herzinfarktes an (v. a. in den lateralen Brustwandableitungen).

RADIO

In der Echokardiografie ist eine Dilatation und Verminderung der globalen linksventrikulären Pumpfunktion darstellbar. Ein Links-rechts-Shunt kann häufig unmittelbar über der Pulmonalklappe gesehen werden. Angiografisch lässt sich der Links-rechts-Shunt als Blutfluss von der rechten in die linke Koronararterie nachweisen, da sich diese nach Injektion von Kontrastmittel in die rechte Koronararterie retrograd füllt.

Therapie: Operativ durch Um-Implantation der linken Koronararterie in die Aorta.

13.2 Herzrhythmusstörungen

Bei Kindern können **bradykarde** Herzrhythmusstörungen beispielsweise auftreten durch einen kongenitalen AV-Block (Kinder von Müttern mit SLE), angeborene Herzfehler (L-TGA, Trikuspidalatresie), nach operativem VSD-Verschluss, bei Myokarditis oder hormonellen Störungen wie Morbus Addison bzw. einer Hypothyreose.

Die häufigste Form **tachykarder** Herzrhythmusstörungen im Kindesalter ist eine **AV-Reentry**-Tachykardie bei Präexzitations-Syndromen (s. Herz-Kreislauf-System S. A 25). Die betroffenen Kinder fallen bereits intrauterin mit Herzfrequenzen > 220/min auf. Tachykardien finden sich z. B. auch bei Ebstein-Anomalie, Kardiomyopathien, Myokarditis oder Hyperthyreose.

Das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom tritt v. a. nach Herzoperationen auf. Für Näheres s. Herz-Kreislauf-System S. A 17.

13.3 Entzündliche Herzerkrankungen und Kardiomyopathien

Endokarditis (s. Herz-Kreislauf-System S. A 58): Sie wird häufig begünstigt durch angeborene Herzfehler. In der Regel besteht eine Linksherzendokarditis, bei Früh- und Neugeborenen vorwiegend eine Rechtsherzendokarditis (ausgelöst durch einen Zentralvenenkatheter). Die betroffenen Kinder sind meist müde und haben subfebrile Temperaturen. Die antibiotische Therapie muss intravenös und über einen längeren Zeitraum (mindestens 2 Wochen) erfolgen. Die Kombinationstherapie beinhaltet meist ein Penicillin oder Cephalosporin und ein Aminoglykosid-Antibiotikum.

Myokarditis (s. Herz-Kreislauf-System S. A 55): Im Kindesalter wird eine Entzündung des Herzmuskels vorwiegend durch Viren (v. a. Coxsackie-Viren, Adenoviren) hervorgerufen. Auch ein Kawasaki-Syndrom oder eine Mykoplasmeninfektion kann häufig zur Myokarditis führen.

Perikarditis (s. Herz-Kreislauf-System S. A 56): Die häufigste Ursache einer Perikarditis im Kindesalter ist das Postkardiotomie-Syndrom.

Kardiomyopathien: (s. Herz-Kreislauf-System S. A 51): Neben primären Kardiomyopathien können bei Kindern auch sekundäre Formen auf Basis verschiedener Erkrankungen entstehen, z. B.:

- hypertrophe Kardiomyopathie bei diabetischer Fetopathie, Glykogenosen, Mukopolysaccharidosen, Gangliosidosen, Morbus Gaucher, Morbus Fabry
- dilatative Kardiomyopathie bei Z. n. Myokarditis, Therapie mit Anthrazyklinen (z. B. bei akuten Leukämien), Muskeldystrophie Duchenne und Becker.

13.4 Herzinsuffizienz

Die mit Abstand häufigste Ursache einer **Herzinsuffizienz** im Kindesalter sind **angeborene Herzfehler.** Die Mehrzahl der Kinder wird innerhalb des 1. Lebensjahres symptomatisch. Eine Belastungsdyspnoe im Säuglingsalter zeigt sich beim Schreien oder Trinken. Die betroffenen Kinder gedeihen schlecht. Auch Systemerkrankungen wie eine Anämie, Glykogenosen, diabetische Ketoazidose oder beispielsweise auch eine Asphyxie, Hypokalzämie oder Sepsis können die Herzleistung einschränken. Eine Herzinsuffizienz infolge entzündlicher Herzerkrankungen oder Herzrhythmusstörungen manifestiert sich meist nach dem 1. Lebensjahr. Im Vordergrund der Behandlung stehen kausale Therapieansätze. Zur Klinik, Diagnostik und Therapie s. Herz-Kreislauf-System S. A 9.

13.5 Arterielle Hypertonie und Orthostasesyndrom

Arterielle Hypertonie: Ausführliches s. Herz-Kreislauf-System S. A 63.

Die primäre arterielle Hypertonie kommt am häufigsten bei Jugendlichen vor. Die sekundäre Form überwiegt bei Neugeborenen, Klein- und Schulkindern. Sie kann auf verschiedene Grunderkrankungen zurückgeführt werden (z. B. erhöhter Hirndruck, endokrine Erkrankungen wie Hypothyreose, Cushing-Syndrom, renale Ursache, Medikamente).

Orthostase-Syndrom: Das Orthostase-Syndrom tritt v. a. bei Kindern in der Pubertät (Häufigkeitsgipfel 10.–14. Lebensjahr) auf. Große, schlanke („asthenische") Jugendliche haben ein höheres Risiko für eine orthostatische Dysregulation. Die Symptomatik bessert sich in den meisten Fällen nach Abschluss der Pubertät. Näheres zum Krankheitsbild s. Herz-Kreislauf-System S. A 67, zu den Differenzialdiagnosen der Synkope s. Leitsymptome S. C 36.

14 HNO- und Atmungsorgane

14.1 Grundlagen

Typisch für respiratorische Probleme im Kindesalter sind
- **Husten** (s. Leitsymptome S. C 47), der durch eine Schleimhautreizung verursacht wird,
- **Stridor** (s. Leitsymptome S. C 52), der durch Obstruktion hervorgerufen wird,
- **Dyspnoe** (s. Leitsymptome S. C 42), die auf eine angestrengte Atmung bis hin zur respiratorischen Insuffizienz hinweist, und
- **Zyanose** (s. Leitsymptome S. C 38).

Stridor:
- Die häufigste Ursache des konnatalen Stridors ist eine Reifungsstörung des Kehlkopfs (Laryngomalazie).
- Die häufigste kardiale Ursache für eine Trachealstenose mit Stridor ist ein doppelt angelegter Aortenbogen.
- Die wichtigsten Differenzialdiagnosen bei einem Kleinkind mit Stridor und akuter Dyspnoe sind Krupp-Syndrom, Fremdkörperaspiration und Epiglottitis.

Vom Stridor muss ein Geräusch abgegrenzt werden, das als „Karcheln" bezeichnet werden kann. Es tritt vor allem auf bei Tonsillenhyperplasie, Tonsillitis, Peritonsillar- oder Retropharyngealabszess sowie hyperplastischen Adenoiden.

Dyspnoe: Eine Dyspnoe zeigt sich im Kindesalter mit einem veränderten Atemverhalten (Tachypnoe, Hyperpnoe, Orthopnoe), vermehrter Atemanstrengung (Nasenflügeln, Einziehungen und atemsynchronen Kopfbewegungen, aufrecht sitzende Körperhaltung), exspiratorischem Stöhnen sowie mit Tachykardie (später Bradykardie), Unruhe (später Apathie) und Zyanose.

Bei der Ursachenforschung der Atemnot ist immer das Alter des Kindes miteinzubeziehen:
- Früh- oder Neugeborene: z. B. angeborene Fehlbildungen, Surfactantmangel-Syndrom, konnatale Pneumonie, Sepsis
- Säuglinge und Kleinkinder: z. B. Krupp-Syndrom, Bronchopneumonie, Bronchiolitis, Fremdkörperaspiration, Epiglottitis
- Schulkinder und Jugendliche: z. B. Asthma bronchiale, Pneumonie.

14.2 HNO-Erkrankungen

Die Erkrankungen des HNO-Traktes werden im Kapitel HNO detailliert behandelt. Hier sind die Laryngitis acuta und die Epiglottitis aufgrund ihrer besonderen Relevanz noch einmal gegenübergestellt (**Tab. 14.1**).

Vom Begriff Laryngitis acuta bzw. Krupp-Syndrom sind folgende Krankheitsbilder abzugrenzen:
- **Laryngotracheobronchitis:** durch Bakterien (v. a. Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes und S. pneumoniae, HiB) verursachte Infektion. Stridor, Einziehungen, Husten, Heiserkeit und hohes Fieber können auftreten.

Tab. 14.1 Trennende Unterschiede zwischen Laryngitis acuta und Epiglottitis

	Laryngitis acuta	Epiglottitis
Synonym	Pseudokrupp (viral), Krupp-Syndrom, Laryngitis subglottica, stenosierende Laryngotracheitis	supraglottische Laryngitis
Alter	6. Lebensmonat bis 5. Lebensjahr	3.–7. Lebensjahr
Epidemiologie	häufig	sehr selten (v. a. nach Einführung der HiB-Impfung)
Erreger	Parainfluenzaviren, Influenza-A- und -B-Viren, HMPV (humanes Metapneumovirus)	Haemophilus influenzae
Jahreszeit	v. a. von Oktober bis Mai	keine Häufung
Beginn	allmählicher Beginn (12–48 h), Anfälle gehäuft abends oder nachts; vorausgegangener oberer Atemwegsinfekt	plötzliches Auftreten der Symptome (4–12 h)
Pathophysiologie	subglottisches Ödem mit variabler Ausdehnung auf Trachea und Bronchien	akute Entzündung und Ödem der Epiglottis und Supraglottis
Stridor	inspiratorisch und exspiratorisch	inspiratorisch
Stimme	heiser	dumpf, aphon, „kloßig"
Husten	bellend	nicht vorhanden
Dysphagie	nicht vorhanden	vorhanden
Schluckprobleme	nicht vorhanden	vorhanden, Nahrungsverweigerung
vermehrter Speichelfluss	nicht vorhanden	vorhanden
Allgemeinzustand	variabel	deutlich beeinträchtigt

- **spasmodischer Krupp** (spastische Laryngitis): wahrscheinlich allergische Reaktion (hyperreagibles Bronchialsystem). Der spasmodische Krupp kann rezidivieren, der Häufigkeitsgipfel liegt im 2. und 3. Lebensjahr. In der Regel besteht kein Atemwegsinfekt, die Körpertemperatur ist nicht erhöht. Die Anfälle treten plötzlich, typischerweise nachts auf und äußern sich durch Atemnot, bellenden Husten, inspiratorischen Stridor und eine heisere Stimme.
- **echter Krupp**: Diphtherie (s. Infektionserkrankungen S. A 502).

MERKE Bei Verdacht auf Epiglottitis darf keine Racheninspektion durchgeführt werden, um ein weiteres Anschwellen der Epiglottis zu vermeiden!

14.3 Erkrankungen der Lunge und der Bronchien

14.3.1 Bronchitis und Bronchiolitis

DEFINITION
- **Bronchitis:** virale oder bakterielle Infektion der Bronchialschleimhaut mit Ödem und Hypersekretion, v. a. der mittleren und größeren Bronchien
- **Bronchiolitis:** virale Infektion der Bronchialschleimhaut mit Ödem v. a. der kleinen Bronchien und Bronchiolen.

Epidemiologie und Erreger: Die Bronchiolitis ist die häufigste Atemwegsinfektion bei Säuglingen. Die akute obstruktive Bronchitis kommt dagegen besonders bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren vor. Das Erregerspektrum beider Erkrankungen ist ähnlich:
- **Bronchitis:** RSV, HMPV, Adeno-, Rhino-, Influenza-, Parainfluenzaviren, Bakterien
- **Bronchiolitis:** RSV (in 80 % d.F.), HMPV, Adenoviren, Influenza- und Parainfluenzaviren.

Infektionen mit RSV-Viren kommen gehäuft während der Wintermonate vor.

PATHO

Pathogenese: Es handelt sich um obstruktive Atemwegserkrankungen: Die entzündliche Schleimhautschwellung, die Überproduktion von Schleim und der Zelldetritus (→ Epithelnekrose) führen zu einer Verkleinerung des Bronchiallumens (Bronchitis) bzw. der kleinen Atemwege (Bronchiolitis). Die kleinen Atemwege können sogar teilweise verschlossen werden, wodurch es zur respiratorischen Einschränkung und Überblähung der Lunge kommt (Bronchiolitis). Die Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur kann – wie beim Asthma bronchiale – zusätzlich zur Obstruktion beitragen.

Klinik: Die klinischen Symptome und pulmonalem Untersuchungsbefunde beider Erkrankungen sind in **Tab. 14.2** aufgeführt. Die Bronchitis manifestiert sich im Kindesalter i. d. R. als obstruktive Bronchitis.

MERKE Vor allem junge Säuglinge mit Bronchiolitis zeigen eine außerordentliche Tachypnoe und „schnaufen wie eine Lokomotive".

Komplikationen: Akute Komplikationen der Bronchitis und Bronchiolitis sind respiratorische Insuffizienz und zentrale Apnoen. Eine Ausbreitung der Infektion kann zu einer Bronchopneumonie führen. Bakterielle Superinfektionen können auftreten.

Langzeitkomplikationen von rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden können chronische Bronchitis und Asthma bronchiale (s. Atmungssystem S. A 162) sein.

Diagnostik: Tab. 14.2 zeigt die Befunde der klinischen Untersuchung. Das Blutbild ist meist unauffällig, die BSG beschleunigt. In der Blutgasanalyse sind bei einer Bronchiolitis oder einer schweren obstruktiven Bronchitis eine Hypoxie und Hyperkapnie nachweisbar. Der RSV-Schnelltest mit Nasopharyngealsekret hat bei Kindern eine hohe Sensitivität und Spezifität (> 90 %).

RADIO

Bei Verdacht auf Bronchitis ist eine Röntgenuntersuchung i. d. R. nicht indiziert.

Bei einer Bronchiolitis zeigt der Röntgen-Thorax eine beidseitige vermehrte Transparenz der Lunge als Zeichen einer Überblähung und eine perihilär verstärkte Bronchialzeichnung als Zeichen der Bronchialwandverdickung sowie kleine minderbelüftete Areale (**Abb. 14.1**). Fleckige Infiltrate im Sinne einer Bronchopneumonie sind möglich. Das Zwerchfell steht tief.

Therapie: Die Behandlung kann nur symptomatisch erfolgen. Bei reduziertem Allgemeinzustand, Tachypnoe oder Zyanose ist eine stationäre Aufnahme indiziert. Wegen der Gefahr zentraler Apnoen sollten Säuglinge mit Bronchiolitis stationär behandelt werden. Es gilt das „minimal handling"-Prinzip.

Tab. 14.2 Klinik von Bronchitis und Bronchiolitis

	Bronchitis	Bronchiolitis
Symptome	Husten (rau, zunächst unproduktiv, dann produktiv), Tachypnoe, ggf. Einziehungen, Fieber	Fieber, hochgradige Tachypnoe, Dyspnoe, vermehrte Atemanstrengung (Einziehungen, Nasenflügeln), Erkältungssymptome (Rhinitis, stakkatoartiger Husten), Zyanose
Befunde	globales exspiratorisches Giemen (ggf. bereits ohne Stethoskop zu hören), Brummen, mittel- bis grobblasige feuchte Rasselgeräusche	abgeschwächtes Atemgeräusch, feinblasige Rasselgeräusche (auch Knistern), hypersonorer Klopfschall



Abb. 14.1 RSV-Bronchiolitis. Röntgen-Thorax a.-p.: überblähte linke Lunge, fleckige Infiltrate beidseits und Atelektasen in beiden Oberlappen. [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

MERKE Bei Säuglingen mit Bronchiolitis ist eine Überwachung von Sauerstoffsättigung, Herz- und Atemfrequenz mittels Monitor notwendig!

Bei beiden Krankheitsbildern ist auf eine ausreichende Hydrierung zu achten. Die Nahrung muss ggf. über eine Magensonde verabreicht werden, um Anstrengungen zu vermeiden. Die Atemluft sollte angefeuchtet werden.

PHARMA Die symptomatische Therapie umfasst:

- **Sauerstoffgabe** bei einer peripheren Sauerstoffsättigung < 90 % oder Zeichen einer deutlichen Tachypnoe
- **Inhalation mit NaCl 0,9 %.**

Zur Behandlung der obstruktiven Bronchitis wird zusätzlich die Inhalation mit **Bronchodilatatoren** (β_2-Sympathomimetika oder Adrenalinderivate) empfohlen. Bei schwersten, lebensbedrohlichen Bronchiolitiden oder bei Risikopatienten (Frühgeborene, Kinder mit angeborenen oder mit operierten Herzvitien) kann das Virustatikum **Ribavirin** eingesetzt werden. Eine antibiotische Behandlung ist nur bei einer bakteriellen Superinfektion indiziert.

Bei respiratorischer Insuffizienz müssen Säuglinge, die an einer Bronchiolitis erkrankt sind, mit CPAP versorgt oder intubiert und beatmet werden.

Prognose: In der Regel gehen die Symptome innerhalb von 2 Wochen zurück. Nach der Abheilung können für eine gewisse Zeit eine Anfälligkeit gegenüber Atemwegsinfekten und eine bronchiale Hyperreagibilität bestehen bleiben.

14.3.2 Asthma bronchiale

Siehe Atmungssystem S. A 162.

14.3.3 Pneumonie

DEFINITION Entzündung des Lungenparenchyms. Folgende Pneumonieformen kommen häufig im Kindesalter vor:

- Bronchopneumonie
- Lobärpneumonie
- interstitielle (atypische) Pneumonie.

Epidemiologie und Erreger: Pneumonien sind **sehr häufige Erkrankungen** bei Kindern, die Inzidenz liegt zwischen 1,5 % (ältere Kinder) und 4 % (Kleinkinder). Die Bronchopneumonie kommt bei Kindern am häufigsten vor.

Eine **Bronchopneumonie** kann durch virale (häufigster Erreger RSV, auch [Para-]Influenza-, Adeno-, Picornaviren) und bakterielle Erreger ausgelöst werden und tritt bevorzugt bei Säuglingen und jungen Kleinkindern auf. **Lobärpneumonien** werden v. a. durch Bakterien (v. a. durch S. pneumoniae) verursacht und kommen i. d. R. nicht bei Kindern < 2 Jahren vor. **Atypische Pneumonien** werden bei Kindern v. a. durch M. pneumoniae und C. pneumoniae oder Viren verursacht und kommen bei Schulkindern und Jugendlichen (6–17 Jahre) gehäuft vor. Bei Frühgeborenen sind Pneumonien auch durch Ureaplasmen möglich.

Details zu den Erregern der ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonie s. Atmungssystem S. A 173.

Klinik: Die Leitsymptome bei Kindern sind Husten, Tachypnoe, Dyspnoe, atemabhängige Schmerzen, Nasenflügeln, thorakale Einziehungen, Tachykardie und Fieber. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann die Symptomatik uncharakteristisch sein, Früh- und Neugeborene können mit den Symptomen einer Sepsis auffallen. Bakterielle Pneumonien zeigen meist einen schwereren Verlauf als virale Pneumonien, sie fallen durch hohes Fieber auf.

Die klinischen Symptome und Untersuchungsbefunde der verschiedenen Pneumonieformen sind in **Tab. 14.3** aufgeführt.

Diagnostik: Bei der Diagnosestellung muss das altersabhängige Erregerspektrum im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik berücksichtigt werden. Die Pulsoxymetrie (in Ausnahmefällen eine BGA) dient der Abklärung des O_2-Bedarfs. Näheres zu den Befunden der Röntgen-Thorax-Aufnahme s. Atmungssystem S. A 155.

Therapie: Bei Neugeborenen, Säuglingen und bei Kindern mit einem schweren Krankheitsverlauf (mit respiratorischer Insuffizienz, hohem Fieber, schlechtem Allgemeinzustand) ist eine stationäre Behandlung erforderlich. Grundsätzlich sollten Kinder mit Pneumonie ausreichend Flüssigkeit erhalten, um eine Dehydratation zu verhindern und die Mukolyse zu unterstützen. Außerdem kann eine Atemtherapie indiziert sein.

PHARMA Eine Sauerstoffgabe ist bei Sättigungswerten < 90 % oder bei deutlich beschleunigter Atemfrequenz notwendig. Ibuprofen kann bei Schmerzen und Fieber verabreicht werden.

Tab. 14.3 Symptome und Befunde der Pneumonieformen im Kindesalter

	Bronchopneumonie	Lobärpneumonie	interstitielle Pneumonie
Häufigkeitsgipfel	Säuglings- und Kleinkindalter	Kleinkind- und Schulalter	Schulalter und Adoleszenz
Beginn	variabel; bakteriell: akut; viral: schleichend	akut	schleichend (über Tage)
Husten	zunächst trocken, dann produktiv	zunächst trocken, dann produktiv	trocken, unproduktiv; Hustenanfälle
Sekret	eitrig	eitrig, ggf. blutig tingiert	weißlich-schaumig
Atemfrequenz	normal bis mäßig erhöht	erhöht	stark erhöht
Temperatur	bakteriell: hoch; viral: mäßig erhöht	meist stark erhöht (> 39 °C)	meist mäßig erhöht; afebrile Verläufe möglich
Auskultationsbefund	Rasselgeräusche (RG), verstärktes Bronchialatmen	feinblasige, ohrnahe RG	vermindertes Atemgeräusch, feinblasige RG („feines Knistern"), Giemen
Perkussionsbefund	unauffällig	umschriebene Dämpfung	unauffällig

Das Alter und der Allgemeinzustand des Kindes sind bei einer empirischen antibiotischen Therapie zu berücksichtigen, bevor der Erregernachweis vorliegt.

- Neugeborene:
  - i. v.: Ampicillin, Oxacillin und Aminoglykosid oder
  - i. v.: Cephalosporin der 3. Generation
- jüngere Säuglinge (bis 3. Lebensmonat):
  - i. v.: Ampicillin und Oxacillin und Aminoglykosid oder
  - oral: Cephalosporin der 3. Generation
- ältere Säuglinge und Kleinkinder:
  - oral: Cephalosporin der 2. Generation oder Makrolid
- Schulkinder und Jugendliche:
  - oral: Makrolid

Falls trotz antibiotischer Therapie keine Besserung eintritt, kann eine virale Pneumonie vorliegen. Bei Verdacht auf eine **atypische Pneumonie** müssen **Makrolide** verabreicht werden, da Penicilline und Cephalosporine gegenüber Mykoplasmen unwirksam sind.

Bei adäquater Therapie bildet sich die Symptomatik innerhalb von 2 Wochen zurück.

14.3.4 Mukoviszidose

Synonym: zystische Fibrose

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbter Defekt im CFTR-(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) Gen auf Chromosom 7q31 mit daraus resultierender Funktionsstörung eines Chloridkanals in exokrin sezernierenden Epithelien. Es sind vor allem die Epithelien von Atem- und Gallenwegen, Pankreasgängen, Dünndarm, Samenleiter und Schweißdrüsen betroffen.

Epidemiologie: Die **Inzidenz** der zystischen Fibrose liegt in Mitteleuropa bei 1:2500. Wesentlich seltener ist die Erkrankung in in Afrika und Asien. Bei den meisten Patienten wird die Diagnose erst innerhalb des 1. Lebensjahres – also noch immer zu spät – gestellt.

Ätiopathogenese: Es sind mehr als 1500 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen bekannt (Stand 2009). Die in

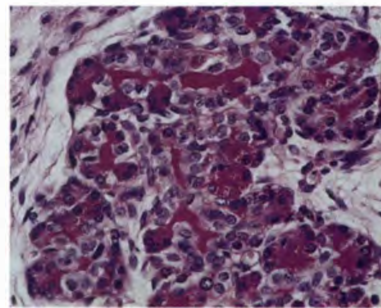


Abb. 14.2 **Mukostase bei Mukoviszidose** in bronchialen Becherzellen (HE-Färbung). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

Mitteleuropa und Nordamerika häufigste Mutation ist die **ΔF508-Mutation**, bei der eine Deletion in der DNA den Verlust der Aminosäure Phenylalanin (Abkürzung: F) an Position 508 im CFTR-Protein verursacht. Ungefähr 4–5 % der Mitteleuropäer und Nordamerikaner sind heterozygote Träger einer Mutation im CFTR-Gen und phänotypisch gesund. Sie haben jedoch ein geringfügig erhöhtes Risiko für Pankreatitis, Sinusitis und Bronchitis.

Das defekte CFTR-Protein führt zu einem gestörten Transport von Chloridionen über die apikale Zellmembran von Drüsenzellen, wodurch es u. a. zu einer erhöhten Natriumresorption und zur Absonderung eines eingedickten Sekrets (**Dyskrinie**) mit Sekretrückstau (**Mukostase**) kommt.

In der Lunge führt das zähe Sekret der Bronchialdrüsen zu einer **Blockade der mukoziliären Clearance** und zur **Obstruktion** von Alveolen und Bronchiolen, sodass sich vermehrt pathogene Keime ansiedeln und Infektionen begünstigt werden (**Abb. 14.2**). Chronisch-rezidivierende Entzündungen haben eine Destruktion von Lungengewebe und eine Wabenlunge zur Folge. Der zähflüssige Schleim verlegt auch die Ausführungsgänge exokriner Drüsen. Besonders betroffen ist das Pankreas, das fibrosiert und zystisch umgewandelt wird (→ zystische Fibrose) und damit rasch seine exokrine Funktion verliert. Durch den behinderten Galleabfluss kommt es im weiteren Verlauf zur biliären Zirrhose. Auch die Drüsen des Darms sind betroffen, was zur **Obstipation** führt.

PATHO

In den Schweißdrüsen ist der CFTR-Kanal nicht für die Sekretion, sondern für die Rückresorption von Chlorid-Ionen aus dem Primärschweiß verantwortlich. Daher weist der Sekundär**schweiß** einen **sehr hohen Gehalt an NaCl** auf („salziger Geschmack" des Kindes beim Kuss auf die Stirn).

Klinik: Die klinischen Symptome der zystischen Fibrose betreffen viele verschiedene Organsysteme:

- **Lunge und untere Atemwege:** chronisch-produktiver Husten, rezidivierende Bronchitiden und bakterielle Pneumonien, Bronchiektasen, Belastungsdyspnoe
- **obere Atemwege:** Polyposis nasi: bei 10–50% der Patienten (s. HNO S. 770), chronische Pansinusitis (s. HNO S. 769)
- **Gastrointestinaltrakt**, Pankreas, Leber
  - Mekoniumileus (S. 484): bei 10–20% der Patienten die Erstmanifestation, selten ein Mekoniumpropfsyndrom
  - Ikterus prolongatus
  - Obstipation (distales intestinales Obstruktions-Syndrom, DIOS): bei 3% der Patienten
  - Bauchkrämpfe
  - Blähungen
  - ausladendes Abdomen
  - rezidivierende Pankreatitis
  - exokrine Pankreasinsuffizienz mit Maldigestion von Proteinen, Fetten und fettlöslichen Vitaminen
  - Steatorrhö: fettige und übel riechende Stühle
  - Gedeihstörung/Dystrophie durch Maldigestion und erhöhten Energiebedarf bei chronischer Lungenerkrankung: bei 85% der Patienten
  - Rektumprolaps: zäher Stuhl bei < 1% der Patienten
- **weitere** Symptome: Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel, Fassthorax infolge der vermehrten Atemanstrengung, hypotone Dehydratation, hypochlorämische Alkalose, Mangel an fettlöslichen Vitaminen, Zinkmangel mit Dermatitis, bei männlichen Jugendlichen: obstruktive Azoospermie/**Infertilität** durch bilaterale Aplasie oder Atresie der Samenleiter (**CBAVD**: kongenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia).

Bei Säuglingen, die mit Muttermilch ernährt werden, kann die Symptomatik (Gedeihstörung, Bauchkrämpfe, Blähungen, Steatorrhö und Obstipation) auch erst nach der Einführung von Beikost oder nach dem Abstillen einsetzen, da Muttermilch Lipase enthält, welche dem Kind die Fettverdauung erleichtert.

Die klinischen Symptome der Mukoviszidose können mithilfe des Merkspruchs „CF PANKREAS" rekapituliert werden:

- C – chronischer Husten und pathologischer Röntgen-Thorax (chest X-ray)
- F – Gedeihstörung, Dystrophie (failure to thrive)
- P – exokrine Pankreasinsuffizienz und rezidivierende Pneumonien
- A – Alkalose und hypotone Dehydratation
- N – Nasenpolypen und neonataler Mekoniumileus
- K – Kolbenfinger (= Trommelschlegelfinger) und Uhrglasnägel
- R – Rektumprolaps
- E – Elektrolyterhöhung im Schweiß (salziger Schweiß)
- A – Atresie oder Abwesenheit der Samenleiter
- S – erregerbesiedeltes Sputum (Staphylokokken, Haemophilus influenzae, Pseudomonas)

Komplikationen:

- **Exazerbation der Lungenerkrankung** mit vermehrtem Husten, Sputum und Dyspnoe, Verschlechterung der Lungenfunktion, mit gesteigertem Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, Hämoptysen, geringem Appetit, Gewichtsverlust, glg. Fieber, Erschöpfung und einer Verschlechterung des klinischen Befundes (vermehrt Rasselgeräusche und Brummen)
- **chronische Besiedelung mit Problemkeimen:** bei Kleinkindern v.a. mit Staphylokokken und Haemophilus influenzae, bei Schulkindern und Jugendlichen mit mukoidem Pseudomonas aeruginosa, der Biofilme ausbilden kann, sowie mit Burkholderia cepacia und Stenotrophomonas maltophilia. Eine chronische Besiedelung liegt vor, wenn über mindestens 6 Monate in mindestens 3 Sputumkulturen, die mit mindestens 1 Monat Abstand voneinander abgenommen wurden, ein bestimmter Keim nachgewiesen wird.
- **spontaner Pneumothorax:** bei fortgeschrittener Lungendestruktion. Cave: Bei CF-Patienten keine therapeutische Pleurodese nach Pneumothorax (→ Kontraindikation für eine Lungentransplantation)
- **Hämoptysen** mit > 500 ml Blut/24 h können lebensbedrohlich sein (Blutung aus den Pulmonalarterien)
- **pulmonale Hypertonie** mit Ausbildung eines **Cor pulmonale** als Spätfolge
- **allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA):** ca. 10% der erwachsenen CF-Patienten; klinisch bestehen ein verschlechterter Allgemeinzustand, vermehrter Hustenreiz, Thoraxschmerzen, Fieber oder subfebrile Temperaturen, bräunlich tingiertes, krümeliges Sputum und asthmatische Beschwerden. Die Diagnose wird durch den Nachweis von aspergillusspezifischem IgG gesichert.
- **biliäre Leberzirrhose:** entsteht infolge von Gallenwegsobstruktionen meist erst im Erwachsenenalter. Klinisch Symptome der portalen Hypertension und Hypoproteinämie.
- **endokrine Pankreasinsuffizienz** mit Diabetes mellitus infolge Fibrosierung des Pankreas, die auch die Langerhans-Inseln erfasst (meist erst im Erwachsenenalter).

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnosen der zystischen Fibrose sind z. B. das Asthma bronchiale, die chronische Sinusitis, das Kartagener-Syndrom, Immunschwächeerkrankungen oder Malabsorptionssyndrome. Der **Schweißtest** fällt allerdings bei diesen Erkrankungen **nicht pathologisch** aus.

Diagnostik:

Initiale Diagnostik: Der Chloridgehalt des Schweißes wird mittels **quantitativer Pilocarpiniontophorese** bestimmt (**Schweißtest**). Eine Mukoviszidose kann damit verlässlich diagnostiziert werden, wenn bei 2 Messungen die Chloridionenkonzentration im Schweiß **> 60 mmol/l** (Normalbefund: Cl^- < 40 mmol/l) ist und charakteristische klinische Befunde einer Mukoviszidose bestehen oder ein direkter Verwandter (Geschwisterkind, Cousin 1. Grades) von Mukoviszidose betroffen ist. Ein grenzwertiger Befund (Cl^- 40–

60 mmol/l) gilt als verdächtig, daher wird eine Wiederholung des Schweißtests und eine **Genotypisierung** empfohlen. Der Schweißtest erbringt erst nach der 6. Lebenswoche ein aussagekräftiges Ergebnis, da zuvor die Schweißproduktion unzureichend ist.

Mittels **genetischer Mutationsanalyse** kann bei fast 90 % der Erkrankungen die zugrunde liegende Mutation des CFTR-Gens ermittelt werden. Die Genotypisierung ist bei positiver Familienanamnese bereits im Rahmen der Pränataldiagnostik möglich.

Wenn weder häufige, noch seltene CFTR-Mutationen nachgewiesen werden können, aber der klinische Verdacht auf eine zystische Fibrose bestehen bleibt, kann die Funktion des betroffenen Chloridkanals direkt an einem Biopsat von **Nasen-** oder **Rektumschleimhaut** durch Messung der transepithelialen Potenzialdifferenz in der Using-Kammer überprüft werden. Eindeutig pathologisch sind Messwerte zwischen −100 und −60 mV.

Die **Pankreasinsuffizienz** wird durch eine Untersuchung des Stuhls auf **Pankreaselastase** diagnostiziert, welche bei Mukoviszidose **vermindert** ist.

Ein Bluttest auf immunreaktives Trypsin ist im Rahmen des **Neugeborenen-Screenings** möglich, gehört aber nicht zum Routine-Screening.

Verlaufsdiagnostik: Die Verlaufsdiagnostik von Patienten mit Mukoviszidose umfasst folgende Untersuchungen in regelmäßigen Abständen:
- Dokumentation von Gewichtszunahme, Längenwachstum und Ernährungszustand
- Lungenfunktionsprüfung
- Sputumdiagnostik (Erregernachweis und Antibiogramm)
- Blutgasanalyse
- Labor: Elektrolyte (Na^+, K^+, Ca^{2+}), Leber- (GOT, GPT) und Cholestaseparameter (leber-spezifische alkalische Phosphatase), Pankreaswerte (Lipase, P-Amylase), Spiegel der fettlöslichen Vitamine, CRP
- Blutzucker
  - ab dem 10. Lebensjahr: HbA_{1c}, oraler Glukosetoleranztest (1 × jährlich)
- Röntgen-Thorax (1 × jährlich): initialer Befund Lungenüberblähung, im Verlauf Bronchiektasen, Lungenemphysem, Vergrößerung der Hilus-Lymphknoten, Spätstadium Cor pulmonale
- Oberbauchsonografie (1 × jährlich)
- Thorax-CT: bei Komplikationen; v. a. bei Abszessen und Aspergillusbefall.

Therapie: Patienten mit zystischer Fibrose bedürfen ab Diagnosestellung eines intensiven, multimodalen Therapiekonzepts.

Die therapeutische Basis bildet die Atemphysiotherapie, die der Förderung der Sekretolyse dient. Sie ist bereits bei Neugeborenen möglich. Später können die Kinder Atemtechniken zur Unterstützung der bronchialen Clearance lernen, wie z. B. die **autogene Drainage**. Ausdauersport wie Schwimmen, Joggen, Radfahren und Tanzen wird ausdrücklich empfohlen.

Mukoviszidosepatienten haben wegen der Gedeihstörung, ihrer vermehrten Atemtätigkeit, der chronischen Entzündung der Lunge und den Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie einen erhöhten Kalorienbedarf (→ häufiges Stillen, Zwischenmahlzeiten, fettreiche Kost).

PHARMA

Sekretolyse:
- Inhalationen mit hypertoner NaCl-Lösung (6–7 %) steigern die bronchiale Clearance und verbessern das FEV_1. Zusätzlich können Bronchodilatatoren (β-Sympathomimetika) gegeben werden.
- Die Inhalation mit rekombinanter humaner DNAse (Dornase α) kann ebenfalls die Sekretolyse verbessern, weil dadurch die granulozyteninitiierte Entzündungsreaktion abgemildert werden kann.

Antibiotische Therapie: Entscheidende Bedeutung, da sie die Progression der Krankheit verlangsamen kann. Hierbei wird unterschieden zwischen:
- **prophylaktischer Dauertherapie:** Es liegen weder Symptome noch Erregernachweis vor. Die verabreichten Antibiotika richten sich i. d. R. gegen Pseudomonas aeruginosa.
- **Exazerbationstherapie:** Es bestehen klinische Symptome. Die antibiotische Behandlung der akuten Exazerbation sollte grundsätzlich nach individuellem Erregernachweis und Antibiogramm erfolgen.

Die Antibiotika, die nach diesem Schema zum Einsatz kommen, sind in **Tab. 14.4** aufgeführt.

Tab. 14.4 Antibiotikabehandlung bei zystischer Fibrose

Erreger	Antibiotika
prophylaktische Dauertherapie	
Pseudomonas aeruginosa	• Inhalation mit Tobramycin **und** • Azithromycin (p. o.); sie verhindern die Biofilmbildung von Pseudomoas aeruginosa
Exazerbationstherapie	
Staphylococcus aureus	• Cephalosporine der 1.–3. Generation (i. v.) • Flucloxacillin, Piperacillin mit Tazobactam, Clindamycin, Fosfomycin (i. v.), Imipenem, Cotrimoxazol • bei MRSA: Vancomycin, Teicoplanin (i. v.)
Haemophilus influenzae	• Cephalosporine der 2. oder 3. Generation (i. v.)
Pseudomonas aeruginosa	• Ciprofloxacin (p. o.); bei leichter Symptomatik • Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam, Meropenem, Imipenem, Aztreonam, Tobram (i. v.) **und** • Aminoglykoside (i. v., Tobramycin, Amikacin)
Burkholderia cepacia	• Meropenem (i. v.) **und** • Piperacillin, Ceftazidim, Trimethoprim/Sulfmethoxazol, Cotrimoxazol, Doxycyclin, Minozyklin, Chloramphenicol, Ciprofloxacin (oral/i. v.) **und** • Aminoglykoside (i. v., inhalativ), Makrolide (p. o.)
Stenotrophomonas maltophilia	• Trimethoprim/Sulfmethoxazol, Cotrimoxazol, Doxycyclin

Weitere Maßnahmen:

- **Sauerstoffgabe**: bei respiratorischer Insuffizienz und bei einer peripheren Sauerstoffsättigung < 88 %
- Die allergische bronchopulmonale **Aspergillose** wird durch **Antimykotika** (Itraconazol) und Immunsuppressiva (systemische Steroide) therapiert.
- **Pankreasenzyme** (Lipase, Protease, Amylase) sollten ab der Diagnosestellung zu jeder Mahlzeit in Form von magensaftresistenten Mikropellets substituiert werden.
- Die prophylaktische Gabe **fettlöslicher Vitamine** (Vit. A, D, E, K) sollte frühzeitig begonnen werden, um Mangelerscheinungen vorzubeugen.
- Bei Zeichen einer Cholestase oder biliärer Leberzirrhose sollte **Ursodesoxycholsäure** gegeben werden.
- Bei hohen Außentemperaturen, Schwitzen, Infektionen mit Fieber, Erbrechen und Durchfall sollte die Nahrung mehr Kochsalz (**NaCl**) enthalten, um einer hypotonen Dehydratation und hypochlorämischen Alkalose entgegenzuwirken.

MERKE Mukoviszidosepatienten sollten gegen alle Keime geimpft werden, die zur Erkrankung von Lunge und Atemwegen führen können (Pertussis, Pneumokokken, Influenza, Haemophilus influenza).

- **Pneumektomie**: indiziert, wenn ein Lungenlappen durch rezidivierende Entzündungen zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führt und die Lungenfunktion auch mit intensivierter intravenöser Antibiotikatherapie nicht mehr verbessert werden kann.
- **Lungentransplantation**: Sind alle therapeutischen Maßnahmen ausgeschöpft, kann bei respiratorischer Insuffizienz und einer Lebenserwartung von weniger als 2 Jahren (trotz maximaler medikamentöser Therapie) eine Einzel- oder Doppellungentransplantation vorgenommen werden.

Prognose: Die Prognose der Mukoviszidose wird entscheidend vom **Zeitpunkt der Diagnosestellung** (Neugeborenen-Screening!), der **Kolonisierung mit resistenten Erregern**, der Lungenfunktion sowie weiteren Komplikationen (v. a. persistierende Dystrophie, Diabetes mellitus, Pneumothorax, Cor pulmonale) beeinflusst.

Mukoviszidosepatienten können bei optimaler Therapie ein Alter von 30–40 Jahren erreichen. In Deutschland wird etwa die Hälfte der CF-Patienten nur 18 Jahre alt. Häufigste Todesursache ist respiratorisches Versagen.

Schwangerschaft und Mukoviszidose: Durch eine frühe Diagnostik und intensive Therapie können Mukoviszidosepatientinnen das Erwachsenenalter erreichen. Sie sind im Gegensatz zu männlichen Patienten fruchtbar. Werden Mukoviszidosepatientinnen schwanger, gelten sie als Hochrisikopatientinnen, da eine Verschlechterung ihrer Lungen- und Pankreasfunktion sowie eine intravenöse antibiotische Behandlung unmittelbare Folgen für den Fetus haben können.
Die Mutter überträgt ein defektes CFTR-Allel an das Kind. Somit besteht ein Risiko von 1:50 für ein ebenfalls von Mukoviszidose betroffenes Kind.

15 Gastroenterologie

15.1 Grundlagen

Im Kindesalter sind Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts häufig auf Infektionen oder auf angeborene Anomalien zurückzuführen. Typisch pädiatrische Krankheitsbilder werden hier besprochen; zu den Erkrankungen, die v. a. bei Erwachsenen vorkommen, s. Verdauungssystem S. A 202. Zu den häufigsten gastrointestinalen Leitsymptomen zählen

- Erbrechen (s. Leitsymptome S. C 58)
- Diarrhö (s. Leitsymptome S. C 55)
- Obstipation (s. Leitsymptome S. C 62)
- Bauchschmerzen (s. Leitsymptome S. C 142).

Bauchschmerzen sind ein häufiges Symptom in der Pädiatrie. Neben den funktionell bedingten Beschwerden muss man beachten, dass insbesondere Kleinkinder Schmerzen extraabdomineller Ursachen (z. B. bei Tonsillopharyngitis) in den Bauch projizieren.

15.2 Funktionelle Beschwerden des Gastrointestinaltrakts bei Kindern

15.2.1 Nabelkoliken

DEFINITION Funktionelle, idiopatische chronisch-rezidivierende Bauchschmerzen.

Ätiologie: Nabelkoliken treten häufig bei empfindsamen und ehrgeizigen Kindern auf und haben eine psychogene Ursache. Unter psychischem Stress wie z. B. Überforderung oder Konfliktsituationen kommt es zu einer vegetativen Reaktion mit Darmspasmen, die funktionelle Bauchschmerzen in der Nabelregion verursachen.

Klinik: Neben plötzlichen akuten Schmerzattacken treten Episoden von Durchfall und Obstipation auf. Andere psychovegetativ vermittelte Symptome wie Kopfschmerzen sind möglich. Zwischen den Bauchschmerzattacken ist das Kind symptomfrei. Die Symptome rezidivieren meist über mehrere Monate.

Diagnostik: Die klinische Untersuchung ist unauffällig. Die Diagnose einer Nabelkolik kann erst nach Ausschluss anderer, organischer Ursachen gestellt werden.

Therapie: Die Bauchschmerzen sollten nichtmedikamentös behandelt werden (z. B. mit Wärmekissen), um die Somatisation nicht zu fördern. Bei länger dauernder Symptomatik oder in besonders schweren Fällen (z. B. schmerzbedingte Fehlzeiten in der Schule) sollte eine Psychotherapie erwogen werden.

15.2.2 Irritables Kolon

Synonym: toddlers' diarrhea

DEFINITION Chronische idiopathische Diarrhö über > 3 Wochen, die bevorzugt im Säuglings- und Kleinkindalter auftritt.

Ein Zusammenhang mit im Darm osmotisch wirkenden Nahrungsmitteln, wie z. B. Fruchtsäften oder Hülsenfrüchten, wird diskutiert.

Es kommt zu einem voluminösen Durchfall, der weich ist und noch unverdaute Nahrung enthält. Die Stuhlfrequenz liegt bei > 3 Stuhlabgängen pro Tag. Zeichen einer Infektion oder andere Symptome sind nicht vorhanden. Die Darmperistaltik ist gesteigert. Der Allgemeinzustand ist nicht beeinträchtigt. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose! Es ist keine spezifische Therapie notwendig, da die Durchfälle i. d. R. von selbst sistieren.

15.2.3 Obstipation

DEFINITION Stuhlverstopfung. Eine akute Obstipation ist ein einmaliges Ereignis, während eine chronische Verstopfung über mindestens 3 Monate besteht.

Ätiologie: Eine Obstipation kann vielfältige Ursachen haben:

- akute Obstipation: geringe Flüssigkeitszufuhr, einseitige Ernährung oder Ernährungsumstellung, Stuhlverhalt
- chronische Obstipation: metabolische Ursachen (z. B. Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus), mechanische Ursachen (z. B. Darmstenosen, Malrotation, Tumoren, Mukoviszidose), neurogene Ursachen (z. B. ZNS-Erkrankungen, Morbus Hirschsprung, viszerale Neuro-/Myopathien), Medikamente (z. B. Opiate), psychogene Ursachen.

Klinik: Die Stuhlfrequenz ist bei Kindern individuell unterschiedlich. Bei voll gestillten Säuglingen kann eine Stuhlfrequenz von 1 × wöchentlich bis 6 × täglich als normal angesehen werden, bei älteren Kindern gilt eine Stuhlfrequenz von 3 × wöchentlich bis mehrfach täglich als normal.

Therapie: Bei organischen Ursachen sollte die Grunderkrankung therapiert werden. Nach Ausschluss einer organischen Ursache sollte bei chronischer Obstipation eine Nahrungsumstellung ausprobiert werden.

Außerdem können bei chronischer Verstopfung propulsiv wirkende Lebensmittel oder Medikamente wie Haferschleim, Laktulose, Paraffinöl oder Prokinetika verabreicht werden.

Eine akute Obstipation wird i. d. R. durch einen Einlauf mit NaCl behoben.

PHARMA

15.2.4 Rumination

DEFINITION Stereotype absichtliche Regurgitation und anschließendes Wiederkäuen, Schlucken oder Ausspucken von Nahrung.

Rumination ist eine Verhaltensauffälligkeit, die meist im Säuglings- und Kleinkindalter auftritt und Zeichen einer schwer gestörten Mutter-Kind-Beziehung sein kann (psychogene Rumination). Organische gastrointestinale Störungen liegen hierbei nicht vor. Bei geistig behinderten Kindern und Jugendlichen kann Rumination einen selbststimulierenden und damit angenehmen Charakter annehmen, sodass bei diesen Kindern die Beziehung zu den Eltern nicht unbedingt gestört sein muss.

15.3 Ösophagus

Ösophagusatresie s. S. 479.

15.4 Magen

15.4.1 Gastroösophagealer Reflux

Siehe Verdauungssystem S. A 212.

Ein Großteil der Neugeborenen weist eine harmlose Regurgitation auf. Etwa 20 % der Neugeborenen zeigen jedoch einen bedeutsamen gastroösophagealen Reflux, der im Refluxvolumen deutlich vom harmlosen „Speien des NG" abweicht. Ursache ist eine **Kardiaachalasie**, die jedoch in 95 % d. F. bis zum 2. Lebensjahr ausheilt. Der Reflux tritt v. a. im Liegen oder im Schlaf auf und führt zu respiratorischen Symptomen und zu einer Gedeihstörung. Die betroffenen Kinder können missmutig und quengelig sein.

Eine **hypertrophe Pylorusstenose** (S. 481) kann das Entstehen des sog. Roviralta-Syndroms mit Hiatushernie und gastroösophagealem Reflux begünstigen. Der Reflux kann trotz Pyloromyotomie bestehen bleiben.

Postoperativ kann es bei Kindern mit **Ösophagusatresie** zu einem gastroösophagealen Reflux infolge einer gestörten Ösophagusperistaltik kommen. Cave: Refluxösophagitis!

Ein unerkannter gastroösophagealer Reflux im Säuglingsalter kann eine Ursache für einen sudden unexpected infant death (SUID S. 589) sein.

Bei älteren Kindern ist eine **Hiatushernie** eine häufige Ursache für gastroösophagealen Reflux.

Sehr häufig kommt es bei **Kindern mit zerebralen Entwicklungsstörungen** wie z. B. Zerebralparese (s. Neurologie

S. 898) zu einem gastroösophagealen Reflux durch eine Kardiaachalasie bzw. eine Hiatushernie. Bei diesen Kindern ist wegen der schlechten Spontanremissionsrate eine chirurgische Fundoplikatio (s. Chirurgie S. 102) indiziert.

15.4.2 Hypertrophe Pylorusstenose

Siehe S. 481.

15.4.3 Gastritis und Ulkuskrankheit

Gastritis (s. Verdauungssystem S. A217) und Ulkuskrankheit (s. Verdauungssystem S. A220) treten v.a. bei Kindern ab dem 10. Lebensjahr und Jugendlichen auf. Eindeutiger Risikofaktor ist auch bei Kindern eine Infektion mit Helicobacter pylori, die bei unhygienischen oder schwierigen sozialen Lebensumständen häufiger vorkommt.

15.5 Darm

15.5.1 Darmobstruktion und Ileus

Typische Ursachen für eine Darmobstruktion im **Neugeborenen- und Säuglingsalter** sind hypertrophe Pylorusstenose, Duodenalstenose, Duodenal-, Dünndarm- und Kolonatresie, Pankreas anulare, Mekoniumileus (Mukoviszidose!), Mekoniumpfropf-Syndrom, Malrotation mit Volvulus, Invagination, Morbus Hirschsprung und Analatresie.

Bei **älteren Kindern** werden Darmobstruktionen bzw. ein Ileus häufiger ausgelöst durch perforierte Appendizitis, inkarzerierte Leistenhernie, Bridenbildung nach vorausgegangener Operation oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

Zu Diagnostik und Therapie s. Chirurgie S. 118.

15.5.2 Invagination

DEFINITION Einstülpung eines proximalen Darmabschnitts in den folgenden distalen Darmabschnitt.

Epidemiologie: Die Invagination kommt mit einer Inzidenz von 2–4:1000 vor. In 75–90% d.F. sind Kinder vor dem 2. Lebensjahr betroffen (Altersgipfel: 5–9 Monate).

PATHO

Ätiopathogenese: Ein Darmabschnitt stülpt sich in den folgenden Abschnitt und wird über die Peristaltik weiter nach distal vorgeschoben. Dadurch kommt es zur Einklemmung des proximalen Darmabschnitts (sog. „Invaginatkopf“, die zu einer venösen Stauung und ödematöser Verdickung der Darmwände führt. Die Stauungsblutungen in das Darminnere äußern sich klinisch als himbeergeleeartiger Stuhl. Zuletzt wird auch die arterielle Perfusion beeinträchtigt, sodass Darmwandnekrosen und -perforationen auftreten können.

Man unterscheidet eine ileoileale von der **ileozökalen** (90%) und kolosigmoidalen Invagination.

Risikofaktoren für eine Invagination sind eine **virale Gastroenteritis** oder **Anomalien**, die als Leitstrukturen für die Invagination dienen können:
- Darmduplikaturen
- Meckel-Divertikel (s. Chirurgie S. 119)
- intestinales Lymphom
- Lymphadenitis mesenterialis
- Polypen
- Kotsteine
- Darmwandödem bei Purpura Schönlein-Henoch
- Mukoviszidose.

Klinik: Eine Invagination manifestiert sich plötzlich mit kolikartigen Bauchkrämpfen. Betroffene Kinder ziehen vor Schmerzen die Beine an und werden lethargisch und blass. Zwischendurch gibt es symptomarme Intervalle. Es kommt zu einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustands mit **galligem Erbrechen** und hellrotem, **himbeergeleeartigem Stuhl**. Ileoileale Invaginationen können auch klinisch stumm ablaufen und sich von selbst auflösen.

Komplikationen sind ein Ileus, ischämische Darmnekrosen oder eine Darmperforation mit Peritonitis.

MERKE Invagination ist die häufigste Ursache für einen Ileus und die zweithäufigste Ursache für ein akutes Abdomen im Kindesalter.

Diagnostik: Das Abdomen ist durckschmerzhaft, meist tastet sich im rechten Oberbauch eine walzenförmige Resistenz. Bei der digital-rektalen Untersuchung sind Schleim und Blut („Himbeergelee“) am Fingerling. Bei kolosigmoidalen Invaginationen kann der Invaginatkopf tastbar sein.

RADIO

Die Sonografie ist die Methode der Wahl. Eine Invagination stellt sich mit einem Zielscheibenphänomen (**Kokarde**) im Querschnitt und **Pseudo-Kidney-Sign** (nierenähnliches Aussehen) im Längsschnitt dar. Im Bereich des Invaginats ist die Darmperistaltik zum Stillstand gekommen. Die Darmwände sind ödematös verdickt.

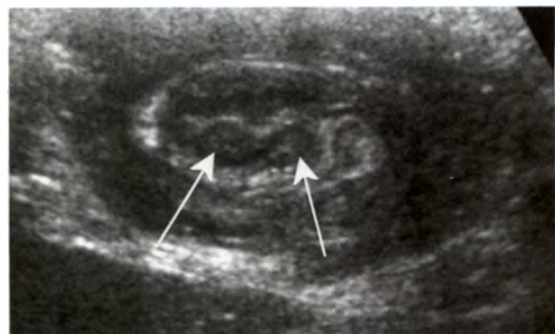


Abb. 15.1 Im rechten Oberbauch gelegene Invaginationskokarde bei ileozökaler Invagination. Mitinvaginierte Lymphknoten sind, eingebettet im echoreichen mesenterialen Fettgewebe, deutlich zu erkennen. [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

Im Kolonkontrasteinlauf zeigt sich ein kokardenförmiger Abbruch des Kontrastmittels im Bereich der Invaginatspitze.

RADIO

Therapie: Die **Desinvagination** bei ileozökaler und kolosigmoidaler Invagination sollte **innerhalb von 12 h** nach Symptombeginn in Analgosedierung hydrostatisch (Druck ~ 100 cm H_2O) erfolgen mittels:
- **NaCl** unter sonografischer Kontrolle oder
- Kontrastmittel unter Durchleuchtungskontrolle (selten wegen Strahlenbelastung!).

Die erfolgreiche Desinvagination ist daran erkennbar, dass die Bauhin-Klappe als blütenförmige Struktur sichtbar wird und Flüssigkeit in das terminale Ileum übertritt bzw. Röntgenkontrastmittel in das Ileum übertritt. Von einer pneumatischen Desinvagination ist wegen erhöhter Perforationsgefahr abzuraten.

Bei Darmperforation, Peritonitis oder hypovolämischen Schock ist eine konservative Desinvagination kontraindiziert (→ OP). Weitere Indikationen für einen chirurgischen Eingriff sind ein erfolgloser Repositionsversuch, ein manifester Ileus, eine ileoileale Invagination oder mehrfache Rezidive.

15.5.3 Malabsorptions-Syndrome

Siehe Verdauungssystem S. A 225.

Nahrungsmittelproteininduzierte Enteropathie

Synonym: „Kuhmilchproteinintoleranz" (KMPI)

DEFINITION Die nahrungsmittelinduzierte Enteropathie ist eine nach Mukosaschädigung erworbene, vorübergehende, **immunvermittelte** (**nicht IgE**) Nahrungsproteinunverträglichkeit gegenüber Kuhmilch- und ggf. anderen Proteinen. Da sie immunvermittelt wird, handelt es sich um keine echte Intoleranz, sondern um eine **Allergie**.
DD: Abgegrenzt werden muss davon aber die **IgE-vermittelte Kuhmilchunverträglichkeit**, die korrekt als „Kuhmilchallergie" (KMA) bezeichnet wird.

Begriffsdefinitionen: Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden wie folgt definiert:
- **nichttoxische Hypersensitivitätsreaktionen**
  - **Nahrungsmittelintoleranz:** nichtimmunologisch vermittelte Hypersensibilität gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln (basierend auf Enzymopathien, pharmakologisch aktiven Lebensmittelinhaltsstoffen oder Mastzellaktivierung durch Lebensmittelinhaltsstoffe).
  - **Nahrungsmittelallergie:** immunologisch vermittelte allergische Reaktion nach Genuss eines bestimmten Nahrungsmittels (meist IgE-vermittelte Allergien)
- **toxische Nahrungsmittelunverträglichkeit:** giftige Inhaltsstoffe (z. B. bakterielle Toxine) führen zu einer Lebensmittelvergiftung.

PATHO

Pathogenese: Im Rahmen einer viralen Enteritis kommt es zu einer **geschädigten Darmmukosa** und damit zu einer **Durchlässigkeit der Mukosabarriere** für immunologisch sensibilisierende Nahrungsmittelproteine. Daher **verlieren** betroffene Säuglinge, die mit Milchnahrungen auf Kuhmilchbasis ernährt werden, im Anschluss an eine Enteritis mit Schädigung der Darmmukosa **vorübergehend die bereits erworbene Immuntoleranz** gegenüber Kuhmilchproteinen.

Histopathologie: In der Dünndarmbiopsie finden sich eine entzündlich veränderte Mukosa mit intraepithelialer Lymphozytenvermehrung und eine Zottenatrophie.

Klinik: Betroffene Säuglinge entwickeln wässrig-schleimig-blutige Durchfälle, Erbrechen und kolikartige Bauchschmerzen. Bei länger bestehender Symptomatik kommt es zu einer Malabsorption mit der Folge einer Gedeihstörung.

Diagnostik: Im Blut finden sich bei der kuhmilchinduzierten Enteropathie **keine nahrungsproteinspezifischen IgE-Antikörper** (im Gegensatz zur Kuhmilchallergie). Die Diagnose wird durch eine probatorische **Kuhmilchkarenz** gesichert. Eine endoskopische Dünndarmschleimhautbiopsie ist nur bei schweren Fällen von Malabsorption indiziert.

Differenzialdiagnosen:
- **Kuhmilchallergie:** IgE-vermittelte Kuhmilchproteinallergie, die v. a. bei Atopikern auftritt und sich meist klinisch mit Juckreiz, Hautbeteiligung (Urtikaria), Angioödem bis hin zu einem anaphylaktischen Schock äußert. Verläufe mit eosinophilen Entzündungen des GI-Trakts sind ebenfalls möglich. Neben Kuhmilch zählen Hühnereiweiß und Erdnüsse zu den häufigsten Allergenen in Nahrungsmitteln.
- **Zöliakie:** histologisch oft schwierig zu unterscheiden. Diagnostisch wegweisend ist hier die Antikörper-Diagnostik.
- **Lebensmittelvergiftung:** durch toxische Inhaltsstoffe (z. B. bakterielle Toxine) ausgelöste Durchfälle.

Therapie: Die Symptome sistieren bei **Kuhmilchkarenz** innerhalb weniger Tage. Wegen möglicher Kreuzreaktionen sind auch Soja- und Ziegenmilchprodukte kontraindiziert. Nach einer Karenzdauer von etwa 1–2 Jahren kann wieder vorsichtig mit kuhmilchproteinhaltiger Ernährung begonnen werden.

Zöliakie

Synonym: glutensensitive Enteropathie, einheimische Sprue

DEFINITION IgA-vermittelte Unverträglichkeit (Nahrungsmittelallergie) von Kleberproteinen aus Getreide, die zu einer Autoimmunerkrankung mit Darmmukosaschädigung und Malassimilation führt.

Epidemiologie: Prävalenz 1:400–1:500. Bei Patienten mit Down- oder Turner-Syndrom tritt die Zöliakie häufiger auf.

Ätiopathogenese: Es gibt eine **genetische Disposition** zur Entwicklung einer Zöliakie. Zu 95 % besteht eine Assoziation mit HLA-DQ8 und zu 5 % mit HLA-DQ2. Nur bei etwa 4 % der Menschen mit dieser genetischen Disposition entsteht tatsächlich eine Zöliakie. Ein Risikofaktor dafür ist

u.a. die zu frühe oder zu späte Einführung von prolaminhaltiger Beikost. Wegen der HLA-Assoziation können gleichzeitig weitere Autoimmunopathien wie Diabetes mellitus Typ 1 (in etwa 5 % d.F.), Autoimmunthyreoiditis (in 4–8 % d.F.) oder Dermatitis herpetiformis Duhring auftreten. Eine Assoziation mit dem selektiven IgA-Mangel ist ebenfalls beschrieben.

PATHO

Prolamine sind **alkohollösliche Proteinanteile** von sog. Kleberproteinen, die in westlichen Getreidesorten vorkommen, wie die Prolamine **Gliadin** (aus Weizen), Secalin (Roggen), Hordein (Gerste) und Avenin (Hafer). Die schädigend wirkenden Bestandteile von Gliadin sind prolin- und glutaminreich. Das Enzym Gewebstransglutaminase 2, das als Autoantigen fungiert, vermittelt die Umwandlung von Glutamin in Glutaminsäure, was zu einer stärkeren Bindung des Gliadin an HLA-DQ2-Antigene von antigenpräsentierenden Zellen in der Lamina propria des Verdauungstraktes führt. Es kommt zu einer Aktivierung der TH1-Zellen und zu einer Ausschüttung von Zytokinen (Interferon-γ, Interleukin-2, Interleukin-6 und TNF-α). Im weiteren Verlauf werden IgG- und IgA-Antikörper gegen Gliadin und die Gewebstransglutaminase 2 gebildet.

Die lokale chronische Entzündungsreaktion im Darm führt zur **Apoptose von Enterozyten**, die eine **charakteristische Zottenatrophie** mit kompensatorischer Kryptenhyperplasie nach sich zieht. In der Folge dieser Mukosaschädigung entsteht eine **schwere Malassimilation aller Nährstoffe**.

Klinik: Die **klassische Zöliakie** manifestiert sich i. d. R. einige Monate nach Einführung von prolaminhaltiger Beikost mit

- chronisch-voluminösen, fetthaltigen und übel riechenden Durchfällen
- Bauchschmerzen
- Blähungen
- Inappetenz
- ausladendem Abdomen
- muskulärer Hypotonie und
- Gewichtsverlust.

Die betroffenen Kinder sind häufig **missgelaunt**.

Der Manifestationszeitpunkt variiert je nach Schwere der Erkrankung, selten kommt es erst im Erwachsenenalter zu klinischen Symptomen. Es existieren auch klinisch stumme und oligosymptomatische Formen, bei denen dennoch die typischen serologischen und histologischen Befunde vorliegen.

Eine häufige Begleiterkrankung bei Zöliakie ist die Dermatitis herpetiformis Duhring (s. Dermatologie S. 722).

Komplikationen: Eine unerkannte oder inadäquat behandelte Zölialie kann zu folgenden Komplikationen führen:

- Gedeihstörung mit perzentilenschneidendem Wachstum
- Dystrophie (Tabaksbeutelgesäß, magere Extremitäten, **Abb. 15.2**)



Abb. 15.2 **18 Monate alter Junge mit Zöliakie und Tabaksbeutelgesäß.** [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

- Vitamin- und Mineralstoffmangel (v.a. Eisen-, Vitamin K-, Vitamin D-, Zink- Folsäure-, Vitamin-B_{12}-Mangel) mit den entsprechenden Folgeerkrankungen
- Anämie
- Gerinnungsstörungen
- Zahnschmelzdefekte
- exokrine Pankreasinsuffizienz
- **hypoproteinämische Ödeme**
- **Infektanfälligkeit**
- **Kleinwuchs**
- **verzögerte Pubertät**.

Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für maligne intestinale Lymphome.

Diagnostik: Diagnostisch wegweisend sind Anamnese und Zöliakie-Serologie. **Anti-Gliadin-Antikörper** (AGA) vom **Typ IgA** (spezifischer) und IgG können mittels ELISA nachgewiesen werden. **Anti-Endomysium-Antikörper** (EMA) und **Transglutaminase-Antikörper** (tTG-AK) (beide vom Typ IgA) können können fluoreszenzmikroskopisch bzw. mittels ELISA nachgewiesen werden und haben eine hohe Spezifität.

Ein selektiver IgA-Mangel muss im Rahmen der Zöliakiediagnostik ausgeschlossen werden, da bei IgA-Mangel die diagnostisch relevanten Antikörper vermindert sind.

Diagnostischer Goldstandard ist eine Dünndarmbiopsie. Hierzu sind 3–5 Biopsate aus dem distalen Duodenum erforderlich. Histologische Kriterien für eine Zöliakie sind:

- intraepitheliale Lymphozyten > 30 (pro 100 Enterozyten)
- Kryptenhyperplasie
- Zottenatrophie (**Abb. 15.3**).

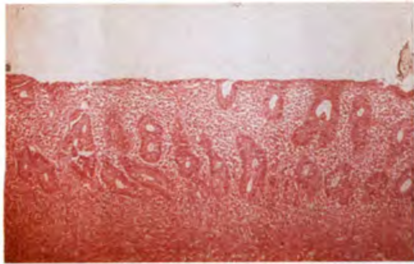


Abb. 15.3 Zöliakie. Ausgeprägte Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie mit intraepithelialer Lymphozyteninfiltration. [aus: Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Charakteristisch ist außerdem eine **Plasmazellvermehrung** in der Lamina propria.

MERKE Die Diagnose einer Zöliakie kann bei Vorliegen folgender 4 Kriterien gestellt werden:
- typische Anamnese und Symptomatik
- positive Serologie
- positive Histologie
- Rückgang der Symptomatik und Serologie unter glutenfreier Ernährung.

Therapie: Es muss lebenslang eine glutenfreie Diät eingehalten werden. Glutenfreie Nahrungsmittel sind Reis, Mais, Hirse, Buchweizen, Soja, Kastanienmehl, Kartoffeln, Milch, viele Käsesorten, Butter, Eier, Fisch, Fleisch, Gemüse und Obst. Bei oligosymptomatischen Formen können geringe Mengen von Gluten in der Nahrung toleriert werden.

Zur Überwachung der Therapie dient die Serologie, da die spezifischen Antikörper unter einer konsequenten Therapie zurückgehen.

Prognose: Bei konsequenter Einhaltung der Diät sind alle Symptome rückläufig. Ein Aufholwachstum setzt ein.

15.5.4 Akute Gastroenteritis

Näheres s. Verdauungssystem S. A 235.

Erreger: Die häufigsten Erreger einer Gastroenteritis im Kindesalter sind Viren (**Rota-**, Adeno-, Noro-, Astroviren).

Klinik: Die akute Gastroenteritis ist ein häufiges Krankheitsbild im Kindesalter. **Virale Gastroenteritiden** äußern sich durch eine **osmotische Diarrhö.** Der Verlauf von bakteriellen und viralen Infektionen ist meist unkompliziert und selbstlimitierend. Eine protrahierte (> 14 d) Gastroenteritis tritt i. d. R. nur bei immunsupprimierten Patienten auf.

MERKE Die akute Gastroenteritis ist eine sehr häufige Ursache für Dehydratation bei Säuglingen und Kleinkindern!

Enteropathogene Bakterien: E. coli-Subspezies (EPEC, EHEC, EIEC, ETEC), Salmonellen, Shigellen, Campylobacter jejuni u. a. verursachen eine nachhaltige Mukosaschädigung und damit schleimig-blutige Durchfälle. Insbesondere EPEC können bei Säuglingen und Kleinkindern zu schweren Durchfällen mit rascher Dehydratation führen. EHEC verursachen eine hämorrhagische Kolitis und können ein hämolytisch-urämisches Syndrom (**HUS**, s. Niere S. A 394) auslösen.

15.5.5 Postenteritis-Syndrom

DEFINITION Malabsorptions-Syndrom mit Protein- und Laktoseintoleranz, das sich nach einer akuten Enteritis manifestiert.

Bei jeder Gastroenteritis kommt es zu oberflächlichen Schädigungen der Darmmukosa und Störungen der Darmflora. Während des Nahrungsaufbaus nach einer Darminfektion kann es zum Postenteritis-Syndrom kommen, das sich mit rezidivierenden Durchfällen manifestiert, die 3–12 Wochen andauern können. Ferner kann ein postinfektiöses Reizdarm-Syndrom entstehen.

15.5.6 Laktasemangel

DEFINITION
- **hereditäre Laktoseintoleranz:** autosomal-rezessiv vererbter absoluter Laktasemangel, der sich bereits bei Neugeborenen manifestiert (S. 508)
- **Hypolaktasie:** autosomal-rezessiv vererbter adulter Laktasemangel, der sich ab der Kindheit manifestiert
- **erworbener Laktasemangel:** vorübergehender Laktasemangel durch Mukosaschädigung bei Postenteritis-Syndrom, Lambliasis, Zöliakie, Morbus Crohn oder Darmresektionen.

Bei der **adulten Form** des Laktasemangels kommt es bei bis zu 15 % der Europäer und 100 % der Asiaten nach dem 3. Lebensjahr zu einem **Rückgang der Aktivität** des Enzyms Laktase (Hypolaktasie). Die Betroffenen zeigen nach laktosereichen Mahlzeiten gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall. Die Diagnose wird mittels Wasserstoff-Atem-Test oder Dünndarmbiopsie gestellt. Unter laktosearmer Ernährung treten weniger bzw. keine Beschwerden mehr auf.

Beim **erworbenen Laktasemangel** treten Durchfälle nach Nahrungsaufnahme bzw. beim Nahrungsaufbau nach einer Enteritis auf. Für einige Tage bis Wochen sollte eine laktosearme Diät eingehalten werden. Die Behandlung der Grunderkrankung steht im Vordergrund.

15.5.7 Motilitätsstörungen des Darms

DEFINITION Störungen der Darmmotilität durch viszerale Myo- oder Neuropathien.

Epidemiologie: Inzidenz 1:5000 mit einem Geschlechterverhältnis m : w von 3–4 : 1.

Ätiologie: Motilitätsstörungen des Darms beruhen meist auf angeborenen primären Störungen des enterischen Nervensystems wie:

- familiäre oder sporadische viszerale Neuropathien
- Dysganglionosen
- Aganglionosen, wie z. B. Morbus Hirschsprung (Megacolon congenitum). Die Ausdehnung des aganglionären Segments ist variabel.

Erworbene sekundäre Neuropathien entstehen durch Infektionen (z. B. Chagas-Krankheit), Medikamente (z. B. Opiate), Bestrahlung oder endokrinologische Störungen (z. B. Hypothyreose).

Seltene Ursachen sind primäre Erkrankungen der intestinalen glatten Muskulatur wie angeborene familiäre oder sporadische viszerale Myopathien oder sekundäre erworbene rheumatoide oder autoimmune Myopathien.

Klinik:
- aufgetriebenes Abdomen
- kein oder verzögerter Mekoniumabgang, bei älteren Kindern: chronische Obstipation
- (Sub-)Ileus mit Erbrechen und Nahrungsverweigerung.

Zusätzlich können Fehlbildungen der ableitenden Harnwege vorliegen.

Diagnostik: Die Ampulla recti tastet sich eng und leer bei der digital-rektalen Untersuchung. Die weitere Diagnostik erfolgt in Stufen (**Abb. 15.4**).

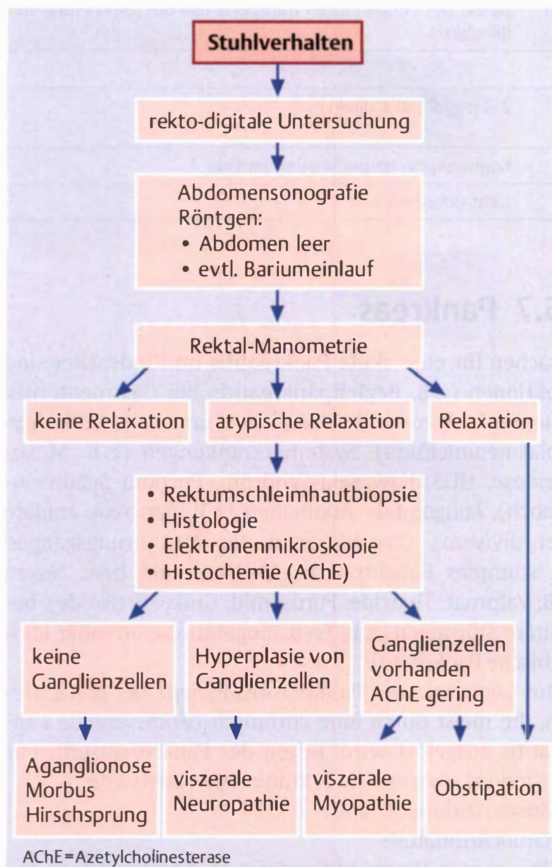


Abb. 15.4 Stufendiagnostik bei V.a. Motilitätsstörungen des Darms. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Komplikationen: Eine gefürchtete Komplikation ist das toxische Megakolon (s. Verdauungssystem S. A 233).

Therapie: Bei anatomischen Anomalien erfolgt die Therapie operativ. Eine medikamentöse oder diätetische Behandlung ist bei funktionellen Störungen sinnvoll.

15.6 Leber und Gallenwege

Eine **Leberzirrhose** ist im Kindesalter eine sehr seltene Erkrankung. Ursachen sind konnatale oder perinatal erworbene Infektionen (Toxoplasmose, Hepatitis B und C), Autoimmun-Hepatitis oder Stoffwechsel-Defekte (Galaktosämie, hereditäre Fruktoseintoleranz, Glykogenosen (v. a. Typ IV), Morbus Hurler, Sphingolipidosen (v. a. Morbus Niemann-Pick), Mitochondriopathien, α_1-Antitrypsin-Mangel, Zystinose und Morbus Wilson).

Eine **biliäre Leberzirrhose** entsteht im Kindesalter durch intra- oder extrahepatische Gallengangsatresie (S. 486), neonatale Hämochromatose, zystische Fibrose oder Choledochuszyste.

Darüber hinaus können bei Kindern auch eine **portale Hypertension** (z. B. durch Gefäßanomalien oder -verschlüssen oder Leberzirrhose), Cholestase (z. B. bei Morbus Gilbert-Meulengracht, Fruktoseintoleranz, Mukoviszidose oder Fehlbildungen der Gallenwege), Cholelithiasis, Cholezystitis und Cholangitis (z. B. bei Colitis ulcerosa oder postoperativer Enterokokkenaszension aus dem Duodenum). Zu Therapie und Prognose dieser Krankheitsbilder s. Kap. Verdauungssystem. Näheres zu den Hepatitiden s. Verdauungssystem S. A 247 sowie S. 490 für die perinatal erworbene Hepatitis B und C.

15.6.1 Hereditäre nichthämolytische Hyperbilirubinämien

DEFINITION Erbliche Glukuronidierungsstörungen bzw. Störungen des hepatischen Bilirubintransports. Allen Erkrankungen ist das **Leitsymptom Ikterus** gemeinsam.

Diagnostik: Direktes und indirektes Bilirubin sowie γGT, GPT und Gallensäuren sollten zum Ausschluss einer Cholestase bestimmt werden.

Die typischen Merkmale der Syndrome mit erhöhtem indirektem Bilirubin sind in **Tab. 15.1**, die der Syndrome mit erhöhtem direkten Bilirubin in **Tab. 15.2** dargestellt.

MERKE Beim Gilbert-Meulengracht-Syndrom kann ein Ikterus durch Fasten, Infektionen oder andere Stresssituationen ausgelöst werden!

15.6.2 Reye-Syndrom

Das Reye-Syndrom ist selten und tritt bevorzugt in Kombination mit **viralen Infektionen** (Influenza, Varizellen, Herpes) und der **Einnahme von Salizylaten** auf. Vor allem Kleinkinder erkranken.

Tab. 15.1 Charakteristika der Syndrome mit Erhöhung des indirekten Bilirubins

	Crigler-Najjar Typ I	Crigler-Najjar Typ II	Gilbert-Meulengracht
Synonym	hereditäre unkonjugierte Hyperbilirubinämie		Morbus Meulengracht, familiäre Hyperbilirubinämie
Inzidenz	1:1000000		3–10 %
Erbgang	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv/-dominant	autosomal-rezessiv
Enzymdefekt	absoluter Bilirubin-Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase-(UGT 1A1-)-Mangel	partieller Bilirubin-UGT 1A1-Mangel	reduzierte Aktivität der Bilirubin-UGT 1A1 (auf 20–30 % der Norm)
Pathophysiologie	keine Bilirubinglukuronidierung	verminderte Bilirubinglukuronidierung;	verlangsamte Bilirubinglukuronidierung
Klinik	bei NG: Icterus gravis mit Kernikterus und Enzephalopathie; Cholelithiasis	bei NG selten Enzephalopathie	bei NG: Icterus prolongatus; intermittierender Ikterus meist erst ab Jugendalter
indirektes Blirubin im Serum	15–45 mg/dl	8–25 mg/dl	1,5–7 mg/dl
Diagnostik	Leberbiopsie	Leberbiopsie	Fastentest über 24 h
Therapie	Phototherapie, Plasmapherese, Lebertransplantation	Enzyminduktion mittels Phenobarbital	nicht erforderlich

Tab. 15.2 Charakteristika der Syndrome mit Erhöhung des direkten Bilirubins

	Dubin-Johnson	Rotor
Erbgang	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv
Enzymdefekt	kanalikulärer multispezifischer Transporter organischer Anionen (CMOAT)	unbekannt
Pathophysiologie	Störung der Bilirubinexkretion in die Galle; Akkumulation von Bilirubin in den Lysosomen der Hepatozyten	Defekt des intrazellulären Transports und der Speicherung von Bilirubin
Klinik	z. T. Hepatosplenomegalie	
Gesamtbilirubin im Serum	3–10 mg/dl (60 % direkt)	2–7 mg/dl (50 % direkt)
Diagnostik	Leberbiopsie	Koproporphyrinausscheidung im Urin ↑
Therapie	nicht erforderlich	nicht erforderlich

Klinik: Klinisch präsentiert sich die Erkrankung mit einer **akuten Leberinsuffizienz** (Hepatomegalie, Erhöhung der Transaminasen und von Ammoniak sowie Gerinnungsstörung) und **Enzephalopathie** (Somolenz, Stupor, Koma, Hirndruckzeichen), die wenige Tage nach einem grippeartigen Infekt der oberen Luftwege auftreten.

Diagnostik: Die Diagnosestellung ist oftmals nicht einfach: Wichtig ist es, bei Vorerkrankungen und Einnahme von Acetylsalizylsäure daran zu denken. In der Leberbiopsie erkennt man eine fettige Degeneration und abnorme Mitochondrien. Das kraniale MRT zeigt ein Hirnödem, die Abdomensonografie eine unregelmäßige Leberstruktur.

Differenzialdiagnostisch müssen eine toxische Leberzellschädigung, angeborene Stoffwechselstörungen und ein Koma anderer Ursache (z. B. Hypoglykämie) ausgeschlossen werden.

Therapie: Therapeutisch stehen symptomatische Maßnahmen zur Behandlung der Leberinsuffizienz (s. Verdauungssystem S. A 267), der Enzephalopathie und Maßnahmen, um den Hirndruck zu senken, im Vordergrund. Die Letalität ist hoch.

15.7 Pankreas

Ursachen für eine **akute Pankreatitis** im Kindesalter sind Infektionen (z. B. Begleitpankreatitis bei Gastroenteritis, systemische Virusinfektionen wie Mumps oder EBV, Mykoplasmeninfektion), Systemerkrankungen (z. B. Mukoviszidose, HUS, Kawasaki-Syndrom, Purpura Schönlein-Henoch), kongenitale Anomalien (z. B. Pancreas anulare oder divisum), Obstruktionen des Ausführungsganges, ein stumpfes Bauchtrauma, Medikamente bzw. Noxen (z. B. Valproat, Thiazide, Furosemid, Glukokortikoide), hereditäre Störungen (z. B. Trypsinogenmutation) oder idiopathische Pankreatitis.

Im Gegensatz zur Pankreasinsuffizienz bei Erwachsenen, die meist durch eine chronisch-rezidivierende Pankreatitis ausgelöst wird, liegen der Pankreasinsuffizienz bei Kindern systemische Erkrankungen zugrunde:

- Mukoviszidose (S. 556)
- Hämochromatose
- Shwachman-Diamond-Syndrom (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 424)
- hereditäre Pankreatitis.

15.8 Hernien

- Hernia umbilicalis: S. 488
- **Hernia inguinalis** (s. Chirurgie S. 156): Bei Leistenhernien im Kindesalter handelt es sich i. d. R. um indirekte Leistenhernien. Die Inzidenz beträgt 1–4 % (bei Frühgeborenen 25–40 %); Jungen sind 4-mal häufiger betroffen als Mädchen. Die Herniotomie sollte zeitnah (elektiv) erfolgen, um die Gefahr der Inkarzeration von Bauchorganen zu minimieren. Diese ist indirekt proportional zum Lebensalter. Eine Inkarzeration stellt einen Notfall dar, der eine sofortige Reposition bzw. Operation erfordert. Die Herniotomie wird bei Kindern immer **ohne Netzeinlage** durchgeführt.
- kongenitale Zwerchfellhernie S. 477
- Hiatushernie s. Chirurgie S. 107.

15.9 Fremdkörper im Gastrointestinaltrakt

DEFINITION Ingestion eines Fremdkörpers.

Epidemiologie: Kleinkinder zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr oder geistig retardierte Kinder nehmen häufig Fremdkörper in den Mund und verschlucken sie absichtlich oder akzidentell. Bei den Fremdkörpern handelt es sich meist um Münzen, Murmeln, Perlen, Spielzeugteile oder Batterien.

Klinik: Der verschluckte Fremdkörper kann entweder noch im Ösophagus stecken (physiologische Ösophagusengen), im Magen liegen bleiben (Pylorusenge) oder bereits durch die Peristaltik in den Darm gewandert sein (Cave: Bauhin-Klappe). Bei Lage im **Ösophagus** sind die Kinder unruhig und neigen zu vermehrtem **Speicheln** (evtl. auch blutig tingiert) und **Würgen**. Es bestehen retrosternale oder unklare Bauchschmerzen. Bei einer Obstruktion von **Magen oder Darm** kommt es zu **Nahrungsverweigerung**, **Ileus** und Erbrechen. Bei Perforation entwickeln sich Symptome einer Mediastinitis bzw. Peritonitis.

Diagnostik: Die Anamnese gibt Hinweise auf den verschluckten Fremdkörper.

RADIO

Bei einer Fremdkörperingestion sollte insbesondere bei röntgendichten Fremdkörpern eine **Abdomenübersichtsaufnahme** angefertigt werden. Ein **Röntgen-Thorax mit Hals** ist häufig gleichzeitig indiziert, da weitere Fremdkörper noch im Pharynx oder im Ösophagus stecken können. Ferner lässt sich mittels Abdomenübersichtsaufnahme eine Hohlorganperforation erkennen oder ausschließen.

Therapie: Eingeklemmte Fremdkörper im Ösophagus müssen schnellstmöglich endoskopisch entfernt werden. Fremdkörper, die den Magen erreichen, gehen meist auf natürlichem Wege ab, was durch eine faserreiche Kost noch beschleunigt werden kann. Wenn ein Fremdkörper den Magen auf physiologischem Weg auch nach einer Woche nicht verlassen hat, muss er ebenfalls endoskopisch geborgen werden. Falls eine endoskopische Entfernung des Fremdkörpers nicht möglich ist oder der Fremdkörper eine Hohlorganperforation verursacht hat, ist eine Operation notwendig.

16 Niere, ableitende Harnwege und äußere Geschlechtsorgane

16.1 Fehlbildungen

Angeborene Fehlbildungen der Niere treten bei 3% aller Neugeborenen auf und kommen familiär gehäuft vor. 30 % aller polygen vererbten Fehlbildungen betreffen Niere und Urogenitaltrakt. Fehlbildungen der Nierenanlage (z. B. Agenesie, Dystopie, Hufeisenniere, doppelte oder einseitige Nierenanlage) werden im Kapitel Urologie (S. 606) besprochen.

16.1.1 Nierenerkrankungen

Zystische Nierenerkrankungen

Siehe Niere S. A 388.

Hydronephrose

DEFINITION Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems. Der Begriff Hydronephrose beschreibt keine Diagnose, sondern einen pathologischen, meist sonografisch erhobenen Befund.

Die Hydronephrose ist die häufigste konnatale Nierenanomalie. Sie lässt sich mittels Sonografie bereits pränatal diagnostizieren.

Als Ursache für eine Hydronephrose kommen in Betracht:

- **obstruktive Erkrankungen** mit konsekutiver Druckerhöhung in den Harnwegen:
  - Ureterabgangsstenose (**Abb. 16.1**)
  - obstruktiver Megaureter
  - Ureterozele
  - ektope Uretermündung
  - Urethralklappen
- **vesiko-ureteraler Reflux.**

Differenzialdiagnostisch sollten Erkrankungen ausgeschlossen werden, denen ein anderer Pathomechanismus, d. h. keine Druckerhöhung in den Harnwegen, zugrunde liegt. Als nichtobstruktive Erkrankungen kommen z. B. infrage: Prune-belly-Syndrom (S. 569), multizystische Nierendysplasie oder ein nichtobstruktiver Megaureter.



Abb. 16.1 Hydronephrose bei Ureterabgangsstenose. Die größte Aufweitung liegt zentral, mit radiär angeordneten ektatischen Kelchen. Das Parenchym kann aufgebraucht sein. [aus: Hofmann, Deeg, Hoyer, Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie, Thieme, 2005]

16.1.2 Fehlbildungen der ableitenden Harnwege

Äußerlich sichtbare Fehlbildungen der Harnwege müssen bei der U1 erfasst werden.

Obstruktive Erkrankungen

Ureterabgangsstenose: Stenose des Ureters am Übergang vom Nierenbecken in den Harnleiter (subpelvine Abgangsstenose) mit konsekutiver Dilatation des Nierenbeckens. Die Ureterabgangsstenose ist die häufigste Ursache der kongenitalen Hydronephrose. Näheres s. Urologie S. 608.

Ureterozele: Dilatation des letzten, submukös verlaufenden Ureterabschnitts vor der Mündung in die Blase infolge Mündungsstenose. Die Stenose besteht meist durch Persistenz der embryonalen Verschlussmembran. Die Zele wölbt sich in das Blasenlumen vor. S. Urologie S. 607.

Ektope Uretermündungen: Der Ureter mündet an atypischen Stellen (z. B. in den unteren Bereich des Trigonums vesicae, in den Blasenhals oder extravesikal). Häufig bei Ureter duplex. S. Urologie S. 608.

Ureter duplex: Die Ureterknospe ist doppelt angelegt, sodass es zu einer Doppelbildung des Harnleiters mit 2 Nierenbeckenkelchsystemen und 2 Mündungen in die Blase kommt. Die Ureteren kreuzen sich vor der Mündung in die Blase. Dabei mündet der Harnleiter der oberen Nierenanlage kaudal medial und der Harnleiter der unteren Nierenanlage kranial. In der Regel asymptomatisch. S. Urologie S. 607.

Ureter fissus: Unvollständige Doppelbildung des Ureters mit doppeltem Nierenbeckenkelchsystem bei nur einer gemeinsamen Mündung in die Harnblase.

Ureterobstruktion: Stenose des Harnleiters bei der Mündung in die Blase. Auf der betroffenen Seite bilden sich aufgrund des Urinrückstaus bis in die Niere ein sekundärer Megaureter und eine Hydronephrose.

Posteriore Urethralklappen: Harnabflussstörung durch persistierende embryonale Urogenitalmembran zwischen

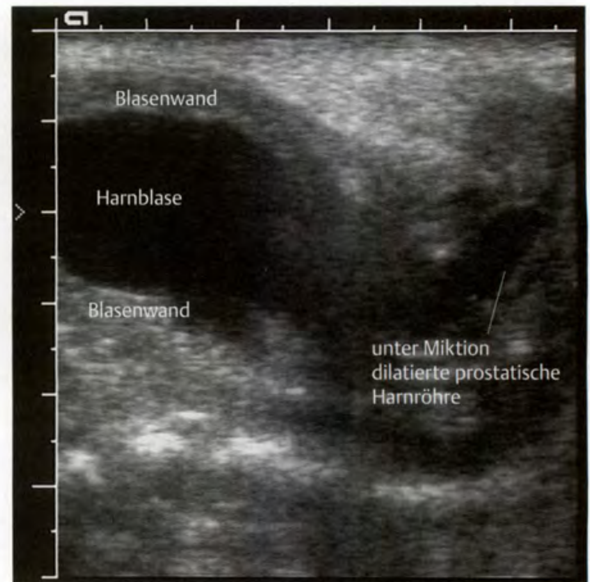


Abb. 16.2 Urethralklappen bei einem Neugeborenen. Blasenlängsschnitt während der Miktion: unterhalb der Symphyse diladierte prostatische Harnröhre. [aus: Hofmann, Deeg, Hoyer, Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie, Thieme, 2005]

der prostatischen und membranösen Harnröhre. Von hinteren Harnröhrenklappen können **nur Jungen** betroffen sein. Die folgenden Symptome treten häufig schon in der Fetalzeit auf:

- vesiko-ureteraler Reflux
- sekundärer Megaureter
- Hydronephrose mit gestörter Nierenentwicklung
- Balkenblase mit Restharnbildung.

Trotz adäquater Therapie kann es zu einer Niereninsuffizienz aufgrund der gestörten Nierenentwicklung kommen. Eine Balkenblase kann entstehen, wenn die Erkrankung unbehandelt bleibt (**Abb. 16.2**).

Anteriore Urethralklappen: Harnabflussstörung durch Harnröhrendivertikel in der penilen oder bulbären Urethra. Vordere Urethralklappen kommen fast nur bei Jungen vor. Neben der obstruktiven Symptomatik (s. o.) kann es nach dem Urinieren zu Nachträufeln aus dem Divertikel kommen. S. Urologie S. 613.

> **MERKE** Harnröhrenklappen sind die häufigste obstruktive Erkrankung des Urogenitaltrakts. Sie sind ein Risikofaktor für Entzündungen der Harn- und Genitalorgane (→ häufig bereits Infektionen in den ersten Lebensmonaten).

Meatusstenose: Verengung des Meatus urethrae externus.

- bei Jungen (s. Urologie S. 612):
  - kongenital (selten), v. a. bei Hypospadie
  - erworben durch Balanitiden oder infolge Zirkumzision
- bei Mädchen: distale Urethrastenose. S. Urologie S. 649.

Nichtobstruktive Erkrankungen

Vesiko-ureteraler Reflux: Rückfluss von Urin aus der Blase in Harnleiter bzw. Nieren. Idiopathischer vesiko-ureteraler Reflux (VUR) kommt mit einer Prävalenz von 1–3% bei gesunden Kindern vor. Es besteht eine familiäre Häufung. Bei idiopathischem VUR bleibt nach der Miktion i. d. R. kein Restharn zurück.

VUR kann auch ein sekundäres Leitsymptom von Harntraktanomalien (s. o.) sein. VUR ist ein Risikofaktor für (rezidivierende) Harnwegsinfekte. Die Diagnose wird nach **Miktionsurosonografie** oder **Miktionszysturethrogramm** gestellt. S. Urologie S. 609.

Kongenitale Uretermündungsinsuffizienz: Störung des Verschlussmechanismus des Harnleiters bei der Mündung in die Blase (Ostiuminsuffizienz). Auf der betroffenen Seite kommt es häufig – insbesondere bei erhöhtem intravesikalem Druck (z. B. bei Bauchpresse oder Miktion) – zum vesiko-ureteralen Reflux.

Harnblasendivertikel: Sie fallen klinisch durch rezidivierende Harnwegsinfekte oder Restharnbildung auf (s. Urologie S. 612). Man unterscheidet:

- echtes Blasendivertikel: Ausstülpung aller Schichten der Blasenwand
- Pseudodivertikel: Ausstülpung der Blasenschleimhaut durch die Muskelschichten des M. detrusor vesicae nach außen
- Urachusdivertikel: divertikelartige Ausstülpung des Blasendachs am Abgang des Urachus (s. u.).

Urachusanomalien: Persistenz des Urachus unterschiedlicher Ausprägung (Urachusfistel, -sinus, -zyste, -divertikel). Die Symptome von Urachusanomalien sind:

- nässender Bauchnabel
- rezidivierende Omphalitiden bei Säuglingen
- periumbilikale Hautmazeration
- rezidivierende Harnwegsinfekte.

S. Urologie S. 612.

Epispadie-Ekstrophie-Komplex: Hemmungsfehlbildung der Bauchwand und vorderen Blasenwand mit Spaltbildung. Jungen sind 2- bis 4-mal häufiger betroffen als Mädchen.

- **Epispadie:** Spaltbildung der Harnröhre mit dorsal ektoper Mündung der Urethra. Die Höhe der Epispadie ist variabel. Wenn der Blasenhals betroffen ist, sind die Patienten inkontinent. S. Urologie S. 613.
- **Ekstrophie:** klaffender Bauchwanddefekt mit offener Blase und sichtbarer Blasenhinterwand sowie sichtbaren Uretermündungen. Eine Blasenekstrophie kann beim Prune-belly-Syndrom vorkommen (S. 569).
- **kloakale Ekstrophie:** klaffender Bauchwanddefekt mit fehlender Blasenhinterwand und ventral offenem Enddarm.

Die Entwicklung des knöchernen Beckens ist ebenfalls gestört, die Symphysen klaffen auseinander. Bei Jungen besteht eine Penisverkürzung und kongenitale Penisverkrümmung nach dorsal sowie häufig ein Kryptorchismus.

Hypospadie: Unvollständiger Schluss der Harnröhre mit ventral ektoper Mündung der Urethra. Die Vorhaut ist meist gespalten (dorsale Präputialschürze). Bei der Hypospadie können eine kongenitale Penisverkrümmung nach ventral und eine Meatusstenose vorliegen. Eine Hypospadie kann ein Hinweis auf ein intersexuelles Genitale sein. Näheres s. Urologie S. 612.

Prune-belly-Syndrom

Synonym: Eagle-Barrett-Syndrom, Triad-Syndrom, Bauchdeckenaplasie-Syndrom

DEFINITION Symptomkomplex bestehend aus Hypo- oder Aplasie der Bauchmuskulatur, bilateralem Kryptorchismus und Anomalien des Harntrakts.

Epidemiologie und Ätiologie: Prävalenz 1:3000–1:40000, weibliche Neugeborene selten betroffen. Die Ätiologie ist unklar.

Klinik:

- **Hypo-** bzw. **Aplasie der Bauchmuskulatur**, die zu einem verschrumpelten, pflaumenähnlichen Aussehen der Bauchhaut führt
- **bilateraler Kryptorchismus**
- **Fehlbildungen** des Harntrakts (variabel).

Wegen der konsekutiven Blasenentleerungsprobleme durch Megacystis und Megaureter haben Kinder mit Prune-belly-Syndrom ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte. Weitere Fehlbildungen von Skelettsystem und inneren Organen können vorliegen.

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird anhand der typischen klinischen Symptomatik gestellt. Harntraktanomalien werden abhängig von ihrem Ausmaß operiert; Harnwegsinfekte antibiotisch behandelt.

Prognose: Die Prognose der Erkrankung wird von der Einschränkung der Nierenfunktion bestimmt. Die Patienten können eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln (zu 30% noch im Kindesalter).

16.1.3 Männliches Genitale

Phimose: Angeborene oder erworbene **Vorhautverengung.** Die Vorhaut ist distal verengt und lässt sich nicht über die Eichel zurückziehen. Eine erworbene Phimose entsteht durch Entzündungen oder Vernarbungen (durch gewaltsames Zurückziehen oder nach inkompletter Beschneidung). Zu Einteilung, Komplikationen und Therapie der Phimose s. Urologie S. 615.

MERKE Bis zum 2.–3. Lebensjahr ist eine Phimose physiologisch, da die **Vorhaut mit der Eichel** verklebt ist. Lässt sich bei der klinischen Untersuchung die Harnröhre normal inspizieren, sollte nicht zu früh versucht werden, die Vorhaut zurückzustreifen.

Kongenitale Penisverkrümmung: Angeborene Verkrümmung des Penis durch gestörte Entwicklung der Corpora cavernosa. Sie kann in jede Richtung bestehen. Bei schlaffem Penis ist die Verkrümmung i. d. R. kaum sichtbar. Kommt es zu einer Erektion, wird die Verkrümmung verstärkt. Daher fällt die kongenitale Penisverkrümmung häufig erst in der Pubertät auf. Eine Penisverkrümmung kann im Zusammenhang mit einer Hypo- oder Epispadie vorliegen.

Maldescensus testis *(Hodenhochstand)*: Unvollständiger oder fehlender Descensus testis in das Skrotum, der einoder beidseitig auftritt, sodass im Skrotum kein Hoden tastbar ist. Es werden 4 Formen des Maldescensus testis unterschieden:

- **Retentio testis abdominalis:** Der Hoden liegt im Abdomen und ist nicht tastbar.
- **Retentio testis inguinalis:** Der Hoden ist im Leistenkanal tastbar (**echter Kryptorchismus**).
- **Gleithoden**: Der Hoden liegt vor dem äußeren Leistenring und lässt sich unter Spannung in das Scrotum verlagern, gleitet jedoch sofort wieder zurück.
- **Ectopia testis:** Der Hoden liegt fern seines physiologischen Deszensusweges.

Im Unterschied dazu ist ein **Pendel- oder Wanderhoden** physiologisch deszendiert und wird lediglich durch eine starke Kontraktion des M. cremaster zurückgezogen (z. B. Kältereiz).

Bei ungefähr 4 % aller reif- und 20 % aller frühgeborenen Jungen liegt ein Hodenhochstand vor. Bis zum 2. Lebensjahr kann noch ein spontaner Descensus stattfinden, danach ist eine Therapie erforderlich, um Komplikationen wie maligne Entartung oder Unfruchtbarkeit zu vermeiden (s. Urologie S. 614).

16.1.4 Weibliches Genitale

Labiensynechie: Sekundäre Verklebung der kleinen Labien. Eine Labiensynechie entsteht meist durch chronische mechanische, entzündliche oder hygienebedingte Reizung. Häufigkeitsgipfel im Kleinkindalter. Siehe Gynäkologie S. 307.

Hymenalatresie: Angeborene Fehlbildung des Hymens, das die Vagina kaudal komplett verschließt. Siehe auch Gynäkologie S. 307. Eine Hymenalatresie entsteht, wenn das Hymen im Verlauf der Embryonalentwicklung nicht perforiert. Die Hymenalatresie fällt häufig erst in der Pubertät auf: Die Patientinnen beklagen das **Ausbleiben der Menstruation** bei ansonsten regelhafter Pubertätsentwicklung und regelmäßig rezidivierende Unterbauchschmerzen. Bei der Inspektion des Genitales erscheint das **Hymen vorgewölbt**. Sonografisch lassen sich **Hämatokolpos** bzw. **Hämatometra** darstellen. Zunehmende drückende Unterbauchschmerzen treten in seltenen Fällen auch bei jüngeren Mädchen auf, wenn das physiologische Vaginalsekret nicht abfließen kann.

Bereits bei der U2 sollte eine Hymenalatresie nicht übersehen werden, um Sekundärkomplikationen zu vermeiden. Bei der Inspektion sollte auf eine vaginale Sekretion und damit auf eine Durchlässigkeit des Hymens geachtet werden.

Vaginalaplasie und -atresie: Angeborener (Vaginalaplasie) oder erworbener Verschluss (Vaginalatresie) der Vagina (s. auch Gynäkologie S. 307). Eine angeborene Vaginalaplasie entsteht, wenn die Vaginalplatte im Verlauf der Embryonalentwicklung nicht perforiert. Die Vagina ist bis auf ein Vaginalgrübchen hinter dem Hymen nicht sondierbar. Im Extremfall kann ebenfalls eine Aplasie von Cervix und Corpus uteri bestehen. Bei angelegtem Uterus entwickelt sich nach der Menarche eine Hämatometra, die klinisch durch regelmäßig rezidivierende Unterbauchschmerzen und primäre Amenorrhö auffällt. Die Pubertätsentwicklung verläuft ansonsten normal. Eine erworbene Vaginalatresie entsteht durch Infektionen oder Verletzungen der Vagina.

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom: Kongenitale Aplasie des Uterus und der Vagina durch Hemmungsfehlbildung der Müller-Gänge (s. Gynäkologie S. 308). Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH-Syndrom) wird oft erst in der Pubertät diagnostiziert, da bei unauffälliger Pubertätsentwicklung die Menarche ausbleibt. Bei der gynäkologischen Untersuchung fällt auf, dass die Vagina hinter dem Hymen verschlossen und kein Uterus tastbar ist. Sonografisch lassen sich intakte Eierstöcke darstellen, glg. ist eine Uterusknospe vorhanden.

Das MRKH-Syndrom ist Bestandteil der MURCS-Assoziation (S. 494). ⅓ der Patientinnen haben gleichzeitig Nierenfehlbildungen (einseitige Agenesie). Skelettanomalien können vorkommen.

Uterus duplex und Uterus septus: Doppelbildungen des Uterus durch unvollständige Verschmelzung der paarigen Müller-Gänge in der Organogenese (s. Gynäkologie S. 308, **Abb. 1.2**). Doppelbildungen des Uterus sind i. d. R. **asymptomatisch**. Lediglich bei asymmetrischen Doppelbildungen kann es nach der Menarche zu Abflussbehinderungen des Menstrualbluts und in der Folge zu einer Hämatometra kommen. Je nach Höhe der unvollständigen Verschmelzung der Müller-Gänge kann auch die Vagina betroffen sein: **Vagina duplex** bzw. **Vagina septa**. Eine einseitige Aplasie des Müller-Gangs führt zu einem **Uterus unicornis**.

Mammae: Zu den Fehlbildungen zählen z. B. eine Polymastie (Mamma aberrata und Mamma accessoria) oder Polythelie (zusätzliche Brustwarzen). Siehe Gynäkologie S. 311. Cave: Bei der U1 sollte darauf explizit geachtet werden! Polymastie und Polythelie können Hinweise auf Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege sein.

16.2 Harnwegsinfektionen

Siehe Urologie S. 618.

Ätiologie: Harnwegsinfekte (HWI) treten häufig bei Kindern auf. Man unterscheidet unteren HWI (Urethritis,

Zystitis) und oberen HWI (Pyelonephritis). Harnwegsinfekte sind in den meisten Fällen aufsteigende Infektionen und werden bei Kindern zu 80–90 % von E. coli verursacht. Weitere Erreger sind Proteus (häufiger bei Jungen), Klebsiellen (v. a. bei Neugeborenen), Pseudomonaden, Enterokokken (v. a. bei Säuglingen) und einige Staphylokokken (häufiger bei Mädchen > 10 Jahren).

Risikofaktoren: Bei Kindern sind u. a. ein VUR (in 30–50 % d.F. vorhanden), obstruktive Harntraktanomalien (in 10 % d.F. vorhanden), Urolithiasis, funktionelle Blasenentleerungsstörungen, chronische Obstipation, mangelnde Hygiene beim Toilettengang, eine niedrige Trinkmenge oder bereits durchgemachte Infekte Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen.

Klinik: Je jünger der Patient ist, desto unspezifischer sind die Symptome. Ein **komplizierter HWI** liegt vor, wenn eine **Harnwegsanomalie** (Obstruktion, VUR), eine **funktionelle Störung** (z. B. neurogene Blasenfunktionsstörung) oder eine **Immunschwäche** besteht. Komplizierte Harnwegsinfekte manifestieren sich v. a. als obere Harnwegsinfekte und werden von Erregern höherer Virulenz wie Proteus oder Pseudomonaden verursacht. Eine **Urosepsis** mit Thrombozytenabfall und Schocksymptomatik kann bei verschlepptem HWI auftreten.

Diagnostik und Therapie: Siehe Urologie S. 618

PHARMA

Prophylaxe: Eine niedrigdosierte Antibiotikaprophylaxe mit Nitrofurantoin, Trimethoprim oder Cephalosporinen der 1. Generation (Cefaclor, Cefalexin) ist indiziert bei:
- Kindern < 3 Jahren, bis Fehlbildungen oder VUR ausgeschlossen sind (s. u.)
- Kindern mit Harntraktanomalien, die ein erhöhtes Risiko für rezidivierende Harnwegsinfekte haben
- Kindern ohne Harntraktanomalien, die an rezidivierenden HWI leiden.

16.3 Glomerulonephritiden und nephrotisches Syndrom

Die Glomerulonephritiden (GN) und das nephrotische Syndrom werden eingehend im Kap. Niere (S. A371) besprochen. Die häufigsten Glomerulonephritiden im Kindesalter sind Poststreptokokken-GN und postinfektiöse GN. Einige Formen der Glomerulonephritis können ein **nephrotisches Syndrom** nach sich ziehen. Im Kindesalter tritt das nephrotische Syndrom zu 90 % primär auf (häufigste Ursache Minimal-change-GN). Man unterscheidet u. a. einen kongenitalen (nephrotisches Syndrom in den ersten 3 Lebensmonaten) vom infantilen Typ (4.–12. Lebensmonat). In 10 % d.F. wird das nephrotische Syndrom durch andere Erkrankungen (z. B. systemische Lupus erythematodes, Purpura Schönlein-Henoch, IgA-Nephritis, Alport-Syndrom) ausgelöst.

16.4 Tubulopathien

Das Bartter-Syndrom sowie die renal-tubulären Azidosen werden ausführlich im Kap. Niere (S. A386) behandelt.

16.4.1 Phosphatdiabetes

Synonym: phosphopenische Rachitis

DEFINITION X-chromosomal-dominant vererbte hypophosphatämische, Vitamin-D-resistente Rachitis.

Klinik: Der Phosphatdiabetes manifestiert sich meist innerhalb der ersten 2 Lebensjahre mit **Rachitis** und **Osteomalazie**. Diese zeigen sich wie folgt:
- Skelett: Genua vara, breitbeiniger, watschelnder Gang
- Minderwuchs
- gestörte Zahnentwicklung
- im Erwachsenenalter: Knochenschmerzen, Verkalkung von Ligamenten, Gelenkkapseln und Sehnen, Innenohrschwerhörigkeit

Diagnostik: Wegweisende **Laborbefunde** sind eine Hypophosphatämie und normale Werte von Kalzium, PTH und 25-Hydroxy-Vitamin-D im Serum. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase ist leicht erhöht, die tubuläre Rückresorption von Phosphat vermindert. Eventuell besteht eine Hyperkalziurie.

Im **Röntgenbild** fallen neben den typischen Rachitiszeichen (S. 577) verbreiterte distale Femur- und proximale Tibiaepiphysen auf.

Differenzialdiagnosen:
- Vitamin-D-Mangel-Rachitis (Ansprechen auf Vitamin-D-Gabe)
- Tumorrachitis: Vor allem gutartige mesenchymale Tumoren produzieren Phosphatonin, das die tubuläre Phosphatrückresorption hemmt. Sporadische Erkrankung mit Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Spontanfrakturen. Identische Laborwerte und Röntgenbefunde wie beim Phosphatdiabetes. Manifestation erst ab dem späten Kindesalter.

Therapie: Die Betreuung der Patienten hat interdisziplinär mit Kinderorthopäden zu erfolgen. Eine operative Therapie von Beinfehlstellungen kann notwendig werden. Durch eine frühe adäquate medikamentöse Therapie sind starke Skelettdeformitäten vermeidbar.

PHARMA

Die medikamentöse Therapie besteht in der oralen Substitution von Phosphat und Kalzitriol (1,25-Hydroxy-Vitamin-D) in 4–6 Einzeldosen. Initial sollte Kalzium in Serum und Urin häufig kontrolliert werden, um eine Hyperkalzämie, Hyperkalziurie und Nephrokalzinose zu vermeiden. Die medikamentöse Therapie ist bis zum Ende der Wachstumsphase fortzuführen.

16.4.2 Renale Glukosurie

Glukosurie bei normalem Blutzuckerspiegel und normaler Glukosetoleranz (s. Niere S. A357).

16.4.3 Zystinurie

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbte Transportstörung von Zystin, Lysin, Ornithin und Arginin im proximalen Tubulus der Niere und im Gastrointestinaltrakt mit vermehrter Ausscheidung dieser Aminosäuren im Harn.

Epidemiologie: Prävalenz 1:7000.

Klinik: Bei der Zystinurie kommt es durch die vermehrte Aminosäureausscheidung zu meist beidseitigen Nierensteinen (Zystinsteinen) mit den typischen Symptomen (s. u.). Die ersten Nierensteine fallen dabei im Jugendalter auf. Zystinurie ist die Ursache von ca. 1–2 % aller Nierensteinleiden bei Erwachsenen und von 4–5 % bei Kindern.

Diagnostik: Die Ausscheidung der o. g. Aminosäuren (v. a. Zystin) im 24-h-Urin ist deutlich erhöht bei normaler Konzentration im Blutplasma. Daher fällt der Natriumnitroprussidtest (Brandprobe) positiv aus. Die Aminosäuren im Urin können mittels Massenspektrometrie aufgetrennt werden. Im Urinsediment können Zystinkristalle gefunden werden.

Therapie: Neben der Behandlung vorhandener Nierensteine (z. B. Lithotrypsie) zielt die Therapie v. a. auf die Prophylaxe ab (hohe Flüssigkeitszufuhr, Urin-pH-Wert > 6,5).

16.4.4 Hartnup-Syndrom

DEFINITION Autosomal-rezessiv oder monogen vererbte neutrale Aminoazidurie durch Transportstörung der neutralen Aminosäuren.

Epidemiologie: Prävalenz 1:24000.

Klinik: Für das Hartnup-Syndrom sind folgende Symptome typisch:
- erhöhte **Photosensitivität** der Haut (pellagraähnliche Hautauschläge durch Tryptophanmalabsorption)
- ZNS: **Kleinhirnataxie**
- **motorische Entwicklungsverzögerung**, z. T. mentale Retardierung.

Das Auftreten der ersten Symptome ist variabel und reicht von der Neugeborenenperiode bis zur Adoleszenz. Die Symptome halten meist mehrere Wochen an und sistieren spontan. Sonnenlicht, Medikamente, Fieber und Stress können die Symptome auslösen. Die Patienten sind die meiste Zeit über jedoch beschwerdefrei.

Diagnostik: Die Ausscheidung neutraler Aminosäuren im Urin ist deutlich gesteigert bei niedrignormalen Blutplasmaspiegeln. Wegen der auffälligen Hautbeteiligung sollten Erkrankungen wie Pellagra, Ataxia teleangiectatica und Lichtdermatosen ausgeschlossen werden.

Therapie: Die Patienten sollten konsequent Sonnenexposition und photosensibilisierende Medikamente (z. B. Sulfonamide) vermeiden. Die Ernährung sollte protein- und v. a. tryptophanreich erfolgen.

Zusätzlich sollte Nikotinamid in hoher Dosis oral supplementiert werden.

16.4.5 DeToni-Debré-Fanconi-Syndrom

Synonym: renales Fanconi-Syndrom

Es handelt sich um eine generalisierte tubuläre Funktionsstörung, die häufig begleitend bei Stoffwechselerkrankungen auftritt: z. B. bei Galaktosämie, hereditärer Fruktoseintoleranz, Glykogenose (I, XI), Zystinose oder Morbus Wilson.

Klinik und Diagnostik: Es besteht eine **Polyurie** mit Gedeih- und Wachstumsstörungen und Dehydratation. Weitere Befunde sind ein Phosphatdiabetes (S. 571), Aminoazidurie, Phosphaturie, Glukosurie und Proteinurie sowie eine Azidose und Hypokaliämie.

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch.

16.5 Urolithiasis

DEFINITION Steinbildung in der Niere oder in den ableitenden Harnwegen.

Die **Symptome** sind bei Kindern **unspezifisch**. Jüngere Kinder beklagen nicht die typischen kolikartigen Schmerzen, sondern diffuse Schmerzen im Unterbauch oder Nabelbereich sowie Erbrechen und ggf. Fieber. Im Kindesalter tritt eine Steinbildung im Harntrakt **sehr selten** auf.

Harnsteine können bei bestimmten Erkrankungen vermehrt auftreten (z. B. bei Harnwegsinfekten, Harnwegsobstruktionen, Markschwammniere, Bartter-Syndrom, Zystinurie, Lesch-Nyhan-Syndrom, Kurzdarm-Syndrom, endokrinen Erkrankungen). Näheres s. Urologie S. 639.

16.6 Niereninsuffizienz

Akutes Nierenversagen: Die Hälfte d. F. von akuter Niereninsuffizienz im Kindesalter kommt bei Säuglingen (prärenales Nierenversagen, z. B. durch arterielle Hypotension) vor. Die häufigste Ursache bei Kindern jenseits des Säuglingsalters ist das hämolytisch-urämische Syndrom (**HUS**, s. Niere S. A394). Näheres zum akuten Nierenversagen s. Niere S. A363.

Chronische Niereninsuffizienz: ⅔ d. F. von chronischer Niereninsuffizienz im Kindesalter werden durch angeborene Nieren- und Harntraktanomalien verursacht, ⅓ durch erworbene Erkrankungen wie chronische Glomerulonephritiden oder HUS.

Die chronische Niereninsuffizienz manifestiert sich im Kindesalter – neben den typischen Symptomen (s. Niere S. A365) – mit
- **Polydipsie** und **Polyurie**
- **urämischer Anorexie** (Erbrechen und Unterernährung) mit
  - Gedeihstörung
  - Wachstumsretardierung mit Minderwuchs

- **renaler Osteopathie**/Rachitis (Vitamin-D-Stoffwechselstörung mit Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hyperparathyreoidismus)
- **verzögerter Pubertätsentwicklung**
- **renaler Anämie**, Hypertonie, Hypervolämie.

16.7 Enuresis

DEFINITION
- **Enuresis nocturna:** Einnässen im Schlaf („Bettnässen")
- **Enuresis diurna:** Einnässen im Wachzustand
- **primäre Enuresis:** Einnässen nichtorganischer Ursache über das 5. Lebensjahr hinaus. Mindestens 2-mal pro Monat über 3 Monate hindurch.
- **sekundäre Enuresis:** Wiederauftreten der Enuresis nach einer trockenen Phase von 6 Monaten.

Cave: Häufig wird Enuresis synonym zur primären Enuresis nocturna verwendet!

Epidemiologie: 10–20 % der 5-Jährigen sind nachts noch nicht „trocken", 5–7 % der 10-Jährigen und 1 % der 15-Jährigen. Die primäre Enuresis nocturna kommt familiär gehäuft vor.

Ätiologie: Die Ursachen der primären, monosymptomatischen Enuresis nocturna sind Entwicklungsverzögerung, Störungen der zirkadianen ADH-Sekretion oder Schwierigkeiten beim Aufwachen (Arousal). Eine Enuresis diurna hat meist eine organische Ursache.

Enuresis nocturna und diurna können auch kombiniert auftreten. Psychosoziale Faktoren spielen v. a. bei der sekundären Enuresis eine Rolle (z. B. Einnässen in Konfliktsituationen). Kinder mit ADHS (s. Psychiatrie S. 1038) nässen häufiger ein.

Diagnostik: Im Vordergrund stehen die ausführliche Entwicklungs- und vegetative Anamnese sowie eine urologische und neurologische Untersuchung. Weitere Maßnahmen sind:

- Auswertung eines Trink- und Miktionstagebuchs
- Urinstatus (zum Ausschluss eines Harnwegsinfekts)
- Bestimmung der Urinosmolalität (Tag- und Nachturin)
- Sonografie (Fehlbildungsausschluss, Restharnbestimmung)
- urodynamische Messungen: Uroflowmetrie, Zystomanometrie
- MCU
- ggf. psychiatrische Intervention bei V. a. Entwicklungsverzögerung oder psychogene Ursache.

Die Diagnose primäre Enuresis nocturna kann erst **nach Ausschluss** einer organischen Ursache für die **kindliche Harninkontinenz** gestellt werden (z. B. Harnwegsinfekt, chronische Obstipation, neurogene Blasenfunktionsstörung).

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Ursache der Enuresis. Die primäre Enuresis nocturna hat eine Spontanheilungsrate von jährlich 15 %. Daher kann zunächst abgewartet werden. Außerdem ist es sinnvoll, die abendliche Trinkmenge zu reduzieren, wobei dennoch auf ein regelmäßiges und ausreichendes Trinken tagsüber geachtet werden sollte.

Die apparative Verhaltenstherapie mittels Alarmgerät (z. B. „Klingelhose") zeigt die geringste Rückfallquote. Wenn die Hose nass wird, wird Alarm ausgelöst, das Kind dadurch aufgeweckt und so auf den Harndrang aufmerksam gemacht.

Bei fehlendem Anstieg der Urinosmolalität während der Nacht kann Desmopressin als Nasenspray verabreicht werden. PHARMA

Die Therapie bei organischer Harninkontinenz richtet sich nach der Grunderkrankung.

16.8 Hydrozele und Hodentorsion

- Hydrozele: s. Urologie S. 616
- Hodentorsion: Akutes Skrotum, s. Urologie S. 651.

17 Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts

17.1 Grundlagen

Diagnostik und Therapie von Schwankungen des Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalts bei Kindern entsprechen weitgehend der Vorgehensweise bei Erwachsenen. Lediglich unmittelbar postpartal gelten zur Diagnose der Azidose andere Normwerte als im weiteren Kindes- und Erwachsenenalter (Nabelschnurblutgasanalyse, s. S. 521).

Neugeborene, Säuglinge und junge Kleinkinder haben, bezogen auf ihr Körpergewicht, einen großen Wasserumsatz. Daher reagieren sie empfindlich auf Wasserverluste und auf eine verminderte Wasserzufuhr. Bei Dehydratation kann es zu einem schweren hypovolämischen Schock kommen.

17.2 Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

17.2.1 Dehydratation

Je nach Natriumkonzentration im Serum unterscheidet man 3 Formen der Dehydratation mit den in **Tab. 17.1** dargestellten charakteristischen Symptomen.

Tab. 17.1 Formen der Dehydratation

	isotone Dehydratation	hypotone Dehydratation	hypertone Dehydratation
Natriumkonzentration im Serum	130–150 mmol/l	< 130 mmol/l	> 150 mmol/l
Ursachen	Erbrechen; Durchfall, Gastroenteritis, Blutungen	Durchfall; Salzverlust, z. B. bei AGS oder Hypoaldosteronismus (renal), präterminaler Niereninsuffizienz (renal), zystischer Fibrose (kutan), vermehrtem Schwitzen (kutan), Diuretika- oder Laxantienabusus	Fieber, Durchfall, Fütterung hyperosmolarer Nahrung, zu geringe Trinkmenge, starke Flüssigkeitsrestriktion, Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Verbrennungen
Symptome	Hypotonie	neurologische Störungen, Lethargie, Kopfschmerzen, Erbrechen, Verwirrung, motorische Störungen, Krampfanfälle, Koma	Müdigkeit, Sopor, Konzentrationsstörungen, Krampfanfälle, Koma
Komplikationen		**Hirnödem** (durch erhöhten Hirndruck)	**intrakranielle Blutungen** (durch verminderten Hirndruck)

MERKE Die diabetische Ketoazidose stellt bei dieser Einteilung eine Ausnahme dar, da bei Hyponatriämie eine durch den erhöhten Blutzucker verursachte hypertone Dehydratation vorliegt.

Schweregrade: Man unterscheidet 3 Schweregrade:
- **leichte Dehydratation:** Gewichtsverlust ≤ 5 % (Säugling) bzw. 3–4 % (Kleinkind), verminderter Turgor, blasse Hautfarbe, aber noch feuchte Schleimhäute und Fontanelle im Niveau.
- **mittlere Dehydratation:** Gewichtsverlust 5–10 % beim Säugling, 6–8 % beim Kleinkind, beschleunigte Pulsfrequenz bei schwachem Puls, stärker verminderter Hautturgor, trockene Schleimhäute, Oligurie, evtl. leicht eingesunkene Fontanelle. Die Kinder können sehr unruhig oder matt und lethargisch sein.
- **schwere Dehydratation:** Gewichtsverlust > 10 %, stark verminderter Turgor mit stehenden Hautfalten, Hyperirritabilität oder Somnolenz, marmorierte Haut und spröde Schleimhaut, fehlende Tränenproduktion, Oligo- oder Anurie, deutlich eingesunkene Fontanelle.

PHARMA

Therapie:

Orale Rehydratation: Eine orale Rehydratation mit standardisierten Trinklösungen (Glukose-Elektrolyt-Gemische) ist bei einem Gewichtsverlust bis zu **5 %** des Körpergewichts möglich. Die Zusammensetzung der Trinklösung orientiert sich an der Ursache der Dehydratation.

Der Flüssigkeitsbedarf berechnet sich aus
- dem **Grundbedarf** (S. 458)
- dem **aktuellen Defizit** (am klinischen Zustand und Gewichtsverlust erkennbar) sowie
- den **anhaltenden Verlusten**, z. B. durch Fieber, Durchfall (→ Windeln wiegen).

Die 24-h-Trinkmenge sollte so aufgeteilt werden, dass ⅔ **der Menge in den ersten 8 h** und ⅓ der Menge in den verbleibenden 16 h getrunken wird.

Intravenöse Rehydratation: Ab einem Gewichtsverlust von etwa **10 %** bzw. bei einer mittelschweren Dehydratation ist eine intravenöse Rehydratation indiziert.

Bei allen Dehydratationsformen sollte in den ersten Stunden zunächst ein 1:1-Gemisch aus 5 %iger Glukose- und 0,9 %iger (isotoner) Kochsalzlösung verabreicht werden. Danach kann je nach Dehydratationsform und Schweregrad auf ein Gemisch aus 5 %iger Glukose und halbisotoner (0,45 %iger) bzw. drittelisotoner (0,3 %iger) Kochsalzlösung gewechselt werden, bis die Dehydratation und die Elektrolytverschiebungen ausgeglichen sind.

Bei der **hypotonen Dehydratation** sollte mittels Infusion einer **isotonen NaCl-Lösung** ein Natriumdefizit schnell bis zu einem Wert von 125 mmol/l ausgeglichen werden. In einem 2. Schritt sollte der Natriumwert bis 135 mmol/l durch eine Infusion innerhalb von 48–72 h korrigiert werden.

MERKE Ein zu schneller Anstieg des Serumnatriumwerts von mehr als 12 mmol/l pro Tag birgt das Risiko einer zentralen pontinen Myelinolyse.

Die **hypertone Dehydratation** erfordert einen **langsamen** Elektrolytausgleich. Wichtig ist, dass ein Serumnatriumwert von 145 mmol/l erst nach 48 h, bei einem Ausgangswert von > 160 mmol/l erst nach 72 h erreicht wird.

MERKE Wegen der Gefahr eines Hirnödems darf der Serumnatriumwert um nicht mehr als 0,6 mmol/l pro Stunde bzw. 15 mmol/l pro Tag abgesenkt werden.

Bei der hypotonen oder hypertonen Dehydratation sollte der Elektrolytausgleich erst nach 48–72 h erfolgen!

MERKE Ein- und Ausfuhr sind zu protokollieren (Windeln wiegen!).

17.2.2 Hypotone Hyperhydratation

Ätiologie:
- iatrogen (zu hohe Flüssigkeitsmenge bei zu geringer Elektrolytzufuhr)
- Schwartz-Bartter-Syndrom
- Medikationsfehler (zu hohe Dosis von ADH bei Enuresis)
- Ertrinkungsunfall in Süßwasser.

Klinik:
- Flüssigkeitseinlagerungen
- Ödeme
- Gewichtszunahme.

Therapie: Flüssigkeitsrestriktion.

17.3 Störungen des Säure-Basen-Haushalts

Siehe Niere, Wasser- und Elektrolythaushalt S. A410.

18 Skelett und Muskulatur

18.1 Grundlagen

Skelett- und Muskelerkrankungen bei Kindern sind meist angeboren (Hüftgelenkdysplasie), genetisch bedingt (Klumpfuß, Osteogenesis imperfecta) oder treten sekundär im Rahmen anderer erblicher Erkrankungen (Stoffwechseldefekte) auf. Zerebrale Erkrankungen sind eine weitere Ursache für Fehlhaltungen und Bewegungsstörungen. Degenerative Erkrankungen im Kindesalter sind selten.

Die **Skelettentwicklung** ist ein komplexer Vorgang. Störungen des Wachstums und der Skelettentwicklung können gerade bei Kindern nachhaltige Folgen hinterlassen, da die Wachstumsphase des kindlichen Skeletts von der Fetalzeit bis zur Adoleszenz andauert. Daher sind Kontrolle und eine exakte Dokumentation von Wachstum und Entwicklung wichtige Bestandteile jeder U-Untersuchung. Mithilfe gründlich geführter Perzentilkurven können Wachstumsstörungen rechtzeitig erkannt werden.

Näheres zur Diagnostik von Erkrankungen des Bewegungsapparats s. Orthopädie S. 210.

18.2 Knochen und Gelenke

Erkrankungen und Fehlstellungen der unteren Extremität bzw. der Wirbelsäule werden im Kapitel Orthopädie und Unfallchirurgie besprochen: kongenitale Hüftdysplasie (S. 268), Morbus Perthes (S. 271), Epiphysiolysis capitis femoris (S. 273), Fußdeformitäten (S. 292) und Beinachsenfehlstellungen (S. 270). Zu den aseptischen Knochennekrosen s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 220.

18.2.1 Infektiöse Knochenerkrankungen

Coxitis fugax

Es handelt sich um eine infektassoziierte abakterielle Coxitis mit Schmerzen, Bewegungseinschränkung und Gelenkerguss, die vor allem bei Kindern zwischen 4 und 8 Jahren nach einer Infektion der oberen Luftwege auftritt. Sie wird im Kap. Orthopädie und Unfallchirurgie auf S. 274 besprochen.

Osteomyelitis

DEFINITION Eitrige Knochenmarkentzündung.

In der Regel handelt es sich bei Kindern um hämatogene Infektionen nach bakteriellen Allgemeininfekten. Infektionen nach lokalen Verletzungen kommen seltener als bei Erwachsenen vor. In **70%** d.F. sind die **Röhrenknochen der unteren Extremitäten** betroffen, in etwa 15% d.F. die der oberen Extremitäten (**Tab. 18.1**).

Leitsymptom sind Schmerzen an der betroffenen Stelle und eine Schonhaltung. Die akute Osteomyelitis kann sich als septisches Kranheitsbild mit hohem Fieber, Allgemeinsymptomen und Schüttelfrost äußern. Wird die Erkrankung rechtzeitig behandelt, ist die Prognose meist

Tab. 18.1 Sonderformen der Osteomyelitis bei Kindern

Charakteristika	Säuglingsosteomyelitis	juvenile Osteomyelitis
Manifestationsalter	< 2. Lebensjahr	> 2. Lebensjahr
Erreger	A-Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, Kingella kingae; bei NG: B-Streptokokken, Enterobakterien oder S. aureus, Pseudomonas aeruginosa	A-Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, Haemophilus influenzae
Manifestationsort	Metaphyse v. a. des Femurs; Ausbreitung in Epiphyse und Gelenk mit eitrigem Gelenkerkuss (Pyarthros) möglich	Metaphyse
Therapie	Ruhigstellung, gezielte Antibiose (z. B. Penicillin i. v.), bei Gelenkeinbruch Gelenkpunktion und Spül-Saug-Drainage	Ruhigstellung, gezielte Antibiose, bei Abszessen chirurgischer Eingriff

gut. Bei Zerstörung der Epiphysenfuge treten jedoch z. T. erhebliche Wachstumsstörungen und Deformitäten auf.

> MERKE Bei der Säuglingsosteomyelitis ist eine Ausbreitung der Infektion von der Metaphyse auf die Epiphyse und das benachbarte Gelenk möglich, da bis zum 2. Lebensjahr noch Blutgefäße von der Metaphyse ausgehend die Epiphysenfuge überschreiten, um die Epiphyse zu versorgen.

18.2.2 Skelettdysplasien

> **DEFINITION** Entwicklungs- und Wachstumsstörungen des Knochens, die meist genetisch determiniert sind.

Skelettdysplasien können generalisiert auftreten oder sich auf eine Körperpartie beschränken.

Kraniosynostosen

> **DEFINITION** Vorzeitiger Verschluss von Schädelnähten, die zu Fehlbildungen des Schädels mit auffälligen Kopfformen führen.

Epidemiologie: 1:2000. Jungen sind häufiger betroffen.

Ätiologie: Kraniosynostosen (**Tab. 18.2**) kommen isoliert oder bei folgenden autosomal-dominant vererbten Syndromen vor:

- **Apert-Syndrom** (Akrozephalosyndaktylie Typ I): flaches Gesicht, Exophtalmus, kleine Nase, tief sitzende Ohren, hypoplastische Maxilla, Syndaktylien der Finger und Zehen
- **Crouzon-Syndrom** (Dysostosis craniofacialis): Hypertelorismus, Exophthalmus, hypoplastische Maxilla, Progenie
- **Pfeiffer-Syndrom** (Akrozephalosyndaktylie Typ V): Syndaktylien der Finger und Zehen, Hypertelorismus, Turmschädel, vorspringende Stirn, flaches Hinterhaupt, zurückgebliebenes Mittelgesicht, Auswärtsschielen, tief liegender Nasenrücken, tief sitzende Ohren, zweigeteiltes Rachenzäpfchen bei geschlossener Gaumenspalte.

Die mentale Entwicklung kann bei allen 3 Syndromen retardiert sein.

Tab. 18.2 Kraniosynostosen

Kopfform	Synonym	vorzeitig verknöcherte Schädelnaht
Skaphozephalus, Dolichozephalus	Längsschädel	Sagittalnaht
Brachyzephalus, Turrizephalus	Turmschädel	beidseitige Koronarnaht
Plagiozephalus	Schiefschädel	einseitige Koronarnaht
Trigonozephalus	Kielschädel	Frontalnaht
Oxyzephalus	Spitzschädel	alle Schädelnähte

Der Skaphozephalus ist mit 60 % die häufigste Form der Kraniosynostosen.

Differenzialdiagnosen: Durch eine **einseitige Lagerung** kann es ebenfalls zu Schädeldeformitäten (z. B. lagerungsbedingter Plagiozephalus) kommen. Diese haben jedoch keinen Krankheitswert und können durch richtige Lagerung wieder ausgeglichen werden.

Komplikationen: Der frühzeitige Verschluss von Schädelnähten kann neben kosmetischen Problemen zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks mit neurologischen Ausfällen und zu einer Protrusio bulbi mit Sehstörungen führen. Weitere Komplikationen sind abhängig von den zugrunde liegenden Syndromen.

Therapie: Die Therapie erfolgt operativ in mehreren Schritten. Ziel des ersten Eingriffs („Nahtsprengung") ist, dem wachsenden Gehirn mehr Platz im Schädel zu schaffen. Folgeeingriffe dienen kosmetischen Korrekturen.

Jeune-Syndrom

Synonym: asphyxierende Thoraxdysplasie

Klinik: Charakteristisch sind ein **langer, enger Thorax**, kurze Extremitäten und eine charakteristische Beckenform mit kleinen Beckenschaufeln und einem dreizackförmigen Acetabulum. Bei einigen Betroffenen besteht eine postaxiale Polydaktylie. Progrediente Leber- und Nierenerkrankungen können auftreten. Die mentale Entwicklung ist normal.

Durch den engen Thorax ist die **Lunge hypoplastisch**. Daher kann es bereits postpartal zu einer schweren respiratorischen Insuffizienz kommen („asphyxierende Thoraxdysplasie").

Therapie: Im Verlauf des Wachstums sind mehrfach **Thoraxerweiterungsplastiken** notwendig.

Weitere Skelettdysplasien

- Sprengel-Deformität: s. Orthopädie S. 245.
- mandibulofaziale Dysostose: Franceschetti-Syndrom S. 497
- Achondroplasie: S. 497
- Osteogenesis imperfecta: S. 503
- Osteopetrose: s. Orthopädie S. 216
- chondroektodermale Dysplasie: Ellis-van-Creveld-Syndrom S. 498.

18.2.3 Rachitis

Synonym: kalzipenische Rachitis

> **DEFINITION** Vitamin-D-Mangelerkrankung mit Verkalkungsstörungen des Skeletts. Bei Erwachsenen wird die Vitamin-D-Mangelerkrankung **Osteomalazie** genannt (s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 219).

Ätiopathogenese: In den meisten Fällen liegt eine **ungenügende alimentäre Zufuhr von Vitamin D** zugrunde. Die endogene Vitamin-D-Produktion ist bei geringer Sonnenlichtexposition unzureichend. Bei **Malassimilationssyndromen** und Einnahme von Antiepileptika wie Phenytoin

und Phenobarbital ist die intestinale Kalziumaufnahme reduziert. Bei Stoffwechselerkrankungen und **Niereninsuffizienz** (reduzierte renale Umwandlung in 1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol) kann es ebenfalls zu einem Vitamin-D-Mangel kommen.

Es sind ferner 2 autosomal-rezessiv vererbte Rachitisformen bekannt, die bei Kindern jedoch sehr selten auftreten. Bei der **Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ 1** ist durch einen Mangel der renalen 25-OH-Cholecalciferol-1α-Hydroxylase die Umwandlung in 1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol gestört. Die **Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2** beruht auf einem Defekt des Vitamin-D-Rezeptors mit der Folge einer Vitamin-D-Resistenz von Skelett und Darm gegenüber 1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol. Beide Erkrankungen manifestieren sich im Verlauf der ersten beiden Lebensjahre.

Durch unzureichende Kalziumzufuhr kommt es zu einer **Hypokalzämie**. Diese wird durch eine vermehrte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen kompensiert. Anfallendes Phosphat wird renal ausgeschieden. Wenn dieser Kompensationsmechanismus erschöpft ist, manifestieren sich **Hypokalzämie** und **Hypophosphatämie.**

Durch den Vitamin-D-Mangel ist die Verkalkung des Osteoids unzureichend.

MERKE Wegen ihres erhöhten Vitamin-D-Bedarfs sind Kinder in den ersten beiden Lebensjahren besonders anfällig für einen Vitamin-D-Mangel.

Klinik: Die Ausprägung des klinischen Bildes ist abhängig vom Alter des Patienten und der Erkrankungsdauer. **Akut** führt eine **Hypokalzämie** zu **Tetanien** und Krampfanfällen. Symptome einer **chronischen Rachitis** sind:

- **Kraniotabes:** Erweichung des Schädelknochens; später Quadratschädel durch okzipitale Abflachung
- **Marfan-Zeichen:** äußerlich sichtbare Auftreibung der Metaphysen, zuerst an Hand- und Fußgelenken
- **rachitischer Rosenkranz:** Auftreibung der Knorpel-Knochen-Übergänge an den Rippen
- **Harrison-Furche:** Einziehungen des Thorax auf Höhe der Zwerchfellinsertion
- **weitere:** Blässe, verzögerter Fontanellen-Schluss, verzögerte Dentition und Schmelzdefekte, Kyphose, Beinachsendeformitäten, dysproportionierter Kleinwuchs, Obstipation, Myopathie mit muskulärer Hypotonie, psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Infektanfälligkeit.

Diagnostik: Im Labor finden sich **Hypokalzämie** und **Hypophosphatämie**. Parathormon ist sekundär erhöht. Die alkalische Phosphatase ist wegen des vermehrten Knochenumbaus erhöht. Vitamin D ist erniedrigt.

RADIO

Aufgrund der gestörten Knochenmineralisation kommt es zu folgenden radiologisch sichtbaren **Skelettveränderungen**:

- aufgetriebene, becherförmige und unscharf begrenzte Metaphysen (**Abb. 18.1**).
- verbreiterte Epiphysen
- subperiostale Aufhellung
- Osteopenie: verminderte Knochendichte
- Knochendeformitäten.



Abb. 18.1 **Röntgenaufnahme des Unterarms.** Becherförmige metaphysäre Auftreibungen an beiden Unterarmknochen (Pfeile). [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

MERKE **Röntgenaufnahmen des Knies** (a.-p. Strahlengang) oder des Unterarms eignen sich für die Diagnostik einer Rachitis am besten, da dort das Knochenwachstum besonders schnell voranschreitet. Daher treten rachitische Veränderungen zuerst an diesen Gelenken auf.

Differenzialdiagnosen:

- phosphopenische Rachitis (Phosphatdiabetes, S. 571)
- Tumorrachitis (S. 571).

Therapie: Die Rachitis wird mit **hochdosiertem Vitamin D_3** und **Kalzium** über mehrere Wochen behandelt. Zur Prophylaxe beim Neugeborenen s. S. 449.

18.3 Muskulatur

18.3.1 Myopathien

Tab. 18.3 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Myopathien. Die angeborenen Myopathien manifestieren sich bereits unmittelbar postnatal oder in den ersten 6 Lebensmonaten. Die wichtigsten Symptome sind muskuläre Hypotonie, Muskelschwäche, Hyporeflexie und eine verzögerte motorische Entwicklung. Alle Erkrankungen werden ausführlich in der Neurologie (S. 965) besprochen.

18.3.2 Myasthenia gravis und kongenitale Myasthenie

Näheres zum Krankheitsbild s. Neurologie S. 971.

Juvenile Myasthenia gravis: Sie manifestiert sich i. d. R. nach dem 2. Lebensjahr und weist die gleiche Pathogenese wie die adulte Form auf.

Neugeborenenmyasthenie: Etwa 10% der Kinder von Müttern mit Myasthenia gravis zeigen wegen diaplazen-

tar übertragener Antikörper eine myasthene Symptomatik. Leitsymptom ist eine Trinkschwäche, die sich innerhalb der ersten 2 Lebensmonate vollständig zurückbildet.

Kongenitale Myasthenie: Von den autoimmun vermittelten Myasthenien ist die kongenitale Myasthenia gravis abzugrenzen, der hereditäre Defekte (wie eine reduzierte Acetylcholin-Synthese, Acetylcholinrezeptormangel oder Acetylcholinesterasemangel) zugrunde liegen. Neonatale Symptome sind Schluckstörungen, vermindertes Schreien und Ptosis. Es kann durch Apnoen zu akuter respiratorischer Insuffizienz kommen. Die Therapie richtet sich nach dem Enzym- oder Rezeptordefekt (z. B. Pyridostigmin bei Störungen der Acetylcholinsynthese).

18.3.3 Akute Myositis

Siehe Neurologie S. 969.

18.3.4 Maligne Hyperthermie

Siehe Anästhesiologie S. 59.

Tab. 18.3 Übersicht über die verschiedenen Myopathien

Myopathie	Erkrankung
hereditär	Muskeldystrophien • X-chromosomal vererbte Muskeldystrophien – Typ Duchenne – Typ Becker • autosomal vererbte Muskeldystrophien
	Myotonien • myotone Muskeldystrophien – Typ I (Curschmann-Steinert) – Typ II (PROMM) • Ionenkanalerkrankungen – Myotonia congentia Typ Thomsen – Myotonia congentia Typ Becker – Paramyotonia congenita Eulenberg – dyskaliämische periodische Lähmungen
	kongenitale Strukturmyopathie
	metabolische Myopathien • Glykogenosen (Typ II und V) • mitochondriale Myopathien • Lipidspeichermyopathien
	kongenitale Myasthenie
erworben	• entzündliche Myopathie • Polymyositis • Dermatomyositis • Einschlusskörperchenmyositis • Polymyalgia rheumatica
	• nichtentzündliche Myopathie • medikamenteninduzierte Myopathien • endokrine Myopathien • paraneoplastische Myopathie
	• Entwicklungsstörungen der Muskulatur
	• Myasthenia gravis

19 Nervensystem

19.1 Überblick

In diesem Kapitel wird hauptsächlich auf die Fehlbildungen von ZNS, Schädel und Rückenmark, die Gruppe der Phakomatosen sowie die Arthrogryposis multiplex congenita eingegangen. Alle weiteren neurologischen Erkrankungen werden im Kapitel Neurologie besprochen.

19.2 Fehlbildungen von ZNS, Schädel und Rückenmark

Das ZNS und der umgebende Knochen beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Entwicklung. Daher sind Fehlbildungen des Schädels/der Wirbelsäure häufig mit Anomalien des Gehirns/des Rückenmarks verknüpft. Angeborene Fehlbildungen von ZNS, Schädel und Rückenmark können schon bei pränatalen Ultraschalluntersuchungen auffallen.

Zu den

- Kraniosynostosen: S. 576
- Fehlbildungserkrankungen des ZNS, Schädels und Rückenmarks sowie frühkindliche Hirnschäden: s. Neurologie S. 896

19.3 Arthrogryposis multiplex congenita

DEFINITION Angeborene Erkrankung, die durch multiple Gelenkkontrakturen gekennzeichnet ist.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 1:10000. Die Erkrankung tritt meist sporadisch, sehr selten familiär auf.

Ätiologie und Klinik: Die Arthrogryposis multiplex congenita ist in der Regel auf fibrotische Muskeln, die Nichtanlage (Amyoplasie) oder Fehlanlage (Myodysplasie) von Muskeln und Sehnen zurückzuführen. Die Ursachen für dieses Krankheitsbild sind multifaktoriell: **Bewegungs-**

einschränkungen (z. B. bei Anhydramnion, amniotische Bänder, Strukturanomalien des Uterus), **Bewegungsarmut** des Fetus sowie **mütterliche Infektionen** in der Schwangerschaft (Röteln).

Die derzeit favorisierte Entstehungstheorie der Arthrogryposis multiplex congenita führt die Amyoplasie auf eine **punktuelle Degeneration von Vorderhornzellen** im Rückenmark zurück, die in den frühen Gestationswochen aufgetreten ist.

Klinisch fallen beim Neugeborenen **multiple Gelenkkontrakturen** auf. Die Muskelmasse an den betroffenen Extremitäten ist vermindert, die Muskelkraft kann reduziert sein. In den meisten Fällen sind Hände, Handgelenke, Ellenbogen, Schulter, Füße, Sprunggelenke, Knie und Hüften betroffen, sehr selten auch Wirbelsäulengelenke (Skoliose) und Kiefergelenk. Die **Kontrakturen** sind meist **symmetrisch**.

Die Sensibilität der betroffenen Extremitäten ist nicht beeinträchtigt. Die geistige Entwicklung verläuft in der Regel normal. Selten liegen weitere Fehlbildungen (Innere Organe, Wirbelsäule) vor. Bei Fehlbildungen des ZNS kann eine Arthrogryposis auch ein Begleitsymptom sein.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Zum Ausschluss weiterer Fehlbildungen kann eine Bildgebung notwendig sein. Eine Ausschlussdiagnostik anderer schwerer Erkrankungen (z. B. spinale Muskelatrophie) sollte je nach klinischem Bild erfolgen.

Therapie und Prognose: Ziel der Therapie ist es, die Gelenkfunktionen zu verbessern. Hierzu sind Ergo- und Physiotherapie und ggf. korrigierende Operationen notwendig. Die Arthrogryposis multiplex congenita ist keine progrediente Erkrankung. Die Gelenkkontrakturen können jedoch fortschreiten.

19.4 Phakomatosen

Synonym: neurokutane Syndrome

DEFINITION Gruppe von hereditären Krankheitsbildern, die durch ektodermale Dysplasien gekennzeichnet sind. Charakteristisch sind tumorartige Wucherungen, sog. Hamartome, an der Haut, im ZNS und an anderen Organen.

Einteilung:
- **Neurofibromatosen** (Morbus von Recklinghausen):
  - Neurofibromatose Typ 1 (NF1): periphere Neurofibromatose
  - Neurofibromatose Typ 2 (NF2): zentrale Neurofibromatose
- **tuberöse Sklerose** (Morbus Bourneville-Pringle)
- Angiophakomatosen:
  - **Morbus Sturge-Weber**, enzephalotrigeminale Angiomatose
  - **Morbus von Hippel-Lindau**
- **Ataxia teleangiectatica** (Louis-Bar-Syndrom).

Auch die Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-Syndrom, S. 500) wird wegen der Beteiligung von Haut, Nägeln, Haaren, Zähnen und ZNS manchmal zu den Phakomatosen gezählt.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Neurofibromatose Typ 1 ist die häufigste Phakomatose. Alle Phakomatosen werden autosomal-dominant mit hoher Penetranz und variabler Expressivität vererbt (Ausnahme: Ataxia teleangiectatica → autosomal-rezessiv). In über 50 % der Fälle liegen Spontanmutationen vor. **Tab. 19.1** gibt einen Überblick.

Tab. 19.1 Überblick über die Phakomatosen

Erkrankung	Häufigkeit	Gendefekt	Klinik und Pathologie
Neurofibromatose Typ 1	1:2500	Mutation im Genlokus 17q11.2	multiple **Neurofibrome** (kutan, epikutan, subkutan, auch plexiform möglich), **Café-au-lait-Flecken** (meist ab Geburt), hyperpigmentierte Maculae v. a. in der Axilla (**axillary freckling**), ossäre Dysplasien, Neurinome, Irisknötchen (**Lisch-Knoten**), **Optikusgliome**, Kyphoskoliose, mentale Retardierung.
Neurofibromatose Typ 2	1:40000	Mutation im Genlokus 22q1.11	bilaterale Akustikusneurinome (Hörverlust), multiple Meningeome, Hautneurinome, Neurofibrome im Bereich der Haut und im Spinalkanal.
Morbus Bourneville-Pringle (tuberöse Sklerose)	1:6000	Mutation im Genlokus 9q34 und 16p13	blattförmige, amelanotische Nävi (Leukoderme, bereits im 1. Lebensjahr), **verkalkende Gliawucherungen** (Tuberome, meist an der Ventrikelwand oder im Hirnparenchym), Riesenzellastrozytome, **Epilepsie** (BNS-Anfälle), motorische und **mentale Retardierung**, **Adenomata sebacea** auf Nasenrücken und Wangen, polyzystische Nieren, Rhabdomyome, Neurofibrome oder Hämangiome an Herz und Nieren, peri- und subunguale Fibrome (Koenen-Tumoren) Lymphangioleiomyomatose der Lunge (nur bei Frauen).
Morbus Sturge-Weber	1:50000	unbekannt, a.d.-vererbt oder sporadisch	**unilateraler kongenitaler Naevus flammeus** im Trigeminusgebiet, (fokale) Epilepsie, Entwicklungsverzögerung, Glaukom, Angiomatose der zerebralen Venen (einseitig), ggf. Zerebralparese (spastische Hemiplegie).
Morbus von Hippel-Lindau	1:40000	Mutation im Genlokus 3p25	Angiomatosis retinae, Hämangioblastome im Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark, Nierenzysten, Nierenkarzinome, Pankreaszysten, Phäochromozytome, Nebenhodenzystadenome.
Louis-Bar Syndrom	1:40000	Mutation im Genlokus 11q23	Ataxie durch Kleinhirnatrophie, Athetose, konjunktivale und kutane Teleangiektasien, psychomotorische Retardierung, Immundefekt, Infektanfälligkeit, Hypogonadismus.



Abb. 19.1 **Morbus Recklinghausen. a** Multiple Neurofibrome. **b** Sommersprossähnliche Flecken in den Achseln. **c** Lisch-Knötchen: Kleine weiße bis pigmentierte Irisknötchen. [a und b: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011; c: aus Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

Diagnostik: Neben einer ausführlichen Anamnese ist eine gründliche klinische Untersuchung notwendig. Folgende Befunde sind typisch für einen Morbus Recklinghausen (**Abb. 19.1**). Um die Diagnose zu stellen, müssen 2 davon zutreffen:

- > 6 Café-au-lait-Flecken: präpubertärer Fleckendurchmesser > 0,5 cm, postpubertärer Durchmesser > 1,5 cm.
- ≥ 2 Neurofibrome
- N.-opticus-Gliome
- Lisch-Knötchen
- sommersprossähnliche Veränderungen in den Axillen
- Knochenbeteiligung
- Diagnose Morbus Recklinghausen bei den Eltern (bzw. eigenen Kindern).

Zusätzlich sind bildgebende Verfahren sinnvoll, um die Knochenbeteiligung festzustellen bzw. nach Tumoren zu fahnden. Zur ZNS-Diagnostik sind neben einem EEG auch bildgebende Verfahren, wie Sonografie, CT oder MRT, ggf. eine Angiografie, notwendig.

MERKE

- Neurofibromatose Typ 1: Café-au-lait-Flecken (präpubertär > 0,5 cm, postpubertär > 1,5 cm), multiple Neurinome, axillary freckling, Optikusgliome und Lisch-Knötchen.
- Morbus Bourneville-Pringle: Trias aus mentaler Retardierung, Epilepsie und Adenoma sebaceum.

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch. Raumfordernde ZNS-Tumoren werden neurochirurgisch entfernt (Cave: kann auch weiteres Wachstum induzieren!).

Prognose: Die Prognose ist von der Schwere der Symptomatik abhängig. Durch das erhöhte Tumorrisiko ist die Lebenserwartung eingeschränkt. Die tuberöse Sklerose hat insgesamt eine schlechte Prognose.

20 Haut

Die Hautkrankheiten werden gesammelt im Kapitel Dermatologie (ab S. 660) besprochen.

21 Kinder- und Jugendpsychiatrie

Siehe Psychiatrie S. 1034.

22 Tumorerkrankungen

22.1 Überblick

Hier werden einige Tumorerkrankungen besprochen, die typisch für das Kindesalter sind. Neben den Leukämien (S. 539) sind dies insbesondere einige Hirntumoren, das Nephroblastom, Knochentumoren und das Neuroblastom. Alle weiteren Tumorerkrankungen finden sich im Kapitel Neoplastische Erkrankungen (ab S. A570) bzw. in den jeweiligen Fachgebieten.

22.2 Hirntumoren

Tumoren des zentralen Nervensystems machen im Kindesalter etwa 20% der malignen Erkrankungen aus und sind damit nach den Leukämien die zweithäufigsten Malignome und die häufigsten soliden Tumoren im Kindesalter. Sie treten mit einer Inzidenz von 2–4:100000 auf. 52% der ZNS-Tumore sind intrakraniell infratentoriell, 47% supratentoriell und 3% intraspinal gelegen. **Tab. 22.1** zeigt die Häufigkeitsverteilung von Hirntumoren im Kindesalter. Zu Klinik, Diagnostik und Therapie s. Neurologie S. 901.

Tab. 22.1 Epidemiologie von Hirntumoren im Kindesalter

Hirntumoren	Häufigkeit	bevorzugte Lage
Gliome (meist Astrozytome)	30–35%	niedergradige Gliome: Zerebellum und N. opticus; höhergradige Gliome: Zerebrum und Hirnstamm
Ependymome	10–15%	4. Ventrikel
Medulloblastome	15–20%	Zerebellum (Kleinhirnwurm)
Kraniopharyngeome	8–10%	Sellaregion (intra- oder supraseIlär)

22.3 Nephroblastom

Synonym: Wilms-Tumor

DEFINITION Maligner embryonaler, aus Nierengewebe entstehender Tumor.

Epidemiologie: Das Nephroblastom ist mit einer Inzidenz von 1:100000 der häufigste Nierentumor im Kindesalter. Er hat seinen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr.

Ätiologie: Das Nephroblastom geht aus undifferenziertem metanephrogenen Keimgewebe hervor. Die Nephroblastomatose, eine Nierenvergrößerung durch Persistenz von embryonalen Nierenanteilen, wird als Tumorvorstufe diskutiert. Bei 30% der Patienten findet sich eine **Mutation im Wilms-Tumor-Suppressor-Gen (WT 1-Gen)**. Wilms-Tumoren sind zudem mit verschiedenen Fehlbildungen (z. B. Aniridie, urogenitale Fehlbildungen, Hemihypertrophie) und Syndromen (z. B. Wiedemann-Beckwith-Syndrom) assoziiert.

Einteilung: Das Nephroblastom wird in 4 Stadien eingeteilt (**Tab. 22.2**).

PATHO

Histologisch werden niedrigmaligne, intermediäre und hochmaligne Tumoren unterschieden (**Tab. 22.3**). In 80% liegt ein Standardrisiko, d. h. eine intermediäre Malignität vor. Niedrig- und hochmaligne Formen machen jeweils etwa 10% der Erkrankungen aus. Metastasen entstehen v. a. in Lunge, Lymphknoten, Leber, Retroperitonealraum und Knochen. Wilms-Tumoren können in die Nierenvene einwachsen und weiter bis in die V. cava inferior vordringen.

Klinik: Klinisch fallen betroffene Kinder durch eine Zunahme des Bauchumfangs bzw. durch ein einseitig vorgewölbtes Abdomen auf. Anamnestisch wird berichtet,

Tab. 22.2 **Stadieneinteilung des Nephroblastoms (International Society of Pediatric Oncology)**

Stadium	Merkmale
I	Der Tumor ist auf eine Niere beschränkt und kann vollständig entfernt werden. Die Tumorkapsel wird nicht überschritten.
II	Der Tumor überschreitet die Nierenkapsel. Er kann vollständig entfernt werden.
III	Der Tumor überschreitet die Nierenkapsel und kann nur unvollständig entfernt werden. Lokale Lymphknoten sind befallen.
IV	Es existieren Fernmetastasen in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn.
V	bilaterales Nephroblastom

Tab. 22.3 **Klassifikation der Nierentumoren bei Kindern (Stockholm-Klassifikation 2002, primär resezierte Tumoren)**

niedrige Malignität	intermediäre Malignität	hohe Malignität
• mesoblastisches Nephrom • zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom	• Mischtyp des Nephroblastoms • bastemreiche Form des Nephroblastoms • epitheliale Form des Nephroblastoms • stromareiche Form des Nephroblastoms • regressive Form des Nephroblastoms • Nephroblastom mit fokaler Anaplasie	• Nephroblastom mit diffuser Anaplasie • Klarzellsarkom der Niere • rhabdoider Nierentumor
Bei primär mit Chemotherapie behandelten Tumoren weicht die Klassifikation geringfügig ab, das blastemreiche Nephroblastom wird als hochmaligne eingestuft.		

„dass es schwierig ist, den Hosenbund zu schließen“. Durch die lokale Raumforderung können funktionelle Symptome wie Bauchschmerzen oder Obstipation kommen. Selten treten arterielle Hypertonie und Hämaturie auf. Die Kinder können zudem unter Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit und verminderter körperlicher Belastbarkeit leiden.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung kann auf der betroffenen Seite eine intraabdominelle Raumforderung getastet werden. Cave: Man sollte bei V.a. einen Wilms-Tumor das Abdomen nur sehr vorsichtig palpieren, um den Tumor nicht zu verletzen (Rupturgefahr!). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind Nephroblastome im Durchmesser meist > 10 cm groß.

RADIO

Die **Abdomensonografie** ist die Methode der Wahl. Ein Nephroblastom stellt sich als eine heterogene, der Leber isoechogene, intrarenale Raumforderung dar. Große Tumoren können die Niere verlagern, ihre Struktur stören oder die ableitenden Harnwege komprimieren. Meist lässt sich der Tumor durch eine echoreichere Tumorpseudokapsel gut vom übrigen Nierengewebe abgrenzen. In der Hälfte d.F. erscheint der Tumor durch Einblutungen und Nekrosen zystisch verändert. Zudem können Leber- und Lymphknotenmetastasen sowie Tumorthromben dargestellt werden.

Mittels **MRT** lassen sich die Verhältnisse des Tumors zu den benachbarten Organen und Gefäßen und das Tumorvolumen feststellen. Sie dient v.a. der Operationsplanung und der Verlaufskontrolle unter der Therapie. Ein **Thorax-CT** ist v.a. zur Suche von Lungenmetastasen indiziert.

MERKE Vor einer Operation muss unbedingt die Niere der Gegenseite radiologisch dargestellt werden, um ein beidseitiges Nephroblastom bzw. eine Einzelniere auszuschließen!



Abb. 22.1 **Abdomen-CT bei einem Kind mit bilateralem Wilms-Tumor.** Hypodens erscheinende Tumornekrosen sind v.a. im linksseitigen, größeren Nephroblastom gelegen. [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

Eine Nierenbiopsie ist bei Kindern > 6 Monaten und < 16 Jahren wegen der Gefahr der Tumoraussaat primär nicht indiziert.

Differenzialdiagnosen: Neuroblastom.

Therapie: Die Therapie basiert auf der neoadjuvanten Chemotherapie, chirurgischer Resektion und ggf. Radiotherapie.

Das Nephroblastom spricht gut auf eine präoperative Chemotherapie mit folgenden Substanzen an:

- Actinomycin D
- Vincristin
- Anthrazykline (Adriamycin) in höheren Krankheitsstadien.

PHARMA

Ab Stadium II bzw. bei intermediärer oder hoher Malignität ist auch eine postoperative Chemotherapie indiziert. Die Dauer der Behandlung hängt von Stadium und Malignität ab.

Das Nephroblastom muss mitsamt der gesamten Niere entfernt werden. Dabei ist eine Ruptur des Tumors zu vermeiden. Bei bilateralem Nephroblastom muss das operative Vorgehen individuell geplant werden. Eine Radiotherapie wird nur bei höheren Stadien (Stadium III und IV bzw. bei hoher Malignität in Stadium II) oder bei Tumorruptur durchgeführt. Eine Lungenbestrahlung erfolgt nur in Ausnahmefällen.

Prognose: Die Überlebensrate liegt insgesamt bei etwa 90 %. Rezidive treten i. d. R. innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Therapie auf, daher sind Nachsorgeuntersuchungen über mehrere Jahre indiziert.

22.4 Knochentumoren

22.4.1 Osteosarkom

DEFINITION Seltener Knochentumor mesenchymalen Ursprungs, der Knochen und Osteoid bilden kann und meist hochmaligne ist.

Epidemiologie: Das Osteosarkom ist der häufigste primäre maligne Knochentumor im Kindesalter. Er tritt meist zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr mit einer Inzidenz von 2–3:1000000 auf. Der Altersgipfel liegt bei 14,5 Jahren. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel liegt nach dem 50. Lebensjahr. Jungen sind häufiger betroffen. Außerdem besteht eine familiäre Häufung.

MERKE Prädilektionsalter der malignen Knochentumoren ist der Zeitraum des pubertären Wachstumsschubs.

Ätiologie und Einteilung: Die Ätiologie ist unbekannt. Prädisponierende Erkrankungen für sekundäre Osteosarkome sind multiple Osteochondromatosen oder ein Morbus Paget. Einen weiteren Risikofaktor stellt eine vorausgegangene Radiotherapie dar. Patienten mit erblichem Retinoblastom haben ein erhöhtes Risiko für Osteosarkome.

PATHO

Radiomorphologisch bzw. makroskopisch unterscheidet man das **osteoblastische Osteosarkom** (radiologisch dicht und unscharf begrenzt) vom **osteolytischen Osteosarkom** (mottenfraßähnliche Osteolysen, radiologisch weniger dicht, makroskopisch hämorrhagisch). In der Regel liegen Mischformen vor. Histologisches Charakteristikum von Osteosarkomen ist das **Tumorosteoid**, das von den neoplastischen Zellen gebildet wird (**Abb. 22.2**).

Osteosarkome werden histopathologisch in verschiedene Malignitätsgrade eingeteilt:

- **hochmaligne:** konventionelles Osteosarkom (80–90 %, chondro-, fibro-, osteoblastisch), teleangiektatisches Osteosarkom, kleinzelliges Osteosarkom, hochmalignes Oberflächenosteosarkom, sekundäres Osteosarkom
- **intermediärmaligne:** periostales Osteosarkom
- **niedrigmaligne:** niedrigmalignes zentrales Osteosarkom, parossales Osteosarkom.

Sie können uni- oder multilokulär auftreten. Bei multilokulärem Befall liegen Tumormetastasen intramedullär im gleichen Knochen („**skip lesions**"). Osteosarkome **metastasieren v. a. in Lunge** und andere Knochen.

Das parossale Osteosarkom zeigt hingegen als niedrigmaligner Tumor ein zentrifugales Wachstum mit starken Ossifikationen, aber primär kein infiltrierendes Wachstum. Rezidive sind häufig, Metastasen selten.

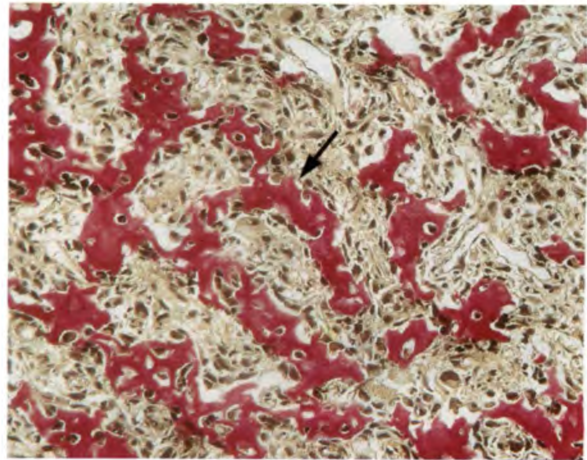


Abb. 22.2 **Histologischer Befund bei Osteosarkom.** Typisch ist das Tumorosteoid (Pfeil), das sich innerhalb polymorphzelliger Stromazellen befindet. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]



Abb. 22.3 **Osteosarkom des distalen Femurs.** Unscharf begrenzte Osteolysen und Osteosklerose mit Destruktion der Kortikalis. Die Pfeile weisen auf eine große Raumforderung im Weichgewebe. Proximal des Tumors erkennt man ein Codman-Dreieck (Pfeilspitze). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Klinik: Osteosarkome äußern sich klinisch mit Schmerzen, Schwellung und einer Bewegungseinschränkung der betroffenen Extremität. Pathologische Frakturen können vorkommen. Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust u. a. treten meist erst bei fortgeschrittener Erkrankung auf.

MERKE Osteosarkome treten in 60–80 % d. F. im distalen Femur oder der proximalen Tibia (also im **Kniebereich**) auf.

Diagnostik: Im Labor können LDH und AP erhöht sein.

Beim **klassischen** Osteosarkom zeigt das Röntgenbild (**Abb. 22.3**) eine Knochendestruktion mit Osteolysen und

RADIO

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

zerstörter Kortikalis sowie osteosklerotische Veränderungen. Typisch für primäre Knochentumoren sind sog. **Spiculae** („Sunburst-Phänomen") und **Codman-Dreiecke**. Dabei handelt es sich um eine i. d. R. dreiecksförmige reaktive Knochenneubildung am Periost der Diaphyse. Selten ist das Periost zwiebelschalenförmig abgehoben. Parossal können wolkenartige Verkalkungen sichtbar sein.

Beim teleangiektatischen Osteosarkom sind große Osteolysen darstellbar. Das parossale Osteosarkom zeigt sich als eine dem Knochen aufliegende schalenartige verkalkte Struktur. Zwischen Knochen und Tumor erscheint eine schmale, aufgehellte Grenze, bei der es sich um das Periost handelt. Das periostale Osteosarkom liegt breit auf dem Knochen auf.

Mittels **Kontrastmittel-MRT** kann die gesamte Ausdehnung des Tumors sowie seine Beziehung zu benachbarten Strukturen dargestellt werden. Die CT-Untersuchung dient der Abbildung von Knochendestruktion und -neubildung. Ein Thorax-CT ist bei der Primärdiagnostik immer indiziert, um eine Metastasierung in die Lunge auszuschließen. Zur Verlaufskontrolle sind **Röntgenaufnahmen** des Thorax meist ausreichend.

Die **Skelettszintigrafie** wird zur Suche von ossären Metastasen eingesetzt.

Eine Inzisionsbiopsie ist zur histopathologischen Differenzierung indiziert.

Therapie:

PHARMA

Eine (neo-)adjuvante **Chemotherapie** mit Adriamycin, Hochdosismethotrexat, Cisplatin und Ifosfamid ist die Therapie der Wahl. Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird histologisch kontrolliert.

Zusätzlich wird die **operative Entfernung des gesamten Tumors** (inklusive des Inzisionsbiopsiekanals) sowie eventuell vorhandener pulmonaler Metastasen angestrebt. Nach Möglichkeit wird extremitätenerhaltend operiert. Der Einsatz einer Gelenkendoprothese kann notwendig werden. Eine Radiotherapie ist i. d. R. nicht wirksam und kommt nur in Ausnahmefällen (inoperable Osteosarkome) zum Einsatz.

Regelmäßige radiologische Nachuntersuchungen sind notwendig.

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom Ansprechen auf Chemotherapie, vom Resektionsgrad, von der Tumorgröße und vorhandenen Metastasen. Sehr schlecht ist die Prognose bei Kindern < 14 Jahren, bei schlechtem Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie, bei inoperablem oder nur teilresezierbarem Tumor und bei einer Erhöhung von LDH und AP.

22.4.2 Ewing-Sarkom

DEFINITION Zur Gruppe der Ewing-Sarkome zählen die Ewing-Sarkome des Knochens, extraossäre Ewing-Sarkome und die malignen peripheren neuroektodermalen Tumoren.

Epidemiologie: Das Ewing-Sarkom ist der zweithäufigste maligne Knochentumor bei Kindern. Es kommt mit einer Inzidenz von 3:1000000 vor. Jungen sind häufiger als Mädchen betroffen. Das bevorzugte Alter liegt zwischen dem 5. und 30. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel im 14. Lebensjahr.

Ätiologie und Einteilung: Ewing-Sarkome entstehen aus Zellen der Neuralleiste. Sie treten v. a. an platten Knochen, an den Diaphysen langer Röhrenknochen oder in den Rippen auf. Die Metastasierung erfolgt meist in die Lunge und in andere Knochen.

PATHO

Histologisch gehören die Ewing-Sarkome zu den klein-, blau- und rundzelligen Tumoren. Sie werden in verschiedene Untergruppen eingeteilt:

- **klassisches Ewing-Sarkom** (66 %): keine Expression neuronaler Marker
- atypisches Ewing-Sarkom: großzellige Tumoren oder Expression von einem neuronalen Marker
- peripherer neuroektodermaler Tumor (PNET): Expression von mindestens 2 neuronalen Markern, Homer-Wright-Rosetten (rosettenförmige Tumorzellanordnung, bei der die Zellkerne in der Peripherie der Rosette liegen und die Zellfortsätze zum Zentrum hin orientiert sind).

Alle Ewing-Sarkome sind **hochmaligne**.

Klinik: Betroffene Patienten klagen über diffuse Schmerzen und eine Schwellung an der betroffenen Stelle. Die Schmerzen werden häufig zunächst als belastungsabhängig oder intermittierend (verstärkt auch nachts) beschrieben. Allgemeinsymptome wie Fieber (DD: Osteomyelitis), Nachtschweiß und Gewichtsverlust (B-Symptomatik) deuten auf eine metastasierte Erkrankung hin. Abhängig von der Lokalisation des Tumors (z. B. Becken) kann er auch lange unentdeckt bleiben. Pathologische Frakturen oder neurologische Symptome (bei Befall der Wirbelkörper) können auftreten.

MERKE Die wichtigste Differenzialdiagnose des Ewing-Sarkoms ist die **Osteomyelitis**.

Diagnostik:

RADIO

Das klassische Ewing-Sarkom ist im Röntgenbild meist schlecht abgrenzbar vom umgebenden Weichteilgewebe, das vom Tumor infiltriert wird. **Mottenfraßartige, fleckige Osteolysen** der Kortikalis kommen häufiger vor als osteosklerotische Veränderungen. Auch osteosklerotisch-osteolytische Formen existieren. Die Periostreaktion ist mit Spiculae, **Codman-Dreiecken** und **lamellären, zwiebelschalenförmigen Periostabhebungen** meist stark ausgeprägt.

Extraossäre Ewing-Sarkome stellen sich parossal dar, Periostreaktion und Arrosion des anliegenden Knochens können vorkommen.

Mittels (**Kontrastmittel**)-**MRT** kann die gesamte Ausdehnung des Tumors, auch auf die Weichteile, dargestellt werden. Die MRT ermöglicht die Abgrenzung des Tumors vom meist ausgedehnten peritumoralen Weichteilödem. In der T1-Wichtung stellt sich der Tumor als hypodense



Abb. 22.4 Ewing-Sarkom des rechten Femurs, Röntgenaufnahme in 2 Ebenen. Man erkennt proximal mottenfraßartige Osteolysen und eine ausgeprägte Periostreaktion mit Codman-Dreiecken und Spiculae. Großer Weichteiltumor. [aus: Staatz, Honnef, Piroth, Radkow, Pareto-Reihe Radiologie, Kinderradiologie, Thieme, 2007]

Raumforderung dar, nach Kontrastmittelgabe findet sich eine erhöhte Signalintensität (KM-Aufnahme des Tumors). Der Metastasensuche dienen Thorax-CT, Skelettszintigrafie und PET.

Die Diagnose eines Ewing-Sarkoms wird bioptisch gesichert.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen eine Osteomyelitis, ein eosinophiles Granulom, Lymphom, Neuroblastom oder Rhabdomyosarkom.

Therapie:

PHARMA

Eine (neo-)adjuvante **Chemotherapie** wird mit Ifosfamid oder Cyclophosphamid, Anthrazyklinen (Adriamycin), Doxorubicin, Etoposid, Actinomycin D und Vincristin durchgeführt.

Zusätzlich wird die **operative Entfernung des gesamten Tumors** (inklusive des Inzisionsbiopsiekanals) sowie eventuell vorhandener pulmonaler Metastasen angestrebt. Nach Möglichkeit wird extremitätenerhaltend operiert. Der Einsatz einer Gelenkendoprothese kann notwendig werden. Ewing-Sarkome sind strahlensensibel, eine Radiotherapie wird dennoch nur bei inoperablem oder inkomplett reseziertem Tumor durchgeführt.

Regelmäßige radiologische Nachuntersuchungen sind notwendig.

Prognose: Die Prognose ist abhängig vom Ansprechen auf Chemotherapie, vom Resektionsgrad, von der Tumorgröße und von vorhandenen Metastasen. Sehr schlecht ist die Prognose bei älteren Patienten, bei schlechtem Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie, bei Beckentumoren, bei inoperablem oder nur teilreseziertem Tumor und bei einer Erhöhung der LDH.

22.5 Weitere Tumoren im Kindesalter

22.5.1 Neuroblastom

DEFINITION Maligner solider embryonaler Tumor, der aus Vorläuferzellen des autonomen Nervensystems entsteht.

Epidemiologie: Neuroblastome sind mit 7–8 % die dritthäufigsten Malignome (nach Leukämien und Hirntumoren) im Kindesalter. 90 % der Patienten sind bei der Diagnose < 5 Jahre alt. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 2. Lebensjahr. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 50% der Tumoren bereits metastasiert.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt. Neuroblastome sind embryonale Tumoren der Neuralleiste. Sie entstehen aus Vorläuferzellen des sympathischen Nervengewebes und können daher entlang des sympathischen Grenzstrangs, in den Paraganglien oder im Nebennierenmark entstehen. Selten sind Neuroblastome mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder mit Morbus Recklinghausen assoziiert. Genetische Prädispositionen sind Deletionen auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 oder eine **Amplifikation des n-myc-Onkogens**, die bei etwa 20 % der Patienten vorkommt.

Neuroblastome metastasieren lymphogen in die umliegenden Lymphknoten oder hämatogen v. a. in Leber, Knochen, Knochenmark, Haut und Meningen. Hirn- und Lungenmetastasen sind dagegen selten.

MERKE Neuroblastome können überall dort auftreten, wo sich sympathisches Nervengewebe befindet.

Einteilung: Die Tumorstadien werden nach dem International Neuroblastoma Staging System (INSS) definiert (**Tab. 22.4**).

Histologisch gehören Neuroblastome zu den klein-, blau- und rundzelligen Tumoren. Die Malignität wird nach den Hughes-Kriterien beurteilt (**Tab. 22.5**). PATHO

Klinik: Die klinischen Symptome sind von der Tumorlokalisation abhängig. Intrathorakale Neuroblastome können Dyspnoe, Stridor oder Dysphagie, intraabdominelle Tumoren Harnstau bis hin zur Hydronephrose verursachen. Zervikale Neuroblastome können in 15–20 % d. F. ein Horner-Syndrom (s. Neurologie S. 939) auslösen.

Am Grenzstrang gelegene Tumoren können über die Foramina intervertebralia in den Spinalkanal vorwachsen und eine **Querschnittssymptomatik** mit sensiblen oder motorischen Ausfällen und Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion verursachen. Allgemeinsymptome wie Schmerzen, Blässe, Fieber und reduzierter Allgemeinzustand treten meist erst bei metastasierten Stadien auf. Retrobulbäre Tumorinfiltrationen verursachen typische **periorbitale Ekchymosen** (Brillenhämatome).

Neuroblastome können **paraneoplastische Syndrome** mit folgenden Symptomen auslösen:

Tab. 22.4 Stadieneinteilung des Neuroblastoms (INSS)

Stadium	klinischer Befund
I	Tumor auf Ursprungsorgan begrenzt, kein regionaler Lymphknotenbefall
II	Infiltration der Umgebung durch den Tumor, dabei keine Mittellinienüberschreitung. Regionaler Lymphknotenbefall möglich.
III	Stadium II und Mittellinienüberschreitung **oder** kontralateraler Lymphknotenbefall **oder** Mittellinientumor
IV	Stadium II oder III und Metastasierung in Knochen, Knochenmark, Leber und/oder andere Organe oder entfernte Lymphknoten
IV-S*	Stadium I oder II und Metastasierung in Leber, Haut oder Knochenmark. Selten Knochenmetastasen. Spontanremission möglich.

*Auftreten nur bei Säuglingen

Tab. 22.5 Malignitätsgrade des Neuroblastoms (Hughes)

Malignitätsgrad	histopathologischer Befund
1	Tumor aus undifferenzierten Zellen und reifen, differenzierten Ganglienzellen
2	Tumor aus undifferenzierten Zellen und einigen ausreifenden Zellen
3	Tumor aus undifferenzierten, kleinen und blauen Zellen. Rosettenbildung möglich.

- Hypersekretion vasoaktiver Peptide mit chronischen wässrigen Durchfällen
- Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom mit Ataxie, horizontalem Nystagmus und unkontrollierten Muskelzuckungen
- erhöhte Katecholaminproduktion mit arterieller Hypertonie, Kopfschmerzen, Tachykardie, Palpitationen, Schwitzen, Flush, Irritabilität und Diarrhö.

Diagnostik: Häufig wird die Diagnose zufällig gestellt, wenn bei der Abdomenuntersuchung eine tastbare Raumforderung auffällt. Diagnostisch wegweisend ist eine Erhöhung der Katecholamine und ihrer Metabolite (Vanillinmandelsäure, Homovanillinmandelsäure, Dopamin) im Urin und im Serum. Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist als Tumormarker verwertbar.

RADIO

Die **Sonografie** ist die primäre diagnostische Methode bei Neuroblastomen. Sonografisch stellen sich Neuroblastome echoreich und inhomogen mit kleinen Verkalkungen dar. Typisch ist die **Einmauerung von Blutgefäßen**, die auch duplexsonografisch untersucht werden sollte.

In der **MRT** stellen sich Neuroblastome hypointens in T 1 und hyperintens in T 2 dar. Sie nehmen reichlich Kontrastmittel auf. Die MRT dient ferner der Verlaufskontrolle unter Chemotherapie und der Darstellung von Metastasen im Knochenmark.

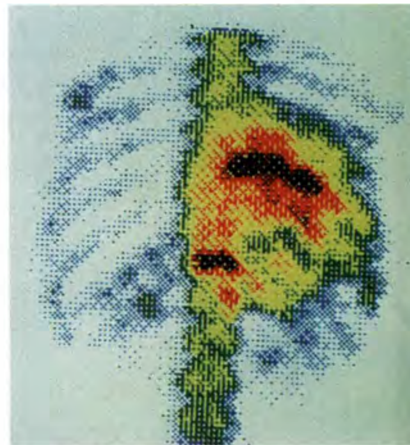


Abb. 22.5 Neuroblastom in der MIBG-Szintigrafie. [aus: Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Die **Szintigrafie** mit radioaktiv markiertem Metaiodobenzylguanidin (^{123}I-MIBG) wird routinemäßig zur Suche des Primärtumors und von Metastasen eingesetzt (**Abb. 22.5**).

Eine Knochenmarkbiopsie ist zur Abklärung einer Absiedlung des Tumors notwendig. Die Tumorzellen müssen molekulargenetisch untersucht werden.

Therapie: Das therapeutische Vorgehen ist abhängig vom Tumorstadium, vom Alter des Kindes und vom Vorliegen genetischer Veränderungen.

In **Stadium I oder II** ist eine alleinige Tumorresektion ausreichend. Die Stadien **III und IV** erfordern eine Kombination aus Chemotherapie, Operation und Radiatio. Bei der Operation wird eine Resektion des gesamten Tumors angestrebt.

Tumoren im **Stadium IV-S** können sich spontan komplett zurückbilden, daher ist eine Therapie nur bei Symptomen erforderlich.

PHARMA

Im Rahmen der Chemotherapie werden Alkylanzien (Ifosfamid, Dacarbazin), Anthrazykline (Adriamycin), Etoposid, Melphalan, Cisplatin und Vincaalkaloide kombiniert.

Die Regression eines Tumors im Stadium IV-S kann durch eine niedriger dosierte Chemotherapie mit Vincristin, Adriamycin oder Cyclophosphamid angestoßen werden.

Prognose: Die Prognose ist vom Erkrankungsalter, dem Stadium und der Hormonaktivität des Tumors abhängig. Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 65 %. Die Heilungsraten liegen in Stadium I oder II bei > 90%, in Stadium III bei 50 %, in Stadium IV bei 20 % und in Stadium IV-S bei > 80 %. Die n-myc-Amplifikation ist mit einer schlechten Prognose verbunden.

22.5.2 Rhabdomyosarkom

DEFINITION Maligner Weichteiltumor mit Ursprung in den Voläuferzellen der quergestreiften Muskulatur.

Bevorzugte Lokalisationen sind Kopf-Hals-Region (Orbita, parameningeal) und Urogenitalbereich, die Extremitäten sind dagegen seltener betroffen. Rhabdomyosarkome (RMS) metastasieren vorwiegend in Lunge und Knochenmark. Sie machen etwa 60 % der kindlichen Weichteilsarkome aus, welche wiederum die vierthäufigsten Tumoren im Kindesalter sind. Histopathologisch unterscheidet man einen embryonalen (Auftreten eher im Kleinkindesalter, bessere Prognose) und einen alveolären Typ (Auftreten eher im Jugendalter, schlechtere Prognose).

22.5.3 Teratom

DEFINITION Keimzelltumoren dysontogenetischen Ursprungs mit Bestandteilen aller 3 Keimblätter.
- **reifes Teratom:** differenziertes gutartiges Teratom
- **unreifes Teratom:** entdifferenziertes bösartiges Teratom.

Man unterscheidet ein reifes (gutartig) von einem unreifen (bösartig) Teratom (s. Pathologie S. C 321). **Reife Teratome** sind abgekapselte Strukturen und enthalten meist differenzierte Gewebe wie Haut, Haare, Talg- und Schweißdrüsen oder sogar Knorpel, Zähne und Organanteile, die normalerweise an dieser Lokalisation nicht vorkommen. **Unreife Teratome** beinhalten dagegen meist undifferenziertes mesenchymales oder epitheliales Gewebe.

In den meisten Fällen handelt es sich um benigne sakrokokzygeale Teratome, die bereits bei Geburt vorhanden sind und eine Größe von nuss- bis apfelgroß annehmen können.

MERKE Wegen der Gefahr einer malignen Entartung sollten alle Teratome rasch entfernt werden.

22.5.4 Gonadentumoren

DEFINITION Benigne und maligne Keimzelltumoren, die intragonadal liegen und hormonell aktiv sein können.

Gonadentumoren werden anhand ihrer Histologie eingeteilt:
- embryonale Karzinome
- Chorionkarzinome
- Dottersacktumoren
- Seminome (im Hoden), Dysgerminome (im Ovar)
- unreife/reife Teratome.

Bis auf das reife Teratom sind alle Gonadentumoren maligne.

Die Inzidenz beträgt 4:100000. Teratome, Dottersacktumoren und Chorionkarzinome treten v. a. im Kindes- und Jugendalter auf, während Seminome und embryonale Karzinome meist erst im Erwachsenenalter vorkommen. Dysgerminome treten bei Frauen um das 20. Lebensjahr am häufigsten auf. Für Näheres s. auch Urologie S. 634 bzw. Gynäkologie S. 351.

MERKE Hormonaktive Keimzelltumoren (Chorionkarzinome) können eine Pseudopubertas praecox auslösen.

22.5.5 Hepatoblastom

DEFINITION Maligner embryonaler Lebertumor.

Das Hepatoblastom ist der häufigste primäre Lebertumor im Kindesalter mit einem Häufigkeitsgipfel im 2. Lebensjahr. Bei Kindern mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom kommen Hepatoblastome häufiger vor. Es handelt sich um **solitär wachsende Lebertumoren**, die bevorzugt im rechten Leberlappen lokalisiert sind. Hämatogene Metastasen entstehen v. a. in der Lunge, seltener im Knochen. Im Gegensatz zum hepatozellulären Karzinom stellt eine Hepatitis-B-Infektion keinen Risikofaktor für die Tumorentstehung dar. Hepatoblastome werden in einen **epithelialen** und einen **epithelial-mesenchymalen** Subtyp unterteilt. Aufgrund ihres embryonalen Ursprungs können sie zu einer Erhöhung des α-Fetoproteins führen.

23 Notfälle im Kindesalter

23.1 Überblick

Die häufigsten Leitsymptome pädiatrischer Notfälle sind akute Atemnot, Krampfanfall, Bewusstseinsstörung und Schock. Die Reanimation im Kindesalter wird im Kap. Notfallmedizin (S. 11) besprochen. Auch Unfälle (z. B. Verbrennung, Ertrinken), Intoxikationen und weitere Notfälle werden ausführlich im Kap. Notfallmedizin behandelt.

23.2 Akute Atemnot

Bei einem zuvor gesunden Kind sind **Fremdkörperaspirationen** häufig Auslöser von akuter Atemnot (Dyspnoe, in- oder exspiratorischer Stridor, Husten, Zyanose) bis hin zum Atemstillstand. Fremdkörperaspirationen kommen v. a. im Kleinkindalter vor. Häufig aspirierte Fremdkörper sind z. B. Erdnüsse, Nahrungsbrocken, Plastikteile.

23.3 Fieberkrampf

DEFINITION Fieberkrampf ist keine Diagnose, sondern eine definierte Konstellation von verschiedenen Symptomen: epileptischer Gelegenheitsanfall, der unter Fieber > 38 °C bei Kindern zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 5. Lebensjahr auftreten kann und keine zerebrale Ursache hat. Neugeborenenkrämpfe oder afebrile Krampfanfälle dürfen zuvor nicht aufgetreten sein.

Epidemiologie: Fieberkrämpfe sind die **häufigsten Krampfanfälle** im Kindesalter (Prävalenz: 2–5 %). Der Häufigkeitsgipfel liegt im 18. Lebensmonat.

Ätiologie: Die Ätiologie von Fieberkrämpfen ist noch nicht vollständig geklärt. Fieber senkt die Krampfschwelle, die interindividuell unterschiedlich und im frühen Kleinkindesalter niedriger als bei Schulkindern und Jugendlichen ist. Kleinkinder mit einer positiven Familienanamnese haben ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe genauso wie Kinder mit einer vorausgegangenen perinatalen Hirnschädigung.

Klinik und Einteilung: Fieberkrämpfe sind i. d. R. primär generalisierte Krampfanfälle. Sie treten v. a. während der ersten Phase des Fieberanstiegs (bei **Exanthema subitum** S. 533), Otitis media, Atemwegsinfektionen, Gastroenteritiden oder Harnwegsinfekten) auf. Man unterscheidet einfache und komplizierte Fieberkrämpfe (**Tab. 23.1**). In seltenen Fällen kann ein febriler Status epilepticus auftreten, der länger als 20 min dauert.

Diagnostik: Eine stationäre Überwachung für mindestens 48 h ist bei Fieberkämpfen immer indiziert. Die postiktale Körpertemperatur sollte unbedingt gemessen werden.

Tab. 23.1 Einteilung von Fieberkrämpfen

	einfacher Fieberkrampf	komplizierter Fieberkrampf*
Art des Anfalls	primär generalisiert, tonisch-klonisch oder tonisch-atonisch	fokal oder sekundär generalisiert nach fokalem Beginn
Alter	≥ 6 Monate und ≤ 5 Jahre	< 6 Monate und > 5 Jahre
Dauer	< 15 min	> 15 min
Häufigkeit innerhalb von 24 Stunden	1 Anfall	mehr als 1 Anfall
Epilepsierisiko	2,5–3 %	6–49 %
weitere Kriterien		zerebrale Vorschädigung postiktale Paresen >4 Rezidive

* Mindestens 1 Kriterium muss zutreffen, damit diese Diagnose gestellt werden kann.

Bei einer **Blutuntersuchung** sollten folgende Parameter bestimmt werden: Differenzialblutbild, CRP, alkalische Phosphatase, Elektrolyte und Glukose.

Bei Verdacht auf eine ZNS-Infektion oder bei fokalen oder prolongierten Krampfanfällen ist die **Liquoruntersuchung** angezeigt. Bei Kindern < 18 Monate mit Fieber ohne Fokus ist auch bei fehlendem Meningismus eine Lumbalpunktion obligat! Zum Ausschluss einer Pneumonie, die ebenfalls mit Fieber ohne Fokus und auskultatorischen Befund einhergehen kann, ist ggf. vor der Lumbalpunktion eine Röntgen-Thorax-Aufnahme anzufertigen!

Erst nach einer fieberfreien Periode von > als 24 h (am besten 7–10 Tage postiktal, bei komplizierten fokalen Anfällen bereits früher) ist es sinnvoll, ein EEG abzuleiten, da zuvor immer durch Fieber bedingte Veränderungen zu sehen sind.

Bildgebende Verfahren sind erst dann indiziert, wenn der konkrete Verdacht auf eine dem Anfall zugrunde liegende ZNS-Erkrankung besteht. Bei einem Fieberkrampf ist radiologisch kein pathologischer Befund festzustellen. RADIO

MERKE Insbesondere müssen ZNS-Erkrankungen und systemische Infektionen (Sepsis) ausgeschlossen werden, bevor von einem „Fieberkrampf" gesprochen werden kann!

Differenzialdiagnosen: Alle Erkrankungen, die zerebrale Krampfanfälle auslösen können, z. B. Meningitis/Enzephalitis, metabolische Entgleisungen, toxische Hirnschädigung, ZNS-Fehlbildung, bestehende Anfallsleiden, traumatische Hirnschädigung.

Therapie: Bei 90 % der Fieberkrämpfe ist keine therapeutische Intervention notwendig, da sie spontan sistieren.

Tab. 23.2 Medikamentöse Therapie von Fieberkrämpfen

Dauer des Anfalls	medikamentöse Therapie
Beginn	Diazepam rektal (< 15 kg Körpergewicht 5 mg; > 15 kg KG 10 mg)
5 min	Wiederholung: Diazepam rektal
10 min	Clonazepam i. v. oder i. m. (0,5–1 mg)
15 min	Phenobarbital i. v.
20 min	Behandlung wie bei Status epilepticus (s. Neurologie S. 933)

PHARMA

Da sich initial das Ende des Fieberkrampfs nicht abschätzen lässt, wird empfohlen, den Fieberkrampf medikamentös zu durchbrechen (**Tab. 23.2**).

MERKE Neben der Durchbrechung des Anfalls ist Fiebersenken die wichtigste therapeutische Maßnahme.

Prognose: Fieberkrämpfe sind i. d. R. ohne Folgen für die neurologische und kognitive Entwicklung. Bei einem erstmaligen Fieberkrampf liegen Mortalitätsrisiko und Risiko für bleibende neurologische Schäden bei fast 0 %. Nach komplizierten Fieberkrämpfen ist das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie deutlich erhöht.

Prävention: Risikofaktoren für Rezidive sind:
- Alter < 18 Monate beim ersten Fieberkrampf
- kurzer zeitlicher Abstand zwischen Fieberbeginn und Krampfanfall
- Fieber < 40 °C beim ersten Anfall
- positive Familienanamnese für Fieberkrämpfe.

Eine sichere Rezidivprophylaxe ist nicht möglich. Grundsätzlich sind konventionelle fiebersenkende Maßnahmen wie leichte Bekleidung und kalte Wadenwickel zu empfehlen.

PHARMA

Ab einer Körpertemperatur von ≥ 38,5 °C sollten fiebersenkende Medikamente wie Ibuprofen (wird heute empfohlen) oder Paracetamol gegeben werden.

23.4 Anscheinend lebensbedrohliches Ereignis

Synonym: Sterbeanfall, apparent life-threatening event (ALTE)

DEFINITION Lebensbedrohliche Episode mit Apnoe, Zyanose, schlaffem Muskeltonus, ggf. Erstickungsanfall, Würgen und Krampfanfall. Der Begriff „anscheinend lebensbedrohliches Ereignis“ (ALE) beschreibt keine Diagnose, sondern einen Zustand.

Epidemiologie: Die Inzidenz von ALE liegt zwischen 0,05–6 % und ist abhängig von den zugrunde liegenden Risikofaktoren. ALE ist mit einem erhöhten Risiko für einen sudden unexpected infant death (SUID) verbunden.

Früher wurde ALE als „near-SIDS“ bezeichnet, da man davon ausging, dass durch rechtzeitiges Entdecken ein plötzlicher Kindstod verhindert werden konnte. In aktuellen Studien konnte jedoch nicht bewiesen werden, dass ALE einen Risikofaktor für SIDS darstellt.

Ätiologie: Ein ALE kann idiopathisch, d. h. ohne erkennbare medizinische Ursache, oder sekundär infolge einer Erkrankung auftreten.

Diagnostik: Kinder, die ein ALE durchgemacht haben, sollten stationär aufgenommen und ausführlich in Bezug auf Risikofaktoren und Grunderkrankungen untersucht werden (z. B. Blutentnahme, Liquor- und Harnuntersuchung, Stoffwechseldiagnostik, Schädelsonografie, EEG, EKG, Echokardiografie, Ösophagus-pH-Metrie und Polysomnografie).

Therapie und Prävention: Die Therapie orientiert sich an der Grunderkrankung. Bei idiopathischem ALE sollte eine Heimmonitorüberwachung indiziert werden. Im Gegensatz zu SIDS wurde bei ALE ein präventiver Effekt des Heimmonitorings nachgewiesen.

24 Plötzlicher Kindstod

Synonym: sudden infant death syndrome (SIDS), crib death

DEFINITION Plötzlicher Tod eines gesunden Säuglings ohne erklärbare Ursache in der Anamnese. Bei der Sektion kann keine Todesursache festgestellt werden.

Epidemiologie: Die Prävalenz von SIDS beträgt heutzutage durch Präventionsmaßnahmen (s. u.) < 0,1 ‰. Männliche Säuglinge sind 1,5-mal häufiger betroffen als weibliche. SIDS ist die häufigste Todesursache während der Säuglingszeit, mit einem Häufigkeitsgipfel im 3. Lebensmonat. Der plötzliche Kindstod tritt häufiger während der Wintermonate und in Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status auf.

Ätiologie: Die Ätiologie von SIDS ist nicht vollständig geklärt. 90 % d.F. von SIDS geschehen im Schlaf. Man geht davon aus, dass aufgrund einer Unreife des Nervensystems bei Überwärmung und Rückatmung des Säuglings eine kardiorespiratorische Regulationsstörung besteht und daher keine ausreichende Arousalreaktion ausgelöst wird. Eine Rückatmung kann v. a. in Bauchlage oder unter

Bettzeug auftreten und zu Hyperkapnie und Hypoxie führen. In diesen Situationen besteht die Gefahr des plötzlichen Kindstods.

Risikofaktoren für den plötzlichen Kindstod sind u. a.

- Raucherhaushalt oder **Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft**
- **Schlafen in Bauch- oder Seitenlage**
- Schlafen im Bett der Eltern oder auf weicher Unterlage (Schaffell, Wasserbett, Sofa, Kissen, dicke Decken)
- Überwärmung
- **RSV-Infektion**
- **Frühgeburt, niedriges GG** (< 2500 g) oder SGA-/IUGR-Kind
- Mehrlingsgeburt
- Geschwisterkind, das durch SIDS gestorben ist
- männliches Geschlecht
- niedriger sozioökonomischer Status
- junge Mutter (< 18 Jahre).

Vorgehen: Bei den anwesenden Bezugspersonen muss die **Anamnese** erhoben und beim Säugling eine **ausführliche Leichenschau** vorgenommen werden. Insbesondere die Situation und der Ort des Auffindens („death scene") sollten dokumentiert werden. Beim Ausstellen der **Todesbescheinigung** sollte **„ungeklärte Todesart"** (s. Rechtsmedizin S. C 237) angekreuzt werden. Eine **rechtsmedizinische Sektion** sollte immer veranlasst werden.

PATHO

Die Todesursache sollte durch eine rechtsmedizinische Sektion der Säuglingsleiche festgestellt werden. Außerdem wird überprüft, ob die Schilderung der „death scene" durch die Eltern bzw. Bezugspersonen mit den erhobenen Befunden in Einklang zu bringen ist. Die meisten Kinder, die den plötzlichen Kindstod erlitten haben, werden **in Bauchlage** gefunden.

Bei der Obduktion von Kindern mit **SIDS** wird **keine spezielle Pathologie** gefunden, die als Todesursache angesehen werden kann. Es liegen lediglich unspezifische Befunde wie Petechien auf Thymus, Epikard und Pleura, ein Hirnödem oder eine zerebrale Gliazellvermehrung vor (s. auch Rechtsmedizin S. C 239).

> MERKE Eine Obduktion sollte bei Verdacht auf SIDS **immer** durchgeführt werden.

Differenzialdiagnosen:

Sudden unexpected infant death (SUID): Bei der Sektion wird eine Pathologie gefunden, die den Tod verursacht haben kann. Hierunter fallen Infektionen (Sepsis, Meningitis, Pneumonie, Pertussis), Krampfanfälle, Laryngo-Tracheo-Bronchomalazie, Aspiration, Asthma, angeborene Herzfehler, Herzrhythmusstörungen, gastroösophagealer Reflux und Dehydratation. Auch Stoffwechselerkrankungen (Fettsäureoxidationsstörungen, Carnitinzyklusdefekte) und endokrine Erkrankungen (AGS), Nebennierenrindeninsuffizienz) können, wenn sie nicht diagnostiziert und therapiert werden, zum Tod im Säuglingsalter führen.

Akzidentelles Ersticken: Der Unterschied zum SIDS besteht darin, dass beim akzidentellen Ersticken die Arousalreaktion nicht gestört ist, sondern beim Auffinden des Säuglings Hinweise darauf bestehen, dass er versucht hat, sich zu befreien.

Kindesmisshandlung: Hierunter fallen Infantizid, Shaken-baby-Syndrom (SBS) oder andere Formen der Misshandlung (S. 592). Der Anteil unerkannter Kindesmisshandlungen an den SIDS-Fällen liegt bei ca. 1–5 %.

Psychiatrische Erkrankungen in der Familie: Münchhausen-by-proxy-Syndrom (s. Psychiatrie S. 1028).

Prävention: Es gibt keine Maßnahmen, die einen plötzlichen Kindstod garantiert verhindern können. Durch eine konsequente Vermeidung der o. g. beeinflussbaren Risikofaktoren lässt sich das SIDS-Risiko reduzieren. Insbesondere sollte der Säugling konsequent **in Rückenlage schlafen**. Andere Positionen sollten nur im Wachzustand eingenommen werden.

Damit der Säugling nicht unter dem Bettzeug ersticken kann, sollte er auf einer flachen Unterlage (ohne Kissen!) in einem **Schlafsack** im mittleren Drittel eines kuscheltierarmen Bettes schlafen. Kinder im 1. Lebensjahr sollten ein eigenes Bett im Schlafzimmer der Eltern haben. Die Raumtemperatur sollte für das Kind angemessen sein (18–20 °C). Wenn das Kind gewohnt ist, mit einem Schnuller einzuschlafen, kann dies beibehalten werden. Der Schnuller sollte jedoch nicht zurückgesteckt werden, wenn das Kind ihn im Schlaf verloren hat.

Ein Heimmonitor bringt keinen ausreichenden Schutz vor dem plötzlichen Kindstod.

> MERKE Eltern sollte der Leitsatz von weltweiten Kampagnen zur Vermeidung von SIDS mitgegeben werden: **back to sleep** (Rückenlage zum Schlafen).

25 Sozialpädiatrie

25.1 Mortalität und Morbidität des Kindesalters

DEFINITION
- **neonatale Sterblichkeit**: Anzahl der kindlichen Todesfälle bis zum 28. Lebenstag
- **Säuglingssterblichkeit**: Sterblichkeit innerhalb des 1. Lebensjahres.

Die Sterblichkeitsraten von Kindern sind in **Tab. 25.1** aufgeführt. Säuglings- und Kindersterblichkeit haben sich somit in den letzten 20 Jahren um etwa die Hälfte verringert.

Unfälle sind auch bei Schulkindern und Adoleszenten bis zum 15. Lebensjahr die häufigste Todesursache.

Unterschiede in Morbidität und Mortalität ergeben sich nicht nur zwischen verschiedenen Altersgruppen, sondern auch zwischen sozialen Milieus. Statistische Auswertungen haben ergeben, dass Morbidität- und Mortalitätsraten bei Kindern mit niedrigem sozioökonomischen Status erhöht sind.

25.2 Prävention

Primärprävention: Zu den primärpräventiven Maßnahmen im Kindesalter zählen:
- Blutungsprophylaxe
- Rachitisprophylaxe
- Iodmangelprophylaxe
- Kariesprophylaxe
- Impfungen
- Beratung der Eltern bezüglich Unfall- und SIDS-Prophylaxe.

Sekundärprävention: Die Untersuchungen zur Krankheitsfrüherkennung im Kindesalter (U-Untersuchungen) wurden eingeführt, um kindliche Erkrankungen zu einem frühen Zeitpunkt diagnostizieren und therapieren zu können (S.450). **Neugeborenen-** und **Neugeborenen-Hör-Screening** zählen ebenfalls zur **Sekundärprävention**.

Beratung und Gesundheitserziehung für bestimmte Altersstufen: Ein Beratungsbedarf der Eltern besteht prinzipiell in jeder Altersstufe des Kindes. Zum Zeitpunkt der Geburt stehen Pflege und Ernährung des Neugeborenen im Mittelpunkt der Beratung, ab dem Kleinkindalter die Unfallprophylaxe bei wachsendem Aktionsradius des Kindes sowie Empfehlungen zum Kindergartenbesuch. Mit der Einschulung beginnt ein neuer Lebensabschnitt, der für die Eltern hinsichtlich der optimalen Unterstützung ihres Kindes eine Herausforderung ist. Auch hier kann Beratungsbedarf entstehen.

Ab dem Schulalter nimmt die Beratung des Kindes selbst einen besonderen Stellenwert ein, insbesondere bezüglich Sucht- und Sexualberatung (Jugendvorsorgeuntersuchung).

Schulärztliche und zahnärztliche Aufgaben: Die Anzahl der vorgeschriebenen schulärztlichen Untersuchungen variiert je nach Bundesland. Allen Bundesländern gemeinsam ist die **Schuleingangsuntersuchung**, der sich alle Kinder vor der Einschulung unterziehen müssen. Das Ziel dieser Untersuchung ist die **Feststellung der Schulfähigkeit** des Kindes und die Früherkennung von eventuell vorhandenen Seh- und Hörstörungen, damit diese noch vor der Schulzeit korrigiert werden können. Eine weitere schulärztliche Aufgabe ist die Kontrolle des Impfstatus und die Durchführung von Impfungen.

Im Schulalter finden ferner regelmäßige schulzahnärztliche Reihenuntersuchungen statt, die zum Einen der Förderung der Zahngesundheit (Kariesprophylaxe) und zum anderen der Früherkennung von Zahnerkrankungen und -fehlstellungen dienen.

Sport- und Berufsfähigkeit: Eine weitere pädiatrische Aufgabe ist die Feststellung der Sportfähigkeit bei akuten und chronischen Erkrankungen des Kindes. Im Rahmen der Jugendarbeitsschutzuntersuchung (s. Arbeitsmedizin S. C201) ist die Berufsfähigkeit zu überprüfen.

MERKE Prävention ist eine wichtige Aufgabe in der kinderärztlichen Praxis.
Siehe dazu auch das Kapitel Prävention ab S. C735.

Tab. 25.1 Sterblichkeitsraten und häufigste Todesursachen von Kindern in Deutschland (WHO 2010)

	Neugeborenenzeit (bis 28. Lebenstag)	Säuglingszeit (1. Lebensjahr)	Kleinkindalter (bis 5. Lebensjahr)
Sterblichkeitsrate*	3	4	4
häufigste Todesursachen	• perinatologische Komplikationen • angeborene Erkrankungen • Totgeburten	• perinatologische Komplikationen • SIDS • angeborene Herzfehler	• Unfälle • maligne Neoplasien • angeborene Herzfehler

*Angaben pro 1000 Lebendgeburten

25.3 Das behinderte Kind

DEFINITION Der Begriff der „Behinderung" ist weit gefasst. Er kann körperliche, mentale, psychische und auch soziale Einschränkungen umfassen.

Rehabilitation: Rehabilitationsmaßnahmen im engeren Sinne sind dazu da, um z. B. nach Unfällen die verlorenen Funktionen wiederzuerlangen. Bei Kindern dienen Rehabilitationsmaßnahmen meist nicht der Wiedererlangung, sondern dem Ersterwerb von Fähigkeiten. Die Heilungschancen, die mit der Behandlung verbunden sind, sind dabei entscheidend vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig.

Von wem die Kosten für die Behindertenbetreuung übernommen werden, ist im Bundessozialhilfegesetz festgehalten. Zu den Kostenträgern gehören die Krankenkassen, Renten- und Sozialversicherungen, öffentliche Fürsorge sowie die Versorgungsämter. Siehe hierzu auch die Kapitel Arbeitsmedizin (S. C 200) und Rehabilitation (S. C 746).

25.4 Betreuung des sozial benachteiligten Kindes

25.4.1 Störungen der frühen Sozialentwicklung

Ätiologie: Störungen der frühen Sozialentwicklung beruhen häufig auf problematischen Beziehungen zwischen Eltern und Kindern oder einem problematischen sozialen Umfeld. Schwierige familiäre Situationen (z. B. minderjährige Mutter, Suchterkrankungen in der Familie, psychische Erkrankungen oder Überforderung der Eltern) können die Sozialentwicklung des Kindes stören. Einsamkeit, emotionale Kälte und Gewalt in der Familie können weitere Faktoren sein.

Klinik:
- motorische und geistige Entwicklungsverzögerung
- Unruhe, „Zappeligkeit"
- Ängste
- Enuresis
- Bewegungsstereotypien (Jaktationen).

Vorgehen: Neben Fördermaßnahmen sollte die gezielte Herausnahme des Kindes aus seiner Familie erwogen werden (z. B. Unterbringung in einer Pflegefamilie oder in einem Kinderheim), wenn es dem Kindeswohl dient.

25.4.2 Kindesmisshandlung und Vernachlässigung

Zum Thema Kindesmisshandlung s. auch Rechtsmedizin S. C 258.

Formen:

Vernachlässigung:
- körperlich: unzureichende Versorgung und Gesundheitsvorsorge, Mangelernährung, unzureichende Körperpflege
- emotional: Deprivation, Entzug von Fürsorge, Liebe, Geborgenheit

Misshandlung:
- körperlich: gewaltsame, nichtunfallbedingte körperliche Schädigung
- emotional: psychische Schädigung durch Überforderung, Drohungen, Auslösen von Ängsten oder Minderwertigkeitsgefühlen
- sexuell: aktive und/oder passive Beteiligung des Kindes an sexuellen Handlungen.

Epidemiologie: Etwa ⅔ der betroffenen Kinder sind < 3 Jahre alt.

MERKE Kindesmisshandlung findet in den meisten Fällen innerhalb der Familie statt.

Klinik: Symptome einer Kindesmisshandlung sind:
- multiple unterschiedlich alte Hämatome, Wunden und Narben
- **Kopfverletzungen** und **Hämatome an atypischen Stellen** wie Ohren (retroaurikulär), Kieferwinkel, Mastoid, Wangen, Oberlippe, Hals, Thorax, Rücken, Po, Genitale, Schulter, Oberarmen (v. a. symmetrische Hämatome), ventralen Unterarmen, innerer Oberschenkel, Hand- und Fußrücken und Beinrückseite
- Verletzung von Mundhöhle, Zunge, Frenulum, Zähnen
- Genitalverletzung
- Analfissur
- Entwicklungsverzögerung
- Lethargie
- neurologische Defizite
- Krampfanfälle.

Ein **seelischer Missbrauch** (psychische Deprivation, Kindesvernachlässigung) ist gekennzeichnet durch fehlende emotionale Zuwendung durch die Bezugsperson(en) (= Missbrauch durch Unterlassung), Entbehrung von Nahrung, Kleidung und adäquater Unterkunft. Typische Folgen bei den betroffenen Kindern sind
- physische und psychische Retardierung
- tiefgreifende Kontaktstörungen
- Lethargie.

Vom allgemeinen Begriff der Kindesmisshandlung grenzt man folgende Syndrome ab:
- **Shaken-baby-Syndrom:** Schütteltrauma bei Säuglingen mit **retinalen** und **subduralen Blutungen** und Krampfanfällen infolge von axonalen Abscherverletzungen, meist Oberarmhämatome durch Festhalten.

Tab. 25.2 Untersuchungstechnische und anamnestische Hinweise auf körperlichen Missbrauch

Parameter	typische Hinweise
körperliche Symptome	• multiple, z. T. unbehandelte Haut- und Weichteilverletzungen unterschiedlichen Alters an sturzuntypischen Lokalisationen: z. B. streifenförmige Hämatome (typisch für Rohrstockverletzungen), Schwellungen im Bereich des Gesäßes, Rückens, Oberschenkels oder Genitals, Brand- und Bisswunden, sichtbare, symmetrische Daumenabdrücke • Verbrühungen durch Eintauchen (Immersionsverbrühungen), meist bilateral symmetrisches Muster (insbesondere strumpfförmig an Füßen und Unterschenkeln), die verbrühten Bezirke grenzen sich scharf zur unverletzten Haut ab • multiple Frakturen unterschiedlichen Alters • radiologischer Nachweis von Epiphysenlösungen und subperiostalen Blutungen (Schleudertraumen) • Bauchtraumen • Zeichen der Vernachlässigung: z. B. reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, Untergewicht und Entwicklungsstörungen
Verhalten der Bezugspersonen	• verzögertes Aufsuchen eines Arztes und häufige Arztwechsel durch die Eltern • Schutzbehauptungen der Eltern hinsichtlich der Verletzungsursache, die das vorliegende Verletzungsmuster nicht erklären können • Beschuldigung Dritter (z. B. Geschwister)
Verhalten der Kinder	• häufig ängstliches, überangepasstes und verschüchtertes Verhalten • Suchen bei Eltern keinen Schutz

MERKE Retinale Einblutungen können forensisch der einzige Hinweis auf ein Schütteltrauma sein, deswegen sollte bei Verdacht auf Schütteltrauma immer eine augenärztliche Untersuchung erfolgen!

- **Battered-child-Syndrom:** subdurale Hämatome, Knochenverletzungen (v. a. an Schädel, Rippen, langen Röhrenknochen)
- Eine Sonderform der körperlichen Misshandlung ist das **Münchhausen-by-proxy-Syndrom**, bei dem ein Verwandter („proxy") beim Kind künstlich Krankheitssymptome herbeiführt, um eine medizinische Behandlung zu erreichen (z. B. Vortäuschung von Asthmaanfällen durch „Beinahe-Ersticken"). Dies kann bis zum Tod des betroffenen Kindes führen. Näheres s. Psychiatrie S. 1028.

Sexueller Missbrauch: Als sexueller Kindesmissbrauch werden willentliche sexuelle Handlungen mit, an oder vor Kindern bezeichnet. Kinder sind nach deutschem Strafrecht alle Personen unter 14 Jahren. In Deutschland ist sexueller Missbrauch von Kindern gemäß § 176 StGB strafbar. Der sexuelle Missbrauch ist in der klinischen Untersuchung nicht so auffällig wie körperliche Misshandlungen. Hinweise sind Verletzungen der Genital- und Analregion, Sperma oder Fremdkörper in Vagina oder After, der Nachweis sexuell übertragbarer Krankheiten und sexuell auffälliges Verhalten des Kindes (z. B. enthemmtes triebhaftes Verhalten bei Kleinkindern mit ungewöhnlich aktivem Interesse an den eigenen oder fremden Genitalien, soziale und intime Distanzlosigkeit gegenüber Fremden, nicht altersgemäße sexuelle Aktivitäten mit Gleichaltrigen, exzessive Masturbation, spielerische Imitation und Nachvollziehen der Tat, Exhibieren und sexuell provozierendes Auftreten).

Die Kinder haben ein erhöhtes Risiko, eine posttraumatische Belastungsstörung, dissoziative Identitätsstörung, Essstörungen und Borderlinepersönlichkeitsstörungen mit autoaggressivem Verhalten zu entwickeln. Die Krankheitsbilder werden im Kapitel Psychiatrie besprochen.

Diagnostik: Häufig erfolgt der Arztbesuch verzögert. Eine **gründliche Anamnese** und körperliche Untersuchung des vollständig unbekleideten Kindes ist zielführend. Die Anamnese umfasst die Erhebung der Verletzungsumstände, der anwesenden Personen, der vorausgegangenen Erkrankungen, Verletzungen oder Unfälle. Entwicklungs-, Familien- und Umgebungsanamnese sind außerdem von Bedeutung. Aufmerksamkeit ist geboten, wenn

- die vorliegenden Befunde sich nicht schlüssig erklären lassen
- anamnestische Angaben beider Elternteile sich unterscheiden oder widersprechen
- wenn das durch die Eltern geschilderte akzidentelle Trauma nicht zum Schweregrad der Verletzungen passt bzw.
- wenn Unfälle gehäuft in Anwesenheit einer bestimmten Person geschehen.

In **Tab. 25.2** sind die typischen Hinweise zusammengefasst.

RADIO

Bei Frakturen bzw. einem begründeten Verdacht auf Kindesmisshandlung ist eine Röntgenuntersuchung indiziert (ggf. Röntgen-Screening der Extremitäten und des Rumpfes).

Radiologische Befunde bei Kindesmisshandlung sind:

- metaphysäre Frakturen
- transverse, schräge, spiralige Diaphysenfrakturen durch Torsionskräfte
- posteriore Rippenfrakturen
- Frakturen von Skapula, Sternum, Processus spinosi
- okzipitale Frakturen, Impressionsfrakturen
- multiple Frakturen unterschiedlichen Alters.

Eine bildgebende Untersuchung des Gehirns (Sonografie, MRT, CT) ist bei neurologischen Ausfällen oder verminderter Vigilanz indiziert.

Zusätzliche Untersuchungen wie Drogen-Screening, Schwangerschaftstest oder eine mikrobiologische Diagnostik von sexuell übertragbaren Erregern können je nach Situation und Alter des Kindes notwendig werden.

Vorgehen: Erstes und wichtigstes Ziel ist die **Unterbrechung der Missbrauchsituation**. Bei Gefährdung des Kindes durch seine Familie muss rational zwischen Kindeswohl und Fürsorgepflicht einerseits und Schweigepflicht und Behandlung gegen den Willen der Eltern andererseits abgewogen werden. Eine akute Gefährdung der Gesundheit des Kindes kann durch die Herausnahme des Kindes aus der Familie, z. B. durch eine stationäre Aufnahme gegen den Willen der Eltern, abgewendet werden (Krisenintervention). Eventuell muss die Polizei alamiert werden. Zu den weiteren Maßnahmen zählen:

- psychotherapeutische Betreuung des Kindes in Hinblick auf die Entwicklung von Bewältigungstechniken, Förderung der weiteren Entwicklung und adäquate Behandlung psychischer Folgestörungen
- Beratung und sozialtherapeutische Unterstützung der Familie.

Die Akuttherapie umfasst die Behandlung der aktuellen Verletzungen.

B 18

Urologie

Jürgen Keil



1 Grundlagen

1.1 Anatomie und Physiologie

Die Anatomie des männlichen Urogenitalsystems ist in **Abb. 1.1** dargestellt. Zur besseren Orientierung wird hier ein kurzer Überblick zu Anatomie und Physiologie gegeben, für Ausführliches s. entsprechende Lehrbücher.

Harnleiter (Ureter): Die beiden Harnleiter bestehen aus 3 Abschnitten: Pars abdominalis (verläuft auf der Psoasfaszie), Pars pelvica (ab der Linea terminalis) und Pars intramuralis (in der Harnblasenwand). Die Ureteren münden am Ostium ureteris in die Harnblase. In ihrem Verlauf kreuzen sie verschiedene Gefäße:

- unterkreuzen A. und V. testicularis bzw. ovarica
- überkreuzen A. und V. iliaca communis
- unterkreuzen Ductus deferens bzw. A. uterina.

Darüber hinaus gibt es relative, physiologische Engstellen: am pyeloureteralen Übergang, an der Überkreuzung der Iliakalgefäße sowie beim Durchtritt durch die Muskelschicht der Harnblase.

Harnblase (Vesica urinaria): Die Harnblase besteht, außer im **Trigonum vesicae** (Raum zwischen den beiden Uretereinmündungen und der Harnröhre), aus glatten Muskelzellen und kann abhängig vom Füllungszustand in ihrer Größe deutlich variieren. Sie entleert sich, wenn die Harnblasenmuskulatur (**M. detrusor vesicae**) kontrahiert. Der M. detrusor vesicae besteht aus einer inneren und äußeren Längsmuskel- und einer mittleren Ringmuskelschicht. Ein innerer (Sphincter urethrae internus) und äußerer Schließmuskel (Sphincter urethrae externus) verschließen das Organ. Der **innere Sphinkter** entspricht in seinem Aufbau der Harnblasenmuskulatur (unwillkürlich, vegetative Innervation) und verhindert die retrograde Ejakulation, der **äußere Sphinkter** ist willkürlich beeinflussbar (quergestreifter Muskel, Innervation über den N. pudendus), der der Harnkontinenz dient.

Harnröhre (Urethra): Beim **Mann** unterscheidet man 3 Abschnitte: Pars prostatica (im Bereich der Prostata), Pars membranacea (im Bereich des M. sphincter urethrae externus, am Durchtritt durch den Beckenboden) und Pars spongiosa (im Bereich der Schwellkörper). Die männliche Harnröhre verläuft S-förmig und mündet am Meatus urethrae externus. Klinisch spricht man von einer vorderen (Bereich zwischen Urethramündung und äußerem Sphinkter) und hinteren Harnröhre (Bereich zwischen äußerem Sphinkter und Blase).

Bei der **Frau** ist die Harnröhre im Vergleich zum Mann (ca. 25 cm) sehr kurz (ca. 3–4 cm), weshalb die Gefahr aufsteigender Infektionen deutlich größer ist (S. 618).

Vorsteherdrüse (Prostata): Die normale Prostata ist etwa **kastaniengroß** (Volumen ca. 20–30 ml), von einer Bindegewebskapsel umgeben und schließt sich der Harnblase an; kaudal grenzt sie an das Diaphragma urogenitale. Median zeigt sie einen **Sulkus**, der sie in 2 Lappen trennt. Von rektal aus kann sie gut getastet werden (S. 598). Sie besteht aus ca. 50 einzelnen Drüsen, die neben dem Colliculus seminalis in die Harnröhre münden und ein alkalisches Sekret produzieren (S. 600). Anatomisch gliedert sich die Prostata in 4 Zonen (**Abb. 1.2**). Besonders relevant sind dabei die **Übergangs**-(oder Transitional-)**zone**, die periurethral liegt und den Entstehungsort der benignen Prostatahyperplasie (S. 629) darstellt, sowie die **peri-**

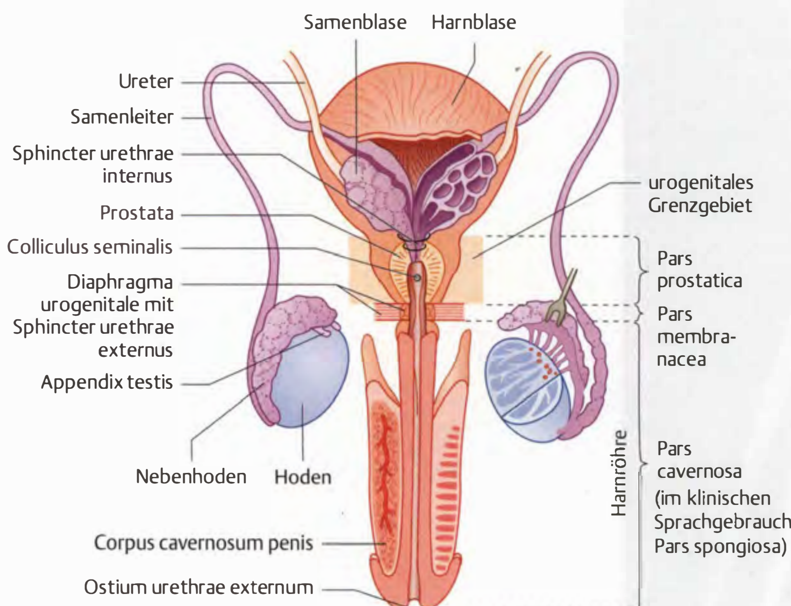


Abb. 1.1 **Männliches Urogenitalsystem (Frontalansicht).** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

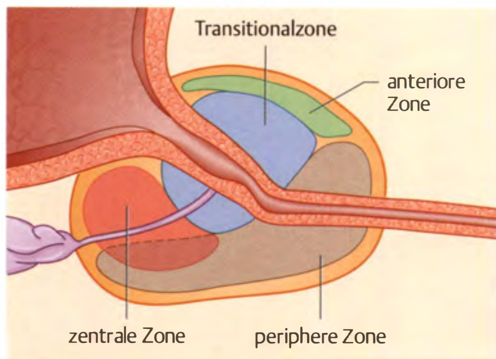


Abb. 1.2 **Zonen der Prostata.** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

phere Zone (größter Anteil, meist Ausgangspunkt des Prostatakarzinoms, S. 631).

Bläschendrüse (Vesiculae seminales): Es gibt 2 Samenbläschen, die ein alkalisches Begleitsekret bilden und der Prostata dorsal und seitlich anliegen. Über ihre Ausführungsgänge münden sie gemeinsam mit dem Ductus deferens (Ductus ejaculatorius) in die Urethra.

Hoden (Testes) und Nebenhoden (Epididymis): Beide bilden eine funktionelle Einheit. Der Hoden ist eiförmig und fasst ein Volumen von etwa 18 ml. Er ist prall-elastisch und glatt. Der Nebenhoden besteht aus Caput, Corpus und Cauda und sitzt dem Hoden dorsolateral auf. Der Appendix testis (Hydatide) entspricht einem Überrest des Müller-Gangs am oberen Hodenpol.

Mehrere Schichten umgeben den Hoden:

- außen: straffe Tunica albuginea (Kapsel), die mit dem Proc. vaginalis peritonei verschmolzen ist (Tunica vaginalis testis) und das Skrotum (Hodensack) auskleidet
- Epiorchium: viszerales Blatt der Tunica vaginalis testis
- Periorchium: parietales Blatt
- Fascia spermatica interna, M. cremaster, Fascia spermatica externa.

Versorgt werden die Strukturen über die **A. testicularis** (aus Aorta), die **A. cremasterica** (aus A. epigastrica inferior) und die **A. ductus deferentis** (A. iliaca interna). Das venöse Blut fließt über die **Vv. testiculares** (bilden im Verlauf den Plexus pampiniformis → Temperaturregler) und weiter in die **V. cava inferior** (rechts) bzw. **V. renalis sinistra** (links). Zu den Abflussstörungen (Varikozele) s. S. 616.

Die Aufgaben des Hodens sind die Bildung der männlichen Samenzellen (**Spermatogenese**) und der männlichen **Geschlechtshormone.**

Im Hoden unterscheidet man histologisch die testosteronproduzierenden **Leydig-Zellen** von den **Sertoli-Zellen**, die Stützzellen sind und Vermehrung und Reifung der Keimzellen kontrollieren und Inhibin und das androgenbindende Protein bilden.

Penis: Der Penis besteht aus einer paarigen Wurzel, dem Korpus (Schaft) und der Glans (Eichel). Die Glans wird beim nichterrigierten Penis von der Vorhaut geschützt. Bei mangelnder Hygiene können abgestoßene Epithelzellen (Smegma) zu Entzündungen und u. U. über Jahre auch zur Karzinomentwicklung führen.

Der Penis besteht aus einem kavernösen Venengeflecht (**Schwellkörper**) – Corpus spongiosum penis (unpaarig, führt die Harnröhre) und Corpora cavernosa penis (paarig) – die über eine Blutstauung zur Erektion führen.

Miktion und Harnkontinenz: Die physiologische Blasenentleerung erfordert das ungestörte Zusammenspiel aller beteiligten Instanzen. Hierzu gehören:

- **zerebral/sakral:**
  - Detrusorreflexzentrum im Frontallappen
  - pontines Miktionszentrum in der Formatio reticularis des Hirnstamms
  - sakrales Miktionszentrum im Rückenmark S 2–S 4
- **M. detrusor vesicae:**
  - (überwiegend) parasympathisch: aus sakralem Miktionszentrum (S 2–S 4), Verlauf im N. pelvicus → Kontraktion des Detrusors, Erschlaffung des inneren Sphinkters
  - sympathisch: aus Th 10–12 bis L 2, Verlauf im N. hypogastricus → Kontraktion von urethraler Muskulatur und Blasenhals (α-adrenerger Anteil) und Hemmung des Detrusor (α- und β-adrenerger Anteil)
- **M. sphincter urethrae externus:** Innervation durch den somatomotorischen N. pudendus (S 2–S 4) → willkürliche Kontraktion und Kontinenz.

Steuerung der Blasenentleerung: Die Blasenentleerung wird im Wesentlichen über 4 Funktionsschleifen gesteuert (**Abb. 1.3**):

1. Zentrale Kontrolle des **willkürlichen Miktionreflexes** über das pontine Miktionszentrum.
2. **Unwillkürliche Detrusorkontraktion** mit vollständigen Blasenentleerung (eigentlicher Miktionsreflex): afferente Stimulation des pontinen Miktionszentrums → efferente Hemmung des N. hypogastricus (sympathisch) bzw. efferente Stimulation des N. pelvicus (parasymphatisch).
3. Die **spinale Koordination** der (unwillkürlichen) Kontraktionen von M. detrusor und M. sphincter urethrae externus verläuft über afferente Stimulation des N. pelvicus und Hemmung des N. pudendus.
4. Die zentrale Kontrolle der **willkürlichen Kontraktion des M. sphincter urethrae externus** zur Aufrechterhaltung der Kontinenz läuft über das Großhirn und das sakrale Miktionszentrum.

MERKE
- Füllung der Harnblase und Kontinenz → Sympathikus
- Blasenentleerung (Kontraktion des M. detrusor vesicae) → Parasympathikus.

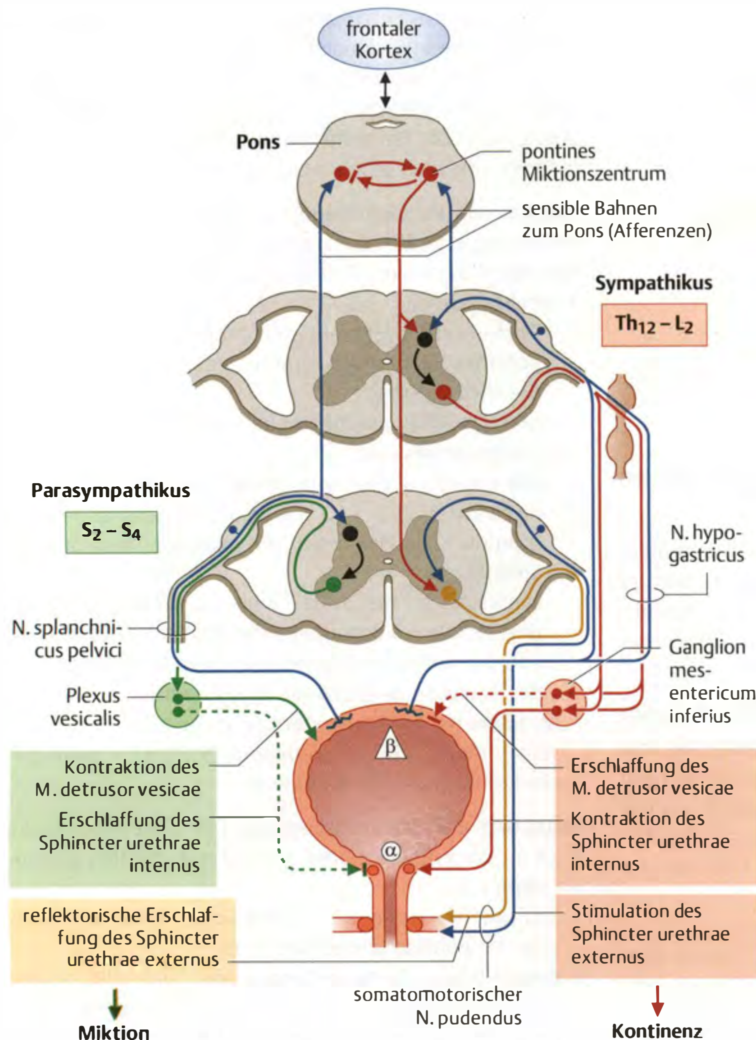


Abb. 1.3 Steuerung der Blasenentleerung. Dargestellt ist die Innervation von Harnblase und den Sphinkteren (rot: sympathisch, grün: parasympathisch, gelb: somatomotorisch, blau: sensibel afferent). [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

1.2 Allgemeine urologische Diagnostik

1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anamnese: Wie bei allen anderen Erkrankungen müssen auch in der Urologie immer eine allgemeine und eine aktuelle, symptombezogene Anamnese erhoben werden. Bei urologischen Krankheitsbildern beinhaltet die Eigenanamnese v. a.:

- Fragen nach internistischen, neurologischen (z. B. multiple Sklerose, Bandscheibenvorfall) und gynäkologischen (z. B. Descensus uteri) Begleiterkrankungen
- Voroperationen (z. B. Hysterektomie, Operationen am Darm und im Becken- und Retroperitonealbereich)
- Medikamenten- und Genussmittelanamnese (auch Drogen!)
- Sexualanamnese (v. a. Fragen nach Libido, Erektions- und Ejakulationsstörungen, Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs, partnerschaftlichen Konflikten, Kinderwunsch).

Außerdem wird gezielt gefragt nach **Beschwerden** und **Veränderungen** im **Urogenitaltrakt** (z. B. Miktionsstörungen, Schmerzen, Hämaturie, erektile Dysfunktion, Inkontinenz, tastbare Schwellungen und Ejakulatveränderungen).

Körperliche Untersuchung: Zur Untersuchung der Niere s. Anamnese S. C 175.

Neben der Inspektion des **Penis** sollte versucht werden, die Vorhaut (wenn vorhanden) zurückzuschieben. **Hoden** und **Nebenhoden** werden am stehenden Patienten untersucht. Der Skrotalinhalt wird mit beiden Händen zwischen Daumen und den ersten beiden Fingern palpiert. Dabei werden seitenvergleichend Größe, Form, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit beurteilt. Normalerweise ist der Hoden glatt, eiförmig und elastisch und lässt sich gut vom Nebenhoden abgrenzen Bei einer tastbaren Vergrößerung gibt die **Diaphanoskopie** erste differenzialdiagnostische Hinweise (Durchleuchtung mit einer Taschenlampe im abgedunkelten Raum): Vergrößerungen, die klare Flüssigkeit enthalten (z. B. Hydrozele, Funikulozele, Spermatozele) erscheinen im Gegensatz zu

Tab. 1.1 Befunde der Prostatauntersuchung

Diagnose	Befund
Normalbefund	kastaniengroß, weich und gummiartig (→ Konstistenz entspricht in etwa einem gespannten Daumenballen!); Prostata allseits gut abgrenzbar und gegenüber der Rektumschleimhaut verschieblich **Beachte:** Die Palpation kann als unangenehm empfunden werden und mit einem Miktionsdrang verbunden sein, sollte jedoch nicht schmerzhaft sein!
Prostatahyperplasie	vergrößerte, weiche, allseits gut abgrenzbare und gegenüber der Rektumschleimhaut verschiebliche Prostata; der Sulkus kann weitestgehend verstrichen sein
Prostatakarzinom	höckrige und harte Prostata, evtl. nicht mehr auf dem Rektum verschieblich; bei lokal fortgeschrittenem Prozess keine eindeutige Abgrenzung zur Umgebung
Prostatitis	die digital-rektale Untersuchung ist extrem schmerzhaft; der Tastbefund kann (v. a. bei granulomatöser Entzündung) dem eines Prostatakarzinoms täuschend ähnlich sein
Prostataabszess	schmerzhafte Palpation mit tastbaren Fluktuationen

Tab. 1.2 Hormonbestimmung

Hormon	Aufgabe	diagnostische Bedeutung	Normwerte
Testosteron	fördert Ausbildung, Wachstum und Differenzierung der männlichen Fortpflanzungsorgane und der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale, Steuerung der Libido, anabole Wirkung	Störungen des Hodens, Infertilitätsdiagnostik	tageszeitliche Schwankung und Altersabhängigkeit: morgendliche Werte < 10 nmol/l sollten weiter abgeklärt werden
luteinisierendes Hormon (LH)	Stimulation der Testosteronsynthese beim Mann durch direkte Wirkung auf die Leydig-Zwischenzellen; bei der Frau wird die Gestagenbildung und -ausschüttung stimuliert	erektile Dysfunktion und Störungen des Hodens	basale Serumkonzentration fertiler Männer 1–9 IU/l mit relativ ausgeprägten pulsatilen Schwankung über 24 h
follikelstimulierendes Hormon (FSH)	Stimulation von Spermatogenese beim Mann und Östrogenproduktion bei der Frau	erektile Dysfunktion (ED) und Störungen des Hodens	basale Serumkonzentration fertiler Männer 1–11 IU/l

soliden Veränderungen (z. B. Tumor, Skrotalhernie) transparent (= Diaphanoskopie positiv).

Die wichtigste urologische Untersuchung ist die **digital-rektale Palpation der Prostata** (zum Untersuchungshergang s. Anamnese S. C 561). Beurteilt werden dabei nach Inspektion des Anus der Analsphinktertonus, die Konsistenz, Größe und Abgrenzbarkeit der Prostata und Verschieblichkeit der ventralen Rektumschleimhaut. Nach der Untersuchung prüft man den Handschuh auf Blut oder Eiterauflagerungen. Mögliche Befunde sind in **Tab. 1.1** zusammengefasst.

MERKE Schmerzen während der Prostatapalpation sind Hinweis auf eine Entzündung.

Spezielle Untersuchungsverfahren sind die **urogynäkologische** und **neurologische** Untersuchung. Bei Letzterer werden der Analsphinktertonus, Analreflex (S 3–S 5, der M. sphinkter ani externus kontrahiert beim Bestreichen der Dammhaut), der Bulbokavernosusreflex (S 3–S 4, der Beckenboden kontrahiert durch Kneifen der Glans penis), der Kremasterreflex (L 1–L 2, der ipsilaterale M. cremaster kontrahiert beim Bestreichen der Oberschenkelinnenseite) sowie die Sensibilität im Bereich des Sakralnervengebiets geprüft.

1.2.2 Laboruntersuchungen

Hämatologisches Labor

Untersucht werden neben den allgemeinen hämatologischen Laborwerten, wie z. B. Blutbild, Blutsenkung, Elektrolyte und Gerinnungswerte insbesondere **CRP** sowie die Retentionsparameter **Kreatinin** und **Harnstoff** im Serum sowie die **Kreatinin-Clearance** (s. Niere S. A 361).

Einen wichtigen Stellenwert zur Abklärung einer gestörten Hodenfunktion bzw. einer erektilen Dysfunktion haben **Hormonbestimmungen** (**Tab. 1.2**).

Als **Tumormarker** werden eingesetzt::

- prostataspezifisches Antigen (**PSA**): Früherkennung und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms
- β-humanes Choriongonadotropin (**β-HCG**): Tumormarker bei Nichtseminomen und Seminom
- α-Fetoprotein (**AFP**): unspezifischer Hodentumormarker beim Nichtseminom
- Laktatdehydrogenase (**LDH**): unspezifischer Tumormarker beim Seminom und Nichtseminom.

Näheres s. Klinische Chemie S. C 561.

Uringewinnung und -diagnostik

Zur Uringewinnung s. Klinische Chemie S. C 497, zur Urindiagnostik s. Klinische Chemie S. C 553 sowie Niere S. A 359.

Sekrete der ableitenden Harnwege und des Genitals

Urethralsekret: Es wird entweder direkt (Ausfluss) oder über einen Harnröhrenabstrich gewonnen und mikroskopisch sowie mikrobiologisch untersucht.

Prostatasekret: Prostataexprimat wird im Rahmen der sog. **4-Gläser-Probe** (**Tab. 1.3**) durch eine digital-rektale **Prostatamassage** gewonnen. Anschließend wird das Exprimat mikroskopisch untersucht und eine Objektträgerkultur (Erregernachweis) angelegt. Mithilfe der 4-Gläser-Probe kann zwischen einer Urethritis, Zystitis und Prostatitis differenziert werden.

Ejakulatdiagnostik (Spermiogramm): Die Anfertigung eines Spermiogramms ist in der Infertilitätsdiagnostik indiziert. Nach einer 5-tägigen sexuellen Karenz wird das Spermiogramm aus frischem Ejakulat angelegt. Neben Spermien finden sich im Ejakulat alkalische Sekrete aus den Samenblasen, der Prostata und den periurethralen Drüsen. Ein wichtiger Bestandteil ist Fruktose, die Energie für die Spermienbeweglichkeit liefert. Das prostataspezifische Antigen (PSA) aus dem Prostatasekret trägt zur Ejakulatverflüssigung bei. **Tab. 1.4** zeigt die Befunde bei normalem Spermiogramm. Pathologische Befunde sind:

- **Aspermie:** kein Ejakulat
- **Hypospermie:** ≤ 1,5 ml Ejakulat

Tab. 1.3 4-Gläser-Probe

Glas	Material	pathologischer Befund
1	erste Urinportion (wenige ml) aus der Harnröhre	Urethritis
2	Mittelstrahlurin	Zystitis
3	Prostataexprimat	Prostatitis
4	Resturin aus der Harnblase nach Prostatamassage („Exprimaturin“)	

Tab. 1.4 Normales Spermiogramm (WHO-Richtlinie, 2009)

Parameter	Normwerte
Ejakulatvolumen	> 1,5 ml Ejakulat
pH-Wert	7,2–8,0
Spermienkonzentration	> 15 Mio. Spermien/ml Ejakulat
Spermiengesamtzahl	> 39 Mio. Spermien/Ejakulat
Gesamtmotilität (progressiv und nichtprogressiv)	40 %
progressive Motilität	32 %
Morphologie	> 4 % normal geformte Spermien (= Normospermie)
Vitalität	> 58 % lebende, bewegliche Spermien
MAR-Test (Spermien-Antikörper-Bestimmung)	< 50 % Spermien mit anhaftenden Partikeln
Leukozyten	< 1 Mio./ml Ejakulat
α-Glukosidase	> 20 mU/Ejakulat
Fruktose	> 13 µmol/Ejakulat
Zink	> 2,4 µmol/Ejakulat

- **Oligozoospermie:** ≤ 15 Mio. Spermien/ml Ejakulat, normale Morphologie und Motilität
- **Azoospermie:** fehlender Nachweis von Spermatozoen
- **Asthenozoospermie:** herabgesetzte Motilität, normale Spermienzahl und Morphologie
- **Teratozoospermie:** verminderte Anteil normal geformter Spermien, reduzierte Motilität, normale Spermienzahl.

1.2.3 Urodynamik

Die Urodynamik umfasst verschiedene Untersuchungen zur **qualitativen** und **quantitativen Funktionsabklärung** des **gesamten unteren Harntrakts.**

Uroflowmetrie

Das Miktionsvolumen wird in Abhängigkeit von der Zeit (Miktionsdauer) erfasst und grafisch dargestellt. Als wenig invasives und aufwendiges Verfahren wird es zum Screening von **Blasenfunktionsstörungen** eingesetzt. Die Uroflowmetrie kann mit einem EMG des Beckenbodens kombiniert werden (sog. „Flow-EMG“), das eine gleichzeitige Ableitung der Beckenbodenpotenziale ermöglicht (z. B. im Rahmen der Enuresisabklärung).

Durchführung: Voraussetzung ist eine gefüllte Blase (eigener Urin bzw. Einmalkatheterismus und Auffüllen der Harnblase mit Kochsalzlösung unter sonografischer Kontrolle). Das Volumen des in einen Trichter gelenkten Harnstrahls wird gemessen und gleichzeitig die Harnflussrate erfasst. Nach der Uroflowmetrie erfolgt routinemäßig die Restharnbestimmung.

Wichtigste Parameter:

- maximaler Harnfluss Q_{max} (normal > 15 ml/s)
- Miktionsvolumen (> 150 ml, sonst kein aussagekräftiges Ergebnis)
- Miktionszeit
- Kurvenverlauf.

Bei **hohen Restharnwerten** (> 250–350 ml) kann trotz „guter“ Uroflowmetrie mit kräftigem Strahl eine **Überlaufsymptomatik** vorliegen. In diesem Fall kommt die Miktion lediglich dadurch zustande, dass der Füllungsdruck der Blase den Verschlussdruck des Sphinkters übersteigt. Eine kontrollierte physiologische Miktion im eigentlichen Sinne liegt nicht vor.

Zystometrie (Blasendruckmessung) und Miktionszystometrie (Druck-Fluss-Messung)

Die Speicher- (Zystometrie) und Entleerungsfunktion (Miktionszystometrie) der Blase werden qualitativ und quantitativ erfasst. Indikation ist die Abklärung von **Blasenentleerungsstörungen.**

Durchführung: Für beide Verfahren wird ein doppellumiger Katheter mit Druckaufnahmesonde in die Blase eingebracht und diese langsam mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Bei der Zystometrie wird außerdem der intraperitoneale Druck (= Druck im Rektum) mithilfe einer im Rektum platzierten Drucksonde gemessen. Bei der Miktionszystometrie werden während der anschließenden Miktion simultan Detrusordruck,

Harnfluss und Beckenboden-EMG erfasst (hierzu werden zuvor EMG-Sonden in der Perinealregion angebracht).

Wichtigste Parameter:
- Detrusordruck (= Blasendruck – intraabdominaler Druck) während Füllung und Entleerung
- Blasenkapazität
- Blasenstabilität bzw. -instabilität
- Compliance (Dehnbarkeit der Blase)
- Harnfluss
- Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie.

Bei Kindern wird die Urodynamik häufig als **Videourodynamik** durchgeführt: Mit einem röntgendichten Kontrastmittel als Füllmedium kann gleichzeitig mit der Miktionszystometrie eine Miktionszysturethrografie (S. 602) durchgeführt werden.

Urethradruckprofil

Beim Urethradruckprofil werden die Druckverhältnisse im Bereich definierter Punkte im Harnröhrenverlauf gemessen. Sie wird in der Inkontinenzabklärung bei Mann und Frau eingesetzt. Dazu misst man mit einem speziellen Katheter, der maschinell aus dem Blasenhals zurückgezogen wird, die Verschlussdrücke an definierten Punkten entlang der Urethra in Ruhe und unter Stressbedingungen (z. B. Husten).

1.2.4 Bildgebende Diagnostik

Sonografie

RADIO

Indikation: Die Sonografie hat einen zentralen Stellenwert in der urologischen Diagnostik und wird eingesetzt zur Untersuchung von:
- **Niere** (s. Niere S. A 361): Abklärung von Flankenschmerzen, Diagnostik von Entzündungen, Traumen oder Raumforderungen der Niere sowie Screening und Verlauf bei Nephrolithiasis.
- **Harnleiter:** Abklärung prävesikaler Harnleiterkonkremente
- **Harnblase:** Screening und Abklärung von Raumforderungen der Harnblase, Blasensteinen und Blasenentleerungsstörungen (v. a. Restharnmessung, Blasendivertikel)
- **Prostata und Samenblasen:** Abklärung von Miktionsbeschwerden beim Mann, Diagnostik und Staging des Prostatakarzinoms, interventionelle Sonografie (z. B. ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie)
- **Hoden:** Abklärung von Hodenschmerzen und unklaren Raumforderungen.

Die Sonografie ist ein wichtiges Instrument zur Diagnostik, aber v. a. auch Nachsorge und Verlaufskontrolle von (urologischen) Tumoren, insbesondere durch die Diagnostik von Lymphknotenvergrößerungen im Retroperitoneum.

Durchführung:
Prostata und Samenblasen: Orientierend wird die Prostata im suprapubisch-transvesikalen Ultraschall im Längs- und Querschnitt untersucht. Eine genaue Beurteilung gelingt mithilfe des **transrektalen Ultraschalls** (TRUS), bei der eine spezielle Ultraschallsonde mit einem 7 MHz-Schallkopf in das Rektum eingeführt wird. Im Rahmen der minimalinvasiven Therapie des Prostatakarzinoms wird zusätzlich der **HIFU** (high-intensitiy focused ultrasound) angewendet. Dabei wird Prostata mit fokussiertem Ultraschall dreidimensional vermessen und gleichzeitig therapiert. **Normalbefund:** Glatt begrenztes Organ mit homogenem Binnenecho, dessen zonale Anatomie (S. 596) bei guter Bildqualität dargestellt werden kann (**Abb. 1.4**).



Abb. 1.4 Transrektaler Ultraschall (Querschnitt). Normalbefund einer Prostata (P), HB = Harnblase. [aus: Schmidt, Sonografische Differenzialdiagnose, Thieme, 2002]

Hoden: In Rückenlage mit nach kranial weggehaltenem Penis werden beide Hoden im Seitenvergleich im Längs- und Querschnitt geschallt. **Normalbefund:** Homogenes Binnenecho, glatt begrenzte Hoden, kein oder zarter Flüssigkeitssaum, zarter Nebenhoden.

i. v.-Urografie (Ausscheidungsurografie)

RADIO

Indikation: Mithilfe der i. v.-Urografie können seitengetrennt Veränderungen der Ausscheidungsfunktion und pathologische Befunde (z. B. Entzündungen, Tumoren, Zysten) dargestellt werden. Sie wird in der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei **Nephrolithiasis** bzw. **Urothelkarzinom** und zur Abklärung **rezidivierender Infekte** oder **Flankenschmerzen** eingesetzt.

Kontraindikationen: Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Plasmozytom, Gravidität und akute Nierenkolik (→ Gefahr der Fornixruptur).

Patientenvorbereitung: Nüchterner Patient, abführende und entblähende Maßnahmen am Vorabend zur Verringerung der Überlagerungsartefakte durch Darmgas. Direkt vor der Untersuchung muss die Blase entleert werden. Um die Streustrahlung zu verringern und die Bildqualität zu verbessern, kann ein Bauchgurt zur Kompression (Kompressionsurogramm) angelegt werden.

Durchführung: Jede i. v.-Urografie setzt sich aus einer Abdomenübersichts- (Leeraufnahme im Liegen) und mehreren Kontrastmittelaufnahmen zusammen:
- **Leeraufnahme:** Beurteilt werden Weichteile, Knochengerüst und Verkalkungen.
- **Kontrastmittelaufnahmen:** Nach i. v.-Gabe eines nichtionischen, niederosmolaren KM werden folgende Aufnahmen angefertigt:

- **7'-Aufnahme:** Beurteilung der KM-Anflutung im Nierenparenchym und im oberen Hohlsystem
- **15'-Aufnahme:** Beurteilung der KM-Anflutung im Harnleiter und in der Harnblase
- **Spätaufnahme(n):** bei Verzögerung der KM-Ausscheidung (bis zu einigen Stunden nach KM-Gabe).

Das komplette Hohlsystem sollte nach 12–15 min als zartes oberes Hohlsystem und zarte Harnleiter beidseits dargestellt sein. Die beiden Harnleiter kommen aufgrund ihrer Eigenperistaltik i. d. R. nur abschnittsweise zur Darstellung!

Aufnahmen im Liegen und Stehen sind indiziert bei V. a. Nephroptose (S. 606).

Zystografie und Miktionszystourethrografie (MCU)

RADIO

Indikationen: Diagnostik und Abklärung von **Blasenentleerungsstörungen**, vesikoureteralem bzw. vesikorenalem **Reflux** und **obstruktiven** Harnröhrenpathologien (Harnröhrenstenosen, -klappen). Die Zystografie und die Miktionszystourethrografie finden v. a. in der Kinderurologie Anwendung.

Durchführung: Die Harnblase wird mithilfe eines dünnen transurethralen Katheters mit einem nichtionischen, niederosmolaren Kontrastmittel aufgefüllt. Anschließend werden Röntgenaufnahmen angefertigt (= Zystografie). Für die MCU wird der Katheter entfernt und der Patient zum Wasserlassen aufgefordert. Dabei werden im seitlichem Strahlengang die sog. Miktionsaufnahmen angefertigt. **Normalbefund:**

- **Zystografie:** glatte nahezu kugelige Darstellung der Harnblase mit homogener KM-Füllung und glatt berandeten Grenzen ohne Trabekularisierung des Blasenmuskels
- **MCU:** restharnfreie Entleerung der Harnblase ohne nachweisbaren Reflux in die Ureteren, normkalibrige Harnröhre ohne Kalibersprünge (**Abb. 1.5**).

Retrograde Urethrografie

RADIO

Indikationen: Diagnostik und Abklärung von **Blasenentleerungsstörungen, Blasenhalsengen, Prostatavergrößerungen, Harnröhrendivertikeln** und **-stenosen.**

Durchführung beim Mann: Der Patient liegt in Halbseitenlage auf dem Röntgentisch. Die kontrastmittelgefüllte Spritze mit Metallolive wird direkt auf den Meatus urethrae aufgesetzt, sodass die Urethra nach außen hin abgedichtet wird und die gesamte Harnröhre dargestellt werden kann. Anschließend wird das KM in entspanntem Zustand (Beckenbodenrelaxation) bei gestreckter Harnröhre instilliert und die Röntgenaufnahmen werden angefertigt. **Normalbefund:** Die Harnröhre ist glatt und im Bereich der Pars membranacea am Durchtritt durch den Beckenboden (Sphincter urethrae externus) sanduhrförmig eingeschnürt. Die prostatische Harnröhre verläuft relativ steil, KM umfließt den Colliculus seminalis.



Abb. 1.5 Normalbefund einer Miktionszystourethrografie (Junge). [aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

Durchführung bei der Frau: Die Darstellung der Harnröhre wird durch Einführen eines Doppelballonkatheters ermöglicht. Dabei dichtet der proximale Ballon die Urethra gegen die Harnblase und der distale, mobile Ballon die äußere Urethraöffnung ab. Über den Katheterkanal wird in die Urethra Kontrastmittel appliziert. Diese Untersuchung dient bei der Frau insbesondere der Diagnostik von **Harnröhrendivertikeln.**

CT, MRT

RADIO

Die CT ist neben der Sonografie das wichtigste Verfahren zur Diagnostik und Nachsorge von **urologischen Tumoren** und tritt teilweise in Konkurrenz zur klassischen i. v.-Urografie. Weitere Indikationen sind die Beurteilung komplizierter Zysten und entzündlicher Prozesse v. a. im Bereich der Niere. Das Indikationsspektrum der MRT entspricht prinzipiell dem der CT, ist aber wegen hoher Kosten und der geringeren Verfügbarkeit eher Spezialfragestellungen vorbehalten.

1.2.5 Invasive urologische Diagnostik

Die endoskopische Diagnostik (und Therapie) spielt in der Urologie eine sehr wichtige Rolle. Dabei werden prinzipiell starre und flexible Instrumente unterschieden, wobei Erstere eher im Rahmen der interventionellen Endoskopie und Letztere v. a. zur Diagnostik und Lasertherapie eingesetzt werden.

Die **einzige Kontraindikation** für die Endoskopie ist eine **akute Infektion** der **ableitenden Harnwege** (z. B. Harnwegsinfekt, Prostatitis, Urethritis, Epididymitis)!

Urethrozystoskopie

Indikationen: Diagnostisch zur Abklärung von u. a. Hämaturie, Fisteln, Inkontinenz, obstruktiven Blasenentleerungsstörungen oder rezidivierenden Harnwegsinfekten, zur Tumordiagnostik und -nachsorge sowie zur Biopsieentnahme.

Therapeutisch zur Blasensteinlithotripsie sowie zur transurethralen Resektion von Blase (TUR-B) und Prostata (TUR-P) und zur Urethrotomia interna („Harnröhrenschlitzung" bei Stenosen).

Vorgehen: Die Urethrozystoskopie wird in Steinschnitt- oder Rückenlagerung durchgeführt, die Haut wird desinfiziert und das Arbeitsfeld steril abgedeckt. Beim **Mann** wird das Endoskop nach Instillation von Gleitmittel (ggf. mit Lokalanästhetikum) in die distal penile Harnröhre eingeführt, bei der **Frau** in die Harnblase. Unter kontinuierlichem Spülwasserzufluss (→ führt zur Erweiterung der Harnröhre vor dem Endoskop) werden systematisch die gesamte Harnröhre (nur beim Mann), der Blasenhals und die Harnblase gespiegelt. Dabei werden Trigonum und Harnleiterostien beurteilt und Schleimhaut und Blasenwand inspiziert.

Komplikationen:
- Via falsa der Harnröhre (v. a. bei blindem Einführen des Gerätes bis in die Harnblase)
- Harnwegsinfektion
- Schleimhautläsionen mit Ausbildung einer Harnröhrenstriktur.

Urethrozystoskopie mit Ureteropyelografie

Retrograde Kontrastmitteldarstellung des Harnleiters und Nierenbeckens im Rahmen einer Urethrozystoskopie (s. o.).

Indikationen:
- Hämaturieabklärung (insbesondere aus einem der Harnleiterostien)
- Tumordiagnostik des oberen Harntrakts
- Nephrolithiasis mit V. a. Harnleiterstein (besonders nichtschattengebende Harnsäurekonkremente)
- Abklärung unklarer Befunde in der i. v.-Urografie.

Vorgehen: Über den Arbeitskanal des Urethrozystoskops wird ein dünner Kunststoffkatheter vorgeführt. Zur Darstellung des kompletten Harnleiters und Nierenbeckens wird ein Katheter mit einer olivenförmig konfigurierten Spitze verwendet, der auf das Harnleiterostium aufgesetzt wird. Sollen v. a. weiter proximal gelegene Regionen untersucht werden, wird der Katheter unter radiologischer Sicht über den distalen Harnleiter hinaus vorgeführt und bis in die jeweiligen Regionen (z. B. subpelviner Harnleiter oder Nierenbecken) vorgeschoben.

Anschließend erfolgt die KM-Gabe über den Katheter und die radiologische Dokumentation des Befundes.

> MERKE Soll eine diagnostische Spülzytologie aus dem Nierenbecken gewonnen werden, sollte dies vor Applikation des Kontrastmittels erfolgen.

Komplikationen: s. Urethrozystoskopie.

Kontraindikationen für eine i. v.-Pyelografie sind z. B.:
- Hyperthyreose
- Kontrastmittelallergie
- Niereninsuffizienz (Kreatinin i. S. > 2,0 mg/dl)
- schwere Lebererkrankungen
- multiples Myelom.

Ureterorenoskopie

Retrograde Spiegelung des Harnleiters und des Nierenbeckens.

Indikationen: Diagnostisch zur Hämaturieabklärung und Tumordiagnostik des oberen Harntrakts bzw. Abklärung unklarer Befunde in der i. v.-Urografie. **Therapeutisch** für Interventionen bei Harnleiterstenosen, Harnleiter-, Nierenbecken- bzw. Nierenkelchkonkrementen.

Vorgehen: Nach Vorspiegeln in die Harnblase wird das jeweilige Harnleiterostium mit dem Ureterorenoskop intubiert. Anschließend wird unter moderater Spülwasserzufuhr in den Harnleiter vorgespiegelt und alle Anteile des Harnleiters werden ausgeleuchtet. Je nach geplantem Vorgehen können so der komplette Harnleiter und große Teile des Nierenbeckens ausgeleuchtet werden.

Komplikationen:
- Harnleitertraumatisierung bis hin zum Harnleiterabriss (sofortige operative Revision notwendig, anschließend wird aufgrund der postoperativen Schleimhautschwellung ein temporärer Harnleiterkatheter eingelegt)
- Schleimhautläsionen mit Ausbildung einer Harnleiterstriktur
- Harnwegsinfektion.

Perkutane Nephroskopie

Perkutane Punktion des Hohlsystems mit anschließender Aufbougierung und Spiegelung des Nierenbeckens.

Indikationen: Diagnostisch zur Entnahme von Nierenbiopsien, **therapeutisch** zur:
- Zertrümmerung oder Entfernung großer Nierensteine (perkutane Nephrolithopraxie)
- antegraden Erweiterung einer subpelvinen Harnleiterenge
- antegraden Harnleiterschienung (S. 605).

Vorgehen: Das Nierenbeckenkelchsystem wird unter sonografischer Kontrolle punktiert und die Lage der Punktionsnadel anschließend radiologisch durch KM-Gabe kontrolliert (Patient in Bauchlage). Anschließend werden ein Sicherheitsdraht vorgelegt und der Punktionskanal und spätere Arbeitskanal aufbougiert. Danach wird das Nephroskop eingeführt.

Komplikationen: Blutungen und die Perforation des oberen Hohlsystems.

1.3 Urologische Leitsymptome

Siehe Leitsymptome S. C 100.

1.4 Harndrainage und Harnableitung

1.4.1 Drainage des unteren Harntrakts

Indikationen: Vorübergehende oder dauerhafte **Sicherstellung der Urindrainage** bei:

- Blasenentleerungsstörungen oder infravesikaler Obstruktion (z. B. Prostataadenom)
- Trauma im Bereich der ableitenden Harnwege oder nach urologischen Operationen
- akuten Entzündungen (z. B. hochfieberhafter Pyelonephritis, Epididymitis, Prostatitis)
- intensivpflichtigen Patienten (→ zur Flüssigkeitsbilanzierung).

Methoden: Eine länger dauernde Drainage des unteren Harntrakts kann über einen **transurethralen Harnblasendauerkatheter** oder einen **suprapubischen Harnblasenkatheter** erfolgen.

Transurethraler Harnblasendauerkatheter: Beim **Mann** wird die Vorhaut mit der linken Hand (unsteril) zurückgestreift und die Glans penis mit einem Schleimhautantiseptikum mit der rechten Hand (steril) gereinigt. Anschließend wird der Penis am Schaft unterhalb des Sulcus coronarius gefasst und mit der linken Hand gestreckt. Mit der rechten Hand wird ein lokal anästhesierendes Gleitgel injiziert und der Katheter vorsichtig in die Harnröhre und in die Blase eingeführt.

MERKE Niemals die Einlage eines transurethralen Katheters beim Mann erzwingen (→ Gefahr der Via falsa der Harnröhre).

Bei der **Frau** werden die Beine angewinkelt und gespreizt. Die Labien werden mit der linken Hand (unsteril) gespreizt und die Harnröhrenöffnung mit der rechten Hand (steril) mit einem Schleimhautantiseptikum gereinigt. Aufgrund der kurzen weiblichen Harnröhre ist es ausreichend, wenn das distale Katheterende reichlich mit Gleitgel versehen wird. Anschließend wird der Katheter mit der rechten Hand vorsichtig in die Harnröhre und Blase eingeführt.

MERKE Nach einem Harnröhrentrauma ist die „blinde" Katheterisierung absolut kontraindiziert, da die verletzte Harnröhre zusätzlich traumatisiert werden kann.

Komplikationen sind:

- Via falsa („falscher Weg") mit iatrogener Harnröhrenverletzung
- Harnröhrenstriktur
- katheterinduzierter Harnwegsinfekt (häufiger als beim suprapubischen Blasenkatheter).

Tab. 1.5 Übersicht über die verschiedenen Methoden der Harnableitung

	Einsatz	Prinzip	Vorteil	Nachteil
inkontinente Harnableitung				
Ureterokutaneostomie (Harnleiterhautfistel)	palliativ, schlechter Allgemeinzustand	ein oder beide Harnleiter gemeinsam werden direkt in die Haut eingepflanzt	einfache Operation, keine Darmbeteiligung	inkontinentes Stoma, dauerhafte Schienung des Harnleiters, regelmäßige Katheterwechsel
Ileum-/Kolon-Conduit	Kontraindikation für eine Ersatzblase	ein oder beide Harnleiter werden in ein in die Haut implantiertes, ausgeschaltetes Darmreservoir eingepflanzt	Niederdruckableitung, keine Harnleiterschienung notwendig	inkontinentes Stoma
kontinente Harnableitung				
Darmersatzblase (**Abb. 1.6**)	Standardverfahren	antirefluxive Implantation der Harnleiter in Darmersatzblase	Wasserlassen auf „natürlichem Weg"	aufwendige OP, hohes Maß an Compliance erforderlich
kontinentes supravesikales Stoma (z. B. Mainz-Pouch I)	Kontraindikation für eine Ersatzblase	Implantation von Ureteren und ausgeschaltetem, rekonstruiertem Darmabschnitt (Reservoir) in die Haut (Nabel), Entleerung mittels Einmalkatherismus	kontinentes Stoma	Strikturen (Reoperationen)
Ureterosigmoidostomie	kaum noch durchgeführt	antirefluxive Implantation der Harnleiter in das Sigma, Voraussetzung: anale Kontinenz	–	hyperchlorämische Azidose (Elektrolytverschiebungen), Infektionen, Restenosierungen, erhöhtes Kolonkarzinomrisiko
Sonderformen				
Blasenaugmentation	Verlust der Blasenkapazität, neurogene Blasenentleerungsstörung, radiogener Blasenschaden	teilweiser Ersatz durch Darmblase	Erhalt des natürlichen Blasenausganges mit Kontinenzapparat	Gefahr der Blasenentleerungsstörung, u. U. Notwendigkeit des Selbstkatheterismus
Harnleiterersatz	Ultima ratio (z. B. nach Trauma, Tumor)	Ersatz mittels ausgeschaltetem Ileumsegment	Erhalt der zugehörigen Niere	–



Abb. 1.6 **Darmersatzblase.** Die Ersatzblase bildet man aus einem ausgeschalteten Ileumteil (ca. 60–70 cm). Die Ureteren pflanzt man am oberen Teil antirefluxiv ein. Meistens kann so ein normales Wasserlassen gewährleistet werden. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Suprapubischer Harnblasenkatheter: Vor der Punktion sollte die Harnblase gefüllt sein (ggf. Blase über einen transurethralen Katheter retrograd mit NaCl-Lösung füllen). Die Anlage erfolgt in Rückenlage nach Rasur und Hautdesinfektion. Zur Lokalanästhesie sticht man unter sterilen Bedingungen etwa 2 Querfinger über der tastbaren Symphyse mit einer langen Kanüle leicht nach kranial, bis Urin aspiriert werden kann (→ sicherer Hinweis für korrekte Punktionsrichtung). Danach: Stichinzision an der Punktionsstelle, Punktion mit der Katheterkanüle und Vorschieben des Katheters in die Blase. Rückführen des Katheters, nachdem sich Urin über den Katheter entleert hat (→ korrekte Katheterlage).

MERKE Kontraindikationen für einen suprapubischen Harnkatheter sind:
- bekanntes Harnblasenkarzinom (Tumorzellverschleppung)
- Schrumpfblasen (Blase muss für den Eingriff deutlich gefüllt sein)
- hämorrhagische Diathese und ausgeprägte Unterbauchnarben (relative Kontraindikationen).

Komplikationen sind die iatrogene Darmperforation bei ungenügender Blasenfüllung vor Punktion, Blutungen durch Gefäßpunktion und ein katheterinduzierter Harnwegsinfekt.

Pflegehinweise für Katheterdauerträger:
- suprapubischer Katheter: tägliche Reinigung und Hautpflege
- Katheterwechselintervalle individuell festlegen. Als Faustregel gilt:
  - transurethraler Dauerkatheter: alle 3–4 Wochen
  - suprapubischer Katheter: alle 5–6 Wochen.
- Inkrustationsprophylaxe: ausreichende Flüssigkeitszufuhr, ggf. zusätzlich Harnansäuerung, Verwendung von Silikon als Kathetermaterial; dauerhafte Low-dose-Antibiose vermeiden.

1.4.2 Drainage des oberen Harntrakts

Indikationen: Sicherung einer suffizienten **Urindrainage bei Harnstauungsniere** (z. B. infolge Nephrolithiasis, Harnleitertumor, Abflussstörung von außen, Harnleiterstrikturen) oder bei **Verletzungen** des oberen Hohlsystems.

Methoden:

Perkutane Nephrostomie: Nach Hautdesinfektion wird das Hohlsystem in Lokalanästhesie unter sonografischer Kontrolle punktiert (Patient in Bauchlage). Nach radiologischer Lagekontrolle durch Kontrastmittelgabe über die Punktionskanüle wird ein Führungsdraht vorgelegt, die Punktionskanüle entfernt und der Nephrostomiekatheter über den Führungsdraht in Seldinger-Technik eingebracht. **Komplikationen** sind Blutungen sowie Perforationen.

Harnleiterkatheter: Ein Harnleiterkatheter kann entweder retrograd im Rahmen einer Urethrozystoskopie (S. 602) oder Ureteropyeloskopie oder antegrad im Rahmen einer perkutanen Nephroskopie (S. 603) eingelegt werden.

Bei der **retrograden Kathetereinlage** wird der Harnleiterkatheter mittels Zystoskop über einen vorgelegten Führungsdraht retrograd in das Harnleiterostium eingeführt und mithilfe eines zweiten Katheters (sog. „Pusher") in den Harnleiter und das Nierenbecken vorgeschoben. Möglich ist auch die Einlage eines nach außen abgeleiteten **Mono-J-Katheters** (Vorteil: genauere Harnbilanzierung, Möglichkeit zur Spülung des Nierenbeckens von außen). In schwierigen Situationen (z. B. bei Harnleiterstenose) kann ein Harnleiterkatheter mit offener Spitze und Führungsdraht verwendet werden. Über den Führungsdraht kann der Katheter zudem problemlos gewechselt werden, ohne dass eine Neueinlage erforderlich ist.

Bei der **antegraden Kathetereinlage** wird nach Punktion des Nierenbeckens der Führungsdraht, über den anschließend der Harnleiterkatheter eingesetzt wird, über das Nierenbecken und den Harnleiter bis in die Blase vorgeschoben. Der Katheter behält aufgrund der beidseits eingerollten Enden seine Lage im Hohlsystem bei (sog. **Double-J-Katheter** oder **DJ-Katheter**).

Komplikationen sind Harnleiterperforation, Schleimhautläsionen, Harnwegsinfektion und Katheterinkrustation mit Steinbildung und Katheterokklusion.

Kontraindikationen: Zu den **relativen Kontraindikationen** zählen:
- antegrade Kathetereinlage: Antikoagulanzientherapie oder bekannte hämorrhagische Diathese
- retrograde Kathetereinlage: Urothelkarzinom der Harnblase.

1.5 Harnableitung

Die dauerhafte, künstliche Harnableitung wird notwendig nach einer **Zystektomie** oder bei bestimmten Formen der **Blasenentleerungsstörung** zur Nephroprotektion (dauerhafte Nierderdruckableitung). Prinzipiell unterscheidet man 2 Formen:
- **inkontinente Harnableitung** nach außen zur Haut, wobei der Harn in einem Beutel aufgefangen wird
- **kontinente Harnableitung** nach innen über eine Darmersatzblase mittels kontinentem supravesikalem Stoma oder in den Dickdarm (Ureterosigmoidostomie).

Welche Form gewählt wird, hängt ab von der Grunderkrankung (z. B. keine kontinente Harnableitung bei Niereninsuffizienz) sowie Alter, Allgemeinzustand und Compliance des Patienten. **Tab. 1.5** gibt eine Übersicht.

Bei Patienten mit Darmreservoiren ist auf eine ausreichende Hydratation und eine lebenslange Stoffwechselkontrolle zu achten. Bei Darmresektion zur Bildung eines Darmreservoirs muss in den ersten 2–3 postoperativen Jahren der Vitamin-B_{12}-Spiegel zur Verhinderung eines Mangel-Syndroms kontrolliert werden.

2 Fehlbildungen

2.1 Nierenfehlbildungen

2.1.1 Nierenagenesie

DEFINITION Bei der **Nierenagenesie** handelt es sich um ein ein- oder beidseitiges komplettes Fehlen der Nierenanlage. Die entsprechende Nebenniere ist i. d. R. normal angelegt. Bei der **Nierenaplasie** ist Nierengewebe rudimentär nachweisbar.

Epidemiologie: Die Inzidenz der unilateralen Nierenagenesie beträgt 1 : 1000, die der bilateralen Nierenagenesie 1 : 4500. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen.

Ätiologie: Fehlendes oder fehlerhaftes Zusammentreffen von Ureterknospe und metanephrogenem Blastem.

Klinik: Eine unilaterale Nierenagenesie führt zu einer kompensatorischen Hypertrophie der Gegenniere. Die Patienten sind asymptomatisch. Typisch für die bilaterale Nierenagenesie sind Oligohydramnion, Anurie und „Potter-Fazies" (s. Pädiatrie S. 476). Gelegentlich finden sich weitere **Fehlbildungen** (z. B. Fehlbildungen des Ei- oder Samenleiters, Ovars oder Hodens).

Diagnostik: Eine **unilaterale Nierenagenesie** wird i. d. R. zufällig im Rahmen einer **Sonografie** oder **i. v.-Urografie** („stumme Niere") entdeckt. Die **bilaterale Nierenagenesie** wird meistens bereits **pränatal** im Schwangerschaftsultraschall (→ Oligohydramnion) diagnostiziert.

Therapie und Prognose: Patienten mit **unilateraler Nierenagenesie** benötigen **keine Therapie**, Lebensqualität und -erwartung sind – soweit die kontralaterale Niere normal funktioniert – nicht eingeschränkt. Säuglinge mit **bilateraler Nierenagenesie** werden entweder tot geboren oder versterben kurz nach der Geburt.

2.1.2 Nierenhypoplasie

DEFINITION Bei der **Nierenhypoplasie** liegen zu kleine Niere bei strukturell und funktionell erhaltener Binnenarchitektur mit meist nahezu normaler Funktion vor. Bei der **Nierendysplasie** ist die Organbinnenarchitektur gestört. Bei der **Schrumpfniere** handelt es sich um eine erworbene zu kleine Niere, z. B. infolge Nierenarterienstenose oder chronischer Pyelonephritis.

Ätiologie: Fehlerhaftes Zusammentreffen von Ureterknospe und metanephrogenem Blastem.

Klinik: Die Patienten sind bei **einseitiger Nierenhypoplasie** asymptomatisch. Eine **bilaterale Nierenhypoplasie** (selten) führt bereits im Kindesalter zu einer Niereninsuffizienz mit renaler Hypertonie. Hypoplastische Nieren prädisponieren zur Nephrolithiasis.

Diagnostik: Meist Zufallsbefund. Bei Komplikationen sollte neben Sonografie, CT und MRT immer auch eine Abklärung der Nierenfunktion der betroffenen Seite durch eine Nierenszintigrafie und i. v.-Urografie erfolgen.

Therapie: Bei Komplikationen und Funktionseinschränkung ggf. Nephrektomie.

2.1.3 Lage- und Verschmelzungsanomalien

Rotationsanomalien: Unvollständig abgelaufener Drehungsvorgang im Rahmen der Nierenentwicklung ohne Krankheitswert.

Nierendystopie: Meistens liegen die Nieren tiefer als normal. Es gibt reine **Höhendystopien** (z. B. thorakale, abdominale, lumbale oder pelvine Niere) und kombinierte Höhen- und **Seitendystopien** wie z. B. die gekreuzte Dystopie (beide Nieren liegen auf einer Seite bei beidseitiger regelrechter Uretermündung). Dystope Nieren sind i. d. R. asymptomatisch, können aber glg. mit weiteren Fehlbildungen vergesellschaftet sein. Das Risiko für eine Nephrolithiasis sowie für eine Harnabflussstörung ist erhöht. In den meisten Fällen handelt es sich um einen Zufallsbefund. Komplikationslose dystope Nieren bedürfen keiner Therapie.

Nephroptose („Senkniere"): Die betroffene Niere tritt beim Lagewechsel vom Liegen zum Stehen um mehr als 2 Wirbelkörperhöhen tiefer. Ursächlich ist vermutlich eine Bindegewebsschwäche. Meistens ist eine Nephroptose asymptomatisch. Selten sind rezidivierende Schmerzen, eine intermittierende Minderperfusion oder Harnabflussstörung. Typisch ist, dass die **Schmerzen nur im Stehen** auftreten, im Liegen sind die Patienten beschwerdefrei. Die Diagnose wird durch eine i. v.-Urografie mit Aufnahmen im Liegen und Stehen und eine lageabhängige Nierensequenzszintigrafie gesichert. Bei nachgewiesener Symptomatik ist evtl. eine Nephropexie (operative Fixierung der Niere) erforderlich.

Hufeisenniere: Partielle Fusion beider Nieren (meist am Unterpol), häufig verbunden mit einer Malrotation (Nierenbecken weist nach ventral). Hufeisennieren sind die **häufigste Fusionsanomalie** (1:500), Frauen sind häufiger betroffen. Die Hufeisenniere wird i. d. R. erst durch ihre **Komplikationen** symptomatisch. Bis zu ⅔ der Patienten entwickeln eine **Nephrolithiasis**, etwa ⅓ leidet an einer **subpelvinen Harnleiterstenose** mit **Harnabflussbehinderung** und **Hydronephrose**. Die Hufeisenniere ist in bis zu 50 % d. F. mit weiteren **Fehlbildungen** des Urogenitalsystems kombiniert (z. B. vesikoureteraler Reflux, Doppelnierenanlagen oder Kryptorchismus). Es handelt sich meist um einen Zufallsbefund. Die komplikationslose Hufeisenniere bedarf keiner Therapie.

2.1.4 Zystische Nierenanomalien

Siehe Niere S. A 388.

2.2 Fehlbildungen von Nierenbeckenkelchsystem und Harnleiter

2.2.1 Doppelanlagen

DEFINITION
- **Doppelniere:** Komplette Trennung des oberen Hohlsystems (doppelte Anlage des Nierenbeckens). Der Harnleiter der oberen Nierenanlage mündet dabei kaudal und medial des Harnleiters der unteren Nierenanlage (Meyer-Weigert-Regel).
- **Ureter duplex:** Komplett doppelt angelegter Ureter (geht i. d. R. mit einer Doppelniere einher).
- **Ureter fissus:** Doppelte Anlage des Nierenbeckens mit Abgang von 2 Ureteren, die sich an beliebiger Stelle im Verlauf zwischen Pyelon und Harnblase Y-förmig zu einem Ureter vereinigen und in einem Ostium in die Blase münden.

Doppelanlagen haben eine Inzidenz von 1:100 und sind zunächst asymptomatisch. Meist werden sie zufällig bei der Abklärung ihrer Komplikationen diagnostiziert (z. B. Nephrolithiasis, rezidivierende Harnwegsinfekte, Harnstauung, Reflux). Die Komplikationen sind i. d. R. die Folge der ektop mündenden Ureteren in die Blase. Therapiebedürftig sind die Komplikationen.

2.2.2 Ureterozele

DEFINITION Zystische Erweiterung des intravesikalen submukösen Harnleiteranteils.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Inzidenz der Ureterozele liegt bei 1:4000, Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. In 10 % tritt sie bilateral auf. Ureterozelen entstehen infolge einer **Mündungsstenose** des normal oder ektop mündenden Harnleiters. Dementsprechend werden eine **intravesikale Ureterozele** (auf oder in der Nähe der orthotopen Harnleitermündung auf der Ureterenleiste gelegen) und **ektope Ureterozele** (meist nahe am Blasenhals) unterschieden.

Ektope Ureterozelen sind meist mit einer Doppelfehlbildung der betroffenen Niere verbunden. Sie können in Kombination mit einem vesikoureteralen Reflux vorliegen oder obstruktiv wirken, wenn sie den Harnleiter komprimieren und den Blasenausgang verlegen.

PATHO

Durch die Peristaltik wird der zystisch erweiterte intravesikale Ureterabschnitt ballonartig in die Harnblase „gepresst". Außen besteht die Ureterozele aus Blasen-, innen aus Harnleiterschleimhaut.

Klinik und Komplikationen: Abhängig von Lage und Größe kann die Ureterozele entweder asymptomatisch (v. a. intravesikale Ureterozele) oder durch Kompression des Harnleiters und Verlegung des Blasenausgangs zur Harnstauung, zu vesikoureteralem oder vesikorenalem Reflux, Nephrolithiasis oder rezidivierenden Harnwegsinfekten führen.

MERKE Ektope Ureterozelen führen häufiger zu klinischen Symptomen und Komplikationen als intravesikale Ureterozelen.

RADIO

Diagnostik: Sonografisch imponiert die Ureterozele als **zystische intravesikale Raumforderung**. In der i. v.-Urografie erkennt man eine ovale intravesikale Kontrastmittelkontur (**„Schlangenkopfphänomen"**) und dilatierte obere Harnwege (**Abb. 2.1**).

Die Urethrozystoskopie zeigt eine ballonförmige Auftreibung des distalen Ureters. Mithilfe der Miktionszystourethrografie kann neben eines Füllungsdefekts häufig ein Reflux nachgewiesen werden.

Therapie: Kleine Ureterozelen können endoskopisch geschlitzt werden (**Cave:** postoperativer VUR). Große Urete-



Abb. 2.1 **Ureterozele.** Am rechten Ureterostium erkennt man eine runde Struktur, die kontrastmittelgefüllt ist. Am Rand zeigt sich eine sichelförmige KM-Aussparung („Schlangenkopf"). Infolge der Abflussbehinderung ist der Ureter erweitert. [aus: Hamm et al., Pareto-Reihe Radiologie, Urogenitales System, Thieme, 2007]

rozelen oder Ureterozelen mit Reflux werden reseziert und der Ureter antirefluxiv neu in die Blase implantiert. Bei gleichzeitigen schweren Nierenveränderungen mit einer renalen Restfunktion < 20 % ist eine Nephroureterektomie indiziert.

2.2.3 Ektoper Harnleiter

DEFINITION Unphysiologische Harnleitermündung in die Blase, meist unterhalb der eigentlichen Mündung im Trigonum vesicae.

- **Mann:** Mündung häufig in Samenblasen, Prostata/prostatische Harnröhre, Ductus deferens
- **Frau:** Mündung häufig in die Vagina.

Epidemiologie: Circa 80 % der ektop mündenden Harnleiter stammen aus einer Doppelniere.

Klinik: Männliche Patienten mit ektoper Harnleitermündung können rezidivierende Harnwegsinfekte entwickeln. Das Leitsymptom beim **weiblichen Geschlecht** ist die **Inkontinenz** (50 %), wohingegen diese beim Mann meist fehlt, da der Ureter i. d. R. nicht distal des M. sphincter urethrae externus mündet. Da das ektope Harnleiterostium häufig stenotisch ist, können sich bei beiden Geschlechtern eine Harnstauungsniere bzw. Hydronephrose des betroffenen Nierenanteils, rezidivierende Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden entwickeln.

RADIO

Diagnostik: Sonografisch kann man bei Doppelanlage häufig eine Harnabflussstörung nachweisen, die i. d. R. auf den oberen Nierenanteil beschränkt ist. Gelegentlich lässt sich der erweiterte Harnleiter hinter der Harnblase darstellen. In der **i. v.-Urografie** kontrastiert sich der obere (häufig funktionsgestörte) Nierenanteil häufig erst in den Spätaufnahmen. Bei unklaren Befunden kann der ektope Harnleiter in der **CT** oder **MRT** dargestellt werden.

Mithilfe der **Urethrozystoskopie** mit Ureteropyelografie können die Ostien aufgesucht und die genaue Anatomie dargestellt werden, die Miktionszystourethrografie ist bei Reflux sinnvoll. Die **Nierenfunktionsszintigrafie** wird zu Abklärung der Funktion des Nierenanteils mit dem ektopen Ureter und damit dem weiteren therapeutischen Vorgehen eingesetzt.

Therapie: Der unkomplizierte, asymptomatische ektope Harnleiter erfordert keine Therapie. Bei Patienten mit symptomatischem ektopem Harnleiter und guter Funktion des betroffenen Nierenanteils ist eine **Ureterozystoneostomie** (Harnleiterneueinpflanzung in die Blase) indiziert. Bei stark funktionseingeschränktem oder funktionslosem Nierenanteil wird bei Einzelnierenanlage eine **Nephrektomie** mit **Ureterektomie** durchgeführt, bei Doppelanlage ist die Heminephrektomie des betroffenen Anteils der Doppelniere mit Ureterektomie die Therapie der Wahl.

2.2.4 Subpelvine Harnleiterstenose

DEFINITION Angeborene Engstelle zwischen Nierenbecken und proximalem Harnleiter mit Harnstauung und konsekutiver Dilatation des Nierenbeckens bzw. Nierenbeckenkelchsystems.

Epidemiologie: Inzidenz: 1:500. Sie sind die häufigste Ursache einer Erweiterung des oberen Hohlsystems beim Neugeborenen. **Jungen** sind doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. In 10–40 % d. F. tritt sie bilateral auf.

Ätiologie: Bei der **intrinsischen** Form kommt es im Rahmen der Embryonalentwicklung zu einer Fehlmigration des Ureterabgangs mit hohem Abgang aus dem Nierenbecken und Wandfehlbildung mit kollagener Bindegewebsvermehrung. Bei der **extrinsischen** Form führen aberrierende Gefäße (überkreuzende Unterpolarterie der Niere) oder Bindegewebsstränge zu einer Stenosierung im Bereich des Ureterabgangs.

Klinik: In den meisten Fällen bleibt die subpelvine Harnleiterstenose **zeitlebens asymptomatisch**, kann prinzipiell aber in jedem Lebensalter dekompensieren und symptomatisch werden. Selten leiden die Patienten an rezidivierenden Flankenschmerzen oder einer relevanten Harnabflussstörung. Im **Kleinkindalter** kann es zu Gedeihstörungen, Inappetenz oder rezidivierenden Pyelonephritiden kommen.

MERKE Eine chronische Abflussstörung kann völlig asymptomatisch verlaufen und damit unbemerkt zum irreversiblen Funktionsverlust der betroffenen Niere führen.

RADIO

Diagnostik: Sonografie und **i. v.-Urografie** zeigen eine Harnstauungsniere (**Tab. 2.1** und **Abb. 2.2**).

Direkt lässt sich die **Stenose** in der **Urethrozystoskopie** mit **Ureteropyelografie** darstellen. Mithilfe der **dynamischen Nierenszintigrafie** (MAG-3-Clearance) kann im **„Lasix-Belastungstest"** (Furosemid-Gabe von 0,5-10 mg/kg KG) die Obstruktion im Bereich der oberen Harnwege nachgewiesen werden. Eine HWZ des radioaktiven Tracers ≥ 20 min nach Furosemid-Gabe spricht für eine urodynamisch relevante Abflusstörung.

Tab. 2.1 Schweregradeinteilung der Harnstauungsniere in der Sonografie

Grad	morphologisches Korrelat
I	erweitertes Nierenbecken
II	erweitertes Nierenbecken und erweiterte Nierenkelche
III	ausgeprägte Erweiterung des Nierenbeckes mit massiver Kelchdilatation
IV	hochgradige Nierenbecken- und Kelchdilatation mit deutlicher Verbreiterung des Pyelons gegenüber dem Parenchym (= Aufspreizung des zentralen Reflexbandes) und Parenchymreduktion als Zeichen der Organschädigung
V	funktionslose „Wassersackniere" ohne erhaltenes Restparenchym = Hydronephrose



Abb. 2.2 **i.v.-Urografie** einer subpelvinen Harnleiterstenose rechts. [aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

Therapie: Eine Therapie ist bei rezidivierenden Beschwerden und/oder relevanter Harnabflussstörung indiziert. Goldstandard ist die kontinuitätsdurchtrennende **Nierenbeckenplastik nach Anderson-Hynes** mit Beseitigung der Engstelle im Bereich des subpelvinen Harnleiters. Dabei werden der stenotische Harnleiterabschnitt gemeinsam mit dem aufgeweiteten Anteil des Nierenbeckens reseziert und Harnleiter und Nierenbecken am tiefsten Punkt des Nierenbeckens reanastomosiert.

2.2.5 Megaureter

DEFINITION Kongenitale Erweiterung des gesamten Harnleiters.

Epidemiologie: Inzidenz ca. 0,3 auf 1.000 Neugeborene; Jungen sind 4-mal so häufig betroffen wie Mädchen.

Einteilung und Ätiologie:

- **obstruktiver Megaureter:**
  - primär: Harnleitermündungsstenose, aganglionäres (aperistaltisches) distales Harnleitersegment
  - sekundär: subvesikale Obstruktion (z. B. Tumor, Harnblasenentleerungsstörungen, Entzündungen, Harnröhrenklappen), neurogene Blasenentleerungsstörung
- **refluxiver Megaureter:**
  - primär: kongenitaler vesikorenaler Reflux
  - sekundär: s. obstruktive Form
- **nichtobstruktiver, nichtrefluxiver Megaureter** (selten):
  - primär: idiopathisch
  - sekundär: postoperativ, Diabetes insipidus.

MERKE Ein primär obstruktiver Megaureter kann in ca. 10 % d.F. gleichzeitig refluxiv sein.

Klinik und Komplikationen: Der Megaureter kann zu Nephrolithiasis, Hämaturie, rezidivierenden Harnwegsinfektionen und progredientem Verlust der Nierenfunktion führen.

RADIO

Diagnostik: Sonografie und i. v.-Urografie zur Darstellung der Dilatation, Miktionszystourethrografie zum Refluxnachweis, dynamische Nierenszintigrafie zur Beurteilung des Obstruktionsausmaßes und der Nierenfunktion.

Therapie: Die Therapie ist abhängig von der Symptomatik und der Nierenfunktion. Bei den sekundären Formen steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Bei den primären Formen wird grundsätzlich nach einem abgestuften Therapiekonzept vorgegangen, da sich ein großer Anteil der kongenitalen Megaureteren im Rahmen des Längenwachstums zurückbildet (= **Maturation**) bzw. zeitlebens asymptomatisch bleibt und die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

- **obstruktiver Megaureter:**
  - asymptomatisch, normale Nierenfunktion: konservatives Vorgehen (halbjährliche Kontrollen)
  - rezidivierende Infekte, beginnende Verschlechterung der Nierenfunktion: zunächst hohe Harnableitung (z. B. Ureterokutaneostomie); nach etwa 12 Monaten Reevaluation; bei persistierender Harnabflussbehinderung Harnleiterneueinpflanzung in die Blase (Ureterozystoneostomie).
- **refluxiver Megaureter:** zunächst (Re-)Infektionsprophylaxe für ca. 12 Monate; anschließend Urethrozystoskopie:
  - unauffällige Harnleiterostienlage und -morphologie sowie Infektfreiheit: Zuwarten (Chance der Maturation)
  - lateralisierte und weit klaffende Harnleiterostien („Golflochostium"): Harnleiterneueinpflanzung (keine Chance der Maturation)
- **nichtobstruktiver, nichtrefluxive Megaureter:** meist asymptomatisch, i. d. R. keine Therapie erforderlich.

2.2.6 Vesikoureteraler und vesikorenaler Reflux (VUR)

DEFINITION Unphysiologischer Rückfluss von Urin aus der Harnblase in den Ureter bzw. in die Niere bei fehlerhaftem Antireflux-Mechanismus der Harnblase.

Epidemiologie: Die sehr hohe Inzidenz von ca. 60 % im Neugeborenenalter sinkt bis zum 5.–6. Lebensjahr auf ca. 5 %. Besonders hoch ist die Inzidenz des VUR bei Kindern mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Bei den > 1-Jährigen sind Mädchen etwa 4-mal so häufig betroffen wie Jungen.



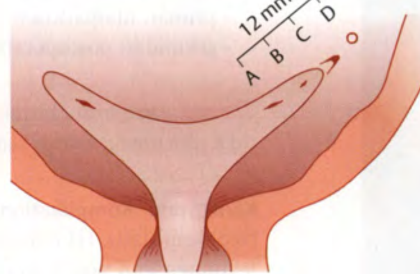


Abb. 2.3 **Ostienkonfiguration. a** Ostienklassifikation nach Lyon. b Ostienlokalisation. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

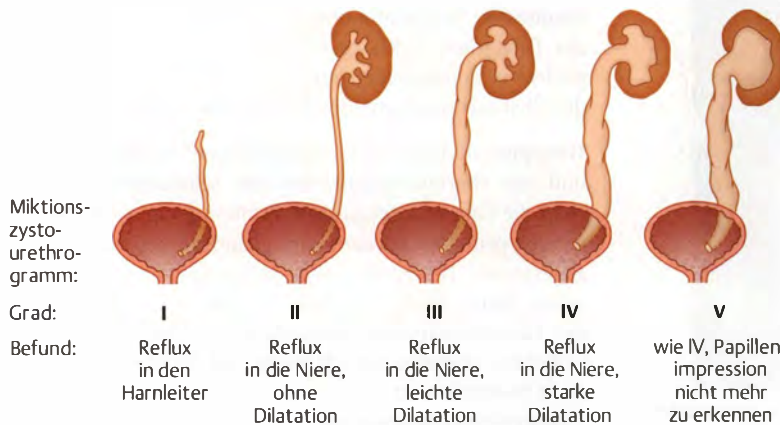


Abb. 2.4 **Klassifikation des vesikoureteralen Reflux** (nach Parkkulainen). [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

MERKE Bis zu 70 % der Kinder mit fieberhaftem Harnwegsinfekt haben einen vesikoureteralen oder vesikorenalen Reflux.

Ätiologie: Es werden unterschieden:

Primärer Reflux (kongenital): Ungenügende Länge des intramuralen (= in der Harnblasenwand gelegenen) Harnleiterverlaufs, kombiniert mit einer „unreifen" Ostienmorphologie, sodass die Harnleitermündung durch die Blasenmuskulatur nur ungenügend verschlossen werden kann, wenn der Druck in der Blase ansteigt. Das Ostium liegt zudem weiter lateral (**Abb. 2.3**). Je weiter lateral und je klaffender das Ostium ist, desto ausgeprägter ist der Reflux.

Sekundärer Reflux (erworben): Folge einer Harnblasenerkrankung (Entzündung, neurogene Schädigung) oder infravesikalen Harnwegsobstruktion.

Bei Doppelanlagen (S. 607) ist der untere Anteil der Nierenanlage meist refluxiv, da der Harnleiter hier weiter kranial und lateral in die Blase mündet und damit der intramurale Harnleiterverlauf kürzer und die Ostienmorphologie klaffender ist.

Klinik und Komplikationen: Der VUR ist häufig **asymptomatisch**. Zu den typischen **Komplikationen** zählen rezidivierende (fieberhafte) Harnwegsinfekte und Parenchymnarben, die durch die Druckerhöhung im Hohlsystem entstehen und zu einer dauerhaften Funktionseinschränkung bis hin zum kompletten Funktionsverlust der Niere (= Hydronephrose) mit renaler Hypertonie führen. Bei



Abb. 2.5 **Vesikourethraler Reflux Grad V (MCU).** Ursächlich ist ein Ureter duplex rechts. [aus: Hamm et al., Pareto-Reihe Radiologie, Urogenitales System, Thieme, 2007]

Kindern werden Wachstumsretardierung und Gedeihstörungen beobachtet.

RADIO

Diagnostik: In der **Sonografie** erkennt man ein (inkonstant) erweitertes Nierenbecken und – in schweren Fällen – eine Erweiterung des (prävesikalen) Ureters. Entscheidend ist die **Miktionszystourethrografie**, die den Reflux direkt nachweisen kann. Abhängig von der Ausprägung des Refluxes im MCU werden **5 Schweregrade** unterschieden (**Abb. 2.4** und **Abb. 2.5**). Darüber hinaus unterschei-

det man den „Low-pressure-Reflux", der unter Füllungsbedingungen auftritt, vom „High-pressure-Reflux" während der Miktion. Die seitengetrennte Nierenfunktion wird mithilfe der **Tc-DMSA-Szintigrafie** bestimmt.

Therapie: Speziell bei Kleinkindern ist ein konservatives Vorgehen sinnvoll, da häufig eine spontane Heilung (Maturation) eintritt. Bei sekundärem Reflux steht die Therapie der Grunderkrankung an erster Stelle.

Konservative Therapie: Bei < 1-jährigen Patienten mit Reflux (unabhängig vom Schweregrad) und Patienten mit niedergradigem Reflux (Grad I–II) abwartende Haltung, ggf. unter antibiotischer Infektionsprophylaxe (z. B. Nitrofurantoin in niedriger Dosierung).

Operative Therapie: Sie ist indiziert bei
- Durchbruchsinfekten trotz Antibiotikaprophylaxe
- hochgradigem Reflux (indiziert Grad IV–V) mit Nierenparenchymnarben
- mangelnder Compliance
- neu aufgetretenen Nierenparenchymnarben mit Funktionsverschlechterung der Nieren.

Grundsätzlich stehen **offene**, **laparoskopische** und **endoskopische** (Unterspritzung der Uretermündung → Alternative zur Antibiotikaprophylaxe bei Grad I–II) Verfahren zur Verfügung. Das Grundprinzip aller **offenen** operativen Verfahren ist die Verlängerung des intramuralen Harnleiterverlaufs zur Rekonstruktion eines suffizienten Antirefluxmechanismus (**„Antirefluxplastiken"**). Häufig angewandte Verfahren sind z. B. das extravesikale Vorgehen nach Lich-Grégoir, das kombiniert extra- und intravesikale Verfahren nach Psoas-Hitch und Politano-Leadbetter.

2.2.7 Weitere Fehlbildungen des Nierenbeckens

Kelchdivertikel: Sackartiges mit Urothel ausgekleidetes Divertikel, das sich vom Nierenkelch in das Nierenparenchym vorwölbt. Ein Kelchdivertikel ist häufig mit einem engen Kelchhals kombiniert. Kelchdivertikel sind **asymptomatisch** und besitzen **keinen Krankheitswert**. Die wichtigste Komplikation ist die **Nephrolithiasis**, die dann behandelt werden muss.

Megakaliose: Bei der Megakaliose handelt es sich um eine kongenitale, generalisierte Erweiterung aller Kelche der betroffenen Niere ohne Abflusshindernis. Die Megakaliose ist i. d. R. **asymptomatisch** und besitzt **keinen Krankheitswert**. Sie wird sonografisch oder in der i. v.-Urografie diagnostiziert. Eine Therapie ist nicht erforderlich.

Im Gegensatz zur Megakaliose bezeichnet die **Hydrokaliose** eine sackartige Erweiterung eines Nierenkelches oder einer kompletten Kelchgruppe, die meist infolge einer Obstruktion des entsprechenden Kelchhalses entsteht.

Retrokavaler Ureter: Ihm liegt eine **Fehlbildung** der **V. cava inferior** (!) zugrunde, die im Rahmen der Embryonalentwicklung nicht wie normal aus einer hinteren, sonderen aus einer vorderen Kardinalvene entsteht. Hieraus resultiert der retrokavale Harnleiterverlauf von kranial lateral hinter der V. cava nach kaudal medial. Die klinische Symptomatik kann von **asymptomatisch** bis hin zu **rezidivierenden Flankenschmerzen** und **symptomatischer Harnstauungsniere** reichen. Die **Diagnose** wird mithilfe der i. v.-Urografie, Sonografie, dynamischen Nierenfunktionsszintigrafie und ggf. Urethrozystoskopie mit Ureteropyelografie gestellt. Bei Beschwerden und/oder relevanter Abflussstörung wird der Harnleiter durchtrennt, nach ventral verlagert und wieder End-zu-End anastomosiert.

Vena-ovarica-dextra-Syndrom: Die V. ovarica dextra ist pathologisch erweitert (z. B. infolge Gravidität, Varikose oder Thrombose) und komprimiert den Harnleiter. In den meisten Fällen sind die Patientinnen **asymptomatisch**. Die Diagnose wird mit der i. v.-Urografie, Sonografie und ggf. Urethrozystoskopie mit Ureteropyelografie gestellt. Eine Therapie ist meist nicht erforderlich. Bei rezidivierenden Beschwerden und/oder relevanter Abflussstörung wird die erweiterte V. ovarica dextra reseziert.

2.3 Fehlbildungen der Harnblase

2.3.1 Blasenekstrophie

DEFINITION Schwere embryonale Missbildung, bei der die Harnblasenhinterwand mit den beiden Harnleiterostien in der offenen vorderen Bauchwand frei zu liegen kommt („offene Blase"). Die Blasenvorderwand, das Trigonum vesicae und der Blasenhals sind nicht angelegt.

Epidemiologie: sehr selten.

Formen und Klinik: Unterschieden wird die klassische von der kloakalen Ekstrophie.

„Klassische" Ekstrophie:
- Die vordere Bauchwand fehlt teilweise, Blasenhinterwand und Harnleiterostien liegen frei. Leitsymptom ist die **totale Inkontinenz**. Beim Mann ist die klassische Ekstrophie i. d. R. mit einer Epispadie („Epispadie-Ekstrophie-Komplex"), bei der Frau mit einer offenen Urethra und gespalteten Klitoris verknüpft.
- Fehlbildung des knöchernen Beckens mit klaffender Symphyse: Durch den fehlenden Symphysenschluss rotieren Hüftpfanne und Femur nach lateral (**Watschelgang**).

Kloakale Ekstrophie: schwerste Form mit hoher Mortalität, bei der Darmanteile (meist Zäkum) in die Ekstrophie miteinbezogen sind (Rektum- und Analatresie).

Komplikationen: häufige Harnwegsinfektionen, Hautirritationen, Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms.

Diagnostik: Blickdiagnose.

Therapie: Abhängig vom Ausgangsbefund kommen folgende Verfahren zur **plastischen Rekonstruktion** zur Anwendung:
- primärer Blasenverschluss in den ersten Lebenstagen mit späterer Blasenhalsrekonstruktion; je nach Befund z. B. Epispadiekorrektur oder Harnleiterneueinpflanzung nach etwa 3–5 Jahren (favorisiertes Vorgehen)



Abb. 2.6 **Blasendivertikel in der Sonografie.** [aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

- einzeitige Blasenaufbauplastik im frühen Säuglingsalter
- primäre Harnableitung (z. B. Ureterosigmoidostomie oder Ileum- bzw. Kolonconduit), wenn Rekonstruktion unmöglich erscheint bzw. Nierenfunktion eingeschränkt ist.

2.3.2 Blasendivertikel

DEFINITION Angeborene Ausstülpung der kompletten Harnblasenwand durch eine isolierte Blasenwandschwäche. Am häufigsten ist das Divertikel dorsal und lateral des Ureterostiums lokalisiert (sog. „Hutch-Divertikel").

MERKE Das **echte Harnblasendivertikel** entsteht im Gegensatz zu Pseudodivertikel ohne pathologisch erhöhten Blasenbinnendruck.

Klinik und Komplikationen: Blasendivertikel sind häufig **asymptomatisch**. Abhängig von Größe und Lage kann es zu Restharnbildung mit **rezidivierenden Harnwegsinfekten** oder Entstehung von **Blasensteinen** und **Reflux** (bei paraurethralem Divertikel, „Hutch-Divertikel") kommen.

Als Spätkomplikation kann sich ein **Divertikelkarzinom** entwickeln. Da die Wandschichten des Divertikels im Vergleich zur gesunden Blase deutlich dünner sind, hat dieses Karzinom generell eine schlechte Prognose (→ frühe Metastasierung).

RADIO

Diagnostik:
- Sonografie (**Abb. 2.6**)
- Miktionsurethrozystografie: Kontrastmittel wird in dem engem Divertikelhals zurückgehalten, evtl. Reflux- bzw. Obstruktionsnachweis
- Urethrozystoskopie: Beurteilung der Schleimhaut.

Tab. 2.2 **Fehlbildungen des Urachus**

Form	Definition	Klinik und Komplikationen
persistierender Urachus	Urachus ist vollständig durchgängig	tröpfelnder Urinabgang aus dem Bauchnabel, aufsteigende Infektionen, Pyelonephritis
Urachuszyste	Obliteration des Urachus am Nabel und an der Blase, der mittlere Abschnitt persistiert	Druckgefühl infolge Raumforderung, Infektionen und Abszedierungen
Urachusdivertikel	Persistenz der Verbindung zur Blase	Restharnbildung, Steinbildung und Infektionen im Divertikel

Therapie: Bei kleinen, asymptomatischen Divertikeln ist die Therapienotwendigkeit umstritten. Bei kleinen parauretralen Divertikeln mit vesikoureteralem- oder vesikorenalem Reflux ist die Anlage einer Antirefluxplastik indiziert. Große Divertikel werden häufig offen-operativ oder laparoskopisch abgetragen – je nach Lage und Größe extravesikal oder transvesikal über einen hohen Blasenschnitt (Sectio alta).

2.4 Fehlbildungen des Urachus

Der Urachus verbindet während der Embryonalentwicklung die Allantois (aus ihr entsteht die Nabelschnur) mit der primären Harnblasenanlage. Später obliteriert er i. d. R. zum Ligamentum umbilicale mediale, das zwischen Nabel und Blasendom verläuft. Bleibt diese Obliteration postnatal komplett bzw. partiell aus, entstehen Fehlbildungen des Urachus. Formen und Klinik zeigt **Tab. 2.2**.

MERKE Aus persistierenden Urachusresten kann sich ein **Urachuskarzinom** entwickeln!

Die **Diagnose** wird mithilfe von Sonografie, CT und MRT, ggf. zusätzlich mittels Zystografie und Urethrozystoskopie gestellt. **Therapie** der Wahl ist die operative Exzision des Urachus. Bei einem Urachuskarzinom wird die Exzision ggf. mit einer radikalen Zystektomie unter Mitnahme des Bauchnabels kombiniert.

2.5 Fehlbildungen der Harnröhre

2.5.1 Hypospadie

DEFINITION Ventrale Spaltbildung der (distalen) Harnröhre mit proximaler Fehlmündung des Meatus urethrae externus.

Epidemiologie: Häufigste Fehlbildung des unteren Harntrakts (1:300).

Ätiopathogenese: Der Hypospadie liegt eine unvollständige Verschmelzung der Urethralfalten zugrunde. Aus dem Mesenchym der Urethralrinne entsteht ein fibröser

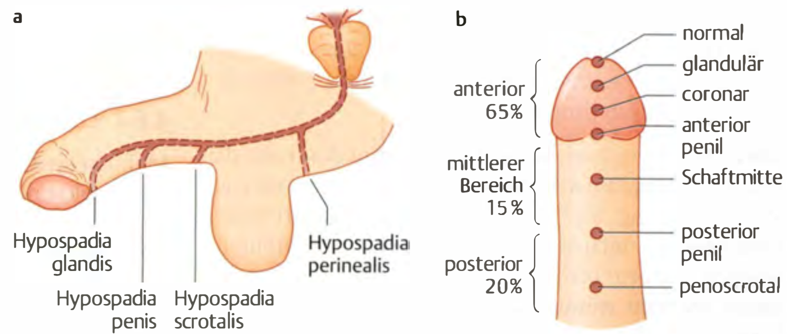


Abb. 2.7 **Formen der Hypospadie. a** Mögliche Austrittpunkte der Harnröhre. **b** Einteilung nach Campbell. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Bindegewebsstrang, der zu einer ventralen Penisverkrümmung führt.

Klinik: Abhängig von der Harnröhrenmündung unterscheidet man verschiedene Formen der Hypospadie (**Abb. 2.7**). Typisch für die Hypospadie sind:

- der auf der **Ventralseite des Penis liegende Harnröhrenmeatus**
- die **Spaltbildung der Glans penis und der Vorhaut** mit typischer dorsaler Vorhautschürze
- der verkürzte und nach ventral **gekrümmte Penis** (zielgerichtete Miktion unmöglich, bei ausgeprägter Verkrümmung Impotenzia coeundi).

In ca. 10 % d. F. findet sich auch ein Hodenhochstand.

Bei Mädchen sind Hypospadien sehr selten (Harnröhrenmündung im Bereich des Hymenalrings oder intravaginal). Urologische Symptome (z. B. Inkontinenz) bestehen äußerst selten.

Diagnostik: Die Diagnose wird **klinisch** gestellt. Bei Jungen kann man das Ausmaß der ventralen Penisverkrümmung mithilfe der **Erektionsprobe** (Injektion von Kochsalzlösung in einen der beiden Schwellkörper unmittelbar präoperativ in Narkose) nachweisen. Im Ausnahmefall ist eine Chromosomenanalyse indiziert.

Therapie: Die Hypospadie wird mit einer **operativen Harnröhrenrekonstruktion** und **Gliedaufrichtung** behoben. Je weiter proximal der Meatus auf der Ventralseite des Penis gelegen ist, desto aufwendiger ist die erforderliche operative Rekonstruktion.

Eine funktionelle OP-Indikation besteht bei Patienten mit massiver Penisverkrümmung und proximaler Hypospadie. Die distale Hypospadie stellt eine kosmetische (relative) OP-Indikation dar.

2.5.2 Epispadie

DEFINITION Dorsale Spaltbildung der Harnröhre mit proximaler Fehlmündung des Meatus urethrae externus.

Epidemiologie: Die Inzidenz der Epispadie beträgt 1:50000. Jungen sind 4-mal so häufig betroffen wie Mädchen.

Formen: Abhängig von der Harnröhrenmündung werden verschiedene Formen unterschieden:



Abb. 2.8 **Epispadie.** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

- Epispadia glandis: kontinente Form
- Epispadia penis: meist kontinente Form
- Epispadia pubis: inkontinente Form.

Schwere Formen der Epispadie sind i. d. R. mit einer **Blasenekstrophie** verknüpft („Epispadie-Ekstrophie-Komplex", S. 611).

Klinik:

- Jungen: **komplette Spaltbildung** bzw. teilweise offene Harnröhre auf der dorsalen Penisseite (**Abb. 2.8**), verkürzter Penis und dorsale Penisverkrümmung, klaffende Symphyse, ventrale Vorhautschürze, Geschlechtsverkehr i. d. R. nicht möglich
- Mädchen: Spaltbildung der Harnröhre in Kombination mit einer Klitoris- und Symphysenspalte.

Diagnostik: Die Diagnose wird **klinisch** gestellt.

Therapie: Das wesentliche Ziel der **operativen, ggf. mehrzeitigen Rekonstruktion** ist die Wiederherstellung der Harnröhre und ggf. der Kontinenz. Bei schweren Formen ggf. primäre Harnableitung (analog dem Vorgehen bei der Blasenekstrophie).

2.5.3 Harnröhrenklappen

DEFINITION Segelartige, obstruktiv wirksame Membran in der hinteren Harnröhre (Pars prostatica).

Epidemiologie: Harnröhrenklappen treten nur bei **männlichen Neugeborenen** (Inzidenz 1:10 000) auf. Sie sind die häufigste Ursache einer schweren fetalen bzw. frühkindlichen obstruktiven Uropathie.

Klinik: Abhängig vom Ausmaß der Obstruktion kann die klinische Symptomatik von einer milden obstruktiven Miktionsstörung bis hin zur schwersten obstruktiven Uropathie mit infauster Prognose reichen. Harnröhrenklappen können bereits in der Fetalperiode urodynamisch wirksam werden. Zu den möglichen sekundären Veränderungen des Harntrakts zählen:

- Blasenwandhypertrophie (sog. Trabekel- bzw. Balkenblase), Blasendivertikel
- vesikoureteraler bzw. vesikorenaler Reflux mit sekundärem Megaureter
- Hydronephrose mit Niereninsuffizienz
- rezidivierende Harnwegsinfektionen mit Zystitiden oder Pyelonephritiden bis hin zur Urosepsis.

Diagnostik: Der erste Verdacht ergibt sich häufig bereits durch die **intrauterine Routinesonografie** in der Schwangerschaft, die eine konstant prall gefüllte Blase und eine Dilatation des oberen Hohlsystems (Megaureteren, Harnstauungsnieren) zeigt. Postnatal werden obligat **Laborwertkontrollen** mit Bestimmung von Blutbild, Serumelektrolyten, pH-Wert und Retentionswerten, **Urinstatus** und **Urinkultur** zur Infektdiagnostik durchgeführt.

RADIO

In der **Sonografie** des Harntrakts kann das Ausmaß der Obstruktion dargestellt werden. In der **Miktionszysturethrografie** erkennt man die Harnröhrenklappen an einer dilatierten posterioren Urethra mit Kalibersprung auf Klappenhöhe, häufig liegt ein beidseitiger VUR vor. Eventuell weiterführende i. v.-Urografie (nur bei guter Nierenfunktion) und Nierenszintigrafie.

Therapie:

- **pränatale Therapie:** intrauterine Harnableitung über einen Blasenkatheter (experimentell)
- **postnatale Therapie:** Harnröhrenklappen werden **operativ** therapiert. Bis zur Erholung der Nierenfunktion erfolgt präoperativ eine Harnableitung mittels suprapubischer **Blasenkatheterableitung**, danach werden die **Harnröhrenklappen transurethral reseziert**. Bei sekundär obstruktivem Megaureter und persistierender oberer Harnabflussstörung nach Kathetereinlage wird eine temporäre Ureterokutaneostomie angelegt. Zusätzlich müssen Sekundärveränderungen behandelt werden (z. B. Refluxtherapie, Behandlung von Blasenfunktionsstörungen).

Prognose: **30–50 %** der Patienten entwickeln eine **Niereninsuffizienz**. Die frühe Ausbildung eines Oligohydramnion vor der 24. SSW ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Eine **lebenslange urologische Betreuung** zur Verlaufsbeobachtung ist sinnvoll.

2.6 Fehlbildungen des äußeren Genitale

2.6.1 Lageanomalien des Hodens

Maldescensus testis (Hodenhochstand) und Hodenektopie

DEFINITION Hodenfehllage außerhalb des Skrotums.

Physiologie: Normalerweise deszendiert der Hoden während der Embryonalentwicklung aus der retroperitonealen Nierengegend, wo sich die Hodenanlage bildet, bis zum Ende der Schwangerschaft in das Skrotum.

Epidemiologie: Circa **5 %** der reifen Neugeborenen weisen einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Maldescensus testis auf. Innerhalb des ersten Lebensjahres tritt oft ein spontaner Deszensus ein.

Ätiologie und Formen: Vermutet wird eine ungenügende Gonadotropinkonzentration. Man unterscheidet folgende Formen des Maldeszensus testis (**Abb. 2.9**):

- **Bauchhoden** (echter Kryptorchismus): intraabdominale Hodenlage; der Hoden ist weder skrotal noch im Leistenkanal palpabel und lässt sich sonografisch nicht darstellen
- **Leistenhoden:** Hoden bleibt während des Deszensus im Leistenkanal liegen und ist dort tastbar bzw. sonografisch darstellbar
- **Gleithoden:** Hoden liegt im Leistenkanal, ist aus der Leiste heraus in das Skrotum mobilisierbar, gleitet aber nach Loslassen sofort wieder in seine inguinale Position zurück
- **Pendelhoden:** prinzipiell skrotal gelegener (= deszendierter) Hoden, der aber durch äußere Reize (z. B. verstärkter Kremasterreflex) zeitweilig eine hochskrotale oder inguinale Lage einnimmt und spontan wieder deszendiert.

Bei der **Hodenektopie** liegt der Hoden außerhalb des physiologischen Deszensuswegs, der durch das Gubernaculum testis vorgegeben wird (z. B. subkutan, inguinal, Oberschenkelinnenseite, Damm, Penisschaft). Als ursächlich nimmt man eine Fehlanlage des Gubernaculums an.

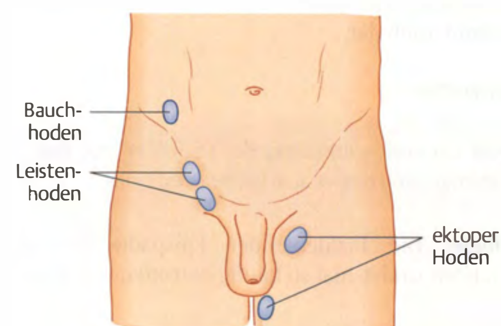


Abb. 2.9 Hodenfehllagen. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Klinik: Das Skrotum ist leer, evtl. kann der Hoden inguinal getastet werden.

Komplikationen: Die Komplikationen des Maldescensus testis entstehen durch die unphysiologisch hohe Temperatur, denen der dystope Hoden ausgesetzt ist:
- gestörte Spermiogenese mit erhöhtem **Infertilitätsrisiko**
- erhöhtes **Hodentumorrisiko** v. a. bei abdomineller Lage (bis zu 40-fach erhöht).

Diagnostik: Entscheidend ist die **Hodeninspektion** und **-palpation** mit warmen Händen im Liegen und Stehen (bzw. Hängen beim Säugling). In den meisten Fällen (Ausnahme: Bauchhoden) kann der Hoden im Leistenkanal palpiert werden. Es ist nicht einfach, einen Pendelhoden von dem immer therapiebedürftigen Gleithoden zu unterscheiden: Untersuchung in warmer Umgebung bei entspanntem M. cremaster, Hodenlageprotokoll durch die Eltern.

RADIO

Ist der Hoden im Leistenkanal nicht sicher palpabel (z. B. hypotropher Hoden), sollte eine **Sonografie** (in seltenen Fällen auch MRT) durchgeführt werden.

Ist der Hoden sonografisch nicht im Leistenkanal nachweisbar, erfolgt die **laparoskopische Bauchhodensuche**. Der diagnostische Eingriff kann auch im Sinne einer therapeutischen Intervention zur Verlagerung des Hodens vor bzw. in den inneren Leistenring erweitert werden.

Bei beidseits nichttastbaren und sonografisch darstellbaren Hoden kann zum Nachweis funktionstüchtigen Hodengewebes ein **HCG-Stimulationstest** durchgeführt werden (DD: **beidseitiger Bauchhoden** vs. **Anorchie**). Hierbei wird die Serum-Testosteronkonzentration vor und nach Gabe von 5000 IE hCG i. m. bestimmt. Während die Serum-Testosteronkonzentration bei Patienten mit beidseitigem Bauchhoden 48 h nach der hCG-Applikation deutlich ansteigt, bleibt dieser Anstieg bei der Anorchie aus.

Therapie: Die Therapie sollte erst nach dem 6. Lebensmonat begonnen werden, da bis zu diesem Zeitpunkt ein spontaner Deszensus beobachtet werden kann. Die Behandlung sollte bis zum Ende des 9.–18. Lebensmonat abgeschlossen sein.

Konservative Therapie (Hormontherapie): Der Maldescensus testis wird prinzipiell zunächst **hormonell** mit **Gonadotropin-Releasing-Hormon** und **Choriongonadotropin** behandelt:
- GnRH-Nasenspray 3 × täglich 0,2 mg (1 Hub) für 4 Wochen
- bei fehlendem Ansprechen: HCG 2 × 250 IE/Woche i. m. (Säuglinge), 2 × 500 IE/Woche i. m. (Kleinkinder). Der Erfolg wird nach 6 Wochen beurteilt.
- bei fehlendem Ansprechen: Operation.

Operative Therapie: Eine operative Therapie ist indiziert bei:
- erfolgloser Hormontherapie
- offenem Processus vaginalis (= kindlicher Leistenbruch; häufige assoziierte Fehlbildung)
- Hodenektopie.

Standardverfahren sind die **Funikulolyse** und **Orchidopexie**. Hierbei werden der Samenstrang und Gefäße über einen inguinalen Zugang von Bindegewebs- und Kremasterfasern gelöst, spannungsfrei aus der Leiste in das **Skrotalfach verlagert** und am tiefsten Punkt des Skrotums **fixiert**. Bei hohem Bauchhoden wird ggf. eine kombiniertes laparoskopisches und offenes Vorgehen gewählt.

Bei sehr kurzen Gefäßen ist die Skrotalverlagerung des Hodens unmöglich, sodass hier zweizeitig vorgegangen werden muss (**OP nach Fowler-Stephens**): primäre Gefäßligatur und zweizeitige Orchidopexie nach erfolgter Kollateralisierung der Hodenperfusion über die A. ductus deferentis.

Die Indikation zur **Orchiektomie** besteht v. a. bei älteren Kindern nach dem 6. Lebensjahr (Funktionsverlust des Hodens, Entartungsrisiko).

MERKE Die Verlagerung in das Skrotalfach senkt nicht das erhöhte Entartungsrisiko des Hodens.

2.6.2 Phimose

DEFINITION Unmöglichkeit, die Vorhaut (Präputium) hinter den Sulcus coronarius zurückzuziehen, ursächlich ist ein Missverhältniss zwischen Größe der Glans penis und Vorhautweite.

Ätiologie: Eine Phimose kann **angeboren** oder **erworben** sein. Sie ist bis zum **Ende** des **2.–3. Lebensjahres** durch die Verklebung des Epithels der Glans penis mit dem Epithel des inneren Vorhautblattes **physiologisch**. Durch die Lösung dieser Verbindung kann die Vorhaut bei etwa 90 % der Jungen nach Ende des 3. Lebensjahres hinter die Eichel retrahiert werden.

Die erworbene Phimose entsteht z. B. postentzündlich oder als sog. „Altersphimose" durch zunehmende Schrumpfung und Sklerosierung der Vorhaut.

Klinik und Diagnostik: Die Phimose ist eine **Blickdiagnose**. Es zeigt sich eine rüsselförmige Vorhaut mit punktförmiger Öffnung, wobei das Präputium nicht über die Glans penis retrahiert werden kann.

Folgen der Phimose können sein: rezidivierende Balanitiden, eine Paraphimose (bei Retraktion der zu engen Vorhaut über die Glans penis mit nicht erfolgter Reponierung, S. 653), rezidivierende Harnwegsinfektionen, Vorhautaufblähungen bei der Miktion, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr sowie die Entstehung eines Peniskarzinoms bei jahre- bis jahrzehntelang bestehender Altersphimose.

Therapie: Eine absolute Therapieindikationen besteht bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Balanitiden oder nach Paraphimose, eine fortbestehende Phimose nach dem 2.–3. Lebensjahr stellt eine relative Indikation dar.
- konservative Therapie: Betamethasonsalbe für ca. 4 Wochen, bei ausbleibendem Erfolg OP-Indikation

- operative Therapie: **Zirkumzision** (Entfernung der Vorhaut). Die Zirkumzision kann vorhauterhaltend oder radikal (z. B. aus religiösen Gründen) durchgeführt werden.

Kontraindikationen sind lokale Entzündungen, Gerinnungsstörungen oder zusätzliche Penismissbildungen (Vorhautschürze wird häufig zur Rekonstruktion benötigt).

Aufgrund der physiologischen Phimose des frühen Kleinkindalters ist ein allzu frühes Bearbeiten der Vorhaut, z. B. durch regelmäßiges Zurückziehen, nicht sinnvoll. Nach Beendigung des 2. Lebensjahres kann in entspannter Atmosphäre und bei weichen und weiten Vorhautverhältnissen (z. B. in der Badewanne) das Zurückziehen der Vorhaut „trainiert" werden.

2.6.3 Hydrozele

DEFINITION Flüssigkeitsansammlung zwischen den beiden Blättern der Tunica vaginalis testis.

Physiologie: Die Tunica vaginalis testis ist eine Peritonealausstülpung, die analog zum Bauchfell aus einem parietalen und einem viszeralen Blatt besteht. Sie bildet den obliterierten Processus vaginalis, der durch den Leistenkanal zieht und den Hoden auf seinem Deszensus aus dem Bauchraum „mitnimmt".

Ätiologie:
- **angeborene** (primäre) Formen: offener Processus vaginalis (fehlende oder unvollständige Obliteration = kindlicher Leistenbruch)
- **erworbene** (sekundäre) Formen als „Begleithydrozele" infolge von Entzündungen (Epididymitiden, Orchitiden), Hodentumoren oder Hodentorsionen.

Flüssigkeitsverhalt zwischen beiden Blättern der Tunica vaginalis im Bereich des Hodens (**Hydrozele testis**) oder Samenstrangs (**Hydrozele funiculi spermatici**).

Klinik: Die Hydrozele kann ein- oder beidseitig auftreten. Typisch ist die prallelastische, langsam progrediente, meist schmerzlose Skrotalschwellung. Im fortgeschrittenen Stadium bemerken die Patienten ein Druck- oder Schweregefühl.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung tastet sich der vergrößerte Hoden weich oder prall-elastisch.

RADIO Gesichert wird die Diagnose mithilfe der **Sonografie**, die eine echofreie Flüssigkeitsansammlung zwischen den Blättern der Tunica vaginalis testis zeigt (**Abb. 2.10**).

Differenzialdiagnosen: Weitere Differenzialdiagnosen der langsam progredienten **schmerzlosen Hodenschwellung** sind:
- **Spermatozele** (zystische Erweiterung der Samenwege im Nebenhodenbereich mit serösem oder milchig-trübem, spermienhaltigem Inhalt)
- **Varikozele**
- **Hodentumoren**
- **Skrotalhernien**.

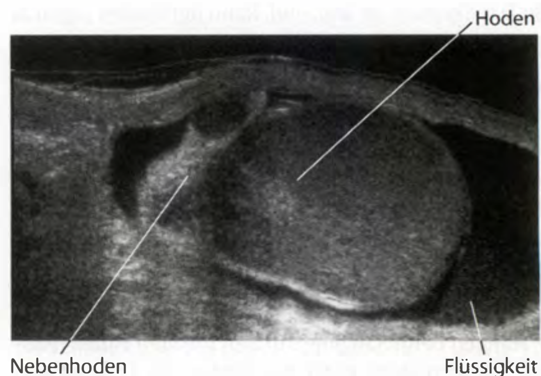


Abb. 2.10 **Hydrozele.** Sonografischer Befund der echofreien Flüssigkeit. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Therapie: Primäre Hydrozelen werden bei erst Persistenz über das 1. Lebensjahr hinaus therapiert, da sich Hydrozelen des Neugeborenen oft innerhalb des ersten Lebensjahres rückbilden, wenn sich der Proc. vaginalis spontan verschließt. Eine Therapie der sekundären Hydrozele ist bei Beschwerden, deutlicher Größenprogredienz und aus kosmetischen Gründen indiziert.

Hydrozelenpunktion und -sklerosierung: Meist ineffektiv, v. a. bei alleiniger Punktion kein dauerhafter Erfolg zu erwarten. Bei Kindern und jungen Erwachsenen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung kontraindiziert.

Operative Abtragung: Über einen skrotalen Zugang kommen unterschiedliche OP-Verfahren zur Anwendung, z. B.:
- Raffung der Hydrozelenwand (OP nach Lord)
- Resektion der Hydrozelenwand (OP nach von Bergmann)
- Umschlagen der Hydrozelenwandränder (OP nach Winkelmann).

2.6.4 Varikozele

DEFINITION Pathologisch erweiterte Venen des Plexus pampiniformis bei fehlenden oder insuffizienten Venenklappen.

Epidemiologie: Die Varikozele ist häufig (ca. **20 %** aller erwachsenen Männer sind betroffen).

Ätiologie: Ursächlich ist eine venöse Abflussbehinderung:
- **primäre (idiopathische) Varikozele:**
  - Kompression der linken V. renalis zwischen Aorta und A. mesenterica superior („proximales Nussknackerphänomen")
  - Kompression der linken V. iliaca (kann ebenfalls Äste der V. spermatica aufnehmen) durch die A. iliaca („distales Nussknackerphänomen")
- **sekundäre (symptomatische) Varikozele:**
  - retroperitoneale Raumforderung mit thrombotischem Verschluss des Plexus pampiniformis
  - Tumorthrombus der linken V. renalis.

MERKE Eine Varikozele entwickelt sich meistens **links**, da die linke V. spermatica im rechten Winkel in die Nierenvene einmündet (rechts: spitzwinklige Mündung).

Klinik und Komplikationen: Varikozelen sind meist asymptomatisch, die Diagnose wird häufig erst im Rahmen der Infertilitätsabklärung gestellt. Bei ausgeprägtem Befund können die Patienten über leichte ziehende Schmerzen und eine Schwellung klagen. Die wichtigste Komplikation ist die **Infertiliät**: Durch den Blutrückstau ist der Hoden unphysiologisch hohen Temperaturen ausgesetzt, die die Keimzellen schädigen.

MERKE Tritt eine Varikozele beim Erwachsenen plötzlich auf und nimmt rasch progredient zu, ist an eine retroperitoneale Raumforderung zu denken.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung wird das äußere Genitale im Liegen, Stehen und während des Valsalva-Pressversuchs inspiziert und palpiert. Dabei **entleeren** sich **idiopathische Varikozelen** im **Liegen** typischerweise, während **symptomatische gefüllt** bleiben. Die Schweregrade der Varikozele sind in **Tab. 2.3** dargestellt.

RADIO

In der **Dopplersonografie** kann der pathologische Reflux nachgewiesen werden. Bei symptomatischer Varikozele sollte unbedingt eine **Sonografie** oder **CT** des **Retroperitoneums** durchgeführt werden.

Gegebenenfalls sollte bei Diagnosestellung ein Spermiogramm angefertigt werden.

Therapie: Eine Therapie ist bei Beschwerden, pathologischem Spermiogramm, ausgeprägter Varikozele und kleinem Hoden angezeigt. Man unterscheidet radiologische von operativen Verfahren:

- zunächst: radiologische antegrade **Varikozelensklerosierung** (**Abb. 2.11**)
- operative Verfahren sind angezeigt, wenn sich die Varikozele nicht innerhalb von 3–4 Monaten nach Sklerosierung zurückbildet:
  - offene suprainguinale, retroperitoneale **Resektion der V. spermatica** mit Resektion der A. spermatica (OP nach Palomo) bzw. ohne Resektion der A. spermatica (OP nach Bernardi)
  - laparoskopische Varikozelenresektion.

Die Therapie der asymptomatischen Varikozele wird durchaus kontrovers diskutiert. Obwohl sich nachweislich die Parameter im Spermiogramm nach einer Therapie bessern können, gibt es bisher keine Untersuchung, die einen Behandlungseffekt hinsichtlich der Verbesserung der erzielten Schwangerschaften belegt.

Tab. 2.3 **Schweregradeinteilung der Varikozele**

Grad	Beschreibung
0	subklinische Varikozele (nur dopplersonografisch nachweisbar)
I	nur unter Valsalva-Manöver sichtbare oder palpierbare Erweiterung
II	tastbare, aber nicht sichtbare Varikozele
III	primär durch die Skrotalhaut sichtbare Varikozele



Abb. 2.11 Linksseitige Varikozele. Vor der Sklerosierung zeigen sich in der Phlebografie (KM i.v.) eine erweiterte Vena spermatica interna sinistra (a) und ein erweiterter Plexus pampiniformis (b). [aus: Thurn, Bücheler, Lackner, Thelen, Einführung in die radiologische Diagnostik, Thieme, 1998]

2.7 Prune-belly-Syndrom

Diese komplexe Fehlbildung wird in der Pädiatrie (S. 569) besprochen.

2.8 Störungen der sexuellen Differenzierung

Siehe Pädiatrie S. 523.

3 Entzündungen

3.1 Unspezifische Harnwegsinfektionen (HWI)

3.1.1 Grundlagen

DEFINITION
- **Harnwegsinfektion** (HWI): Erregerinvasion, -adhäsion und -vermehrung im Urogenitalsystem mit konsekutiver, meist symptomatischer Infektion.
- **unspezifische HWI:** HWI mit histologisch nicht wegweisenden Befunden.

Epidemiologie: Häufigste Entzündungsursache nach den Infektionen der oberen Atemwege. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer.

Einteilung: Nach der Genese unterscheidet man einen **unkomplizierten** (Urogenitalsystem anatomisch und funktionell unauffällig) von einem **komplizierten** (Urogenitalsystem anatomisch und/oder funktionell pathologisch) HWI. Ein komplizierter HWI heilt häufig nur nach erfolgreicher Therapie des urologischen Grundleidens aus.

Darüber hinaus lassen sich HWI nach topografischen Gesichtspunkten einteilen:
- Infektion der unteren Harnwege (Urethritis, Zystitis)
- Infektion der oberen Harnwege (Pyelonephritis): „systemische Erkrankung".

Ätiologie: Das **klassische Erregerspektrum** der unspezifischen HWI umfasst E. coli (ca. 75 %), Proteus spp., Pseudomonas aeroginosa sowie Staphylo- und Enterokokken, seltener sind Klebsiella spp. bzw. Serratia spp. Pilzinfektionen (z. B. Candida) finden sich bevorzugt bei immunsupprimierten Patienten. Bei Urethritis können auch Neisseria gonorrhoeae oder Chlamydien ursächlich sein.

In ca. 80 % d. F. erfolgt die Infektion **aszendierend**, seltener hämatogen, iatrogen (z. B. nach Katheterisierungen, Endoskopien, Biopsien) oder direkt (z. B. vesikovaginale Fistel).

Risikofaktoren: Zu den typischen Risikofaktoren zählen Fehlbildungen des Urogenitalsystems, obstruktive Uropathie (z. B. Steine, Tumoren), funktionelle Störungen (z. B. Blasenentleerungsstörung, vesikoureteraler Reflux), Abwehrschwäche (z. B. Diabetes mellitus, HIV, immunsuppressive Therapie), Stoffwechselstörungen (z. B. Gicht, Hyperkalziämie, Hypokaliämie), chronischer Analgetikaabusus, Katheterisierung und Gravidität.

Klinik:
- unterer HWI: Dysurie, Algurie, Pollakisurie, Hämaturie, bei Kindern Enuresis
- oberer HWI: eingeschränkter Allgemeinzustand, Fieber, Schüttelfrost, schmerzhaftes Nierenlager.

Die Symptome können auch gleichzeitig vorkommen (aszendierende Infektion).

Diagnostik: Die **Basisdiagnostik** des HWI umfasst neben der Anamnese (z. B. frühere Infektionen, Operationen, Sexualverhalten) und klinischen Untersuchung v. a. Laboruntersuchungen:
- **Urinstatus:** Urintrübung, Leukozyturie, Bakteriurie und Erythrozyturie, Nitritnachweis
- **Urinsediment:** Leukozytenzylinder als Hinweis auf eine chronische Pyelonephritis
- **bakteriologischer Erregernachweis** im Urin: Von einer signifikanten Bakteriurie spricht man beim 2-maligen Nachweis von $\geq 10^5$ Keimen/ml Mittelstrahlurin (= „Kass-Zahl").
- **Blutuntersuchung:** Entzündungsparameter (BSG, CRP), Retentionswerte und Blutbild.

MERKE Deutlich erhöhte Entzündungsparameter weisen auf eine Parenchymbeteiligung (Pyelonephritis) hin.

Die **bildgebende Diagnostik** (v. a. Sonografie, i. v.-Urografie, CT, ggf. Miktionszystourethrografie) wird v. a. bei HWI mit Parenchymbeteiligung (akute und chronische Pyelonephritis, abszedierende Infektionen) und zur Ursachenabklärung eingesetzt.

RADIO

Therapie:
- **Allgemeinmaßnahmen:** viel trinken, damit die Harnwege gut durchspült und die Bakterien ausgeschieden werden
- **Antibiotikatherapie:** bei unkomplizierten HWI als Kurzzeittherapie (Einmalgabe bis Behandlung über 3 Tage)
- **Sanierung des Harntrakts:** bei komplizierten Infektionen.

Sonderformen

Asymptomatische Bakteriurie: Bakteriennachweis im Urin ohne klinische Symptomatik eines HWI. Eine asymptomatische Bakteriurie ist **primär kontroll**-, aber **nicht therapiebedürftig**. Eine Ausnahme ist das Auftreten einer asymptomatischen Bakteriurie in der **Schwangerschaft**, die immer **antibiotisch** behandelt werden muss.

Rezidivierende HWI: Von einem rezidivierenden HWI spricht man bei **≥ 4 Neuinfektionen/Jahr** nach zwischenzeitlich ausgeheiltem HWI. Entscheidend ist der Ausschluss auslösender Risikofaktoren. Therapeutisch ist ggf. eine **Langzeitprophylaxe** mit Cotrimoxazol oder Nitrofurantoin in einer viertel bis halben therapeutische Dosierung indiziert. Treten die HWI in zeitlicher Korrelation zum Geschlechtsverkehr auf, erfolgt die Prophylaxe vor oder nach dem GV.

Persistierende HWI: Ausbleibender Therapieerfolg der antibiotischen Behandlung aufgrund eines dauerhaften und sanierungsbedürftigen Keimherds im Bereich der Harnwege (z. B. Nephrolithiasis, chronisch-bakterielle Prostatitis, infiziertes Divertikel, Blasenscheidenfistel). Voraussetzung für einen dauerhaften Therapieerfolg ist die Herdsanierung. Differenzialdiagnostisch muss eine interstitielle Zystitis (S. 648) ausgeschlossen werden.

MERKE **Rezidivierende HWI** sind Neuinfektionen und damit auch immer mit einem neuen Erreger verbunden. **Persistierende HWI** sind Folge eines nichtsanierten Erregerherdes im Bereich des Harntrakts und werden damit immer wieder durch denselben Erreger ausgelöst.

3.1.2 Urethritis

DEFINITION Isolierte Entzündung der Harnröhre.

Ätiologie: Die Urethritis wird meistens durch **sexuell übertragbare Erreger** verursacht. Am häufigsten ist die **nichtgonorrhoische Urethritis** (NGU) durch Chlamydien (C. trachomatis, ca. 40–80 % aller Urethritiden), Mykoplasmen, Ureaplasmen, **Trichomonaden**, Candida albicans und Herpes simplex Typ II. Seltener finden sich Gonokokken (Gonorrhö, s. Infektionserkrankungen S. A 504) oder die klassischen Erreger der HWI (S. 618). Prädisponierend wirken Blasenkatheter, Harnröhrenstrikturen und Diabetes mellitus.

Auch im Rahmen von **Allgemeinerkrankungen** (z. B. Morbus Reiter, s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 455) kann es zu Urethritiden kommen.

Klinik und Komplikationen: Leitsymptome der Urethritis sind **Urethralfluor** (Ausfluss aus der Harnröhre), **Brennen** und **Jucken** in der **Harnröhre** und **Dysurie.** Postinfektiös können **Harnröhrenstrikturen** zurückbleiben. Bei Männern kann es zu einer aszendierenden Entzündung von Prostata und Samenblase kommen. Frauen können durch Keimaszension eine Infektion von Uterus, Eileitern und Ovarien (sog. pelvic inflammatory disease = **PID**) und eine Perihepatitis (**Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom**) entwickeln. Nach durchgemachter Chlamydieninfektion ist das Risiko für eine Eileiterschwangerschaft erhöht, bei beiden Geschlechtern kann es im Anschluss an eine Chlamydieninfektion zur **Sterilität** kommen.

Diagnostik: Entscheidend sind die (Sexual-)Anamnese, körperliche Untersuchung (z. B. Ausfluss, geröteter Meatus) und die mikrobiologische Untersuchung des Urethralausflusses/-abstriches zum Erregernachweis.

MERKE **Eitriges Sekret** deutet auf eine Infektion mit **Gonokokken** oder **Chlamydien** hin, **weißes, dünnflüssiges Sekret** weist eher auf **Mykoplasmen** hin.

Therapie: Patienten mit Urethritis sollten viel trinken und häufig Wasser lassen, um die Harnröhre regelmäßig zu spülen.

Therapie der Wahl ist die **Doxycyclin-Monotherapie für 7 Tage.** Alternativ kann eine kombinierte Antibiotikatherapie mit Doxycyclin für 7 Tage und Ceftriaxon als Einmaldosis durchgeführt werden. Bei der Trichomonadenurethritis wird Metronidazol eingesetzt. Zur Therapie der Gonorrhö s. Infektionserkrankungen S. A 506.

PHARMA

MERKE Vor allem bei Chlamydien und Mykoplasmen kommt es ohne Mitbehandlung des Sexualpartners häufig zu Reinfektionen im Sinne eines „Pingpong-Effekts"!

3.1.3 Zystitis

DEFINITION Lokal auf die Harnblase begrenzter HWI.

Ätiologie: Eine Zystitis entsteht meistens als **aszendierende Infektion** (Erregerspektrum s. S. 618), betroffen sind v. a. Frauen. Weitere Ursachen sind: intensiver, häufiger Geschlechtsverkehr bei Frauen („Honeymoon-Zystitis"), Miktionshindernisse wie Prostatahyperplasie (zunehmende Prävalenz bei älteren Männern), mechanische Reize (z. B. Dauerkatheter), Bestrahlungen (radiogene Zystitis), Zytostatikatherapie (Cyclophosphamid), urogenitale Fehlbildungen, parasitäre Infektionen (Schistosomiasis, s. Infektionserkrankungen S. A 566) sowie Gravidität.

Klinik und Komplikationen: Die klassischen Symptome der Zystitis sind **Dysurie, Pollakisurie, Algurie** und **imperativer Harndrang.** Häufig leiden die Patienten unter schmerzhaften Blasentenesmen (Strangurie) und retropubischen Schmerzen. Fieber besteht i. d. R. nicht, der Allgemeinzustand kann manchmal leicht eingeschränkt sein. Nicht selten besteht eine Makrohämaturie („hämorrhagische Zystitis"). Die wichtigste Komplikation der Zystitis ist eine Keimaszension in die Niere mit Entwicklung einer **Pyelonephritis.**

Diagnostik: Bei der **klinischen Untersuchung** lässt sich häufig ein retropubischer Druckschmerz auslösen, die Nierenlager sind i. d. R. nicht druckschmerzhaft (DD: Pyelonephritis). Entscheidend für die Diagnosestellung ist der **typische Urinbefund** mit Hämaturie, Leukozyturie, Bakteriurie und positivem Nitritnachweis. Zum Erregernachweis wird eine **Urinkultur** angelegt (meist E. coli). Das **Labor** zeigt nur leicht bis moderat erhöhte Entzündungsparameter, deutlich erhöhte Entzündungsparameter weisen auf eine Keimaszension mit Pyelonephritis hin!

Die **Sonografie** zeigt bei der Zystitis evtl. eine gestörte Blasenentleerung mit Restharnbildung. Im hochauflösenden Ultraschall lässt sich eine Schwellung der Harnblasenschleimhaut darstellen. Die oberen Harnwege sind sonomorphologisch unauffällig.

RADIO

Bei rezidivierenden Zystitiden oder komplizierter Zystitis sollte nach Abklingen der akuten Symptomatik eine



Abb. 3.1 **Zystitis infolge eines Blasensteins (Zystoskopie).** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Urethrozystoskopie zur Ursachenabklärung durchgeführt werden (**Abb. 3.1**).

Differenzialdiagnosen:
- Reizblase (S. 648)
- interstitielle Zystitis (S. 648)
- Entzündungen der weiblichen (Adnexitis, s. Gynäkologie S. 330) oder männlichen Adnexe (Prostatitis, S. 623).

Therapie: Zu den wichtigsten **Allgemeinmaßnahmen** zählen reichliche Flüssigkeitszufuhr, häufige Blasenentleerung sowie feuchte, warme Umschläge zur Schmerzlinderung.

PHARMA

Therapie der Wahl ist eine empirische **Antibiotikagabe** als Kurzzeittherapie für 3 Tage mit **Cotrimoxazol** (Trimethoprim und Sulfamethoxazol). Gegebenenfalls ist eine zusätzliche **symptomatische** Therapie mit NSAR und Spasmolytika indiziert.

MERKE Nach Abschluss der Behandlung muss der Urin erneut kontrolliert werden. Eine unzureichend behandelte akute Zystitis kann in eine chronische Zystitis übergehen.

3.1.4 Pyelonephritis

Synonym: bakterielle interstitielle Nephritis

DEFINITION Interstitielle Entzündung von Nierenbecken und -parenchym. Nach ihrem Verlauf unterscheidet man die **akute** (unkompliziert/kompliziert) von der **chronischen** Pyelonephritis.

Akute Pyelonephritis

Ätiologie: Die akute Pyelonephritis entsteht meistens als aufsteigende Infektion durch gramnegative Bakterien (insbesondere E. coli).

Klinik: Klassische Symptome der akuten Pyelonephritis sind **Fieber** und Schüttelfrost, **Flankenschmerzen**, **Dysurie**, **starkes Krankheitsgefühl** und Abgeschlagenheit. Häufig treten gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Subileus auf.

Komplikationen: Gefürchtete Komplikationen sind die Abszedierung (S. 621), der Übergang in eine chronische Pyelonephritis und die Entwicklung einer Urosepsis (S. 654). Sie treten v. a. im Rahmen einer komplizierten Pyelonephritis auf.

MERKE Vor allem **Kinder** und **ältere Menschen** zeigen häufig ein **atypisches Krankheitsbild**. Daher sollte man bei **unklarem Fieber** – insbesondere bei gleichzeitig liegendem Harnblasenkatheter oder bekanntem urologischen Grundleiden – immer auch an eine **Pyelonephritis** denken.

Diagnostik: Anamnestisch sind Symptome einer vorausgegangenen Zystitis (z. B. Pollakisurie, Dysurie) oft richtungsweisend. Der typische Befund bei der klinischen Untersuchung ist das **druck-** und **klopfschmerzhafte Nierenlager** (ein- oder beidseits). Im **Urinstatus** lassen sich eine Mikrohämaturie, Leukozyturie und Bakteriurie nachweisen, der Nitritnachweis ist meistens positiv. Zum **Erregernachweis** wird eine Urinkultur angelegt (meist E. coli). Das **Labor** zeigt moderat bis stark erhöhte Entzündungsparameter (CRP, BSG), die Retentionswerte können v. a. bei beidseitiger akuter Pyelonephritis erhöht sein.

MERKE Wegweisend für die Diagnose der akuten Pyelonephritis ist die **Trias** aus Fieber, Flankenschmerzen und Leukozyturie.

RADIO

Sonografisch erkennt man voluminöse Nieren mit einem aufgelockerten Nierenparenchym („Nierenschwellung"). Im **hochauflösenden Ultraschall** lässt sich evtl. eine Schleimhautschwellung des Nierenbeckens erkennen. Entscheidend ist der Ausschluss einer zugrunde liegenden Harnabflussstörung.

Wichtig sind zudem regelmäßige sonografische Verlaufskontrollen zum Ausschluss einer Abszedierung.

PATHO

Pathologie: Makroskopisch ist die betroffene Niere stark **geschwollen** und herdförmig oder diffus von kleinen, gelben **Mikroabszessen** mit einem hämorrhagischen Randsaum durchsetzt. Auf der Schnittfläche erkennt man **streifenförmige Abszessstraßen**, die vom Mark bis in die Niere ziehen. **Histologisch** ist das Interstitium streifenförmig von Granulozyteninfiltration durchsetzt (entspricht den makroskopisch sichtbaren Abszessstraßen), Tubuli und Sammelrohre sind deutlich dilatiert, das Epithel ist abgeflacht und atrophisch. In der Lichtung der zerstörten Tubuli sammeln sich **hyaline Granulozytenzylinder**. Die Abheilung erfolgt unter narbiger Umwandlung der Mikroabszesse.

Differenzialdiagnosen: Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen (v. a. bei Patienten mit atypischem Krankheits-

bild) zählen Lumbago (s. Orthopädie S. 240) und verschiedene abdominelle Erkrankungen.

Therapie: Zu den wichtigsten **Allgemeinmaßnahmen** zählen Bettruhe, körperliche Schonung und reichlich Flüssigkeitszufuhr. Bei der **komplizierten Pyelonephritis** muss unbedingt das **urologische Grundleiden** beseitigt werden.

PHARMA Bei einer akuten Pyelonephritis muss **sofort** (nach Abnahme der Urinkultur!) eine **antibiotische Therapie** über mindestens 14 Tage eingeleitet werden, die **initial** i. d. R. **parenteral**, später oral appliziert wird. In der initialen parenteralen Therapie werden Cephalosporine der III. Generation (z. B. Ceftriaxon), evtl. in Kombination mit einem Aminoglykosid (z. B. Gentamicin) eingesetzt. Für die orale Therapie eignen sich Gyrasehemmer (z. B. Ciprofloxacin) oder ein Breitspektrumpenicillin (z. B. Amoxicillin). Manchmal benötigen die Patienten eine **antiemetische**, **antipyretische** oder **analgetische** Therapie.

MERKE Mit der **antibiotischen Therapie** muss sofort, also **noch vor Erhalt** des Antibiogramms (= „blinde", kalkulierte Antibiotikatherapie) begonnen werden. Nach Erhalt des Antibiogramms kann dann ggf. umgestellt und gezielt weitertherapiert werden.

Prognose: Die Prognose der adäquat antibiotisch behandelten einmaligen akuten Pyelonephritis ist gut. Rezidivierende Pyelonephritiden können zu einer funktionslosen Schrumpfniere führen.

Chronische Pyelonephritis

DEFINITION Chronisch-interstitielle Nephritis mit und ohne persistierende bakterielle Infektion.

Ätiologie: Eine chronischen Pyelonephritis entwickelt sich praktisch immer durch eine sekundäre bakterielle Besiedlung auf dem Boden einer Harnabflusstörung oder eines vesikorenalen Refluxes.

Klinik und Komplikationen: Die Klinik der chronischen Pyelonephritis ist **unspezifisch** und oft asymptomatisch. Die Patienten klagen u. a. über Abgeschlagenheit, Schwäche und dumpfe Rückenschmerzen. Die wichtigste Komplikation ist die Entwicklung einer **chronischen Niereninsuffizienz** (s. Niere S. A 365).

Diagnostik: Die Diagnosestellung ist schwierig. Mögliche Befunde sind ein pathologischer Urinstatus (Leukozyturie, glg. Bakteriurie), erhöhte Entzündungswerte und bei beginnender Niereninsuffizienz erhöhte Retentionswerte im Blut sowie ein pathologisches Blutbild (renale Anämie).

RADIO In der **Sonografie** und **i. v.-Urografie** zeigen sich typischerweie entzündlich-narbige Nierenveränderungen mit typischen **Kelchdeformationen** und **-verplumpungen**, im Endstadium **zahlreiche Parenchymverkalkungen** und eine **Nierenschrumpfung** mit **eingezogener Oberfläche** („pyelonephritische Schrumpfniere"). Zur Überprüfung der Nierenfunktion wird eine Nierenszintigrafie angefertigt. Zum Refluxausschluss sollte eine Miktionszystourethrografie durchgeführt werden.

PATHO **Pathologie:** Bei der chronische Pyelonephritis ist die Niere **verkleinert**, ihre Oberfläche weist in Folge der abgeheilten und rezidivierenden Mikroabszesse zahlreiche **narbige Einziehungen** auf. **Histologisch** erkennt man herdförmig angeordnete narbige Umbauprozesse im Interstitium, lymphoplasmazelluläre Infiltrate, Tubulusatrophien und Tubulus- und Glomerulusfibrosen. In den Lumina der erhaltenen Tubuli befindet sich ein **kolloidartiges Material**, das dem Nierengewebe ein schilddrüsenartiges Aussehen verleiht. Im Verlauf kommt es zu **Kelchdeformitäten** und Ausbildung der **narbigen Schrumpfniere**.

Therapie: Im Vordergrund steht – wenn möglich – die Therapie des **zugrunde liegenden Abflusshindernisses**. Eine funktionslose pyelonephritische Schrumpfniere sollte bei funktionstüchtiger kontralateraler Niere als potenzieller Infektionsherd **operativ** entfernt werden.

PHARMA Im akuten Schub mit Erregernachweis ist wie bei der akuten Pyelonephritis eine gezielte **antibiotische Therapie** erforderlich. Der Nutzen einer prophylaktischen Langzeitantibiose des Erwachsenen ist fraglich.

Prognose: Eine chronische Pyelonephritis führt häufig zu einer pyelonephritischen Schrumpfniere mit terminaler chronischer Niereninsuffizienz.

Xanthogranulomatöse Pyelonephritis

DEFINITION Sonderform der interstitiellen Entzündung von Nierenbecken und -parenchym unklarer Ätiologie.

Die xanthogranulomatöse Pyelonephritis tritt gehäuft bei **Frauen** auf.. Die **Klinik** ist eher uncharakteristisch, die Patienten leiden u. a. an Fieberschüben, Dysurie und Rückenschmerzen. Eventuell tritt eine Nephrolithiasis und Harnabflussstörung auf. Die xanthogranulomatöse Pyelonephritis lässt sich in der Bildgebung häufig nicht sicher von einem Nierentumor unterscheiden. Daher wird die Diagnose i. d. R. **histologisch** gesichert.

PATHO Pathognomonisch für die xanthogranulomatöse Pyelonephritis ist eine Infiltration des Nierenbeckens und -parenchyms mit **Pseudoxanthomzellen** (fetthaltige Phagozyten), Lymphozyten und Plasmazellen.

Therapie der Wahl ist die **Nephrektomie**.

3.1.5 Abszedierende Infektionen

DEFINITION Unterschiedliche Formen der Abszessbildung im Bereich der Niere, die mit einem schweren septischen Krankheitsbild einhergehen:

- **abszedierende Pyelonephritis:** Komplikation der akuten Pyelonephritis mit Abszedierung und Einschmelzung
- **paranephritischer Abszess:** Abszedierung und Einschmelzung im Bereich der Nierenfettkapsel

- **Nierenabszess:** konfluierende Abszedierung und Einschmelzung im Bereich der Nierenrinde
- **Pyonephrose** („Eitersackniere"): abszediertes Nierenbecken bei aufgebrauchtem oder entzündlich destruiertem Parenchymmantel der Niere.

Ätiologie: Abszedierende Infektionen entstehen entweder infolge **hämatogener Erregerstreuung** (Furunkel, Endokarditis, Mastoiditis) oder als **Komplikation** der **akuten Pyelonephritis** mit Abszedierung des Nierenparenchyms (abszedierende Pyelonephritis/Nierenabszess), die sich auf das Nierenbecken (Pyonephrose) und das umgebende Gewebe (paranephritischer Abszess) ausdehnen kann.

Klinik: Patienten mit abszedierenden Infektionen leiden an **hohem Fieber, Schüttelfrost** und **Flankenschmerzen**. Durch die Abszedierung kann es zu einer **dolenten Vorwölbung** im **Flankenbereich** und **Schonhaltung** der **Wirbelsäule** (konkav zur erkrankten Seite hin) kommen. Patienten mit **Senkungsabszess** entlang des **M. iliopsoas** (Oberschenkelflexor!) halten das Bein in Schonstellung gebeugt. Bei einem paranephritischen Abszess kann sich eine peritoneale Reizung mit Abwehrspannung und gastrointestinalen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen) entwickeln.

Diagnostik: Im **Urinstatus** lassen sich eine Leukozyturie und Bakteriurie nachweisen, das **Labor** zeigt eine Leukozytose und deutlich erhöhte Entzündungsparameter. Thrombo- und Leukopenie weisen auf eine beginnende Sepsis hin.

RADIO

In der **Sonografie** imponiert der Nierenabszess als flüssigkeitshaltige, echoleere oder inhomogene Raumforderung. **CT** und **MRT** zeigen eine unscharf begrenzte Raumforderung mit typischer randständiger Kontrastmittelaufnahme (**Abb. 3.2**). Indirekte Zeichen einer Abszedierung in der **Abdomenleeraufnahme** sind ein verwaschener Psoasrand, Zwerchfellhochstand und Wirbelsäulenverkrümmung.

Bei V.a. hämatogene Streuung muss nach dem Ursprungsherd gefahndet werden.

Therapie: Im Vordergrund steht die **Drainage des Eiterherdes**; abhängig vom Ausmaß der Abszedierung durch

- Sonografie- oder CT-gesteuerte Einlage eines Pigtail-Katheters (perkutane Nierenfistel)
- operative Freilegung und Wunddrainage
- Nephrektomie (bei ausgedehntem Befund mit Organdestruktion).

Antibiotische und **supportive Therapie** wie bei akuter Pyelonephritis (S. 621) bzw. Urosepsis (S. 654).

3.1.6 Nekrotisierende Papillitis („Papillennekrose")

DEFINITION Interstitielle Nephritis mit Papillennekrose.



Abb. 3.2 Pyelonephritis mit beginnender Abszedierung. Man erkennt hypodense Areale mit randständiger KM-Aufnahme. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Ätiologie: Zu den wichtigsten Auslösern einer nekrotisierenden Papillitis zählen chronischer Analgetikaabusus, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, renal-vaskuläre Erkrankungen (Glomerulonephritiden, Vaskulitiden) und ischämische Nekrosen im Rahmen einer akuten Nephritis.

Klinik und Diagnostik: Die klinische Symptomatik ähnelt der einer leichten Pyelonephritis. Bei Abgang von nekrotischem Papillenmaterial können **schubartige** heftige **kolikartige Schmerzen** auftreten.

RADIO

Die **Sonografie** zeigt tpischerweise eine Harnstauung und okkludierendes Papillenmaterial in den Harnleitern. In der **i. v.-Urografie** erkennt man plumpe Nierenkelche und ggf. Umfließungsfiguren im oberen Hohlsystem durch frei flottierendes Nekrosematerial.

Therapie: Antibiotika bei nachgewiesener bakterieller Infektion, Spasmolyse und Analgesie bei Nierenkolik (S. 651). Bei (infizierter) Harnstauungsniere ist eine Harnableitung (z.B. DJ-Harnleiterkatheter) obligat. Bei fulminant septischem Verlauf evtl. Nephrektomie.

3.2 Urogenitaltuberkulose

DEFINITION Manifestation der Tbc-Infektion im Bereich des Urogenitaltrakts (= spezifischer HWI). Spezifische HWI sind Infektionen mit charakteristischen histologischen Veränderungen der Gewebsarchitektur, die auch ohne Erregernachweis oftmals eine Diagnose zulassen.

Epidemiologie: Dritthäufigste extrapulmonale Manifestation der Organtuberkulose mit einer Inzidenz in Deutschland von 1/100 000, v. a. Migranten sind betroffen. Es besteht Meldepflicht.

PATHO

Ätiopathogenese: Am häufigsten manifestiert sich die Urogenital-Tbc als „isolierte Organtuberkulose" im Rahmen der Postprimärtuberkulose (s. Infektionserkrankungen S. A519). In der Regel kommt es zunächst durch hämatogene Erregeraussaat zum Befall des **Nierenparenchyms**. Von dort finden die Erreger dann Anschluss an das Hohlsystem und breiten sich über das Nierenbecken (→ Entwicklung einer offenen Tuberkulose mit Ausscheidung von Leukozyten und Bakterien über den Urin) in Richtung ableitende Harnwege, **Prostata** und **Nebenhoden** aus.

Tab. 3.1 Nierentuberkulose

Stadium	Bezeichnung	Beschreibung
I	parenchymatöses Stadium	disseminierte kleine Herde in beiden Nierenrinden (→ diese Herde können ausheilen oder nach einer Latenzphase in das ulzerokavernöse Stadium übergehen)
II	ulzerokavernöses Stadium	Rindenherde verkäsen, die Bakterien gelangen über die Tubuli in die Nierenpapillen und führen dort zu Ulzerationen und Kavernen mit Durchbruch in das Nierenbeckenkelchsystem (→ offene Nierentuberkulose)
III	destruierendes Stadium	ausgedehnte verkäsende Nierentuberkulose mit fast vollständiger Destruktion des Nierenparenchyms (= funktionslose „Kittniere"); „Mörtelniere" bei Verkalkung des nekrotischen Materials

Man unterscheidet folgende Formen:

- **Nierentuberkulose:** typischerweise stadienhafter Verlauf (**Tab. 3.1**)
- **Harnleitertuberkulose:** Fibrosierung und narbige Stenosierung der Harnleiter; Pyonephrose bei Harnleiterverschluss
- **Blasentuberkulose:** chronische Zystitis mit ulzerösen Schleimhautläsionen, Granulom- und Tuberkelbildung in der Blasenwand, Fibrosierung und Entwicklung einer Schrumpfblase
- **Prostata- und Samenblasentuberkulose:** knotige Organveränderungen, verkäsende Nekrose und Kavernenbildung, im Verlauf Verkalkungen
- **Hoden- und Nebenhodentuberkulose:** entzündliche Obliteration des Ductus deferens, Vergrößerung des Nebenhodens mit käsig-kavernöser Einschmelzung.

Klinik: Die Symptomatik ist uncharakteristisch und umfasst Miktionsbeschwerden (z. B. Pollakisurie), rezidivierende Hämaturien sowie Flanken- und Beckenschmerzen, die häufig von Nachtschweiß und subfebrilen Temperaturen begleitet werden. Im fortgeschrittenen Stadium reduzierter Allgemeinzustand mit deutlichem Gewichtsverlust (DD: maligne Grunderkrankung).

MERKE Die Diagnosestellung einer Urogenitaltuberkulose verzögert sich nicht selten um mehrere Monate, da viele Patienten nur über uncharakteristische Beschwerden klagen oder zunächst asymptomatisch bleiben. Also: Daran denken!

Diagnostik: Der **Urinstatus** zeigt typischerweise eine **sterile Leukozyturie** und **Mikrohämaturie**. Der Erregernachweis in der **Urinkultur** gelingt durch Anzucht auf Spezialnährböden aus Punktat, Eiter oder konzentriertem Morgenurin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Die PCR bringt den Erregernachweis in 1-2 Tagen, allerdings ohne Aussage zur biologischen Aktivität der nachgewiesenen Erreger. Das **Labor** zeigt hohe bis stark erhöhte Entzündungszeichen (CRP, Leukozytose).

RADIO

Sonografie, CT und MRT zeigen bei Nierenbefall typischerweise **stippchenförmige Verkalkungen**, die im Spätstadium konfluieren. In der i. v.-Urografie erkennt man **„mottenfraßähnliche" Kelchdestruktionen** im Bereich der **Pyramidenspitzen** und – bei Ureterbefall – perlschnurartige Stenosen (sog. „Gänsegurgelureter"). Bei Befall der **Prostata** findet man in der **retrograden Urethrografie** eine typische Kavernenbildung (subvesikale Kontrastmitteldepots).

Therapie: Zur tuberkulostatischen Therapie s. Infektionserkrankungen S. A 523. Nach tuberkulostatischer Vorbehandlung können z. B. eine Nephrektomie bei funktionsloser „Kittniere" oder rekonstruktive Eingriffe bei Strikturen vorgenommen werden.

3.3 Prostatitis-Syndrom

DEFINITION Symptomenkomplex unterschiedlicher Ätiologie mit Beschwerden und Schmerzen im Beckenbereich.

3.3.1 Akute bakterielle Prostatitis

Ätiologie: Die **akute bakterielle Prostatitis** entsteht meist als **aszendierende Infektion** mit gramnegativen Stäbchen (insbesondere E. coli, Pseudomonas aeroginosa), seltener als hämatogene Infektion. Zu den **begünstigenden Faktoren** zählen obstruktive Uropathie (Reflux von infiziertem Urin in die Prostata), Diabetes mellitus und Immunsuppression.

Klinik und Komplikationen: Patienten mit akuter bakterieller Prostatitis leiden an Dysurie, Pollakisurie, Algurie, imperativem Harndrang, perinealen Schmerzen und Schmerzen beim Stuhlgang. Als Zeichen der systemischen Infektion treten hohes Fieber und Schüttelfrost auf.

Komplikationen: akuter Harnverhalt, Epididymitis, Urosepsis, Übergang in eine chronisch-bakterielle Prostatitis sowie Prostataabszess.

Diagnostik: Bei der **digital-rektalen Untersuchung** tastet man eine vergrößerte, gespannte, extrem druckschmerzhafte Prostata. Palpable Fluktuationen deuten auf eine Abszedierung hin. Der **Urinstatus** zeigt eine Mikrohämaturie, Leukozyturie und Bakteriurie, häufig mit positivem Nitritnachweis. Ein Erregernachweis ist mittels **Urinkultur** meist möglich. Das **Labor** zeigt moderat bis stark erhöhte Entzündungswerte (CRP) und eine **reversible Erhöhung** des **PSA-Wertes**.

MERKE Schmerzen bei der digital-rektalen Untersuchung sind hochgradig **verdächtig** auf eine **akute Prostatitis**. Eine **Prostatamassage** zur 4-Gläser-Probe (S. 600) ist wegen der Gefahr einer bakteriellen Streuung **kontraindiziert**.

RADIO

Obligat ist ein **transrektaler Ultraschall** (TRUS) zum Ausschluss eines Prostataabszesses.

PATHO

Histologisch findet sich ein **granulozytär infiltriertes** Organ. Durch den Sekretstau bilden sich kleine, lamellär

geschichtete braunschwarze Körperchen (**Corpora amylacea**), die bei Wachstum die Entwicklung einer chronischen Entzündung fördern („Schnupftabaksprostata").

PHARMA

Therapie: Bei akuter bakterieller Prostatitis ist eine **antibiotische Therapie** für 2–4 Wochen (zunächst kalkuliert, später nach Antibiogramm) mit Gyrasehemmern (z. B. Ciprofloxacin), Cephalosporinen der III. Generation (z. B. Ceftriaxon), ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid (z. B. Gentamicin) oder einem Breitspektrumpenicillin (z. B. Amoxicillin) indiziert. Bei schmerzhaftem Stuhlgang sollten **stuhlregulierende Maßnahmen** zur Vermeidung einer sekundären Obstipation eingeleitet werden.

Eine **Blasenentleerungsstörung** wird abhängig von der Restharnmenge medikamentös mittels α-Blocker (Restharnmenge < 100 ml) oder durch Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters (Restharnmenge > 100 ml) behandelt. Ein **Prostataabszess** muss (zusätzlich zur Antibiose) über einen **Pigtail-Katheter** oder **TUR-P** (S. 631) **drainiert** werden.

3.3.2 Chronische bakterielle Prostatitis

Ätiologie: Ursächlich sind rezidivierende bakterielle HWI.

Klinik: uncharakteristische Miktionsbeschwerden, Schmerzen und Druckgefühl in der Becken- und Dammgegend sowie Beschwerden beim Geschlechtsverkehr bzw. Stuhlgang.

Diagnostik:
- **digital-rektale Untersuchung:** meist schmerzhaft, Prostata derb oder weich tastbar
- **4-Gläser-Probe:** Bakterien und Leukozyten im Prostataexprimat und Exprimaturin. Dabei liegt die Keimzahl um mindestens eine 10er-Potenz über der Keimzahl im Mittelstrahlurin.
- **Labor:** moderat erhöhte Entzündungswerte (CRP), reversible Erhöhung des PSA-Wertes.

Therapie: Antibiose mit Gyrasehemmern (Fluorchinolone) über 4–6 Wochen. Bei nichtsanierbarem Befund ist eine **operative Therapie** mittels TUR-P (S. 631) indiziert.

3.3.3 Weitere Erkrankungen des Prostatitis-Syndroms

Chronisches Beckenschmerz-Syndrom (CPPS)

Die Ätiologie ist unbekannt. Unterschieden werden das **chronisch-entzündliche CPPS** (abakteriell) und das **chronisch-nichtentzündliche CPPS** („**Prostatodynie**"), welches ein psychosomatisches Krankheitsbild darstellt.

Die **Klinik** entspricht der chronischen bakteriellen Prostatitis. Zur **Diagnosestellung** dienen standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Symptome und deren Ausprägung (Schmerzen, Miktions- und Lebensqualität). Der Nachweis von Leukozyten im Urin, Prostataexprimat oder Ejakulat dient der Differenzierung zwischen entzündlichem und nichtentzündlichem CPPS. Die **Therapie** erfolgt multimodal symptomatisch mit α-Blockern (z. B. Tamsulosin), Anticholinergika bei starker Drangsymptomatik (z. B. Trospiumchlorid), Analgetika und Muskelrelaxanzien. Beim entzündlichen CPPS werden NSAR (z. B. Diclofenac) eingesetzt.

Asymptomatische entzündliche Prostatitis

Die Ätiologie ist unbekannt. Die Diagnose stützt sich auf den histologischen Nachweis einer entzündlichen Infiltration des Prostataparenchyms (meist Zufallsdiagnose bei beschwerdefreien Patienten im Rahmen einer Prostatastanzbiopsie) und den Leukozytennachweis im Prostataexprimat. Eine Therapie ist nicht erforderlich.

Granulomatöse Prostatitis

Bei der granulomatösen Prostatitis handelt es sich vermutlich um eine **Autoimmunopathie**, die sich gegen Bestandteile des Prostatasekrets richtet. Sie tritt v. a. bei **älteren Männern** nach **mechanischen Eingriffen** an der Prostata auf, bei denen es zu einem Übertritt von Sekret in das Interstitium kommt. **Histologisch** erkennt man ein Infiltrat aus Histiozyten, Leukozyten und Plasmazellen in den zerstörten Drüsenlichtungen. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das **Prostatakarzinom**, von dem sich die granulomatöse Prostatitis i. d. R. nur histologisch abgrenzen lässt.

3.4 Epididymitis

DEFINITION Entzündung des Nebenhodens.

Ätiologie: Aszendierende Erregerinvasion über den Ductus deferens. Ursachen und Erregerspektrum sind altersabhängig. Bei **jungen Männern** finden sich v. a. **sexuell übertragbare Erreger** (meist C. trachomatis, N. gonorrhoeae), bei älteren Männern sind bevorzugt gramnegative Erreger wie E. coli, Enterobacter, Proteus mirabilis ursächlich, wobei eine Prostatahyperplasie oder iatrogene Eingriffe (Katheterisierung, Endoskopie) prädisponierend sind.

Klinik: Die akute Epididymitis ist gekennzeichnet durch eine plötzlich einsetzende, **schmerzhafte Schwellung, Rötung** und **Überwärmung** des **Nebenhodens** (**Abb. 3.3**). Begeitend finden sich häufig Allgemeinsymptome wie **Fieber** und **Abgeschlagenheit**. Schmerzen strahlen oft entlang des Samenstrangs in die Leiste aus.

MERKE Klinisch äußert sich die akute Epididymitis meist als **„akutes Skrotum"** (S. 651).

Komplikationen: Abszedierung, Übergang in eine **chronische Epididymitis** und die **Infertilität** durch Entwicklung narbiger Samenstrangstenosen.

Diagnostik: Bei der **klinischen Untersuchung** lässt sich ein massiv druckschmerzhafter Nebenhoden tasten, der sich häufig nicht mehr vom Hoden abgrenzen lässt. Eine tastbare Fluktuation deutet auf eine Abszedierung hin. Das

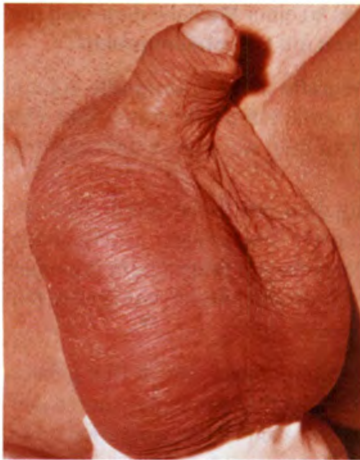


Abb. 3.3 Akute Epididymitis. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Hochheben des Hodens wirkt schmerzlindernd (→ **positives Prehn-Zeichen**).

Im **Urinstatus** finden sich eine Mikrohämaturie, Leukozyturie und evtl. Nitrit- und Erregernachweis. Bei einer Infektion mit Chlamydien oder Gonokokken (sexuell aktive Männer) gelingt ein direkter Erregernachweis meist nicht (negative Urinkultur). Das **Labor** zeigt eine Leukozytose und moderat bis stark erhöhte Entzündungsparameter (CRP, BSG).

RADIO

Die (farbcodierte Duplex-)**Sonografie** zeigt typischerweise einen aufgetriebenen, echodichten Nebenhoden, häufig mit Begleithydrozele und Hypervakularisation. Der sonografische Ausschluss einer Abszedierung (echoarme Raumforderung) und die Restharnbestimmung sind obligat.

Differenzialdiagnosen: Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen gehören **Hodentorsion**, Hodentumor sowie Hydro-, Spermato- und Varikozele.

MERKE Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die Hodentorsion.

Therapie: Als **Allgemeinmaßnahmen** sollten eine Hochlagerung (hängt der Hoden nach unten, verstärkt der Zug am Samenstrang den Schmerz) und Kühlung des Hodens durchgeführt werden.

PHARMA

Sofortige kalkulierte Antibiotikatherapie (später ggf. Umstellung gemäß Antibiogramm):

- **Kinder:** i. v.-Gabe von Breitspektrumpenicillinen (z. B. Piperacillin), bei schweren Infektionen ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid (z. B. Gentamicin) oder Cephalosporinen der III. Generation (z. B. Ceftriaxon). Aminoglykoside sollten nicht länger als 5–7 Tage gegeben werden (Oto- und Nephrotoxizität).
- **junge Männer:** Doxycyclin-Monotherapie (p. o. über 7 Tage) oder Kombinationstherapie aus Doxycyclin und Ceftriaxon (i. m.-Einmaldosis)
- **ältere Männer:** Gyrasehemmer (z. B. Ciprofloxacin p. o.) oder Cephalosporine der III. Generation (z. B. Ceftriaxon i. v.), ggf. in Kombination mit einem Aminoglykosid (z. B. Gentamicin i. v.) oder Breitspektrumpenicillins (z. B. Amoxicillin p. o.).

Begleitend können NSAR gegen die Schmerzen verabreicht werden.

Bei gestörter Blasenentleerung mit Restharnbildung wird ein suprapubischer Blasenkatheter angelegt. Bei Abszedierung ist eine skrotale Epididymektomie indiziert.

MERKE Ist im Rahmen einer Hodenfreilegung ein **malignes Geschehen** im Bereich des Hodens **nicht sicher** auszuschließen, sollte im Zweifelsfall immer die **inguinale Freilegung** erfolgen.

3.5 Orchitis

DEFINITION Entzündung des Hodens.

Ätiologie: Am häufigsten wird die akute Orchitis durch eine **hämatogene Streuung** von Viren (z. B. Mumps, Varizellen, Coxsackie) oder Bakterien (z. B. Pneumo-, Gonokokken, Mykobakterien) ausgelöst. Seltener tritt sie als **Begleitorchitis** im Rahmen einer Epididymitis (sog. **Epididymorchitis**) auf.

Klinik: Die akute Orchitis kann als **akutes Skrotum** imponieren. Sie ist häufig schwer von einer Epididymitis zu differenzieren. Typisch sind die plötzlich einsetzende, schmerzhafte Schwellung und Rötung des Hodens mit Fieber und Abgeschlagenheit. Bei Mumpsorchitis sind außerdem die Ohrspeicheldrüsen schmerzhaft geschwollen (z. B. Schmerzen beim Kauen).

Komplikationen:
- Abszedierung
- Fertilitätsverlust (besonders häufig bei Mumpsorchitis im Erwachsenenalter!).

Diagnostik: Bei der **klinischen Untersuchung** tastet man einen vergrößerten, druckschmerzhaften Hoden. Im **Labor** zeigen sich moderat erhöhte Entzündungswerte (CRP), nach durchgemachter Mumpsparotitis lassen sich evtl. erhöhte spezifische Antikörper-Titer nachweisen.

Die **Sonografie** zeigt typischerweise einen aufgetriebenen, hypervaskularisierten Hoden. RADIO

Differenzialdiagnosen: Ausgeschlossen werden müssen insbesondere eine Hodentorsion sowie ein Hodentumor (bei subakutem Verlauf).

Therapie:
- Hochlagerung und Kühlung des Hodens, evtl. Gabe von α-Interferon oder Kortikosteroiden
- Antibiose bei bakterieller Genese
- operative Freilegung bei Abszedierung.

3.6 Sexuell übertragbare Infektionen

Siehe Gynäkologie und Geburtshilfe S. 332.

3.7 Retroperitonealfibrose (Morbus Ormond)

DEFINITION Zunehmende Fibrosierung und fibrotischer Umbau des Retroperitonealraumes mit Ummauerung und Stenosierung von Ureteren, Nerven und Gefäßen.

Ätiologie:
- idiopathisch (Ormond-Syndrom)
- sekundär nach Bestrahlung, benachbarte Entzündungen oder Tumoren, medikamentös induziert (z. B. Methylsergid, Phenacetin).

Klinik: Zu Beginn ist die Retroperitonealfibrose i. d. R. asymptomatisch, evtl. klagen die Patienten über leichte, dumpfe Flanken- oder Rückenschmerzen. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer **Medialverlagerung** und **Stenosierung** der **Ureteren** mit **Harnstauungsniere**.

RADIO

Diagnostik: In der **Sonografie** und **i. v.-Urografie** erkennt man die nach medial verlagerten Harnleiter und eine Harnstauung. Die **CT** dient dem Ausschluss tumorbedingter Stenosen.

PATHO

Histologisch sind initial unspezifische entzündliche Infiltrate nachweisbar, später überwiegen Granulations- und faserreiches Bindegewebe. Im Endstadium imponiert die Erkrankung durch fibrotische, derbe, weißgraue Bindegewebsplatten.

Therapie: Zunächst kann ein konservativer Therapieversuch mit Glukokortikoiden oder Tamoxifen unternommen werden. Verfahren der Wahl ist die **„operative Ureterolyse"**, bei der die Harnleiter nach lateral und intraperitoneal verlagert werden. Bei ausgeprägter Fibrose oder Rezidiv erfolgt eine Autotransplantation der Niere ins kleine Becken oder Anlage eines Harnleiterileuminterponats.

4 Tumoren

Die Tumoren der Niere (S. A644), der Nebenniere (S. A643) und des Retroperitoneums (S. A648) werden im Kapitel Neoplastische Erkrankungen besprochen.

4.1 Tumoren des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege

4.1.1 Grundlagen

PATHO

90 % der malignen Tumoren des Nierenbeckens, Ureters und der Harnblase nehmen ihren Ursprung vom **Urothel** bzw. Übergangsepithel (= **Urothelkarzinome**). Selten sind Plattenepithel- bzw. Adenokarzinome und Sarkome. Die meisten Urothelkarzinome wachsen **papillär-exophytisch**. Typisch für die Urothelkarzinome ist ihr **multizentrisches Auftreten**, > ⅓ der Patienten weist multiple Tumoren in Harnblase (häufigste Lokalisation), Nierenbecken und Uretern auf.

Epidemiologie: Der Altersgipfel der Urothelkarzinome liegt in der 6.–7. Lebensdekade, Männer sind etwa doppelt bis 3-fach so häufig betroffen wie Frauen.

Risikofaktoren:
- **Nikotinabusus** (!)
- (berufliche) Exposition gegenüber **aromatischen Aminen** (Farb- und Kunststoffindustrie)
- chronische Irritationen der Blasenschleimhaut: chronische Entzündungen (z. B. Bilharziose) oder Fremdkörper (z. B. Blasendauerkatheter, Blasensteine) prädisponieren v. a. für Plattenepithelkarzinome
- Medikamente: Phenacetinabusus (v. a. Nierenbeckentumoren), Cyclophosphamid (v. a. Harnblasentumoren).

Klinik: Typisch ist die **schmerzlose Makrohämaturie.** Durch abgehende Tumorpartikel oder Blutkoageln kann sich eine Nierenbeckentamponade mit Flankenschmerzen oder Koliken entwickeln. Bei Blasentamponade, blasenhalsnah gelegenem Urothelkarzinom oder Carcinoma in situ der Harnblase können die Patienten an Unterbauch- oder dysurischen Beschwerden leiden.

MERKE **Jede schmerzlose Makrohämaturie** ist bis zum Beweis des Gegenteils **verdächtig** auf das Vorliegen eines Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege.

Metastasierung: Das Urothelkarzinom metastasiert frühzeitig lymphogen in die regionären und retroperitonealen Lymphknoten, hämatogen in Lunge, Leber und Knochen erst später.

Diagnostik: Für alle Urothelkarzinome im Bereich der Niere und ableitenden Harnwege gelten dieselben Kriterien zur Diagnostik. Um einen möglichen Zweittumor auszuschließen, muss bei entsprechendem Verdacht immer der gesamte Harntrakt untersucht werden.

Urindiagnostik: Urinzytologie, auch als sog. „Spülzytologie" aus dem Nierenbecken oder der Harnblase. Entscheidend v. a. zur Beurteilung flächig wachsender Tumorvorstufen (z. B. Carcinoma in situ).

RADIO

Sonografie: Typische Befunde sind:
- Blasentumoren: unregelmäßige, exophytisch-wachsende, von der Blasenwand ausgehende Raumforderungen, die in das Blasenlumen hineinragen



Abb. 4.1 Retrograde Ureteropyelografie eines Urothelkarzinoms des rechten Nierenbeckens. [aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

- Nierenbecken-/Harnleitertumoren: evtl. Zeichen einer Harnstauung des oberen Harntrakts bei infiltrativem Wachstum

i. v.-Urografie und retrograde Ureteropyelografie: Unregelmäßige, teils mottenfraßähnliche Füllungsdefekte (**Abb. 4.1**).

CT: Zusätzliche Abklärung infiltrierter Nachbarstrukturen.

Endoskopie:

- **Urethrozystoskopie** zur Beurteilung von Harnblase und Urethra, evtl. Kombination mit photodynamischen Methoden (Instillation von fluoreszierenden Farbstoffen in die Blase)
- **Ureterorenoskopie** zur Beurteilung von Ureteren und Nierenbecken.

Biopsie: Bei endoskopisch auffälligem Schleimhautbefund sowie auffälliger Zytologie wird eine Biopsie mit anschließender histologischer Beurteilung durchgeführt.

RADIO

Staging: Zum Staging werden eingesetzt:

- **Sonografie und Abdomen-CT:** Diagnostik von abdominellen und retroperitonealen Lymphomen und Filiae
- **CT-Thorax:** Beurteilung der thorakalen Lymphknoten und eventueller Lungenmetastasen.
- **Skelettszintigrafie:** fakultativ, je nach Situation und Symptomatik zur Abklärung eventueller Knochenmetastasen.

Nachsorge: engmaschige Nachsorge alle 3–6 Monate, abhängig von der Tumorlokalisation: Urethrozystoskopie, Urinzytologie und Sonografie und eine jährliche i. v.-Urografie.

4.1.2 Nierenbecken- und Harnleiterkarzinome

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 4.1**.

Tab. 4.1 TNM-Klassifikation des Nierenbecken- und Harnleiterkarzinoms (UICC 2010)

Stadium	Beschreibung
T-Kategorie	
Tis/Cis	Carcinoma in situ
Ta	papilläres, nichtinvasives Karzinom
T1	Infiltration des subepithelialen Bindegewebes
T2	Infiltration der Tunica muscularis
T3	Infiltration des peripelvinen/periureteralen Fettgewebes oder des Nierenparenchyms jenseits der Tunica muscularis
T4	Infiltration von Nachbarorganen/perirenalem Fettgewebe
N-Kategorie	
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre, regionäre Lymphknotenmetastase ≤ 2 cm
N2	eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen > 2 cm und ≤ 5 cm
N3	eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen > 5 cm
M-Kategorie	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Therapie: Prinzipiell sollte bei jedem Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom unabhängig vom Tumorstadium eine **Operation** angestrebt werden:

- **radikale Nephroureterektomie** (Standardverfahren): Totalentfernung der Niere und des Harnleiters unter Mitnahme einer Blasenmanschette (= intramuraler Harnleiteranteil mit Harnleiterostium)
- **Harnleiterteilresektion mit Ureterozystoneostomie** (Neueinpflanzung des Harnleiters in die Blase): ausschließlich bei kleinen, distalen Harnleitertumoren
- **Laserung:** nur in Ausnahmesituationen (hohes Operationsrisiko, Vorhandensein nur einer Niere und hohes Alter) bei kleinen Tumoren.

Bei metastasierten und inoperablen Tumoren ist eine **palliative Chemotherapie** indiziert, z. B. mit Cisplatin und Gemcitabine oder als Gemcitabine-Monotherapie.

PHARMA

Prognose: Im frühen Tumorstadium ist die Prognose relativ gut (Ta–T1: 5-JÜR 80–100 %, T2: 5-JÜR: 70 %). Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium haben eine schlechte Prognose.

4.1.3 Harnblasenkarzinome

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei etwa 20–30/100000/Jahr. Das Harnblasenkarzinom macht etwa 3 % aller malignen Tumoren aus und ist nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor des Urogenitaltrakts. Beim Mann ist das Harnblasenkarzinom nach Prostata-, Darm- und Lungenkrebs der vierthäufigste bösartige Tumor.

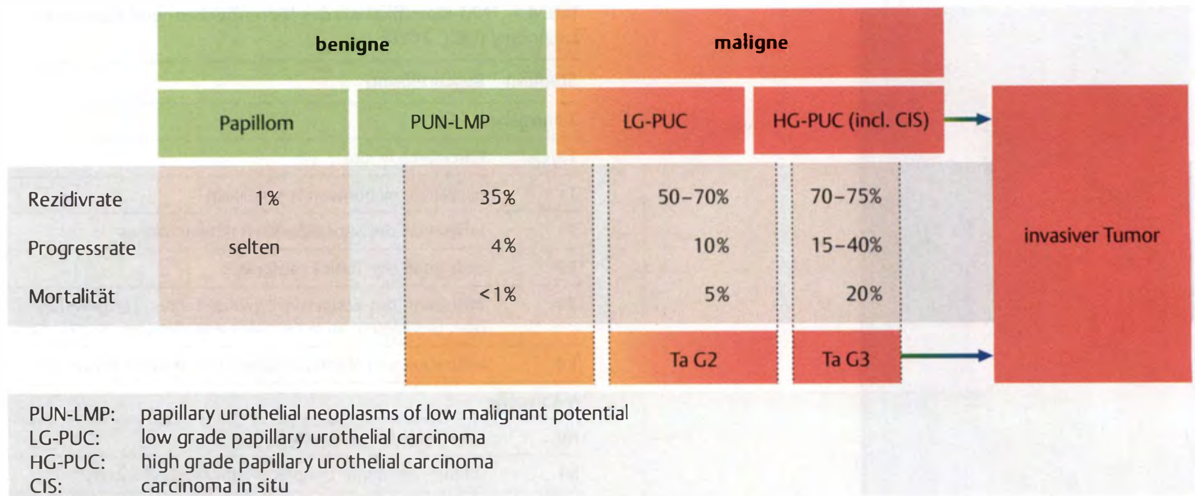


Abb. 4.2 Harnblasentumoren nach WHO-Klassifikation 2004.

Tab. 4.2 TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms (UICC 2010)

Stadium	Beschreibung
T-Kategorie	
Tis/Cis	Carcinoma in situ
T 1	Infiltration des subepithelialen Bindegewebes (bis Lamina propria)
T 2	Infiltration der Tunica muscularis: • T 2a: Infiltration der inneren, oberflächlichen Hälfte der Muskulatur • T 2b: Infiltration der äußeren Hälfte der Muskulatur
T 3	Infiltration des perivesikalen Fettgewebes jenseits der Tunica muscularis: • T 3a: mikroskopische Infiltration • T 3b: makroskopische Infiltration
T 4	Infiltration von Nachbarorganen: • T 4a: Infiltration von Prostata, Uterus oder Vagina • T 4b: Infiltration von Becken- oder Bauchwand
N-Kategorie	
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	solitäre, regionäre Lymphknotenmetastasen ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
N2	solitäre, regionäre Lymphknotenmetastasen > 2 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung oder mehrere Lymphknotenmetastasen (nicht > 5 cm in größter Ausdehnung)
N3	solitäre oder mehrere Lymphknotenmetastasen > 5 cm
M-Kategorie	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Ätiopathogenese: 90–95 % der Harnblasentumoren sind Urothelkarzinome. Zu den Risikofaktoren s. S. 626. In ca. 70 % d. F. tritt das Harnblasenkarzinom an der Blasenhinter- oder -seitenwand auf.

Stadieneinteilung: Harnblasentumoren werden sowohl nach TNM (UICC 2010, **Tab. 4.2**) als auch ihrem histologischen Tumortyp (WHO 2004) eingeteilt in oberflächliche und fortgeschrittene invasive Karzinome. Bei Erstdiagnose sind 80 % oberflächlich und 20% invasiv.

Histologisches Tumortyping: Im Folgenden ist das WHO-Tumortyping nichtinvasiver urothelialer Tumoren von 2004 dargestellt, die ältere Bezeichnung ist zur besseren Orientierung in eckiger Klammer ebenso aufgeführt (s. auch **Abb. 4.2**):

- Papillom: nichtinvasive, papilläre Neoplasie
- PUNLMP: nichtinvasive papilläre urotheliale Neoplasie mit niedriger maligner Potenz (früher: bis TaG 1)
- Low Grade: nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom (früher: TaG1, TaG2)
- High Grade: nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom (früher: TaG2, TaG3)
- Carcinoma in situ.

Therapie: Die **Initialtherapie** (**TUR-B**) ist gleichzeitig auch der letzte Schritt der Diagnostik, da erst durch die histopathologische Aufarbeitung des Resektates das genaue Tumorstadium ermittelt und ein definitiver Behandlungsplan erstellt werden kann!

Nichtmuskelinvasives Blasenkarzinom (Ta und T 1):

- **TUR-B:** Transurethrale Elektroresektion bis tief in die T. muscularis der Harnblase zur vollständigen Tumorentfernung. Bei inkompletter Erstresektion, sehr ausgedehntem Lokalbefund und unsicherer Tumorfreiheit sollte nach 4–6 Wochen eine **planmäßige Nachresektion** (erneute Elektroresektion der vorresezierten Areale in der Tiefe) erfolgen.
- **adjuvante Maßnahmen:** postoperative **Instillation** von **Mitomycin** oder **BCG** (attenuiertes Mykobakterium) in die **Harnblase** zur Senkung der Rezidivneigung (oberflächliche Tumoren haben eine hohe Rezidivrate von bis zu 70 %!)

- **radikale Zystektomie:** nur sehr selten bei transurethral nicht beherrschbarem Befund indiziert. Das T1-Karzinom stellt einen Grenzfall zwischen blasenerhaltendem Vorgehen (→ TUR-B) mit anschließender BCG-Therapie und ablativem Vorgehen i. S. einer radikalen Zystektomie dar. Hier muss im Einzelfall entschieden werden.

Carcinoma-in-situ: **Topische Immuntherapie** der Harnblase mit **BCG-Instillationen** über 3–6 Monate, anschließend erneute Biopsie der Blasenschleimhaut. Bei persistierendem CIS sollte die Therapie wiederholt werden. Persistiert das CIS auch nach dem 2. Behandlungszyklus, ist die radikale Zystektomie indiziert.

Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (ab T2): Therapie der Wahl ist die **radikale Zystektomie.** Beim Mann werden die Harnblase inklusive Prostata und Samenbläschen entfernt; bei der Frau Harnblase, Uterus und vordere Scheidenwand. Zusätzlich werden i. d. R. die regionären pelvinen Lymphknoten ausgeräumt. Anschließend erfolgt eine entsprechende Harnableitung.

Bei multimorbiden Patienten oder inoperablem Lokalbefund kann alternativ eine **kombinierte, palliative Chemo-** (Cisplatin/Gemcitabine oder Gemcitabine-Monotherapie) und **Strahlentherapie** durchgeführt werden. Vor Behandlungsbeginn kann außerdem zur Verhinderung einer Kloakenbildung eine ein- oder beidseitige Ureterokutaneostomie angelegt werden.

Therapie des metastasierten Blasenkarzinom (M1):
- palliative Chemotherapie (s. o.)
- palliative Zystektomie bei rezidivierenden Blutungen und Blasentamponaden, ggf. mit Urethrektomie zur Symptomenkontrolle.

Prognose: Beim oberflächlichen Urothelkarzinom beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 90 %, beim muskelinvasiven ca. 55 % und beim metastasierten < 20 %.

4.1.4 Urethramalignome

Epidemiologie: Selten; Auftreten v. a. in der 2. Lebenshälfte. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen.

PATHO

Histologisch handelt es sich meistens um Karzinome (Plattenepithel-, Urothel- und Adenokarzinome). Seltener sind Sarkome, Melanome oder Plasmozytome.

Klinik: Klinisch stehen obstruktive Blasenentleerungsstörungen, Mikro- und Makrohämaturie und Dysurie im Vordergrund. Abszedierungen und Fistelungen sind möglich.

Metastasierung: Vorwiegend **lymphogen.** Tumoren der proximalen Harnröhre metastasieren in die pelvinen, Tumoren der distalen Harnröhre in die oberflächlichen und tiefen inguinalen Lymphknoten.

Diagnostik: Das wichtigste diagnostische Mittel ist die **Endoskopie** mit **Biopsieentnahme.** Zusätzlich: Palpation der Urethra bei der Frau, Urin- und Urethralsekretzytologie, retrograde Urethrografie (beim Mann) sowie CT/MRT des Beckens.

Therapie: Tumoren der Urethra werden i. d. R. operativ behandelt.
- **Tumoren der vorderen Harnröhre:** Penisteilresektion beim Mann, evtl. Teilresektion der Urethra bei der Frau
- **Tumoren der hinteren Harnröhre:** Urethrektomie, pelvine Lymphadenektomie und radikale Zystektomie mit supravesikaler Harnableitung.

In einem sehr frühen Tumorstadium und bei kleinem Lokalbefund kann alternativ eine Lasertherapie, bei Inoperabilität eine Radiotherapie durchgeführt werden.

4.2 Prostatatumoren

4.2.1 Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Synonym: Prostataadenom

DEFINITION Gutartige, knotige Vergrößerung der Prostata über das normale Volumen von 20–30 ml, die mit einer obstruktiven Blasenentleerungsstörung einhergeht.

Epidemiologie: Unter den 60-jährigen Männern weisen etwa 60 % eine klinisch manifeste BPH auf. Bei den über 80-Jährigen sind es > 80–90%.

Einteilung: Nomenklatur der Prostatahyperplasie:
- **LUTS** („lower urinary tract symptoms"): obstruktive oder irritative Miktionsbeschwerden
- **BOO** („bladder outlet obstruction"): urodynamisch nachgewiesene Blasenentleerungsstörung
- **BPE** („benign prostatic enlargement"): Prostatavergrößerung > 30 ml
- **BPHS** („benign prostatic hyperplasie syndrome"): Prostata-Syndrom (LUTS + BOO + BPE).

Die Nomenklatur der Prostatahyperplasie ist uneinheitlich und die Übergänge zwischen den einzelnen Definitionen sind fließend.

PATHO

Ätiopathogenese: Für die Entstehung der BPH gibt es unterschiedliche Hypothesen. Als gesichert gilt eine **Verschiebung** des **Testosteron/Östrogen-Verhältnisses zugunsten** des **Östrogens** beim Mann in der 2. Lebenshälfte.

Zudem ist eine vermehrte Aktivität der 5α-Reduktase feststellbar, welche Testosteron in das biologisch weitaus wirksamere Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt. Dadurch proliferiert das Prostatagewebe insbesondere in der periurethralen Übergangszone. Die Volumenzunahme im Bereich der prostatischen Harnröhre behindert schließlich die **Blasenentleerung.**

Klinische Pathologie: **Makroskopisch** erscheint die Prostata vergrößert und knotig. Durch den knotigen Gewebeumbau wird im Verlauf die Harnröhre eingeengt (Harnabflussstörung), daneben entwickelt sich ein Sekretrückstau. Außerdem können u. U. auch Gefäße komprimiert werden, was zu ischämischen Nekrosen führt. Aus der durchlöcherten Schnittfläche fließt ein milchiges Sekret

ab. **Histologisch** erkennt man in der Übergangszone erweiterte Drüsen und eine Proliferation der glatten Muskelzellen.

Klinik: Die BHP führt zu:

- **obstruktiven Miktionsstörungen** mit abgeschwächtem Harnstrahl, Nachträufeln und Restharnbildung
- **irritativen Miktionsstörungen** wie Pollakisurie, Nykturie, Dysurie, imperativem Harndrang und dem Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung.

MERKE Die BHP ist die häufigste Ursache der Blasenentleerungsstörung beim Mann.

Man kann 3 verschiedene Stadien (nach Alken) abgrenzen:

- **Stadium I:** Reizstadium; Obstruktion und Irritation, keine Restharnbildung
- **Stadium II:** Restharnbildung; beginnende Dekompensation des Blasenmuskels
- **Stadium III:** Dekompensation; Harnverhalt, Überlaufinkontinenz oder Harnstauungsnieren mit resultierender Niereninsuffizienz.

Komplikationen:

- Mikro- und Makrohämaturie (z. B. aus sog. Blasenhalsvarizen = kräftige oberflächliche Prostatavenen im Blasenhalsbereich)
- akuter Harnverhalt (S. 650)
- Harnblasentrabekulierung mit Ausbildung einer Balkenblase (durch kompensatorische Detrusorhypertrophie)
- Ausbildung von Pseudodivertikeln der Harnblase (Ausstülpungen der Schleimhaut durch den pathologisch erhöhten Blasenbinnendruck bei der Miktion)
- rezidivierende Harnwegsinfekte (v. a. bei Restharnbildung)
- Blasensteinbildung
- sekundäre Harnstauungsnieren mit progredienter Niereninsuffizienz
- Ischuria paradoxa (Überlaufinkontinenz).

Diagnostik: Die Symptomatik wird mithilfe des standardisierten **IPSS-Fragebogens** (Fragen zu Blasenentleerung, Miktionsfrequenz und -qualität) erfasst und die Patienten in 3 Gruppen (gering, mäßig oder ausgeprägt symptomatisch) eingeteilt.

In der **digital-rektalen Untersuchung** tastet man eine vergrößerte (ggf. auch asymmetrische), weiche, allseits gut abgrenzbare und gegenüber der Rektumschleimhaut verschiebliche Prostata. Der Sulkus kann weitestgehend verstrichen sein. Im **Labor** werden das Blutbild, Gerinnungsparameter, Serumelektrolyte, Retentionswerte und der PSA-Wert (bei BPH erhöht) bestimmt. **Urinstatus** und **Urinkultur** dienen in erster Linie dem Infektausschluss.

MERKE Digital-rektaler Tastbefund:

- benigne Prostatahyperplasie: Konsistenz ähnlich Daumenballen (prall-elastisch)
- Prostatakarzinom: Konsistenz ähnlich Knochen oder Holz (derb, hart).

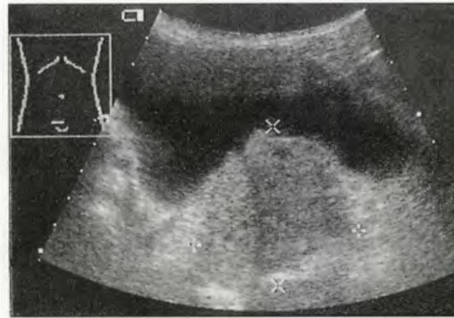


Abb. 4.3 **Sonografischer Befund bei benigner Prostatahyperplasie (Querschnitt).** [aus: Schmidt, Sonografische Differenzialdiagnose, Thieme, 2002]

Eine genaue Beurteilung und Größenbestimmung der Prostata gelingt mithilfe des **transabdominellen** oder **transrektalen Ultraschalls** (**Abb. 4.3**). Bei unklaren Befunden können CT oder MRT indiziert sein (selten).

RADIO

Weiterführende Maßnahmen:

- **Uroflowmetrie:** verlängerte Miktionszeit und eingeschränkte maximale Flussrate
- **Urethrozystoskopie:** Ausmaß der Obstruktion und sekundäre Veränderungen an den Harnblase.

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das **Prostatakarzinom** (S. 631). Darüber hinaus kommen infrage: chronische Prostatitis (S. 624), neurogene Blasenentleerungsstörungen (S. 643), Blasensteine oder Fremdkörper und eine Harnröhrenstriktur.

Therapie: Die Stufentherapie richtet sich nach der Symptomatik des Patienten, die sich aus dem individuellen Leidensdruck und den quantitativ erfassbaren Parametern (z. B. IPSS-Wert, maximale Harnflussrate, Restharnbildung) zusammensetzt.

Konservative Therapie: Eine medikamentöse Therapie ist ausschließlich bei Patienten **ohne** Restharnbildung, Harnverhalt oder Harnstauungsniere indiziert. Eingesetzt werden:

PHARMA

- **Phytotherapeutika** (z. B. Brennnesselwurzel, Kürbissamen): Wirksamkeit nicht nachgewiesen
- **selektive α_1-Rezeptorblocker** (z. B. Alfuzosin, Tamsulosin): Sie senken den Tonus der glatten Muskulatur am Blasenausgang und sind eher bei Patienten mit relativ kleinvolumiger Prostata (< 40–50 ml) indiziert.
- **5α-Reduktasehemmer** (z. B. Finasterid) hemmen über eine Blockade der 5α-Reduktase die intrazelluläre Umwandlung von Testosteron in seine Wirkform Dihydrotestosteron (DHT) und führen so zu einer Verkleinerung der Prostata. Sie werden vornehmlich bei Patienten mit großvolumiger Prostata (> 40–50 ml) eingesetzt.

Operative Therapie: Absolute OP-Indikationen sind rezidivierende Harnverhalte, chronisch erhöhte Restharnwer-

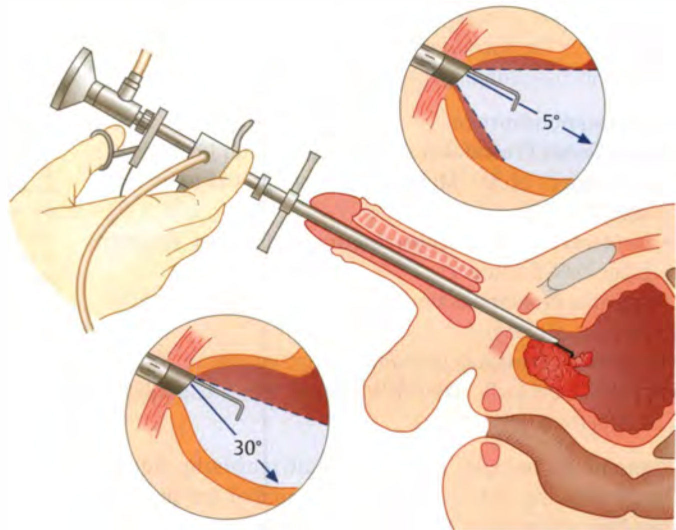


Abb. 4.4 **Transurethrale Elektroresektion der Prostata.** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

te, sekundäre Harnstauungsnieren und ein individuell starker Leidensdruck.

MERKE Bei Harnstauungsniere sollte vor einem operativen Eingriff eine Harnableitung erfolgen (z. B. mittels suprapubischem Blasenkatheter) und die Rückbildung der Ektasie der oberen Harnwege abgewartet werden.

Die **transurethrale Elektroresektion der Prostata** (**TUR-P, Abb. 4.4**) ist der Goldstandard und wird bis zu einer Prostatagröße von etwa 80–100 ml eingesetzt. Dabei wird mithilfe eines Resektoskops die Prostata unter Belassen der „chirurgischen Kapsel" in kleinen Portionen abgetragen. Ein dauerhafter Behandlungserfolg ist gegeben.

Komplikationen können sein ein TUR-Syndrom (v. a. bei großen Prostataadenomen, s. u.), Blutungen, Kapselperforation, Verletzungen von Harnröhre und Schließmuskel, Inkontinenz, Blasenhalssklerose, Harnröhrenstriktur und retrograde Ejakulation. Unter Antikoagulanzientherapie darf eine TUR-P nicht durchgeführt werden. Das **TUR-Syndrom** („Wasservergiftung") entsteht durch Einschwemmung der elektrolytfreien Spülflüssigkeit in das venöse System im Rahmen der TUR-P. Typische Symptome sind Müdigkeit, Hyperhydratation und Hyponatriämie mit der Gefahr des Lungenödems. Therapie der Wahl ist die Ausschwemmung der Spülflüssigkeit durch Diuretika (z. B. Furosemid) unter gleichzeitiger Substitution von NaCl.

Die **offene Prostataadenomenukleation** ist bei Patienten mit großem Prostataadenom (> 100 ml) indiziert. Die Prostataadenomenukleation kann über einen trans- oder extravesikalen Zugang erfolgen.

- retropubisch-extravesikal (nach Millin): retropubische Eröffnung der Prostatakapsel mit anschließender digitaler Enukleation des Adenoms und erneutem Kapselverschluss
- retropubisch-transvesikal (nach Freyer): Vorgehen mit Eröffnung der Harnblase (sectio alta), Umschneidung des Blasenhalses und digitaler Enukleation des Adenomgewebes; erneuter Harnblasenverschluss. Dieses Vorgehen bietet sich an bei zusätzlicher Pathologie im Bereich der Harnblase (z. B. größere Blasendivertikel oder Blasensteine).

MERKE Durch die unterschiedlichen Entstehungsorte der benignen Prostatahyperplasie (Übergangszone) und des Prostatakarzinoms (periphere Zone) kann auch nach operativer Therapie einer BPH mit Elektroresektion noch ein Prostatakarzinom auftreten.

Alternative Therapieverfahren:

- **Laserablation:** Alternative zur TUR-P. Eingesetzt werden Farbstofflaser (Vorteil: keine Blutungsgefahr; Nachteil: durch Gewebeverdampfung erhält man keine Histologie; geringere Gewebeabtragung als bei TUR-P) und Holmium-Laser (Vorteil: keine Einschwemmung von Spülflüssigkeit; Nachteil: zeitaufwendig).
- **HIFU** (hochintensiver fokussierter Ultraschall): ablatives Verfahren mit nur geringer Gewebeabtragung
- **Stentung** der prostatischen Harnröhre zur Überwindung der Obstruktion
- **Thermoverfahren**
- **TUVP:** transurethrale Vaporisation („Verdampfung") der Prostata.

4.2.2 Prostatakarzinom (PC)

Epidemiologie: Die Inzidenz des PC steigt mit zunehmendem Lebensalter. Unterhalb des 40. Lebensjahres kommt es praktisch nicht vor. Beim 55-jährigen Mann beträgt die Inzidenz 20/100000/Jahr, beim 80-jährigen Mann liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms bei 70–80 %.

MERKE Das Prostatakarzinom ist der **häufigste maligne Tumor** des **Mannes**.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

Ätiologie: Die genaue Ätiologie des PC ist unklar. Diskutiert werden hormonelle (→ Erfolg der kontrasexuellen Hormonbehandlung), genetische und Umwelteinflüsse.

Manifestationsformen:
- **manifestes Prostatakarzinom:** jedes rektal tastbare PC, mit oder ohne Metastasen (symptomatisch oder asymptomatisch)
- **inzidentelles Prostatakarzinom:** zufällig im Rahmen einer TUR-P entdeckt
- **latentes Prostatakarzinom:** im Rahmen einer Obduktion nachgewiesenes
- **okkultes Prostatakarzinom:** symptomatische Tumormetastasen (z. B. Kreuzschmerzen) bei unauffälligem Tastbefund der Prostata.

PATHO

Klinische Pathologie: **95 %** sind multizentrische **Adenokarzinome**, die sich aus dem **Drüsenepithel** der **peripheren Zone** entwickeln. **Makroskopisch** imponiert das Prostatakarzinom mit derben, graugelben, relativ scharf abgrenzbaren Herden. **Histologisch** erkennt man dicht aneinanderliegende Tubuli mit hellen Tumorzellen mit unterschiedlichem Wachstumsmuster (kribiform, glandulär oder anaplastisch). Vor allem in größeren Karzinomen finden sich häufig **verschiedene histologische** Muster, die eine einheitliche, prognoseorientierte Klassifikation erschweren. Daher hat sich beim Prostatakarzinom neben dem klassischen Grading nach den WHO-Kriterien die Einteilung nach dem **Gleason-Score** bewährt (**Tab. 4.3**), die das Karzinom nach rein strukturellen Kriterien des Karzinomaufbaus und der glandulären Differenzierung auf einer Skala von 1–5 einteilt (zytologische Malignitätskriterien im engeren Sinne wie bei der WHO-Einteilung werden nicht bewertet). Vorteil: **differenziertere Bewertung** und **bessere Prognoseabschätzung.** Aufgrund der Heterogenität der PC werden jeweils 2 Bewertungen abgegeben: Die erste Ziffer steht für den am häufigsten anzutreffenden Differenzierungsgrad, die 2. Ziffer für das am schlechtesten bzw. abweichend differenzierte Baumuster des Karzinoms. Demnach variiert der Gleason-Score eines PC zwischen 1 + 1 = 2 und 5 + 5 = 10.

MERKE Beim Prostatakarzinom wird aufgrund der besseren Prognoseabschätzung der Gleason-Score bevorzugt verwendet.

Klinik: Im Frühstadium ist das PC i. d. R. asymptomatisch. Zu **Symptomen** des **fortgeschrittenen PC** zählen:
- obstruktive oder irritative Blasenentleerungsstörungen
- Mikro- oder Makrohämaturie
- Lymphödem der unteren Extremitäten und des äußeren Genitale
- Harnstauungsniere bei Blasenbodeninfiltration
- Lumbago bei symptomatischer ossärer Metastasierung
- B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit), Tumoranämie.

Tab. 4.3 Gleason-Score in Relation zum WHO-Grading

Gleason-Score	WHO-Grading
2–4	G1
5–7	G2
8–10	G3

Der prognostische Unterschied insbesondere zwischen einem Gleason 6 und einem Gleason 7 Karzinom ist erheblich, beide werden nach WHO-Grading jedoch als G2 eingestuft. Daher ist beim PC der Gleason-Score wichtiger.

Tab. 4.4 TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (UICC 2010)

Stadium	Beschreibung
T-Kategorie	
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor: • T1a: inzidentelles PC in weniger als 5 % des Resektates (TUR-P) • T1b: inzidentelles PC in mehr als 5 % des Resektates (TUR-P) • T1c: Tumordiagnose durch Nadelbiopsie
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt: • T2a: Infiltration von weniger als der Hälfte eines Prostataseitenlappens • T2b: Infiltration von mehr als der Hälfte eines Prostataseitenlappens • T2c: Infiltration beider Prostataseitenlappen
T3	Tumor überschreitet die Organgrenze: • T3a: extrakapsuläre Ausbreitung (ohne Samenblaseninfiltration) • T3b: Infiltration der Samenblasen
T4	Infiltration von Nachbarorganen
N-Kategorie	
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M-Kategorie	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen • M1a: Metastasen in nichtregionären Lymphknoten • M1b: ossäre Metastasen • M1c: Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

MERKE Bei **uncharakteristischen „Kreuzschmerzen“** des **> 50-jährigen Mannes** muss immer ein **ossär metastasiertes PC ausgeschlossen** werden (häufig Erstsymptom)!

Metastasierung: Zunächst **lymphogen** in die obturatorischen (meist erste Lymphknotenstation), iliakalen sowie retroperitonealen Lymphknoten; später hämatogen in das Skelett (vorwiegend osteoblastische Metastasen). Am häufigsten sind Becken, Wirbelsäule und Rippen betroffen.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 4.4.**

Diagnostik: Es ist zwischen Früherkennung, Primär- und Stagingdiagnostik zu unterscheiden.

Früherkennung: Die Früherkennung wird ab dem 40. Lebensjahr empfohlen und beinhaltet eine digital-rektale

Untersuchung, PSA-Wert-Bestimmung und evtl. einen transrektalen Ultraschall.

Primärdiagnostik: Sie basiert auf verschiedenen Verfahren:

- **digital-rektale Untersuchung:** tastbarer Knoten, derbe Prostata, verstrichener Sulkus
- **PSA-Wert-Bestimmung: Tumormarker** des PC. Der PSA-Wert ist **abhängig** von der **Prostatagröße**. Er ist auch bei **Entzündungen** (DD: Prostatitis), der **BPH** und nach **Manipulation** an der **Prostata** (z. B. digital-rektaler Untersuchung, transurethraler Katheterisierung oder Stanzbiopsie) **erhöht** und in diesen Fällen nur eingeschränkt verwertbar. Seine Bedeutung liegt im **Screening** (einziger Tumormarker, der in der Primärdiagnostik eine Rolle spielt) und der **Verlaufskontrolle**. Altersspezifische Grenzwerte (nach Oesterling):
  - ≤50. Lebensjahr < 2,5 ng/ml
  - ≤60. Lebensjahr < 3,5 ng/ml
  - ≤70. Lebensjahr: < 4,5 ng/ml
  - ≤80. Lebensjahr: < 6,5 ng/ml.

  Erhöhte Werte sind abklärungsbedürftig (→ transrektale Sonografie, Prostatabiopsie). Aufgrund des linearen Zusammenhanges zwischen PSA-Wert und Karzinomwahrscheinlichkeit spielt neben dem absoluten Wert auch die sog. **„PSA-velocity"**, also die **Anstiegsgeschwindigkeit**, eine wichtige Rolle: 0,75 ng/ml PSA-Anstieg/Jahr wird als Grenzwert diskutiert.
- **transrektale Sonografie:** echoarme, inhomogene Raumforderung, wichtig zum präoperativen Staging
- **transrektale ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie** zur Diagnosesicherung: Indikation besteht bei tumorsuspektem digital-rektalem Tastbefund der Prostata oder nichterklärbarer Erhöhung des PSA-Wertes.

RADIO

Stagingdiagnostik: Obligat ist eine **präoperative Skelettszintigrafie** zum Ausschluss von Knochenmetastasen bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml. Als fakulative Untersuchungen können sich anschließen:

- **Sonografie oder CT/MRT:** Beurteilung der Tumorausdehnung, der Infiltration von Nachbarorganen und der pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten (**Abb. 4.5**)
- **Urethrozystoskopie:** Beurteilung einer eventuellen Beckenboden- bzw. Schließmuskel- oder Blasenbodeninfiltration
- **i. v.-Urografie:** Beurteilung der Harnleiterverläufe und einer eventuellen Harnstauung.

Therapie: Die Therapieempfehlungen sind abhängig vom Tumorstadium.

Lokal begrenztes, nichtmetastasiertes PC (T1b-T3, N0, M0): Die Therapieoptionen werden in Abhängigkeit von der Lebenserwartung gewählt. Bei einer **Lebenserwartung > 10 Jahren** kommen infrage:

- **radikale Prostatovesikulektomie:** Totalentfernung von Prostata, Kapsel und Samenbläschen und anschließender Anastomosierung von Harnblase und Harnröhrenstumpf (**Abb. 4.6**), offen oder laparoskopisch möglich. Häufig nach wie vor Therapie der Wahl.

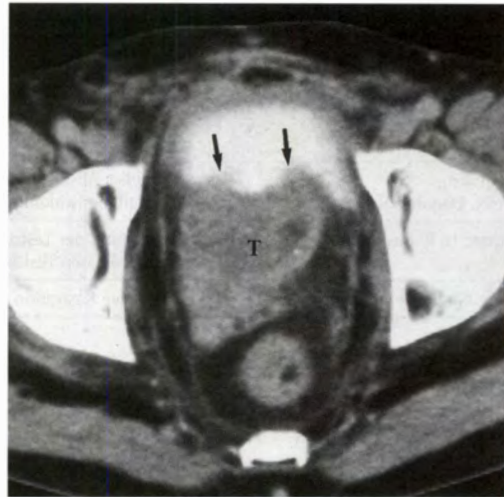


Abb. 4.5 **Prostatakarzinom (CT mit KM).** Der Tumor (T) infiltriert bereits die Harnblase (Pfeile). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

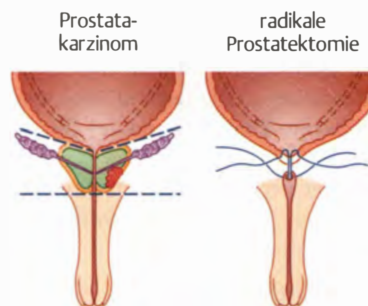


Abb. 4.6 **Radikale Prostatektomie.** Zustand vor und nach der Operation. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

- **Strahlentherapie:** perkutane Bestrahlung, HDR-Brachytherapie oder LDR-Brachytherapie („Seed-Implantation"), ggf. kombiniert mit einer temporären Hormontherapie
- **Active Surveillance:** Aktive Überwachung mit regelmäßiger, intensiver Befundkontrolle um jederzeit mit weiterhin kurativem Ansatz intervenieren zu können (z. B. durch Operation oder Bestrahlung). Diese Strategie kommt nur in Frage bei Patienten mit nicht palpablem Tumor, Gleason-Score ≤ 6 und stanzbioptischem Nachweis eines Karzinoms in nur einem Prostataseitenlappen. Hierbei dürfen max. 2 Stanzbiopsien positiv sein und diese auch nur jeweils maximal 50 % Karzinom enthalten.

Bei einer **Lebenserwartung von < 10 Jahren** wird das **Watchful Waiting** empfohlen: zurückhaltendes Vorgehen, auftretende Tumorsymptome (z. B. Schmerzen, Blasenentleerungsstörungen etc.) werden behandelt.

Bei Niedrigrisikopatienten (PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6) kann auf die **Lymphadenektomie** verzichtet werden. Bei den übrigen Patienten erfolgt zumindest die obturatorische Lymphadenektomie, bei hohem Gleason-Score oder hohem Ausgangs-PSA auch die extendierte

Tab. 4.5 **Hormontherapie beim metastasierten Prostatakarzinom**

Verfahren	Bemerkungen
Gabe von LHRH-Analoga (z. B. Goserelin, Buserelin) als subkutane Depotinjektion	medikamentöse Kastration durch Dauerblockade der Rezeptoren in der Hypophyse; die Wirkung entspricht der Orchiektomie; um den Testosteronanstieg zu Therapiebeginn abzufangen (Flare up), sollte anfänglich mit Antiandrogenen kombiniert werden
LHRH-Antagonisten (z. B. Abarelix, Degarelix)	schnelles Absinken des Testosteronspiegels auf das Kastrationsniveau ohne initiales Flare-up; Hauptnebenwirkung: allergische Reaktion (v. a. Abarelix)
Antiandrogene (z. B. Bicalutamid, Flutamid)	Hemmung der Testosteronaufnahme durch Androgenrezeptorblockade; durch den bestehenden extrazellulären Testosteronspiegel weniger erektile Dysfunktion
subkapsuläre bilaterale Orchiektomie	operative Kastration (→ wird immer mehr verlassen zugunsten medikamentöser Verfahren)

Lymphadenektomie mit zusätzlicher Entfernung der iliakalen Lymphknotenstationen.

Es gibt Hinweise darauf, dass auch im Stadium der Lymphknotenmetastasierung die Patienten noch von dem Eingriff profitieren. Der kurative Nutzen der Lymphadenektomie ist jedoch nicht belegt. Sie dient vorrangig dem korrekten Staging und damit auch der Verbesserung der diagnostischen Tumoreinteilung und der weiteren Therapieplanung.

Bei einem mikroskopisch nicht komplett entfernten Tumor (**R1**) sollte im Anschluss an die radikale Prostatovesikulektomie eine **adjuvante Radiotherapie** des **Operationsgebietes** erfolgen.

Typische Komplikationen nach radikaler Prostatektomie: erektile Dysfunktion (ca. 35–95 %), Harninkontinenz (ca. 5–20 %) und Harnröhrenstrikturen.

PHARMA

Metastasiertes PC: Das metastasierte Karzinom ist nicht mehr kurabel, Therapie der Wahl ist die **antiandrogene Hormontherapie** (**Tab. 4.5**). Androgene stimulieren, Androgenentzug und Östrogene hemmen das Tumorwachstum.

Nach durchschnittlich etwa 18–24 Monaten entwickelt sich ein hormonrefraktäres Karzinom, das nicht mehr auf die Hormontherapie anspricht. Hier kann eine **Chemotherapie** (z. B. Docetaxel, Cabazitaxel, oder Abiraterone) durchgeführt werden.

Therapie des Rezidivs: Ein Lokalrezidiv nach Strahlentherapie kann einer radikalen Prostatektomie zugeführt werden, umgekehrt kann das Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie in bestimmten Situationen bestrahlt werden. Voraussetzung ist jeweils ein lokal begrenzter Befund ohne Lymphknoten- oder Knochenmetastasen.

Nachsorge: Basis der Nachsorge bilden die **digital-rektale Untersuchung** und die **PSA-Wert-Bestimmung**. Der PSA-Wert fällt i. d. R. etwa 3 Monate nach radikaler Prostatektomie unter die Nachweisgrenze. 3 Monate nach Strahlentherapie pendelt er sich auf noch nachweisbare, individuell unterschiedliche niedrige Werte ein.

MERKE Ein **Tumorrezidiv** gilt als gesichert, wenn nach erreichtem PSA-Tiefstand **3 PSA-Werte** in Folge **ansteigend** sind.

Prognose: Die 5-JÜR liegt nach stadiengerechter Behandlung im Stadium T1/T2 bei 80–90 %, im Stadium T3 bei 50 % und in fortgeschrittenen Stadien bei < 30 %.

4.3 Hodentumoren

Epidemiologie: Die Inzidenz der Hodentumoren nimmt zu, derzeit liegt sie in Deutschland bei ca. 8/100 000/Jahr. Der Altersgipfel bei Nichtseminomen liegt bei ca. 25 Jahren, bei Seminomen (häufigste Hodentumoren) 10 Jahre später (um das 35. Lebensjahr).

MERKE Hodentumoren sind die **häufigsten Tumoren** des **jungen Mannes**.

Risikofaktoren:
- kontralateraler Hodentumor
- Maldeszensus und Kryptorchismus (S. 614)
- angeborene Leistenhernie
- Hodentumor bei erstgradig Verwandten (Vater, Brüder).

PATHO

Pathologie: Über 90 % der Hodentumoren nehmen ihren Ausgang von den Keimzellen des Hodens (sog. **Keimzelltumoren**). Man unterscheidet das Seminom von Nichtseminomen (**Tab. 4.6**). **Seminome** machen etwa 55–60 % aus, sie sind sehr strahlensensibel. **Nichtseminome** stellen ca. 40–45 % aller Keimzelltumoren, sie treten i. d. R. früher auf als die Seminome. Anders als die Seminome sind sie weniger strahlensensibel und metastasieren früher lymphogen. In ca. 15 % d. F. handelt es sich um Mischtumoren mit seminösen und nichtseminösen Anteilen.

Nichtgerminale Tumoren sind selten. Hierzu zählen
- Leydig-Zell-Tumoren (meist benigne) mit Produktion von Testosteron (→ Pubertas praecox) und Östrogen (→ Gynäkomastie)
- Sertoli-Zell-Tumoren
- Lymphome
- Metastasen anderer Tumoren (z. B. Bronchialkarzinom).

Klinik: Das Leitsymptom im **Frühstadium** ist die **einseitige schmerzlose Induration** und **Schwellung** des Hodens. In einigen Fällen treten entzündliche Veränderungen auf, die dann häufig als Epididymitis verkannt werden. Im **fortgeschrittenen Stadium** klagen die Patienten durch

Tab. 4.6 Einteilung der Keimzelltumoren

Tumortyp und Altersgipfel	Ausgangsgewebe	Makroskopie	Histologie	Prognose und Besonderheiten
Seminom	Spermatogonien	solider, gut abgrenzbarer, homogener Tumor mit markiger Konsistenz und blasser, farbloser, „fischfleischartiger" Schnittfläche	uniforme große Tumorzellen mit hellem Zytoplasma und großem Zellkern, häufig lymphozytäre Begleitinfiltration (**Abb. 4.7**)	strahlensensibler Tumor mit günstiger Prognose
Nichtseminome				
• Teratome	omnipotente Keimzelle (Tumor enthält Zellen aller 3 Keimblätter)	reifes Teratom (5 %): derber, homogener Tumor mit fibröser Kapsel unreifes Teratom (Teratokarzinom, 25 %): inhomogener Tumor, Schnittfläche mit Zysten, gelatinös-muzinösen und soliden Anteile, Nekrosen	reifes Teratom: ausdifferenziertes Gewebe (z. B. Zähne, Muskel-, Knochen-, Knorpelgewebe) unreifes Teratom: keine Gewebedifferenzierung	im Kindesalter meist reife Teratome mit guter Prognose
• embryonales Karzinom (20 %)	pluripotente, epithelartige Keimzellvorläufer	weicher rundlicher Tumor mit regressiven Veränderungen auf der Schnittfläche (Nekrosen, Zysten, Einblutungen)	Tumorzellen mit schmalem, hellem Zytoplasmasaum und großen, grob strukturierten Kernen, die entweder in Haufen liegen oder drüsige und papilläre Strukturen bilden	Tumorzellen sezernieren AFP
• Dottersacktumor (ca. 2 %)	Keimzellen	gut umschriebener Tumor von schleimiger Konsistenz und gelber Schnittfläche, die teilw. regressive Veränderungen aufweist	undifferenzierte Tumorzellen, die von endothelialen bis zu zylindrischen Epithelformationen reichen; typisch sind kranzförmige, perivaskuläre Epithelproliferationen (Schiller-Duval-Körperchen); netzartiges Zwischengewebe gleicht dem Dottersackmesenchym	Tumorzellen sezernieren AFP
• Chorionkarzinom (5 %)	Keimzellen	Tumor mit grauweiß-markiger Schnittfläche, die hämorrhagisch durchsetzt ist	solid-papilläre Wucherungen zytotrophoblastärer Zellen (HCG-negativ), die von synzytiotrophoblastären (HCG-positiven) Riesenzellen bedeckt werden, kein eigenes Stroma (→ Ernährung durch Andauung präexistenter Gefäße)	metastasiert als einziger Keimzelltumor hämatogen Tumorzellen sezernieren zum Teil β-HCG

den Zug am Hoden über ziehende Schmerzen im Samenstrang, Gynäkomastie (v. a. bei β-HCG-produzierenden Hodentumoren) und Symptome der Metastasierung (z. B. Harnstauungsniere, Dyspnoe bei pulmonaler Filiarisierung, Rückenschmerzen bei Skelettmetastasen, neurologische Ausfälle bei zerebraler Metastasierung).

Metastasierung: Hodentumoren metastasieren primär **lymphogen** (Ausnahme: Chorionkarzinom) in paraaortale und parakavale (1. Lymphknotenstation) sowie mediastinale und supraklavikuläre Lymphknoten (2. Lymphknotenstation). Eine hämatogene Metastasierung erfolgt später, v. a. in Lunge (am häufigsten), Leber, Knochen und ZNS.

Diagnostik: Bei der **klinischen Untersuchung** kann man einen vergrößerten, indurierten und derben Hoden tasten.

RADIO In der **Sonografie** erkennt man eine intraskrotale, häufig echoarme, inhomogene und unscharf begrenzte Raumforderung (**Abb. 4.8**).

Staging: Zu den obligaten Staginguntersuchungen gehören die **CT** von **Thorax** und **Abdomen** zur Aufdeckung von Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie die Bestimmung der Tumormarker. Bei speziellen Fragestellungen werden fakulativ eine Sonografie des Retroperitoneums, MRT, Skelettszintigrafie (Knochenmetastasen?) und Schädel-CT (Hirnmetastasen?) eingesetzt.

Tab. 4.7 Tumormarker, Werte und Prognose

	normal	günstig	ungünstig
AFP	< 10 ng/ml	< 1000 ng/ml	> 10000 ng/ml
β-HCG	< 1 ng/ml oder < 5 IU/l	< 1000 ng/ml oder < 5000 IU/l	> 10000 ng/ml oder > 50000 IU/l
LDH	120–240 U/l	< 1,5 × Norm	> 10 × Norm

Tumormarker werden präoperativ und im Rahmen der Verlaufskontrolle bestimmt (**Tab. 4.7**). Postoperativ abfallende Werte zeigen einen Therapieerfolg an, persistierend hohe Werte geben Hinweis auf ein Fortbestehen des Tumorleidens bzw. auf eine Metastasierung. Ein erneuter Anstieg der Tumormarker weist auf ein Rezidiv hin. Siehe auch Klinische Chemie S. C 561. Tumormarker bei Keimzelltumoren sind:

- **Nichtseminome: AFP**, β-HCG und LDH (allgemeiner Tumormarker)
- **Seminome:** β-HCG (bei ca. 15 %) und LDH (allgemeiner Tumormarker).

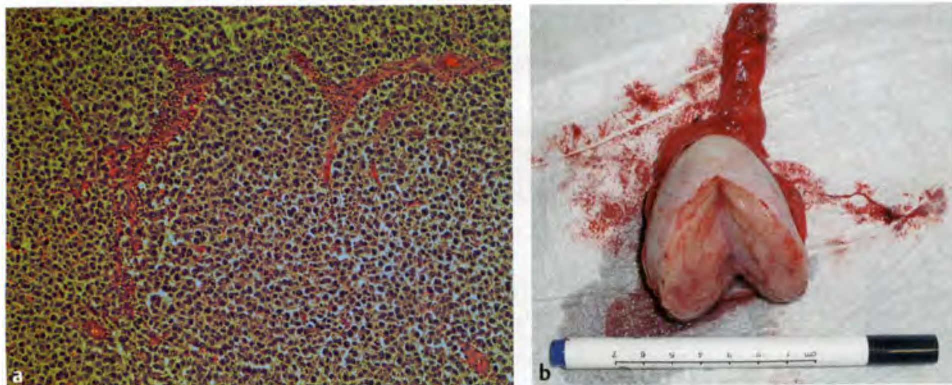


Abb. 4.7 **Seminom des Hodens. a** Die Histologie zeigt große, atypische Zellen mit charakteristischer lymphozytärer Infiltration und dazwischen liegenden dünnen Septen. **b** Operationsbefund: Das Hodengewebe ist durch den Tumor komplett verdrängt. [a: aus Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010; b: aus Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]



Abb. 4.8 **Sonografischer Befund eines Hodentumors.** Der Tumor ist gut abgrenzbar vom normalen Hodengewebe. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

MERKE Ein erhöhter AFP-Wert im Serum ist nicht mit der Diagnose eines Seminoms vereinbar, unabhängig von der ermittelten Histologie. Daher sollten bei jedem Hodentumor alle 3 Tumormarker bestimmt werden.

Stadieneinteilung: Für die Stadieneinteilung der Hodentumoren gilt:

Die reine TNM-Klassifikation (**Tab. 4.8**) allein spielt im Bezug auf die Therapie eine untergeordnete Rolle. Daneben existieren weitere Stadieneinteilungen. Für **fortgeschrittene Hodentumore** hat sich z. B. die **IGCCCG**-(International-Germ-Cell-Cancer-Collaboration-Group)-**Klassifikation** etabliert, in der die Lokalisation des Primärtumors, die Art der Fernmetastasierung und die Tumormarkerhöhe eingehen. Bei fehlender oder geringgradiger Metastasierung erfolgt die Stadieneinteilung nach der **Lugano-Klassifikation** (**Tab. 4.9**).

Für alle Stadien gleichermaßen gültig und daher aussagekräftiger ist die **AJCC**(American-Joint-Committee-on-Cancer)- bzw. **UICC**(Union-internationale-contre-le-cancer)-**Klassifikation**, die auf der Einteilung nach TNM und der Tumormarkerhöhe basiert (**Tab. 4.10**).

Tab. 4.8 TNM-Klassifikation der Hodentumoren (UICC 2010)

Stadium	Beschreibung
T-Kategorie	
Tis	intratubulärer Tumor = TIN (testikuläre intraepitheliale Neoplasie) = Cis (Carcinoma in situ)
T 1	Tumor auf Hoden und Nebenhoden begrenzt, ggf. Infiltration in die Tunica albuginea ohne Gefäß- oder Lymphgefäßinfiltration
T 2	wie T 1, aber mit Gefäß- oder Lymphgefäßinfiltration oder Penetration durch die Tunica albuginea mit Beteiligung der Tunica vaginalis
T 3	Tumor infiltriert Samenstrang
T 4	Tumor infiltriert Skrotum
N-Kategorie	
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenkonglomerat ≤ 2 cm oder bis zu 5 befallene Lymphknoten ≤ 2 cm
N2	Lymphknotenkonglomerat > 2 cm aber ≤ 5 cm oder > 5 befallene Lymphknoten ≤ 5 cm oder extranodale Tumorausbreitung
N3	Lymphknotenkonglomerat > 5 cm
M-Kategorie	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen • M1 a: pulmonale Metastasen oder nichtregionäre Lymphknoten • M1 b: andere Fernmetastasen

Tab. 4.9 Lugano-Klassifikation der Hodentumoren

Stadium	Beschreibung
I	Tumor auf Hoden beschränkt, keine Fernmetastasen
II	lymphogene Metastasierung im Retroperitonealraum • IIa: Metastasendurchmesser ≤ 2 cm • IIb: Metastasendurchmesser > 2 cm, aber ≤ 5 cm • IIc: Metastasendurchmesser > 5 cm („bulky disease")
III	supradiaphragmatische Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen

Tab. 4.10 UICC- bzw. AJCC-Klassifikation der Hodentumoren (2010)

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium	S-Stadium
I A	T 1	N 0	M 0	S 0
I B	T 2–4	N 0	M 0	S 0
I C	alle T	N 0	M 0	S 1–3
II A	alle T	N 1	M 0	S 0–1
II B	alle T	N 2	M 0	S 0–1
II C	alle T	N 3	M 0	S 0–1
III A	alle T	alle N	M 1a	S 0–1
III B	alle T	N 1–3 alle N	M 0 M 1a	S 2 S 2
III C	alle T	N 1–3 alle N alle N	M 0 M 1a M 1b	S 3 S 3 alle S

Differenzialdiagnosen:
- entzündliche Hoden-/Nebenhodenerkrankungen (Epididymitis, Orchitis, Hodentuberkulose)
- Hydrozele, Spermatozele
- Hodentorsion.

Therapie:
TIN-Therapie: Strahlentherapie (bei Patienten mit Kinderwunsch auch abwartende Haltung gerechtfertigt, bei ohnehin geplanter Chemotherapie zunächst keine Radiatio und Kontrollbiopsie 6 Monate nach Chemotherapie).

Primärtherapie des Hodentumors: Standard bei allen Hodentumoren ist die primäre hohe **inguinale Ablatio testis** mit Absetzen des Samenstrangs am inneren Leistenring und **kontralaterale Hodenbiopsie** zum Ausschluss einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (Präkanzerose).

Selten ist eine **organerhaltende Operation** gerechtfertigt, z. B. bei synchronen bilateralen Tumoren, metachronem kontralateralem Tumor oder Solitärhoden mit präoperativ normalem Testosteronspiegel.

PHARMA Bei weit fortgeschrittenem Tumorstadium kann auch eine **primäre Chemotherapie** eingeleitet werden.

MERKE Vor einer Hodentumortherapie sollte dem Patienten immer die Möglichkeit einer **Kryokonservierung** von Spermatozoen angeboten werden.

Fortführende Therapie: Die an die Primärtherapie (Semikastration und Probeexzision) anschließende Therapie richtet sich nach Histologie und Tumorstadium.
- **Seminome** (**Tab. 4.11**): Methode der Wahl im Frühstadium ist die **Wait-and-see-Strategie** oder die **Carboplatin-Monotherapie.** Im fortgeschrittenen Stadium ist eine **Radiatio** oder eine **Polychemotherapie** mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin erforderlich (PEB-Schema).
- **Nichtseminome** (**Tab. 4.12**): **Polychemotherapie** nach dem **PEB-Schema**. Bis zum Stadium IIB ist die **retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)** eine Alternative, bei der alle Lymphknoten von der Iliakalbifurkation bis zu den Nierengefäßen entfernt werden. **Cave:** Unbedingt die **Sympathikusfasern L 1–L 3** schonen, da es ansonsten zum **Verlust** der **antegraden Ejakulation** kommen kann.

Prognose: Die Prognose der malignen Keimzelltumoren ist grundsätzlich hervorragend. Sie sind auch im metastasierten Stadium teilweise noch kurabel. Dies beruht nicht nur auf der Strahlensensibilität (wie beim Seminom), sondern v. a. auf dem hervorragenden Ansprechen auf eine Cisplatin-haltige Chemotherapie. Siehe auch **Tab. 4.11** und **Tab. 4.12**.

Infertilität: Bei ausschließlicher Semikastratio mit ggf. (nervenschonender) RLA sind 75–95 % der Patienten nach Abschluss der Behandlung potenziell fertil (trotzdem sollten alle Patienten auf die Möglichkeit der präoperativen Kryokonservierung hingewiesen werden). Nach Chemotherapie kann sich die Fertilität noch nach bis zu 2–5 Jahren erholen, ein gewisser Prozentsatz der Patienten bleibt allerdings irreversibel infertil.

4.4 Penistumoren

4.4.1 Condylomata acuminata (Feigwarzen)

Siehe Dermatologie S. 691.

Tab. 4.11 Seminombehandlung entsprechend dem UICC/AJCC-Stadium nach Abschluss der Primärtherapie

	I A–C	II A	II B	II C/III A–C
Therapieverfahren	bei low-risk (Primärtumor ≤ 4 cm und fehlende Rete-testis-Invasion): **Wait-and-see-Strategie** alternativ: **Carboplatin-Monochemotherapie** (1 Zyklus, AUC 7), v. a. bei Rete-testis-Invasion oder großen Tumoren (→ höheres Rezidivrisiko) in Ausnahmefällen: adjuvante Radiatio[1]	adjuvante Radiatio[2]	adjuvante Radiatio[2] oder 3 Zyklen PEB[3]	PEB[3] 3–4 Zyklen (stadienabhängig)
Rezidivrate	3–4 %, 20 % bei Wait-and-see-Strategie	5 %	11 %	10–40 %
Heilungsrate	ca. 100 %			40–80 % (befundabhängig)

[1] Bestrahlung der retroperitonealen Lymphknoten. [2] Bestrahlung der retroperitonealen und iliakalen Lymphknoten. [3] Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid, Bleomycin.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

Tab. 4.12 Nichtseminombehandlung nach Abschluss der Primärtherapie

UICC/AJCC-Stadium	I A–C	II A–B	II C/III A–C
Therapieverfahren	**2 Zyklen PEB[1]** oder **Wait- and-see-Strategie** bei low-risk (keine Gefäßinvasion) selten retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)	3 Zyklen PEB[1] oder selten retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA): v. a. im Stadium IIA, Tumormarker neg., ggf. mit adjuvanter Chemotherapie (2 x PEB) oder selten: Surveillance mit Re-Evaluation nach 6 Wochen	PEB[1] mit 3–4 Zyklen (stadienabhängig)
Rezidivrate	8–10 % (RLA), 3 % (PEB), 14–22 % (Wait-and-see-Strategie)	40 % (RLA), 10 % (PEB), 5 % (Kombination)	10–40 %
Heilungsrate	ca. 99 %	ca. 98 %	40–80 % (befundabhängig)

[1] Polychemotherapie mit Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

4.4.2 Peniskarzinom

Epidemiologie: Das Peniskarzinom ist selten (Inzidenz: 1: 100 000/Jahr). Der Altersgipfel liegt in der 6.–7. Lebensdekade (→ Karzinom des älteren Mannes). In Ländern mit ritueller Beschneidung ist das Peniskarzinom extrem selten.

Risikofaktoren: Die wichtigsten Risikofaktoren sind die chronische Smegmaretention bei Phimose oder mangelnder Hygiene und rezidivierende Infektionen (z. B. Condylomata acuminata, Herpes genitalis).

PATHO

Klinische Pathologie: In **>95 %** d. F. handelt es sich um **Plattenepithelkarzinome.** Seltener sind Basalzellkarzinome, Adenokarzinome, maligne Melanome oder Sarkome. Das Peniskarzinom wächst endo- oder exophytisch ulzerierend.

Klinik: Die Klinik des Peniskarzinoms reicht von leichten Hautveränderungen im Frühstadium (flächige, erhabene Rötung) über knotige oder ulzeröse Läsionen an der Glans bzw. Vorhaut bis hin zu nekrotisch-destruierenden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium. In der Leiste lässt sich häufig eine derbe, indolente Lymphknotenschwellung tasten.

Metastasierung: Frühe Infiltration des Schwellkörpers und **lymphogene** Ausbreitung in die inguinalen und iliakalen Lymphknoten; hämatogene Metastasierung (v. a. Leber und Lunge) erst spät.

> MERKE Die **erste Lymphknotenstation** liegt an der **Einmündungsstelle** der **V. epigastrica superficialis** in die **V. saphena magna**.

Stadieneinteilung: Siehe **Tab. 4.13**.

Diagnostik: Entscheidend sind der **klinische Befund** und die **Probeexzision** zur Diagnosesicherung.

RADIO

Die lokale Tumorausbreitung und vergrößerte Leistenlymphknoten können mithilfe der **Sonografie** und ggf. **CT** erfasst werden.

Differenzialdiagnosen:
- Präkanzerosen des Penis (s. Dermatologie S. 704)
- venerische Erkrankungen: z. B. syphilitisches Ulcus durum, Ulcus molle, Lymphogranuloma inguinale, Condylomata acuminata
- Entzündungen: z. B. chronische Balanitis.

Tab. 4.13 TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms (UICC 2010)

Stadium	Beschreibung
T-Stadium	
Ta	nichtinvasives verruköses Karzinom
T 1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe • T 1a: ohne lymphovaskuläre Invasion und nicht schlecht differenziert • T 1b: mit lymphovaskulärer Invasion oder schlecht differenziert
T 2	Tumor infiltriert Corpus spongiosum oder cavernosum
T 3	Tumor infiltriert Urethra oder Prostata
T 4	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen
N-Stadium	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	palpable, mobile Metastase(n) in einem Leistenlymphknoten (unilateral)
N2	palpable und mobile Metastasen in mehreren Leistenlymphknoten
N3	fixierte Leistenlymphknotenmetastasen oder uni- oder bilaterale Beckenlymphknotenmetastasen
M-Stadium	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Therapie: Vollständige Tumorresektion (stadienabhängiger Sicherheitsabstand: T 1: > 3 mm; T 2 > 5 mm; T 3-4 > 10 mm), entweder als Teilresektion des Penis (T 2-Stadium) oder totale Penektomie mit perinealer Harnableitung (T 3).

Die Chemotherapie wird meist in der palliativen Situation im metastasierten Stadium eingesetzt. Auch die Radiatio hat allenfalls palliativen Charakter.

Die Rolle der Lymphknotenchirurgie wird ebenfalls sehr kontrovers beurteilt: Das Vorgehen ist unterschiedlich und reicht von einer reinen Nachsorge (keine Lymphknoten-PE oder -OP im frühen Stadium bei unauffälligen Leistenlymphknoten) über eine Feinnadelpunktion mit Aspirations-PE der Lymphknoten sowie Sentinel-Node-Biopsie bis hin zur radikalen beidseitigen inguinalen Lymphadenektomie bei inguinalen Lymphknotenmetastasen.

Bei Lymphknotenbefall oder Befall anderer Organe ist eine adjuvante, **palliative Chemotherapie** (z. B. Methotrexat, Bleomycin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) indiziert.

Prognose: Die Prognose hängt entscheidend vom Lymphknotenbefall ab, die 5-JÜR des oberflächlichen, nicht-metastasierten Peniskarzinoms beträgt etwa 90 %, im metastasierten Stadium liegt die 5-JÜR < 30 %.

5 Nephro- und Urolithiasis

5.1 Grundlagen

DEFINITION Steinbildung im Bereich der Niere (= Nephrolithiasis) und/oder den ableitenden Harnwegen (= Urolithiasis).

Epidemiologie: Die Inzidenz der Urolithiasis beträgt 500/100 000 im Jahr, die Prävalenz liegt in Deutschland bei ca. 4 %. Männer sind 3-mal so häufig betroffen wie Frauen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Voraussetzung für die Harnsteinentstehung ist die Kristallisation des steinbildenden Salzes. Salze kristallisieren, wenn ihr Löslichkeitsprodukt überschritten ist. Dabei entscheiden eine Vielzahl von **kristallisationshemmenden** und **-fördernden** Einflüssen und Substanzen im Einzelfall über die Entstehung eines Harnsteins. Kristallisationsfördernd sind (**Risikofaktoren**):

- **vermehrte renale Eliminierung lithogener Substanzen:** Hyperkalziurie (z. B. primärer Hyperparathyreoidismus, distale renal tubuläre Azidose, Vitamin-D-Überdosierung, Immobilisation), Hyperoxalurie (z. B. eiweißreiche Ernährung, Morbus Crohn), Hyperphosphaturie (z. B. primärer Hyperparathyreoidismus, Immobilisation), Hyperurikosurie (z. B. Hyperurikämie), Zystinurie (s. Pädiatrie S. 512)
- **verminderte renale Elimination antilithogener Substanzen** (z. B. Hypomagnesiurie, Hypozitraturie)
- **Urin-pH ≤ 5,8** (z. B. renal tubuläre Azidose) oder **≥ 7,0** (z. B. Harnwegsinfektion)
- **verminderte Harndilution** (spezifisches Gewicht ≥ 1015 g/l)
- **Harnstau.**

Auch **epidemiologische Faktoren** wie Genetik, Geschlecht (m > w), Alter, Ernährung und Klima spielen eine Rolle.

Steinarten und Lokalisationen: Einige Steinarten (z. B. Infekt-, Zystin- und Harnsäuresteine) sind fast ausschließlich an das Vorhandensein einer übersättigten Lösung gebunden, kristallisationsfördernde oder -hemmende Faktoren haben keinen wesentlichen Einfluss. Bei anderen Steinarten (z. B. kalziumhaltige Steine) ist die Steinbildung ein multifaktorieller Prozess. Näheres s. **Tab. 5.1**.

5.2 Klinik und Diagnostik

Klinik: Das **Leitsymptom** der Nephro- und Urolithiasis ist die **Kolik** mit ihren Begleitsymptomen (S. 651). Prädilektionsstellen für die „Steineinklemmung" sind die physiologischen relativen Engen der ableitenden Harnwege (**Abb. 5.1**).

Zu den weiteren Symptomen der Nephro- und Urolithiasis zählen:

- **chronisch-rezidivierende Harnwegsinfektionen**, v. a. bei Infektsteinen (**Cave:** Urosepsis)

Tab. 5.1 Steinarten

Steinart	spezifische Risikofaktoren	Morphologie und Besonderheiten
Kalziumoxalatsteine (ca. 75 %)	• Hyperkalziurie, Hyperoxalurie, Hyperphosphaturie • niedriger Zitratgehalt im Urin	• rau, hart, unregelmäßig, dunkelbraun bis schwarz • röntgendicht
Harnsäuresteine (ca. 10 %)	• Hyperurikämie • Voraussetzung: Säurestarre des Urins (pH ≤ 5,5)	• rundlich, glatt, sehr hart, gelbbraun bis dunkelbraun • nicht röntgendicht
Magnesium-Ammonium-Phosphat-Steine (Struvit- bzw. Infektsteine, ca. 5 %)	• Harnwegsinfektionen durch ureasebildende (harnstoffspaltende) Bakterien (z. B. Proteus, Klebsiella, Pseudomonas) • niedriger Zitratgehalt im Urin • Voraussetzung: alkalischer Urin (pH > 7)	• bröcklig, weiß bis braun • schwach röntgendicht
Kalziumphosphatsteine (ca. 5 %)	• Hyperkalziurie, Hyperphosphaturie • Hypozitraturie • begünstigend: alkalischer Urin (pH > 7)	• weich, unterschiedliche Gestalt, grauweißlich • oft als Mischsteine mit Kalziumoxalat- und Struvitsteinen • röntgendicht • wachsen schnell, hohe Rezidivgefahr
Zystinstein (ca. 2 %)	• Zystinurie • begünstigend: Säurestarre des Urins (pH ≤ 5,5)	• rund bis oval, sehr hart, gelblich bis ocker • schwach röntgendicht • sechseckige Kristalle im Urin

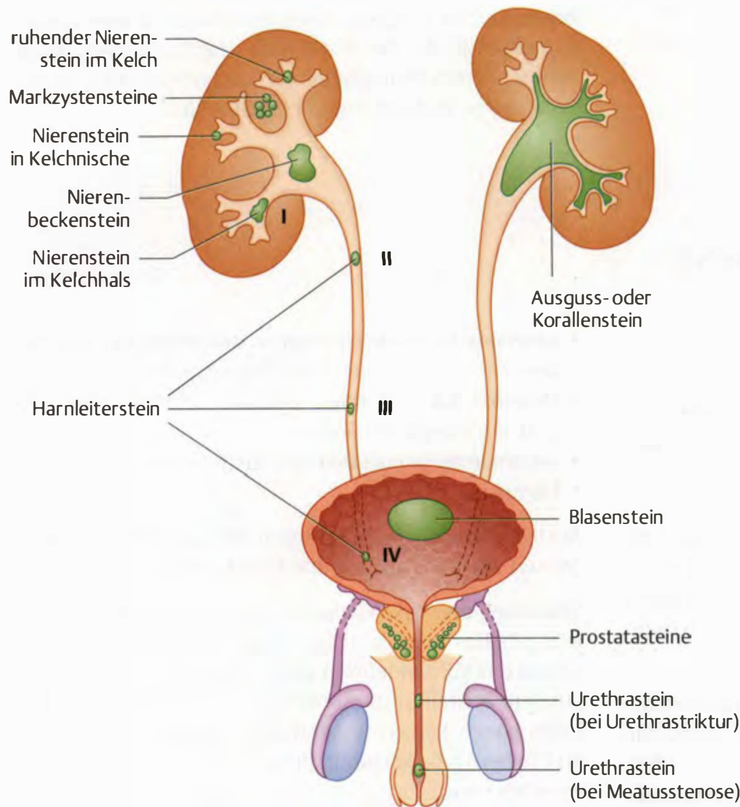


Abb. 5.1 Lokalisationen von Harnsteinen. Physiologische Engstellen sind der Kelchhals (I), der pyeloureterale Übergang (II), die Kreuzung des Harnleiters mit den Iliakalgefäßen (III) und der intramurale Harnleiteranteil (IV). [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

- Mikro- oder Makrohämaturie (→ permanente Irritation und Läsion des Urothels)
- diskrete, dumpfe Flankenschmerzen
- rezidivierender Harnverhalt bei okkludierendem Blasen- oder Urethrastein
- irritative Miktionsbeschwerden (Dysurie, Pollakisurie) bei tief sitzenden Uretersteinen und Blasensteinen
- Blasentenesmen bei Blasensteinen.

Ein Steinleiden kann selbst bei signifikanter Obstruktion des Hohlsystems auch asymptomatisch verlaufen und damit zu einer unbemerkten Schädigung der Nierenfunktion führen.

Diagnostik: Die Diagnostik der akuten Kolik wird auf S. 651 besprochen. **Anamnestisch** muss v. a. nach bekannten, prädisponierenden Vorerkrankungen gefragt werden. Im **Urinstatus** lässt sich i. d. R. eine Mikrohämaturie nachweisen, bei Infektsteinen findet sich meistens eine Leukozyturie. Zur **Ursachenabklärung** sollten die Kalzium-, Harnsäure-, Oxalat- und Phosphatkonzentration im Urin, der Urin-pH-Wert, das Urinvolumen, das spezifische Uringewicht und die Kalzium- und Harnsäurewerte bzw. Retentionsparameter im Serum bestimmt werden.

MERKE Eine fehlende Mikrohämaturie im Urinstatus macht eine Nephrolithiasis unwahrscheinlich.

RADIO

Nieren- und **Blasensteine** können meisten bereits **sonografisch** dargestellt werden (harter Steinreflex mit dorsalem Schallschatten). Obstruktiv wirksame Uretersteine erkennt man indirekt an einer Dilatation des oberen Harnwegsystems (z. B. dilatiertes Nierenbeckenkelchsystem, s. **Abb. 5.3**).



Abb. 5.2 Retrograde Ureteropyelografie bei Urolithiasis. Umfließungsfigur im hohen Harnleiter rechts (Pfeil). [aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

Circa 80 % der Harnsteine sind **röntgendicht** (kalziumhaltige Oxalat- und Phosphatsteine) und lassen sich bereits in der **Leeraufnahme** der **i. v.-Urografie** oder **retrograden Ureteropyelografie** darstellen. In der **Kontrastmitteldarstellung** stellen sich die Konkremente als Umfließungsfiguren (= Kontrastmittelaussparung) dar und führen bei Obstruktion zu einer verzögerten Kontrastmittelausscheidung (**Abb. 5.2**). **Cave:** Während einer **akuten Kolik** ist die **i. v.-Urografie** wegen der Gefahr der **Fornixruptur**



Abb. 5.3 **CT bei Urolithiasis.** In der linken Niere erkennt man im unteren Bereich einen kleinen Stein (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

(= Ruptur des Nierenbeckens bei starkem Druckanstieg und gleichzeitiger Abflussbehinderung) **kontraindiziert.**

Heute wird häufig auf eine i.v.-Urografie verzichtet und primär eine kontrastmittelverstärkte **Low-dose-Spiral-CT** des **Abdomens** bzw. bei Kontrastmittel-Kontraindikationen auch eine **„Uro-MRT"** angefertigt (**Abb. 5.3**).

Abgehende (oder therapeutisch entfernte) Steine sollten immer durch Sieben des Urins aufgefangen und mittels Infrarotspektroskopie und Röntgendiffraktionsanalyse auf ihre Zusammensetzung hin untersucht werden.

5.3 Therapie

Symptomatische Therapie der **Steinkolik:** s. S. 651.

Kausale Steintherapie: Bei Konkrementen bis etwa ≤ 5 mm Durchmesser kann unter Kontrolle der **spontane Steinabgang** abgewartet werden. Unterstützend sollte auf eine **ausreichende Flüssigkeitsaufnahme** und **ausreichend Bewegung** geachtet werden. Zusätzlich kann Goldrutenkraut zur Steigerung der Harnleiterperistaltik oder Bromelain zur Schleimhautabschwellung eingesetzt werden.

MERKE Vor jeder kausalen Steintherapie steht die symptomatische Therapie bis zur Beschwerdefreiheit. Einzige zwingende Ausnahme ist die fieberhafte Harnstauungsniere, die einer unmittelbaren Entlastung bedarf.

PHARMA

Orale Chemolitholyse: Sie ist ausschließlich bei **Harnsäuresteinen** indiziert. Dabei wird der Harn mit Alkalizitraten (Kalziumzitrat) auf pH-Werte zwischen 6,2 und 6,8 alkalisiert, die Diurese gesteigert (reichlich Flüssigkeit) und Allopurinol zur Senkung der Harnsäurekonzentration im Urin verabreicht.

ESWL und EPL: (ESWL) und Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) und die extrakorporale piezoelektrische Lithotripsie (EPL) sind Verfahren der Wahl bei **Nierenbeckensteinen** bis **2–3 cm Größe** oder **hohen Harnleitersteinen**; beim Erwachsenen entweder ohne analgetische Medikation (EPL) oder in leichter Analgosedierung (ESWL), bei Kindern i. d. R. in Narkose. Bei **hoher Steinlast** (z. B. Konkrementgröße > 2 cm) sollte präinterventionell eine **DJ-Harnleiterschiene** eingelegt werden.

Für die eigentliche ESWL und EPL werden die Konkremente sonografisch oder röntgenologisch geortet und die Stoßwellen mithilfe eines Ellipsoid oder einer akustischen Linse auf den Stein fokussiert, sodass sich im Bereich des Konkrements die höchste Stoßwellenenergie konzentriert. **Kontraindiaktionen:** Gerinnungsstörung (auch Antikoagulanzientherapie), Schwangerschaft und unbehandelter HWI; **Komplikationen:** postinterventionelle Hämaturie, selten Hämatome.

Perkutane Nephrolitholapaxie (PNL): Sie ist indiziert bei **Nierenbecken-** und **Kelchsteinen > 2,5–3 cm**. Durchführung: perkutane Nephrostomie (i. d. R. in Vollnarkose), Aufbougierung und Dilatation des Arbeitskanals, perkutanes Einführen eines Nephroskops, Lithotripsie (z. B. elektrohydraulische oder Ultraschalllithotripsie bzw. mechanische Lithoklastlithotripsie) und Bergung der Fragmente (**Abb. 5.4**).

Ureterorenoskopische Steintherapie (URS): Sie ist indiziert v. a. bei mittleren und distalen Harnleitersteinen und Ureterverlegung nach ESWL („Steinstraße"). Durchführung: Ureterendoskopie, Lithotripsie, Bergung der Fragmente.

Blasensteinlithotripsie: Sie ist indiziert bei kleinen bis mittelgroßen Blasensteinen. Urethroendoskopie, Lithotripsie, Bergung der Fragmente.

Offene Steinentfernung: Sehr große Blasensteine bzw. Blasenausgusssteine werden offen mittels Sectio alta operiert (hoher Blasenschnitt unter Schonung des Peritoneums).

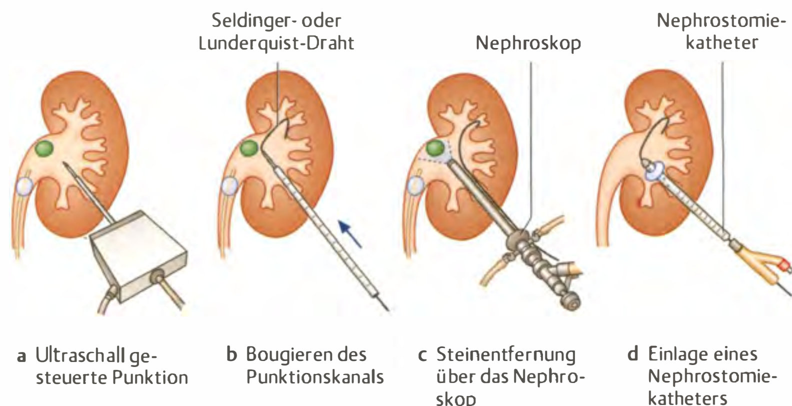


Abb. 5.4 **Perkutane Nephrolitholapaxie.** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Metaphylaxe – Harnsteinverhütung: Zu den wichtigsten **Allgemeinmaßnahmen** gehören die ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Diurese > 2 l/d) und eine gesunde, ausgewogene, ballaststoff- und vitaminreiche Ernährung mit Vermeidung einer übermäßigen Eiweißzufuhr. Die **steinspezifische Metaphylaxe** umfasst:

- **Kalziumoxalatsteine:** Therapie der Grunderkrankung, Thiazide (renale Kalziumausscheidung ↓), kalzium- und oxalatarme Diät, Gabe von Magnesium und Zitrat
- **Magnesium-Ammonium-Phosphat-Steine:** Therapie der Harnwegsinfektion, Ansäuern des Harns (Urin-pH 5,6–6,2) mit Methionin; Voraussetzungen bei Infektsteinen sind: Steinfreiheit, Infektfreiheit, freier Harnabfluss
- **Harnsäuresteine:** Harnneutralisierung (K^+/Na^+-Hydrogencitrat), purin- und proteinarme Diät, Allopurinol
- **Kalziumphosphatsteine:** Therapie der Grunderkrankung, Thiazide
- **Zystinsteine:** proteinarme Mischkost bzw. Reduktion der methioninreichen Kost (Reduktion von tierischem Eiweiß), Harnalkalisierung auf pH-Werte zwischen 7,5–8 mit Kalziumnitrat (→ überführt das schlecht lösliche Zystin in das leichter lösbare Zystein), Gabe von α-Mercaptopropionglycin (Captimer → erhöht Löslichkeit von Zystin), Vitamin-C-Brausetabletten (überführt das schlecht lösliche Zystin in das besser lösliche Zystein).

6 Blasenentleerungsstörungen des Erwachsenen

6.1 Obstruktive Blasenentleerungsstörungen

Zu obstruktiven Blasenentleerungsstörungen führen Tumoren der ableitenden Harnwege und narbige Stenosen nach Prostatektomie mit Blasenhalsobstruktion. Zur benignen Prostatahyperplasie s. S. 629.

6.1.1 Harnröhrenstriktur

Ätiologie: Harnröhrenstrikturen sind am häufigsten **erworben** und entstehen meistens **posttraumatisch** oder **iatrogen** (als Folge von Endoskopien, Katheterisierungen), seltener **postinfektiös** (z. B. nach Gonokokkenurethritis).

Klinik: Typische Symptome sind:

- abgeschwächter Harnstrahl bis hin zum Harnverhalt
- Restharnbildung mit rezidivierenden Harnwegsinfektionen
- irritative Miktionsbeschwerden (z. B. Dysurie, Pollakisurie)
- Mikrohämaturie
- sekundäre Harnstauungsnieren mit resultierender Niereninsuffizienz.

Diagnostik: Entscheidend ist die **Miktionsanamnese**. Der **Urinstatus** zeigt häufig eine Mikrohämaturie und einen chronischen Harnwegsinfekt.

Mithilfe der **Sonografie** von **Niere**, **Blase** und **Harnröhre** können eine Harnstauung, Restharnbildung und Strikturen nachgewiesen werden. Am besten kann die Stenose in der **retrograden Urethrografie** oder **Miktionszystourethrografie** lokalisiert und beurteilt werden.

Das **funktionelle Ausmaß** der **Obstruktion** kann in der **Uroflowmetrie** (**Abb. 6.1**) bestimmt werden. Eventuell kann eine **Urethrozystoskopie** durchgeführt werden.

Therapie: Harnröhrenstrikturen werden i. d. R. **operativ** behandelt.

- **Urethrotomia interna:** Endoskopische transurethrale Inzision der verengten Harnröhre, entweder unter Sicht (Sachse-Urethrotomie) oder blind (Otis-Urethrotomie). Sie ist v. a. bei kurzstreckigen Strikturen und Erstbefunden indiziert.
- **Offen operative Verfahren:** Sie sind bei längerstreckigen Strikturen oder Rezidiven angezeigt. Zum Beispiel Resektion der Striktur mit End-zu-End-Anastomose oder plastischer Rekonstruktion der Harnröhre.

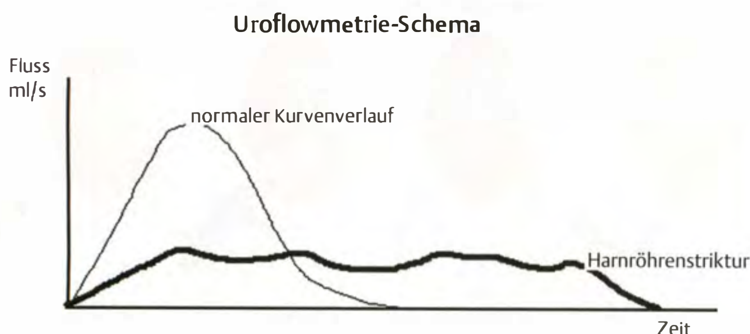


Abb. 6.1 Uroflowmetrie bei Harnröhrenstriktur. Plateauförmiger Kurvenverlauf. [aus Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

RADIO

6.2 Neurogene Blasenentleerungsstörungen

Ätiologie:
- angeborene Fehlbildungen (z. B. Spina bifida)
- hirnorganische Erkrankungen (z. B. Morbus Parkinson, multiple Sklerose, Demenz)
- Tumoren, Entzündungen, Traumen oder vaskuläre Erkrankungen des ZNS
- Stoffwechselerkrankungen (z. B. diabetische oder alkoholbedingte Nephropathie)
- Medikamente (z. B. Akinetika, Narkotika, Antihypertonika, Psychopharmaka).

Formen und Klinik: Die klinische Symptomatik der neurogenen Blasenentleerungsstörung hängt vom Ort der Läsion ab:

Neurogene Reflexblase: Läsion im Bereich des oberen motorischen Neurons (oberhalb S 2) mit Unterbrechung der afferenten und efferenten Leitungsbahnen im Rückenmark oberhalb des spinalen Miktionszentrums („upper motor neuron lesion"):
- **Detrusorhyperreflexie** mit hohen intravesikalen Drücken und frühzeitiger Schädigung des oberen Harntraktes durch einen hochdruckinduzierten Reflux
- Reduktion der Blasenkapazität, Blasenwandtrabekulierung und Pseudodivertikelbildung
- Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
- **Reflexinkontinenz** bei fehlender Sensibilität für die Blasenfüllung (DD: Dranginkontinenz, s. Leitsymptome S. C 87)

Areflexive, schlaffe (autonome) Blase: Läsion im Bereich des unteren motorischen Neurons (unterhalb S 2) mit Unterbrechung der Leitungsbahnen im oder unterhalb des spinalen Miktionszentrums („lower motor neuron lesion"):
- **Detrusorhyporeflexie** mit Entstehung einer Überlaufsituation
- passive Überdehnung des Detrusormuskels, langsam fortschreitender Reflux und späte Schädigung des oberen Harntraktes
- fehlender Harndrang und Restharnbildung bis hin zur **Überlaufinkontinenz**

Hirnorganische Ursachen, gemischte Läsionen und systemische Einflüsse: Sie manifestieren sich mit unterschiedlichen Symptomen, z. B. Inkontinenz, Pollakisurie, Drangsymptomatik, verzögerter Miktionsstart, verlängerte Miktion, Stakkatomiktion (unterbrochene Miktion), Restharnbildung, abgeschwächte oder fehlende Blasensensibilität, fehlendes Vermögen, die Blase willkürlich zu entleeren.

Diagnostik:
- Miktionsanamnese (Miktionsfrequenz, Gefühl der Blasenfüllung und -entleerung, Inkontinenz), neurologische Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, evtl. Miktionsprotokoll
- neurologischer Status: Sensibilitätsstörungen? Reflexstatus?
- urodynamische Verfahren zum Nachweis der Blasenentleerungsstörung.

Therapie: Oberstes Therapieziel ist der Schutz des oberen Harntraktes und das Erreichen einer möglichst vollständigen Kontinenz.

Konservative Therapie:
- **Blasentraining mittels Triggern:** Indiziert bei der **Reflexblase**. Das Beklopfen eines sensiblen Areals (z. B. suprapubisch) führt zur reflexhaften Blasenentleerung. Da eine vollkommene Kontinenz i. d. R. nicht gegeben ist, wird das Triggern beim Mann meist mit einem Kondomurinal kombiniert. **Regelmäßige Kontrollen** von **Restharn** und **Blasendruck** zur Prävention einer Schädigung des oberen Harntrakts durch einen zu hohen intravesikalen Druck sind notwendig.
- **intermittierender Einmalkatheterismus** (meist als Selbstkatheterismus): prinzipiell geeignet bei **areflexiver** und **hyperreflexiver Blase**. Häufigkeit und Zeitpunkt richten sich nach dem Ausmaß der Blasenentleerungsstörung.
- **suprapubische** oder **transurethrale Katheterableitung:** indiziert, wenn ein steriler Einmalkatheterismus unmöglich ist. Der suprapubische Katheter ist dem transurethralen Katheter vorzuziehen.

PHARMA

Medikamentöse Therapie:
- **Anticholinergika:** Durch Blockade der acetylcholinvermittelten Wirkung des Parasymphatikus am Detrusor wird die Detrusorhyperreflexie gehemmt. Anticholinergika sind bei Reflexinkontinenz indiziert und werden v. a. dann eingesetzt, wenn aufgrund der Restharnbildung gleichzeitig ein intermittierender Einmalkatheterismus durchgeführt wird.
- **Botulinum-A-Toxin:** Nach zystoskopischer Injektion in den Detrusor (30 Injektionen à 10 IU Botox) wird die Detrusorhyperreflexie reversibel gehemmt (ca. 3–10 Monate). Botulinumtoxin wird bei Nichtansprechen auf oder Nebenwirkungen nach Therapie mit Anticholinergika eingesetzt. Bei Restharnbildung darf es nur in Kombination mit intermittierendem Einmalkatheterismus angewendet werden.

MERKE Unter **medikamentöser Therapie** muss die **Blasenentleerung** streng **kontrolliert** werden, um eine Restharnbildung frühzeitig zu erkennen.

Operative Therapie:
- **Sphinkterotomie:** Inzision („Kerbung") des quer gestreiften M. sphincter urethrae externus (Senkung des Blasenauslasswiderstands) bei nichtbeherrschbarer **Sphinkterhyperreflexie.**
- **Blasenaugmentation bei Schrumpfblase** (Blasenkapazität < 100 ml): operative Vergrößerung des Blasenvolumens durch „Aufsetzen" eines ausgeschalteten Dünndarmsegments

- **Implantation eines sakralen Blasenschrittmachers:** elektrische Stimulation bzw. Modulation („Neuromodulation") der sakralen Efferenzen der Harnblase zur Therapie der Detrusorhyper- und Hypoaktivität.
- **Implantation eines artefiziellen Sphinktersystems:** indiziert bei nichtbeherrschbarer Inkontinenz. Kontraindiziert bei hohen intravesikalen Drücken bei Detrusorhyperreflexie.

6.3 Harninkontinenz

Siehe Leitsymptome S. C87.

7 Andrologie

7.1 Erektile Dysfunktion (ED)

Synonym: Impotentia coeundi

DEFINITION Chronische Erektionsstörung mit unzureichender Tumeszenz (Volumenzunahme) und/oder Rigidität (Steifigkeit) des Penis, die zu subjektiv nicht zufriedenstellenden sexuellen Interaktionen führt. Die Libido ist ungestört.

Epidemiologie: Bis zum 40. Lebensjahr liegt die Prävalenz bei < 2 %. Ab dem 50. Lebensjahr klagen etwa 18 %, ab dem 70. Lebensjahr 40–70 % der männlichen Bevölkerung über eine mehr oder weniger stark ausgeprägte ED.

Physiologie und Ätiologie: Für das Auftreten einer Erektion sind in erster Linie periphere parasympathische Fasern verantwortlich. Ursächlich für eine ED sind häufig organische Erkrankungen:
- **vaskuläre Erkrankungen:** Atherosklerose, koronare Herzerkrankung, AV-Fisteln, Insuffizienz der Penisvenen, Beckenvenenthrombose
- **metabolische und endokrine Erkrankungen:** Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Testosteronmangel, Hyperprolaktinämie, Hypophyseninsuffizienz
- **neurogene Erkrankungen:** multiple Sklerose, Morbus Parkinson, periphere Neuropathie, Rückenmarkverletzungen (reflexogenes Erektionszentrum: S2–S4)
- **posttraumatisch:** Eingriffe im Becken- oder Retroperitonealbereich (v. a. nach radikaler Prostatektomie) und intrakranielle Eingriffe
- **Erkrankungen des Penis und der Prostata:** Induratio penis plastica, Penisdeviation, Priapismus, Phimose, Peniskarzinom, angeborene Anomalien, Prostatahyperplasie
- **toxisch-medikamentös:** Nikotin-, Alkohol und Drogenabusus, Medikamente (z. B. β-Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Diuretika, Lipidsenker, Psychopharmaka, Antiepileptika).

Eine weitere Ursache ist die **psychische** oder **funktionelle ED.**

MERKE Erektionsstörungen können einer koronaren Herzerkrankung vorausgehen.

Klinik: Typische klinische Zeichen einer ED sind:
- ausbleibende oder nicht ausreichende Erektion während des Geschlechtsverkehrs und
- ausbleibende morgendliche und nächtliche Spontanerektionen.

Eine häufige Folge der ED sind partnerschaftliche Konflikte.

Diagnostik: Zur **Basisdiagnostik** gehören obligat eine **Allgemein-** (Vorerkrankungen, Risikofaktoren), **Sexual-** (Erektionsdauer und -stärke, morgendliche und nächtliche Spontanerektion), **psychosoziale** (v. a. partnerschaftliche Konflikte) und **Medikamentenanamnese**. Bei der klinischen Untersuchung muss ein ausführlicher **neurourologischer Status** erhoben werden. Im Hinblick auf hormonelle Störungen sollte auf die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale geachtet und die Geschlechtsorgane untersucht werden. **Labordiagnostisch** werden u. a. ein Hormonstatus (Testosteron, Östrogene, LH, FSH, Prolaktin, Kortikosteroide), Blutbild, Schilddrüsenhormone, Blutzucker und Cholesterin bestimmt. Mittels nokturnaler Tumeszenzmessung werden spontane nächtliche Erektionen gemessen.

Die invasive Spezialdiagnostik ist aufgrund der besseren Therapiemöglichkeiten (v. a. PDE-5-Hemmer) zunehmend in den Hintergrund getreten und einzelnen Sonderfällen vorbehalten. Hierzu zählen:
- **Schwellkörperinjektionstest** (SKAT-Test) mit Injektion von Prostaglandin E1 zur orientierenden Beurteilung der Globalfunktion der Schwellkörper und **farbcodierte Duplexsonografie** zur quantitativen Bestimmung der penilen arteriellen Perfusion. Die diagnostische Wertigkeit beider Untersuchungen ist aber umstritten (starke Beeinflussung durch Stress).
- **Kavernosometrie und -grafie:** Bestimmung von Tumeszenz, Rigidität, Perfusion und Perfusionsdruck
- **Penisangiografie:** indiziert bei V. a. Gefäßanomalie und Z. n. Beckentrauma mit Gefäßverletzung
- neurophysiologische Untersuchungen: sehr geringer Stellenwert in der Praxis.

Therapie: Die Therapie der ED sollte möglichst kausal erfolgen, evtl. kann eine Sexualtherapie hilfreich sein.

Orale Pharmakotherapie:
- **PDE-5-Hemmer** (z. B. Sildenafil): **„medikamentöser Goldstandard"**; cGMP-vermittelt wird die intrazelluläre Phosphodiesterase-5 gehemmt und so die glatte Schwellkörpermuskulatur relaxiert. Die Medikamente werden „on demand" vor dem Geschlechtsverkehr eingenommen. Siehe auch Pharmakologie S. C359. Für die Behandlungskosten muss allerdings der Patient selbst aufkommen.

PHARMA

- **Yohimbin:** zentral wirksamer α_2-Rezeptorantagonist; indiziert bei Patienten mit **psychogener** oder **mäßig ausgeprägter organischer ED**; Einnahme entweder 3 × tgl. oral über mindestens 6 Wochen oder „on demand" vor dem Geschlechtsverkehr
- **Testosteron:** Hormonsubstitution bei Hypogonadismus oder Testosteronmangel.

Lokale Pharmakotherapie:

- **Schwellkörperautoinjektionstherapie:** Injektion von Prostaglandin E_1 (PGE_1) in den Schwellkörper. Indiziert bei Gegenanzeigen für bzw. Nonrespondern auf die PDE-5-Hemmer-Therapie (Ansprechrate bis zu 90 %). Die Gefahr besteht in der Auslösung einer prolongierten Erektion oder eines Priapismus (S. 653). Außerdem ist die Compliance der Patienten auf Dauer gering (→ invasives Verfahren).
- **Medicated Urethral System for Erection (MUSE):** Ein PGE_1-haltiges Pellet (Medikamententräger) wird mithilfe eines Applikators in die penile Harnröhre gebracht. Indiziert v. a. bei Kontraindikationen für bzw. Nonrespondern auf die PDE-5-Hemmer-Therapie, bei nichttolerablen Nebenwirkungen der oralen Therapie oder Ablehnen der invasiveren SKAT-Therapie (Ansprechrate bis zu 40 %). Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen penile Schmerzen, Makrohämaturie und Blutdruckabfall.

Vakuumtherapie: Indiziert bei **allen Formen der ED**. Der Penis wird in einen Zylinder eingeführt, in dem ein Vakuum erzeugt wird. Nach passiver Blutfüllung und Erektion des Penis durch den Unterdruck wird ein Gummiring vom proximalen Zylinderende auf die Penisbasis abgestreift, um die Erektion zu erhalten. Die Akzeptanz unter den Patienten ist gering.

Penisimplantate: Ultima Ratio. Den Patienten wird ein hydraulisches System zur artifiziellen Erektion implantiert, das meist aus 3 Teilen besteht (intraabdominelles Flüssigkeitsreservoir, skrotale Pumpe und Schwellkörperimplantate). Durch Betätigung der im Hoden implantierten Pumpe fließt die Flüssigkeit aus dem Reservoir in die Implantate, sodass der Penis versteift. Die Detumeszenz erfolgt anschließend durch Betätigung eines Ablassventils auf umgekehrtem Wege. Nachteile: irreversible Schwellkörperdestruktion, Infektionsgefahr.

7.2 Infertilität des Mannes

Synonym: Impotentia generandi

DEFINITION Ausbleiben der Schwangerschaft nach einem Jahr ungeschützten Geschlechtsverkehrs bei uneingeschränkter Fertilität der Frau.

Ätiologie: In etwa 50 % der Fälle handelt es sich um eine **idiopathische** Infertilität. Daneben gibt es eine Vielzahl anderer Ursachen:

Primärer hypergonadotroper Hypogonadismus: Zu den primär testikulären Erkrankungen zählen:

- chromosomale Anomalien: Klinefelter-Syndrom
- anatomische Ursachen: Kryptorchismus, Anorchie, Varikozele, Sertoli-cell-only-Syndrom (Germinalzellaplasie)
- entzündliche Erkrankungen: Orchitis (v. a. virale Mumpsorchitis), Urogenitaltuberkulose, Syphilis
- endokrine Ursachen: Pseudohermaphroditismus masculinus (u. a. Androgenrezeptordefekte)
- iatrogene Ursachen: Z. n. Chemotherapie oder Radiatio
- medikamentös-toxisch: Drogen-, Alkohol- oder Anabolikaabusus
- Hodentumoren
- Z. n. Hodentorsion

DEFINITION Der Begriff **Hypogonadismus** bezeichnet jede unzureichende Hodenfunktion, also inkretorische Insuffizienz der Leydig-Zellen mit vermindertem Testosteronspiegel und tubuläre Insuffizienz mit gestörter Spermiogenese.

Oligo-Astheno-Teratozoospermie-Syndrom (OAT-Syndrom): Dabei sind die Spermien in ihrer Anzahl vermindert und zudem der Anteil an unbeweglichen und fehlgeformten Spermien erhöht. Die Spermiogenese oder der Transport der Spermien ist aufgrund unterschiedlichster Ursachen gestört (z. B. hormonelle Störungen, Varikozele, Hodenfehllage, Entzündungen, Chromosomenanomalien).

Störungen des Spermientransports: Die Verschlussazoospermie kann verschiedene Ursachen haben:

- kongenital: Aplasie oder Atresie von Nebenhoden oder Samenleiter (selten), bilaterale Aplasie der Vas deferens, Mutationen des Zystische-Fibrose-Gens mit bilateraler Obstruktion oder Aplasie der Samenleiter, OAT-Syndrom
- erworben: iatrogen (Sterilitätsvasektomie, Verletzung der Samenleiter nach Herniotomie), Z. n. Epididymitis, retrograde Ejakulation, OAT-Syndrom

Hypophysäre Störungen: Sie gehen mit verminderter oder fehlender LH- und FSH-Sekretion (sekundärer, hypogonadotroper Hypogonadismus) einher. Mögliche Ursachen sind:

- Hypophyseninsuffizienz
- Hypophysentumoren (z. B. Prolaktinom)

Hypothalamische Störungen: Es kommt zu einer verminderten oder fehlenden GnRH-Sekretion (tertiärer, hypogonadotroper Hypogonadismus). Mögliche Ursachen sind:

- idiopathisch (idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus, IHH)
- Kallmann-Syndrom: IHH + Anosmie
- Prader-Willi-Syndrom
- Pubertas tarda
- hypothalamische Tumoren (z. B. Kraniopharyngeom, Gliome)

Tab. 7.1 Hormonanalyse bei männlicher Infertilität

Ergebnis	Interpretation	Therapie
Testosteron ↓, FSH ↑	hypergonadotroper Hypogonadismus	Androgensubstitution (bei irreversibler Hodenparenchymschädigung ist keine kausale Therapie möglich) **Cave:** Vor jeder Testosteronsubstitution muss unbedingt ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden (→ PC ist eine eine absolute Kontraindikation für eine Testosterontherapie)!
Testosteron ↓, LH/FSH grenzwertig oder ↓	hypogonadotroper Hypogonadismus	• sekundärer Hypogonadismus: HCG-Therapie • tertiärer Hypogonadismus: pulsatile GnRH-Therapie
Testosteron ↓, LH/FSH normal, OAT-Syndrom	eugonadotroper Hypogonadismus	meist frustran (evtl. Tamoxifen → Stimulation der Gonadotropinproduktion im Hypothalamus)

Tab. 7.2 Endokrinologische Funktionstests bei Infertilität

Test	Durchführung	Interpretation
Tamoxifentest	Gabe von 40 mg Tamoxifen (Antiöstrogen)/Tag über 7 Tage	normal: Tamoxifen blockiert die hypothalamischen Östrogenrezeptoren und steigert dadurch die GnRH- und konsekutiv die FSH/LH-Sekretion. fehlender FSH-/LH-Anstieg: hypothalamischer (tertiärer) Hypogonadismus
LHRH-Test (= GnRH-Test)	Bestimmung von FSH und LH vor und 30 min. nach Gabe von 100 µg GnRH i. v.	normale Hypophysenfunktion: adäquater Anstieg von FSH und LH fehlender oder inadäquater Anstieg: sekundärer Hypogonadismus
HCG-Test	Bestimmung des Serumtestosterons vor und nach Gabe von HCG	normal: HCG stimuliert die Testosteronausschüttung der Leydig-Zellen fehlender Anstieg des Serumtestosterons: primärer Hypogonadismus

Immunologische Ursachen: Auto-Antikörper gegen Spermatozoen (normalerweise wird die Bildung von Antikörpern gegen Spermien durch die Blut-Hoden-Schranke verhindert; nach Hodentrauma, Hodentorsion oder Vasektomie ist diese Schranke zerstört).

Extragenitale Ursachen: z. B. relative Hyperöstrogenämie bei Leberzellschaden

Psychische Faktoren: Auch sie können bei der Infertilität eine Rolle spielen.

Diagnostik: Zu Beginn der Infertilitätsdiagnostik steht obligat eine **Allgemein-** (Pubertätsverlauf, Kinder aus der aktuellen oder vorangegangenen Partnerschaften, Vorerkrankungen wie Mumps, Maldescensus testis, Varikozele, Voroperationen), **Sexual-** (Libido, ED, Koitusfrequenz, Ejaculatio praecox), **Genussmittel-** (Nikotin, Drogen), **Medikamenten-** und **Familienanamnese**. Bei der **klinischen Untersuchung** muss auf Körperbau und -proportionen (z. B. eunucher Hochwuchs), Körperbehaarung (Hinweis auf Feminisierung), Brustdrüse (Gynäkomastie) und Veränderungen des äußeren Genitals (Hodenkonsistenz und -volumen, Varikozele, Hodentumor) und der Prostata (digital-rektale Untersuchung) geachtet werden.

Bei unerfülltem Kinderwunsch sollte auch die Partnerin untersucht werden (s. Gynäkologie S. 365).

MERKE **Kleine** und **konsistenzverminderte Hoden** sind immer ein Hinweis auf eine vorliegende Störung der Spermatogenese.

Zu den bildgebenden Verfahren zählen:

- **Hodensonografie** (Hodenvolumen, -tumoren, Varikozele)
- **transrektaler Ultraschall** zur Beurteilung von Samenblase und Ductus ejaculatorii bei Azoospermie und niedrigem Samenvolumen (→ Erweiterung spricht für obstruktive Samenwegserkrankung)
- **kraniale MRT** bei V. a. Hypophysen- oder Hypothalamusprozesse.

RADIO

Weitere Maßnahmen sind die **Ejakulatuntersuchung** (S. 600) und **endokrinologische Diagnostik**, welche bei Azoospermie oder Spermatozoenzahlen < 10 Mio./ml durchgeführt werden sollte. Bei der Hormonanalyse werden routinemäßig LH-, FSH- und Gesamttestosteronkonzentration (ggf. zusätzlich Prolaktin und Estradiol) bestimmt (**Tab. 7.1**). Danach folgen differenzierte endokrinologische Funktionstests (**Tab. 7.2**).

MERKE Ein **erhöhtes FSH** bedeutet häufig eine **irreversible Störung** der **Spermiogenese.**

Eine **Chromosomenanalyse** ist indiziert bei kleinem atrophem Hoden, erhöhtem FSH und Azoospermie.

Die **invasive Diagnostik** sollte immer mit einer testikulären Spermatozoenextraktion (TESE) oder einer mikrochirurgischen epididymalen Spermatozoenaspiration (MESA) kombiniert werden, um ggf. eine Kryokonservierung zum späteren Einsatz im Rahmen moderner assistierter reproduktionsmedizinischer Techniken (ART) vornehmen zu können.

- **Hodenbiopsie:** Sie ist indiziert zum Nachweis der Spermienbildung und des funktionierenden Keimepithels

bei unklarer Fertilitätsstörung und Azoospermie bei klinisch unauffälligem Hoden und normalem FSH.

- **Vasografie:** Durchgängigkeitsprüfung des Ductus deferens bei V. a. Verschlussazoospermie nur im Rahmen einer anschließenden mikrochirurgischen Rekonstruktion.

Therapie:

Fertilitätsprävention: Zu den wichtigsten Maßnahmen zählen die **Therapie** eines **Kryptorchismus** (S. 615) und die **Spermienkryokonservierung** bei Patienten mit maligner Erkrankung vor der Tumortherapie oder im Rahmen einer bioptischen Abklärung einer testikulären oder einer Verschlussazoospermie.

PHARMA

Endokrinologische Therapie: Tab. 7.1.

Operative Therapie:

- **mikrochirurgische Rekonstruktion** der ableitenden Samenwege bei Verschlussazoospermie durch Vasovasostomie (beide Samenleiterenden werden reanastomosiert) oder Tubulovasostomie (Anastomose zwischen proximalem Samenleiter und Nebenhoden).
- **Varikozelensklerosierung** (S. 617).

Reproduktionsmedizinische Verfahren: Siehe Gynäkologie und Geburtshilfe S. 366.

7.3 Sterilisierung des Mannes (Vasektomie)

Verfahren der Wahl zur sicheren Empfängnisverhütung beim Mann ist die Vasektomie, bei der beide Samenleiter im Hodensack unterbunden werden. Die Vasektomie gehört zu den **sichersten Verhütungsmethoden** überhaupt (Pearl Index = 0,1), die gesetzliche (und meist auch die privaten) Krankenkassen übernehmen die Kosten allerdings nicht. Die testikuläre Hormonproduktion, Libido und Erektionsfähigkeit bleiben unbeeinflusst. Auch das Ejakulat unterscheidet sich mit Ausnahme der fehlenden Spermien nicht von demjenigen des nichtsterilisierten Mannes.

Rechtliche Voraussetzung für den Eingriff ist die schriftliche Einwilligung des einwilligungsfähigen Patienten, aus Dokumentationsgründen sollte im Vorfeld ein **Spermiogramm** angefertigt werden. Da sich distal der Schnittstelle zahlreiche befruchtungsfähige Samenzellen befinden, können die Patienten noch **mehrere Monate nach** dem **Eingriff zeugungsfähig** sein. Aus diesem Grund muss nach dem Eingriff bis zum Nachweis von 2 Spermiogrammen mit Azoospermie (im Abstand von 4–6 Wochen) auf andere kontrazeptive Maßnahmen ausgewichen werden.

Zu den möglichen (aber seltenen) **Komplikationen** der Vasektomie gehören ein Skrotalhämatom, Verletzungen der testikulären Blutgefäße, Epididymitis, spontane Rekanalisation mit erneuter Zeugungsfähigkeit und ungewollter Schwangerschaft, „post vasectomy pain syndrome" (chronische Schmerzen im Hoden) und zystische Spermienansammlungen distal der Schnittstelle.

Nach Vasektomie kann die Zeugungsfähigkeit auf Wunsch des Patienten durch eine **Vasovasostomie** (mikrochirurgische Readaptation des durchtrennten Samenleiters) oder **Tubulovasostomie** (Anastomose zwischen proximalem Samenleiter und Nebenhoden) wiederhergestellt werden. Die postoperative Durchgängigkeitsrate beträgt bis zu 80 %. Auch hier muss der Patient die Kosten selber tragen.

7.4 Lokal-penile Erkrankungen

7.4.1 Induratio penis plastica (IPP)

Synonym: Peyronie's Disease

DEFINITION Hypertrophie des Bindegewebes mit fibrotischem Umbau („Plaques") im Bereich des Penisschaftes.

Ätiopathogenese: Die Ätiologie ist unbekannt, es besteht eine Assoziation zum Morbus Dupuytren der Hohlhandfaszie (s. Orthopädie S. 259).

PATHO

Eine Entzündungsreaktion im Bereich der Tunica albuginea führt zur Bindegewebshypertophie und fibrösen Verhärtungen (Plaquebildung) zwischen Tunica albuginea und Corpora cavernosa, die sich in 80 % d. F. auf der dorsalen Seite des Penisschafts bilden. Die Folge ist eine Rigiditätszunahme und Verkrümmung des Penis nach dorsal und lateral.

Klinik: Penisdeviation (**Abb. 7.1**), Kohabitationsschwierigkeiten, Schmerzen und erektile Dysfunktion.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung können Indurationen und Plaques getastet werden. Die Plaques können mithilfe der hochauflösenden Sonografie dargestellt werden.

Therapie: Ein Therapieerfolg ist in den meisten Fällen nur operativ zu erzielen.

PHARMA

Konservative Therapie: Eingesetzt werden Kaliumparaaminobenzoat (Potaba) oder Vitamin E. Die Ergebnisse sind häufig unbefriedigend.

Die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) dient der symptomatischen Schmerztherapie.



Abb. 7.1 **Penisverkrümmung bei Induratio penis plastica.** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Operative Therapie: Eine operative Therapie (Penisbegradigung, Plaqueexzision) sollte erst nach 6-monatiger Schmerz- und Progressionsfreiheit erfolgen, da sonst ein hohes Risiko für ein erneutes postoperatives Fortschreiten der Erkrankung besteht.

8 Gynäkologische Urologie

8.1 Reizblase („overactive bladder")

Synonym: Urethral-Syndrom, Frequency-urgency-Syndrom

DEFINITION Funktionelles Syndrom mit Pollakisurie und Drangsymptomatik, das bevorzugt bei Frauen auftritt.

Ätiologie: Als Ursache nimmt man Störungen im vegetativen Nervensystem an. Man unterscheidet folgende Formen:

- sensorische Urge (**Blasenhypersensitivität**): verfrühter und verstärkter Harndrang mit funktionell verringerter Blasenkapazität ohne Detrusorhyperaktivität (z. B. bei interstitieller und radiogener Zystitis im Frühstadium)
- motorische Urge (**Detrusorhyperaktivität**): imperativer Harndrang mit Dranginkontinenz bei hyperaktivem, instabilen Detrusor (z. B. bei Reflexblase)
- Low-compliance-Blase (**hyperbare Blase**): anatomisch kleine Blasenkapazität mit verminderter Blasencompliance ohne Detrusorhyperaktivität (z. B. interstitielle oder radiogene Zystitis im Spätstadium).

Klinik: Die beiden typischen Symptome sind **Pollakisurie** („frequency") und **Harndrang** („urgency"). In schweren Fällen kann eine Dranginkontinenz dazukommen.

Diagnostik: Neben Anamnese (auch auf psychische Faktoren achten!) und klinischer Untersuchung sollten ein Urinstatus und eine Urinkultur zum Infektausschluss angefertigt werden. Zum Ausschluss eines Carcinoma in situ, einer insterstitiellen Zystitis oder einer Raumforderung sollte immer auch eine endoskopischen Diagnostik, ggf. mit Blasen-PE, erfolgen.

MERKE Die idiopathische Reizblase ist immer eine Ausschlussdiagnose.

Therapie:

- Behandlung organischer Erkrankungen, wenn vorhanden
- psychosomatische Therapie, Verhaltenstherapie, Biofeedback
- medikamentöse Therapie: Anticholinergika, Botulinum-A-Toxin, Spasmolytika (z. B. Muskelrelaxanzien, Kalziumantagonisten)
- sakrale Neuromodulation/Blasenschrittmacher
- operative Verfahren: supravesikale Harnableitungen (z. B. Ileum Conduit), Blasenaugmentation.

PHARMA

8.2 Interstitielle Zystitis

DEFINITION Chronisch-abakterielle Blasenentzündung unklarer Ätiologie mit Schmerzen, Drangsymptomatik und kleiner Blase sowie verstärkter Mastzellinfiltration der Blasenwand.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt 15:100 000. In 90 % d. F. sind Frauen im 5. Lebensjahrzehnt betroffen.

Ätiopathogenese: Zunehmende, teils ulzerative **Fibrosierung** der Blasenwand, die zu einer kleinkapazitären Blase führt.

Klinik: Zu den typischen Symptomen zählen Schmerzen (suprapubisch, urethral und genital), imperativer Harndrang, Pollakisurie (bis zu > 50 × /d), Nykturie und eine massiv verringerte Blasenkapazität (Blasenkapazität < 300–400 ml, nicht selten < 100 ml).

Diagnostik: Neben **Anamnese** und **klinischer Untersuchung** (ggf. retropubischer Druckschmerz) sollte ein **Miktionsprotokoll** angefertigt werden. **Urinstatus** und **Urinkultur** dienen dem Ausschluss einer bakteriellen Infektion. In der **Zystoskopie** erkennt man die fibrosierte Blasenwand, petechiale Schleimhautblutungen, Schleimhautulzerationen („Hunner-Ulzera") und ein kontaktvulnerables Urothel. **Urodynamisch** lässt sich die kleinkapazitäre Blase mit sensorischer Urge (Blasenhypersensitivität) ohne Detrusorhyperaktivität nachweisen.

Die Diagnose wird i. d. R. **bioptisch** durch Nachweis der verstärkten Mastzellinfiltration in der Blasenwand gesichert.

PATHO

MERKE Pathognomonisch für die interstitielle Zystitis ist der hohe Mastzellgehalt im Detrusor (> 28/mm²).

Therapie: Eine kausale Therapie der interstitiellen Zystitis existiert nicht, die Behandlung erfolgt **rein symptomatisch**.

- orale Pharmakotherapie mit Anticholinergika, Spasmolytika, Analgetika, Antidepressiva, Glukokortikoiden und Immunsuppressiva
- Blaseninstillationsbehandlung bzw. Iontophorese: Hyaluronsäure, Pentosanpolysulvat, Antihistaminika, Lokalanästhetika
- operative Therapie: Blasenteilresektion mit Blasenaugmentation (Verfahren der Wahl), Blasenersatz mit Harnableitung (Ultima ratio).

PHARMA

8.3 Meatusstenose und distale Urethrastenose

Die **Symptomatik** ist uncharakteristisch. Zu den möglichen Symptomen zählen:
- obstruktive Blasenentleerungsstörung (schwacher Miktionsstrahl, gedrehter oder gefächerter Strahl, Nachträufeln)
- Reizblasensymptome mit Dysurie, Pollakisurie und Nykturie (Cave: Fehldiagnose „Reizblase")
- rezidivierende (fieberhafte) Zystitiden
- Mikro- oder Makrohämaturie.

Die **Diagnose** wird anhand von Anamnese, Miktionsprotokoll, Uroflowmetrie, Miktionszystourethrografie und Urethro(zysto)skopie mit Harnröhrenkalibrierung gestellt. Bei distaler und mittlerer Urethralstenose wird eine **Otis-Urethrotomie** durchgeführt (blindes Einschneiden der Urethra), die Meatusstenose wird durch eine **Meatusplastik** (Durchtrennung des submukösen fibrotisch-stenotischen Rings) behoben.

Normale Harnröhrenweite:
- erwachsene Frau: 22 und 28 Charrière
- Mädchen < 10 Jahren: Harnröhrenweite = Alter in Jahren + 10.

1 Charrière = 1 mm Außenumfang = ca. ⅓ mm Durchmesser.

8.4 Urethralkarunkel, Urethralpolyp und Urethralprolaps

DEFINITION
- **Urethralkarunkel:** lokale Epithelhyperplasie der distalen Harnröhre
- **Urethralpolyp:** gutartiger Tumor der Harnröhre
- **Urethralprolaps:** zirkulärer Vorfall des Urethralepithels; oft verbunden mit einer Perfusionsstörung des prolabierten Gewebes.

Zu den klassischen **Symptomen** aller 3 Krankheitsbilder zählen Reizblasensymptome wie Dysurie, Pollakisurie und Nykturie sowie Mikro- oder Makrohämaturie. **Diagnostisch** stehen die Anamnese (typische Symptome!), die Inspektion und klinische Untersuchung mit vaginaler Einstellung im Vordergrund. **Therapie** der Wahl ist die operative Exzision bzw. Resektion.

8.5 Urethradivertikel

Das Divertikel befindet sich im Septum urethrovaginale und entwickelt sich meist nach dorsal. Es kann angeboren (aus Gartner-/Müller-Gängen) oder erworben (posttraumatisch, postentzündlich) sein. Die **Symptomatik** ist vielseitig und uncharakteristisch, z. B. Reizblasensymptome, rezidivierende (fieberhafte) Zystitiden, Steinbildung, Hämaturie oder obstruktive Symptomatik (schwacher Miktionsstrahl, gedrehter oder gefächerter Strahl, Nachträufeln).

Zur **Diagnostik** gehören Anamnese, Inspektion, Palpation, vaginale Einstellung, Miktionszystourethrografie und die Doppelballonuntersuchung. Urethraldivertikel werden **operativ** behandelt, z. B. durch „Unroofing" (Inzision oder Resektion des Divertikelhalses und breite Verbindung des Divertikellumens mit der Harnröhre) oder Divertikelabtragung (meist transvaginal).

8.6 Endometriose

Zur Endometriose s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. 359.

8.7 Fistelbildungen

Ursächlich für innere Fistelbildungen zwischen Vagina und ableitenden Harnwegen können sein:
- iatrogene Eingriffe: postoperativ nach Hysterektomie, Spätkomplikation einer Strahlentherapie, pessarbedingte Drucknekrose
- destruierendes Tumorwachstum
- Entzündungen.

Leitsymptom ist der **unkontrollierte Urinverlust** aus der **Scheide** (= extraurethrale Inkontinenz), evtl. mit konsekutiven rezidivierenden Infektionen. Anamnestisch muss unbedingt nach einer zeitlichen Korrelation zwischen dem erstmaligen Auftreten der Symptome und einer vorangegangenen therapeutischen Intervention gefragt werden. Zu den **bildgebenden Verfahren** gehören die i. v.-Urografie, Zystografie (ggf. mit intravesikaler Farbstoffgabe, z. B. Indigokarmin), Miktionszystourethrografie und Urethrozystoskopie mit vaginaler Einstellung. **Tab. 8.1** zeigt die verschiedenen **Fistelformen** und ihre **Therapie**. Eine intraoperativ bemerkte Fistel muss dabei immer sofort versorgt werden, eine später aufgetretene Fistel wird nach 3 Monaten behandelt. Damit ein gutes operatives Ergebnis erzielt werden kann, muss die Fistel absolut reizlos und entzündungsfrei sein.

Tab. 8.1 Therapie der verschiedenen Fistelformen

Fistelform	Definition	Therapie
vesikovaginal	innere Fistel zwischen Harnblase und Vagina	operativer Fistelverschluss (transvaginal oder transperitoneal = transvesikal)
ureterovaginal	innere Fistel zwischen Ureter und Vagina	Harnleiterteilresektion mit End-zu-End-Anastomose oder Ureterozystoneostomie (Harnleiterneueinpflanzung in die Blase)
urethrovaginal	innere Fistel zwischen Urethra und Vagina	vaginaler Fistelverschluss; falls dies nicht möglich ist, plastische Rekonstruktion im Sinne einer Neourethra (aus gestieltem Detrusor) oder supravesikale Harnableitung

9 Kinderurologie

Die Fehlbildungen des Urogenitaltrakts werden ab S. 606 besprochen, zu den Notfällen s. u. Alle weiteren Krankheiten mit Beteiligung des Urogenitaltrakts finden sich im Kapitel Pädiatrie (S. 567).

10 Urologische Notfälle und Traumatologie

10.1 Urologische Notfälle

10.1.1 Akuter Harnverhalt

DEFINITION Unfähigkeit, die prall gefüllte Harnblase spontan zu entleeren.

Ätiologie: Man unterscheidet mechanische, funktionelle und iatrogene Ursachen (**Tab. 10.1**).

Klinik und Komplikationen: Patienten mit akutem Harnverhalt können die gefüllte Harnblase trotz Harndrangs nicht entleeren. Gelegentlich beobachtet man einen tröpfelnden Urinabgang. Der akute Harnverhalt geht i. d. R. mit starken suprapubischen Schmerzen, einem tastbaren Unterbauchtumor und vegetativen Symptomen (z. B. Unruhe, Blässe, Kaltschweißigkeit) einher. Bei länger bestehender obstruktiver Blasenentleerungsstörung kann sich eine **kompensierte Niereninsuffizienz** mit Anstieg der Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) entwickeln.

MERKE Liegen neurologische Ursachen vor (z. B. bei multipler Sklerose), kann es sein, dass der Patient trotz Harnverhalts schmerzfrei ist.

Diagnostik: Anamnestisch muss nach bekannten obstruktiven Blasenentleerungsstörungen, neurologischen Grunderkrankungen (z. B. multiple Sklerose) und eingenommenen Medikamenten (z. B. Anticholinergika) gefragt werden. Bei der **Palpation** des **Abdomens** kann man die gefüllte Harnblase i. d. R. als suprasymphysären Unterbauchtumor, in der digital-rektalen Untersuchung ggf. eine vergrößerte Prostata tasten. **Labordiagnostisch** müssen die Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) zum Ausschluss bzw. Nachweis einer Niereninsuffizienz bestimmt werden.

Die Diagnosesicherung erfolgt mithilfe der **Sonografie**, die eine prall gefüllte Blase zeigt (**Abb. 10.1**). RADIO

Tab. 10.1 Ursachen des Harnverhalts

Form	Ursachen
mechanisch	infravesikale Obstruktion: • im Bereich der Prostata (z. B. Prostatavergrößerung, Prostatitis) • im Bereich der Harnblase (z. B. Blasenhalsenge, Blasentumor, -stein, Blutkoagel • im Bereich der Harnröhre (Urethrastriktur, -tumor, -stein, Fremdkörper, Trauma, Meatusstenose) • im Bereich der Vorhaut/des Penis (z. B. Phimose, Peniskarzinom, Penisfraktur)
funktionell	Beckenbodenspastik, neurologische Ursachen (z. B. multiple Sklerose), medikamentöse Ursachen (z. B. Anticholinergika, Psychopharmaka), psychogen
iatrogen	z. B. nach Spinalanästhesie

Differenzialdiagnosen:
- **Anurie:** Urinproduktion < 100 ml/24 h, sonografisch leere Harnblase
- **chronischer Harnverhalt:** Entwickelt sich langsamer, ist i. d. R. schmerzlos und führt zu einer Überlaufblase; beidseitige Harnstauungsnieren in der Sonografie.

Therapie: Sofortige **Harnableitung** über einen transurethralen Katheter oder suprapubischen Blasenkatheter (kontraindiziert bei bekanntem Harnblasenkarzinom). Behandelbare Ursachen müssen behoben werden (z. B. Prostataresektion bei obstruktivem Prostataadenom, Urethrotomie bei Urethrastriktur).

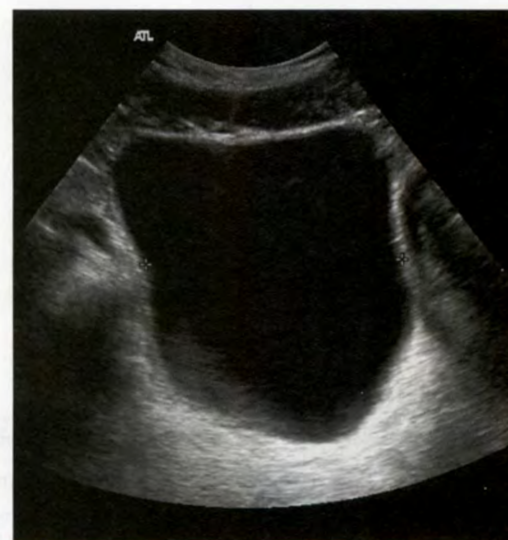


Abb. 10.1 **Sonografie bei akutem Harnverhalt.** Die Harnblase stellt sich mit echofreiem, flüssigkeitsgefülltem Lumen und nur wenige Millimeter dicker Blasenwand dar. [aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

10.1.2 Nierenkolik

Ätiopathogenese: Der Kolikschmerz wird durch eine **akute** Obstruktion der Niere oder des Harnleiters ausgelöst, die zu einer erhöhten Wandspannung proximal der Obstruktion mit Zunahme von Amplitude und Frequenz der Hohlorgankontraktionen führt. Zu den möglichen Auslösern zählen:

- **Nephro-** bzw. **Urolithiasis** (häufigste Ursache, S. 639)
- iatrogen durch Unterbindung oder Verletzung eines Harnleiters
- Abgang von Blutkoageln, Tumorpartikeln oder nekrotischen Materials (z. B. bei nekrotisierender Papillitis).

Klinik und Komplikationen: Die Nierenkolik manifestiert sich durch **stärkste, wellenförmige Schmerzen**, die häufig von **vegetativen Symptomen** (z. B. Übelkeit, Erbrechen) begleitet werden (akutes Abdomen). Gelegentlich entwickeln die Patienten einen Subileus. Lokalisation und Ausstrahlung der Schmerzen sind abhängig vom Ort der Obstruktion (**Tab. 10.2**). Im weiteren Verlauf entsteht infolge der Obstruktion der ableitenden Harnwege eine Harnstauungsniere mit Gefahr der **Urosepsis**.

MERKE **Kolikpatienten** sind sehr **unruhig** und finden kaum eine Position, in der die Schmerzen nachlassen.

Diagnostik: Anamnestisch sollte nach einer bekannten Nephro- bzw. Urolithiasis bzw. prädisponierenden Erkrankung (z. B. Hyperparathyreoidismus) gefragt werden. Bei der **Palpation** lassen sich über dem Nierenlager und im Verlauf des Harnleiters Druckschmerzen auslösen. Der **Urinstatus** zeigt häufig eine Mikrohämaturie, **labordiagnostisch** müssen immer Blutbild, Blutgerinnung, Entzündungs- und Sepsiszeichen (z. B. CRP ↑, Leukozyten ↑) sowie Retentionswerte (Harnstoff, Kreatinin) bestimmt werden. Zur radiologischen Diagnostik der Urolithiasis s. S. 640.

Differenzialdiagnosen: Andere Ursachen eines akuten Abdomens (s. Leitsymptome S. C 70). Parenchymverkalkungen, die mit einem Stein verwechselt werden können, verursachen keine Schmerzen!

PHARMA

Therapie: Eine Nierenkolik erfordert eine sofortige adäquate Schmerztherapie. Mittel der ersten Wahl zur **Schmerzbekämpfung** von Kolikschmerzen ist die Kombination von Metamizol 2 g i. v. sowie Butylscopolamin 40 mg i. v. (zur Spasmolyse). Alternativ kann ein Opioidderivat (z. B. Pethidin 50 mg i. v. oder Piritramid 7,5 mg i. v.) eingesetzt werden. Eventuell ist eine **antiemetische Begleittherapie** (z. B. Dimenhydrinat 200 mg i. v. oder Metoclopramid 5–10 mg i. v.) erforderlich.

Der Harnabfluss aus dem Bereich der oberen Harnwege wird im Falle eines Aufstaus über eine **innere Harnleiterschiene** oder einen **Nierenfistelkatheter** sichergestellt. Im **schmerzfreien Intervall** sollte der spontane Konkrementabgang durch reichlich Flüssigkeitszufuhr, körperliche Bewegung (Laufen) und lokale Wärmeapplikation gefördert werden. Zur therapeutischen Steinentfernung s. S. 641.

10.1.3 Akutes Skrotum

DEFINITION Symptomenkomplex unterschiedlicher Ätiologie mit

- akut einsetzenden, starken Schmerzen im Bereich eines Hodens und/oder Nebenhodens
- Schwellung und Rötung des Skrotums
- Hodenhochstand
- evtl. vegetativen Begleitsymptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufkollaps.

MERKE Das akute Skrotum ist der häufigste urologische Notfall im Kindes- und Jugendalter!

Ätiologie: Zu den **häufigsten Auslösern** zählen (s. auch **Tab. 10.3**):

- **Epididymitis** (S. 624)
- **Hodentorsion:** Samenstrangtorsion mit Infarzierung von Hoden bzw. Nebenhoden und Gefahr der Hodennekrose und des Hodenverlusts. Prädisponierend wirken eine erhöhte Hodenmobilität bei unvollständigem Descensus testis und ein offener Processus vaginalis.
- **Hydatidentorsion**: Torsion des Gefäßstiels der Hydatide (= Residuum des verkümmerten Müller-Gangs) mit Infarzierung der Hyatide.

Seltenere Auslöser sind **inkarzerierte Skrotalhernie** (typisch: spritzendes Darmgeräusch über dem Skrotum), **Orchitis** und **Hodentumor** oder **-ruptur**.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Dauer und Verlauf der Beschwerden (plötzlicher oder allmählicher Beginn? Konstant heftige oder zunehmende Schmerzen?), Traumen und Miktionsbeschwerden

Tab. 10.2 Lokalisation und Ausstrahlung der Schmerzen in Abhängigkeit vom Ort der Obstruktion

Ort der Obstruktion	Lokalisation und Ausstrahlung der Schmerzen
Nierenbecken/subpelviner Harnleiter	Flankenschmerzen, ggf. mit Ausstrahlung in Richtung medialer Unterbauch und Rücken
proximaler und mittlerer Harnleiter	Flankenschmerzen, Ausstrahlung über den medialen Unterbauch in Richtung Leiste und Oberschenkelinnenseite
distaler und prävesikaler Harnleiter	medialer Unterbauch, Leiste, ggf. Ausstrahlung in Hoden, Glans penis bzw. Schamlippen, Blasenreizsymptome

Tab. 10.3 Wichtigste Ursachen des akuten Skrotums

	Hodentorsion	Hydatidentorsion	Epididymitis
bevorzugtes Alter	häufig im Kindes- und Jugendalter	häufig im Kindes- und Jugendalter	am häufigsten im höheren Erwachsenenalter (→ Blasenentleerungsstörung) oder jüngere, sexuell aktive Männer
Klinik	Prehn-Zeichen, druckdolentes, gerötetes, geschwollenes Skrotum ohne Fältelung, Hoden und Nebenhoden palpatorisch nicht voneinander abgrenzbar	evtl. livide, erbsengroße hämorrhagische Hydatide durch die Skrotalhaut durchscheinend („blue dot sign")	Nebenhoden druckdolent und verdickt, gut gegen Hoden abgrenzbar, geschwollenes, gerötetes Skrotum, evtl. Fieber, Dysurie, Pollakisurie
Sonografie[1]	keine oder verminderte Perfusion des Hodens	nur schwierig sonografisch darzustellen	Hyperperfusion des Nebenhodens
Therapie	operative Freilegung, immer prophylaktische Hodenpexie der Gegenseite	Abtragung der Hyatide, alternativ NSAR	Antibiotikatherapie, NSAR, Hodenhochlagerung und -kühlung

[1] farbcodierte Duplexsonografie

- **klinische Untersuchung** des Hodens bzw. Nebenhodens: evtl. **Prehn-Zeichen** (→ bei Hodentorsion nehmen die Schmerzen zu, wenn der Hoden angehoben bzw. hochgelagert wird; unsicheres und inkonstantes klinisches Zeichen)
- **farbcodierte Duplexsonografie** (sofort durchführen):
  - Hodentorsion: verminderte oder fehlende Hodenperfusion
  - Epididymitis: Hyperperfusion des Nebenhodens.

RADIO

Therapie:

Hodentorsion: Bereits der geringste Zweifel am Ausschluss einer **Hodentorsion** rechtfertigt die **operative Hodenfreilegung**. Bestätigt sich der Verdacht, muss der Hoden entgegen der Torsionsachse gedreht (**Retorquierung**) und anschließend sicher im Skrotalfach fixiert (**Orchidopexie**) werden. Ein bereits nekrotischer Hoden wird entfernt (Ablatio testis). Die besten Chancen auf Organerhalt bestehen in den ersten 6 h nach Symptombeginn, nach 12 h liegt die Organerhaltrate nur noch bei 20%. Prophylaktisch sollte immer auch eine **Orchidopexie** der **Gegenseite** durchgeführt werden.

Hodenfreilegung: Eine Hodenfreilegung ist u. a. indiziert bei Verdacht auf Hoden- oder Hydatidentorsion oder zur Biopsieentnahme. Zuerst schneidet man das Skrotum oberhalb des Hodens ca. 1 cm ein. Danach werden die Hodenhüllen freipräpariert und die Tunica vaginalis inzidiert. Nach Eröffnung der darunterliegenden Tunica albuginea kann evtl. Gewebe entnommen werden. Anschließend werden Tunica albuginea, Tunica vaginalis und Skrotalhaut wieder verschlossen.

Hydatidentorsion: Die Hydatide wird operativ freigelegt und abgetragen. Alternativ erhalten die Patienten nach Diagnosesicherung und Ausschluss einer Hodentorsion eine symptomatische Therapie mit NSAR (z. B. Diclophenac) für einige Tage. Die Beschwerden klingen i. d. R. ab und es ist keine weitere Therapie mehr erforderlich.

Inkarzerierte Skrotalhernie: Bei lediglich eingeklemmter Skrotalhernie ohne Zeichen der Durchblutungsstörung kann zunächst der Versuch der manuellen Reposition erfolgen. Bei erfolgreicher manueller Reposition ist eine frühelektive Herniotomie im Intervall erforderlich. Bleibt die manuelle Reposition erfolglos oder handelt es sich um eine „echte" Inkarzeration mit Zeichen der Durchblutungsstörung bis hin zur Gangrän, ist eine sofortige Notfallherniotomie indiziert.

Weitere:
- **Hodentumor:** S. 637
- **Epididymitis** (S. 625) und **Orchitis** (S. 625).

10.1.4 Makrohämaturie und Blasentamponade

DEFINITION
- **Makrohämaturie:** sichtbare Rotfärbung des Urins durch Blut
- **Blasentamponade:** Austamponierung der Harnblase mit Blutkoageln bei über einen langen Zeitraum bestehender, starker Makrohämaturie (akuter Harnverhalt).

Zur Hämaturie s. auch Leitsymptome S. C 85.

Ätiologie und Klinik: Eine **schmerzlose Makrohämaturie** ist bis zum Beweis des Gegenteils Kardinalsymptom eines Harnblasen-, Harnleiter- oder Nierenbeckenkarzinoms. Weitere Ursachen sind die Urogenitaltuberkulose oder Glomerulonephritis.

Ursachen der **schmerzhaften Makrohämaturie** sind Nephro- und Urolithiasis, hämorrhagische Zystitis, Pyelonephritis, Harnröhrenruptur, Endometriose, ein Aortenaneurysma oder Tumoren.

MERKE Makrohämaturie ist das Leitsymptom eines Harnblasen-, Harnleiter- oder Nierenbeckenkarzinoms.

Diagnostik:
- Anamnese: Dauer der Hämaturie, Blutungsneigung, zeitliches Auftreten der Hämaturie während der Miktion:
  - **initiale Makrohämaturie** (Urin zu Beginn der Miktion blutig): Prozesse im Bereich der Harnröhre oder Prostata
  - **totale Makrohämaturie** (Urin während der gesamten Miktion blutig): Prozesse im Bereich von Niere, Ureter und Blase, Gerinnungsstörungen, Marschhämaturie
  - **terminale Makrohämaturie** (Urin zum Ende der Miktion blutig): Prozesse im Bereich des Blasenhalses

- klinische Untersuchung: Gerinnungsstörungen, Raumforderungen und vergrößerte Lymphknoten
- Labor: **Blutbild** (Hb-wirksame Blutung?) und **Urinstatus** (Ausschluss nephrologischer Ursachen)
  - dysmorphe Erythrozyten und Erythrozytenzylinder im Urinsediment: glomerulärer Ursache
- Sonografie, i. v.-Urografie, CT-Abdomen
- Urethrozystoskopie, Ureteropyelografie zur Blutungslokalisation.

Therapie: Bevor mit der Therapie begonnen wird, muss die Blase bis zum Aufklaren des Urins über einen transurethralen **Spülkatheter** gespült werden. Bei **Blasentamponade** werden die Blutkoagel zuvor über einen dicklumigen transurethralen Blasenkatheter **ausgeräumt**.

Die anschließende Therapie richtet sich nach der jeweiligen Ursache der Hämaturie.

10.1.5 Priapismus

DEFINITION Schmerzhafte Dauererektion über mehrere Stunden ohne Lustgefühl.

Ätiologie: Ein Priapismus entsteht durch **venöse Stase** der **Corpora cavernosa** oder eine **erhöhte Blutzufuhr** in die **Corpora cavernosa**. Ursachen sind:

- idiopathisch (am häufigsten)
- medikamentös-toxische Ursachen: z. B. Autoinjektionstherapie (**SKAT-Therapie** bei erektiler Dysfunktion), Drogen, Psychopharmaka
- neurologische Erkrankungen: Tumoren des ZNS, Entzündungen (z. B. Meningoenzephalitis, Hirnabszess), multiple Sklerose, Lues (Tabes dorsalis)
- Gefäßerkrankungen (z. B. penile arteriovenöse Fisteln, tiefe Beckenvenenthrombose)
- hämatologische Erkrankungen (z. B. **Leukämie**, Sichelzellanämie)
- Trauma (z. B. Querschnitt-Syndrom).

Man unterscheidet zwischen **High-flow-** (erhöhte Blutzufuhr mit pulsatiler Erektion, keine Stase) und **Low-flow-Priapismus** (komplette venöse Stase).

Klinik und Komplikationen: Typisch für den Priapismus ist eine akut auftretende Dauererektion mit harten Schwellkörpern und relativ dazu weicher Glans penis, die sich im Verlauf livide verfärbt. Prognostisch ungünstig ist v. a. der Low-flow-Priapismus. Wird dieser zu spät (> 12 h) behandelt, entwickelt sich eine irreversible Schwellkörperfibrose mit konsekutiver erektiler Dysfunktion.

Diagnostik: Anamnestisch muss nach bekannten Grunderkrankungen, eingenommenen Medikamenten bzw. Genussmitteln und einer laufenden ED-Therapie gefragt werden.

Mithilfe der **Blutgasanalyse** des **aspirierten Schwellkörperbluts** (s. u.) kann zwischen dem prognostisch günstigeren High-flow-Priapismus (weniger starke Blutgasverschiebungen) und dem prognostisch ungünstigeren Low-flow-Priapismus (Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose) differenziert werden. Meistens handelt es sich um Mischformen, das therapeutische Vorgehen ist in beiden Fällen gleich.

Therapie:

Konservative Therapie: Um die Tumeszenz (Schwellung) zu verringern, wird der Schwellkörper **punktiert** und bis zu 100–200 ml **Schwellkörperblut aspiriert** (evtl. Untersuchung des Schwellkörperblutes). Anschließend wird ein **α-Sympathomimetikum** in die Corpora cavernosa injiziert (z. B. Etilefrin 5 mg, ggf. mehrfache Wiederholung). Dabei muss die Herz-Kreislauf-Funktion überwacht werden, da mit systemischen Nebenwirkungen (z. B. Tachykardie, Hypertension, Herzrhythmusstörungen) gerechnet werden muss.

Operative Therapie: Bei Versagen der konservativen Therapie wird ein operativer Shunt zwischen Corpus cavernosum und Glans penis angelegt.

10.1.6 Paraphimose

Synonym: spanischer Kragen

DEFINITION Ödematöse Schwellung des distalen inneren Vorhautblattes bei relativ zu enger Vorhaut. Die retrahierte Vorhaut bildet hierbei im Bereich des Sulcus coronarius einen Schnürring.

Ätiologie: Eine Paraphimose kann entstehen, wenn eine zu enge Vorhaut (Phimose) hinter die Eichel zurückgezogen wird, z. B.

- beim Versuch einer manuellen Beseitigung von Vorhautverklebungen bei Kindern
- wenn nach Anlage eines Dauerkatheters vergessen wird, die Vorhaut wieder über die Eichel zurückzustreifen
- beim Geschlechtsverkehr bzw. während der Masturbation.

Klinik und Komplikationen: Zu Beginn leiden die Patienten unter Missempfindungen im Bereich der Glans penis. Im Verlauf entwickelt sich eine ödematöse Schwellung von Vorhaut und Eichel, die über eine Minderperfusion und venöse Stauung zu Schmerzen und Zyanose im Bereich der Eichel führt (**Abb. 10.2**). Bei anhaltender Durchblutungsstörung werden Vorhaut und Glans penis nekrotisch.

Diagnostik: Blickdiagnose. Wichtig ist die Frage nach der Dauer.



Abb. 10.2 Paraphimose. [aus: Keil, Prüfungsvorbereitung Urologie, Thieme, 2008]

Notfall · Anästhesie · Chirurgie · Ortho · Gyn · Genetik · Päd · Uro · Derma · HNO · Augen · Neuro · Psych.

Therapie:

Konservative Therapie: Zunächst sollte immer versucht werden, die **Vorhaut manuell** zu **reponieren.** Hierzu muss zunächst der Penisschaft einschließlich der Paraphimose mit sanft ansteigendem Druck komprimiert werden, um das Gewebeödem zu lindern. Anschließend fasst der Untersucher den Penis zwischen Zeige- und Mittelfinger beider Hände und versucht die Vorhaut unter vorsichtigem Druck auf die Glans zu reponieren (evtl. in Peniswurzelblockade).

Operative Therapie: Bleibt die manuelle Reposition erfolglos, muss der **Schnürring dorsal längs inzidiert** und **quer vernäht** werden. Im Intervall nach Abklingen des Gewebeödems erfolgt eine **Zirkumzision** zur Beseitigung der Phimose.

10.1.7 Urosepsis

DEFINITION Sepsis, die von den Harnwegen ausgeht.

Eine Urosepsis wird meistens durch eine Infektion mit **gramnegativen Enterobakterien** (am häufigsten E. coli, seltener z. B. Klebsiellen, Proteus mirabilis) ausgelöst. Häufig sind **prädisponierende Faktoren** vorhanden wie eine obstruktive urologische Erkrankung (z. B. Steine, Strikturen, Prostatahyperplasie), eine vorbestehende Entzündung oder eine Immunsuppression.

Klinisch bestehen hohes Fieber, dumpfe Flankenschmerzen und ein stark reduzierter Allgemeinzustand. Bei V. a. Urosepsis sind folgende Untersuchungen indiziert: Bestimmung von CRP, Untersuchung von Blutkulturen und Mittelstrahlurin sowie eine Sonografie der Nieren. Für Allgemeines zur Klinik, Diagnostik und Therapie s. Infektionserkrankungen S. A493. Bei der Urosepsis steht therapeutisch die Fokussanierung im Vordergrund (**Tab. 10.4**). Eine **obstruktive Uropathie** muss obligat **abgeleitet**, ein Abszess in jedem Fall **drainiert** oder operativ **ausgeräumt** werden.

10.1.8 Fournier-Gangrän

DEFINITION Nekrotisierende Fasziitis des Perineums oder äußeren Genitals.

Ätiologie: Eine Fournier-Gangrän geht i. d. R. von einem urogenitalen, analen oder kutanen Infektherd aus. Meist handelt es sich um eine **Mischinfektion** mit aeroben bzw. fakultativ anaeroben Keimen.

Klinik und Komplikationen: Im Frühstadium imponiert die Fournier-Gangrän durch eine Rötung, ödematöse Schwellung und Schmerzen. Typisch ist eine **fulminant** verlaufende **nekrotisierende Entzündung**, die sich **rasch entlang** der **Muskelfaszien** ausbreitet und mit hohem Fieber und Schüttelfrost einhergeht. Im Verlauf entwickeln sich eine **bräunlich-graue Hautverfärbung**, **Blasenbildung** und **Nekrosen**. In 20 % d. F. entwickeln die Patienten eine Sepsis und ein Multiorganversagen mit letalem Verlauf.

Diagnostik: Die Fournier-Gangrän ist eine **Blickdiagnose** (typische schwarze Nekroseareale)! Bei der Palpation des betroffenen Gewebes lässt sich häufig eine **Krepitation** („Knistern") durch die Gasbildung im Faszienniveau auslösen.

Bei Unklarheit können evtl. eine **Sonografie** des Hodens und eine weiterführende Bildgebung (Röntgen, CT) zum Nachweis der Gasbildung und Beurteilung des Infektionsausmaßes durchgeführt werden. In der CT sind Lufteinschlüsse entlang der Muskelfaszien typisch. RADIO

Therapie: Patienten mit Fournier-Gangrän werden intensivmedizinisch betreut. Die **betroffenen Areale** müssen unverzüglich **breit eröffnet**, **débridiert** und alle nekrotischen Anteile **exzidiert** werden. Anschließend folgt eine offene **Wundbehandlung**. Häufig muss das Débridement mehrfach wiederholt und die entstehenden Defekte plastisch gedeckt werden.

Zusätzlich wird eine kalkulierte **intravenöse Antibiose** (z. B. Cephalosporin der 3. Generation + Aminoglykosid) eingeleitet. PHARMA

Tab. 10.4 Fokusherde und deren Therapie

Fokusherd	Therapie (Fokussanierung)
infizierte Nierenbeckenabgangsstenose	Punktion und Ableitung mittels Nierenfistelkatheter, alternativ: innere Harnleiterschiene + Dauerkatheter
Prostatavergrößerung mit Blasenentleerungsstörung	Ableitung über transurethralen oder suprapubischen Blasenkatheter
Nierenabszess, paranephritischer Abszess	Punktion und Drainage mittels Pigtail-Katheter, alternativ: offen operative Sanierung, ggf. Nephrektomie
Pannephritis mit multiplen Abszedierungen	notfallmäßige Nephrektomie
abszedierende Epididymitis	notfallmäßige Ablatio testis mit Entfernung von Hoden und Nebenhoden der betroffenen Seite
Prostatitis mit Prostataabszess	transurethrale Resektion zur Eröffnung und Drainage des Abszesses, alternativ zunächst perkutane Punktion und Pigtail-Einlage zur Abszessdrainage mit anschließender TUR-P im Intervall

10.2 Urologische Traumatologie

10.2.1 Nierentrauma

Ätiologie:
- stumpfes Nierentrauma (ca. 80 %):
  - Flankentrauma (z. B. Autounfall, Sportunfall, Treppensturz, Fahrradsturz)
  - Dezelerationstrauma (Gefahr des Gefäßstielabrisses)
  - Nierenverletzungen bei Polytrauma (s. Orthopädie und Unfallchirurgie S. 302)
- perforierendes Nierentrauma.

MERKE Nach der Milz ist die Niere das zweithäufigste Organ, das im Rahmen eines stumpfen Bauchtraumas (s. Chirurgie S. 96) mitverletzt wird.

Einteilung: Nierenverletzungen werden abhängig vom Schweregrad in 5 Klassen eingeteilt (**Tab. 10.5** und **Abb. 10.3**).

Klinik: Abhängig vom Schweregrad der Verletzungen kommt es zu
- Flankenschmerzen (dumpf bis hin zu stärksten Schmerzen im Bereich des Nierenlagers)
- Makrohämaturie (**Cave:** fehlt bei Nierenstielabriss!)
- akutem Harnverhalt (z. B. durch Blasentamponade)
- Schocksymptomatik.

Die Symptomatik korreliert aber nicht unbedingt mit der Schwere der Verletzung, da sich z. B. auch starke Blutungen durch die Tamponade im Retroperitonealraum lange klinisch stabil und symptomarm präsentieren können.

Diagnostik: Bei der **klinischen Untersuchung** muss v. a. auf Zeichen einer Schocksymptomatik (Blässe, Hypotonie, Tachykardie), palpable abdominelle Resistenzen (Hämatom), Prellmarken, Flankenhämatom und offene Wunden geachtet werden. Der **Urinstatus** zeigt häufig eine Mikro- oder Makrohämaturie.

Am einfachsten gelingt der Nachweis einer retro- oder intraperitonealen Blutung bzw. eines subkapsulären Hämatoms mithilfe der **(Duplex-)Sonografie**. Auch das Ausmaß der Parenchymverletzung, die Nierenperfusion und der Gefäßstatuts können hier beurteilt werden. Beim **kreislaufstabilen Patienten** können zusätzlich eine **i. v.-Urografie** (Kontrastmittelaustritt, Deformierung des Nierenhohlsystems, Organveränderungen, gesunde kontralaterale Niere?) und **Abdomen-CT** zur genaueren Abklärung angefertigt werden (**Abb. 10.4**).

RADIO

Therapie: Die Therapie richtet sich in erster Linie nach der **Kreislaufsituation** des Patienten. Ziel ist immer der Erhalt des Organs und der Nierenfunktion.
- **stabile Hämodynamik** (Grad I–III): konservative Therapie mit Volumensubstitution, Antibiotikaprophylaxe und strenger Bettruhe unter engmaschiger Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz, Labor (Blutbild, Gerinnung, Retentionswerte), Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz

Tab. 10.5 **Einteilung der Nierenverletzungen**

Grad	Verletzungsmuster
I	Nierenkontusion mit subkapsulärem Hämatom, Nierenkapsel intakt
II	Parenchymeinriss < 1 cm
III	Parenchymeinriss > 1 cm
IV	ausgedehnte Parenchymverletzung mit Hohlsystembeteiligung
V	kompletter Nierenstielabriss oder totale Nierenparenchymzerreißung

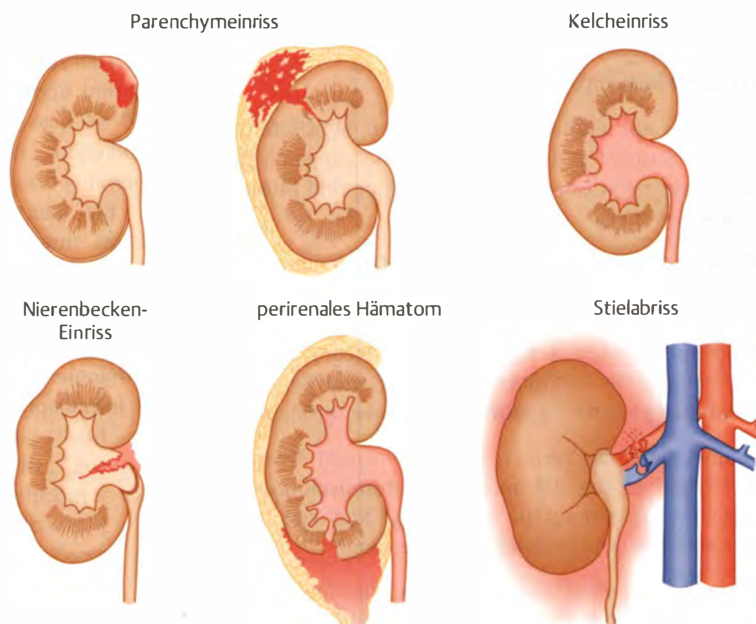


Abb. 10.3 **Nierenverletzungen.** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]



Abb. 10.4 **Subkapsuläres Nierenhämatom.** In der KM-CT erkennt man ein großes Hämatom der linken Niere (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

- **instabile Hämodynamik:** unverzügliche Blutstillung und Kreislaufstabilisierung:
  - isolierte Gefäßverletzungen: evtl. Embolisierung (interventionell-radiologisch)
  - ausgedehnte Parenchymverletzungen: Resektion zerstörter Parenchymanteile, Gefäßrekonstruktion, Verschluss von rupturiertem Parenchym durch Naht oder resorbierbares Netz (Renorrhaphie); Nieren(teil)resektion bei ausgedehnter Zertrümmerung oder unstillbarer Blutung

Bei **Verletzung des Nierenbeckenkelchsystems** muss immer eine **Harnableitung** der betroffenen Niere nach außen über einen Mono-J-Ureterkatheter erfolgen.

MERKE Prinzipiell sollte möglichst eine konservative Therapie angestrebt werden, da eine operative Intervention häufig in der Nephrektomie endet. Die Ursache hierfür liegt darin, dass die Blutungen ohne Nephrektomie nicht in den Griff zu bekommen sind, sobald die Tamponadefunktion des geschlossenen Retroperitonealraums aufgehoben ist.

10.2.2 Harnleiterverletzung

Ätiologie: Am häufigsten **iatrogen** (z. B. bei Ureterorenoskopie). Ansonsten sind Harnleiterverletzungen aufgrund der geschützten Lage durch Wirbelsäule und Muskulatur sehr selten.

Klinik und Komplikationen: Die Verletzung eines Harnleiters macht sich i. d. R. erst **spät** bemerkbar (Hämaturie in 20–50 %). Symptome können sein lokale Druck- bzw. Flankenschmerzen, tastbare Raumforderung durch eine Urinphlegmone, Peritonismus, Fieber und Sepsis. **Posttraumatisch** kann eine **Harnleiterstenose** zurückbleiben.

Diagnostik: Exakt werden Lokalisation und Ausmaß der Verletzung in der **retrograden Ureteropyelografie** dargestellt. In der Sonografie und/oder CT können Extravasate und Hämatome nachgewiesen werden.

Therapie: Das entscheidende Ziel ist die Gewährleistung einer **suffizienten Harnableitung**. Zu den **konservativen Maßnahmen** zählen die Anlage eines Ureter- oder Nierenfistelkatheters. Gelingt dies nicht, muss der **Harnleiter operativ freigelegt** werden. Abhängig von Lokalisation und Ausmaß der Verletzung kommen folgende Verfahren zur Anwendung:

- Läsion im proximalen Bereich: Ureteropyelostomie
- Läsion im mittleren Bereich: einfache Harnleiterrekonstruktion (z. B. End-zu-End Anastomose)
- Läsion im distalen Drittel: Ureterozystoneostomie („Neueinpflanzung" des Harnleiters in die Blase)
- bei Misslingen bzw. langstreckigen Läsionen: Autotransplantation bzw. komplexe Harnleiterersatzverfahren (z. B. Dünndarminterposition).

10.2.3 Harnblasenruptur

Ätiologie: Am häufigsten treten Harnblasenrupturen als Begleitverletzung im Rahmen einer komplexen Beckenfraktur auf. Hierbei handelt es sich in ca. 85 % d. F. um eine **extraperitoneale Blasenruptur**. Seltener sind das stumpfe Anpralltrauma bei gefüllter Blase (z. B. Verkehrsunfall mit angelegtem Gurt), das i. d. R. zu einer **intraperitonealen Blasenruptur** führt, oder penetrierende Verletzungen.

Klinik: Klinisch bestehen Schmerzen und ein **imperativer Harndrang ohne Miktion**. Blut kann aus der Harnröhre austreten. Bei intraperitonealer Blasenruptur kann sich durch den Urinaustritt eine **Peritonitis** entwickeln.

Diagnostik: Die Diagnose wird in der **Zystografie** gesichert. **Cave:** Bei geringstem V. a. eine begleitende Harnröhrenverletzung muss diese vor geplanter Katheterisierung der Harnblase zum Zwecke der Zystografie unbedingt durch eine retrograde Urethrografie ausgeschlossen werden.

Therapie: Bei intraperitonealen oder größeren extraperitonealen Blasenverletzungen ist i. d. R. eine **operative** Therapie erforderlich. Dazu kann eine Blasenwandrekonstruktion mit zweischichtigem Verschluss (Mukosa + Blasenmuskel) der Harnblase und temporärer postoperativer Harnableitung über einen suprapubischen Harnblasenkatheter für 10–14 Tage erfolgen. Zusätzlich wird für einige Tage eine kalkulierte Antibiotikatherapie eingeleitet (z. B. Gyrasehemmer oder Cephalosporine der III. Generation).

Bei kleinen extraperitonealen Blasenverletzungen kann eine 14-tägige Katheterdauerableitung der Blase ausreichend sein.

10.2.4 Harnröhrenverletzung

Ätiologie: Man unterscheidet 2 Formen (**Abb. 10.5**):

- **infradiaphragmale Harnröhrenverletzungen**
  - häufig iatrogen (Katheterismus, Zystoskopie)
  - sog. „straddle injury" (perineales Aufpralltrauma), z. B. Sturz auf Fahrradrahmen
  - Masturbationsverletzungen
- **supradiaphragmale Harnröhrenverletzungen**
  - Begleitverletzungen bei komplexen Beckenfrakturen
  - perineales Pfählungstrauma
  - bei Frauen: vaginale Operation.

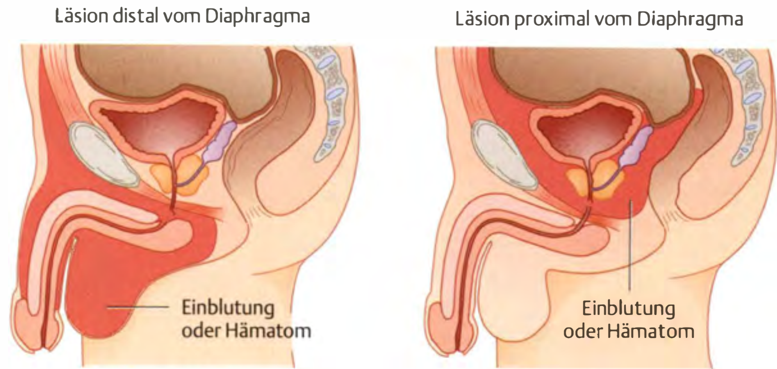


Abb. 10.5 **Harnröhrenverletzungen.** [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

Klinik: Blutung aus der **Harnröhre, Harndrang ohne Miktion** („blutige Anurie") und **volle Blase**. Weitere Befunde:

- infradiaphragmale Harnröhrenverletzung: große **Hämatome** im Bereich des **Penis, Skrotums** und **Perineums** mit typischer Schmetterlingsfigur (→ Begrenzung durch die Colle- und Buck-Faszie), selten komplette Ruptur
- supradiaphragmale Harnröhrenverletzungen: **Hämatome** im **kleinen Becken, Dislokation** der **Prostata** nach kranial (→ ist bei der digital-rektalen Untersuchung nicht mehr tastbar).

Komplikationen: Harnröhrenstrikturen, Inkontinenz (Verletzung des Schließmuskels) und Impotenz (v. a. bei der supradiaphragmalen Harnröhrenruptur).

Diagnostik: Die Diagnose einer Harnröhrenruptur wird mit der **retrograden Urethrografie** gesichert.

MERKE Bei V. a. eine Harnröhrenverletzung muss vor einer transurethralen Katheteranlage erst eine **retrograde Urethrografie** angefertigt werden. Andernfalls besteht die Gefahr einer kompletten Ruptur bzw. Keimverschleppung durch die Katheterisierung.

Therapie:

Konservative Therapie: Inkomplette, leichte Harnröhrenruptur (v. a. infradiaphragmale Rupturen) können allein durch **Sicherung** der **Harnableitung** über einen suprapubischen oder transurethralen Katheter zur Ausheilung gebracht werden.

Operative Therapie: bei kompletter Harnröhrenruptur (v. a. supradiaphragmale Rupturen → Gefahr der posttraumatischen Urethrastriktur) und Harnröhrenrupturen mit schweren Begleitverletzungen. Wenn möglich, wird eine primäre Rekonstruktion und Reanastomosierung angestrebt, ansonsten zweizeitiges Vorgehen mit initialer Anlage einer suprapubischen Harnableitung und Operation nach 3–6 Monaten.

10.2.5 Penisfraktur

DEFINITION Zerreißung eines oder beider Corpora cavernosa.

Ätiologie: Anpralltrauma des erigierten Penis, oft während des Geschlechtsverkehrs.

Klinik: Massive Penishämatome, Schmerzen, evtl. Penisdeviation, selten Harnverhalt.

Diagnostik: Palpation, Sonografie sowie retrograde Urethrografie zum Ausschluss einer Harnröhrenverletzung.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **operative** Freilegung und Rekonstruktion der Corpora cavernosa.

10.2.6 Hodentrauma

Ätiologie: stumpfes Trauma (z. B. Verkehrsunfall, Sport).

Klinik: Starke Schmerzen (!) bis hin zur Schocksymptomatik. Häufig besteht ein Skrotalhämatom.

Diagnostik: Mithilfe der **Sonografie** kann zwischen einer **Hodenkontusion** (→ Tunica albuginea intakt) und **-ruptur** (→ Tunica albuginea rupturiert) differenziert werden. In der Regel lässt sich ein intratestikuläres Hämatom nachweisen. Die Hodenperfusion wird in der **Farbduplexsonografie** beurteilt. RADIO

Therapie: Eine **konservative Therapie** durch Hochlagerung („Hodenbank"), Kühlung mit Eisbeutel und NSAR-Gabe ist bei **Hodenkontusion** mit intakter Tunica albuginea und erhaltener Hodenperfusion indiziert.

Eine **Hodenruptur** mit Zerreißung der Tunica albuginea und große intertestikuläre Hämatome erfordern eine **operative Freilegung** mit Rekonstruktion und Naht der Tunica albuginea.

B 19

Dermatologie



1 Grundlagen

1.1 Anatomie und Physiologie

Die Haut grenzt den Körper von der Umwelt ab. Sie erfüllt Aufgaben der Schutz- und Abwehrfunktion, der Sinneswahrnehmung und der Regulation des Wärme- und Flüssigkeitshaushalts.

1.1.1 Aufbau der Haut

Die Haut gliedert sich in Epidermis, Dermis und Subkutis (**Abb. 1.1**). Die **Epidermis** ist histologisch aus verschiedenen Schichten aufgebaut (**Tab. 1.1**). Sie bildet sich aus den basalen Zellen immer wieder neu. Diese haben eine kubische Form und flachen bei weiterer Differenzierung ab. Hauptaufgabe der Epidermis sind Barriere und Abwehr äußerer Einflüsse (mikrobielle Erreger, UV-Strahlung, Chemikalien) sowie der Schutz vor Verdunstung. Die Epidermis enthält Nerven, jedoch keine Gefäße, weshalb sie über den subepidermalen Gefäßplexus versorgt wird. Im Grenzbereich zur Dermis liegt die sog. **dermoepidermale Junktionszone.** Sie besteht aus der Basalmembran, die sich aus der Lamina lucida (epidermal) und der Lamina densa (dermal) zusammensetzt und über Fibrillen sowohl an der Epidermis sowie Dermis fest verankert ist.

Die **Dermis** besteht aus 2 Schichten: Das **Stratum papillare** ist gefäßreich und enthält lockeres Bindegewebe. Mit den Reteleisten der Epidermis ist es fest verzahnt. Das tiefere **Stratum reticulare** ist zellarm und faserreich (Kollagen, elastische Fasern, Retikulinfasern). Die Dermis ist für die Festigkeit und Elastizität der Haut verantwortlich und enthält folgende Strukturen:

- Fibroblasten, Histiozyten (gewebsständige Makrophagen), Mastzellen und Lymphozyten
- Gefäße (subpapillärer Gefäßplexus, tiefer dermaler Gefäßplexus)
- Nervenfasern (→ zur Wahrnehmung von Schmerz, Temperatur und Juckreiz)
- Sinnesrezeptoren: Meißner-Tastkörperchen in der palmoplantaren Dermis (für Druck- und Tastempfindung) sowie Paccini'sche Körperchen (für Vibrationen)
- Haare und Schweißdrüsen.

Die **Subkutis** besteht aus Fettzellen und Bindegewebe. Sie dient der Energie- und Wasserspeicherung, der Isolation sowie als Stütz- und Polstergewebe.

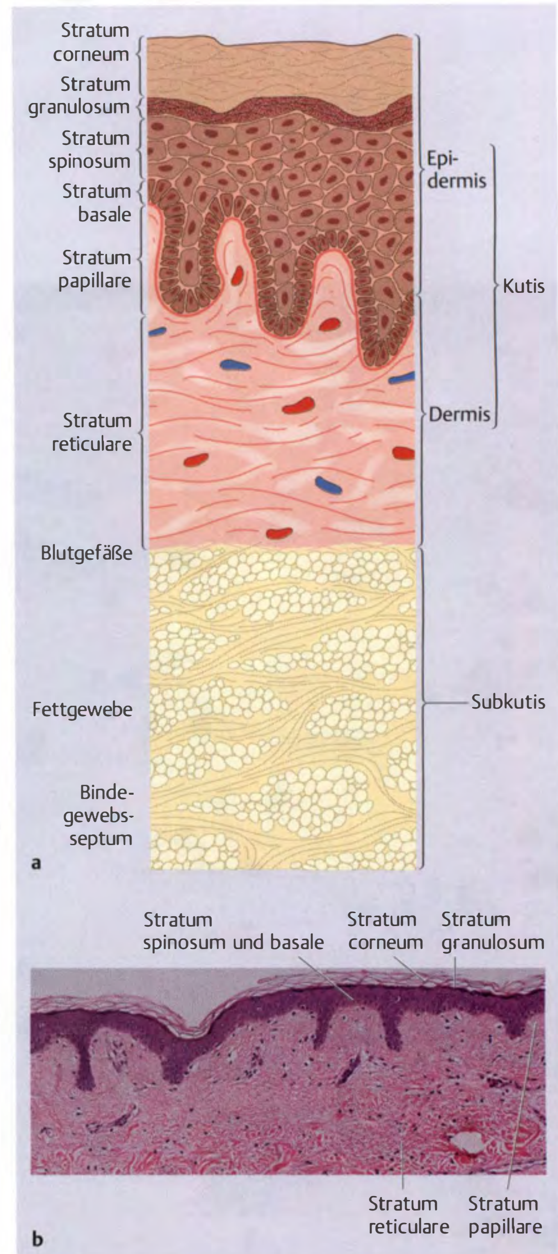


Abb. 1.1 **Aufbau der Haut. a** Schema. **b** Histologie. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

1.1.2 Struktur der Haut

Man unterscheidet die **Leistenhaut** an Handtellern und Fußsohlen, die ihr charakteristisches Aussehen durch in Reihen angeordnete dermale Papillarkörper erhält, von der **Felderhaut** an den übrigen Hautbereichen. Diese ist durch kleine Furchen in Polygone unterteilt, an deren Schnittpunkten sich die Haarfollikel befinden.

Die Haut kann in verschiedene Segmente unterteilt werden:

- Die **Dermatome** entsprechen den Innervationsgebieten der Hirn- und Spinalnerven und spielen z. B. bei der Ausbreitung des Herpes zoster eine Rolle. Siehe Neurologie S. 876.

Tab. 1.1 Schichten der Epidermis (von apikal nach basal)

Schicht	Zelltypen, Funktion	Veränderungen
Stratum corneum	Korneozyten (tote Keratinozyten ohne Zellorganellen und ohne Zellkern) bilden zusammen mit Fetteinlagerung eine wasserdichte Barriere	**Orthokeratose:** regelrechtes Stratum corneum **Parakeratose:** kernhaltige Zellen im Stratum corneum (= Differenzierungsstörung) **Hyperortho-/-parakeratose:** verdicktes Stratum corneum
Stratum lucidum	einschichtig; Keratinozyten bilden Barriere für Erreger (an den Handflächen und Fußsohlen)	
Stratum granulosum	enthält abgeflachte Keratinozyten mit Keratohyalingranula, Langerhans-Zellen (dendritische Zellen als Antigenpräsentatoren)	**Hypergranulose:** verbreitertes Stratum granulosum
Stratum spinosum	stachelförmige Keratinozyten	**Akanthose:** verbreitertes Stratum spinosum
Stratum basale	einschichtig; enthält Stammzellen zur Regeneration der Keratinozyten (Mitosen), Merkelzellen (Mechanorezeptoren → vermitteln Tastempfinden) und pigmentbildende Melanozyten (dendritische epidermale Melanozyten = Klarzellen)	

Tab. 1.2 Hauttypen (nach Fitzpatrick)

Hauttypen	Pigmentierung
Typ I (keltischer Typ)	sehr helle Haut, rote Haare, helle Augenfarbe, geringe bis keine Bräunung bei gleichzeitig starker Neigung zu Sonnenbrand
Typ II (kaukasischer Typ)	helle Haut, blonde Haare, helle Augenfarbe, geringe Bräunung und Neigung zu Sonnenbrand
Typ III	hellbraune Haut, hellbraune Haarfarbe, helle oder braune Augenfarbe, gute Bräunung und wenig Sonnenbrände
Typ IV (mediterraner Typ)	mittelbraune Haut, dunkle Haar- und Augenfarbe, gute Bräunung und seltene Sonnenbrände
Typ V (orientalischer, lateinamerikanischer Typ)	braune Haut, dunkle Haar- und Augenfarbe, sehr gute Bräunung und extrem seltene Sonnenbrände
Typ VI (afrikanischer, afroamerikanischer Typ)	dunkelbraune Haut, schwarze Haare, dunkelbraune Augenfarbe, praktisch keine Sonnenbrände

- Die **Hautspaltlinien** sind wichtig für die operative Schnittführung und die Ausbreitung einiger Dermatosen (z. B. Pityriasis rosea). Siehe Chirurgie S. 539.
- Entlang der **Blaschko-Linien** breiten sich einige Genodermatosen und Nävi aus (→ in der Embryogenese wandern Zellen entlang dieser Linien in die Haut).

Hauttypen: Anhand des Pigmentierungsgrads von Haut, Haaren und Augen werden nach Fitzpatrick 6 Hauttypen unterschieden (**Tab. 1.2**).

1.1.3 Hautanhangsgebilde

Haare: Die Haarfollikel entspringen in der tiefen Dermis. Haar, Haarwurzel, Talgdrüse und der M. arrector pili bilden den in die Dermis hineinragenden Haarfollikel. Aus ihm wachsen in der Fetalzeit die **Lanugohaare**, danach die **Vellushaare** (kurze, dünne, marklose Härchen auf der Körperhaut). Das **Terminalhaar** der Kopfhaut, der Augenbrauen und der Wimpern ist dick und markhaltig. In der Pubertät werden geschlechtsabhängig Lanugohaare von Axilla, Genitalbereich, Gesicht und teilweise des übrigen Körpers in Terminalhaar umgewandelt.

Die Haarfollikel durchlaufen zyklisch 3 Phasen, bevor das Haar ausfällt:

- **Anagenphase:** Wachstumsphase mit Teilung der Haarwurzelzellen und Keratinisierung, Dauer mehrere Jahre
- **Katagenphase:** Umwandlungsprozesse, Dauer ca. 2 Wochen
- **Telogenphase:** Ruhephase, je nach Lokalisation des Follikels zwischen 3–8 Monaten.

Drüsen: Talgdrüsen sind besonders dicht im Gesicht und am oberen Thorax lokalisiert (seborrhoische Areale). Sie sezernieren Talg (Lipide, Wachse, Squalen, Triglyceride) holokrin in den Haarfollikel und dienen der Rückfettung von Haut und Haaren. Die Talgproduktion nimmt in der Pubertät durch Androgenstimulation zu. Nichtfollikelgebundene Talgdrüsen befinden sich im Gesicht, an den Mamillen, genital und anal.

Die in der Dermis gelegenen **ekkrinen Schweißdrüsen** sind über den gesamten Körper verteilt und besonders dicht an Handtellern und Fußsohlen vorhanden (Mündung auf den Leisten). Sie sezernieren stark natriumchloridhaltigen Schweiß zur Thermoregulation und chemischen Hautbarriere.

Die Funktion der **apokrinen Drüsen** beim Menschen ist weitgehend unbekannt (Pheromone). Sie sind im Gehörgang, perimamillär, axillär, am Bauchnabel und in der Anogenitalregion lokalisiert und beginnen erst während der Pubertät, ein visköses Sekret durch Abschnürungen des Zytoplasmas zu sezernieren.

Nägel: Der Nagel besteht aus einer keratinhaltigen Nagelplatte, die fest mit dem Nagelbett verbunden ist, und der teilweise unter der Haut liegenden Nagelmatrix. Diese ist im Bereich des proximalen Endes der Nagelplatte als helles, halbmondförmiges Areal (Lunula) sichtbar. Der Nagel wächst ca. 0,1 mm am Tag. Der den Nagel umgebende Nagelfalz wird Perionychium genannt.

1.1.4 Standortflora und UV-Einfluss

Standortflora: Die gesamte Körperoberfläche ist von einer **residenten Flora** in variierender Dichte besiedelt. Koagulasenegative Staphylokokken (z. B. S. epidermidis) sind v. a. in feuchten Hautgebieten angesiedelt. Koryneforme Bakterien kommen je nach Spezies an unterschiedlichen Körperstellen vor (z. B. Propionebacterium acnes an den Haarfollikeln). Auch Pilze besiedeln die Haut: z. B. findet sich Malassezia furfur v. a. in seborrhoischen Hautarealen. Gramnegative Bakterien siedeln sich wiederum bevorzugt intertriginös an. Zu Erkrankungen mit Bakterien der Standortflora s. S. 689.

UV-Einfluss und DNA-Reparatur: Licht im Wellenlängenbereich von **280–400 nm** (UVB: 280–320 nm, UVA: 320–400 nm) kann sowohl akute als auch chronische Hautschäden verursachen. Hauteigene Schutzmechanismen vor dem UV-Einfluss sind das Stratum corneum, die Melaninproduktion, die Bildung von Antioxidanzien und DNA-Reparaturmechanismen wie die Exzisions- (v. a. von Thymindimeren) und Postreplikationsreparatur.

- **akute Hautschäden** und Reaktionen: Hierzu gehört der Sonnenbrand (S. 683). Er wird vorrangig durch UVB-Strahlung ausgelöst (etwa 1000-fach höhere Energie als UVA-Strahlung). UV-Strahlung löst eine Hautpigmentierung aus. Diese kann entweder sofort während der Lichtexposition (v. a. UVA-Licht) oder verzögert nach ca. 3 Tagen (v. a. UVB-Licht) auftreten. Die Sofortbräunung verschwindet nach kurzer Zeit wieder und bietet im Gegensatz zur lang anhaltenden verzögerten Bräunung kaum Schutz vor weiterer Sonneneinstrahlung.
- **chronische Hautschäden:** Verantwortlich ist eine Akkumulation von molekularen Hautschäden im Laufe des Lebens. Chronische Hautschäden sind die Lichtalterung und die UV-induzierte Karzinogenese.
- **Photosensibilisatoren:** Abnorme Reaktionen auf UV-Licht können auch erst im Kombination mit photosensibilisierenden Stoffen auftreten (S. 684).

Zum therapeutischen Einsatz von UV-Licht s. S. 666. Zum adäquaten Sonnenschutz s. Umweltmedizin und Toxikologie S. C 800.

1.2 Dermatologische Diagnostik

1.2.1 Anamnese

Im Rahmen der dermatologischen Anamnese sollten insbesondere folgende Punkte abgeklärt werden:

- Erstmaliges Auftreten der Hautveränderungen?
- Vorliegen bestimmter Begleitumstände wie Grunderkrankungen, Kontakt zu Tieren, psychische Belastungen, berufliche Exposition mit Stoffen oder Medikamenteneinnahme?
- Umstände, die zu einer Verbesserung/Verschlechterung der Befunde führen?
- Therapieversuche in der Vergangenheit?

Außerdem sollten eine familiäre Häufung von Hauterkrankungen (z. B. Neigung zu Atopien, Vererbung des Gorlin-Goltz-Syndroms, Ansteckung mit Kopfläusen) sowie im Laufe des Lebens aufgetretene Haut- und Geschlechtskrankheiten erfragt werden.

1.2.2 Klinische Untersuchung

Die dermatologische Untersuchung sollte bei Tageslicht erfolgen und immer der gesamte Körper inspiziert werden. Die erhobenen Befunde müssen möglichst genau beschrieben (Aussehen, Lokalisation etc.) und, um den Verlauf nachvollziehen zu können, immer dokumentiert werden (evtl. auch mit Fotodokumentation). Zur dermatologischen Untersuchung gehört auch die Inspektion der Schleimhäute, der Kopfhaut, der Nägel und des Genitales.

Effloreszenzen: Primäreffloreszenzen entstehen auf zuvor gesunder Haut, **Sekundäreffloreszenzen** auf bereits vorgeschädigter Haut (**Tab. 1.3**). Die Hautveränderungen sollten nach folgenden Kriterien beurteilt werden:

- Aussehen
- Begrenzung: regelmäßig/unregelmäßig, scharf/unscharf
- Farbe: hyper-/hypopigmentiert, Kolorit
- Größe, Elevation
- Lokalisation und Verteilung: lokal begrenzt/disseminiert, (a-)symmetrisch
- Palpation: Schmerzhaftigkeit, Oberfläche, Tiefenausdehnung, Verschieblichkeit.

Poikilodermie bezeichnet ein Nebeneinander von Hyper- bzw. Hypopigmentierungen und Teleangiektasien. **Pachydermie** eine Verdickung und Vergröberung der Haut (z. B. bei der erythropoetischen Protoporphyrie durch die Einlagerung von Lipoproteinen im Bindegewebe).

Hautphänomene:

- **Nikolski-Phänomene** beschreiben die Auslösbarkeit bzw. Verschieblichkeit von Blasen. Das Nikolski-Zeichen I ist positiv, wenn sich durch Verschiebedruck auf gesunder Haut Blasen bilden, bei Nikolski II sind vorhandene Blasen auf ihrer Unterlage verschieblich. Diese Phänomene finden sich z. B. beim Pemphigus vulgaris.
- Das **Köbner-Phänomen** (isomorpher Reizeffekt) tritt z. B. bei Psoriasis und Lichen ruber auf und bezeichnet die mechanische (Kratzen), chemische und physika-

Tab. 1.3 Effloreszenzen

Effloreszenz	Beschreibung
Primäreffloreszenzen	
Makula (Fleck)	nichterhabene, umschriebene Änderung der Hautfarbe
Papel (Knötchen)	Volumen- oder Substanzvermehrung der Epidermis oder Dermis
Plaque	flächenhafte Vermehrung des Gewebes durch konfluierte Papeln
Nodus (Knoten)	Papel > 5 mm Größe
Vesikel (Bläschen)	intra- (schlaffe und verletzliche Blase) oder subepidermale (feste und gespannte Blase) Flüssigkeitsansammlung (Serum, Blut)
Bulla (Blase)	Vesikel > 5 mm Größe
Pustel	oberflächliches Bläschen mit Eiteransammlung
Urtica (Quaddel)	scharf begrenzte, kurz bestehende (bis zu 24 h), flach-erhabene, juckende und hellrote Effloreszenz durch ein perivaskuläres Ödem
Sekundäreffloreszenzen	
Squama (Schuppe)	makroskopisch sichtbare Hornzellaggregate, fein-, mittel- oder groblammelär
Rhagade	schlitzförmiger Einriss, der die Basalmembran durchtrennt
Zyste	substanzgefüllter, epithelausgekleideter Hohlraum
Atrophie	Ausdünnung einzelner oder aller Hautschichten
Exkoriation	traumatischer Defekt mit Eröffnung oberflächlicher dermaler Gefäße
Erosion	oberflächlicher Hautdefekt, auf die Epidermis beschränkt
Ulkus (Geschwür)	tief reichender (bis in die retikuläre Dermis) Defekt, der typischerweise auf einen chronischen Krankheitsprozess zurückzuführen ist
Lichenifikation	Verdickung der Haut mit verstärkter Zeichnung der Reteleisten und Hyper- oder Hypopigmentierung (Vergröberung des Hautreliefs)
Crusta	aufgelagertes, getrocknetes Serum, Exsudat oder Blut (hämorrhagische Kruste)
Cicatrix (Narbe)	bindegewebiges (Fibroblasten, Kollagen) Areal im Bereich einer vorausgegangenen Verletzung

lische Auslösbarkeit neuer Läsionen in zuvor unbefallenen Hautregionen.
- Das **Darier-Zeichen** ist typisch für eine Mastozytose. Dabei schwellen die solitären oder multiplen dunkelroten bis -braunen Knoten infolge der Mastzelldegranulation und Histaminfreisetzung auf mechanischen Reiz hin urtikariell an und können jucken.
- Zu den übrigen Phänomenen bei Psoriasis (Auspitz-Phänomen, Kerzenwachsphänomen, Phänomen des letzten Häutchens): s. S. 668.

1.2.3 Dermatologische Leitsymptome

Siehe Leitsymptome S. C 18

1.2.4 Techniken

Allgemeine Untersuchung

Dermatoskopische Untersuchung: Die auch als Auflichtmikroskopie bezeichnete Technik wird vor allem zur Beurteilung von Pigmentveränderungen, aber auch zur Diagnostik parasitärer Hauterkrankungen eingesetzt. Bei 10–40-facher Vergrößerung können Farben und Strukturen von Hautveränderungen besser beurteilt werden.

Holz- und Glasspatel: Festes Bestreichen der Haut mit dem Holzspatel kann erythematöse Streifen (**roter Dermografismus**), weiße Streifen (**weißer Dermografismus**) oder Quaddelbildung (**Urticaria factitia**) auslösen.

Mit dem Glasspatel kann die **Wegdrückbarkeit** von Hautveränderungen (z. B. Kompression von Blutgefäßen bei Spider Nävi) festgestellt werden.

Spezielle Untersuchungstechniken

Biopsien können mithilfe eines Stanzzylinders und der direkten Exzision gewonnen werden. Für die normale Histologie wird die Probe in Formalin, für immunhistochemische Verfahren in flüssigem Stickstoff fixiert.

Wood-Licht (Schwarzlicht) hat eine Wellenlänge von 364 nm und kann zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung verschiedener Hauterkrankungen (z. B. Porphyrien, Erythrasma, Tinea capitis) genutzt werden.

Sonstige:
- Kapillarmikroskopie: Darstellung der Struktur und Flusseigenschaften der Hautkapillaren, insbesondere am Fingernagel. Sie finden z. B. bei Kollagenosen und Vaskulitiden Anwendung.
- mykologische Diagnostik: S. 693
- phlebologische Diagnostik: s. Gefäße S. A 95
- allergologische Diagnostik: s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 428.

1.3 Dermatologische Therapie

1.3.1 Lokaltherapie

Grundlagen

PHARMA

Lokaltherapeutika (sog. **Externa**) enthalten verschiedene Wirkstoffe, die in eine Trägersubstanz (Grundlage) eingearbeitet sind. Die Grundlagen können flüssig, fest, fettig oder wässrig sein. Welche Grundlage gewählt wird, hängt dabei von der **Art** (z. B. fettig bei trockener Haut, wässrig bei nässenden Hauterscheinungen), der **Lokalisation** der Dermatose und der **Akuität** (eher wässrig bei akuter Dermatitis und fettig bei chronischem Ekzem) ab. **Abb. 1.2** und **Tab. 1.4** geben eine Übersicht über die verschiedenen Grundlagen.

Wirkstoffe

Für Allgemeines zu den einzelnen Wirkstoffen s. Pharmakologie ab S. C 326

Immunmodulatoren

PHARMA

Glukokortikoide haben eine gute antientzündliche und antiproliferative Wirkung und sind daher in der dermatologischen Therapie weit verbreitet. Sie werden anhand ihrer Wirkstärke in 4 Klassen eingeteilt:

- **Klasse I** (schwach): z. B. Hydrocortison, Prednisolon, Dexamethason
- **Klasse II** (mittel): z. B. Clobetasonbutyrat, Hydrocortisonbutyrat
- **Klasse III** (stark): z. B. β-Methasondipropionat, Amcinonid, Mometasonfuorat
- **Klasse IV** (sehr stark): z. B. Diflucortonvalerat, Clobetasolpropionat.

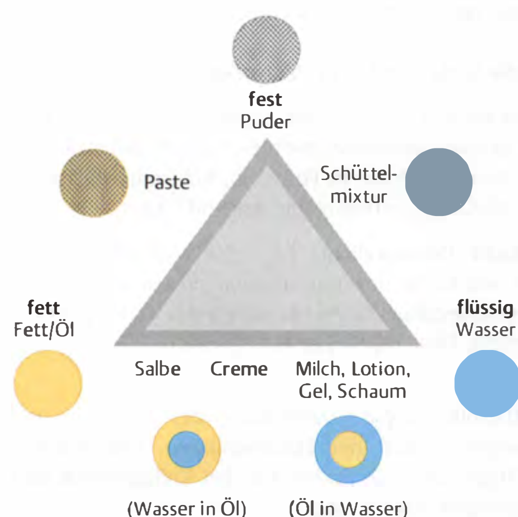


Abb. 1.2 **Phasendreieck.** Die Grundlagen unterscheiden sich je nach dem Anteil der verschiedenen Phasenbestandteile. [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Für die dauerhafte Anwendung sind die topischen Glukokortikoide i. d. R. nicht geeignet, da sie auch an der Haut eine Reihe von Nebenwirkungen hervorrufen – u. a. Hautatrophie, leichte Verletzbarkeit und Striae cutis distensae. Vor allem im Gesicht und insbesondere bei Kindern sollten sie zurückhaltend angewendet werden (→ rascheres Auftreten von NW wegen der dünneren Haut im Gesicht). Setzt man die Glukokortikoide ab, kann sich der Befund zunächst verschlechtern (**Rebound-Phänomen**), worüber die Patienten aufgeklärt werden sollten.

Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus, Pimecrolimus) wirken immunsuppressiv, da sie die Transkription entzündungsfördernder Zytokine verhindern und stellen damit eine Alternative zu Glukokortikoiden dar. Vorteil: keine Hautatrophie, kein Rebound-Effekt. Sie werden vorwiegend beim atopischen Ekzem (2. Wahl) und anderen inflammatorischen Dermatosen angewandt. Sie können eine lokal erhöhte Infektionsanfälligkeit und Photosensibilität mit Tumorentstehung verursachen. Cave: konsequenter UV-Schutz.

Retinoide (Tretinoin, Isotretinoin, Adapalen) haben eine immunmodulierende Wirkung und helfen, Proliferation und Differenzierung zu normalisieren (v. a. bei Akne, Verhornungsstörungen).

Imiquimod (z. B. Aldara-Creme) wirkt immunstimulierend, da es z. B. die Sekretion von Interferon-α fördert. Die Wirkung wird über Toll-like-Rezeptoren vermittelt. Geeignet ist es für die Behandlung von Condyloma acuminata oder oberflächlichen Basaliomen.

Weitere Wirkstoffe

- **Virostatika:** Aciclovir (zur Therapie von Herpes-simplex-Infektionen)
- **Antimykotika:** S. 693

Tab. 1.4 Grundlagen für Externa

Grundlage	Eigenschaften
Salben	wasserfrei und streichfähig; wirken fettend und okklusiv
Paste	Salben (fettige Phase) mit Pulveranteil (feste Phase), noch streichfähig; wirken wasserabstoßend und leicht austrocknend
Cremes	sind fetthaltig und enthalten Wasser und Emulgatoren, entweder als lipophile Creme (Wasser-in-Öl) oder hydrophile Creme (Öl-in-Wasser)
Gele	ähnlich wie hydrophile Creme; wirken kühlend
Lotionen	flüssig-wässrig, evtl. alkoholisch, wirken kühlend und austrocknend
Schüttelmixtur (Lotio alba aquosa) = Trockenpinselung	Gemisch aus einer festen (Puder) und einer wässrigen Phase, wobei die feste Phase durch Schütteln in Suspension gebracht wird; wirkt kühl und austrocknend
Schaum	Luft wird in Flüssigkeiten oder hydrophile Cremes eingebracht; kaum fettend
Tinktur	flüssig, meist alkoholisch
Puder	feste Phase, wirkt austrocknend und kühlend (durch Vergrößerung der Oberfläche)

- **Antibiotika:** zur Therapie oberflächlicher bakterieller Infektionen; allerdings wird ihr Einsatz zunehmend kritisch beurteilt, da es zu Sensibilisierungen und Resistenzen kommen kann; Auswahl abhängig vom Erregerspektrum; häufig sind z. B. Erythromycin, Bacitracin, Tetrazykline, Gentamicin, Fusidinsäure.
- **Vitamin-D_3-Analoga** wirken antiproliferativ, differenzierungsfördernd und antientzündlich und werden bei Psoriasis vulgaris angewendet (z. B. Calcipotriol).
- **Desinfektionsmittel:** u. a. Halogene (z. B. Jodlösungen, Chlorhexidin), quaternäre Ammoniumsäuren und Gerbsäuren
- **Dithranol:** vermutlich antiproliferative und immunmodulierende Wirkung; gegen Psoriasis vulgaris
- **Keratolytika:** zur Lösung von Schuppen/Hornmaterial; eingesetzt werden Salizylate (→ bei Psoriasis, Akne, Verrucae vulgares) und Harnstoff ab 10% (→ in niedrigeren Konzentrationen auch gegen trockene Haut und Ekzeme)
- **Polidocanol** wirkt juckreizstillend; in Schüttelmixturen, Öl-Wasser-Cremes oder Lotionen gemischt
- **Teer** und Teerderivate: antiphlogistisch, antiproliferativ und juckreizlindernd; v. a. bei Psoriasis vulgaris
- **Zytostatika:** Fluorouracil.

Die Effektivität der topischen Therapie kann durch geeignete **Verbände** gesteigert werden: z. B. halten Salben- oder Okklusionsverbände den Wirkstoff länger am Ort und fördern das Eindringen in die Haut.

1.3.2 Systemische Therapie

Die systemische dermatologische Therapie wird i. d. R. bei schwerer ausgeprägten Hauterkrankungen und systemischen Erkrankungen durchgeführt.

- **Antibiotika:** Eingesetzt werden z. B. Penicilline, Cephalosporine, Tetrazykline, Makrolide, Sulfonamide, Aminoglykoside, Fluorchinolone, Vancomycin.
- **antiallergische Therapie:** Mittel der 1. Wahl sind Antihistaminika der 2./3. Generation, welche durch die fehlende zentrale Wirkung keine (Loratadin, Ceterizin) bzw. eine geringe sedierende Wirkung haben. Bei sehr starkem Juckreiz ist eine sedierende Wirkung allerdings erwünscht, insbesondere um einen besseren Schlaf zu ermöglichen. Vor allem Mittel der 1. Generation wie Clemastin, Ketotifen sind sedierend und sollten daher abends eingenommen werden.
- **Retinoide** (Isotretinoin, Acitretin): antiproliferative Wirkung auf Keratinozyten, hemmen die Talgproduktion, immunmodulierend; eingesetzt v. a. bei dys- und hyperkeratotischen, kutanen Lymphomen, Hauterkrankungen und schwerer Akne
- **Immunmodulatoren:** s. Pharmakologie S. C463
- **Fumarsäureester:** antiinflammatorisch und antiproliferativ; eingesetzt bei Psoriasis vulgaris.

MERKE Aufgrund der teratogenen Wirkung sind Retinoide während der Schwangerschaft streng kontraindiziert: obligate Schwangerschaftstests vor und während der Therapie, sichere Kontrazeption – bei Acitretin bis 2 Jahre nach Therapieende.

1.3.3 Operative Therapie

Zur operativen Therapie stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

- **Exzision:** Bei kleinen und mittelgroßen Hautbefunden; i. d. R. spindelförmige, parallel zu den Hautspaltlinien ausgerichtete Schnittführung (→ spannungsfreie Wundverhältnisse)
- **Kürettage:** oberflächliche Abtragung von Hautveränderungen mit einer Kürette oder dem scharfen Löffel in Lokalanästhesie, z. B. bei Mollusca contagiosa oder seborrhoischen Keratosen
- **elektrokaustische Verödung:** für die Behandlung von Gefäßmalformationen (Teleangiektasien, Spider-Nävi) oder um intraoperative Blutungen zu stillen
- **Kryotherapie:** u. a. zur Behandlung aktinischer Keratosen und zur Entfernung von Warzen und Keloiden; dabei wird mit flüssigem Stickstoff (– 196 °C) eine Kältenekrose induziert.
- **Abszesse** werden **gespalten** und drainiert, um eine Schmerzreduktion und die Entleerung des Eiters zu erzielen. Nach anschließender Spülung werden die entstandenen Hohlräume mit antiseptischen Wundeinlagen versorgt (sekundäre Wundheilung).
- **Dermabrasion:** mechanische Abtragung oberflächlicher Hautschichten (mit einer Diamantfräse), um z. B. Schmutztätowierungen und Aknenarben zu entfernen bzw. zu bessern
- **Defektdeckung und Transplantation** (s. Chirurgie S. 199): Zur Verfügung stehen eine Dehnungsplastik (einfacher Wundverschluss durch Zusammenführen der Wundränder), Lappenplastiken (zum Verschluss großer Defekte), Transplantation (Vollhaut, Spalthaut, autologe Keratinozyten, Haare)
- **weitere:** Entfernung von fehlverteiltem oder überschüssigem Fett (Liposuktion), phlebochirurgische Eingriffe und Entfernung regionärer Lymphknoten (z. B. Sentinel-Lymphknotenentfernung).

1.3.4 Weitere Therapieverfahren

Lasertherapie

Für eine Vielzahl von Indikationen stehen verschiedene Lasersysteme bereit. Sie unterscheiden sich in ihrer Pulslänge, Wirkweise und der Eindringtiefe. Der therapeutische Effekt entsteht durch die thermische Wirkung des Lasers und die Zerstörung von Molekülen durch Licht im Zielgewebe.

- Mit Lasern mit **koagulierender Wirkung** können vaskuläre Dys- und Neoplasien intraläsional oder über die Haut behandelt werden.

- **Semiselektive Laser** werden u. a. zur Therapie von Teleangiektasien und Angiomen eingesetzt.
- **Photothermolytisch** wirkende Laser werden zur Behandlung von Besenreisern, Teleangiektasien, aber auch zur Entfernung von Haaren und Schmucktätowierungen verwendet.
- Mit stark **in Wasser absorbierten Lasern** (CO_2-Laser, Erbium-Laser) können umschriebene Herde geschnitten (**Ablation**) oder durch Dampf- und Rauchentwicklung (**Vaporisation**) therapiert werden. Außerdem werden sie zur Therapie von Psoriasis vulgaris, Vitiligo und Lichen ruber eingesetzt.

Klimatherapie

Die Klimatherapie ist eine der ältesten dermatologischen Therapieformen. Von einer Anwendung von Sonnenlicht (**Heliotherapie**) in Verbindung mit Meeresklima (**Helio-Thalasso-Therapie**, z. B. am Toten Meer, Nordsee) und Bädern (**Helio-Balneo-Therapie**) profitieren beispielsweise Patienten mit atopischem Ekzem, Psoriasis vulgaris, Mycosis fungoides, Prurigoerkrankungen oder Vitiligo. Wirksam sind dabei der Salzgehalt und die Aerosole des Meerwassers, die allergenarme Luft und die langwellige UV-B-Strahlung (am Toten Meer). Atopische Erkrankungen bessern sich außerdem im Hochgebirgsklima (schadstoff- und allergenarme, trockene Luft, Sonneneinstrahlung).

Phototherapie

Chronisch-entzündliche Hauterkrankungen können unterstützend mit UV-A und UV-B-Bestrahlung behandelt werden. Bei der **PUVA**-Therapie wird der Lichtsensibilisator Psoralen eingesetzt, der entweder lokal (z. B. als Badezusatz oder Creme) oder systemisch (oral) verabreicht und der Patient anschließend mit UV-A-Licht bestrahlt. Die **topische** Therapie ist u. a. angezeigt bei Psoriasis, chronischen Ekzemen der Hand oder Lichen ruber; die **systemische** bei Mycosis fungoides, Parapsoriasis en plaque oder Vitiligo.

Photodynamische Therapie

Das Wirkprinzip der photodynamischen Therapie besteht in der Verabreichung einer **photosensibilisierenden Substanz** und deren Anreicherung im Zielgewebe. Anschließend erfolgt die Bestrahlung mit Licht, welches spezifisch von dem Photosensibilisator absorbiert wird. Dadurch werden Sauerstoffradikale gebildet, die das Zielgewebe zerstören.

- **lokale Therapie:** Indikationen sind die Behandlung von aktinischen Keratosen, Morbus Bowen, sowie Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen in frühen Stadien. Am häufigsten wird der Photosensibilisator δ-Aminolävulinsäure eingesetzt, der dann von den Zellen in Protoporphyrin IX umgewandelt wird. Die Bestrahlung erfolgt mit Rotlicht (630 nm).
- **systemische Therapie:** Auch interne Malignome (z. B. Bronchialkarzinom) können photodynamisch behandelt werden. Eingesetzt wird hier das Porphyrinderivat Photofrin.

Ästhetische Dermatologie

Hierzu zählen u. a. die Faltenaugmentation, die Faltenbehandlung mittels Botulinumtoxin (mimische Falten), das chemische Peeling oder die Behandlung von Hyperpigmentierungen.

2 Erythematöse und erythrosquamöse Erkrankungen

2.1 Psoriasis

Synonym: Schuppenflechte

DEFINITION Häufige, chronisch-rezidivierende entzündliche Dermatose mit typischen erythrosquamösen Effloreszenzen, die vorwiegend an den Streckseiten auftreten.

Epidemiologie: Die Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 2 % in der europäischen Bevölkerung eine verbreitete Hauterkrankung. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. 90 % der Betroffenen erkranken vor dem 50. Lebensjahr.

Ätiologie: Es besteht eine genetische Prädisposition. Bisher wurden 8 Psoriasis-Suszeptibilitätsgene (PSORS 1-8) identifiziert, die familär gehäuft nachweisbar sind. Verschiedene **HLA-Typen** sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden: HLA-B13, -B57, -Cw6, -DR7 und HLA-B27 (für Psoriasis arthropathica).

Sowohl die Erstmanifestation der Erkrankung als auch erneute Krankheitsschübe können durch unterschiedliche Faktoren getriggert werden:

- **Infektionen:** insbesondere nach fieberhaften Infekten der oberen Luftwege mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A (Scharlach)
- **Medikamente:** β-Blocker, Lithium, Goldverbindungen, Interferon, Chloroquin, ACE-Hemmer und NSAR
- **psychische Faktoren:** Stress, emotionale Belastungen
- **Klima:** Sonnenbrand
- **mechanische Reizungen** (Köbner-Phänomen): OP-Narben, Verletzungen
- Alkohol-, Niktotinabusus.

MERKE Im Sommer bessern sich die Psoriasis-Effloreszenzen meist, da UV-Licht antientzündlich wirkt.

Pathogenese: Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Autoimmune Mechanismen werden vermutet. Es handelt sich um eine von T-Helferzellen dominierte Entzündungsreaktion, bei der verschiedene Mediatorsysteme eine Rolle spielen (TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-8). Die Keratinozyten werden stimuliert und proliferieren, die Mitoserate ist um das 50-Fache gesteigert. Folge ist eine Verbreiterung der Epidermis (**Akanthose**) und eine verkürzte Durchwanderungszeit der Keratinozyten (von normalerweise ca. 4 Wochen auf 5 Tage). Die Keratinozyten können nicht mehr ausreifen und enthalten im Stratum corneum noch ihre Kerne (**Parakeratose**).

Einteilung:

Psoriasis vulgaris (80–90 %): Man unterscheidet 2 Typen der Psoriasis vulgaris, die sich in Manifestationszeitpunkt, Schweregrad und HLA-Assoziation unterscheiden. Der **Typ I** ist mit 60–70 % der häufigere und tritt klinisch v. a. im Jugendlichen- und jungen Erwachsenenalter in Erscheinung. Es besteht eine familiäre Häufung und Assoziation mit verschiedenen HLA-Typen. Der klinische Verlauf ist oft schwer. Charakteristika des **Typ II** sind hingegen eine Erstmanifestation im mittleren Erwachsenenalter (35–60 Jahre), die seltene familiäre Häufung und HLA-Assoziation sowie ein leichterer Verlauf.

Klinische Erscheinungsbilder der Psoriasis vulgaris sind:

- **chronisch-stationärer Typ:** am häufigsten. Wenige, relativ große und stark schuppende Herde, typischerweise an den Streckseiten der Extremitäten, an der behaarten Kopfhaut und in der Sakralregion. Selten besteht Juckreiz, die Effloreszenzen verändern sich kaum.
- **Psoriasis eruptiva** (Psoriasis guttata): vorwiegend am Stamm lokalisierte, exanthemische Form infolge bestimmter Auslöser wie z. B. Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A oder Einnahme bestimmter Medikamente (u. a. Lithium, Tetrazykline). Sie tritt vor allem im Kindes- und Jugendalter auf und kann sich spontan zurückbilden.
- **Psoriasis inversa:** intertriginöse, wenig bis gar nicht schuppende Effloreszenzen mit Prädilektionsstellen an Rima ani, Hautfalten, Achselhöhlen, Beugeseiten der Extremitäten, Handteller und Fußsohlen sowie in der Genitalregion.

Die Prädilektionsstellen sind in **Abb. 2.1** dargestellt.

Psoriasis arthropathica (5–7 %): Neben den psoriatischen Hautveränderungen – Cave: Diese können bei der P. arthropathica auch gänzlich fehlen! – besteht hierbei eine schmerzhafte Gelenkentzündung (**Arthritis psoriatica**). Meist erkranken Patienten mit Psoriasis vulgaris Typ I. Es gibt 2 unterschiedliche Ausprägungen: den peripheren und zentralen (axialen) Typ. Bei der Arthritis psoriatica vom **peripheren Typ** sind Hand- und Fußgelenke häufig strahlenförmig betroffen oder mehrere DIP-Gelenke transversal befallen. Sind die distalen Fingergelenke befallen, bestehen häufig auch Veränderungen an den Nägeln. Der **axiale Typ** ist selten und betrifft große Gelenke, v. a. Wirbelsäule und Iliosakralgelenke. Vor allem bei dieser Form besteht eine Assoziation mit HLA-B27. Siehe auch Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A456.

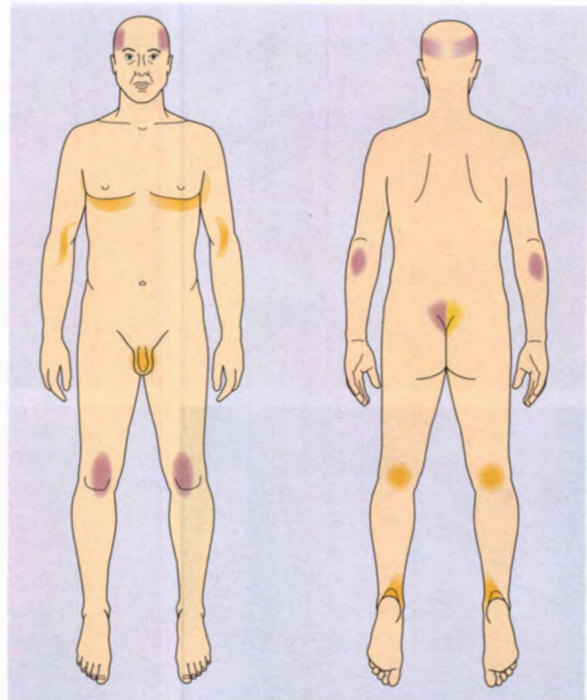


Abb. 2.1 **Prädilektionsstellen. lila:** Psoriasis vulgaris. **gelb:** Psoriasis inversa. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Psoriasis pustulosa (0,5–2,5 %): Durch Ansammlung neutrophiler Granulozyten entstehen mit sterilem Eiter gefüllte, konfluierende und druckschmerzhafte epidermale Pusteln. Die Haut ist gerötet. Abhängig von der Lokalisation unterscheidet man zwischen Psoriasis pustulosa **Typ Barber** (Hände und Füße) und Psoriasis pustulosa generalisata **Typ Zumbusch** (große Teile oder gesamte Haut betroffen).

Weitere Typen:

- Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)
- anuläre Psoriasis pustulosa (Erythema anulare centrifugum cum pustulatione)
- anuläre Psoriasis pustulosa in der Schwangerschaft (früher: Impetigo herpetiformis).

Klinik: Die Befunde sind abhängig von der Jahreszeit. Im Sommer bessern sie sich oft deutlich (Sonnenlicht!).

Hautveränderungen: Leiteffloreszenz der Psoriasis vulgaris sind scharf begrenzte erythematöse, erhabene Herde mit locker aufsitzenden groblamellären, silbrig-weißen Schuppen (**erythematosquamöse Plaques, Abb. 2.2**). Je nach Größe des Befundes spricht man von einer Psoriasis punctata (punktgroße Herde), Psoriasis guttata (Tropfengröße) und Psoriasis nummularis (münzgroße Herde). Ein landkartenartiger Befall des ganzen Körpers mit großflächigen Plaques wird als Psoriasis geographica bezeichnet.

Nagelveränderungen: Zahlreiche kleine runde Einziehungen in der Nagelplatte charakterisieren **Tüpfelnägel**



Abb. 2.2 **Psoriasis.** **a** Typischer erythematosquamöser Plaque mit parakeratotischer, nichthaftender Schuppung. **b** Psoriasis geographica. **c** Psoriasis guttata. **d** Psoriasis inversa (Rima ani). [a,b und d: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; c: aus Sterry, Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]



Abb. 2.3 **Tüpfelnägel bei Psoriasis vulgaris.** [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

(**Abb. 2.3**). Sie entstehen durch den psoriatischen Befall der Nagelmatrix. **Ölflecknägel** fallen durch gelblich bis bräunlich verfärbte, rundliche Veränderungen in der Mitte oder am Rand der Nagelplatte auf (subunguale Psoriasis-Herde = Befall des Nagelbetts). An diesen Stellen löst sich der Nagel vom Nagelbett und kann in der Folge ausfallen. Eine Onychodystrophie (**Krümelnägel**) kann vorliegen und bis hin zum Zerfall des betroffenen Nagels führen.

Kopfhaut und Haare: Bei Befall der Kopfhaut (**Psoriasis capilliti**, in ca. 40 % der Fälle) kommt es zu einer groblamellären, silbrig-weißen Schuppung und häufig zu einem diffusen, vorübergehenden Haarausfall. Typischerweise geht der Befall des Kapillitiums einige cm über die Stirn-Haar-Grenze hinaus.

Diagnostik: Bei der klinischen Untersuchung können an den Hautveränderungen typische (Kratz-)Phänomene festgestellt werden:

- positives **Köbner-Phänomen** (S. 663): Nach unspezifischer Reizung (z. B. mechanisch) bilden sich neue erythematosquamöse Plaques.
- **Kerzenwachsphänomen:** Schuppen sind im Ganzen ablösbar und erinnern morphologisch an Kerzenwachs.
- **Phänomen des letzten Häutchens:** Nach Ablösen der Schuppen verbleibt ein letztes dünnes, glänzendes Häutchen über dem dermalen Papillarkörper.
- **Auspitz-Phänomen** („blutiger Tau"): Nach dem Abziehen des letzten Häutchens tritt punktförmig Blut aus den Kapillaren der dermalen Papillarkörperspitzen aus.

Zudem sollte jeder Psoriasis-Patient nach Gelenksschmerzen gefragt und der Gelenkstatus erhoben werden. Darüber hinaus sollte man nach einer Medikamenteneinnahme fragen, um eine arzneimittelinduzierte Psoriasis auszuschließen (z. B. β-Blocker, ACE-Hemmer, Lithium, Antimalariamittel, Interferon).

Laborchemisch wichtige Parameter sind die Bestimmung von BSG und CRP (Fokussuche) sowie die Harnsäure, Rheumafaktor und ANA (zur Differenzialdiagnose bei

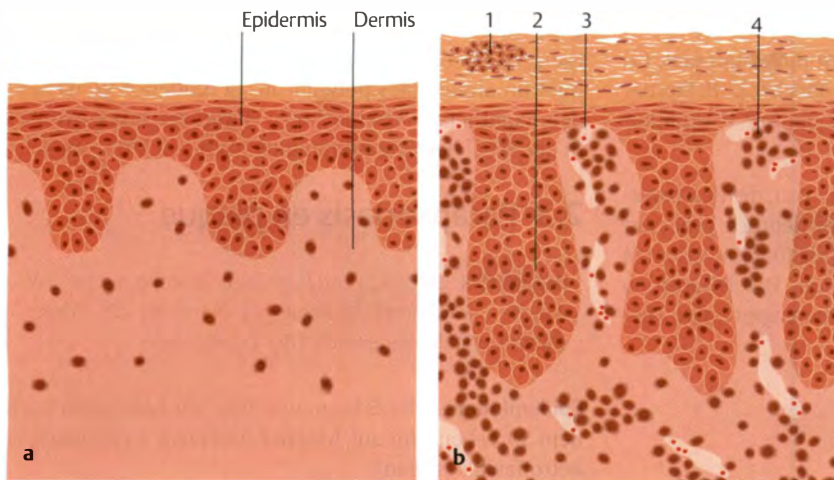


Abb. 2.4 **Histologische Hautveränderungen bei Psoriasis. a** Normalbefund. **b** Befund bei Psoriasis. Die Epidermis ist verbreitert (Akanthose). In die Epidermis eingewanderte neutrophile Granulozyten bilden sog. Munro-Mikroabszesse (1). Die Reteleisten (2) sind verlängert und birnenförmig verbreitert. Die hoch reichenden Papillen enthalten dilatierte Kapillaren (3) und entzündliches Infiltrat (4). [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Gelenkschmerzen). Bei der Psoriasis-Arthritis ist der Rheumafaktor negativ, in $^{2}/_{3}$ der Fälle besteht eine Assoziation mit HLA-B27. Die Diagnose kann bioptisch gesichert werden, was allerdings nur selten erforderlich ist.

PATHO **Histopathologisch** zeigt sich ein verbreitertes Stratum corneum; das Stratum granulosum fehlt (→ Keratinozyten reifen zu schnell). Im Stratum spinosum lassen sich eingewanderte neutrophile Granulozyten (Munro-Abszesse) nachweisen. Die Reteleisten sind nach apikal verlängert und birnenförmig verbreitert, die Kapillaren reichen bis in die Papillarspitzen hinein (**Abb. 2.4**).

Komplikationen: In seltenen Fällen kann es zu einer generalisierten Rötung der Haut kommen (**psoriatische Erythrodermie**S. 670). Durch die gestörte Thermoregulation sowie den Wasser- und Proteinverlust handelt es sich um ein schweres Krankheitsbild. Der erhöhte Zelldurchsatz der Haut bei einer Psoriasis kann zu einer Hyperurikämie führen.

Differenzialdiagnosen:
- **Psoriasis vulgaris:** Ekzeme (z. B. Kontaktekzem, seborrhoisches Ekzem, atopisches Ekzem), Kandidamykose, Lichen ruber, Lues (psoriasiformes Syphilid), Ichtyosis
- **Psoriasis-Arthritis:** rheumatoide Arthritis (positiver Rheumafaktor, symmetrischer Befall kleiner Gelenke), Arthritis urica (Harnsäure i. S. ↑, i. d. R. Monarthritis), reaktive Arthritis (Reiter-Syndrom), Morbus Bechterew (keine Hautmanifestation, Röntgen der Wirbelsäule)
- **Psoriasis pustulosa:** bakterielle Infektion (z. B. Impetigo contagiosa), dyshidrosiformes Ekzem.

Therapie: Die Psoriasis wird stufenweise mit keratolytischen, antiproliferativen und antientzündlichen Wirkstoffen behandelt.

PHARMA **Lokaltherapie:** Mit harnstoff- und salicylsäurehaltigen Externa (z. B. Salben) oder Solebädern können die Schuppen entfernt (**Keratinolyse**) und so die eigentliche Läsion für die nachfolgenden Therapeutika zugänglich gemacht werden. Danach bieten sich lokale **Retinoide** (antiproliferativ), **Teerpräparate** (antientzündlich), Vitamin-D_3-Derivate wie **Calcipotriol** (Regulation von Proliferation und Verhornung, antientzündlich), Dithranol (Cignolin) oder **steroidhaltige Externa** zur Weiterbehandlung an. Letztgenannte reduzieren sowohl die Proliferation als auch das Entzündungsgeschehen. Wenn Glukokortikoide längerfristig (Wochen bis Monate) Anwendung finden sollen, ist eine Kombinationsbehandlung z. B. mit Vitamin-D_3-Derivaten notwendig.

UV-Therapie: Bringt die lokale Behandlung keinen zufriedenstellenden Erfolg, ist eine Phototherapie mit UV-Licht indiziert. Hierfür werden UV-A- (langwellig) und UV-B-Strahlen (mittelwellig bzw. mit schmalem Spektrum) eingesetzt. Bei ausgeprägten Läsionen werden die Patienten i. d. R. mit Psoralen, das entweder topisch (z. B. als Badezusatz, Balneophototherapie) oder systemisch verabreicht wird, vorbehandelt. Psoralen bewirkt eine Photosensibilisierung und verstärkt die antiproliferative Wirkung der anschließenden Bestrahlung mit UV-A-Licht (**PUVA**). Die UV-Therapie ist bei den meisten Patienten wirksam, allerdings besteht bei Langzeitanwendung ein erhöhtes Karzinomrisiko (z. B. Plattenepithelkarzinome). Das muss insbesondere bei jüngeren Patienten und bei Patienten mit zahlreichen UV-Therapien in der Anamnese berücksichtigt werden.

PHARMA **Systemisch** wird bei ausgedehntem Befall und nicht ausreichenden therapeutischen Effekten von Lokal- und Phototherapie behandelt. Insbesondere bei schweren Formen und Gelenkbefall kann bereits initial eine systemische Behandlung erwogen werden:
- Reduktion der überschießenden Keratinozytenproliferation durch **Retinoide** (Acitretin), meist kombiniert mit PUVA
- antientzündliche Therapie mit **Fumarsäure**

- Psoriasis arthropathica: systemische Immunsuppressiva, NSAR
- bei schwerer Erkrankung Einsatz von **Methotrexat**, Ciclosporin A, Biologicals wie TNF-α-Blocker (z. B. Eternacept, Infliximab) oder IL 12-/IL 23-Blocker (Usetikinumab).

Prognose: Die Erkrankung ist nicht heilbar, die Beschwerden können aber durch die Therapie deutlich gebessert werden und die Hauterscheinungen, die für den Patienten sehr belastend sind, können abheilen. Die Disposition bleibt jedoch bestehen. UV- und immunsuppressive Therapie sind potenziell karzinogen.

2.2 Pityriasis rosea

Synonym: Röschenflechte

DEFINITION Akut verlaufende, meist selbstlimitierende, exanthemische Dermatose ungeklärter Ursache.

Ätiologie: Die Ursache der Erkrankung ist bisher ungeklärt. Eine virale Genese durch HHV-7 im Sinne einer Zweitmanifestation wird diskutiert. Es besteht eine Assoziation mit einer Neigung zu Atopien.

Klinik: Betroffen sind meist junge Erwachsene. Die Erkrankung verläuft i. d. R. biphasisch und beginnt meist mit einer einzelnen, mittelgroßen (3–5 cm) erythematösen Plaque (**Primärmedaillon**), die in ihrer Peripherie Schuppungen aufweist („**Schuppenkrause**"). Nach 1–2 Wochen folgt stammbetont entlang der Hautspaltlinien und an den proximalen Extremitäten ein kleinfleckiges Exanthem mit feinlamellärer Schuppung (**Abb. 2.5**). Das Gesicht ist ausgespart. Nach 2 Wochen bis 3 Monaten heilen die Effloreszenzen spontan ab. Die Erkrankung ist nicht kontagiös, oft tritt sie aber epidemisch auf. Es bestehen keine begleitenden Allgemeinsymptome.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen: Die Diagnose kann häufig klinisch aufgrund des typischen Verlaufs gestellt werden. Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen das Sekundärstadium der Lues, eine Tinea corporis, Psoriasis eruptiva sowie ein Arzneimittel- und Virusexanthem.



Abb. 2.5 Pityriasis rosea. [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Therapie: Kurzzeitig niedrigdosierte lokale Glukortikoidgabe, Rückfettung der Haut, Meiden von Irritation der Haut (zu häufiges Waschen, Schwitzen), da diese den Befund im Sinne eines polymorph juckenden bzw. nässenden Exanthems verschlechtern (**Pityriasis rosea irritata**). In der Regel heilt die Erkrankung nach 1–2 Monaten ab.

2.3 Parapsoriasis en plaque

DEFINITION Chronisch-rezidivierende exanthemische Dermatose unbekannter Ätiologie mit Betonung des Körperstamms und der Beugeseiten der Extremitäten.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt am häufigsten nach dem 50. Lebensjahr auf, Männer sind etwa 5-mal häufiger betroffen als Frauen.

Klinik: Anhand der charakteristischen klein- bis großflächigen Maculae, die meist entlang der Hautspaltlinien auftreten, lässt sich die Erkrankung in 2 Gruppen unterteilen:

- **kleinfleckige Form:** Entlang der Hautspaltlinien verlaufende, fingerförmige, gelb-bräunliche, hellrote, scharf begrenzte Maculae mit atrophischer Oberfläche (**zigarettenpapierartige Fältelung**) und teilweise feinlamellärer Schuppung. Der Verlauf ist chronisch.
- **großfleckige Form:** Die Herde sind eher plaqueförmig und gehen oft mit Juckreiz einher. Sie kann in eine Mycosis fungoides (S. 711) übergehen.

Wenn andere Hautbefunde (z. B. Teleangiektasien, Pigmentveränderungen) hinzutreten, spricht man von einer **poikilodermatischen Form.**

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes und des histologischen Befundes gestellt.

Histopathologisch zeigt sich ein unspezifisches Bild mit Akanthose, diskreter Parakeratose und lymphozytärer perivaskulärer Entzündung.

Differenzialdiagnosen:

- Hautmykosen (Abstrich, Histologie)
- Mycosis fungoides (histologisch atypische Zellen)
- Psoriasis vulgaris (keine Atrophie der Effloreszenzen).

Therapie: Die kleinherdige Form wird lokal mit Hautpflege, Glukokortikoiden und Lichttherapie behandelt. Es muss eine regelmäßige Kontrolle erfolgen, um den Übergang in ein kutanes T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) zu erfassen.

2.4 Erythrodermien

DEFINITION Generalisierte Rötung der Körperoberfläche (> als 90 %) verschiedener Ursachen.

Epidemiologie: Männer sind nahezu doppelt so häufig wie Frauen betroffen, die Erkrankung tritt v. a. im mittleren und hohen Erwachsenenalter auf.

Tab. 2.1 Übersicht über die Ursachen von Erythrodermien

Art	Ursachen
akute primäre Erythrodermie	• Gefäßregulation: thermischer Reiz, psychogene Reaktion, Flush, Urtikaria • toxisch: Reaktion auf Medikamente, bakterielle Toxine • physikalisch: Verbrühung, Sonnenbrand
chronische primäre Erythrodermie	• angeboren: kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie • erworben: Lymphome, Sézary-Syndrom (S. 711), Alterserythrodermie (Red-man-Syndrom)
sekundäre Erythrodermie	• ekzematöse atopische Dermatitis, Kontaktallergie • andere Dermatosen: Psoriasis, Pityriasis rubra pilaris, Lichen ruber, Pemphigus foliaceus • Kollagenosen: SLE, Dermatomyositis • Hypereosinophilie-Syndrom

Einteilung und Ätiologie: Unterschieden werden **primäre und sekundäre Erythrodermien**, wobei erstere auf gesunder Haut entstehen und zweitere die maximale Ausbreitung vorhandener Dermatosen darstellen. Die Ursachen sind in **Tab. 2.1** aufgeführt.

Klinik: Erythrodermien können von schweren Allgemeinsymptomen begleitet sein. Die Haut ist entzündlich gerötet und überwärmt, durch die verstärkte Hautdurchblutung kommt es zu einem hohen Energie-, Wärme- und Flüssigkeitsverlust. Die Patienten sind geschwächt und frieren meist. Begleitend können Lymphknotenschwellungen auftreten.

MERKE Patienten mit Erythrodermie immer stationär aufnehmen!

Therapie: Im Vordergrund stehen die engmaschige stationäre Überwachung (Vitalfunktionen, Wasser- und Elektrolytausgleich) und die konsequente systematische Behandlung. Möglichst rasch sollte zudem mit der Behandlung der Grunderkrankung begonnen werden. Bei der Alterserythrodermie kann eine Therapie mit Ciclosporin erfolgen.

3 Papulöse und lichenoide Erkrankungen

3.1 Lichen ruber planus

Synonym: Knötchenflechte

DEFINITION Chronisch-rezidivierende Erkrankung der Haut und hautnahen Schleimhaut unbekannter Ätiologie, die mit bräunlich-violetten Papeln und Juckreiz einhergeht.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt am häufigsten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist noch nicht endgültig geklärt. Eine auto-antikörperbedingte **Destruktion basaler Keratinozyten** wird angenommen. Beobachten lässt sich zudem ein gehäuftes Auftreten in Verbindung mit Autoimmunkrankheiten und Virushepatitiden (insbesondere Hepatitis C).

Klinik: Die Erkrankung kann lokal begrenzt oder exanthemisch auftreten und manifestiert sich sowohl an der Haut als auch an hautnahen Schleimhautanteilen (**Abb. 3.1**). Prädilektionsstellen sind die **Beugeseiten** der **Unterarme** und **Handgelenke**, **Unterschenkel** und **Knöchelregion** (hier v. a. der Lichen ruber verrucosus, s. u.), die Sakralregion sowie die Mundschleimhaut (vorwiegend bukkal).

Die klassische Effloreszenz ist eine flache, meist linsengroße (bis zu 1 cm) Papel von violett-rötlicher Farbe, deren Oberfläche häufig glatt glänzend ist und zentral eingesunken sein kann. Zudem erkennt man eine feine netzförmige Streifung (**Wickham-Streifung**), die nicht weggewischt werden kann. Die Streifung ist auch auf der



Abb. 3.1 **Lichen ruber. a** Lichen ruber an der bukkalen Mundschleimhaut. **b** Typische Manifestation an der Beugeseite des Handgelenks. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

betroffenen Schleimhaut sichtbar. Die Papeln stehen meist in Gruppen und können auch plaqueartig konfluieren. Fast immer geht die Erkrankung mit Juckreiz einher. Mechanische Belastung der Haut kann neue lichenoide Papeln hervorrufen (isomorpher Reizeffekt, **Köbner-Phänomen**).

Sind die Haarfollikel befallen (Lichen planopilaris), kann sich durch Narbenbildung auf der Kopfhaut eine Alopezie entwickeln. Eine spät folgende Hyperpigmentierung der Papeln ist vor allem im höheren Alter häufig.

Varianten des Lichen ruber sind:

- **Lichen ruber verrucosus:** verruköse Hypertrophie der Plaques, livide Verfärbung, v. a. an den Unterschenkeln und Knöcheln lokalisiert
- **Lichen ruber planus linearis:** streifige Anordnung der Hautveränderungen, v. a. an den Beinen
- **Lichen ruber bullosus:** Bildung von Blasen
- **Lichen ruber erosivus:** schmerzhafte Erosionen der Mundschleimhäute, palmoplantar oder interdigital
- **Lichen ruber atrophicans:** Atrophien und graue Hypopigmentierungen.

MERKE Der Lichen ruber der Schleimhaut ist, insbesondere bei erosivem Verlauf, eine Präkanzerose.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der typischen Klinik und des histopathologischen Befunds gestellt. Aufgrund der Korrelation mit einer Hepatitiserkrankung sollte stets eine entsprechende Serologie erfolgen.

PATHO

Histopathologisch zeigt sich ein subepidermales, bandförmiges Entzündungsinfiltrat mit T-Lymphozyten (**Interface-Dermatitis**), welches die Basallamina zerstört und zu einer vakuoligen Degeneration der Basalzellen führt. Dabei bilden sich eosinophile, kernlose Zellfragmente aus (sog. **Civatte-Körperchen**). Die Epidermis ist verbreitert, die Hornschicht hyperkeratotisch und die Reteleisten sind sägezahnartig verlängert. Das Stratum granulosum ist fokal verdickt, was sich makroskopisch als Wickham-Streifung darstellt.

Differenzialdiagnosen sind: Pityriasis lichenoides, Pityriasis rosea, Arzneimittelexantheme, Tinea corporis, Lues II, Kandidose und **Leukoplakia nicotinica** (bei oraler Manifestation). Letztere manifestiert sich als raue und verletzliche Läsion vorwiegend an der Unterlippe und an der vorderen Wangenschleimhaut. Wenn die Patienten mit dem Rauchen aufhören, bilden sich die Veränderungen oft zurück.

PHARMA

Therapie: Die **lokale Glukokortikoidgabe** kann bei begrenztem Befall zufriedenstellende Heilungsergebnisse liefern. Ein exanthemischer Befall kann für kurze Zeit mit oralen Steroiden, Retinoiden oder Chloroquin therapiert werden. Bade- und Creme-PUVA können den ausgedehnten Befund bessern. Therapieresistente, schwere Verläufe werden mit Ciclosporin A behandelt.

3.2 Pityriasis lichenoides

DEFINITION Seltene exanthemische Dermatose unbekannter Ätiologie, die vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auftritt.

Epidemiologie: Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen.

Klinik: Die Erkrankung kann idiopathisch sein, aber auch im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme und Infektionskrankheiten auftreten. Juckreiz und Allgemeinsymptomatik sind meist nur gering oder gar nicht ausgeprägt. Unterschieden werden eine akute und eine chronische Form, die sich oft in ihrem Auftreten überlappen.

- **Pityriasis lichenoides et varioliformes acuta:** Schmerzhafte hell- bis dunkelbraun-rote Papeln treten disseminiert am ganzen Körper auf. Sie können schuppen, nekrotisieren und mit hämorrhagischen Krusten bedeckt sein. Narbige Abheilung.
- **Pityriasis lichenoides chronica** (Parapsoriasis guttata): seltenere Form. Polymorphe flache, bräunlich-rote, scharf begrenzte, oval bis runde Papeln, die zunächst wachsen und eine glatte Oberfläche haben. Im weiteren Verlauf flachen die Papeln ab und werden von einer Schuppe bedeckt, die von der Seite abgehoben werden kann (**Hobelspanphänomen**). Die Effloreszenzen treten häufig symmetrisch am ganzen Körper und in verschiedenen Entwicklungsstadien nebeneinander auf (**Abb. 3.2**). Im Rahmen eines kutanen T-Zell-Lymphoms wurde ein paraneoplastisches Auftreten beobachtet.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der Histologie in Verbindung mit Klinik und Verlauf gestellt.

PATHO

Histopathologisch zeigt sich eine perivaskuläre, v. a. T-lymphozytäre Entzündung mit einem intrazellulären Ödem der Endothelzellen. Die Epidermis ist bei der akuten Form nekrotisch und es besteht eine oberflächliche Vaskulitis. Bei der chronischen Erkrankung lässt sich häufig eine parakeratotische Schuppung nachweisen, eine Vaskulitis besteht nicht.



Abb. 3.2 **Pityriasis lichenoides chronica.** [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Differenzialdiagnosen:
- Varizellen (schwerere Allgemeinsymptomatik, Sternhimmelphänomen)
- Psoriasis guttata (Nachweis der Psoriasis-Phänomene)
- Sekundärstadium der Lues (Serologie).

PHARMA

Therapie: Die Behandlung basiert auf:
- lokal glukokortikoidhaltigen Externa
- systemischen Antibiotika (Penicillin, Doxycyclin, Erythromycin) und/oder
- systemischen Kortikoiden sowie
- PUVA-Therapie.

3.3 Lichen sclerosus et atrophicans

DEFINITION Chronische, in Schüben fortschreitende Dermatose unbekannter Ursache, die Genitalschleimhäute und Haut befällt und zur Atrophie führen kann.

Epidemiologie: Frauen sind deutlich häufiger als Männer betroffen. Manifestation meist im mittleren Erwachsenenalter.

Klinik und Verlauf: Derbe, scharf begrenzte, weißlich atrophe bis porzellanfarbene Papeln mit follikulären Hyperkeratosen („**lichenoide**" Morphe) treten bevorzugt an den **Genitalen** (**Abb. 3.3**) und am Rücken zwischen den Schulterblättern auf. An der Haut können Hämorrhagien und Blasenbildung sichtbar sein. Ein schubweise auftretender Juckreiz kann die Effloreszenzen begleiten (v. a. bei Frauen).

Im fortgeschrittenen Stadium wird die Haut der betroffenen Region atrophisch und zeichnet sich durch ihre erhöhte Verletzlichkeit aus. Bei Genitalbeteiligung bedeutet dies eine **degenerative Schrumpfung** der Schamlippen (**Craurosis vulvae**) und des Penis an Frenulum und Präputium (**Craurosis penis**). Beim Mann kann die Progredienz der Erkrankung zur Einengung der Urethralöffnung und zur Phimose führen. Ausgeprägte Befunde stellen eine (selten entartende) **fakultative Präkanzerose** dar und werden häufig exzidiert.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt und durch die Histologie gesichert.



Abb. 3.3 Lichen sclerosus et atrophicans bei der Frau. [aus Sterry, Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

PATHO

Zu Beginn stehen die Degeneration der elastischen Fasern, Hyalinisierung der apikalen Dermis sowie ein lymphozytäres Infiltrat im Vordergrund. Die Epidermis atrophiert, Melanozyten werden zerstört und eine Hyperkeratose bildet sich aus.

Therapie: Lokal immunsuppressive Therapie mit glukokortikoid- oder tacrolimushaltigen Externa, rückfettende Salben. Bei der Frau wirkt sich auch eine lokale Östrogenapplikation positiv aus. Beim Mann evtl. bei fortgeschrittener Erkrankung Zirkumzision.

3.4 Prurigo-Erkrankungen

DEFINITION Gruppe von exanthemischen Erkrankungen, die mit starkem Juckreiz unterschiedlicher Genese einhergehen.

3.4.1 Prurigo simplex acuta

Synonym: Strophulus infantum

Die Erkrankung tritt bevorzugt im **frühen Kindesalter** auf, mit einem Häufigkeitsgipfel während der **Sommermonate**. Insektenstiche, Bisse von Flöhen oder Infektionen werden als ursächlich angesehen. Insbesondere an den Extremitäten und Außenseiten des Rumpfes finden sich **exanthemische Papeln** und Papulovesikel. Charakteristisch ist der **starke Juckreiz**. Die Erkrankung verläuft meist in **Schüben**, aber selbstlimitierend. Differenzialdiagnostisch gilt es an Parasitosen (Juckreiz v. a. nachts), Varizellen (keine Allgemeinsymptome bei Prurigo-Erkrankung) oder eine atopische Dermatitis (Ekzem in den Beugen, Atopieneigung) zu denken. Die **Therapie** ist symptomatischer Natur: Lotio alba (Linderung des Juckreizes), Antihistaminika und bei ausgeprägtem Befund evtl. Glukokortikoide.

3.4.2 Prurigo simplex subacuta

Synonym: Strophulus adultorum, Urticaria papulosa chronica

Es handelt sich um eine **schubweise** verlaufende Erkrankung, die gehäuft bei **Frauen** im mittleren Erwachsenenalter (20.–50. Lebensjahr) beobachtet wird und als Begleiterscheinung im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten kann:
- metabolisch: Diabetes mellitus, Leber- und Niereninsuffizienz, Gicht
- Tumorleiden: CLL, Morbus Hodgkin
- (Infekt-)allergisch, Atopie
- hormonell: Gravidität, Dysmenorrhö
- äußere Einflüsse: Kälteprurigo, aktinische Prurigo.

Dennoch bleibt die Ursache meist unklar. Oft besteht eine **psychosomatische** Komponente. Klinisch imponieren exanthemische Papeln mit zentralem Bläschen, die mit ausgeprägtem Juckreiz einhergehen (Linderung durch Aufkratzen) und klassischerweise an **Körperstellen** vorhanden sind, die mit den Händen erreicht werden können (Vorderseite des Körperstamms, Extremitäten, Aussparung der Rückenmitte). Durch Kratzen entstehen hy-

po- und hyperpigmentierte Areale sowie narbig abheilende tiefe Hautdefekte, die i. d. R. nebeneinander vorkommen. Superinfektionen können auftreten. Die **differenzialdiagnostischen** Überlegungen sollten eine Dermatitis herpetiformis Duhring, atopische Neurodermitis und Parasitosen (Skabies) miteinschließen. Die **Therapie** besteht aus lokalen und systemischen Maßnahmen:

- lokal antipruriginös: Teer, Capsaicin (→ Blockade der juckreizleitenden C-Fasern), Lotio alba
- lokal entzündungshemmend: glukokortikoidhaltige Externa, PUVA, bei ausgeprägtem Befall intraläsionale Glukokortikoidinjektion
- systemisch antipruriginös: Antihistaminika, Serotoninantagonisten (Cyproheptadin, Ondansetron)
- systemisch entzündungshemmend/antiinfektiös: orale Tetrazykline, Antimykotika.

Zudem kann evtl. eine Psychotherapie erfolgversprechend sein.

3.4.3 Prurigo nodularis

Chronische Erkrankung mit **massiv juckenden Papeln** und **Knoten**, die persistieren und durch andauerndes Kratzen entstehen. Frauen sind häufiger betroffen. Für den quälenden Juckreiz kann meist kein eindeutiger Auslöser verantwortlich gemacht werden. Die Effloreszenzen können z. B. im Rahmen von internistischen (z. B. Urämie) oder dermatologischen Erkrankungen (z. B. atopisches Ekzem, Skabies) auftreten. Die Knoten sind braunrot und meist an leicht erreichbaren Körperstellen lokalisiert, allerdings lässt der Juckreiz auch durch Kratzen nicht nach. Aufgekratzte Läsionen heilen narbig ab und hinterlassen stärker oder schwächer pigmentierte Stellen zurück. **Histologisch** zeigt sich eine pseudoepitheliale Hyperplasie mit Akanthose und Hyperkeratose. Differenzialdiagnostisch muss ein Lichen ruber ausgeschlossen werden. **Therapiemöglichkeiten** sind die lokale Injektion von Glukokortikoiden (oder als Feinokklusion), systemische Antihistaminika, Phototherapie sowie Ciclosporin oder Retinoide bei schwerem Verlauf. Gegebenenfalls psychosomatische Therapie.

4 Granulomatöse und atrophisierende Erkrankungen

4.1 Hautmanifestation bei Sarkoidose

DEFINITION Systemische, granulombildende Erkrankung des Bindegewebes ungeklärter Ätiologie.

Die Sarkoidose kann jedes Organ(-system) befallen. Am häufigsten (> 90 % der Erkrankungen) sind Lunge und Lymphknoten betroffen. In etwa ¼ der Fälle manifestiert sich die Erkrankung an der Haut. Das Krankheitsbild wird ausführlich im Kapitel Atmungssystem (S. A 182) besprochen. Hier wird nur auf die Hautbeteiligung näher eingegangen.

Klinik: Anfangs stehen – insbesondere bei der akuten und subakuten Form – Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust im Vordergrund. In Frühstadien tritt bei ⅓ der Patienten ein **Erythema nodosum** auf (S. 727). Vom **Löfgren-Syndrom** spricht man, wenn zusätzlich noch eine Arthritis (häufig am Sprunggelenk) und bihiläre Lymphadenopathie vorliegen. Hiervon sind insbesondere junge Frauen betroffen. Andere Formen der kutanen Manifestation der Sarkoidose sind in **Tab. 4.1** dargestellt. Von den

Tab. 4.1 Formen der kutanen Manifestation der Sarkoidose

Bezeichnung	Beschreibung
plaqueförmige (knotige) Hautsarkoidose	• geringgradig erhabene, rotbraune Plaques, Verteilung am ganzen Körper möglich, oft symmetrisch • meist chronische Sarkoidose, häufig assoziiert mit Splenomegalie und Lymphadenopathien
subkutan knotige Form	• derbe subkutane Knoten, nicht schmerzhaft und meist ohne Veränderung der darüberliegenden Haut
kleinknotig disseminierte Form	• „benignes Miliarlupoid" • gruppierte, nichtkonfluierende lividrote knotige Effloreszenzen, häufig an Gesicht und Extremitätenstreckseiten
anuläre/zirziniäre Hautsarkoidose	• zunächst Papeln, die zentrifugal zu rotbraunen Läsionen mit zentraler Abheilung heranwachsen • v. a. im Gesicht, auf der Kopfhaut und im Schulterbereich, meist chronische Erkrankung
Lupus pernio	• meist im Rahmen chronisch-progredienter Erkrankungen, insbesondere bei älteren Frauen • indolente, rötlich braune, knotige Effloreszenzen, v. a. an Wangen, Stirn, Nase, Ohren (**Abb. 4.1**, „großknotige Form") • häufig assoziierte Knochenzysten • schlechtere Prognose, da chronischer Befall innerer Organe häufig
Narbensarkoidose	• entzündliche Infiltration und Verdickung einer bestehenden Narbe mit rot-bläulicher Verfärbung; histologische Diagnosesicherung



Abb. 4.1 **Lupus pernio.** [aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

Schleimhäuten sind v. a. Augen, Mund und Nase betroffen. Dort zeigen sich glasige Knötchen und Plaques.

Diagnostik: Die Diagnose wird oft im Rahmen der Abklärung unspezifischer Beschwerden (B-Symptomatik, Dyspnoe) gestellt. Legen die vorliegenden Hautbefunde den Verdacht auf eine Sarkoidose nahe, muss dieser histologisch bestätigt und anschließend nach weiteren Organmanifestationen gesucht werden (Röntgen-Thorax, Ultraschall des Abdomens etc.) Die weiterführende Diagnostik richtet sich nach den befallenen Organen.

PATHO

Histopathologisch findet man ein dermal oder subkutan gelegenes Granulom, das nichtverkäsend, aber knotig und oft konfluierend ist. Es besteht aus Epitheloidzellen, Riesenzellen vom Langerhans-Typ bzw. Riesenzellen mit zytoplasmatischen Einschlüssen (z. B. Schaumann-Körperchen) und nur wenigen Lymphozyten (nackte Granulome). Die zentrale Nekrose fehlt (Sondenphänomen negativ).

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch muss u. a. gedacht werden an:
- Tuberkulose (Lupus vulgaris: Histologie [zentral verkäsendes Granulom], positives Sondenphänomen, Tuberkulintest)
- Lymphom (B-Symptomatik, Histologie)
- Sekundärstadium der Lues (Serologie)
- Fremdkörperreaktion in Narben.

Therapie: Es existiert keine kausale Behandlung (aber hohe Spontanheilung!). Die therapeutischen Maßnahmen beschränken sich daher darauf, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen oder aufzuhalten. An der Haut verwendet man:

PHARMA

- lokale Glukokortikoide (Injektion oder als Externa), evtl. Exzision
- PUVA bei exanthemischer Sarkoidose
- Allopurinol, Fumarsäureester oder TNF-α-Inhibitoren bei schwerer Hautmanifestation.

4.2 Granuloma anulare

DEFINITION Nichtinfektiöse, selbstlimitierende Dermatose ungeklärter Ursache, die mit der Ausbildung knotiger Granulome einhergeht.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt vorwiegend **im Kindesalter** auf. Mädchen erkranken häufiger als Jungen.

Ätiologie: Die Ätiologie ist nicht geklärt, eine autoimmune Genese wird vermutet.

Klinik und Diagnostik: Leiteffloreszenzen sind **ringförmig** angeordnete, 1–3 mm große, meist blassrote dermale **Papeln** mit **zentraler Einsenkung** (**Abb. 4.2 a**), die typischerweise an den Streckseiten von **Händen** und **Füßen** sowie über den Gelenken auftreten. Ein Juckreiz besteht meist nicht.

PATHO

Die **Histologie** (**Abb. 4.2 b**) zeigt epitheloidzellige Granulome in der Dermis mit zentralen fibrinoiden Nekrosen, die palisadenartig von lymphohistiozytären Zellen umgeben werden („Palisadengranulome"). Außerdem finden sich Areale mit Bindegewebsdegenerationen sowie Glykogeneinlagerungen.

Verlauf und Therapie: Es besteht eine **hohe Spontanheilungsrate** (75 % in 2 Jahren), jedoch sind auch Rezidive häufig. Mit Bade-PUVA oder der lokalen Applikation von Glukokortikoiden unter einem Folienverband lassen sich nur mäßige Behandlungsergebnisse erzielen. Ausgeprägte Befunde können kryoablativ behandelt werden. Bei schwerem Befall kann eine lokale Injektion oder systemische Gabe von Glukokortikoiden erwogen werden.



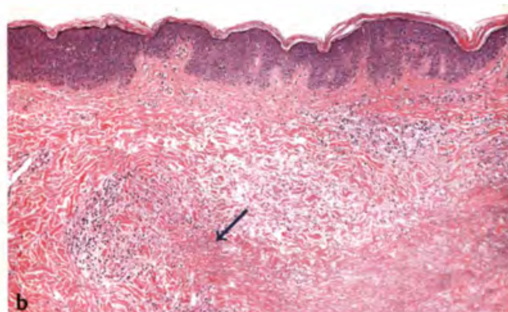


Abb. 4.2 **Granuloma anulare. a** Hautbefund. **b** Histologischer Befund mit herdförmigen Bindegewebsdegenerationen (Pfeil), die von lymphohistiozytären Zellen umgeben werden. [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

4.3 Striae cutis distensae

DEFINITION Durch starke Dehnung der Haut entstandene streifige Veränderungen, die auf Risse im kollagenen Bindegewebe zurückzuführen sind.

Ätiologie: Im Rahmen einer Schwangerschaft treten die Dehnungsstreifen häufig auf (**Striae gravidarum**). Auch bei starker Größen- oder Gewichtszunahme können sie an Bauch, Brust, Gesäß, Innenseiten von Oberschenkeln und Oberarmen sichtbar werden. Als Ausdruck der Atrophie der Haut treten sie im Rahmen des **Cushing-Syndroms** oder einer länger dauernden **Glukokortikoidtherapie** auf.

Klinik: Zunächst erscheinen die Streifen rötlich violett (hindurchscheinende Blutgefäße), später bleiben sie als weiße Narben bestehen.

Therapie: Eine vollständige medikamentöse oder konservative Beseitigung der Striae ist nicht möglich. Das kosmetische Ergebnis kann durch Tretinoin lokal oder systemisch positiv beeinflusst werden, Kryo- und Lasertherapien können überschießende Narben mildern.

5 Allergie und Intoleranzreaktionen

5.1 Überblick

Überschießende Immunreaktion auf ein normalerweise unschädliches Antigen. Die Grundlagen werden ausführlich im Kapitel Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen (S. A426) besprochen.

5.2 Urtikaria und Angioödem

Synonyme:
- **Urtikaria:** Nesselsucht, Nesselfieber
- **Angioödem:** Quincke-Ödem, angioneurotisches Ödem.

DEFINITION Die **Urtikaria** ist eine akute oder rezidivierende Erkrankung mit Störung der Mastzellfunktion und Quaddelbildung. **Angioödeme** sind akute lokale Schwellungen der unteren Dermis und Subkutis (oder Submukosa).

Epidemiologie: Die Prävalenz, im Laufe des Lebens eine Urtikariaerkrankung zu erleiden, liegt bei etwa 20 %. Von akuten Formen sind meist junge Erwachsene und Kinder betroffen, chronische Erkrankungen treten meist bei älteren Erwachsenen auf. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Das Angioödem ist seltener.

Einteilung und Ätiologie: Grundsätzlich lässt sich die Urtikaria anhand des Verlaufs in eine **akute** (bis zu 6 Wochen, häufig) und eine **chronische Form** (länger als 6 Wochen, selten) unterteilen. Ursache ist meist eine Störung der Mastzellfunktion, die sowohl auf immunologischen als auch auf nichtimmunologischen Mechanismen beruhen kann. Man unterscheidet folgende Formen der **Urtikaria**:
- **spontane Urtikaria:** entweder akut (häufige Auslöser sind virale Infekte oder Medikamente) oder chronisch (allergische oder nichtallergische Ursachen, Nahrungsmittelintoleranz, chronische Infektionen)
- **physikalische Urtikaria:** ausgelöst durch Kälte, Wärme, Licht, Vibration, Druck oder mechanische Scherkräfte (Urticaria factitia, **Abb. 5.1a**)
- **weitere Formen:** Urtikaria nach Hautkontakt mit Flüssigkeiten (aquagene Urtikaria), Urtikaria bei Erhöhung der Körpertemperatur (cholinergische Urtikaria), Urtikaria bei körperlicher Anstrengung, Urtikaria bei Kontakt mit einem Allergen oder einer toxischen Substanz.

Das **Angioödem** tritt häufig im Rahmen einer Urtikaria auf: z. B. histaminvermittelt oder infolge physikalischer Einwirkung (Vibrationsangioödem beim Joggen). Ein Angioödem kann ebenfalls bradykininvermittelt entstehen – wie beispielsweise beim hereditären oder erworbenen C 1-Esteraseinhibitormangel oder bei Einnahme von ACE-Hemmern.

Pathogenese: Im Rahmen der Mastzelldegranulation kommt es zur Histaminausschüttung. Diese wirken vorwiegend über H_1-Rezeptoren (auch H_2, H_3) vasodilatierend und permeabilitätssteigernd, wodurch es klinisch zu Ödembildung und Juckreiz kommt. Die Kontraktion glatter Muskulatur bewirkt Bronchospasmen.

Histopathologisch zeigt sich ein eher unspezifisches Bild mit perivaskulärem Ödem und dilatierten Gefäßen. Die Effloreszenzen sind reich an Mastzellen.

Klinik: Die Urtikaria (**Abb. 5.1b**) geht meist mit starkem **Pruritus** einher. Betroffen sind vor allem histaminreiche Organe wie Haut, Bronchien und Magen-Darm-Trakt, wobei Ausbildung und Schweregrad der Urtikaria von der Histaminmenge abhängig sind. Insbesondere die exogen hervorgerufenen Urtikaria können sich binnen kürzester Zeit entwickeln.

In etwa der Hälfte der Fälle tritt das **Angioödem** begleitend zu einer Urtikaria auf. Leitsymptom ist eine lokalisierte, pralle, polsterartig ödematöse Schwellung von Haut und Schleimhäuten, meist ohne besondere Rötung. Prädilektionsstellen sind Gesicht (Lippen, periorbital, **Abb. 5.1c**), Hände und Füße, Genitale. Das Angioödem entsteht häufig anfallsartig und kann bis zu 72 h persistieren.

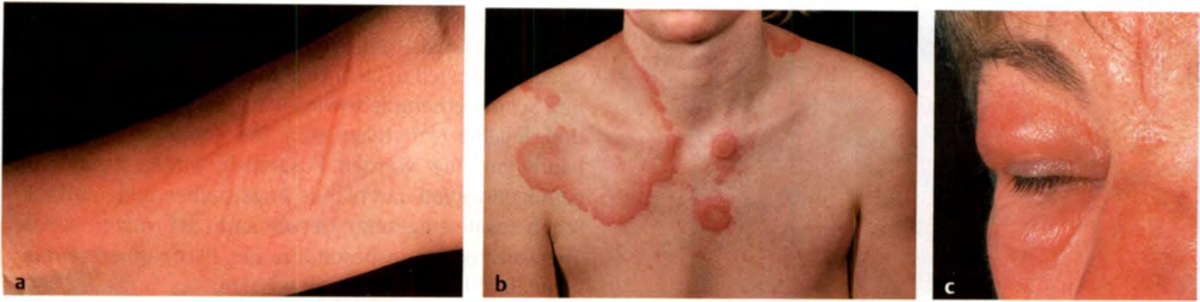


Abb. 5.1 **Urtikaria und Angioödem**. **a** Urticaria factitia. **b** Quaddeln mit betontem Randbereich und zentraler Abblassung. **c** Angioödem der Lider. [a und c: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; b: aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

MERKE Ein Angioödem kann bei Beteiligung der Schleimhäute im Bereich von Larynx (Glottisödem) und Pharynx lebensgefährlich sein.

Therapie: Prophylaktisch ist die Meidung auslösender Faktoren (Medikamente, Nahrungsmittel) anzustreben. Im akuten Geschehen ist eine Stabilisation der Mastzellen **kurzfristig** durch Gabe von **Glukokortikoiden** in höherer Dosierung möglich. **Langfristig** werden **Antihistaminika** gegeben (Einnahme abends, wenn sedierende Wirkung).

Die Behandlung von Angioödemen richtet sich nach deren Ursache:
- beim histaminvermittelten Angioödem: Glukokortikoide, Antihistaminika
- beim bradykininvermittelten C1-Esteraseinhibitormangel: Gabe von C1-Esteraseinhibitor.

5.3 Erythema exsudativum multiforme (EEM)

DEFINITION Akute, zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion mit typischem makulopapulösem Exanthem aus kokardenförmigen Hautläsionen.

Einteilung:
- **Major-Typ:** Haut- und Schleimhautbefall (Lippen, genitale, Konjunktiven), Auftreten von bullösen und atypischen Kokarden möglich
- **Minor-Typ:** kein Schleimhautbefall, Kokarden zeigen typisches Aussehen und treten meist symmetrisch auf (Häufigkeitsgipfel im Frühling und Herbst).

Ätiologie: In den meisten Fällen besteht eine Assoziation mit einer vorausgegangenen Herpes-simplex-Infektion (Minor-Typ). Beim Major-Typ sind v. a. Medikamente (z. B. Sulfonamide) ursächlich. Auch andere Erreger (Mykoplasmen, Streptokokken) kommen als Auslöser infrage.

Klinik: Die typischen Hautläsionen bestehen aus 2–3 erythematösen Ringen mit einer zentralen lividen Papel oder Blase und erinnern an eine Zielscheibe („target lesions", Kokardenform oder zonaler Aufbau). Prädilektionsstellen sind die distalen Extremitäten. Bei Schleimhautbefall bestehen erhebliche Schmerzen mit gestörter Nahrungsaufnahme und u. U. deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Rezidive sind häufig. Eine Schleimhautbeteiligung mit Erosionen findet sich beim Major-Typ.

Komplikationen: Die Läsionen bergen die Gefahr einer komplizierenden Superinfektion (Candida, Streptokokken). Evtl. Übergang in ein Stevens-Johnson-Syndrom.

Diagnostik: Die Diagnose wird meist anhand des klinischen Bildes gestellt.

PATHO Histopathologisch lassen sich ein ödematöser Papillarkörper, eine perivaskuläre Entzündung (Eosinophile, Neutrophile), eine Degeneration der Basalzellen und Nekrose der Keratinozyten sowie eine zentrale, subepidermale Blase nachweisen.

Therapie: Lokale Versorgung mit antiseptischen Wundauflagen bzw. Mundspülungen sowie kortikoidhaltigen Externa. In schweren Fällen systemische Kortikoidgabe. Aciclovir bei florider Herpesinfektion und ggf. zur Rezidivprophylaxe.

5.4 Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

DEFINITION Durch Arzneimittelallergie oder Infekt bedingte schwerste Verlaufsform des Erythema exsudativum multiforme ohne exakte Abgrenzung zwischen beiden Formen.
- **Stevens-Johnson-Syndrom** (SJS): Exanthem mit ausgeprägten Schleimhautläsionen und allgemeinen Beschwerden, Hautbeteiligung < 10 % der Oberfläche
- **toxische epidermale Nekrolyse** (TEN, = Lyell-Syndrom): großflächige Ablösung der Haut mit vitaler Gefährdung („Syndrom der verbrühten Haut").

Epidemiologie: Äußerst seltenes Krankheitsbild. Frauen sind etwas häufiger betroffen.

Ätiopathogenese:

PATHO Der Erkrankung liegt eine heftige **Arzneimittelallergie** vom **Typ II** (zytotoxische Reaktion gegen antigenpräsentierende Keratinozyten) zugrunde. Es kommt zur massiven TNF-α-Freisetzung aus zytotoxischen CD8+-T-Zellen und zur Apoptose und Nekrose der Keratinozyten. Aus-



Abb. 5.2 **Stevens-Johnson-Syndrom.** Erosionen und Krusten an den Lippen. [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

lösende Medikamente sind u. a. NSAID, Antibiotika, Virustatika. Infektiöse Auslöser sind u. a. HSV-1/2 und Mykoplasmen.

Klinik: Zu Beginn der Erkrankung treten für 24–48 h **starke Allgemeinsymptome** auf (u. a. Hautschmerzen, Fieber, grippeähnliche Beschwerden, Abgeschlagenheit). Danach entwickeln sich livid **erythematöse Herde** (atypische, flache Kokarden) mit beginnender **zentraler Nekrose**, die vom Stamm ausgehen und später konfluieren. Ein Befall der Schleimhäute (oral, anal, genital) findet sich fast immer, häufig ist auch eine erosive Konjunktivitis mit Chemosis, Blasenbildungen, Pseudomembranen, Nekrosen und Ulzerationen (**Abb. 5.2**). Es bilden sich hämorrhagische Krusten und die **Epidermis löst sich** großflächig **ab**, insbesondere an den Aufliegestellen und im Gesicht. Insgesamt verläuft die TEN noch schneller als das SJS. Das klinische Bild ähnelt dem einer ausgedehnten Verbrühung. Auch innere Organe (z. B. Bronchialsystem, Niere) können betroffen sein.

Komplikationen: Die narbige Abheilung der Läsionen kann **Strikturen** (z. B. Phimose) und Alopezien nach sich ziehen. Am Auge gehen durch die Entzündung die konjunktivalen Becherzellen verloren, die Folge ist ein **Sicca-Syndrom** (s. Augenheilkunde S. 812). Nach Abheilung der Nekrosen bilden sich Bindegewebsstränge und damit häufig ein **Symblepharon** (Verwachsung der Konjunktiven) mit Lidfehlstellungen und Trichiasis.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes und der Biopsie gestellt.

PATHO **Histopathologisch** erkennt man eine subepidermale Spaltbildung und disseminierte Nekrosen der Keratinozyten (teilweise komplette Nekrose der Epidermis).

Differenzialdiagnosen: Wichtig ist v. a. die Unterscheidung eines Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS, S. 688), das v. a. bei Kleinkindern auftritt (Histologie: subkorneale Spaltbildung).

Therapie: Bei vitaler Gefährdung steht die **intensivmedizinische Behandlung** wie bei Verbrennungspatienten im Vordergrund (Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Kalorienbilanzierung wegen der meist erschwerten Nahrungsaufnahme, Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion etc.). Der Nutzen einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden gilt als umstritten. Weitere Maßnahmen sind das Absetzen potenziell ursächlicher Medikamente, Antibiotika- und Schmerztherapie sowie lokale Behandlung (Desinfektion, feuchte Umschläge etc.). Die Konjunktiven müssen häufig gereinigt werden. Zusätzlich werden steroidhaltige Augentropfen und blande Augensalben ohne antibiotischen Zusatz eingesetzt. Derzeit kann der Nutzen neuerer Therapieansätze, insbesondere der Plasmapherese, noch nicht abschließend beurteilt werden.

Prognose: Insbesondere die TEN geht mit einer hohen Letalität einher (bis zu ⅓ der Fälle).

5.5 Arzneimittelreaktionen

5.5.1 Arzneimittelexantheme

Exantheme sind häufige Folgen einer Arzneimitteleinnahme. Ihre Pathogenese ist heterogen. Bei immunologisch vermittelten Reaktionen werden in der Sensibilisierungsphase spezifische IgE-Antikörper bzw. T-Zellen gebildet, sodass die klinischen Symptome oft erst einige Tage nach dem Einnahmebeginn (ca. 5–14 Tage) auftreten.

Besonders häufig finden sich unerwünschte Wirkungen nach der Einnahme von (Amino-)**Penicillinen**, Sulfonamiden (z. B. Cotrimoxazol) und Cephalosporinen, seltener bei ACE-Hemmern, Analgetika (z. B. Naproxen) oder Thyreostatika. Die Exantheme manifestieren sich bevorzugt im **Gesicht** und am **Rumpf**. Auch die Handflächen oder Fußsohlen können betroffen sein. Die Hauterscheinungen ist morphologisch **vielfältig** (oftmals makulopapulöses Exanthem) und können aufgrund ihres Erscheinungsbilds mit viral verursachten Exanthemen verwechselt werden. Das Exanthem klingt meist innerhalb einer Woche ab, evtl. kann die Arzneimittelreaktion auch von stärkerem Krankheitsgefühl und Fieber begleitet sein. Therapie: Nach Möglichkeit sofortiges Absetzen des Medikaments, bei leichten Symptomen symptomatische Behandlung mit Kortikosteroiden (lokal oder systemisch), Antipruriginosa und Antihistaminika p. o., bei schweren Symptomen Kortikosteroide i. v.

Folgende Formen werden unterschieden:

- **fixes Arzneimittelexanthem:** Auftreten scharf begrenzter erythematöser Herde (teilweise mit zentraler Erosion), beispielsweise an Extremitäten, Mundschleimhaut und Genitale. Auslösende Medikamente sind u. a. Sulfonamide, NSAR oder Barbiturate. Die diagnostische Abklärung erfolgt durch Epikutantestung an den betroffenen Arealen.
- **pustulöses Arzneimittelexanthem:** Leitsymptom sind Pusteln (nicht an Follikel gebunden) auf geröteter Haut. Assoziation mit verschiedenen Antibiotika und Antimykotika.
- **Ampicillinexanthem:** Es handelt sich um eine Sonderform der Arzneimittelexantheme. Etwa 10 Tage nach Beginn einer Ampicillintherapie bei einer infektiösen Mononukleose entwickelt sich ein makulopapulöses,

kleinfleckiges Exanthem, wobei der Stamm betont ist und das Gesicht i. d. R. ausgespart wird (**Abb. 5.3**).

- **Hypersensitivitätssyndrom:** Schweres Krankheitsbild mit möglicher extradermaler Manifestation (u. a. Hepatitis, Nephritis). An der Haut entwickelt sich ein makulopapulöses Exanthem, eine Erythrodermie (S. 670) kann auftreten. Mögliche Auslöser sind u. a. Antikonvulsiva und Minocyclin.
- **Purpura pigmentosa progressiva (Morbus Schamberg):** Die Erkrankung betrifft bevorzugt Männer und ist gekennzeichnet durch umschriebene, scharf begrenzte Einblutungen in die Haut, die zuerst hellrot, später bräunlich erscheinen und ein fleckförmiges Aussehen haben. Ausschließlich die Haut, vorwiegend des Unterschenkels, ist betroffen. Als Auslöser werden neben Arzneimitteln (z. B. Benzodiazepine, Antiepileptika) auch Nahrungsmittel oder Kryoglobuline vermutet.
- **Erythema exsudativum multiforme:** S. 677
- **Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse:** S. 677.



Abb. 5.3 Ampicillinexanthem. Makulopapulöses Exanthem am seitlichen Thorax. [aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

6 Ekzematöse Erkrankungen und Atopie

6.1 Atopisches Ekzem

Synonym: atopische Dermatitis, Neurodermitis, endogenes Ekzem

DEFINITION Atopie bezeichnet eine meist familiär gehäufte Neigung zu Erkrankungen des atopischen Formenkreises (atopisches Ekzem, allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis). Es besteht eine Überempfindlichkeit der Haut und Schleimhäute gegenüber Umweltstoffen.

Epidemiologie: Im Kindesalter besteht eine Prävalenz von 10–20 %, wobei Jungen etwas häufiger betroffen sind als Mädchen. Im Erwachsenenalter beträgt die Prävalenz etwa 1–3 %. In den letzten Jahrzehnten wurde eine deutliche Zunahme an atopischen Erkrankungen beobachtet.

Einteilung: Man unterscheidet 2 Formen: Das atopische Ekzem vom **intrinsischen Typ** geht mit normalen IgE-Spiegeln einher, verläuft meist milder und ist seltener mit respiratorischen Symptomen assoziiert. Beim selteneren **extrinsischen Typ** liegen erhöhte IgE-Spiegel vor. Die intrinsische Form kann in die extrinsische übergehen.

Ätiopathogenese: Die Anlage zu Atopien tritt **familiär gehäuft** auf. Die Krankheit ist multifaktoriell bedingt, d. h., es besteht eine genetische Disposition, die neben immunologischen, neurovegetativen und Hautbarrierestörungen für die Atopieentstehung verantwortlich gemacht wird. Die Ausprägung der Erkrankung wird zudem von (Umwelt-)Faktoren beeinflusst, die die Erkrankung unterschiedlich triggern. Hierzu zählen z. B. Infekte, Allergene, Irritationen der Haut, klimatische Bedingungen, Stress und starke Emotionen.

PATHO

Pathogenetisch relevante Faktoren sind:

- gesteigerte humorale Immunität (erhöhte IgE-Spiegel) bei gleichzeitig herabgesetzter zellulärer Immunantwort
- Polymorphismen für den IgE-Rezeptor, IL-3, IL-14 und deren Rezeptoren
- Ungleichgewicht zwischen Th 1- und Th 2-Lymphozyten mit Dominieren der Th 2-Reaktion (→ gesteigerte Produktion von Plasmazellen und IgE sowie erhöhte Anfälligkeit gegenüber bakteriellen und viralen Infekten)
- gestörte Barrierefunktion der Haut (leichteres Eindringen von Allergenen)
- verstärkte α-adrenerge und cholinerge Reaktivität, sodass auf kleinste Reize Mediatoren freigesetzt werden, die die Entzündung fördern und Th 2-Zellen stimulieren, wodurch wiederum verstärkt IgE produziert wird. Das typische Beispiel ist der **weiße Dermografismus**.

Klinik: Das Ekzem verläuft in **2 Stadien**: akut mit Erythemen und **Papulovesikeln** (Th 2-Zellen-dominiert) und chronisch mit Hyperplasie der Epidermis, **Lichenifikation** und dermaler **Fibrosierung** (Th 1-Zellen-dominiert). Charakteristisch sind außerdem die **trockene Haut** und der starke **Juckreiz**. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kleinkindesalter auf und heilt oft bis zur Pubertät aus. Das klinische Bild ist abhängig vom Alter des Patienten.

Säuglings- und Kleinkindesalter: Die Erkrankung manifestiert sich i. d. R. erst nach dem 3. Lebensmonat, sehr häufig mit dem sog. **Milchschorf** (**Abb. 6.1a**). Hierbei findet







Abb. 6.1 **Atopisches Ekzem. a** Milchschorf. **b** Beugenekzem in der Kniekehle. **c** Eczema herpeticatum beim Säugling. [a und c: aus Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012; b: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

sich anfangs an Wangen und Scheitel, später am gesamten Gesicht, der behaarten Kopfhaut und den Streckseiten der Extremitäten ein juckendes, exsudatives Ekzem mit Papulovesikeln, die anschließend verkrusten. Die Krusten sind bräunlich-gelb und haften fest. Sie erinnern an übergekochte Milch, die eingetrocknet ist. Die Windelregion ist meist nicht betroffen.

Kindesalter: Vor allem an den Extremitätenbeugen (**Beugeekzem, Abb. 6.1b**) sowie an Gesicht, Hals, Nacken, Rumpf und den Oberseiten von Händen und Füßen manifestiert sich ein eher trockenes Ekzem mit Papeln und Lichenifikation. Insbesondere in der Nacht leiden die Kinder an starkem Juckreiz. Die Erkrankung wird durch mechanische Hautirritation verstärkt.

Jugend- und Erwachsenenalter: Durch den chronischen Juckreiz und Exkoriationen kommt es zur Lichenifikation und Veränderungen des Hautkolorits (Hyperpigmentierungen). Tritt die Erkrankung im Erwachsenenalter neu auf, kann sich dies vielgestaltig äußern, z. B. als dyshidrotisches Ekzem (S. 682).

Komplikationen: Durch die herabgesetzte zelluläre Immunität kommt es häufiger zu **Superinfektionen** der betroffenen Haut. Bakterielle Infektionen sind häufig verursacht von **Streptokokken** und **Staphylococcus aureus**. Eine Superinfektion mit Herpesviren kann schwere Verläufe bis hin zum Eczema herpeticatum (**Abb. 6.1c**) am gesamten Körper führen, auch andere Vireninfektionen können ausgeprägter verlaufen.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Folgende inspektorische Zeichen erhärten den Verdacht einer Atopie:

- **Körper:** stärkere Zeichnung der Hand- und Fußlinien, Ekzem an Finger- und Zehenspitzen, atopisches Pseudoleukoderm (hypopigmentierte Areale mit pityriasiformer Schuppung)
- **Gesicht:** Dennie-Morgan-Falten (infraorbital) und periorbitale Hyperpigmentierung, Verdünnung der temporalen Augenbrauenenden (**Hertoghe-Zeichen**), tiefer Haaransatz.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch kommen in Betracht das seborrhoische Ekzem (bei Säuglingen und Kleinkindern) sowie ein allergisches bzw. toxisches Ekzem oder ein Lichen vidal (Lichen simplex chronicus). Es gibt außerdem Syndrome, die mit einer Atopieneigung vergesellschaftet sind.

Lichen vidal: Gutartige, stark juckende Dermatose unbekannter Ursache, die von einer meist solitären, umschriebenen Lichenifikation gekennzeichnet ist (**Neurodermitis circumscripta**). Meist sind Frauen im mittleren Lebensalter betroffen. In den betroffenen Hautarealen (meist Nacken, Rücken, genital, perineal, Unterschenkel und Unterarme) tritt eine zentral beginnende Lichenifikation auf, lichenoide Papeln können (oft randständig) vorhanden sein. Die

Haut ist trocken und (parakeratotisch) geschuppt und im Verlauf hyperpigmentiert. Histologisch fällt eine Vermehrung der Nervenenden im betroffenen Areal auf, die Lichenifikation ist von einem lymphohistiozytären Infiltrat in der Dermis begleitet. Therapeutisch kommen antiinflammatorische Substanzen und Keratolytika zum Einsatz.

Syndrome mit Atopie:

- **Wiskott-Aldrich-Syndrom:** X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit humoralem Immundefekt (hohe Infektanfälligkeit), Thrombozytopenie (Hämorrhagien) und atopischer Dermatitis (durch IgA und IgE-Erhöhung, oft hämorrhagisch)
- **Netherton-Syndrom:** atopische Dermatitis, Haarfehlbildungen (Bambushaare) und Verhornungsstörungen.

Therapie: Die Therapie der atopischen Dermatitis erfolgt multimodal:

- **Minimieren von Triggerfaktoren** (z. B. durch Meidung von irritierenden Stoffen, Erlernen von Entspannungstechniken)
- **Rückfettung der Haut** (z. B. mit urea- oder glycerinhaltigen Präparaten) als Basistherapie
- **Lokaltherapie von Superinfektionen** (möglichst keine Antibiotika → Sensibilisierungsrisiko), desinfizierende Cremes (z. B. Triclosan)
- **topische Anwendung von Immunmodulatoren** (1. Wahl: Glukokortikoide, 2. Wahl: z. B. Calcineurininhibitoren wie Pimecrolimus und Tacrolimus) als Salbe oder Creme, evtl. in Kombination mit feuchten Verbänden. Cave: Im Gesicht nur schwache Glukokortikoide anwenden!
- **sytemische Therapie** mit **Glukokortikoiden** als kurzfristige Stoßtherapie (bei schweren Schüben) oder Ciclosporin (bei therapierefraktärem Verlauf)
- **Antihistaminika** gegen den Juckreiz (sedierende Wirkung ist oft erwünscht, da der Juckreiz meist nachts auftritt), polidocanolhaltiger Badezusatz bei Juckreiz
- UV-Therapie (PUVA, UV-A und UV-B-Therapie).

PHARMA

MERKE Topische Glukokortikoide sollten über einen Zeitraum von 7–14 Tagen ausgeschlichen werden, um ein rasches Rezidiv zu verhindern.

6.2 Allergisches Kontaktekzem

DEFINITION Das allergische Kontaktekzem ist eine Typ-IV-Reaktion auf einen lokalen Kontakt mit Allergenen.

Allergische Kontaktekzeme entstehen oft im Rahmen beruflicher Exposition (Berufsdermatose). Auch Kosmetika oder andere Kontaktstoffe (z. B. Pflanzen bei Gartenarbeit) können ursächlich sein. Die häufigsten Auslöser sind **Nickel** (z. B. Ohrringe, Knöpfe) und Duftstoffe.

Die Erkrankung verläuft in 2 Phasen:

- afferente Phase (**Sensibilisierung**): Prozessierung der Haptene, Bildung von spezifischen Th 1- und zytotoxischen Zellen gegen das Allergen, klinisch stummer Verlauf
- efferente Phase (**Reaktion**): Bei erneuter Exposition mit dem Allergen stimulieren hautständige Th 1-Zellen die Klonierung der zytotoxischen Zellen, welche die allergentragenden Keratinozyten zerstören. Nach 24–72 h manifestiert sich die **Entzündungsreaktion** mit einer Hautrötung, Bläschen- sowie Krustenbildung und Schuppung, die mit starkem Juckreiz verbunden ist. Bei anhaltendem Allergenkontakt kann es zur Chronifizierung mit Lichenifikation der Haut kommen. Am Auge kann eine begleitende Konjunktivitis auftreten. Dieser Prozess kann unabhängig vom Ort der ursprünglichen Exposition stattfinden.

Die Lokalisation des Ekzems kann Aufschluss über das verursachende Allergen liefern. Verantwortlich für ein allergisches Kontaktekzem an den Augenlidern sind z. B. Konservierungsmittel in Opthalmologika und Kosmetika. Die auslösenden Stoffe lassen sich im erscheinungsfreien Intervall mittels **Epikutantestung** ermitteln. Ein generalisiertes allergisches Kontaktekzem kann nach oraler oder lokaler Aufnahme durch hämatogene Disseminierung auftreten.

Wichtig ist das konsequente **Meiden** der Allergene. Kurzfristig können lokale Glukokortikoidapplikation und physikalische Maßnahmen (Kühlen, feuchte Umschläge) den akuten Befund bessern. Die systemische Gabe von Antihistaminika und Glukokortikoiden ist nur selten notwendig.

6.3 Irritativ-toxisches Kontaktekzem

DEFINITION Das akut oder chronisch-toxische Kontaktekzem wird hervorgerufen durch Hautkontakt mit obligat oder fakultativ irritierenden Substanzen.

Das toxische Kontaktekzem tritt 5–10-mal häufiger als das allergische auf und bedarf im Unterschied zu diesem keiner vorherigen Sensibilisierung. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Oft ist eine berufliche Exposition zu den toxischen Substanzen (z. B. Säuren, Laugen, Öle, Chrom in gegerbtem Leder) gegeben. Typische Erscheinungsformen des toxischen Kontaktekzems sind Windeldermatitis und „Hausfrauenhände". Man unterscheidet folgende Formen:

- **akut toxisches Kontaktekzem:** tritt oft wenige Stunden nach der Exposition auf. Die Effloreszenzen sind scharf auf das Kontaktareal begrenzt und haben erythematös-vesikulösen Charakter. Ursächlich sind die Schädigung von epidermalen Zellen durch die einwirkende Substanz und die konsekutive Freisetzung von Entzündungsmediatoren.
- **chronisch toxisches Kontaktekzem:** tritt meist stufenweise mit trockener Haut, anschließender Rötung und Schuppung auf. Aufgrund der dünneren Hornschicht sind initial häufig die Hände (v. a. interdigital und auf der Rückseite) betroffen. Durch das chronische Einwirken der Noxen wird die Barrierefunktion der Haut gestört. Zeichen sehr langer Expositionsdauer sind Hyperkeratosen, tiefe Rhagaden und starke Hauttrockenheit.

Akut kann der Befund durch lokale Applikation kortikosteroidhaltiger Salben gebessert werden, langfristig müssen v. a. die Exposition gemieden bzw. geeignete Schutzmaßnahmen getroffen werden.

6.4 Weitere Ekzemformen

6.4.1 Exsikkationsekzem

DEFINITION Durch Lipid- und Wassermangel der Haut verursachtes Ekzem.

Die betroffenen Stellen jucken, die Haut ist trocken, rissig und teilweise pityriasiform geschuppt. Ursachen für die Trockenheit sind:

- vermindertes Wasserbindungsvermögen der Haut im höheren Alter
- übermäßiges Reinigen der Haut, v. a. mit entfettenden Seifen, Bürsten, heißem Wasser
- Kälte (Verschlechterung des Befundes v. a. im Winter).

Therapeutische Maßnahmen umfassen die Rückfettung der Haut, Reduktion des Wasserkontaktes und Schutz vor Kälteeinwirkung.

6.4.2 Nummuläres Ekzem

DEFINITION Münzförmige Streuherde verschiedener ekzematöser und mikrobieller Erkrankungen.

Mögliche Ursachen der münzförmigen Ekzemläsionen sind das atopische Ekzem, ein allergisches Kontaktekzem sowie aus bakteriellen Entzündungsherden gestreute mikrobielle Antigene (v. a. S. aureus). Das Ekzem tritt bevorzugt an Unterschenkel sowie Rücken und den proximalen oberen Extremitäten auf. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch-rezidivierend. Die Therapie basiert auf lokalen antiseptischen Maßnahmen und lokalen Glukokortikoiden.

6.4.3 Dyshidrotisches Ekzem

DEFINITION Ekzem an Händen und Füßen, welches durch Bildung von Bläschen und Blasen sowie starken Juckreiz gekennzeichnet ist.

Die Erkrankung betrifft Hautstellen mit einer dicken Hornschicht (**Hände, Füße**), sodass die kleinen Bläschen nicht sofort platzen, wie sie es an der übrigen Haut tun würden. Eine Fehlfunktion der Schweißdrüsen besteht nicht. Es finden sich Bläschen, die teilweise konfluieren und meist stark jucken. Die aufgekratzten Läsionen können Eintrittspforten für Superinfektionen darstellen. Zu den Ursachen zählen das allergische oder toxische Kontaktekzem, die atopische Dermatitis (Spätmanifestation), ein Arzneimittelekzem sowie eine mykotische Streuung.

Die Maximalvariante bezeichnet man als Cheiro-(palmar) oder Podo-(plantar)Pompholyx (= komplette Ablösung der Hornhaut durch massive Blasenbildung.

Differenzialdiagnostisch kommen verschiedene Erkrankungen infrage – wie beispielsweise die Psoriasis palmoplantaris, das bullöse Pemphigoid oder Skabies. Die **Therapie** richtet sich nach der ursächlichen Erkrankung. Bei ausgeprägtem Befund kann eine orale Kortisonstoßtherapie den Befund bessern; ansonsten gleicht die Therapie den anderen Exzemerkrankungen.

6.4.4 Seborrhoisches Ekzem

Synonym: seborrhoische Dermatitis

DEFINITION Chronisch-rezidivierendes Ekzem, das insbesondere an Kopf, Brust und Rücken auftritt.

Man unterscheidet das seborrhoische Ekzem des Erwachsenen vom seborrhoischen Ekzem des Säuglings. Die Ursache ist unklar. Diskutiert werden eine vermehrte Talgabsonderung sowie eine übermäßige Hefepilzbesiedelung (z. B. Pityrosporum ovale) und entsprechende Immunreaktion. Die Diagnose wird klinisch gestellt.

Seborrhoisches Ekzem des Säuglings: Innerhalb der ersten 3 Lebensmonate entwickelt sich v. a. auf der behaarten Kopfhaut eine **fettige gelbliche Schuppung** („**Gneis**", **Abb. 6.2**). Weitere Lokalisationen sind Gesicht, die retroaurikulären Hautpartien, Halsfalten, Achselfalten und der Windelbereich. Die schuppenden Areale sind scharf begrenzt und leicht gerötet. Juckreiz ist nur gering ausgeprägt. Die Erkrankung sistiert meist spontan bis zum 1. Geburtstag. Differenzialdiagnostisch müssen ein Milchschorf (Beginn meist später) und die Windeldermatitis (Auftreten im Windelbereich) abgegrenzt werden. Die Krusten können mit Olivenöl oder 2 %-iger Salicylvaseline aufgeweicht und behutsam abgelöst werden. Die Hautfalten sollten mit weicher Zinkpaste behandelt werden. Bei starker Entzündung können kurzfristig schwach wirksame Glukokortikoide lokal appliziert werden. Prinzipiell sollten zu stark fettende Substanzen vermieden werden.



Abb. 6.2 **Seborrhoisches Säuglingsekzem.** [aus Gortner, Meyer, Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2012]

Seborrhoisches Ekzem des Erwachsenen: Meist sind Männer im mittleren Lebensalter (40.–60. Lebensjahr) betroffen. Das Ekzem manifestiert sich v. a. im **Gesicht**, am Kapillitium, in den Hautfalten sowie am Stamm mit fettigen Schuppungen und erythematösen Veränderungen. Eine massive Ausprägung kann Zeichen einer Immunschwäche sein (v. a. HIV-Infektion). Assoziierte Faktoren sind: Seborrhö, Stress, Besiedelung mit Pityrosporum ovale sowie auch ein Morbus Parkinson. Außerdem kann bei Psoriasis ein seborrhoisches Ekzem auftreten. Therapeutisch sollten die Betroffenen Cremes oder Shampoos mit Ketoconazol oder Ciclopirox (gegen Pityrosporum ovale) verwenden. Des Weiteren können auch Metronidazol oder Calcineurininhibitoren lokal angewendet werden, bei starker Entzündung evtl. lokale Glukokortikoide.

6.4.5 Windeldermatitis

DEFINITION Sonderform der Kontaktdermatitis, die bei zu seltenem Windelwechsel und anderen Pflegefehlern entstehen kann.

Meist sind Säuglinge zwischen 7 und 12 Monaten von der Windeldermatitis betroffen. Diese entsteht, wenn die Windel zu selten gewechselt wird und/oder Seifen im Genitalbereich nicht ausreichend abgewaschen werden. Reizstoffe aus Urin (Ammoniak) oder Stuhl, verbliebene Seifen- oder Pflegemittelreste wirken kumulativ und führen zu einer Hautreaktion mit Rötung, Schuppung und manchmal auch Bildung von nässenden Bläschen. Prädilektionsstellen sind Beugefalten und Perianalregion. Eine Superinfektion mit Candida albicans (Windelsoor) ist eine häufige Folgeerscheinung.

Eine Windeldermatitis kann auch bei Durchfallerkrankungen bzw. nach Gabe von Fruchtsäften oder Antibiotika auftreten.

Therapie: häufiges Windelwechseln, keine zu enge Höschen, im Sommer Windel öfters weglassen, Eincremen mit Pflegesalben, steroidfreie Zinkschüttelmixtur, evtl. Nystatin.

7 Physikalisch und chemisch bedingte Hauterkrankungen

7.1 Lichtdermatosen

DEFINITION Auf gesunder Haut durch UV-Einwirkung entstehende Hauterkrankungen.

Lichtdermatosen entstehen

- **ohne** vorherige **Photosensibilisierung** (Sonnenbrand) oder
- im Rahmen einer **Photosensibilisierung** durch
  - bekannte Ursachen: photoallergische Reaktion, phototoxische Reaktion (Sonderform: Wiesengrasdermatitis)
  - idiopathische Ursachen: polymorphe Lichtdermatose, Lichturtikaria, Hidroa vacciniformia, chronische aktinische Dermatitis.

Licht induziert die Hautalterung mit Faltenbildung, Verlust von kollagenen Fasern, es entstehen Teleangiektasien und eine Poikilodermie. Chronische Lichtschäden verursachen DNA-Schäden (z. B. Bildung von Thymindimeren) und können zur Induktion maligner Hauterkrankungen führen.

7.1.1 Sonnenbrand

Synonym: Dermatitis solaris

DEFINITION UV-Licht-induzierte Hautentzündung nach ungenügend geschütztem Aufenthalt in intensivem Sonnenlicht.

Ätiologie: Prinzipiell handelt es sich um einen akuten Strahlenschaden durch UV-Licht, der nicht nur durch Sonnenlicht, sondern auch durch künstliche Lichtquellen ausgelöst werden kann. Die Toleranzzeit der Haut variiert je nach Hauttyp (S. 662), gefährdet sind insbesondere hellhäutige Menschen (Hauttyp I und II).

Klinik und Diagnostik: In den lichtexponierten Arealen entsteht durch Vasodilatation ein ausgeprägtes, überwärmtes und **schmerzhaftes Erythem** wenige Stunden nach der Exposition. Während der Sonneneinstrahlung bedeckte Hautareale erscheinen scharf abgegrenzt. Bei starker Schädigung können sich Blasen bilden, was einer Verbrennung 2. Grades entspricht und ähnlich schwere Komplikationen nach sich ziehen kann (Schock!).

Die Diagnose wird anhand der Anamnese und des typischen Hautbefunds (Abzeichnung der Kleidungsstücke!) gestellt.

PATHO

Histologisch lassen sich erweiterte und von einem Ödem umgebene Gefäße in der oberen Dermis nachweisen. Außerdem finden sich vakuolisierte und apoptotische Keratinozyten („Sonnenbrandzellen"), die die Bildung von Blasen hervorrufen können.

Therapie: Wichtig ist ein konsequenter UV-Schutz bzw. das Vermeiden direkter Sonnenlichteinstrahlung.

PHARMA

Auf einen leichten Sonnenbrand können kortikosteroidhaltige Lotionen oder Cremes (Klasse II) aufgebracht werden. Patienten mit ausgedehnten Verbrennungserscheinungen sollten möglichst frühzeitig zusätzlich eine systemische Therapie mit NSAR (z. B. Diclofenac) erhalten.

7.1.2 Phototoxische und photoallergische Reaktion

DEFINITION Es handelt sich um Varianten des toxischen bzw. allergischen Kontaktekzems, die durch die Kombination von photosensibilisierenden bzw. -toxischen Substanzen in Verbindung mit einer UV-Lichtexposition ausgelöst werden.

Ätiologie: Die **photoallergische Dermatitis** ist eine echte Allergie (Typ-IV-Reaktion), bei der eine erstmalige Sensibilisierung mit der entsprechenden Substanz notwendig ist. Nach Aufnahme eines UV-absorbierenden Stoffs wird dieser durch UVA-Licht zum Allergen, wodurch dann eine immunologische Hautreaktion hervorgerufen wird. Dazu ist meist ist nur eine geringe Dosis erforderlich. Mögliche Verursacher sind:
- Medikamente (z. B. Antihistaminika, Benzodiazepine, Sulfonamide, Östrogene)
- Bleichmittel aus Waschmitteln
- Desinfektionsmittel (z. B. Hexachlorophen, Tetrachlorsalicylanilid).

Die **phototoxische Reaktion** ist erheblich häufiger als die photoallergische. Die Reaktion nimmt mit der Höhe der Dosis zu; eine Sensibilisierung ist nicht notwendig. Nach Ende der UV-Exposition klingt die Hautreaktion schnell ab. Folgende Stoffe können eine phototoxische Reaktion auslösen:
- Medikamente: NSAR, Diuretika, Neuroleptika
- Farbstoffe (z. B. Eosin, Methylenblau), Duftstoffe, Kosmetika, Teer und Teerderivate (Acridin, Anthracen)
- Furocumarine: Psoralene aus Pflanzen wie z. B. Johanniskraut, Zitrusfrüchten, Sellerie, Pastinake. Furocumarine lösen bei direktem Kontakt die sog. „**Wiesengräserdermatitis**" (Dermatitis pratensis) aus.

Auch Porphyrine rufen phototoxische Reaktionen hervor (s. Endokrinologie und Stoffwechsel S. A 344).

Klinik: Es findet sich ein allergisches oder toxisches Ekzem (S. 681) an den lichtexponierten Stellen, v. a. an Kopf, Oberkörper und den distalen Extremitäten. Die photoallergische Reaktion kann auch in nicht lichtexponierte Regionen streuen.

Diagnostik: Im Vordergrund steht die Anamnese (Kontakt zu potenziellen Auslösern). Bei der photoallergischen Dermatitis kann ein Epikutantest mit Belichtung (Photopatch-Test) durchgeführt werden.

Therapie: Beide Formen werden analog zum allergischen bzw. toxischen Ekzem behandelt (S. 681).

7.1.3 Polymorphe Lichtdermatose

DEFINITION Polymorphe Hauterkrankung, die nach UVA-Lichtexposition auftritt und mit starkem Juckreiz einhergeht.



Abb. 7.1 Polymorphe Lichtdermatose. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Ätiologie: Die Ursache ist ungeklärt. Eine familiäre Häufung wird beobachtet. Die polymorphe Lichtdermatose manifestiert sich in der Kindheit oder Adoleszenz.

Klinik: Die polymoprhe Lichtdermatose tritt typischerweise nach der ersten stärkeren UV-Licht-Exposition im Jahr auf (z. B. Urlaub) und manifestiert sich interindividuell verschieden – intraindividuell jedoch meist gleich (polymporph → viele verschiedene Effloreszenzen): am häufigsten tritt Stunden bis Tage nach einer intensiven Lichtexposition ein papulovesikuläres Ekzem auf (**Abb. 7.1**). Andere Manifestationsformen sind z. B. ein Erythema exsudativum multiforme oder erythematöse Plaques. Der Befund bildet sich nach einigen Tagen folgenlos zurück.

Diagnostik: Provokationstest durch Belichtung eines Testareals (üblicherweise an Prädilektionsstelle) mit UVA-Strahlung.

Histopathologisch erkennt man ein perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat in der Dermis, ein subepidermales Ödem sowie teilweise Zellnekrosen. PATHO

Therapie: UV-Licht sollte in den ersten Tagen gemieden und danach langsam gesteigert werden. Prophylaktisch kann prophylaktisch ca. 1 Woche vor einer Lichtexposition (z. B. vor Urlaub) das **Antioxidans α-Glycosylrutin** zum UV-Filter gegeben werden. Gegen den Juckreiz helfen Antihistaminika, ausgeprägte Hautbefunde sollten mit glukokortikoidhaltigen Externa behandelt werden.

Möglich ist zudem eine **Lichtkonditionierung**. Dabei werden die Patienten mit graduell gesteigerten UVB- und PUVA-Behandlungen an die Sonnenlichtexposition gewöhnt.

7.2 Hautschäden durch ionisierende Strahlen und Temperatureinwirkungen

Strahlenschäden: Siehe Radiologie S. C 475.

Akute Hautschädigungen treten üblicherweise mit einer Latenzzeit von 3–4 Wochen auf und zeigen die für Verbrennungen typischen Grade (s. Notfallmedizin S. 38,

Tab. 4.2). Mehrere Jahre nach der Exposition tritt eine Hautatrophie mit Teleangiektasien auf (Radioderm, Röntgendermatitis).

Die jahrzehntelange Einwirkung von Röntgenstrahlung (z. B. radiologisches Personal) kann aufgrund ihrer DNA-schädigenden Wirkung das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen (S. 705) begünstigen. Häufig sind Hände und Unterarme betroffen.

Weitere Hautschäden: Auch Kälte, Hitze und chemische Substanzen schädigen die Haut. Näheres dazu s. Notfallmedizin (Verbrennung: S. 38, Erfrierungen: S. 41, Verätzungen: S. 43).

Erythema ab igne: Durch regelmäßige Wärmeapplikation (z. B. Wärmflaschen) entwickelt sich im betroffenen Bereich ein anfangs rötliches, noch reversibles, später bräunliches, flächiges und netzartiges Erythem. Typische Lokalisation ist der Bauch (Patienten mit chronischen Bauchschmerzen). Anamnestisch lassen sich chronische Schmerzen und eine regelmäßige Wärmeanwendung erfragen.

8 Infektionskrankheiten

8.1 Bakterielle Hauterkrankungen

Die Haut ist physiologischerweise ab der Geburt mikrobiell besiedelt. Man unterscheidet die **Standortflora** (auch residente Flora oder Kommensale), d. h., die dauerhafte Hautbesiedelung mit apathogenen oder fakultativ pathogenen Keimen wie z. B. koagulasenegativen Staphylokokken, von der **transienten Flora**. Zu Letzterer zählen Keime, die vorübergehend auf der Haut haften bleiben, allerdings bei intakter Immunabwehr keine Infektion auslösen (z. B. Streptokokken, Staphylokokken oder auch Viren). Ungefähr 10^{12} Keime zählen zur Standortflora.

Eine **bakterielle Hautinfektion** wird durch verschiedene Faktoren **begünstigt**:
- Störung der Barrierefunktion der Haut: Hautläsionen (Eintrittspforten), gestörte Standortflora
- Immunkompetenz des Patienten (Aktivität des hautständigen zellulären und humoralen Immunsystems)
- Pathogenität des Erregers: Virulenzfaktoren wie beispielsweise Hämolysine, Katalasen, Kollagenase, Elastase
- antibakterielle Peptide aus Keratinozyten.

8.1.1 Pyodermien

DEFINITION Hautinfektionen durch grampositive Bakterien.

Impetigo contagiosa

DEFINITION Häufige, v. a. bei Kindern auftretende hochinfektiöse Hauterkrankung durch Streptococcus pyogenes und/oder Staphylococcus aureus.

Ätiopathogenese: Die Erkrankung ist **hochkontagiös** und wird durch Staphylococcus aureus (v. a. großblasige Form) und Streptococcus pyogenes (v. a. kleinblasige Form) verursacht. Klassische **Infektionsquellen** sind der eigene Nasen-/Rachenraum sowie Impetigoläsionen bei anderen Erkrankten. Pathogenetisch spielt bei der Blasenbildung das von den Bakterien gebildete Exfoliatin eine Rolle.

Klinik: Zunächst treten **Bläschen** und Blasen auf erythematösem Grund auf, die teilweise rupturieren. Im Anschluss bilden sich **honiggelb-bräunliche Krusten** (**Abb. 8.1**). Die Läsionen treten klassischerweise an Hautarealen, die nicht von Kleidung bedeckt sind (**Gesicht**, Hände). Im Verlauf heilt die Erkrankung meist vollständig ab. Begleitende Allgemeinsymptome (Fieber, Abgeschlagenheit) treten nur selten auf.

MERKE Da die Erkrankung hochkontaginös ist, muss der Kontakt zu anderen erkrankten Kindern sowie zu evtl. kontaminierten Gegenständen (z. B. Spielzeug, Handtücher) unbedingt vermieden werden!

Komplikationen: Poststreptokokken-Glomerulonephritis (s. Niere S. A 379).

Diagnostik: Die Diagnose lässt sich meist anhand der typischen Morphologie (honiggelbe Krusten auf erythematösem Grund) und dem Auftreten im Kindesalter stellen. Von den befallenen Hautarealen sollte ein Abstrich für die mikrobiologische Untersuchung (Keimnachweis und Antibiogramm) angefertigt werden. Urintests dienen dem Ausschluss einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis.



Abb. 8.1 **Impetigo contagiosa.** [aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

PHARMA

Therapie: Bei wenig ausgedehntem Befall ohne Allgemeinsymptome genügt eine topische **Antibiotikabehandlung** (z. B. Fusidinsäure oder Erythromycin). Eine systemische Behandlung kann initial beispielsweise mit Penicillin, Amoxicillin und Clavulansäure oder Cephalosporinen der ersten Generation (Cefalexintyp) erfolgen. Zudem können lokale Steroide in Kombination gegeben werden.

Ekthyma

DEFINITION Durch Streptokokken der Gruppe A oder Staphylococcus aureus hervorgerufene Hauterkrankung bei Mangelernährung und/oder schlechter Hygiene.

Ätiologie: Begünstigend wirken vorausgegangene Infektionen (Skabies, Varizellen) und tropische Klimabedingungen (hohe Temperaturen und hohe Luftfeuchtigkeit). Die Erreger treten meist über Hautläsionen (z. B. aufgekratzte Insektenstiche oder Schürfwunden) in die Epidermis ein.

Klinik: Die Erkrankung tritt häufig am **Unterschenkel** auf (verstärkt bei venöser Insuffizienz). Zunächst entstehen auf gerötetem Untergrund mittelgroße Blasen oder Pusteln, in denen sich zentrale Nekrosen ausbilden, die bis in die Subkutis hineinreichen. Später wird das entstandene kreisrunde Ulkus von einer graugelben Kruste bedeckt. Selten heilt die Erkrankung von allein aus. Nach Abheilung bleiben Narben mit einem hyperpigmentierten Saum.

Therapie: Ernährungs- und Hygienezustand müssen gebessert werden, da die Erkrankung sonst chronisch-rezidivierend verlaufen kann. Lokal eignen sich antiseptische Verbände und topische Antibiotika; eine systemische Antibiotikagabe (Penicillin, Makrolide) ist bei ausgeprägtem Befund erforderlich.

Erysipel

Synonym: Wundrose

DEFINITION Meist durch β-hämolysierende Streptokokken verursachte Infektion der Dermis, die mit einer schweren Allgemeinsymptomatik einhergeht.

Ätiologie: Die Erreger (in erster Linie **β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A** [80 %], seltener Staphylokokken) treten über kleine Hautläsionen, beispielsweise Verletzungen, Ulzera und Rhagaden, in den Körper ein und breiten sich entlang der Lymphspalten und -gefäße aus. Prädisponierend sind Erkrankungen, die die Immunabwehr des Patienten schwächen, und ein Lymphstau (Z. n. Lymphknotendissektion).

Klinik: Prädilektionsstellen sind Gesicht (jüngere Erwachsene) und Unterschenkel (ältere Patienten mit ischämischen Ulzera), wobei auch andere Körperregionen wie die oberen Extremitäten oder Mammae betroffen sein



Abb. 8.2 **Erysipel am Unterschenkel.** [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

können. Ein Erysipel tritt meist asymmetrisch auf und breitet sich in die Peripherie aus, wobei oft ein Abstand zur Eintrittspforte vorhanden ist. Klinisch imponiert eine **leuchtend rote** Haut, die **scharf begrenzt** und überwärmt ist und zungenförmige **Ausläufer** hat (**Abb. 8.2**). Durch die ödematöse Schwellung entstehen Spannungsgefühl und Druckschmerzen in der betroffenen Region. Begleitet wird das Erysipel von **hohem Fieber**, Schüttelfrost und starkem Krankheitsgefühl (oft schon vor Auftreten der Hautveränderung). Auf der betroffenen Haut können sich Blasen entwickeln, die teilweise hämorrhagisch sind. Die Lymphknoten können geschwollen sein.

Komplikationen: Schwere Verlaufsformen sind das **gangränöse** (nekrotische) und das **phlegmonöse Erysipel**. Breitet sich ein Gesichtserysipel über die Wangen und die Orbita weiter aus, besteht die Gefahr einer Sinusvenenthrombose. Obliterationen von Lymphgefäßen können ein chronisches Lymphödem verursachen und damit rezidivierende Erysipele begünstigen. Außerdem können weitere Komplikationen einer Streptokokkeninfektion wie eine Poststreptokokken-Glomerulonephritis auftreten.

Diagnostik: Der Erregernachweis ist kaum möglich. Für die Rezidivprophylaxe ist es wichtig, die Eintrittspforte der Erreger (z. B. Rhagaden in den Zehenzwischenräumen, Mykosen, Ulzera) zu suchen und zu behandeln.

Differenzialdiagnosen:

Erysipeloid (Schweinerotlauf): Infektion mit Erysipelothrix rhusiopathiae infolge direktem Kontakt mit befallenem Fleisch (u. a. Schwein, Geflügel, Schalentiere). Prädilektionsstellen sind die Hände. An der Eintrittsstelle entwickelt sich innerhalb einer Woche ein ödematöses, rotviolettes, schmerzhaftes Erythem. Allgemeinsymptome (Fieber, Lymphadenitis) sind selten und allenfalls mild ausgeprägt. Diagnostisch hinweisend ist die Berufsanamnese (Metzger, Fischer besonders betroffen). Anzuraten ist eine orale Antibiose mit Penicillin oder Ampicillin, da der Verlauf oft langwierig ist.

Therapie:

Penicilline sind das Mittel der Wahl (i. v. hochdosiert) – dabei sollten (bei kalkulierter Antibiose) penicillinasefes-

PHARMA

te Penicilline verwendet werden, da eine Infektion mit S. aureus nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Eine Alternative zu Penicillin (bei Allergie) ist Erythromycin.

Kühlende Verbände können die Beschwerden mildern. Das betroffene Bein sollte hochgelagert werden. Weitere Maßnahmen sind die Thromboseprophylaxe und Sanierung der Eintrittspforte.

Nekrotisierende Fasziitis

DEFINITION Schwere, nekrotisierende Entzündung von Haut und Weichteilen mit hoher Letalität.

Ätiologie: Insbesondere bei prädisponierenden Faktoren (Immunsuppression, Alkoholismus, Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus u. a.) führt der Eintritt von Erregern (Läsionen, OP) zu einer rasch progredienten Gewebszerstörung (Kolliquationsnekrose) in Faszien, Subkutis und Kutis. Auslöser sind oft β-hämolysierende Streptokokken, Mischinfektionen mit Aerobiern und Anaerobiern.

Klinik: Die nekrotisierende Fasziitis **ähnelt** morphologisch dem **Erysipel**: hochrotes, stark geschwollenes und überwärmtes Areal begleitet von schwerem Krankheitsgefühl und starken Schmerzen. Diese können auch schon vor Auftreten der Effloreszenz bestehen. Am häufigsten betroffen ist die Perinealregion, weniger häufig die Extremitäten. Petechien, Hämorrhagien und Nekrosen können auftreten. Der Befund breitet sich rasch aus. Bei Zerstörung sensibler Nerven lässt der Schmerz – u. U. bis zur vollständigen Anästhesie – nach.

Fournier-Gangrän: Es handelt sich um eine nekrotisierende Fasziitis der Genitalregion und des Skrotums (s. Urologie S. 654). Ursächlich sind perianale Abszesse oder operative Eingriffe am Anus. Die Infektion kann sich in dem lockeren Gewebe leicht ausbreiten.

Komplikationen: Die Erkrankung kann rasch progredient verlaufen und dann zur Entwicklung von SIRS und Sepsis führen und mit einem Multiorganversagen einhergehen (Letalität: bis zu 50 %). Breitet sich die Erkrankung in die tiefen Faszien aus, kann sich ein Kompartmentsyndrom (s. Orthopädie S. 298) entwickeln.

Diagnostik: In der CT, MRT und Sonografie lässt sich ein Raum zwischen Subkutis und Muskulatur erkennen; ein Emphysem kann man aufgrund der Gasbildung nachweisen. Zudem ist eine mikrobiologische Untersuchung aus dem Resektat angezeigt, um ein wirksames Antibiotikum zu ermitteln. Die Entzündungsparameter sind stark erhöht. Die frühe Diagnosestellung und rasche chirurgische Intervention (Faszienspaltung und Wunddebridement) beeinflussen das Outcome maßgeblich.

Therapie: Binnen der ersten 24 h ist eine **großzügige Resektion** der betroffenen Weichteile nötig (Fasziektomie, Nekrosektomie), anschließend müssen die Patienten intensivmedizinisch überwacht werden. Meist sind Second-look-Operationen erforderlich. Weitere Maßnahmen: Einleiten einer kalkulierten Antibiotikatherapie, ggf. Modifikation nach Erhalt des Antibiogramms. Hochlagerung der betroffenen Extremität, feuchte antiseptische Verbände.

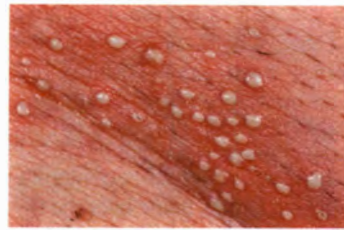


Abb. 8.3 Follikulitis. [aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

Follikulitis

DEFINITION In der Regel bakteriell verursachte oberflächliche Infektion des Infundibulums des Haarfollikels.

Ätiologie: Die Follikulitis wird meist durch **Staphylococcus aureus** verursacht. Häufig sind warme, feuchte Areale (Intertrigines, Axilla, Kapillitum, Gesicht) betroffen, eine Okklusion (Rücken, Gesäß) trägt außerdem zum Entzündungsgeschehen bei. Ursächlich ist die Verlegung des Follikelausgangs mit Hornmaterial. Die Entzündung kann in verschiedenen Schweregraden verlaufen und wird durch ein geschwächtes Immunsystem (auch Diabetes mellitus) begünstigt.

Klinik und Diagnostik: Follikulitiden können am ganzen Körper auftreten. Ausgespart bleiben die haarfreien Handflächen und Fußsohlen. Die Pusteln treten häufig multipel auf erythematösem Grund auf und heilen nach Entleerung des Eiters krustig ab. Die Diagnose wird klinisch gestellt (**Abb. 8.3**).

Komplikationen:

- **Furunkel:** Tiefe dermale bis subkutane Entzündung mit Einbeziehung des Haarfollikels, die klinisch als stark druckschmerzhafter, geröteter Abszess imponiert. Cave: Bei Furunkeln im Bereich der Nase und Oberlippe kann es zur Sinus-cavernosus-Thrombose kommen!
- **Karbunkel:** Sie entsteht durch Konfluenz von Furunkeln und sind von epifaszialen Nekrosen begleitet.

Therapie: Die Tendenz zur **spontanen Abheilung** ist hoch. Lokale Behandlung mit desinfizierenden Lösungen. In ausgeprägten Fällen ist eine systemische Antibiose notwendig. Um die Einschmelzung einer Furunkel zu fördern, können lokal Ichtyolpräparate angewendet werden. Bei flukturierendem Abszess: Inzision mit Drainage und anschließender Antibiose.

Phlegmone

DEFINITION Bakterielle Mischinfektion der Dermis und Subkutis durch tiefe Entzündungen oder nach Traumen, die im Verlauf von einer schweren Allgemeinsymptomatik begleitet wird.

Ätiologie: Die Phlegmone entsteht durch den Einschluss verschiedener Erreger – wie z. B. Staphylo- und/oder Streptokokken, Anaerobier – nach einem Trauma (OP, Stichwunde) oder per continuitatem (tiefe Entzündungen, z. B. Osteomyelitis).

Klinik: Die Erkrankung geht vom Ort der Bakterieninokulation aus, häufig betroffen sind Bauch, Beine oder die Gesäßregion. Es entsteht ein rötlich livides, teigiges **Ödem**, welches unscharf begrenzt und äußerst **schmerzhaft** ist. Der Beginn der Allgemeinsymptomatik (Fieber, Lymphadenitis) und der Verlauf der Erkrankung sind eher schleichend. Die Entzündung des Unterhautfettgewebes (Pannikulitis) heilt narbig sklerotisch ab und führt häufig zu äußerlich sichtbaren Einziehungen. Zur Handphlegmone s. Chirurgie S. 92.

Komplikationen: Durchbruch der Entzündung und Fistelbildung. Die Entzündung kann zur Einschmelzung darunter liegender Weichteilschichten führen und in eine **Sepsis** münden.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen: Die Entzündungswerte sind deutlich erhöht. Zudem sollte eine mikrobiologische Untersuchung erfolgen (nach Inzision, evtl. Biopsie) und ein Antibiogramm angefertigt werden. Differenzialdiagnostisch ist die Phlegmone vom Erysipel oder einer nekrotisierenden Fasziitis abzugrenzen.

Therapie: Anfangs kalkulierte **Antibiotikatherapie**, dann gezielte Antibiose nach mikrobiologischem Befund. Zudem chirurgische Eröffnung und Drainage.

Panaritium

Einschmelzende Entzündung im Bereich des Nagelwalls von Fingern oder Zehen und/oder deren Palmarseiten, die oft nach (Bagatell-)Verletzungen, z. B. eingewachsenen Nägeln, entsteht. Neben Bakterien kommen auch Kandida-Hefen als Erreger in Betracht. Typisch sind eine Schwellung und Überwärmung des betroffenen Gebietes und ein pochender Schmerz (v. a. nachts). Die Entzündung kann sich schnell in die Tiefe ausbreiten und Weichteile bzw. Knochen schädigen. Für Weiteres s. Chirurgie S. 92.

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)

Synonym: staphylogenes Lyell-Syndrom, bei Neugeborenen auch: Dermatitis exfoliativa Ritter, Morbus Ritter von Rittershain, Syndrom der verbrühten Haut oder Pemphigus acutus neonatorum.

DEFINITION Durch exfoliative Toxine von Staphylococcus aureus hervorgerufene lebensbedrohliche, blasenbildende Hauterkrankung vornehmlich des Neugeborenen- und Säuglingsalters.

Ätiologie: Bei einer Infektion mit bestimmten Stämmen von Staphylococcus aureus werden epidermolytische Toxine (Exfoliatine) von den Bakterien ausgeschüttet. Es handelt sich um Serinproteasen, die zu einer Spalt- und Blasenbildung der Haut im Bereich des Stratum granulosum (also subkorneal) führen, indem sie das epidermale Adhäsionsmolekül Desmoglein 1 aktivieren.

Klinik: Meist sind Neugeborene und Säuglinge betroffen. Nach einem vorausgehenden Infekt mit Streptokokken bildet sich zunächst am gesamten Körper ein **Exanthem** aus, welches in seiner Morphe dem des Scharlach ähnelt. Anschließend bilden sich – ähnlich wie bei Verbrennungen 2. Grades – großflächige, schlaffe Blasen, die leicht rupturieren und so zu großflächigen Hautablösungen (**Exfoliationen**) führen.

Komplikationen: Durch die großflächigen Hauterosionen kann es zu **lokalen Superinfektionen** und **Sepsis** kommen.

Diagnostik: Das Nikolski-Phänomen ist positiv. Der Blaseninhalt ist steril. Der Erregernachweis gelingt meist nur am Infektfokus.

Histopathologisch ist – im Unterschied zum medikamenteninduzierten Lyell-Syndrom (toxisch epidermale Nekrose, S. 677) – eine akantholytische Spaltbildung im Stratum granulosum (also subkorneal) sichtbar. Bei Ersterem ist die Spaltbildung subepidermal. PATHO

Therapie: Im Vordergrund steht die systemische, gegen Staphylokokken gerichtete Antibiose (penicillinasefeste Penicilline, Erythromycin u. a.), um die Toxinbildung zu unterbinden. Ansonsten wird die Haut analog zu Verbrennungsverletzungen behandelt (s. Chirurgie S. 39)

Prognose: Bei früher Diagnosestellung und Therapie gut, unbehandelt hohe Letalität.

8.1.2 Superinfektionen

Superinfiziertes Ekzem

Ekzeme können durch den Substanzdefekt Eintrittspforten für Erreger darstellen. Durch die Schwächung der Hautabwehr und Autoinokulation können Infektionen klinisch schwerer und therapieintensiv verlaufen, wie z. B. beim Eczema herpeticatum bei Infektion mit HSV-1 oder dem Eczema molluscatum bei Molluscum contagiosum.

Gramnegativer bakterieller Fußinfekt

Über Läsionen der Zwischenzehenräume (Mazerationen bei Pilzinfekten oder Hyperhidrosen) können gramnegative Erreger in die Haut eindringen. Oft liegen Mischinfektionen vor, häufige Erreger sind Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella oder Proteus. Okklusion, warmes Klima und Hyperhidrosis des Fußes begünstigen die Infektion.

An den Zehen und dem Vorderfuß entwickelt sich eine oft schmerzhafte, erythematöse Schwellung, Eiter kann sich aus den Läsionen zwischen den Zehen entleeren.

Die Therapie besteht aus antiseptischen und trocknenden Einlagen zwischen den Zehen sowie einer Antibiotikatherapie entsprechend den Erregern.

Gramnegative bakterielle Follikulitis

Während der antibiotischen Akne-Behandlung können gramnegative Keime die Haut besiedeln (insbesondere im Gesicht, Nacken, Rücken). Das klinische Bild ähnelt oft dem der Akne, jedoch fehlen die aknetypischen Komedonen (S. 725). Die Therapie besteht in der Gabe von Isotretinoin zur Austrocknung der befallenen Haut und einer Antibiotikagabe.

8.1.3 Bakterielle Infektionen der Standortflora

Erythrasma

Oberflächliche Entzündung mit Corynebacterium minutissimum, die in den Hautfalten (v. a. axillär und inguinal) auftritt. Enge Kleidung, Übergewicht und Schwitzen begünstigen die Vermehrung der Bakterien. Klinisch imponiert das Erythrasma mit einem scharf begrenzten **rotbräunlichen Erythem** (**Abb. 8.4**), das fein schuppt und nur selten juckt. Diagnostisch wegweisend ist die Untersuchung im **Wood-Licht**, die eine **rote Fluoreszenz** durch die von C. minutissimum gebildeten Porphyrine zeigt. Differenzialdiagnostisch sollte an eine intertriginöse Mykose gedacht werden. Die Therapie basiert auf einer verbesserten Körperhygiene und lokalen antibakteriellen Substanzen (z. B. Erythromycin).

Kutane Aktinomykose

Actinomyzeten sind anaerobe, residente Keime der Mundflora. Sie können nach Verletzungen tiefe, granulomatöse Entzündungen verursachen; oft als Mischinfektion mit anderen gramnegativen Erregern. Der häufigste Erreger ist Actinomyces israelii. Cave: Actinomyzeten sind grampositive Stäbchenbakterien und keine Pilze!

Häufig finden sich granulomatöse Knoten in der Mundhöhle und am Kiefer (zervikofaziale Aktinomykose), die Abszesse und Fisteln bilden können. Die Haut ist livide verfärbt und die Knoten von harter Konstistenz. Die Entzündung kann sich auf umgebendes Gewebe ausbreiten (Osteomyelitis). Die Erkrankung neigt zur Rezidivbildung. Therapie der Wahl ist die Inzision und Drainage bei Abszessbildung, anschließend wird eine systemische Antibiose (z. B. mit Penicillin, Tetrazyklin oder Amoxicillin) durchgeführt.

Siehe auch Infektionserkrankungen S. A 496.



Abb. 8.4 Erythrasma. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Sonstige Infektionen

Trichobacteriosis palmellina: Besiedelung der Achselhaare mit Corynebacterium tenue infolge mangelnder Hygiene und verstärkten Schwitzens. Klinisch imponieren gelbliche Beläge, die nur schwer entfernt werden können und stechend riechen.

Keratolysis sulcata plantaris: Mazerierte und defekte Hornhaut der Fußsohle mit grübchenförmiger Keratinolyse, die mit starkem Brennen einhergeht. Begünstigend wirken Schwitzen, Wärme und enges Schuhwerk. Eine Entzündungsreaktion besteht nicht.

8.1.4 Hautbeteiligung bei systemischen bakteriellen Infektionen

- Borreliose: s. Infektionserkrankungen S. A 496
- Milzbrand (Anthrax): s. Infektionserkrankungen S. A 512
- toxisches Schock-Syndrom: s. Infektionserkrankungen S. A 519
- Scharlach: s. Pädiatrie S. 528.

8.2 Mykobakterielle Infektionen

8.2.1 Hauttuberkulose

DEFINITION Seltene Manifestationsform der meist durch Mycobacterium tuberculosis verursachten Infektionskrankheit.

Die Tuberkulose wird ausführlich im Kapitel Infektionserkrankungen (S. A 519) besprochen. Die Diagnose wird nach mikrobiologischen Erregernachweis (Kultur, Ziehl-Neelsen-Färbung, PCR) gestellt. Die Infektion ist in Deutschland namentlich meldepflichtig. Kombinierte Antibiotikatherapie mit Pyrazinamid, Rifampicin, Ethambutol, Isoniacid und Streptomycin.

Tuberculosis cutis luposa (Lupus vulgaris): Häufigste dermale Manifestation. Sie tritt v. a. am Gesicht und an den Extremitäten auf, wobei aber auch Schleimhäute (v. a. Nase) betroffen sein können. Auf zuvor gesunder Haut entwickeln sich weiche, bräunliche, manchmal schuppende Papeln, die ulzerieren und anschließend narbig abheilen (Präkanzerose!). Bei Spateldruck zeigt sich ein lupoides Infiltrat, das Sondeneinbruchphänomen ist positiv. Der Verlauf ist chronisch.

Weitere Hautmanifestationen:

- **tuberkulöser Primäraffekt** (Befall der Haut) und **Primärkomplex** (Befall von Haut und Lymphknoten): selten, meist bei Kindern. Erregereintritt durch kleine Verlet-

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

zungen, an der Eintrittstelle entsteht eine entzündliche Papel, die im weiteren Verlauf ulzeriert. Meist besteht eine begleitende regionale Lymphadenitis.

- **Miliartuberkulose:** sehr selten, insbesondere bei Säuglingen und immundefizienten Patienten. Sie entsteht durch hämatogene Streuung der Erreger und imponiert mit disseminierten bräunlichen Papeln, die teilweise ulzerieren.
- **Tuberculosis fungosa serpingiosa:** Vor allem bei älteren Patienten, Prädilektionsstellen sind Hände und Unterarme. Es entstehen papillomatöse Wucherungen auf erythematösem Grund, die ulzerieren und ein eitriges Sekret (Erregernachweis!) absondern können.
- **Tuberculosis cutis colliquativa** (Scrofuloderm): selten. Geschwollene Lymphknoten verursachen zunächst eine Rötung der darüberliegenden Haut. Brechen diese in die Haut ein, kann es zu Ulzerationen und Fistelbildungen kommen.
- **Tuberculosis cutis verrucosa:** Bevorzugt an Händen und Füßen entwickeln sich bräunliche Papeln, teilweise Pusteln.

8.2.2 Schwimmbadgranulom

DEFINITION Atypische Mykobakterieninfektion durch Mycobacterium marinum mit dermaler Manifestation.

Ätiologie: M. marinum kommt im Wasser (z. B. Aquarien, Schwimmbäder, Baggerseen) vor und tritt über kleine Hautläsionen in den menschlichen Körper ein. Betroffen sind v. a. exponierte Berufe (Fischer, Zierfischhalter), aber auch Badegäste in kontaminierten Gewässern (M. marinum ist chlorresistent!).

Klinik: Nach mehreren Wochen bildet sich an der Eintrittstelle, häufig an den Akren, ein bläulicher, erythematöser, schuppender **Knoten** (histopathologisch: **tuberkuloides Granulom**), der teilweise ulzeriert (**Abb. 8.5**). Die Erreger können sich entlang der Lymphbahnen ausbreiten und neue Herde bilden (sporotrichoide Ausbreitung wie bei Sporotrichose), die Lymphknoten bleiben dabei häufig ausgespart. Der Verlauf ist chronisch, eine spontane Abheilung kann nach langem Verlauf erfolgen.



Abb. 8.5 Schwimmbadgranulom. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Therapie: Bei lokal begrenztem Befall ist eine chirurgische Exzision der Herde anzustreben. Die anschließende systemische Antibiotikagabe erfolgt mit Tetrazyklinen wie Clarithro- oder Erythromycin.

8.2.3 Lepra

Siehe Infektionserkrankungen S. A 507.

8.3 Virale Hauterkrankungen

Viren können die Haut auf folgende Weise befallen:

- Eindringen von der Hautoberfläche aus
- hämatogene Streuung
- aus einem außerhalb der Haut gelegenen Infektionsherd.

Dabei vermehren sich die Viren in den Zellen der Epidermis.

8.3.1 Exanthemische Viruskrankheiten

Masern, Röteln, das Exanthema infectiosum (Ringelröteln) und die infektiöse Mononukleose sind ebenfalls exanthemische Viruserkrankungen, werden aber in anderen Kapiteln besprochen:

- Masern: s. Pädiatrie S. 529
- Röteln: s. Pädiatrie S. 530
- Exanthema infectiosum (Ringelröteln): s. Pädiatrie S. 531
- infektiöse Mononukleose: s. Infektionserkrankungen S. A 535.

Hand-Fuß-Mund-Exanthem

Synonym: falsche Maul- und Klauenseuche

DEFINITION Bei Kindern gehäuft auftretende Hautinfektion mit Coxsackie-Virus Typ A und B mit Befall von Händen, Füßen und der Mundschleimhaut.

Epidemiologie: Von der Erkrankung sind fast ausschließlich Kinder bis zum 10. Lebensjahr betroffen. Sie tritt gehäuft im Sommer und aufgrund ihrer hohen Kontagiosität oft epidemisch auf.

Ätiologie: Auslöser der Erkrankung sind Coxsackie-Viren Typ A (16, 5, 7, 9) und B (2, 5). Die Infektion wird fäkal-oral oder über erregerhaltige Sekrete des Nasopharynx übertragen.

Klinik: Prodromi der Erkrankung (Durchfall, leichtes Fieber, Bauchschmerzen) treten selten auf und dauern kürzer als 1 Tag. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen entstehen eine schmerzhafte **vesikuläre Stomatitis** (Aussparung der Lippen, Tonsillen und des Rachens) sowie exanthemische Papeln und **Papulovesikel** an **Handflächen** und **Fußsohlen**. Selten treten leichte Allgemeinsymptome (Fieber, Arthralgien) hinzu. Die Erkrankung heilt nach etwa 1 Woche spontan ab.

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch (Mundspülungen). Eine bakterielle Superinfektion der Läsionen wird mit systemischer Antibiotikagabe behandelt.

8.3.2 Papillomaviren

Die humanen Papillomaviren (HPV) sind eine Gruppe von über 80 DNA-Viren (s. Mikrobiologie S. C538), die verschiedene Warzenerkrankungen verursachen (s. u.). Sie dringen über kleine Verletzungen in die Haut ein und befallen die Basalzellen der Epidermis. Sie werden i. d. R. als **Schmierinfektion** (z. B. Geschlechtsverkehr → Condylomata acuminata) oder **über Oberflächen** übertragen (z. B. Barfußgehen im Schwimmbad → Plantarwarzen). Papillomviren zeigen einen Tropismus für Haut und Schleimhaut. Einige Subtypen haben onkogenes Potenzial, das niedrig (low risk) oder hoch (high risk) sein kann. Die Viren der Hochrisikogruppe (z. B. 16,18) bergen ein Entartungspotenzial (z. B. CIN [zervikale intraepitheliale Neoplasie, s. Gynäkologie S. 338], Zervixkarzinom). Die genitalen HPV-Infektionen zählen zu den sexuell übertragbaren Erkrankungen (s. Infektionserkrankungen S. A492).

Formen

Verrucae vulgares

Es handelt sich um bis zu 5 mm große, manchmal filiforme Papeln, die solitär oder multipel auftreten, wobei v. a. Gesicht, Hände oder Füße Prädilektionsstellen darstellen. Die Warzen haben eine graue, hyperkeratotische und raue Oberfläche (**Abb. 8.6**), die teilweise kleine Einblutungen aufweist, und sind infektiös, sodass in der Umgebung häufig Tochterwarzen entstehen (beetartige Anordnung). Übertragen wird die Erkrankung durch die Typen 1, 2, 3, 4, 7 und 54. Auf vorgeschädigter Haut (atopisches Ekzem) kann sich durch Autoinokulation ein **Eczema verrucatum** ausbilden.

PATHO

Histopathologisch erkennt man eine hyperplastische und hyperkeratotische Epidermis mit vergröberten Zellen des Stratum granulosum. Einige Zellen zeigen einen abgegrenzten, leer scheinenden Bereich um den vergrößerten Zellkern herum (**Koilozyten**).



Abb. 8.6 **Verrucae vulgares.** [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]



Abb. 8.7 **Verrucae planae juveniles.** [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Plane Warzen

Synonym: Verrucae planae juveniles, Flachwarzen

Kennzeichnend für die Erkrankung sind multiple, 1–2 mm kleine, flach erhabene hautfarbene Papeln, die rundlich oder polygonal begrenzt sind (**Abb. 8.7**). Plane Warzen treten bevorzugt bei Kindern und Jugendlichen auf und manifestieren sich v. a. im Gesicht (perioral, Stirn, Wangen), an den Schienbeinen und den distalen Armen. Erreger sind die HPV-Typen 3 und 10.

PATHO

Plane Warzen sind weniger erhaben und zeigen ein Stratum granulosum, das basophil und vergröbert ist.

Verrucae plantares

Synonym: Dornwarzen, Fußsohlenwarzen

Dornwarzen werden durch die Virustypen 1, 2 und 4, vornehmlich beim Barfußgehen übertragen. Sie können solitär in Dornenform oder mosaikartig auftreten. Erstere sind bevorzugt an Druckstellen der Fußsohle lokalisiert und wachsen in die Tiefe. Sie bereiten dem Patienten häufig Schmerzen. An der Haut sind meist kleine braune bis schwarze Flecken sichtbar, die punktförmige Einblutungen darstellen. Mosaikförmig angeordnete Warzen verursachen i. d. R. keine Beschwerden. Sie sind nur wenige Millimeter groß und breiten sich oberflächlich aus.

Condylomata acuminata

Synonym: Feigwarzen, Feuchtwarzen

Siehe auch Infektionserkrankungen S. A539.

Condylomata acuminata werden zumeist durch die HPV-Typen 6 und 11, evtl. auch 16 und 18 übertragen und treten am häufigsten im **Anogenitalbereich** (auch im Analkanal!) auf. Es handelt sich um eine Geschlechtskrankheit. Die Kondylome sind meist spitz, an der Zervix und am Praeputium hingegen flach (**Condyloma plana**). Die Inkubationszeit beträgt Wochen bis Monate; wenige Infektionen können stumm verlaufen. Die Kondylome sind zunächst klein und wachsen später konfluierend und blumenkohlartig. Sie imponieren hautfarben oder weißlich und sind oft beetartig angeordnet. Bei Immundefizienz können die Warzen sehr groß werden (**Condylomata gigantea Buschke-Löwenstein**).

Verrucosis generalisata

Synonym: Epidermodysplasia verruciformis

Die Verrucosis generalisata imponiert mit zahlreichen kleinen, flachen Papeln, die v. a. an lichtexponierten Arealen auftreten. Sie können – abhängig vom Virustyp (Übertragung durch 3, 5, 8, 14, 17, 20, 38) – maligne entarten (Morbus Bowen oder Spinaliom) und müssen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Therapie

Die Therapie kann sowohl lokaltherapeutisch als auch chirurgisch erfolgen. Die Läsionen können mittels scharfem Löffel, Kryoablation oder Laser abgetragen werden.

PHARMA

Die Pharmakotherapie basiert auf:

- **Immunstimulation:** Lokal appliziertes Imiquimod kann bei Condylomata acuminata, Verrucae planae, plantares und vulgares als Therapeutikum oder zur postoperativen Rezidivprophylaxe verabreicht werden.
- **Keratolyse:** Salicylsäurehaltige Pflaster (okklusiv) entfernen die Hyperkeratosen bei Verrucae vulgares und plantares und können adjuvant vor der Entfernung der Warzen oder vor der Anwendung anderer Medikamente verwendet werden.
- **Podophylotoxin:** lokal bei Condylomata acuminata
- **Zytostatika:** Verrucae vulgares, plantares und planae können mit lokal angewandtem 5-Fluorouracil therapiert werden (als Lack in Verbindung mit Salicylsäure, z. B. Verrumal). Dabei wird die Teilung infizierter Zellen und damit die Vermehrung der Viren verhindert.
- **Zytokine:** Condylomata acuminata können begleitend lokal mit Interferon-α behandelt werden, Interferon-β senkt die Häufigkeit von Rezidiven.
- **weitere Möglichkeiten:** lokal Veregen (Grünteeextrakt) bei Condylomata acuminata sowie Besprechen, Immunstimulation durch wechselwarme Bäder (bei Verrucae vulgares).

8.3.3 Poxviren

Synonym: Pockenviren

Einteilung: Die humanpathogenen Pockenviren werden in 3 Hauptgruppen unterteilt: die Orthopoxviren (Erreger der Pocken beim Menschen und bei Tieren), Parapoxviren (Ecthyma contagiosum, Melkerknoten) und das Molluscipoxvirus (Erreger des Molluscum contagiosum). Daneben existieren Gruppen tierpathogener Erreger.

Epidemiologie: Die **Pocken** (Variola vera) gelten seit den 80er Jahren als ausgerottet, was zum einen auf die flächendeckende Impfung, zum anderen auf das fehlende Tierreservoir für die Viren zurückzuführen ist. Lediglich in Laboren wird der Erreger weiterhin gezüchtet. Durch die sinkende Impfrate in der Bevölkerung sind die Erreger der Pocken als Biowaffe gefürchtet. Da die Impfung nur noch selten und mit neueren Methoden durchgeführt wird, werden auch die vakzinalen Erkrankungen nur noch selten beobachtet.

Molluscum contagiosum tritt vor allem im Kindesalter auf, Jungen häufiger betroffen als Mädchen.

Ätiologie: Das Molluscum-contagiosum-Virus wird von Mensch zu Mensch übertragen und tritt als Schmierinfektion über kleine Hautdefekte ein.

Klinik:

Pocken (Variola vera):

- Prodromalstadium mit schwerer Allgemeinsymptomatik (Fieber, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost)
- Nach 1–2 Wochen Inkubationszeit tritt ein erythematöses Exanthem mit Bläschen auf, welche sich zu konfluierenden, gekammerten Pusteln entwickeln. Die Pusteln befinden sich alle im selben Stadium, sind genabelt und heilen unter Narbenbildung ab.
- Prädilektionsstellen sind Gesicht und Extremitäten. Die Krankheit ist hochkontagiös und lebensbedrohlich.

Melkerknoten: Der Melkerknoten wird durch ein Paravakziniavirus hervorgerufen. Der Mensch kann sich über Kontakt zu erkrankten Rindern anstecken (Landwirte, Tierärzte). Prädilektionsstellen sind v. a. Hände und Unterarme. Typisch sind ein oder mehrere, i. d. R. schmerzlose Knoten, die zentral eingesenkt sind. Die Haut in der Umgebung ist meist nicht gereizt. Die Knoten heilen nach 6–8 Wochen von selbst ab.

Ekthyma contagiosum (Orf): Die Infektion erfolgt durch den Kontakt mit infizierten Tieren (v. a. Schafe, Ziegen) und zeigt sich beim Menschen mit einem umschriebenen erythematösen und festen Knoten (schmerzlos), bevorzugt an den Händen. Es handelt sich um eine Berufserkrankung bei Schafshirten. Die Erkrankung heilt nach etwa 4–6 Wochen spontan ab.

Molluscum contagiosum (Dellwarzen): Nach einer Inkubationszeit von 2–7 Wochen entwickeln sich multiple bis zu 5 mm große, hautfarbene, derbe Papeln mit zentraler Einziehung oder Öffnung (**Abb. 8.8**). Aus den Papeln lassen sich der Molluskumbrei (virusbeladene Epithelzellen, breiartige Konsistenz) exprimieren. Oft sind Gesicht (Augenlider), Hals, Achselhöhlen, Stamm oder Anogenitalregion betroffen. Dellwarzen der Lidhaut können durch die anatomischen Gegebenheiten eine therapieresistente



Abb. 8.8 **Mollusca contagiosa.** [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Tab. 8.1 Herpesviruserkrankungen

Typ	Erkrankung
Herpes-simplex-Virus-1 (HSV-1)	Herpes labialis
HSV-2	Herpes genitalis
Humanes Herpesvirus (HHV)-6, selten HHV-7	Exanthema subitum
HHV-8	Kaposi-Sarkom
VZV	Varizellen, Herpes zoster

follikuläre Begleitkonjunktivitis auslösen. Ein ausgeprägter Befall des gesamten Körpers sollte Anlass zur Abklärung einer Immundefizienz geben.

PATHO

Histologisch lassen sich in der kraterförmigen Einsenkung der epidermalen Papel zahlreiche stark aufgeblähte Keratinozyten erkennen, die mit Virenpartikeln beladen sind.

Therapie:

- Die Therapie der Pockenerkrankungen erfolgt i. A. **symptomatisch**.
- Für die echten Pocken sind **Immunglobulinpräparate** verfügbar.
- Die Läsionen beim Melkerknoten und beim Ecthyma contagiosum sollten **lokal antiseptisch** und ggf. antibiotisch behandelt werden, um Sekundärinfektionen zu vermeiden. Sie können ggf. operativ abgetragen werden.
- Einzelne Molluscum-contagiosum-Herde können mit salicylsäurehaltigen Pflastern behandelt werden, bei multiplen Läsionen werden die einzelnen Papeln in Lokalanästhesie abgetragen.

MERKE Pockenviren sind hochkontagiös.

8.3.4 Herpesviren

Herpesviren stellen eine große Gruppe dar und können verschiedene Erkrankungen auslösen (**Tab. 8.1**). Sie werden im Kapitel Infektionserkrankungen ab S. A 527 besprochen. Für Näheres zu den Varizellen s. Pädiatrie S. 531.

8.4 Mykosen der Haut

8.4.1 Grundlagen

Einteilung: Grob unterteilt man die humanpathogenen Pilzarten in das **DHS-System** (Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze) und in **dimorphe** (biphasische Pilze). In der Regel besteht eine fakultative Pathogenität, d. h., die Erreger rufen nur bei gestörter Barriere- oder Abwehrfunktion eine lokale oder generalisierte Infektion hervor.

- **Dermatophyten**: Ernähren sich von Keratin und befallen daher obere Hautschichten, Haare und Nägel. Eine invasive Erkrankung ist nicht möglich.
- **Hefen**: bevorzugen feuchtwarmes Milieu (Hautfalten, Schleimhäute)
- **Schimmelpilze**: können bei schweren Immundefizienzen oder Hautschäden schwere systemische Infektionen hervorrufen
- **dimorphe (biphasische) Pilze**: werden meist außerhalb Europas erworben und manifestieren sich i. d. R. systemisch.

Je nach Manifestation werden unterschieden: Hautmykosen, subkutane Mykosen, Systemmykosen und opportunistische Mykosen.

Die systemischen Mykosen (Kandidose, Kryptokokkose, Histoplasmose) werden ausführlich im Kapitel Infektionserkrankungen (S. A 545) besprochen.

Diagnostik: Die Anamnese des Patienten kann Hinweise auf die Infektionsquelle und mögliche Erregerspezies geben (z. B. Haustiere, landwirtschaftliche Tätigkeit). Zum Erregernachweis können befallene Hautschuppen, Nagelproben, Haare und Abstriche von Schleimhäuten genutzt werden.

- **Dermatophyten:** Probe aus dem Randbereich des Herdes entnehmen, da dort die Erregerdichte am höchsten ist (→ Dermatophyten breiten sich zentrifugal aus)
- **Hefemykosen:** Bei der Pityriasis versicolor (S. 696) kann erregerhaltiges Material mittels Tesafilm aus der Läsion gewonnen werden, ansonsten mittels Feuchtabstrich.

Das gewonnene Material kann als Nativpräparat mit 15 % iger Kalilauge mikroskopisch auf das Vorhandensein von Pilzen untersucht werden. Ein Rückschluss auf die Spezies gelingt jedoch nicht. Die Anzucht wird auf speziellen Nährböden bei 37 °C durchgeführt. Im Mikroskop lässt sich die Pilzart oft anhand der Beurteilung von Farbe und Wuchsform bestimmen. Für weitere Differenzierung können Selektivnährböden eingesetzt werden.

Auch die Inspektion der Hautbefunde im **Wood-Licht** kann hinweisgebend sein: Die Herde bei Pityriasis versicolor fluoreszieren hellgelb. Hellgrüne Fluoreszenz tritt bei Trichophyton schoenleinii und einigen Microsporuminfektionen auf.

PHARMA

Pharmakotherapie: Die Therapie **lokaler** Befunde sollte nach Möglichkeit zunächst mit Topika z. B. als Creme oder Nagellack erfolgen. **Tab. 8.2** zeigt zur Verfügung stehende Substanzklassen. Zur systemischen Therapie werden Triazole wie **Itraconazol oder Fluconazol** (fungistatisch) oder **Allylamine** wie Terbinafin (fungizid) eingesetzt. Erstere wirken als Breispektrumantimykotikum gegen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze, Zweitere vorwiegend gegen Dermatophyten. Es ist sinnvoll, die systemische Behandlung mit lokalen Maßnahmen zu kombinieren.

8.4.2 Dermatophyten (Tinea)

Synonym: Fadenpilze

DEFINITION Keratinasehaltige Gruppe von Pilzen, die die oberen Hautschichten sowie Haare und Nägel befallen können. Die hervorgerufene Infektion wird Tinea genannt.

Tab. 8.2 Lokal anwendbare Antimykotika

Substanzklasse	Beispiele	Wirkspektrum
Azole	Clotrimazol, Ketoconazol	Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze, grampositive Bakterien
Pyridone	Cyclopirox	Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze, Bakterien
Allylamine	Terbinafin	Breitspektrumantimykotika
Morpholoine	Amorolfin	Breitspektrumantimykotika
Polyene	Amphotericin B, Nystatin	Hefen
Thiocarbamat	Tolnaftat	Dermatophyten

Einteilung: Ca. 30 Spezies aus 3 Erregerklassen können beim Menschen Infektionen hervorrufen:
- Trichophytum spp.
- Microsporum spp.
- Epidermophyton spp.

Die Krankheitsbilder werden nach ihrer Lokalisation unterteilt (s. u.).

Epidemiologie: Dermatophyteninfektionen treten weltweit auf. Die häufigsten Manifestationsformen sind der Fußpilz (ca. ⅓ der erwachsenen Bevölkerung) und der Nagelpilz (ca. 10 %).

Ätiologie: Die Erreger liegen intrazellulär in keratinhaltigen Zellen. Die Übertragung der Erreger kann von Mensch zu Mensch (**anthropophile** Erreger), über Tiere (**zoophile** Erreger) oder über die Erde (**geophile** Erreger) erfolgen. Die Ansteckung kann direkt oder über kontaminierte Oberflächen erfolgen. Anthropophile Erreger verursachen i. d. R. leichte, zoophile und geophile ausgeprägte und schwer zu therapierende Krankheitsbilder.

Die häufigsten Erreger sind **Trichophyton rubrum** (60–80 %) und **Trichophyton mentagrophytes** (10–20%). Letzterer wird v. a. von Haustieren übertragen (z. B. Meerschweinchen). Andere typische von Tieren übertragene Erreger sind Microsporum canis (v. a. von Katzen) und Trichophyton verrucosum (Rinder). Trichophyton tonsurans wird vorwiegend über Sportmatten übertragen (z. B. „Ringerpilz").

Feuchte Haut (Schwitzen, feuchtwarmes Klima, Okklusion) begünstigen das Auftreten einer Infektion.

MERKE Ausgeprägte Befunde sollten stets Anlass zur Suche nach einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz geben.

Klinik: Die Pilze können Haut (Epidermomykosen) und Haare (Trichomykosen) oberflächlich (Tinea superficialis) oder – durch Eindringen in die Haarfollikel – in der Tiefe (Tinea profunda) befallen. Eine systemische Manifestation tritt nicht auf.
- **Tinea superficialis:** Typisch sind scharf begrenzte, gerötete und schuppende, runde oder polyzyklische Herde, die sich zentrifugal ausbreiten (**Abb. 8.9 a**). Die größte Erregerdichte und stärkste Entzündungsreaktion finden sich im Rand des Herdes. Ein schubweise auftretender starker Juckreiz kann vorhanden sein.
- **Tinea profunda:** An den Haarfollikeln entwickeln sich pustulöse und stark entzündliche Herde; meist sind zoophile Pilze ursächlich.

Häufige Manifestationsorte sind:
- **Kopfhaut** (**Tinea capitis**): am häufigsten durch Microsporum canis (meist von Haustieren!) und Trichophyton mentagrophytes verursacht. Die befallenen Haare sind oft leicht herausziehbar oder brüchig (Abbrechen meist kurz oberhalb der Kopfhaut, **Abb. 8.9 b**). Je nach Tiefe des Befalls können oberflächlich runde, schuppige Plaques, aber auch tiefe eitrige, follikelgebundene Entzündungen (**Kerion Celsi**) vorliegen.
- **Bart** (**Tinea profunda barbae**): meist durch Trichophyton verrucosum und Trichophyton mentagrophytes verursachte pustulöse Entzündung des Haarschaftes.
- **Hände und Füße** (**Tinea pedis, Tinea manuum**): T. rubrum ruft meist die **Tinea manuum** (**Tinea palmoplantaris**), eine Verdickung und chronische Schuppung von Handflächen und Fußsohlen, hervor. Oft sind beide Füße, jedoch nur eine Hand betroffen. Bei der **Tinea pedis** (**Abb. 8.9 c**) sind die Interdigitalräume der Zehen mazeriert, während sich schubweise Bläschen bilden. Oft sind diese Läsionen zusätzlich bakteriell infiziert (Eintrittsstelle für Erysipel).
- **Nägel** (**Tinea unguium**): vorwiegend durch Trichophyton rubrum, Trichophyton interdigitale oder Epidermophyton floccosum hervorgerufen. In 90 % der Fälle liegt ein distal-lateral-subunguales Befallsmuster vor, außerdem kann der Nagel proximal-subungual oder superfiziell befallen sein. Sind sowohl der gesamte Nagel als auch die Nagelmatrix betroffen, spricht man von totaler Onychodystrophie. Die Nägel sind brüchig.
- **Körperoberfläche** (**Tinea corporis, Tinea faciei**): meist durch T. mentagrophytes, T. rubrum, R. interdigitale und M. canis verursacht. An den Extremitäten oder am Stamm entwickeln sich scharf begrenzte, runde und schuppende Herde, die teilweise girlandenförmig angeordnet sind. Das Zentrum kann abgeblasst sein, während der Rand verdickt erscheint. Meist lässt sich eine feine Schuppung nachweisen; Pusteln treten seltener auf.
- **Leisten- und Genitalregion** (**Tinea inguinalis**): Meist durch T. rubrum oder Epidermophyton floccosum hervorgerufene Infektion, die häufig Männer betrifft. Die geröteten Herde sind bogenförmig, teilweise schuppig und mit einem erhabenen Rand versehen. Oft besteht ein Juckreiz.

Mikrosporie: Eine Mikrosporie („Katzenpilz") tritt bei Kindern auf und ist durch eine sich rasch ausbreitende Tinea capitis et corporis gekennzeichnet. Da es sich i. d. R. um hochkontagiöse Erreger (Microsporum canis, Microsporum audouini) handelt, können in der Umgebung der Patienten (Schule, Kindergarten) Epidemien auftreten. Die Erkrankung ist meldepflichtig.



Abb. 8.9 **Tinea.** **a** Tinea corporis superficialis. **b** Tinea capitis superficialis. **c** Tinea pedis. [a: aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007; b und c: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Favus ist eine chronische, meist durch T. schönleinii hervorgerufene Trichomykose, die weltweit v. a. in Regionen mit niedrigem sozioökonomischem Status vorkommt. Typisch sind die an den Follikeln sichtbaren erregerhaltigen, übel riechenden Schuppenkrusten. Der langjährige Verlauf kann eine vernarbende Alopezie (S. 724) verursachen.

Komplikationen:

- **Tinea superficialis:** Erysipel (S. 686).
- **Tinea profunda:** vernarbende Alopezie (S. 724), bei gestörter zellulärer Abwehr: Granuloma trichophyticum Majocchi.

Diagnostik: Die Dermatophyten werden nach erfolgter Materialgewinnung (abgeschabte Haut, Fingernagelspan) sowohl mikroskopisch als auch kulturell nachgewiesen.

Therapie:

PHARMA

Dermatophyten müssen praktisch immer mit **Antimykotika** behandelt werden, da sie nicht spontan abheilen. Dabei ist **lokalen Präparaten** der Vorzug zu geben (z. B. Miconazol, Terbinafin, Ciclopiroxolamin), die entweder als Creme, Lösung oder Nagellack appliziert werden können. Bei ausgeprägter Entzündung kann zusätzlich auch ein Glukokortikoid verabreicht werden. Die **systemische Behandlung** ist vornehmlich bei Kindern mit Tinea capitis, bei Onchodystrophie, Tinea barbae sowie bei ausgedehnter Tinea corporis oder anderen schweren Verläufen erforderlich. Die Nagelmykose behandelt man für eine Dauer von ca. 2–3 Monaten, die restlichen Formen für etwa 4 Wochen.

Bei Haaren und Nägeln ist initial die Entfernug des mykotisch infizierten Materials sinnvoll (Rasur, atraumatische Nagelentfernung).

Werden zoophile Erreger gefunden, ist stets nach der Infektionsquelle (Haus- und Nutztiere) zu suchen, da diese das Erregerreservoir bilden und zu häufigen Rezidiven führen können. Auch Personen im näheren Umfeld sollten untersucht und ggf. behandelt werden.

Allgemeine vorbeugende Maßnahmen umfassen z. B. das Tragen von Badeschuhen im Schwimmbad oder eine sorgfältige Fußhygiene.

8.4.3 Hefemykosen

Synonym: Levurosen

DEFINITION Infektionen mit Sprosspilzen.

Einteilung: Klinische Relevanz haben insbesondere die Kandidosen, die Pityriasis versicolor und die Kryptokokkose. Meist sind Kleinkinder, alte Patienten und schwer kranke Patienten betroffen.

Epidemiologie: Die häufigsten oberflächlichen Mykosen sind die Infektionen mit Candida albicans (Soor). Pityriasis versicolor tritt in tropischen Regionen etwa 10-mal häufiger auf als in Deutschland.

Ätiopathogenese: Hefepilze kommen beim Gesunden in geringen Mengen in Mundschleimhaut, Gastrointestinaltrakt und Vagina ohne pathologische Bedeutung vor. Eine gestörte Standortflora (S. 662) oder eine Abwehrschwäche ermöglicht ihnen die rasche Vermehrung. Häufig handelt es sich um opportunistische Infektionen. Ursachen sind beispielsweise:

- Medikamenteneinnahme (Antibiotika, Glukokortikoide)
- endokrinologische Erkrankungen (Diabetes mellitus)

- Infektionen (v. a. HIV)
- Malignome
- angeborene Immundefekte
- Fettige Haut, vermehrtes Schwitzen und Immunschwäche begünstigen die Pityriasis versicolor.

Klinik:

Kandidose: Von einer **Kandida-Infektion** sind meist Mund- und Vaginalschleimhaut, die Windelregion und die feuchtwarmen Intertrigines (Leiste, submammär, Analfalte, Windelbereich) betroffen (**Abb. 8.10**). Die entstehenden erythematösen Herde sind scharf begrenzt, nässen und schuppen. Typisch sind Satellitenherde im Randbereich. Sie können mit Juckreiz und Brennen einhergehen. Der Mundsoor ist durch abstreifbare weiße Beläge gekennzeichnet (s. HNO S. 735), beim Vaginalsoor tritt ein krümelig-weißer Ausfluss auf (s. Gynäkologie S. 328). Ein Teil der Kandida-Spezies verursacht Onychomykosen.

Pityriasis versicolor wird durch die Myzelform von Malassezia furfur verursacht. An Schultern, Rücken, Oberarmen und im Nacken treten ovale, rötliche bis bräunliche, feinlammelär schuppende Maculae auf, die teilweise konfluieren (**Pityriasis versicolor rubra**). Bestreicht man die Herde mit dem Spatel, entsteht eine weiße Schuppe (Hobelspanphänomen). Nur manchmal jucken die Herde. Die **Pityriasis versicolor alba** ist von Depigmentierungen gekennzeichnet (**Abb. 8.11**). Histologie: Zwischen den Korneozyten liegen Hyphen und runde Hefezellen, wodurch ein Bild entsteht, das an „Spaghetti und Fleischklößchen" erinnert.



Abb. 8.10 Submammäre Kandidose. [aus Sterry, Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

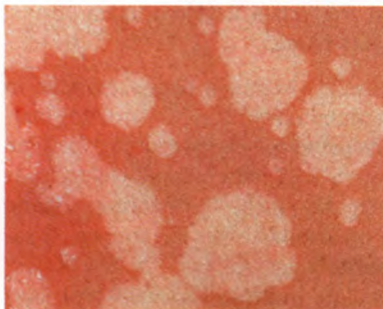


Abb. 8.11 Pityriasis versicolor alba. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Kryptokokkose: Opportunistische Infektion mit Cryptococcus neoformans, die durch einen schweren systemischen Verlauf gekennzeichnet ist (s. Infektionserkrankungen S. A548).

Komplikationen: Die Kandida-Infektion kann bei verminderter T-Zell-vermittelter Abwehr zur Sepsis mit Beteiligung von ZNS und inneren Organen führen.

Therapie:

- Therapie der ersten Wahl bei Candida-Infektionen sind die Triazole Itroconazol und Fluconazol, bei resistenten Erregern werden Azole (Voriconazol) eingesetzt.
- Bei der **Pityriasis versicolor** werden lokal z. B. Propylenglykol, Ketokonazol und Ciclopirox eingesetzt, bei schweren Infektionen erfolgt die Behandlung mit Itroconazol oder Fluconazol. Das Erregerreservoir sind i. d. R. Kopfhaut und Haare.
- Die Kryptokokkose wird mit Amphotericin B oder Fluconazol therapiert.

MERKE Zur Rezidivprophylaxe den Kopf mit antimykotikahaltigen Shampoos mitbehanden!

8.4.4 Schimmelmykosen

Hauptsächlich befallen Aspergillusarten (A. fumigatus, A. niger, A. terreus, A. nidulans, A. versicolor) den Menschen. Sehr selten können auch Infektionen mit Schwärzepilzen (Dermatiaceen) auftreten. Schimmelpilze können außerdem Allergien, Lebensmittelvergiftungen und Karzinome durch Mykotoxine auslösen. Schimmelmykosen stellen i. d. R. **oppurtunistische Infektionen** bei Immunschwäche dar. Die Erkrankungen treten selten auf.

Die Sporen können über Hautläsionen oder den Respirationstrakt eindringen. Zu Hautinfektionen kommt es beispielsweise nach Polytrauma oder großflächigen Verbrennungen. Der Erreger kann hämatogen gestreut werden und zu systemischen Manifestationen (ZNS, Niere, Lunge) sowie zu Sepsis und Multiorganversagen führen. Therapie der Wahl ist Amphotericin B.

8.5 Parasitäre Hauterkrankungen (Epizoonosen)

8.5.1 Erkrankungen durch Milben

Synonyme:

- Skabies: Krätze
- Trombidiose: Erntekrätze.

Ätiopathogenese: Erreger der Skabies ist die Milbe **Sarcoptes scabiei** (s. Mikrobiologie S. C635). Sie wird durch engen Körperkontakt übertragen (**sehr ansteckend**). Die Hautbefunde entstehen, wenn das Milbenweibchen Gänge in die Epidermis gräbt und dort seine Eier ablegt. Die Hauterscheinungen entwickeln sich erst nach einigen Wochen, wenn der Betroffene gegen die Milbenantigene sensibilisiert ist.

Die Trombidiose wird von **Trombicula autumnalis** (Herbstgrasmilbe) hervorgerufen, die auf Getreide, Gräsern und Weinstöcken lebt. Die Erkrankung tritt gehäuft im Sommer und Herbst auf (Erntezeit).

Klinik:

Skabies: Typische Prädilektionsstellen sind die **Intertrigines** und **Interdigitalräume** (**Abb. 8.12**) sowie der anogenitale, periumbilikale, inguinale, mamilläre und axilläre Bereich. Dort treten gerötete Milbengänge mit papulösem Hautausschlag auf. Eine Typ-IV-Reaktion gegen die Milbenantigene äußert sich als generalisiertes Exanthem mit Schwerpunkt an Oberschenkeln und Gesäß. Der Kopf bleibt dabei ausgespart (Ausnahme: Kopfbefall nur im Säuglingsalter). Fast immer tritt ein quälender Juckreiz auf, der sich insbesondere bei **Bettwärme** (nachts) verstärkt.

Trombidiose: An der Eintrittstelle bildet sich ein variabel ausgedehnter rötlich papulöser Ausschlag, der von einem starken Juckreiz begleitet ist.

Komplikationen: In die Kratzdefekte können Erreger eintreten und dort Superinfektionen hervorrufen. Durch engen Körperkontakt können sich weitere Personen anstecken.

Scabies norvegica (Borkenkrätze) ist der hochinfektiöse massive Milbenbefall bei Abwehrschwäche (HIV-Infektion, Alter) und Unterernährung. Er ist durch eine borkige, teilweise psoriasisartige Hautverdickung und Onychodystrophien gekennzeichnet.

Diagnostik: Die Diagnose stützt sich auf Anamnese, Klinik (typische Prädilektionsstellen, Juckreiz v.a. nachts) und – bei der Skabies – den dermatoskopischen oder histologischen Nachweis von Milbengängen, Parasiten und Eiern. Die Milbe sitzt dabei am Ende des Ganges.

Bei der „gepflegten Krätze" (**Scabies incognita**) besteht nur Juckreiz, ohne dass Hautveränderungen sichtbar sind. Sie tritt bei guter Hautpflege auf und ist meist schwieriger zu diagnostizieren.

Therapie: Für die Behandlung der Ektoparasitosen werden Permethrin (5 %-ige Creme, nachts auftragen, morgens abduschen, nach 1–2 Wochen erneut), Benzoylbenzoat oder Crotamiton (v.a. bei Kindern < 3 Jahren sowie Schwangeren) eingesetzt. Wichtig: Auch unter den Fingernägeln behandeln!



Abb. 8.12 **Skabiesbefall der Interdigitalräume.** [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Bei Scabies norvegica ist die systemische Therapie mit Ivermectin angezeigt.

Zur Rezidivprophylaxe sollte bei Scabies die benutzte Wäsche gründlich gewaschen (> 60 °C) bzw. ansonsten für > 4 Tage ins Freie gehängt werden. Enge Kontaktpersonen müssen mitbehandelt werden.

Die Thromboidose ist meist selbstlimitierend, ggf. Antihistaminika oder lokale Kortikosteroide. Dem Milbenbefall von Pflanzen wird mit Insektiziden vorgebeugt.

8.5.2 Lausbefall

Synonym: Pediculosis

Epidemiologie: Enger Kontakt und schlechte hygienische Verhältnisse begünstigen das Auftreten und die Ausbreitung von Lausbefall.

Von der Kopflaus sind v. a. Kinder betroffen. Kleine endemische Ausbreitungen (Kindergarten, Schule) treten gehäuft in der kälteren Jahreszeit auf (z. B. Austauschen von Kopfbedeckungen).

Ätiologie: Die wirtsspezifischen Läuse (Kopf-, Filz- und Kleiderläuse) werden von Mensch zu Mensch übertragen. Die flügellosen Insekten sind je nach Art zwischen 1,5–4 mm groß und legen ihre Eier (Nissen) an Haare oder in Kleider.

Erreger (s. Mikrobiologie S. C 635):

- Kopflaus: Pediculus humanus capitis
- Filzlaus: Phitrus pubis
- Kleiderlaus: Pediculus humanus corporis.

Klinik und Diagnostik: Die Läuse saugen Blut und verursachen heftigen Juckreiz.

Kopflaus (Pediculosis capitis): Am Kopf lassen sich die ansatznah fest am Haar haftenden Nissen sowie manchmal auch die Läuse selbst feststellen. Es besteht ein starker Juckreiz. Oft tritt im Nacken ein „Läuseekzem" auf (**Abb. 8.13**).



Abb. 8.13 **Pediculosis capitis.** An den Haaren haften Nissen. [aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

Filzlaus (Pediculosis pubis): Die Läuse werden in den meisten Fällen durch Geschlechtsverkehr übertragen; prädisponierend ist eine schlechte Hygiene. Sie befallen nicht nur das Schamhaar, sondern auch andere haartragende Areale, die ekkrine Schweißdrüsen enthalten (u. a. Augenbrauen, Wimpern, Achselhaare). Die Bissstellen imponieren bläulich (Hämatome, Tâches bleues) und jucken stark.

Kleiderlaus (Pediculosis vestimentorum): Sie kann nur in der Kleidung nachgewiesen werden. Die Haut zeigt i. d. R. streifige Kratzdefekte und teilweise ekzematöse Veränderungen.

Komplikationen: Die immunologische Reaktion auf den Befall kann eine Dermatitis auslösen. Aufgrund des starken Juckreizes und der daraus resultierenden Kratzdefekte treten häufig Superinfektionen (häufig durch Staphylokokken) und Schwellung der regionären Lymphknoten auf. Bei der Kopflaus ist diese Dermatitis im Nacken lokalisiert (Läuseekzem).

Übertragung von Krankheiten: Die Läuse sind Überträger des 5-Tage-Fiebers (Rickettsia quintana), des Flecktyphus (Rickettsia prowazeckii) und des europäischen Rückfallfiebers (Borrelia recurrentis, s. Infektionserkrankungen S. A 497).

Therapie:

PHARMA

Die Behandlung bei Kopfläusen erfolgt mit **permethrin- und allethrinhaltigen** Sprays, Shampoos oder Gelen. Die Nissen sollten mit **Essigwasser** gelöst und dann mit einem feinen Läusekamm ausgekämmt werden. Nach ca. 7–10 Tagen ist Kontrolle notwendig, evtl. muss die Behandlung wiederholt werden. Alternativ kann Malathion (sehr effektiv) angewandt werden.

γ-Hexachlorcyclohexan (Lindan) ist seit 2008 nicht mehr zugelassen.

Kleidung, Bettwäsche und Handtücher sollten bei 60 °C ausgewaschen oder alternativ für > 3 Tage in einer Plastiktüte fest verschlossen werden (→ Austrocknen der Läuse). Kinder dürfen nach der Erstbehandlung wieder den Kindergarten oder die Schule besuchen.

Bei Filz- und Kleiderlausbefall ist meist keine lokale Therapie notwendig, ein Ekzem kann kurzfristig mit topischen Steroiden behandelt werden. Bei Filzlausbefall können die Läuse mühsam mit einer Pinzette entfernt oder evtl. auch die Haare (bzw. Wimpern) abgeschnitten oder abrasiert werden; bei Kleiderläusen muss die Kleidung desinfiziert werden.

8.5.3 Flohbefall

Synonym: Pulikose

Epidemiologie: Flohbisse sind relativ häufig (Haustierhaltung). Die meisten Flohbisse werden durch Tierflöhe hervorgerufen (häufig Katzenfloh, auch Hunde-, Ratten- und Hühnerfloh; s. Mikrobiologie S. C 635). Der Menschenfloh (Pulex irritans) ist in Europa selten.

Ätiologie: Verschiedene Floharten können beim Menschen Stiche verursachen. Sie sind 1–3 mm groß, tragen keine Flügel und sind in der Lage zu springen. Die Eier der Flöhe sind in Staub zu finden.

Klinik: Flohbisse treten meist multipel in bedeckten Hautarealen auf. Es bildet sich eine stark juckende Quaddel, bei der durch Glasspateldruck eine zentrale Hämorrhagie sichtbar wird.

Therapie: Gegen den Juckreiz können Antihistaminika gegeben werden. Die Flöhe sollten durch insektizidhaltige Kleidungssprays, Waschen aller Textilien, die in Benutzung sind (Kleidung, Bettwäsche, Handtücher) bekämpft werden. Haustiere sollten prophylaktische Maßnahmen erhalten (z. B. Flohhalsband).

8.5.4 Wanzenbefall

Synonym: Cimikosen

Epidemiologie: Wanzen kommen in Europa nur selten vor. Stiche und Parasiten werden meist im Urlaub oder in Schlafräumen mit eher schlechten hygienischen Bedingungen erworben. In tropischen Regionen ist ein Wanzenbefall häufiger.

Ätiologie: Die Bettwanze (Cimex lectularius) lebt in Betten, Möbelritzen und Polstermöbeln und saugt nachts Blut.

Klinik: Gruppierte Wanzenstiche finden sich in unbedeckten Hautarealen. Es bilden sich Quaddeln (durch das Speicheldrüsensekret der Bettwanze) mit einem sichtbaren roten Punkt in der Mitte, die lange persistieren können.

In tropischen Ländern können Raubwanzen Überträger der Chagas-Krankheit sein.

Therapie: Eine Therapie ist i. d. R. nicht nötig, bei starken Symptomen können lokal Steroide oder Antihistaminika aufgetragen werden. Eine Beseitigung des Wanzenbefalls in Wohnräumen sollte durch einen Kammerjäger mit Insektiziden durchgeführt werden.

8.5.5 Larva migrans

Es handelt sich um eine tropische Parasitose, die i. d. R. von Ancylostoma (Hakenwurm), aber auch von Strongyloidesarten und Fliegenlarven hervorgerufen wird. Die Larva migrans tritt v. a. in Ostaftika, Südostasien und in Brasilien auf.

An der **Eintrittstelle** kommt es zunächst zu einer **juckenden Dermatitis**, von der sich ein **sichtbarer Gang** in variabler Geschwindigkeit ausbreitet. Er kann von Erythem, Papeln und Vesikeln begleitet sein. Die Eintrittsstelle neigt zur Superinfektion. **Therapeutisch** kann Tiabendazol lokal als Salbe unter Okklusion angewandt werden. Eine systemische Therapie mit Albendazol, Mebendazol oder Febendazol ist nur selten indiziert. Topische Glukokortikoide können bei starker Entzündungreaktion und Juckreiz erforderlich werden.

8.6 Sexuell übertragbare Krankheiten

Synonym: Sexually transmitted diseases (STD)

Wichtige bakteriell verursachte STDs sind Lues, Gonorrhö, Ulcus molle, das Lymphgranuloma venereum, das Granuloma inguinale sowie Infektionen mit Chlamydien. Häufige virale STDs sind HIV und Herpes genitalis. Näheres s. Infektionserkrankungen S. A 492.

9 Tumoren

9.1 Nävi

Synonym: Muttermal

DEFINITION Gutartige Vermehrung oder Verminderung von Hautzellen oder -bestandteilen als Ausdruck eines genetischen Mosaiks.

Man unterscheidet zwischen melanozytären Nävi und Hamartomen:

- **melanozytäre Nävi:** Sie sind am häufigsten, und nicht entlang der Blaschko-Linien angeordnet (S. 660). Der Dermatologie meint i. d. R. "Nävuszellnävi", wenn er von "Nävi" spricht.
- **Harmatome:** streifige Anordnung entlang der Blascho-Linien. Sie sind Ausdruck einer Störung in der embryonalen Entwicklung (Mosaikbildung infolge einer postzygotischen somatischen Mutation) und sind von Geburt an vorhanden, erreichen ihre volle Ausprägung aber erst mit zunehmendem Körperwachstum.

9.1.1 Melanozytäre Nävi

Synonym: Pigmentzellnävi, Nävuszellnävi (NZN)

DEFINITION Umschriebene, gutartige Vermehrung von Melanozyten, die als scharf begrenzte braune Flecken sichtbar werden.

Epidemiologie: Die Anzahl der bei jedem Menschen vorhandenen melanozytären Nävi variiert mit dem Hauttyp, der genetischen Disposition, der Sonnenlichtexposition und dem Alter. Die maximale Anzahl besteht meist im 2. und 3. Lebensjahrzehnt.

Ätiologie: Melanozytäre Nävi können kongenital vorhanden sein oder erworben werden. Man unterscheidet zwischen **epidermalen** und **dermalen** melanozytären Nävi.

Diagnostik: Die Nävi werden makroskopisch, dermatoskopisch und in Zweifelsfällen histopathologisch beurteilt. Ein Teil der malignen Melanome entsteht aus vorher vorhandenen Nävi, daher ist die regelmäßige Kontrolle vorhandener Läsionen und von Neubildungen erforderlich.

MERKE Man beurteilt Nävi anhand der Regelmäßigkeit von Farbe, Symmetrie, Erhabenheit, Begrenzung und Form (**ABCD-Regel**). Bei auffälligem Aussehen sollte eine Exzision zur Abklärung erfolgen.

Therapie: Verlaufskontrolle und Dokumentation der einzelnen Befunde. Kleine kosmetisch störende Nävi können exzidiert werden, bei nichtoperablem Befund (z. B. Naevus Ota, s. u.) kann eine kosmetische Abdeckung mit Camouflage-Make-up erfolgen. Auffällige Nävi sollten exzidiert und histologisch beurteilt werden.

MERKE Die Exzision sollte immer vollständig und ohne vorherige Biopsie erfolgen (Gefahr der Metastasierung bei Malignität).

Epidermale melanozytäre Nävi

Ursächlich kann sowohl eine Vermehrung der basal gelegenen Melanozyten als auch eine vermehrte Melaninproduktion sein. Zu den epidermalen melanozytären Nävi zählen:

- **Sommersprossen** (Epheliden): Sie treten vor allem bei den Hauttypen I und II (S. 660) auf. Es handelt sich um zahlreiche, bereits in der Kindheit bestehende, hellbraune Maculae. Sie entstehen durch vermehrte Aktivität der Melanozyten (keine Vermehrung) und sind an lichtexponierten Arealen besonders ausgeprägt. Strenggenommen handelt es sich um keinen Nävus, sondern um eine Pigmentstörung.
- **Café-au-lait-Fleck** (Naevus pigmentosus): typisch gefärbte (Name!), regellos am Körper auftretende Maculae, die bis zu mehreren Zentimetern groß sind (**Abb. 9.1 a**). Sie sind meist angeboren, bei mehr als 5 Herden sollte die Abklärung einer Neurofibromatose (s. Pädiatrie S. 579) erfolgen.
- **Lentigo simplex** (Lentigo benigna): 1–3 mm große, hell- bis dunkelbraune Makula (Frühstadium eines Junktionsnävus, s. u.), die überall am Körper, meist ab dem Kindesalter, auftreten kann. Ursache ist eine Hyperplasie der Melanozyten, wobei kein Zusammenhang mit Sonnenlichtexposition besteht. Lentiginosen sind verschiedene Syndrome (z. B. Peutz-Jeghers-Syndrom [s. Neoplastische Erkrankungen S. A 622), bei denen sie gehäuft auftreten.
- **Lentigo senilis** (Altersfleck, Lentigo solaris): Ab dem mittleren Lebensalter auf lichtexponierter Haut zuneh-

mend auftretende Maculae, die braun und scharf begrenzt sind.
- **Sonderformen:**
  - **Naevus spilus:** gutartiger Café-au-lait-Fleck mit (meist später entstehenden) kleinen, nestförmigen Einsprengungen von Pigmentzellen (**Abb. 9.1b**)
  - Becker-Nävus (Melanosis naeviformis): mehrere Zentimeter große, gutartige flächige Hyperpigmentierung mit einer Hypertrichose, die typischerweise in der Pubertät auftritt (hormonabhängig). Sie kann spontan oder nach Verletzungen auftreten und ist häufig an der Schulter lokalisiert.

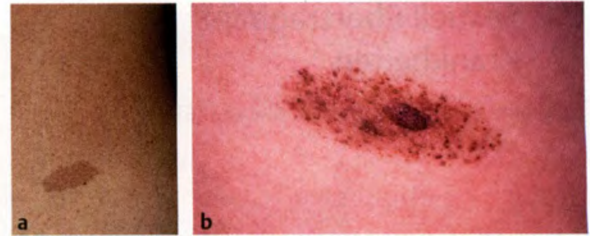


Abb. 9.1 Epidermale melanozytäre Nävi. a Café-au-lait-Fleck. **b** Naevus spilus. [a: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011; b: aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

Dermale melanozytäre Nävi

Die Melanozyten sind vermutlich während der Embryonalentwicklung im Korium verblieben und nicht bis in die Epidermis gewandert. Die Nävi erscheinen **blau** (Tyndall-Effekt: Das Licht wird an kolloidalen Strukturen gebrochen, Melanin ist in der Dermis eingelagert). Dermale melanozytäre Nävi sind:
- **Mongolenfleck** (**Abb. 9.2**): sakral gelegene graublaue, unscharf begrenzte Hyperpigmentierung, die Rücken und Gesäß miteinbeziehen kann und bei 90–100 % der Neugeborenen mongolischer Ethnien sichtbar ist. Der Mongolenfleck bildet sich im Laufe der Kindheit zurück.
- **Naevus fusco-coeruleus**: Blauschwarze, unregelmäßig begrenzte Maculae, die klassischerweise bei Asiaten auftreten. Bei Auftreten im Versorgungsgebiet des 1. und 2. Astes des N. trigeminus (meist unilateral, teilweise auch Hyperpigmentierung der Skleren und Konjunktiven) wird er als **Naevus Ota** bezeichnet, im Bereich der Schulter als **Naevus Ito**.
- **Naevus coeruleus** (blauer Nävus): bis zu 2 cm große, knotige, blaue bis blauschwarze Nävi, die überall auftreten können. Dermatoskopisch zeigt sich eine flächige Blaufärbung.



Abb. 9.2 Mongolenfleck. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]



Abb. 9.3 Halo-Nävus. [aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

Gewöhnliche melanozytäre Nävi

Sie bestehen aus sog. **Nävuszellen**, die eine Sonderform der Melanozyten darstellen. Nävuszellnävi haben die typischen Zellausläufer und die Fähigkeit, produziertes Melaninpigment abzugeben, verloren. Man unterscheidet 3 Typen:
- **Junktionstyp:** Nävuszellen zwischen Epidermis und Dermis. Klinisch imponiert eine kleine, fleckförmige bis papulöse, hell- bis dunkelbraune Hyperpigmentierung, die homogen und scharf begrenzt ist.
- **Compound-Typ:** Nävuszellen vermehrt dermal. Der Nävus zeigt eine zerklüftete Oberfläche und ist teilweise behaart.
- **dermaler Typ:** Nävuszellen ausschließlich in der Dermis. Häufig behaart und pigmentärmer.

Zu den Sonderformen zählen:
- **dysplastischer Nävus** (atypischer Nävus): Sie bilden morphologisch eine Zwischenstufe zwischen typischen Nävi und dem malignen Melanom. Insbesondere die Abgrenzung zu dessen Frühstadien ist oft schwierig, weshalb eine Exzision und histopathologische Beurteilung zur Abgrenzung erfolgen sollte. Typisch für dysplastische Nävi sind ihre bizarre Form mit unregelmäßiger Begrenzung, ihre veränderte Farbe (Brauntöne, Rosa), ihre Größenzunahme und ihre zentrale Erhebung bzw. periphere Abflachung (ABCDE-Regel, **Tab. 9.1**). Histopathologisch erkennt man disseminierte Melanozyten, Mitosen, Kernatopien und dermale Entzündungsreaktion.
- **Spitz-Nävus** (Spindelzell-, Epitheloidzellnävus): solitäre Nävi, die meist bei Kindern auftreten und gutartig sind. Histologisch lassen sich melanomähnliche polymorphe Spindelzellen erkennen.
- **kongenitaler Riesenpigmentnävus** (Naevus pigmentosus et pilosus): flächige Hyperpigmentierung von > 20 cm Durchmesser, die häufig behaart ist und zur malignen Entartung neigt. In 10–40 % der Fälle entstehen daraus maligne Melanome.
- **Halo-Nävus** (Sutton-Nävus, **Abb. 9.3**): hyperpigmentiertes Areal mit darumliegendem depigmentiertem Saum. Auftreten häufig im Jugendalter.

Tab. 9.1 Differenzialdiagnose typischer Nävi, atypischer Nävus und Melanom

	typischer Nävus	atypischer Nävus	Melanom
Asymmetrie	rund	oval, teilweise bizarr	asymmetrisch
Begrenzung	regelmäßig, scharf	unregelmäßig, unscharf	polyzyklisch, unscharf
Colorit/Farbe	variabel, eher helle und mittlere Brauntöne	meist helle und mittlere Brauntöne, Rosa	inhomogene Pigmentierung, schwarze Färbung möglich
Durchmesser	< 6 mm	mittelgroß, 5–12 mm	> 6 mm
Erhabenheit	keine	zentrale Erhebung, Abflachung in die Peripherie	Wachstum, knotige Areale
Verlauf	im Erwachsenenalter keine Veränderung, keine Blutungen	auch im Erwachsenenalter Vergrößerung, keine Blutung	rasches Wachstum und Veränderung von Form und Oberfläche, Blutungen
			

(links und rechts: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011; Mitte: aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010)

9.1.2 Epidermale Nävi und Talgdrüsennävi

Synonyme:
- epidermaler Nävus (EN): Naevus verrucosus
- Talgdrüsennävus: Naevus sebaceus

Epidemiologie: Epidermale Nävi haben eine Prävalenz von etwa 1:1000, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Talgdrüsnnävi sind weniger häufig.

Ätiologie: Angeborene embryonale Fehlbildung. Beide Nävi können angeboren sein oder sich in der Kindheit bzw. im jungen Erwachsenenalter entwickeln. Beim Talgdrüsennävus handelt es sich um ein Hamartom epithelialer Gewebe mit besonders prominenten Talgdrüsen.

Klinik:
Epidermale Nävi: Streifenförmige, hyperkeratotische und teilweise verrukös (höckerig bis zerklüftet) wachsende Herde. Sie sind hautfarben oder braun und können solitär oder (z. T. entlang der Blaschko-Linien angeordnet) multipel – meist an Gesicht und Hals oder den Armen – auftreten.

Sonderformen sind:
- ILVEN: inflammatorischer linearer verruköser epidermaler Nävus mit Juckreiz
- epidermiolytischer EN
- EN der Mundschleimhaut („white sponge").

Nävi sebacei: Die Herde sind scharf begrenzt und bestehen meist aus pflastersteinartig angeordneten perlenförmigen Knötchen. Diese können im Verlauf verrukös oder filiform wachsen und sind vulnerabel. Sie treten bevorzugt im Gesicht und an der Kopfhaut auf. Ihre Farbe kann (auch innerhalb eines Herdes) von hautfarben, rötlich bis zu grau-gelben Arealen variieren.

Komplikationen: Aus beiden Erkrankungen kann sich ein Basaliom entwickeln. Talgdrüsennävi können zu etwa 25 % auch zu Plattenepithelkarzinomen entarten. Nävi sebacei der behaarten Kopfhaut gehen i. d. R. mit einer (vernarbenden) Alopezie einher.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt bei beiden Hauttumoren klinisch, und kann evtl. durch Histologie gesichert werden.

PATHO
- **epidermale Nävi:** Es besteht eine Akanthose und teilweise eine Orthohyperkeratose, die Papillarkörper sind verlängert. Beim ILVEN ist ein lymphozytäres Entzündungsinfiltrat sichtbar, der epidermiolytische EN zeigt eine Epidermiolyse.
- **Talgdrüsennävi:** Unter teilweise hyperplastischer Epidermis liegen ballenförmig vergrößerte Talgdrüsen. Die Haarfollikel sind atroph.

Therapie:
- **Epidermale Nävi** werden chirurgisch, mit Laser oder Kryotherapie abgetragen.
- **Talgdrüsennävi** können sich spontan zurückbilden, eine operative Entfernung ist bei exophytischem Wachstum angezeigt.

9.1.3 Gefäßnävi (Naevus flammeus) und Hämangiom

Synonym:
- Naevus flammeus: Feuermal
- Hämangiom: Blutschwamm

Naevus flammeus

Die Gefäßnävi sind meist angeboren und können symmetrisch (median) oder asymmetrisch (lateral) angelegt sein. Ursache sind dauerhaft dilatierte (z. B. durch fehlende sympathische Innervation) oder fehlangelegte Kapillargefäße bzw. postkapilläre Venolen. Laterale Nävi können auch im Rahmen angiodysplastischer Syndrome auftreten.



Abb. 9.4 Naevus flammeus im Kindesalter (Storchenbiss). [aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

Nävi flammei zeigen sich scharf begrenzt mit variabler Größe (Ausdehnung über große Hautareale möglich) und können von **hell-** bis **dunkelroter** Farbe sein. Sie können mit dem Glasspatel weggedrückt werden. Mediane Nävi sind häufig („Storchenbiss", **Abb. 9.4**) und finden sich bevorzugt im Nacken und an der Stirn. Sie haben eine hohe Spontanheilungsrate und zeigen keine Assoziation zu weiteren Fehlbildungen. Laterale Nävi sind häufig in einem Trigeminussegment lokalisiert und imponieren mit zunehmendem Lebensalter kugelig. Außerdem sind sie mit weiteren Fehlbildungen assoziiert. Die Therapie erfolgt bei kosmetischer Beeinträchtigung mit dem Farbstofflaser.

Hämangiome

Hämangiome sind angeboren oder entstehen während der frühen Kindheit als relativ häufig auftretende, **benigne Kapillarneubildungen**. Näheres s. Neoplastische Erkrankungen S. A583.

9.2 Benigne Tumoren

9.2.1 Zysten

Ätiologie: Zysten können angeboren oder erworben sein. Bei den erworbenen Zysten unterscheidet man funktionelle von traumatisch bedingten Formen. Zysten sind im Gegensatz zu Pseudozysten von Epithel ausgekleidet. Ihre Größe ist sehr variabel.

Die wichtigsten dermalen Zysten sind:

- Epidermalzyste: Folge traumatischer Verlagerung epidermalen Materials in die Dermis (z. B. Stichverletzungen, Operationen)
- Milie
- Tricholemmalzyste/Atherom/Grützbeutel
- Dermoidzyste
- Steatokystom.

Klinik: Die Einschlussräume können je nach enthaltenem Material eine weiche (Atherom) bis sehr feste Konsistenz (Epidermalzyste) haben. Ihre Größe ist sehr variabel. Milien treten vor allem im Gesicht auf, Atherome in fettigen Hautgebieten.

Komplikationen: Besteht eine Verbindung zwischen Zysteninnerem und Hautoberfläche (Manipulation!), kann eine Infektion auftreten (v. a. Staphylo- oder Streptokokken).

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Histologisch bestehen folgende Befunde:

- **Epidermoidzyste:** epidermaler Aufbau der Zystenauskleidung. Die abgestoßenen Hornschichten liegen zwiebelschalenartig angeordnet.
- **Milie:** je nach Lage Auskleidung mit Epidermis oder Schweißdrüsenepithel, zentrale zwiebelschalenartige Hornlamellen.
- **Trichilemmalzyste (Atherom):** Aufbau der Zystenauskleidung ähnlich dem Epithel der Haarwurzelscheide (ohne Stratum granulosum). Inhalt fettig, teilweise verkalkt.
- **Dermoidzyste:** Auskleidung mit Epidermis oder Haarwurzelepithel, teilweise Drüsenanteile. Inhalt verschieden (Fett, Horn, Haare, selten Zähne oder Knochen).
- **Steatokystom:** Auskleidung mit talgdrüsenzellhaltigem Epithel.
- **Keratoakanthom:** S. 710.

Therapie: Bei den meisten Zysten erfolgt die Exzision oder Eröffnung und Entleerung des Zytseninhalts. Aufgrund der Rezidivgefahr müssen Trichilemmalzysten vollständig (mit der Hülle) entfernt werden.

9.2.2 Fibrome

Synonyme:

- hartes Fibrom: Histiozytom, Fibroma durum
- weiches Fibrom: Fibroma molle

DEFINITION Gruppe gutartiger Bindegewebstumoren der Haut, die mit benignen, lokal invasiven Bindegewebsproliferationen einhergehen.

Epidemiologie und Ätiologie: Fibrome treten häufig auf. Man unterscheidet weiche Fibrome, diese sind oft mit Übergewicht, Diabetes und Schwangerschaft assoziiert, und harte Fibrome, welche häufig posttraumtisch aufgrund einer Fibroblastenproliferation und gesteigerter Kollagensynthese entstehen.

Klinik: Prädilektionsstellen für das **weiche Fibrom** (**Abb. 9.5**) sind Augenlider, Leistenregion, Axillen, Hals, Nacken und das Gesäß. Gestielte Fibrome werden als **Fibromata pendulantes** bezeichnet. Sie können ein gelapptes Aussehen haben. Komplikation: Stieldrehung mit schmerzhafter Infarzierung.

Harte Fibrome können hautfarben bis bräunlich sein. Sie sind oft an den Extremitäten nach Hautläsionen (z. B. Insektenstiche) zu finden. Durch seitliche Kompression kommt es zu einer zentralen Einziehung (Dimple-Phäno-



Abb. 9.5 Weiches Fibrom. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

men). Histiozytäre Hämosiderinablagerungen können als Braunfärbung des gesamten oder des äußeren Fibroms sichtbar sein.

Sonderformen:

- Elastofibromata dorsi: derbe elastische Bindegewebstumoren am Rücken
- Angiofibrome: gefäßreich
- perifollikuläre Fibrome: v. a. an Rücken und Armen.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt klinisch und histopathologisch.

PATHO

- **Fibroma molle:** lockere, polypoide Bindegewebsproliferation, teilweise mit zahlreichen Gefäßen. Hautanhangsgebilde sind nicht im Gewebe enthalten. Manchmal können Fettzellen eingelagert sein (Fibrolipom).
- **Fibroma durum:** epidermale Hyperplasie mit Fibroblasten und Fibrozyten, teilweise mit (in Histiozysten) eingelagertem Fett und Hämosiderin.

Therapie: Eine Therapie ist aufgrund der Symptomlosigkeit und Gutartigkeit oft nicht nötig. Die Abtragung eines Fibroma pendulans kann mittels Scherenschlag erfolgen.

9.2.3 Seborrhoische Keratose

Synonym: Alterswarze, Verruca seborrhoica senilis

Epidemiologie und Ätiologie: Die seborrhoische Keratose ist die **häufigste Neoplasie** der Haut. Sie ist **harmlos**. Auftreten und Anzahl nehmen im Alter zu. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Es besteht kein maßgeblicher Zusammenhang mit einer Sonnenlichtexposition.

Klinik: Prädilektionsstellen sind das Gesicht, der Oberkörper, die Unterarme und der Handrücken. Die seborrhoische Keratose kann unterschiedlich aussehen (flach, verrukös, gestielt) und auch in ihrer Größe stark variieren. Häufig zeigt sich eine breitbasig aufsitzende, scharf begrenzte Verdickung der Epidermis (Akanthose) von hellbrauner bis schwarzer Farbe (**Abb. 9.6**). Die einzelnen Befunde sind oft oval und Millimeter bis Zentimeter groß und haben eine glatte, fettig wirkende Oberfläche. Dermatoskopisch sind **Hornperlen** (Pseudohornzysten) und pseudofollikuläre Öffnungen erkennbar. Es gibt eine exo- (himbeerartige Felderung, zerklüftete Oberfläche) und endophytische (kaum Dickenwachstum) Variante. Eine Sonderform ist die nichtpigmentierte und raue Stukkokeratose.

Komplikationen treten praktisch nicht auf, eine maligne Entartung erfolgt nie. Nach Verletzungen können die Keratosen bluten oder einen Eintritt von Erregern ermöglichen. Eine mechanische Irritation kann die klinische Abgrenzung zu malignen Tumoren erschweren.

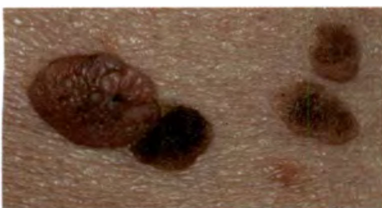


Abb. 9.6 Seborrhoische Keratose. [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt i. d. R. anhand des klinischen Bildes (scharfe Abgrenzung zur Umgebung); bei schwer abgrenzbarem Befund ist evtl. eine Histologie erforderlich.

PATHO

Exophytische oder endophytische Epithelproliferation (oftmals besteht eine Verwirbelung der Zellschichten), hyperkeratotische Akanthose, melanozytäre Hyperpigmentierung. Teilweise sind Hornperlen und adenoide Proliferationen sichtbar.

Therapie: Bei mechanischer oder kosmetischer Beeinträchtigung Abtragung des Befundes in Lokalanästhesie.

9.2.4 Keloide

DEFINITION Überschießendes Narbengewebe nach Verletzungen oder Operationen über das Verletzungsareal hinaus.

Ätiologie und Klinik: Keloide treten v. a. bei Narben nach Verbrennungen und Infektionen auf. **Prädilektionsstellen** sind der obere Rumpf, Hals und das Kinn. Klinisch imponieren hautfarbene bis rötliche Plaques, die die eigentliche Narbenregion überragen. Teilweise sind sie spritzerartig und haben Ausläufer. Teleangiektasien können sichtbar sein. Einige Wochen nach der Verletzung beginnt zunächst ein Juckreiz, die Narbe ist durch Hyperämie erythematös. Anschließend beginnt ein bindegewebiges Dickenwachstum, was über Monate bis Jahre fortschreiten kann und zu einem mittelgradig derben Narbenareal führt. Schmerzen und Juckreiz können begleitend auftreten.

Komplikationen: Ausgedehnte und gelenknahe Herde können zu Narbenkontrakturen führen, Körperöffnungen einengen oder kosmetisch beeinträchtigen.

Diagnostik: Die Diagnose kann klinisch gestellt werden.

PATHO

Der histologische Befund zeigt unregelmäßig angeordnete Fibroblasten und Kollagen (→ Bei normalem Narbengewebe sind diese und die ihnen synthetisierten Kollagene parallel zur Epidermis in ein myxoides Stroma eingebettet). Das Kollagen ist ballenartig eingelagert.

Therapie: Druckverbände, lokal applizierte Glukokortikoide (extern oder lokal injiziert), Röntgenweichbestrahlung, Laserbehandlung, Kryotherapie sowie silikonhaltige Gele und Pflaster können eine Progression aufhalten. Bei Kontrakturen oder kosmetischer Beeinträchtigung ist eine operative Entfernung möglich. In ⅓ der Fälle bildet sich anschließend neues Keloid, das Therapieergebnis ist insgesamt meist nicht zufriedenstellend.

9.2.5 Lipom

Häufiger Tumor, der vom subkutanen Fettgewebe ausgeht. Lipome treten bevorzugt an den Schultern und Oberschenkeln auf und fühlen sich prall elastisch an. Beschwerden bestehen meist keine. Bei Schmerzhaftigkeit sollte der Tumor entfernt werden.

9.3 Präkanzerosen

9.3.1 Aktinische Keratose

Synonym: senile Keratose, Solarkeratose

DEFINITION Meist multifokal auftretendes Carcinoma in situ der Epidermis auf chronisch lichtgeschädigter Haut.

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt bei Patienten mit heller Haut (Typ I und II) nach dem 50. Lebensjahr auf. Männer sind häufiger betroffen, da sie berufsbedingt häufig stärker und über Jahrzehnte dem Sonnenlicht ausgesetzt sind (z. B. Landwirtschaft, Straßenbau, Gärtnerei).

Ätiologie: Die **UVB-Strahlung** ruft irreparable DNA-Schäden (meist im Telomerase- oder p53-Gen) hervor, welche nach etwa 10–20 Jahren zur Entwicklung atypischer Zellen führen. Albinismus, Immunsuppression, eine hohe kumulative UVB-Bestrahlung sowie das Leben in Regionen mit hoher UV-Belastung stellen besondere Risikofaktoren dar.

Klinik: Betroffen sind vorwiegend Hautregionen, die dem Sonnenlicht besonders ausgesetzt sind (z. B. Wangen, Nase, Ohren, Stirn, Glatze, Handrücken).

Die Haut wirkt zunächst flach aufgeraut, gerötet und teilweise atroph. Die runden, mehrere Millimeter großen, hautfarbenen Herde sind scharf und unregelmäßig begrenzt (**erythematöser Typ**). Die **Hyperkeratose** ensteht im weiteren Verlauf. Sie haftet fest und verleiht der Läsion nach langjährigem Bestehen ein bräunliches, kalkspritzerartiges und höckeriges Aussehen (**keratotischer Typ**). Die Herde sind nicht schmerzhaft und im fortgeschrittenen Stadium leicht verletzlich. Im Spätstadium kann sich darüber hinaus ein hornartiger Auswuchs entwickeln (**Cornu-cutaneum-Typ**).

Die lichenoide aktinische Keratose geht mit solitären, leicht erhabenen Papeln einher und entspricht einer Entzündung.

Komplikationen: In 10–20 % der Fälle entstehen Plattenepithelkarzinome, nie jedoch Basalzellkarzinome.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt anhand der Histopathologie.

PATHO Anstelle der epidermalen Keratinozyten befinden sich Proliferate **atypischer Zellen** (basale Kernatypien) bei teilweise aufgehobener Zellschichtung, aber intakter Basalmembran. Abhängig vom Verhältnis zwischen Proliferation und Nekrose können hypertrophe und atrophe Regionen vorhanden sein. Außerdem besteht meist eine ortho- und parakeratotische Hyperkeratose.

Therapie: Essenziell ist die präventive Anwendung geeigneter UV-Schutzmittel.

Einzelne Läsionen sollten durch **Kürettage**, Laser oder kryochirurgisch abgetragen werden. Außerdem können bei multiplen Veränderungen die photodynamische Therapie (S. 664) oder die topische Anwendung von Zytostatika (5-Fluorouracil), Imiquimod (5 %-ige Aldara-Creme) oder Diclofenac (Solaraze-Gel) Einsatz finden. Bei **großflächigem Befall** (Feldkanzerisierung) muss häufig ein **multimodaler Therapieansatz** erfolgen, zudem kann eine Dermabrasion durchgeführt werden.

9.3.2 Morbus Bowen und Erythroplasie Queyrat

DEFINITION Meist solitär auftretende, obligate Präkanzerose der Epidermis, die in ein invasives Bowen-Karzinom übergehen kann. Auf der Schleimhaut wird diese Erkrankung als Erythroplasie Queyrat bezeichnet.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Erkrankung tritt am häufigsten jenseits des 60. Lebensjahres. Männer sind etwas häufiger betroffen. Der Morbus Bowen (MB) ist wesentlich seltener als die aktinische Keratose und tritt bei allen Hauttypen auf.

Verschiedene Ursachen können zur Entwicklung eines MB führen:

- UV-Schädigung
- chemische Karzinogene
- chronische HPV-Infektion (HPV 16 und 18).

Klinik:

Morbus Bowen: Das Auftreten ist nicht auf lichtexponierte Hautareale beschränkt, v. a. der Rumpf und die distalen Extremitäten sind betroffen. Morphologisch lassen sich ein bis mehrere Zentimeter große, polyzyklische Läsionen erkennen, die scharf und unregelmäßig begrenzt und von hellroter bis bräunlicher Farbe sind. Die Oberfläche ist eher samtig, eine variable Schuppung kann auftreten. Die Läsion wächst zuerst oberflächlich, später invasiv.

Erythroplasie Queyrat: Läsionen treten meist solitär auf. Sie sind erythematös, erosiv, scharf und leicht verletzlich. Typischerweise ist das äußere Genitale betroffen, seltener die Binde- oder Mundschleimhaut.

Komplikationen: Nach jahrelangem Verlauf ohne Therapie entwickelt sich häufig ein invasiv wachsendes Bowen-Karzinom. Es metastasiert lymphogen und hat eine eher schlechte Prognose. Die Erythroplasie Queyrant entartet häufiger als der Morbus Bowen (ca. 10–40 %).

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des histologischen Befundes gestellt.

PATHO Es bestehen ausgeprägte Kernpolymorphien, reichlich Mitosen und Riesenzellen (Clumping-Zellen). Das Stratum corneum ist hyperkeratotisch und die Epidermis insgesamt verbreitert (Akanthose).

Therapie: Therapie der Wahl ist die chirurgische **Exzision** der Läsion mit Kontrolle der Schnittränder. Auch die photodynamische Therapie (S. 664) sowie die lokale Anwendung von 5-FU oder Immiquimod sind möglich.

9.3.3 Bowenoide Papulose

Synonym: pigmentierte Penis-, Vulvapapeln

Durch die HPV-Hochrisikotypen 16, 18, 31 oder 33 verursachte Infektion der Genitale, die durch flache, rotbrau-

ne, wenige Millimeter große Papeln mit samtiger Oberfläche gekennzeichnet ist. Sie tritt am häufigsten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf und kann maligne entarten (Penis- bzw. Vulvakarzinom). Prädilektionsstellen sind der Penis, die Vulva und die perianale Haut. Der histopathologische Befund entspricht dem des Morbus Bowen.

9.3.4 Lentigo maligna

Synonym: Morbus Dubreuilh, melanotische Präkanzerose

DEFINITION Auf lichtgeschädigter Haut entstehende melanozytäre neoplastische Proliferation in der Epidermis (In-situ-Melanom).

Epidemiologie und Ätiologie: Die Erkrankung tritt meist nach dem 50. Lebensjahr auf; Männer erkranken doppelt so häufig wie Frauen. Zu den Risikofaktoren zählen langjährige Sonnenlichtexposition und ein heller Hauttyp.

Klinik: An lichtexponierten Hautgebieten finden sich hell- bis dunkelbraune oder schwarze, unregelmäßig und unscharf begrenzte Maculae mit verschiedenfarbigen Anteilen. Sie sind bis zu mehreren Zentimetern groß, wachsen langsam und können Ausläufer bilden. Je größer der Herd, desto inhomogener ist i. d. R. auch seine Farbe. Dermatoskopisch ist ein unregelmäßiges Pigmentnetz erkennbar. Die Lentigo maligna breitet sich horizontal aus. Knotige Anteile sind Anzeichen für ein Tiefenwachstum und dem damit verbundenen Übergang in ein malignes Melanom.

Diagnostik: Die Diagnose erfolgt klinisch, gesichert durch die Histologie.

PATHO In der Basalschicht der Epidermis ist eine meist einschichtige, bandartige Vermehrung von teilweise atypischen Melanozyten sichtbar. Die Dermis ist nicht befallen.

Therapie: Die Therapie besteht in der **Exzision** mit Kontrolle der Wundränder. Bei Inoperabilität (z. B. sehr alte Patienten, ungünstige Lokalisation) kann – solange sich noch kein Melanom entwickelt hat – mit Laser, Kryotherapie und Röntgenbestrahlung therapiert werden.

PHARMA Ein Therapieversuch mit dem extern applizierten Immunmodulator **Imiquimod** (Induktor von Zytokinen) ist bei inoperablem Befund ebenfalls möglich.

9.4 Maligne Hauttumoren

9.4.1 Plattenepithelkarzinom

Synonym: Spinaliom, spinozelluläres Karzinom, Stachelzellkarzinom

Epidemiologie: Das Spinaliom ist der zweithäufigste maligne Hauttumor mit 50–100 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner im Jahr; Inzidenz steigend. Männer sind häufiger als Frauen betroffen (höhere Exposition gegenüber Risikofaktoren), allerdings steigt auch die Inzidenz bei den Frauen. Spinaliome treten ab dem 40. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt auf.



Abb. 9.7 Plattenepithelkarzinom. a Lippenkarzinom. **b** Karzinom an der Stirn. [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Ätiologie: Das Plattenepithelkarzinom entwickelt sich regelmäßig aus unbehandelten aktinischen Keratosen (S. 704) und anderen In-situ-Karzinomen (z. B. Morbus Bowen, Erythroplasie Queyrat). Weitere prädisponierende Läsionen sind:
- Narben: nach Verbrennungen und Erfrierungen, Lichen sclerosus et atrophicans, Lupus vulgaris, Radioderm
- chronische Hauterkrankungen: chronisch-entzündliche, chronisch-degenerative, Ulcus cruris
- Hautareale mit dauerhafter mechanischer Irritation.

Zu den **Risikofaktoren** zählen Sonnenlichtexposition (z. B. Landarbeit, Straßenbau), Röntgenbestrahlung, chemische Noxen (Arsen, Teer, Mineralöle, Kohlenwasserstoffe), heller Hauttyp, chronische HPV-Infektion und Immunsuppression (HIV, Lymphom, immunsuppressive Therapie).

Klinik: Spinaliome treten insbesondere an **sonnenlichtexponierten Hautarealen** auf (**Abb. 9.7**). In 90 % der Fälle ist das Gesicht betroffen, davon wiederum am häufigsten die Unterlippe (Tabakrauch, Sonnenlicht). Weitere Prädilektionsstellen sind Hände und Unterarme (chemische Noxen, Röntgenexposition), Schleimhäute, Penis (Phimose, chronische HPV-Infektion, Ablagerung von Smegma), Vulva und die Analregion.

Zunächst tritt eine unscharf begrenzte, hautfarbene bis rötlich graue, hyperkeratotische **Plaque** auf, die der Haut flach aufsitzt und schmerzlos ist. Sie kann exo- oder endophytisch wachsen und ist in ihrer Konsistenz oft derb und knotig. Aufgrund der hohen **Verletzlichkeit** kommt häufig ein erosiver Charakter hinzu. Schuppung, zentrale Exulzerationen und hämorrhagische Krusten können ebenfalls vorhanden sein. Spezielle Lokalisationen:
- **Lippenkarzinom:** meist an der Unterlippe lokalisiert
- **Peniskarzinom:** häufig dorsal an der Glans penis, exophytisch-verruköse oder endophytisch-infiltrierende Wuchsform

- **Vulvakarzinom:** Lokalisation meist an der Klitoris oder zwischen kleinen und großen Schamlippen. Es geht oft aus einem Morbus Bowen (S. 704) oder einem Lichen sclerosus et atrophicans (S. 673) hervor.
- **Karzinom der Analregion:** im Anal-, Perianalbereich oder Rektum lokalisiert, meist bei chronischer HPV-Infektion und Lichen sclerosus et atrophicans
- **Zungenkarzinom:** meist an Zungenrand oder -spitze.

Sonderform – verruköses Karzinom: Hochdifferenziertes Karzinom von niedriger Malignität (wenig Zellatypien, selten Metastasierung). Eine HPV-Infektion gilt als entscheidende Entstehungsursache. Typisch ist die verruköse Oberfläche der Karzinome. Hierzu zählen:

- das verruköse Karzinom der Mundhöhle (floride orale Papillomatose)
- Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein): anogenital
- Papillomatosis cutis carcinoides: an den Unterschenkeln
- Epithelioma cunicatum an den Fußsohlen.

Verlauf: Das Spinaliom wächst langsam infiltrierend und destruierend. Metastasen sind selten (v. a. lymphogen). Bei Immunsuppression ist der Verlauf oft deutlich akzeleriert und es kommt häufiger zu einer Metastasierung.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch und histopathologisch gestellt.

PATHO

Histopathologisch lassen sich nesterartig angeordnete große Zellen mit Kernatypien und reichlich Zytoplasma erkennen, die in ihrer Morphologie den Stachelzellen des Stratum spinosum ähneln. Typisch für die hohe Differenzierung der Zellen ist der Verhornungsaspekt, insbesondere die Bildung von **Hornperlen**. Oft ist auch eine starke begleitende Entzündungsreaktion sichtbar.

Die Tumoren können je nach Differenzierungsbild u. a. eine spindelzellige, akantholytische, pseudoglanduläre desmoplastische oder lymphoepitheliomartige Morphologie aufweisen.

Therapie: Die Exzision mit Schnittrandkontrolle ist Therapie der Wahl. Bei ungünstiger Prognose (z. B. große Tumoren, Immunsuppression) kann die Entnahme des Wächter-Lymphknotens erwogen werden. Bei inoperablem Befund lassen sich mit der lokalen Bestrahlung relativ gute Ergebnisse erzielen.

PHARMA

Chemotherapeutika werden bei inoperablen und metastasierten Plattenepithelkarzinomen palliativ eingesetzt: Eine Therapie mit MTX kann ambulant erfolgen und ist wenig toxisch. Kombinationstherapien werden z. B. mit Cisplatin, Doxorubicin und 5-Fluorouracil durchgeführt. Multimodale Therapien und die Anwendung von Interferon-α werden erprobt.

Inoperable oder metastasierte Tumoren können außerdem mit einer kombinierten Bestrahlung und Therapie epidermalen Wachstumsrezeptor-Antagonisten behandelt werden. Diese Kombination hat ein höheres Ansprechen als die Bestrahlung allein bei relativ günstigem NW-Profil.

Prognose: Sie ist abhängig von der Lokalisation (schlechter bei Schleimhäuten wie Penis, Vulva, Zunge), der Eindringtiefe des Tumors, dem Grad der Differenzierung und der Metastasierung bei Diagnosestellung.

Basalzellkarzinom

Synonym: Basaliom

DEFINITION Häufigster maligner Hauttumor, der lokal destruierend wächst, aber praktisch nie metastasiert („semimaligner Tumor").

Epidemiologie: Basaliome treten im höheren Alter auf (durchschnittlich im 60. Lebensjahr). Die Inzidenz liegt bei ca. 100–200 Neuerkrankungen im Jahr, wobei die Tendenz weiter steigt. Die Hauttypen I und II erkranken etwa 10-mal häufiger als der Typ VI.

Ätiopathogenese: Risikofaktoren für die Basaliomentwicklung sind UV-Einstrahlung (Aufenthalt im Freien, Wohnort), Chemikalien wie Arsen (meist Rumpfhautbasaliom, s. u.), ionisierende Strahlen, Immunsuppression, genetische Disposition und Albinismus.

Die Tumorzellen stammen von basalen Keratinozyten oder Zellen der äußeren Haarwurzelscheide ab.

Einteilung: Basaliome werden anhand ihrer klinischen und mikroskopischen Morphologie klassifiziert (s. Klinik). Das Gorlin-Goltz-Syndrom ist eine Phakomatose, die sich in der Entwicklung multipler Basalzellkarzinome (BZK) ab der Jugend manifestiert.

Klinik: Das Basalzellkarzinom tritt nur an Hautarealen auf, die Haarfollikel enthalten. In erster Linie ist die lichtexponierte Haut betroffen. 90 % der Tumoren sind am Kopf lokalisiert, die meisten davon zentrofazial.

Typischerweise findet sich eine **derbe Hautveränderung** in Form eines Knötchens oder einer Hautinduration. Im Randbereich sind häufig **Teleangiektasien** vorhanden. Folgende Typen lassen sich unterscheiden:

- **noduläres Basalzellkarzinom** (solides Basalzellkarzinom): Halbkugelig erhabener, perlmuttartig schimmernder Knoten, der der Haut breitbasig aufsitzt und durch Teleangiektasien oft rötlich erscheint (**Abb. 9.8b**). Der Knoten wächst in erster Linie oberflächlich. Das Basaliom kann eine zentrale Einsenkung mit einem perlschnurartigen Randwall aufweisen (**Abb. 9.8a**). Liegt eine melanozytäre Pigmentierung vor, wird es als **pigmentiertes** Basalzellkarzinom bezeichnet.
- **superzifielles** (oberflächliches) **Basalzellkarzinom** (Rumpfhautbasaliom, **Abb. 9.8c**): flache hellbraune Plaque, i. d. R. im Hautniveau, die meist multipel am Rumpf auftritt (oft nach chronischer Arsenexposition) und zu psoriasisartiger Schuppung neigt
- **sklerodermiformes Basalzellkarzinom:** atrophische, flache Herde mit Schuppung und Schrumpfung. Sehr selten und oft schwierig zu diagnostizieren.
- **ulzeriertes Basalzellkarzinom:**

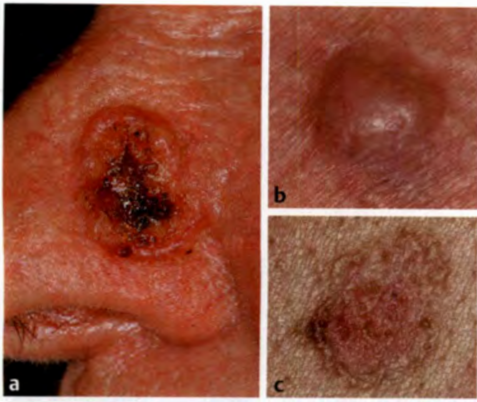


Abb. 9.8 **Basalzellkarzinom. a** Basalzellkarzinom mit Randwall. **b** Knotiges Basalzellkarzinom. **c** Superfizielles Basalzellkarzinom. [a: aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010; b: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

- **Ulcus rodens:** oberflächliche, z.T. ausgedehnte Ulzerationen („nagendes Ulkus")
- **Ulcus terebrans:** rasches Tiefenwachstum mit Gefahr der Arrosion von Gewebe (z.B. Nasenknorpel) und lebenswichtiger Gefäße („bohrender Typ").

Verlauf: Das Basaliom wächst langsam in alle Richtungen, zentral kann eine Atrophie auftreten. Unbehandelt wächst der Tumor nach Jahren bis Jahrzehnten in die Tiefe. Ein letaler Ausgang ist selten (z.B. durch Arrosion großer Arterien).

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch und histologisch gestellt. Eine Ausbreitungsdiagnostik ist nur bei sehr tiefem und invasivem Wachstum indiziert. Dermatoskopisch können **die Teleangiektasien** und der **perlschnurartige Randwall** besser sichtbar werden.

PATHO

Histopathologisch erkennt man strangförmige Tumorzellnester, die scharf begrenzt sind. Im Randbereich der Proliferationsknoten sind die Tumorzellen **palisadenförmig** angeordnet. Zum umgebenden tumorösen Bindegewebe besteht eine Lücke (wichtig für die Diagnose!). Die Tumorzellen ähneln den Basalzellen (große basophile Kerne, schmales Zytoplasma). Die Imitation von Hautanhangsgebilden ist möglich.

Therapie: Aufgrund des lokal destruierenden Wachstums ist die **vollständige Exzision** mit Schnittrandkontrolle (Sicherheitsabstand 3–5 mm) die Therapie der Wahl. Dabei kann bei invasiv wachsendem Basaliom u.U. die Entfernung von Organen (Nase, Ohr, Auge) erforderlich werden. Alternativ kann eine Radiotherapie mit Röntgenweichstrahlung palliativ bei Patienten angewandt werden, die aufgrund von Multimorbidität nicht operiert werden können oder eine OP ablehnen. Dazu muss das BZK unbedingt histologisch gesichert sein. Weitere Therapieoptionen sind die photodynamische und Kryotherapie (bei kleinen und oberflächlichen Tumoren) sowie die Gabe von Imiquimod und 5- Fluorouracil (bei superfiziellem Basaliom).

Beim Gorlin-Goltz-Syndrom ist eine Strahlentherapie kontraindiziert, da dadurch rasch neue Basalzellkarzinome induziert werden.

9.4.2 Mamillärer Morbus Paget

Intraepidermale Frühform des duktalen Mammakarzinoms. Klinisch imponiert er als ekzematöse Veränderung im Bereich der Mamille, die juckt. Cave: Jede einseitige ekzemartige Veränderung sollte weiter abgeklärt werden (Biopsie). S. Gynäkologie S. 354.

9.4.3 Extramammärer Morbus Paget

Es handelt sich um ein Adenokarzinom der Haut, dessen Tumorzellen i.d.R. aus apokrinen Drüsen stammen. Selten ist ein Adenokarzinom anderer Lokalisation (z.B. Prostata, Zervix, Kolon), das sich auf die Haut ausdehnt, ursächlich. Prädilektionsstellen sind der Anogenitalbereich, aber auch die Achselhöhlen, die Nabelregion und der äußere Gehörgang.

PATHO

Das histologische Bild zeigt große, PAS-positive Zellen mit großen Zellkernen und hellem Zytoplasma (**Paget-Zellen**), die diffus in der Epidermis verstreut liegen. In der darunter liegenden Dermis ist ein Infiltrat aus Entzündungszellen nachweisbar. Dieser histologische Befund entspricht dem des mamillären Morbus Paget.

9.4.4 Keratoakanthom

Das Keratoakanthom entwickelt sich **sehr rasch** (oft innerhalb von 1–2 Monaten) vorwiegend in lichtexponierten Arealen (z.B. Nasenrücken, Wangen, Handrücken). Es hat eine halbkugelig-erhabene Form und enthält im Zentrum einen **Hornpfropf**. Metastasen treten nicht auf, ein lokal infiltratives und destruierendes Wachstum ist aber möglich. An das schnelle Wachstum kann sich eine langsamere Progression, ein Wachstumsstillstand oder eine spontane Rückbildung anschließen. Histopathologisch ähnelt es dem Plattenepithelkarzinom. Die Therapie besteht in der vollständigen Exzision, da nur so ein hochdifferenziertes invasives Plattenepithelkarzinom ausgeschlossen werden kann.

> **MERKE** Das Keratoakanthom hat eine dem Plattenepithelkarzinom ähnliche Histologie, wächst allerdings wesentlich schneller.

9.4.5 Merkelzellkarzinom

Synonym: neuroendokrines Karzinom

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aber **hochmaligner** Tumor der Haut, der bevorzugt bei älteren Frauen an jahrelang lichtexponierten Körperstellen (Gesicht, Extremitäten) auftritt. Als ursächlich nimmt man eine chronische UV-Belastung an – die genaue Ätiologie ist jedoch unklar. Klinisch findet sich ein derber, livider Knoten, der

PATHO

schnell wächst und ulzeriert. **Metastasen** (v. a. lymphogen) und lokale Rezidive sind sehr häufig (> 50 %).

Die Diagnose wird histopathologisch durch den Nachweis von trabekulären Tumorzellnestern aus monomorphen, basophilen Zellen in der Dermis, zahlreichen Mitosen sowie dem immunhistochemischen Nachweis von NSE (neuronenspezifische Enolase) und den Zytokeratinen CK 8, 18 und 20 gesichert.

Der Tumor muss unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes (3 cm unter Mitnahme der Muskelfaszie) exzidiert werden (Cave: **Lokalrezidiv**). Zudem sollten der Sentinel-Lymphknoten untersucht und ggf. die regionären Lymphknotenstationen ausgeräumt werden. Sinnvoll ist auch die adjuvante Bestrahlung.

9.4.6 Malignes Melanom

Epidemiologie: Das maligne Melanom hat die höchste Mortalität aller malignen Hauttumoren. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Insbesondere hellhäutige Menschen erkranken mit zunehmender Inzidenz (w > m). Zudem lassen sich regionale Unterschiede feststellen (Europa: 10–20 Fälle/100000 Einwohner im Jahr, Australien: 50–60/100000/Jahr).

Ätiopathogenese: Zu den Risikofaktoren zählen **UV-Licht-Exposition** (Sonnenbrände im Kindesalter, kumulative UV-Belastung), ein heller Hauttyp sowie eine familiäre Häufung, **dysplastische Nävi**, Lentigo maligna, Immundefizienz und Xeroderma pigmentosum.

Atypische Melanozyten proliferieren in epidermalen Zellnestern und breiten sich zunächst horizontal aus, bevor sie dann vertikal die Basalmembran durchbrechen.

Klinik: Das Melanom kann nicht nur auf der Haut, sondern auch auf sämtlichen Schleimhäuten, den Hirnhäuten sowie der Bindehaut und der Aderhaut lokalisiert sein. Bei sehr dunklen Hauttypen (z. B. Afrikanern) tritt es fast ausschließlich an den Schleimhäuten und den Handflächen bzw. Fußsohlen auf. Man unterscheidet 4 klinische Typen (**Abb. 9.9**):

- **superfiziell spreitendes Melanom** (SSM): Es ist bei Frauen häufig am Unterschenkel, bei Männern oft am Stamm lokalisiert und beginnt als Makula. Meist finden sich verschiedene Farben (Braun, Schwarz, Rosa) sowie helle Anteile als Ausdruck der Regression. Das SSM breitet sich zunächst horizontal aus und wird später – wenn das vertikale Wachstum einsetzt – knotig. Wird das Melanom in der Phase des horizontalen Wachstums erkannt, ist die Prognose gut.
- **noduläres Melanom** (NM): Der Tumor ist schwarzbraun, knotig (→ rasches Tiefenwachstum) und hat eine glatte Oberfläche. Zudem ist er leicht verletzlich, sodass z. T. auch Erosionen mit hämorrhagischen Krusten entstehen. Bevorzugt tritt er an der Brust, am Rücken und an den Extremitäten auf. Die Prognose ist aufgrund der frühen lymphogenen Metastasierung sehr schlecht (insbesondere bei Ulzeration).
- **Lentigo-maligna-Melanom** (LMM): Das LMM entwickelt sich aus einer vorbestehenden Lentigo maligna (S. 705) und findet sich meist bei älteren Patienten im Gesicht. Zunächst langjähriges horizontales Wachstum (mit guter Prognose), später Tiefeninvasion.
- **akrolentiginöses Melanom** (ALM): Das ALM ähnelt dem LMM, zeigt aber ein rascheres und aggressiveres Wachstum. Es tritt bevorzugt an den Handflächen und Fußsohlen, aber auch unter oder um die Nägel auf, was man an deren brauner oder schwarzer Längsstreifung erkennen kann. In der Frühphase ist das ALM inhomogen pigmentiert, danach wächst es knotig und ulzeriert. Wegen der späten Diagnosestellung ist die Prognose i. d. R. schlecht.

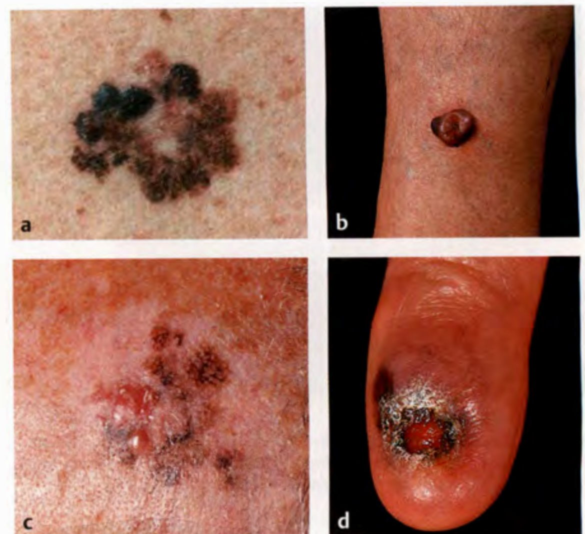


Abb. 9.9 **Malignes Melanom. a** Superfiziell spreitendes Melanom. Erkennbar sind z.T. knotige Anteile, die auf ein bereits eingesetztes Tiefenwachstum hinweisen. **b** Noduläres Melanom. **c** Lentigo-maligna-Melanom. **d** Akrolentiginöses Melanom. [a und c: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010, b und d: aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

Seltenere Varianten sind das amelanotische maligne Melanom (AMM), das pigmentlos ist (Cave: späte Diagnose!) und häufig als rosaroter erosiver Knoten imponiert, das Aderhautmelanom (s. Augenheilkunde S. 839), das Schleimhautmelanom und das meningeale Melanom.

Metastasierung: Maligne Melanome metastasieren entweder lympho- oder hämatogen. Die Wahrscheinlichkeit steigt dabei mit zunehmender Tumordicke. Mehr als die Hälfte der Metastasen liegt initial regionär vor:

- **Satellitenmetastasen** befinden sich in einem Radius von etwa 2 cm um den Tumor
- **In-transit-Metastasen** sind alle Hautmetastasen zwischen Tumor und erstem regionären Lymphknoten
- regionäre **Lymphknotenmetastasen**.

Organmetastasen betreffen Lunge, Leber, Herz, Gehirn und Knochen. Aderhautmelanome metatasieren fast ausschließlich in die Leber.

Diagnostik: Verdächtige Muttermale können sowohl klinisch als auch unter dem **Dermatoskop** anhand der **ABCDE-Regel** beurteilt werden (**Tab. 9.2**). Als verdächtig

Tab. 9.2 ABCDE-Regel

	Merkmal	verdächtiger Befund
A	Aussehen	Asymmetrie
B	Begrenzung	unregelmäßige und/oder unscharfe Begrenzung, Ausläufer
C	Colorit	inhomogene Pigmenierung, Veränderung der Farbe
D	Durchmesser	> 5 mm Größe
E	Erhabenheit	Wachstum, knotige Areale

gelten asymmetrische, unregelmäßig und unscharf begrenzte, ungleichmäßig pigmentierte Nävi, die größer als 5 mm und knotig sind. Weitere Kriterien sind ein irreguläres Pigmentnetz, Gefäßabbrüche sowie eine radiäre Pigmentzeichnung mit Pseudopodien. Ein verdächtiger Befund muss immer **vollständig (!) exzidiert** (Cave: Metastasierungsgefahr durch Manipulation!) und anschließend histologisch aufgearbeitet werden.

MERKE Bei Verdacht auf ein Melanom muss dieses immer vollständig exzidiert werden. Einzige Ausnahme: V. a. Lentigo-maligna-Melanom im Gesicht bei sehr alten Menschen – hier ist ggf. eine Probebiopsie gerechtfertigt.

PATHO

Bei der **histopathologischen Befundung** werden Melanomtyp, Tumordicke nach Breslow, Eindringtiefe nach Clark sowie das Vorhandensein einer Ulzeration bewertet (**Abb. 9.10**). Zudem wird die Mitoserate bestimmt und nach einer histologisch nachweisbaren Regression gesucht. Dies hat Konsequenzen für die weiterführende Diagnostik und die Therapie.

Histologie der einzelnen Melanomtypen:

- **SSM:** Akanthose der Epidermis mit pagetoiden Melanomzellen, die entweder rein auf die Epidermis beschränkt sind (In-situ-Melanom) oder die Basalmembran durchbrochen haben.
- **NMM:** Spindelförmige und pleomorphe Zellen sind knotig in der Dermis angeordnet (Basalmembran immer durchbrochen).
- **LMM:** atrophe Epidermis, atypische, z. T. deutlich pigmentierte Melanomzellen mit Vakuolen und Mitosen in der Dermis, Beteiligung der Haarfollikel
- **ALM:** ähnelt dem SSM, sehr große Melanomzellen mit dendritischen Ausläufern.

RADIO

Staging: Bei allen Patienten werden (insbesondere ab einer Tumordicke von 1 mm) ein Röntgen-Thorax in 2 Ebenen sowie die Sonografie des Abdomens, Beckens und Retroperitoneums durchgeführt. Ab einer Tumordicke von mehr als 1 mm (elektiv auch bei Regression) werden eine Lymphknotensonografie und eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (s. Chirurgie S. 153) durchgeführt. Zusätzlich können CT, MRT und PET zur Ausbreitungsdiagnostik verwendet werden.

MERKE Fehlen Metastasen, ist die Tumordicke nach Breslow prognostisch am bedeutsamsten.

Laborchemisch werden folgende Parameter bestimmt: Blutbild, BSG, LDH, alkalische Phosphatase (Knochenmetastasen) sowie das Protein S-100 (Tumormarker).

Therapie: Bei histopathologisch gesichertem Melanom ist eine **Nachexzision** unter Einhaltung eines adäquaten **Sicherheitsabstandes** erforderlich (In-situ-Melanom: 0,5 cm, Tumordicke < 2 mm: 1 cm, Tumordicke ≥ 2 mm: 2 cm). Lymphknoten- und Fernmetastasen werden nach Möglichkeit ebenso entfernt (Satellitenmetastasen unter Sicherheitsabstand, bei regionärem Lymphknotenbefall radikale Lymphadenektomie). Bei einer Tumordicke von > 2 mm ist anschließend eine adjuvante Therapie mit Interferon-α sinnvoll. **Chemotherapie** (z. B. Dacarbazin) und die **Bestrahlung** werden bei inoperablem Befund angewendet.

Für das metastasierte Stadium zugelassen sind darüber hinaus der CTLA4-Antikörper (aktiviert die T-Zell-

PHARMA

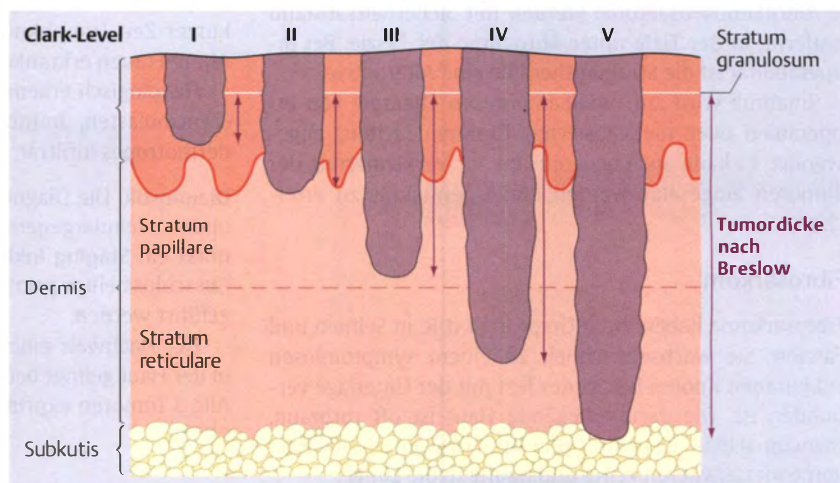


Abb. 9.10 Eindringtiefe und Dicke des Tumors nach Clark und Breslow. Clark-Level: **Level I:** Melanoma in situ, **Level II:** Tumor infiltriert das Stratum papillare, **Level III:** Tumor reicht bis ans Stratum reticulare, **Level IV:** Tumor infiltriert das Stratum reticulare, **Level V:** Tumor infiltriert die Subkutis. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Antwort) **Ipilimumab** sowie der Braf-Inhibitor **Vemurafenib** (Braf ist bei etwa 60 % der Melanome mutiert).

Nachsorge: Die Nachsorge bzw. **Rezidivprophylaxe** erstreckt sich über einen Zeitraum von 5–10 Jahren (alle 3–6 Monate in den ersten 5 Jahren → hohes Rezidivrisiko) und setzt sich aus klinischer Untersuchung mit Kontrolle des Hautbefunds, Lymphknotenpalpation, Laborkontrollen, ggf. Sonografie und/oder Bildgebung zusammen.

Prognose: Die 10-Jahres-Überlebensrate aller malignen Melanome beträgt etwa 80 %. Mit dem Eintreten von Metastasen verschlechtert sich die Prognose zusehends. Zu den Prognosefaktoren beim nichtmetastasierten Melanom zählen:
- **Tumordicke nach Breslow** (am wichtigsten)
- Ulzerationen
- ungünstige Lokalisation wie z. B. Akren, Kapillitium
- Mitoserate bei einer Tumordicke < 1 mm
- männliches Geschlecht.

9.4.7 Mesenchymale maligne Hauttumoren

DEFINITION Seltene, maligne Hauttumoren des dermalen Bindegewebes.

Dermatofibrosarcoma protuberans

Es zwar ist das häufigste Sarkom an der Haut, aber dennoch sehr selten. Hautfarben bis rötlicher, plattenartig knotiger, tief reichender Tumor, wobei – ähnlich einem Eisberg – nur ein Teil das Hautniveau überragt. Er tritt häufig am Stamm, den Schultern oder den Oberarmen auf und kann bis zu mehreren Zentimetern groß sein. Das Dermatofibrosarcoma protuberans ist knotig und überragt das Hautniveau.

PATHO Histologisch zeigt sich ein radspeichen- oder strohmattenförmiges Geflecht aus atypischen (z. T. abgerundeten) Fibroblasten und Fibrozyten. Das Infiltrat kann bis in die Subkutis hineinreichen. Zellatypien und Mitosen sind selten.

Dermatofibrosarkome werden mit Sicherheitsabstand entfernt, in der Tiefe unter Mitnahme der Faszie. Bei Inoperabilität ist die Strahlentherapie eine Alternative.

PHARMA Imatinib wird zur medikamentösen Therapie von inoperablen oder metastasierten Tumoren (selten) angewendet. Es kann auch neoadjuvant zur Verkleinerung der Tumoren eingesetzt werden, um Operabilität zu erreichen.

Fibrosarkom

Fibrosarkome haben ihren Ursprung i. d. R. in Sehnen und Faszien. Sie wachsen schnell zu einem symptomlosen subkutanen Knoten heran, der fest mit der Unterlage verbunden ist. Die darüberliegende Haut ist oft rotbraun, manchmal bläulich gefärbt und kann ulzerieren. Fibrosarkome metastasieren zeitig und häufig in die Lunge.

Die Schnittfläche des Tumors ist weiß und erinnert an Fischfleisch. Histologisch lassen sich Fibroblasten (runde oder spindelige Zellform) in fischgrätenartiger Anordnung, Mitosen und Atypien erkennen. PATHO

Fibrosarkome müssen unter Einhaltung eines Sicherheitsabstands exzidiert werden. Näheres zu den malignen Weichteiltumoren s. auch Orthopädie S. 234

Kaposi-Sarkom

Siehe Neoplastische Erkankungen S. A 584.

9.4.8 Maligne Lymphome und Leukämie

Für Allgemeines zu Lymphomen s. Neoplastische Erkrankungen S. A 597.

Primär kutane B-Zell-Lymphome

Formen:

Kutanes Keimzentrumslymphom: An Kopf, Nacken oder Stamm – ein generalisierter Hautbefall ist sehr selten – treten knotige, erythematöse Plaques oder Papeln auf. Das Lymphom ist niedrigmaligne (5-Jahres-Überlebensrate: ca 95 %).

In der Histologie erkennt man ein follikulär oder diffus angeordnetes, zentrozytäres und zentroblastäres dermales Infiltrat. Die Zellen sind i. d. R. klein, können aber auch von großen Zentrozyten durchsetzt sein. PATHO

Marginalzonenlymphom: Das Immunozytom manifestiert sich im Schnitt um das 50. Lebensjahr herum. Es ist bei Männern 10-mal häufiger als bei Frauen. An den Extremitäten treten solitäre oder multiple erythematöse, bräunliche oder rötlich livide Papeln und Knoten auf. Das Immunozytom hat einer sehr gut Prognose (5-JÜR: 90–100 %), allerdings treten in ⅓ der Fälle Rezidive und in ¼ extrakutane Manifestationen auf.

In der Dermis finden sich knotige oder diffuse Infiltrate von lymphoplasmoiden Zellen, Plasmazellen und Lymphozyten. PATHO

Großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität: In der Regel finden sich an einem Bein blaurote Knoten und Plaques. Die Herde wachsen schnell und befallen binnen kurzer Zeit Lymphknoten und Organe (5-JÜR: ca. 60 %). Ältere Frauen erkranken bevorzugt.

Histologisch erkennt man ein diffuses, blastenhaltiges (Zentroblasten, Immunoblasten, Zentrozyten) nichtepidermotropes Infiltrat. PATHO

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des histologischen und molekulargenetischen Befunds gesichert. Danach muss ein **Staging inklusive Knochenmarkspunktion** zum Ausschluss eines primär systemischen Lymphoms durchgeführt werden.

Der Nachweis einer klonalen Expansion von B-Zellen in der Haut gelingt bei den meisten Patienten mittels PCR. Alle 3 Tumoren exprimieren die B-Zell-Marker CD 20 und CD 79a.

PHARMA

Therapie: Exzision oder Bestrahlung der einzelnen Herde sind Therapie der Wahl. Außerdem ist eine Chemotherapie möglich:

- Anti-CD-20-Antikörper (Rituximab) und Interferon-α2 können intraläsional oder intravenös beim kutanen Keimzentrumslymphom oder Marginalzonenlymphom verabreicht werden.
- anthrozyklinbasierte Polychemotherapie beim großzelligen B-Zell-Lymphom.

Primär kutane T-Zell-Lymphome

Mycosis fungoides

Epidemiologie: Die Mycosis fungoides ist das häufigste primäre T-Zell-Lymphom. Die Erkrankung ist niedrigmaligne (5-JÜR ca. 90 %).

Klinik und Verlauf:

Die Erkrankung verläuft in Stadien:

- **Ekzemstadium**: juckende, scharf begrenzte, erythematöse und atrophe Herde mit feinlamellärer Schuppung, die bevorzugt am Rumpf und stammnah an den Innenseiten von Armen und Beinen lokalisiert sind.
- **Infiltratstadium** (**Plaquestadium**): rot-bräunliche, stark juckende und stärker geschuppte Plaques auf vorbestehenden Herden oder gesunder Haut (**Abb. 9.11**)
- **Tumorstadium:** halbkugelige Tumoren, die ein schnelles Wachstum zeigen und exulzerieren können
- **generalisiertes Lymphomstadium:** zunächst Schwellung der regionären Lymphknoten (lymphadenopathisch, kein Nachweis von Lymphomzellen), später sind Lymphomzellen nachweisbar, Organbeteligung und Befall viszeraler Lymphknoten.

Die verschiedenen Stadien der Erkrankung können nebeneinander bestehen (→ Einordnung des Befundes richtet sich nach der Läsion im fortgeschrittensten Stadium). Meist schreitet die Krankheit langsam über Jahre bis Jahrzehnte fort; auch Verläufe mit plötzlicher Progression sind möglich.

Diagnostik: Die Zellen exprimieren T-Helferzellmarker (CD3+, CD4+). Der stadienhafte Verlauf ist auch histomorphologisch sichtbar:

PATHO

- Ekzemstadium: lymphohistiozytäres Entzündungsinfiltrat
- Plaquestadium: Pautrier-Abszesse (epidermale atypische Lymphozyten mit zerebriformem Kern), neoplastisches Infiltrat mit buntem Zellbild, Defekte der Basalmembran
- Tumorstadium: solide Tumoren
- generalisiertes Lymphomstadium: Lymphadenitis, Lymphknotenbeteiligung.

Therapie: Die Therapie der Mycosis fungoides richtet sich nach dem klinischen Stadium.

PHARMA

Frühe Stadien: In frühen Stadien sind die topische Glukokortikoidgabe und PUVA-Behandlungen Therapie der Wahl. Unterstützend werden Interferon-α und Retinoide



Abb. 9.11 Mycosis fungoides. Plaquestadium. [aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

(Acitretin, Bexaroten) gegeben. Auch MTX allein erzielt gute therapeutische Effekte.

Späte Stadien: Therapie mit Kortikoiden und Chlorambucil, bei Organbeteiligung Polychemotherapie. Neue Therapieansätze:

- Ontac (Denileukin Diftitox): Fusionsprotein aus IL-2 und Diphtherietoxin, das in T-Zellen aufgenommen wird und dort seine Toxinwirkung entfaltet
- extrakorporale Photopherese (ECP).

Sézary-Syndrom

Synonym: T-Zell-Erythrodermie

Klinik: Oft ist die gesamte Körperoberfläche befallen. Zunächst bestehen ekzematöse Hautveränderungen, danach kommt es zur Generalisation und juckenden **Erythrodermie**. An den Handflächen und Fußsohlen zeigen sich Hyperkeratosen, die Nägel sind dystroph. Teilweise ist die Haut hyperpigmentiert. Im peripheren Blut sind atypische T-Zellen (Sézary-Zellen) nachweisbar.

Diagnostik: Neben dem klinischen Bild (Erythrodermie) ist der histologische Befund diagnostisch wegweisend. Die Histologie entspricht der der Mycosis fungoides.

Therapie: Wie bei Mycosis fungoides.

Weitere primär kutane T-Zell-Lymphome

Nach der Mycosis fungoides und dem Sézary-Syndrom sind die CD30-positiven Lymphome die zweithäufigsten primär kutanen T-Zell-Lymphome (**Tab. 9.3**).

Leukämische Infiltrate der Haut

Leukämische Infiltrate der Haut können vielgestaltig sein (papulös, nodulär oder plaqueartig) und sind i. d. R. rötlich gefärbt. Facies leontina bezeichnet ein durch Infiltration vergröbertes Gesicht. Schleimhäute können hyperplastisch und nekrotisierend infiltriert sein. Details zu den Leukämien s. Neoplastische Erkrankungen S. A585.

9.4.9 Histiozytosen

DEFINITION Histiozytosen sind benigne und maligne Neoplasien der Langerhans-Zellen und der dendritischen Zellen (Makrophagensystem).

Tab. 9.3 CD 30-positive Lymphome

Erkrankung	Klinik	Therapie und Verlauf
großzelliges CD 30-positives kutanes T-Zell-Lymphom	meist solitäre, knotige, teilweise ulzerierende Tumoren	spontane Remissionen sind möglich, Exzision und Bestrahlung, 5-JÜR 90 %
lymphomatoide Papulose	entzündliche Papeln und Noduli v. a. in der Glutealregion und am Stamm, teilweise mit Hämorrhagien und Nekrosen; z. T. Assoziation mit anderen lymphatischen Erkrankungen (z. B. Morbus Hodgkin, Mycosis fungoides)	PUVA, Methotrexat, jahrelanger Verlauf (meist gutartig)

Die Ätiologie ist nicht bekannt. Unterschieden werden Langerhans-Zell-Histiozytosen (LZH), Nicht-Langerhans-Histiozytosen (NLZH) wie das juvenile Xanthogranulom und Zwischenformen.

Langerhans-Zell-Histiozytose

Synonym: Histiozytosis X

Epidemiologie: Die Langerhans-Zell-Histiozytose (LZH) tritt mit einer Inzidenz von 1:250000 vorwiegend im Kindesalter auf, wobei Jungen geringfügig häufiger betroffen sind als Mädchen.

Klinik: Man unterscheidet folgende Formen:

- **Abt-Letter-Siwe-Krankheit** (**akut-disseminiert**): Innerhalb der ersten 2 Lebensjahre (v. a. aber bei Säuglingen) entwickeln sich v. a. an fettigen Hautarealen und in den Hautfalten multiple braune Papeln, die teilweise schuppen oder nässen. Häufig sind auch die Knochen und inneren Organe betroffen (Hepatosplenomegalie, Dyspnoe, Diarrhö etc.), zudem bestehen eine Thrombopenie und schwere Allgemeinsymptomatik (Fieber, Lymphknotenschwellungen, Schwäche). Sehr schlechte Prognose.
- **Hand-Schüller-Christian-Krankheit** (**chronisch-disseminiert**): Meist sind Kinder im Schulalter betroffen. Die Hauteffloreszenzen ähneln der Abt-Letter-Siwe-Krankheit. Prädilektionsstellen sind u. a. die Intertrigines. Extrakutan manifestiert sich die Erkrankung mit einer Knochenbeteiligung. Folgeerkrankungen sind dann u. a. ein Diabetes insipidus (durch Druck auf die Hypophyse), Exophtalmus (Orbitainfiltration) und eine chronische Otitis media (Mastoidbeteiligung). Schleimhäute, innere Organe (Leber, Milz) und Lymphknoten können ebenfalls betroffen sein.
- **eosinophiles Granulom** (**Langerhans-Granulom**): Diese benigne Form betrifft in erster Linie die Knochen (Osteolysen), wobei insbesondere Schädel, Becken, Rippen, Wirbelkörper und lange Röhrenknochen betroffen sind. Klinisch imponieren Knochenschmerzen sowie Schwellungen und evtl. Spontanfrakturen. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr. An der Haut können Papeln oder Plaques vorhanden sein. Auch andere Organe (z. B. Thymus, Gastrointestinaltrakt, Lunge) können betroffen sein.

Komplikationen: Der Organbefall bei LZH geht mit schlechteren Prognosen und funktionellen Beeinträchtigungen einher. Bei Knochenbeteiligung können pathologische Frakturen auftreten.

Diagnostik: Die Erkrankungen werden klinisch und histologisch diagnostiziert:

Die Zellen der LZH sind CD 1a-positiv und zeigen teilweise elektronenmikroskopisch die tennisschlägerförmigen **Birbeck-Granula**. Es besteht ein dermales Infiltrat aus Langerhans- und z. T. auch Entzündungszellen.

PATHO

Therapie: Einzelne Knochen- und Hautherde können operativ entfernt werden; Erstere können teilweise auch mittels Strahlentherapie, Hautherde mittels PUVA behandelt werden.

Die Pharmakotherapie kann lokal (Glukokortikoide, Antiseptika) und systemisch bei ausgeprägten Befunden (Kortikoidstoßtherapie und Chemotherapie) durchgeführt werden.

PHARMA

Juveniles Xanthogranulom

Die Erkrankung tritt meist im 1. Lebensjahr auf und äußert sich mit solitären oder multiplen gelblichen Papeln, v. a. im Gesicht und an den Streckseiten der oberen Extremitäten und am oberen Rumpf. Teilweise sind Augen und Schleimhäute betroffen. Es besteht eine hohe Selbstheilungsrate, sodass die Patienten i. d. R. keiner Therapie bedürfen.

9.4.10 Mastozytosen

Mastozytosen gehen mit einer Vermehrung von Mastzellen in Organen einher. Die Haut ist als mastzellreiches Organ häufig betroffen. Es handelt sich um Erkrankungen unbekannter Ätiologie, die v. a. in Kindheit und Jugend auftreten. Familiäre Häufungen kommen vor. Mastozytosen können sich klinisch unterschiedlich äußern:

- Das **Mastozytom** ist meist kongenital vorhanden oder tritt innerhalb der ersten 2 Lebensjahre auf. Es ist gekennzeichnet durch solitäre oder multiple dunkelrote bis -braune Knoten, die auf mechanischen Reiz hin urtikariell anschwellen und jucken können (positives Darier-Zeichen).
- Bei der **Urticaria pigmentosa** zeigen sich zahlreiche hyperpigmentierte Maculae, Papeln oder Knötchen am ganzen Körper, die ebenso mit positivem Darier-Zeichen einhergehen. Es kann auch zu Blasenbildung oder Hämorrhagien kommen.
- Die **systemische Mastozytose** wird vorwiegend bei Erwachsenen beobachtet, die neben der Hautsymptomatik auch häufig über Diarrhö, Kreislaufprobleme und gastrointestinale Ulzera klagen. Im Serum sind die Tryptasespiegel erhöht.

Die **Diagnose** wird klinisch (Darier-Zeichen) und histologisch durch den Nachweis von Mastzellinfiltraten gestellt. **Therapeutisch** werden Mastzellstabilisatoren und Antihistaminika, bei gastrointestinaler Symptomatik auch Cromoglycinsäure eingesetzt.

9.4.11 Hautmetastasen

In die Haut metastasieren v. a. maligne Melanome, Mamma-, Bronchial-, Magen- und Kolonkarzinome.

Der Ausbreitungsweg kann dabei lymphogen, hämatogen oder per continuitatem sein. Hautmetastasen sind zumeist hautfarben oder rot und derb. Das Erysipelas carcinomatosum entspricht einer diffusen lymphogenen Metastasierung, die langsam progredient ist (Cave: Nicht mit einem Erysipel verwechseln!).

9.4.12 Pseudolymphome

DEFINITION Benigne Lymphozytenproliferationen, die makroskopisch und histologisch echte Lymphome imitieren können.

Die Pseudolymphome werden in B- und T-Zell-Pseudolymphome unterteilt.

- **B-Zell-Pseudolymphome** umfassen die Lymphadenomatosis cutis benigna und den kutanen inflammatorischen Pseudotumor.
- Zur Gruppe der **T-Zell-Pseudolymphome** gehören das aktinische Retikuloid (photoallergische UV-Reaktion mit teilweise lichenifizierten schuppenden Papeln und Plaques), die lymphomatoide Kontaktdermatitis (Mycosis-fungoides-ähnliches Bild) sowie die lymphozytäre Infiltration der Haut.

Die lymphozytäre Arzneimittelreaktion mit erythematösen Papeln, Knoten und Plaques stellt eine Mischform dar.

Die Differenzierung zwischen den Entitäten der lymphozytären Proliferationen kann sich schwierig gestalten. Die Histologie kann zur Unterscheidung beitragen. Malignitätsverdächtige klinische Kriterien sind starke Tiefenausdehnung, disseminiertes Auftreten und Lymphknotenbefall.

9.4.13 Paraneoplastische Syndrome

Paraneoplasien treten im Rahmen maligner Tumorerkrankungen auf. Es gibt obligate Paraneoplasien, die fast ausschließlich mit einer malignen Erkrankung assoziiert sind, und fakultative Paraneoplasien.

Obligate Paraneoplasien: Die **Acanthosis nigricans maligna** tritt im Rahmen von Adenokarzinomen (z. B. des Magens) auf. Meist ist die intertriginöse Haut (u. a. der Nacken) verdickt, hyperpigmentiert und mit verrukösen Papeln besetzt. Im Verlauf tritt eine Lichenifikation der Haut ein. Die Abgrenzung zur Acanthosis nigricans benigna kann schwierig sein. Diese tritt bei endokrinen Erkrankungen, Diabetes mellitus oder nach Medikamenteneinnahme (z. B. Nikotinsäureester) auf.

Weitere obligate kutane Paraneoplasien sind

- **Acrokeratosis Bazex:** erythematosquamöse Plaques an den Händen, Füßen, Ohren mit dystrophen Nägeln und Paronychie
- **Erythema gyratum repens Gammel:** in Streifen angeordnete, schuppende Erytheme mit täglicher Wanderung (wie eine Holzmaserung)
- **Erythema necroticans migrans:** bizarre Erytheme mit anfangs zentraler Blasenbildung und späterer Verkrustung, Erosionen um den Mund und intertriginös, Stomatitis, Durchfälle und Geweichtsverlust
- **Hypertrichosis lanuginosa acquisita:** Im Gesicht beginnen plötzlich Lanugohaare zu wachsen, die sich danach auf den restlichen Körper ausbreiten. Vor allem Frauen sind betroffen.

Fakultative Paraneoplasien: Zahlreiche Hauterkrankungen können als fakultative Paraneoplasien auftreten. Dazu gehören u. a. das bullöse Pemphigoid, die palmoplantare Hyperkeratosen, lineare IgA-Dermatose, das Pyoderma gangraenosum, Erythema anulare centrifugum und die Dermatomyositis. Auch Erythrodermien und ein Pruritus können auftreten. Bei derartigen Erkrankungen bzw. Beschwerden sollte daher stets nach einer malignen Ursache gesucht werden.

Diagnostik und Therapie: Die ursächliche Erkrankung muss diagnostiziert und therapiert werden, um einen Progressionsstopp oder die Regression der Hautbefunde zu erzielen. Die Hautveränderungen können nur symptomatisch behandelt werden.

10 Pigmentstörungen

10.1 Hypopigmentierungsstörungen

DEFINITION Erkrankungen, die mit einem verminderten Melaningehalt der Haut einhergehen. Eine Verringerung wird als Hypopigmentierung bezeichnet, das vollständige Fehlen als Depigmentierung.

10.1.1 Albinismus

DEFINITION Durch autosomal-rezessiv vererbte Funktionsstörungen der Melanozyten hervorgerufene Hypopigmentierung von Haut, Haaren und Augen.

Einteilung: Anhand des Defekts innerhalb der Melanogenese werden 4 Formen des okulokutanen Albinismus unterschieden (**OCA Typ I-IV**).

Epidemiologie: Der okulokutane Albinismus tritt mit einer weltweiten Inzidenz von 1:20000 auf. Die häufigsten Formen sind die Typen I (1:18000) und II (1:40000). Typ III findet sich insbesondere in der afrikanischen Bevölkerung, Typ IV häufiger bei Japanern.

Ätiologie: Allen Formen liegen genetische Veränderungen der Melanogenese zugrunde. Die Typen II–IV sind tyrosinasepositiv, was zur diagnostischen Differenzierung genutzt werden kann (s. u.).

- **Typ I:** vollständiger Ausfall der Tyrosinase bei Typ IA, reduzierte Aktivität bei Typ IB
- **Typ II:** Defekt im P-Gen (→ codiert für ein Membranprotein der Melanosomen)
- **Typ III:** Defekt des TYRP1 (Tyrosinase-related protein 1, essenzielle Oxidase der Melaninsynthese)
- **Typ IV:** Defekt des MATP (membrane-associated transporter protein).

Klinik: Die Stärke der Hypopigmentierung variiert mit den verschiedenen Typen: Typ IA stellt die maximale Ausprägung mit vollständigem Fehlen von Melanin dar. **Haut** und **Haar** bleiben von der Geburt an weiß. Bei den anderen Formen können eine Nachpigmentierung und teilweise auch eine geringe Sonnenbräunung erfolgen. An den **Augen** sind die Symptome unterschiedlich ausgeprägt: Nystagmus, Photophobie, Strabismus und Sehschwäche können auftreten.

Die Systemerkrankungen **Hermansky-Pudlak-Syndrom** und das **Chediak-Higashi-Syndrom** werden aufgrund der konnatalen Hypopigmentierung ebenfalls zu den Formen des Albinismus hinzugezählt. Beim Hermansky-Pudlak-Syndrom liegt ein Defekt von intrazellulären Transportproteinen vor (Mutation in HPS-Genen). Die Hypopigmentierung ist besonders an den Augen ausgeprägt, an der Haut dagegen nur mittelgradig. Außerdem ist die Thrombozytenaggregation gestört und durch eine Speicherung von Ceramid kommt es zu progredienter Organschädigung (u. a. Lunge, Niere, Herz, Darm). Neben hellgrauen Haaren und der bläulich verfärbten Iris stehen beim Chediak-Higashi-Syndrom v. a. rezidivierende Infektionen aufgrund der Granulozytenfunktionsstörung im Vordergrund (s. Immunsystem und rhaumatologische Erkrankungen S. A 424).

Komplikationen: Die Haut ist sehr viel UV-empfindlicher als bei normal pigmentierten Menschen. Lichtschäden wie vorzeitige Hautalterung, Sonnenbrände sowie Tumoren treten ohne adäquaten Schutz wesentlich häufiger auf.

Diagnostik: Da sich die verschiedenen Typen der Erkrankung phänotypisch sehr ähneln können, kommen genetische Analysen zur Differenzierung zum Einsatz. Außerdem kann zur Unterscheidung eine Messung der Tyrosinaseaktivität in der Haut erfolgen.

Therapie: Es steht keine Therapie zur Verfügung. Essenziell sind der **Sonnenschutz** von Augen und Haut sowie regelmäßige dermatologische Kontrolluntersuchungen.

10.1.2 Vitiligo

DEFINITION Erworbene fleckförmige Depigmentierungen von Haut und Haaren.

Epidemiologie: Die Inzidenz liegt bei 1 %. Das Auftreten ist in jedem Alter möglich, die Hälfte der Patienten ist jünger als 20 Jahre. Eine familiäre Häufung kommt vor.

Ätiologie: Die Ätiologie ist bislang ungeklärt. Vermutet werden eine autoimmune (zytotoxische Antikörper gegen Melanozyten), neurogene oder metabolische Genese zusätzlich zur genetischen Prädisposition. Mechanische Reize können die Flecken verstärken (sog. Köbner-Phänomen). Vitiligo tritt im Rahmen verschiedener Erkrankungen gehäuft auf (z. B. Diabetes mellitus, Hypo- und Hyperthyreose, Morbus Addison, malignes Melanom).

Klinik: Unterschieden wird zwischen einer generalisierten und einer lokalisierten Form. Die **lokalisierte** Form kann fokal oder segmental (entlang eines Dermatoms) auftreten. Zu den **generalisierten** Formen zählt man die **Vitiligo vulgaris** (am häufigsten, disseminierter Befall, auch von Schleimhäuten und Haaren), die **Vitiligo acrofacialis** (v. a. im Gesicht und an den Extremitäten) und die **Vitilgo universalis** (vollständige Depigmentierung des gesamten Körpers). Typischerweise zeigt sich ein schubhafter Verlauf mit **Depigmentierungen**, die als unregelmäßig und scharf begrenzte, bis zu mehrere Zentimeter große Flecken imponieren (**Abb. 10.1**). Prädilektionsstellen sind häufig die Hände und Füße. Selten sind die Haare und die Schleimhäute betroffen. Klinisch besonders auffällig werden die Areale im Sommer nach UV-Exposition, wenn die gesunde Haut bräunt.

Diagnostik: Die Diagnostik beruht auf Anamnese, klinischer Untersuchung und der Untersuchung im **Wood-Licht** (weißlich-gelbe Autofluoreszenz). Andere Erkran-



Abb. 10.1 **Vitiligo.** [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

kungen, die mit Depigmentierungen einhergehen können, sollten ausgeschlossen werden (s. u.). Nach begleitenden Autoimmunerkrankungen wie einem atopischen Ekzem, einer Hashimoto-Thyreoiditis oder einem Diabetes mellitus muss gefahndet werden.

PATHO Histopathologie: In Proben aus den betroffenen Arealen **fehlen** die **Melanozyten.**

Therapie: Eine Repigmentierung kann mithilfe von Schmal- oder Breitspektrum **UVB-Therapie** angeregt werden. Auch die systemische oder lokale **PUVA-Therapie** kann den Befund durch eine Entzündungsminderung und Anregung der Melanogenese verbessern. Bei fokalen Läsionen kann die Transplantation autologer Melanozyten erwogen werden.

PHARMA Die Anwendung von immunsuppressiven Lokaltherapeutika (Kortikosteroide, Tacrolimus, Calcipotriol) ist ebenfalls möglich. Dabei können Glukokortikoide und Calcipotriol mit der Phototherapie kombiniert werden, um den Effekt zu verstärken (kontraindiziert bei Tacrolimus → erhöhtes Karzinomrisiko).

Insgesamt sind die therapeutischen Möglichkeiten jedoch eher wenig zufriedenstellend.

10.1.3 Weitere Hypopigmentierungen

Siehe auch Leitsymptome S. C 28.

Angeborene Hypopigmentierungen

Piebaldismus: Fokale Depigmentierung von Haut und Haaren. Der Gendefekt (KIT-Gen) wird autosomal-dominant vererbt. Prädilektionsstellen sind Stirnmitte (mit weißer Haarlocke), Abdomen und Extremitäten.

Waardenburg-Syndrom: Das Syndrom ähnelt dem Piebaldismus. Klinisch treten zusätzlich Anomalien der Pigmentierung der Augen, eine Dystopia canthorum (kongenitale Gesichtsdysmorphie), angeborene Innenohrschwerhörigkeit und teilweise Extremitätenfehlbildungen hinzu.

Naevus depigmentosus (Naevus hypopigmentosus): Die Ausdehnung des hypopigmentierten Areals kann von einem kleinen Fleck bis hin zu mehreren Dermatomen reichen.

Hypomelanosis Ito: Die Hypopigmentierungen sind entlang der Blaschko-Linien angeordnet; gleichzeitig bestehen oft extrakutane Anomalien (u. a. Auge, ZNS, Zähne, muskuloskeletal).

Tuberöse Sklerose: Charakteristisch finden sich depigmentierte Maculae, die eine eschenblattartige Form aufweisen und im Wood-Licht heller erscheinen. Weitere Symptome sind Angiofibrome und Störungen des ZNS (mentale Retardierung, Epilepsie). Siehe auch Pädiatrie S. 579.

Erworbene Hypopigmentierungen

Andere Formen der Hypopigmentierungen können durch **UV-Einwirkung** (Hypomelanosis guttata idiopathica), **postinflammatorisch** (z. B. Ekzeme), **postinfektiös** (Pityriasis versicolor alba) und **toxisch** (z. B. durch lokale Steroide, Retinoide) entstehen.

10.2 Hyperpigmentierungen

10.2.1 Chloasma

Synonym: Melasma

Häufige Ursachen sind hormonelle Veränderungen wie Schwangerschaft (Chloasma gravidarum), Einnahme oraler Kontrazeptiva oder (seltener!) auch hormonproduzierende Malignome. Prädilektionsstellen sind die Stirn, Schläfen, Wangen und Oberlippen. UV-Einwirkung kann den Befund verschlechtern, daher ist eine konsequente Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem LSF (50+) nötig. Der hormonelle Einfluss sollte unterbunden werden (z. B. Absetzen oraler Kontrazeptiva). Eine Depigmentierung kann u. U. mit Hydrochinon, Vitamin-A-Säure, Azelainsäure und Hydrocortison versucht werden.

10.2.2 Weitere Hyperpigmentierungen

Andere umschriebene Hyperpigmentierungen sind die Nävi (S. 699). Siehe auch Leitsymptome S. C 28.

11 Erbliche Krankheiten der Haut

11.1 Überblick

Genetisch bedingte Hauterkrankungen können prinzipiell jeden Zelltyp und jedes Hautanhangsgebilde betreffen. Sie liegen entweder als Keimbahnmutationen (Genodermatosen) vor und betreffen dann die gesamte Haut, oder entstehen durch eine postzygotische Mutation und sind somit auf einzelne Hautareale begrenzt bzw. breiten sich entlang der Blaschko-Linien aus (Mosaik). Je früher die postzygotische Mutation auftritt, desto größer ist das betroffene Hautareal.

11.2 Hereditäre Verhornungsstörungen

11.2.1 Hereditäre Ichthyosen

DEFINITION Ichthyosen (griech. ichtýs = Fisch) sind eine heterogene Gruppe von Verhornungsstörungen, die eine Hyperkeratose und Schuppung der Haut zur Folge haben.

Einteilung und Ätiologie: Bei den hereditären Ichthyosen unterscheidet man zwischen kongenitalen und nichtkongenitalen Formen (**Tab. 11.1**). Sehr selten können diese Verhornungsstörungen auch im Rahmen von Syndromen auftreten (z. B. bei Netherton-Syndrom mit Ichthyosis, Bambushaaren und atopischem Ekzem).

Sekundäre Ichthyosen: Es gibt auch nichthereditäre Ichythyosen, die sekundär im Rahmen einer malignen Erkrankung als paraneoplastisches Syndrom, bei Infektionen (z. B. Lues, Tuberkulose), bei Medikamenteneinnahme (z. B. Nikotinsäure), bei Vitaminmangel (z. B. Vitamin-A-, -B_6-Mangel) oder z. B. auch im Alter oder bei langjähriger Dialyse auftreten können.

MERKE Insbesondere bei spät auftretenden Ichthyosen sollte an einen malignen Tumor als Ursache gedacht werden!

Klinik:

Ichthyosis vulgaris: Die Krankheit manifestiert sich etwa ab dem 3. Lebensmonat und ist bis zur Pubertät progredient. Prädilektionsstellen sind Rumpf, Streckseiten der Extremitäten (große Beugen sind meist nicht betroffen) und die Ohrmuscheln. An diesen Stellen besteht eine fein- bis mittellamelläre, **festhaftende Schuppung**, die an Fischschuppen erinnert. Die Haut ist trocken, oft sind follikuläre Hyperkeratosen vorhanden. An den Handtellern und Fußsohlen besteht aufgrund der Hyperkeratose oft eine **verstärkte Linienzeichnung**.

X-chromosomal-rezessive Ichthyose: Aufgrund des Erbgangs sind fast ausschließlich Männer betroffen. Die Erkrankung wird bereits im Säuglingsalter manifest. Im Vergleich zur Ichthyosis vulgaris sind die Schuppen gröber und dunkler (**Abb. 11.1**), die Beugen sind häufig mitbetroffen und die Handteller und Fußsohlen zeigen keine Hyperlinearität. Follikuläre Hyperkeratosen bestehen nicht. Sowohl bei männlichen als auch weiblichen Merkmalsträgern kann sich eine Hornhauttrübung entwickeln (augenärztliche Kontrolle!). Bei Merkmalsträgerinnen kann eine Wehenschwäche bestehen. ¼ der Patienten weist einen Kryptorchismus auf (s. Urologie S. 614).

Lamelläre Ichtyose: Schweres Krankheitsbild, meist ab dem Säuglingsalter und mit autosomal-rezessivem Erb-



Abb. 11.1 **Ichthyosis vulgaris.** Die Kniekehlen werden von der feinlamellären Schuppung ausgespart. [aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

Tab. 11.1 **Einteilung der hereditären Ichthyosen**

Formen	Erbgang	Gendefekt
nichtkongenitale Ichthyosen		
Ichthyosis vulgaris (am häufigsten)	autosomal-dominant	defektes Filaggrin-Gen
X-chromosomal-rezessive Ichthyosis	X-chromosomal-rezessiv	Deletion des Steroidsulfatase-Gens (→ Umwandlung von Cholesterinsulfat zu Cholesterin nicht möglich)
kongenitale Ichthyosen		
lamelläre Ichthyosen	meist autosomal-rezessiv	defektes Transglutaminase-1-Gen
bullöse (epidermolytische) Ichthyosen	autosomal-dominant	defektes Keratin-1-Gen (→ vakuolige Degeneration der suprabasalen Keratinozyten)

gang. Häufig ist das Neugeborene von einer pergamentartigen Hülle umgeben, die sich nach einiger Zeit wieder ablöst (sog. **Kollodiumbaby**). Die Erkrankung kann danach einen erythrodermatischen Verlauf mit feinlamellärer weiß-bräunlicher Schuppung (selten, aber schwerer Verlauf) nehmen oder als grobe, braune Schuppung imponieren. Handteller und Fußsohlen sind oft schmerzhaft verdickt, Schleimhäute sind nicht betroffen. Ektropien treten häufig begleitend auf.

Epidermolytische Ichthyose: Typisch ist die Blasenbildung, die Hyperkeratose und Akanthose. Bei den Neugeborenen schält sich die Haut richtiggehend wie bei einer Verbrühung ab. Danach entstehen Hyperkeratosen am gesamten Körper. Die Patienten sind häufig mit Bakterien superinfiziert (→ übelriechend).

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der Klinik und einer Genanalyse gestellt.

Therapie: Die Therapie der Ichthyosen kann allein **symptomatisch** erfolgen: Rückfettung und Aufweichung der Schuppen durch Wasser-in-Öl-Emulsionen, außerdem keratolytische Maßnahmen. Bei schweren Erkrankungsformen evtl. systemische Therapie mit oralen Retinoiden (v. a. Acitretin). Cave: Bullöse Ichthyosisformen können durch systemische Retinoide verschlechtert werden (→ vermehrte Blasenbildung). Daher dürfen Retinoide hier, wenn überhaupt, nur vorsichtig angewendet werden.

11.2.2 Palmoplantar- und Follikularkeratosen

Palmoplantarkeratosen zeigen eine Vermehrung der Keratine an Handflächen und Fußsohlen. Follikularkeratosen manifestieren sich an den Follikeln.

Palmoplantarkeratosen

Man unterscheidet verschiedene Typen, die entweder punktförmig, streifig oder flächig-diffus auftreten, aber alle zu einer verdickten Hornschicht an den Handflächen und Fußsohlen führen. Die Erkrankungen sind sehr selten und werden autosomal-dominant oder -rezessiv vererbt. Sie sind häufig auch Symptom einer anderen Erkrankung. Sie können ebenso an mechanisch beanspruchten Stellen auftreten. Manche Formen dehnen sich auch auf den Hand- bzw. Fußrücken aus.

Die Patienten klagen über einen verminderten Tastsinn und eine lokale Hyperhidrose. Bakterielle oder mykotische Superinfektionen sind häufiger.

Die häufigste hereditäre Form ist die **Keratosis palmoplantaris diffusa** (Vörner-Unna-Thost), die autosomal-dominant vererbt wird und ab dem 1. Lebensjahr diffuse Keratosen aufweist. Ursächlich ist eine Mutation im Keratin-9-Gen.

Differenzialdiagnostisch müssen die hereditären Palmoplantarkeratosen von **erworbenen Formen** (z. B. im Rahmen von Lues, Hyperthyreose, viszeralen Karzinomen) abgegrenzt werden.

Follikularkeratosen

Bei **Keratosis follicularis** (Lichen pilaris) sind an den Außenseiten der Extremitäten hyperkeratotische, raue Papeln vorhanden, die sich mit zunehmenden Alter zurückbilden können. Die Therapie erfolgt mit lokalen Keratinolytika (z. B. harnstoffhaltige Salben).

Ursächlich für die **Dyskeratosis follicularis (Darier)** ist eine fehlgesteuerte Keratinozytendifferenzierung aufgrund einer defekten Kalzium-ATPase (autosomal-dominanter Erbgang). Die Erkrankung tritt vor allem im Gesicht, am Kapillitum, am medianen Rumpf und anogenital in Form von rötlichen und krustigen Papeln auf. Schwitzen, Irritation, Superinfektion und UV-Exposition verschlechtern die Hautbefunde. An den Papillarleisten der Finger- und Zehenballen lassen sich kleine Aussparungen (**palmoplantare Pits**) erkennen. An den Rückseiten von Händen und Füßen treten bräunliche keratotische Papeln auf. An den Schleimhäuten sind die Papeln weiß. Im akuten Geschehen kann extern mit **Glukokortikoiden** behandelt werden, bei Superinfektion sind Antibiose und desinfizierende Maßnahmen erforderlich. Die Dermabrasion kann zur kosmetischen Verbesserung beitragen. Bei schweren Formen können niedrigdosierte Retinoide versucht werden.

Beim **Morbus Hailey-Hailey** (Pemphigus familiaris chronicus) handelt es sich um eine bullöse Dermatose mit einer (wie beim Morbus Darier) defekten Kalziumkanalpumpe (autosomal-dominanter Erbgang) und histologisch ähnlichem Erscheinungsbild (Akantholyse, Dyskeratose). Meist kommt es im frühen Erwachsenenalter zu schmerzhaften, erosiven Vesikeln, die v. a. an den Intertrigines auftreten und häufig superinfiziert werden (fötider Geruch). Therapiert wird auch lokal desinfizierend und antiinflammatorisch. Die Exzision, Dermabrasion oder Laserablation kann u. U. kurativ sein.

11.3 Hereditäre blasenbildende Erkrankungen

Synonym: Epidermiolysis bullosa hereditaria

DEFINITION Gruppe seltener Erbkrankheiten, bei denen durch defekte Adhäsions- und Strukturproteine eine Neigung zur Blasenbildung besteht.

Einteilung: Hierzu zählen über 20 Erkrankungen, die anhand der Lage der Spaltbildung in 3 Gruppen unterteilt werden (**Tab. 11.2**):
- hereditäre Epidermolysis bullosa simplex (EBS)
- hereditäre Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ)
- hereditäre Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD).

Epidemiologie: Die Erkrankungen sind selten, die Inzidenz liegt bei etwa 1–5:100000.

Klinik: Die verschiedenen Erkrankungen sind in ihrer Manifestation sehr variabel. Die Blasenbildung kann lokalisiert (z. B. Typ Weber-Cockayne) oder generalisiert (z. B. Typ Köbner) erfolgen. Manchmal sind Schleimhäute betroffen (z. B. Typ Herlitz). Auslöser können exogene Reize wie Druck und Wärme sein.

Tab. 11.2 Pathogenese der hereditären Epidermolysen

Gruppe	Lage des Spalts	betroffene Gene/Proteine	Besonderheiten	Erkrankungen
EBS	epidermal, basale Keratinozyten	Keratinfilamente der Basalzellen	oberflächliche Blasen, v. a. an den Akren, aber auch an der Schleimhaut, keine Narbenbildung, gute Prognose	• EBS Typ Weber-Cockayne • EBS Typ Köbner • EBS Typ Dowling-Meara
EBJ	Lamina lucida der Basalmembran	Laminin 5, Kollagen 17, Integrine	Abheilung ohne Narbenbildung	• EBJ Typ Herlitz • EBJ Typ Non-Herlitz
EBD	dermal, unterhalb der Lamina densa der Basalmembran	Kollagen VII	starke Narbenbildung, Nageldystrophie	• EBD Typ Hallopeau-Siemens • EBD Typ Non-Hallopeau-Siemens

Epidermolysis bullosa simplex (EBS):
- Typ Weber Cockayne: Die Blasen entstehen im Jugendalter aufgrund mechanischer Belastung. Betroffen sind Hände und Füße.
- Typ Köbner: generalisierte Blasenbildung ab der Geburt, v. a. an Akren. Warme Umgebungstemperatur fördert die Blasenentwicklung.
- Typ Dowling-Meara (sehr selten): massive generalisierte Blasenbildung mit Beteiligung der Schleimhäute, Hyperkeratose und Nageldystrophie.

Epidermolysis bullosa junctionalis (EBJ):
- Typ Herlitz: schwerer Verlauf mit ausgedehnter Blasenbildung nach Bagatelltraumen. Die Erkrankung endet oft bereits im Kleinstkindesalter tödlich.
- Typ Non-Herlitz: generalisierte Blasenbildung ab der Geburt, Beteiligung der Zähne und Nägel.

Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD):
- Typ Hallopeau-Siemens: generalisierter und schwerer Verlauf mit ausgeprägter Beteiligung der Schleimhäute. Zudem Ösophagusstenose, Zahnschmelzdefekte, Syndaktylie, stark erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome.
- Typ Non-Hallopeau-Siemens: generalisierte Blasenbildung, auch in Mund und Speiseröhre (Ösophagusstenose). Erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome.

Diagnostik: Die klinischen Bilder ähneln sich stark, die Unterscheidung erfolgt molekulargenetisch, histologisch (Lage des Spalts) und immunhistochemisch.

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch: Prophylaxe und Therapie von Superinfektionen, Vermeidung von Auslösefaktoren.

11.4 Hereditäre Erkrankungen des Bindegewebes

11.4.1 Pseudoxanthoma elasticum

Epidemiologie: Das Pseudoxanthoma elasticum tritt sehr selten auf (1:160000) und wird zumeist autosomal-rezessiv (selten dominant) vererbt.

Ätiopathogenese: Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Es liegt eine Mutation eines (v. a. in der Niere exprimierten) transmembranösen Transportproteins vor.

Klinik: Die Erkrankung verläuft in Schüben oder chronisch-progredient. Sie wird im jungen Erwachsenenalter manifest und betrifft Gewebe mit hohem Anteil elastischer Fasern.

Die **Haut** an Hals, Achseln, der Armbeuge oder Leistenregion ist typischerweise weniger elastisch und übersät von xanthomartigen flachen Papeln, die beetartig oder streifig angeordnet sind. In der **Fundoskopie** (s. Augenheilkunde S. 804) sind sog. angioid streaks, d. h. linienförmige, teilweise verzweigte oder konfluierende Defekte der Bruch-Membran sichtbar. Der Befall der **Arterien** vom elastischen Typ äußert sich in frühzeitiger Sklerosierung (z. B. der Koronarien) und der Neigung zu Rupturen und Blutungen.

Komplikationen: innere Blutungen und Sehminderung.

> MERKE Aufgrund der Blutungsgefahr besteht eine **Kontraindikation** für **Antikoagulation.**

Diagnostik und Therapie: Die klinische Diagnose der Erkrankungen wird histopathologisch abgesichert.

Die elastischen Fasern zeigen verstärkte Kalziumeinlagerungen und eine ödematöse Schwellung.

Die Therapie erfolgt rein symptomatisch (infolge der Blutungsgefahr übermäßige Belastungen vermeiden etc.).

11.4.2 Kongenitale Cutis laxa

Ätiologie: Ursächlich ist eine Mutation im Elastin- oder Fibulin-5-Gen, die autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden kann. Eine X-chromosomal-rezessive Variante betrifft ein Kupfertransportprotein.

Klinik: Die Cutis laxa ist von einer variabel ausgeprägten Hypoelastizität und einem resultierenden „Herunterhängen" der Haut gekennzeichnet. Die Patienten sehen deutlich gealtert aus. Die Hautfalten bleiben bei der Palpation stehen. Neben der Haut können auch die Elastinfasern anderer Gewebe betroffen sein, was sich u. a. mit Gefäßdilatationen, Hernien und Divertikelbildungen äußert. Wundheilungsstörungen sind nicht vorhanden.

Differenzialdiagnosen: Beim **Ehlers-Danlos-Syndrom** ist die Haut v. a. über den Gelenken, am Hals und im Gesicht stark dehnbar (Cutis hyperelastica, „Gummihaut"). Die kutanen Blutgefäße sind vulnerabel und es besteht eine schlechte Heilungstendenz unter Bildung atropher Nar-

ben. Außerdem sind die Patienten vermehrt infektanfällig. Näheres s. Pädiatrie S. 502.

Bei der **Elastosis perforans serpinginosa** bestehen an Schulter und Hals geschlängelt angeordnete Papeln mit einer zentralen Eindellung.

11.5 Xeroderma pigmentosum

DEFINITION Durch autosomal-rezessiv vererbte Defekte des DNA-Reparatursystems hervorgerufene, frühzeitige und schwere Lichtschädigung der Haut.

Epidemiologie: Sehr seltene Erkrankung, von der ca. 2–3 Menschen/Mio. Einwohner betroffen sind.

Ätiopathogenese: 8 verschiedene Defekte des DNA-Reparatursystems (S. 662) sind bisher als Auslöser der Erkrankung bekannt. Die **Komplementationsgruppen A–G** beruhen auf einem Defekt der Exzisionsreparatur, sodass Punktmutationen nicht beseitigt werden; der **Varianten-Typ (V)** wird durch einen Defekt der Postreplikationsreparatur verursacht. Aus diesem Grund manifestiert sich diese Form i. d. R. erst im Erwachsenenalter, nach vielen Zellzyklen, in denen sich Replikationsfehler akkumuliert haben.

Klinik: Die Erkrankten zeigen schnelle und lang andauernde **Erytheme** nach Sonnenlichtexposition, meist besteht eine **Photophobie**. Zahlreiche Lentigines und hyper- und hypopigmentierte Areale, Atrophien, Teleangiektasien und aktinische Elastose bestehen nebeneinander (**Poikilodermie**). **Maligne Hauttumoren** und ihre Vorstufen treten zahlreich auf (Basaliome, Spinaliome, Melanome, Sarkome, Keratoakanthome). **Neurologische Symptome** (Spasmen, Hyperreflexie, cerebelläre Ataxie u. a.) bestehen bei 15 % der Patienten.

Die Schwere der Erkrankung variiert in den Gruppen und mit der Menge schädigender exogener Einflüsse. Die verschiedenen Typen gehen außerdem mit unterschiedlichen Tumoren einher (z. B. Gruppe A: Plattenepithelkarzinome, Gruppe D: Lentigo-maligna-Melanom).

Diagnostik: Die Sicherung der klinischen Diagnose erfolgt über den Nachweis des Defektes in Fibroblasten und Lymphozyten.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch sollte auch an andere Erkrankungen mit erhöhter Lichtempfindlichkeit (z. B. Porphyrie) gedacht werden.

Progerie (Hutchinson-Gilford-Syndrom): Es handelt sich um einen bereits im Säuglingsalter beginnenden, vorzeitigen Alterungsprozess unklarer Ätiologie. Die Erkrankung ist sehr selten und basiert ebenso auf defekten DNA-Reparaturenzymen. Die Patienten zeigen einen vorzeitigen und **beschleunigten körperlichen Alterungsprozess** mit **greisenhaftem Aussehen** durch Alopezie, dünner werdende faltige Haut, Abnahme des subkutanen Fettgewebes und Osteoporose. Die geistige Entwicklung ist nicht beeinträchtigt. Es gibt keine kausale Therapie. Die Patienten versterben i. d. R. an thromboembolischen Komplikationen infolge der Atherosklerose.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht verfügbar. UV-Einstrahlung muss konsequent vermieden werden („Mondscheinkinder"). Vorhandene Tumoren werden exzidiert. Die Haut muss in einem Abstand von 3–6 Monaten lebenslang kontrolliert werden.

PHARMA **Acitretin** wirkt durch Hemmung der Tumorpromotion onkoprotektiv; die Anwendung erfolgt täglich und bei Frauen im gebährfähigen Alter nur unter sicherer Empfängnisverhütung.

12 Autoimmunkrankheiten der Haut

12.1 Überblick

Es handelt sich um chronische Entzündungserkrankungen, die durch Antikörperbildung gegen hauteigene Strukturen hervorgerufen werden. In diesem Kapitel werden nur die blasenbildenden Autoimmunerkrankungen (Pemphigusgruppe, Pemphigoidgruppe und Dermatitis herpetiformis Duhring) besprochen. Kollagenosen sind ebenfalls Autoimmunkrankheiten, die sich mit typischen Hautveränderungen manifestieren. Sie werden im Kapitel Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen (S. A 431) behandelt.

12.2 Blasenbildende Autoimmunerkrankungen

Die Erkrankungen entstehen durch Auto-Antikörper, die gegen verschiedene **Adhäsions- und Strukturantigene** der Haut gerichtet sind und dadurch eine **Spaltbildung** auslösen. Abhängig von den betroffenen Strukturen entsteht die Spaltbildung entweder **intraepidermal** (Desmosomen) oder **subepidermal** in der dermoepithelialen Junktionszone (Hemidesmosomen). Zu den blasenbildenden Autoimmunerkrankungen zählen:

- Pemphigusgruppe
- Pemphigoidgruppe
- Dermatitis herpetiformis Duhring.

12.2.1 Pemphigusgruppe

DEFINITION Erworbene, blasenbildende Dermatose, bei der die Keratinozyten der Epidermis ihren Zusammenhang untereinander verlieren (Akantholyse), sodass dadurch intraepidermal ein Spalt entsteht.

Ursächlich ist eine Auto-Antikörperbildung gegen **Desmosomen**. Die Blasen sind schlaff. In der Zytologie erkennt man die für die Akantholyse typischen, abgelösten und

abgerundeten Keratinozyten am Blasengrund (Pemphiguszellen). Der Tzanck-Test ist positiv, d. h., es lassen sich zytologisch Riesenzellen (Tzanck-Zellen) nachweisen.

Pemphigus vulgaris

DEFINITION Intraepidermale Spaltbildung mit Akantholyse aufgrund von Auto-Antikörpern gegen Desmoglein 3 und evtl. auch 1.

Epidemiologie: Die Erkrankung ist selten und tritt überwiegend im Erwachsenenalter (meist zwischen 30–60 Jahren) ohne Geschlechtspräferenz auf; Kinder sind nur in Ausnahmefällen betroffen.

Ätiopathogenese: Ursächlich für die Blasenbildung ist eine **Akantholyse** oberhalb der basalen Epidermis. Es bestehen **Auto-Antikörper** gegen **Desmoglein 3**, im Verlauf können auch Antikörper gegen Desmoglein 1 auftreten. Neben einer genetischen Prädisposition (**HLA-Assoziation**) findet sich zudem eine Assoziation mit anderen Autoimmunkrankheiten (z. B. Myasthenie, perniziöse Anämie). Auch **exogene Faktoren** (z. B. Medikamente, UV-Licht, maligne Tumoren) kommen als Auslöser infrage.

Klinik: Die Blasen treten überall an Haut (**Abb. 12.1 a**) und **Schleimhäuten** (**Abb. 12.1 b**) auf – oft an **Kopf**, Gesicht, Brust, Bauchnabel, Intertrigines oder in der Glutealregion. Insbesondere anfangs sind häufig die Mundschleimhäute befallen, später der Kopf, dann der Körper.

Die Blasen sind **vulnerabel**, schlaff und mit klarer Flüssigkeit gefüllt. Sie vergrößern sich und hinterlassen nach dem Aufplatzen oft verkrustete Erosionen. Häufig finden sich jedoch gar keine Blasen mehr, sodass ausschließlich Erosionen erkennbar sind. Sie können großflächig konfluieren und heilen meist nach langwierigem Verlauf, aber ohne Narbenbildung ab. Häufig bleibt eine lokale Hypopigmentierung zurück. Im akuten Krankheitsschub können außerdem begleitend Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Fieber auftreten.

Eine Sonderform ist der **Pemphigus vegetans**, bei dem bevorzugt in den großen Hautfalten Blasen bzw. Erosionen und sekundär Pusteln entstehen. Anschließend bilden sich verruköse Vegetationen aus, die fötide riechen.

Diagnostik: In der klinischen Untersuchung lassen sich auf gesunder Haut neue Blasen durch mechanische Reize auslösen (Nikolski-I-Phönomen positiv) und bestehende Blasen auf seitlichen Druck verschieben (Nikolski-II-Phänomen positiv). Die Diagnosesicherung (**Abb. 12.1 c**) gelingt mittels

- serologischem **Autoantikörpernachweis** (Desmoglein 3) = indirekte Immunfluoreszenz
- **Histologie** (intraepidermale Spaltbildung, Akantholyse, Pemphiguszellen, zytologisch positiver Tzanck-Test)
- **Immunhistologie** (interzelluläre Ablagerungen von IgG und Komplement) = direkte Immunfluoreszenz.

PHARMA

Therapie: Die systemische Therapie mit **Glukokortikoiden** und **Immunsuppressiva** ist die Therapie der Wahl. Die Blasen sollten zudem lokal mit Antiseptika, topischen Glukokortikoiden oder bei starker Schmerzhaftigkeit von Blasen an der Schleimhaut mit einem Lidocainspray behandelt werden. In schweren Fällen kann auch eine Plasmapherese in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen versucht werden.

Prognose: Unbehandelt führt die Erkrankung zum Tode (Elektrolytveränderungen, Proteinverlust, Sepsis).

Pemphigus foliaceus

Beim Pemphigus foliaceus bestehen **Auto-Antikörper** gegen **Desmoglein 1** und damit praktisch ein **reiner Hautbefall** – v. a. an seborrhoischen Arealen (Schleimhäute exprimieren vorrangig Desmoglein 3). Auch diese Form kann medikamentös, seltener paraneoplastisch oder infolge Lichtexposition auftreten.

Man unterscheidet verschiedene Varianten: den sporadischen (schwer verlaufend), den endemischen (in Brasilien) und den erythematösen Pemphigus foliaceus. Klinisch imponieren schlaffe Blasen, die schnell platzen und zu bräunlichen und „blätterteigartig" krustigen Erosionen führen. Sie treten vorwiegend im Gesicht, am behaarten Kopf und am Oberkörper auf. Die Läsionen neigen zur bakteriellen Superinfektion. Die Blasenbildung ist etwas oberflächlicher (subkorneal) als beim Pemphigus vulgaris.

Diagnostik und Therapie wie bei Pemphigus vulgaris (s. o.).



Abb. 12.1 **Pemphigus vulgaris. a** Schlaffe Blasen mit Erosionen. **b** Erosionen der Mundschleimhaut. **c** Histologie: Intraepidermale Spaltbildung und Akantholyse. [a: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; b und c: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

12.2.2 Pemphigoidgruppe

DEFINITION Bei dieser Gruppe von Erkrankungen besteht eine subepidermale Spaltbildung. Die Akantholyse fehlt, der Tzanck-Test ist negativ.

Die Blasen sind prall. Da die Blasendecke dicker ist, sind die Blasen auch stabiler als bei den Pemphiguserkrankungen.

Bullöses Pemphigoid

Synonym: Parapemphigus

DEFINITION Subepidermale Spaltbildung infolge Auto-Antikörperbildung gegen Hemidesomosenantigene.

Epidemiologie: Häufigste blasenbildende Autoimmunerkrankung in Europa. Meist erkranken ältere, männliche Patienten > 60. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Bei den betroffenen Patienten sind Auto-Antikörper gegen die bullösen Pemphigoidantigene 1 und 2 (BPAg1 und 2 = Typ XVII-Kollagen) nachweisbar. Diese verursachen eine Spaltbildung in der dermoepithelialen Junktionszone. Das bullöse Pemphigoid kann auch als **paraneoplastisches Geschehen** im Rahmen eines Malignoms (ca. 15 %) oder nach Medikamenteneinnahme auftreten.

Klinik: Oft sind Unterschenkel, Handteller und Fußsohlen betroffen (mechanisch beanspruchte Areale). Eine Schleimhautbeteiligung findet sich selten. Dabei entwickelt sich zunächst langsam ein flächiges Erythem (Monate, prämonitorisches Erythem), auf dem sich anschließend rasch (Tage bis Wochen) pralle, z. T. hämorrhagisch gefüllte (subepidermale) Blasen mit einem festen Blasendach bilden (**Abb. 12.2 a**). Die Blasen stehen zumeist auf erythematös veränderter Haut, erodieren seltener als bei der Pemphigusgruppe und verkrusten. Die Erosionen und Krusten jucken häufig. Die Erkrankung verheilt narbenlos.

Cave: Die Blasen können auch fehlen und nur erythematöse Veränderungen nachweisbar sein.

Diagnostik: Die Diagnostik basiert auf:

- Klinik: pralle Blasen, meist auf erhabenen Erythemen
- Serologie: Antikörpernachweis gegen BPAg1 und 2
- Histologie (**Abb. 12.2 b**): subepidemale Blasenbildung, z. T. zellreiches granulozytäres und lymphozytäres Entzündungsinfiltrat am Blasenboden, Eosinophilie (Juckreiz)
- Immunhistologie: regelmäßige Ablagerung von IgG und Komplement entlang der Lamina lucida der Basalmembran.

MERKE Immer eine paraneoplastische Ursache ausschließen (→ Tumorsuche).

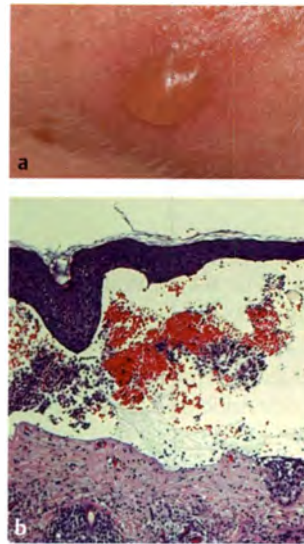


Abb. 12.2 **Bullöses Pemphigoid. a** Pralle Blasen. **b** Subepidermale Spaltbildung. [aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Therapie: Systemische Therapie mit Glukokortikoiden, evtl. auch Immunsuppressiva (v. a. Methotrexat). Die Blasen und Erosionen werden lokal entsprechend wundbehandelt (z. B. Wundauflagen, antiseptisch).

Schleimhautpemphigoid

Synonym: benignes Schleimhautpemphigoid

DEFINITION Seltene Erkrankung mit subepidermaler Blasenbildung und narbiger Abheilung v. a. an den Schleimhäuten und Konjunktiven.

Ätiopathogenese: Ursächlich für die Spaltbildung sind Auto-Antikörper gegen BPAg2, Laminin 5 und Kollagen VII. Ein paraneoplastisches Auftreten ist möglich, v. a. bei Antikörpern gegen Laminin 5.

Klinik: Vordergründig ist der **Schleimhautbefall**, v. a. betroffen sind die Mundschleimhaut und Konjunktiven, seltener andere. Bei ⅓ der Patienten ist auch die Haut beteiligt (v. a. behaarter Kopf, Gesicht, Mons pubis). An den **Augen** treten konjunktivale, leicht platzende Bläschen und eine reaktive Konjunktivitis auf. Diese können zu **Vernarbungen**, Trockenheit und Entropium bis hin zur Erblindung führen. Die anderen Schleimhäute zeigen ebenfalls Erosionen und Vernarbung nach dem Platzen von Blasen (z. B. Ösophagusstriktur).

Diagnostik: Das histologische Bild zeigt eine subepidermale Spaltbildung mit einem Infiltrat aus Entzündungszellen in der Dermis. Später im Verlauf tritt eine Schrumpfung durch Narbenbildung auf.

Immunhistologisch lassen sich Ablagerungen von IgG, IgA und Komplement linear an der Basalmembran nachweisen.

Therapie: Die Therapie gestaltet sich schwierig. Versucht werden kann die Gabe von Immunglobulinen und Immunsuppressiva, evtl. auch von Glukokortikoiden (lokal, systemisch). Allerdings sprechen die Patienten oft nicht zufriedenstellend auf diese Maßnahmen an.

Pemphigoid gestationis

Synonym: Herpes gestationis

Epidemiologie und Ätiologie: Sehr selten. Während der Schwangerschaft entstehen Auto-Antikörper gegen Lamina-lucida-Antigene oder Kollagen Typ VII. Die Ursache ist nicht bekannt. Man vermutet jedoch eine Sensibilisierung gegen Plazentaantigene, die eine Änlichkeit zu BPAg2 aufweisen.

Klinik: Die Erkrankung tritt während oder kurz nach der Schwangerschaft, gelegentlich auch beim Neugeborenen auf. Zunächst bestehen ödematös geschwollene Plaques, aus denen sich Blasen entwickeln. Prädilektionsstellen sind der Nabelbereich, Arme und Beine. Im Verlauf entwickelt sich ein buntes Bild aus Papulovesikeln, Plaques, Krusten und Blasen. Ein begleitender Juckreiz ist häufig.

Diagnostik:
- Anamnese: Auftreten während der Schwangerschaft
- Histologie: Basalzellnekrosen, subepidermale Blasenbildung und dermales Entzündungsinfiltrat.
- Immunhistologie: Ablagerungen von IgG, IgA und Komplement entlang der Basalmembran.

Therapie: Lokale bzw. systemische Glukokortikoide bei ausgeprägtem Befund. Das Neugeborene muss nicht behandelt werden.

Lineare IgA-Dermatose

Synonym: IgA-Pemphigoid

Es handelt sich um eine insgesamt sehr seltene Dermatose, die v. a. Kinder und ältere Menschen (> 60 Jahre) betrifft. Ursächlich sind Auto-Antikörper gegen BPAg2. Medikamente und Malignome können die Erkrankung verstärken. Die Erkrankung ähnelt der Dermatitis herpetiformis Duhring und dem bullösen Pemphigoid. Die Blasen entwickeln sich bevorzugt am Rumpf sowie an den proximalen Armen und Beinen. Vor allem Kinder klagen über begleitenden Juckreiz. Immunhistologisch lassen sich IgA- und Komplementablagerungen linear an der Basalmembran nachweisen. Therapeutisch werden v. a. Sulfone eingesetzt.

12.2.3 Dermatitis herpetiformis Duhring

DEFINITION Bullöse Dermatose mit subepidermaler Spaltbildung und zumeist assoziierter glutensensitiver Enteropathie.

Epidemiologie: Seltene Erkrankung, von der meist Männer um das 3. Lebensjahrzehnt betroffen sind.

Ätiopathogenese: Die genaue Ursache ist nicht bekannt. Man vermutet, dass neben einer genetischen Prädisposition auch exogene Einflüsse wie z. B. die Nahrung (Gluten) für deren Entstehung relevant sind. Auch Jod kann die Erkrankung provozieren. Auto-Antikörper gegen das Endomysium der glatten Muskulatur lassen sich nachweisen. Die Erkrankung wird auch als kutane Manifestationsform der glutensensitiven Enteropathie angesehen.

Klinik: Klassischerweise sind die Streckseiten der Extremitäten (Ellbogen), Schultergürtel, Abdomen und die Gesäßregion symmetrisch betroffen. Es bildet sich zunächst ein Erythem, auf dem später oft randständige, gruppierte, kleine und große, herpetiform angeordnete Bläschen auftreten (**Abb. 12.3**). Meist bestehen brennende Schmerzen und Juckreiz. Die Darmerkrankung verläuft oft nur subklinisch.

Diagnostik: Die Diagnose wird mittels Histologie und Immunhistologie gesichert.

In der **Histologie** erkennt man eine subepidermale Spaltbildung, die auf Abszesse der Papillen(spitzen) zurückzuführen ist und ein dermales gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat. In den Abszessen sind eosinophile und neutrophile Granulozyten nachweisbar. Die Immunhistologie zeigt Ablagerungen von granulär verdichtetem IgA unterhalb der Basalmembran sowie von Komplement in den dermalen Papillenspitzen.

PATHO

Therapie: Gluten- und jodarme (kein Fisch) Diät.

Pharmakotherapeutisches Mittel der Wahl sind **Sulfone** (Cave: Vor der Therapie Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase bestimmen!); alternativ können auch systemische Glukokortikoide eingesetzt werden. Die Hauterscheinungen lassen sich mit lokalen Glukokortikoiden oder systemisch verabreichtem Dapson (mindert den Juckreiz prompt) behandeln.

PHARMA



Abb. 12.3 Dermatitis herpetiformis Duhring. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

13 Erkrankungen der Hautanhangsgebilde

13.1 Erkrankungen der Haare

Erkrankungen der Haare können mit einem gesteigerten Haarausfall, mit einer vermehrten Behaarung oder mit einer abnormen Haarstruktur einhergehen und sind für den Patienten pychosozial oft sehr belastend.

Die Gruppe der **Alopezien** umfasst das (umschriebene oder diffuse) Fehlen von Haaren unterschiedlicher Genese. „**Effluvium**" bezeichnet einen Verlust von mehr als 100 Haaren am Tag. Der Haarverlust kann diffus oder umschrieben auftreten sowie mit Vernarbungen einhergehen. Zu den verschiedenen Differenzialdiagnosen s. auch Leitsymptome S. C322.

Durch verschiedene Ursachen (exogene Noxen, genetische Ursachen) können **Dystrophien** des Haarschafts auftreten (Ringelhaare, Drehhaare, Spindelhaare, Bambushaare, Knotenhaare). Eine **gesteigerte Behaarung** ist häufig ethnisch oder hormonell bedingt.

13.1.1 Alopecia areata

DEFINITION Umschriebener, reversibler und nichtvernarbender Verlust der Haare an der Kopfhaut oder der übrigen Körperoberfläche.

Epidemiologie: Die Alopecia areata tritt bevorzugt im 2.–3. Lebensjahrzehnt auf.

Ätiologie: Eine **autoimmune Genese** gilt als wahrscheinlich. Zudem besteht eine Assoziation mit verschiedenen anderen – auch autoimmunen – Krankheiten (familiär gehäufte Hypertonie, Down-Syndrom, Turner-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus, Atopie). Auch im Rahmen von Stress und Infektionen kann die Erkrankung auftreten.

Klinik: Oft beginnt der Haarausfall plötzlich mit einem einzelnen **ovalen Herd** (auch im Bartbereich) und breitet sich auf der Kopfhaut und Körperoberfläche aus (**Abb. 13.1**). Die betroffene Haut und die Follikel erscheinen unverändert. Im Randbereich bestehen häufig Kolbenhaare, die depigmentiert und brüchig sind und sich oft zur Wurzel hin verdünnen (**Ausrufezeichen-Form** → Zeichen der Progression). Nagelveränderungen können auch bestehen. Die von Ohr zu Ohr reichende Alopecia areata im Nacken wird Ophiasis genannt. Beides sind prognostisch ungünstige Faktoren. Die Erkrankungsdauer ist unterschiedlich, oft wachsen die Haare nach einigen Monaten wieder nach.



Abb. 13.1 Alopecia areata. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Diagnostik: Der klinische Aspekt ist typisch. Häufig assoziierte Erkrankungen (s. o.) sollten ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden müssen z. B. eine **Tinea capitis** (kreisförmiges Areal, kurz abgebrochene Haare und feinlamelläre Schuppung) oder eine **Trichotillomanie** (Abschneiden der Haare, an gut erreichbaren Stellen).

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht verfügbar. Wichtig ist das **Ausschalten von Triggerfaktoren** (Stress, Infektionen, assoziierte Erkrankungen). Die topische Anwendung von Glukokortikoiden kann zur Verringerung von Rezidiven und zu einer Verbesserung des Befundes führen. Zudem kann eine interne Glukokortikoid-Stoßtherapie versucht werden. Außerdem kommt eine lokale Reiztherapie mit dem obligaten Kontaktallergen Diphenylcyclopropenon (DCP) zum Einsatz.

13.1.2 Androgenetische Alopezie

DEFINITION Androgenbedingter Haarausfall.

Epidemiologie: Häufigste Form der Alopezie (95 %).

Ätiopathogenese: Es handelt sich um einen physiologischen Vorgang. Dehydrotestosteron erhöht die Rate von Haarfollikeln in der Telogenphase, d. h., die Haare treten durch den hormonellen Einfluss schneller in die Ruhephase (→ Dauer der Ruhephase am behaarten Kopf ca. 3 Monate). Damit nimmt die absolute Haaranzahl ab. Beginn und die Ausprägung der Alopezie werden stark von **genetischen Faktoren** wie der Aktivität der 5-α-Reduktase im Haarfollikel oder der Rezeptordichte am Haarfollikel beeinflusst. Die Hormonspiegel im peripheren Blut sind normal.

Klinik: Es entsteht eine diffuse, nichtvernarbende Verringerung der Haardichte. Die Haarfollikel bleiben erhalten. Beim Muster des Haarverlusts wird eine männliche (**Abb. 13.2**) von einer weiblichen Variante unterschieden. Der Verlauf erfolgt über Jahrzehnte, häufig in Schüben. Oft tritt eine begleitende Seborrhö auf. Frauen können gleichzeitig an Hirsutismus leiden – meist im Rahmen einer Hyperandrogenämie (z. B. bei polyzystischem Ovarial-Syndrom).

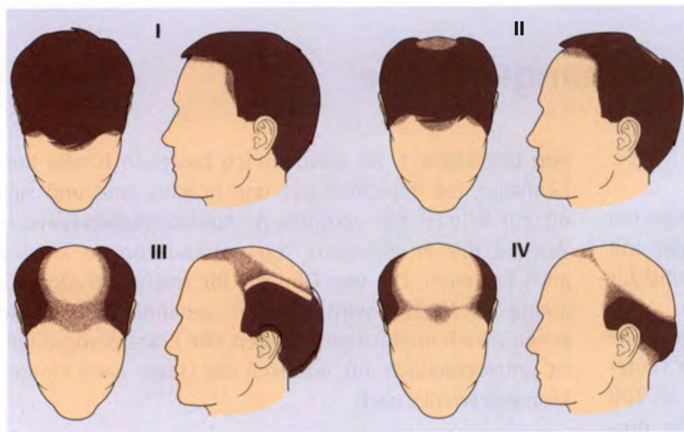


Abb. 13.2 Gradeinteilung der androgenetischen Alopezie beim Mann. I = Geheimratsecken, II = Tonsur am Hinterkopf, III = lichter Scheitelbereich mit Konfluation, IV = hufeisenförmiges Haarband. [aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010]

Diagnostik: Wird anhand der Klinik und Anamnese gestellt. Bei Männern ist v. a. die Familienanamnese männlicher Verwandter mütterlicherseits entscheidend. Bei Frauen sollte eine organische Ursache für die vermehrte Androgenwirkung ausgeschlossen werden. Evtl. kann ein Trichogramm (vermehrt Haare in der Telogenphase) angefertigt werden.

PHARMA

Therapie: Bei Männern kommt topisch **Minoxidil** (Vasodilatator, verlängert die Anagenphase) zur Anwendung. Ketokonazolhaltige Shampoos helfen, die Seborrhö zu mindern. Als systemisches Medikament kann Finasterid (Inhibitor der 5-α-Reduktase Typ II) gegeben werden.

Bei Frauen werden lokal **östrogenhaltige Präparate** oder Minoxidil angewandt.

Zudem sollten alle möglichen zusätzlichen Einflussfaktoren wie z. B. ein gering ausgeprägtes Kopfhautekzem behandelt werden.

Chirurgisch können sowohl bei Männern als auch Frauen autologe Haare transplaniert werden. Dabei verpflanzt man mehrere oder einzelne Haare als Mikrografts von okzipital nach frontal oder parietal. Die Behandlung ist allerdings sehr teuer und wird von den Krankenkassen nicht übernommen.

13.1.3 Vernarbende Alopezie

DEFINITION Irreversible Schädigung der Haarfollikel durch Vernarbung der Kopfhaut im Rahmen verschiedener Erkrankungen.

Die Ursachen für ein Vernarben der Kopfhaut sind vielfältig:
- Autoimmunkrankheiten: chronischer diskoider Lupus erythematodes (CDLE), Lichen ruber follicularis (Lichen ruber der Kopfhaut)
- Infektionen: Follikulitis, Tinea capitis, Zoster ophthalmicus, Furunkel, Karbunkel, Lues
- Noxen: Röntgenstrahlen, Dauerwelle, Wasserstoffperoxid
- idiopathisch.

13.1.4 Hypertrichose und Hirsutismus

Hypertrichose ist die umschriebene oder generalisierte verstärkte Behaarung, z. B. auf Pigmentnävi, paraneoplastisch, medikamentös (z. B. Psoralen, Minoxidil, Glukokortikoide) oder syptomatisch (z. B. Anorexia nervosa, Porphyrien). Sie beruht auf der Bildung von besonders kräftigen (z. B. Terminalhaare statt Vellushaare) oder besonders langer Haare, nicht auf neu entstehenden Haarfollikeln.

Hirsutismus ist die Haarvermehrung vom männlichen Verteilungsmuster bei Frauen (z. B. bei Akromegalie, polyzystischem Ovarial-Syndrom). S. auch Leitsymptome S. C 105.

13.2 Erkrankungen der Nägel

Symptomatische Nagelerkrankungen: Neben Infektionen der Nägel und ihrer Umgebung treten Nagelschädigungen im Rahmen verschiedener dermatologischer (z. B. Tüpfelnägel bei Psoriasis) oder systemischen Erkrankungen (z. B. Uhrglasnägel bei kardiopulmonalen Erkrankungen) sowie u. a. auch posttraumatisch (z. B. Querrillenbildung) auf. Näheres s. Leitsymptome S. C 26.

Nagelmykose: Die Onychomykose ist relativ häufig und i. d. R. durch Dermatophyten, Kandida, selten durch Schimmelpilze hervorgerufen. Oft liegen Mischinfektionen vor. Die Erreger können distal oder proximal eintreten. Ist die Nagelmatrix befallen, kommt es zur Onychodytrophie.

Die Therapie besteht aus Onycholyse (z. B. mit Harnstoff), lokaler und systemischer Antimykose, abgestimmt auf den jeweiligen Erreger. Wichtig ist die ausreichend lange Therapiedauer.

Nagelpsoriasis: S. 667.

Paronychie: Die Paronychie ist eine Entzündung des Nagelfalzes und kann akut oder chronisch auftreten. In der Regel ist die akute Form bakteriell verursacht (gelegentlich auch Herpes simplex), die chronische durch Candida albicans. Es besteht eine schmerzhafte Schwellung und Eiter wird entleert.

Die Therapie richtet sich nach dem Erreger. Wichtig ist die Rezidivprophylaxe (Vermeidung von Verletzungen und Feuchtigkeit).

13.3 Erkrankungen der Talgdrüsen

13.3.1 Veränderungen der Talgproduktion

Seborrhö bezeichnet die **vermehrte Talgproduktion**, die als fettige Haut und Haare sichtbar sein kann. Physiologischerweise erhöht sich die Talgproduktion im Rahmen der **Androgenstimultation** während der Pubertät. Die Talgproduktion ist individuell verschieden. Die Seborrhö kann auch infolge einer **Medikamenteneinnahme** (z. B. Steroide) oder im Rahmen von **Krankheiten** (z. B. Morbus Parkinson, Akromegalie) auftreten. Mögliche Folgen der gesteigerten Talgproduktion sind das seborrhoische Ekzem (S. 682) und die Acne vulgaris (s. u.).

Sebostase: Die verminderte Talgproduktion spielt v. a. bei der atopischen Dermatitis eine Rolle. Sie führt zu einer Hauttrockenheit (Xerosis cutis).

13.3.2 Acne vulgaris

DEFINITION Durch follikuläre Hyperkeratose, Talgretention und bakterielle Besiedelung verursachte Hauterkrankung insbesondere des Jugendalters.

Epidemiologie: Die Akne ist die häufigste Hauterkrankung. In der Pubertät sind rund 90 % der Bevölkerung betroffen, danach bildet sich die Akne i. d. R. wieder zurück. Männer erkranken häufiger und meist schwerer als Frauen.

Ätiopathogenese: Eine genetische Prädisposition für Seborrhö und Talgretention begünstigt das Auftreten der Akne. Sehr häufig ist nicht ein erhöhter Androgenspiegel im Serum für die Akneentstehung verantwortlich, sondern die **Sebozyten** sind gegenüber den **Androgenen vermehrt empfindlich**. Darüber hinaus sind folgende Mechanismen pathogenetisch relevant:
- die **follikuläre Orthohyperkeratose**, da sie die Bildung eines Horn-Lipid-Pfropfs (Komedo) begünstigen kann
- die bakterielle Besiedelung mit **Propionebacterium acnes** (oder selten P. granulosum oder P. parvum). Die Bakterien produzieren Chemokine und zersetzen Lipide, wodurch es zur Entzündungsreaktion kommt.

Keinen Einfluss auf die Akneentstehung haben hingegen Nahrungsmittel wie Schokolade.

PATHO

Die Akne kann sich mit verschiedenen Effloreszenzen äußern: Primär entstehen follikulär lokalisierte **Mikrokomedonen**, **geschlossene** (milienförmig) und **offene Komedonen** (zentraler schwarzer Punkt). Innerhalb der Komedonen vermehren sich die Hornmassen und im Verlauf entsteht ein entzündliches Bild, das zur Ausbildung von **Papeln** und **Pusteln** führt. Bei schweren Verläufen bilden sich Knoten und Fisteln.



Abb. 13.3 **Acne vulgaris. a** Acne comedonica. **b** Acne papulopustulosa. **c** Acne conglobata. [a und b: aus Moll, Duale Reihe Dermatologie, Thieme, 2010; c: aus Sterry et al., Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

Klinik: Man unterscheidet 3 klassische Akneformen (**Abb. 13.3**):
- **Acne comedonica:** Auftreten von Komedonen („Mitessern") v. a. im Gesicht
- **Acne papulopustulosa:** mittelschwere Verlaufsform, bei der die Papeln und Pusteln auch an Rücken, Brust, Dekolleté und Oberarmen auftreten können
- **Acne conglobata:** schwerste Form. Oft treten Knoten, Fistelungen und einschmelzende Entzündungen – auch an weniger typischen Hautarealen – auf. Sowohl das akute Entzündungsbild als auch die durch die starke Entzündungsreaktion entstehenden Narben stellen für die Patienten eine erhebliche kosmetische Beeinträchtigung dar.

Die Erkrankung heilt oft um das 25. Lebensjahr herum aus, da sich die Talgdrüsen an die Androgenstimulation anpassen. Persistiert die Akne bzw. tritt sie ab dem 30. Lebensjahr erneut auf, bezeichnet man sie als **Acne tarda**.

Sonderformen:
- Die **Acne medicamentosa** kann z. B. durch Steroide oder Lithium ausgelöst werden, die **Kontaktakne** (Acne venerata) z. B. durch Öle, Teer, chlorierte Kohlenwasserstoffe.
- Die **Acne neonatorum** tritt beim Neugeborenen vermutlich infolge diaplazentarer Androgenstimulation auf. Hiervon sind in erster Linie die Wangen betroffen.
- Andere Auslöser können mechanische Einwirkung (**Acne mechanica**) und komedogene Kosmetika sein.
- Kennzeichen der **Acne inversa** sind schwere Abszesse, Einschmelzung und Keloidbildung in den Achseln und der Inguinalregion. Oft sind Raucher und adipöse Patienten betroffen.
- Die sog. Mallorcaakne (**Acne aestivalis**) ist eine polymorphe Lichtdermatose mit Papeln (ohne Komedonen), die zudem durch vermehrtes Schwitzen und fetthaltige Sonnencremes verstärkt wird.
- Die **Acne necroticans** ist eine Pyodermie.
- **Hidradenitis:** Es handelt sich um eine furunkelartige Entzündung ungeklärter Ursache, die v. a. in der Axilla auftritt (seltener inguinal). Die Erkrankung betrifft ne-

ben Haarfollikeln (Follikulitis, Acne inversa) auch die apokrinen und ekkrinen Schweißdrüsen. Die Hidradenitis ist sehr schmerzhaft und kann zur Bildung von Abszessen und Fisteln führen. Die einzige erfolgreiche Therapie besteht in der ausgedehnten Exzision der Herde.

Komplikationen: Ausgeprägte klinische Varianten mit **Abszess**- und Fistelbildung hinterlassen eingezogene oder hypertrophe **Narben** und Keloide. Letztere imponieren als multiple, hautfarbene und derbe Erhabenheiten. Manipulationen der Läsionen können persistierende und narbig abheilende Entzündungen hervorrufen (**Acne excoirée**). Die **Acne fulminans** ist ein schwerer Verlauf mit ausgedehnten Nekrosen, Fieber, Gelenkschmerzen und Leukozytose.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch kommt eine Rosazea (ältere Patienten, keine Komedonen) und die periorale Dermatitis (periorale Manifestation) in Betracht.

Therapie:

PHARMA

Bei Patienten mit Acne comedonica und papulopustulosa sollte eine **Lokaltherapie** erfolgen und initial die Haut mit Reinigungsmitteln, die synthetische Tenside, **Benzoylperoxid** oder Alkohol enthalten, behandelt werden (→ Seborrhö ↓). Wirksam gegen die Hyperkeratose sind **Vitamin-A-Säure-Derivate** wie Adapalen, antibakteriell und antiinflammatorisch wirken Azelainsäure und Benzoylperoxid. Bei deutlicher Entzündung können in Kombination dazu lokale Antibiotika (z. B. **Tetrazykline** und Clindamycin) angewendet werden. Bessert sich der Hautbefund nicht, kann zusätzlich eine zeitlich begrenzte, systemische Antibiotikagabe z. B. mit Minocyclin versucht werden (→ wirksam gegen Propionebacterium acnes). Bei therapierefraktären Verläufen oder Vernarbungstendenz wird **systemisch** mit Retinoiden (antiinflammatorisch, Verringerung der Seborrhö) behandelt. Bei Frauen muss dabei eine sichere **Kontrazeption** gewährleistet sein (→ Retinoide sind teratogen). Dazu eignen sich insbesondere orale Kontrazeptiva mit **antiandrogener Komponente** (Cyproteronacetat), die auch zur Befundbesserung genutzt werden. Cave: Tetrazykline dürfen nicht mit oralen Retinoiden kombiniert werden, da dies zur Entwicklung eines Pseudotumor cerebri führen kann.

Weitere Maßnahmen sind z. B.:

- Fruchtsäurepeeling (wirkt keratinolytisch)
- Narbenbehandlung (mittels Laser, Hautabschleifungen).

Bei Acne inversa werden die betroffenen Areale exzidiert.

13.3.3 Rosazea

Synonym: Acne rosacea, Kupferfinne

Epidemiologie: Meist erkranken Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

Ätiologie: Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht geklärt. Man vermutet eine genetische Prädisposition sowie eine vermehrte Expression von VEGF (vascular endothelial

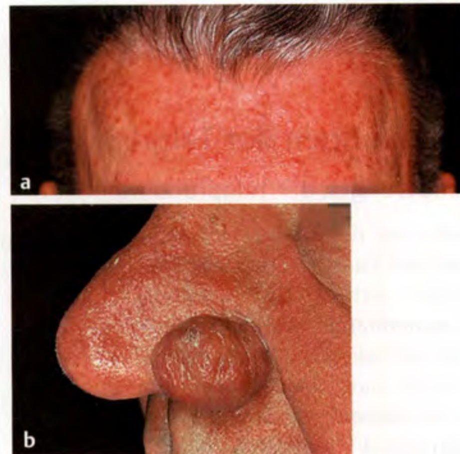


Abb. 13.4 Rosazea. a Rosacea papulopustulosa. **b** Rhinophym. [aus Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

growth factor), der eine gesteigerte Gefäßneubildung verursachen soll, oder eine Immunreaktion auf Milbenantigene. Pathogenetisch liegt eine Überempfindlichkeit der Blutgefäße im Gesicht vor (Erythem, Teleangiektasie). Die Erkrankung kann durch verschiedene exogene Faktoren wie Sonnenlicht, Kälte/Hitze, Stress, scharfe Gewürze, Nikotin und Alkohol provoziert werden.

Klinik: Zentrofazial treten zu Beginn Erytheme und Teleangiektasien auf. Die Hautveränderungen können brennen und stechen. An den Augen kann sich die Krankheit als Photophobie, Konjunktivitis oder Blepharitis squamosa manifestieren. Man unterscheidet 3 Stadien:

- **Rosacea teleangiectatica**
- Die **Rosacea papulopustulosa** (**Abb. 13.4 a**) ist gekennzeichnet durch ein kupferrotes Erythem mit Teleangiektasien, Papeln und Pusteln. Bei der **Rosacea hyperplastica** entstehen knotenförmige Verdickungen der erythematösen Herde.
- Von einem **Rhinophym** sind fast nur Männer betroffen. Ursächlich ist eine Hypertrophie der Talgdrüsen zusammen mit einer Stromahyperplasie und Vasodilatation auf der Nase (**Abb. 13.4 b**). Manchmal treten ähnliche Erscheinungen an anderen Körperstellen wie z. B. dem Kinn oder Ohr auf.

Diagnostik: Die augenärztliche Mitbetreuung wird empfohlen. In der Anamnese können häufig typische Provokationsfaktoren eruiert werden.

Differenzialdiagnosen: Die Abgrenzung zur Akne erfolgt über das Alter der Patienten sowie das Fehlen von Komedonen und Vernarbungen. Weitere Differenzialdiagnosen sind die periorale Dermatitis (Aussparung der Mundpartie), eine photoallergische Reaktion oder ein Lupus erythematodes (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A458).

Therapie:

PHARMA

Lokal wird mit milden, nichtirritativen Reinigungsmitteln, Metronidazol, Azelainsäure und topischen Tetra-

zyklinen (antiinflammatorische Wirkung) behandelt. Letztere können auch systemisch gegeben werden. 13-cis-Retininsäure (Isotretionin) kann bei schweren Manifestationen systemisch eingesetzt werden.

Die Teleangiektasien können durch Laserverfahren, das Rhinophym operativ entfernt werden. Provokationsfaktoren sollten gemieden werden.

13.3.4 Periorale Dermatitis

Die periorale Dermatitis betrifft meist **Frauen** um das 30. Lebensjahr. Anamnestisch ist oft eine längerfristige Anwendung von **Feuchtigkeitscremes** oder **topischen Glukokortikoiden** zu erheben. Diese hat zu einer Barrierestörung der Haut mit konsekutiver Irritation und oft zur Proliferation von Keimen geführt.

Kennzeichnend ist ein rosazeaartiger **perioraler** (teilweise in andere Gesichtsregionen ausgedehnter) **erythematöser Hautausschlag** mit kleinen spitzen Papeln. In der Regel bleibt davon ein 1–2 cm breiter Saum rund um den **Mund ausgespart.**

Die Therapie besteht in der Meidung der Auslöser und anderer irritierender Substanzen und der Verordnung einer leicht **rückfettenden Lokaltherapie.** Orale Antibiotika (Minocyclin, Erythromycin) können zu einer Befundverbesserung beitragen.

MERKE Bei der durch Glukokortikoide verursachten perioralen Dermatitis, verschlechtert sich der Befund vorübergehend, wenn das Medikament abgesetzt wird. Darüber muss der Patient unbedingt informiert werden, damit er nicht erneut Glukokortikoide anwendet.

13.4 Erkrankungen der Schweißdrüsen

13.4.1 Veränderungen der Schweißproduktion

Hyperhidrosis: Generalisierte Hyperhidrosen treten meist symptomatisch im Rahmen anderer Erkrankungen (z. B. Hyperthyreose, Malignome, Diabetes mellitus) oder durch körperliche Anstrengung auf. Eine Hyperhidrose der **Hände** und **Füße** beruht oft auf psychoemotionaler Anspannung; vermehrtes Schwitzen in der **Axilla** ist i. d. R. veranlagt. Bei Läsionen peripherer Nerven kann ein hyperhidrotisches Areal am Rand einer desensibilisierten Region liegen.

Gustatorisches Schwitzen kommt durch fehlerhafte Neuverbindungen von Nervenfasern des N. facialis und des N. trigeminus nach einer Läsion (z. B. Parotis-OP) zustande und äußert sich in einer einseitigen Schweißsekretion im Gesicht bei Stimulation der Speicheldrüsen.

PHARMA

Aluminiumsalze verursachen eine Permeabilität des Schweißdrüsenausführungsgangs, sodass ein Teil des Schweißes in das umgebende Gewebe abgegeben wird.

Bei ausgeprägtem und therapierefraktärem Befund können die sekretorischen Nervenfasern mit **Botulinumtoxin** unterbunden werden (muss ca. jährlich wiederholt werden).

Chirurgisch können die Schweißdrüsen im Axillabereich abgesaugt werden; als Ultima ratio kann der **Symphatikus durchtrennt** werden.

Hypo- und Anhidrosen: treten oft sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen (z. B. Horner-Syndrom, Sklerodermie) oder nach operativer Sympathikusdurchtrennung auf.

13.5 Erkrankungen des subkutanen Fettgewebes

13.5.1 Erythema nodosum

DEFINITION Relativ häufige Entzündung des subkutanen Fettgewebes (Pannikulitis) unterschiedlicher Genese.

Epidemiologie: Ein Häufigkeitsgipfel findet sich in der 2.–3. Lebensdekade. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Ätiologie: Das Erythema nodosum kann im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten:

- **Infektion:** Bakterien (u. a. Streptokokken, Yersinien, M. tuberculosis), Viren (EBV, HSV1/2, HBV), Pilze (Histoplasmose, Blastomykose), durch Protozoen (Askariasis, Amöbiasis, Lambliasis)
- **Medikamenteneinnahme:** u. a. Sulfonamide, Penicilline, orale Kontrazeptiva, Bromide und Iodide
- **Neoplasien:** Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Leukämien, Nierenzellkarzinom
- **systemische Erkrankungen:** chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Sarkoidose (Löfgren-Syndrom), Morbus Behçet.

Bei Kindern sind häufig von β-hämolysierenden Streptokokken produzierte Antigene ursächlich, bei Erwachsenen Medikamente und Systemerkrankungen.

Klinik: Die anfangs warmen, hochroten und knotigen Schwellungen treten bevorzugt an den Streckseiten der Unterschenkel auf und sind druckschmerzhaft (**Abb. 13.5**). Ihre Konsistenz ist teigig. Evtl. klagen die Patienten über begleitende Beschwerden wie Fieber oder Kopfschmerzen.



Abb. 13.5 Erythema nodosum. [aus Greten, Rinninger, Greten, Innere Medizin, Thieme, 2010]

Die Läsionen heilen nach einigen Tagen bis wenigen Wochen aus.

Diagnostik: Wichtig ist die Abklärung der Ursache, insbesondere um Systemerkrankungen und chronische Infektionen auszuschließen.

PATHO

Im subkutanen Fettgewebe findet sich histopathologisch ein gemischtes Entzündungsbild der bindegewebigen Fettgewebssepten (**septale Pannikulitis**), manchmal mit intraseptaler Spaltbildung. Nachweisbar sind Granulome mit Histiozyten und mehrkernigen Riesenzellen, die radiär mit einer zentralen Lücke angeordnet sind. Das umliegende Fettgewebe ist kaum betroffen.

Therapie: Nur bei schwerem Verlauf ist eine kurzfristige systemische Glukokortikoidtherapie notwendig. Häufig genügen die Lokaltherapie mit Glukokortikoiden, Bettruhe, feuchte Umschläge, Kompressionsverbände und die Gabe von NSAR. Unbehandelt kann es mehrere Wochen dauern, bis das Erythema nodosum abheilt, u. U. können sich Rezidive bilden.

13.5.2 Lipödem

Meist sind Frauen im mittleren Lebensalter betroffen. Es finden sich symmetrische Fetteinlagerungen in den Beinen von den Hüften bis zu den Knöcheln unter Aussparung der Füße („Türkenbundhose"). Teilweise sind die Arme betroffen, Mischformen zwischen Lip- und Lymphödem können auftreten. Im Unterschied zu Lymphödemen bleiben bei Lipödemen allerdings die Füße ausgespart und die Ödeme sind nicht oder zumindest nur schlecht eindrückbar.

14 Hautveränderungen bei systemischen Krankheiten und Gefäßerkrankungen

14.1 Erkrankungen der inneren Organe

Auch systemische Erkrankungen bzw. Erkrankungen der inneren Organe können zu Hautveränderungen führen. Sie werden in anderen Kapiteln besprochen:

- s. Endokrines System und Stoffwechsel:
  - Diabetes mellitus: S. A 326
  - Hyperthyreose: S. A 301
  - Hypothyreose: S. A 306
  - Lipidstoffwechselstörungen: S. A 338
  - Morbus Addison: S. A 319
  - Cushing-Syndrom: S. A 315
  - Porphyrie: S. A 344
- Leberzirrhose: S. Verdauungssystem S. A 258
- Niereninsuffizienz: s. Niere S. A 363
- Tumoren: s. Neoplastische Erkrankungen S. A 570
- Zöliakie: s. Pädiatrie S. 562

14.2 Erkrankungen der Venen und Lymphgefäße

Die Gefäßerkrankungen werden ausführlich im Kap. Gefäße (ab S. A 94) beschrieben. **Tab. 14.1** gibt eine kurze Übersicht über die wichtigsten Hautbefunde bei Erkrankungen der Venen und Lymphgefäße.

14.3 Erkrankungen der Arterien

14.3.1 Funktionelle Gefäßerkrankungen

Die funktionellen Gefäßerkrankungen haben eine abnorme Reaktion auf Temperatureinflüsse gemeinsam:

- abnorme Reaktion auf Wärmeeinwirkung: Erythromelalgie (s. Gefäße S. A 87)
- abnorme Reaktion auf Kälteeinwirkung: Raynaud-Syndrom (s. Gefäße S. A 86), Livedo reticularis (Cutis marmorata, landkartenartig verstärkte venöse Gefäßzeichnung), Akrozyanose (s. Gefäße S. A 87).

14.3.2 Vaskulitiden

Vor allem die Entzündungen der Arteriolen manifestieren sich häufig an der Haut. Dazu gehören die **allergische Vaskulitis**, die **Dermatitis ulcerosa** (nichtbakterielle Gangrän) und die **Livedo racemosa** (lividrote Maculae, die ein blitzartiges Aussehen haben und vor allem an den distalen Extremitäten auftreten). Zu den Vaskulitiden s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 468.

14.4 Sonstige Gefäßerkrankungen

- **periphere arterielle Verschlusskrankheit:** s. Gefäße S. A 468
- **Pernionen** (**Frostbeulen**): teigig-ödematöse Schwellungen an den Dorsalseiten der Finger und Zehen (insbesondere über Gelenken) sowie an den Unterschenkeln und Knien. Auftreten vor allem bei kalt-feuchtem Wetter (Frühling, Herbst) und schnellem Temperaturwechsel. Oft Juckreiz bei Wiedererwärmung, häufig sind Jugendliche und Kinder betroffen. Meist spontane Abheilung nach etwa 2 Wochen.
- **Necrobiosis lipoidica**: multiple, polyzyklische lipidspeichernde (dadurch gelb gefärbte) Palisadengranulome. Zunächst kleine, rotbraune Papeln können sich zu mehreren Zentimeter großen, flächenhaften, sklerotischen Herden mit Teleangiektasien entwickeln, die ulzerieren und konfluieren können. Vor allem an den Streckseiten der Beine lokalisiert, in 50% d.F. mit Diabetes mellitus assoziiert (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 326).

Tab. 14.1 Hautbefunde bei Erkrankungen der Venen und Lymphgefäße

Erkrankung	Hautbefund
Varikosis	Besenreiser: rot-bläuliche feine Äderchen Stamm- und Seitenastvarikosis: geschlängelte, buckelig ausgesackte Venen
chronisch-venöse Insuffizienz	**venöses Ödem:** v. a. am Unterschenkel und in der Knöchelregion, abends bzw. nach langem Stehen oder bei Wärme am stärksten ausgeprägt, anfangs noch reversibel, subjektives Druck- und Schweregefühl Veränderungen der **Hautpigmentierung** (Hämosiderineinlagerungen → Braunfärbung des Unterschenkels) und **-beschaffenheit** (Unterschenkelekzeme, Lipodermatosklerose, Atrophie blanche mit hypopigmentierten, narbenähnlichen Arealen **Ulcus cruris venosum:** meist am medialen Knöchel, in schweren Fällen um den ganzen Knöchel herum reichend (Gamaschenulkus); oft mit distalem Lymphödem; Gefahr von Superinfektionen; schmerzbedingte Spitzfußstellung des Fußes.
Thrombophlebitis	meist überwärmter, verhärteter und druckschmerzhafter Venenstrang
tiefe Beinvenenthrombose	oft stumm; Symptome sind leichte bis starke muskelkaterähnliche Schmerzen, Umfangszunahme der betroffenen Extremität (Seitendifferenz!), livide Verfärbung, Überwärmung und Glanz der Haut (durch ödematöse Schwellung). Cave: Lungenembolie
Lymphödem	ödematöse Schwellung der Extremität; zunächst oft noch reversibel durch Liegen, Dellen sind eindrückbar; im weiteren Verlauf derbe Konsistenz, nicht mehr eindrückbar (irreversibles Stadium); im ausgeprägten Stadium Lymphostase, Verhärtung und massive Schwellung der Extremitäten (Elefantiasis)

PATHO

Histologisch erkennt man einen großflächigen Untergang von kollagenem Bindegewebe im gesamten Korium sowie lymphohistiozytäre Infiltrate bestehend aus Plasma-, Schaum- und Riesenzellen (**nekrobiotische Palisadengranulome**). Die Wand der kleinen Blutgefäße ist verdickt, ihr Lumen verschlossen.

- **Ulcus hypertonicum Martorell:** nach jahrelanger Hypertonie an der Seite und Rückseite der Knöchelregion spontan auftretendes Ulkus (ischämiebedingt durch Hautinfarkt bei obliterierender Arteriosklerose) mit entzündlichem Wundrand
- **Teleangiektasien** sind sichtbare Kapillarweitstellungen. Primäre Teleangiektasien sind angeborene Gefäßfehlbildungen. Sekundäre Teleangiektasien treten im Rahmen verschiedener Erkrankungen (z. B. Basaliom, Leberzirrhose) auf. Die flächenhafte Ausbreitung wird als teleangiektatisches Erythem bezeichnet. S. auch Leitsymptome S. C 29.

15 Proktologie

Siehe Chirurgie S. 129.

16 Psychodermatosen

16.1 Artefakte und Parasitophobien

DEFINITION

- **Artefaktkrankheit:** selbstverletzendes Verhalten zur Vortäuschung von Verletzungen oder Verursachung von Schmerzen
- **Parasitophobie (Dermatozoenwahn):** monosymptomatische Wahnstörung, die von der Überzeugung gekennzeichnet ist, von Parasiten befallen zu sein.

Klinik:

Artefaktkrankheit: Die Patienten leiden meist unter einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (s. Psychiatrie S. 1027) und fügen sich Verletzungen entweder als Mittel zur Aufmerksamkeit oder zur Wahrnehmung des Körpers durch Schmerzempfindungen zu. Die verschiedenartigen Läsionen, die z. B. durch Kratzen, Schneiden, Verbrennen und Verätzen verursacht werden, sind üblicherweise an gut erreichbaren Stellen lokalisiert und können von „echten" Hauterkrankungen schwer zu unterscheiden sein oder aber keiner bekannten Dermatose zugeordnet werden. Häufig gehen der Diagnosestellung viele und langwierige diagnostische Maßnahmen und Therapieversuche voraus.

MERKE Hinweisgebend kann die ausgeprägte **Therapieresistenz** der Läsionen und die Händigkeit der Patienten sein: bei Rechtshändern sind die Befunde oft auf die linke Körperhälfte beschränkt.

Parasitophobie (Dermatozoenwahn): Die Patienten haben mäßig bis stark ausgeprägte Hautbefunde, i. d. R. Kratzdefekte, und geben eine vermeintliche parasitäre Infektion als Ursache dafür an. Diese kann jedoch dermatologisch nicht nachgewiesen werden. Verschiedene Qualitäten von Halluzinationen können auftreten: haptische (Juckreiz, Krabbeln, häufig!), visuelle (oft verbunden mit Einfangen und Präsentieren der Tiere), selten auch olfaktorische, gustatorische oder akustische. Ursache für die Erkrankung können einerseits psychosoziale Faktoren sein (Vereinsamung), aber auch zentrale Störungen (Drogenabusus, Alkoholentzugsdelir).

Beide Erkrankungen bedürfen der **psychologischen** bzw. **psychiatrischen Behandlung**, ggf. auch einer medikamentösen mit **Neuroleptika**. Die Patienten fühlen sich oft nicht ernst genommen und sind mitunter nicht leicht für eine Therapie zu gewinnen.

B 20 Hals-, Nasen- Ohren-Heilkunde



1 Mundhöhle

1.1 Anatomie

1.1.1 Mundhöhle

Außen wird die Mundhöhle von Ober- und Unterlippe (Labium superior et inferior) sowie den Wangen (Buccae) begrenzt. Nach **innen** schließt sich der Mundvorhof (Vestibulum oris) an. Die Zahnreihen trennen ihn von der eigentlichen Mundhöhle (Cavitas oris propria). Am Lippenrot geht das mehrschichtig verhornte Plattenepithel der Haut ins mehrschichtig unverhornte Plattenepithel der Mundhöhle über.

Dorsal stellt der sog. **Isthmus faucium** (Schlundenge) den Übergang in den Rachen dar. Er wird aus dem Gaumensegel (Velum palatinum) mit dem medial gelegenen Zäpfchen (Uvula palatina) sowie dem Zungenrücken (Übergang Zungengrund) gebildet. Zwischen den beiden Gaumenbögen (Arcus palatoglossus et Arcus palatopharyngeus) liegen die Gaumenmandeln (**Tonsillae palatinae**). Im Bereich des Isthmus kreuzt der Luft- den Speiseweg.

Die **kraniale** Begrenzung der Mundhöhle bildet in den vorderen $^2/_3$ der harte (**Palatum durum**) und im hinteren Drittel der weiche Gaumen (**Palatum molle**).

Kaudal liegen die Muskulatur des Mundbodens (Diaphragma oris) und die Zunge (Lingua). Die Mundbodenmuskulatur setzt sich aus 4 Muskeln (M. mylohyoideus, M. geniohyoideus, M. digastricus und M. stylohyoideus) zusammen. Sie sind alle an der Mundöffnung sowie an der kranioventralen Bewegung des Zungenbeins (Os hyoideum) beteiligt.

Versorgung:
- arteriell: A. carotis externa mit A. facialis (Wange), A. lingualis (Mundboden) und A. pharyngea ascendens sowie A. palatina descendens (Gaumen) aus der A. maxillaris
- venös: über die V. facialis zur V. jugularis interna bzw. vom Gaumen zum Plexus venosus pterygoideus
- Lymphe: submentale, submandibuläre und parotideale Lymphknoten sowie entlang der V. jugularis interna.

1.1.2 Zunge

Die Zunge lässt sich in Zungenspitze und -körper (vordere $^2/_3$) und den Zungengrund (hinteres Drittel) gliedern, deren V-förmige „Trennlinie" der **Sulcus terminalis** darstellt. An dessen Spitze wiederum liegt das Foramen caecum, welches den Beginn des Ductus thyreoglossus darstellt. Von hier aus deszendiert die Schilddrüsenanlage während der Embryonalzeit (→ Zungengrundstruma, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 300). Die Zunge besteht aus äußeren (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus, M. styloglossus) und einer dreidimensionalen (longitudinal, transversal und vertikal) inneren **Zungenmuskulatur**. Die äußeren Muskeln sind für die Bewegung und die inneren für die Formgebung der Zunge verantwortlich.

Die Oberfläche der Zunge (Dorsum linguae) ist von einer speziellen Schleimhaut (Tunica mucosa linguae) bekleidet, die **4 Papillentypen** aufweist:
- Papilla vallata et foliata (Geschmacksknospen)
- Papilla fungiformis (Mechano-, Thermorezeptoren und Geschmacksknospen)
- Papilla filiformis (Tastempfindung).

Im Bereich der Geschmacksknospen finden sich die serösen von-Ebner-Spüldrüsen.

Der **Zungengrund** beinhaltet eine Ansammlung lymphatischen Gewebes, die sog. Zungengrundtonsille (Tonsilla lingualis). Zwischen dem Zungengrund und der Epiglottis liegen die Valleculae epiglotticae.

Versorgung:
- Gefäßversorgung: A. und V. lingualis
- motorische Innervation: N. hypoglossus (XII), N. glossopharyngeus (M. palatoglossus)
- sensible Innervation: vordere $^2/_3$: N. lingualis (V_3), Zungengrund: N. glossopharyngeus (IX) und N. vagus (X)
- sensorische Innervation (Geschmacksfasern): vordere $^2/_3$: Chorda tympani (aus N. facialis), Zungengrund: N. glossopharyngeus
- Lymphe: ipsi- und kontralaterale, submandibuläre Lymphknoten.

1.1.3 Zähne

Der Zahn gliedert sich in die 3 Abschnitte Zahnwurzel (Radix dentis), Zahnhals (Cervix dentis) und Zahnkrone (Corona dentis). Von innen nach außen finden sich folgende Schichten: Zahnhöhle (Cavitas dentis), Zahnpulpa (Pulpa dentis), die Gefäße und Nerven enthält, Dentin und Zahnschmelz (Enamelum). Über den Zahnhalteapparat (**Parodontium**) ist der Zahn syndesmotisch in der Alveole (Zahnfach) des Kiefers verankert. Das Parodontium setzt sich zusammen aus: Wurzelhaut, Zement, Alveolarwand und Zahnfleisch (Gingiva) mit Kollagenfasern. Das Milchgebiss umfasst 20, das bleibende Gebiss 32 Zähne.

Versorgung:
- Oberkiefer: N. maxillaris
- Unterkiefer: N. mandibularis (N. alveolaris inferior).

1.1.4 Kiefergelenk

Im Kiefergelenk (**Articulatio temporomandibularis**) artikuliert der relativ kleine Caput mandibulae mit der Fossa mandibularis. Dazwischen befindet sich eine Bandscheibe (Discus articularis), die mit der das Kiefergelenk umgebenden schlaffen Capsula articularis verwachsen ist. Diese wird sensibel durch Rr. articulares aus dem N. mandi-

bularis innerviert. Die Ligamenti laterale und stylomandibulare tragen zusätzlich zur Stabilität bei. Die 3 Grundbewegungen des Unterkiefers sind: Rotation (Öffnen und Schließen des Mundes), Translation (= Protrusion und Retrusion; Schiebebewegung) und Mahlbewegung.

Der schwächste Punkt ist der ventrale Kapselanteil: Insbesondere bei Mundöffnungen > 15° (Gähnen, Gewalteinwirkung) kann es zu **Kiefergelenkluxationen** kommen. Bei der fixierten Luxation verhindert ein Muskelhartspann das Zurückgleiten und führt so zur Kiefersperre (blockierter Kieferschluss). Reponiert wird mit Handgriff nach Hippokrates unter Analgosedierung, indem man die Daumen auf die unteren Molaren legt und nach unten und hinten drückt.

1.2 Physiologie

Nahrungsaufnahme: Der zunächst willkürlich gesteuerte **Schluckakt** wird reflektorisch, sobald der Speisebrei den Zungengrund reizt. Er verläuft in 4 Phasen: Zunächst wird die Nahrung durch Kauen, Speichel und Enzyme aufbereitet (**Vorbereitungsphase**) und anschließend in Richtung Gaumenbogen transportiert, wo zugleich das Gaumensegel den Nasopharynx verschließt (**orale Phase**). Der nun einsetzende Schluckreflex bedingt den Weitertransport. Durch reflektorisches Hochziehen des Kehlkopfes wird der Zungengrund auf die Epiglottis gedrückt. Diese verschließt die Trachea und verhindert dadurch eine Aspiration (**pharyngeale Phase**). Durch Peristaltik wird der Nahrungsbrei zum Magen befördert (**ösophageale Phase**). Am Schluckvorgang sind hauptsächlich die Hirnnerven V, VII, IX, X und XII beteiligt.

Geschmackssinn: Auf den Geschmackspapillen befinden sich die Sinneszellen, die abhängig von der Geschmacksintensität zwischen **5 Qualitäten** unterscheiden können: süß, sauer, salzig, bitter und umami (Glutamin- und Asparaginsäure). Bei komplexen Geschmackseindrücken interagiert der Geschmackssinn mit dem Geruchssinn.

1.3 Untersuchung

Inspektion und Spiegeluntersuchung: Die Inspektion wird mittels **Lampe** (Stirnlampe, alternativ Stirnreflektor) und **Mundspatel** durchgeführt. Ein Oberflächenanästhetikum kann evtl. zur Abschwächung des Würgereflexes in den Mund gesprüht werden. Beurteilt werden Zahnstatus, Zahnfleisch, Wangenschleimhaut und Ausführungsgänge der großen Speicheldrüsen sowie die Zunge und Tonsillen. Wichtige Kriterien sind dabei Farbe, Feuchtigkeit, Reizzustand, Beläge und Seitengleichheit sowie Schmerzhaftigkeit. Um die Beweglichkeit des Gaumensegels zu prüfen, lässt man den Patienten „A" sagen. Außerdem sollte die Luxierbarkeit der Tonsillen getestet werden.

Palpation: Insbesondere inspektorisch auffällige Bereiche sollten palpiert werden, v. a. auch die Glandula submandibularis und sublingualis sowie die Lymphknoten im Mundboden und anschließend des Halses.

RADIO

Klinische Radiologie: Bewährte Verfahren sind die Sonografie (Mittel der Wahl zur Beurteilung der Speicheldrüsen, auch der Weichteile), Röntgen, CT und MRT.

Funktionsprüfung: Eine Geschmacksprüfung (**Gustometrie**) wird insbesondere bei veränderter Geschmackswahrnehmung in Kombination mit einer Geruchsprüfung (**Olfaktometrie**) durchgeführt. Sie kann mittels Testsubstanzen (Glukose, NaCl, Zitronensäure, Chinin) oder über elektrische Reizung erfolgen. Für Näheres zur veränderten Geruchs- oder Geschmackswahrnehmung s. Leitsymptome S. C114.

1.4 Erkrankungen von Lippen und Mundhöhle

1.4.1 Fehlbildungen

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte

Synonym: Cheilognathopalatoschisis

DEFINITION Ein- oder beidseitige Spaltbildung (isoliert oder kombiniert) von Oberlippe, Oberkiefer oder Gaumen.

Im Volksmund ist die Lippenspalte als sog. „Hasenscharte" und die Gaumenspalte als „Wolfsrachen" bekannt.

Einteilung: Die Gruppe der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKGS) lässt sich unterteilen in
- Lippenspalten
- Lippen- und Kieferspalten
- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
- Velumspalten
- isolierte Gaumenspalten
- Spaltbildung der Uvula (Uvula bifida) als Minimalvariante (**Abb. 1.1**).

LKGS können auch im Rahmen von Syndromen auftreten.

Epidemiologie: Mit einer Inzidenz von 1:500 machen die LKGS ca. 15 % aller Fehlbildungen aus. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (invers bei isolierter Gaumenspalte). Meist ist die linke Seite betroffen (unilaterale Spaltbildung); zu 15 % besteht die LKGS beidseits.

PATHO

Ätiopathogenese: Die LKGS ist eine Entwicklungsstörung der Kopfanlage (Hemmungsmissbildung), der ersten beiden Viszeralbögen und der angrenzenden Furchen, die während der 5.–12. Embryonalwoche stattfindet.



Abb. 1.1 **Uvula bifida.** [aus Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

Ursächlich sind **genetische Faktoren** (unregelmäßig dominant) sowie (die Kombination mit) Vitaminmangel, Nikotin-, Alkoholabusus, Virusinfektionen, Umweltgifte, ionisierende Strahlen und intrauterine Hypoxie.

Klinische Pathologie: Der knöcherne Nasenboden sowie die Weichteilstrukturen, die Mund- und Nasenraum voneinander trennen, fehlen. Sekundär finden sich Asymmetrien der knorpeligen Nasenanteile.

Klinik: Durch den inkompletten Verschluss des Nasen-Rachen-Raums entsteht ein **offenes Näseln** (Rhinophonia aperta). Bei Säuglingen ist das **Trinken** (Ansaugen an der Brust) oft **unmöglich**; ggf. tritt Nahrung auch in die Nase über oder es bestehen Atemschwierigkeiten. Aufgrund einer **Tubendysfunktion** (S. 784) entwickeln sich rezidivierende Paukenergüsse und Mittelohrentzündungen. In der Folge kann es zu **Schallleitungsstörungen** und **Sprachentwicklungsverzögerungen** kommen. Nase und Nasenseptum können in ihrer Form verändert sein. Bei einer Beteiligung des Kiefers treten Deformitäten der Alveolarfortsätze, Zahnfehlstellungen, fehlende Zähne oder Dentitionsstörungen (Dysodontie) auf.

Diagnostik: Im Vordergrund steht die **Palpation** des harten Gaumens. Hierdurch können auch submukös gelegene Spaltbildungen entdeckt werden. Eine umfangreiche Diagnostik schließt eine zahnärztliche, kieferorthopädische, phoniatrische, pädaudiologische und logopädische Untersuchung ein.

Therapie: **Interdisziplinäre** Behandlungsansätze. Primäre Ziele sind die Herstellung anatomischer Strukturen und der physiologischen Funktionen (Atmung, Schlucken, Sprechen), aber auch die Sicherung des weiteren Wachstums. Um Säuglingen das Trinken zu ermöglichen, wird als erste Behandlungsmaßnahme eine kieferorthopädische **Trinkplatte** eingesetzt.

Die Behandlung und der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention richten sich nach Art und Ausmaß der Spaltbildung und sind in einem einheitlichen Behandlungskorridor festgehalten:
- im Alter von rund 3 Monaten: Verschluss von Lippe und Nasenboden
- 12 Monate: Verschluss des weichen Gaumens (→ wichtig für Tubenfunktion)
- < 2,5 Jahre: Verschluss des harten Gaumens (harter und weicher Gaumen können auch gleichzeitig verschlossen werden)
- ca. ab 9. Lebensjahr: weitere Korrekturoperationen.

Weitere Maßnahmen sind z. B. Sprachförderung, Kariesprophylaxe, Prothetik, Behandlung von Hörstörungen oder Paukenergüssen, myofunktionelle Therapie. Von einer Adenotomie sollte aufgrund des dadurch verschlechterten velopharyngealen Abschlusses abgesehen werden.

Tab. 1.1 Einteilung und Merkmale von Dysgnathien

Einteilung	Merkmale
transversale Dysgnathie (Breite)	Engstand von Ober- und Unterkiefer (Schmalkiefer)
sagittale Dysgnathie (Tiefe)	sowohl mandibuläre als auch maxilläre Retrognathie/Prognathie
vertikale Dysgnathie (Höhe)	offener Biss frontal/lateral, Tiefbiss, verlängertes Mittelgesicht, Gesichtsskoliosen

Dysgnathien

DEFINITION Unter Dysgnathien (griech.: gnathos = Kiefer) werden Fehlentwicklungen bzw. Fehlstellungen der Zähne, der Kiefer und des Kausystems zusammengefasst, die mit funktioneller Beeinträchtigung einhergehen.

Ätiopathogenese: Kieferanomalien können **angeboren** und **erworben** sein. Häufig handelt es sich um Kombinationen. Zahnstellung, Verzahnung, Kieferform, Kieferlage zueinander und zum Schädel können beeinträchtigt sein. Nach der betroffenen Achse unterscheidet man des Weiteren **transversale, sagittale** und **vertikale Dysgnathien** (**Tab. 1.1**).

Den **hereditären Anomalien** liegen zumeist **Zahnaplasien** (fehlende Zahnanlagen) zugrunde, während die **erworbenen** Fehlstellungen oft auf Gewohnheiten wie Daumenlutschen, langes Saugen am Schnuller oder Zungenpressen zurückzuführen sind. Weitere äußere Einflüsse sind lokal-pathologische Veränderungen (Entzündung, Zysten, Tumor, Makroglossie), Vitaminmangel (Rachitis) oder Hormonstörungen (Akromegalie, Osteodystrophia fibrosa generalisata). Dadurch kommt es zur Überbeanspruchung des dentoalveolären Apparates.

PATHO

Klinik und Komplikationen: Neben Zahnfehlstellungen ist der Kontakt der Zähne zum Gegenkiefer (**Okklusion**) **gestört**. Folgen sind erschwertes oder gar verhindertes Kauen, Karies, Parodontitis, frühzeitiger Zahnverlust, Sprachstörungen, Nasenatmungsbehinderung und erhöhte Anfälligkeit für nasopharyngeale Infektionen (→ verstärkte Mundatmung und dadurch unzureichende Entwicklung des Nasen-Rachen-Raums). Auch kann es zu Schmerzen von Kiefergelenk, Kaumuskulatur, Kopf oder Hals- und Schultermuskulatur sowie Rückenproblemen kommen.

Therapie: Behandlungen erfolgen je nach Ausprägung und Beeinträchtigung primär konservativ kieferorthopädisch oder, wenn diese unzureichend sind, kieferchirurgisch (i. d. R. nach Wachstumsabschluss).

Gesichtsasymmetrien

DEFINITION Dentofaziale Asymmetrien mit Abweichung des Kinn-Nasen- oder Kinn-Augen-Abstandes in Bezug zur Gegenseite.

Ätiopathogenese: Gesichtsasymmetrien entstehen durch Fehlentwicklung des Kiefers, z. B. infolge von Wachstumsstörungen, Kiefergelenkdysplasien, Traumen oder Osteomyelitiden. Eine Gesichtsskoliose entsteht z. B. bei angeborenem Schiefhals oder Kieferfehlstellungen. Durch die Asymmetrie kommt es zu Fehlbelastungen der Kiefergelenke, der Wirbelsäule sowie angrenzender Muskulatur.

Klinik: Asymmetrie, Kiefergelenksymptomatik.

Diagnostik: Inspektion, Palpation und Röntgen.

Therapie: Operativ werden Ober- und Unterkiefer in der Sagittalebene neu positioniert (bimaxilläre Umstellungsosteotomie).

1.4.2 Entzündungen

Stomatitis

DEFINITION Entzündungen der Mundschleimhaut.

Stomatitis simplex

Synonym: Stomatitis catarrhalis

Die Stomatitis simplex kann lokal bedingt sein (mangelnde Hygiene, Zahnfehlstellungen, Prothesen, Nikotin, Alkohol) oder als Begleitreaktion von systemischen Erkrankungen auftreten. Klinisch zeigen sich Mundbrennen und Hypersalivation. Inspektorisch lässt sich eine gerötete und geschwollene Schleimhaut erkennen. Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung sowie aus Mundpflege und Mundspülungen.

Stomatitis ulcerosa

Ursachen sind Prothesen, Nikotin, Alkohol, Zahnschäden sowie Infektionen mit Bakterien (z. B. β-hämolysierende Streptokokken, fusiforme Bakterien), Viren oder Pilzen. **Klinisch** zeigen sich ein süßlicher Foetor ex ore, schlechter Geschmack sowie Schmerzen und Brennen im Mund, Hypersalivation, Fieber und ein allgemeines Krankheitsgefühl. Inspektorisch finden sich eine **Gingivarötung** und blutig tingierte **Wangenschleimhautulzerationen mit Belägen** (aus Fibrin, Epithelzellen, Leukozyten). Außerdem sollte ein Abstrich entnommen werden.

Bei Ulzera muss differenzialdiagnostisch immer an ein Karzinom gedacht werden (→ Gewebeprobe zur Abklärung). Auch bei einer Agranulozytose (s. Blut und Blutbildung S. A135) finden sich tiefe, dunkle Ulzerationen und Nekrosen.

Behandlung mit lokaler Mundpflege (z. B. Kamillentee, Bepinselung der Ulzera mit Pykotaninlösung, Hexoral-Spray), Verbesserung der Mundhygiene, ggf. Sanierung oder parodontale Therapie. Ohne Therapie kommt es zu Zahnfleischverlust (Parodontitis profunda).

Stomatitis aphthosa

Durch Herpes-simplex-Virus ausgelöste Entzündung der Mundschleimhaut mit Bläschen- und Aphthenbildung (Gingivostomatitis herpetica). Näheres s. Infektionserkrankungen S. A527.

Soorstomatitis

Ursache ist eine Infektion mit **Candida albicans**. Klinik: Es kommt zu Schmerzen und Brennen im Mund, wobei oft auch die Zunge betroffen ist. Die Diagnose wird anhand der **abstreifbaren weißlichen** und rasenförmigen **Beläge** und mittels Abstrich gestellt. Differenzialdiagnostisch ist an eine Diphtherie zu denken (s. Infektionserkrankungen S. A502). Komplikationen stellen die ösophageale oder tracheale Ausbreitung sowie die hämatogene Streuung (Soorpneumonie, Meningoenzephalitis) dar. Die **Therapie** umfasst eine adäquate Mundhygiene sowie die Gabe von Nystatin lokal/oral.

Habituelle Aphthen

Habituelle Aphthen rezidivieren häufig. Ihre **Ursache** ist unbekannt, wobei überzufällig häufig ein gleichzeitiges Vorkommen von Eisen- oder Vitaminmangel-Erkrankungen, hormonellen Störungen oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet wird. Oft berichten die Patienten von begleitenden psychogenen Faktoren (z. B. Stress). Finden sich mehr als 5 Aphthen, sollte an einen **Morbus Behçet** gedacht werden (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A477). Klinisch imponieren Aphthen als **schmerzhafte Ulzerationen** der Schleimhaut, die von einem gelblich-weißen **Fibrinbelag** bedeckt sind und einen **rötlichen Randsaum** zeigen. Therapeutische Maßnahmen umfassen Mundspülungen (z. B. Kamille, Salbei) oder das Betupfen der Läsionen mit Silbernitrat.

Zungen- und Mundbodenabszess

Synonym: Angina ludovici (Mundbodenabszess)

Ätiologie: Ursachen sind Verletzungen mit nachfolgender Infektion, bakterielle Entzündungen des Mundbodens oder der Speicheldrüsen, Karies oder Z. n. Tonsillitis.

Klinik: Derbe, schmerzhafte Schwellung mit Rötung (meist sublingual oder submandibulär), Schleimhautreizung sowie Dysphagie, Dysarthrie (kloßige Sprache) und hohes Fieber.

Komplikationen: Ödematöse Auftreibungen können zu Dyspnoe und akuter Atemnot führen. Bei deszendierender Ausbreitung der Entzündung über die Faszienlogen des Halses hinaus kann es zur Mediastinitis (s. Chirurgie S. 163) kommen.

Diagnostik: Klinik, CT.

Therapie: Therapie umkapselter Eiteransammlungen ist die chirurgische **Abszessdrainage** (Spül-Saug-Drainage) unter hochdosierter **Antibiotikagabe** gegen Aerobier und Anaerobier (z. B. Aminopenicillin + β-Lactamaseinhibitor + Metronidazol).

Notfall
Anästhesie
Chirurgie
Ortho
Gyn
Genetik
Päd
Uro
Derma
HNO
Augen
Neuro
Psych.

Cheilitis

DEFINITION Lippenentzündung.

Lippenentzündungen können unterschiedliche **Ursachen** haben:
- mechanische Irritation (z. B. Lippenkauen, Leckekzem)
- physikalische Reize (z. B. Wind, Nässe, UV-Licht)
- Infektionen (z. B. Herpes)
- allergische Reaktion
- Tumorerkrankungen.

Man unterscheidet folgende Formen:
- **Cheilitis simplex:** ausgetrocknete Lippen, Rhagaden durch mechanische und physikalische Irritationen. Therapie mit fettenden Salben.
- **Cheilitis actinica:** Akut Schwellung mit Blasen und Krustenbildung, bei Chronifizierung auch Erosionen und Ulzerationen. Therapie: Lichtschutzsalbe. Cave: Wichtige Differenzialdiagnose ist das Plattenepithelkarzinom.
- **Cheilitis glandularis:** häufig bei Kindern, Schwellung mit roten Knötchen, bei eitriger Entzündung (Cheilitis glandularis purulenta) ausgeprägtere Schwellung mit Ulzera und evtl. Fistelbildung. Therapie: Antibiotika und Exzision.
- **Cheilitis granulomatosa** (Melkersson-Rosenthal-Syndrom): Zusätzlich zur Cheilitis bestehen eine rezidivierende Fazialisparese, ein Gesichtsödem und eine Lingua plicata (Faltenzunge).
- **Lippenherpes:** s. Infektionserkrankungen S. A 527.

1.4.3 Leukoplakie und Tumoren der Mundhöhle und der Lippen

Orale Leukoplakie

DEFINITION Nichtabwischbare umschriebene Weißfärbung der Mundschleimhaut, die eine potenzielle maligne Veränderung darstellen kann.

Epidemiologie: Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Ätiologie: Das Auftreten wird begünstigt durch chronische Irritationen der Mundschleimhaut wie Rauchen (Teer), schlechte Mundhygiene, einen schlechten Prothesensitz oder ein chronisches Trauma (z. B. Kauen).

Klinik: Prädilektionsstellen sind die Lippe, Wange oder Zunge. Leukoplakien zeigen sich mit meist solitär auftretenden, homogen weißen Läsionen, die flach, scharf und unregelmäßig begrenzt und nicht wegwischbar sind (**Abb. 1.2**). Die Oberfläche ist oft aufgeraut. Die Leukoplakie verursacht keine Symptome (kein Juckreiz, kein Schmerz).

Leukoplakien können auch im **Genitalbereich** an der Vaginalschleimhaut, Portio, Glans penis oder am Praeputium auftreten. Prädisponierend ist ein Herpes genitalis. Am Genitale tragen die Herde oft eine nässende Erosion (**Leukoplakia erosiva**).

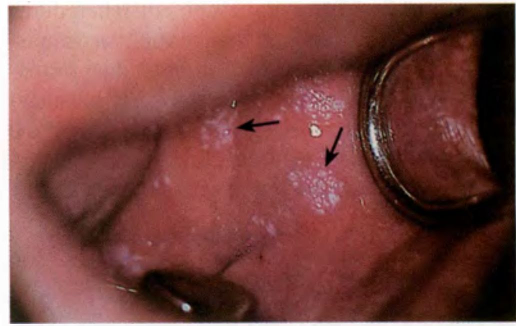


Abb. 1.2 Orale Leukoplakie an der Wangenschleimhaut. [aus Behrbohm/Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

Sonderformen:
- **Leukoplakia verrucosa:** Zunächst planer, dann verrukös wachsender Herd; häufiger Übergang in ein Spinaliom.
- **speckled Leukoplakia:** Anstelle des einzelnen Herdes kann auch eine spritzerartig gefleckte Leukoplakie in einem umschriebenen Areal auftreten; erhöhtes Malignitätsrisiko.
- **orale Haarleukoplakie:** Typische Erkrankung bei bestehender HIV-Infektion. Durch eine Lokalinfektion mit EBV entsteht durch die Papillenhypertrophie an der Zungenseite eine weißgefärbte Stelle mit haariger Oberfläche.

Komplikationen: Der Übergang in ein Plattenepithelkarzinom ist möglich und bei den **verrukösen** und **erosiven** Varianten häufig, da diese bereits eine **Präkanzerose** darstellen.

Diagnostik: Die Diagnose kann klinisch gestellt und histopathologisch gesichert werden.

Histopathologisch finden sich in dem hyperplastischen, hyperkeratotischen Epithel zahlreiche Kernatypien und -hyperchromasien. Die Zellschichtung ist intakt. Auch Einzelzellverhornungen können auftreten.

Therapie: Die Leukoplakia simplex kann **zunächst beobachtet** werden. Nach der Ausschaltung aller ursächlichen Noxen sollte sie sich innerhalb eines Monats zurückbilden. Ist dies nicht der Fall, so ist eine Probe zur histologischen Untersuchung zu entnehmen. Bei Sicherung der Diagnose ist, genauso wie bei der Leukoplakia verrucosa und erosiva, die **operative Entfernung** anzustreben, ggf. auch mit Laser- oder Kryotherapie.

Lippenkarzinom

Die malignen Tumoren der Lippe betreffen fast immer die Unterlippe. Risikofaktoren sind Nikotinabusus und eine langjährige UV-Lichtexposition. Nicht selten imponieren bösartige Lippentumoren als **therapieresistente Ulzera** am Lippenrot. Die Diagnose wird mittels Biopsie und histologischer Aufarbeitung gesichert. Lippenkarzinome werden chirurgisch entfernt und der Defekt je nach Ausmaß mittels Lappenplastik rekonstruiert. Ab einem Tumor im Stadium T 2 sollte eine Neck Dissection angeschlossen werden.

Mundhöhlenkarzinom

Ätiologie und Lokalisation: Überwiegend handelt es sich um **Plattenepithelkarzinome**. Prädisponierend sind ein **chronischer Alkohol- und Nikotinabusus**, eine schlechte Mundhygiene sowie andauernde mechanische Schleimhautirritationen. Häufig sind die Tumoren im vorderen Bereich des Mundbodens oder an der Zunge lokalisiert (**Abb. 1.3**). Weitere typische Stellen sind die Wangenschleimhaut und der weiche Gaumen. Bei Oropharynx- oder Mundhöhlenkarzinomen besteht eine Assoziation mit HPV.

Klinik und Diagnostik: Unterschiedlich. Entweder asymptomatisch oder auch Odynophagie, blutiger Speichel sowie Foetor ex ore möglich. Die Tumoren metastasieren hauptsächlich in die submandibulären oder jugulären Lymphknoten; nur selten hämatogen in Lunge, Leber oder Knochen. Bei der Inspektion kann eine exophytisch wachsende, knotige Raumforderung mit oberflächlichen Ulzerationen erkennbar sein. Wichtig ist immer die bimanuelle Palpation, da die Tumoren ein ausgeprägtes Tiefenwachstum zeigen und der oberflächliche Befund täuschen kann. Auch die Halslymphknoten müssen palpiert werden. Die Diagnosesicherung gelingt anhand der Histologie.

Therapie: Je nach TNM-Stadium (**Tab. 1.2**):

- **T 1:** Resektion mit Sicherheitsabstand von 1 cm, bei klinischem Verdacht zusätzlich Neck Dissection
- **T 2–T 4:** transorale Laserchirurgie oder konventionelle chirurgische Resektion, evtl. mit plastischer Deckung; zusätzlich adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie.

Tab. 1.2 **TNM-Klassifikation von Mundhöhlen- und Lippenkarzinomen**

Stadium	Ausdehnung
Tis	Carcinoma in situ
T 1	< 2 cm
T 2	> 2 cm, aber ≤ 4 cm
T 3	> 4 cm
T 4	Infiltration von Nachbarorganen

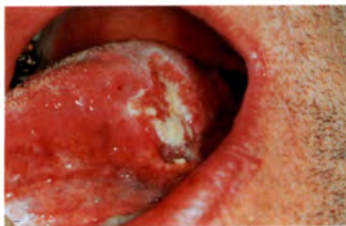


Abb. 1.3 **Zungenrandkarzinom.** Karzinom am linken Zungenrand mit Leukoplakie in der Umgebung. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

1.4.4 Verletzungen

Spitze und stumpfe Verletzungen: Pfählungsverletzungen treten insbesondere bei Kindern auf, die mit Gegenständen im Mund stürzen. Große Wunden müssen genäht, infizierte ggf. gesäubert (mit H_2O_2) und evtl. auch eine Antibiotikaprophylaxe eingeleitet werden. Wichtig ist ein ausreichender Tetanusschutz.

Auch mit der Nahrung aufgenommene Fremdkörper (v. a. Fischgräten) können zu Verletzungen mit Schluckschmerzen, Fremdkörpergefühl und u. U. auch Perforation führen. Häufig bleiben die Fremdkörper in einer Schleimhautnische (z. B. Tonsillenbucht, Valleculae epiglotticae) hängen.

Bissverletzungen geschehen meist versehentlich oder bei Kau- bzw. Sensibilitätsstörungen. Auch im Rahmen eines epileptischen Anfalls kann es zum Zungenbiss kommen. Tiefe Wunden müssen 2-schichtig vernäht werden.

Thermische und chemische Verletzungen: Neben Verbrühungen finden sich Verätzungen (mit Säuren oder Laugen) meist versehentlich bei Kindern oder bei Erwachsenen in suizidaler Absicht. **Leitsymptome** sind Schleimhautrötung, starke Schmerzen, Hypersalivation, Dysphagie und ggf. Erbrechen. Später haften **weiße Fibrinbeläge** (Ätzschorf) der Schleimhaut an. Zudem werden – insbesondere bei Laugenverletzungen (Kolliquationsnekrose) – tiefere Gewebeschichten zerstört. Zur weiteren Abklärung kann evtl. innerhalb der ersten 12 h endoskopiert (Cave: wegen der erhöhten Perforationsgefahr nur durch einen erfahrenen Untersucher) sowie Hals und Mediastinum im Röntgen oder in der CT dargestellt werden. Behandlung je nach Ausprägung: Spülung der Mundhöhle, Analgetika und Antibiotika.

Insektenstiche: Rötung, Schwellung, evtl. Atemwegsverlegung und anaphylaktischer Schock. Therapie der Lokalreaktion: Kortikosteroide, Antihistaminika, Patient beobachten, Atemwegssicherung. Zur Therapie des anaphylaktischen Schocks s. Notfallmedizin S. 26.

1.4.5 Erkrankungen der Zunge

Glossitis

DEFINITION Entzündung der Zungenmuskulatur und der Zungenschleimhaut.

Ätiologie: Ursachen sind zum einen physikalische und chemische Irritationen wie starke Reibung (Prothesen), Alkohol, Nikotin, zum anderen aber auch Systemerkrankungen wie Mangel an Vitamin B_6 oder Vitamin B_{12} (Hunter-Glossitis), Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom, s. Blut und Blutbildung S. A 123), Diabetes mellitus oder Allergien.

Klinik: Schmerzen und Brennen der Zunge insbesondere im Rand- und Spitzenbereich. Brennen ist dabei typisch für Vitamin-B_{12}- oder Eisenmangel und einen Lichen ruber (s. Dermatologie S. 671).

Hunter-Glossitis (auch Glossitis atrophicans): Sie ist Begleitsymptom der perniziösen Anämie (Vitamin-B_{12}-Mangel) mit atrophischer Entzündung und typischer lackartiger Zungenschleimhaut, zudem teilweise Atrophie der Papillae filiformes. Symptome sind Zungenbrennen, Geschmacksstörungen sowie Xerostomie.

Diagnostik: Bei der Untersuchung findet sich eine atrophierte Zunge mit verdickten und geröteten Papillen.

Therapie: Neben der Therapie der Grunderkrankung wird die Glossitis symptomatisch mit Kamille-, Salbei-, Dexpanthenol-Spülungen behandelt. Außerdem entsprechende Zahn- und Mundhygiene beachten sowie Noxen vermeiden.

Zungenschwellungen

Zungenschwellungen treten im Rahmen einer allergischen oder anaphylaktoiden Reaktion auf (Angioödeme, s. Dermatologie S. 676).

Veränderungen der Zungenoberfläche

Eine veränderte Zungenoberfläche kann verschiedene Ursachen haben, die harmlos sein können oder aber wie bei der **Haarleukoplakie** auch Ausdruck schwerer Infektionen (z. B. HIV) sind. Harmlose Veränderungen sind die

- „Landkartenzunge" (= **Lingua geografica**): Furchen mit weißlichen bis roten Flecken)
- **Glossitis rhombica mediana:** rötlicher Bezirk in Mittellinie im mittleren Zungendrittel, der leicht aufgeworfen oder eingesunken sein kann.

Die unterschiedlichen Veränderungen mitsamt ihren Differenzialdiagnosen sind im Kapitel Leitsymptome (S. C 68) gegenübergestellt.

1.4.6 Erkrankungen der Zähne und des Zahnhalteapparates

Entzündliche Veränderungen

Karies

Karies wird durch saure Stoffwechselprodukte von Streptococcus mutans hervorgerufen und führt über längere Zeit zur **Demineralisation** und **Kavitation** von Zahnschmelz und Dentin, v. a. an Zahnkrone (in jüngerem Alter) und Wurzel (in zunehmendem Alter). Bevorzugt betroffen sind Fissuren, Zahnzwischenräume und Berührungsflächen mit dem Nachbarzahn, die Schmelz-Zement-Grenze und der Zahnhals. Initial besteht nur ein verfärbter, rauer Fleck im Zahnschmelz (**Caries initialis**), danach ein geringer Schmelzdefekt (**Caries superficialis**). Schreitet die Karies weiter bis zum Dentin fort, spricht man von **Caries media**, wenn das Dentin fast bis zur Pulpa betroffen ist, von **Caries profunda**. Symptome können sein Zahnverfärbungen, Zahnlöcher, Foetor ex ore, Zahnschmerz, Schädigung und Verlust des Zahnnervs und u. U. des Zahnes selbst. Behandlung und zugleich auch oft Prophylaxe sind Zahnpflege, remineralisierende fluoridierende Zahncreme und Fissurenversiegelung. Weitere Maßnahmen sind die Einbringung von Füllungen, Inlays oder Überkronung des betroffenen Zahns.

Parodontopathien

Irreversible Entzündung des Zahnhalteapparates (Parodontium = Gingiva, Cementum, Alveole, Desmodont), die größtenteils durch anaerobe Bakterien hervorgerufen wird. Sie kann akut oder chronisch verlaufen. Man unterscheidet 2 Formen:

- **Parodontitis marginalis:** Ausgangspunkt sind bakterielle Plaques und Zahnstein. Klinisch imponieren eine Gingivitis mit parodontalen, eitrigen Gingivataschen und Knochenabbau. Die Therapie ist abhängig vom Ausmaß: Zahnsteinentfernung, Entfernung von Granulationsgewebe, evtl. Gingivektomie, systemische Antibiotikabehandlung.
- **Parodontitis apicalis:** Sie entsteht häufig aus einer Pulptitis oder ausgedehnten marginalen Parodontitis. Bei der akuten Form ist der Zahn klopfempfindlich, die Wurzelspitze druckschmerzhaft und die Mundschleimhaut geschwollen. Im chronischen Stadium sind die Patienten meist beschwerdefrei, röntgenologisch lässt sich ein erweitereter Desmodontalspalt nachweisen. Therapie: Trepanation und Wurzelkanalentlastung, anschließend bei Beschwerdefreiheit Wurzelfüllung, u. U. Wurzelspitzenresektion oder Zahnextraktion.

MERKE Hauptursache für Zahnverlust im Erwachsenenalter ist die Parodontitis.

Gingivitis und Gingivahyperplasie

Die **Gingivitis** ist eine oberflächliche Entzündung des Zahnfleisches, meist infolge mikrobieller Beläge oder einer mangelnden Mundhygiene. Andere Ursachen sind mechanische (z. B. Prothesen, Zähneknirschen), hormonelle (z. B. Pubertät, Schwangerschaft), infektiöse (z. B. HIV), toxische (z. B. Schwermetalle) Einflussfaktoren oder systemische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus Typ I, Vitamin-C-Mangel). Symptome sind Rötung, Schwellung und Blutung.

Bei einer **Gingivahyperplasie** (auch Makrulie) kommt es zu Schwellung und Verdickung des Zahnfleisches durch Zellvermehrung. Ursachen sind z. B. Medikamente (Nebenwirkungen von Cyclosporin A, Phenytoin, Hydantoin oder Nifedipin), hormonelle Umstellungen, Vaskulitiden oder akute Leukämien (meist AML, s. Neoplastische Erkrankungen S. A 586).

Pulpitis

Entzündung des Markraums bzw. des Zahnnervs, fast immer infektiös infolge tiefer Karies, kann aber auch traumatisch (Zahnfrakturen) und durch thermische oder chemische Reize (toxische Füllungsmaterialien) bedingt sein. Bei geringer Pulpaschädigung (Hyperämie) ist sie rever-

sibel und eine Restitutio ad integrum ist möglich. **Akut** imponiert die Pulpitis mit ziehenden oder klopfenden Schmerzen; **chronisch** bleibt sie meist asymptomatisch. Es kann auch zur Eiterbildung, ggf. mit Foetor ex ore kommen. Bei Kindern kommen gelegentlich Pulpapolypen vor. Das Vollbild stellt die Pulpanekrose dar. **Therapie** ist die komplette Entfernung der Zahnpulpa mit anschließender Sanierung, Erweiterung und Auffüllung des Wurzelkanals. Komplikationen sind Zahnlockerung, Zahnverlust und Ausbreitung der Infektion (lokale Infiltration in Nachbargewebe, Sepsis).

Trauma

Zähne können nach Traumen im Kiefer- und Gesichtsbereich luxieren oder auch abbrechen.

Bei einer totalen **Zahnluxation** sollte der Zahn möglichst innerhalb 1 h replantiert werden, danach verschlechtert sich die Prognose deutlich. Entscheidend sind neben der Dauer bis zur Replantation auch der **Transport** (Aufbewahrung in Speichel, physiologischer Kochsalzlösung oder auch Milch) und das Alter des Patienten. Vor der Replantation ist dann auch eine Wurzelbehandlung notwendig. Bei Subluxation kann eine Schiene (nach Reposition) für 3 Wochen angebracht werden.

Zahnfrakturen umfassen Schmelz- und Kronenfrakturen, evtl. mit zusätzlicher Läsion der Pulpa, Wurzelfraktur und kombinierte Kronen-Wurzel-Fraktur. Die Behandlung erfolgt je nach Ausmaß mit Wiederherstellung der Kronenform, Erhalt der Pulpa, Wurzelkanalbehandlung, Stiftzahnanlage oder Resektion frakturierter Wurzelanteile.

Nichtentzündliche Veränderungen

Zahnverfärbung:

- **äußerliche** Verfärbung: Plaques, Zahnstein, Nahrungs- und Genussmittel (Süßigkeiten, Tee, Kaffee, Nikotin, Rotwein), Metalle (Blei) sowie Bakterien
- **innere** Verfärbung: Einflüsse während der Zahnentwicklung (Dysplasie, Tetrazykline, Hyperfluorose), Absterben des Zahnnervs, Alterungsprozesse.

Zahnbelag (Plaque) und Zahnstein: Zahnbelag besteht aus Speichel, Nahrungsbestandteilen sowie Bakterien und deren Stoffwechselprodukten. Diese haften als stumpfe, raue Plaques zunächst an der Zahnoberfläche. Insbesondere die bakteriellen Stoffwechselprodukte greifen den Zahnschmelz an. Es kann zu Karies, schmerzhafter Zahnfleischentzündung oder Parodontitis kommen. Prophylaxe sind das regelmäßige Zähneputzen sowie das Reinigen der Interdentalräume. Lagern sich an länger anhaftenden Plaques Mineralsalze an, bildet sich Zahnstein, der mit der Zahnbürste nicht mehr entfernt werden kann und Bakterien optimale Bedingungen bietet.

Zahnabnutzung: Abnutzungserscheinungen (Abrasion) finden sich zumeist nach vielen Jahren. Zähneknirschen und -pressen oder eine zu weiche Zahnsubstanz können bereits frühzeitig zur Abnutzung führen. Das Zähneknirschen bei Kindern hingegen ist meist harmlos und dient der Funktionsabstimmung.

Frühzeitiger Zahndurchbruch (Dentitio praecox): Bei der Dentitio praecox führen oberflächlich gelegene Zahnkeime zum Zahndurchbruch bereits vor oder kurz nach der Geburt. Aufgrund kurzer oder fehlender Wurzeln sind die betroffenen Zähne hypermobil. Beim Säugling wird der betroffene Zahn aus Schutzgründen extrahiert.

Verspäteter Zahndurchbruch (Dentitio tarda) und Zahnretention: Ursächlich sind Zahnkeimverlagerung, Durchbruchbehinderungen, ein Platzmangel in der Zahnreihe oder Mangelerkrankungen wie eine Rachitis bzw. Osteomalazie.

Bei der Zahnretention verbleibt der Zahn nach abgeschlossenem Wurzelwachstum im Kieferknochen (häufig bei Weisheitszähnen und Oberkiefereckzähnen). Hauptkomplikation ist die Ausbildung einer follikulären Zyste aus dem Zahnsäckchen. Bei symptomatisch retinierten Zähnen können diese operativ entfernt und das verbleibende Gebiss kieferorthopädisch behandelt werden. Eine Sonderform sind persistierende Milchzähne, die aufgrund von Agenesie oder Retention der 2. Zähne im Kiefer verbleiben.

Hyp- und Hyperodontie: Abweichungen in der Anzahl der Zähne. Meist ist das bleibende Gebiss betroffen. Häufig sind weitere Fehlbildungen assoziiert.

Dentale Erosion: Säurebedingter Verlust der Zahnhartsubstanz (ohne bakterielle Beteiligung), z.T. mit Schmerzen und Temperaturempfindlichkeit. Exogen (z.B. Nahrungsmittel) oder endogen durch häufiges Erbrechen bzw. Verminderung oder Fehlfunktion von Speichel) bedingt.

Kieferzysten sind mit Epithel ausgekleidete Hohlräume mit Flüssigkeitsansammlung. Sie kommen häufig vor und sind meist im Oberkiefer lokalisiert. Nicht selten werden sie per Zufallsbefund in Röntgenaufnahmen entdeckt, können sich aber auch entzünden. Männer sind häufiger betroffen. Man unterscheidet folgende Formen:

- **dysgenetische Zysten** (Entwicklungsstörungen):
  - **odontogen:** gingivale Zysten bei Kindern (Epstein pearls) und bei Erwachsenen, Keratozyste (8–10 %), follikuläre Zyste (10–20 %), Eruptionszyste, laterale parodontale Zyste, glanduläre odontogene Zyste.
  - **nichtodontogen:** Incivuszyste (Nasopalatinusgangzyste), nasolabiale Zyste.
- **entzündlich bedingte Zysten:** radikuläre Zyste (Wurzelzyste, 60–80 %), Residualzyste.

Die Therapie richtet sich nach Typ und Ausprägung und beinhaltet: Zystostomie, Zystektomie, Wurzelbehandlung, Zahnextraktion.

Odontogene Tumoren: Auch Gewebe der Zahnbildung können entarten. Dazu zählt das Ameloblastom (20 %), das benigne ist, aber ein lokal invasives Wachstum, vorwiegend im Unterkiefer, zeigt. Es besteht eine Assoziation

mit Zysten. Weitere Tumoren sind das Odontom und Zementoblastom.

Kraniomandibuläre Dysfunktion: Sammelbegriff für Beschwerden des Kiefergelenks, des Kausystems und angrenzender Strukturen. Sie werden größtenteils durch Zähneknirschen/Zähnepressen (Bruxismus) verursacht (primär dento-/okklusiogen), aber auch durch Fehlstellungen des Kiefergelenks (primär arthrogen), erhabene Zahnkronen, Prothesenintoleranz, Zahnfehlstellungen und funktionelle Störungen. Störung der Kieferbewegung und -funktion, Schmerzen, Tinnitus, Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit und Migräne können auftreten. Komplikation ist hauptsächlich eine Kiefergelenkarthrose. Therapeutische Maßnahmen umfassen je nach Ursache Aufbissschiene, Biofeedback, Psychotherapie, Hypnotherapie.

2 Kopfspeicheldrüsen

2.1 Anatomie

Der Mensch besitzt neben einigen Hundert kleineren serösen Speicheldrüsen, die im Mundraum verteilt sind, 3 jeweils paarig angelegte Kopfspeicheldrüsen:

Glandula parotidea: Die Ohrspeicheldrüse ist die größte Speicheldrüse und liegt in der Fossa retromandibularis. Sie ist rein serös und wird von einer Pseudokapsel bedeckt, welche bei Parotisschwellungen stark schmerzhaft sein kann. Im Verlauf ihres Drüsenausführungsgangs (Stenon-Gang) entlang des M. masseter kann sich auch noch akzessorisches Drüsengewebe finden. Der Ausführungsgang mündet gegenüber dem 2. oberen Molaren in die Wangenschleimhaut. Durch die Parotis verläuft der **N. facialis**, der sie in 2 verschiedene Anteile teilt: **Pars lateralis** (oberflächlicher Lappen) und einen **Pars medialis** (tiefer Lappen). Dies muss insbesondere bei chirurgischen Eingriffen beachtet werden. Die Parotis wird über den N. petrosus minor aus dem Ganglion oticum versorgt.

Glandula submandibularis: Gemischte seromuköse Drüse, die sich im Trigonum submandibulare befindet. Über die Drüsenloge kommuniziert der sublinguale Bereich mit dem hinteren Mundboden, sodass hierüber die Ausbreitung von entzündlichen Prozessen möglich ist. Der Ausführungsgang der Drüse (Wharton-Gang) mündet in die Caruncula sublingualis. Bei chirurgischen Eingriffen an der Unterkieferspeicheldrüse ist insbesondere der Ramus mandibularis n. facialis gefährdet, da er nahe dem Mandibularand verläuft.

Glandula sublingualis: Gemischte mukoseröse Drüse, die am vorderen Mundboden dem M. mylohyoideus aufliegt. Wird die Zunge angehoben, erkennt man ihre Vorwölbung durch die Schleimhaut (Plica sublingualis). Sie hat verschiedene Ausführungsgänge, der größte mündet gemeinsam mit dem Wharton-Gang in die Caruncula sublingualis, die kleinen Gänge in die Plica sublingualis. Die Glandulae submandibularis et sublingualis werden über die Chorda tympani versorgt.

2.2 Physiologie

Die großen Kopfspeicheldrüsen produzieren zwischen 0,5–2 l Speichel pro Tag. Sekretionsreize sind Geschmackseindrücke (über Zunge und Geruch) und mechanische Manipulation (Massage). Zu den Funktionen des Speichels gehören:

- Verdauung: stärkespaltende α-Amylase (vorwiegend aus der Parotis)
- Geschmack: Lösung von Nahrungsbestandteilen
- Schutz der Mundschleimhaut und Zähne: im Speichel sind u. a. Abwehrenzyme (z. B. Peroxidasen, Lysozym) und IgA (Immunabwehr) enthalten
- Ausscheidung von körpereigenen (z. B. Antikörper, Jod) und körperfremden (z. B. Viren) Substanzen.

Zur Veränderung der Speichelproduktion (Sialorrhö, Xerostomie) s. Leitsymptome S. C 66.

2.3 Untersuchung

- **Anamnese:** Beschwerden (Schwellung, Schmerzen, Mundtrockenheit, Fazialisparese), bekannte Grunderkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom, Diabetes mellitus), Medikamenteneinnahme
- **Inspektion:** meist keine sichtbare Schwellung, Beurteilung der Ausführungsgänge und des Speichels (trüb, eitrig, milchig?)
- **Palpation:** Dabei werden die Speicheldrüsen mit beiden Händen (eine außen, eine enoral) abgetastet.
- **Sonografie:** Methode der Wahl, bei Malignitätsverdacht optional zusätzlich Feinnadelbiopsie mit zytologischer Aufarbeitung
- **CT und MRT:** v. a. zum Nachweis und Staging von Tumoren
- **Sialografie:** kontrastmittelgestützte Darstellung des Gangsystems, kontraindiziert im akut entzündlichen Stadium; auch als MR-Sialografie ohne Kontrastmittel
- **Funktionsdiagnostik** zur Beurteilung der Speichelsekretion:
  - **Sialometrie:** Sondierung der Ausführungsgänge, dann Speichelmenge vor und nach Stimulation messen
  - **Szintigrafie:** Sekretion im Seitenvergleich (verzögerte Sekretion?).

2.4 Entzündliche Erkrankungen

2.4.1 Akute Sialadenitiden

Epidemiologie und Ätiologie: Die häufigste Form ist die **bakterielle Sialadenitis** (z. B. Staphylo- und Streptokokken, Pseudomonas aeruginosa). Prädisponierend für eine Infektion sind eine mangelhafte Speichelproduktion (reduzierte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Elektrolytstörungen), Immunschwäche, eine schlechte Mundhygiene, größere Operationen oder Speichelsteine. Sie tritt v. a. bei Frühgeborenen, älteren Menschen oder chronisch Kranken auf.

Die **viral** bedingte akute Speicheldrüsenentzündung wird am häufigsten durch das Mumpsvirus ausgelöst (Parotitis epidemica). Seltenere Erreger sind Zytomegalie-, Influenza-, Coxsackie- oder HI-Viren.

Die **Glandula parotidea** ist am häufigsten betroffen, wobei ca. 80% der Infektionen einseitig auftreten. Eine Beteiligung der Glandula submandibularis findet sich bevorzugt bei Speichelsteinen oder Zahnaffektionen. Bei der Parotitis epidemica sind meist alle Speicheldrüsen, insbesondere aber die Glandula parotidea, schmerzhaft geschwollen.

Klinik: Die akute eitrige Parotitis beginnt oft plötzlich mit **hohem Fieber** sowie ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Drüse und Ausführungsgang sind sehr **schmerzhaft geschwollen** und gerötet. Übt man manuellen Druck auf die Drüse aus, entleert sich ein eitriges **Sekret**. Außerdem klagen die Patienten aufgrund der Schwellung häufig über eine Kieferklemme. Komplikationen sind eine Abszedierung, Durchbruch nach innen oder außen und insbesondere bei Säuglingen eine Sepsis.

Zum Krankheitsbild **Mumps** und zu seinen Komplikationen s. Pädiatrie S. 534. Anfangs ist meist eine Ohrspeicheldrüse, im weiteren Verlauf oft beide Seiten hamsterbackenartig geschwollen, was zu Schwierigkeiten beim Kauen und Sprechen führt. Die Ohrläppchen stehen ab.

Diagnostik: Im Vordergrund stehen die klinische Untersuchung mit Inspektion, bimanueller Palpation, vorsichtigem Ausstreichen des Sekrets (eitrig bei bakterieller Infektion) und Entnahme eines Abstrichs (Erregernachweis, Antibiogramm). Bei Mumps kann der Antikörper-Titer serologisch nachgewiesen werden.

Therapie: Die **akute bakterielle Sialdenitis** wird **antibiotisch** behandelt: anfangs kalkuliert, danach an das Antibiogramm angepasst (Cephalosporine, Makrolide). Symptomatische Maßnahmen sind eine gute Zahn- und Mundhygiene, breiige Ernährung, Flüssigkeitszufuhr, NSAR, Anregen des Speichelflusses (Sialagoga, z. B. Pliocarpin-Tropfen, Kaugummi kauen, Zitrone, saure Drops) oder Drüsenmassage. Abzesse werden inzidiert und drainiert (parallel zu den Ästen des N. facialis).

Die **Parotitis epidemica** wird symptomatisch behandelt.

2.4.2 Chronische Sialadenitiden

Chronische Sialadenitis der Glandula submandibularis

Synonym: Küttner-Tumor

> **DEFINITION** Chronisch-rezidivierende Entzündung mit Sklerosierung und Atrophie der Drüsenazini.

Im Endstadium imponiert eine tumorartig verhärtete Unterkieferspeicheldrüse, die sich oft nur schwer von einem Malignom unterscheiden lässt. **Ursächlich** für die Entzündung sind eine veränderte Zusammensetzung des Speichels und Speichelsteine. Klinisch findet sich eine palpatorisch **derbe** und verschiebliche Schwellung, die dem Patienten im Verlauf jedoch nur **wenig Schmerzen** bereitet. Differenzialdiagnostisch muss immer eine Neoplasie ausgeschlossen werden, daher ist bei jeder unklaren und schmerzlosen Schwellung eine operative Exstirpation der Glandula submandibularis mit anschließender histologischer Aufarbeitung indiziert.

Chronisch-rezidivierende Sialadenitis der Glandula parotidea

Die Erkrankung betrifft zumeist Kinder und junge Erwachsene. Als Ursache nimmt man angeborene oder postinflammatorische Gangektasien bzw. Stenosen an, wodurch rezidivierende bakterielle Infekte begünstigt werden. Die Beschwerden treten chronisch-rezidivierend und meist **einseitig** auf. Die Patienten klagen über **starke Schmerzen**; oft besteht eine Kieferklemme. Bei der bimanuellen Palpation und Drüsenmassage lässt sich ein milchiger bis **körnig-eitriger Speichel** exprimieren. Diagnostisch wegweisend sind das klinische Bild sowie die Sonografie, die ein typisches Bild mit multiplen echoarmen Arealen zeigt (Abszessbildung, Gangektasien). In der Sialografie findet sich das sog. **„Laubbaum-Phänomen"** als Zeichen von Gangektasien der Azini und Endstücke (DD zum Sjögren-Syndrom). Unter Umständen ist eine Feinnadelbiopsie erforderlich, um eine Autoimmunsialadenitis auszuschließen. Die therapeutischen Maßnahmen umfassen: Antibiotikagabe, Mundhygiene, NSAR, Drüsenmassage und Anregung der Speichelproduktion durch Sialagoga. Die Parotidektomie ist allenfalls schweren Fällen als Ultima Ratio vorbehalten.

Sialadenitis bei immunologischen Erkrankungen

Sialadenitis beim Sjögren-Syndrom (myoepitheliale Sialdenitis): autoimmune Entzündung der Glandula parotidea mit verminderter Speichelproduktion und in der Folge Xerostomie. Bevorzugt erkranken Frauen nach der Menopause. Das Risiko für die Entwicklung von malignen Lymphomen in der Parotis ist deutlich erhöht. Näheres s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A466.

Sialadenitis beim Heerfordt-Syndrom (epitheloidzellige Sialadenitis): Sonderform der Sarkoidose (s. Atmungssys-

tem S. A 182) mit Uveitis, Fieber, Parotitis und evtl. Fazialisparese. Meist erkranken Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Strahlensialadenitis

Irreversible Destruktion von Speicheldrüsenparenchym mit Drüsenatrophie infolge hoher Strahlenbelastung oder nach ´Radiojod -Behandlungen. Klinisch kommt es zu Xerostomie, Zungenbrennen, veränderter Speichelzusammensetzung, Hypo- oder Aguesie und sekundären Pilzinfektionen.

Symptomatisch werden neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr v. a. künstliche Speichelprodukte eingesetzt.

2.5 Zysten und Tumoren der Speicheldrüsen

Für einen Tumor der Speicheldrüsen spricht eine einseitige, schmerzlose und knotige Schwellung. **Benigne Tumoren** (ca. 70 %) sind palpatorisch meist weich oder prall elastisch, gut verschieblich und wachsen langsam; **maligne Tumoren** wachsen schnell, sind eher derb und schlecht verschieblich und gehen mit Infiltrationen in die Nachbarschaft einher (z. B. Fazialisparese). Maligne Tumoren befallen außerdem eher die kleineren Speicheldrüsen (seltener die Parotis) und treten meist erst im höheren Lebensalter auf.

2.5.1 Speicheldrüsenzysten

Dysgenetische Zysten/Ranula: Es handelt sich um mit Schleim gefüllte **Retentionszysten** (Mukozele), meist der Glandula sublingualis, die durch Verlegung oder Fehlbildungen des Ausführungsganges bedingt sind und meist im Kindesalter auftreten. Klinisch imponieren mehrere submukös gelegene, rundliche, rötlich-blaue Schwellungen sublingual am Mundboden, die an Kehlblasen des Frosches erinnern lassen (**„Fröschlein-Geschwulst“**). Symptome sind Schluck- und Sprechstörungen. Die Geschwülste werden operativ entfernt (Exstirpation bzw. Marsuepilation).

Weitere Zysten:

- Speichelgangszysten: v. a. in der Parotis
- Mukozelen der kleinen Speicheldrüsen: v. a. an der Unterlippe
- Retentionszysten: bei Verschluss der Ausführungsgänge; sie sind mit Epithel ausgekleidet
- lymphoepitheliale Zysten: entstehen aus Lymphgewebe, v. a. in der Parotis; können Frühsymptom einer HIV-Infektion sein.

2.5.2 Benigne Tumoren

Pleomorphes Adenom

Synonym: Mischtumor

Epidemiologie: Das pleomorphe Adenom ist der **häufigste** gutartige Tumor der Speicheldrüsen (ca. 40–50 %). Meist



Abb. 2.1 Pleomorphes Adenom. [aus Behrbohm/Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

ist die Ohrspeicheldrüse befallen. Frauen sind häufiger betroffen.

PATHO

Klinische Pathologie: Das polymorphe Tumorgewebe besteht aus verschiedenen Gewebearten mit epithelialen und mesenchymalen Anteilen und ist i. d. R. von einer Pseudokapsel umgeben.

Klinik und Diagnostik: Palpatorisch lässt sich ein einseitiger, **schmerzloser, gut verschieblicher** und höckriger Tumor der Glandula parotidea nachweisen, der häufig bereits lange Zeit besteht (**Abb. 2.1**). Pleomorphe Adenome können auch **„eisbergartig“** bis ins Spatium parapharyngeum einwachsen. Bei der Inspektion erkennt man dann eine vorgewölbte Tonsille. Eine maligne Entartung ist möglich.

Häufig reichen Anamnese, klinische Untersuchung und Sonografie aus, um die Diagnose zu stellen, sodass auf eine Biopsie verzichtet werden kann (→ Gefahr der Tumorzellverschleppung). Mittels MRT und CT werden (v. a. bei retromandibulären Tumoren) Ausdehnung und Lokalisation festgestellt.

Therapie: Laterale oder totale Parotidektomie. Die Prognose ist gut.

Zystadenolymphom

Synonym: Warthin-Tumor

Zweithäufigster benigner Speicheldrüsentumor mit bevorzugtem Auftreten bei **Männern** (> 90 %) in höherem Alter. Der Tumor ist oft einseitig (90 %) am unteren Pol der Glandula parotidea lokalisiert. Er ist abgekapselt und besteht aus mit onkozytärem Epithel ausgekleideten Zysten und Lymphgewebe. Klinisch imponiert eine **weiche, schmerzlose**, verschiebliche und indolente Schwellung.

Die Sonografie zeigt eine **zystische Raumforderung**. Eine Feinnadelbiopsie bleibt meist ohne Erfolg. Differenzialdiagnostisch müssen Parotislymphome sowie Speicheldrüsenzysten ausgeschlossen werden.

Therapie der Wahl ist die **operative Entfernung** der betroffenen Speicheldrüse. Die Prognose ist gut.

Tab. 2.1 Eingriffe an der Glandula parotidea

OP	Beschreibung	Indikation
lateralen (superfizielle) Parotidektomie	Entfernung des lateralen Parotisanteils	benigne Tumoren, chronische Entzündungen
totale Parotidektomie	Entfernung der gesamten Parotis unter Schonung des N. facialis	chronisch eitrige Entzündung, benigne Tumoren im tiefen Parotisanteil, manche maligne Tumoren
radikale Parotidektomie	Entfernung der gesamten Parotis inkl. Resektion des N. facialis	Malignome

Weitere benigne Tumoren

Andere gutartige Tumoren kommen insgesamt sehr selten vor (z. B. epitheliale monomorphe Adenome, nichtepitheliale Lipome, Hämangiome/Lymphangiome).

2.5.3 Maligne Tumoren

Nach Diagnosesicherung sollte ein ausführliches Staging mittels CT, MRT oder Skelettszintigrafie durchgeführt werden. Die primäre Therapie erfolgt chirurgisch und sollte die vollständige Entfernung des Tumors, der Parotis und der regionären Lymphknotenstationen umfassen. Ist der N. facialis nicht befallen, wird eine **totale Parotidektomie** unter Erhalt des Nervens durchgeführt. Muss der N. facialis reseziert werden (**radikale Parotidektomie**), sollte er nach Möglichkeit gleichzeitig mit einem Nerventransplantat rekonstruiert werden. **Tab. 2.1** gibt eine Übersicht über das Resektionsausmaß und die Indikationen bei Eingriffen an der Parotis.

Operationskomplikationen: Zu den Operationskomplikationen bei Eingriffen an der Parotis zählen:
- passagere oder permanente **Fazialisparese** oder Paresen des R. marginalis mandibulae n. facialis, N. hypoglossus
- **Speichelfistel**
- **aurikulotemporales Syndrom** (**Frey-Syndrom**): sog. gustatorisches Schwitzen infolge einer fehlerhaften Regeneration von intraoperativ durchtrennten Nerven, wodurch parasympathische Fasern Kontakt zu sympathischen Fasern erhalten. Bei Nahrungsaufnahme kommt es dann über parasympathisch-sekretorische Fasern nicht zur Speichelproduktion, sondern zum über den Sympathikus ausgelösten Schwitzen in der Parotisregion.

Mukoepidermoidkarzinom

Das Mukoepidermoidkarzinom ist das häufigste Malignom der Speicheldrüsen; es tritt auch bei jungen Patienten auf. Es kann entweder **hochdifferenziert** (hoher muköser Anteil = niedrigmaligne) oder **niedrigdifferenziert** (hoher epidermoider Anteil = hochmaligne) sein. Am häufigsten sind die kleinen Speicheldrüsen betroffen. Der Tumor ist mit Schleim gefüllt und zeigt die klassischen Malignitätszeichen: rasches Wachstum, im Verlauf auch Schmerzhaftigkeit, Metastasierung (v. a. in die Lymphknoten) und Infiltration des N. facialis mit Parese. Das Operationsausmaß ist vom Differenzierungsgrad des Tumors abhängig: Bei hochdifferenzierten Tumoren wird die Speicheldrüse lateral oder total entfernt, bei niedrigdifferenzierten total. Bei Lymphknotenmetastasen und überwiegend epidermoiden Anteilen ist die zusätzliche Neck Dissection obligat.

Adenoidzystisches Karzinom

Synonym: Zylindrom (alter Begriff)

Der Tumor befällt meist die kleinen Speicheldrüsen und die Glandula submandibularis. Er wächst meist langsam und zeigt histologisch ein benignes Bild, ist klinisch aber durch die frühzeitige lokale Infiltration von Nerven (Fazialisparese) und Gefäßen und seine Metastasierungstendenz hochmaligne. Hämatogene Metastasen finden sich v. a. in der Lunge. Therapeutisch steht die Operation im Vordergrund (meist besonders radikales Vorgehen mit Neck Dissection). 75 % der Patienten überleben die ersten 5 Jahre nach dem Eingriff, nur mehr 30 % die ersten 10 Jahre.

Weitere Speicheldrüsenkarzinome

Die übrigen Karzinome sind insgesamt selten. Sie befallen zumeist die Parotis. Mit Ausnahme der Azinuskarzinome ist die Prognose häufig sehr ungünstig. Hierzu zählen:
- **Azinuszellkarzinome:** Sie bilden azinäre und duktale Anteile und infiltrieren lokal. Rezidive sind häufig, das Metastasierungsrisiko aber gering.
- Karzinom im pleomorphen Adenom
- Adenokarzinome
- Plattenepithelkarzinome
- Metastasen
- nichtepitheliale Tumoren: Sarkome und Lymphome.

2.6 Nichtentzündliche Erkrankungen

2.6.1 Sialolithiasis

Ätiopathogenese: Speichelsteine (Sialolithen) treten am häufigsten in der Glandula submandibularis auf. Ursächlich sind eine gestörte Speichelbildung (**Dyschylie**) und eine zunehmende Viskosität. Am häufigsten ist die Glandula submandibularis betroffen. Speichelsteine sind vorwiegend aus Kalziumkarbonat und -phosphat zusammengesetzt.

Klinik: Speichelsteine präsentieren sich mit meist einseitiger Schwellung und **Schmerzen**, die anfangs insbesondere **beim Essen** (→ Speichelproduktion) bestehen. Im Verlauf entzündet sich die Speicheldrüse sekundär und die Schmerzen persistieren, außerdem können sich Abszesse bilden.

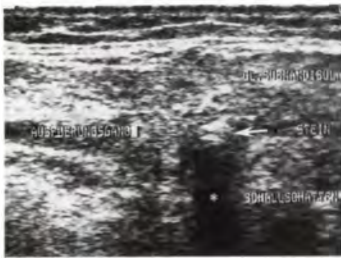


Abb. 2.2 **Sonografischer Befund bei Speichelstein in der Glandula submandibularis.** Durch den Speichelstein wird der Schall reflektiert, darunter befindet sich eine echoleere Zone (Schallschatten *). [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Diagnostik: Bei der Inspektion erkennt man eine entzündlich gerötete und geschwollene Papille. Im Ausführungsgang der Glandula submandibularis lassen sich die Steine oft tasten.

RADIO

Die **Sonografie** ist die Methode der Wahl, um die Speichelsteine nachzuweisen: direkter Konkrementnachweis, dorsale Schallauslöschung oder indirekter Nachweis eines erweiterten Ausführungsgangs proximal der Stenose (**Abb. 2.2**).

Therapie: Zunächst wird konservativ mit Sialagoga zur Anregung der Speichelproduktion, NSAR und bei akuter Entzündung mit Antibiotika behandelt. Mit folgenden Maßnahmen versucht man die Steine zu entfernen:

- Erweiterung der Papille und **Ausmassieren** der Drüse
- **Lithotripsie** (Therapie der Wahl bei Parotissteinen)
- Endoskopie des Ausführungsgangs (**Sialendoskopie**) und Extraktion des Steins
- **Exstirpation** der Drüse von außen bei chronischer Entzündung
- **Gangschlitzung** des Wharton-Ganges über eine Sonde bei extraglandulärem Submandibularisstein
- bei Parotissteinen wird nach erfolgloser Lithotripsie die Parotis entfernt.

2.6.2 Sialadenosen

Synonym: Sialose

DEFINITION Nichtentzündliche, parenchymatöse Erkrankung der Speicheldrüsen (meist Glandula parotidea) mit symmetrischer Schwellung.

Ätiopathogenese: Der Sialadenose liegt eine gestörte Speichelsekretion zugrunde, welche wahrscheinlich auf eine abnorme sympathische Innervation zurückzuführen ist. Eine Sialadenose kann endokrine (z. B. Klimakterium, Diabetes mellitus, Schilddrüsen- oder Nebennierenrindenerkrankungen), dystroph-metabolische (z. B. Leberzirrhose, Alkoholabusus, Bulimie, Vitaminmangel), medikamentöse (z. B. Antihypertensiva, Psychopharmaka) oder vegetative Ursachen haben.

Klinik: Symmetrische und schmerzlose Schwelllung der Kopfspeicheldrüsen, unabhängig von der Speichelproduktion (und Nahrungsaufnahme) sowie im Verlauf Xerostomie.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der Klinik und des sonografischen Befundes (homogene Vergrößerung) gestellt. Bei unklarem Befund kann eine Feinnadelbiopsie indiziert sein. Diese zeigt bei Sialadenose geschwollene Azinuszellen.

Therapie: Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Versuchsweise können Sialagoga und Pilocarpin eingesetzt werden. Eine spezifische Behandlung der Sialadenosen besteht jedoch nicht.

3 Rachen

3.1 Anatomie und Physiologie

Pharynxetagen: Der Rachen wird in 3 Abschnitte unterteilt:

Nasopharynx (Pars nasalis pharyngis, Epipharynx): Er beginnt am Rachendach bzw. an der Keilbeinhöhle und reicht dorsal bis zum Übergang der Wirbelkörper C 1/C 2 bzw. endet ventral auf Höhe des Gaumensegels. Über die Choanen besteht eine Verbindung zum Nasenraum und über die Tuba auditiva (Eustachische Röhre) zum Mittelohr. Der Tubenknorpel bildet medial des Ostium tubae auditivae den Torus tubarius, hinter dem sich eine Ausbuchtung, der Recessus pharyngeus (Rosenmüller-Grube), befindet.

Oropharynx (Pars oralis pharyngis, Mesopharynx): Den Übergang zum Mund stellt der Isthmus faucium dar. Ventral ist der Oropharynx vom Zungengrund, lateral durch die Gaumenbögen begrenzt. Kaudal endet er auf Höhe der Epiglottis.

Hypopharynx (Pars laryngea pharyngis, Laryngopharynx): Der Schlundrachen reicht von der Epiglottisoberkante bis zur Ringknorpelunterkante des Kehlkopfes. Nach ventral steht er mit dem supraglottischen Raum (Vestibulum laryngis) in Verbindung. Auf Höhe des 6. Halswirbelkörpers geht er in die Speiseröhre über.

Pharynxmuskulatur: Der muskuläre Anteil des Pharynx wird aus den Anteilen des Schlundschnürers (Mm. constrictor pharyngis superior, medius et inferior) und den Schlundhebermuskeln (M. palatopharyngeus, M. stylopharyngeus, M. salpingopharyngeus) gebildet.

Die Hypopharynxhinterwand weist im unteren Bereich muskuläre Schwachstellen auf, wodurch es zur Ausbildung von Pulsionsdivertikeln (Zenkerdivertikel) kom-

men kann. Im Bereich zwischen zwischen M. constrictor pharyngis inferior und dem oberen Anteil des M. cricopharyngeus befindet sich das sog. **Killian-Dreieck** (s. Chirurgie S. 103).

Schleimhaut: Der Nasopharynx ist mit mehrreihigem Flimmerepithel und Becherzellen ausgekleidet, das ab dem Oropharynx in ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel übergeht.

Versorgung: Die Blutversorgung erfolgt über Äste der A. carotis externa und die V. jugularis interna. Die Lymphe wird über retropharyngeale (oberer Bereich) und parapharyngeale Lymphknoten sowie den tiefen Halslymphknoten (unterer Bereich) drainiert.

Über den Plexus pharyngeus, welcher Fasern der Hirnnerven IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus) führt, wird die Pharynxmuskulatur innerviert.

Waldeyer-Rachenring: Der **„lymphatische Rachenring"** umfasst folgende Strukturen:

- Tonsilla pharyngealis (Rachenmandel mit Krypten) am Rachendach
- Tonsillae tubariae (paarige Tubenmandel als Fortsetzung der Rachenmandel)
- Tonsillae palatinae (paarige Gaumenmandel) zwischen den Gaumenbögen in der Fossa tonsillaris
- Tonsilla lingualis (Zungenmandel)
- Plicae salpingopharyngeae (lymphatische Gewebe im Bereich der Rosenmüller-Grube und den Seitensträngen).

Funktionen: Die Hauptfunktionen des Pharynx sind:

- Koordination des Schluckaktes
- Abwehrfunktion (v. a. im Kindesalter)
- Lautbildung und Artikulation.

3.2 Diagnostik

Leitsymptome: Hierzu zählen v.a. Schluckstörungen (S. C 64) und Halsschmerzen (S. C 148).

Klinische Untersuchung: Eine Inspektion von Naso- und Oropharynx ist möglich mittels

- Spiegeluntersuchung (hintere Rhinoskopie, S. 766)
- transoraler Endoskopie
- transnasaler Endoskopie.

Der Hypopharynx wird zusammen mit dem Kehlkopf untersucht (S. 755).

RADIO

Klinische Radiologie:

- **Kontrastmittelbreischluck:** bei V. a. Divertikel bzw. Ösophaguserkrankungen (Stenosen, Motilitätsstörungen). Cave: Bei Verdacht auf eine Perforation kein Barium als Kontrastmittel verwenden!
- **Hochfrequenzkinetmatografie**: Beurteilung der einzelnen Phasen des Schluckaktes mit hoher Zeitauflösung (50 Bilder/s) z. B. bei Schluckstörungen unklarer Genese
- **MRT/CT**: zur besseren Beurteilung von entzündlichen oder raumfordernden Prozessen (Ausdehnung, Infiltration).

3.3 Erkrankungen des Nasopharynx

3.3.1 Adenoide Vegetationen

Synonym: Adenoide, „Polypen"

DEFINITION Hyperplasie der Tonsilla pharyngea nach chronischen Entzündungen.

Epidemiologie: Adenoide kommen v.a. bei Kindern zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr vor. Es besteht eine familiäre Häufung.

Ätiopathogenese: In dieser Altersgruppe sind Infektionen häufig, außerdem ist die immunologische Aktivität noch stark ausgeprägt, sodass es oft zu Hyperplasien kommt. Bei Adenoiden handelt es sich um eine Hyperplasie von lymphatischem Gewebe (DD: Echte Polypen = Hyperplasie der Schleimhaut).

Klinik: Die Kinder atmen durch den oft **offen** stehenden **Mund** (→ behinderte Nasenatmung), was ihnen einen leicht dümmlichen Aspekt verleiht. Sie schnarchen, zeigen eine „Laufnase", eine kloßige Sprache und ein geschlossenes Näseln (**Rhinophonia clausa**). Oft ist auch der Appetit vermindert. Häufig finden sich die typische „Facies adenoidea" mit geöffnetem Mund, eine leicht vorgelagerte Zunge und eingefallene Nasenflügel.

Komplikationen sind: **rezidivierende Rhinosinusitiden** (S. 750) mit Otitis media, eine Schallleitungsschwerhörigkeit und verzögerte Sprachentwicklung. Durch die Mundatmung kann es wesentlich leichter zu Infektionen der Atemorgane kommen (z. B. Bronchitis).

Diagnostik:

- Inspektion des Rachens und Palpation der Lymphknoten
- posteriore Rhinoskopie bzw. Endoskopie: hyperplastische Rachenmandel mit aufliegendem zähem Sekret und teilverlegten Choanen (**Abb. 3.1**)

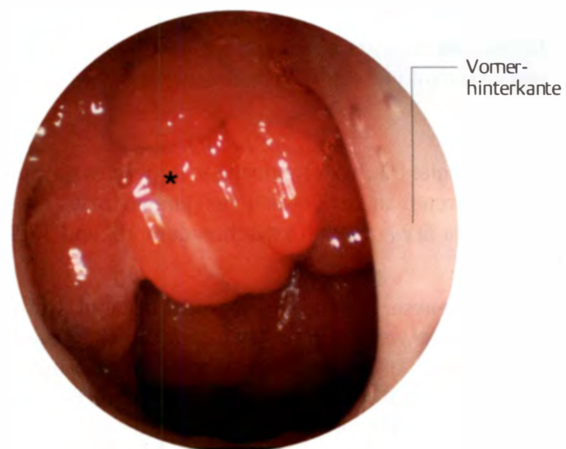


Abb. 3.1 Adenoide Vegetationen (*). [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

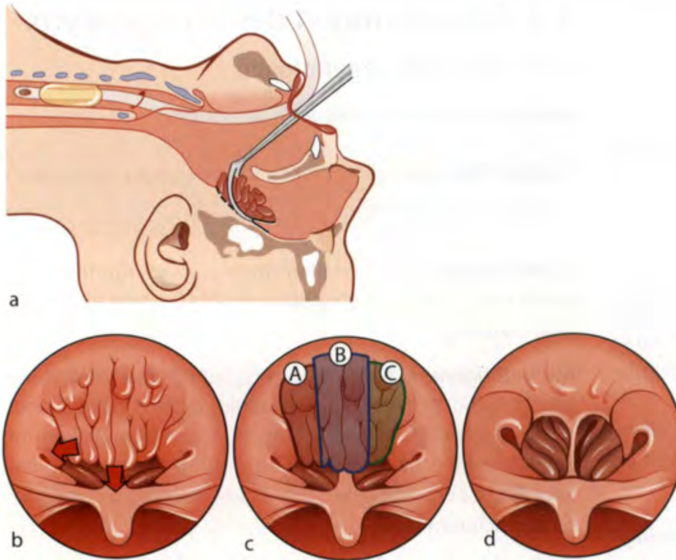


Abb. 3.2 **Adenotomie. a** Die Operation erfolgt in Intubationsnarkose und bei rekliniertem Kopf. Kürettage der Rachenmandel mit einem Beckmann-Ringmesser. **b** Adenoide, die den Nasenrachen verlegen. **c** Abtragung in 3 Fraktionen. **d** Postoperativer Befund bei entfernten Adenoiden. [aus Behrbohm/Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

- Otoskopie (S. 776): Trommelfellretraktion, evtl. Paukenerguss
- Prüfung des Hörvermögens (Hörschwellenaudiogramm, Tympanometrie, ggf. otoakustische Emissionen, S. 776): Schallleitungsschwerhörigkeit.

Differenzialdiagnosen sind die Choanalatresie, das juveniles Nasenrachenfibrom, ein malignes Lymphom sowie Fremdkörper.

Therapie: Operiert werden sollten Kinder mit anhaltenden und rezidivierenden Beschwerden. Verfahren sind die **Adenotomie** (fraktionierte Kürettage mit Beckmann-Ringmesser, **Abb. 3.2**) oder bei ausgeprägter Gaumenmandelhyperplasie und Obstruktion des Oropharynx auch die **Adenotonsillektomie**; ggf. Parazentese oder Paukendrainage bei Paukenerguss.

3.3.2 Juveniles Nasenrachenfibrom

Synonym: juveniles Angiofibrom

DEFINITION Gefäßreicher Tumor, der ausschließlich bei Jungen vorkommt und sich klinisch maligne verhält (→ Blutungen).

Epidemiologie: Häufigster gutartiger Tumor des Nasopharynx. Auftreten ausschließlich bei **Jungen** bzw. jungen männlichen Erwachsenen zwischen dem 10. und 18. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ursache ist nicht bekannt. Hormonelle Faktoren werden diskutiert. Der Tumor entspringt dem Dach des Nasopharynx und wächst fingerförmig z. B. in die Nasenhaupthöhle, Kiefer-, Keilbeinhöhle, Fossa pterygopalatina, Siebbein, Orbita oder Schädelbasis ein.

Klinik: Initial einseitige und zunehmende behinderte Nasenatmung, rezidivierende **Epistaxis** (tumorbedingt) und Kopfschmerzen, außerdem Tubenventilationsstörungen mit Paukenerguss und Schallleitungsschwerhörigkeit.

Diagnostik: Endoskopisch zeigen sich oberflächliche Gefäßzeichnungen im Nasen-Rachen-Raum und häufig (aber nicht zwingend) eine livide Färbung des glatten Tumors.

Zur Beurteilung der Ausdehnung sind MRT und CT sinnvoll. Die hämodynamischen Eigenschaften müssen vor einem Eingriff abgeklärt werden. Dafür kommen MR-Angiografie oder koronares CT (Gefäßverläufe am Processus pterygoideus beachten!) zum Einsatz. Die DSA stellt die tumorversorgenden Gefäße dar und bietet zugleich die Möglichkeit zur Embolisierung.

MERKE Keine Probenentnahme → hohe Blutungsgefahr! Auch während der Operation kann es zu hohen Blutverlusten kommen.

Therapie: Nasenrachenfibrome sollten **vollständig entfernt** werden. Dazu werden vorab die Tumorgefäße embolisiert (meist über die A. maxillaris), um die Blutungsgefahr zu verringern. Kleine Tumoren können anschließend endoskopisch entfernt werden. Bei Kontraindikationen bzw. inoperablem Tumor kann evtl. eine hormonelle Behandlung oder eine Bestrahlung erfolgen.

3.3.3 Maligne Tumoren

Ätiologie: Häufige bösartige Tumoren des Nasopharynx sind **Plattenepithelkarzinome** und das besonders in Asien vorkommende anaplastische **Nasenpharynxkarzinom** (= lymphoepitheliales Karzinom oder Schmincke-Regaud-Tumor). Seltener sind Adenokarzinome, adenoidzystische Karzinome, maligne Melanome, Sarkome, Lymphome und Plasmozytome.

Nasopharynxkarzinome sind assoziiert mit einer EBV-Infektion (s. Infektionserkrankungen S. A 535).

Klinik: Als Initialsymptome treten Schallleitungsschwerhörigkeit mit Paukenerguss auf sowie eine zervikale, oft beidseitige, derbe Lymphknotenschwellung, insbesondere im Kieferwinkel und am Hinterrand des M. sternocleidomastoideus (Zeichen von Lymphknotenmetastasen).

> **MERKE** Bei chronisch-persistierendem Paukenerguss ohne vorherige Mittelohrerkrankung an einen Tumor denken!

Ist der Tumor fortgeschritten, kommt es zu behinderter Nasenatmung, rezidivierender Epistaxis, Kopfschmerz, Rhinosinusitis, Schwerhörigkeit sowie evtl. auch einem Exophthalmus, Doppelbildern, Geruchsstörungen oder Hirnnervenausfällen.

Diagnostik: In der Postrhinoskopie bzw. Endoskopie finden sich Raumforderungen, die den Nasen-Rachen-Raum verlegen und eine unterschiedliche Gestalt (glatt, Schleimhautulzeration) haben können. Dieses amorphe Bild birgt die Gefahr, den Tumor zu übersehen. In der Otoskopie erkennt man einen Paukenerguss und Trommelfellretraktion (im Sinne einer Tubenventilationsstörung, da der Tumor bereits frühzeitig das nasopharyngeale Tubenostium verlegt). Im Stimmgabeltest nach Weber (S. 776) wird in das kranke Ohr lateralisiert (Schallleitungsstörung ipsilateral).

Weitere Tumordiagnostik:
- CT von Schädel und Hals
- Staging: CT, MRT (Hals, Thorax, Abdomen)
- otologische (Impedanzaudiometrie S. 778) und rhinologische (Olfaktometrie) Diagnostik
- Biopsie:
  - verhornendes Plattenepithelkarzinom
  - nichtverhornendes Plattenepithelkarzinom
  - anaplastisches (= lymphoepitheliales) Karzinom: Verband aus unscharf begrenzten Tumorzellen mit großen Nucleoli und lymphozytäres Infiltrat.

Therapie: Nasopharynxkarzinome sind meist nicht kurativ operabel, dafür aber strahlensensibel, sodass i.d.R. primär eine Bestrahlung angestrebt wird (evtl. kombinierte Chemotherapie). Ggf. wird der Tumor operativ verkleinert werden.

Prognose: Die 5-JÜR ist bei lymphoepithelialen Karzinomen mit 40 % besser als bei den verhornenden bzw. nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen (20 %).

3.4 Erkrankungen des Oropharynx

3.4.1 Akute Entzündungen

Angina tonsillaris

Synonym: Mandelentzündung, Streptokokkenangina, akute Tonsillitis

> **DEFINITION** Akute schmerzhafte, bakteriell bedingte Entzündung der Gaumenmandeln.

Epidemiologie: Kinder und Jugendliche sind besonders häufig betroffen.

Ätiopathogenese: Hervorgerufen wird die Angina tonsillaris hauptsächlich durch **β-hämolysierende Streptokokken** der Gruppe A (Streptococcus pyogenes), seltener aber auch durch Haemophilus influenzae, Staphylokokken und Pneumokokken.

PATHO

Folgende Formen werden unterschieden:
- **Angina catarrhalis:** Rötung, Schwellung der Tonsillen
- **Angina follicularis:** Ansammlung von eitrigem Sekret aus Lymphozyten, Fibrin, Granulozyten und Zellresten in den Krypten (als gelblich weiße Stippchen an den Kryptenmündungen sichtbar)
- **Angina lacunaris:** Ansammlung eitrigen Sekrets in Erosionen der Tonsillenoberfläche (als grau-weiße Beläge auf den Tonsillen sichtbar).

Klinik: Die Symptome sind vielfältig: starkes Krankheitsgefühl, hohes Fieber, Schluckbeschwerden, Halsschmerzen (z. T. in die Ohren ausstrahlend), kloßige Sprache, schmerzhafte zervikale Lymphknotenschwellung und geschwollene Kieferlymphknoten.

Diagnostik: Inspektorisch sind (beidseits) **hochrote, vergrößerte Tonsillen** mit gelblichen **Stippchen** und weißlichen **Fibrinbelägen** sowie gerötete Gaumenbögen auffällig (**Abb. 3.3**).

Die Stippchen können auch auftreten an
- den Seitensträngen (v. a. beim tonsillektomierten Patienten): Seitenstrangangina
- im Bereich des Zungengrundes: Angina lingualis (Cave: Nähe zum Larynx → Dyspnoe bei Larynxödem)
- im Bereich der Rachentonsille: Angina retronasalis.

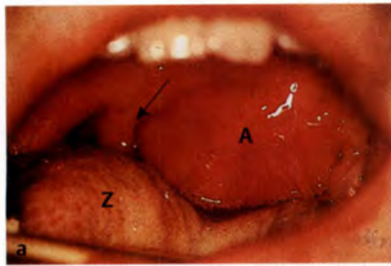
Die Laboruntersuchung zeigt eine Linksverschiebung im Differenzialblutbild sowie eine Erhöhung von CRP und BSG.

Differenzialdiagnosen sind Parapharyngealabszesse, die infektiöse Mononukleose (Schnelltest), Angina bei Scharlach (Erdbeerzunge, Exanthem) oder Diphtherie (süßlich-fader Foetor ex ore, pseudomembranöse Beläge). Einseitige Befunde finden sich bei Lues, Tuberkulose, Angina Plaut-Vincenti oder Tonsillenkarzinom.

Therapie: Allgemeinmaßnahmen sind Bettruhe, Breikost bzw. weiche Kost und Mundpflege (Kamille). Medika-



Abb. 3.3 **Angina tonsillaris.** Gaumenbögen und Tonsillen sind hochrot, daneben finden sich weißliche Fibrinbeläge und ein peritonsilläres Ödem. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]



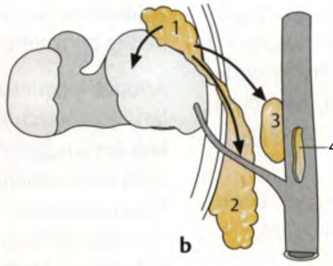


Abb. 3.4 **Peritonsillarabszess.** **a** Der Abszess (A) verdrängt die Uvula und engt die Atemwege deutlich ein. Z = Zunge. **b** Komplikationsmöglichkeiten: 1 Fistelbildung zum weichen Gaumen, 2 Einbruch in das Spatium parapharyngeum, 3 Lymphknotenabszess, 4 Thrombophlebitis der V. jugularis interna.

mente wie Analgetika, Antiphlogistika können z. B. in Form von Lutschtabletten gegeben werden. Indiziert ist außerdem eine **Antibiose**, die in erster Linie mit β-Laktam-Antibiotika erfolgen sollte. **Penicillin V** wird über 10–14 Tage gegeben (alternativ Cephalosporine der 1. und 2. Generation oder **Makrolide** wie Erythro-, Clarithro- oder Roxithromycin).

Komplikationen der Angina tonsillaris

Peritonsillarabszess: Der Abszess bildet sich einseitig zwischen der Tonsillenkapsel und der Pharynxmuskulatur. Die Patienten leiden an **hohem Fieber**, Schluckbeschwerden und **Kieferklemme**. Die Sprache ist kloßig, die Lymphknoten am Hals geschwollen und die Tonsille schmerzhaft gerötet und so geschwollen, dass das Zäpfchen zur Gegenseite verdrängt wird (**Abb. 3.4**). Ein Peritonsillarabszess kann das Spatium parapharyngeum durchbrechen und über die Halsfaszienlogen fortgeleitet werden und so zur **Mediastinitis** führen.

In der **CT**-Aufnahme zeigt sich der Abszess als Raumforderung, die ringförmig Kontrastmittel aufnimmt. Das parapharyngeale Lumen ist eingeengt.

Therapie der Wahl ist die **Abszessspaltung** (Cave: große Halsgefäße in der Nachbarschaft) mit anschließender Tonsillektomie (nach ca. 3 Tagen, sog. **kalte Tonsillektomie**) oder gleich die Abszesstonsillektomie (sog. **heiße Tonsillektomie**). Gleichzeitig sollte eine Antibiotikatherapie (anfangs kalkuliert gegen aerobe und anaerobe Erreger, bei vorliegendem Antibiogramm gezielt) durchgeführt werden.

Retropharyngealabszess: Der Abszess liegt zwischen Pharynx und der Fascia paravertebralis. Klinisch bestehen starke Schmerzen, Schluckbeschwerden sowie Atemnot und evtl. eine Kieferklemme. Retropharyngealabszesse sollten möglichst frühzeitig diagnostiziert (CT) und behandelt (Spaltung, Drainage, Antibiotikatherapie) werden, da die Gefahr einer Ausbreitung ins Mediastinum besteht.

Tonsillogene Sepsis: Bakterielle Streuung mit hohem Fieber und Schüttelfrost entweder per continuitatem (Spatium parapharyngeum), hämatogen (über kleine Mandelvenen in die V. jugularis interna) oder lymphogen. Die Halsweichteile sind stark geschwollen und druckschmerzhaft, die V. jugularis interna strangförmig verhärtet. Septische Thrombembolien können auftreten. Therapie der Wahl ist die Tonsillektomie.

Chronische Tonsillitis: Siehe S. 749.

Scharlach

Siehe Pädiatrie S. 528.

Angina Plaut-Vincenti

Synonym: Angina ulcerosa, Angina ulceromembranacea

DEFINITION Ulzeröse Tonsillitis.

Ätiopathogenese: Die Entzündung wird durch eine Symbiose aus Fusobacterium fusiforme und Borrelia vincentii ausgelöst. In erster Linie sind Erwachsene betroffen.

Klinik und Diagnostik: Seitenbetonte Schluckbeschwerden, Foetor ex ore, einseitige zervikale Lymphknotenschwellung. Kein Fieber, das Allgemeinbefinden ist weniger gestört. Die Gaumenmandel weist auf einer Seite ein mit Fibrin belegtes Ulkus auf.

Differenzialdiagnosen: Tonsillenkarzinom, Lues, Tuberkulose (→ Biopsie).

Therapie: Lokalbehandlung durch Ätzung mit 10 %iger Silbernitratlösung oder 5 %iger Chromsäure. Bei starker Begleitentzündung Gabe von Penicillin (bzw. Cephalosporinen).

Diphtherie

Schwere Entzündung von Rachen und Gaumensegel, begleitet von Pseudomembranbildung. Sie gehört zu den klassischen Infektionskrankheiten. Näheres s. Infektionserkrankungen S. A 502.

Akute virale Pharyngitis

Epidemiologie: Sie ist eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt.

Ätiopathogenese: Erreger sind Influenza-, Parainfluenza-, Adeno-, Rhino- und Myxoviren. Sekundär kann es zu einer bakteriellen Besiedelung kommen.

Klinik: Initiale Anzeichen sind: Kratzen im Hals, Odynophagie, eine trockene und wunde Schleimhaut sowie geschwollene Lymphknoten. Vor allem bei Kindern kann eine Pharyngitis mit hohem Fieber einhergehen.

Diagnostik: Bei der Inspektion fällt eine trockene, diffus gerötete Rachenschleimhaut mit Schleimborken auf. Das

lymphatische Gewebe ist erhaben und hochrot. Bei Kindern sollte man den Körper nach Hautausschlägen absuchen, um eine Kinderkrankheit ausschließen zu können.

Therapie: Ausreichende Flüssigkeitszufuhr und Vermeidung von Noxen (Alkohol, Nikotin, heiße/kalte Nahrung). Auch warme Halswickel und Mundspülungen mit Kamille oder Salbeitee lindern die Beschwerden. Außerdem können milde Öle über die Nase appliziert werden, damit sie in den Rachen laufen.

PHARMA

Analgetikahaltige Lutschtabletten (Cetylpyridiumchlorid + Benzocain) mildern die Schmerzen ebenfalls. Bei bakterieller Superinfektion ist die Gabe von Antibiotika (z. B. Amoxicillin) angezeigt.

Infektiöse Mononukleose

Die infektiöse Mononukleose ist eine durch EBV hervorgerufene Allgemeinerkrankung. Sie wird im Kapitel Infektionserkrankungen (S. A 535) besprochen.

Herpangina

Synonym: Zahorsky-Krankheit

Ätiopathogenese: Erreger sind Coxsackie-A-Viren. Die Viren werden fäkal-oral übertragen und können bis zu 4–6 Wochen nach der Akuterkrankung über den Stuhl ausgeschieden werden. Die Inkubationszeit liegt i. d. R. zwischen 3 und 6 Tagen. In erster Linie erkranken Kleinkinder.

Klinik: Die betroffenen Kinder klagen über Halsschmerzen, Schluckbeschwerden und Appetitlosigkeit. Eine Herpangina kann mit hohem Fieber einhergehen. Es finden sich flüchtige, perlschnurartig angeordnete Bläschen (**vesikuläre Pharyngitis**), aber auch Ulzerationen mit hochrotem Hof an Tonsillen, Gaumenbögen und Uvula. Die Rachenschleimhaut ist gerötet.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes gestellt.

Differenzialdiagnosen:
- **Stomatitis aphtosa:** Manifestation im vorderen Teil der Mundhöhle (Herpangina im hinteren Teil und an den Tonsillen), ausgelöst durch HSV1 (Herpangina durch Cocksackie)
- **Hand-Fuß-Mund-Krankheit:** wird auch durch Coxsackieviren ausgelöst. Hier sind allerdings Aphthen an Mundschleimhaut und Zunge sowie interdigitale, palmare und plantare Bläschen zu finden (s. auch Dermatologie S. 690).

Therapie: Symptomatisch mit antiseptischen Mundspülungen.

3.4.2 Chronische Entzündungen

Chronische Tonsillitis

DEFINITION Die chronische Tonsillitis ist eine bakterielle Entzündung von Tonsillenparenchym, Tonsillenkrypten und peritonsillärem Gewebe.

PATHO

Ätiopathogenese: Hauptursache sind rezidivierende Infektionen der Tonsillen (β-hämolysierende Streptokokken) und lokale Entzündungen durch die Mischflora aus anaeroben und aeroben Bakterien, die sich neben Epithelzellen und Rundzellen in den lakunenartig erweiterten Tonsillenkrypten ansammeln. Zelldetritus wird in den zerklüfteten und vernarbten Tonsillen vermehrt eingeschlossen, wodurch die Entzündung weiter unterhalten wird.

Histologisch erkennt man außerdem Sekundärfollikel und ein mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel. Die chronische Tonsillitis kann auch Ausgangspunkt anderer Erkrankungen sein, da Antigen-Antikörper-Komplexe über die Kryptenkapillaren aufgenommen und hämatogen gestreut werden können.

Klinik: Die Symptomatik reicht von leichten Halsschmerzen mit Halskratzen bis hin zur rezidivierenden eitrigen Angina. Außerdem treten Schluckbeschwerden, Foetor ex ore und subfebrile Temperaturen auf. Häufig werden auch Infektanfälligkeit und verminderte Leistungsfähigkeit beklagt.

Komplikationen: Die chronische Tonsillitis stellt einen **Infektionsherd** dar (z. B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis, Endo-, Myo-, Perikarditis, Psoriasisschübe, Iritis).

Diagnostik: Die Tonsillen sind entweder **hyperplastisch** und stark **zerklüftet** (**Abb. 3.5**) oder narbig **atrophiert**. Außerdem können sie mit dem Spatel kaum luxiert werden. Des Weiteren lassen sich eine Sekretabsonderung aus den Krypten (sog. Tonsillenpfröpfe) und leichte Schleimhautrötungen des Gaumens nachweisen. Im Labor können BSG, CRP, Leukozyten sowie der Antistreptolysintiters erhöht sein. Der Erregernachweis gelingt aus dem Tonsillenabstrich.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **Tonsillektomie**. Besteht der V. a. eine Herderkrankung, werden die Patienten zusätzlich antibiotisch behandelt (Penicillin G, Ampicillin, Clavulansäure).

Tonsillektomie:

Indikationen:
- chronische Tonsillitis
- Herderkrankung und rezidivierende Angina tonsillaris
- tonsillogene Sepsis
- Tumorverdacht
- Tonsillenhyperplasie, wenn die Tonsillen zur mechanischen Beeinträchtigung oder zum Schlaf-Apnoe-Syndrom führen (bei Kindern auch funktionserhaltende Tonsillotomie)



Abb. 3.5 **Chronische Tonsillitis.** Die Tonsillen sind hyperplastisch, stark zerklüftet und enthalten Detritus (Pfeil). [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

- Peritonsillarabszess
- Träger von Diphtheriebakterien
- Herdsanierung bei Immunsuppression
- zurückhaltend:
  - Pharyngitis sicca
  - offene Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
  - Kinder < 6 Jahre nur bei schwerer Symptomatik (→ das immunologische Gedächtnis wird noch aufgebaut).

Vorgehen: Die Tonsillektomie wird in Intubationsnarkose und am reklinierten Kopf durchgeführt. Zuerst schlitzt man den vorderen Gaumenbogen an und stellt die Tonsille dar, anschließend schält man die Tonsille aus ihrem Bett heraus und setzt sie am Zungengrund ab.

Komplikationen: **Nachblutungen** sind die wichtigste postoperative Komplikation. Sie können innerhalb 1 Tag (ca. 10 %) oder aber häufiger 1 Woche (5–8 Tage) nach Tonsillektomie auftreten, wenn der fibrinöse Schorf abgestoßen wird. Die A. facialis ist als wahrscheinlichste Blutungsquelle anzusehen. Zur postoperativen Schmerzbehandlung ist daher Acetylsalizylsäure (→ hemmt auch die Thrombozytenaggregation) wenig geeignet.

Chronische Pharyngitis

Ätiopathogenese: Ursachen für die anhaltende diffuse Entzündung sind einerseits bakterielle Infektionen (auch der benachbarten Regionen, die dann übergreifen), andererseits auch exogene Noxen wie trockene, heiße Luft, Feinstäube, Nikotin und Alkohol. Begünstigend wirken zudem eine behinderte Nasenatmung und die permanente Reizung der Pharynxschleimhaut z. B. durch stetiges Räuspern (funktionelle Stimmstörungen).

PATHO

Man unterscheidet 2 Formen:

- **hyperplastische Form** (**Pharyngitis granulosa** oder lateralis): Lymphozytäre Entzündung mit roter, ödematöser und hyperplastischer Schleimhaut, die von zähem Schleim belegt ist. Außerdem finden sich linsengroße Lymphfollikel der Rachenhinterwand und wulstig verdickte Seitenstränge.
- **atrophische Form** (**Pharyngitis sicca**): trockene, glatte und oft glänzende Schleimhaut mit Borkenbildung durch das eingetrocknete Sekret. Des Weiteren Epithelmetaplasie mit Verhornung, Fibrose und Atrophie von Drüsen und Lymphgewebe.

Klinik: Die klinische Symptomatik wird durch starke Schmerzen und das oben beschriebene Schleimhautbild dominiert. Es bestehen brennende Schmerzen, Reizhusten, Räusperzwang, Globusgefühl, aber kein Fieber.

Diagnostik: Langjährige Anamnese mit oft hohem subjektivem Leidensdruck – selbst bei geringen Entzündungszeichen.

Differenzialdiagnostisch muss v. a. bei älteren Menschen ein Tumor ausgeschlossen werden.

Therapie: Allgemein steht die Vermeidung von Noxen, Behandlung einer Grunderkrankung, Schleimhautpflege (z. B. milde Öle über die Nase) sowie die lokale Sanierung (Sinusitis, Tonsillitis, behinderte Nasenatmung) im Vordergrund. Darüber hinaus:

- hyperplastische Form: Gurgeln, Inhalation (isotoner Emser-Salz-Lösung), Betupfen der Lymphfollikel mit 2–5 %iger Silbernitratlösung
- atrophische Form: jodhaltige Lösungen provozieren Schleimsekretion (Mandl-, Lugol'sche Lösung), Inhalation, Flüssigkeitssubstitution (Meersalz-, Solesprays), Balneotherapie.

3.4.3 Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom zählt zu den schlafbezogenen Atemstörungen (**Tab. 3.1**) und ist durch nächtliche Atemstillstände (Apnoe) gekennzeichnet.

Ätiopathogenese: Die Obstruktion entsteht durch einen erniedrigten Muskeltonus der Pharynxmuskulatur oder durch verlegte Atemwege (z. B. Septumdeviation, Tonsillenhyperplasie, Tumor). **Prädisponierende Faktoren** sind z. B. Übergewicht, Nikotinabusus, Alkoholkonsum und Einnahme von Hypnotika vor dem Schlafengehen. Durch die Obstruktion kommt es zu **Hypo**- (Atemstrom < 50 %) und **Apnoe** (Atempause für > 10 s), welche wiederum mit einem verminderten arteriellen O_2- bzw. erhöhten CO_2-Partialdruck einhergehen. Sinkt der p_aO_2 weit genug, reagieren die Patienten im Schlaf mit einer tiefen Inspiration, wodurch es zu kurzen Aufwachreaktionen (Arousals) mit Sympathikusaktivierung kommt, die die Tiefschlafphase unterbrechen (verändertes Schlafprofil).

Klinik: Typischer ist das laute **Schnarchen**, das durch sekundenlange **Atempausen** unterbrochen wird. Am Tag dominieren morgendliche Abgeschlagenheit, **Tagesmüdigkeit** mit **Einschlafneigung**, Konzentrationsschwäche und Leistungsminderung infolge des nicht mehr erholsamen Nachtschlafs.

Tab. 3.1 Schlafbezogene Atemstörungen

Störung	Ursache und Klinik
nichtobstruktives Schlafapnoe-Syndrom (SBAS)	zentrale Atemregulationsstörung mit alveolärer Hypoventilation (z. B. primär zentrale Schlafapnoe, Cheyne-Stokes-Atmung, neurologische (z. B. Stammhirnläsion) und internistische (z. B. Herzinsuffizienz) Erkrankungen, Drogen- und Medikamentenabusus (z. B. Morphin), Höhenaufenthalt, Frühgeborene
obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)	Apnoe mit Hypoxämie
habituelles Schnarchen	laute Schnarchgeräusche ohne Apnoe- oder Hypoventilationsphasen

Komplikationen: Durch die chronisch-rezidivierenden Hypoxien sowie den erhöhten Sympathikotonus ist das Risiko für kardiovaskuläre Folgekrankheiten deutlich erhöht.

Diagnostik: Die Diagnose stützt sich zunächst auf Eigen- und Fremd**anamnese**. Erfragt werden Schlafgewohnheiten, nächtliche Symptomatik und Beschwerden am Tag. HNO-Status und Endoskopie von Nase, Hypopharynx und Kehlkopfeingang geben Hinweise auf obstruktive Erkrankungen. Die Nasenatmung kann mit der Rhinomanometrie objektiviert werden. Im **Schlaflabor** werden kardiorespiratorische und Schlafparameter (EEG, Atemstromgeräusch, arterieller pO_2, RR, HF, EMG, Schlafstadien) mittels Polysomnografie analysiert. Typischerweise findet sich ein verändertes Schlafprofil mit einer Abnahme der REM- und Tiefschlafphasen.

Differenzialdiagnosen sind andere Formen der Schlafapnoe, Narkolepsie (s. Neurologie S. 935), Insomnie (s. Psychiatrie S. 1029), periodische Hypersomnie (auch bei endogener Depression), nächtliches Asthma bronchiale, Cheyne-Stokes-Atmung (z. B. bei Herzinsuffizienz). Siehe auch Leitsymptome S. C 50.

Therapie: Die Therapie ist abhängig vom BMI und von der Anzahl der Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde (Apnoe-Hypopnoe-Index). Zur Verfügung stehen:
- **allgemeine Maßnahmen:** Gewichtsreduktion, Kopf-/Oberkörperhochlagerung, Vermeidung von Alkohol, Nikotin, Koffein vor dem Schlafengehen, strenge Schlafhygiene
- **apparative Maßnahmen:** Standardtherapie ist die nasale CPAP-Maske (pneumatische Schienung gegen den mus); ggf. Esmarch-Bissschiene zur Unterkiefervorverlagerung (bei Retrognathie)
- **operative Maßnahmen** zur Beseitigung eines mechanischen Hindernisses: z. B. Operation von Nasenseptum und -muscheln, weicher Gaumen (Tonsillektomie, Adenektomie, Uvuloplastik), Reduktion des Zungengrundes, Hyoidsuspension; maxillomandibuläre Umstellungsosteotomie.

Therapie der zentralen Schlafapnoe:
- Behandlung der Grunderkrankung
- Theophyllin
- Sauerstoff
- apparative Maßnahmen (z. B. CPAP, druckkontrollierte Beatmung)

3.4.4 Tumoren

Benigne Tumoren

Tumoren im Oropharynx kommen insgesamt sehr selten vor. Im Wesentlichen finden sich im Oropharynx die Tumorarten der Mundhöhle (Papillome, Lymphangiome etc.). Klinisch bestehen oft Dysphagie, Regurgitation und retrosternale Schmerzen. Die Diagnose wird mittels Biopsie und Histologie gesichert.

Maligne Tumoren

Ätiopathogenese: Es handelt sich überwiegend um Plattenepithelkarzinome, die im Bereich der Gaumentonsillen sowie im Zungengrund lokalisiert sind. Risikofaktoren sind chronischer Alkohol- und Nikotinabusus.

Klinik: Die Tumoren können relativ lange asymtomatisch bleiben. Leitsymptome sind Odynophagie, Dysphagie, blutig tingierter Speichel und Foetor ex ore. Bei Fortschreiten tritt oft eine Kieferklemme als Infiltrationszeichen in umgebende Muskulatur auf.

Diagnostik: Neben der Spiegeluntersuchung (einseitig indurierte Tonsille, Ulzera) ist, v. a. bei inspektorisch unsichtbaren Karzinomen, die Bildgebung mittels CT oder MRT für Diagnosestellung und Staging wesentlich.

Therapie: Die Therapie ist **stadienabhängig**. Primäres Ziel ist die Tumorentfernung im Gesunden (T 1: transoral, T 2 und T 3: transzervikal mit plastischer Rekonstruktion). Prinzipiell sollte eine Neck Dissection durchgeführt werden, wobei ihr Ausmaß vom Tumorstadium abhängig ist. Postoperativ erfolgt meist eine Bestrahlung des Tumor- sowie des Lymphabflussgebietes bzw. eine Radiochemotherapie. In den Stadien T 3/T 4 wird alternativ auch primär strahlentherapiert oder simultan radiochemotherapiert.

3.5 Erkrankungen des Hypopharynx

3.5.1 Zenker-Divertikel

Siehe Chirurgie S. 104.

3.5.2 Hypopharynxkarzinom

Epidemiologie: Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Männer 4-mal häufiger betroffen; steigende Inzidenz bei Frauen.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet Karzinome des Sinus piriformis, der hinteren Rachenwand und der Postkrikoidregion. Risikofaktoren sind Nikotin- und Alkoholabusus sowie eine mangelnde Mundhygiene.

Klinik: Symptome sind Dysphagie, Odynophagie (oft ins Ohr ausstrahlend), Foetor ex ore und eine schmerzlose Lymphknotenschwellung im Kieferwinkel (Metastase). Sind die Larynxgrenzen überschritten, kommt es zu Dyspnoe und Heiserkeit.

Diagnostik: Zunächst wird die Tumorausdehnung mittels direkter Laryngoskopie, Hypopharyngo- und Ösophagoskopie (in Narkose) beurteilt und Gewebeproben verschiedenen Regionen entnommen. Zum genauen Staging bzw. Metastasennachweis werden eine MRT oder CT von Hals, Thorax, Abdomen sowie eine Knochenszintigrafie durchgeführt.

Therapie: Im Vordergrund steht die radikale chirurgische Karzinomentfernung (bei Kehlkopfinfiltration auch unter Mitnahme des Larynx) mit möglichst primärer Defekt-

deckung, Neck Dissection und postoperativer Bestrahlung. Eine Alternative stellt die organerhaltende endoskopische Laserchirurgie dar; bei fortgeschrittenen Tumoren primäre Radiatio oder simultane Radiochemotherapie.

Prognose: Die Prognose ist äußerst schlecht.

3.6 Verletzungen

Verbrühungen und Verätzungen führen zu Reizung und Destruktion der Schleimhaut und evtl. der tiefer liegender Schichten. Sie sind v.a. im Kindesalter häufig. Symptome sind starke Schmerzen, v.a. beim Schlucken, und erhöhter Speichelfluss. Näheres zu Verätzungen s. Chirurgie S. 105.

Oropharyngeale Fremdkörperverletzungen (z.B. Gräten, Knochensplitter) kommen häufig im Bereich von Tonsillen und Zungengrund vor. Die Therapie besteht in der Fremdkörperentfernung.

4 Äußerer Hals

4.1 Fehlbildungen

Zu den Halszysten und -fisteln s. Chirurgie S. 98.

4.2 Entzündungen

4.2.1 Lymphadenitis colli

Ätiologie: Die Halslymphknoten können akut oder chronisch (>4 Wochen) geschwollen sein. Ursächlich sind meist virale (z.B. infektiöse Mononukleose, Röteln) oder bakterielle (z.B. Streptokokkenangina, Tuberkulose, Katzenkratzkrankheit) Infektionen sowie eine Toxoplasmose.

Darüber hinaus kann die zervikale Lymphknotenvergrößerung auch nichterregerbedingt sein, z.B. bei Sarkoidose, Fremdkörperreaktion, Neoplasien oder Kawasaki-Syndrom.

Klinik: Schmerzhaft geschwollene Lymphknoten, evtl. mit Hautinduration und Fieber. Abhängig von der ursächlichen Infektion können außerdem Hals-, Zahn- oder Ohrenschmerzen oder eine Speicheldrüsenschwellung bestehen und die Mundöffnung (durch Irritation des N. glossopharyngeus) sowie die Beweglichkeit des Halses eingeschränkt sein.

> MERKE Die ursächliche Erkrankung, die zur Lymphadenitis geführt hat, kann bereits abgeklungen sein, obwohl die Halslymphknoten noch palpabel sind.

Diagnostik: Vordergründig ist die auslösende Ursache ausfindig zu machen: HNO-Status, Laboruntersuchung (Entzündungsparameter, Antikörper-Serologie), Sonografie, evtl. Biopsie bzw. Entnahme eines Lymphknotens, CT/MRT.

> MERKE Insbesondere bei einer chronischen Lymphadenitis muss eine maligne Ursache ausgeschlossen werden.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Ursache, ein Abszess muss gespalten und drainiert werden.

4.2.2 Entzündungen der Halsweichteile

Es handelt sich um oberflächliche (Furunkel, Karbunkel, s. Dermatologie S. 687) und tiefe (Abszess, Phlegmone, s. Dermatologie S. 687) Entzündungen des Halses.

Halsabszesse können entstehen durch Einschmelzung von Lymphknoten, als Folge von Tonsillitiden (S. 747, einer Mastoiditis (**Bezold-Abszess**, S. 786), Mundbodenphlegmone oder infolge pharyngealer Schleimhautläsionen.

> MERKE Bei Halsabszessen und einer Phlegmone kann es über Ausbreitung entlang der Gefäß-Nerven-Scheide immer zur Mediastinitis kommen!

Therapie der Wahl ist – neben der Behandlung der Grundkrankheit und einer hochdosierten Antibiotikatherapie gegen Aerobier und Anaerobier – die **Abszessinzision** und -drainage bzw. die Faszienspaltung mit Eröffnung der Halslogen und Drainage bei einer Phlegmone.

4.3 Tumoren

4.3.1 Benigne Tumoren

Benigne Halstumoren kommen vergleichsweise selten vor. Wichtig bei raumfordernden Prozessen ist, dass man immer an einen malignen Prozess denkt und diesen ausschließt. Zu den gutartigen Halstumoren zählen Paragangliome, Lipome, Neurinome oder Neurofibrome, Hämangiome sowie Lymphangiome.

Bei einer **Lipomatose** ist das Fettgewebe des am Hals und Nacken diffus und geschwulstartig vermehrt und infiltriert z.T. auch die Halsmuskulatur (sog. **Madelung-Fetthals**). Die Patienten zeigen ein ausgeprägtes Doppelkinn und einen Büffelnacken. Ein gehäuftes Auftreten findet sich bei männlichen Alkoholikern.

Paragangliome

Synonym: Chemodektom

Es handelt sich um Neoplasien, die sich von den nichtchromaffinen Paraganglien ableiten und gefäßreich sind. Am Hals können sie vorkommen als Paraganglion caroti-

cum (Karotisgabel), Paraganglion vagale (N. vagus), Paraganglion jugulare (V. jugularis interna) und als Paraganglion laryngeum (am Kehlkopf). Darüber hinaus sind sie auch in Mittelohr und Felsenbein zu finden.

Das **Paraganglion caroticum** imponiert als kugelige, derbe und schmerzlose Raumforderung am Hals, die pulsieren kann. Außerdem können ein Globusgefühl, Dysphagie, Hustenreiz (→ N.-vagus-Irritation) oder ein Horner-Syndrom (→ Sympathikus-Irritation) vorhanden sein. Die Diagnose stützt sich auf den klinischen Befund, die Sonografie und die Angio-MRT (Cave: keine Biopsie → Blutungsgefahr). Im Vordergrund steht die operative Entfernung.

4.3.2 Maligne Tumoren

Malignome im Halsbereich betreffen überwiegend die Lymphknoten, seltener sind Weichteiltumoren. Vorwiegend handelt es sich dabei um maligne Lymphome (s. Neoplastische Erkrankungen S. A597) und Lymphknotenmetastasen bei Tumoren der oberen Atemwege, Speicheldrüsen, Schilddrüse oder unbekannter Ursache (CUP, carcinoma of unknown primary).

4.3.3 Neck Dissection

Bei Tumoren im Kopf- bzw. Halsbereich muss zumeist – neben der Entfernung des Primärtumors – ein radikaler Eingriff gewählt, und damit auch das zervikale Lymphabflussgebiet operativ ausgeräumt werden. Postoperativ schließt sich oft eine Strahlentherapie an. Man unterscheidet eine **elektive** (Lymphknotenmetastasen sind nicht nachgewiesen, aber anzunehmen) von einer **therapeutischen** Neck Dissection (nachgewiesene Lymphknotenmetastasen). Die Neck Dissection kann darüber hinaus unterschiedlich radikal ausfallen:

- **radikale Neck Dissection**: klassische Variante. Entfernung aller Halslymphknoten einer Seite sowie Resektion des M. sternocleidomastoideus, des N. XI und der V. jugularis interna (auch bei fehlender Infiltration). Folge des Eingriffs ist ein eingeschränktes Bewegungsausmaß von Kopf und Hals. Der fehlende venöse Abfluss kann zur Gegenseite kompensiert werden.
- **modifizierte radikale Neck Dissection:** ehemals funktionelle Neck Dissection. Die nichtlymphatischen Strukturen (Muskel, Vene, Nerv) bleiben bei dieser Methode erhalten.
- **selektive Neck Dissection**: Die Indikation besteht bei bekanntem Primärtumor zur Enfernung eventueller Mikrometastasen. Dabei werden nicht alle Lymphknotenstationen entfernt (mindestens aber 2), während die nichtlymphatischen Strukturen erhalten bleiben.

5 Larynx und Trachea

5.1 Anatomie

5.1.1 Larynx (Kehlkopf)

Der Larynx besteht aus einem knorpeligen Grundgerüst, Muskeln und Bändern. Das knorpelige Kehlkopfgerüst besteht aus:

- **Ringknorpel** (Cartilago cricoidea)
- **Schildknorpel** (Cartilago thyroidea): Beim Mann sieht man die Prominentia laryngea („Adamsapfel") von außen. Ring- und Schildknorpel sind über die Articulatio cricothyreoidea miteinander verbunden, die Kippbewegungen zulässt (→ Spannung der Stimmlippen). Zwischen dem Unterrand des Schildknorpels und dem oberen Rand des Ringknorpels befindet sich das Lig. cricothyreoideum (Lig. conicum).
- **Stellknorpel** (Cartilago arytenoidea, Aryknorpel): paarige Knorpel. Am Processus muscularis setzen die Mm. cricoarytaenoidei, am Processus vocalis der M. vocalis an. Zwischen Ring- und Stellknorpeln befindet sich die Articulatio cricoarytenoidea, die Drehbewegungen der Aryknorpel um die Längsachse erlaubt (→ Beeinflussung der Stimmritzenöffnung).
- **Kehldeckel** (Cartilago epiglottica, Epiglottis).

Der Larynx lässt sich in 3 Teile gliedern:

- **supraglottischer Raum**: Er befindet sich zwischen Kehlkopfeingang und Stimmlippen (Plicae vocales). Die Stimmlippe besteht aus dem Stimmband (Ligamentum vocale), dem M. vocalis und einem Schleimhautüberzug. Über den Stimmlippen liegen die Taschenfalten (Plicae vestibulares). Zwischen der Taschenfalte und der Stimmlippe befindet sich eine Ausbuchtung nach seitlich und oben, der **Morgagni-Ventrikel**.
- **glottischer Raum** (**Glottis**): Raum zwischen den Stimmlippen bis ca. 1 cm unterhalb davon. Der **Reinke-Raum** liegt unmittelbar unter der obersten Schicht in der Lamina propria (in den tieferen Schichten befinden sich zunehmend kollagene Fasern [Lig. vocale]). Der Reinke-Raum ermöglicht die Verschiebung des Epithels gegenüber dem Bindegewebe (Randkantenverschiebung).
- **subglottischer Raum**: zwischen Unterrand der Stimmlippe und Unterrand des Ringknorpels.

Die Stimmlippen und Taschenfalten sind wie die laryngeale Epiglottis mit mehrschichtigem, z. T. auch verhorntem Plattenepithel ausgestattet, der übrige Larynx mit mehrreihigem Flimmerepithel.

Kehlkopfmuskulatur: Man unterscheidet die **äußeren** Kehlkopfmuskeln, die für Fixation und Beweglichkeit des Larynx, Stimmlippenspannung (→ Verkippung des Schildknorpels gegen den Ringknorpel) und Stimmbildung verantwortlich sind, von folgenden **inneren** Kehlkopfmuskeln:

- **Glottisöffner:** M. cricoarytaenoideus posterior (M. posticus) → einziger Glottisöffner
- **Glottisschließer:** M. cricoarytaenoideus lateralis, M. interarytaenoideus, Pars lateralis des M. thyroarytaenoideus
- **Stimmlippenspanner:** M. cricothyroideus (M. anticus), Pars medialis des M. thyroarytaenoideus (M. vocalis).

Gefäß- und Nervenversorgung: Der supraglottische und glottische Raum werden von der **A. laryngea superior** (A. carotis externa), der subglottische Raum aus der **A. laryngea inferior** (A. subclavia) versorgt. Das venöse Blut fließt über die Schilddrüsenvenen ab. Im supra- und subglottischen Raum befindet sich ein dichtes Lymphgefäßnetz, das auch Kontakt zur Gegenseite hat (→ Metastasierung auch nach kontralateral!). Die Lymphe wird vorwiegend in die jugulären und paratrachealen Lymphknoten drainiert.

Motorisch und sensibel wird der Larynx über Aste des N. vagus innerviert:

- **N. laryngeus superior**: versorgt den supraglottischen Raum sensibel (R. internus) und den M. cricothyreoideus motorisch (R. externus)
- **N. laryngeus inferior** (N. recurrens): versorgt den subglottischen Raum sensibel und die gesamten (!) inneren Kehlkopfmuskeln motorisch. Der linke N. recurrens umschlingt in seinem Verlauf den Aortenbogen, der rechte tritt nicht ganz so tief und zieht um die A. subclavia.

MERKE Fällt der N. laryngeus recurrens aus, stehen die Stimmlippen in Paramediansteilung (→ die Glottisöffner überwiegen).

5.1.2 Trachea (Luftröhre)

Kaudal geht der Larynx in die ca. 10–13 cm lange Trachea über. Sie besteht aus rund 16–20 hufeisenförmigen hyalinen Knorpelspangen und dazwischenliegenden Bindegewebsbändern (Ligamenti anularia). Dorsal ist die Trachea über einen muskulomembranösen Anteil gegenüber der Speiseröhre abgeschlossen. Auf Höhe des 4. Brustwirbelkörpers teilt sie sich in die 2 Hauptbronchien (Bronchus principalis dexter et sinister), wobei der linke Hauptbronchus stärker abknickt, sodass z. B. Fremdkörper eher in den rechten Hauptbronchus aspiriert werden.

Die Trachea ist von einem zweireihigen respiratorischen Flimmerepithel ausgekleidet, das seromuköse Drüsen (Becherzellen) enthält.

Arteriell wird die Luftröhre in erster Linie von der A. thyreoidea inferior versorgt, nur z. T. auch aus der A. thyreoidea superior.

5.2 Physiologie

5.2.1 Funktion des Kehlkopfes

Hauptaufgaben des Larynx sind die **Phonation** und der **Schutz der Atemwege** während des Schluckvorgangs. Während des Schluckens wird reflektorisch die Stimmritze geschlossen, die Atmung angehalten und die Epiglottis durch den Zungengrund nach unten verlagert. Gelangt ein Fremdkörper in die Atemwege, löst dies reflektorisch Husten aus. Außerdem ist der Kehlkopf an der Atmung (Regulation der Stimmritzenweite während des Einatmens) und am Einsatz der Bauchpresse (Stimmritzenschluss) beteiligt.

Beim Neugeborenen und bei kleinen Säuglingen steht der Larynx höher als beim Erwachsenen und die Epiglottis ist weich. Daher können Neugeborene während des Trinkens gleichzeitig auch atmen.

5.2.2 Funktion der Trachea

Siehe Atmungssystem S. A 150.

5.2.3 Phonation

Die **Stimme** wird durch Lunge (Windkesselfunktion), Kehlkopf mit Stimmlippen (Tonerzeugung), Mundhöhle sowie Nasen-Rachen-Raum (Resonanzräume) erzeugt. Beim Sprechen schwingen die Stimmlippen durch die Exspirationsluft und nähern sich einander an, bis die Glottis ganz geschlossen ist. Dann werden sie durch den hohen Exspirationsdruck auseinandergedrückt. Beim Wechsel zwischen Phonation zu Respiration (**Respirationsstellung, Abb. 5.1 a**) stehen die Stimmlippen V-förmig, während der Phonation (**Phonationsstellung, Abb. 5.1 b**) parallel zueinander.

Die **Stimmlippenschwingung** besteht aus einer Grundbewegung und der Randkantenverschiebung. Die **Grundbewegung** besteht aus mediolateralen Schwingungen des M. vocalis und Lig. vocale. Die **Randkantenverschiebung** entspricht einer Verschiebung des lockeren Epithels gegenüber dem straffen Lig. vocale. Sie ist notwendig für einen normalen Stimmklang.

Die **Lautstärke** wird über Glottisöffnung bzw. -schluss geregelt: Je schneller die Rückstellung der Stimmlippen ist (Glottisschluss), desto lauter ist der Ton. Die verschiedenen Tonfrequenzen entstehen durch eine Längen- und Konfigurationsänderung der Stimmlippen.

5.2.4 Sprach- und Stimmentwicklung

Die Entwicklung der Sprache ist stark an das Gehör gebunden. Zur physiologischen Entwicklung s. Pädiatrie S. 456, **Tab. 3.5**.

Die menschliche Stimme verändert sich mit dem Wachstum von Kehlkopf und Stimmlippen. Bei Mädchen sinkt die Stimme in der Pubertät um etwa eine Terz oder Quint, bei Jungen um eine Oktav (Stimmbruch, Mutation). Auch später verändert sich die Stimme durch hormonelle Einflüsse (z. B. Schwangerschaft, Menopause). Im höheren Alter nimmt die Spannung der Stimmlippen ab (Vox senilis).

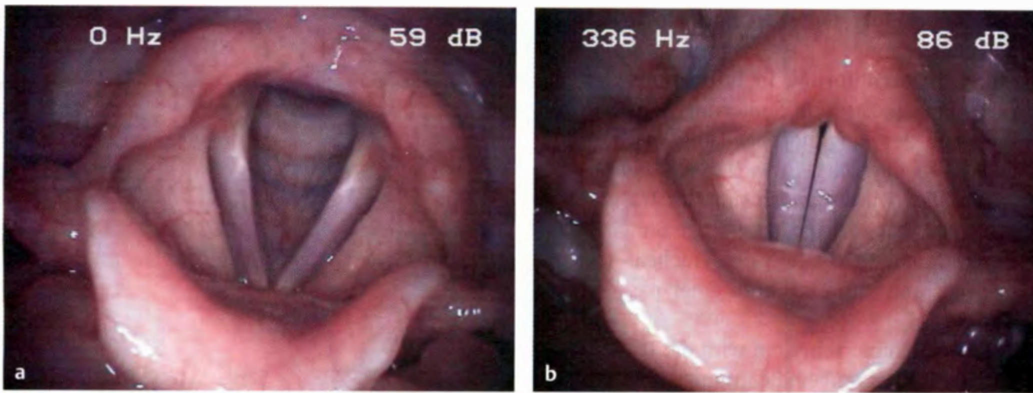


Abb.5.1 **Lupenlaryngoskopie. a** Respirationsstellung. **b** Phonationsstellung. [aus Behrbohm/Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

5.3 Untersuchung

Inspektion und Palpation: Zu achten gilt es auf Lage, Form und Beweglichkeit des Larynx. Beim Schlucken steigt der Kehlkopf zusammen mit der Schilddrüse nach oben. Bei der Palpation ist es hilfreich, wenn der Kopf leicht nach vorn geneigt ist, da so über eine geminderte Faszienspanung eine bessere Verschieblichkeit erreicht wird.

Indirekte Laryngoskopie:

- **klassische indirekte Laryngoskopie:** Der Patient sitzt aufrecht dem Arzt gegenüber. Dieser zieht vorsichtig die Zunge des Patienten nach vorne und hält sie mit einem Mullläppchen fest. Die Oberlippe wird mit dem Zeigefinger angehoben. Dann führt er einen Spiegel bis an die Uvula, wobei Berührungen am Zungengrund und an der Rachenhinterwand möglichst vermieden werden sollten (→ Würgereflex). Um die Larynxfunktion zu prüfen, bittet man den Patienten, einzuatmen (Respirationsstellung) und dann „Hi" zu sagen (Phonationsstellung). Bei der Respirationsstellung weichen die Stimmlippen auseinander, bei der Phonationsstellung rücken sie zusammen. Das Bild, das der Arzt erhält, ist ein Spiegelbild (d. h., das "Stimmlippen-V" in Respirationsstellung steht auf dem "Kopf").
- **Lupenlaryngoskopie, Abb. 5.1:** weitverbreitete Untersuchung mit einem starren Lupenlaryngoskop, die sich insbesondere zur Beurteilung der Beweglichkeit der Stimmlippen und von morphologischen Veränderungen eignet. Das Bild ist nicht spiegelverkehrt (Stimmlippen bilden ein "V" in Respirationsstellung) und wird über eine Kamera an einen Bildschirm übertragen. Eine lokale Betäubung ist nicht erforderlich. Außerdem können Biopsien leichter entnommen werden.
- **flexible Endoskopie:** indiziert bei ausgeprägtem Würgereiz oder bei gleichzeitig notwendiger Trachoskopie. Beurteilen lässt sich zudem die Beweglichkeit des Gaumensegels (Patient sagt „kakaka") und der Hypopharynx. Schlechtere Qualität als bei starren Optiken.

Direkte Laryngoskopie (Mikrolaryngoskopie): In Vollnarkose bzw. unter Injektorbeatmung wird ein beleuchtetes, starres Rohr zum Larynx vorgeschoben. Anschließend können mikroskopisch feine Stimmlippenveränderungen und die passive Beweglichkeit der Aryknorpel untersucht sowie mikrochirurgische Abtragungen vorgenommen werden.

Stroboskopie: Mit der Stroboskopie können **Stimmlippenbewegungen während der Phonation** sichtbar gemacht und damit insbesondere funktionelle Stimmstörungen nachgewiesen werden. Dazu verwendet man ein Gerät, das Lichtblitze erzeugt, und synchronisiert die Schwingungen der Stimmlippen mit den Lichtblitzen. Sind Blitz- und Stimmlippenfrequenz genau gleich, entsteht ein scheinbar stehendes Bild. Ist die Stimmlippenfrequenz größer als die Blitzfrequenz, gewinnt man den Eindruck einer langsamen Bewegung. Beurteilt werden

- Symmetrie und Ablauf der Stimmlippenbewegungen
- Schwingungsamplitude
- Randkantenverschiebung (Verschiebung der lockeren Schleimhaut über dem Reinke-Raum)
- Glottisschluss.

5.4 Notfallmaßnahmen

5.4.1 Tracheotomie

Indikationen zur Tracheotomie sind:

- **Verlegung der Atemwege** in der oberen Luftröhre oder im Kehlkopf, z. B. kongenitale Anomalien, laryngotracheale Stenosen, Ödeme, Kehlkopftrauma, Tumoren, beidseitige Rekurrensparese
- **Langzeitintubation**
- zentrale **Atemstörungen**
- **Bewusstlosigkeit** und Lungenerkrankungen, zur Verbesserung der Bronchialtoilette
- **postoperativ** zur Atemwegssicherung.

Bei Kindern sollte die Indikation sehr streng gestellt werden (Schonen der Trachealknorpel). Im Notfall sollte bei akuter Atemnot und Verlegung der oberen Luftröhre eine nasoendotracheale Intubation angestrebt werden. Ist weder diese noch eine Koniotomie möglich, kann eine Notfalltracheotomie (s. u.) durchgeführt werden.

Durchführung: Man unterscheidet zwischen einer elektiven und einer Notfalltracheotomie:

- **elektive Tracheotomie:** Durchführung in Intubationsnarkose oder in Lokalanästhesie und Sedierung, Hautinzision quer unterhalb des Ringknorpels, Längsspaltung der Halsmuskeln in der Mittellinie, Verlagerung des Schilddrüsenisthmus nach unten, Inzision der Trachea zwischen dem 2.–4. Trachealring, sorgfältige Blutstillung (Cave: Aspirationen), Vernähen des Trachealknorpels mit dem Hautrand und Einführen einer passenden Trachealkanüle.
- **Notfalltracheotomie:** Bei rekliniertem Kopf wird die Trachea ohne Präparation eröffnet und ein Beatmungstubus eingeführt. Anschließend ist die inzidierte Haut mit den Strukturen der geöffneten Trachealwand zu vernähen.

Komplikationen können intra- oder postoperativ auftreten. Typische Komplikationen sind Blutungen, Verletzung des Ringknorpels, Aspirationen, Pneumothorax, Kreislaufstillstand, versehentliche Dekanülierung oder Fehlplatzierung, Hautemphysem, Wundinfektionen, Fistelbildungen oder eine Trachealstenose.

5.4.2 Koniotomie

Synonym: Cricothyreoidotomie

Indikation: Lebensbedrohliche Notfallsituation mit akuter Dyspnoe und drohendem Ersticken.

Durchführung: Man überstreckt den Kopf des Patienten, tastet den vorstehenden Ringknorpel und eröffnet die Haut zwischen Schild- und Ringknorpel. Anschließend durchtrennt man das Lig. cricothyreoideum (Lig. conicum) quer. Wichtig ist, dass das Instrument das Lumen so lange offenhält (Messer aufrecht stellen), bis ein „Platzhalter" (Tubus) in die Luftröhre eingeführt wird. Im Anschluss muss der Patient unbedingt mit einer Tracheotomie versorgt werden, da die Gefahr der Verletzung des Ringknorpels und damit einer intralaryngealen Stenoseentwicklung besteht.

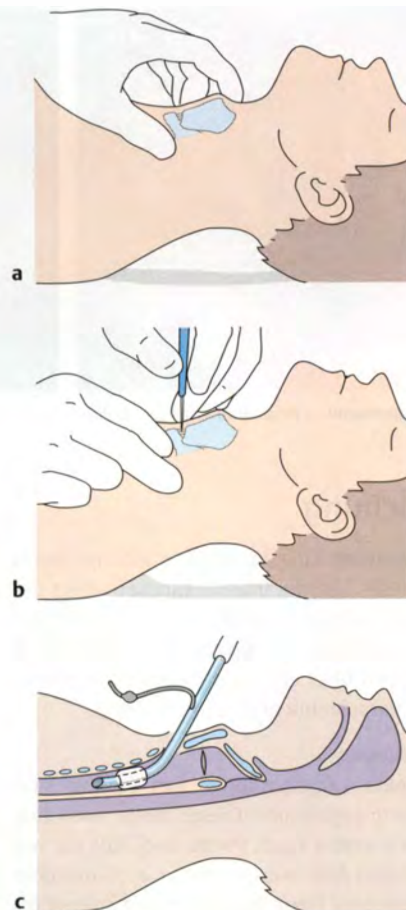


Abb. 5.2 **Durchführung einer Koniotomie. a** Aufsuchen des Spaltes zwischen Schild- und Ringknorpel. **b** Inzision der Haut und des Ligamentum conicum. **c** Einführen des Tubus. [aus Secchi, Ziegenfuß, Checkliste Notfallmedizin, Thieme, 2009]

5.5 Fehlbildungen

Fehlbildungen der Trachea entstehen in der 4.–6. Embryonalwoche. Oft sind diese mit Anomalien der Speiseröhre vergesellschaftet. Häufig besteht eine ösophagotracheale Fistel. Fehlbildungen von Larynx und Trachea sind insgesamt selten. Beispiele hierfür sind Aplasie und Atresie (weitgehend nichtlebensfähige Neugeborene), Segelbildung, Stenosen, Laryngo-/Tracheomalazie, Laryngo-/Tracheozelen oder Epiglottisfehlbildungen.

Durch Atemwegsverlegung kommt es zu in- und exspiratorischem Stridor, einer verstärkten Atemarbeit, Keuchatmung und Zyanose.

5.5.1 Laryngozele

DEFINITION Angeborene oder erworbene Aussackung des Sinus Morgagni.

Man unterscheidet die innere Laryngozele mit Vorwölbung des Taschenbandes von der äußeren Laryngozele, bei der die Vorwölbung außen am Hals sichtbar wird. Klinisch kommt es v.a. bei der inneren Form zu Heiserkeit und Dyspnoe.

5.5.2 Laryngomalazie

Abnorme Weichheit von Epiglottis und den Aryknorpeln, die meist vorübergehend und harmlos ist. Auch die Trachea kann betroffen sein (Tracheomalazie). Bei der Inspiration werden die weichen Strukturen in die Glottis gesaugt. Klinisch zeigen die Neugeborenen einen inspiratorischen Stridor (**Stridor congenitus**), der sich oft in Bauchlage bessert. Die Diagnose wird laryngoskopisch gestellt: verkürzte aryepiglottische Falten, die nach ventral aufeinander zulaufen. In der Regel ist keine Behandlung notwendig und man kann zuwarten, bis sich das Kehlkopfskelett verfestigt (innerhalb der ersten 2 Lebensjahre). Ist eine Behandlung erforderlich, wird eine Supraglottoplastik durchgeführt.

MERKE Die Laryngomalazie ist die häufigste Ursache für einen angeborenen inspiratorischen Stridor.

5.5.3 Kongenitale Stenosen

Einteilung und Ätiologie:
- **kongenitale glottische Stenose:** Entweder besteht eine komplette (Glottisatresie) oder nur eine partielle Stenose. Letztere aufgrund einer inkomplette Rekanalisierung der Lamina epithelialis (sog. Diaphragma laryngis, Glottissegel)
- **kongenitale subglottische Stenose:** Ursächlich sind eine Reifungsstörung des Ringknorpels (harte Stenose) oder verdicktes Bindegewebe (weiche Stenose).

Klinik: Leitsymptome der **glottischen Stenose** sind ein **inspiratorischer Stridor** unterschiedlichen Ausmaßes und eine heisere, tonlose (**aphone**) Stimme. Bei Glottisatresie kommt es direkt nach der Geburt zu vergeblichen Atembewegungen, Apnoe und Zyanose (→ sofortige Tracheotomie!).

Bei einer **subglottischen Stenose** besteht ein fixierter (lageunabhängiger) inspiratorischer Stridor, der ebenfalls abhängig vom Ausmaß der Lumeneinengung unterschiedlich ausgeprägt ist.

Diagnostik: Im Vordergrund steht die Laryngoskopie. Das Glottissegel wird oft zufällig bei einer Kehlkopfuntersuchung oder im Rahmen einer Intubationsnarkose auffällig.

Therapie: Eine Atresie erfordert eine umgehende lebensrettende **Tracheotomie**. Ausgeprägte Stenosen sollten aufgrund der Atemnot kurzfristig nach der Geburt operativ behoben werden.

Ein Glottissegel kann mittels **Mikrolaryngoskopie** durchtrennt werden. Um erneuten Gewebeverwachsungen vorzubeugen, kann ein Platzhalter (Keel) zwischen beide Stimmlippen eingesetzt werden. Erweiternde Maßnahmen können entweder endoskopisch oder offen rekonstruktiv von außen erfolgen.

5.6 Entzündliche Erkrankungen des Larynx

5.6.1 Laryngitis acuta

DEFINITION Zumeist **viral** bedingte Kehlkopfentzündung, die im Rahmen von Infekten des oberen Respirationstrakts auftritt.

Ätiopathogenese: Die akute Laryngitis entsteht meist auf dem Boden deszendierender Erkrankungen der oberen Atemwege und ist vorwiegend **viraler Genese** (z. B. Influenzaviren). Seltener sind Bakterien ursächlich; in erster Linie handelt es sich um bakterielle Superinfektionen. Weitere Auslöser sind übermäßige Stimmbelastung, trockene, raue Luft, chemische Noxen (z.B. Dämpfe), Allergien oder eine Tonsillitis.



Abb. 5.3 Akute Laryngitis. Die Stimmlippen sind gerötet, verdickt und zeigen Fibrinauflagerungen. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Klinik: Leitsymptom der akuten Laryngitis ist die **Heiserkeit**. Eventuell treten auch trockener unproduktiver Husten, eine tiefe Stimme oder Tonlosigkeit und ggf. Dyspnoe auf. Schlucken und Sprechen sind zumeist schmerzhaft.

Diagnostik: Inspektorisch erkennt man **gerötete Stimmlippen**, die ödematös verdickt und mit zähem Schleim bedeckt sein können (katarrhalische Laryngitis). Bei schweren Verläufen zeigen sich außerdem Auflagerungen von weißlichen Fibrinbelägen (**Abb. 5.3**) und stroboskopisch eine aufgehobene phonatorische Beweglichkeit der Stimmlippen (fibrinöse/interstitielle Laryngitis).

Therapie: Die Stimme sollte geschont und Noxen (z. B. Alkohol, Rauchen, kalte Getränke) und trockene Luft vermieden werden. Weiterhin finden Inhalationen (ätherische Öle) und Sekretolytika Anwendung. Medikamentös helfen Antitussiva (bei Husten), NSAR (Schmerzen) und ggf. Antibiotika (bakterielle Superinfektion).

Laryngitis subglottica (Pseudokrupp, Krupp-Syndrom)

DEFINITION Die Laryngitis subglottica ist eine akute stenosierende Verlaufsform, die insbesondere Kleinkinder betrifft und mit einer subglottischen Weichteilschwellung einhergeht.

Epidemiologie und Ätiologie: Die akute subglottische Laryngitis tritt meist im Frühjahr und Herbst auf. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 5. Lebensjahr. Haupterreger sind Parainfluenza- (70 %), RS- (10 %) sowie Influenza-, Masern- und Adenoviren.

Klinik und Diagnostik: Typisch sind der v. a. nachts auftretende **trockene und bellende Husten** und der **inspiratorische Stridor**, der zur **akuten Atemnot** führen kann. Eventuell besteht meist leichtes Fieber. Der Verlauf ist meist milder als bei der Epiglottitis (s. u.). In der Laryngoskopie erkennt man eine blasse subglottische Schwellung und leicht gerötete Stimmlippen; im Verlauf können Borken entstehen. Greift die Entzündung auf die Trachea über (akute **Laryngeotracheitis**), bilden sich fibrinöse Beläge

aus, was zur Verlegung der tieferen Atemwege und zusätzlich zum exspiratorischen Stridor führt.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden muss ein echter Krupp (s. Infektionserkrankungen S. A 502), ein spasmodischer Krupp (s. Pädiatrie S. 554), eine akute Epiglottitis sowie eine Fremdkörperaspiration. Zu den Differenzialdiagnosen des Stridors s. auch Leitsymptome S. C 52.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Bei **leichter Symptomatik** ohne Stridor reicht eine Behandlung mit Anfeuchtung der Atemluft und ausreichender Flüssigkeitszufuhr. Bei **schwerer Symptomatik** (Stridor) sollten die Kinder umgehend in die nächste Klinik eingewiesen werden. Pharmakotherapeutisch sind hochdosierte Steroide (p. o. oder alternativ rektal) oder Inhalationen mit Epinephrinaerosol angezeigt. Drohen die Kinder zu ersticken, ist eine Intubation (möglichst schleimhautschonend) oder Tracheotomie (v. a. bei stenosierender Laryngotracheitis) notwendig.

5.6.2 Akute Epiglottitis

Synonym: Laryngitis supraglottica

DEFINITION Die akute Epiglottitis ist eine bakteriell bedingte Entzündung des Rachenraums und des Kehlkopfeingangs.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Epiglottitis tritt bevorzugt im Kindesalter zwischen dem **2. und 8. Lebensjahr** unabhängig von der Jahreszeit auf. Die Entzündung wird hauptsächlich durch **Haemophilus influenzae** Typ B sowie durch Streptococcus pneumoniae und β-hämolysierende Streptokokken hervorgerufen.

Die Inzidenz ist aufgrund der empfohlenen Schutzimpfung gegen Haemophilus influenzae Typ B ab dem 3. Lebensmonat rückläufig.

Klinik: Die Erkrankung beginnt **plötzlich** mit **hohem Fieber**, lautem inspiratorischem **Stridor** und **Atemnot**. Begleitend bestehen Schluckschmerzen, eine kloßige Sprache und Hypersalivation. Inspiratorisch lassen sich zunehmende Einziehungen zwischen den Rippen und am Jugulum nachweisen.

Komplikationen: Es besteht die Gefahr einer Atemwegsverlegung des Kehlkopfeingangs mit **Erstickungstod** (5–10% Letalität). Außerdem können sich an der Epiglottiskuppe Abszesse ausbilden.

Diagnostik: Die Rachenhinterwand ist hochrot und der Kehlkopfdeckel stark geschwollen und ödematös. Abszesse imponieren gelblich. Die Inspektion sollte jedoch unterbleiben, da Manipulationen zum plötzlichen Atemstillstand führen können. Wenn überhaupt, darf der Larynx nur in Intubations- und Reanimationsbereitschaft inspiziert werden. In > 50 % d.F. kommt es zu einer Bakteriämie. Im Blutbild zeigt sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung.

MERKE Die Inspektion sollte unterbleiben → Gefahr eines Atemstillstandes.

Differenzialdiagnose von akuten Larynxödemen: Weitere Ursachen eines Larynx- (bzw. Epiglottis-)Ödems sind toxisch-allergisch bedingt (Insektenstiche, Nahrungsmittel, Medikamente), Traumen, Infektionen, ein Quincke-Ödem, eine infizierte Retentionszyste, Z. n. Radiatio bei Larynxkarzinom oder eine obere Einflussstauung.

Therapie und Prognose: Eine rasche, adäquate Therapie ist lebensrettend:
- sitzender Transport in die Klinik in Intubationsbereitschaft
- Gabe von O_2 und Steroiden sowie Anwendung eines Epinephrinverneblers
- frühe Intubation bei schwerer Dyspnoe (meist für 1–3 Tage)
- Antibiotika: Cephalosporine der 3. Generation (i. v. bei ausgeprägen Schluckschmerzen).

Rezidive sind selten.

5.6.3 Chronische unspezifische Laryngitis

Epidemiologie: Vorwiegend sind Männer zwischen 50 und 60 Jahren betroffen.

Ätiopathogenese:
- Folge einer akuten Laryngitis
- gastroösophagealer Reflux (→ Auslöser der Laryngitis posterior)
- fortgeleitete Infektionen (Tracheitis, Bronchitis)
- inhalative Noxen (z. B. Rauchen, Stäube)
- behinderte Nasenatmung
- stark beanspruchte Stimme.

Die chronische Reizeinwirkung führt zu einem verdickten Epithel, zur Hyperplasie der Schleimdrüsen und zu einem Ödem in der Submukosa (chronisch hyperplastische Laryngitis). Seltener entsteht eine chronische Laryngitis sicca.

Klinik: Eine wechselnde Heiserkeit, geringe Stimmbelastbarkeit, Räusperzwang, Reizhusten sowie abgesenkte Stimmlage, Trockenheits- und Globusgefühl sind typische Symptome.

Diagnostik: In der Laryngoskopie lassen sich unspezifische Befunde wie eine gerötete, glatte Schleimhaut und ggf. Leukoplakien feststellen. Bei V. a. Refluxlaryngitis sollte ein gastroösophagealer Reflux abgeklärt werden (s. Verdauungssystem S. A 212).

Therapie: Stimme schonen, inhalative Noxen meiden, Herdsanierung, Inhalationen mit Wasserdampf, Sekretolytika und ggf. Antibiotika. Therapieresistente Laryngitiden sind langfristig zu kontrollieren und histologisch abzuklären.

5.6.4 Kontaktgranulom

Synonym: Kontaktulkus

Bei **chronischer Über- oder Fehlbelastung** der Stimme entstehen durch Zusammenschlagen der Processus vocales der Aryknorpel **Kontaktulzera**. Das gegenüberliegende Epithel ist verdickt. Im Verlauf können sich z.T. ausgedehnte **Granulationen** ausbilden (**Abb. 5.4**). Ein gastroösophagealer Reflux begünstigt eine solche Läsion. Betroffen sind überwiegend Männer. Klinisch imponieren Heiserkeit, Globusgefühl und Halsschmerzen. Differenzialdiagnostisch muss ein Malignom ausgeschlossen werden. **Therapeutische** Maßnahmen umfassen: Stimmschonung, Abtragung des Granuloms (bei Stimmstörung), Behandlung eines eventuellen gastroösophagealen Reflux und Logopädie.

5.6.5 Fremdkörperaspiration

Epidemiologie: Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr, wobei Jungen etwa doppelt so häufig betroffen sind.

Ätiopathogenese: Kleinkinder aspirieren oft in tiefere Luftwege, während dies ein rechtzeitiger reflektorischer Glottisschluss bei Erwachsenen verhindert. Häufige Fremdkörper sind kleine Spielzeugteile, Erdnüsse, Obstkerne, nicht ausreichend gekaute Nahrungsbestandteile oder Tabletten. Aufgrund des Neigungswinkels sind Fremdkörperaspirationen häufiger im **rechten** als im linken **Hauptbronchus** zu finden.

Klinik: Hustenattacken, akute Atemnot, Tachypnoe, evtl. Zyanose und Schmerzen. Außerdem können ein inspiratorischer **Stridor** (bei Fremdkörper in den oberen Atemwegen), Rasselgeräusche sowie pathologische Atemmuster (thorakoabdominale Schaukelatmung) bestehen. Zeichen der **Dyspnoe** sind Nasenflügeln, ein nach hinten geneigter Kopf, juguläre Einziehungen und der vermehrte Einsatz der Atemhilfsmuskulatur. Bleibt ein Fremdkörper in der Trachea, kann es zu Entzündungen mit Sekretstau und weiteren pulmonalen Komplikationen kommen. Die Patienten sind zudem meist ängstlich und gestresst. Im weiteren Verlauf können aufgrund der zunehmenden, Hypoxie Bewusstseinsstörungen auftreten (Somnolenz, Koma).

Diagnostik und Therapie:
- plötzliche Anamnese
- Perkussion und Auskulation
- Röntgen-Thorax-Aufnahme: bei röntgendichten Fremdkörpern
- Endoskopie (starres Bronchoskop) in Allgemeinnarkose und Fremdkörperentfernung.

Differenzialdiagnosen: Oft kann eine Fremdkörperaspiration diagnostische Schwierigkeiten verursachen. Differenzialdiagnostische Krankheitsbilder sind:
- akute obstruktive Bronchitis
- Asthma bronchiale
- Epiglottitis
- virales Krupp-Syndrom.

5.7 Benigne Kehlkopftumoren

5.7.1 Stimmlippenknötchen

Synonym: Schreiknötchen, Sängerknötchen

Epidemiologie: Betroffen sind v.a. Personen mit Gesangs- („Sängerknoten") oder Sprechberufen. Schreiknötchen finden sich bei Kindern, die viel schreien.

Ätiopathogenese: Aufgrund einer überbeanspruchten Stimme oder einer falschen Sing- oder Sprechtechnik entwickelt sich auf beiden Stimmlippen eine umschriebene **Bindegewebsverdickung** mit submukösem Ödem. Bei höheren Stimmfrequenzen schlagen die Stimmlippen häufiger zusammen und können eher zu Läsionen führen. Die fibroepitheliale Verdickung befindet sich jeweils an den **korrespondierenden Stellen beider Stimmlippen** am Übergang vom vorderen zum mittleren Drittel, da dort die größte Schwingungsamplitude und damit die größte Belastung vorherrscht. Der Glottisschluss ist nurmehr insuffizient (**Abb. 5.5**).

Klinik: Leitsymptome sind zunehmende Heiserkeit und Diplophonie.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen: Die Diagnose wird mittels indirekter Laryngoskopie und Stroboskopie gestellt. Abzugrenzen sind Rheumaknötchen, Polypen oder Zysten.

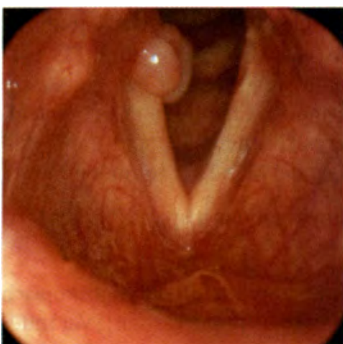


Abb. 5.4 **Kontaktgranulom.** [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

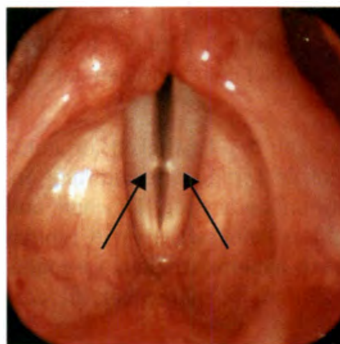


Abb. 5.5 **Stimmlippenknötchen.** [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

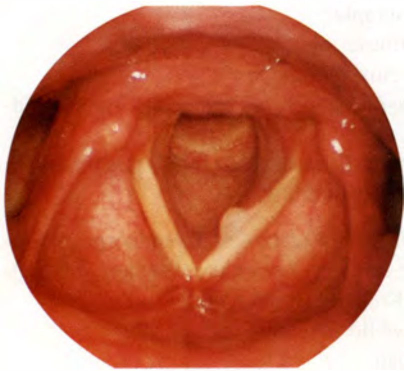


Abb. 5.6 Stimmlippenpolyp. [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

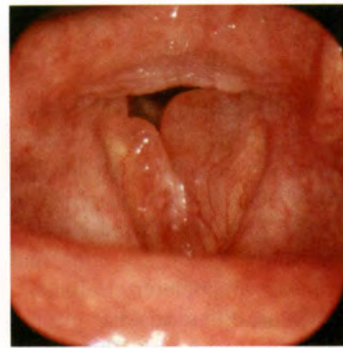


Abb. 5.7 Reinke-Ödem. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Therapie: Im Vordergrund stehen die Stimmschonung sowie Logopädie zum Erlernen einer richtigen Stimmtechnik. Eventuell mikrochirurgische Exzision bei größeren Knötchen bzw. mangelndem Erfolg der konservativen Maßnahmen.

5.7.2 Stimmlippenpolyp

Es handelt sich um eine entzündliche umschrieben-polypöse Schleimhauthyperplasie, die infolge mechanischer Reize (z. B. Stimmüberlastung) auftritt und durch chronische Entzündungen sowie Rauchen begünstigt wird. Stimmlippenpolypen treten i. d. R. **einseitig** (DD: Stimmlippenknötchen) und an der Stelle mit der größten Belastung, also am Übergang vom vorderen zum mittleren Stimmlippendrittel, auf (**Abb. 5.6**). Die Patienten haben eine heisere und raue Stimme, die bei hohen und leisen Tönen versagt. Bei frei flottierenden Tumoren wechselt die Heiserkeit. In der **Laryngoskopie** imponieren die Polypen als gestielte, entweder breitbasig aufsitzende oder gestielte, grau-rötliche Tumoren. Stimmlippenpolypen werden bevorzugt mittels direkter Laryngoskopie mikrochirurgisch abgetragen.

5.7.3 Reinke-Ödem

DEFINITION Subepitheliales Ödem der Stimmlippen in der Lamina propria, zwischen dem glottischen Epithel und dem darunterliegenden Bindegewebe des Ligamentum vocale (Reinke-Raum).

Epidemiologie: Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Als Ursache der Flüssigkeitsansammlung nimmt man eine lokale Lymphabflussstörung an. Prädisponierend sind Stimmüberlastung, Rauchen und andere inhalative Noxen. Das Reinke-Ödem tritt typisch im Verlauf einer **chronisch-hyperplastischen Laryngitis** auf. Es kann auch aus Stimmlippenknötchen hervorgehen.

Klinik: Die Stimme fällt mit einem charakteristischen tiefen rauen Klang auf (sog. **Whisky-Stimme**) und ist im Verlauf nur mehr vermindert belastbar. Weiterhin bestehen Heiserkeit und Räusperzwang.

Diagnostik: In der **Laryngoskopie** lässt sich eine glasige ödematöse Schwellung in Stimmlippenhöhe mit glatter Oberfläche nachweisen (**Abb. 5.7**). Die verdickten freien Stimmlippenränder können beim Atmen in der Glottis flottieren.

Differenzialdiagnosen: Andere Ödemursachen wie ein toxisches oder allergisches Ödem, ein Ödem nach Radiotherapie oder einem Myxödem müssen abgegrenzt werden.

Therapie: Im Vordergrund steht das Meiden auslösender Noxen (v. a. **Nikotinkarenz!**). Im Anfangsstadium können **konservative Maßnahmen** zur Schleimhautabschwellung (Glukokortikoide, Antiphlogistika) und eine **logopädische Behandlung** versucht werden. Jedes größere Ödem mit Funktionseinschränkungen sollte **operativ** behandelt werden. Dabei wird das Ödem sehr vorsichtig mikrochirurgisch abgetragen. Wichtig ist es, die Stimmbänder zu schonen, da es bei zu starken Abtragungen zu irreversiblen Vernarbungen, schlussinsuffizienter Glottis und Stimmverschlechterung kommt. Insbesondere bei beidseitigen Ödemen sollte der Eingriff zweizeitig durchgeführt werden, um Synechien an der vorderen Kommissur zu vermeiden. Postoperativ ist eine Logopädie angezeigt.

5.7.4 Papillome

Epidemiologie und Ätiologie: Papillome werden durch humane Papillomaviren (v. a. HPV Typ 6 und 11) verursacht. Bei Kindern treten sie bevorzugt zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr auf und sind häufig multipel (**juvenile Papillomatose**). Im Erwachsenenalter sind Papillome meist solitär und vorrangig bei Männern zu finden.

Klinik: Heiserkeit und zunehmender inspiratorischer Stridor.

Diagnostik: Die Papillome imponieren **laryngoskopisch** als exophytische, rot-glasige (himbeerartige) Veränderungen beider Stimmlippen, die sich auch auf weitere Strukturen von Larynx und Trachea ausbreiten können.

Vor allem bei der **adulten Form** besteht eine Tendenz zur malignen Entartung, daher sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit histologischer Beurteilung erforderlich.

Therapie: Methode der Wahl ist die **Entfernung mittels CO_2-Laser** (Cave: Stimmlippen dabei nicht verletzen). Unter Umständen kann eine Tracheotomie notwendig werden, wenn Papillome das Lumen verlegen. Bei der juvenilen Papillomatose kann zusätzlich auch mit Interferon oder einem Virostatikum behandelt werden. Rezidive sind häufig. Zur Therapie von Papillomen s. auch Dermatologie S. 692.

5.8 Larynxkarzinom

Epidemiologie: Das Larynxkarzimon ist das häufigste Malignom im Kopf-Hals-Bereich. Die jährliche Inzidenz beträgt in Mitteleuropa 8/100000. Männern sind 5–10-mal häufiger betroffen und erkranken überwiegend im Alter zwischen 55 und 65 Jahren.

Ätiopathogenese: Risikofaktoren sind Tabakrauch, hochprozentiger Alkohol, berufliche Noxen (z. B. Ruß, Teer, Asbest), ionisierende Strahlen sowie eine chronische Laryngitis, Leukoplakie, Epitheldysplasien oder eine Papillomatose.

PATHO

Histologie: In 95 % d.F. handelt es sich um verhornende oder unverhornende **Plattenepithelkarzinome**. Eine Sonderform ist das verruköse Karzinom. Selten sind andere Malignome wie Adenokarzinome, undifferenzierte Karzinome, Sarkome, Lymphome oder Metastasen.

Lokalisation und Klinik: Die Lokalisation der Tumoren ist für die Prognose entscheidend, da die Karzinome je nach Tumorsitz unterschiedlich früh klinisch auffällig werden und metastasieren. Die Metastasierung erfolgt in erster Linie in die regionalen Lymphknoten. Metachrone Zweitkarzinome treten infolge der chronischen Noxeneinwirkung überwiegend im Bereich der oberen Atemwege, Speiseröhre sowie in der Lunge auf.

Man unterscheidet folgende Lokalisationen:

- **supraglottische Karzinome**: Sie sind prognostisch ungünstig, da es erst relativ spät, wenn der Tumor die Stimmbänder befällt, zur Heiserkeit kommt und die Tumoren früh metastasieren. Die initialen Beschwerden (z. B. Dysphagie) sind wenig typisch. Sie finden sich im Bereich von laryngealer Epiglottis, aryepiglottischen Falten, Taschenfalten oder Ventriculus laryngis.
- **Glottiskarzinome** (am häufigsten): bessere Prognose. Wegen der früh auftretenden, progredienten Heiserkeit kann die Diagnose rechtzeitig gestellt werden. Außerdem finden sich in der Glottisregion nur wenige Lymphgefäße, sodass die Tumoren spät metastasieren. Auftreten im Bereich der Stimmlippen sowie an der vorderen und hinteren Kommissur.
- **subglottische Karzinome**: frühe Metastasierung mit schlechter Prognose.

Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung sind Schluckschmerzen, Schmerzausstrahlung ins Ohr, Dyspnoe, Hämoptoe oder Foetor ex ore.

Diagnostik:

- Palpation von Larynx, Halsweichteilen und den regionalen Lymphknoten
- **Lupenlaryngoskopie und Stroboskopie** mit Beurteilung der Schwingungsfähigkeit der Stimmbänder: Befunde, die auf ein Karzinom hindeuten, sind der Verlust der typischen Stimmlippenkonfiguration und eine veränderte Oberfläche, ein Verschmelzen der Stimmlippen mit Strukturen in der Umgebung, ein Übergreifen über die Kommissur zur Gegenseite und eine aufgehobene Randkantenverschiebung in der Stroboskopie.
- **Mikrolaryngoskopie** mit Gewebeentnahme: Beurteilung der Tumorausdehnung und Infiltrationstiefe
- Panendoskopie: zum Ausschluss/Nachweis von Zweittumoren
- CT/MRT
- Sonografie der Halsweichteile.

Die Stadien des Larynxkarzinoms werden anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt. Für die häufigste Form, die glottischen Stimmlippenkarzinome, ist die Klassifikation in **Tab. 5.1** dargestellt.

Therapie: Therapie der Wahl ist die chirurgische Tumorentfernung. Art und Ausmaß der Resektion sind abhängig von der Lokalisation und dem Tumorstadium:

- bei **Epitheldysplasien** oder einem **Carcinoma in situ**: Dekortikation einer Stimmlippe
- bei Glottiskarzinom **T 1**: teilweise oder komplette Entfernung eines Stimmbandes (Chordektomie)
- Bei **lokal begrenzten Tumoren** kann eine kehlkopferhaltende Teilresektion entweder endolaryngeal mikrolaryngoskopisch oder von außen durchgeführt werden. Hierzu zählt z. B. die frontoanteriore Teilresektion bei Tumoren der vorderen Kommissur mit symmetrischem Befall der Stimmlippen (T 1b, T 2).
- In den Tumorstadien **T 3 und T 4** und insbesondere auch bei subglottischen Karzinomen wird häufig eine Laryngektomie notwendig.
- **Neck Dissection**: indiziert bei höheren Tumorstadien und insbesondere bei supra- und subglottischen Karzinomen; bei kleinen Glottiskarzinom meist nicht notwendig.

Ebenfalls in Abhängigkeit vom Tumorstadium und der Lokalisation wird eine postoperative Strahlen- oder Radiochemotherapie angeschlossen. Bei Inoperabilität kann auch eine palliative Radio- bzw. Radio-/Chemotherapie erfolgen.

Nach einer Laryngektomie sind Rehabilitationsmaßnahmen zum Stimmersatz erforderlich.

Stimmrehabilitation:

- **Ösophagusersatzstimme:** Sie funktioniert durch Hochrülpsen von geschluckter Luft und kann nur für kurze Zeit aufrecht erhalten werden, da dann wieder neue Luft in den Ösophagus gebracht werden muss.
- **Stimmventile:** Zwischen Trachea und Ösophagus wird ein künstlicher Shunt gelegt, über den die Luft aus der Lunge in die Speise-

Tab. 5.1 Tumorklassifikation glottischer Larynxkarzinome

Kategorie	Merkmale
Tis	Carcinoma in situ
T 1	T 1: Der Tumor ist auf die Stimmlippe begrenzt (vordere oder hintere Kommissur), die Stimmlippenbeweglichkeit ist erhalten (**Abb. 5.8**). T 1a: Der Tumor ist auf eine Stimmlippe begrenzt. T 1b: Der Tumor befällt beide Stimmlippen
T 2	Tumorausbreitung auf Supraglottis und/oder Subglottis und/oder ein Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
T 3	Tumor auf Larynx begrenzt, Stimmlippen fixiert und/oder Invasion von Postkrikoidregion und/oder Präepiglottis und/oder des paraglottischen Raums mit geringgradiger Schildknorpelerosion (innerer Kortex).
T 4	Tumor infiltriert • T 4a: Schildknorpel, Trachea, Halsweichteile (inklusive äußerer Zungenmuskulatur und gerader Halsmuskulatur), Schilddrüse, Ösophagus • T 4b: Prävertebralraum, Mediastinum, A. carotis interna.

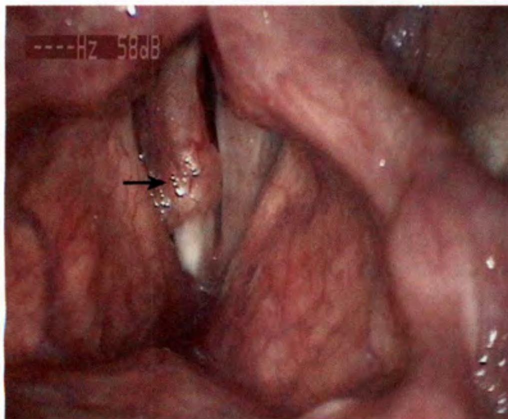


Abb. 5.8 **Glottiskarzinom im Stadium T1.** [aus Behrbohm/Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

röhre gelangt und dort die Schleimhaut in Schwingung versetzt. Dazu muss das Tracheostoma vom Patienten oder durch ein Ventil verschlossen werden.

- **elektronischer Tongenerator:** Dieser wird gegen den äußeren Hals gedrückt und versetzt die Luft im Ansatzrohr in Schwingung. Die Stimme ist monoton und robotermäßig.

5.9 Trachealtumoren

Primäre Tumoren der Trachea sind selten; zu den benignen Tumoren zählen beispielsweise Adenome, Chondrome, Papillome, Osteochondrome oder Lipome. Die häufigsten malignen Trachealtumoren entstehen durch sekundäre Ausbreitung von Tumoren aus der Umgebung (z. B. Schilddrüse, Larynx), seltener sind primäre Plattenepithelkarzinome.

5.10 Stimmlippenlähmungen

Ursächlich sein können neurogene, myogene oder arthrogene Faktoren. Myogene Lähmungen enstehen durch eine direkte Schädigung der Kehlkopfmuskeln (z. B. Entzündungen), arthrogene Lähmungen durch eine Ankylose des Aryknorpels (z. B. nach Langzeitintubation, chronische Polyarthritis, persistierende Rekurrensparese). Neurogene Lähmungen können supranukleär (z. B. Pseudobulbärparalyse, amyotrophe Lateralsklerose), nukleär (z. B. Wallenbergsyndrom, Bulbärparalyse) oder am häufigsten infranukleär (peripherer Nerv betroffen) verursacht sein.

5.10.1 Neurogene (periphere) Störungen

Leitsymptom bei **einseitiger Stimmlippenparese** ist Heiserkeit. Bei **bilateraler Stimmlippenlähmung** besteht Dyspnoe. Die Stimmlippenstellung lässt vermuten, welcher Nerv geschädigt ist, ein sicherer Rückschluss ist aber nicht möglich. Median- und Lateralstellung sind physiologisch (**Phonations- und Respirationsstellung**). Eine **Paramedianstellung** (= die gelähmte Stimmlippe wird in die Mittellinie gezogen) weist auf eine Rekurrensparese, eine **Intermediärstellung** (= Mittelstellung zwischen Phonation und Respiration) auf eine Vagusschädigung.

Rekurrensparesen

Ätiologie: Zu den häufigen Ursachen zählen:

- **iatrogene Eingriffe**, z. B. Strumektomie, intrathorakale Eingriffe
- idiopathisch
- Nervenkompression durch Tumoren von Larynx, Trachea, Mediastinum oder Schilddrüse oder durch andere mediastinale Raumforderungen (z. B. Aortenaneurysma, Sarkoidose)
- Neuritis: viral (z. B. Herpes- oder Influenzaviren), toxisch (z. B. Alkohol, Blei), rheumatologische Erkrankungen
- diabetische Polyneuropathie.

Klinik: Die Rekurrensparese tritt häufig **einseitig** auf und geht klinisch mit **Heiserkeit** einher. Bei der **beidseitigen** Rekurrensparese leiden die Patienten an **Atemnot und inspiratorischem Stridor**, da die Stimmlippenschließer überwiegen und die Glottis fast geschlossen bleibt. Die Stimmqualität ist gut.

Bleibt die einseitige Parese länger bestehen, tritt eine Muskelatrophie ein. Dadurch kommt es zur Exkavation der Stimmlippe mit Aryknorpelvorfall (Kadaverstellung) und die Stimme verschlechtert sich.

Diagnostik: Die betroffenen Stimmlippen stehen bei Respiration meist in **Paramedianstellung** still. Um die Ursache der Parese abzuklären, müssen die Funktion der übrigen kaudalen Hirnnerven, die Rachenreflexe und der Hals (Palpation, Sonografie) untersucht sowie eine EMG durchgeführt (DD Aryknorpelluxation) und eine CT/MRT-Aufnahme von Hals und Thorax angefertigt werden.

Therapie: Die einseitige Rekurrensparese wird **logopädisch** behandelt, evtl. kann auch eine Elektrostimulation versucht werden. Persistiert die Heiserkeit, ist ein **operativer Eingriff** angezeigt, bei dem man das gelähmte Stimmband nach medial verlagert und dort fixiert (Me-

dialisierung oder Thyroplastik). Eventuell kann auch eine Augmentation der gelähmten Stimmlippe durch eine endoskopische Injektion versucht werden.

Bei beidseitiger Läsion kann oft eine Tracheotomie erforderlich werden. Bei länger bestehender Lähmmung ist eine Erweiterung der Glottis angezeigt. Dabei wird die Stimmlippe entweder endolaryngeal oder von außen lateral fixiert oder der Aryknorpel und Teile der Stimmlippe abgetragen.

Den **Operationszeitpunkt** wählt man abhängig vom Zustand des N. recurrens: früh, wenn der Nerv im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs komplett durchtrennt wurde, und nach 6–12 Monaten, wenn seine Kontinuität erhalten blieb (Spontanheilungsrate). Danach ist meist keine spontane Besserung der Heiserkeit mehr zu erwarten.

Je größer der Glottisspalt, desto besser ist zwar die Atmung, zugleich verliert jedoch die Stimme an Qualität.

Paresen des N. laryngeus superior

Epidemiologie: Isolierte Läsionen des N. laryngeus superior sind selten.

Ätiopathogenese: operative Eingriffe an Schilddrüse und Kehlkopf.

Klinik: Eine einseitige Lähmung des M. cricothyroideus bleibt i. d. R. motorisch symptomlos. Heiserkeit, Stimmschwäche und ein Verlust der hohen Töne können auftreten.

Diagnostik: In der Laryngoskopie sind eine **verminderte Stimmlippenspannung** der betroffenen Seite sowie ein **unvollständiger Glottisschluss** erkennbar.

Sind der **N. laryngeus superior et inferior geschädigt**, sind sowohl die äußeren als auch die inneren Kehlkopfmuskeln gelähmt, sodass sich die Stimmlippe in **Intermediärstellung** – also zwischen Respirations- und Phonationsstellung – befindet.

Therapie: Versucht werden können eine logopädische Therapie und Schlucktraining.

Paresen des N. vagus

Epidemiologie: Isolierte Läsionen des N. vagus kommen selten vor.

Ätiopathogenese: bei der Vagusparese können intramedulläre von extramedullären Ursachen abgegrenzt werden:

- **intramedullär:** z. B. Arnold-Chiari- und Dandy-Walker-Syndrom, Syringobulbie, Myelomeningozele, Klippel-Feil-Syndrom, Vaguskernaplasie, Poliomyelitis, Herpes zoster, Guillain-Barré-Syndrom, Diphtherie, Tabes dorsalis, Durchblutungsstörungen, Angiome, Wallenberg-Syndrom, Hirnstamm- und Ventrikeltumoren, multiple Sklerose
- **extramedullär:** Paragangliom, Schädelbasisfraktur, Neurinom, Trauma, iatrogen (Lokalanästhesie, Neck Dissection).

Klinik: bei einseitiger Parese Heiserkeit, bei beidseitiger Läsion Dyspnoe.

Diagnostik: Bei der Lupenlaryngoskopie zeigt sich anfangs eine unbewegliche Stimmlippe in Intermediärstellung.

Therapie: Siehe Rekurrensparese.

5.11 Verletzungen von Larynx und Trachea

5.11.1 Äußere Verletzungen

Hauptursächlich für laryngeale Verletzungen sind frontal einwirkende Kräfte und **stumpfe Traumen** (Handkantenschlag, Strangulation, Aufprall). Diese können nicht nur zu Frakturen von Schild- bzw. Ringknorpel führen, sondern aufgrund von Ödemen, Hämatomen, Stimmlippenverletzungen oder Rekurrensparesen unmittelbar eine lebensbedrohliche Atemwegsobstruktion hervorrufen. Selten kommt es nach einem stumpfen Trauma zu einem Einriss oder gar Komplettabriss des Larynx. Aufgrund der noch weichen Strukturen wird der Kehlkopf bei Kindern seltener verletzt.

Im Vordergrund steht die **Sicherung der Atemwege**, am besten mittels Tracheotomie. Leichte Verletzungen können meist konservativ behandelt werden (z. B. Antibiotika, Kortison, Eiskrawatte), bei ausgedehnteren Läsionen muss operiert werden.

5.11.2 Innere Verletzungen

Bedingt durch die Schutzreflexe sind innere laryngotracheale Verletzungen relativ selten. Ursächlich sind:

- **thermische** Wirkung wie Verbrühungen oder Verbrennungen (Getränke/Speisen, Luft/Gase, Inhalationstrauma, Laserbehandlung)
- **chemische** Stoffe (Verätzungen z. B. durch Reinigungsmittel, Inhalationstrauma)
- **mechanische** Einwirkungen (Fremdkörper, Intubation, Endoskopie).

Intubationsschäden: Intubationsgranulome entstehen insbesondere im Bereich der Processus vocales der Aryknorpel infolge des starken Drucks des Tubus. Typischerweise klagen die Patienten einige Wochen nach der Extubation über zunehmende Heiserkeit. In der Laryngoskopie erkennt man gerötete Polypen an den Proc. vocales. Intubationsgranulome können sich nach einigen Wochen von selbst wieder zurückbilden, müssen allerdings bei Persistenz gelegentlich auch mikrolaryngoskopisch abgetragen werden.

Bei **Langzeitintubation** kommt es zu Stimmlippenödemen und Schleimhautulzera im Bereich der Aryknorpel. In weiterer Folge bildet sich Narbengewebe, wodurch das Trachealllumen eingeengt und die Stimmlippen in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt werden können.

MERKE Um Intubationsschäden zu vermeiden, immer die korrekte Tubusgröße verwenden (s. Anästhesie S. 54) und bei längerer Dauer frühzeitig eine Tracheotomie anstreben.

5.12 Stimmstörungen

5.12.1 Organische Dysphonien

Organische Dysphonien sind auf Erkrankungen des Larynx wie Fehlbildungen, Entzündungen, Tumoren, Traumen oder Stimmlippenlähmungen zurückzuführen.

5.12.2 Funktionelle Dysphonien

DEFINITION Die funktionelle Dysphonie ist auf einen fehlerhaften Gebrauch der am Sprechen beteiligten Muskulatur zurückzuführen, ohne dass primär organische Veränderungen vorliegen.

Die Ursache ist multifaktoriell:
- **konstitutionell:** anlagebedingte Schwachstellen der Sprachorgane, eingeschränkte auditive Wahrnehmung
- **habituell:** erlernter Fehlgebrauch funktioneller Sprachabläufe
- **belastungsbedingt:** durch starken Über- oder Untergebrauch bzw. Anstrengung der Stimme
- **psychogen:** z. B. im Rahmen von Ängsten, Depressionen, Überlastungsreaktionen.

Man unterscheidet prinzipiell 3 Arten von Stimmstörungen:
- **hyperfunktionelle Stimmstörung** mit erhöhter Sprechanstrengung und Muskelkontraktion. Sekundär können sich organische Veränderungen zeigen (Stimmlippenknötchen, S. 759). Die Stimme klingt rau und ist nur gering modulationsfähig. Die Laryngoskopie zeigt einen inkompletten Glottisschluss. Bei der Stroboskopie finden sich oft eine verminderte Schwingungsamplitude und Randkantenverschiebung.
- **hypofunktionelle Stimmstörung:** niedriger Muskeltonus nach langer Stimmbelastung oder bei mangelhafter Kommuniktion. Die Stimme ist kraftlos und gehaucht. Stroboskopisch erkennt man einen insuffizienten Glottisschluss sowie eine gesteigerte Amplitude mit vermehrtem Randkantenschluss.
- **psychogene Aphonie:** nur noch Flüstersprache möglich, Husten und Lachen sind jedoch normal. Diskrepanz zwischen Stimmstörung und laryngoskopischem Befund.

Therapie: Logopädie, Behandlung sekundärer organischer Veränderungen (z. B. operative Entfernung von Stimmlippenknötchen) sowie Ergotherapie bei Kindern. Psychogene Störungen sollten so rasch wie möglich behandelt werden, anschließend evtl. Psychotherapie.

5.12.3 Mutationsstimmstörungen

DEFINITION Stimmstörung während des Stimmbruchs (Mutation).

Man unterscheidet folgende Formen:
- Mutatio prolongata: verlängerter Mutationsverlauf
- Mutatio larvata: unvollständiger Mutationsverlauf
- Mutatio praecox: unphysiologisch verfrühter Mutationsverlauf
- Mutationsfistelstimme: kindliche Stimme trotz zunehmender Kehlkopfgröße.

Ursächlich sind psychische, hormonelle und funktionelle Faktoren. Insbesondere Knaben mit verfrüht eintretender Mutation sollten endokrinologisch untersucht werden.

5.12.4 Hormonell bedingte Stimmstörungen

Ursächlich sind exogen zugeführte Hormone (z. B. Anabolika, orale Kontrazeptiva) sowie physiologische (Ovarialzyklus, Schwangerschaft, Menopause) oder pathologische (z. B. Hypothyreose, Morbus Addison) hormonelle Einflüsse. Frauen sind häufiger betroffen. In tiefer Stimmlage klingt die Stimme rau und brüchig. Meist ist ein Verlust der Singstimme zu bemerken.

5.13 Sprach- und Sprechstörungen

5.13.1 Verzögerte Sprachentwicklung

DEFINITION Von einer Sprachentwicklungsstörung spricht man, wenn Kinder im 2.–3. Lebensjahr entweder noch gar nicht oder nicht mehr als 3–4 Wörter sprechen können.

Ätiologie:
- Hörstörungen wie Schwerhörigkeit, Taubheit, akustische Agnosie
- Sprachschwäche in der Familie
- psychosoziale Einflüsse wie mangelnde Sprachanregung (z. B. Verwahrlosung), Mehrsprachigkeit
- Fehlbildungen (z. B. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte)
- hirnorganische Ursachen und geistige Behinderung.

Formen und Klinik: Grundsätzlich wird zwischen der expressiven (v. a. Störung des Sprachausdrucks) und rezeptiven (v. a. Störung des Sprachverständnisses) Sprachentwicklungsstörung unterschieden.

Bei der **expressiven Sprachentwicklungsstörung** fallen die Betroffenen durch Schwierigkeiten mit der Wortwahl, ein eingeschränktes Vokabular, viele grammatikalische Fehler, Dys- und Agrammatismus und Störung der Syntax auf. Der Umgang mit Gleichaltrigen fällt den Kindern häufig schwer, nicht selten wird die Störung von emotionalen Veränderungen und der Gefahr einer sozialen Isolation begleitet.

Bei einer **rezeptiven Sprachentwicklungsstörung** (Worttaubheit) liegt das Sprachverständnis deutlich unter dem altersentsprechenden Niveau. Sie geht praktisch

immer mit einer expressiven Sprachentwicklungsstörung einher. Typische Symptome sind die fehlende Reaktion auf vertraute Namen (1. Lebensjahr) oder einfache Alltagsanweisungen (2. Lebensjahr).

Diagnostik:
- Sozialanamnese
- Beurteilung der sprachlichen und nichtsprachlichen Entwicklung des Kindes (s. Pädiatrie S. 450)
- Hörprüfung
- sprachspezifische Diagnostik (z. B. Spontansprache, Verständnis, Grammatik, Merkfähigkeit, Artikulation, Wortschatz).

Therapie: individuelle logopädische Behandlung unter Einbeziehung der Eltern.

5.13.2 Näseln

Synonym: Rhinophonie

DEFINITION Sprachstörung infolge Veränderungen der oberen Resonanzräume (Nase, Nasen-Rachen-Raum).

Einteilung: Je nach Klang unterscheidet man zwischen:
- **Rhinophonia clausa** (geschlossenes Näseln): verminderte Resonanz in der Nase. Die Patienten klingen „verschnupft". Meist organisch bedingt (z. B. Adenoide).
- **Rhinophonia aperta** (offenes Näseln): gesteigerte Resonanz in der Nase; Ursachen:
  - organisch: Verbindung zwischen Mund-/Rachen- und Nasen-/Nebenhöhlenraum (z. B. Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, hypoplastisches oder gelähmtes Gaumensegel)
  - funktionell
- **Rhinophonia mixta.**

Diagnostik:
- Anamnese
- HNO-Status
- Spiegelprobe: Niederschlag bei Luftaustritt aus der Nase
- „A"-„I"-Probe: nasal klingende Vokalklangveränderung beim offenen Näseln
- Wangenaufblasversuch bei herausgestreckter Zunge zur Abklärung einer organischen Ursache für das offene Näseln
- Inspektion: Kulissenphänomen?

Therapie: Behandlung der Ursache und Logopädie.

5.13.3 Stammeln

Synonym: Dyslalie

Beim Stammeln können bestimmte Laute oder Lautverbindungen (häufig Konsonanten) nicht richtig ausgeformt werden; sie werden fehlgeleitet, ersetzt oder ausgelassen. Häufig sind **Sigmatismus** (Lispeln), **Asigmatismus** (der Laut „S" kann nicht gebildet werden und wird ausgelassen oder ersetzt), **Gamma-** oder **Lambdazismus** (die Bildung des „G"- bzw. „L"-Lauts ist gestört). Wenn 1 Laut betroffen ist, spricht man von isoliertem, bei 1–3 Lauten von partiellem, bei > 4 Lauten von multiplem Stammeln. Eine universelle Dyslalie besteht, wenn nahezu alle Laute falsch gebildet werden.

Stammeln ist zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr physiologisch. Von einer therapiebedürftigen Störung sollte daher erst bei einer **Persistenz** über das **vollendete 4. Lebensjahr** hinaus gesprochen werden. Mögliche Ursachen sind Hörstörungen, Nachahmung fehlerhafter Laute (→ Kinder lernen sprechen, indem sie Bezugspersonen nachahmen), Gewöhnung an einen einmal falsch erlernten Laut, Dysarthrie oder mangelnde Feinmotorik (z. B. bei Makroglossie).

5.13.4 Redeflussstörungen

Die Ursache von Redeflussstörungen ist unklar.

Poltern (Tachyphemie): Poltern beschreibt einen **gestörten Sprechablauf**, der durch einen **überstürzten**, hastigen oder fahrigen **Redefluss** zu einer verwaschenen Artikulation und Veränderung ganzer Wörter führt. Zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr ist Poltern physiologisch. Später tritt es häufig gemeinsam mit einer Sprachentwicklungsstörung oder bei Personen mit impulsiven Persönlichkeitszügen auf. Therapie: langsames Sprechen.

Stottern (Balbutismus): Kennzeichen des Stotterns ist eine **Störung des Redeflusses**. Es können 2 Formen unterschieden werden, die auch kombiniert auftreten können:
- **tonisches Stottern:** Verlängerung des Anlauts; typisch ist das Pressen, das sich in der ganzen Gesichtsmuskulatur widerspiegelt.
- **klonisches Stottern:** Wiederholungen von Lauten, Silben oder einzelnen Wörtern.

Die Betroffenen empfinden die Diskrepanz zwischen Mitteilungsbedürfnis und -möglichkeiten als quälend. Stottern beginnt i. d. R. im Vorschulalter, **Jungen** sind deutlich häufiger betroffen als Mädchen. Das sog. Entwicklungsstottern tritt auf, wenn die Kinder beginnen, erste kurze Sätze zu sprechen, und ist physiologisch.

Therapie: Logopädie, Psychotherapie, Verhaltenstherapie, Atem- und Entspannungsübungen.

6 Nase, Nasennebenhöhlen und Gesicht

6.1 Anatomie

Äußere und innere Nase: Die Nase besteht aus einem knöchernen und einem knorpeligen Anteil. Der **knöcherne Anteil** besteht aus dem Proc. frontalis der Maxilla, aus der Spina nasalis des Stirnbeins und aus den beiden Nasenbeinen. Das **knorpelige Gerüst** setzt sich aus den beiden Dreiecksknorpeln und dem Nasenspitzenknorpel, der Nasensteg und -flügel bildet und somit das Nasenloch formt, zusammen. Der Nasenvorhof enthält Talgdrüsen und Haare und endet an der Nasenklappe, die die engste Stelle der Nase darstellt. Die Nasenscheidewand (**Septum nasi**) besteht dorsal aus knöchernen (Vomer, Lamina perpendicularis des Siebbeins) und ventral aus knorpeligen Anteilen. Sie trennt die Nase in die 2 Nasenhaupthöhlen, die im hinteren Teil über die Choanen in den Nasopharynx münden. An der lateralen Nasenwand befinden sich die 3 **Nasenmuscheln**, unter denen die **Ausführungsgänge** der Nebenhöhlen in die entsprechenden Nasengänge münden:

- Unter der oberen Muschel münden die hinteren Siebbeinzellen, dahinter der Ausführungsgang des Sinus sphenoidalis.
- Unter der mittleren Muschel münden der Ductus nasofrontalis (aus der Stirnhöhle) und der Abfluss aus dem Sinus maxillaris in den Hiatus semilunaris.
- Unter der unteren Muschel mündet der Ductus nasolacrimalis (Tränengang).

Nach unten werden die Nasenhöhlen vom harten Gaumen, nach oben von der Lamina cribrosa begrenzt.

Die **Versorgung** der äußeren Nase erfolgt über die A. et V. facialis sowie die A. et V. ophthalmica. Der venöse Abfluss steht mit dem Sinus cavernosus in Verbindung (→ Gefahr der Infektionsausbreitung!). Die innere Nase wird oberhalb des mittleren Nasengangs durch die A. ethmoidalis (anterior bzw. posterior), unterhalb durch die A. sphenopalatina (aus der A. maxillaris) versorgt. Beide Stromgebiete anastomosieren im vorderen Septumbereich zum Locus Kiesselbachi. Sensibel wird die Nase (bzw. Nasenschleimhaut) vom N. maxillaris innerviert, sekretorisch durch das Ganglion pterygopalatinum.

Nasennebenhöhlen (Sinus paranasales): Die Nasennebenhöhlen (NNH) sind mit Luft gefüllt und stehen mit der Nasenhaupthöhle über ihre Ostien in Verbindung. Die einzige NNH, die bereits ab der Geburt vorhanden sind, sind die Siebbeinzellen (Cellulae etmoidales). Die anatomischen Verhältnisse der Nasennebenhöhlen sind besonders wichtig und spielen bei der Ausbreitung von Infektionen eine große Rolle (**Tab. 6.1**). Alle NNH sind mit Flimmerepithel ausgekleidet.

Tab. 6.1 Nasennebenhöhlen und ihre Begrenzungen

Nasennebenhöhle	Begrenzung
Sinus maxillaris (= Kieferhöhle)	• mediale Wand: laterale Wand der Nasenhaupthöhle • untere Wand: Kieferhöhlenboden und Recessus alveolaris • hintere Wand: Fossa pterygopalatina • obere Wand: Orbitaboden
Cellulae ethmoidales (= Siebbeinzellen)	• mediale Wand: laterale Wand der Nasenhaupthöhle (oberer Teil) • laterale Wand: Lamina papyracea (→ Cave: sehr dünn → Durchbruch in die Orbita!) • untere Wand: Kieferhöhle • hintere Wand: Keilbeinhöhle • obere Wand: Siebbeindach, Lamina cribrosa, Schädelbasis (→ Cave: Durchbruch in das Schädelinnere!)
Sinus frontalis (= Stirnhöhle)	• untere Wand: Orbitadach • hintere Wand: vordere Schädelbasis (→ Cave: Durchbruch in das Schädelinnere!)
Sinus sphenoidalis (= Keilbeinhöhle)	• laterale Wand: Nähe zu Canalis opticus, A. carotis interna, Hirnnerven II–VI • untere Wand: Rachendach • hintere Wand: Klivus • obere Wand: Sella turcica, Hypophyse

6.2 Physiologie

Funktionen der Nase:

- Geruchssinn: Die Riechzellen (bipolare Nervenzellen) befinden in der Schleimhaut des kranialen Septumanteils und reichen lateral bis zum Bereich der mittleren Nasenmuschel. Die Filae olfactoriae ziehen durch die Lamina cribrosa und dann als N. olfactorius weiter zum Bulbus olfactorius
- Anfeuchtung, Erwärmung und Reinigung der Atemluft
- Schutzfunktion: mechanische und Immunabwehr
- Klangbildung.

6.3 Untersuchung

Anamnese: Vorrangig sollten Fragen nach den typischen Symptomen wie einer behinderten Nasenatmung, Sekretion aus der Nase (Nasenfremdkörper?), Kopfschmerzen, gestörten Geruchswahrnehmung und bekannten Allergien gestellt werden.

Inspektion und Palpation: Inspektion der äußeren (Entzündungszeichen, Fehlstellungen usw.) und inneren Nase (s. u.), Prüfung der Hirnnervenaustrittspunkte, bei Frakturverdacht vorsichtige systemische Palpation.

Vordere und hintere Rhinoskopie: Bei der vorderen Rhinoskopie wird die Nasenhaupthöhle mit einem Nasenspekulum untersucht. Zuerst hält der Patient seinen Kopf waagrecht; danach beugt er den Kopf zurück, damit in den mittleren Nasengang besser eingesehen werden

kann. Bei der hinteren Rhinoskopie führt man einen kleinen Spiegel zur Rachenhinterwand und beurteilt so die Choanen sowie den Nasopharynx.

Endoskopie: Wichtigste Untersuchungsmethode. Zuerst wird der untere, dann der mittlere Nasengang, anschließend der Nasenrachen inspiziert.

Weitere Untersuchungsmethoden:
- Riechprüfung: s. Neurologie S. 935
- Prüfung der Luftdurchgängigkeit der Nase
  - Rhinomanometrie: zur Objektivierung einer subjektiv behinderten Nasenatmung; oft durchgeführt als aktive anteriore Rhinomanometrie mit abschwellenden Nasentropfen
  - akustische Rhinomanometrie: zur Darstellung der Nasengeometrie. Gemessen werden die Reflexionen eines akustischen Signals in der Nasenhöhle.
- Allergietests: s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 428
- bildgebende Verfahren:
  - konventionelle Röntgendiagnostik: standardmäßig und insbesondere bei Entzündungen und Mittelgesichtsfrakturen
  - CT: indiziert bei chronischen NNH-Entzündungen, frontobasalen Frakturen, Tumoren und Fehlbildungen
  - MRT: bei Weichteilbeteiligung
  - Sonografie: v. a. zur Verlaufskontrolle und bei Kindern.

RADIO

6.4 Fehlbildungen

6.4.1 Choanalatresie

DEFINITION Vollständiger Verschluss einer (häufiger) oder beider Choanen. Bei einem unvollständigen Verschluss spricht man von einer Choanalstenose.

Epidemiologie und Ätiologie: Auftreten bei etwa 1:5000–10000 Neugeborenen. In 90 % d.F. besteht ein knöcherner Verschluss, in 10 % eine membranöse Atresie.

Klinik: Eine **beidseitige Choanalatresie** führt bei Neugeborenen zu einer **lebensbedrohlichen** Situation, da diese durch die Nase atmen, aber so keine Luft bekommen. Es kommt zu Erstickungsanfällen und zur Zyanose. Die Zyanose bessert sich beim Schreien, weil die Neugeborenen dann durch den Mund atmen (**paradoxe Zyanose**). Das Trinken fällt schwer, da immer wieder Atempausen eingelegt werden müssen (→ normalerweise atmen und trinken Neugeborene gleichzeitig). Bei einer **einseitigen Atresie** fehlt die Nasenatmung auf der betroffenen Seite, außerdem kommt es zu einer Rhinorrhö und livid geschwollenen Nasenmuscheln.

Die Choanalatresie kann in Kombination mit anderen Fehlbildungen auftreten (CHARGE-Syndrom, s. Pädiatrie S. 494).

Diagnostik: Zum Ausschluss bei Neugeborenen sollten beide Nasenhaupthöhlen nach der Geburt mittels Absaugkatheter sondiert werden. Weitere diagnostische Methoden sind die Postrhinoskopie, Endoskopie, Politzerballon oder in unklaren Fällen auch CT.

Therapie: Bei beidseitiger Choanalatresie werden die Neugeborenen **sofort intubiert** und anschließend der **Verschluss perforiert**; gleichzeitig setzt man einen Platzhalter ein und fixiert diesen. Endgültig operiert werden die Säuglinge dann in den ersten Lebenswochen/-monaten. Bei einseitiger Choanalatresie kann mit der Operation zugewartet werden, bis die anatomischen Strukturen vollständig entwickelt sind.

6.4.2 Frontobasale Dysraphien

DEFINITION Frontobasale Dysraphien sind angeborene Verschlussstörungen der vorderen Schädelbasis.

Hierzu gehören:
- **Nasenrückenfisteln**: Sie können blind enden oder Verbindung zum Liquorraum haben (→ Gefahr von aszendierender Infektion, Liquorrhö)
- **Nasendermoid**: zystische Vorwölbungen entlang der Nasenmittellinie
- **Zephalozelen**: entweder als pulsierende Raumforderungen, oft mit breitem Nasenrücken und Hypertelorismus, oder als basale Raumforderung mit Behinderung der Nasenatmung (DD: Polypen).

Das Gangsystem einer Nasenrückenfistel muss vollständig exzidiert und ggf. mit einer Duraplastik gedeckt werden. Auch eine Zephalozele muss abgetragen und mittels Duraplastik versorgt werden. Ggf. müssen Korrekturen weiterer Fehlbildungen vorgenommen werden.

6.5 Septumdeviation

DEFINITION Abweichungen der Nasenscheidewand von der Median-Sagittal-Stellung.

Ätiologie und Epidemiologie: Eine Septumdeviation kann angeboren oder traumatisch erworben sein (z. B. Nasen- oder Gesichtsfrakturen). Formveränderungen kommen mit > 90 % nahezu bei jedem Menschen vor.

Klinik: Bei leichter Ausprägung sind Septumanomalien meist asymptomatisch und weisen keinen Krankheitswert auf. Bei starken Formveränderungen bestehen eine (meist auf einer Seite stärker) behinderte Nasenatmung, Schnarchen, Störungen des Geruchssinns sowie auch Epistaxis, Kopfschmerzen, trockene Schleimhäute oder rezidivierende Sinusitiden.

Diagnostik:
- Inspektion und Palpation
- anteriore Rhinoskopie und Endoskopie: Subluxation des Septums, Deviation, Spornbildung
- Rhinomanometrie: zur Objektivierung der behinderten Nasenatmung.

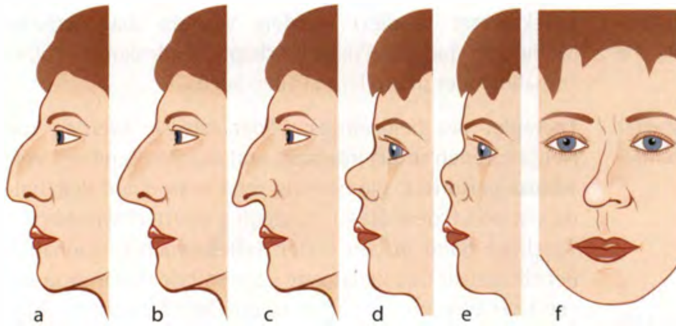


Abb. 6.1 Formfehler der Nase. a Höckernase. **b** Überprojezierte Nase. **c** Hängende Nasenspitze. **d** Sattelnase. **e** Kurznase. **f** Schiefnase.

Therapie: Die **Septumplastik** ist grundsätzlich bei einer symptomatischen Septumdeviation angezeigt. Dabei werden knorpelige und knöcherne Anteile getrennt, Sporn- und Bodenleisten entfernt und das Septum in Medianebene spannungsfrei refixiert. Vor Abschluss des Wachstums (< 16 Jahren) ist die Indikation sehr streng zu stellen. Der Eingriff wird meist mit einer Verkleinerung und/oder Lateralisation der unteren Nasenmuschel oder von hyperplastischen Muschelanteilen verbunden.

Bei einem traumatischen Septumhämatom wird die Septumschleimhaut inzidiert, der Knorpel, wenn er nekrotisch ist, abgetragen und die Nase anschließend tamponiert.

6.5.1 Formfehler der äußeren Nase

Man unterscheidet angeborene von erworbenen (posttraumatisch, postoperativ) sowie knöcherne von knorpeligen Formfehlern (**Abb. 6.1**). Therapie der Wahl ist die (Septo-)Rhinoplastik, die oft nicht nur aus rein ästhetischen, sondern auch aus funktionellen Gründen indiziert ist.

6.6 Nasenbluten (Epistaxis)

Siehe Leitsymptome S. C112.

6.7 Entzündliche Erkrankungen der Nase und der Nasennebenhöhlen

6.7.1 Rhinitis

Akute Rhinitis (Schnupfen, common cold)

Ätiologie: Virale Infektion mit Rhino- und Koronaviren (fast 50%), außerdem Influenza- und Adenoviren. Die Inkubationszeit beträgt 3–7 Tage. Äußere Faktoren wie eine Unterkühlung führen zu erhöhter Anfälligkeit.

Klinik: Auf ein trockenes Vorstadium mit gestörtem Allgemeinbefinden (Abgeschlagenheit, Fieber, Kopfschmerz) und Symptomen im Nasen-Rachen-Raum (Brennen, Wundgefühl) folgt ein katarrhalisches Stadium mit gesteigerter wässrig-seröser Sekretion und Behinderung der Nasenatmung. Bei bakterieller Besiedlung ist der Schleim mukös-putride und gelb-grünlich verfärbt.

Therapie: Die akute Rhinitis ist nach ca. einer Woche meist **selbstlimitierend**. Symptomatisch können Nasentropfen zur Schleimhautabschwellung und Nasenspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung verordnet werden. Abschwellende Nasentropfen wie z. B. Xylometazolin dürfen nicht zu lange angewendet werden, da es nach dem Absetzen wieder zur reaktiven Schleimhautschwellung und Rhinitis medicamentosa kommen kann. Unterstützend wirken auch Kamilledampfinhalation, Kopflichtbäder und Rotlichtbehandlungen. Bei bakterieller Entzündung oder ausbleibendem Therapieerfolg sollte ein Antibiotikum (z. B. Penicillin, Makrolide) verschrieben werden.

Chronische Rhinitis

Besteht Schnupfen länger als 3 Monate, spricht man von einer chronischen Rhinitis.

Formen: Die **chronisch unspezifische Rhinitis** geht auf eine zunehmende Schleimhautschädigung infolge rezidivierender akuter Rhinitiden zurück, kann aber auch Ausdruck anatomischer Veränderungen des Nasen-Rachen-Raumes (z. B. Septumdeviation, Polypen, Adenoide, Wegener-Granulomatose) oder Folge äußerer Einflüsse (z. B. Extremtemperaturen, Schadstoffe) sein.

Zu den **spezifischen Formen** zählen z. B. Erkrankungen wie die Syphilis, Tuberkulose, Sarkoidose, das Rhinosklerom (→ ausgelöst durch Klebsiella pneumoniae; in den Subtropen endemisch), die Leishmaniose, die Aktinomykose oder die Aspergillose.

Klinik: Symptome sind Nasenatmungsbehinderung, muköse, eitrige oder blutige Sekretion bzw. auch trockene Schleimhaut, Räusperzwang, gelegentliche Heiserkeit, Foetor, Borkenbildung. Eine Kombination aus Borkenauflagerungen, blutig-nekrotisierender Rhinitis und Chondritis mit Septumperforation ist typisch für eine Wegener-Granulomatose.

Diagnostik: Bei der **Wegener-Granulomatose** (s. auch Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A469) können serologisch antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachgewiesen werden. Die Biopsie der Nasenschleimhaut zeigt histiozytäre und epitheloidzellige Knoten mit mehrkernigen Riesenzellen und eosinophilen Granulozyten sowie eine granulomatöse Vaskulitis.

Therapie: Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung. Symptomatische Therapie führt nur zur vorübergehenden Linderung.

Allergische Rhinitis

DEFINITION IgE-vermittelte Sofortreaktion auf körperfremde Stoffe (v. a. Pollen) mit nasaler Hyperreaktivität.

Die Anzahl an Erkrankungen ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Die allergische Rhinitis kann **saisonal** (**Heuschnupfen**) oder **ganzjährig** auftreten. Beim Heuschnupfen liegt i. d. R. eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Pollen von Bäumen, Gräsern oder Sträuchern, bei der ganzjährigen Form eher auf Hausstaubmilben, Schimmelpilze oder Tierhaare zugrunde. Klinisch stehen Niesattacken, wässrige Nasensekretionen und Juckreiz (Nase, Begleitkonjunktivitis) im Vordergrund. Eine Allergenkarenz ist anzustreben, jedoch oftmals unmöglich, sodass Allergiker i. d. R. mit einer medikamentösen Stufentherapie behandelt werden:

PHARMA

- leichte Beschwerden: topische Applikation (Nasenspray, Augentropfen) oder orales H_1-Antihistaminikum der 3. Generation wie Levocetirizin
- stärkere Beschwerden: orales Antihistaminikum plus lokale Glukokortikoide wie Fluticason
- starke nasale Reaktion: kurzfristig abschwellende Nasentropfen (α-Sympathomimetika), spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung).

Näheres zu Typ-I-Allergien s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 138.

Weitere Rhinitisformen

Atrophische Rhinitis (Ozeana): Die Ursache der **primär** atrophischen Rhinitis ist unklar. **Sekundäre** Formen treten auf bei Abusus von Nasentropfen bzw. Drogen oder ausgedehnten chirurgischen Eingriffen. Die Nasenschleimhaut ist **borkig verkrustet** und trocken. Sekundär kann es zu einer mikrobiellen Besiedelung und einem fötid-**stinkenden Geruch** aus der Nase kommen, der allerdings vom Patienten selbst nicht wahrgenommen wird. Außerdem können die Patienten auch über **Kopfschmerzen** klagen. Die Therapie basiert auf konservativen Maßnahmen wie Nasenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung, weichen Nasensalben zur Aufweichung der Krusten sowie Sekretolyse (Cave: keine abschwellenden Nasentropfen!). Bei starker Ausprägung kann evtl. eine chirurgische Verkleinerung der Nasenhaupthöhle erforderlich werden.

Vasomotorische Rhinitis (unspezifische nasale Hyperreaktivität): Die vasomotorische Rhinitis erklärt man sich durch eine gestörte Tonusregulierung der Schleimhautgefäße. Ursächlich sein können starke Temperaturwechsel, Sonnenlicht, heiße Flüssigkeiten und Stress. Therapeutisch helfen Kneipp-Kuren, Antihistaminika sowie topische Steroide.

Rhinopathia gravidarum: Östrogenbedingte Schleimhautschwellung während der Schwangerschaft.

Rhinitis medicamentosa: Neben einer längerfristigen Einnahme von abschwellenden Nasentropfen können auch andere Pharmaka wie ACE-Hemmer, β-Blocker oder orale Kontrazeptiva zu einer Rhinitis führen.

Idiopathische Rhinitis: Ausschlussdiagnose.

6.7.2 Entzündliche Erkrankungen der Nasennebenhöhlen

Sinusitis

DEFINITION Entzündung der Nasennebenhöhlenschleimhaut aufgrund von Abfluss- oder Ventilationsstörungen. Sind alle Nebenhöhlen betroffen, spricht man von **Pansinusitis**. Dauert die Sinusitis länger als 3 Monate an, handelt es sich um eine **chronische Sinusitis.**

Ätiopathogenese: In der Regel ist die Sinusitis Folge bzw. Begleiterkrankung einer **Nasenschleimhautentzündung** (rhinogene Sinusitis oder Rhinosinusitis). Neben den viralen Erregern der akuten Rhinitis sind häufig auch Bakterien wie Strepto- bzw. Staphylokokken oder Haemophilus influenzae ursächlich. Selten ist eine Sinusitis auf Erkrankungen der Zähne (z. B. Zahnwurzelentzündungen) zurückzuführen.

Nicht jede akute Rhinitis geht aber auch klinisch mit einer Sinusitis einher. Die Entwicklung einer Sinusitis wird begünstigt durch **anatomische Verhältnisse** (z. B. verschwollene Ostien), **Begleitumstände** (z. B. Eindringen von Wasser → Badesinusitis, Luftdruckänderungen → Barosinusitis), **Immunschwäche** und die **Virulenz** der Erreger.

Bei einer **chronischen Sinusitis** finden sich **oft anatomische Veränderungen**, die die Ausführungsgänge der Nebenhöhlen und damit die Ventilation beinträchtigen: z. B. Polypen, Schleimhautschwellung, Septumsporn, hyperplastische Nasenmuscheln, Concha bullosa.

Bei Kindern sind vorwiegend die Siebbeinzellen betroffen, beim Erwachsenen die Kieferhöhle.

Klinik: Akute Rhinitis, Kopfschmerzen, die sich beim Bücken verschlimmern, Druck- und Klopfschmerzen über der erkrankten Nebenhöhle sowie schmerzende Nervenaustrittspunkte. Eher dumpfe Schmerzen mit Ausstrahlung in den Hinterkopf treten bei Entzündung des Sinus sphenoidalis auf.

Patienten mit **chronischer** Sinusitis beschreiben ihre Schmerzen unterschiedlich, von chronischem Druckgefühl bis zu rezidivierenden Kopfschmerzen. Zudem fließt vermehrt Sekret über den Nasen-Rachen-Raum ab (postnasal drip) und die Nasenatmung ist behindert.

Diagnostik: Zur Diagnostik der akuten Sinusitis reichen im Allgemeinen die Anamnese, körperliche Untersuchung und Endoskopie aus.

- klinische Untersuchung: typische Klopf- und Druckschmerzhaftigkeit

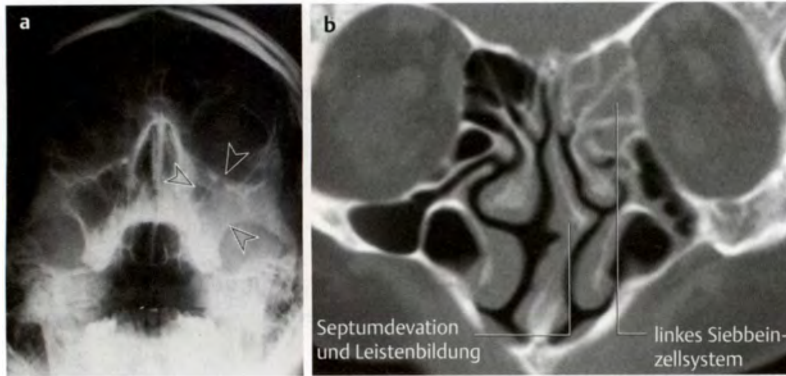


Abb. 6.2 Sinusitis. a Akute Sinusitis maxillaris in der okzipitomentalen Übersichtsaufnahme. Die linke Kieferhöhle ist fast komplett verschattet (Pfeile). **b** Chronische Sinusitis der linken Siebbeinzellen infolge einer Ventilations- und Drainagestörung bei Septumdeviation (koronare CT). [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

- Endoskopie: Eiterstraßen und Schleimhautschwellung im mittleren Nasengang
- Postrhinoskopie: eitrige Choanen
- CT (Methode der Wahl, **Abb. 6.2 b**): diffuse Verschattungen; indiziert v. a. bei Prozessen der Sinus ethmoidales und sphenoidales.

Nur geringen diagnostischen Stellenwert haben die Röntgenaufnahme (Nachweis von diffusen Verschattungen oder Sekretspiegel, **Abb. 6.2 a**) sowie die Sonografie.

Differenzialdiagnostisch muss an andere Ursachen des Kopfschmerzes gedacht werden (s. Leitsymptome S. C 149, s. Neurologie S. 974).

Therapie:
Konservative Therapie: Gabe abschwellender Nasentropfen, „hohe Einlage" von mit Nasentropfen getränkter Watte, Rotlichtbehandlung, Inhalation ätherischer Öle, Antiphlogistika.

PHARMA Antibiotikatherapie (anfangs kalkuliert): 1. Wahl sind **Aminopenicilline** und **Cephalosporine** der 2. und 3. Generation, alternativ: Makrolide.

Operative Therapie:
- Infundibulotomie mit Erweiterung der Kieferhöhlenostien
- Die Stirnhöhle wird endoskopisch durch die Nase drainiert. Die Stirnhöhlenpunktion mittels Beck-Bohrung an der Vorderwand der Stirnhöhle wird heutzutage nicht mehr angestrebt.
- Die Keilbeinhöhle wird nach Trepanation ihrer Vorderwand drainiert.

Komplikationen der Sinusitis

Ausbreitung in die Orbita: Orbitale Komplikationen entwickeln sich v. a. bei Entzündung der Sinus frontales et ethmoidales. Insbesondere bei Kindern können Entzündungen der Siebbeinzellen leicht durch die sehr dünne **Lamina papyracea** in die Orbita durchbrechen. Mögliche Folgen sind:
- Orbitaphlegmone (s. Augenheilkunde S. 862)
- Orbitaödem
- Lidödem
- Orbitaspitzen-Syndrom (s. Augenheilkunde S. 862)
- Periostis
- subperiostaler Abszess.

Ausbreitung in Gehirn und Schädel:
- Sinus-cavernosus-Thrombose (s. Neurologie S. 928)
- Thrombophlebitis
- Subdural-, Epidural- oder Hirnabszess
- Meningitis
- **Stirnbeinosteomyelitis:** teigige Schwellung der Stirn, schwere Krankheitssymptome (hohes Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinstrübung); Gefahr einer weiteren endokraniellen Ausbreitung; Therapie: Stirnhöhlenoperation mit Bügelschnitt und Entfernung des betroffenen Knochens, hochdosierte Antibiotikagabe (z. B. Fosfomycin).

Polyposis nasi

Synonym: Nasenpolypen

DEFINITION Umschriebene oder diffuse, ödematös-polypöse Schleimhauthyperplasie der Nasennebenhöhlen mit Vorragen der Polypen in die Nasenhaupthöhle.

Epidemiologie: Die Prävalenz ist mit 1–2 % angegeben und steigt mit zunehmendem Alter. 20–40 % der Betroffenen weisen zudem eine asthmatische Erkrankung auf; es besteht ebenso eine Häufung mit einer Intoleranz gegenüber ASS.

Ätiopathogenese: In erster Linie sind das **vordere Siebbein** und die **Kieferhöhle** betroffen. Der genaue Pathomechanismus ist unklar. Angenommen wird, dass unter genetischer Prädisposition ein chronischer Reizzustand (chronische Rhinitis, allergische oder medikamentenbedingte Rhinitis) zur Schleimhautveränderung führt. Daneben scheinen auch anatomische Engstellen im Bereich der Ausführungsgänge der Nebenhöhlen für die Bildung von Polypen ursächlich zu sein. Bei Kindern sind Nasenpolypen häufig mit einer Mukoviszidose assoziiert.

Klinik: Behinderte Nasenatmung, Hyp- oder Anosmie, Kopfschmerz, Schnarchen, Räusperzwang; evtl. auch Laryngitis mit Heiserkeit oder Bronchitis.

Diagnostik: Rhinoskopie, Endoskopie der Nasenhaupthöhle und der lateralen Nasenwand sowie CT. Darüber hinaus Allergiediagnostik und Riechprüfung.

Therapie: Neben der konservativen Behandlung (topische Steroide, orale Steroide oder Antihistaminika) kommen oft auch operative Maßnahmen zum Einsatz:

- endonasale Polypektomie: v.a. beim älteren Patienten
- endonasale Operation der Nasennebenhöhlen mit Polypenentfernung.

Prognose: Rezidive sind häufig; daher Prophylaxe mit lokalen Glukokortikoiden.

Muko- und Pyozelen

Ätiopathogenese: Die Mukozelen entstehen auf dem Boden von Verwachsungen (postinflammatorisch, posttraumatisch, postoperativ) oder bei Verschluss durch raumfordernde Prozesse (Polypen, Tumoren). Sie sind immer mit einer **Abflussbehinderung** verbunden, die über einen Druckanstieg zur Ausdünnung des anliegenden Knochengewebes führt und so benachbarte Strukturen komprimieren kann. Bei bakterieller Superinfektion kann es zu **Vereiterungen** (Pyozelen) kommen. Am häufigsten ist die Stirnhöhle betroffen.

Klinik: Mukozelen stellen sich als einzelne, prall elastische Vorwölbung der Haut dar oder führen zur Verschiebung des Orbitainhaltes nach laterokaudal (Stirnhöhlenmukozele) oder kranial (Kieferhöhlenmukozele), wodurch es zu einer eingeschränkten Okulomotorik und Doppelbildern kommen kann.

Diagnostik: CT und MRT.

Therapie: operative Entfernung.

6.8 Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen

6.8.1 Gutartige Tumoren

Rhinophym

Synonym: Knollennase, Pfundnase, Kartoffelnase

Das Rhinophym findet sich fast ausschließlich bei älteren Männern, meist infolge einer Rosazea (s. Dermatologie S. 726). Es handelt sich um eine Hyperplasie der Talgdrüsen und des Bindegewebes, also um keinen Tumor im engeren Sinne. Begünstigende Faktoren sind Alkoholabusus, UV-Strahlung, Kälte, mangelnde Hygiene, Stoffwechselstörungen und Vitaminmangel. Klinisch auffällig sind die knolligen Verdickungen des Nasenbereichs, die oft mit einem Erythem oder einer bläulichen Verfärbung verbunden sind. Therapeutisch sollte das hyperplastische Gewebe schichtweise abgetragen werden (mittels Skalpell, Laser, Kryochirurgie).

Invertiertes Papillom

Das invertierte Papillom wächst lokal aggressiv und geht klinisch mit **Kopfschmerzen**, einseitig **behinderter Nasenatmung** sowie Epistaxis, schleimiger, nichtfötider und nichtblutig tingierter **Rhinorrhö** und ggf. Tränenträufeln einher. Eine maligne Entartung ist möglich. Als ursächlich wird eine Virusinfektion vermutet. In der Endoskopie erkennt man ein polypenähnliches Bild. Die Ausdehnung lässt sich im CT feststellen. Die Diagnosesicherung gelingt mittels Histologie. Therapie der Wahl ist die vollständige Entfernung des Tumors.

6.8.2 Maligne Tumoren der inneren Nase und Nasennebenhöhlen

Epidemiologie und Ätiologie: Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Umweltnoxen wie Nikotin, Nitrosamine, Stäube, Dämpfe, Gase oder Alkohol sind prädisponierend. Am häufigsten ist die Kieferhöhle betroffen.

PATHO

Plattenepithel- und **Adenokarzinome** sind die häufigsten malignen Tumoren. Daneben zählen auch adenoidzystische Karzinome, Sarkome oder das Esthesioneuroblastom (Olfaktoriusneuroblastom), das vom olfaktorischen Epithel ausgeht und z.T. endokrin aktiv ist, zu den malignen Tumoren.

Klinik: Vor allem einseitig zunehmende **Behinderung der Nasenatmung**, **Foetor** und **blutige Sekretion** sowie therapieresistente einseitige **Sinusitiden**. Außerdem kann es zur einseitigen Tubenbelüftungsstörung, Schallleitungsschwerhörigkeit, Hyposmie, Kopfschmerzen oder Doppelbildern kommen.

Diagnostik: Endoskopie, CT/MRT und Biopsieentnahme sowie anschließendes Staging mit CT von Hals, Thorax und Abdomen. Beim Plattenepithelkarzinom können Squamous-cell-carcinoma-Antigene als Tumormarker nachgewiesen werden.

Therapie und Prognose: Bei den Plattenepithelkarzinomen stehen die operative Entfernung mit Defektdeckung und die anschließende Radiotherapie im Vordergrund. Oft sind weitreichende Resektionen notwendig, um den Tumor vollständig zu entfernen. Eine Entfernung zervikaler Lymphknoten (Neck Dissection) ist nur bei positivem Lymphknotenbefund indiziert. Die 5-JÜR liegt bei 50%.

6.9 Verletzungen

6.9.1 Nasenpyramidenfraktur

Ätiologie: Lokale Gewalteinwirkung von frontal oder lateral, z.B. bei Verkehrsunfällen oder Faustschlag.

Klinik und Diagnostik: Die Fraktur kann offen oder geschlossen sein. Schiefstand der Nase oder Impression der Nasenseitenwand, ggf. Einsinken und Verbreiterung der äußeren Nase je nach Richtung der Gewalteinwirkung; außerdem Schwellungen, Hämatome, Weichteilverletzung, Epistaxis. Palpatorisch bestehen Krepitationen. Begleitende Verletzungen der Schleimhaut oder des Sep-

tums können mittels anteriorer Rhinoskopie und Endoskopie beurteilt werden. Gegebenenfalls ist der Geruchssinn zu prüfen. Röntgen der Nase und der NNH. Es muss immer an eine Mitbeteiligung von Orbita und Frontobasis gedacht werden.

Komplikationen:
- subperichondrale Hämatombildung bzw. Septumhämatom
- Septumabszess bis hin zur Knorpelnekrose
- Meningitis
- persistierende Schief- oder Sattelnase sowie Septumdeviation.

Therapie: Großzügige Operationsindikation bei geschlossenen Frakturen, offene werden sofort operiert. Geschlossene dislozierte Frakturen können bis ca. 1 Woche nach dem Unfall manuell (bei lateralen) oder mittels Elevatorium (bei eingesunkenen Fragmenten) reponiert werden, wobei die NNH tamponiert (innere Schienung) und ein Nasengips angelegt wird. Die Tetanusprophylaxe darf keinesfalls vergessen werden.

6.9.2 Laterale Mittelgesichtsfrakturen

Zu den lateralen Mittelgesichtsfrakturen zählen:
- **Kieferhöhlen-Jochbein-Fraktur** (Tripoidfraktur, Impressionsfraktur, Stückbruch): immer mit Beteiligung des Orbitabodens
- **isolierte Orbitabodenfraktur** (Blow-out-Fraktur, s. Augenheilkunde S. 872)
- **isolierte Jochbogenfraktur** nach rein seitlicher Krafteinwirkung (typischer Dreieckbruch).

Klinik:
- Jochbeinimpression: Hämatome, Gesichtsasymmetrie
- Jochbogenimpression: Kieferklemme
- Orbitabodenfraktur: Doppelbilder (Einklemmung des M. rectus inferior), Enophthalmus, Parästhesien der Nasenwand, der Wange und der ipsilateralen Oberlippe (Schädigung des N. infraorbitalis).

Diagnostik:
- Anamnese
- Palpation u. a. des oberen seitlichen Orbitarands, des vorderen Orbitabodenrands und des Jochbogens (Stufenbildungen? Krepitationen?); außerdem Sensibilitätsprüfung (im Seitenvergleich). Weichteilschwellungen erschweren die Palpation.
- augenärztliches Konsil (Augenmotilität, passive Bulbusmotilität).
- Röntgenuntersuchungen: Übersichtsaufnahme der NNH und „Henkeltopfaufnahme" (Jochbögen imponieren wie die Henkel von einem Topf) mit Beurteilung von knöchernen Dehiszenzen, Stufenbildungen und Dislokationen
- CT: bei V. a. Beteiligung der Frontobasis.

RADIO

Therapie: Eine operative Versorgung mittels Miniplatten und/oder Drahtosteosynthese ist indiziert bei dislozierten Frakturen mit klinischer Symptomatik.

6.9.3 Zentrale Mittelgesichtsfrakturen und Frakturen der vorderen Schädelbasis (Frontobasis)

Einteilung und Ätiologie: Die **zentralen Mittelgesichtsfrakturen** werden nach **Le Fort** in 3 verschiedene Typen unterteilt (**Abb. 6.3**). **Frontobasale Frakturen** betreffen die Schädelbasis sowie die Siebbeinzellen, Stirn- und Keilbeinhöhle. Nach **Escher** werden 4 Formen unterschieden (**Abb. 6.4**). Ursächlich sind frontale Gewalteinwirkungen, z. B. bei Verkehrs-, Arbeits- oder Sportunfällen. Vor allem im Bereich der sehr dünnen Lamina cribrosa ossis ethmoidalis kann es zu Duraverletzungen (Liquorrhö, aszendierende Infektionen) kommen.

Klinik: Typische Symptome sind: **Monokel- bzw. Brillenhämatom**, Gesichtsdeformierungen, Blutungen aus Nase oder Mund, Fehlbiss durch Verschiebungen des Oberkiefers und bei Durazerreißung Rhinoliquorrhö. Des Weiteren können eine Protusio bulbi, Visusverlust, Doppelbilder oder eine Anosmie bestehen.

Komplikationen sind eine Liquorfistel, Meningitis oder Hirnabszess durch aufsteigende Infektionen, Osteomyelitis oder Muko-/Pyozele.

Diagnostik:
- Anamnese (genauer Unfallhergang)
- orientierende Inspektion mit Palpation (Stufenbildung? Krepitationen? Beweglichkeit? Verschieblichkeit? Druckschmerzen?)
- wenn möglich Funktionsprüfungen (Visus, Gehör, Gleichgewicht, Geruch)
- CCT: Bei Durazerreißung lässt sich ein Pneumoenzephalus, also eine intrakranielle Luftansammlung, nachweisen.
- β_2-Transferrin-Test zum Nachweis einer Rhinoliquorrhö.

Therapie: Die Indikation zur umgehenden **Operation** besteht bei intrakraniellen Blutungen mit Hirndrucksymptomatik sowie schweren Blutungen nach außen. Operiert

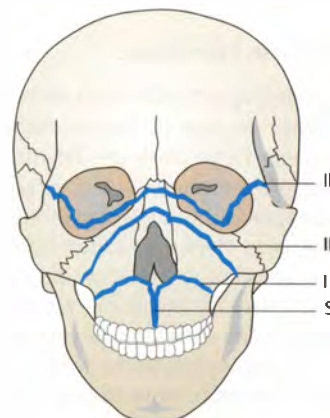


Abb. 6.3 **Zentrale Mittelgesichtsfrakturen nach Le Fort.** Le Fort I: horizontaler Abriss des Alveolarkamms. Zudem kann zusätzlich eine Sagittalfraktur des Oberkiefers vorliegen (S). Le Fort II: Abriss der Nasenpyramide und der Maxilla. Le Fort III: Abriss des Mittelgesichts von der Schädelbasis. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

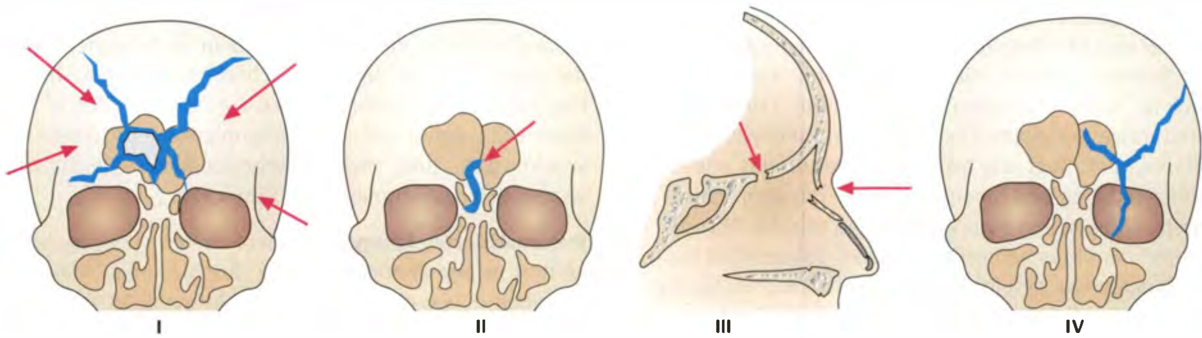


Abb. 6.4 Frontobasisfrakturen nach Escher. **a** Escher I: hohe frontobasale Fraktur des Stirnbeins. **b** Escher II: mittlere frontobasale Fraktur. **c** Escher III: tiefe Fraktur mit Abscherung des Gesichtsschädels. **d** Escher IV: lateroorbitale Fraktur. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

werden müssen außerdem jede Fraktur mit Zerreißung der Dura (Liquorrhö, Pneumozele), offene Hirnverletzungen, Impression- Trümmerfrakturen sowie auch bei endokraniellen (z. B. Meningitis) oder orbitalen (z. B. Visusverlust) Komplikationen und perforierenden Fremdkörpern.

Obligat ist eine begleitende Antibiotikaprophylaxe mit einem liquorgängigen Antibiotikum (z. B. Cephalosporine der 3. Generation, Cotrimoxazol).

6.9.4 Unterkieferfrakturen

Mandibulafrakturen folgen anatomisch vorgegebenen Schwachpunkten und können außerhalb oder innerhalb der Zahnreihe verlaufen. Sie können nach anatomischen oder klinischen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Klinisch relevant sind die Kriterien Weichteilverletzung, Frakturtyp und Frakturlokalisation.

7 Ohr

7.1 Anatomie

7.1.1 Äußeres Ohr

Zum äußeren Ohr zählen die Ohrmuschel und der äußere Gehörgang. Die **Ohrmuschel** besteht aus elastischem Knorpel, der fest an der darüberliegenden Haut haftet. Durch die direkte Haftung können sich entzündliche Prozesse rasch von der Haut auf das Perichondrium ausbreiten. Der **äußere Gehörgang** (Meatus acusticus externus) ist S-förmig gekrümmt und besteht aus einem knorpeligen Anteil außen, mit Haarfollikeln, Talg- und apokrinen Drüsen, und einem knöchernen innen. Das Trommelfell stellt die Grenze zum Mittelohr dar.

Das äußere Ohr wird sensibel versorgt vom N. auriculotemporalis (aus dem N. mandibularis → vordere Ohrmuschel, vorderer und oberer Gehörgang), vom N. auricularis magnus (aus C3 → hintere Ohrmuschel, unterer Gehörgang, Mastoid) und dem R. auricularis des N. vagus (→hinterer oberer Gehörgang). Reizt man die hintere Gehörwand, kommt es häufig akut zu Hustenattacken.

Die arterielle Versorgung erfolgt über die **A.** carotis externa.

7.1.2 Mittelohr

Trommelfell (**Abb. 7.1**): Das Trommelfell hat die Form eines nach innen gerichteten Trichters, dessen Spitze man Umbo nennt. Es ist mit dem durchscheinenden Hammergriff verwachsen. Man unterscheidet einen größeren, gespannten Teil (**Pars tensa**) und einen kleineren, span-

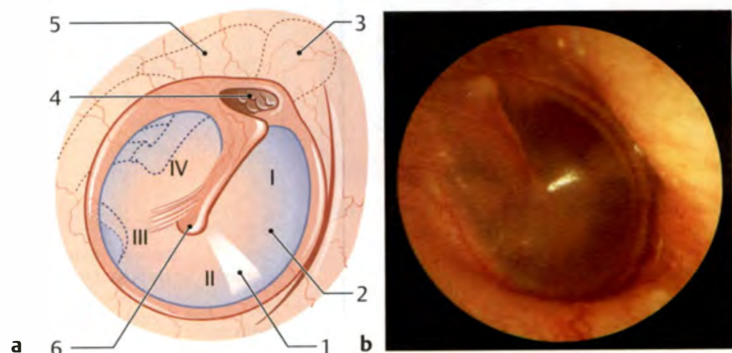


Abb. 7.1 Trommelfell. **a** Schema eines rechten Trommelfells. 1 = Lichtreflex, 2 = Pars tensa, 3 = Hammerkopf, 4 = Pars flaccida, 5 = Amboss, 6 = Umbo, 7 = Anulus fibrosus. **b** Otoskopischer Normalbefund (linkes Trommelfell). [aus Behrbohm/Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2012]

nungslosen Teil (**Pars flaccida** oder Shrapnell-Membran) hinter und oberhalb des Hammerfortsatzes. Die Pars tensa besteht auf der Seite zum äußeren Gehörgang aus einem mehrschichtigen Plattenepithel (**Lichtreflexion**) und innen aus einem Überzug der Mittelohrschleimhaut. Dazwischen liegt das **Stratum fibrosum**, das außen aus einer radiären und innen aus einer zirkulären Schicht besteht. Über seinen Faserknorpelrand (Anulus fibrosus) ist es mit dem Knochen verbunden. Das Trommelfell kann in **4 Quadranten** geteilt werden, wobei der Hammergriff bzw. seine Verlängerung die Grenze darstellt. Hinter dem oberen hinteren Quadranten befindet sich das ovale, hinter dem unteren hinteren das runde Fenster. Zum otoskopischen Trommelfellbefund s. S. 776.

Paukenhöhle (Cavitas tympani): Die Paukenhöhle enthält Luft und ist mit Schleimhaut ausgekleidet. Sie besteht aus 3 Etagen:
- **Epitympanon**: oberhalb des oberen Trommelfellrandes
- **Mesotympanon**: im Trommelfellniveau
- **Hypotympanon**: unter dem unteren Trommelfellrand.

Die Paukenhöhle enthält die 3 Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Inkus) und Steigbügel (Stapes), die für die Schallübertragung auf das Innenohr verantwortlich sind. Beeinflusst werden sie in ihrem Spannungszustand von den Ohrbinnenmuskeln M. stapedius und M. tensor tympani. **Grenzen der Paukenhöhle**:
- laterale Wand: Trommelfell
- mediale Wand (Paries labyrinthicus): ovales und rundes Fenster, Promontorium
- Dach (Paries tegmentalis): mittlere Schädelgrube
- Boden (Paries jugularis): V. jugularis interna
- Vorderwand (Paries caroticus): Tuba auditiva (Verbindung zum Nasopharynx), Canalis caroticus
- Hinterwand (Paries mastoideus): Canalis facialis, Antrum mastoideum.

Ohrtrompete (Tuba auditiva, Eustachische Röhre): Die Tuba auditiva liegt zu ⅓ im Felsenbein (knöcherner Teil), die anderen, knorpeligen ⅔ reichen trichterförmig bis in den Nasopharynx. Geöffnet wird die Tube über den M. levator veli palatini und M. salpingopharyngeus (Gaumensegelmuskel und Schlundhebermuskel), gleichzeitig spannt sich das Gaumensegel (Schluckakt).

Pneumatisierte Räume: In den ersten Lebensjahren kommt es zur Pneumatisierung des Mastoids, wodurch ein ebenso wie die Paukenhöhle luftgefüllter und mit Schleimhaut ausgekleideter Raum (Antrum mastoideum) sowie kleinere Cellulae mastoideae entstehen. Die Pneumatisation kann bei chronischen Mittelohrprozessen gehemmt sein.

7.1.3 Innenohr

Das Innenohr (Auris interna), eingebettet im Felsenbein, besteht aus dem **Hörorgan** und dem **Gleichgewichtsorgan** mit jeweils einem knöchernen und einem membranösen Labyrinthsystem. Zwischen diesen beiden Systemen befindet sich die **Perilymphe**, welche über den Ductus perilymphaticus mit dem Subarachnoidalraum in Verbindung steht. Im membranösen Teil befindet sich die **Endolymphe**. Die Zusammensetzung der Perilymphe entspricht der der Extrazellulärflüssigkeit ($Na^+\uparrow$, $K^+\downarrow$), die Endolymphe ist kaliumreich.

Hörorgan (**Abb. 7.2**): Das Hörorgan beinhaltet die knöcherne Gehörschnecke (**Kochlea**) sowie 3 membranöse Hohlräume, die **Scala vestibuli**, die **Scala tympani** und die **Scala media** (Ductus cochlearis, Schneckengang). Die Schnecke windet sich dabei 2,5-mal um die eigene Achse, dem Modiolus. Scala vestibuli und Scala tympani enthalten die Perilymphe und ziehen zur Schneckenspitze (Helicotrema), wo sie miteinander in Verbindung stehen. Die Scala media enthält die kaliumreiche Endolymphe. Die Reissner-Membran bildet dabei die Grenze zur Scala ves-

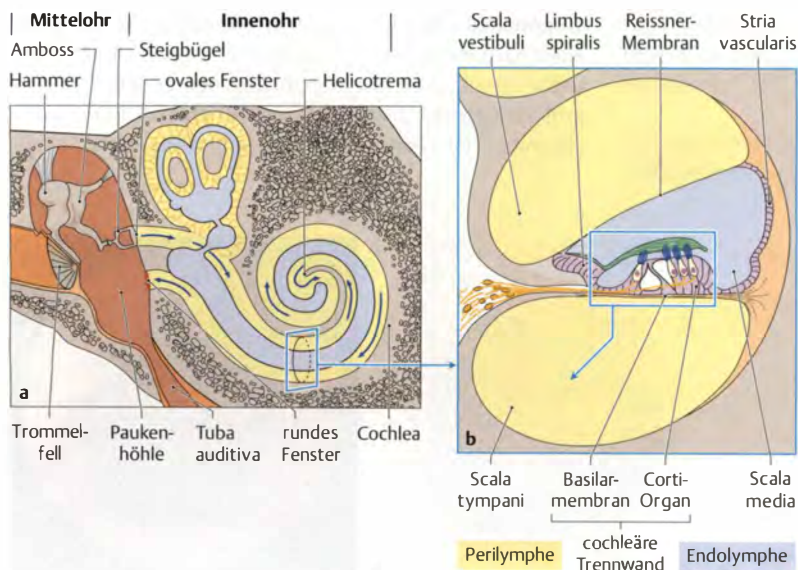


Abb. 7.2 Hörorgan. a Mittel- und Innenohr. **b** Querschnitt durch die Kochlea. [aus Gekle et al., Taschenlehrbuch Physiologie, Thieme, 2010]

tibuli, die Basilarmembran zur Scala tympani. Das eigentliche Hörorgan ist das **Corti-Organ**, das der Basilarmembran aufsitzt und die äußeren (3-reihig) und inneren (1-reihig) Haarzellen enthält. Die Basilarmembran wird in Richtung Schneckenspitze deutlich breiter.

Gleichgewichtsorgan: Das Vestibularorgan besteht aus dem Vorhof-Bogengang-System. In den basalen Aufweitungen (Ampullae) der 3 **Bogengänge** (Ductus semicirculares) liegt jeweils eine zum Bogengang querstehende Bindegewebsleiste, die sog. **Sinnesleiste** (Crista ampullaris). Die Crista ampullaris trägt neben Stützzellen rund 7000 Sinneszellen, die jeweils eine lange (**Kinozilium**) und etwa 80 kleinere Zilien tragen. Eine gallertartige Kuppel (**Cupula**) umgibt die Zellen und reicht bis an das Dach der Ampulle.

Der vordere und der hintere Bogengang stehen im rechten Winkel zueinander und sind medial miteinander verbunden, während der laterale Bogengang eigenständig und um 30° nach ventrokranial gekippt ist. Der Winkel aller Bogengänge zu den Hauptachsen des Kopfes beträgt 45°. Sie sitzen alle dem Utriculus auf, der mit dem Sacculus in Verbindung steht. Utriculus und Sacculus grenzen über ihre gemeinsame knöcherne Begrenzung, dem Vestibulum, an Stapes und Kochleabasis. Darüber hinaus kommunizieren sie miteinander über den Ductus reuniens.

Utriculus und **Sacculus** enthalten zilientragende Sinnes- und Stützzellen (Macula utriculi und sacculi), in denen sich die peripheren Rezeptoren des vestibulären Systems befinden. Die Zilien sind von einer gelatinösen Masse umgeben. An ihrer Oberfläche befinden sich **Otolithen** (Statolithen) aus Kalkkristallen.

Versorgung: Die Blutversorgung des gesamten Labyrinths erfolgt arteriell über die A. labyrinthi, die sich in die A. vestibuli und die A. vestibulocochlearis gabelt. Der venöse Rückstrom erfolgt über die gleichnamige V. labyrinthi.

Hörbahn: Ausgehend von den inneren Haarzellen im Corti-Organ ziehen die afferenten Fasern über das Ganglion spirale im Modiolus (**bipolare Ganglienzellen, 1. Neuron**) als N. cochlearis zu den Nuclei cochlearis anterior und posterior (**2. Neuron**). Hier werden sie erstmals umgeschaltet. Dabei gelangen vorrangig Fasern einer Seite zum entsprechenden Kern. Die Hörbahn verläuft weiter über die untere Olive und den Lemniscus lateralis, wobei die meisten Fasern zur Gegenseite kreuzen, und dann über den Colliculus inferior (**3. Neuron**) zum Corpus geniculatum laterale des Thalamus (**4. Neuron**). Von hier zieht die Radiatio acustica in das primäre Hörzentrum in die Gyri temporales transversi des auditorischen Kortex (Inselrinde, Heschl-Querwindungen, A41 nach Brodmann).

Die Hörbahn ist tonotrop organisiert, d. h., dass den entsprechenden Abschnitten der Kochlea Bereiche der Hörrinde zugeordnet sind. Verschaltungen im Nucleus olivaris superior und weitere Kreuzungen der Hörbahn untereinander ermöglichen die binaurale Verarbeitung der wahrgenommenen Informationen (**Schalllokalisation** und **„Stereohören“**).

Zentrales Gleichgewichtssystem: Die sekundären Sinneszellen ziehen als N. vestibularis zu den 4 Vestibulariskernen der Pons und sind topisch organisiert. Von den Vestibulariskernen ziehen Efferenzen

- über den Tractus vestibulospinalis zu Motoneuronen des Rückenmarks (Stützmotorik)
- über vestibulozerebelläre Fasern zum Lobus flocculonodularis cerebelli (Feinkontrolle)
- über aufsteigende Bahnen des Fasciculus longitudinalis medialis zu den 3 Augenmuskelkernen
- zu Thalamus und Cortex (Raumempfinden) sowie zum Hypothalamus (vegetative Regulation).

7.2 Physiologie

7.2.1 Hörvorgang

Äußeres Ohr und Mittelohr: Ohrmuschel und äußerer Gehörgang bewirken im Sinne eines Schalltrichters eine **Schall- und Resonanzverstärkung**, insbesondere für Frequenzen zwischen 2–4 kHz. Das Trommelfell „fängt“ die Schwingungen auf und überträgt sie auf die Gehörknöchelchen. Diese fungieren als **„Impedanzwandler“** und ermöglichen die weitere Übertragung der Bewegung auf das flüssigkeitsgefüllte Innenohr, ohne dass dabei bedeutend Schwingungsenergie verloren geht. Verantwortlich ist dafür der Größenunterschied von Trommelfell und Steigbügelfußplatte (Übertragungsfläche 20:1). Die Beweglichkeit der Gehörknöchelchen wird durch den **M. stapedius** beeinflusst. Bei seiner **Kontraktion** wird die knöcherne Schallleitungskette versteift, bei Kontraktion des **M. tensor tympani** das Trommelfell; beides führt zur **Verringerung der Schallübertragung**. Insbesondere bei lauten und bei hohen Tönen finden diese Muskelkontraktionen reflektorisch statt („Hochpassfilter“, Stapediusreflex, S. 778). Für die Trommelfellbeweglichkeit ist ein Druckausgleich durch die Tuba auditiva notwendig.

Innenohr: Die Schallwelle gelangt über das ovale Fenster zur Perilymphe der Scala vestibuli. Diese wird dadurch in Schwingung versetzt und die Basilarmembran mit der Endolymphe ausgelenkt. Es entsteht eine **Wanderwelle**, die sich in Richtung Helicotrema fortpflanzt. Voraussetzung für die Wanderwelle ist die Tatsache, dass die Perilymphe, die ja selbst nicht komprimiert werden kann, durch das runde Fenster verdrängt wird. Die **Basilarmembran** hat aufgrund ihrer in Apexnähe zunehmenden Breite die Eigenschaft, auch zunehmend Energie absorbieren zu können. Diese Tatsache ist dafür verantwortlich, dass verschiedene Frequenzen im Verlauf durch die Kochlea an jeweils spezifischen Stellen ihre maximale Amplitude wiederfinden. Bei hohen Frequenzen erreicht die Basalmembran ihr Schwingungsmaximum an der Schneckenbasis, bei tiefen Frequenzen an der Schneckenspitze. Damit ist jeder Frequenz ein eigener Ort an der Basilarmembran zugeordnet (**Tonotopie**).

Indem die Basalmembran ausgelenkt und die Endolymphe verschoben wird, werden die äußeren und in weiterer Folge auch die inneren Haarzellen abgeknickt.

Untereinander stehen die Haarzellen durch Filamente in Verbindung. Durch die Verbiegung öffnen sich vorübergehend K^+-Kanäle, sodass K^+ aus der Endolymphe einströmt und die Haarzelle depolarisiert wird. Daraufhin strömen aus der Perilymphe Ca^{2+}-Ionen ein, wodurch der Neurotransmitter Glutamat freigesetzt wird (Exzitation). Die **inneren Haarzellen** vermitteln damit die elektrischen Signale. Die Funktion der **äußeren Haarzellen** besteht in erster Linie in der aktiven Verstärkung der Wanderwelle und der inneren Haarzellen, da sie sich kontrahieren können. So entstehen die otoakustischen Emissionen (S. 779).

7.2.2 Vestibuläres System

Das vestibuläre System ist neben den propriozeptiven und optischen Systemen Teil der Gleichgewichtsregulation und damit auch für die Orientierung im Raum verantwortlich. Die **Makulaorgane** reagieren auf lineare Beschleunigungen, da die Otholithen bei der Beschleunigung des Körpers infolge ihrer Trägheit zurückbleiben und die Zilien dadurch ausgelenkt werden. Macula utriculi (horizontal) und Macula sacculi (vertikal) stehen im rechten Winkel zueinander und registrieren daher auch bei Kopfneigungen die Kopfstellung im Raum.

Von den **Bogengängen** werden Drehbewegungen des Kopfes in allen Raumebenen wahrgenommen. Auch die Endolymphe ist träge, sodass im entsprechenden Bogengang Cupula und Sinneszellen ausgelenkt werden. Dies stellt den adäquaten Reiz für die Sinneszellen dar. Danach kehrt die Cupula in ihre Ausgangsposition zurück.

Werden die Zilien zum Kinozilium ausgelenkt, kommt es zur Depolarisation und damit zum Anstieg der Entladungen, werden sie in die andere Richtung, also vom Kinozilium weg, ausgelenkt, verursacht dies eine Hyperdepolarisation und damit eine Verminderung der Aktivität.

7.3 Untersuchungen

7.3.1 Anamnese

In der Anamnese sollte v. a. nach einer Schwerhörigkeit, Schwindel und einem Tinnitus gefragt werden. Wichtig sind auch Angaben über stattgehabte Ohroperationen, Trommelfellperforation, rezidivierende Entzündungen sowie die Erhebung einer Medikamentenanamnese.

7.3.2 Inspektion und Otoskopie

Zuerst inspiziert man das äußere Ohr auf Rötungen, Schwellungen, Sekretionen aus dem Gehörgang oder weitere Veränderungen. Danach prüft man das Ohr auf Schmerzhaftigkeit: Ein Druckschmerz am Tragus und ein Zugschmerz an der Ohrmuschel weisen auf eine Entzündung des äußeren Ohrs; ein klopf- oder druckschmerzhaftes Mastoid auf eine Mastoiditis.

Otoskopie und Trommelfellbefund: Da der äußere Gehörgang gekrümmt ist, zieht man zunächst die Ohrmuschel am oberen Anteil der Helix nach dorsokranial. So wird er gestreckt und man kann den Trichter des Otoskops einführen. Neben der allgemeinen Beschaffenheit des Gehörgangs (Rötung, Zerumen, Fremdkörper, Blutung, Othämatom) wird das Trommelfell inspiziert. Normalerweise ist das Trommelfell **gelblich-grau**, **mäßig transparent** und glänzt **perlmuttartig** (**Abb. 7.1b**, S. 773). Vom Umbo zieht ein Lichtreflex nach vorn und unten. Pathologische Befunde sind Narben, Retraktionen, Ergüsse (Transsudatlinie, Luftblasen), Rötungen, Verdickungen und Perforationen.

MERKE Vorsicht bei Manipulation am hinteren Gehörgang: zum einen kann ein Hustenreiz ausgelöst werden (Reizung des R. auricularis n. vagi), zum anderen befindet sich hinter dem hinteren, oberen Quadranten das ovale Fenster (→ Innenohr).

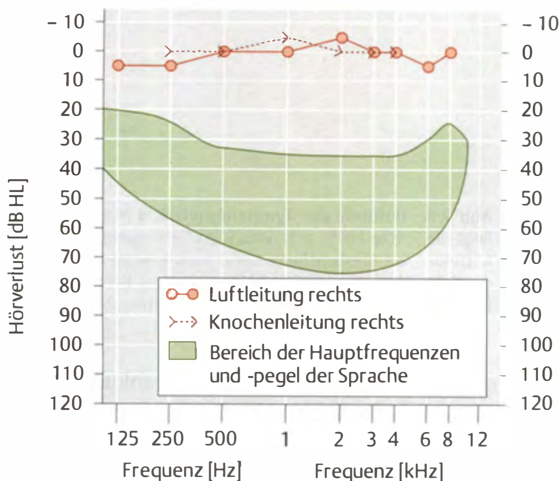
7.3.3 Hörprüfungen

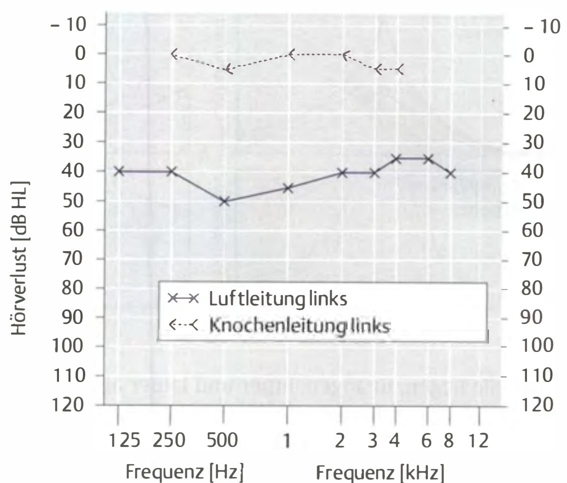
Subjektive Hörprüfungen

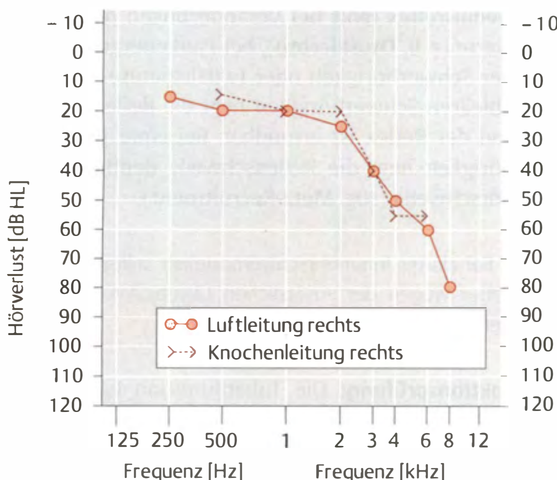
Stimmgabeltests: Sie dienen der Unterscheidung zwischen einer Schallleitungs- und einer Schallempfindungsschwerhörigkeit. Ein Hörverlust kann somit nicht direkt erfasst werden. Während Schallleitungsstörungen durch Ursachen im Bereich des äußeren Gehörganges und des Mittelohrs bedingt sind, entstehen Schallempfindungsstörungen durch Störungen in der Hörschnecke und im Hörsystem. Man unterscheidet folgende Tests:

- **Weber-Versuch:** Aufsetzen der (schwingenden) Stimmgabel auf die Schädelmitte
  - beidseits gleichlautes Empfinden → keine oder bilaterale Läsion
  - Ton lauter im schlechter hörenden Ohr → unilaterale Schallleitungsstörung
  - Ton lauter im besser hörenden Ohr → Innenohrschwerhörigkeit der Gegenseite
- **Rinne-Versuch:** Aufsetzen der (schwingenden) Stimmgabel auf das Mastoid (Knochenleitung), bis der Patient nichts mehr hört, dann vor das Ohr halten (Luftleitung)
  - Ton vor dem Ohr noch hörbar (= Rinne positiv) → Innenohrschwerhörigkeit
  - Ton vor dem Ohr nicht mehr hörbar (= Rinne negativ) → Schallleitungsstörung
- **Gellé-Versuch:** Aufsetzen einer (schwingenden) Stimmgabel auf das Mastoid und anschließend Verschließen des äußeren Gehörgangs mit einem Politzer-Ballon, dann Kompression des Ballons
  - Ton dadurch leiser (= Gellé positiv) → normal
  - Ton dadurch unverändert (= Gellé negativ) → fixierte Gehörknöchelchenkette (z. B. bei Otosklerose).

Flüstertest: Orientierende Prüfung der Hörweite. Ein Ohr wird abgeschirmt, dem anderen werden viersilbige Zahlen zugeflüstert. Normal ist ein Verständnis auf eine Entfernung bis zu 6 m.







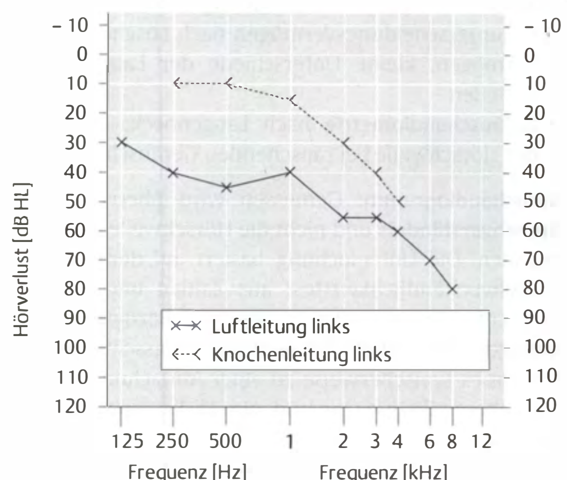


Abb. 7.3 **Befunde der Tonschwellenaudiometrie. a** Normalbefund. **b** Schallleitungsschwerhörigkeit. **c** Schallempfindungsschwerhörigkeit. **d** Kombinierte Schwerhörigkeit. [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

Tonaudiometrie: Die Hörschwelle für reine Töne wird mit Frequenzen zwischen 125 und 10000 Hz über die Luftleitung und 250 und 6000 Hz über die Knochenleitung bestimmt. Die Frequenzen werden dem Patienten schrittweise in Oktaven und seitengetrennt vorgespielt.

Normalerweise fallen Luft- und Knochenleitung zusammen. Eine **Schallleitungsschwerhörigkeit** liegt vor, wenn die Schwelle der Luftleitung über den Pegeln der Knochenleitung liegt, da dann größere Lautstärken für die Wahrnehmung benötigt werden. Eine insgesamt gehobene Hörschwelle, bei nahezu gleicher Schwelle für Luft- und Knochenleitung, entspricht einer **Schallempfindungssschwerhörigkeit** (sensorineurale Schwerhörigkeit). Eine kombinierte Schallleitungs- und Empfindungsschwerhörigkeit kann im Audiogramm über einen starken Hörverlust der Luftleitung im Vergleich zur Knochenleitung und über die Hörschwellenerhöhung für Knochenleitung nachgewiesen werden. **Abb. 7.3** zeigt Befunde der Tonschwellenaudiometrie.

Der Hörschwellenverlauf im Tonaudiogramm an charakteristischen Stellen kann für bestimmte Erkrankungen ganz typisch sein: z. B.

- Senkung bei 4–6 kHz (**c^5-Senke**): Lärmschwerhörigkeit
- Schallleitungsschwerhörigkeit und Senkung der Knochenleitung bei mittleren Frequenzen (**Carhart-Senke**): otosklerotische Stapesfixation.

Mit **überschwelligen Hörmessungen** kann eine kochleäre (also Innenohr-) von einer retrokochleären Schwerhörigkeit unterschieden werden, indem das sog. **Recruitment** nachgewiesen wird. Sie sind bei kochleären Störungen positiv. Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit hören aufgrund ihrer erhöhten Hörschwelle Schall bei einem relativ lauten Pegel nicht oder nur zu leise, empfinden aber auf dem betroffenen Ohr Töne, die überhalb der Hör-

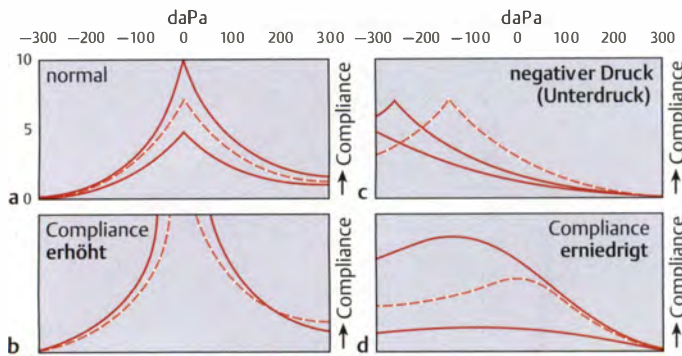


Abb. 7.4 **Befunde der Tympanometrie. a** Normalerweise liegt die Spitze bei 0, d. h. Druck im Gehörgang = Druck im Mittelohr. **b** Unterbrochene Gehörknöchelkette. **c** Unterdruck im Mittelohr. **d** Mittelohrerguss. [aus Behrbohm/ Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

schwelle liegen, unangenehmer und lauter als Normalhörende (**positives Recruitment** oder pathologischer Lautheitsausgleich). Bei retrokochleären Hörstörungen ist das Recruitment meist negativ, d. h. der Ton muss auch lauter angeboten werden, um auf beiden Ohren gleich laut gehört zu werden. Überschwellige Testverfahren sind z. B.:

- **Fowler-Test** (Lautheitsausgleich)
- **SISI-** (short increment sensitivity index) **Test**, Intensitätsunterscheidungsvermögen nach Lüscher: prüft das Vermögen, kleine Unterschiede der Lautstärke festzustellen
- **Geräuschaudiometrie** nach Langenbeck: Bestimmung der Hörschwelle bei rauschenden Geräuschen.

Sprachaudiogramm: Gemessen wird überwiegend das **Sprachverständnis** und nicht die Hörschwelle von Sprachsignalen. Die Untersuchung basiert auf dem Freiburger Sprachverständlichkeitstest aus Zahlen und einsilbigen Wörtern. Die Ergebnisse werden auf Bezugskurven aufgetragen. Bei einer Schallempfindungsschwerhörigkeit kommt es typischerweise zu einer Abflachung der Kurve bei höheren Frequenzen und zum Diskriminationsverlust. Die Sprachaudiometrie kann – insbesondere bei der Anpassung von Hörgeräten und Kochleaimplantaten – auch mit zusätzlichen Störgeräuschen durchgeführt werden.

Objektive Gehöruntersuchungen

Impedanzaudiometrie: Bei der Impedanzaudiometrie misst man den Widerstand des Schalls, der vom Trommelfell reflektiert wird. Wie viel Schall reflektiert wird, hängt von der Schwingungsfähigkeit des Trommelfells (Compliance) ab. Je weniger schwingungsfähig das Trommelfell ist, desto mehr wird reflektiert, desto größer also die Impedanz. Aussagekräftig ist insbesondere die **Impedanzänderung**, die durch zusätzliche Einflüsse provoziert wird:

- Impedanzänderung durch **Änderungen des Luftdrucks** (**Tympanometrie**)
- Impedanzänderung durch **akustische Reize** (**Stapediusreflex**).

Tympanometrie: Der Gehörgang wird luftdicht abgedichtet und der Luftdruck im äußeren Gehörgang gezielt erhöht oder erniedrigt. Aufgezeichnet wird die Impedanzänderung in einem Tympanogramm. Pathologische Tympanogramme ergeben sich bei Erkrankungen des Trommelfells oder Mittelohrs (**Abb. 7.4**).

Stapediusreflex: Das Ohr wird mit einer Lautstärke mit ca. 70 dB über der Hörschwelle beschallt, wodurch sich der M. stapedius kontrahiert und die Trommelfellbeweglichkeit eingeschränkt wird. Meist beschallt man ein Ohr und misst den Reflex am selben oder kontralateralen Ohr. Der **Stapediusreflex fehlt bei** Veränderungen der Schallleitungskette (z. B. **Otosklerose**), bei Paukenerguss, retrokochleärer Schwerhörigkeit oder Fazialisparese. Bei einer retrokochleären Schwerhörigkeit liegt die Reflexschwelle höher und der Reflex ist ermüdbar. Bei einer Innenohrschwerhörigkeit liegt die Reflexschwelle deutlich näher an der Hörschwelle (sog. **Metz-Recruitment**).

MERKE Bei akuter Innenohrschwerhörigkeit sollte der Stapediusreflex wegen der zusätzlichen Lärmbelastung nicht gemessen werden.

Tubenfunktionsprüfung: Die Tubenfunktion kann überprüft werden mittels

- **Valsalva-Manöver:** Nase zuhalten und gegen den geschlossenen Mund pressen
- **Politzer-Luftdusche:** Die Olive der Politzer-Dusche wird in ein Nasenloch eingeführt, mit dem Finger das andere Nasenloch zugehalten. Dann Ballon komprimieren und gleichzeitig „Kuckuck" sagen.
- **Toynbee-Versuch:** Nase zuhalten und schlucken.

Bei durchgängigen Tuben gelangt Luft ins Mittelohr, was von außen als geringe Trommelfellbewegung und vom Patienten selbst als „Klick"-Geräusch wahrgenommen wird.

Auditorisch evozierte Potenziale (AEP), auch elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA): Nach akustischer Simulation wird die neuronale Aktivität über Nadel- oder Oberflächenelektroden am Schädel aufgezeichnet. Die Potenziale treten entlang des Hörsystems zwischen Haarzellen der Kochlea und Hörrinde mit unterschiedlicher Latenz nach dem akustischen Reiz auf und können somit zur Lokalisationsdiagnostik verwendet werden. Man unterscheidet frühe (Latenz 0–10 ms), mittlere (10–50 ms) und späte (> 100 ms) akustisch evozierte Potenziale. Folgende Messmethoden stehen zur Verfügung:

- **Elektrokochleografie:** Über eine Nadelelektrode am Promontorium werden die Potenziale der Kochlea und des Hörnervs gemessen (Latenz 1–3 ms). Indiziert ist die Untersuchung bei Morbus Menière, Perilymphfisteln oder vor Kochleaimplantaten (Restfunktion vorhanden?).
- **Hirnstammaudiometrie** (brainstem-evoked response audiometry, BERA): Über Oberflächenelektroden an Mastoid und Scheitel werden Potenziale des Hörnervs und des Hirnstamms abgeleitet (Latenz ca. 10 ms). Indiziert zur Feststellung einer retrokochleären Schwerhörigkeit, eines Kleinhirn-Brücken-Winkel-Tumors, zur Diagnostik von neurologischen Erkrankungen (z. B. multiple Sklerose, Meningitis) sowie auch insbesondere in der pädaudiologischen Diagnostik (Ableitung in Narkose oder im Schlaf).
- **Hirnrindenaudiometrie** (cortical-evoked response audiometry, CERA): Ableitung später Potenziale. Bei der Untersuchung müssen die Patienten bei Bewusstsein sein (→ keine Sedierung bei Kindern). Angewendet wird sie zur Objektivierung der Hörschwelle (Simulation?).

Otoakustische Emissionen (OAE) entstehen physiologischerweise durch Kontraktionen der äußeren Haarzellen im Corti-Organ und können – da sie retrograd in den äußeren Gehörgang gelangen, dort mit einer Mikrofonsonde gemessen werden. Man unterscheidet:

- **spontane otoakustische Emissionen** (SOAE): leise Dauertöne ohne zusätzlichen Reiz, insbesondere bei Jugendlichen ableitbar
- **transitorisch evozierte OAE** (TEOAE): Sie entstehen nach kurzen Reizen und fehlen bei Patienten mit einem Hörverlust > 35 dB.
- **otoakustische Emissionen** von Verzerrungs- oder Distorsionsprodukten (DPOAE): Sie entstehen bei Stimulation mit 2 Tönen. Nicht mehr nachweisbar sind sie ab einem Hörverlust von > 50 dB.

Angewendet wird die Untersuchung der otoakustischen Emissionen vorwiegend beim **Neugeborenen-Hör-Screening**, weitere Indikationen sind die Abklärung einer nichtorganisch bedingten Schwerhörigkeit, die Objektivierung audiometrischer Befunde und Verlaufskontrolle bzw. Überwachung, z. B. bei ototoxischer Medikamenteneinnahme.

Gleichgewichtsprüfung

Zur Prüfung des Gleichgewichts werden folgende Untersuchungen durchgeführt (s. auch Neurologie S. 872):

- **Prüfung der vestibulospinalen Reflexe** mittels Romberg-Test, Unterberger-Tretversuch, Strichgang und Finger-Nase-Zeigeversuch
- **Nystagmusprüfung**: entweder mit oder ohne Frenzel-Brille. Ausführlicheres s. Neurologie S. 938
  - Prüfung eines Spontannystagmus
  - Provokation mittels kalorischer Reizung
  - Provokation mittels rotatorischer Reizung
  - Lagerungsprüfung (S. 794)
  - Prüfung auf ein positives **Fistel-Syndrom**: indiziert bei V. a. Cholesteatom. Patient erhält eine Frenzelbrille, dann Pollitzer-Ballon im äußeren Gehörgang komprimieren → tritt ein Nystagmus mit Schwindel auf → positives Fistel-Syndrom. Der Nystagmus schlägt zur kranken Seite bei Kompression des Ballons und zur gesunden bei Aspiration.
  - evtl. Elektronystagmografie.

Bildgebung

RADIO

Konventionelles Röntgen: Die Überlagerungseffekte des Felsenbeins (Pars petrosa ossis temporalis, Teil des Schläfenbeins) erfordern Spezialaufnahmen nach Schüller und nach Stenvers, die jedoch weitgehend durch CT und MRT abgelöst worden sind. Lediglich die Aufnahme nach Schüller kommt gelegentlich klinisch zum Einsatz, beispielsweise zur Beurteilung der Mastoidpneumatisation, Mastoiditis oder Felsenbeinfraktur.

CT/MRT: Im CT können neben knöchernen Destruktionen und Frakturen Entzündungen, Weichteilverdickungen sowie Flüssigkeitsansammlungen gesehen werden. Die dünnschichtigen MRT-Aufnahmen, z. T. mit Kontrastmittel (Gadolinium-DTPA), können v. a. aufgrund des höheren Weichteilkontrasts traumatische Läsionen, entzündliche und tumoröse Prozesse, aber auch membranöse Labyrinthstrukturen, Gefäße und Nerven (T2-Wichtung) nachweisen. Im funktionellen MRT kann die Perfusion der kortikalen Hörrinde beurteilt werden.

7.4 Hörgeräte

7.4.1 Indikationen und Hörgeräteversorgung

Hörgeräte, aber auch Gehörimplantate (**Kochleaimplantat**) gehören dem Bereich der auditiven Rehabilitation an, welche zur Verbesserung oder Wiederherstellung des Hörvermögens dient. Die auditive Rehabilitation kommt dann zum Einsatz, wenn Hörstörungen durch medikamentöse oder otochirurgische Verfahren nicht verbessert werden können.

Das verwendete Verfahren ist abhängig vom Ausmaß des Hörverlustes, aber auch von den individuellen Bedürfnissen und Anforderungen des Betroffenen. Nach den deutschen Hilfsmittelrichtlinien liegt eine **Versorgungsindikation** vor, wenn

- der tonaudiometrische Hörverlust des besseren Ohres ≥ 30 dB in mindestens einer Prüffrequenz zwischen 500 und 3000 Hz beträgt
- die Sprachverständlichkeit bei 65 dB ≤ 80 % liegt
- der Patient das Hörgerät adäquat bedienen kann
- eine Besserung durch medikamentöse oder operative Maßnahmen (z. B. Stapesoperation bei otosklerotischer Schallleitungsschwerhörigkeit) nicht zu erwarten ist.

Wichtig ist eine **möglichst frühzeitige** und **am besten binaurale** Versorgung.

Hörgeräte werden bei mittel- bis hochgradiger Schwerhörigkeit, Kochleaimplantate bei Taubheit oder

sog. Resthörigkeit eingesetzt. Für Hörgeschädigte gibt es über die Hörgeräte hinaus eine Reihe weiterer Hilfen, die sowohl die Interaktion als auch die Kommunikation mit der Umwelt erleichtern wie z. B. gezieltes Hörtraining und Lippenlesen, technische Hilfen (z. B. Signallichtsysteme) oder Logopädie.

7.4.2 Bauarten und Funktionsweise von Hörgeräten

Ein Hörgerät nimmt die akustischen Signale und den Umgebungsschall über ein Mikrofon auf, verstärkt und bearbeitet diese frequenzspezifisch und differenziert über einen Verstärker. Dieser regelt unter einem Filter die leiseren Töne lauter, verstärkt aber auch selektiv bestimmte Frequenzbänder. Zudem unterdrückt er Störgeräusche und Rückkopplungen. Die maximale Gesamtlautstärke kann ebenfalls eingestellt werden. Über einen Minilautsprecher wird nun der Schall zum Ohr hin abgegeben. Eine Otoplastik (ohrgenaues Passtück) oder ein offenes Schlauchsystem stellt dabei die Verbindung zum äußeren Gehörgang dar.

Gängige **Bauarten** sind: Hinter-dem-Ohr-Gerät, Im-Ohr-Gerät, Taschengerät und Hörbrille. Digital programmierbare Hörgeräte verbessern überwiegend das Sprachverständnis, müssen jedoch gewartet und kontrolliert werden.

Bei asymmetrischer Hörstörung kommt die sog. **CROS-Versorgung** (contralateral routing of signals) zum Einsatz, bei der Schall vom schlechter hörenden auf das bessere Ohr übertragen wird. Dadurch verbessert sich v. a. das Richtungshören. Weitere Möglichkeiten zur Anpassung an die Restdynamik des Hörfeldes sind das sog. **Peak Clipping** (Beschneidung der Maximalamplituden) und die **Automatic Gain Control** (automatische Verstärkungsregelung).

Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit von **knochenverankernden Hörgeräten** oder **voll implantierbaren Mittelohrimplantaten.** Dabei wandelt der implantierte Verstärker Schallwellen in Vibrationen um, die direkt auf den Schädel- oder die Gehörknöchel übertragen werden.

7.4.3 Kochleaimplantat

Funktionsweise: An der temporalen Außenseite des Kopfes ist eine Senderspule angebracht, im Knochen hinter dem Mastoid eine Empfängerspule implantiert. Beide stehen über einen Magneten miteinander in Verbindung. Der Schall wird über ein Mikrofon und einen Sprachprozessor, welche sich hinter dem Ohr befinden, in elektrische Impulse umgewandelt und über die Senderspule (Radiofrequenzspule) an die Empfängerspule weitergeleitet. Diese wandelt anschließend die erhaltenen elektrischen Impulse in elektronische Signale um und stimuliert über intrakochleäre Elektroden in der Scala tympani direkt den Hörnerv und das Ganglion spirale.

Indikationen: Ein Innenohrimplantat kommt infrage bei

- **funktioneller Schädigung der inneren Haarzellen** mit schwerer Hörstörung, ohne Therapieerfolg trotz der Versorgung mit optimal eingestellten äußeren Hörgeräten
- **Ertaubung** vor (prälingual) oder nach (postlingual) dem Spracherwerb.

Voraussetzungen sind: zumindest teilweise erhaltene Funktion bzw. Leitfähigkeit des Hörnervs, intakte Hörbahn, Motivation des Patienten, Umgangsfähigkeit mit dem Implantat.

Die Implantation sollte möglichst innerhalb eines Jahres nach Ertaubung erfolgen (prälingual spätestens im Vorschulalter).

7.5 Kindliche Hörstörungen (Pädaudiologie)

Hörstörungen im Säuglings- und auch noch im Kleinkindalter werden oftmals erst spät bemerkt, wirken sich aber auf die Sprach- und Persönlichkeitsentwicklung des Kindes aus. Da das Erlernen der Sprache bedeutend vom Hörvermögen abhängt, fallen Hörstörungen zumeist erst durch eine gestörte, verzögerte Sprachentwicklung auf.

DEFINITION Von einer kindlichen Hörstörung spricht man bei einem Hörverlust eines Kindes von > 15 dB im Hauptsprachbereich von 250–4000 Hz.

Epidemiologie: Die Inzidenz einer kongenitalen beidseitigen relevanten Hörstörung beträgt 1:1000 im Jahr. Meist handelt es sich dabei um eine Innenohrschwerhörigkeit. Ältere Kinder leiden häufiger an einer Schallleitungsschwerhörigkeit (z. B. Otitis media).

Ätiopathogenese: Ursachen prälingualer Hörstörungen sind die hereditäre Innenohrschwerhörigkeit sowie frühkindlich (prä-, peri- oder postnatal) erworbene Schäden (S. 792).

Klinik: Gering- bis mittelgradige einseitige Hörstörungen im frühen Kindesalter bleiben meist ohne nachhaltige Folgen. Sie werden nicht selten erst zu Schuluntersuchungen oder noch später festgestellt. Hochgradige einseitige Schwerhörigkeit kann jedoch eine Sprachentwicklungsstörung nach sich ziehen. Beidseitige Hörstörungen führen je nach Ausmaß und Auftreten zu unterschiedlich beeinträchtigter Sprachentwicklung.

- **bei geringgradiger Störung:** Störungen der Artikulation, verzögerter Spracherwerb, Dyslalie, evtl. schulische Defizite
- **bei mittelgradiger Störung:** Störungen der Sprachentwicklung, Dysgrammatismus, Wortschatzdefizit, Artikulationsstörungen
- **bei hochgradiger Störung:** keine spontane Sprachentwicklung.

Zusätzlich ist auch die Persönlichkeitsentwicklung beeinträchtigt.

Diagnostik: Das **universelle Neugeborenenscreening** erfolgt im Rahmen der **U2**, also 2–3 Tage nach der Geburt.

Erfasst werden otoakustische Emissionen oder auditorisch evozierte Hirnstammpotenziale. Bei einem negativen Ergebnis muss eine erneute Screening-Untersuchung, bei weiterhin negativem Befund eine umfassende pädaudiologische Diagnostik durchgeführt werden. Mit dem Screening lassen sich ca. 80 % der Schwerhörigkeiten erfassen. Bei Neugeborenen mit Risikofaktoren (z. B. Neugeborene mit > 48 h Intensivstationspflichtigkeit, kraniofaziale Fehlbildungen, positive Familienanamnese) kann ein spezielles Risiko-Screening erfolgen.

MERKE Vorhandene OAE schließen jedoch eine Hörstörung nicht aus. Hier kann z. B. eine neurale oder zentrale Hörstörung vorliegen.

Weitere Screening-Untersuchungen finden im Rahmen von Kontroll- oder Vorsorgeuntersuchungen sowie beim Schuleintritt mit altersentsprechenden verhaltensaudiometrischen Methoden (Reflex- und Reaktionsaudiometrie, aber auch Spiel- und Kindersprachaudiometrie) statt.

Therapie: Ziel ist nicht nur ein ausreichendes Hörvermögen, sondern auch das Erreichen und die Sicherung einer hinreichenden Sprachkompetenz. Allgemein erfolgt eine Behandlung bei mittelgradiger, beidseitiger und permanenter Hörstörung, da ab hier mit relevanten Spätfolgen zu rechnen ist. Maßnahmen sind:
- Hörgerätanpassung, Kochleaimplantat (S. 780)
- operative Eingriffe bei Schallleitungsschwerhörigkeit
- audiopädagogische Förderung zusammen mit den Eltern.

Heutzutage wird bei schwerhörigen Kindern der Besuch von Regeleinrichtungen (Kindergarten, Schule) angestrebt. Die Schulart ist dabei neben dem Hörverlust auch von der Sprachkompetenz und der kognitiven Leistungsfähigkeit abhängig.

7.6 Äußeres Ohr

7.6.1 Fehlbildungen und Formfehler

Aurikularanhänge: Anhängsel aus Haut und Knorpel, die meist präaurikulär vor dem Tragus liegen. Rein kosmetische Bedeutung, ggf. Exzision.

Ohrmuscheldysplasie: Fehlbildungen der Ohrmuschel entstehen meist durch eine Embryonalschädigung im 1. Trimenon. Oft sind sie mit anderen Fehlbildungen kombiniert. Es werden 3 Ausprägungsgrade der Ohrmuscheldysplasie unterschieden:
- **Grad I** (kleine Fehlbildungen): Alle Strukturen sind angelegt, einige fehlgebildet. Am häufigsten sind abstehende Ohren, deren Ursache meist in einem zu großen Cavum conchae oder einer mangelhaft ausgebildeten Anthelix besteht. Weitere Beispiele sind Makrotie, Höckerbildung (Darwin-Höcker) und Helixausziehungen. Gegebenenfalls werden sie operativ korrigiert.
- **Grad II** (leichte **Mikrotie**): verkleinerte Ohrmuschel mit z. T. schweren Formanomalien oder Fehlen von Strukturen. Oft ist auch der Gehörgang fehlgebildet. Therapie: operative Korrektur.
- **Grad III** (Mikro- und **Anotie**): fehlende Ohrstrukturen, fast immer in Kombination mit Gehörgangatresie. Komplizierte plastische Rekonstruktion mit Knorpel- oder Kunststoffgewebe.

Stenosen und Atresien des Gehörgangs treten oft in Kombination mit dysplastischen Fehlbildungen des Ohres auf. Die Kinder werden mit knochenverankerten Hörgeräten versorgt. Nach operativem Eingriff ist die Rate an Restenosen sehr hoch. Einseitige Befunde können oft nur mit einem unzufriedenstellenden Ergebnis operiert werden.

Fistelbildungen: Fisteln befinden sich meist präaurikulär. Sie enden häufig blind. Bei Infektionen muss die Fistel komplett exzidiert werden.

7.6.2 Nichtentzündliche Erkrankungen

Zerumenvorfall

Synonym: Cerumen obturans, Ohrpfropf

DEFINITION Vollständige Verlegung des äußeren Gehörgangs infolge einer übermäßigen Ansammlung von Ohrenschmalz (Zerumen).

Ätiopathogenese: Ursächlich sind eine übermäßige Zerumenproduktion der Drüsen im Eingangsbereich des äußeren Gehörgangs, eine gestörte Selbstreinigungsfunktion des Ohres, aber auch eine vernachlässigte oder falsche Ohrreinigung (häufiges Benutzen von Wattestäbchen). Zum Gehörgangsverschluss kommt es häufig, wenn Wasser in das Ohr eindringt und das vorhandene Ohrenschmalz aufquillt.

Klinik: Druck- und/oder Fremdkörpergefühl, akute Hörminderung (**Schallleitungsschwerhörigkeit**), evtl. Tinnitus. Gelegentlich kommen Taubheitsgefühl und ein schmerzender Gehörgang vor.

Diagnostik und Therapie: Otoskopische Diagnostik. Anschließend entweder vorsichtige Spülung mit warmen Wasser oder Extraktion unter Sicht (nie blind!). Festhaftende Pfröpfe können mit einer lipidlöslichen Substanz vorbehandelt und anschließend ausgespült werden.

MERKE Eine Ohrenspülung ist bei V. a. eine Trommelfellperforation kontraindiziert. Bei unsachgemäßen Entfernungsversuchen besteht die Gefahr einer Trommelfellverletzung oder einer weiteren Verlagerung des Zeruminalpfropfes.

Gehörgangsfremdkörper

Epidemiologie und Ätiologie: Auftreten häufig bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen. Oft handelt es sich um kleine Spielzeugteile oder verbleibende Wattereste von Gehörschutz oder Wattestäbchen. Auch Insekten können sich im Gehörgang verfangen.

Klinik: Druck- und/oder Fremdkörpergefühl, ggf. akute Hörminderung und Schmerzen. Organische Fremdkörper bedingen (je nach zeitlichem Verbleib) eine schmerzhafte Otitis externa mit Schallleitungsschwerhörigkeit und Otorrhö.

Diagnostik: Die Diagnose kann meist relativ leicht anhand der Anamnese und Otoskopie gestellt werden. Sekundäre Schwellungen oder Entzündungen können die otoskopische Diagnostik erschweren. Differenzialdiagnostisch sollte auch an ein Cerumen (obturans), Blutkrusten, Cholesteatom oder eine Otitis externa gedacht werden.

Therapie: Fachgerechte Entfernung des Fremdkörpers mittels Extraktionshäkchen unter mikroskopischer Sicht oder mittels Ohrspülung (Cave: kontraindiziert bei Trommelfellperforation). Bei Kleinkindern oder entzündlichen Verhältnissen unter Narkose. Bei festsitzenden Fremdkörpern kann eine Inzision notwendig werden. Insekten können mit 10 %-iger Lidocainlösung abgetötet werden.

MERKE Keine blinden Extraktionsversuche!

7.6.3 Entzündliche Erkrankungen des äußeren Ohres

Entzündungen des äußeren Ohres (Otitis externa) können die Ohrmuschel und/oder den Gehörgang betreffen. Prädisponierend sind v. a. eine Immunschwäche und Faktoren, die die physiologischen Schutzmechanismen beeinträchtigen, z. B. feuchtwarmes Klima, Mazerationen, übertriebene Kosmetik und Anwendung von Ohrmedikamenten, mechanische Manipulationen.

Entzündungen der Ohrmuschel

Ohrmuschelekzem: Das Ohrmuschelekzem ist eine auf die Dermis beschränkte Entzündung allergischer oder toxischer Genese. Näheres s. Dermatologie S. 6.2

Erysipel: Das Erysipel wird ausführlich im Kapitel Dermatologie (S. 686) besprochen. Am Ohr manifestiert es sich sowohl an der Ohrmuschel als auch am -läppchen mit flammender Rötung, Schwellung, Überwärmung und Schmerzen.

Perichondritis: Die Perichondritis ist eine **Entzündung der Knorpelhaut**, die sekundär infolge von Entzündungen oder Verletzungen an der Ohrmuschel oder nach einem infizierten Othämatom entsteht. Meist liegt eine bakterielle Infektion mit Pseudomonas aeruginosa vor. Klinisch bestehen starke Schmerzen. Die **Ohrmuschel** ist **rot geschwollen**, stark **druckschmerzhaft** und ihre **Konturen sind verstrichen**. Im Gegensatz zum Erysipel ist das Ohrläppchen ausgespart. Komplikationen wie Knorpeldestruktionen und Drucknekrosen treten bei mangelnder Behandlung auf. Therapeutisch im Vordergrund stehen die Reinigung des äußeren Ohres und eine Antibiotikatherapie mit Gyrasehemmern. Bei Einschmelzung ist eine operative Therapie notwendig.

Herpes zoster oticus (Ramsay-Hunt-Syndrom, Gürtelrose): Entzündung der Ohrmuschel, der benachbarten Haut und des Gehörgangs infolge Reaktivierung des Varizella-zoster-Virus. Die Patienten klagen anfangs über einseitige brennende Ohrenschmerzen und weisen kurz darauf die typischen Hauteffloreszenzen auf. Sind die Hirnnerven VII und VIII ebenso beteiligt, bestehen eine periphere Fazialisparese (s. Neurologie S. 941, Hörverlust, Schwindel, Nystagmus und Gleichgewichtsstörungen. Komplikationen sind eine bakterielle Superinfektion, intrakranielle Ausbreitung mit Meningoenzephalitis sowie eine Postzosterneuralgie. Für Ausführliches, insbesondere auch zu Diagnostik und Therapie s. Infektionserkrankungen S. A 529.

Entzündungen des äußeren Gehörgangs

Otitis externa diffusa (Gehörgangsekzem)

Ätiopathogenese: Akute, oft bakterielle (Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Anaerobier), seltener virale oder mykotische Mischinfektion der bereits vorgeschädigten Gehörgangshaut. Begünstigend wirkt ein warmfeuchtes Klima.

Klinik:
- **Schmerzen:** Im Unterschied zu einer Mittelohrentzündung bestehen bei Affektionen des äußeren Gehörgangs ein Tragusdruckschmerz und Schmerzen beim Zug an der Ohrmuschel.
- **Juckreiz**: v. a. bei Gehörgangsmykose.

Weitere Symptome sind Krustenbildung, eitriger Ausfluss und eine Schallleitungsschwerhörigkeit bei Verlegung des Gehörgangs. Komplikationen sind eine Perichondritis, Erysipel und Abszess. Die Otomykose hat einen hartnäckigen Verlauf und zeigt häufig Rezidive.

Diagnostik: Neben dem **Tragusdruckschmerz** finden sich oft auch geschwollene Lymphknoten hinter dem Ohr. Aus dem äußeren Gehörgang kann – bei Infektion mit Anaerobiern – **fötider Ausfluss** kommen. Weitere **otoskopische** Befunde: Krustenbildung sowie trockene und schuppige Haut bei chronischem Ekzem. Typisch für eine Otomykose sind sowohl weißliche (wie Staubzucker) als auch grau bis grün-schwarze Beläge watteähnlicher Konsistenz. Die darunterliegende Gehörgangshaut ist geschwollen.

Therapie: Reinigung und Desinfektion des Gehörgangs und anschließende Lokalbehandlung mit Antibiotika bzw. Glukokortikoiden; bei einer Gehörgangsmykose lokale Antimykotika. Patienten mit Komplikationen oder Immunschwäche sollten (nach vorangegangener Erregerbestimmung) systemisch behandelt werden.

MERKE Ohrentropfen mit Steroiden und Antibiotika nicht länger als 2 Wochen anwenden → Gefahr der Sensibilisierung, Resistenzbildung und sekundären Pilzinfektion.

Otitis externa circumscripta (Ohrfurunkel)

Umschriebene, akute, bakterielle Entzündung des knorpeligen Gehörgangs, die ihren Ursprung in einer eitrigen Follikulitis hat (s. Dermatologie S. 687). Klinisch bestehen **stark klopfende Schmerzen**, insbesondere bei Druck auf den Tragus und Zug an der Ohrmuschel. Gelegentlich bestehen Schmerzen bei der Kieferbewegung; die **Lymphknoten** vor oder hinter der Ohrmuschel sind **geschwollen**. Selten sind Hörstörung oder Ausfluss. In der Otoskopie findet sich eine umschriebene schmerzhafte Schwellung des knorpeligen Gehörgangs, gelegentlich Eiter bzw. Detritus. Differenzialdiagnosen sind eine Mastoiditis, ein Fremdkörper, ein Gehörgangstumor oder eine Otitis externa maligna. Behandelt wird i. d. R. lokal mit alkoholhaltigen Streifen sowie Ohrentropfen (Antibiotika, Glukokortikoide) und bei Schmerzen NSAR.

Otitis externa necroticans (Otitis externa maligna)

DEFINITION Gefährliche Komplikation der Otitis externa, die fast ausschließlich bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus vorkommt und auf den Schädelknochen und Hirnnerven übergreift.

Ätiopathogenese und Klinik: Ursache ist eine Infektion mit Pseudomonas aeruginosa, die zu einer ulzerierenden Ostitis am Boden des Gehörgangs führt und auf Mittelohr, Mastoid und Schädelbasis (Osteomyelitis) übergreifen kann. Es bestehen starke Schmerzen und eine fötide Sekretion, eine Verschlechterung des Hörvermögens, im Verlauf auch Ausfälle der basalen Hirnnerven.

Diagnostik:
- Anamnese: langwierige Otitis externa
- Otoskopie mit Nachweis eines Ulkus, Granulationsgewebe und von fötidem Sekret
- Abstrichentnahme und Resistenzbestimmung
- CT/MRT zur Bestimmung des Ausmaßes der Knochendestruktion.

Therapie und Prognose: Lokales Débridement und Reinigung in regelmäßigen Abständen. Bei geringer Knochenbeteiligung kann zunächst eine 6-wöchige hochdosierte Antibiotikatherapie (Gyrasehemmer) gegen Pseudomonas erfolgen. Außerdem Behandlung des Diabetes mellitus. Bei erfolgloser konservativer Therapie oder ausgedehnten Befunden ist eine Resektion des betroffenen Knochens erforderlich. Hohe Letalität (ca. 50%) bei fortgeschrittener Erkrankung.

Otitis externa bullosa

Synonym: Grippeotitis

Ätiopathogenese: Eine Assoziation mit Grippeviren wird vermutet. Die Kapillaren der Gehörgangshaut und des Trommelfells werden toxisch geschädigt, wodurch sich hämorrhagische Epithelblasen ausbilden.

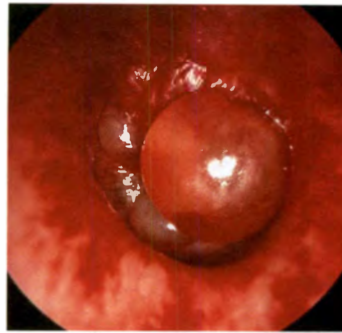


Abb. 7.5 **Otoskopie bei Grippeotitis.** [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Klinik: Plötzlicher, heftiger Ohrschmerz mit nachfolgender blutig tingierter Sekretion. Sowohl Schallleitungs- als auch Schallempfindungsschwerhörigkeit können auftreten. Häufig entwickelt sich im Verlauf eine Labyrinthitis, die mit einer Schallempfindungsschwerhörigkeit und Schwindel verbunden ist.

Diagnostik: Die Otoskopie zeigt seröse bis blutige Epithelbläschen an den knöchernen Gehörgangsabschnitten und auf dem Trommelfell (**Abb. 7.5**).

Therapie: Schmerzen werden mit lokalanästhetischen Ohrtropfen und NSAR behandelt. Bei V. a. eine begleitende bakterielle Infektion erfolgt eine systemische Antibiotikagabe. PHARMA

7.6.4 Verletzungen des äußeren Ohres

Die Verletzungen betreffen die Ohrmuschel und/oder den äußeren Gehörgang. Man unterscheidet zwischen Stich-, Biss-, Schnittverletzungen, Quetschungen, thermischen Verletzungen (Verbrennungen und Erfrierungen) oder Abrissen von Ohrteilen oder der gesamten Ohrmuschel. Bei allen Verletzungen sollte eine Otoskopie durchgeführt werden, um Trommelfellverletzungen auszuschließen.

Bei Abrissen von Ohranteilen, allen Verletzungen mit Knorpelbeteiligung sowie einem Othämatom besteht die Indikation zur **Operation**. Zur Behandlung von Erfrierungen und Verbrennungen s. Notfallmedizin S. 41 bzw. S. 39, zu Bissverletzungen s. Notfallmedizin S. 44. Zur chirurgischen Wundversorgung s. Chirurgie S. 89. Aufgrund der guten Durchblutung sind chirurgische Wiederverschlüsse am Ohr erfolgversprechend und sollten stets angestrebt werden.

Othämatom und Otserom

Synonym: Boxerohr

DEFINITION Ansammlung von Blut (Othämatom) oder seröser Flüssigkeit (Otserom) zwischen Perichondrium und Ohrmuschelknorpel.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind in erster Linie Trauma mit stumpfen und tangentialen Scherkräften (Ringen,



Abb. 7.6 Othämatom. [aus Behrbohm/Kaschke, Nawka, Kurzlehrbuch HNO, Thieme, 2009]

Faustschläge beim Boxen, seitlicher Sturz auf den Kopf) sowie langes Liegen auf der umgeklappten Ohrmuschel.

Klinik: Klinisch imponiert eine schmerzlose oder nur gering schmerzhafte fluktuierende Schwellung, die z.T. rötlich-blau verfärbt ist (**Abb. 7.6**). Eventuell finden sich Begleitverletzungen von Gehörgang, Mittelohr, Schläfenbein oder Kiefergelenk. Durch eine sekundäre Infektion kann es über eine Perichondritis zu irreversiblen Ohrmuscheldeformationen („Blumenkohlohr") kommen. In der Anamnese findet sich häufig ein schmerzhaftes Traumaereignis.

Therapie: Falls möglich frühzeitige Punktion mit Aspiration. Später: retroaurikuläre Inzision mit Anlage eines Knorpelfensters und vollständiger Hämatomausräumung, Perichondriumrefixierung und modellierter Kompressionsverband (mit Ölwatte). Antibiotikagabe bei bakterieller Superinfektion.

7.6.5 Tumoren

Während Tumoren der Ohrmuschel relativ frühzeitig erkannt werden, bleiben Tumoren des äußeren Gehörgangs meist lange unbemerkt. Prinzipiell sollte jede exulzerierende oder granulierende Veränderung, die nicht abheilt, histologisch untersucht werden.

Häufige gutartige Tumoren sind das Keratoakanthom (s. Dermatologie S. 707), die Verruca seborrhoica (s. Dermatologie S. 703) oder das Atherom (s. Dermatologie S. 702), seltener sind z.B. Lipome, Histiozytome oder Chondrome. **Gehörgangsexostosen** sind echte Osteome (s. Orthopädie S. 228). Otoskopisch fallen weißliche druckdolente Erhebungen auf, die den Gehörgang stenosieren. Sie können zur rezidivierenden Otitis externa und bei hochgradigen Stenosen zur Schallleitungsschwerhörigkeit führen.

Die am äußeren Ohr auftretenden Präkanzerosen und malignen Tumoren sind allesamt Hauttumoren und werden daher im Kapitel Dermatologie besprochen.

7.7 Mittelohr

PATHO

Ursächlich für viele Erkrankungen des Mittelohrs sind im Wesentlichen 2 pathogenetische Mechanismen: zum einen eine **gestörte Tubenventilation** und zum anderen eine **Entzündung**. Beide Veränderungen beeinflussen sich gegenseitig: beispielsweise verursacht eine chronische Belüftungsstörung eine Entzündung der Schleimhaut, wodurch gleichzeitig auch wieder die Tubenbelüftung behindert wird.

7.7.1 Funktionsstörung der Tuba auditiva

Tubenventilationsstörung

Synonym: Tubenmittelohrkatarrh

Epidemiologie: häufigste Ohrenerkrankung beim Kind.

Ätiologie:

PATHO

Die Tube wird durch regelmäßiges Schlucken und Bewegungen des Unterkiefers belüftet, sodass ein Druckausgleich zwischen dem Mittelohr und der Außenluft stattfindet. Ist die **Belüftung gestört**, entwickelt sich ein chronischer Unterdruck, der zur Retraktion des Trommelfells, einer geschwollenen Paukenschleimhaut und **Paukenerguss** führt. Anfangs handelt es sich um einen serösen Erguss (Serotympanum), der allerdings mit der Zeit immer zähflüssiger wird und nicht mehr abtransportiert werden kann (**Seromukotympanum**).

Ursächlich für eine gestörte Belüftung können Schleimhautschwellungen, ein rasch ansteigender Außendruck (z.B. beim Tauchen, im Flugzeug), eine mangelhafte Funktion des M. tensor veli palatini sowie Verlegungen von außen (z.B. Tumoren) sein.

Klinik: Bei einer **akuten Funktionsstörung** stehen leichte Ohrschmerzen, Schallleitungsschwerhörigkeit und ein tieffrequenter Tinnitus im Vordergrund. Die Patienten hören sich zudem selbst lauter sprechen (Autophonie) und spüren ein Flüssigkeitsgefühl im Ohr. Bei **Chronifizierung** verschwinden die Schmerzen, Schwerhörigkeit und Tinnitus nehmen zu. Bei Kindern mit chronischem Seromukotympanum in beiden Ohren ist die Sprachentwicklung gestört.

Diagnostik: Otoskopisch (**Abb. 7.7**) erkennt man ein **mattes, retrahiertes Trommelfell**. Im Akutstadium lassen sich außerdem Flüssigkeitsblasen nachweisen. Mit zunehmender Ergussdauer atrophiert das Trommelfell und es bilden sich narbige Verwachsungen aus. Im Tympanogramm zeigt sich eine **flache Unterdruckkurve**.

Therapie: Die akute Form wird konservativ, die chronische oft operativ behandelt:
- abschwellende Nasentropfen, Valsalva-Manöver, Antibiotika bei bakterieller Infektion, Antihistaminika bei allergischer Genese
- Behandlung der Ursache bei chronischem Verlauf (z.B. Adenotomie)
- Parazentese und Paukendrainage
- ggf. Tympanoplastik und Lösen der Verwachsungen.

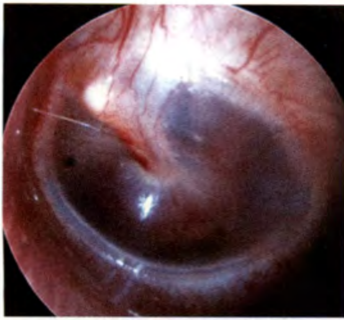


Abb. 7.7 **Seromukotympanum links.** [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Syndrom der klaffenden Tube

DEFINITION Persistierende, offene Verbindung zwischen Nasen-Rachen-Raum und der Paukenhöhle des Mittelohres.

Epidemiologie und Ätiologie: Ursächlich ist eine Abnahme der Fett- und Bindegewebsanteile im Bereich um die Tube, z. B. infolge einer starken Gewichtsreduktion (z. B. bei Kachexie, Anorexie, Depression, aber auch bei Strahlentherapie), Exsikkose, bei reduziertem Venendruck oder veränderten anatomischen Verhältnissen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Klinik: Druckgefühl im Ohr, unspezifische Hörbeschwerden, Autophonie und gelegentlich rauschender Tinnitus. Eine Schwerhörigkeit besteht nicht. Die Beschwerden bessern sich oft im Liegen bzw. bei Kopftieflage (erhöhter venöser Druck).

Diagnostik: Beurteilung des Tubenostiums mittels Nasenendoskopie. Otoskopisch kann eine atemsynchrone Trommelfellbewegung auffallen.

Therapie: Behandlung der Ursachen: z. B. Gewichtszunahme, Zufuhr von Flüssigkeit. Bestehen anhaltende und unangenehme/beeinträchtigende Symptome, kann eine Kollageninjektion am Tubeneingang hilfreich sein. Damit versucht man, das Gewebe um das Tubenostium zu vermehren. Allerdings besteht die Gefahr einer verminderten Belüftung des Mittelohres mit Anfälligkeit für eine sekretorische Otitis media.

7.7.2 Entzündungen

Myringitis

DEFINITION Entzündung des Trommelfells.

Man unterscheidet folgende Formen:

- **Externamyringitis**: Das Trommelfell reagiert mit bei einer Otitis externa.
- **Grippeotitis** (S. 783): hämorrhagische Entzündung mit akutem Beginn und heftigen Schmerzen im Rahmen einer Infektion mit Influenzaviren. Das Trommelfell ist stark gerötet und zeigt Blutblasen. Außerdem kann ein seröser Paukenerguss auftreten. Dadurch kann es zu einer frühzeitigen Labyrinthreizung kommen.

Otitis media acuta

DEFINITION Akute Entzündung des Mittelohres.

Epidemiologie: sehr häufig bei **Säuglingen** und **Kleinkindern**.

Ätiologie: Virale oder bakterielle Infektion, die i. d. R. über die Tuba auditiva aufsteigt. Virale Erreger sind Rhino-, (Para-)Influenza- oder Adenoviren, häufige Bakterien Streptococcus pneumoniae oder Hämophilus influenzae. Die viralen Erkrankungen verlaufen milder (**Otitis media catarrhalis**) als die bakteriellen (**Otitis media purulenta**).

Risikofaktoren sind: Otitis media in der Anamnese, seröse Otitis media chronica, Tubenventilationsstörungen, Rauchen (im Elternhaus), hyperplastische Adenoide, Infektionen der oberen Luftwege. Stillen wirkt protektiv.

Klinik: Akuter Beginn mit Fieber und Allgemeinsymptomatik; außerdem heftige, pulsierende **Ohrenschmerzen** und Hörstörungen. Eine Otorrhö tritt bei perforiertem Trommelfell auf, die Schmerzen lassen dann nach. Bei Säuglingen sind Reizbarkeit und gastrointestinale Beschwerden (Erbrechen, Durchfall) vorrangig. Kinder fassen sich oft ans Ohr und reiben daran.

Komplikationen sind insgesamt selten. Am häufigsten ist die **Mastoiditis**. In 10 % d.F. rezidiviert die akute Otitis media. Näheres auf S. 786.

Diagnostik: In der **Otoskopie** zeigt sich eine Trommelfellentzündung mit vorgewölbtem, trübem Trommelfell mit geröteter, verdickter Schleimhaut (**Abb. 7.8**). Das Mastoid kann druckdolent sein. Aufgrund der durch Sekret bestehenden Druckverhältnisse soll auf das Valsalva-Manöver verzichtet werden, um keine Trommelfellperforation oder eine Keimversprengung zu provozieren. Die Hörprüfung zeigt eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Im **Stimmgabelversuch nach Weber** wird die Vibration im **erkrankten Ohr lauter** empfunden. Wechselt die Empfindung hin zum gesunden Ohr, kann dies auf eine beginnende Schallempfindungsschwerhörigkeit und somit auf eine komplikationsbedingte **Labyrinthitis** (S. 791) hinweisen. Bei

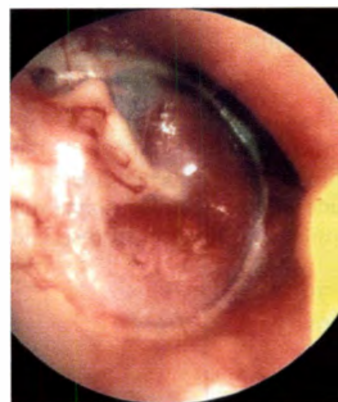


Abb. 7.8 **Akute Otitis media.** Das Trommelfell ist deutlich gerötet und nach hinten vorgewölbt. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

spontaner Trommelfellperforation außerdem mikrobiologische Untersuchung.

Therapie: Die Behandlung erfolgt **symptomatisch** mit Paracetamol oder NSAR. Unterstützend können abschwellende Nasentropfen und -spülungen sein. Diese fördern über eine freie Nasenatmung die Drainagefunktion der Tube. Bei V. a. eine bakterielle Infektion ist eine systemische Antibiotikatherapie gerechtfertigt (Amoxicillin, Cephalosporine, Makrolide); eine Lokalbehandlung ist ineffektiv. Eine sofortige Antibiose sollte bei Trommelfellperforation, schwerem Krankheitsbild oder kleinen Kindern durchgeführt werden. Zusätzlich Bettruhe.

Komplikationen der akuten Otitis media

Mastoiditis

DEFINITION Bakterielle Entzündung von Schleimhaut und Knochen des Mastoids mit eitriger Einschmelzung, oft etwa 2–4 Wochen nach einer akuten Mittelohrentzündung.

Sie tritt gehäuft bei Kindern auf. Verantwortlich für die Ausprägung ist eine gute Pneumatisation (dann auch Ausbreitung in Felsenbein oder Jochbogen möglich), schlechter Sekretabfluss, schlechte Abwehrlage und hohe Virulenz.

Charakteristisch für eine Mastoiditis sind eine **druckschmerzhafte**, rote und teigige **Schwellung hinter dem Ohr** sowie eine **Otorrhö**. Die Beschwerden der akuten Mittelohrentzündung nehmen wieder zu. Das Differenzialblutbild zeigt eine Leukozytose mit Linksverschiebung, CRP und BSG sind erhöht. Gesichert wird die Diagnose mittels CT, welches Verschattungen und Arrosionen zeigt. Bei Säuglingen kann eine Mastoiditis auch okkult mit reduziertem Allgemeinzustand und Appetitlosigkeit verlaufen.

Die eitrige Einschmelzung kann an verschiedenen, typischen Stellen durchbrechen und die Mastoiditis somit selbst wieder zu **Komplikationen** führen (**Abb. 7.9**):

- **Bezold-Mastoiditis**: Durchbruch in den M. sternocleidomastoideus, Schmerzen und Schiefhals
- **subperiostaler Abszess**: Der Abszess bricht durch die Mastoidoberfläche. Das Ohr steht nach vorn ab.

Jede Mastoiditis sollte operiert werden (**Mastoidektomie**), begleitend ist eine i. v.-Antibiose angezeigt.

Weitere Komplikationen

- **Zygomatizitis:** Durchbruch in den Jochbogen mit Schwellung vor dem Ohr und geschwollenen Lidern
- **Petroapizitis:** Durchbruch in der Pyramidenspitze mit Gradenigo-Syndrom (ipsilaterale Abduzensparese und Trigeminusneuralgie)
- diffuse **Labyrinthitis:** S. 791
- **Sinusthrombose**: s. Neurologie S. 928
- **Meningitis:** s. Neurologie S. 916
- **Hirnabszess:** s. Neurologie S. 917
- **Hirnnervenausfälle:** am häufigsten **Fazialisparese** (s. Neurologie S. 941).

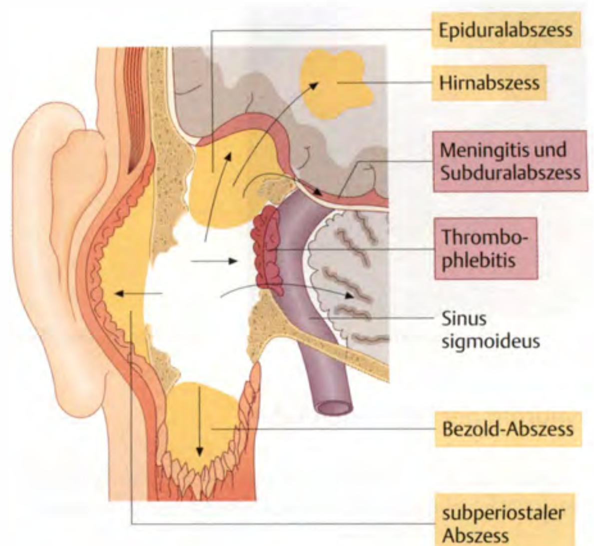


Abb. 7.9 **Komplikationen einer Mastoiditis.** [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

Otitis media chronica

DEFINITION Chronische Entzündung des Mittelohres mit begleitender Trommelfellperforation.

Einteilung: Man unterscheidet 2 Formen der chronischen Mittelohrentzündung:

- chronische **mesotympanale** Otitis media (chronische Schleimhauteiterung)
- chronische **epitympanale** Otitis media (chronische Knocheneiterung).

Entscheidend ist der Ort der **Trommelfellperforation**. Bei der chronisch-mesotympanalen Otitis media liegt er **zentral**, d. h. Anulus fibrosus und Shrapnell-Membran sind intakt – ganz im Gegensatz zur **randständigen** Perforation. Diese tritt bei der chronischen epitympanalen Form auf. Die Perforation liegt im hinteren, oberen Trommelfellbereich auf der Pars tensa oder im Bereich der Pars flaccida.

Ätiologie: Zu den Faktoren, die eine chronische Mittelohrentzündung fördern, zählen:

- chronische Tubenventilationsstörungen
- rezidivierende Infekte
- fehlende Pneumatisation des Mastoids
- Trommelfelldefekt bei einer akuten Otitis media oder nach Traumen
- primäre Cholesteatombildung
- schlechte Abwehrlage
- hohe Virulenz der Erreger.

Chronische mesotympanale Otitis media

DEFINITION Es handelt sich um eine auf die **Schleimhaut begrenzte** chronische Entzündung mit persistierender Trommelfellperforation.



Abb. 7.10 **Zentraler, chronischer Trommelfelldefekt.** [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

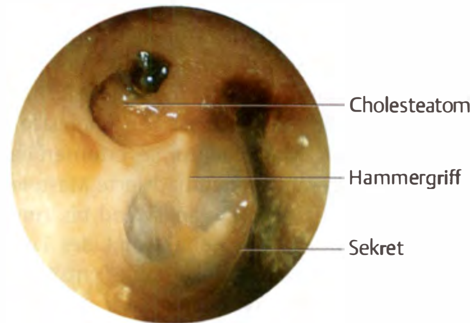


Abb. 7.11 **Flaccidacholesteatom.** [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

Die Erkrankung kann entweder **trocken** (keine Schmerzen, keine Sekretion) oder **nässend** sein. Dann entleert sich aus dem Ohr meist intermittierend ein schleimiges und eitriges Sekret, das bei einer Infektion mit Anaerobiern oder Pseudomonas aeruginosa zugleich fötide riecht. Die Patienten leiden unterschiedlich stark an einer Schallleitungsschwerhörigkeit, bei akuter Infektion bestehen Schmerzen. Das Trommelfell zeigt in der Otoskopie einen **zentralen Defekt** mit einem **epithelialisierten Rand** (**Abb. 7.10**), außerdem können Zeichen eines chronischen Mittelohrprozesses (Atrophie, Retraktion) vorhanden sein. Außerdem Schallleitungsschwerhörigkeit in der Audiometrie, hörbares Geräusch bei Valsalva-Manöver und fehlende Pneumatisation im Felsenbein-CT.

Differenzialdiagnostisch sollte an ein Cholesteatom oder spezifische Entzündungen wie einen Morbus Wegener oder eine Tuberkulose gedacht werden. Bei Letzterer liegen meist mehrfache Perforationen im Trommelfell vor.

Die Therapie besteht aus einer **Lokalbehandlung** mit Reinigung, Trocknung, bei akut eitriger Infektion antibiotischen Ohrentropfen, konsequentem Gehörgangsschutz und dem operativen Wiederverschluss des Trommelfells (Tympanoplastik).

Chronische epitympanale Otitis media (Cholesteatom)

DEFINITION Entzündung von Schleimhaut und Knochen mit fortschreitender Zerstörung des Knochens (chronische Knocheneiterung).

Betroffen sind das Mittelohr, das Mastoid und die Schädelbasis. Gleichzeitig liegt oft zusätzlich eine Infektion mit Otorrhö vor (nässende Form).

Ätiopathogenese: Ein Cholesteatom kann angeboren (sehr selten) oder erworben sein. **Erworbene Cholesteatome** entwickeln sich infolge einer chronischen **Tubenfunktionsstörung**. Durch den so entstehenden Unterdruck in der Paukenhöhle bildet sich eine Retraktionstasche aus, in denen sich mit der Zeit abgeschilferte Epithelzellmassen aus verhornendem Plattenepithel ansammeln. Da sich dieser Detritus nicht in den Gehörgang entleeren kann, vergrößert sich die Retraktionstasche zunehmend, sodass das Gewebe Kontakt zur Mittelohrschleimhaut erhält. Dadurch werden zusätzliche Entzündungsprozesse in Gang gesetzt, wobei die Epithelmatrix des Cholesteatoms aktiv vorwächst und den angrenzenden Knochen osteoklastisch zerstört. Zusätzlich können sich Bakterien wie Pseudomonas aeruginosa, Proteus oder Staphylokokken im Detritus ansiedeln und das Cholesteatom infizieren. Abhängig von der Lokalisation unterscheidet man 2 Formen des erworbenen Cholesteatoms:

- Das **primär erworbene Cholesteatom** (**Flaccidacholesteatom, Abb. 7.11**) tritt am häufigsten auf. Es entsteht in der Pars flaccida und führt dort im Bereich der Schrapnell-Membran zur Trommelfellperforation.
- Das **sekundär erworbene Cholesteatom** (**Tensacholesteatom**) entsteht im Unterschied zum primären aus einer bestehenden Trommelfellperforation im Bereich der Pars tensa oder auch aus einer Retraktion.

Beim **angeborenen Cholesteatom** ist das Trommelfell zumeist intakt. Ursächlich für die Überreste von Plattenepithel im Mittelohr ist eine embryonale Keimversprengung (sog. „echtes Cholesteatom", Epidermoidzyste).

Klinik und Komplikationen: Klinisch bestehen ein Druckgefühl im Ohr sowie Otorrhö und Schmerzen bei der nässenden Form. Da ein Cholesteatom praktisch immer zu Komplikationen führt, sollte es immer so früh wie möglich diagnostiziert werden. Möglich sind:

- Schallleitungsschwerhörigkeit bei Zerstörung der Gehörknöchelchen
- Labyrinthitis und Labyrinthfistel mit Fistelsymptom (!)
- Fazialisparese
- Meningitis, Hirnabszess
- Sinusvenenthrombose.

Diagnostik:

- Inspektion: Otorrhö
- Otoskopie: randständiger Trommelfelldefekt, weiße Epithelschuppen, evtl. Knochenarrosion
- Prüfung der Tubenfunktion
- Suche nach Komplikationen: Hörprüfung, Fazialisfunktion, Prüfung eines Fistelsymptoms (S. 779)
- Dünnschicht-CT: Beurteilung des Ausmaßes der Destruktion.

Therapie: Jedes Cholesteatom sollte operiert werden. Ziel der Operation ist die Entfernung des Cholesteatoms und die Verbesserung des Gehörs mittels Tympanoplastik. Das operative Vorgehen richtet sich dabei nach der Ausbreitung des Cholesteatoms und ist sehr variabel (z. B. Antrektomie, Mastoidektomie). Bei sehr großen Cholesteatomen kann eine **radikale Mastoidektomie** erforderlich werden. Dabei wird das gesamte pneumatisierte Mastoid unter Mitnahme der hinteren Gehörgangswand bis zum knöchernen Fazialiskanal und der Seitenwand des Epitympanons entfernt, sodass eine „Radikalhöhle" entsteht.

Im Anschluss erfolgt eine **Tympanoplastik**, um die Schallleitungskette im Mittelohr wiederherzustellen.

Tympanoplastik: Ziel des Eingriffs ist es, Paukenhöhle und Gehörgang gegeneinander wieder zu verschließen. Heutzutage werden hierzu in der Klinik v. a. folgende Techniken angestrebt:
- **Myringoplastik**, zum Verschluss des Trommelfelldefekts: Dabei rekonstruiert man das Trommelfell mit einem freien Transplantat (z. B. Temporalisfaszie, Knorpelscheibe).
- **Ossikuloplastik**, zur Rekonstruktion der Schallleitungskette: Die Art des Eingriffs hängt insbesondere davon ab, ob der Stapes intakt ist oder nicht. Ist er gänzlich intakt, legt man zwischen seinem Köpfchen und dem Trommelfell eine künstliche Prothese ein. Ist nur mehr die Fußplatte intakt, kann zwischen Trommelfell und Fußplatte eine Prothese eingesetzt werden.

7.7.3 Otosklerose

Synonym: Otospongiose

DEFINITION Von der knöchernen Labyrinthkapsel ausgehende Erkrankung mit herdförmigen Knochenumbauprozessen, die zur Unterbrechung der Schallleitungskette und damit zu Schallleitungsschwerhörigkeit führt.

Epidemiologie: Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 2. und 5. Lebensjahrzehnt.

Ätiopathogenese: unklar. Wahrscheinlich genetische Disposition mit zusätzlichen Einflussfaktoren, wie z. B. hormonelle Umstellungen (Schwangerschaft), persistierende Masernviren oder anatomische Gegebenheiten (z. B. fehlende Blutgefäße der Labyrinthkapsel).

PATHO

Zunächst wird die enchondrale Schicht der Labyrinthkapsel – insbesondere im Bereich des ovalen Fensters – osteoklastisch resorbiert und der Knochen umgebaut. Anschließend werden die resorbierten Stellen durch fibrillenarmes Bindegewebe ersetzt, wodurch es zur Sklerosierung und damit langsam progredient zur Fixierung der Steigbügelplatte (**Stapesfixation**) kommt.

Klinik: Es besteht eine schleichend **progrediente Schallleitungsschwerhörigkeit**. In etwa 30 % d.F. tritt die Otosklerose beidseitig auf. Eventuell besteht ein (inkonstanter) **Tinnitus**. Typisch ist auch eine schubartige Verschlechterung während der Schwangerschaft.

Komplikationen: Weiten sich otosklerotische Veränderungen auch auf die Labyrinthkapsel aus (Kapselsklerose), kann es zur kochleären Schwerhörigkeit bis hin zur Ertaubung kommen.

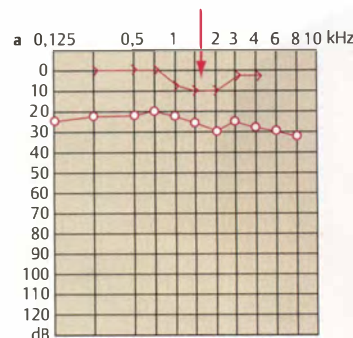


Abb. 7.12 **Tonaudiogramm bei Otosklerose.** Schallleitungsschwerhörigkeit und Carhart-Senke (Pfeil). [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Diagnostik: Die Otoskopie ist unauffällig. Der Hörprüfung liegt entweder eine reine Schallleitungs- oder (öfter) eine kombinierte Schwerhörigkeit vor. In der Tonaudiometrie zeigt die Knochenleitung typischerweise eine wannenförmige Einsenkung bei etwa 2 kHz (**Carhart-Senke**, **Abb. 7.12**). Der Stapesreflex ist am betroffenen Ohr ausgefallen, die Druckverhältnisse im Mittelohr sind normal.

Differenzialdiagnosen: Andere Ursachen einer Schallleitungsschwerhörigkeit bei intaktem Trommelfell müssen ausgeschlossen werden, z. B. Hammerkopffixation, Fehlbildungen, Luxation der Gehörknöchelchen, aseptische Nekrose von Ambossfortsatz oder Tympanosklerose. Eine Stapesfixation kann sich auch im Rahmen anderer Knochenerkrankungen, wie bei Morbus Paget, finden.

Therapie: Meist wird der fixierte Stapes operativ durch eine Prothese ersetzt, damit die akustischen Schwingungen wieder auf das Innenohr übertragen werden können (**Stapedotomie**). Etwa 90 % der Patienten erfahren hierdurch eine Besserung oder Beseitigung der Schallleitungsschwerhörigkeit. Gegebenenfalls erfolgt auch eine Versorgung mit einem Hörgerät.

7.7.4 Tumoren

Tumoren im Mittelohr sind selten und werden oft lange als Otitis media verkannt und fehlbehandelt. Oft bestehen unspezifische entzündliche Symptome.

Am häufigsten ist das **Paragangliom** (Glomustumor), eine gutartige, gefäßreiche Geschwulst des Glomus caroticum, das mit einem pulssynchronen Tinnitus einhergehen kann. Zunächst besteht eine Schallleitungs-, bei Labyrinthbeteiligung eine Schallempfindungsschwerhörigkeit. Bei entsprechender Ausdehnung könnnen die kaudalen Hirnnerven Funktionsausfälle zeigen. Otoskopisch erkennt man den bläulich-roten Tumor durch das Trommelfell hindurch. Bildgebende Methode der Wahl ist die DSA. Der Tumor sollte frühzeitig embolisiert und anschließend operiert werden. Keine Biopsieentnahme → hohe Blutungsneigung aufgrund der starken Vaskularisation.

Das **Plattenepithelkarzinom** des Mittelohrs ist sehr selten. Bei hartnäckigen und atypischen Beschwerden

einer chronischen Mittelohrentzündung (starke und zunehmende Schmerzen, häufig blutige Otorrhö) sollte jedoch daran gedacht und eine Probeexzision durchgeführt werden.

7.7.5 Trommelfellverletzungen

Ätiopathogenese: Man unterscheidet indirekte (häufiger) und direkte Trommelfellverletzungen:

- **indirekte Trommelfellverletzungen:** plötzliche starke Änderung des Luftdrucks (**Barotrauma**) z. B. durch Ohrfeigen, zu schnelles Ab- oder Auftauchen, Fliegen oder Explosionen (Knalltrauma)
- **direkte Trommelfellverletzungen:** Perforations- oder Stichverletzungen durch Äste, Wattestäbchen, unsachgemäße Instrumente (meist in Eigenmanipulation), Verletzung beim Schweißen durch glühende Metallteile (sog. Schweißperlenverletzung), Verätzungen.

Bei Verletzungen des Mittelohres können die angrenzende Gehörknöchelkette (Luxation, Frakturen) und/oder die Paukenhöhlenschleimhaut geschädigt werden, aber auch das Innenohr, die laterale Schädelbasis und der N. facialis mitbetroffen sein.

Im Wesentlichen ist die Trommelfellzerreißung abhängig von der Geschwindigkeit und Dauer der Druckänderung: Je schneller und größer die Druckänderung ist, desto wahrscheinlicher ist ein Einriss. Dabei stellen atrophe Narben eine Prädilektionsstelle dar.

Klinik: Leitsymptome sind ein plötzlich eintretender kurzer, aber starker Schmerz, Taubheitsgefühl, Schallleitungsschwerhörigkeit und Blutung aus dem Gehörgang. Reißt eine alte Narbe ein, besteht meist nur ein Hörverlust.

Komplikationen: Auftreten von Mittelohrentzündungen, Schädigung der Gehörknöchelchen, Schädigung des ovalen Fensters mit Innenohrbeteiligung (Gefahr von Meningitis und Labyrinthitis). Bei Beteiligung des Innenohrs kommt es zu vestibulären Störungen wie Schwindel oder Übelkeit.

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der typischen Anamnese und des Otoskopiebefundes gestellt. Einrisse finden sich dabei häufig in den unteren Quadranten und im Bereich von Trommelfellnarben. In jedem Fall muss eine Hörprüfung erfolgen. Bei isolierter Trommelfellschädigung ist die Schallleitungsschwerhörigkeit meist nur leicht ausgeprägt (ca. 10–20 dB).

Therapie: Isolierte Trommelfellverletzungen heilen häufig von selbst folgenlos aus. Ansonsten kann die Perforation in Lokalanästhesie gedeckt werden. Hierfür werden zuerst die umgeschlagenen Trommelfellränder reponiert und anschließend ein Streifen Silikonfolie eingesetzt.

MERKE Wasser, Seifen und Ohrentropfen dürfen bei perforiertem Trommelfell nicht ins Ohr gelangen!



Abb. 7.13 **Barotrauma.** Hämorrhagischer Erguss links. [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Barotrauma

Ein Barotrauma entsteht durch mangelnden Druckausgleich über die Tuba auditiva im Mittelohr bei raschen Luftdruckänderungen, typischerweise bei **zu schnellem Ab- oder Auftauchen** sowie bei Flugzeuglandungen. Folge ist eine traumatische Schädigung von Trommelfell und Mittelohr.

Durch den zunehmenden Unterdruck retrahiert sich das **Trommelfell**, bis es schließlich **rupturiert**. Klinisch bestehen starke, oft stechende **Schmerzen**, ein **Tinnitus** sowie eine **Schallleitungsschwerhörigkeit**. Wenn die runde Fenstermembran rupturiert, kommt es zur Beteiligung des Innenohrs mit kombinierter Schwerhörigkeit, Schwindel und Nystagmus. Auch kaltes Wasser, das bei perforiertem Trommelfell in das Mittelohr eindringt, kann das Gleichgewichtsorgan reizen.

In der **Otoskopie** ist das Trommelfell gerötet und retrahiert. Bevor das Trommelfell rupturiert, entwickeln sich zusätzlich ein Paukenerguss oder Hämatotympanum (**Abb. 7.13**). Die Tubendurchgängigkeit ist vermindert. In der Tonaudiometrie lassen sich eine Schallleitungs- oder kombinierte Schwerhörigkeit nachweisen.

Die **Therapie** besteht bei milder Symptomatik in der Gabe von abschwellenden Nasentropfen, NSAR oder Antibiotika zur Behandlung eines evtl. Begleitinfekts. Bei Innenohrbeteiligung kann eine rheologische Therapie (z. B. HAES) verfolgt werden. Eine Parazentese wird bei Erguss, persistierendem Unterdruck oder starken Schmerzen durchgeführt, die Tympanotomie bei Ruptur eines Schneckenfensters.

Prophylaktische Maßnahmen sind:

- regelmäßiger Druckausgleich
- bei Infekten im HNO-Bereich nicht tauchen
- bei Disposition abschwellende Nasentropfen auf Flugreisen.

7.8 Innenohr und retrokochleäre Störungen

7.8.1 Leitsymptome

Leitsymptome des Innenohrs sind

- Schallempfindungsschwerhörigkeit (sensorineurale Schwerhörigkeit): Dabei liegt die Störung entweder im Innenohr selbst (kochleär) oder im Bereich des Hörnervs (retrokochleär). Näheres s. auch Leitsymptome S. C 110.
- Tinnitus: s. Leitsymptome S. C 111
- vestibuläre Störungen: S. 793.

7.8.2 Lärmschwerhörigkeit

Eine akute Lärm- bzw. Schallwellenbelastung schädigt die empfindlichen Haarzellen direkt mechanisch, bei Dauerbelastung treten außerdem metabolische Veränderungen mit einer Ischämie der Haarzellen hinzu. Art und Ausmaß der Schädigung sind durch Energiemenge und Einwirkdauer der akustischen Belastung bestimmt. Typisch für die Lärmschwerhörigkeit ist ein **Hochtonverlust** im Bereich von 4000 Hz (**c⁵-Senke, Abb. 7.14**) und ein **positives Recruitment** (S. 778). Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass die basalen Schneckenwindungen, in denen die Rezeptorzellen für die hohen Frequenzen lokalisiert sind, durch die Schalleinwirkung überlastet sind (→ alle Frequenzen durchlaufen die basalen Abschnitte).

Therapeutisch im Vordergund steht die **Vermeidung weiterer Lärmexpositionen** (Gehörschutz und vernünftiger Umgang privater Lärmaussetzung) und anderer innenohrschädigenden Einflüsse. Effektive Behandlungsmaßnahmen gibt es jedoch nicht. Im Akutfall sind Kortikosteroide und die Verbesserung der Mikrozirkulation, Oxygenierung und metabolischen Verhältnisse im Innenohr empfohlen. Die chronische Lärmschwerhörigkeit ist die häufigste Berufserkrankung.

Akutes akustisches Trauma (Knalltrauma): plötzliche, intensive Schalldruckwelle von **>140 dB** mit sehr **kurzer Druckspitze** (<3 ms) und konsekutiver direkter Schädigung der Haarzellen, die innerhalb von Millisekunden eintritt. Beispiele für eine solche Belastung sind Schüsse, Airbags, Knall- und Feuerwerkskörper. Es kommt zu einer häufig einseitigen Schwerhörigkeit mit Hochtonverlust im Frequenzbereich von 4000 Hz (**c⁵-Senke**) und zum **positiven Recruitment** (S. 778). Außerdem kann ein Tinnitus auftreten. Zunächst ist ein Knalltrauma **reversibel**.

Explosionstrauma: Druckwellenbelastung von **>140 dB** bei jedoch **längerer Schalldruckspitze** (>3 ms). Neben dem Hochtonverlust mit Tinnitus und positivem Recruitment kommt es außerdem zu Trommelfellzerreißungen mit Hämatotympanum, vestibulären Störungen und Schmerzen.

Akustischer Unfall: Ursächlich ist eine kurzzeitige Exposition gegenüber niedrigen Schallpegeln **<90 dB** bei einer gleichzeitigen von der Halswirbelsäule ausgehenden **Mangeldurchblutung des Ohres** (z. B. bei Arbeiten über Kopf mit Presslufthammer). Symptomatisch mit plötzlichem, einseitigem Hochtonverlust und Ohrenrauschen. Teilweise reversibel.

Akute Lärmschwerhörigkeit: Länger dauernde Belastung (Minuten bis Stunden) von Schalldruckpegel **>100 dB**. Beispiele sind: Handwerks- und Baumaschinen, Motorenlärm, Konzerte, Diskothek, mp3-Player. Durch die dauerhafte Belastung wird das Corti-Organ nicht nur mechanisch, sondern auch metabolisch (erhöhter O_2-Verbrauch → Ischämie) geschädigt. Klinisch imponieren eine plötzliche, häufig beidseitige Innenohrschwerhörigkeit im Hochtonbereich (**c⁵-Senke**), Taubheitsgefühl und Tinnitus. Die Schwerhörigkeit ist nur z.T. **reversibel** (TTS = temporary threshold shift), bei chronischer Belastung resultiert ein **dauerhafter** Schaden (PTS = permanent threshold shift).

Chronische Lärmschwerhörigkeit: Sie entwickelt sich bei einer mehrjährigen Exposition gegenüber Schalldruckpegeln **>85 dB**, meist über **mehr als 8 h pro Tag**. Besonders betroffen sind insbesondere Berufsgruppen, die in lauter Umgebung arbeiten (z. B. Flughafenarbeiter, Metallarbeiter, Orchestermusiker). Siehe auch Umweltmedizin und Toxikologie S. C 798.

Pathogenetisch kommt es durch die anhaltende Lärmeinwirkung zu einem erhöhten Energieverbrauch und damit zum **Sauerstoffmangel der Sinneszellen**. Vor allem die **äußeren Haarzellen**, die hohe Frequenzen zwischen 4000 und 6000 Hz detektieren, sind als erste vom Untergang betroffen (dauerhafte Schädigung, da sich die Haarzellen nicht mehr erneuern können). Die inneren Haarzellen für den Tieftonbereich sind widerstandsfähiger. Die Folgen sind:

- anfangs **beidseitiger Hörverlust im Hochtonbereich** im Bereich von 4000 Hz (typische **c⁵-Senke**)
- Tinnitus
- ausgeprägtes Recruitment (S. 778)
- eingeschränktes Richtungshören
- später Sozioakusis mit Hörverlusten in Gesprächen von größeren Gruppen (Diskriminationsverlust für Sprache).

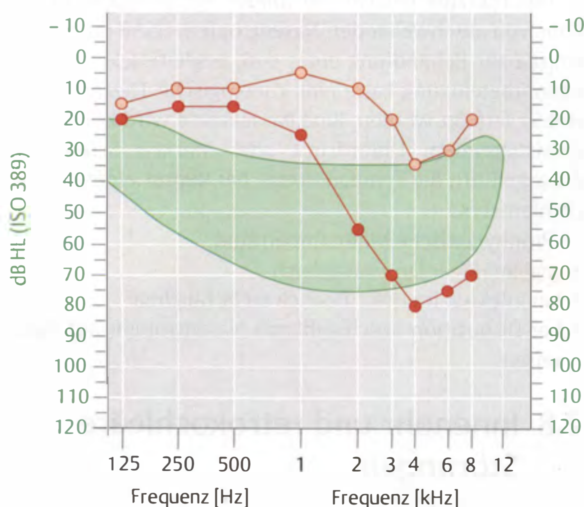


Abb. 7.14 Tonaudiogramm bei Lärmschwerhörigkeit.

Typische c⁵-Senke. Hellrot: akute Lärmschwerhörigkeit, rot: chronische Schwerhörigkeit. [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

7.8.3 Toxische Innenohrschäden

Ätiologie:
- **exogene Ursachen:**
  - **Medikamente**: Entscheidend ist neben der Konzentration in Endo- und Perilymphe auch die Fähigkeit zur Elimination der Substanzen. Ototoxische Medikamente sind: **Aminoglykoside** (Streptomycin, Gentamycin, Neomycin), Salizylate, Diuretika (Furosemid, Etacrynsäure), Zytostatika (Cisplatin, Cyclophosphamid), Alkaloide (Pilocarpin, Scopolamin), Chloroquin, Chinin.
  - **gewerbliche Stoffe:** z. B. Lösungsmittel (Aminobenzole, Nitrobenzolverbindungen), Schwermetalle und deren Verbindungen (Blei, Quecksilber, Arsen), Kohlenmonoxid, Schwefel- und Tetrachlorkohlenstoffe
  - **Suchtmittel:** Nikotin, Alkohol, Heroin, Kokain
- **endogene Ursachen:**
  - metabolische Störungen: Schilddrüsen-, Leber-, Nierenerkrankung
  - Infektionskrankheiten: Grippeotitis, Mumps, Meningitis, Zoster oticus, Borreliose.

Klinik: In der Regel symmetrische Schallempfindungsschwerhörigkeit (u. U. bis zur Taubheit), Tinnitus und vestibuläre Störungen (kein Nystagmus, da beidseitige Störung).

> MERKE Immer strenge Indikationsstellung bei ototoxischen Medikamenten.

7.8.4 Entzündungen des Innenohrs

Labyrinthitis

Ätiologie: Man unterscheidet 3 Formen der Labyrinthitis:
- **tympanogene Labyrinthitis:** Sie entsteht infolge Fortleitung einer Mittelohrentzündung über das runde oder ovale Fenster.
  - **akut-toxisch** (seröse Labyrinthitis): Das Labyrinth selbst ist nicht entzündet; Begleitentzündung durch freigesetzte Entzündungsmediatoren.
  - **akut-eitrig:** Bakterielle Infektion des Labyrinths, die fast immer zu einem hochgradigen irreversiblen Innenohrschaden führt. Komplikatorisch kann eine Meningitis entstehen.
  - **chronische** Labyrinthitis.
- **meningeale Labyrinthitis:** Übergreifen einer Meningitis auf das Labyrinth (z. B. über den Aquaeductus cochleae). Häufiger Erreger ist Streptococcus pneumoniae. Meist sind Säuglinge oder Kleinkinder betroffen. Unter Umständen kommt es zur völligen Taubheit und Labyrinthverkalkung.
- **hämatogene Labyrinthitis:** z. B. Mumps-, Masern- und CMV, Haemophilus influenzae, Lues, Borreliose.

Klinik: Schallempfindungsschwerhörigkeit (kochleäre Hörstörung), Tinnitus und vestibuläre Symptome.

> MERKE Vestibuläre Störungen im Rahmen einer Otitis media weisen auf eine Innenohrbeteiligung hin.

Diagnostik: Im Tonaudiogramm zeigt sich eine **Schallempfindungsstörung**. Außerdem: CT zum Ausschluss einer Labyrinthfistel, Lumbalpunktion bei V. a. Meningitis, Serologie bei unklarer Genese.

Therapie und Prognose:

Bei bakterieller Infektion erfolgt eine systemische Antibiose i. v. mit liquorgängigen Antibiotika. Zusätzlich Antivertiginosa und Bettruhe. Bei viraler Infektion evtl. Virustatika. PHARMA

Indikationen zur **chirurgischen** Intervention sind eine tympanogene Labyrinthitis bei Otitis media acuta (Entlastung mittels Paukendrainage und ggf. Mastoidektomie) sowie eine Labyrinthfistel (S. 795).

Herpes zoster oticus

Siehe S. 782.

7.8.5 Presbyakusis

Synonym: Altersschwerhörigkeit

> **DEFINITION** Beidseitige Einschränkung des Hörvermögens durch kochleär bedingte Schallempfindungsschwerhörigkeit bei Personen ab dem 5. Lebensjahrzehnt. Betroffen sind v. a. der Hochtonbereich und das Sprachverständnis.

Epidemiologie: Ca. 33 % der Erwachsenen über 65 Jahre weisen im Tonaudiogramm einen relevanten Hörverlust von durchschnittlich 35 dB auf.

Tritt eine symmetrische Innenohrschwerhörigkeit vor dem 50. Lebensjahr mit unbekannter Ursache auf, spricht man von einer chronisch-progedienten, idiopathischen Innenohrschwerhörigkeit.

Ätiologie: Ursächlich sind neben physiologischen Alterungsvorgängen (Degeneration neuronaler Zellen, gestörte Verarbeitung im Gehirn) auch der lebenslange Einfluss exogener Faktoren (z. B. Lärm, ototoxische Substanzen, Mittelohrerkrankungen). Außerdem dürfte eine genetische Disposition vorliegen.

Klinik: Der Hörverlust entwickelt sich **schleichend** und wird zumeist über lange Zeit nicht wahr genommen. Insbesondere die hohen Töne sind betroffen. Charakteristischerweise ist das **Sprachverständnis** der Patienten, insbesondere **bei Hintergrundgeräuschen, bereits frühzeitig eingeschränkt** (Cocktailpartyeffekt), was mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Zudem besteht häufig ein **Tinnitus**. Auch das Richtungshören nimmt ab.

Diagnostik:
- Otoskopie: o. B.
- Hörprüfung: Die Tonaudiometrie zeigt eine symmetrische sensorineurale Schwerhörigkeit mit Hochtonver-

lust, das Sprachaudiogramm ein gestörtes Sprachverständnis. Das Recruitment ist meist positiv.

- Impedanzaudiometrie: Die Widerstandsmessung des Trommelfells (zum Ausschluss von Mittelohrschädigungen) ist ebenfalls o. B.

Da in höherem Alter auch Degenerationen retrokochleärer Strukturen der zentralen Hörverarbeitung vorliegen können, kann – insbesondere bei seitenungleichem Hörvermögen – evtl. ergänzend auch eine Hirnstammaudiometrie durchgeführt werden.

Therapie: Es gibt keine spezifische Therapie. Entsprechend der Beeinträchtigung sollten die Patienten möglichst frühzeitig mit **Hörgeräten** versorgt werden.

7.8.6 Hörsturz

DEFINITION Akut auftretende, einseitige Innenohrschwerhörigkeit ohne erkennbare äußere Ursachen.

Ätiopathogenese: Als Ursache nimmt man insbesondere **Durchblutungsstörungen** an, die zu einer gestörten Mikrozirkulation im Innenohr führen. Dafür sind vorrangig Gefäßspasmen der A. labyrinthi oder eine gesteigerte Blutviskosität verantwortlich. Auch eine arterielle Hypotonie oder Vertebralisinsuffizienz können zum Hörsturz führen. Weitere Ursachen: endolymphatischer Hydrops, immunologische Prozesse, Labyrinthitis, Perilymphfistel, Labyrinthitis, Herpes zoster oticus, akustisches Trauma oder psychische Einflüsse. Bleibt die Ursache unbekannt (häufig), spricht man vom idiopathischen Hörsturz.

Klinik: Die Beschwerden treten **akut** oder **subakut** (innerhalb von Sekunden bis Stunden), und unterschiedlich stark auf. Unter Umständen kann es zur plötzlichen Ertaubung kommen. Diese tritt v. a. nach einer Ruptur des runden Fensters, oft nach körperlicher Belastung oder Barotrauma, auf. Auch der betroffene Frequenzverlust variiert individuell. Weitere Beschwerden sind ein Tinnitus, Druck- bzw. „Watte"-Gefühl im Ohr oder evtl. Schwindel.

Diagnostik: Notwendige Untersuchungen sind:

- Erhebung des HNO-Status
- Otoskopie (Normalbefund)
- Hörprüfung:
  - Stimmgabeltest nach Weber: Lateralisation ins gesunde Ohr
  - Tonschwellenaudiometrie: zum Nachweis der Schallempfindungsschwerhörigkeit
- Tympanometrie
- Vestibularisprüfung
- objektive Audiometrie (Hirnstammaudiometrie, otoakustische Emissionen).

Symptomatische Ursachen müssen ausgeschlossen werden, z. B. mittels Serologie (Borreliose, Herpes zoster oticus, Zytomegalie etc.), Blutdruckmessung, Dopplersonografie (vaskuläre Veränderungen), MRT (multiple Sklerose, Akustikusneurinom).

Diagnostische Tests, die das Gehör zusätzlich durch die entstehende Lärmbelastung schädigen können, sollten im Intervall durchgeführt werden. Hierzu zählen v. a. die Hirnstammaudiometrie, Stapediusreflexmessung und MRT.

Therapie: Es gibt keine allgemeinen Therapievorgaben. Es handelt sich um keinen Notfall. Bekannte Ursachen müssen entsprechend behandelt werden. Hilfreich kann außerdem eine rheologische Behandlung mit Hydroxyethylstärke sein (verbessert die Fließeigenschaften des Bluts). Weitere Maßnahmen: Kortikosteroide, antimikrobielle Therapie bei Infektionen (z. B. Cephalosporene der 3. Generation bei Borreliose) sowie operativer Eingriff bei V. a. Fensterruptur mit Tympanotomie und Abdeckung der Fenstermembran.

Prognose: Mit zunehmendem Hörverlust verschlechtert sich die Prognose. Bei der idiopathischen Form zeigt sich in mehr als 50 % eine therapieunabhängige, spontane Beschwerdebesserung bzw. Heilung.

7.8.7 Andere Innenohrschäden

Frühkindlich erworbene Schäden: Pränatal erworbene Schäden umfassen die Rötelnembryopathie (s. Pädiatrie S. 530) sowie Toxoplasmose oder Zytomegalie, die Einnahme ototoxischer Medikamente (z. B. Aminoglykoside) in der Schwangerschaft, ionisierende Strahlen sowie endokrine oder Stoffwechselerkrankungen der Mutter (z. B. gestörte Schilddrüsenfunktion, Diabetes mellitus). Ursachen **perinatal erworbener** Schäden sind eine intrauterine Asphyxie, ein Morbus haemolyticus neonatorum, eine Frühgeburt oder Infektionen. Viren wie Masern oder Mumps, eine chronische Mittelohrentzündung oder eine Meningitis können zur **postnatal erworbenen** Schwerhörigkeit führen.

Hereditäre Innenohrschwerhörigkeit: Sie kann im Rahmen verschiedener Fehlbildungs-Syndrome (z. B. Trisomie 21, Alport-Syndrom, CHARGE-Syndrom) auftreten oder nichtsyndromal bedingt sein, wobei dann nur das Gehör betroffen ist. In den meisten Fällen liegt ein autosomal-rezessiver Erbgang vor und die Schwerhörigkeit besteht von Geburt an. Bei der Hälfte der Betroffenen finden sich Mutationen im Connexin-26-Gen. Hereditäre Innenohrstörungen sind die häufigste Ursache einer kochleären Schwerhörigkeit.

Weitere:

- **Durchblutungsstörungen** treten v. a. im vertebrobasilären Stromgebiet auf. Vom akuten Labyrinthinfarkt ist meist ein Innenohr betroffen. Chronische Durchblutungsstörungen im Rahmen von Arteriosklerose, Hypertonie oder Diabetes mellitus führen ebenso zu einer gestörten Innenohrfunktion.
- **metabolische Störungen:** Mangel an Folsäure und Vitamin B_{12}, Hyperlipidämie und Urämie.
- **immunassoziierte Schädigung** des Innenohres: Der Hörverlust tritt meist beidseitig, aber in unterschiedlichem Ausmaß auf und verläuft rasch progredient. Beispiele sind:

- Cogan-Syndrom (obligat beidseits auftretender progredienter, kochleovestibulärer Funktionsausfall mit interstitieller Keratitis)
- Wegener-Granulomatose bzw. Vaskulitiden
- rezidivierende Polychondritis (Chondromalazie, Polychondritis atrophicans).

7.9 Vestibuläre Störungen

Vestibuläre Störungen können mit Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Stand- und Gangunsicherheiten und Nystagmus einhergehen. Zumeist ist die vestibuläre Störung eine Begleiterscheinung einer neurologischen Erkrankung.

7.9.1 Leitsymptome

Nystagmus

Die verschiedenen Nystagmusformen werden im Kapitel Neurologie (S. 938) besprochen.

Schwindel

Das Symptom Schwindel wird im Kapitel Leitsymptome (S. C125) behandelt. Schwindel kann sich „systematisiert" als Schwank-, Dreh- oder Liftschwindel äußern oder „unsystematisiert" mit Übelkeit, Bewusstseinstrübung und Stand- und Gangunsicherheit auftreten. Man unterscheidet zwischen einem peripher vestibulären, zentral vestibulären (beide Drehschwindel) und nichtvestibulären Schwindel. Symptomatisch können Antihistaminika (Diphenhydramin) verabreicht werden.

7.9.2 Akuter einseitiger Vestibularisausfall

Synonym: Neuronitis/Neuropathia vestibularis

Epidemiologie und Ätiologie: Der Erkrankungsgipfel liegt bei etwa 50 Jahren. Die Ursache ist unklar, vermutet werden ein Zusammenhang mit Virusinfektionen, einer gestörten Mikrozirkulation sowie auch metabolische oder toxische Faktoren, welche zu einer Funktionsstörung des vorderen Bogengangs führen. Ein gehäuftes Auftreten etwa 14 Tage nach einem grippalen Infekt wird beobachtet.

Klinik: Leitsymptome des einseitigen Vestibularisausfalls sind ein akut/subakut einsetzender heftiger und anhaltender **Drehschwindel** mit Oszillopsien (Scheinbewegungen der Umwelt), **Fallneigung zur betroffenen Seite** sowie **Übelkeit** und Erbrechen. Die Symptomatik hält mehrere Tage bis wenige Wochen (2–4) an. **Zur gesunden Seite** besteht ein **horizontal rotierender Spontannystagmus**. Hörstörungen, Schmerzen und Tinnitus sowie weitere neurologische Symptome gehören nicht zum Krankheitsbild.

Diagnostik: In der Untersuchung findet sich ein Spontannystagmus mit rotatorischer Komponente zur gesunden Seite. Darüber hinaus sind keine weiteren Hirnnervenstörungen vorhanden (insbesondere Okulomotorik, Hören, Sensibilität).

Bei **kalorischer Prüfung** des Gleichgewichtsorgans besteht eine Unter- oder Unerregbarkeit des betroffenen Labyrinths (ipsilateraler horizontaler Bogengang). Das Audiogramm ist unauffällig.

Mit dem **Kopf-Impuls-Test** (Halmagyi-Test) können die Rückstellsakkaden (optokinetischer Reflex) erfasst werden. Dabei soll der Patient die Nase des Arztes fixieren, während dieser den Kopf des Patienten rasch um ca. 15° in eine Richtung dreht. Beurteilt wird, ob der Patient den Fixationspunkt beibehalten kann. Beim einseitigen Labyrinthausfall bleiben die Augen stehen, danach folgen mehrere Sakkaden, um erneut zu fixieren.

Therapie und Prognose: Anfangs hochdosierte Therapie mit **Glukokortikoiden** mit anschließender Dosisreduktion über 2 Wochen. Außerdem Bettruhe, Volumengabe, Antivertiginosa. Frühzeitige Mobilisierung nach Abklingen der Übelkeit mit Geh- und Balancetraining. Insbesondere jüngere Patienten erholen sich rasch wieder.

7.9.3 Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

Synonym: Kupolithiasis, Kanalolithiasis, benigner paroxysmaler Positionsschwindel

DEFINITION Episodischer, lagerungsabhängiger Schwindel mit rezidivierenden Drehschwindelattacken, gelegentlich mit Übelkeit und Oszillopsien.

Epidemiologie: Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel (BPLS) ist die häufigste Form des peripher vestibulären Schwindels. Der Altersgipfel liegt zwischen 50. und 70. Lebensjahr. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen.

MERKE Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel ist die häufigste Ursache einer Schwindelsymptomatik.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind pathologische Kalziumkonglomerate, die entweder im hinteren oder im horizontalen Bogengang frei flottieren und bei bestimmten Bewegungen die Kupula reizen.

Auch ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine Neuronitis vestibularis (sog. Lindsay-Hemenway-Syndrom) können zum BPLS führen.

Klinik: Die **Attacke** äußert sich in **akutem Drehschwindel und rotierendem Nystagmus**, die nach einer Latenzzeit von wenigen Sekunden auftreten und nicht länger als 1 min andauern. Außerdem bestehen Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen. Eine Attacke kann durch verschiedene Kopfbewegungen, Hinlegen, Umdrehen, Bücken etc. ausgelöst werden. Die ersten Symptome treten oft in den frühen Morgenstunden auf. Das Hörvermögen ist nicht beeinträchtigt.

Diagnostik: Otoskopie, Kalorik, Hörvermögen sowie Okulomotorik sind intakt.

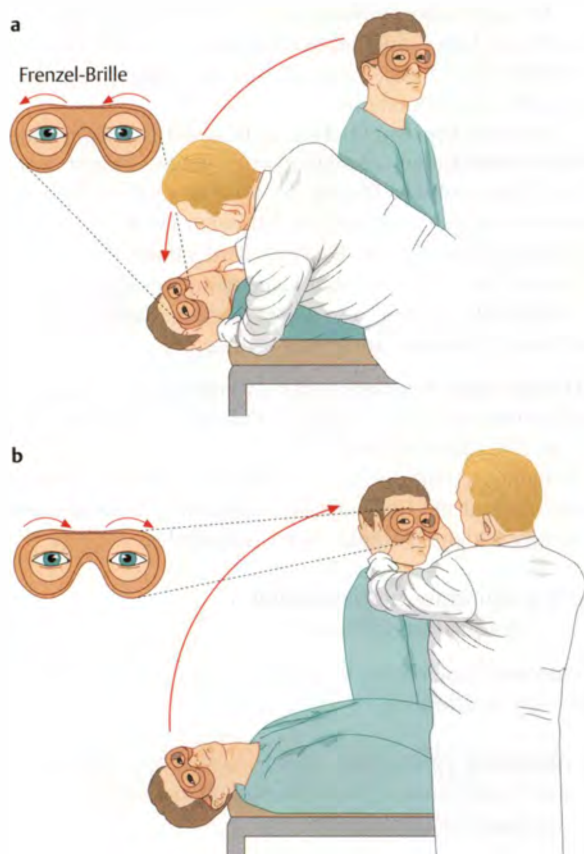


Abb. 7.15 **Hallpike-Manöver.** Bringt man den Patienten in Kopfhängelage, besteht ein rotatorischer Nystagmus gegen den Uhrzeigersinn. Betroffen ist somit das unten liegende, rechte Ohr. [aus Probst, Grevers, Iro, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Thieme, 2008]

Dynamische Lagerungsprobe (**Hallpike-Manöver** in Kopfhängelage (**Abb. 7.15**): Kopf des sitzenden Patienten überstrecken, um 45° zu einer Seite drehen, den Patienten in Kopfhängelage bringen und anschließend schnell wieder aufsetzen → Es kommt zu Drehschwindel und rotierendem Nystagmus im Uhrzeigersinn, wenn das linke, und gegen den Uhrzeigersinn, wenn das rechte Ohr betroffen ist. Beim Aufsetzen besteht ein abgeschwächter Nystagmus in die jeweils andere Richtung. Nach mehreren Versuchen kommt es zur Gewöhnung. Anschließend wird der Versuch in anderen Kopfpositionen wiederholt.

Therapie: In Abhängigkeit vom betroffenen Bogengang werden die Patienten angewiesen, ein spezielles Lagerungstraining zu machen. Dies führt meist innerhalb weniger Wochen zur Remission.

7.9.4 Menière-Krankheit

DEFINITION Meist einseitige Erkrankung, die anfallsweise auftritt und mit typischer Trias von (Dreh-)Schwindelattacken, Tinnitus und fluktuierender Schwerhörigkeit einhergeht.

Ätiologie: Durch eine Resorptionsstörung des Saccus endolymphaticus kommt es zu einem Hydrops des endolymphatischen Systems. Die konsekutiv steigende Ionenkonzentration führt zu einem vermehrten Wassereinstrom und damit zu einer Verstärkung des Hydrops.

Klinik: **Plötzlich** auftretender **Drehschwindel und Tinnitus**, Ohrendruck, **Schallempfindungsschwerhörigkeit**, Stand- und Gangunsicherheit, verbunden mit **Übelkeit**, Erbrechen und vegetativen Symptomen. Während einer Attacke ist ein ausgeprägter **horizontaler Nystagmus zur betroffenen Seite** nachweisbar (Reiznystagmus), in der Ausfallphase ist die Schlagrichtung umgekehrt (zur gesunden Seite). Kommt es in der Attacke zu einer Hörverbesserung, spricht man vom Lermoyez-Syndrom. Man unterscheidet eine leichte Form mit seltenen Anfällen von einer schweren mit häufigen Anfällen, die ohne vegetative Vorzeichen abrupt einsetzen.

Diagnostik: Charakteristischerweise findet sich im Fowler-Test ein positives Recruitment (S. 778). Durchgeführt werden sollten außerdem ENG, AEP und Audiometrie. In der Tonaudiometrie lässt sich zunächst eine Schallempfindungsschwerhörigkeit für die tiefen, im Verlauf für alle Frequenzen nachweisen. Der Hydrops kann in der Elektrokochleografie dargestellt werden (→ Summationspotenzial nimmt zu). Oft lässt sich mit der Gabe von Glyzerin eine Hörverbesserung erzielen (→ beweist einen Hydrops).

Therapie:

- **akut**
  - Sedierung
  - medikamentöse Schwindelbehandlung (z. B. Dimenhydrinat)
- **im Intervall**
  - Glukokortikoide
  - Infusionen (z. B. mit HAES)
  - β-Histin
  - ggf. Gentamicin zur chemisch-toxischen Ausschaltung des Labyrinths, falls anderweitig keine Besserung
- falls keine Besserung: Saccotomie mit Dekompression, translabyrinthäre Neurektomie bei vollständigem Hörverlust.

PHARMA

7.9.5 Beidseitiger peripherer Vestibularisausfall

Ätiologie: Die beidseitige Vestibularisschädigung ist zurückzuführen auf:

- ototoxische Medikamente (z. B. Aminoglykoside, Chloroquin, Diuretika, Zytostatika) und andere ototoxische Noxen
- beidseitige Labyrinthitis, Otosklerose, Fehlbildungen sowie Erkrankungen des N. vestibularis.

Klinik:

- Gleichgewichtsstörungen und Schwindelgefühl, insbesondere im Dunkeln
- Oszillopsien

- aber **kein Nystagmus**, da beide Vestibularorgane ausgefallen sind
- oft auch beidseitige Schallempfindungsschwerhörigkeit.

Diagnostik: Fehlende kalorische Reizung, beidseitig pathologischer Kopf-Impuls-Test.

Akute Labyrinthläsion: Bei akuter Labyrinthitis kommt es neben einer Hörstörung zu Drehschwindel und es kann ein vestibulärer Nystagmus zur Gegenseite nachgewiesen werden. Die Labyrinthitis kann multipel induziert sein.

7.9.6 Andere Ursachen peripher-vestibulärer Störungen

- akute oder chronische **Mittelohrentzündungen** mit Labyrinthbeteiligung
- **Perilymphfistel:** Verbindung zwischen Mittelohr und Perilymphe (meist über das runde Fenster). Ursächlich sind Mittelohrentzündungen, Traumen, Tumoren oder Fehlbildungen. Klinisch bestehen ein Dreh- oder Schwankschwindel mit Oszillopsien und Gangunsicherheit, evtl. auch Hörstörungen. Die Symptome nehmen bei Druckerhöhungen (z. B. Pressen) zu. Zur Prüfung eines Fistelsymptoms s. S. 779. Konservative Therapie mit Bettruhe und Kopfhochlagerung, da häufig Spontanheilung.
- **Vestibularisparoxysmie:** Kennzeichen sind rezidivierende Drehschwindelattacken, die mehrere Sekunden andauern und durch bestimmte Kopfpositionen hervorgerufen werden. Weiterhin besteht ein einseitiger, progredienter Funktionsverlust des VIII. Hirnnervs mit Hörminderung, Tinnitus und messbaren Defiziten während eines Anfalls. Pathogenetisch wird eine hirnstammnahe Gefäßkompression des VIII. Hirnnervs als ursächlich angesehen. Therapieoptionen sind Carbamazepin und ggf. mikrovaskuläre Dekompression.
- **Dekompressionskrankheit:** s. Notfallmedizin S. 42
- **Tullio-Phänomen:** Ursächlich für die Schwindelsymptomatik sind akustische Reize; meist laute, tiefe Frequenzen.
- posttraumatisch.

7.9.7 Zentral-vestibuläre Störungen

- **Kleinhirn-Brückenwinkel-Tumoren:** Da der Tumor meist langsam wächst, können die Symptome gut kompensiert werden, sodass es eher selten zu vestibulären Störungen kommt. Die häufigste Ursache ist das Akustikusneurinom (80 %). Näheres s. Neurologie S. 903.
- **vertebrobasiliäre Insuffizienz:** Aufgrund passagerer Durchblutungsstörungen (z. B. im Rahmen von Stenosen, einer transienten ischämischen Attacke oder eines Steal-Phänomens) kann es (selten) zu Drehschwindelanfällen kommen, die begleitet sind von Sehstörungen, Doppelbildern, drop attacs, Bewusstseinsverlust, Spechstörungen oder Lähmungen.
- **Wallenberg-Syndrom:** s. Neurologie S. 887
- **Kleinhirninfarkt** der A. cerebelli posterior inferior: einseitiger Befund, Diagnosesicherung mittels MRT.
- **multiple Sklerose:** In 5 % sind Schwindel und Gleichgewichtsstörungen erste Manifestationszeichen einer MS, meist auch in Kombination mit einer retrokochleären Hörstörung.
- **Migräne:** v. a. Basilarismigräne (s. Neurologie S. 975).

B 21 Augenheilkunde



1 Grundlagen

1.1 Glossar

- **Blepharospasmus:** unwillkürliche, krampfartige Kontraktion des M. orbicularis oculi
- **Chemosis:** Bindehautschwellung
- **Enukleation:** Entfernung des Augapfels
- **Epiphora:** Tränenträufeln
- **Hyphäma:** Blutsammlung in der Vorderkammer
- **Hypopyon:** Eiteransammlung in der Vorderkammer
- **Kolobom:** Spaltbildung
- **Limbus corneae:** Grenze zwischen Konjunktiva und Kornea
- **Makropsie bzw. Mikropsie:** Objekte werden größer bzw. kleiner wahrgenommen
- **Metamorphopsie:** Verzerrtsehen
- **Miosis bzw. Mydriasis:** Eng- bzw. Weitstellung der Pupille
- **Photophobie:** Lichtscheu
- **Phthisis bulbi:** Schrumpfung des Bulbus
- **Symblepharon:** Verwachsung der konjunktivalen und tarsalen Bindehaut
- **Synechie:** Verwachsung der Iris mit benachbarten Strukturen
- **Trichiasis:** Schleifen der Wimpern auf der Hornhaut.

1.2 Anatomie und Physiologie des Auges

1.2.1 Grundlagen

Gefäßversorgung

Arterien: Der Augapfel wird von der **A. ophthalmica** aus der **A. carotis interna** versorgt. Im Bereich der Lider anastomosieren ihre Endäste mit der A. dorsalis nasi aus der A. facialis (Stromgebiet der A. carotis externa). Die A. ophthalmica tritt gemeinsam mit dem N. opticus durch das Foramen opticum des Os sphenoidale in die Orbita ein. Ihre für die arterielle Versorgung des Auges wichtigsten Äste sind:

- A. centralis retinae (→ Pars optica der Retina)
- Aa. ciliares posteriores breves (→ Choroidea, Papille)
- Aa. ciliares posteriores longae (→ Choroidea, Corpus ciliare, Iris)
- Aa. ciliares anteriores (→ Choroidea, Corpus ciliare, Iris, Pars caeca der Retina, Konjunktiven, Sklera)
- A. lacrimalis (→ Tränendrüse, Lider)
- Aa. palpebrales laterales (→ Konjunktiven)
- A. supraorbitalis (→ Lider).

Zusätzlich kann eine zilioretinale Arterie ausgebildet sein, die Teile der Netzhaut unabhängig von der A. centralis retinae versorgt.

MERKE Die **A. centralis retinae** (Zentralarterie) ist eine Endarterie ohne Anastomosen. Bei einem Verschluss dieser Arterie oder einer ihrer Äste ist das betroffene Netzhautareal daher akut hypoxisch gefährdet (S. 849)!
Kornea, **Linse** und **Glaskörper** verfügen (postpartal) über keine arteriellen oder venösen Gefäße und werden über Diffusion aus dem Kammerwasser versorgt.

Venen: Die Venen verlaufen großteils parallel zu den Arterien und tragen entsprechende Namen. Das Blut aus den Vv. ciliares wird in den **Vv. vorticosae** der Sklera gesammelt. Die **Vv. ophthalmicae** sup. und inf. verlassen die Orbita durch die Fissura orbitalis sup. und münden in den Sinus cavernosus.

Augenmuskeln und Innervation

Motorische Innervation: Die äußeren Augenmuskeln werden motorisch von den Nn. oculomotorius, trochlearis und abducens versorgt, der M. orbicularis oculi vom N. facialis.

MERKE Das Verständnis der Augenmuskelfunktionen ist essenziell bei der Doppelbilddiagnostik (**Tab. 1.1**). Die Funktionen der Heber und Senker hängen von der Bulbusstellung ab.

Tab. 1.1 Funktionen und Innervation der äußeren Augenmuskeln

Muskel	Innervation	Hauptfunktion	Nebenfunktion
M. obliquus superior	N. trochlearis (N. IV)	Senkung in Adduktion, Einwärtsrollen in Abduktion	Abduktion
M. obliquus inferior	N. oculomotorius (N. III)[1]	Hebung in Adduktion, Auswärtsrollen in Abduktion	Abduktion
M. rectus inferior		Senkung in Abduktion	Auswärtsrollen und Adduktion
M. rectus superior		Hebung in Abduktion	Einwärtsrollen und Adduktion
M. rectus medialis (internus)		Adduktion	–
M. rectus lateralis (externus)	N. abducens (N. VI)	Abduktion	–

[1] Der N. oculomotorius innerviert zusätzlich den M. levator palpebrae sowie parasympathisch den M. ciliaris und den M. sphincter pupillae.

Sensible Innervation: Das Auge wird – mit Ausnahme des Unterlids (N. maxillaris) – durch den 1. Ast des N. trigeminus, den **N. ophthalmicus** bzw. dessen Äste (N. nasociliaris, Nn. ciliares longi und breves) versorgt.

MERKE Retina, Linse, Glaskörper und Choroidea sind nicht sensibel innerviert. Affektionen dieser Strukturen sind daher i. A. nicht schmerzhaft!

Vegetative Innervation: Sympathisch innerviert sind der M. tarsalis und der M. dilatator pupillae, **parasympathische Efferenzen** werden über den N. oculomotorius zum M. sphincter pupillae und zum M. ciliaris bzw. über den N. lacrimalis zur Glandula lacrimalis geleitet. Die zentrale Umschaltstelle ist das Ganglion ciliare.

1.2.2 Lider (Palpebrae)

Funktion und Aufbau: Die Lider **schützen den Augapfel** vor Fremdkörpern, Austrocknung und übermäßiger UV-Einstrahlung. Sie bestehen aus einer **oberflächlichen** (Haut, M. orbicularis oculi) und einer **tiefen Schicht** (Tarsus, Lidheber, Septum orbitale, Conjunctiva palpebrae). Der bindegewebige **Tarsus** bestimmt Form und Festigkeit der Lider. Er ist seitlich am Orbitarand durch das **Lig. palpebralium mediale** bzw. **laterale** befestigt und über das Septum orbitale mit dem Periost der Orbita verbunden.

Muskeln und Drüsen: Der **M. levator palpebrae sup.** (Lidheber) hebt die Lider an, entspringt von der Ala minor des Os sphenoidale und inseriert am Tarsus. An der Innenseite liegt ihm der glatte **M. tarsalis sup.** an („Müller-Lidheber"). Zusammen mit dem **M. tarsalis inferior** des Unterlids und dem **M. orbicularis oculi** reguliert er die Weite der Lidspalte. Am äußeren Lidrand münden die Ausführungsgänge der Talg- (**Zeis-Drüsen**) und Schweißdrüsen (**Moll-Drüsen**). Auch am inneren Lidrand münden Talgdrüsen (**Meibom-Drüsen**).

1.2.3 Tränenapparat

Tränendrüse und Tränenwege: Die seröse **Glandula lacrimalis** liegt oberhalb des temporalen Lidwinkels in der Fossa glandulae lacrimalis des Os frontale. Ihre **Ausführungsgänge** münden lateral in den Fornix conjunctivae sup. Der M. orbicularis oculi verteilt durch Lidschlag die Tränenflüssigkeit in Richtung des medialen Augenwinkels, wo sie sich im **Tränensee** (Lacus lacrimalis) sammelt. Über die **Tränenpünktchen** von Ober- und Unterlid (Puncta lacrimalia) fließt sie über die **Tränenkanälchen** (Canaliculi lacrimales) in den **Tränensack** (Saccus lacrimalis) in der Fossa lacrimalis des Os lacrimale. Von dort aus wird sie über den **Ductus nasolacrimalis** in den Meatus nasalis inferior abgeleitet. An der Mündungsstelle befindet sich eine Schleimhautfalte (**Plica lacrimalis**, Hasner-Klappe).

Tränenflüssigkeit: Der präkorneale Flüssigkeitsfilm besteht von außen nach innen aus folgenden Schichten:

- Die **Meibom-Drüsen** sezernieren eine **Lipidschicht**, die ein rasches Verdunsten der wässrigen Schicht verhindert.
- Die von der **Tränendrüse** produzierte **wässrige Schicht** dient als Spülflüssigkeit und gleicht Oberflächenunregelmäßigkeiten aus.
- **Konjunktivale Becherzellen** erzeugen eine **Muzinschicht**, die durch ihre gelartige Konsistenz den Tränenfilm stabilisiert.

1.2.4 Conjunctiva (Bindehaut)

Die **Conjunctiva bulbi** reicht vom Limbus corneae zum oberen und unteren Fornix conjunctivae (Umschlagfalte). Sie ist lose mit der Sklera verbunden und frei auf ihr verschieblich. Die Bindehaut auf der Innenseite der Lider (**Conjunctiva tarsi** oder **palpebralis**) ist fest mit dem Tarsus verbunden. Zwischen diesen Bereichen befindet sich die lockere und stark gefältelte **Conjunctiva fornicis**, die auch extreme Augenbewegungen ermöglicht. Am inneren Lidwinkel liegen eine Schleimhautduplikatur, die **Plica semilunaris**, als phylogenetischer Überrest der Nickhaut („drittes Augenlid" bei vielen Tieren), und die **Caruncula lacrimalis** (Karunkel), ein hautähnliches Tränenwärzchen mit vereinzelten Haaren und Drüsen. Die Bindehaut ist **transparent** und lässt die Sklera bzw. die Meibom-Drüsen durchscheinen. Sie besteht aus mehreren Lagen eines nichtverhornenden **Plattenepithels** mit einer zylindrischen Basalschicht. Eingelagert in das Epithel der **Conjunctiva tarsi** sind **Becherzellen** (s. o.) und Akkumulationen von Lymphozyten und Plasmazellen, die der Keimabwehr dienen und bei Konjunktivitiden anschwellen können („**Follikel**", s. S. 815).

1.2.5 Kornea (Hornhaut)

Die Hornhaut ist das „**Fenster" des Auges** und hat mit ca. 43 dpt den stärksten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges. Ihr normaler **Durchmesser** beträgt 10–13 mm, ihre **Dicke** 0,5–0,7 mm. Sie besteht aus 5 Schichten (von außen nach innen):

- Das **Hornhautepithel** ist ein mehrschichtiges, nichtverhornendes Plattenepithel, das sehr gut und schnell regenerationsfähig ist. Voraussetzung dafür sind jedoch intakte Stammzellen am Limbus corneae.
- Die **Bowman-Membran** (Lamina limitans anterior) ist die sehr widerstandsfähige, aber nicht regenerationsfähige Basalmembran des Hornhautepithels.
- Das **Hornhautstroma** ist ein bradytrophes, immunologisch „privilegiertes" Gewebe aus Kollagenlamellen und Keratozyten. Es regeneriert nur langsam.
- Die **Descement-Membran** (Lamina limitans posterior) ist die relativ derbe Basalmembran des Hornhautendothels. Sie kann nach Verletzungen regenerieren.
- Das einschichtige **Hornhautendothel** ist verantwortlich für die Transparenz der Kornea (hohe Zelldichte erforderlich). Da das Endothel nicht regenerationsfähig ist, werden Defekte durch Zellvergrößerungen gedeckt.

1.2.6 Sklera (Lederhaut)

Die Sklera ist die stabile Außenhülle des Bulbus und die Ansatzfläche der Augenmuskeln. Sie ist **porzellanweiß** und **undurchsichtig** und besteht aus straffem, beinahe zellfreiem **Bindegewebe**. Die **Dicke** (0,3–1 mm) ist abhängig von Bulbusgröße: Bei großen Bulbi ist die Sklera eher dünn, weshalb hochmyope (zu lange) Augen zu Staphylomen (S. 830) neigen. Die Sklera bildet die **Lamina cribrosa** (Durchtrittsstelle der Sehnervenfasern), das Trabekelwerk im Kammerwinkel und den Schlemm-Kanal (S. 801). Außen liegt der Sklera die **Lamina episcleralis** (**Episklera**) aus lockerem Bindegewebe an, die Gefäße und Nerven enthält. Nach innen folgt ihr die **Lamina fusca**, lockeres Bindegewebe mit eingelagerten Melanozyten.

1.2.7 Linse (Lens cristallina)

Lage, Größe und Funktion: Die Linse ist **bikonvex** mit hinten stärkerer Krümmung. Bei jungen Erwachsenen hat sie einen Durchmesser von 10–12 mm und eine Dicke von ca. 4 mm. Sie liegt in der Fossa hyaloidea des Glaskörpers und ist am Äquator mithilfe der Ziliarfäden am Ziliarkörper befestigt. Durch Regulation ihrer Brechkraft über die Ziliarmuskeln (10–20 dpt) im Rahmen der Akkommodation **fokussiert** sie **die einfallenden Lichtstrahlen auf die Retina.**

Entwicklung und Aufbau: Die Linse entsteht embryonal aus einer Epitheleinstülpung, um die sich eine **azelluläre Kapsel** bildet. Die hintere Epithelschicht formt sich zu den primären Linsenfasern um (embryonaler **Kern**), die äquatorialen Epithelzellen bleiben erhalten und bilden lebenslang neue Linsenfasern (appositionelles Wachstum), die sich zwiebelschalenartig um den Kern anordnen (**Linsenrinde**). So nimmt die Linse im Lauf des Lebens an Dicke zu, verliert Wasser und verhärtet langsam von innen her (Kernsklerose). Dadurch nimmt ihre Elastizität ab und sie kann sich im Rahmen der Akkommodation nicht mehr ausreichend verformen (→ **Presbyopie**, S. 867). Als Altersveränderung des Linsenkerns findet man bei > 90 % der 65-Jährigen eine leichte Gelbfärbung. Starke Verfärbungen und Trübungen führen zur **Kernkatarakt** (S. 832).

1.2.8 Uvea (Gefäßhaut, Tunica vasculosa)

Choroidea: Die **Aderhaut** ist die mittlere Bulbushülle und wird nach innen hin von der Bruch-Membran (Lamina vitrea) begrenzt. Sie ist sehr gefäßreich (Aa. ciliares, S. 798) und versorgt die äußeren Netzhautschichten.

Iris: Die **Regenbogenhaut** fungiert als Blende des Auges und besteht aus einem Stroma und dem dahinterliegenden, undurchsichtigen Pigmentblatt. Die Farbe des Stromas hängt vom Melaningehalt der Chromatophoren (Pigmentzellen) ab (hoher Melaningehalt → braune Augen, geringer Melaningehalt → grau-blaue Augen) und kann sich innerhalb der ersten 2 Lebensjahre verändern, da sich das Stroma in dieser Zeit erst vollständig entwickelt.

Corpus ciliare: Der **Ziliarkörper** produziert das Kammerwasser. Von ihm und den Ziliarfortsätzen spannen sich die **Ziliarfäden** (Zonulafasern, Zonula Zinii) zur Linsenkapsel. Der **Ziliarmuskel** (M. ciliaris) ist verantwortlich für die Akkommodation.

1.2.9 Glaskörper (Corpus vitreum)

Entwicklung: Im 1. Embryonalmonat entsteht der **primäre Glaskörper**. Er ist vaskularisiert (**A. hyaloidea**) und versorgt über ein vorderes und ein hinteres Gefäßgeflecht die sich entwickelnde Linse. Im 2. Embryonalmonat bildet die Netzhaut den **sekundären, avaskulären Glaskörper** aus gewellten Kollagenfasern, der den primären Glaskörper komprimiert. Zurück bleibt nur der Canalis hyaloideus (Clouquet-Kanal). Im 3. Embryonalmonat entsteht aus den Strukturen des sekundären Glaskörpers der **tertiäre**, ebenfalls avaskuläre **Glaskörper**.

Funktion und Zusammensetzung: Der Glaskörper stabilisiert den Augapfel und drückt die Retina an die Choroidea an. Er macht ca. ⅔ des Gesamtvolumens des Bulbus aus und besteht zu 98 % **Wasser** und zu 2 % aus **Kollagen** und **Hyaluronsäure**. Außen sind die Kollagenfasern sehr dicht angeordnet und bilden die Glaskörpergrenzmembran (Membrana hyaloidea). Der Glaskörper enthält nur sehr wenige Zellen (**Hyalozyten**).

Anhaftestellen: Die Verbindungen zwischen Glaskörper und Netzhaut sind i. A. locker, an der hinteren Linsenkapsel (Wieger-Ligament), der Ora serrata, peripapillär (**Martegiani-Ring**), äquatorial, perivasal und perimakulär jedoch fester, was bei Glaskörperabhebungen von Bedeutung ist (S. 847).

1.2.10 Netzhaut (Retina)

Die Retina besteht aus der Pars optica und der Pars caeca, die Grenze ist die Ora serrata. Entwicklungsgeschichtlich ist die Netzhaut ein Abkömmling des Vorderhirns, also – wie auch der Sehnerv – eigentlich ein Teil des ZNS.

Aufbau und Signalleitung: Histologisch besteht die Retina aus **9 Schichten** (**Abb. 1.1**), die lichtempfindlichen Photorezeptoren (1. Neuron) bilden die zweitäußerste Schicht (inverse Lage): Die eintreffenden Photonen lösen hier elektrochemische Reaktionen aus, die in elektrische Signal umgewandelt werden. Diese werden in der inneren bzw. äußeren plexiformen Schicht auf das 2. (Bipolarzellen) bzw. 3. Neuron (Ganglienzellen) umgeschaltet. Die Axone des 3. Neurons ziehen zur Papille und bilden den Sehnerv (s. u.). Schon in der Retina werden die Signale horizontal über neuronale Quervernetzungen (amakrine und Horizontalzellen) verarbeitet (→ z. B. Kontrastverstärkung).

Makula und Fovea: In der Netzhautmitte befindet sich die **Macula lutea** (gelber Fleck, ca. 3 mm Durchmesser), deren Zentrum eingesenkt und gefäßfrei ist (**Fovea centralis retinae**, ca. 1,5 mm Durchmesser): Dies ist die Stelle des schärfsten Sehens, auf die physiologischerweise fokussiert wird. Hier befinden sich nur Zapfen, die einzeln innerviert sind.

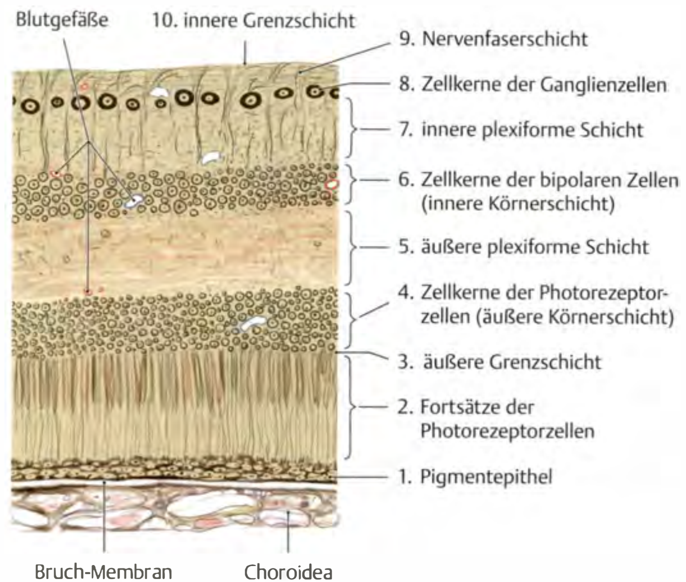


Abb. 1.1 Schichten der Netzhaut. [aus: Schünke et al., Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Thieme, 2009]

Photorezeptoren: Für das photopische Sehen (Tagessehen) und die Farbempfindung sind 6–7 Mio. **Zapfen** im Bereich der Makula verantwortlich. Bezüglich ihrer Photopigmente (Opsine) werden Blau-, Grün- und Rotzapfen unterschieden. Die 110–125 Mio. **Stäbchen** sind für das Dämmerungs- und Nachtsehen (mesopisches und skotopisches Sehen) verantwortlich. Ihr Photopigment Rhodopsin ist ca. 500-mal lichtempfindlicher als das der Zapfen. Da in der Fovea centralis keine Stäbchen vorkommen, besteht in der Dämmerung ein physiologisches Zentralskotom.

MERKE Für die Synthese von Rhodopsin ist **Vitamin A** notwendig. Ein Mangel beeinträchtigt daher u. a. das Dämmerungssehen (S. 821).

1.2.11 Sehnerv und Sehbahn

Papille: Der **N. opticus** beginnt an der Papille, nasal der Makula, wo die Axone des 3. retinalen Neurons zusammenlaufen. Die Fasern, die von der Makula kommen, liegen dabei im Zentrum des Nervs. An dieser Stelle befinden sich keine Photorezeptoren, sie entspricht dem physiologischen **„blinden Fleck"**. In der Perimetrie liegt der blinde Fleck temporal vom Zentrum des Gesichtsfeld. Die **normale Papille** ist ophthalmoskopisch gelblich-rosa (temporal etwas heller), scharf begrenzt (evtl. nasal etwas verschwommen) und senkrecht-oval. Der normale Durchmesser beträgt ca. 2,7 mm. Die **physiologische Exkavation** ist der hellste Teil der Papille, hier treten keine Nervenfasern durch. Sie ist queroval und liegt zentral oder leicht nach temporal verschoben. Die Gefäße treten im Zentrum der Papille durch. Bei Atrophie des N. opticus wird die Papille heller, bei einer Entzündung oder Schwellung erscheint sie unscharf und rötlicher. Die Exkavation wird im Alter größer.

Verlauf der Sehbahn: Im **Chiasma opticum** kreuzen die nasalen Nervenbahnen, die temporalen Fasern ziehen ungekreuzt weiter. Im **Tractus opticus** befinden sich daher nur jeweils Fasern der korrespondierenden Gesichtsfeldbereiche: Im rechten Tractus opticus ziehen die ungekreuzten temporalen Fasern des rechten und die gekreuzten nasalen Fasern des linken Auges, also jeweils die Informationen der linken Gesichtshälfte. Im **Corpus geniculatum laterale** im Mittelhirn werden die Signale auf das zentrale Neuron (4. Neuron) umgeschaltet, das in der **Radiatio optica** im hinteren Schenkel der **Capsula interna** zum **primären Sehzentrum** (Area striata [17]) zieht. Von hier aus erfolgt die weitere zentrale Verschaltung z. B. zu spezialisierten Zentren für Farb-, Bewegungs- oder Mustererkennung.

1.2.12 Augendruck (IOD) und Kammerwasser

DEFINITION
- **Hinterkammer:** Raum zwischen Linse und Iris
- **Vorderkammer:** Raum zwischen Iris und Kornea

Produktion und Abfluss des Kammerwassers: Die **Ziliarzotten** sezernieren ca. 2–6 µl/min Kammerwasser in die Hinterkammer, das durch die Pupille in die Vorderkammer fließt. Dieser Fluss ist pulsatil, da die Iris der Linse normalerweise aufliegt (**physiologischer Pupillarwiderstand**) und erst ab einem bestimmten Druck in der Hinterkammer weggedrückt wird. In der Vorderkammer fließt das Kammerwasser im **Kammerwinkel** in venöse Gefäße ab, und zwar zu ca. 85 % über das **Trabekelwerk** (Trabeculum corneosclerale) in den **Schlemm-Kanal**, weiter in Sammelkanäle und schließlich in Venen der Binde- oder Lederhaut und zu ca. 15 % durch die Septen des M. ciliaris in choroidale Venen.

MERKE IOD-Erhöhungen beruhen praktisch immer auf einer **Abflussstörung**, nicht auf einer vermehrten Bildung von Kammerwasser.

Normalwerte und Funktionen: Die **Gesamtmenge des Kammerwassers** beträgt 0,2–0,4 ml. Die Zusammensetzung ähnelt der des Blutplasmas. Es dient u. a. der Ernährung von Kornea und Linse. Der **normale IOD** beträgt ca. 15 mmHg (Schwankungen im Tagesverlauf < 4–6 mmHg) und ist notwendig für die **Aufrechterhaltung der Augapfelform**.

1.2.13 Binokularsehen

Die Netzhautstellen beider Augen mit gleicher Richtungslokalisation sind **korrespondierende Netzhautpunkte**. Ihre Projektion in den Außenraum bildet eine imaginäre, gebogene Fläche (**Horopter**). Ihr Mittelpunkt ist der **Fixationspunkt**. Alle Punkte des Horopters erscheinen binokular einfach. Das gilt auch für knapp vor oder hinter dem Horopter liegende Punkte, wenn diese sich innerhalb des **Panum'schen Raums** befinden. Dieser ist somit eine Erweiterung des Horopters in die Tiefe und damit der Bereich binokularen Einfachsehens im freien Raum. Alle außerhalb liegenden Gegenstände müssten doppelt erscheinen, diese **physiologische Diplopie** wird jedoch normalerweise zerebral unterdrückt.

Es werden 3 Qualitäten des Binokularsehens unterschieden:

- **Simultansehen** ist die gleichzeitige Wahrnehmung unterschiedlicher Bilder in jedem Auge, unabhängig von Netzhautort und -korrespondenz (Prüfung am Synoptophor, S. 806). **Konfusion** dagegen ist die gleichzeitige Wahrnehmung zweier unterschiedlicher, in die Fovea jedes Auges projizierter Bilder.
- **Fusion** ist das Verschmelzen zweier gleichartiger Bilder beider Augen zu einem Bildeindruck. Sie garantiert bei normalem Binokularsehen den Parallelstand der Augen und kann motorisch (Augenmuskelstörungen), sensorisch (gestörte Signalverarbeitung), zerebral oder toxisch (z. B. Drogen) gestört sein.
- **Stereoposis** (räumliches Sehen) ist die binokulare Wahrnehmung zweier gleichartiger Bilder mit geringer Querdisparation im Panum'schen Raum. Sie vermittelt die feine Tiefenwahrnehmung.

1.2.14 Regulation der Pupillenweite

DEFINITION **physiologische Pupillenweite:** 1–8 mm

Lichtreflex

DEFINITION
- **direkte Lichtreaktion:** Die Beleuchtung eines Auges führt zur Verengung der Pupille.
- **indirekte (konsensuelle) Lichtreaktion:** Bei Beleuchtung eines Auges verengt sich die Pupille des Partnerauges.

Kurz vor dem Corpus geniculatum laterale trennen sich einige Fasern vom Tractus opticus ab und ziehen zur Area praetectalis, wo sie umgeschaltet und die Informationen zum **Edinger-Westphal-Kern** (Ncl. accessorius n. oculomotorii) weitergeleitet werden (afferenter Schenkel). Durch partielle Kreuzungen erreichen die Informationen beider Augen beide Kerne, eine unbedingte Voraussetzung für die konsensuelle Pupillenreaktion. Vom Edinger-Westphal-Kern ziehen **parasympathische Fasern** über den N. oculomotorius und die Nn. ciliares breves (Umschaltung im Ganglion ciliare) zum M. sphincter pupillae (efferenter Schenkel), der so bei Lichteinfall die Pupille verengt.

Weitere Faktoren

Einfluss des Sympathikus: Über den Sympathikus und damit den M. dilatator pupillae wird die **„Ausgangsweite"** der Pupille unabhängig vom Lichteinfall reguliert: Das Signal geht vom Hypothalamus (1. Neuron) über den Hirnstamm, die Medulla oblongata und das Halsmark zum sympathischen Grenzstrang (2. Neuron) und nach Umschaltung im Ganglion cervicale sup. über die Nn. ciliares longi zum M. dilatator pupillae.

MERKE Bei hohem Sympathikotonus ist die Pupille weit.

Naheinstellungsreaktion: Bei **Nahakkommodation** wird die Pupille, ähnlich wie beim Lichtreflex, über den Edinger-Westphal-Kern und den N. oculomotorius verengt. Dies erhöht die Tiefenschärfe und verbessert so die Nahsicht.

1.2.15 Refraktion

DEFINITION
- **Sehleistung** (Visus naturalis, Visus sine correctione, Rohvisus): Visus ohne optische Korrektur
- **Sehschärfe** (Visus cum correctione): Visus mit optimaler Korrektur
- Die **Auflösungsschärfe** (minimaler Auflösungswinkel, Minimum separabile) gibt an, wie nahe beisammen 2 Objekte sein dürfen, um noch getrennt wahrgenommen zu werden.
- **Emmetropie** (Normalsichtigkeit): Der Brennpunkt des optischen Apparats liegt genau auf der Netzhaut (0,0 dpt).
- **Nah- bzw. Fernpunkt:** nächster bzw. entferntester Punkt, der noch scharf gesehen wird
- **Akkommodationsbreite** (Brechkraft im Nahpunkt minus Brechkraft im Fernpunkt): maximal mögliche Brechkraftzunahme der Linse.

Normalwerte: Die **Gesamtbrechkraft** des Auges beträgt ca. 58–65 dpt (Kornea: ca. 43 dpt, Linse je nach Akkommodationszustand: 10–20 dpt). Die **Bulbuslänge** bei Emmetropie beträgt 23,5–24,0 mm. Der **Fernpunkt** bei Normalsichtigen liegt „im Unendlichen", der **Nahpunkt** im Kindesalter bei ca. 7 cm. Die **Akkommodationsbreite** beträgt bei Kindern ca. 12 dpt, nimmt jedoch durch Alte-

rungsvorgänge in der Linse kontinuierlich ab (→ Presbyopie, S. 867).

Akkommodation: Aufgrund ihrer Eigenelastizität würde die Linse eine Kugelform annehmen (maximale Brechkraft). Beim Blick in die Ferne ziehen die Zonulafasern sie auseinander („Linsenform"), die Brechkraft nimmt ab. Bei der **Naheinstellungsreaktion** wird – über die gleichen Signalwege wie beim Lichtreflex – der M. ciliaris aktiviert, der eine Entspannung der Zonulafasern und damit eine Zunahme der Brechkraft bewirkt.

1.3 Die ophthalmologische Untersuchung

1.3.1 Inspektion

Die Augen werden unter guter Beleuchtung (z. B. gut fokussierte Taschenlampe) durch eine Lupe betrachtet. Dabei ist auf **Narben**, **Verletzungen**, **Tumoren**, die **Beweglichkeit** und **Entzündungszeichen** der Lider, die **Lidspaltenweite** (Ptosis?), die **Lidstellung** (En- oder Ektropium?) und die **Häufigkeit des Lidschlags** zu achten, außerdem auf einen **Ex-** oder **Enophthalmus**, **Schielstellungen** und **Rötungen** sowie sonstige Farbveränderungen der Konjunktiven. Auch **Epiphora**, **Hornhauttrübungen**, ein **Hypopyon** oder ein **Hyphäma** können schon inspektorisch auffallen. Zur Beurteilung der **Hornhautoberfläche** beobachtet man, ob ein Spiegelbild bei Blickbewegungen des Patienten verzerrt wird.

1.3.2 Ektropionieren

Nach dem Umstülpen des Lids kann nach Veränderungen der Lider und Konjunktiven sowie nach Fremdkörpern gesucht werden. Zu achten ist z. B. auf Injektionen, Narben, Sekretion, Papillen und Follikel. Zum **Ektropionieren des Oberlids** schaut der Patient nach unten. Der Untersucher zieht das Oberlid an den Wimpern etwas vom Bulbus ab und drückt dann den Oberrand des Tarsus mit einem Stieltupfer nach unten – der Tarsus klappt hoch.

1.3.3 Hertel-Exophthalmometer

Mithilfe eines Spiegelsystems kann der sagittale Abstand des Hornhautzentrums vom seitlichen Rand der Orbita gemessen werden. Werte > 20 mm oder ein Seitenunterschied > 2 mm weisen auf einen **Exophthalmus** hin.

1.3.4 Quantifizierung der Tränensekretion

Schirmer-Test: Die Tränenflüssigkeit wird abgetupft und anschließend ein Streifen abgeknicktes **Lackmuspapier** in die Unterlidkante gehängt. Normalerweise sind nach 5 min ≥ 15 mm des Lackmuspapiers angefeuchtet.

Tränenbasissekretion: Das Prinzip ist das gleiche wie beim Schirmer-Test, nur wird 1 min vor der Untersuchung ein **Lokalanästhetikum** eingetropft, um zu vermeiden, dass die Reizung des Auges den Tränenfluss erhöht. Nach 5 min sollten ≥ 10 mm des Papiers angefeuchtet sein.

Tränenfilmaufreißzeit: 1 Tropfen **Fluoreszein** wird in den unteren Bindehautsack gegeben, der Patient blinzelt einmal. An der Spaltlampe wird nun die Zeit bis zum Aufreißen des Tränenfilms gemessen. Werte ≥ 15 s deuten auf eine normale Tränenproduktion hin (< 10 s sicher pathologisch).

1.3.5 Untersuchungen der ableitenden Tränenwege

Konjunktivale Fluoreszeinprobe: Nach Eintropfen einer Fluoreszeinlösung schnäuzt sich der Patient. Bei durchgängigen Tränenwegen sind **Farbflecke** am Taschentuch zu sehen.

Spülung der Tränenwege: In Tropfanästhesie werden die Tränenpünktchen mit einer konischen Sonde aufgedehnt und die Tränenwege über eine stumpfe Kanüle mit physiologischer **Kochsalzlösung** gespült. Sind die Tränenwege durchgängig, tritt Flüssigkeit aus der Nase aus oder der Patient schluckt. Am Auge ist kein Rückfluss zu sehen.

Sondierung der Tränenwege: Nach Aufdehnung der Tränenpünktchen (s. o.) wird eine **Silberblattsonde** eingeführt. So können Hindernisse getastet und evtl. auch beseitigt werden (neonatale Dakryostenose, S. 814).

(Digitale) Dakryozystografie: Bei der Röntgenkontrastdarstellung der ableitenden Tränenwege als konventionelle Aufnahme oder mit digitaler alleiniger Darstellung der Tränenwege wird wie bei der Tränenwegsspülung vorgegangen, nur wird statt Kochsalzlösung **Kontrastmittel** eingebracht.

Tränenwegendoskopie: Mit sehr feinen Endoskopiegeräten können die Tränenwege direkt betrachtet und Stenosen mit feinen Bohrern oder Laser eröffnet werden.

1.3.6 Spaltlampenuntersuchung

Mithilfe eines binokularen Mikroskops und eines vielfältig verstellbaren Lichtstrahls kann der **vordere Augenabschnitt** in direkter Beleuchtung, im Spaltbild (optisches Schnittbild der Strukturen), im regredienten (vom Fundus reflektierten) und im indirekten Licht beurteilt werden. Durch Vorschalten einer Lupe oder eines Kontaktglases kann auch der **Augenhintergrund** binokular beurteilt werden. Der **Kammerwinkel** ist aufgrund von Totalreflexionen an der Luft-Kornea-Grenze nur mithilfe eines Gonioskops einsehbar (**Gonioskopie**: Öffnungsgrad und Verklebungen des Kammerwinkels? Neovaskularisationen?). Nach dem Eintropfen von **Fluoreszein** werden Epitheldefekte auf der Kornea sichtbar, z. B. bei Keratitis dendritica (S. 825). Unter starker Vergrößerung und bei speziellem Lichteinfall sind die Zellgrenzen des Endothels an der Spaltlampe erkennbar (**Endothelmikroskopie**). Das Spaltbild ist schematisch in **Abb. 1.2** dargestellt.

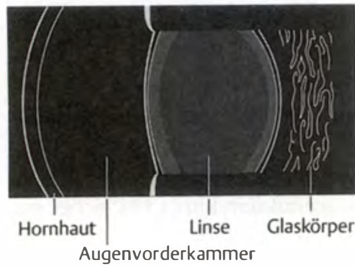


Abb. 1.2 Schema des Spaltbilds. [aus: Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

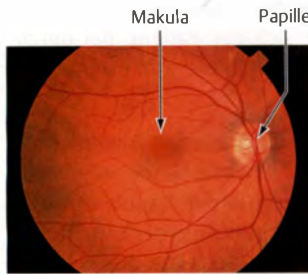


Abb. 1.3 Normaler Augenhintergrund. [aus: Neurath, Lohse, Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

1.3.7 Ophthalmoskopie

Synonym: Augenhintergrundspiegelung, Fundoskopie

Voraussetzungen sind ein abgedunkelter Raum und die Erweiterung der Pupillen des Patienten. **Abb. 1.3** zeigt einen normalen Augenhintergrund.

Direkte Ophthalmoskopie: Der Patient fokussiert in die Ferne, der Untersucher geht mit Augenspiegel möglichst nahe an das Patientenauge heran und schaut z. B. mit seinem rechten Auge in das rechte Auge des Patienten. Auch der Untersucher muss dabei in die Ferne fokussieren. Er erhält dann ein **aufrechtes**, 16-fach vergrößertes **Bild der Netzhaut**. Die Vergrößerung ist hoch, allerdings ist es für den Ungeübten schwierig, eine Übersicht zu bekommen.

Indirekte Ophthalmoskopie: Der Untersucher hält eine Vergrößerungslinse (20 dpt) nahe an das Patientenauge und visiert aus einem Abstand von ca. 1 Armlänge mit dem Ophthalmoskop das Patientenauge an. Er erhält nun ein ca. 4,5-fach vergrößertes, **invertiertes und seitenverkehrtes Bild der Netzhaut.** Durch die geringere Vergrößerung ist die Übersicht besser.

1.3.8 Messung des intraokulären Drucks

Applanationstonometrie: Unter Lokalanästhesie wird die Kraft gemessen, die notwendig ist, um mithilfe eines **Messkolbens** die zentrale Hornhaut auf einer **Kreisfläche von 3 mm Durchmesser** zu applanieren. Bei der Untersuchung können Infektionen (v. a. Keratoconjunctivitis epidemica, S. 817) übertragen werden, durch die Lokalanästhesie ist die Verletzungsgefahr für das Auge für ca. 1 h erhöht.

Luftimpulstonometrie: Die Hornhaut wird mithilfe eines **Druckluftstoßes** abgeplattet. Eine Lokalanästhesie ist nicht notwendig. Die Infektionsgefahr, aber auch die Messgenauigkeit, ist geringer als bei der Applanationstonometrie.

Dynamische Konturometrie: Ein konkaver Messkörper wird **flächig** mit der Hornhautoberfläche in Kontakt gebracht (fast keine Applanation) und der dafür notwendige Druck gemessen. Die Messwerte hängen weniger stark von der Hornhautdicke ab als bei der Applanationstonometrie, auch das Verletzungsrisiko ist geringer.

1.3.9 Prüfung der Hornhautsensibilität

Das Betupfen der zentralen Hornhaut mit einem feuchten **Wattestäbchen** ermöglicht eine orientierende Beurteilung im Seitenvergleich (physiologisch: Blinzeln). Zur genaueren Beurteilung dienen spezielle **Ästhesiometer**. Die wichtigsten Ursachen für eine herabgesetzte korneale Sensibilität sind Keratitiden durch Herpes-simplex-Viren (S. 825) und Läsionen des N. trigeminus.

1.3.10 Beurteilung des Astigmatismus

Placido-Scheibe: Beim Betrachten einer **Scheibe mit konzentrischen schwarzen und weißen Ringen** wird ggf. ein Astigmatismus sichtbar. Bei regulärem Astigmatismus ist das Spiegelbild oval verzogen.

Videokeratoskopie: Die Brechungsunterschiede der Hornhaut können auch **computergesteuert** gemessen und die Hornhauttopografie so 3-dimensional dargestellt werden. Diese Untersuchung ist z. B. wichtig für die Beurteilung eines Keratokonus (S. 823) oder vor refraktiven Eingriffen (S. 866).

Ophthalmometer nach Helmholtz: Das Gerät projiziert 2 **Lichtkreuze** auf die Hornhaut des Patienten. Der Abstand der Spiegelbilder hängt von der Krümmung und damit von der Brechkraft der Hornhaut ab. Der Untersucher bringt durch Veränderung der Prismen des Geräts die Kreuze zur Deckung und kann so die korneale Brechkraft in jedem Meridian ablesen.

1.3.11 Angiografie

Nach i. v.-Injektion von **Natrium-Fluoreszein** (Fluoreszenzangiografie) können mithilfe spezieller Farbfilter die **retinalen und choroidalen Gefäße** fotografiert und so auch in der Ophthalmoskopie nicht sichtbare Gefäßveränderungen detektiert werden. Gut geeignet ist die Methode z. B. zur Darstellung diabetischer Fundusveränderungen (S. 848) sowie choroidaler und retinaler Neovaskularisationen. Als Farbstoff kann auch **Indozyanin-Grün** verwendet werden, das sich **selektiver in den Aderhautgefäßen** anreichert und so häufig eine bessere Darstellung choroidaler Neovaskularisationen ermöglicht.

1.3.12 Farbsinnprüfungen

Pseudoisochromatische Tafeln nach Ishihara: Auf diesen Tafeln ist jeweils eine aus verschiedenen Farbtupfen zusammengesetzte Zahl zu sehen. Der Hintergrund besteht ebenfalls aus Farbtupfen. Gesunde können die korrekten Zahlen erkennen, bei Farbsinnstörungen werden gar keine oder andere Zahlen erkannt.

Farnsworth-Farbfleckverfahren: **Blaue Farbmarken** sollen nach ihrer Intensität geordnet werden. Je nach Ausfalltyp ergeben sich unterschiedliche, spezifische Fehlermuster.

Anomaloskop nach Nagel: Die Farbdiskrimination wird mithilfe eines **Spektralfarbenmischapparats** gemessen. Das Verfahren ist v. a. für gutachterliche Fragestellungen relevant.

1.3.13 Perimetrie

Kinetische Perimetrie Der Patient fixiert monokular im **Hohlkugelperimeter nach Goldmann** eine zentrale Marke. In Abständen von 15–30° werden Lichtreize verschiedener Größe und Intensität von peripher nach zentral geführt. Der Patient gibt ein Zeichen, sobald er den Lichtreiz wahrnimmt. Der Untersucher trägt die Positionen auf einem Dokumentationsblatt ein. Anschließend werden die Markierungen zu Isopteren (Bereichen gleicher Lichtempfindlichkeit) verbunden.

Computergesteuerte statische Perimetrie: An definierten Stellen des Gesichtsfelds werden hintereinander kleine Lichtpunkte gezeigt, deren **Leuchtintensität langsam gesteigert** wird, bis der Patient sie wahrnimmt und eine Taste betätigt. So können auch diskrete Gesichtsfelddefekte erkannt werden. Das Verfahren ist der Goldstandard in der **Früherkennung glaukomatöser Gesichtsfeldausfälle**.

1.3.14 Bildgebung der Retina

Optische Kohärenztomografie Beruhend auf der **interferometrischen Abstandsmessung** der vom Gewebe reflektierten elektromagnetischen Wellen entsteht ein **2- oder 3-dimensionales Schnittbild** der Retina, fast wie in einem histologischen Schnitt. So können z. B. Makula- und Papillenveränderungen dargestellt und im Verlauf beobachtet werden.

Heidelberg-Retina-Tomografie Bei dieser auch konfokale Lasermikroskopie oder Laser-Scanning-Tomografie genannten Methode wird mithilfe eines energiearmen Laserstrahls die Netzhautoberfläche 2-dimensional abgetastet und daraus ein **3-dimensionales Bild** rekonstruiert. So kann z. B. die Papillenexkavation exakt vermessen werden. Das Verfahren wird v. a. in der Früherkennung und Verlaufskontrolle des **chronischen Offenwinkelglaukoms** eingesetzt (S. 842).

1.3.15 Visusprüfung und Refraktionsbestimmung

Sehtests: Der **Fernvisus** wird – für jedes Auge getrennt – mithilfe von Sehprobetafeln, auf denen **Optotypen** (Zahlen, Buchstaben oder Snellen-Haken) in abnehmender Größe zu sehen sind, bestimmt (Abstand: 5 m). Die Sehschärfe entspricht dabei der kleinsten Zeile, bei der noch 60 % der Zeichen korrekt erkannt werden, und wird als Bruch angegeben (Ist-/Sollentfernung): Der „normale" Visus beträgt 5/5, also 1,0. Gesunde erreichen aber häufig einen Visus von 2,0 oder höher. Ist der Visus reduziert, werden Korrekturlinsen vor das Auge gesetzt und der Visus nochmals geprüft (Visus cum correctione). Zur Bestimmung des **Nahvisus** werden **standardisierte Texte** in verschiedener Größe in ca. 40 cm Entfernung angeboten. Die Lesedistanz muss erfragt werden.

> **MERKE** Bei schlecht eingestellten **Diabetikern** kann die Anmessung von Brillen schwierig sein, da die Refraktion durch den unterschiedlichen Quellungszustand der Linse bei starken Blutzuckerschwankungen variiert.

Prüfung der Aderfigur: Bei ausgeprägter **Trübung der optischen Medien** (v. a. bei maturer Katarakt) kann die retinale Leistung nicht mittels üblicher Sehtests ermittelt werden. Es ist aber z. B. vor einer Kataraktextraktion wichtig abzuschätzen, wie groß die Sehverbesserung durch die Operation sein kann. Dazu wird eine helle Lichtquelle dicht über der Sklera bewegt. Bei intakter Netzhautfunktion sieht der Patient die retinalen Gefäße als aderförmiges Strichmuster. Mithilfe von verschiedenfarbigen Lichtquellen kann auch die Farbwahrnehmung rudimentär abgeschätzt werden.

Refraktometer: Das Gerät projiziert eine **Strichfigur auf die Retina** des Patienten, der Untersucher (mit optimal korrigiertem Eigenvisus) schaltet nun so lange Korrekturlinsen vor, bis er die Strichfigur scharf sieht. Heute sind computergesteuerte, automatische Refraktometer üblich.

Skiaskopie: Die Methode (auch Schattenprobe oder Fleckskiaskopie nach Lindner) dient der Bestimmung der **Gesamtbrechkraft des Auges**. Die Genauigkeit entspricht modernen Refraktometern, die Methode erfordert jedoch Übung. Der Patient schaut akkommodationslos in die Ferne (bei Kindern Zykloplegie mit Atropin oder Cyclopentolat erforderlich). Der Untersucher wirft nach Korrektur seines eigenen Refraktionsfehlers mit dem Skiaskop annähernd parallele Lichtstrahlen in das Patientenauge und beobachtet die Pupillenebene. Das Licht wird vom Fundus entsprechend der Optik des Auges verändert reflektiert. Ein zu stark brechendes (d. h. myopes) Auge verhält sich wie eine Plus-, ein hypermetropes Auge wie eine Minuslinse. Man lässt nun das Licht des Skiaskops langsam horizontal und vertikal über die Pupille gleiten und beobachtet nur das Zentrum der Pupille (in der Peripherie häufig scherende Bewegungen). Sieht man eine Gegenbewegung des Lichtreflexes, ist das Auge **myop** und man gibt so lange Minusgläser zunehmender Stärke vor, bis die Gegenbewegung erlischt und das Zentrum eine geringe Mitbewegung zeigt (**Neutralisations- oder Flackerpunkt**). Flackern ist allerdings schwierig zu beurteilen, man sucht besser den Punkt der geringsten zentralen Mitbewegung

auf. Der so gefundene Dioptrienwert wird notiert. Bei **Hyperopie** zeigt sich eine Mitbewegung des Pupillenreflexes, es sind Pluslinsen erforderlich. Sieht man einen bandförmigen Lichtreflex in der Pupille, besteht ein **Astigmatismus**. Hier wird die Achsenlage des Bandes beobachtet und mit Plus-Zylindergläsern in der gleichen Achsenrichtung korrigiert. Zuletzt muss die Untersuchungsdistanz berücksichtigt werden (geringste Fehlerbreite bei 1 m). Vom gefundenen Dioptrienwert muss bei 1 m 1 dpt abgezogen werden (67 cm: -1,5 dpt, 50 cm: -2 dpt). Ein moderneres Verfahren sind **Strichskiaskope**, mit denen die Hauptmeridiane durch Drehung des Lichtstreifens getrennt gemessen und korrigiert werden.

1.3.16 Schieldiagnostik

Lichtreflexe der Kornea, Motilität und Konvergenz: Fixiert der Patient eine Stablampe binokular in Primärposition, sollten die **kornealen Lichtreflexe** symmetrisch erscheinen (allerdings meist nicht exakt zentral, sondern gering nasal verschoben). Diese Symmetrie muss auch bei Annäherung der Lichtquelle in die Konvergenz und erneutem Entspannen der **Konvergenz** erhalten bleiben. Mit der Stablampe wird auch die **Motilität** in allen Hauptblickrichtungen geprüft, wobei auf Einschränkungen der Exkursionen eines Auges zu achten ist.

Brückner-Test: Bei Beleuchtung beider Augen mit dem Augenspiegel ist bei normaler Augenstellung und organisch gesundem Auge beidseits ein **dunkelroter Fundusreflex** zu sehen, bei Schielen oder z. B. Retinoblastom leuchtet ein Auge hell auf.

Abdecktest: Dieser Test (auch Cover-Test, zu Vorgehen und Befunden s. **Abb. 1.4**) dient der Diagnose des Begleitschielens (S. 869). Zu Beginn soll der Patient ein Objekt fixieren. Die Tests werden jeweils bei Fern- und Nahfixation durchgeführt. Der **alternierende Abdecktest** zeigt, ob überhaupt eine Stellungsanomalie vorliegt. Beide Augen werden alternierend, ohne Unterbrechung abgedeckt und damit die Fusion aufgehoben. Beobachtet wird jeweils das eben frei werdende Auge. Zeigt sich hier eine Einstellbewegung, wird der **einseitige Abdecktest** zur Differenzierung zwischen latentem und manifestem Schielen durchgeführt. Bei Letzterem dient er zur Diagnose von Richtung und Lateralität. Beide Augen werden nacheinander geprüft, das frei bleibende Auge wird beobachtet. Nach jedem Abdecken werden beide Augen kurz freigegeben (Fusionsmöglichkeit). Beispiel: Diagnose Strabismus convergens monolateralis alternans.

Aufdecktest: Mit diesem Test (auch Cover-Uncover-Test, **Abb. 1.4**) kann die bereits gestellte Diagnose **Heterophorie** gesichert werden. Beide Augen werden geprüft: Ein Auge wird abgedeckt und sofort nach dem Freiwerden beobachtet. Bei größeren Schielwinkeln kann auch das fixierende Auge durch das motorische Ungleichgewicht eine kleine ruckende Bewegung ausführen. Das Ergebnis erscheint dann fragwürdig.

Maddox-Kreuz: In der Mitte des Kreuzes befindet sich ein Lichtpunkt. Der Schielwinkel bei **manifestem Schielen** wird gemessen, indem der Patient (mit dem führenden Auge) den Finger des Untersuchers fixiert. Der Untersucher führt den Finger an der Skala entlang und beobachtet das schielende Auge, das sich mit dem führenden Auge in einem bestimmten Schielwinkel mitbewegt. Dieser entspricht der Zahl, auf die der Untersucher zeigt, wenn sich der zentrale Lichtpunkt in der Pupillenmitte spiegelt.

Mithilfe des Maddox-Kreuzes kann auch der (latente) Schielwinkel bei **Heterophorie** gemessen werden: Der Patient fixiert den zentralen Lichtpunkt, wobei vor ein Auge ein dunkelrotes Glas gesetzt wird. Da mit diesem Auge nun alles stark abgedunkelt rot gesehen wird, ist die Fusion aufgehoben und das Auge geht bei Heterophorie in Schielstellung. Der Patient soll nun angeben, bei welcher Zahl er den roten Lichtpunkt sieht. Diese entspricht dem latenten Schielwinkel in Grad.

1.3.17 Prüfung der Binokularfunktionen

Stereotests: Auf einer Testkarte werden Bilder gezeigt, die nur bei normalem **Stereosehen** erkannt werden. Beim **Random-Dot-** und beim **Titmus-Test** ist das Tragen einer Polarisationsbrille, beim **TNO-Test** einer Rot-Grün-Brille notwendig. Der **Stereotest nach Lang** kann ohne zusätzliche Hilfsmittel durchgeführt werden.

Bagolini-Test (Streifen- oder Lichtschweiftest): Durch das Vorsetzen spezieller Streifengläser wird eine punktförmige Lichtquelle zu einem Strich auseinandergezogen. Die Streifen gehen am linken Auge von links oben nach rechts unten, für das rechte Auge sind sie um 90° gedreht. Dadurch wird bei normalem **Binokularsehen** ein gleicharmiges X gesehen. Wird nur ein Strich gesehen, ist das andere Auge unterdrückt.

Synoptophor: Den Augen werden **unterschiedliche Bilder** angeboten, die **bei normalem Binokularsehen verschmolzen**, bei Strabismus aber getrennt wahrgenommen werden. Dies kann nicht nur diagnostisch, sondern auch therapeutisch genutzt werden (orthoptische Übungen zum Erlernen bzw. zur Verbesserung der Fusion).

1.3.18 Amsler-Netz

Der Patient fixiert in einem Abstand von ca. 30 cm den zentralen Punkt eines karierten Quadrats. So können **Metamorphopsien** objektiviert (Verkrümmungen der Linien) und **Zentralskotome** auffällig werden (Unterbrechungen der Linien).

1.3.19 Elektrophysiologische Untersuchungen

Visuell evozierte Potenziale (VEP): Siehe Neurologie (S. 893).

Elektroretinogramm (ERG): Über eine Kontaktlinsenelektrode auf der Kornea wird die elektrische Reaktion der Retina auf standardisierte Lichtreize abgeleitet (Referen-

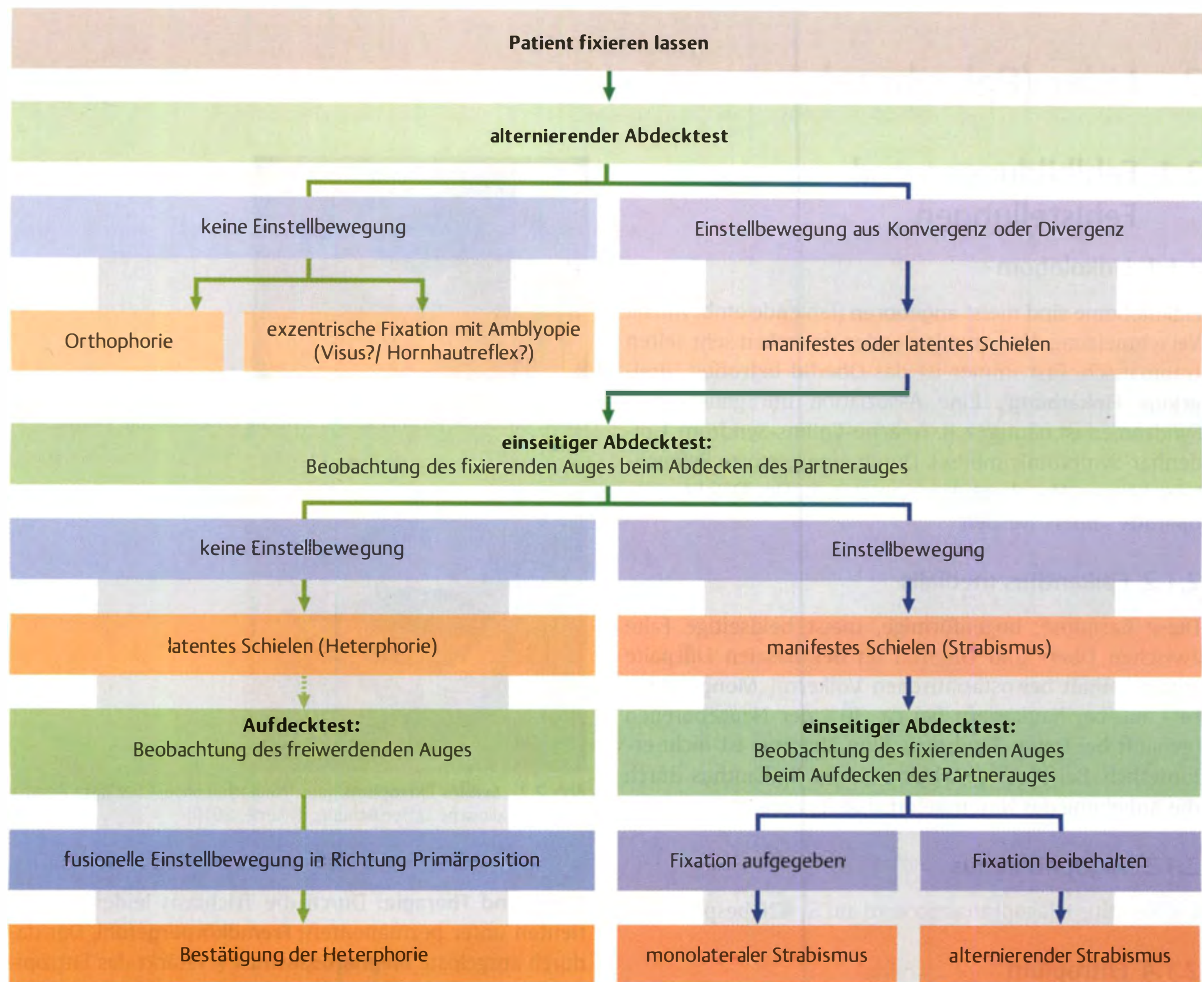


Abb. 1.4 **Abdecktest (Cover-Test) und Aufdecktest (Cover-Uncover-Test) in der Schieldiagnostik.**

zelektrode auf der Stirn oder am Orbitarand). Unter skotopischen Bedingungen kann die **Funktion der Stäbchen** beurteilt werden, unter photopischen Bedingungen die **Funktion der Zapfen.** Die Untersuchung ist z. B. bei **Retinitis pigmentosa** (S. 856) indiziert.

1.3.20 Prüfung der Pupillomotorik

Efferente Pupillenbahn: Zur Prüfung der efferenten Pupillenbahn stehen im Wesentlichen 2 Methoden zur Verfügung:

Lichtreaktion: Die Augen werden in einem abgedunkelten Raum abwechselnd mit einer starken, homogenen Lichtquelle beleuchtet. Die **direkte Lichtreaktion** ist die physiologische Verengung der Pupille des beleuchteten Auges, die **indirekte Lichtreaktion** jene des Partnerauges. Bei efferenten Störungen (z. B. Läsion des Ganglion ciliare) bleibt die Pupille des erkrankten Auges bei Beleuchtung weit, die andere Pupille verengt sich aufgrund der erhaltenen Afferenz normal. Bei Beleuchtung des gesunden Auges verengt sich dessen Pupille, die Pupille des anderen Auges bleibt weit.

Naheinstellungsreaktion: Der Patient fixiert zunächst in die Ferne und dann ein Objekt (z. B. Zeigefinger des Untersuchers) in 10–15 cm Entfernung. Die physiologische Reaktion sind eine innerhalb weniger Sekunden eintretende, beidseitige **Naheinstellungsmiosis** und eine **Konvergenzbewegung.**

Afferente Pupillenbahn: Die Prüfung der afferenten Pupillenbahn erfolgt mit dem **Swinging-Flashlight-Test** (Wechselbelichtungstest). Die Augen des in die Ferne fixierenden Patienten werden abwechselnd schräg von unten beleuchtet. Die jeweils beleuchtete Pupille wird beobachtet. **Physiologisch** ist eine – bis auf eine kurze Kontraktion beim Belichtungswechsel – **gleichbleibende Pupillenweite:** Durch die konsensuelle Lichtreaktion sind beide Pupillen immer gleich eng. Bei **einseitigem afferentem Defizit** (z. B. Läsion des N. opticus) sind beide Pupillen bei Beleuchtung der erkrankten Seite weit (fehlender Lichtreiz) und bei Beleuchtung der gesunden Seite eng (intakte konsensuelle Lichtreaktion).

2 Lider (Palpebrae)

2.1 Fehlbildungen und Fehlstellungen

2.1.1 Lidkolobom

Lidkolobome sind meist **angeboren** (fehlende embryonale Verschmelzung der Lidwülste) oder entstehen sehr selten traumatisch. Fast immer ist das **Oberlid** betroffen (**dreieckige Einkerbung**). Eine Assoziation mit genetischen Syndromen ist häufig (z. B. Treache-Collins-Syndrom, Goldenhar-Symptomkomplex). Durch eine gestörte Befeuchtung können **Hornhautulzera** entstehen. Der Defekt muss **operativ** saniert werden.

2.1.2 Epikanthus medialis

Diese harmlose, bogenförmige, meist beidseitige Falte zwischen Ober- und Unterlid an der nasalen Lidspalte tritt regelhaft bei ostasiatischen Völkern („**Mongolenfalte**") auf, bei Kaukasiern bei ca. 30% der Neugeborenen (gehäuft bei Down-Syndrom). Eine Therapie ist nicht erforderlich. Bei Kindern bildet sich der Epikanthus durch die Anhebung des Nasenskeletts häufig zurück.

2.1.3 Lagophthalmus

Die Keratitis e lagophthalmo wird auf S. 826 besprochen.

2.1.4 Entropium

DEFINITION Einwärtsdrehung meist des unteren Lidrands, wodurch Konjunktiva und Kornea Kontakt mit der Lidkante, den Wimpern (Trichiasis) oder der äußeren Lidhaut haben (**Abb. 2.1**).

Ätiologie:

- Das **Entropium congenitum** tritt v. a. bei Asiaten auf und ist die Folge einer lidrandnahen, wulstigen Hypertrophie von Haut und M. orbicularis oculi, meist am Unterlid.
- Ursache des **Entropium senile** (häufigste Form) ist eine altersbedingte Erschlaffung des Aufhängeapparats des Unterlids: Der Tarsus klappt nach innen, der M. orbicularis oculi verrutscht wulstartig zur Lidkante und verkrampft sich. Ein seniler Enophthalmus kann verstärkend wirken.
- Das **Entropium spasticum** wird durch einen Blepharospasmus (S. 809) ausgelöst.
- Das **Entropium cicatriceum** ist die Folge von Infektionen (z. B. Trachom), Traumata mit Schrumpfung von Tarsus und Bindehaut oder toxisch-allergischen Erkrankungen (Steven-Johnson- oder Lyell-Syndrom, Pemphigus). Diese Form wird auch am Oberlid beobachtet.



Abb. 2.1 **Entropium des Unterlids mit Trichiasis.** [aus: Neurath, Lohse, Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2010]



Abb. 2.2 **Seniles Ektropium.** [aus: Neurath, Lohse, Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

Klinik und Therapie: Durch die Trichiasis leiden die Patienten unter permanentem **Fremdkörpergefühl**. Der dadurch ausgelöste **Blepharospasmus** verstärkt das Entropium. Die **Konjunktiven** sind **gerötet**, die Augen tränen (**Epiphora**). Bei längerem Bestehen sind Hornhautulzerationen möglich. Ein **angeborenes Entropium** verursacht nur selten Beschwerden und remittiert meist spontan innerhalb der ersten 2 Lebensjahre (i. A. keine Therapie nötig). Bei allen **anderen Formen** sollte möglichst **frühzeitig operiert** werden (Straffung der Retraktoren). Bis zur Operation können temporär Zügelpflaster eingesetzt werden. Bei operativer Überkorrektur kann ein Ektropium resultieren.

2.1.5 Ektropium

DEFINITION Auswärtsdrehung der unteren Lidkante mit inkomplettem Lidschluss.

Ätiologie:

- Das sehr seltene **Ektropium congenitum** ist durch eine Hypotrophie des M. orbicularis oculi bedingt und meist mit anderen Fehlbildungen assoziiert.
- Das **Ektropium senile (atonicum)** ist die häufigste Form und entsteht durch eine altersbedingte Erschlaffung der prätarsalen Anteile des M. orbicularis oculi und des Lidbändchens (Lig. canthi). Siehe **Abb. 2.2**.
- Das **Ektropium spasticum** ist die Folge eines Blepharospasmus.

- Das **Ektropium cicatriceum** entsteht nach Traumata, Operationen oder Infektionen als Folge einer Verziehung des Lids.
- Bei Fazialisparesen ist auch der M. orbicularis oculi betroffen, die Folge ist ein meist nicht sehr ausgeprägtes **Ektropium paralyticum**.

Klinik und Therapie: Das Tränenpünktchen ist nach außen verlagert (**Eversio puncti lacrimalis**), dadurch klagen die Patienten über **Epiphora** und die Konjunktiven (→ chronische **Konjunktivitis**) und die Kornea trocknen aus (→ **Keratitis e lagophthalmo**, S. 826). Das Wegwischen der Tränen verstärkt das Ektropium zusätzlich (**Wischektropium**). Chronische Folgen sind konjunktivale Hypertrophie, eine Keratinisierung der Konjunktiven und Blepharitiden. Ein Ektropium sollte daher möglichst bald **operativ** saniert werden (laterale Tarsoraphie). Bei der **paralytischen Form** reichen oft Tränenersatzmittel und ein Uhrglasverband aus.

2.1.6 Blepharospasmus

Die Ursachen dieser beidseitigen, unwillkürlichen, krampfartigen Kontraktion des M. orbicularis oculi sind vielfältig: Ein Blepharospasmus kann als Symptom bei **Entzündungen** und **Verletzungen des vorderen Augenabschnitts** auftreten oder als **idiopathischer** (essenzieller) **Blepharospasmus** (v. a. bei Frauen mittleren und höheren Alters). Infrage kommen aber auch **neurologische Erkrankungen** (z. B. Morbus Parkinson, Enzephalitis) oder **Medikamente**. Nach Ausschluss einer Entzündung oder Verletzung des Auges sollte eine **neurologische Abklärung** erfolgen.

> **MERKE** Der essenzielle Blepharospasmus ist immer eine Ausschlussdiagnose!

Nach Möglichkeit sollte immer die **Ursache** beseitigt werden. Die **Therapie der idiopathischen Form** ist **schwierig**: Botulinumtoxininjektionen können kurzfristig helfen. Über Erfolge wurde u. a. nach Psychotherapie, Akupunktur und Biofeedbackanwendungen berichtet.

2.2 Erkrankungen von Lidhaut und Lidkante

2.2.1 Dermatitis allergica der Lidhaut

Lidreaktionen im Rahmen eines allergischen Kontaktekzems oder einer atopischen Dermatitis werden in der Dermatologie besprochen (S. 681).

2.2.2 Blepharitis squamosa

Synonym: seborrhoische Blepharitis

Der pathogenetische Hauptfaktor dieser schuppenden Lidrandentzündung ist **Seborrhö**. Weitere begünstigende Faktoren sind unkorrigierte Refraktionsfehler, Rosazea, Rauch-, UV- und Staubexposition und eine Hypersekretion der Zeis- oder Meibom-Drüsen. Die **Lidränder** sind gerötet, leicht verdickt und **fettig glänzend**. Die Lider sind v. a. morgens **verklebt**, es bilden sich **schuppenförmige Auflagerungen**. Eventuell fallen die Wimpern aus (Madarosis). Eine chronische Begleitkonjunktivitis ist häufig, auch **Chalazien** treten gehäuft auf. Therapeutisch werden die **Krusten** aufgeweicht und **abgetragen**. **Bekannte Auslöser** sollten **vermieden** und Refraktionsfehler ggf. korrigiert werden. Auch **antibiotische oder desinfizierende**, in schweren Fällen glukokortikoidhaltige **Salben** können angewandt werden. Rezidive sind sehr häufig, der **Verlauf** ist **chronisch**.

2.2.3 Blepharitis ulcerosa

> **DEFINITION** Bakterielle Lidrandentzündung, meist durch **Staphylokokken**, **Streptokokken** oder **Haemophilus influenzae.**

Die prädisponierenden Faktoren sind ähnlich wie bei der Blepharitis squamosa (s. o.). Die **Lidränder** sind **entzündlich verdickt**. Durch multiple Abszesse der Wimpern fallen diese aus (**Madarosis**) oder sind fehlgestellt (**Trichiasis**). Typisch sind harte und brüchige **Schuppen** sowie gelbliche **Krusten**, bei deren Entfernung ein kleines blutendes Ulkus zurückbleibt. Oft besteht eine bakterielle Begleitkonjunktivitis, bei längerem Verlauf können sich **Lidfehlstellungen** entwickeln. **Hordeola** treten gehäuft auf. Die Lider müssen **regelmäßig gereinigt** werden. Zur **antiinfektiösen Therapie** werden Silbernitrat und antibiotische Augensalben (möglichst nach Erregerbestimmung) appliziert, evtl. kurzzeitig auch Glukokortikoide.

2.2.4 Zoster ophthalmicus

> **DEFINITION** Endogene Reaktivierung einer Varizella-zoster-Virus-Infektion im Versorgungsgebiet des N. ophthalmicus (V_1).

Meist sind **ältere oder immungeschwächte Patienten** (Chemotherapie, HIV, Immunsuppression) betroffen. Typisch ist eine **segmentale**, einseitige, sehr **schmerzhafte** Entzündung mit wasserklaren Bläschen, die im Verlauf eintrüben (**Abb. 2.3**). Nach deren Abheilung können **Narben** mit Lidfehlstellungen zurückbleiben. Ist der N. nasociliaris betroffen, besteht die Gefahr einer **intraokulären Beteiligung**. Anzeichen hierfür ist eine herabgesetzte Sensibilität der Nasenspitze (**Hutchinson-Zeichen**), die ebenfalls durch den N. nasociliaris innerviert wird. Alle Strukturen des Auges können betroffen sein, zu den Folgen zählen Keratitiden (S. 825), Skleritiden (S. 831), Iriti-



Abb. 2.3 **Zoster ophthalmicus mit reaktivem Lidödem.** [aus: Sterry et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, 2010]

den oder Iridozyklitiden (S. 836), Konjunktivitiden (S. 818), Choroiditiden (S. 837), die akute retinale Nekrose (S. 857), eine Neuritis n. optici, Augenmuskelparesen und ein Sekundärglaukom. Therapeutisch werden **Virustatika** (z. B. Aciclovir) als Haut- und Augensalbe sowie systemisch gegeben. Nur bei intraokularem Befall ist eine Zykloplegie mit Scopolamin indiziert.

MERKE Bei jedem Patienten mit **Herpes zoster im Gesichtsbereich** sollte eine **ophthalmologische Untersuchung** veranlasst werden. Die Augen können auch bei diskreten Hauterscheinungen beteiligt sein!

2.2.5 Dellwarzen

Mollusca contagiosa der Lider werden in der Dermatologie (S. 692) besprochen.

2.2.6 Phthiriasis palpebrarum

Siehe Dermatologie S. 697.

2.2.7 Lidabszess und -phlegmone

Ätiopathogenese: Die häufigsten **Erreger** dieser abgegrenzten (Abszess) oder diffusen (Phlegmone) eitrigen Lidentzündung sind Staphylokokken und Streptokokken, selten Anaerobier. Mögliche **Auslöser** sind Verletzungen, Insektenstiche, Fremdkörper, ein Ekzem oder lokale Infektionen (Impetigo contagiosa, Hordeolum, Furunkel, Erysipel, Sinusitis, Tränenwegsinfektionen).

Klinik und Diagnostik: Das Lid ist **geschwollen, gerötet, überwärmt** und **schmerzhaft** und kann kaum aktiv geöffnet werden. Die Patienten fiebern und zeigen **Allgemeinsymptome**. Die regionalen Lymphknoten sind geschwollen. Im Verlauf kann der Abszess spontan perforieren. Gefürchtete Komplikationen sind eine **Orbitaphlegmone** und eine **Sinus-cavernosus-Thrombose**. Aus dem Sekret muss der **Erreger bestimmt** und ein **Antibiogramm** erstellt werden.

Therapie: Die Patienten werden stationär aufgenommen und erhalten lokal und systemisch **Breitbandantibiotika**, sobald möglich entsprechend dem Antibiogramm. Die Anwendung trockener Wärme kann günstig sein. Entleert sich ein Abszess nicht spontan, ist eine Stichinzision indiziert.

2.3 Entzündungen der Liddrüsen

2.3.1 Hordeolum

Synonym: Gerstenkorn

DEFINITION
- **Hordeolum internum:** Entzündung einer Meibom-Drüse (häufiger)
- **Hordeolum externum:** Entzündung einer Zeis- oder Moll-Drüse (**Abb. 2.4**).

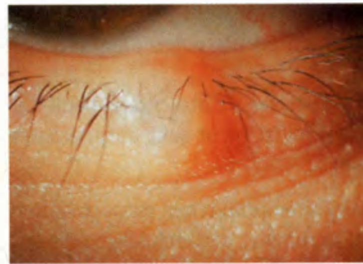


Abb. 2.4 **Hordeolum externum.** [aus: Schlote et al., Taschenatlas Augenheilkunde, Thieme, 2004]



Abb. 2.5 **Chalazion.** [aus: Neurath, Lohse, Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

Ätiologie und Klinik: Der häufigste Erreger ist **Staph. aureus**. Prädisponierend sind Diabetes mellitus, Akne vulgaris, Blepharitis ulcerosa und gastrointestinale Störungen. Die Symptome sind die klassischen **Zeichen der Entzündung**: Schmerzen, Schwellung, Überwärmung und Rötung. Beim **Hordeolum externum** ist die betroffene Drüse als Knötchen mit zentralem Eiterpunkt zu sehen (**Abb. 2.4**). Das **Hordeolum internum** ist oft nur bei Ektropionieren sichtbar, häufig besteht eine Begleitkonjunktivitis mit Chemosis.

Differenzialdiagnosen: Das **Chalazion** ist nicht schmerzhaft.

Therapie und Verlauf: Die Infektion wird mit **antibiotischen Salben** oder Tropfen (z. B. Gentamicin) behandelt, **Rotlichtanwendungen** beschleunigen die Abkapslung des Herdes. Fließt der Eiter nicht spontan ab, muss inzidiert werden. Normalerweise **heilt** ein Gerstenkorn **schnell** und folgenlos ab. Breitet sich die Entzündung aus, kann jedoch ein Abszess oder eine Phlegmone (s. o.) entstehen.

2.3.2 Chalazion

Synonym: Hagelkorn

Ätiologie und Klinik: Der **Ausführungsgang einer Meibom- oder Zeis-Drüse** ist **verlegt** und Sekret staut sich auf. Die Folge ist eine abakterielle, lipogranulomatöse Entzündung. Das Chalazion ist assoziiert mit Rosazea, Seborrhö, Blepharitis squamosa und Diabetes mellitus. In der Nähe der Lidkante entwickelt sich innerhalb des Tarsus langsam ein **derber, nicht verschieblicher, schmerzloser Knoten** (**Abb. 2.5**). Die Patienten klagen über eine kosmetische Beeinträchtigung, selten über subjektive Beschwerden.

Differenzialdiagnosen: Das **Hordeolum** ist schmerzhaft. Bei raschem Rezidiv nach der operativen Entfernung soll-

Tab. 2.1 Benigne Lidtumoren

Tumor	Definition und Besonderheiten
Hämangiom	angeborener Gefäßtumor (kapillär oder kavernös, s. Neoplastische Erkrankungen S. A 583), bei großer Läsion Amblyopiegefahr
Keratoakanthom	epithelialer Hauttumor mit zentralem Hornpfropf (s. Dermatologie S. 707)
Cornu cutaneum	tierhornartige Hyperkeratose (Hauthorn) mit Gefahr der malignen Entartung
Schweißdrüsenretentionszyste	mit Schweiß gefüllte kugelige Erweiterung von Schweißdrüsenausführungsgängen (Hidrozystom)
Neurofibrom	hochdifferenzierter Tumor der Nervenscheiden, gehäuft bei Neurofibromatose Typ I (Morbus Recklinghausen, s. Pädiatrie S. 579)
Xanthelasmen	gelblich-weiße, scharf begrenzte, meist bogenförmige, gegenüber der Unterlage verschiebliche Lipoproteinablagerungen in den medialen Anteilen der Lidhaut des Ober- und Unterlides (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 341)

Tab. 2.2 Weitere maligne Lidtumoren.

	Häufigkeit	Charakteristika
Basaliom	70 % aller malignen Lidtumoren	derber, schmerzloser, hautfarbener Knoten, langsames Wachstum (s. Dermatologie S. 706)
Spinaliom	20 % aller malignen Lidtumoren	sehr schnelles, destruierendes Wachstum (s. Dermatologie S. 705)
malignes Melanom	selten	sehr schnelles Wachstum, tiefbraune bis blauschwarze Tumoren (s. Dermatologie S. 708)
Kaposi-Sarkom	selten, fast nur bei HIV/AIDS	violett-rote bis bräunliche Tumoren (s. Neoplastische Erkrankungen S. A 584)

te histologisch immer ein **Talgdrüsenkarzinom** (S. 811) ausgeschlossen werden.

Therapie: Entzündungshemmende Augentropfen können die spontane Rückbildung fördern. Bleibt diese aus, wird das Chalazion **operativ** mit dem scharfen Löffel **entfernt** (Schnittführung nach Ektropionieren immer senkrecht zur Lidkante!).

2.4 Tumoren der Lider

2.4.1 Benigne Tumoren

Tab. 2.1 gibt eine Übersicht über benigne Lidtumoren.

2.4.2 Maligne Tumoren

Talgdrüsenkarzinom

Pathohistologisch handelt es sich beim Talgdrüsenkarzinom um ein Adenokarzinom einer Zeis- oder Meibom-Drüse. Typisch ist eine **derbe, schmerzlose Schwellung des Oberlids**, die mit der Haut, aber nicht mit der Unterlage verschieblich ist. Auffällig kann auch eine persistierende, therapieresistente, einseitige Konjunktivitis, Blepharitis oder Keratitis sein. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das **Chalazion** (s. o.). Der Tumor muss **operativ entfernt** werden, bei Invasion des Augapfels wird dieser enukliert. Das Talgdrüsenkarzinom kann lymphogen metastasieren oder in den Augapfel einwachsen. Die **Mortalitätsrate** beträgt 15–30 %.

MERKE Bei schnellem Rezidiv nach Entfernung eines Chalazions sollte unbedingt ein Talgdrüsenkarzinom ausgeschlossen werden!

Weitere maligne Tumoren

Siehe **Tab. 2.2**.

3 Tränenorgane

3.1 Erkrankungen der Tränendrüsen

3.1.1 Keratoconjunctivitis sicca

Synonyme: Sicca-Syndrom, trockenes Auge

DEFINITION Nichtinfektiöse Keratopathie als Folge einer gestörten Benetzung von Konjunktiven und Kornea aufgrund eines nicht ausreichenden oder instabilen Tränenfilms.

Epidemiologie und Ätiologie: Circa ⅓ aller **über 40-Jährigen** ist betroffen, > 80 % davon sind **Frauen.** Die häufigsten Ursachen sind:

- **zu geringe Tränensekretion:** altersbedingte Tränendrüsenatrophie (häufigste Ursache), Aplasie der Tränendrüse, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose, Leukämie, Trachom, Mumps, chronische Dakryoadenitis, Tumoren, chronische Konjunktivitis mit Verschluss der Ausführungsgänge der Tränendrüse
- **Störungen der Muzinschicht:** Xerophthalmie (S. 821), Steven-Johnson-Syndrom (S. 819), okuläres Pemphigoid (S. 819), chronische Konjunktivitis, Verätzungen oder Verbrennungen (S. 871), Z. n. Bestrahlung
- **Störungen der Lipidschicht:** chronische Blepharitis, Verletzungen
- **gestörte Zusammensetzung des Tränenfilms:** endokrine Störungen, Diabetes mellitus, Medikamente (Retinoide, Ovulationshemmer, Atropin, β-Blocker, ASS, Tranquilizer, Chemotherapeutika, Botulinumtoxin)
- familiäre **Dysautonomie**
- **Lidrandveränderungen** (z. B. Ekzem) und **Störungen des Lidschlusses**
- Arbeit in **heißer, trockener Umgebung**, Einwirkung von **Nikotin** oder **Smog**
- **rheumatoide Arthritis**
- **seltener Lidschlag** z. B. bei Schilddrüsenerkrankungen oder Morbus Parkinson.

Klinik und Komplikationen: Die Patienten klagen über **Fremdkörper-** und **Trockenheitsgefühle**, eine **konjunktivale Reizung, Probleme beim Lidschluss, „müde Augen"** und evtl. Verschwommensehen, Juckreiz, Photophobie und Kontaktlinsenunverträglichkeit. Auch starke Schmerzen sind möglich. Der Visus ist kaum eingeschränkt. Die **Infektionsgefahr** ist erhöht, **Trübungen** und **Ulzerationen der Hornhaut** können entstehen.

Diagnostik: Der **Schirmertest** (S. 803) ist pathologisch und die **Tränenfilmaufreißzeit** verkürzt. Inspektorisch ist eine **konjunktivale Rötung mit geringer perikornealer Injektion** und nach Anfärbung mit Bengalrosa eine **Keratitis punctata** zu erkennen (punktförmige Läsionen v. a. der unteren Hornhauthälfte), in schweren Fällen auch eine **Keratitis filiformis** mit fädchenförmigen Läsionen. Der Tränenfilmmeniskus in der unteren Bindehaut fehlt. Oberhalb der Lidkante des Unterlids sind Bindehautfalten zu sehen.

Therapie: Tränenersatzmittel, je nach Schweregrad in unterschiedlicher Zusammensetzung, vermindern die Beschwerden. **Verstärkende Faktoren** (z. B. Rauch) sollten **vermieden** werden, auch ein **Luftbefeuchter** kann helfen. Ggf. wird die **Grunderkrankung behandelt.** Bei Beschwerdepersistenz können die **Tränenpünktchen** mit kleinen Silikonstöpseln **verschlossen** werden, Ultima Ratio ist die **Verödung der Tränenkanälchen.**

3.1.2 Dakryoadenitis

Dacryoadenitis acuta

Diese seltene, vorwiegend einseitig auftretende Entzündung entsteht meist als **Komplikation** einer systemischen (z. B. Masern, Mumps, Scharlach) oder lokalen Infektion (z. B. Hordeolum, Konjunktivitis). Die häufigsten Erreger sind **Streptokokken** und **Staphylokokken.** Der Drüsenbereich ist geschwollen, gerötet und **druckschmerzhaft**, die geschwollene Drüse ist bei Anheben des Oberlids im äußeren oberen Quadranten sichtbar. Typisch ist auch die sog. **Paragrafenform der Lidspalte** mit mechanischer Ptosis (**Abb. 3.1**). Die Patienten leiden unter **Fieber** und Kopfschmerzen. **Desinfizierende Umschläge, Analgetika** und eine **lokale Antibiose** (Gentamicin) beschleunigen die Abheilung. Bei bakterieller Grunderkrankung ist eine systemische Antibiose indiziert. Ein Abszess wird ggf. inzidiert und drainiert. Normalerweise **heilt** die akute Dakryoadenitis **folgenlos innerhalb von 1–2 Wochen** ab. Seltene **Komplikationen** sind Fisteln oder Zysten, eine Tränendrüsenatrophie mit Keratoconjunctivitis sicca oder der Übergang in eine chronische Entzündung.

Dacryoadenitis chronica

Diese chronische, ein- oder beidseitige Entzündung der Tränendrüse kann die Folge einer **nicht ausgeheilten akuten Dakryoadenitis** oder einer **chronischen Konjunktivitis** sein oder als **Komplikation systemischer Erkrankungen** auftreten (z. B. Tuberkulose, Sarkoidose, Leukämie, Syphilis). Eine beidseitige Entzündung der Tränendrüsen und



Abb. 3.1 **Akute Dakryoadenitis des rechten Auges mit typischer Paragrafenform des Oberlids.** [aus: Kampik, Facharztprüfung Augenheilkunde, Thieme, 2006]

der Gl. parotidea wird als **Mikulicz-Syndrom** bezeichnet. Die **Symptome** sind viel **diskreter** als bei der akuten Form, die Entzündung ist nicht schmerzhaft. Die **Paragrafenform** der Lidspalte ist auch hier sichtbar. Die Drüse ist lobulär und verhärtet tastbar. Die **Grunderkrankung** muss behandelt werden, systemische **Glukokortikoide** können helfen.

3.1.3 Tumoren der Tränendrüse

Diese Tumoren sind insgesamt **selten** (5–6 % aller Tumoren des Auges).

Pleomorphes Adenom

Dieser **benigne**, epithelial-myoepitheliale Mischtumor ist der **häufigste Tumor** der Tränendrüse. Den Patienten fällt eine langsam zunehmende, **asymptomatische Schwellung im lateralen oberen Orbitabereich** auf. Wächst der Tumor, können Doppelbilder oder ein einseitiger Exophthalmus auftreten. Manchmal verlagert sich der Bulbus nach nasal unten. Die **Motilität** sollte geprüft und der **Tumor** sowie auch die **regionären Lymphknoten palpiert** werden. Sind vergrößerte Lymphknoten tastbar, besteht immer Karzinomverdacht. Bildgebend wird der Tumor mit **Sonografie** (A- und B-Bild), **CT** und **MRT** untersucht. Die Therapie besteht in der **Entfernung des Tumors in toto** unter Schonung der Umgebungsstrukturen. Besteht ein pleomorphes Adenom lange oder wird es nur unvollständig entfernt, kann es **rezidivieren** oder maligne **entarten** (s. u.).

MERKE Der Tumor darf wegen der Gefahr einer Zellverschleppung nicht biopsiert werden!

Maligne Tumoren

Formen: Das **adenoid-zystische Karzinom** ist der zweithäufigste Tumor der Tränendrüse. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 20–70 %.

Das **pleomorphe Adenokarzinom** (maligner gemischtzelliger Tumor) entsteht durch Entartung eines pleomorphen Adenoms. Die Prognose ist sehr schlecht.

Zu den **seltenen Tumoren** zählen das de-novo-Adenokarzinom, das mukoepidermoides Karzinom, Plattenepithelkarzinom, Onkozytom und lymphoide Tumoren (z. B. Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphome).

Therapie: Zusätzlich zur **Tumorexstirpation** können auch die **lokalen Lymphknoten entfernt** und das Gebiet postoperativ **bestrahlt** werden (umstritten).

3.2 Erkrankungen der ableitenden Tränenwege

3.2.1 Kanalikulitis

Eine „echte" Kanalikulitis, also eine isolierte Entzündung eines Tränenkanälchens, ist selten und meist die Folge einer Striktur. In den meisten Fällen sind die Tränenkanälchen bei einer **Konjunktivitis** mitbeteiligt. Als Erreger werden häufig **Aktinomyzeten** (→ steinharte Konkremente), aber auch Nocardia, Pilze, Mykobakterien, Candida albicans, Aspergillus oder Chlamydien gefunden. Das betroffene **Tränenpünktchen** ist **gerötet**, **geschwollen** und **druckschmerzhaft**, evtl. kann Eiter oder bröckeliges Sekret ausgedrückt werden. **Epiphora** ist typisch. Meist besteht gleichzeitig eine Konjunktivitis. Zur Keimbestimmung wird ein Abstrich genommen. Entscheidend ist eine resistenzgerechte **antibiotische Therapie** mit Augentropfen und -salben oder antibiotischen Spülungen. Bei Konkrementen oder Dakryolithen wird das **Kanälchen geschlitzt** und die Abflusshindernisse entfernt.

3.2.2 Dakryozystitis

Die Entzündung des Tränensacks ist die **häufigste Erkrankung der Tränenwege**. Sie tritt meist **einseitig** und als Folge einer **Dakryostenose** auf. Diese kann angeboren sein oder nach Infektionen, Traumata und Operationen (v. a. Operationen der Nasennebenhöhlen) entstehen.

Dacryocystitis acuta

Synonym: Dacryocystitis purulenta oder phlegmonosa

Die häufigsten Erreger sind **Staphylokokken**, **Pneumokokken** und **Pseudomonas aeruginosa**. Die Entzündung kann als Folge einer lokalen (z. B. Sinusitis, Trachom) oder systemischen Infektion oder eines Traumas entstehen. Die Tränensackgegend ist **stark schmerzhaft** (Ausstrahlung in Stirn- und Zahnregion), **gerötet**, **überwärmt** und **geschwollen**. Die Patienten fiebern, ihr **Allgemeinzustand** ist **reduziert**. Die lokalen Lymphknoten sind geschwollen. Ist der Tränengang nicht komplett blockiert, tritt **Eiter aus den Tränenpünktchen** aus (**Abb. 3.2**). Die **Entzündung** kann **abszedieren** und spontan die Haut durchbrechen (Tränenfistel) oder in den Sinus ethmoidalis (interne Zyste), den Konjunktivalsack oder die Nase drainieren. Breitet sich die Entzündung aus, kann eine **Dakryophlegmone** (Gefahr einer Sinus-cavernosus-Thrombose!) entstehen. Wichtig ist ein **Abstrich** für die Erstellung eines Antibio-



Abb. 3.2 **Akute Dakryozystitis.** [aus: Kampik, Facharztprüfung Augenheilkunde, Thieme, 2006]

gramms. Die akute Entzündung wird mit lokalen und systemischen **Antibiotika** entsprechend Antibiogramm über 14 Tage behandelt. **Desinfizierende Umschläge** beschleunigen die Abheilung. Bei Fluktuationen im Abszessbereich muss inzidiert werden. Nach Abklingen der akuten Entzündung (**Cave:** Erregerverschleppung!) sollte das Abflusshindernis mittels **Dakryozystografie** (S. 803) dargestellt werden. Durch eine endonasale oder externe **Dakryozystorhinostomie** kann eine direkte Verbindung vom Tränensack zur Nase geschaffen werden: Medial des Tränensacks wird der Knochen gefenstert und der Tränensack mit der Nasenschleimhaut vernäht.

Dacryocystitis chronica

Die häufigste Ursache einer chronischen Entzündung des Tränensacks, die jederzeit in eine akute Entzündung übergehen kann, ist eine **Verlegung des Ductus nasolacrimalis** bei **chronischer Konjunktivitis** oder **Rhinitis.** Zu bedenken sind auch Tumoren des Tränensacks (s. u.). Die Patienten klagen über **Epiphora**, Entzündungszeichen sind jedoch nicht zu sehen. Der Tränensack ist häufig erweitert, bei Druck tritt ein **eitrig-schleimiges Sekret** aus. Häufig besteht eine **chronische Konjunktivitis** am medialen Augenwinkel. Als Komplikation kann ein **Ulcus serpens** der Kornea entstehen. Zur Diagnostik wird ein **Keimabstrich** genommen, die Tränenwege werden gespült und mittels **Dakryozystografie** dargestellt. Zur Abklärung einer Nasennebenhöhlenproblematik sind eine **HNO-ärztliche Untersuchung** und ein **Nasennebenhöhlen-Röntgen** indiziert. Die Stenose muss mittels externer oder endonasaler **Dakryozystorhinostomie** (s. o.) oder in Einzelfällen durch Exstirpation des Tränensacks beseitigt werden. Endoskopische Laserverfahren oder die Einlage eines Silikonschlauches (für ½ Jahr) zur Wiederherstellung der normalen Anatomie sind möglich.

Dacryocystitis neonatorum

Synonym: kongenitale Dakryostenose

Bei etwa 5–7 % aller Neugeborenen verlegt die **Plica lacrimalis** (Hasner-Membran) die Mündung des Ductus lacrimalis. Der dadurch bedingte **Tränenstau** begünstigt das bakterielle Wachstum (v. a. Streptokokken und Staphylokokken). Meist in der 2.–4. Lebenswoche werden eine **Tränenstauung** und **verklebte Lider** auffällig, evtl. tritt **eitriges Sekret** aus den Tränenpünktchen aus oder Eiter sammelt sich an der Lidspalte. Die Konjunktiven sind nicht beteiligt. Zur Erregerbestimmung wird ein **Abstrich** genommen. Die **spontane Öffnung** der Plica lacrimalis kann durch tägliche Massage des Tränensacks sowie durch antibiotische und abschwellende Augen- und Nasentropfen gefördert werden. Normalisiert sich der Zustand nicht innerhalb der ersten 6 Lebensmonate, wird die Stenose mittels **Überdruckspülung** oder **Tränenwegssondierung mit Silberblattsonde** in Kurznarkose oder Lokalanästhesie beseitigt.

3.2.3 Tumoren des Tränensacks

Primäre Tumoren des Tränensacks sind sehr selten, jedoch überwiegend bösartig. Am häufigsten wachsen **Adenokarzinome** des Nasenraums in den Tränensack ein. Leitsymptom ist eine **einseitige, schmerzlose Schwellung** der Tränensackgegend mit **Epiphora.**

MERKE **Blutungen** sind immer malignomverdächtig.

Der Tumor verlegt den Tränengang und kann eine chronische Dakryozystitis auslösen. Der Tränensack stellt sich in der **Dakryozystografie** unregelmäßig bis bizarr dar. Zur Bildgebung werden zusätzlich **Ultraschall, CT** und **MRT** eingesetzt. Die Diagnose wird durch eine **Feinnadelbiopsie** gesichert. Der Tumor mit dem umgebenden Knochen wird **exstirpiert** (evtl. Exenteratio orbitae), evtl. auch **bestrahlt.** Die **Prognose** ist **schlecht.**

4 Bindehaut (Conjunctiva)

4.1 Konjunktivitis

4.1.1 Grundlagen

DEFINITION

- **akute Konjunktivitis:** Erkrankungsdauer < 4 Wochen
- **chronische Konjunktivitis:** Erkrankungsdauer > 4 Wochen.

Ätiologie:

- **bakterielle Konjunktivitis** (S. 815): z. B. Staphylokokken, Streptokokken, Gonokokken, Chlamydien
- **virale Konjunktivitis** (S. 817): z. B. Adeno- oder Herpesviren
- **mykotische Konjunktivitis** (S. 819)
- **parasitäre Konjunktivitis** (S. 819)
- **Irritationen:** physikalische oder chemische (z. B. Argentum-Katarrh, S. 820) Reize, UV-Strahlung, Traumata
- **allergische Konjunktivitis:** z. B. Rhinoconjunctivitis allergica (S. 818), Conjunctivitis vernalis (S. 819)
- **sekundäre Konjunktivitis:** Keratoconjunctivitis sicca (S. 812), Entropium und Ektropium (S.808), fortgeleitete Entzündungen (z. B. aus den Nasennebenhöhlen), nicht korrekt korrigierte Refraktionsfehler



Abb. 4.1 **Konjunktivitis.** **a** „Rotes Auge". **b** Follikel. **c** Papillen: typische „Pflastersteine" der tarsalen Bindehaut bei Conjunctivitis vernalis. [a und c: aus Schloten et al., Taschenatlas Augenheilkunde, Thieme, 2004; b: aus Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

Tab. 4.1 **Follikel und Papillen**

	Follikel	Papillen
Lokalisation	meist unterer Fornix	meist obere Conjunctiva tarsi
Aspekt	leicht prominente, knötchenförmige Veränderungen („Reiskörner"); jeweils von einem Blutgefäß umgeben	polygonale, hyperämische Areale mit zentraler Gefäßstruktur, dazwischen blasse Kanälchen, insgesamt mosaikartiges, samtiges Bild
Größe	0,5–1,5 mm	0,1–0,2 mm
Ursachen	virale, toxische oder Chlamydienbedingte Konjunktivitis	allergische Konjunktivitis, Conjunctivitis vernalis

Klinik: Das Leitsymptom ist das **rote Auge** (Differenzialdiagnosen s. Leitsymptome S. C 138). Auf der Conjunctiva bulbi ist eine **konjunktivale Injektion** und/oder eine **Chemosis** zu beobachten. Die Conjunctiva tarsi ist hyperämisch, evtl. sind Follikel oder Papillen zu sehen (v. a. bei chronischen Formen). Beide Veränderungen sind in **Tab. 4.1** gegenübergestellt. Die Konjunktiven sondern ein seröses, schleimiges, eitriges oder hämorrhagisches **Sekret** ab, an den Lidrändern bilden sich **Borken** und evtl. fibrinöse Membranen, die Patienten klagen oft über morgens **verklebte Augen**. Weitere Symptome sind **Fremdkörpergefühl** und **Brennen** sowie evtl. Schmerzen, Epiphora und Photophobie. Ein **Blepharospasmus** weist auf eine Hornhautbeteiligung hin, **Juckreiz** auf eine allergische Komponente. **Abb. 4.1** zeigt typische Befunde bei einer Konjunktivitis.

MERKE Photophobie + Epiphora + Blepharospasmus = Abwehrtrias des Auges

4.1.2 Bakterielle Konjunktivitis

DEFINITION
- **Blenorrhö:** Eiterabsonderung an der Lidspalte bei Neugeborenen oder Säuglingen
- **Ophthalmia neonatorum:** alle Konjunktivitiden bei Neugeborenen.

Risikofaktoren: Hierzu zählen Behinderungen des Tränenabflusses, Immunsuppression und konsumierende Erkrankungen, das Tragen von Kontaktlinsen, mangelnde Hygiene und Tränenfilmveränderungen. Wichtige **Übertragungswege** sind die perinatale Infektion im Geburtskanal (v. a. Gonokokken, Chlamydien), okulogenitale Infektionen und kontaminierte Augentropfen.

Ursachen der Blenorrhö:
- **unspezifische Blenorrhö** durch Streptokokken, Staphylokokken oder Pneumokokken
- **Gonoblenorrhö** (S. 817): Inkubationszeit 2–4 Tage, Hornhautbeteiligung, starke Bindehautreizung, reichlich eitriges Sekret
- **Einschlussblenorrhö** (S. 816): mäßige konjunktivale Injektion, Follikel am Ober- und Unterlidtarsus, superiorer Mikropannus
- **Argentum-Katarrh** (S. 820): innerhalb von Stunden nach Gabe der Credé-Prophylaxe, geringe wässrige bis muköse Sekretion, Kultur negativ
- **Blenorrhö durch Herpes-simplex-Viren:** wässrige Sekretion, Hornhautbeteiligung, systemische Infektionszeichen
- **Dacryocystitis neonatorum** (S. 814): Tränenträufeln in der 2.–4. Lebenswoche, manchmal eitriges Sekret, keine Beteiligung der Konjunktiven.

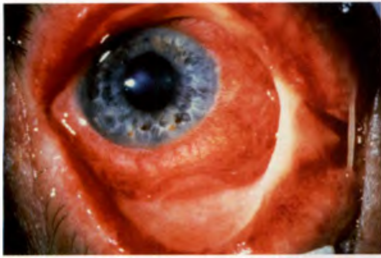


Abb. 4.2 Eitrige Sekretion bei bakterieller Konjunktivitis. [aus: Schloten et al., Taschenatlas Augenheilkunde, Thieme, 2004]

Unspezifische bakterielle Konjunktivitis

Die bakterielle Konjunktivitis ist die **häufigste Form der Konjunktivitis**. Die häufigsten Erreger in Europa sind **Staphylokokken, Streptokokken** und **Pneumokokken**. Häufig bestehen gleichzeitig eine **Blepharitis** und eine **Keratitis punctata superficialis**. Das Sekret ist eitrig, rund um das Auge sind **gelbliche Krusten** zu sehen (**Abb. 4.2**). Die Diagnose wird **klinisch** gestellt. Nur in schweren oder unklaren Fällen wird ein Abstrich genommen und ein Antibiogramm erstellt.

PHARMA

Therapeutisch werden **Breitspektrumantibiotika** wie Gentamicin eingesetzt, häufig in Kombination mit einem **Glukokortikoid** (z. B. Dexamethason) als fixes Kombinationspräparat. In leichten Fällen reichen **Augentropfen** 5 × /d, in schweren Fällen wird stündlich getropft und abends eine **Augensalbe** angewendet. Meist heilt die Entzündung **folgenlos innerhalb weniger Tage** ab. Allerdings sollte nach Abklingen der Symptome noch für weitere 2 Tage behandelt werden, da die Entzündung sonst rezidivieren kann!

MERKE Spricht ein Antibiotikum nicht innerhalb von 24 h an, muss es abgesetzt und ein Abstrich genommen werden. Bei Kindern sollte immer ein Abstrich genommen werden.

Trachom

Synonym: ägyptische Körnerkrankheit

DEFINITION Immer beidseitige Konjunktivitis durch Chlamydia trachomatis (Serovare A–C).

Epidemiologie: Das Trachom ist die **häufigste Augenerkrankung der Welt** (ca. 150–500 Mio. Erkrankte, v. a. in feuchtheißen Gebieten) und (nach der Katarakt) die **zweithäufigste Erblindungsursache**. Die Erreger werden durch Schmierinfektion oder Fliegen übertragen, Kleinkinder sind das Hauptreservoir.

Klinik: Die Erkrankung beginnt ab dem **1.–2. Lebensmonat** (Inkubationszeit 5–8 Tage) und verläuft chronisch über Jahre.

PATHO

- **Stadium I:** unspezifische Bindehautreizung mit Epiphora, Fremdkörpergefühl und seröser Sekretion
- **Stadium II:** Papillenhypertrophie an der Conjunctiva tarsi des Oberlids, die ektropionierte Oberfläche wirkt rau („ägyptische Körnerkrankheit"). Durch die Entzündung wird das Oberlid schwerer und hängt herab (Ptosis trachomatosa). Oberflächliche Bindehautgefäße sprießen in den Hornhautrand ein (Pannus trachomatosus). Am Limbus sind Follikel zu beobachten.
- **Stadium III:** Die Follikel schmelzen ein und platzen, die Vernarbung beginnt.
- **Stadium IV:** Durch Traktion der Narbenzüge im Oberlid entsteht ein Entropium mit Trichiasis. Die Folge sind Erosionen und Ulzerationen der Hornhaut mit Sekundärinfektionen und weiterer Narbenbildung. Letztlich resultiert eine porzellanartige Hornhautnarbe mit deutlichen Sehbeeinträchtigungen bis hin zur Erblindung.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Die Chlamydien können elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden (**Halberstädter-Prowazek-Einschlusskörperchen**).

PHARMA

Therapie: Therapeutisch werden über 2–6 Wochen lokal sowie evtl. systemisch **Tetrazykline** oder **Erythromycin** gegeben.

MERKE Kortikosteroide sind generell, Tetrazykline bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert.

Die Prognose ist **in frühen Stadien gut, Erblindungsgefahr** besteht meist erst bei wiederholten Reinfektionen (z. B. „Ping-Pong-Infektion" zwischen Mutter und Kind).

Paratrachom

Synonyme: Einschlusskörperchen-Konjunktivitis, Schwimmbadkonjunktivitis (Erwachsene), Einschlussblenorrhö (Neugeborene)

DEFINITION Konjunktivitis durch Chlamydia trachomatis (Serovare D–K)

Epidemiologie:

- **Einschlussblenorrhö:** Chlamydien sind die häufigsten Erreger einer Blenorrhö. Die Kinder infizieren sich perinatal im Geburtskanal (Transmissionsrate ca. 35 %). Symptome treten ab dem ca. 6. Lebenstag auf.
- **Schwimmbadkonjunktivitis:** Diese sehr häufige Infektion wird okulogenital bei Intimkontakt (häufiger) oder über kontaminiertes Wasser (Schwimmbad) übertragen. Nach einer Inkubationszeit von 8–10 Tagen beginnt die Entzündung oft einseitig. Das zweite Auge ist nach 2–3 Wochen meist ebenfalls betroffen.

Klinik: Zu beobachten sind eine mäßige **konjunktivale Injektion, Follikel** am Ober- und Unterlidtarsus sowie eine Bindehautüberwachsung des oberen Hornhautlimbus (**superiorer Mikropannus**). Das Auge sondert ein zähes, mukopurulentes **Sekret** ab und ist leicht verklebt. In ca. 75 % d. F. ist die Kornea mitbetroffen (**Keratitis superficialis** mit nummulären, subepithelialen Infiltraten). Die

präaurikulären Lymphknoten sind häufig geschwollen. Begleitend können bei **Neugeborenen** eine Pneumonie, eine Pharyngitis, eine Bronchitis, eine Gastroenteritis oder eine Otitis bestehen, bei **Erwachsenen** häufig urogenitale Infektionen.

Diagnostik: Bei klinisch unklaren Befunden wird ein **Abstrich** genommen (zytologischer Nachweis von Halberstädter-Prowazek-Einschlusskörperchen) und **serologische Untersuchungen** veranlasst. In vielen Fällen ist es sinnvoll, mittels FTA-ABS-Test eine zusätzliche Syphilis auszuschließen.

Therapie und Verlauf: Die Infektion wird **oral** sowie evtl. zusätzlich lokal mit **Tetrazyklinen** (Erwachsene, auch Sexualpartner einbeziehen!) oder **Erythromycin** (Kinder) behandelt. Bei Blenorrhö müssen die **Eltern** untersucht und ggf. ebenfalls behandelt werden. Die Entzündung **heilt** unter Therapie **meist folgenlos ab**. Unbehandelt können nach Monaten eine chronische follikuläre Konjunktivitis oder Hornhautnarben entstehen.

Gonokokken-Konjunktivitis

DEFINITION Konjunktivitis durch Neisseria gonorrhoeae.

Epidemiologie:
- **Neugeborene:** Die Gonoblenorrhö ist die zweithäufigste Blenorrhö und in Entwicklungsländern die häufigste Ursache einer Erblindung im Säuglingsalter. Die Kinder infizieren sich perinatal im Geburtskanal (sehr hohe Transmissionsrate). Die Inkubationszeit beträgt 2–4 Tage.
- **Erwachsene:** Die Betroffenen sind meist jung und sexuell aktiv, die Gonokokken werden durch genitookulare Schmierinfektion übertragen. Die Erkrankung beginnt perakut nach einer Inkubationszeit von wenigen Stunden.

Klinik und Diagnostik: Bei **Gonoblenorrhö** (**Abb. 4.3**) sind die Konjunktiven hochrot und die Lider bretthart geschwollen, die Konjunktiven produzieren massiv **eitriges Sekret**. Bei **Erwachsenen** können zusätzlich Hämorrhagien und **Hornhautulzera** entstehen, die bis zur Erblindung führen können. Im Abstrich sind **Diplokokken** nachweisbar. Eine Kultur mit **Antibiogramm** zur Resistenzbestimmung sollte unbedingt angelegt werden.



Abb. 4.3 Gonoblenorrhö mit reichlich eitrigem Sekret. [aus: Kampik et al., Facharztprüfung Augenheilkunde, Thieme, 2006]

MERKE Durch den Blepharospasmus staut sich das hochinfektiöse Sekret hinter den Lidern an, beim Öffnen kann es herausspritzen. Der Untersucher sollte daher unbedingt eine **Schutzbrille** tragen!

Therapie und Verlauf: Mittel der Wahl ist **Penicillin G** (bei Resistenz oder Allergie Cephalosporine) **i.v.**, zusätzlich **Gentamicin-Augentropfen** (in den ersten Stunden alle 5 Minuten, danach stündlich). Der Eiter wird wiederholt mit warmer **NaCl-Lösung** ausgespült. PHARMA

Bei **sofortiger Behandlung** ist die Prognose gut, bei Hornhautbeteiligung besteht Erblindungsgefahr.

Prophylaxe: Dem Neugeborenen wird heutzutage prophylaktisch u.a. eine **1 %-ige Tetrazyklinsalbe** oder ein Tropfen einer 2,5%-igen Povidon-Jod-Lösung (z. B. Betaisodona) verabreicht. Von der Credé-Prophylaxe mit 1%-iger Silbernitratlösung wird angesichts der starken konjunktivalen Reizerscheinungen vermehrt Abstand genommen (s. Infektionserkrankungen S. A504).

Weitere Formen

Siehe **Tab. 4.2**.

4.1.3 Virale Konjunktivitis

Grundlagen

Virale Konjunktivitiden sind oft mit fieberhaften **Allgemeinerkrankungen** kombiniert und sehr **ansteckend**. Das **Sekret** ist meist **serös**, subkonjunktivale **Blutungen** sind möglich. Die Hornhaut ist oft mitbeteiligt (**Keratitis punctata superficialis**). Viele Erreger kommen infrage, der **Nachweis** ist oft **schwierig**. Eine **spezifische Therapie** ist in den meisten Fällen **nicht möglich**. Eingesetzt werden i. A. **antiphlogistische** und **kortisonhaltige**, zur Vermeidung einer Superinfektion auch antibiotische **Augentropfen**.

Keratoconjunctivitis epidemica

DEFINITION Entzündung von Konjunktiven und Kornea durch Adenoviren (APC-Viren) Typ 8, 19 oder 37.

Epidemiologie: Die Infektion ist **hochkontagiös** (Tröpfcheninfektion) und tritt – wie der Name schon sagt – **epidemisch** auf. Prädisponierend sind kleine Hornhautdefekte, typische Übertragungswege sind daher z. B. die Messung des Intraokulardrucks oder winzige Fremdkörper. Die **Inkubationszeit** beträgt 8–10 Tage.

Klinik und Diagnostik: Anfangs ist meist nur 1 Auge betroffen, das zweite folgt kurze Zeit später. Zu Beginn ist eine **Hyperämie und Chemosis der Konjunktiven** zu beobachten (v. a. Plica semilunaris und Karunkel). Die **Sekretion** ist **wässrig-schleimig**. Die präaurikulären Lymphknoten sind geschwollen, häufig besteht ein leichter grippaler

Tab. 4.2 Weitere bakterielle Konjunktivitiden

	Blepharoconjunctivitis angularis	Koch-Weeks-Konjunktivitis	Pseudomonaden-Konjunktivitis	Conjunctivitis diphtherica
Erreger	Haemophilus lacunatus, Moraxella lacunata, Staphylokokken	Haemophilus aegypticus Koch-Weeks	Pseudomonas aeruginosa	Corynebacterium diphtheriae
Epidemiologie	jedes Alter, selten bei Kleinkindern	v. a. in den Subtropen	Infektionsquellen: unsterile Augentropfen, unhygienische Kontaktlinsenbehälter	seltene Erkrankung, begleitend bei Diphtherie
klinische Charakteristika	beidseitige Entzündung von Lidwinkel, Lidrändern und Konjunktiven, mäßige Sekretion	schleimig-eitriges, evtl. hämorrhagisches Sekret, Chemosis, Lidrandschwellung, korneales Randulkus	eitriges Sekret, schnell fortschreitende Hornhautulzera	meist einseitig, fest haftende, membranöse Beläge (Pseudomembranen), brettharte Lidschwellung, Bindehautnekrosen → nach Abheilung: Symblepharonstränge, Narbenentropium, Trichiasis
Therapie	Zincum-sulfuricum- oder Gentamicin-Augentropfen	Tetrazyklin- oder Gentamicin-Augentropfen oder -salben	Gentamicin- oder Polymyxin-B-Tropfen (stündlich)	systemisch und lokal Diphtherieantitoxin und Penicillin oder Erythromycin
Verlauf	subakut bis chronisch, folgenlose Abheilung	folgenlose Abheilung nach einigen Wochen	Komplikationen: Bindehautnarben, Ulkusperforation	Komplikationen: Hornhautulzera, Augenmuskellähmungen, Papillitis, Akkommodationslähmung

Infekt. Die Patienten klagen über **Epiphora** und **Juckreiz**. **Nach 8–15 Tagen** gehen die Entzündungszeichen zurück und auf der **Kornea** sind zunächst oberflächliche Erosionen, später münzförmige, subepithelial gelegene und daher nicht mit Fluoreszein anfärbbare Trübungen unter den Erosionen zu erkennen (**Keratitis nummularis**). Nach deren Abheilung können **runde Narben** zurückbleiben, die den Visus über Jahre hin geringgradig beeinträchtigen können. Die **Diagnose** wird **klinisch** gestellt, u. U. wird ein Abstrich für eine PCR gemacht. Auch ein serologischer Nachweis ist möglich.

MERKE Der Nachweis von Adenoviren im Konjunktivalabstrich ist **meldepflichtig** nach § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG).

PHARMA

Therapie und Prophylaxe: Abschwellende Augentropfen können die Symptome lindern. **Antibiotische Augentropfen** sollen eine bakterielle Superinfektion vermeiden. **Kortisonhaltige Augentropfen** werden unterschiedlich bewertet (Hemmung der Narbenbildung vs. Abwehrschwächung).

Die **Prophylaxe** hat hier einen besonderen Stellenwert, da die **Viren über Wochen hin infektiös** bleiben: Der Patient sollte u. a. für 2–3 Wochen krankgeschrieben werden und ein eigenes Handtuch verwenden, der Untersuchungsraum muss sorgfältig desinfiziert werden, alle nicht unbedingt notwendigen Untersuchungen am Auge sind zu vermeiden.

Pharyngokonjunktivales Fieber

DEFINITION Kombination aus fieberhafter Pharyngitis, follikulärer Konjunktivitis sowie präaurikulärer und submandibulärer Lymphadenopathie durch Adenoviren vom Typ 3, 7 und 14.

Die meist **einseitige** Konjunktivitis mit wässriger Sekretion tritt epidemisch bei **Vorschul- und Schulkindern** auf. In ca. 30% d. F. ist die **Kornea** mitbeteiligt (Keratitis superficialis punctata). Die Kinder klagen häufig über periorbitale Schmerzen und eine Lidschwellung. Die Entzündung heilt unter symptomatischer Therapie innerhalb von **1–2 Wochen** folgenlos ab.

Weitere virale Konjunktivitiden

Akute hämorrhagische Konjunktivitis: Sie wird durch ein **Picornavirus** hervorgerufen. Die Patienten klagen über **Epiphora, Photophobie, Fremdkörpergefühl** und periorbitale **Schmerzen**. In der Untersuchung fallen ein Lidödem, eine seromuköse Sekretion, **konjunktivale Petechien**, eine Chemosis, Follikel, oberflächliche Hornhauterosionen und eine präaurikuläre Lymphadenopathie auf. Die Entzündung heilt spontan und folgenlos innerhalb von **3–14 Tagen** ab.

Herpes conjunctivae: Am häufigsten sind die Konjunktiven bei der **HSV-1-Primärinfektion** bei Kindern betroffen, aber auch bei Rezidiven im Lidbereich oder an der Kornea (S. 825) ist eine Mitbeteiligung möglich. Am **Lid** zeigen sich typische **Herpesbläschen**, die **Konjunktiven** sind **gerötet** und **geschwollen**. Therapeutisch wird **Aciclovir**-Augensalbe gegeben.

Konjunktivitis durch Varizella-zoster-Viren: Bei der Erstinfektion (**Windpocken**, Varizellen) können phlyktäneartige Bindehauteffloreszenzen (S. 820) entstehen, bei Rezidiven (**Zoster ophthalmicus**, S. 809) eine unspezifische mukopurulente Konjunktivitis.

Konjunktivitis durch Myxoviren: Im Rahmen von Allgemeininfektionen mit Influenza-, Masern-, Mumps- oder Rötelnviren zeigt sich häufig eine **katarrhalische**

Konjunktivitis, evtl. mit Hyphäma, Chemosis oder oberflächlicher Keratitis. Durch den immunsuppressiven Effekt der **Masernviren** besteht die Gefahr einer **bakteriellen Superinfektion** mit kompliziertem Verlauf.

Parinaud-Konjunktivitis: Diese **parainfektiöse Konjunktivitis** (auch okuloglanduläres Syndrom Parinaud) wird u. a. bei viralen und mykotischen Infekten, Tularämie, Lues oder Tuberkulose beobachtet. Typisch ist eine immer einseitige Entzündung mit Follikelbildung, granulomatösen, u. U. im Verlauf ulzerierenden Bindehautveränderungen sowie einer präaurikulären und submandibularen Lymphknotenschwellung.

4.1.4 Mykotische und parasitäre Konjunktivitis

Mykotische Konjunktivitis

Primäre Pilzinfektionen der Konjunktiven sind **selten**, die häufigste Ursache ist eine Mitbeteiligung bei mykotischer Keratitis (S. 826) oder Kanalikulitis (S. 813). Typisch sind umschriebene **gelbliche Infiltrate** sowie proliferierende und ulzerierte **Granulome**. Therapeutisch werden **lokale Antimykotika** (z. B. Amphotericin B) gegeben.

MERKE Antibiotika und Glukokortikoide sind kontraindiziert!

Parasitäre Konjunktivitis

Parasitosen der Konjunktiven sind in Europa sehr selten.
- **Wurmbefall** (Askariasis, Toxokariasis und Trichinose): allergotoxische Konjunktivitis mit Chemosis, evtl. Lidschwellung und Beteiligung tieferer Augenabschnitte
- **Loaiasis** (v. a. in Westafrika): mit bloßem Auge sichtbare Makrofilarien im lockeren subkonjunktivalen Bindegewebe, die Juckreiz und Brennen auslösen und in Lokalanästhesie mit der Pinzette entfernt werden
- **Ophthalmomyasis:** Konjunktivitis durch Fliegenlarven
- **Conjunctivitis nodosa:** Fremdkörpergranulome um Raupen- oder Klettenhaare, die zu einer hartnäckigen Konjunktivitis mit – bei verzögerter Entfernung – Beteiligung tieferer Augenabschnitte führen können (Ophthalmia nodosa).

4.1.5 Nichtinfektiöse Konjunktivitiden

(Rhino)conjunctivitis allergica

Synonym: Heuschnupfen

Die Ursache ist eine allergische Reaktion meist gegen Blüten- oder Gräserpollen oder – v. a. bei alleiniger Bindehautreaktion – gegen Tierhaare, lokale Medikamente oder Kosmetika. Typisch ist ein **saisonales** bzw. expositionsabhängiges Auftreten von heftiger **Epiphora**, **Chemosis**, **Fremdkörpergefühl** und meist Niesen. **Therapeutisch** werden kurzfristig adstringierende, mastzellstabilisierende oder antihistaminerge Augentropfen sowie (bei Rhinitis) orale Antihistaminika gegeben. Auch eine Desensibilisierung ist in vielen Fällen möglich.

Conjunctivitis vernalis

Synonym: Frühjahrskatarrh

Die Ursache ist eine **IgE-vermittelte**, vermutlich allergische **Immunreaktion** (Assoziation mit der atopischen Dermatitis). Meist sind **männliche Jugendliche** betroffen, die Symptomatik tritt **gehäuft im Frühling und Herbst** auf. Nach der Lokalisation werden 3 Formen unterschieden:
- **tarsale/konjunktivale Form:** rötliche, pflastersteinartige Proliferationen (**Abb. 4.1**) auf der oberen Conjunctiva tarsi (keine Follikel!), Pseudoptosis, Epiphora
- **limbale Form:** v. a. Chemosis, ringförmige Schwellung der limbusnahen Konjunktiva, Fremdkörpergefühl, Epiphora
- **korneale Form:** große korneale Erosionen, festhaftender Schleim (Vernalis-Plaques), Abwehrtrias (Schmerzen, Epiphora, Blepharospasmus)

PATHO

Therapeutisch werden **abschwellende**, **glukokortikoidhaltige** und/oder **mastzellstabilisierende Augentropfen** angewendet. **Acetylcystein-Gel** kann den Schleim verflüssigen. Die Anwendung von mastzellstabilisierenden Augentropfen auch im Intervall verringert die Rezidivhäufigkeit.

PHARMA

Riesenpapillenkonjunktivitis

Synonym: gigantopapilläre Konjunktivitis

Betroffen sind v. a. Träger von weichen **Kontaktlinsen**, viele Patienten leiden unter **allergischen Erkrankungen**. Auslösende Faktoren können eine bakterielle Besiedlung oder eine Reaktion auf Oberflächenproteine der Kontaktlinsen sein. Die Veränderungen entwickeln sich langsam. Auffällig sind **große Papillen** (**Abb. 4.1**) an der oberen Conjunctiva tarsi, ein **zähes, muköses Sekret** und eine **konjunktivale Hyperämie**. Die Patienten leiden unter **Juckreiz**. Die lokale Therapie entspricht jener der Conjunctivitis vernalis (s. o.). Die in Gebrauch befindlichen **Kontaktlinsen** dürfen **nicht mehr verwendet** und frühestens 5 Tage nach Abklingen der Symptomatik wieder neue Kontaktlinsen getragen werden. Zudem sollten die Patienten über eine adäquate **Kontaktlinsenhygiene** aufgeklärt werden. Die Symptome bilden sich unter der Therapie meist schnell zurück, die **Riesenpapillen** können **über Jahre** bestehen bleiben

Stevens-Johnson-Syndrom bzw. toxische epidermale Nekrolyse

Diese schwerste Verlaufsform des Erythema exsudativum multiforme mit häufiger Beteiligung der Konjunktiven wird in der Dermatologie besprochen (S. 677).

Okuläres Pemphigoid

Synonym: essenzielle Bindehautschrumpfung

DEFINITION Chronische autoimmune Konjunktivitis (Anti-Basalmembran-Antikörper) mit Schrumpfung des Bindehautsacks, Hornhautnarben und letztlich Erblindung.

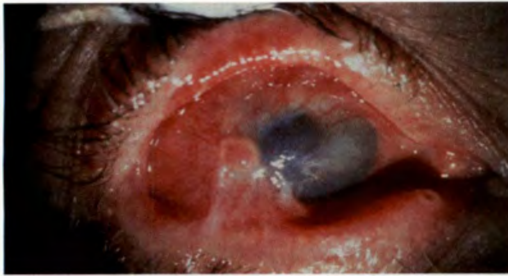


Abb. 4.4 Okuläres Pemphigoid. [aus: Kampik et al., Facharztprüfung Augenheilkunde, Thieme, 2006]

Meist sind **über 60-jährige Frauen** betroffen. Häufig besteht gleichzeitig ein Pemphigoid der Mundschleimhaut oder der Haut. Der Verlauf ist **schubweise**, immer sind beide Augen betroffen (**Abb. 4.4**).

PATHO Anfangs zeigt sich das Bild einer chronischen unspezifischen Konjunktivitis, später bilden sich **subepitheliale Blasen** (oft nur im akuten Schub sichtbar), die **Sekretion** wird **zähflüssig-schleimig**. Nach Monaten oder Jahren entstehen subepitheliale Narbenstränge und in der Folge ein **Symblepharon** mit Trichiasis. Die konjunktivalen Übergangsfalten flachen ab, der Bindehautsack schrumpft. Im Endstadium ist der **Bulbus** bis zum Limbus **„eingemauert"**. Die Becherzellen sterben ab, ein **Sicca-Syndrom** (S. 812) entsteht. Durch die Bindehautschrumpfung liegen die Lider der Hornhaut direkt auf, gemeinsam mit der Trichiasis verursacht dies multiple **Hornhautnarben**, die letztlich zur Erblindung führen. Die **Immunfluoreszenz** zeigt Antikörper-Ablagerungen entlang der epithelialen Basalmembran.

PHARMA Die Patienten erhalten **Glukokortikoide** lokal und **Dapson** oral, bei Nichtansprechen **Immunsuppressiva** (z. B. Ciclosporin).

Lidfehlstellungen können operativ korrigiert werden, allerdings kann dies die Verwachsungen verstärken. Wichtig ist eine **pflegende Therapie** mit Tränenersatzpräparaten und blanden Augensalben ohne Konservierungsmittel. Die **Erblindung** lässt sich durch die Therapie verzögern, häufig jedoch nicht vermeiden.

MERKE Problematisch bei der Therapie ist, dass Konservierungsstoffe und auch die Medikamente selbst den Verlauf beschleunigen können.

Keratoconjunctivitis phlyctaenulosa

Die Ursache ist eine chronische allergische Reaktion auf bakterielle, mykobakterielle, mykotische, parasitäre oder virale Proteine. Die Erkrankung ist in Europa seltener als in Gebieten mit schlechten hygienischen Bedingungen und hoher Tuberkuloserate. Ein häufiger Auslöser ist eine Blepharitis ulcerosa (S. 809) durch Staphylokokken. Typisch sind eine **sektorförmige konjunktivale Rötung** und **multiple, reiskorngroße, weiße Knötchen** auf der Conjunctiva bulbi oder am Limbus corneae (Phlyktänen). Die Patienten klagen über **Photophobie**, **Juckreiz** und schmerzlose **Epiphora**. Ist die Kornea betroffen, können Narben zurückbleiben. Wichtig ist ggf. die Therapie einer systemischen Infektion (z. B. Tuberkulose). Lokal erhalten die Patienten **glukokortikoidhaltige und/oder antibiotische Augentropfen**.

Keratoconjunctivitis sicca

Das Sicca-Syndrom wird auf S. 812 besprochen.

Argentum-Katarrh

Synonym: toxische Konjunktivitis

Bei etwa 10 % der Neugeborenen tritt einige Stunden nach dem Eintropfen der **Credé-Prophylaxe** (S. 817) eine **Hyperämie** mit **geringer wässriger bis muköser Sekretion** auf. Kulturen aus Abstrichen sind negativ. Bei regelmäßigem Auswaschen der Augen und Lidhygiene **klingt** die Reaktion **nach 1–2 Tagen folgenlos ab**.

Conjunctivitis lignosa

Die Ursache dieser seltenen, granulomatösen, beidseitigen Entzündung der tarsalen Konjunktiven ist ein Plasminogen-Typ-1-Mangel. Bei den betroffenen Kleinkindern entwickeln sich gelbweiße **Pseudomembranen** und **holzartiges Granulationsgewebe**, auch die Kornea kann betroffen sein. Gleichzeitig besteht häufig eine nasopharyngeale oder vaginale Entzündung. Therapeutisch werden **Hyaluronidase-** oder **Chymotrypsin-** sowie **Plasminogen-Augentropfen** verabreicht. Bei Therapieresistenz werden die Granulationen **exzidiert** und anschließend **Mastzellstabilisatoren** oder evtl. Ciclosporin-Augentropfen gegeben.

4.2 Degenerative Veränderungen, Ablagerungen und Verfärbungen

4.2.1 Pinguecula

Synonym: Lidspaltenfleck

Die Pinguecula ist eine der **häufigsten konjunktivalen Veränderungen**. Die Ursache ist eine Verdickung des Bindehautepithels im Lidspaltenbereich aufgrund einer hyalinen oder elastoiden Degeneration des subepithelialen Kollagengewebes. Die Veränderung tritt v. a. bei **älteren Menschen**, nie bei Kindern auf. Begünstigende Faktoren sind langjährige Exposition gegenüber Sonne, Wind oder Staub. Die Veränderung ist harmlos und verursacht **keine Beschwerden**. In der Untersuchung ist, meist auf beiden Augen, ein dreieckiger, scharf begrenzter, gelblich-grauer Fleck mit Basis parallel zum Hornhautrand zu sehen. Er ist bei 3 und 9 Uhr, **häufiger nasal**, lokalisiert. Episodische Entzündungen (**Pinguekulitis**) sind selten. Die Diagnose wird klinisch gestellt, eine **Therapie** ist **nicht erforderlich**.



Abb. 4.5 **Pterygium.** [aus: Neurath, Lohse, Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

4.2.2 Pterygium

Synonym: Flügelfell

DEFINITION Dreieckige, meist nasale Bindehautfalte, deren Spitze („Kopf") zum Zentrum der Kornea zeigt und histologisch der Pinguecula ähnelt, aber aufgrund eines Defekts der Bowman-Membran auf die Kornea überwachsen kann.

Das Flügelfell ist v. a. in **südlichen Ländern** zu beobachten. Prädisponierend sind auch hier starke UV-Einstrahlung und langjährige Exposition gegenüber Staub und Wind. Die Prävalenz steigt mit dem Alter. Das Pterygium wächst langsam und verursacht erst Symptome, wenn es über die optische Achse wächst, die **Bulbusmotilität beeinträchtigt** und/oder sich durch die Zugkräfte der Bindegewebestränge ein **Hornhautastigmatismus** entwickelt. Am Pterygiumkopf kann eine braune vertikale Linie durch Einlagerung von Eisen in das Hornhautepithel entstehen (**Stocker-Linie**). Im Gegensatz zur narbigen Form ist das Pterygium mit einer Sonde unterfahrbar. Um das Fortschreiten zu verhindern, sollten die **Augen** möglichst **vor Sonnenlicht geschützt** werden. Bei **Progression zur Hornhautmitte** oder kosmetischer Beeinträchtigung wird **operiert**: Pterygiumkopf und -körper werden möglichst vollständig entfernt. Die Sklera wird in diesem Bereich freigelassen oder mit einem Bindehautlappen gedeckt. Die Kornea wird mit einem Excimer-Laser oder einer Diamantfräse geglättet. **Rezidive** sind **häufig**.

4.2.3 Narbenpterygium

Synonym: Pseudopterygium

Ursachen sind z. B. **Hornhautverletzungen**, **Verbrennungen** oder **Verätzungen**. Im Gegensatz zum Pterygium verwächst die vernarbte Konjunktiva fest mit Kornea und/ oder Sklera. Die Patienten klagen über **Schmerzen** und evtl. **Doppelbilder**. Die Verwachsungen werden **chirurgisch gelöst**, das Narbengewebe wird exzidiert und der Bindehautdefekt gedeckt.

4.2.4 Kalkinfarkte

Kalkinfarkte entstehen aufgrund eines Sekretstaus in den Meibomdrüsen oder den Becherzellen v. a. bei **älteren Menschen**. Die scharfkantigen Spitzen können die Conjunctiva tarsi durchschneiden. Die Patienten berichten dann über ein **Fremdkörpergefühl** und eine **chronische Konjunktivitis**. Die Verkalkungen sind als **weißliche Pünktchen** auf der tarsalen Bindehaut zu sehen. Bei Beschwerden werden sie in Tropfanästhesie per **Stichinzision** entfernt.

4.2.5 Xerosis conjunctivae und Keratomalazie

DEFINITION Austrocknung der Konjunktiven, Hornhautdegeneration und Nachtblindheit bei Vitamin-A-Mangel.

Ein Vitamin-A-Mangel ist in **Europa** sehr **selten**, in **Entwicklungsländern** jedoch aufgrund von **Mangelernährung** eine der häufigsten **Erblindungsursachen**. Betroffen sind v. a. Kinder. Häufige akute Auslöser sind Masern und Durchfallerkrankungen. Aufgrund des Vitamin-A-Mangels **verhornen** die oberflächlichen **Epithelzellen** der Konjunktiven, die Becherzellen sterben ab und die Konjunktiven trocknen aus. Das skotopische Sehen ist beeinträchtigt, da Vitamin A als essenzieller Bestandteil von **Rhodopsin** unerlässlich ist für die Photorezeption durch die Stäbchen. Auch das Kollagen und die Keratozyten des Hornhautstromas werden geschädigt. Das erste Symptom ist **Nachtblindheit**. In der Funduskopie zeigen sich weiße Flecken an der Retina, die Makula (keine Stäbchen!) ist ausgespart. Die **Konjunktiven** sind **glanzlos**, typisch ist der weißliche **Bitot-Fleck** im Lidspaltenbereich (abgestorbene Epithelzellen). An der Kornea entwickelt sich zunächst eine **Keratitis punctata superficialis**, im weiteren Verlauf eine **Xerose** mit Keratinisierung und ödematöser Schwellung. Ulzerationen bis hin zur Perforation sind möglich (**Keratomalazie**). Therapeutisch ist eine 2-malige Gabe von **Vitamin A p. o. oder i. m.** ausreichend, insbesondere das skotopische Sehen erholt sich schnell. Vitamin-A-haltige **Augensalben** können die Abheilung der konjunktivalen und kornealen Läsionen beschleunigen.

4.2.6 Ablagerungen und Verfärbungen

Chemikalien und körpereigene Substanzen können sich am Auge, meist in Kornea und Konjunktiven, ablagern. Diese Verfärbungen sind meist harmlos und bedürfen keiner Therapie.

- **Adrenochrom-Pseudozysten:** Nach längerer Anwendung von adrenalinhaltigen Augentropfen zur Glaukomtherapie (S. 840) können bräunlich-schwarze, scharf begrenzte Pigmentierungen im unteren Bindehautsack und in der Kornea entstehen (DD: Bindehautmelanom!).
- **Morbus Addison:** Bei Nebenniereninsuffizienz können fein-granuläre epitheliale und subepitheliale Melaninablagerungen zu sehen sein, evtl. auch ein schwarzer Ring um den Limbus corneae.
- **Eisen:** Nach langjähriger Anwendung von eisenhaltigen Kosmetika kann sich Eisen in der Bindehaut und auch an der Kornea (S. 827) ablagern.
- **Argyrosis conjunctivae:** Nach längerer Anwendung silberhaltiger Augentropfen oder bei langjähriger beruflicher Exposition können sich braun-schwarze, schmutziggraue Ablagerungen an den Konjunktiven und der Kornea bilden.

- **Ochronose (Alkaptonurie):** Aufgrund eines genetischen Defekts des Tyrosinabbaus entwickeln sich u. a. im Verlauf zunehmende, bräunliche Pigmentierungen an Lidhaut, Konjunktiven, Skleren und am Limbus corneae.
- **Mercuriasis:** Die Einwirkung von Quecksilber verursacht schmutzig-grauschwarze oder blaugraue Einlagerungen.
- **Ikterus:** Ab einer Bilirubinkonzentration von 2 mg/dl wird eine Gelbfärbung der Skleren sichtbar.
- **Chyriasis:** Auch Medikamente können Verfärbungen von Konjunktiven und Kornea verursachen, z. B. Gold (→ rote oder gelbe Tüpfelung), Phenothiazine (→ purpurgraue Pigmentierungen der Konjunktiven, pigmentierte Linien im Hornhautepithel) und langjährige Einnahme von Tetrazyklinen (ähnlich der Argyrose).
- **Zystinose:** Ablagerung von weißlichen Kristallen in Bindehaut und Kornea, evtl. mit Bindehautreizung und Photophobie.

4.3 Tumoren

4.3.1 Gutartige Tumoren

Limbusdermoid

Dieser gutartige, angeborene Tumor des Hornhautlimbus besteht aus differenziertem Gewebe aller 3 Keimblätter. Er ist **rund, solid, grau-gelblich oder weißlich** mit einem Durchmesser von 2–15 mm. Er kann isoliert oder als Teil des **Goldenhar-Syndroms** (Dysplasia auriculoocularis mit Fehlbildungen der Ohrmuschel) auftreten. Behindert der Tumor den Lidschluss oder ist er kosmetisch störend, kann er **exzidiert** werden.

Hämangiom

Angeborene, kavernöse Blutschwämmchen sind klein, weich und dunkelblaurot. Sie bilden sich häufig im Kindesalter zurück oder können exzidiert werden.

Papillom

Dieser benigne, von Oberflächenepithel bedeckte Bindegewebstumor ist bäumchenartig gestielt oder sitzt breitbasig der Konjunktiva auf. Die Ursache ist eine Infektion mit humanen Papillomaviren. Der Tumor entartet niemals, kann aber ein sehr störendes **Fremdkörpergefühl** auslösen und sollte dann exzidiert werden. Das **Rezidivrisiko** ist jedoch **hoch**. Die wichtigste **Differenzialdiagnose** ist das **Bindehautkarzinom** (graurote Farbe, höckrige Oberfläche; S. 823).

Zyste

Harmlose und gutartige Bindehautzysten können **nach Operationen, Traumata** oder auch **spontan** entstehen: Unter dem Epithel eingeschlossene Keratinozyten geben ihr Sekret in einen Hohlraum ab. Verursacht die Zyste ein **Fremdkörpergefühl**, kann die äußere Zystenhälfte entfernt werden.



Abb. 4.6 **Pigmentierter Bindehautnävus.** [aus: Kampik et al., Facharztprüfung Augenheilkunde, Thieme, 2006]

Bindehautnävus

Die gutartigen, angeborenen Tumoren der Bindehautmelanozyten sind meist **limbusnah im temporalen Lidspaltenbereich** zu finden. Sie können **flach** (junktionaler Nävus) oder leicht **erhaben** (Compound-Nävus), **pigmentiert** (**Abb. 4.6**) oder **unpigmentiert** sein. Pigmentierung und Größe nehmen v. a. bei hoher UV-Exposition oder **hormonellen Umstellungen** (z. B. Pubertät, Schwangerschaft) zu – häufig fallen sie den Betroffenen erst dann auf. Nävi sind immer gegenüber dem Untergrund verschieblich. Da sie (selten) **maligne entarten** (20–30 % der Bindehautmelanome entstehen aus Nävi!), sind regelmäßige Kontrollen mit **Fotodokumentation** notwendig. Bei kosmetischer Beeinträchtigung oder Verdacht auf maligne Entartung (deutliche Größenzunahme, Nävus an der tarsalen Bindehaut) ist eine **Exzision** mit histologischer Untersuchung indiziert.

MERKE Sind innerhalb eines pigmentierten Befunds kleine, wasserklare Zysten nachweisbar, handelt es sich um einen Nävus (Abgrenzung zu Melanom und zu Melanosis conjunctivae!).

Melanosis conjunctivae

Synonym: primär erworbene Melanose der Bindehaut

Meist sind über 40-Jährige betroffen. In der Inspektion zeigen sich flache, meist unilaterale, **irreguläre, diffuse, bräunliche Pigmentierungen und Verdickungen des konjunktivalen Bindegewebes**, die **verschieblich** gegenüber der Unterlage sind. Die Verfärbungen „**kommen und gehen**“, alle Bereiche der Bindehaut können betroffen sein. Zysten sind nicht erkennbar. Eine Melanosis der angrenzenden Kornea ist möglich. Je nach Ausmaß der zellulären Atypien beträgt die **Gefahr der Entartung in ein malignes Melanom** 10–90 %, engmaschige Kontrollen mit Fotodokumentation sind daher erforderlich. Die suspektesten Areale werden **exzidiert** und histologisch untersucht (Zellatypien?), die übrigen Stellen mittels **Kryotherapie** behandelt. Das Rezidivrisiko ist relativ hoch.

Differenzialdiagnosen:
- **Melanosis sclerae** (S. 830): angeborene, nicht verschiebliche, eher gräuliche Veränderung
- **Bindehautmelanom** (s. u.): knotige, ulzerierte oder plakoide Veränderung, bei fortgeschrittenen Tumoren nicht mehr gegenüber dem Untergrund verschieblich.

4.3.2 Bösartige Tumoren

Bindehautmelanom

Der Tumor entsteht in 15–20 % d. F. de novo, in 20–30 % d. F. aus einem **Bindehautnävus** und in 50–60 % d. F. aus einer **primären erworbenen Melanose**. Der Erkrankungsgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt. Der Tumor (**Abb. 4.7**) ist je nach Pigmentierung **rosa, braun oder schwarz, unscharf begrenzt** und im Frühstadium gegenüber dem Bulbus verschieblich, später fixiert. Er kann knotig, plakoid oder ulzeriert sein. Eine Hornhautbeteiligung und auch eine **intraokuläre Invasion** sowie **Metastasen** sind möglich. Therapeutisch wird zunächst der **Tumor möglichst vollständig entfernt**, meist schließt sich eine lokale **Strahlentherapie**, evtl. auch eine lokale Chemotherapie an. Die Rezidivraten sind hoch, die **Mortalität** beträgt ca. 25 %.

Bindehautkarzinom

Das **verhornende Plattenepithelkarzinom** ist der häufigste maligne Tumor der Konjunktiven, insgesamt jedoch selten. Betroffen sind v. a. ältere Patienten. Das Risiko ist bei Immunsuppression und starker UV-B-Exposition erhöht. Typisch ist ein perilimbaler, kleiner, **grauer Knoten mit höckriger Oberfläche** und evtl. Leukoplakien, der exophytisch wächst. Eine **Begleitkonjunktivitis** ist häufig. Der Tumor wird **mit breiter Sicherheitszone exzidiert**, evtl. gefolgt von einer Bestrahlung. Infiltriert der Tumor die Umgebung, sollte das Auge enukliert werden. Das Karzinom kann sich auf die Kornea oder nach intraokulär ausbreiten und auch metastasieren. Die **Prognose** ist insgesamt **schlecht**.



Abb. 4.7 Malignes Melanom im Lidinnenwinkel. [aus: Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

Lymphom

Bindehautlymphome werden v. a. im Bereich der **unteren Umschlagfalte** beobachtet: Sie wachsen langsam, sind **lachsfarben**, **schmerzlos** und von gallertartiger Konsistenz. Sie sind oft das erste Anzeichen einer systemischen lymphatischen Erkrankung. Therapeutische Optionen sind Chemo- und Strahlentherapie.

Kaposi-Sarkom

Dieser maligne Tumor des Gefäßendothels tritt praktisch nur bei HIV/AIDS-Patienten auf und wird im Kapitel Neoplastische Erkrankungen (S. A 584) besprochen.

5 Hornhaut (Cornea)

5.1 Fehlbildungen

5.1.1 Keratokonus

Synonym: Hornhautkegel

Epidemiologie und Ätiologie: Die kegelförmige Verformung des Hornhautzentrums mit Verdünnung und Trübung des Parenchyms ist die **häufigste Formveränderung der Hornhaut** (Inzidenz ca. 1 : 2000/Jahr) und tritt **familiär gehäuft** auf, häufiger bei Frauen als bei Männern. Zunächst ist nur eines, im weiteren Verlauf beide Augen betroffen. Als Ursache wird eine genetisch bedingte Schwächung des Kollagens des Hornhautstromas angenommen. Der Keratokonus ist **assoziiert** mit der atopischen Dermatitis und dem Down-Syndrom und manifestiert sich meist zwischen dem **15. und 30. Lebensjahr**.

Klinik und Komplikationen: Durch die Vorwölbung entsteht ein **irregulärer, myoper Astigmatismus**, der schubweise fortschreitet. Zirkulär um den Konus kann sich Eisen ablagern (brauner **Fleischer-Ring**). Bei ca. 10 % der Patienten entwickelt sich ein **akuter Keratokonus**: Durch die permanente Dehnung reißt die Descement-Membran ein, die zentrale Hornhaut quillt plötzlich. Die Folgen sind ein plötzlicher Visusabfall, starke Schmerzen, Epiphora und Photophobie.

Diagnostik: Bei Anheben des Oberlids und Blick von oben auf das Unterlid ist eine kegelige Verformung (**Abb. 5.1**) der Unterlidkante zu erkennen (**Munson-Zeichen**). Die Spaltlampenuntersuchung zeigt die zentrale Hornhautverdünnung sowie feine, sog. Vogt-Linien. An der **Placido-Scheibe** und am **Ophthalmometer** sind die Reflexbilder verzerrt.

Therapie: Zunächst kann der Astigmatismus mit **formstabilen Kontaktlinsen** (S. 865) ausgeglichen werden, im weiteren Verlauf gehen diese jedoch häufig durch die zunehmende Verformung verloren und eine perforierende oder lamelläre **Keratoplastik** (S. 829) wird notwendig. Da

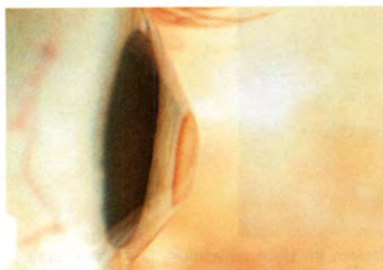


Abb. 5.1 **Keratokonus.** [aus: Schlote et al., Taschenatlas Augenheilkunde, Thieme, 2004]

die Hornhaut nicht vaskularisiert ist, ist die Prognose **günstig**. Eine neue Methode ist das **Crosslinking** (Hornhautquervernetzung): Bei beginnendem Keratokonus wird nach Abrasio des Hornhautepithels Riboflavin (Vitamin B_2) appliziert und das Auge anschließend mit UV-A bestrahlt. Die Quervernetzung der Kollagenfasern soll damit verbessert und die Progression aufgehalten werden.

5.1.2 Keratoglobus

Bei dieser **seltenen** Strukturanomalie des Hornhautkollagens ist die Kornea **beidseitig kugelig vorgewölbt** und **verdünnt**. Symptomatik und Therapie entsprechen der bei Keratokonus, allerdings ist eine **Keratoplastik schwieriger**, da die Hornhaut auch am Rand dünn ist. Das Abstoßungsrisiko ist höher, da das Transplantat bis nahe an den gefäßreichen Limbus heranreichen muss.

5.1.3 Größenanomalien

Mikrokornea: Der Hornhautdurchmesser beträgt < 10 mm bei Erwachsenen bzw. < 8 mm bei Neugeborenen. Die seltene, ein- oder beidseitige Entwicklungsstörung wird autosomal rezessiv **vererbt**. Der vordere Augenabschnitt ist verkürzt, wodurch das **Risiko für Winkelblockglaukome** erhöht ist und eine Tendenz zur **Hyperopie** besteht.

Megalokornea: Auch Makrokornea genannt, der Hornhautdurchmesser liegt bei > 13 mm beim Erwachsenen bzw. > 10 mm beim Neugeborenen. Die seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte, **harmlose Auffälligkeit** ist mit der Osteogenesis imperfecta assoziiert. Im Gegensatz zum Buphthalmus (wichtigste Differenzialdiagnose, S. 844) ist der Augendruck normal.

5.1.4 Iridocorneoendotheliale Syndrome (ICE-Syndrome)

Die Syndrome sind definiert als Kombination aus **Irisatrophie, Endotheldystrophie mit Hornhautödem** und normalem oder gering erhöhtem Augendruck. Aus unbekannter Ursache **überwächst** das **Hornhautendothel** den **Kammerwinkel** und die Iris, wodurch der Abfluss des Kammerwassers gestört ist. Die Erkrankung tritt meist einseitig und v. a. bei jungen Frauen auf. Folgende **Formen** werden unterschieden:

- **essenzielle Irisatrophie:** Typische Befunde sind eine Irisatrophie mit Lochbildung, eine Verziehung der Pupille sowie ein Ectropium uveae (Umschlag des Pigmentepithels auf die Irisvorderseite durch Schrumpfung des vorderen Irisblatts). Zunächst entsteht ein sekundäres Offenwinkelglaukom, später durch periphere vordere Synechien ein sekundäres Winkelblockglaukom.
- **Irisnävussyndrom Cogan-Reese:** Zusätzlich entstehen durch die Abschnürung von Irisstroma pigmentierte Irisknoten.
- **Chandler-Syndrom:** Die Irisveränderungen sind weniger deutlich, das Hornhautödem ist das Hauptproblem.

Das Glaukom wird zunächst **konservativ** therapiert (S. 840), später ist u. U. eine **Trabekulotomie** (S. 841) notwendig. Ist das Hornhautödem trotz normalem Augendruck nicht beherrschbar, ist eine **Keratoplastik** (S. 829) indiziert.

5.2 Infektiöse Keratitiden

5.2.1 Grundlagen

Begünstigende Faktoren sind u. a. lokale **Entzündungen** (Blepharitis, Tränenwegsentzündungen), das Tragen von **Kontaktlinsen**, ein **Lagophthalmus** (Keratitis e lagophthalmo, S. 826), ein **Mangel an Tränenflüssigkeit** (Keratoconjunctivitis sicca, S. 812), **okuläre Traumata**, systemische oder auch lokale **Immunsuppression** (z. B. durch Glukokortikoid-Augentropfen), Diabetes mellitus und chronischer Alkoholismus.

Diagnostik: Bei mikrobiellem Befall des Hornhautepithels trübt dieses ein, das Stroma zeigt ein weißliches Infiltrat. Bei Insuffizienz des Endothels quillt die Hornhaut scheibenförmig. Bei Keratitiden sollte immer eine **Kultur mit Resistenzbestimmung** aus dem Abstrich, bei Kontaktlinsenträgern auch aus der Kontaktlinse und deren Behälter angelegt werden.

5.2.2 Bakterielle Keratitis

Epidemiologie: Über 90 % aller infektiösen Keratitiden sind bakteriell bedingt. Die häufigsten Erreger in Mitteleuropa sind in **Tab. 5.1** aufgeführt.

Pathogenese: Außer Corynebacterium diphtheriae und Neisseria gonorrhoeae benötigen alle Erreger eine **Eintrittspforte** (kleine Epithelläsionen). Sie besiedeln das Hornhautstroma, durch die Infiltration mit Immunproteinen trübt das Stroma ein (**Infiltrat**) und die Eintrittspforte öffnet sich weiter. Im Hornhautzentrum ist eine graue Läsion mit wallartig aufgeworfenem Leukozytenrand zu sehen. Die Erreger breiten sich nun ringförmig aus (**Ringulkus, Abb. 5.2**). Durch Reaktion des Kammerwassers bildet sich häufig ein **Hypopyon** (Eiteransammlung). Gefürchtet ist das **Ulcus serpens** (kriechendes Ulkus), bei dem die Keime innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen die Hornhaut durchwandern und das Stroma bis zur Descementmembran einschmilzt. Diese wölbt sich nun vor (**Descementozele**) und perforiert schlimmstenfalls, wodurch das Kammerwasser ausläuft und der Visus massiv abfällt. Die Iris prolabiert, verschließt das Perforations-

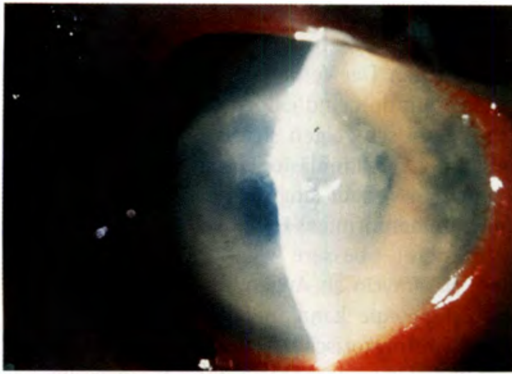


Abb. 5.2 Ringinfiltrat bei bakterieller Keratitis. [aus: Kampik, Grehn, Augenärztliche Differenzialdiagnose, Thieme, 2008]

Tab. 5.1 Häufigste Erreger bakterieller Keratitiden

Bakterien	Charakteristika
Staph. aureus und epidermidis	langsamer Verlauf, wenig Schmerzen
Strept. pneumoniae	schneller Verlauf, starke Schmerzen, Gefahr eines Ulcus serpens
Pseudomonas aeruginosa	schneller Verlauf, starke Schmerzen, blaugrün-schleimiges Exsudat, flächige Einschmelzungen, typischer Ringabszess (gelblicher Infiltrationsring, der vom Limbus durch eine klare Zone getrennt ist)
Proteus mirabilis	foudroyantes Ulkus
Moraxella	langsamer Verlauf, keine Schmerzen, ovales Ulkus

loch und wächst dort an (weiße Hornhautnarbe, Leucoma adhaerens). Bei massiver Entzündung kann die Iris mit der Hornhautrückwand verkleben (vordere Synechie) und so ein **sekundäres Winkelblockglaukom** auslösen. Die zelluläre Infiltration im Rahmen des Hypopyons kann den Kammerwinkel verstopfen (**sekundäres Offenwinkelglaukom**, S. 844).

Klinik und Diagnostik: Die Patienten klagen (je nach Erreger, s. o.) über mehr oder weniger starke **Schmerzen**, **Photophobie**, eine **Visusverschlechterung**, **Epiphora**, **eitriges Sekret** und eine Schwellung von Lidern und Konjunktiven. Das **Auge** ist **hochrot** (gemischte Injektion). Wichtig ist die Abnahme eines Abstrichs zur Erregerbestimmung und zur Erstellung eines Antibiogramms.

Therapie: Sofort nach der Diagnosestellung wird mit einer lokalen **Breitbandantibiose** begonnen, die nach Eintreffen des Antibiogramms angepasst wird. Bei Hypopyon oder zellulärer Infiltration der Vorderkammer wird die Iris in Mydriasis ruhiggestellt (**Zykloplegie** mit Mydriatika). Bei drohender Perforation ist eine **Keratoplastik à chaud** indiziert.

MERKE Bei therapieresistenter Keratitis sollte man an bakterielle Resistenzen, eine mangelnde Compliance des Patienten und an nichtbakterielle Erreger denken.

5.2.3 Virale Keratitis

Die häufigsten viralen Erreger einer Keratitis sind Herpes-simplex- (HSV), Varizella-zoster- (VZV) und Adenoviren. Seltener sind Keratitiden durch Zytomegalie- (CMV), Masern- oder Rötelnviren.

Keratoconjunctivitis epidemica

Die Keratokonjunktivitis durch Adenoviren wird auf S. 817 besprochen.

Zoster ophthalmicus

Das Rezidiv einer VZV-Infektion im Bereich des N. ophthalmicus (V_1) wird auf S. 809 besprochen. In ca. 40 % d. F. entsteht dabei eine Keratitis mit tiefen Hornhautinfiltraten und starken **Schmerzen**, jedoch **herabgesetzter Hornhautsensibilität** (Anaesthesia dolorosa).

HSV-Keratitis

Synonym: Herpes (simplex) corneae

Klinik: Bei einem HSV-Rezidiv (fast immer HSV-1) im Bereich des N. trigeminus klagen die Patienten über **Photophobie**, **Epiphora** und eine **Lidschwellung**. Je nach Lokalisation können Visusstörungen, wässrige Sekretion und Fremdkörpergefühl hinzutreten. Am Lidrand können „Herpesbläschen" zu sehen sein. Die Entzündung ist fast immer einseitig.

Formen:
- **epitheliale Keratitis** (Keratitis dendritica, **Abb. 5.3**): Pathognomonisch sind bäumchenförmig verzweigte Epithelläsionen, die nach Anfärbung mit Fluoreszein mit bloßem Auge sichtbar sind. Die korneale Sensibilität ist reduziert, die Patienten klagen über Fremdkörpergefühl und Schmerzen. Das Auge ist gerötet. Die Entzündung kann – v. a. bei häufigen Rezidiven – in tiefere Schichten übergreifen oder eine metaherpetische Keratitis (s. u.) auslösen. Differenzialdiagnostisch kommen Schlussleisten nach Erosio corneae infrage (keine Knospen, spontane Abheilung innerhalb von 24 h).
- **stromale Keratitis** (Keratitis interstitialis herpetica, herpetisches Ulkus): Die Entzündung kann sekundär als Komplikation einer epithelialen Keratitis oder seltener primär entstehen. Im letzten Fall ist das Epithel intakt, die typischen Anfärbemuster nach Fluoreszein-Anfärbung fehlen. An der Spaltlampe ist eine Nekrose und Einschmelzung des Stromas mit tief greifender interstitieller Trübung zu sehen. Das Ulkus kann bakteriell superinfiziert werden.
- **endotheliale Keratitis** (Endotheliitis, Keratitis disciformis, Keratouveitis): Dringen HSV in das Kammerwasser ein, schwellen die Endothelzellen an und die Kornea trübt scheibenförmig ein. An der Hornhautrückfläche sind Immunpräzipitate zu sehen. Bei Beteiligung des Kammerwinkels besteht die Gefahr eines Sekundärglaukoms.

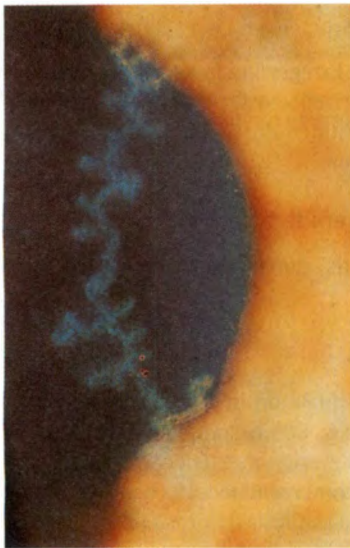


Abb. 5.3 Keratitis dendritica unter Anfärbung mit Fluoreszein. [aus: Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

Komplikationen: Nach häufigen Rezidiven können **vaskularisierte Hornhautnarben** oder eine **metaherpetische Keratitis** (neurotrophe Keratitis) entstehen. Bei letzterer ist durch den Ausfall der neurotrophen Faktoren die Epithelhaftung auf der Bowman-Membran gestört. Die Folge ist eine oberflächliche Keratitis mit rezidivierenden Erosionen und Ulzera.

PHARMA

Therapie: Bei der **epithelialen Form** werden Virustatika (Aciclovir, Ganciclovir oder Trifluridin) als Augensalbe gegeben. Bei **stromaler Keratitis** werden Aciclovir als Augensalbe und evtl. systemisch Mydriatika zur Zykloplegie sowie – nur bei intaktem Epithel! – Glukokortikoide als Augentropfen gegeben. Bei der **Endotheliitis** wird Aciclovir systemisch und als Augensalbe sowie Prednisolon als Augentropfen gegeben, bei Therapieresistenz evtl. Ciclosporin lokal. Die Therapie der **metaherpetischen Keratitis** besteht in pflegenden Augensalben und -tropfen, lokale Virustatika und Glukokortikoide werden abgesetzt.

MERKE Glukokortikoide sind bei der Keratitis dendritica kontraindiziert, da sie die weitere Invasion der Viren begünstigen!

Bei **Hornhautnarben** kann eine Keratoplastik (unter Abdeckung mit Aciclovir) notwendig sein, möglichst nach 6–12 Monaten Rezidivfreiheit.

5.2.4 Mykotische Keratitis

Synonym: Keratomykose

Die häufigsten Erreger sind **Candida albicans** und **Aspergillus spp.** Die häufigsten Auslöser sind Verletzungen mit pilzhaltigem organischem Material (z. B. Ast) oder das Tragen weicher Kontaktlinsen. Das Risiko ist unter einer chronischen Lokaltherapie mit Antibiotika oder Glukokortikoiden sowie bei chronischen Augenentzündungen, Diabetes mellitus und chronischem Alkoholismus erhöht. Meist ist nur ein Auge betroffen, die Patienten haben **kaum Beschwerden.** Der Verlauf ist langsam, **Ulzerationen** bis hin zur Perforation sind jedoch möglich. Das Auge ist gerötet, inspektorisch zeigen sich **weißliche Stromainfiltrate** und häufig **Satellitenläsionen** um ein größeres Zentrum, die sich im Verlauf langsam ausbreiten. Typisch ist auch ein pyramidenförmiges **Hypopyon.** Nach **Abrasio** des Hornhautepithels (→ bessere Penetration) wird das Antimykotikum **Natamycin** als Augensalbe (alle 1–2 h) gegeben. Eine **Zykloplegie** kann indiziert sein, ebenso eine systemische antimykotische Therapie. Glukokortikoide sind kontraindiziert! Die Abrasio wird anfangs alle 1–2 Tage wiederholt. Bei drohender Perforation ist eine **Keratoplastik à chaud** indiziert.

5.2.5 Akanthamöbenkeratitis

Diese seltene, schwere Entzündung des Stromas kommt praktisch nur bei **Kontaktlinsenträgern** vor. Typisch sind stärkste **Schmerzen, Epiphora** und **Photophobie** bei **gerötetem Auge**. Die Hornhautsensibilität ist reduziert. In der Untersuchung sind dendritische, punktförmige oder diffuse **subepitheliale Infiltrate** (nicht mit Fluoreszin anfärbbar!), ein **ringförmiger Abszess**, rezidivierende Epitheldefekte und eine Bindehautschwellung zu sehen. Ein Hypopyon ist möglich. Komplikationen sind **stromale Nekrosen**, eine **Perforation** und/oder ausgedehnte **Hornhautnarben.** Der Erregernachweis ist schwierig.

PHARMA

Die Behandlung besteht in einer Kombinationstherapie aus **Propamidin, Neomycin, Mydriatika** (→ Zykloplegie) und **Antiseptika** (z. B. Polyhexamethylen-Biguanid).

Bei drohender Perforation ist eine **Keratoplastik à chaud** indiziert. Die Infektion verläuft sehr häufig **chronisch**, eine Keratoplastik ist auch unter optimaler Therapie häufig nicht zu vermeiden.

5.3 Nichtinfektiöse Keratitis

5.3.1 Keratoconjunctivitis sicca

Das „trockene Auge“ wird auf S. 812 besprochen.

5.3.2 Keratitis e lagophthalmo

Synonym: Expositionskeratitis

Die häufigsten Ursachen sind eine **Fazialisparese** (s. Neurologie S. 941) mit Lähmung des M. orbicularis oculi, ein **Exophthalmus** bei endokriner Orbitopathie (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 304), ein **Z. n. Lidoperation** und eine **insuffiziente Augenpflege** bei Intensivpatienten. Aufgrund des ungenügenden Lidschlusses sind das untere Drittel oder die untere Hälfte der Kornea ungeschützt und es entwickelt sich eine **Keratitis superficialis punctata**, aus der sich eine **Erosio corneae** bis hin zu **Ulkus** und **Perforation** entwickeln kann. Die kornealen Läsionen können mittels **pflegender Salben und Tropfen** zur Abheilung gebracht werden, empfohlen wird auch eine **antibiotische Abschirmung**. Ein **Uhrglasverband** oder nach Ab-

heilung der Keratitis auch eine **Kontaktlinse** schützen die Kornea vor der Austrocknung. Nach Möglichkeit sollte die **Ursache behoben** werden, ansonsten wird die **Lidstellung operativ korrigiert** (laterale Tarsorrhaphie oder Lidbeschwerung).

5.3.3 Keratitis neuroparalytica

Fällt der **N. ophthalmicus** aus, ist die korneale Sensibilität reduziert, die **Lidschlagfrequenz sinkt** und die **Kornea trocknet aus**. Zusätzlich gelangen bei Degeneration der sensiblen Axone **keine trophischen Faktoren** mehr zur Hornhaut und die Epithelregeneration ist reduziert. Zunächst entwickelt sich eine **Keratitis superficialis punctata**, aus der ein zentrales Hornhautulkus mit bakterieller Superinfektion entstehen kann. Eine Einschmelzung bis hin zur **Perforation** ist möglich. Häufige **Ursachen** sind eine Operation oder Bestrahlung eines Akustikusneurinoms, Zoster ophthalmicus, Herpes-simplex-Rezidive, Diabetes mellitus, multiple Sklerose, Tumoren oder Hirnstammblutungen. Das **Auge** ist **gerötet**, aber aufgrund der herabgesetzten Sensibilität **nicht schmerzhaft**. Eventuell bestehen ein Fremdkörpergefühl und eine Lidschwellung. Die Patienten erhalten **Tränenersatzmittel, pflegende Salben** und eine **Brille mit Seitenschutz**. Operative Möglichkeiten sind ein Verschluss des Tränenpünktchens (→ vermehrte Tränenbenetzung) und ein temporärer Verschluss der Lider, um eine Abheilung zu ermöglichen. Bei einer Perforation ist eine **Keratoplastik à chaud** (S. 829) notwendig.

5.3.4 Diffuse lamelläre Keratitis

Nach einer LASIK-Behandlung (S. 867) ist bei bis zu 20 % der Patienten eine entzündliche Reaktion der Kornea zu beobachten. Bei geringer Ausprägung sind die Patienten **asymptomatisch**, im Verlauf kann sich eine **Photophobie** entwickeln und der **Visus reduziert** sein. Die Entzündung beginnt **12–36 h postoperativ** mit mehlstaubartigen, leukozytären Infiltraten zwischen Flap und Hornhautstroma, die sich zu schneeballartigen Konglomeraten verdichten können. Eine Einschmelzung und Verdünnung der Kornea mit Narbenbildung und zentralen Trübungen möglich. In frühen Stadien werden **lokal Glukokortikoide** gegeben, bei Verschlechterung können ein Anheben und eine **Spülung des Flaps** erforderlich sein.

5.4 Degenerationen und Ablagerungen

Arcus senilis (Greisenbogen): Für den auch Arcus lipoides corneae oder Gerontoxon genannten Arcus senilis sind beidseitige, grau-weiße, ringförmige, limbusnahe **Lipoidablagerungen** typisch. Zwischen dem Arcus senilis und dem Limbus befindet sich eine klare Zone. Die Veränderung ist sehr häufig, die Inzidenz korreliert mit dem Lebensalter. Der Ring ist **asymptomatisch**, eine Therapie ist nicht notwendig. Bei einem Auftreten vor dem 50. Lebensjahr sollten **Lipidstoffwechselstörungen** abgeklärt werden.



Abb. 5.4 **Bandförmige Hornhautdegeneration.** [aus: Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

Kayser-Fleischer-Ring: Dieser braun-grünlich-goldene Kornealring aufgrund von Kupfereinlagerungen ist pathognomonisch für **Morbus Wilson** (hepatolentikuläre Degeneration). Näheres s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 347.

Eisenablagerungen: An Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche kann sich Eisen im Hornhautepithel einlagern, verstärkt bei Hämosiderose und posttraumatischer Siderose (S. 872):
- physiologisch an der Lidschlusslinie: **Hudson-Stähli-Linie**
- Pterygium: **Stocker-Linie** (S. 821)
- Keratokonus: **Fleischer-Ring** (S. 823)
- im Bereich von Hornhautnarben und nach operativen Eingriffen an der Kornea (z. B. nach photorefraktiver Keratotomie oder Keratoplastik).

Verfärbungen betreffen meist auch die Konjunktiven und werden dort besprochen (S. 821).

Keratomalazie: Die okulären Veränderungen bei Vitamin A-Mangel werden auf S. 821 besprochen.

Hornhautbanddegeneration (bandförmige Keratopathie): Im Lidspaltenbereich entwickelt sich eine quere Trübung mit Kalkeinlagerungen, die das Sehvermögen deutlich beeinträchtigt (**Abb. 5.4**). Am häufigsten wird die Veränderung bei **chronischer** oder rezidivierender **Uveitis** (idiopathisch oder im Rahmen einer juvenilen chronischen Polyarthritis), bei **Keratitis** und bei **erblindeten Augen** beobachtet. Der Kalk kann nach einer Epithelabrasio unter Lokalanästhesie **mit Natrium-EDTA herausgelöst** (EDTA-Touchierung) und das Sehvermögen so wiederhergestellt werden.

5.5 Hornhautdystrophien

DEFINITION Durch Störungen des Hornhautstoffwechsels bedingte, beidseitige Trübungen mit Visusreduktion.

5.5.1 Cornea verticillata

Synonym: Vortexkeratopathie

Diese bräunliche, wirbelförmig von einem Punkt unterhalb der Pupille ausgehende Epitheldystrophie wird bei **Morbus Fabry** und als **Medikamentennebenwirkung** u. a. bei Chloroquin, Amiodaron und Tamoxifen beobachtet. In leichten Fällen sind die Patienten asymptomatisch, bei stärkerer Ausprägung können sich **Schleiersehen** und ein

leichter Visusverlust entwickeln. Ein starker Visusverlust tritt nur bei zusätzlicher Schwellung des N. opticus auf. Wird das auslösende **Medikament abgesetzt** oder die Dosis reduziert, normalisiert sich der Visus innerhalb von 6–12 Monaten.

5.5.2 Fuchs-Endotheldystrophie

Die Ursache dieser häufigen Dystrophie ist wahrscheinlich ein **autosomal dominant vererbter Defekt der Hornhautendothelzellen** mit unzureichender Entwässerung, Quellung und blasenförmiger Abhebung der Hornhaut (Keratitis bullosa). Sie manifestiert sich meist im 40.–50. Lebensjahr mit **Visusminderung**, **Erosionen**, **Photophobie** und **Fremdkörpergefühl**. An der Spaltlampe oder in der Endothelmikroskopie ist bereits vor der Endotheldekompensation eine **Cornea guttata** (vergröbertes Endothelmuster) zu erkennen. Die Beschwerden können durch die Applikation hyperosmolarer Lösungen gelindert werden, letztlich ist aber eine perforierende **Keratoplastik** oder eine DSEAK indiziert (S. 829).

5.5.3 Hereditäre stromale Hornhautdystrophien

Viele verschiedene Formen sind bekannt, die meisten werden **autosomal dominant** vererbt. Nach den führenden Veränderungen werden **makuläre** (kristalline), **gittrige** und **granuläre** (bröcklige) **Dystrophien** unterschieden. Die Trübungen wandern von vorne in die Tiefe der Hornhaut und führen meist **ab dem 2. Lebensjahrzehnt** zu **Sehbeeinträchtigungen**. Die Therapie besteht in einer perforierenden **Keratoplastik**: Da die Hornhaut nicht vaskularisiert ist, ist die Prognose günstig. Allerdings sind Rezidive am Transplantat möglich.

5.6 Verletzungen

5.6.1 Verblitzung

Synonym: Keratitis photoelectrica

Die Ursache dieser sehr häufigen Verletzung ist eine **massive UV-Einwirkung**, die zu einer Lockerung des Hornhautepithels und kleinsten Schäden an diesem führt, z. B. Schweißen ohne Schweißbrille, Höhensonne oder Skifahren ohne Augenschutz („Schneeblindheit"). Die **Latenzzeit** bis zum Auftreten der Symptome beträgt 3–8 h, die Patienten werden daher typischerweise nachts vorstellig mit **Epiphora**, **Photophobie**, **Schmerzen**, starkem **Fremdkörpergefühl** und **Blepharospasmus**. Die Spaltlampenuntersuchung ist wegen des Blepharospasmus nur unter Lokalanästhesie möglich und zeigt ein **Hornhautepithelödem** sowie eine **Keratitis superficialis punctata** bzw. kleinste Erosionen. Nach der Untersuchung wird eine **Vitamin-A-haltige Augensalbe** appliziert und beide **Augen verbunden**. Da der Augenverband Angst- und Panikreaktionen auslösen kann, besteht auch die Möglichkeit, unter Bettruhe halbstündlich **Hyaluronsäure**- oder **Phenylephrinhaltige Augentropfen** zu applizieren. Gegebenenfalls erhält der Patient eine systemische Schmerztherapie.

Üblicherweise heilt die Keratitis photoelectrica innerhalb von 24–48 h folgenlos ab. Eine seltene chronische Komplikation ist der **Blitzstar** (Cataracta electrica, S. 833).

> **MERKE** Die Patienten empfinden das **Eintropfen des Lokalanästhetikums** als extrem angenehm und fordern daher häufig dessen Verschreibung ein. Dies ist aber kontraindiziert: Bei fehlendem Lidschlussreflex besteht die Gefahr bleibender Hornhautschäden!
> Wichtig ist die Aufklärung des Patienten über die relative **Harmlosigkeit der Erkrankung**, die prophylaktischen Möglichkeiten und darüber, dass die Therapie zunächst nicht gegen die Schmerzen hilft.

5.6.2 Subtarsale und Hornhautfremdkörper

Sehr häufige Ursachen sind Fremdkörper aus der Luft (z. B. bei Sturm, aus Lüftungen) oder kleine Metallsplitter (z. B. von Trennscheiben). Die Patienten klagen über ein starkes **Fremdkörpergefühl** bei jedem Lidschlag, **Schmerzen** und **Epiphora**. Ein **Blepharospasmus** deutet auf einen Hornhautfremdkörper hin. Das Auge ist **gerötet**. Der Fremdkörper ist oft nur mithilfe der Spaltlampe sichtbar, bei metallischen Fremdkörpern bildet sich schnell ein Rostring. Zunächst zeigt sich eine konjunktivale, später eine ziliare Injektion. **Subtarsale Fremdkörper** werden nach Ektropionieren des Lids mit einem feuchten Wattestäbchen entfernt, evtl. wird ein antibiotischer Augenverband bis zur Abheilung angelegt. **Hornhautfremdkörper** werden z. B. mit einer feinen Nadel herausgehebelt und das Fremdkörperbett mit einem Bohrer ausgefräst. Anschließend wird eine antibiotische Augensalbe appliziert sowie evtl. ein Verband bis zur Abheilung angelegt.

> **MERKE** Immer Ober- **und** Unterlid ektropionieren und sorgfältig nach Fremdkörpern absuchen!

5.6.3 Erosio corneae

Das **Hornhautepithel** wird z. B. durch einen Ast oder den Finger eines Kleinkinds **verletzt**. Die Patienten klagen über starke **Schmerzen**, starke **Epiphora**, **Photophobie** und **Fremdkörpergefühl**. Das Auge kann wegen eines **Blepharospasmus** kaum geöffnet werden und ist gerötet (**konjunktivale Injektion**). An der Spaltlampe unter Lokalanästhesie (Blepharospasmus!) ist die Erosion erst nach **Anfärben mit Fluoreszein** erkennbar. Die Lider müssen unbedingt ektropioniert werden, um einen subtarsalen oder Hornhautfremdkörper auszuschließen. Nach Applikation einer **antibiotischen**, bei organischen Materialien (Holz!) zusätzlich einer antimykotischen **Salbe**, wird ein sehr **fest sitzender Augenverband** angelegt, der möglichst kein Blinzeln erlaubt. Unkomplizierte Defekte bis zu mittlerer Größe **heilen** häufig **innerhalb von 24–48 Stunden ab**.

5.6.4 Verätzungen und Verbrennungen

Verletzungen durch Säuren und Laugen sowie thermische Verletzungen werden auf S. 871 besprochen.

5.7 Chirurgische Eingriffe

5.7.1 Keratoplastik

DEFINITION
- **perforierende Keratoplastik:** Transplantation einer Spenderhornhaut in kompletter Dicke
- **Keratoplastik à chaud:** notfallmäßige, perforierende Keratoplastik, um eine Hornhautperforation zu verhindern
- **tektonische Keratoplastik:** deckende Plastik, z. B. bei kleinen Hornhautdefekten (als perforierende oder lamelläre Plastik)
- **lamelläre Keratoplastik:** Transplantation nur der inneren oder äußeren Hornhautschichten
  - **DALK** (Deep anterior lamellar Keratoplasty): Hornhautlamelle bis zur Descementmembran (Epithel, Bowman-Membran und Stroma)
  - **DSAEK** (Descement stripping automated endothelial Keratoplasty): Hornhautlamelle aus Endothel, Descement-Membran und innerem Stroma.

Indikationen: Die Keratoplastik ist die weltweit am häufigsten durchgeführte Organtransplantation.
- **perforierende Keratoplastik:** Keratokonus, Keratoglobus, Endotheldekompensation, Hornhautdystrophien, zentrale Hornhautnarben, perforiertes Hornhautulkus
- **DALK:** Keratokonus, Hornhautnarben, Epithel- und Stromadystrophien
- **DSAEK:** Endothelerkrankungen mit reversiblen Veränderungen von Epithel und Stroma (z. B. Fuchs-Endotheldystrophie, Pseudoexfoliations-Syndrom), Transplantatversagen nach perforierender Keratoplastik
- **tektonische Keratoplastik:** z. B. drohende Perforation, Ausgleich von Substanzverlusten z. B. nach Pterygium-OP

Voraussetzungen: Der **Spender** muss serologisch **negativ** sein bezüglich **HIV** sowie **Hepatitis B** und **C**. Zudem wird eine negative Anamnese bezüglich **Tollwut**, **Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung** und **Lymphomen** gefordert. Die Spenderhornhaut muss gesund und klar sein. Auf eine vollständige Übereinstimmung der **HLA-Antigene** von Spender und Empfänger ist zu achten! Die Hornhaut „überlebt" an der Leiche für **12–18 Stunden**, in speziellen Kultur- und Nährmedien (**„Hornhautbank"**) ist eine Lagerung bis zu einigen Wochen möglich.

Beim **Empfänger** müssen ein regelrechter **Lidschluss** und eine ausreichende **Tränenproduktion** gewährleistet sein. Der **Augendruck** muss im Normalbereich liegen und der hintere Augenabschnitt reizfrei und intakt sein.

Operatives Vorgehen: Das Hornhauttransplantat hat einen Durchmesser von 6,5–8,5 mm (beste Ergebnisse bei 7,5 mm Durchmesser).

Perforierende Keratoplastik: Zunächst wird die Spender-, dann die Empfängerhornhaut mit einem Trepan entnommen. Die Spenderhornhaut wird beim Empfänger mit einer fortlaufenden „Sägezahnnaht" oder 2 gegeneinander versetzten, sternförmigen Nähten fixiert.

DALK: Vorgehen wie bei der perforierender Keratoplastik, allerdings wird die Hornhaut bei Spender und Empfänger nur bis zur Descement-Membran entnommen. Die Operation ist dadurch schwieriger, eindeutige Vorteile wurden bis jetzt nicht nachgewiesen.

DSAEK: Das Endothel und die Descement-Membran des Empfängers werden über einen kornealen oder korneoskleralen Tunnel entfernt (Descement-Stripping) und über den gleichen Weg ein entsprechendes Transplantat eingesetzt. Die Vorderkammer wird mit Luft aufgefüllt, wodurch das Transplantat in Rückenlage an das Stroma angedrückt wird und keine Nähte erforderlich sind. Die geringere Invasivität verringert die Infektionsgefahr, der Eingriff ist leichter wiederholbar. Die postoperative Refraktionsänderung ist geringer, die Rate an Primärversagern allerdings höher.

PHARMA

Nachsorge und Prognose: Die Patienten erhalten für 7–10 Tage ein **Antibiotikum** und ein **Glukokortikoid** als Augentropfen (in sinkender Dosierung über insgesamt 12 Monate) sowie systemisch für 3 Tage Glukokortikoide (danach Dosisreduktion je nach Befund) und für 1 Woche **Azetazolamid** oral. 12–18 Monate postoperativ können die **Nähte entfernt** werden (am „steroidfreien" Auge). Bei stark vaskularisierter Hornhaut und beginnender Abstoßungsreaktion können **Immunsuppressiva** wie Ciclosporin A oder Mycophenolatmofetil indiziert sein. Eine prophylaktische Immunsuppression ist nicht indiziert.

Bei nichtvaskularisierter Empfängerhornhaut können die Transplantate **über Jahrzehnte haltbar** sein, bei Vaskularisierungen ist das Langzeitergebnis schlechter.

Komplikationen:
- **Primärversagen** des Transplantats
- **Transplantatabstoßung:** In bis zu 20 % d. F. wird das Transplantat abgestoßen (→ weißliche Eintrübung der Kornea). Das Risiko ist zu Beginn besonders hoch (50 % der Abstoßungen innerhalb von 6 Monaten) und bei vaskularisierter Hornhaut und großem Transplantat erhöht. Ein Frühzeichen sind retrokorneale Präzipitate, später entstehen weißliche Demarkationslinien, die Trübung schreitet von peripher nach zentral fort. Therapeutisch werden lokale und systemische Glukokortikoide hochdosiert verabreicht, versuchsweise auch Immunsuppressiva.
- **Endophthalmitis** (S. 847)
- **Wundleckage**
- **Fadenlockerung.**

5.7.2 Refraktive Chirurgie

Siehe Optik und Refraktionsstörungen (S. 866).

6 Lederhaut (Sclera)

6.1 Nichtentzündliche Veränderungen

6.1.1 Melanosis sclerae

Synonyme: episklerale/kongenitale/angeborene okuläre Melanose

Die **angeborene**, meist unilaterale und multifokale Veränderung liegt **subepithelial** in der Episklera und ist **bläulich-schiefergrau**, flach, glatt begrenzt mit spitzen Ausläufern und **niemals** gegenüber dem Bulbus **verschieblich**. Die Melanose ist subjektiv **asymptomatisch** und verändert sich im Verlauf des Lebens nicht. Sie kann isoliert oder im Rahmen einer **okulokutanen Melanose** gemeinsam mit Hyperpigmentierungen von Haut, Lidern und Uvea (Nävus von Ota) auftreten. Die Kornea ist nicht beteiligt. Das **Risiko für Aderhautmelanome** (S. 839) ist gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.

Wichtige **Differenzialdiagnosen** sind:

- **primäre erworbene Melanose:** eher bräunlich, gegenüber dem Bulbus verschieblich, höheres Lebensalter (S. 822)
- **Bindehautnävi:** verschieblich gegenüber dem Bulbus, kleine flüssigkeitsgefüllte Zysten(S. 822)
- **malignes Bindehautmelanom:** unscharfe Abgrenzung, rosa, braune oder schwarze Pigmentierung, im Anfangsstadium gegenüber Bulbus verschieblich (S. 823).

Eine **Therapie** ist **nicht notwendig**, allerdings werden wegen des erhöhten Melanomrisikos **regelmäßige augenärztliche Kontrollen** empfohlen.

6.1.2 Ektasie und Staphylom

DEFINITION
- **Ektasie:** Verdünnung und Ausbuchtung der Sklera
- **Staphylom:** Verdünnung und Ausbuchtung von Sklera und darunterliegender Uvea.

Die häufigste Form – als asymptomatischer ophthalmoskopischer Zufallsbefund – ist das **Staphyloma posticum** (hinteres Staphylom) bei hoher Myopie. Die Veränderungen sind zudem häufig nach einer Skleritis oder bei Buphthalmus zu sehen. Eine Therapie ist nicht notwendig.

6.1.3 Farbveränderungen

Siehe **Tab. 6.1**.

Tab. 6.1 Farbveränderungen der Sklera

Veränderung	Ursachen
rötliche Areale	konjunktivale oder ziliare Injektion, Entzündung
blaue Skleren (Durchscheinen der Uvea bei sehr dünner Sklera)	z. B. Osteogenesis imperfecta
blau verfärbte Areale mit Vorwölbung	Staphylom, Ektasie
gelbe Skleren	Ikterus
schwärzliche Skleren	Ochronose (Alkaptonurie)
einseitige, bläulich-schiefergraue Flecken	Melanosis sclerae
bräunliche Skleren	Morbus Addison, Siderose
fast rechteckige, schwarzblaue Flecke	senile Skleraflecken durch Skleraverdünnung mit hyaliner Degeneration
gräulich-schwärzliche Skleren	Argyrose (S. 821)

6.2 Entzündungen

6.2.1 Episkleritis

DEFINITION Ein- oder beidseitige, noduläre, sektorförmige oder diffuse Entzündung der Episklera.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Episkleritis ist relativ **häufig**, am häufigsten sind 30- bis 50-Jährige betroffen. Sie tritt meist **idiopathisch** auf, gehäuft nach außergewöhnlichen Stressbelastungen. Bakterielle oder virale Formen sind selten. Eine **Assoziation** mit rheumatischen Erkrankungen, Kollagenosen, Gicht und vielen anderen Erkrankungen wird beschrieben, ist jedoch nicht so deutlich wie bei der Skleritis.

Klinik und Diagnostik: Typisch ist eine **episklerale, hellrote Injektion** mit Blutstau in den episkleralen Gefäßen. Die Patienten leiden unter **Epiphora** und **Photophobie**, das Auge ist **leicht druckschmerzhaft**. Eine begleitende Keratitis ist häufig. Bei der **nodulären Episkleritis** ist ein verschiebliches, bis zu linsengroßes, rotes und druckschmerzhaftes Knötchen mit sektorförmiger Rötung der umgebenden Sklera zu sehen. Bei der **sektorförmigen** (einfachen) bzw. **diffusen Episkleritis** ist ein Sektor bzw. die gesamte Sklera gerötet. An der Spaltlampe ist die Tiefe der Entzündung beurteilbar.

Differenzialdiagnosen:
- **Pinguekulitis** (S. 820)
- **Skleritis** (S. 831): starker Druckschmerz (außer Scleromalacia perforans), dunkelrot-bläuliche Injektion, Skleraödem

- **Konjunktivitis** (S. 815): Konstringierende Augentropfen bringen eine konjunktivale, nicht aber eine episklerale Injektion zum Verschwinden. Drückt man nach Tropfanästhesie mit einem Tupfer leicht auf die Rötung, wird bei Episkleritis oder Skleritis ein Druckschmerz angegeben, nicht aber bei Konjunktivitis.

Therapie und Verlauf: Die Episkleritis heilt **meist spontan** innerhalb von 1–2 Wochen ab, eine Therapie ist daher oft nicht nötig. Glukokortikoid- und/oder NSAR-haltige Augentropfen können den Verlauf verkürzen, allerdings sind Rebound-Phänomene nach dem Absetzen möglich. **Rezidive** sind **häufig**, **Komplikationen** und bleibende Schäden jedoch **sehr selten**. Übergänge zur Skleritis werden nicht beobachtet.

6.2.2 Skleritis

DEFINITION Diffuse oder lokal begrenzte Entzündung der Sklera.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Skleritis ist viel **seltener** als die Episkleritis. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter an, **Frauen** sind häufiger betroffen als Männer. Die Ätiologie ist häufig **unklar**. 50 % d. F. sind **assoziiert mit einer Vielzahl von bedrohlichen Allgemeinerkrankungen** (u. a. rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Gicht, Morbus Crohn, Tuberkulose, Syphilis, Morbus Bechterew, Zoster ophthalmicus, Borreliose). Lokale **Infektionen** (Varizellen, Amöben, Toxocariasis, Aspergillus, Proteus mirabilis) sind selten. Gelegentlich ist eine begleitende Skleritis bei einer **Iridozyklitis** zu beobachten.

Klinik und Diagnostik: Leitsymptome sind **stärkste Spontan- und Druckschmerzen** (außer bei Scleromalacia perforans) und eine **ziliare, bläulich-rote Injektion** mit oder ohne Staphylom. Nach der Lokalisation vor bzw. hinter dem Äquator bulbi werden eine vordere bzw. hintere Skleritis unterschieden:

Anteriore Skleritis: Sie macht ca. 95 % d. F. aus und besteht in ca. 50 % beidseitig. Sie kann nekrotisierend oder nicht nekrotisierend auftreten:
- **nicht nekrotisierende Form:**
  - diffuse Skleritis: meist sektorförmige, selten zirkuläre Injektion
  - noduläre Skleritis: nichtverschiebliche, dunkelrote bis bläuliche Knötchen
- **nekrotisierende Form:**
  - entzündliche, nekrotisierende Skleritis: weißgelbliche Nekroseknoten und Gefäßverschlüsse
  - nichtentzündliche Scleromalacia perforans: oligosymptomatische, nichtschmerzhafte Form, v. a. bei Frauen mit lange bestehender rheumatoider Arthritis

Posteriore Skleritis: Die hintere Skleritis ist mit 5 % d. F. deutlich seltener als die vordere. Sie besteht meist nur einseitig und geht mit Lidödem und Chemosis einher.

Komplikationen: Bei der **anterioren, nicht nekrotisierenden Skleritis** kann die Entzündung auf die Uvea (→ Choroiditis, S. 837) oder die Kornea (→ Narbenbildung) übergreifen. Als Folge einer **anterioren, nekrotisierenden Skleritis** kann sich durch Gewebeausdünnung eine Ektasie oder eine Staphylom entwickeln, selten eine Perforation. Komplikationen der **posterioren Skleritis** sind Makula- und Papillenödem sowie exsudative Ablatio.

Therapie und Verlauf: Entscheidend ist eine interdisziplinäre Abklärung bezüglich der Ursache (infektiös vs. nichtinfektiös). Im Zentrum steht ggf. die **Behandlung der Grunderkrankung**. Die Therapie wird individuell dem Verlauf angepasst.

PHARMA

Lokal werden **NSAR** und/oder **Glukokortikoide** verabreicht, subkonjunktivale Glukokortikoidinjektionen sind umstritten. Systemisch wird mit **NSAR** begonnen; bessern sich die Symptome nicht innerhalb von 1–2 Wochen, werden zusätzlich Glukokortikoide p. o. gegeben, in schweren Fällen evtl. zusätzlich Immunsuppressiva (Cyclophosphamid). Bei der entzündlichen, nekrotisierenden und bei der posterioren Skleritis können auch primär systemische Glukokortikoide gegeben werden. Bei drohender Perforation sind eine Immunsuppression und evtl. eine **Skleratransplantation** indiziert.

Die Erkrankung kann sich **über Monate bis Jahre** hinziehen, **Rezidive** treten in ca. 40 % d. F. auf. Wird die Grunderkrankung gefunden und behandelt, ist die Langzeitprognose gut. Bei schweren Verläufen sind quälende Schmerzen und auch der Verlust des Auges möglich.

7 Linse (Lens cristallina)

7.1 Lage- und Formanomalien

7.1.1 Subluxatio und Luxatio lentis

Ätiologie: Häufige Ursachen einer teilweisen bzw. vollständigen Dislokation der Linse aus der Fossa hyaloidea bzw. der Pupille sind **Traumata** und eine **angeborene Schwäche der Zonulafasern** (z. B. bei Homozystinurie, Marfan- oder Weill-Marchesani-Syndrom). Das Risiko ist auch bei hoher Myopie, Buphthalmus, Ziliarkörpertumoren, fortgeschrittener Katarakt und Pseudoexfoliatio lentis erhöht.

Klinik: Eine leichte Subluxation ist häufig asymptomatisch, stärkere Dislokationen verursachen **monokulare Doppelbilder**, optische **Verzerrungen** und einen erheblichen **Visusverlust**. Bei einer Luxation fällt der Zug der Zonulafasern weg und die Linse ist verkleinert und kugelförmig. Die Folge ist eine **Brechungsmyopie**. Behindert eine in die Vorderkammer luxierte oder in der Pupille eingeklemmte Linse den Kammerwasserabfluss, entsteht ein sekundäres **Winkelblockglaukom** (Notfall!). Eine in den Glaskörper luxierte Linse verursacht ein **Hypersekretionsglaukom**.

Diagnostik: Ein typisches Zeichen an der Spaltlampe sind **Zitterbewegungen** von Linse (**Phakodonesis**) und Iris (**Iridodonesis**). Bei Subluxationen sind der Linsenrand und Teile der Zonulafasern sichtbar. Bei Luxationen ist die Linse meist auf dem Boden des Glaskörpers zu finden, seltener in der Vorderkammer.

Therapie: Bei starkem Visusverlust und Gefahr eines Winkelblocks muss die **Linse entfernt** (ICCE) und eine **Kunstlinse implantiert** werden (S. 834). Ein Hypersekretionsglaukom wird medikamentös therapiert (S. 840), evtl. wird die Linse entfernt.

7.1.2 Formanomalien

Diese angeborenen Störungen sind insgesamt sehr selten:

- **Lentikonus bzw. -globus:** Der vordere oder hintere Linsenpol ist konisch bzw. kugelförmig vorgewölbt. Folgen sind eine Myopie durch die erhöhte Brechkraft der Linse und Visuseinbußen bei Trübungen. Die Kinder sollten möglichst frühzeitig operiert werden (S. 835).
- **Mikrophakie:** Eine zu kleine Linse ist bei allen Störungen der Augenentwicklung möglich.
- **Sphärophakie:** Sind die Zonulafasern nicht ausgebildet, ist die Linse kugelförmig (Assoziation mit Alport-Syndrom). Die Folge ist eine Brechungsmyopie (S. 117).

7.2 Katarakt

Synonym: grauer Star

DEFINITION Linsentrübung.

MERKE Die Katarakt ist weltweit die **häufigste Erblindungsursache** (ca. 20 Mio. Betroffene). Mit > 90 % d. F. ist die senile Katarakt die weitaus häufigste Form.

7.2.1 Ätiologie und Formen

Senile Katarakt

Ätiologie: Die Erkrankung ist **multifaktoriell** bedingt. Fördernd sind genetische Faktoren, hohe UV-Einwirkung (hohe Prävalenz in den Tropen!), Stoffwechselstörungen, Dehydratation und Unterernährung bzw. ein Mangel an essenziellen Aminosäuren (Entwicklungsländer!), Diabetes mellitus, Rauchen und Alkoholismus.

Morphologisch-pathogenetische Einteilung: Hierbei werden 3 Formen unterschieden:

Cataracta corticalis: Der tiefe supranukleäre Rindenstar (auch Wasserspalten-Speichen-Kataraktgenannt) ist mit ca. 50 % d. F. die häufigste Form und typischerweise die Folge eines Kranzstars (s. u.). An der Spaltlampe sind flüssigkeitsgefüllte Spalten zwischen den keilförmig degenerierten Linsenfasern zu erkennen. Die speichenförmigen Trübungen wachsen von peripher nach zentral und erzeugen Streulichter, die zu unangenehmen Blendungen führen können. Der Visus nimmt langsam ab, typisch sind zwischenzeitliche Verbesserungen, wenn Licht durch die flüssigkeitsgefüllten Spalten dringt (stenopäischer Effekt).

Cataracta nuclearis: Der Kernstar (ca. 30 % d. F.) entsteht durch eine Verdichtung und Verfärbung des Linsenkerns ab dem 50. Lebensjahr. Zunächst erscheint er gelblich-braun (C. nuclearis brunescens, **Abb. 7.1a**), später rötlich (C. rubra). Durch die Verhärtung des Kerns nimmt die Brechkraft der Linse zu, was häufig passager ein Lesen ohne Brille wieder möglich macht. Entwickelt sich ein doppelter Brennpunkt der Linse, klagen die Patienten über monokuläre Doppelbilder. Bei geweiteter Pupille können sie an der zentralen Trübung „vorbeischauen“, weshalb das Sehen in der Dämmerung oft besser ist als bei Tag (Nyktalopie). Lagern sich Cholesterinkristalle im Linsenkern ab, ist an der Spaltlampe ein Glitzern zu sehen („Christbaumschmuck“).

Cataracta subcapsularis posterior: Bei der subkapsulären hinteren Rindentrübung (hintere Schalentrübung), die in ca. 20 % d. F. vorliegt, entsteht zunächst zentral-subkapsulär, später in weiteren Rindenbereichen eine tuffsteinartige Trübungsschicht. Die Symptomatik schreitet schnell voran. Auch diese Patienten sehen in Mydriasis oft besser (in der Dämmerung und beim Blick in die Ferne). Beschwerden bestehen v. a. beim Lesen (Miosis bei Konvergenz).

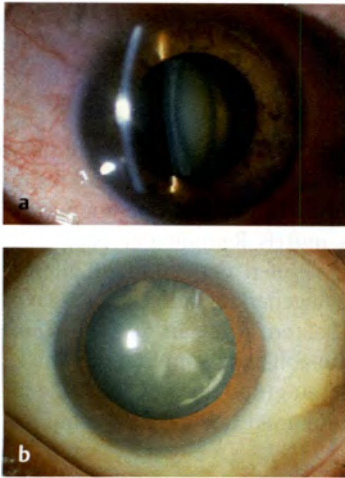


Abb. 7.1 **Katarakt.** a Cataracta nuclearis brunescens. b Kontusionsrosette bei Cataracta traumatica. [aus: Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

Einteilung nach dem Reifegrad: Je nach Stadium werden unterschieden:

- **Cataracta incipiens:** beginnende periphere Linsentrübung in einzelnen Schichten bei noch vollem Visus, keine Operationsindikation
- **Cataracta immatura (C. praematura):** Trübungen in Kern, Rinde und Kapsel; Retina und Gefäßzeichnung sind in der Untersuchung noch zu erkennen. Der Visus ist deutlich reduziert, eine Operation ist ab diesem Stadium indiziert.
- **Cataracta provecta:** fortgeschrittene Katarakt, stark reduzierter Visus
- **Cataracta matura:** Die Pupille ist durch eine vollständige Eintrübung der Linse diffus weiß, ein Einblick in das Auge ist nicht mehr möglich. Der Patient nimmt nur Hell-Dunkel-Unterschiede und bei starker Beleuchtung Handbewegungen vor dem Auge wahr.
- **Cataracta hypermatura (C. morgagni):** Ist die Linsenrinde vollständig verflüssigt, sinkt der harte Linsenkern ab.

Komplikationen: Wird die Linsenkapsel bei hypermaturer oder maturer Katarakt für Linsenproteine durchlässig, können diese in das Kammerwasser übertreten, den Kammerwinkel blockieren und ein sekundäres Offenwinkelglaukom auslösen (**phakolytisches Glaukom**). Die Katarakt muss in diesem Fall notfallmäßig extrahiert werden. Lagert sich in die Katarakt Wasser ein, glänzt die Linse seidig (**Cataracta intumescens**), der Visus nimmt plötzlich ab. Da die Linse rasch dicker wird, kann sie den Kammerwinkel blockieren und ein akutes Winkelblockglaukom auslösen. Auch hier muss die Katarakt schnell operativ entfernt werden.

Weitere Formen

Kongenitale Katarakt: Die häufigste Ursache kongenitaler Katarakte sind **maternale Infektionen**, u. a. Röteln (Gregg-Syndrom), Mumps, Hepatitis, Toxoplasmose, CMV und Varizellen. Meist ist beidseitig eine Cataracta totalis (Totalstar) mit komplettem Visusverlust zu beobachten. Bei **PHPV** (S. 845) ist die Linse meist membranös (**Cataracta membranacea**), seltener lipomatös oder knorpelig umgebaut. Die Kinder sollten innerhalb der ersten 2 Lebensmonate operiert werden, um eine Deprivation zu vermeiden und eine normale Entwicklung zu ermöglichen. Als Einzelfehlbildung oder im Rahmen von Syndromen (z. B. Down- und Alport-Syndrom) werden verschiedene Formen **genetisch bedingter Katarakte** (z. B. C. polaris, C. membranacea, C. zonularis) beobachtet. Die Visusbeeinträchtigungen und damit die OP-Indikation sind sehr variabel.

Juvenile Katarakt: Die **Cataracta coronaria** (Kranzstar) ist eine autosomal dominant vererbte, sehr häufige (ca. 25% der über 20-Jährigen!), doppelseitige Linsentrübung in der tieferen Rinde, die nur bei maximaler Pupillenerweiterung sichtbar ist und den Visus nicht beeinträchtigt. Im Alter kann sich daraus eine Cataracta corticalis (s. o.) entwickeln. Bei der selteneren **Cataracta coerula** sind ähnliche, jedoch aquamarinblaue Trübungen zu beobachten. Diese Patienten entwickeln meist relativ früh eine senile Katarakt.

Erworbene Katarakt: Die erworbene Katarakt kann verschiedene Ursachen haben:

- **medikamentös bedingte Katarakt:** lokale oder systemische Therapie mit Glukokortikoiden, Cholinesterasehemmern, Chlorpromazin, Busulfan oder Phenothiazinen
- **Katarakt im Rahmen von Systemerkrankungen:** Diabetes mellitus (C. diabetica), Tetanie (C. tetanica), Galaktosämie, Morbus Wilson (Sonnenblumenkatarakt), myotone Dystrophie (Curschmann-Steinert-Syndrom), atopische Dermatitis (C. syndermatotica), Sklerodermie, Poikilodermie
- **Feuerstar:** Katarakt durch jahrzehntelange Einwirkung infraroter Strahlung (Infrarot-, Wärme-, Glasbläser- oder Schmiedestar, Berufskrankheit Nr. 2401)
- **Strahlenkatarakt (C. radiationis):** Meist 1–2 Jahre nach einer lang dauernden und/oder hochdosierten Einwirkung ionisierender Strahlen fallen die Wimpern aus, die Becherzellen gehen verloren (→ Keratoconjunctivitis sicca). Der Visus nimmt durch die Entwicklung einer Linsentrübung und einer Strahlenretinopathie ab (okklusive Vaskulitis mit Blutungen, Cotton-Wool-Herden und Neovaskularisationen mit der Gefahr einer Makuladegeneration und einer sekundären Amotio retinae). Auch ein Symblepharon, Hornhautschädigungen, eine Uveitis anterior und Glaskörperblutungen sind möglich.
- **Kontusionskatarakt (C. traumatica):** Bei der Prellungskatarakt (**Abb. 7.1 b**) zeigt sich eine rosettenförmige Linsentrübung nach Contusio bulbi (S. 872), die sich zunächst subkapsulär an der Linsenvorderseite befindet und im Lauf der Jahre durch Linsenfaserapposition in die Tiefe wandert.

- **Cataracta complicata:** sekundäre Katarakt bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Auges (z. B. Uveitis anterior, Choroiditis), lang bestehender Amotio retinae, Retinopathia pigmentosa oder hoher Myopie
- **Blitzstar (C. electrica):** Katarakt nach Verblitzung (S. 828) oder Stromschlag
- **Dialysekatarakt:** Durch Störungen des osmotischen Gleichgewichts des Kammerwassers kann die Linse quellen und zunehmend undurchsichtig werden.
- **Katarakt nach Vitrektomie** (v. a. bei Verwendung von Silikonöl, S. 848) oder **filtrierenden Glaukomoperationen** (S. 841)
- **Perforationskatarakt:** Bei traumatischer Eröffnung der Linsenkapsel dringt Kammerwasser in die Linse ein, worauf diese innerhalb von Stunden bis Tagen vollständig eintrüben kann.
- **Katarakt bei Siderosis bulbi** (S. 872) aufgrund eines eisenhaltigen intraokulären Fremdkörpers.

Nachstar (Cataracta secundaria): Bei ca. 20–50 % der Patienten (häufiger bei jungen Patienten, regelhaft bei Kindern) **verschlechtert** sich der **Visus einige Monate bis Jahre nach einer ECCE** (s. u.) erneut. Die Ursache ist eine Fibrose der Hinterkapsel (**fibrotischer Nachstar**) bzw. eine Regeneration von Linsenepithel (**regeneratorischer Nachstar**). Die Untersuchung zeigt eine weißlich-graue Trübung bzw. kugelförmige Zellproliferationen auf der Hinterkapsel. Therapeutisch wird die Hinterkapsel mit dem **Nd:YAG-Laser** durchtrennt (Laserkapsulotomie). Da die Haptik (Aufhängung der Kunstlinse) inzwischen eingewachsen ist, ist die Gefahr eines Glaskörpervorfalls gering.

7.2.2 Klinik und Diagnostik

Die Patienten klagen über **Blendung** bei Helligkeit und sehen ihre Umgebung **„wie durch Nebel"**. Das Farbensehen (v. a. Blautöne) ist abgeschwächt (**„alles grau in grau"**). Das Gesichtsfeld ist unbeeinträchtigt. Die Brechungseigenschaften können sich verändern (**myopisierende Katarakt**). Je nach Kataraktform ist der Visus beim Blick in die Nähe oder in die Ferne bzw. beim Dämmerungssehen besser. Bei Durchleuchtung der Linse im regredienten Licht (**Brückner-Test**) sind schwarze Trübungen auf dem roten Hintergrund des Fundus zu sehen. Die **Spaltlampe** erlaubt eine genauere und 3-dimensionale Darstellung der Trübungen.

MERKE Im **Brückner-Test** bleiben Linsentrübungen bei Blickhebung an der gleichen Stelle, Hornhauttrübungen wandern nach oben, Glaskörpertrübungen nach unten. Bei undurchsichtiger Linse sollten die hinteren Augenabschnitte immer **sonografisch** beurteilt werden, um z. B. eine Amotio retinae oder einen Tumor auszuschließen.

7.2.3 Therapie

Die getrübte Linse wird entfernt und in den allermeisten Fällen durch eine intraokulare Kunstlinse ersetzt. Starbrillen oder Kontaktlinsen sind nicht mehr üblich. Entscheidend für den **Zeitpunkt der Operation** ist nicht mehr wie früher das Reifestadium der Katarakt, sondern die **individuelle Sehbeeinträchtigung**. Vor der Operation sollte der **postoperative Visus** mittels Retinometer oder – bei starker Trübung – durch Prüfen der Aderhautfigur **geschätzt** werden. Weitere Augenerkrankungen (z. B. Makuladegeneration, PCOG) sollten abgeklärt werden. **Dringende OP-Indikationen** (unabhängig vom postoperativ zu erreichenden Visus) sind aufgrund des hohen Glaukomrisikos die hypermature Katarakt und die Cataracta intumescens (s. o.).

Entfernung der Linse bei Erwachsenen

Extrakapsuläre Kataraktextraktion (ECCE): Bei dieser heute in den allermeisten Fällen durchgeführten Methode wird bei 12 Uhr ein 2–6 mm langer Hornhautschnitt gesetzt (Kleinschnitt-Technik) und die vordere Linsenkapsel kreisförmig eröffnet (**Kapsulorhexis**). Der harte Linsenkern wird zerkleinert (**Phakoemulsifikation** mittels Hochfrequenzultraschall) und anschließend gemeinsam mit der Linsenrinde abgesaugt. Abschließend wird die **hintere Linsenkapsel poliert** und eine **Hinterkammerlinse implantiert** (s. u.). Die hintere Kapsel und die Linsenaufhängung bleiben erhalten, wodurch der Glaskörper nicht nach vorne fallen kann und die postoperative Amotiohäufigkeit sinkt. Meist ist keine Hornhautnaht nötig. Die Operation wird in **Tropfanästhesie** (nur in Ausnahmefällen in Narkose) durchgeführt und ist die mit Abstand häufigste Operation in der Augenheilkunde (> 500 000 Eingriffe/Jahr in Deutschland). Eine prinzipiell ähnliche Vorgangsweise ist die **Clear-Cornea-Technik** mit einem kleinen Zugangskanal von temporal durch die Hornhaut.

Intrakapsuläre Kapselextraktion (ICCE): Über einen großen oberen Hornhautschnitt wird die gesamte Linse mit einem Kältestift „angefroren" und nach Zerstörung der Zonulafasern (fermentative Zonulolyse durch α-Chymotrypsin) extrahiert. Diese frühere Standardmethode ist heute bei **Luxatio** und **Subluxatio lentis** indiziert.

Komplikationen sind heute selten (< 1 % d. F.). Am wichtigsten sind die **Hinterkapselruptur** mit oder ohne Glaskörperverlust, eine **Endophthalmitis** (0,02–0,5 % d. F.) und expulsive **Blutungen**.

Wiederherstellung der Refraktion

Intraokulare Linsen (IOLs): Präoperativ wird die Linsenstärke aus der Bulbuslänge berechnet (auf ca. 0,5 dpt genau). Da postoperativ (bisher) keine Akkommodation möglich ist, benötigt der Patient für den Nah- oder den Fernvisus weiterhin eine Brille (**monofokale IOLs**). Multifokale IOLs mit Fern- und Nahteil sind zwar verfügbar, die optische Abbildungsqualität ist jedoch schlechter. Meist

werden heute faltbare IOLs verwendet, wodurch der benötigte Hornhautschnitt kleiner ist.

- **Hinterkammerlinsen:** Nach einer ECCE wird die Kunstlinse an physiologische Stelle in den Kapselsack platziert und mittels zweier elastischer Haken („Haptik") fixiert.
- **Vorderkammerlinsen:** Ist die Hinterkapsel nicht mehr intakt (ICCE, Hinterkapselruptur), wird eine IOL verwendet, deren Haptik sich im Kammerwinkel abstützt. Dabei kann der Kammerwinkel oder das Hornhautendothel geschädigt werden.

Starbrillen: Früher nach ICCE üblich, werden sie heute kaum noch verwendet. Die benötigten Brillengläser sind sehr dick, entstellen den Patienten optisch und können nur nach beidseitiger Operation getragen werden, da sonst die Bildgröße auf der Retina zu unterschiedlich und eine Fusion unmöglich ist (**Aneisikonie**, S. 865).

Kontaktlinsen: Bei Operation einer einseitigen Katarakt und gutem Visus auf dem anderen Auge (z. B. Kontusionskatarakt) kann die Refraktion mit einer Kontaktlinse ausgeglichen werden.

Vorgehen bei kindlicher Katarakt

> MERKE Um eine Amblyopie zu vermeiden, sollten die Kinder möglichst früh operiert werden!

Operationstechnik: Der weiche Kern kann direkt mit einem Vitrektom abgesaugt werden. Zusätzlich zur ECCE wird auch die Hinterkapsel entfernt (**Phak-** oder **Lensektomie**), da sich bei Kindern regelhaft ein regeneratorischer Nachstar entwickelt. Ein peripherer Kapselring wird belassen, um die Implantation einer IOL zu ermöglichen.

Refraktionskorrektur: Die Refraktion verändert sich bei Kindern aufgrund des Bulbuswachstums schnell, sodass erst ab dem 2. Lebensjahr eine IOL implantiert wird. Vorher wird der Visus mit **Kontaktlinsen** korrigiert (gute Motivation und Schulung der Eltern erforderlich!) und muss regelmäßig kontrolliert werden.

> MERKE Bei einseitiger Katarakt ist postoperativ eine **Amblyopieprophylaxe** bzw. -therapie (S. 868) erforderlich!

8 Uvea (Gefäßhaut)

8.1 Fehlbildungen

8.1.1 Aniridie

Das angeborene, immer bilaterale Fehlen der Iris tritt sporadisch auf oder wird autosomal-dominant vererbt. An der Spaltlampe sind die Ziliarzotten und die Zonulafasern zu sehen. Zusätzlich bestehen häufig Linsentrübungen, ein Nystagmus oder eine Hypoplasie der Fovea mit deutlicher Visusreduktion.

> MERKE Die Aniridie ist mit **Wilms-Tumoren** assoziiert. Die Nieren betroffener Kinder sollten daher regelmäßig sonografisch kontrolliert werden.

8.1.2 Iriskolobom

Angeborenes Iriskolobom: Die Ursache der unten-nasal gelegenen Spaltbildung ist ein autosomal-dominant vererbter, **unvollständiger Verschluss der Augenbecherspalte** in der Embryonalentwicklung. Häufig besteht gleichzeitig ein Kolobom von Ziliarkörper, Zonulafasern, Choroidea und/oder Sehnerv. Die Betroffenen sind vermehrt blendungsempfindlich und klagen oft über Doppelbilder. Bei Beteiligung des N. opticus oder der Choroidea kann der Visus reduziert sein.

Erworbenes Iriskolobom: Spaltbildungen können auch **traumatisch** bei Iridodialyse (S. 840) entstehen oder **operativ** bei der intrakapsulären Kataraktextraktion (ICCE) und bei bestimmten Glaukomoperationen (S. 840) angelegt werden. Operativ werden Iriskolobome im oberen Bereich angelegt, damit sie vom Oberlid verdeckt sind und die Patienten nicht geblendet werden.

8.2 Farbanomalien

8.2.1 Heterochromie

> **DEFINITION** Farbdifferenz zwischen linker und rechter Iris.

Heterochromia simplex: Die Anomalie ist angeboren, es werden 2 Formen unterschieden:

- **Melanosis iridis:** Eine Iris ist deutlich dunkler gefärbt. Die Veränderung kann isoliert oder im Rahmen einer Melanosis oculi (Nävus von Ota, S. 830) auftreten.
- **Heterochromia sympathica:** Es besteht eine einseitige Unterfunktion der sympathischen Innervation. Die betroffene Iris wird im Lauf des Lebens heller.

Bei beiden Formen besteht nur ein Farbunterschied, eine **Therapie** ist **nicht notwendig**.

Heterochromia complicata Fuchs: Die Ursache dieser angeborenen Störung ist unbekannt. Bei Erwachsenen kommt es zu **rezidivierenden Iridozyklitiden** mit Präzipi-

taten auf der hinteren Korneafläche und u. U. in der Folge zu einer Cataracta complicata oder einem Glaukom.

Sekundäre Heterochromie: Beim **Irisnävussyndrom** (s. u.), bei **Siderosis bulbi** (S. 872) und unter Therapie mit **Prostaglandinanaloga** wird die betroffene Iris im Lauf der Zeit dunkler, nach einer **Iridozyklitis**, einem **Glaukomanfall** oder einer **Vorderkammerblutung** evtl. heller. Diese Veränderungen haben keine klinischen Konsequenzen.

8.2.2 Albinismus und Albinoidismus

DEFINITION
- **Albinismus:** isolierter okulärer oder okulokutaner Ausfall der Melaninsynthese mit Aplasie der Fovea
- **Albinoidismus:** inkompletter Ausfall der Melaninsynthese mit normal angelegter Fovea.

Durch die gestörte Melaninsynthese ist die Iris beidseits **hellblau**. Im regredienten Licht ist sie durchsichtig und leuchtet rot auf. Ophthalmoskopisch sind wegen der fehlenden Pigmentierung der Choroidea die **Aderhautgefäße** und die **weiße Sklera am Augenhintergrund sichtbar.** Bei Aplasie der Fovea ist der Visus deutlich reduziert. Die Patienten sind sehr **lichtempfindlich**, häufig ist ein **Nystagmus** zu beobachten. Eine kausale Behandlung ist nicht bekannt. Symptomatische Maßnahmen sind das Tragen einer **Lichtschutzbrille** und die Verwendung vergrößernder **Sehhilfen**.

8.3 Entzündungen

DEFINITION
- **Iritis** (Uveitis anterior): Entzündung der Iris
- **Iridozyklitis:** Entzündung von Iris und Ziliarkörper
- **Uveitis intermedia** (Pars planitis): Entzündung des Ziliarkörpers und des mittleren Glaskörpers
- **Choroiditis** (Uveitis posterior): Entzündung der Aderhaut
- **Panuveitis:** Entzündung der gesamten Uvea

8.3.1 Iritis und Iridozyklitis

Epidemiologie und Ätiologie: Iridozyklitiden sind häufiger als isolierte Iritiden. Etwa 75 % d. F. verlaufen akut (< 6 Wochen), der Rest chronisch. Die Iridozyklitis ist assoziiert mit einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen, u. a. Spondylitis ankylosans, Sarkoidose, Morbus Reiter, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis, multipler Sklerose, Morbus Behçet, Masern, Mumps, Herpes-simplex-Rezidiven, Varizellen, Borreliose, Tuberkulose, Lues und (juveniler) rheumatoider Arthritis. Etwa 25 % d. F. sind **idiopathisch.** Direkte Infektionen nach perforierendem Trauma oder im Rahmen einer Sepsis sind selten.

Klinik und Diagnostik: Bei akutem Verlauf klagen die Patienten über plötzlich beginnende, dumpfe **Augenschmerzen**, **Visusverschlechterung** („Schleier vor dem Auge"), ein **„rotes Auge"** (ziliare sowie evtl. konjunktivale Injektion), **Photophobie** und **Epiphora**. Chronische Verläufe sind häufig symptomarm. Die **Iris** ist **hyperämisch** und manchmal grünlich verfärbt, ihre Struktur ist verwaschen. Bei heller Iris können die Irisgefäße sichtbar sein. Die Pupille ist eng (**Reizmiosis**) und reagiert nur träge auf Mydriatika. Bei schwerem Verlauf fällt ein **Hypopyon**, bei viraler Ursache evtl. ein **Hyphäma** auf. In der Vorderkammer sind Zellen sowie Eiweiß- oder Fibrinansammlungen sichtbar (**Tyndall positiv**). Diese Infiltration schlägt sich auf dem Hornhautendothel oft in Dreieckform nieder (**Arlt-Dreieck**). Zur Erregersuche werden ein **Bindehautabstrich** bzw. bei Sepsis **Blutkulturen** abgenommen.

Komplikationen:
- **Synechien:** Durch die Entzündung können sich hintere Synechien (zwischen Iris und Linsenvorderfläche) und Goniosynechien (zwischen Iris und Trabekelwerk) bilden. Als Folge ist die Pupille in Mydriasis verzogen („Kleeblattpupille").
- **sekundäres Offenwinkelglaukom:** Ursache ist eine Verlegung des Kammerwinkels mit Entzündungszellen und Exsudat (S. 844).
- **Seclusio pupillae:** Bei kompletter hinterer Synechierung kann das Kammerwasser nicht mehr zirkulieren (ziliolentikulärer Block) und es entsteht ein sekundäres Winkelblockglaukom mit Napfkucheniris (Iris bombata/bombée).
- **Cataracta complicata** (S. 833)
- **Hornhautbanddegeneration** (S. 827) nach rezidivierenden Iridozyklitiden
- **Phthisis bulbi** mit Erblindung nach multiplen Rezidiven.

PHARMA

Therapie: Schon bei Verdacht auf eine infektiöse Ursache wird eine **antibiotische und/oder antivirale Therapie** eingeleitet. Bei fehlendem Erregernachweis werden **Glukokortikoide** hochdosiert (als Augentropfen/-salbe, evtl. subkonjunktivale oder parabulbäre Injektion oder p. o.) sowie **NSAR** (lokal) gegeben. Wärmeapplikation (z. B. Rotlicht) lindert die Schmerzen. In schweren Fällen und bei Nichtansprechen können Immunsuppressiva oder Biologika erforderlich sein. Zur Vermeidung von Synechien ist eine **therapeutische Mydriasis** mit Parasympatholytika wie Atropin oder Sympathomimetika wie Epinephrin oder Kokain wichtig (zur Sprengung bereits bestehender Synechien in Kombination).

Ein **sekundäres Offenwinkelglaukom** wird konservativ behandelt (S. 840). Bei **Seclusio pupillae** mit sekundärem Winkelblock wird mittels YAG-Laser-Iridotomie (S. 840) ein Shunt gesetzt, durch den das Kammerwasser zirkulieren kann. Eine **Cataracta complicata** wird im entzündungsfreien Intervall operiert (S. 834).

MERKE Entscheidend ist ggf. die Behandlung der assoziierten Grunderkrankung!

Prognose: Unter adäquater Therapie bildet sich die Entzündung **innerhalb weniger Tage** zurück. Wichtig: Regelmäßige Kontrollen des Augeninnendrucks und Untersuchungen mit der Spaltlampe sind notwendig, um den Therapieerfolg und evtl. Komplikationen beurteilen zu

können. Rezidive oder ein Übergang in die chronische Form sind möglich.

8.3.2 Uveitis intermedia

Synonym: Pars planitis, Zyklitis

Meist sind **junge Menschen** betroffen, die Ursache ist unbekannt. Manche Patienten entwickeln später eine Sarkoidose oder eine multiple Sklerose. Die Patienten klagen über einen **schmerzlosen Visusabfall** und „Schwebeteilchen" im Gesichtsfeld. Die Vorderkammer ist nur gering gereizt oder reizfrei. Typisch sind **weißliche Verdichtungen** im Glaskörper über der äußersten Netzhautperipherie und der Pars plana („Schneeflocken" oder „-bälle"). Der Glaskörper ist zudem **zellulär infiltriert** und von weißlichen Schlieren durchzogen, die den Visus beeinträchtigen. Möglich sind auch eine **Papillenschwellung** und ein **Makulaödem** (**Abb. 8.1**). Das therapeutische Vorgehen entspricht dem bei Iritis bzw. Iridozyklitis. In der Folge kann sich eine **bandförmige Keratopathie** (S. 827), eine **Cataracta secundaria** (S. 833) und ein **sekundäres Offenwinkelglaukom** (S. 844) entwickeln.

8.3.3 Choroiditis und Chorioretinitis

Durch die enge topografische Beziehung ist die Retina fast immer mitbetroffen (Chorioretinitis).

Ätiologie: Viele Fälle sind **idiopathisch**. Bekannte Auslöser sind **Infektionen** (z. B. Toxoplasmose, Lues, Histoplasmose, Toxocariasis, Tuberkulose, Borreliose, Onchozerkose, Zoster ophthalmicus) oder **immunologische Prozesse** (z. B. Sarkoidose, Morbus Behçet, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Morbus Crohn). Selten kann eine **Skleritis** (S. 831) auf die Choroidea übergreifen.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten berichten über eine **Sehverschlechterung mit Gesichtsfeldausfällen** bzw. ein **Schleiersehen**. Je zentraler die Entzündung liegt, umso stärker sind die Beeinträchtigungen. Ophthalmoskopisch sind im Akutstadium **weißliche** bis gelblich-graue, **unscharf begrenzte**, leicht prominente **Herde** zu sehen (**Abb. 8.2**). Im weiteren Verlauf sind die Herde scharf abgegrenzt und braun pigmentiert. Auf der durchscheinenden weißen Sklera können sich kleine retinale Blutungen zeigen („**Trikolore**"). Geht die Entzündung primär von der Retina aus, sind **Zellen im Glaskörper** nachweisbar – bei einer primären Choroiditis nicht.

> MERKE Da die Choroidea nicht sensibel innerviert ist, ist die Entzündung **nicht schmerzhaft**.

Therapie und Verlauf: Bei positivem Erregernachweis werden **Antibiotika** und/oder **Virustatika** gegeben, ansonsten **Glukokortikoide** lokal und oral. Die Entzündung heilt nach 2–6 Wochen narbig (→ **Skotome**) ab.

Fetopathia toxoplasmotica: Eine **Toxoplasmose** in der Frühschwangerschaft (5.–7. SSW) kann u. a. eine **zentrale Chorioretinitis** auslösen, die in utero narbig abheilt und ein Skotom in diesem Bereich zurücklässt. Typische Befunde sind ein okulärer Nystagmus und ein Strabismus. Auch nach Jahren sind Rezidive am Narbenrand möglich.

8.3.4 Sympathische Ophthalmie

Nach perforierenden Augenverletzungen oder seltener nach bulbuseröffnenden Eingriffen entwickelt sich in seltenen Fällen eine **Panuveitis** des anderen Auges. Das Gewebe des verletzten Auges wirkt dabei als Antigen und löst frühestens nach 2 Wochen, aber auch nach Jahren eine granulomatöse **Autoimmunreaktion** gegen das Gewebe des Partnerauges aus. Erste Symptome sind eine **Abnahme der Akkommodationsbreite** und **Photophobie**, im weiteren Verlauf nimmt der Visus ab und Schmerzen treten auf. Das Auge ist gerötet (**gemischte Injektion**). Ophthalmoskopisch sind in Vorderkammer und Glaskörper Zellen und Eiweiß nachweisbar (**Tyndall positiv**), außerdem ein **Papillen-** und **Netzhautödem** sowie eine **granulomatöse Choroiditis**. Mögliche Folgen der häufig chronischen Entzündung sind ein **Sekundärglaukom**, eine **Cataracta complicata** und eine **Amotio retinae** bis zu einer **Phthisis bulbi** mit Erblindung. Ist das „**Auslöserauge**" er-

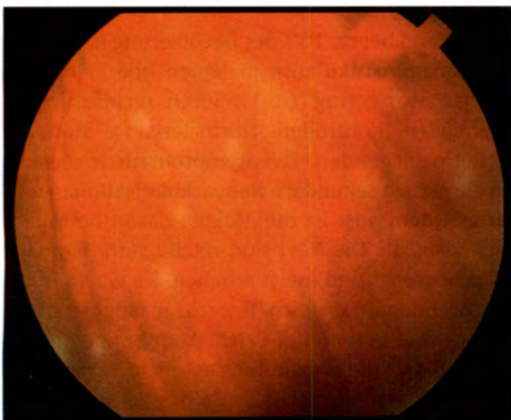


Abb. 8.1 **Uveitis intermedia.** [aus: Kampik et al., Facharztprüfung Augenheilkunde, Thieme, 2006]



Abb. 8.2 **Toxoplasmose.** Akute Reaktivierung mit frischem, grauweißem Herd, unmittelbar daneben eine alte, retinochoroidale Narbe. [aus: Kellner, Wachtlin, Retina, Thieme, 2008]

blindet, wird es zur Elimination des Antigens **enukliert.** Entscheidend ist eine frühzeitige, hochdosierte, lokale und systemische Gabe von **Glukokortikoiden** sowie evtl. zusätzlich von **Immunsuppressiva** (Cyclophosphamid, Azathioprin). Erblindet ein verletztes oder operiertes Auge, sollte es prophylaktisch enukliert werden, um eine autoimmune Sensibilisierung zu vermeiden.

8.4 Rubeosis iridis

DEFINITION Gefäßneubildungen der Iris aufgrund einer retinalen Hypoxie.

Bei retinaler Hypoxie wird vermehrt **VEGF** (Vascular endothelial Growth Factor) ausgeschüttet. Gelangt dieser in die Vorderkammer, regt er die **Neubildung von Irisgefäßen** an. Diese sind sehr fragil und können daher Vorderkammerblutungen mit **sekundärem Offenwinkelglaukom** auslösen. Zudem können sie den Kammerwinkel verlegen und so ein **sekundäres Winkelblockglaukom** verursachen. Die weitaus häufigsten Ursachen sind **diabetische Retinopathie** (**Abb. 8.3**), **Zentralvenenverschluss** und **Karotisstenose.** Es kommen jedoch viele weitere Erkrankungen in Betracht (u. a. Periphlebitis retinae, Uveitis, Retinoblastom, okuläre arterielle Verschlüsse, systemischer Lupus erythematodes, Sichelzellanämie). Gefäßneubildungen im Irisstroma sind **asymptomatisch.** Ein sekundäres Winkelblockglaukom verursacht jedoch stärkste Schmerzen und führt letztlich zur Erblindung. Die neu gebildeten Gefäße sind an der **Irisvorderseite** zu sehen und gehen unregelmäßig von der Iriswurzel und vom Pupillarsaum aus. Das Pigmentepithel dehnt sich auf die Irisvorderseite aus (**Ectropium uveae**). Die Rubeosis iridis ist **therapeutisch kaum zu beeinflussen** und in den meisten Fällen mit dem **Verlust des Auges** gleichzusetzen. Bei sekundärem Winkelblock wird versucht, die Kammerwasserproduktion durch Verödung des Ziliarkörpers zu drosseln (**zyklodestruktive Eingriffe**, S. 840). Bei Phthisis bulbi und starken Schmerzen kann oft nur die **Enukleation** helfen.

MERKE Bei **Diabetikern** sind regelmäßige ophthalmoskopische Untersuchungen und ggf. eine rechtzeitige Lasertherapie bei diabetischer Retinopathie (S. 848) die einzige Möglichkeit, eine Rubeosis iridis zu vermeiden.



Abb. 8.3 Rubeosis iridis bei diabetischer Retinopathie. [aus: Kellner, Wachtlin, Retina, Thieme, 2008]

8.5 Tumoren

8.5.1 Benigne Tumoren

Irisnävi

Die Nävi manifestieren sich meist in der Pubertät. Sie sind **unscharf begrenzt, variabel pigmentiert**, meist auf die oberflächlichen Stromaschichten begrenzt und nur wenige Millimeter groß. Durchsetzen sie die Iris komplett, können sie die Pupille verziehen und evtl. ein sekundäres **Winkelblockglaukom** (S. 844) auslösen. In seltenen Fällen **entarten** sie zu Irismelanomen (s. u.), regelmäßige Kontrollen und eine **fotografische Dokumentation** sind daher zu empfehlen. Bei Sekundärglaukom oder dringendem Verdacht auf maligne Entartung sollten sie exzidiert werden, ansonsten ist keine Therapie notwendig.

Differenzialdiagnosen:
- **malignes Irismelanom** (s. u.): oft sehr schwierig abzugrenzen
- **Iris bicolor:** flächenhafte, oft sektorförmige Andersfärbung der Iris ohne Krankheitswert
- **Neurinome/Neurofibrome:** 1–1,5 mm große, leicht prominente, gelblich-braune Knötchen (Lischknötchen), u. U. sehr zahlreich („Leoparden-Iris"); sehr häufig bei Neurofibromatose

Iris- und Ziliarkörperzysten

Diese gekapselten, flüssigkeitsgefüllten Tumoren wölben die Iris vor. Sie entstehen **idiopathisch** (primär) im Pigmentepithel oder Stroma oder **sekundär** nach Traumata, Operationen oder durch die Anwendung von Miotika. Sie bleiben oft über Jahre gleich groß und wachsen dann plötzlich. Große Iriszysten können die Sehachse beeinträchtigen. In der Untersuchung zeigen sich **Iriszysten** als grauer oder dunkler Fleck im Irisstroma, der die Iris vorwölbt. **Ziliarkörperzysten** sind nur in Mydriasis zu erkennen. Im regredienten Licht sind sie – im Gegensatz zu Melanomen – durchscheinend. Ggf. sollte auf ein anderes Miotikum gewechselt werden. Beeinträchtigt eine Zyste die Sehachse, wird sie komplett exzidiert.

Aderhautnävi

Aderhautnävi sind bei ca. 10 % der Bevölkerung nachweisbar. Das **Entartungsrisiko** zum malignen Aderhautmelanom (s. u.) ist zwar gering (ca. 1 : 5000), rechtfertigt jedoch regelmäßige Kontrollen. Normalerweise sind die unter der Retina liegenden Nävi **asymptomatisch**, manchmal lösen sie jedoch sekundäre **Neovaskularisationen** und ein **retinales Ödem** aus: Ist die Makula davon betroffen, nimmt der Visus ab. Die Nävi sind relativ **stark pigmentiert, scharf begrenzt** und meist **erhaben.** Sie wachsen im Verlauf nicht und färben sich fluoreszenzangiografisch nicht an. Evtl. sind Drusen der Bruch-Membran zu beobachten (**Abb. 8.4**). Eine Behandlung ist **nicht notwendig**, aufgrund des Entartungsrisikos muss der Befund jedoch regelmäßig kontrolliert und **fotografisch dokumentiert** werden.

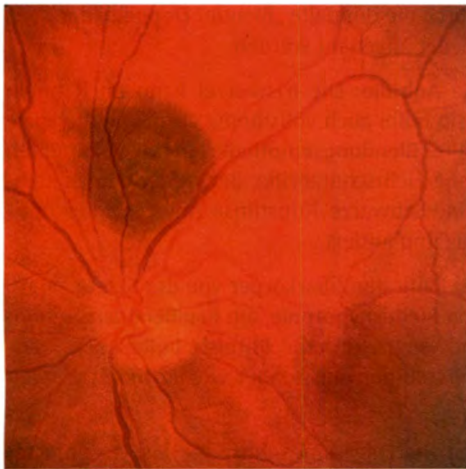


Abb. 8.4 **Aderhautnävus.** Kleiner parapapillärer Aderhautnävus mit einigen Drusen an der Oberfläche. [aus: Heimann, Kellner, Atlas des Augenhintergrundes, Thieme, 2010]

Differenzialdiagnosen:

- **malignes Aderhautmelanom** (s. u.): Anfärbung in der Fluoreszenzangiografie, typisches „Orange-Pigment"; malignomverdächtig sind Befunde mit Durchmesser ≥ 11 mm bzw. Prominenz ≥ 2 mm.
- **retinale Pigmentepithelhypertrophie** (S. 858): nicht erhabene, häufig multiple Herde („Bärentatze"), keine Drusen nachweisbar.

8.5.2 Malignes Uveamelanom

Das maligne Uveamelanom ist der **häufigste primäre intraokulare Tumor** bei Erwachsenen (Inzidenz 1 : 10 000, Altersgipfel 40–60 Jahre). Menschen mit hellem Hauttyp sind sehr viel häufiger betroffen als Dunkelhäutige. Insgesamt manifestieren sich ca. 20 % aller malignen Melanome intraokular. Die Melanome entstehen meist **einseitig**, am häufigsten in der **Choroidea**.

> MERKE Generell ist bei Tumoren > 8–15 mm Durchmesser bzw. bei ≥ 5–10 mm Prominenz die Enukleation indiziert.

Irismelanom

Die Tumoren fallen als hell- bis dunkelbraune, unscharf begrenzte Verfärbungen der Iris relativ früh auf. Sie können zwar die Pupille verziehen, sind jedoch **meist asymptomatisch**. Melanomzellen im Kammerwasser können den Kammerwinkel verstopfen und ein **sekundäres Offenwinkelglaukom** auslösen. An der Spaltlampe erscheint die Tumoroberfläche aufgelockert. Umschriebene Tumoren werden mittels **Sektoriridektomie** entfernt. Irismelanome wachsen nicht sehr ausgedehnt und **metastasieren praktisch nie**. Die Mortalitätsrate beträgt 1–4 %.

Ziliarkörpermelanom

Die Tumoren sind nur gonioskopisch zu sehen und verursachen erst relativ spät durch Verdrängung der Linse **Akkommodations- und Refraktionsstörungen**. Durch Druck auf die Linse kann eine sektorförmige **Katarakt** mit Visuseinbußen entstehen. Wie beim Irismelanom können Vorderkammerinfiltrate den **Kammerwinkel blockieren**. Der Tumor und die darüberliegende Sklera werden en bloc reseziert und der Bereich homolog mit Sklera gedeckt.

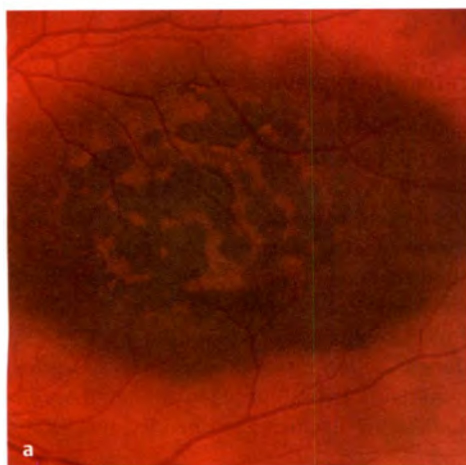
Aderhautmelanom

Risikofaktoren: Möglicherweise ist das Risiko bei starker **UV-Exposition** erhöht. **Aderhautnävi** können selten entarten. Die Inzidenz ist bei **Melanosis sclerae** und **okulodermaler Melanose** (S. 830) erhöht.

Klinik und Diagnostik: Ist die Makula beteiligt, **nimmt die Sehschärfe ab**. Durch den Tumor oder die angrenzende tumorbedingte Amotio retinae können sich **Schatten im Gesichtsfeld** zeigen. Auch eine tumorferne seröse Ablatio retinae ohne Netzhautforamen ist möglich.

PATHO

Der Tumor ist **hell- bis dunkelbraun** und hat eine **höckrige Oberfläche**. Er wächst zunächst diskus-, später kugel- und bei Durchbrechen der Bruch-Membran pilzförmig unter Pigmentepithel und Retina ein („Kragenknopf-Melanom") und hebt diese ab. Typisch ist ein **„Orange-Pigment"** durch Lipofuszinablagerungen (**Abb. 8.5**).



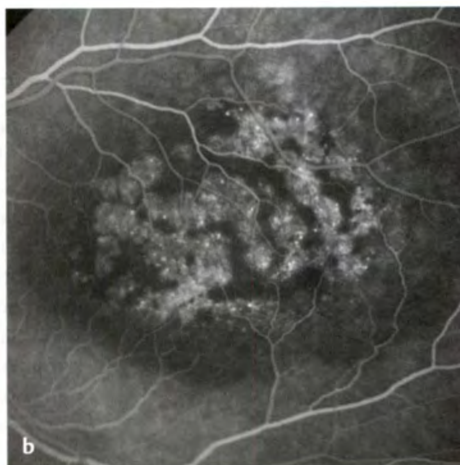


Abb. 8.5 **Aderhautmelanom.** **a** Ophthalmoskopisches Bild mit „Orange-Pigment". **b** Fluoreszenzangiografie (arteriovenöse Phase) mit typischen „Hot Spots". [aus: Heiman et al., Angiografie-Atlas des Augenhintergrundes, Thieme, 2004]

RADIO

Die **Sonografie** (Prominenz? Abhebung der Aderhaut?) und die **Fluoreszenzangiografie** (starke zuführende Gefäße?) helfen bei der Abgrenzung zu benignen Befunden.

Differenzialdiagnosen sind **Aderhautmetastasen** (meist bei Mamma- oder Bronchialkarzinom; flacher und kaum pigmentiert), **Aderhautnävi** und die **retinale Pigmentepithelhypertrophie** (S. 858).

Therapie und Prognose: Bei **kleinen Tumoren** (Prominenz < 3 mm) ist eine engmaschige **Kontrollen** mit Fotodokumentation ausreichend. Bei **größeren Tumoren** (Durchmesser 3–15 mm, Prominenz < 5–9 mm) ist eine **Brachytherapie** indiziert. Weitere, individuell abzuwägende und teilweise noch experimentelle Optionen sind eine Teletherapie mit Teilchenstrahlung, eine transpupilläre Thermotherapie, eine photodynamische Therapie und der Einsatz des VEGF-Antikörpers Bevacizumab. Die Prognose hängt stark von der Größe und vom histologischen Typ des Tumors ab: Bei **epitheloidzelligen Tumoren** (5-Jahres-Überlebensrate ca. 30 %) ist das Metastasierungsrisiko deutlich höher als beim **spindelzelligen Typ** (5-Jahres-Überlebensrate ca. 95 %). Die durchschnittliche Überlebensdauer bei metastasierten Tumoren beträgt < 6 Monate.

8.6 Verletzungen

Iridodialyse: Bei einem unvollständigen, meist seitlichen Abriss der Iris an der Iriswurzel (meist im Rahmen einer Contusio bulbi, S. 872) entsteht ein traumatisches Iriskolobom. Ist die **Blendungsempfindlichkeit gesteigert** oder entstehen durch die doppelte „Blende" **Doppelbilder**, sollte die Iris wieder angenäht werden.

Traumatische Aniridie: Die Iriswurzel kann im Rahmen einer Contusio bulbi auch vollständig abreißen, die Folge ist eine erhöhte **Blendungsempfindlichkeit**. Die Patienten benötigen eine Lichtschutzbrille. Bei gleichzeitiger Katarakt wird eine schwarze Kunstlinse mit zentraler optischer Öffnung implantiert.

Zyklodialyse: Reißt der Ziliarkörper von der Sklera ab, resultieren eine **Bulbushypotonie**, ein **Papillenödem**, ein **Visusabfall** und langfristig eine **Phthisis bulbi** mit Erblindung. Der Ziliarkörper muss daher wieder fixiert werden (Zyklopexie).

Sphinkterriss: Die Folge eines Einrisses des M. sphincter pupillae (meist mehrere kleine, dreieckige Defekte) ist eine **traumatische Mydriasis** mit **entrundeter Pupille** und erhöhter **Lichtempfindlichkeit** sowie evtl. insuffizienter Pupillenfunktion. Die Patienten erhalten eine Lichtschutzbrille. Ist eine Kataraktoperation indiziert, wird eine Iriskonstriktionsnaht zur Pupillenverengung gesetzt.

Aderhautruptur: Typisch sind konzentrische, sichelförmige Risse rund um die Papille nach einer Contusio bulbi. Ist die Makula betroffen, ist der **Visus reduziert**. Eine Therapie ist nicht möglich. In manchen Fällen verbessert sich der Visus nach der Vernarbung der Läsionen.

Chorioretinopathia traumatica: Nach einem Abriss oder einer Quetschung der hinteren kurzen Ziliararterien atrophieren Choroidea und Retina, die Folge ist ein **Visusverlust**. Eine spezifische Therapie ist derzeit nicht möglich.

9 Glaukom

9.1 Überblick

Synonym: Grüner Star

DEFINITION
- **primäres Glaukom:** Glaukom ohne Grunderkrankung des Auges
- **sekundäres Glaukom:** Glaukom aufgrund einer Augenerkrankung
- **absolutes Glaukom:** aufgrund eines Glaukoms erblindetes, häufig schmerzhaftes Auge
- **Winkelblockglaukom:** Glaukom aufgrund einer sichtbaren Verlegung des Kammerwinkels (Kammerwinkel gonioskopisch nicht einsichtbar)
- **Offenwinkelglaukom:** Glaukom trotz gonioskopisch freiem Kammerwinkel.

9.2 Therapiemöglichkeiten

9.2.1 Medikamentöse Therapie

Siehe **Tab. 9.1**.

9.2.2 Operative Therapieverfahren

Laser-Trabekuloplastik Mit einem Argon- oder Nd:YAG-Laser werden im Trabekelwerk 50–100 Laserherde gesetzt, was den Kammerwasserabfluss verbessert (Ursache unbekannt). Die Operation ist nur bei offenem Kammerwinkel möglich. Der volle Effekt setzt nach 4–6 Wochen bei ca. jedem 2. Patienten ein und hält für etwa 2 Jahre an.
- **Indikationen:** operative Primärtherapie bei PCOG und sekundärem Offenwinkelglaukom
- **Komplikationen** (selten): meist transiente IOD-Erhöhung, Konjunktivitis, Iritis, Blutungen aus kammerwinkelnahen Gefäßen, Synechien zwischen Iris und Laserherden.

Tab. 9.1 Pharmakotherapie des Glaukoms

Gruppe	Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Indikationen	Nebenwirkungen
α_2-Rezeptor-Agonisten	Clonidin, Apraclonidin, Brimonidin	Kammerwasserproduktion ↓	PCOG[1] (1. Wahl), akuter Winkelblock	u. a. systemische Blutdrucksenkung und Sehstörungen (Clonidin), Mundtrockenheit und Müdigkeit (Brimonidin), Hyperämie (Apraclonidin)
β-Blocker[2]	z. B. Timolol	Kammerwasserproduktion ↓	PCOG[1] (1. Wahl), akuter Winkelblock, sekundäre Glaukomformen	Bradykardien, arterielle Hypotonie, Bronchospasmen bei Asthma bronchiale
Prostaglandinanaloga	z. B. Latanoprost	Kammerwasserabfluss ↑	PCOG[1] (1. Wahl)	Hyperpigmentierung der Iris, Störungen des Wimpernwachstums
Carboanhydrasehemmer	z. B. Dorzolamid (lokal), Azetazolamid (i. v.)	Kammerwasserproduktion ↓, okuläre Durchblutung ↑	PCOG[1] (lokal 1. Wahl, i. v. nur in Ausnahmefällen), akuter Winkelblock (i. v.)	u. a. Übelkeit (v. a. bei i. v.-Anwendung), Depression, Gewichts- und Libidoverlust
direkte Parasympathomimetika (Miotika)	z. B. Pilocarpin; Carbachol	Kammerwasserabfluss ↑	akuter Winkelblock, PCOG[1] (Mittel 2. Wahl); kontraindiziert bei sekundärem Glaukom	Akkommodationsspasmus (S. 867), beeinträchtigte Nachtsicht, Einengung des peripheren Gesichtsfelds
Cholinesterasehemmer (indirekte Parasympathomimetika)	z. B. Neostigmin	Kammerwasserabfluss ↑	in Einzelfällen bei PCOG[1]	hohe systemische Nebenwirkungsrate (z. B. Bronchialspasmen, Herzrhythmusstörungen)
direkte Sympathomimetika	Adrenalin	Kammerwasserproduktion ↓, Kammerwasserabfluss ↑	steroidinduziertes Glaukom; bei PCOG[1] obsolet	Allergie (10–15 % d. F.), paradoxer Druckanstieg, zystoide Makulopathie (bei Aphakie), Adrenochrom-Pseudozysten (S. 821)
Osmotika (systemisch)	Isosorbid und Glyzerin (p. o.), Mannitol (i. v.)	IOD ↓ durch osmotische Reduktion des Glaskörpervolumens	akuter Winkelblock	Glyzerin: Hyperglykämie und Ketoazidose bei Diabetikern

[1]PCOG: primär chronisches Offenwinkelglaukom. [2] **Cave:** Absprache mit Internisten bei Patienten mit COPD, Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen!

Nd:YAG-Laser-Iridotomie: Mit dem Laser wird ein möglichst peripherer Substanzdefekt in der Iris gesetzt und dadurch eine bleibende Verbindung zwischen Vorder- und Hinterkammer geschaffen.

- **Indikationen:** Primärtherapie bei primärem und sekundärem Winkelblockglaukom, auch prophylaktisch
- **Komplikationen:** transiente IOD-Erhöhung, Iritis.

Periphere Iridektomie: Die Vorderkammer wird am Limbus zwischen 11 und 1 Uhr eröffnet, die Iriswurzel fällt durch die Läsion vor. Mit der Schere wird nun ein Irisdefekt gesetzt, die Iris reponiert und die Vorderkammer verschlossen. Durch das Iriskolobom kann das Kammerwasser in die Vorderkammer zirkulieren.

- **Indikation:** akutes Winkelblockglaukom mit persistierendem Hornhautödem
- **Komplikationen:** Blutungen, Photophobie und Doppelbilder (vermeidbar durch Setzen des Irisdefekts an einer Stelle, die durch das Lid verdeckt wird), Sekundärkatarakt.

Filtrierende Eingriffe: Im oberen Limbusbereich werden ein Bindehaut- und ein darunterliegender Skleralappen (in 2 Lamellen) präpariert. An dieser Stelle wird ein Stück Trabekelwerk herausgeschnitten (**Trabekulektomie**) oder -gestanzt (**Goniotrepanation**) und ein peripheres Iriskolobom gesetzt. Der Skleralappen wird locker wieder angenäht und mit Bindehaut gedeckt: Das Kammerwasser kann nun durch den Irisdefekt unter die Bindehaut abfließen („**Filterkissen**"). Die Fibrosierung dieser künstlichen Verbindung kann durch Applikation des Zytostatikums Mitomycin C gehemmt werden. Der IOD lässt sich durch diesen Eingriff in 70–85 % d.F. dauerhaft senken.

- **Indikationen:** PCOG, einige sekundäre Offenwinkelglaukomformen
- **Komplikationen:** Bindehautfistel, malignes Glaukom durch verzögerte Blutung, aufgehobene Vorderkammer mit Quellung des Hornhautstromas, passagere Vorderkammerabflachung mit okulärer Hypotonie, Katarakt.

Drainageimplantation: Nach der Präparation einer Bindehaut- und einer äußeren Skleralamelle (s. o.) wird eine Inzision in die Vorderkammer gesetzt, in die ein **Silikonröhrchen** zur Ableitung des Kammerwassers nach subkonjunktival eingelegt wird. Die Sklera wird locker zugenäht, um ein Filterkissen zu bilden.

- **Indikationen:** therapierefraktäre Glaukome (keine guten Erfolge), in Diskussion als Primärtherapie bei PCOG
- **Komplikationen:** wie bei den filtrierenden Eingriffen, aber seltener.

Viskokanalostomie mit tiefer Sklerotomie: Das Ziel ist eine Dilatation des Schlemm-Kanals und damit ein verbesserter Kammerwasserabfluss. Nach Präparation eines Bindehaut- und eines äußeren Skleralappens wird das „Dach" des Schlemm-Kanals eröffnet und Hyaluronsäure zu dessen Aufdehnung instilliert.

- **Indikationen:** PCOG und sekundäre Offenwinkelglaukome, juvenile und kongenitale Glaukome
- **Komplikationen:** wie bei den filtrierenden Eingriffen, aber seltener.

Goniotomie (unter dem Gonioskop): Am temporalen Limbus wird mit einer spitzen Sonde in die mit Flüssigkeit aufgefüllte Vorderkammer eingegangen und quer über die Vorderkammer und die nasale Iris weg der verschlossene Kammerwinkel eröffnet. Häufig sind 2–3 Operationen notwendig.

- **Indikationen:** kongenitale und infantile Glaukome, möglich nur bei klarer Kornea
- **Komplikationen:** Blutungen.

Trabekulotomie: Nach Präparation eines Bindehaut- und eines äußeren Skleralappens wird der Schlemm-Kanal eröffnet und in ihn eine Trabekulektomie-Sonde eingebracht. Diese wird in die Vorderkammer eingeschwenkt und dadurch das persistierende embryonale Gewebe in dieser Region zerstört. Die Erfolgsrate ist etwas besser als bei der Goniotomie, dennoch sind häufig 2 Eingriffe nötig.

- **Indikationen:** kongenitale und infantile Glaukome, auch bei Hornhauttrübung möglich
- **Komplikationen** (selten): Verklebungen und Vernarbungen

Zyklodestruktive Eingriffe: Mittels Kälte (Kryokoagulation) oder Nd-YAG-Laser wird eine Atrophie des Ziliarkörpers induziert (irreversibel!).

- **Indikationen:** sekundärer Winkelblock bei Rubeosis iridis und Aphakieglaukom
- **Komplikationen:** häufig okuläre Hypotonie

9.3 Primäre Glaukome

9.3.1 Primäres chronisches Offenwinkelglaukom (PCOG)

DEFINITION Die Definition ist uneinheitlich: Immer gefordert wird ein **glaukomtypischer Papillenschaden**. Vielfach wird ein **erhöhter IOD** als integraler Bestandteil der Diagnose angesehen und ein sog. **Normaldruckglaukom** unterschieden. Andere Quellen fokussieren auf den Papillenschaden und betrachten einen erhöhten IOD nur als einen von vielen Risikofaktoren für diesen.

Epidemiologie und Ätiologie: Mit > 90 % aller Glaukome ist das PCOG die **häufigste Glaukomform**. Die Schädigungen beginnen ab dem 40. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Die Prävalenz bei 50-Jährigen beträgt ca. 5 %. Auslöser der Schädigung des neuroretinalen Gewebes des N. opticus ist wahrscheinlich ein **erhöhter Abflusswiderstand im Trabekelsystem** (genetische Prädisposition?). Bei erhöhtem IOD ist die Sauerstoffversorgung der Papille verringert.

Klinik: Meist sind die Patienten **jahrelang asymptomatisch**, evtl. treten unspezifische Symptome auf (z. B. Kopfschmerzen, Augenbrennen oder -rötung, verschwommenes Sehen, v. a. nachts Farbringe um Lichtquellen „Halos"). Erst im **Spätstadium** fallen progrediente, irreversible **Gesichtsfeldausfälle** auf, die schließlich zur Erblindung führen: Zunächst ist der blinde Fleck vergrößert und nasal oben beginnt ein parazentrales Skotom. Im Verlauf nimmt das nasale obere periphere Gesichtsfeld ab und die parazentralen Skotome fließen zusammen (Bjerrum-Skotom). Später geht das gesamte nasale und parazentrale Gesichtsfeld verloren, bis nur mehr ein kleiner zentraler und peripher-temporaler Gesichtsfeldrest verbleibt.

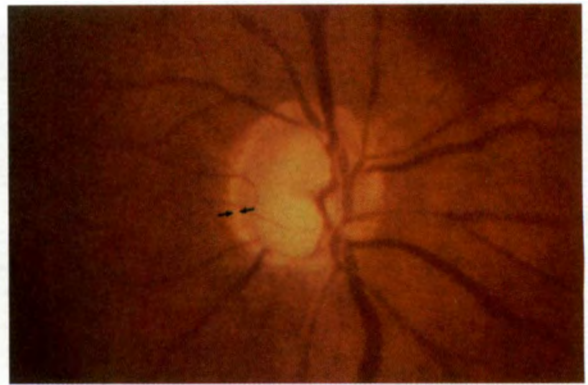


Abb. 9.1 Glaukom. Papillenschaden mit Randsaumverlust v. a. temporal (Pfeile). [aus: Kroll et al., Augenärztliche Untersuchungsmethoden, Thieme, 2008]

Diagnostik: „Klassischerweise" ist der **IOD** auf > 22 mmHg erhöht und schwankt im **Tagesdruckprofil** um > 5–6 mmHg. Zur Augendruckmessung s. S. 804. Der **Kammerwinkel** ist gonioskopisch **frei** (offen). **Ophthalmoskopisch** ist die Papillenexkavation vergrößert und vertikal elongiert. Die Papille ist abgeblasst, das neuroretinale Randsaumgewebe ist vermindert (**Abb. 9.1**). Als Frühzeichen sind im Grünlicht bündelförmige Nervenfaserausfälle zu sehen. Mithilfe des **Laser-Scanning-Polarimeters** (GDx VCC) und/oder der **Laser-Scanning-Tomografie** (Heidelberg-Tomograf, S. 805) kann die **Nervenfaserschichtdicke** beurteilt werden: Schon früh sind parapapillär im neuroretinalen Randsaumgewebe Defekte detektierbar. Das derzeitige Goldstandardverfahren zur Beurteilung des Gesichtsfelds ist die **statische, computergesteuerte Schwellenperimetrie** (standardisierte automatisierte Perimetrie = SAP). Die **Rauschfeldperimetrie** kann Gesichtsfelddefekte für den Patienten wahrnehmbar machen und wird häufig zum Screening eingesetzt.

MERKE Zur Verlaufskontrolle sollten die Befunde unbedingt z. B. mittels Fundusfotografie dokumentiert werden.

Differenzialdiagnosen:

- **große physiologische Papillenexkavation:** immer rund
- **okuläre Hypertension:** Der IOD kann jahrelang erhöht sein, ohne dass glaukomtypische Veränderungen der Papille detektierbar sind. Da ein Teil dieser Patienten später ein Glaukom entwickelt, sollte bei einem IOD > 25 mmHg trotzdem eine medikamentöse Therapie (s. u.) begonnen werden.

- **Niedrigdruckglaukom:** Glaukomtypische Papillen- und Gesichtsfeldveränderungen können auch bei normalem IOD auftreten. Da bei diesen Patienten häufig systemische hypotone Phasen (nächtlicher Blutdruckabfall!) und Gefäßspasmen zu beobachten sind, wird von einer vaskulär bedingten Optikusneuropathie ausgegangen. Die Therapiemöglichkeiten sind begrenzt, da die meisten Verfahren auf eine Senkung des IOD abzielen.

PHARMA

Medikamentöse Therapie: Indikationen für den **Beginn** einer medikamentösen Therapie sind ein **IOD > 25 mmHg** und/oder ein **glaukomtypischer Sehnervenschaden**. Erscheint eine Therapie z. B. aufgrund eines grenzwertig erhöhten IOD derzeit nicht indiziert, sollte der Befund engmaschig kontrolliert werden (3–4 × /Jahr). Anzustreben ist ein **Zieldruck** 30 % unterhalb des Ausgangswerts (unabhängig von dessen Höhe). Zunächst wird mit einer Monotherapie mit einem Präparat der 1. Wahl (Prostaglandinanaloga, lokale Carboanhydrasehemmer, α_2-Rezeptor-Agonisten, β-Blocker) begonnen. Reicht die Drucksenkung nicht aus, wird auf ein anderes Präparat der 1. Wahl gewechselt. Bei weiterhin nicht ausreichender Wirkung ist eine 2er- bzw. 3er-Kombination und evtl. eine systemische Therapie (Carboanhydrasehemmer) indiziert. Zu Wirkstoffen und Nebenwirkungen s. **Tab. 9.1**.

MERKE Die häufigste Ursache einer zu geringen IOD-Senkung ist mangelnde Compliance!

Operative Therapie: Die **Hauptindikationen** für eine operative Therapie sind eine dauerhafte mangelnde Compliance bei der Einnahme, mangelnde Wirksamkeit oder eine zu hohe Nebenwirkungsrate der Medikamente. Die heute am häufigsten angewandten Verfahren sind die **Lasertrabekuloplastik** (LTP), die **Trabekulektomie** und die **Viskokanalostomie mit tiefer Sklerotomie**. Die Drainageimplantation wird als First-Line-Verfahren diskutiert.

9.3.2 Akutes Winkelblockglaukom

DEFINITION Akuter, hochgradiger, meist einseitiger Anstieg des IOD (ca. 50–70 mmHg) durch Verlegung des Kammerwinkels.

Epidemiologie: Die Häufigkeit bei über 60-Jährigen beträgt ca. 1 : 1000. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (3 : 1).

PATHO

Ätiologie und Pathophysiologie: Aufgrund eines erhöhten Pupillarwiderstands steigt der Druck in der Hinterkammer an, die Iris wölbt sich vor und verlegt das Trabekelwerk. Die Ursachen sind:

- ein vermehrter Kontakt zwischen Irishinterfläche und Linse (**flache Vorderkammer**) bei kleinen (hypermetropen) Augen, großer Linse (hohes Alter, Diabetes mellitus mit osmotischer Linsenquellung) oder Iritis (hintere Synechien, entzündungsbedingte Hyperämie) oder



Abb. 9.2 **Akuter Winkelblock.** [aus: Lang, Augenheilkunde, Thieme, 2008]

- eine **erhöhte Viskosität des Kammerwassers** aufgrund von Entzündungen oder Blutungen.

Die meisten Anfälle entwickeln sich in Mydriasis, also bei Dunkelheit, emotionalem Stress, Angst oder auch iatrogen bei der Anwendung von Mydriatika vor einer Ophthalmoskopie.

MERKE Der „klassische" Auslöser ist der abendliche Fernsehkrimi im dunklen Wohnzimmer.

MERKE Da **Mydriatika** einen Glaukomanfall auslösen können, muss vor deren Anwendung an der Spaltlampe immer die Vorderkammertiefe mit der Hornhautdicke verglichen werden: Bei einer Vorderkammertiefe von zentral < 3 bzw. peripher < 1 Hornhautdicke(n) spricht man von einem „engen Kammerwinkel" und Mydriatika dürfen nicht verabreicht werden!

Klinik und Diagnostik: Prodrome eines Anfalls sind vorübergehendes „Nebelsehen", Farbringe um Lichtquellen (Halos) und Epiphora. Die Symptomatik während eines Anfalls variiert stark, manche Anfälle bleiben sogar unbemerkt. Typisch sind **plötzlich** einsetzende, starke **Schmerzen**, die über den N. trigeminus geleitet werden und daher in Schläfe, Kiefer und Hinterkopf ausstrahlen. Das Auge ist **hochrot** (ziliare und konjunktivale Injektion, **Abb. 9.2**). Durch ein **Hornhautödem** ist die Kornea matt (unscharfer Lichtreflex) und der Einblick in das Auge unscharf (verwaschene Iriszeichnung). Die **Pupille** ist **ovalär entrundet**, reaktionslos und **übermittelweit**, der Bulbus palpatorisch **steinhart** (IOD von 60–70 mmHg). Der **Visus** ist **herabgesetzt**, die Patienten nehmen **Halos** um Lichtquellen wahr. Durch einen Vagusreiz stehen häufig **Übelkeit** und **Erbrechen** im Zentrum der Beschwerden. An der Spaltlampe ist die **Vorderkammer abgeflacht** und der **Tyndall-Effekt positiv**. Gonioskopisch zeigt sich der **Kammerwinkel verschlossen**.

MERKE Häufig werden die Patienten aufgrund von Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen als „internistische" Notfälle eingestuft: Es ist daher wichtig, bei solchen Patienten immer auch auf die Augen zu achten und bei einem einseitig hochroten Auge ein Glaukom auszuschließen!

PHARMA

Therapie: Zunächst muss der **IOD** möglichst **schnell medikamentös** mit hyperosmolaren Lösungen, systemischen Carboanhydrasehemmern und/oder Pilocarpin lokal **gesenkt** werden (**Tab. 9.1**): Bei Miosis wird die Iris aus dem Kammerwinkel gezogen (nur bei IOD < 40–50 mmHg). Symptomatisch erhalten die Patienten **Analgetika, Antiemetika** und **Sedativa.**

Sobald die Hornhaut aufgeklart ist, wird als kausale Therapie operativ ein Shunt zwischen Vorder- und Hinterkammer angelegt. Das Verfahren der Wahl ist die **Nd:YAG-Laseriridotomie** oder – bei sehr dicker Iris oder nicht komplett abgeschwollenem Hornhautödem – die **periphere Iridektomie.**

Prophylaxe: Bei engem Kammerwinkel und eindeutigen Prodromen ist eine prophylaktische **Nd:YAG-Laseriridotomie** indiziert. Aufgrund des hohen Risikos für einen Anfall am Partnerauge (ca. 50 % im 1. Jahr) wird dieses ebenfalls operiert. Bis zur Operation wird Pilocarpin getropft.

Prognose und Komplikationen: Nach dem 1. Anfall und adäquater Therapie kann meist der volle Visus wiedererlangt werden. Auf der Linsenvorderfläche können scharfrandige Trübungen (**Glaukomflecke**) persistieren, die die Sehschärfe allerdings kaum beeinträchtigen. **Ohne Behandlung erblindet** das Auge aufgrund eines Optikusschadens innerhalb von 1–2 Wochen. Aufgrund von heftigen Schmerzen ist oft eine Enukleation notwendig. Insbesondere nach wiederholten Anfällen bleibt die Pupille oft weit und evtl. entrundet. Es können sich hintere **Synechien** sowie Goniosynechien (zwischen Iriswurzel und Ziliarkörper) bilden, wodurch der Winkelblock persistiert. In diesen Fällen wird eine filtrierende Operation notwendig.

MERKE Postoperativ sollte immer gonioskopisch kontrolliert werden, ob sich Synechien gebildet haben.

9.4 Sekundäre Glaukome

Auch bei sekundären Glaukomen kann zwischen Offenwinkel- und Winkelblockglaukomen unterschieden werden. Die **Therapie** entspricht der bei den entsprechenden primären Glaukomformen, ist allerdings häufig weniger erfolgreich. Im Zentrum steht – nach Möglichkeit – die Behandlung des Auslösers.

Ursachen eines sekundären Offenwinkelglaukoms:
- phakolytisches Glaukom (S. 833)
- inflammatorisches Glaukom bei Iritis/Iridozyklitis (S. 836)
- Endothelialisierung des Kammerwinkels bei ICE-Syndrom (S. 824)
- Pseudoexfoliationsglaukom bei Pseudoexfoliatio lentis (Kapselhäutchen): Feinfibrilläres Material, gebildet von den Ziliarkörpern, lagert sich auf der vorderen Linsenkapsel, den Zonulafasern und im Kammerwinkel ab und kann diesen verstopfen. Die Erkrankung tritt familiär gehäuft und meist im 6.–7. Lebensjahrzehnt auf.
- Epithelisierung des Kammerwinkels
- Rubeosis iridis (S. 838)
- steroidinduziertes Glaukom
- Heterochromie Fuchs (S. 835)
- Ghost-Cell-Glaukom: Verstopfung des Schlemm-Kanals durch degenerierte Erythrozyten nach Glaskörperblutung
- Neurofibromatose
- Pigmentdispersions-Syndrom: Die Irisbasis hängt nach hinten durch und reibt an den Zonulafasern, wodurch Pigment ins Kammerwasser freigesetzt wird. Dieses kann das Trabekelwerk verstopfen. Die Pigmentlücken leuchten im regredienten Licht rot auf (Kirchenfensterphänomen).

Ursachen eines akuten oder chronischen sekundären Winkelblocks:
- Rubeosis iridis (S. 838)
- ICE-Syndrom (S. 824)
- (Sub)luxatio lentis (S. 832)
- Cataracta intumescens (S. 62)
- Irisnävi (S. 838)
- PHPV (S. 845).

9.5 Kongenitale und infantile Glaukome

Synonyme: Hydrophthalmus, Buphthalmus

DEFINITION
- **kongenitales Glaukom:** Manifestation bis zum 3. Lebensjahr
- **infantiles Glaukom:** Manifestation im 3.–10. Lebensjahr
- **juveniles Glaukom:** Manifestation im 10.–35. Lebensjahr.

Epidemiologie und Ätiologie: Kongenitale Glaukome treten meist **beidseitig** auf und werden bei ca. 1 : 10 000–18 000 Geburten beobachtet. **Knaben** sind häufiger betroffen als Mädchen.

PATHO

Aufgrund einer spontanen oder autosomal-rezessiv vererbten embryonalen Entwicklungsstörung ist der **Kammerwinkel** durch eine Membran oder eine nicht ausreichende Trennung von Iris und Ziliarkörper **verlegt** und das Kammerwasser kann nicht oder nicht ausreichend abfließen.

Klinik und Diagnostik: Die Leitsymptome sind **Hornhautvergrößerung** (Neugeborene: > 10 mm), **Photophobie** und **Epiphora**. Bei später Diagnosestellung haben sich schon **Gesichtsfeldausfälle** wie bei PCOG entwickelt. Der **Horn-**

hautdurchmesser wird mithilfe eines Zirkels abgemessen. An der Spaltlampe sind ein **Hornhautödem** (**Abb. 9.3**) und typische Risse in der Descement-Membran (**Haab-Linien**) bei tiefer Vorderkammer zu beobachten. Die Gonioskopie zeigt, dass der **Kammerwinkel** durch mesenchymales Gewebe **verlegt** ist. Ophthalmoskopisch ist eine glaukomtypische progressive **Papillenexkavation** zu sehen, die bei erfolgreicher Therapie jedoch wieder abnehmen kann. Der **IOD** kann, muss aber nicht **erhöht** sein. Die **Augenachse** ist biometrisch **verlängert**. Häufig besteht gleichzeitig eine Katarakt, ein Strabismus, eine Amblyopie oder eine Linsendislokation.

MERKE Die Eltern schwärmen gerne von den „schönen großen Augen" ihres Kindes.

Differenzialdiagnosen: Bei der **kongenitalen Megalokornea** (S. 824) bestehen keine Beschwerden, die Bulbuslänge ist normal. Ursachen für ein **sekundäres Glaukom im Kindesalter** sind u. a. Turner-Syndrom, Trisomie 13, Neurofibromatose, Marfan-Syndrom, Aniridie (S. 835), intraokuläre Tumoren, PHPV (S. 845), Retinopathia praematurorum (S. 851) und Homozystinurie.



Abb. 9.3 Buphthalmus links mit Trübung der Hornhaut. [aus: Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2002]

Therapie und Prognose: Medikamente senken den IOD kaum, die Kinder sollten möglichst rasch einer **Goniotomie** oder **Trabekulotomie** zugeführt werden. **Je früher** das Glaukom sich manifestiert, **umso schlechter** ist der zu erwartende Visus (häufig < 0,4). Auch nach erfolgreicher Operation sind regelmäßige Kontrollen und ggf. eine weitere Operation notwendig.

10 Glaskörper (Corpus vitreum)

10.1 Fehlbildungen

10.1.1 Persistenz des fetalen Gefäßsystems

Zur Entwicklung des Glaskörpers s. S. 800.

Persistenz der A. hyaloidea: Eine alleinige Persistenz der embryonalen Arterie ist sehr selten, **asymptomatisch** und nicht therapiebedürftig. Sie fällt in der Funduskopie als weißlicher Strang von der Papille zur hinteren Linsenkapsel auf.

Mittendorf-Fleck (Hyaloidea-Körperchen): Ein **Überrest der embryonalen Anheftstelle der A. hyaloidea an die hintere Linsenkapsel** ist ophthalmoskopisch bei ca. 2 % der Bevölkerung als harmlose, optisch nicht relevante Trübung im Bereich der hinteren Linsenkapsel sichtbar.

Bergmeister-Papille: Diese asymptomatische und nicht therapiebedürftige Papillenveränderung entsteht durch **posteriore Reste der A. hyaloidea**, meist an der nasalen Seite der Papille. Evtl. ist eine schleierartige Überspannung der Papille sichtbar (Membrana epipapillaris).

Persistierender hyperplastischer primärer Glaskörper Beim **PHPV** (Persistent hyperplastic primary Vitreous) handelt es sich um die fehlende Rückbildung der A. hyaloidea und der Tunica vasculosa lentis posterior. Die Fehlbildung ist insgesamt **sehr selten** und tritt in 90 % d. F. einseitig auf. Folgende Formen werden unterschieden:

PATHO

Vordere Variante: Sie ist die häufigere der beiden Formen. Hinter der Iris ist eine weißliche Bindegewebsplatte (fibrovaskuläre Schwarte) sichtbar, die zu einer **konnatalen Leukokorie** führt. Die Linse ist membranös (Cataracta membranacea >), seltener fettgewebig (**Pseudophakia lipomatosa**) oder sogar knorpelig umgebaut. Durch retrolentale Vernarbungen wird der **Ziliarkörper** nach zentral gezogen und ist bei Mydriasis in der Pupille **sichtbar**. Das Auge bleibt generell in der Entwicklung zurück oder schrumpft, Folge ist ein **Mikrophthalmus** oder eine **Phthisis bulbi**.

Wichtige **Komplikationen** sind Glaskörperblutungen, eine Amotio retinae und ein sekundäres Winkelblockglaukom durch eine Linsenquellung oder einen nicht ausdifferenzierten Kammerwinkel.

Hintere Variante: Die Hauptprobleme sind eine Netzhautablösung (Ablatio falciformis) und eine retinale Dysplasie. Dier Visus ist unterschiedlich stark reduziert. Wichtige Komplikationen sind retinale Pigmentverschiebungen und eine Mikrokornea.

Bei beiden Formen sind ein **Nystagmus** und ein **Strabismus** möglich. Ist der Augenhintergrund nicht ausreichend einsehbar, wird er sonografisch beurteilt. Die wichtigste **Differenzialdiagnose** der Leukokorie ist das **Retinoblastom** (kein Mikrophthalmus, bildgebend Tumor mit Verkalkungen; S. 858). Für weitere Differenzialdiagnosen der Leukokorie s. Leitsymptome S. C 138. Der meist **schlechte Visus** ist **kaum beeinflussbar**. Die Linse und der vordere

Glaskörper werden entfernt, um eine Phthisis bulbi zu verhindern. Wichtig ist die Behandlung von Komplikationen (z. B. Glaskörperblutungen, Amotio retinae).

10.1.2 Vitreoretinale Dystrophien

Juvenile/kongenitale Retinoschisis: Bei der **X-chromosomal-rezessiven Erkrankung** kommt es meist im 3. Lebensjahrzehnt aufgrund von Glaskörpertraktionen zu einer **Spaltbildung der Retina** im Makulabereich mit erheblichem Visusverlust. Im Unterschied zur altersabhängigen Retinoschisis (S. 854) liegt der Spalt im Bereich der Nervenfaserschicht. Ophthalmoskopisch ist eine sternförmige Fältelung im Netzhautzentrum („Radspeichen-Makula") typisch. Eine Therapie ist bisher nicht bekannt.

Morbus Wagner: Die auch als Wagner'sche vitreoretinale Degeneration bezeichnete Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Sie ist gekennzeichnet durch eine **fibrilläre Kondensation des Glaskörpergerüsts**, eine **zentrale Verflüssigung des Glaskörpers, Myopie** und eine **frühe Katarakt.**

10.2 Glaskörperveränderungen

10.2.1 Trübungen

Synchisis scintillans (Cholesterosis, Spintheropie, Cholesterinhyalose): Ophthalmoskopisch sind „wetzsteinartige", golden glitzernde **Cholesterinkristalle** zu sehen, die sich frei im Glaskörper bewegen. Die **seltene** Erkrankung manifestiert sich meist einseitig nach rezidivierenden Endophthalmitiden oder Blutungen oder als Folge degenerativer Augenerkrankungen. Bei Visusminderung (selten) ist eine Vitrektomie indiziert.

Synchisis nivea (Scintillatio nivea/albescens, asteroide Hyalose): Die Veränderung ist relativ **häufig** und tritt zu 75% einseitig auf, gehäuft bei **Diabetes mellitus** und **Hypercholesterinämie.** Die Ätiologie ist unklar. Kalkseifen (weißliche Einlagerungen) lagern sich am Kollagengerüst an und machen bei Bewegungen des Augapfels träge, wellenförmige Exkursionen. Die Patienten sind meist **asymptomatisch**, die Ophthalmoskopie ist jedoch durch das „Schneegestöber" erschwert. Eine Vitrektomie ist selten bei Visusreduktion erforderlich.

Amyloidhyalose: Das **seltene**, autosomal-dominante Krankheitsbild beginnt um das 20. Lebensjahr mit perikollagenösen **Amyloidablagerungen**, nur der Clouquet-Kanal (S. 800) bleibt ausgespart. Die Ablagerungen sind ophthalmoskopisch als weißliche, linear verzweigte oder segelartige Verdichtungen sichtbar. Im Lauf von Jahrzehnten nimmt der Visus ab. Therapeutisch wird der Glaskörper entfernt.

10.2.2 Glaskörpereinblutung

Epidemiologie: Blutungen in den Glaskörper (intravitreale Blutungen) oder – nach einer Glaskörperabhebung – in den retrohyaloidalen Raum treten mit einer Inzidenz von ca. 7:100 000/Jahr auf.

Ätiologie:
- hintere Glaskörperabhebung mit oder ohne Netzhautforamen (38 %)
- proliferative diabetische Retinopathie (32 %, S. 848)
- retinaler Venenastverschluss (11 %, S. 850)
- altersbedingte, disziforme Makuladegeneration (2%, S. 853)
- retinales Makroaneurysma (2 %)
- Arteriosklerose
- Morbus Eales (S. 857)
- Terson-Syndrom: Eine Subarachnoidalblutung führt zu einer Hirndrucksteigerung mit akutem Stau der retinalen Venen. Diese reißen ein, die Folge sind retinale und vitreale Blutungen.
- perforierende Bulbusverletzungen (S. 872)
- retinale Gefäßtumoren
- Retinopathia praematurorum (S. 851)
- chorioretinitische Proliferationen (z. B. bei Leukämie)
- plötzliche Lage- und Druckänderungen z. B. bei Bungee-Jumping.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten berichten über **plötzliche, schmerzlose, schwarze Trübungen** („Rußregen", „Schwarm von schwarzen Mücken" – nicht zu verwechseln mit den „Mouches volantes" bei Glaskörperverflüssigung). Bei starken Blutungen (> 10 µl) ist der Visus reduziert. In der Ophthalmoskopie ist eine **intravitreale Blutung** als **körnige Rötung**, eine **retrohyaloidale Blutung** als charakteristische **Spiegelbildung** zu sehen. Bei sehr starker Trübung kann die Intaktheit der Retina nur sonografisch beurteilt werden.

Komplikationen:
- **Synchisis scintillans** (s. o.)
- **Hämosiderose:** Das klinische Bild entspricht einer Siderosis bei intraokulärem, eisenhaltigem Fremdkörper (S. 872).
- Degenerierte Erythrozyten können den Schlemm-Kanal verstopfen und ein sekundäres Offenwinkelglaukom (**Ghost-Cell-Glaukom**) auslösen.
- **proliferative Vitreoretinopathie** (S. 848)

Therapie: Der Patient wird **aufrecht gelagert.** So wird eine weitere Ausbreitung der Blutung in den Glaskörper verhindert und das aufgewirbelte Blut im Retrohyaloidalraum kann sich schneller setzen. Nach Möglichkeit wird die **Ursache behoben.** Bei Netzhautforamina muss sofort vitrektomiert werden, ansonsten sind Kontrollen alle 2 Wochen ausreichend. Ist die Blutung nach 6–8 Wochen noch nicht resorbiert, ist eine **Vitrektomie** indiziert.

10.2.3 Glaskörperverflüssigung

Synonyme: Syneresis, Synchisis

Die Verflüssigung des Glaskörpers ist ein **physiologischer Prozess** im mittleren Lebensalter (bei myopen Augen früher).

Die Kollagenfasern kondensieren dabei zu fadenförmigen oder flächigen Strukturen, im zentralen Glaskörperbereich entstehen kleine, flüssigkeitsgefüllte Lakunen.

Die Glaskörperstrukturen sind als frei bewegliche, ring- oder schlangenförmige Partikel sichtbar, insbesondere gegen hellen Hintergrund („**Mouches volantes**").

Die Veränderungen sind meist beidseitig gleich ausgeprägt. Bei starker Verflüssigung entsteht eine **Glaskörperabhebung** mit der Gefahr einer Amotio retinae (S. 852).

10.2.4 Glaskörperabhebung

DEFINITION Abhebung des Glaskörpers von seiner Unterlage (physiologische Anheftestellen s. S. 800):
- **hintere Abhebung:** Ablösung im Bereich des Martegiani-Rings und perimakulär
- **vordere Abhebung:** Ablösung vom Wieger-Band
- **basale Abhebung:** Ablösung an der Glaskörperbasis.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Ursache der Abhebung ist die **Verflüssigung** des Glaskörpers. Die Häufigkeit der **hinteren Glaskörperabhebung** korreliert mit dem Lebensalter: Zwischen dem 54. und 65. Lebensjahr sind ca. 6% der Bevölkerung betroffen, zwischen dem 65. und 85. Lebensjahr etwa 65%. Häufiger und früher tritt sie bei Patienten mit hoher Achsenmyopie, Aphakie, chorioretinalen Degenerationen und bei Z.n. Uveitis, Chorioretinitis oder Trauma auf. **Vordere** und **basale Abhebungen** sind sehr viel seltener und werden durch hohes Lebensalter, Bulbustraumata, Marfan- und Ehler-Danlos-Syndrom sowie hohe Myopie begünstigt.

Klinik und Komplikationen: Eine **komplette hintere Glaskörperabhebung** bleibt häufig unbemerkt, die Patienten nehmen wie auch im Rahmen der Glaskörperverflüssigung **Mouches volantes** wahr. Bei einer **inkompletten Abhebung** besteht immer die Gefahr einer **rhegmatogenen** (primären) **Amotio retinae** (S. 853) durch punktuelle Verbindungen von Netzhaut und Glaskörper. Die Wahrnehmung von **Lichtblitzen** (Photopsien) ist ein Warnsignal! Eine weitere Komplikation ist die **Glaskörperblutung** (s.o.). Die **vordere** und **basale Glaskörperabhebung** sind meist asymptomatisch und verlaufen komplikationslos.

Diagnostik und Therapie: Die Abhebung des Glaskörpers ist an der **Spaltlampe** sichtbar. Bei Photopsien muss der gesamte **Augenhintergrund** nach Netzhautforamina abgesucht werden. Bei einer Ablösung vom Martegiani-Ring ist in der Funduskopie ein „rauchartiger" Ring im Papillenbereich zu sehen (**Weiss-Ring**). Bei inkompletter Glaskörperabhebung werden die gefährdeten Netzhautbereiche mittels **Argonlaserkoagulationen** abgeriegelt, ansonsten ist eine Therapie nur bei Komplikationen wie einer Glaskörperblutung oder einer Amotio retinae (S. 853) erforderlich.

10.2.5 Endophthalmitis

DEFINITION Entzündung des inneren Auges ohne Beteiligung der Skleren.

MERKE Eine isolierte Vitritis ist aufgrund der fehlenden Gefäßversorgung des Glaskörpers nicht möglich.

Ätiologie: Über 90% der Entzündungen entwickeln sich nach eröffnenden **Bulbustraumata**, seltenere Ursachen sind **Operationen** (v.a. Kataraktoperation, Perforation bei refraktiver Hornhautchirurgie, filtrierende Eingriffe) oder **metastatische Infektionen** bei Sepsis. Auch Sekundärinfektionen z.B. bei Uveitis sind möglich. Häufige Erreger sind Staph. epidermidis und aureus, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, seltener Bacillus spp., gramnegative Keime, Streptokokken, Propionibakterium, Bacillus, Klebsiella und v.a. bei Immunschwäche auch Pilze.

Klinik und Diagnostik:
- **akute bakterielle Endophthalmitis:** Die Symptomatik (Lidödem, Chemosis, starke konjunktivale Rötung, akute Visusminderung, Photophobie, tiefer, dumpfer Augenschmerz, der schlecht auf Analgetika anspricht) beginnt meist 1–4 Tage nach dem Trauma oder Eingriff. Das Allgemeinbefinden ist reduziert. An der Spaltlampe sind eine massive konjunktivale und ziliare Injektion, Zellen in der Vorderkammer und ein Hypopyon zu sehen. Der Glaskörper ist gelblich-grün verfärbt („Glaskörperabszess"). Sonografisch sind multiple kleine Verdichtungen mit hoher Mobilität zu erkennen.

MERKE Die akute bakterielle Endophthalmitis ist ein **foudroyante Infektion**. Es droht der Verlust des Auges innerhalb weniger Stunden!

- **mykotische Endophthalmitis:** Die Infektion beginnt subakut mit einer langsamen Visusverschlechterung. Nach Tagen bis Wochen können Schmerzen hinzutreten. Im Anfangsstadium sind weißliche Netzhautflecken mit hämorrhagischer Umrandung (Roth-Flecke) und eine umschriebene Retinochoroiditis mit Glaskörperinfiltrat typisch: Von einem hellen, wattebauschartigen, chorioretinitischen Herd ziehen perlschnurartige Infiltrate in den Glaskörper. Später ist ein cremig weißes Glaskörperinfiltrat mit diffusen Trübungen zu sehen.
- **chronische Endophthalmitis:** Typisch für den milderen, chronischen Verlauf ist eine mäßiggradige Visusverminderung mit mäßiger konjunktivaler und ziliarer Injektion sowie im Glaskörper eingelagerten Entzündungszellen.

Zur **Erregersicherung** werden ein Bindehautabstrich, ein Glaskörperaspirat und Blutkulturen untersucht.

PHARMA

Therapie: Bei Verdacht auf eine **bakterielle Endophthalmitis** wird **sofort** mit einer **Breitbandantibiose** (z.B. Mezolcillin + Gentamicin) in Höchstdosis lokal, systemisch und intravitreal begonnen, die später entsprechend dem Antibiogramm angepasst wird. Bei starker entzündlicher Infiltration wird sofort **vitrektomiert**. Eine Vorderkammerpunktion und -spülung oder orale Glukokortikoide können die Prognose evtl. verbessern. Bei **Pilzinfektionen**

werden **Amphotericin B** und **Steroide** systemisch und intravitreal gegeben.

Prognose: Die Prognose der **akuten bakteriellen Endophthalmitis** hängt stark von der Erregervirulenz und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns ab (sehr schlecht z. B. bei Infektion mit Pseudomonas aeruginosa und erster Antibiotikagabe erst Stunden nach dem Symptombeginn). Die **chronische** und die **mykotische Endophthalmitis** haben eine bessere Prognose.

10.2.6 Epiretinale Gliose

Gliazellen wachsen durch die innere Grenzmembran auf die retinale Oberfläche und bilden **Membranen zwischen Retina und Glaskörper**. Die Erkrankung kann idiopathisch (meist > 50. Lebensjahr) oder sekundär nach einer Vitrektomie, einer retinalen Laserbehandlung oder einer Contusio bulbi entstehen. Funduskopisch zeigt sich zunächst ein heller, glitzernder Reflex im Makulabereich (**Zellophan-Makulopathie**). Die Membran schrumpft im Verlauf und verzieht den zentralen Retinabereich (**Macular Pucker**), was **Metamorphopsien** auslösen und den Visus herabsetzen kann. Als Komplikationen können Netzhautforamina und choroidale Neovaskularisationen entstehen. Bei starker Visusreduktion und störenden Metamorphopsien ist eine **Vitrektomie** indiziert.

10.3 Pars-plana-Vitrektomie

Indikationen sind u. a. die traktive Amotio retinae (S. 852), die schwere proliferative diabetische Retinopathie (S. 848), die Endophthalmitis (S. 847), die epiretinale Gliose (s. o.) und perforierende Augenverletzungen (S. 872).

Technik: Nach Eröffnung der Konjunktiva und Anschlingen der Augenmuskeln wird an der Pars plana des Ziliarkörpers eingegangen (geringste Gefahr einer iatrogenen Amotio). Über 3 Inzisionen werden eine Infusionskanüle, eine Lichtquelle und das Vitrektom eingebracht. Der **Glaskörper** wird mit dem Vitrektom **abgesaugt.** Membranen und fibrovaskuläre Proliferationen werden ggf. entfernt und periphere Netzhautstränge durchtrennt (**Retinotomie**). Kann bei einer Amotio retinae die Netzhaut durch die Infusion von Ringer-Lösung oder das Einbringen einer „schweren" Flüssigkeit (Perfluorcarbonverbindungen) angelegt werden, werden die Netzhautlöcher mit Laser **abgeriegelt** (S. 852). Lässt sich die Retina nicht anlegen, wird das Auge mit Gas (Gemisch aus Luft und Schwefelhexafluorid) oder Silikon aufgefüllt (**Tamponierung**), um die Netzhaut „auszuwalzen". Abschließend werden die Wunden verschlossen. Wichtige **Komplikationen** sind eine Endophthalmitis, eine epiretinale Gliose und iatrogene Netzhautforamina.

Postoperatives Vorgehen:
- In den Bulbus eingebrachtes **Gas** wird innerhalb von 10 Tagen resorbiert. Da es sich immer an der obersten Stelle des Bulbus ansammelt und dort seine größte Wirkung hat, muss der Patient mitunter einige Tage lang zu Boden schauen oder auf dem Bauch liegen.
- **Perfluorcarbonverbindungen** müssen aufgrund ihrer Toxizität schon intraoperativ oder innerhalb von wenigen Tagen entfernt werden.
- Da **Silikonöl** regelhaft eine Katarakt verursacht und die Gefahr eines sekundären Winkelblockglaukoms durch Verlegung des Kammerwinkels besteht, wird es nach 6-12 Monaten in einer Zweitoperation entfernt.

11 Netzhaut (Retina)

11.1 Gefäßerkrankungen

11.1.1 Diabetische Retinopathie

Epidemiologie: Die diabetische Retinopathie ist die häufigste mikrovaskuläre Folgeerkrankung des Diabetes mellitus (Näheres zu Diabetes mellitus s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 326) und auch die häufigste vaskuläre Retinopathie. In Europa ist sie die **häufigste Erblindungsursache zwischen 20 und 65 Jahren.** Nach einem Krankheitsverlauf von 20–30 Jahren entwickeln fast 90 % aller Diabetiker eine Retinopathie (Typ-1-Diabetiker: eher proliferative Retinopathie, Typ-2-Diabetiker: eher fokale Makulopathie). Der Hauptrisikofaktor ist eine **schlechte Blutzuckereinstellung.** Weitere gesicherte Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Schwangerschaft, diabetische Nephropathie, Hyperlipidämie, Z. n. Kataraktoperation und Hämodialyse. Umstritten ist der negative Einfluss von Nikotin, Alkohol, Kontrazeptiva und Übergewicht.

MERKE Entscheidend zur Vermeidung bzw. Verzögerung der diabetischen Retinopathie sind eine optimale Blutzucker- (HbA_{1c} < 7 %) und Blutdruckeinstellung (< 149/85 mmHg) sowie ggf. eine adäquate Therapie einer Hyperlipidämie.

PATHO

Pathogenese: Folgen der Gefäßveränderungen sind insbesondere:

Proliferative (Vitreo)retinopathie: Durch die diabetische Mikroangiopathie ist die Basalmembran der Gefäße verdickt, Perizyten und Endothelzellen gehen verloren, Mikroaneurysmen entstehen. Im Verlauf werden retinale Areale durch Kapillar- und Arteriolenverschlüsse ischämisch, wodurch vermehrt angiogenetische Faktoren (VEGF, IGF-1) und vermindert Angiogenesehemmer (TGF-1) gebildet werden. Die Folge sind präretinale Neovaskularisationen und eine Rubeosis iridis (S. 838). Die neu gebildeten Gefäße sind verletzlicher und können rezidivierende Glas-

körperblutungen (S. 846) auslösen. Entlang der Gefäße bilden sich Bindegewebsstränge (fibrovaskuläre Membranen), die sich kontrahieren und so zu einer traktiven Amotio retinae (S. 852) führen können.

Retinale Blutungen: Eine weitere Folge der Gefäßverschlüsse sind retinale Punkt- und Fleckblutungen.

Makulaödem und Exsudation: Die Blut-Retina-Schranke ist v.a. im Bereich der Mikroaneurysmen geschädigt, Flüssigkeit und Lipoproteine können vermehrt in die Retina austreten. Die Folgen sind harte Exsudate (Lipidablagerungen), das Makulaödem und lokalisierte Ödeme (Cotton-Wool-Herde, weiche Exsudate).

Klinik und Diagnostik: Die Patienten sind **lange Zeit asymptomatisch**, erst bei Makulabeteiligung, Glaskörperblutung oder Amotio retinae bemerken sie eine plötzliche Sehverschlechterung oder Erblindung. In der **Funduskopie** sind folgende Veränderungen typisch, die zur Verlaufskontrolle fundusfotografisch dokumentiert werden sollten:

- **nichtproliferative Retinopathie:** Mikroaneurysmen, intraretinale Blutungen, perlschnurartig veränderte Venen (Kaliberschwankungen), intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA, **Abb. 11.1 a**), Cotton-Wool-Herde, harte Exsudate
- **proliferative Retinopathie:** Neovaskularisationen (**Abb. 11.1 b**), fibröse Proliferationen, präretinale und Glaskörperblutungen.

Es werden 3 Formen des Makulaödems unterschieden:

- **fokales Makulaödem** (fokale diabetische Makulopathie): umschriebene Mikroaneurysmen, harte Exsudate, begrenztes Makulaödem
- **diffuses Makulaödem:** Ödem der gesamten Makula, viele harte Exsudate, intraretinale Blutungen
- **ischämisches Makulaödem:** fluoreszenzangiografisch darstellbare Okklusion des perifovealen Gefäßnetzes

Die **OCT** (S. 805) erlaubt die Beurteilung des Makulaödems und der vitreomakulären Grenze im Verlauf.

Therapie: Am wichtigsten ist eine optimale **Blutzucker-** und **Blutdruckeinstellung.** Als Lokaltherapie ist die **Laserbehandlung** entscheidend: Das Ausschalten hypoxischer Retinaareale reduziert die Ausschüttung von VEGF. Wichtige Komplikationen der Laserkoagulation sind choroidale Neovaskularisationen, Amotio retinae, retinale Blutungen und epiretinale Gliose. Nach einer Pankoagulation sind Einschränkungen des Gesichtsfelds sowie des Dämmerungs- und Farbensehens möglich. Indikationen für die verschiedenen Therapieverfahren sind:

- **Makulaödem:**
  - klinisch signifikantes Makulaödem (bei Bedrohung der Sehschärfe): zentrale Laserbehandlung mit Argonlaser am hinteren Pol (Makula-Grid- oder Gitter-Koagulation), VEGF-Inhibitoren
  - ischämisches Makulaödem: keine Therapie möglich
- **Retinopathie:**
  - fortgeschrittene, nichtproliferative Retinopathie: bei Risikofaktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Typ-1-Diabetes) „lockere", panretinale Argon-Laserbehandlung (1000–1600 Herde)
  - proliferative diabetische Retinopathie: panretinale Argon-Laserbehandlung (initial 1600 Herde)
  - leichte und mäßige nichtproliferative Retinopathie: keine Laserbehandlung

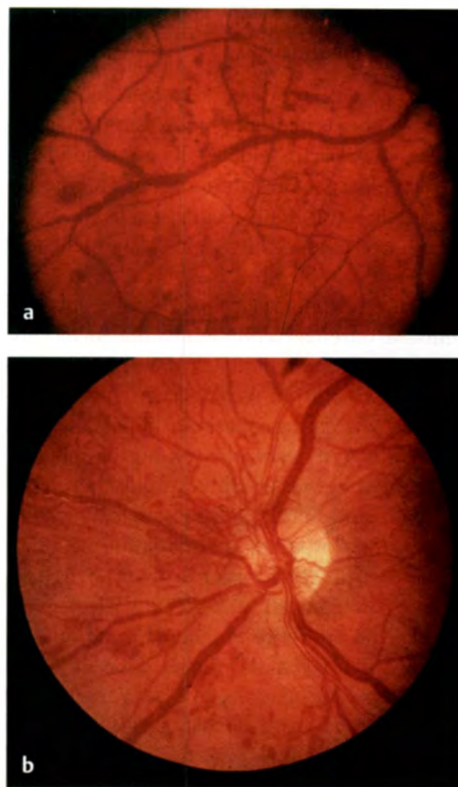


Abb. 11.1 **Diabetische Retinopathie. a** Nichtproliferative diabetische Retinopathie mit IRMA **b** Proliferative Retinopathie mit Neovaskularisationen auf der Papille. [aus: Kellner, Wachtlin, Retina, Thieme, 2008]

MERKE Bestehen ein Makulaödem und eine Retinopathie gleichzeitig, wird das Makulaödem zuerst behandelt.

- Glaskörperblutung, Traktionsamotio, progressive fibrovaskuläre Proliferationen: Vitrektomie mit Entfernung der Stränge und Membranen (S. 848).

Prognose: Sie hängt von einer **möglichst frühzeitigen** Erkennung und Behandlung ab. Diabetiker sollten daher möglichst zügig nach Diagnosestellung augenärztlich untersucht werden (Kontrollen mind. 1 × /Jahr).

11.1.2 Gefäßverschlüsse

Zentralarterien- und Arterienastverschluss

Epidemiologie und Ätiologie: Verschlüsse von Arterien sind seltener als die der Venen. Bei den meisten Betroffenen liegen **atherosklerotische Risikofaktoren** vor. Die häufigste Ursache sind **Emboli** (z. B bei Vorhofflimmern, Endokarditis, Karotisstenose). Seltenere Ursachen sind Arteriitis temporalis, Migräne, hypovolämischer Schock,

Kokainabusus, DIC, Sichelzellkrise, Takayasu-Arteriitis, Sklerodermie und Dermatomyositis.

Klinik und Diagnostik: Typisch ist eine **plötzliche, schmerzlose, einseitige Erblindung** bei Zentralarterienverschlüssen bzw. ein **Gesichtsfeldausfall** oder eine Visusreduktion bei Verschlüssen von Arterienästen. Ist eine zusätzliche zilioretinale Arterie ausgebildet (S. 798), bleibt bei einem Zentralarterienverschluss ein Restgesichtsfeld erhalten. In der **Funduskopie** sind die betroffenen Netzhautareale im akuten Stadium grau-weiß und intransparent. Bei Zentralarterienverschlüssen ist die Fovea centralis als kirschroter Fleck erkennbar (**Abb. 11.2**). Selten ist der auslösende Embolus zu sehen. Nach einigen Wochen ist die Retina wieder transparent, die Gefäße sind verengt. Bei Zentralarterienverschlüssen entwickelt sich eine Optikusatrophie mit blasser und atrophischer Papille. Nebenbefundlich sind häufig Zeichen einer hypertensiven bzw. arteriosklerotischen Retinopathie (S. 851) sichtbar. Die **Perimetrie** zeigt einen segmentalen bzw. kompletten Gesichtsfeldausfall. Bei Zentralarterienverschlüssen besteht eine **afferente Pupillenstörung** auf der betroffenen Seite. Wichtig ist die **Suche nach Emboliequellen** (z. B. Herzecho, Karotisdoppler). Bei Verdacht auf eine Arteriitis temporalis wird die **BSG** bestimmt (typische Sturzsenkung).

PHARMA

Therapie und Verlauf: Bei Verdacht auf eine Arteriitis temporalis werden sofort hochdosiert **Glukokortikoide** i. v. gegeben (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 474). Durch die Gabe von **Azetazolamid** 500 mg i. v., **Bulbusmassage** und **Parazentese** wird versucht, den Embolus in periphere Gefäße auszuschwemmen und die Durchblutung der Retina zu verbessern. Unter Beachtung der Kontraindikationen (s. Neurologie S. 928) kann eine **systemische Fibrinolyse** mit Urokinase erwogen werden (umstritten wegen des vitalen Risikos).

Meist sind die **Visusverluste nicht rückgängig** zu machen, da die Retina schon nach 60–90 min irreversibel geschädigt ist. Durch die retinale Ischämie mit Ausschüttung angiogenetischer Faktoren kann sich eine **Rubeosis iridis** mit Sekundärglaukom (S. 838) entwickeln.



Abb. 11.2 **Zentralarterienverschluss** mit typischem kirschrotem Fleck und zentralem Ödem. [aus: Kellner, Wachtlin, Retina, Thieme, 2008]

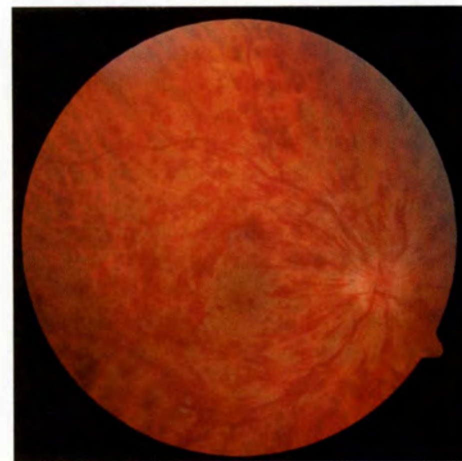


Abb. 11.3 **Frischer Zentralvenenverschluss mit streifigen Blutungen.** [aus: Kellner, Wachtlin, Retina, Thieme, 2008]

Zentralvenen- und Venenastverschluss

Epidemiologie und Ätiologie: Verschlüsse der retinalen Venen kommen v. a. bei älteren Menschen vor und sind die zweithäufigste vaskuläre Netzhauterkrankung. Meist ist nur 1 Auge betroffen. Die Ursache sind meist lokale **Thromben**, gefährdet sind daher alle Patienten mit erhöhtem thromboembolischem Risiko. Prädisponierende Augenerkrankungen sind das chronische Offenwinkelglaukom, die retinale Periphlebitis und die hypertensive bzw. arteriosklerotische Retinopathie. Die Verschlüsse lösen in ca. 20 % d. F. eine kombinierte Ischämie (zusätzliche arterielle Thrombosen an den Kreuzungsstellen → Stase + Ischämie) im drainierten Areal aus.

Klinik und Diagnostik: Bei Verschlüssen der Zentralvene oder eines Asts, der die Makula oder die Papille versorgt, ist der **Visus** mäßig bis hochgradig **verringert**. Da dieser Visusverlust allerdings häufig durch das andere Auge ausgeglichen wird, führt er vielfach erst bei einer Problematik am anderen Auge oder bei Komplikationen zum Arzt. In der **Funduskopie** sind in allen 4 (Zentralvenenverschluss) bzw. in 2 Quadranten (hemisphärischer Venenastverschluss) oder in einem kleineren Areal (peripherer Verschluss) typische **„düsterrote“, streifen- oder punktförmige intraretinale Blutungen** zu sehen (**Abb. 11.3**). Die Venen sind geschlängelt und gestaut. Cotton-Wool-Herde weisen auf eine Ischämie hin. Ein Makula- oder Papillenödem ist möglich. Die **Fluoreszenzangiografie** dient der Unterscheidung zwischen ischämischen und nichtischämischen Verschlüssen.

Komplikationen: Bei allen Formen kann sich ein **zystoides Makulaödem** oder ein **Makulaforamen** mit unterschiedlich starkem Visusverlust entwickeln, bei Ischämie zusätzlich **retinale Neovaskularisationen** und eine **Rubeosis iridis** (S. 838) mit Sekundärglaukom.

PHARMA

Therapie: Neben der **Behandlung der Grunderkrankung** wird eine perfusionsverbessernde **Hämodilution** mit einem Zielhämatokrit von 33–37 % über 4–5 Wochen eingeleitet und der **VEGF-Antikörper** Ranibizumab intravitreal appliziert (Wiederholung nach 4–8 Wochen). Eine Heparinisierung oder eine systemische Fibrinolyse ist unter Berücksichtigung des individuellen Risikos zu erwägen.

Bei Hinweisen auf eine Ischämie und bei Neovaskularisationen ist eine panretinale **Laserkoagulation** indiziert. Bei Ischämie kann auch die intravitreale Applikation von Dexamethason oder Triamcinolon erfolgreich sein. Bei **Venenastverschlüssen** ist die **Spontanheilungsrate hoch**, bei nichtischämischen Zentralvenenverschlüssen ist eine Befundverbesserung möglich. Der Visus bei ischämischen Verschlüssen nimmt im Verlauf meist weiter ab.

11.1.3 Hypertensive und arteriosklerotische Retinopathie

Synonym: Fundus hypertonicus bzw. arterioscleroticus

Der entscheidende Manifestationsfaktor ist die arterielle Hypertonie bzw. die Atherosklerose. Eine **Visusverschlechterung** ist ab Grad III zu erwarten. Die Gefäßveränderungen erhöhen das Risiko für **venöse** und **arterielle Verschlüsse**, eine **exsudative Amotio retinae** (S. 852), **Makroaneurysmen** (→ Glaskörpereinblutungen, S. 846) und eine **anteriore ischämische Optikusneuropathie** (AION, S. 860). Die Diagnose wird ophthalmoskopisch gestellt (**Tab. 11.1**). Die Therapie besteht in der Behebung bzw. Behandlung arteriosklerotischer Risikofaktoren (s. Gefäße S. A77), einer optimierten Blutdruckeinstellung und der Behandlung von Komplikationen.

Tab. 11.1 Grade der hypertensiven und arteriosklerotischen Retinopathie.

Grad	hypertensive Retinopathie	arteriosklerotische Retinopathie
I	Engstellung der Arteriolen	verbreiterte Arteriolenreflexe
II	zusätzlich Gunn-Kreuzungszeichen (Einengung der Venen an den Kreuzungsstellen mit Arterien), dilatierte Venolen (**Abb. 11.4**)	
III	zusätzlich intraretinale Blutungen, weiche und harte Exsudate, Sternfigur der Makula, rötlich-braune „Kupferdrahtarterien"	
IV	zusätzlich Papillenödem, helle „Silberdrahtarterien"	



Abb. 11.4 Hypertensive Retinopathie im Stadium II. Deutliche Kaliberschwankungen der Gefäße, Kupferdrahtarterien und Cotton-Wool-Herde. [aus: Heimann, Kellner, Atlas des Augenhintergrundes, Thieme, 2010]

11.1.4 Morbus Coats

Synonyme: retinale Teleangiektasie, Retinitis haemorrhagica, Leber-Miliaraneurysmen (Frühstadium), Retinitis exsudativa externa

Epidemiologie und Pathogenese: Die seltene, **fast immer einseitige Erkrankung** manifestiert sich typischerweise bei männlichen Kindern und Jugendlichen. Die Ursache sind **Störungen des Endothels in peripheren arteriellen Gefäßen.** Die Folge sind angeborene Teleangiektasien, multiple retinale Mikroaneurysmen und eine Störung der Blut-Retina-Schranke. Die massiven Lipid- und Flüssigkeitsexsudationen führen schließlich zu einer exsudativen Amotio retinae (S. 92).

Klinik und Diagnostik: Ist die Makula von den Exsudationen oder der Amotio retinae betroffen, **nimmt der Visus ab** (meist zwischen 2. und 10. Lebensjahr). Die Kinder bemerken dies häufig nicht, da das andere Auge die „Führung" übernimmt, und werden erst durch ein **Begleitschielen** oder eine **Leukokorie** auffällig. **Ophthalmoskopisch** sind geschlängelte Gefäße, multiple Mikroaneurysmen, Teleangiektasien, großflächige harte Exsudate und ggf. ein Makulaödem auffällig (**Abb. 11.5**). Die Gefäßveränderungen können fluoreszenzangiografisch dargestellt werden.

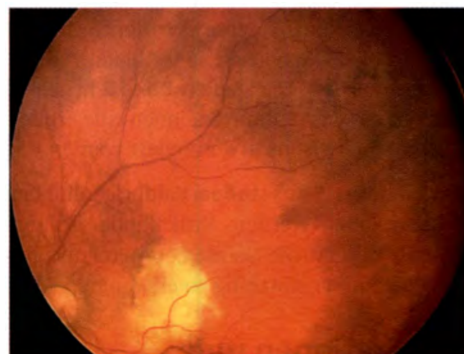


Abb. 11.5 Frühes Stadium eines Morbus Coats. Periphere Kapillarektasien und subretinale Lipidexsudate. [aus: Heimann, Kellner, Atlas des Augenhintergrundes, Thieme, 2010]

Therapie und Prognose: Ischämische Areale und Gefäßveränderungen werden per **Laser- oder Kryokoagulation** ausgeschaltet, evtl. werden VEGF-Inhibitoren intravitreal appliziert. **Komplikationen** sind eine Rubeosis iridis mit Sekundärglaukom, retinale und Glaskörperblutungen und schließlich eine Erblindung mit Phthisis bulbi. **Unbehandelt erblinden** beinahe alle Patienten auf dem betroffenen Auge, durch die Therapie kann dies bei ca. 50 % der Patienten verhindert werden.

11.1.5 Frühgeborenenretinopathie

Synonym: Retinopathia praematurorum

Ätiologie: Bei **Frühgeborenen < 1500 g** ist die Entwicklung der retinalen Gefäße häufig gestört, besonders gefährdet sind Kinder < 1000 g. Aufgrund der (wegen eines Atem-

PATHO

not-Syndroms sehr häufig notwendigen) **Sauerstoffbeatmung** fehlt ein ausreichender (ischämischer) Wachstumsreiz für die retinalen Gefäße. Nach dem Ende der Sauerstoffbeatmung werden die unterversorgten Areale ischämisch und Wachstumsfaktoren (z. B. VEGF) werden massiv ausgeschüttet. Diese regen das Wachstum irregulärer, blutungsgefährdeter Gefäße an, die zudem an der Netzhaut ziehen. Die Folgen sind **Glaskörperblutungen** und eine **traktive Amotio retinae**. Nach einer totalen Amotio „verbacken" die Gefäße und das Bindegewebe mit der abgelösten Netzhaut (**retrolentale Fibroplasie**).

Klinik und Diagnostik: Zunächst sind die Kinder **asymptomatisch**, bei Erblindung eines Auges durch eine Glaskörperblutung oder eine Amotio retinae entwickelt sich ein **Begleitschielen**. Bei retrolentaler Fibroplasie kann eine **Leukokorie** auffallen. Risikokinder sollten innerhalb der ersten 6 Lebenswochen ophthalmoskopisch untersucht werden. Dabei können **5 Stadien** der Erkrankung unterschieden werden:

- Stadium 1: Demarkationslinie zwischen vaskularisierter und nichtvaskularisierter Netzhaut
- Stadium 2: intraretinales Proliferationsgewebe (prominente Leiste der Übergangszone)
- Stadium 3: extraretinale Vasoproliferationen (Einwachsen der Gefäße in den Glaskörper)
- Stadium 4 bzw. 5: subtotale bzw. totale Amotio retinae.

Vermehrte retinale Gefäßschlängelungen, Glaskörpertrübungen und eine Dilatation der Irisgefäße („**Plus-Disease**") sind unabhängig vom Stadium mit einer schlechteren Prognose verbunden.

Therapie und Prognose: Frühe Stadien ohne „Plus-Disease" werden **engmaschig kontrolliert**, bei fortgeschrittenen Stadien bzw. immer bei „Plus-Disease" werden nichtperfundierte Areale per **Laser koaguliert**. Bei Ablatio retinae ist eine **Vitrektomie** indiziert. Die Stadien 1 und 2 heilen in ca. 85 % d. F. spontan aus, im Stadium 5 können eine Erblindung und Phthisis bulbi meist nicht verhindert werden.

Prophylaxe: Ein **zu hoher Sauerstoffpartialduck** sollte bei der Beatmung **vermieden** werden. Risikokinder sollten ophthalmoskopisch untersucht werden, um relativ gut behandelbare Frühstadien rechtzeitig zu erkennen.

11.2 Degenerationen und Dystrophien

11.2.1 Periphere Netzhautdegenerationen

Epidemiologie: Diese asymptomatischen Veränderungen sind **sehr häufig**, die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu. Die Prävalenz über alle Altersstufen liegt bei 6–10 %.

Formen:

- **Schneckenspuren** (Glitzerpunktbeete): gelb-weißliche, glitzernde Pünktchen meist im Äquatorbereich
- **Gitterlinienbeete** (Lattice Degeneration): verdünnte Netzhautbereiche mit verzweigten weißen Linien (sklerosierte Gefäße) und glitzernder Oberfläche

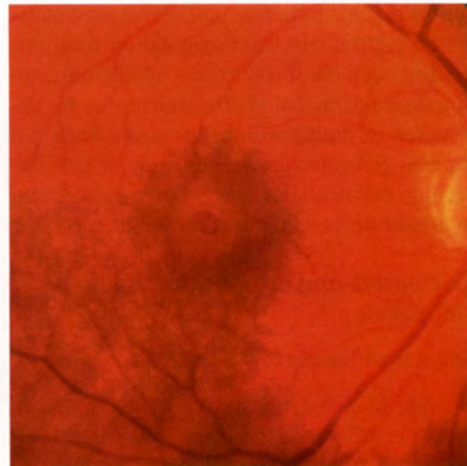


Abb. 11.6 **Makulaforamen.** Runder, dunkelroter, scharf abgegrenzter Zentraldefekt und milchig erscheinenden Rändern. [aus: Heimann, Kellner, Atlas des Augenhintergrundes, Thieme, 2010]

- durchsichtige **Pars-Plana-Zysten**
- **Pflastersteindegenerationen:** gelb-weiß depigmentierte Netzhautareale, evtl. als Cluster oder Bänder
- **Netzhautlöcher:** Durch die Verflüssigung und Abhebung des Glaskörpers, der an der Netzhaut zieht, können spontan Löcher entstehen. Die Patienten klagen typischerweise über **Metamorphopsien**, die **zentrale Sehschärfe** ist **verringert**. Ophthalmoskopisch sind sie als scharf begrenzte, rote Stellen an der Netzhaut zu sehen (**Abb. 11.6**). Die angrenzende Netzhaut kann weißlich verändert sein (beginnende Abhebung).

Therapie: Pars-Plana-Zysten und **Pflastersteindegenerationen** sind harmlos und bedürfen keiner Therapie. Bei **Gitterlinienbeeten**, **Schneckenspuren** und **Netzhautlöchern** ist das Risiko für eine Ablatio retinae erhöht, sie werden daher **abgeriegelt**: Mit dem Laser wird eine Reihe chorioretinaler Narben zentral um die Veränderungen induziert, wodurch die Retina dort fixiert und eine Abhebung verhindert wird. Bei peripheren Defekten resultieren daraus keine relevanten Gesichtsfeldausfälle.

Bei einem Makulaforamen empfiehlt sich eine **Vitrektomie**. Dadurch kann die Glaskörpertraktion beseitigt werden. Bei der Operation wird das Loch tamponiert und verschlossen, indem man Gas oder Öl einbringt.

11.2.2 Amotio retinae

Synonyme: Ablatio retinae, Netzhautablösung

Epidemiologie: Die Inzidenz beträgt ca. 1:10 000/Jahr, der Häufigkeitsgipfel liegt im **5.–7. Lebensjahrzehnt**. Bekannte Risikofaktoren sind eine **Myopie > 6 dpt** und eine **positive Familienanamnese.**

Ätiopathogenese: Zwischen Pigmentepithel und sensorischer Netzhaut entsteht ein Spalt, wodurch der Visus in diesem Bereich ausfällt. Folgende Formen werden unterschieden:

- **rhegmatogene (primäre, idiopathische) Ablatio:** Sie ist die häufigste Form. Durch ein Netzhautloch kann Glas-

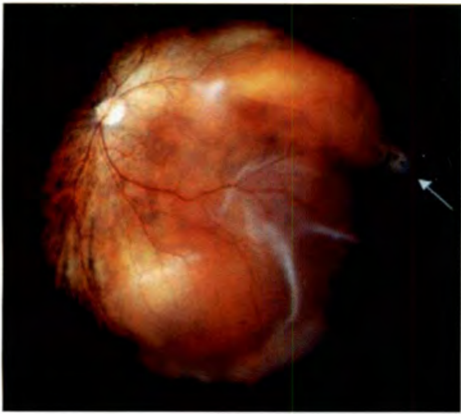


Abb. 11.7 Rhegmatogene Ablatio retinae. Der Pfeil markiert das ursächliche Netzhautforamen. [aus: Kellner, Wachtlin, Retina, Thieme, 2008]

körperflüssigkeit zwischen Pigmentepithel und Photorezeptoren eindringen, wodurch sich die sensorische Netzhaut abhebt. Aufgrund von Glaskörpertraktionen entstehen die meisten Risse in der oberen Netzhauthälfte.

- **traktive (sekundäre) Ablatio:** Ein Netzhautloch entsteht durch eine Schrumpfung prä- oder intraretinaler Membranen (Ursachen: diabetische Retinopathie, retinale Venenverschlüsse, Frühgeborenenretinopathie, Entzündungen, juvenile Retinoschisis).
- **exsudative Amotio:** Durch eine Störung der retinalen Gefäßschranke sammelt sich Flüssigkeit im Spalt zwischen Pigmentepithel und Photorezeptoren an (Ursachen: z. B. Aderhautmelanom oder -metastasen, Leukämie, Morbus Coats).
- **posttraumatische Amotio:** Ursachen sind eine akute traumatische Glaskörperabhebung, Einblutungen in den Spalt zwischen Pigmentepithel und Photorezeptoren, ein traumatischer Oraabriss (Oradialyse) oder Netzhautlöcher als Folge retinaler Nekrosen oder eines Berlin-Ödems.

Klinik und Diagnostik: Klinisches Zeichen einer Glaskörperabhebung sind **Mouches volantes** (S. 847). Die Wahrnehmung von **„Blitzen"** (Photopsien) ist ein Alarmzeichen für eine Amotio retinae. Bei der Ablösung nimmt der Patient einen **Schatten** (relatives Skotom) wahr: Als eine „von unten wachsende Mauer" (Ablösung von oben) oder als „Vorhang" (Ablösung von unten). Bei einer Makulabeteiligung kommt es zu einer **deutlichen Visusabnahme** und **Metamorphopsien.** Eine Glaskörperblutung (S. 846) zeigt sich als **„Rußregen"**. Ophthalmoskopisch ist eine **intransparente, graue Netzhautabhebung** zu sehen, deren Form sich bei Augenbewegungen verändert (**Undulationen**). Bei der rhegmatogenen Form ist ein **rot leuchtendes Netzhautforamen** im Abhebungsbereich sichtbar (**Abb. 11.7**), bei der traktiven Amotio graue, **fibrovaskuläre Stränge**. Bei der exsudativen Ablatio ist kein Foramen zu erkennen, u. U. aber der Auslöser (z. B. Aderhautmelanom).

Differenzialdiagnosen: Bei der **altersbezogenen Retinoschisis** (S. 854) ist der abgelöste Netzhautbereich transparent („gehämmertes Metall") und „schwappt" bei Augenbewegungen nicht umher. Im betroffenen Bereich besteht ein absolutes Skotom, das aber häufig nicht wahrgenommen wird. Meist sind beide Augen betroffen.

Therapie: Die **rhegmatogene Amotio** wird operativ therapiert (**filtrierende Eingriffe**): Nach Eröffnen der Konjunktiva, Anschlingen der Augenmuskeln und ophthalmoskopischer Identifizierung des Foramens wird der Bulbus an dieser Stelle eingedellt, wodurch die äußeren Netzhautschichten und das Pigmentepithel einander angenähert werden. Durch Aufsetzen eines Kältestifts auf die Sklera wird eine chorioretinale Narbe induziert, die Pigmentepithel und Retina aneinanderheftet. Zur Fixierung der Bulbuseindellung wird eine Silikonplombe (einzelnes Foramen) bzw. ein Cerclagebändchen (multiple Foramina) angenäht. Dies entlastet den Glaskörperzug und ermöglicht eine dauerhafte Annäherung der retinalen Schichten.

Bei der **Traktionsamotio** ist eine **Vitrektomie**, ggf. mit Gas- oder Silikonöltamponade (S. 848) indiziert.

Entscheidend bei der **exsudativen Amotio** ist die Behandlung der Grunderkrankung.

Prognose: Ohne Behandlung ist der **Sehverlust progredient**. Bei der rhegmatogenen Amotio ist in 85–95 % d. F. eine erfolgreiche Therapie mit normalem Endvisus möglich. Die Prognose der traktiven Amotio ist schlechter, die der exsudativen Form hängt von der Grunderkrankung ab.

11.2.3 Altersbezogene Makuladegeneration (AMD)

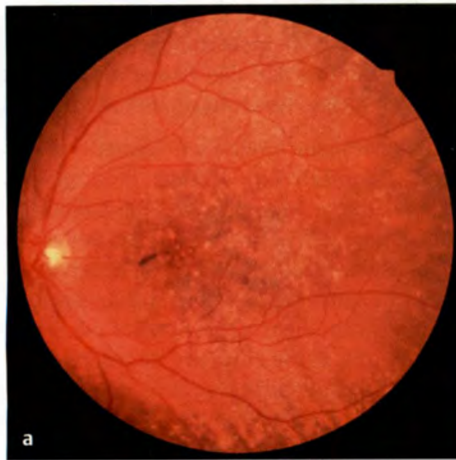
DEFINITION Meist beidseitige Zerstörung der Makula lutea mit progredientem Visusverlust durch die Ablagerung von Stoffwechselprodukten in den Pigmentepithelzellen und der Bruch-Membran.

Epidemiologie: Die AMD ist die **häufigste Erblindungsursache nach dem 65. Lebensjahr**, das Erkrankungsrisiko bei alten Menschen beträgt bis zu 30 %. Eine **genetische Prädisposition** wird angenommen, das Risiko steigt mit dem Lebensalter an (v. a. über 60-Jährige). Weitere bekannte Risikofaktoren sind hohe UV-Exposition und Rauchen.

PATHO

Pathogenese: Das Pigmentepithel baut die abgestoßenen Außenscheibchen der Photorezeptoren ab. Bei **Versagen der Stoffwechselleistung der Pigmentepithelzellen** lagert sich dieses lipidreiche Material sowie andere Stoffwechselprodukte im Pigmentepithel (Lipofuszingranula) und in der Bruch-Membran (hyaline Granula) ab, die Photorezeptoren werden dysfunktional und die Bruch-Membran für kapillare Einsprossungen aus der Choroidea durchlässig. Perfusionsstörungen fördern die Expression von VEGF, was die Ausbildung von Neovaskularisationen anregt.

Klinik: Die Patienten beklagen eine **langsame**, kaum merkliche **Sehverschlechterung, graue Schatten im zentralen Gesichtsfeld** und Störungen im Farb- und Kontrast-



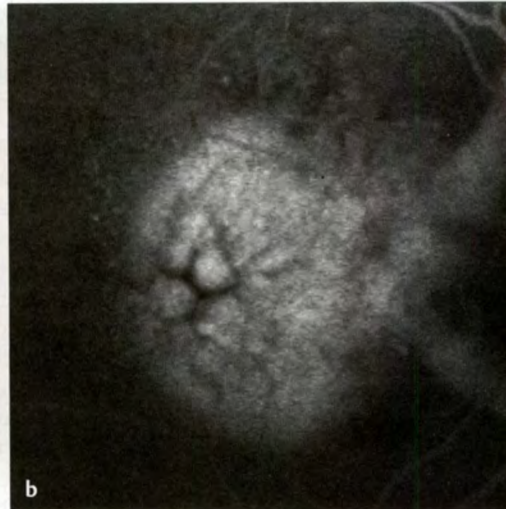


Abb. 11.8 **Makuladegeneration. a** Trockene altersabhängige Makuladegeneration mit Drusen und Hyperpigmentationen. **b** Zystoides Makulaödem in der Fluoreszenzangiografie. [a: aus Kroll et al., Augenärztliche Untersuchungsmethoden, Thieme, 2008; b: aus Kampik et al., Facharztprüfung Augenheilkunde, Thieme, 2006.]

sehen. Sie erkennen Details typischerweise besser, wenn sie diese nicht direkt fixieren, sondern leicht daneben schauen. Bei Neovaskularisationen ist eine plötzliche Visusverschlechterung aufgrund einer Blutung sowie Metamorphopsien und eine Mikro- oder Makropsie aufgrund eines Makulaödems möglich. Abhängig vom Bestehen von **Neovaskularisationen** werden 2 Formen unterschieden (**Abb. 11.8**):

- **trockene (frühe, nichtexsudative) Degeneration:** In der Funduskopie sind die Ablagerungen als gelb-weißliche Drusen zu sehen. Typisch sind Pigmentverschiebungen im zentralen Netzhautbereich. Atrophische Bereiche des Pigmentepithels erscheinen als scharf begrenzte, gelb-weißliche Areale, in denen die choroidalen Gefäße durchscheinen.
- **feuchte (späte, neovaskuläre, exsudative) Degeneration:** Durch Defekte der Bruch-Membran dringt Flüssigkeit unter die Retina ein, die Folge sind ein Makulaödem und eine seröse Retinaabhebung. Choroidale Neovaskularisationen neigen zu Blutungen.

Die **Fluoreszenz-** und die **Indozyanin-Grün-Angiografie** liefern detaillierte Informationen über die Neovaskularisationen. Mit der **OCT** (S. 805) können das Makulaödem, die Drusen und die Pigmentepithelabhebungen beurteilt werden. Das **Amsler-Netz** dient zur Objektivierung von Metamorphopsien und zur Selbstkontrolle zu Hause.

Differenzialdiagnosen: Chorioidale Neovaskularisationen werden z. B. auch bei der myopischen Makulopathie (S. 855) und bei Chorioretinitiden (S. 837) beobachtet.

Therapie: Eine Heilung oder ein Verhindern der Progredienz der AMD ist derzeit nicht möglich. Allgemeinmaßnahmen wie **Nikotinkarenz**, eine **optimierte Blutdruckeinstellung** und die Reduktion atherosklerotischer Risikofaktoren beeinflussen den Verlauf günstig. Positive Effekte wurden für Lutein, Zeaxanthin, Omega-3-Fettsäuren, Vitamin C und E, Zink und Kupfer nachgewiesen, entsprechende **Kombipräparate** sind erhältlich. Bei erhöhter Blendungsempfindlichkeit können **Lichtschutzgläser**, evtl. mit Kantenfilter, helfen. Extra- und juxtafoveale choroidale Neovaskularisationen bei **feuchter AMD** können per **Laser** koaguliert werden.

PHARMA

Durch die intravitreale Applikation von **VEGF-Hemmern** ca. alle 4 Wochen kann die Entwicklung weiterer Neovaskularisationen aufgehalten und der Visus bei einigen Patienten dauerhaft stabilisiert oder sogar verbessert werden.

Die **photodynamische Therapie**, bis vor wenigen Jahren noch die First-Line-Therapie, ist nur noch bei Nichtansprechen auf bzw. bei Kontraindikationen gegen VEGF-Hemmer indiziert.

Verlauf: Bei der **trockenen AMD** nimmt die zentrale Sehschärfe über Jahre hin langsam ab. Bei **Neovaskularisationen** ist der Verlauf schneller, bei Komplikationen (z. B. Blutungen) ist ein plötzlicher zentraler Sehverlust möglich. Das periphere Sehen und die Raumorientierung bleiben erhalten.

11.2.4 Altersbezogene Retinoschisis

DEFINITION Meist beidseitige, idiopathische Spaltung der Netzhaut, meist auf Höhe der äußeren plexiformen Schicht.

Epidemiologie, Klinik und Diagnostik: Die Erkrankung ist häufig (ca. 5 % aller älteren Menschen). Die meisten Betroffenen sind **asymptomatisch**. Nur bei ausgedehnter Spaltung am hinteren Pol ist der Visus reduziert und Schatten werden wahrgenommen. Die Netzhaut im betroffenen Gebiet ist funktionslos (absolutes Skotom), was aber nur selten wahrgenommen wird. Ophthalmoskopisch ist eine **blasige Abhebung der Retina** meist im unteren temporalen Bereich zu sehen, die bei Augenbewegungen konstant bleibt (**keine Undulation**) und **scharf** zur norma-

len Netzhaut **abgegrenzt** ist. Diese innere Schicht ist durchsichtig und sieht aus wie **„gehämmertes Metall"**. Löcher in der inneren Schicht sind meist klein und harmlos.

MERKE Bei zusätzlichen Netzhautforamina in der äußeren Schicht ist das Risiko für eine Amotio retinae erhöht.

Differenzialdiagnosen: Bei der **rhegmatogenen Amotio retinae** (S. 852) beginnt die Ablösung der Netzhaut meist temporal oben, i. d. R. ist nur 1 Auge betroffen. Die abgelöste Netzhaut ist intransparent (grau-weiß). Ein rot leuchtendes Netzhautforamen ist zu erkennen.

Therapie und Prognose: Eine Behandlung ist **meist nicht erforderlich**. Der Befund sollte **regelmäßig kontrolliert** und bei Fortschreiten nach zentral evtl. mit Laser oder Kryotherapie abgeriegelt werden. Sehr selten ist die Schisis progredient oder löst eine Amotio retinae aus.

11.2.5 Juvenile Retinoschisis

Diese X-chromosomal vererbte Erkrankung wird auf S. 846 besprochen.

11.2.6 Myopische Makulopathie

Synonym: Fundus myopicus

DEFINITION Seltene Überdehnung von Retina, Choroidea und Bruch-Membran mit nachfolgenden choroidalen Neovaskularisationen aufgrund einer hochgradigen Achsenmyopie (meist> –6 dpt, vgl. S. 117).

Bei Beteiligung der Makula **nimmt** der **Visus** trotz optimaler Brillenkorrektur **ab**. Choroidale Neovaskularisationen können **Metamorphopsien** auslösen. Typisch in der Ophthalmoskopie sind **„Lacksprünge"** (Defekte der Bruch-Membran und des Pigmentepithels) und chorioretinale Atrophien peripapillär und am hinteren Augenpol, durch die große choroidale Gefäße oder sogar die Sklera sichtbar sind. In der Folge können **choroidale Neovaskularisationen** und Blutungen, ein **retinales Ödem** und ein **Fuchs-Fleck** (pigmentierte Narbe) entstehen (**Abb. 11.9**). Begleitend besteht häufig ein **hinteres Staphylom** (S. 830). Die Fluoreszenzangiografie hilft bei der Beurteilung von Neovaskularisationen. Neben der optimalen Korrektur der Myopie können **vergrößernde Sehhilfen** helfen. Extrafoveale Neovaskularisationen können per **Laser** koaguliert werden. Bei subfovealen Neovaskularisationen können **VEGF-Inhibitoren** intravitreal appliziert werden (photodynamische Therapie nur noch bei Versagen der oder Kontraindikationen gegen VEGF-Inhibitoren).

11.2.7 (Chorio)retinopathia centralis serosa

Aufgrund eines Defekts der äußeren Blut-Retina-Schranke dringt **seröse Flüssigkeit zwischen das retinale Pigmentepithel und die Photorezeptoren** ein. Als Ursache werden **lokale Dysregulationen** im Rahmen von psychischem oder physischem Stress und bei erhöhten Glukokortikoidspiegeln diskutiert. Betroffen sind v. a. junge Männer. Typisch sind eine **Visusreduktion**, **zentrale relative Skotome** (dunkle Flecken), **Metamorphopsien** und **Mikro- oder Makropsie**. In der **Ophthalmoskopie** ist die seröse Abhebung der Retina, meist im Makulabereich, zu sehen. Mithilfe der **Fluoreszenzangiografie** kann der „Quellpunkt" (der Punkt, an dem die Flüssigkeit austritt) gefunden werden (**Abb. 11.10**). Mithilfe des **Amsler-Netzes** (S. 806) können die Skotome und die Metamorphopsie objektiviert werden. Meist regeneriert sich die Netzhaut **spontan** innerhalb einiger Wochen, was sich therapeutisch nicht beschleunigen lässt (evtl. Azetazolamid 2 × 250 mg/d oder Laserkoagulation des Quellpunkts – sofern er extrafoveal liegt). Bei 80–90 % der Patienten **erholt sich der Visus innerhalb von 1–6 Monaten komplett**. Nur selten bleiben Metamorphopsien oder Farbsinnstörungen zurück, in < 5 % d. F. bilden sich choroidale Neovaskularisationen. Bei 20–40 % der Patienten sind Rezidive zu beobachten, in etwa 20 % d. F. ist später auch das 2. Auge betroffen.

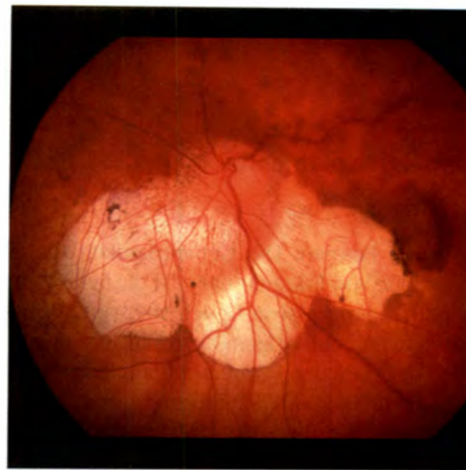


Abb. 11.9 **Fundus myopicus.** Chorioretinale Atrophiezonen und Staphyloma posticum sowie Blutung rechts am Rand der Atrophiezone. [aus: Heimann, Kellner, Atlas des Augenhintergrundes, Thieme, 2010]



Abb. 11.10 **Fluoreszenzangiografie bei Chorioretinopathia centralis serosa.** Hyperfluoreszenter Fleck in der Frühphase. [aus: Heimann, Kellner, Atlas des Augenhintergrundes, Georg Thieme Verlag, 2010]

MERKE Glukokortikoide sind kontraindiziert, da sie die Erkrankung auslösen können!

11.2.8 Retinopathia pigmentosa

Synonym: Retinitis pigmentosa

Epidemiologie und Formen: Die Gemeinsamkeit dieser heterogenen Gruppe von Erkrankungen ist die Symptomtrias **Nachtblindheit, progressiver Gesichtsfeld- und Visusverlust** aufgrund einer beidseitigen Dystrophie der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels. Die Prävalenz beträgt ca. 1:4000–7000, der Erbgang (am häufigsten autosomal-rezessiv) und das Manifestationsalter (meist 5.–30. Lebensjahr) sind unterschiedlich. Bei der klassischen und weitaus häufigsten Form sind zunächst die Stäbchen, erst viel später die Zapfen betroffen (**Stäbchen-Zapfen-Dystrophie**). Weitere, seltene Formen sind die inverse Retinopathia pigmentosa (Zapfen-Stäbchen-Dystrophie), die sektorförmige, unilaterale Retinitis pigmentosa, die Retinitis pigmentosa sine pigmento, die Amaurosis congenita Leber, die Retinitis punctata albescens und sekundäre Formen im Rahmen von Stoffwechselstörungen (z. B. Morbus Refsum, Mukopolysaccharidosen, peroxisomale Störungen).

Klinik und Diagnostik: Typisch sind eine oft schon im Kindesalter bestehende **Nachtblindheit** (Hemeralopie) und **eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit**. Später fallen zunehmende periphere **Gesichtsfeldausfälle** auf, letztlich bleibt nur ein röhrenförmiges zentrales Gesichtsfeld übrig (Flintenrohr-Gesichtsfeld). Der Visus ist lange Zeit erstaunlich gut, die Orientierung im Raum wird aber bei zunehmend eingeengtem Gesichtsfeld schwieriger. Häufig ist eine **Myopie** assoziiert. In späteren Stadien entwickelt sich eine **Katarakt**. Charakteristisch in der **Funduskopie** sind knochenkörperchenartige Pigmentepithelproliferationen, die bei der klassischen Form in der mittleren Peripherie beginnen und sich nach peripher und zentral ausbreiten (**Abb. 11.11**). Die Arterien sind enggestellt, der Fundus ist reflexarm. Die Papille ist im Spätstadium wachsgelb und atrophisch. An der **Spaltlampe** kann eine zellige Glaskörperinfiltration auffallen. Das **Elektroretinogramm** (S. 806) der Stäbchen ist früh pathologisch.

Differenzialdiagnosen sind **postinfektiöse Veränderungen** („Salz und Pfeffer-Fundus" nach Rötelnretinopathie, Z. n. Lues), **medikamentöse Retinopathien** (z. B. durch Chloroquin, Chlorpromazin, Tamoxifen oder Phosphodiesterasehemmer), Nachtblindheit durch **Vitamin-A-Mangel** (S. 821) und eine **Siderosis bulbi** (S. 872).

Therapie und Verlauf: Eine kausale Therapie ist **derzeit nicht möglich**, niedrigdosiertes **Vitamin A** soll den Verlauf verlangsamen. Kantenfilterbrillen und vergrößernde Sehhilfen verbessern das Restsehvermögen. Experimentelle Methoden sind sub- oder epiretinale Retinaimplantate, die die Funktion der Photorezeptoren simulieren sollen. Eine Katarakt sollte ggf. operiert werden. Die Gesichtsfeldausfälle sind **chronisch progredient**, viele Patienten sind im Spätstadium praktisch blind.

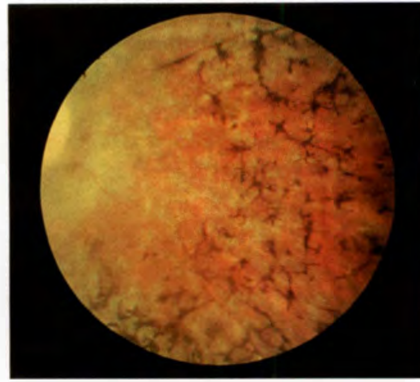


Abb. 11.11 Retinopathia pigmentosa. Typische Knochenkörperchen in der mittleren Peripherie, wachsgelbe Papille. [nach: Friedberg, Rapuno, Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease, Lippincott, 1990]

11.3 Farbsinnstörungen

DEFINITION

- **Trichromasie:** normaler Farbsinn
- **anomale Trichromasie:** reduzierte Funktion eines Zapfentyps
- **Dichromasie:** Ausfall eines Zapfentyps
- **Protanopie** bzw. **-anomalie:** Rotblindheit bzw. -schwäche
- **Deuteranopie** bzw. **-anomalie:** Grünblindheit bzw. -schwäche
- **Tritanopie** bzw. **-anomalie:** Blau-Gelb-Blindheit bzw. -Schwäche
- **Achromasie** (Monochromasie): Ausfall aller Zapfentypen mit kompletter Farbenblindheit, Zentralskotom und herabgesetztem Visus bei heller Beleuchtung.

Am häufigsten sind **X-chromosomal-rezessive Rot-Grün-Störungen**, von denen ca. 8 % der Männer und 0,4 % der Frauen betroffen sind. Diese Störungen sind den Betroffenen meist **nicht bewusst**, bereiten aber **Probleme im Straßenverkehr** und verunmöglichen die Ausübung einiger Berufe (z. B. Modebranche, Chemiker, Elektriker, Maler). Zur **Diagnostik** der Farbsinnstörungen s. S. 805. Eine Therapie ist nicht möglich.

Differenzialdiagnosen: Erworbene Farbsinnstörungen kommen z. B. bei Erkrankungen der Retina (v. a. Störungen der Blau-Gelb-Wahrnehmung), des Sehnervs und der zentralen Sehbahn (v. a. Rot-Grün-Störungen) vor. Medikamente oder toxische Stoffe können passagere Farbverschiebungen (**Chromatopsien**) auslösen, z. B. Digitalis und CO (→ Zyanopsie) oder Acetylsalicylsäure und Sulfonamide (→ Xanthopsie). Farbsinnstörungen unter einer Therapie mit **Ethambutol** können ein Frühzeichen einer Optikusatrophie sein.

11.4 Entzündungen

11.4.1 Retinochoroiditis

Siehe S. 837.

11.4.2 Retinale Vaskulitis und Periphlebitis retinae

Entzündungen aller retinalen Gefäße (retinale Vaskulitis) oder nur der Venen (Periphlebitis retinae) mit zellulärer Infiltration des Glaskörpers sind relativ häufig und entwickeln sich **idiopathisch** oder als **Folge von Systemerkrankungen** (z. B. multiple Sklerose, SLE, Morbus Behçet, Morbus Wegener, Panarteriitis nodosa, Arteriitis temporalis, Sarkoidose, Tuberkulose, Borreliose, Listeriose, Brucellose, Syphilis, virale Infektionen). Die Patienten klagen über eine **Visusreduktion** und/oder **Mouches volantes** durch die **zelluläre Glaskörperinfiltration.** Ophthalmoskopisch sind weißliche präretinale Infiltrate und entzündliche Gefäßeinscheidungen („**Kerzenwachsexsudate**") zu erkennen. Die **Fluoreszenzangiografie** gibt Auskunft über die entzündliche Aktivität und die Existenz von Neovaskularisationen. Wichtig ist die Abklärung einer möglichen Grunderkrankung von immunologischer Seite. **Komplikationen** sind retinale Blutungen und Neovaskularisationen.

Im Zentrum steht die adäquate **Behandlung der Grunderkrankung**. Nach Ausschluss einer infektiösen Ursache werden **Glukokortikoide** lokal und systemisch gegeben, unter denen die retinale Entzündung meist zügig abklingt. Bei Neovaskularisationen kann eine **Laserkoagulation** ischämischer Areale notwendig sein.

11.4.3 Morbus Eales

Von dieser idiopathischen, bilateralen, okklusiven Entzündung der retinalen Venen sind v. a. **junge Männer** betroffen. Durch rezidivierende Glaskörperblutungen **nimmt** der **Visus ab**. Typisch in der Ophthalmoskopie sind **periphere, korkenzieherartig geschlängelte Shuntgefäße**, die sich durch die Entzündung zunehmend verschließen, wodurch die betroffenen Gebiete ischämisch werden. Weiter zentral gelegene Gefäße sind zu „**Strickleitergefäßen**" erweitert. Die Ischämie stimuliert die Ausbildung von blutungsgefährdeten **Neovaskularisationen**. Die Folge sind rezidivierende **Netzhaut- und Glaskörperblutungen** und fibrovaskuläre retinale Stränge, die eine **traktive Amotio retinae** auslösen können. Eine mögliche Spätfolge ist eine Rubeosis iridis mit Sekundärglaukom. Im Unterschied zur retinalen Vaskulitis ist an der Spaltlampe keine Glaskörperinfiltration zu beobachten. In frühen Stadien kann eine **Laserkoagulation** der betroffenen Venen die Progression aufhalten. Bei Glaskörperblutungen ist eine **Vitrektomie** (S. 848) indiziert.

11.4.4 Akute retinale Nekrose

Aufgrund einer foudroyanten, okklusiven **Entzündung der retinalen Arterien** mit begleitender Uveitis entwickelt sich eine akute retinale Ischämie. Die häufigsten **Erreger** sind Varizella-zoster-, Herpes-simplex-, Zytomegalie- und seltener Rötelnviren. Unter Immunsuppression ist das Risiko erhöht. Die Erkrankung **beginnt** meist **unilateral**, kann im Verlauf aber auch das 2. Auge betreffen. Die Patienten klagen über eine **Visusreduktion** oder Gesichtsfeldausfälle, **Schmerzen** und **Photophobie**. An der **Spaltlampe** sind Zeichen einer begleitenden Uveitis anterior (S. 836) oder Skleritis (S. 831) sowie eine zelluläre Glaskörperinfiltration zu sehen. Die **Ophthalmoskopie** zeigt von peripher nach zentral wandernde, gelb- oder grauweiß getrübte, im Verlauf konfluierende Netzhautareale. Die retinalen Gefäße sind verengt, in den nekrotischen Gebieten entstehen große Netzhautlöcher, die zu einer **Amotio retinae** führen können. Der **Erreger** kann durch eine PCR aus Kammerwasser und/oder Glaskörper nachgewiesen werden.

Entscheidend ist ein **möglichst früher Therapiebeginn mit Aciclovir und Prednisolon** hochdosiert und systemisch. Die Therapie wird über ca. 8 Wochen weitergeführt. Weitere Therapieoptionen sind die intravitreale Applikation von Ganciclovir oder Foscarnet und eine Vitrektomie mit intraoperativer Aciclovir-Lavage und Laserretinopexie. Spätfolgen sind **retinale Neovaskularisationen**, eine ischämische **Optikusatrophie**, eine **Rubeosis iridis** mit Sekundärglaukom und letztlich eine Phthisis bulbi. Eine rechtzeitige Therapie kann die Abheilung beschleunigen, eine Amotio retinae und eine Erblindung jedoch häufig nicht verhindern. Insbesondere unter Immunsuppression sind Rezidive häufig.

11.4.5 Retinitiden bei AIDS

HIV-Retinopathie: Das HI-Virus selbst oder indirekt Immunkomplexe lösen eine diffuse, meist asymptomatische **Mikroangiopathie** mit Cotton-Wool-Herden und Mikroaneurysmen aus. Die Therapie entspricht der allgemeinen retroviralen Therapie (s. Infektionserkrankungen S. A530).

CMV-Retinitis: Eine Retinitis durch Zytomegalieviren wird bei 20–25 % aller AIDS-Patienten beobachtet und gilt als **Indikatorerkrankung nach der CDC-Klassifikation.** Typisch sind verschwommenes Sehen und schwarze, schwebende Punkte im Gesichtsfeld durch retinale Blutungen. In der Ophthalmoskopie sind Cotton-Wool-Herde und ggf. Blutungen sowie ischämische Nekrosen zu sehen. Letztere können eine rhegmatogene Amotio retinae auslösen. Therapeutisch wird **Ganciclovir** oder **Foscarnet** systemisch gegeben.

Weitere Retinitiden: Das Risiko für eine akute retinale Nekrose, eine Toxoplasma-Choroiditis (S. 837) oder eine Pneumocystis-jiroveci-Retinitis ist erhöht.

11.4.6 Strahlenretinopathie

Zu den Folgen einer hochdosierten Strahleneinwirkung auf das Auge s. S. 833.

11.5 Netzhauttumoren

11.5.1 Pigmentepithelhypertrophie

Synonym: Pigmentepithelhyperplasie

Die harmlose, relativ häufige, angeborene Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels zeigt sich ophthalmoskopisch als **stark pigmentiertes, scharf begrenztes, flaches Areal** (**Abb. 11.12**). Multiple Herde sind häufig und können wie eine Bärentatze aussehen. Die Veränderungen sind asymptomatisch, können sehr langsam wachsen und beidseitig sein. Differenzialdiagnosen sind **Aderhautnävi** (S. 838, scharf begrenzt, meist erhaben; eingelagerte Drusen) und das **Aderhautmelanom** (S. 839, hell- bis dunkelbraun, erhaben, typisches Orange-Pigment). Eine **Therapie** ist **nicht notwendig.**

11.5.2 Retinoblastom

Epidemiologie und Ätiologie: Dieser fast immer angeborene, maligne **Tumor der retinalen Stammzellen** ist der häufigste maligne Augentumor bei Kindern (Prävalenz ca. 1:20 000). Er manifestiert sich meist in den **ersten 4 Lebensjahren**, in ca. 30 % d. F. beidseitig. Die Ursache ist eine meist spontane, selten autosomal-dominant vererbte Mutation des Retinoblastom-1-Gens (RB1). Als **trilaterales Retinoblastom** wird ein beidseitiges Retinoblastom in Kombination mit einem Pinealom (Tumor der Zirbeldrüse) bezeichnet.

Klinik und Diagnostik: Die Leitsymptome sind **Leukokorie**, **Strabismus** und **schmerzhaftes rotes Auge**. Weitere mögliche Symptome sind Heterochromie, unilaterale Mydriasis, Exophthalmus und Nystagmus. In der Ophthalmoskopie zeigt sich ein **grau-weißer, vaskularisierter Netzhauttumor**, der den Glaskörper, die Vorderkammer und die Orbita infiltrieren kann. Als Tumormarker kann **CEA** erhöht sein. **Bildgebende Verfahren** (Sonografie, Röntgen, CT, MRT) dienen der Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung, der Suche nach Metastasen (ZNS inkl. Rückenmark, Lymphknoten) und der Abklärung eines Pinealoms. Aufgrund der genetischen Ursache sollten auch die Geschwister untersucht werden. Bei Verdacht auf eine autosomal-dominante Vererbung kann eine **genetische Beratung** der Eltern indiziert sein.

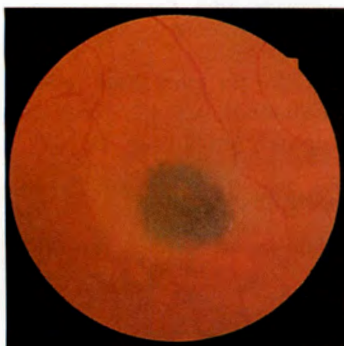


Abb. 11.12 Pigmentepithelhypertrophie. [aus: Burk, Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2011]

MERKE Bei Leukokorie oder Strabismus bei Kleinkindern muss immer ein Retinoblastom ausgeschlossen werden!

Differenzialdiagnosen der Leukokorie s. Leitsymptome S. C 138, des roten Auges s. Leitsymptome S. C 139 und des Strabismus s. S. 869.

Therapie und Verlauf: Individuell abzuwägende therapeutische Optionen sind die **Enukleation**, die **Bestrahlung** und die **Chemotherapie** mit gleichzeitiger transpupillärer Diodenlaser-Hyperthermie. Das Partnerauge und die Zirbeldrüse sollten vierteljährlich untersucht werden. Die **Mortalität** bei unbehandeltem Verlauf beträgt > 99 % (Hirnmetastasen), unter optimaler Therapie < 10 % (beidseitiger Tumor: ca. 8 %, trilaterales Retinoblastom: hoch). Die **Metastasierungsrate** unter Therapie liegt < 10 %, zu bedenken sind allerdings die sehr häufigen **Zweittumoren** mit meist schlechter Prognose (sehr häufig Osteosarkom).

11.5.3 Astrozytom

Synonym: astrozytisches Hamartom

Dieser seltene, kongenitale, von den Astrozyten ausgehende Tumor der Retina ist fast immer mit der **tuberösen Sklerose** assoziiert, seltener mit der Neurofibromatose. Die Kinder sind **meist asymptomatisch**, selten entsteht ein Visusverlust durch eine Amotio retinae oder eine Glaskörperblutung. Ophthalmoskopisch fallen **einzelne oder multiple, weißliche, maulbeerartige und häufig verkalkte Tumoren** auf (Größe: 1–2 Papillendurchmesser). Typisch ist auch eine Eigenfluoreszenz im Blaulicht. Aufgrund der Assoziation mit der tuberösen Sklerose ist eine neurologische, pädiatrische und dermatologische Abklärung notwendig. **Retinoblastome** (s. o.) sind bei Diagnosestellung meist größer. Löst das Astrozytom keine Komplikationen aus, ist **keine Therapie nötig**, da es sich im Verlauf nur selten vergrößert.

11.6 Verletzungen der Netzhaut

Oraabriss (Oradialyse): Ein traumatischer Abriss der Ora serrata, z. B. im Rahmen einer Contusio bulbi (S. 872), kann eine traumatische Amotio retinae zur Folge haben (S. 852).

Commotio retinae: Asymptomatische periphere Netzhautödeme entlang von Gefäßen sind nach einer Contusio bulbi sehr häufig. Ist die **Fovea** betroffen, nimmt der Visus einige Stunden nach der Contusio ab. Ophthalmoskopisch zeigt sich eine Schwellung und weißliche Trübung der parafovealen Retina (**Berlin-Netzhautödem**). Die Ursache ist ein **retinales Ödem** und evtl. Blutungen aufgrund eines Contre-Coup-Mechanismus. Das Netzhautödem bildet sich zwar spontan zurück, kann aber ein Netzhautforamen verursachen, das Jahre später eine Amotio retinae (S. 852) auslöst.

12 N. opticus und Sehbahn

12.1 Angeborene Papillenveränderungen

Schräger Sehnerveneintritt: Der Sehnerv kann, insbesondere bei **myopen Augen**, schräg nasal austreten. Die Papille ist hochoval, nasal sind die Nervenfasern dichter gedrängt, wodurch die Papille in diesem Bereich prominent und leicht randunscharf ist. Aufgrund der Streckung der Nervenfasern im temporalen Bereich ist der Randsaum hier unscharf. Ein häufiger Begleitbefund ist der **Conus temporalis**, eine sichelförmige, weißliche Zone, in der das Pigmentepithel fehlt. Die Veränderung verursacht keine Ausfälle.

Grubenpapille: Aufgrund eines inkompletten Verschlusses der Augenbecherspalte während der Embryonalentwicklung (Kolobom) ist die „Abdichtung" zwischen Choroidea und Retina beeinträchtigt und es entsteht eine **meist einseitige, kleine, gelb-graue Aushöhlung am temporalen oder unteren Papillenrand**. Die Papille ist scharf begrenzt. Die Betroffenen sind i. A. **asymptomatisch**, das Risiko für eine exsudative Amotio retinae unter Einbeziehung der Makula ist jedoch erhöht.

Papillenkolobom (Morning-Glory-Syndrom): Die Ursache ist ebenfalls ein inkompletter Verschluss der Augenbecherspalte. Die Papille ist trichterförmig vertieft, die **Gefäße** treten **radspeichenartig über den Papillenrand**. Der **Visus** der Patienten ist **herabgesetzt**, meist bestehen **Gesichtsfelddefekte**.

Pseudostauungspapille (Pseudoneuritis hyperopica): Bei hyperopen Augen ist der Sklerakanal oft relativ eng. Die Nervenfasern sind dichter zusammengedrängt und wölben sich am Papillenrand vor, woraus eine **leichte Randunschärfe** und eine **Prominenz der Papille** resultieren. Die Exkavation ist aufgehoben. Im Unterschied zur **Stauungspapille** (s. u.) sind die Nervenfasern nicht verquollen, die Gefäße sind nicht gestaut, es bestehen keine Blutungen und die Farbe ist normal. Die Betroffenen sind **asymptomatisch**.

Bergmeister-Papille: Dieser harmlose ophthalmoskopische Befund wird auf S. 845 beschrieben.

Drusenpapille: Bei dieser dominant vererbten, in 75 % d. F. beidseitigen Erkrankung entstehen hyaline, grieskornähnliche Ablagerungen am Papillenrand und manchmal periphere Gesichtsfeldausfälle. Die **Papille** ist **randunscharf, leicht prominent und polyzyklisch** begrenzt. Die Farbe der Papille ist bei oberflächlichen Drusen heller.

> MERKE **Verwechslungsgefahr:** Retinale Drusen sind hyaline Einlagerungen in die Bruch-Membran bei der altersabhängigen Makuladegeneration.

Markhaltige Nervenfasern (Papilla leporina): Eine Myelinisierung und damit Lichtundurchlässigkeit der in die Papille eintretenden, normalerweise nicht markhaltigen Nervenfasern verursacht in diesem Bereich Gesichtsfeldausfälle. Bei größerer Ausdehnung ist Amblyopie möglich. Die Fasern sind funduskopisch als auffällige, glänzend-weiße, schweifförmige Ausläufer der Papille zu sehen (**Fibrae medullares**).

12.2 Stauungspapille

> **DEFINITION** Fast immer beidseitige Papillenschwellung durch erhöhten Hirndruck.

Ätiologie und Pathogenese: Die weitaus häufigste Ursache (70–80 % d. F.) ist ein **Hirntumor**, für weitere Ursachen des erhöhten Hirndrucks s. Neurologie S. 899. Eine **einseitige Stauungspapille** ist sehr selten, zu den Ursachen zählen das Foster-Kennedy-Syndrom (Tumor im Bereich des Frontallappens mit direkter Kompression eines N. opticus, ipsilateraler Optikusatrophie und kontralateraler Stauungspapille), Orbitatumoren und eine okuläre Hypotension (z. B. nach perforierender Verletzung). Normalerweise wird der **axonale Transport vom Auge zum Gehirn** durch den im Auge höheren Druck gefördert. Ist der Hirndruck größer als der IOD, staut sich Axoplasmamaterial an und die Papille schwillt an.

Klinik und Diagnostik: Der Visus ist bis auf ein leichtes Schleiersehen fast unverändert. Zunächst ist der blinde Fleck vergrößert, weitere **Gesichtsfeldausfälle** entwickeln sich erst bei Optikusatrophie. Ophthalmoskopisch zeigt sich im Akutstadium eine **Randunschärfe** und **Hyperämie** der Papille (nasal > temporal) mit **ödematöser Schwellung** der Nervenfasern und radiären **Blutungen** (**Abb. 12.1**). Im Verlauf nimmt die Prominenz der Papille zu, die Exkavation ist nicht mehr abgrenzbar. Bei chronischer Stauungspapille kann die Papille pilzförmig in den Glaskörper hineinragen („Champagnerkorken"), die Kapillaren sind massiv dilatiert, Blutungen oft schon resorbiert. Nach 6–10 Wochen geht die Schwellung zurück, der N. opticus atrophiert. Zur Verlaufsbeurteilung wird die Prominenz



Abb. 12.1 Stauungspapille. [aus: Neurath, Lohse, Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

der Papille in Dioptrien angegeben, gemessen mit dem Augenspiegel (Differenz Netzhautniveau und höchste Erhabenheit der Papille).

Differenzialdiagnosen sind eine **Papillitis** (fast immer einseitig, starke Visusreduktion, Zentralskotom; s. Neurologie S. 936), eine **anteriore ischämische Optikusneuropathie** (fast immer einseitig, blasse und nur geringe Schwellung, Visusreduktion, großes Sektorskotom) und eine **Pseudostauungspapille** (keine Blutungen, keine Schwellung der Nervenfasern, keine kapilläre Dilatation).

Therapie: Die Grunderkrankung wird behandelt bzw. der Hirndruck gesenkt.

12.3 Neuritis nervi optici

Die Optikusneuritis (Retrobulbärneuritis) wird in der Neurologie besprochen (S. 936).

12.4 Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION)

Synonyme: Apoplexia papillae, Optikomalazie, Papilleninfarkt

12.4.1 AION arteriitischer Genese

Diese akute Durchblutungsstörung aufgrund einer Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis Horton) wird im Kapitel Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen (S. A 474) besprochen.

12.4.2 AION arteriosklerotischer Genese

Synonyme: nichtarteriitische AION, NAION

Die Ursache ist ein **arteriosklerotischer Verschluss der Aa. ciliares posteriores breves**, die die Papille versorgen. Typisch ist ein **einseitiger, plötzlicher, schmerzloser, hochgradiger Visusverlust** bis hin zur Erblindung. Der Gesichtsfelddefekt kann entsprechend der Infarzierung keilförmig, horizontal (meist inferior) oder auch komplett sein. Interessant ist, dass alte Menschen – bei gesundem Partnerauge – das Ereignis häufig nicht bemerken! Ophthalmoskopisch fällt eine blasse, nur geringe Schwellung eines Papillensektors oder der gesamten Papille auf. Radiäre Blutungen am Papillenrand sind häufig (**Abb. 12.2**). Die klinische Untersuchung zeigt eine afferente Pupillenstörung. Neben einer Optimierung der internistischen Therapie (Blutdruck, Blutzucker, Fettstoffwechsel) werden **Glukokortikoide** systemisch verabreicht. Innerhalb von 2 Monaten bildet sich das Ödem zurück und es entwickelt sich eine **einfache**, seltener eine komplexe **Optikusatrophie**. Rezidive am selben Auge sind selten, in 10–40 % d. F. im Verlauf ist jedoch auch das Partnerauge betroffen. 100 mg/d **Acetylsalicylsäure** reduzieren dieses Risiko.



Abb. 12.2 **AION arteriosklerotischer Genese.** Unten betonte Papillenschwellung, temporal einzelne Blutungen am Papillenrand. [aus: Heimann., Kellner, Atlas des Augenhintergrundes, Thieme, 2010]

12.5 Optikusatrophie

Die Ursachen sind vielfältig, die folgende Liste ist nur eine Auswahl:

- **erworbene primäre (einfache) Optikusatrophie:**
  - **ischämisch** bedingte Atrophie: Zentralarterienverschluss (S. 849), AION
  - **druckbedingte** Atrophie bei direktem Tumordruck (z. B. bei Optikusscheidenmeningeom, s. u.)
  - **traumatische** Atrophie durch Fraktur im Canalis opticus (Hämatom, Druckatrophie)
  - **toxische** Atrophie: Methylalkohol, Tabak-Alkohol-Amblyopie, Ethambutol, Thallium, Streptomycin, Isoniazid, Amiodaron, 5-FU, Chloroquin, Chloramphenicol, Blei, Arsen, Penicillamin, Gentamicin, Vincristin
  - **Tabes dorsalis**
- **erworbene sekundäre (komplexe) Optikusatrophie:**
  - primäres chronisches Offenwinkelglaukom (S. 842)
  - entzündliche Atrophie: Retrobulbärneuritis (s. Neurologie S. 936), multiple Sklerose (s. Neurologie S. 920), Chorioretinitis (S. 837)
  - chronische Stauungspapille
  - hereditäre Ursachen: z. B. Leber-Optikusatrophie, Morbus Niemann-Pick, Friedreich-Ataxie.

MERKE Ursachen der primären, erworbenen Optikusatrophie:
- Tumor
- Trauma
- Tabes dorsalis
- toxisch
- vaskulär.

Die Symptomatik ist sehr variabel und reicht von **Gesichtsfelddefekten** bis hin zur **Erblindung.** Typisch für die **primäre Optikusatrophie** ist eine scharf begrenzte, blasse und abgeflachte Papille. Der Durchmesser der retinalen Gefäße ist vermindert. Bei der **sekundären Atrophie** ist die Papille ebenfalls blass, aber leicht prominent mit ver-

waschenem Rand durch das Einwachsen von Astrozyten. Die Exkavation ist teilweise oder ganz verstrichen. Zu den ophthalmoskopischen Befunden bei **glaukomatöser Optikusatrophie** s. S. 842. Zur Verlaufskontrolle sind Gesichtsfelduntersuchungen wichtig. Für eine frühzeitige Diagnosestellung können die visuell evozierten Potenziale (VEP) hilfreich sein. Kann die Ursache nicht behandelt werden, ist die Prognose quo ad visum schlecht.

12.6 Tumoren des Sehnervs

12.6.1 Optikusscheidenmeningeom und Optikusgliom

Das Optikusgliom tritt v. a. bei Kindern (ca. 90 %, gehäuft bei Neurofibromatose) auf, das Optikusscheidenmeningeom eher bei jungen Erwachsenen.

Die meist **benignen Tumoren** der Meningen bzw. der Neuroglia verursachen durch Kompression des N. opticus eine **Optikusatrophie**. Typisch sind ein **langsamer, progressiver Visusverlust** und Gesichtsfelddefekte. Möglich sind ein beidseitiger Exophthalmus und bei Invasion der Augenmuskeln ein Lähmungsschielen. Ophthalmoskopisch zeigt sich eine sekundäre **Optikusatrophie** mit **zilioretinalen Shuntgefäßen** um die Papille, da der venöse Abfluss über die Zentralvene behindert ist. In der klinischen Untersuchung fällt ein afferenter Pupillendefekt auf.

RADIO

Lokalisation und Ausdehnung des Tumors können mittels MRT und/oder CT der Region beurteilt werden.

Das **Optikusgliom** entartet praktisch niemals maligne und stabilisiert sich bei ca. 50 % der Betroffenen. Typisch ist ein schubweises Wachstum mit jahrelangen Stillständen. Bei verdrängendem Wachstum kann der Hirndruck ansteigen. **Optikusscheidenmeningeome** wachsen sehr langsam, entarten aber in 2–10 % d. F.

Eine **Operation** führt zur Erblindung des betroffenen Auges und ist nur indiziert, wenn der Tumor nach zentral wächst und das Partnerauge bedroht. Die Erfolge einer Radiatio sind gering.

12.6.2 Papillentumoren

Diese meist gutartigen Tumoren sind insgesamt sehr selten.

Astrozytom: Der Tumor tritt v. a. bei tuberöser Sklerose oder Neurofibromatose auf und kann ein Vielfaches der Papillengröße erreichen. Große Tumoren können den Sehnerv komprimieren und Gesichtsfeldausfälle auslösen.

Melanozytom: Die wichtigste Differenzialdiagnose dieses meist ≤ 1–2 mm großen, dunkel pigmentierten Tumors ist das Aderhautmelanom. Häufig erscheint der Rand gefiedert.

Hämangiome: exzentrisch gelegene, orangefarbene Gefäßmissbildungen der Papille, treten v. a. bei Morbus Hippel-Lindau auf.

12.7 Verletzungen des Sehnervs

Avulsio nervi optici: Im Rahmen einer Contusio bulbi (S. 872) kann der **Sehnerv partiell oder komplett ausreißen**. Der Patient erblindet sofort, eine Therapie ist nicht möglich. Funduskopisch ist der Papillenbereich anfangs häufig durch eine Blutung verdeckt. Nach deren Resorption ist statt der Papille eine dunkle Einsenkung sichtbar, die im weiteren Verlauf durch Bindegewebe ausgefüllt wird.

Retrobulbär- und Optikusscheidenhämatom: Eine Contusio bulbi (S. 872) kann durch Verletzung retrobulbärer Gefäße Hämatome hinter dem Augapfel verursachen, die den venösen Abfluss über die Zentralvene oder die arterielle Versorgung über die Zentralarterie behindern oder den N. opticus komprimieren. Klinische Hinweise sind ein **Lidhämatom** und ein **Exophthalmus**. Zu den Symptomen und Befunden bei Zentralarterien- bzw. Zentralvenenverschluss s. S. 849. Eine Kompression des N. opticus verursacht eine Optikusatrophie (S. 860). Nach Abklärung der Ausdehnung mittels CT kann individuell über eine operative Ausräumung des Hämatoms entschieden werden.

12.8 Läsionen im weiteren Verlauf der Sehbahn

12.8.1 Läsionen im Chiasmabereich (Chiasma-Syndrom)

Typisch ist eine häufig **inkongruente, bitemporale Hemianopsie** („Scheuklappenphänomen"). Mögliche Begleitsymptome sind Kopfschmerzen und endokrine Störungen. Die Kompression löst eine Optikusatrophie mit progredientem Visusverlust aus. **Ursachen** können sein:

- **Hypophysentumoren** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 291) komprimieren das Chiasma opticum von unten und damit zunächst die inferionasalen Fasern (→ Beginn der Gesichtsfeldausfälle von oben temporal).
- **Kraniopharyngeome** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 292), die sich entlang des Hypophysenstiels entwickeln, komprimieren das Chiasma opticum von oben und daher zunächst die superiornasalen Fasern (→ Beginn der Gesichtsfeldausfälle von unten temporal).

MERKE Bitemporale Gesichtsfeldausfälle sind ein Spätsymptom von Tumoren, die das Chiasma opticum komprimieren.

- Auch **Meningeome** und **Aneurysmen** der A. carotis interna oder des Circulus arteriosus willisi können das Chiasma opticum komprimieren.

12.8.2 Läsionen des Tractus opticus

Leitsymptom ist eine **inkongruente, kontralaterale, homonyme Hemianopsie**. Ein relativer afferenter Pupillendefekt besteht bei Beleuchtung von der Seite der Hemianopsie. Auslöser sind u. a. **Hirntumoren, Verletzungen, vaskuläre Insulte, zerebrale Entzündungen, Aneurysmen** und **Abszesse**. Innerhalb von 4–6 Wochen entwickelt sich eine **Optikusatrophie** entsprechend den Nervenfasern aus den korrespondierenden Netzhauthälften: Eine Läsion des rechten Tractus opticus führt zu einer sektorenförmigen Atrophie des rechten oberen und unteren Papillenrandsaums (temporale Netzhautfasern), die linke Papille zeigt eine „Fliegen-Muster-Atrophie" (nasale Netzhautfasern).

12.8.3 Läsionen der Sehstrahlung

Das Leitsymptom ist eine **homonyme Hemianopsie**, häufig mit Sektorausfall, evtl. mit afferenter Pupillenstörung kontralateral. Die Ursachen entsprechen denen bei Läsionen des Tractus opticus. Da die Neuronen im Corpus geniculatum laterale umgeschaltet werden, tritt keine Optikusatrophie auf.

12.8.4 Läsionen der Sehrinde

Die häufigste Ursache ist ein **Infarkt der Sehrinde**. Typisch sind **kongruente, homonyme Gesichtsfeldausfälle.** Da der für die Makula zuständige Bereich beidseitig versorgt ist, ist diese häufig ausgespart und die Patienten bemerken die Ausfälle oft nicht. Ein Verschluss der linken A. cerebri posterior würde einen homonymen Gesichtsfeldausfall rechts mit Aussparung der Makula auslösen. Die visuellen Symptome bei **Migräne** werden in der Neurologie besprochen (S. 975).

13 Augenhöhle (Orbita)

13.1 Entzündungen

13.1.1 Orbitaphlegmone

Die häufigste Ursache ist die **Fortleitung einer bakteriellen Infektion der Sinus ethmoidalis oder frontalis**, seltener der anderen Sinus. Weitere Quellen sind Gesichtsfurunkel, Zahnkeimentzündungen, penetrierende Verletzungen, ein Gesichtserysipel, ein Hordeolum, eine fortgeschrittene Endophthalmitis oder eine Sepsis. Die häufigsten Erreger sind Staph. aureus, Streptokokken und Haemophilus influencae. Die **Augenmotilität** ist **eingeschränkt** („eingemauerter" Bulbus), Lider und Konjunktiven sind **geschwollen**. Die Patienten haben **Fieber, Allgemeinsymptome** und **starke Schmerzen**, die beim Versuch, das Auge zu bewegen, zunehmen. Im Blut zeigen sich eine Leukozytose und eine Erhöhung der BSG. Computertomografisch ist ggf. eine Nebenhöhlenverschattung zu sehen. Therapeutisch wird eine **systemische Breitbandantibiose** eingeleitet. Bessert sich die Symptomatik darunter nicht, ist frühzeitig eine Operation der Nasennebenhöhlen zu überlegen.

MERKE Bei Fortleitung der Keime nach zentral besteht die Gefahr einer septischen Sinus-cavernosus-Thrombose. Eine entzündliche Beteiligung des N. opticus kann letztlich zur Erblindung führen.

Differenzialdiagnosen:
- **Lidabszess oder -phlegmone** (S. 810): normale Bulbusmotilität, keine Chemosis
- **Pseudotumor orbitae** (s. u.): kein Fieber, keine Allgemeinsymptome
- **Rhabdomyosarkom** (s. u.): Der Tumor entwickelt sich schnell und hat manchmal entzündliche Komponenten. Die Patienten haben jedoch kein Fieber und keine Allgemeinsymptome.

13.1.2 Pseudotumor orbitae

Ätiologie und Klinik: Die Ursache dieser meist einseitigen, stark schmerzhaften, lymphozytären, granulomatösen Entzündung der Orbita ist **unklar**, möglicherweise sind autoimmune Prozesse beteiligt. Typisch ist ein relativ **plötzlicher Beginn** mit starken **Schmerzen, Protrusio bulbi, Motilitätseinschränkungen** (mechanisch durch die Schwellung und entzündlich bei Myositis), **Chemosis** und **Lidschwellung**. Die Myositis kann im Vordergrund stehen oder auch komplett fehlen.

Sonderform: Das **Tolosa-Hunt-Syndrom** (Orbitaspitzen-Syndrom, Ophthalmoplegia dolorosa) ist eine stark schmerzhafte Entzündung im Bereich der Orbitaspitze oder des Sinus cavernosus mit einer Lähmung des N. abducens, des N. trochlearis und/oder des N. oculomotorius.

Diagnostik:

In der Bildgebung (CT, MRT) ist die Abgrenzung zu einem echten Tumor häufig schwierig, sodass eine **Biopsie** notwendig wird. RADIO

Histologisch zeigt sich eine lymphozytäre Infiltration ohne Anhalt für einen tumorösen Prozess. **Differenzialdiagnosen** sind die endokrine Orbitopathie (langsamere Entwicklung, meist hyperthyreote Symptome), Orbitatumoren oder -metastasen und die Orbitaphlegmone (Fieber, Allgemeinsymptome).

Therapie: Die Patienten erhalten über einige Wochen hochdosiert **Glukokortikoide**. Protrusio bulbi und Schmerzen bessern sich unter dieser Therapie schnell. Dies ist auch differenzialdiagnostisch wichtig: Eine endokrine Orbitopathie spricht langsamer an, ein Tumor gar nicht.

13.1.3 Endokrine Orbitopathie

Diese autoimmune Entzündung des Retroorbitalgewebes ist in > 90 % mit einem Morbus Basedow assoziiert und wird daher im Kapitel Endokrines System und Stoffwechsel ab S. A 303 besprochen.

13.2 Gefäßanomalien

13.2.1 Karotis-Sinus-cavernosus-Fistel

Zerebrale arteriovenöse Fisteln werden in der Neurologie auf S. 931 besprochen.

13.2.2 Orbitavarizen

Die **seltenen** venösen Aussackungen in der Orbita entstehen **meist spontan**. Seltener sind sie angeboren oder die Folge eines Traumas oder eines Morbus Osler. Beim Pressen zeigt sich ein intermittierender Exophthalmus, evtl. mit Schmerzen und Doppelbildern. Differenzialdiagnosen sind die **Karotis-Sinus-cavernosus-Fistel** (s. Neurologie S. 931, pulssynchrones „Maschinengeräusch", Erweiterung der episkleralen Gefäße, Chemosis) und **arteriovenöse Aneurysmen** (dramatischeres Bild mit Pulsationen und gesteigertem IOD, generalisierte venöse Stauung). Eine Behandlung ist **meist nicht erforderlich** und aufgrund der Topografie auch gefährlicher als die Erkrankung selbst.

13.3 Tumoren

13.3.1 Rhabdomyosarkom

Der hochmaligne Tumor wächst schnell, entwickelt sich aus undifferenziertem mesenchymalem Gewebe und bildet quergestreifte Zellelemente aus. Er tritt praktisch nur bei Kindern auf. Diese entwickeln meist schnell einen **Exophthalmus mit Lidschwellung** (**Abb. 13.1**). Bei Infiltration der äußeren Augenmuskeln entstehen Doppelbilder. Die Tumorausdehnung wird mittels **CT** beurteilt und der Tumor durch eine **Biopsie** gesichert. Entzündliche Komponenten sind häufig, eine Abgrenzung zu einer **Orbitaphlegmone** (s. o.) kann daher schwierig sein. Im Gegensatz zum Rhabdomyosarkom haben diese Kinder jedoch meist Fieber und deutliche Allgemeinsymptome. Therapie der Wahl ist eine **Radio- und/oder Chemotherapie**. Als Ultima ratio bleibt die **Exenteratio orbitae** (in 30–40 % d. F. notwendig). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 80 %.



Abb. 13.1 **Rhabdomyosarkom.** [aus: Schlote et al., Taschenatlas Augenheilkunde, Thieme, 2004]

13.3.2 Weitere Tumoren der Orbita

(Epi-)Dermoidzyste:

PATHO

Dieser relativ häufige, **gutartige Tumor des Kindesalters** entsteht aufgrund einer Einstülpung des äußeren Keimblatts unter die Haut während der Embryonalentwicklung. Er besteht aus einer derben Kapsel, die mit Talg, Haaren und flüssigem Sekret gefüllt ist, liegt meist unterhalb der Augenbraue und ist verschieblich.

Bei kosmetischer Entstellung oder wenn durch den Druck der Zyste Amblyopiegefahr besteht, wird der Tumor komplett exzidiert.

Neurofibrome: Diese **gutartigen Tumoren** sind mit der **Neurofibromatose** assoziiert. Sind sie im Sehnervenkanal lokalisiert, sollten sie operativ entfernt werden, da es sonst zu einer Druckschädigung des Nerven kommt. Ansonsten sollte nicht operiert werden, da die Gefahr einer intraoperativen Schädigung des N. opticus groß ist.

Lymphome: Sie können primär orbital entstehen oder im Rahmen eines systemischen Lymphoms auftreten. Am häufigsten sind niedrigmaligne Lymphome und das hochmaligne Burkitt-Lymphom.

Leukämische Infiltrate: Sie werden v. a. bei akuter lymphoblastischer Leukämie beobachtet. Typisch ist ein Exophthalmus mit entzündlicher Komponente.

Knöcherne Tumoren: Häufig treten im Orbitabereich die **fibröse Dysplasie** (hamartöse Malformation des Knochens mit Schädel- und Gesichtsasymmetrien, meist ohne Progredienz), das aggressiv wachsende **ossifizierende Fibrom** (v. a. bei jungen Erwachsenen) und das gutartige **Osteom** (geringe Wachstumstendenz) auf.

Metastasen in der Orbita sind bei Erwachsenen relativ häufig und gehen vorwiegend von **malignen Lymphomen**, **Bronchial-**, **Mamma-** und **Nierenzellkarzinomen** aus. Bei Kindern metastasiert das **Neuroblastom** häufig in die Orbita.

13.4 Verletzungen

Posttraumatische retrobulbäre Einblutungen werden auf S. 861 besprochen, Frakturen des Orbitatrichters (Blow-out-Frakturen) auf S. 872.

14 Optik und Refraktion

14.1 Refraktionsanomalien

DEFINITION
- **Emmetropie** (Rechtsichtigkeit): Der Brennpunkt parallel ins Auge einfallender Lichtstrahlen liegt genau auf der Retina.
- **Ametropie** (Fehlsichtigkeit): Der Brennpunkt liegt vor oder hinter der Retina, eine scharfe Abbildung ist ohne Refraktionsausgleich nicht möglich.

14.1.1 Myopie

Synonym: Kurzsichtigkeit

DEFINITION Der Brennpunkt liegt vor der Retina, fast immer aufgrund eines zu langen Augapfels (Achsenmyopie). 1 mm Bulbuslänge entspricht dabei ca. 3 dpt Refraktionsfehler.

Ätiologie: Es werden 3 Formen der Myopie unterschieden:

Myopia simplex (Schulmyopathie): Von der **einfachen Myopie**) sind ca. 30% der Bevölkerung betroffen (> –1 dpt), ca. 2,5% der Bevölkerung haben einen Refraktionsfehler > –6,0 dpt. Die Myopie beginnt im Schulalter (meist 10.–12. Lebensjahr) und stabilisiert sich bis zum 25.–30. Lebensjahr i. A. bei Werten ≤ –8,0 dpt. Sie ist wahrscheinlich **genetisch** bedingt. Der Einfluss von Naharbeit und Lesen v. a. bei schlechter Beleuchtung ist umstritten: Der Zusammenhang zwischen Schulbesuch und Entwicklung der Myopie entsteht aber wahrscheinlich eher durch die gleichzeitige Wachstumsphase.

Myopia magna (M. progessiva): Die **maligne Myopie** ist seltener, der genetische Einfluss ist hoch. Das übermäßige Längenwachstum des Bulbus sistiert nicht, es besteht ein hohes Risiko für sekundäre Veränderungen wie Staphyloma posticum (S. 830), Fundus myopicus (S. 855), (Sub-)luxatio lentis (S. 832) und eine verfrühte Glaskörperverflüssigung mit erhöhtem Risiko einer Amotio retinae (S. 852).

Brechungsmyopathie: Hier liegt eine zu hohe Brechkraft von Kornea und/oder Linse vor. Ursachen können sein eine myopisierende Katarakt (S. 834), ein Keratokonus (S. 823) und die Sphärophakie (S. 832). Diese Art der Myopie tritt nur selten auf.

Besonderheiten in der Untersuchung: Aufgrund des längeren Augapfels ist die Sklerarigidität verringert, wodurch die **Augendruckmessung** mittels Applanationstonometrie (S. 804) zu niedrige Werte ergeben kann. Aufgrund des häufig **schrägen Sehnerveneintritts** (S. 859) ist die Papillenexkavation schwieriger zu beurteilen.

Differenzialdiagnosen: Bei plötzlicher Entwicklung einer Myopie (ohne Trauma) ist immer an einen entgleisten **Diabetes mellitus** zu denken.

Therapie: Die Refraktion wird mittels konkaver **„Minusgläser"** (Zerstreuungslinsen) als Brille oder Kontaktlinsen korrigiert. Dabei erhält der Patient immer das schwächste Glas, mit dem volle Sehschärfe erreicht wird. Bei Überkorrektur muss er vermehrt akkommodieren, was asthenopische Beschwerden (s. u.) auslösen kann. Zu operativen Methoden der Refraktionskorrektur s. S. 866.

14.1.2 Hypermetropie

Synonyme: Hyperopie, Weitsichtigkeit

DEFINITION Der Brennpunkt parallel einfallender Lichtstrahlen liegt hinter der Retina, meist aufgrund eines zu kurzen Bulbus (Achsenhypermetropie).

Ätiologie: Circa 20% der Europäer haben eine **Achsenhypermetropie** > 1 dpt, der Refraktionsfehler übersteigt selten 4–5 dpt. Die Ursache des zu geringen Längenwachstums des Bulbus ist bisher unbekannt. Eine leichte Hyperopie bei Neugeborenen ist sehr häufig und verschwindet meist in den ersten Lebensjahren. Die **Brechungshypermetropie** ist sehr viel seltener, eine Ursache ist die Aphakie (z. B. bei Z. n. Kataraktextraktion ohne Implantation einer Kunstlinse oder bei Linsenluxation), hier liegt der Brechungsfehler bei ca. + 12 dpt.

Klinik und Komplikationen: Junge Menschen können den Refraktionsfehler zwar meist durch verstärkte Akkommodation ausgleichen (**latente Hyperopie**), leiden aber z. T. unter unspezifischen **„asthenopischen" Beschwerden** (Augenrötung, Kopfschmerzen, rasche Ermüdung bei Naharbeit). Durch die Kopplung von Akkommodation und Konvergenz kann ein **Einwärtsschielen** (S. 869) entstehen oder verstärkt werden. Bei kleinen Augen ist die Vorderkammer eher flach und damit das Risiko für ein **akutes Winkelblockglaukom** (S. 843) erhöht.

Diagnostik: Da die latente Hyperopie akkommodativ ausgeglichen wird, ist sie im Sehtest erst nach einer **Akkommodationslähmung** mit Mydriatika quantifizierbar (Sehtests bei Kindern und Jugendlichen immer unter Zykloplegie!). Das typische Fundusbild bei hoher Hyperopie zeigt eine leicht prominente und verwaschene Papille (**Pseudoneuritis hyperopica**) und eine **vermehrte Venenschlängelung** aufgrund der für den Bulbus relativ zu großen Netzhaut.

Therapie: Die Patienten erhalten die stärksten als angenehm empfundenen konvexen „**Plusgläser**" (Sammellinsen) als Brille oder Kontaktlinse. Zu operativen Korrekturmöglichkeiten s. S. 866.

14.1.3 Astigmatismus

Synonyme: Stabsichtigkeit, Brennpunktlosigkeit, Hornhautverkrümmung

Pathogenese: Die **Brechkraft** des Auges ist **nicht in allen Schnittebenen gleich**, wodurch ein Punkt in einer Achse als solcher und in der anderen Achse als Strich wahrgenommen wird. Die Brechkraftunterschiede entstehen meist an der Hornhautvorderfläche (äußerer Astigmatismus) oder an der Linse (innerer Astigmatismus). Die Lage der stärker brechenden Achse wird in Grad (**Tabo-Schema**: 0° = waagrecht, 90° = senkrecht), der Brechkraftunterschied zwischen der am stärksten und der am schwächsten brechenden Achse in Dioptrien angegeben (stehen zueinander senkrecht, also 90°).

Epidemiologie und Formen: Dieser Refraktionsfehler ist **sehr häufig**: Circa 50% der Bevölkerung haben einen Astigmatismus von ca. 0,5 dpt, bei ca. 20% der Bevölkerung ist er korrekturbedürftig (> 1,0 dpt). Grad und Achsenlage können sich im Lauf des Lebens verändern. Die weitaus häufigste Form ist ein primärer, äußerer Astigmatismus, bei dem 2 Achsen unterschiedlicher Brechung nahezu senkrecht aufeinanderstehen (**regulärer Astigmatismus**):

- **Astigmatismus rectus** (nach der Regel): Der vertikale Meridian bricht stärker als der horizontale (90 ± 30°, häufigste Form).
- **Astigmatismus inversus** (gegen die Regel): Der horizontale Meridian bricht stärker als der vertikale (0 ± 30°).
- **Astigmatismus obliquus:** Die stärker brechende Achse liegt schräg (45 ± 14° oder 135 ± 14°).

Beim **irregulären Astigmatismus** ist die Brechkraft komplett unregelmäßig, zu den Ursachen zählen Hornhautverletzungen oder -vernarbungen, ein fortgeschrittener Keratokonus (S. 823), eine Katarakt (S. 832) und ein Lentikonus (S. 832).

Klinik und Diagnostik: Das verzerrte Sehen in Nähe und Ferne wird oftmals kompensiert, **asthenopische Beschwerden** (s. o.) sind jedoch häufig. Eine grobe Abschätzung ist mithilfe der **Placido-Scheibe** (S. 804) möglich. Zur genauen Brechkraftmessung dienen verschiedene **Refraktometer**.

Therapie: Ein **regulärer Astigmatismus** kann mit zylindrischen (torischen) Brillengläsern oder formstabilen Kontaktlinsen korrigiert werden, ggf. in Kombination mit sphärischen Linsen. Weiche torische Kontaktlinsen sind Hartlinsen optisch unterlegen. Auch eine operative Korrektur ist möglich (S. 866). Ein **irregulärer äußerer Astigmatismus** kann nur mit formstabilen Kontaktlinsen korrigiert werden. Reichen diese nicht aus oder werden nicht vertragen (z. B. starker Keratokonus), wird zunächst eine operative Refraktionskorrektur versucht. Ist dies nicht erfolgreich, ist eine Hornhauttransplantation indiziert (S. 829). Bei einem **irregulären inneren Astigmatismus** wird die Linse extrahiert und eine Kunstlinse implantiert (S. 834).

14.1.4 Anisometropie und Aneisokonie

Synonym: Ungleichsichtigkeit

Epidemiologie und Ätiopathogenese: Bei unterschiedlicher Brechkraft der Augen (Anisometropie) entstehen auf den Netzhäuten ungleich große Bilder (Aneisokonie). Bei einem **Refraktionsunterschied > 2–3 dpt** (bei Erwachsenen) kann das Gehirn die Bilder nicht mehr fusionieren. Ein so großer Refraktionsunterschied besteht bei **< 1% der Bevölkerung**. Die Refraktionsanomalie ist meist **angeboren**, genetische Faktoren spielen wahrscheinlich die Hauptrolle.

Klinik: Anisometropien ≥ 1 dpt sphärisch oder zylindrisch sind als ungleiches Bildangebot binokular störend und können im frühen Kindesalter zur **Suppression oder Amblyopie eines Auges** führen und in der Folge zu einer **Schielstellung**. Betroffen ist meist das Auge mit höherer Hyperopie oder einseitiger hoher Myopie. Ausnahme: Bei einem Augenpaar mit einseitiger Emmetropie und Myopie um 3 dpt entsteht keine Amblyopie, da das eine Auge für die Ferne und das Partnerauge für die Nähe verwendet wird.

Therapie: Bei Kindern bis zum frühen Schulalter kann problemlos mit Brillen korrigiert werden, es gibt keine **Verträglichkeitsprobleme**. Bei Erwachsenen ist Vorsicht geboten: Im Plusbereich werden höchstens 2 dpt, im myopen Bereich höchstens 3 dpt und bei Zylindergläsern höchstens 1,5 dpt Differenz vertragen. Bei **Kontaktlinsen** ist die Aneisokonie geringer. Bei Unverträglichkeit von Kontaktlinsen können **operative Maßnahmen** erforderlich sein.

14.2 Korrektur von Refraktionsfehlern

Die Refraktionsbestimmung wird auf S. 805 beschrieben.

14.2.1 Brillengläser und Kontaktlinsen

Brillenrezept: Bei der Verschreibung werden der **sphärische** (Korrektur einer Myopie oder Hypermetropie) und der **zylindrische Anteil** (Korrektur eines Astigmatismus) in Dioptrien angegeben, bei regulärem **Astigmatismus** zudem die Lage der am stärksten oder am schwächsten brechenden Achse angegeben. Beispiel: – 4,0 dpt sph., komb. + 0,5 dpt zyl., 90° oder – 3,5 dpt sph., komb. – 0,5 dpt. zyl., 0° bedeuten dasselbe: Der Patient hat einen Astigmatismus rectus mit einem myopen Refraktionsfehler von – 4,0 dpt in der Vertikal- und von – 3,5 dpt in der Horizontalachse.

Vorteile von Kontaktlinsen:

- **bessere optische Abbildungsqualität** durch direktes Aufliegen auf der Hornhaut und den Wegfall von Verschmutzungen oder Kratzern
- **geringere Beeinflussung der Netzhautbildgröße** ebenfalls durch das direkte Aufliegen (v. a. bei Anisometropie vorteilhaft)
- **kein Beschlagen** bei Regen oder Übergang von der Kälte in warme Räume
- **keine Verzerrungen** durch den (u. U. optisch störenden) Brillenrand
- **optische Korrektur des gesamten Gesichtsfelds**
- **keine „Entstellung" der Augen** durch (starke) Brillengläser

Nachteile von Kontaktlinsen:

- häufig schlechte Verträglichkeit, v. a. bei formstabilen Linsen (Fremdkörpergefühl, erhöhte Ermüdbarkeit, Augenreizung, Fremdkörper können unter die Linse gelangen)
- **Erosio corneae** (S. 828) durch ungeschickte Handhabung
- **Einschränkung der kornealen Sauerstoffversorgung** durch „weiche" Kontaktlinsen und damit Förderung der Vaskularisierung des Limbus corneae
- schwerste **Hornhautinfektionen** bei mangelnder Hygiene
- Reizung der Konjunktiven mit **follikulärer Konjunktivitis**, v. a. bei trockener und/oder staubiger Luft.

Tab. 14.1 zeigt die wesentlichen Unterschiede von harten und weichen Kontaktlinsen.

14.2.2 Operative Refraktionskorrektur

Ausmaß der refraktiven Korrektur: Bei den Laserverfahren ist die Korrekturmöglichkeit durch die **Dicke der Hornhaut** begrenzt, sie sind daher nur bei niedrigen bis mittleren Refraktionsfehlern möglich. Bei hoher Myopie oder Hyperopie kommen die Implantation einer phaken Intraokularlinse oder die Clear-Lense-Extraction infrage (**Tab. 14.2**).

Tab. 14.1 Harte und weiche Kontaktlinsen

	formstabile („harte") Kontaktlinsen	„weiche" Kontaktlinsen
Durchmesser	8–10 mm → Limbus frei	12,5–16 mm → Limbus bedeckt
Verträglichkeit	gewöhnungsbedürftig	besser
Infektionsrisiko	geringer	höher
Sauerstoffversorgung	besser	schlechter
Astigmatismuskorrektur	ja	schlechter

Allgemeine Risiken

MERKE Refraktive Eingriffe erfolgen i. A. am gesunden Organ, daher ist eine besonders intensive Aufklärung über die Risiken und die zu erwartenden Effekte erforderlich!

Postoperativ kann das **Dämmerungs- und Nachtsehen** durch Glanz- und Haloeffekte und reduzierte Kontrastsensitivität **beeinträchtigt** sein. **Über- und Unterkorrekturen** oder auch **Visuseinschränkungen** mit optimaler Brillenkorrektur sind möglich. Wie bei jedem operativen Eingriff besteht ein gewisses **Infektionsrisiko** (v. a. bei Implantation einer Intraokularlinse und Clear-Lens-Extraction). Nach **Eingriffen an der Hornhaut**, insbesondere bei tiefer Ablation, kann die Struktur des Stromas geschädigt sein, wodurch sie sich in seltenen Fällen durch den Intraokulardruck vorwölben kann (**Keratektasie**). Mindestens 250 µm Hornhautstromatiefe sollten daher belassen werden. In den ersten 10 Tagen nach der Operation sind **Schmerzen** und **Fremdkörpergefühle** aufgrund der Verletzung des Hornhautepithels häufig. Während der Regenerationsphase der Hornhaut (ca. 6 Wochen) kann die **Refraktion schwanken** und die **Blendungsempfindlichkeit** erhöht sein (bis zu 15 % der Patienten). Vorübergehend kann postoperativ ein **trockenes Auge** mit entsprechenden Beschwerden auftreten. Bei **PRK**, **LASEK** und **Epi-LASIK** kann sich in den ersten 3–6 Monaten eine subepitheliale Hornhauttrübung (**Haze**) mit erhöhter Blendungsempfindlichkeit sowie selten einer Visusreduktion entwickeln. Diese bildet sich meistens innerhalb von 1 Jahr zurück. Komplikationen der **LASIK** sind Flapverlust, eine Fältelung des Flaps und die diffuse lamelläre Keratitis (S. 827, bis zu 20 % der Patienten).

Operationsprinzipien

Photorefraktive Keratektomie (PRK): Zunächst wird das Hornhautepithel mit einem **Messer** entfernt. Bei Myopie wird dann mit dem Excimer-Laser Stroma im Hornhautzentrum abgetragen und dadurch die Brechkraft verringert. Bei Hyperopie wird durch eine entsprechende Abtragung am Rand der Hornhaut eine stärkere Krümmung mit höherer Brechkraft erreicht. Bei regulärem Astigmatismus wird in der stark brechenden Achse zentral, in der weniger stark brechenden Achse am Rand abgetragen. Das abgetragene Hornhautepithel wird nicht reponiert.

Tab. 14.2 Korrekturmöglichkeiten

	LASIK	LASEK, PRK, Epi-LASIK	astigmatische Keratotomie	phake Intraokularlinse	Clear-Lens-Extraction
Myopie	≤ 8(–10) dpt	≤ 6(–8) dpt	–	10–20 dpt	≥ 15(–28) dpt
Hyperopie	≤ 3(–4) dpt		–	3–8 dpt	≤ 8 dpt
Astigmatismus	≤ 5(–6) dpt		≤ 5 dpt	≤ 2 dpt	≤ 3 dpt

LASEK und Epi-LASIK: Das Hornhautepithel wird mit **Alkohol** (Laser-epitheliale Keratomileusis, LASEK) oder einem **Epi-Keratom** (epitheliale Laser-in-situ-Keratomileusis, Epi-LASIK) abgelöst und zurückgeklappt: Darunter wird entsprechend Hornhautstroma mit dem Excimer-Laser abtragen. Die Epithelschicht wird reponiert und mit einer Kontaktlinse fixiert.

Laserassistierte In-situ-Keratomileusis *(*LASIK*)*: Bei dieser derzeit am häufigsten angewandten Methode wird eine dünne Lamelle (**Hornhautflap**) mit einem **Mikrokeratom** oder einem **Femtosekundenlaser** abgelöst und zurückgeklappt. Dieser Flap ist dicker als bei den anderen Verfahren (100–160 µm Dicke, 8–9,5 mm Durchmesser), die nachfolgende Laserbehandlung erfolgt also tiefer im Hornhautstroma. Anschließend wird der Flap reponiert, aufgrund der fixierenden Kapillarkräfte ist keine Naht notwendig. Der Epitheldefekt verheilt innerhalb von 1–2 Tagen, das Verheilen der gesamten Schnittfläche dauert einige Wochen. Vorteilhaft ist, dass die Refraktionskorrektur sehr schnell die endgültige Stärke erreicht und weniger Schmerzen auftreten.

Astigmatische Keratotomie (AK): Bei diesem Verfahren zur Astigmatismuskorrektur wird der **stärker brechende Median** außerhalb des optischen Zentrums limbusparallel **eingeschnitten** (mit Diamantmesser oder Laser), wodurch er abflacht und die Brechkraft reduziert ist. Die Schnitte müssen 90–95 % der Hornhautdicke umfassen, da die Wirkung sonst zu gering ist. Der Effekt ist u. U. schlecht abschätzbar.

Phake Intraokularlinse (PIOL): Über einen kleinen Schnitt am Limbus wird **zusätzlich** zur körpereigenen Linse eine **künstliche Linse** zur Refraktionskorrektur in die **Vorderkammer** eingesetzt und an der Iris oder im Kammerwinkel fixiert. Die Akkommodationsfähigkeit bleibt erhalten. Die Vorderkammer muss ausreichend tief sein, um ein postoperatives Winkelblockglaukom zu vermeiden! Durch den Flüssigkeitsspalt zwischen Kunst- und Eigenlinse soll eine verfrühte Kataraktentstehung vermieden werden.

Clear-Lens-Extraction (CLE): Die körpereigene Linse wird wie bei der Kataraktextraktion entfernt und eine künstliche **Hinterkammerlinse** implantiert (S. 834). Bei jungen Menschen geht dadurch die Akkommodationsfähigkeit verloren, ein Nachstar (S. 834) entwickelt sich fast regelhaft. Bei Myopie besteht die Gefahr einer Ablatio retinae.

14.3 Akkommodationsstörungen

14.3.1 Presbyopie

Synonym: Alterssichtigkeit

Aufgrund der physiologisch abnehmenden Verformbarkeit der Linse nimmt die Akkommodationsbreite im Lauf des Lebens ab (vgl. S. 800). Auffällig wird dies erst bei Werten < 3 dpt: Die Betroffenen können in ihrem gewohnten Leseabstand nicht mehr lesen („die Arme werden zu kurz"). Das **Durchschnittsalter** für die erste Lesebrille bei Emmetropen und Hyperopen liegt bei **45 Jahren** (ca. + 1,0 dpt), ab dem 70. Lebensjahr ist meist keine Akkommodation mehr möglich (ca. + 3 dpt). Bei mittlerer und hoher **Myopie** wird die abnehmende Akkommodationsbreite **häufig nicht symptomatisch**, da Myope im Leseabstand nicht akkommodieren müssen, sie lesen im Fernpunkt. Bei voller Fernkorrektur werden allerdings auch Myope presbyop und benötigen zum Lesen eine dem Alter entsprechende, abgeschwächte Brille. Beispiel: Ein 60-jähriger Patient benötigt für den Fernvisus eine Korrektur von – 4,5 dpt und für die Nähe – 2 dpt (→ Gleitsichtbrille). Die Presbyopie wird durch konvexe **Plusgläser** (Sammellinsen) als Lesebrille bei Emmetropen bzw. Gleitsichtgläser oder -kontaktlinsen (Fernteil im oberen und Nahteil im unteren Bereich) bei vorbestehendem Refraktionsfehler ausgeglichen.

MERKE Der Ausdruck **„Altersweitsichtigkeit"** ist nicht korrekt: Das Problem betrifft ausschließlich den Nah- und nicht den Fernvisus! Refraktionsfehler beim Fernvisus werden nicht beeinflusst: Eine Myopie und eine Presbyopie gleichen sich nicht aus (ein zu langer Bulbus verkürzt sich nicht durch ein Starrerwerden der Linse)!

14.3.2 Akkommodationsspasmus

Synonyme: Akkommodations- oder Ziliarmuskelkrampf

Die seltene Störung entsteht häufig funktionell/**psychogen** (v. a. bei jungen Mädchen) durch eine Übererregbarkeit des Akkommodationszentrums, häufig kombiniert mit wechselseitigem Einwärtsschielen. Weitere Ursachen sind eine Glaukomtherapie mit Parasympathomimetika (S. 840, v. a. bei jungen Patienten; heute selten!), Reizungen des Okulomotoriuskerngebiets bei erhöhtem Hirndruck oder zerebralen Erkrankungen und Affektionen des Ziliarmuskels bei Contusio bulbi. Typisch sind ein tiefer **Augenschmerz** und ein **Unscharfsehen in der Ferne** durch die übermäßige Akkommodation („Pseudomyopie"). Bei psychogenen Spasmen wird über die **Harmlosigkeit** der Erkrankung aufgeklärt (evtl. Psychotherapie). Bei sekundären Formen wird nach Möglichkeit die Ursache behoben.

14.3.3 Akkommodationslähmung

Die Betroffenen sehen in der Nähe verschwommen (**Pseudopresbyopie**). Zu den Ursachen dieser seltenen Störung zählen Nebenwirkungen von **Parasympatholytika** und **trizyklischen Antidepressiva**, eine **Okulomotoriusparese**, **Läsionen des Ganglion ciliare**, (traumatische) **Schädigungen des Ziliarmuskels**, zentrale Schädigungen des **Akkommodationszentrums** (z. B. Syphilis, Diabetes mellitus, chronischer Alkoholabusus, Tumoren, Blei- und Ergotaminintoxikation), eine **sympathische Ophthalmie** (S. 837), ein nahrungsmittelbedingter **Botulismus** (häufiges Erstsymptom: im Verlauf zusätzlich Mydriasis sowie Schluck-

und Augenmuskelparesen mit Doppelbildern), ein Z. n. **Diphtherie** (postdiphtherische Akkommodationslähmung: ca. 4 Wochen nach Infektion, evtl. zusätzlich Gaumensegelparese und Bewegungsstörungen der Beine) und eine **Enzephalitis. Therapie** der Wahl ist die **Beseitigung des Auslösers.**

15 Bulbusmotilität und Schielen

15.1 Grundlagen

Unterscheidung nach der Ursache:

- **primäres Schielen:** Weitere ophthalmologische Erkrankungen sind nicht bekannt.
- **sekundäres Schielen:** Das Schielen ist die Folge einer Augenerkrankung.

Ausprägung des Schielens: Zur Unterscheidung im Abdecktest s. S. 806.

- **manifestes Schielen** (Heterotropie): Das Schielen besteht immer, eine Fusion ist nicht möglich.
- **latentes Schielen** (Heterophorie): Eine Fusion ist möglich. Nur wenn diese aufgehoben ist, geht ein Auge in Schielstellung.

Schielrichtungen: Die Begriffe bei Heterophorie sind analog (z. B. Exophorie).

- **Strabismus divergens** (Außenschielen, Exotropie): offener Schielwinkel, im Abdecktest Einstellbewegung nach innen
- **Strabismus convergens** (Innenschielen, Esotropie): spitzer Schielwinkel, im Abdecktest Einstellbewegung nach außen
- **Vertikalotropie** (Höhenschielen):
  - **Hypertropie:** Das rechte Auge steht höher als das linke.
  - **Hypotropie:** Das linke Auge steht höher als das rechte.

15.2 Amblyopie

Synonym: Schwachsichtigkeit

DEFINITION Sehschwäche eines Auges ohne Organschaden oder mit einem Schaden, der nicht den Grad der Visusminderung erklären kann. Die Korrektur von Refraktionsfehlern bessert das Sehvermögen nicht.

Stimulusdeprivations-Amblyopie: Deprivation bedeutet die Beraubung bzw. das Fehlen der physiologischen Sinnesreize, die als Stimulus für die Entwicklung des optischen Systems erforderlich sind. Sie kann zu **irreversiblen Organschäden** führen (Zellatrophien im Corpus geniculatum laterale, Funktionsausfälle in der Area 17). Wichtige **Ursachen** sind u. a. eine kongenitale Katarakt, eine hochgradige Ptose, eine Membrana pupillaris persistens und Augenverbände. Das hochsensitive Lebensalter ist das **1.–3. Lebensjahr**, danach nimmt die Empfindlichkeit bis zum 10. Lebensjahr ab. Bei den Kindern besteht immer eine **Schielstellung**, das betroffene Auge kann nicht fixieren. Die **Prognose** ist **schlecht**.

Amblyopia ex Anisometropia: Bei dieser **milden Form der Deprivation** behindert die unscharfe Abbildung in einem Auge die physiologische Entwicklung und führt als Störfaktor zusätzlich zur Suppression dieses Auges. Meist beträgt die Refraktionsdifferenz ≥ 3 dpt. Die Betroffenen zeigen **keine Schielstellung**, die Fixation des amblyopen Auges ist unstet zentral, eine periphere Fusion ist möglich. Die **Prognose** im Kindesalter ist **gut**, auch bei Erwachsenen ist noch eine teilweise Erholung möglich.

Schielamblyopie: Eine Amblyopie tritt nur bei **einseitigem, vorwiegend konvergentem Schielen** auf und ist fast immer mit einer **Anisometropie** > 2 dpt verbunden. Die Schielstellung als solche bewirkt eine aktive zerebrale Suppression der zur Makula des fixierenden Auges abbildungsgleichen Netzhautstelle des schielenden Auges, um Doppelbilder zu vermeiden. Klinisch zeigen die Kinder meist eine **exzentrische Fixation** des schielenden Auges bei monokularer Prüfung (nach dem Fixationsort: parafoveolar, paramakular, peripher nasal oder temporal). Der Visus ist infolge der Suppression schlechter als es dem Auflösungsvermögen der fixierenden Netzhautstelle entsprechen würde. Objekte werden nicht genau lokalisiert (**Danebenzeigen**). Binokular besteht eine Exklusion des schielenden Auges, nur bei Mikrostrabismus ist eine geringe Fusion möglich. Die **Prognose** ist abhängig vom Schweregrad, dem Lebensalter des Kindes und der Kooperation der Eltern: Bis zum Ende des 3. Lebensjahres sind 98 % der Kinder heilbar, im Schulalter nur noch 40 % (bei Mikrostrabismus bis zu 60 %).

Meridionale Amblyopie: Bleibt ein **hochgradiger Astigmatismus** bei Kindern unkorrigiert und wird z. B. erst bei Schuleintritt eine Brille verordnet, stellt sich die normale Sehschärfe nicht sofort ein, sondern wird erst nach einigen Monaten Brillentragen erreicht.

MERKE Je jünger das Kind ist, umso kürzer ist der Zeitraum, in dem sich eine Amblyopie entwickelt: Im 1. Lebensjahr können sogar Stunden ausreichen!

Therapie: Das „bessere" Auge wird immer wieder für einen bestimmten Zeitraum mit einem Pflaster zugeklebt und damit das „schlechtere" Auge gezwungen, die Fixation zu erlernen (**Pflasterokklusion**). Zur Nachbehandlung, wenn bereits eine zentrale Fixation und der volle Visus erreicht ist, ist auch eine **Brillenokklusion** möglich: Das bessere Auge wird mit einer undurchsichtigen Folie auf dem Brillenglas „ausgeschaltet".

MERKE Das Alter des Kindes entspricht ca. der Anzahl der Tage, an denen das bessere Auge abgeklebt werden darf, ohne dass es selbst amblyop wird.

15.3 Begleitschielen

Synonym: Strabismus concomitans

DEFINITION Der Schielwinkel ist in allen Blickrichtungen gleich groß.

Differenzialdiagnosen:

- **scheinbares Schielen** (Pseudostrabismus convergens): Bei Säuglingen und Kleinkindern ist aufgrund des breiteren Nasenrückens oder bei Epikanthus medialis temporal mehr Skleraweiß zu sehen als nasal. Dadurch kann der Eindruck entstehen, dass das Kind schielt. Zur Abklärung dienen die Überprüfung der Symmetrie der Hornhautreflexe, der Abdeck- (S. 806) und der Brückner-Test (S. 806).
- **inkonkomitantes Schielen** (Lähmungsschielen, s. Neurologie S. 937): Der Schielwinkel ist am größten in der Hauptzugrichtung des gelähmten Muskels (vgl. **Tab. 1.1**) und nimmt bei Fixation mit dem kranken Auge zu (sekundärer Schielwinkel). Typisch ist eine kompensatorische Kopfhaltung: Der Kopf wird so gehalten, dass möglichst wenig Doppelbilder entstehen.
- **sekundäres Begleitschielen:**
  - Netzhauterkrankungen: z. B. Morbus Coats (S. 851), Retinoblastom (S. 858), Frühgeborenenretinopathie (S. 851), Amotio retinae (S. 852), zentrale Narben nach konnataler Toxoplasmose (S. 837)
  - Erkrankungen der brechenden Medien: z. B. PHPV (S. 845), kongenitale Katarakt (S. 833), Hornhauttrübungen
  - Abdeckung des Auges durch das Lid, z. B. bei Ptosis
  - Hypermetropie: Einwärtsschielen durch permanente Akkommodation (S. 864)
  - Anisometropie (S. 865): Unmöglichkeit der Fusion aufgrund zu starker Unterschiede der Bildgröße.

15.3.1 Einwärtsschielen

Synonym: Strabismus convergens (**Abb. 15.1**)



Abb. 15.1 Strabismus convergens dexter. [aus: Sitzmann, F., Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2002]

Frühkindliches Schielsyndrom

Synonym: kongenitale Esotropie

DEFINITION Das Schielen beginnt vor dem 6. Lebensmonat und ist nicht durch Refraktionsfehler oder sonstige Augenerkrankungen ausgelöst.

Das frühkindliche Schielsyndrom ist die weitaus **häufigste Schielform**. Als Ursache wird ein **zentraler Entwicklungsdefekt** des Binokularsehens angenommen. Typisch ist ein Strabismus convergens (meist alternans) mit latentem Nystagmus. Das **A-** bzw. **V-Symptom** (Alphabetsymptome) ist häufig: Bei Blick nach oben bzw. unten nimmt der Schielwinkel zu. Auch ein **dissoziiertes Höhenschielen** kann auftreten: Das nichtfixierende Auge wandert nach oben. Anfangs besteht sehr häufig eine „Kreuzfixation": Beide Augen sind in Konvergenzstellung und werden abwechselnd benutzt (keine Amblyopiegefahr). Bei monolateralem Schielen wird ein Auge meist supprimiert, während der hochplastischen Phase des visuellen Systems (1.–3. Lebensjahr) kann daher eine Amblyopie entstehen. Aus diesem Grund sind laufende Kontrollen wichtig, ob das Schielen alternierend oder monolateral ist! Das räumliche Sehen ist meist nicht entwickelt, bestimmte Berufe (z. B. Pilot) können daher später nicht ausgeübt werden. Bei längerem Bestehen kann sich eine **anomale retinale Korrespondenz** entwickeln: Eine extrafoveale Fixationsstelle statt der Fovea korrespondiert mit der Fovea des anderen Auges. Entscheidend ist die **Amblyopieprophylaxe** bzw. -therapie und ggf. die optimale **Korrektur von Refraktionsfehlern**. Die Kinder werden meist im Vorschulalter **operiert** mit dem Ziel eines kleinen konvergenten Restschielwinkels. Nach Möglichkeit werden der Agonist und der Antagonist angepasst (Rückverlagerung des Ansatzes des M. rectus medialis und Verkürzung des M. rectus lateralis). Eine **komplette Heilung** ist **nicht möglich**, gewisse Binokularfunktionen können jedoch erlernt werden.

Normosensorisches Spätschielen

DEFINITION Schielbeginn nach Abschluss der Entwicklung des Binokularsehens (frühestens nach dem 2., meist nach dem 3. Lebensjahr).

Von dieser Schielform sind ca. 5 % aller schielenden Kinder betroffen. Die Ursache ist unbekannt, möglicherweise spielen **genetische Faktoren** eine Rolle. Das Schielen entwickelt sich relativ **plötzlich**. Aufgrund des schon vorhandenen Binokularsehens haben die Kinder **Doppelbilder**, die sie aber häufig nicht angeben. Auffällig kann ein **Zukneifen eines Auges** sein. Das Gehirn supprimiert das schielende Auge jedoch schnell und eine **Amblyopie** kann sich entwickeln. Nach Ausschluss organischer Ursachen sollten die Kinder möglichst zügig, innerhalb eines halben Jahres, **operiert** werden, da die Doppelbilder sonst persistieren können. Ist dies nicht möglich, kann man mit

Prismenausgleich Zeit gewinnen. Bis dahin ist eine konsequente **Amblyopieprophylaxe** notwendig.

Mikrostrabismus

DEFINITION Einseitiges Schielen mit einem Winkel < 5° und anomaler retinaler Korrespondenz.

Betroffen sind ca. 15 % aller schielenden Kinder. Da der Schielwinkel sehr klein ist, wird das Schielen häufig **erst spät diagnostiziert**, typischerweise bei Schuleintritt. Die Binokularfunktionen sind zwar oft teilweise erhalten, aufgrund des lange unbehandelten Verlaufs hat sich jedoch meist eine schwer behandelbare **Amblyopie** entwickelt. Im Zentrum stehen die **Amblyopiebehandlung** und die **optimale Korrektur von Refraktionsfehlern**. Eine Operation ist nur bei einem Schielwinkelanstieg durch die Okklusionsbehandlung notwendig.

Akkommodatives Schielen

Rein akkommodatives Schielen: Es tritt bei höherer Hypermetropie plötzlich auf, wenn die Kinder beginnen, Bilderbücher anzuschauen. Eine vollständige Korrektur der **Hyperopie** stellt den Parallelstand der Augen und das vorhandene Binokularsehen wieder her. Eine Operation ist nicht indiziert.

Akkommodatives Schielen bei Hypoakkommodation: Nach der Vollkorrektur einer Hyperopie ist der Parallelstand bei Fernfixation zwar erreicht, im **Nahbereich** kann die Konvergenzstellung jedoch persistieren. Mit Bifokalgläsern (Addition + 3,0 dpt im Nahbereich) kann dieses Schielen völlig behoben werden. Auch hier ist keine Operation indiziert.

15.3.2 Auswärtsschielen

Synonyme: Strabismus divergens, Exotropie

Primärer Strabismus divergens: Ein primäres Auswärtsschielen ist in Europa sehr viel seltener als Innenschiel-Syndrome, in **Asien** jedoch **relativ häufig**. Betroffene entwickeln seltener eine Amblyopie als bei Esotropie.

Strabismus divergens intermittens: Bei dieser häufigeren Schielform schielen die Augen nur manchmal. Beim Schielen wird das Bild eines Auges unterdrückt oder die wenig überschneidenden Bilder beider Augen zusammengefügt, sodass ein **„Panoramaeffekt"** entsteht, also ein breiteres Gesichtsfeld. Bei Parallelstellung der Augen ist Binokularsehen und sogar Stereosehen möglich.

Konsekutiver Strabismus divergens: Durch die **Überkorrektur eines Innenschielens** kann sich direkt postoperativ, aber auch noch nach Jahren ein Außenschielen entwickeln.

15.4 Latentes Schielen

DEFINITION
- **Heterophorie:** Bei Fixation beider Augen stehen die Sehachsen parallel, bei Aufhebung der Fusion weicht ein Auge ab.
- **Normophorie:** Heterophorie ohne Beschwerden
- **Orthophorie:** Die Sehachsen stehen auch ohne Fusion parallel.

Bei ca. 70 % der Bevölkerung stehen die **Sehachsen bei aufgehobener Fusion nicht komplett parallel.** Eine Exophorie ist häufiger als eine Esophorie. **Doppelbilder** entstehen nur bei Dekompensation in manifestes Schielen, typischerweise bei Übermüdung oder unter Alkoholeinfluss („Doppeltsehen" bei Betrunkenen). Insbesondere bei nicht optimal korrigierter Refraktion sind uncharakteristische **„asthenopische Beschwerden"** möglich (Kopfweh, schnellere Ermüdbarkeit). Zur Abklärung solcher Beschwerden wird **ein Auge für einige Tage okkludiert**. Bessern sich die Beschwerden dadurch deutlich, sind sie durch eine Heterophorie bedingt. Die **optimale Korrektur** auch geringer **Refraktionsfehler** bessert die Beschwerden meistens. Evtl. können Prismengläser helfen. In seltenen Fällen ist eine Operation indiziert.

15.5 Lähmungsschielen und Nystagmus

Die neurogenen und myogenen Augenmuskellähmungen (chronisch-progrediente externe Ophthalmoplegie, Myasthenia gravis), die supranukleären Augenbewegungsstörungen und der Nystagmus werden in der Neurologie beschrieben.

15.5.1 Retraktions-Syndrom

Synonym: Duane-Syndrom

Circa 1 % aller schielenden Kinder sind betroffen. Aufgrund einer **intrauterinen**, einseitigen **Schädigung des N.-abducens-Kerngebiets** innerviert der N. oculomotorius auch den M. rectus lateralis mit Fasern, die eigentlich zum M. rectus medialis gehen sollten. Das **Binokularsehen** ist **meist erhalten**, beim Blick geradeaus ist die Augenstellung normal. Beim Versuch von Seitbewegungen kann das Auge nach oben oder unten „wegrutschen". Häufig zeigen die Patienten eine ausgleichende Kopfzwangshaltung. Bei der häufigsten Form ist die Adduktion möglich, da aber der M. rectus medialis und der M. rectus lateralis gleichzeitig ziehen, wird das Auge in die Orbita zurückgezogen (Retraktion) und die Lidspalte verengt. Die Abduktion ist nicht möglich, das Auge bleibt in Mittelstellung. Eine Amblyopie kommt praktisch nicht vor, weil Binokularsehen besteht. Eine **Operation** ist **nur bei störender Kopfzwangshaltung** indiziert, die Motilitätsstörung selbst wird nicht operiert.

16 Unfallophthalmologie

16.1 Physikalische und chemische Verletzungen

16.1.1 Verätzungen und Verbrennungen

Säureverletzungen (z B. Schwefelsäure aus Autobatterien oder Essigsäure in Putzmitteln) bewirken eine sofortige oberflächliche Gewebekoagulation (**Koagulationsnekrose**) und dringen daher meist nicht in die Tiefe ein. Konzentrierte Schwefelsäure, Fluss- und Salpetersäure können auch in hinteren Augenabschnitten Schäden auslösen.

Laugenverletzungen (häufig gelöschter oder ungelöschter Kalk, Abflussreiniger, Putzmittel) bewirken eine Hydrolyse der Strukturproteine mit Zelllyse (**Kolliquationsnekrose**). Durch die Zerstörung der Hornhautstromazellen können Laugen leicht bis zum Kammerwasser vordringen und dieses alkalisieren. Folgen sind eine Cataracta traumatica (S. 833), eine anteriore Uveitis und evtl. ein Sekundärglaukom.

Verbrennungen z. B. durch Stichflammen, heiße Dämpfe und Fett- oder Metallspritzer führen zu einer **thermischen Koagulation** von Kornea, Konjunktiven und Lidern mit einer sofortigen Hornhauteintrübung und mehr oder weniger tiefen Nekrosen.

Klinik und Diagnostik: Typisch sind **Epiphora**, **Blepharospasmus**, **Photophobie**, mehr oder weniger starke **Schmerzen** und **gerötete Augen**. Bei Hornhautbeteiligung ist der Visus reduziert. An der **Kornea** können sich Trübungen und Erosionen zeigen. Ist die Bowman-Membran intakt, bleibt keine Hornhautnarbe zurück. Eine vollständige Regeneration der Kornea ist nur bei intaktem Limbus corneae möglich. Die **Konjunktiven** sind chemotisch. Sind sie nur leicht betroffen, klagt der Patient über starke Schmerzen, die Untersuchung zeigt eine reaktive Hyperämie. Bei starken Verätzungen sind weiße, ischämische Areale zu sehen, die Schmerzen sind geringer. Die gravierendste Form ist das **„gekochte Fischauge"** mit kalkweißer, intransparenter Hornhaut und komplett ischämischen Konjunktiven. Als Folge der Verätzung oder Verbrennung können sich eine **Endophthalmitis**, ein **Ulcus corneae** mit Perforation oder reaktiver Vaskularisierung (Pannus corneae), eine **Uveitis anterior** mit Sekundärglaukom, ein **Symblepharon**, ein **En- oder Ektropium**, ein **Lagophthalmus**, eine **Katarakt** oder auch eine **Phthisis bulbi** entwickeln.

> **MERKE** Bei Säureverletzungen und Verbrennungen ist der Visus sofort reduziert, bei Laugenverletzungen erst nach Tagen. Eine **starke Rötung** des Auges und **deutliche Schmerzen** sind **prognostisch günstig.**

Therapie von Verätzungen: Als Erstmaßnahme muss das Auge – wenn nötig gewaltsam – offen gehalten und mit einer neutralen Flüssigkeit (am besten Wasser) **gespült** werden. Zur Weiterversorgung ist meist eine **Lokalanästhesie** notwendig (Blepharospasmus!), u. U. auch eine systemische Schmerztherapie. Die Lider werden ektropioniert, um ggf. **Partikel** zu **entfernen.** Das Auge wird großzügig mit Pufferlösung (z. B. Ringer-Laktat) **gespült.** Zur Vermeidung von Synechien wird die **Pupille** mit Mydriatika **ruhiggestellt.** Eine lokale Breitbandantibiose dient zur **Infektionsprophylaxe**, **Vitamin-C-Augentropfen** (evtl. zusätzlich oral) sollen freie Radikale neutralisieren. Zusätzlich werden teilweise lokale oder systemische **Glukokortikoide** und/oder systemische **NSAR** empfohlen. Bei starker Chemosis kann die Bindehaut eingeschnitten werden, um das Ödem abzulassen (**Peritomie**). Ggf. müssen ein **Sekundärglaukom** (S. 840) oder eine **Endophthalmitis** (S. 847) behandelt werden. Die **Lider** werden mit sterilen, feuchten Kompressen abgedeckt, mit einem Glasspatel werden ggf. täglich Synechien gelöst. Das **Hornhautepithel** kann mit weichen Kontaktlinsen und Tränenersatzmittel geschützt werden. Bei einem **Ulcus corneae mit drohender Perforation** ist eine Binde- oder Schleimhautdeckung oder eine tektonische Keratoplastik (S. 829) indiziert. Bei persistierender Hornhauttrübung sollte frühestens nach 12–18 Monaten eine **Keratoplastik** (S. 829) durchgeführt werden. Allerdings ist die Abstoßungsrate auch bei HLA-Typisierung hoch.

> **MERKE** Milch ist ungeeignet zur Spülung, da sie die Tiefenwirkung der Verätzung erhöht.

Therapie von Verbrennungen: Unter Lokalanästhesie werden die **nekrotischen Areale abgetragen** und mit einer antibiotischen Salbe zur **Infektionsprophylaxe** versorgt. Das Auge wird mit kühlenden, aseptischen Kompressen verbunden.

Prognose: Bei **Verätzungen** mit konjunktivaler Hyperämie und bei rein oberflächlichen Verletzungen von Kornea und Konjunktiven ist die Prognose günstig, bei Hornhauttrübungen und großen ischämischen Zonen der Konjunktiven eher ungünstig. Etwa die Hälfte aller Patienten mit schweren Verätzungen erblindet. Die Prognose bei **Verbrennungen** ist besser, da meist nur oberflächliche Schäden entstehen. Ein Symblepharon bei Bindehautbeteiligung ist möglich.

16.1.2 Strahlenschäden und Verblitzung

Die Folgen ionisierender Strahlung für das Auge werden auf S. 833 besprochen, die Keratitis photoelectrica auf S. 828.

16.2 Mechanische Verletzungen

16.2.1 Contusio bulbi

Synonym: stumpfes Bulbustrauma

MERKE Die Diagnosestellung ist aus forensischen Gründen wichtig, da eine Contusio bulbi auch bei nur geringer Symptomatik eine schwere Verletzung ist.

Typische Ursachen sind der Aufprall z. B. eines Tennis- oder Squashballs, eines Steins oder eines Sektkorkens auf dem Auge, ein Faustschlag oder ein Sturz auf das Auge.

Mögliche Akutfolgen:

- Hyposphagma (subkonjunktivale Einblutung)
- Erosio corneae (S. 55)
- Trübung des Hornhautstromas
- Iridodialyse (Abriss der Iriswurzel), Iridoplegie und traumatische Aniridie (S. 840)
- Riss des M. sphincter pupillae (S. 840)
- Zyklodialyse (S. 840)
- Subluxatio lentis (S. 832)
- traumatische Glaskörperabhebung (S. 847)
- Glaskörperblutung (S. 846)
- Aderhautruptur (S. 840)
- Oradialyse (Abriss der Ora serrata, S. 858)
- Berlin-Netzhaut-Ödem (S. 858)
- Chorioretinopathia traumatica (S. 840)
- Avulsio nervi optici (Abriss des Sehnerven, S. 861)
- Orbitabodenfraktur (S. 872)
- Retrobulbärhämatom (S. 861)
- Bulbusruptur (immer oben am Limbus)
- Avulsio bulbi (Luxation des Bulbus aus der Orbita mit Erblindung)

Ein typisches Symptom ist **Hyphäma** (Blut in der Vorderkammer). Insbesondere im Liegen klagen die Patienten über verschwommenes Sehen, in aufrechter Haltung sinkt das Blut nach unten und die Sicht wird besser. Vorderkammerblutungen werden i. A. spontan resorbiert.

Spätfolgen können ein Sekundärglaukom (S. 844) durch Aufweitung des Kammerwinkels (Kammerwinkelrezessus), eine epiretinale Gliose (S. 848), eine Amotio retinae (S. 852) oder eine Kontusionskatarakt (S. 833) sein.

16.2.2 Oberflächliche Verletzungen

Verletzungen der Hornhaut werden auf S. 828 besprochen.

16.2.3 Perforierende Verletzungen

Ätiologie: Die Verletzung erfolgt meist durch **spitze Gegenstände**, die die Horn- oder Bindehaut und die Sklera durchdringen. Kleine Verletzungen können sich spontan wieder verschließen, trotzdem kann ein Fremdkörper (z. B. Metallspan) intraokulär zurückbleiben.

Diagnostik: Bei einer persistierenden Verbindung nach außen ist die Vorderkammer flach oder aufgehoben, der **Augendruck** ist **niedrig**. Weitere Befunde können eine **Pupillenverziehung**, eine **Linsenquellung** bzw. **Perforationskatarakt** (S. 833) sowie eine **Vorderkammer**- oder **Glaskörperblutung** sein. Entscheidend ist die **Suche nach intraokulären Fremdkörpern** mittels Funduskopie in Mydriasis, Röntgen in 2 Ebenen, CT und Sonografie.

MERKE Bei Verdacht auf einen metallischen Fremdkörper ist eine MRT kontraindiziert!

Komplikationen:

- Durch den niedrigen Augendruck kann die Iris mit dem Kammerwinkel verkleben (Goniosynechie), was einen sekundärer **Winkelblock** (S. 844) auslöst. Retinale Verletzungen können zu einer **Amotio retinae** (S. 852) führen.
- **Eisenfremdkörper** können auch noch nach Jahren eine **Siderosis bulbi** auslösen. Die Photorezeptoren werden geschädigt, der Visus nimmt ab (Fundusbild ähnlich wie bei Retinopathia pigmentosa, S. 856). Weitere Symptome sind eine Heterochromie mit Dunklerfärbung der Iris des betroffenen Auges, korneale Eisenablagerungen, Neovaskularisationen und Trübungen, eine Katarakt und Irissynechien evtl. mit Sekundärglaukom. Der Eisenfremdkörper wird entfernt und Deferoxamin als Augentropfen (Hornhautfremdkörper) oder subkonjunktival (intraokulärer Fremdkörper) appliziert.
- **Kupferfremdkörper** können innerhalb weniger Stunden eine heftige Entzündungsreaktion mit Hypopyon und Uveitis auslösen, **organische Fremdkörper** (v. a. aus Holz) eine foudroyante Endophthalmitis.
- Schädigungen der Linsenkapsel führen zu einer **Perforationskatarakt** (S. 833).
- Spätfolge: **sympathische Ophthalmie** (S. 837).

Therapie: Im Rahmen der Erstversorgung sollte schon bei Verdacht ein **steriler Augenverband** angelegt und der Patient in die nächste Augenklinik transferiert werden. **Fremdkörper** müssen **entfernt** werden, ggf. per Vitrektomie (S. 848). Unter **breiter systemischer Antibiose** wird der **Bulbus genäht**, um den Augendruck zu normalisieren.

16.2.4 Blow-out-Fraktur

DEFINITION Fraktur des Orbitatrichters.

Die Ursachen entsprechen prinzipiell denen der Contusio bulbi, häufige Verletzungssituationen sind ein **Faustschlag** oder **Ballsportarten**. Prinzipiell können alle Folgen einer Contusio bulbi eintreten.

- Die Knochenwand ist am **Orbitaboden** über dem Sinus maxillaris am dünnsten, Frakturen sind hier also sehr häufig und führen zu einer Einklemmung von Orbitafett und des M. rectus inferior in die Kieferhöhle. Radiologisch zeigt sich dies als „**hängender Tropfen**" in

der Kieferhöhle. Durch die Einklemmung des M. rectus inferior entstehen **Doppelbilder**, v. a. beim Blick nach oben. Der N. infraorbitalis kann geschädigt werden, was zu **Hypästhesien der Gesichtshaut** (Unterlid, Wange, Oberlippe) führt.

- Bei einer Fraktur der medialen Siebbeinwand kann Luft unter die Lider eindringen (**Luftemphysem**). Bei der Palpation ist ein typisches Knistern zu spüren. Um keine weitere Luft unter die Lider zu pressen, dürfen sich die Patienten nicht schnäuzen.
- Bei großen Knochendefekten sinkt der Augapfel zurück, es resultieren ein **Enophthalmus** und eine Verengung der Lidspalte.

RADIO

Mithilfe von **Röntgen** und **CT** wird das Ausmaß der Schädigung beurteilt. Bei Rhinorrhö ist unbedingt eine Liquorfistel auszuschließen!

Das Auge muss gründlich auf die bei der Contusio bulbi beschriebenen weiteren Verletzungen (s. o.) untersucht werden. Wichtig sind eine **Tetanusprophylaxe**, eine **antibiotische Abschirmung** sowie die Therapie der übrigen okulären Verletzungen. Eine **operative Reposition des Orbitabodens** ist fast immer notwendig.

B 22 Neurologie



1 Propädeutik: Das Basisvokabular

1.1 Überblick

Das Nervensystem wird unterteilt in das zentrale und das periphere Nervensystem. Mit zentralem Nervensystem (ZNS) meint man das Gehirn und das Rückenmark, zum peripheren Nervensystem werden die Hirnnervenkerne, Vorderhornganglienzellen, Nervenwurzeln, Plexus und die peripheren Nerven gezählt. Ein Zusatzgebiet umfasst die Muskelerkrankungen.

Es bietet sich für die meisten klinischen Erscheinungsbilder an, die Syndrome nach ihrer motorischen und ihrer sensiblen Komponente zu unterscheiden.

1.2 Motorik

- **zentrale Parese:** spastische Parese, Reflexe gesteigert
- **periphere Parese:** schlaffe Parese, Reflexe vermindert
- **Hemiparese:** Halbseitenlähmung
- **Tetraparese:** Parese aller Extremitäten unter Aussparung des Kopfes
- **Paraparese:** Parese unterhalb eines Niveaus unter Aussparung des Kopfes, z. B. beider Beine
- **radikulärer/segmentaler Ausfall**: befallen sind immer mehrere Muskeln (davon jedoch keiner vollständig), für die Diagnostik ist die Kenntnis der **Kennmuskeln** wichtig (**Tab. 8.1**)
- **peripher neurogener Ausfall**: typischer Ausfall der von einem Nerv versorgten Muskeln.

1.3 Sensibilität

- **Dermatom:** Von einem Rückenmarkssegment versorgtes sensibles Hautareal (**Abb. 1.1**). Als Anhaltspunkte für die Dermatome gelten die Mamillen (Dermatom Th_4) und der Nabel (Dermatom Th_{10}). Durch die überlappende Dermatomversorgung kommt es erst bei Schädigung mehrerer benachbarter Rückenmarkssegmente zu einem nachweisbaren Sensibilitätsausfall.
- **Hemihypästhesie**: halbseitige Sensibilitätsstörungen (komplett bei zentralem Ausfall, z. B. Schlaganfall im

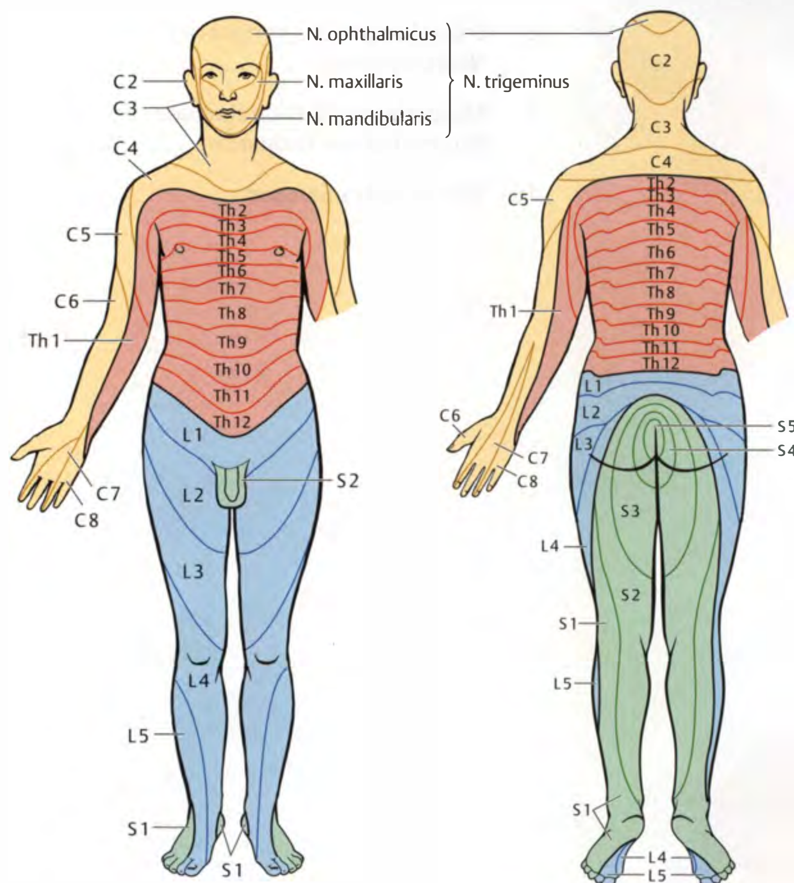


Abb. 1.1 Segmentale Innervation der Haut (nach Hansen-Schliack). a Ansicht von vorn. **b** Ansicht von hinten. [aus Bähr, Frotscher, Neurologisch-topische Diagnostik, Thieme, 2009]

Mediagebiet, inkomplett bei Rückenmarksläsionen, z. B. Brown-Séquard-Syndrom S.886)

- **sensibles Niveau bei Rückenmarksläsionen:** Ausfall der Sensibilität unterhalb der Läsion
- **radikulärer/segmentaler Ausfall:** Sensibilitätsausfall im jeweiligen Dermatom
- **peripher neurogener Ausfall:** Ausfall des autonomen Versorgungsgebiets eines Nervs (**Abb. 1.2**)
- **polyneuropathisches Ausfallmuster:** Ausfall größer werdender Gebiete (häufig symmetrisch und von distal aufsteigend, seltener proximal betont und asymmetrisch), die nicht einzelnen Nerven, Wurzeln, Segmenten oder Rindengebieten zugeordnet werden können; je nach Ätiologie können unterschiedliche klinische Bilder vorliegen.

MERKE Die Überlappung ist für das Berührungsempfinden stärker ausgeprägt als für das Schmerz- und Temperaturempfinden. Zur Abgrenzung peripherer Nervenläsionen gegenüber Wurzelschädigungen sollte also die Algesie (Schmerzempfinden) geprüft werden!

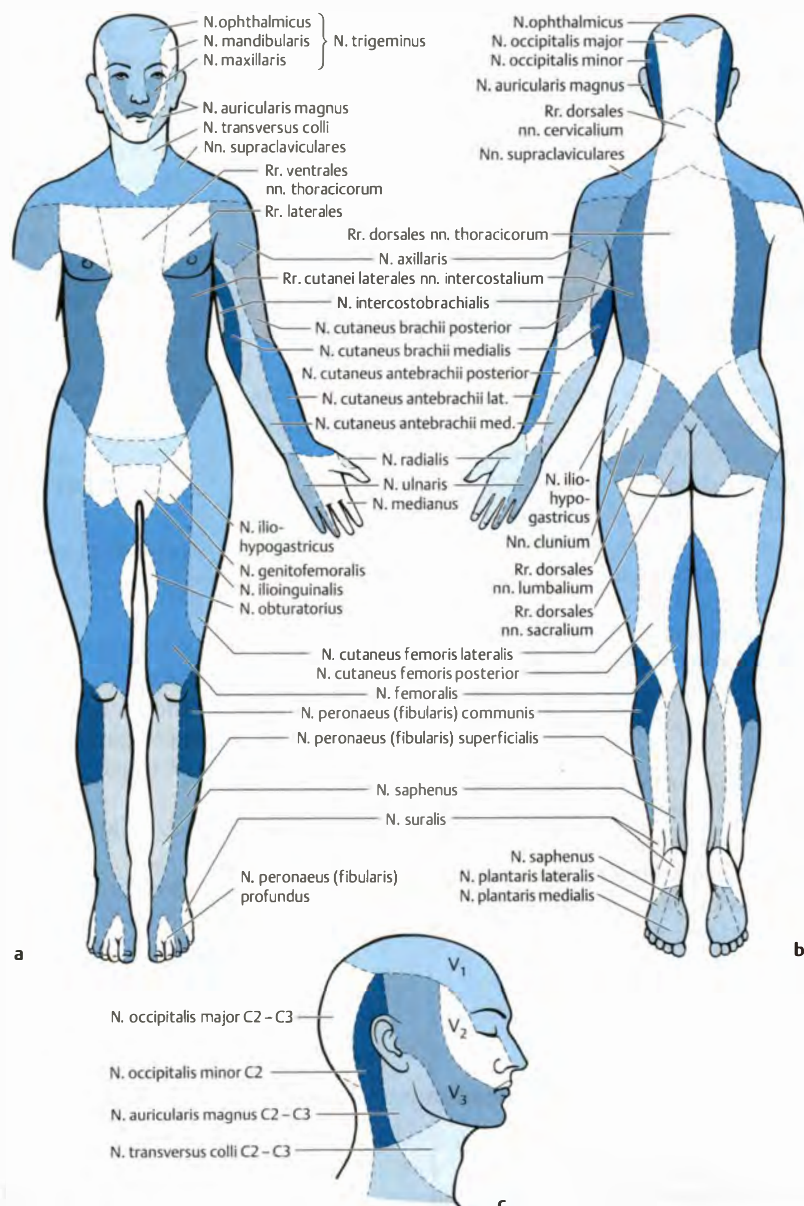


Abb. 1.2 **Innervation der Haut durch einzelne Nerven. a** Ansicht von vorn. **b** Ansicht von hinten. **c** Versorgungsgebiete kranial und zervikal. [aus Bähr, Frotscher, Neurologisch-topische Diagnostik, Thieme, 2009]

2 Neurologische Untersuchung

2.1 Gesamteindruck und psychopathologischer Befund

Gesamteindruck: Mimik, Gestik, Haltung und Gang des Patienten können wertvolle Hinweise auf die zugrunde liegende Erkrankung geben. Charakteristische Erscheinungsbilder sind bei den jeweiligen Krankheiten beschrieben.

Psychopathologischer Befund: Zu jeder neurologischen Untersuchung gehört eine zumindest orientierende Erhebung des psychischen Befundes (s. auch Psychiatrie S. 982):
- Bewusstseinslage (Somnolenz, Sopor, Koma, Delir)
- Orientierung (Ort, Zeit, Person, Situation)
- Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration (Auffassungsgabe, Ablenkbarkeit, Merkfähigkeit, Konfabulationen, Paramnesien)
- Stimmungslage, Affekt (Modulationsfähigkeit, Affektlabilität, Reizbarkeit, Antrieb)
- Wahrnehmung (Halluzinationen)
- Denken (inhaltliche/formale Denkstörungen).

2.2 Untersuchung von Kopf und Wirbelsäule

Bei der initialen Inspektion sollte insbesondere auf Fehlbildungen, Fehlhaltungen und knöcherne Defekte (Frakturen, Tumoren) geachtet werden.
- **Kalottenklopfschmerz:** Abklopfen des knöchernen Schädels mit den Fingerspitzen (Schmerzen v. a. bei Frakturen, lokalen Prozessen)
- **Nervenaustrittspunkte** (S. 940): Prüfung auf Druckschmerzhaftigkeit
- **Auskultation**: Strömungsgeräusche bei Gefäßstenosen (Karotiden) oder AV-Fisteln (Karotis-Sinus-cavernosus-Fistel → akut pulsierender Exophthalmus)
- **Beweglichkeit**: Prüfung der aktiven und passiven Wirbelsäulenbeweglichkeit
- **Wirbelsäulenklopfschmerz**: Beklopfen der Wirbelsäule mit Hand oder Reflexhammer (Schmerzen v. a. bei Diszitis, Osteomyelitis)
- **Stauchungsschmerz**: Druck auf den Kopf beim stehenden oder sitzenden Patienten (Schmerzen v. a. bei Bandscheibenläsionen)

2.2.1 Hirnnerven

Siehe S. 935.

2.2.2 Nacken- und Nervendehnungszeichen

Bei verschiedenen Erkrankungen des ZNS, insbesondere bei bakteriellen Meningitiden, aber auch bei Subarachnoidalblutungen, Meningeosis carcinomatosa oder Insolation (Sonnenstich), kommt es zu einer Überempfindlichkeit der Meningen auf Dehnung und zur reaktiven Muskelanspannung. Typische Befunde hierfür sind:
- **Meningismus:** Schmerzen bei passiver Nackenbeugung
- **Brudzinski-Zeichen:** zusätzlich unwillkürliche Beugung der Beine bei Meningismusprüfung
- **Lhermitte-Zeichen:** Bei Kopfbewegungen treten paravertebrale, häufig als elektrisierend empfundene Parästhesien auf, die in die Peripherie ausstrahlen (typisch bei multipler Sklerose)
- **Lasègue-Zeichen:** Anheben des gestreckten Beines beim in Rückenlage befindlichen Patienten führt zu Schmerzen im Gesäß und dorsalen Oberschenkel durch Dehnung des N. ischiadicus (= Lasègue-Zeichen positiv); Auftreten z. B. bei Bandscheibenvorfall und Ischias-Syndrom.
- **umgekehrtes Lasègue-Zeichen:** Kniebeugung und Hüftüberstreckung bei einem in Bauchlage befindlichen Patienten führen zu Schmerzen im vorderen Oberschenkel, da der N. femoralis und die Nervenwurzeln L_3 und L_4 gedehnt werden.
- **Bragard-Zeichen:** Bei Nachweis eines positiven Lasègue-Zeichens verstärken sich die Schmerzen, wenn man den Fuß am gestreckten und angehobenen Bein dorsalflektiert.
- **Kernig-Zeichen:** Die aktive Kniestreckung löst bei gebeugtem Hüftgelenk Schmerzen aus.

2.3 Untersuchung der Reflexe

DEFINITION Reflexe sind unwillkürliche Reaktionen auf äußere Reize.

Sie verlaufen über einen Reflexbogen aus afferentem und efferentem Schenkel, der zentral verschaltet wird. Anhand der Reflexe kann man auf die Funktion von 1. und 2. Motoneuron rückschließen (S. 881). Es werden Eigen- und Fremdreflexe unterschieden.

2.3.1 Eigenreflexe

DEFINITION Eine kurzzeitige **Dehnung des Muskels** oder dessen Sehne (z. B. durch Beklopfen mit einem Reflexhammer) erregt die Muskelspindeln, was sich aufgrund der direkten Verschaltung im Rückenmark auf das zugehörige 2. Motoneuron mit einer **Kontraktion des gleichen Muskels** äußert. Der Muskeleigenreflex (MER) ist damit **monosynaptisch**. MER sind nicht habituierbar.

Wichtige MER der oberen und unteren Extremität sind in **Tab. 2.1** zusammengefasst. Bei der Untersuchung ist besonders auf das Reflexniveau (schwach, mittel, lebhaft) und auf Seitendifferenzen zu achten.

Tab. 2.1 Übersicht der Muskeleigenreflexe

Reflex	zentrale Verschaltung	Effektornerv	Effektormuskel(n)
Masseterreflex	Ncl. n. trigemini	N. trigeminus	M. masseter
Scapulohumeralreflex	C4–C6	Nn. suprascapularis, axillaris	Mm. infraspinatus, teres minor
Bizepssehnenreflex (BSR)	C5–C6	N. musculocutaneus	M. biceps brachii
Radiusperiostreflex (RPR) = Brachioradialisreflex	C5–C6	Nn. radialis, musculocutanues	M. brachioradialis (+ Mm. biceps brachii, brachialis)
Trizepssehnenreflex (TSR)	C7–C8	N. radialis	M. triceps brachii
Trömner-Zeichen	C7–C8	Nn. medianus, ulnaris	Mm. flexores digitorum
Adduktorenreflex (ADR)	L2–L4	N. obturatorius	Mm. adductores
Patellarsehnenreflex (PSR)	L3–L4	N. femoralis	M. quadriceps femoris
Tibialis-posterior-Reflex (TPR)	L5	N. tibialis	M. tibialis posterior
Achillessehnenreflex (ASR)	S1–S2	N. tibialis	M. triceps surae

2.3.2 Fremdreflexe

DEFINITION Beim Fremdreflex sind Rezeptor- (meist die Haut) und Effektororgan (Muskel) nicht identisch, weshalb es zu einer **polysynaptischen** Verschaltung im Rückenmark mit mehreren Afferenzen kommt. Fremdreflexe sind habituierbar.

- **Glabellareflex** (Orbicularis-oculi-Reflex): Das Beklopfen der Glabella (Stirn) mit dem Finger führt zu (erschöpflichem) Lidschluss; pathologisch ist die fehlende Habituierbarkeit bei extrapyramidalen Störungen.
- **Pupillenreflex:** Miosis bei Lichteinfall
- **Kornealreflex** (Afferenz N. V → Efferenz N. VII): Reizung der Kornea (z. B. mit einem **seitlich** herangeführten Wattestäbchen) führt zum Lidschluss; Fehlen ist pathologisch
- **Bauchhautreflexe** (Th_6–Th_{12}): Bestreichen der Bauchhaut mit einem Holzstäbchen beim liegenden Patienten führt zur Kontraktion der ipsilateralen Bauchmuskulatur; Seitendifferenz ist pathologisch
- **Kremasterreflex** (L_1–L_2): Bestreichen der Oberschenkelinnenseite führt beim Mann zum Heben des ipsilateralen Hodens durch Kontraktion des M. cremaster, Ausfall bei Konus- oder Kauda-Syndrom
- **Bulbokavernosusreflex** (S_3–S_4): Kontraktion der Beckenmuskulatur auf (leichten) Schmerzreiz an Glans oder Dorsum penis; Ausfall bei Pudendusläsion oder Sakralmarkschädigung
- **Analreflex** (S_3–S_5): Bestreichen der Perianalregion mit einem Holzstäbchen führt zur Kontraktion des Schließmuskels; pathologisch ist nur die Seitendifferenz.
- **Beugereflex:** Beugen des Arms oder Beins bei Schmerzreiz an Hand oder Fuß.

2.3.3 Hirnstammreflexe

Das Prüfen der Hirnstammreflexe ist vor allem bei komatösen Patienten zur Beurteilung der Bewusstseinslage wichtig.

- **Kornealreflex** (Segment: mittlerer Pons) : Bilateraler Ausfall bei Hirnstammläsionen, unilateral bei Hemisymptomatik
- **okulozephaler Reflex** (sog. Puppenkopf-Phänomen): „Stehenbleiben" der Augen bei passiven Bewegungen des Kopfes. Positiv bei Sopor; bei wachen Patienten und in tieferen Komastadien negativ.
- **vestibulookulärer Reflex** (VOR): Bewegung der Augen bei raschen Kopfbewegungen zur entgegengesetzten Seite durch Erregung des Vestibularorgans. Pathologisch sind eine fehlende Supprimierung bzw. Einstellsakkade bei Fixierung.
- **Würgereflex**: Würgen und Gaumensegelhebung bei Berühren der Rachenhinterwand. Negativ bei Läsion der Medulla oblongata oder Hirnnervenläsion (S. 943)
- **Hustenreflex:** Husten bei endotrachealer Absaugung; negativ bei Hirnstammläsionen (Bulbärhirn-Syndrom).

MERKE Hirnstammreflexe sind Schutzreflexe, deren Ausfall eine intensive Überwachung und ggf. Intubation notwendig macht.

2.3.4 Pathologische Reflexe und Kloni

DEFINITION Pathologische Reflexe treten bei zentraler Enthemmung durch Schädigung des 1. Motoneurons auf (z. B. bei multipler Sklerose). Bei Kindern bis zum 1. Lebensjahr sind sie jedoch physiologisch.

Wichtige pathologische Reflexe sind:
- **Palmomentalreflex:** Kräftiges Bestreichen der Hohlhand führt bei **diffuser Hirnschädigung** zu gleichseitiger Kontraktion der Kinnmuskulatur.
- **Greifreflex:** Beugung der Finger und Festhalten eines Gegenstands auf Bestreichen der Handflächen
- **Saugreflex:** Zuwenden des Kopfes, Mundöffnen und Saugbewegung nach leichtem Bestreichen der Mundspalte

- **Pyramidenbahnzeichen:**
  - **Babinski:** Bestreicht man die laterale Fußsohle von der Ferse zur Großzehe, kommt es zur tonischen Dorsalflexion der Großzehe und Plantarflexion der anderen Zehen.
  - **Chaddock:** Bestreichen des Fußrands, Reaktion wie Babinski
  - **Gordon:** Zusammendrücken der Wade, Reaktion wie Babinski
  - **Oppenheim:** kräftiges Bestreichen der Tibiavorderkante, Reaktion wie Babinski
  - **Strümpell:** aktive Beugung des Knies des liegenden Patienten gegen Widerstand, Reaktion wie Babinski.

Eine **Verbreiterung der Reflexzonen** (z. B. Auslösen des Patellarsehnenreflexes durch Beklopfen der Tibia) sowie einseitig gesteigerte Muskeleigenreflexe gelten als pathologisch.

Kloni sind ein weiteres pathologisches Phänomen bei Schädigung des 1. Motoneurons. Durch ruckartiges Bewegen und Festhalten des Fußes oder der Patella kann ein Klonus ausgelöst werden. Ein erschöpflicher Klonus ist nur bei Seitendifferenz pathologisch, ein unerschöpflicher Klonus ist ein positives Pyramidenbahnzeichen.

2.4 Untersuchung der Motorik

Muskelkraft:

DEFINITION
- **Parese:** Lähmung (Kraftgrad 1–4)
- **Plegie:** vollständige Parese (Kraftgrad 0).

Pareseprüfung: Geprüft werden:
- Absinken oder Seitendifferenz im Arm- und Beinvorhalteversuch
- Schulterhebung
- Beugung und Streckung von Armen und Händen
- Fingerbeugung, -streckung, -spreizung
- Aufrichten des Patienten aus dem Liegen ohne Unterstützung der Arme
- Hüftbeugung, -streckung, -adduktion
- Kniebeugung, -streckung
- Hebung und Senkung von Füßen und Zehen.

Ergänzend können zudem Außen- und Innenrotation, Ab- und Adduktion im Schulter- und Handgelenk sowie von Hüft-, Knie- und Sprunggelenk untersucht werden. Die Pareseprüfung erfolgt immer mit gleichzeitiger Beurteilung der Muskelkraft und Angabe des Kraftgrads (**Tab. 2.2**).

Muskeltonus: Untersuchung durch passive unregelmäßige Bewegungen in Ellbogen-, Hand-, Hüft-, Knie- und Fußgelenken. Pathologische Befunde sind ein verminderter (Muskelhypotonie) oder ein gesteigerter Tonus (Spastik, Rigor oder Myotonien, Dystonien).

Tab. 2.2 Kraftgrade

Kraftgrad	Erklärung
0	keine Kontraktion
1	Kontraktion ohne Bewegungseffekt des Gelenks
2	Bewegung unter Ausschalten der Schwerkraft
3	Bewegung gegen die Schwerkraft
4	schwache Kraft gegen Schwerkraft und Widerstand
5	normale Kraft

2.5 Untersuchung der Sensibilität

Berührungs- und Schmerzempfinden: Die Prüfung der Ästhesie (Berührungsempfinden) erfolgt am besten mit einem Wattestäbchen, die Testung der Algesie (Schmerzempfinden) mit einem spitzen Gegenstand. Es wird jeweils von proximal nach distal und im Seitenvergleich untersucht. Das räumliche Auflösungsvermögen (2-Punkt-Diskrimination) kann mithilfe eines Tastzirkels untersucht werden.

Temperaturempfinden: Die Thermästhesie kann mittels abwechselnder Auflage eines warmen und kalten Reagenzglases (alternativ Reflexhammers) auf die Haut bestimmt werden.

Vibrationsempfinden: Die Pallästhesie wird mit dem Stimmgabeltest geprüft: Eine schwingende Stimmgabel wird nacheinander von distal nach proximal auf Knochenvorsprünge aufgesetzt. Spürt der Patient keine Vibration mehr, wird der entsprechende Wert in Achteln abgelesen.

Lageempfinden: Bewegungen nach oben und unten im Daumen- und Großzehengrundgelenk (seitlich anfassen!) sollen vom Patienten bei geschlossenen Augen erkannt werden.

2.6 Untersuchung der Koordination

Ataktische Bewegungen, unsichere Haltung, Stand und Gang sowie Tremores sprechen für eine gestörte Koordination. Diese kann mit folgenden Tests geprüft werden:
- **Finger-Nase-Versuch:** Der Zeigefinger wird bei geschlossenen Augen in weitem Bogen zur Nase geführt.
- **Finger-Finger-Versuch:** Der Untersucher streckt einen Finger aus und wechselt dessen Position im Raum, der Patient soll darauf zeigen.
- **Knie-Hacke-Versuch:** Die Ferse wird zum kontralateralen Knie geführt und „fährt" bei geschlossenen Augen an der Tibia „entlang".
- **Diadochokineseprüfung:** rasch alternierende Bewegungen (z. B. von Pro- und Supination, „als ob man eine Glühbirne einschraubt")
- **Reboundphänomen:** Eine gegen einen Widerstand gebeugte Extremität schnellt ungebremst zurück, wenn der Gegendruck plötzlich wegfällt.

Stand und Gang:

- **Romberg-Versuch:** Der Patient wird aufgefordert, mit geschlossenen Füßen zu stehen und dabei anfangs die Augen offen zu halten und danach zu schließen. Eine Fallneigung ist Ausdruck einer spinalen Ataxie (positives Romberg-Zeichen). Eine zerebelläre Ataxie kann auch mit offenen Augen nicht kompensiert werden (negatives Romberg-Zeichen). Eine reproduzierbare Fallneigung zu einer Seite (auch bei geöffneten Augen) weist auf eine Läsion des gleichseitigen Vestibularorgans hin.
- **Unterberger-Tretversuch**: Treten auf der Stelle mit geschlossenen Augen und vorgestreckten Armen. Pathologisch ist eine Drehung um > 45°.
- **Gangprüfung**: Der Patient wird aufgefordert, ohne Schuhe mehrere Schritte vorwärts und rückwärts zu gehen und sich danach umzudrehen:
  - Strichgang: Gehen auf einer Linie, „Tip-top-Schritt"
  - Blindgang: Gehen mit geschlossenen Augen.

2.7 Untersuchung des vegetativen Nervensystems

Die neurologische Anamnese sollte Fragen nach Schlafstörungen, Schwitzen, Verdauung, Miktion und Sexualfunktionen umfassen. Ergänzend können folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Prüfung der Pupillomotorik (S. 939)
- Kipptischtest, Schellong-Test (Prüfung der Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität)
- Schweißsekretionstest (z. B. Ninhydrintest).

3 Neurologische Syndrome

3.1 Störungen der Motorik

3.1.1 Grundlagen

Anatomische Grundlagen: Das motorische System besteht aus dem ersten (zentralen) motorischen Neuron (im Gyrus praecentralis), dem 2. (peripheren) motorischen Neuron (Hirnnervenkerne, Vorderhornzellen, Wurzeln, Plexus, periphere Nerven) sowie der motorischen Endplatte. Im Gyrus praecentralis werden die einzelnen Körperregionen repräsentiert. Jeder motorischen Funktion wird somit ein spezifisches Areal im Großhirn zugeordnet (**Abb. 3.1**), das abhängig von der Komplexität der Bewegungsabläufe unterschiedlich groß ist. Diese topografische Anordnung entspricht einem „auf dem Kopf stehenden Männchen" (sog. Homunculus) und lässt sich ebenso im sensiblen Gyrus postcentralis nachweisen (S. 883).

Die **efferenten Fasern** verlaufen über die Tractus corticobulbaris et corticospinalis durch die Capsula interna und weiter zu den motorischen Kernen der Hirnnerven (kortikobulbäre Bahn) bzw. den Ganglienzellen im Vorderhorn des Rückenmarks (Pyramidenbahnen), wo sie umgeschaltet werden. 80 % der Fasern kreuzen in der Medulla oblongata zur Gegenseite. Die gekreuzten Fasern verlaufen im Vorderseitenstrang, die ungekreuzten im Vorderstrang. **Störungen** des 1. Motoneurons führen zu einer charakteristischen Symptomatik mit **spastischen Lähmungserscheinungen**, positivem Babinski-Zeichen und gesteigerten Eigenreflexen (s. u. sowie **Tab. 3.1**).

Im Unterschied dazu bedingen periphere Läsionen (2. Motoneuron und Störungen der motorischen Endplatte) eine **schlaffe Lähmung** mit teils ausgeprägter Muskelatrophie und abgeschwächten bis aufgehobenen Reflexen (**Tab. 3.1**).

Aufgrund des **Faserverlaufs** der Pyramidenbahnen (Kreuzung zur Gegenseite) kommt es abhängig von der Läsionshöhe zu einer typischen klinischen Ausfallsymptomatik. Bei zerebraler Läsion tritt die Parese folglich kontralateral auf, bei spinaler Ursache ipsilateral.

Regulation der Bewegungsabläufe: Voraussetzung für reibungslose und harmonische Bewegungsabläufe ist das Zusammenspiel verschiedener Regulationssysteme. Hierzu zählen in erster Linie das Rückenmark, das Kleinhirn und das extrapyramidalmotorische System. Sie dienen dazu, Umfang und Kraft der einzelnen Bewegungen zu planen und diese in jedem Stadium aufeinander abzustimmen und zu optimieren (→ sensible und vestibuläre Rückmeldungen, Förderung agonistischer und Hemmung antagonistischer Muskelgruppen).

3.1.2 Läsionen des 1. und 2. motorischen Neurons

Tab. 3.1 zeigt eine differenzialdiagnostische Gegenüberstellung von Schädigungen im Bereich des 1. und 2. Motoneurons. Die klassische Symptomatik der zentralen Parese (Läsion des 1. Motoneurons) entwickelt sich allerdings erst nach einiger Zeit. Im Akutstadium liegt trotz zentraler Schädigung eine schlaffe Lähmung vor (Schock).

3.1.3 Läsionen im Bereich der motorischen Endplatte

Zu den Myasthenien s. S. 971.

3.1.4 Störungen der motorischen Regulation

Ausfälle von an der Koordination und Regulation der Motorik beteiligten Komponenten (s.o.) führen zu gestörten Bewegungsabläufen. Diese können sich als Ataxien (→

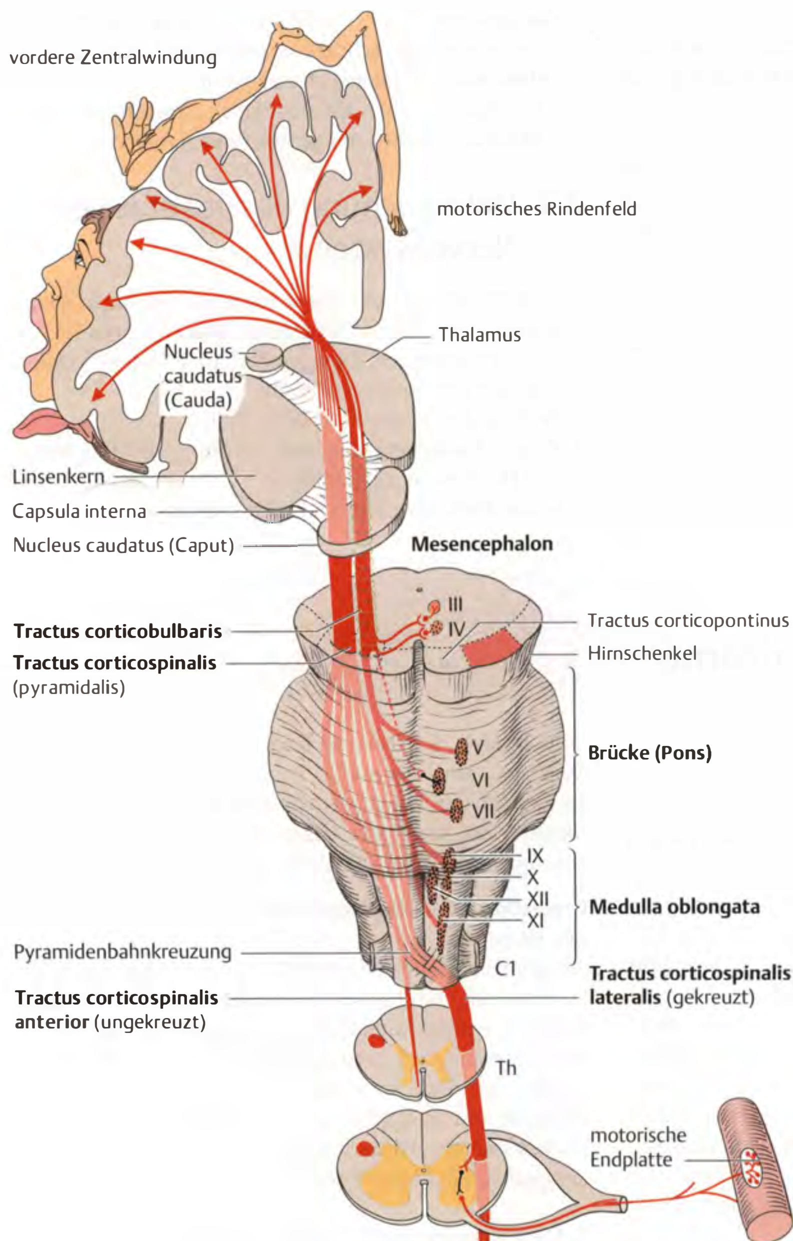


Abb. 3.1 Anatomische Darstellung des motorischen Systems. [aus Bähr, Frotscher, Neurologisch-topische Diagnostik, Thieme, 2009]

Tab. 3.1 **Läsionen von 1. und 2. Motoneuron**

Kriterium	1. Motoneuron	2. Motoneuron
Lähmungstyp	zentral („spastisch")	peripher („schlaff")
Muskeltonus	hyperton	hypoton
Muskelatrophie	nicht vorhanden	vorhanden
willkürliche Muskelkraft	vermindert	vermindert
Feinmotorik	fehlend (→ Massenbewegungen)	vermindert
Reflexe	Eigenreflexe ↑ Fremdreflexe ↓	Eigenreflexe ↓ bis fehlend Fremdreflexe ↓ ↓ bis fehlend
Babinski	vorhanden	nicht vorhanden

harmonische willkürliche Bewegungen gelingen nicht), motorische Hyper- (→ unwillkürliche und überschießende Bewegungen) bzw. Hypophänomene (→ Bewegungsverarmung, -verlangsamung) äußern.

Ataxien

DEFINITION Störung der Koordination von Bewegungen.
- **Dyssynergie:** gestörte Zusammenarbeit einzelner Muskeln
- **Dysmetrie:** gestörte Zielbewegungen
- **Dysdiadochokinese:** gestörte Abfolge rascher antagonistischer Bewegungen.

Entsprechend der Lokalisation unterscheidet man verschiedene Formen:
- Kleinhirnataxie mit Störung zielgerichteter Bewegungen
- Hinterstrangataxie mit gestörtem Lagesinn und Tiefensensibilität (speziell bei geschlossenen Augen)
- zentralsensorische Ataxie bei Affektionen des sensorischen Kortex bzw. des Thalamus mit gestörtem Lagesinn
- periphersensorische Ataxie mit gestörter Tastempfindung, beispielsweise bei Polyneuropathie.

Darüber hinaus können Ataxien bei frontalen Affektionen sowie motorischen Paresen auftreten oder auch psychogen bedingt sein.

Motorische Hyperphänomene

Man unterscheidet folgende Formen:
- **Hyperkinesen:** allgemeine Bezeichnung für unwillkürliche Bewegungen
- **Athetose:** unwillkürliche, wurmartige, distal betonte Bewegungen
- **Ballismus:** unwillkürliche, schleudernde, proximal betonte Bewegungen
- **Chorea:** unwillkürliche, unregelmäßige sowie kurze und schnelle, distal betonte Bewegungen
- **Dyskinesie**: allgemeine Bezeichnung für eine Bewegungsstörung, v.a. im Zusammenhang mit Arzneimittelnebenwirkungen auftretend
  - **Frühdyskinesien**: unwillkürliche bizarre Kontraktion der quergestreiften Muskulatur, v.a. im Kopf-Hals-Bereich, die Stunden bis wenige Tage nach Therapiebeginn (bzw. Dosiserhöhung) mit Neuroleptika oder auch Metoclopramid auftreten. Typisch sind Zungenschlundkrämpfe, Blickkrämpfe (okulogyre Krise), Blepharospasmus, Verkrampfung der Kiefermuskulatur, choreatische, athetoide und Torsionsdystonien. Die Krämpfe sprechen gut auf Anticholinergika (Biperidin oder Trihexyphenidyl) an.
  - **Spätdyskinesien** (tardive Dyskinesien): abnorme, unwillkürliche Bewegungen der Kopf- und Extremitätenmuskulatur (z.B. rhythmischer Lippentremor, wälzende Zungenbewegungen, periorale Dyskinesien, Schleuderbewegungen, Torti- und Retrocollis, Schiefhaltung des Kopfes, Halses und der Schultern). Die Symptome verstärken sich durch Stress und verschwinden im Schlaf. Sie treten nach langfristiger Therapie mit Neuroleptika oder L-DOPA auf.
  - **Akathisie**: ausgesprochene Sitzunruhe, die eine bis mehrere Wochen nach Therapiebeginn mit Neuroleptika, Metoclopramid oder L-DOPA auftritt.
- **Dystonie**: unwillkürliche Muskelkontraktionen
- **Myoklonien**: plötzliche, unwillkürliche, kurze, teilweise repetitive Kontraktionen einzelner Muskeln. Ein negativer Myoklonus wird als Asterixis (flapping tremor) bezeichnet. Darunter versteht man einen kurzen und wiederholten Verlust des Haltetonus.
- **Opisthotonus**: extreme Körperbeugung nach hinten
- **Spasmus**: langsame Muskelkontraktion in Form eines Krampfes (tonisch oder klonisch)
- **Spastik**: federnder Widerstand bei passiver Muskeldehnung
- **Startle-Reaktion**: inadäquat starke motorische Schreckreaktion
- **Tremor**: unwillkürliche, rhythmische Bewegung eines Körperteils (unterschieden wird zwischen Ruhe-, Halte- und Aktionstremor).

Davon unterscheidet man auch spontane Muskelaktivitäten, die zu keiner Bewegung führen:
- **Fibrillationen**: nur im EMG nachweisbare Kontraktionen einzelner Muskelfasern
- **Faszikulationen**: unwillkürliche unregelmäßige Kontraktionen einzelner Muskelfaszikel (spontan oder im Rahmen von Vorderhornläsionen)
- **Myokymie**: sichtbare langsame Kontraktionen in wechselnden Muskelfasergruppen ohne Bewegungseffekt.

Motorische Hypophänomene

- **Akinese:** Bewegungsverarmung
- **Bradykinese:** Bewegungsverlangsamung
- **Hypokinese:** reduzierte Bewegungsamplitude
- **Freezing:** akute Akinese für Sekunden oder Minuten (typisch bei fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom)
- **Rigor:** insgesamt gesteigerter Muskeltonus mit wächsernem Widerstand bei passiver Bewegung, evtl. Zahnradphänomen.

3.2 Störungen der Sensibilität

Anatomische Grundlagen: Das sensible System lässt sich grob in einen zentralen und peripheren Anteil unterteilen. Peripher werden mittels spezifischer Rezeptoren (z.B. Mechano- oder Thermorezeptoren, propriozeptive sowie Nozizeptoren) verschiedene sensible Qualitäten registriert und als Afferenzen über die entsprechenden peripheren Nerven und Plexus zu den Hinterwurzeln des Rückenmarks geleitet (1. Neuron im Spinalganglion, 2. Neuron in Hinterhorn bzw. Medulla oblongata). Zum zentralen Anteil zählen alle sensiblen Bahnen und Kerne im Rückenmark, Hirnstamm und Großhirn:
- **Hinterstrangsystem:** Das Hinterstrangsystem enthält Fasern der epikritischen Reizwahrnehmung für Tastsinn, Stereognosie und Vibration (= exterozeptive Rei-

ze) sowie für den Lagesinn (propriozeptive Reize). Die Umschaltung erfolgt nicht im Hinterhorn, sondern in den Ncll. gracilis et cuneatus. Weiterer Verlauf über den Lemniscus medialis zum Thalamus.

- **Vorderseitenstrangsystem:** enthält Fasern der protopathischen Reizwahrnehmung (Schmerz, Temperatur, grobe Tastempfindung und Druck); nach Umschaltung auf das 2. Neuron im Hinterhorn kreuzen die Fasern in der Commissura anterior zur Gegenseite und verlaufen dann im Tractus spinothalamicus anterior (Druck und Tastempfinden) bzw. im Tractus spinothalamicus lateralis (Schmerz- und Temperaturwahrnehmung) zum Thalamus.

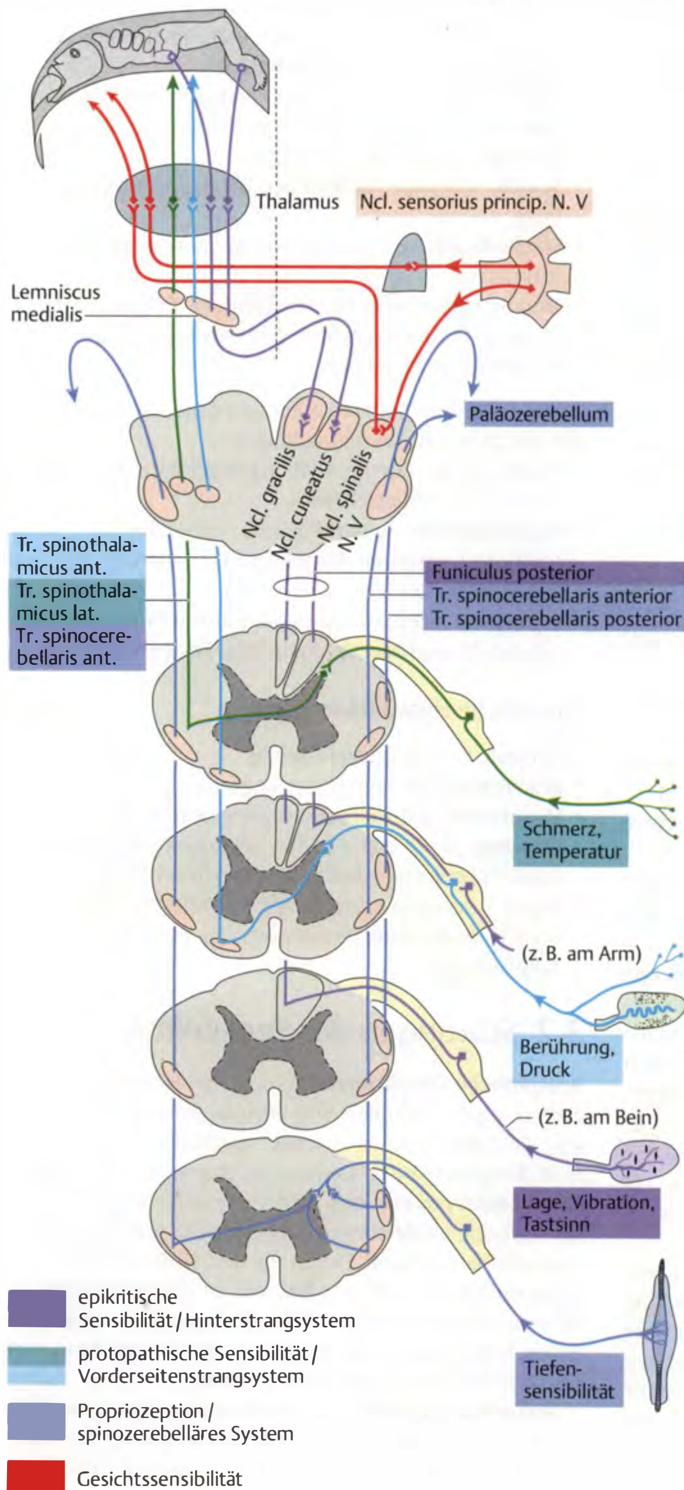


Abb. 3.2 Anatomie der sensiblen Bahnen. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

- **thalamokortikales System:** Umschaltung der 2. Neurone des Vorderseiten- bzw. Hinterstrangs auf das 3. Neuron, Afferenzen ziehen zum sensorischen Kortex im Gyrus postcentralis und den assoziierten Gebieten.
- **spinozerebelläres System:** Informationen über die Muskel- und Sehnenspannung/-dehnung gelangen über den Tractus spinocerebellaris anterior (Information der ipsi- und kontralateralen Hälfte) sowie den Tractus spinocerebellaris posterior (nur ipsilaterale Informationen) ins Kleinhirn (Paläozerebellum).

Aus dem Verlauf der einzelnen Bahnen und ihren typischen Kreuzungspunkten zur Gegenseite (**Abb. 3.2**) ergeben sich die charakter- und seitenspezifischen Ausfälle abhängig von der Läsionshöhe. Läsionen des thalamokortikalen Systems verursachen einen Ausfall aller sensiblen Qualitäten auf der kontralateralen Seite (evtl. in der Stärke unterschiedlich); Läsionen des spinozerebellären Systems gehen mit einer Stand- und Gangataxie einher.

Sensibilitätsstörungen: Hierzu zählen:

- **Anästhesie:** Ausfall aller sensiblen Afferenzen einer Körperregion
- **Thermanästhesie:** fehlendes Temperaturempfinden
- **Analgesie:** fehlendes Schmerzempfinden
- **Pallanästhesie:** fehlendes Vibrationsempfinden
- **Hypästhesie:** reduzierte Sensibilität (im Seitenvergleich)
- **dissoziierte Sensibilitätsstörung:** In einer Region sind nur einzelne Qualitäten ausgefallen, andere bleiben erhalten z. B. Störung von Schmerz- und Temperaturempfinden bei erhaltener Oberflächen- und Tiefensensibilität).
- **Dysästhesie:** unangenehm veränderte sensible Wahrnehmung
- **Parästhesie:** spontan oder bei leichter Berührung auftretende unangenehme sensible Empfindungen (z. B. Kribbeln, Schmerzen, Kältegefühl)
- **Hyperpathie = Allodynie:** inadäquat starke bis schmerzhafte Empfindungen
- **Hyperalgesie:** gesteigertes Schmerzempfinden.

3.3 Periphere Nervenläsionen, Plexusläsionen und radikuläre Syndrome

Siehe S. 953

3.4 Spinale Syndrome

3.4.1 Strangaffektionen

Pyramidenbahn-Syndrom

DEFINITION Läsion des Tractus corticospinalis.

Je nach Höhe der Schädigung kommt es zu einer zentralen Para-, Hemi- oder Tetraparese (s. auch **Tab. 3.1**). Die Patienten klagen über oft schmerzhafte spinale Automatismen in Form spontaner Bewegungen v. a. der unteren Extremität. Häufig liegen begleitend Blasen-, Mastdarm- und Potenzstörungen vor. In der Untersuchung finden sich der Pareseform entsprechend gesteigerte Muskeleigenreflexe, verminderte oder erloschene Fremdreflexe und positive Pyramidenbahnzeichen.

Vorderseitenstrang-Syndrom

DEFINITION Läsion der kreuzenden Fasern des Tractus spinothalamicus (isoliert = zentromedulläres Syndrom).

Klinik:

- Sensibilität:
  - **dissoziierte Empfindungsstörung**: Unterhalb der Läsion ist das Schmerz- und Temperaturempfinden der kontralateralen Körperhälfte gestört, das Berührungsempfinden und der Lagesinn bleiben erhalten.
- Motorik, Reflexe:
  - bilaterale **schlaffe Paresen auf Läsionshöhe**
  - **spastische Paresen** mit Reflexsteigerung **kaudal der Läsion**
- Vegetativum, Trophik:
  - Dyshidrosis, Hypothermie, Zyanose, Ödeme
  - Nagelveränderungen, Wundheilungsstörungen
  - neurogene Arthropathie (schmerzlose Gelenkschwellungen mit Osteolysen und Knochenauftreibungen).

Zentromedulläres Syndrom:

DEFINITION Es handelt sich um eine Sonderform des Vorderseitenstrang-Syndroms mit Schädigung zentraler Anteile des Rückenmarks. Betroffen sind insbesondere kreuzende Fasern des Tractus spinothalamicus.

Es kommt zu einer beidseitigen dissoziierten Empfindungsstörung (s. o.). Bei isoliert zentraler Läsion (sehr selten) ist diese Störung nur segmental auf der Höhe der Läsion.

Hinterstrang-Syndrom

DEFINITION Läsion propriozeptiver Bahnen (1. Neuron).

Klinisch kommt es zu:

- Sensibilitätsstörung mit vermindertem Vibrations- (Pallhypästhesie), Bewegungs-, Tast-, Berührungs- und Lageempfinden
- infolgedessen **sensible Ataxie** (→ unzureichende propriozeptive Rückmeldung) und Feinmotorikstörung
- Lhermitte-Zeichen
- bei reiner Hinterstrangläsion normaler Muskeltonus und normale Reflexe
- oft Parästhesien.

3.4.2 Querschnitt-Syndrome

Komplettes Querschnitt-Syndrom

DEFINITION Vollständige Kontinuitätsunterbrechung aller spinalen Bahnen.

Akut findet sich ein spinaler Schock mit **schlaffer Paraplegie** unterhalb der Läsion, **Reflexerlöschung**, **Sensibilitätsausfall** und **Überlaufblase**. Bei chronischem Verlauf kommt es zu einer spastischen Para- oder Tetraparese mit spinaler Automatie, sensiblem Querschnitt, Schmerzen, Reflexblase, Stuhlinkontinenz sowie nur auf Höhe der Läsion schlaffen Paresen und Hyperpathie.

Partielles Querschnitt-Syndrom

Synonym: Brown-Séquard-Syndrom, Halbseiten-Syndrom

DEFINITION Halbseitige Rückenmarksläsion mit **dissoziierter Empfindungsstörung** und **spastischen Paresen.**

Typischerweise tritt folgende Klinik auf (**Abb. 3.3**):
- **ipsilateral** auf Höhe der Läsion schlaffe Parese (durch Vorderhornläsion) und Hyperpathie
- **ipsilateral** kaudal der Läsion:
  - spastische Paraparese (**Tab. 3.1**)
  - Pallhypästhesie, evtl. Hypästhesie
  - initial Rötung, Überwärmung, Anhidrosis
- **kontralateral** kaudal der Läsion:
  - Störung von Schmerz- und Temperaturempfinden.

3.4.3 Konus- und Kauda-Syndrom

Siehe S. 946

3.5 Zerebrale Syndrome

3.5.1 Hemisphären-Syndrome

Eine Schädigung der einzelnen Hirnbereiche führt zu charakteristischen Symptomen, die eine klinische Lokalisation des Schädigungsortes möglich machen (**Tab. 3.2**). Man unterscheidet Funktionsminderungen und -steigerungen der betroffenen Areale, wobei sich Letztere oft in Form epileptischer Aktivität äußern.

3.5.2 Capsula-interna-Syndrom

Durch die Capsula interna verlaufen praktisch alle efferenten und afferenten Bahnen zwischen Kortex und den

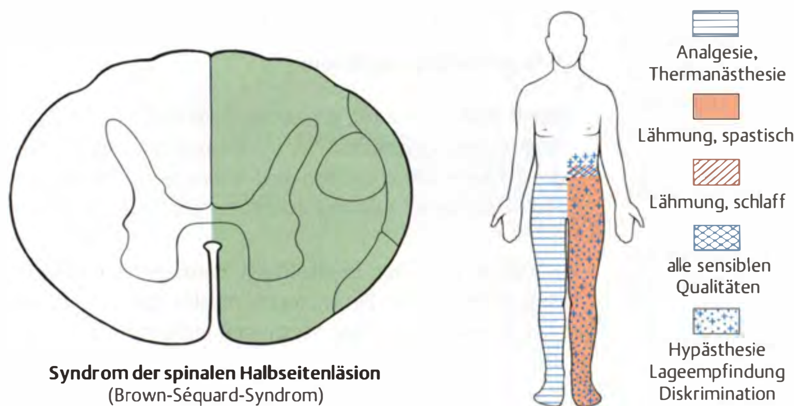


Abb. 3.3 **Brown-Séquard-Syndrom.** [aus Bähr, Frotscher, Neurologisch-topische Diagnostik, Thieme, 2009]

Tab. 3.2 Übersicht über Hemisphären-Syndrome

Syndrom	Funktionsminderung	Funktionssteigerung (epileptische Störung)
Frontalhirn-Syndrom	Antriebslosigkeit, Aspontaneität, Affektverflachung, Störung des analytischen Denkens, Wesensänderung, Hemiparese, Gangunsicherheit, Riechstörungen, ggf. Broca-Aphasie (bei Läsion der dominanten Hemisphäre)	unspezifische Aura, komplexe Automatismen, Vokalisationen, < 1 min, ggf. motorische Jackson-Anfälle bei Läsion der Präzentralregion
Temporalhirn-Syndrom	Verstimmung, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Depression, affektive und sexuelle Enthemmung, Hemianopsie, Hemiparese, ggf. Wernicke-Aphasie (bei Läsion der dominanten Hemisphäre)	epigastrische Aura, Bewusstseinsstörung, orofaziale Automatismen, postiktale Verwirrtheit (v. a. bei Hippokampusläsion)
Okzipitalhirn-Syndrom	Hemianopsie	visuelle Halluzinationen, Nystagmus, oft Fortleitung in Temporal- oder Frontallappen
Parietalhirn-Syndrom	sensomotorische Hemiparese, Hemianopsie, Agnosie, ggf. konstruktive Apraxie und Neglect (bei Läsion der nichtdominanten Hemisphäre), ggf. amnestische Aphasie (bei Läsion der dominanten Hemisphäre)	sensible Jackson-Anfälle bei Läsion der Postzentralregion
Sonderform: Mantelkanten-Syndrom	Paresen und/oder Sensibilitätsstörungen an den Beinen, Blasenfunktionsstörungen	fokalmotorische Anfälle (beinbetont)

subkortikalen Zentren. Eine Schädigung dieser Strukturen (z. B. aufgrund einer Ischämie) führt zu einer charakteristischen Symptomatik:

- **kontralaterale zentrale Hemiparese**: Typisch ist die Wernicke-Mann-Lähmung mit angewinkeltem Arm und überstrecktem Bein, das beim Gehen zirkumduziert wird.
- kontralaterale faziale Parese, Hemianopsie und Hemihypästhesie.

3.5.3 Basalganglien-Syndrome

Die Basalganglien gehören zum extrapyramidalmotorischen System und spielen eine wichtige Rolle für die Kontrolle von Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit willkürlicher Bewegungen. Läsionen der Basalganglien sind demzufolge mit folgenden Störungen assoziiert:

- **akinetisch-rigide Bewegungsstörungen** (z. B. Morbus Parkinson, S. 905)
- **Hyper- und Dyskinesien** mit unwillkürlichen abnormen Bewegungen (z. B. Chorea, Athetose, Ballismus, Tic, Tremor)
- **Dystonien** (S. 909)

Darüber hinaus kann es durch die Beeinträchtigung von Frontalhirnfunktionen zu kognitiven Defiziten kommen.

3.5.4 Dienzephale Störungen

Zum Zwischenhirn (Dienzephalon) gehören u. a. der Thalamus, der Hypothalamus und die Hypophyse.

Klinik: Im **Thalamus** werden fast alle (von der kontralateralen Körperhälfte kommenden) Afferenzen zur Großhirnrinde weiterverschaltet. Thalamus-Syndrome betreffen deshalb die kontralaterale Körperhälfte und bestehen je nach Schädigungsort in Hemiparese, Ataxie, choreatiformen Störungen, Sensibilitätsstörungen, Haltungsanomalie (gebeugte Grundgelenke bei überstreckten Interphalangealgelenken → Thalamushand), Hemianopsie, Schmerzen sowie Gedächtnis- oder Bewusstseinsstörungen.

Läsionen des **Hypothalamus** gehen mit hormonellen und vegetativen Regulationsstörungen einher.

Die **Hypophyse** ist v. a. für die Aufrechterhaltung hormoneller Regelkreise von Bedeutung, die bei Funktionssteigerung oder -minderung (z. B. durch Tumoren) gestört werden.

Bei einer vollständigen Unterbrechung der kortikospinalen Bahnen durch eine dienzephale Läsion kommt es zur **Dekortikation** mit leichtem bis mittlerem Koma (Grad I und II). In der Untersuchung finden sich ein Strecktonus der Beine (Verstärkung durch Schmerzreize), eine Miosis, eine Bulbusdivergenz, ein positiver vestibulookulärer Reflex (S. 879) sowie eine beschleunigte Atmung.

3.5.5 Kleinhirn-Syndrome

Das Kleinhirn ist in die Koordination und Feinabstimmung von Bewegungsabläufen eingebunden. Wichtige Ausfallphänomene sind:

- **zerebelläre Ataxie** (Stand- und Gangataxie, Störung der Rumpfhaltung und des Gleichgewichts, insbesondere auch im Sitzen, Extremitätenataxie, Dysdiadochokinese, Dysmetrie, Intentionstremor, Rebound-Phänomen, Dysarthrie: skandierende Sprache)
- Störungen der Blickstabilisierung, Nystagmus
- reduzierter Muskeltonus.

3.5.6 Hirnstamm-Syndrome

Der Hirnstamm besteht aus der Medulla oblongata, dem Pons und dem Mesenzephalon. Je nach Schädigungsort und -ausmaß entstehen unterschiedliche Ausfallmuster.

Wallenberg-Syndrom

Das Wallenberg-Syndrom tritt bei Läsionen der **dorsolateralen Medulla oblongata** auf. Es kommt ipsilateral zu einem **Horner-Syndrom**, einer **Hemiataxie** und zu Ausfällen der Hirnnerven V, IX und X (trigeminale Hypästhesie, Gaumensegelparese, Stimmbandparese, Schluckstörungen). Kontralateral findet sich eine **dissoziierte Empfindungsstörung.**

Gekreuztes Hirnstamm-Syndrom

Synonym: Hemiplegia alternans

Bei einer einseitigen Hirnstamm- oder Mittelhirnläsion kommt es zu einer „gekreuzten" Symptomatik in Form **ipsilateraler Hirnnervenausfälle** und einer **kontralateralen zentralen Hemiparese**.

Teilläsionen des Hirnstammquerschnitts

Bulbärparalyse: Es handelt sich um eine bilaterale Läsion basaler **motorischer Hirnnervenkerne** (V, VII, X, XII) in der Medulla oblongata, die sich klinisch mit Dysarthrie, Schluckstörungen, Zungenfaszikulationen und Zungenatrophie präsentiert.

Pseudobulbärparalyse: Hierbei sind im Gegensatz zur „echten" Bulbärparalyse die **kortikobulbären Bahnen** (und nicht die Hirnnervenkerne) der Medulla oblongata betroffen. Auch hier finden sich Dysarthrie und Dysphagie, zusätzlich jedoch pathologisches Lachen und Weinen und ein gesteigerter Masseterreflex. Es kommt nicht zu Zungenatrophie oder Faszikulationen!

Komplette Hirnstammquerschnitts-Syndrome

Bulbärhirnsyndrom: Der Ausfall aller Hirnstammfunktionen durch dessen ausgedehnte Schädigung hat ein tiefes Koma (Grad IV) zur Folge. Die Patienten zeigen schlaffe Paresen aller Muskeln, weite, lichtstarre Pupillen, eine Bulbusdivergenz sowie eine ataktische Atmung bzw. Schnappatmung mit Übergang in einen zentralen Atemstillstand. Der Funktionsausfall von Großhirn und Hirnstamm führt innerhalb weniger Stunden zum Hirntod.

Mittelhirnsyndrom: Durch Ausfall der Formatio reticularis und verschiedener motorischer Bahnen kommt es bei Lä-

sionen des Mittelhirns zu einem tiefen Koma (Grad III–IV), Beuge- und Streckkrämpfen oder generalisierten Streckkrämpfen, engen bis mittelweiten Pupillen (Ausfall der autonomen Pupilleninnervation), einem negativen VOR und der sog. Maschinenatmung (oberflächlich, regelmäßig). Eine Remission ist möglich, oft findet sich jedoch der Übergang in ein apallisches Syndrom (S. 888) oder ein Bulbärhirn-Syndrom (s. o.).

3.6 Paraneoplastische Syndrome

DEFINITION Paraneoplastische Syndrome treten im Rahmen von Tumorerkrankungen auf, lassen sich jedoch nicht unmittelbar durch den Tumor, seine Metastasen oder die Therapie erklären. Sie manifestieren sich oftmals bereits vor dem eigentlichen Tumor.

Zu den wichtigsten paraneoplastischen Syndromen in der Neurologie gehören:

- **limbische Enzephalitis** (Gedächtnisstörungen, epileptische Anfälle, psychische Symptome)
- **Hirnstammenzephalitis** (Übelkeit, Ataxie, Dysarthrie, Störungen der Okulomotorik, Schwindel)
- **Zerebellitis** (Nachweis von Anti-Yo-Antikörpern) und **Kleinhirndegeneration** (Rumpfataxie, Dysarthrie, sakkadierte Blickfolge)
- **Neuropathie** (Hyp- und Parästhesien, radikuläre Symptome, sensible Ataxie, Paresen, Blasenstörungen, Pupillenstörungen)
- **Myelitis** (progrediente Extremitätenparesen)
- **Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom** (Opsoklonus, Myoklonien, Ataxie)
- **Retinopathie** (Visusminderung, Photopsien)
- **Stiff-person-Syndrom** (S. 967)
- **Isaacs-Syndrom** (S. 968)
- **Dermatomyositis** (S. 969)
- **Myasthenia gravis** (S. 971)
- **Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom** (S. 973).

3.7 Störungen des Bewusstseins und Koma

3.7.1 Schweregrade des Komas

Die Glasgow-Coma-Scale dient der Klassifikation der Bewusstseinseinschränkung. Näheres dazu s. Notfallmedizin S. 7

3.7.2 Neurologische Differenzialdiagnosen des Komas

Apallisches Syndrom

Synonym: Coma vigile, Wachkoma, persistent vegetative state

Eine isolierte Schädigung der Großhirnrinde (z. B. durch Hypoxie oder diffuse Hirnschädigung) hat einen Ausfall der zerebralen Funktionen bei erhaltener Funktion der Formatio reticularis zur Folge. Damit sind die Patienten nicht bei Bewusstsein, die autonomen Funktionen und der Schlaf-Wach-Rhythmus bleiben jedoch erhalten.

Locked-in-Syndrom

Das Locked-in-Syndrom ist durch beidseitige ausgedehnte Läsionen des ventralen Pons gekennzeichnet, wobei die dorsalen Anteile ausgespart bleiben. Durch die Unterbrechung kortikospinaler Bahnen im ventralen Teil kommt es zu einer spastischen **Tetraplegie**, **Hirnnervenausfällen** (Sprechen und Schlucken sind nicht möglich) und Ausfall der Hirnstammreflexe. Da das Mesenzephalon im dorsalen Teil des Hirnstamms intakt ist, bleiben das **Bewusstsein** sowie die **vertikalen Augen-** und **Lidbewegungen** und die **Atemregulation** erhalten. Cave: Auch Sensibilität und Algesie sind normal!

3.8 Psychopathologische und neuropsychologische Syndrome

3.8.1 Psychopathologische Syndrome

Siehe hierzu auch Psychiatrie S. 1018.

Amnesien

Transiente globale Anmesie (TGA): Es handelt sich um eine akute anamnestische Episode < 24 h ohne bekannte Ursache. Die Patienten sind wach, aber desorientiert und leiden an ante- und retrograder Amnesie. Typisch ist das wiederholte Stellen der gleichen Fragen. Es finden sich darüber hinaus keinerlei Verhaltensauffälligkeiten oder neurologische Defizite.

Bildgebung und EEG ergeben keine pathologischen Befunde. Differenzialdiagnostisch sind amnestische Störungen bei TIA, Gehirnerschütterung, Intoxikationen und Korsakow-Syndrom zu erwägen (Anamnese!). Es ist keine Therapie bekannt. Es besteht ein erhöhtes Wiederholungsrisiko.

3.8.2 Neuropsychologische Syndrome

Aphasien

DEFINITION Aphasien sind erworbene Störungen der Sprache (nicht des Sprechens!).

Einteilung: Je nach Schädigungsort sind unterschiedliche Bereiche der Sprachfunktion gestört. Man unterscheidet zwischen einer gestörten Sprachproduktion (motorische bzw. Broca-Aphasie) und einem gestörten Sprachverständnis (sensorische bzw. Wernicke-Aphasie).

Ätiologie und Klinik: Die **Broca-Aphasie** ist durch eine verlangsamte und erschwerte Spontansprache bei intakter Sprechmuskulatur, Atmung und Phonation gekennzeichnet. Die Ursache liegt in einer Schädigung des Broca-Areals (im Gyrus frontalis inferior der dominanten Hemisphäre). Die Patienten sprechen in kurzen Sätzen

(Agrammatismus, Telegrammstil) und strengen sich vermehrt an. Lautverwechslungen (phonematische Paraphasien) sind charakteristisch (z. B. „Afpel").

Patienten mit **Wernicke-Aphasie** haben ein stark gestörtes Sprachverständnis. Die Sprachproduktion ist gesteigert (Logorrhö), die Sprache aber inhaltsleer. Satzabbrüche und -verdoppelungen (Paragrammatismus), Wortverwechslungen (semantische Paraphasie) und neue Wortschöpfungen (Neologismen) sind typisch. Das sensorische Sprachzentrum liegt in der dominanten Hemisphäre im hinteren Drittel der oberen Schläfenwindung (Bereich der A. temporalis posterior aus A. cerebri media).

Unter einer **globalen Aphasie** versteht man eine Schädigung beider Sprachzentren mit Agrammatismus, Automatismus, stark gestörtem Sprachverständnis, oft auch Dysarthrie (Artikulationsstörung bei intakter Sprachfunktion, verwaschene Sprache), Dysprosodie (Störung der Sprachmelodie), Echolalie (Nachsprechen vorgesagter Wörter), Mutismus, Neologismen, Palilalie (Wiederholen einzelner Silben), Paragrammatismus, Paralexie, Paraphasie, Perseverationen und speech arrest.

Charakteristisches Zeichen einer **amnestischen Aphasie** sind Wortfindungsstörungen. Die Patienten versuchen die Begriffe zu umschreiben (Kugelschreiber → „Ding zum Schreiben").

Zu den Aphasien sind auch die Störungen des Lesens (Alexie), Rechnens (Akalkulie) und Schreibens (Agraphie) zu zählen, da diese Funktionen im weitesten Sinne mit der Sprache verbunden sind. Es findet sich oft eine Kombination mit anderen Sprachstörungen.

Diagnostik: Im Anamnesegespräch sollte orientierend die Prüfung von Benennen, Nachsprechen, Sprachverständnis und Lesen erfolgen. Zur genaueren Diagnostik eignet sich der Aachener Aphasietest. Dabei wird u. a. anhand der Token-Testtafel, die verschiedene Symbole in unterschiedlichen Farben enthält, das Sprachverständnis geprüft. Man lässt den Patienten z. B. auf einen blauen Kreis zeigen oder fordert ihn auf, alle Kreise außer den grünen zu tippen.

Differenzialdiagnose – Dysarthrie: Dysarthrien beruhen auf einer mechanischen Störung des Sprechens (nicht der Sprache) und sind von Aphasien zu unterscheiden. Ursächlich sind Behinderungen der Respiration, Phonation, Artikulation oder Resonanz.

Einteilung: Abhängig vom Läsionsort weist die Sprachstörung ein jeweils spezifisches Muster auf:

- **zentral-paretische** (= spastische) Dysarthrie mit angestrengter, monotoner, unpräzise artikulierter Sprache durch gestörtes Zusammenspiel der beteiligten Muskulatur (z. B. bei Ischämie im Bereich des motorischen Kortex)
- **peripher-paretische** Dysarthrie mit leiser, monotoner, unpräziser und nasaler Sprache („wie eine Kartoffel im Mund") durch periphere Paresen der Sprechmuskulatur (z. B. bei ALS)
- **hypokinetische** Dysarthrie mit monotoner, leiser und in der Sprachmelodie reduzierter Sprache (z. B. beim Parkinson-Syndrom)
- **ataktische** Dysarthrie mit variablen Fehlern in der Artikulation, schnellem Wechsel von Sprechtempo, -lautstärke und Stimmlage („skandierende Sprache", z. B. bei zerebellärer Störung)
- **dys- und hyperkinetische** Dysarthrie mit unterschiedlichen Artikulationsfehlern, trotzdem meist gute Verständlichkeit (z. B. Chorea).

Apraxien

DEFINITION Die Ausführung willkürlicher Handlungen ist gestört, die motorische Funktion dabei jedoch unbeeinträchtigt.

Leitsymptom der Apraxien ist die Parapraxie (fehlerhafte Bewegungselemente). Reflexe und unwillkürliche geordnete Bewegungen bleiben erhalten.

Als grobe Einteilung unterscheidet man **ideomotorische** („how to do") von **ideatorischen** („what to do") Apraxien. Patienten mit ideomotorischen Bewegungsstörungen können einzelne Komponenten einer Bewegung nicht zusammensetzen. Sie können beispielsweise nicht auf Aufforderung mit der Zunge schnalzen. Bei ideatorischen Apraxien können komplexe Handlungsabfolgen nicht durchgeführt werden, z. B. einen Brief falten, in den Umschlag legen und diesen zukleben.

Agnosien

DEFINITION Agnosien sind gekennzeichnet durch die Unfähigkeit, visuell, akustisch oder taktil erfasste Reize bei intakter Sinnesfunktion übergeordnet zu erkennen.

Unterformen stellen die **Stereoagnosie** (Nichterkennen von ertasteten Gegenständen), die **Prosopagnosie** (Störung des Gesichtererkennens), die **Autotopagnosie** (Körperschemastörung) und die **Anosognosie** (Nichterkennen der eigenen Krankheit) dar.

Häufig kommen Agnosien im Rahmen komplexer neuropsychologischer Syndrome vor, z. B. dem **Gerstmann-Syndrom** (Fingeragnosie, Rechts-links-Störung, Agraphie, Akalkulie).

Neglect

DEFINITION Bei einem (Hemi-)Neglect handelt es sich um eine **Nichtbeachtung einer Körper- und Raumseite** trotz erhaltener Wahrnehmung.

Die Patienten ignorieren (unbewusst) alles, was sich auf der betroffenen Seite abspielt (visuelle, akustische, taktile Reize) und machen auf dieser Seite keine aktiven Bewegungen.

Teilweise kann die Aufmerksamkeit bei einseitiger Untersuchung der betroffenen Seite bewusst dorthin gelenkt werden. Aufgedeckt werden kann ein Neglect bei gleichzeitiger Untersuchung beider Körperhälften.

Störungen höherer kognitiver Funktionen

Höhere kognitive Funktionen betreffen insbesondere die Planung, Durchführung und Kontrolle von Handlungen, das problembezogene Denken, das Kategorisieren und Abstrahieren sowie die Verhaltenskontrolle. Störungen dieser Funktionen finden sich bei Läsionen des Frontalhirns.

3.8.3 Hirnorganisches Psycho-Syndrom

DEFINITION Das organische Psycho-Syndrom umfasst Veränderungen der Persönlichkeit und des Affekts aufgrund organischer Ursachen (z. B. intrakranielle Tumoren, Entzündungen, Normaldruckhydrozephalus).

Organische Psycho-Syndrome können je nach Ätiologie akut oder chronisch verlaufen und treten in folgenden Varianten auf:
- Verwirrtheitszustand, Delir
- Somnolenz
- Amnesie
- Aspontaneität, Antriebslosigkeit
- affektive Störung
- Psychose.

4 Apparative Zusatzuntersuchungen

4.1 Bildgebende Verfahren

Für technische Prinzipien und Komplikationen s. Radiologie S. C 482. Alle Untersuchungen können bei speziellen Fragestellungen auch mit Kontrastmittel (KM) durchgeführt werden.

4.1.1 Konventionelle Röntgendiagnostik

Die Anfertigung konventioneller Röntgenbilder ist indiziert bei
- ossären Fehlbildungen
- Knochenprozessen, Frakturen
- Fehlstellung/-haltung der Wirbelsäule (ergänzend CT-Diagnostik).

4.1.2 Computertomografie

Indikationen: Akute Schädel-Hirn-Traumen, akute intrakranielle Blutungen, Schlaganfall (Blutungsausschluss), Tumoren (speziell verkalkende Tumoren, z. B. Meningeome), intrakranielle Abszesse, Hydrozephalus, Atrophien, Fehlbildungen, Prozesse der Schädelbasis sowie Wirbelsäulenverletzungen und Bandscheibenerkrankungen.

Befunde:

Blutungen: Intrakranielle Blutungen zeigen sich in der CT schon früh als hyperdense Areale, Ischämien sind erst spät erkennbar. Bei subarachnoidalen Blutungen findet sich hyperdenses Material in basalen Zisternen (**Abb. 5.24**). Massenblutungen gehen mit intrazerebralen hyperdensen Strukturen sowie hyperdensen Spiegelbildungen in den Ventrikeln einher (**Abb. 5.23** S. 930).

Neoplasien: In der CT können v. a. folgende Tumoren gut erkannt werden:
- **Meningeome:** glatt begrenzte, von den Meningen ausgehende Raumforderungen hoher Dichte, in der Kontrastmittel-CT noch deutlicher abgrenzbar (**Abb. 5.3** S. 903)
- **Metastasen:** meist multiple perivenöse Rundherde, die nach Kontrastmittelgabe hyperdens erscheinen (**Abb. 5.4** S. 905).

Spezielle CT-Verfahren:

CT-Angiografie (CTA): Diese dient der Darstellung von Gefäßen und Organdurchblutung und wird mit einem intravenös applizierten jod- oder (bei Jodallergie) gadoliniumhaltigen Kontrastmittel durchgeführt. Neurologische Indikationen sind insbesondere Subarachnoidalblutungen (→ Aneurysmasuche) sowie Neoplasien (→ Tumor- und Metastasensuche, Staging) und Entzündungen.

Perfusions-CT: Es wird die lokale An- und Abflutung eines i. v. verabreichten Kontrastmittels bestimmt. Indikationen sind v. a. zerebrale Ischämien.

4.1.3 Magnetresonanztomografie

Indikationen sind ein Schlaganfall, Tumoren, Entzündungen, Abszesse, subakute Traumen und Blutungen, Sinusvenenthrombose, Epilepsie, Hydrozephalus, Pathologien der Meningen und der Schädelbasis, degenerative und metabolische Erkrankungen, Hirnfehlbildungen, Bandscheibenerkrankungen sowie eine Myelitis.

Befunde: Tab. 4.1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Sequenzen der MRT (s. auch Radiologie S. C 484).

Ischämien stellen sich in T 1-gewichteten Bildern als diskrete Intensitätsminderungen dar. In der T 2- und FLAIR-Darstellung erscheinen sowohl akute als auch chronische Ischämien immer signalintensiv.

Tumoren stellen sich je nach Malignität, Lokalisation und Art unterschiedlich dar. Gliome werden in der MRT gut sichtbar. Sie stellen sich in der T 1-gewichteten Sequenz als kontrastmittelanreichernde inhomogene Strukturen dar (z. B. als „Schmetterlingsgliom" mit bihemisphärischem Befall) (**Abb. 5.2**).

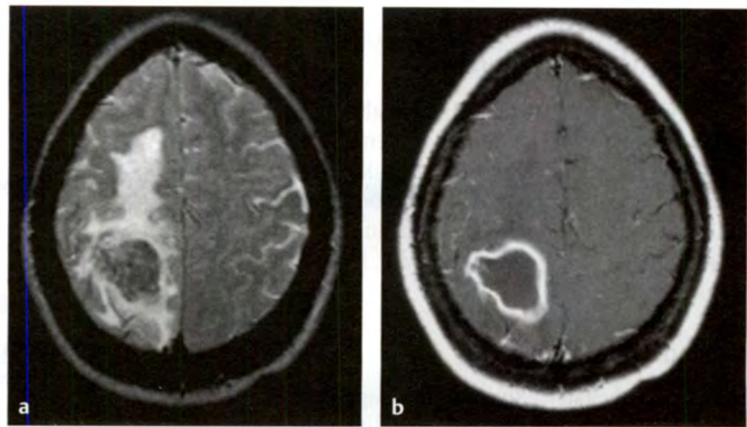


Abb. 4.1 Hirnabszess. **a** Tuberkulotischer Abszess rechtsparietal mit ausgeprägtem Ödem (T2 axial). **b** Randständiges KM-Enhancement (T1 mit KM). [aus Oestmann, Radiologie, Thieme, 2005]

Tab. 4.1 Unterscheidung der wichtigsten MRT-Sequenzen

	T1	T2	FLAIR*
Liquor	hypointens (schwarz)	hyperintens (weiß)	hypointens (schwarz)
weiße Substanz	hyperintens („weiß")	hypointens (dunkel)	hypointens (dunkel)
graue Substanz	hypointens („grau")	hyperintens (hell)	hyperintens (hell)
Einsatzgebiete	anatomische Fragestellungen	Pathologien: hyperintens: Ödem, Ischämie hypointens: altes Blut	Pathologien: hyperintens: Ödem, Ischämie hypointens: altes Blut

*FLAIR = fluid attenuated inversion recovery

Entzündungen: Bei zahlreichen Erkrankungen mit entzündlicher ZNS-Beteiligung (im Sinne einer Immunvaskulitis) finden sich multiple kleinherdige T2-Signalanhebungen im Marklager und im zervikalen Myelon, teilweise mit Kontrastmittelaufnahme (z. B. bei multipler Sklerose, Neuroborreliose, Neurosarkoidose).

Abszesse: Hirnabszesse entstehen meistens im Rahmen chronisch-entzündlicher ZNS-Erkrankungen oder postinfektiös nach Meningitiden. Sie stellen sich im MRT als Raumforderungen mit kontrastmittelaufnehmender Randzone, zentraler Flüssigkeitsansammlung und Marklagerödem dar (**Abb. 4.1**).

Spezielle MRT-Verfahren:

- **MR-Angiografie** (MRA): nichtinvasive Gefäßdarstellung mittels flusssensitiver Sequenzen. Indikationen sind vaskuläre Pathologien wie Aneurysmen und Angiome. Im Bedarfsfall kommen ergänzend paramagnetische Kontrastmittel (Gadolinium) zum Einsatz (Signalverstärkung in T1-Sequenzen).
- **funktionelle MRT** (fMRT): Nachweis lokaler Durchblutungssteigerungen nach Stimulation funktioneller Zentren. Sie wird v. a. zur Lokalisation metabolischer Prozesse eingesetzt.
- **Diffusionswichtung** (DWI): Es können Areale mit verminderter Diffusion dargestellt werden (z. B. vasogenes Ödem bei Schlaganfall).
- **Perfusionswichtung** (PWI): Erfassung der zerebralen Perfusion bei intravenöser KM-Applikation. Haupteinsatzgebiet ist die Schlaganfalldiagnostik.
- **MR-Spektroskopie** (MRS): Stoffwechselvorgänge können sichtbar gemacht werden. Indikation sind metabolische Erkrankungen.

4.1.4 Doppler- und Duplexsonografie

In der neurologischen Diagnostik werden folgende Gefäße untersucht:

- **vorderes Stromgebiet** (A. carotis communis, Karotisgabel, A. carotis externa, A. carotis interna)
- **hinteres Stromgebiet** (A. subclavia proximal und distal, Vertebralisabgang, A. vertebralis, Atlasschlinge)
- **intrakraniell**
  - transorbital (A. supratrochlearis, A. ophthalmica, Karotissiphon)
  - transtemporal (A. cerebri anterior, A. cerebri media, A. ophthalmica, A. basilaris, A. cerebri posterior)
  - transnuchal (A. vertebralis, A. basilaris).

Indikationen: Wichtigste Indikation ist der Ausschluss hämodynamisch relevanter **Stenosen** bei V. a. TIA oder Hirninfarkt. Ferner dient die Dopplersonografie der Detektion und Darstellung beginnender Stenosen (< 50 %), arteriosklerotischer Wandveränderungen bzw. Plaques als Ursache von Mikroembolien, extra- und intrakranieller Gefäßverschlüsse, akuter Wanddissektionen sowie einer Kollateralenbildung bei extra- und intrakraniellen Gefäßprozessen.

4.1.5 Weitere Verfahren

Konventionelle Angiografie

Die konventionelle Angiografie gilt als Goldstandard der Gefäßdiagnostik. Sie ist besonders sensitiv bei der Erkennung hochgradiger Stenosen, intrakranieller Aneurysmen, AV-Fisteln, Angiome, Sinusthrombosen sowie Vaskulitiden. Im Rahmen der Untersuchung ist auch eine interventionelle Therapie möglich (z. B. Aneurysma-Coiling, lokale Thrombolyse).

Myelografie

Nach intrathekaler Kontrastmittelapplikation (mittels Lumbalpunktion) erfolgt die Darstellung der Liquorräume. Die Myelografie wird zugunsten der Schnittbilddiagnostik zunehmend seltener durchgeführt. Indikation ist insbesondere die Abklärung spinaler Prozesse, wenn eine MRT kontraindiziert ist.

Nuklearmedizinische Verfahren

In der Neuronuklearmedizin kommen vorwiegend die Szintigrafie (→ Metastasen, Spondylodiszitis), die single-photon emission computed tomography (SPECT → Demenzen, hypo- und hyperkinetische Syndrome, Tumoren) und die Positronenemissionstomografie (PET) zum Einsatz. Letztere dient in der Neurologie insbesondere der Bestimmung der Tumorvitalität und der Detektion eines epileptischen Fokus. Weitere Einsatzgebiete sind das Staging eines malignen Lymphoms sowie z. B. auch die Diagnostik des sog. hibernierenden Myokards.

4.2 Elektrophysiologische Untersuchungen

4.2.1 Elektroenzephalografie (EEG)

Grundlagen

Das EEG dient der Beurteilung der elektrischen Hirnaktivität, insbesondere bei epileptischen Anfällen, Vigilanzstörungen, Systemerkrankungen, Stoffwechselstörungen sowie in der Schlafdiagnostik und bei Komabeurteilung und -monitoring. Hirnströme entstehen durch Potenzialänderungen (exzitatorisch/inhibitorisch) in zerebralen Pyramidenzellen.

Ableitungen: Die Elektrodenposition auf dem Kopf folgt dem **10-20-System** (nach dem Elektrodenabstand). Die Ableitungen können sowohl zwischen einzelnen Elektroden (**bipolar**), als auch mit Bezug zu einer Referenzelektrode (**unipolar**) erfolgen. Spezielle Ableitungen (auch invasiv) finden sich in der Epilepsiediagnostik und -chirurgie.

Provokationsverfahren: Durch Methoden wie Photostimulation, Hyperventilation oder Schlafentzug können bestimmte Herdstörungen aktiviert bzw. epilepsietypische Entladungen ausgelöst werden.

Befunde

In der EEG werden festgestellt:
- Grundrhythmus
- Allgemeinveränderungen
- fokale Veränderungen (Herdstörungen)
- epilepsiespezifische Aktivitätsmuster (epileptische Potenziale).

Die Beurteilung erfolgt anhand der abgeleiteten Frequenzen bzw. spezifischer Frequenzmuster (**Tab. 4.2**).

Physiologische Befunde:
- **α-Grundrhythmus mit okzipitaler Betonung**
  - Grundrhythmusvariante: β-Grundrhythmus, θ-Grundrhythmus (Blockierung bei Augenöffnen), flaches EEG (gering ausgeprägte β- und α-Wellen)
- **α-Wellenblockade bei Augenöffnung** (= **Berger-Reaktion**)
- Schlaf: Die Aktivität ist im Schlaf langsamer. Abhängig vom Schlafstadium unterscheidet man unterschiedliche Potenziale, z. B. Schlafspindeln (β-Wellen), Vertexwellen (Schlafstadium II), K-Komplexe (Schlafstadium II–III), θ- und δ-Wellen in tiefen Schlafstadien (Schlafstadium III–IV).

Pathologische Befunde:
- **Allgemeinveränderungen** (diffuse Funktionsstörungen über alle Hirnabschnitte): Eine Verlangsamung des

Tab. 4.2 Frequenzbereiche im EEG

Frequenz	Bezeichnung	Vorkommen
0,5–3 Hz	Delta-Wellen (δ)	Koma, lokale Herdstörungen
4–7 Hz	Theta-Wellen (θ)	Systemerkrankungen, lokale Herdstörungen
8–13 Hz	Alpha-Wellen (α)	Ruherhythmus bei geschlossenen Augen
> 13 Hz	Beta-Wellen (β)	Bestandteil von Schlafspindeln; selten: Grundrhythmusnormvariante, Intoxikation (z. B. Benzodiazepine)

aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007

Grundrhythmus beim wachen Patienten ist pathologisch. Die Funktionsstörung kann leicht (α-Wellen), mittelschwer (θ-Wellen) oder schwer (δ-Wellen) sein. Häufige Ursachen sind Stoffwechselstörungen, Hypoxie, Hypothermie, Enzephalopathien sowie **Vigilanzstörungen**:
- Somnolenz
- Koma (Stadieneinteilung)
- Hirntod-Diagnostik mit ergänzender neurophysiologischer und bildgebender ZNS-Diagnostik.
- Ein beschleunigter Grundrhythmus wird meist durch Medikamente verursacht.

- **Fokale Veränderungen** (Herdstörungen) sind nachweisbar bei vaskulären Läsionen (Ischämie, Blutung), Migräne, Tumoren, lokalem Hirnödem bzw. Trauma.
- **steile und spitze Wellen** (sharp waves and spikes):
  - Sharp-wave-, spike-, Spike-wave-Komplexe bei epileptischem Fokus
  - bilaterale 3/s-spike-wave- und Polyspike-wave-Komplexe bei generalisierten Epilepsien.

4.2.2 Elektroneurografie (ENG)

Die ENG dient der Bestimmung der **motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten**, der distalen motorischen Latenzen sowie der F-Wellen-Latenz peripherer Nerven.

Durchführung: Ein peripherer Nerv wird an mindestens 2 Stellen elektrisch stimuliert und die **motorischen** bzw. **sensiblen Antwortpotenziale** mit Oberflächen- und/oder Nadelelektroden über dem Zielmuskel (motorisch) bzw. Hautareal (sensibel) gemessen. Dauer und Amplitude der Reizantwort lassen auf die Nervenleitgeschwindigkeiten rückschließen. Zusätzlich kann die sog. F-Welle bestimmt werden. Diese entspricht einer indirekten Reizantwort (Reflexion des Reizes an den Vorderhornganglienzellen und neuerliche Leitung zum stimulierten Nerv bzw. entsprechenden Muskel). Sie tritt normalerweise verzögert und in abgeschwächter Form auf.

Indikationen: Einsatzgebiete der ENG sind die Diagnostik peripherer Nervenläsionen, radikulärer Läsionen, peripher neurogener Systemerkrankungen und neuromuskulärer Übertragungsstörungen. Sie dient insbesondere der **Läsionslokalisation** (proximal, distal; Leitungsblock: lokal, multifokal, systemisch) und der Differenzierung der **Läsionsart** (axonal, demyelinisierend).

Pathologische Befunde:
- **Demyelinisierung:** Die massive Erniedrigung der Nervenleitgeschwindigkeit ist bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf nachweisbar.
- **axonale Schädigung:** Amplitudenminderung des sensiblen und motorischen Antwortpotenzials, die Nervenleitgeschwindigkeit ist erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf verlangsamt.
- **F-Welle** und **H-Reflex:** Beurteilung proximaler Nervenabschnitte (Latenzverzögerungen z. B. bei Guillain-Barré-Syndrom, Radikulopathien).
- **Blinkreflex** und **Masseterreflex** (Hirnstammreflexe): elektrophysiologische Auslösung der Reflexe zur Beurteilung trigemino-fazialer bzw. trigemino-trigeminaler Bahnen und zur Lokalisation von Hirnstammläsionen (ponto-medullär bzw. ponto-mesenzephal).

4.2.3 Elektromyografie (EMG)

Die EMG ist eine invasive Untersuchung der **elektrischen Muskelaktivität** mittels konzentrischer Nadelelektrode (Cave: Gerinnungsstörungen sind daher Kontraindikation!). Sie wird zur Diagnostik peripherer Nervenläsionen, Radikulopathien, peripher-neurogener Systemerkrankungen, Motoneuronerkrankungen, neuromuskulärer Übertragungsstörungen und Myopathien eingesetzt.

Befunde:

Einstichaktivität: Diese hat eine normale Dauer bis zu 300 ms. Sie ist verlängert bei neurogener Schädigung, Myotonien und Myositiden.

Spontanaktivität: Mögliche Befunde sind hier:
- physiologische Aktivität (Endplattenpotenziale)
- pathologische Aktivität (Fibrillationspotenziale, positive scharfe Wellen, Faszikulationen, Myokymien, komplexe repetitive Entladungen, myotone Entladungen): bei akuten oder chronischen neurogenen oder myogenen Erkrankungen nachweisbar.

Elektrische Aktivität im Bereich der motorischen Endplatte: Anhand des jeweiligen Aktivitätsmusters kann eine Differenzierung akuter bzw. chronischer sowie neurogener bzw. myogener Prozesse erfolgen:
- Differenzierung **akuter bzw. chronischer** Denervierung:
  - akut: Fibrillationspotenziale, positive scharfe Wellen
  - chronisch: Faszikulationen, polyphasische Potenziale mit vergrößerter Amplitude, gelichtetes Aktivitätsmuster
- Differenzierung **neurogener bzw. myogener** Prozesse:
  - Beurteilung von Aktivitätsmustern und Einzelpotenzialen, ggf. unter Einbeziehung von quantitativer Einzelpotenzialanalyse bzw. Interferenzmusteranalyse, Einzelfaser-EMG, Makro-EMG.

4.2.4 Evozierte Potenziale (EP)

Es handelt sich hierbei um eine **Aufzeichnung elektrischer Potenziale** (kortikal oder peripher) durch wiederholte (Averaging-Technik) sensible bzw. sensorische Stimulation (visuell, akustisch, sensibel, magnetisch) afferenter und/oder efferenter Bahnsysteme.

Visuell evozierte Potenziale (VEP)

Die VEP-Ableitung erfolgt mittels monokulärer visueller Stimulation durch alternierende Schachbrettmuster oder Blitzreize und Ableitung über dem korrespondierenden kortikalen Projektionsareal (okzipital). Sie dient der Erfassung pathologischer Prozesse der Sehbahn (Retina, N. opticus, Chiasma opticum, Tractus opticus). Die am deutlichsten sichtbare Potenzialänderung tritt mit einer Verzögerung von 100 ms als positive Welle auf.

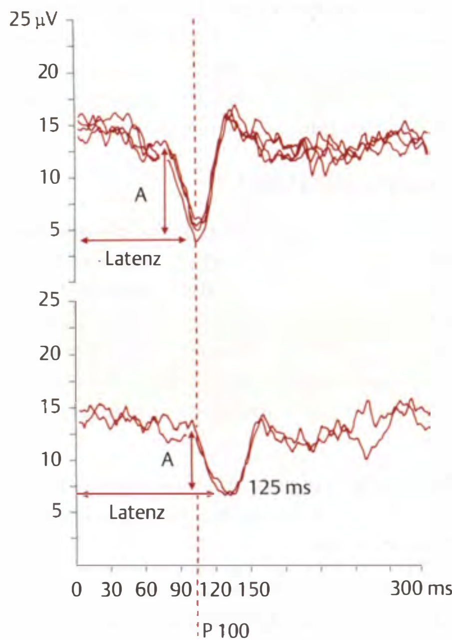


Abb. 4.2 Visuell evozierte Potenziale. a Normalbefund. **b** Retrobulbärneuritis. Im Vergleich zum Normalbefund zeigt sich eine pathologische Latenzverzögerung. [aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

Befunde: Pathologische Latenzverzögerung finden sich bei **Optikusneuritis** (pathognomonisch bei multipler Sklerose, **Abb. 4.2**), **Chiasmaprozessen** sowie bei **Sellaprozessen.**

Akustisch evozierte Potenziale (AEP)

Die Potenziale werden mithilfe akustischer, unilateraler, überschwelliger Klickreizung erzeugt und mit Oberflächenelektroden über Vertex und Mastoid abgeleitet. Das kontralaterale Ohr wird durch rauschende Störgeräusche „ausgeschaltet". Physiologischerweise entstehen 5 kurze Wellen (frühe akustisch evozierte Potenziale). Die Wellen I und II entstehen dabei außerhalb des Hirnstammes, die Wellen III–V aus dem zentralen Verlauf der Hörbahn im Hirnstamm. Sie dienen

- der Erfassung pathologischer Prozesse der **peripheren** (N. VIII im Bereich der Cochlea und außerhalb des Hirnstamms) und **zentralen Hörbahn** (N.-VIII-Verlauf im Hirnstamm, Ncll. cochlearis, olivaris superior, Lemniscus lateralis)
- dem **Monitoring** (kontinuierliche AEP-Registrierung) bei intrakraniellen operativen Eingriffen, Hirndruck, Koma
- der **Hirntoddiagnostik** (bei AEP mit erhaltenen hirnstammtypischen Wellen kann ein Hirntod nicht diagnostiziert werden!).

Befunde: Latenzänderungen (Verzögerung, sog. Interpeak-Latenzen) und Amplitudenminderung finden sich bei

- kochleären Störungen (Hypakusis, Intoxikation, Neuropathie)
- retrokochleären Störungen (Akustikusneurinom, Kleinhirnbrückenwinkeltumor)
- Hirnstammläsionen (ischämisch, traumatisch, neoplastisch, entzündlich → häufig bei multipler Sklerose)
- intrakraniellen Tumoren
- erhöhtem Hirndruck.

Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP)

Elektrische Stimulation über einem distalen peripheren Nerv bzw. Hirnnerv (z. B. N. tibialis, N. medianus, N. ulnaris, N. trigeminus) oder über Hautsegmenten. Die Ableitung von SEP ist auf verschiedenen Höhen im Verlauf der sensiblen Bahnen möglich (peripher, spinal, kortikal).

Indikationen sind die Lokalisationsdiagnostik (Höhendiagnostik spinaler Prozesse), Abklärung entzündlicher, demyelinisierender und vaskulärer Prozesse, Nachweis asymptomatischer spinaler Läsionen (multiple Sklerose), Objektivierung von Sensibilitätsstörungen, Diagnostik elektroneurografisch erschwert ableitbarer Nerven (N. cutaneus femoris lateralis, N. saphenus), Diagnostik proximaler peripher-neurogener oder spinaler Läsionen, Nachweis zentraler Prozesse und die Hirntoddiagnostik.

Befunde: Es zeigen sich Latenzverzögerungen, pathologische Interpeak-Latenzzeiten und/oder Amplitudenminderungen bei peripheren Einzelnervenläsionen, Polyneuropathien, Plexusläsionen, spinalen Prozessen, intrakraniellen Prozessen und degenerativen Systemerkrankungen.

Motorisch evozierte Potenziale (MEP)

Die MEP-Ableitung dient der Diagnostik peripherer und zentraler motorischer Bahnen durch transkranielle (Motorkortex) oder spinale (Nervenwurzeln) magnetische Stimulation. Die zentralmotorische Leitungszeit und die Amplitude des Antwortpotenzials wird über dem korrespondierenden Zielmuskel abgeleitet und gemessen.

Indikationen sind Läsionen motorischer Bahnen (entzündlich, degenerativ, traumatisch, ischämisch), Plexusläsionen, Radikulopathien und psychogene Paresen.

Befunde: Es finden sich Latenzverzögerungen, Amplitudenminderungen und Veränderungen der Muskelantwort, die je nach Lokalisation und Ausprägung des pathogenen Prozesses unilateral oder bilateral auftreten.

4.3 Liquordiagnostik

Indikationen: Liquorentnahmen können zur **Diagnosesicherung** (bei Entzündungen, Blutungen, degenerativen Erkrankungen, Liquordruckmessung) oder auch **therapeutisch** indiziert sein (Liquorentnahme bei Normaldruckhydrozephalus, intrathekale Medikamentenapplikation).

Entnahmetechnik: Liquor wird vorwiegend durch die Lumbalpunktion gewonnen. Im Vorfeld der Punktion sollte man den Patienten unbedingt über den Eingriff (und mögliche Komplikationen) aufklären; Gerinnungsstörungen und intrakranielle Drucksteigerungen müssen ausgeschlossen werden.



Abb.4.3 **Lumbalpunktion.** [aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010]

Durchführung der Lumbalpunktion: Der Patient kann sitzend oder auf der Seite liegend gelagert werden. In beiden Positionen ist es wichtig, dass er die Beine anzieht und den Rücken v.a. im Lendenwirbelbereich krümmt. Der Untersucher ertastet und markiert einen Zwischenwirbelraum auf Höhe der Oberkante der Darmbeinschaufeln (LWK 3/4 oder LWK 4/5). Nach mehrfacher Hautdesinfektion wird unter sterilen Bedingungen zwischen den Dornfortsätzen punktiert (**Abb. 4.3**).

Komplikationen: Eine häufige Komplikation ist der **postpunktionelle Kopfschmerz** mit Verstärkung im Stehen und Abschwächung im Liegen (Liquorunterdrucksyndrom), der durch die versehentliche Perforation der Dura mater entstehen kann. Bei einem Liquorleck sollte dieses mit einem Blutpatch verschlossen werden.

Außerdem können lokale Blutungen oder Infektionen sowie ein chronisches subdurales Hämatom nach wiederholten Punktionen auftreten.

Durch die plötzliche Druckentlastung kann es bei erhöhtem intrakraniellem Druck zu einer zerebralen Einklemmung, bei spinalen Raumforderungen zu einer akuten spinalen Dekompensation mit Verschlechterung einer Querschnittssymptomatik kommen. Daher ist ein **erhöhter Hirndruck** eine absolute **Kontraindikation** für eine Lumbalpunktion.

Liquorunterdrucksyndrom: Kopfschmerzen, die sich im Stehen verstärken und im Liegen bessern. Des Weiteren können folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Meningismus sowie Hirnnervenausfälle (z.B. Doppelbilder, Hypakusis).

> MERKE Wegen der Gefahr einer Hirneinklemmung darf eine Liquorpunktion niemals bei erhöhtem Hirndruck durchgeführt werden. Obligat sind die Augenhintergrundspiegelung bzw. im Zweifelsfall eine zerebrale Bildgebung vor jeder Punktion.

Liquoruntersuchung: Bei jeder Liquorentnahme sollten routinemäßig Farbe, Zellzahl und -art sowie der Gehalt

Tab. 4.3 **Normwerte in der Liquordiagnostik**

Kriterium	Normwert
Farbe	klar
Zellzahl	≤4/µl
Glukose	2,7–4,1 mmol/l (etwa 50% des Serumzuckers)
Laktat	1,1–1,9 mmol/l
Gesamteiweiß	0,15–0,45 g/l

an Glukose, Laktat und Eiweiß untersucht werden. Zusätzliche Maßnahmen sind die Bestimmung der oligoklonalen Banden (→ intrathekale IgG-Produktion), die Erreger- und/oder Antikörper-Diagnostik sowie spezielle Untersuchungen von Tumormarkern und pathologischen Proteinen. Normwerte sind in **Tab. 4.3** zusammengefasst. Siehe hierzu auch Klinische Chemie S. C564.

Farbe: Diese kann Hinweise auf Entzündungen oder Blutungen im Liquorraum geben:
- klar = Normalbefund
- trüb = Zellzahl > 300 Zellen/µl
- eitrig = Zellzahl > 1000 Zellen/µl
- Spinnwebsgerinnsel = Protein ↑
- xantochrom = alte Blutung, Protein ↑ oder Ikterus (Bilirubin i.S. > 15 mg/dl)
- blutig = frische Blutung.

> MERKE Eine Blutung kann auch artifiziell (durch die Liquorpunktion selbst) ausgelöst sein. Differenzierung mittels 3-Gläser-Probe, im Zweifelsfall kraniale Bildgebung.

Zellzahl: Bei einer vermehrten Anzahl von Zellen im Liquorraum (> 4/µl) spricht man von einer **Pleozytose**. Diese ist bei **bakteriellen Meningitiden** stark (**> 1000/µl**), bei viralen oder chronischen Infektionen mäßig (20–300/µl) und bei Autoimmunerkrankungen und Neoplasien nur gering (4–40/µl) ausgeprägt. Die Zellart lässt Rückschlüsse auf die Ätiologie der Pleozytose zu (**Abb. 4.4**): Granulozyten: bakteriell, Lymphozyten: viral.

Glukose, Laktat: Die Glukose- bzw. Laktatkonzentration ändert sich im Verlauf einer entzündlichen (v.a. bakteriellen) Erkrankung. Erhöhte Laktatwerte finden sich bei lokalen inflammatorischen Prozessen (bakteriell, mykotisch, neoplastisch) und bei Ischämien infolge anaerober Glykolyse.

Oligoklonale Banden (OKB): Diese gelten als empfindlichstes (unspezifisches) Korrelat der zentralnervösen Autoimmunerkrankungen. Sie finden sich z.B. bei multipler Sklerose, Neuroborreliose und Neurolues.

4.4 Sonstige

4.4.1 Biopsien

Gewebeentnahmen werden grundsätzlich in Lokalanästhesie (ohne Infiltration von Muskelgewebe) durch-

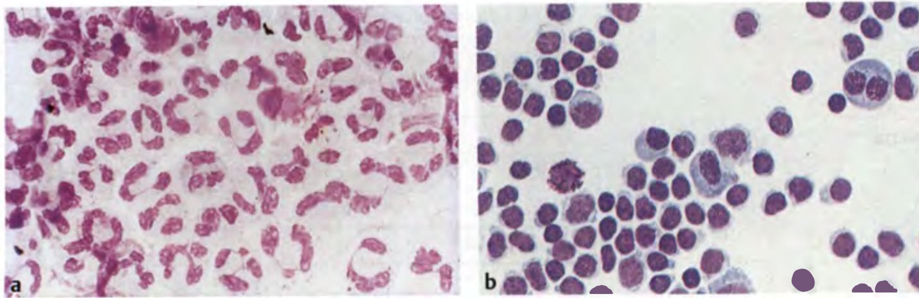


Abb.4.4 Pleozytose. **a** Granulozytäre Pleozytose. **b** Lymphozytäre Pleozytose. [a: aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010; b: aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

geführt, Biopsien von Gehirn oder Rückenmark unter bildgebender Kontrolle (stereotaktische Biopsie). **Tab. 4.4** gibt einen Überblick über die in der Neurologie üblichen bioptischen Verfahren und ihre Anwendungsgebiete.

4.4.2 Perimetrie

Siehe Augenheilkunde S. 805.

Tab. 4.4 Biopsien in der Neurologie

Ort der Gewebeentnahme	Indikationen
lokale Biopsie (CT- oder MRT-gesteuert)	zerebrale oder spinale Raumforderungen
N. suralis, Hautbiopsie	Neuropathien
mittelgradig betroffener Muskel	Myopathien
A. temporalis, Nerven, Muskeln, leptomeningeal	Vaskulitiden

5 Erkrankungen des Gehirns und seiner Hüllen

5.1 Fehlbildungserkrankungen und frühkindliche Hirnschäden

Kinder mit angeborenen oder prä- bzw. perinatal erworbenen Schädel- und Hirnschäden präsentieren sich häufig mit komplexen neurologischen Symptomen. Sie werden überwiegend in der Pädiatrie betreut. Im Folgenden werden die neurologisch wichtigen Krankheitsbilder kurz beschrieben.

5.1.1 Fehlbildungen von Strukturen der hinteren Schädelgrube und Störungen des kraniozervikalen Übergangs

Störungen des kraniozervikalen Übergangs:

- **Platybasie:** meist asymptomatische Abflachung der Schädelbasis
- **Atlasassimilation:** meist asymptomatische Synostose des 1. Halswirbelkörpers mit dem Os occipitale
- **basiläre Impression:** kongenitale (Arnold-Chiari-Malformation s. u.) oder erworbene (Osteomalazie, Morbus Paget) Verlagerung der HWS nach kranial durch Substanzverlust des Os occipitale. Dadurch kommt es zu lokalen Schmerzen, später zu Dysarthrie, Dysphagie, Schwindel, Gang- und Miktionsstörungen.
- **Klippel-Feil-Syndrom:** Blockwirbelbildung im HWS-Bereich mit Kopffehlhaltung, Kopfschmerzen, radikulären Symptomen der oberen Extremität und evtl. Rückenmarkskompression.

Kleinhirnhypoplasie: Aplasie des gesamten Kleinhirns oder von Kleinhirnanteilen, die entweder klinisch stumm ist oder zu einer Ataxie unterschiedlichen Schweregrads führt. Eine Kleinhirnhypoplasie kann bei verschiedenen genetischen Erkrankungen auftreten.

Dandy-Walker-Syndrom: Fehlbildung des Kleinhirnwurms. Der 4. Ventrikel ist zystisch erweitert und kann das Tentorium cerebelli sowie das Confluens sinuum nach kranial verlagern. Ein Hydrozephalus kann vorkommen. Hauptsymptom ist die Ataxie.

Arnold-Chiari-Anomalie: Bei der Arnold-Chiari-Anomalie ist das Kleinhirn fehlgebildet und Anteile des Kleinhirns (Tonsillen) sind durch das Foramen magnum in den Spinalkanal verlagert. Tentorium cerebelli und Confluens sinuum sind nicht verlagert. Es sind 4 Typen (Schweregrade) bekannt, wobei die Arnold-Chiari-Malformation Typ II am häufigsten ist, da sie als assoziierte Fehlbildung bei der Spina bifida mit auftreten kann.

Die Arnold-Chiari-Malformation kann zu Liquorzirkulationsstörungen führen. Gelegentlich können Symptome einer Hirnstammkompression, wie Hirnnervenausfälle und Atemlähmung, auftreten. Therapie: Anlage eines Liquorshunts (s. Chirurgie S. 196), manchmal entlastende Operation (Dekompression der hinteren Schädelgrube).

5.1.2 Dysrhaphische Störungen

Dysraphische Störungen sind Folge eines defekten Neuralrohrschlusses. Man unterscheidet folgende Krankheitsbilder:

- **Anenzephalie:** Fehlen von Schädelkalotte und Großhirnhemisphären durch einen fehlenden Verschluss. Der Gesichtsschädel ist normal entwickelt. Anenzephale Kinder sind i. d. R. nur wenige Tage lebensfähig.
- **Enzephalozelen:** Unvollständiger Neuralrohrschluss mit medianer Vorwölbung von Hirnstrukturen bei intakter Haut. Enzephalozelen können operativ versorgt werden. Die betroffenen Kinder sind in der Regel behindert. Folgen einer Enzephalozele sind Mikro- und Hydrozephalus.
- **Spina bifida** (s. u.): knöcherner Defekt der Wirbelsäule mit Beinschmerzen, Gangstörung, Fußdeformitäten
- **Tethered-cord-Syndrom** („Syndrom der angebundenen Schnur"): spinale Traktionsläsionen durch Adhäsion von Rückenmark oder Nervenwurzeln am Spinalkanal.

Spina bifida

DEFINITION Dysraphische Fehlbildung der Wirbelsäule und evtl. des Rückenmarks.

Epidemiologie und Ätiologie: Die Häufigkeit liegt bei 1–3‰. In einer betroffenen Familie liegt das Wiederholungsrisiko bei etwa 4 %. Die Ätiologie ist unklar, es wird ein Zusammentreffen von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen (Folsäuremangel) als ursächlich angenommen.

Klinik: Es werden **zwei Formen** unterschieden (**Abb. 5.1**):
- **Spina bifida occulta**: Defekt des Wirbelbogens und evtl. des Rückenmarks. Die Haut ist über dem Defekt geschlossen. Äußerlich können Hautveränderungen wie Grübchen, Haarbüschel, Hyperpigmentierung o. a. sichtbar sein.
- **Spina bifida aperta**/cystica: Die Haut ist nicht über dem Defekt verschlossen und Anteile der darunter gelegenen Gewebe wölben sich vor.
  - **Meningozele**: Vorwölbung der Rückenmarkshäute (10 %)
  - **Meningomyelozele**: Vorwölbung des mit seinen Häuten bedeckten Rückenmarks (90 %).

Der Defekt des Wirbelkanals ist meist **lumbal oder sakral** gelegen, selten zervikal oder thorakal. Die Symptomatik ist abhängig von der Höhe des Defekts und reicht von normalen neurologischen Funktionen bis hin zur kompletten oder inkompletten Querschnittslähmung mit Verlust der Blasen- und Mastdarmfunktion. Komplikationen sind Skoliose, Kontrakturen und Dekubitus. Etwa 80–90 % der Patienten weisen gleichzeitig eine **Arnold-Chiari-Anomalie Typ II** (S. 896) auf. Gelegentlich ist eine Spina bifida mit einem **Tethered-cord-Syndrom** kombiniert, wobei eine bingewebige Verbindung zwischen Filum terminale und der Rückenmarkshaut besteht und so das Rückenmark in einer tieferen Position als üblich fixiert ist.

Diagnostik: Die Diagnose wird klinisch gestellt, evtl. sichtbare Anomalien und vorhandene Paresen geben Aufschluss über die Höhe des Defekts. Besteht bei Hautveränderungen am Rücken der klinische Verdacht auf eine Spina bifida occulta, kann eine Sonografie durchgeführt werden.

Mittels **MRT** sollte abgeklärt werden, ob ein Tethered-cord-Syndrom oder zerebrale Liquorzirkulationsstörungen vorliegen. Eine neurogene Blasenstörung sollte mittels Ultraschall und Miktionszysturethrogramm abgeklärt werden.

Therapie und Prognose: Eine Spina bifida aperta sollte frühestmöglich operativ geschlossen werden. Siehe hierzu auch Chirurgie S. 197. Ggf. müssen ein Begleit-Hydrozephalus und die Blasen- und Mastdarmlähmung therapiert werden. Die langfristige Therapie erfolgt multidisziplinär mit Physiotherapie, Ergotherapie, Frühförderung sowie orthopädischer, urologischer, (neuro)chirurgischer und neuropädiatrischer Behandlung. Durch eine adäquate Behandlung bessern sich die Überlebenschancen der Kinder prinzipiell deutlich.

Vorhandene Lähmungen sind wegen der Fehlbildung des Nervensystems nicht reversibel.

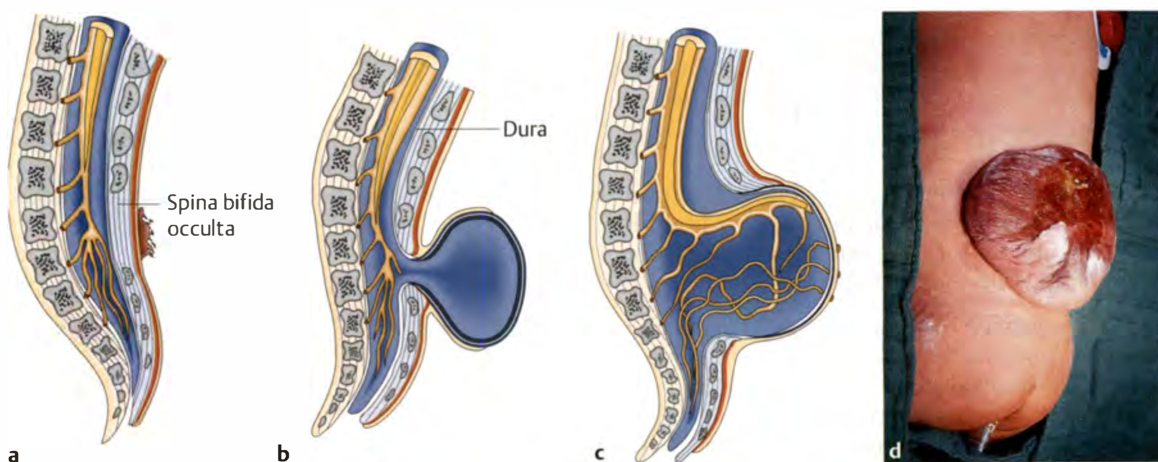


Abb. 5.1 **Spina bifida. a** Spina bifida occulta. **b** Meningozele. **c** Myelomeningozele. **d** Neugeborenes mit lumbaler Myelomeningozele. [aus Niethard, Kinderorthopädie, Thieme, 2010]

5.1.3 Intrauterin oder perinatal erworbene Affektionen

- **Makrozephalie** (s. Leitsymptome S. C 108): vergrößerter Hirnschädel durch intrakranielle Druckerhöhung (z. B. bei Hydranenzephalie, Megalenzephalie, Hydrozephalus)
- **Mikrozephalie** (s. Leitsymptome S. C 108): reduzierter Kopfumfang durch vermindertes Hirnwachstum (prä-, peri- und postnatale Formen).
- **Holoprosenzephalie:** Unvollständige Differenzierung von Prosenzephalon (= Telenzephalon [Riechhirn, Basalganglien, Balken, Kommissuren, Hemisphären] + Dienzephalon [Hypothalamus, Thalamus, 3. Ventrikel]). Als Risikofaktoren gelten frühe intrauterine Infektionen, Toxämie der Mutter oder mütterlicher Diabetes mellitus. Die Holoprosenzephalie gehört zu den Mittelliniendefekten und kann mit genetischen Syndromen assoziiert sein.
  Minder schwer betroffene Kinder haben bis auf eine Arrhinenzephalie (Fehlen des Riechhirns) keine Symptome. Stärker betroffene Kinder sterben entweder intrauterin oder weisen eine z. T. schwere Entwicklungsretardierung mit Epilepsie und Mikrozephalie auf. Faziale Stigmata (Hypotelorismus, mediane LKG-Spalte, singulärer Schneidezahn) können vorhanden sein.
- **Porenzephalie:** lokaler Verlust von Hirnsubstanz mit Zystenbildung durch Ischämie, Blutung, Trauma oder Infektion.
- **Lissenzephalie**: Störungen der Gyrierung der Großhirnrinde
  - Agyrie: mangelnde oder minimal ausgeprägte Gyrierung der Großhirnrinde
  - Pachygyrie: Anlage von nur breiten, plumpen Windungen der Großhirnrinde

  Als Risikofaktoren gelten Chromosomenanomalien, frühe intrauterine Infektionen oder Toxämie der Mutter.

5.1.4 Infantile Zerebralparese

DEFINITION Nichtprogrediente Bewegungsstörung infolge prä-, peri- oder postnataler zerebraler Läsionen, meist mit zusätzlicher Beeinträchtigung des Sehens, mentaler Retardierung, Lernbehinderung und Epilepsie.

Epidemiologie: Die infantile Zerebralparese (ICP) tritt bei 2–3 ‰ der Lebendgeborenen auf. Die Prävalenz liegt bei reifen Neugeborenen bei 1‰, bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g bei 50–80 ‰.

Ätiologie: Eine infantile Zerebralparese wird durch eine frühkindliche Hirnschädigung ausgelöst. Am häufigsten liegen **pränatale Ursachen** einer ICP zugrunde: chromosomale Störungen, Infektionen, Hypoxie oder eine Blutgruppenunverträglichkeit. **Perinatal** können Frühgeburt, Hypoxie (hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, periventrikuläre Leukomalazie), Hirnblutung, Geburtsverletzungen, Medikamente sowie ein Kernikterus zu Schäden führen. **Postnatale** Läsionen entstehen am häufigsten durch Meningoenzephalitis, Hirninfarkt, Tumoren, metabolische Veränderungen und Traumen.

Klinik: Bei der infantilen Zerebralparese werden folgende Subtypen unterschieden:
- **spastische ICP** (90 %): abnorm erhöhter Muskeltonus, gesteigerte Muskeleigenreflexe, positive Pyramidenbahnzeichen, abnorme Haltung und pathologisches Bewegungsmuster (Zehenspitzengang durch Spitzfuß-Stellung; Innenrotation und Adduktion in der Hüfte; Pronation und Flexion im Unterarm).
  - bilateral spastische ICP (60 %)
  - unilateral spastische ICP oder Hemiparese (30 %)

MERKE Bei einer bi- oder unilateral spastischen ICP können obere und untere Extremität oder linke und rechte Körperhälfte unterschiedlich stark von der spastischen Lähmung betroffen sein.

- **dyskinetische**/extrapyramidale ICP (6 %): bedingt durch Läsion der Basalganglien. Wechselnder Muskeltonus, unwillkürliche, unkontrollierte, sich wiederholende, stereotype Bewegungen, persistierende Primitivreflexe (Moro-Reaktion, ATNR), abnorme Haltungsmuster.
  - dystone Form: muskuläre Hypertonie
  - choreoathetoide Form: muskuläre Hypotonie, Hyperkinesien
- **ataktische** ICP (4 %): bedingt durch Kleinhirnläsion. Erniedrigter Muskeltonus und zerebelläre Symptomatik wie Stand- und Gangataxie, Dysmetrie, Tremor (meist Intentionstremor).

Mischformen können auftreten.

MERKE Die häufigste Form bei ehemaligen Frühgeborenen ist die spastische Diplegie.

Begleitsymptome sind **mentale Retardierung**, Seh- (**Strabismus**, Nystagmus, Amblyopie, Refraktionsanomalien) und Hörstörungen, **Epilepsie**, gastroösophagealer Reflux, Essstörungen, Ernährungsschwierigkeiten, Sprachstörungen sowie Verhaltensauffälligkeiten (ADHS, Lernstörungen).

Diagnostik: Intrazerebrale Zysten, Infarkte und Leukomalazieherde können sonografisch (durch die Fontanelle) nachgewiesen werden. Die Diagnose wird anhand des klinischen Verlaufs gestellt.

MERKE Wenn 4 der folgenden POSTER-Kriterien vorliegen, besteht ein starker Verdacht auf eine infantile Zerebralparese:
- P: abnorme Haltungs- und Bewegungsmuster (**p**osturing)
- O: **o**ropharyngeale Probleme (Schluck-, Sprachstörungen)
- S: **S**ehstörungen (Strabismus)
- T: abnormer Muskel**t**onus (hyperton oder hypoton)
- E: **E**ntwicklungsstörungen (Persistenz der Primitivreflexe,
- R: **R**eflexe (gesteigerte Muskeleigenreflexe).

Therapie: Die Behandlung sollte so früh wie möglich erfolgen. Die Patienten profitieren von Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Perzeptionstraining und Seh-/Hörhilfen.

PHARMA Zur Minderung der Beschwerden durch die Spastik eignen sich Antispastika und/oder Injektionen von Botulinumtoxin.

Prognose: In der Regel ist mit einer bleibenden Behinderung zu rechnen, auch wenn eine frühzeitige Therapie eingeleitet wurde. Die Zerebralparese ist **keine progrediente Erkrankung**. Die Symptome (z. B. Kontrakturen) können sich jedoch verschlimmern.

5.2 Raumfordernde intrakranielle Prozesse

5.2.1 Hirndruck-Syndrom und Hirnödem

DEFINITION Erhöhung des Hirndrucks auf > 20 mmHg (> 260 mm H_2O).

Der intrakranielle Druck kann in verschiedenen Einheiten angegeben werden. Beim Erwachsenen liegt er liegt normalerweise bei 5–15 mmHg, das entspricht 60–200 mm H_2O. 1 mmHg = 13,62 mm H_2O.

Ätiopathogenese:
- **intrakranielle Raumforderungen** (z. B. Tumor, Subduralhämatom, großer ischämischer Infarkt, intrazerebrale Blutung)
- venöse oder Liquorabflussstörungen (z. B. Verschlusshydrozephalus, malresorptiver Hydrozephalus)
- **Hirnödem** (toxisch, vasogen, entzündlich oder traumatisch).

PATHO Der erhöhte Hirndruck verursacht eine **Abnahme der zerebralen Perfusion**. Initial kann die Hypoxie noch kompensiert werden. Mit zunehmender Dauer verlieren allerdings die Hirngefäße ihre Fähigkeit zur Autoregulation. Es entwickelt sich ein Hirnödem, wodurch der intrakranielle Druck zusätzlich ansteigt.

Formen des Hirnödems: Man unterscheidet zwischen extra- und intrazellulärer Flüssigkeitsansammlung.

Ein **extrazelluläres Hirnödem** entsteht, wenn die Blut-Hirn-Schranke gestört ist und vermehrt Flüssigkeit in den Extrazellulärraum übertritt (vasogenes Ödem). Das vasogene Ödem tritt v. a. bei Entzündungen, als perifokales Ödem bei Hirntumoren oder auch traumatisch bedingt auf. Auch ein osmotischer Gradient kann ursächlich sein, z. B. wenn im Bereich der Gewebeschädigung osmotisch aktive Substanzen freigesetzt werden und dadurch mehr Flüssigkeit übertritt. Das vermehrte intrazerebrale Blutvolumen (→ Verlust der Autoregulation) führt ebenfalls zur extrazellulären Flüssigkeitsansammlung.

Das **intrazelluläre Ödem** entsteht infolge Ischämie und Hypoxie, metabolischer Störungen, Traumen sowie Intoxikationen. Pathophysiologische Grundlage sind die Gewebeschädigung und ein Energiemangel, da dadurch die Na^+-K^+-Pumpe zusammenbricht und Wasser und Natrium in die Zellen einströmen.

Höhenhirnödem: Ein Hirnödem kann sich im Rahmen einer **akuten Höhenkrankheit** manifestieren. Diese tritt auf, wenn Personen, die nicht an den Luftdruck größerer Höhen angepasst sind, plötzlich Höhenlagen von mehr als 2500 m ausgesetzt sind, Bergsteiger also z. B. zu schnell in große Höhen aufsteigen. Ursächlich ist eine zu geringe Steigerung der Ventilation, die u. a. mit einer Hypoxämie sowie einer Erhöhung des pulmonal-arteriellen und intrakraniellen Drucks einhergeht. Klinisch manifestiert sich das Höhenhirnödem mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Ataxie und psychischen Auffälligkeiten. Die Letalität ist sehr hoch. Therapeutisch im Vordergrund stehen ein möglichst schneller Abstieg in tiefere Lagen, die Sauerstoffgabe sowie die Behandlung mit Glukokortikoiden. Auch ein Lungenödem ist Teil der akuten Höhenkrankheit (s. Atmungssystem S. A 185).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hirnödems sind:
- Alter > 40 Jahre
- systolischer Blutdruck < 90 mmHg
- klinisch feststellbare Dezerebrations- oder Dekortikationszeichen.

Klinik: In etwa ⅓ der Fälle kommt es zu arterieller Hypertension, Bradykardie und irregulärer Atmung (Cushing-Trias).

Das **akute Hirndruck-Syndrom** präsentiert sich mit unspezifischen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Meningismus sowie Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Die Hirnstammreflexe bleiben erhalten. Die Kompression des N. oculomotorius führt (ipsilateral) zu einer weiten, lichtstarren Pupille.

Beim **chronischen Hirndruck-Syndrom** finden sich Kopfschmerzen, Antriebs- und Orientierungsstörungen, Leistungsminderung, Doppelbilder sowie fokale Anfälle.

Komplikationen: Steigt der intrakranielle Druck zu stark, kommt es zur Verlagerung und Einklemmung von Hirnanteilen (sog. Einklemmungs-Syndrome). Man spricht von einer **oberen** (oder mesenzephalen) **Einklemmung**, wenn Zwischen- und Mittelhirn im Tentoriumschlitz eingeklemmt werden, und von einer **unteren Einklemmung** bei Kompression der Medulla oblongata im Foramen occipitale magnum.

Zwischenhirn-Syndrom (dienzephales Syndrom): Die Patienten sind soporös und neigen zu Beuge- und Strecksynergien an den Extremitäten. Die Pupillen sind eng; der Lichtreflex ist – ebenso der vestibulookuläre Reflex (S. 879) – erhalten. Das Puppenkopfphänomen („Stehenbleiben“ der Augen bei passiven Kopfbewegungen) ist auslösbar.

Mittelhirn-Syndrom (mesenzephales Syndrom): Ganz typisch für das Mittelhirn-Syndrom sind Strecksynergien der Extremitäten und des Rumpfes, wobei die Arme gleichzeitig adduziert und innenrotiert werden. Die Patienten sind komatös, die Pupillen weit und reagieren nicht auf Licht. Weitere Befunde sind: diskonjugierte spontane Pendelbewegungen, schwacher okulozephaler und vestibulookulärer Reflex, erhaltener Korneal- und Würgereflex, beidseitig positives Babinski-Zeichen sowie Tachykardie, Hypertension, Cheyne-Stokes-Atmung und eine Vagusreizung (z. B. Stressulkusbildung, Hyperperistaltik).

Pontines und Bulbärhirn-Syndrom: Strecksynergismen sind beim Bulbärhirn-Syndrom nicht mehr vorhanden, beim pontinen Syndrom meist nur leicht angedeutet. Die Patienten sind komatös, der Muskeltonus herabgesetzt, Eigenreflexe fehlen (Ausnahme: Würgereflex beim pontinen Syndrom). Beim Bulbärhirn-Syndrom sind keine Pyramidenzeichen auslösbar; es kommt zur Schnappatmung bis hin zu Atemstillstand und Hypotonie. Die Pupillen sind weit und lichtstarr und stehen in fixierter Divergenzstellung.

Diagnostik:
- intraventrikuläre Hirndruckmessung
- Spiegelung des Augenhintergrunds: Stauungspapille
- kraniales CT und MRT: Hirnödem, Ventrikelraumkompression oder -erweiterung (je nach Ätiologie), Mittellinienverlagerung
- Prüfung der Reflexe und Okulomotorik: Abhängig von den vorhandenen oder nichtvorhandenen Reflexen lässt sich auf die Höhe der Einklemmung schließen.

MERKE Lumbalpunktionen sind bei erhöhtem Hirndruck wegen der Gefahr der Kompression von Hirngewebe kontraindiziert.

Therapie: Ziel der Therapie ist die **Aufrechterhaltung der zerebralen Perfusion** zur Vermeidung sekundär ischämischer Schäden. Die zugehörige Messgröße ist der zerebrale Perfusionsdruck (CCP), der aus dem intrakraniellen Druck (ICP) und dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) berechnet wird:

$$CCP = MAP - ICP.$$

Der Normalwert für den CCP liegt bei 90 mmHg. Therapeutisch wird ein zerebraler Perfusionsdruck von > 60 mmHg angestrebt.

Allgemeinmaßnahmen umfassen die Oberkörperhochlagerung (Cave: Abnahme des CCP bei Schock oder Hypovolämie), Blutdruckstabilisierung (anhand des CCP: ausreichende Hydrierung, ggf. Katecholamine), Kontrolle der Serumelektrolyte (Hyponatriämie!) und Fiebersenkung.

In schweren Fällen ist ein **Stufenplan** hilfreich:
- Entfernung von Raumforderungen, Liquordrainage
- Analgesie und Sedierung (Opioide, Benzodiazepine, Propofol)
- Blutdrucknormalisierung
- Osmodiurese: Minderung des Hirnödems durch Erzeugung eines osmotischen Gradienten und Hämatokritsenkung (→ Verbesserung der Flusseigenschaften des Blutes); z. B. mit Mannitol, hypertoner NaCl-Lösung
- moderate Hyperventilation (→ über die Senkung des $paCO_2$ kommt es zur zerebralen Vasokonstriktion und damit zum Abfall des intrakraniellen Drucks)
- Barbiturate (→ dosisabhängige Reduktion von zerebralem Stoffwechsel, Hirndurchblutung, zerebralem Blutvolumen und ICP): Wegen der schweren Nebenwirkungen muss die Indikation jedoch sehr streng gestellt werden.
- THAM (Tris-Puffer): Behandlungsversuch bei Therapieresistenz (Wirkung ähnlich den Osmodiuretika)
- Hypothermie (→ Reduktion inflammatorischer Vorgänge, Stabilisierung von Blut-Hirn-Schranke, zerebralem Sauerstoff- und Energieverbrauch und ICP)
- Dekompressionskraniektomie innerhalb von 48 h bei Therapieresistenz.

MERKE Bei erhöhtem ICP sind Medikamente mit hirndrucksteigernder Wirkung kontraindiziert. Dazu gehören: Nitroglyzerin, Kalziumantagonisten, Dihydralazin, Lachgas und Enfluran.

5.2.2 Hydrozephalus

DEFINITION Erweiterung der zerebralen Liquorräume.

Formen und Ätiologie: Je nach Ursache unterscheidet man verschiedene Formen:
- **Hydrocephalus occlusus:** Ursächlich ist eine Liquorabflussstörung durch ein mechanisches Hindernis. Dieses kann durch
  - Anomalien (z. B. Aquäduktstenose, Dandy-Walker-Syndrom, Chiari-Malformation)
  - Infektionen (z. B. Toxoplasmose)
  - Blutungen oder
  - Tumoren (Kolloidzysten im 3. Ventrikel, Mittellinientumoren) entstehen.
- **Hydrocephalus communicans oder aresorptivus:** Liquorresorptionsstörung durch Verklebung arachnoidaler Villi (bei Entzündungen, Blutungen)
- **Hydrocephalus e vacuo:** Er entspricht einer kompensatorischen Erweiterung der Liquorräume infolge Hirnatrophie. Der Hirndruck ist nicht erhöht.

Klinik: Bei erhöhtem intrakraniellem Druck klagen die Patienten über die Symptome eines Hirndruck-Syndroms (s. dort): Leistungsminderung, Müdigkeit, **Kopfschmerzen**, **Meningismus**, Übelkeit, **Erbrechen**.

Beim kongenitalen Hydrozephalus kommt es bei noch offenen Schädelnähten durch den erhöhten intrakraniellen Druck zu einem Makrozephalus mit Stirnvorwölbung. Entsteht der Hydrozephalus erst nach Schluss der Schädelnähte, entwickeln sich keine morphologischen Auffälligkeiten.

Diagnostik: Im Vordergrund stehen bildgebende Verfahren (CT, MRT). Lumbalpunktionen sind kontraindiziert!

Therapie: Die Ventrikeldrainage ist die Therapie der Wahl sowohl in akuten Fällen als auch bei chronischer Hirndruckerhöhung.

Normaldruckhydrozephalus (NPH)

DEFINITION Kommunizierender Hydrozephalus durch ein Missverhältnis von Liquorproduktion und -resorption.

Ätiologie: Der NPH entsteht meist primär (idiopathisch), seltener sekundär nach SAB (25 %), SHT (12 %) oder Meningitis (5 %).

Klinik: Die Hakim-Trias des NPH umfasst:
- **Gangstörung** (Gangapraxie bei guter Beweglichkeit der Beine im Liegen)
- **kognitive Defizite** (subkortikales demenzielles Syndrom)
- **Harninkontinenz**.

Diagnostik: In der kranialen Bildgebung (CT, MRT) finden sich ballonierte Ventrikel mit periventrikulärem Flüssigkeitsdurchtritt bei engen äußeren Liquorräumen (Hydrocephalus internus). Paradoxerweise ist der Liquordruck trotz erweiterter Liquorräume meist normal. Es kommt klinisch zu einer Besserung der Symptomatik durch wiederholte Liquorentnahmen (= therapeutische Diagnostik).

Therapie: Führen die Liquorentnahmen zu keiner klinischen Besserung, ist die ventriculo-peritoneale oder ventriculo-atriale Shuntimplantation indiziert.

5.2.3 Pseudotumor cerebri

DEFINITION Es handelt sich um eine benigne intrakranielle Hypertension (Liquordruck > 200 mm H_2O) ohne Raumforderung oder Hydrozephalus.

Ätiologie: Ein Pseudotumor cerebri kann idiopathisch sein oder symptomatisch bei Liquorabflussstörungen oder -überproduktion auftreten. Als Risikofaktoren gelten:
- Adipositas
- weibliches Geschlecht
- endokrine Störungen
- Hypervitaminose A
- Eisenmangelanämie
- COPD (venöse Druckerhöhung)
- verschiedene Medikamente (z. B. Kortikoide, Antibiotika).

Klinik: Es kommt zu **Kopfschmerzen**, vorübergehenden **Sehstörungen** (bis zu dauerhafter Visusminderung), pulsierendem **Tinnitus** sowie zu **Hirnnervenausfällen** (Abduzensparese, Fazialisparese).

Diagnostik:
- Wichtig sind Bildgebung (zum Tumorausschluss und **vor** einer Liquorpunktion) und Liquordiagnostik (Druckmessung: Werte > 250 mmH_2O sind pathologisch). Bei der ophthalmologischen Untersuchung kann eine **Stauungspapille** gefunden werden.

Therapie: Die Therapie umfasst:
- Gewichtsreduktion
- therapeutische Liquorpunktionen
- Diuretikatherapie (Carboanhydrasehemmer/Furosemid)
- Anlage eines lumboperitonealen Shunts.

5.2.4 Hirntumoren

Grundlagen

Klassifikation: Die Tumoren des Nervensystems werden in Grade I–IV nach der WHO-Klassifikation eingeteilt.
- Grad I: benigne, langsames Wachstum, kurative Operation möglich
- Grad II: teilweise maligne, langsames Wachstum, Rezidivneigung
- Grad III: maligne, anaplastisch, schnelles Wachstum, ungünstige Prognose
- Grad IV: hochmaligne, anaplastisch, sehr schnelles Wachstum, infauste Prognose.

Klinik: Je nach Lokalisation können sich Tumoren des ZNS mit unterschiedlichen Symptomen präsentieren. Dazu gehören:
- **Hirndruck-Syndrom** (S. 899)
- **fokale Defizite** (z. B. Paresen, Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle)
- partielle und sekundär generalisierte **epileptische Anfälle**
- organisches **Psychosyndrom**
- endokrine Dysregulation (direkt durch hormonproduzierende Tumoren oder indirekt durch Kompression von hormonproduzierendem Gewebe)
- selten allgemeine Tumorsymptome wie Leistungsminderung, Gewichtsverlust etc.

Diagnostik: Im Vordergrund stehen hier neben Anamnese und klinischer Untersuchung die kraniale kontrastmittelgestützte Bildgebung mittels CT, MRT und Angiografie sowie die Liquoruntersuchung (v. a. Zytologie). Ergänzend kommen EEG (Suche nach Herdbefunden, epilepsietypischen Potenzialen, Allgemeinveränderungen), AEP (v. a. bei Prozessen im Kleinhirnbrückenwinkel und Hirnstamm) und die stereotaktische Hirnbiopsie zum Einsatz.

MERKE Bei Tumorverdacht immer eine Liquordiagnostik durchführen, um eine entzündliche Ursache der Beschwerden auszuschließen.

Therapie: Die Therapie zerebraler Neoplasien erfolgt wie auch bei anderen Tumorerkrankungen chirurgisch, chemo- und strahlentherapeutisch sowie symptomatisch und palliativ. Die jeweilige Vorgehensweise ist bei den einzelnen Tumoren beschrieben. Grundsätzlich ähnlich ist die symptomatisch-palliative Behandlung:
- Hirndrucktherapie (s. o.)
- Schmerztherapie (s. Anästhesie S. 76)
- Thromboseprophylaxe
- Anfallsprophylaxe
- ggf. Behandlung psychischer und endokriner Störungen.

Gliome

Gliome können je nach histologischem Bild (Einteilung in Grade nach WHO-Kriterien) benigne und kurativ therapierbar oder hochmaligne mit infauster Prognose sein.

Gliom Grad I (pilozytisches Astrozytom)

Auftreten vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen hauptsächlich im Bereich von Mittellinienstrukturen, N. opticus, 3. Ventrikel, Kleinhirn und Hirnstamm. **Histologisch** differenziertes Zellbild mit wenigen Mitosen. **Klinisch** kann es zu epileptischen Anfällen (> 60 %), Hirndrucksymptomen und je nach Lokalisation zu Sehstörungen, zerebellären und anderen fokalneurologischen Symptomen kommen. Die kraniale Bildgebung (CT, MRT) zeigt zystische Strukturen mit homogenem KM-Enhancement. **Therapeutisch** wird die kurative Resektion angestrebt. Wenn der Tumor aufgrund seiner Größe oder Lokalisation nicht (vollständig) operabel ist, kann eine Radiatio zum Einsatz kommen.

Gliom Grad II (differenziertes Astrozytom)

Auftreten um das 30. Lebensjahr ,am häufigsten im Frontal- bzw. Temporallappenbereich, seltener parietal. Die **Histologie** zeigt bei geringer Proliferationsrate und teilweise diffuser Infiltration keinen weiteren Anhalt für Malignität. **Klinisch** kommt es auch hier zu epileptischen Anfällen (> 60 %) und Hirndrucksymptomatik, außerdem zu fokalen Defiziten und neuropsychologischen Beschwerden. In der CT erscheinen differenzierte Astrozytome hypodens, in der MRT hypointens (in T_1). Es zeigt sich **kein** KM-Enhancement. **Therapie** richtet sich nach der Tumorgröße, -lokalisation und dem Beschwerdebild (operative Resektion oder Strahlentherapie). Nach Ende der Behandlung sollten halbjährlich MRT-Kontrollen erfolgen. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 7–8 Jahre.

MERKE In mehr als 60 % geht ein Astrozytom oder das Rezidiv in ein höhergradiges Gliom über (→ erneute KM-Anreicherung im MRT).

Gliom Grad III (anaplastisches Astrozytom)

Auftreten um das 40. Lebensjahr, vorwiegend im Bereich der Hemisphären und der Stammganglien. **Histologisch** malignes Bild mit zahlreichen Mitosen, Kernpolymorphien und Neovaskularisationen. **Klinisch** stehen Anfälle, fokalneurologische Symptome, Hirndruckzeichen und im Verlauf eine Enzephalopathie im Vordergrund. CT und MRT zeigen eine heterogene KM-Anreicherung sowie ein perifokales Ödem. Die **Therapie** besteht aus Resektion mit anschließender Bestrahlung sowie einer postoperativen Chemotherapie. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 31 % ungünstig.

Gliom Grad IV (Glioblastom)

Auftreten um das 50. Lebensjahr, Männer sind häufiger betroffen als Frauen (3:2). Lokalisation überwiegend an der Konvexität der Großhirnhemisphären, weniger häufig am Balken („Schmetterlingsgliom“, **Abb. 5.2**). **Histologisch** ähnelt das Glioblastom dem anaplastischen Astrozytom, jedoch sind zusätzlich Nekrosen nachweisbar. **Klinisch** kommt es zu Hirndruckzeichen, fokalen Defiziten, selten zu Anfällen und Psycho-Syndrom. In der CT erkennt man girlandenförmige Bereiche mit KM-Enhancement, die zentral hypodens (Nekrose) oder hyperdens (Blutung) sein können. In der MRT finden sich in T_1 peripher kontrastmittelanreichernde, inhomogene Läsionen. Fast immer ist ein ausgeprägtes perifokales Ödem nachweisbar.

Differenzialdiagnostisch auszuschließen sind
- Metastasen (geringe Größe, kein ringförmiges KM-Enhancement, mehrere Herde)
- Abszesse (bekannter Fokus, Fieber, Leukozytose)
- Tuberkulome (bekannte Tbc)
- Lymphome (häufig periventrikulär, s. u.)
- Strahlennekrosen (Anamnese).

Die **Therapie** besteht in operativer Resektion, postoperativer Bestrahlung und Chemotherapie. Die **Prognose** ist mit einer mittleren Überlebenszeit von etwa 1 Jahr unter Therapie ungünstig.

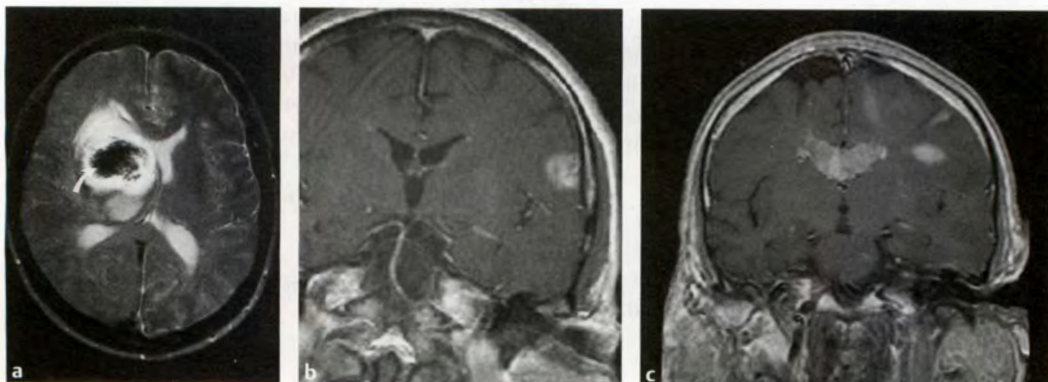


Abb. 5.2 **Glioblastom. a** Die MRT-Aufnahme in T1 zeigt ein deutliches Ödem, eine frische zentrale Einblutung und eine Mittellinienverlagerung. **b** Typische inhomogene, periphere KM-Aufnahme nach KM-Gabe. **c Schmetterlingsgliom**: Bilateraler, vom Balken ausgehender Tumor mit kräftiger inhomogener KM-Aufnahme und intrazerebraler Metastasierung (linksparietal und Mantelkante). Koronare Aufnahme in T1-Wichtung. [a und b: aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011; c: aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

Oligodendrogliome

Niedrigmalignes Oligodendrogliom (WHO-Grad II)

Auftreten vor allem im mittleren Lebensalter. In bis zu 50% ist der frontale Kortex betroffen (weniger häufig in Temporal- und Parietallappen). **Histologisch** zeigen sich lokalisierte Kalkablagerungen und Zysten. **Klinisch** präsentieren sich die Tumoren häufig mit fokalen oder generalisierten Anfällen (70–80%), neurologischen Ausfällen oder organischem Psycho-Syndrom. In der kranialen CT finden sich hypo-, iso- oder hyperdense Läsionen mit Kalzifikationen, die kein Kontrastmittel aufnehmen. Die MRT zeigt in T_1 hypointense, in T_2 hyperintense Strukturen. Angiografisch ist keine Vaskularisation nachweisbar. **Therapeutisch** ist die operative vollständige Entfernung anzustreben. Sollte keine vollständige Resektion möglich sein, kann eine (neoadjuvante) Radiatio erwogen werden. Die **Prognose** ist mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 10–15 Jahren relativ gut.

Anaplastisches Oligodendrogliom (WHO-Grad III und IV)

Bei dieser Tumorentität handelt es sich v.a. um **Rezidive** niedrigmaligner Oligodendrogliome. **Histologisch** sind eine erhöhte Zelldichte, ausgeprägte Neovaskularisationen, Kernpolymorphien und in einigen Fällen Nekrosen nachweisbar (Nekrosen = WHO-Grad IV). In der CT lassen sich ein inhomogenes Kontrastmittelenhancement, perifokale Ödeme sowie Kalzifikationen darstellen. Die MRT zeigt in T_1 kontrastmittelanreichernde Läsionen. Die **Therapie** erfolgt aggressiv: Wenn möglich (umschriebene Tumoren) Resektion mit anschließender Strahlen- und Chemotherapie. Die **Prognose** ist günstiger als bei Grad-III-Astrozytomen.

Ependymome

Ependymome sind meist benigne (WHO Grad I–II), selten kommt es zu subarachnoidaler oder extrakranieller Metastasierung (WHO Grad III: malignes = anaplastisches Ependymom).

Auftreten vorwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen. Ependymome sind am häufigsten infratentoriell im 4. Ventrikel lokalisiert, seltener supratentoriell oder spinal. In der CT finden sich zystische, iso- bis hyperdense Strukturen, die Kalzifikationen sowie ein inhomogenes Kontrastmittelenhancement aufweisen. Die MRT zeigt hypo- bis isointense (T_1) bzw. hyper- bis isointense (T_2) Läsionen. **Therapeutisch** kommen operative Resektion, bei unvollständiger Entfernung postoperative Radiatio und vorwiegend bei Kindern Chemotherapie zum Einsatz.

Meningeome

Meningeome treten mit zunehmendem Alter häufiger auf. Frauen sind im Verhältnis 2,5:1 häufiger betroffen als Männer. **Ätiologisch** ist ein Zusammenhang mit einer kranialen Bestrahlung sowie dem Morbus Recklinghausen

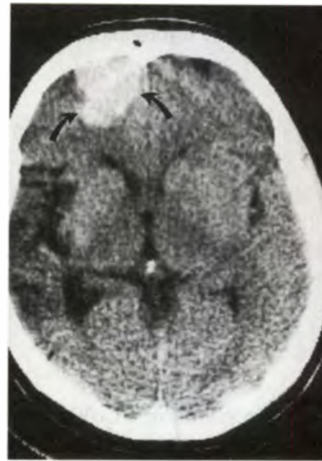


Abb. 5.3 Meningeom im Nativ-CT. Hyperdenser Tumor im rechten Frontallappen. [aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

nachgewiesen. **Histologisch** finden sich Abstufungen von benignen bis zu anaplastischen Formen (WHO-Grad I–III). In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation imponieren Meningeome klinisch mit Hirndruckzeichen, epileptischen Anfällen, Psycho-Syndrom, fokalen Defiziten und Sehstörungen.

RADIO

In der **CT** sind homogen hyperdense, stark kontrastmittelaufnehmende Strukturen charakteristisch (**Abb. 5.3**), häufig mit Kalzifikationen und Ödemen. In der **MRT** sind Meningeome häufig isointens und zeigen ein homogenes Kontrastmittelenhancement. Osteolysen finden sich i. d. R. nicht. Eine meningeale Signalerhöhung nach Kontrastmittelgabe ist pathognomonisch. Das rasenartig wachsende sog. "meningeome en plaque" ist teilweise in der CT nicht zu erkennen.

Therapeutisch kommen neben der interventionellen Embolisation tumorversorgender Gefäße außerdem eine operative Entfernung und adjuvante Strahlentherapie infrage. Die Therapie ist meist kurativ, die Prognose folglich gut.

Neurinome

Neurinome sind benigne Neoplasion der Schwann-Nervenscheiden. Am häufigsten ist ihre Manifestation am N. vestibulocochlearis (sog. **Akustikusneurinom**). **Klinisch** kommt es zu zunehmender Hörminderung, Tinnitus, (anfangs uncharakteristischer) Schwindel, im Verlauf Affektion der Hirnnerven V, VII, IX und X sowie zu einer Ataxie. In der Tonaudiometrie zeigt sich eine Schwerhörigkeit im Hochtonbereich; im Weber-Versuch wird ins gesunde Ohr lateralisiert. Diagnostisch wegweisend sind **MRT** und die **Hirnstammaudiometrie**. In der MRT findet sich eine glatt begrenzte, hyperintense, homogen kontrastmittelanreichernde Raumforderung, die u. U. in den Porus acusticus internus einwächst. Die akustisch evozierten Potenziale sind pathologisch (Korrelat der Nervenläsion). **Therapeutisch** kommen die operative Resektion oder eine fokussierte Bestrahlung zum Einsatz.

MERKE Akustikusneurinome treten bei Neurofibromatose Typ II oft auch bilateral auf.

Neurinome peripherer Nerven: Neurinome treten auch an peripheren Nerven wie z. B. dem N. medianus auf. Klinisch imponieren sie dann als derb knotige Veränderung mit ausgeprägten Druck- und Berührungsschmerzen, die in den Daumen, Zeige- und Mittelfinger ausstrahlen. Im Wirbelkanal sind sie meist im Wurzelbereich der Cauda equina lokalisiert.

Hypophysenadenome

Adenome der Hypophyse werden nach ihrer Größe eingeteilt in Mikroadenome (< 10 mm, meist hormonaktiv) und Makroadenome (> 10 mm, meist hormoninaktiv). Sie wachsen langsam und verdrängen umgebende Strukturen. Ihre Symptomatik erklärt sich v. a. durch die anatomische Nähe zu relevanten Strukturen:

- **intrasellär:** Hypothyreose, Morbus Addison, Amenorrhö, Diabetes insipidus (→ Verdrängung von „normalem" Hypophysengewebe)
- **suprasellär:** Kompression des Chiasma opticum (→ bitemporale Hemianopsie) und des Hypothalamus sowie Entwicklung eines Hydrozephalus
- **parasellär:** Kopfschmerzen, Hirnnervenläsionen, Affektion der A. carotis interna.

Durch tumorbedingte Blutungen oder Infarkte entsteht außerdem oft eine akute Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Für Näheres zu Klinik, Diagnostik und Therapie s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 291.

Kraniopharyngeome

Kraniopharyngeome sind Neoplasien der Rathke-Tasche, die am häufigsten suprasellär lokalisiert sind. Der Großteil der Erkrankungen manifestiert sich im Kindesalter, etwa ⅓ erst im höheren Erwachsenenalter (um 55 Jahre). **Klinisch** bestehen Sehstörungen, hormonelle Ausfälle (z. B. Wachstumsstörungen, Polydipsie) und Liquorzirkulationsstörungen. Fortgeschrittene Tumoren rufen ein Hirndruck-Syndrom, Verhaltensauffälligkeiten und epileptische Anfälle hervor. Im Vordergrund der **Diagnostik** steht die kraniale Bildgebung (MRT, CT), die heterogene Raumforderungen mit zystischen Anteilen und inhomogenem Kontrastmittelenhancement zeigt. Die **Therapie** der Wahl ist die operative Resektion. Gegebenenfalls kommen neoadjuvante Strahlentherapie, Zystendrainage und eine endokrinologische Behandlung zum Einsatz. Die Prognose ist relativ gut.

Primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)

Zu dieser Gruppe gehören die im Kindesalter häufigen Medulloblastome, weiterhin das Pinealoblastom, Neuroblastom und Retinoblastom. Histologisch sind die Blastome dem WHO-Grad IV zuzuordnen.

Medulloblastome sind definitionsgemäß **infratentoriell** (v.a. zerebellär) **lokalisiert** (andere PNET supratentoriell) und kommen vorwiegend bei Kindern vor. **Klinisch** kommt es zu Hirndruckzeichen, Hydrozephalus, Funktionsausfällen des Hirnstamms sowie Nackendehnungszeichen. In der **Bildgebung** zeigen sich Blastome als runde, homogen kontrastmittelanreichernde Strukturen (in der CT hyperdens, in der MRT in T_1 nativ hypointens, in T_2 hyperintens). Die Liquorzytologie ist häufig positiv auf maligne Zellen (auch ohne Metastasen!). **Therapeutisch** wird die vollständige operative Resektion angestrebt. Zusätzlich werden häufig Strahlen- und Chemotherapie eingesetzt. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Medulloblastomen 70 %, bei den anderen PNET ist sie niedriger.

Primäre ZNS-Lymphome

Primäre zerebrale Non-Hodgkin-Lymphome sind meist auf EBV zurückzuführen. Ihre Inzidenz ist höher bei Patienten mit Immunschwäche (häufigster zerebraler Tumor bei HIV-Patienten). Meist sind sie **periventrikulär** lokalisiert. Fokalneurologische Defizite, ein organisches Psycho-Syndrom, Hirnnervenausfälle, Hirndrucksymptomatik sowie epileptische Anfälle sind mögliche Symptome. In der kranialen **Bildgebung** (CT, MRT) präsentieren sich die Tumoren als homogene Läsionen mit kräftigem Kontrastmittelenhancement und Ödem. Zur Diagnosestellung ist eine Gewebebiopsie notwendig. Liquoruntersuchung und bildgebende Diagnostik des gesamten Körpers dienen dem Tumor-Staging. **Strahlen- und Chemotherapie** (Methotrexat) haben eine hohe Wirksamkeit und sind aufgrund ihres Risikoprofils der offenen Tumorresektion vorzuziehen.

Die Gabe von Dexamethason kann eine Reduktion intrakranieller Lymphome bewirken. PHARMA

Die **Prognose** ist ungünstig (medianes Überleben unter Therapie 4 Monate).

Zerebrale Metastasen

Häufige **Primärtumoren** sind Lungen-, Mamma-, Kolon- und Nierenkarzinome sowie Melanome. Die **Symptomatik** tritt subakut mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, fokalneurologischen Defiziten und epileptischen Anfällen auf. Bei einer Meningeosis carcinomatosa finden sich oft multiple Hirnnervenausfälle. Die bildgebende **Diagnostik** zeigt multiple Rundherde und ein ausgeprägtes perifokales Ödem (**Abb. 5.4**). Zum Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen (Lymphome, Blutung, Ischämie, Abszess, Tbc, Sarkoidose) ist eine Gewebebiopsie indiziert. Die **Therapie** ist vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Infrage kommen operative Resektion und/oder Strahlentherapie in Form von Ganzhirnbestrahlung oder eine palliative Chemotherapie.



Abb. 5.4 **Hirnmetastasen.** Nach KM-Gabe zeigen sich in der CT-Aufnahme multiple Rundherde. [aus Oestmann, Radiologie, Thieme, 2005]

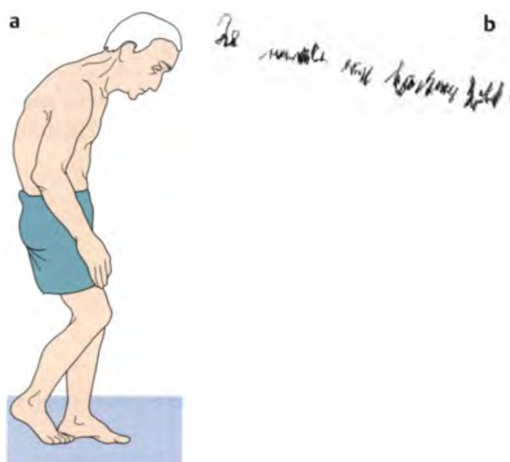


Abb. 5.5 **Morbus Parkinson. a** Typische Haltung. **b** Mikrografie. [a aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011; b aus Gerlach, Bickel, Fallbuch Neurologie, Thieme, 2009]

5.3 Erkrankungen der Basalganglien

5.3.1 Erkrankungen mit hypokinetischem Syndrom

Idiopathischer Morbus Parkinson

DEFINITION Der Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung des extrapyramidalmotorischen Systems mit den klassischen Symptomen Rigor, Ruhetremor, Bradykinese und posturale Instabilität.

Epidemiologie und Ätiologie: Es handelt sich um eine typische Erkrankung des höheren Erwachsenenalters (Altersgipfel 55 Jahre). Juvenile Verlaufsformen sind bekannt. Die meisten Fälle sind idiopathisch, selten kann ein autosomal-dominanter Erbgang gefunden werden (sog. hereditäre Parkinson-Erkrankungen).

PATHO

Pathogenese: Der Erkrankung liegt eine **Degeneration dopaminerger Neurone** in der **Substantia nigra** (Pars compacta) zugrunde. Die Folge ist ein ausgeprägter Dopaminmangel, der zu einem Ungleichgewicht der Neurotransmitter führt, da die cholinergen Neurone im Striatum (Ncl. caudatus und Putamen) nicht mehr gehemmt werden. Kompensatorisch ist die Rezeptordichte im Putamen erhöht.

Entscheidende Kriterien für die neuropathologische Diagnose sind:

- der Untergang von > 60 % der Neurone in der Substantia nigra und
- der Nachweis sog. Lewy-Körperchen (hyaline Einschlusskörperchen) in der Substantia nigra.

Klinik: Abhängig vom Beginn und der vorherrschenden Symptomatik unterscheidet man 3 Typen:

- **tremordominanter Typ:** unilateraler Beginn, Akinese und Rigor minimal, langsame Progression
- **akinetisch-rigider Typ:** bilateral mit rascher Progression, selten Tremor
- **Äquivalenztyp:** Tremor, Rigor, Bradykinese etwa gleich stark ausgeprägt.

Typischerweise beginnt die Erkrankung asymmetrisch und armbetont. Es findet sich eine charakteristische motorische Symptomatik (**Abb. 5.5**):

- **Ruhetremor** (Frequenz 4–6/s): Distaler, typischerweise Pronatoren-Supinatoren-Tremor („Pillendrehen"), der durch emotionale Anspannung ausgelöst bzw. verstärkt (Amplitudenzunahme) wird
- **Rigor:** Erhöhung des Skelettmuskeltonus mit Zahnradphänomen (Rigor lässt während des Bewegungsablaufes ruckartig nach)
- **Hypo- und Bradykinese:** Hypomimie, Hypophonie, Mikrografie, kleinschrittiges Gangbild
- **posturale Instabilität:** Die gestörten **Halte-** und **Stellreflexe** haben eine erhöhte Retro- und Propulsionstendenz zur Folge (hypokinesiebedingt macht der stolpernde Patient zu kleine Schritte und kann daher stürzen).

Das motorische Defizit kann anhand der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS), der Webster-Scale oder nach Hoehn und Yahr bewertet werden.

Zusätzlich zur motorischen Symptomatik sind folgende Störungen bei Parkinson-Patienten häufig:

- vertikale Blickparese nach oben
- autonome Störungen:
  - Hypersalivation
  - Hyperhidrosis
  - orthostatische Hypotonie
  - Blasenstörungen, imperativer Harndrang
  - Obstipation
  - erektile Dysfunktion
- Depression (häufig schon vor Auftreten der motorischen Symptomatik)
- Angst
- Demenz
- Mikrografie
- Halluzinationen
- Schlafstörungen

- Riechstörungen
- Seborrhö
- Schmerzen.

Diagnostik: Die Diagnose kann nur post mortem gesichert werden. Folgende klinischen Befunde machen ein idiopathisches Parkinson-Syndrom wahrscheinlich:

- Vorliegen von 2 der folgenden Symptome:
  - Rigor
  - Ruhetremor
  - Bradykinese
  - Störung der Halte- und Stellreflexe
- asymmetrischer Beginn der Symptomatik
- Fehlen weiterer neurologischer Defizite
- Besserung der Symptomatik im **Apomorphin- oder L-Dopa-Test**:
  - Prämedikation mit Domperidon oder Ondansetron
  - Medikamentengabe und Bewertung des UPDRS nach 30 min, 1 h und 2 h.

Im Zweifelsfall kann die Durchführung einer SPECT- oder PET-Untersuchung von differenzialdiagnostischer Bedeutung sein.

Differenzialdiagnostisch müssen in erster Linie die symptomatischen Parkinson-Syndrome, die infolge einer anderen Grunderkrankung auftreten, ausgeschlossen werden (S. 907 und S. 907).

Therapie: Nach den therapeutischen Leitlinien wird eine Unterteilung in 2 Altersgruppen vorgenommen:

- Bei **Patienten < 70 Jahren** wird die Therapie mit **Dopaminagonisten**, Amantadin oder Rasagilin begonnen (aufgrund der Wirkungsfluktuationen bei langfristiger L-Dopa-Gabe).
- Bei **Patienten > 70 Jahren** werden von Anfang an **L-Dopa**-Präparate eingesetzt.

PHARMA

L-Dopa kompensiert den zentralen Dopaminmangel und ist gegen alle Parkinson-Symptome wirksam, besonders gegen Akinese, Rigor und die psychische Symptomatik. Das Medikament wird idealerweise einschleichend und über den Tag verteilt gegeben, um einen gleichbleibenden Serumspiegel zu erhalten (HWZ nur 1,5 h; ggf. Gabe als intestinale Infusion). L-Dopa wird **immer in Kombination mit peripheren Decarboxylasehemmern** (Carbidopa, Benserazid) gegeben, die eine periphere Umwandlung in Dopamin vermindern und dadurch sowohl die zentral verfügbare Substratmenge erhöhen als auch die peripheren (Neben-)Wirkungen reduzieren. Bei unzureichender Wirksamkeit kann L-DOPA zudem mit D_2-Agonisten, MAO-B-Hemmern oder COMT-Hemmern kombiniert werden (s. u.).
Periphere Nebenwirkungen der Therapie sind Übelkeit, Erbrechen, Arrhythmie und orthostatische Hypotonie (DD Parkinson-Symptom). Zu den zentralen Nebenwirkungen zählen Hypo- und Hyperkinesen sowie Depressionen und Halluzinationen (→ Behandlung: Gabe von Clozapin). Im Verlauf einer Langzeittherapie mit L-Dopa kommt es zu progredienten **Wirkungsfluktuationen** in Form von Motilitätsschwankungen (On-off-Phasen, End-of-dose-Akinesie, Freezing), die eine Anpassung des Therapieregimes erfordern.

Dopamin-D_2-Rezeptor-Agonisten führen zu einer direkten Stimulation zentraler D_2-Rezeptoren im Striatum. Sie wirken etwas schwächer als L-Dopa, haben jedoch einen positiven Effekt bei On-off-Phasen. Unterschieden werden Nicht-Ergot-Präparate (First-line-Präparate: z. B. Ropinirol, Pramipexol, Apomorphin) von Ergotaminderivaten (Second-line-Präparate: z. B. Bromocriptin und Cabergolin). Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Obstipation (DD Parkinson-Symptom), Halluzinationen, Dyskinesien, pulmonale und kardiale Fibrosen (bei Ergot-Präparaten) sowie Schlafattacken (bei Pramipexol).

MAO-B-Hemmer: Die selektiven Hemmstoffe der Monoaminooxidase B (z. B. Selegilin) führen über einen reduzierten Dopaminabbau und eine verminderte Dopaminwiederaufnahme zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt. Sie werden v. a. in Kombination mit L-Dopa eingesetzt.

NMDA-Rezeptor-Agonisten: Amantadin ist ursprünglich ein Virustatikum. Die Wirkung besteht vermutlich in einer Erhöhung der Dopaminsynthese und -freisetzung, einer Hemmung der Dopaminwiederaufnahme und einem Antagonismus am NMDA-Rezeptor (→ Hemmung des Striatums). Aufgrund seiner renalen Elimination muss bei Niereninsuffizienz auf eine entsprechend angepasste Dosis geachtet werden.

Muskarinrezeptorantagonisten: Zentrale Anticholinergika (z. B. Biperiden) reduzieren die exzitatorische Wirkung cholinerger striataler Interneurone und haben dadurch einen positiven Effekt auf die Tremorsymptomatik des Parkinson-Syndroms. Eine Indikation besteht bei nicht ausreichender Tremorkontrolle unter Standardtherapie sowie bei neuroleptikainduziertem Parkinson-Syndrom. Es kommt häufig zu anticholinergen Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, Mydriasis → Glaukom, Tachykardie, Harnverhalt).

COMT-Hemmer: Die reversiblen Hemmstoffe der Catecholamin-O-Methyltransferase (z. B. Entacapon) erhöhen wie Decarboxylasehemmer die zentrale Dopaminverfügbarkeit von Dopamin und L-Dopa. Sie sind insbesondere bei End-of-dose-Fluktuationen und Off-Dystonien unter L-Dopa-Therapie (Cave: nur in Kombination!) indiziert.

MERKE Eine Parkinson-Therapie niemals abrupt absetzen → Gefahr einer akinetischen Krise!

Therapie nichtmotorischer Parkinson-Symptome: Zur Behandlung der **Depression** sind trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), SSRI (z. B. Paroxetin, Citalopram), SNRI (z. B. Reboxetin), SSNRI (z. B. Venlafaxin) sowie noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) indiziert (s. auch Psychiatrie S. 998). Dopaminantagonisten wie Melperon (Neuroleptikum) sind relativ kontraindiziert.

Zur **Therapie der Demenz** ist der Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin zugelassen.

Tab. 5.1 Übersicht über symptomatische Parkinson-Syndrome

Syndrom	Bemerkungen
Pseudo-Parkinson-Erkrankungen	
vaskuläres Parkinson-Syndrom	meist schrittweise Verschlechterung, selten akut (bei striataler Ischämie)
posttraumatisches Parkinson-Syndrom	Parkinson-Syndrom nach multiplen Traumata (Boxer-Enzephalopathie) oder schwerem Schädel-Hirn-Trauma
Hydrozephalus, NPH	S. 900
Parkinson-Syndrom als Tumorsymptom	bei Tumoren im Bereich der Basalganglien
Tremor-Syndrome	S. 910
metabolische Erkrankungen	
Morbus Wilson (Kupferstoffwechsel)	S. 914
Morbus Fahr (Kalzium-Phosphor-Stoffwechsel)	bilaterale nichtarteriosklerotische Verkalkung von Striatum, Pallidum und Kleinhirn; **Klinik**: Parkinsonismus, Chorea, Athetose, Dysdiadochokinese, Ataxie und Dysarthrie; **Therapie**: Korrektur des Kalziumspiegels
Hallervorden-Spatz-Syndrom	autosomal-rezessiv vererbte neuroaxonale Dystrophie mit Eisenakkumulation in Pallidum, Substantia nigra und Ncl. ruber durch Pantothenat-Kinase-Mangel; **Klinik**: juvenile Form mit Dystonien, Hyperreflexie, Muskeltonuserhöhung, Demenz; adulte Form als Parkinson-Plus-Syndrom mit Demenz, Hyperreflexie, Dystonie; **Therapie**: Enzymsubstitution, L-Dopa gegen Hypokinesen
Intoxikationen	(meist akinetisch-rigide Symptomatik)
Vergiftung durch CO, Mangan, Lithium, SSRI, Methanol, Cyanid, Quecksilber, MPTP (synthetische Droge)	bei akuten Intoxikationen reversible Parkinson-Symptomatik, bei chronischen Vergiftungen oft nur teilweise reversibel
Medikamente: Neuroleptika, Reserpin, Valproat, Metoclopramid, α-Methyldopa	„Parkinsonoid" bei Langzeitgabe von Neuroleptika, Abklingen der Symptome nach Absetzen
Infektionen	
postenzephalitisches Parkinson-Syndrom	sehr selten, u. U. bei AIDS-Enzephalopathie
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	S. 919

Als **operative Alternative** steht die tiefe Hirnstimulation von Ncl. subthalamicus und Globus pallidus internus zur Therapie des fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms zur Verfügung. Komplikationen sind neben dem Risiko der Operation Depressionen, Psychosen sowie fokalneurologische Ausfälle.

Des Weiteren profitieren die Patienten von Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie.

Therapiekomplikationen: Durch plötzliche Reduktion der dopaminergen Therapie bei behandelten Parkinson-Patienten kann es zu folgenden Problemen kommen:

- **akinetische Krise:** Es entwickelt sich eine akute Akinese mit Bettlägerigkeit, Atemschwäche und Schluckstörung, was zu Atemwegsinfektionen und Exsikkose führt. Die Behandlung erfolgt mit Amantadininfusionen, L-Dopa-Gabe (über Magensonde) sowie Apomorphinpumpe.
- **malignes Dopa-Entzugssyndrom:** Selten tritt das der malignen Hyperthermie klinisch ähnliche Syndrom mit Hyperthermie, Rigor, Akinese, Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen sowie erhöhten Serumspiegeln von CK, Transaminasen und Leukozyten auf. Therapeutisch werden hier wie bei der akinetischen Krise Amantadin, L-Dopa und Apomorphin (sowie Dantrolen bei deutlicher CK-Erhöhung) eingesetzt.

Prognose: Der Verlauf ist progredient, es kommt i. d. R. nach 20 Jahren zur Pflegebedürftigkeit. Die Lebenserwartung ist reduziert.

Symptomatische Parkinson-Syndrome

Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen können parkinsonähnliche Symptome hervorrufen (**Tab. 5.1**), die differenzialdiagnostisch vom Morbus Parkinson abgegrenzt werden müssen.

Degenerative Systemerkrankungen mit hypokinetischem Syndrom

Die folgenden degenerativen Erkrankungen werden auch **„Parkinson-Plus-Syndrome"** genannt, da ihre Symptomatik aus dem klassischen Parkinson-Syndrom und zusätzlichen charakteristischen Störungen besteht.

Lewy-body-Demenz

Es finden sich intraneuronale Einschlusskörperchen (= Lewy bodies) v. a. in Substantia nigra (→ **Parkinson-Syndrom**) und frontalem Kortex (→ **kortikale Demenz**). Klinisch steht das Parkinson-Syndrom im Vordergrund, das mit einer Aufmerksamkeitsstörung und visuellen Halluzinationen einhergeht. Die Lewy-body-Demenz ist klinisch oft nur schwer vom idiopathischen Morbus Parkinson zu unterscheiden. Zur Differenzialdiagnose eignen sich nuklearmedizinische Verfahren wie PET und SPECT.

Therapeutisch werden L-Dopa zur Behandlung der Basalganglienstörung und zentrale Acetylcholinesterasehemmer gegen das demenzielle Syndrom eingesetzt.

PHARMA

Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom (= progressive supranukleäre Paralyse)

Es handelt sich um eine neurodegenerative Erkrankung, die sich klinisch mit **Parkinson-Syndrom, supranukleärer Blickparese** und **subkortikaler Demenz** präsentiert. Die langsam progrediente Symptomatik beginnt jenseits des 40. Lebensjahres mit vertikaler Blickparese nach unten, posturaler Instabilität mit Fallneigung nach hinten, kleinschrittigem Gang, Rigor der Nackenmuskulatur, Dysarthrie und Dysphagie und selten autonomen Störungen. Der **L-Dopa-Test ist negativ**. Therapeutisch stehen Physio- und Ergotherapie sowie symptomatische Maßnahmen im Vordergrund.

Multisystematrophien (MSA)

Zu den Multisystematrophien zählen das Shy-Drager-Syndrom (SDS), die striatonigrale Degeneration (SND) und die olivopontozerebelläre Atrophie (OPCA). Charakteristisch für alle 3 Unterformen sind früh im Krankheitsverlauf auftretende **autonome** (Blasenstörungen, orthostatische Dysregulation, erektile Dysfunktion) und **zerebelläre Störungen** (v. a. Ataxie). Die motorische Symptomatik ist durch ein **Parkinson-Syndrom** charakterisiert (DD: Morbus Parkinson, NPH). Darüber hinaus kommt es fakultativ zu Pyramidenbahnzeichen, Myoklonien, Blepharospasmus sowie Denervierungszeichen des Analsphinkters im EMG. Es gibt keine kausale Therapie.

Kortikobasale Degeneration

Es handelt sich um ein progredientes, lange asymmetrisches, **akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom** mit Extremitätendystonie, Myoklonien, **Apraxie** und **„Alien-limb Phänomen"** (die eigene Extremität wird als fremd wahrgenommen) sowie **Demenz**. Zusätzlich können Okulomotorikstörungen (supranukleäre Blickparese, gestörte Blickfolgebewegungen), Dysarthrie und Dysphagie sowie Pyramidenbahnzeichen auftreten. Differenzialdiagnostisch auszuschließen sind v. a. Multisystematrophien, Störungen des Kupferstoffwechsels und Morbus Parkinson. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt 5–10 Jahre.

5.3.2 Erkrankungen mit hyperkinetischem Syndrom

Chorea Huntington

Synonym: Chorea major, Veitstanz

> **DEFINITION** Die Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte degenerative Enzephalopathie mit generalisierter Hirnatrophie, die mit charakteristischen Hyperkinesen und Demenz einhergeht.

Ätiologie: Der Erkrankung liegt eine CAG-Trinukleotid-Repeat-Expansion im Gen für das Protein Huntingtin auf Chromosom 4 zugrunde.

PATHO

Pathologie: Es findet sich eine generalisierte **Hirn- und Basalganglienatrophie** mit Betonung von Striatum (Putamen, Ncl. caudatus), Substantia nigra und Kleinhirn. Ein Untergang GABA-haltiger Ganglienzellen ist nachweisbar.

Klinik: Die Krankheit manifestiert sich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr mit abrupt einsetzenden, kurz dauernden und inital distal betonten **Hyperkinesen**, die durch emotionale Anspannung verstärkt werden und im Schlaf sistieren. Der Muskeltonus ist reduziert (**Muskelhypotonie**). Zusätzlich kommt es früh im Krankheitsverlauf zu **Persönlichkeitsveränderungen** mit vermehrter Reizbarkeit, Störung der Impulskontrolle, persönlicher Vernachlässigung sowie zu einer subkortikalen **Demenz**.

Die **Westphal-Variante** beginn bereits in der Kindheit. Sie verläuft progressiv mit Parkinson-ähnlicher, akinetisch-rigider Symptomatik und Dystonie. Hinzu kommen zerebrale Anfälle und Demenz.

Diagnostik: Wegweisend ist die **Familienanamnese**. Zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen ist die Durchführung einer kranialen CT/MRT, von SEP, ENG, Labor- und Liquoruntersuchungen indiziert. Ein **direkter Gentest** liefert diagnostische Sicherheit.

Differenzialdiagnosen: Auszuschließen sind die benigne hereditäre Chorea, die paroxysmale Choreoathetose, hereditäre zerebelläre Ataxien, eine Myoklonusepilepsie, die tuberöse Hirnsklerose, Schädel-Hirn-Traumen und Infektionen (Chorea Sydenham oder symptomatische Chorea).

Therapie: Es ist keine kausale Therapie bekannt. Zur symptomatischen Behandlung werden eingesetzt:

PHARMA

- Dopaminantagonisten (Tiaprid, Sulpirid)
- Monoaminwiederaufnahmehemmer (Tetrabenazin) bzw.
- hochpotente Neuroleptika (Haloperidol, Perphenazin oder Pimozid) sowie
- ggf. L-Dopa bei akinetisch-rigider Symptomatik.

Prognose: Die Krankheitsdauer beträgt i. A. 20 Jahre. Es findet sich eine schnellere Progression bei früher, eine langsamere Progression bei später Manifestation.

Andere choreatische Erkrankungen

Chorea minor: Es handelt sich um eine meist reversible Autoimmunreaktion, die Wochen bis Monate nach einer Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken auftritt (Chorea Sydenham). Es finden sich i. d. R. 1–4 Wochen andauernde **progrediente Hyperkinesen** mit einhergehender **Muskelhypotonie**, Müdigkeit und psychischen Störungen. Die Therapie erfolgt kausal mit Penicillin V, symptomatisch mit Antikonvulsiva und Kortikoiden. In der Regel kommt es zu einer vollständigen Rückbildung innerhalb von 1–4 Monaten.

Infektbedingte Chorea: Sie kann im Zusammenhang mit Enzephalitiden, Röteln, Diphtherie oder Keuchhusten auftreten. Die symptomatische Behandlung besteht in der Gabe von Tiaprid (D_2-Antagonist).

PHARMA

Medikamenteninduzierte Chorea: Auslöser sind typischerweise Neuroleptika oder seltener Antikonvulsiva,

Tab. 5.2 Weitere Formen der Dystonie

Dystonie	Lokalisation und Bemerkungen	Therapie
oromandibuläre Dystonie	Krämpfe der perioralen und Kiefermuskulatur	Botulinumtoxin, Anticholinergika, Tetrabenazin
Meige-Syndrom	Kombination aus Blepharospasmus und oromandibulärer Dystonie	wie oben
zervikale Dystonie, Torticollis spasmodicus	Verspannungen der Nackenmuskulatur, u. U. Kombination mit Tremor idiopathisch oder durch perinatale Läsion bedingt	Botulinumtoxin, Anticholinergika, Tetrabenazin, SPD[1], THS[2]
laryngeale Dystonie = spasmodische Dysphonie	Dystonie der Stimmritze mit heiserer gepresster oder leiser tonloser Stimme, evtl. Stimmtremor	Botulinumtoxin

[1]SPD = selektive periphere Denervierung, [2]THS = tiefe Hirnstimulation

orale Kontrazeptiva, Dopaminagonisten, Metoclopramid, Vincristin, Chloroquin sowie Lithium.

Chorea gravidarum: Während der Schwangerschaft oder unter Östrogeneinnahme auftretende Choreasymptomatik, die sich nach Beendigung der Ursache (Ende der Schwangerschaft, Absetzen der Medikamente) zurückbildet.

Benigne hereditäre Chorea: Hierbei finden sich generalisierte, aber nichtprogrediente Hyperkinesen. Psychische Veränderungen oder Hirnatrophie sind nicht nachweisbar. Eine Therapie ist selten nötig, ggf. antihyperkinetische Behandlung (S. 909).

Fokale und generalisierte Dystonien

DEFINITION Dystonien sind unwillkürliche, langsame und länger dauernde spastische Kontraktionen, die isolierte Muskelgruppen betreffen oder generalisiert auftreten können (evtl. kombiniert mit Tremor).

Generalisierte idiopathische Dystonie: Die verschiedenen Typen der hereditären Dystonien manifestieren sich in der Kindheit mit langsamen rotierenden Hyperkinesen (Torsionsdystonie) an den distalen Extremitäten (initial bevorzugt am Fuß) sowie am Kopf und führen innerhalb weniger Jahre zur Generalisation. Ein Therapieversuch kann mit L-Dopa vorgenommen werden, ansonsten ist eine symptomatische Therapie indiziert (s. u.). Je jünger die Patienten bei Beginn der Erkrankung sind, desto ungünstiger ist die Prognose.

L-Dopa-responsive Dystonie: Autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit verminderter Enzymaktivität im Nucleus caudatus und Putamen, der zu einem Dopaminmangel führt. Es kommt zu belastungsabhängiger, über den Tag zunehmender Dystonie der Beine und Füße, die gut auf L-Dopa anspricht.

Blepharospasmus: Es kommt zu tonischen oder klonischen Kontraktionen der Augenmuskeln oder einer Unfähigkeit, die Augen zu öffnen (Apraxie der Lidhebung ohne symptomatische Ursache). Die Augen werden intermittierend krampfartig geschlossen und können gar nicht oder nur unter höchster Anstrengung geöffnet werden. Als Triggerfaktoren gelten helles Licht oder Berührung (auch Luftzug!). In bestimmten Situationen können die Beschwerden zu- oder abnehmen (z. B. beim Lesen). Zu Beginn kann die Symptomatik oft noch durch taktile Reize (Berührung, Bewegung der Gesichtsmuskulatur) beeinflusst werden.

Beim tonisch-klonischen Blepharospasmus muss differenzialdiagnostisch an Nebenwirkungen von Medikamenten (Neuroleptika!) und bei Lidheberapraxie an eine Myasthenie oder Augenmuskelparesen gedacht werden. Therapeutisch helfen Botulinumtoxin-A-Injektionen, ggf. ist eine medikamentöse Therapie angezeigt (L-Dopa, Carbamazepin, Baclofen u. a.).

Weitere Dystonieformen: Tab. 5.2.

PHARMA

Therapie der Dystonien: Zur Therapie der hyperkinetischen Bewegungsstörungen sind Dopaminagonisten, Neuroleptika, Benzodiazepine und zentrale Muskelrelaxanzien indiziert. Dazu gehören: L-Dopa und Benserazid/Carbidopa, Trihexyphenidyl, Carbamazepin, Clonazepam, Tetrabenazin, Baclofen, Pimozid und Haloperidol.

Bei lokalen Dystonien helfen außerdem Botulinumtoxininjektionen, da sie eine lokale chemische Denervierung bewirken.

Ballismus

DEFINITION Akut beginnende, häufig einseitig auftretende Hyperkinese mit schleudernden Bewegungen der proximalen Extremitätenmuskulatur (**Hemiballismus**) infolge einer Läsion des Nucleus subthalamicus.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind
- Ischämie oder Blutung (häufigste Ursache)
- Medikamente (L-Dopa, Phenytoin, Östrogene)
- Entzündungen (multiple Sklerose, Meningitis, Toxoplasmose, Abszesse)
- Tumoren
- Traumen und Operationen.

Eine Läsion des Nucleus subthalamicus führt zu einem kontralateralen Hemiballismus.

Klinik und Diagnostik: Es finden sich meist unilaterale, unwillkürliche, kontinuierlich oder intermittierend auftretende schleudernde Bewegungen der proximalen Extremitäten. Der MRT-Befund ist diagnostisch wegweisend.

Therapie: Im Vordergrund steht die Behandlung der Ursache. Außerdem müssen die Patienten vor Verletzungen geschützt werden.

PHARMA Medikamentös kommen Antikonvulsiva (Gabapentin), Neuroleptika (Haloperidol, Promethazin) und antidopaminerge Substanzen (Tetrabenazin) zum Einsatz.

Prognose: Bei vaskulär bedingtem Ballismus kommt es zu einer Remission innerhalb von Wochen. Ansonsten ist die Symptomatik in Abhängigkeit von der Grunderkrankung teilweise reversibel.

Athetose

DEFINITION Erkrankung mit wurmartigen, bizarr geschraubten Hyperkinesen der Hände und Füße, die teilweise zu extremen Hyperextensions- bzw. Subluxationsstellungen der Gelenke führen (**Abb. 5.6**).

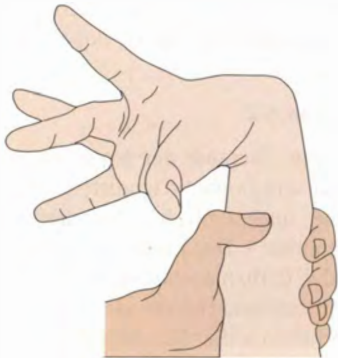


Abb. 5.6 Hand bei Athetose. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

Die Athetose tritt meist in Form der Choreoathetose auf, selten findet man sie als isoliertes Symptom. Sie beruht auf einer kontralateralen Schädigung von Striatum oder Pallidum durch

- frühkindliche Hirnschäden
- zerebrale Ischämie oder bei
- Morbus Wilson.

Die medikamentöse Therapie gleicht jener der Chorea Huntington (S. 908). Die Prognose ist abhängig von der Ursache.

Tremor

Ein Tremor kann als Symptom unterschiedlicher Erkrankungen oder als eigene Krankheitsentität auftreten. Eine Übersicht der wichtigsten Tremorformen gibt **Tab. 5.3**.

Essenzieller Tremor: In der Hälfte d.F. ist eine autosomal-dominante Vererbung nachweisbar. Es findet sich ein häufig schon im Jugendalter beginnender bilateral symmetrischer **Aktionstremor** von Händen und Kopf (kein Ruhetremor), der typischerweise eine **Besserung durch Alkohol** aufweist und unter emotionaler Anspannung sowie im Alter zunimmt. Zur Therapie werden β-Blocker, Primidon und Gabapentin eingesetzt.

Orthostatischer Tremor: Diese Tremorform ist selten und meist idiopathisch. Es kommt zu einem **Tremor der Beinmuskulatur**, der **nur im Stehen** auftritt (nicht im Gehen, Sitzen oder Liegen) und häufig zu Stürzen führt. Für die Diagnostik ist ein Poly-EMG der Beinmuskeln im Stehen erforderlich (der Tremor ist oft nicht sichtbar). Therapeutisch kommen Clonazepam oder Primidon zum Einsatz.

Restless-legs-Syndrom

Ätiologie: Häufig ist ein autosomal-dominanter Erbgang nachweisbar. Die Ursache der Erkrankung ist jedoch unklar. Man nimmt Störungen im dopaminergen bzw. opioiden System an. Neben der idiopathischen Form kann die Erkrankung auch symptomatisch bei Eisen- oder Vitamin-B_{12}-/Folsäuremangel, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie oder in der Schwangerschaft auftreten.

Tab. 5.3 Übersicht Tremorformen

Tremorform	Merkmale	Beispiel
Ruhetremor	Auftreten bei fehlender Willkürbewegung, Verstärkung bei emotionaler Anspannung und mentaler Aktivität, Unterdrückung durch Bewegungen	Parkinson-Tremor
Haltetremor	Auftreten bei aktiver Haltung, v. a. an gehaltenen Extremitäten, Unterdrückung durch Entspannung der entsprechenden Muskeln	essenzieller Tremor
Aktionstremor	Auftreten bei willkürlichen Bewegungen	bei Läsionen von Kleinhirn und Hirnstamm
Intentionstremor	Verstärkung, je näher das Bewegungsziel ist, zusätzlich Nystagmus	zerebellärer Tremor (ipsilaterale Läsion)
Holmes-Tremor	posttraumatischer niederfrequenter Ruhe- und Intentionstremor	bei Hirnstammläsionen (nach einer Latenz von mehreren Wochen)
dystoner Tremor	Tremor, der in einem von einer Dystonie betroffenen Körperteil auftritt, Unterdrückung durch sog. antagonistische Gesten	Dystonie

Klinik: Charakteristisch (und für die Diagnosestellung obligat) ist folgende Symptomatik:

- **imperativer Bewegungsdrang** mit **Missempfindungen** in den Beinen (ziehende, reißende Spannungsgefühle)
- Auftreten oder Verstärkung **in Ruhe und abends** bzw. nachts (Schlafstörungen)
- **Besserung durch Bewegung.**

Diagnostik: Labordiagnostik zum Ausschluss sekundärer Formen (Blutbild, Ferritin, Eisen; Nierenwerte; TSH, Schilddrüsenhormone; Vitamin-B_{12}, Folsäure) und NLG, EMG zum Ausschluss einer Polyneuropathie.

Differenzialdiagnosen:

- Polyneuropathie
- Radikulopathie
- venöse Insuffizienz
- Muskelkrämpfe
- Einschlafmyoklonien
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Akathisie
- psychische Erkrankungen (innere Unruhe).

PHARMA

Therapie: Gabe von L-Dopa-Präparaten zur Nacht (bei Durchschlafstörungen zusätzlich retardierte Präparate), bei Wirkungsverlust zusätzlich Dopaminagonisten (z. B. Pramipexol und Ropinirol).

5.4 Demenzerkrankungen

5.4.1 Grundlagen

DEFINITION Unter einem demenziellen Syndrom versteht man einen erworbenen Abbau intellektueller und kognitiver Fähigkeiten infolge einer progredienten Atrophie von kortikalem und/oder subkortikalem Hirnparenchym. Es ist durch folgende Symptomatik charakterisiert:

- Gedächtnisstörungen
- Störung mindestens einer weiteren kognitiven Funktion (Sprache, Willkürmotorik, Objekterkennung, exekutive Funktionen)
- Beeinträchtigung von Alltag und/oder Beruf.

Epidemiologie: Die Inzidenz der Demenz steigt mit zunehmendem Lebensalter. Bei älteren Patienten sind die Alzheimer-Demenz und die vaskuläre Demenz am häufigsten, bei jungen Patienten überwiegt die AIDS-Demenz.

Ätiologie: s. **Tab. 5.4**.

Tab. 5.4 Ätiologie der Demenz

Erkrankungsgruppe	Erkrankungen
neurodegenerative Erkrankungen	• Alzheimer-Demenz • Lewy-Körper-Erkrankung • Morbus Pick (frontotemporale Demenz) • Parkinson-Demenz • Chorea Huntington
Erkrankungen mit diffuser und multilokulärer Hirnschädigung	• vaskuläre Demenz • zerebrale Raumforderungen • Normaldruckhydrozephalus • multiple Sklerose • Schädel-Hirn-Trauma (Dementia pugilistica) • infektiöse Erkrankungen: AIDS-Demenz, Demenz bei Lues (Dementia paralytica), Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
Stoffwechsel- und endokrine Störungen	• Vitaminmangelerkrankungen (v. a. Vitamin-B_{12}-Mangel) • Hypothyreose • metabolische Enzephalopathie (urämisch, Leberinsuffizienz)
Intoxikationsfolgen	Alkohol, Lösungsmittel, CO, Schwermetalle

Klinik – Demenzsyndrom: Zu Beginn sind v. a. die Aufnahme, Speicherung und Wiedergabe neuer Informationen betroffen (Merkfähigkeits- bzw. **Kurzzeitgedächtnisstörung**). Im weiteren Verlauf tritt eine Beeinträchtigung des **Langzeitgedächtnisses** hinzu, sodass die Betroffenen zunehmend die während ihres Lebens erworbenen Fähigkeiten und Fertigkeiten verlieren. Weitere Symptome sind

- **Orientierungsstörung:** zunächst zeitlich, dann örtlich und zuletzt die eigene Person betreffend
- **Denkstörungen** (anfangs oft überspielt): verminderter Ideenfluss, verlangsamte Denkabläufe, eingeschränktes Urteilsvermögen, gestörte Aufmerksamkeit und eine Beeinträchtigung des abstrakten Denkens
- **Persönlichkeitsveränderungen: Affektlabilität,** pathologisches Lachen oder Weinen, Reizbarkeit, **sozialer Rückzug, paranoide Symptome** (Wahnideen und Halluzinationen), Verlust der Selbstständigkeit
- **neuropsychologische Störungen:** Agnosie, Apraxie und Aphasie
- außerdem: extrapyramidalmotorische Störungen (z. B. Parkinson-Syndrom), Auftreten von Primitivreflexen bzw. Pyramidenbahnzeichen, Blasen- und Stuhlinkontinenz im Spätverlauf.

Nach der ICD-Definition müssen die Symptome **länger als 6 Monate** bestehen.

Demenzformen: Abhängig von der Lokalisation der Hirnatrophie werden 3 verschiedene Demenzformen unterschieden (**Tab. 5.5**).

Diagnostik: Neben der Anamnese (inkl. Fremdanamnese), der psychopathologischen Befunderhebung, der körperlich-neurologischen Untersuchung (Labor, körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, ggf. Dopplersonografie der Karotiden, EKG, Echokardiografie, EEG, Liquorpunktion) und der **bildgebenden Diagnostik** (CCT, MRT des Kopfes) sollten bei V. a. Demenzerkrankung **standardisierte Testverfahren** Anwendung finden, mit denen Kurzzeitgedächtnis, Konzentrationsfähigkeit, Reaktionsschnelligkeit, räumliches Vorstellungsvermögen und Schrift bzw. Sprache beurteilt werden können (z. B. Clinical Dementia Rating Scale). Im klinischen Alltag werden in der Routinediagnostik häufig einfache, kürzere Tests wie der **Mini Mental State Test** (MMST) oder der Montreal Cognitive Assessment Test (MOCA-Test) genutzt. Die Tests erfassen Orientierung, Gedächtnisleistung (Wiederholen von 3

Tab. 5.5 Demenzformen

Demenzform	Charakteristika	typische assoziierte Erkrankungsbilder
kortikale Demenz	• Leitsymptom: Gedächtnisstörungen • häufig neurologische Symptome wie Apraxie, Agnosie und Aphasie • Persönlichkeit bleibt relativ lange erhalten	Alzheimer-Demenz
frontale Demenz	• Leitsymptom: Persönlichkeitsveränderungen, Veränderung des Sozialverhaltens und des planenden Denkens • Gedächtnis bleibt relativ lange erhalten	Morbus Pick
subkortikale Demenz	• Leitsymptom: Verlangsamung, Vergesslichkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Affektivitätsstörungen • häufig extrapyramidalmotorische Störungen	Morbus Binswanger

Wörtern), Aufmerksamkeit, Rechnen sowie sprachliche und konstruktive Fähigkeiten. Für jede der insgesamt 30 Teilaufgaben wird ein Punkt vergeben. Die Summe der Punkte ergibt einen Wert, der auf das Ausmaß der Demenz hinweist. Eine Demenz ist unwahrscheinlich, wenn ≥ 27 Punkte erreicht werden.

MERKE Entscheidend ist der Ausschluss potenziell reversibler Krankheitsbilder wie z. B. der Vitamin-B_{12}-Mangel und die Hypothyreose.

Differenzialdiagnosen:
- **Depression**: Die Abgrenzung gegenüber der depressiven Störung ist oft nicht einfach (**Tab. 5.6**).
- **Delir** (s. Psychiatrie S. 1007): immer auch **Bewusstseinsstörung**; rascher Beginn, kurze Dauer, starke Fluktuationen im Tagesverlauf, ausgeprägte Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und massive Aufmerksamkeits- und Auffassungsstörungen
- **amnestisches Syndrom** (s. Psychiatrie S. 1007): umschriebener Gedächtnisverlust ohne Progredienz
- **„Altersvergesslichkeit"**: Vergessen von Dingen und Sachen und nicht von Ereignissen und Personen. Soziale Aktivitäten nicht gestört.
- **Hypothyreose:** Bestimmung von basalem TSH (deutlich erhöht)
- Deprivationserscheinungen bzw. Hospitalismus und Regression in Altersheimen.

Therapie: Bei 90 % der Demenzpatienten ist keine kausale Therapie möglich. Das wichtigste Therapieziel ist der möglichst lange Erhalt der Selbstständigkeit. Hierzu werden kombiniert medikamentöse, psychotherapeutische (z. B. **Körperkontakt**, häufigere und dafür kürzere Sitzungen, mehrfaches Zusammenfassen des Besprochenen und der Rückgriff auf alte Gesprächsinhalte) und soziotherapeutische (z. B. Vereinfachung von Tätigkeitsabläufen) Maßnahmen eingesetzt.
- **Antidementiva:** bei Alzheimer-Demenz (s. u.)
- **supportive Pharmakotherapie:** bei depressiven Symptomen SSRI wie Citalopram; bei psychotischen Symptomen oder Erregungszuständen atypische Neuroleptika (z. B. Risperidon) oder niederpotente Neuroleptika ohne anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Melperon). Letztere eignen sich auch bei Schlafstörungen.

MERKE Auf anticholinerg wirkende Substanzen (z. B. Trizyklika oder niederpotente Neuroleptika) sollte wegen der häufig gravierenden Nebenwirkungen bei älteren Patienten (Delir, Sturzgefahr, Kardiotoxizität) und der Verschlechterung der Symptomatik verzichtet werden.

PHARMA

Tab. 5.6 Differenzierung zwischen Demenz und depressiver Pseudodemenz

Parameter	Demenz	depressive Pseudodemenz
Verlauf der Symptomatik	schleichender Beginn und langsam progrediente Verschlechterung, selten Tagesschwankungen	relativ schneller, genau abgrenzbarer Beginn, keine Verschlechterung im Verlauf, häufig Tagesschwankungen
Anamnese	häufig fremdanamnestische Angaben zu kognitiven Einschränkungen	häufig depressive oder manische Phasen in der Vorgeschichte
Affektivität	wechselnde Phasen zwischen Agitation, Depression, Angst, Apathie	dauerhaft depressive Stimmung
Alltagsaktivität	deutlich eingeschränkt	allgemeines Klagen über Überforderung (Diskrepanz zwischen subjektiv geäußerten Defiziten und der guten Alltagsbewältigung)
Verhalten des Patienten	• Patient versucht i. d. R., kognitive Defizite zu verbergen • annähernd richtige Antworten • Mitarbeit i. d. R. gut (bemühter Patient)	• ausgeprägtes Klagen über die kognitiven Defizite • häufig „weiß nicht"-Antworten • Mitarbeit i. d. R. schlecht
Orientierung	gestört	unauffällig
morphologische Auffälligkeiten (CCT, MRT)	häufig Atrophie und Läsionen	altersentsprechend
Ansprechen auf Antidepressiva	nein	gut

5.4.2 Morbus Alzheimer

DEFINITION Demenz infolge Hirnatrophie bzw. Ablagerung von senilen Plaques und Alzheimer-Fibrillen, die klinisch durch einen langsam progredienten Verlust von kognitiven Fähigkeiten und Gedächtnisleistungen sowie einer damit einhergehenden Persönlichkeitsveränderung gekennzeichnet ist.

Formen: Die Alzheimer-Demenz kann sowohl **sporadisch** (95 %) als auch **familiär gehäuft** (5 %) auftreten:
- präsenile Demenz < 65 mit rascher Progredienz
- senile Demenz > 65 mit langsamer Progredienz
- typischerweise früheres Auftreten bei Patienten mit Trisomie 21 (um das 40. Lebensjahr).

Ätiopathogenese: Für alle Formen der Alzheimer-Demenz konnte eine Beteiligung **genetischer Faktoren** nachgewiesen werden:
- **Apolipoprotein E:** erhöhtes Risiko um den Faktor 3–6
- Mutationen im Presenilin-1-(PSEN1-)Gen und im Amyloid-Vorläuferprotein-Gen bei der hereditären Form.

Pathogenetisch wird ein **cholinerges Defizit** für die Erkrankung verantwortlich gemacht. Die Ursachen liegen vermutlich in einer Degeneration cholinerger Neurone (v. a. im Nucleus basalis Meinert) und in einer verminderten Konzentration der für die Acetylcholinsynthese notwendigen Cholinacetyltransferase.

Klinik: Die Erkrankung beginnt schleichend mit **Merkfähigkeitsstörungen**, zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit, **neuropsychologischen Defiziten** (Störungen höherer kognitiver Funktionen, Aphasie, Apraxie, Alexie, Agraphie, Akalkulie, Agnosie), Perseverationen und **lange erhaltener „Fassade"**.

Diagnostik: Im Vordergrund der Diagnostik steht neben der gründlichen Anamnese die neuropsychologische Testung. Diese sollte initial mithilfe des DEMTECT (Demenz-Screening-Test), zur Verlaufskontrolle mittels Mini Mental State Test (MMST) erfolgen. Des Weiteren ist eine kraniale Bildgebung (CT, MRT, SPECT) zur Erkennung der zerebralen Atrophie (frontotemporal und parietookzipital, **Abb. 5.7**) und zum Ausschluss symptomatischer Demenzformen indiziert. Die PET zeigt in den atrophischen Bereichen eine signifikante Abnahme der zerebralen Durchblutung und des Sauerstoff- und Glukosestoffwechsels. In der Liquoruntersuchung ist charakteristischerweise τ-Protein erhöht und β-Amyloid (1–42) erniedrigt nachweisbar.

PATHO

Makroskopisch erkennt man eine generalisierte Hirnatrophie, die v. a. bitemporal und frontal ausgeprägt ist und zu einer Verbreiterung der Sulci und Vergrößerung der inneren und äußeren Liquorräume führt. **Histologische** Zeichen sind eine Neuronendegeneration und eine Abnahme der Synapsendichte. Typisch für die Alzheimer-Demenz sind
- eine ausgeprägte, **diffuse extrazelluläre Ablagerungen** von **β-Amyloid** (Abbauprodukt des Amyloidvorläuferproteins) in der grauen Hirnsubstanz (= **senile Plaques**). Die Amyloidablagerungen lassen sich nach Anfärbung mit Kongorot im Polarisationslicht grün darstellen.
- zytoplasmatisch lokalisierte **Neurofibrillen**.



Abb. 5.7 **Morbus Alzheimer.** Atrophie der Hirnrinde mit Erweiterung der Liquorräume. [aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010]

MERKE Spezifisch für die Diagnose der AD sind die senilen Plaques.

PHARMA

Therapie: Die **Alzheimer-Krankheit** kann bis heute **nicht geheilt** werden. Die derzeit zugelassenen Antidementiva haben nur einen vorübergehenden Effekt und können die Progredienz der Erkrankung nicht verlangsamen:

Donezepil, Rivastigmin und Galantamin modulieren die Nikotinrezeptoren und wirken als **zentrale Cholinesterasehemmer**. Man versucht so, den synaptischen Acetylcholinanteil zu erhöhen und dadurch die kortikale Synapsenverarmung in den Anfangsstadien zu kompensieren. Die Alzheimer-bedingten kognitiven Störungen werden positiv beeinflusst. Außerdem werden **NMDA-Rezeptorantagonisten** (**Memantin**) zur Behandlung mittelgradiger bis schwerer Formen empfohlen. Sie sollen neuroprotektiv wirken (→ blockieren die Glutamatwirkung) und führen zu signifikanten Verbesserungen der Kognition, längerem Erhalt der Alltagskompetenz und reduzierten Pflegezeiten.

Zentrale Vasodilatatoren (Kalziumantagonisten wie Nimodipin, Pentoxifyllin und Dihydroergotoxin) wirken über eine Steigerung der Hirndurchblutung. Die Wirksamkeit des pflanzlichen Präparats Gingko biloba ist umstritten.

5.4.3 Demenz mit Lewy-bodies

Siehe S. 907.

5.4.4 Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)

Diese Demenzform manifestiert sich bereits im Alter von 50–60 Jahren. Klinisch finden sich frühzeitig Persönlichkeitsstörungen (Enthemmung, Greifreflexe, orale Tendenz), Affektverflachung, Störungen der sozialen Verhaltensweisen und Antriebsmangel. Die Gedächtnisfunktion ist erst spät betroffen. Diagnostisch kennzeichnend ist eine frontotemporal betonte Hirnatrophie. Die Histopathologie ist unauffällig. Die Lebenserwartung ist reduziert, eine Therapie ist nicht verfügbar.

RADIO In der CCT oder MRT lässt sich eine frontotemporal betonte Atrophie mit Vergrößerung der Ventrikel nachweisen. Die typische Rindenschrumpfung in Form eines „Walnussreliefs" entsteht sekundär durch den Parenchymuntergang.

PATHO Der neurodegenerative Prozess beschränkt sich meistens auf die Hirnrinde. Typisch sind intraneuronale **Pick-Körperchen**. Hierbei handelt es sich um argyrophile neuronale Einschlusskörperchen, die aus Zytoskelettelementen bestehen und sich im frontotemporalen Neokortex finden. Das Auftreten der Pick-Körperchen ist mit einem schwerwiegenden spongiösen Umbau, einer Atrophie und ausgeprägten Gliose des Neokortex assoziiert.

5.4.5 Vaskuläre Demenz

Ätiopathogenese: Die vaskuläre Demenz entsteht als Folge zerebraler Durchblutungsstörungen. Meistens liegt ihr eine **Mikroangiopathie** der kleinen und mittelgroßen Hirnarterien zugrunde, die häufigste Grunderkrankung ist die **Atherosklerose**. Seltenere Ursachen sind die zerebrale Vaskulitis und die Amyloidangiopathie. Abhängig von der Ursache und Lokalisation der Durchblutungsstörung werden im Wesentlichen 3 Typen der vaskulären Demenz unterschieden:

- **subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie** (SAE, Morbus Binswanger): hypertensive Mikroangiopathie mit Demyelinisierung im periventrikulären (subkortikalen) Marklager durch multiple kleine Infarkte (Kortex bleibt ausgespart → subkortikale Demenz, **Abb. 5.8**). Typisch ist das Auftreten von kognitiven Defiziten sowie Gangapraxie und Blasenstörung (DD: Normaldruckhydrozephalus).
- **Multiinfarktdemenz:** Mikroangiopathie mit multiplen, v. a. kortikal lokalisierten, lakunären Infarkten; typisch ist ein schleichender Beginn nach mehreren kleineren ischämischen Ereignissen und das Auftreten neurologischer Herdsymptome.
- **vaskuläre Demenz mit akutem Beginn:** Auftreten der Demenz akut nach einem oder mehreren Schlaganfällen infolge Makroangiopathie, Thromboembolie oder Blutung.

Klinik: Die vaskuläre Demenz beginnt meistens **schleichend** (Ausnahme: nach zerebraler Ischämie). Charakteristisch sind die **stufenweise Verschlechterung** der Symptomatik, die in Zusammenhang mit den ischämischen Ereignissen auftritt, und der **fluktuierende Verlauf**. Typische Symptome sind Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, Affektlabilität, Verwirrtheit (v. a. nachts) sowie Pyramidenbahnzeichen, Sensibilitätsstörungen, Paresen, Dysarthrie, Aphasie und extrapyramidalmotorische Störungen. Außerdem können nächtliche Verwirrtheitszustände (nächtlicher Blutdruckabfall), kognitive Defizite, Affektlabilität, Persönlichkeitsveränderungen, Antriebsverarmung oder paranoid-halluzinatorische Symptome auftreten.

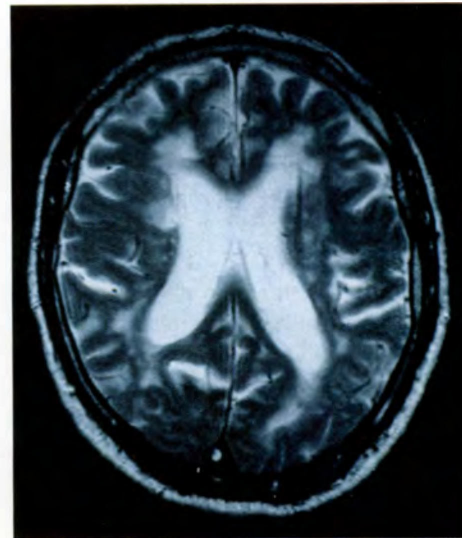


Abb. 5.8 Morbus Binswanger. Globale Atrophie der Hirnrinde, verminderte Dichte der weißen Substanz und multiple lakunäre Infarkte in der MRT (transversal, T2-Wichtung). [aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010]

Das abstrakte Denken, das Langzeitgedächtnis, die Einsicht und Urteilsfähigkeit bleiben relativ lange erhalten.

Therapie: Behandlung der **kardiovaskulären Risikofaktoren**.

5.5 Enzephalopathien bei metabolischen und internistischen Grunderkrankungen

5.5.1 Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Die Stoffwechselerkrankungen werden an anderer Stelle besprochen:

- Endokrines System und Stoffwechsel:
  - Störungen des Kupferstoffwechsels (Morbus Wilson): S. A 347
  - Störungen des Harnsäurestoffwechsels (Lesch-Nyhan-Syndrom): S. A 343
- Pädiatrie:
  - Störungen des Lipidstoffwechsels (Morbus Fabry, Gangliosidosen, metachromatische Leukodystrophie, Morbus Gaucher, Morbus Krabbe, Morbus Niemann-Pick): S. 518
  - Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Galaktosämie, Glykogenosen): S. 506

- Störungen des Aminosäurenstoffwechsels (Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit, Hartnup-Krankheit): S. 511
- mitochondriale Erkrankungen:
  - **Leber'sche Optikusatrophie:** akuter bis subakuter Visusverlust im jungen Erwachsenenalter (häufigste Erblindungsursache dieser Altersgruppe), oft gleichzeitig bilaterales, zentrales Skotom, Blau-Gelb-Sehschwäche, Schmerzen, Papillenschwellung. Diagnostik: visuell evozierte Potenziale, Molekulargenetik. Behandlungsversuch mit Coenzym Q und Vitamin B_2.
  - **Morbus Leigh** (nekrotisierende Enzephalopathie): Ursächlich werden verminderte Enzymaktivitäten sowie Vitaminkonzentrationen im Gehirn vermutet. Meist treten schon im frühen Kindesalter Gedeihstörungen, psychomotorische Verlangsamung, Muskelhypotonie und -schwäche auf. Im Verlauf Optikusatrophie, Okulomotorikstörungen, epileptische Anfälle, Ataxie und Pyramidenbahnzeichen, selten extrapyramidale Störungen. Diagnostik: Klinik, Bildgebung (symmetrische spongiforme Nekrosen und Demyelinisierung unter Aussparung der Corpora mamillaria → DD Wernicke-Enzephalopathie), Labor (Laktatazidose), Diagnosesicherung nur postmortal. Keine kausale Therapiemöglichkeit (evtl. Versuch mit Vitamingabe).

5.5.2 Internistische Grunderkrankungen

Neurologische Symptome können auch im Rahmen von internistischen Grunderkrankungen vorkommen:

- **hepatische Enzephalopathie:** s. Verdauungssystem S. A265
- **Porphyrie:** s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A344
- **urämische Enzephalopathie:** s. Niere S. A368
- **Dialyse-Dysequilibrium-Syndrom** mit Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Myoklonien, Tremor, psychotischen Symptomen sowie generalisierten Anfällen. Ursächlich ist eine zu schnelle Hämo- oder Peritonealdialyse. Infolge Elektrolytverschiebungen und zu raschem Ausgleich der Liquorazidose kann ein Hirnödem auftreten. Die Therapie erfolgt symptomatisch, meist kommt es zur spontanen Remission.
- **Dialyseenzephalopathie:** Aluminiumintoxikation bei langjähriger Hämodialyse. Klinisch zeigen sich Dysarthrie, Myoklonien, epileptische Anfälle und Verhaltensauffälligkeiten. Therapie: Vermeidung einer weiteren Aluminiumaufnahme sowie Gabe von Deferoxamin. Unbehandelt letaler Verlauf innerhalb eines Jahres.
- **posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES):** akute Funktionsstörung insbesondere des vertebrobasilären Stromgebietes aufgrund einer Schrankenstörung mit vasogenem Ödem. Ursachen: renale Hypertonie, Eklampsie, Immunsuppression (v. a. Chemotherapie) und Sepsis. Klinisch zeigen sich Kopfschmerzen, Verwirrtheit, zentrale Sehstörungen und epileptische Anfälle. Reversibel bei erfolgreicher Therapie der Grunderkrankung.
- **zentrale pontine Myelinolyse:** Demyelinisierungen insbesondere im Pons. Ursächlich sind zu schnell korrigierte Hyponatriämie, Plasmahyperosmolalität (z. B. bei Verbrennungen), Mangelernährung, Alkoholentzugsdelir sowie Lebertransplantation. Klinisch finden sich je nach Läsionsausmaß leichte Defizite bis hin zu Tetraplegie, Pseudobulbärparalyse und Locked-in-Syndrom, die sich innerhalb weniger Tage entwickeln. In der kranialen MRT sind Entmarkungen sichtbar. Differenzialdiagnostisch sind die Basilaristhrombose und eine multiple Sklerose auszuschließen. Symptomatische Therapie; hohe Letalität.
- **Elektrolytstörungen:** s. Niere S. A396
- endokrine Enzephalopathien: Am häufigsten sind **Blutzuckerentgleisungen** (Coma diabeticum s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A329; Hypoglykämie s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A335). Auftreten auch bei Cushing-Syndrom, Hyper- bzw. Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus sowie Morbus Addison.
- **Alkoholabusus:** Aufgrund der toxischen Wirkung des Alkohols und seiner Metaboliten und der meist vorhandenen Mangelernährung entstehen Schäden des zentralen und peripheren Nervensystems. Die Symptomatik umfasst Gelegenheitsanfälle, Entzugsdelir, Alkoholhalluzinose, Kleinhirnatrophie, Wernicke-Enzephalopathie (s. u.), Korsakow-Syndrom (s. Psychiatrie S. 1012), zentrale pontine Myelinolyse (s. o.), Polyneuropathie sowie akute und chronische Myopathien bis hin zur Rhabdomyolyse (S. 969).
- **Wernicke-Enzephalopathie:** Vitamin-B_1-Mangel (Thiaminmangel) bei Fehl- oder Mangelernährung, insbesondere bei chronischem Alkoholabusus, aber auch bei Anorexie, Hyperemesis, HIV-Enzephalopathie u. a. Neuropathologisch finden sich eine Gliose und Siderose der Corpora mamillaria sowie periventrikulär im Thalamus. Die klassische Symptomentrias besteht aus **Verwirrtheit** oder Bewusstseinsstörungen, **Augenbewegungsstörungen** und **Gangataxie**. Therapeutisch ist die Gabe von Thiamin erfolgreich, ohne Therapie ist die Enzephalopathie letal.

5.6 Entzündliche Erkrankungen

DEFINITION

- **meningitisches Syndrom:** Hirnhautentzündung mit Kopfschmerzen, Meningismus, postiven Nackendehnungszeichen, Hirnnervenparesen, Photophobie, hohem Fieber, Erbrechen und gestörter Blutdruckregulation.
- **enzephalitisches Syndrom:** Entzündung von Hirnhäuten und Hirngewebe mit meningitischen Symptomen sowie zusätzlich Bewusstseinsstörungen, Psycho-Syndrom und epileptischen Anfällen.

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

5.6.1 Bakterielle Infektionen

Akute bakterielle Meningitis

Ätiologie: Je nach Lebensalter (bzw. Immunstatus) finden sich typische Erreger:

- Neugeborene, Abwehrgeschwächte: Streptokokken, gramnegative Enterobakterien (E. coli), Listerien
- Kinder: bevorzugt Haemophilus influenzae, aber auch **Meningokokken**, **Pneumokokken**, Streptokokken
- Jugendliche und Erwachsene: **Meningokokken** (vorwiegend bei Jugendlichen), **Pneumokokken** (typischerweise im hohen Lebensalter sowie bei Immunschwäche), seltener Streptokokken, Haemophilus influenzae.

Die Erreger können sich hämatogen, per continuitatem bei Infektionen im HNO-Bereich (z. B. Mastoiditis, Sinusitis) oder direkt durch offene Liquorfisteln (z. B. bei offenen Liquorfisteln oder nach hirnchirurgischen Eingriffen) ausbreiten.

Eine Meningokokkenmeningitis wird durch unterschiedliche Serogruppen ausgelöst: In Mitteleuropa handelt es sich vorwiegend um Infektionen mit den Serogruppen B (ca. 65–70%) und C (25–30%). Weitere Serogruppen sind selten. In Afrika sind Infektionen mit der Gruppe A endemisch.

Klinik: Eine **Pneumokokkenmeningitis** präsentiert sich mit meningitischem Syndrom. Ein Herpes labialis ist häufiger Begleitbefund.

Bei der **Meningokokkenmeningitis** finden sich neben der typischen meningitischen Symptomatik regelmäßig eine Verbrauchskoagulopathie mit kutanen Blutungen (**Abb. 5.9a**), Nekrosen und Nebennierenblutungen (**Waterhouse-Friderichsen-Syndrom** **Abb. 5.9b**). Selten kann es zu Miktionsstörungen kommen.

Komplikationen: Zerebrale Komplikationen sind ein Hirnödem, vaskuläre Störungen (Arteriitis, Vasospasmus, septische Sinusvenenthrombose), die Entwicklung eines Hydrozephalus, Hörstörungen und intrakranielle Blutungen. Extrazerebral kann es z. B. zu einer Pneumonie, septischem Schock, Verbrauchskoagulopathie, ARDS oder einer Rhabdomyolyse kommen.

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom: Gefürchtete Komplikation der bakteriellen Meningitis, die fast ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen vorkommt, selten bei Erwachsenen. Es tritt v. a. bei Infektionen mit N. meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae auf, kann jedoch auch bei einer tuberkulösen Meningitis vorkommen. Ursächlich ist die Tatsache, dass die Erreger bei ihrem Zerfall **Endotoxine** freisetzen, die die Gerinnung aktivieren und zu einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) führen. Klinisch imponieren eine sich rasch entwickelnde Purpura (**Purpura fulminans**) mit Petechien, Ekchymosen und Schleimhautblutungen, die durch die Verbrauchskoagulopathie hervorgerufen werden. Durch Einblutungen in die Nebennieren kommt es zu einer **akuten Nebennierenrindeninsuffizienz** mit **Kortisolmangel**. Einblutungen in innere Organe (z. B. Niere) können zu weiterem Organversagen führen. Es kommt zu einem septischen Schock. Die Patienten werden komatös und sterben im Multiorganversagen. Die Letalität liegt bei etwa 90 %.

Diagnostik: In der klinischen Untersuchung können Nackendehnungszeichen ausgelöst werden (positive Lasègue-, Kernig- und Brudzinski-Zeichen). Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Liquorpunktion und -diagnostik, die einen **trüben Liquor** zeigt. Es finden sich massenhaft granulozytäre Zellen (**Pleozytose**, S. 895) sowie grampositive Diplokokken bei Pneumokokken oder intrazelluläre gramnegative Diplokokken bei Neisserien als Erregern. Der Erregernachweis im Liquor gelingt jedoch nicht immer (ca. in ⅓ d.F. nicht). Der Eiweißgehalt ist deutlich erhöht; Glukose erniedrigt.

Therapie: Therapie der Wahl ist die **Gabe von Dexamethason** unter **kalkulierter Antibiose i. v.** direkt nach der Liquorentnahme. Empfohlen werden:

- **3.-Generation-Cephalosporine** wie Ceftriaxon in Kombination mit
- **Ampicillin** (→ Ampicillin wirkt auch gegen Listerien) bzw.
- **Vancomycin** (bei nosokomialen Infektionen oder hoher Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit penicillinresistenten Pneumokokken).

PHARMA

MERKE Mit der initialen Antibiose wird direkt nach der Liquor- (bzw. Blut-)entnahme begonnen, d. h. vor dem definitiven Erregernachweis.

Nach Erhalt des Antibiogramms wird die Therapie dem Erregerspektrum entsprechend angepasst. Bei Kontakt-



Abb. 5.9 **Meningokokkenmeningitis.** **a** Hautblutungen bei einer Meningokokkensepsis. **b** Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit Hautnekrosen. [aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2007]

personen eines Patienten mit Meningokokkenmeningitis ist eine **Chemoprophylaxe** mit Rifampicin, Ciprofloxacin oder Ceftriaxon sowie eine postexpositionelle Impfung (abhängig von der Serogruppe) indiziert.

MERKE Verdacht, Erkrankung und Tod der Meningokokkenmeningitis sind meldepflichtig. Patienten müssen isoliert werden.

Prophylaxe: Die aktive Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C (Totimpfstoff) wird laut STIKO allen Kindern im 2. Lebensjahr empfohlen (Stand 2010). Risikopersonen (z. B. Personen mit Immundefekten, gefährdetes Laborpersonal, Reisen in Länder mit epidemischem Vorkommen, Jugendliche) wird die Impfung ebenfalls empfohlen. Bei weiterbestehendem Risiko sind erneute Impfungen – i. d. R. alle 3 Jahre – notwendig. Die Impfung gegen Pneumokokken wird ebenfalls besonders gefährdeten Personen (z. B. nach Splenektomie, Immundefekte) empfohlen.

MERKE Gegen die Serogruppe B der Meningokokken (ca. 70 % aller Fälle) ist derzeit kein Impfstoff verfügbar.

Hirnabszess

DEFINITION Umschriebene Einschmelzung von Hirngewebe mit Eiterbildung, die solitär oder mulitpel auftreten kann.

Ätiologie: Typische Erreger intrakranieller Abszesse sind Anaerobier (Peptostreptokokken, Bacteroides fragilis), Aerobier (Proteus, Staphylokokken, Streptokokken, E. coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas) und besonders bei Immunsupprimierten auch Pilze bzw. Protozoen. Sie können auf unterschiedliche Weise ins Gehirn gelangen:

- **per continuitatem** bei Sinusitis, Otitis, Mastoiditis, Zahnentzündungen
- **hämatogene** Streuung bei Pneumonie, Endokarditis
- **posttraumatisch** nach offenem Schädel-Hirn-Trauma, Operationen am offenen Schädel
- **postinfektiös** nach septischer Sinusvenenthrombose, infektiöser Meningitis.

Klinik: Die Symptomatik beginnt **akut** bis **subakut** mit **Kopfschmerzen, Meningismus, Fieber** und **fokalen Defiziten** (Hirnnervenausfälle, Paresen, Dysarthrie). Hinzu kommen Übelkeit, Erbrechen, epileptische Anfälle und psychische Störungen. Selten findet sich ein chronischer Verlauf mit milderer Symptomatik.

Diagnostik:

RADIO

Vorrangig ist die kraniale Bildgebung (CT mit KM). Typisch sind ringförmige Strukturen mit zentral hypodensen und randständig kontrastmittelanreichernden Arealen. Begleitend liegen häufig ein umgebendes Ödem und Hirndruckzeichen vor (**Abb. 4.1**, S. 890).

Zur Erregerdiagnostik sind in erster Linie eine Abszesspunktion sowie Blutkulturen indiziert. Im Liquor findet sich ggf. eine gemischte Pleozytose und Eiweißerhöhung. Blut und Liquor können auch unauffällig sein.

MERKE Keine Lumbalpunktion bei Hirndruckzeichen (absolute Kontraindikation, da Gefahr der Hirneinklemmung)!

Therapie: Die kausale Therapie beruht auf einer **kalkulierten Antibiose** und **operativer Revision.** Das Hirnödem kann symptomatisch mit Kortikoiden, epileptische Anfälle mit Antikonvulsiva behandelt werden.

PHARMA

Empfohlen wird eine kombinierte Antibiotikatherapie mit:

- **Cefotaxim** (→ Peptostreptokokken, Aerobier)
- **Metronidazol** (→Anaerobier wie Bacteroides fragilis)
- ggf. **Vancomycin** bei nosokomialer Genese.

Herdenzephalitis

Ätiologie: Ursächlich sind eine Einschwemmung von infizierten Thromben (bei Endokarditis → **embolische Herdenzephalitis**) oder systemische Infektionen (Sepsis → **metastatische Herdenzephalitis**). Die typischen Erreger sind Staphylo- und Streptokokken.

Klinik und Diagnostik: Die klinische Symptomatik besteht in (infarktähnlichen) fokalneurologischen Defiziten wie Paresen und Aphasie, ggf. mit fokalen Anfällen. Zusätzlich finden sich Zeichen eines enzephalitischen Syndroms. Die Diagnostik basiert auf der Untersuchung von Serum und Liquor (granulozytäre Pleozytose, Entzündungszeichen) sowie der kranialen Bildgebung (multiple Mikroabszesse, Infarktareale). Für eine erfolgreiche Therapie ist die Fokussuche essenziell. Differenzialdiagnostisch müssen eine multiple Sklerose (aufgrund der fluktuierenden Symptome) und eine endogene Psychose (aufgrund der psychiatrischen Auffälligkeiten) ausgeschlossen werden.

PHARMA

Therapie: Die Patienten werden mit einer kalkulierten Antibiose behandelt (Metronidazol in Kombination mit Fosfomycin oder Cefotaxim), die später ggf. an das Antibiogramm angepasst wird.

Die Letalität ist hoch. Häufig bleiben Defizite zurück.

Botulismus

DEFINITION Intoxikation mit dem von Clostridium botulinum gebildeten Botulinumtoxin, die sich in schlaffen Paresen äußert und aufgrund einer raschen Atemmuskelparese lebensbedrohlich ist.

Formen: Der klassische Botulismus tritt nach dem **Verzehr verdorbener Konservennahrung**, die Botulinumtoxin enthält, auf (s. auch Verdauungssystem S. A237). Wesentlich seltener ist eine Wundinfektion mit Clostridium-botulinum-haltigen Sporen oder der sog. Säuglingsbotulismus (Darmbesiedelung mit Clostridium botulinum).

PATHO

Pathophysiologie: Das Botulinumtoxin ist das stärkste bekannte Neurotoxin: Es **hemmt** präsynaptisch die **Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte** und an den autonomen Nervenendigungen und stört damit die neuromuskuläre Impulsübertragung.

Klinik: Nach einer Latenzzeit von 12–36 h leiden die Patienten an **akuten Schluck-** bzw. **Augenmuskelparesen** sowie Dysarthrie. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine proximal betonte **absteigende Tetraparese mit letaler Atemlähmung.** Daneben bestehen häufig vegetative Symptome wie Mydriasis, Blasen- und Darmlähmung, Tachykardie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Schwindel, Dyspnoe und Bewusstseinstrübungen.

Diagnostik: Die Liquoruntersuchung zeigt eine Proteinerhöhung und/oder Pleozytose. Der Toxinnachweis erfolgt im Tierversuch.

Therapie: Als kausale Behandlungsmöglichkeit steht die **Gabe von Antitoxin** zur Verfügung (s. u.). Symptomatisch helfen Magenspülungen bzw. die Gabe von Aktivkohle, um die Resorption im Verdauungstrakt einzuschränken.

PHARMA

Botulinumantitoxin neutralisiert nur Toxinmoleküle, die noch nicht an Nervenendigungen gebunden sind, und ist deshalb nur innerhalb der ersten 24 h nach Giftinokulation und bei Wundbotulismus wirksam.

Prognose: Die Letalität beträgt 10%. Überlebende haben eine gute Prognose. Nur selten kommt es zu einer Residualsymptomatik (Müdigkeit, Belastungsdyspnoe).

MERKE Verdacht, Erkrankung und Tod sowie direkter oder indirekter Erreger- oder Toxinnachweis sind meldepflichtig.

Weitere bakterielle Infektionen

Siehe Infektionserkrankungen:

- **Neurotuberkulose** (S. A 519): Die **tuberkulöse Meningitis** imponiert charakteristischerweise als basale Meningitis mit Hirnnervenausfällen (v. a. der Okulomotorik und des N. facialis) und weiteren fokalneurologischen Ausfällen (Arteriitis der Hirngefäße). Die Symptomatik beginnt schleichend, daneben bestehen meist Fieber (auch subfebrile Temperaturen) und weitere meningitische Symptome. Eine mögliche Komplikation ist der Hydrozephalus malresorptivus, der sich infolge Verklebungen in den basalen Zisternen und den Liquorräumen ausbilden kann. Die Diagnose wird anhand des Erregernachweises (aus Sputum, Magensaft, Harn oder Liquor) und der Liquoruntersuchung (Pleozytose, Liquorglukose < 50 % der Serumglukose, Protein 100–500 mg/dl, Laktat > 3,5 mmol/l) gestellt.
- Neuroborreliose: S. A 496
- Neurolues: S. A 510
- Tetanus: S. A 517
- Listeriose: S. A 509
- Leptospirose: S. A 508.

5.6.2 Virale Meningitis und Enzephalitis

Grundlagen

Ätiologie: Zu den Erregern gehören in erster Linie **Herpesviren** (HSV, VZV). Des Weiteren können Coxsackie-, Mumps-, Masern-, Influenza-, Rhabdo- (Tollwut)-, Arbo- (FSME) und HI-Viren Meningitiden auslösen.

MERKE Virale Meningitiden sind die häufigste Meningitisform.

Klinik: Die meningitische Symptomatik ist geringer ausgeprägt als bei bakteriellen Meningitiden. Zusätzlich können erregerspezifische Begleitsymptome bestehen.

Diagnostik: Die Liquoruntersuchung zeigt meist nur eine **mäßige lymphomonozytäre Pleozytose** sowie **Plasmazellen**. Pathologische Werte von Glukose oder Laktat sind selten.

Therapie: Bereits bei V. a. eine Infektion durch HSV oder VZV ist die **Gabe von Aciclovir** indiziert. Kann eine bakterielle Meningitis nicht sicher ausgeschlossen werden, sollte zusätzlich eine Antibiose erfolgen. Symptomatisch werden Analgetika, Antikonvulsiva sowie ggf. Maßnahmen zur Hirndrucksenkung eingesetzt. PHARMA

Herpesenzephalitis

DEFINITION HSV-1-Infektion mit nekrotisierend-hämorrhagischer Enzephalitis insbesondere im Bereich der Temporallappen und des limbischen Systems.

Klinik: Initial treten über wenige Tage Prodromi wie allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit auf. Im Anschluss an ein symptomarmes Intervall kommt es zu:

- subakuter **Bewusstseinstrübung**
- **organischem Psychosyndrom** mit Verwirrtheit und Halluzinationen
- **fokalen Defiziten** wie Sprachstörungen
- **epileptischen Anfällen**.

Diagnostik: Die Liquoruntersuchung ergibt eine **lymphozytäre Pleozytose** (S. 895), ggf. Erregernachweis durch PCR. Neuropathologisch finden sich die für eine virale Genese typischen intranukleären Cowdry-Einschlusskörperchen sowie nekrotische, ggf. hämorrhagische **Läsionen** im **Temporallappen**. Im MRT erkennt man meist eine unilaterale Temporallappenaffektion. Das EEG zeigt häufig einen frontotemporalen Herd.

Therapie: Diese erfolgt wie bei viraler Meningitis (s. o.) mit **Aciclovir** i. v. (schon bei Verdacht!), Antibiose und symptomatischen Maßnahmen. PHARMA

Varizella-zoster-Infektion (Herpes zoster)

Zu einer neurologischen Symptomatik kommt es meist bei einer Reaktivierung einer latenten Infektion im Rah-

men einer allgemeinen Abwehrschwäche. Charakteristischerweise findet sich ein **segmentales vesikuläres Exanthem**, das einem oder mehreren benachbarten Dermatomen zugeordnet werden kann und mit **Schmerzen** sowie **Sensibilitätsstörungen** einhergeht (z. T. Auftreten der Schmerzen vor Exanthemausbruch). Zusätzlich bestehen je nach Manifestationsort spezifische Begleitsymptome bzw. Komplikationen:

- **Zoster ophthalmicus** (N. V_1): Entzündungen des Auges, Optikusneuritis, Augenmuskelparesen
- **Zoster oticus** (N. VII): progrediente unilaterale Ohrenschmerzen, vesikuläre Effloreszenzen an der Ohrmuschel oder im äußeren Gehörgang, Fazialisparese (→ ipsilaterale Hypakusis und Parese der Gesichtsmuskulatur), N.-vestibulocochlearis-Läsion (→ Schwindel, Tinnitus, Hörminderung); s. auch HNO S. 782
- **Polyradikulitis:** wie Guillain-Barré-Syndrom (sehr selten), S. 956
- **Myelitis:** Sensibilitätsstörungen, Paresen, Harnverhalt bis hin zu Querschnittssymptomatik
- **aseptische Meningitis:** u. U. mit chronischem Verlauf
- **Enzephalitis:** durch Entzündung großer bzw. kleiner Gefäße mit Befall der Hemisphären und des Hirnstamms.

Bei allen Formen zeigt sich im Liquor eine **lymphozytäre Pleozytose**. Die Therapie erfolgt symptomatisch und virostatisch mit Aciclovir. Eine häufige Komplikation stellt die **Postzosterneuralgie** dar (S. 978).

Frühsommermeningoenzephalitis (FSME)

Die durch Zeckenbisse übertragene Infektion ist durch einen **2-phasigen Verlauf** mit grippeähnlichem Prodromalstadium und darauf folgender neurologischer Symptomatik (Meningitis, Enzephalitis, Myelitis oder Radikulitis) gekennzeichnet. In Liquor und Serum sind spezifische **Antikörper**, eine **intrathekale IgG-Produktion** sowie eine **lymphozytäre Pleozytose** nachweisbar. Die Therapie erfolgt rein symptomatisch. Eine aktive Immunisierung mit inaktivierten Viren steht zur Verfügung und wird v. a. für Personen in Endemiegebieten (z. B. Süddeutschland) empfohlen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Ursächlich liegt eine Infektion der Oligodendrozyten mit dem **JC-Virus** vor (s. Mikrobiologie S. C 653), die praktisch ausschließlich bei Immunsupprimierten (v. a. AIDS-Patienten, Organtransplantierten, MS-Patienten) auftritt. Klinisch äußert sich diese mit Störungen der Okulomotorik und Sensibilität, Dysarthrie, progredienten Paresen bis zur Tetraplegie, Gangstörung, zentralen Sehstörungen, Wesensveränderungen, kognitiven Defiziten sowie epileptischen Anfällen. Im MRT erkennt man asymmetrische Veränderungen (hypointens in T1, hyperintens in T2), die bevorzugt parietookzipital, subkortikal oder periventrikulär lokalisiert sind, keinen raumfordernden Effekt haben und kein Kontrastmittel aufnehmen. Bei konkretem Verdacht ist eine JC-Virus-PCR des Liquors bzw. die Hirnbiopsie (Verlust an Myelin, intranukleäre Einschlüsse) diagnostisch richtungweisend. Eine Therapie ist nicht bekannt, die Behandlung der Grunderkrankung steht im Vordergrund.

Weitere virale Meningo(myelo)enzephalitiden

- HIV-Enzephalopathie: Im Vordergrund der Symptomatik steht eine schwere irreversible Demenz mit Beeinträchtigung der Konzentrations- und Gedächtnisleistungen sowie begleitenden Gangstörungen
- masernassoziierte Infektionen: s. Pädiatrie S. 529
- Zytomegalieenzephalitis: s. Infektionserkrankungen S. A 543
- Tollwut: s. Infektionserkrankungen S. A 540.

5.6.3 Prionenerkrankungen

Hierzu zählen neben der im Folgenden näher beschriebenen meist sporadisch auftretenden **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit** das hereditäre **Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom** (Ataxie, Demenz, Hyporeflexie) und die **fatale familiäre Insomnie** (Insomnie, autonome Dysregulationen, motorische Störungen). Alle Prionenerkrankungen haben mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von wenigen Jahren eine ungünstige Prognose.

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Es handelt sich um eine **sporadische Prionenerkrankung**, die mikroskopisch eine spongiöse Auflockerung von Teilen der Großhirnrinde mit massiver Astrozytose zeigt. Klinisch kommt es zu rasch progredienten psychischen Veränderungen mit Gedächtnisverlust und Affektlabilität im Sinne einer **Demenz**. Die neurologische Symptomatik ist vielfältig: **Ataxie, Myoklonus, Rigor, Pyramidenbahnzeichen** bzw. extrapyramidalmotorische Störungen, zerebelläre Ausfälle, kortikale Sehstörungen und Augenbewegungsstörungen, epileptische Anfälle sowie Bewusstseinsstörungen.

Wegweisend für die Diagnose sind neben der typischen Klinik der Nachweis von **14-3-3-Protein** im Liquor, Hyperintensitäten der Basalganglien in der Bildgebung (MRT) sowie periodische Sharp-wave-Komplexe im EEG. Es ist keine kausale Therapie bekannt. Insbesondere die BSE(bovine spongiforme Enzephalopathie)-assoziierte Variante hat einen raschen letalen Verlauf.

5.6.4 Meningoenzephalitiden durch Pilze und Parasiten

Pilzinfektionen

Siehe Infektionserkrankungen S. A 545.

Protozoeninfektionen

- **Toxoplasmose:** Bei gesunden Erwachsenen verläuft eine Infektion oft asymptomatisch. Immungeschwächte Patienten erkranken an einer Enzephalitis mit Kopf-

schmerzen, fokalen Defiziten und epileptischen Anfällen. Siehe Infektionserkrankungen S. 556.
- **Malaria:** Neben der typischen Malariasymptomatik (s. Infektionserkrankungen S. A 552) klagen die Patienten zusätzlich über neurologische Beschwerden wie Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle sowie zerebrale Herdsymptome. Die Malariaenzephalitis hat eine hohe Letalität.
- **Amöbiasis:** Siehe Infektionserkrankungen S. A550.

Wurmerkrankungen

- **Zystizerkose:** Bei zerebralem Befall fokale Herdsymptome, epileptische Anfälle und Hirndruckzeichen. Auch spinale Manifestationen sind möglich. Siehe Infektionserkrankungen S. A 560
- **Echinokokkose:** Bei ZNS-Beteiligung finden sich epileptische Anfälle sowie Hirndruckzeichen. S. Infektionserkrankungen S. A561.

5.7 Entmarkungserkrankungen

5.7.1 Multiple Sklerose (MS)

Synonym: Enzephalomyelitis disseminata

DEFINITION Multifokale entzündlich-degenerative ZNS-Erkrankung mit herdförmiger Entmarkung von Gehirn und Rückenmark und Schädigung von Axonen.

Epidemiologie: Die Prävalenz beträgt rund 50–100/100000 Einwohner; besonders hoch ist sie in skandinavischen Ländern und in Nordamerika. Jährlich erkranken ca. 3/100000 Einwohner. Überwiegend erkranken jüngere, weiße Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Ätiopathogenese: Die Ursache der multiplen Sklerose ist unbekannt. Autoimmunprozesse gegen Antigene auf den Markscheiden werden als ursächlich angenommen. Zudem scheinen auch genetische Faktoren eine Rolle zu spielen: Bei nahen Verwandten ist das Erkrankungsrisiko höher als in der Normalbevölkerung.

PATHO

Es kommt schubweise zu **Entzündungen** und konsekutivem Abbau der Markscheiden in Gehirn, Rückenmark und von Hirnnerven (→ **fokale Demyelinisierungen**). Nach abgelaufener Entzündung bilden sich **gliöse Narben** („Sklerose“) aus. Makroskopisch finden sich insbesondere **periventrikulär** derbe graue Herde (**Abb. 5.10**).

Klinik: Als Auslöser der Erkrankung bzw. eines erneuten Schubes gelten Infektionen, Traumen, Stress, aktive Impfungen sowie **Wärme** (**Uthoff-Phänomen**).

Die Erkrankung kann entsprechend der Läsionslokalisation mit **Defiziten aller Hirnfunktionen** einhergehen. Die Symptome (**Abb. 5.11**) nehmen über Stunden bis Tage hin zu und bilden sich nur langsam und z. T. auch unvollständig zurück. Am häufigsten sind **Sensibilitätsstörungen** (z. B. Parästhesien, Lhermitte-Zeichen) und eine **Retrobulbärneuritis** (S. 936). Weitere mögliche Symptome sind:



Abb. 5.10 **Multiple Sklerose.** Makroskopisch lassen sich multiple periventrikuläre Entmarkungsherde feststellen. [aus Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme, 2004]

- **internukleäre Ophthalmoplegie** (INO), Eineinhalb-Syndrom (S. 938), Doppelbilder durch Augenmuskelparesen (häufig Abduzensparese)
- spastische Paresen, **Pyramidenbahnzeichen** (z. B. Babinski-Zeichen), **Reflexsteigerung**, erloschene Bauchhautreflexe
- **Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus**, Dysdiadochokinese
- Blasenstörungen
- psychische Störungen wie abnorme Ermüdbarkeit, Angststörungen, kognitive Einbußen oder unangemessene Euphorie im Verlauf.

Selten ist die isolierte **Charcot-Trias** mit Nystagmus, Intentionstremor und skandierender Sprache.

Verlauf: Die Erkrankung kann unterschiedlich verlaufen:
- **schubförmig remittierende** Form mit eindeutigen Schüben und (meist) vollständiger Remission ohne Krankheitsprogression zwischen den Schüben (häufigste Form bei Erkrankungsbeginn)
- **schubförmig progrediente** Form, bei der die Symptomatik zwar insgesamt progredient ist, sich aber dennoch abgrenzbare Schübe mit Remission zeigen
- **sekundär chronisch-progrediente** Form, die initial einen schubförmigen Verlauf aufweist und dann chronisch (evtl. schubförmig) fortschreitet ohne vollständige Remission
- **primär chronisch-progrediente** Form mit bereits initial progredientem Verlauf ohne abgrenzbare Schübe.

Diagnostik: Die Diagnostik basiert auf:
- **Anamnese** (Cave: oft sind die ersten Beschwerden so flüchtig, dass sie nicht weiter abgeklärt werden)
- **klinischer Befund**: zeitlich (→ Schübe) und örtlich getrenntes Auftreten verschiedener zentralnervöser Störungen
- **visuell evozierte Potenziale:** Latenzverlängerung (→ hohe Spezifität)
- **Liquordiagnostik** lymphozytäre Pleozytose, intrathekale IgG-Produktion mit oligoklonalen Banden.

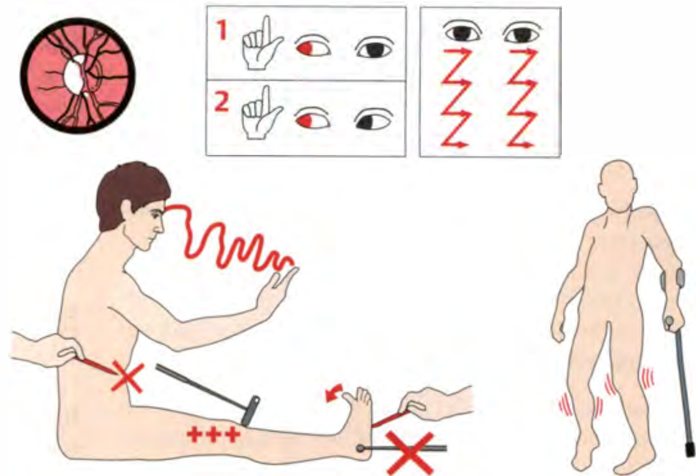


Abb. 5.11 **Die häufigsten Befunde bei multipler Sklerose.** Retrobulbärneuritis, internukleäre Ophthalmoplegie, Nystagmus, Ataxie, erloschener Bauchhautreflex, gesteigerter Patellasehnenreflex, Babinski-Zeichen, Sensibilitätsstörungen. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

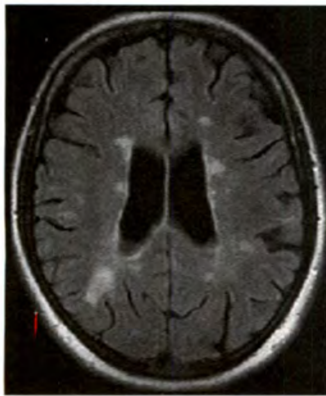


Abb. 5.12 **Multiple Sklerose.** Multiple hyperintense periventrikuläre Marklagerläsionen (Flair-Sequenz). [aus Reiser et al., Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

RADIO

- kraniale **MRT** (ggf. auch spinal): typischerweise multiple periventrikuläre Läsionen (hyperintens in T2; **Abb. 5.12**). Die Befunde der initialen Bildgebung korrelieren mit der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Behinderungen nach 5–10 Jahren.

Für die Diagnosestellung entscheidend sind die **Kriterien nach McDonald** (**Tab. 5.7**). Der Schweregrad der Erkrankung kann anhand der **Kurtzke-Skala** (EDSS = expanded disability status scale) bestimmt werden (0,0 = normale neurologische Untersuchung in allen funktionellen Systemen, 10 = Tod infolge MS). Im mittleren und höheren Punktebereich betrifft der EDSS v. a. die Gehbehinderung und ihren Hilfsmittelbedarf.

Differenzialdiagnostisch infrage kommen:
- Infektionen (z. B. Borreliose, Lues, HIV, Morbus Whipple)
- Kollagenosen (z. B. SLE, Sjögren-Syndrom) und Vaskulitiden (z. B. Morbus Behçet)
- multiple zerebrale Embolien (bei Vorhofflimmern, Mitralprolaps, Myokardinfarkt)
- Neurosarkoidose
- funikuläre Myelose
- akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM s. u.)
- AV-Malformationen

Tab. 5.7 **McDonald-Kriterien zur Diagnosestellung**

Schübe	objektiver Nachweis von Läsionen	zusätzliche Kriterien
≥ 2	≥ 2	nicht erforderlich
	1	• MRT: räumliche Dissoziation
		• MRT: ≥ 2 oder mehr MS-typische Läsionen • Liquorbefund: positiv
		• weiterer Schub mit neuer Lokalisation
1	≥ 2	• MRT: zeitliche Dissoziation
		• weiterer Schub
	1 (monosymptomatisch)	• MRT: räumliche Dissoziation
		• MRT: ≥ 2 oder mehr MS-typische Läsionen sowie zeitliche Dissoziation • Liquorbefund: positiv
		• weiterer Schub
keiner		andauernde Progression: • retro- oder prospektiv in 1 Jahr • 2 der folgenden Kriterien – zerebrales MRT: positiv (→ ≥ 9 Läsionen in T 2 oder ≥ 4 Läsionen mit positivem VEP) – Rückenmark-MRT: positiv (→ ≥ 2 herdförmige Läsionen in T 2) – Liquorbefund positiv

VEP = visuell evozierte Potenziale

- progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Tumoren.

Therapie: Es gibt keine kausale Therapie. Die Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich auf **symptomatische Maßnahmen** mit dem Ziel der langfristigen Erhaltung der Lebensqualität der Patienten.

Im Vordergrund der Behandlung steht derzeit die Immunsuppression und Immunmodulation. Sie soll in erster Linie die Progredienz der Erkrankung verhindern. Man unterscheidet zwischen der Behandlung akuter Schübe und der Intervalltherapie zur Schubprophylaxe. Zusätzlich kommen Allgemeinmaßnahmen wie Physiotherapie

(z. B. Blasentraining, Bewegungstherapie), die Gabe von Baclofen (Therapie der Spastik oder spinaler Automatismen), die Ansäuerung des Urins (Verhinderung von Harnwegsinfektionen), eine Psychotherapie sowie die sozialmedizinische Betreuung und die häusliche Pflege schwer betroffener Patienten zum Einsatz.

PHARMA

Schubtherapie: Hochdosierte **i. v.-Kortikosteroidpulstherapie** über 3–5 Tage (z. B. 500–1000 mg Methylprednisolon). Um Nebenwirkungen zu vermeiden, werden begleitend Protonenpumpenhemmer (Magenschutz), niedrigdosiertes Heparin wie Enoxaparin (Thromboseprophylaxe) und z. T. auch oral Kalium substituiert.

Intervalltherapie: Zur Schubprophylaxe sind zugelassen **β-Interferone** (beginnen während der Kortikoidtherapie, 3–4 × /Woche s. c. oder 1 × /Woche i. m.), Glatirameracetat s. c. (→ synthetisches Peptidgemisch aus 4 Aminosäuren des basischen Myeloproteins), i. v.-Immunglobuline (auch in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern), Azathioprin p. o., Cyclophosphamid und Mitoxantron (alle 3 Monate als Einzelinfusion + Antiemetika) oder Natalizumab (1 × /Monat i. v. bei fehlendem Therapieerfolg und anhaltend progredienten Schüben). Die Wahl des Präparats hängt von der klinischen Verlaufsform sowie der individuellen Situation des Patienten (Vorerkrankungen, Immunstatus etc.) ab.

Prognose: Die Arbeitsfähigkeit ist bei ⅓ der Patienten auch nach langjährigem Krankheitsverlauf weiterhin gegeben, ⅓ ist nicht mehr arbeitsfähig (aber nicht pflegebedürftig), ⅓ wird pflegebedürftig.

5.7.2 Sonstige demyelinisierende Erkrankungen

Neuromyelitis optica

Synonym: Devic-Syndrom

Es handelt sich um eine Erkrankung mit schubförmig verlaufenden **uni-** oder **bilateralen Sehnerventzündungen**, die in Kombination mit spinalen Läsionen (**Querschnittsymptomatik**) auftreten. Es sind typischerweise Aquaporin-4-Antikörper im Serum nachweisbar. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die Enzephalomyelitis disseminata, wobei jedoch im Gegensatz dazu das MRT meist unauffällig ist und im Liquor keine (oder nur vorübergehend) oligoklonalen IgG-Banden nachweisbar sind. Ein Therapieversuch kann mit hochdosierten Kortikoiden oder Cyclophosphamid und Plasmapherese erfolgen. Der Verlauf ist schwerer als bei der multiplen Sklerose, die Letalität ist hoch (16–50 %).

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

Es kommt vorwiegend **para-** oder **postinfektiös** sowie postvakzinal zu einer **akuten** (einzeitigen, nichtschubförmigen) **demyelinisierenden Enzephalitis**, die sich mit Fieber, Kopfschmerzen, Psycho-Syndrom, Vigilanzstörungen und neurologischen Herdsymptomen äußert. Im Liquor können sich Entzündungszeichen finden, selten oligoklonale Banden. Im MRT sind überwiegend kontrastmittelanreichernde (akute) Läsionen nachweisbar (keine alten Läsionen). Differenzialdiagnostisch muss ein erster Schub einer Enzephalomyelitis disseminata abgegrenzt werden; Klärung schafft erst der Krankheitsverlauf.

PHARMA

Zur Therapie werden hochdosiert Kortikoide oder Cyclophosphamid gegeben sowie eine intravenöse Immunglobulingabe (IVIG) versucht.

Die ADEM hat eine Mortalität von 30 %, eine Restitutio ad integrum ist möglich.

5.8 Traumatische Hirnerkrankungen (Schädel-Hirn-Trauma)

Einteilung und Klinik: Das Schädel-Hirn-Trauma kann **geschlossen** (Dura intakt) oder **offen** (Verbindung zwischen Außenwelt und Subduralraum) sein und ohne Schädigung von Hirngewebe (Schädelprellung, **Commotio cerebri**) oder mit einer Schädigung von Hirngewebe (**Contusio cerebri**) einhergehen. Die Hirnschädigung kann entweder lokal oder diffus entstehen:

- **lokal:**
  - am Ort der Gewalteinwirkung (Coup-Herd)
  - an der gegenüberliegenden Hirnregion (Contrecoup-Herd)
  - Hämatome (epidurale, subdurale, subarachnoidale oder intrazerebrale Blutung)
- **diffus:**
  - diffuser Axonschaden
  - diffuse, petechiale Einblutungen
  - Hirnödem
  - Ischämie.

Bei ausgedehnten Läsionen kann der intrakranielle Druck infolge der Blutungen und des Ödems rasch ansteigen und dadurch Hirngewebe im Tentoriumschlitz (Zwischen- und Mittelhirn) sowie im Foramen occipitale magnum (Hirnstamm) eingeklemmt werden (**Compressio cerebri**). Bei offenen Verletzungen ist die Gefahr einer Infektion deutlich erhöht. Außerdem kann Liquor aus Nase oder Ohr austreten (**Liquorrhö**, s. Leitsymptome S. C 122).

Das SHT lässt sich in 3 Schweregrade unterteilen (**Tab. 5.8**). Zur Glasgow-Coma-Scale s. Notfallmedizin S. 7.

Komplikationen:

- **frühe Komplikationen** (s. auch oben):
  - intrakranielle Druckerhöhung durch Ödem mit Gefahr der Herniation
  - posttraumatische epileptische Anfälle
  - sekundäre Blutungen
- **Spätfolgen**:
  - epileptische Anfälle
  - posttraumatischer Abszess nach offenem Schädel-Hirn-Trauma
  - **postkommotionelles/postkontusionelles Syndrom** mit Wochen, Monate oder Jahre persistierenden Kopfschmerzen, psychischen Auffälligkeiten (organische Persönlichkeitsstörung, die Affekte, Kognition oder Bedürfnisse betreffen können) und/oder neurologischer Herdsymptomatik.

Tab. 5.8 Schweregrade traumatischer Hirnläsionen

Schweregrad	Glasgow-Coma-Scale	Klinik
Schädelprellung	leichtes SHT (Grad I)	keine Bewusstlosigkeit oder Amnesie, evtl. Schwindel, Übelkeit, Erbrechen
Commotio cerebri (Gehirnerschütterung)	mittelschweres SHT (Grad II)	Bewusstlosigkeit von 15–60 min, Amnesie<60 min, posttraumatischer Verwirrtheitszustand, emotionale Labilität, Gangunsicherheit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel, postkommotionelles Syndrom (anhaltende Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Müdigkeit, Orthostasereaktion)
Contusio cerebri (Gehirnquetschung)	schweres SHT (Grad III)	klinischer oder bildgebender Nachweis einer strukturellen Läsion, Bewusstlosigkeit, Amnesie > 60 min, fokale Ausfälle, epileptische Anfälle, evtl. Hirndruckzeichen und Compressio cerebri

Diagnostik: Zur Erstuntersuchung am Unfallort s. Notfallmedizin S. 5.

- **Anamnese:** Unfallhergang, Dauer der Bewusstlosigkeit, Dauer der Amnesie, Blutungen, epileptische Anfälle in der Vergangenheit
- **klinische Untersuchung:** Vitalparameter? Inspektion (Brillenhämatome? Liquoraustritt?), Palpation des Schädels (Frakturstufen?), Suche nach weiteren Verletzungen
- **neurologische Untersuchung:** Bewusstsein? Pupillenreaktion? Prüfung von Reflexen und Motorik, Meningismus?
- **Labor:** Blutbild, Differenzialblutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, evtl. Blutgruppenbestimmung, Liquornachweis mittels β-trace-Protein.
- **Bildgebung:** RADIO
  - CCT: bei unklarer Anamnese, Bewusstseinstrübung, Schädelfraktur, fokalen Ausfällen, erhöhter Blutungsneigung. Bei Verletzungen der Dura kann es zu intrakraniellen Lufteinschlüssen kommen, die im CCT sichtbar werden.
  - CCT-Kontrolle: nach 5 Tagen oder z. B. bei Befundverschlechterung
  - Schädelröntgen: zum Ausschluss von Frakturen
  - Wirbelsäulenröntgen: bei schwerem SHT (gesamte Wirbelsäule), HWS-Trauma, Polytrauma
  - EEG: bei mittelschwerem bis schwerem SHT
  - Sonografieabdomen.

Therapie: Die Therapie orientiert sich am Ausmaß des SHT:

- **leichtes SHT:** symptomatische Maßnahmen mit Analgetika (kein ASS!) oder Antiemetika. Beschwerdefreie Patienten mit unauffälliger Bildgebung können nach Hause entlassen werden, sonst 24-h-Überwachung in der Klinik.
- **mittelschweres SHT:** körperliche Schonung (zu lange Bettruhe nicht sinnvoll!), symptomatische Maßnahmen, Überwachung auf der Normalstation, bei initial bewusstlosem Patienten und pathologischem CCT-Befund intensivmedizinische Überwachung
- **schweres SHT:**
  - intensivmedizinische Überwachung mit Kontrolle der Vitalfunktionen und des intrakraniellen Drucks und EEG
  - ggf. Hirndrucksenkung (S. 900)
  - ggf. neurochirurgische Entlastung (s. Chirurgie S. 196).

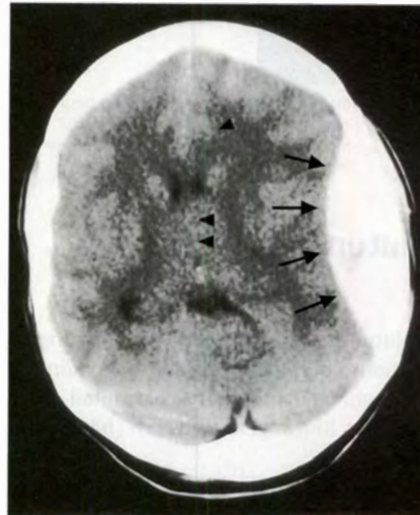


Abb. 5.13 **Epiduralblutung.** Linkstemporales Epiduralhämatom (Pfeile) mit Hirnödem und Mittellinienverlagerung (Pfeilspitzen). [aus Henne-Bruns et al., Duale Reihe Chirurgie, Thieme, 2008]

5.8.1 Traumatische Hämatome

Führen Scherkräfte zu plötzlichen Lageverschiebungen des Gehirns innerhalb der Schädelkalotte, so kann es leicht zu Gefäßrupturen kommen. Auch sekundäre Blutungen sind nach Traumen nicht selten. Abhängig vom betroffenen Gefäß ist die Blutung in einem bestimmten Kompartiment lokalisiert:

- A. meningea media (und Äste), Sinus der hinteren Schädelgrube → **Epiduralhämatom**
- Venen der Pia mater → **Subduralhämatom**
- arachnoidale Gefäße → **Subarachnoidalblutung**
- intrazerebrale Gefäße → **intrazerebrales Hämatom.**

Zu Klinik, Diagnostik und Therapie werden s. S. 929.

Chronisches Subduralhämatom

Definitionsgemäß gilt ein Subduralhämatom als chronisch, wenn seit dem Trauma **mehr als 2 Wochen** vergangen sind. Das Hämatom führt durch Druckschädigung zu **Kopfschmerzen**, **fokal-neurologischen Defiziten** sowie ggf. zu einem **Psychosyndrom**. Betroffene Patienten fallen oft durch vermehrte Stürze auf. In der kranialen CT ist eine hypointense, kalottennahe halbmondförmige Struktur nachweisbar (**Abb. 5.14**). Therapeutisch steht die Druckentlastung mittels Trepanation im Vordergrund.

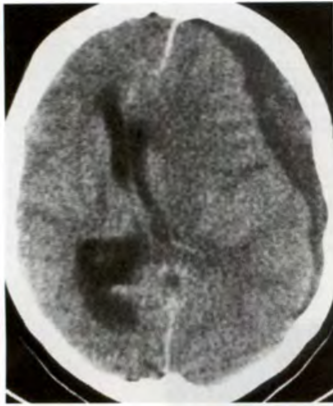


Abb. 5.14 Chronisches Subduralhämatom. Unregelmäßig begrenzte, hypointense Struktur in der linken Hemisphäre. Die Mittellinie ist deutlich verlagert. [aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

5.9 Durchblutungsstörungen des ZNS

Zerebrale Durchblutungsstörungen sind der häufigste Grund zentraler neurologischer Ausfälle. Sie können ischämisch bedingt sein (**ischämischer Schlaganfall**) oder als Folge intrakranieller Blutungen auftreten (**hämorrhagischer Schlaganfall**).

PATHO

Das Gehirn ist auf Glukose als Energielieferant angewiesen, kann diese jedoch nur in Anwesenheit von Sauerstoff utilisieren. Eine konstante Blutzirkulation ist somit Voraussetzung, um die zerebralen Funktionen aufrechtzuerhalten. Das Gehirn verfügt über regulatorische Mechanismen, um sich vorübergehend an veränderte Situationen anzupassen und auch weiterhin eine adäquate Sauerstoffversorgung zu sichern (z. B. kompensatorische Gefäßdilatation bei Blutdruckabfall). Ab einem systolischen Blutdruck < 70 mmHg, bei erhöhtem Hirndruck oder Hyperventilation fällt die Hirndurchblutung ab. Ein erhöhter pCO_2 führt hingegen zu ihrer Steigerung.

Anastomosen zwischen A. vertebralis und A. carotis (**Circulus arteriosus Willisi**) gewährleisten sowohl eine Verbindung dieser beiden arteriellen Stromgebiete als auch den Anschluss an die Gefäße der gegenüberliegenden Körperhälfte. Bei einem akuten Gefäßverschluss reichen sie jedoch nicht aus, um die regionale Sauerstoffunterversorgung zu kompensieren. Die wichtigsten zerebralen Kollateralkreisläufe sind in **Abb. 5.15** dargestellt.

5.9.1 Ischämisch bedingte Durchblutungsstörungen

Zerebrale Ischämie

Synonym: ischämischer Insult, Apoplex

DEFINITION Kritische Minderperfusion von Hirnabschnitten, die abhängig von Schwere und Ausmaß zu Gewebeuntergang und neurologischen Defiziten führt.

Ätiologie: Ursachen einer zerebralen Ischämie sind:
- **Makroangiopathien:** Arteriosklerose, Aorten- oder Vertebralisdissektion
- arteriosklerotisch bedingte zerebrale **Mikroangiopathien:** v. a. bei Hypertonus oder Diabetes mellitus
- **Embolien** (kardiale oder arterioarterielle Embolie, paradoxe Embolie)
- Gerinnungsstörungen: z. B. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, ATIII-Mangel, APC-Resistenz, Protein-C/S-Mangel, Verbrauchskoagulopathie
- weitere: Vaskulitiden, Gefäßspasmen, Sinusvenenthrombose.

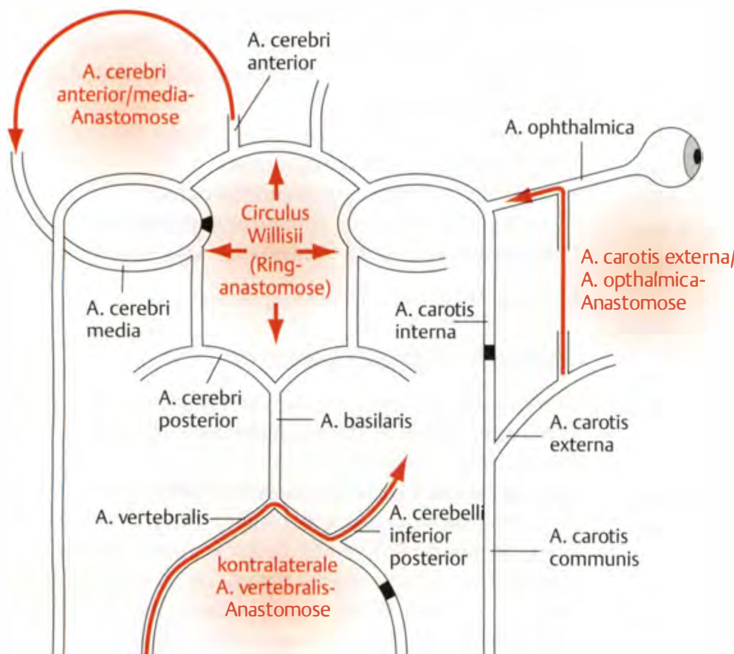


Abb. 5.15 Zerebrale Kollateralkreisläufe. [aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010]

Risikofaktoren für eine zerebrale Ischämie sind ein **arterieller Hypertonus**, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, orale Kontrazeption, Alkoholabusus, Migräne (→ Gefäßspasmen), ein hoher Hämatokrit, eine Hyperkoagulopathie und Vorhofflimmern (→ Embolien).

PATHO

Pathogenese: Bei einer **relativen Ischämie** sind aufgrund der zerebralen Minderdurchblutung Funktion und Stoffwechsel des betroffenen Hirnareals eingeschränkt, die Infarzierungsschwelle ist jedoch nicht erreicht (Gewebe erholt sich bei Normalisierung der Durchblutung). Diese Gewebszone wird als **Penumbra** (Halbschatten) bezeichnet. Eine **totale Ischämie** ist im Gegensatz dazu durch einen irreversiblen Gewebeschaden gekennzeichnet. Es kommt zum Na^+- und H_2O-Einstrom in die Zellen mit Zellschwellung (zytotoxisches Ödem) und in der Folge zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke (→ Einstrom osmotisch aktiver Substanzen mit vasogenem Hirnödem). Das Ödem drückt auf das Hirngewebe und stört die Blutversorgung dadurch zusätzlich.

Einteilung: Abhängig vom zeitlichen Verlauf unterscheidet man transitorisch-ischämische Attacken von einem Hirninfarkt.

Transitorisch-ischämische Attacken: Vorübergehende Durchblutungsstörungen von meist 2–15 min mit **kurzzeitigen fokalneurologischen Defiziten** wie Paresen, Stürzen („drop attacks"), einseitigen Sehstörungen und Amaurosis fugax (Patient sieht „einen Vorhang fallen") und neuropsychologische Störungen wie Aphasie. Die neurologischen Defizite bilden sich innerhalb von 24 h wieder vollständig zurück. In der Bildgebung findet sich kein morphologisches Korrelat. Ursächlich liegen meist Mikroembolien, Blutdruckabfall und auch -steigerung, Subclavian-steal-Syndrom bzw. intrakranielle Steal-Effekte zugrunde (z. B. bei Vasokonstriktion gesunder Hirnareale mit vermehrter Durchblutung des ischämischen Abschnitts). TIAs können einem schweren Hirninfarkt vorausgehen.

Hirninfarkt: Ischämiebedingtes neurologisches Defizit, das sich innerhalb von 24 h nicht mehr (oder nur mehr teilweise) zurückbildet. Eine Sonderform stellt der progrediente Hirninfarkt (stroke in evolution) dar, bei dem die Symptomatik im Verlauf von Stunden bzw. Tagen weiter zunimmt. Kleinere Infarkte (minor strokes) wurden früher auch als PRIND (prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit) bezeichnet. Meist bestehen leichte motorische oder sensible Störungen (keine neuropsychologischen Defizite). Ein minor stroke bildet sich meist innerhalb von Tagen wieder zurück.

Klinik: Je nach Lokalisation der Ischämie kommt es zu charakteristischen Ausfallsymptomen (**Tab. 5.9**, zu den einzelnen Syndromen auch S. 886). Die Versorgung des Gehirns ist in **Abb. 5.16** dargestellt.

A. carotis interna: Eine Stenose der A. carotis interna führt zu **Ischämien** des **Media-** und **Anteriorstromgebiets** (s. u.). Diese können sich ganz charakteristisch als **Amaurosis fugax** (kurzzeitige Erblindung auf einem Auge infolge Mangeldurchblutung der A. ophthalmica) und kontralaterale Halbseitensymptomatik mit zusätzlichen neuropsychologischen Defiziten äußern. Meist tritt jedoch nicht das Vollbild auf.

Ein Wandhämatom der A. carotis interna (**Karotisdissektion**) präsentiert sich typischerweise mit tagelangem einseitigem **Kopfschmerz** und progredienter **Dysarthrie**, Hypoglossusparese, **Horner-Syndrom** sowie ggf. zentralem fokalneurologischem Defizit. Als begünstigende Faktoren werden Traumen angesehen (z. B. HWS-Schleudertrauma, aber auch Bagatelltraumen wie durch ruckartige Bewegungen).

A. cerebri media: Die A. cerebri media verläuft nach lateral entlang der Schädelbasis und versorgt in ihrem Verlauf die Capsula interna, Basalganglien, die oberen und äußeren Teile des Temporallappens und die konvexe Kortexregion von Temporal- und Parietallappen. Infarkte ihres Stromgebietes gehen mit einer **kontralateralen, brachiofazial betonten Hemiparese** und **Hemihypästhesie** sowie neuropsychologischen Defiziten einher. Im akuten Stadium besteht bei Stammverschluss der A. cerebri media eine konjugierte Blickparese zur Läsion (Déviation conjugée), auch Gesichtsfeldausfälle können auftreten (homonyme Hemianopsie). Persisiert die Hemiparese,

Tab. 5.9 Infarkte der einzelnen Hirnregionen

Gefäß	Versorgungsgebiet	Klinik bei Infarkt
A. carotis interna	Aa. cerebri anterior und media	• Amaurosis fugax • Dissektion: Kopfschmerzen (frontoorbital), lokale Symptome (Horner-Syndrom, Zungenabweichung, Dysarthrie)
A. cerebri anterior	medialer Frontal- und Parietallappen, Septum, basale Vorderhirnstrukturen	• kontralaterale beinbetonte Hemiparese (Mantelkanten-Syndrom) • Apraxie, Apathie und Abulie (Entschlussunfähigkeit, Willensschwäche) • Blasenstörung
A. cerebri media	laterale Anteile von Frontal-, Parietal- und Temporallappen, basales Vorderhirn, Striatum, Pallidum, Capsula interna, Inselrinde	• kontralaterale Hemiparese und Hemihypästhesie • homonyme Hemianopsie • Aphasie, Neglect und/oder Apraxie
A. cerebri posterior	Okzipitallappen, Temporallappen basal und kaudal, Hippocampus, Thalamus, Mittelhirn	• homonyme Hemianopsie • Pseudohalluzinationen
Aa. vertebrales und basilaris	Hirnstamm, Kleinhirn	• zerebelläre Ataxie • Dysarthrie (skandierende Sprache) • Nystagmus

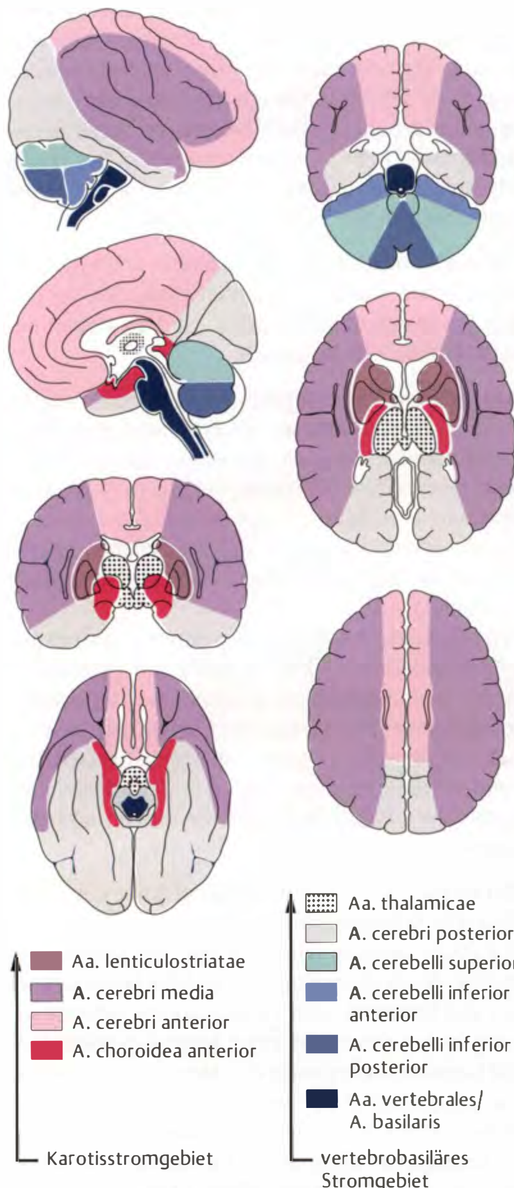


Abb. 5.16 Arterielle Versorgung des Gehirns. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

entwickelt sich ein typisches Gangbild (Wenicke-Mann-Lähmung, **Abb. 5.17**).

Hirnstamminfarkte führen prinzipiell zu ipsilateralen Ausfällen der Hirnnerven und kontralateraler Hemisymptomatik. Zudem bestehen Schwindel, Sprach- und Schluckstörungen, Nystagmus, Ataxie oder Pupillenstörungen.

Mittelhirninfarkte können mit Blickparesen (horizontal oder vertikal), Okulomotoriusparese, Horner-Syndrom, kontralateralen Hemiparesen oder kontralateralen Sensibilitätsstörungen einhergehen. Das sog. **Weber-Syndrom** besteht z. B. aus einer **kontralateralen Hemiparese** und **ipsilateralen Okulomotoriusparese.**

Bei ventralen **Ponsinfarkten** kommt es zu einer **Pseudobulbärparalyse, horizontaler Blickparese, Tetraplegie**

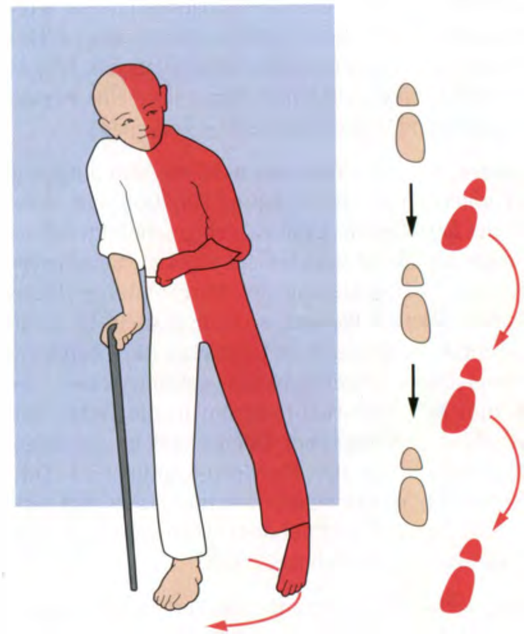


Abb. 5.17 Haltung bei Halbseitenlähmung. Das spastische Bein wird zirkumduziert; der gelähmte Arm bleibt angewinkelt, da die Flexoren überwiegen (= Wernicke-Mann-Lähmung). [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

und **Locked-in-Syndrom**, wenn das Bewusstsein erhalten ist und nur mehr vertikale Blickwendungen möglich sind. Ein lateraler Ponsinfarkt führt v. a. zur ipsilateralen zerebellären Ataxie.

Ischämien der **Medulla oblongata** haben ipsilaterale Ausfälle der Hirnnerven VII und IX–XII, Horner-Syndrom, kontralaterale dissoziierte Sensibilitätsstörung, Doppelbilder, Schwindel und Übelkeit zur Folge. Am häufigsten ist das Wallenberg-Syndrom (S. 887).

Kleinhirninfarkte:

- zerebelläre Ataxie mit Stand- und Gangataxie, Störung der Rumpfhaltung und des Gleichgewichts (v. a. im Sitzen), Extremitätenataxie, Dysdiadochokinese, Dysmetrie, Dysarthrie, Intentionstremor, Rebound-Phänomen
- Störungen der Blickstabilisierung und Nystagmus
- reduzierter Muskeltonus.

Als Folge multipler Hirninfarkte bzw. TIA mit wiederholt auftretenden fokalneurologischen Defiziten kann eine Multiinfarktenzephalopathie mit dem klinischen Bild einer schweren Demenz entstehen (S. 914).

PATHO

Pathologie: Morphologisch zeigt sich die ischämische Nervenzellschädigung als scharf begrenzte, keilförmige Läsion mit Kolliquationsnekrose und Zystenbildung.

Folgende Infarktmuster werden unterschieden (**Abb. 5.18**):

- **lakunärer Infarkt:** kleine subkortikale Infarkte durch mikroangiopathischen Verschluss von Marklagerarterien. Zu lakunären Infarkten kommt es v. a. bei hypertensiver zerebraler Mikroangiopathie. Die Lakunen finden sich insbesondere in Hirnstamm, Thalamus und Basalganglien. Eine Sonderform stellt der Morbus Binswanger (S. 914) dar.

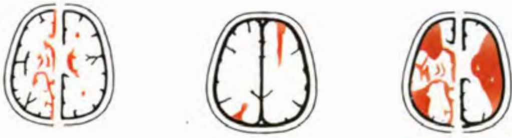


Abb. 5.18 **Infarkttypen.** [aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010]



Abb. 5.19 **Grenzzoneninfarkt.** Frischer Grenzzoneninfarkt zwischen der A. cerebri media und A. cerebri anterior. Neben Einblutungen erkennt man gelbliches Hirngewebe infolge des Ödems. [aus Krams et al., Kurzlehrbuch Pathologie, Thieme, 2010]

- **Territorialinfarkt:** Ischämie des Versorgungsgebiets einer Hirnarterie mit charakteristischer Ausfallssymptomatik (Rückschluss auf die betroffene Arterie möglich)
- **Grenzzoneninfarkt** (**Abb. 5.19**): streifenförmige Ischämie entlang der Grenzzone zwischen den Versorgungsgebieten zweier oder mehrerer Gefäße infolge eines Blutdruckabfalls (= hämodynamischer Infarkt). Makroskopisch bestehen **elektive Parenchymnekrosen** sowie v. a. in den Windungstälern narbige oder zystische Veränderungen.

Infarktstadien:

- **Stadium I** (Nekrose) = frischer ischämischer Infarkt (nach 12–48 h): Makroskopisch erkennt man noch keine bedeutsamen Veränderungen, evtl. Gewebeerweichung und verschwommene Rinden-Mark-Grenze. Mikroskopisch schwache Anfärbbarkeit, vermehrt eosinophile Granulozyten, pyknische Neurone und Vakuolenbildung.
- **Stadium II** = subakuter Infarkt (3 Tage bis 3 Wochen): makroskopisch Gewebeödem, mikroskopisch Makrophagen (Schaumzellen), neutrophile Granulozyten, aktivierte Mikroglia, Neubildung von Gefäßen, nach ca. 2 Wochen aktivierte Astrozyten
- **Stadium III** = chronischer Infarkt (> 3 Wochen): makroskopisch Kolliquationsnekrose und Zysten, mikroskopisch Fasergliose, Makrophagen, neu gebildete Blutgefäße, evtl. Verkalkungen in der Umgebung.

Diagnostik: Die Akutdiagnostik hat das Ziel, Lokalisation, Ausdehnung und Ursache zerebraler Ischämien zu eruieren. Hierfür hilft eine exakte Anamnese (aktuelles Geschehen, Risikofaktoren, Vorerkrankungen), der genaue klinisch-neurologische Status (→ erste Hinweise auf die betroffenen Hirnregionen) sowie die internistische Untersuchung (Auskultation von Herz/Karotiden, Messen von Puls und Blutdruck).

Weiterführende Untersuchungsmaßnahmen in der Akutphase sind die Laboruntersuchung, kraniale Bildgebung, Untersuchung der hirnzuführenden Gefäße sowie Herzdiagnostik.

Labor: Blutbild, Hämatokrit, BSG, Leberenzyme, Gerinnung, Blutzucker, Nierenwerte, Elektrolyte, CRP, Herzenzyme, ggf. ausführliche Gerinnungsanalyse, Vaskulitisdiagnostik.

RADIO

Kraniale Bildgebung:

- **CT** → Ausschluss einer zerebralen Blutung (hyperdenses Areal). Ein akuter Infarkt zeigt in der CT-Aufnahme folgende Kriterien:
  - keine Differenzierung zwischen Rinde und Mark, einheitlich hypodenses Gebiet
  - **Dense Media Sign**: Hyperdensität im Verlauf der A. cerebri media
  - infarktbedingte Raumforderung, enge Ventrikel
  - Minderdurchblutung in der Perfusions-CT und Gefäßverschluss in der Angio-CT.
- **MRT** → Nachweis der Ischämie, Abschätzung der Größe des betroffenen Gebiets (hypointens in T1, hyperintens in T2 und FLAIR, zusätzlich Perfusions- und Diffusionssequenzen, **Abb. 5.21**)
- **CT-Angiografie, MR-Angiografie, Angiografie** → ggf. bei V. a. intrakranielle Gefäßpathologie.

Mögliche Befunde sind in **Abb. 5.20** dargestellt.

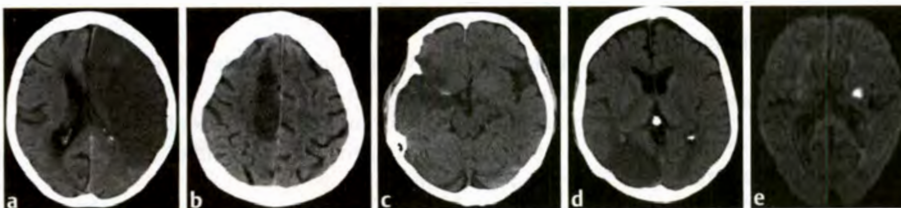


Abb. 5.20 **Bildgebende Befunde bei Schlaganfall.** CT-Aufnahmen ohne KM-Gabe. **a** Ischämie der vorderen Stromgebiete bei Karotisverschluss mit ausgedehntem Anterior- und Mediainfarkt (CT). **b** Teilinfarkt im Anteriorstromgebiet (CT). **c** Teilinfarkt im Mediastromgebiet (CT). **d** CT-Aufnahme bei Teilinfarkt im Posteriorstromgebiet (Aa. vertebrales, basilaris). **e** Lakunärer Infarkt (MRT mit Diffusionswichtung). [aus Rohkamm, Taschenatlas Neurologie, Thieme, 2010]

Notfall Anästhesie Chirurgie Ortho Gyn Genetik Päd Uro Derma HNO Augen Neuro Psych.

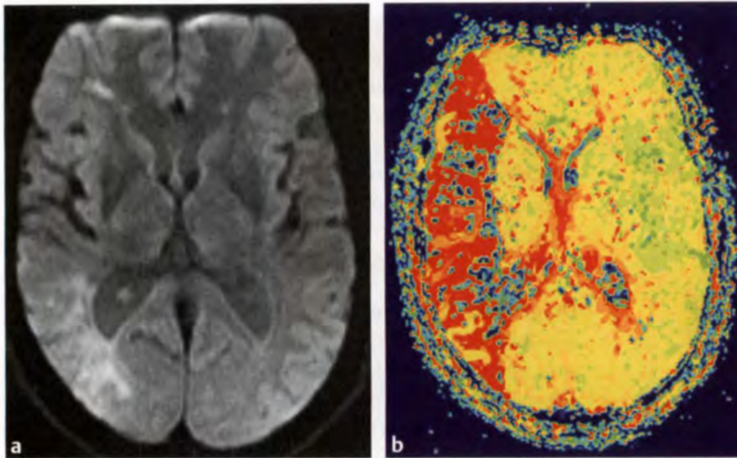


Abb. 5.21 Penumbra bei Verschluss im Mediastromgebiet. **a** Diffusionsgewichtete MRT: Im posterioren Teil des Mediastromgebiets rechts erkennt man fleckförmige, hyperintense Signale. **b** Perfusionsgewichtete MRT: Im gesamten rechten Mediastromgebiet ist die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelanflutung deutlich verzögert (roter Bereich). Der Befund zeigt also eine verminderte Perfusion bei noch annähernd normaler Diffusion (= Penumbra). [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

Ergänzende Verfahren:
- **Doppler- und Duplexsonografie** der hirnzuführenden und intrakraniellen Gefäße → Ausschluss von Stenosen, Plaques (Mikroembolien), Dissektionen, Anomalien insbesondere der A. carotis interna und der Aa. vertebrales. Zum Beispiel werden bei Amaurosis fugax zur weiteren Abklärung (symptomatische Stenose?) die extrakraniellen hirnversorgenden Halsgefäße geschallt.
- Herzdiagnostik
  - **EKG** (ggf. ergänzend 24-h-EKG) → Ausschluss von Vorhofflimmern (→ Emboliequelle) sowie eines Myokardinfarkts mit sekundärer zerebraler Beteiligung
  - **Echokardiografie:** transthorakal (TTE) und transösophageal (TEE) → Ausschluss kardialer Emboliequellen, offenes Foramen ovale (→ paradoxe Embolie).

Therapie:
Akutmaßnahmen: Bei V. a. Schlaganfall stehen die Stabilisierung des Patienten (u. a. O_2-Gabe) und der schnellstmögliche Transport in eine Klinik im Vordergrund.

Allgemeinmaßnahmen: Neben einer notfallmäßigen Diagnostik (s. o.) und ggf. kausalen Therapiemaßnahmen (s. u.) ist eine Basistherapie entscheidend für das Outcome der Patienten. Die Gewährleistung eines ausreichenden Perfusionsdrucks bzw. die nötige Sauerstoff- und Nährstoffversorgung im Infarktgebiet stehen im Vordergrund:
- Blutdruckoptimierung (systolischer Zielbereich: 160–200 mmHg)
- physikalische Kühlung und/oder Antipyretika
- ggf. Korrektur von Blutzucker- und Elektrolytstörungen sowie einer Hypovolämie
- evtl. kalkulierte Antibiose bei stärker beeinträchtigten Patienten (Gefahr der Pneumonie)
- Hirndrucktherapie (ggf. operative Dekompression).

PHARMA

Thrombolyse: Eine systemische Thrombolyse mit rt-PA ist indiziert bei Nachweis eines akuten thrombotisch-ischämischem Hirninfarkts, wenn die Therapie innerhalb von 3 h nach dem Ereignis begonnen werden kann, eine intrakranielle Blutung mittels Bildgebung ausgeschlossen wurde und der Patient zwischen 18 und 80 Jahre alt ist. Kontraindikationen sind intrakranielle Blutungen, aktuelle medikamentöse Antikoagulation oder Thrombozytopenie, größere Operationen oder Traumata innerhalb der letzten 4 Wochen, eine nichtkontrollierbare Hypertension sowie das Vorliegen eines sehr leichten bzw. sehr schweren Schlaganfalls. Komplikationen sind insbesondere intrakranielle Blutungen (> 5 %) sowie sonstige Hämorrhagien. Ist eine Lyse nicht möglich, ist ASS das Medikament der Wahl. In spezialisierten Zentren wird auch die lokale intraarterielle Lyse mit rt-PA oder Urokinase eingesetzt.

Sekundärprophylaxe: Der langfristigen Risikoreduktion dienen:
- Blutdruckeinstellung
- Senkung der Serumlipide
- Thrombozytenaggregationshemmung oder orale Antikoagulation (→ Prophylaxe von Embolien und Thrombosen): i. d. R. 100 mg Acetylsalicylsäure, bei Patienten mit ausgeprägten Risikofaktoren und Re-Infarkt-Gefahr Clopidogrel oder Kombination von ASS + Dipyridamol, bei Patienten mit Vorhofflimmern (s. Herz-Kreislauf-System S. A23) Vitamin-K-Antagonisten oder Dabigatran.
- operative Thrombendarteriektomie (TEA) bei Karotisstenose (s. Chirurgie S. 186)
- Verschluss eines offenen Foramen ovale bei paradoxer Embolie.

Sinusthrombose

DEFINITION Thrombose zerebraler venöser Gefäße, am häufigsten der Sinus.

Ätiologie: Etwa ⅓ der Sinusthrombosen ist idiopathisch. Weitere Ursachen sind:
- hormonelle Faktoren: orale Kontrazeptiva, Wochenbett
- Gerinnungsstörungen (Thrombophilie)
- venöse Stauungen
- hämatologische Störungen (z. B. Polyglobulie, Sichelzellanämie)
- immunologische Erkrankungen (z. B. Vaskulitis, Kollagenosen)

- Stoffwechselstörungen, Medikamente
- Tumoren
- kardiovaskuläre Störungen
- lokale Traumen, Operationen
- septische Ursache bei Infektionen.

Klinik: Die Patienten präsentieren sich mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Hirndruckzeichen (Papillenödem), Fieber, BSG-Erhöhung, Leukozytose, motorischen Ausfällen sowie häufig mit epileptischen Anfällen. Schlaganfälle infolge Blutungen oder Ischämien können auftreten (bis zu 5 % aller Schlaganfälle!).

Diagnostik:

RADIO

Mit der konventionellen Angiografie kann eine Sinusthrombose definitiv ausgeschlossen werden (allerdings invasive Methode). Geeignete nichtinvasive Verfahren sind CT mit Kontrastmittel, CT-Angiografie, MRT und MR-Angiografie. Eine fehlende Kontrastmittelanreicherung im Bereich des Thrombus weist auf den Verschluss hin. Als Folgeerscheinung können intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen festgestellt werden.

Die Liquoruntersuchung kann eine Xantochromie zeigen. Bei septischer Genese sind im Liquor Erreger nachweisbar.

Therapie: Als Therapie der Wahl gilt die Vollheparinisierung. Die Heparintherapie wird je nach klinischem Zustand nach rund 2 Wochen auf eine orale Antikoagulation umgestellt.

Ergänzend kommen symptomatische Maßnahmen wie Behandlung einer intrakraniellen Drucksteigerung, Antikonvulsiva bei epileptischen Anfällen sowie selten die operative Thrombektomie zum Einsatz.

Subclavian-steal-Syndrom

Durchblutungsstörung des Hirnstamms infolge einer Umkehr des Blutflusses. Grund dafür ist eine Stenose der A. subclavia vor dem Abgang der A. vertebralis (**Abb. 5.22**). Wird der Arm beansprucht, kann es zu einer **Flussumkehr** in der **A. vertebralis** kommen, um die Armmuskulatur ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Klinisch finden sich dadurch eine (durchblutungsbedingte) Armschwäche sowie infolge der Minderversorgung des Gehirns neurologische Symptome wie Sehstörungen, Ataxien, Schwindel oder Parästhesien **bei körperlicher Betätigung**. Bei der Untersuchung ist der Radialispuls auf der betroffenen Seite nicht tastbar und der Blutdruck am betroffenen Arm niedriger als auf der Gegenseite (**Blutdruckdifferenz** > 30 mmHg zwischen beiden Armen). Therapeutische Möglichkeiten stellen die Gefäßdilatation, die Anlage eines Bypasses sowie ggf. eine Thrombendarteriektomie dar.

MERKE Typische Symptome sind Schwindel und Armschwäche bei körperlicher Betätigung.

5.9.2 Intrakranielle Blutungen (nichttraumatisch)

Die traumatischen intrakraniellen Blutungen werden auf S. 923 besprochen.

Intrazerebrale Blutung

Ätiologie: Blutungen ins Hirnparenchym, die meist im Zusammenhang mit arteriellem **Hypertonus**, Aneurysmen, Gefäßmissbildungen (z. B. AV-Malformation), Amyloidangiopathie, Tumoren oder Gerinnungsstörungen auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind:

- **Stammganglien** (60 %)
- Kortexareale (30 %)
- infratentorielle Regionen (10 %).

Sekundäre Blutungen:

- arterielle Hämorrhagie in Kontusionsherden
- Stauungsblutung bei venöser Abflussstörung.

Klinik: Klinisch kommt es abhängig von der Blutungslokalisation zu progredienten Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen, Meningismus, Übelkeit, Erbrechen und lokalisationsabhängigen fokalen Ausfällen. Eine Stammganglienblutung äußert sich typischerweise mit einer kontralateralen Hemiparese bis -plegie, horizontaler



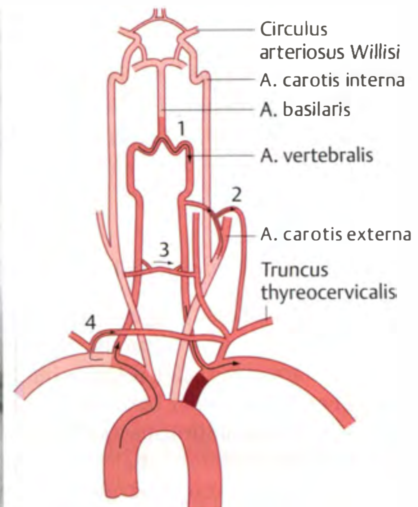


Abb. 5.22 **Subclavian-steal-Syndrom.** Aufgrund der mangelnden Blutzufuhr über die A. subclavia kommt es zu einer Flussumkehr in der A. vertebralis. **a** Darstellung des vertebrovertebralen Überlaufs in der selektiven Kontrastmittelangiografie der rechten A. vertebralis. **b** Mögliche Kollateralwege bei Subclavian-steal-Syndrom. [aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

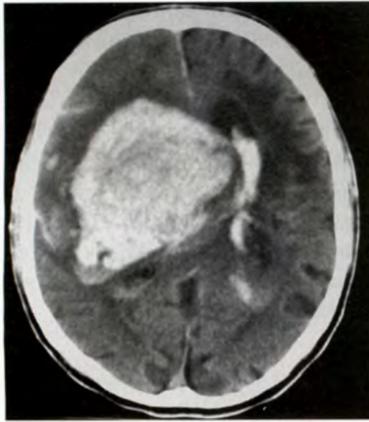


Abb. 5.23 **Intrazerebrale Massenblutung.** Die axiale CT-Aufnahme zeigt eine ausgedehnte Blutung in der rechten Hemisphäre mit Mittellinienverlagerung und Liquorabflussstörung. Die Prognose ist infaust. [aus Oestmann, Radiologie, Thieme, 2005]

Blickparese sowie einer anfänglichen Kopfdrehung und Blick zur Läsionsseite (**Déviation conjuguée**).

Diagnostik und Differenzialdiagnosen: Im nativen CT ist eine **akute Blutung** als **hyperdense Struktur** nachweisbar (**Abb. 5.23**), KM-CT, MRT und Angiografie dienen der Ursachenfindung. Differenzialdiagnostisch ist eine zerebrale Ischämie auszuschließen.

Therapie: Die Therapie beinhaltet eine engmaschige Überwachung der Patienten und darüber hinaus Allgemeinmaßnahmen wie Blutdruckeinstellung, O_2-Gabe und Hirndrucktherapie. Ein **operativer** Eingriff zum Ausschalten der Blutungsquelle bzw. Hämatomausräumung muss individuell entschieden werden. Indikationen sind z. B. eine Aneurysmaruptur, Kleinhirnblutungen mit Gefahr der Hirnstammeinklemmung, günstige Lokalisationen (v. a. supratentoriell kortexnah), eine rasche klinische Verschlechterung und junge Patienten.

Subarachnoidalblutung (SAB)

Ätiologie: Hauptursache ist die Ruptur eines meningealen Gefäßes, v. a. die **Aneurysmablutung** (80 %). Sie tritt bevorzugt bei körperlicher Anstrengung, aber auch in Ruhe auf.

Lokalisation zerebraler Aneurysmen:
- A. communicans anterior (40 %)
- Karotissiphon und A.-cerebri-media-Abgang (30 %)
- Gabelung der A. cerebri media (20 %)
- A. basilaris, Abgang der A. cerebelli posterior inferior (10 %).

In etwa ¼ d.F. finden sich multiple Aneurysmen.

Klinik: Es kommt akut zu heftigsten **Kopfschmerzen**, Nausea, Erbrechen, **Meningismus**, **Bewusstseinsstörungen** (anfangs transient, später u. U. bis hin zum Koma) sowie evtl. bei entsprechender Lokalisation zu Hirnnervenparesen (z. B. Okulomotoriusparese bei Aneurysma der A. communicans posterior), Halbseitenlähmung (bei Aneurysma der A. cerebri media) oder Hirnstamm- und Kleinhirnsymptomen (bei Aneurysma der A. basilaris). Eine mögliche Warnblutung kann mit Ischämiezeichen im EKG einhergehen.

Einteilung: Nach Hunt und Hess werden folgende Stadien einer Subarachnoidalblutung unterschieden:
- Grad I: leichte Kopfschmerzen und/oder Meningismus
- Grad II: mäßiger bis schwerer Kopfschmerz, Meningismus, Hirnnervenparesen
- Grad III: Somnolenz, leichtere Herdsymptome
- Grad IV: Sopor, schwere neurologische Störungen, vegetative Störungen
- Grad V: Koma, Strecksynergien.

Komplikationen: Die wichtigste Komplikation ist das Auftreten einer **Rezidivblutung** innerhalb der ersten 24 h. Aus diesem Grund ist eine sofortige Therapie essenziell. Des Weiteren treten auf:
- **Vasospasmen:** → Ischämien v. a. zwischen dem 3. und 8. Tag nach dem Ereignis (selten schon vorher!)
- Hydrozephalus → Verlegung des Liquorabflusses durch Koagel
- epileptische Anfälle →lokale Gewebereizung
- Herzrhythmusstörungen
- Terson-Syndrom → **Einblutungen** in den **Glaskörper** und die **Netzhaut** aufgrund einer Drucksteigerung der retinalen Venen. Tritt bei erhöhtem intrakraniellen Druck bei bis zu ⅓ der Patienten mit SAB auf. Sie korrelieren direkt mit Schwere und Ausdehnung der ursächlichen zerebralen Hämorrhagie.

Diagnostik: Eine hohe Sensitivität hat das native kraniale CT, das bei positivem Befund hyperdenses Material in den basalen Zisternen und äußeren Liquorräumen (selten in den Ventrikeln) zeigt (**Abb. 5.24**). Weitere Verfahren sind das kraniale MRT mit FLAIR-Sequenzen sowie die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) oder CT- bzw. MR-Angiografie zur Lokalisation der Blutungsquelle. Bei negativer Bildgebung ist eine Untersuchung des Liquors indiziert, der im Fall einer Blutung blutig oder nach länger zurückliegendem Ereignis xantochrom ist (= gelblich verfärbt durch den erhöhten Eiweißgehalt).

Therapie: Behandlungsverfahren der Wahl ist das neurochirurgische Clipping des rupturierten Aneurysmas. Alternativ steht die zerebrale Angiografie mit Aneurysmacoiling zur Verfügung (geringeres Eingriffsrisiko, aber höhere Rezidivrate).

Wichtig ist zudem die optimale Blutdruckeinstellung. Als systolische Zielbereiche in der Akutphase gelten hierbei:
- 120–140 mmHg bei sonst normotensiven Patienten
- 130–160 mmHg bei bekannter Hypertonie.

Weitere Maßnahmen sind eine intensivmedizinische Betreuung (Stabilisierung der Vitalfunktion, Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, Sedierung etc.), Immobilisation des Patienten, Hirndrucktherapie sowie die Gabe von Antikonvulsiva bei epileptischer Symptomatik. Die Prognose ist insbesondere abhängig vom Ausmaß der Blutung.

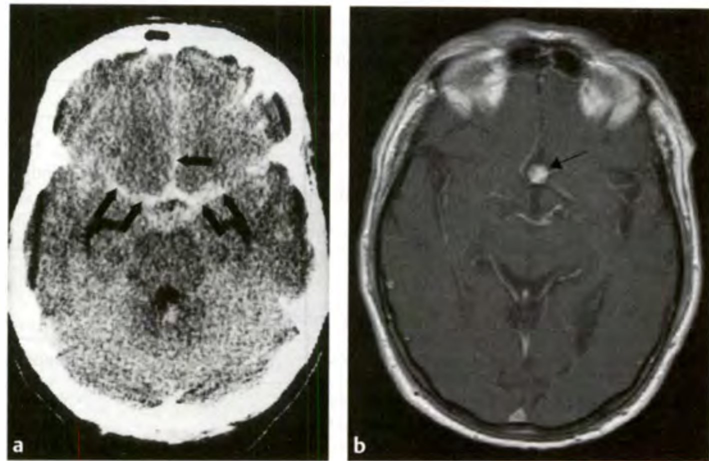


Abb. 5.24 **Subarachnoidalblutung. a** In der CT-Aufnahme lässt sich hyperdenses Material in der Fissura interhemisphaerica ventralis und den basalen Zisternen (Pfeile) erkennen. **b** Aneurysma der A. communicans anterior in der MRT mit Kontrastmittelgabe. [aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Zerebrale AV-Fisteln

Lokalisation:
- A.-carotis-Sinus-cavernosus-Fisteln
- durale AV-Fisteln
- Vertebralisfisteln.

PATHO

Pathophysiologisch kommt es zu einer Steigerung des venösen Drucks in betroffenen Gefäßabschnitten mit dem Risiko stauungsbedingter Blutungen oder Ödembildungen.

Klinik: Kopfschmerzen, pulssynchrone Ohrgeräusche sowie ischämieähnliche fokale Herdsymptome.

Die häufigsten Symptome der A.-carotis-Sinus-cavernosus-Fistel sind:
- Doppelbilder
- Exophthalmus
- Chemosis (dilatierte konjunktivale und episklerale Gefäße)
- inkomplette Okulomotoriusparese
- pulssynchrone Geräusche bei Auskultation der Orbita.

Diagnostik und Therapie: Neben der klinischen Untersuchung (Auskultation!) steht die bildgebende Diagnostik (CT/MRT, Angiografie, **Abb. 5.25**) im Vordergrund. Bei deutlicher klinischer Symptomatik ist eine interventionelle Therapie indiziert.

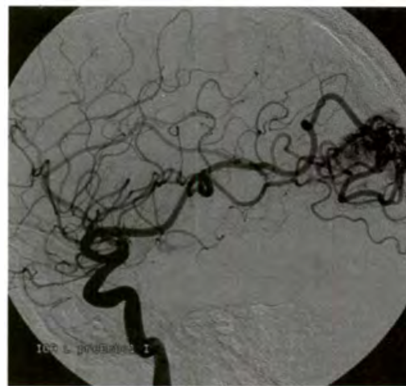


Abb. 5.25 **AV-Malformation im Karotisangiogramm.** Die Malformation erhält Äste aus der rechten A. cerebri media und A. pericallosa. [aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

5.10 Anfallserkrankungen

DEFINITION
- **epileptischer Anfall:** synchronisierte elektrische Entladungen von Gruppen von Nervenzellen, die lokalisierte oder generalisierte zerebrale Funktionsstörungen hervorrufen
- **Epilepsie:** Erkrankung mit rezidivierend auftretenden epileptischen Anfällen gleicher Ätiologie
- **epileptisches Syndrom:** wiederholt auftretende Anfälle mit gleicher Klinik, aber unterschiedlicher Genese.

Ätiologie: Epileptische Anfälle können idiopathisch (ohne morphologisches Korrelat) oder symptomatisch (als Folge morphologischer Veränderungen) auftreten (**Tab. 5.10**). Jedes Gehirn reagiert oberhalb einer individuellen Reizschwelle mit epileptischen Anfällen. Bei idiopathischen Anfällen besteht eine genetische Veranlagung.

Epileptische Anfälle können durch **Provokationsfaktoren** wie Flackerlicht, Hyperventilation, Fieber, Alkohol, Medikamente, Schlafentzug bevorzugt ausgelöst werden. Die kindlichen Fieberkrämpfe werden im Kapitel Pädiatrie (S. 588) besprochen.

5.10.1 Einteilung

Grundsätzlich unterscheidet man epileptische Anfälle von Epilepsien bzw. epileptischen Syndromen sowie fokale von generalisierten Ereignissen (**Tab. 5.11**).

5.10.2 Klinik

Je nach betroffener Hirnregion äußern sich Anfälle mit einer spezifischen Symptomatik (S. 886). Epileptische Anfälle lassen sich durch folgende charakteristische Merkmale von nichtepileptischen Krampfereignissen abgrenzen:

Tab. 5.10 Häufige Ursachen symptomatischer epileptischer Anfälle in Abhängigkeit vom Patientenalter

Altersgruppe	erworbene Ursachen	angeborene Ursachen
<10 Jahre	Fieber, Infektionen, frühkindlicher Hirnschaden, Traumen	Stoffwechselerkrankungen, Phakomatosen
10–25 Jahre	frühkindlicher Hirnschaden, Traumen, Infektionen	Angiome
25–60 Jahre	chronischer Alkoholabusus, Hirntumoren, Traumen, frühkindlicher Hirnschaden, zerebrale Entzündungen	selten
>60 Jahre	zerebrovaskuläre Störungen, Hirnmetastasen, -tumoren	selten

Tab. 5.11 Klassifikation der epileptischen Anfälle und Epilepsien

Anfallsmuster	epileptische Anfälle	Epilepsien und epileptische Syndrome
fokal (= partiell)	• einfach-fokale Anfälle • komplex-fokale Anfälle • fokale, sekundär generalisierte Anfälle	• altersgebunden idiopathisch: – benigne juvenile Epilepsie mit zentrotemporalem Fokus (Rolando) – juvenile Epilepsie mit okzipitalem Fokus (Gastaut) • symptomatisch (s. o.)
primär generalisiert	• Absencen • myoklonische Anfälle • klonische Anfälle • tonische Anfälle • tonisch-klonische Anfälle (Grand-Mal-Anfälle) • atonische Anfälle	• altersgebunden idiopathisch: – benigne Neugeborenenkrämpfe – benigne juvenile myoklonische Epilepsie – kindliche pyknoleptische Absencen – Pyknolepsie – juvenile myoklonische Epilepsie (Impulsiv-Petit-mal-Epilepsie) – Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie • altersgebunden idiopathisch und/oder symptomatisch: – BNS-Krämpfe – Lennox-Gastaut-Syndrom – myoklonisch-astatische Anfälle – myoklonische Absencen • symptomatisch: progressive Myoklonusepilepsie
unklassifiziert		• Neugeborenenkrämpfe • schwere myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters • Epilepsie mit Spike-wave-Entladungen im Schlaf • Aphasie-Epilepsie-Syndrom • Epilepsien mit spezifischen Triggerfaktoren
sonstige	Status epilepticus	• Gelegenheitsanfälle: – Fieberkrämpfe (s. Pädiatrie S. 588) – Anfälle metabolischer, toxischer oder infektiöser Genese

- spontaner Beginn (kein situativer Auslöser), evtl. mit Aura
- fehlende Pupillenreaktion
- lateraler Zungenbiss
- Einnässen, Stuhlabgang
- postiktaler Dämmerzustand mit langer Reorientierungsphase.

Fokale Anfälle

Einfach-fokale Anfälle: Die klinische Symptomatik ist variabel. Unterschiedliche, teilweise auch kombinierte motorische und sensible Störungen treten vorübergehend auf:

- lokal begrenzte **klonische** (= rhythmische) oder **myoklonische** (= arrhythmische) Muskelzuckungen, Jackson-Anfall (motorische bzw. sensible Phänomene breiten sich innerhalb kurzer Zeit auf die gesamte Körperhälfte aus, sog. „March of convulsion"), postiktale vorübergehende Lähmung des betroffenen Muskels (Todd-Lähmung), evtl. auch in Form einer Aphasie
- **fokale Sensibilitätsstörungen**, sensibler Jackson-Anfall und/oder
- **visuelle**, akustische, olfaktorische oder gustatorische **Phänomene**
- **vegetative Störungen** (z. B. anfallsartige Tachykardie und Schweißausbruch).

Komplex-fokale Anfälle beginnen häufig mit einer Aura (z. B. gustatorisch oder im Sinne eines Déjà-vu/Déjà-vécu). Die Anfälle selbst äußern sich mit stereotypen Bewegungen, starrem Blick und langer Reorientierungsphase.

Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation (Grand Mal): Nach einer initial lokalisierten Symptomatik breiten sich die Symptome auf den gesamten Körper aus. Während des Anfalls beißen sich die Patienten häufig in die Zunge und können Harn oder Stuhl nicht mehr zurückhalten. Ein postiktaler Dämmerzustand sowie eine retrograde Amnesie für den Zeitraum des Anfalls ist typisch.

Primär generalisierte Anfälle

Grand-Mal-Epilepsie: Hierbei handelt es sich um **generalisierte tonisch-klonische Anfälle** (ohne fokales Anfangsstadium). Meist besteht eine Aura. Es kommt zu einem plötzlichen Bewusstseinsverlust (Sturz!), der von rund

1 min andauernden generalisierten, erst tonischen, dann klonischen Bewegungen begleitet wird. Lateraler Zungenbiss, Einnässen und subkonjunktivale Einblutung sind während des Anfalls häufig. Postiktal sind die Patienten typischerweise schläfrig (postparoxysmaler „Terminalschlaf") oder verwirrt und brauchen einige Zeit, um sich wieder orientieren zu können. Zusätzlich treten Muskelschmerzen auf (CK ↑), sturzbedingt kann es zu Verletzungen kommen (Frakturen, Luxationen). Die Pupillen sind im Anfall weit und lichtstarr.

Erstmalige Grand-Mal-Anfälle ohne Provokationsfaktoren (s. o.) haben ein Rezidivrisiko von rund 40% innerhalb der folgenden 3 Jahre, über die Hälfte davon tritt innerhalb der ersten 6 Monate nach dem ersten Anfall auf.

Petit-Mal-Epilepsie: Petit-Mal-Anfälle dauern sehr kurz und werden nur von einer leichten Bewusstseinstrübung gefolgt (keine tiefe Bewusstlosigkeit). Sie werden meist im Kindes- bzw. Jugendalter manifest. Die wichtigsten Petit-Mal-Syndrome sind in **Tab. 5.12** beschrieben.

Status epilepticus

DEFINITION Über mehr als 15 min andauernder tonisch-klonischer Anfall *oder* Anfallsserie ohne zwischenzeitliche Wiedererlangung des Bewusstseins.

Ausgehend von fokalen Epilepsien kommt es u. a. zum Jackson-Status und der Epilepsia partialis continua (an den distalen Extremitäten), bei generalisierten Anfällen zum Absencen- oder Grand-Mal-Status. Insbesondere symptomatische Epilepsien können sich als Status epilepticus manifestieren.

MERKE Ein Status generalisierter Anfälle ist aufgrund der drohenden Hypoxie des Gehirns lebensbedrohlich.

5.10.3 Diagnostik

Tritt ein Anfall erstmalig auf, müssen mögliche Risikofaktoren bzw. der Anfallstyp abgeklärt werden. Hierfür helfen sowohl Eigen- als auch Fremdanamnese.

Zur Ursachenfindung dienen des Weiteren:

- **Labordiagnostik:** Blutbild (DD Infektion), Blutzucker (DD hypoglykämische Synkope), Elektrolyte (v. a. Natrium), Nierenwerte, CK (postiktal erhöht)
- **Liquoruntersuchung:** bei V. a. Meningitis oder SAB
- **EEG:** Suche nach allgemeinen Veränderungen und epilepsietypischen Potenzialen (**Tab. 5.13**), evtl. gelingt die Lokalisation des Fokus, ggf. Schlafentzugs-EEG.
- Bildgebung:
  - **Dünnschicht-MRT** v. a. des Hippokampus und der Temporallappen (Fokussuche)
  - Röntgen und/oder CT kranial bei sekundärem Schädel-Hirn-Trauma durch den Anfall.

PATHO Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie findet sich in über der Hälfte d.F. eine Ammonshornsklerose im Sinne einer unilateralen Hippocampusatrophie.

Tab. 5.12 Charakteristika der Petit-Mal-Epilepsien

	Auftreten	Klinik	EEG-Befund
BNS-Krämpfe (Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, West-Syndrom)	Säuglinge	nur Sekunden andauernde Inklinationsmyoklonie des Kopfes mit abnormer tonischer Arm- und Rumpfbewegung	Hypsarrhythmie
Impulsiv-Petit-Mal-Epilepsie = juvenile myoklonische Epilepsie	häufig 2. Lebensjahrzehnt	kurze Zuckungen v. a. der Extremitätenmuskulatur und sekundärer Tonusverlust	Polyspike-wave-Komplexe
Absencen	Schulalter	Bewusstseinsstörungen, z. T. + konvulsive Symptomatik	generalisierte 3/s-Spike-wave-Komplexe

5.10.4 Therapie

Um während eines Anfalls größere Verletzungen zu vermeiden, müssen gefährliche Gegenstände entfernt bzw. der Patient ausreichend gepolstert werden.

Akutstufentherapie des Grand-Mal-Status:

PHARMA Die akute medikamentöse Behandlung besteht aus:

1. Benzodiazepine i. v. oder rektal (z. B. Lorazepam)
2. + Glukoselösung i. v. bei Dauer > 10 min (und intensivmedizinische Überwachung)
3. + Valproinsäure oder Phenytoin i. v. bei Dauer > 30 min
4. + Narkose mit Thiopental, Halothan oder Isofluran bei Dauer > 60 min.

MERKE Die meisten Anfälle sind nach 3–5 min selbstlimitierend. Eine medikamentöse Soforttherapie ist nur indiziert, wenn ein Anfall länger anhält!

Anfallsprophylaxe: Die Indikation für eine prophylaktische antikonvulsive Therapie besteht nach mindestens 2 unprovozierten epileptischen Anfällen, bei selbst- oder fremdgefährdenden Umständen (z. B. Fahrbeeinträchtigung), bei symptomatischen Anfällen (z. B. bei Hirnblutung oder Enzephalitis), bei initialem Status epilepticus oder bei epilepsietypischen Potenzialen im EEG.

PHARMA Die Substanzen werden in der Therapie konvulsiver Ereignisse als Monotherapie oder in Kombination angewendet (**Tab. 5.14**). Prinzipiell wird eine Monotherapie begonnen und die Dosis des Medikaments bis zur Maximaldosis oder dem Auftreten gravierender Nebenwirkungen gesteigert. Bei fehlender Wirksamkeit muss zuerst die Compliance des Patienten überprüft werden, danach weicht man überlappend auf ein alternatives Monopräparat mit anderem Wirkmechanismus aus. Erst wenn diese Maßnahme keine Besserung bringt, sollte man eine Kombinationsbehandlung versuchen.

MERKE Initial immer eine Monotherapie anstreben.

Tab. 5.13 Epileptische Potenziale (aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007)

Potenzial	EEG-Befund
Spikes (Spitzen > 100 µV, > 15 s): Entladung von Grand-mal-Typ	
Sharp waves (steile oder scharfe Wellen): z. B. Temporallappenepilepsie (fokaler Anfall)	
Hypsarrhythmie: Mischung von langsamen und spitzen, steilen Wellen bei BNS-Krämpfen im Säuglingsalter	
Sharp and slow waves: biphasische scharfe Wellen mit allmählich abfallender langsamer Welle bei myoklonisch-astatischem Petit-mal-Anfall (Lennox-Gastaut-Syndrom)	
Spikes and waves (3/s-Spike-Welle-Komplexe) typisch für Absencen des Schulalters (Pyknolepsie)	
Polyspikes and waves (Salven initialer Spitzen mit nachfolgenden langsamen Wellen) bei Impuls-Petit-mal in der Adoleszenz (Janz-Syndrom)	

Unter der Therapie sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Bestimmung der Serumspiegel erforderlich. Abgesetzt werden (d. h. monatelanges Ausschleichen) darf die Therapie, wenn die Patienten für mindestens 2 Jahre anfallsfrei sind und im EEG keine epilepsietypischen Potenziale nachweisbar sind.

Unwirksam bzw. kontraindiziert sind:

- Ethosuximid bei Grand-Mal-Anfällen → könnte einen erneuten Anfall auslösen
- Phenytoin, Gabapentin oder Carbamazepin bei Absencen.

Näheres zu Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen der verschiedenen Antiepileptika s. Pharmakologie S. C 395.

Fahrtauglichkeit: Nach jedem Anfall ist in Abhängigkeit von den jeweiligen Provokationsfaktoren und Befunden ein Fahrverbot sowie der Beginn einer antikonvulsiven Therapie zu erwägen:

- Bei Nachweis eines provozierenden Faktors (z. B. Schlafmangel) = „Gelegenheitsanfall" → Fahruntauglichkeit für 3 Monate
- Anfall ohne Provokation, ohne pathologische Diagnostik (Untersuchung, EEG, Bildgebung) → Fahruntauglichkeit für 3–6 Monate

Tab. 5.14 Übersicht über geeignete Antiepileptika

Epilepsie-Form	Medikament 1. Wahl	Alternativmedikation
fokale Anfälle (mit oder ohne sekundäre Generalisierung)	Carbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin (v. a. bei sekundärer Generalisierung), Valproinsäure, Topiramat	Oxcarbamazepin, Phenytoin, Lacosamid, Zonisamid, Pregabalin, Phenobarbital, Levetiracetam, Benzodiazepine*
Grand-Mal-Anfälle	Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat	Phenobarbital, Levetiracetam
Petit-Mal-Anfälle		
• Absencen	Ethosuximid, Valproinsäure	Lamotrigin, Levetiracetam, Benzodiazepine*, Topiramat
• juvenile myoklonische Anfälle	Valproinsäure	Ethosuximid, Levetiracetam
• BNS-Krämpfe	Valproinsäure	Benzodiazepine*
therapierefraktäre Anfälle	Lamotrigin	

Pregabalin und Zonisamid sind Add-on-Medikamente. Günstige Kombinationen sind: Carbamazepn + Topiramat, Valproinsäure + Lamotrigin.
* Keine Dauertherapie!

- unprovozierter Anfall, aber pathologische Befunde (EEG oder MRT) → Fahrverbot für 6 Monate unter Einnahme antiepileptischer Medikamente, ohne Antiepileptika 1 Jahr
- erstmaliger provozierter Grand-Mal-Anfall mit pathologischer Zusatzdiagnostik → Fahrverbot unter antiepileptischer Therapie 3 Monate, ohne Behandlung 6 Monate
- LKW-Führerscheinklassen oder Personenbeförderung auch bei unauffälliger Zusatzdiagnostik → 2 Jahre Fahrverbot.

5.10.5 Nichtepileptische anfallsartige Störungen

Differenzialdiagnostisch kommen bei Anfallsleiden folgende Erkrankungen infrage:

- **Synkopen:** typische Auslösesituationen, nur kurze Bewusstlosigkeit, rasche Reorientierung; Zungenbiss, Myoklonien und Einnässen sind möglich (konvulsive Synkope)
- **Adams-Stokes-Anfälle:** plötzliche Ohnmacht durch Herzrhythmusstörungen mit Schwindel und Bewusstlosigkeit, bei kardialer Grunderkrankung (z. B. KHK, Herzinfarkt) oder Überdosierungen mit Digitalis oder Antiarrhythmika (Akuttherapie: Atropin)
- **Drop attack:** paroxysmaler Sturz ohne Bewusstseinsverlust (basiläre Durchblutungsstörung)
- **Narkolepsie:** Es besteht ein imperativer Schlafdrang (Hypersomnie), der die Patienten vorübergehend (ca. 10–30 min) zum Einschlafen zwingt. Aus dem Schlaf sind sie jedoch erweckbar. Begleitsymptome sind u. a. eine Kataplexie (→ plötzlicher Tonusverlust bei erhaltenem Bewusstsein nach starken Emotionen) mit Gefühl des Sich-nicht-bewegen-Könnens, Schlaflähmung (→ wenn die Patienten aufwachen, sind sie zunächst unfähig sich zu bewegen oder zu sprechen) oder eine hypnagoge Halluzination (→ visuelle Träume beim Einschlafen). Die Diagnostik basiert auf den klinischen Symptomen und dem Schlaflabor (verkürzte Einschlaflatenz, frühe REM-Phasen, Schlafphase beginnt mit REM-Schlaf). Therapeutisch kommen (bei Hypersomnie) Modafinil bzw. Methylphenidat sowie (bei Kataplexie) Antidepressiva, Modafinil oder Natriumoxybat zum Einsatz.
- **Tetanie:** z. B. bei Hyperventilation; kein Bewusstseinsverlust, Chvostek-Phänomen
- **psychogene Anfälle:** negatives EEG, unsystematischer Anfallsverlauf, oft vor Zuschauern!
- **Migräne:** kein Bewusstseinsverlust, Kopfschmerzen
- **posthypoxische Myoklonien** als Residualsymptomatik nach hypoxischen Hirnläsionen
- **REM-Schlaf-Verhaltensstörung** mit Sprechen im Schlaf, Um-sich-Schlagen
- **Hypoglykämie**
- **periodische dyskaliämische Lähmungen** (S. 962).

6 Untersuchung und Erkrankungen der Hirnnerven

6.1 Nervus olfactorius (N. I)

DEFINITION

- **Hyp-/Anosmie:** reduzierte bzw. fehlende Geruchsempfindung
- **Parosmie:** andere Geruchsempfindung als die tatsächlich wahrgenommene
- **Kakosmie:** Empfinden unangenehmer, stinkender Gerüche ohne Korrelat.

Ätiologie: Ein traumatischer Abriss der Fila olfactoria, Meningitiden, Bestrahlungen und andere lokale Noxen (Alkohol, Tabakrauch) sowie zentrale Läsionen (z. B. Bulbus-olfactorius-Aplasie bei Kallmann-Syndrom) haben Riechstörungen zur Folge.

Klinik: Riechstörungen werden selten isoliert angegeben und häufig erst bei beidseitigem Auftreten wahrgenommen. Meist sind die kombiniert auftretenden Geschmacksstörungen vorrangig.

Diagnostik:

- seitengetrennte Geruchsproben mit aromatischem Geruchsstoff (z. B. Kaffee, Zimt, Vanillin)
- Zur Differenzialdiagnostik werden Stoffe wie z. B. Essig verwendet, die den Trigeminus reizen und daher auch bei Anosmie wahrgenommen werden. Bei Simulanten fällt die Reaktion negativ aus.

Differenzialdiagnosen:

- Verlegung der Nasenatmung
- primäre Schädigung der Riechschleimhaut
- nichtorganisches Symptom
- Simulation.

Therapie: Für neurogene Geruchsstörungen ist keine Therapie bekannt. Behandlung der Ursache bei rhinogener Störung.

6.2 Nervus opticus (N. II)

Siehe auch Augenheilkunde S. 859

6.2.1 Untersuchung des Sehnervs

- Prüfung der Lichtreaktion
- Visusprüfung (orientierend durch Lesen, Fingerzählen, Licht)
- Gesichtsfeldprüfung (Fingerperimetrie)

- Untersuchung von Blickfolge, Sakkaden und Blickrichtungsstabilität (ungestörte Blickfolge? Nystagmus?)
- Swinging-flashlight-Test (Suche nach unilateralen Sehnerv- und Sehbahnläsionen)
- Augenfundusuntersuchung (Beurteilung von Randschärfe und Prominenz der Papille, Blutungen)
- visuell evozierte Potenziale → Latenzverzögerung bei Läsionen der Sehbahn
- Angiografie.

6.2.2 Störungen des Sehnervs

Der N. opticus kann gestört sein durch:

- **Ischämie**
  - Zentralarterienverschluss
  - Zentralvenenverschluss
  - anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION)
- **Kompression**
  - Tumoren
    - direkt bei Optikusgliom, Tumoren der Sella
    - indirekt bei Erhöhung des intrakraniellen Drucks (→ Optikusatrophie)
    - direkt und indirekt: Foster-Kennedy-Syndrom mit ipsilateraler Optikusatrophie und kontralateraler Stauungspapille bei ipsilateraler chronischer Raumforderung
  - traumatisch
- **Entzündung**
  - Papillitis n. optici mit Visusminderung, Schmerzen
  - Retrobulbärneuritis mit normalem Papillenbefund (S. 936)
  - Arteriitis temporalis.

Visusstörungen

Akute Visusstörungen können ein- oder beidseitig auftreten. Ein **unilateraler** Visusverlust beruht auf einer Schädigung der Retina (z. B. durch Verschluss der Zentralarterie, Zentralvene oder der Karotis) oder des Sehnervs (z. B. durch Trauma), ein **bilateraler** Visusverlust kann seine Ursache in Läsionen der Sehrinde (z. B. durch Ischämie im Posteriorstromgebiet) und bilateralen Retinaschäden haben (z. B. bei Aortenbogen-Syndrom, plötzlicher Entlastung eines Hydrozephalus).

Subakute Visusstörungen finden sich bei Optikusneuritis (s. u.), Papillitis, Methanolvergiftung, Tumoren u. a.

Gesichtsfeldausfälle

Je nach Läsionsort im Sehbahnverlauf findet sich ein charakteristischer Gesichtsfelddefekt. Gesichtsfeldausfälle werden im Kap. Leitsymptome auf S. C 132 ausführlich besprochen.

Papillenveränderungen

Papillitis: Es handelt sich um eine retinanahe Optikusneuritis (s. u.), die sich in der Funduskopie als Papillenödem darstellt. Die Abgrenzung gegenüber einer Stauungspapille ist oft schwierig.

Stauungspapille: Sie entsteht v. a. bei jüngeren Patienten bei erhöhtem intrakraniellen Druck (S. 899) und ist in der Funduskopie als **unscharfe Papille** nachzuweisen. Das Sehen ist initial nur unwesentlich beeinträchtigt. Im Verlauf kommt es – aufgrund des peripapillären Ödems – zu einer Vergrößerung des blinden Flecks und dadurch zu Sehstörungen.

Optikusneuritis

Synonym: Retrobulbärneuritis

Ätiologie:

- **multiple Sklerose**
- Infektionen (Neuroborreliose, Neurolues, Sarkoidose, SLE, Tbc, AIDS, Toxoplasmose)
- Malignome, Vaskulitis, Guillain-Barré-Syndrom
- postvakzinal.

Klinik:

- Die Patienten klagen über eine i. d. R. einseitige **Visusminderung** mit **Zentralskotom**, die innerhalb weniger Tage auftritt, und einen retrobulbären **Schmerz**, der sich bei Augenbewegungen verstärkt. Durch Wärme verschlimmern sich die Beschwerden (Uthoff-Phänomen, S. 920).

Diagnostik:

- Ein augenärztliches Konsil bleibt meist ohne pathologischen Befund („Der Patient sieht nichts, der Arzt auch nicht."). Im VEP ist eine charakteristische Latenzverzögerung nachweisbar.
- Zur Ausschlussdiagnostik sollten eine Lumbalpunktion und ggf. eine kraniale MRT erfolgen.

Differenzialdiagnosen:

- Tumorkompression
- Ischämie
- Hypo-/Hyperthyreose
- toxische Schädigung bei Urämie, Diabetes mellitus.

Therapie und Prognose:

Hochdosierte Kortikoidstoßtherapie, sofern kein Erregernachweis vorliegt! PHARMA

Die Optikusneuritis heilt oft vollständig aus. Sie tritt bei 40 % der Patienten mit multipler Sklerose innerhalb der ersten 5 Jahre auf.

6.3 Augen- und Pupillomotorik (N. III, N. IV und N. VI)

Man unterscheidet zwischen äußeren und inneren Augenmuskeln. Die äußeren Augenmuskeln bewegen den Bulbus in der Augenhöhle und werden von 3 Hirnnerven innerviert:

- **N. oculomotorius** (N. III): M. rectus superior, M. rectus inferior, M. rectus medialis, M. obliquus inferior
- **N. trochlearis** (N. IV): M. obliquus superior
- **N. abducens** (N. VI): M. rectus lateralis.

Der N. oculomotorius innerviert zudem den M. levator palpebrae, den M. ciliaris und den M. sphincter pupillae. Die beiden letztgenannten und der M. dilatator pupillae (sympathische Innervation) gehören zu den inneren Augenmuskeln. Siehe auch Augenheilkunde S. 798.

6.3.1 Augenmuskelparesen

Augenmuskelparesen präsentieren sich in erster Linie mit **Doppelbildern**, die z.T. durch bestimmte Kopfhaltungen ausgeglichen werden können. Bei Augenmuskellähmungen ist der Schielwinkel – im Gegensatz zum Begleitschielen (s. Augenheilkunde S. 869) – inkomitant, also nicht in allen Blickrichtungen gleich groß: Am größten ist er in der Hauptzugrichtung des gelähmten Muskels. Bei Fixation mit dem kranken Auge ist er größer (sekundärer Schielwinkel) als bei Fixation mit dem gesunden Auge (primärer Schielwinkel).

N. oculomotorius

Einteilung und Klinik: Man unterscheidet zwischen einer äußeren (äußere Augenmuskeln, Ophthalmoplegia externa), einer inneren (M. sphincter pupillae, Opthalmoplegia interna) bzw. einer kompletten Okulomotoriusparese.

- **komplette Parese:** Bulbus steht nach außen und unten und kann nicht über die Horizontale gehoben werden (**Abb. 6.1**); zusätzlich Ptosis, Mydriasis, fehlende Konvergenz sowie Pupillenreaktion auf Licht
- **Ophthalmoplegia interna:** absolute Pupillenstarre, Akkomodationsstörung (Bulbus frei beweglich)
- **Ophthalmoplegia externa:** Ptosis und reduzierte Bulbusbeweglichkeit (Pupillomotorik intakt).

Doppelbilder treten nur auf, wenn die Ptosis nicht komplett ist (→ bei kompletter unilateraler Ptosis sieht der Patient nur mit einem Auge).

Ätiologie: Die Ausfälle sind charakteristisch für Art und Ort der Läsion. Eine Nervenkompression führt früh zu Störungen der Pupillomotorik (autonome Fasern laufen außen im Nerv → Mydriasis), Ischämien hingegen selten, da der Nerv außen besser durchblutet ist.

Eine beidseitige Ptosis weist auf eine nukleäre Läsion (beidseitig: da es nur einen Kern für den M. levator palpeprae gibt), eine einseitige Ptosis auf eine periphere Schädigung hin. Bei nukleärer Läsion ist zudem der kontralaterale M. rectus superior geschwächt (→ seine Fasern kreuzen zur Gegenseite).

Häufige Ursachen:

- Ophthalmoplegia externa: Ischämie (z. B. Diabetes mellitus)
- Ophthalmoplegia interna: Kompression (z.B. basales Aneurysma)
- komplette Parese: hochgradige Ischämie oder Kompression.

Differenzialdiagnostisch muss von der Ophthalmoplegia externa z.B. eine Myasthenie abgegrenzt werden: beidseitige Ptosis mit Zunahme im Tagesverlauf. Zu den Ursachen einer Ptosis s. auch Leitsymptome S. C 135.

> MERKE Die häufigste Ursache einer Ptosis ist allerdings das Horner-Syndrom (→ M. tarsalis, S. 939) und nicht die Okulomotoriusparese.



Abb. 6.1 **Okulomotoriusparese. a** Komplette Ptosis links. **b** Der Bulbus weicht nach unten und lateral, daneben besteht eine Mydriasis. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

N. trochlearis

Bei Trochlearisparese ist die Bulbussenkung auf dem betroffenen Auge eingeschränkt. Der Bulbus weicht nach oben ab und es entstehen typischerweise beim Blick nach unten vertikale Doppelbilder. Wird der Kopf zur gesunden Seite gedreht und das Kinn gesenkt, lassen sich die störenden Doppelbilder i. d. R. vermeiden (→ charakteristische Kopfhaltung). Bei Neigung des Kopfes zur paretischen Seite weicht das gelähmte Auge nach innen und oben ab (**Bielschowsky-Phänomen**, **Abb. 6.2**).

Zu den **Ursachen** zählen Traumen, kongenitale Läsionen (Kernaplasie), vaskuläre Störungen wie mesenzephale Blutungen oder eine ischämische Neuropathie bei Diabetes mellitus, multiple Sklerose oder Veränderungen von Orbita oder Sinus cavernosus.

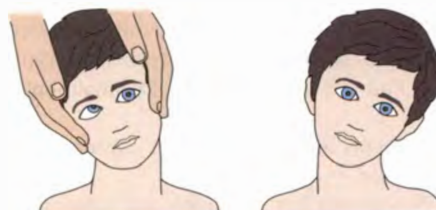


Abb. 6.2 **Trochlearisparese.** [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

N. abducens

Die Abduzensparese ist die häufigste Augenmuskellähmung.

Am gelähmten Auge kommt es zur Abduktionsstörung mit horizontalen Doppelbildern, die beim Blick zur betroffenen Seite zunehmen. Um diese zu kompensieren, drehen die Patienten ihren Kopf kompensatorisch zur betroffenen Seite.

Retraktionssyndrom (Duane-Syndrom):

Ursächlich nimmt man eine intrauterine, einseitige Schädigung des N. abducens-Kerns an, die dazu führt, dass der N. oculomotorius fälschlicherweise neben dem M. rectus medialis auch den M. rectus lateralis innerviert (Pseudo-Abduzensparese). Das Auge kann bei versuchten Seitbewegungen nach unten oder oben „wegrutschen". Die Abduktion ist nicht möglich, das Auge bleibt in Mittelstellung stehen. Durch den gleichzeitigen Muskelzug (M. rectus lateralis und medialis) wird das Auge in die Orbita zurückgezogen und die Lidspalte verengt sich.

6.3.2 Zentrale Augenbewegungsstörungen

Horizontale und vertikale Blickparesen

Bei der **horizontalen** Blickparese können die Augen nicht gemeinsam nach rechts oder/und links bewegt werden. Ursächlich ist eine Läsion des kontralateralen frontalen Augenfelds oder der ipsilateralen paramedianen pontinen retikulären Formation (PPRF) des Hirnstamms. Im kontralateralen Augenfeld werden willkürliche horizontale Blickbewegungen generiert, in der PPRF höhere kortikale Impulse empfangen und an die Hirnnervenkerne weitergeleitet.

Bei einer Läsion des frontalen Augenfeldes kommt es zu einer akuten horizontalen Blicklähmung zur Gegenseite (→ der Patient sieht die Läsion an), die einige Stunden bis Tage andauert. Meist besteht eine begleitende kontralaterale Hemiparese. Bei Läsionen der PPRF (z. B. Ponsblutung) besteht die Blicklähmung nach ipsilateral (→ der Patient sieht von der Läsion weg).

Eine Mittelhirnschädigung führt zu einer **vertikalen Blickparese**, bei der die Augen nicht nach oben und unten bewegt werden können.

Internukleäre Ophthalmoplegie

Bei einer Läsion des medialen longitudinalen Faszikels (MLF), der die Abduzenskerne mit den kontralateralen Okulomotoriuskernen verbindet, kommt es zum typischen klinischen Bild der **internukleären Ophthalmoplegie** (INO):

- Adduktionsschwäche auf der Seite der Läsion beim Blick zur Gegenseite
- dissoziierter Nystagmus bei Sakkaden zur Gegenseite der Läsion
- bei Konvergenz erhaltene Adduktion.

Eineinhalb-Syndrom

Ist neben dem MLF auch das gleichseitige paramediane pontine Blickzentrum (PPRF) geschädigt, besteht zusätzlich eine horizontale Blickparese zur Läsionsseite.

Opsoklonus

Eine Läsion von Hirnstamm oder Kleinhirn führt zu charakteristischen Augenbewegungsstörungen in Form von horizontalen und vertikalen Sakkaden, die in Salven auftreten und von Myoklonien oder Ataxie begleitet sein können.

Skew deviation

Durch eine periphere (Otolithen des Innenohrs, N. vestibulocochlearis) oder zentrale Funktionsstörung (Vestibulariskerne, MLF, Mesenzephalon, Ncl. interstitialis Cajal) kommt es zu einer vertikalen Dissoziation der Augenachsen. Zusätzlich liegt bei einer zentralen Läsion häufig ein Wallenberg-Syndrom oder eine INO vor.

6.3.3 Nystagmus

DEFINITION Unwillkürliche rhythmische Augenbewegungen.

Einteilung: Ein Nystagmus kann anhand verschiedener Kriterien eingeteilt werden:

- **Geschwindigkeit** der beiden Phasen:
  - Rucknystagmus (häufigere Form): Schlägt in eine Richtung schnell, in die andere langsam. Die Benennung der Richtung erfolgt nach der schnellen Phase.
  - Pendelnystagmus: Beide Phasen sind gleich schnell.
- **Schlagrichtung**:
  - horizontal
  - vertikal
  - rotatorisch
- **Auftreten**:
  - spontan
  - auslösende Situation: Blickrichtung? Lagerung? Fixation?
  - an beiden Augen gleich oder dissoziiert.

Diagnostik: Neurologische Untersuchung (mit Frenzelbrille zur Ausschaltung der Fixation), Elektronystagmografie (mit kalorischer Vestibularisprüfung), Audiogramm, akustisch evozierte Potenziale, MRT, evtl. Angiografie, Lumbalpunktion.

Bei der **kalorischen Nystagmusprüfung** spült man den äußeren Gehörgang zuerst mit warmem und dann mit kaltem Wasser (Cave: Trommelfellperforation ausschließen!). Normal ist ein horizontaler Nystagmus, der zum wärmeren Ohr schlägt.

Physiologische Nystagmusformen

Physiologischerweise dient der Nystagmus der Blickstabilisierung bei Eigenbewegungen oder der Betrachtung bewegter Objekte (optokinetischer Nystagmus). Eine Ab-

schwächung oder Fehlen ist pathologisch und weist auf kontralaterale okzipitale Großhirnläsionen hin.

In Extremstellung der Bulbi (bei ca. 40°) tritt der sog. erschöpfliche Endstellnystagmus auf. Seitendifferenz und Unerschöpflichkeit sind pathologisch.

Pathologische Nystagmusformen

Spontannystagmus: Hierzu zählen folgende Formen:

- **peripher-vestibulärer Nystagmus** (z. B. Innenohr-, N.-vestibularis-Läsion): horizontaler Nystagmus zur gesunden Seite, starke Begleitsymptomatik, durch Fixation unterdrückbar
- **zentral-vestibulärer Nystagmus** (z. B. Hirnstamm): vertikaler oder rein rotatorischer Nystagmus zur Läsionsseite, nicht unterdrückbar, geringe Begleitsymptomatik
  - **Downbeat-Nystagmus** (nach unten): Verstärkung bei Seitwärtsblick; bei Schädigung des Kleinhirns, der Medulla oblongata am kraniozervikalen Übergang oder durch Intoxikationen; häufig kombiniert mit Ataxie und Dysarthrie.
  - **Upbeat-Nystagmus** (nach oben): Verstärkung bei Blick nach oben und bei Konvergenz; bei Schädigung des Hirnstamms, des Kleinhirns oder durch Intoxikationen; häufig kombiniert mit Ataxie und Dysarthrie.
- **See-saw-Nystagmus** mit abwechselnder Abwärtsbewegung und Innenrotation eines Auges und gleichzeitiger Aufwärtsbewegung und Außenrotation des anderen Auges. Auftreten bei Zwischenhirnläsion.
- **kongenitaler Fixationsnystagmus**: nimmt bei Fixation zu und kann die Richtung wechseln. Eventuell Kombination mit Albinismus, Strabismus oder Amblyopie.

Blickevozierter Nystagmus:

- **blickparetischer Nystagmus**
  - supranukleäre Parese: bilateral konjugierter Nystagmus
  - unilaterale Augenmuskelparese: Doppelbilder und Nystagmus in Richtung des paretischen Muskels
- **Blickrichtungsnystagmus:** unerschöpflich; ausgelöst bei vertikalem oder Seitwärtsblick; ursächlich sind z. B. Läsionen von Kleinhirn oder Hirnstamm oder Medikamente (Sedativa, Antikonvulsiva)
- **dissoziierter** (seitendifferenter) **Nystagmus**: bei Läsionen des MLF im Rahmen einer internukleären Ophthalmoplegie (s. o.)
- **Reboundnystagmus** (Nystagmus beim Blick geradeaus nach längerem Seitwärtsblick) bei Kleinhirnläsion
- **Fixationsnystagmus:** schlägt bei Abdecken eines Auges zur Seite des fixierenden Auges. Obligat ist ein Strabismus.

Häufig ist ein pathologischer Nystagmus von Schwindel, Übelkeit und/oder Erbrechen begleitet.

Lagenystagmus:

- **Lagerungsnystagmus:** bei benignem paroxysmalem Lagerungsschwindel; erschöpflicher Nystagmus mit meist rotatorischer Komponente und Crescendo-Decrescendo-Charakter (→ schlägt zum unten liegenden Ohr), der mit Latenz auftritt; begleitend starker Schwindel
- **zentraler Lagenystagmus:** schlägt horizontal oder vertikal zum oben liegenden Ohr, unerschöpflich und fast kein Schwindel.

6.3.4 Pupillenstörungen

Die Steuerung der Pupille erfolgt über den parasympathischen Anteil des N. oculomotorius (→ Pupillenverengung über M. sphincter pupillae) und den Sympathikus (→ Pupillenerweiterung über M. dilatator pupillae). Störungen der Pupillenreaktion können vielfältige Ursachen haben und den afferenten (Retina- bzw. N.-opticus-Läsionen) oder efferenten (N. oculomotorius) Schenkel betreffen. Verengt sich die Pupille lediglich indirekt bei Beleuchtung des kontralateralen Auges, deutet dies auf eine Störung der Afferenz hin; bei einer gestörten Efferenz fehlt jede Reaktion, die Pupille bleibt weit. Näheres zu den Pupillenstörungen s. Leitsymptome S. C 136.

Mydriasis

DEFINITION Erweiterung der Pupillen, oft in Kombination mit einer reduzierten oder fehlenden Lichtreaktion.

Ursachen sind eine Ophthalmoplegia interna (Okulomotoriusparese), Pupillotonie (s. u.), Entzündungen, Trauma, Glaukomanfall, Medikamente (Sympathomimetika, Parasympatholytika), Botulismus und Mittelhirnläsionen.

Pupillotonie: Mydriasis bei normalen Lichtverhältnissen mit tonischer oder fehlender Lichtreaktion bei längerer Belichtung. Die Konvergenzreaktion ist verzögert und es liegt eine Blendungsempfindlichkeit vor.

Adie-Syndrom: Kombination von Pupillotonie und Ausfall der Muskeleigenreflexe der unteren Extremität.

Miosis

DEFINITION Pupillenverengung.

Ursachen für eine Miosis sind: Horner-Syndrom (s. u.), Reizmiosis bei akuter Okulomotoriusläsion oder Iritis, Argyll-Robertson-Pupille (s. u.), primäre Ponsläsion, Medikamente (Parasympathomimetika, Sympatholytika), Intoxikationen (Opiate, organische Phosphate) oder eine cholinerge Krise.

Horner-Syndrom: Das Horner-Syndrom entsteht bei einem Funktionsausfall des kranialen Sympathikus und kann ein- oder beidseitig auftreten. Die klassische Trias besteht aus:

- Ptosis (→ Ausfall des M. tarsalis superior)
- Miosis (→ Ausfall des M. dilatator pupillae, keine Reaktion auf Kokainaugentropfen)
- Enophthalmus (→ Ausfall des M. orbitalis).

Unterschieden werden:

- **zentrale Läsionen** (Hirnstamm, Hypothalamus) mit verminderter Schweißsekretion der ipsilateralen Gesichtshälfte
- **periphere (ganglionäre bzw. postganglionäre) Läsionen**
  - ohne Schweißsekretionsstörung (Zervikalwurzeln)
  - mit Sekretionsstörung des ipsilateralen oberen Körperquadranten (Ggl. stellatum)
  - mit Hypohidrosis der ipsilateralen Gesichtshälfte (Ggl. cervicale superius, Plexus caroticus) → Unterscheidung vom zentralen Horner nur pharmakologisch möglich! (Reaktion auf Phenylephrin)
  - mit isolierter Hypohidrosis der ipsilateralen Stirn (retroorbitale Läsion).

Ursachen:

- **unilaterales Horner-Syndrom:** Pancoast-Tumor, Karotisdissektion, intraorbitale Blutung, Cluster-Kopfschmerz, untere Armplexuslähmung, Hirnstamm- oder Hypothalamusischämie
- **bilaterales Horner-Syndrom:** Opiatintoxikation (erhaltene Lichtreaktion), α-Blocker, Barbiturate, Chloralhydrat, metabolische Enzephalopathien, Cholinesterasehemmer.

Argyll-Robertson-Pupille: Bilaterale Miosis (häufig anisokor) und reduzierte/fehlende Lichtreaktion bei erhaltener Konvergenzreaktion. Ursachen sind Neurolues (typisch), Borreliose, Wernicke-Enzephalopathie, multiple Sklerose oder Neurosarkoidose.

6.4 Nervus trigeminus (N. V)

Der N. trigeminus ist für die sensible Versorgung des gesamten Kopfbereichs sowie die Geschmacksempfindung des Zungenrandes zuständig und innerviert einen Teil der Kaumuskulatur (M. masseter, M. temporalis). Der Nerv teilt sich im Ganglion trigeminale in seine 3 Hauptäste auf:

- N. ophthalmicus (N. V_1)
- N. maxillaris (N. V_2)
- N. mandibularis (N. V_3).

6.4.1 Untersuchung

Zur Untersuchung gehört neben der Sensibilitäts- und Geschmacksprüfung die Kontrolle der **Nervenaustrittspunkte** auf Druckschmerzhaftigkeit:

- Foramen supraorbitale → N.-ophthalmicus-Ast
- Foramen infraorbitale → N.-maxillaris-Ast
- Foramen mentale →N.-mandibularis-Ast.

Reflexe:

- **Kornealreflex** (N. V_1: Afferenz, Efferenz durch N. VII): Lidschluss bei **seitlicher** Berührung der Kornea mit Watte
- **Masseterreflex** (Muskeleigenreflex über N. V_3): Kieferschluss bei Hammerschlag auf den aufs Kinn des Patienten aufgelegten Finger des Untersuchers.

6.4.2 Störungen

Sensibilität

Je nach Läsionsort findet sich ein charakteristisches sensibles Ausfallmuster (**Abb. 6.3**):

- im Versorgungsgebiet eines Astes bei Schädigung distal des Ganglion Gasseri
- der kompletten Gesichtshälfte bei Läsion des Nervs oder des Ganglions
- zwiebelschalenförmig bei nukleärer Läsion.

Motorik

Eine **einseitige periphere** Nervenläsion führt zu einer Parese der Kaumuskulatur auf dieser Seite. Beim Öffnen des Mundes weicht das Kinn zur paretischen Seite hin ab.

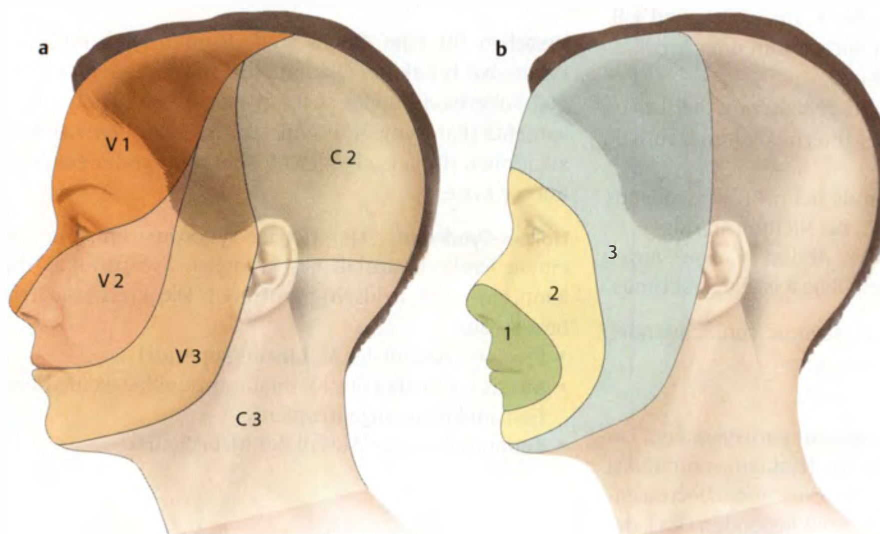


Abb. 6.3 Trigeminusläsion.
a Peripher sensible Versorgung des Gesichts: Innervationsbereiche der drei Trigeminusäste (V1: N. ophthalmicus, V2: N. maxillaris, V3: N. mandibularis) und der angrenzenden Gebiete (Zervikalwurzel C2 und C3).
b Nukleäre sensible Versorgung des Gesichts: Bei einer Läsion im Kerngebiet des V. Hirnnervs (1: kranialer Anteil, 2: mittlerer Anteil, 3: kaudaler Anteil der Kernsäule) ist die Sensibilitätsstörung "zwiebelschalenförmig" angeordnet (Söldner-Linien). [aus Füeßl, Middeke, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

Eine **beidseitige periphere** Läsion hat die Lähmung der Mundschlussmuskulatur zur Folge, weshalb der Mund offensteht.

Bei einer **einseitigen Hirnstammläsion** kommt es **nicht** zur Parese, da die Kaumuskulatur zentral beidseitig innerviert wird (ähnlich der Stirnmuskulatur bei N. VII).

Ein Spasmus der Kaumuskulatur führt zur Kiefergelenkmyoarthropathie, bei der das Öffnen des Mundes erschwert und schmerzhaft ist.

Trigeminusneuralgie

Siehe S. 977.

6.5 Nervus facialis (N. VII)

Der N. facialis versorgt motorisch die Gesichtsmuskulatur, vermittelt die Geschmacksempfindung der vorderen ⅔ der Zunge, innerviert den M. stapedius im Mittelohr und führt Fasern zu Tränen- und Speicheldrüsen.

6.5.1 Untersuchung des N. facialis

Neben Anamnese (Geschmacksstörung? Hyperakusis?) und Inspektion (Asymmetrie?) ist die Prüfung der Mimik wichtig:
- Stirn runzeln
- Augen zukneifen
- Nase rümpfen
- Zähne zeigen
- Pfeifen.

Der N. facialis ist als efferenter Schenkel am Kornealreflex beteiligt.

6.5.2 Störungen des N. facialis

Fazialisparese

Einteilung: Die Fazialisparese kann peripher oder zentral verursacht werden (**Abb. 6.4**). Von einer **peripheren Fazialisparese** spricht man bei Läsion im Bereich des Fazialiskerns (**nukleär**) oder in seinem weiteren **peripheren Verlauf**. Wenn der **Läsionsort supranukleär**, also kranial des Ncl. nervi facialis, liegt, handelt es sich um eine **zentrale Fazialisparese.**

Ätiologie: Am häufigsten tritt die periphere Fazialisparese idiopathisch auf (> 80 %), seltener im Rahmen von anderen Grunderkrankungen (z. B. Borreliose, Herpes zoster, Felsenbeinfrakturen, Mastoiditis, Otitis media mit Cholesteatombildung, Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels oder der Parotis).

Klinik: In der Regel kommt es nur **unilateral** zu einer Parese (**idiopathische Parese**), selten sind beide Seiten betroffen (z. B. bei Neuroborreliose, Felsenbeinfraktur, Herpes zoster). Um klinisch eine periphere von einer zentralen Fazialisparese zu unterscheiden, beurteilt man die Muskeln der Stirn und um die Augen. Da die **Stirnmuskulatur** sowohl von der ipsi- als auch von der **kontralateralen Hemisphäre** versorgt wird, kann der Patient bei einer (einseitigen) zentralen Fazialisparese seine Stirn noch runzeln und die Augen schließen, während die restliche mimische ipsilaterale Gesichtsmuskulatur wie bei der peripheren Parese gelähmt ist. **Tab. 6.1** zeigt die unterschiedliche Symptomatik in Abhängigkeit von der Läsionshöhe. Es finden sich:
- hängender Mundwinkel
- verstrichene Nasolabialfalte
- gestörter Kornealreflex
- Geschmacksstörungen in den vorderen ⅔ der Zunge (der Geschmack „bitter" wird vorrangig im hinteren Zungendrittel wahrgenommen → N. glossopharyngeus), Salivationsstörungen bei Läsion vor Abgang der Chorda tympani
- Störung der Tränensekretion bei Läsion im Felsenbeinabschnitt des Nervs
- Hyperakusis durch Läsion des N. stapedius.

Nur bei der peripheren Form (**Abb. 6.5**):
- erweiterte Lidspalte, ggf. Lagophthalmus (Auge kann nicht geschlossen werden), Bell-Phänomen (bei versuchtem Lidschluss weicht der Bulbus nach oben, die Sklera bleibt jedoch sichtbar), „signe des cils" (Wim-

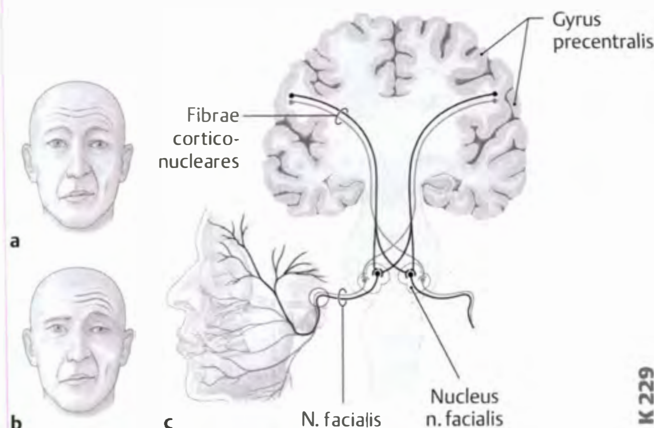


Abb. 6.4 **Verlauf des N. facialis.** [aus Schünke et al., Prometheus, Lernatlas der Anatomie, Thieme, 2009]



Abb. 6.5 **Periphere Fazialisparese rechts.** [aus Arnold, Ganzer, Checkliste HNO, Thieme, 2011]

Tab. 6.1 Lokalisation und Symptomatik bei fazialer Parese

Läsionsort	Symptomatik
distal des Foramen stylomastoideum	motorische Parese der Gesichtsmuskulatur
im Canalis facialis	
vor Abgang der Chorda tympani	zusätzlich: Geschmacksstörungen in den vorderen ⅔ der Zunge, Speichelsekretionsstörungen
vor Abgang des N. stapedius	zusätzlich: Hyperakusis
vor Abgang des N. petrosus major	zusätzlich: Tränensekretionsstörungen
im Fazialiskern oder Hirnstamm	motorische Parese der Gesichtsmuskulatur, allerdings kein Lagophthalmus, Stirnrunzeln möglich, keine Beeinträchtigung der parasympathischen und Geschmacksfasern (→ ziehen zu anderen Kernen)
oberhalb des Fazialiskerns	motorische Parese der Gesichtsmuskulatur (v. a. perioral), oft auch Halbseitenlähmung

pernzeichen → Wimpern bleiben bei paretischem Lid bei Augenschluss besser sichtbar)
- Stirnrunzeln nicht mehr möglich.

MERKE Bei einer zentralen Fazialisparese sind die Stirn- und Augenmuskulatur **nicht** betroffen, bei einer peripheren Fazialisparese ist die gesamte ipsilaterale Gesichtsmuskulatur gelähmt (auch: Lagophthalmus, kein Stirnrunzeln).

Durch Fehleinsprossung nach Nervenläsion kann es zu pathologischen Mitbewegungen kommen (z. B. Mundbewegungen bei Augenschluss) sowie selten zum Phänomen der „Krokodilstränen" (Tränensekretion beim Essen nach N.-intermedius-Läsion).

Komplikationen: Keratitis durch den gestörten Lidschluss (Keratitis e lagophthalmo s. Augenheilkunde S. 826).

Diagnostik: klinische Untersuchung, Schirmer-Test (Tränensekretion), Geschmacksprüfung.

Therapie:
- Antiphlogistika, Kortikoide
- Augensalbe, Uhrglasverband bei gestörtem Lidschluss
- Physiotherapie (Massagen, Bewegungsübungen)
- operative Entlastung bei traumatischer Schädigung.

Prognose: Etwa 80 % der idiopathischen Fazialisparesen remittieren spontan, selten bleiben die Lähmungen bestehen.

Melkersson-Rosenthal-Syndrom

Granulomatöse Entzündung mit Schwellungen im Gesichtsbereich, einer gleichseitigen, intermittierend auftretenden Fazialisparese und (familiärer) Lingua plicata (Faltenzunge).

Hemispasmus facialis

Klinisch bestehen schmerzlose unilateral auftretende tonische oder klonische Zuckungen der fazialisinnervierten Gesichtsmuskulatur, die ticartig synchron sind und meist am Auge beginnen. Als Auslöser gelten emotionale Erregung sowie äußere Reize (Kauen, Sprechen). **Ursächlich** wird die Reizung bzw. Kompression des Nervs im Hirnstammbereich durch eine Gefäßanomalie (ähnlich der Trigeminusneuralgie) diskutiert. Symptomatische Ursachen (Tumoren, Entzündungen, Blutungen) sind selten.

Im EMG können spontane und synchrone Entladungen nachgewiesen werden. **Therapeutisch** kommen Injektionen mit Botulinumtoxin, Antikonvulsiva oder auch die mikrochirurgische Dekompression des Nervs im Kleinhirnbrückenwinkel (nach Janetta) zum Einsatz.

6.6 Nervus vestibulocochlearis (N. VIII)

6.6.1 Kochleäre Komponente

Untersuchung des Hörvermögens

Zu einer neurologischen Untersuchung gehört eine orientierende Prüfung des Hörvermögens (z. B. Fingerreiben im Seitenvergleich). Zur Unterscheidung von Schallleitungsstörung und Innenohrschwerhörigkeit sind Weber- und Rinne-Versuch geeignet. Näheres s. HNO S. 776.

Störungen des Hörvermögens

Läsionen des N. cochlearis oder der Hörbahn führen zu Hörstörungen (meist Hypakusis) und/oder Tinnitus. Ursächlich sind vor allem Tumoren der Schädelbasis und Entzündungen (Mumps, Varizellen, Herpes). Bei Gefäßbeteiligung findet sich ein pulssynchrones Ohrgeräusch (AV-Angiom, Sinus-cavernosus-Fistel, Glomus-jugulare-Tumor). Siehe auch Leitsymptome S. C 110.

6.6.2 Vestibuläre Komponente

Untersuchung und Gleichgewichtsregulation

- Schwindelanamnese
- Prüfung auf Nystagmus (S. 938)
- Untersuchung der kalorischen Erregbarkeit (S. 938)
- Koordinationsprüfungen
  - Romberg-Versuch (S. 881)
  - Unterberger-Tretversuch (S. 881)
  - Zeigeversuche
  - Blindgang, Sterngang

- ggf. Lagerungsprobe nach Hallpike (s. HNO S. 794)
- ggf. Elektronystagmogramm (ENG)
- bei wiederholtem Auftreten: Anlegen eines sog. Schwindelkalenders.

Schwindel

Ätiologisch kann man den vestibulären (peripher-vestibulär: bei Störungen des Vestibularorgans oder -nervs, zentral-vestibulär: bei Hirnstammläsion) vom nichtvestibulären Schwindel unterscheiden. Das Symptom Schwindel wird im Kapitel Leitsymptome (S. C 125) besprochen. Für Ausführlicheres zu den einzelnen Krankheitsbildern s. auch HNO S. 793.

6.7 Nervus glossopharyngeus (N. IX) und Nervus vagus (N. X)

Der N. glossopharyngeus innerviert motorisch die Pharynxmuskulatur, sensibel die Paukenhöhle, die Eustach'sche Röhre, die Gaumenbögen und die Zungenwurzel, sensorisch und sensibel das hintere Zungendrittel sowie sekretorisch die Speicheldrüsen. Er stellt den afferenten Schenkel des Würgereflexes dar.

Der N. vagus versorgt motorisch das Gaumensegel, die Kehlkopf- und die untere Pharynxmuskulatur und ist für die parasympathische Innervation fast des gesamten Gastrointestinaltrakts zuständig. Er leitet die Efferenz für den Würgereflex.

6.7.1 Untersuchung

Eine Störung der Motorik lässt sich am besten beim Schluckakt sowie bei einer Untersuchung der Stimmlippen (nur N. vagus!) finden. Zur Prüfung von Sensibilität und Würgereflex ist die Untersuchung des Mundraumes mit einem Holzspatel geeignet. Sensorisch kann das hintere Zungendrittel getestet werden.

6.7.2 Störungen

Ätiologie: Mögliche **Ursachen** sind:
- Hirnstamminfarkte, Bulbärparalyse, Hirnstammtumoren
- Tumoren im Kleinhirnbrückenwinkel, Aneurysmen von A. vertebralis oder basilaris
- Meningitiden
- Botulismus
- Traumen
- periphere Nervenschäden (z. B. Durchtrennung des N. laryngeus recurrens bei Thyreoidektomie).

Klinik: Vor allem bei einer kombinierten Läsion der beiden Nerven oder ihrer Kerne kommt es bei Auslösung des Würgereflexes oder beim Sprechen zur einer pathologischen Verziehung von Gaumensegel und Rachenwand zur gesunden Seite (Kulissenphänomen) sowie zu Schluckstörungen (**Abb. 6.6**).

Einseitige Vagusläsionen führen durch eine Stimmbandparese zu Heiserkeit, beidseitige Läsionen zu Dyspnoe.

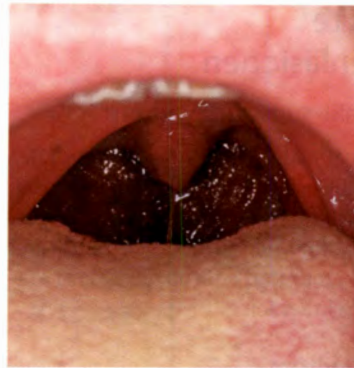


Abb. 6.6 **Kulissenphänomen.** [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

Zur Glossopharyngeusneuralgie s. S. 977.

6.8 Nervus accessorius (N. XI)

Der 11. Hirnnerv innerviert motorisch den M. trapezius und den M. sternocleidomastoideus.

6.8.1 Untersuchung

Der Patient wird aufgefordert, die Schultern zu heben (→ M. trapezius) und den Kopf zur Seite zu drehen → M. sternocleidomastoideus).

6.8.2 Störungen

Ätiologie: Schädigung des Nervs im seitlichen Halsdreieck, z. B. bei neck dissection oder durch Druckläsion (Rucksackparese).

Klinik: Bei Trapeziusparese findet sich eine „hängende" Schulter auf der betroffenen Seite sowie eine erschwerte Armabduktion. Eine Parese des M. sternocleidomastoideus führt zur verminderten Kopfdrehung.

6.9 Nervus hypoglossus (N. XII)

Der 12. Hirnnerv ist rein motorisch und innerviert die Zunge.

6.9.1 Untersuchung

Inspektion (Faszikulationen?) und Herausstreckenlassen der Zunge (Abweichen auf eine Seite?).

6.9.2 Störungen

Bei einer unilateralen Läsion kommt es zum Abweichen der herausgestreckten Zunge zur paretischen Seite, ggf. mit einhergehender Atrophie. Eine beidseitige Parese führt zu Störungen des Kau- und Schluckaktes.

Differenzialdiagnostisch (Schluckstörung) sind die ALS, das Foramen-jugulare-Syndrom sowie eine Polymyositis und Myasthenia gravis abzugrenzen.

6.10 Kombinierte Hirnnervenläsionen

6.10.1 Fissura-orbitalis-superior-Syndrom

Tumoren der mittleren Schädelgrube, Aneurysmen oder Traumen sind häufige Auslöser dieses Syndroms. Klinisch finden sich eine Hypästhesie im Versorgungsgebiet des 1. Trigeminusasts und Läsionen der Hirnnerven III, IV und VI (Ptosis, Mydriasis, Okulomotorikstörungen). Meist klagen die Patienten über Schmerzen.

6.10.2 Gradenigo-Syndrom

Synonym: Syndrom der Felsenbeinspitze

Ursache sind zumeist eitrige Innenohrentzündungen oder Tumoren. Es kommt zu einseitigen Paresen von N. V, N. VI und N. VII sowie zu Schmerzen.

6.10.3 Foramen-jugulare-Syndrom

Durch Schädelbasisfrakturen, V.-jugularis-Thrombose oder Tumoren des Glomus jugulare kommt es zu einer meist einseitigen Kompression von N. IX, N. X und N. XI im Foramen jugulare. Diese Läsion führt zu:

- einseitiger Gaumensegelparese
- Geschmacksstörung des hinteren Zungendrittels
- Heiserkeit
- Sternocleidomastoideus- und Trapeziusparese.

7 Erkrankungen des Rückenmarks

7.1 Vaskulär bedingte Erkankungen des Rückenmarks

Ätiologie: Ursächlich infrage kommen:

- **Aortenerkrankungen** (Aneurysma, OP, Entzündung, Thrombose, Isthmusstenose)
- **Verschluss von Radikulararterien** (Arteriosklerose, Thrombose, Entzündung, iatrogen, Spondylose)
- **venöse** Gefäßmalformationen, Thrombosen und Phlebitis
- **traumatische Ereignisse** (Bandscheibenvorfall, Raumforderung, Manipulation an der Wirbelsäule)
- **systemische Erkrankungen** (RR-Abfall, Kreislaufstillstand, Anämie, Embolie, portosystemischer Shunt).

Diagnostik:

RADIO

Die bildgebende Diagnostik (**MRT** mit und ohne Kontrastmittel) steht im Vordergrund. Ischämien sind nach einer Latenzzeit von mehreren Tagen (!) als hyperintense Areale in T_2 erkennbar. **Angiografie** und **Myelografie** dienen der Bestätigung und Spezifizierung der Diagnose.

Des Weiteren sollten erfolgen:

- **Labordiagnostik** zum Ausschluss systemischer Erkrankungen (Polyglobulie, Gerinnungsstörungen, Vaskulitiden, Infektionen: Lues, Borreliose, HIV)
- ggf. **Abdomenuntersuchung** (Sonografie, CT) zum Ausschluss eines Aortenaneurysmas
- **Liquordiagnostik** zum Ausschluss entzündlicher Erkrankungen.

Therapie und Prognose: Diese sollte nach Möglichkeit kausal erfolgen:

- bei arteriosklerotischer Genese → Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern
- bei Verdacht einer Dissektion oder bekannter Emboliequelle → Vollheparinisierung
- bei Dehydratation/Polyglobulie (Hämatokrit > 45 %) → Hämodilution.

Je früher es zu einer klinischen Verbesserung kommt, desto besser ist die Prognose. Eine Residualsymptomatik ist jedoch häufig.

7.1.1 Arteriell bedingte Durchblutungsstörungen

A.-spinalis-anterior-Syndrom

DEFINITION Ischämie des Versorgungsgebietes der A. spinalis anterior.

Die A. spinalis anterior versorgt als unpaarige Arterie die **Vorderstränge**, den größten Teil der **Vorderseitenstränge** und **Kommissurenfasern** sowie die graue Substanz des Rückenmarks bis zur Basis der Hinterhörner (**Abb. 7.1**). Sie wird kranial aus jeweils einem Ast der beiden Aa. vertebrales gebildet und im Verlauf aus den Aa. intercostales und Aa. lumbales gespeist. Die arterielle Versorgung ist im Thorakalbereich am geringsten ausgeprägt (→ gehäuftes Auftreten von Durchblutungsstörungen in dieser Region).

Klinik:

- **dissoziierte Sensibilitätsstörung** kaudal der Läsion (ungestörte Tiefensensibilität: Hinterstränge nicht betroffen)
- **Paraspastik** kaudal und schlaffe Lähmung auf Höhe der Läsion
- **Blasen-** und **Mastdarmlähmung.**

A.-spinalis-posterior-Syndrom

DEFINITION Ischämie des Versorgungsgebietes der Aa. spinales posteriores.

Die Aa. spinales posteriores laterales versorgen als paarige Arterien die **Hinterstränge**, die **Nervenwurzeln** und die Dura mater. Sie entspringen ebenfalls aus den Aa. vertebrales und werden wie die A. spinalis anterior aus den Aa. intercostales und den Aa. lumbales gespeist.

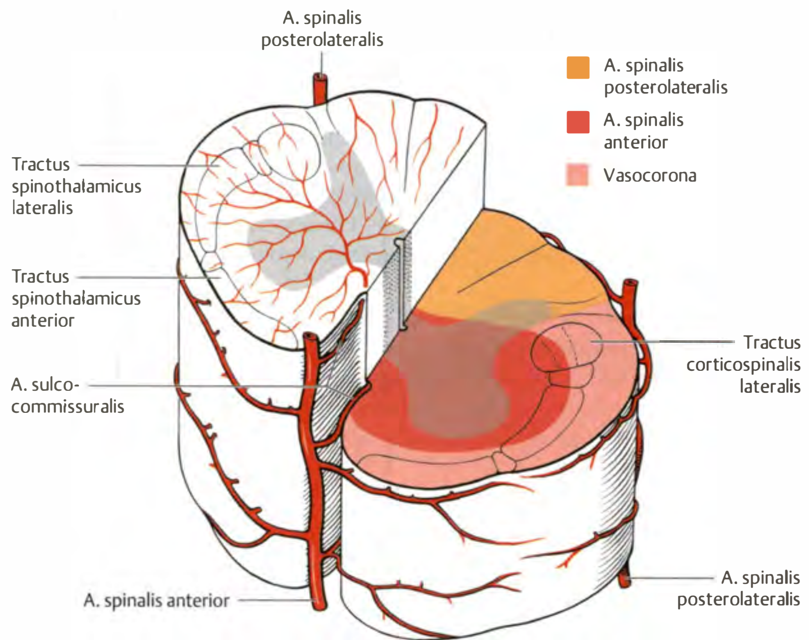


Abb. 7.1 **Arterielle Gefäßversorgung des Rückenmarks.** [aus Bähr, Frotscher, Neurologisch-topische Diagnostik, Thieme, 2009]

Tab. 7.1 **Charakteristik, Diagnostik und Therapie spinaler Blutungen**

Lokalisation	epidural/subdural	subarachnoidal	intramedullär
Ätiologie	Trauma bei Koagulopathien (z. B. Lumbalpunktion)	Blutungen bei Angiomen, Tumoren, Koagulopathien	Traumata, Koagulopathien, spinale Gefäßmissbildungen
Klinik	akuter gürtelförmiger Schmerz, subakute Querschnittssymptomatik, Sensibilitätsstörungen	starker und akuter Rücken- bzw. radikulärer Schmerz, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen	subakuter gürtelförmiger Schmerz, Blasen-/Mastdarmstörungen, Paraparese
Diagnostik	spinales MRT, Liquor	CT, Liquor, spinales MRT, spinale/kraniale Angiografie	spinales MRT, spinales CT, Liquor
Therapie	notfallmäßige operative Hämatomausräumung	Behandlung der Ursache und symptomatische Therapie	Behandlung der Ursache und symptomatische Therapie
Prognose	gut bei frühzeitiger Intervention	abhängig von Ursache und Ausmaß der Blutung	oft persistierende Querschnittssymptomatik

Klinik: Es entwickelt sich eine querschnittsförmige sensomotorische Störung mit ausgeprägter **Störung der Tiefensensibilität** (→ Ataxie) sowie **Paraparese**.

7.1.2 Venös bedingte Durchblutungsstörungen

Der venöse Abfluss des Rückenmarks erfolgt über die 2 Hauptvenen V. spinalis anterior und posterior in die Vv. vertebrales, intercostales und lumbales.

Spinale vaskuläre Malformationen

Durale AV-Fistel: Durch den arteriovenösen Kurzschluss kommt es zu einer Druckerhöhung der Vene mit konsekutiver spinaler Durchblutungsstörung und Myelomalazie. **Klinisch** findet sich eine meist bei körperlicher Belastung auftretende intermittierende Paraparese der Beine mit querschnittsförmiger Sensibilitätsstörung. **Diagnostisch** steht die Bildgebung mit MRT (ggf. MR-Myelografie) und Angiografie im Vordergrund. **Therapeutisch** kann die zugehörige Arterie embolisiert oder auf operativem Wege verschlossen werden. Die Erkrankung ist trotz Therapie progredient und führt innerhalb weniger Jahre zu einer Paraplegie.

Arteriovenöse Malformationen (AVM): Hierzu zählen angeborene Angiome und intradurale AV-Fisteln. Es kommt zu venöser Druckerhöhung, Steal-Effekten, spinaler Kompression sowie zu Blutungen. Klinik und Diagnostik gleichen der duralen AV-Fistel (s. o.). Die **Therapie** erfolgt je nach Lokalisation und Ausprägung interventionell (Embolisation) oder operativ. Der Verlauf der Erkrankung ist langsamer als bei duralen Fisteln.

7.1.3 Spinale Blutungen

Spinale Blutungen können epidural, subdural, subarachnoidal sowie intramedullär auftreten. Es finden sich jeweils spezifische Charakteristika, die in **Tab. 7.1** zusammengestellt sind.

7.2 Traumatisch bedingte Erkrankungen des Rückenmarks

DEFINITION Traumatische Rückenmarksschädigung, die sich je nach Schweregrad unterschiedlich äußern kann:
- **Commotio spinalis:** vorübergehende Funktionsstörung des Rückenmarks, die sich innerhalb von 3 Tagen vollständig zurückbildet und kein bildmorphologisches Korrelat aufweist (MRT, CT).
- **Contusio spinalis:** bleibende Störung der Rückenmarksfunktionen (Querschnittssyndrom)
- **spinaler Schock:** akute Unterbrechung aller Rückenmarksbahnen mit motorischen, sensiblen und autonomen Funktionsausfällen kaudal der Läsion (akutes Querschnittssyndrom).

Ätiologie: Rückenmarkläsionen können bei äußeren **Verletzungen** der Wirbelsäule (s. Orthopädie S. 242) sowie bei lokalen Raumforderungen entstehen. Dazu zählen:
- **Tumoren** (benigne/maligne)
- **degenerative Prozesse** (Bandscheibenvorfall, Dens-Instabilität)
- **Entzündungen** (extramedullär: Abszess; intramedullär: Lues, Herpes, HIV, MS, Vaskulitiden, postinfektiös, postvakzinal)
- **vaskuläre Störungen** (Hämatom, Ischämie, Blutung, Durafistel)
- **toxische Affektionen** (Drogenabusus, Strahlenmyelopathie).

Klinik:
- **Akutstadium: spinaler Schock**
  - schlaffe Para- oder Tetraparese (bis hin zum sekundären Atemstillstand durch Lähmung der Atemmuskulatur bei HWS-Läsionen)
  - Reflexerlöschung
  - Sensibilitätsausfall
  - autonome Störungen
- **chronisches Stadium**
  - schlaffe Paresen und Hyperalgesie auf Höhe der Läsion
  - Paraspastik und Sensibilitätsstörungen kaudal der Läsion
  - autonome Funktionsbeeinträchtigungen (je nach Läsionshöhe): Blasen- und Mastdarmstörungen, Erektionsstörungen, Temperaturregulationsstörungen, Bradykardie, Störungen der Blutdruckregulation.

Diagnostik: Bei der Untersuchung ist insbesondere die Erhebung des Reflexstatus, motorischer und sensibler Ausfälle (Querschnitt, Reithosenareal, Perianalregion) und die Prüfung von Analreflex und Sphinktertonus von Bedeutung. Im Notfallraum eignet sich hierfür zunächst die digital-rektale Austastung.

In Abhängigkeit von der vermuteten Ätiologie (Anamnese!) ist die Bildgebung mittels Röntgen (ossäre Prozesse), CT (Frakturen, Blutungen) und MRT (intramedulläre Läsionen, Ödem) sowie die Ableitung somatosensibel evozierter Potenziale (→ Verlaufskontrolle) indiziert.

Therapie: Die Therapie besteht in erster Linie in **Allgemeinmaßnahmen**:
- bei Wirbelsäulenverletzungen Immobilisation und Stabilisierung des Patienten
- Gabe von Methylprednisolon (→ verbessert das funktionelle Outcome)
- Kreislaufstabilisierung
- Sauerstoffgabe
- Schmerzbehandlung
- Katheterisierung.

Bei traumatischer Kompression des Rückenmarks ist eine möglichst rasche **operative Dekompression** indiziert, um einem Funktionsverlust des Rückenmarks vorzubeugen.

Bei bleibender Querschnittssymptomatik entwickelt sich aus der initial schlaffen Parese eine Spastik, unter der die Patienten oft sehr leiden. Zu ihrer Behandlung stehen folgende Therapeutika zur Verfügung:
- Tetrazepam oral
- Baclofen oral oder intrathekal als Dauerinfusion (Pumpe)
- oral: Tizanidin, Tolperison
- Botulinumtoxin-A-Injektionen.

PHARMA

7.2.1 Brown-Séquard-Syndrom

Siehe S. 886.

7.2.2 Konus- und Kauda-Syndrom

DEFINITION Spinale Kompression in Höhe des Conus medullaris (thorakolumbaler Übergang Th_{12}/L_1) bzw. der Cauda equina (kaudal von L_2) durch eine Raumforderung (z. B. medialer Bandscheibenvorfall, Tumor, Fraktur).

Klinik: Tab. 7.2 zeigt die unterschiedliche klinische Symptomatik bei Konus- und Kauda-Syndrom.

Tab. 7.2 **Klinische Zeichen bei Konus- und Kauda-Syndrom**

Symptom	Konus-Syndrom	Kauda-Syndrom
Sensibilität	früh auftretende bilateral symmetrische Reithosenanästhesie	spät auftretende asymmetrische **Reithosenanästhesie**, segmentale Sensibilitätsstörungen
Schmerzen	bilateral symmetrische, mäßige Schmerzen perineal und der Hüfte	asymmetrische starke **Schmerzen**, die radikulär ausstrahlen
Motorik	schlaffe Blasen- und Mastdarmlähmung	segmentale schlaffe Paresen der Beine, Atrophie. **Blasen- und Mastdarmlähmung** bei vollständigem Kauda-Syndrom
Reflexe	Analreflex und Bulbocavernosusreflex vermindert, andere Reflexe normal	**Areflexie** (ASR > PSR)
Sphincter ani	frühe hochgradige Funktionsstörung	späte leichte Funktionsstörung

MERKE Sowohl das Konus- als auch das Kauda-Syndrom sind Notfälle, die sofort neurochirurgisch versorgt werden müssen.

7.3 Rückenmarktumoren

Klinik: Spinale Tumoren können extra- oder intradural bzw. extra- oder intramedullär lokalisiert sein. Das klinische Bild hängt von der Lokalisation ab (**Tab. 7.3**). Die Tumoren äußern sich vorwiegend mit Kompressionssymptomen:

- intermittierende **sensomotorische Ausfälle** (Hypästhesie, Ataxie, Paresen)
- Zeichen der **Pyramidenbahnschädigung**: Babinski auslösbar
- lokale und radikuläre **Schmerzen**
- Blasen- und Mastdarmstörung.

Diagnostik: Raumfordernde Prozesse des Rückenmarks werden am besten radiologisch nachgewiesen. Methode der Wahl ist das spinale MRT mit und ohne Kontrastmittel (**Abb. 7.2**). Weitere Verfahren: spinales CT, Myelografie, Röntgen. Als Zusatzdiagnostik eignen sich ggf. neurophysiologische Verfahren wie das EMG oder die Ableitung evozierter Potenziale (Beteiligung afferenter/efferenter Bahnen; evtl. Höhenlokalisation) bzw. eine Liquordiagnostik (Nachweis von Tumorzellen).

Therapie: Intramedulläre Tumoren werden je nach Zugänglichkeit, Größe und Tumorart operativ und/oder strahlentherapeutisch behandelt. Bei extramedullären oder extraduralen Tumoren kann zusätzlich eine Chemotherapie versucht werden. Metastasen werden in allen

Tab. 7.3 Klinisches Erscheinungsbild spinaler Tumoren in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation

	intradural intramedullär	intradural extramedullär	extradural
Beispiele	Ependymome, Astrozytome, Neurinome, Oligodendrogliome, Metastasen	Meningeome, Neurinome, Ependymome, Metastasen	Metastasen, Sarkome, Lymphome, Plasmozytome
Motorik	schlaffe Paresen auf Höhe der Läsion und spastische Paraparese kaudal der Läsion	schlaffe Paresen auf Höhe der Läsion; anfangs ipsilaterale spastische Parese kaudal der Läsion, im Verlauf bilaterale spastische Parese (Tetraparese bei Tumoren im HWS-Bereich)	schlaffe Paresen auf Höhe der Läsion und spastische Paraparese kaudal der Läsion
Sensibilität	bilaterale dissoziierte Empfindungsstörung	ipsilateral aufsteigende Sensibilitätsstörung mit Parästhesien (alle Qualitäten betroffen → „sensibles Niveau") kontralateral dissoziierte Empfindungsstörung; Hyperpathie und Schmerzen auf Höhe der Läsion	sensibler Querschnitt, anfangs oft unilateral
autonome Funktionen	Blasen- und Mastdarmlähmung	Blasen- und Mastdarmlähmung	Blasen- und Mastdarmlähmung

aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007

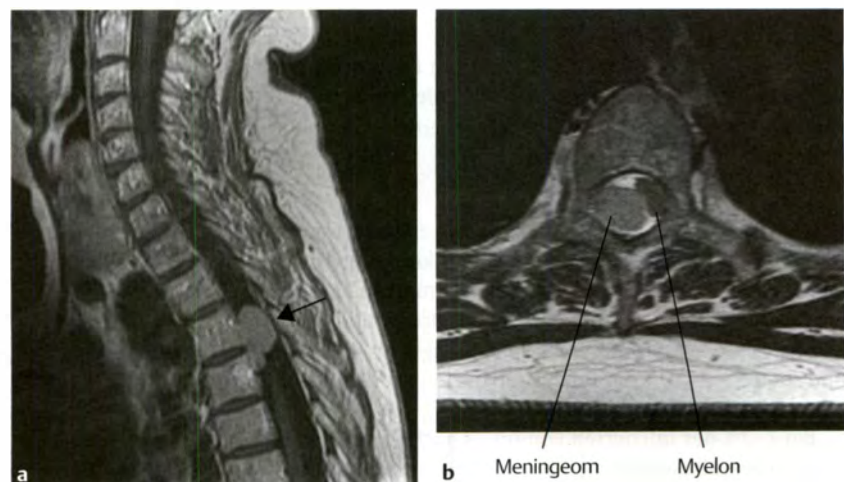


Abb. 7.2 Spinales Meningeom im MRT. a Hyperintenser Tumor nach KM-Gabe auf Höhe von BWK 3/4 (T1). Er füllt den Spinalkanal fast vollständig aus (Pfeil). **b** Im axialen Bild (T2) erkennt man, dass der Tumor intradural und extramedullär liegt, von dorsolateral rechts den Spinalkanal einengt und das Rückenmark komprimiert. [aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

Lokalisationen in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten strahlentherapeutisch oder nur palliativ behandelt.

Als symptomatische Maßnahmen kommen zum Einsatz:

- Schmerztherapie
- Kortikoidtherapie
- Spastikbehandlung
- Operationen bei Instabilität der Wirbelsäule
- Physio- und Ergotherapie.

7.4 Entzündliche Rückenmarkserkrankungen

7.4.1 Myelitis

Ätiologie: Ursachen sind:

- **virale Infektionen:** Herpes, Varizellen, EBV, CMV, HIV, Polio
- **bakterielle Infektionen:** Staphylokokken, Streptokokken, Lues, Borreliose, Tbc, Mykoplasmen
- andere Ursachen:
  - **postinfektiös** nach Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, respiratorischen Infekten
  - **postvakzinal** nach Typhus-, Tollwut-, Pockenimmunisierung
  - **Autoimmunerkrankungen:** multiple Sklerose, Sarkoidose, Morbus Behçet
  - **paraneoplastische** Genese.

Klinik und Diagnostik: Gürtelförmige Schmerzen, aufsteigende Paresen und Sensibilitätsstörungen sowie Blasen- und Mastdarmstörungen. Bei der Poliomyelitis anterior acuta sind ausschließlich die motorischen Vorderhornzellen betroffen (schlaffe Lähmung s. u.). Diagnostisch kommen Serum- und Liquoruntersuchungen, MRT und neurophysiologische Untersuchungen zum Einsatz. Differenzialdiagnostisch auszuschließen sind vaskuläre Erkrankungen, ein Guillain-Barré-Syndrom und toxische Myelopathien.

Therapie: Die Therapie richtet sich nach der Ursache. Bis zum Ausschluss einer Herpesinfektion sollte Aciclovir gegeben werden.

Poliomyelitis anterior acuta

Ätiopathogenese: Polioviren führen zum **Untergang motorischer Vorderhornganglienzellen** in der grauen Substanz des Rückenmarks. Die Viren werden v. a. unter schlechten hygienischen Verhältnissen fäkal-oral von Mensch zu Mensch übertragen.

Klinik: Über 90 % aller Polioinfektionen verlaufen asymptomatisch. Initial äußert sich die Erkrankung mit Fieber, allgemeiner Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Meningismus, Verdauungsstörungen, Hyperhidrosis und Pollakisurie. Diese Symptomatik hält nicht länger als 4 Tage an und stellt bei 5–10 % der Infizierten die einzige Manifestation dar (kein ZNS-Befall).

Bei 1–2 % der Infizierten kommt es nach einem fieberfreien Intervall zu einem erneuten **Fieberanstieg** mit meningitischen Symptomen und **asymmetrischen schlaffen Lähmungen ohne Sensibilitätsstörungen.** Selten kommt es zu einem bulbären oder enzephalitischen Verlauf.

Im Rahmen des **Post-Polio-Syndroms** kann es auch noch Jahre nach der akuten Erkrankung zu einer Progression der Paresen kommen.

Diagnostik und Therapie: Die Diagnose wird durch Erregernachweis im Liquor oder aus Stuhlproben (PCR) gesichert. Die Therapie erfolgt symptomatisch.

MERKE Verdacht, Erkrankung und Tod sind meldepflichtig.

Prophylaxe: Die **Impfung** mit inaktivierter Poliovakzine (IPV) wird im Säuglingsalter als Prophylaxe empfohlen (Auffrischimpfung zwischen dem 9. und 17. Lebensjahr).

7.4.2 Spinale Abszesse

DEFINITION Meist durch Staphylokokken ausgelöste und im thorakalen bzw. lumbalen Epiduralraum lokalisierte Abszessbildung.

Ätiopathogenese: Der häufigste Erreger von spinalen Abszessen ist Staphylococcus aureus. Andere ursächliche Bakterien sind Streptokokken, E. coli und Pseudomonas aeruginosa.

Spinale Abszesse können durch Fortleiten einer benachbarten Entzündung (z. B. bei Spondylitis, Psoasabszess, perinephritischem Abszess), durch hämatogene Absiedelung (z. B. bei Furunkel, Pneumonie), nach einem Trauma (z. B. nach Lumbalpunktion) oder auch idiopathisch entstehen.

Risikofaktoren: Erhöhte Infektionsgefahr besteht bei lokaler Manipulation an der Wirbelsäule (Operation, Traumen, Periduralkatheter) und gleichzeitiger allgemeiner Abwehrschwäche wie bei Diabetes mellitus, chronischer Nieren- bzw. Leberinsuffizienz, Alkoholabusus, Immunsuppression, i. v.-Drogenkonsum etc.

Klinik:

- Manifestation innerhalb weniger Tage bis mehrerer Wochen, i. d. R. im Thorakal- bzw. Lumbalbereich
- Fieber, Rückenschmerzen, **lokaler Druck-** und **Klopfschmerz**
- Nervendehnungsschmerz, **Paresen**, Sensibilitätsstörungen
- oft radikuläre, selten Querschnittssymptomatik.

Diagnostik:

- MRT mit KM (→ randständiges Enhancement)
- Entzündungsparameter i. S. (CRP), Blutkulturen
- ggf. CT-gesteuerte Punktion zur Erregersicherung
- Cave: keine Liquorpunktion auf Höhe der Läsion!

Differenzialdiagnostisch müssen eine Myelitis, spinale Ischämie oder Raumforderung, ein epidurales Hämatom sowie ein Guillain-Barré-Syndrom abgegrenzt werden.

Therapie und Prognose: Therapie der Wahl ist die operative Abszesssanierung mit einer kombinierten Antibiotikatherapie. Eine alleinige Antibiose (über mindestens 6 Wochen) ist nur bei sehr hohem OP-Risiko oder äußerst milder Symptomatik indiziert. Die Prognose ist abhängig von der individuellen Situation (Abzesslokalisation, -ätiologie, Zustand des Patienten). Die Mortalität beträgt etwa 10 %.

7.4.3 Tabes dorsalis

Siehe Infektionserkrankungen S. A 511.

7.5 Syringomyelie und Syringobulbie

DEFINITION
- **Syringomyelie:** Bildung flüssigkeitsgefüllter Hohlräume im Rückenmark (selten in Pons oder Medulla oblongata = **Syringobulbie**)
- **Hydromyelie:** zystische Auftreibung des Zervikalkanals.

Ätiopathogenese: Die Syringomyelie oder -bulbie kann primär bei Entwicklungsstörungen des Neuralrohrs sowie Anomalien des kraniozervikalen Übergangs (z. B. Arnold-Chiari-Malformation) oder sekundär auftreten. Sekundäre Ursachen sind Tumoren, Entzündungen der Arachnoidea, Traumen oder Liquorzirkulationsstörungen.

Die Hohlraumbildung erfolgt zumeist zervikal oder thorakal (C 2 / C 3 bis mittlere BWS), in 10 % d. F. im Hirnstamm.

Klinik: Bei Lokalisation im Rückenmark (Syringomyelie/ Hydromyelie) bestehen **Schmerzen** (besonders im Schultergürtel), ein **zentromedulläres Syndrom** mit gestörtem Schmerz- und Temperaturempfinden (**dissoziative Empfindungsstörung**), segmentaler Atrophie sowie spastischen Paresen kaudal der Läsion sowie eine **Kyphoskoliose**.

Ist die Medulla oblongata betroffen (Syringobulbie), kommt es zu **Nystagmus** und **Hirnnervenausfällen** mit Trigeminusneuralgie bzw. Zungenatrophie.

Diagnostik: Die Diagnose wird mittels Bildgebung gestellt (Röntgen, CT, MRT der HWS mit und ohne KM). Zur Quantifizierung der Läsion eignen sich klinische und neurophysiologische Untersuchungsmethoden (EMG, SEP).

Differenzialdiagnosen: Folgende Erkrankungen können sich klinisch ähnlich präsentieren und müssen daher differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden:
- Myelitis
- Myelomalazie
- intramedulläre Blutung
- spinale MS (disseminierte Symptomatik, schubförmig, Liquorbefund)
- Diastematomyelie (angeborene sagittale Septierung des Spinalraums)
- spinale Muskelatrophie oder ALS (fehlende Sensibilitätsstörungen)
- spinale Tumoren mit begleitender Zystenbildung (v. a. Ependymome, Astrozytome).

Therapie: Neben der symptomatischen Therapie mit **Verletzungsprophylaxe** (Hautpflege etc.) und **Physiotherapie** ist die Behandlung von Spastik, Schmerzen und Skoliose von Bedeutung. Bei Progredienz oder Therapieresistenz (insbesondere der Schmerzen) ist die operative Therapie indiziert:
- **Syringostomie:** syringo-subarachnoidale oder -pleurale Drainage (Shuntanlage zwischen Syrinxhöhle und Subarachnoidal- oder Pleuraraum)
- Dekompression des Foramen magnum bei vorliegender Obstruktion
- Eröffnung posttraumatischer und tumorassoziierter Zysten.

Prognose: Die Symptomatik ist langsam progredient bis hin zu einer Querschnittssymptomatik.

7.6 Erkrankungen mit schwerpunktmäßigem Befall der Rückenmarksbahnen

7.6.1 Funikuläre Myelose

DEFINITION Degeneration der Seitenstränge infolge **Vitamin-B_{12}-Mangels.**

Ursachen und allgemeine Klinik des Vitaminmangels s. Blut und Blutbildung S. A 125.

Klinik: Die Hinterstrangschädigung führt zu einer **Tiefensensibilitätsstörung** mit sensibler Ataxie, **Hyp-** bzw. **Parästhesien** sowie Paresen der Beine. Durch die Degeneration des Vorderseitenstrangs kommt es zu **gesteigerten Muskeleigenreflexen** und **Pyramidenbahnzeichen**. Hinzu treten psychische Symptome (Depression, Psychose, Amnesie, Demenz). Außerdem besteht eine progrediente Atrophie der Zungenschleimhaut.

Die neurologischen Symptome sind auch ohne das Vorliegen einer manifesten Anämie möglich!

Diagnostik: Zur Bestätigung der Diagnose dienen das Differenzialblutbild (→ megaloblastäre Anämie), die Bestimmung von Vitamin B_{12} und Folsäure i. S. und die Durchführung des **Schilling-Tests**. Elektrophysiologisch können pathologische Tibialis-SEP sowie eine verminderte sensible Nervenleitgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen sollte eine Liquordiagnostik und spinale Bildgebung (MRT) erfolgen.

Differenzialdiagnosen:
- spinale Prozesse, multiple Sklerose: MRT, Liquorbefund, Verlauf
- Friedreich-Ataxie: Blutbild, Gendiagnostik
- Infektionen (Borreliose, Tabes dorsalis): Serologie, Liquorbefund
- andere Stoffwechselstörungen.

Therapie: Die Substitution von Vitamin B_{12}, Folsäure und Eisen zum Ausgleich des Vitaminmangels bzw. Behandlung der Anämie steht im Vordergrund.

Prognose: Bei frühzeitigem Erkennen der Krankheit ist eine Remission möglich, später im Krankheitsverlauf kommt es trotz Therapie zu bleibenden Schäden.

7.6.2 Spastische Spinalparalyse

DEFINITION Gruppe hereditärer Erkrankungen mit Degeneration der Pyramidenbahn.

Ätiopathogenese: Die spastische Spinalparalyse wird vorwiegend autosomal-rezessiv vererbt und zählt zu den häufigsten tödlich verlaufenden autosomal-rezessiven Erkrankungen im Kindesalter.

PATHO

Pathogenetisch findet sich ein diffuser Zelluntergang im Bereich des Gyrus praecentralis mit konsekutiver Degeneration der Pyramidenbahnen, die nach kaudal zunimmt (isolierter Axonverlust des 1. Motoneurons).

Klinik: Die Erkrankung manifestiert sich meist im Kindesalter mit einer langsam fortschreitenden **beinbetonten Tetraspastik**, variablen **Paresen** mit pathologischer Reflexsteigerung und spastischer Gangstörung (Scherengang durch Adduktorenspasmus). Zusätzlich können eine **Harninkontinenz**, **sensible Ausfälle** sowie Demenz, Taubheit, Blindheit, zerebelläre Störungen u. a. bestehen.

Diagnostik: Die Diagnose wird molekulargenetisch gestellt. Zum Ausschluss anderer Erkrankungen dienen:
- MRT (kranial, spinal)
- Vitamin B_{12} und Vitamin E i. S. sowie
- HIV-, HTLV-, Luesserologie.

Differenzialdiagnosen: Aufgrund der variablen Symptomatik kommen differenzialdiagnostisch viele Erkrankungen infrage: u. a. spinale Form der MS, spinale Raumforderungen, Gefäßmissbildungen, Syringomyelie, Anomalien des kraniozervikalen Übergangs, Vitamin-B_{12}- und Vitamin-E-Mangel.

Therapie: Es ist keine kausale Behandlungsmöglichkeit bekannt. Symptomatisch kommen Physiotherapie, Hilfsmittel sowie Medikamente zur Therapie der Spastik zum Einsatz.

7.6.3 Zerebelläre Ataxien

Spinozerebelläre Ataxien (SCA)

Die Gruppe der spinozerebellären Ataxien (**a**utosomal-**d**ominant erbliche **z**erebelläre **A**taxien = ADCA) umfasst hereditäre neurodegenerative Erkrankungen. Gemeinsames klinisches Kennzeichen ist die progrediente Ataxie. Die Erkrankung wird meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr manifest, allerdings ist ein Beginn in der Kindheit ebenso möglich. Anhand der Klinik und der zugrunde liegenden Genmutation werden verschiedene Typen unterschieden:
- **ADCA I:** progressive Ataxie mit Ophthalmoplegie, Pyramidenbahnläsion, extrapyramidalmotorischen Störungen und sensibler Neuropathie (SCA 1, 2, 3, 4, 8, 12, 13, 17)
- **ADCA II** (= SCA 7): Visusverlust durch Retinadegeneration
- **ADCA III:** rein zerebelläre Ataxien (SCA 5, 6, 10, 11, 14).

Die Diagnose wird anhand molekulargenetischer Befunde gesichert, ggf. ist die Familienanamnese aufschlussreich. Die Bildgebung (MRT) zeigt entsprechend der degenerativen Veränderungen eine olivopontozerebelläre oder spinozerebelläre Atrophie. Die Therapie erfolgt in erster Linie symptomatisch. Der Verlauf ist chronisch-progredient.

Friedreich-Ataxie

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbtes **neurokardiologisches Krankheitsbild** mit Degeneration der Rückenmarksbahnen, Myokardveränderungen und Langerhans-Zell-Verlust im Pankreas.

PATHO

Pathogenese: Ein Gendefekt auf Chromosom 9 führt zu einer vermutlich neurotoxischen intramitochondrialen Eisenakkumulation. Pathologische Veränderungen finden sich im
- ZNS: Degeneration von Hintersträngen, Tractus spinocerebellaris und im geringen Ausmaß auch der Pyramidenbahn sowie Untergang zerebellärer Purkinje-Zellen
- Myokard: Hypertrophie, Fibrose
- Pankreas: Verlust der Langerhans-Zellen.

Klinik: Die Erkrankung manifestiert sich in einem Großteil d.F. vor dem 25. Lebensjahr mit progredienter **zerebellärer Ataxie**, Pallhypästhesie, **Areflexie** der unteren Extremitäten, **Pyramidenbahnzeichen**, **Dysarthrie**, **Spastik** und sensibler Neuropathie. Über 90 % der Patienten leiden zudem an einer Herzinsuffizienz infolge der hypertrophen Kardiomyopathie. Zusätzlich können Arrhythmien, ein Diabetes mellitus bzw. eine Skoliose bestehen. Weiteres Charakteristikum der Erkrankung ist der „Friedreich-Fuß", eine durch die Atrophie der kleinen Fußmuskeln bedingte Hohlfußbildung (**Abb. 7.3**).

Diagnostik: Die Diagnose wird anhand der klinischen Symptomatik und dem molekulargenetischen Nachweis des defekten Gens gestellt.

Differenzialdiagnosen: Vor allem müssen andere hereditäre Ataxien in Erwägung gezogen werden:



Abb. 7.3 Friedreich-Fuß. [aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010]

- Ataxia teleangiectatica (Okulomotorikstörung, Dysarthrie, Teleangiektasien, Immundefizit)
- Ataxie mit hereditärem Vitamin-E-Mangel (erniedrigter Vitamin-E-Spiegel i. S. bei sonst sehr ähnlicher Symptomatik)
- Abetalipoproteinämie (Muskelatrophien, Steatorrhö)
- andere zerebelläre Ataxien.

Therapie: Die Behandlung erfolgt mit Coenzym-Q zur Verbesserung der Feinmotorik und Reduktion der Myokarddicke. Symptomatisch kommen Physio- und Ergotherapie sowie die Behandlung von Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und KHK zum Einsatz.

Prognose: Die Patienten werden meist noch vor ihrem 30. Lebensjahr rollstuhlpflichtig. Die Lebenserwartung beträgt nach der klinischen Manifestation durchschnittlich 10 Jahre (3–25 Jahre). Zu den häufigsten Todesursachen gehören kardiale Insuffizienz und Folgen der Immobilität (Pneumonie, Thrombose).

Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)

DEFINITION Autosomal-rezessiv vererbte **zerebelläre Ataxie**, die mit **Teleangiektasien** und Choreoathetose einhergeht und sich bereits im Kindesalter manifestiert.

PATHO

Pathogenese: Es kommt zur Kleinhirnrindenatrophie, zu spinalen Demyelinisierungen, einer Hypoplasie von Thymus, Lymphknoten und Gonaden sowie zur Angiomatose innerer Organe.

Klinik: Die Erkrankung manifestiert sich bereits im Kleinkindalter (meist beim Laufenlernen) mit einer progredienten zerebellären Ataxie und Gangstörung. Zudem findet sich eine Dysarthrie, eine Okulomotorikstörung im Sinne einer Apraxie, eine Choreoathetose sowie eine im späteren Verlauf auftretende Demenz. Ein differenzialdiagnostisch wichtiges Kennzeichen sind die okulokutanen Teleangiektasien. Die Thymushyperplasie führt zu Infekt- und Malignomneigung. Die Patienten sind sehr strahlensensibel (Cave: Röntgendiagnostik vermeiden!). Bei Vorderhornbefall Ähnlichkeit mit spinalen Muskelatrophien (s. u.).

Diagnostik: In der MRT ist eine **Kleinhirnatrophie** nachweisbar. Im Labor finden sich eine Erhöhung für AFP und CEA, evtl. der Leberenzyme und oft erniedrigte Immunglobulinspiegel.

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch (Krankengymnastik, Infektbehandlung).

7.7 Vorderhornerkrankungen

7.7.1 Spinale Muskelatrophien

DEFINITION Heterogene hereditäre Erkrankungen mit **Degeneration motorischer Vorderhornzellen** und bulbärer motorischer Hirnnervenkerne.

Klinik: Es finden sich **schlaffe Lähmungen ohne Sensibilitätsstörungen** (Ausnahme: Kennedy-Syndrom s. u.), verminderte Muskeleigenreflexe sowie **Faszikulationen**. In **Tab. 7.4** sind die Formen der spinalen Muskelatrophie dargestellt.

Kennedy-Syndrom: Spinobulbäre Form der SMA mit X-chromosomal-rezessiv vererbtem Defekt im Androgenrezeptorgen. Die klinische Symptomatik äußert sich i. d. R. vor dem 40. Lebensjahr mit belastungsabhängigen Muskelkrämpfen und Paresen der Gesichts-, Pharynx- und Zungenmuskulatur sowie Faszikulationen. Fakultativ finden sich in einigen Fällen Sensibilitätsstörungen, Gynäkomastie und Hodenatrophie. Der **Verlauf** ist **benigne**, die Lebenserwartung normal.

Diagnostik: Das EMG zeigt pathologische Spontanaktivität und ein gelichtetes Interferenzmuster bei Willkürinnervation. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit ist reduziert bei verminderten Amplituden (sensible Afferenzen normal, Ausnahme: Kennedy-Syndrom). In der Muskelbiopsie sind gruppierte neurogene Atrophien nachweisbar. Zur Diagnosesicherung kann ein molekulargenetischer Nachweis der Mutation erfolgen.

Differenzialdiagnosen:
- ALS
- motorische Neuropathien, Myopathien, Myasthenie.

Tab. 7.4 Formen der spinalen Muskelatrophie

	Name	Erbgang	Verlauf	Klinik
Typ 1	infantile Form (Werdnig-Hoffmann)	autosomal-rezessiv	schwerer Verlauf, Beginn in den ersten 6 Lebensmonaten, Tod vor dem 3. Lebensjahr	Atrophie und Hypotonie der proximalen („floppy infant") und Atemmuskulatur, Bulbärsymptomatik
Typ 2	intermediäre Form	autosomal-rezessiv	Beginn im 6.–18. Lebensmonat, Lebenserwartung oft bis Adoleszenz	beinbetonte und proximale Hypotonie, Patienten lernen Sitzen, aber nicht Stehen und Gehen
Typ 3	juvenile Form (Kugelberg-Welander)	autosomal-rezessiv	milder Verlauf, Beginn 18. Lebensmonat bis 18. Lebensjahr mit gewöhnlich normaler Lebenserwartung	beinbetonte und proximale Hypotonie
Typ 4	adulte Form	autosomal-rezessiv/ autosomal-dominant	Beginn nach 18. Lebensjahr mit gewöhnlich normaler Lebenserwartung	proximale, beinbetonte Paresen, selten Beeinträchtigung der Atmung

Therapie: Die Behandlung basiert auf symptomatischen Maßnahmen, da keine kausale Therapie bekannt ist. Zum Einsatz kommen Physiotherapie (keine Überlastung!) und orthopädische Behandlung.

7.7.2 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

DEFINITION Bilaterale Degeneration des Tractus corticospinalis, der Nervenzellen in Kernen motorischer Hirnnerven und der Vorderhornganglienzellen im Rückenmark (Befall von **1.** und **2. Motoneuron**).

Epidemiologie: Die Erkrankung tritt meist sporadisch auf, nur etwa 5 % sind hereditär. Bei den hereditären Formen kommt eine Ursache im Cu/Zn-Superoxiddismutase-(SOD 1-)Gen als Ursache in Betracht.

Klinik: Die sporadische Form tritt erstmals um das 60. Lebensjahr herum auf (familiäre Formen auch juvenil): Die Läsion des 1. Motoneurons führt zu **progredienten spastischen Paresen** und schmerzhaften **Muskelkrämpfen, Reflexsteigerungen**, einer **Pseudobulbärparalyse** sowie zu **Pyramidenbahnzeichen** (Kloni, Babinski-Zeichen, die im Verlauf aufgrund der Muskelatrophie verschwinden!). Die Schädigung des 2. Motoneurons erklärt die von distal **aufsteigenden Muskelatrophien** (**Abb. 7.4**), die generalisierten **Faszikulationen** (v. a. der Zunge) sowie Sprach- und Schluckstörungen mit Pseudohypersalivation (**echte Bulbärparalyse**). Die Muskelatrophien steigen von distal auf, die kleinen Handmuskeln sind i. d. R. zuerst, die Augenmuskeln spät betroffen. Es kommt im Verlauf zu einer progredienten Ateminsuffizienz (chronisch respiratorische Insuffizienz mit reduzierter Vitalkapazität), die eine künstliche Beatmung erfordert.. Es finden sich nur selten Sensibilitätsstörungen. Häufig sind **psychische Veränderungen** wie frontotemporale Demenz und pathologisches (inadäquates) Lachen und Weinen.

Die Aspirationspneumonie ist eine häufige Komplikation und Todesursache. Sie ist auf die neurogene Schluckstörung bei Affektionen der Kerngebiete der Neurone des N. IX und N. XII zurückzuführen.

Diagnostik: Das EMG zeigt **akute Denervierungszeichen** und chronisch-neurogene Veränderungen sowie generalisierte Faszikulationen (**pathologische Spontanaktivität**). Die motorischen Nerven weisen eine Minderung der Amplitude auf, die Nervenleitgeschwindigkeit ist normal. Die Befunde der sensiblen Nerven sind – ebenso wie die evozierten Potenziale – in aller Regel unauffällig. Zur Ausschlussdiagnostik sollten Labor und Bildgebung (MRT) durchgeführt werden. Als Ausdruck der Muskelatrophie kann der CK-Wert leicht erhöht sein. Mittels MRT lässt sich u. a. eine kompressive Myelopathie ausschließen, die eine relativ ähnliche Symptomatik verursachen kann. Bei unklaren Befunden ist eine Muskelbiopsie indiziert.



Abb. 7.4 **Amyotrophe Lateralsklerose.** Die Muskulatur des linken Schultergürtels und des Oberarms ist atrophisch. Der Patient kann den linken Arm nicht bis in die Horizontale anheben. [aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

PATHO **Pathologisch** ist eine **Atrophie der Vorderwurzeln** nachweisbar.

Differenzialdiagnosen:
- multifokale motorische Neuropathie → Leitungsblöcke, positive GM_1-Antikörper
- Myopathien → keine zentrale Symptomatik
- zervikale Myelopathie → periphere Paresen, Reflexsteigerung der unteren Extremität, MRT!
- spinale Muskelatrophien → nur periphere Paresen (s. o.)
- Vitamin-B_{12}-Mangel → immer sensible Ausfälle
- Pseudobulbärparalyse → Bildgebung
- Infektionen → Erregernachweis.

Therapie: Die Behandlung erfolgt in erster Linie symptomatisch mit Physiotherapie und Logopädie, Psychotherapie bei Depression oder Angst, Magnesium gegen die Muskelkrämpfe, Baclofen gegen die Spastik, Anticholinergika gegen die Pseudohypersalivation und Amitriptylin, SSRI oder Benzodiazepine gegen die Affektlabilität. Bei Schluckstörungen ist im Verlauf die Anlage einer Magensonde, bei Ateminsuffizienz eine maschinelle Assistenz oder die Gabe von Morphin zur Senkung des Atmungsantriebs indiziert.

PHARMA Therapeutisch wird Riluzol eingesetzt. Es handelt sich um einen Glutamatantagonisten, der die Überlebenszeit verbessern und die Phase relativ geringer Behinderung um einige Monate verzögern soll. Wichtige Nebenwirkungen sind Transaminasenanstieg und Blutbildveränderungen, weshalb die Laborwerte initial engmaschig kontrolliert werden müssen.

Prognose: Der Verlauf ist individuell sehr unterschiedlich, jedoch häufig bereits 3–5 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome letal (häufigste Todesursache: Ateminsuffizienz).

8 Erkrankungen des peripheren Nervensystems

8.1 Überblick

Läsionen des peripheren Nervensystems führen zu motorischen (schlaffe Lähmungen), sensiblen und u. U. vegetativen Ausfällen. Das Verteilungsmuster dieser Ausfälle ist durch die Lokalisation der Schädigung (Nervenwurzeln, Nervenplexus, einzelne periphere Nervenstämme bzw. -äste) gekennzeichnet.

8.2 Erkrankungen der Nervenwurzeln

8.2.1 Kompressionsbedingte Erkrankungen der Nervenwurzeln

Ätiologie: Häufigste Ursache der Nervenwurzelkompression sind zervikale und lumbale Bandscheibenvorfälle sowie Stenosen des Spinalkanals. Wurzelkompressionssyndrome können akut auftreten bei Bandscheibenvorfall, Entzündungen oder Frakturen oder chronisch bei degenerativen Wirbelsäulenveränderungen oder Raumforderungen.

Diagnostik: Diagnostisch steht die spinale Bildgebung (Röntgen, CT, MRT, MR-Myelografie) im Vordergrund. Bei Verdacht auf Knochenprozesse ist eine Szintigrafie indiziert. Zum Ausschluss einer entzündlichen Genese der Symptome sollte eine Liquordiagnostik erfolgen. Zur Quantifizierung der Schädigung und zur Abgrenzung gegenüber peripheren Nervenläsionen dienen EMG, ENG, SEP und MEP.

Differenzialdiagnosen:

Pseudoradikuläres Schmerzsyndrom: Pseudoradikuläre Schmerzen treten im Rahmen des **Facetten-Syndroms** auf. Ursächlich sind Gelenksdistorsionen durch degenerative Veränderungen oder chronische Fehlhaltungen. Dabei klagen die Patienten über einen diffusen, flächigen Schmerz, der nicht streng an eine Nervenwurzel gebunden ist. Oft lösen „falsche" Bewegungen (z. B. Rotation, Reklination des Kopfes) die Schmerzen aus (einschießende Schmerzen). Wegweisend sind Klinik und die diagnostische lokale Anästhetikaapplikation.

Therapie: Als konservative Maßnahmen werden Antiphlogistika, Kortikoide, Myotonolytika, lokale Analgetika (Stufenschema) und Antidepressiva sowie Physiotherapie eingesetzt. Alternativ kann eine operative, vorzugsweise mikrochirurgische Behandlung erfolgen.

Bandscheibenvorfall

Synonym: Diskushernie

DEFINITION Druckläsionen der Nervenwurzeln aufgrund von lateral lokalisierten Vorwölbungen der Bandscheiben (**Protrusion**) oder Vorfällen des Nucleus pulposus (Prolaps), wenn der Anulus fibrosus einreißt. Tritt Bandscheibengewebe aus und verliert seine **Verbindung** zur Bandscheibe, spricht man von Sequester.

Epidemiologie und Ätiologie: Bandscheibenerkrankungen treten meist im mittleren Lebensalter auf, da der Expansionsdruck des Nucleus pulposus im Alter nachlässt. Zuerst altert der Anulus fibrosus und wird rissig. Der Nucleus pulposus ist zu diesem Zeitpunkt noch prall elastisch und prolabiert daher leichter.

Klinik: Bandscheibenvorfälle können **mediolateral** (am häufigsten), **medial** oder **lateral** auftreten. Die Bandscheibe kann auch die anatomischen Bandstrukturen durchbrechen und weiter in den Spinalkanal vordringen (**trans-** bzw. **extramedullärer Prolaps**): z. B. Durchbrechen des Lig. longitudinale posterius bei mediolateraler Dorsalverlagerung. Insbesondere betroffen sind die Hals- (HWK 4/5, 7) und Lendenwirbelsäule (LWK 3–5, SWK1). Es kommt klinisch zu typischen Symptomen:

- lokale **Rückenschmerzen** mit Bewegungseinschränkung
- **reaktive Schonhaltung**, Muskelverspannungen: z. B. bei einem mediolateralen Bandscheibenvorfall mit einseitiger Lumbischialgie schmerzbedingte skoliotische Fehlhaltung mit Rumpfüberhang seitwärts.
- **Wurzeldehnungsschmerz** (Lasègue-Zeichen bei lumbalen Läsionen, S. 878)
- **radikuläre Schmerzausstrahlung mit Projektion** in das sensible Versorgungsgebiet der betroffenen Wurzel
- charakteristische **motorische und sensible Defizite** (oft sensibles Niveau) sowie **Reflexausfälle** je nach betroffener Wurzel.

Tab. 8.1 gibt einen Überblick über die Symptomatik wichtiger Nervenwurzelläsionen. Mediale zervikale Bandscheibenvorfälle können darüber hinaus zu einer Kompression des Rückenmarks mit Läsion der langen Rückenmarksbahnen (Hinterstränge, Pyramidenbahn, Blasen- und Mastdarmstörungen) führen, mediale lumbale Bandscheibenvorfälle zum Kaudasyndrom (S. 946).

Ein beginnender oder eingetretener **Wurzeltod** imponiert mit einer plötzlichen Schmerzbesserung, bei gleichzeitigen progredienten, hochgradigen Lähmungen oder plötzlichen Paresen. In diesem Fall ist eine umgehende operative Therapie erforderlich.

Tab. 8.1 Übersicht über wichtige radikuläre Syndrome

Wurzel	Kennmuskeln	Reflex	Sensibilität
C5	**M. deltoideus**, M. supraspinatus, M. infraspinatus, M. biceps	Scapulohumeralreflex, (BSR)	lateraler Schulterbereich, lateraler Oberarm
C6	**M. biceps, M. brachioradialis**	BSR, RPR	radiale Seite des Armes, Daumen, 2. Finger
C7	**M. triceps**, M. pectoralis major, M. pronator teres	TSR	dorsale Unterarmseite, Handrücken, 2.–4. Finger
C8	Hypothenar, **kleine Handmuskeln**	Trömner, (TSR)	Ulnarseite Unterarm, Hand und 4.–5. Finger
L3	**M. quadriceps**, M. iliopsoas, Mm. adductores	ADR, (PSR)	Oberschenkelvorderseite, mediales Kniegelenk (nie unterhalb)
L4	**M. quadriceps**, M. iliopsoas, (M. tibialis anterior)	PSR	Lateralseite des Oberschenkels, Patella, Unterschenkel und Knöchel medial
L5	Mm. tibiales anterior u. posterior, M. gluteus medius, **M. extensor hallucis longus (Dorsalextension)**	TPR	laterales Knie, Unterschenkelaußenseite, Fußrücken, dorsale Großzehe
S1	**M. gastrocnemius**/triceps surae, M. gluteus maximus, Mm. peronei (Plantarflexion)	ASR	Bein dorsal, Ferse, lateraler Fußrand

ADR = Adduktorenreflex, ASR = Achillessehnenreflex, RPR = Radiusperiostreflex, BSR = Bizepssehnenreflex, PSR = Patellarsehnenreflex, TPR = Tibialis-posterior-Reflex (inkonstant → immer im Seitenvergleich), TSR = Trizepssehnenreflex.
aus: Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010

RADIO

Diagnostik: Bildgebendes Verfahren der Wahl ist die **MRT**, sie kann den Bandscheibenvorfall und Spinalkanal zuverlässig abbilden (**Abb. 8.1**). Hiermit lassen sich die Lokalisation und Ausmaß des Vorfalls beurteilen und auch eine Spondylodiszitis differenzialdiagnotisch abgrenzen. Eine degenerativ veränderte Bandscheibe (**Chondrose**) stellt sich in der T2-Wichtung mit einer deutlichen Signalminderung dar (→ fehlende Flüssigkeit, die normal hell erscheint). Das Röntgenbild kann indirekt über Höhenminderung und Stellung der Wirbelkörper Auskunft geben. Darüber hinaus lassen sich knöcherne Veränderungen beurteilen.

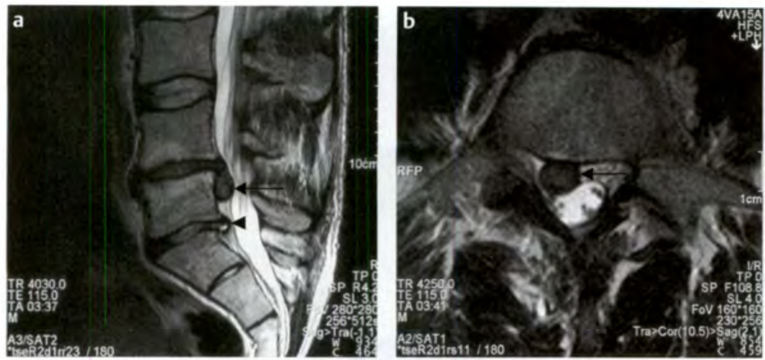


Abb. 8.1 **MRT-Befund bei Bandscheibenvorfall LWK4/5. a** Im Sagittalschnitt ist der Bandscheibenvorfall, der nach unten disloziert ist (Pfeil), deutlich zu erkennen. Zwischen LWK5 und SWK1 liegt eine Bandscheibenprotusion vor (Pfeilspitze). **b** In der axialen Aufnahme wird die Einengung des Duralsacks deutlich. [aus Wülker, Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie, Thieme, 2005]

Therapie: Bandscheibenvorfälle werden vorrangig konservativ behandelt; Ausnahme: deutliche neurologische Symptomatik. In der **Akutphase** kann eine **Kortisonstoßtherapie** erfolgen, die einerseits die Schmerzen, andererseits die Entzündungsreaktion der gereizten Nervenwurzeln mindern soll. Alternativ kann auch versucht werden, die Nervenwurzel direkt unter radiologischer Kontrolle mit einem **Lokalanästhetikum** (z. B. Ropivacain) zu blockieren. Schmerzlindernd sind auch lokale Kälteanwendungen.

Ein **operatives Vorgehen** ist notfallmäßig angezeigt bei funktionell relevanten Lähmungserscheinungen, beginnendem Wurzeltod sowie einem Kaudasyndrom und elektiv bei therapierefraktären Schmerzen. Beim lumbalen Bandscheibenvorfall reseziert man das Lig. flavum, das sich zwischen den beiden Wirbelbögen befindet und den Spinalkanal nach hinten begrenzt (Fenestrotomie), und entfernt Sequester. Die Operation erfolgt in mikrochirurgischer Technik. Ist das hintere Längsband noch intakt, kann der Nucleus pulposus alternativ auch mittels perkutaner Nucleotomie oder Laser verkleinert werden. Siehe hierzu auch Chirurgie S. 197.

Eine mögliche **Komplikation** bei Entfernung des Bandscheibenmaterials ist die ventrale Perforation (Perforation des Anulus fibrosus und Lig. longitudinale anterior). Dabei besteht die große Gefahr einer Gefäßverletzung – je nach Höhe: Iliakalgefäße, Aorta oder V. cava inferior –, die häufig tödlich endet.

Prophylaxe: Präventiv sollten Lasten generell nah am Körper getragen werden.

Spinalkanalstenose

DEFINITION Einengung des Spinalkanals durch meist degenerative Veränderungen der Hals- oder Lendenwirbelsäule.

Ätiologie: Am häufigsten sind degenerative Erkrankungen wie chronische Bandscheibenvorfälle oder Osteophyten ursächlich. Durch die Einengung kann es bei Bewegungen der Wirbelsäule zu spinalen Mikroläsionen sowie zu chronischen Durchblutungsstörungen kommen.

Zervikalkanalstenose: Anfangs bestehen Ausfallsymptome mehrerer Zervikalwurzeln (**Tab. 8.1**). Im Verlauf entwickelt sich eine zervikale Myelopathie mit anfänglichen Dysästhesien der Finger. Weitere Symptome sind lokale Schmerzen und Paresen der Beine sowie Blasen- und Mastdarmstörungen. Das Babinski-Zeichen ist positiv.

Lumbalkanalstenose: Typische Symptomatik ist die **„Claudicatio spinalis"**, die sich mit progredienten **Parästhesien, Schmerzen** und **Paresen** der **Beine** äußert. Die Symptome bestehen klassischerweise **nur im Gehen** und **Stehen**, hingegen nicht im Sitzen oder Liegen oder beim Radfahren. Die Patienten beschreiben eine Minderung der Beschwerden durch Vorbeugen (auf den Einkaufswagen gestützt) und Bergaufgehen (durch die hierdurch verstärkte Kyphose wird die Lendenwirbelsäule entlastet).

MERKE Im Unterschied zur vaskulär bedingten Claudicatio intermittens verstärken sich die Symptome einer Lumbalkanalstenose beim Bergabgehen und bessern sich nicht durch Stillstehen.

Diagnostik: Das Ausmaß der Stenose lässt sich röntgenologisch erfassen. Die spinale CT bzw. MRT dienen v. a. dazu, nach spinalen Raumforderungen, Wurzelkompressionen oder Bandscheibenvorfällen zu suchen. Zur präzisen präoperativen Darstellung kann zudem eine Myelografie mit anschließender Post-Myelo-CT erfolgen. Die Myelografie wird heutzutage jedoch verbreitet durch die MRT ersetzt. Befunde einer lumbalen Spinalkanalstenose sind in **Abb. 8.2** dargestellt.

RADIO

Differenzialdiagnosen sind beispielsweise zerivkale Raumforderungen bei der zervikalen und eine Claudicatio intermittens (Beschwerdebesserung im Stehen, keine radikuläre Symptomatik) bei der lumbalen Spinalkanalstenose.

Therapie: Solange keine relevanten neurologischen Ausfälle vorhanden sind, wird konservativ z. B. mit Analgetika und Physiotherapie behandelt. Bei neurologischen Ausfallserscheinungen erfolgt die operative Dekompression (Entfernung der hypertrophen Wirbelanteile und Ligg. flava); bei Instabilität mit zusätzlicher Spondylodese.



Abb. 8.2 Lumbale Spinalkanalstenose. a In der sagittalen Multischicht-CT-Aufnahme lässt sich eine multisegmentale Einengung sowohl von ventral durch Bandscheibenprotrusion (Pfeile) als auch von dorsal durch Osteophyten (Pfeilspitzen) erkennen. **b** In der Myelografie zeigt sich bei Extension der Wirbelsäule ein sanduhrartig eingezogener Duralsack. [a: aus Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011; b: aus Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie, Thieme, 2009]

8.2.2 Entzündlich bedingte Erkrankungen der Nervenwurzeln

Monoradikulitiden

Entzündungen einzelner Nervenwurzeln äußern sich mit lokalen und radikulär ausstrahlenden Schmerzen sowie Entzündungszeichen (klinisch und in Serum und Liquor). Ätiologisch kommen bakterielle, virale sowie autoimmune Prozesse infrage. Häufigste Ursachen sind Herpes zoster (s. Infektionserkrankungen S. A 529) und die akute Borreliose. Bei Letzterer kommt es nach einer Latenz von 4–6 Wochen zur **Meningoradikulitis Bannwarth** mit folgender Symptomatik:
- Hirnnervenparesen (v. a. N. VII)
- starke lokale und radikuläre Schmerzen, variabel angeordnete Hypästhesien
- asymmetrische Paresen besonders der Beine mit radikulärem Muster.

Für Näheres zur Borreliose s. Infektionserkrankungen S. A 496.

Polyradikulitiden

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

DEFINITION Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikulitis (AIDP), die häufig nach banalen gastrointestinalen oder pulmonalen Infekten auftritt und mit aufsteigenden Paresen einhergeht.

Ätiopathogenese: Als ursächlich für die akute Nervenwurzelschädigung wird eine Autoimmunreaktion angenommen, die in Zusammenhang mit viralen Erkrankungen (HSV, CMV, EBV, HIV, Influenza), antiviralen Impfungen (Tollwut), Campylobacterinfektion und Neoplasien auftritt. Pathogenetisch kommt es zu einer T-Zell-induzierten Aktivierung von Makrophagen, die die Myelinscheiden peripherer Nerven und Nervenwurzeln angreifen.

Klinik: Kennzeichnend sind akut auftretende, bilateral symmetrische, über Tage bis Wochen **von distal nach proximal rasch aufsteigende** schmerzhafte **Sensibilitätsstörungen** und schlaffe **Paresen** mit Areflexie. Häufig zeigt sich darüber hinaus eine (periphere, oft bilaterale) **Hirnnervenbeteiligung** (v. a. Fazialisparese). Des Weiteren finden sich autonome Symptome wie Störungen der Blutdruckregulation, Brady- oder Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Block), eine aufgehobene reflektorische Herzfrequenzvariabilität und Obstipation.

MERKE Eine Beteiligung der zervikalen Nervenwurzeln (C 4) kann durch eine **Atemmuskelschwäche** zu einer lebensgefährlichen Abnahme der Vitalkapazität der Lunge führen.

Diagnostik: Charakteristisch ist der Liquorbefund mit einer **zytoalbuminären Dissoziation** (erhöhtes Eiweiß bei normaler Zellzahl). Im Serum lassen sich häufig Glykolipid-Antikörper nachweisen (z. B. Anti-GQ 1b-AK). Die Neurografie zeigt eine Verlangsamung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten sowie einen Verlust der F-Wellen bei Ableitung von betroffenen Muskeln. Aufgrund der Gefahr der Ateminsuffizienz sind mehrmals tägliche Messungen der Vitalkapazität indiziert.

Therapie:

Im Vordergrund der Behandlung steht die immunmodulatorische Therapie mittels intravenöser Immunglobuline (IVIG), Plasmapherese oder Immunadsorption. Die autonomen Störungen können medikamentös behandelt werden (z. B. Nifedipin, Propranolol). Gegen die Schmerzen werden Antidepressiva oder Antikonvulsiva eingesetzt (z. B. Pregabalin, Citalopram).

PHARMA

Zum Einsatz kommen des Weiteren symptomatische Maßnahmen wie Physiotherapie, Hydrotherapie, Thromboseprophylaxe, EKG-Monitoring sowie ggf. Beatmung.

MERKE Kortikosteroide sind bei Guillain-Barré-Syndrom unwirksam!

Sonderformen:

Akute motorische axonale Neuropathie (AMAN): Die axonale Variante des GBS mit ähnlichem Verlauf geht mit postivem Nachweis von **Anti-GM1-Antikörpern** im Serum sowie verminderten Amplituden in der Neurografie und pathologischer Spontanaktivität im EMG einher.

Polyneuritis cranialis: Meist isolierter Befall der Hirnnerven mit Paresen und Sensibilitätsstörungen im Rahmen eines GBS.

Miller-Fisher-Syndrom: Kennzeichnend für diese prognostisch günstige Verlaufsform des GBS ist die klinische Symptomentrias aus **Areflexie, Ataxie** und **Ophthalmoplegie**. Laborchemisch sind Antikörper gegen **Gangliosid GQ 1b** nachweisbar.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)

Ätiologie und Klinik: Die Erkrankung ist meist idiopathisch und verläuft über mindestens 8 Wochen progredient. Sie beruht auf einer immunvermittelten **Demyelinisierung peripherer Nerven**. Klinisch kommt es vorwiegend an den Beinen zu **proximal** betonten **symmetrischen Paresen** mit **verminderten Muskeleigenreflexen.** Außerdem finden sich distal symmetrische **Parästhesien** und **Störungen des Vibrationsempfindens**. Autonome Symptome sind selten.

Diagnostik und Therapie: Die Liquordiagnostik zeigt erhöhte Gesamteiweißwerte ohne Pleozytose (zytoalbuminäre Dissoziation). Im Serum sind häufig **Anti-MAG-Antikörper**, seltener Anti-GM1-Antikörper nachweisbar. Die Leitgeschwindigkeit sensibler und motorischer Nerven ist verlangsamt, teilweise finden sich Leitungsblöcke.

PHARMA Die Therapie der Wahl sind Kortikoide (ggf. Langzeittherapie), alternativ immunmodulatorische Verfahren wie bei Guillain-Barré-Syndrom.

8.3 Erkrankungen der Nervenplexus

Läsionen eines Nervenplexus führen zu schlaffen Paresen und Atrophien der innervierten Muskeln sowie zu Sensibilitätsausfällen. Im Unterschied zu radikulären Symptomen finden sich aufgrund der postganglionären Unterbrechung folgende Charakteristika:

- Ausfall autonomer Fuktionen (Horner-Syndrom, Anhidrosis)
- periphere axonale Degeneration mit deutlicher Amplitudenreduktion in der Neurografie
- Aussparung der paravertebralen Muskulatur.

Plexusläsionen werden symptomatisch behandelt.

8.3.1 Erkrankungen des Plexus brachialis

Die Erkrankungen können nach der Ursache (Kompression, entzündlich etc.) oder nach dem Ort der Läsion (obere/untere Armplexusläsion) eingeteilt werden.

Ätiologische Einteilung

Entzündliche Armplexusläsion

Die Armplexusneuritis (= neuralgische Schulteramyotrophie) äußert sich mit plötzlich beginnenden starken Schmerzen im Bereich des oberen Armplexus (v. a. N. thoracicus longus). Gleichzeitig, aber etwas langsamer, entwickeln sich proximal betonte Paresen sowie Atrophien der Schultergürtel- bzw. Armmuskulatur (Scapula alata, Armheberparese). Die Beschwerden klingen nach einer Dauer von bis zu mehreren Wochen spontan ab, die Therapie erfolgt symptomatisch mit Kortikoiden und Physiotherapie.

Kompressionsbedingte Armplexusläsion

Ätiologie: Zu den Ursachen der Plexuskompression gehören:

- Tragen schwerer Taschen auf der Schulter (Rucksacklähmung)
- zu enge Verbände
- Druckläsion bei falscher Lagerung (Schlaf, Operationen)
- **Thoracic-outlet-Syndrom:** Einengung der Leitungsbahnen des Arms (Arterien, Venen und Nerven) durch knöcherne oder fibromuskuläre Strukturen (z. B. Halsrippe, Exostosen der 1. Rippe, Kallusbildung nach Claviculafraktur)
  - **Skalenus-Syndrom**: enges Skalenusmuskeldreieck
  - **kostoklavikuläres Syndrom**: Enge zwischen 1. Rippe und Clavicula bei Abduktion
  - **Hyperabduktionssyndrom**: Kompression durch die Sehne des M. pectoralis bei Retroversion des maximal gehobenen Arms.

Klinik und Diagnostik: Es kommt zu lage- und belastungsabhängigen schmerzhaften Parästhesien im Bereich des unteren Armplexus (v. a. N. ulnaris betroffen).

Das Thoracic-outlet-Syndrom kann durch verschiedene Manöver provoziert werden. Beim **Adson-Manöver** atmet der Patient tief ein (→ dadurch Anspannen der Mm. scaleni) und dreht seinen Kopf zur betroffenen Seite. Verschwindet der Puls an der A. radialis, weist dies auf eine Gefäßkompression hin (Skalenus-Syndrom). Weitere diagnostische Maßnahmen umfassen: neurophysiologische Untersuchungen (EMG, NLG), HWS- und Thorax-Röntgen, MRT.

Therapie: Um bleibenden Schäden vorzubeugen (Atrophien, Paresen), sollte eine Entlastung angestrebt werden (Meiden auslösender Situationen, operative Dekompression).

Sonstige Armplexusläsionen

- Traumen im Bereich der Schulter (z. B. Geburtsverletzungen)
- Tumorinfiltration
- radiogene Läsionen.

Klinische Einteilung

Obere Armplexusläsion (Erb-Duchenne)

Es handelt sich um eine Schädigung der oberen Anteile des Plexus brachialis (v. a. Wurzeln C5 und C6, Nn. axillaris und radialis). Ursächlich sind Traumen (z. B. Geburtsverletzungen), Entzündungen, Raumforderungen oder radiogene Läsionen. Motorisch beeinträchtigt sind Schulterabduktion

Tab. 8.2 Übersicht peripherer Nervenläsionen

betroffene Qualität	Klinik	Diagnostik	Therapie
motorisch	Parese, Atrophie, Reflexverlust	ENG: Amplitudenminderung der motorischen Summenpotenziale, NLG ↓; EMG: pathologische Spontanaktivität, gelichtetes Aktivitätsmuster	Physiotherapie
sensibel	Störung aller sensiblen Qualitäten	ENG: Amplitudenminderung der sensiblen Summenpotenziale, NLG ↓	ggf. Schmerztherapie
vegetativ	gestörte Temperaturregulation	Schweißtest	Hautpflege

Ausgefallene Nervenaktionspotenziale bei klinischem Defizit sprechen für eine periphere Läsion, erhaltene Potenziale für eine Wurzelläsion.

und -außenrotation, die Armbeuger und der M. supinator (Reflexe: BSR, RPR ↓). Sensible Ausfälle finden sich lateral an der Schulter und an der Radialseite des Arms.

Untere Armplexusläsion (Déjerine-Klumpke)

Läsionen der unteren Anteile des Plexus brachialis (v. a. Wurzeln C 8 und Th 1, Nn. medianus und ulnaris) entstehen durch Traumen, Entzündungen, anatomische Engpass-Syndrome, radiogene Läsionen sowie durch Raumforderungen (z. B. Pancoast-Tumor). Motorisch manifestieren sich entsprechende Plexusschäden mit Paresen der kleinen Handmuskeln und Ausfall der Beugung im Fingergrundgelenk und der Hand (→ Krallenhand; Trömner-Reflex ↓). Sensible Defizite zeigen sich auf der ulnaren Hand- und Armseite. Die Störung autonomer Funktionen führt zu einem Horner-Syndrom (S. 939).

8.3.2 Erkrankungen des Plexus lumbosacralis

Eine Läsion des Plexus lumbosacralis zeigt sich in Ausfallerscheinungen der oberen (L 1–L4) bzw. unteren (L4–S 3) lumbosakralen Nervenwurzeln. Es kommt zu Paresen der proximalen und distalen Becken- und Beinmuskulatur sowie Sensibilitätsausfällen entsprechend der betroffenen Wurzelabschnitte. Die Klinik ist selten eindeutig und erfordert eine elektrophysiologische Abgrenzung gegenüber peripheren Nervenläsionen.

8.4 Erkrankungen einzelner peripherer Nerven

8.4.1 Grundlagen

Zu den häufigsten Ursachen von peripheren Nervenläsionen zählen Druckschädigungen (Kompressionssyndrome), Quetschungen oder Schnitt- bzw. Stichverletzungen. Primäre Nerventumoren sind selten.

Schweregrade der isolierten Nervenläsion:

- **Neurapraxie:** vorübergehende Funktionsstörung eines Nervs ohne dauerhaftes strukturelles Korrelat
- **Axonotmesis:** Unterbrechung einzelner Nervenfasern oder -bündel bei Erhalt der Nervenscheide (Regeneration möglich)
- **Neurotmesis:** komplette Unterbrechung von Nervenfasern und Nervenscheide (selten Regeneration).

Klinik: Distal der Unterbrechung kommt es zu einem schmerzlosen Funktionsverlust aller Qualitäten des Nervs, später zu Neuromschmerzen. Sind gemischte Nerven betroffen, bestehen zusätzlich zu den motorischen und sensiblen Ausfällen auch vegetative (z. B. gestörte Schweißsekretion) und trophische Störungen (z. B. Muskelatrophie).

MERKE Nach Läsionen peripherer Nerven sollte die spontane Reinnervation abgewartet werden (Ergebnis besser als bei operativer Vorgehensweise).

Tab. 8.2 zeigt eine Übersicht über periphere Nervenläsionen.

8.4.2 Obere Extremität

Abhängig von der Läsionshöhe zeigen sich charakteristische Lähmungsbilder.

N. radialis (C 5–C 8)

Ausfallsymptomatik nach Läsionsort:

- distaler Unterarm, Handgelenk (R. superficialis) → nur sensible Ausfälle (Handrücken radial)
- proximaler Unterarm (R. profundus, **„Supinatorlogensyndrom"**) → Paresen von Fingergrundgelenk- und Handextensoren, M. abductor pollicis longus, keine sensiblen Ausfälle
- Ellbogen → **Fallhand** (**Abb. 8.3**), sensible Ausfälle (Handrücken radial)
- Oberarm („Parkbankläsion") → Parese von M. brachioradialis (kein RPR), Hand- und Fingerextensoren (keine Trizepsparese!)
- Axilla → wie Oberarmläsion, zusätzlich Parese des M. triceps brachii.

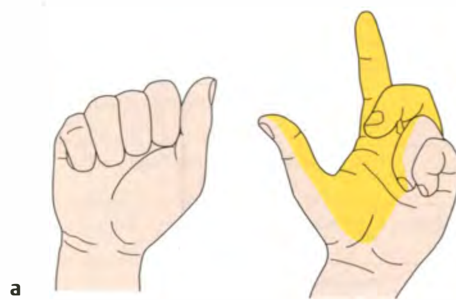
Nervus medianus (C 7–Th 1)

Ausfallsymptomatik nach Läsionsort:

- Hohlhand → sensible Ausfälle einzelner Finger
- Karpaltunnelsyndrom (s. u.) → Thenarparese, sensible Ausfälle Dig. I, II, III, laterale Seite Dig IV
- distaler Unterarm→ Parese Thenar, sensible Ausfälle Dig. I, II, III und Palma



Abb. 8.3 **Fallhand bei Radialisparese.** Die Hand hängt schlaff am Arm herab und kann genauso wenig wie die Finger gestreckt werden. Faustschluss, Fingerspreizen und -schließen sind möglich. Über dem Spatium interosseum I besteht zudem ein Sensibilitätsausfall. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]



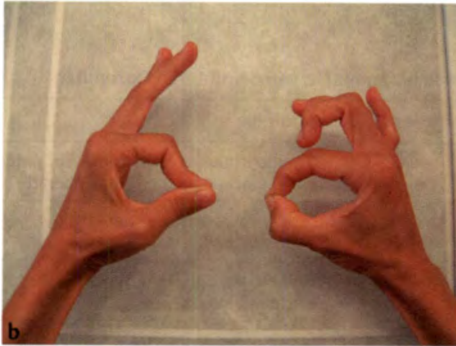


Abb. 8.4 **Medianusläsion.** **a** Schwurhand. Hypästhesie im gelben Bereich. **b** Kiloh-Nevin-Syndrom. Der Patient kann mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand keinen Kreis bilden, da er die Grundgelenke nicht beugen kann. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

  - Läsion des N. interosseus anterior (= Kiloh-Nevin-Syndrom) → Parese der Fingerspreizer, Beeinträchtigung des Greifens von Daumen und Zeigefinger
- proximaler Unterarm (**Pronator-teres-Syndrom**) → Parese der distalen Flektoren Dig. I, II (selten sensible Ausfälle)
- Oberarm, Ellenbeuge → **Schwurhand**, Parese des M. pronator teres, **positives Flaschenzeichen** (M. abductor pollicis brevis → der Daumen kann nicht ausreichend abduziert werden).

Karpaltunnelsyndrom (KTS)

Das KTS ist das häufigste periphere Nervenkompressions-Syndrom. Risikofaktoren sind Hypothyreose, Akromegalie, Diabetes mellitus, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewichtszunahme, Frakturen, Amyloidose, Gicht, rheumatoide Arthritis sowie Dialyse. Klinisch kommt es zu vorwiegend **nächtlichen Schmerzen** und Parästhesien von Daumen, Zeige- und Mittelfinger (z. T. mit Ausstrahlung bis in die Schulter) mit konsekutiv gestörter Feinmotorik und **Thenaratrophie** (**Abb. 8.4**). Die Missempfindungen können durch Dorsalextension und Druck auf das Handgelenk verstärkt werden (**Hoffmann-Tinel-Zeichen**: Schmerzen bei Beklopfen der Palmarseite des Handgelenks). Im Verlauf kommt es auch zu motorischen Defiziten durch Paresen der Mm. opponens pollicis und abductor pollicis brevis (Oppositionsschwäche, Denervierungszeichen im EMG). In der Neurografie finden sich verlängerte distale motorische Latenzen sowie eine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus bei normalem Befund des gleichseitigen N. ulnaris (DD PNP). Therapie der Wahl ist die operative Durchtrennung des Retinaculum flexorum, das den Karpaltunnel volar begrenzt. Alternativ kann eine konservative Behandlung mittels Schonung und nächtlicher Schienung des Handgelenks erfolgen. Rezidive mit erneuter KTS-Symptomatik kommen vor.

Nervus ulnaris (C 8–Th 1)

Ausfallsymptomatik nach Läsionsort:

- ulnare Hohlhand (R. superficialis) → nur sensible Ausfälle Dig. IV, V
- Hohlhand, Loge de Guyon (R. profundus) → Parese Mm. interossei, lumbricales, adductor pollicis (→ **Froment-Zeichen**: Blatt kann nicht zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten werden), flexor pollicis brevis, keine sensiblen Ausfälle
- Handgelenk → Parese aller ulnarisversorgten Handmuskeln, sensible Ausfälle Dig. IV, V
- proximaler Unterarm → sensible Ausfälle Handrücken ulnar
- Oberarm, Ellbogen (**Sulcus-ulnaris-Syndrom**) → Parese distaler Fingerflektoren, M. flexor carpi ulnaris, **Krallenhand.** Der N. ulnaris liegt in seinem Sulcus unmittelbar subkutan und kann daher durch Überlastungen und Verletzungen rasch in Mitleidenschaft geraten. Auch knöcherne Einengungen können ursächlich sein. Therapeutisch sollte der Nerv operativ vor den Epicondylus humeri medialis verlagert werden.

Tab. 8.3 Läsionen einzelner Nerven der oberen Extremität

betroffener Nerv	Ätiologie	typische Ausfallsyndrome
N. suprascapularis (C4–C6)	Druckläsion (Handy!), Neuritis, Trauma, Raumforderungen	Parese der Mm. infraspinatus (Außenrotation ↓) und supraspinatus (Abduktion ↓)
N. axillaris (C5–C6)	Prellung, Schulterluxation, Frakturen	Armheberparese (M. deltoideus), Sensibilitätsausfall am äußeren Oberarm
N. thoracicus longus (C5–C7)	s. Armplexusneuritis	Parese des M. serratus anterior → Scapula alata
N. musculocutaneus (C5–C6)	Traumata, Lagerungsschäden	Mm. biceps brachii und brachialis → Armbeugeparese

Tab. 8.4 Läsionen einzelner Nerven der unteren Extremität

betroffener Nerv	Ätiologie	typische Ausfallsyndrome
N. femoralis (L1–L4)	retroperitoneales Hämatom (z. B. unter oraler Antikoagulation), postoperativ	Mm. iliopsoas, quadriceps, sartorius → Parese von Hüftbeugung und Kniestreckung
N. obturatorius (L2–L4)	Läsion im Bereich des Beckens	Sensibilitätsausfall des distalen inneren Oberschenkels
N. cutaneus femoris lateralis (L2–L4)	Druckläsion der Becken- oder Leistenregion	Meralgia paraesthetica: Schmerzen des äußeren oberen Oberschenkels
N. gluteus superior (L4–S1)	Spritzenläsion, Trauma	Parese von Mm. gluteus medius und minimus → Trendelenburg-Zeichen bei einseitiger, Watschelgang bei beidseitiger Läsion
N. gluteus inferior (L5–S2)	Spritzenläsion, Trauma	Parese des M. gluteus maximus → Parese der Hüftstreckung
N. ischiadicus (L4–S3)	Blutung, Entzündung, Trauma, OP, Spritzenlähmung, Druckläsion	• partielle Läsion → unvollständige Parese von Fußhebung und -senkung, Kniebeugung, Parästhesien von Fußrücken und -sohle, Allodynie (peroneal betonte Ausfälle) • komplette Läsion → Symptome der partiellen Läsion + Kniebeugerparese
N. fibularis = peroneus (L4–S1)	Kompression, Fraktur, Kompartment-Syndrom (A.-tibialis-anterior-Syndrom)	schmerzlose Fußheberparese (Steppergang), Sensibilitätsstörung Fußrücken (N. peroneus profundus)

Weitere Nervenläsionen der oberen Extremität sind in **Tab. 8.3** dargestellt.

8.4.3 Untere Extremität

N. tibialis (L5–S3)

Ausfallsymptomatik nach Läsionsort:

- Fußsohle (**Morton-Metatarsalgie**) → Dysästhesien im Bereich des 3. und 4. Metatarsalköpfchens infolge chronischer Druckbelastung (zu enges Schuhwerk)
- distaler Unterschenkel (**Tarsaltunnel-Syndrom**) → Schmerzen und Sensibilitätsstörung von Fußsohle und Unterschenkel, Atrophie der kleinen Fußmuskeln (Krallenfuß), Symptomatik des Tarsaltunnel-Syndroms analog dem KTS. Ursächlich ist meist eine Fraktur oder Distorsion des oberen Sprunggelenks.
- Kniekehle → Parese von Plantarflexion und Zehenbeugung (Zehenstand nicht möglich), fehlendes Zehenspreizen, beim Gehen kann der Fuß nicht mehr abgerollt werden, Krallenzehen, Sensibilitätsstörung an Fußsohle und lateralem Fußrand.

Weitere Nervenläsionen

Tab. 8.4 zeigt weitere Nervenläsionen der unteren Extremität.

8.5 Polyneuropathien (PNP)

DEFINITION Systemisch bedingte Schädigung mehrerer peripherer Nerven unterschiedlicher Ursache.

Einteilung: Polyneuropathien können nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden:

- **pathologisch-anatomisch:**
  - axonale PNP (→ lange kaum Veränderungen im ENG)
    - sensomotorisch
    - sensibel
  - demyelinisierende PNP (→ schon früh Minderung der Nervenleitgeschwindigkeit)
  - gemischte PNP
- **ätiologisch:** metabolisch-toxisch, entzündlich, hereditär, immunologisch, paraneoplastisch etc.

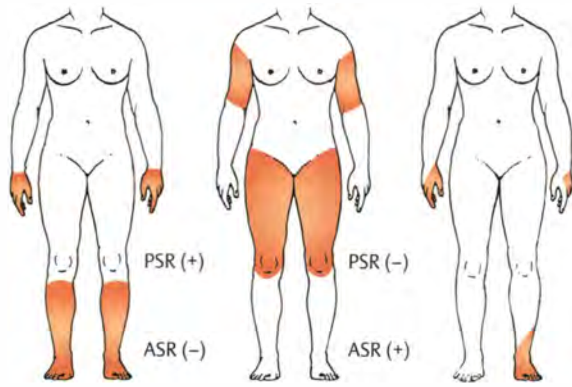


Abb. 8.5 **Polyneuropathie. a** Distal-symmetrischer Typ mit socken- und handschuhartigem Muster. **b** Proximal betonte, asymmetrische Polyneuropathie. **c** Mononeuropathia multiplex. [aus Gehlen, Delank, Neurologie, Thieme, 2010]

- **klinisch** (Abb. 8.5):
  - distal symmetrische PNP mit distalen Paresen, erloschenen Muskeleigenreflexen, Hypästhesien, gestörtem Lageempfinden und sensibler Ataxie
  - proximal asymmetrische PNP (v. a. Plexus lumbalis oder N. femoralis)
  - Mononeuropathie (Ausfall eines Nervs, z. B. N. oculomotorius)
  - Mononeuropathia multiplex (verschiedene periphere Nerven betroffen)
- **Verlauf:**
  - akut oder chronisch.

8.5.1 Metabolisch-toxisch bedingte PNP

Die alkoholtoxische (bis zu 40 %) und die diabetische (bis zu 30 %) Polyneuropathie stellen die häufigsten Formen dar. Weitere Ursachen sind Mangelernährung, exogene sowie endogene Toxine (Urämie).

Alkoholtoxische PNP: Axonale PNP, die distal symmetrisch beginnt und vorwiegend sensible Qualitäten betrifft. Typische Symptome sind:

- Störung der Tiefensensibilität (gestörte Wahrnehmung von Körperstellung und -bewegung im Raum)
- Schmerzen v. a. der Beine (Burning-feet-Syndrom)
- Reflexverlust
- Hyperhidrosis v. a. der Füße durch Läsion autonomer Fasern.

Differenzialdiagnostisch muss die alkoholbedingte Mangel- und Fehlernährung – v. a. ein Vitamin-B_{12}-Mangel – als Ursache ausgeschlossen werden. Kausale Therapie ist eine Alkoholabstinenz, die Compliance ist jedoch sehr gering.

Diabetische PNP: Die meisten Patienten mit Diabetes mellitus erkranken im Krankheitsverlauf an einer demyelinisierenden Neuropathie. Diese äußert sich zumeist als **symmetrisch-sensible PNP** (> 50 %); seltener (> 20 %) als asymmetrische Neuropathie im Sinne einer **Mononeuropathia multiplex** mit Radikulopathie und meist proximal betonter Muskelatrophie (diabetische Amyotrophie), wobei v. a. der N. femoralis sowie Hirnnerven (in erster Linie die Augenmuskelnerven) betroffen sind. Auch motorische Ausfälle und distale Paresen können auftreten. Kennzeichen der symmetrisch-sensiblen Polyneuropathie sind brennende Schmerzen und **Parästhesien**, die symmetrisch **von distal nach proximal aufsteigen** (strumpfförmig). Typischerweise fehlt der Achillessehnenreflex.

Toxische PNP: In der Regel findet sich ein axonales, sensomotorisches, distal symmetrisches Muster. Bei akuten Vergiftungen ist die Symptomatik meist reversibel. Typische Auslöser sind Medikamente (z. B. Zytostatika, Antibiotika, Cholesterinsynthesehemmer) sowie Schwermetalle und Lösungsmittel. Auch die **urämische Neuropathie** kann den toxischen PNP zugeordnet werden. Sie äußert sich mit distalen Schmerzen, Parästhesien und Paresen besonders der unteren Extremität.

8.5.2 Entzündlich-immunologisch bedingte Polyneuropathien

Guillain-Barré-Syndrom (GBS): Siehe S. 956.

Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP): Siehe S. 957.

Multifokale motorische Neuropathie (MMN): Immunologisch vermittelte, langsam progrediente, rein motorische Neuropathie. Leitungsblöcke sowie distal betonte asymmetrische Paresen (v. a. der Arme) treten auf. Oft kommt es zu Muskelatrophien, sehr selten finden sich Parästhesien. Therapeutisch wird eine immunmodulatorische Behandlung mittels intravenösen Immunglobulinen oder Cyclophosphamid angewendet.

Vaskulitische Neuropathie: Im Rahmen von Vaskulitiden kommt es meist zu einem multifokalen Befall peripherer Nerven (Mononeuritis multiplex) mit schmerzhaften Mononeuropathien. Häufigste Ursachen sind die Panarteriitis nodosa, die Wegener-Granulomatose sowie das Churg-Strauss-Syndrom.

Infektiöse Neuropathie: z. B. HIV-Infektion, Herpes zoster, Borreliose, Tetanus, Botulismus und Lepra (weltweit häufigste Ursache einer Neuropathie).

8.5.3 Hereditäre Polyneuropathien

Hereditäre motorische und sensible Polyneuropathien (HMSN): Es werden 7 Typen der HMSN unterschieden. Die 4 wichtigsten sind im Folgenden beschrieben:

- **HMSN 1:** demyelinisierende, hypertrophische distal betonte PNP mit Areflexie, Hohlfußbildung und Hypertrophie des Perineuriums
- **HMSN 2:** axonale, neuronale PNP mit distaler Symptomatik (ohne hypertrophische Zeichen)
- **HMSN 3:** hypertrophische sensomotorische PNP mit Symptomatik der HMSN 1, jedoch rascherem Verlauf sowie Hirnnervenbeteiligung
- **HMSN 4** (= Morbus Refsum): Neuropathie mit zerebellärer Ataxie, Retinitis pigmentosa sowie erhöhtem Phytansäurespiegel.

8.5.4 Sonstige

Polyneuropathien sind ein Symptom vieler systemischer Erkrankungen. So können sie unter anderem auch im Rahmen von paraneoplastischen Syndromen sowie bei Amyloidosen, Porphyrien und Paraproteinämien (MGUS) auftreten.

8.6 Tumorerkrankungen des peripheren Nervensystems

Tumoren peripherer Nerven (Schwannome = Neurinome, Neurofibrome, Perineurinome, maligne Tumoren) sind selten und gehen mit einer ihrer Lokalisation entsprechenden neurologischen Symptomatik einher.

9 Myopathien und Erkrankungen der muskulären Endplatte

9.1 Grundlagen

Unter dem Begriff Myopathien werden **Erkrankungen der Muskulatur** zusammengefasst. Das häufigste Symptom ist die **Muskelschwäche**, die im Gegensatz zu den meisten neurogenen Störungen fast immer proximal beginnt und nicht an das Versorgungsgebiet einzelner Nerven, Plexus oder Nervenwurzeln gebunden ist.

Diagnostik: Bei Verdacht auf eine Myopathie sollten stets die in **Tab. 9.1** dargestellten Laborparameter erhoben werden.

PATHO

Bei den meisten muskulären Syndromen ist zur Diagnosestellung eine **Muskelbiopsie** indiziert. Diese zeigt häufig ein **myopathisches Grundmuster** mit sowohl atrophischen als auch kompensatorisch hypertrophierten Muskelfasern (Kaliberschwankungen) mit zentralständigen Kernen (Kerninternalisation). Das Binde- und Fettgewebe ist ebenso vermehrt. (**Abb. 9.1** und **Tab. 9.2**).

9.2 Muskeldystrophien

DEFINITION Muskeldystrophien sind **progressive, primär degenerative Myopathien**, die klinisch durch Muskelschwäche und -atrophie gekennzeichnet sind.

Man kann die Muskeldystrophien nach ihrem Vererbungsmodus, ihrer Pathogenese und ihrer Klinik in die **X-chromosomalen Dystrophien** und die autosomalen **myotonen Dystrophien** einteilen (**Tab. 9.3**). Das Fehlen von Sensibilitätsstörungen und Faszikulationen erleichtert die Differenzialdiagnose gegenüber neurogenen Erkrankungen.

9.2.1 X-chromosomal erbliche Muskeldystrophien

Die X-chromosomal vererbten Muskeldystrophien weisen als gemeinsames Merkmal eine Störung des membranstabilisierenden Proteins **Dystrophin** auf. Aufgrund des Erbgangs sind fast ausschließlich Männer betroffen, selten kommt es zu Symptomen bei weiblichen Genträgern. Bei der Muskeldystrophie Duchenne finden sich bei den meisten Patienten Deletionen des Dystrophin-Gens, seltener Punktmutationen.

PATHO

Histopathologisch zeigen sich **Kaliberschwankungen** des Faserdurchmessers durch unterschiedlich atrophe neben kompensatorisch hypertrophierten Fasern, **zentralständige Zellkerne** sowie eine **Pseudohypertrophie**, die durch den fett- und bindegewebigen Umbau primär degenerierter Muskelfasern entsteht. Mithilfe der **Immunhistochemie** lässt sich das fehlende bzw. pathologische Dystrophin mit verschiedenen Antikörpern nachweisen. Dieses stellt sich normalerweise wie eine Begrenzungslinie zwischen den Muskelzellen dar.

Muskeldystrophie Duchenne

DEFINITION **Rasch** progrediente Erkrankung, die auf einem **absoluten** Dystrophinmangel beruht.

MERKE Die Muskeldystrophie Duchenne ist mit einem Auftreten von 1:4000 Jungen die häufigste Muskelerkrankung im Kindesalter.

Klinik: Die Krankheit manifestiert sich im 3.–5. Lebensjahr mit **Beckengürtel-betonten Paresen.** Es kommt zu einer verzögerten motorischen Entwicklung, besonders Aufstehen und Treppensteigen bereiten Probleme. Im Verlauf entwickelt sich auch eine Schwäche der Schulter- und Oberarmmuskulatur, zuletzt der distalen Muskulatur. Die Gesichtsmuskulatur bleibt lange ausgespart. Im Allgemeinen findet sich der **Verlust der Gehfähigkeit** vor dem 15. Lebensjahr.

Die Mehrzahl der Patienten weist einen **Herzmuskelbefall** auf (Myokardinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen). Bei etwa einem Drittel zeigt sich eine **Intelligenzminderung** (z. B. als Sprachentwicklungsverzögerung). Eine weitere Komplikation ist die Kontraktur der Hüft- und Kniegelenke und das erhöhte Risiko für maligne Hyperthermie oder ähnliche Reaktionen. Prognostisch relevant ist die **respiratorische Insuffizienz** durch Atemmuskelschwäche und Skoliose.

Konduktorinnen werden zu 20% mit Muskelschwäche, Kardiomyopathie oder Wadenhypertrophie auffällig.

Diagnostik: In der klinischen Untersuchung erkennt man Muskelatrophien, abgeschwächte Reflexe (BSR und PSR verschwinden früh, ASR bleibt erhalten), Kontrakturen

Tab. 9.1 Labordiagnostik bei Muskelerkrankungen

Parameter	Fragestellung
BSG, CRP	entzündliche Erkrankung
TSH, fT_3, fT_4	thyreotoxische oder hypothyreotische Myopathie
Elektrolyte	Ionenkanalerkrankung
Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper	Myasthenie
Laktat, Pyruvat, Ammoniak	metabolische Myopathie
CK, LDH, Myoglobin	Muskelschädigung (z. B. Rhabdomyolyse)

Tab. 9.2 Charakteristische Befunde bei der Muskelbiopsie

Befund	Erkrankung
Entzündungszellen	Myositis, Vaskulitis
Kaliberschwankungen, Fettvermehrung, Strukturdefekte mit Ringbinden (zirkulär verlaufende Filamentbündel)	Muskeldystrophie
Strukturanomalien	kongenitale Myopathien
elektronenmikroskopisch Lipide, Glykogen, Mitochondrien	mitochondriale Myopathien
immunhistologisch zelluläre Infiltrate (Lymphozyten), Antigene, Komplement, Antikörper	Myositiden, Kollagenosen

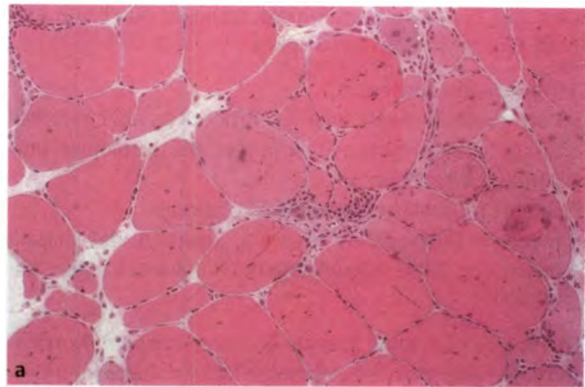
Myasthenien zeigen in der Biopsie keine Auffälligkeiten.

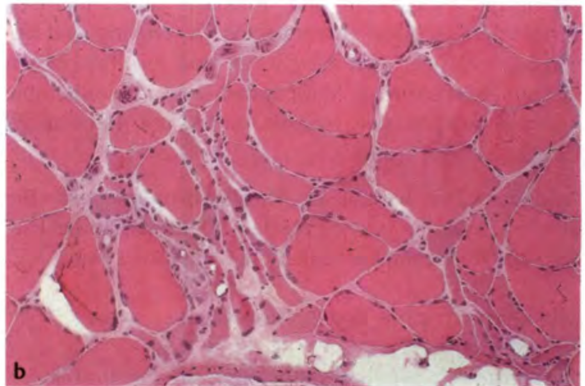
Tab. 9.3 Übersicht und Vergleich von Muskeldystrophien und myotonen Muskeldystrophien

Kriterium	X-chromosomal hereditäre Muskeldystrophien	myotone Muskeldystrophien
Prävalenz	10/100000	12/100000
Erkrankungsbeginn	Kindheit/Jugend	jedes Alter
Erbgang	X-chromosomal-rezessiv	autosomal-dominant
Defekt	Dystrophinmangel	CTG-Triplet-Expansion mit Proteindefekten
Symptombeginn	Beckengürtel	Kopf, Schultergürtel, Arme, Fußheber
Beteiligung von Gesichtsmuskulatur	nein	ja
Hypertrophien	Waden	nein
kardiale Symptome	häufig (Typ Becker: selten)	häufig
Myotonie	nein	ja
Besonderheiten	Gowers-Zeichen	Cataracta myotonica, endokrine Störungen

und eine Hyperlordose der LWS. Zudem findet man folgende charakteristische Zeichen:

- **Trendelenburg-Zeichen:** Absinken des Beckens durch Schwäche der Mm. glutei medii und minimi
- **Gowers-Zeichen:** Abstützen am eigenen Körper beim Aufrichten





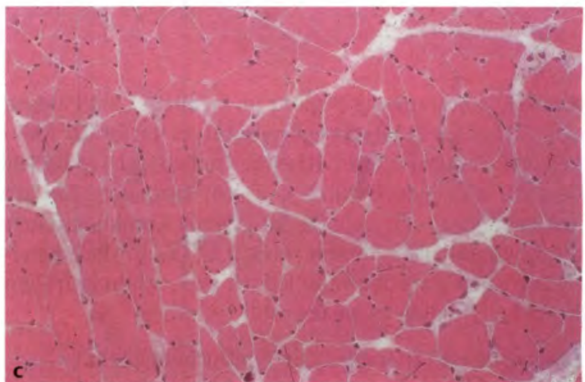


Abb. 9.1 **Muskelbiopsie. a Myopathie:** Deutliche Kaliberschwankungen der Muskelfasern; kleine atrophische Fasern neben hypertrophischen, abgerundeten Fasern mit zentral liegendem Kern. Die Bindegewebssepten sind auffällig verbreitert. Vereinzelt Myophagie (rechts). b **Myositis:** Entzündliche (lymphozytäre und histiozytäre) Infiltrate und atrophische Muskelfasern. **c Muskelatrophie:** Durch die Denervierung einzelner motorischer Einheiten entsteht eine feldförmig gruppierte, gleichmäßige Faseratrophie. Die atrophischen Muskelfasern sind abgeflacht mit randständigen Kernen. [aus Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

- **Pseudohypertrophie:** pathologische Einlagerung von Fett und Bindegewebe in Muskeln (sog. Gnomenwaden).

Im Serum ist eine **massive CK-Erhöhung** nachweisbar, auch bei einem Großteil der Konduktorinnen (→ zum Screening einsetzbar). Das EMG zeigt verkürzte und amplitudengeminderte Einzelpotenziale und schon bei schwacher Muskelanspannung ein relativ dichtes Aktivitätsmuster (myopathisches Muster). Gesichert werden

kann die Diagnose immunhistochemisch durch die fehlende Expression von Dystrophin.

Differenzialdiagnosen:

- **Polymyositis:** zwar auch CK-Erhöhung, aber deutlich raschere Progredienz und in der Muskelbiopsie entzündliche Reaktion
- **spinale Muskelatrophien:** Faszikulationen
- **myotone Dystrophien:** myotone Reaktion und charakteristische Begleitsymptomatik (Gonadenatrophie, Katarakt).

Therapie: Es ist keine kausale Therapie bekannt. Kortikosteroide können zu einer wenige Jahre anhaltenden Besserung der Muskelkraft und -funktion führen und den Verlust der Gehfähigkeit herauszögern. Wichtig sind neben regelmäßigen kardiologischen und respiratorischen Kontrollen supportive Maßnahmen wie Physiotherapie und die nichtinvasive Heimbeatmung bei Ateminsuffizienz.

Prognose: Der Verlauf ist chronisch-progredient. Die meisten Patienten sterben vor dem 30. Lebensjahr an kardiorespiratorischen Komplikationen oder Infekten.

Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener

DEFINITION **Langsam progrediente** Form der Muskeldystrophie, der ein **relativer Dystrophinmangel** zugrunde liegt.

Klinik: Die Erkrankung beginnt im Schulalter mit Paresen und Atrophien des **Beckengürtels**. Insgesamt ist der Muskelbefall dem beim Typ Duchenne ähnlich, der Typ Becker zeichnet sich jedoch durch den sehr langsamen Verlauf aus, bei dem es erst nach 25–30-jähriger Krankheitsdauer zur Gehunfähigkeit kommt (**Abb. 9.2**). Die kardiale Beteiligung ist seltener, sie kann jedoch auch schon in frühen Krankheitsstadien lebensbedrohlich werden.

Diagnostik und Therapie: Wie Typ Duchenne (s. o.).

Prognose: Die Lebenserwartung ist trotz der langsamen Progredienz durch kardiorespiratorische Manifestationen vermindert. Auch eine Myoglobinurie oder Narkosezwischenfälle gefährden die Patienten.

9.2.2 Autosomal erbliche Muskeldystrophien

Myotone Dystrophie Typ I (Curschmann-Steinert)

DEFINITION Systemerkrankung mit distaler Muskelschwäche, Myotonie und charakteristischer extramuskulärer Begleitsymptomatik (Katarakt, Gonadenatrophie).

Ätiologie: Ursächlich ist eine Vermehrung physiologischer CTG-Triplets auf Chromosom 19. Diese CTG-Amplifikationen finden sich in Bereichen der DNA, die für Muskelproteine codieren. Die Erkrankungen treten von Generation zu Generation immer früher auf (Antizipation), die Schwere der Erkrankung korreliert mit der Anzahl der CTG-Repeats.



Abb. 9.2 Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener. Proximale Muskelatrophie und Pseudohypertrophie der Waden. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

Klinik:

Adulte Form: Kennzeichnend sind **distal betonte Muskelatrophien** mit Reflexabschwächung in Kombination mit **endokrinen Störungen, Stirnglatze** (bei Männern) sowie Augenbeteiligung (in 80–90 % **Katarakt**; Glaukom). Paretisch sind vor allem Gesicht-, Schlund-, Hals- und Kaumuskeln sowie die distale Extremitätenmuskulatur. Es finden sich eine **Facies myopathica** mit Ptose und geöffnetem Mund, eine **Dysarthrie** sowie ein **Steppergang**. Die auf kleine Handmuskeln, Unterarme und Zunge begrenzte Myotonie führt selten zu klinischen Einschränkungen. Reizleitungsstörungen (Cave: maligne Herzrhythmusstörungen) und Herzinsuffizienz sind Ausdruck der **Herzbeteiligung**. Auch die glatte Muskulatur (Gastrointestinaltrakt, Uterus) kann betroffen sein. Des Weiteren sind eine mit der Länge der CTG-Repeats zunehmende **Intelligenzminderung** und Persönlichkeitsstörungen beschrieben.

Infantile und juvenil-adulte Formen: Die Erkrankung beginnt im 1. oder vor dem 10. Lebensjahr (infantile Form) oder ab dem 10. bzw. 20. Lebensjahr (juvenil-adulte Form). Bei den infantilen Formen ist das „floppy infant"-Syndrom und das Fehlen einer myotonen Reaktion charakteristisch, bei den juvenil-adulten Formen findet sich oft in der Pubertät eine leichte myotone Funktionsstörung, im Erwachsenenalter bestehen dystrophische und endokrine Symptome (Gonadenatrophie, abnorme Glukosetoleranz, Schilddrüsenerkrankungen).

Diagnostik: Wegweisend sind Klinik, Gendiagnostik (Nachweis der CTG-Triplets auf Chromosom 19) und EMG-Befunde. Diese zeigen myotone und myopathische Zeichen (myotone Entladungen, Fibrillationspotenziale, positive scharfe Wellen). Durch Beklopfen der Muskulatur in der Nähe der Nadel sind Entladungsserien auslösbar. Das EKG zeigt oft Reizleitungsstörungen.

Tab. 9.4 Autosomal erbliche Muskeldystrophien

Typ	Erbgang	Beginn	Symptomatik	Verlauf
fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	a.-d.	frühes Erwachsenenalter	initial Muskelschwäche im Gesicht (Facies myopathica), Schultergürtel (z. B. Scapula alata), im Verlauf langsam absteigende Paresen von Rumpf und Becken, mögliche Herzbeteiligung mit Arrhythmien	langsam progredient, normale Lebenserwartung
Gliedergürteldystrophien	a.-d. oder a.-r.	Kindheit bis Erwachsenenalter	aufsteigende Schwäche der Beckengürtelmuskulatur mit schwerer motorischer Behinderung, evtl. Kardiomyopathie • kongenitaler primär generalisierter Typ: Muskelschwäche (floppy infant), Tod im 1. Lebensjahr • adulter distaler Typ: Fußheberparesen und belastungsabhängige Myalgien und Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur	variabel
kongenitale Muskeldystrophien	a.-r.	kongenital, frühes Kindesalter	floppy infant, Gelenkkontrakturen, verschiedene Formen mit oder ohne Hirnfehlbildungen	variabel
Emery-Dreyfuß-Muskeldystrophie	a.-d. (häufiger aber X-chr.-r.)	Kindheit bis frühes Erwachsenenalter	Paresen von Schultergürtel und Oberarm, Kontrakturen, Facies myopathica, Kardiomyopathie	variabel

Differenzialdiagnosen: Die distale Manifestation der Symptome erlaubt die Abgrenzung gegenüber der **myotonen Dystrophie Typ II.** Bei der **fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie** fehlt i. d. R. die Katarakt, klärend sind hier Muskelbiopsie oder Molekulargenetik. Bei der **Myotonia congenita** stehen die Myotonien im Vordergrund.

Therapie: Es ist keine kausale Therapie bekannt. Wichtig sind Physiotherapie zur Behandlung von Paresen und Atrophien sowie regelmäßige ophthalmologische, endokrinologische und kardiologische Kontrollen, ggf. sind Antikoagulation und Schrittmacherimplantation indiziert. Die myotone Symptomatik erfordert selten eine Behandlung. In Betracht kommen bei Bedarf membranstabilisierende Präparate (S. 966, Cave: kardiale Nebenwirkungen). Sexualhormone kommen als Depotpräparate zur Verzögerung der Muskeldystrophie zum Einsatz.

Prognose: Der Verlauf ist chronisch-progredient. Die Lebenserwartung ist aufgrund der kardiorespiratorischen Insuffizienz in Abhängigkeit von der Manifestationsform auf 40–60 Jahre verkürzt.

Myotone Dystrophie Typ II

Synonym: proximale myotone Myopathie, PROMM

Klinik: Es kommt im Erwachsenenalter zu **proximal betonter Schwäche** v. a. der Kopf- und Hüftbeuger sowie zu geringer Myotonie an Händen und Beinen. Im Vordergrund stehen **Myalgien** und chronische Lumbalgien. Atrophien treten selten auf. Wie beim Typ I sind **kardiale Beteiligung, Katarakt** und **endokrine Störungen** nachweisbar. Im Unterschied zum Typ I findet sich in etwa 30 % ein Aktionstremor, aber nur selten eine Facies myopathica, Stirnglatze oder Intelligenzminderung.

Diagnostik: Die Diagnose wird durch die beschriebene Klinik, Molekulargenetik und myotone Salven im EMG gesichert. Die Labordiagnostik zeigt eine Erhöhung der **CK** und der **γ-GT.** In der Muskelbiopsie finden sich leichte myopathische Zeichen. Das EKG zeigt Reizleitungsstörungen.

Differenzialdiagnosen: Die myotone Dystrophie Typ II präsentiert sich klinisch im Gegensatz zum Typ I mit proximalen Symptomen. Die Polymyositis ist durch eine Muskelbiopsie mit entzündlichem Infiltrat abgrenzbar. Weiterhin kommen differenzialdiagnostisch Spondylarthritis und Bandscheibenvorfall bei Lumbalgien, Alkoholismus (wegen der γ-GT-Erhöhung) sowie Fibromyalgie infrage.

Therapie: Es ist keine kausale Therapie bekannt. Gegen die Muskelschmerzen können Diclofenac oder Gabapentin wirksam sein.

Prognose: Der Verlauf ist langsam progredient, aber milder als beim Typ I.

Weitere autosomale Muskeldystrophien

Tab. 9.4 gibt einen Überblick über einige autosomal erbliche Muskeldystrophien. Die Emery-Dreyfuß-Muskeldystrophie wird häufiger X-chromosomal vererbt, dennoch hier mit aufgeführt.

9.3 Myotonien

Myotonien sind Erkrankungen, die durch eine **pathologisch verlängerte Muskelkontraktion** nach beendeter Willkürinnervation gekennzeichnet sind. Hierzu zählen auch die weiter oben besprochenen myotonen Muskeldystrophien.

Das Leitsymptom der Myotonien ist die **Dekontraktionshemmung**. Die Patienten beschreiben oft ein Gefühl der Steifigkeit und eine Verbesserung durch Bewegen („**warm-up**"). Es kommt meist zu einer Verstärkung der Beschwerden in Kälte.

9.3.1 Ionenkanalerkrankungen

DEFINITION Defekte der (muskulären) Ionenkanäle führen zu Erkrankungen mit myotoner Symptomatik.

Ätiopathogenese: Abhängig vom betroffenen Ionenkanal werden Chloridkanalmyotonien und Natriumkanalmyotonien unterschieden.

PATHO

Bei den Chloridkanalmyotonien wird die Muskelfasermembran durch eine erniedrigte Ionenleitfähigkeit leichter depolarisiert. Bei den Natriumkanalmyotonien kommt es durch einen vermehrten Natriumeinstrom in die Muskelzelle zu einer verlangsamten Inaktivierung.

PHARMA

Therapeutisch werden bei myotonen Symptomen Medikamente mit membranstabilisierenden Eigenschaften eingesetzt, die zur Gruppe der Antiarrhythmika bzw. Antiepileptika gehören:

- **Natriumkanalblocker** (z. B. Mexiletin) zur Verbesserung der Membranstabilität
- **Antikonvulsiva** (z. B. Carbamazepin, Phenytoin) zur Verminderung der Depolarisationshäufigkeit der Muskelzelle.

Nebenwirkungen insbesondere der Natriumkanalblocker sind kardiale Symptome wie (Verstärkung bestehender) Reizleitungs- und Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Bradykardie sowie zentralnervöse Beschwerden.

MERKE Kontraindiziert sind

- depolarisierende Muskelrelaxantien (Succinylcholin), da sie die Depolarisationen verstärken
- Cholinesterasehemmer wegen der Gefahr einer malignen Hyperthermie und
- Fenoterol zur Wehenhemmung in der Schwangerschaft aufgrund seiner myotonen Wirkung.

Myotonia congenita (Typ Thomsen/Typ Becker)

DEFINITION Die seltenen kongenitalen Myotonien beruhen auf einem Chloridkanaldefekt, der zu einer Störung von Kontraktion und Erschlaffung der Muskelfaser führt.

Es wird diskutiert, dass die Ursache der Störung in der Muskelfaser bzw. im postsynaptischen muskulären Anteil der motorischen Endplatte liegt. Hierfür spricht, dass die pathologische Aktivität durch Lokalanästhetika, aber nicht durch eine Spinalanästhesie, Leitungsblockierung oder Curare supprimierbar ist.

Klinik: Bereits in der Kindheit zeigen sich eine generalisierte Myotonie und Hypertrophie der Willkürmuskulatur. Es werden eine verzögerte motorische Entwicklung, Fehlbildungen sowie geistige Retardierung beobachtet. Die myotonen Symptome entstehen bei spontanen Bewegungen oder durch mechanische Reize und werden durch Muskelarbeit oder Kälte verstärkt. Plötzliche Muskelsteife als Schreckreaktion führt zu Stürzen. Die Patienten weisen einen **athletischen Körperbau** auf (durch die mit der muskulären Daueraktivität einhergehende Hypertrophie)

Tab. 9.5 Übersicht und Vergleich der kongenitalen Myotonien

	Myotonia congenita Thomsen	Myotonia congenita Becker
Erbgang	autosomal-dominant	autosomal-rezessiv
Erkrankungsbeginn	1.–3. Lebensjahr	10.–14. Lebensjahr
myotones Befallsmuster	Extremitäten (beinbetont), äußere Augenmuskeln, Kaumuskeln	Extremitäten (beinbetont), Nacken, äußere Augenmuskeln, Kaumuskeln, Zunge
Verlauf	geringe Progredienz und Nachlassen der Symptomatik im höheren Lebensalter	teilweise progredient

und haben häufig Kontrakturen (s. auch **Tab. 9.5**). Die Lebenserwartung ist in der Regel normal.

Diagnostik: Kennzeichnend sind die myotone Reaktion (kräftige Muskelkontraktion) durch Beklopfen eines Muskels (**Perkussionsmyotonie**), die Minderung der myotonen Symptomatik durch Aufwärmen der Muskeln (**„warm-up"**), das Zurückbleiben der Oberlider bei Blicksenkung (**„Lid-lag"**) und eine **Dysdiadochokinese**. Es findet sich regelmäßig eine CK-Erhöhung. Das **EMG** zeigt eine charakteristische Zu- und Abnahme der Frequenz und Amplitude der Potenziale (**„Sturzkampfbombergeräusch"**). Die Muskelbiopsie weist oft nur eine Muskelfaserhypertrophie auf.

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen sind das **Stiff-person-Syndrom**, das sich in Klinik und EMG-Befund von den kongenitalen Myotonien unterscheidet, sowie **pseudomyotone Syndrome** (Glykogenose Typ V, Hypothyreose, Neuromyotonie), die sich bei ähnlicher Klinik im EMG ausschließen lassen.

Therapie: Die Patienten sind oft nur gering in ihren täglichen Verrichtungen behindert, sodass meist nur eine symptomatische Physiotherapie nötig ist.

PHARMA

Als Dauermedikation oder einige Tage vor und nach besonderen Belastungen werden Natriumkanalblocker (**Mexiletin**) eingesetzt. Als 2. Wahl gelten **Carbamazepin** und **Phenytoin**.

Dyskaliämische periodische Lähmungen

DEFINITION Seltene, autosomal-dominant vererbte Störungen des Kaliumstoffwechsels infolge Ionenkanaldefekten, die zu episodischen Depolarisierungen der Muskelfasermembran führen (**Tab. 9.6**).

Klinik und Diagnostik: Es treten in unregelmäßigen Abständen subakute schlaffe Lähmungen der quergestreiften Muskulatur auf, die in Dauer und Ausmaß wechseln und sich spontan zurückbilden. Die Untersuchung im Anfall zeigt einen **schlaffen Muskeltonus** und **erloschene Reflexe** bei **erhaltener Sensibilität**. Bewusstsein und Schmerzempfinden sind ungestört. In der Regel kommt

Tab. 9.6 Vergleich der dyskaliämischen periodischen Lähmungen

	hypokaliämische periodische Lähmung	hyperkaliämische periodische Lähmung
Ätiologie	Kalziumkanaldefekt → abnorme Aufnahme von Kalium in die Muskelzelle	Natriumkanaldefekt → Depolarisation der Muskelmembran durch Kaliumausstrom
Erkrankungsalter	um 20. Lebensjahr	frühe Kindheit
Auftreten der Lähmung	morgens, aus dem Schlaf heraus	tagsüber nach Aktivität oder Nahrungskarenz
Auslöser	• kohlenhydratreiche Mahlzeiten • Ruhe nach körperlicher Anstrengung	• Hunger, Kälte • Ruhe nach körperlicher Anstrengung
Art der Lähmung	• aufsteigende proximal betonte Lähmungen mit Ausdehnung auf Rumpf- und Halsmuskulatur, selten Atemmuskeln • Gangstörung	• Parese von Gesichts- und Pharynxmuskulatur, selten der Atemmuskulatur • Gangstörung
Hirnnervenbeteiligung	selten	oft
Dauer der Lähmung	Stunden bis Tage	Minuten bis Stunden
symptomfreie Intervalle	Wochen bis Jahre	Stunden bis Wochen
mittlere Frequenz	1 × / Monat	1 × /Woche oder Tag
Serumkalium im Anfall	2–3 mmol/l	> 6 mmol/l
EKG	Bradykardie, verlängerte QT-Zeit, ST-Senkung, U-Wellen	QRS-Verbreiterung, T-Zacke erhöht
Therapie	• Kaliumchlorid p. o. (bei i. v.-Gabe Gefahr des Herzstillstands) • Azetazolamid oder Spironolacton • kohlenhydrat- und kochsalzarme Ernährung • Vermeiden körperlicher Belastungen	• Kalziumglukonat p. o., Glukose + Insulin, Salbutamol inhalativ • Hydrochlorothiazid oder Azetazolamid • häufige kohlenhydrat- und kochsalzreiche Mahlzeiten, kein Obst (kaliumhaltig!) • Vermeiden körperlicher Belastungen

es zu einer spontanen Besserung der Symptomatik ab dem mittleren Lebensalter. Im Intervall besteht Beschwerdefreiheit.

Im Verlauf der Erkrankung entwickelt sich eine langsam progrediente Myopathie der proximalen Extremitätenmuskulatur (Hüft- und Schultergürtel), die bis zur Gehunfähigkeit fortschreiten kann.

Diagnostisch wegweisend ist die Bestimmung des Serumkaliumspiegels im Anfall (im Intervall normal) sowie das EKG. Das EMG zeigt eine Reduzierung der Muskelaktionspotenziale.

Differenzialdiagnosen: Auszuschließen sind neben **psychogenen Lähmungen** die wesentlich häufiger auftretenden **symptomatischen Hypokaliämien** (bei Erbrechen, Diarrhö, Leberzirrhose, Nieren- und NNR-Insuffizienz, Anorexia nervosa, Diuretikaeinnahme), die sich aber meist anhand der Anamnese gut abgrenzen lassen. Im Gegensatz zur **Myasthenia gravis** finden sich bei den dyskaliämischen Lähmungen keine Augenmuskelparesen.

Paramyotonia congenita (Eulenburg)

DEFINITION Der autosomal-dominant vererbten Paramyotonie (keine Myotonie!) liegt ein Natriumkanaldefekt zugrunde, der zu einer verlangsamten Inaktivierung führt.

Die Erkrankung beginnt im Säuglingsalter mit myotoner Reaktion bei Kälteexposition, die sich durch Muskelarbeit verstärkt (paradoxe Myotonie). Bei anhaltender Kälteexposition kommt es durch den starken Natriumeinstrom mit ausgeprägter Membrandepolarisation zu Paresen. Im Verlauf entwickelt sich eine generalisierte Muskelschwäche mit distalen Atrophien.

MERKE Im Vergleich zu den kongenitalen **Myotonien** wird die myotone Symptomatik der **Paramyotonie** durch Bewegen nicht besser, sondern schlimmer (kein „warm-up", **paradoxe Myotonie**).

Laborchemisch ist eine **CK-Erhöhung** nachweisbar. Im **EMG** finden sich bei Abkühlung pathologische Spontanaktivität und eine passagere Zunahme myotoner Entladungen, später elektrische Stille.

Therapie der 1. Wahl ist der Natriumkanalblocker Mexiletin, als 2. Wahl gilt Carbamazepin.

9.3.2 Stiff-person-Syndrom (SPS)

DEFINITION Syndrom mit myotoner Symptomatik, die durch Außenreize und Emotionen verstärkt wird.

Das SPS ist häufig mit Autoimmunerkrankungen (Diabetes mellitus Typ I, Thyreoiditis, Perniziosa, Vitiligo), mit Epilepsien oder mit Neoplasien (SCLC, Thymom, Lymphom, Pharynx-, Mammakarzinom) assoziiert.

Klinik: Unter Aussparung von Gesicht, Händen und Füßen kommt es zu einer **Steifigkeit der Muskulatur** durch Dauerinnervation. Schon geringe Reize (z. B. psychische Aufregung, Ärger) sowie aktive und passive Bewegungen können gesteigerte Reaktionen mit **schmerzhaften Spasmen** auslösen. Neben Skelettdeformitäten durch Subluxationen und Spontanfrakturen ist eine Gangstörung mit Verletzungsgefahr durch plötzliche Stürze auffällig. Häufig treten Angstattacken und vegetative Begleitsymptome (Tachykardie, Hyperhidrosis, Hypertonie, Tachypnoe) auf. Eine Verschlimmerung der Symptome durch L-Dopa und Clomipramin ist beschrieben.

Diagnostik: Im EMG zeigt sich eine Daueraktivität in Ruhe, die nicht unterdrückt werden kann, mit normalen Aktionspotenzialen, regelrechter Amplitude und normaler „silent period". Myotone Salven sind im Gegensatz zu den kongenitalen Myotonien nicht nachweisbar. Im Liquor finden sich oligoklonale Banden, in Serum und Liquor Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD) und/oder Amphiphysin. Histopathologisch geht das SPS mit perivaskulären Lymphozyteninfiltraten besonders im Vorderhornbereich einher.

Die GAD-Auto-Antikörper sind mit den Inselzell-Antikörpern des Diabetes mellitus Typ I strukturverwandt. Dies erklärt das überzufällig häufige gemeinsame Auftreten dieser beiden Erkrankungen.

Differenzialdiagnosen: Im Gegensatz zu den **kongenitalen Myotonien** wird die erhöhte Muskelspannung beim SPS durch Schlaf, periphere Nervenblockade, Spinalanästhesie oder Narkose unterbrochen. Bei **Tetanus** kommt es zu generalisierten Muskelspasmen unter Einschluss der Gesichtsmuskulatur und einer raschen Entwicklung über Tage. Die **Neuromyotonie** ist nicht durch externe Reize auslösbar. Vor dem Hintergrund der Angstproblematik und den inadäquaten Schreckreaktionen sollte ein **Konversionssyndrom** ausgeschlossen werden.

Therapie: Symptomatisch kommen Diazepam, Baclofen und Valproat zum Einsatz. Kausal können Immunglobuline i. v., Kortikoidhochdosistherapie und Plasmapherese versucht werden.

9.3.3 Neuromyotonie (Isaacs-Syndrom)

Es handelt sich um eine neurogene Autoimmunerkrankung mit Antikörpern gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle, die durch kontinuierliche Muskelfaseraktivität mit diffuser Daueranspannung der Muskulatur gekennzeichnet ist. Es besteht keine Perkussionsmyotonie. Im EMG sind aufsteigende Myokymien (Muskelwogen) und Daueraktivität nachweisbar. Die Neuromyotonie tritt u. a. paraneoplastisch bei Bronchialkarzinomen und Thymomen auf. Therapeutisch kommen Carbamazepin und Phenytoin zum Einsatz.

9.4 Metabolische Myopathien

DEFINITION Erkrankungen mit Störungen im Energiestoffwechsel, bei denen belastungsabhängige Paresen, Myalgien und Kontrakturen auftreten.

Therapeutisch stehen Ausdauertraining und bei Bedarf die Implantation eines Herzschrittmachers im Vordergrund.

9.4.1 Glykogenosen

Im Rahmen der **Glykogenosen** Typ II und V treten Myopathien auf. Ihnen liegt eine Störung des muskulären Glykogenabbaus zugrunde (s. Pädiatrie S. 509).

9.4.2 Mitochondriale Myopathien

DEFINITION Seltene, maternal vererbte proximale Muskelschwächen mit Belastungsintoleranz.

Pathogenese: Defekte der mitochondrialen DNA (mtDNA) führen v. a. in Organen mit hoher Stoffwechselaktivität zu Störungen der oxidativen Phosphorylierung (Skelettmuskel, Myokard, ZNS). Einen Überblick über die mitochondrialen Myopathien gibt **Tab. 9.7**.

Klinik: Leitsymptom mitochondrialer Myopathien ist die **belastungsabhängige proximale Muskelschwäche**, die sich häufig im frühen Erwachsenenalter manifestiert. Zu-

Tab. 9.7 Mitochondriale Myopathien

Typ	Beginn	Klinik
MELAS-Syndrom (Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose, stroke-like episodes)	Kindesalter	Kinder: anfangs normale Entwicklung, dann episodisches Erbrechen (bei Laktatazidose), fokale oder sekundär generalisierte Anfälle, neurologische Ausfälle, Migräne; Erwachsene: fokale Anfälle, TIA und Schlaganfälle mit neurologischen Ausfällen, Myopathien und Innenohrschwerhörigkeit, Laktatazidose
chronisch-progrediente externe Ophthalmoplegie (CPEO)	um das 20. Lebensjahr	bilaterale Ptose, externe Ophthalmoplegie, evtl. zentrale Symptome (Dystonie, Ataxie, Demenz) und proximale Myopathie
Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)	vor dem 20. Lebensjahr	CPEO, Retinitis pigmentosa und Herzrhythmusstörungen, Ataxie sowie endokrine Beschwerden, erhöhtes Liquoreiweiß (> 1 g/l)
MERRF-Syndrom (Myoklonusepilepsie mit ragged red fibres)	frühes Erwachsenenalter	Myoklonien, Ataxie, epileptische Anfälle

dem können sich verschiedene Formen mit Ptose und externer Ophthalmoplegie (CPEO und KSS), mit epileptischen Anfällen (MERRF), Demenz, Ataxie und retinaler Beteiligung manifestieren.

Diagnostik: Laborchemisch ist die Bestimmung von CK, LDH, Pyruvat und Laktat sowie Liquorlaktat wegweisend. **Belastungstests** (Fahrradergometrie, Ischämietest, Fasten) ergeben bereits nach leichter Belastung erhöhte Werte für Laktat und den Laktat/Pyruvat-Quotienten. EEG und EMG zeigen meist nur uncharakteristische Allgemeinveränderungen.

MERKE Ein normales EMG trotz signifikanter Muskelschwäche spricht für eine metabolische Myopathie.

PATHO

Die **Muskelbiopsie** weist in der Gomori-Trichrom-Färbung **ragged red fibres** auf (Ansammlung von Mitochondrien in den Muskelfasern), die charakteristisch für mitochondriale Erkrankungen sind.

Therapie und Prognose: Die Erkrankung kann durch die Therapie nicht geheilt werden. Im Vordergrund stehen symptomatische und prophylaktische Maßnahmen. Gegebenenfalls kann ein Behandlungsversuch mit Coenzym Q unternommen werden, bei MELAS-Syndrom wird hochdosiert Folsäure verabreicht.

Die Patienten sterben an Herzinsuffizienz und Reizleitungsstörungen bei Kardiomyopathien, Folgeerkrankungen der Myopathie sowie an respiratorischer Insuffizienz bei zentraler Atemstörung.

9.4.3 Lipidspeichermyopathien

DEFINITION Myopathische Syndrome, die auf verschiedenen Fettstoffwechselstörungen beruhen können und durch Belastungen, Fasten oder fettreiche Mahlzeiten ausgelöst werden.

Es kommt zu episodisch auftretenden **proximalen Paresen mit Myalgien** und zu intermittierender Rhabdomyolyse nach körperlicher Belastung, Infektionen oder Hungerperioden mit nachfolgender **Myoglobinurie**. Im Intervall findet sich ein normaler Befund. Histologisch ist eine Lipidakkumulation in den Muskelfasern nachweisbar.

Es gibt hereditäre (Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel, riboflavinresponsive Fettsäureoxidationsstörung, primärer Carnitinmangel) und erworbene Formen (endokrin, entzündlich, medikamentös bedingt).

Die Therapie besteht in einer Diät mit niedrigem Fett- und hohem Kohlenhydratanteil und dem Vermeiden von Fastenperioden. Bei Carnitinmangel kann L-Carnitin gegeben werden, bei der riboflavinresponsiven Form Riboflavin.

9.4.4 Myopathie bei Myoadenylatdeaminasemangel (MAD-Mangel)

Hierbei führt eine Störung des Purinstoffwechsels im Erwachsenenalter zu Muskelkrämpfen und Muskelschwäche, die durch Muskelarbeit verstärkt oder ausgelöst werden. Belastungsabhängige Myalgien sind oft therapierefraktär. Im Ischämietest findet sich ein fehlender Ammoniakanstieg bei erhaltenem Laktatanstieg, in der Muskelbiopsie ist ein MAD-Mangel nachweisbar.

9.5 Entzündliche Muskelerkrankungen

Synonym: Myositis

Ätiologie: Myositiden sind vorwiegend **autoimmuner Genese**, nur selten infektiös bedingt. Akute Myositiden treten v.a. als Begleiterscheinung von viralen Infektionen auf. Häufige Erreger sind Enteroviren (Coxsackie- und Echoviren) oder Influenzaviren. Zu den autoimmunen Myositiden zählen die Dermatomyositis, Polymyositis, Einschlusskörpermyositis, andere Kollagenosen (Overlap-Syndrome) oder Vaskulitiden (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A457). Ebenso zu den nichtinfektiösen Myositiden zählen u.a. die Sarkoidose, Polymyalgia rheumatica, Riesenzellmyositis oder eosinophile Polymyositis.

Coxsackie-B-Viren können eine akute Myositis v.a. der Interkostal- und oberflächlichen Bauchmuskulatur auslösen und zu einer aseptischen Pleuritis oder Peritonitis führen. Dieses Krankheitsbild wird als Morbus Bornholm oder Myalgia epidemica bezeichnet.

Klinik: Im Vordergrund stehen Muskelschwäche bis -lähmung, Myalgien und ein allgemeines Krankheitsgefühl. Einen Überblick über die wichtigsten Myositiden gibt **Tab. 9.8.**

Tumorassoziation: Bis zu 30% der immunogenen Myositiden sind mit malignen Neoplasien (Mamma-, Magen-, Ovarial-, Bronchialkarzinom) vergesellschaftet. Die Muskelsymptomatik äußert sich häufig vor der Tumormanifestation. Ein Malignom ist wahrscheinlich, wenn

- der Patient bei Symptombeginn über 50 Jahre alt ist
- es sich klinisch um eine Dermatomyositis handelt
- die Therapie nicht gut anspricht
- keine myositisspezifischen Antikörper nachweisbar sind.

9.6 Sekundäre Myopathien

9.6.1 Toxische Myopathien

In der Regel äußern sich toxische Effekte in **Paresen** und **Myalgien**, selten in Myotonien. Diagnostisch wegweisend ist die **Muskelbiopsie** mit Muskelfasernekrosen, makrophagozytärer Reaktion und regenerierenden Fasern. Die **Therapie** besteht für alle Formen im Absetzen des auslösenden Agens (s. auch **Tab. 9.9**).

Tab. 9.8 Übersicht und Vergleich der Myositiden

	Polymyositis	Dermatomyositis	Einschlusskörpermyositis	Polymyalgia rheumatica
tumorassoziiert	15 %	32 %	selten	selten
Beginn	jedes Alter, v. a. 40–60	40–60	meist > 50	> 60
Verlauf	chronisch-progredient über Monate	chronisch-progredient über Monate	schleichend über mehr als 6 Monate	akut innerhalb von Tagen
Paresen	proximal betont und symmetrisch, Schluckstörungen		proximal und distal, oft asymmetrisch	nur schmerzbedingt (Einschränkung aktiver Bewegungen)
Myalgien	Druckdolenz bei 50 % der Patienten	häufiger als bei Polymyositis	keine	v. a. nachts, Schulter- und Beckengürtel, Druckdolenz
Reflexe	erhalten	erhalten	Reflexverlust (PSR)	erhalten
sonstiges	Arthralgien, Fieber, Allgemeinsymptome, keine Sensibilitätsstörungen	Allgemeinsymptome, Hautbeteiligung, Myokarditis, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, pulmonale Symptome	kardiovaskuläre Symptome, Muskelatrophie	Arteriitis temporalis, Morgensteifigkeit, Allgemeinsymptome, Fieber
Labor	BSG ↑, CK ↑, Myoglobin ↑		CK ↑ < 12-fach	BSG ↑, CRP ↑, CK (↑), Anämie
EMG	myopathische und akut-neurogene Zeichen (pathologische Spontanaktivität: positive scharfe Wellen, Fibrillationen)			unauffällig
Muskelbiopsie	entzündliches Infiltrat (CD_8-positive T-Zellen, Makrophagen, Plasmazellen), Muskelfaserdegeneration, Bindegewebsvermehrung	entzündliches Infiltrat (CD_4-positive T-Zellen, Makrophagen, B-Zellen), Muskelfaseratrophie	„rimmed vacuoles“ mit eosinophilen Einschlüssen, intrazelluläre Amyloidablagerungen, entzündliches Infiltrat, keine Nekrosen	unauffällig
Therapie	Steroide, Immunssuppressiva (Azathioprin, MTX)		Immunglobuline i. v. (off-label)	Steroide (promptes Ansprechen!)

Tab. 9.9 Toxische Myopathien (Übersicht)

Ursache	Ätiologie	Klinik
maligne Hyperthermie (s. Anästhesie S. 59)	seltene Narkosekomplikation	hypermetabolische Krise: • lebensbedrohliche Muskelhypertonie • Temperaturanstieg • metabolische Azidose • Therapie: Dantrolengabe
malignes neuroleptisches Syndrom (s. Psychiatrie S. 1004)	gefährliche unerwünschte Wirkung einer Neuroleptikatherapie	akuter Rigor, Hyperthermie, Tachykardie, Hyperhidrosis, Hypersalivation und Koma
Rhabdomyolyse	unterschiedlich (z. B. Trauma, Drogenkonsum, Elektrolytstörungen)	akute ausgedehnte Nekrose des Muskelgewebes mit Gefahr des akuten Nierenversagens
Alkoholmyopathie	Myopathie durch toxischen Effekt des Ethanols und Malnutrition im Rahmen eines chronischen Alkoholabusus	chronische Myopathie und Kardiomyopathie, nach Alkoholexzessen werden auch akute nekrotisierende Verläufe (Rhabdomyolyse) beobachtet Besserung durch Abstinenz
medikamenteninduzierte Myopathien	Steroidmyopathie: Steroidlangzeittherapie (20 %), Cushing-Syndrom (> 50 %)	plötzlich einsetzende proximale Paresen und Atrophien; Remission nach Absetzten/Dosisreduktion
	statininduzierte Myopathie: Einnahme von Statinen, v. a. bei eingeschränkter Nierenfunktion	Paresen und Myalgien, Gefahr der Rhabdomyolyse und Myoglobinurie mit Übergang in ein akutes Nierenversagen, ggf. monatelange Persistenz nach Absetzen
Tetanus (s. Infektionserkrankungen S. A517)	Infektion mit Clostridium tetani	Muskelkrämpfe: Trismus, Opisthotonus
Botulismus (s. Verdauungssystem S. A237)	Infektion mit Clostridium botulinum	im Verlauf: allgemeine Muskelschwäche, periphere Nervenlähmungen, die typischerweise an den Hirnnerven beginnen (Doppelbilder, Ophthalmoplegia interna et externa, Akkomodationsschwäche, Ptosis, Dysphagie, Xerostomie, Dysarthrie) typisch ist das Fehlen von Sensibilitätsstörungen und Fieber

9.6.2 Endokrine Myopathien

Bei hormonellen Störungen kann es zu meist symmetrischen Muskelerkrankungen mit Myalgien durch Fasernekrosen kommen.

- **Hyperthyreose:** Hypermetabolismus → Abbau von Muskelproteinen → proximal betonte **generalisierte Muskelschwäche** bei mehr als 50% der Patienten. Zudem **Atrophie**, Krampi, spontane Myalgien und Faszikulationen. EMG-Veränderungen, Serum-CK jedoch normal. Unter endokrinologischer Therapie ist die muskuläre Symptomatik voll reversibel, symptomatische Therapie mit β-Blockern.
- **Hypothyreose:** verminderter Proteinmetabolismus → reduzierte Kontraktionsfähigkeit mit verzögerter Relaxation → Muskelschwäche **ohne Atrophie** bei ca. 30% der Patienten. Leichte proximale Paresen, erloschene Reflexe, **Pseudomyotonie**, Hypertrophie. CK erhöht. Besserung unter endokrinologischer Therapie.
- **Hyperparathyreoidismus:** proximale Paresen v.a. des Beckengürtels. Therapie chirurgisch, bei sekundärer Form Substitution von Vitamin D und Kalzium.
- **Hypoparathyreoidismus:** Kalziummangel → Tetanie (selten!). Therapie: Substitution von Vitamin D und Kalzium.
- **Conn-Syndrom:** Kaliumstörung → langsam progrediente proximale Myopathie bis hin zur Gehunfähigkeit.

9.6.3 Paraneoplastische Myopathien

- Stiff-person-Syndrom (S. 967)
- Lambert-Eaton-Syndrom (S. 973)
- Dermatomyositis (S. 969 und s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A464)

9.7 Myasthenien

DEFINITION Myasthenien basieren auf einer gestörten Reizübertragung an der neuromuskulären Endplatte und gehen mit einer abnormen, belastungsabhängigen Muskelschwäche einher.

Ätiopathogenese: Myasthenien können autoimmunologischer, paraneoplastischer oder toxischer Genese sein. Die neuromuskuläre Übertragung kann auf verschiedenen Ebenen gestört werden:

- präsynaptisch → unzureichende Acetylcholinsynthese, -speicherung oder -freisetzung (z. B. Lambert-Eaton-Syndrom)
- synaptischer Spalt → Störung der Acetylcholindiffusion
- postsynaptisch → Störung der Acetylcholinbindung an den Rezeptor (z. B. Myasthenia gravis).

9.7.1 Myasthenia gravis

DEFINITION Autoimmunerkrankung mit belastungsabhängiger Skelettmuskelschwäche durch eine auto-antikörperbedingte Blockierung und Zerstörung postsynaptischer Acetylcholinrezeptoren der neuromuskulären Endplatte.

Tab. 9.10 Einteilung der klinischen Verlaufsformen der Myasthenia gravis nach Ossermann

Stadium	Form	Klinik
I	okuläre Form	Ptose, Augenmuskelparesen, Doppelbilder
II a + b	leichte generalisierte Form	leichte generalisierte Paresen
II b	faziopharyngeale Form	II a und bulbäre Paresen (Schluckstörungen, Dysarthrie, näselnde Sprache)
III	schwere akute generalisierte Form	akute schwere generalisierte Paresen, bulbäre Symptome, respiratorische Insuffizienz
IV	schwere chronische generalisierte Form	schwere, häufig progrediente generalisierte Paresen
V	Defektmyasthenie	schwere chronische Form mit Muskelatrophien

Je höher das Stadium, desto schlechter ist die Prognose.

Epidemiologie: Frauen sind etwas häufiger betroffen (3:2).

Ätiopathogenese: Immunpathogenetisch kommt dem **Thymus** eine hohe Bedeutung zu; bei über 70% der Patienten ist eine lymphofollikuläre Thymushyperplasie oder ein Thymom nachweisbar. In 10% wird von einem vorausgegangenen Virusinfekt berichtet. Die polyklonalen Antikörper werden von den B-Lymphozyten des Thymus gebildet. Sie binden an die postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren, blockieren die Bindungsstelle am Rezeptor bzw. verursachen dessen Abbau und aktivieren das Komplementsystem (→ Schädigung der postsynaptischen Membran). Hierdurch kommt es zu einer Verminderung der verfügbaren Rezeptoren.

Klinik: Die klinische Symptomatik besteht aus (**Tab. 9.10**):

- Doppelbildern und Ptosis
- Schluckstörungen
- Dysarthrie
- belastungsabhängiger, proximal betonter Schwäche der Extremitätenmuskulatur.

Charakteristisch ist die Zunahme der Symptome im Tagesverlauf und nach Belastung (→ Simpson-Test s. u.) sowie die Besserung nach Ruhepausen. Meist ist der Verlauf langsam progredient über Monate oder Jahre. Nach langem Krankheitsverlauf können die Muskeln atrophisch werden; Reflexe sowie Sensibilität bleiben erhalten. Insbesondere im Zusammenhang mit Allgemeininfektionen besteht die Gefahr einer Exazerbation in Form einer myasthenen Krise mit akuter Ateminsuffizienz. Eine rein okuläre Form kommt als Sonderform in 15–20% d.F. vor.

Diagnostik:

- **Simpson-Test:** Zunahme der Ptose bei längerem Blick nach oben (**Abb. 9.3**)
- **Eisbeutel-Test:** deutliche Besserung der Ptose nach lokaler Kühlung mithilfe eines Eisbeutels für mehrere Minuten (gute Sensitivität, hohe Spezifität!)

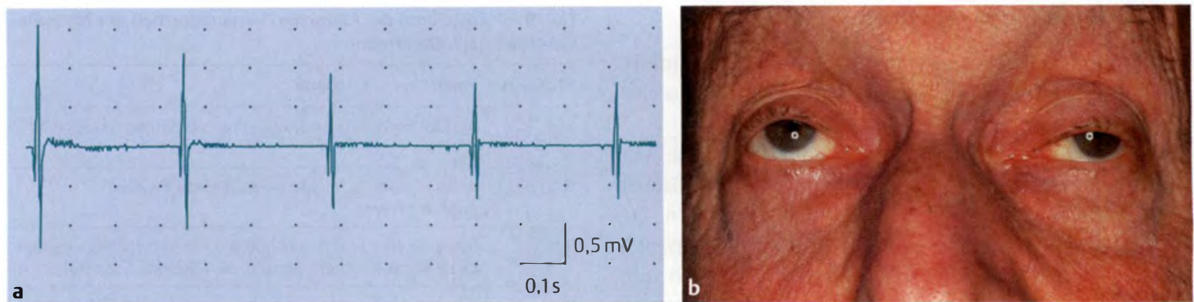


Abb. 9.3 **Diagnostik bei Myasthenia gravis. a** Simpson-Test. Bei längerem Blick nach oben kommt es am linken Auge zur Ptosis mit divergenter Augenstellung. **b** EMG mit kontinuierlicher Amplitudenabnahme nach wiederholter Stimulation des N. facialis in der Fossa stylomastoidea. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

- **Tensilon-Test** (= Edrophoniumchloridtest): Besserung der Symptomatik nach intravenöser Gabe eines Cholinesterasehemmers. Cave: Für den Fall kardialer Nebenwirkungen muss hierbei immer Atropin griffbereit sein!
- Im **EMG** zeigt sich nach wiederholter elektrischer Stimulation eines peripheren Nervs eine kontinuierliche Abnahme der Amplituden (**Dekrement**) der am Effektormuskel abgeleiteten Muskelsummenaktionspotenziale. Im **Labor** sind in 80 % **Antikörper** gegen **Acetylcholinrezeptoren**, selten muskelspezifische Tyrosinkinase-Antikörper nachweisbar.

MERKE Bei gesicherter Myasthenia gravis ist eine bildgebende Diagnostik des Thymus obligat.

Differenzialdiagnosen:
- Das **Lambert-Eaton-Syndrom** zeigt im EMG ansteigende Amplituden (Inkrement) bei höherfrequenter Reizung (s. u.).
- Andere **myopathische Erkrankungen mit Augenmuskelparesen** (CPEO, Kearns-Sayre-Syndrom, okulopharyngeale Muskeldystrophie) sind nicht belastungsabhängig.
- **Endokrinologische** Störungen und **Elektrolytverschiebungen** können durch die Labordiagnostik abgegrenzt werden.

Therapie:

PHARMA

Pharmakotherapie: Die Therapie mit **Cholinesterasehemmern** (z. B. Pyridostigmin) und Immunsuppressiva ermöglicht den meisten Patienten ein weitgehend normales Leben. Das Prinzip der Therapie besteht in einer Erhöhung der Acetylcholinkonzentration im synaptischen Spalt. Bei körperlicher Belastung ist eine individuelle Dosisanpassung durch verkürzte Einnahmeintervalle oder Einnahme einer höheren Dosis vor der körperlichen Anstrengung notwendig. Bei überdurchschnittlichen Belastungssituationen, infektassoziierter Verschlechterung sowie in der Initialphase einer Steroidtherapie muss die Dosis oft gesteigert werden.

Cholinerge Symptome (Übelkeit, gastrointestinale Spasmen, Diarrhö, Bradykardie, Hypotonie etc.) sind häufige Nebenwirkungen; bei Überdosierung kann es sogar zur cholinergen Krise kommen (s. u.).

Eine Dauertherapie mit **Immunsuppressiva** bei Progredienz der Erkrankung oder Wirkungsverlust der Cholinesterasehemmer erfolgt i. d. R. mit Kortikoiden (Methylprednisolon). Nach Erreichen der Remission oder Stabilisierung ist eine stufenweise Reduktion anzustreben. Daneben stehen Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat und Cyclophosphamid zur Verfügung.

MERKE Kortikoide einschleichen, sonst verschlimmern sich die Paresen! Nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie besteht ein hohes Rezidivrisiko, deshalb dürfen die Medikamente nach mehr als 2 Jahren klinischer Stabilität nur langsam ausgeschlichen werden.

MERKE Muskelrelaxanzien (auch Benzodiazepine) sind bei Myasthenien kontraindiziert.

Thymektomie: Sie ist indiziert bei generalisierter Myasthenie im Alter zwischen 10 und 65 Jahren und Thymom bzw. Thymomverdacht. Trotz guter Ergebnisse wird die Indikation bei isolierter okulärer Form zurückhaltend gestellt.

Prognose: Als ungünstig gelten hohes Lebensalter, neoplastische Thymusveränderungen sowie schwere generalisierte Formen.

9.7.2 Myasthene und cholinerge Krise

Klinik: Gemeinsames Leitsymptom ist eine rasch zunehmende Muskelschwäche mit Atemnot, dazu kommen Hyperhidrose, Harn- und Stuhldrang, ängstliche Unruhe, Verwirrtheit sowie Benommenheit (**Tab. 9.11**).

MERKE Der Tensilontest ist positiv bei myasthener, negativ bei cholinerger Krise.

Tab. 9.11 Differenzialdiagnose myasthene/cholinerge Krise

	myasthene Krise	cholinerge Krise
Auge	Mydriasis	Miosis
Atmung	Atemstörung durch Muskelschwäche	Atemstörung durch Muskelschwäche, Bronchokonstriktion und Bronchialsekretion ↑
Herz	Tachykardie	Bradykardie
Muskel	schlaffe Lähmungen	schlaffe Lähmungen mit Faszikulationen, Krampi
Haut	blass, kalt	gerötet, warm
Ursache	grippale Infekte, Operationen, Entbindung, Pharmaka (s. o.)	Überdosierung von Cholinesterasehemmern

Bei der cholinergen Krise handelt es sich um einen Depolarisationsblock.

Therapie:
- **myasthene Krise:**
  - Acetylcholinesterasehemmer
  - Kortikoide
  - Immunglobuline i. v. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen
  - Plasmaseparationsverfahren (Plasmapherese oder Immunadsorption)
  - ggf. Infektbehandlung
  - bei Ateminsuffizienz Absaugen, Beatmung
- **cholinerge Krise:** Atropin.

9.7.3 Sonstige myasthene Syndrome

Zur kongenitalen und Neugeborenenmyasthenie s. Pädiatrie S. 577. Das Slow-channel-Syndrom basiert auf einem hereditären Kationenkanalöffnungsdefekt an Acetylcholinrezeptoren und geht mit einer belastungsabhängigen Muskelschwäche und -atrophie einher. Kein Ansprechen auf eine Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern oder Immunsuppressiva. Durch Substanzen wie D-Penicillamin oder Chloroquin kann eine toxische Myasthenie ausgelöst werden.

Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)

Synonym: Pseudomyasthenie

DEFINITION Durch Antikörper verursachte Erkrankung mit myasthenieartiger Muskelschwäche, häufig als paraneoplastisches Syndrom.

Epidemiologie und Ätiologie: In 60% ist das LEMS mit malignen Tumoren assoziiert (>50% SCLC), in 40% mit anderen Autoimmunkrankheiten (perniziöse Anämie, Hypo- und Hyperthyreose, Sjögren-Syndrom, Vitiligo). Es sind mehr Männer als Frauen betroffen. Die Antikörper sind gegen Kalziumkanäle an der präsynaptischen Membran gerichtet und führen zu einer gestörten Acetylcholinfreisetzung.

Klinik: Das LEMS präsentiert sich klinisch ähnlich wie die Myasthenia gravis mit unter Belastung zunehmenden Muskelparesen, insbesondere der Beckengürtelmuskulatur. Initial kommt es jedoch zu einer Kraftzunahme unter Belastung, einer Abschwächung der Reflexe und vegetativen Symptomen (Blasenstörungen, Impotenz, Mundtrockenheit, orthostatische Hypotonie). Eine okuläre Symptomatik zu Beginn der Erkrankung spricht gegen ein LEMS.

Diagnostik: In der Untersuchung sind die Reflexe in Ruhe deutlich abgeschwächt, nach maximaler Willkürinnervation gesteigert (Reflexbahnung). Antikörper gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle können nachgewiesen werden. Wegweisend sind der EMG-Befund sowie ein negativer Tensilontest. Im EMG zeigt sich eine hochgradige Amplitudenminderung bei motorischer Einzelreizung und eine Amplitudenzunahme um mehr als 100% (Inkrement) bei tonischer Willkürkontraktion bzw. hochfrequenter repetitiver Reizung.

Therapie und Prognose: Wenn der Thymus entfernt wird, bilden sich die Symptome häufig zurück. Symptomatisch kommt Diaminopyridin zum Einsatz (Erhöhung der Transmitterfreisetzung). Ferner werden Immunsuppressiva eingesetzt (Immunglobuline i. v., Prednisolon, Azathioprin; Plasmapherese).

Die Prognose ist in Abhängigkeit von der Primärerkrankung meist ungünstig.

10 Schmerzerkrankungen

10.1 Kopfschmerzerkrankungen

Für Grundlagen, Diagnostik und Therapie von Schmerzerkrankungen im Allgemeinen s. Anästhesie S. 71

10.1.1 Primäre Kopfschmerzen

Etwa 70 % der Bevölkerung leiden im Laufe des Lebens mindestens einmal an Kopfschmerzen. **Tab. 10.1** zeigt eine Übersicht über die 3 häufigsten primären Kopfschmerzformen: **Spannungskopfschmerz** (Prävalenz bis 80 % in Europa), **Migräne** (Prävalenz bis 30 % bei Frauen) und **Clusterkopfschmerz** (Prävalenz etwa 1 %).

Spannungskopfschmerz

DEFINITION Episodisch oder chronisch auftretende dumpfe Kopfschmerzen, die typischerweise den gesamten Kopf betreffen.

Epidemiologie und Ätiologie: Der Spannungskopfschmerz ist die häufigste Kopfschmerz-Form. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (3:2). Körperlicher und psychischer Stress sowie emotionale Faktoren spielen eine wichtige Rolle für seine Entstehung.

Klinik: Man unterscheidet den chronischen (≥ 15 Episoden/Monat oder dauerhaft) vom episodischen Spannungskopfschmerz (≤ 15 Episoden/Monat von 30 min bis 1 Woche Dauer). **Tab. 10.1** zeigt die charakteristischen Symptome.

Differenzialdiagnosen: Die wichtigste Differenzialdiagnose des Spannungskopfschmerzes sind **symptomatische Kopfschmerzen**, die insbesondere bei einer Änderung der bisherigen Symptomatik, dem Auftreten fokalneurologischer Defizite und bei Nackendehnungszeichen wahrscheinlich sind. Die Abgrenzung gegenüber der **Migräne** ist teilweise schwierig. Kombinationen mit Migräne oder medikamenteninduziertem Kopfschmerz sind häufig.

Therapie: Stress hat sowohl beim akuten als auch beim chronischen Spannungskopfschmerz ätiologisch eine hohe Bedeutung. Dieser Sachverhalt erklärt die gute Wirksamkeit nichtmedikamentöser Behandlungen, die besonders bei der chronischen Form in bis zu 40 % Abhilfe schaffen. Vor einer medikamentösen Therapie sollte daher primär eine konservative Behandlung versucht werden (Stressreduktion, Ausdauertraining, Verhaltenstherapie mit Muskelentspannung, Physiotherapie etc.).

Abhängig vom Kopfschmerztyp kommen Analgetika wie ASS, Paracetamol oder Ibuprofen (episodischer Spannungskopfschmerz) bzw. Antidepressiva wie Amitriptylin (chronischer Spannungskopfschmerz) zum Einsatz. Triptane sind unwirksam.

PHARMA

MERKE Keine regelmäßige Analgetikaeinnahme! Gefahr des medikamenteninduzierten Kopfschmerzes!

Tab. 10.1 Primäre Kopfschmerzformen im Vergleich

Kriterium	Migräne	Clusterkopfschmerz	Spannungskopfschmerz
Dauer (unbehandelt)	4–72 h	15–180 min	30 min bis 7 d/permanent
Häufigkeit	variabel	alle 2–8 Tage, teilweise mehrmals täglich	variabel
Leitsymptome	mind. 2 von:	mind. 5 Attacken:	mind. 2 von:
Lokalisation	unilateral („Hemikranie")	unilateral orbital, supraorbital, temporal, frontal	bilateral, holozephal
Schmerzintensität	mittel bis stark	stark bis sehr stark	leicht bis mittel
Schmerzqualität	pulsierend	bohrend, stechend	dumpf-drückend, nichtpulsierend
körperliche Aktivität	Verstärkung schon durch geringe Aktivität	Bewegungsdrang, kein Rückzugsverhalten	keine Verstärkung
Begleitsymptome	mind. 1 von: Übelkeit und/oder Erbrechen, Lärm- und Lichtempfindlichkeit	ipsilateral mind. 1 von: konjunktivale Injektion/ Lakrimation, Lidödem, Miosis/Ptosis (Horner-Syndrom), nasale Kongestion, Rhinorrhö, Schwitzen, Agitiertheit	max. 1 von: Licht- *oder* Lärmempfindlichkeit, *keine* Übelkeit/Erbrechen (bei chronischer Form milder, ggf. Übelkeit)
Sonstiges	die Seite kann wechseln, Aura möglich (z. B. Flimmerskotom)	seitenkonstant, in 10 % visuelle Aura	perikranielle Muskulatur: Tonus und Schmerzempfindlichkeit erhöht

Migräne

DEFINITION In variabler Frequenz auftretende, starke und typischerweise einseitige Kopfschmerzen mit oder ohne Aura, die sich bei körperlicher Aktivität weiter verstärken. Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- bzw. Geräuschempfindlichkeit sind typisch.

Epidemiologie: Migräne gehört mit einer Prävalenz von bis zu 30 % bei Frauen, bis zu 8 % bei Männern und etwa 5 % bei Kindern zu den häufigsten Kopfschmerzformen. Sie manifestiert sich zumeist zwischen dem 15. und 25., selten nach dem 40. Lebensjahr. Pathogenetisch steht eine multifaktorielle Genese im Vordergrund. Zu den auslösenden Faktoren zählen psychischer Stress, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, längere Bettruhe und Entspannung (⇢ „Sonntagsmigräne"), Lichtreize, hormonelle Einflüsse (Abhängigkeit von Menstruationszyklus, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Verstärkung durch orale Kontrazeptiva) sowie der Genuss von Alkohol, Nikotin, Schokolade und Käse.

Klinik: Siehe auch **Tab. 10.1**.

- **Prodromi**: 1–2 Tage vor einer Attacke Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Heißhunger, Sprachstörungen
- Migräne ohne Aura (85–90 %)
- Migräne mit Aura (10–15 %): Beginn der Kopfschmerzen während oder innerhalb 1 h nach der Aura.

Die typische Migräne**aura** ist durch verschiedene fokalneurologische Symptome gekennzeichnet, die sich über Minuten entwickeln, bis zu 1 h anhalten können und sich danach vollständig zurückbilden:

- visuelle Phänomene (z. B. Flimmerskotom, Schleiersehen, Lichtblitze, Visusminderung)
- sensible Phänomene (Parästhesien, Taubheitsgefühl)
- Lähmungen (faziale Parese, Hemiparese)
- Dysphasie.

Selten tritt eine Aura auch ohne Kopfschmerzen auf.

Sonderform Basilarismigräne: Der Kopfschmerz ist okzipital betont. Es tritt eine Aura mit Ausfällen im Basilarisstromgebiet auf (Parästhesien, Schwindel, zerebelläre Funktionsstörungen).

Sonderform hemiplegische Migräne: Bei der hemiplegischen Parese kommt es im Rahmen der Aura zu einer vollständig reversiblen Hemiparese. Es sind familiäre sowie sporadische Formen bekannt.

Differenzialdiagnosen: Beim **Spannungskopfschmerz** sind die Patienten weniger beeinträchtigt und die Beschwerden verschlimmern sich nicht bei körperlicher Aktivität. Der **Clusterkopfschmerz** hält bei stärkerer Schmerzintensität kürzer an als der Migräneschmerz, tritt in kürzeren Abständen auf und ist im Gegensatz zur Migräne seitenkonstant. Bei einer **Subarachnoidalblutung** kommt es zu akut einsetzenden sehr starken Kopfschmerzen und häufig zu Nackendehnungszeichen und Bewusstseinseintrübung. **Zerebrale Blutungen** präsentieren sich mit diffusen Kopfschmerzen und ggf. fokalen Funktionsausfällen. Die Symptomatik einer **Sinusthrombose** entwickelt sich i. d. R. langsam. Zu den Schmerzen treten neurologische Defizite sowie Bewusstseinstrübungen hinzu. Bei einer **TIA** bzw. einem **ischämischen Insult** kommt es zu akuten fokalneurologischen Ausfällen. Licht- und Lärmempfindlichkeit finden sich i. d. R. nicht. Anamnestisch bestehen oftmals kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Therapie: Die Therapie ist abhängig von Schwere und Häufigkeit der Migräneattacken. Man unterscheidet eine reine Anfallsbehandlung von einer prophylaktischen Intervalltherapie.

PHARMA

- **Prophylaxe** (Intervalltherapie und somit keine Akutbehandlung!):
  - β-Blocker (Metoprolol, Propanolol)
  - Kalziumantagonisten (Flunarizin)
  - Antikonvulsiva (Topiramat, Valproinsäure)
  - 2. Wahl: Naproxen, ASS, Magnesium, Amitriptylin, Pestwurz, Mutterkraut
- **prophylaktisch bei Auftreten von Prodromi**:
  - Domperidon und/oder ASS p. o.
- **leichte bis mittelschwere Attacke:**
  - Metoclopramid p. o./rektal
  - Domperidon p. o. (→ Resorption ↑ und Wirkung ↑ des Analgetikums)
  - Analgetikum (ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Paracetamol, Metamizol)
- **mittelschwere bis schwere Attacke:**
  - $5\text{-}HT_{1B/1D}$-Agonisten (Triptane)
  - Ergotamine.

Triptane sind Serotoninagonisten, die durch Stimulation von $5\text{-}HT_{1B/1D}$-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion führen. Nebenwirkungen sind dumpf drückende Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Flush. Triptane sind kontraindiziert bei Durchblutungsstörungen (z. B. Morbus Raynaud) und Gefäßerkrankungen (z. B. KHK). Sie sind muttermilchgängig. Je früher die Einnahme erfolgt, desto besser ist die Wirkung. Wenn die erste Gabe keine Wirkung zeigt, ist innerhalb derselben Attacke kein Ansprechen auf weitere Gaben des selben Medikaments zu erwarten; ein anderes Triptan kann jedoch wirksam sein. Triptane haben zusätzlich einen positiven Effekt auf Übelkeit und Erbrechen.

Ergotamine (Mutterkornalkaloide): Zur Behandlung schwerer therapieresistenter Migräneattacken kommt **Ergotamin** zum Einsatz, welches über Stimulation α-adrenerger Rezeptoren zur Vasokonstriktion führt. **Dihydroergotamin** führt durch Stimulation serotonerger Rezeptoren zur Konstriktion venöser Kapazitätsgefäße. Seine Wirkung ist mittlerweile umstritten. Nebenwirkungen der Ergotamine sind Übelkeit, Erbrechen und Durchblutungsstörungen. Kontraindikationen sind schwere Leberfunktionsstörungen sowie Gefäßerkrankungen (z. B. KHK).

MERKE Da es zu erheblichen Durchblutungsstörungen kommen kann, dürfen Triptane nie mit Ergotaminen kombiniert werden!

Nichtmedikamentöse Intervalltherapie: Ausdauersport, progressive Muskelrelaxation, Biofeedbackmethoden und Akupunktur haben teilweise einen ähnlich positiven Effekt auf die Beschwerden wie die medikamentösen Möglichkeiten.

Migräne und Schwangerschaft: In der Schwangerschaft sind fast alle o. g. Präparate kontraindiziert. Schwangere Patientinnen mit Migräneattacken können mit Paracetamol behandelt werden.

Cluster-Kopfschmerz

Synonym: Bing-Horton-Syndrom

DEFINITION Äußerst intensiver Kopfschmerz mit vegetativer Begleitsymptomatik, der gehäuft (in „Clustern") über mehrere Wochen oder Monate meist zur selben Tageszeit, v. a. nachts, auftritt. Er gehört zur Gruppe der trigeminalen Kopfschmerzen.

Epidemiologie und Ätiologie: Mit einer Prävalenz von 1 % ist der Clusterkopfschmerz unter den primären Kopfschmerzen selten. Männer sind mit einem Verhältnis von 3–4:1 häufiger betroffen als Frauen. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 20 und 30 Jahren.

Es konnten verschiedene Auslöser identifiziert werden, die jedoch nur während der Clusterphasen eine Attacke auslösen und in den Remissionsphasen ohne Konsequenz bleiben. Zu diesen **Triggerfaktoren** zählen Alkohol, Histamin, Nitroglyzerin, körperliche Anstrengung oder Entspannung, Höhenaufenthalte, Flimmerlicht sowie organische Lösungsmittel.

Klinik: Der Clusterkopfschmerz tritt meist akut ohne Vorboten auf, typischerweise aus dem Schlaf heraus in den frühen Morgenstunden. Es kommt zu einer zirkadianen Rhythmik und jahreszeitlichen Attackenhäufung im Frühjahr und Herbst, die durch eine zentrale Dysregulation im Hypothalamus erklärt wird.

Unterschieden werden der **episodische Clusterkopfschmerz**, dessen Cluster maximal 12 Monate andauern und Remissionsphasen von mindestens einem Monat aufweisen, und der **chronische Clusterkopfschmerz**, der über ein Jahr lang regelmäßig auftritt und keine oder nur kurze Unterbrechungen zeigt. Die Schmerzen werden von vegetativen Symptomen begleitet: gerötetes Auge bzw. Gesicht (**Abb. 10.1**), Miosis, Ptosis, Tränenfluss, gesteigerte Nasensekretion, Schwitzen, Agitiertheit etc. Siehe auch **Tab. 10.1**.

Diagnostik: Eine gründliche Anamnese und neurologische Untersuchung insbesondere des Trigeminusgebiets sind wegweisend. Bei Erstmanifestation ist eine kraniale Bildgebung (CT, MRT) zum Ausschluss raumfordernder Prozesse indiziert.



Abb. 10.1 **Clusterkopfschmerz.** Konjunktivale Injektion rechts mit verschmälterter Lidspalte. [aus Mattle, Mumenthaler, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2011]

Differenzialdiagnosen: Das **Raeder-Syndrom** präsentiert sich klinisch wie der Clusterkopfschmerz, hat jedoch eine symptomatische Ursache (z. B. Raumforderung der Schädelbasis, Entzündung im Bereich der A. carotis interna).

Wichtig ist der Ausschluss eines **Glaukomanfalls**, der sich auch mit starken Schmerzen in der Orbitaregion und konjunktivaler Injektion präsentiert. In der Regel findet sich hierbei jedoch eine Pupillenstarre und keine Ptosis.

Die **Migräne** zeigt seltenere, längere und in der Schmerzintensität geringere Attacken. Migränepatienten ziehen sich in der Attacke zurück im Gegensatz zu Clusterpatienten, die einen ausgeprägten Bewegungsdrang haben.

Eine **Trigeminusneuralgie** dauert nur Sekunden, ist mechanisch auslösbar und ist nicht von vegetativen Symptomen begleitet.

Herpes zoster und die **postherpetische Neuralgie** manifestieren sich mit einem kontinuierlichen Brennen und sind mit Berührungsempfindlichkeit im betroffenen Gebiet verbunden.

Das **Tolosa-Hunt-Syndrom** (S. 978) ist durch Dauerkopfschmerz und Augenmuskelparesen gekennzeichnet.

Patienten mit **Arteriitis temporalis** (s. u.) sind in der Regel deutlich älter, leiden neben dumpfen Kopfschmerzen unter allgemeinem Krankheitsgefühl und haben eine erhöhte BSG.

Therapie:

- Meidung der Triggersubstanzen (s. o.).
- **im Anfall**
  1. Sauerstoffinhalation
  2. Triptane nasal, sublingual oder s. c.
  3. Lidocainlösung nasal
- **Prophylaxe**
  - **1. Wahl:**
    - Verapamil → einschleichend dosieren unter regelmäßigen EKG- und RR-Kontrollen, Wirklatenz von 2–3 Wochen (nicht geeignet für Episoden < 2 Monate), reversible Toleranzentwicklung
    - Kortikoidstoßtherapie über 2–5 Tage, danach auf Erhaltungsdosis reduzieren → zur Überbrückung bis zur Verapamilwirkung oder für kurze Episoden
  - 2. Wahl:
    - Lithium retard unter wöchentlichen Spiegelkontrollen
    - Methysergid (einschleichend).

PHARMA

Tab. 10.2 Übersicht wichtiger symptomatischer Kopfschmerzen

Ätiologie	Pathogenese	Klinik	Therapie
intrakranielle Blutungen und Entzündungen	Reizung der Meningen	holozephaler dumpf drückender Kopfschmerz, weitere Symptome je nach Ätiologie (Meningismus, fokale Ausfälle)	abhängig von der Grunderkrankung
Affektionen im HNO-, Augen-, Zahn- und Kieferbereich	lokale Nervenreizung durch entzündliche oder neoplastische Raumforderungen	meist lokalisierter, im Verlauf holozephaler Kopfschmerz variabler Qualität (stechend, brennend, drückend)	abhängig von der Grunderkrankung
spondylogen/zervikogen	Auslösung oder Verstärkung durch bestimmte Bewegungen	vom Nacken ausstrahlender dumpfer Schmerz orbital, temporal oder frontal, klinische oder radiologische Veränderungen des HWS-Bereichs	Analgetika, ggf. Nervenblockade durch Lokalanästhesie

MERKE Analgetika sind bei Clusterkopfschmerz nicht wirksam! Auch Neuroleptika, β-Blocker, Verhaltens- und Psychotherapie bleiben ohne Erfolg.

Paroxysmale Hemikranie

Es handelt sich um eine sehr seltene Kopfschmerzform (weltweit < 200 Fälle), die zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr beginnt und Frauen häufiger betrifft als Männer (3:1).

Zur Diagnosestellung müssen mindestens 20 Attacken aufgetreten sein, die folgende Kriterien aufweisen:

- streng unilaterale, seitenkonstante Schmerzen hoher Intensität von 2–30 min Dauer, orbital oder temporal lokalisiert
- Begleitsymptomatik (ipsilaterale Lakrimation, konjunktivale Injektion, nasale Kongestion, Rhinorrhö, Lidödem, Hyperhidrosis im Stirnbereich, Miosis und/oder Ptosis)
- überwiegend Attackenfrequenz von mehr als 5 pro Tag
- Attacken können durch Einnahme von **Indometacin** vermieden werden.

Es findet sich häufig eine dem Clusterkopfschmerz ähnliche Periodizität und Begleitsymptomatik (wichtigste DD). In einigen Fällen sind Attacken durch Kopfbewegungen oder Alkohol auslösbar. Therapeutisch ist Indometacin das Mittel der Wahl.

10.1.2 Sekundäre Kopfschmerzformen

Synonym: symptomatische Kopfschmerzen

Arteriitis cranialis

Die Arteriitis cranialis ist eine Entzündung mittelgroßer Arterien im Kopfbereich (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 474). Am häufigsten ist die Temporalarterie betroffen (**Arteriitis temporalis**). Die meist älteren Patienten (Altersgipfel 60 Jahre) leiden unter starkem Dauerkopfschmerz stechenden Charakters, der uni- oder bilateral lokalisiert sein kann. Die A. temporalis kann verdickt tastbar und druckdolent sein. Häufig beklagen die Patienten eine Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut oder der Haare. Im Verlauf können Ischämien im Versorgungsgebiet der betroffenen Arterien auftreten (A. temporalis: Retina → Amaurosis fugax → Notfall mit Gefahr der Erblindung!). Oft findet sich bei allgemeinem Krankheitsgefühl eine deutliche Gewichtsabnahme sowie eine erhöhte BSG. Zur Diagnosefindung sind die Dopplersonografie der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien sowie eine Temporalarterienbiopsie indiziert. Therapeutisch kommen bereits bei Erkrankungsverdacht Glukokortikoide zum Einsatz; bei drohender Erblindung hochdosiert.

Medikamenteninduzierter Kopfschmerz

DEFINITION Kopfschmerz bei chronischem Analgetikamissbrauch.

Frauen sind 5-mal häufiger betroffen als Männer. Pathophysiologisch wird von einer Suppression des antinozizeptiven Systems ausgegangen. Die Patienten berichten über einen dumpfen Dauerkopfschmerz; durch Triptane kommt es zu einer Zunahme der Migräneattacken. Entscheidende Kriterien für die Diagnose sind ein anamnestisch berichteter (oder wahrscheinlicher) Substanzmissbrauch über mindestens 3 Monate und die Rückbildung der Symptome nach Absetzen der Medikamente. Die Therapie besteht im Entzug (ambulant oder stationär).

Andere sekundäre Kopfschmerzformen

Siehe **Tab. 10.2**.

10.2 Gesichtsschmerzerkrankungen

10.2.1 Gesichtsneuralgien

DEFINITION Neuralgien sind chronische Schmerzerkrankungen, die durch blitzartig auftretende Schmerzattacken mit streng unilateraler Lokalisation im Versorgungsgebiet einzelner Nerven gekennzeichnet sind.

Ätiopathogenese: Im Gesichtsbereich sind v. a. die Trigeminusneuralgie, Glossopharyngeusneuralgie und N.-laryngeus-superior-Neuralgie wichtig.

Tab. 10.3 Übersicht Klinik von Gesichtsneuralgien

betroffener Nerv	symptomatische Ursachen	Schmerzlokalisation	Triggerfaktoren	autonome Begleitsymptomatik
Trigeminus	multiple Sklerose, Tumoren im Kleinhirnbrückenwinkel, postherpetisch, posttraumatisch	Bereich von 2. > 3. >> 1. Trigeminusast	Berührung sensibler Hautregionen, Kauen, Luftzug, Sprechen	Gesichtsrötung, Lakrimation
Glossopharyngeus	Pharynxtumoren, Tumoren im Kleinhirnbrückenwinkel, Tonsillenprozesse	Oropharynxbereich (selten Kieferwinkel, Ohr)	Kauen, Sprechen, Husten, Gähnen, kalte Speisen, Schlucken	Bradykardie, RR↓ (Vagussymptomatik)
N. laryngeus superior		Bereich von Kehlkopf, Zungenbein	Husten, Gähnen, Schlucken	

Gesichtsneuralgien treten idiopathisch (keine strukturelle Läsion) oder symptomatisch auf. Zu Ersterer zählt auch die Kompression intrakranieller Nervenabschnitte durch vaskuläre Strukturen, die bei allen Varianten eine pathogenetisch wichtige Rolle zu spielen scheint.

Klinik: Meist unilaterale, plötzlich einschießende Schmerzen von hoher Intensität, brennend oder stechend, die nur wenige Sekunden oder Minuten anhalten und bis zu 100-mal täglich auftreten können. In den meisten Fällen wird der Schmerz durch Triggerfaktoren ausgelöst (**Tab. 10.3**).

Diagnostik: Bildgebung (MRT, CT mit KM), ggf. Trigeminus-SEP.

Therapie:

PHARMA

Die medikamentöse Therapie besteht aus:
- Carbamazepin (1. Wahl)
- Gabapentin, Pregabalin (2. Wahl)
- Baclofen (3. Wahl).

MERKE Analgetika sind unwirksam!

Bei Trigeminusneuralgie kommen außerdem interventionelle Verfahren zum Einsatz:
- mikrovaskuläre **Dekompression einer Kleinhirnarterie nach Janetta** (bei Patienten mit geringem OP-Risiko und nachgewiesener Gefäßschlinge)
- perkutane Thermokoagulation des Ganglion Gasseri, perkutane retroganglionäre Glyzerininstillation oder Ballonkompression (bei Patienten mit multipler Sklerose oder höherem OP-Risiko)
- Sympathikusblockaden bei Herpes zoster ophthalmicus.

10.2.2 Nichtneuralgische Schmerz-Syndrome mit Schwerpunkt im Gesicht

Tolosa-Hunt-Syndrom

Es handelt sich um eine granulomatöse Entzündung der Fissura orbitalis superior und des Sinus cavernosus mit variablen Hirnnervenausfällen (N. II, III, IV, V_1, VI, VII). Klinisch präsentieren sich die Patienten mit einem bohrenden Dauerkopfschmerz, Augenmuskelparesen (Doppelbilder) und Hypästhesien im Versorgungsgebiet des N. ophthalmicus. In der Untersuchung finden sich gleichseitig Reflexabschwächungen. Unbehandelt sistieren die Schmerzen nach etwa 8 Wochen, unter Therapie innerhalb von wenigen Tagen. Zum Ausschluss anderer entzündlicher Prozesse oder Raumforderungen ist eine kraniale Bildgebung indiziert. Therapeutisch wird Prednison für 2 Wochen verordnet, danach ausschleichen. In 30 % kommt es zu Rezidiven.

Atypischer Gesichtsschmerz

Gesichtsschmerz ohne organische Ursache, der nicht einer anderen Kopfschmerzform zugeordnet werden kann (Ausschlussdiagnose). Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Ein Großteil der Patienten leidet zusätzlich an einer psychischen Erkrankung (Depression, Psychose). Der Schmerz ist chronisch-dumpf, meist unilateral lokalisiert und mit Sensibilitätsstörungen assoziiert. In der Anamnese finden sich häufig HNO- und zahnärztliche Eingriffe oder Traumen. Diagnostisch müssen strukturelle Läsionen (Raumforderungen, Entzündungen) ausgeschlossen werden.

Zur Therapie geeignet sind Amitriptylin (1. Wahl), Clomipramin (2. Wahl) und Carbamazepin (3. Wahl). PHARMA

Verhaltenstherapie und die Behandlung begleitender psychischer Erkrankungen sind sinnvoll.

10.3 Schmerzsyndrome

10.3.1 Neuropathische Schmerz-Syndrome

Postzosterneuralgie

DEFINITION Komplikation einer Varizella-zoster-Infektion mit brennenden Schmerzen, die nach einem durchgemachten Herpes zoster persistieren oder in der betroffen gewesenen Region wieder auftreten.

Pathophysiologisch liegt eine hämorrhagische Entzündung der Hinterwurzeln zugrunde. Klinisch finden sich auf ein Dermatom (v. a. thorakal) beschränkte neuralgiforme Schmerzen und Sensibilitätsstörungen mit Hypästhesie und Allodynie, die von charakteristischen Hauteffloreszenzen begleitet werden. Die Diagnose wird klinisch gestellt.

PHARMA

1. Wahl in der Therapie sind Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin). Weiterhin kommen Gabapentin, Carbamazepin, Opioide und Lokalanästhetika zum Einsatz. Wichtig ist der frühzeitige Therapiebeginn!

Komplexes regionales Schmerz-Syndrom (CRPS)

DEFINITION Hierunter werden das CRPS Typ I (= sympathische Reflexdystrophie = **Sudeck-Dystrophie**) und das CRPS Typ II (= **Kausalgie**) zusammengefasst. Die Klinik ist bei beiden Formen gleich, bei der Kausalgie ist zusätzlich eine Nervenschädigung nachweisbar.

Beide Formen stehen in Zusammenhang mit einer Durchblutungsstörung des Knochens (meist an der oberen Extremität) und werden wahrscheinlich durch eine neurovaskuläre Fehlregulation ausgelöst. Wiederholte Repositionsmanöver begünstigen die Entstehung eines chronischen Schmerz-Syndroms.

Ein CRPS verläuft in 3 Stadien:

- **Entzündung** (Stadium 1): teigige Schwellung, Bewegungsschmerzen, Dysästhesien, nächtliche Schmerzen
- **Dystrophie** (Stadium 2): Nach einigen Wochen lassen die Schmerzen und Schwellungen nach, dafür treten die trophischen Störungen in den Vordergrund (atrophe Muskulatur, blasse Haut).
- **Atrophie** (Stadium 3): Nach Monaten bis evtl. Jahren ist das Endstadium erreicht. Die Gelenke sind versteift und der Knochen osteoporotisch verändert.

Abb. 10.2 zeigt den typisch klinischen Befund im Stadium 1 sowie röntgenologische Veränderungen bei Atrophie.

Im Röntgenbild findet sich eine fleckige Knochenentkalkung als Ausdruck der Dystrophie. Im Ischämietest (Kompression mittels Blutdruckmanschette) kommt es zu einer deutlichen Schmerzreduktion, ebenso bei diagnostischer intravenöser Sympathikolyse mit Guanethidin. Die nichtmedikamentöse Therapie umfasst körperliche Schonung und Physiotherapie (z. B. propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation).

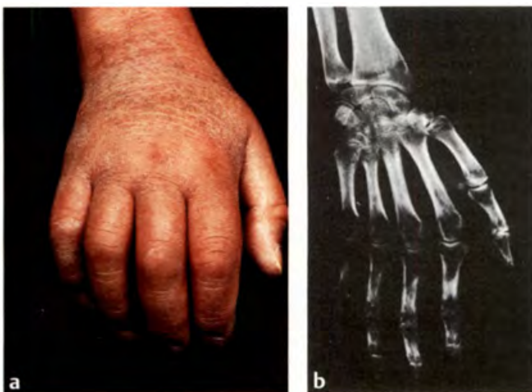


Abb. 10.2 **Morbus Sudeck. a** Klinischer Befund. Teigiges, entzündliches Ödem (Stadium 3). **b** Röntgenbefund: Atrophie mit bleistiftartig umrandeten Strukturen (Stadium 3). [aus Niethard, Pfeil, Biberthaler, Duale Reihe Orthopädie, Thieme, 2009]

PHARMA

Medikamentös werden Analgetika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Bisphosphonate und Calcitonin nach Frakturen sowie Glukokortikoide eingesetzt.

Bei mangelndem Therapieerfolg steht die therapeutische intravenöse Sympathikusblockade oder Stellatumblockade zur Verfügung.

10.3.2 Zentraler Schmerz

Die Schädigung zentraler schmerzverarbeitender Anteile des Nervensystems (Gehirn, Rückenmark) führt zu sog. zentralen Schmerzen. Klinisch sind sie dem neuropathischen Schmerz ähnlich (s. o.). Der zentrale Schmerz tritt häufig sofort nach der Läsion auf und ist dauerhaft vorhanden.

10.3.3 Phantomschmerz

Es handelt sich um das Gefühl von Schmerzen in einem meist amputierten Körperteil, die schwer zu lokalisieren, teilweise krampfartig und von brennend-stechender Qualität sind. Amputationen gehen in rund 50–60 % der Fälle mit Phantomschmerzen einher. Die Schmerzen beginnen oft erst einige Zeit nach der Amputation (Tage, Wochen).

Um Phantomschmerzen vorzubeugen, ist eine ausreichende prä-, peri- und postoperative Analgesie erforderlich, die am besten über einen Periduralkatheter erfolgen soll (Amputation in **Regionalanästhesie**).

Zu den Therapiemöglichkeiten zählen neben der psychologischen Betreuung die Gabe von Amitriptylin (v. a. bei brennenden Schmerzen), von Antikonvulsiva (v. a. bei einschießenden Schmerzen), Nicht-Opioid- und Opioid-Analgetika nach dem WHO-Stufenschema sowie die transkutane elektrische Nervenstimulation. Wichtig: Je früher die Therapie beginnt, desto besser sind die Erfolgsaussichten.

10.3.4 Fibromyalgie-Syndrom

DEFINITION Schmerz-Syndrom des Bewegungsapparates

Hauptsächlich sind Frauen betroffen. Die Patienten haben generalisierte Schmerzen, v. a. im Bereich des Achsenskeletts, klagen über Druckdolenz an mindestens 11 von 18 definierten **„tender points"** (**Abb. 10.3**) und weisen häufig funktionelle und vegetative Beschwerden wie Schlafstörungen, kalte Hände und Hyperhidrosis auf. Routinelabor, CK, EMG und Muskelbiopsie sind unauffällig. Die Therapie besteht neben der medikamentösen Behandlung mit Amitriptylin, Analgetika und Muskelrelaxanzien in Krankengymnastik und Psychotherapie.

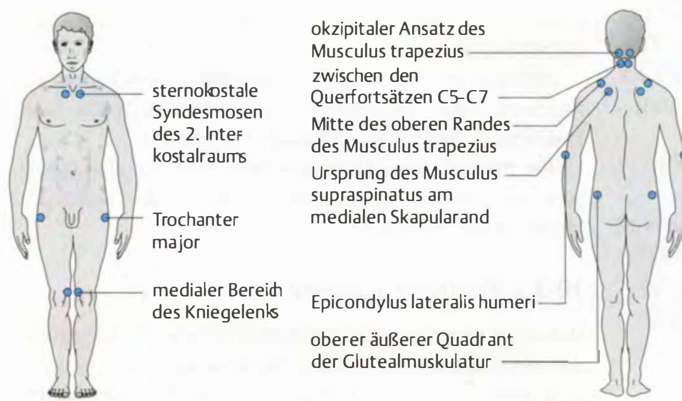


Abb. 10.3 **Druckpunkte bei Fibromyalgie-Syndrom.** [aus Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

B

23 Psychiatrie und psychosomatische Medizin



1 Psychiatrische Untersuchung

1.1 Psychiatrische Anamnese

1.1.1 Besonderheiten

Die Diagnostik psychischer Erkrankungen ist ein mehrdimensionaler Prozess, der die sprachliche und nonverbale Kommunikation (z. B. Erscheinungsbild, Mimik, Gestik, Körperhaltung, Psychomotorik), fremdanamnestische Angaben (z. B. durch Angehörige, Pflegepersonal, frühere Behandler) sowie körperliche, apparative und psychometrische Untersuchungen einbezieht. Supervisions- und Interventionsgruppen (Balint-Gruppen) sollen verfälschte, subjektive Wahrnehmungen und Interpretationen durch den Untersucher vermeiden. Folgende Informationen sind für eine möglichst umfassende Einsicht in die psychische Struktur des Patienten entscheidend und werden gemeinsam mit den eigenen Beobachtungen nach im Vorfeld festgelegten Schwerpunkten gegliedert (**Anamnesemosaik**):

- **äußere Lebensgeschichte:** objektive Daten wie Geburtsort, Geschwisteranzahl, Schulbesuch, Studium, Beruf, Sozialstatus, Wohnverhältnisse, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen
- **innere Lebensgeschichte:** subjektive Empfindungen des Patienten, z. B. bezüglich der frühkindlichen Entwicklung, der primären Bezugspersonen, der eigenen Sexualität und Geschlechtsidentität, Partnerschaften, den eigenen Kindern, sozialen Kontakten oder sozialen und kulturellen Interessen
- **somatische** und **psychiatrische Vorerkrankungen** in der **Eigen-** und **Familienanamnese**
- **aktuelle Symptomatik** (immer Suizidalität erfragen!).

1.1.2 Formen des diagnostischen Gesprächs

Das psychiatrisch orientierte diagnostische Gespräch soll die Basis für eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung schaffen und gleichzeitig eine vorläufige Diagnose erlauben, um ggf. Therapiemaßnahmen einzuleiten. Folgende Gesprächsformen sind in der psychiatrischen Anamneseerhebung wichtig:

- **Erstinterview:** frei flottierendes, inhaltlich eher breit angelegtes (unstrukturiertes) Gespräch von ca. 90 min Dauer, das einen möglichst umfassenden Eindruck über die Persönlichkeit des Patienten, seine Entwicklung und Sozialisation sowie die aktuelle Symptomatik ermöglichen soll; Voraussetzung ist eine volle Kommunikationsfähigkeit und -bereitschaft des Patienten.
- **gezielte psychiatrische Exploration:** strukturierte Befragung des Patienten mit dem Ziel, einen psychopathologischen Befund und die subjektive Anamnese zu erheben; Hilfsmittel sind z. B. Fragebögen oder ein selbst verfasster Lebenslauf des Patienten.
- **tiefenpsychologische Anamnese:** Mithilfe einer speziellen Interviewtechnik werden biografische Daten, ihr subjektiver Bedeutungszusammenhang und situative Informationen exploriert, um psychodynamische Zusammenhänge zu erfassen. Besonderes Augenmerk liegt auf der Art der Beziehungsaspekte und deren Dynamik (Übertragung, Gegenübertragung, Widerstand, S. 990).
- **Verhaltensanalyse:** Die Abhängigkeit des Verhaltens von bestimmten Reizbedingungen (Lerngeschichte) und Kognitionen wird erfasst (vgl. S. 991).

1.1.3 Psychometrische Verfahren

Mit standardisierten Messverfahren können u. a. **psychische Leistungen** (z. B. Minimal Mental Status, Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene [WIE-R]), der **Schweregrad einer Symptomatik** (z. B. Hamilton-Depressionsskala [Fremdbeurteilung], Beck-Depressions-Inventar [Selbstbeurteilung]) und **Persönlichkeitseigenschaften** (z. B. Freiburger Persönlichkeitsinventar) quantifiziert werden.

1.2 Psychopathologischer Befund

1.2.1 Bewusstseinsstörungen

Bewusstseinsklarheit bedeutet vollständige Wachheit (Vigilanz) und die Fähigkeit, auf Situationen adäquat zu reagieren (reflektierendes Bewusstsein). Folgende Formen der Bewusstseinsstörungen werden unterschieden:

- **quantitative Bewusstseinsstörungen** (vermindertes Bewusstsein, Vigilanzstörungen): Die Ursache ist fast immer organisch:
  - **Benommenheit:** starke Verlangsamung, eingeschränkte Aufnahme und Verarbeitung von Informationen
  - **Somnolenz:** abnorme Schläfrigkeit; Der Patient ist aber leicht weckbar und kann einfache Aufgaben (z. B. Augenöffnen) ausführen.
  - **Sopor:** Der Patient schläft tief und ist nur durch starke (Schmerz-)Reize kurzfristig weckbar.
  - **Koma:** Der Patient ist bewusstlos und nicht weckbar, Pupillen-, Korneal- und Muskeleigenreflexe können fehlen.
- **qualitative Bewusstseinsstörungen** (verändertes Bewusstsein): Störungen der Fähigkeit, verschiedene Aspekte der eigenen Person und der Umwelt zu verstehen, sie sinnvoll miteinander zu verbinden, sich entsprechend mitzuteilen und zu handeln:
  - **Bewusstseinstrübung** (z. B. Delir, Dämmerzustand): unzureichende Klarheit von Denken und Handeln (verwirrter Patient)
  - **Bewusstseinseinengung** (z. B. pathologischer Rausch, Hirntrauma, akute Belastungsreaktion): Einengung des Bewusstseinsfelds (d. h. der Denkinhalte und Handlungsweisen, vermindertes Ansprechen auf Außenreize) bei weitgehend erhaltener Handlungsfähigkeit

- **Bewusstseinsverschiebung oder -erweiterung** (z. B. bei Halluzinogeneinwirkung, Manie): gesteigerte, intensivierte Wahrnehmung, Vergrößerung des Bewusstseinsraums, ungewöhnliche Wachheit.

1.2.2 Orientierungsstörungen

Als Orientierung wird das Wissen über **Zeit, Ort, Situation** und **Person** bezeichnet. Orientierungsstörungen sind häufig organisch bedingt (z. B. Delirium tremens, S. 1013). Meist ist die zeitliche Orientierung zuerst betroffen, mit zunehmendem Schweregrad geht die Orientierung zu Ort und Situation verloren. Die Orientierung zur eigenen Person bleibt am längsten erhalten.

1.2.3 Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Auffassungsstörungen

Der Auslöser sind häufig **organische** (z. B. Intoxikation, Schädel-Hirn-Trauma, Delir) oder **tief greifende psychische Störungen** (z. B. Schizophrenie). Begleitend bestehen häufig Störungen von Orientierung, Gedächtnis oder Bewusstsein.

Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen: Der Patient kann einer Tätigkeit, einer Wahrnehmung oder einem Thema keine ausdauernde Aufmerksamkeit zuwenden („bei einer Sache bleiben") und ist leicht durch äußere und innere Reize ablenkbar (Prüfung: längere Wörter buchstabieren lassen, von 100 Schritt für Schritt 7 abziehen, Wochentage oder Monate vor- und rückwärts aufzählen lassen).

Auffassungsstörungen: Verschiedene Wahrnehmungsinhalte können nicht in einen sinnvollen Zusammenhang gebracht und in ihrer Bedeutung (mangelnde Abstraktionsfähigkeit) korrekt erfasst werden (Prüfung: z. B. Sprichwörter oder Fabeln interpretieren lassen).

1.2.4 Gedächtnisstörungen

Die Fähigkeit, Sinneseindrücke, Informationen oder seelische Vorgänge zu speichern bzw. bereits gespeicherte Gedächtnisinhalte „abzurufen", ist eingeschränkt oder aufgehoben. Die Ursache ist häufig **organisch** (z. B. zerebrale Atherosklerose, Demenz, Schädel-Hirn-Trauma). Folgende Gedächtnisbereiche können betroffen sein:

- **Immediatgedächtnis:** unmittelbare Aufnahme und sofortige Reproduktion von Informationen (Prüfung: sofortige Abfrage vorgegebener Zahlen)
- **Kurzzeitgedächtnis** (Merkfähigkeit): Merken von neuen Eindrücken oder Informationen für bis zu 10 min (Prüfung: Abfragen vorgegebener Wörter nach 5 min)
- **Langzeitgedächtnis** (Erinnerungsfähigkeit): Erinnern an länger als 10 min zurückliegende Eindrücke oder Informationen (Prüfung: Abfragen von biografischen Ereignissen, Schulwissen und aktuellen Tagesereignissen, z. B. Mahlzeiten am Vortag).

Abhängig vom **Erscheinungsbild** werden folgende Formen unterschieden:

- **Amnesie** (Erinnerungslosigkeit): zeitlich und inhaltlich begrenzte Erinnerungslücke nach einem schädigenden Ereignis, meist mit Bewusstlosigkeit:
  - **retrograde Amnesie:** keine Erinnerung an einen bestimmten Zeitraum **vor** dem Ereignis
  - **anterograde Amnesie:** keine Erinnerung an einen bestimmten Zeitraum **nach** dem Ereignis
- **transitorische globale Amnesie:** akute, vorübergehende Episode von Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen, bei der die Patienten in der Lage sind, einfache Routinetätigkeiten auszuführen (s. Neurologie S. 888)
- **Paramnesien** (Gedächtnistäuschungen): Wahn- und Trugerinnerungen bei ansonsten unbeeinträchtigter Gedächtnisleistung:
  - Déjà- bzw. Jamais-vu: vermeintliche Vertrautheit bzw. Fremdheit
  - Ekmesie: Vergangenes wird als Gegenwart erlebt.
  - Zeitgitterstörung: chronologisch falsches Einordnen von Ereignissen
- **Konfabulationen**: Erinnerungslücken werden bei mehrmaligem Nachfragen mit immer wieder anderen, frei erfundenen Fakten oder Ereignissen gefüllt, die der Patient für tatsächliche Erinnerungen hält (typisch bei Korsakow-Syndrom, S. 1012).

1.2.5 Denkstörungen

Formale Denkstörungen

DEFINITION Beeinträchtigungen von Geschwindigkeit, Ausdrucksfähigkeit, logischem Zusammenhang oder Schlüssigkeit des Gedankenablaufs bzw. des Gesprochenen (**Wie** denkt der Patient?).

Formale Denkstörungen werden v. a. bei affektiven Störungen, Schizophrenie und Demenz beobachtet.

- **Denkverlangsamung:** objektiv wahrnehmbare Verlangsamung des Denkens, schleppender Gedankenablauf, zähflüssiger Gesprächsverlauf
- **Denkhemmung:** subjektiv erschwertes Denken bezüglich Tempo (verlangsamter, zähflüssiger Gedankengang wie „gegen einen inneren Widerstand") und Inhalt (Einfallsarmut bis hin zur Gedankenleere)
- **Grübeln:** monotones, unablässiges Kreisen um einen (häufig unangenehmen) Gedanken, das zu keiner Lösung führt
- **umständliches Denken:** Der Betroffene kann Nebensächliches nicht vom Wesentlichen trennen und verliert sich in unbedeutenden Einzelheiten („Weitschweifigkeit"). Der inhaltliche Zusammenhang bleibt aber erhalten.
- **Perseveration:** „Haftenbleiben" an bestimmten Themen und erschwertes Umschwenken auf andere Denkinhalte während des Gesprächs, meist zusätzlich Denkverlangsamung
- **Gedankenabreißen und „Sperrung":** Ein flüssiger Denkablauf wird plötzlich (grundlos) unterbrochen, der Patient gerät völlig unmotiviert ins Stocken (z. B. bei Schizophrenie). „Von außen" wird dies als Gedanken-

abreißen wahrgenommen, der Patient erlebt das Phänomen subjektiv als „Sperrung".

- **Inkohärenz (Zerfahrenheit):** Denken und Sprechen verlieren - ohne dass es dem Patienten bewusst ist - ihren verständlichen Zusammenhang, die Sprache wirkt bruchstückhaft.
- **Ideenflucht:** flüchtiges, beschleunigtes, assoziatives und übermäßig einfallsreiches Denken mit ständigem, sprunghaftem, unkontrollierbarem Wechsel des Denkziels. Die assoziativen Brücken zwischen den Gedanken sind noch erkennbar (z. B.: „Meine Freundin heißt Elisabeth, wie Sissi, die Kaiserin von Österreich. Kaiserschmarrn ist ein leckeres Gericht. Das darf man nicht verurteilen. Kochen Sie auch gerne, Herr Doktor?").
- **Gedankendrängen:** Der Patient steht unter dem Druck vielfältiger Einfälle oder Gedanken.
- **Vorbeireden:** Der Patient geht in seiner Antwort unbeabsichtigt nicht auf die Frage ein, obwohl er diese offensichtlich (aus Antwort bzw. Situation erkennbar) verstanden hat.
- **Neologismen** (nicht den sprachlichen Konventionen entsprechende Wortneubildungen): Der neue, unübliche Begriff wird meist aus anderen Wörtern zusammengezogen. Die Bedeutung ist für den Sprecher klar, dem Zuhörer jedoch nicht unmittelbar zugänglich.
- **Begriffszerfall:** Worte verlieren ihre exakte Bedeutung und ihre Abgrenzung zu anderen Begriffen.
- **Begriffsverschiebung:** Begriffe werden nur noch wörtlich (Konkretismus) oder nur noch im übertragenen Sinn (Symbolismus) verstanden.

Inhaltliche Denkstörungen

DEFINITION Störungen des Inhalts des Gedachten bzw. Gesprochenen sowie häufig der Realitätskontrolle (**Was** denkt der Patient?).

Wahn bezeichnet eine **krankhafte Fehlbeurteilung der Realität** durch falsche Überzeugungen, Gedanken und Vorstellungen, die mit der Realität unvereinbar und gleichzeitig unkorrigierbar ist (Wahngewissheit).

Wahnformen:

- **Wahnstimmung:** Der Patient ist überzeugt, dass „etwas Bedeutsames im Gange ist", ohne Einzelheiten benennen zu können. Die Welt wird verändert (häufig unheimlich und bedrohlich) erlebt. Der Patient ist ängstlich, misstrauisch und verunsichert. Die Wahnstimmung gilt als **Vorstufe des manifesten Wahns**, aus der sich eine Wahngewissheit mit konkreten Wahnwahrnehmungen und -vorstellungen entwickelt.
- **Wahnwahrnehmung und wahnhafte Personenverkennung:** Reale Sinneswahrnehmungen erhalten eine wahnhafte Interpretation (Beispiel: „Die 2 Männer an der Ampel sind von der CIA.").
- **Wahneinfall, Wahnidee und Wahngedanke:** plötzliches Auftreten wahnhafter Vorstellungen, Meinungen und Gedanken (Beispiel: „Heute wurde mir plötzlich klar, dass meine Frau die Handcreme gegen bakterielle Angriffe nutzt.")
- **Wahnerinnerung:** wahnhaft verfälschte Erinnerung
- **Wahnsystem und Wahnarbeit:** Zwischen einzelnen Wahnelementen werden gedankliche, oft kausale Verknüpfungen erstellt. Der Wahn wird „logisch" ausgebaut und abgeleitet (**Abb. 1.1**). Aus einer Idee werden gewissermaßen eine Philosophie und ein in sich geschlossenes Gedankengebäude.
- **Erklärungswahn:** sekundäre, wahnhafte Überzeugung des Patienten, seine psychotischen Symptome erklären zu können (Beispiel: „Die Stimmen im Zimmer kommen durch den abgeschalteten Fernseher")
- **symbiontischer Wahn** („Folie à deux"): induzierter Wahn, bei dem nahe Bezugspersonen von Wahnkranken deren wahnhafte Überzeugungen übernehmen; Nach der Trennung verschwindet die Symptomatik bei der beeinflussten Person meist wieder.

Wahnthemen: Im Rahmen eines Wahns ist die **Affektivität** häufig verändert. Unterschieden werden ein **synthymer** (stimmungskongruenter) Wahn (z. B. Verschuldungswahn bei Depression) und ein **parathymer** (stimmungsinkongruenter) Wahn.

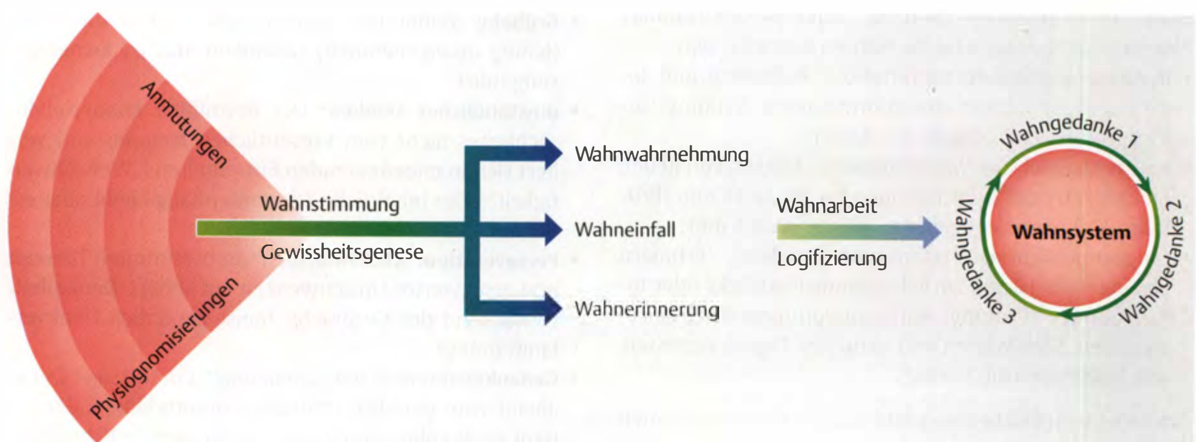


Abb. 1.1 **Entstehung eines Wahnsystems.** [aus: Machleidt et al., Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Thieme, 2004]

- **Beziehungswahn** (wahnhafte Eigenbeziehung): belanglose Ereignisse werden als gegen die eigene Person gerichtet erlebt (Beispiel: „Der Hund bellt wegen mir!“, z. B. bei Schizophrenie, Manie)

MERKE Der Beziehungswahn hat nichts mit einer Beziehung im Sinne von Partnerschaft oder Liebe zu tun!

- **Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn:** Der Patient fühlt sich von seiner Umwelt gekränkt, beleidigt, bedroht oder verfolgt (Beispiel: „Der Busfahrer lacht ständig über mich.“).
- **Verarmungswahn:** wahnhafte Überzeugung, nicht über ausreichend Geld zum Lebensunterhalt zu verfügen (häufig bei schwerer depressiver Episode)
- **Schuld- und Versündigungswahn:** wahnhafte Überzeugung, Schuld auf sich geladen zu haben und gegen (göttliche) Gesetze verstoßen zu haben (häufig bei schwerer depressiver Episode)
- **hypochondrischer Wahn:** wahnhafte Überzeugung, an einer schweren Erkrankung zu leiden (häufig bei Depression)
- **Dermatozoenwahn** (chronisch-taktile Halluzinose): Die Betroffenen leiden unter der wahnhaften Überzeugung, dass Missempfindungen auf und unter der Haut durch „Tierchen“ ausgelöst werden, die dort krabbeln und für Juckreiz sorgen. Die Erkrankung ist selten, beginnt meist im 6. Lebensjahrzehnt, ist bei Frauen häufiger und kann bei hirnorganischen Erkrankungen, im Rahmen einer Schizophrenie oder einer Depression mit hypochondrischer Färbung auftreten. Körperliche Beeinträchtigungen (z. B. Sehstörungen) können den Wahn verstärken. Eine Argumentation gegen den Wahn oder die Halluzination ist sinnlos. Die Patienten benötigen eine führende und stützende Psychotherapie, evtl. mit medikamentöser Unterstützung.
- **Größenwahn:** wahnhafte Selbstüberschätzung und Selbstüberhöhung (v. a. bei Manie)
- **nihilistischer Wahn:** wahnhafte Verneinung der eigenen Existenz bis hin zur Existenzverneinung der Welt (bei schwerer Depression oder Schizophrenie)
- **Eifersuchtswahn:** wahnhafte Überzeugung, der Partner sei untreu (z. B. Spätfolge bei Alkoholabhängigkeit)
- **Liebeswahn:** wahnhafte Überzeugung, von einer anderen Person geliebt zu werden, z. T. mit konkreten Beziehungsphantasien.

Überwertige Ideen sind nichtwahnhafte, emotional stark besetzte (häufig unangenehme) Erlebnisse oder Gedanken, die den Patienten in unangemessener Weise beherrschen. Die Realitätskontrolle ist - anders als beim Wahn - erhalten.

Zwänge sind sich kontinuierlich aufdrängende, wiederkehrende Denkinhalte (**Zwangsgedanken**) oder Handlungsimpulse (**Zwangsimpulse**), die zwar als der eigenen Person zugehörig, aber als Ich-fremd (Ich-dyston), unsinnig und quälend empfunden werden. Sie können nicht oder nur unter maximaler Anstrengung unterdrückt werden, was Angst und Unbehagen auslöst. **Zwangshandlungen** sind der Versuch, den befürchteten Ereignissen vorzubeugen oder die im Zusammenhang mit den Zwangsgedanken und -impulsen auftretenden Angstzustände zu reduzieren (vgl. S. 1020).

Phobien bezeichnen eine **übersteigerte Angst vor eindeutig definierten, eigentlich ungefährlichen Situationen oder Objekten** (vgl. S. 1019). Die Patienten erkennen, dass ihre Angst unbegründet ist, können sich aber nicht dagegen wehren und versuchen, der Konfrontation mit den angstauslösenden Situationen oder Objekten aus dem Weg zu gehen (Vermeidungsverhalten).

1.2.6 Wahrnehmungsstörungen und Sinnestäuschungen

DEFINITION Nach der An- bzw. Abwesenheit eines realen Sinneseindrucks und der Fähigkeit bzw. Unfähigkeit zur Realitätskontrolle werden folgende Phänomene unterschieden:
- **Halluzination:** Wahrnehmung eines nicht vorhandenen Sinneseindrucks
- **Illusion:** Fehldeutung eines tatsächlich vorhandenen Sinneseindrucks
- **Wahnwahrnehmung:** richtiges Erkennen eines tatsächlich vorhandenen Sinneseindrucks, aber Zuweisen einer falschen Bedeutung.

Halluzinationen und Pseudohalluzinationen: Halluzinationen sind Wahrnehmungserlebnisse **ohne** entsprechenden **Außenreiz**, die aber für reale Sinneseindrücke gehalten werden (aufgehobene Realitätskontrolle, z. B. bei schweren affektiven Störungen, Schizophrenie und Demenz). Bei **Pseudohalluzinationen** (z. B. bei Fieber, starker Erschöpfung und im Halbschlaf) wird die Unwirklichkeit der Sinnestäuschung erkannt (Beispiel: „Plötzlich saß ein Mann auf meinem Sofa, aber ich wusste, er konnte dort nicht sitzen, denn Türen und Fenster waren geschlossen.“).

- **Akustische Halluzinationen** können von ungeformten akustischen Wahrnehmungen (**Akoasmen**, z. B. Rauschen, Knallen, Zischen) bis hin zu komplizierten akustischen Phänomenen und halluzinatorischem Erleben reichen. Sie treten gehäuft bei organisch bedingten Psychosen (z. B. Alkoholhalluzinose), nach epileptischen Anfällen und im Rahmen der Schizophrenie auf. Das Hören **dialogischer** (mehrere Stimmen unterhalten sich über den Patienten), **imperativer** (Befehle erteilender) oder die Handlungen des Patienten (häufig negativ) **kommentierender Stimmen** zählt zu den Erstrangsymptomen der Schizophrenie nach K. Schneider (vgl. **Tab. 4.1**).
- **Optische Halluzinationen** umfassen die Wahrnehmung von Lichtblitzen, Farben, Gegenständen, Personen oder Szenen (z. B. bei Delirium tremens, LSD-Einwirkung oder Okzipitallappenläsionen).
- **olfaktorische und gustatorische Halluzinationen**: Häufig werden ekelerregende Gerüche und Geschmäcke halluziniert (z. B. bei Tumoren in der Area olfactoria oder Schizophrenie, während der Aura epileptischer Anfälle).

- **Taktile Halluzinationen** (Wahrnehmungen im Bereich von Haut und Schleimhäuten) treten v. a. bei älteren Patienten mit organisch bedingten Psychosen (z. B. Delir) oder bei Dermatozoenwahn (S. 984) auf (Beispiel: „Plötzlich habe ich meinen linken Arm nicht mehr gespürt. Als ich nachgesehen habe, war der Arm aber da.“).
- **Leibhalluzinationen** sind leibliche Beeinflussungserlebnisse mit dem **Charakter des von außen Gemachten** (Erstrangsymptom der Schizophrenie nach K. Schneider, Beispiel: „Mein Nachbar elektrisiert meine Hoden.“).
- **Zönästhetische Halluzinationen** (Körperhalluzinationen) sind abstruse körperliche Missempfindungen und Leibgefühlsstörungen **ohne den Charakter des von außen Gemachten**. Sie wechseln typischerweise rasch und treten oft anfallsartig oder phasenhaft auf, z. B. als Bewegungs-, Druck-, Taubheits-, Steifigkeits-, Hitze- und Kältegefühle, Schmerzen oder Raumsinnesstörungen (Beispiel: „Warme Infrarotstrahlen fließen durch meinen Kopf.“). Sie werden v. a. bei organisch bedingten Störungen und Schizophrenie (Zweitrangsymptom der Schizophrenie nach K. Schneider) beobachtet.

Metamorphopsien sind Sinnestäuschungen, bei denen ein Gegenstand oder eine Farbe in Intensität und Qualität verändert wahrgenommen wird. Sie können bei Intoxikationen (z. B. Halluzinogene, Digitalis), Netzhauterkrankungen und Übermüdung auftreten:

- **Mikropsie bzw. Makropsie**: Umgebung bzw. Gegenstände werden kleiner bzw. größer wahrgenommen als tatsächlich.
- **Dysmorphopsie bzw. Teleopsie:** Teile der Umgebung werden verzerrt bzw. als weiter entfernt wahrgenommen.

Illusion (illusionäre Verkennung): Tatsächlich vorhandene Gegenstände werden durch Um- oder Fehldeutung realer Sinneseindrücke für etwas anderes gehalten (Beispiel: „Den Ast habe ich im Dunkeln für eine Schlange gehalten“). Sie treten häufig in emotionalen Ausnahmezuständen oder bei hohem Fieber auf.

Pareidolie: Tatsächliche Wahrnehmungen werden halluzinatorisch „angereichert“, indem zusätzlich Nichtvorhandenes hineingesehen wird (Beispiel: „Die Wolkenformationen sagen mir die Zukunft voraus.“).

1.2.7 Ich-Störungen

Synonym: Störungen der Meinhaftigkeit

Seelische Vorgänge und Zustände werden **als nicht zum eigenen Ich gehörig**, sondern als **von außen gemacht, gesteuert** und **beeinflusst** erlebt. Das Einheitserleben des Ichs und die Abgrenzung der eigenen Person gegenüber der Umgebung (Ich-Umwelt-Grenze) sind beeinträchtigt. Ich-Störungen kommen zwar v. a. bei Schizophrenie (Erstrangsymptom nach K. Schneider, **Tab. 4.1**) vor, sind aber auch bei Hirnfunktionsstörungen, nach Drogeneinnahme oder (kurzfristig) bei Erschöpfung oder intensiven Emotionen möglich.

Beeinflussungserlebnisse:

- **Gedankenentzug:** Gefühl, dass die Gedanken von außen weggenommen oder abgezogen werden
- **Gedankenausbreitung:** Gefühl, dass die eigenen Gedanken nicht mehr der eigenen Person gehören und von anderen gelesen werden können
- **Gedankeneingebung:** Gefühl, dass die eigenen Gedanken von außen eingegeben werden
- **Gedankenlautwerden:** Gefühl, dass die eigenen Gedanken akustisch (auch von anderen Personen) wahrgenommen werden
- **Fremdbeeinflussung:** Gefühle, Empfindungen, das Wollen oder Handeln werden als von außen gemacht oder beeinflusst erlebt („Gefühl des Gemachten“).

Entfremdungserlebnisse:

- **Derealisation:** Die Umgebung (Personen, Gegenstände) erscheint unwirklich, fremdartig und verändert.
- **Depersonalisation:** Das eigene Selbst (autopsychische Depersonalisation) oder der eigene Körper (autosomatische Depersonalisation) wird als unwirklich und entfremdet wahrgenommen. Gedanken, Gefühle und Handlungen werden nicht mehr als zum Ich gehörend erlebt, sondern erscheinen roboterhaft, mechanisch und abgespalten.

1.2.8 Störungen der Affektivität

DEFINITION Klinisch bedeutsame Veränderungen der Stimmungslage (über längere Zeit anhaltender Gefühlszustand), des Affekts (kurz dauernde Gefühlsausbrüche) und des Gefühlslebens (einzelne Emotionen).

- **Affektverarmung** (eingeschränktes Gefühlsspektrum): Betroffene zeigen nur wenige und sehr dürftige Affekte, sie wirken gleichgültig, teilnahmslos und unbeteiligt.
- **Affektstarre** (Mangel oder Verlust der emotionalen Schwingungsfähigkeit): Die Patienten verharren unabhängig von äußeren Reizen in einer Stimmungslage.
- **Anhedonie** (Interessenlosigkeit und Unfähigkeit, Freude oder Lust zu empfinden): besonders ausgeprägt als „**Gefühl der Gefühllosigkeit**“ mit vollständigem Verlust der affektiven Erlebnisfähigkeit (Trauer und Freude), der von den Betroffenen als qualvolle Gefühlsleere erlebt wird, typischerweise bei schweren depressiven Episoden
- **Euphorie:** Zustand übersteigerten Wohlbefindens und Vitalgefühls
- **Dysphorie** (missmutige Verstimmtheit): Der Patient ist mürrisch, schlecht gelaunt und nörgelt ständig.
- **Gereiztheit:** Der Patient neigt zu aggressiv getönten affektiven Ausbrüchen.
- **Affektlabilität:** rasche Stimmungswechsel (spontan oder durch Außenreize)
- **Affektinkontinenz:** fehlende Beherrschbarkeit der Affektäußerung
- **läppischer Affekt:** alberne, leere Heiterkeit, die von der Umgebung als töricht und unreif erlebt wird

- **Ambivalenz:** Nebeneinander sich widersprechender Gefühle, Wünsche oder Intentionen, das von den Patienten häufig als quälend empfunden wird
- **Parathymie** (inadäquater Affekt, „Spaltung der Persönlichkeit"): Inkongruenz von Erlebnis- bzw. Gedankeninhalt und Affekt (Beispiel: lächelnd vorgetragene Schilderung eines Suizidversuchs), relativ typisch für Schizophrenie
- **Störung der Vitalgefühle** (Gefühl der Kraftlosigkeit, Verlust der Lebendigkeit und Spannkraft): Die Betroffenen fühlen sie energielos, müde und ermattet.

1.2.9 Antriebsstörungen

DEFINITION Der Antrieb bezeichnet die weitgehend willensunabhängige Kraft, die die psychischen und motorischen Bewegungen im Hinblick auf Tempo, Intensität und Ausdauer steuert.

Herabgesetzter Antrieb:

- **Antriebshemmung:** Energie, Initiative und Aktivität werden subjektiv als gebremst und blockiert erlebt und können durch Willensanstrengung nicht gesteigert werden.
- **Antriebsmangel bzw. -schwäche:** Der Patient fühlt sich durch einen verringerten Spontanantrieb träge und energielos, kann den Antrieb aber durch Anstrengung aufrechterhalten.

Antriebssteigerung: Aktivität, Energie und Initiative sind gesteigert, häufig begleitet von Hypermotorik, Umtriebigkeit und Rastlosigkeit. Eine Steigerung bis zur **Antriebsenthemmung** mit Verlust der Selbstkontrollfähigkeit, verstärkter Impulsivität, Ideenflucht, gesteigertem Redefluss (Logorrhö) und verminderter Aggressionshemmung ist möglich (v. a. bei manischen Episoden).

1.2.10 Psychomotorische Störungen

Synonym: katatone Störungen

DEFINITION Psychomotorik bezeichnet alle durch psychische Vorgänge gesteuerten Bewegungen.

Hypokinetische Symptome:

- **Akinese und Hypokinese:** Bewegungslosigkeit bzw. -mangel
- **Stupor** (Sperrungszustand): Charakteristisch ist eine motorische und psychische Bewegungslosigkeit, der Betroffene „erstarrt" wie eine Statue. Reizaufnahme und Reaktionen sind deutlich eingeschränkt, das Bewusstsein ist erhalten. Die Patienten sind wach und leiden häufig gleichzeitig unter Ängsten, Halluzinationen oder Wahnideen.
- **Katalepsie** (Haltungsstereotypien, v. a. bei katatoner Schizophrenie): Die Patienten behalten bestimmte, teilweise unnatürliche und unbequeme Körperstellungen starr bei. Beim Versuch, diese Haltungen von außen zu ändern, ist ein wächserner, zäher, nichtelastischer Widerstand der Extremitätenmuskulatur (**Flexibilitas cerea** spürbar.
- **Mutismus** (pathologisches Schweigen) ist Ausdruck einer Antriebshemmung bei intaktem Sprechvermögen und oft Teil einer allgemeinen Antriebsstörung.

Hyperkinetische Symptome:

- **motorische Unruhe und Bewegungsdrang:** Kennzeichen sind eine ziellose, ungerichtete Hypermotorik und gesteigerte Impulsivität, häufig begleitet von Konzentrations-, Aufmerksamkeits- und Affektstörungen. Die Maximalform ist der **Raptus** (Erregungssturm).
- **Stereotypien:** motorische Bewegungen oder sprachliche Äußerungen, die über längere Zeit gleichförmig wiederholt werden:
  - **Bewegungsstereotypien:** z. B. Wippen mit einem Bein, Rumpfschaukeln
  - **Sprachstereotypien:** sich wiederholende, inhaltsleere und wie automatisiert ablaufende Lautgebungen (z. B. Vokal-Tic) oder formelhaftes Wiederholen unsinniger Wörter und Sätze (Verbigerationen)
- **Manierismen:** unnatürliche, gekünstelt wirkende, posenhafte Verhaltensweisen
- **Automatismen:** automatisches Ausführen motorischer oder sprachlicher Handlungen, die der Patient als nicht von sich selbst intendiert empfindet:
  - **Befehlsautomatie:** automatisches Befolgen gegebener Befehle
  - **Echolalie:** automatisches Nachsprechen von Gehörtem
  - **Echopraxie:** automatisches Nachahmen von Gesehenem
  - **Negativismus:** Die Betroffenen machen auf eine Aufforderung hin automatisch das Gegenteil des Verlangten oder gar nichts.

1.2.11 Kontaktstörungen

Störungen der Kontaktfähigkeit sind in der Psychiatrie häufig. Unterschieden werden **quantitative** (z. B. Kontaktunfähigkeit während des depressiven Stupors, Distanzlosigkeit in der Manie, sozialer Rückzug im schizophrenen Residuum) und **qualitative Kontaktstörungen** (z. B. bei ängstlichen, aggressiven oder autistischen Patienten).

2 Therapeutische Verfahren in der Psychiatrie

2.1 Grundlagen

Im Gesamtbehandlungsplan psychischer Erkrankungen werden biologische Verfahren (z. B. Pharmakotherapie), Psychotherapie, sozialpsychiatrische Ansätze sowie Handlungs- und körperorientierte Therapieverfahren (z. B. Physio-, Ergo-, Musik- und Bewegungstherapie) miteinander kombiniert.

2.2 Biologische Therapieverfahren

2.2.1 Pharmakotherapie

Siehe Pharmakologie (ab S. C379) und die jeweiligen Krankheitsbilder.

2.2.2 Elektrokrampftherapie (EKT)

Wirkmechanismus: Vermutet wird ein Einfluss u. a. auf den zentralen Dopaminmetabolismus und eine Steigerung der Sensibilität der postsynaptischen Rezeptoren für Serotonin, Dopamin und Noradrenalin. Vorteilhaft in **akut lebensbedrohlichen Situationen** ist der - gegenüber der Pharmakotherapie - deutlich schnellere Wirkeintritt und die sehr hohen Responseraten.

Indikationen:
- **primäre Indikationen** (EKT vor Pharmakotherapie):
  - lebensbedrohliche **perniziöse Katatonie** (Response: 90%)
  - **schwere depressive Episoden:** wahnhafte Depression (Response: 90%), akute Suizidalität, Stupor, Nahrungsverweigerung
  - **schizoaffektive Psychose** mit schwerer depressiver Verstimmung
- **sekundäre Indikationen** (EKT bei Pharmakoresistenz)
  - schwere depressive Episoden
  - nicht lebensbedrohliche Katatonie oder andere akut exazerbierte Schizophrenie
  - schizoaffektive Psychose
  - manische Episode
  - malignes neuroleptisches Syndrom (seltene Indikation in Deutschland)

Durchführung: Unter **Allgemeinnarkose**, Muskelrelaxation und Überwachung von EEG, EKG und EMG erhält der Patient über 2 Elektroden (meist unilateral auf der nichtdominanten Gehirnhälfte) einen elektrischen Impuls, der einen **generalisierten Krampfanfall** mit einer Dauer von 20–40 s auslöst. Typischerweise werden 6–10 Behandlungen im Abstand von jeweils 2 Tagen verabfolgt.

Risiken und Nebenwirkungen: Die EKT ist eine **sehr sichere Behandlungsmethode**. Zu bedenken sind die **Risiken der Allgemeinnarkose** (s. Anästhesie S. 58). Häufig treten im Anschluss kurzzeitige, meist reversible retro- oder anterograde Amnesien oder Muskelkater auf. Strukturelle Hirnschädigungen werden nicht beobachtet.

Kontraindikationen:
- **absolute Kontraindikationen:**
  - erhöhter Hirndruck
  - Z. n. Herzinfarkt oder zerebrovaskulärem Insult in den letzten 3 Monaten
  - schwere kardiopulmonale Funktionseinschränkungen
  - maligne Hypertonie
  - akutes Winkelblockglaukom
  - intrakranielle Raumforderung mit Begleitödem
- **relative Kontraindikationen:** zerebrales Aneurysma oder Angiom.

2.2.3 Schlafentzugstherapie

Der Patient wird veranlasst, nachts unter Aufsicht und Beschäftigung wach zu bleiben. Dies soll die während depressiver Episoden häufig gestörte zirkadiane Rhythmik resynchronisieren und damit das **gestörte Schlafmuster normalisieren**. Die wichtigsten Indikationen sind **depressive Episoden** (bei uni- und bipolaren affektiven Störungen, Schizophrenie oder schizoaffektiven Psychosen) und die **Dysthymia**. Da der Schlafentzug die Krampfschwelle senkt, ist er **bei Epilepsie kontraindiziert**. Folgende Varianten sind möglich:
- **totaler Schlafentzug:** Wachsein vom Morgen der Behandlung bis zum Abend nach der durchwachten Nacht
- **partieller Schlafentzug:** Wachsein von ca. 1 Uhr morgens bis zum Abend nach der partiell durchwachten Nacht
- **selektiver Entzug der REM-Phasen**.

Die Symptome bessern sich meist in den frühen Morgenstunden. Im Gefolge der antidepressiven Schlafentzugstherapie besteht die Möglichkeit eines Umschlags (Switch) der depressiven Symptomatik in eine Hypomanie.

Die Erfolgsquote beträgt bis zu 60%, allerdings hält die Besserung meist nur 1–2 Tage an. Daher sind etwa 10 Wiederholungen im Abstand von 2 Tagen notwendig.

2.2.4 Lichttherapie

Synonym: Phototherapie

Das v. a. während der zweiten Nachthälfte produzierte Melatonin soll depressionsfördernd wirken. Starke Lichteinwirkung **direkt nach dem Aufstehen** hemmt die Melatoninproduktion und soll die Stimmung aufhellen. Die wichtigste Indikation der Lichttherapie ist die **saisonale Depression** (S. 998). Als Lichtquelle wird fluoreszierendes Licht mit einer Intensität von 2500–10 000 Lux verwendet. Der Patient sitzt ca. 90 cm von der Lichtquelle entfernt, in die er jede Minute einige Sekunden lang mit geöffneten Augen schaut. Die Behandlung wird 1 Woche lang täglich für 2–3 h durchgeführt. Der antidepressive Effekt setzt nach ca.

3–4 Tagen ein. Wichtige **Nebenwirkungen** sind Kopfschmerzen, Augenbrennen und Gereiztheit. Zum Ausschluss retinaler Schäden sollten vor und während der Therapie augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden.

2.2.5 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (r-TMS)

Während **depressiver Episoden** (wichtigste Indikation der r-TMS) ist die Aktivität des präfrontalen Kortex vermindert. Die r-TMS bedingt eine lokale Depolarisation oberflächlicher Neuronenverbände im dorsolateralen präfrontalen Kortex und damit eine vermehrte Dopaminfreisetzung in Hippokampus, Striatum und Ncl. accumbens. Zudem stimuliert das Magnetfeld die Durchblutung und den Glukosemetabolismus des Gehirns, was die Stimmungslage zusätzlich verbessern soll. Die **Erfolgsquote** der r-TMS beträgt ca. **30–50 %**. Wichtige **Nebenwirkungen** sind Kopfschmerzen, Missempfindungen und Krampfanfälle (selten). Epilepsie, Medikamente, die die Krampfschwelle senken, schwere Herzerkrankungen, Herzschrittmacher, Metallimplantate, Schwangerschaft und Z. n. Schädel-Hirn-Trauma oder Hirnoperation zählen als **Kontraindikationen**.

2.3 Psychotherapie

DEFINITION Psychologische Verfahren, mit dem Ziel, psychische und psychosomatische Krankheiten, Leidenszustände oder Verhaltensstörungen zu behandeln.

2.3.1 Tiefenpsychologisch-psychoanalytische Therapieverfahren

Grundlagen

Instanzenmodell der Seele: Sigmund Freud formulierte die Grundannahme, dass Störungen menschlicher Verhaltens- und Erlebensweisen die Folge **intrapsychischer Konflikte** sind, die sich v. a. während der frühen Kindheit entwickeln, unbewusst ablaufen und in unterschiedlichen, der primären Konfliktsituation ähnlichen Situationen reaktiviert werden. Basierend auf Freuds **Instanzenmodell der Seele** entstehen Konflikte durch widersprüchliche Tendenzen zwischen „**Es**" (Lustprinzip, Triebforderungen, Libido), „**Ich**" (Kontrolle der Affekte und Triebe, Realitätsprinzip, kritischer Verstand, Anpassung an Umwelt, Vermittlung zwischen „Es" und „Über-Ich") und „**Über-Ich**" (moralische Forderungen, Gewissen). Typische **Konfliktthemen** sind z. B. Abhängigkeit vs. Autonomie, Nähe vs. Trennung, Versorgtwerden vs. Selbstständigkeit, Unterwerfung vs. Kontrolle und Bedürfnisbefriedigung vs. Gewissen.

„Ich-Schwäche": Kennzeichen eines „starken" Ichs sind nach psychoanalytischer Ansicht die Fähigkeit, Gefühle und Triebe zu empfinden, Widersprüche zu ertragen und zu verarbeiten, sich gegen seine Umwelt abzugrenzen und trotzdem mit anderen in Beziehung zu treten. Bei einem „schwachen" Ich sind diese Fähigkeiten unzureichend ausgebildet, was für eine Vielzahl **psychischer Störungen** mitverantwortlich gemacht wird.

Psychosexuelle Entwicklung: Nach Freud werden in der Kindheit bestimmte **Entwicklungsphasen** durchschritten, in denen die Triebimpulse auf **unterschiedliche Körperregionen** gerichtet sind. Die Psyche muss diese jeweils neuen Bedürfnisse bewältigen und in das Gesamterleben integrieren. Die Nichtbewältigung einzelner Phasen kann „phasenspezifische" Störungen im Erwachsenenalter auslösen (**Tab. 2.1**).

Abwehrmechanismen: Im Idealfall werden Konflikte in das Gesamterleben der Persönlichkeit integriert und bewältigt, die Person reift mit ihrer Konfliktlösungskompetenz zu einem seelisch gesunden, „starken" Ich. Ist das **Ich** infolge frühtraumatischer Erfahrungen, ungünstiger Entwicklungsbedingungen oder aus konstitutionellen Gründen nur **schwach** ausgebildet, ist die Konfliktlösungskompetenz eingeschränkt und primär äußere Konflikte, die ihren Ursprung häufig in zwischenmenschlichen oder psychosozialen Schwierigkeiten haben, werden **internalisiert** („intrapsychische Konflikte"). Die folgenden **Abwehrmechanismen** schützen das Bewusstsein vor diesen Konflikten, indem sie erträgliche **„Kompromisslösungen"** ermöglichen, die die konflikthaften Strebungen und Einstellungen versöhnen und so das innere Gleichgewicht um den **Preis einer neurotischen Entwicklung** aufrechterhalten:

- **Identifikation:** Negierung eigener unerwünschter Triebe und Bedürfnisse durch Anpassung an die äußere Realität
- **Intellektualisierung:** Beschreibung von Konflikten und Gefühlen in Form abstrakter, intellektueller Probleme
- **Projektion:** Übertragung von Problemen oder Impulsen, die für das Ich nicht akzeptabel sind, auf andere Menschen, wo sie thematisiert und kritisiert werden
- **Rationalisierung:** Begründung von eigentlich irrationalen Handlungen oder Gefühlen durch rationale, logische Erklärungen (Beispiel: Ein Alkoholiker begründet sein Trinken damit, dass sein Arzt es ihm gegen seine Magenschmerzen empfohlen habe.)
- **Reaktionsbildung:** Kompensation der nicht akzeptierten Erlebnisinhalte durch Verhaltensweisen und Interessen, die den Triebwünschen entgegengesetzt sind
- **Regression:** Rückfall in kleinkindhafte, hilflose Verhaltensmuster (Prinzip des „harmonischen Primärzustands"), um sich in frustrierenden, konfliktbehafteten Situationen aus der Verantwortung zu ziehen bzw. keine Entscheidungen treffen zu müssen
- **Somatisierung:** Umwandlung abgewehrter Gefühle und Impulse in körperliche Symptome
- **Sublimierung:** Umwandlung sozial nicht akzeptierter Triebe in sozial, geistig oder ethisch höherwertige und akzeptierte Ziele
- **Verdrängung:** Verschiebung abgewehrter innerer oder äußerer Impulse in das Unbewusstsein
- **Verleugnung:** „Nicht Wahrnehmen" von unangenehmen Konflikten oder Erfahrungen mit der Außenwelt
- **Verschiebung** konfliktbehafteter, meist feindseliger Gefühle auf ein Ersatz-„Objekt" (z. B. auf eine weniger bedrohliche Person)

Tab. 2.1 Psychoanalytische Phasenlehre

Phase	Zeitraum	Charakteristika	assoziierte Störungen bei Nichtbewältigung
orale Phase	1. Lebensjahr	Lustgewinn durch Reizung von Mundhöhle und Lippen beim Saugen, das der Nahrungsaufnahme, der Triebbefriedigung, der Kontaktaufnahme und der Erfahrung liebevoller Zuwendung dient (Erleben des „Urvertrauens")	gestörtes „Urvertrauen": „neurotische" Depression, Sucht- und psychosomatische Erkrankungen, Sexual-, Angst-, narzisstische und Kontaktstörungen mit Nähe-/Distanzproblemen und fehlendem Eigen- und Fremdvertrauen
anale Phase	2.–3. Lebensjahr	ausgeprägte Beschäftigung mit den eigenen Ausscheidungsorganen, lustvolles Erleben der Darmentleerung, Erfahrung der Selbstbestimmung durch Kontrolle der Ausscheidungsfunktion (erster Konflikt von Autonomiebedürfnis vs. elterliche Autorität)	gestörte Entwicklung der Eigenständigkeit durch übertriebene Sauberkeitserziehung und Strenge: Zwangs- und zwanghafte Persönlichkeitsstörung
phallische (ödipale) Phase	4.–6. Lebensjahr	Entdeckung des anatomischen Geschlechtsunterschieds, Erforschung des eigenen Körpers, Entwicklung der Kastrationsangst bei Jungen bzw. des Penisneids bei Mädchen sowie des geschlechtsrollenkonformen Verhaltens durch Identifikation mit dem gleichgeschlechtlichen Elternteil, Entstehung von Selbstgefühl und Ödipuskonflikt	Phobien, dissoziative und sexuelle Störungen, Partnerschaftsprobleme
Latenzzeit	6.–10. Lebensjahr	Stillstand der Libidoentwicklung („Triebruhe"), Ausbildung von Ich-Funktion und positivem Leistungs- bzw. Selbstwertgefühl	Kontakt-, Konzentrations- und Leistungsstörungen, autistische und autoaggressive Entwicklung
genitale Phase (Pubertät)	ab dem 10. Lebensjahr	Übergang vom Kind zum Erwachsenen mit Entwicklung einer sexuell funktionsfähigen Persönlichkeit, Zuwendung zum und Identifikation mit dem eigenen Geschlecht, libidinöse Zuwendung zum anderen Geschlecht	Störungen der Geschlechtsidentität

- **Wendung ins Gegenteil:** Aufhebung nicht akzeptierter Verhaltensweisen durch Triebumkehr (z. B. Entwicklung von überfürsorglicher Zuwendung statt der empfundenen Aggressivität).

Therapieformen

Klassische Psychoanalyse: Das Ziel ist es, in das **Unbewusstsein verdrängte Erlebnisse** und **Konflikte** in das **Bewusstsein** zu holen („Aufdecken") und so einer adäquaten seelischen Verarbeitung **zugänglich** zu machen („Nachreifung der Persönlichkeit"). Der Analytiker arbeitet dabei mit der **Übertragungs**- und **Widerstandsanalyse**:

- **Übertragung:** Der Patient überträgt unbewusst frühkindliche Erfahrungen, Wünsche, Gefühle und Einstellungen auf den Analytiker und verhält sich ihm gegenüber ähnlich wie gegenüber Personen in seiner Kindheit (Regression). Dies erlaubt dem Analytiker Einblicke in Konfliktsituationen des Patienten.
- **Gegenübertragung:** Die Übertragungen des Patienten lösen im Therapeuten Gefühle und Verhaltensweisen aus, die er sich bewusst machen sollte.
- **Widerstand:** Während der Therapie wird das Ich mit unbewussten Inhalten konfrontiert, die das Über-Ich ablehnt. Aus Angst, das bisherige (pathologische) Gleichgewicht zu verlieren, setzen die unbewussten Anteile des Ichs der Therapie Widerstand entgegen.

Für den Patienten gilt eine grundsätzliche Verpflichtung zur **absoluten Offenheit** („**Grundregel**"), d. h. er soll ungehemmt und ungefiltert alle Gedanken, Träume, Phantasien und Empfindungen mitteilen, die ihm in den Sinn kommen (**freie Assoziation**). Der Analytiker begegnet den Äußerungen des Patienten mit „**frei schwebender Aufmerksamkeit**", er nimmt die Mitteilungen des Patienten auf, ohne auszuwählen, zu werten oder zu urteilen (**Abstinenzregel**). Im Verlauf der Analyse strukturiert er die Aussagen nach den Gesichtspunkten der psychoanalytischen Theorie und vermittelt so dem Patienten Einsicht in sein Unbewusstsein (**Deutung**). **Voraussetzungen** für die klassische Psychoanalyse sind hoher Leidensdruck, ausreichende Intelligenz und Introspektionsfähigkeit sowie eine hohe Therapiemotivation.

Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie: Aufbauend auf den Erkenntnissen der Psychoanalyse haben sich weitere Verfahren entwickelt, die sich v. a. in Bezug auf Setting, Therapiedauer und -ziel von der klassischen Psychoanalyse abgrenzen (**Tab. 2.2**).

Katathymes Bilderleben (katathym-imaginative Psychotherapie, Symboldrama): Die grundlegende Annahme ist, dass **Bilder und Vorstellungen in Tagträumen unbewusste Gedanken und Konflikte widerspiegeln**. Nach einer Entspannungsphase soll der Patient mit geschlossenen Augen zu einem bestimmten, vom Therapeuten vorgegebenen Motiv Tagträume entwickeln und seine Eindrücke (Bilder, Gefühle, Sinneseindrücke) verbalisieren, die dann gemeinsam mit dem Therapeuten bearbeitet werden. Dies soll unbewusste Gefühle und Einstellungen bewusst machen und helfen, aktuelle Probleme besser zu verstehen und Lösungsansätze zu finden. Einsatzgebiete sind v. a. neurotische und psychosomatische Störungen.

Tab. 2.2 Klassische Psychoanalyse und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie im Vergleich

	„klassische" Psychoanalyse nach Freud	tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie
Setting	Der Patient liegt auf der Couch, der Therapeut sitzt hinter ihm.	Patient und Therapeut sitzen sich gegenüber.
Therapiefrequenz	4–5 Sitzungen/Woche über mehrere Jahre	1 Sitzung/Woche für $^1/_2$ bis max. 2 Jahre
Ziele und inhaltliche Regeln	Aufdeckung und Deutung unbewusster Konflikte mittels Widerstands- und Übertragungsanalyse, „Nachreifung" der Persönlichkeit	Bearbeiten und Verdeutlichen („Klarifikation") umschriebener Konflikte mit aktiverem, intervenierendem Vorgehen des Therapeuten, reifere Verarbeitungsmuster
Indikationen	Angst-, Zwangs-, dissoziative, leicht- bis mittelgradige affektive und Persönlichkeitsstörungen, psychosomatische Erkrankungen	„neurotische" und psychosomatische Störungen, posttraumatische Krisenintervention

2.3.2 Klientenzentrierte Psychotherapie

Synonym: Gesprächspsychotherapie, nondirektive oder personenzentrierte Psychotherapie

Der Begründer dieser Therapieform war Carl Rogers, ein Vertreter der humanistischen Psychologie. Sie basiert auf der Annahme, dass jeder Mensch eine „Selbstverwirklichungstendenz" besitzt. Konflikte entstehen, wenn zwischen dem eigenen Selbstkonzept (z. B. Annahme, man sei ein rücksichtsvoller Mensch) und den Erlebnissen bzw. Handlungen (z. B. Aggressivität) eine Diskrepanz besteht. Die Psychotherapie soll ein günstiges Klima für den gestörten Wachstumsprozess schaffen. Die therapeutische Beziehung wird durch folgende **Grundhaltungen** (**Therapeutenvariablen**) des Therapeuten geprägt:

- **bedingungsloses, positives Wertschätzen** und **Akzeptieren** des Klienten
- **Empathie:** einfühlendes Verstehen der Probleme aus der Sicht des Klienten und Fähigkeit, dies dem Klienten zu kommunizieren
- **Kongruenz** in der Haltung des Therapeuten, d. h. Authentizität (Echtheit), Zuverlässigkeit und Glaubwürdigkeit.

2.3.3 Verhaltenstherapie und kognitive Therapie

Grundlagen

Diese Verfahren zielen auf eine **Veränderung des aktuellen, „problemhaften" Verhaltens** des Patienten ab und sollen ihm **Einsicht in auslösende und aufrechterhaltende Faktoren** seiner psychischen Störung vermitteln. Bearbeitet werden Handlungen, Reaktionen, Emotionen, Bewertungen, Interpretationen, Überzeugungen, Erwartungen, aber auch Motorik und körperliche Prozesse. Die Verhaltenstherapie ist keine einheitliche Methode, sondern wendet > 50 verschiedene Strategien und Techniken an. Folgende **Kennzeichen** sind typisch:

- klare Struktur und fortlaufende Überprüfbarkeit therapeutischer Resultate (hohe Transparenz für den Patienten)
- zielorientiertes, in die Zukunft gerichtetes Vorgehen
- aktive Mitarbeit des Patienten (Patient als „Experte" seiner Therapie)
- Übertragen der therapeutischen Inhalte in den Alltag durch praktisches Umsetzen der besprochenen Handlungsstrategien („Üben").

Abb. 2.1 zeigt die typischen **Phasen der Verhaltenstherapie**.

Verhaltensanalyse: Die Analyse des aktuellen Verhaltens soll Ursachen und aufrechterhaltende Bedingungen für ein Problemverhalten identifizieren und bildet die Grundlage für die Therapieplanung und die Entscheidung für eine bestimmte Methodik. Wichtig ist hier das **SORCK-Modell nach Kanfer** (Erweiterung des Modells der operanten Konditionierung nach Skinner [Stimulus → Reaktion → Konsequenz] um kognitive Elemente): Ein **Stimulus** (**S**; äußerer oder innerer Reiz, der das Verhalten auslöst) wirkt auf den **Organismus** (**O**; individuelle biologische und lerngeschichtliche Ausgangsbedingungen bzw. persönliche Charakteristika) ein, der bei diesem eine emotional-physiologische **Reaktion** (**R**) auslöst. Aus der Reaktion ergibt sich eine **Konsequenz** (**C**; z. B. Erleichterung durch Flucht aus einer angstbesetzten Situation). Entscheidend für das Entstehen von Verhaltensweisen ist die Verstärkung bzw. **Kontingenz** (**K**) zwischen Reaktion und Konsequenz: Regelmäßige Verstärkung der Reaktion stabilisiert das Verhaltensmuster.

Verhaltenstherapeutische Methoden

Expositionstherapie zur Angstbewältigung:

- **systematische Desensibilisierung:** Mithilfe des Therapeuten wird eine **Angsthierarchie** erstellt (Einteilen von Situationen von „sehr wenig" bis „sehr stark" angstauslösend). Nach dem Erlernen von Entspannungsübungen (z. B. autogenes Training) werden die einzelnen Stufen der Angsthierarchie (**zunächst niedrigste Stufe**) im entspannten Zustand zunächst in der Vorstellung (in sensu), später in der Realität (in vivo) durchgegangen. Die Grundannahme ist, dass die Entspannung die auftretende Angst hemmt, da Entspannung und Angst miteinander unvereinbar sind (reziproke Hemmung oder „**Gegenkonditionierung**").
- **Flooding** (Reizüberflutung): Die Patienten werden - unter therapeutischer Begleitung - **direkt** der **maximal angstauslösenden Situation** ausgesetzt und müssen so lange in ihr verbleiben, bis die Angst abnimmt (Unterdrückung des Flucht- bzw. Vermeidungsverhaltens). Der Patient lernt, dass die erwartete Katastrophe ausbleibt und die konditionierte Angstreaktion wird gelöscht (Extinktion).

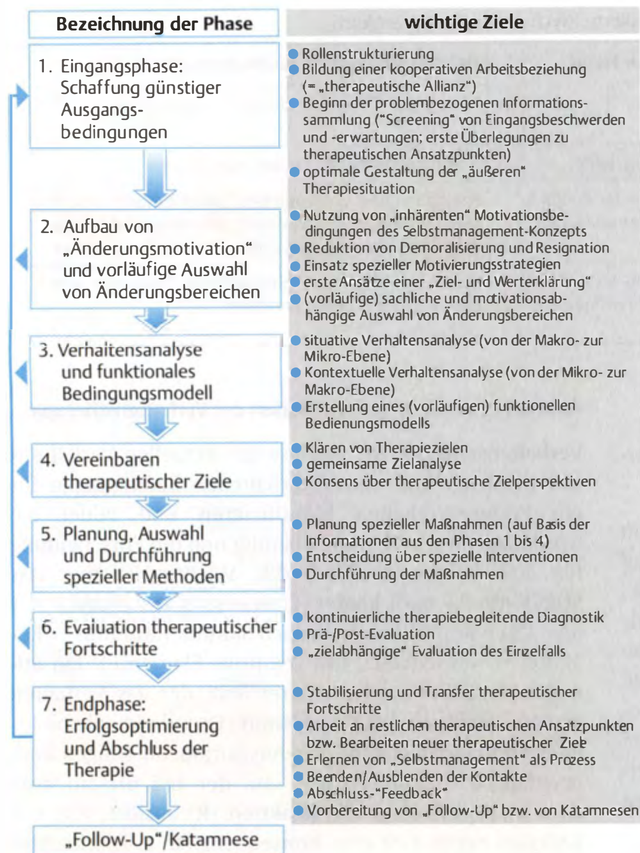


Abb. 2.1 **Phasen der Verhaltenstherapie.** [aus: Laux, Möller, Memorix Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2011]

Paradoxe Intervention: Die bewusste Verstärkung von Verhaltensweisen soll den Circulus vitiosus von Erwartungsangst und Verstärkung der Symptomatik mit weiter verstärkter Erwartungsangst durchbrechen und die Symptomatik zum Verschwinden bringen (Beispiel: Patienten mit Insomnie haben häufig Angst vor dem frustranen Schlafengehen. Ihnen wird geraten, abends ins Bett zu gehen und so lange wach liegen zu bleiben, wie sie können.).

Operante Methoden fördern ein gewünschtes bzw. eliminieren ein unerwünschtes Verhalten durch **Belohnung** (Einsatz positiver bzw. Wegfall negativer Verstärker) bzw. **Bestrafung** (Einsatz negativer bzw. Wegfall positiver Verstärker). Ein Beispiel für die Löschung eines Verhaltens durch „Bestrafung" ist die **Aversionstherapie**: Bei diesem (heute selten angewandten) Verfahren werden unerwünschte Verhaltensweisen an eine Bestrafung gekoppelt (z. B. Alkoholunverträglichkeit durch Einnahme von Disulfiram).

Modelllernen bedeutet das **Erlernen neuer Fähigkeiten durch Beobachtung** eines bestimmten Verhaltens an einer Person (z. B. Therapeut) oder eines Modells (Symbols) und folgende Imitation.

Biofeedback ist eine **klinische Anwendung der operanten Konditionierung**: Motorische oder vegetative Körperfunktionen (z. B. Herz- und Atemfrequenz, Muskelspannung), die normalerweise der eigenen Beobachtung kaum zugänglich sind, werden mithilfe von Geräten rückgemeldet und so wahrnehmbar gemacht. So kann der Patient beobachten, wie seine vegetativen Körperfunktionen auf verschiedene Reize reagieren, und lernen, diese willentlich zu kontrollieren.

Selbstsicherheits-, Assertiveness- oder soziales Kompetenztraining dient der Behandlung gestörter sozialer Interaktionen. Die Patienten erlernen z. B. durch Rollenspiele eine **positive Selbstwahrnehmung** mit Selbstbehauptung und Selbstsicherheit sowie **soziale Fertigkeiten** wie aktives Äußern eigener Wünsche und Bedürfnisse, Abgrenzung gegenüber ungerechtfertigten Forderungen und Grenzüberschreitungen („Neinsagen"), einen konstruktiven Umgang mit und das Äußern von Kritik, Durchsetzungsvermögen und Kontaktfähigkeit.

Dialektisch-behaviorale Verhaltenstherapie: Diese Therapieform wurde speziell für Patienten mit emotional instabiler Persönlichkeitsstörung vom **Borderline-Typ** entwickelt und beruht auf kognitiv-verhaltenstherapeutischen Elementen, integriert aber auch Erkenntnisse anderer Therapieschulen. Der Therapeut zeigt Verständnis und Wertschätzung der Problematik des Patienten und entwickelt mit ihm Veränderungsstrategien, z. B. um das Abbauen von Spannungszuständen zu trainieren und eine größere Stresstoleranz zu entwickeln.

Kognitiv-behaviorale Verhaltenstherapie: Die „**kognitive Wende**" bezeichnet das Verlassen des „unimodalen", also ausschließlich auf das aktuelle Problemverhalten fokussierten Ansatzes und das Einbeziehen **affektiver** und **kognitiver Prozesse**, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung psychischer Störungen beteiligt sind. Die Grundannahme ist, dass Gedanken, Einstellungen und Überzeugungen bestimmen, was der Patient fühlt und körperlich empfindet und wie er sich verhält.

Kognitive Therapie: Das Ziel ist es, erlernte, unlogische, realitätsinadäquate, wiederkehrende (automatische) und übergeneralisierte Gedankengänge, Denkmuster und Bewertungsprozesse (dysfunktionale Annahmen) zu **identifizieren**, **bewusst** zu machen, auf ihre **Angemessenheit** zu überprüfen und **neu zu bewerten** (kognitive Umstrukturierung).

Selbstmanagementtraining: Der Patient soll **Strategien zur Selbstkontrolle** erwerben, um aktuelle und zukünftige Probleme selbstständig zu erkennen und zu beeinflussen, und dabei bestimmte Reize, die ein negatives Verhalten auslösen können, im Vorfeld erkennen und so verändern, dass das gewünschte Verhalten gezeigt werden kann (**Stimuluskontrolle**).

2.3.4 Systemische Paar- und Familientherapie

Die Familie wird als therapeutische Einheit angesehen („**Patient Familie**"), in der die Erkrankung eines Mitglieds das gesamte familiäre Beziehungssystem verändert. Daher kann eine therapeutische Veränderung des Patienten die gesamte Familienstruktur verändern und erhebliche Störungen auslösen. Einsatzgebiete sind v. a. problematische Familienbeziehungen, soziale Belastungen, Partnerschafts- und Ehekrisen sowie Generationskonflikte.

2.3.5 Gruppenpsychotherapie

DEFINITION Alle psychotherapeutischen Methoden, die in einer Gruppe von 6–9 Teilnehmern angewendet werden.

Gruppentherapie ist mehr als eine Summe von Einzelbehandlungen, da kommunikations- und gruppendynamische Gesetzmäßigkeiten zusätzliche therapeutische Wirkungen entfalten können, die der Einzeltherapie verschlossen bleiben.

Verhaltenstherapeutische Gruppentherapie: Wichtige therapeutische Elemente in diesen problem- und zielorientierten Trainings- und Arbeitsgruppen, in denen Patienten mit ähnlichen Störungen zusammengefasst werden, sind **Interaktionsprozesse**, **Rollenspiel**, **freie Aussprache** und **Modelllernen**.

Analytische Gruppenpsychotherapie: Die Gruppe ist möglichst heterogen zusammengesetzt, da unterschiedliche neurotische Strukturen, Problematiken und Status den therapeutischen Prozess fördern sollen. Die Therapie läuft über 1–3 Jahre und soll das Leben realistischer abbilden als die „künstliche Situation" einer Einzeltherapie. Das therapeutische Hauptelement ist die **Deutung der Übertragungsprozesse innerhalb der Gruppe**.

Psychodrama nach Moreno: Diese Therapieform stammt aus der humanistischen Psychologie. Lebenssituationen eines Patienten werden von anderen Gruppenmitgliedern dargestellt, sodass sich der Patient quasi „selbst zusehen" kann, was verborgene Gefühle und Interaktionen deutlich machen soll.

2.3.6 Entspannungs- und suggestive Therapieverfahren

Klassische Entspannungsverfahren können psychophysiologische Spannungszustände, die sich als Muskelverspannung manifestieren, aktiv reduzieren und den Patienten ermöglichen, ihre Spannungs- oder Unruhezustände aktiv zu meistern und ihnen nicht mehr ausgeliefert zu sein. Sie lernen die Verfahren unter Anleitung eines Therapeuten, sollen sie später durch häufiges Üben aber auch allein beherrschen. Die wichtigsten **Indikationen** sind Angst- und Schlafstörungen sowie psychosomatische Erkrankungen.

- **autogenes Training** (AT) **nach Schultz:** gezieltes Entspannen einzelner Körperpartien (Gesicht, Extremitäten) durch Autosuggestion („Mein rechter Arm wird ganz schwer und warm.")
- **progressive Muskelrelaxation** (PMR) **nach Jacobsen:** Entspannung und verbesserte Körperwahrnehmung durch bewusstes An- und Entspannen („Kontrastwahrnehmung") verschiedener Muskelgruppen in bestimmter Reihenfolge (z. B. Anspannen der Arme in Flexion, Spannung halten, dann Entspannen).

Hypnose: Fremdsuggestion führt einen **schlafähnlichen Zustand mit Bewusstseinseinengung, erhöhter Suggestibilität und tiefer Entspannung** herbei, in dem der Patient von seinem Alltagserleben dissoziiert, was ihm den Zugang zu seinen eigenen Ressourcen erleichtert. Entscheidend für den Erfolg ist eine positive Beziehung zwischen Hypnotiseur und Patient. Häufig wird die Hypnose mit der sog. **Fixationsmethode** herbeigeführt: Der Patient wird aufgefordert, unentwegt einen kleinen Gegenstand sehr nahe zu fixieren, wodurch schnell Ermüdung eintritt. Knappe, einfache, sich wiederholende, verbale Suggestionen leiten den hypnotischen Zustand ein und der Therapeut beginnt mit der eigentlichen Problembehandlung. Die Hypnose wird durch klare verbale Rücknahme der Suggestionen beendet. **Indikationen** sind v. a. psychovegetative, somatoforme und Schlaf- und psychogene Körperstörungen, Stress- und Angstreaktionen, Unruhe- und Spannungszustände, Suchterkrankungen und chronische Schmerzen. **Kontraindikationen** sind u. a. affektive Störungen, Schizophrenie, fortgeschrittene Demenz, Oligophrenie, schwere organische Hirnerkrankungen und Z. n. Vergewaltigung.

2.3.7 Psychoedukation

Psychoedukation ist ein Oberbegriff für vermittelnde, beratende und edukativ-übende Maßnahmen, die die Krankheitseinsicht und die Mitarbeit des Patienten (**Complianceförderung**) sowie das Selbstmanagement durch rechtzeitiges Erkennen und Bewältigen von Krisen (**Rückfallprophylaxe, Reduktion stationärer Behandlungen**) verbessern sollen. In der **Informationsphase** werden Fakten über die psychische Störung (z. B. Ursachen, Symptome) vermittelt und der Behandlungsplan (inkl. Wirkungen, Nebenwirkungen, therapeutische Alternativen) erläutert. In der **Übungsphase** werden v. a. das Erkennen von Rückfallsymptomen trainiert, individuelle Krisenpläne erarbeitet und Bewältigungsstrategien eingeübt.

2.3.8 Nonverbale Therapieformen

Gestaltungs- und Kunsttherapie: Der Patient tritt durch die körperlichen und sensorischen Erfahrungen während der bildnerisch-künstlerischen Tätigkeiten **in Beziehung zu sich selbst** und findet Zugang und eine Ausdrucksform für unbewusste, schwer zu verbalisierende Gefühle und Konflikte. Dies kann diagnostisch, aber auch therapeutisch genutzt werden (Welche Gefühle spiegelt das Werk wider? Wie steht es zur aktuellen Lebenssituation des Patienten?). Die künstlerische Arbeit fördert durch bewusste Entscheidungsprozesse im Rahmen der Gestaltung (z. B. bezüglich der Materialauswahl) die Ich-Funktionen.

Musiktherapie: Musik als universelle Ausdrucks- und Kommunikationsform kann emotionale und kommunikative Vorgänge im Patienten aktivieren und die **Erlebnisfähigkeit erweitern.**

Konzentrative Bewegungstherapie: Die Konzentration auf das Erleben und Spüren des eigenen Körpers im „Hier und Jetzt" und die aktuelle Sinneswahrnehmung belebt Erinnerungen an reale Erfahrungen und auch an die Symbolhaftigkeit von Verhaltensweisen oder Bewegungen. Der Patient kann so einen Zugang zu seinen Gefühlen erlangen und die Ausdrucksfähigkeit seines Körpers verbessern.

Tanztherapie: Der Patient soll seine Gefühle frei ausdrücken und ausleben und seine Bewegungs- und Ausdrucksmöglichkeiten erweitern. Zudem verbessert die körperliche Betätigung das psychische Empfinden.

2.4 Soziotherapie und Rehabilitation

2.4.1 Sozialpsychiatrische Versorgung

Die Sozialtherapie ist wichtig für die Versorgung und Rehabilitation psychiatrischer Patienten und berücksichtigt die für Entstehung, Verlauf und Behandlung psychischer Erkrankungen mitentscheidenden (**psycho**)**sozialen Faktoren**. Sie fördert die Wahrnehmung und die sozialen und körperlichen Fertigkeiten und verbessert damit gegenwartsbezogen und handlungsorientiert den psychosozialen Bereich der Patienten. Die wichtigsten Ziele sind:

- medizinische Rehabilitation
- Klärung und Aktivierung von Ressourcen
- Reaktivierung und Verbesserung sozialer Fertigkeiten
- Förderung von Autonomie und eigenständiger Lebensweise
- berufliche und soziale Reintegration
- Vermeiden von Hospitalisierung
- Sekundär- und Tertiärprävention.

Die Soziotherapie bildet die Brücke zwischen der stationären und der ambulanten Versorgung („**therapeutische Kette**") und wird von unterschiedlichen Organisationen und Ärzten, Psychologen, Sozialarbeitern, Ergotherapeuten, Pflegepersonal, Seelsorgern und Laienhelfern übernommen. Folgende Elemente der **sozialpsychiatrischen Versorgungskette** sind zu beachten:

- stationärer Bereich
- teilstationärer Bereich: Tages- und Nachtkliniken
- ambulanter Bereich: sozialpsychiatrische Dienste der Länder, Hausärzte und niedergelassene Psychologen bzw. Psychiater, Beratungsstellen, Fachambulanzen
- komplementärer Bereich (nichtmedizinische Einrichtungen): Selbsthilfegruppen für Betroffene und Angehörige, therapeutische Wohngemeinschaften und -heime, Werk- und Tagesstätten.

Grundlage der sozialtherapeutischen Versorgung ist die 1975 fertiggestellte **Psychiatrie-Enquête** einer Expertenkommission des Deutschen Bundestages, die in der damals bestehenden Versorgung psychisch erkrankter Personen deutliche Mängel erkannte und folgende Reformvorschläge verfasste:

- umfassende und bedarfsgerechte Versorgung (Aufbau von Spezialkliniken, z. B. für Suchterkrankungen oder Kinder und Jugendliche)
- gemeindenahe Versorgung (Prinzip: ambulant vor stationär)
- bedarfsgerechte Koordination, um eine kontinuierliche Behandlung zu erreichen („therapeutische Kette")
- Gleichstellung körperlich und psychisch Kranker.

Die **Milieutherapie im stationären und teilstationären Bereich** soll durch Gestaltung der Umgebung für die Patienten ein optimales, heilungsförderndes Klima schaffen, in dem sich „Gesundes" entfaltet und die Voraussetzungen für eine gesellschaftliche Wiedereingliederung geschaffen werden:

- äußere Gestaltung der Einrichtungen: z. B. Aufenthalts- und Gruppenräume mit wohnlicher Atmosphäre
- Strukturierung des Alltags
- Einbeziehung der Patienten in die Gestaltung und Durchführung des Stationsalltags und -programms: z. B. Planen und Durchführen von Ausflügen, gemeinsames Kochen und Essen, Verteilung von Aufgaben (z. B. Küchendienst) und gemeinsames Besprechen und Festlegen kontroverser Themen (z. B. Rauchverbot im Aufenthaltsraum, Fernsehprogramm)
- vielfältiges Behandlungsangebot: Arbeits-, Ergo-, Kunst-, Musik- und Physiotherapie.

2.4.2 Psychiatrische Rehabilitation

DEFINITION Alle Leistungen und Maßnahmen, um Patienten, die durch psychische Störungen behindert oder von einer Behinderung bedroht sind, in die Gesellschaft wieder einzugliedern (Inklusion).

Im Zentrum stehen **rehabilitative Maßnahmen in Arbeit und Beruf**. Da psychische Störungen häufig chronisch verlaufen und z.T. mit Funktionseinbußen (Residual- und Defektzustände) einhergehen, werden hier neben der ambulanten und vollstationären Therapie spezielle Rehabilitations- und Übergangseinrichtungen benötigt, die eine abgestufte, auf die bestehenden Defizite abgestimmte Versorgung nach dem Prinzip der „Gemeindenähe" ermöglichen (Rehabilitations- und Wohnheime, langfristige berufliche Programme mit der Möglichkeit, spezielle Berufe zu erlernen, Arbeit in beschützenden Werkstätten).

3 Affektive Störungen

3.1 Grundlagen

DEFINITION Störungen mit Veränderungen der Stimmung (Affektivität) und des Antriebs als Hauptsymptome:
- Depression: krankhafte Dämpfung von Affektivität und Antrieb
- Manie: krankhafte Steigerung von Affektivität und Antrieb
- bipolare affektive Störung: Wechseln von Depression und Manie bei einem Patienten.

Die Häufigkeits- und Geschlechterverteilung affektiver Störungen ist in **Abb. 3.1** dargestellt. Folgende Verlaufsformen werden unterschieden (**Abb. 3.2**):
- **episodenhaft verlaufende affektive Störungen** mit asymptomatischen Intervallen:
  - **unipolare Störungen:** nur depressive oder nur manische Phasen, mono- (einmalige Phase) oder häufiger polyphasischer Verlauf (wiederholte Phasen)
  - **bipolare Störungen:** depressive und manische Phasen im Wechsel
- **anhaltende affektive Störungen:** Zyklothymia und Dysthymia.

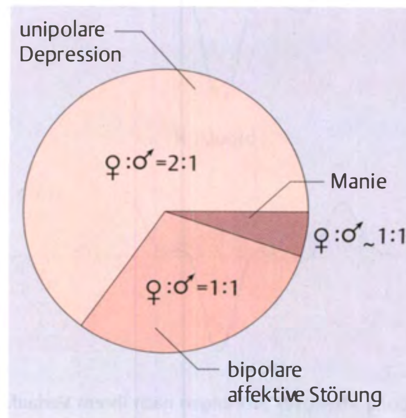


Abb. 3.1 Häufigkeitsverteilung affektiver Störungen. [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

3.2 Depression

3.2.1 Einteilung

Bei der unipolaren Depression werden die **depressive Episode** und die **rezidivierende depressive Störung** (wiederkehrende depressive Episoden) unterschieden, bei der einzelnen Episode die Schweregrade „leicht", „mittelschwer" und „schwer" sowie „schwer mit psychotischen Symptomen".

3.2.2 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 1–3,5% (**Frauen**) bzw. 4,4% (Männer), das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 30–45 Jahren. Nach der ersten depressiven Episode liegt das Rezidivrisiko bei etwa 50%, nach der zweiten Episode bei ca. 70%. Die einzelne Episode dauert (unbehandelt) 6–8 Monate, das symptomfreie Intervall zwischen den Krankheitsphasen ca. 50 Monate (Abnahme mit zunehmender Krankheitsdauer). Bekannte **Risikofaktoren für eine rezidivierende depressive Störung** sind vorangegangene depressive Episoden, weibliches Geschlecht, niedriges Ersterkrankungsalter, körperliche Erkrankungen, Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit, traumatisierende Lebensereignisse und wenige Sozialkontakte.

MERKE Die polyphasisch verlaufende unipolare Depression ist mit Abstand die häufigste affektive Störung.

3.2.3 Ätiopathogenese

Die Depression entsteht **multifaktoriell** (**Vulnerabilitäts-Stress-Ressourcen-Modell, Abb. 3.3**):
- **genetische Faktoren:** Familien- und Adoptionsstudien zeigen einen Risikoanstieg mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad zur erkrankten Person (Risiko bei einem erkrankten Elternteil ca. 10–20%, bei Erkrankung beider Elternteile ca. 30–40%). Da die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen jedoch nur bei ca. 50% liegt, kann die genetische Disposition nur ein Teilfaktor sein.
- **neurobiologische Faktoren** (bisher nicht hinreichend geklärt):
  - **Monoaminmangelhypothese:** funktioneller Mangel verschiedener Neurotransmitter (v.a. Noradrenalin, Serotonin) im synaptischen Spalt (Besserung der Symptomatik durch die Gabe von Antidepressiva, die diesen Mangel ausgleichen)

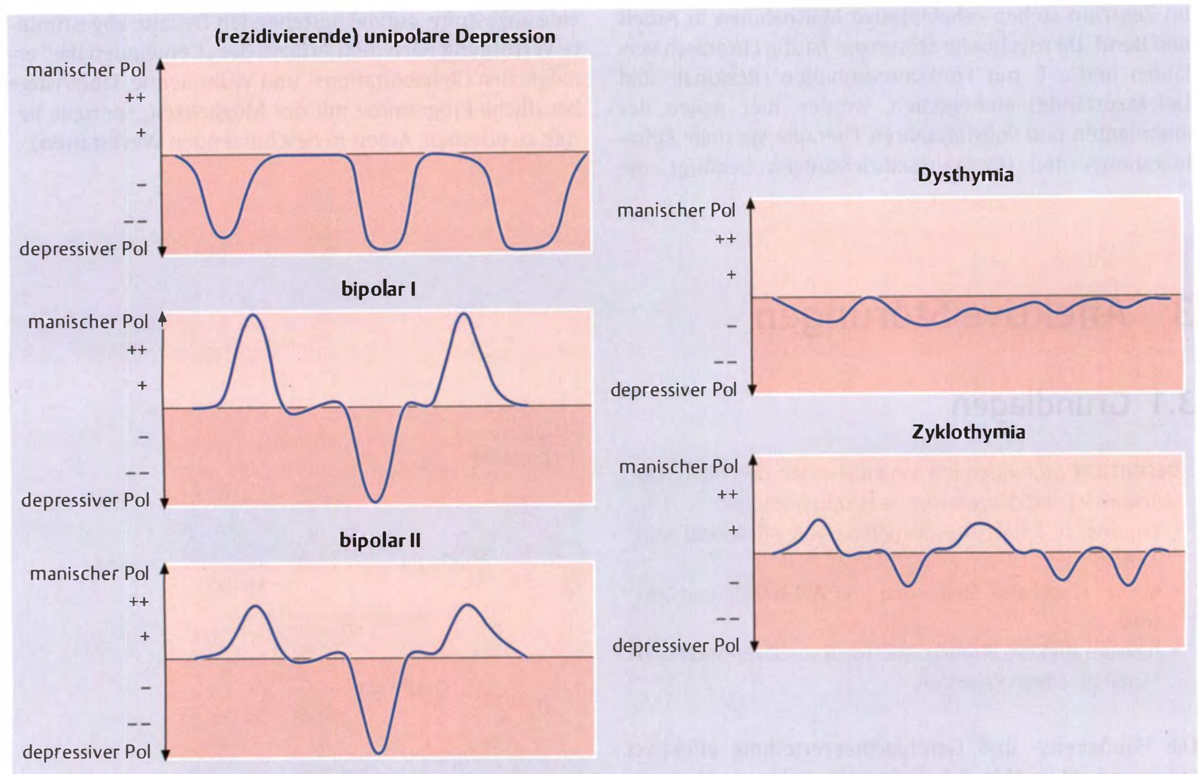


Abb. 3.2 **Unterscheidung affektiver Störungen nach ihrem Verlauf.** [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

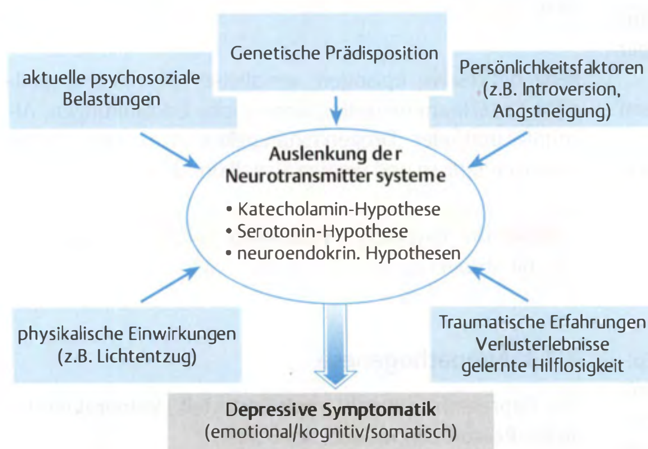


Abb. 3.3 **Multifaktorielle Genese depressiver Episoden.** [aus: Laux, Möller, Memorix Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2011]

- **Imbalancehypothese:** cholinerge-aminerge Imbalance mit Überwiegen des cholinergen Systems
- **neuroendokrinologische Faktoren** (Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse): pathologischer Dexamethasonhemmtest, verminderte TSH-Sekretion nach TRH-Gabe, Hyperkortisolismus bei vielen Erkrankten
- **chronobiologische Faktoren:** verkürzte REM-Latenz bei Depressiven, typisches „Morgentief", gehäuftes Auftreten depressiver Episoden im Frühjahr und Herbst
- **lernpsychologische Faktoren** (Seligman): Depressionen seien die Folge einer **„erlernten Hilflosigkeit"**, also eine Reaktion auf unangenehme, als unkontrollierbar empfundene Situationen, denen sich die Patienten hilflos ausgesetzt fühlen. Die Unkontrollierbarkeit wird typischerweise auf eigene Unzulänglichkeiten zurückgeführt (interne Attribution). Mit der Zeit wird diese Überzeugung verallgemeinert und auf alle Situationen übertragen (stabile und globale Attribution).
- **kognitive Faktoren:** Die **kognitive Triade** umfasst typische kognitive Muster von depressiven Patienten:
  - **negatives Selbstbild:** Die Patienten halten sich selbst für wertlos, fehlerhaft und unzulänglich.

- **negatives Bild von der Umwelt:** Die Patienten neigen dazu, alle Erfahrungen negativ zu interpretieren und die Umgebung als außerordentlich fordernd und hinderlich zu begreifen.
- **negative Erwartungen an die Zukunft** mit Ausbleiben von Erfolgen, andauernder Frustration und Verschlechterung der Erkrankung.

- **psychosoziale Faktoren:** Kritische Lebensereignisse (Life Events), z. B. Tod naher Angehöriger, Arbeitsplatzverlust, Missbrauchserfahrungen oder Burnout, sind an der **Auslösung** und **Aufrechterhaltung** von Depressionen entscheidend beteiligt.

3.2.4 Klinik

- **Störungen der Affektivität:** Im Vordergrund stehen eine niedergeschlagene Grundstimmung (nicht von außen beeinflussbar) sowie ein Freud- und Interessenverlust, häufig in Verbindung mit Gefühlen der Wertlosigkeit, vermindertem Selbstvertrauen sowie Hilf- und Hoffnungslosigkeit. Typisch für **schwere Depressionen** ist ein quälendes **Gefühl der Gefühllosigkeit**, eine subjektiv empfundene, absolute innere Leere: Die Gefühle sind „wie abgestorben", die Patienten können weder negative noch positive Gefühle empfinden und sind unfähig zu weinen.
- **formale Denkstörungen:** Das Denken ist gehemmt und unproduktiv (Einfallsarmut, Konzentrationsstörungen). Typisch ist eine ausgeprägte Grübelneigung (das Denken dreht sich unablässig um wenige, häufig negativ beladene Denkinhalte).
- **Antrieb und Psychomotorik:** Der Antrieb ist gehemmt, die Eigeninitiative vermindert, die Körperhaltung kraftlos und gebeugt, die Bewegungen sind häufig verlangsamt. Der **Gesichtsausdruck** wirkt **traurig**, weinerlich und **maskenhaft** erstarrt. Die Maximalform ist der **depressive Stupor**, bei dem die Patienten bei erhaltenem Bewusstsein teilnahmslos und fast bewegungslos verharren und Nahrung und Flüssigkeit verweigern. Innerlich wird der Zustand als äußerst quälend empfunden.
- **vegetative Symptome:**
  - **Schlafstörungen** sind bei praktisch allen Patienten (Ausnahme: atypische Depression) zu beobachten, v. a. **frühmorgendliches Erwachen** mit der Unmöglichkeit, wieder einzuschlafen und einem **Stimmungstief am Morgen** (Besserung gegen Abend). Typisch sind eine **verkürzte REM-Latenz** (verkürzte Zeit zwischen Einschlafen und Auftreten der ersten REM-Phase) und ein erhöhter REM-Phasen-Anteil.
  - Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust
  - Obstipation
  - Libidoverlust.
- **Vitalstörungen** sind leibliche Missempfindungen wie Druck- und Schweregefühl im Brust- oder Bauchraum. Bei der **larvierten** (somatisierten) **Depression** sind die Vitalstörungen dominierend und verschleiern die affektive Symptomatik.
- **Psychotische Symptome** (v. a. Wahnideen und Halluzinationen) können bei schweren depressiven Episoden auftreten. Typisch sind synthyme, also der depressiven Grundstimmung entsprechende Wahninhalte (z. B. Verarmungs-, Versündigungs-, hypochondrischer oder nihilistischer Wahn) und anklagende akustische Halluzinationen.
- **Suizidalität:** 15 % der Patienten mit schwerer depressiver Episode begehen Suizid, 40–80 % der depressiven Patienten haben Suizidgedanken.
- **depressive Pseudodemenz** (v. a. bei schwerer Depression): Die kognitiven Leistungen erscheinen während der depressiven Episode reduziert, bessern sich aber mit Rückbildung der depressiven Symptome wieder. Im Vordergrund stehen - im Gegensatz zur Demenz - nicht Gedächtnisstörungen, sondern eine psychomotorische Antriebsminderung sowie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen: Depressive Patienten können ihre Gedächtnisprobleme recht präzise beschreiben (Demenzpatienten bagatellisieren ihre nachlassende Hirnfunktion eher), ihre Leistungen in der Testsituation sind meist schlechter als im Alltag.

Häufige **Komorbiditäten** sind Alkohol- und Drogenmissbrauch, Angst-, Zwangs-, somatoforme und Essstörungen.

3.2.5 Diagnostik

Hilfreich bei der Diagnosestellung sind standardisierte Eigen- (z. B. Beck-Depressions-Inventar) und Fremdbeurteilungsskalen (z. B. Depressions-Fremdbeurteilungsskala nach Hamilton). Um die Diagnose einer depressiven Episode nach ICD-10 stellen zu können, müssen die folgenden Symptome **mindestens 2 Wochen** über die meiste Zeit des Tages vorhanden sein (Schweregradeinteilung s. **Tab. 3.1**):

- **Hauptsymptome:**
  - depressive Stimmung
  - Interesse- und/oder Freudlosigkeit
  - Antriebshemmung und -armut oder psychomotorische Unruhe
- **Zusatzsymptome:**
  - Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen
  - negative, pessimistische Zukunftsgedanken
  - Verminderung von Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
  - Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit

Tab. 3.1 Schweregradeinteilung der depressiven Episode

Episode	Kriterien	Zusatz
leicht	2 Haupt- + 2 Zusatzsymptome (Weiterführung „normaler" Aufgaben in Alltag und Beruf möglich)	± vegetative Symptome
mittel	2 Haupt- + 3–4 Zusatzsymptome (Ausführung alltäglicher Aufgaben unter erheblichen Mühen möglich)	
schwer	3 Haupt- + 1–6 Zusatzsymptome (Aufrechterhaltung von Beruf, alltäglichen Aufgaben und sozialem Leben nicht möglich, häufig Suizidgedanken, Gefühl der inneren Lähmung oder ausgeprägte Unruhe und Anspannung)	fast immer vegetative Symptome ± psychotische Symptome

- „somatisches Syndrom" mit Schlafstörungen, Appetit-, Gewichts-, Interessens- und Libidoverlust, Morgentief der Stimmung
- Gedanken an Tod bis hin zu Suizidversuch.

3.2.6 Sonderformen der Depression

Atypische Depression: Charakteristisch sind **somatische Symptome**, die denen der „typischen Depression" quasi entgegengesetzt sind, z. B. Appetitsteigerung (Craving nach Kohlenhydraten) mit Gewichtszunahme, vermehrtes Schlafbedürfnis und Abendtief der Stimmung. Die Patienten klagen häufig über eine bleierne Schwere der Glieder und sind leicht kränkbar (neurotische Komponente). Therapeutisch sprechen diese Patienten besonders gut auf **SSRI** und **nichtselektive MAO-Hemmer** an.

Saisonale Depression: Typisch sind rezidivierende depressive Episoden im **Spätherbst** und **Winter**. Ein **Bipolar-II-Verlaufstyp** (S. 1001) mit Winterdepression und hypomaner Nachschwankung im Frühjahr ist häufig. Die somatischen Symptome entsprechen einer atypischen Depression (Hypersomnie, Abendtief, Gewichtszunahme). Besonders aussichtsreich ist eine **Lichttherapie** (S. 988).

Wiederkehrende kurze Depression: Klinisch imponieren **intensive und klinisch relevante Verstimmungsphasen**, die kürzer als 2 Wochen dauern, sonst aber alle Kriterien einer depressiven Episode erfüllen. Für die Diagnosestellung müssen die depressiven Symptome innerhalb von 1 Jahr mindestens **1 × pro Monat** auftreten und **für 2–4 Tage** anhalten. Bis zu 5 % aller Patienten in hausärztlichen Praxen sollen an dieser Depressionsform leiden.

Lavierte (somatisierte) Depression: Im Vordergrund der Symptomatik stehen **vegetative Störungen** und funktionelle Organbeschwerden.

3.2.7 Differenzialdiagnosen

MERKE Die Depression unterscheidet sich von der gewöhnlichen Traurigkeit durch einen qualitativ besonderen („leibnahen vitalen") Charakter der veränderten Stimmung.

- **somatische Erkrankungen:**
  - endokrine Erkrankungen: z. B. Hypothyreose, Morbus Addison, Cushing-Syndrom
  - metabolische Störungen: z. B. Porphyrie, Morbus Wilson, Leber- oder Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Vitamin-B_{12}-Mangel
  - ZNS-Erkrankungen: z. B. multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer
  - maligne Tumoren
  - chronische Infektionen
  - kardiopulmonale Erkrankungen: COPD, Schlafapnoe-Syndrom, Herzinsuffizienz
  - Kollagenosen und Vaskulitiden
- **Medikamente:** Viele Pharmaka können eine „pharmakogene Depression" auslösen, z. B. Glukokortikoide, orale Kontrazeptiva, Antihypertensiva (z. B. β-Blocker, α-Methyldopa), Zytostatika (z. B. Vincristin und Vinblastin) und Levodopa.
- normale **Trauerreaktion** nach belastenden Lebensereignissen
- **psychiatrische Erkrankungen:**
  - Angststörungen mit depressiver Begleitsymptomatik
  - Demenz: Abgrenzung v. a. bei depressiver Pseudodemenz wichtig.

3.2.8 Therapie

Die Patienten benötigen meist eine **kombinierte Psycho- und Pharmakotherapie**. Nur bei leichten depressiven Episoden und Verstimmungszuständen kann eine alleinige supportive Psychotherapie erwogen werden.

MERKE Bei schwerer Depression sind Antidepressiva immer indiziert.

PHARMA

Antidepressiva: Einen Überblick über die wichtigsten Wirkstoffe gibt **Tab. 3.2**, für Einzelheiten s. Pharmakologie S. C 388. Für eine gute Compliance ist vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über die zu erwartenden **Nebenwirkungen** und die **Wirklatenz** (Stimmungsaufhellung erst nach ca. **3 Wochen**) der Antidepressiva: Die Nebenwirkungen setzen häufig deutlich vor der antidepressiven Wirkung ein, nehmen aber mit der Zeit ab.

Serotonin-Syndrom: Die Ursache ist ein zentraler Serotoninüberschuss, auslösend ist fast immer die **kombinierte Einnahme mehrerer serotonerger Substanzen** (v. a. SSRI, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Lithium, Triptane, Tramadol, Kokain, Amphetamine). Aus diesem Grund ist z. B. eine Ko-Medikation von SSRI und MAO-Hemmern kontraindiziert. Folgende Symptomtrias ist typisch:

- **autonom-vegetative Symptome:** Anstieg von Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz, Schwitzen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö
- **neuromuskuläre Symptome:** Hyperrigidität, Hyperreflexie mit pathologischen Reflexen, Myoklonien, Tremor, tonisch-klonische Krämpfe
- **zentralnervöse Symptome:** Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Erregungszustände, Desorientiertheit, Halluzinationen, Unruhe, Akathisie.

Nach dem **Absetzen der auslösenden Substanzen** klingen die Symptome meist innerhalb von 6–24 ab. Pharmakotherapeutisch können **Benzodiazepine**, **β-Blocker**, **Serotoninantagonisten** (z. B. Ondansetron) oder das Neuroleptikum **Chlorpromazin** verabreicht werden.

Therapiephasen: Siehe auch **Abb. 3.4**.

- **Akuttherapie** bis zur Remission der depressiven Symptomatik: Empfehlenswert ist eine langsam einschleichende Dosierung, um die v. a. initial auftretenden Nebenwirkungen so weit wie möglich zu vermeiden.

Tab. 3.2 Wichtige Antidepressiva

Wirkstoffklassen	Substanzen	Wirkung auf die Psychomotorik	Indikationen
trizyklische Antidepressiva (TZA)	Imipramin, Clomipramin	neutral	depressive Episoden, Angst- und Schlafstörungen, Koanalgetika bei chronischen Schmerzen
	Nortriptylin	aktivierend	
	Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin	sedierend	
tetrazyklische Antidepressiva	Maprotilin	antriebssteigernd	depressive Episoden
	Mianserin	stark sedierend	
selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Escitalopram, Fluvoxamin	antriebssteigernd	depressive Episoden, Angst- und Zwangsstörungen
MAO-Hemmer	Moclobemid (selektive, reversible Hemmung), Tranylcypromin (nicht-selektive, irreversible Hemmung)	antriebssteigernd	atypische Depression, therapieresistente depressive Episode
atypische Antidepressiva	Mirtazapin	sedierend	depressive Episoden
	Reboxetin (selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor = SNRI)	antriebssteigernd	
	Venlafaxin (selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor= SSNRI)	antriebssteigernd	

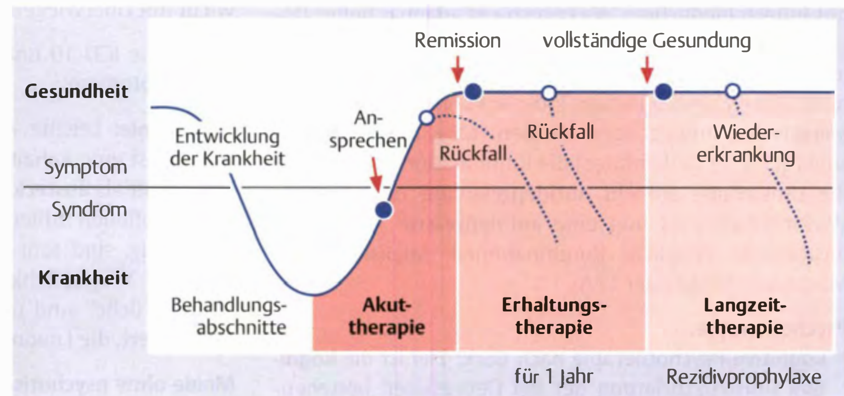


Abb. 3.4 Verlauf einer depressiven Episode unter Behandlung. [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

- **Erhaltungstherapie:** Nach Stabilisierung des psychischen Zustands sollte der in der Akuttherapie eingesetzte Wirkstoff in derselben Dosis für 4–9 Monate weitergegeben werden, um Frührezidive zu vermeiden, die sonst bei der Mehrheit der Patienten auftreten würden.
- **Rezidivprophylaxe:** Bei ≥ 2 depressiven Episoden in den letzten Jahren sollte die in der Akuttherapie verwendete Substanz in gleicher Dosierung über 2 Jahre gegeben werden. Bei suizidalen Patienten hat sich der Einsatz von Lithium bewährt (antisuizidale Wirkung). Danach ist - bei psychischer Stabilität - ein Absetzversuch möglich (**Cave:** immer langsam ausschleichen, niemals abrupt absetzen!).

Auswahl des geeigneten Antidepressivums: Wichtige Auswahlkriterien sind das spezifische **Nebenwirkungsprofil** und die **sedierenden** oder **antriebssteigernden Begleitwirkungen.**

MERKE Die Auswahl der Antidepressiva richtet sich v. a. nach dem klinischen Erscheinungsbild der Depression und nach dem Nebenwirkungsprofil des Präparats.

Heute werden - v. a. im ambulanten Bereich - **bevorzugt SSRI** oder das SSNRI **Venlafaxin** eingesetzt. Vorteilhaft im Unterschied zu den TZA sind die geringere Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und das Fehlen von anticholinergen oder kardiotoxischen Wirkungen (wichtig v. a. auch bei älteren Patienten!), was die Substanzen auch in Hinblick auf akzidentelle oder absichtliche (Suizid) Intoxikationen sicherer macht. Ist eine begleitende Sedierung gewünscht (z. B. bei **agitiert-unruhiger Depression** und/oder Schlafstörungen), können stark sedierende Substanzen wie Mirtazapin oder Mianserin, kurzfristig (!) Benzodiazepine oder ein sedierendes TZA vom Amitriptylintyp eingesetzt werden. Bei **gehemmt-apathischer Depression** werden primär antriebssteigernde Wirkstoffe eingesetzt (SSRI, Venlafaxin, MAO-Hemmer, Nortriptylin).

MERKE Da die **antriebssteigernde Wirkung vor der Stimmungsaufhellung** eintritt, ist das **Suizidrisiko** in den ersten 3 Therapiewochen **erhöht**. Vor allem im ambulanten Bereich sollte daher während dieser Phase zusätzlich ein **Benzodiazepin** gegeben werden.

Aufgrund der hohen Toxizität und der starken anticholinergen Wirkung werden **TZA** heute fast nur noch **bei schweren Depressionen** und **bei stationärer Behandlung** eingesetzt. Insbesondere bei **Wahnsymptomen** sind sie **in Kombination mit hochpotenten** (z. B. Haloperidol) oder **atypischen Neuroleptika** gut wirksam.

MERKE **Intoxikationen** mit TZA verlaufen wegen ihrer **kardiotoxischen Wirkung** häufig **tödlich**. TZA sollen daher nicht bei akuter Suizidalität verabreicht werden!

Therapieresistenz: Relativ häufig ist eine **Pseudoresistenz** durch Einnahmefehler (mangelnde Compliance, zu niedrige Dosierung, zu kurze Therapiedauer) oder beschleunigte Metabolisierung. Sind 2 antidepressive Substanzen mit unterschiedlichem Wirkprinzip in adäquat hoher Dosierung (Bestimmung des Plasmaspiegels des Wirkstoffs) und bei adäquater Therapiedauer (d. h. 4–6 Wochen) nicht ausreichend wirksam, kann von einer **echten Therapieresistenz** ausgegangen werden. Mögliche Strategien sind (in dieser Reihenfolge) die Kombination mit Lithium, die Umstellung auf ein Antidepressivum mit anderem Wirkmechanismus und eine antidepressive Kombinationstherapie (mögliche Kombinationen: Mianserin oder Mirtazapin + SSRI oder TZA).

Psychotherapie:

- **kognitive Psychotherapie nach Beck:** Ziel ist die **kognitive Umstrukturierung** der bei Depressiven bestehenden negativen Denkschemata (s. o.) und das Erarbeiten alternativer Kognitionen und Verhaltensmuster.
- **Verhaltenstherapie:**
  - Psychoedukation: Aufklärung über typische Symptome, Ursachen und Erklärungsmodelle der Depression
  - Selbstbeobachtung durch Protokolle und Stimmungstagebuch
  - Problemanalyse: Verstehen der Depressionsspirale („Teufelskreis der Depression")
  - Tagesplanung und Antriebsaufbau mit positiven Aktivitäten
  - Rückfallprophylaxe: Erkennen der Warnsymptome, Erarbeiten eines Krisenplans
- **problemorientierte Gesprächstherapie:** In Einzelgesprächen werden belastende Ereignisse in der Vergangenheit verarbeitet und ein besserer Umgang mit ihnen ermöglicht. Zudem werden aktuelle Probleme, die auch aus einem krankheitsbedingten Fehlverhalten resultieren können, diskutiert und Lösungen erarbeitet. Eine gute Vertrauensbasis ist absolute Voraussetzung!
- **interpersonelle Psychotherapie(IPT):** Diese Therapieform wurde von H. Sullivan und A. Meyer für die Behandlung unipolarer Depressionen entwickelt. Der Fokus liegt auf den zwischenmenschlichen Erfahrungen und den psychosozialen Einflüssen des Patienten im Hier und Jetzt.

Weitere biologische Therapieverfahren sind die repetitive transkranielle Magnetstimulation (keine generelle Therapieempfehlung, S. 989), die Schlafentzugs- (wenn ein schneller antidepressiver Effekt erwünscht ist, S. 988), die Licht- (bei saisonaler Depression, S. 988) und die Elektrokrampftherapie (bei schwerer, therapieresistenter depressiver Episode, S. 988).

3.3 Manie

DEFINITION Manie bezeichnet eine anhaltend und situationsinadäquat gehobene Stimmung, meist ohne subjektives Krankheitsgefühl oder -einsicht, unabhängig von der Genese (primär = psychogen vs. sekundär = organisch).

Epidemiologie: Die sehr seltene unipolare Manie betrifft beide Geschlechter gleich häufig. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. Nach der Imbalancehypothese besteht ein cholinerg-aminerges Ungleichgewicht mit Überwiegen des noradrenergen Systems.

Klinik: Die ICD-10 unterscheidet folgende Schweregrade der Symptomatik:

Hypomanie: Leichte Ausprägung manischer Symptome, typisch ist eine **anhaltend gehobene Stimmung**, die vom Umfeld oft als **ansteckend** und **amüsant** empfunden wird. Die Betroffenen fühlen sich ausgesprochen wohl und leistungsfähig, sind sehr gesellig und gesprächig mit übermäßiger Vertraulichkeit gegenüber anderen. Gereizte „Durchbrüche" sind nicht selten. Das Schlafbedürfnis ist vermindert, die Libido häufig gesteigert.

Manie ohne psychotische Symptome: Charakteristisch ist eine **situationsinadäquat gehobene Stimmung**, die von der Umwelt – anders als bei der Hypomanie – meist als krankhaft und befremdlich empfunden wird. Die Patienten sind leicht irritierbar mit schnellem Wechsel zwischen Eu- und Dysphorie, sorgloser Heiterkeit und Gereiztheit mit unkontrollierbarer Erregung, Misstrauen und Aggressivität. Der Antrieb ist deutlich gesteigert, die Patienten sind hyperaktiv mit **Logorrhö**, Bewegungs- und Tatendrang. Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit sind deutlich herabgesetzt, die Wahrnehmung ist gesteigert und intensiviert. Eine typische formale Denkstörung ist die **Ideenflucht**, die subjektiv als Gedankenrasen empfunden wird. Die normale soziale Hemmung entfällt, die Patienten sind ausgesprochen distanzlos und übergriffig (z. B. sexuelle Belästigung). Durch maßlose **Selbstüberschätzung**, grenzenlosen Optimismus und Größenideen ist **leichtsinniges Verhalten** (z. B. hohe Geldausgaben) häufig. Das Schlafbedürfnis ist extrem vermindert, Libido und Potenz sind deutlich gesteigert. Die berufliche und soziale Funktionstüchtigkeit ist stark beeinträchtigt. **Krankheitseinsicht besteht selten**, was das Risiko einer Eigen- (z. B. hohe Verschuldung) und **Fremdgefährdung** (aggressives Verhalten) erheblich steigert.

Manie mit psychotischen Symptomen: Zusätzlich z. B. Größen-, Verfolgungs-, Beziehungs- oder religiöser Wahn mit Sendungsbewusstsein und/oder akustische Halluzinationen (z. B. Hören der Stimme Gottes).

Diagnostik: Goldstandard zur Beurteilung manischer Zustände ist die **Young-Mania-Rating-Skala** (YMRS; Fremdbeurteilungsskala). Die **Manie-Selbstbeurteilungsskala** (MSS) ist auch bei Patienten ohne Krankheitseinsicht einsetzbar. Zur Diagnosestellung müssen die **Symptome mindestens 1 Woche lang** bestehen. Wird die Diagnose erst nachträglich gestellt, spricht man von einer ex post gestellten Verlaufsdiagnose.

Differenzialdiagnosen:
- **psychiatrische Erkrankungen:** Schizophrenie (S. 1002), schizomanische Episode im Rahmen einer schizoaffektiven Psychose (S. 1005)
- **organische Erkrankungen:** z. B. ZNS-Erkrankungen (z. B. Tumoren, multiple Sklerose), Intoxikationen (z. B. Alkohol, Glukokortikoide, L-Dopa, Sympathomimetika, Halluzinogene), endokrine Störungen (z. B. Cushing-Syndrom, Hyperthyreose).

PHARMA

Therapie: Mittel der Wahl bei akuter Manie ist **Lithium**, aufgrund der antimanischen **Wirklatenz** von 12 Wochen ist häufig eine Kombination mit **Neuroleptika** und/oder **Benzodiazepinen** notwendig. Bei Unverträglichkeit und/oder fehlendem Ansprechen können alternativ **Valproat** oder **Carbamazepin** gegeben werden. Zur Phasenprophylaxe s. S. 1001.

Generell sollten akut manische Patienten gegen ungünstig stimulierende Außenreize möglichst abgeschirmt werden. Ihnen sollte einerseits Freiraum gewährt, andererseits sollten die notwendigen stabilen Grenzen gesetzt werden.

Bei Versagen der Pharmakotherapie kann eine **Elektrokrampftherapie** (S. 988) indiziert sein. In der **Rezidivprophylaxe** sollen unterstützende Maßnahmen wie **Psychoedukation** den Patienten ermöglichen, in Zukunft die Frühwarnzeichen rechtzeitig zu erkennen und gemeinsam mit Bezugspersonen ein Alarmsystem zu entwickeln, das einen erneuten Schub verhindert oder abmildert.

MERKE Die fehlende Krankheitseinsicht macht häufig eine **richterliche Einweisung** nach dem **Unterbringungsgesetz** zum Schutz des Kranken und seiner Umgebung notwendig (s. Rechtsmedizin S. C 271).

3.4 Bipolare affektive Störungen

DEFINITION Zeitlich voneinander getrenntes Auftreten depressiver und manischer Episoden.

Die **Lebenszeitprävalenz** liegt bei 1–2 % (bipolar I: 1 %, bipolar II: 0,5 %). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation beträgt 20–35 Jahre. Die **genetische Disposition** ist dominanter als bei unipolaren affektiven Störungen. **Umwelt-** und **neurobiologische Faktoren** (Alterationen zentraler Neurotransmittersysteme) beeinflussen die Krankheitsmanifestation. Die Phasen können innerhalb eines Tages wechseln, die **Phasenfrequenz** ist meist **höher** als bei der rezidivierenden depressiven Störung, **psychotische Symptome** sind häufiger. Eine begleitende **Alkohol-** und/oder **Drogenabhängigkeit** ist häufig. Die Diagnose kann nur im Krankheitsverlauf getellt werden (ex post), d. h. nach Ablauf von mindestens einer manischen oder hypomanischen und einer depressiven Phase (**Abb. 3.5**). Im DSM-IV werden folgende Verlaufsformen unterschieden:
- **Bipolar-I-Störung:** manische und depressive Episoden
- **Bipolar-II-Störung:** hypomanische und depressive Episoden
- **Rapid Cycling** (0,5–15 % der Fälle): ≥ 4 depressive und (hypo)manische Episoden innerhalb eines Jahres.

PHARMA

Therapie:

Akuttherapie: Die Behandlung der depressiven bzw. manischen Episoden wird auf S. 998 bzw. S. 1001 beschrieben. Unter antidepressiver Therapie (v. a. bei TZA) kann die depressive in eine manische Episode umschlagen (**Switch**). Dieses Risiko kann durch die Gabe von **SSRI** und/oder **Mood Stabilizern** wie Lithium oder Carbamazepin gesenkt werden.

Erhaltungstherapie und Prophylaxe: Aufgrund der hohen Rezidivrate ist fast immer eine Erhaltungstherapie mit nachfolgender, zeitlich unbegrenzter Prophylaxe mit **Mood Stabilizern** (Stimmungsstabilisatoren, Phasenprophylaktika), am häufigsten **Lithium** und die Antikonvulsiva **Valproat** oder **Carbamazepin** sowie **Lamotrigin** indiziert. Alternativen sind **atypische Neuroleptika** wie Olanzapin und Quetiapin. Bei chronischer Lithiumtherapie ist eine Aufklärung über Symptome und typische Auslöser (z. B. starkes Schwitzen) einer **Lithiumintoxikation** (s. Pharmakologie S. C 392) notwendig!

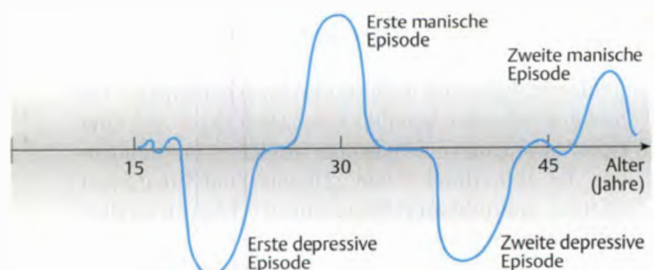


Abb. 3.5 **Verlauf einer bipolaren affektiven Störung.** [aus: Laux, Möller, Memorix Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2011]

3.5 Anhaltende affektive Störungen

3.5.1 Zyklothymia

DEFINITION Anhaltende, mindestens 2 Jahre bestehende (sub)depressive und hypomanische Stimmungsschwankungen, die nicht das Ausmaß einer bipolaren affektiven Störung erreichen.

Die Phasen können ineinander übergehen oder durch asymptomatische Intervalle getrennt sein. Die Störung entwickelt sich meist im 15.–25. Lebensjahr und verläuft oft **chronisch**. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Etwa 20% der Patienten entwickeln im Verlauf eine bipolare affektive Störung. Medikamentöse Optionen sind **Lithium** (geringere Ansprechrate als bei bipolaren affektiven Störungen), **Carbamazepin** und **Valproat**.

3.5.2 Dysthymia

DEFINITION Mindestens **2 Jahre** andauernde, **leichte depressive Verstimmung**, die nicht das Ausmaß einer depressiven Episode erreicht.

Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Störung beginnt häufig im **Jugendalter** und verläuft **chronisch**. Circa 20% der Betroffenen entwickeln zusätzlich eine depressive Episode (**Double Depression**). **Therapeutisch** werden kognitive und verhaltenstherapeutische Verfahren sowie Antidepressiva (v. a. SSRI) eingesetzt.

4 Psychotische Erkrankungen

4.1 Schizophrenie

DEFINITION Kennzeichen sind grundlegende und charakteristische Störungen des Denkens, der Wahrnehmung, des Affekts und der Psychomotorik. Bewusstsein und intellektuelle Fähigkeiten sind meist nicht beeinträchtigt, allerdings können sich im Krankheitsverlauf gewisse kognitive Defizite entwickeln.

4.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Lebenszeitprävalenz beträgt ca. 1%. Das Alter bei Erstmanifestation liegt meist bei 15–35 Jahren. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, **Männer erkranken** jedoch im Durchschnitt 3–4 Jahre **früher** als Frauen. Die **Suizidrate** ist hoch (ca. 10%). Der sozioökonomische Status der Betroffenen ist (u.a. durch das niedrige Erkrankungsalter) oft niedrig. Die **Genese** ist wahrscheinlich **multifaktoriell** (Vulnerabilitäts-Stress-Ressourcen-Modell):

- **genetische Faktoren:** Eine genetische, wahrscheinlich polygen vererbte Prädisposition ist **eindeutig** belegt (Risikozunahme mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad zu einem Erkrankten, z. B. ca. 7% bei einem betroffenen Verwandten 1. Grades). Inzwischen konnten einige Chromosomenabschnitte identifiziert werden, die Risikogene tragen.
- **psychosoziale Faktoren:** Ein ungünstiges familiäres Umfeld mit hohem **„Expressed Emotions-Niveau"** soll die Manifestation einer Schizophrenie bei prädisponierten Patienten fördern und entscheidend an Verlauf und Prognose beteiligt sein. „High Expressed Emotions" bezeichnet eine gestörte familiäre Kommunikation, die u. a. durch viele „Double-Bind-Situationen" (Stellen unerfüllbarer Forderungen), Überfürsorglichkeit, Bevormundung, Entwertung, Kritik und untergründige Feindseligkeit gekennzeichnet ist.
- **Umweltfaktoren:** v. a. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (z. B. prä- und perinatale Hirnschädigungen)
- **neurobiologische Faktoren:** komplexe Dysbalance verschiedener Neurotransmittersysteme mit Überaktivität des mesolimbischen und nigrostriatalen dopaminergen Systems
- **psychologische Faktoren:** Störungen der Informationsverarbeitung mit verminderter Filterfunktion, sodass die Patienten irrelevante und relevante Informationen nicht abgrenzen können.

Spektrumstörungen, z. B. die schizotype Störung (S. 1006) sowie die schizoide und die paranoide Persönlichkeitsstörung (S. 1027), sind Störungen, die gehäuft bei Verwandten von schizophrenen Patienten auftreten.

4.1.2 Klinik

Prodromalphase

Der Erstmanifestation einer akuten Schizophrenie geht oft eine **Prodromalphase** variabler Dauer (wenige Monate bis mehrere Jahre) mit unspezifischen Symptomen voraus, die meist erst retrospektiv erkannt wird. Häufige **„Vorposten-Syndrome"** sind:

- **vegetative Störungen:** Schlafstörungen, Gewichtsschwankungen, Störungen der Speichel- oder Schweißdrüsensekretion, Änderungen der Herzfrequenz, Unruhe, Magen-Darm-Beschwerden
- **soziale Veränderungen:** sozialer Rückzug und Isolation, Reizbarkeit, Streitsucht
- **affektive Symptome:** Interessenverlust, depressive Züge
- **sonstige Symptome:** sinnlose, unverständliche Verhaltensweisen, generelles Misstrauen, kurzfristige Wahnvorstellungen oder Halluzinationen, Entfremdungserlebnisse, Denk-, Sprach-, Merk- und Konzentrationsstörungen, verminderte Belastbarkeit, Vernachlässigung der Körperhygiene.

Symptomatik

Für die Definitionen der Symptome vgl. S. 983f. Typisch ist ein **desorganisierter Sprachgebrauch** mit **formalen Denkstörungen** wie zerfahrenem, inkohärentem Denken, Gedankenabreißen und -sperrungen, Neologismen, Kontamination sowie Zerfall und Verschiebungen von Begriffen (Symbolismus und Konkretismus). Weitere Symptome sind **Wahn** (typisch: Beeinträchtigungs-, Verfolgungs- oder Vergiftungswahn, wahnhafte politische oder religiöse Berufung), **Ich-Störungen** und **Halluzinationen** (v. a. akustische Halluzinationen in Form kommentierender, dialogisierender oder imperativer Stimmen sowie optische und taktile Halluzinationen, seltener gustatorische oder olfaktorische Halluzinationen). Auch **leibliche Beeinflussungserlebnisse** und **Zönästhesien** sind häufig. Typische **Affektstörungen** bei Schizophrenie sind Parathymie und Paramimie, läppischer Affekt, Ambivalenz sowie Affektlabilität und -verarmung. Relativ charakteristisch sind hypo- oder hyperkinetische psychomotorische Störungen (**Katatonie**).

Einteilung der Symptome nach der „Produktivität":
- **Positiv-, Plus- oder Produktivsymptome** (Halluzinationen, Wahn, Ich-Störungen, psychomotorische Erregung) sprechen meist gut auf klassische und atypische Neuroleptika an.
- **Negativ- oder Minussymptome** (Affektverflachung, Parathymie, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, Sprachverarmung, Antriebsmangel, Apathie, sozialer Rückzug, psychomotorische Hypokinesie) sprechen schlecht auf klassische, besser auf atypische Neuroleptika an und sind häufig für langfristige Einschränkungen der Lebensqualität verantwortlich.

Einteilung nach E. Bleuer:
- **Grundsymptome** (4 „A"): Assoziationsstörungen, Affektivitätsstörungen, Ambivalenz, Autismus
- **akzessorische Symptome:** Halluzinationen, Wahnideen, Gedächtnisstörungen, Störungen der Person, Störungen von Sprache und Schrift.

K. Schneider unterteilte die psychopathologischen Phänomene der Schizophrenie in **Symptome 1.** und **2. Ranges** (**Tab. 4.1**).

Klinische Erscheinungsformen

Paranoid-halluzinatorische Schizophrenie: Diese **häufigste Unterform** manifestiert sich meist bei 30- bis 40-Jährigen. Im Vordergrund stehen **akustische Halluzinationen und Wahnerlebnisse**. Die Prognose ist im Vergleich zu den anderen Subtypen eher günstig.

Hebephrene (jugendliche) Schizophrenie: Im Vordergrund stehen **affektive Störungen** mit läppisch-heiterem, distanzlosem Affekt, Manierismen, formale Denkstörungen mit Zerfahrenheit und Weitschweifigkeit sowie Antriebsstörungen. Diese Form manifestiert sich meist im 15.–21. Lebensjahr. Typisch ist ein **schleichender Beginn** mit unspezifischen körperlichen Missempfindungen,

Tab. 4.1 Erst- und Zweitrangsymptome der Schizophrenie nach K. Schneider

	Symptome 1. Ranges	Symptome 2. Ranges
akustische Halluzinationen	kommentierende, imperative und dialogisierende Stimmen	Akoasmen
veränderte Leibesempfindungen	leibliche Beeinflussungserlebnisse mit dem Gefühl des „von außen Gemachten"	Zönästhesien
Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten	–	olfaktorische, optische und gustatorische Halluzinationen
Ich-Störungen	Gedankenentzug Gedankenausbreitung Gedankeneingebung	–
Wahn	Wahnwahrnehmung	Wahneinfälle einfache Eigenbeziehung



Abb. 4.1 Patientin mit katatonem Stupor und fixierter Armhaltung. [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

Leistungsknick und Beschäftigung mit Themen wie Religion, Philosophie, Esoterik und Parapsychologie. Da im Verlauf meist die Negativsymptomatik dominiert, ist die Prognose eher ungünstig.

Katatone Schizophrenie: Diese seltene Form mit relativ günstiger Prognose manifestiert sich meist im Alter von 18–25 Jahren erstmals. Charakteristisch sind psychomotorische Störungen mit Schwankungen zwischen katatonem **Stupor** und katatoner **Erregung**. Weitere häufige Symptome sind Katalepsie mit Flexibilitas cerea, Mutismus, Manierismen, Negativismus, Befehlsautomatie, Echolalie und Echopraxie. Gefürchtet ist die lebensbedrohliche **maligne** (febrile, perniziöse) **Katatonie** mit katatonem Stupor (**Abb. 4.1**), Hyperthermie, muskulärer Anspannung mit Anstieg der Kreatinkinase im Serum, Elektrolyt- und Kreislaufstörungen, Exsikkose und Gefahr des Multiorganversagens. Klinisch ist sie kaum von einem

malignen neuroleptischen Syndrom (S. 1004) zu unterscheiden. Therapie der Wahl ist die **Elektrokrampftherapie.**

Schizophrenia simplex: Typisch ist ein **schleichender Krankheitsbeginn** mit Vorherrschen der **Negativsymptomatik** und formalen Denkstörungen. Die Erkrankung verläuft häufig chronisch-progredient, die Prognose ist ungünstig.

Undifferenzierte Schizophrenie: Die Diagnosekriterien der Schizophrenie werden erfüllt, ohne dass die Merkmale einer der genannten Unterformen überwiegen.

Schizophrenes Residuum: Dieses chronische Stadium ist durch eine lang andauernde **Negativsymptomatik** ohne Produktivsymptome gekennzeichnet (v. a. Affektverflachung und Antriebsmangel) und häufig die Folge einer unzureichenden antipsychotischen Therapie. Die Prognose ist ungünstig, Remissionen sind aber möglich.

Postschizophrene Depression: Im Anschluss an eine schizophrene Phase kann sich eine **depressive Episode** entwickeln. Definitionsgemäß sind einige schizophrene Symptome noch vorhanden, die Depression dominiert jedoch das klinische Bild. Aufgrund des deutlich erhöhten **Suizidrisikos** ist die Prognose ungünstig.

4.1.3 Diagnostik

Der ICD-10 hat die wichtigsten Symptome der Schizophrenie in 8 Gruppen mit diagnostischer Bedeutung und häufig gemeinsamem Auftreten unterteilt. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn ≥ 1 Symptom aus den Gruppen 1–4 oder ≥ 2 Symptome aus den Gruppen 5–8 über einen Zeitraum von **mindestens 1 Monat** fast ständig auftreten:

- **Gruppe 1:** Ich-Störungen mit Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug oder -ausbreitung
- **Gruppe 2:** Kontroll- und Beeinflussungswahn, Wahnwahrnehmungen, leibliche Beeinflussungserlebnisse mit dem Gefühl des „von außen Gemachten" in Bezug auf Körper- oder Gliederbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen
- **Gruppe 3:** akustische Halluzination in Form kommentierender, imperativer oder dialogischer Stimmen
- **Gruppe 4:** anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn
- **Gruppe 5:** anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
- **Gruppe 6:** formale Denkstörungen wie Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Vorbeireden, Begriffsverschiebungen, Neologismen und Begriffszerfall
- **Gruppe 7:** katatone Symptome
- **Gruppe 8:** schizophrene Negativsymptome.

Bei **Erstmanifestation** sollten eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung, ein Blutbild mit Differenzialblutbild, ein Drogen-Screening und eine Bildgebung des Gehirns (CT/MRT) durchgeführt und CRP, Leber- und Nierenwerte sowie TSH bestimmt werden.

RADIO

Die Bildgebung zeigt bei Schizophrenie häufig ein **erweitertes Ventrikelsystem.** In den limbischen Regionen des Temporallappens ist die graue Substanz vermindert. Mit PET bzw. SPECT ist oft eine **relative frontale Funktionsminderung** („Hypofrontalität") nachweisbar.

Differenzialdiagnosen:

- **organische Psychosen** (z. B. Temporallappenepilepsie): Etwa 5 % aller akuten schizophreniformen Psychosen sind durch organische Gehirnerkrankungen ausgelöst.
- **andere psychotische Störungen:** schizotype, induzierte oder anhaltende wahnhafte, vorübergehende psychotische oder schizoaffektive Störung
- **substanzinduzierte psychische Störungen**
- **paranoide und schizoide Persönlichkeitsstörungen.**

4.1.4 Therapie

Die Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie soll die Symptome unterdrücken und den Patienten damit eine weitgehend freie, selbstbestimmte Lebensführung ermöglichen.

PHARMA

Neuroleptika (Antipsychotika) wirken vorwiegend über eine **Blockade zentraler Dopaminrezeptoren** antipsychotisch. Bei 80 % der Patienten bilden sich die psychotischen Symptome unter medikamentöser Therapie vollständig zurück, ca. 20 % sprechen unzureichend an. Nach dem Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen werden folgende Gruppen unterschieden (Näheres s. Pharmakologie S. C385):

- **Typische Neuroleptika** wirken v. a. über eine Blockade der Dopamin D_2-Rezeptoren im mesokortikalen und mesolimbischen System und verringern besonders gut die **schizophrene Positivsymptomatik** (s. o.). Nach der antipsychotischen Potenz, die mit dem Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen korreliert, werden unterschieden:
  - **hochpotente Neuroleptika** (z. B. Haloperidol, Fluphenazin) mit starker antipsychotischer, aber geringer vegetativer Wirkung
  - **niedrigpotente Neuroleptika** (z. B. Phenothiazine wie Levomepromazin) mit schwacher antipsychotischer, aber starker sedierender und anticholinerger Wirkung
- **Atypische Neuroleptika** (z. B. Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Clozapin) haben kaum extrapyramidale Nebenwirkungen und wirken besser auf schizophrene Negativsymptome. Das Rezeptor- und damit auch das Nebenwirkungsspektrum sind sehr heterogen.

Malignes neuroleptisches Syndrom: Diese sehr seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation der Neuroleptikatherapie tritt am häufigsten **in den ersten beiden Wochen nach Therapiebeginn oder nach Dosissteigerung** auf. Das Risiko ist bei **hochpotenten typischen Neuroleptika** höher als bei Atypika. Typische Symptome sind **hohes Fieber, Kreislaufdysregulation** mit Tachykardie und instabilem Blutdruck, **Bewusstseinsstörungen** bis hin zu Koma, **Stupor** und **Rigor.** Die Serumkonzentrationen von CK, AP, GOT, GPT, Myoglobin und Leukozyten sind erhöht. Unbe-

handelt versterben bis zu 20 % der Patienten. Die Neuroleptika werden **umgehend abgesetzt** und ihre Wirkung durch Gabe des Dopamin D_2-Agonisten **Bromocriptin** oder des Muskelrelaxans **Dantrolen** antagonisiert. Eine **Elektrokrampfbehandlung** kann u. U. lebensrettend sein.

Therapiephasen und Substanzauswahl:

Akut- und Erhaltungstherapie: Heute gelten **Atypika** aufgrund ihrer deutlich besseren Verträglichkeit als **Medikamente der Wahl**, insbesondere bei **Negativsymptomen**, da klassische Neuroleptika hier schlecht wirken. Bei akuter psychotischer Symptomatik sollte immer eine neuroleptische **Monotherapie** versucht werden. Meist wird dabei mit einer **niedrigen Dosierung** begonnen und bis zum Erreichen des therapeutischen Effekts **einschleichend** aufdosiert. Bei hochakuten psychotischen Zuständen wird sofort hochdosiert, häufig intramuskulär therapiert und die Dosis nach Besserung der Symptome schrittweise reduziert. Das Ziel ist es, die niedrigst mögliche Dosierung zu erreichen, die zuverlässig gegen produktive und negative Symptome wirkt. Bei starker **psychomotorischer Erregung** werden begleitend **niedrigpotente Neuroleptika** mit sedierender Komponente oder **Benzodiazepine** gegeben. Meist remittiert die Symptomatik innerhalb von 48 Wochen. Bei fehlendem oder **unzureichendem Ansprechen** sollte zunächst auf ein anderes atypisches Neuroleptikum umgestellt werden (wegen des hohen Agranulozytoserisikos nach Möglichkeit nicht Clozapin). Die wirksame Substanz sollte bei Ersterkrankung nach Abklingen der Akutsymptomatik in gleicher Dosierung für weitere **12 Monate** zur **Remissionserhaltung** gegeben werden. Anschließend kann über mehrere Wochen unter genauer Beobachtung ausgeschlichen werden.

Rezidivprophylaxe: Nach einem ersten Rezidiv ist für 2–5 Jahre, nach mehreren Rezidiven ggf. langjährig eine Rezidivprophylaxe indiziert. Bei **atypischen Neuroleptika** (z. B. Risperidon, Olanzapin) wird die **Dosierung** der Akut- bzw. Erhaltungstherapie beibehalten, bei typischen Neuroleptika sollte sie unter Beobachtung der Symptomatik vorsichtig reduziert werden. Für die Langzeittherapie stehen zur Complianceförderung **Depotpräparate** mit einer Wirkdauer von 24 Wochen zur Verfügung.

Elektrokrampftherapie (S. 988): Indikationen sind katatoner Stupor und maligne Katatonie, das maligne neuroleptische Syndrom (selten) und ein Versagen der Neuroleptikatherapie (Ultima Ratio).

Psycho- und soziotherapeutische Interventionen werden v. a. in der Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe eingesetzt. **Psychotherapeutisch** haben sich die kognitive Therapie, die Entwicklung von Bewältigungsstrategien und die soziale Kompetenzförderung etabliert. Wichtig ist eine ausführliche Psychoedukation, um das Erkennen von und das Reagieren auf Prodromalsymptome sowie die Compliance hinsichtlich der oft lebenslangen Pharmakotherapie zu fördern. Die **Soziotherapie** umfasst eine positive Milieugestaltung, das Trainieren lebenspraktischer Fähigkeiten sowie die soziale und berufliche Reintegration.

4.1.5 Verlauf

Bei ca. 40 % der Patienten verläuft die Schizophrenie schubweise **rezidivierend** mit vollständigen Remissionen zwischen den produktiven Phasen. In 20–30 % der Fälle ist der Verlauf **kontinuierlich** (chronisch) oder **progredient mit schizophrenem Residualzustand** (s. o.) zwischen den produktiven Phasen. 10–20 % der Betroffenen erleiden nur einen einzigen oder wenige **Krankheitsschübe**. **Tab. 4.2** zeigt wichtige prognostische Faktoren.

4.2 Weitere psychotische Erkrankungen

4.2.1 Schizoaffektive Störung

Synonym: schizoaffektive Psychose

DEFINITION Episodisch-polyphasisch verlaufende Störung mit gleichzeitigem Bestehen von schizophrenen und affektiven Symptomen während > 50 % der Dauer einer Phase.

Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen. Abhängig von der affektiven Komponente werden ein **schizomanischer**, ein **schizodepressiver** und ein **gemischter** (bipolarer) **Typ** unterschieden. Wichtige **Differenzialdiagnosen**

Tab. 4.2 Prognosefaktoren bei Schizophrenie

	günstige Faktoren	ungünstige Faktoren
Krankheitsbeginn	akut, kurze Dauer der Akutsymptomatik	schleichend
Erstsymptomatik	paranoid oder kataton	hebephren, Negativsymptomatik
Familienanamnese für Schizophrenie	–	+
Komorbidität: Suchterkrankungen, Intelligenzminderung	–	+
Sozialstatus	hoch	niedrig
prämorbide Sozialsituation	kontaktfähiger, sozial eingebundener Patient	keine festen sozialen Beziehungen
Alter bei der Erstmanifestation	mittleres Erwachsenenalter	jugendlich
Geschlecht	weiblich	männlich

sind wahnhafte Depression, Manie bzw. bipolare affektive Störung und Schizophrenie mit depressiven bzw. manischen Symptomen. Etwa 10–20 % der nach traditionellen Kriterien als Schizophrenie oder affektive Störung diagnostizierten Erkrankungen sind den schizoaffektiven Störungen zuzuordnen. In der **Akutbehandlung** werden bei manischer Symptomatik Neuroleptika, evtl. in Kombination mit Lithium oder Carbamazepin bzw. Valproat eingesetzt. Der schizodepressive Typ wird mit Neuroleptika in Kombination mit SSRI behandelt. In der **Langzeittherapie** sind Neuroleptika meist ausreichend. Überwiegen die affektiven Symptome, werden zusätzlich Lithium oder Carbamazepin bzw. Valproat verabreicht. Die **Prognose** der schizoaffektiven Störung ist **besser** als die der Schizophrenie.

4.2.2 Schizotype Störung

DEFINITION Exzentrisches Verhalten und schizophrenieähnliche Veränderungen der Wahrnehmung, des Denkens und der Stimmung ohne eindeutige schizophrene Symptome.

Die schizotype Störung gehört zu den **Spektrumstörungen** (S. 1002). Typische **Symptome** sind sozialer Rückzug, inadäquate Affekte, seltsame Glaubensinhalte, Misstrauen, paranoide Ideen, Körpergefühlsstörungen, Depersonalisationserleben, ein „vages" Denken und Sprechen und (selten) Halluzinationen. Die Störung verläuft **chronisch** mit wechselnder Intensität, ähnlich wie Persönlichkeitsstörungen (S. 1026). **Therapeutisch** hilfreich sind Neuroleptika in niedriger Dosierung und supportive Maßnahmen wie das Training sozialer Fähigkeiten. Ca. 10 % der Patienten entwickeln im Verlauf eine Schizophrenie.

4.2.3 Anhaltende wahnhafte Störungen

DEFINITION Mindestens 3 Monate lang bestehender Wahn (bzw. Wahnsystem), der sich auf die eigene Person bezieht. Die Überzeugung der Patienten steht im Widerspruch zur Wirklichkeit und zur Überzeugung der Mitmenschen. Andere schizophrene Symptome wie Halluzinationen und Ich-Störungen fehlen. Die Störungen verlaufen **chronisch**. Da **keine Krankheitseinsicht** besteht und die Symptomatik meist schlecht auf Neuroleptika anspricht, ist die **Therapie sehr schwierig**.

Induzierter Wahn (Folie à deux): Bei dieser Sonderform der anhaltenden wahnhaften Störung teilen 2 oder mehr Menschen mit emotionaler Bindung einen gemeinsamen Wahn. Nur eine Person leidet an einer echten psychotischen Störung, induziert aber die Wahnvorstellungen auch bei der anderen Person (häufig abhängige Persönlichkeiten), bei der die Symptomatik meist nach der Trennung vom eigentlich Erkrankten verschwindet.

4.2.4 Akute vorübergehende psychotische Störungen

DEFINITION Akutes Auftreten psychotischer Symptome innerhalb von 2 Wochen nach einer akuten Belastung (z. B. Trauerfall, Partnerverlust, Kriegshandlungen) und typischerweise folgenloses Abklingen der Symptome innerhalb von 2 weiteren Wochen.

Folgende Formen werden unterschieden:
- **akute polymorphe psychotische Störung** mit oder ohne schizophrene Symptome: Aufgewühltheit, rasche Wechsel von Emotionalität und Stimmung, Ratlosigkeit, Wahn oder Halluzinationen
- **akute schizophreniforme psychotische Störung**: relativ stabile Schizophrenie-typische Symptome, die aber **< 1 Monat** bestehen bleiben.

Verlauf und Prognose dieser Störungen sind günstig, ein Übergang in eine Schizophrenie ist selten. Bei eigen- oder fremdgefährdendem Verhalten ist eine kurzfristige neuroleptische Therapie indiziert. Eine Langzeitbehandlung ist nicht erforderlich.

5 Organisch bedingte psychische Störungen

5.1 Grundlagen

Diese Störungen sind die Folge objektivierbarer zerebraler Funktionsstörungen oder Schädigungen (s. u.), die **primär** durch pathologische Prozesse direkt im Gehirn (degenerative, vaskuläre, traumatische, entzündliche Schädigungen, Raumforderungen) oder im Rahmen systemischer Erkrankungen entstehen, die **sekundär** das Gehirn miteinbeziehen. Nach den vorherrschenden **Leitsymptomen** werden folgende Gruppen unterschieden:
- **Beeinträchtigung kognitiver Funktionen:** Demenz, amnestisches Syndrom
- **Beeinträchtigung von Wahrnehmung, Denken, Affekt und Verhalten:** Delir, organische Halluzinose und die in **Tab. 5.2** genannten Erkrankungen.

Zu den organischen Erkrankungen, die psychische Störungen auslösen können, zählen:
- **zerebrale Erkrankungen:** Epilepsie (v. a. Temporallappenepilepsie), intrazerebrale Raumforderungen, Herpes-simplex-Enzephalitis (Temporallappenenzephalitis), multiple Sklerose, Schädel-Hirn-Trauma, Neurolues

Tab. 5.1 Differenzialdiagnostik von Delir, Demenz und Depression

	Delir	Demenz	Depression
psychiatrische Vorgeschichte	unauffällig	unauffällig	unauffällig oder bekannte depressive Episoden
Beginn	innerhalb von Stunden oder Tagen	innerhalb von Jahren	innerhalb von Wochen oder Monaten
Verlauf	fluktuierend, nachts schlechter	kontinuierlich	„Morgentief"
Bewusstsein	getrübt	klar	klar
Aufmerksamkeit	eingeschränkt	normal bis eingeschränkt	normal
Orientierung	gestört	gestört	erhalten
Halluzinationen	häufig (optisch)	selten	selten
Wahnvorstellungen	häufig	gelegentlich	gelegentlich
Psychomotorik	reduziert oder gesteigert	normal	reduziert
Schlaf-Wach-Rhythmus	gestört	normal	gestört
EEG	verändert	verändert	normal

- **endokrine Erkrankungen:** Hypo- oder Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Morbus Addison, Cushing-Syndrom
- **Stoffwechselerkrankungen:** urämische oder hepatische Enzephalopathie, Diabetes mellitus, Hypoglykämie, akute intermittierende Porphyrie, Vitamin-B_{12}-Mangel, Morbus Wilson
- **Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen:** z.B. Kardiomyopathie, COPD, Schlafapnoe-Syndrom
- **Infektionserkrankungen:** z.B. Typhus, Pneumonien, Sepsis
- **Kollagenosen:** v.a. SLE
- **Karzinoid**
- **Medikamentennebenwirkung:** z.B. anticholinerge Substanzen, Anti-Parkinson-Mittel
- **Suchtstoffe:** Alkohol, psychotrope Substanzen

5.2 Krankheitsbilder

5.2.1 Demenz

Siehe Neurologie S. 911.

5.2.2 Organisches amnestisches Syndrom

DEFINITION Isolierte antero- oder retrograde Amnesie, die akut nach einem schädigenden Ereignis (z.B. Schädel-Hirn-Trauma) oder schleichend im Rahmen einer chronischen Erkrankung (z.B. Hirntumor, Mangelernährung) auftritt.

Ursächlich sind v.a. Schädigungen mediotemporaler und/oder dienzephaler Strukturen, da hier wichtige Gedächtnisfunktionen generiert werden:

- **neurologische Ursachen:** Schädel-Hirn-Trauma, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hirntumoren, Epilepsie, Herpes-simplex-Enzephalitis, multiple Sklerose, transiente globale Amnesie
- **Medikamente/Drogen**: Benzodiazepine und andere Sedativa, Alkohol und andere Neurotoxine
- **weitere Ursachen:** Korsakow-Syndrom, Hypoglykämie, Hypoxie, Mangelernährung, Anästhesiezwischenfälle, CO-Vergiftungen, Z.n. Elektrokrampftherapie, Hypophyseninsuffizienz.

Gestört sind das **Kurz- und Langzeitgedächtnis**. Bei starker Ausprägung können die Patienten ihre **zeitliche und örtliche Orientierung verlieren** und den **normalen Alltag nicht** mehr allein **bewältigen**. Sie wirken verunsichert, apathisch oder agitiert und zeigen häufig ein übertrieben freundliches und angepasstes Verhalten. Die Gedächtnislücken werden oft durch frei erfundene „Erinnerungen" gefüllt (**Konfabulationen**). Dauer und Verlauf sind äußerst variabel. **Differenzialdiagnostisch** müssen v.a. das Delir (zusätzlich Störungen des Bewusstseins und Immediatgedächtnisses) und die Demenz (zusätzlich weitere kognitive Einbußen) ausgeschlossen werden. Therapeutisch steht die **Behandlung der Grunderkrankung** im Vordergrund. Die Amnesie kann nach dem Beheben der Ursache vollständig reversibel sein oder aber auch irreversibel chronifizieren.

5.2.3 Delir

DEFINITION Akute, reversible psychische Störung mit Bewusstseinsstörungen als Folge einer Vielzahl von Erkrankungen und Schädigungen.

Epidemiologie: Delirante Zustände sind die häufigsten Verhaltensauffälligkeiten, die in Allgemeinkrankenhäusern auf nichtpsychiatrischen Abteilungen diagnostiziert werden. 10–20% aller stationär behandelten Patienten entwickeln im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes ein delirantes Syndrom. Besonders gefährdet sind Patienten **nach Operationen** (insbesondere nach Thorax- oder Herzoperationen).

Ätiopathogenese: Die Ursachen sind sehr unterschiedlich, eine **multifaktorielle Genese** ist häufig:

- **ZNS-Erkrankungen:** Demenz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Traumata, Hirnblutungen, Epilepsie, ZNS-Infektionen, Hirntumoren
- **Medikamentenintoxikationen:** v.a. anticholinerge Substanzen (Antidepressiva, Neuroleptika), L-Dopa
- **psychotrope Substanzen (Intoxikation oder Entzug):** Alkohol (Delirium tremens, S. 1013), Drogen, Benzodiazepine
- **Stoffwechselstörungen:** Hypo- und Hyperglykämie, hepatische Enzephalopathie, Urämie, Korsakow-Syndrom

- **kardiopulmonale Erkrankungen:** Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Schock, Pneumonie, respiratorische Insuffizienz
- **weitere Ursachen:** Endokrinopathien, Hypoxie, Flüssigkeitsmangel, Exsikkose, hohes Fieber, Harnwegsinfekte, Sepsis, postoperativer Zustand.

Pathogenetisch werden ein zentrales cholinerges Defizit und ein Überschuss an Monoaminen (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) für die Entwicklung eines Delirs verantwortlich gemacht. Die **wichtigsten Risikofaktoren** sind hohes Alter, Diabetes mellitus, Hirnschädigungen, Tumoren, Mangelernährung und Z. n. Delir.

Klinik: Die Symptome entwickeln sich meist **akut** innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen. Häufige **Prodromalsymptome** sind Unruhe und Angst. Das **Leitsymptom** des voll ausgeprägten Delirs sind qualitative und/oder quantitative **Bewusstseinsstörungen.** Häufig sind auch **Störungen der Wahrnehmung** (v. a. optische Halluzinationen, Illusionen), der **Aufmerksamkeit** und der **Auffassung**, des **Schlaf-Wach-Rhythmus** (häufig Nachtaktivität), des **Intermediat- und Kurzzeitgedächtnisses** (Langzeitgedächtnis relativ intakt), des **abstrakten Denkens**, der **Psychomotorik** (Reduktion, Steigerung oder Mischformen) und des **Affekts** (Depression, Angst, Reizbarkeit, Euphorie, Apathie, staunende Ratlosigkeit) sowie **Desorientierung** bezüglich Raum und Zeit, **inkohärente Sprache, psychomotorische Unruhe** (typisch: nestelnde Bewegungen) und **vegetative Begleitsymptome** wie Tachykardie, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist verlangsamt, trance- und traumartige Zustände sind relativ häufig. Typischerweise **fluktuieren die Symptome** im **Tagesverlauf**.

Differenzialdiagnosen: s. **Tab. 5.1**

Therapie: Die Patienten sind durch lebensbedrohliche vegetative Entgleisungen gefährdet. Aufgrund der hohen Mortalität ist immer eine **stationäre Therapie** unter **kontinuierlicher Überwachung der Vitalfunktionen** indiziert. Am wichtigsten ist die Behandlung des Auslösers (z. B. Physostigmin bei anticholinergem Delir): Wird die Ursache behoben, bilden sich die Symptome zurück. Symptomatisch wird bei Halluzinationen, Wahn, Erregung und Aggressivität **Haloperidol** p. o. oder i. m. (**Cave:** Absenkung der Krampfschwelle!) oder ein **atypisches Neuroleptikum** p. o., evtl. in Kombination mit einem **Benzodiazepin** verabreicht. Krampfanfälle werden bevorzugt mit Diazepam oder Clonazepam behandelt. Bei Schlafstörungen sind **kurzwirksame Benzodiazepine** oder **niederpotente Neuroleptika** (bei älteren Patienten) ohne anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Melperon) indiziert.

MERKE Anticholinerge Substanzen müssen vermieden werden, da sie die Symptomatik verschlechtern können.

5.2.4 Organische Halluzinose

Das Leitsymptom sind **wiederkehrende** oder **persistierende Halluzinationen** auf einem Sinnesgebiet (v. a. akustisch oder optisch). Wahnideen sind möglich, Bewusstsein und Affekt sind typischerweise nicht gestört. Die **Qualität** der **Halluzination** hängt vom **Schädigungsort** im Gehirn ab: Akustische und gustatorische Halluzinationen entstehen bei Läsionen im Bereich des Temporallappens, taktile

Tab. 5.2 **Organisch bedingte (sekundäre) psychische Störungen**

	Charakteristika	Ätiologie (Auswahl)
organische katatone Störung	verminderte oder gesteigerte psychomotorische Aktivität (evtl. im Wechsel), Haltungsstereotypien	Enzephalitis, CO-Vergiftung, hepatische und urämische Enzephalopathie
organische wahnhafte (schizophreniforme) **Störung**	anhaltende oder rezidivierende Wahnideen, evtl. Halluzinationen und formale Denkstörungen, keine Störungen von Bewusstsein und Kognition	Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus, Hirntumoren, Temporallappenepilepsie, ZNS-Infektionen, progressive Paralyse, Morbus Wilson
organische affektive Störungen	Veränderungen von Affekt und Antrieb, die so ausgeprägt sind, dass sie die Definitionskriterien einer depressiven bzw. manischen Phase erfüllen	Morbus Cushing, Hypothyreose, Hirntumoren, Enzephalitiden, Epilepsie, Pankreaskarzinom, progressive Paralyse
organische Angststörung	generalisierte Angst- und/oder Panikstörung, Phobie	Kardiomyopathien, Morbus Parkinson, COPD, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Sjögren-Syndrom
organische dissoziative Störung	teilweiser oder völliger Verlust der normalen Integration von Erinnerungen an die Vergangenheit, des Identitätsbewusstseins, der unmittelbaren Wahrnehmungen und/oder der Kontrolle von Körperbewegungen	selten, keine Angaben über typische organische Auslöser
organische emotional labile Störung	Affektdurchlässigkeit oder -labilität, erhöhte Ermüdbarkeit, vielfältige körperliche Missempfindungen (z. B. Schwindel) und Schmerzen	zerebrovaskuläre Erkrankungen, multiple Sklerose, Hypertonie, SLE
leichte kognitive Störung	Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten, verminderte Konzentrationsfähigkeit (kein Symptom ist schwerwiegend genug, um eine Demenz oder ein Delir zu diagnostizieren)	viele zerebrale und systemische Infektionen oder andere körperliche Krankheiten
organische Persönlichkeitsstörung	persistierende Veränderung früher charakteristischer Persönlichkeitszüge, Verlust der Impulskontrolle	Schädel-Hirn-Trauma, lang andauernde Epilepsie, multiple Sklerose, Neurolues

bzw. optische Halluzinationen bei Schädigungen des Parietal- bzw. Okzipitallappens. Die häufigsten **Ursachen** sind:

- Alkoholhalluzinose (S. 1012) bei chronischem Alkoholismus (am häufigsten)
- Halluzinogenabusus
- okzipitale oder temporale Hirntumoren
- sensorische Deprivation (z. B. Taub- oder Blindheit)
- Medikamente (z .B. Glukokortikoide, L-Thyroxin, Anti-Parkinson-Medikamente).

Therapeutisch steht die **Behandlung der Grunderkrankung** im Vordergrund, u. U. können Neuroleptika die Symptomatik abschwächen. Persistieren die Symptome > 6 Monate, ist die Prognose meist ungünstig.

5.2.5 Weitere organisch bedingte psychische Störungen

Siehe **Tab. 5.2**

6 Sucht und Abhängigkeit

6.1 Grundlagen

Hier werden stoffgebundene Abhängigkeiten besprochen, nichtstoffgebundene Abhängigkeiten (z. B. Spielsucht) werden im ICD-10 als Störungen der Impulskontrolle bezeichnet (S. 1028). Der Begriff „Sucht" wird heute zunehmend durch den Begriff **„Abhängigkeit"** ersetzt.

Abhängigkeitskriterien: Abhängigkeit von einem Suchtstoff besteht entsprechend den ICD-10-Kriterien, wenn innerhalb des **letzten Jahres ≥ 3** der folgenden **Symptome** gleichzeitig erfüllt waren:

- **starkes, zwanghaftes Verlangen** nach dem Suchtstoff
- **Kontrollverlust:** verminderte Kontrolle bezüglich Beginn, Beendigung und Menge des Substanzkonsums
- **körperliche Entzugssymptome** beim Absetzen des Suchtstoffs (abhängig von der konsumierten Substanz)
- **Toleranzentwicklung** (Steigerung der konsumierten Menge im Verlauf der Abhängigkeit, um die gleichen Effekte zu erreichen): v. a. bei zentral dämpfenden Mitteln (Alkohol, Benzodiazepine, Barbiturate, Opioide)
- **fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen** (z. B. Familie, Freundeskreis, Arbeit) zugunsten des Suchtstoffs
- **anhaltender Konsum** trotz nachweislich schädlicher Folgen.

DEFINITION

- **Polytoxikomanie** (multipler Substanzgebrauch): gleichzeitige Abhängigkeit von ≥ 2 psychotrop wirkenden Substanzen über mindestens 6 Monate (z. B. Alkohol + Nikotin)
- **Missbrauch** (schädlicher Gebrauch): gesundheitsschädigendes Konsumverhalten, das zu objektivierbaren körperlichen oder psychischen Problemen führt, ohne dass die Abhängigkeitskriterien erfüllt werden.

Tab. 6.1 **Prägnanztypen der Abhängigkeit**

	psychische Abhängigkeit	physische Abhängigkeit	Entzugssymptome	Toleranzentwicklung
Amphetamine	+	-	-	+
Barbiturate, Alkohol	+	+	+	+
Cannabis	+	vermutlich nein	möglich	?
Halluzinogene	ja	-	-	+
Kokain	++	(-)	möglich	-
Opioide	++	++	+	+

Psychische und physische Abhängigkeit: Psychische Abhängigkeit bezeichnet das starke, unwiderstehliche Verlangen nach der Substanz (**„Craving"**), die physische Abhängigkeit das Auftreten eines **Entzugssyndroms** nach dem Absetzen des Suchtstoffs. Das Ausmaß der psychischen und körperlichen Abhängigkeit hängt von den konsumierten Substanzgruppen ab (**Tab. 6.1**).

Entwicklung von Suchterkrankungen: Entscheidende Faktoren sind (**Abb. 6.1**):

- **Droge:** Angebot, Suchtpotenzial (= Fähigkeit eines Stoffes, eine Abhängigkeit auszulösen)
- **Vulnerabilität der Persönlichkeit:** psychische Störungen, ängstliche oder labile Persönlichkeitsstruktur, belastende Lebenssituationen, genetische Faktoren
- **soziales Umfeld:** Erziehungsstil, nichtintakte Familienverhältnisse („Broken Home"), Ideologie, Suchterkrankungen bei Vorbildern wie den Eltern, („Lernen am Modell"), Akzeptanz bestimmter Süchte im Kulturkreis bzw. in sozialen Schichten.

Folgen der Sucht:

- **psychische Folgen:** z. B. Interessenverlust, depressive Verstimmung, kognitive Einbußen, Störungen des Kritikvermögens, Persönlichkeitsveränderungen, Suizidgefährdung, drogeninduzierte Psychosen, Delir, amnestisches Syndrom
- **körperliche Folgen:** z. B. vegetative, neurologische und Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Immunsuppression mit erhöhter Infektneigung, erhöhtes Risiko für HIV- und HCV-Infektion bei i. v.-Drogenkonsum

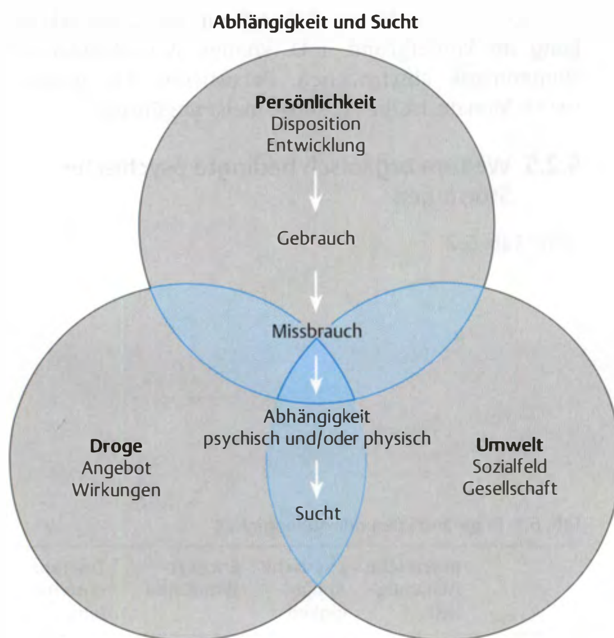


Abb. 6.1 **Entwicklung von Suchterkrankungen.** [aus: Laux, Möller, Memorix Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2011]

- **soziale Folgen**: z. B. Verlust des Partners und des Arbeitsplatzes, sozialer Abstieg und soziale Isolation, (Beschaffungs-)Kriminalität.

Therapie der Abhängigkeit: Die **Psychotherapie** bei Abhängigkeit gliedert sich in 4 Phasen:

- **Motivationsphase:** Die Motivation bezüglich der Änderungsbereitschaft muss geklärt werden. Im Mittelpunkt steht dabei die kognitive und emotionale Krankheitsakzeptanz, da ohne Krankheitseinsicht keine Chance auf Heilung besteht. Der Patient wird in seinem Abstinenzwunsch unterstützt und bestärkt mit dem Ziel einer verbindlichen Abstinenzvornahme.
- **Entgiftungs- oder Entzugsphase:** Da in dieser Phase oft medikamentöse Interventionen notwendig sind, wird sie häufig **stationär** durchgeführt (Ausnahme: z. B. Nikotinentgiftung). Mit wenigen Ausnahmen (v. a. Benzodiazepine und Barbiturate) wird die konsumierte Droge **abrupt** abgesetzt. Im Vordergrund steht die **medikamentöse Therapie der Entzugssymptome** (z. B. Clomethiazol bei Alkoholabhängigkeit). Gleichzeitig wird die Motivation durch engmaschige Gespräche und psychotherapeutische Interventionen gezielt gefördert und der Patient auf die anschließende Entwöhnungstherapie vorbereitet.
- **Entwöhnungsphase:** Im stationären Setting werden verhaltenstherapeutische, tiefenpsychologische, ressourcenaktivierende und soziotherapeutische Maßnahmen kombiniert. Diese Behandlungsphase kann mehrere Monate dauern. Der Patient soll erkennen, welche Funktion die Droge in seinem Leben übernommen hat. Die aufgedeckten Konflikte, Ich- und Verhaltensdefizite werden gemeinsam bearbeitet und **alternative Verhaltens- und Empfindungsweisen aufgebaut**. Entscheidend ist das Einbeziehen des sozialen Umfelds.
- **Langzeitentwöhnungstherapie:** Bereits während der Entwöhnungsphase sollte die **ambulante Weiterversorgung** am Wohnort geplant werden, u. a. eine ambulante Suchttherapie mit Erlernen rückfallpräventiver Maßnahmen und der Besuch von **Selbsthilfegruppen** (z. B. Anonyme Alkoholiker). Die Hauptziele sind eine dauerhaft abstinente Lebensweise, die Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit sowie die berufliche und soziale Wiedereingliederung.

PHARMA

Die **Pharmakotherapie** ist v. a. während der **Entgiftungsphase** wichtig, um **Entzugssymptome** zu vermeiden bzw. zu **therapieren**, und richtet sich nach der eingenommenen Droge und der vorherrschenden Symptomatik. Da einige Substanzen schwerwiegende Nebenwirkungen und ein eigenes Suchtpotenzial besitzen, müssen sie vor Beendigung der stationären Therapie **ausgeschlichen** werden (z. B. Clomethiazol). Bei einigen Suchterkrankungen läuft die vollständige Abstinenzentwicklung **schrittweise** über eine Zwischenstufe, in der die ehemals konsumierte Substanz kontrolliert **substitutiert** wird (z. B. Methadonsubstitution bei Opioidabhängigkeit). Für manche Abhängigkeiten (z. B. Alkoholabhängigkeit) wurden **rückfallpräventive Substanzen** (z. B. Acamprosat) entwickelt.

6.2 Substanzspezifische Störungen

6.2.1 Störungen durch Alkohol

Grundlagen

Epidemiologie: Bei ca. 3 Millionen Deutschen ist Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch zu diagnostizieren. Männer sind (noch) deutlich häufiger betroffen als Frauen. Etwa 50 % aller Strafdelikte und Suizidversuche werden unter Alkoholeinfluss durchgeführt.

Tab. 6.2 Alkoholismustypen nach Jellinek

	Typ	Trinkeigenschaft	Abhängigkeit	Kontrollverlust	Abstinenzfähigkeit	Häufigkeit
keine Abhängigkeit, aber hohe Gefährdung	Alpha (Erleichterungstrinker)	Trinken zur Spannungsreduktion und Konfliktbewältigung	episodisch psychisch (in Belastungssituationen)	-	+	ca. 5 %
	Beta (Gelegenheitstrinker)	unverhältnismäßig starkes Trinken bei sozialen Anlässen, gezieltes Aufsuchen von Gelegenheiten zum Trinken, evtl. toxische Organschäden	nur soziokulturell	-	+	ca. 5 %
Alkoholabhängigkeit	Gamma (Rauschtrinker)	Wechsel zwischen abstinenten und ausgeprägten Rauschphasen, schwere Entzugssymptome, Toleranzzunahme	zunächst psychisch, später physisch	+	zeitweilig	ca. 65 %
	Delta (Spiegel- oder Gewohnheitstrinker)	kontinuierliches (auch nächtliches) Trinken, um den Blutalkoholspiegel gleichmäßig hoch zu halten, schwere Entzugssymptome, toxische Organschäden	physisch	-	-	ca. 20 %
	Epsilon (Quartalstrinker)	tage- oder wochenlange Episoden mit exzessivem Alkoholkonsum	psychisch	+	+	ca. 5 %

Ätiologie: Zwillings- und Adoptionsstudien zeigen die Bedeutung **genetischer Einflüsse** (z. B. Unterschiede im Metabolismus und der individuellen Wirkung von Alkohol, Persönlichkeitsstrukturen mit erhöhter Alkoholgefährdung). Aus **psychoanalytischer** Sicht sind eine Fixierung in der oralen Phase und eine „Ich-Schwäche" (verminderte Frustrationstoleranz) wichtig. **Lerntheoretische Erklärungen** basieren darauf, dass Alkohol spannungsreduzierend und beruhigend wirkt. Weitere Faktoren sind Modelllernen (z. B. Nachahmen der Eltern) und dysfunktionale Kognitionen.

Diagnostik: Neben den Abhängigkeitskriterien des ICD-10 (S. 1009) kann z. B. der **CAGE-Test** eingesetzt werden: Dringender Verdacht auf Alkoholabhängigkeit besteht, wenn folgende Fragen mit „Ja" beantwortet werden:
- Cut down: Haben Sie (erfolglos) versucht, den Alkoholkonsum zu reduzieren?
- Annoyed: Haben Sie sich geärgert, weil Ihr Trinkverhalten von anderen kritisiert wird?
- Guilty: Empfinden Sie Schuldgefühle wegen Ihres Trinkverhaltens?
- Eye Opener: Benutzen Sie Alkohol, um morgens in Gang zu kommen?

Eine ausführliche Differenzialdiagnostik ist z. B. mit dem Trierer Alkoholismusinventar (TAI) oder dem Münchener Alkoholismustest (MALT) möglich. **Labordiagnostisch** kann Alkohol durch Bestimmung der **Atem-** oder **Blutalkoholkonzentration** nachgewiesen werden. Die **CDT-Konzentration** im Serum (Carbohydrate Deficient Transferrin) erlaubt eine Schätzung der in den letzten 3 Wochen konsumierten Alkoholmenge: Eine Erhöhung weist einen regelmäßigen Alkoholkonsum > 50 g/d über mindestens 1 Woche nach. Indirekte Anzeichen für chronischen Alkoholkonsum sind eine makrozytäre Anämie (MCV ↑) und erhöhte Leberwerte (v. a. γ-GT).

Forensische Aspekte (z. B. Fahrtüchtigkeit, Bestimmung der BAK) werden in der Rechtsmedizin (S. C 259) besprochen.

Klinik

Phasen und Typen der Alkoholabhängigkeit: Nach Jellinek werden folgende Phasen der Alkoholismusentstehung sowie 5 Typen des Alkoholismus unterschieden (**Tab. 6.2**):
- **voralkoholische Phase:** Der Beginn ist praktisch immer sozial motiviert (Spannungsreduktion und Erleichterung durch Alkoholkonsum, verminderte Belastungsfähigkeit, zunehmende Alkoholtoleranz).
- **Prodromalphase:** Die Gedanken kreisen ständig um Alkohol („gieriges Trinken", „umgekippte Gläser"). Typisch sind zunehmende Schuldgefühle wegen des Trinkens und zunehmende Gedächtnislücken („Filmrisse"). Neurologische und endokrinologische Veränderungen beginnen, die körperliche und immunologische Leistungsfähigkeit nehmen langsam ab.
- **kritische Phase:** zunehmender Kontrollverlust, intensives Verlangen nach Alkohol („Craving"), Entzugserscheinungen bei Abstinenzversuchen, soziale Konflikte, vermindertes Selbstwertgefühl, körperliche Folgen wie Händezittern, Schweißausbrüche und Impotenz
- **chronische Phase:** morgendliches Trinken, Kontrollverlust, schwere Rausch- und Angstzustände, psychomotorische Unruhe, Vernachlässigen der Nahrungsaufnahme, Alkoholpsychosen, Gefahr eines Delirium tremens bei plötzlichem Entzug.

Körperliche Folgen der Alkoholabhängigkeit:
- **Gastrointestinaltrakt:** Refluxösophagitis, Ösophagusvarizenblutungen, Mallory-Weiss-Syndrom, erosive Gastritis, gastroduodenale Ulkuskrankheit
- **Leber:** Fettleber und Fettleberhepatitis, Leberzirrhose, Zieve-Syndrom

- **Pankreas:** akute und chronische Pankreatitis
- **Herz-Kreislauf-System:** arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie, KHK
- **Stoffwechsel:** Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämien
- **Mineralhaushalt:** Kupfer-, Zink-, Eisen-, Selen- und Magnesiummangel
- **Mangelerscheinungen:** Vitamin **A**, B_1, B_3, B_6, B_{12}, C und D, Folsäure, β-Karotin, Biotin
- **endokrines System:** Libido- und Potenzverlust, Oligo- bzw. Amenorrhö, Pseudo-Cushing-Syndrom
- **Nervensystem:** beinbetonte Polyneuropathie, Krampfanfälle (bei Alkoholintoxikation oder -entzug), Kleinhirnrindenatrophie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom, zentrale pontine Myelinolyse, Marchiafava-Bignami-Syndrom
- **Haut:** Leber-Haut-Zeichen, Dupuytren-Kontraktur, gerötete Gesichtshaut mit Teleangiektasien, vermehrtes Schwitzen, juckende und schuppende Ekzeme, Wundheilungsstörungen, Nagelveränderungen, Verstärkung von Rosazea, Rhinophym, Psoriasis und seborrhoischem Ekzem
- **Malignome:** Ösophagus- und hepatozelluläres Karzinom, Plattenepithelkarzinome von Haut, Mund- oder Genitalschleimhaut.

Akute Alkoholintoxikation (Rausch): Psychopathologisch ist der Rausch eine kurz dauernde, **akute, organische Psychose** mit häufig direkter Korrelation zwischen der Blutalkoholkonzentration (BAK) und der klinischen Symptomatik (**Tab. 6.3**). Individuelle Faktoren verringern (z. B. Hirnschädigung) oder erhöhen (z. B. Toleranz bei häufigem Alkoholgenuss) die Alkoholverträglichkeit.

MERKE **Intoxikationen** mit einer **BAK ≥ 5 ‰** verlaufen häufig **letal**.

Pathologischer Rausch: Diese alkoholbedingte, symptomatische Psychose wird v. a. bei Patienten mit zerebralen Vorschädigungen (z. B. Atherosklerose, Hirnverletzungen) nach Konsum geringer Alkoholmengen beobachtet. Typisch sind eine **plötzlich** einsetzende, **starke psychomotorische Erregung, Dämmerzustände** mit eingeengtem Bewusstseinsfeld, Desorientierung und Halluzinationen, massive Ängste und **aggressives Verhalten** mit sinnlosen Gewalttaten. Der Rausch klingt meist innerhalb weniger Stunden ab und endet in einem Terminalschlaf. Für die Dauer des Rausches besteht eine **komplette Amnesie**. Therapeutisch werden Benzodiazepine und hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol eingesetzt.

MERKE Der pathologische Rausch kann eine **verminderte Schuldfähigkeit** nach §20 StGB bedingen (s. Rechtsmedizin S. C 263).

Alkoholhalluzinose: Bei dieser seltenen Erkrankung klagen die Betroffenen (v. a. Männer) meist nach einigen Tagen Abstinenz über **akustische Halluzinationen mit anklagenden und drohenden Stimmen**. Wahngedanken (Verfolgungsideen), Angst und psychomotorische Unruhe sind häufig. Im Gegensatz zum Delir sind Bewusstsein und Orientierung ungestört. Die Prognose ist meist gut, die Symptome klingen (bei Alkoholabstinenz) innerhalb weniger Wochen bis Monate ab. Ein Teil der Betroffenen entwickelt eine chronische paranoide Psychose oder ein hirnorganisches Psychosyndrom. Therapeutisch werden hochpotente Neuroleptika eingesetzt.

Alkoholischer Eifersuchtswahn: Diese seltene Störung betrifft fast ausschließlich **Männer**. Im Vordergrund steht die wahnhafte, unkorrigierbare **Überzeugung, vom Partner betrogen zu werden**. Die Folge sind häufige und heftige Auseinandersetzungen bis hin zu Tötungsdelikten. Ätiologisch scheinen neben genetischen Faktoren v. a. alkoholbedingte Potenzstörungen und ein geringes Selbstwertgefühl wichtig zu sein. Die Prognose ist meist schlecht.

Wernicke-Enzephalopathie: Siehe Neurologie S. 915.

Korsakow-Syndrom: Dieses **organische amnestische Syndrom** tritt häufig im Anschluss an eine Wernicke-Enzephalopathie auf. Charakteristisch ist eine **ausgeprägte Störung des Kurzzeitgedächtnisses** mit Orientierungsstö-

Tab. 6.3 Stadien der akuten Alkoholintoxikation

Schweregrad	Symptome	Therapie
leichter Rausch (BAK 0,5–1,5 ‰)	Koordinationsstörungen mit Gang- und Standunsicherheit, gesteigerter Antrieb mit Logorrhö und Distanzminderung, verwaschene Sprache, Reduktion von Kritikfähigkeit und Selbstkontrolle, vegetative Symptome (Tachykardie, Hautrötung, Mydriasis)	meist spontanes Abklingen, evtl. klinische Überwachung, bei starker Unruhe Benzodiazepine
mittelgradiger Rausch (BAK 1,5–2,5 ‰)	verstärkte neurologische und vegetative Symptome, affektive Enthemmung, Überschätzen der eigenen Fähigkeiten (z. B. Fahren mit überhöhter Geschwindigkeit), leichte Ablenkbarkeit, Streben nach unmittelbarer Bedürfnisbefriedigung, evtl. Benommenheit oder psychomotorische Unruhe	
schwerer Rausch (BAK 2,5–4 ‰)	weiter verstärkte neurologische und vegetative Symptome (v. a. Dysarthrie, Schwindel, Ataxie), Bewusstseins- und Orientierungsstörungen, Angst, Erregung, illusionäre Verkennung	intensivmedizinische Überwachung (Ausfall der Schutzreflexe, drohende Stoffwechselentgleisungen) bei Erregung: hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol (**Cave:** Senkung der Krampfschwelle mit erhöhter Krampfgefahr)
alkoholisches Koma	lebensbedrohlicher Zustand durch Dämpfung des Atemzentrums und Aspiration von Erbrochenem	

rungen und Konfabulationen, mit denen der Patient versucht, seine Erinnerungslücken zu überspielen. Immediatgedächtnis und Bewusstsein sind ungestört. Die Stimmung ist häufig **flach-euphorisch**, die **Kritikfähigkeit** ist **vermindert**. Bei Abstinenz kann sich das amnestische Syndrom vollständig zurückbilden, meist verläuft die Erkrankung aber **chronisch** mit ungünstiger Prognose. Therapeutisch kann **Vitamin B_1** gegeben werden. Im Vordergrund steht - neben der Abstinenz - das Training neuropsychologischer Funktionen.

Substanzspezifische Restzustände sind v. a. kognitive Einbußen (unter Abstinenz häufig partiell reversibel), die Alkoholdemenz und organische Persönlichkeitsveränderungen.

Alkoholentzug

Entzugssyndrom ohne Delir: Typisch ist eine **Kombination von psychischen und körperlichen Symptomen** (**Abb. 6.2**). Die Symptome klingen nach 1–2 Wochen ab, zur Krampfprophylaxe kann **Carbamazepin** oder (nur im stationären Bereich!) **Clomethiazol** gegeben werden.

Delirium tremens: Das lebensbedrohliche Krankheitsbild beginnt mit typischen Prodromi wie Schlaflosigkeit, Zittern, Angst, erhöhter Suggestibilität (z. B. Ablesen von einem weißen Blatt), Schreckhaftigkeit, psychomotorischer Unruhe und erhöhtem Krampfrisiko. Im Verlauf entwickeln sich **Orientierungs-** und **Bewusstseinsstörungen**, **Illusionen** und **Halluzinationen** jeder Sinnesmodalität (meist lebhafte optische Halluzinationen von kleinen bewegten Objekten: „weiße Mäuse") und ein ausgeprägter, **grobschlägiger Tremor**. Weitere Symptome sind Nesteln, Wahnvorstellungen, Bettflucht und vegetative Übererregbarkeit. Die Patienten sind v. a. durch zerebrale Krampfanfälle, Elektrolytentgleisungen, Rhabdomyolyse und ein akutes Nierenversagen gefährdet und müssen intensivmedizinisch überwacht werden. Folgende Medikamente bzw. Maßnahmen können indiziert sein:

- **Clomethiazol** (ohne kardiopulmonale Vorerkrankung) bzw. **Benzodiazepine** (bei kardiopulmonaler Vorerkrankung)
- hochpotente **Neuroleptika** bei psychotischen Zuständen
- **Clonidin** bei starker Blutdruckerhöhung
- **Vitamin B_1-Infusion** zur Prophylaxe einer Wernicke-Enzephalopathie
- **Glukoseinfusion** bei Hypoglykämie.

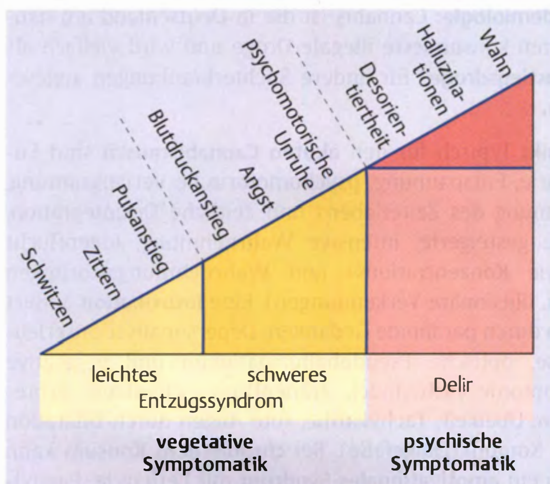


Abb. 6.2 Symptomatik des Alkoholentzugs. [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

MERKE **Clomethiazol** darf wegen des hohen Abhängigkeitspotenzials und der Gefahr einer Atemdepression nur während der stationären Behandlung verabreicht werden und muss vor der Entlassung ausgeschlichen werden (s. Pharmakologie S. C 384).

Alkoholentwöhnung

PHARMA

Neben psychotherapeutischen Maßnahmen (S. 1010) sind mehrere medikamentöse Strategien verfügbar:

- **Acamprosat** (schwacher Antagonist am NMDA-Rezeptor) und der Opioidantagonist **Naltrexon** sollen das **Craving reduzieren**.
- **Aversivtherapie: Disulfiram** hemmt die Aldehyd-Dehydrogenase, die normalerweise den zweiten Schritt des Alkoholabbaus katalysiert (Acetaldehyd → Essigsäure). Die Folge ist ein erhöhter Acetaldehydspiegel schon nach Aufnahme von geringen Mengen Alkohol mit starken und unangenehmen **Unverträglichkeitsreaktionen** wie Hautrötung, Kältegefühl in Armen und Beinen, Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Herzrasen und Blutdruckabfall bis hin zum kardiogenen Schock (u. U. letal). Aufgrund der Gefährlichkeit wird diese Therapieform nur noch selten und ausschließlich bei hoher Compliance eingesetzt.

Prognose

Ohne Therapie ist die Prognose ungünstig, die **Lebenserwartung** ist bei Alkoholikern **um ca. 15 Jahre verkürzt**. Bei konsequenter Teilnahme an einer stationären Entwöhnungstherapie und ambulanten Weiterversorgungsprogrammen (z. B. Selbsthilfegruppen) liegt die Dauerabstinenzrate bei 40–50%. Ein Rückfall ist aber immer möglich, besonders gefährlich ist das 1. Jahr nach dem Entzug.

6.2.2 Störungen durch Opioide

Pharmakologische Aspekte: Zu den pharmakologischen Eigenschaften der Opioide s. Pharmakologie S. C 400. Fast alle missbräuchlich verwendeten Stoffe unterliegen dem **Betäubungsmittelgesetz**. Opioide können injiziert, geraucht, geschluckt oder geschnupft werden. Aufgrund ihrer guten Lipidlöslichkeit überwinden sie schnell die Blut-Hirn-Schranke und fluten rasch im ZNS an. Dort wirken sie analgesierend, euphorisierend und dämpfend.

MERKE Von allen psychotropen Substanzen bewirken Opioide am schnellsten eine **Toleranzentwicklung** und haben das höchste psychische und physische **Abhängigkeitspotenzial**.

Epidemiologie: Verlässliche epidemiologische Daten existieren nicht (sehr hohe Dunkelziffer). Nach offiziellen polizeilichen Schätzungen sind etwa **0,2 % der Bevölkerung** in Deutschland opioidabhängig. Etwa 30 % der Abhängigen sind gleichzeitig von Benzodiazepinen, ca. 25 % von Alkohol abhängig.

Ätiologie: Psychosoziale Faktoren spielen eine große Rolle. Viele Opioidabhängige berichten über sexuelle Missbrauchserfahrungen in ihrer Kindheit. Komorbidität besteht v. a. mit Persönlichkeitsstörungen und dissozialem Verhalten (gefördert durch die Beschaffungskriminalität).

Klinik: Der **akute Rausch** äußert sich (abhängig von der Substanz) ca. 10–20 s nach i. v.-Applikation als **„Kick"** mit Euphorie, Glücks- bzw. Wärmegefühl und Reaktionsverlangsamung. Die **typische Trias** der **Opioidintoxikation** umfasst **Atemdepression, Somnolenz** bis Koma und **Miosis** mit stecknadelkopfgroßen Pupillen. Weitere Symptome sind Gesichtsrötung, Hypotonie, Hypothermie, Bradykardie, Hyporeflexie und toxisches Lungenödem.

MERKE Bei tiefer Bewusstlosigkeit oder Anoxie ist auch eine Mydriasis möglich!

Folgen **chronischen Konsums** sind u. a. Mangelernährung, erhöhtes HIV-, Hepatitis B- und C-Risiko durch die Mehrfachverwendung von Kanülen („Needle Sharing"), affektive Störungen, Lethargie, Antriebsminderung, soziale Isolation und dissoziale Verhaltensweisen durch Beschaffungskriminalität. **Entzugssymptome** beginnen (abhängig von der eingenommen Substanz) ca. 6–8 h nach dem letzten Konsum, erreichen ihren Höhepunkt am 2. oder 3. Tag und klingen etwa am 10. Tag ab:

- ab ca. 6 h nach dem letzten Konsum: Angst, Craving
- ab ca. 14 h: zusätzlich Gähnen, Schwitzen, Tränen- und Nasenfluss, Schlafstörungen
- ab ca. 16 h: zusätzlich Mydriasis, Piloerektion, Tremor, Muskelkrämpfe, Myalgien
- ab ca. 24–36 h: zusätzlich Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Hyperventilation, Übelkeit, psychomotorische Unruhe
- ab ca. 36–48 h: zusätzlich Erbrechen, Diarrhö, Spontanejakulation, Leukozytose, Hyperglykämie, Laktatanstieg.

PHARMA

Therapie der Intoxikation: Neben der **Sicherung der Vitalparameter** wird die Opioidwirkung durch i. v.-Applikation des reinen Opioidantagonisten **Naloxon** antagonisiert. Die Wirkung setzt unmittelbar ein, die Halbwertszeit beträgt ca. 70 min, was bei einer Intoxikation mit langwirksamen Opioiden wiederholte Gaben erforderlich machen kann.

Cave: Bei Überdosierung sind massive Entzugssymptome möglich!

Entzugstherapie: Unterschieden werden ein „kalter" und ein „warmer" Entzug:

Kalter Entzug: Er sollte wegen der ausgeprägten Entzugssymptome immer **stationär** durchgeführt werden. Die vegetativen Symptome können durch **Clonidin** gemildert werden. Bei ausgeprägter Erregung werden **Neuroleptika** eingesetzt.

Warmer Entzug: Er bezeichnet eine **orale Opioidsubstitutionstherapie**, bei der eine Substanz verabreicht wird, die der bislang zugeführten Droge ähnlich oder mit ihr identisch ist. Abhängig vom Therapieziel wird hier zwischen einer **Erhaltungstherapie** mit Substitution einer ausreichenden Dosierung und einer **Entgiftung** mit stufenweisem Herabdosieren bis zur Drogenfreiheit differenziert. Häufig eingesetzt werden Levomethadon, Methadon oder Buprenorphin (vergleichbare Wirksamkeit wie Methadon, aber höhere Sicherheit: auch bei hoher Dosis keine interventionspflichtige Atemdepression). Ziele der oralen Substitutionstherapie sind die Distanzierung von früheren Konsumgewohnheiten, das Vermeiden von Beschaffungskriminalität und Prostitution, eine bessere soziale Eingliederung der Abhängigen (z. B. Berufsausübung) und die Reduktion des Gesundheitsrisikos (i. v.-Gabe, Infektionen, Überdosierung).

Die Substitutionstherapie ist durch das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVV) geregelt (s. auch Anästhesie S. 73).

6.2.3 Störungen durch Cannabinoide

Pharmakologische Aspekte: Cannabinoide werden aus getrockneten Hanfblüten und -blättern (**Marihuana**) oder aus dem Harz der weiblichen Hanfblütenstaude (**Haschisch**) gewonnen. Die aktive Wirksubstanz ist **Tetrahydrocannabinol** (THC). Bei chronischem Konsum entwickelt sich eine **psychische Abhängigkeit.** Ob sich eine physische Abhängigkeit (leichtes Entzugssyndrom) und Toleranz entwickelt, ist umstritten.

Epidemiologie: Cannabis ist die in Deutschland am häufigsten konsumierte illegale Droge und wird vielfach als **„Einstiegsdroge"** für andere Suchterkrankungen angesehen.

Klinik: Typisch für den **akuten Cannabisrausch** sind Euphorie, Entspannung, psychomotorische Verlangsamung, Dehnung des Zeiterlebens und zeitliche Desintegration, eine gesteigerte, intensive Wahrnehmung, Ideenflucht sowie Konzentrations- und Wahrnehmungsstörungen (v. a. illusionäre Verkennungen). Eine **Intoxikation** äußert sich durch paranoide Gedanken, Depersonalisationserlebnisse, optische Pseudohalluzinationen und vegetative Symptome (Schwindel, Tränenfluss, Schwitzen, Erbrechen, Übelkeit, Tachykardie, rote Augen durch Dilatation der Konjunktivalgefäße). Bei **chronischem Konsum** kann sich ein **amotivationales Syndrom** mit Lethargie, Passivität, sozialem Rückzug und Teilnahmslosigkeit entwickeln. Gefürchtete **Komplikationen** sind die chronische schizo-

Tab. 6.4 Klinik und Therapie der Benzodiazepinabhängigkeit

klinisches Bild	klinische Symptomatik	Therapie
Intoxikation	Hypotonie, Somnolenz bis Koma, Atemdepression	Flumazenil (Benzodiazepinantagonist)
chronische Einnahme	Dysphorie, Gleichgültigkeit, reduzierte psychische Leistungsfähigkeit	langsames Ausschleichen über Wochen bis Monate, evtl. fraktionierter Entzug mit Oxazepam, sedierende Antidepressiva (z. B. Doxepin, Trimipramin), Carbamazepin
Entzugssymptome	prolongierte Rebound-Phänomene mit Angst, Schlafstörungen, Tremor, Tachykardie, Unruhe, Desorientiertheit, Dysphorie, optischen Wahrnehmungsstörungen, Derealisationsphänomenen, zerebralen Krampfanfälle, Entzugsdelir, Psychosen	

phreniforme Cannabispsychose, Horrortrips mit Angstzuständen und „Flashbacks" mit Wiederauftreten der Intoxikationssymptome ohne erneuten Konsum (u.U. Tage bis Monate nach dem letzten Konsum). Die **Entzugssymptome** (Schlafstörungen, innere Unruhe, Hyperalgesie, Dysphorie) sind meist gering ausgeprägt.

Bei vorbestehender Vulnerabilität und frühem, exzessivem Cannabiskonsum scheint das Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie erhöht zu sein.

Therapie: Eine medikamentöse Entzugstherapie mit dem Trizyklikum **Doxepin** ist nur **selten erforderlich**. Während des akuten Rauschs ist die Beruhigung des Patienten entscheidend („**Talking Down**"), im Einzelfall können **Benzodiazepine** gegeben werden. Bei psychotischen Symptomen sind **Neuroleptika** indiziert. Langfristig sind **verhaltens- und gruppentherapeutische Maßnahmen** erfolgversprechend.

6.2.4 Störungen durch Sedativa und Hypnotika

Zwischen Beruhigungs- (Sedativa) und Schlafmitteln (Hypnotika) besteht oft nur ein quantitativer Unterschied: Die Substanzen wirken in geringer Dosis sedierend und in höherer Dosierung hypnotisch.

Benzodiazepine und benzodiazepinartige Substanzen (Zolpidem, Zaleplon und Zopiclon) wirken über eine Verstärkung der zentral dämpfenden GABA-Wirkung anxiolytisch, sedativ-hypnotisch, muskelrelaxierend, antikonvulsiv und amnestisch (s. auch Pharmakologie S. C382). Folgende **Formen der Abhängigkeit** werden unterschieden:

- Die „**Low Dose Dependency**" ist häufig, entwickelt sich durch langfristige Einnahme therapeutischer Dosen und wird v. a. bei älteren Patienten beobachtet. Eine Toleranzentwicklung und damit auch eine Dosissteigerung werden nicht beobachtet. Nach abruptem Absetzen treten jedoch quälende körperliche Entzugserscheinungen auf.
- Die „**High Dose Dependency**" mit ausgeprägter psychischer und körperlicher Abhängigkeit, Toleranzentwicklung mit Dosissteigerung und starken körperlichen Entzugserscheinungen ist deutlich seltener.

MERKE Das Abhängigkeitsrisiko ist bei kurzwirksamen Substanzen erhöht und korreliert mit der Behandlungsdauer (kontinuierliche Einnahme > 4 Monate) und der Höhe der Dosierung.

Zur Klinik und Therapie der Benzodiazepinabhängigkeit s. **Tab. 6.4**.

Barbiturate wirken in Abhängigkeit von der Dosis sedierend, hypnotisch und anästhesierend (s. Pharmakologie S. C384). Sie werden aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite, ausgeprägter Arzneimittelinteraktionen (hepatische CYP-Induktion) und der ungünstigen Beeinflussung des physiologischen Schlafablaufs praktisch nicht mehr verschrieben (Prävalenz der Barbituratabhängigkeit < 0,5 ‰). Barbiturate führen zu einer **starken physischen** und **psychischen Abhängigkeit**. Da sie in der Leber durch Enzyminduktion ihren eigenen Abbau beschleunigen, entwickelt sich eine **ausgeprägte Toleranz**, die Dosis wird regelmäßig gesteigert. Bei **akuter Intoxikation** sind die Patienten durch Atemdepression und Koma gefährdet. 12–16 h nach Absetzen oder Dosisreduktion beginnt ein **prolongiertes Entzugssyndrom** mit Tremor, psychomotorischer Verlangsamung, Erbrechen, Halluzinationen, Delir und zerebralen Krampfanfällen (Ähnlichkeiten mit dem Alkoholentzugssyndrom). Barbiturate müssen immer **langsam ausgeschlichen** werden, evtl. unterstützt durch die **kontrollierte Gabe** von **Benzodiazepinen**.

6.2.5 Störungen durch Kokain

Pharmakologische Aspekte: Kokain ist ein Extrakt aus den Blättern des Coca-Strauches, das indirekt **sympathomimetisch** (Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin), **lokalanästhetisch** und **vasokonstriktorisch** wirkt. Die häufigste Zubereitungsform ist Kokainhydrochlorid, das als Pulver „**geschnupft**" oder in Wasser gelöst **i. v.** injiziert wird. Bei nasaler Applikation dauert der Rauschzustand ca. 20–90 min. Zunehmende Verbreitung findet „**Crack**", das in kleinen Brocken getrocknet und mithilfe spezieller Glaspfeifen inhaliert wird. Die Wirkung setzt hier innerhalb von Sekunden ein, da Kokain über die Lungen rasch in den Blutkreislauf gelangt (Rauschdauer: 5–10 min). Das **psychische Abhängigkeitspotenzial** von Kokain ist hoch, körperliche Abhängigkeit, Entzugssymptome und Toleranzentwicklung treten nicht auf.

Epidemiologie: Kokain ist nach Cannabis die am zweithäufigsten konsumierte illegale Droge.

Akute Effekte: Erwünschte Wirkungen sind Stimmungsaufhellung mit Euphorie, Steigerung von Leistungsfähigkeit und Aktivität sowie Reduktion von Hunger und Müdigkeit (**euphorisch-stimulierende Phase**). Bei höheren

Dosierungen treten **Rauschsymptome** mit maniformer Erregung, Hyperaktivität, Logorrhö, sexueller Enthemmung und optischen oder akustischen (Pseudo-)Halluzinationen auf (**halluzinativ-paranoide Phase**). Typische **Intoxikationserscheinungen** sind Mydriasis, kardiovaskuläre Symptome (extrem gesteigerter Sympathikotonus!) mit Hypertonie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Koronarspasmen und Myokardischämien sowie neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Hirnblutungen, Apoplex, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen. Typisch für den lebensbedrohlichen **Kokainschock** ist die Trias Hypotonie, zerebrale Krampfanfälle und Koma.

Folgen des chronischen Konsums sind **körperlicher Verfall**, psychische Erschöpfung und depressive Verstimmung mit stark erhöhter Suizidalität (**depressive Phase**) sowie **soziale Folgen** (Verarmung, Beschaffungskriminalität). Bei manchen Patienten entwickelt sich eine **paranoide Kokain-Psychose** mit schweren Angstzuständen, psychomotorischer Unruhe, Verfolgungswahn und lebhaften taktilen, akustischen und/oder optischen Halluzinationen. Bei wiederholter nasaler Applikation **atrophiert** die **Nasenschleimhaut** aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung von Kokain, Nekrosen mit Perforation des Nasenseptums sind möglich. Bei Abstinenz werden **Rebound-Phänomene** mit Erschöpfung, Müdigkeit, starker Dysphorie, depressiver Verstimmung mit erhöhter Suizidgefahr und milden vegetativen Symptomen beobachtet.

Therapie: Für Kokain ist **kein Antidot** verfügbar. Bei der **Intoxikation** sind die Kontrolle der Vitalfunktionen und symptomatische Maßnahmen wie Flüssigkeitsersatz, O_2-Gabe, Senkung des Blutdrucks und die Gabe von Benzodiazepinen und/oder Neuroleptika entscheidend. Bei **Kokainpsychose** werden Neuroleptika gegeben, bei **Entzugssymptomen** Antidepressiva wie Doxepin.

6.2.6 Störungen durch Stimulanzien

Pharmakologische Aspekte: Stimulanzien hemmen die präsynaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin und stimulieren gleichzeitig deren Freisetzung. Dadurch wirken sie **sympathomimetisch** und **zentral stimulierend**. Typische Vertreter sind Amphetamin, Metamphetamin („Speed"), Phencyclidin (PCP, „Angel Dust") und „Designerdrogen" wie MDMA („Ecstasy"). **Psychische Abhängigkeit** und **Toleranz** entwickeln sich **schnell**, eine körperliche Abhängigkeit mit Entzugssymptomen ist selten.

> MERKE Das Psychostimulans **Methylphenidat** kann bei ADHS (S. 1038) und Narkolepsie eingesetzt werden.

Klinik: Stimulanzien **reduzieren** das **Schlafbedürfnis und Hungergefühle** und führen zu **gesteigerter Leistungs- und Wahrnehmungsfähigkeit**, **Hyperaktivität** mit Logorrhö, **sexueller Enthemmung** und übersteigertem Selbstbewusstsein mit **erhöhter Risikobereitschaft**. Der stimulierende Effekt hält dosisabhängig bis zu 24 h an. Ähnlich wie bei der Kokainpsychose kann sich ein **paranoid-halluzinatorischer Zustand** mit Angst, Verfolgungswahn und taktilen Halluzinationen entwickeln. Körperliche Symptome umfassen vermehrtes Schwitzen, Tachykardie, erhöhte Körperkerntemperatur und gesteigerten Muskeltonus. Insbesondere bei **Intoxikationen mit „Partydrogen"** wie MDMA sind durch die Kombination von pausenlosem Tanzen und ausgeprägten Flüssigkeitsverlusten durch Schwitzen und Hyperthermie ein tödliches **Kreislaufversagen**, eine Rhabdomyolyse und Krampfanfälle möglich.

> MERKE Stimulanzien unterdrücken die Warnsignale bei körperlicher Erschöpfung und können daher einen plötzlichen Kollaps auslösen!

Chronischer Konsum kann zu parkinsonähnlichen motorischen Störungen (Tachyphylaxie mit Entleerung der Dopaminspeicher), **Gewichtsverlust**, Exanthemen sowie muskulären und neurodegenerativen Schäden führen. **Nach dem Absetzen der Substanz** leiden viele Patienten an Schlafstörungen, Hyperphagie, Depressionen und Angst.

Therapie: Die potenziell lebensbedrohliche **Intoxikation** muss intensivmedizinisch behandelt werden (äußere Abkühlung, Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Glukosesubstitution, ggf. Benzodiazepine, Antihypertensiva und Neuroleptika).

6.2.7 Störungen durch Halluzinogene

Pharmakologische Aspekte: Die halluzinogene und berauschende Wirkung dieser inhomogenen Substanzgruppe (z. B. **LSD** [Lysergsäurediethylamid], **Meskalin** aus Kakteen, **Psilocybin** aus Pilzen) beruht auf einer Blockade zentraler und peripherer Serotoninrezeptoren. Halluzinogene verursachen eine starke psychische, aber keine physische Abhängigkeit.

Klinik: Der Halluzinogenrausch verläuft häufig in typischen Phasen:
- **Initialstadium:** innere Unruhe
- **Rauschphase** (8–12 h): psychedelische (bewusstseinserweiternde) Effekte, Halluzinationen aller Sinnesmodalitäten, Veränderung des Ich-Erlebens und des Körpergefühls mit Omnipotenzgefühlen und Wahrnehmungs- bzw. Gefühlsintensivierung, verändertes Zeiterleben, Orientierungsstörungen
- **Erholungsphase:** Nachlassen der Symptome
- **Nachwirkungsphase:** Erschöpfung, Angst, depressive Verstimmung.

Typische **körperliche Symptome** sind Mydriasis und eine Steigerung von Blutdruck, Herzfrequenz und Muskeleigenreflexen. Gefürchtete Komplikationen bei einer **Intoxikation** sind vasomotorischer Kollaps, Hyperthermie, Rhabdomyolyse und Krampfanfälle. Weitere Komplikationen sind:

- **„Horrortrips"**: atypischer Rausch mit paranoiden Gedanken, panischer Angst, Verfolgungswahn, psychomotorischer Unruhe und alptraumhaften Halluzination
- **„Flashbacks"** (Wiederauftreten der Rausch- oder Intoxikationssymptomatik ohne erneuten Konsum): Da Halluzinogene im Fettgewebe gespeichert werden und von dort sehr langsam freigesetzt werden, sind Flashbacks auch noch Jahre nach dem letzten Konsum möglich.
- persistierende **schizophreniforme Psychosen**
- panikartige **aggressive Durchbrüche**.

Therapie: Wichtig bei Intoxikationen sind **Reizabschirmung, Beruhigung** („Talking Down") und der kurzfristige Einsatz von **Benzodiazepinen**. Bei „Horrortrips" und schizophreniformen Psychosen werden **Neuroleptika** gegeben.

6.2.8 Störungen durch Tabak

Pharmakologische Aspekte: Verantwortlich für das Abhängigkeitspotenzial ist das im Tabak enthaltene **Nikotin**, das die nikotinergen Acetylcholinrezeptoren stimuliert und dadurch entspannend und beruhigend wirkt. Typisch ist eine **ausgeprägte Toleranzentwicklung mit psychischer und physischer Abhängigkeit**. Die körperlichen Folgeschäden sind v. a. auf die Verbrennungsprodukte des Tabaks (kanzerogene Wirkung!) zurückführen.

Epidemiologie: In Deutschland rauchen ca. 35 % der Männer und 22 % der Frauen. Die Prävalenz ist bei 25- bis 30-Jährigen am höchsten.

Klinik: Akute Nikotinwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen (v. a. bei Erstapplikation und Intoxikation), Entspannung, Beruhigung, erhöhte Aufmerksamkeit, kardiovaskuläre Stimulation und vermindertes Hungergefühl, bei **hohen Dosen** können Aggressivität, Tachykardie, akrale Durchblutungsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhö, arterielle Hypertonie und Tachypnoe hinzutreten. Zu den **Langzeitfolgen** zählen ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-, Gefäß- und Lungenerkrankungen, multiple Krebserkrankungen, Störungen der Spermiogenese und ein erhöhtes Risiko für Mangel- und Fehlgeburten. Typische **Entzugssymptome** sind dysphorische und depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Nervosität, Aggressivität, Unruhe, verminderte Konzentrationsfähigkeit und eine Zunahme von Appetit und Gewicht.

Therapie: Nichtmedikamentöse Maßnahmen sind u. a. Hypnose, verhaltenstherapeutische Ansätze und Akupunktur.

PHARMA

- **Kurzzeitsubstitution** mit stufenweisem Herabdosieren bis zur Abstinenz: Nikotinpflaster, -kaugummi oder -inhalator
- Der partielle Nikotinrezeptoragonist **Varenidin** mildert die Entzugssymptome und verhindert gleichzeitig die gewünschten Nikotineffekte.
- Das Antidepressivum **Bupropion** aus der Gruppe der selektiven Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer kann die Entwöhnung unterstützen.

6.2.9 Störungen durch Lösungsmittel

Beim „Schnüffeln" werden **Dämpfe flüchtiger organischer Lösungsmittel** von Haushaltsmitteln oder Industrieprodukten (z. B. Benzin, Toluol, Trichlorethylen, Aceton, Butylacetat, Tetrachlorkohlenstoff) inhaliert, was eine **psychische Abhängigkeit** auslösen kann. Betroffen sind v. a. ältere Kinder und Jugendliche. Im **Rauschzustand** erleben die „Sniffer" einen traumartigen Zustand mit euphorischer Stimmung und Entspannung. Je nach Dosis können **körperliche Symptome** wie Schwindel, Nasenbluten, Husten, Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Gang- und Standunsicherheit, undeutliche Sprache, Reflexabschwächung (Würgereflex!), Tremor, Muskelschwäche, Sehstörungen, Stupor oder Koma hinzutreten. **Todesfälle** durch Ersticken, Atemlähmung oder Herzrhythmusstörungen sind möglich. Bei Intoxikationen müssen primär die Vitalfunktionen gesichert werden, bei Agitation können Benzodiazepine sinnvoll sein. **Chronischer Gebrauch** verursacht v. a. Leber-, Nieren- und neurologische Schädigungen (toxische Neuromyelo- oder Enzephalopathie, organische Persönlichkeitsveränderungen). Ein spezifisches Entzugssyndrom ist nicht bekannt.

7 Neurotische, Belastungs-, dissoziative und somatoforme Störungen

7.1 Begriffsklärung

In ICD-10 und DSM-IV wurde der psychoanalytische Begriff **„Neurose"** durch die deskriptiv neutrale Bezeichnung **„neurotische Störungen"** ersetzt, die sehr weit gefasst ist und auf eine heterogene Gruppe von **„krankhaften Störungen der Erlebnisverarbeitung"** angewendet wird.

7.2 Angststörungen

7.2.1 Grundlagen

DEFINITION Gemeinsames Auftreten von **Angst, vegetativen Symptomen** (z. B. Herzklopfen, Schwitzen, Atemnot, Zittern, Mundtrockenheit, Magendruck) und **Phobophobie** („Angst vor der Angst") mit **Vermeidungsverhalten.**

Epidemiologie: Angst- und Panikstörungen sind sehr häufig: Bis zu 15 % aller Menschen sind zumindest einmal in ihrem Leben betroffen.

Ätiologie: Wahrscheinlich besteht eine **genetische Prädisposition** (erhöhtes Risiko, wenn ein Verwandter 1. Grades betroffen ist), vermutlich eine Dysfunktion im Bereich des **GABA-** und **serotonergen Systems.** Die **Lerntheorie** geht davon aus, dass Angststörungen durch **Konditionierung** erworben und aufrechterhalten werden: Ein an sich neutraler Stimulus wird zum Angstobjekt, wenn er wiederholt mit unangenehmen Ereignissen gekoppelt ist (klassische Konditionierung). Die Betroffenen begegnen der Angst, indem sie die angstauslösenden Situationen vermeiden. Dies entlastet zwar kurzfristig psychisch, erhält die „Grundangst" aber aufrecht (operante Konditionierung). Zudem kann sich das Spektrum angstauslösender Situationen erweitern. Nach **kognitiv-behavioralen Theorien** sind auch Modelllernen und kognitive Schemata wichtig für die Aufrechterhaltung der Störungen. Aus **psychoanalytischer Sicht** entstehen Ängste durch **unzureichend bewältigte kindliche Konflikte**, die in der angstauslösenden Situation **reaktiviert** werden und vor denen sich der Patient durch verschiedene **Abwehrmechanismen** (S. 989) „schützt". Misslingen diese, entsteht Angst. Bei Angstpatienten ist das „Ich" durch frühe psychische Traumata, ungünstige Entwicklungsbedingungen oder konstitutionelle Faktoren häufig nicht „stabil", weshalb sie äußere oder innere Bedrohungen schlechter verarbeiten und bewältigen können.

Differenzialdiagnosen der Angst nach der Kernsymptomatik:

- Angst vor einer Panikattacke, insbesondere wenn eine „Flucht" aus der Situation nur schwer möglich ist: Panikstörung, Agoraphobie
- nicht objekt- oder situationsbezogene, lang andauernde Angst: generalisierte Angststörung
- objekt- oder situationsbezogene Angst:
  - soziale Phobie: Angst vor sozialen Situationen
  - spezifische Phobie: Angst vor Objekten oder nichtsozialen Situationen
  - hypochondrische Störung: Angst vor Krankheit oder Ansteckung
- zeitlich begrenzte Zukunftsangst: depressive Episode
- Verfolgungsangst: Schizophrenie
- Angst, die von Zwangsgedanken und/oder -handlungen begleitet ist: Zwangsstörung

MERKE Die Phobie bezieht sich auf konkrete Objekte oder Situationen und ist meist vorhersehbar. Die Panik- und die generalisierte Angststörung sind „objektlos".

Komorbiditäten: Viele Angstpatienten leiden gleichzeitig an depressiven Episoden (ungünstiger Krankheitsverlauf mit erhöhter Suizidgefahr) oder Alkohol- bzw. Drogenabhängigkeit.

Therapie: Angstanfälle können akut (nur kurzfristig!) mit **kurzwirksamen Benzodiazepinen** kupiert werden, in der Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe werden **Antidepressiva** eingesetzt, insbesondere SSRI (z. B. Citalopram, Sertralin, Paroxetin), Venlafaxin und Moclobemid. Trizyklika wie Imipramin sind zwar auch wirksam, aber deutlich schlechter verträglich. Da Angstpatienten besonders sensibel auf Nebenwirkungen reagieren, ist ein **langsames Einschleichen** der Medikamente empfehlenswert. Bei ausgeprägten **vegetativen Begleitsymptomen** können zusätzlich **β-Blocker** gegeben werden. PHARMA

Psychotherapie:

- **Informationsvermittlung:** Bei der **Panikstörung** ist es wichtig, zu Therapiebeginn den „Teufelskreis der Angst" zu erklären, der sich aus den Faktoren „Wahrnehmung", „Gedanken", „Angstgefühle", „körperliche Stressreaktion" und „körperliche Symptome" zusammensetzt (**Abb. 7.1**): Die Patienten interpretieren körperliche Symptome (z. B. schneller Herzschlag) als gefährlich und angstauslösend. Die Angst verstärkt die körperlichen Symptome, was wiederum die Angst potenziert, bis hin zu einem Gefühl, die Kontrolle oder den Verstand zu verlieren.
- **kognitive Therapie:** Im Vordergrund stehen Aufdeckung und Korrektur fehlerhafter, eingefahrener kognitiver Muster und Denkabläufe: Die körperlichen Symptome sind nicht die Ursache der Angst, sondern die Konsequenz der eigenen dysfunktionalen Kognitionen.
- Die **Verhaltenstherapie** arbeitet v. a. mit **reizkonfrontierenden Maßnahmen** (systematische Desensibilisierung,



Abb. 7.1 **Angstkreis.** [aus: Laux, Möller, Memorix Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2011]

Flooding, S. 991) und - v. a. bei sozialer Phobie - **sozialem Kompetenztraining.**

- **Entspannungsverfahren** (z. B. autogenes Training, S. 993) dienen der „Gegenkonditionierung" (kein Angsterleben im entspannten Zustand).
- **Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapien** versuchen, die zugrunde liegenden Konflikte aufzudecken.

7.2.2 Phobische Störungen

DEFINITION **Übersteigerte Angst**, die ausschließlich oder überwiegend durch **eindeutig definierte**, eigentlich **ungefährliche Situationen** oder **Objekte** ausgelöst wird (**objekt-** oder **situationsgebundene Angst**): Die Patienten wissen, dass ihre Angst unbegründet ist, können sich aber nicht dagegen wehren und vermeiden die Konfrontation mit den angstauslösenden Situationen oder Objekten (**Vermeidungsverhalten**).

Agoraphobie (Angst vor großen Plätzen)

Charakteristisch ist eine **unüberwindbare Furcht, Straßen** oder **öffentliche Plätze zu betreten** oder zu **überqueren** und sich in **Menschenansammlungen aufzuhalten.** Meist ist die Agoraphobie mit einer **Panikstörung** kombiniert: Befinden sich die Patienten in einer angstauslösenden Situation und sehen keine Möglichkeit, diese schnell zu verlassen, entwickeln sie eine **Panikattacke** (S. 1019). Häufig können die Patienten keine öffentlichen Verkehrsmittel mehr benutzen oder die eigene Wohnung verlassen. In Begleitung anderer Personen ist die Angst meist geringer. Agoraphobien entwickeln sich meist im 20.-30. Lebensjahr, **Frauen** sind häufiger betroffen. Unbehandelt verläuft die Störung meist **chronisch**, begleitende **depressive Episoden** sind häufig. Therapeutisch wird meistens eine Kombination von **SSRI** und **nichtmedikamentösen Verfahren** (Expositionstherapie, tiefenpsychologisch fundierte Therapieverfahren, Soziotherapie, Entspannungstraining) eingesetzt.

Soziale Phobie

Die Störung beginnt häufig schon im Jugendalter, schätzungsweise sind 5-10 % der Bevölkerung betroffen, Männer und Frauen etwa gleich häufig. Im Vordergrund steht die **Angst** vor **Situationen**, in denen sich die Patienten der **Betrachtung** und ggf. **Kritik durch andere Menschen ausgesetzt** fühlen (z. B. Prüfungen, Partys, Halten von Vorträgen, Urinieren in öffentlichen Toiletten). Die Patienten befürchten, sich zu blamieren oder unangenehm bzw. peinlich aufzufallen, und leiden unter Angst, Unsicherheit und Begleitsymptomen wie Erröten, Schwitzen und Zittern, obwohl sie wissen, dass ihre Angst übertrieben und unvernünftig ist. Das Meiden der angstauslösenden Situationen führt zu **beruflichen Einschränkungen** und **sozialer Isolation**. Medikamentös werden **SSRI** und der selektive MAO-A-Hemmer **Moclobemid** gegeben. Erfolgreiche psychotherapeutische Maßnahmen sind u. a. das **soziale Kompetenztraining** mit Üben sozialer Fertigkeiten und eine **Umstrukturierung der dysfunktionalen Kognitionen** bezüglich des eigenen Selbst- und Fremdbilds und des individuellen Teufelskreises („Self-fulfilling Prophecies"). Wird die Therapie vor Beginn der sozialen „Abwärtsspirale" eingeleitet, kommt es meist zu einer dauerhaften Remission. Allerdings suchen die Patienten selten frühzeitig einen Arzt auf, da sie auch diese Form der sozialen Interaktion fürchten. Unbehandelt verläuft die Störung meist chronisch, depressive Episoden sind häufig.

Spezifische Phobie

Die Angst wird durch **streng begrenzte Situationen** oder **Objekte** ausgelöst, z. B. Tiere (Zoophobie) wie Schlangen, Hunde, Katzen oder Spinnen/Insekten, geschlossene Räume (Klaustrophobie; z. B. Aufzüge), Höhe (Akrophobie), Infektionen, Dunkelheit, das Fliegen oder Gewitter. Praktisch alle Objekte oder Situationen können phobisch besetzt werden. Die Patienten entwickeln ein mehr oder weniger einschränkendes Vermeidungsverhalten. Die Symptomatik beginnt häufig in der Kindheit. Betroffen sind ca. 10 % der Bevölkerung, Frauen häufiger als Männer. Am erfolgreichsten sind verhaltenstherapeutische **Expositionsverfahren** (S. 991), medikamentös können **Antidepressiva mit serotonerger Wirkung** (SSRI, Venlafaxin) eingesetzt werden.

7.2.3 Panikstörung

Synonym: episodisch paroxysmale Angst

DEFINITION **Störung mit wiederkehrenden, schweren Panikattacken**, die **nicht vorhersehbar** sind und sich auf kein konkretes Objekt und keine konkrete Situation beziehen (**objektlose Angst**).

Epidemiologie: Die Störung manifestiert sich am häufigsten im 20.-30. Lebensjahr und ist bei Männern häufiger als bei Frauen.

Klinik: Die **Panikattacken** treten plötzlich auf, erreichen innerhalb weniger Minuten ihr Maximum und dauern mindestens einige Minuten an. Das Leitsymptom ist **intensive Angst**, die von bedrohlichen Kognitionen (z. B. Befürchtung zu kollabieren, die Kontrolle zu verlieren oder zu sterben) und **körperlichen Beschwerden** begleitet wird, z. B. kardiovaskulären (z. B. Tachykardie, Brustschmerzen, Herzstolpern [DD: Herzinfarkt]), neurologischen (z. B. Zittern, Benommenheit, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, „weiche Knie"), abdominellen (z. B. Übelkeit, Durchfall, Magenschmerzen), respiratorischen (z. B. Beklemmungsgefühl, Dyspnoe) und vegetativen Symptomen (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbruch). Im Verlauf entwickelt sich eine ausgeprägte „Angst vor der Angst" (**Phobophobie**), die zu **sozialem Rückzug** und **Isolation** führen kann.

Therapie und Verlauf: Unbehandelt verläuft die Störung meist chronisch. Circa 30% der Patienten entwickeln im Verlauf eine depressive Episode und eine Medikamenten- und/oder Alkoholabhängigkeit. Im **akuten Anfall** werden **kurzwirksame Benzodiazepine** oral oder parenteral gegeben. Wegen der erhöhten Abhängigkeitsgefahr sollten sie jedoch nur restriktiv verordnet werden! Für die **langfristige Therapie** haben sich **SSRI** (z. B. Citalopram, Sertralin, Paroxetin) bewährt, die den serotonergen Stoffwechsel beeinflussen und so Angst und Panik verringern können. **Psychotherapeutische Maßnahmen** umfassen die Erklärung des individuellen Angstkreises (**Abb. 7.1**), eine kognitive Umstrukturierung, Entspannungs- und tiefenpsychologische Verfahren sowie das Expositionstraining (systematische Desensibilisierung und Flooding, S. 991).

7.2.4 Generalisierte Angststörung

Synonym: Angstneurose

Charakteristisch sind **anhaltende** (über mehrere Wochen an den meisten Tagen bestehende), **ausgeprägte Ängste**, die sich nicht auf bestimmte Situationen beschränken, sondern **alltägliche Situationen** wie Gesundheit, Arbeit und neue Anforderungen umfassen. Die Angst ist „frei flottierend", d. h. sie heftet sich an unterschiedliche Gedanken. Die Patienten sind angespannt, nervös, innerlich unruhig und häufig vegetativ übererregbar (Erstickungs- und Schwindelgefühle, Herzrasen, Schwitzen, Harndrang, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Tremor) und machen sich ständig Sorgen um Alltag und Zukunft. Als medikamentöse Therapie hat sich v. a. das Antidepressivum **Venlafaxin** bewährt. Psychotherapeutisch werden Entspannungsverfahren, kognitive Umstrukturierung und tiefenpsychologische Therapien empfohlen.

7.3 Zwangsstörungen

DEFINITION Den Patienten drängen sich - gegen ihren inneren Widerstand - immer wieder **bestimmte Vorstellungen**, **Denkinhalte** und/oder **Handlungsimpulse auf**, die von ihnen als dem eigenen Ich zugehörig erkannt, aber als **unangenehm**, **unsinnig** und **ich-fremd** empfunden werden. Der Versuch, sie zu unterdrücken, löst Angst aus.

Epidemiologie: Die Lebenszeitprävalenz von Zwangsstörungen liegt bei ca. 2 %, sie beginnen meist im 20.-25. Lebensjahr. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Einzelne Zwangsphänomene sind unspezifisch und können bei unterschiedlichen psychischen Erkrankungen auftreten.

Ätiologie: **Genetische Faktoren** scheinen prädisponierend zu sein (hohe Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen, familiäre Häufungen), **neuropsychologisch** besteht wahrscheinlich eine Dysfunktionalität des kortikostriatalen Neurotransmittersystems. Aus **psychoanalytischer Sicht** stehen libidinöse, aggressive und anale Triebe im Widerstreit mit rigorosen Gewissensnormen (ausgeprägter Kontrast zwischen „Es" und „Über-Ich") und die Patienten sind aufgrund einer gestörten Selbstständigkeitsfindung während der analen Phase (**Tab. 2.1**) übermäßig an die Normen anderer angepasst. Der Zwang erfüllt dabei ein fundamentales Sicherungsbedürfnis, das aus der existenzbedrohenden Ich-Schwäche entsteht (Zwangssymptom als Kompromiss). **Lerntheoretisch** sind Zwangsgedanken **konditionierte Stimuli auf Angst**: Ein ursprünglich neutraler Stimulus (z. B. Schmutz) wird an einen starken negativen Affekt (Angst, heftige Abneigung) gekoppelt und dadurch zu einem stellvertretenden Angstauslöser. Um die Angst zu reduzieren, werden Zwangshandlungen durchgeführt. Negative Verstärkung (Angstreduktion durch Entfernen des Auslösers) konditioniert die Zwangshandlungen operant.

Leitsymptome:
- **Zwangsgedanken** sind Vorstellungen und Gedanken, die den Patienten immer wieder stereotyp und quälend beschäftigen. Sie können das Denken so weit beherrschen, dass keine alltäglichen und notwendigen Entscheidungen mehr möglich sind, und lösen typischerweise Ängste aus, die den Patienten dazu veranlassen, Zwangshandlungen durchzuführen.
- **Zwangshandlungen** werden immer wieder stereotyp in ritualisierter Weise (Zwangsritual bzw. -zeremoniell) ausgeführt (z. B. Wasch- oder Kontrollzwang). Die Abfolge der Handlungen wird peinlich genau eingehalten, da das Ritual sonst von vorn begonnen werden muss. Die Durchführung der Zwangshandlungen kann einen Großteil des Tages einnehmen und reduziert die durch die Zwangsgedanken ausgelösten Ängste. Der Versuch, die Zwangshandlungen zu verhindern, kann Panik auslösen.
- **Zwangsimpulse** sind sich aufdrängende Vorstellungen oder Handlungen, die dem Wertesystem des Patienten

widersprechen, häufig mit aggressivem (z.B. dranghafter Impuls, jemanden zu verletzen), obszönem oder blasphemischem Charakter. Aggressive Zwangsimpulse werden fast nie ausgeführt.

Häufige Begleitstörungen von Zwangsstörungen sind **depressive Episoden** und **Angststörungen**.

Diagnostik: Eine Zwangsstörung kann diagnostiziert werden, wenn typische Zwangssymptome über **mehr als 2 Wochen** bestehen, **mehr als 1 h/d** in Anspruch nehmen und die **normalen Aktivitäten einschränken**. Die **Yale Brown Obsessive Compulsive Scale** (Y-BOCS) quantifiziert den Zeitaufwand für die Ausführung der Zwangsrituale sowie das Unbehagen und den Widerstand des Patienten gegen die Beherrschung durch die Symptomatik und erlaubt so eine Beurteilung des Schweregrads der Störung.

Differenzialdiagnosen: Zwangssymptome können bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen vorkommen (z. B. bei affektiven Störungen oder Schizophrenie). Abzugrenzen ist die anankastische Persönlichkeitsstörung (S. 1027).

Therapie: Das Ziel ist eine bessere Kontrolle der Zwänge und damit eine verbesserte Lebensqualität. Bei der **Psychotherapie** stehen die Expositionsbehandlung (S. 991 sowie Entspannungs- und kognitive Verfahren im Vordergrund. Zur **Pharmakotherapie** haben sich **SSRI** (z. B. Fluvoxamin, Paroxetin) bewährt. Sie müssen deutlich **höher dosiert** werden als bei depressiven Episoden, der Effekt tritt häufig erst **nach 8-10 Wochen** ein (Aufklärung des Patienten!) und die Symptome lassen sich meist nur reduzieren, nicht komplett beheben. Da Rezidive nach dem Absetzen häufig sind, wird eine medikamentöse **Langzeittherapie** empfohlen.

7.4 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen

Auftreten und Schweregrad der Symptomatik hängen u.a. von der Schwere des auslösenden Ereignisses, der individuellen Vulnerabilität und den zur Verfügung stehenden Copingstrategien und sozialen Netzwerken ab (**Abb. 7.2**).

7.4.1 Anpassungsstörung

Circa 5 % der stationär psychiatrisch behandelten Patienten leiden an einer Anpassungsstörung. Die Störung ist die Folge einer **gestörten Adaption** an ein **einschneidendes Lebensereignis** von **nicht außergewöhnlichem Ausmaß** (z. B. Trauerfall, Trennung, schwere Erkrankung, Elternschaft), entwickelt sich meist **im 1. Monat nach dem auslösenden Ereignis** und dauert bis zu **6 Monate**. Die Reaktion auf das Lebensereignis geht deutlich über die „normale" und zu erwartende Reaktion hinaus und beeinträchtigt die schulische oder berufliche Leistungsfähigkeit und die sozialen Beziehungen. Typisch sind depressive Reaktionen, Angst, ständige Sorgen, mit dem Alltag nicht zurechtzukommen und nicht vorausplanen zu können, Anspannung, Schlafstörungen und Störungen des Sozialverhaltens. Hilfreich sind stützende Gespräche, verhaltenstherapeutische, kognitive und psychodynamisch-psychoanalytische Therapiestrategien, die die individuel-

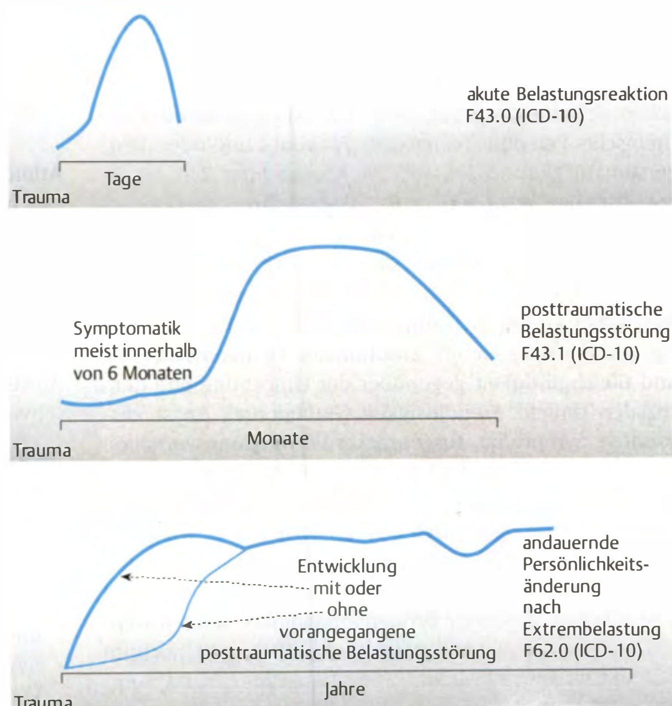


Abb. 7.2 **Belastungsstörungen.** [aus: Laux, Möller, Memorix Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2011]

le **Bewältigungskompetenz stärken**. Der Einsatz von **SSRI** kann die Ausheilung beschleunigen.

7.4.2 Akute Belastungsreaktion

Die akute Belastungsreaktion manifestiert sich als **unmittelbare Reaktion auf außergewöhnliche körperliche oder seelische Belastungen** (z. B. Naturkatastrophe, Unfall, Verbrechen) bei psychisch gesunden Menschen. Die Symptomatik **beginnt** innerhalb von Minuten meist mit einer **Einengung des Bewusstseins**: Aufmerksamkeit, Reizverarbeitung und Orientierung sind deutlich eingeschränkt, die Betroffenen fühlen sich wie betäubt und ziehen sich aus der Umweltsituation zurück oder werden sehr unruhig mit Überaktivität und Fluchttendenzen. Der Affekt ist häufig **depressiv** und **gereizt**. Typisch sind **vegetative Symptome** wie Tachykardie, Schwitzen und Erröten. Nach **Stunden bis Tagen** bilden sich die Symptome zurück. Eine teilweise oder vollständige **Amnesie für die Dauer der akuten Periode** ist möglich. Eine **Krisenintervention**, bei der die Patienten unter Einbeziehung ihres sozialen Umfelds akut unterstützt und aufgefordert werden, ihre Gefühle aktiv zu verbalisieren, ist wichtig, um eine dauerhafte Traumatisierung und die Entstehung einer posttraumatischen Belastungsstörung zu vermeiden. Die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe kann hilfreich sein. Abhängig von der Ausprägung der Symptomatik können kurzfristig **Benzodiazepine** und **SSRI** gegeben werden.

7.4.3 Posttraumatische Belastungsstörung

DEFINITION Verzögerte oder protrahierte Reaktion (innerhalb von 6 Monaten) auf ein psychisches Trauma oder eine außergewöhnliche Bedrohung von katastrophenartigem Ausmaß, die bei fast jedem eine tiefe Verzweiflung hervorrufen würde (z. B. Naturkatastrophe, Folter, Terroranschlag).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung sind u. a. zwanghafte oder asthenische Persönlichkeitszüge, Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit, psychiatrische Krankheiten, Z. n. früheren Traumatisierungen (z. B. Misshandlung im Kindesalter) und ungünstige Familienstrukturen. **Leitsymptome** sind repetitive, unausweichliche Erinnerungen an das Trauma („**Flashbacks**") und **Albträume**, in denen das Trauma immer wieder neu durchlebt wird. Häufig sind auch ein andauerndes Gefühl **emotionaler Teilnahmslosigkeit** und **Gleichgültigkeit** gegenüber der Umgebung und dem sozialen Umfeld, Freudlosigkeit (Anhedonie), Angst, dissoziative Symptome, ausgeprägtes Vermeidungsverhalten von Situationen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen könnten, depressive Reaktionen (auch Suizidgedanken!) und eine **vegetative Übererregtheit** mit Schlafstörungen, übermäßigem Schwitzen, Schreckhaftigkeit und Vigilanzsteigerung. Nicht selten entwickeln die Patienten eine **Alkohol-** und/oder **Drogenabhängigkeit**. Eine **Krisenintervention** (s. o.), nach schwerem Trauma evtl. auch im stationären Bereich, kann einer Belastungsstörung **entgegenwirken**. Jede weitere Traumatisierung ist unbedingt zu vermeiden! Die verhaltenstherapeutische **Traumatherapie** mit Reizexposition (S. 991) soll helfen, das Vermeidungsverhalten abzubauen, das Trauma neu zu interpretieren und die Symptome zu kontrollieren. Unterstützend wirken Antidepressiva, v. a. **SSRI**. Die meisten Patienten können geheilt werden, nur selten geht die Störung in eine andauernde Persönlichkeitsveränderung über (s. u.).

7.4.4 Andauernde Persönlichkeitsveränderung nach Extrembelastung

Schwere, lang andauernde Belastungen (z. B. Folter, Geiselhaft, Krieg) können die **Persönlichkeitsstruktur tiefgreifend verändern**. Definitionsgemäß muss die Belastung so extrem sein, dass die individuelle Vulnerabilität des Betroffenen als Erklärung für die Persönlichkeitsveränderung nicht ausreicht. Typisch sind eine feindliche oder misstrauische Haltung gegenüber der Umgebung, Passivität, Interessenlosigkeit, sozialer Rückzug, ein Gefühle von Leere, Hoffnungslosigkeit und Anspannung wie bei ständiger Bedrohung sowie Entfremdungsgefühle. Die Persönlichkeitsveränderung kann aus einer posttraumatischen Belastungsstörung hervorgehen.

7.5 Dissoziative Störungen

Synonym: Konversionsstörungen, hysterische Neurosen (veraltet)

DEFINITION Dissoziation ist ein komplexer psychischer Prozess mit teilweiser oder völliger Unterbrechung der normalen integrativen Funktionen von Bewusstsein, Gedächtnis, Identität oder Umweltwahrnehmung, häufig als Folge eines psychischen Traumas. Diese Entkopplung psychischer und körperlicher Funktionen äußert sich durch Störungen der Willkürmotorik, der bewussten Sinneswahrnehmung (v. a. Sehen, Hören, epikritische Sensibilität) oder psychischer Funktionen (Gedächtnis, Identitätsbewusstsein, Selbstwahrnehmung).

Ätiologie: Psychoanalytisch werden die Phänomene durch „**Konversion**" erklärt, d. h. durch Umwandlung verdrängter psychischer Konflikte in symbolische, häufig appellative körperliche Symptome. Lernpsychologisch werden die Symptome durch die hervorgerufene Entlastung (primärer **Krankheitsgewinn**) sowie Aufmerksamkeit und Zuwendung (sekundärer Krankheitsgewinn) verstärkt: Abwendung und das Gefühl des Unbeobachtetseins schwächen die Symptome ab.

Dissoziative Phänomene:

- **dissoziative Amnesie:** rezidivierend oder einmalig auftretende Erinnerungslücken an bestimmte, meist traumatische oder konflikthafte Lebenssituationen, Ereignisse oder Lebensphasen
- **dissoziative Fugue:** Die Patienten verlassen plötzlich und zielgerichtet ihre gewohnte Umgebung und verhalten sich dabei geordnet, sodass Außenstehende das Verhalten als normal empfinden. Allerdings besteht

eine Amnesie für die Vergangenheit und die persönliche Lebenssituation. Gelegentlich nehmen die Patienten für die Zeit der Fugue eine neue Identität an.

- **dissoziativer Stupor:** Erstarrungszustand mit deutlich eingeschränkter Bewegungs- und Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize, Mutismus und Verweigerung von Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme bei wachem Bewusstsein
- **Trance- und Besessenheitszustand:** zeitweiliger Verlust von persönlicher Identität und Umgebungswahrnehmung mit eingeschränkten, stereotypen Bewegungen und Äußerungen
- **dissoziative Bewegungsstörungen:** z. B. dissoziative Lähmungen, Unfähigkeit zu stehen (Astasie) oder zu gehen (Abasie), dissoziative Koordinations- (Ataxie) oder Sprechstörungen (Aphonie, Dysarthrie)
- **dissoziative Krampfanfälle:** Die Symptomatik ähnelt einem Grand-mal-Anfall, Begleitphänomene wie Zungenbiss oder Einnässen fehlen jedoch. Die Anfälle können Minuten bis Stunden dauern. Im Unterschied zum epileptischen Anfall sind die Augen geschlossen. Versucht der Untersucher, die Augen passiv zu öffnen, kneift der Patient die Lider zu oder wendet den Kopf ab. Die Lichtreaktion der Pupillen ist erhalten, das EEG normal. Die Patienten verletzen sich bei Stürzen nur selten.
- **dissoziative Sensibilitäts- und Empfindungsstörungen:** z. B. dissoziative Anästhesie bestimmter Hautareale (entspricht nicht der zentralen oder peripheren Innervation), Blindheit (typisch: röhrenförmige Einengung des Gesichtsfelds), Taubheit oder Schmerzen (v. a. Kopf- und Bauchschmerzen).

Ganser-Syndrom: Dieses „scheinblödsinnige" Verhalten entsteht als **Reaktion auf eine unerträgliche Lage** bei gefühlter Hilflosigkeit. Charakteristisch ist ein (häufig haarscharfes) Vorbeiantworten an einer Frage: Obwohl der Patient die Frage verstanden hat, geht er unbewusst nicht darauf ein (z. B.: Wie viel ist 3 × 4? → 11 oder 13).

Multiple Persönlichkeitsstörung (dissoziative Identitätsstörung): Die Patienten entwickeln unterschiedliche Persönlichkeiten mit eigenen Erinnerungen, Verhaltensweisen, Abneigungen und Vorlieben, die **abwechselnd** die Kontrolle über das Verhalten übernehmen. An das Handeln der jeweils „anderen" Personen kann sich der Betroffene nicht – oder nur schemenhaft – erinnern oder erlebt es als das Handeln einer fremden Person. Die **Persönlichkeiten wechseln plötzlich, meist nach traumatischen Erlebnissen.** Begleitend können auch andere dissoziative Symptome bestehen.

MERKE Die **multiple Persönlichkeitsstörung** hat nichts mit der **Schizophrenie** (**„gespaltene Persönlichkeit"** bzw. Parathymie: Spaltung zwischen erlebtem und gezeigtem Affekt) zu tun!

Therapie: Die **Therapie** sollte **möglichst frühzeitig** einsetzen, damit die Symptome nicht fixieren und die Funktionsfähigkeit wiederhergestellt wird. Die **Psychoanalyse** versucht, die zugrunde liegenden Konfliktkonstellationen aufzudecken. Die **Verhaltenstherapie** verfolgt u. a. den Abbau des Krankheitsgewinns durch den Entzug der individuellen Verstärker.

7.6 Somatoforme Störungen

7.6.1 Grundlagen

DEFINITION Anhaltende oder wiederholt auftretende Schmerzen oder körperliche Beschwerden in vegetativ innervierten Organen, für die keine ausreichenden, medizinisch fassbaren, körperlichen Ursachen nachweisbar sind und die in Zusammenhang mit seelischen Konflikten stehen.

Epidemiologie: Bis zu 20% der Patienten in Hausarztpraxen und 10–40% der Patienten in stationären Abteilungen leiden an somatoformen Störungen.

Ätiologie: Die **Genese** ist **multifaktoriell**, bekannte Risikofaktoren sind biografische Belastungen (z. B. sexuelle oder körperliche Misshandlung), krankheitsbezogene Lernerfahrungen (z. B. kranke Mutter erzwingt Zuwendung durch Symptome) und intrapsychische Konflikte (z. B. ambivalent erlebte Trennungen). Aus **psychodynamischer Sicht** sind somatoforme Störungen **Bewältigungsstrategien** für **unbewusste Konflikte**, die in körperlichen Symptomen ausgedrückt werden: Die Erkrankung ist für den Patienten primär eine Entlastung, da durch sie der ursprüngliche Konflikt weiter „verdrängt" werden kann (**primärer Krankheitsgewinn**). Nach der **Lerntheorie** spielen **Modelllernen** und **erlernte**, sich **verstärkende Kreisläufe** eine Rolle: Durch die ständige Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf die Symptome sind die Patienten angespannt, was über vegetative Reaktionen die Symptomatik verstärkt. Wichtige aufrechterhaltende Faktoren sind kognitive Fehldeutungen bzw. ängstlich gefärbte Interpretationen körperlicher Wahrnehmungen und die Reaktionen von Ärzten und sozialem Umfeld (**sekundärer Krankheitsgewinn**).

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen sind primär somatische Erkrankungen, Konversionsstörungen und körperliche Symptome im Rahmen einer anderen psychischen Erkrankung (z. B. vegetative Begleitsymptome bei Angst- oder depressiven Störungen).

MERKE Sowohl bei dissoziativen als auch bei somatoformen Störungen werden psychische Konflikte in körperliche Symptome umgesetzt, die betroffenen Organsysteme bzw. Funktionen unterscheiden sich jedoch:

- **somatoforme Störungen:** Schmerzen oder Beschwerden in vegetativ innervierten Organen
- **dissoziative Störungen:** Ausfälle der Willkürmotorik, der bewussten Sinneswahrnehmung (v. a. Sehen, Hören, epikritische Sensibilität) oder psychischer Funktionen (Gedächtnis, Identitätsbewusstsein, Selbstwahrnehmung).

Tab. 7.1 Differenzierungsmerkmale zwischen psychogenen und organischen Schmerzen

	psychogene Schmerzen	organische Schmerzen
Schmerzlokalisation	vage, unklar, wechselnd, keine Ausrichtung an anatomisch-physiologischen Strukturen	eindeutig umschriebene Lokalisation, entsprechend der nervalen Versorgungsgebiete
Schmerzqualität	vage, wechselnd (dumpf, stechend, ziehend, kolikartig)	eindeutig, konsistent
Schmerzverlauf	andauernde Schmerzen, häufig ohne Störung der Nachtruhe	häufig phasenhaft, auch nächtliche Schmerzen
Verhalten des Patienten	demonstratives Schmerzverhalten, dramatische Schilderung	adäquate Äußerungen
Beeinflussbarkeit der Schmerzen durch Analgetika, physikalische oder Physiotherapie	–	+
psychosoziale Faktoren	häufig Zusammenhang zwischen psychischen Belastungen und Schmerzen eruierbar	kein Zusammenhang nachweisbar
Arzt-Patienten-Beziehung	häufig sehr fordernde, wenig einsichtige Patienten, die beim Arzt oft Ärger, Langeweile, Ungeduld, Hilflosigkeit und/oder Verwirrung hervorrufen	adäquates Verhalten des Patienten und zugewandtes, einfühlsames, aufmerksames Verhalten des Arztes

Therapie und Prognose: Die Therapie soll eine dauerhafte Invalidisierung des Patienten verhindern. **Psychotherapeutische Maßnahmen** umfassen das Erlernen von Entspannungstechniken, die Verbesserung der Körperwahrnehmung, das Erlernen positiver „Copingstrategien" und tiefenpsychologisch-aufdeckende Verfahren. Bei depressiven Begleitsymptomen können **Antidepressiva** sinnvoll sein. Ohne adäquate Behandlung chronifizieren somatoforme Störungen in ca. 70 % der Fälle, z. T. mit veränderter Leitsymptomatik.

MERKE Bei den Somatisierungsstörungen und der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung liegt der Fokus der Therapie auf den körperlichen Beschwerden. Bei der hypochondrischen Störung und der Dysmorphophobie steht die Bewältigung der Ängste des Patienten im Mittelpunkt.

7.6.2 Störungsbilder

Somatisierungsstörungen sind charakterisiert durch **multiple**, häufig **wechselnde**, **körperliche Symptome ohne** (ausreichend) nachweisbaren **Organbefund**, die **länger als 2 Jahre** bestehen und zu ausgeprägtem **Leidensdruck** und **psychosozialen Beeinträchtigungen** führen. Die Patienten sind ständig besorgt, konsultieren viele Ärzte und weigern sich, die medizinische Aussage, dass keine Organbefunde feststellbar seien, zu akzeptieren und eine psychische Ursache in Betracht zu ziehen. Häufige Symptome sind gastrointestinale (z. B. Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Aufstoßen, schlechter Geschmack im Mund, Regurgitation, Diarrhö), kardiovaskuläre (z. B. Brustschmerzen, Dyspnoe) und urogenitale Symptome (z. B. Dysurie, vaginaler Ausfluss, Miktions- und sexuelle Störungen), Schmerzen im Bewegungsapparat und abnorme Hautempfindungen (z. B. Jucken, Brennen).

Undifferenzierte Somatisierungsstörungen: Die Patienten leiden mindestens **6 Monate** lang ohne entsprechende Organpathologie an **unspezifischen Symptomen** wie Müdigkeit und Appetitverlust oder an gastrointestinalen oder urologischen Beschwerden, ohne dass alle Kriterien für eine Somatisierungsstörung erfüllt sind.

Somatoforme autonome Funktionsstörung: Die beklagten Symptome können nicht auf eine organische Ursache zurückgeführt werden, sind aber eindeutig einem spezifischen, **vegetativ innervierten Organ(system)** zuzuordnen. Folgende Symptomkomplexe sind häufig:

- **Herzangststörung** (Herzneurose oder -phobie, somatoforme autonome Funktionsstörung des Herzens): Typisch sind **anfallartig** auftretende **Schmerzen** und/oder **Stechen in der Brust**, die von den Patienten auf das Herz zurückgeführt werden und häufig von Atemnot, Blutdruck-, Atem- und Herzfrequenzanstieg, Herzstolpern, Schweißausbruch, Zittern und Ohnmachtsgefühl begleitet sind. Die Patienten haben Angst, z. B. einen Herzinfarkt oder Herzstillstand zu erleiden. Der Ausgangspunkt ist häufig ein akuter Herzanfall bei nahen Bezugspersonen. Am häufigsten sind **Männer vor dem 40. Lebensjahr** betroffen.
- **funktionelle (psychogene) Hyperventilation:** s. Atmungssystem S. A 159
- **Reizmagensyndrom** (funktionelle Dyspepsie, Magenneurose): Etwa 50 % aller Patienten mit Oberbauchbeschwerden (z. B. Druckgefühl, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Luftschlucken) fallen in diese Gruppe. **Typische Auslöser** sind psychosoziale Belastungen bzw. Stress, Angststörungen oder depressive Episoden. **Pathogenetisch** werden eine psychovegetative Übererregbarkeit, Störungen der Magenmotilität und eine viszerale Hypersensitivität mit erniedrigter Schmerzschwelle für Dehnungsreize mitverantwortlich gemacht.
- **Reizdarmsyndrom** (Colon irritabile): s. Verdauungssystem S. A 228
- **Prostatodynie** (psychovegetatives Urogenitalsyndrom): Die häufigsten Symptome sind Miktionsbeschwerden, Druckgefühl oder Brennen im Dammbereich und ziehende Schmerzen bis in die Symphyse, häufig in Ver-

bindung mit sexuellen Funktionsstörungen (S. 1030). Am häufigsten sind 25- bis 40-jährige Männer betroffen. Typische Auslöser sind Stress, Reizüberflutung und Überlastung. Eine Therapie der sexuellen Funktionsstörung bessert häufig auch die prostatischen Beschwerden.

- **Reizblase** (psychovegetatives Urethralsyndrom): Typische Symptome sind Dysurie, Harnträufeln, Pollakisurie und diffuse suprapubische Schmerzen. Betroffen sind v. a. 30- bis 50-jährige **Frauen**.

Anhaltende somatoforme Schmerzstörung: Charakteristisch sind **jahrelang anhaltende**, **schwere** und **quälende Schmerzen**, die „körperlich" nicht befriedigend erklärt werden können. Die Patienten wurden typischerweise vielfältig vorbehandelt und wiederholt apparativ untersucht. Die Diagnose sollte nur gestellt werden, wenn die Schmerzen in **Zusammenhang mit emotionalen und/oder psychosozialen Konflikten** stehen und die Patienten deutlich beeinträchtigen. Eine **Komorbidität** mit depressiven Episoden oder Angststörungen ist häufig. Zur Differenzialdiagnostik s. **Tab. 7.1**.

Hypochondrische Störung: Die Patienten (ca. 4 % der Bevölkerung) beobachten intensiv und ängstlich ihren Körper, wobei sie hartnäckig davon **überzeugt** sind, **schwer erkrankt** zu sein, was auch durch wiederholte Untersuchungen ohne Befund nicht gemindert wird. Die Beschwerden betreffen am häufigsten das **Herz**, den **Gastrointestinal**- und den **Urogenitaltrakt** und das **Gehirn**. Das normale Leben wird zahlreichen Arztbesuchen („**Doctor Shopping**") und einer andauernden Beschäftigung mit der vermeintlichen Erkrankung untergeordnet. **Depressive Episoden** oder **Angststörungen** treten häufig begleitend auf.

Dysmorphophobie: Charakteristisch ist die **zwanghafte Vorstellung**, durch einen Körperfehler „**entstellt**" zu sein und unangenehm aufzufallen. Die Patienten beschäftigen sich übermäßig mit nichtvorhandenen Mängeln, v. a. im Bereich des **Gesichts** (z. B. Falten, Hautflecken, Form der Nase) und der **weiblichen Brust**. Das Phänomen kann eine Ausprägungsform der hypochondrischen Störung sein, aber auch als Wahnsymptom bei Psychosen auftreten, z. B. im Rahmen einer Schizophrenie.

Sonstige somatoforme Störungen umfassen somatoforme Störungen, die nicht durch das vegetative Nervensystem vermittelt werden. In diese Gruppe fallen u. a. folgende Störungen:

- **psychogenes Globusgefühl** (Globus hystericus): Charakteristisch ist ein kontinuierliches oder (häufiger) intermittierendes, unangenehmes **Fremdkörper**- und **Engegefühl** im **Rachen-Kehlkopf-Speiseröhren-Bereich** mit „Schluckzwang". Im Gegensatz zur organischen Dysphagie können die Patienten problemlos feste Nahrung schlucken. Das Globusgefühl tritt manchmal kombiniert mit einer vasomotorischen Rhinitis und Migräne auf und ist ein häufiges Begleitsymptom einer depressiven Episode.
- **psychogener Schwindel:** Bei ca. 40 % der Patienten, die über Schwindel klagen, wird keine organische Ursache gefunden. Typisch ist ein **Schwank-** oder ein **diffuser Dauerschwindel**, häufig begleitet von **vegetativen Symptomen** (z. B. Schweißausbrüche, Mundtrockenheit, Herzrasen, Engegefühl in der Brust) und starker **Angst**. Schwindel kann auch bei verschiedenen psychischen Störungen (z. B. Angst- und affektive Störungen) und bei psychischen Belastungen auftreten.
- **psychogene Dysmenorrhö**
- **psychogener Pruritus**
- **psychogenes Zähneknirschen**

7.7 Neurasthenie

Synonyme: psychovegetatives Syndrom, vegetative Dystonie, Ermüdungssyndrom

Die Erkrankung zählt im ICD-10 zu den „anderen neurotischen Störungen", ist stark von kulturellen Bewertungen abhängig und wird in Europa inzwischen **selten** diagnostiziert. Typische Symptome sind **vermehrte und schnellere Ermüdbarkeit im geistigen** (unangenehmes Eindringen ablenkender Assoziationen oder Erinnerungen, Konzentrationsschwäche, allgemein ineffektives Denken) **und/oder körperlichen Bereich** (Muskelschmerzen, Unfähigkeit sich zu entspannen, Schwindel, Kopfschmerzen). Begleitende Schlafstörungen (Hyper- oder Insomnie), depressive oder Angstsymptome sind häufig. Die Abgrenzung zu somatoformen Störungen kann schwierig sein.

8 Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten

8.1 Persönlichkeitsstörungen

8.1.1 Grundlagen

DEFINITION Persönlichkeitsmuster mit **anhaltendem** (nicht auf eine Krankheitsepisode beschränktem), **starrem** und **abnormem Verhaltensmuster** oder **Einstellungen tiefgreifender Art**, das **mehrere Funktionsbereiche** wie Wahrnehmung, Denken, Affektivität, Antrieb, Impulskontrolle und Beziehungen zu anderen betrifft. Die Persönlichkeitszüge werden in vielen persönlichen und sozialen Situationen als eindeutig **unpassend** empfunden und führen zu einem ausgeprägten subjektiven **Leidensdruck** und/oder einer deutlichen **Einschränkung** der sozialen Interaktionen.

Epidemiologie: Etwa **10 % der Bevölkerung** bzw. 40–60 % aller Patienten in psychiatrischen Kliniken sind betroffen. Die Symptomatik **beginnt** meist **im frühen Erwachsenenalter**. Insgesamt ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen, bei den einzelnen Störungsbildern gibt es jedoch deutliche Unterschiede (bei Frauen häufiger ängstliche, abhängige und Borderline-Persönlichkeitsstörungen, bei Männern häufiger dissoziale und anankastische Störungen).

Ätiologie:
- **genetische Faktoren:** deutlich höhere Konkordanzrate bei ein- als bei zweieiigen Zwillingen
- **Störungen zentraler Transmittersysteme:**
  - Aggressivität und Impulsivität: verminderte Aktivität des serotonergen Systems
  - affektive Hyperreagibilität: erhöhte Aktivität des noradrenergen Systems
  - Dysphorie: erhöhte Aktivität des cholinergen Systems
- **verhaltenstherapeutischer Ansatz:** Entstehung der Störungen durch Konditionierung und Modelllernen mit einer Verstärkung dysfunktionaler Verhaltensweisen
- **psychodynamischer Ansatz:** Persönlichkeitsstörungen sind die Folge von Reifungs- und Entwicklungsstörungen mit „Ich-Schwäche". Je nachdem, welche Entwicklungsphase (**Tab. 2.1**) gestört ist, entwickeln sich bestimmte Störungen:
  - orale Phase: abhängige Persönlichkeitsstörung
  - anale Phase: anankastische Persönlichkeitsstörung
  - phallische Phase: histrionische Persönlichkeitsstörung
- **organische Schädigungen:** Bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen sind gehäuft diffuse oder umschriebene Hirnschädigungen nachweisbar.
- **psychosoziale Risikofaktoren:** Missbrauchserfahrungen (bei 60–70 % der Borderline-Patienten), Heimaufenthalte, gestörte familiäre Strukturen mit hohem Aggressionspotenzial, Trennungserlebnisse.

Klassifikation: Im DSM-IV werden folgende Cluster unterschieden:
- **Gruppe A** (exzentrisches und seltsames Verhalten): paranoide und schizoide Persönlichkeitsstörung
- **Gruppe B** (emotional-labiles und launisches Verhalten): Borderline-, histrionische, narzisstische und dissoziale Persönlichkeitsstörung
- **Gruppe C** (selbstunsicheres und zwanghaftes Verhalten): ängstlich-vermeidende, abhängige und zwanghafte Persönlichkeitsstörung.

Diagnostik: Fremd- und **Selbstbeurteilungsskalen** (z. B. Freiburger Persönlichkeitsinventar, FPI).

Therapie: Verhaltenstherapeutisch wird versucht, die psychosoziale Kompetenz der Betroffenen zu verbessern, ihr psychosoziales Umfeld zu strukturieren, dysfunktionale Verhaltensmuster und Gedanken aufzudecken und zu bearbeiten und das Erlernte im sozialen Umfeld zu generalisieren. **Tiefenpsychologisch** ausgerichtete Therapien sollen die zugrunde liegenden Konflikte aufdecken und bearbeiten.

8.1.2 Spezifische Persönlichkeitsstörungen

Dependente (abhängige, asthenische) Persönlichkeitsstörung: Die Prävalenz beträgt ca. 4,6 %, die Störung ist bei **Frauen** häufiger als bei Männern. Leitsymptome sind eine **unselbstständige Lebensführung** und Gefühle von Schwäche, Inkompetenz und Hilflosigkeit bzw. Angewiesensein auf Unterstützung. Typisch sind **klammerndes Verhalten, geringes Selbstbewusstsein** mit mangelndem Durchsetzungsvermögen, geringe Eigeninitiative, **depressive Grundstimmung**, Trennungsängste, vegetative Labilität, Schlafstörungen mit chronischer Müdigkeit und diffuse körperliche Beschwerden. Die Betroffenen überlassen wichtige Entscheidungen lieber anderen. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind affektive und Angststörungen mit Abhängigkeitsverhalten (späterer Beginn, episodisches Auftreten). Verhaltenstherapeutisch wird versucht, die persönlichen **Ressourcen** zu **aktivieren.**

Ängstlich vermeidende (selbstunsichere) Persönlichkeitsstörung: Circa 2 % der Bevölkerung, überwiegend **Frauen**, sind betroffen. Charakteristisch sind **Minderwertigkeits- und Unsicherheitsgefühle**, eine andauernde Sehnsucht nach Zuneigung, Sicherheit, Akzeptiertwerden und Bestätigung, mangelnde soziale Kompetenz, **Ängstlichkeit** mit andauernder Anspannung und Besorgtheit, Überempfindlichkeit gegenüber Zurückweisung und Kritik mit Vermeidungsverhalten und eingeschränkter Beziehungsfähigkeit sowie ein starkes Sicherheitsbedürfnis. Soziale Kontakte werden gemieden. Die wichtigste Differenzialdiagnose ist die soziale Phobie (S. 1019). Therapeutisch kommen Verhaltens- und Gruppentherapie sowie evtl. Antidepressiva in Frage.

Anankastische (zwanghafte) Persönlichkeitsstörung: Betroffen sind ca. 0,7 % der Bevölkerung, **Männer** häufiger als Frauen. Die Leitsymptome sind **Rigidität** und Inflexibilität, Perfektionismus, Gewissenhaftigkeit bis hin zur **Pedanterie**, sehr hohes Pflichtbewusstsein und ein tiefes **Unsicherheitsgefühl**, das zu Unentschlossenheit, Zweifeln und extrem vorsichtigem Verhalten führt. Die Patienten wollen alles genau vorausplanen und können sich kaum an Gewohnheiten und Eigenheiten der Mitmenschen anpassen. Die eigene **Prinzipien- und Normentreue** wird auch von der Umwelt erwartet. Die Symptomatik erreicht dabei nicht die Schwere einer Zwangsstörung. Erfolgversprechend sind Verhaltenstherapie und evtl. Antidepressiva.

Paranoide Persönlichkeitsstörung: Die Prävalenz liegt bei ca. 2 %. Die Patienten sind **sehr misstrauisch** und interpretieren neutrale oder freundliche Handlungen oft als feindlich, wodurch sie sich ständig hintergangen und ausgenutzt fühlen und sich **sozial isolieren**. Typisch sind auch gedankliche Starre, **übermäßige Empfindlichkeit** und Kränkbarkeit, **nachtragendes Verhalten** und ständiger Groll. Die Patienten neigen zu aggressiven Reaktionen, beharren starr auf eigenen Rechten, zeigen häufig **Streit- und pathologische Eifersucht** und entwickeln oft **Verschwörungsgedanken.** Querulatorische und rechthaberisch-fanatische Züge sind nicht selten. Die Abgrenzung zu anhaltenden wahnhaften Störungen (S. 1006) ist aufgrund der Unkorrigierbarkeit der Überzeugungen oft schwierig. Eine supportive Psychotherapie und evtl. atypische Neuroleptika können hilfreich sein.

Schizoide Persönlichkeitsstörung: Die Störung hat eine Prävalenz von ca. 1,8 % und zählt zu den **Spektrumstörungen**, d. h. sie tritt gehäuft bei erstgradigen Verwandten von Schizophrenen auf. Leitsymptome sind eine **soziale Kontaktschwäche** mit Distanziertheit, emotionaler Kühle, Verschlossenheit und einem Meiden enger, gefühlvoller Beziehungen. Die Patienten zeigen eine **übermäßige Vorliebe für Phantastereien**, ein **einzelgängerisches Verhalten** und sind zurückhaltend und in sich gekehrt. Die emotionale Erlebnis- und Ausdrucksfähigkeit ist eingeschränkt. Gesellschaftliche Regeln werden nicht erkannt, das **Verhalten** ist **häufig exzentrisch**. Abzugrenzen sind das Asperger-Syndrom (S. 1035), ein schizophrenes Residuum (S. 1004) und die Schizophrenia simplex. Empfehlenswert ist eine verhaltenstherapeutische Gruppentherapie.

Dissoziale (antisoziale) Persönlichkeitsstörung: Männer sind etwa doppelt so oft betroffen wie Frauen (Prävalenz: ca. 3 %). Die Betroffenen **missachten soziale Verpflichtungen**, es besteht eine starke Diskrepanz zwischen dem eigenen Verhalten und den herrschenden sozialen Normen. Typisch sind eine **emotionale Gleichgültigkeit** gegenüber den Gefühlen anderer, mangelnde Empathiefähigkeit und die Unfähigkeit, längerfristige Beziehungen zu führen. Schuldbewusstsein oder die Fähigkeit zur Selbstkritik fehlen häufig, das Verhalten ist durch nachteilige Erlebnisse (inkl. Bestrafung) kaum beeinflussbar. Die Frustrationstoleranz ist gering, **impulsives Verhalten** tritt häufig auf, die **Schwelle für aggressives und gewalttätiges Verhalten** ist **niedrig** (→ häufig strafrechtliche Komplikationen). Die Patienten neigen dazu, andere zu beschuldigen, oder bieten vordergründige Rationalisierungen für ihr Verhalten an. Der **subjektive Leidensdruck** ist meist **gering**. Häufig sind manifeste Verhaltensstörungen bereits in der Kindheit und ein früh beginnender **Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch.** Abzugrenzen sind sekundäre Verhaltensweisen im Rahmen von Substanzmissbrauch und dissoziales Verfahren im Rahmen einer Schizophrenie, einer manischen Episode oder bei Z. n. frühkindlicher Hirnschädigung. Therapeutisch kommt eine **Verhaltenstherapie** mit pädagogischen Maßnahmen in Frage, bei impulsiver Aggressivität Mood Stabilizer oder atypische Neuroleptika.

Histrionische Persönlichkeitsstörung: Die Störung ist bei **Frauen** häufiger (Prävalenz: ca. 3 %). Leitsymptome sind **egozentrisches**, **dramatisierendes**, extravertiertes, sozial ungezwungenes bzw. **distanzloses Verhalten**, übermäßiges Verlangen nach Aufmerksamkeit und Bestätigung durch andere, Bindungsschwäche und Unstetigkeit, eine hohe Anspruchshaltung an andere, **mangelnde Empathie**, Affektlabilität und ein Hang zu Aggressivität in Stresssituationen **bei schwach ausgeprägtem Selbstwertgefühl**. Die Patienten sind leicht beeinflussbar, neigen aber auch selbst zu **manipulativem Verhalten**, um eigene Bedürfnisse zu befriedigen. Die Symptomatik kann dissoziativen Störungen mit dramatisch-appellativem Verhalten ähneln. Eine längerfristige Psychotherapie kann die Symptomatik verbessern.

Narzisstische Persönlichkeitsstörung: Typisch ist eine Diskrepanz zwischen **mangelndem Selbstbewusstsein** und Ablehnung der eigenen Person **nach innen** und **übertriebener Selbstdarstellung nach außen** (übermäßiges Verlangen nach Aufmerksamkeit und Bestätigung durch andere, Egozentrik, ausbeutendes Verhalten in Beziehungen, mangelnde Empathie). Die Patienten glauben, eine Sonderstellung einzunehmen und dies auch zu verdienen. Sie ertragen keine Kritik und zeigen häufig manipulatives Verhalten, um eigene Bedürfnisse zu befriedigen. Auch hier ist eine längerfristige Psychotherapie zu empfehlen.

Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Unterschieden werden ein **impulsiver Typ** mit **mangelnder Impulskontrolle**, aggressivem Verhalten und Reizbarkeit und ein **Borderline-Typ** mit **Störungen der Affektregulation** (niedrige Reizschwelle für interne oder externe Ereignisse mit hohem Erregungsniveau), emotionaler Instabilität und Unfähigkeit, unterschiedliche Emotionen (Angst, Freude, Wut, Verzweiflung) zu differenzieren, wodurch diese als quälende, diffuse Spannungszustände erlebt werden. Der Borderline-Typ ist bei Frauen 3-mal häufiger als bei Männern (Prävalenz: ca. 2 %). Typisch sind **Instabilität bezüglich des Selbstbildes** (mangelndes Selbstvertrauen) **und der zwischenmenschlichen Beziehungen** (Neigung zu intensiven, aber instabilen Beziehungen, Angst vor dem Alleinsein, plötzlicher Wechsel zwischen Idealisierung und Entwertung von Mitmenschen), **autoaggressives Verhal-**

ten (häufig „suchtartig" zur Reduktion der Spannungszustände), häufige Suiziddrohungen und -versuche, **Körperwahrnehmungsstörungen** (z. B. Schmerzunempfindlichkeit) und **dissoziative Phänomene. Begleitend** bestehen häufig Alkohol- und Drogenmissbrauch, Angst- und Essstörungen sowie depressive Episoden. Speziell für den Borderline-Typ wurde die **dialektisch-behaviorale Therapie** (S. 992) entwickelt. Sinnvoll ist auch eine symptomorientierte **Pharmakotherapie**.

8.1.3 Andere Formen von Persönlichkeitsstörungen

Artifizielle Störungen (Münchhausen-Syndrom): Der Patient täuscht körperliche oder psychische Symptome entweder vor oder führt sie selbst herbei, um damit eine stationäre Aufnahme zu erreichen. Für das **„Münchhausen-Syndrom"** typisch sind die regelmäßigen Klinik- bzw. Arztbesuche mit unterschiedlichsten Symptomen und die Bereitschaft bzw. sogar das Drängen der Patienten zu umfassenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Oft verfügen die Personen auch über einen medizinischen Hintergrund (z. B. Pflegekräfte oder Ärzte). Beim **„Münchhausen-by-proxy-Syndrom"** führen die Betroffenen die Symptome an einer nahestehenden Person wie dem eigenen Kind herbei.

Stalking: Unter „Stalking" versteht man eine dauerhafte Belästung oder Verfolgung einer Person durch eine andere. In den meisten Fällen handelt es sich bei den „stalkenden" Personen um Männer, bei den Opfern häufig um die Ex-Partner(innen) oder prominente Persönlichkeiten. Die Motivation der Stalker kann unterschiedlich sein (z. B. Verliebtheit, Beziehungsabbruch), genauso können psychotische, zwang- oder wahnhafte Störungen vorliegen.

Im Zeitalter der neuen Medien kann sich Stalking auf auch digitaler Ebene abspielen („Cyber-Stalking" über E-mails, Facebook etc.). Lang anhaltendes Stalking kann bei den Opfern eine posttraumatische Belastungsstörung hervorrufen. Seit 2007 gibt es in Deutschland ein „Anti-Stalking-Gesetz", auf dessen Grundlage Stalking mit einer Freiheits- oder Geldstrafe geahndet werden kann.

8.2 Abnorme Gewohnheiten und Störungen der Impulskontrolle

8.2.1 Grundlagen

Die Ätiologie dieser Störungen ist multifaktoriell, bekannte **Risikofaktoren** sind zentrale serotonerge Dysfunktionen, orbitofrontale Hirnläsionen, lang andauernde Traumatisierungen, Gewalt in der Familie und eine unzureichende Vermittlung von Kontroll- und Hemmungsmechanismen in der Kindheit. Häufig besteht eine Affektdysregulation: Verschiedene Stressoren lösen einen **negativen Affekt** aus, der von einem unerträglichen **Spannungszustand** begleitet wird. Die **Impulshandlung** reduziert die Spannung, verbessert die Stimmung und verschafft so kurzfristig Erleichterung. Langfristig entwickeln sich jedoch negative Konsequenzen (z. B. soziale Isolation, strafrechtliche Verfolgung), die zu weiteren auslösenden Stressoren werden können. Im Vordergrund der Therapie stehen **verhaltenstherapeutische und tiefenpsychologische Verfahren** und die Teilnahme an **Selbsthilfegruppen**.

8.2.2 Störungsbilder

Pathologisches Glücksspiel: Charakteristisch sind dauerndes, **wiederholtes** Spielen, die **Unfähigkeit**, trotz negativer sozialer Konsequenzen (z. B. Verarmung, gestörte Familienbeziehungen) damit **aufzuhören** und ein zunehmender **Kontrollverlust**. Die Prävalenz liegt bei ca. 5 % (m : w = 2 : 1). **Assoziiert** sind affektive Störungen, Substanzabhängigkeit und die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

Kleptomanie: Die Störung ist definiert als der **zwanghafte Impuls, zu stehlen (ohne Bereicherungswillen** für sich oder andere). Vor dem Diebstahl besteht eine erhöhte Anspannung, währenddessen Lustgefühle, nachher Erleichterung. Die gestohlenen Gegenstände werden weggeworfen, verschenkt oder gehortet. Kleptomanie ist sehr **selten** und häufig **assoziiert** mit affektiven, Angst-, Ess- und Persönlichkeitsstörungen sowie ADHS. **Frauen** sind etwa **3**-mal häufiger betroffen als Männer.

Pyromanie (pathologische Brandstiftung): Kriterien sind **mehrfaches, häufig beobachtetes Legen von Bränden** (ohne Aussicht auf finanziellen Gewinn, z. B. Versicherungsbetrug) und die **Beschäftigung mit** allem, was mit **Feuer** zusammenhängt. Vor der Tat empfinden die Betroffenen große Anspannung und Erregung, währenddessen Freude oder Erleichterung, hinterher sind sie bezüglich der Schäden emotional unbeteiligt. Die Pyromanie ist **sehr selten** und **assoziiert** mit Störungen des Sozialverhaltens, ADHS, Lernschwierigkeiten und Intelligenzminderung. **Männer** (meist aus niedrigeren sozialen Schichten) sind häufiger betroffen als Frauen.

Trichotillomanie: Das Leitsymptom dieser komplexen Störung ist das **Ausreißen der eigenen Haare**. Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 0,5 und 15 %. Die Störung ist am häufigsten in der **Pubertät** und kann über Monate bis Jahre anhalten. Angst- und affektive Störungen (v. a. depressive Episoden) sind häufig.

8.3 Nichtorganische Schlafstörungen

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten Gründen für ärztliche Konsultationen. Chronische Verläufe erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre und andere chronische Erkrankungen und die Mortalität. Wichtige organische Schlafstörungen sind z. B. das Schlafapnoe- (s. HNO S. 750) und das Restless-Legs-Syndrom (s. Neurologie S. 910) sowie die Narkolepsie (s. Neurologie S. 935).

8.3.1 Dyssomnien

DEFINITION Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Primäre Insomnie

DEFINITION Ein- oder Durchschlafstörungen, morgendliches Früherwachen und/oder schlechte Schlafqualität.

Ätiologie: Zu den Ursachen zählen erhöhte körperliche oder geistige Anspannung, ungünstige Schlafgewohnheiten, unbewusste Gewissenskonflikte, Furcht vor triebhaften Trauminhalten oder dem Versterben im Schlaf („Schlafphobie") und schlafbehindernde Gedanken. Während depressiver Episoden sind (sekundäre) Insomnien sehr häufig.

Klinik und Diagnostik: Für die Diagnosestellung muss die Schlafstörung ≥ **3 ×/Woche über ≥ 1 Monat** auftreten. Die Patienten sind meist auf ihre Schlafstörung fixiert, die Alltagsaktivitäten sind durch die erhöhte Tagesmüdigkeit gestört, der Leidensdruck ist hoch. Viele Patienten zeigen Anzeichen für depressive und/oder Angststörungen.

Therapie: Im Mittelpunkt stehen **verhaltenstherapeutische Maßnahmen**, z. B.:
- verbesserte Schlafhygiene durch Gestalten der Schlafumwelt und schlaffördernde Verhaltensweisen
- Stimuluskontrolle, d. h. Nutzung von Bett und Schlafzimmer nur zum Schlafen
- Schlafrestriktion mit Begrenzen der Bettliegezeit
- paradoxe Intervention: Aufforderung wach zu bleiben, um anstrengende Einschlafversuche zu vermeiden und das „Trying-too-hard-Syndrom" zu durchbrechen: Die Patienten versuchen häufig, mit „Gewalt" einzuschlafen, was zu einem Circulus vitiosus führt (das Einschlafen wird mit einer Erwartungshaltung verknüpft, die durch die Unfähigkeit einzuschlafen, verstärkt wird).
- kognitives Fokussieren auf beruhigende Gedanken und Bilder
- Entspannungstechniken.

PHARMA

Medikamente sollten v. a. **überbrückend** eingesetzt werden, bis die belastenden Umstände beseitigt sind oder psychotherapeutische Maßnahmen greifen:
- **Benzodiazepine** (s. Pharmakologie S. C382): Bei **Einschlafstörungen** sind **kurz** (z. B. Brotizolam), bei **Durchschlafstörungen** eher **mittellang wirksame Substanzen** (z. B. Temazepam) indiziert. Ein abruptes Absetzen nach längerfristiger Einnahme kann schwere **Entzugserscheinungen** wie Rebound-Insomnien, Angst und Verhaltensstörungen auslösen (vgl. S. 1015).
- **Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika** (s. Pharmakologie S. C383): Zaleplon, Zopiclon und Zolpidem verstärken wie Benzodiazepine die GABAerge-Signalübertragung. Ein geringeres Abhängigkeitspotenzial als für die Benzodiazepine wird angenommen, allerdings fehlen hierzu ausreichende Langzeitdaten. Auch diese Substanzen sind durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil antagonisierbar.
- **Circadin**, ein retardiertes Melatonin, verkürzt (marginal) die Einschlaflatenz und wurde 2007 zur Behandlung der primären Insomnie bei über 55-Jährigen zugelassen.
- **zentral gängige H_1-Antihistaminika** (z. B. Diphenhydramin, s. Pharmakologie S. C373) wirken stark dämpfend und schwach hypnotisch. Da sie rezeptfrei erhältlich sind, sind sie weit verbreitet. **Cave:** Bei Vergiftungen (Suizidversuche!) ist kein spezifisches Antidot verfügbar.
- Die **niedrig potenten Neuroleptika Melperon** und **Pipamperon** wirken stark sedierend und kaum anticholinerg und eignen sich daher insbesondere für alte Menschen mit Schlafstörungen.

MERKE Pflanzliche Hypnotika, die **Baldrian** oder **Hopfen** enthalten, haben keine über den Placeboeffekt hinausgehende Wirkung.

Primäre Hypersomnie

Typisch ist eine **ausgeprägte Schlafneigung** während des **Tages** und/oder eine langdauernde **morgendliche Schlaftrunkenheit** (verlängerte Dauer zwischen Aufwachen und vollständigem Wachsein), die nicht auf eine unzureichende nächtliche Schlafdauer, eine Narkolepsie oder ein Schlafapnoe-Syndrom zurückführen ist und die Tagesaktivitäten beeinträchtigt. Hilfreich ist eine **Verhaltenstherapie** (z. B. Etablieren eines stabilen Schlaf-Wach-Rhythmus).

Primäre Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus

Das **individuelle Schlaf-Wach-Muster** weicht deutlich von der gesellschaftlich akzeptierten Norm ab: **Nachts** können die Patienten **nicht schlafen, tagsüber** leiden sie unter **Hypersomnie**. In diese Gruppe fallen das **Syndrom der verzögerten Schlafphase** (fehlende Müdigkeit zu sozial üblichen Einschlafzeiten mit kompensatorisch späten Aufwachzeiten), das **Jetlag-Syndrom** durch schnelle Wechsel der Zeitzonen und **Schlafstörungen bei Schichtarbeit**.

8.3.2 Parasomnien

DEFINITION Qualitative Schlafstörungen mit abnormen Episoden, die den physiologischen Schlafablauf unterbrechen.

Schlafwandeln (Somnambulismus): Charakteristisch ist **ein- oder mehrmaliges Verlassen des Bettes** im Schlaf, meist während des **ersten Nachtdrittels** in der **tiefsten Schlafphase**. Der Gesichtsausdruck ist meist starr und leer, die Betroffenen können keinen Kontakt zur Umwelt aufnehmen und sind nur schwer weckbar. Nach dem Aufwachen besteht Amnesie für die Phase. Das Phänomen ist **bei Kindern und Jugendlichen** am häufigsten, die daraus meist „herauswachsen". Eine medikamentöse Therapie ist selten notwendig, wichtig sind jedoch **Sicherungsmaßnahmen**, um Verletzungen während des Schlafwandelns zu verhindern (z. B. Verschließen von Türen und Fenstern).

Pavor nocturnus: Kennzeichen der meist bei Kindern und Jugendlichen auftretenden Parasomnie ist ein **angsterfülltes Erwachen** aus dem Tiefschlaf (meist **erste Nachthälfte**) mit einem **Panikschrei**, begleitet von **vegetativen Symptomen** wie Gesichtsrötung, Tachykardie, schneller Atmung, Mydriasis und Schweißausbrüchen. Die Episoden dauern 1–10 min, können durch Ansprache oder Beruhigungsversuche nicht unterbrochen werden und werden meist nicht erinnert (partielle oder komplette Amnesie). Der Pavor nocturnus lässt typischerweise mit zunehmendem Alter nach.

Alpträume: Typisch ist ein Erwachen aus einer REM-Schlafphase **in der zweiten Nachthälfte** mit lebhaften, **detailreichen Erinnerungen** an starke Angstträume, z. T. mit erheblichem Leidensdruck. Nach dem Erwachen sind die Betroffenen rasch orientiert und munter.

Nächtliche rhythmische Bewegungsstörungen: Säuglinge und **Kleinkinder** zeigen beim Einschlafen manchmal rhythmische Bewegungen, die sie vermutlich beruhigen. Obwohl die Kinder dabei z. B. mit Kopf oder Körper gegen die Stangen ihres Gitterbettes schlagen, verletzen sie sich fast nie. Ab dem 4. Lebensjahr nimmt dieses Verhalten ab.

Hypnagoge Halluzinationen sind **traumartige Bilder**, die kurz **vor dem Einschlafen** ohne erkennbare Auslöser auftreten können.

8.4 Störungen der Sexualität

8.4.1 Sexuelle Funktionsstörungen

DEFINITION Nicht organisch oder medikamentös bedingte Störungen des sexuellen Verlangens (Appetenz), der sexuellen Erregung oder der Orgasmusfähigkeit sowie Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs.

Ätiologie: Die Genese ist meist **multifaktoriell**. Häufige **Auslöser** sind Partnerschaftsprobleme, Leistungsdruck, Erziehungsfaktoren, Ängste (z. B. vor Schwangerschaft oder dem „Entdecktwerden"), mangelnde Erfahrung und Information, problematische Beziehung zur eigenen Sexualität, Versagensangst und ungelöste bzw. verdrängte Kindheitskonflikte.

Klinik:

- **Störungen der sexuellen Appetenz:**
  - **Mangel oder Verlust sexuellen Verlangens** (veraltet: Frigidität): Es bestehen Lustlosigkeit und Desinteresse bezüglich der Sexualität, Erregung und Befriedigung während sexueller Kontakte ist aber möglich (häufiger bei Frauen).
  - **sexuelle Aversion** (**Anhedonie**): Der Gedanke an sexuelle Aktivitäten löst negative Vorstellungen wie Furcht, Angst oder Widerwillen aus, sexuelle Kontakte werden vermieden.
  - **mangelnde sexuelle Befriedigung** (Impotentia satisfactionis): Während der normal ablaufenden Erregung und des Orgasmus wird keine Lust oder Befriedigung empfunden.
- **Störungen der sexuellen Erregung:**
  - **Erektionsstörung** (Impotentia coeundi, psychogene Impotenz): Dauer und Stärke der Erektion reichen für die Kohabitation nicht aus, eine Ejakulation findet nicht statt. Bei der Masturbation ist beides möglich. Die Libido ist normal.
  - **Ejaculatio praecox:** unkontrollierbarer, vorzeitiger Samenerguss, sodass der Geschlechtsakt für beide Partner unbefriedigend ist
  - **mangelnde** oder **fehlende vaginale Lubrikation**
  - **Orgasmusstörungen** bzw. **Anorgasmie**
- **Schmerzen während des sexuellen Kontakts:**
  - **Dyspareunie** (Schmerzen am Introitus vaginae oder im hinteren Scheidengewölbe während des Geschlechtsverkehrs): Organische Ursachen sind häufig, Schmerzen sind aber auch bei Störungen der sexuellen Erregung möglich.
  - **Vaginismus** (unwillkürliche Verkrampfung der Beckenboden- und Scheidenmuskulatur bei Penetrationsversuchen): Ein Eindringen des Penis ist unmöglich oder sehr schmerzhaft.

Diagnostik: Zunächst sollen immer **organische Ursachen** (z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, neurologische und urologische Erkrankungen) ausgeschlossen werden. Wichtig ist eine ausführliche **Sexualanamnese** bezüglich der aktuellen Situation und früherer Erfahrungen.

Therapie: Im Vordergrund stehen **Sexualberatung** bzw. -aufklärung, **verhaltenstherapeutische Maßnahmen** (Sexualtherapie nach Masters und Johnson) und die **Paartherapie**. Bei Erektionsstörungen können Medikamente (z. B. PDE-5-Hemmer wie Sildenafil) oder Vakuumpumpen eingesetzt werden.

8.4.2 Störungen der Sexualpräferenz

Synonym: Paraphilien, sexuelle Deviationen, Perversionen (veraltet)

DEFINITION Die sexuelle Befriedigung ist an von der gesellschaftlichen Norm abweichende Bedingungen (Partner oder Objekte) geknüpft, der Betroffene ist auf diese fixiert. Die Störungen haben häufig einen suchtartigen Charakter und gehen mit Verlusten der Impulskontrolle einher.

Ätiologie: Diskutiert werden ungelöste und verdrängte **Kindheitskonflikte** sowie klassische bzw. operante **Konditionierung** und Lernen am Modell.

Klinik:

- **Exhibitionismus:** sexuelle Befriedigung durch Entblößen und demonstratives Vorzeigen der (fast immer männlichen) Genitalien vor Frauen oder Kindern, häufig in Kombination mit Masturbation; Körperkontakt wird nicht angestrebt.
- **Fetischismus:** sexuelle Befriedigung durch Anblick oder Berühren von Gegenständen, am häufigsten Kleidungs-

stücke des anderen Geschlechts (als Ersatz für den menschlichen Körper), Gummi-, Leder- und Plastikobjekte; häufiger bei Männern, Beginn meist in der Adoleszenz

- **transvestitistischer Fetischismus** (fetischistischer Transvestitismus): Sexuelle Erregung wird durch das Tragen von Kleidung (häufig Dessous) des anderen Geschlechts erreicht. Ein Wunsch nach Änderung der Geschlechtsidentität (DD: Transsexualität) besteht nicht, nach Ende der sexuellen Erregung wird die Kleidung meist abgelegt (DD: Transvestitismus).
- **Frotteurismus:** sexuelle Erregung durch Reiben an unbekannten Personen
- **Pädophilie:** sexuelle Präferenz für Kinder, die sich meist in der Vorpubertät oder in einem frühen Stadium der Pubertät befinden; fast ausschließlich bei Männern. Laut §176 StGB liegt die Altersschutzgrenze bei 14 Jahren.
- **Sadomasochismus:**
  - Sadismus: sexuelle Erregung durch verbale oder physische Demütigung oder Züchtigung des Partners
  - Masochismus: sexuelle Erregung durch Erleiden von Schmerzen und Züchtigung
  - Sadomasochismus: Ambivalenz zwischen Wunsch nach Beherrschung und Unterwerfung (Lust am Quälen und Erdulden von Schmerz)
- **Voyeurismus** (Skopophilie): Triebbefriedigung bzw. sexuelle Lustempfindung durch Beobachten anderer Personen ohne deren Wissen, häufig begleitet von Masturbation
- **Zoo- bzw. Nekrophilie:** sexuelle Befriedigung durch Sexualkontakte mit Tieren bzw. Leichen.

Therapie: Häufig besteht kein Behandlungsbedarf: Der Leidensdruck entsteht häufig nicht in erster Linie durch die devianten Vorlieben selbst, sondern durch deren soziale Ächtung bzw. strafrechtliche Konsequenzen. **Behandlungsbedarf** besteht **bei subjektivem Leidensdruck und/oder Schädigung der „Partner“** (z. B. Pädophilie). Im Vordergrund steht die Verhaltenstherapie (Kontrolle des devianten und Aufbau eines „normalen“ Sexualverhaltens, soziales Kompetenztraining, Rückfallprävention). Unterstützend (v. a. zu Beginn der Psychotherapie) oder bei nichtvorhandener Therapiefähigkeit (z. B. Minderbegabung) kann eine reversible, medikamentöse Kastration mit Cyproteronacetat notwendig sein.

8.4.3 Störungen der Geschlechtsidentität

DEFINITION Konflikthaft erlebte Diskrepanz zwischen subjektiv empfundener Geschlechtsidentität und biologischem Geschlecht.

Transsexualität: Kennzeichnend ist der dauerhafte Wunsch, dem **anderen Geschlecht anzugehören** und sich mit diesem zu identifizieren. Im biologischen Geschlecht fühlen sich die Betroffenen unwohl und haben das Bedürfnis, es durch hormonelle und chirurgische Maßnahmen dem gefühlten Geschlecht anzugleichen („**Geschlechtsumwandlung**“). Die Prävalenz der Mann-zu-Frau-Transsexualität liegt bei ca. 1 : 40 000, die von Frau-zu-Mann bei ca. 1 : 100 000.

Transvestitismus bezeichnet das (nicht sexuell motivierte) Verlangen, durch das **Tragen gegengeschlechtlicher Kleidung** (Cross-Dressing) **zeitweilig** in die **Rolle** des **anderen Geschlechts** zu schlüpfen. Ein Wunsch nach dauerhafter Geschlechtsumwandlung (DD: Transsexualität) oder das Erlangen sexueller Befriedigung (DD: fetischistischer Transvestitismus) bestehen nicht. Betroffen sind überwiegend Männer, der Beginn liegt in der Adoleszenz.

8.5 Essstörungen

8.5.1 Anorexia nervosa

Synonym: Magersucht

DEFINITION Charakteristisch sind ein starker, selbst verursachter Gewichtsverlust, ein Body Mass Index (BMI) ≤ 17,5 kg/m² bzw. ein Körpergewicht, das mehr als 15 % unter der dem Alter und der Körpergröße entsprechenden Norm liegt, und eine ausgeprägte Angst vor einer Gewichtszunahme.

Epidemiologie: Die Prävalenz ist mit ca. 1 % am höchsten bei 14- bis 25-jährigen Frauen, generell sind Frauen ca. 10-mal häufiger betroffen als Männer. Als Erklärung dafür werden soziokulturelle und genetische Faktoren diskutiert. Die Übergänge von subklinischen Essstörungen mit gezügeltem Essverhalten zu klinisch manifester Magersucht sind fließend.

Ätiopathogenese: Heute wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen:

- **genetische Faktoren:** 7- bis 12-fach erhöhtes Risiko bei Verwandten 1. Grades, Konkordanzraten bei eineiigen Zwillingen ca. 50 %
- **serotonerge Dysfunktion:** häufige Komorbidität mit Störungen, die auf einer serotonergen Dysfunktion beruhen (z. B. depressive und Zwangsstörungen, Störungen der Impulskontrolle)
- **psychosoziale Faktoren:** kulturelle Einflüsse wie Nahrungsüberschuss und ausgeprägtes Schlankheitsideal, hoher familiärer Leistungsdruck mit gestörten Interaktionen (häufig autoritäre Mutter)
- **individuelle Faktoren:** problematische Identitätsfindung mit Störungen der körperlichen und emotionalen Anpassung an das „Frauwerden“, niedriges Selbstwertgefühl, starke Insuffizienzgefühle, gestörte Körperwahrnehmung (Körperschemastörung)
- **verhaltenstherapeutische Erklärungen:** Verknüpfung von Körpergewicht, dysfunktionalen Überzeugungen und Körperwahrnehmungsstörung, Manipulation des Körpergewichts (z. B. durch provoziertes Erbrechen oder Laxanzienabusus) als Konfliktlösungsstrategie
- **tiefenpsychologische Erklärungen:** Abwehr von als bedrohlich empfundenen adulten sexuellen Bedürfnis-

sen: Fasten und Gewichtsabnahme werden zur Kontrolle körperlicher Triebe eingesetzt.
- **Nähe zu Suchterkrankungen:** Aufrechterhalten des Hungerns durch die euphorisierende Wirkung von > 3 Tage dauernden Fastenperioden

Klinik: Leitsymptome sind restriktives und diszipliniertes (gezügeltes) Essverhalten, eine alles beherrschende Angst vor dem „Dickwerden" (Gewichtsphobie), eine verzerrte Wahrnehmung des eigenen Körpers bzw. des Körpergewichts (Körperschemastörung, **Abb. 8.2**), eine veränderte Wahrnehmung von Reizen (z. B. Hungergefühl) und ein dramatischer, selbst verursachter Gewichtsverlust (**Abb. 8.1**). Nach der Fähigkeit zur Kontrolle über das eigene Essverhalten werden folgende Typen unterschieden:
- **restriktiver (asketischer) oder „Nicht-Purging" Typ:** strenge, rigide Kontrolle des Essverhaltens, zusätzliche Gewichtsabnahme durch motorische Hyperaktivität
- **bulimischer oder „Purging" Typ:** Unterbrechen der rigiden Esskontrolle durch rezidivierende „Fressattacken", Einsatz von Kompensationsmechanismen, um eine Gewichtszunahme zu verhindern (z. B. induziertes Erbrechen, Einnahme von Abführmitteln, Diuretika oder Hormonpräparaten [z. B. L-Thyroxin], motorische Hyperaktivität).



Abb. 8.1 **Patientin mit Anorexia nervosa.** [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

Die Patienten sind häufig sehr **ehrgeizig** und **leistungsfixiert**, um ihre innere Unsicherheit zu kompensieren. Nach außen demonstrieren sie **absolute Autonomie**. Meist besteht **keine Krankheitseinsicht**. Folgende **sekundäre körperliche Veränderungen** sind häufig zu beobachten:
- **kardiovaskuläres System:** Bradykardie, arterielle Hypotonie, Herzrhythmusstörungen durch Elektrolytveränderungen (verlängertes QT-Intervall mit Gefahr von Torsade-de-Pointes-Tachykardien)
- **gastrointestinales System:** Obstipation, Kariesneigung, Schwellung der Ohrspeicheldrüsen (Sialadenose)
- **metabolisches und endokrines System:** Hypoglykämien, Hypothermie, Kälteempfindlichkeit, hypogonadotroper Hypogonadismus mit primärer oder sekundärer Amenorrhö bei Frauen bzw. Libido- und Potenzverlust bei Männern, sekundäre Osteoporose
- **Haut und Haare:** brüchige Haare mit diffusem Haarausfall, trockene Haut, Ödeme, Lanugobehaarung
- **Nervensystem:** periphere Nervenschädigungen (z. B. Polyneuropathie), Pseudohirnatrophie mit Liquorraumerweiterung (reversibel nach Normalisierung von Ernährung und Körpergewicht).

Laborveränderungen:
- Hyperkortisolismus mit pathologischem Glukosetoleranztest
- Hypoglykämien und metabolische Azidosen durch unzureichende Kohlenhydratzufuhr und Ketonkörperproduktion, v. a. bei körperlicher Belastung
- Erhöhung der α-Amylase (v. a. bei induziertem Erbrechen)
- sekundäre Ovarialinsuffizienz (FSH, LH und Östradiol ↓)



Abb. 8.2 **Körperschemastörung bei Anorexia nervosa.** [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

- Elektrolytstörungen mit konsekutiver Nierenschädigung: Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hypophosphatämie (z. B. durch starkes Erbrechen, Diuretikaeinnahme oder metabolische Alkalose).

Differenzialdiagnosen:
- **körperliche Erkrankungen:** z. B. Tuberkulose, Hyperthyreose, Morbus Addison, Hypophysenerkrankungen, Malignome, chronische Entzündungen
- **psychische Erkrankungen:** z. B. Essstörungen im Rahmen einer depressiven Episode, einer Schizophrenie oder einer dissoziativen Störung.

Therapie:
- **Gewichtsrestitution:** In einem **Behandlungsvertrag** werden Behandlungsbedingungen wie Zielgewicht, Mahlzeitenplan, Mindestgewichtszunahme pro Woche und Belohnungen bei Gewichtszunahme bzw. Sanktionen bei Nichteinhalten des Vertrages (operante Konditionierung) festgelegt. Meist wird ein **Interventionsgewicht** definiert, bei dessen Unterschreiten die Patientin stationär aufgenommen wird (BMI < 16,0 kg/m²). In akut lebensbedrohlichen Situationen (kritisch: < 14,0 kg/m²; < 10 kg/m² meist nicht mit dem Leben vereinbar) kann auch eine **künstliche Ernährung** notwendig sein.
- **Ernährungsberatung**
- **kognitive Umstrukturierung** bezüglich der Körperschemastörung, der Einstellungen zum Essen, der ausgeprägten Angst vor der Gewichtszunahme und des Selbstwertgefühls; Verbesserung der Konfliktbewältigungsstrategien
- **systemische Familientherapie, psychoanalytische Therapie**
- **Pharmakotherapie:** bislang wenig erfolgreiche Versuche mit Neuroleptika und/oder Antidepressiva.

MERKE Die rasche Zufuhr normaler Nahrungsmengen nach langem Hungern kann ein lebensbedrohliches Refeeding-Syndrom auslösen.

Refeeding-Syndrom: In Hungerperioden wird der Energiebedarf durch gesteigerte Lipolyse gedeckt. Mit Beginn einer normalen Ernährung werden der Glukosestoffwechsel reaktiviert, die Glykolyse und Glukoseoxidation gesteigert und die Lipolyse reduziert. Die mit der Nahrung zugeführte Glukose steigert die Insulinfreisetzung, die Proteinsynthese und die Aufnahme von Glukose, Wasser, Kalium, Magnesium und Phosphat in die Zellen. Mögliche Folgen sind Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Natriumretention.

Prognose: Die Anorexia nervosa ist die psychiatrische Erkrankung mit der **höchsten Mortalität** (ca. 10–20 %). Todesursachen sind v. a. körperliche Komplikationen (z. B. plötzlicher Herztod, Infektionen) und **Suizid**. Unter optimaler Therapie wird ca. ⅓ der Patienten gesund, ⅓ zeigt einen fluktuierenden Verlauf und ⅓ der Fälle verläuft chronisch. Prognostisch günstig ist u. a. ein früher Krankheits- und Therapiebeginn. Begleitend oder im späteren Verlauf entwickeln sich häufig **depressive Episoden, Angst-, Zwangs-** oder **Persönlichkeitsstörungen**.

8.5.2 Bulimia nervosa

Synonym: Ess-/Brechsucht

DEFINITION Rezidivierende, krankhafte Heißhungerattacken, andauernde Beschäftigung mit Nahrungsaufnahme und Körpergewichtskontrolle sowie kompensatorische Maßnahmen, um eine Gewichtszunahme zu vermeiden (Erbrechen, Hungern, Diäten, Sport und/oder Missbrauch von Medikamenten).

Epidemiologie und Ätiologie: Die Prävalenz ist bei **Frauen** (90–95 % der Fälle) im 18.–35. Lebensjahr am höchsten, insbesondere in Berufen, in denen ein niedriges Gewicht gefordert wird (z. B. Tänzerinnen). Die Ursachen ähneln denen der Anorexie (s. o.). Nicht selten geht einer bulimischen eine anorektische Phase voraus, die Phasen können sich auch abwechseln. Aus **verhaltenstherapeutischer** Sicht ist auch hier die Verknüpfung von Körpergewicht und Selbstwertgefühl wesentlich (Körpergewicht als ständige Ursache von Enttäuschungen). Essattacken und anschließendes Erbrechen sind dysfunktionale Verhaltensweisen zum Spannungsabbau. Die **Tiefenpsychologie** sieht ein brüchiges Selbstwertgefühl durch frühkindliche Störungen als Ursache an (Essanfälle als Ausdruck einer Angst vor Objektverlust oder weiterer Kränkung).

Klinik: Die Patienten sind meist **normalgewichtig**, können aber auch unter- oder übergewichtig sein. Typisch ist eine ständige Beschäftigung mit dem Thema Essen. Die **Essanfälle**, bei denen in kurzer Zeit sehr große Nahrungsmengen „gefressen" werden, treten mehr oder weniger regelmäßig auf (≥ 2 × /Woche über mindestens **3** Monate) und werden oft im Voraus geplant. Während der Essanfälle verlieren die Patienten die Kontrolle über sich selbst und die Nahrungsmengen, die sie zu sich nehmen. Auslöser sind häufig Enttäuschungen, Kränkungen oder (reale oder befürchtete) Verluste, die Attacke reduziert akut die innere Anspannung. Motive für das anschließende **Erbrechen** sind v. a. eine krankhafte Angst vor Gewichtszunahme (Selbstempfindung als „zu fett") und eine **Scham über den Kontrollverlust** bzw. das eigene Versagen. Andere Methoden sind strikte Fastenprogramme zwischen den Essanfällen (→ trotz Normalgewicht häufig Symptome der Mangelernährung), die missbräuchliche Einnahme von Laxanzien, Diuretika oder Schilddrüsenhormonen und exzessive körperliche Aktivität. Im Gegensatz zur Anorexie besteht ein großer **Leidensdruck**, v. a. bezüglich des mangelnden Selbstwertgefühls. Häufige **Komorbiditäten** sind Angststörungen, Alkoholabhängigkeit und depressive Episoden.

Komplikationen: Die Letalität beträgt ca. **3** %. Häufige Komplikationen sind u. a.:
- **gastrointestinale Komplikationen:** Schwellungen und Entzündungen der Speicheldrüsen, schwere Karies, Ösophagitiden, Gastritiden, rezidivierende Pankreatitiden
- **Elektrolytverschiebungen** mit Herzrhythmusstörungen und Gefahr der Niereninsuffizienz
- **Mangelerscheinungen** (z. B. Hypovitaminosen)

- **endokrine Störungen** (z. B. Amenorrhö)
- **diabetische Entgleisungen**
- **Läsionen** an den **Fingerrücken** durch das Induzieren des Erbrechens.

Diagnostik: Im **Labor** zeigen sich häufig eine Amylaseerhöhung, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und eine metabolische Alkalose (durch Erbrechen) oder Azidose (bei Laxanzienmissbrauch).

Differenzialdiagnosen:
- **somatische Erkrankungen:** z. B. Diabetes mellitus, hypophysäre oder hypothalamische Tumoren, gastroduodenale Ulzera, entzündliche Darmerkrankungen
- **psychische Erkrankungen:** andere Essstörungen, atypische Depression, Schizophrenie, Anpassungsstörungen.

Therapie: Erfolgversprechend sind u. a. **Verhaltenstherapie** (z. B. Kontrolle des Essverhaltens, operante Methoden zur Verstärkung des gewünschten Verhaltens, kognitive Therapie mit Aufdeckung und Umstrukturierung dysfunktionaler Gedanken und Denkprozesse), **Körper- und Bewegungstherapie**, Teilnahme an **Selbsthilfegruppen** und aufdeckende **psychoanalytische Verfahren**. Bei depressiver Symptomatik und zur Rückfallprophylaxe werden **Antidepressiva** (SSRI oder Trizyklika) eingesetzt. Die Frequenz der Essanfälle lässt sich durch den Einsatz von SSRI um 40–90 % senken. Allerdings sind Rezidive nach dem Absetzen häufig und die Wirkung lässt in der Langzeittherapie nach.

8.5.3 Binge Eating Disorder

DEFINITION Essattacken an ≥ 2 Tagen/Woche über mindestens 6 Monate ohne kompensatorische Maßnahmen zur Gewichtskontrolle.

Die Prävalenz liegt bei ca. 2–5 %, 65 % der Betroffenen sind Frauen. Sie nehmen innerhalb eines begrenzten Zeitraums **ungewöhnlich große Nahrungsmengen** auf. Dabei können sie nicht kontrollieren, wieviel sie essen oder wann sie damit aufhören. Das Essen ist unabhängig vom Hungergefühl und wird erst beendet, wenn ein unangenehmes Völlegefühl einsetzt. Die Essattacken werden als **Belastung** empfunden. Zwischen den Anfällen ist das Essverhalten normal und es wird nicht versucht, durch Erbrechen, Intensivsport oder Fasten eine Gewichtszunahme zu verhindern. Die meisten Patienten sind daher **übergewichtig**. Wichtige Komplikationen sind **Adipositas-assoziierte Erkrankungen** wie KHK, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. Die Frequenz der Essanfälle lässt sich durch die Gabe von **SSRI** senken.

8.5.4 Adipositas

Siehe Endokrines System und Stoffwechsel S. A 336.

9 Kinder- und Jugendpsychiatrie

9.1 Entwicklungsstörungen

9.1.1 Intelligenzminderung

Synonym: Minderbegabung, Schwachsinn, Oligophrenie

DEFINITION Angeborene oder frühzeitig erworbene, umfassende Störung der intellektuellen und sozial-adaptiven Fähigkeiten sowie der altersgerechten Entwicklung:
- Intelligenzminderung: IQ < 70
- Lernbehinderung: IQ 70–84.

Da **Intelligenz** sich aus verschiedenen kognitiven Fertigkeiten zusammensetzt, ist sie schwierig zu definieren. In der Praxis wird versucht, sie mithilfe verschiedener **Intelligenztests** zu beurteilen. Das Ergebnis wird als **Intelligenzquotient** (IQ) dargestellt (Normbereich: 85–115). Am bekanntesten ist der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest. Für Analphabeten sind sprachfreie Verfahren verfügbar (z. B. Raven Test).

Epidemiologie: Etwa 5 % der Gesamtbevölkerung leiden an einer Oligophrenie (am häufigsten leichte Intelligenzminderung, s. **Tab. 9.1**). Jungen sind häufiger betroffen (m : w = 3 : 2). Mit zunehmendem Schweregrad steigt das Risiko für **psychiatrische Begleitstörungen** (häufig stereotype Bewegungsstörungen, selbstverletzendes Verhalten, autistische, Ausscheidungs- und Essstörungen). Auch das Risiko, Opfer sexueller Übergriffe oder Misshandlungen zu werden, ist deutlich erhöht.

Ätiologie: Insbesondere bei leichter Oligophrenie bleibt die Ursache häufig unbekannt. Folgende Ursachen für **schwere Intelligenzminderungen** sind zu bedenken:
- **genetische Ursachen** (Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen fast 100 %): Chromosomenanomalien (z. B. Down- und Martin-Bell-Syndrom), angeborene Stoffwechselerkrankungen (z. B. Phenylketonurie, Galaktosämie, Adrenoleukodystrophie, Mukopolysaccharidosen)
- **pränatale Komplikationen:** z. B. Infektionen, Medikamenteneinnahme oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft, maternale Stoffwechselerkrankungen
- **perinatale Komplikationen:** z. B. Hypoxie, Geburtstraumata
- **postnatale Komplikationen:** z. B. ZNS-Infektionen, Kernikterus, Verletzungen, Intoxikationen, körperliche Erkrankungen.

Differenzialdiagnosen:
- **Teilleistungsschwächen** (S. 1036)

Tab. 9.1 Schweregradeinteilung der Intelligenzminderung

Ausprägungsgrad	IQ	Intelligenzalter	Charakteristika
leicht (früher: Debilität)	5069	9–12 Jahre	verspäteter, aber für Alltagsbedürfnisse ausreichender Spracherwerb, kaum Einschränkungen der lebenspraktischen Fähigkeiten, Autonomie weitgehend erhalten, eingeschränkte kognitive Fähigkeiten, Eignung eher für praktisch orientierte Berufe
mittelgradig (früher: Imbezilität)	3549	6–9 Jahre	eingeschränkte Selbstständigkeit bezüglich praktischer Tätigkeiten, in vielen Bereichen Unterstützung notwendig, nur selten autonome Lebensführung möglich
schwer (früher: schwere geistige Behinderung)	2034	3–6 Jahre	dauerhafte Unterstützung notwendig, ausgeprägte Beeinträchtigung motorischer und sprachlicher Fähigkeiten
schwerst (früher: Idiotie)	< 20	< 3 Jahre	hochgradige Beeinträchtigung bezüglich Eigenversorgung, Kontinenz, Kommunikation und Beweglichkeit

- **psychosoziale Deprivation:** Mangelnde körperliche und emotionale Zuwendung v. a. in den ersten Lebensjahren kann Depressionen, eine verzögerte körperliche, geistige und sprachliche Entwicklung und Verhaltensstörungen auslösen.
- **funktionelle Intelligenzminderung** im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen
- **akutes** und **chronisches organisches Psychosyndrom**
- **tief greifende Entwicklungsstörungen** (s. u.)
- **Dementia infantilis** (Heller-Syndrom): schwere Entwicklungsstörung mit Demenzentwicklung nach einer normalen Entwicklung bis zum 3. oder 4. Lebensjahr.

MERKE Anders als bei der Intelligenzminderung verschwinden bei diesen Störungen bereits ausgebildete Intelligenzfunktionen.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nur bei manchen Stoffwechselstörungen (z. B. Phenylketonurie) möglich. Ansonsten erfolgt die Behandlung **symptomatisch** und umfasst individuelle Förderung (Training lebenspraktischer Fertigkeiten, sonderpädagogische Maßnahmen), die Prävention und Behandlung psychiatrischer Begleitsymptome, die Beratung und Begleitung der Bezugspersonen und das Schaffen eines geeigneten Lebensraums.

MERKE Intelligenzminderung kann nach den §§20 und 21 StGB zu Schuldunfähigkeit oder erheblich verminderter Schuldfähigkeit führen (s. Rechtsmedizin S. C 263).

9.1.2 Tief greifende Entwicklungsstörungen

Frühkindlicher Autismus (Kanner-Syndrom) und Asperger-Syndrom

DEFINITION Störungen mit Beeinträchtigungen der sozialen Interaktion und Kommunikation sowie stereotypen, reduzierten Interessen und Aktivitäten.

Ätiologie: Das Kanner- und das Asperger-Syndrom sind wahrscheinlich konstitutionelle Varianten derselben Krankheitsentität. **Genetische Ursachen** scheinen hauptverantwortlich zu sein, einige Risikogene wurden identifiziert. Abweichungen im Größenwachstum des Gehirns (Kleinhirn, Amygdala, Hippokampus) deuten auf eine **hirnorganische Ursache** hin. Auch einige **perinatale Risikofaktoren** (Beckenend- oder Steißlage, niedriger APGAR-Index, Frühgeburtlichkeit) wurden identifiziert.

Klinik: s. **Tab. 9.2**

Therapie: Eine kausale oder spezifische medikamentöse Therapie existiert (noch) nicht. Bewährt haben sich bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen **verhaltenstherapeutische Programme** zur Förderung der sozialen Kommunikation. Je nach Symptomatik sind logopädische, ergo- und physiotherapeutische Maßnahmen sinnvoll. Bei anderweitig nicht therapierbarem aggressivem oder selbstverletzendem Verhalten kann das atypische Neuroleptikum **Risperidon** in niedriger Dosierung gegeben werden.

Rett-Syndrom

Die Ursache dieser **neurodegenerativen Erkrankung** ist meist eine Spontanmutation des MeCP2-Gens auf dem X-Chromosom (Xq28). Durch die Störung zerebraler Bereiche (v. a. Thalamus und Substantia nigra) kommt es zu einer **Unterversorgung** mit **Dopamin.** Die Erkrankung tritt ausschließlich bei **Mädchen** auf (Häufigkeit: 1 : 10 000–20 000), bei denen sie - nach dem Down-Syndrom - die häufigste Ursache einer schweren geistigen Behinderung ist. Nach einer unauffälligen Entwicklung in den ersten 6–18 Lebensmonaten manifestieren sich **autistische Züge**, **Sprachverarmung** und **stereotype waschende**, wringende und knetende **Handbewegungen.** Bereits erlernte **feinmotorische Fertigkeiten** gehen **verloren**. Weitere Symptome sind Minderwuchs mit verlangsamtem Kopfwachstum (Mikrozephalie), Hirnhypotrophie, Apraxie, Ataxie, Gangstörungen, EEG-Auffälligkeiten und epileptische Anfälle. Im Verlauf entwickelt sich meist eine **spinale Muskelatrophie** mit ausgeprägter Skoliose, Spastik, Abmagerung und Schwäche. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Entscheidend ist eine möglichst **gezielte Förderung**. Epileptische Anfälle werden antikonvulsiv behandelt.

Tab. 9.2 Charakteristika von frühkindlichem Autismus und Asperger-Syndrom

	frühkindlicher Autismus	Asperger-Syndrom
Prävalenz	0,5 %	unbekannt
Symptombeginn	vor dem 3. Lebensjahr	2.–5. Lebensjahr
Geschlechterverhältnis	m : w = 3 : 1	m : w = 9 : 1
Intelligenz	meist reduziert, aber häufig Spezialbegabungen (z. B. Rechnen, Merkfähigkeit)	durchschnittlich bis überdurchschnittlich
Sprachentwicklung	gestörte Sprachentwicklung (Kinder gehen, bevor sie sprechen), Eigentümlichkeiten des Sprechverhaltens (Echolalie, Neologismen, Iterationen, pronominale Umkehr), ca. 50 % der Patienten bleiben lebenslang stumm	Sprache häufig hoch entwickelt (Kinder sprechen, bevor sie gehen), geschraubte und affektierte Ausdrucksweise, kommunikative Schwierigkeiten
Kontakt	ausgeprägte Kontaktstörung (Abkapselung, Mitmenschen sind wie „nicht existent", kein Lächeln, kein Blickkontakt), mangelnde Empathiefähigkeit	„In-sich-gekehrt-Sein", Abkapselung, Mitmenschen wirken „irritierend" und „störend", Störung des intuitiven Verständnisses nonverbaler Kommunikation (z. B. mangelnde Mimik und Gestik) und sozialer Regeln, mangelnde Empathiefähigkeit
Affektivität	Aggressivität, selbstschädigendes Verhalten, Ängstlichkeit und Verstörung bei Veränderungen im Umfeld	affektive Anspannung
Motorik	eingeschränkte Motorik mit ritualisierten, stereotypen, monotonen Handlungen, gestörte Feinmotorik	feinmotorische Ungeschicklichkeit, häufig ADHS als komorbide Störung
häufige Begleitsymptome oder -störungen	Schlaf- und Essstörungen, Epilepsie, Einschränkungen von Phantasie, Kreativität und Spielrepertoire, ausgeprägte Detailaufmerksamkeit	Epilepsie, Verfolgen von Spezialinteressen
Schulentwicklung	nur bei ca. 30 % der Betroffenen normal	meist normal
Prognose	Symptombesserung begrenzt möglich, schlechte Prognose hinsichtlich sozialer Integration	deutlich besser, gute Langzeitverläufe bei allerdings dauerhaft eingeschränkter Beziehungsfähigkeit, im Verlauf gehäuftes Auftreten von Angst-, Zwangs- und Tic-Störungen sowie depressiven Episoden

9.1.3 Umschriebene Entwicklungsstörungen

DEFINITION Isolierte Ausfälle in kognitiven oder sensomotorischen Bereichen (Teilleistungsschwächen) bei normaler (oder überdurchschnittlicher) Intelligenz, die nicht auf neurologische Erkrankungen oder sensorische Beeinträchtigungen (z. B. Taubheit) zurückzuführen sind.

Störungen der Sprache und des Sprechens

Zur physiologischen Sprachentwicklung s. Pädiatrie S. 455. Bei **Sprachstörungen** sind Sprachentwicklung und/oder -verständnis beeinträchtigt, bei **Sprechstörungen** die Sprachproduktion. Klinisch ist diese Trennung allerdings häufig schwierig. Sehr viele der betroffenen Kinder zeigen begleitende psychische Auffälligkeiten (z. B. Angst, sozialer Rückzug, Depressivität, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypermotorik, Aggressivität), die adäquat behandelt werden müssen. Ätiologisch ist vermutlich eine **genetische Disposition** entscheidend (familiäre Häufung). **Psychosoziale Faktoren** wie mangelnde Sprachanregung sind v. a. für das Ausmaß (nicht für die Auslösung) wichtig. Therapeutisch stehen die **Beratung** der Angehörigen (weniger Kritik üben), **Logopädie und Sprachheilpädagogik** im Vordergrund. Die **Prognose** ist bei Sprechstörungen günstiger (häufig Spontanremissionen) als bei Sprachstörungen.

Sprechstörungen („Werkzeugstörungen")

Stammeln (Dyslalie): Bestimmte Laute oder Lautverbindungen (häufig Konsonanten) werden nicht richtig ausgeformt, sondern fehlgeleitet, ersetzt oder ausgelassen. Häufig sind **Sigmatismus** (Lispeln), **Asigmatismus** (der Laut „S" kann nicht gebildet werden und wird ausgelassen oder ersetzt) und **Gamma**- bzw. **Lambdazismus** (gestörte Bildung des „G"- bzw. „L"-Lauts). Stammeln ist zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr physiologisch und daher erst **ab dem vollendeten 4. Lebensjahr therapiebedürftig**.

Poltern (Tachyphemie): Durch einen überstürzten, hastigen oder fahrigen Redefluss ist die Artikulation verwaschen und ganze Wörter werden verändert (**gestörter Sprechablauf**). Das Phänomen ist im 3.–5. Lebensjahr physiologisch und tritt später häufig gemeinsam mit Sprachentwicklungsstörungen oder bei Menschen mit impulsiven Persönlichkeitszügen auf.

Stottern Balbutismus): (Der **Redefluss** ist **gestört**. Unterschieden werden das **tonische** (Verlängerung des Anlauts mit Pressen, das sich in der Gesichtsmuskulatur widerspiegelt) und das **klonische Stottern** (Wiederholungen von Lauten, Silben oder einzelnen Wörtern), Kombinationen sind möglich. Die Betroffenen leiden unter der Diskrepanz von Mitteilungsbedürfnis und -möglichkeiten. Die Störung beginnt meist im Vorschulalter, **Jungen** sind deutlich häufiger betroffen.

Sprachstörungen

Expressive Sprachentwicklungsstörung (v. a. **Störung des Sprachausdrucks**): Die Kinder können im 2.–3. Lebensjahr gar nicht oder nur 3–4 Wörter sprechen. Später fallen Schwierigkeiten in der Wortwahl, ein eingeschränktes Vokabular, viele grammatikalische Fehler (Dys- oder Agrammatismus) und Syntaxstörungen auf. Der Umgang mit Gleichaltrigen ist erschwert, die Folge sind häufig emotionale Störungen und soziale Isolation.

Rezeptive Sprachentwicklungsstörung (Worttaubheit): Das **Sprachverständnis** liegt deutlich unter dem altersentsprechenden Niveau. Fast immer besteht auch eine expressive Sprachentwicklungsstörung. Typische Symptome sind fehlende Reaktionen auf vertraute Namen (1. Lebensjahr) oder einfache Alltagsanweisungen (2. Lebensjahr).

Paraphasie

Kennzeichen ist die Verwechslung von Worten, Silben oder Buchstaben. Unterschieden werden die **semantische** („falsches" Wort steht mit dem Kontext in Zusammenhang, z. B. Hemd statt Jacke) und die **phonematische** Paraphasie (z. B. Bulme statt Blume). Bei Kindern sind Paraphasien im Rahmen der Sprachentwicklung physiologisch, bei Erwachsenen können sie auf neurologische und psychiatrische Erkrankungen hinweisen (z. B. Demenz, Wernicke-Aphasie, Schizophrenie).

Umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fähigkeiten

Legasthenie

Synonym: Lese- und Rechtschreibschwäche (LSR)

Epidemiologie: Von dieser häufigsten umschriebenen Entwicklungsstörung des Kindesalters sind Jungen etwa 3- bis 4-mal häufiger betroffen als Mädchen.

Ätiologie: Es besteht eine eindeutige **genetische Prädisposition** mit unterschiedlich starker Beeinträchtigung: Bei starker genetischer Belastung entwickelt sich in jedem Fall eine LSR, bei geringerer Prädisposition sind **psychosoziale Faktoren** (z. B. zu geringe Förderung) für die Manifestation mitentscheidend. Pathogenetisch handelt es sich vermutlich um eine neurophysiologisch-neuropsychologische Störung mit einer Kombination von Wahrnehmungs- bzw. Gedächtnisstörungen und kognitiven Defiziten.

Klinik: Die Betroffenen haben von Anfang an Schwierigkeiten beim Lesen- und Schreibenlernen. Typisch sind **häufige Rechtschreibfehler** wie Buchstabenverwechslungen und -inversionen, Silbenweglassen und Wahrnehmungsfehler (z. B. Vertauschen von „b" und „t" oder „g" und „k"). Die Kinder lesen stockend, langsam und fehlerhaft und erfassen den Sinn von Texten schlecht. Die übrigen Schulleistungen und die Intelligenz sind normal. In > 50 % der Fälle bestehen oder bestanden **Sprech- und Sprachstörungen**, in ca. 30 % der Fälle eine **Hyperaktivität**. Häufige **Folgeerscheinungen** sind emotionale Störungen, Störungen des Sozialverhaltens mit aggressiven Tendenzen, Anpassungsprobleme, Schulverweigerung, Ängstlichkeit und Depressionen.

Therapie: Wichtig ist es, die Kinder **vor Überforderung** zu **schützen** und ihnen **Erfolgserlebnisse** zu ermöglichen. Eingesetzt werden zielgerichtete Übungsprogramme mit Funktionstraining zur Verbesserung der Konzentrations- und Wahrnehmungsfähigkeit, Lese- bzw. Rechtschreibtraining und Psychotherapie.

Dyskalkulie

Etwa 1 % aller Kinder ist betroffen. Kennzeichnend ist eine **Rechenleistung** (v. a. Grundrechnungsarten, Zahlenverständnis), die **deutlich unter dem alterstypischen Durchschnitt** und den übrigen schulischen Fähigkeiten liegt und den schulischen Erfolg beeinträchtigt. Rechenstörungen können isoliert, zusammen mit einer Lese-Rechtschreib-Schwäche oder mit anderen, nichtverbalen Teilleistungsstörungen auftreten.

Motorische Entwicklungsstörungen

Bei ca. 5% aller Kinder im Vorschulalter bestehen umschriebene Entwicklungsrückstände der Grob- und Feinmotorik. Jungen sind deutlich häufiger betroffen. Die Ursache sind meist **prä- und perinatale Komplikationen** mit Schädigung der für die Sensomotorik relevanten Hirnregionen. Die Kinder zeigen ein **nicht altersgemäßes Bewegungsverhalten**, ihre **motorische Gesamtentwicklung** ist **verlangsamt**: Sie erreichen die motorischen „Meilensteine" der Entwicklung (s. Pädiatrie S. 455) mit erheblicher Verspätung (z. B. erste freie Schritte nicht vor dem 3. Lebensjahr). Es können alle oder nur ein Teil der motorischen Leistungen betroffen sein. Im Kindergarten und in der Grundschule gelten die Kinder als **ungeschickt und unbeholfen**, haben Schwierigkeiten beim Anziehen oder Malen, lassen häufig Gegenstände fallen, können schlecht hüpfen, balancieren, werfen oder fangen. Sie vermeiden Spiele, bei denen es auf Schnelligkeit, Geschicklichkeit und Gewandtheit ankommt. Für die **Diagnosestellung** sollte die Verhaltensbeobachtung durch ein standardisiertes **Testverfahren zur Überprüfung der Grob- und Feinmotorik** ergänzt werden, z. B. die Münchener funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED), der Denver-Entwicklungstest (Vorschulalter) oder der Körperkoordinationstest (Schulalter).

9.2 Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in Kindheit und Jugend

9.2.1 Hyperkinetische (hyperaktive) Störungen

Synonym: Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)

DEFINITION Im Kindesalter beginnende psychische Störung mit Affektstörungen, erhöhter Impulsivität, verminderter Frustrationstoleranz, motorischer Hyperaktivität und Störungen von Konzentration und Aufmerksamkeit.

Epidemiologie: Etwa 3–10 % aller Kinder zeigen Symptome eines ADHS. Jungen sind etwa 3-mal häufiger betroffen. Die Symptome beginnen häufig vor dem 5. Lebensjahr und können in unterschiedlicher Ausprägung bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben.

Ätiologie: Derzeit wird von einer **multifaktoriellen Genese** ausgegangen (Zusammenwirken biologischer, psychischer und sozialer Faktoren). Familien- und Zwillingsuntersuchungen belegen eine **genetische Disposition**. Bei 50 % der Betroffenen ist eine genetisch bedingte, abnorme neuronale Signalverarbeitung in Frontalhirn und Stammganglien (**striatofrontale Dysfunktion**) nachweisbar, die als Korrelat der reduzierten Steuerungs- und Kontrollfunktionen bzw. der Hyperaktivität angesehen wird. **Psychosoziale Faktoren** (v. a. familiäre Rahmenbedingungen) sind wichtig für den Verlauf und die individuelle Ausprägung. Bekannte **Risikofaktoren** sind u. a. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, niedriges Geburtsgewicht und Schädigungen der frühkindlichen Entwicklung (z. B. Infektionen, Einwirkungen von Schadstoffen, Erkrankungen oder Traumata des ZNS).

Klinik: Die **Leitsymptome** des ADHS sind:

- **verminderte Aufmerksamkeit:** Die Kinder können ihre Aufmerksamkeit nicht fokussieren und steuern. Typisch sind ein vorzeitiger Abbruch und ein häufiges Wechseln von Tätigkeiten (rascher Verlust des Interesses) und leichte Ablenkbarkeit.
- **Hyperaktivität** und **motorische Unruhe** („Zappelphilipp-Syndrom")
- **gesteigerte Impulsivität**.

Belastungssituationen verstärken die Symptomatik. Häufige **Begleitsymptome** sind Distanzstörungen, unbekümmertes Verhalten in potenziell gefährlichen Situationen mit erhöhter Unfallhäufigkeit, motorische Ungeschicklichkeit, Affektlabilität mit raschen Stimmungswechseln und Wutanfällen, geringe Stress- bzw. Frustrationstoleranz und dissoziale Verhaltensweisen. Folgeerscheinungen sind Lernstörungen mit schulischer Frustration und Schulverweigerung, vermindertes Selbstwertgefühl mit Depressivität und Störungen der sozialen Kontakte.

Therapie: Die Behandlung sollte immer **multimodal** erfolgen. Empfohlen werden **verhaltenstherapeutische Maßnahmen** mit Elterntraining, kognitiver Verhaltenstherapie, Selbstbeobachtung, Selbstinstruktionstraining, Kontingenzprogrammen und sozialem Kompetenztraining, **psychosoziale Interventionen** (Schaffen eines geeigneten Umfelds) und **Beratung** der Betroffenen und deren Bezugspersonen.

PHARMA

Indikationen für eine **Pharmakotherapie** sind eine ausgeprägte Symptomatik und erhebliche Funktionsbeeinträchtigungen (familiäre Belastungen, Schulversagen). Substanz der Wahl ist das indirekte Sympathomimetikum und Psychostimulans **Methylphenidat** (**Cave:** BtM-Rezept-pflichtig!), das die Hirnregionen stimulieren soll, die im Bereich der Aufmerksamkeit für die Trennung von Wichtigem und Unwichtigem entscheidend sind. Es fördert die Aufmerksamkeitsleistung, das Kurzzeitgedächtnis und die feinmotorischen Fähigkeiten, reduziert die Hyperaktivität und verbessert das Sozialverhalten. Etwa 70 % der Patienten sprechen gut darauf an. Methylphenidat sollte langsam ein- und ausgeschlichen werden. Nebenwirkungen (z. B. Appetitminderung, gastrointestinale Beschwerden, Schlaf- und Ticstörungen, Kopfschmerzen) treten v. a. zu Therapiebeginn auf. Eine medikamentöse Alternative ist der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer **Atomoxetin** (**Cave:** relativ häufig Zunahme der Aggressivität!).

Verlauf: Bei **> 50 % der Patienten persistiert** die **Symptomatik** (in unterschiedlicher Ausprägung) **bis ins Erwachsenenalter**: Bei Kindern steht die Hypermotorik im Vordergrund, später dominieren Impulsivität, niedrige Frustrationstoleranz, dissoziale Tendenzen und Stimmungslabilität. Insbesondere bei jungen Erwachsenen sind Alkohol- und Drogenabhängigkeit häufig.

9.2.2 Störungen des Sozialverhaltens

DEFINITION Wiederholtes oder dauerhaftes Verhalten, das nicht den altersentsprechenden gesellschaftlichen Normen entspricht und in der Ausprägung die normale jugendliche „Aufmüpfigkeit" übersteigt.

Epidemiologie und Ätiologie: **Jungen** sind deutlich häufiger betroffen. Auslöser sind v. a. **psychosoziale Faktoren** (z. B. fehlende oder problemhafte Beziehungen zu Bezugspersonen), ablehnende oder inkonsistente Beziehungsmuster bzw. mangelnde Konfliktbewältigungsstrategien der Bezugspersonen und inkonsequente Erziehung (Fehlen von eindeutigen Regeln oder einer klaren Trennung von erwünschtem und unerwünschtem Verhalten).

Klinik und Diagnostik: Häufige **Manifestationen** sind Stehlen, Lügen, Ungehorsam, erhöhte Impulsivität mit aggressivem Verhalten, Tierquälerei, Weglaufen von zu Hause, Schulschwänzen und Feuerlegen. Für die Diagnosestellung müssen die Verhaltensauffälligkeiten **≥ 6 Monate** bestehen. Die **Stimmung** ist häufig sehr **labil** (z. B. Wutausbrüche) mit **dysphorisch-depressiven Zügen**. Typisch ist eine geringe Rücksichtnahme auf Gefühle, Wünsche oder das Wohlergehen der Mitmenschen. Die Kinder und Ju-

gendlichen überspielen ihr niedriges Selbstbewusstsein nach außen durch betont „**cooles**“ und **großspuriges Verhalten**. **Chronische Verläufe** sind relativ **häufig**. Bei Persistenz bis ins Erwachsenenalter besteht eine hohe **Komorbidität** mit affektiven Störungen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit und ADHS.

Therapie: Eingesetzt werden Verhaltens- (z.B. Training von Problemlösungsstrategien) und Familientherapie, Elterntraining und psychosoziale Präventivmaßnahmen.

9.2.3 Essstörungen

Essstörungen im frühen Kindesalter

Fütterstörung im frühen Kindesalter: Das **Essverhalten** der Kinder ist **trotz angemessenem Nahrungsangebot** extrem **wählerisch** oder sie **verweigern** die **Nahrungsaufnahme** komplett. Geschluckte Nahrung wird häufig wieder **heraufgewürgt**. Die Folge sind **Gedeihstörungen**. Organische Krankheiten (z.B. Pylorusstenose) müssen unbedingt abgeklärt werden. Häufige Ursachen sind **Beziehungsprobleme** zwischen Kind und Eltern, Vernachlässigung oder Misshandlungen. Therapeutisch müssen diese Probleme abgeklärt und gelöst werden.

Pica beschreibt **abnorme Gelüste** nach **ungewöhnlichen**, oft **ungenießbaren Dingen** wie Sand, Erde oder Haare. Die aufgenommene „Nahrung“ wird häufig wieder erbrochen. Die Störung ist sehr **selten** und tritt am häufigsten bei Kleinkindern auf. Sie kann zu **Intoxikationen** und auf Dauer zu **Mangelerscheinungen** führen. Wichtige Ursachen sind Oligophrenie, familiäre Probleme und Störungen der Mutter-Kind-Beziehung.

Essstörungen im Kindes- und Jugendalter

Die wichtigsten Störungen sind die Adipositas (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A336), die Anorexia nervosa (S. 1031) und die Bulimia nervosa (S. 1033).

9.2.4 Störungen der Ausscheidungsfunktionen

Enuresis

DEFINITION **Unbewusstes Urinieren** (Einnässen) während der **Nacht** (Enuresis nocturna, „Bettnässen“) und/oder bei **Tag** (Enuresis diurna) ohne organische Grundlage, nach dem 5. Lebensjahr und mindestens 2×/Monat über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten.

Die Enuresis zählt zu den **häufigsten Störungen des Kindesalters**. Nachts nässen etwa 25% der 4-Jährigen, 10% der 7-Jährigen und 1–2% der Jugendlichen ein. **Jungen** sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. **Familiäre Häufungen**, v.a. bei der primären Enuresis, deuten auf eine genetische Beteiligung hin. Folgende Formen werden unterschieden:

- **primäre Enuresis** (noch nie dauerhaft „trockene“ Kinder): Ursachen sind z.B. Reifungsverzögerungen und frühkindliche Hirnschädigungen
- **sekundäre Enuresis** (erneutes Einnässen nach einer mindestens 6-monatigen Kontinenzphase): In Frage kommen u.a. zu frühe Reinlichkeitserziehung, familiäre Konflikte, depressive Episoden.

Organische Ursachen (z.B. Phimose, Meatusstenose, Zystitiden) müssen abgeklärt und ggf. behandelt werden. Die **spontane Remissionsrate** liegt bei ca. 13% pro Jahr. Unterstützende Maßnahmen sind z.B. **Biofeedback** (aktive Beckenbodenrelaxation zur Förderung der nächtlichen Kontinenz), **apparative Verhaltenstherapie** mit positiver Verstärkung „trockener“ Nächte („Klingelhosen“) und das **Retentionskontrolltraining**, bei dem die Kinder bewusst den Urin so lange wie möglich zurückhalten und die Miktion kurzfristig unterbrechen sollen.

Enkopresis

DEFINITION **Unwillkürliches** oder **willkürliches Entleeren** von **Stuhl** normaler oder fast normaler Konsistenz in die Unterwäsche oder an Stellen, die im soziokulturellen Umfeld nicht dafür vorgesehen sind, nach dem **vollendeten 3. Lebensjahr** (Erlernen der Stuhlkontrolle abgeschlossen) ohne organische oder kognitive Grundlage. Enkopresis tritt überwiegend **tagsüber** auf.

Die Enkopresis wird bei ca. 1,5% der 7- bis 8-Jährigen beobachtet. **Jungen** sind etwa 3-mal häufiger betroffen als Mädchen. Bei ca. 25% der Betroffenen besteht zusätzlich eine Enuresis. Folgende Formen werden unterschieden:

- **primäre Enkopresis** (Kinder, die den Stuhlgang noch nie beherrscht haben): Ätiologisch kommen u.a. Reifungsverzögerungen, Intelligenzminderung und eine zu frühe bzw. rigide Reinlichkeitserziehung in Frage.
- **sekundäre Enkopresis** (erneutes Einkoten nach einer längeren „sauberen“ Phase): Auslöser können z.B. familiäre Konflikte oder depressive Episoden sein.

Differenzialdiagnostisch muss v.a. eine „**Überlaufenkopresis**“ infolge organischer Erkrankungen mit Stuhlretention (z.B. Morbus Hirschsprung, Spina bifida) abgeklärt werden. Die **Spontanremissionsrate** ist **hoch**. Wichtig für die **Therapie** sind eine Regulierung der Darmtätigkeit, das Einhalten regelmäßiger Toilettenzeiten, eine verhaltenstherapeutische Reinlichkeitserziehung und evtl. eine Familientherapie.

9.2.5 Ticstörungen

DEFINITION Erkrankungen mit unwillkürlichen, wiederkehrenden, plötzlich einschießenden, schnellen und nichtrhythmischen Bewegungen oder Lautäußerungen, die keinen erkennbaren Zweck erfüllen.

Epidemiologie: 5–15% aller Kinder entwickeln im Lauf der Entwicklung Tics. **Jungen** sind etwa 3- bis 4-mal häufiger betroffen als Mädchen. Das Hauptmanifestationsalter liegt um das 7. Lebensjahr. Die Prävalenz des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms beträgt ca. 1%.

Ätiologie: Insbesondere für das **Gilles-de-la-Tourette-Syndrom** konnte eine eindeutige **genetische Prädisposition** belegt werden (hohe Konkordanzraten eineiiger Zwillinge). Pathogenetisch wird eine **dopaminerge Überfunktion** der kortiko- und nigrostriatalen Bahnen vermutet. Die Reduktion der Symptomatik durch Neuroleptika bzw. die Verschlechterung durch Stimulanzien unterstützt diese Hypothese.

Klinik: Typisch ist die **Unabhängigkeit** der Tics **von Willkürbewegungen**. Sie werden **als nicht beeinflussbar erlebt**, obwohl sie **durch Willensanstrengung** vorübergehend **unterdrückt** werden können. Emotionale Erregung oder Anspannung verstärkt die Tics, im Schlaf verschwinden sie häufig. **Komorbiditäten** bestehen mit dem ADHS, Lern- und Zwangsstörungen, depressiven Episoden und dem Asperger-Syndrom. Folgende Formen werden unterschieden:

- **einfache motorische Tics** (am häufigsten im Gesichtsbereich): z. B. Blinzeln, Gesichtszucken, Grimassieren, Hochziehen der Augenbrauen
- **komplexe motorische Tics:** z. B. Springen, Hüpfen, Klatschen, Sich-selbst-Schlagen oder -Beißen, wiederholtes Berühren von Gegenständen, Echopraxie (Nachahmen von Bewegungen)
- **einfache vokale Tics:** z. B. Bellen, Räuspern, Grunzen, Pfeifen, Zischen, Schnalzen
- **komplexe vokale Tics:** Echolalie (zwanghaftes Nachsprechen), Palilalie (Satzwiederholungen), Koprolalie (zwanghaftes Ausstoßen von obszönen Worten oder Begriffen aus der Fäkalsprache)
- **Gilles-de-la-Tourette-Syndrom** (kombinierte vokale und motorische Ticstörung): explosiv-repetitive Vokalisationen wie Räuspern oder Grunzen, komplexe vokale und motorische Tics, gestische Echopraxie, häufig mit obszönem Inhalt (Kopropraxie).

Verlauf: Die meisten Ticstörungen **remittieren spontan** innerhalb von Tagen oder Wochen. Etwa die Hälfte der Tics **bessert** sich deutlich im **Jugendalter**, nur 6 % der motorischen Tics persistieren. Insbesondere komplexe Tics können aber nach einem symptomfreien Intervall **rezidivieren**. Familiäre Belastungen, Intelligenzminderung und Entwicklungsverzögerungen fördern die Persistenz. Die Symptomatik des **Gilles-de-la-Tourette-Syndroms** persistiert häufig **lebenslang**, die Remissionsraten bei Erwachsenen liegen < 20 %.

Therapie: Wichtig ist die **Beratung** der Patienten und ihrer Bezugspersonen. Entspannungsverfahren können den Stress und die Symptomatik reduzieren, die Wirkung hält allerdings nur kurz an. Medikamentös werden **Dopaminantagonisten** (z. B. Tiaprid, atypische Neuroleptika) eingesetzt, bei begleitendem ADHS evtl. in Kombination mit Methylphenidat.

9.2.6 Elektiver Mutismus

Synonym: Selektiver Mutismus

> **DEFINITION** **Selektives Verstummen** in bestimmten Situationen bei intaktem Sprechvermögen und nach erfolgreichem Abschluss der Sprachentwicklung.

Diese **emotional bedingte Störung** der **sprachlichen Kommunikation** ist an **bestimmte Situationen** bzw. **Personen geknüpft**: In vertrauter Umgebung sprechen die Kinder häufig normal, in Anwesenheit Dritter senken sie die Stimme oder verstummen komplett. Die Kinder sind häufig ängstlich, gehemmt und verdrossen. Im Grundschulalter sind ca. 1,5 % aller Kinder betroffen, **Mädchen** häufiger als Jungen. **Ätiologisch** werden familiäre Belastungssituationen, Traumatisierungen und prädisponierende Persönlichkeitszüge wie Ängstlichkeit, Sensibilität oder ausgesprochene Scheuheit angenommen. Die Symptomatik beginnt meist im **Vorschulalter**, selten später. Therapeutisch werden **Rollenspiele**, **operante Methoden** mit positiver Verstärkung sprachlicher Äußerungen und **Familientherapie** eingesetzt. Bei deutlicher Angstsymptomatik kann die Gabe von **SSRI** überlegt werden.

9.2.7 Emotionale Störungen im Kindesalter

Allgemeines: Kennzeichnend ist eine **unrealistische, übermäßig starke Angst** vor eindeutig definierten, eigentlich ungefährlichen Situationen oder Objekten, die zu einem **Vermeidungsverhalten** führt. Anders als bei den Angststörungen im Erwachsenenalter handelt es sich vermutlich nicht um eigenständige Erkrankungen, sondern um **verstärkte Ausprägungen normaler Entwicklungstrends.** Nur selten persistieren die Symptome bis ins Erwachsenenalter. **Ätiologisch** werden genetische Faktoren, prädisponierende Persönlichkeitszüge (Ängstlichkeit und Sensibilität), Angststörungen bei engen Bezugspersonen (Modelllernen), starke Bindungen an Bezugspersonen mit überprotektivem Erziehungsstil und traumatische frühkindliche Trennungserfahrungen verantwortlich gemacht. **Therapeutisch** werden Elternberatung sowie Familien- und Verhaltenstherapie (z. B. systematische Desensibilisierung, Modelllernen) empfohlen.

Emotionale Störung mit Trennungsangst im Kindesalter: Die Störung manifestiert sich häufig im Vorschulalter. Das Leitsymptom ist eine **Angst** vor der **Trennung** von **wichtigen Bezugspersonen**, die in ihrer Ausprägung und Dauer deutlich über die „normale" Trennungsangst hinausgeht: Die Kinder sind ständig besorgt, dass ihrer Bezugsperson etwas zustoßen könne oder dass sie durch unglückliche Ereignisse von der Bezugsperson getrennt werden könnten. Psychosoziale Beeinträchtigungen wie Schulverweigerung entstehen durch die Weigerung der Kinder, sich von ihren Bezugspersonen zu trennen (Vermeidungsverhalten).

MERKE **Fälschlicherweise** wird hier häufig von **Schulphobie** gesprochen: Aber nicht die Schule ist angstbesetzt, sondern die Trennung von der Bezugsperson.

Phobische Störungen im Kindesalter: Charakteristisch ist eine **übermäßige Angst** vor **alterstypisch angstbesetzten Objekten** oder **Situationen** (z. B. laute Geräusche, imaginäre Gestalten [„Gespenster"], Tiere, Dunkelheit, Gewitter) mit konsekutivem Vermeidungsverhalten.

Störung mit sozialer Überempfindlichkeit im Kindesalter: Typisch ist eine **altersunangemessene Angst vor unbekannten Personen oder Situationen** mit Vermeidungsverhalten. Die Kinder reagieren auf Fremde sehr befangen, verlegen und trotzig und ziehen sich zurück. Die Störung beginnt meist im Vorschulalter.

9.3 Affektive und psychotische Störungen

9.3.1 Affektive Störungen des Kindes- und Jugendalters

Epidemiologie und Ätiologie: Circa 1–2 % der unter 12-Jährigen und 7–13 % der Jugendlichen leiden an **depressiven Episoden**. Häufige Auslöser sind Umstellungsphasen, „Life Events" und seelische oder körperliche Belastungen. Bipolare affektive Störungen und manische Episoden sind bei Kindern und Jugendlichen extrem selten.

Klinik und Diagnostik: Ab der Pubertät kann die Diagnose anhand der ICD-10-Kriterien der Depression im Erwachsenenalter (S. 997) gestellt werden. Bei jüngeren Kindern sind die **Symptome heterogener** und werden aufgrund von Schamgefühlen **häufig verleugnet**. Da die sprachliche Exploration schnell an Grenzen stößt, sind die Beobachtung der Kinder und die Einbeziehung der Eltern und sonstiger Bezugspersonen diagnostisch sehr wichtig. Typische **„beobachtbare" Symptome** einer depressiven Episode sind:

- **Spielverhalten:** Spielunlust, verminderte Eigeninitiative, schnelle Entmutigung, dysphorisches Abwehrverhalten
- **schulischer Leistungsabfall**
- **Kontakt- und Affektverhalten:** Kontaktabbruch zu Freunden, anhaltende Traurigkeit, Bindungsstörungen, Entfremdung, Aggressivität, Unsicherheit, Selbstverletzungen, Suizidgedanken
- **Essverhalten:** Mäkeligkeit, gesteigerter oder verminderter Appetit
- **Schlafverhalten:** Ein- und Durchschlafstörungen, Früherwachen, Alpträume.

Der Schweregrad der Symptomatik kann auch durch **Selbstbeurteilungsinstrumente** beurteilt werden. Wichtig ist zudem eine orientierende **Intelligenzdiagnostik**, um Über- oder Unterforderungen nicht zu übersehen.

Differenzialdiagnosen: Organische Erkrankungen (z. B. Infektionen, hirnorganische und endokrine Erkrankungen) müssen abgeklärt werden. Auch manche **Medikamente** (z. B. Antikonvulsiva, Psychostimulanzien, Neuroleptika, Zytostatika) können depressive Symptome auslösen.

Therapie: Psychotherapeutisch kommen u. a. kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle und Familien- und klientenzentrierte Spieltherapie sowie tiefenpsychologisch fundierte Therapieverfahren in Frage. Pharmakotherapeutisch können bei schwerer Depression **SSRI** bzw. bei rezidivierender depressiver Symptomatik **Phasenprophylaktika** gegeben werden.

MERKE Das Suizidrisiko ist bei unter 25-Jährigen unter der Therapie mit SSRI erhöht! Die Indikation sollte daher streng gestellt und der psychische Befund engmaschig kontrolliert werden.

9.3.2 Schizophrenie des Kindes- und Jugendalters

Die Prävalenz liegt bei ca. 0,4 %, **vor der Pubertät** wird die Schizophrenie **sehr selten** beobachtet. Typische **Auslöser** im Jugendalter sind belastende Lebensumstände, Stress und Drogenkonsum (v. a. Cannabis). Bei **Schizophrenie im Kindesalter** besteht eine grundlegende Störung des Realitätsbezugs mit **vorwiegend katatonen Symptomen** (v. a. psychomotorische Unruhe oder Apathie, Grimassieren, Stereotypien) oder atypischen, undifferenzierten und desorganisierten Formen. Halluzinationen und Wahn sind selten oder nur gering ausgeprägt. Bei **Jugendlichen** manifestieren sich v. a. der **paranoid-halluzinatorische** (produktive Symptomatik mit Wahn und Halluzinationen) und der **hebephrene Subtyp** (v. a. affektive Symptome, vgl. S. 1003). Auch hier müssen immer organische Ursachen abgeklärt werden! Die **multimodale Therapie** umfasst medikamentöse (Neuroleptika), psychotherapeutische, psychoedukative (v. a. Elternberatung), heilpädagogische und rehabilitative Maßnahmen.

10 Suizidalität

DEFINITION Suizidalität beschreibt **alle Gedanken und Handlungen mit dem Ziel, das eigene Leben** durch absichtliches Handeln oder Unterlassen (z. B. Nichteinnahme lebenswichtiger Medikamente) **zu beenden**. Folgende Begriffe werden hier unterschieden:

- **Suizidversuch:** absichtliche Selbstschädigung mit dem Ziel der Selbsttötung, die aber nicht zum Tod führt
- **Suizid** (Selbsttötung): absichtliche Selbstschädigung, die zum Tod führt
- **Parasuizid:** absichtliche Selbstschädigung ohne Selbsttötungsintention, bei der der eigene Tod aber „billigend in Kauf genommen" wird (häufig appellativer Charakter oder Ausdruck eines ultimativen „Ruhebedürfnisses")
- **Bilanzsuizid:** Suizid als Konsequenz einer ausweglos erscheinenden Situation
- **erweiterter Suizid:** „Mittötung" einer anderen Person ohne deren Wissen oder Mitentscheidung
- **gemeinsamer Suizid:** gemeinsam geplante und durchgeführte Selbsttötung.

MERKE Akute Suizidalität ist einer der häufigsten psychiatrischen Notfälle.

Epidemiologie: Auch wenn die **Suizidrate** (Suizidanzahl/ 100 000 Einwohner/Jahr) in Deutschland wie in vielen anderen Ländern seit Mitte der 1970er-Jahre **sinkt**, zählen Suizide in Europa nach wie vor zu den 10 häufigsten Todesursachen. Bei Menschen mit psychischen Störungen (v. a. Substanzmissbrauch, Depression, Schizophrenie) ist das Suizidrisiko etwa 10- bis 20-mal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. In **Deutschland** begehen **ca. 10 000 Menschen jährlich** Selbstmord. Bei alten Menschen werden viele Suizide vermutlich nicht als solche erkannt, wenn sie mit „weichen" Methoden (s. u.) begangen werden. Bei **Männern** ist die **Suizidrate** etwa **doppelt so hoch** wie bei Frauen, bei **Frauen** sind dagegen **Suizidversuche** 2- bis 3-mal so häufig. Häufigkeitsgipfel für Suizidversuche finden sich bei Jugendlichen und bei allein lebenden (getrennten, verwitweten), älteren Männern sowie im **Herbst** und **Winter**. Bei „erfolgreichen" **Suiziden** überwiegen **„harte" Methoden** wie Erhängen, Erschießen und Sturz, bei den **Suizidversuchen** die **„weichen" Methoden** wie Überdosieren oder Weglassen von Medikamenten.

Ätiopathogenese: Die **Motive** für einen Suizid sind vielfältig (Hilferuf, Todeswunsch, Autoaggressionen, Wunsch nach Ruhe, Ablösung und Trennung, starke Rachegefühle). In den meisten Fällen finden sich verschiedene Motive in unterschiedlicher Ausprägung. Die **Psychoanalyse** sieht als Ursache eine narzisstische Selbstwertkrise: Aggressionen, die ursprünglich gegen andere gerichtet sind, dort aber nicht ausgelebt werden können, werden gegen die eigene Person gerichtet (Autoaggression). Aus **lerntheoretischer Sicht** ist Suizidalität eng mit dem Konzept der „erlernten Hilflosigkeit" (S. 995) gekoppelt: Die Betroffenen fühlen sich ihren Problemen ausgeliefert, können sie in ihrer Wahrnehmung und kognitiv nicht adäquat verarbeiten und sehen den Suizid als einzig mögliche Lösungsstrategie. **Neurobiologisch** besteht ein Zusammenhang mit einer **serotonergen Dysfunktion**: Die Konzentration des Serotoninabbauprodukts Hydroxyindolessigsäure im Liquor ist nach Suizidversuchen deutlich erniedrigt, nach „erfolgreichen" Suiziden ist eine erhöhte Expression serotonerger Rezeptoren im Gehirn nachweisbar.

Risikofaktoren:

- **epidemiologische Risikofaktoren:** ältere, alleinstehende Männer
- **anamnestische Risikofaktoren**
  - Suizidversuche in der Eigen- oder Familienanamnese
  - psychische Störungen (v. a. Substanzabhängigkeit, depressive Episode, Schizophrenie, Borderline-Störung)
  - unheilbare chronische Erkrankungen oder Schmerzen
  - akute Krisensituationen: z. B. kürzlicher Verlust einer nahen Bezugsperson oder des Arbeitsplatzes, finanzielle oder forensische Probleme
  - Fehlen von protektiven Faktoren (z. B. Kinder, Partner)
- **psychopathologische „Warnsymptome":**
  - Gefühl von Hoffnungslosigkeit und Resignation
  - Angst
  - innere Unruhe
  - produktiv-psychotische Symptome mit gestörter Realitätskontrolle
  - Schuldgefühle
  - Autoaggression
  - Todeswunsch
- **suizidales Verhalten:**
  - Entwickeln eines spezifischen Plans
  - Vorbereiten des Suizids (u. a. Suizidmittel)
  - Verfassen eines Abschiedsbriefs und/oder Testaments.

Klinik: Suizidgefährdete Menschen äußern häufig Gefühle von **Hoffnungslosigkeit**, **Resignation** und **Lebensüberdruss**, sie betrachten den **Suizid als einzigen Ausweg** aus ihrer persönlichen Situation. Suizide können plötzlich, „raptusartig" verübt werden (v. a bei depressiven Episoden und Schizophrenie), meist entwickelt sich Suizidalität aber langsam. **Abb. 10.1** zeigt die **Stadien der suizidalen Entwicklung** (Erwägung - Ambivalenz - Entschluss).

Ringel definierte das **präsuizidale Syndrom** als die Kombination aus sozialer und psychischer Einengung der Wahlmöglichkeiten (Kontaktstörung, Isolation, Vereinsamung, Verlust der früheren Werte), Aggressionsumkehr (Autoaggressionen) und Suizidphantasien.

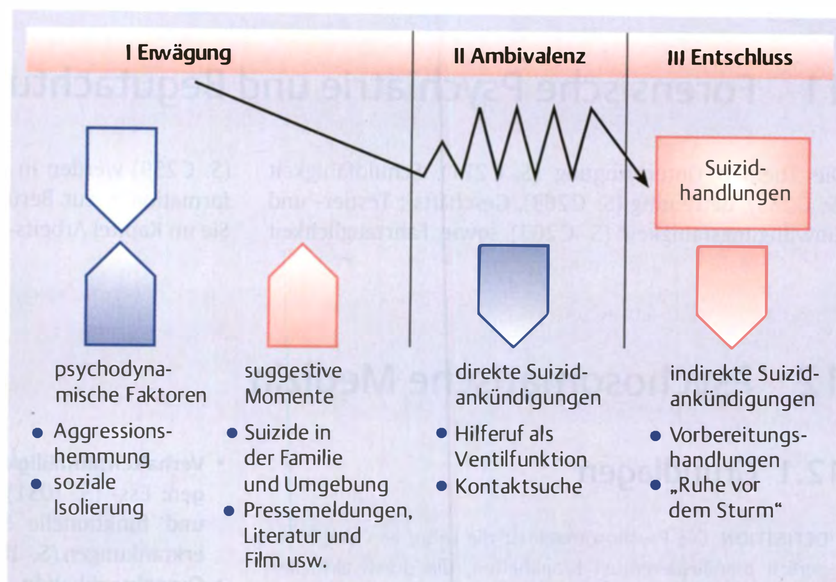


Abb. 10.1 Stadien der suizidalen Entwicklung. [aus: Möller, Laux, Deister, Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme, 2009]

MERKE Etwa 80% aller Suizidversuche werden vorher angekündigt!

Diagnostik: Das Erheben der Risikofaktoren (s. o., Eigen- und Fremdanamnese, psychopathologischer Befund) erlaubt eine Einschätzung des **Suizidrisikos** eines Patienten. Entscheidend ist hier eine gute Vertrauensbasis zwischen Arzt und Patient. Der Arzt sollte das Thema Suizidalität ggf. **aktiv ansprechen:** Viele Betroffene sprechen nicht von sich aus darüber, empfinden ein **offenes Gespräch** aber oft bereits als **deutliche Entlastung**.

MERKE Ergreift ein Arzt keine Maßnahmen, um einen Suizid zu verhindern, macht er sich der **Tötung durch Unterlassung** schuldig.

Therapie: Bei akuter Suizidalität ist die **stationäre Unterbringung** in einer **geschlossenen psychiatrischen Abteilung** notwendig. Ist der Betroffene hierzu nicht bereit, kann er nach dem Unterbringungsgesetz zur Abwehr selbstschädigenden Verhaltens auch **zwangsuntergebracht** werden (s. Rechtsmedizin S. C271). Die Akuttherapie umfasst **häufige Kontaktangebote, Gespräche und Sichtkontrollen** und eine **psychotherapeutische Krisenintervention** (empathisches Auftreten, kein Versuch des „Ausredens", Fokussieren auf das Hauptproblem, vorsichtiges Ansprechen alternativer Problemlösungen). Wichtige Bezugspersonen sollten beteiligt werden. Medikamentös steht bei akuter Suizidalität eine **sofortige Sedierung** mit dämpfenden Antidepressiva (z. B. Amitryptilin), niedrigpotenten Neuroleptika (z. B. Promethazin) oder Benzodiazepinen im Vordergrund. Psychiatrische Störungen müssen ggf. adäquat behandelt werden.

MERKE Akut suizidale Patienten müssen ausreichend lange sediert werden, da Stimmungsschwankungen fälschlicherweise eine Besserung vortäuschen können.

11 Forensische Psychiatrie und Begutachtung

Die Themen Unterbringung (S. C271), Schuldfähigkeit (S. C263), Betreuung (S. C263), Geschäfts-, Testier- und Einwilligungsfähigkeit (S. C263) sowie Fahrtauglichkeit (S. C259) werden in der Rechtsmedizin besprochen. Informationen zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit finden Sie im Kapitel Arbeits- und Sozialmedizin (S. C220).

12 Psychosomatische Medizin

12.1 Grundlagen

DEFINITION Die Psychosomatik ist die Lehre von sich körperlich manifestierenden Krankheiten, die durch aktuelle oder frühere psychische Konflikte (mit-)bedingt sind, und von den psychischen Auswirkungen primär körperlicher Erkrankungen. Auf der Grundlage des **biopsychosozialen Krankheitsmodells** beschäftigt sie sich mit den Wechselwirkungen körperlicher, psychischer und sozialer Faktoren, die an Entstehung und Aufrechterhaltung von Erkrankungen beteiligt sind. Der **Mensch als gesamte Person** steht im Mittelpunkt. Etwa 20–30 % der Bevölkerung leiden an psychosomatischen Erkrankungen, ca. 10–15 % dieser Patienten sind dringend behandlungsbedürftig. Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer.

12.1.1 Systematik

Psychosomatische Zusammenhänge gibt es bei allen Erkrankungen, bei manchen spielen sie ätiopathogenetisch allerdings eine zentrale Rolle. Heute wird nicht mehr streng zwischen psychosomatischen und somatischen Erkrankungen unterschieden, sondern die Krankheit als ein **multifaktorielles Geschehen** verstanden, deren Entstehung, Verlauf und Behandlung von psychischen, sozialen und somatischen Faktoren mit unterschiedlich hohem Gewicht beeinflusst wird. In diesem Zusammenhang sind v. a. folgende Störungsgruppen interessant:

- **körperliche Beschwerden ohne erklärenden organischen Befund**, bei deren Entstehung und Aufrechterhaltung psychische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen:
  - **funktionelle oder somatoforme Störungen** (psychovegetative Störungen): unspezifische oder sich eindeutig auf ein oder mehrere Organsysteme beziehende, körperliche Beschwerden psychogenen Ursprungs (S. 1023, z. B. psychogene Schmerzen)
  - **Neurasthenie** (S. 1025)
  - **Konversions- oder dissoziative Störungen**: Psychogene Konflikte werden unbewusst in körperliche Symptome „umgewandelt“ (S. 1022, z. B. dissoziative Amnesie).
- **Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Auswirkungen:** Ess- (S. 1031), nichtorganische Schlaf- (S. 1028) und funktionelle Sexualstörungen (S. 1030), Suchterkrankungen (S. 1009)
- **Organkrankheiten mit psychosozialer Komponente** (s. u.): Nachweis organisch-morphologischer Veränderungen bei unterschiedlich starker Beteiligung psychosozialer Faktoren an Entstehung, Aufrechterhaltung und Intensität der Erkrankungen (z. B. gastroduodenale Ulzera, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Asthma bronchiale)
- **reaktive psychische Störungen nach akuten psychosozialen Belastungen** (S. 1021): Anpassungs- und posttraumatische Belastungsstörung, akute Belastungsreaktion
- **somatopsychische Störungen** (s. u.): reaktive psychische Störungen bei primär organischen Erkrankungen mit Problemen der Krankheitsverarbeitung (z. B. depressive Verstimmung bei Krebserkrankung).

12.1.2 Pathogenese

Die Entstehung psychosomatischer Störungen ist sehr komplex. In den letzten Jahrzehnten wurden viele unterschiedliche Theorien und Modelle entwickelt, die verschiedene Sichtweisen repräsentieren, z. T. aufeinander aufbauen oder sich ergänzen. Eine endgültige Antwort auf die Frage nach der kausalen Verknüpfung zwischen „Psyche“ und „Somatik“ wurde bislang nicht gefunden.

Systemtheoretisch fundierte Modelle: Die gegenwärtig dominierenden Modelle gehen von einer **multifaktoriellen, biopsychosozialen Krankheitsgenese** aus: Biologische (z. B. genetisch bedingte erhöhte Erregungsbereitschaft des vegetativen Nervensystems), psychologische (z. B. unbewusste Konflikte) und soziale (z. B. Stress) Einflussfaktoren **beeinflussen** sich **gegenseitig**: So kann eine biologische Prädisposition die Anfälligkeit für psychische und psychosomatische Störungen erhöhen. Die Lebensbedingungen (soziales und emotionales Umfeld), belastende Lebensereignisse und Lernerfahrungen können dann später zu einer seelischen Überlastung und einer Manifestation psychischer oder psychosomatischer Beschwerden führen (**Vulnerabilitäts-** oder **Diathese-Stress-Modell**).

Gleichzeitig können Stresserfahrungen in der Kindheit die Expression bestimmter Gene langfristig verändern. Psychosozialer Stress, intrapsychische Konflikte und Belastungssituationen beeinflussen zudem immunologische, allergische und entzündliche Prozesse.

Lerntheoretische Ansätze: Physiologische Reaktionen (z. B. Magensäuresekretion) werden durch erlernte, inadäquate Kopplung von Emotionen an bestimmte Reize oder Situationen dauerhaft ausgelöst, was nach einiger Zeit zu Störungen der Organfunktion führt (z. B. gastroduodenales Ulkus). Der Patient richtet nun seine Aufmerksamkeit auf die Symptome und seine Anspannung und Erwartungshaltung verstärken diese zusätzlich. Die Folge ist ein **Kreislauf mit stetiger Verstärkung der Symptome** und Chronifizierung der Beschwerden. In diesem Zusammenhang sind folgende Begriffe bedeutsam:

- **primärer Krankheitsgewinn:** Die Krankheit entlastet unmittelbar die Psyche des Patienten, da er seine körperlichen Beschwerden als weniger belastend als den zugrunde liegende Konflikt empfindet. Er versucht daher unbewusst, die Symptome auf Kosten der körperlichen Gesundheit beizubehalten.
- **sekundärer Krankheitsgewinn:** Die Erkrankung hat objektive soziale und ökonomische Vorteile für den Patienten (z. B. vermehrte Zuwendung der Umwelt, Entlastung von Aufgaben, Bezug von Rente), die die Erkrankung weiter stabilisieren: Der Patient „pflegt" die Krankheit unbewusst (operante Konditionierung: Lernen durch positive Verstärkung).

Psychoanalytische Modelle führen psychosomatische Beschwerden auf **unbewältigte Konflikte in der psychosexuellen Entwicklung** oder auf **akute psychische Belastungen** (z. B. Todesfälle, chronische Erkrankungen) zurück, die in das Unbewusste verdrängt werden und sich als körperliche Symptome äußern: Atopische Dermatitis, Ekzeme und Asthma bronchiale werden z. B. mit mangelndem Hautkontakt in den ersten Lebenswochen in Zusammenhang gebracht. Darmerkrankungen werden mit einer falschen, zu frühen oder prüden Sauberkeitserziehung in der analen Phase (**Tab. 2.1**) verknüpft. Insbesondere die Konversionsstörungen (S. 1022) haben einen starken **Symbolcharakter**: Eine Lähmung der Beine kann z. B. auf eine mangelnde Fluchtmöglichkeit aus einer belastenden Situation hindeuten. Psychogene Blind- oder Taubheit kann dafür stehen, dass der Patient den zugrunde liegenden Konflikt unbewusst nicht sehen oder hören will.

12.1.3 Diagnostik und Arzt-Patient-Beziehung

Häufige Probleme in der Arzt-Patient-Beziehung:

- wiederholte, z. T. invasive Diagnostik zur (Selbst-)Beruhigung oder „Bestrafung" des Patienten
- zu häufiger Einsatz unwirksamer oder sogar potenziell schädlicher Medikamente oder Operationen
- gemeinsame Fixierung auf somatische Symptome, um die psychosozialen Probleme nicht bearbeiten zu müssen
- Notwendigkeit einer langen Motivationsarbeit durch den Arzt, um das „somatische Krankheitskonzept" des Patienten zu durchbrechen
- häufiger Arztwechsel („Doctor Hopping").

Eine zentrale Frage ist die **Rolle des körperlichen Symptoms**: Ist es tatsächlich das „Hauptsymptom" oder eher ein „Repräsentant" eines verdeckten, schwer zugänglichen seelischen Konflikts? Auch hier ist eine **vertrauensvolle**, oft selbst schon heilsame **Arzt-Patient-Beziehung** entscheidend, um ein adäquates Krankheitskonzept zu vermitteln. Viele Patienten sind gerade bei psychogenen Beschwerden gekränkt, wenn man ihnen ihre körperliche Krankheit „wegnimmt": Sie fühlen sich nicht ernst genommen oder als psychisch krank stigmatisiert. Der Arzt sollte daher auf Fragen, Bedürfnisse und Sorgen des Patienten eingehen, seine eigenen (positiven und negativen) Gefühle, die der Patient in ihm auslöst, ständig hinterfragen und ggf. mit dem Team oder in Balint-Gruppen bearbeiten. Folgende Punkte sind wichtig für eine **gute Arzt-Patient-Beziehung**:

- Schaffen eines vertrauensvollen Arbeitsbündnisses (Kongruenz, Wertschätzung, Empathie)
- angepasste organische Ausschlussdiagnostik: gebündelt statt übertrieben und wiederholt, kritische Würdigung somatischer Bagatellbefunde
- Erarbeiten integrativer Erklärungsmodelle: Überwinden der Dichotomie „psychisch vs. somatisch" zugunsten eines Verständnisses psychosomatischer Wechselwirkungen
- Unterstützen des Patienten bei der Suche nach einer geeigneten Therapieform.

In der **erweiterten Anamnese** sollten neben den aktuellen Beschwerden auch **psychosoziale Aspekte**, **biografische Krisen** (wichtige Einflussfaktoren) und das **individuelle Krankheitsverständnis** des Patienten (Zugänglichkeit für einen psychosomatischen Therapieansatz?) erfragt werden.

12.1.4 Therapie

Die **Psychotherapie** hat in der Psychosomatik **Vorrang** gegenüber der - wenn überhaupt – nur begleitend eingesetzten Pharmakotherapie. Vor allem bei Komorbidität mit Angststörungen oder depressiven Episoden können **Antidepressiva** notwendig sein. Wichtig sind hier v. a. aufdeckende, tiefenpsychologisch-psychoanalytische (S. 990) und Entspannungsverfahren (S. 993), die behavioral-kognitive Psychotherapie (S. 993) und nonverbale Therapieansätze (S. 994).

12.2 Spezielle Psychosomatik

12.2.1 Organkrankheiten mit psychosozialer Komponente

Synonyme: Psychosomatosen (veraltet), klassische psychosomatische Erkrankungen

Grundlagen

Historische Sichtweise: Der Psychoanalytiker F. Alexander bezeichnete die folgenden Erkrankungen als **„Holy Seven"** der Psychosomatik:

- gastroduodenale Ulkuskrankheit
- Colitis ulcerosa
- atopische Dermatitis (Neurodermitis)
- Asthma bronchiale
- arterielle Hypertonie
- Hyperthyreose (heute definitiv nicht mehr dazugerechnet)
- rheumatoide Arthritis.

Nach der **Spezifitätshypothese** wird jeder emotionale Zustand bzw. Konflikt von einer definierten somatischen Reaktion begleitet, d. h. jedem Körpersymptom liegt eine spezifische Konfliktsituation zugrunde. Folgende Grundstörungen werden unterschieden:

- **Zustand der Bereitstellung zur Handlung** („auf dem Sprung sein"): Konkurrenz- und Aggressionsgefühle bedingen eine ständige **Sympathikusaktivierung**, durch die der Betroffene stets in der Lage wäre, eine notwendige Handlung auszuführen. Er tut es aber nicht. Erkrankungen, die in diesen Zusammenhang gestellt werden, sind u. a. arterielle Hypertonie, gastroduodenale Ulkuskrankheit und Hyperthyreose.
- **Zustand des Rückzugs:** Abhängigkeiten und eine dauerhafte Nichtbefriedigung von Bedürfnissen führen zu einer ständigen Aktivierung des **Parasympathikus**: Der Betroffene zieht den Rückzug und einen passiven Zustand der Abhängigkeit der Lösung äußerer Probleme vor. Als Folge soll sich z. B. eine Colitis ulcerosa entwickeln.

Aktuelle Sichtweise: Inzwischen wird von einer **multifaktoriellen Ätiopathogenese** ausgegangen: Bei vielen Erkrankungen mit nachweisbaren morphologischen Organveränderungen beeinflussen psychische Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß die Entstehung, Intensität und Aufrechterhaltung der Symptomatik. Zumindest ein Teil der Pathogenese wird als physiologische Reaktion vegetativer Organe auf anhaltende oder periodisch wiederkehrende emotionale Konflikte verstanden, die Symptome sind damit ein **Folgezustand vegetativer Spannungen.** Da der ursächliche Anteil der somatischen Faktoren unstrittig ist, wurde der Begriff „Psychosomatosen" durch den deskriptiven Begriff **„Organkrankheiten mit psychosozialer Komponente"** ersetzt. In ICD-10 und DSM-IV werden diese Erkrankungen bei den körperlichen Erkrankungen codiert und mit dem Präfix F54 versehen („psychische Faktoren oder Verhaltensweisen bei andernorts klassifizierten Krankheiten"). Dies ermöglichte eine Erweiterung des Spektrums der psychosomatischen Erkrankungen (z. B. Tinnitus, Morbus Crohn). Da diese Erkrankungen meist chronisch verlaufen und häufig deutliche körperliche und psychosoziale Beeinträchtigungen auslösen, sieht die **psychosomatische Medizin** ihre **Aufgaben** v. a. im Beheben negativer psychosozialer Faktoren, in der Hilfestellung bei der Krankheitsbewältigung und in einer adäquaten Therapie der psychosozialen Krankheitsfolgen.

Beispiele für Organerkrankungen mit psychosozialer Komponente

Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die **Psychokardiologie** beschäftigt sich mit den psychosozialen Risikofaktoren, Folgen und Verlaufsdeterminanten kardiovaskulärer Erkrankungen mit relevanter psychosozialer Mitbeteiligung (u. a. arterielle Hypertonie, tachykarde Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankung, akutes Koronarsyndrom). Folgende chronische psychosoziale Faktoren werden als mitverursachend und aufrechterhaltend angesehen:

- niedriger sozioökonomischer Status
- chronischer Stress in Beruf (v. a. Imbalance zwischen Anforderungen und Kontrollierbarkeit bzw. Aufwand und Gratifikation) und/oder Partnerschaft und Familie (v. a. bei Frauen)
- mangelnde soziale Unterstützung, soziale Isolation
- Zusammenhang zwischen Depression und Herz-Kreislauf-Erkrankungen:
  - Neigung zu gesundheitsschädlichen Verhaltensweisen (Nikotinabusus, mangelnde Bewegung, fettreiche Ernährung, niedrige Therapiecompliance)
  - Dysregulation stressbeantwortender Systeme (Hyperkortisolismus, gesteigerte Sympathikusaktivierung)
  - erhöhte kardiovaskuläre Reaktivität mit Ischämieneigung
  - autonome Dysbalance (reduzierte Variabilität der Herzfrequenz, erhöhte Sensitivität des Baro-Reflexes)
- gesundheitsschädliche Verhaltensweisen (s. o.).

Akute psychosoziale Stressoren (z. B. Unfall, akuter Ärger, Schlafmangel) werden im Nachhinein häufig als Auslöser akuter koronarer Ereignisse eruiert. Aus **psychodynamischer Sicht** zeigen Patienten mit arterieller Hypertonie häufig starke **innere Spannungen**, eine ausgeprägte Leistungs- und Anspannungsbereitschaft und einen **inneren „Aggressionsstau"** als Folge einer strengen und rigiden Erziehung mit dominanten und „fordernden" Eltern.

Wichtige **psychische Störungen** in Folge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die ihrerseits die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen (z. B. schlechtere berufliche Reintegration, höhere Inanspruchnahme medizinischer Leistungen), sind **depressive Episoden** und **Angststörungen**: Ca. 20–30 % der Patienten entwickeln im Anschluss an einen Herzinfarkt depressive Episoden, die sich ohne adäquate Behandlung kaum bessern und die 5-Jahres-Mortalität deutlich erhöhen.

Asthma bronchiale: Die (heute überholte) **psychodynamische Sicht** stellte einen Zusammenhang mit einem dominanten und erdrückenden Verhalten der Mutter und einem ständigen Wechsel zwischen Überfürsorglichkeit und Zurückweisung her. Asthmaanfälle wurden als unterdrücktes Weinen bzw. unterdrückter Wutschrei gegen die Mutter verstanden. Die Interaktion von biologischen, sozialen und psychischen Faktoren gilt jedoch als gesichert: Etwas die Hälfte aller Asthmaanfälle soll einen **psychischen Auslöser** (z. B. Stress, Verlusterlebnisse) haben. Sekundär können wiederholte schwere Asthmaanfälle **Angststörungen** und **depressive Episoden** auslösen.

Gastroduodenale Ulkuskrankheit: Mit dem Nachweis der Helicobacter-pylori-Besiedelung als wichtigem Faktor für die Entstehung gastroduodenaler Ulzera in den 1980er-Jahren wurde von der primär psychischen Genese Abstand genommen. Da aber nur ca. 25 % der Menschen, bei denen H. pylori nachgewiesen werden kann, ein gastroduodenales Ulkus entwickeln, müssen pathogenetisch auch andere Faktoren eine Rolle spielen: **Psychische Faktoren** wie chronischer Stress, unterdrückte, angestaute Aggressionen, Angst und übertriebener Ehrgeiz mit zu hohem Anspruchsniveau **steigern** die **Magensäuresekretion** und erhöhen damit das Ulkusrisiko. Aus **psychodynamischer Sicht** verspüren Ulkuspatienten einen unbewussten Wunsch nach Abhängigkeit, Zuwendung, Umsorgung und Liebe. Der Konflikt zwischen dem Streben nach Selbstständigkeit bzw. Autonomie und „Versorgt-werden" sei entscheidend an der Ulkusgenese beteiligt.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED): Heute wird den psychosozialen Faktoren in der Genese kein oder nur ein geringer Stellenwert eingeräumt. Das Hauptaugenmerk der Psychosomatik liegt auf der **Krankheitsverarbeitung** und der **Reduktion** bzw. **Prophylaxe** von **psychosozialem Stress**, der den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst (direkter Einfluss von psychischem Stress auf die Kolonmotilität). Die Krankheitsbelastungen und die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie führen bei den Patienten häufig zu **reaktiven somatopsychischen Störungen** wie Angststörungen, depressiven Episoden, sozialem Rückzug und reduziertem Selbstwertgefühl. Aus **psychodynamischer Sicht** besteht häufig eine Neigung zu Abhängigkeit, Anpassung, Unterordnung, Leistungszwang und Selbstüberforderung als Folge eines kontrollierenden und dominanten Verhaltens der Mutter, die die Selbstständigkeitstendenzen der Kinder gehemmt habe. Krankheitsschübe würden häufig durch Trennungen und überzogene Leistungsansprüche ausgelöst, die von den Patienten als Zurückweisung und Kränkung erlebt werden und ihr Sicherheitsbedürfnis erschütterten. Die Folgen seien Gefühle von Hilf- und Hoffnungslosigkeit. Viele Patienten würden ein sozial angepasstes, konfliktvermeidendes Verhalten und zwanghaft-pedantische Persönlichkeitszüge zeigen.

Atopische Dermatitis (Neurodermitis): Die Beteiligung psychischer Faktoren gilt als gesichert: **Ärger und Wut** können z. B. **Juckreiz auslösen** oder verstärken. **Kratzen** reduziert die innere Anspannung, verstärkt aber gleichzeitig über die mechanisch ausgelöste Entzündung den quälenden Juckreiz. Aus **psychodynamischer Sicht** ist das Gleichgewicht zwischen dem Gefühl des Gehaltenwerdens und der Freiheit zur Loslösung und der individuellen Entwicklung gestört. Der Ursprung seien unbewusste Ängste der Mutter, die eine eigenständige Entwicklung des Kindes erschweren. Die ständige Inanspruchnahme durch das bedürftige, abhängige Kind führe bei den Müttern zu verdeckten Aggressionen. Situationen, in denen der Konflikt zwischen Anlehnungsbedürfnis und Aggression manifest wird, lösen Symptome aus oder verschlimmern diese. Sekundär löst die Erkrankung häufig Gefühle der Hilflosigkeit aus und belastet sekundär die Mutter-Kind-Beziehung. Die ausgeprägte Beeinträchtigung der Lebensqualität führt bei den Patienten **sekundär** häufig zu **Angst**- oder **Schlafstörungen** sowie **depressiven Episoden**.

12.2.2 Somatopsychische Störungen

Allgemeines

Chronische und unheilbare Erkrankungen sind eine **anhaltende psychosoziale Belastung**. Das subjektive Krankheitserleben ist geprägt von Todesbedrohung, ungewissem Krankheitsverlauf, häufigen Krankenhausaufenthalten und dem Verlust von Körperfunktionen, Organen oder Körperteilen. Invasive Therapiemaßnahmen (z. B. Operationen, Chemotherapie) werden häufig ambivalent erlebt, da sie zwar helfen, körperlich aber auch stark belasten. Wichtig für das Verständnis ist auch die Kenntnis der **Sterbephasen** nach Kübler-Ross (s. Allgemeinmedizin S. C 189). Jede Phase einer chronischen oder unheilbaren Erkrankung stellt unterschiedliche **Bewältigungsanforderungen** an den Patienten und seine Angehörigen, z. B.:

- Umgang mit der prognostischen Unsicherheit und einer (potenziellen) Lebensbedrohung
- Änderungen in Lebensführung und -planung
- Kompensation der Bedrohung und Erschütterung des Selbstwerts (narzisstische Krise).

Die **reaktiven somatopsychischen Störungen** sind Ausdruck der Auseinandersetzung mit der eigenen Person, der Krankheit und der Umwelt. Häufig werden depressive Episoden, Angst- und Schlafstörungen sowie Suizidalität beobachtet. Die psychosomatische Medizin beschäftigt sich u. a. mit den Themen **Krankheitsverarbeitung** (Coping), **Verbesserung der Lebensqualität** und **Hilfestellung** bei der **Rehabilitation**.

MERKE Patienten mit positiven Copingstrategien (z. B. aktives, hoffnungsvolles Anpacken oder sich Auflehnen) überleben häufig länger, als Patienten, die ihre Erkrankung passiv und resignativ akzeptieren.

Tab. 12.1 Krankheitserleben nach Krebsdiagnose. Die Dauer der Phasen variiert erheblich und hängt ab von Schwere bzw. Folgen der Krankheit und der individuellen psychischen Vulnerabilität.

Phase	Kennzeichen	Dauer
Diagnoseübermittlung	Die Diagnose „Krebs" wird häufig als Todesurteil erlebt und versetzt den Patienten in einen Schock- oder Betäubungszustand, in dem Denken und Fühlen blockiert sind und die Aufmerksamkeit eingeschränkt ist. Vorübergehende dissoziative Phänomene sind nicht selten.	Stunden bis Tage
initiale Krankheitsverarbeitung	emotionale Labilität mit häufigem Wechsel von Verzweiflung, Hoffnung und Euphorie	einige Wochen
Integration der Krankheitserfahrung	Die Psyche der Patienten stabilisiert sich, adaptiert sich schrittweise an die neue Situation und integriert die Erkrankung in die eigene Lebensgeschichte. Die Patienten gewinnen ihre Zuversicht und innere Stärke zurück und befassen sich wieder mit Zukunftsperspektiven. Allerdings fühlen sie sich mehr oder weniger dauerhaft und intensiv durch die Erkrankung bedroht: Jede Nachuntersuchung oder körperliche Veränderung löst Angst vor einer Metastase oder einem Rezidiv aus.	Wochen bis Jahre

Psychoonkologie

Die Psychoonkologie beschäftigt sich mit den psychosozialen Folgen maligner Erkrankungen für Patienten und deren Angehörige. Die diagnostischen und therapeutischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte haben die Heilungschancen und die Überlebenszeit von Krebspatienten deutlich erhöht, wodurch onkologische Erkrankungen immer häufiger zu chronischen Erkrankungen werden.

Psychosoziale Belastungen und deren Folgeerkrankungen: Maligne Erkrankungen greifen stark in den Alltag der Patienten ein, Ziele und Lebensperspektiven, das Bild und Erleben von Körper und eigenem Selbst ändern sich oder werden in Frage gestellt. Eine **Psychotherapie** ist **bei 30–50 % aller onkologischen Patienten** notwendig, wenn die Verarbeitung und Bewältigung der Erkrankung (**Tab. 12.1**) gravierende reaktive psychische Probleme auslöst. Die Patienten haben Angst vor Sterben und Tod, sind belastet durch die Verletzung der körperlichen Integrität durch den Tumor und auch die Therapien und leiden unter ungewissen Zukunftsperspektiven, Autonomieverlust, sozialer Isolierung und einer Bedrohung der sozialen Identität. Häufige **somatopsychische Folgeerkrankungen** sind depressive Episoden und Angststörungen mit Panikattacken.

Bei den meisten Patienten ist das offene Gespräch über die Erkrankung und deren Folgen anzustreben: Heute werden die Patienten im Sinne der Selbstbestimmung im Allgemeinen detailliert über die Diagnose und die therapeutischen Optionen informiert. Bei einigen Patienten lösen zu genaue Informationen jedoch Angst aus: Hier sollte das Nicht-wissen-Wollen akzeptiert werden.

Psychoonkologische Therapiemaßnahmen sollen die negativen psychosozialen Folgen der Erkrankung verringern und das emotionale Befinden sowie die Lebensqualität des Patienten und seiner Angehörigen verbessern. Folgende Behandlungsansätze werden unterschieden:

- **Psychoedukation** (Information, Beratung, Krisenintervention): Relativ häufig benötigen die Patienten nach der Diagnosestellung initial eine gezielte Krisenintervention, die als „psychische Erste Hilfe" von allen Ärzten erlernt werden sollte: Das Ziel ist eine gezielte Hilfe zur Selbsthilfe unter Einbeziehung des sozialen Umfelds, um die akute Situation erträglich zu machen.
- **spezifische Maßnahmen gegen Schmerzen, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen:** Entspannungsverfahren (S. 993), Biofeedback (S. 992) und Körpertherapie erhöhen die Selbstkontrolle und stärken psychische Bewältigungsstrategien für den Umgang mit den körperlichen Beschwerden.
- **kognitiv-behaviorale Therapie** (S. 993) zur Reduktion von Angst und Depressionen
- **supportive psychosomatische Betreuung in der letzten Lebensphase:** Regelmäßige Hilfe von onkologisch geschulten Betreuern kann Angst und Hilflosigkeit reduzieren und eine vorzeitige Hospitalisierung verhindern. Für die letzte Lebensphase im häuslichen Umfeld sollten die Angehörigen unbedingt in die Pflege eingebunden werden. Entscheidend sind dabei das Erlernen der pflegerischen Tätigkeiten und der Erwerb des notwendigen Wissens, aber auch eine phasenweise Entlastung und psychotherapeutische Unterstützung. Schmerzen, Unruhezustände und Schlafstörungen des Patienten erfordern eine adäquate Medikation.

HIV-Infektion und AIDS

Psychosoziale und somatopsychische Folgen: Auch wenn die HIV-Infektion noch nicht geheilt werden kann, hat sich die Prognose durch die moderne antiretrovirale Therapie stark verbessert. Dennoch ist die Diagnose einer HIV-Infektion ein erhebliches psychisches Trauma: Nicht nur die **körperliche Integrität**, sondern auch die **soziale** (Stigmatisierung und Ausgrenzung) und die **psychosexuelle Existenz** (Ansteckungsgefahr von Sexualpartnern) sind **bedroht**. Folgende Faktoren machen die HIV-Infektion zu einer Erkrankung, die in psychosozialer Hinsicht nur bedingt mit anderen lebensbedrohlichen Krankheiten vergleichbar ist:

- **existenzielle Bedrohung** für die meist jungen Patienten durch die Unheilbarkeit und Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung
- **Ängste der Patienten und ihrer Umwelt vor Nähe und Intimität** aufgrund der Infektionsgefahr: Partnerschaftsprobleme bis hin zum Partnerverlust, diskriminierende Reaktionen am Arbeitsplatz und psychosoziale Ausgrenzung sind häufig.

- Im Verlauf der Erkrankung wird es für die Patienten zunehmend schwieriger, **körperliche Funktionseinschränkungen** (z. B. häufige Infektionen, Gewichtsverlust) zu verbergen, was die psychosoziale Belastung weiter verstärkt.

Häufige somatopsychische Folgestörungen sind schwere depressive Episoden, Suizidalität, schwere Selbstwertkrisen mit Schuldgefühlen, Scham und/oder Selbsthass sowie Angststörungen mit Panikattacken.

Psychosomatische Betreuung: Situationen, in denen häufig eine **akute Krisenintervention** notwendig ist, sind die Diagnosemitteilung, jede Verschlechterung des Immunstatus, der Beginn einer antiretroviralen Therapie, das Auftreten stigmatisierender Hautveränderungen und Verlusterlebnisse (z. B. Tod des Partners, Verlust der Arbeitsfähigkeit) sowie schwere Depressivität und Suizidalität. **Längerfristige Psychotherapien** sind v.a. bei schweren Selbstwertkrisen mit Schuldgefühlen, Scham und/oder Selbsthass, Angststörungen, psychovegetativen Symptomen und Beziehungskonflikten indiziert. Weitere Optionen sind **Hilfestellung bei der Wiederherstellung des psychosozialen Gleichgewichts** sowie **stützende und aktivierende Therapien** zur Verbesserung von Lebensqualität und Krankheitsbewältigung (z. B. Entspannungstechniken, kreative, künstlerische oder körperorientierte Verfahren, aktive Imaginationstechniken).

Organersatz und -transplantation

Lebendspenden: Das Missverhältnis von benötigten und verfügbaren Spenderorganen hat zu einer Zunahme von Lebendspenden v.a. bei Familienmitgliedern von Erkrankten geführt (v.a. Nieren- und Leberteiltransplantationen). Laut gesetzlicher Regelung sind Lebendspenden nur bei Verwandten 1. und 2. Grades, Verlobten, Ehegatten und anderen, dem Empfänger nahestehenden Personen, möglich und bedürfen im Vorfeld immer einer gutachterlichen Stellungnahme.

Psychosoziale und somatopsychische Folgen: Patienten, die eine Transplantation benötigen, sind einer starken psychischen Belastung ausgesetzt: Transplantationszentren sind daher nach **§10 des Transplantationsgesetzes** zu einer **psychischen Betreuung** verpflichtet. Meist wird daher schon vor der Aufnahme in die Transplantationswarteliste eine **psychosoziale Evaluation** des Patienten durchgeführt, u.a. auch um seine Compliance zu beurteilen.

Psychosoziale Situation vor der Transplantation: Bestimmend sind v.a. die **Angst vor dem Tod** und dem **Fortschreiten der chronischen Grunderkrankung** mit starken Einschränkungen des Alltags. Die Entscheidung, sich auf eine Warteliste eintragen zu lassen, ist eine bewusste Entscheidung für die Transplantation und erfordert ein aktives Auseinandersetzen mit der eigenen Erkrankung und der Tatsache, ohne Transplantation möglicherweise nicht mehr lange zu leben. Viele Patienten leiden in dieser Phase unter starken **Stimmungsschwankungen** (Verzweiflung über die eigene, als bedrohlich empfundene Situation vs. Hoffnung auf ein beschwerdefreieres Leben nach der Transplantation). **Anpassungs- und Angststörungen**, ein **sozialer Rückzug** und **depressive Episoden** sind häufig. Die ständige „Abrufbereitschaft" belastet die Patienten und ihre Angehörigen stark. Bei Lebendspenden sind **Konflikte zwischen Spender und Empfänger** nicht selten, weshalb auch dem Spender immer eine psychotherapeutische Unterstützung angeboten werden sollte.

Psychosoziale Situation nach der Transplantation: Die Zeit unmittelbar nach der Transplantation wird häufig sehr **ambivalent** erlebt (Dankbarkeit für eine neue Lebensperspektive vs. Angst vor einer Abstoßungsreaktion). Im Verlauf entwickeln viele Patienten **Schuldgefühle** gegenüber dem toten Organspender. **Identitätsprobleme** sind nicht selten, da das „fremde" Organ in das Selbstverständnis des Patienten integriert werden muss. Ein Misslingen dieses Prozesses kann zu psychischen Problemen führen. Dabei spielt auch das **betroffene Organ** eine **wichtige Rolle**: Eine fremde Niere oder Leber wird leichter akzeptiert als ein fremdes Herz. Auch **posttraumatische Reaktionen** mit Ängsten und Depressionen können sich Wochen bis Monate nach der Transplantation entwickeln. Langfristig müssen erfolgreich transplantierte Patienten nach einer langen Krankheitsphase ihre **Rolle in Familie und Beruf neu finden.**

> **MERKE** Fast alle Studien belegen, dass die Lebensqualität nach einer erfolgreichen Transplantation zunimmt. Meist prägen schließlich nicht Schuldgefühle, sondern Dankbarkeit die Haltung gegenüber dem Spender.

Psychosomatische Betreuung: Während des gesamten Transplantationsprozesses sollten die Patienten und ihre Angehörigen mit **stabilisierenden und unterstützenden psychotherapeutischen Maßnahmen** begleitet werden (z. B. Einzel-, Paar- und Familiengespräche, Transplantationsgruppen, Entspannungsverfahren). Für akute Probleme sollte die **Möglichkeit einer Krisenintervention** bestehen.



AllEx...

... ist vollständig

- Das gesamte Prüfungswissen für die 2. ÄP
- Übersichtlich und kompakt in 3 Bänden

... spart Zeit

- Alle Krankheitsbilder an jeweils einer Stelle ausführlich dargestellt
- Radio, Patho und Pharma direkt beim Krankheitsbild integriert

... gibt Sicherheit

- Alle prüfungsrelevanten Inhalte gelb markiert
- Inklusive Grundlagen
- 100-Tage-Lernplaner

AllEx – Alles drin!

A Innere Medizin
1 Herz-Kreislauf-System
2 Gefäße
3 Blut, Blutbildung
4 Atmungssystem
5 Verdauungssystem
6 Endokrines System, Stoffwechsel
7 Niere, Wasser-, Elektrolythaushalt
8 Immunsystem, Rheumatologie
9 Infektionserkrankungen
10 Neoplastische Erkrankungen

B Weitere klinische Fächer
11 Notfallmedizin
12 Anästhesiologie
13 Chirurgie
14 Orthopädie, Unfallchirurgie
15 Gynäkologie, Geburtshilfe
16 Humangenetik
17 Pädiatrie
18 Urologie
19 Dermatologie
20 HNO
21 Augenheilkunde
22 Neurologie
23 Psychiatrie, Psychosomatik

C Grundlagen, Querschnitte
24 Leitsymptome
25 Anamnese
26 Allgemeinmedizin
27 Arbeits-, Sozialmedizin
28 Rechtsmedizin
29 Pathologie
30 Pharmakologie
31 Radiologie
32 Klinische Chemie
33 Mikrobiologie
34 Medizin des Alterns
35 Palliativmedizin
36 Gesundheitsökonomie
37 Prävention
38 Rehabilitation
39 Krankenhaushygiene
40 Umweltmedizin, Toxikologie
41 Epidemiologie
42 Geschichte, Theorie, Ethik

ISBN 978-3-13-146951-9



AllEx Alles fürs Examen

Das Kompendium für die 2. ÄP

Leitsymptome
Anamnese
Allgemeinmedizin
Arbeits- und Sozialmedizin
Rechtsmedizin
Pathologie
Pharmakologie
Radiologie
Klinische Chemie
Mikrobiologie
Querschnittsfächer

C Diagnosefindung, Grundlagen- und Querschnittsfächer

AllEx

Alles fürs Examen

Das Kompendium für die 2. ÄP
Band C

204 Abbildungen



Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



Wichtiger Hinweis: Wie jede andere Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten,** durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber dennoch der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt.

Rüdigerstraße 14
D-70469 Stuttgart
Unsere Homepage: http://www.thieme.de

Printed in Germany

Satz: medionet Publishing Services Ltd., Berlin
Layout: designdealer, Stuttgart
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlagfoto: creativ collection
Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

ISBN 978-3-13-146951-9   1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-170971-4

Vorwort

Zeitdruck, Stress und Unsicherheit – diese Gefühle kennt man als Student kurz vor einer bevorstehenden Prüfung und vor allem vor der 2. ÄP leider nur zu gut. Wie soll man bloß diese riesengroße Stoffmenge bewältigen? Noch dazu in der kurzen Zeit? Und lernt man überhaupt das Wesentliche?

Dafür gibt es jetzt ALLEX, das **Kompendium der klinischen Medizin**, das Sie optimal und effizient auf die letzte Hürde des Medizinstudiums vorbereitet und daneben bereits während der klinischen Semester ein wertvoller Begleiter ist.

Das ALLEX-ABC:

ALLEX enthält das **gesamte Prüfungswissen** und besteht aus **3 Bänden**, die übersichtlich **nach Fächern gegliedert** sind:

- **Band A** enthält die Innere Medizin.
- In **Band B** finden Sie die weiteren klinischen Fächer, u.a. Chirurgie, Päd, Gyn, Derma oder Neuro.
- **Band C** leitet Sie vom Symptom zur Diagnose, enthält Grundlagenfächer und Fächer wie Allgemein- oder Rechtsmedizin sowie die Querschnittsbereiche.

Das **Zusatzheft** umfasst das Sachverzeichnis, die Abkürzungsliste und den ALLEX-Lernplaner und ist auch online zum Herunterladen verfügbar – falls es mal verlorengehen sollte.

Jeder Band ist in einer eigenen Farbe gehalten, „Griffmarken" am Rand ermöglichen die schnelle Orientierung.

Höchste Prüfungsrelevanz!

ALLEX ist einfach und verständlich geschrieben. Ein **intensiver Prüfungsfragencheck** garantiert, dass ALLEX die Antworten auf **alle Fragen** enthält, die **seit 2006** vom IMPP gestellt wurden. Die prüfungsrelevanten Aussagen sind durch die gelbe Hinterlegung sofort zu erkennen. Dies hilft Ihnen bei der Entscheidung, wie detailliert Sie die verschiedenen Themengebiete lernen sollten, und macht auf IMPP-Eigenheiten aufmerksam.

Inhalte, die unabhängig vom IMPP vor allem in der Praxis wichtig sind, sind als Merke hervorgehoben, weniger Wichtiges, aber trotzdem Interessantes, steht im Kleindruck. Das integrierte Grundlagenwissen ermöglicht Ihnen, eventuell vergessene Fakten und Zusammenhänge schnell noch mal aufzufrischen.

Kein unnötiges Doppelt- und Dreifachlernen mehr!

Das ganz Besondere an ALLEX ist die **intensive Vernetzung der Kapitel** untereinander und das **integrative Konzept**, das den Blick über den „fachspezifischen" Tellerrand ermöglicht. Das bedeutet, dass jedes Krankheitsbild vornehmlich nur an einer einzigen Stelle im Buch ausführlich besprochen und dabei gleichzeitig von mehreren Fachrichtungen beleuchtet wird. Speziell die übergreifenden Fächer **Klinische Pathologie, Pharmakologie** und **Radiologie** sind direkt bei dem jeweiligen Krankheitsbild **integriert** und zusätzlich mit einem farbigen Strich am Rand gekennzeichnet (**grün:** Patho, **blau:** Radio, **rot:** Pharma), sodass Sie sie trotzdem auch gezielt ansteuern können, wenn Sie das möchten.

Zahlreiche Verweise verbinden darüber hinaus diejenigen Inhalte, die in anderen Kapiteln oder einem anderen Band aufgehoben sind.

Dadurch lernen Sie **effizient**, sparen Zeit und sind insbesondere auch für die Fallstudien bestens vorbereitet!

100 Tage Countdown ...

Mit dem speziell auf ALLEX zugeschnittenen **Lernplaner** können Sie sich in 100 Lerntagen auf das Examen vorbereiten. Im Lernplaner sind alle Fächer berücksichtigt. Die Lerntage pro Fach sind nach dem Stoffumfang und der Prüfungsrelevanz berechnet. Während Sie also für die großen Fächer eine längere Lernphase kalkulieren sollten, reicht es z.B. bei den Grundlagen und Querschnittsfächern möglicherweise aus, nur die gelben Stellen anzusteuern, um sich ungefähr ein Bild vom gefragten Stoff zu machen, und sich speziell auf diese Inhalte zu konzentrieren.

Vielen Dank!

Es war ein langer Weg bis zum Erscheinen von ALLEX – aber nun ist es endlich soweit! Wir bedanken uns ganz herzlich bei unseren **Autoren**, die angesichts der gebotenen Kürze die Inhalte im Hinblick auf ihre Prüfungsrelevanz und ihre klinische Bedeutung sehr sorgfältig zusammengestellt haben, bei unseren **Redakteuren** sowie bei den **Fachbeiräten**, die abschließend noch einmal die inhaltliche Richtigkeit und Aktualität aller Kapitel überprüft haben. Ohne ihr großes Engagement wäre dies nicht möglich gewesen!

Weitere Infos zum Konzept sowie den Lernplaner, die Abkürzungsliste und das Sachverzeichnis zum Download finden Sie unter
www.thieme.de/allex.
Dort haben Sie auch die Möglichkeit, uns ein **Feedback** zu geben, über das wir uns selbstverständlich sehr freuen würden! Alternativ schreiben Sie einfach eine Mail an kundenservice@thieme.de.

Nun hoffen wir, dass Sie Freude mit ALLEX haben werden, und wünschen Ihnen viel Erfolg für das bevorstehende Examen!

Ihr ALLEX-Team

Autoren

Dr. Hanns Ackermann
Goethe Universität Frankfurt
Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Dr. med. Konrad Aden
Klinik für Innere Medizin I
Gastroenterologie, Hepatologie, Ernährungs- und Altersmedizin
Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel

Dr. med. Matthias Aurich
Medizinische Universitätsklinik (Krehl-Klinik)
Abteilung Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

PD Dr. med. Gerhild Becker
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativstation
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Claus-Henning Bley
Krankenhaus Hetzelstift
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Stiftstr. 10
67434 Neustadt a.d. Weinstraße

Maik Centgraf
Mainzerhofplatz 1
99084 Erfurt

Prof. Dr. med. Markus Dettenkofer
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Simon Dörges
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Dr. med. Winfried Ebner
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Dr. med. Christine Eichbaum
Universitätsmedizin Mainz
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Dr. med. Andrea von Figura
Hainholzweg 30
37085 Göttingen

Dr. med. Matti Förster
Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie
Klinik für Neurologie, UKSH Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 41
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Uwe Frank
Universitätsklinikum Heidelberg
Department für Infektiologie
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

PD Dr. med. Harald Genzwürker
Neckar-Odenwald-Kliniken gGmbH
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Dr.-Konrad-Adenauer-Str. 37
74722 Buchen

Dr. rer. nat. Richard Gminski
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene
Breisacher Str. 115b
79106 Freiburg

Hanna Graze
Marienhospital Stuttgart
Abteilung Neurologie
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart

Dr. rer. nat. Jürgen Hallbach
Städtisches Klinikum München GmbH
Department für Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München

Dr. rer. nat. Karin Hauser
Kaindlstr. 13
70569 Stuttgart

Dr. med. Matthias Hepprich
Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
6000 Luzern 16
Schweiz

Guido Hermanns
HELIOS Spital Überlingen GmbH
Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, Schmerztherapie, Tauchmedizin
Härlenweg 1
88662 Überlingen a.B.

Dr. med. Christian Herren
Medizinisches Zentrum StädteRegion Aachen GmbH
Mauerfeldchen 25
52146 Würselen

Prof. Dr. rer. nat. Eva Herrmann
Goethe Universität Frankfurt
Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

PD Dr. med. Jochen Hinkelbein, D.E.S.A., E.D.I.C.
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Köln (AöR)
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. med. Melanie Hohner
Asklepios Klinik Hamburg-Altona
Abteilung für Pathologie
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg

Henrike Horn
Große Ulrichstr. 19-21
06108 Halle/Saale

Prof. Dr. Dr. Peter Hucklenbroich
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Prof. Dr. med. Eckart Jacobi
ehem. Forschungsinstitut für Rehabilitationsmedizin
Moorsanatorium
Karl-Wilhelm-Heck-Str. 12
88410 Bad Wurzach

Dr. med. Karin Jaroslawski
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativstation
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Dr. med. Pascal-David Johann
Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin
Abteilung III
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

Dr. med. Jürgen Keil
Oberarzt der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier
Nordallee 1
54292 Trier

Eric Klingelhöfer
Mosenstr. 35
01309 Dresden

Jessica Kraatz
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Institut für Radiologie und interventionelle Therapie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Gert Krischak
Institut für Rehabilitationsmedizinische Forschung an der Universität Ulm
Federseeklinik
Wuhrstr. 2/1
88422 Bad Buchau

Prof. Dr. Hans-Peter Kröner
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Philipp Latz
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Klinik für Urologie
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. med. Heinrich Lautenbacher
Universitätsklinikum Tübingen
Geschäftsbereich Informationstechnologie
Geissweg 11
72076 Tübingen

Dr. med. Thomas Ledig
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

PD Dr. med. Michael Marx
Universitätsklinikum Heidelberg
Institut für Public Health
Im Neuenheimer Feld 324
69120 Heidelberg

Dr. med. Michael Merker
Feldbergweg 29
78050 Villingen-Schwenningen

Dr. med. Antje Miksch
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Konrad Obermann
Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin
Ludolf-Krehl-Str. 7-11
68167 Mannheim

Roland Panea
evaplan GmbH
am Universitätsklinikum Heidelberg
Ringstr. 19b
69115 Heidelberg

Claudia Pfleger
Institut für Transfusionsmedizin
Zeisigwaldstr. 103
09130 Chemnitz

Julia Rehme
Oberländerstr. 22
81371 München

Katrin Rehme
Robert-Schumann-Str. 17
86633 Neuburg

Dr. med. Gabriele Röhrig, MPH
Universität Köln
Innere Medizin – Hämatologie/Onkologie -
Klinische Geriatrie
Lehrstuhl für Geriatrie
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. med. Saskia von Sanden
Max Grundig Klinik Bühlerhöhe
Schwarzwaldhochstr. 1
77815 Bühl

Dr. med. Friederike Schlingloff
Asklepios Klinik St.Georg
Abteilung für Herzchirurgie
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg

Jessica Schneider
Proktologische Praxis Kiel
Beselerallee 67
24105 Kiel

Annika Schnurbus-Duhs
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinik
Klinik für Neurologie
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Prof. Dr. med. Bettina Schöne-Seifert
Universität Münster
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin
Von-Esmarch-Str. 62
48149 Münster

Juliane Schulze
Klinik für Geriatrie
Klinikum in den Pfeifferschen Stiftungen
Pfeifferstr. 10
39114 Magdeburg

Hubert Seiter
Erster Direktor der Deutschen Rentenversicherung BW
Adalbert-Stifter-Str. 105
70437 Stuttgart

Hans-Christian Stahl
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
Voßstr. 2, Geb. 37
69115 Heidelberg

Dr. med. Eva Stangler-Alpers
Rosenau 3
73730 Esslingen

Cajus Wacker-Rohrbach
Heiligenfeld-Klinik
Haus Luitpoldklinik
Bismarckstr. 24
97688 Bad Kissingen

Carola Xander
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung Palliativmedizin
Robert-Koch-Str. 3
79106 Freiburg

Victoria Ziesenitz
Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie
Medizinische Klinik (Krehl-Klinik)
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

Dr. med. Gisela Zimmer
Universität Heidelberg
Institut für Rechtsmedizin
Voßstr. 2
69115 Heidelberg

Dr. med. Anna Maria Zobel
Banzhaldenstr. 37
70469 Stuttgart

Fachbeiräte

Dr. med. Berthold Block
Facharzt für Innere Medizin
Fallersleber-Tor-Wall 5
38100 Braunschweig

Prof. Dr. rer. nat. Heinz Bönisch
ehem. Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Biomedizinisches Zentrum
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn

Dr. med. Stefan Fischli
Luzerner Kantonsspital
Endokrinologie/Diabetologie
Spitalstraße
6000 Luzern 16
Schweiz

Prof. Dr. med. Franz Fobbe
Institut für Radiologie und Interventionelle Therapie
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Rubensstr. 125
12157 Berlin

Dr. med. Annette Gäßler
für den Verband der Betriebs- und Werksärzte e.V.
Friedrich-Eberle-Str. 4a
76227 Karlsruhe

Dr. med. Eray Gökkurt
Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm
Biozentrum
Abt. für Medizinische Genetik
Am Hubland
97074 Würzburg

Dr. med. Horst Gross
Elisabeth Klinik
Lützowstr. 24-26
10785 Berlin

Dr. med. Christoph Haller
Universitätsklinikum Tübingen
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich
KKH Plochingen
Am Aussichtsturm 5
73207 Plochingen

Dr. med. Silke Hellmich
Internistin und Fachärztin für Lungenheilkunde
Schelztorstr. 6
73728 Esslingen

Prof. Dr. med. Nikolai Hopf
Klinikum Stuttgart - Katharinenhospital
Neurochirurgische Klinik
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

PD Dr. med. Karsten Junge
Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

PD Dr. med. Udo Kellner
Johannes Wesling Klinikum Minden
Institut für Pathologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden

Dr. med. Felix Kiecker
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Kinik für Dermatologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Dr. med. Michael Lafrenz
ehem. Universität Rostock
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Ernst-Heydemann-Str. 6
18055 Rostock

Dr. med. Stephan Mirisch
Bayerisches Rotes Kreuz
Tagklinik für psychisch Kranke
Lindwurmstr. 12 Rgb.
80337 München

Dr. med. Renate Mürtz-Weiss
Fachärztin für Allgemeinmedizin
69198 Schriesheim

Prof. Dr. med. Hans-Oliver Rennekampff
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Gerd Rettig-Stürmer
ehem. Knappschaftskrankenhaus
An der Klinik 10
66280 Sulzbach

Dr. med. Alexander Sattler
Internistische Gemeinschaftspraxis
Obermühlsweg 1
35216 Biedenkopf

Prof. Dr. med. Hartmut H.-J. Schmidt
Klinik und Poliklinik für Transplantationsmedizin
Abert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A14
48149 Münster

Ralf Schnurbus
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie
Oberhofer Weg 2
12209 Berlin

PD Dr. med. Christoph Scholz
Universitätsfrauenklinik Ulm
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Dr. med. Claus Schott
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Uhlandstr. 7
97980 Bad Mergentheim

Prof. Dr. med. Christian Sittel
Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenkrankheiten,
Plastische Operationen
Standort Katharinenhospital: Allgemeine HNO-Heilkunde
Standort Olgahospital: Pädiatrische HNO-Heilkunde, Otologie
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Prof. Dr. med. Elfriede Stangler-Zuschrott
Praxis für Augenheilkunde und Optometrie
Hintzerstraße 2/1
1030 Wien
Österreich

Dr. med. Thomas Stolte
Zentrum für Chirurgie und Orthopädie
Praxisklinik Mannheim
Mannheimer Str. 102
68309 Mannheim

Prof. Dr. med. Federico Tatò
Gefäßpraxis im Tal
Tal 13
80331 München

Prof. Dr. med. Martin Wolff
ehem. Klinikum Hanau
Chirurgie I
Allgemein-, Viszeral,- und Thorax-chirurgie
Leimenstr. 20
63450 Hanau

Prof. Dr. med. Walter Zidek
Charité – Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik IV
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Dr. med. Veronika Zobel
Fachärztin für Kinder- und Jugend-heilkunde
Amt für Jugend und Familie
Leiterin Ärztlicher Dienst
Keesgasse 6/II
8011 Graz
Österreich

Inhalt



24 Leitsymptome

25 Anamneseerhebung und allgemeine Krankenuntersuchung

26 Grundzüge der Allgemeinmedizin

27 Arbeits- und Sozialmedizin

28 Rechtsmedizin

29 Pathologie

31 Radiologie

32 Klinische Chemie

33 Mikrobiologie

35 Palliativmedizin

36 Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem, öffentliche Gesundheitspflege

37 Prävention und Gesundheitsförderung

38 Rehabilitation, physikalische Medizin, Naturheilverfahren

39 Krankenhaushygiene

40 Klinische Umweltmedizin und Toxikologie

41 Epidemiologie, Biometrie und medizinische Informatik

C

24 Leitsymptome



1 Allgemeine Symptome und Befunde

1.1 Abnorme Gewichtsabnahme

DEFINITION Unbewusster und unbeabsichtigter Gewichtsverlust. Hiervon unterscheidet man:
- **Untergewicht**: Körpergewicht < 80–95 % des Sollgewichts
- **Kachexie**: Auszehrung, die im Rahmen stark konsumierender Erkrankungen auftritt. Körpergewicht < 80 % des Sollgewichts.

Ätiologie: Eine abnorme Gewichtsabnahme ist ein **häufiges Begleitsymptom** bei vielen schweren Allgemeinerkrankungen und kann viele verschiedene Ursachen haben. Die Gewichtsabnahme kann entweder auf dem Verlust von Wasser oder auf dem Abbau von Körpersubstanz beruhen. Für Ersteres spricht ein rascher Gewichtsverlust von > 500 g/d (z. B. bei Diuretikaeinnahme, Diabetes mellitus oder Diabetes insipidus). Möglich ist auch, dass die Patienten zwar an Körpersubstanz verlieren, dies allerdings durch die Zunahme an extrazellulärer Flüssigkeit kompensiert wird (z. B. nephrotisches Syndrom und deutlicher Katabolismus).

Diagnostik: Prinzipiell muss jede ungewollte und unklare Gewichtsabnahme – insbesondere aber ein unklarer Gewichtsverlust von mehr als 5 % des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 Monaten – weiter abgeklärt werden.

Berechnung des individuellen Soll- bzw. Normalgewichts:
- **Normalgewicht** nach Broca in kg: Körpergröße (cm) – 100 (bei Frauen: –10 %)
- **Body Mass Index** (BMI): Körpergewicht in kg/(Körperlänge in m)^2; BMI-Norm bei Männern: 20–25 kg/m^2, bei Frauen 19–24 kg/m^2.

Die **Anamnese** sollte vordergründig Fragen nach Ausmaß und Zeitraum des Gewichtsverlustes sowie nach dem **Appetit** beinhalten. Ein schneller Gewichtsverlust spricht für eine organische Ursache. Ein gesteigerter Appetit findet sich z. B. eher bei Hyperthyreose, ein verminderter u. a. eher bei neoplastischen Erkrankungen (Appetitmangel S. 79). Sichergestellt werden sollte zudem, dass der Gewichtsverlust wirklich ungewollt war (z. B. Diät ausschließen). Darüber hinaus sollte nach Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Änderungen der Essgewohnheiten bzw. Lebensumstände, anderen Beschwerden (z. B. vermehrtes Durstgefühl, Erbrechen, Durchfall, erhöhte Infektneigung, B-Symptomatik [S. 7], Blut im Stuhl), bekannten Grund-/Vorerkrankungen (z. B. psychische Erkrankungen wie Depression oder Anorexia nervosa, Alkoholismus) oder einer Medikamenteneinnahme gefragt werden. Auch die Sozialanamnese muss erhoben werden.

Tab. 1.1 Übersicht der Differenzialdiagnosen der unklaren Gewichtsabnahme

Ursachen	Begleitsymptome und Diagnostik
Appetit normal oder gesteigert	
ungenügende Nährstoffverwertung	
• Malassimilation	• Anamnese (voluminöse Durchfälle)
• Diabetes mellitus	• Labor (Blutzucker, HBA_{1C})
• Darmparasiten	• Stuhluntersuchungen (Wurmnachweis), Klinik (Lungeninfiltrate bei Askariden, Muskelschmerzen bei Trichinen), Labor (Eosinophilie)
erhöhter Nährstoffbedarf	
• Hyperthyreose	• Klinik (Zittern, Schwitzen, warme, feuchte Haut), Labor (fT_3, fT_4 ↑, TSH basal bestimmen)
• Cushing-Syndrom	• Klinik (z. B. Vollmondgesicht), Labor (Kortisol ↑, Dexamethasonkurztest), Bildgebung
• Phäochromozytom	• Klinik (Hypertonie), Labor (Katecholamine im 24-h-Urin ↑)
Appetit vermindert	
konsumierende Erkrankungen	
• Tumorerkrankungen	• Klinik (B-Symptomatik), Bildgebung (Tumorsuche)
• chronische Infektionen	• Klinik, Labor (BSG)
psychogen	
• Anorexia nervosa, Bulimie	• Anamnese
• Alkohol-, Nikotin-, Drogenabusus	
• Depression, Demenz, Angstzustände	
Medikamente	• Anamnese
andere Ursachen	
• Leberzirrhose	• Labor (Transaminasen, Quick/INR-Wert), Sonografie
• Niereninsuffizienz	• Klinik (Oligurie/Anurie), Labor (Kreatinin)
• HNO- und Zahnerkrankungen	• HNO-, zahnärztliches Konsil
• Morbus Addison	• Klinik (Hautpigmentierung, Adynamie), Labor (Na^+ ↓, K^+ ↑, ACTH-Kurztest)
• Herzinsuffizienz	• Klinik (Ödeme, Dyspnoe), Röntgen-Thorax, Echokardiografie
• Hypophysenvorderlappeninsuffizienz*	• Klinik (Adynamie, Blässe), Labor (z. B. TRH und CRH-Test)
• Schluckstörungen	• Klinik (neurologische Symptomatik?), Bildgebung
• Kollagenosen	• Klinik, Labor (Auto-Antikörper-Nachweis)
• Hyperkalzämie	• Klinik (Nephrolithiasis), Labor (PTH-Spiegel), Röntgen-Thorax

* Überwiegt die hypothyreote Stoffwechsellage, auch Gewichtszunahme.

Im Rahmen der **körperlichen Untersuchung** gilt es v. a. auf Mangelerscheinungen, Zahnstatus (v. a. bei geriatrischen Patienten), Hautturgor (Exsikkose? Ödeme?) und die Hautfarbe (Blässe?) zu achten. Bei Kachexie sind die Patienten meist exsikkiert, häufig bestehen bakterielle Hautinfektionen und Mangelerscheinungen (z. B. Mundwinkelrhagaden). Ödeme sind oft Zeichen einer Hypalbuminämie. Weitere Maßnahmen: Lymphknoten palpieren, rektale Untersuchung und Stuhlvisite.

Neben Laborkontrollen (Blutbild, Differenzialblutbild, BSG, Schilddrüsenwerte, Leberwerte, Eiweiß, Elektrolyte, Glukose, Kreatinin, Harnstoff, Quick-Wert) und Urinstatus werden folgende Untersuchungen routinemäßig durchgeführt: Haemoccult-Test, Abdomensonografie sowie Röntgen-Thorax in 2 Ebenen. Besteht weiterhin Unklarheit ist – je nach Verdachtsdiagnose – ein weiterführendes Vorgehen mit spezieller Labordiagnostik (z. B. Pankreasenzyme, Pankreaselastase im Stuhl sowie mikrobiologische Stuhldiagnostik), Gastro- und Koloskopie, CT, gynäkologischem, urologischem oder HNO-Konsil etc. angezeigt.

Differenzialdiagnosen: **Tab. 1.1** gibt eine Übersicht über Erkrankungen oder Situationen, an die differenzialdiagnostisch gedacht werden sollte.

1.2 Abnorme Gewichtszunahme und Adipositas

DEFINITION

- **abnorme Gewichtszunahme:** ungewollte und unbeabsichtigte Gewichtszunahme
- **Adipositas:** Übersteigt der Fettanteil das Körpergewicht um > 30 % bei Frauen bzw. > 20 % bei Männern, spricht man von Adipositas. Übergewicht (Präadipositas): BMI > 25 kg/m², Grad 1: BMI > 30 kg/m², Grad 2: BMI > 35 kg/m², Grad 3: BMI > 40 kg/m².

Ätiologie: Die abnorme Gewichtszunahme kann – ebenso wie der Gewichtsverlust – entweder auf einer Zunahme der Körpermasse oder einer Flüssigkeitsretention beruhen. Möglich sind

- idiopathische
- neurologische oder psychiatrische
- medikamentöse oder
- hormonelle Ursachen.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Seit wann besteht die Symptomatik (erst kürzlich oder Übergewicht seit der Kindheit)? Wie sehen Ernährungsverhalten und die Lebensumstände aus? Werden Medikamente eingenommen? Bestehen Begleitsymptome (z. B. Müdigkeit, Kältegefühl)?
- **körperliche Untersuchung:** Auf die Körperproportionen und die Fettverteilung achten (androider oder gynoider Typ). Beispielsweise spricht eine Stammfettsucht mit dünnen Extremitäten für ein Cushing-Syndrom und eine proportionierte Fettverteilung an Stamm und Extremitäten für eine idiopathische exogene Adipositas. Eine gynoide Fettverteilung geht mit einer verminderten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher.
- **Labor:** Bestimmung des Plasma-Glukose-Spiegels und von TSH basal, ggf. Dexamethasonsuppressionstest, Funktion der Hypophyse (z. B. TRH-Test)
- **Bildgebung** bei entsprechender Verdachtsdiagnose: z. B. MRT der Hypophyse bei V. a. Morbus Cushing.

Tab. 1.2 Ursachen einer abnormen Gewichtszunahme/Adipositas

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
idiopathische Adipositas	proportionierte Fettverteilung, i. d. R. seit Kindheit	Ausschlussdiagnose
Cushing-Syndrom	Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Büffelnacken, Striae distensae, Osteoporose, Diabetes mellitus	Labor (Kortisol ↑, Dexamethasonkurztest, ACTH), Hypophysen-MRT, Nebennieren-CT
Hypothyreose	Kälteempfinden, Obstipation, brüchige Haare, Adynamie, trockene Haut	Labor (fT_3, fT_4 ↓, TSH basal bestimmen)
Prader-Willi-Syndrom	Muskelhypotonie, Polyphagie, progrediente Adipositas, hypothalamischer Minderwuchs und Hypogonadismus, Kryptorchismus, psychomotorische Retardierung	Klinik, genetische Untersuchung
Klinefelter-Syndrom	eunuchoider Hochwuchs, lange Extremitäten, infantiles Genitale mit kleinem Hodenvolumen, Gynäkomastie, hypergonadotroper Hypogonadismus	Chromosomenanalyse (47, XXY)
Insulinom	Hypoglykämie mit Verwirrtheit, Bewusstlosigkeit	Hungerversuch (Bestimmung von Glukose und C-Peptid)
erworbene hypothalamische Adipositas	Kleinwuchs, hypogonadotroper Hypogonadismus, evtl. weitere hormonelle Ausfälle	CT, MRT (Schädigung des Hypothalamus z. B. durch Tumoren, postoperativ), Besserung nach kausaler Therapie
polyzystische Ovarien	Amenorrhö, Hirsutismus	Labor (Androgenspiegel ↑), gynäkologische Sonografie
ZNS-Erkrankung (z. B. Enzephalitis, Trauma)	mentale Retardierung	neurologische Diagnostik, Bildgebung
Bulimia nervosa	willentliches Erbrechen nach Fressattacken	Anamnese, Ausschlussdiagnose

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 1.2.**

1.3 Abnormer Körpergeruch

Mangelnde Hygiene, Stoffwechselerkrankungen, Infektionen oder Intoxikationen können zu einem abnormen Körpergeruch führen. Abhängig von den verschiedenen Erkrankungen entstehen jeweils typische Gerüche von Haut und Schweiß (**Tab. 1.3**). Abnormer Uringeruch S. 83, Foetor ex ore S. 60.

Tab. 1.3 Charakteristischer Körpergeruch

Erkrankung	Geruch
Stoffwechselerkrankungen	
Biotinidasemangel	Katzenurin
Ahornsirupkrankheit	Ahornsirup/ Maggi-Würze
Phenylketonurie	mäuseartig
Isovalerianazidämie	schweißiger Geruch
Zystinurie	Schwefel
Infektionen	
Pseudomonasinfektion	erdig-fruchtig
Gasbrand	süßlich-faul
Infektionen mit Anaerobiern	faulig
Trichobacteriosis palmellina	übel ranziger Achselgeruch
weitere	
Pemphigus vulgaris	faulig
intestinale Obstruktion	stuhlartig

1.4 Adynamie und Leistungsminderung

DEFINITION Adynamie ist ein unspezifisches Symptom, das gekennzeichnet ist durch Schwäche, rasche Ermüdbarkeit, Antriebsarmut und Kraftlosigkeit, sodass es dem Patienten nicht möglich ist, körperliche oder geistige Tätigkeiten wie gewohnt auszuüben.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Besteht ein Leistungsknick (z. B. kein Leistungsknick bei Anorexie)? Sind die Beschwerden von der Stimmung abhängig? Wie leistungsfähig war der Patient bisher? Ist das Schwächegefühl allgemeiner Natur oder näher definierbar (z. B. Muskelschwäche)? Besteht eine permanente Müdigkeit oder bessert sich die Symptomatik? Ist die Müdigkeit akut oder chronisch? Außerdem nach Grund- oder Begleiterkrankungen sowie Medikamenteneinnahme erkundigen sowie die Sozial- und Familienanamnese erheben.
- **körperliche Untersuchung:** Neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung auch den neurologischen Status erheben und den Patienten auf psychiatrische Veränderungen abklären.
- **weiterführende Diagnostik:** Bei weiterhin bestehender Unklarheit Laboruntersuchung (mit Blutbild, Differenzialblutbild, BSG und CRP, Schilddrüsenwerte, Elektrolyte, Glukose, Kreatinin, γ-GT, LDH, Urinstatus und Haemoccult-Test) sowie Röntgen-Thorax und Abdomensonografie.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 1.4**.

Tab. 1.4 Ursachen von Adynamie

Ursachen		Diagnostik
kardiovaskuläre/ respiratorische Erkrankungen	• Hypotonie	• Anamnese (Medikamente?), Klinik, Blutdruckmessung
	• Herzinsuffizienz	• Klinik, Röntgen-Thorax, Echokardiografie
	• respiratorische Insuffizienz	• Klinik, BGA
endokrine Ursachen	• Hyperparathyreoidismus	• Klinik (Hyperkalzämie), Labor (PTH-Spiegel)
	• Diabetes mellitus	• bekannte Grunderkrankung, Labor
	• Schilddrüsenhormonstörung	• Klinik (Muskelschwäche im Schultergürtel und Beckenbereich bei Hyperthyreose, allgemeine Antriebsminderung bei Hypothyreose)
	• Cushing-Syndrom/ Steroidtherapie	• Anamnese (Steroideinnahme), Klinik (Symptome des Cushing-Syndroms, proximale Schwäche der Beckengürtel- und Beinmuskulatur)
	• Morbus Addison	• Klinik (allgemeine Adynamie, Muskelschwäche und Krämpfe), Labor (Na^+↓, K^+↑, ACTH-Kurztest)
	• Morbus Conn	• Klinik (Hypertonie), Labor (Na^+↑, K^+↓, Renin↓)
hämatologische Erkrankungen	• Eisenmangelanämie	• Klinik, Labor (Serum-Fe↓, Serumferritin↓, Hb↓)
	• Vitamin-B_{12}-Mangel-Anämie	• Klinik, Labor (Vitamin B_{12}↓, Hb↓, MCV↑, MCH↑), Megalozyten im Blutausstrich
	• Leukämie	• Labor (Blutbild)
entzündliche Muskelerkrankungen	• Viren (Influenzavirus: allgemeine Myalgie; Coxsackie-B-Virus: Myositis bei Bornholm-Erkrankung)	• Klinik, mikrobiologische Diagnostik
	• Bakterien (Clostridium perfringens)	
	• Parasiten (Schweinebandwurm, Trichine)	
Systemerkrankungen	• Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises	• Klinik, Labor (Antikörper-Nachweis)
	• Kollagenosen (z. B. Lupus erythematodes disseminatus, Sklerodermie, Dermatomyositis)	
	• Sarkoidose	• Röntgen-Thorax, ACE-Plasmaspiegel
Elektrolytstörungen	• Hyperkalzämie • Hypokalzämie • Hyperkaliämie • Hypokaliämie	• Klinik (Muskelschwäche, Paresen, Herzrhythmusstörungen etc.), Labor

Tab. 1.4 Fortsetzung

Ursachen		Diagnostik
psychiatrische Ursachen	• Dysthymie • Depression • Persönlichkeitsstörungen • Schizophrenie • Demenzerkrankungen • chronische Sucht • organisches Psycho-Syndrom • Autismus • Anorexie	• Anamnese, Klinik
konsumierende Erkrankungen	• maligne Tumorerkrankung	• Klinik (B-Symptomatik), Bildgebung, Gastro-/Koloskopie
Myasthenia gravis		• Klinik (Zunehmen der Beschwerden im Tagesverlauf)
andere Muskelerkrankungen	• Muskeldystrophien, neurale und spinale Muskelatrophien • Myotonien • metabolische Myopathien (Glykogenspeicherkrankheiten)	• bekannte Grunderkrankung, Klinik
sonstige	• Schlaf-Apnoe-Syndrom	• Klinik (Einschlafneigung tagsüber), BGA (alveoläre Hypoventilation, Hyperkapnie), Polysomnografie
	• Polyneuritis, Polyneuropathie	• neurologische Untersuchung
	• Chronic-fatigue-Syndrom	• persistierende Müdigkeit seit > 6 Monaten ohne Belastung, ohne Besserung bei Ruhe, neu aufgetretenes leichtes Fieber und Halsschmerzen, Schlafstörungen, aber kein charakteristischer Laborbefund
	• mangelndes körperliches Training	• Anamnese
	• Malassimilation (z. B. Zöliakie, Morbus Whipple, chronische Pankreatitis, Gallensäureverlust-Syndrom)	• Anamnese, Klinik, Labor, Funktionstests, Biopsie entsprechend Verdachtsdiagnose
	• Bleivergiftung	• Umgebungsanamnese, Abdominalkrämpfe, Neuropathie, Anämie
	• Medikamenteneinnahme (Laxanzienabusus, Antidepressiva, Antihypertensiva, Opiate, Schlafmittel mit Langzeitwirkung)	• Anamnese

1.5 Blutungsneigung/Blutungen

Synonym: hämorrhagische Diathese

DEFINITION Auftreten von Spontanblutungen oder Blutungen, die zu stark sind, zu lange dauern oder sich inadäquat nach Bagatelltraumen ereignen.

Ausführlich wird die hämorrhagische Diathese besprochen in Blut und Blutbildung S. A136.

Ätiologie: Ursächlich sind entweder
- Störungen der Thrombozyten (Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, 70 %)
- Störungen der Gerinnungsfaktoren (Koagulopathie, 20 %) oder
- vaskuläre Störungen (10 %).

Klinik:
- **Thrombozytopenien und -pathien:** Sie äußern sich mit Haut- und Schleimhautblutungen in Form von **Petechien**, Purpura und Ekchymosen (= kleinere bis mittlere Blutungen).
- **Koagulopathien:** Typisch sind **Sugillationen** (= flächenhafte Haut- und Schleimhautblutungen), Einblutungen in Gelenk (Hämarthros) und Muskel.
- **vaskuläre Störungen:** Petechien.

Darüber hinaus können kombinierte Störungen auftreten, die aus petechialen und großflächigeren Blutungen bestehen (z. B. bei Verbrauchskoagulopathie).

Diagnostik:
- **Anamnese** (Medikamenteneinnahme, Antikoagulation)
- **körperliche Untersuchung:** Inspektion der Hautblutungen (Petechien? Purpura? Großflächige Blutungen?), Rumple-Leed-Test (zum Nachweis einer Thrombozytenfunktionsstörung bzw. einer erhöhten Kapillarfragilität)
- **Labordiagnostik** mit Bestimmung der Thrombozytenzahl, Blutungszeit nach Duke, Thromboplastinzeit nach Quick (= Prothrombinzeit), INR, aktivierte (partielle) Thromboplastinzeit, Plasmathrombinzeit, Fibrinogenwert, Reptilasezeit
- weitere **spezifische Tests:** Bestimmung von Fibrin-/Fibrinogenspaltprodukten, einzelnen Gerinnungsfaktoren, Plättchenaktivität, Risocetin-Kofaktor-Aktivität.

Ausführliches zur Diagnostik hämorrhagischer Diathesen s. Blut und Blutbildung S. A137.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 1.5**.

Tab. 1.5 Ursachen und Differenzialdiagnosen hämorrhagischer Diathesen

Ursache	Begleitsymptome und Diagnostik
Thrombozytopenie	
Wiskott-Aldrich-Syndrom	Anamnese (Beginn im Kindesalter), Klinik (Immundefekte, Ekzeme)
Fanconi-Anämie	Klinik (Kleinwuchs, Mikrozephalie, -ophthalmie, Fehlbildungen der inneren Organe, hyperpigmentierte Haut), Labor (persistierend erhöhtes HbF, Panzytopenie), Diperoxybutantest (Test der Chromosomenbrüchigkeit)
medikamentös-induzierte Knochenmarkschädigung (z. B. Sulfonylharnstoffe, Zytostatika)	Anamnese, Knochenmarkbiopsie
Knochenmarkschädigung durch Strahlen	Anamnese (vorausgegangene Bestrahlung)
Panzytopenie (Leukämie, aplastische Anämie, Hypersplenismus etc.)	Labor, Knochenmarkuntersuchung
hereditäre Thrombozytopenie	Familienanamnese, molekulare Diagnostik
Immunthrombozytopenien: • medikamentös induzierte Thrombozytopenie (z. B. Chinidin, Rifampicin, Diclofenac) • heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) • postinfektiöse Thrombozytopenie • sekundäre Thrombozytopenie (z. B. bei SLE, HIV, Lymphomen)	Anamnese, spezielle Labordiagnostik
Verbrauchskoagulopathie (u. a. bei Sepsis, Schock)	Labor (D-Dimer ↑, Verbrauch aller Gerinnungsfaktoren)
HELLP-Syndrom	Schwangerschaft, Labor (Hämolyse, Leberenzyme ↑)
Kasabach-Merritt-Syndrom	Klinik (Riesenhämangiome)
thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	Klinik (Oligurie/Anurie, zerebrale Ausfälle, paralytischer Ileus), Labor (LDH ↑, Fibrinogen ↓)
hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	wie TTP, bei HUS im Kindesalter Verotoxin nachweisbar
Splenomegalie (z. B. Leberzirrhose, Pfortaderthrombose, Hypersplenismus)	Klinik, Bildgebung
Thrombozytopathie	
kongenitale Störungen (z. B. Thrombasthenia Glanzmann-Nägeli, Bernard-Soulier-Syndrom)	Labor (normale Thrombozytenzahl, Plättchenfunktionsdiagnostik, Riesenthrombozyten bei Bernard-Soulier-Syndrom)
erworben: • medikamentös (Einnahme von NSAR) • Urämie • Morbus Waldenström	• Anamnese • Klinik (chronische Niereninsuffizienz) • Labor (IgM-Paraprotein), Knochenmarkpunktion
Koagulopathie	
angeborene Störungen: • von-Willebrand-Jürgens-Syndrom • Hämophilie A und B • Mangel anderer Gerinnungsfaktoren	• Labor (Gerinnungsdiagnostik, Ristocetin-Test) • Klinik (Hämarthros), Labor (Faktor-VIII- und -IX-Bestimmung) • Labor (Gerinnungsfaktorbestimmung)
erworbene Störungen:	
• medikamentös	• Anamnese (Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten, Heparinen, Breitband-Antibiotika)
• Lebererkrankung	• Klinik (z. B. Aszites, Ösophagusvarizen, Leberhautzeichen), Labor (Einschränkung der Syntheseleistung)
• Vitamin-K-Mangel	• Labor (Vitamin-K-abhängige Faktoren ↓, Quick-Wert ↓)
• Hemmkörperhämophilie	• Labor (Antikörper-Nachweis)
• Lupusantikoagulans	• Labor (aPTT ↑, Nachweis des Antikoagulans)
vaskuläre Störung	
Purpura Schönlein-Henoch	Klinik (Bauchschmerzen, blutige Diarrhö), Hautbiopsie
Purpura fulminans	Klinik (Gangrän), Labor (Gerinnung normal, Thrombozytenzahl normal)
Morbus Osler	Klinik (wegdrückbare Teleangiektasien), Biopsie der Nasenschleimhaut
medikamentös (Kortikosteroide)	Anamnese
Vitamin-C-Mangel	Anamnese (Zahnfleischbluten)

1.6 B-Symptomatik

DEFINITION Die B-Symptomatik besteht aus einem oder mehreren der folgenden Symptome:
- **Fieber** > 38 °C
- **Nachtschweiß** (nasse Haare, durchgeschwitzte Kleidung/Bettwäsche) und
- **Gewichtsverlust** von > 10 % des Körpergewichts innerhalb der letzten 6 Monate.

Sie tritt typischerweise im Rahmen maligner Lymphome auf (v. a. bei Hodgkin-Lymphom) und ist ein wichtiger Parameter für deren Stadieneinteilung. Auch infektiöse Erkrankungen wie Tuberkulose oder AIDS können mit einer B-Symptomatik einhergehen.

1.7 Dysmorphiezeichen

Man unterscheidet eine Vielzahl an Dysmorphiezeichen, die – bei isoliertem Auftreten – durchaus auch bei völlig gesunden Erwachsenen als „Abweichung der Norm“ vorkommen können. Die charakteristische Kombination von unterschiedlichen Dysmorphiezeichen (oft verbunden mit geistigem Entwicklungsrückstand) ist wegweisend für bestimmte Chromosomenaberrationen und **Syndrome**.

Beispiele für Dysmorphiezeichen sind eine abweichende Schädelform und -größe, breite oder schmale Nasenwurzel, zu großer oder zu enger Augenabstand, fliehende, prominente, zu schmale oder zu breite Stirn, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, zu hoher oder zu flacher Gaumen, Makroglossie, Epikanthus, mongoloide Lidachse, verändertes Philtrum, Zahnanomalien, Kieferabnormitäten (z. B. Pro-, Retro-, Mikrognathie), Ohrenveränderungen (tief sitzend, abstehend, zu groß, zu klein, Anhängsel), Pterygium, veränderte Finger- oder Zehenanzahl, Klinodaktylie, 4-Finger-Furche, veränderter Haaransatz (z. B. zu tief), zu großer Mamillenabstand. Die unterschiedlichen Syndrome werden in der Pädiatrie besprochen.

1.8 Exsikkose

DEFINITION Flüssigkeitsmangel. Exsikkose ist das Resultat einer Dehydratation, also des Wasserentzugs aus dem Gewebe.

Einteilung: Man unterscheidet zwischen
- **isotoner** Dehydratation (Serum-Na^+ normal)
- **hypotoner** Dehydratation (Serum-Na^+ ↓)
- **hypertoner** Dehydratation (Serum-Na^+ ↑).

Ätiologie: Die Flüssigkeit kann verloren gehen:
- über den Darm: z. B. Erbrechen, Diarrhö, Fistel
- über die Nieren: z. B. akute oder chronische Nierenerkrankungen (eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit), Morbus Addison, Diurese
- über die Haut: z. B. Fieber, Verbrennungen
- in den 3. Raum (z. B. bei Peritonitis, Pankreatitis).

Eine **hypotone Dehydratation** kann sich beispielsweise entwickeln, wenn mehr Flüssigkeit infundiert wird, als ausgeschieden werden kann (häufig), oder wenn vermehrt Natrium retiniert wird wie bei einer Herzinsuffizienz. Ursächlich für eine **hypertone Dehydratation** ist eine verminderte Flüssigkeitszufuhr (z. B. eingeschränktes Durstempfinden bei alten Patienten oder Säuglingen).

Klinik: Die Patienten sind hypoton und tachykard. Der Hautturgor ist vermindert, die Hautfalten bleiben stehen und die Halsvenen sind kollabiert. Die Schleimhäute sind trocken. Zudem finden sich unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche und Durstgefühl. Bei der hypotonen Dehydratation treten zusätzlich zentralnervöse Symptome wie Verwirrtheit (häufig bei älteren Patienten), Erbrechen und Krämpfe auf (→ Flüssigkeit strömt in die Zellen ein → Hirnödem). Bei der hypertonen Dehydratation strömt das Wasser aus den Zellen aus, was sich mit einer Oligurie, Durstgefühl, Fieber, trockenen Schleimhäuten und Fieber äußert.

Diagnostik: Neben der Anamnese (Fragen nach Symptomen, Gewichtsverlust) ist v. a. die körperliche Untersuchung entscheidend. Insbesondere beim alten Patienten kann es schwierig sein, eine Exsikkose zu erkennen. Den Hautturgor sollte man dann am ehesten an der Stirn prüfen, die Halsvenenfüllung im Liegen. Im Labor zeigen sich erhöhte Hämoglobin- und Hämatokritwerte, zudem sind Eiweiß und Harnstoff i. S. erhöht.

Therapie: Zusätzlich zur kausalen Behandlung steht die symptomatische Therapie im Vordergrund. Diese besteht aus Flüssigkeitsbilanzierung, Elektrolytkontrolle, Wassersubstitution (**Cave** bei Herz- und Niereninsuffizienz!) und Korrektur des Natriumhaushalts:
- **isotone Dehydratation:** Zufuhr einer isotonen Lösung (z. B. Ringer-Lösung)
- **hypotone Dehydratation:** langsam (= über Tage!) Na + infundieren (**Cave:** ansonsten kann der Liquordruck rasch sinken → Gefahr der pontinen Myelinolyse!)
- **hypertone Dehydratation:** langsam freies Wasser in 5 % iger Glukoselösung infundieren, ⅓ der Flüssigkeit mit isotoner Lösung ausgleichen.

1.9 Fieber

DEFINITION Unter **Fieber** versteht man eine Erhöhung der Körperkerntemperatur, die durch eine veränderte hypothalamische Wärmeregulation hervorgerufen wird (Sollwertverstellung). Im klinischen Alltag spricht man üblicherweise von subfebrilen Temperaturen bei einer Temperatur von 38,1–38,5 °C und von Fieber ab einer Temperaturerhöhung > 38,5 °C.
Als **Fieber unklarer Genese** („fever of unknown origin“, FUO) wird eine wiederholt gemessene Körpertemperatur > 38,5 °C bezeichnet, die mindestens 3 Wochen andauert und bei der auch nach einer Woche stationärer Untersuchung noch keine Diagnose gestellt werden konnte.

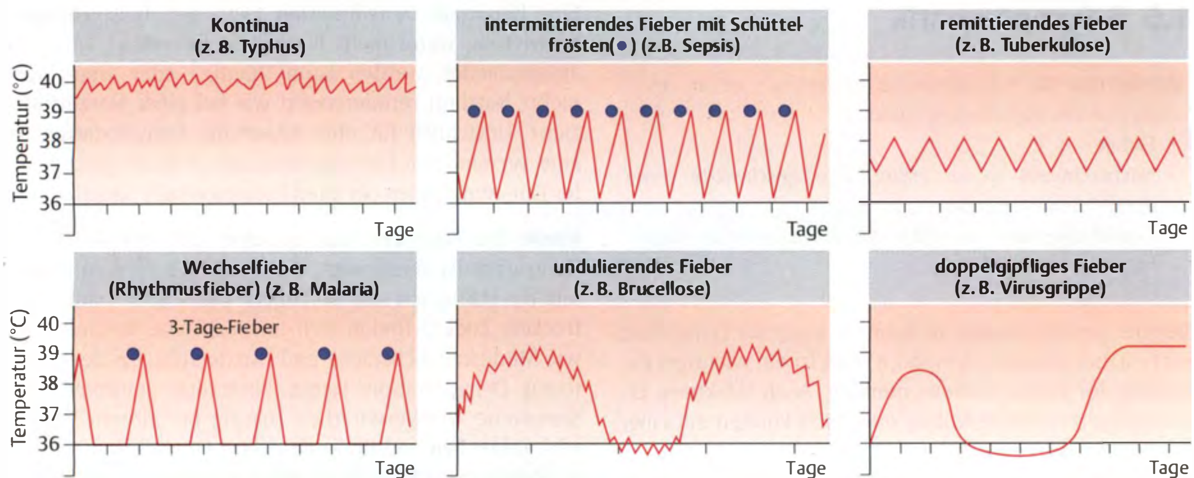


Abb. 1.1 Fieberformen. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme 2009]

Eine **Hyperthermie** geht ebenfalls mit einer erhöhten Körpertemperatur einher. Sie wird allerdings nicht durch eine Sollwertverstellung im Hypothalamus ausgelöst, sondern entsteht, wenn die Wärmeregulationsmechanismen in der Peripherie versagen.

Die Körpertemperatur wird physiologischerweise von 2 Faktoren beeinflusst. Zum einen von der **Tagesrhythmik**, wobei sich in der 2. Nachthälfte Minimal- und am Nachmittag Maximalwerte finden, und bei der Frau auch vom **Menstruationszyklus** (mittlerer Temperaturanstieg um 0,5 °C nach der Ovulation).

Die **Normwerte** betragen frühmorgens 36,5 °C rektal, 36,2 °C oral und 36,0 °C axillär. Nachmittags steigt die Temperatur um etwa 0,7–1 °C. Die genaueste Messung gelingt rektal.

Ätiopathogenese: Dem Fieber liegt eine **Sollwertverstellung** im Hypothalamus zugrunde. Diese kann entweder durch endogene Faktoren, also z. B. durch Zytokinfreisetzung im Rahmen von Entzündungen oder Tumorerkrankungen, oder durch exogene Faktoren (z. B. Medikamente, Bakterien, Viren oder Pilze) ausgelöst werden. Auch eine direkte Einwirkung auf den Hypothalamus (z. B. Tumoren, Blutungen) ist möglich. Zu den häufigsten Fieberursachen zählen:

- Infektionen (30–40 %)
- Malignome (20–30 %)
- Kollagenosen, Vaskulitiden (10–15 %).

Fieberformen: Anhand der Fieberform (**Abb. 1.1**) kann bereits häufig auf die zugrunde liegende Erkrankung geschlossen werden. Man unterscheidet folgende Formen:

- **Kontinua:** sehr hohe Temperaturen mit geringen Schwankungen im Tagesverlauf (ca. 1 °C), z. B. bakterielle und virale Infekte
- **intermittierendes Fieber:** oft hohe Fieberschübe mit starken Tagesschwankungen > 2 °C und Schüttelfrösten, z. B. Sepsis, Pyelonephritis, Malaria tropica
- **remittierendes Fieber:** Tagesschwankungen > 1 °C, morgendlicher Temperaturabfall ohne Entfieberung, z. B. Tuberkulose
- **undulierendes Fieber:** unregelmäßiges, wellenförmiges Fieber, z. B. Brucellose, Morbus Hodgkin
- **Wechselfieber:** rhythmische Temperaturänderungen mit zwischenzeitlichen Fieberpausen, z. B. Malaria (Malaria quartana: 2 Tage kein Fieber, Malaria tertiana: 1 Tag kein Fieber)
- **doppelgipfliges Fieber:** Normaltemperatur nach einer Fieberphase, dann neuerlicher Fieberanstieg, z. B. Virusgrippe

Klinik: Fieber tritt häufig mit verschiedenen Begleitsymptomen in Erscheinung, sodass man die Differenzialdiagnosen anhand der klinischen Symptomatik oft eingrenzen kann:

- **allgemeine Symptomatik:** Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Muskel-/Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust
- **respiratorische Beschwerden** (am häufigsten): Schnupfen, Husten, Halsschmerzen, Dyspnoe, Thoraxschmerzen
- **gastrointestinale Symptome:** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schmerzen, Ikterus
- **urogenitale Symptome:** Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Flankenschmerzen
- **kardiovaskuläre Symptome:** retrosternale Schmerzen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen
- **neurologische Beschwerden:** Kopf-/Nackenschmerzen, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle
- Symptome am **Bewegungsapparat:** Gelenkschmerzen/-schwellungen
- Symptome an **Haut bzw. Schleimhaut:** Exantheme, Enantheme, Erytheme, Petechien, Purpura, Bläschen, Pusteln u. a.
- **Sepsis:** schweres Krankheitsgefühl mit Tachykardie, Hypotension und Bewusstseinseintrübung.

Diagnostik:

- wiederholtes **Messen der Körpertemperatur**
- **Anamnese**: Abgefragt werden sollten insbesondere
  - Erkrankungsbeginn: plötzlich, schleichend, remittierend etc.
  - Fieberverlauf

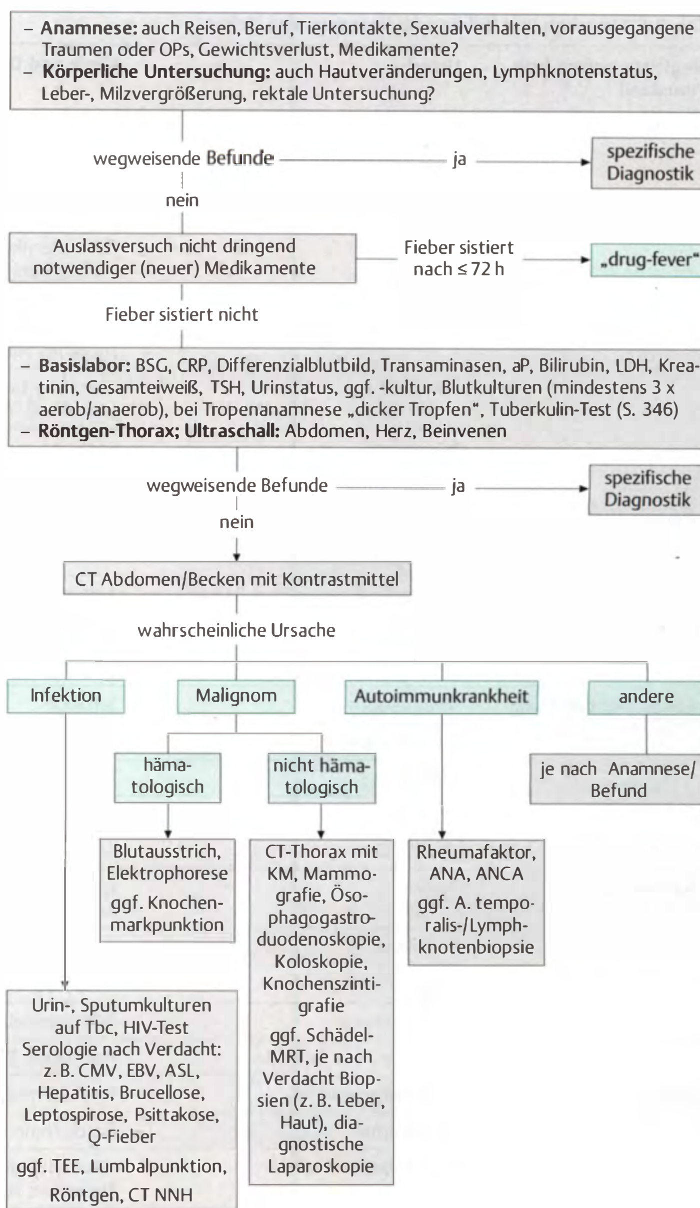


Abb. 1.2 Diagnostisches Vorgehen bei Fieber unklarer Genese. [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme]

- Begleitsymptomatik
- Exposition: Kontakt zu Erkrankten, Tieren, Sexualkontakte, Auslandsreisen, Beruf, Freizeit (z. B. Spaziergänge im Wald?), Lebensmittel
- Medikamenteneinnahme (sog. drug fever) in den letzten 2 Wochen (Schmerz-, Abführmittel, Antibiotika)

- **körperliche Untersuchung:** Im Rahmen der körperlichen Untersuchung sollten neben dem Allgemeinzustand, besonders auch die Haut und Schleimhäute inspiziert werden (Exanthem/Enanthem? Abszess? Zyanose? Blasse oder kühle Haut?). Daneben sollten die Nasennebenhöhlen auf Klopfschmerzhaftigkeit geprüft, die Atemfrequenz beurteilt, eventuelle pathologische Herzgeräusche auskultiert und nach vergrößerten Lymphknoten gefahndet werden. Des Weiteren gilt es eine Hepato-/Splenomegalie, klopfschmerzhafte Nierenlager und einen Meningismus abzuklären sowie den Bewusstseinsgrad zu beurteilen (Somnolenz?).
- **Labor:** BSG, CRP, Blutbild und Differenzialblutbild als Basislaborwerte, gezielte serologische und kulturelle Diagnostik bei V. a. Infektion. Zudem Urinstatus/-sediment, Transaminasen, Kreatinin, CK, Amylase, Gesamteiweiß und Elektrophorese, Rheumaserologie, TSH basal
- **apparative Diagnostik:** Abdomensonografie, Röntgen-Thorax, Echokardiografie, Schilddrüsensonografie etc. bei begründetem Verdacht.

Das diagnostische Vorgehen bei Fieber unklarer Genese ist in **Abb. 1.2** dargestellt.

Differenzialdiagnosen: Tab. 1.6 zeigt eine Auswahl an Differenzialdiagnosen von Fieber in Verbindung mit einem Begleitsymptom.

Tab. 1.6 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Fieber

Begleitsymptom bzw. -umstand	Ursache	Klinik und Diagnostik
Exanthem	infektiöses Exanthem:	
	• Röteln	makulopapulöses, mittelfleckiges und nichtkonfluierendes Exanthem, okzipitale und retroaurikale Lymphknotenschwellung; IgM-Titer
	• Scharlach	plötzliche Halsschmerzen und Tonsillopharyngitis, Erdbeerzunge, hohes Fieber, zervikale Lymphknotenschwellung, papulös-feinfleckiges, sandpapierartiges Exanthem, periorale Blässe; Rachenabstrich
	• Masern	2-gipfelige Fieberkurve mit Exanthemausbruch (großfleckig, konfluierend) erst beim 2. Fieberanstieg, Koplick-Flecken (weiße, kalkspritzerartige Stippchen auf gerötetem Grund)
	• Varizellen	makulöses Exanthem mit Vesikeln, Pusteln und Krusten (Sternenhimmelphänomen), Aphthen, Juckreiz; IgM-Titer
	• Borreliose	Erythema migrans, später chronische Dermatitis; IgM-Titer, PCR-Nachweis
	nichtinfektiöses Exanthem:	
	• Arzneimittelexanthem	Abklingen nach Absetzen des Medikaments
	• Kollagenosen/Vaskulitiden	Klinik, Auto-Antikörper
	• akute Graft-versus-Host-Reaktion	Auftreten nach Knochenmarktransplantation, Fieber, Arthritis
Kopfschmerzen	Sinusitis	Nasen-/Nebenhöhlendruckschmerz; CT
	Meningitis	Nackensteifigkeit, Purpura bei Sepsis; Liquordiagnostik
Ikterus, Hepatomegalie	Virushepatitis	Serologie
	infektiöse Mononukleose	Pharyngitis, Tonsillitis, LK-Schwellung; IgM-Titer
	Gelbfieber	Auslandsreise; IgM-Titer
	Leptospirose	Anurie/Oligurie, Kopf- und Muskelschmerzen, Organmanifestationen
	Cholezystitis	Schmerzen im rechten Oberbauch; Sonografie
Splenomegalie	Typhus	typischer Fieberverlauf über 4 Wochen, erbsbreiartige Diarrhö ab 2. Woche, Benommenheit, Kopfschmerzen; Erregernachweis
	Brucellose	Gelenk-/Muskelschmerzen, Erregernachweis in Blutkultur
	viszerale Leishmaniose	Auslandsreise, LK-Schwellung, Panzytopenie
	Morbus Hodgkin	B-Symptomatik, LK-Schwellung
	infektiöse Mononukleose	Pharyngitis, Tonsillitis, Ikterus, LK-Schwellung; IgM-Titer
Diarrhö	Salmonellenenteritis	Brechdurchfall, Kopfschmerzen; Stuhlkultur
	Amöbenruhr	Bauchschmerzen, blutige Stühle (himbeergeleeartig); Erregernachweis
	Shigellenruhr	wässrige Diarrhö, bei schwerem Verlauf schleimige Durchfälle mit Tenesmen; Stuhlkultur
	Virusenteritis	Virusserologie
Abdominalschmerzen	Peritonitis	harter Bauch, Abwehrspannung, Leukozytose
	Appendizitis	Schmerz im rechten Unterbauch, Leukozytose; Sonografie
	Adnexitis	Portioschiebeschmerz; Sonografie
	familiäres Mittelmeerfieber	periodische Fieberschübe, die 1–3 Tage andauern, Arthralgien, erysipelähnliches Exanthem v. a. an den Beinen, akutes Abdomen, Brustschmerzen, evtl. Hepatosplenomegalie, betroffen sind v. a. Personen in der östlichen Mittelmeergegend
Thoraxschmerzen, Husten, Dyspnoe	Pneumonie	Auskultation, Röntgen-Thorax
	Tuberkulose	Nachtschweiß; Röntgen-Thorax, PCR
	Perikarditis	Auskultation (Perikardreiben); Echokardiografie
	Sarkoidose	weitere Organbeteiligung, hiläre LK-Schwellung; Röntgen-Thorax, BAL
Lymphknotenschwellung	Morbus Hodgkin	B-Symptomatik, Splenomegalie
	infektiöse Mononukleose	Pharyngitis, Tonsillitis, Ikterus, Splenomegalie; IgM-Titer
	Brucellose	Gelenk-/Muskelschmerzen; Erregernachweis in Blutkultur
	Sarkoidose	Husten, Dyspnoe, weitere Organbeteiligung, hiläre LK-Schwellung; Röntgen-Thorax, BAL

Tab. 1.6 Fortsetzung

Begleitsymptom bzw. -umstand	Ursache	Klinik und Diagnostik
Dysurie	Harnwegsinfekt	urethraler Ausfluss, Juckreiz; Erregernachweis
	Zystitis	Pollakisurie, Hämaturie; Erregernachweis
	Pyelonephritis	Flankenschmerz; Erregernachweis, Sonografie
Erkältungssymptome	virale und bakterielle Erkrankungen (Tonsillitis, Pharyngitis, Influenza)	Klinik, Erregernachweis bei bakterieller Infektion, Serologie bei viraler Infektion
Auslandsaufenthalt	Malaria	typischer Fieberverlauf; Blutausstrich
	Reisediarrhö	Durchfall; Stuhlkultur, Serologie
	Typhus	s. o.
	Amöbenruhr	s. o.
	Bilharziose	initial Fieber, Juckreiz, evtl. ZNS-Symptome, Husten, Bauchschmerzen, Eosinophilie; Antikörper-Nachweis

LK-Schwellung = Lymphknotenschwellung, BAL = broncho-alveoläre Lavage

1.10 Hyperhydratation

Synonym: Wasserüberschuss, Überwässerung

DEFINITION Unter Hyperhydratation versteht man einen Überschuss an Körperwasser.

Ätiologie: Eine Hyperhydratation entsteht aufgrund
- vermehrter Natriumretention
- erhöhter Wasserretention
- erhöhter Flüssigkeitszufuhr.

Ein Wasserüberschuss kann beispielweise auftreten bei **Herz- oder Niereninsuffizienz**, **Hypoproteinämie** (z. B. nephrotisches Syndrom, Hungerödem, Leberzirrhose) oder **hormonellen Regulationsstörungen** (sekundärer Hyperaldosteronismus, Therapie mit Gluko- oder Mineralkortikoiden, SIADH).

Das Verhältnis von Serumosmolalität (Na^+) zum Volumen der extra- und intrazellulären Flüssigkeit bestimmt die Art der Hyperhydratation (**Tab. 1.7**):
- **isotone** Hyperhydratation (Serum-Na^+ normal)
- **hypertone** Hyperhydratation (Serum-Na^+ ↑)
- **hypotone** Hyperhydratation (Serum-Na^+ ↓).

Tab. 1.7 Einteilung der Hyperhydratation

	isotone Hyperhydratation	hypotone Hyperhydratation	hypertone Hyperhydratation
Serumnatriumkonzentration	normal	↓	↑
Hämatokrit		↓	
MCV	normal	↑	↓
Serumproteinkonzentration		↓	
spezifisches Uringewicht	↓	normal	↑

Klinik: Durch die vermehrte Wassereinlagerung kommt es typischerweise zu peripheren **Ödemen**, einer verstärkten Venenfüllung und in schweren Fällen auch zum Lungen- oder Hirnödem mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen sowie Bewusstseinsstörungen. Beim SIADH entwickeln sich keine peripheren Ödeme.

Diagnostik:
- Anamnese
- körperliche Untersuchung: Gewichtszunahme, Blutdruckanstieg, evtl. feuchte Rasselgeräusche
- Labordiagnostik: Elektrolyte, Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Glukose.

1.11 Hypothermie

DEFINITION Als Hypothermie bezeichnet man das Absinken der Körperkerntemperatur unter 36 °C.

Einteilung:
- **akzidentelle Hypothermie** (z. B. Sturz ins kalte Wasser)
- **induzierte Hypothermie:** Durch die niedrigere Körpertemperatur verlangsamt sich der Stoffwechsel. Dieser Effekt wird z. B. in der Herzchirurgie oder zur Organkonservierung genutzt.
- Eine erniedrigte Körpertemperatur findet sich zudem bei kollaptischen oder kachektischen Zuständen bzw. bei Hypothyreose.

MERKE Früh- und Neugeborene können durch ihre noch nicht ausreichend funktionierende Wärmeregulation schon unbekleidet bei normaler Raumtemperatur eine Hypothermie entwickeln.

Klinik: Sinkt die Körperkerntemperatur auf 36 °C, entsteht ein Kältegefühl verbunden mit Kältezittern, ab 30 °C kommt es zum Bewusstseinsverlust mit Pupillenerweiterung. Ein weiteres Absinken auf < 28 °C führt zu Muskelerschlaffung, Kammerflimmern und Asystolie.

1.12 Ikterus

Synonym: Gelbsucht

DEFINITION Als Ikterus bezeichnet man eine Gelbfärbung der Skleren, Haut und Schleimhäute infolge einer erhöhten Gewebeeinlagerung von Bilirubin. Ab einer Serumkonzentration > 2,5 mg/dl verfärben sich Skleren und Schleimhäute, ab > 3–4 mg/dl die Haut.

Ätiopathogenese: Ursächlich ist ein vermehrter Anfall von **Bilirubin**. Bilirubin entsteht beim Abbau von Hämoglobin. Normalerweise wird es an Albumin gebunden zur Leber transportiert und dort konjugiert, damit es über die Galle ausgeschieden werden kann. Das für die Konjugation verantwortliche Enzym ist die UDP-Glukuronyltransferase. Im Darm wird Bilirubin durch bakterielle Enzyme in Urobilinogen umgewandelt und größtenteils über den Stuhl als Stercobilin ausgeschieden, der Rest des Urobilinogens wird resorbiert und gelangt zurück zur Leber (enterohepatischer Kreislauf). Zum Teil wird Urobilinogen auch über den Harn ausgeschieden.

Abhängig von der Ursache unterscheidet man verschiedene Ikterusformen (**Tab. 1.8**):

- **prähepatischer (hämolytischer) Ikterus:** Er kann entweder durch einen gesteigerten Blutabbau (Hämolyse) oder eine ineffektive Hämatopoese bedingt sein.
- **hepatischer (hepatozellulärer) Ikterus:** Hierzu kommt es aufgrund einer verminderten Bilirubinaufnahme in die Leberzelle (z. B. Hyperbilirubinämie des Neugeborenen), einer verminderten Konjugation in der Leberzelle (z. B. infektiöse oder medikamentöse Hepatitis, Morbus-Gilbert-Meulengracht-Syndrom, Leberzirrhose) oder einer verminderten Exkretion von Bilirubin in die Gallenwege (= intrahepatische Cholestase).
- **posthepatischer Ikterus:** Behinderung des Galleabflusses in den Gallenwegen.

Zu den **häufigsten Ursachen** zählen:

- akute Hepatitis
- Verschlussikterus mit Cholestase: Der Gallenwegsverschluss wird meist durch Steine oder Tumoren ausgelöst.
- Icterus intermittens juvenilis (**Morbus Gilbert-Meulengracht**): häufigste Ikterusursache bei jungen Erwachsenen. Meist sind keine wesentlichen Beschwerden vorhanden, die Prognose ist gut. Ursächlich ist eine autosomal-dominant vererbte Konjugationsstörung von Bilirubin. Das indirekte Bilirubin ist meist < 5 mg/dl erhöht und steigt nach Fasten an. Die übrigen Leberwerte sind normal.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Wichtig sind v. a. Fragen bezüglich der zeitlichen Entwicklung des Ikterus (akut – schleichend), möglichen Begleitsymptomen (**Tab. 1.9**), Farbveränderungen in Stuhl und Urin, Gewichtsverlust (maligne Ursache?), nach früheren Erkrankungen bzw. Grunderkrankungen, Sexualkontakten, früheren Bluttransfusionen (Hepatitis B, C?), Auslandsreisen (Hepatitis A?), Alkohol-, Medikamentenkonsum oder Lösungsmittelkontakt.
- **körperliche Untersuchung:** Bei der Inspektion muss auf Leberhautzeichen, eine Feminisierung, Kollateralenbildung (Caput medusae), Hautfarbe (Blässe bei Anämie) oder Kratzspuren als Zeichen des Pruritus geachtet werden. Die Palpation gibt Auskunft über eine Vergrößerung der Leber oder Milz; möglicherweise ist die Gallenblase tastbar (Courvoisier-Zeichen).
  Wird im Urin vermehrt direktes Bilirubin ausgeschieden, erscheint der Harn bierbraun. Der Stuhl ist hell, wenn das Bilirubin in der Galle fehlt (acholischer Stuhl)
- **Basisdiagnostik:** Neben den Laboruntersuchungen (BSG, Blutbild, Retikulozyten, Leberwerte, direktes und indirektes Bilirubin, Serumelektrophorese, Quick/INR) steht die Abdomensonografie im Mittelpunkt.
- Das **weitere Vorgehen** orientiert sich an der wahrscheinlichen Ursache (**Abb. 1.3**).

Tab. 1.8 Ikterusformen

	prähepatisch	hepatisch	posthepatisch
Serum			
direktes Bilirubin	normal	+	+
indirektes Bilirubin	+	+	normal
Urin			
Bilirubin	normal	+	+
Urobilinogen	+	+	normal
Stuhlfarbe	dunkel	hell	hell

Tab. 1.9 Mögliche Begleitsymptome und wahrscheinliche Ursache des Ikterus

Begleitsymptome	wahrscheinliche Ursache
subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit	Virushepatitis
Oberbauchkoliken, Übelkeit, Erbrechen	Choledocholithiasis
Fieber, Sepsis	eitrige Cholangitis
schmerzloser Ikterus	maligne Obstruktion
Leberhautzeichen, Kollateralenbildung, Feminisierung	Leberzirrhose
Pruritus, Xanthome	primäre biliäre Zirrhose
Splenomegalie	hämolytischer, entzündlicher oder stauungsbedingter Ikterus
druckdolente Leber	Hepatitis, Leberabszess, Stauungsleber
vergrößerte, knotig-derbe Leber	Tumor, Metastasen
Appetitlosigkeit, Belastungsdyspnoe	Rechtsherzinsuffizienz
Gewichtsverlust	malignes Geschehen

Differenzialdiagnosen: Neben den in **Tab. 1.10** dargestellten Ursachen sollte auch an einen falschen Ikterus (**Pseudoikterus**) gedacht werden. Dabei handelt es sich um eine Gelbfärbung der Haut ohne Beteiligung von Skleren und Schleimhäuten bei normalen Serumbilirubinkonzentrationen. Auftreten kann er z. B. nach monatelangem exzessivem Karottengenuss.

Tab. 1.10 Differenzialdiagnosen von Ikterus

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
prähepatischer Ikterus		
Hämolyse	Anämie, Hepatosplenomegalie, bei hämolytischen Krisen Fieber, Oberbauchschmerzen, Ikterus	Retikulozyten ↑, LDH ↑, Haptoglobin ↓, Bilirubin (indirekt>direkt), Hämoglobinämie, Hämoglobinurie
ineffektive Hämatopoese (oft megaloblastäre Anämie)	keine Hämolysezeichen	makrozytäre Anämie, Retikulozyten ↓, LDH ↑, Haptoglobin normal
hepatischer Ikterus		
akute infektiöse Hepatitis (meist Virushepatitis)	anfangs allgemeines Krankheitsgefühl, subfebrile Temperatur, Hepatomegalie, oft auch asymptomatisch	direktes und indirektes Bilirubin ↑, GPT>GOT, bei Cholestase γ-GT und AP ↑, Hepatitisserologie
chronische Hepatitis	Allgemeinsymptome, Hepatomegalie, Druckgefühl im rechten Oberbauch, u. U. Leberzirrhose	direktes und indirektes Bilirubin ↑, Transaminasen ↑, Hepatitisserologie
Leberzirrhose	Leberhautzeichen, Aszites	direktes und indirektes Bilirubin ↑, Syntheseparameter ↓ (z. B. CHE, Quick, Albumin), Elektrophorese (γ-Globuline ↑), Sonografie, Biopsie
toxische Leberzellschädigung (alkoholtoxische Fettleberhepatitis, Medikamente, Chemikalien)	Anamnese (chronischer Alkoholkonsum)	direktes und indirektes Bilirubin ↑, Alkoholhepatitis: GOT>GPT (beide ↑ ↑), γ-GT ↑
intrahepatische Cholestase:	Juckreiz, Maldigestion	direktes und indirektes Bilirubin ↑, γ-GT und AP ↑
• parenterale Ernährung		
• postoperativ		
• Schwangerschaft: 3. Trimenon		
Stauungsleber bei Rechtsherzinsuffizienz	druckschmerzhafte Leber, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (S. 33)	direktes und indirektes Bilirubin ↑, Transaminasen ↑
Konjugationsstörungen:		
• Morbus Gilbert-Meulengracht	oft zufällig bei Jugendlichen oder Stress	v. a. indirektes Bilirubin leicht ↑, Abfall nach Phenobarbital
• Crigler-Najjar-Syndrom	Manifestation nach der Geburt (Typ 1) oder zwischen 1 und 10 Jahren (Typ 2)	indirektes Bilirubin ↑ ↑
Ausscheidungsstörungen (selten):		
• Dubin-Johnson-Syndrom	Pigmentation der Leber, variabler Manifestationszeitpunkt	v. a. direktes Bilirubin leicht ↑
• Rotor-Syndrom	Ikterus oft im Kindesalter	
weitere Ursachen (selten):		
• Sarkoidose	Hiluslymphknotenschwellung	Klinik, Leberbiopsie
• maligne Lymphome	B-Symptomatik, Splenomegalie	
• Amyloidose	Hepatosplenomegalie, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Polyneuropathie	
• Hämosiderose	Hautpigmentierung, Bronzediabetes, Hepatomegalie, verminderte Behaarung	
posthepatischer Ikterus		
• Steine	Gallenkoliken	Sonografie, ERCP
• Gallengangskarzinom	Frühsymptome selten, später evtl. Druckschmerz, evtl. Courvoisier-Zeichen	ERCP (MRCP)
• primär sklerosierende Cholangitis	Assoziation mit Colitis ulcerosa	pANCA, γ-GT und aP ↑, ERCP
• primär biliäre Zirrhose	Juckreiz, Xanthome	γ-GT und aP ↑, AMA, Histologie

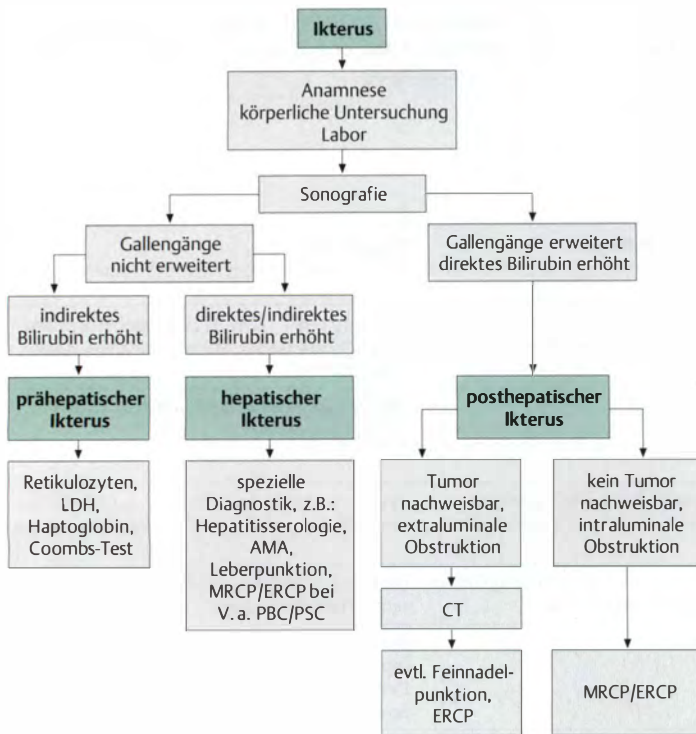


Abb. 1.3 Diagnostisches Vorgehen bei V.a. Ikterus. [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

1.13 Lymphknotenschwellung

Synonym: Lymphadenopathie

DEFINITION Vergrößerung eines oder mehrerer Lymphknoten. Von einer generalisierten Lymphadenopathie spricht man, wenn 2 oder mehrere nicht benachbarte Lymphknotenstationen vergrößert sind.

Ätiologie: Zahlreiche fieberhafte Infekte verursachen geschwollene Lymphknoten. Die Lymphadenopathie kann lokalisiert oder generalisiert auftreten, wobei anfangs lokalisierte Schwellungen im Verlauf oft auch generalisieren können. Zur **lokalisierten Lymphadenopathie** führen:

- bakterielle Infektionen: z. B. Abzess, Scharlach, Erysipel, Furunkel, Primärstadium bei Lues oder Tuberkulose, Lymphogranuloma inguinale, Yersiniose, Tularämie, Katzenkratzkrankheit
- virale Infekte: z. B. Röteln, Masern, infektiöse Mononukleose
- Metastasen.

Insbesondere virale Infekte beginnen mit einer lokalen Lymphknotenschwellung, die sich im weiteren Verlauf auf andere Lymphknotenstationen ausbreitet. Ebenso möglich ist dies bei Sarkoidose, Tuberkulose, Brucellose, Listeriose, Hodgkin-Lymphomen und Metastasen.

Eine vorwiegend **generalisierte Lymphknotenschwellung** findet sich bei:

- viralen Infektionen wie Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Influenza, infektiöser Mononukleose, Zytomegalie, HIV-Infektion
- bakteriellen Infektionen wie Tuberkulose, Lues, Brucellose, Listeriose
- parasitären Infektionen: Toxoplasmose, Malaria, Schistosomiasis
- Speicherkrankheiten: Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick
- neoplastischen Erkrankungen: maligne Lymphome, chronisch-lymphatische Leukämie, Karzinommetastasen
- weiteren Erkrankungen: Sarkoidose, Morbus Still, Morbus Felty.

Diagnostik: Eine sorgfältige **Anamnese** und **klinische Untersuchung** sind entscheidend. Von besonderem Interesse sind dabei:

- die Lokalisation der Lymphadenopathie: lokalisiert (**Tab. 1.11**) oder generalisiert?
- Dauer, Verlauf und Veränderungen der Lymphknotenschwellung
- allgemeine Begleitsymptome: Fieber (bei Infektionen), Schmerzhaftigkeit (bakterielle oder virale Infektionen), B-Symptomatik (bei maligner Ursache)
- Begleitsymptome in Abhängigkeit von den erhobenen Befunden:
  - bei Lymphknotenschwellung im Bereich des Kopfes und Halses: Fragen nach Schnupfen, Husten, Heiserkeit, Hals-, Ohren- oder Zahnschmerzen, Insektenstichen oder Verletzungen
  - axilläre Lymphknotenschwellung: Verletzungen, Mammaveränderungen, Impfungen
  - inguinale Lymphknotenschwellung: Verletzungen oder Wunden am Fuß, begleitender Diabetes mellitus, Erkrankungen oder Läsionen im Anogenitalbereich.
- Grunderkrankungen: z. B. Diabetes mellitus, HIV-Infektion, maligne Erkrankung
- Kontakt zu Tieren

Tab. 1.11 Ursachen lokalisierter Lymphknotenschwellungen

Lokalisation	Ursache
zervikal	Tonsillitis, Pharyngitis, infektiöse Mononukleose, Zytomegalie, Aktinomykose, maligne Lymphome
submandibulär oder submental	Erkrankungen der Zähne, Speicheldrüsen, Prozesse am Mundboden oder der Zunge
retroaurikulär	Mastoiditis
okzipital	Röteln, Pyodermie der Kopfhaut (z. B. bei Pediculosis capitis)
supraklavikulär	maligne Lymphome, Metastasen von Tumoren
axillär	maligne Lymphome, Metastasen, Mammakarzinom, Brucellose (häufig einseitig), Katzenkratzkrankheit (einseitig)
hilär/mediastinal	Sarkoidose, maligne Lymphome, Metastasen, Histoplasmose, Aktinomykose
inguinal	Yersiniose, Lues, Verletzungen im Bereich der Füße, Erkrankungen der Genitalien

- Medikamenteneinnahme: z. B. Penicilline, Cephalosporine, Allopurinol, Sulfonamide, Captopril
- Auslandsreisen.

In der körperlichen Untersuchung müssen neben der allgemeinen internistischen Statuserhebung insbesondere der/die geschwollenen Lymphknoten, deren Abflussgebiet und die Milz palpiert werden.

MERKE Unbedingt immer alle Lymphknotenstationen abtasten.

Besonders wichtig ist es, ein infektiöses von einem malignen Geschehen abzugrenzen. Für eine **maligne Ursache** sprechen u. a.:

- axilläre oder supraklavikuläre Lymphknotenschwellung
- rasches Wachstum, fehlende Rückbildung
- \>2 cm Größe
- derbe Konsistenz
- schlechte Verschieblichkeit
- fehlende Schmerzhaftigkeit
- B-Symptomatik, bekannte Tumorerkrankung, fehlende Infektionszeichen oder Hautwunden, schleichende Beschwerden, höheres Alter.

MERKE Auch chronische Entzündungen können mit den Symptomen einer malignen Erkrankung einhergehen (z. B. B-Symptomatik).

Zudem sollten folgende weitergehende Untersuchungen angeordnet werden:

- **Laboruntersuchung**: Blutbild mit Differenzialblutbild, Transaminasen, LDH, BSG, Kreatinin, Harnsäure, Cholesterin, Triglyzeride, Glukose, Immunelektrophorese, evtl. ergänzend Serologie (z. B. EBV, Toxoplasmose, Lues)
- **bildgebende Verfahren**: Röntgen-Thorax, Sonografie des Halses und Abdomens, CT/MRT von Thorax, Abdomen, Becken, Endoskopie
- **Lymphknotenbiopsie**, evtl. Knochenmarkbiopsie.

1.14 Schwitzen

DEFINITION
- **Hyperhidrosis**: abnorm gesteigertes Schwitzen
- **Nachtschweiß**: abnorm gesteigertes Schwitzen in der Nacht
- **Hypohidrosis**: vermindertes Schwitzen.

Gesteigertes Schwitzen kann physiologisch oder pathologisch sein. **Hypo-** und **Anhidrosen** treten oft sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen auf (z. B. Sympathikusschädigung).

Formen:

Physiologisches Schwitzen:
- Menopause (ältere Frauen, Hitzewallungen, Nachtschweiß)
- psychische Aufregung (Schwitzen an Handflächen, unter den Achseln)
- vegetatives Schwitzen (Schwindel, Ohrensausen, Hitzewallung, Flush, Migräne)
- Adipositas
- bestimmte Nahrungsmittel (gustatorisches Schwitzen im Gesicht)
- körperliche und geistige Anstrengung.

Pathologisches Schwitzen:
- Fieber (Schüttelfrost, Temperatur messen)
- Entzündungen
- neoplastische Erkankungen (B-Symptomatik, evtl. Schmerzen, Müdigkeit)
- hormonelle Störungen wie Hyperthyreose (Durchfall, Nervosität etc.), Phäochromozytom (Hypertonie), Karzinoid-Syndrom (Flush-Symptomatik, rotes Gesicht)
- kardiovaskuläre Erkrankungen
- Entzugssyndrom.

Nachtschweiß kann durch folgende Erkrankungen bedingt sein:
- maligne Erkrankungen: Karzinome, Leukämien, Lymphome (B-Symptomatik S. 7)
- Infektionskrankheiten: akute Infektionskrankheiten (Influenza, Malaria, Osteomyelitis), chronische Infektionskrankheiten (Tuberkulose, AIDS)
- Autoimmunerkrankungen

- hormonelle Störungen: Hyperthyreose, Menopause
- Stoffwechselerkrankungen: Diabetes mellitus
- sonstige Ursachen: hohe Umgebungstemperatur, Albträume, Medikamente, Ernährung, Schlafapnoesyndrom.

Hypo- bzw. Anhidrose:
- Sympathikusschädigung
- Sklerodermie
- Hautatrophie
- Polyneuropathien
- Medikamente (z. B. Antidepressiva).

Diagnostik:
- **Anamnese:** Auslöser und Zeitpunkt des Schwitzens (z. B. nachts, nach Belastung, in Zusammenhang mit Essen?), Lokalisation (Schwitzen an Handflächen, Achseln, Gesicht etc.), Begleitsymptome (Gewichtsverlust, Schmerzen, Schüttelfrost, Hyperthyreosezeichen), Menstruationsanamnese, Medikamenteneinnahme
- **körperliche Untersuchung:** Lymphknoten palpieren, Blutdruck, Puls messen, Zeichen einer konsumierenden Erkrankung
- **Labor:** Blutbild, Entzündungswerte, TSH-basal, Blutzucker
- weitere Diagnostik abhängig von der Verdachtsdiagnose.

1.15 Ödeme

DEFINITION Pathologische Flüssigkeitsansammlung im interstitiellen Raum.

Ätiopathogenese: Für die Ödementstehung können verschiedene Faktoren verantwortlich sein:
- Erhöhung des hydrostatischen Druckes (z. B. Herzinsuffizienz)
- Erniedrigung des kolloidosmotischen Drucks (z. B. nephrotisches Syndrom, Lebererkrankungen, Hungerödeme)
- Störung des Elektrolyt- bzw. Hormonhaushaltes (z. B. Herzinsuffizienz, Schwangerschaft)
- Verlegung der Lymphgefäße (z. B. Tumor)
- Schädigung der Kapillarwände (z. B. entzündliche, allergische, ischämische Ödeme).

Einteilung: Die Ödeme können **lokalisiert oder generalisiert** auftreten (**Tab. 1.12**).

MERKE Die Phlebothrombose ist die häufigste Ursache eines einseitigen Ödems der Extremitäten, die Rechtsherzinsuffizienz die häufigste von beidseitigen Ödemen.

Klinik: Typischerweise entsteht bei **venösen Ödemen** eine **Dellenbildung**, wenn man sie mit dem Finger eindrückt – die Ödeme sind **„wegdrückbar"** (**Abb. 1.4**). **Lymphödeme** hingegen fühlen sich teigig an und können mit zunehmendem Bestehen nur mehr wenig eingedrückt werden. Ein venöses Ödem an den Beinen (Phlebödem) spart meist die Zehen aus, ein Lymphödem schließt sie mit ein. Generalisierte Ödeme werden zuerst an den abhängigen Körperpartien manifest (Unterschenkel/Fuß im Stehen, sakral im Liegen). Die Patienten nehmen an Gewicht zu.

Tab. 1.12 Ursachen, Differenzialdiagnosen und wegweisende Befunde von Ödemen

Auftreten und Ursache	Diagnostik
lokalisiert	
Thrombose	Anamnese (akut einsetzend, oft nach vorangegangener Immobilisierung des Beines), Inspektion (livide Hautfarbe, verstärkte Venenzeichnung), Labor (D-Dimer ↑), Duplexsonografie (Thrombosenachweis)
chronisch-venöse Insuffizienz	Anamnese (langsam zunehmende Unterschenkelschwellung, vorausgegangene Thrombophlebitiden), Inspektion (Varikosis), Duplexsonografie (Z. n. Thrombose)
Tumor	B-Symptomatik, Bildgebung (Tumornachweis)
entzündliches Ödem	Anamnese, Labor (CRP ↑, Leukozyten ↑)
allergisches Ödem	Besserung auf Allergenkarenz, Allergentest
statisches Ödem	Auftreten nach langem Stehen, Hitze, enges Schuhwerk, Besserung durch Beinhochlagerung
ischämisches Ödem	Pulslosigkeit, Zyanose
primäres Lymphödem	Verlauf von distal nach proximal, Ausschlussdiagnose
sekundäres Lymphödem	Verlauf von proximal nach distal; Suche nach Infektion, Tumor, etc.
Angioödem	anfallsartige Schwellung, v. a. Gesicht, Lippen, Schleimhäute (**Cave:** Pharynx-, Larynxödem!)
histaminvermittelt	allergische Reaktion (z. B. Urtikaria)
physikalisch	Auftreten nach mechanischer Belastung, z. B. Joggen
bradykininvermittelt	hereditärer oder erworbener C 1-Esterase-Inhibitor-Mangel oder Einnahme von ACE-Hemmern
generalisiert	
Herzinsuffizienz	Auskultation: 3./4. Herzton, Herzgeräusch, pulmonale Stauung, Echokardiografie
Niereninsuffizienz	Labor (Serumkreatinin ↑, pathologische Kreatinin-Clearance)
nephrotisches Syndrom	Proteinurie
Lebererkrankungen	Labor (Transaminasen ↑, Quick-Wert ↑), Sonografie (Zirrhose)
Enteropathien	Antitrypsin, Albumin im Stuhl
medikamentöses Ödem	Anamnese (Einnahme von Antihypertensiva, NSAR, Steroidhormonen, Kalziumantagonisten)
Hungerödeme	Alkoholismus, Kachexie, Kwashiorkor (Proteinmangelernährung)
Cushing-Syndrom	Inspektion (Büffelnacken, Stammfettsucht), Labor (pathologischer Dexamethasontest)
Präeklampsie	letztes SS-Trimenon, Proteinurie und Hypertonie
idiopathisch	Ausschlussdiagnose, meist Frauen, periodische starke Gewichtsveränderungen

Differenzialdiagnosen: Das **Myxödem** ist eine pathologische Einlagerung von Mukopolysacchariden im Interzel-



Abb. 1.4 **Eindrückbares Ödem am Fußrücken.** [aus: Frey, Lübke-Schmid, Wenzel, Krankenpflegehilfe, Thieme, 2002]

lularraum, also kein Ödem im engeren Sinn. Man unterscheidet zwischen einem generalisierten Myxödem bei Hypothyreose und einem lokalisierten prätibialen Myxödem bei Hyperthyreose.

Das **Lipödem** ist eine Variante der Fettsucht und tritt v.a. bei Frauen als symmetrische subkutane Fettansammlung der unteren Körperhälfte auf. Oft ist es druckschmerzhaft. Fußrücken und -gelenke sind miteinbezogen.

Beide Formen sind nicht wegdrückbar. Weitere Differenzialdiagnosen sind in **Tab. 1.12** zusammengefasst.

Diagnostik: Das diagnostische Vorgehen ist in **Tab. 1.13** dargestellt.

1.16 Schüttelfrost

DEFINITION Schüttelfrost ist ein durch ein Kältegefühl bedingtes Zittern der Skelettmuskulatur, das im Rahmen von fieberhaften Erkrankungen – v.a. bei bakteriellen Infektionen – auftritt. Mit Schüttelfrost ist ein Temperaturanstieg auf 39–40 °C verbunden.

Ätiopathogenese: Durch eine **Sollwertverstellung** im hypothalamischen Regelzentrum wird die normale Körperkerntemperatur als zu kalt empfunden. **Periphere Vasokonstriktion** (kalte Finger und Füße) sowie **Kältezittern** (Schüttelfrost) dienen dazu, die Wärmeproduktion zu steigern und somit den Istwert dem Sollwert anzupassen. Zu den möglichen Ursachen s. auch Fieber (S. 7).

Tab. 1.13 **Diagnostisches Vorgehen bei Ödemen**

	lokalisiert, meist einseitig	**generalisiert, beidseitig**
Basisdiagnostik		
Anamnese	Trauma, Operationen, Tumorerkrankungen, frühere Thrombosen oder Gerinnungsstörungen	B-Symtome, Diarrhö, Nieren- bzw. Lebererkrankungen, Alkohol, Medikamente
Inspektion	Farbe und Temperatur der Extremitäten, Hautveränderungen, Unterschenkelumfang	Lidödeme
Palpation	Ödemkonsistenz (weich bei Herz-, Niereninsuffizienz, Eiweißmangel, derb bei Lipödemen) Pulsstatus, proximale Lymphknoten	Untersuchung auf Raumforderungen, Aszites
Perkussion		Pleuraergüsse, Aszites
Labor	Elektrolyte, CRP, Blutbild, Transaminasen, Gerinnung, Urin	Kreatinin, Elektrolyte, Eiweiß, CRP, Blutbild, Transaminasen, Gerinnung, Urin
erweiterte Diagnostik	Röntgen-Thorax, Duplexsonografie, ggf. Tumorsuche	EKG, transthorakale Echokardiografie, Röntgen-Thorax, Duplexsonografie, ggf. Tumorsuche

1.17 Schwellung bzw. Verfärbung von Gliedmaßen

Schwellung von Gliedmaßen: Ursächlich für geschwollene Gliedmaßen sind oft Ödeme im Rahmen einer Herzinsuffizienz (Knöchelödeme), warme Temperaturen, längeres Stehen und enges Schuhwerk oder Lymphödeme.

Verfärbung und Schwellung von Gliedmaßen: Eine Rötung und Schwellung tritt bei entzündlichen Veränderungen (z.B. bei Erysipel, Lymphangitis, Thrombophlebitis) oder allergischen Reaktionen auf. Bei der Erythromelalgie kommt es nach Wärmekontakt zu einer anfallsartigen, rötlichen Schwellung der Hände, Füße und Akren. Eine livide Verfärbung ist oft bei Phlebothrombose oder chronisch-venöser Insuffizienz zu finden.

Verfärbung von Gliedmaßen: Blasse Gliedmaßen finden sich bei peripheren Durchblutungsstörungen (z.B. pAVK). Beim Raynaud-Syndrom werden die Finger nach Kältekontakt infolge des Vasospasmus anfallsartig weiß, bei der Akrozyanose kommt es ebenfalls aufgrund eines funktionellen Vasospasmus zu einer oftmals länger peristierenden Blaufärbung der Unterarme, Unterschenkel und Akren.

1.18 Umschriebene Gewebeschwellung

Hierunter fallen z.B. Schwellungen im Rahmen von Entzündungen (z.B. Abszess, Furunkel), Hämatome, Lymphknotenschwellungen, Lipome oder lokalisierte Ödeme (z.B. Angioödem).

1.19 Vielzahl und Wechsel von Beschwerden

DEFINITION Unterschiedliche Beschwerden, die häufig wechseln.

Das komplexe Beschwerdebild lässt sich zumeist auf psychosomatische und psychiatrische Ursachen zurückführen. Zu den vom Patienten geäußerten Symptomen zählen u. a. Schlafstörungen, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindel, Magenschmerzen, Engegefühl in der Brust, Herzstolpern, Atemschwierigkeiten, Bauch- und Rückenschmerzen. Die Beschwerden sind meist uncharakteristisch. Deshalb sind eine ausführliche Anamnese und eine sorgfältige körperliche Untersuchung zum Ausschluss einer organischen Ursache erforderlich.

1.20 Wärmeintoleranz

Als Wärmeintoleranz bezeichnet man eine Überempfindlichkeit gegenüber normalen Umgebungstemperaturen mit verstärktem Schwitzen. Sie ist typisch für Patienten mit Hyperthyreose. Weitere Ursachen sind Fieber, Klimakterium oder psychische Aufregung.

2 Haut, Unterhaut, Haare und Schleimhaut

2.1 Atrophie der Haut

DEFINITION Verlust von Gewebe, der alle Hautschichten betreffen kann. Die Atrophie der Epidermis entspricht einer gleichmäßigen Verdünnung der Epidermis.

Ätiologie: Ursachen einer Hautatrophie sind:
- **höheres Alter:** Verminderung von kollagenen und elastischen Fasern v. a. an lichtexponierten Hautstellen. Die Haut ist trocken, leichter verletzlich und schuppt fein, es bestehen Falten und weitere Merkmale langjähriger UV-Belastung (z. B. Lentigo senilis, aktinische Keratose).
- Lichen sclerosus et atrophicans: Atrophie der Epidermis mit degenerativer Hautschrumpfung v. a. im Genitalbereich
- Atrophie blanche: schmerzhafte oberflächliche Ulzera im Rahmen der chronisch-venösen Insuffizienz
- lang dauernde Kortisontherapie
- lokale Strahlenschäden
- entzündliche Erkrankungen: z. B. Acrodermatitis chronica atrophicans bei Borreliose
- Kollagenosen (SLE, CDLE, Sklerodermie, Dermatomyositis)
- Mycosis fungoides: erythematöse, atrophe, scharf begrenzte Herde (Ekzemstadium), danach Plaquestadium
- genetische Syndrome (z. B. Xeroderma pigmentosum).

2.2 Blasen

DEFINITION
- **Vesikel** (Bläschen): umschriebene Hohlraumbildung < 5 cm Größe
- **Bulla** (Blase): umschriebene Hohlraumbildung > 5 cm Größe.

Sowohl Vesikel als auch Bullae sind mit seröser Flüssigkeit oder Blut gefüllt.

Ätiopathogenese: Blasen entstehen, wenn Zellverbände innerhalb der Epidermis (**intraepidermale Spaltbildung**) oder die Grenze zwischen Epidermis und Dermis (**subepidermale Spaltbildung**) auseinanderweichen. Dies kann verschiedene Ursachen haben:
- physikalisch (z. B. Verbrennungen, Erfrierungen, Verätzungen, Sonnenbrand, mechanisches Reiben)
- allergisch (z. B. Ekzem, Urtikaria)
- medikamentös (z. B. bullöses Arzneimittelexanthem)
- infektiös (z. B. Herpesinfektionen, Windpocken, Impetigo contagiosa/bullosa, Erysipel)
- autoimmun (z. B. Pemphigusgruppe, Pemphigoidgruppe, Dermatitis herpetiformis Duhring)
- sonstige (z. B. hereditäre Epidermolysen, Porphyrie, Diabetes mellitus).

Diagnostik: In der Anamnese sollte insbesondere nach Begleitsymptomen (z. B. Juckreiz, Schmerzen, Fieber), nach ähnlichen Erkrankungen in der Familie (hereditäre Epidermolysen), nach Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus oder Zöliakie) und nach einer Einnahme von Medikamenten gefragt werden. Die meisten Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring leiden auch an Zöliakie.

In der klinischen Untersuchung gilt es v. a. zu achten auf:
- bevorzugte **Lokalisation** der Blasen
  - lichtexponierte Stellen: Sonnenbrand, Porphyrie
  - dermatombegrenzt: Herpes zoster
  - Lippen, Mundschleimhaut: Herpes labialis
  - peroral: Impetigo contagiosa
  - Genitalbereich: Herpes genitalis
  - Streckseiten der Extremitäten: Dermatitis herpetiformis Duhring (auch an Rücken, Schultern)
  - Finger, Hände, Füße: dyshidrotisches Ekzem
  - Kontaktstellen: toxisches Ekzem
  - überall: Verbrennungen, Varizellen, fixes Arzneimittelexanthem

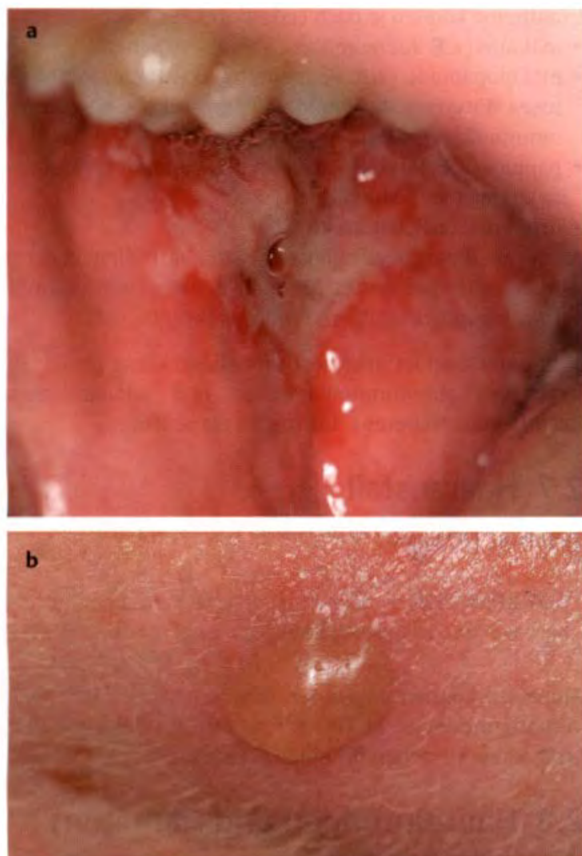


Abb. 2.1 **Blasen. a** Schlaffe Blasen und Erosionen an der Schleimhaut bei Pemphigus vulgaris. **b** Pralle Blase bei bullösem Pemphigoid. [aus: Sterry, Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

- **Größe** und **Konsistenz** der Blasen (**Abb. 2.1**):
  - schlaff (z. B. Pemphigusgruppe, fixes Arzneimittelexanthem)
  - prall (z. B. Epidermolysis-bullosa-Gruppe, bullöses Pemphigoid, Verbrennungen, dyshidrotisches Ekzem)
  - schnell platzende Blasen (z. B. Pemphiguserkrankungen, Stevens-Johnson-Syndrom, Varizellen, Dermatitis herpetiformis Duhring)
  - klein (z. B. Dermatitis herpetiformis Duhring, Herpesinfektion, Varizellen)
  - klein und groß (z. B. Verbrennungen, Impetigo contagiosa)
  - groß (z. B. bullöses Pemphigoid)
- **zusätzlicher Hautbefund**: Erythem, Kratzspuren, Krusten, narbige Abheilung
- **Nikolski-Phänomene**:
  - **Nikolski I** (durch Schiebedruck sind auf der gesunden Haut Blasen auslösbar): positiv z. B. bei Verbrennungen, Pemphigusgruppe, Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS), Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrose (TEN) und negativ z. B. bei bullösem Pemphigoid.
  - **Nikolski II** (Blasen können durch Druck seitlich verschoben werden): positiv z. B. bei Pemphigus vulgaris, bullösem Pemphigoid.

Diagnostisch wegweisend ist auch ein zytologischer Abstrich aus dem Blasengrund (**Tzanck-Test**). Hiermit lassen sich beispielsweise schnell ein Pemphigus vulgaris, bei dem die Spaltbildung intraepidermal liegt (positiver Tzanck-Test mit ballonierten Keratinozyten infolge der Akantholyse), vom bullösen Pemphigoid und der Dermatitis herpetiformis Duhring (beide negativ, subepidermale Spaltbildung) unterscheiden. Auch beim SSSS finden sich aufgrund der intraepidermalen Spaltbildung akantholytische Zellen. Die TEN hingegen ist durch eine subepidermale Spaltbildung gekennzeichnet. Bei einer Virusinfektion erkennt man vielkernige Riesenzellen.

2.3 Blässe

Blässe der Haut kann konstitutionell bedingt sein, Zeichen einer Vasokonstriktion oder unspezifisches Leitsymptom einer **Anämie**.

Die Vasokonstriktion kann entweder eine lokalisierte (z. B. Raynaud-Phänomen) oder generalisierte (z. B. Schock) Blässe verursachen. Bei einer Anämie stehen neben der blassen Haut und Schleimhäute (v. a. Konjunktiven) allgemeine Beschwerden wie Schwindelgefühl, Ohrensausen, Müdigkeit, Dyspnoe, Tachykardie und orthostatische Dysfunktion im Vordergrund. Abhängig von der Anämieform klagen die Patienten über weitere Symptome wie

- Mundwinkelrhagaden, spröde Haare, brüchige Nägel, Zungenbrennen, bei Frauen oft Hypermenorrhö (bei Eisenmangel)
- Ikterus und Splenomegalie (bei hämolytischer Anämie)
- neurologische Symptome (bei Vitamin-B_{12}-Mangel)
- chronische Nierenerkrankung (renale Anämie)
- schwere Allgemeinerkrankungen (Tumor- oder Infektanämie)
- akute Blutungen → gehen oft mit Schocksymptomatik einher (Blutungsanämie).

Diagnostik: Eine blasse Haut resultiert oft aus einer Anämie. Daher sollte im Rahmen der Diagnosefindung stets danach gefragt werden:

- **Anamnese:** Fragen nach Ernährungsgewohnheiten (streng vegetarisch?), abnorm starker Menstruationsblutung bei Frauen, Begleiterkrankungen (z. B. Gallensteine, hämorrhagische Diathese, maligne Erkrankungen)
- **klinische Untersuchung:** Inspektion (z. B. Zeichen des Eisenmangels? Zeichen von Ikterus? Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz?), Palpation (Splenomegalie? Geschwollene Lymphknoten?)
- **Labor:** Blutbild mit Differenzialblutbild, LDH, Bilirubin, Serumeisen, Serumferritin, Blutausstrich
- evtl. weiterführende Diagnostik: Knochenmarkuntersuchung, weitere gezielte Labordiagnostik.

Näheres zu den Anämieformen sowie zu deren Diagnostik s. Blut und Blutbildung S. A 121.

2.4 Ekzem

DEFINITION Oberbegriff für Entzündungen der Haut mit typischer Morphologie und Histologie, wobei die Begriffe „Ekzem" und „Dermatitis" häufig synonym verwendet werden.

Ekzeme können akut – mit Erythem, Ödem, anfangs Bläschen- und anschließender Krustenbildung – oder chronisch (Schuppen, Krusten, Lichenifikation) auftreten. Man unterscheidet folgende Formen:
- atopisches Ekzem
- Kontaktekzeme (allergisch, toxisch, subtoxisch-kumulativ)
- Exsikkationsekzem
- nummuläres Ekzem
- dyshidrotiformes Ekzem
- seborrhoisches Ekzem.

Ausführlicheres s. Dermatologie S. B679.

2.5 Erythem

DEFINITION Unter einem Erythem versteht man eine gerötete Haut, die auf einer Gefäßerweiterung beruht. Wenn mehr als 90 % der Hautoberfläche betroffen sind, spricht man von einer Erythrodermie.

Ursachen von **Erythemen** (S. 24) sind vielfältig:
- vasomotorische Erytheme: z. B. Flush
- entzündliche Erytheme: z. B. Exanthem nach viraler (z. B. Masern-, Röteln-, Varizelleninfektion) oder auch bakterieller Infektion (z. B. Lues, Borreliose, Erysipel), Arzneimittelexanthem, Sonnenbrand
- nichtentzündliche Erytheme: Nävus flammeus.

Erythrodermien (s. Dermatologie S. B670) sind oft mit starkem Juckreiz, Schüttelfrost, einer generalisierten Lymphadenopathie oder Schuppenbildung verbunden. Durch die erweiterten Gefäße kommt es zum Flüssigkeitsverlust, der u. U. lebensbedrohlich sein kann. Man unterscheidet zwischen:
- primärer Erythrodermie: Sonnenbrand, Verbrühung, Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrose, Flush, psychische Reaktion, angeborene Erkrankungen (z. B. kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie), Lymphome, Sézary-Syndrom, Alterserythrodermie
- sekundärer Erythrodermie: Dermatosen (atopische Dermatitis, Psoriasis, Pityriasis rubra pilaris, Lichen ruber, Pemphigus foeliaceus), Kollagenosen.

2.6 Exanthem

DEFINITION Plötzliches und gleichzeitiges Auftreten von gleichartigen Veränderungen auf der Haut, die sich rasch über den Körper ausbreiten. Bei Schleimhautbeteiligung spricht man von Enanthem.

Exantheme können je nach Leiteffloreszenz
- makulös (z. B. Arzneimittel-, Virusexanthem)
- makulopapulös (z. B. Arzneimittelexanthem, Pityriasis rosea, Pityriasis lichenoides, Parapsoriasis en plaque, nummuläres Ekzem)
- papulös (z. B. Pityriasis lichenoides, Sarkoidose, Mollusca contagiosa, Follikulitiden)
- urtikariell (z. B. Urtikaria)
- oder vesikulös bzw. bullös sein (z. B. Varizellen, generalisierter Herpes zoster, Dermatitis herpetiformis Duhring, Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid).

Man unterscheidet infektiöse von allergischen, pseudoallergischen, autoimmunologischen und idiopathischen Exanthemen. Näheres s. Dermatologie S. B660.

2.7 Haarausfall

Synonym: Effluvium

DEFINITION Diffuser oder umschriebener Verlust der Haare, dessen Endzustand die Alopezie (Haarlosigkeit) darstellt.

Alopezien können angeboren oder erworben sein sowie vernarben oder nicht vernarben. **Tab. 2.1** zeigt die verschiedenen Ursachen für einen Haarausfall.

2.8 Hautblutungen und Hämatom

DEFINITION
- **Purpura:** Einblutungen in die Haut
- **Hämatom:** i. d. R. traumatische Hauteinblutung auch in die Subkutis.

Purpura: Man unterscheidet zwischen
- Petechien: flohstichartige Einblutungen
- Sugillationen: kleinere, etwa zentimetergroße Blutungen
- Ekchymosen: größere flächige Blutungen.

Ursächlich ist eine erhöhte Blutungsneigung, die auf einer Störung der Thrombozytenfunktion, auf einer verminderten Anzahl an Thrombozyten, einer plasmatischen Gerinnungsstörung oder auf einer Dysfunktion der Gefäßwand beruht. Näheres dazu auf S. 5.

Hämatom: Ein Hämatom („blauer Fleck") entsteht häufig nach Verletzungen. Bei plasmatischen Gerinnungsstörungen (z. B. bei Hämophilie) können Hämatome auch nach Bagatellverletzungen oder spontan auftreten und massiv ausgeprägt sein. Dabei kann es zudem zu Blutungen in den Muskel, in Gelenke oder (zu u. U. lebensbedrohlichen Blutungen) in innere Organe kommen. Ausgeprägte Ausmaße können Hämatome auch bei Patienten unter Antikoagulation annehmen; häufig sind keine Traumen erinnerlich. Im Rahmen der Heilungsphase ändert das Hämatom seine Farbe von Rotblau über Grünviolett zu Gelb, bis es schließlich abblasst.

Tab. 2.1 Ursachen von Haarausfall

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
diffuser Haarverlust	
Frühtyp (anagen-dystrophisches Haarwurzelmuster): • medikamentös: nach Chemotherapie, Einnahme von Antikoagulanzien, Antidepressiva, ACE-Hemmern, Antikonvulsiva, Thyreostatika, Anabolika etc. • Röntgenstrahlen • Menopause • psychogen bedingt	wachsende Haare fallen aus, immer pathologisch, nach Wegfall der Noxen reversibel
Spättyp (telogenes Haarwurzelmuster): • medikamentös (z. B. Kontrazeptiva, Ibuprofen) • hormonell (z. B. Menopause, Androgene, Schilddrüsenfunktionsstörung) • Eisenmangel • metabolische Störungen • neoplastische Erkrankungen • postinfektiös • Stress • Haarbodenerkrankungen • Intoxikationen (selten)	gesteigerter Ausfall von Haaren in der Ruhephase (Telogenhaare)
androgenetische Alopezie des Mannes	stufenweise reduzierte Haardichte: Grad I (Geheimratsecken), Grad II (Tonsur am Hinterkopf), Grad III (Haarverlust am Scheitel, Konfluieren), Grad IV (hufeisenförmiges Haarband bleibt bestehen)
androgenetische Alopezie der Frau	Grad I (frontaler Haarverlust), Grad II (frontoparietaler Haarverlust), Grad III (weitere Ausdehnung) evtl. weitere Virilisierungsanzeichen (Hirsutismus etc.)
chronische Erkrankungen	Kachexie
zirkumskripte Alopezie	
Alopecia areata	plötzlicher kreisrunder Haarausfall, bevorzugt okzipital oder temporal, meist bei jungen Erwachsenen, Haare können leicht epiliert werden (Kolben- oder Kadaverhaare), nichtvernarbend, evtl. Nagelveränderungen
vernarbende Alopezie	Haarbüschel im Randbereich, Anamnese (Entzündungen z. B. Herpes zoster, tiefe Mykosen, Follikulitis, Tbc oder Lues), posttraumatisch, diskoider Lupus erythematodes, Tumoren, Verbrennungen, Verätzungen, Röntgenschäden etc.), Pseudopelade Brocq
Tinea capitis	kurz abgebrochene Haare, leicht epilierbar, runde schuppige Plaques; Kerion Celsi: tiefe eitrige, follikelgebundene Entzündung
seborrhoisches Ekzem	fettige Schuppung
Trichotillomanie	Patient reißt sich die Haare aus, Alopezie unscharf begrenzt, Haare unterschiedlich lang

2.9 Hautemphysem

DEFINITION Luftansammlung in der Unterhaut.

Ätiologie: Ein Hautemphysem entsteht, wenn Luft aus lufthaltigen Organen in die Unterhaut eindringt. Diese kann sich dort relativ rasch weiter ausbreiten. Ein Hautemphysem kann nach **iatrogenen** Eingriffen (z. B. zahnärztlichen Eingriffen, PEG-Sondenanlage, Pleurapunktion) oder **posttraumatisch** entstehen (z. B. nach Rippenfrakturen, Ösophagus-, Bronchialruptur). Außerdem kann ein Mediastinalemphysem auf die Haut übergreifen. Auch gasbildende **Clostridien** (z. B. Clostridium perfringens) können ein Hautemphysem auslösen.

Klinik: Charakteristisch ist ein **subkutanes Knistern**, wenn man die betroffene Haut eindrückt, die dann ähnlich einem Schneeball knirscht. Die Haut scheint zudem aufgetrieben. Besonders ausgeprägt sind Hautemphyseme am Skrotum oder an den Lidern. Schmerzen bestehen nicht. Ein Hautemphysem am Jugulum ist Zeichen eines Mediastinalemphysems (s. Chirurgie S. B 105).

Diagnostik: Neben der Anamnese (Trauma, operativer Eingriff etc.) und dem typischen Palpationsbefund ist auch der Röntgenbefund wegweisend (streifenförmige Aufhellung).

Therapie: Da sich das Emphysem innerhalb einiger Tage von selbst wieder zurückbildet, ist keine Therapie erforderlich. Die Ursache (z. B. ein Pneumothorax) muss behandelt werden.

2.10 Hautschuppung

Synonym: Desquamation (Squama = Schuppe)

DEFINITION Hautschuppen sind häufige Sekundäreffloreszenzen, die entweder Resultat einer gestörten Hornbildung der Haut sind (S. 22) oder bei zu trockener Haut oder reduzierter Lipidproduktion auftreten.

Eine Hautschuppung tritt i. d. R. sekundär im Rahmen verschiedenster Ursachen auf. Insbesondere in der Abheilungsphase von lokalen Entzündungen schuppt die Haut. Dabei proliferiert die Epidermis verstärkt und stößt die übermäßig gebildete Hornschicht als Schuppen ab. Eine primäre Hautschuppung findet sich bei Erkrankungen, die mit einer Retentionshyperkeratose (normale Epidermisproliferation, aber fest haftendes Stratum corneum, das dadurch an Dicke zunimmt) einhergehen (z. B. bei Ichthyosis).

Diagnostik: Neben der Anamnese (v. a. Verhornungsstörungen in der Familie? Medikamenteneinnahme?) ist die klinische Inspektion wegweisend. Im Vordergrund stehen

dabei die Beurteilung der Schuppenform und ihrer Lokalisation. Man unterscheidet folgende **Formen**:

- **großlamellär:** typisch bei Ichthyosis („fischschuppenartig") oder Psoriasis vulgaris
- **kleinlamellär** („konfettiartig"): z. B. bei Pityriasis lichenoides oder rosea, Tinea, Ekzemen
- **pityriasiform** („kleieartig"): z. B. an der Kopfhaut, seborrhoisches Ekzem, Pityriasis versicolor
- **exfoliativ** („folienartig"): z. B. nach Entzündungen
- **colleretteartig** („halskrausenartig"): z. B. bei Pityriasis rosea.

Auch die **Lokalisation** der Schuppen und begleitende Effloreszenzen bzw. Symptome sind differenzialdiagnostisch hilfreich:

- Schuppen im **Gesicht**:
  - seborrhoisches Ekzem: erythematöse Plaque, v. a. an Augenbrauen, Glabella, Nasolabialfalte, auch am Kapillitium, evtl. Juckreiz
- Schuppen am **Kapillitium**:
  - Psoriasis vulgaris: Auftreten u. a. auch an den Streckseiten der Extremitäten und sakral, scharf begrenzte erythematosquamöse Plaques mit silbrig-weißen groblamellären Schuppen, die fest haften, Juckreiz
  - atopisches Ekzem: Auftreten u. a. auch an den Extremitätenbeugen, Papeln und Lichenifikation, Juckreiz
  - Pediculosis capitis: am Haaransatz fest haftende Nissen, starker Juckreiz, häufig Ekzem im Nacken
- Schuppung am **Stamm**:
  - Pityriasis rosea: erythematöser Plaque mit kleieförmiger Schuppung am Rand (Schuppenkrause), danach meist Exanthem mit feinlamellärer Schuppung
  - Pityriasis lichenoides: ovale bis runde, scharf begrenzte exanthemische Papeln, auch an den proximalen Extremitäten, selten Juckreiz
  - abheilende Exantheme
  - Dermatomykosen: z. B. Pityriasis versicolor (rotbräunliche, feinlamellär schuppende Maculae bzw. Depigmentierungen)
- Schuppung an **Handflächen und Fußsohlen**:
  - Psoriasis palmoplantaris
  - allergisches oder toxisches Kontaktekzem
  - abheilende Exantheme.

Darüber hinaus können sich die Schuppen locker lösen oder wie bei der Ichthyosis fest anhaften. Bei einigen Erkrankungen können zudem typische Phänomene an den Schuppen ausgelöst werden. Bei Pityriasis versicolor und bei Pityriasis lichenoides kann man den Schuppendeckel von der Seite anheben (**Hobelspanphänomen**). Bei der Psoriasis vulgaris lassen sich die Schuppen im Ganzen ablösen und erinnern morphologisch an Kerzenwachs (**Kerzenwachsphänomen**). Nach Ablösen der Schuppen verbleibt ein letztes dünnes Häutchen über den dermalen Papillarkörpern. Zieht man dieses ab, tritt punktförmig Blut aus den Kapillaren der dermalen Papillarkörperspitzen aus (**Auspitz-Phänomen,** „blutiger Tau").

2.11 Hyperkeratose

Synonym: vermehrte Hornbildung

DEFINITION Verdickung der Hornschicht.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet eine Proliferationshyperkeratose (z. B. bei Psoriasis), bei der die Epidermis gesteigert proliferiert und übermäßig verhornt, sodass anschließend Schuppen abgestoßen werden, von der Retentionshyperkeratose (z. B. bei Ichtyosis). Letztere ist gekennzeichnet durch eine normale Epidermisproliferation, jedoch bleibt das Stratum corneum länger haften und nimmt somit an Dicke zu.

Ursachen für Hyperkeratosen sind beispielsweise **mechanische** Belastungen (z. B. Schwielenbildung, Hühnerauge), Infektionen (z. B. Verrucae plantares; ebenfalls an druckbeanspruchten Stellen der Fußsohle), **UV-Licht** (Lichtschwiele, aktinische Keratose), Röntgenstrahlung, Arsen (v. a. an Handflächen und Fußsohlen), Teer (v. a. in Kombination mit UV-Licht), eine Kontaktdermatitis oder hereditäre Verhornungsstörungen (z. B. **Ichthyosis**). Hyperkeratosen an den Handflächen und Fußsohlen können außerdem hereditär (**hereditäre Palmoplantarkeratosen**) oder **paraneoplastisch** bedingt sein. Eine **Psoriasis** führt auch zur Hyperkeratose, wobei die Keratinozyten der Epidermis so schnell proliferieren, dass sie nicht richtig ausreifen können und somit noch Kerne enthalten, wenn sie das Stratum corneum erreichen (Parakeratose). Bei psoriatischem Nagelbefall treten die Verhornungsstörungen subungual auf. Darüber hinaus verursacht der Abheilungsprozess **entzündlicher Erkrankungen** eine gesteigerte Epidermisproliferation und Abstoßung der Schuppen. Eine **follikuläre Verhornungsstörung** (erhöhte Proliferation von Keratinozyten in den Follikeln → Verstopfung der Follikelostien) begünstigt das Auftreten einer Acne vulgaris.

2.12 Hyperhidrose

Siehe S. 15.

2.13 Hypertrichose

DEFINITION Nichtandrogenabhängige vermehrte Körperbehaarung mit Umwandlung nichtpigmentierter Vellushaare in die dicken, pigmentierten Terminalhaare.

Die Hypertrichose kann angeboren oder erworben sowie umschrieben oder diffus sein. Eine **isolierte Hypertrichose** findet sich z. B. auf melanozytären Nävi. Derartige umschriebene Hypertrichosen können auch erworben sein und dann z. B. an Stellen mit vermehrter Belastung, bei chronischen Entzündungen oder im Rahmen einer länger dauernden topischen Glukokortikoidtherapie auftreten.

Diffuse Hypertrichosen sind meist **ethnisch** bedingt und insbesondere bei dunkelhaarigen Frauen aus der Mittelmeerregion an den Beinen, Unterarmen und Wangen ausgeprägt. Eine **symptomatische** Hypertrichose wird bei Medikamenteneinnahme (z. B. Glukokortikoide, Minoxidil, Penicillamin), bei hormonellen Störungen (z. B. Schilddrüsen- oder Hypophysenfunktionsstörungen), bei Mangelernährung, Alkoholfetopathie sowie bei Porphyrie beobachtet. Die Behaarung ist dann v. a. an Stirn und Schläfen vermehrt. Eine Hypertrichose kann auch Zeichen einer Tumorerkrankung sein (**paraneoplastisches Syndrom**). Sehr selten ist eine Persistenz der Lanugohaare nach der Geburt (Hypertrichose lanuginosa congenita).

2.14 Hypohidrose

Siehe S. 15.

2.15 Juckreiz

Synonym: Pruritus

DEFINITION Von Haut- oder Schleimhaut ausgehende subjektive Missempfindung, die lokalisiert oder generalisiert sowie mit oder ohne Hautveränderungen einhergehen kann.

Ätiologie: Pruritus kann ein Symptom verschiedenster Erkrankungen sein.

- **dermatologische Ursachen:** atopisches Ekzem, Epizoonosen, Dermatitis herpetiformis, Prurigo simplex subacuta, Urtikaria
- **Stoffwechselerkankungen** und endokrine Ursachen: Diabetes mellitus (häufiger lokalisiert), Hyperthyreose, Hypothyreose, Hyper- oder Hypoparathyreoidismus, Hyperurikämie, Hämochromatose, Porphyria cutanea tarda
- **Infektionen**: Mykosen, Viruserkrankungen mit Exanthem (z. B. Masern, Windpocken), HIV-Infektion, Parasiten (z. B. Oxyuren: Pruritus analis v. a. bei Kindern, Echinokokkose, Schistosomiasis, Askariden, Trichinose)
- **hämatologische und onkologische Erkrankungen:** Eisenmangelanämie, Leukämien, Morbus Hodgkin, Plasmozytom, Mastozytose, Polyzythämia vera, Tumoren (z. B. Magen-, Mamma-, Prostatakarzinom), Karzinoide
- **Cholestase:** primär biliäre Zirrhose, sklerosierende Cholangitis, extrahepatische Stenose, medikamentös (z. B. orale Kontrazeptiva, ACE-Hemmer, Chlorpromazin)
- **renale Erkrankungen:** chronische Niereninsuffizienz und Urämie
- **neurologische und psychiatrische Erkrankungen:** Tumoren, Ischämien, Polyneuropathie, Tabes dorsalis, Zwangsneurosen (z. B. Waschzwang), taktile Halluzinationen, Dermatozoenwahn
- **psychogene Ursachen:** Angst, Stress, Übermüdung
- **Medikamente:** z. B. ACE-Hemmer, Acetylsalicylsäure, Antibiotika, Bleomycin, Chinidin, Cimetidin, Hydroxyäthylstärke (HAES), Kokain, Morphin, Nikotinsäurederivate, Opiate, orale Kontrazeptiva, Retinoide
- **sonstige:** Pruritus senilis, trockene Haut, Genussgifte (Alkohol, Nikotin), Mangelernährung, Malassimilation, berufliche Noxen (z. B. Stäube), Insektenstiche.

Klinik: Der Juckreiz kann entweder generalisiert oder lokalisiert auftreten. Dabei lässt die **Lokalisation** bereits auf bestimmte Erkrankungen rückschließen:

- Juckreiz an der **Kopfhaut**: z. B. Kopfläuse (Pediculosis capitis), seborrhoisches Ekzem, Psoriasis capitis, Tinea capitis
- Juckreiz an den **Beugen**: z. B. atopisches Ekzem
- Juckreiz in den **Fingerzwischenräumen**: z. B. dyshidrosiformes Ekzem, Skabies
- Juckreiz im **Anogenitalbereich**: z. B. Mykosen, Lichen ruber, Pediculosis pubis, Kontaktekzem, Hämorrhoiden und Oxyuren. Ein Pruritus vulvae kann z. B. im Klimakterium, bei Fluor genitalis, Craurosis vulvae oder übermäßiger Hygiene auftreten.

Ein **generalisierter** Pruritus ist typisch bei internistischen (z. B. Leber-, Nierenerkrankungen, Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus) sowie psychogenen Erkrankungen (z. B. Neurosen, Dermatozoenwahn) oder bei Medikamenteneinnahme.

Bestimmte **äußere Faktoren** können den Juckreiz verschlimmern: z. B. verschlechtern Wärme und Anstrengung ein atopisches Ekzem und eine cholinerge Urtikaria; mechanische Reizung verstärkt eine Mastozytose, Wasserkontakt einen aquagenen Pruritus. Skabies und ein atopisches Ekzem jucken insbesondere in der Nacht durch die Wärme der Bettdecke.

Diagnostik: Wichtig ist die Beurteilung des Hautbefundes. Bestehen **sichtbare Veränderungen**? Zudem sollte man den Patienten nach der Lokalisation des Juckreizes, nach Verschlimmerungsfaktoren und nach dem zeitlichen Auftreten fragen. Fehlen sichtbare Hauterscheinungen, handelt es sich um einen Pruritus sine materia (z. B. Medikamente, systemische Erkrankung, psychische Ursachen). Ebenfalls richtungsweisend kann das Kratzverhalten des Patienten sein: Kratzen mit dem Fingernagel z. B. bei atopischem Ekzem, eher Reiben der Haut z. B. bei Urtikaria.

Therapie: Der Juckreiz kann lokal mit antipruriginosen Substanzen wie Polidocanol, Teer oder Capsaicin behandelt werden. Ebenso helfen Antihistaminika und Sedativa. Neuere Ansätze stellen Morphin-Rezeptor-Antagonisten und Substanz-P-Antagonisten dar (**Abb. 2.2**).

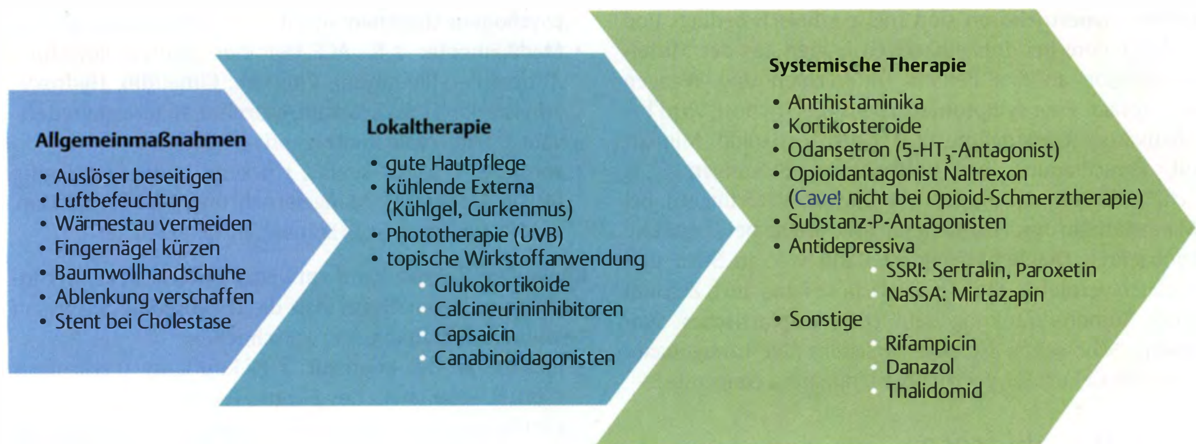


Abb. 2.2 **Therapie des Pruritus.**

2.16 Knoten

Synonym: Nodus

DEFINITION Hauterhabenheit (>0,5 cm) infolge Substanzvermehrung in der Epidermis (z. B. Follikulitis), Dermis (z. B. Histiozytom) oder Subkutis (z. B. Erythema nodosum).

Ätiologie: Zur Knotenbildung führen klassischerweise Entzündungen, neoplastische Erkrankungen, Einlagerung von Fremdmaterial oder hypertrophes Narbengewebe (Keloide).

Diagnostik: Für die Diagnose entscheidend sind die Anamnese (Zeitpunkt des Auftretens, Zunehmen der Veränderung, Begleitsymptome, Grunderkrankungen etc.), das Abtasten des Knotens (verschieblich oder nicht?) und die Entnahme einer Biopsie mit anschließender histologischer Untersuchung. Besonders wichtig ist es, maligne Veränderungen festzustellen. Maligne Knoten sind i. d. R. derb zu tasten und gegen die Unterlage nicht verschieblich. Oslerknötchen (schmerzhaft, rötlich) können bei akuter Endokarditis an den Akren auftreten. Die Differenzialdiagnosen können anhand der **Lokalisation** des Knotens häufig eingegrenzt werden:

- an lichtexponierten Stellen (v. a. Gesicht und Kopf): Basaliom, Plattenepithelkarzinom, malignes Melanom, Nävi
- im Gesicht: Acne conglobata, Gichttophus (am Ohr), Lupus pernio (Sarkoidose)
- an den Extremitäten: malignes Melanom, Nävi, Pannikulitis
  - an den Händen: Melkerknoten,
  - an den Unterschenkeln: Erythema nodosum
  - an den Gelenken: Rheumaknoten
  - an den Nägeln: Glomustumor, akrolentiginöses Melanom, Fibrokeratom
- im Analbereich: Hämorrhoiden, Marisken, Kondylome, Rektumprolaps, Analvenenthrombose.

2.17 Makula

Synonym: Fleck

DEFINITION Umschriebene, nichterhabene Farbveränderung der Haut.

Ätiologie: Eine Makula kann unterschiedliche Farben haben:

- **rot:** erweiterte Gefäße (Erythem, Teleangiektasien) oder Einblutungen in die Haut (Petechien, Purpura, Ekchymose etc.)
- **braun:** Pigmenteinlagerungen, die entweder auf einer Vermehrung bzw. Überfunktion der Melanozyten beruhen oder unabhängig von den Melanozyten sind (z. B. Einlagerungen von Hämosiderin oder von Fremdpigmenten)
- **hell/weiß:** Pigmentverlust, wobei die Melanozyten entweder fehlen (z. B. Vitiligo) oder in ihrer Funktion gestört sind (z. B. Pityriasis versicolor alba → der Hefepilz Malassezia furfur bildet Azelainsäure, wodurch die Hautpigmentierung vermindert wird). Außerdem können eine Hautsklerose (z. B. Lichen sclerosus et atrophicans) oder die Blutgefäßdynamik (z. B. weißer Dermografismus) ursächlich sein.
- **grau/schwarz:** Einlagerung von Schmutz, Tätowierungen, Silber, Arsen
- **gelb:** Ikterus, Elastose, Karotinoide
- **blau:** frisches Hämatom, Zyanose, dermal liegendes Melanin (Naevus bleu).

Diagnostik:
Roter Fleck: Die **Glasspateluntersuchung** hilft, um ein Erythem von Hauteinblutungen zu unterscheiden: Das Erythem kann weggedrückt werden, die Einblutungen nicht. Erytheme können sowohl entzündliche (z. B. Erysipel) als auch nichtentzündliche (z. B. Naevus flammeus) sowie vasomotorische Ursachen (z. B. Flush) haben. Diagnostisch wegweisend sind oft die **Lokalisation** der Hautrötung (z. B. Erysipel häufig am Unterschenkel), **Begleit-**

Tab. 2.2 Roter Fleck: Differenzialdiagnosen

Ursache	Begleitbefund
Erythem	Rötung verschwindet unter Glasspateldruck
Erysipel	leuchtende, scharf begrenzte Rötung mit zungenförmigen Ausläufern, die sich zunehmend ausbreitet, i. d. R. an den Beinen oder im Gesicht, überwärmte Haut, schwere Allgemeinsymptomatik (Fieber, Schüttelfrost, Lymphknotenschwellung)
Erythema chronicum migrans (Borreliose)	rötliches, rundes, manchmal juckendes Erythem, das sich von der Zeckenbissstelle zentrifugal ausbreitet
Naevus flammeus	angeborene, scharf begrenzte Rötung (hell- bis dunkelrot), variable Größe (Ausdehnung über große Hautareale möglich)
Verbrennung I. Grades	gerötete und geschwollene Haut, Schmerzen, Verbrennungsanamnese
Dermatitis solaris	Rötung, Schwellung, evtl. Blasen nach Sonnenexposition, Jucken, Schmerzen
fixes Arzneimittelexanthem	scharf begrenzte erythematöse Herde (teilweise mit zentraler Erosion) nach Medikamenteneinnahme (z. B. Sulfonamide, NSAR, Barbiturate)
Flush	anfallartiges Aufteten z. B. bei • Karzinoid-Syndrom: meist geröteter Kopf, Oberkörper und Extremitäten, mit Diarrhö, Hitzewallung • Menopause: Hitzewallung • Phäochromozytom: arterielle Hypertonie
Purpura	Rötung verschwindet nicht unter Glasspateldruck
Thrombozytopenie/ Thrombozytopathie	Petechien (flohstichartige, rötliche Einblutungen), bevorzugt an den Schleimhäuten, im Gesicht und an den abhängigen Körperpartien (z. B. Unterschenkel), verlängerte Nachblutungszeit
Koagulopathie	großflächige Blutungen (Sugillationen), bereits nach Bagatellverletzungen oder auch spontan, Einblutungen in Gelenke und Muskeln
Vasopathie: z. B.	
• Vasculitis allergica (Purpura Schönlein-Henoch)	• disseminierte Petechien an den Unterschenkeln, z. T. Nekrosen, Anamnese (Infekte? Medikamenteneinnahme? Grunderkrankung?)
• Purpura senilis	• Ekchymosen im Alter, an sonnenexponierter Haut, atrophische Haut

beschwerden (z. B. Fieber, Schüttelfrost bei bakterieller Entzündung), die **Dynamik** der Rötung (ein entzündliches Erythem breitet sich meist aus) sowie das **Auftreten** (z. B. generalisiertes Exanthem). Außerdem immer nach einer Medikamenteneinnahme fragen! Differenzialdiagnosen sind in **Tab. 2.2** dargestellt.

Brauner Fleck: Differenziert werden muss zwischen melanozytären und nichtmelanozytären Pigmentierungen. Letztere entstehen vorwiegend durch Einlagerungen von Hämosiderin infolge Einblutungen in die Haut. Typische melanozytäre Veränderungen sind:

- **Sommersprossen** (kleinfleckige und symmetrische Makulae an lichtexponierten Hautarealen, i. d. R. heller Hauttyp)
- **melanozytärer Nävus** (solitär, scharf begrenzt, unterschiedlich pigmentiert)
- **Cafe-au-Lait-Fleck** (solitärer, hellbrauner Fleck)
- **Lentigo senilis** (solitäre, scharf begrenzte Flecken an lichtexponierter Haut, zunehmendes Auftreten im Alter)
- **Melasma** (flächig, Einnahme von Kontrazeptiva oder Schwangerschaft)
- **malignes Melanom** (asymmetrisch, unscharf begrenzt, inhomogen pigmentiert, > 5 mm Größe, knotig).

Siehe auch Hyperpigmentierung der Haut S. 28.

Heller Fleck: Hilfreich ist die Beurteilung der Flecken hinsichtlich ihres **Auftretens** (z. B. umschrieben symmetrisch oder generalisiert bei Vitiligo, spritzerartig bei Pityriasis versicolor alba, Auslösbarkeit auf Druck bei weißem Dermografismus) sowie der **Progredienz** (Zunahme bei Vitiligo, Schrumpfung der Genitalschleimhaut bei Lichen sclerosus et atrophicans, während Narben i. d. R. gleich bleiben). Zudem sollte man nach Grunderkrankungen (z. B. atopisches Ekzem) fragen.

Siehe auch Hypopigmentierung der Haut S. 28.

2.18 Mamilläre Hautveränderungen

DEFINITION Hautveränderung im Bereich der Brustwarze und des Warzenvorhofs.

Differenzialdiagnostisch wichtige Veränderungen sind:

Ekzem der Mamille: Ursächlich sein können eine atopische Dermatitis, mechanische Irritationen, Psoriasis, ein allergisches Kontaktekzem, evtl. Skabies. Klinisch imponiert das Ekzem als (mehr oder weniger) stark juckende, erythematöse Plaque, die nässen und von Krusten bedeckt sein kann. Abhängig von der Ursache sind weitere Effloreszenzen vorhanden (z. B. Beugeekzem bei atopischer Dermatitis). Ekzeme treten meist beidseitig und meist bei jüngeren Patientinnen auf. Auch während der Schwangerschaft bzw. der Stillzeit können Ekzeme vorkommen.

Morbus Paget der Mamille: Sonderform des duktalen Karzinoms. Langsame ekzemartige Ausbreitung, meist einseitig und teils mit Verkrustungen oder Erosionen, von der Mamille in die Peripherie. Später zeigen sich Einziehungen der Mamille oder knotige Veränderungen. Histologisch erkennt man innerhalb der Epidermis typische ballonartige Tumorzellen.

Morbus Bowen: Scharf und unregelmäßig begrenzte, polyzyklische Läsionen, hellrot bis bräunlich mit samtiger Oberfläche, variable Schuppung. Histologie: Hyperkeratose, Akanthose, atypische Keratinozyten mit Riesenkernen, viele Mitosen.

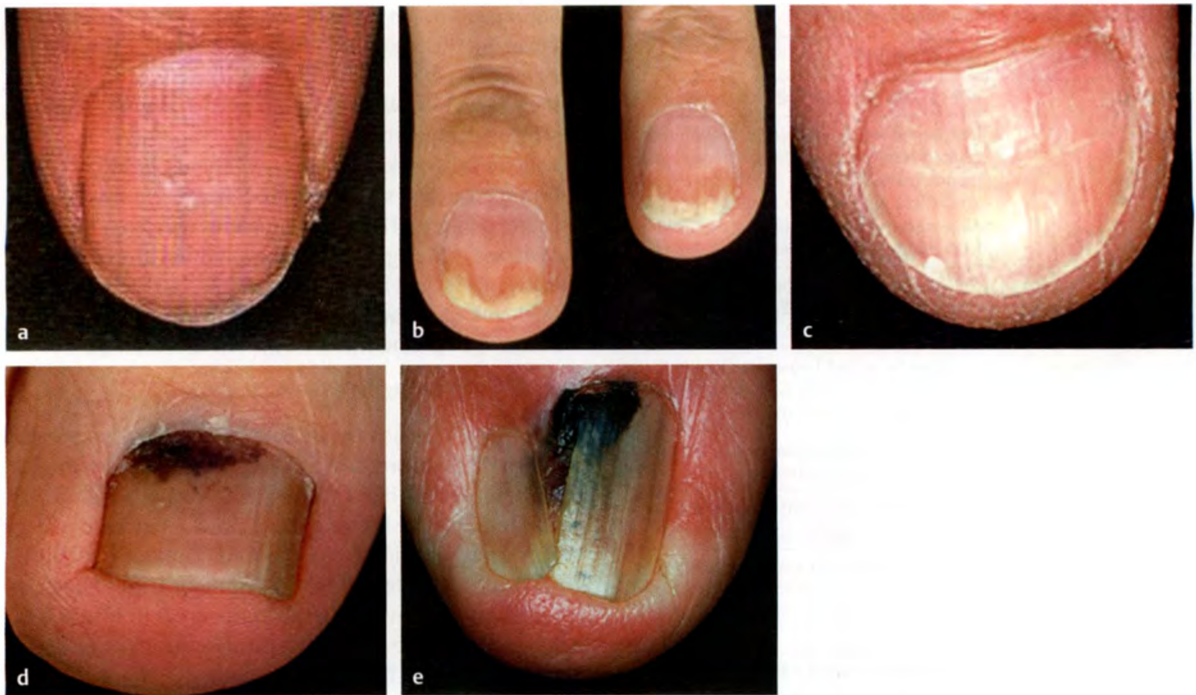


Abb. 2.3 Nagelveränderungen. **a** Tüpfelnagel. **b** Ölflecke. **c** Beau-Querrillen. **d** Subunguales Hämatom. **e** Akrolentiginöses Melanom. [aus: Sterry, Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme, 2011]

2.19 Nagelveränderungen

Nagelveränderungen können **angeboren** oder **erworben** sein und mit oder ohne Beteiligung der **Nagelmatrix** einhergehen. Ist die Nagelmatrix über längere Zeit gestört, kommt es zum Bild der **Onychodystrophie**. Der Nagel ist rillig und eingedellt, glanzlos und entweder dicker oder dünner als üblich. Ist die Nagelmatrix komplett zerstört, kommt es zur Anonychie. **Tab. 2.3** gibt eine Übersicht über häufige Nagelerkrankungen und deren Morphologie. Siehe auch **Abb. 2.3**.

2.20 Papelbildung

Synonym: Knötchen

DEFINITION Umschriebene Gewebevermehrung < 0,5 cm in der Epidermis oder Dermis.

Die Papel ist eine häufige Primäreffloreszenz. Ursächlich sein kann z. B. eine Akanthose (epidermale Papelbildung) oder eine Ansammlung von entzündlichem, neoplastischem oder Fremdkörpermaterial in der Dermis (dermale Papelbildung).

Erkrankungen, die mit Papelbildung einhergehen, sind z. B. Lichen ruber planus (flache, polygonale Papeln), Pityriasis rubra pilaris (hyperkeratotische Papel), Mollusca contagiosa (Papeln mit zentraler Eindellung), Prurigoerkrankungen (urtikarielle Papeln mit zentralem Bläschen). Darüber hinaus können auch Ekzeme, Infektionen oder maligne Erkrankungen mit einer Papelbildung einhergehen.

2.21 Photosensibilität der Haut

DEFINITION Erkrankungen und Veränderungen der Haut, die nach Exposition mit UV-Licht auftreten.

Dabei kann entweder das UV-Licht **direkt toxisch** wirken (z. B. Sonnenbrand) oder die Hautreaktionen erst in Verbindung mit bestimmten anderen Stoffen ausgelöst werden – wie bei der **photoallergischen** (vorhergehende Sensibilisierung notwendig) oder **phototoxischen** (keine Sensibilisierung notwendig) Reaktion. Zu den photosensibilisierenden Stoffen zählen Duftstoffe, Konservierungsstoffe, systemische Medikamente (z. B. Hydrochlorthiazid) und chemische Filter in Sonnenschutzpräparaten. Phototoxische Reaktionen können durch Duftstoffe, Kosmetika, Teerstoffe, pflanzliche Inhaltsstoffe (sog. Fukomarine) wie z. B. Johanniskraut, Pastinak, Sellerie, Meisterwurz („Wiesengräserdermatitis") und Medikamente (Psoralen, Tetrazykline, Phenothiazine, NSAR) hervorgerufen werden. **Tab. 2.4** gibt eine Übersicht über verschiedene Ursachen.

2.22 Pigmentveränderungen

Die Haut kann durch verschiedenste Einflüsse entweder stärker oder schwächer pigmentiert sein. Von Pigmentierungsveränderungen kann auch die Schleimhaut betroffen sein. **Tab. 2.5** und **Tab. 2.6** geben eine Übersicht über mögliche Ursachen.

Tab. 2.3 Morphologie und Ursachen verschiedener Nagelerkrankungen

Nagelveränderung	Aussehen	Bemerkung
Tüpfelnägel	kleine punktförmige Einziehungen der Nageloberfläche	z. B. Psoriasis, Lichen ruber, atopisches Ekzem, Alopecia areata
Ölflecken	gelblich bis bräunlich verfärbte, rundliche Veränderungen in der Mitte oder am Rand der Nagelplatte	z. B. Psoriasis
Trachyonychie	aufgeraute Nageloberfläche, Verlust der Durchsichtigkeit der Nägel	rezidivierende Traumen, Psoriasis, Lichen ruber
Beau-Querfurchen	quer verlaufende Rillen	traumatische Schädigung der Nagelmatrix, Medikamente, Allgemeinerkrankungen, Mangelernährung; Auswachsen bei Erkrankungsende
Dystrophia canaliformis mediana	Querrille in der Mitte des Nagels	z. B. infolge unsachgemäßer Maniküre
Koilonychie	konkave Form der (Finger-)Nägel	bei hypochromer Anämie, Zystinmangel
Uhrglasnägel	verstärkt konvexe Nägel	bei zyanotischen Herz- und Lungenerkrankungen, Bronchialkarzinom, selten: Darmerkrankungen; begleitend Trommelschlegelfinger (S. 52)
Onychogrypose	klauenartige und stark verdickte Nägel	Druckstellen im Schuh, mangelnde Hygiene
Onycholyse	Nagel löst sich ab	idiopathisch (bei Frauen); bei Psoriasis, Mykosen, Durchblutungsstörungen, Tumoren, posttraumatisch, medikamentös
Onychoschisis	Brüchigkeit des Nagels, schichtartige Aufspaltung der distalen Nagelplatte	Schädigung der Nagelmatrix, Psoriasis, Onychomykose
Uncus incarnatus	Nagelplatte ist in den lateralen Nagelfalz eingewachsen	v. a. an der Großzehe, Druckschmerz
Farbveränderung	weiß verfärbte Nägel • weiße Punkte • ganzer Nagel • trüb • Querstreifen • Längsstreifen	• meist traumatisch, sehr häufig • genetisch, Verätzung (Salpetersäure) • Leberzirrhose, Colitis ulcerosa • Schwermetallvergiftung, Pellagra • idiopathisch, Dyskeratosis follicularis
	gelbe Nägel	Trias: primäres Lymphödem, gelbe verdickte Nägel (yellow nails), bronchopulmonale Erkrankungen
	Ölflecken	s. o.
	braun-schwarze Längsstreifen	Hämatom, subunguale Nävi, malignes Melanom
	grün/braun/schwarz (vom Rand einwachsend)	bakterielle Infektion (Pilze, Pseudomonas)

Tab. 2.4 Ursachen von Photosensibilität der Haut

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
photoallergische Reaktion	Beginn ca. 24–48 h nach Allergenkontakt und UV-Exposition mit Erythem, Papeln und Papulovesikeln an lichtexponierten Hautstellen, Maximum nach 48 h, erstmalige Sensibilisierung erforderlich, bei chronischem Einfluss persistierende Lichtreaktion
phototoxische Reaktion	Beginn Minuten bis Stunden nach Allergenexposition, ohne vorhergehende Sensibilisierung, scharf begrenztes Erythem mit Juckreiz und Brennen, keine Chronifizierung
Sonnenbrand	akute Rötung und Schwellung der UV-Licht-exponierten Haut mit Juckreiz, Brennen und evtl. Blasenbildung
polymorphe Lichtreaktion	An lichtexponierten Hautstellen entwickeln sich Papeln, Vesikel und lichenoide Veränderungen, die von ausgeprägtem Juckreiz begleitet werden. Auftreten meist nach erstem Sonnenlichtkontakt im Jahr (Urlaub), auch akneartiges Auftreten möglich (sog. „Mallorcaakne").
Porphyria cutanea tarda	Bläschen mit leichtem Erythem und anschließenden Erosionen nach Lichtexposition, erhöhte Verletzlichkeit der Haut, fleckige Hyperpigmentierung, Hypertrichose, Leberschaden
erythropoetische Protoporphyrie	selten, ab Kindheit Erytheme mit Brennen und Juckreiz an lichtexponierten Stellen, urtikarielles Infiltrat über Tage, mit der Zeit Narbenbildung und Verdickung der Haut
systemischer Lupus erythematodes	photoinduziertes Schmetterlingserythem über die Nase und Wangen, makulopapulöses Exanthem am Rumpf, streifige Rötung und Plaques an den Fingern (seitlich), weitere Organbeteiligung
Xeroderma pigmentosum	sehr selten, Erytheme an lichtexponierter Haut, Photophobie, Poikilodermie, Neigung zu malignen Tumoren

Tab. 2.5 Differenzialdiagnosen von Hypopigmentierung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
angeborene Hypopigmentierung		
Albinismus	abhängig vom Typ, bei maximaler Ausprägung weiße Haut und Haare (Melanin fehlt komplett), Augensymptomatik (Nystagmus, Photophobie, Sehschwäche, Strabismus)	Klinik, Genanalyse
Hypomelanosis Ito	Hypopigmentierung entlang Blaschko-Linien, Anomalien auch extrakutan (z. B. ZNS, Zähne, Augen)	Klinik, Schweißtest
Naevus de-/hypopigmentosus	depigmentierter Fleck oder über mehrere Dermatome ausgebreitet	Klinik, verminderte Melanozytenzahl
Chediak-Higashi-Syndrom	blauviolette Iris, hellgraues Haar, rezidivierende bakterielle Infektionen	Blutausstrich
tuberöse Sklerose	Maculae wie Eschenblatt, Angifibrome, mentale Retardierung, Epilepsie	Klinik, Woodlicht
Piebaldismus	fokale Depigmentierung von Haut und Haaren	Gendefekt (KIT-Gen)
erworbene Hypopigmentierung		
Vitiligo	unregelmäßige, aber scharf begrenzte, mehrere cm große und fleckförmige, depigmentierte Areale, v. a. an Händen und Füßen	Klinik, Woodlicht (weiß-gelbe Autofluoreszenz)
postinflammatorisch	verminderte Pigmentierung im Bereich der Läsion	Anamnese, Klinik
Pityriasis versicolor alba	Schuppung, manchmal Juckreiz	Klinik, Histologie (Hyphen und runde Hefezellen zwischen Korneozyten: „Spaghetti mit Fleischbällchen")
Sheehan-Nekrose	postpartale Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	endokrinologische Diagnostik
Sklerodermie	Hautatrophie	Klinik, Auto-Antikörper-Nachweis
Hypomelanosis guttata idiopathica	UV-Licht-Exposition, multiple, kleine, depigmentierte Maculae	Anamnese (chronische UV-Licht-Expostion)
toxisch	z. B. Anwendung von Bleichcremes, topischen Steroiden, Retinoiden	Anamnese

Tab. 2.6 Differenzialdiagnosen von Hyperpigmentierung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
generalisierte Hyperpigmentierung	
UV-Exposition (Bräune)	Hyperpigmentierung an lichtexponierten Stellen
Morbus Addison	bräunlich hyperpigmentierte Handlinien, Adynamie, Gewichtsverlust, Dehydratation, arterielle Hypotonie
Leberzirrhose	schmutziggraues Kolorit, eingeschränkte Leberfunktion
Hämochromatose	u. a. braun verfärbte Axillen, Bronzediabetes, Leberzirrhose
Morbus Wilson	u. a. Kayser-Fleischer-Kornealring, Leberzirrhose, neurologische Störungen (parkinsonähnliches Syndrom), Nierenbeteiligung
Sézary-Syndrom	ekzematöse Hautveränderungen, dann Generalisation und juckende Erythrodermie, palmoplantare Hyperkeratosen, Onychodystrophie atypische T-Zellen (Sézary-Zellen)
Peutz-Jeghers-Syndrom	Pigmentierung v. a. der Lippen und Konjunktiven, intestinale Polyposis
Erythrodermie	generalisierte Rötung der Körperoberfläche (> 90 %)
phototoxische bzw. photoallergische Ekzeme	UV-Exposition, bei photoallergischer Reaktion zuerst Allergenexposition, Erythem, Blasenbildung, Jucken
medikamentös	z. B. Einnahme von Zytostatika, Hydroxychloroquin, Arsen, Amiodaron, Hydantoin
lokalisierte Hyperpigmentierung	
Mongolenfleck	sakrale bläuliche Pigmentierung, v. a. bei Neugeborenen mongolischer Ethnologie
Café-au-Lait-Fleck	milchkaffeefarbene, unregelmäßige Maculae, bei multiplen Maculae V. a. Neurofibromatose
Leopard-Syndrom	Lentigines, EKG-Abnormitäten, okulärer Telorismus, Pulmonalstenose, abnormes Genitale, retardiertes Wachstum, Taubheit (Deafness)
Nävus Ito Nävus Ota	dermaler melanozytärer Nävus an der Schulter dermaler melanozytärer Nävus im Versorgungsgebiet von N. V_I und V_{II}, Augenbeteiligung

Tab. 2.6 Fortsetzung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
Sommersprossen	disseminierte kleine braune Maculae an lichtexponierten Stellen, heller Hauttyp
Chloasma	Auftreten im Bereich der Stirn und Schläfen, im Rahmen einer Schwangerschaft sowie Einnahme von Kontrazeptiva
Lentigo senilis	lichtexponierte Altershaut
medikamentös	Therapie mit Minocyclin (Hyperpigmentierung in Aknenarben oder lichtexponierter Haut), Zytostatika (Pigmentierung entlang des Venenverlaufs), Hydroxychloroquin (goldbraun)
Argyrose	graubraune Hyperpigmentierung, Kontakt mit silberhaltigen Externa oder Metallen
vaskuläre Einblutungen	dunkle Verfärbung, Gefäßveränderungen

2.23 Pusteln

Synonym: Pustula

DEFINITION Oberflächliche, intra- oder subepidermal gelegene Hohlräume, die mit Eiter gefüllt sind.

Ätiopathogenese: Die Pustel kann eine Primäreffloreszenz sein (z. B. bei Acne vulgaris) oder sekundär aus einer Vesikel hervorgehen (z. B. bei Superinfektion einer Herpesinfektion). Zudem unterscheidet man zwischen follikulären (punktförmig, bakterielle Ursache) und nicht follikulären Pusteln:

- **follikuläre Pusteln:** z. B. Acne vulgaris, Acne inversa, Rosazea, Follikulitis, Furunkel, Karbunkel
- **nichtfollikuläre Pusteln:** z. B. Pusteln an Hand- oder Fußsohlen, Impetigo contagiosa, Psoriasis pustulosa, exanthemische Pusteln nach Antibiotikaeinnahme, Herpes simplex und zoster.

Diagnostik: Anamnese mit Fragen nach Begleitsymptomen (z. B. Fieber, reduzierter Allgemeinzustand, Schmerzen), Grunderkrankungen (z. B. rezidivierende Follikulitis häufig bei Diabetikern) und Medikamenteneinnahme (v. a. Antibitotika).

Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte insbesondere auf die Lokalisation der Pustel geachtet werden:

- **an Follikel gebunden**? Ja → V. a. bakterielle Infektion
- **Ausbreitung**:
  - lokalisiert (z. B. Follikulitis, Furunkel, Karbunkel, Acne vulgaris)
  - disseminiert (z. B. Antibiotikanebenwirkung, septisch)
- vorrangiges **Auftreten**:
  - im Gesicht: z. B. bei Acne vulgaris (auch am Rücken und seborrhoischen Arealen), Rosazea (v. a. zentrofazial, hinter den Ohren und Stirn), gramnegative Follikulitis, (zentrofazial, Kinn, Nase), Impetigo contagiosa (perioral)
  - am Stamm (z. B. Acne conglobata)
  - in den Leisten und Axillen (z. B. Acne inversa)
  - an Händen und Füßen (z. B. Psoriasis palmoplantaris).

Pusteln sind häufig von einem erythematösen Hof umgeben.

2.24 Teleangiektasien

DEFINITION Teleangiektasien sind dauerhaft und irreversibel erweiterte Kapillaren.

Sie können primär oder sekundär im Rahmen von verschiedenen Erkrankungen auftreten. Zu den **primären Teleangiektasien** zählen u. a.:

- **essenzielle generalisierte Teleangiektasien:** insbesondere bei Frauen mit progredienter Ausbreitung von den Oberschenkeln auf den Rumpf und auch auf die Schleimhäute
- **Morbus Osler:** v. a. an Mund- und Nasenschleimhaut (→ Nasenbluten), auch an inneren Organen
- **Ataxia teleangiectatica** Louis-Barr: v. a. im Gesicht und an den Konjunktiven, zudem: zerebelläre Ataxie, psychomotorische Retardierung, Athetose, Immunschwäche
- **Xeroderma pigmentosum**: an lichtexponierter Haut, extreme Überempfindlichkeit gegenüber UV-Licht, Poikilodermie.

Sekundäre Teleangiektasien finden sich z. B. bei:

- **Basaliom:** v. a. im Gesicht; die Teleangiektasien befinden sich bevorzugt im Randwall, der den halbkugeligen glasigen Tumor umgibt
- **Rosazea:** Erytheme und Teleangiektasien im Gesicht (v. a. zentrofazial), durch verschiedene Faktoren wie z. B. Kälte, Stress, UV-Licht, Alkohol provozierbar
- **Spidernävi:** im Gesicht und am Dekolleté
- **Besenreiservarizen:** v. a. an Unter- und Oberschenkel
- **chronische Bestrahlung:** zusätzlich Atrophie und Pigmentveränderungen
- **Sklerodermie:** im Gesicht, am proximalen Nagelfalz
- **Lupus erythematodes:** im Bereich des Nagelfalzes
- **Leberzirrhose:** Spidernävi, weitere Leberhautzeichen (z. B. Lackzunge, Gynäkomastie, Dupuytren-Kontraktur, Weißnägel, Palmarerythem, Bauchglatze), portale Hypertonie (Aszites, Ösophagusvarizen)
- **Karzinoid-Syndrom:** Flush-Symptomatik
- **Necrobiosis lipoidica:** an den Streckseiten der Unterschenkel mit unregelmäßig begrenzten, gelblichen und atrophischen Herden
- Therapie mit **Glukokortikoiden.**

Als **Poikilodermie** bezeichnet man das gleichzeitige Vorhandensein von Atrophie, Teleangiektasien und Pigmentveränderungen.

2.25 Trockene Haut

Synonym: Xerosis cutis

DEFINITION Gestörte Barrierefunktion der Haut infolge Wasser- oder Lipidmangel, die klinisch mit Vergröberung des Hautreliefs, feinen Rissen und Schuppung einhergeht.

Bei ausgeprägter Trockenheit klagen die Patienten über Spannungsgefühl, Juckreiz und Ekzeme. Das Risiko einer mikrobiellen Besiedelung ist deutlich erhöht. Ursachen für trockene Haut sind:

- erhöhtes Alter
- atopisches Ekzem und andere Ekzeme
- Ichtyosis
- Psoriasis vulgaris
- chronischer Zink- und Vitaminmangel
- übertriebenes Waschen
- Hypothyreose
- Medikamente.

2.26 Ulkus der Haut bzw. Schleimhaut

DEFINITION Chronische Substanzdefekte der Haut, die bis in die Dermis oder Subkutis reichen, oft mit Wundheilungsstörungen (S. 31) einhergehen und obligat unter Narbenbildung abheilen. Erosionen sind hingegen oberflächliche Epitheldefekte.

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen **vaskulären** (arteriell, venös), **neuropathischen** (z.B. Polyneuropathie bei Diabetes mellitus), **autoimmun-entzündlichen** (z.B. Vaskulitiden), **infektiösen** (z.B. Leishmaniose, Tuberkulose, Lues), **iatrogenen** (nach Sklerosierung), **traumatischen** (z.B. Verbrennungen), **hämatologischen** (z.B. Kryoglobulinämie, Thrombozytose), **genetischen** (z.B. Epidemolysis bullosa hereditaria) und **malignen** Ulzera.

Diagnostik: Initial muss festgestellt werden, ob es sich bei der vorliegenden Läsion um eine oberflächliche Erosion oder um ein Ulkus handelt. Bei einem Ulkus erkennt man tiefer liegende Strukturen wie Dermis, subkutanes Gewebe oder Muskulatur, da das **Epithel fehlt**. Außerdem **blutet** es **leicht**. Anschließend gilt es den Substanzdefekt hinsichtlich Größe und Form zu beurteilen, wobei auch auf den Randbereich (z.B. ist ein Randwall bei Vaskulitiden häufig) und die umliegende Haut (z.B. Hämosiderineinlagerungen?) geachtet werden sollte. Auch die **Lokalisation** (z.B. neuropathisches Ulkus an Druckstellen, venöses Ulkus am Unterschenkel/Knöchel) und **Begleitsymptomatik** (z.B. starke Schmerzen bei arteriellem Ulkus, häufig keine Schmerzen bei neuropathischem, venösem oder neoplastischem Ulkus) sind differenzialdiagnostisch wegweisend (**Tab. 2.7**).

Tab. 2.7 Differenzialdiagnosen von Hautulzera

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
Ulcus cruris venosum	häufig an Unterschenkel oder Innenknöchel, meist wenig schmerzhaft (Ausnahme bei Atrophie blanche), bizarr konfiguriertes Ulkus, Zeichen einer chronisch-venösen Insuffizienz
Ulcus cruris arteriosum	an Unterschenkel (prätibial), Knöchel, Zehen, häufig mit Nekrose, kalte Haut, fehlende Fußpulse und starke Schmerzen, Claudicatio intermittens
neuropathisches Ulkus	wie ausgestanztes Ulkus (Malum perforans) an druckbelasteten Stellen (Ballen, Fersen, Zehen) bei Diabetes mellitus, meist schmerzlos, weitere Diabeteskomplikationen (z.B. Mikroangiopathien)
Vaskulitiden	
• Morbus Wegener	• livide Entzündung am Ulkusrand, außerdem: Hämoptoe, Epistaxis, Sattelnase, Perikarditis, cANCA-Nachweis
• Panarteriitis nodosa	• unregelmäßiges, scharf begrenztes Ulkus, Nierenbeteiligung, Hämoptoe, pANCA-Nachweis
• Livedovaskulitis	• kleine, multiple Ulzera mit Nekrose am Knöchel, netzförmige livide Zeichnung
• Pyoderma gangraenosum	• solitäre große Ulzera, insbesondere an der unteren Extremität und am Stamm
traumatische Ulzera	
• Verbrennung	• Anamnese, Erythem, Blasenbildung, starke Schmerzen
maligne Ulzera	exulzerierende Tumoren, meist schmerzlos und schlecht heilend, Biopsie
infektiöse Ulzera	
• syphilitischer Primäraffekt (Ulcus durum)	• meist im Genitalbereich, meist schmerzlos, Serologie
• Ulcus molle	• multiple, schmerzhafte, weiche Ulzerationen, Lymphadenopathie, Erregernachweis
• Leishmaniose	• anfangs flache, dann weiche Ulzera inmitten intakter Haut, mikroskopischer Erregernachweis
• Tuberkulose	• positives Sonnenphänomen, Histologie (tuberkoide Granulome)
iatrogen	Anamnese (Z. n. Sklerosierungstherapie)

Für Näheres zu Magen- und Duodenalulzera s. Verdauungssystem S. A220.

2.27 Urtikaria

Synonym: Nesselsucht (Urtika = Quaddel)

DEFINITION Auftreten von scharf begrenzten, rötlich erhabenen Quaddeln, die meist flüchtig (< 24 h) und von teigiger Konsistenz sind. Zudem besteht ein ausgeprägter Juckreiz.

Die Quaddeln können **akut** (< 6 Wochen) oder **chronisch-rezidivierend** (> 6 Wochen) sowie einzeln oder exanthemisch auftreten. Ursächlich ist ein Ödem in der Dermis. Man unterscheidet zwischen immunologischen (z. B. Allergie) und nichtimmunologischen Auslösern (z. B. physikalisch ausgelöste Quaddel). Klinisch besteht meist ein starker Juckreiz (→ die Patienten reiben über die Haut) und ein reflektorisches Erythem, begleitend kann ein Angioödem (Quincke-Ödem) hinzukommen. Für Näheres s. Dermatologie S. B676.

MERKE Bei generalisierter Urtikaria kann es zu Blutdruckabfall und anaphylaktischem Schock kommen, bei Angioödem im Pharynx- und Larynxbereich besteht Erstickungsgefahr.

2.28 Wundheilungsstörung

Die Wundheilung kann durch folgende Faktoren beeinträchtigt werden:

- Grunderkrankungen, z. B. Diabetes mellitus, maligne Tumoren, Arteriosklerose
- erhöhtes Alter
- Immunschwäche
- Unterernährung sowie Vitamin- und Eiweißmangel
- Infektionen
- Allergien
- Medikamente wie Kortikosteroide
- Nikotinabusus
- körperliche Immobilität
- lokale Faktoren: Nekrose, nichtspannungsfreie Wundnaht, keimhaltige Wundränder, fehlende Ruhigstellung der Wunde, Infektion, Fremdkörper, Hämatom, Ödem, beeinträchtigte Durchblutung.

Näheres s. Chirurgie S. B90.

3 Kreislaufsystem

3.1 Angina pectoris

Synonym: Stenokardie

DEFINITION Durch Myokardischämie ausgelöstes, typischerweise retrosternal oder linksthorakal lokalisiertes Druck- bzw. Engegefühl mit Brennen und Schmerzen. Die Symptome können in die linke (rechte) Schulter, den linken (rechten) Arm, Unterkiefer, Zähne oder in den Oberbauch ausstrahlen. Typisches Leitsymptom der Koronarinsuffizienz.

Einteilung: Man unterscheidet eine stabile von einer instabilen Angina pectoris. Zu den Sonderformen siehe Herz-Kreislauf-System S. A33.

- **stabile Angina pectoris:** anfallartige, durch Belastung auslösbare Schmerzen gleichbleibender Intensität, die sich typischerweise in Ruhe und nach Gabe von Nitroglyzerin rasch wieder bessern.
- **instabile Angina pectoris:** umfasst definitionsgemäß jede erstmalig auftretende Angina pectoris, die Angina pectoris in Ruhe (auch nachts) sowie jede neue Angina pectoris, die innerhalb von 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt auftritt. Die instabile Angina pectoris ist durch zunehmende Anfallsdauer, -häufigkeit und Schmerzintensität charakterisiert (= Präinfarkt-Syndrom oder Crescendoangina). Es besteht ein hohes akutes Infarktrisiko. Die instabile Angina pectoris zählt zum akuten Koronar-Syndrom (s. Herz-Kreislauf-System S. A37).

Für das genaue diagnostische Vorgehen und die Behandlung einer Angina pectoris s. Herz-Kreislauf-System S. A33. Näheres zu den Differenzialdiagnosen des Thoraxschmerzes findet man auf S. 144.

3.2 Claudicatio intermittens

DEFINITION Als Claudicatio intermittens werden ischämisch bedingte, stark belastungsabhängige Schmerzen der Muskulatur bezeichnet, die in Ruhe vollkommen verschwinden. Die Claudicatio intermittens ist das Leitsymptom des Stadiums II nach Fontaine (Kategorie 1–3 nach Rutherford) der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK, s. Gefäße S. A82).

Klinik: Die Symptome treten eine Etage unterhalb des stenosierten Gefäßes auf. Typische Beschwerden sind Schmerzen, rasche Ermüdbarkeit und Steifigkeit der Muskulatur. Am häufigsten treten die Claudicatiobeschwerden an den unteren Extremitäten, v. a. in der Wade, aber auch am Oberschenkel, Gesäß und Fuß auf; seltener ist sie am Arm. Die Schmerzen nehmen bergauf bzw. bei gesteigertem Schritttempo zu, in Ruhe sistieren sie (sog. **„Schaufensterkrankheit"**). Schonhaltungen verschaffen dem Patienten – im Unterschied zu orthopädischen Schmerzen – keine Linderung.

Claudicatioschmerzen können auch im Abdomen auftreten, wenn die Viszeralgefäße verengt sind (sog. **Claudicatio abdominalis**). Klassisch sind die Beschwerden nach dem Essen.
Als **Claudicatio masseterica** bezeichnet man Schmerzen beim Kauen. Sie deuten auf eine Arteriitis temporalis (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A474).

Differenzialdiagnosen: Mögliche Differenzialdiagnosen von Beinschmerzen finden sich in **Tab. 3.1**.

Tab. 3.1 Differenzialdiagnosen von Beinschmerzen

Differenzialdiagnose	Begleitsymptome und Befunde
Gefäßererkrankungen	
periphere arterielle Verschlusskrankheit	Initialsymptom: Claudicatio intermittens, Kälte-, Schwächegefühl der Muskulatur, im Verlauf kann es zu ischämischen Ruheschmerzen und trophischen Störungen (v. a. an druckexponierten Stellen) kommen
akuter arterieller Verschluss	blasse Extremität, fehlende Pulse, plötzlicher Schmerz, Sensibilitätsstörungen und Paresen
Tibialis-anterior-Syndrom	Schmerzen, Schwellung, Hypoxie, ggf. Nekrose und Gangrän
Gefäßdissektion Aneurysma Entzündung	spontaner, lokaler und belastungsunabhängiger Schmerz
Claudicatio venosa	insbesondere bei jüngeren Patienten nach einer Beckenvenenthrombose; die Beschwerden treten unter starker körperlicher Belastung auf, „Berstungsschmerz", Linderung bei Hochlagern des Beines
neurologische Erkrankungen	
Claudicatio spinalis (Spinalkanalstenose)	Schmerzen beim Gehen (v. a. bergab), Besserung im Sitzen (→ durch die Kyphose), aber nicht im Stehen, Parästhesien, Beinschwäche, Abnahme der Gehstrecke im Tagesverlauf
Nervenwurzelreiz-Syndrom	Lumbosakralschmerzen, die ins Bein ausstrahlen, positives Lasègue-Zeichen, ggf. Paresen und Sensibilitätsausfälle
Polyneuropathie	distale, strumpfförmig-symmetrische und brennende Schmerzen, v. a. nachts, fehlender Achillessehnenreflex
Erkrankungen des Bewegungsapparats	
Arthrosen	belastungsabhängige Schmerzen, lokale Druckempfindlichkeit und Schwellung, eingeschränkte Beweglichkeit, typischer Röntgenbefund (z. B. Osteophyten)
Arthritiden	schmerzhaft gerötetes, geschwollenes und überwärmtes Gelenk, Entzündungsparameter ↑
muskuläre Überbeanspruchung	Anamnese, nachts Wadenkrämpfe
Knochentumoren	zunehmende Ruheschmerzen, Schwellung
posttraumatisch	Trauma in der Anamnese

3.3 Einflussstauung

DEFINITION Behinderung des venösen Blutflusses ins rechte Herz mit konsekutivem Rückstau in Kopf, Hals und die obere Extremität.

Ätiopathogenese: Ursächlich können kardiale (z. B. Rechtsherzinsuffizienz) oder extrakardiale (z. B. Tumoren, Pneumothorax) Erkrankungen sein. Die Stauung entsteht also entweder infolge einer mangelhaften Leistung des rechten Herzens oder aufgrund einer mechanischen Behinderung im Bereich der venösen Gefäße (z. B. V. cava inferior). Siehe auch **Tab. 3.2**.

Klinik: Klinisch präsentieren sich die Patienten mit bereits **sichtbar erweiterten Venen** v. a. im Halsbereich sowie **Ödemen** und einer lividen Hautfarbe. Die Symptome sind insbesondere im Bereich der oberen Extremität ausgeprägt. Weiterhin können **Dyspnoe**, Tachykardie, Palpitationen, systemische Hypotonie, Muskelschwäche und Blässe vorhanden sein.

Diagnostik:

Anamnese: Wichtig sind v. a. Fragen nach dem Beginn der Beschwerden – eine Einflussstauung entwickelt sich mit Ausnahme der Perikardtamponade langsam progredient –, Vorerkrankungen (insbesondere kardial und pulmonal), Malignomerkrankungen oder Z. n. Radiatio, Operationen, Thoraxtrauma, Medikamenteneinnahme (Antikoagulation?), begleitenden Beschwerden (z. B. Husten, B-Symptomatik, Schmerzen).

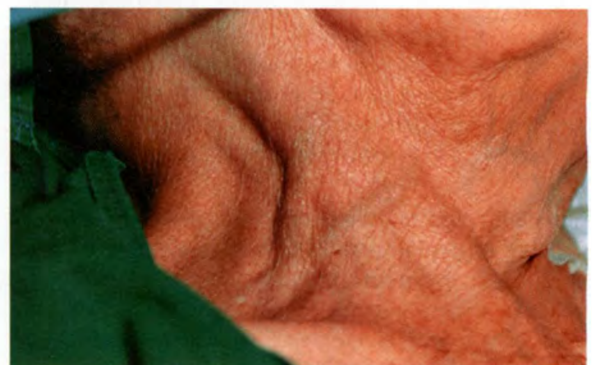


Abb. 3.1 Gestaute Halsvenen. [aus: Neurath, Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

Klinische Untersuchung:

- Inspektion: Auffallend sind die **gestauten Halsvenen** (**Abb. 3.1**). Die oberflächlichen Venen sind häufig erweitert, Arm und Hals livide verfärbt und geschwollen. Die Patienten sind blass, klagen über Druckschmerzhaftigkeit und weisen Venenpulsationen auf.
- Palpation: Festgestellt werden kann neben einem **Pulsus paradoxus** (hier fällt inspiratorisch der Blutdruck paradoxerweise um > 10 mmHg ab und der Puls ist u. U.

Tab. 3.2 Differenzialdiagnose der Einflussstörung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
kardiale Ursachen		
Rechtsherzinsuffizienz	Dyspnoe, Ödeme, Aszites, Stauungsgastritis	Klinik, Echokardiografie
Pericarditis exsudativa	plötzlicher Brustschmerz, schwere Dyspnoe	Klinik, Röntgen-Thorax, Echokardiografie
Perikardtamponade	systemische Hypotonie, Pulsus paradoxus, leise Herztöne	Klinik, Röntgen-Thorax (zeltförmige Herzsilhouette), Echokardiografie
Pericarditis constrictiva	Low-output-Syndrom, Ödeme, Aszites, Stauungsproteinurie	Klinik, Echokardiografie, Rechtsherzkatheter
Trikuspidalstenose	Dyspnoe, periphere Zyanose	Auskultation, Echokardiografie
extrakardiale Ursachen		
Bronchialkarzinom	Gewichtsverlust, Husten, Hämoptysen	Anamnese (Raucher), Röntgen-Thorax, Bronchoskopie, Thorax-CT, Tumormarker
mediastinale Lymphome (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome)	B-Symptomatik, Lymphknotenvergrößerung	Lymphknotenbiopsie
Struma	Druckgefühl, Dysphagie, Globusgefühl	Klinik, Schilddrüsenszintigrafie, CT
Pancoast-Tumor	Horner-Syndrom, Schmerzen	Klinik, Röntgen-Thorax, Thorax-CT
Paget-von-Schroetter-Syndrom	Schmerzen, livide Schwellung am Arm, venöse Kollateralgefäße	Phlebografie
Mediastinalemphysem	Kinder- und Jugendliche, pulssynchrones Knistern, Hautemphysem, Dysphagie, Näseln	Klinik, Röntgen-Thorax
Spannungspneumothorax	plötzliche Dyspnoe und Schmerzen, einseitig aufgehobene Atemgeräusche, asymmetrische Thoraxbewegungen	Klinik, Röntgen-Thorax (in Exspiration)
thorakales Aortenaneurysma	retrosternaler Schmerz, Dyspnoe, Stridor, Heiserkeit	Röntgen-Thorax, Thorax-CT, transösophageale Echokardiografie
Vena-cava-superior-Thrombose	Anamnese (Venenkatheter!), livide Haut und Weichteilschwellung, gesteigerte Venenzeichnung	Klinik, Kavografie

nicht mehr tastbar) auch ein **positiver hepatojugulärer Reflux**, also ein zusätzliches Füllen der Halsvenen bei Leberpalpation.
- Auskultation: Geachtet wird insbesondere auf die Lautstärke des 1. und 2. Herztons (meist abgeschwächt). Gegebenenfalls finden sich ein 3. und 4. Herzton sowie Herzgeräusche.

EKG: Im EKG zeigen sich keine typischen Veränderungen. Auftreten können eine Tachykardie, ein elektrischer Alternans (bei Perikardtamponade), eine Niedervoltage (Perikarderguss), ein veränderter Lagetyp und Zeichen einer Rechtsherzbelastung.

Röntgen-Thorax: Die Einflussstauung kann selbst nicht nachgewiesen werden, wohl aber mögliche Ursachen. Beispielsweise zeigt das Herz eine Bocksbeutelform bei Perikarderguss, der Hilus ist einseitig vergrößert bei mediastinalen Lymphomen oder das Herz aortal konfiguriert bei thorakalem Aortenaneurysma.

Weitere Maßnahmen:
- Echokardiografie: Sie dient der Beurteilung von Funktion und Morphologie der Ventrikel und Herzklappen sowie dem Nachweis von Flüssigkeit im Perikard und intrakardialen Thromben.
- Laboruntersuchung (Blutbild, Herzenzyme, Entzündungsparameter, evtl. TSH)
- Messung des Venendrucks
- CT, MRT
- Phlebografie
- Endoskopie.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 3.2.**

3.4 Herzinsuffizienz

Das Krankheitsbild „Herzinsuffizienz" wird im Kap. Herz-Kreislauf-System auf S. A 8 näher besprochen. Hier werden die unterschiedlichen Symptome und Befunde bei **Links-** bzw. **Rechtsherzinsuffizienz** der Vollständigkeit halber noch einmal gegenübergestellt (**Tab. 3.3**). Eine Rechtsherzinsuffizienz entsteht häufig als Folge einer eingeschränkten Funktion des linken Ventrikels, sodass die aufgeführten Symptome und Befunde häufig also auch in Kombination auftreten. Versagen beide Herzhälften, spricht man von einer **globalen Herzinsuffizienz**. Diese ist durch eine sehr starke Dyspnoe, starke Ödembildung und deutlich eingeschränkte Belastbarkeit gekennzeichnet.

Tab. 3.3 Befunde bei Rechts- und Linksherzinsuffizienz

	akut	chronisch
Rechtsherzinsuffizienz	Ruhedyspnoe, Tachypnoe	Belastungs- und später Ruhedyspnoe
	Schockzeichen (Tachykardie, Hypotonie, Kaltschweißigkeit)	periphere Ödeme (in den abhängigen Körperpartien) und Nykturie
	zentrale Zyanose	Aszites, Pleuraerguss
	Thoraxschmerzen	Gastrointestinaltrakt (Inappetenz, Übelkeit, Meteorismus, Völlegefühl)
	obere Einflussstauung (gestaute Halsvenen)	periphere oder zentrale Zyanose
	sekundär auch Versagen des linken Ventrikels (Vorwärtsversagen)	Stauungsleber (Druckschmerzhaftigkeit, Ikterus), Stauungsnieren (Proteinurie)
		gestaute Halsvenen, positiver hepatojugulärer Reflux, Kußmaul-Zeichen (inspiratorischer Anstieg des Venendrucks)
		Tachykardie, Hypotonie und Pulsus paradoxus
		gespaltener 2. Herzton, systolische und diastolische Herzgeräusche
Linksherzinsuffizienz	starke Ruhedyspnoe, Orthopnoe, Tachypnoe	Belastungs- und später Ruhedyspnoe, Orthopnoe (nachts Schlafen mit erhobenem Oberkörper), Asthma cardiale
	Vorwärtsversagen mit kardiogenem Schock (Blässe, Kaltschweißigkeit, Brady- oder Tachykardie, Hypotonie, Bewusstseinsstörung)	trockener Husten (v. a. nachts)
	periphere Zyanose	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit
	starke Thoraxschmerzen, Angina pectoris	Schwindel, Schwitzen, Blässe, Kaltschweißigkeit
	Rückwärtsversagen mit Lungenödem (schaumiger Auswurf)	Lungenödem (schaumiger Auswurf)
		periphere Zyanose
		Tachykardie, Hypotonie und Pulsus alternans
		Herzspitzenstoß verlagert nach kaudal
		3. und 4. Herzton mit Galopprhythmus, ggf. systolisches Schwirren, systolische und diastolische Geräusche

3.5 Herztöne und -geräusche

Pathologische Herztöne und Extratöne sind in **Tab. 3.4** dargestellt. **Tab. 3.5** zeigt die verschiedenen Differenzialdiagnosen von Herzgeräuschen. Die einzelnen Krankheitsbilder und deren detaillierte Diagnostik sowie die entsprechende Behandlung wird in den Kapiteln Herz-Kreislauf-System (S. A 43), Pädiatrie (S. B 542) und Chirurgie (S. B 170) besprochen.

3.6 Kreislaufstillstand

DEFINITION Der Kreislaufstillstand ist gekennzeichnet durch Bewusstseinsverlust (mit oder ohne Krampfanfall), fehlende zentrale Pulse (fehlende Herztöne) sowie fehlende Atmung.

Für mögliche Ursachen s. Herz-Kreislauf-System S. A 2, Notfallmaßnahmen s. Notfallmedizin S. B 8.

3.7 Pulslose Extremität

DEFINITION Die Pulse einer Extremität sind nicht tastbar.

Ätiologie: Tab. 3.6 zeigt mögliche Ursachen.

Diagnostik: Im Vordergrund steht die Anamnese, die Fragen nach dem Ausmaß der Beschwerden, der möglichen **Gehstrecke** (Wie weit können Sie gehen, bis Sie stehenbleiben müssen?) und eventuellen Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus) beinhalten soll. Im Rahmen der **Inspektion** gilt es auf Hautfarbe (blass? schwärzlich verfärbt?) und -temperatur (i. d. R. kalt) zu achten. Ist die Extremität abgestorben (Gangrän), ist sie schwärzlich verfärbt und kalt, feucht oder trocken und schmerzfrei. Bei V. a. einen Gefäßverschluss sollte man den Puls an verschiedenen Stellen tasten, um so die Verschlusshöhe eingrenzen zu können. Der Rhythmus kann Auskunft über die Ursache geben; z. B. ist eine Embolie oft mit Vorhofflimmern vergesellschaftet. Auskultiert werden müssen die Leistengegend, A. femoralis, A. ulnaris und A. carotis. Ein Ruhegeräusch legt eine arterielle Stenose nahe.

Tab. 3.4 Pathologische Herztöne und Extratöne

Auskultationsbefund		Ursache
1. Herzton		
	laut	geringe Ventrikelfüllung: Mitralstenose, Hyperthyreose, Anämie, Tachykardie
	leise	übermäßige diastolische Ventrikelfüllung: Aortenvitien, kardiale Dekompensation, AV-Überleitungsstörung, Bradykardie
	gespalten	asynchrone Ventrikelkontraktion: Schenkelblock, vegetative Labilität, bei Jugendlichen
2. Herzton		
	laut	heftiges Zuschlagen der Taschenklappen infolge großer diastolischer Druckdifferenzen zwischen • Aorta und linkem Ventrikel: arterielle Hypertonie, Aorteninsuffizienz, Aortenisthmusstenose • A. pulmonalis und rechtem Ventrikel: pulmonale Hypertonie
	leise	arterielle oder pulmonale Hypotonie, kardiale Hypotonie, Linksherzinsuffizienz, Pulmonalstenose
	gespalten[1]	• atemabhängig gespalten (inspiratorisch hörbar): bei Jugendlichen (physiologisch) • atemunabhängig gespalten (fixiert): Rechtsschenkelblock, Pulmonalstenose, Mitralinsuffizienz, Vorhofseptumdefekt, Rechtsherzinsuffizienz • paradoxe Spaltung (Aortenklappe schließt nach Pulmonalklappe): Linksschenkelblock, Aortenstenose, offener Ductus arteriosus Botalli
3. Herzton („Ventrikeldehnungston")[2]		physiologisch bei Kindern pathologisch bei rascher Ventrikelfüllung (Anämie, Hyperthyreose), erhöhtem Füllungsdruck (Herzinsuffizienz)
4. Herzton („Vorhofton")[2]		physiologisch bei Kindern pathologisch bei verminderter Ventrikeldehnbarkeit (z. B. Aortenstenose)
Klick	• frühsystolisch • mesosystolisch • spätsystolisch	• Aortenstenose, Aortenaneurysma, Pulmonalstenose, pulmonale Hypertonie • Mitralklappenprolaps • Mitralklappenprolaps, hypertrophische Aortenstenose
Mitralöffnungston (MÖT)[3]		Mitralstenose
Trikuspidalöffnungston (TÖT)		Trikuspidalstenose

[1] Normalerweise schließt die Pulmonalklappe nach der Aortenklappe.
[2] Summationsgalopp: Zusammenfallen von 3. und 4. Herzton.
[3] Der Mitralöffnungston kann fehlen, obwohl eine Mitralstenose vorhanden ist. Ursächlich ist dabei eine Verkalkung der Mitralsegel (der MÖT entsteht durch das plötzliche Abstoppen beim Vorschwingen der Klappe durch die Stenose, bei einer Verkalkung können die Klappen nicht mehr schwingen).

Tab. 3.5 Differenzialdiagnose der Herzgeräusche

	Ursache	Befunde
systolisch	Aortenstenose	spindelförmiges Systolikum mit P.m. über der Aortenklappe, Fortleitung in die Karotiden, abgeschwächter und gespaltener 2. Herzton, bei höhergradigen Stenosen häufig 4. Herzton
	Aortenisthmusstenose	frühsystolischer Klick und mesosystolisches Geräusch mit P.m. über dem 3.–4. ICR links parasternal, gespaltener 2. Herzton, Blutdruckdifferenz obere/untere Extremität
	Pulmonalstenose	spindelförmiges Systolikum mit P.m. 2. ICR links parasternal, gespaltener 2. Herzton
	Mitralinsuffizienz	bandförmiges Systolikum mit P. m. über der Herzspitze, Fortleitung in die Axilla, leiser 1. Herzton, weit gespaltener 2. Herzton, evtl. 3. oder 4. Herzton
	Mitralprolaps	systolischer Klick mit nachfolgendem Spätsystolikum (→ Mitralinsuffizienz) mit P.m. über der Herzspitze
	Trikuspidalinsuffizienz	leiser 1. Herzton, betonter 2. Herzton, hochfrequentes Diastolikum mit P.m. im 4. ICR rechts parasternal
	ASD	raues, spindelförmiges Systolikum mit P.m. im 2. ICR links parasternal, fixiert gespaltener 2. Herzton
	VSD	holosystolisches Geräusch („Pressstrahl") mit P.m. über Erb, „Graham-Steel"-Geräusch (Diastolikum im 2. ICR links parasternal) bei großem VSD (Pulmonalinsuffizienz)
	HOCM	lautes und belastungsabhängiges spindelförmiges Geräusch mit P.m. im 2.–3. ICR links parasternal
	Aortenklappenprothese	deutliches Systolikum mit P.m. über der Aortenklappe (aber überall auskultierbar → kann andere Vitien überlagern), betonter 1. Herzton, dumpf: Kugelklappen, metallisch: Flügelklappen
diastolisch	Aorteninsuffizienz	gießend-fließendes („hauchendes"), häufig holodiastolisches Decrescendogeräusch mit P.m. über Erb bzw. der Aortenklappe, ggf. Systolikum bzw. rumpelndes, spätdiastolisches Geräusch mit P.m. über der Mitralklappe (Austin-Flint-Geräusch). Abgeschwächter 2. Herzton. Isolierte systolische Hypertonie mit großer Blutdruckamplitude.
	Pulmonalinsuffizienz	leises Diastolikum mit P.m. über dem 2. ICR links parasternal
	Mitralstenose	diastolisches Decrescendogeräusch mit P.m. über der Herzspitze, paukender 1. Herzton und gespaltener 2. Herzton, Mitralöffnungston, präsystolisches Crescendogeräusch bei erhaltenem Sinusrhythmus, Graham-Steel-Geräusch bei Pulmonalinsuffizienz, ggf. auch bandförmiges, holosystolisches Geräusch bei Trikuspidalinsuffizienz
	Trikuspidalstenose	P.m. 4. ICR parasternal rechts, lauter 1. Herzton, Trikuspidalöffnungston
systolisch-diastolisch	Perikarditis	laute, ohrnahe Geräusche über dem gesamten Herzen
	persistierender Ductus arteriosus Botalli	systolisch-diastolisches Crescendo-Decrescendo-Geräusch („Maschinengeräusch") mit P.m. 2. ICR links infraklavikulär
	AV-Fisteln	Geräusch über der Lunge

Tab. 3.6 Ursachen einer pulslosen Extremität

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
akuter arterieller Verschluss	blasse Extremität, fehlende Pulse, plötzlicher Schmerz, Sensibilitätsstörungen und Paresen	Klinik, Dopplersonografie, DSA
chronisch-arterieller Verschluss	Claudicatio intermittens (S. 31)	Anamnese, Klinik, Gehstrecke, Lagerungsprobe nach Ratschow, Allen-Test
Schock	Kreislaufzentralisierung, Blässe, Bewusstseinsstörung, Hypotonie	Klinik
exogene Ursachen	Adipositas Ödeme Frakturen	Anamnese, Klinik

Funktionsprüfungen und weitere Diagnostik: Näheres zu den einzelnen Untersuchungsmethoden s. Gefäße S. A72.

- Allen-Test (Verschluss der A. ulnaris oder A. radialis?)
- Ratschow-Probe (bei Claudicatio intermittens)
- Faustschlussprobe (bei Schmerzen der oberen Extremität
- Messen der (schmerzfreien) Gehstrecke
- Messen des arteriellen Verschlussdrucks: Blutdruckmessung an Knöchel und der oberen Extremität (sog. Knöchel-Arm-Index, normalerweise beträgt dieser 0,9–1,2; kritische Ischämie ab < 0,5).
- Doppler-/Duplexsonografie
- digitale Subtraktionsangiografie (DSA)
- MRT-Angio.

3.8 Schock

DEFINITION Kreislaufversagen unterschiedlicher Ursache mit kritischer Minderperfusion der Organe.

Der Schock und seine verschiedenen Formen werden detailliert im Kap. Notfallmedizin auf S. B23 besprochen. **Tab. 3.7** gibt eine kurze Übersicht. Typische Symptome, die bei allen Schockformen auftreten, sind:

- Hypotonie (systolisch < 100 mg/Hg)
- Tachykardie (> 100/min): **Cave:** Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen sowie unter β-Blocker-Therapie fehlt die Tachykardie.
- Anurie.

3.9 Störungen des Herzrhythmus

Herzrhythmusstörungen werden eingeteilt nach:

- Lokalisation: supraventrikuläre Rhythmusstörung oder ventrikuläre Rhythmusstörung
- Frequenz: bradykarde Rhythmusstörung (< 60/min) oder tachykarde Rhythmusstörung (> 100/min)
- Regelmäßigkeit: Arrhythmie?

Die Herzrhythmusstörungen werden ausführlich im Kapitel Herz-Kreislauf-System auf S. A22 beschrieben.

Tab. 3.7 Differenzialdiagnose verschiedener Schockformen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik und spezifische Therapie
kardiogener Schock	Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen, Rasselgeräusche, Zeichen des Lungenödems, ggf. Halsvenenstauung, kalte Haut	Flachlagerung (initial Gefahr der Gehirn-Minderperfusion), Intensivüberwachung, ggf. kardiopulmonale Reanimation, RR-Stabilisierung (Katecholamine: Dobutamin, Dopamin) und Oberkörperhochlagerung, Analgesie, ggf. Fibrinolyse
hypovolämischer Schock	Blutungen, kollabierte Halsvenen, kalte Haut	Volumenersatz, Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin), ggf. Blutstillung
septischer Schock	initial: Schüttelfrost, Fieber, warme Haut, dann: allgemeine Schockzeichen	Blutkultur, Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin), Herdsanierung, Antibiotika
anaphylaktischer Schock	Ödeme, Juckreiz, Urtikaria, Übelkeit, inspiratorischer Stridor	Antihistaminika, Glukokortikoide, Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin)
neurogener Schock	ausgeprägte Hypotension, schlaffe Muskellähmung	Volumengabe, Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin), Glukokortikoide

3.10 Synkope und Kollaps

DEFINITION Als **Synkope** wird ein durch eine vorübergehende zerebrale Minderperfusion ausgelöster, plötzlicher Bewusstseinsverlust bezeichnet, der mit einem Tonusverlust der Skelettmuskulatur einhergeht.

Der **Kollaps** (= plötzliches Zusammensinken) bezeichnet eine akute Kreislaufinsuffizienz infolge vermindertem venösem Blutrückstrom zum Herzen. Es kommt plötzlich zum vorübergehenden Blutdruckabfall mit Bewusstseinsstörungen (z. B. Schwarzwerden vor den Augen) oder Bewusstseinsverlust (vaskuläre Synkope).

Die **orthostatische Dysregulation** ist durch eine gestörte Blutdrucksteuerung gekennzeichnet und geht mit einem symptomatischen Blutdruckabfall (systolisch > 20 mmHg, diastolisch > 10 mmHg) beim Stehen bzw. Aufstehen einher, wenn das Blut in die abhängigen Körperpartien versackt.

Ätiologie: Synkopen sind häufig. Sie können kardiogen, vaskulär, zerebral, psychogen oder durch andere Ursachen wie z. B. durch Hitze, Hypoglykämie oder Medikamente ausgelöst werden (**Tab. 3.8**). Häufig ist aber keine Ursache nachweisbar.

Klinik: Typisch sind der **Bewusstseinsverlust** und ein **Tonusverlust** der Muskulatur, wodurch die Patienten stürzen und sich u. U. dabei sogar verletzen. Die Synkope dauert i. d. R. einige Sekunden. Oft treten typische **Prodromi** auf wie beispielsweise Schwitzen, Übelkeit, „Schwarzwerden“ vor den Augen, Ohrensausen, „weiche Knie“ oder Angina-pectoris-Beschwerden. Synkopen können sich auch mit Zungenbiss, Myoklonien und Einnässen präsentieren (konvulsive Synkope). Nach dem Ereignis kann eine retrograde Amnesie bestehen.

Tab. 3.8 Ursachen von Synkopen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
kardiogene Synkopen		
Herzrhythmusstörungen (Adams-Stokes-Anfall):	kurzzeitige Synkope, ohne Prodromi, oft mit Verletzung	Langzeit-EKG
• bradykarde Rhythmusstörung		
• tachykarde Rhythmusstörung		
Karotis-Sinus-Syndrom (kardioinhibitorischer Typ)	Synkope nach starker Kopfdrehung oder Manipulationen am Hals	Karotissinusmassage positiv (**Cave:** vorher Dopplersonografie zum Ausschluss von ausgeprägten Plaques)
Entleerungsstörungen des linken Ventrikels:		
• Aortenstenose	Auskultation, Synkopen bei Belastung	Klinik, Echokardiografie, EKG
• hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie		
• Myokardinfarkt	sehr starke retrosternale Schmerzen mit Ausstrahlung, Dyspnoe, Herzenzyme ↑	
• Herzinsuffizienz	Orthopnoe, Ödeme	
• Perikardtamponade	Einflussstauung	
reflektorisch-kardiovaskuläre Synkopen		
• neurokardiogene (vasovagale) Synkope	Blässe, Schwitzen, Übelkeit, häufig nach langem Stehen, schlecht gelüfteter Raum etc. oder nach plötzlichem Schmerz, Angst, Anblick etc.	Anamnese, Besserung im Liegen
• Orthostasereaktion (autonome Dysregulation, primär z. B. Parkinson-Syndrom, sekundär z. B. diabetische Neuropathie, Volumenmangel, medikamentös induziert)	Synkope nach Lagewechsel, Blutdruck ↓	Hypotonie, Besserung im Liegen
• situationsbedingte Synkope	nach Husten, Niesen, Lachen, Heben, Defäkation, Miktion	Anamnese
• Karotis-Sinus-Syndrom (vasodepressorischer Typ)	Synkope nach starker Kopfdrehung oder Manipulationen am Hals	Karotissinusmassage positiv (**Cave:** vorher Dopplersonografie zum Ausschluss von ausgeprägten Plaques)
psychogene Synkope		
• Hyperventilations-Syndrom	Parästhesien, Zittern, Pfötchenstellung, Krämpfe	BGA (Hypokapnie, respiratorische Alkalose)
Synkopen ohne nachweisbare Ursache		Ausschlussdiagnose

Diagnostik: Wegweisend ist die **Anamnese** (Fremd- und Eigenanamnese). Vor allem muss nach auslösenden Ereignissen gefragt werden, z. B. große Hitze, langes Stehen oder plötzliches Aufstehen, Intoxikationen, Synkope nach dem Essen, Kopfdrehung etc. Ist der Patient wieder bei Bewusstsein, kann er Auskunft über Vorerkrankungen (v. a. kardiopulmonale und neurologische Erkrankungen), frühere Synkopen, eine eventuelle Medikamenteneinnahme oder Alkoholkonsum geben.

Bei der **Inspektion** muss auf Verletzungszeichen geachtet werden. Überprüft werden müssen auch der Bewusstseins- und Hydratationszustand, Blutdruck, Temperatur sowie Herz- und Atemfrequenz des Patienten. Eine verminderte Venenfüllung und verminderter Hautturgor sowie trockene Schleimhäute deuten auf eine Exsikkose hin.

Die **Karotis-Sinus-Massage** dient der Abklärung eines Karotis-Sinus-Syndroms (s. Herz-Kreislauf-System S. A 18). Dabei wird der Hals am vorderen Rand des M. sternocleidomastoideus sowohl im Liegen als auch im Stehen für rund 5–10 s massiert. Gleichzeitig wird der Patient mittels EKG überwacht. Eine Asystolie > 3 s (kardioinhibitorischer Typ) bzw. ein Blutdruckabfall > 30 mmHg (vasodepressorischer Typ) sind pathologisch.

Im **Labor** werden Blutbild, Differenzialblutbild, Gerinnungsstatus, Elektrolyte, Herzenzyme, Kreatinin und Urinstatus, Gesamteiweiß und CRP geprüft.

Abhängig von der vermuteten Ursache schließen sich **apparative** und **bildgebende** Verfahren an:
- **Kipptischuntersuchung** (bei V. a. vasovagale Synkope)
- **Schellong-Test** (bei V. a. orthostatische Synkope): Der Patient bleibt dabei für ungefähr 5 min ruhig liegen. Blutdruck und Puls werden bestimmt. Anschließend steht er auf und man bestimmt nach 1 und 3 min erneut Blutdruck und Puls. Danach werden für weitere 10 min im Liegen Puls und Blutdruck registriert. Kennzeichen einer orthostatischen Hypotension ist ein systolischer Blutdruckabfall > 20 mmHg oder ein systolischer Wert < 90 mmHg. Klinische Symptome müssen dabei keine auftreten. Steigt die Herzfrequenz übermäßig an, spricht man vom sog. **POTS** (posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom).

Tab. 3.9 Differenzialdiagnosen synkopaler Zustände

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
epileptische Anfälle	Bewusstseinsverlust > 5 min, Verwirrtheit	EEG, Schädel-MRT
transitorisch-ischämische Attacken (TIA):		
• Stenose bzw. Verschluss der A. vertebralis, A. basilaris	Schwindel, Gleichgewichtsstörungen (drop attack), akute Paresen	Klinik, CT-Angio
• Aortenbogen-Syndrom: Stenosierung der Abgänge der großen Gefäße	meist arteriosklerotisch, selten Lues oder Takayasu-Arteriitis, verminderter Blutdruck an der oberen Extremität	Klinik, Dopplersonografie, CT-Angio
• disseziertes thorakales Aortenaneurysma	heftige Thoraxschmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken und die Schulterblätter	Klinik, Angio-CT
• Embolien aus dem Herzen	Vitien, Herzwandaneurysmen, Kardiomyopathien, Vorhofflimmern	EKG, Echokardiografie
Subclavian-Steal-Syndrom	zerebrale Ausfallserscheinungen (auch Drehschwindel und Gesichtsfeldausfälle) besonders unter Armarbeit, meist kein vollständiger Bewusstseinsverlust	Puls und RR im Seitenvergleich, Dopplersonografie
drop attacks	unerklärbare Stürze, höheres Alter, kein Bewusstseinsverlust	Ausschluss einer zerebrovaskulären Ursache und Epilepsie
dissoziativer Anfall	Stress, psychopathologische Auffälligkeiten, Somatisierung	Anamnese, Ausschlussdiagnose
Hypoglykämie	Zittern, Schwindel, Hunger	Blutzuckermessung
Hypovolämie	Dehydratation, Blutung	Klinik
Kinetosen	Schwindel, Kopfschmerz	Anamnese, Klinik
Hypoxie	Dyspnoe, Zyanose	Klinik, $p_aO_2\downarrow$
Dumping-Syndrom	z.N. Magen-OP	Anamnese
Anämie	Dyspnoe, Blässe	Blutbild

- EKG, Ergometrie, Echokardiografie, Event Recorder (bei V.a. kardiogene Synkope)
- Dopplersonografie der A. carotis, CT/MRT, ggf. EEG (bei V.a. zerebrale Ursachen).

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 3.9**.

3.11 Veränderungen des Blutdrucks

3.11.1 Erhöhter Blutdruck

DEFINITION Eine Blutdruckerhöhung über 139/89 mmHg in Ruhe wird als arterielle Hypertonie bezeichnet.

Tab. 3.10 zeigt mögliche Differenzialdiagnosen einer Hypertonie. Für Näheres zur Klinik, Diagnostik und Therapie s. Herz-Kreislauf-System S. A 63.

3.11.2 Erniedrigter Blutdruck

DEFINITION Von einer arteriellen Hypotonie spricht man bei einer Verminderung des systolischen Blutdrucks auf < 100 mmHg, die mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik verbunden ist.

In **Tab. 3.11** sind mögliche Differenzialdiagnosen der Hypotonie dargestellt. Näheres zum Krankheitsbild s. Herz-Kreislauf-System S. A 67.

3.12 Zyanose

DEFINITION Unter einer Zyanose versteht man eine bläuliche Verfärbung der Haut und Schleimhäute. Man unterscheidet die **Hämoglobinzyanose** (erhöhte Konzentration von nichtoxygeniertem Hämoglobin) von der **Hämiglobinzyanose** (erhöhte Konzentration abnormer Hämoglobine).

Einteilung und Ätiopathogenese: Bei der **Hämoglobinzyanose** ist das nichtoxygenierte Hämoglobin im Kapillarblut auf über 5 g/dl vermehrt. Sie kann entweder zentral entstehen, wenn das arterielle Blut primär zu wenig oxygeniert wird, oder peripher, wenn in der Peripherie der Sauerstoff vermehrt verbraucht wird.

- **zentrale Zyanose:** Sie entsteht bei einer primär verminderten Oxygenierung des arteriellen Blutes. Zentrale Zyanosen können kardial (z. B. Rechts-links-Shunt) oder pulmonal (z. B. Lungenemphysem, COPD, Lungenembolie, Pneumonie, Bronchiektasen) bedingt sein. **Haut und Schleimhäute** sind zyanotisch.
- **periphere Zyanose:** Die O_2- Sättigung des arteriellen Blutes ist normal, die periphere O_2-Ausschöpfung erhöht. Periphere Zyanosen können lokalisiert (z. B. Akrozyanose, Varikosis, Morbus Raynaud) oder generalisiert (z. B. Herzinsuffizienz) auftreten. Die **Akren sind zyanotisch** (z. B. Lippen), die Schleimhäute rosig (**Abb. 3.2**).

Tab. 3.10 Differenzialdiagnose der Hypertonie

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
primäre Hypertonie	evtl. familiär gehäuftes Auftreten	Ausschluss einer sekundären Hypertonie
sekundäre Hypertonie		
renale Hypertonie		
• renoparenchymatös	mögliche Ursachen: Nierenzysten, Schädigung des Nierenparenchyms, reninproduzierender Tumor	nephrologische Untersuchung, Nierensonografie, Reninbestimmung
• renovaskulär	kurze Hypertonieanamnese, Niereninfarkt	Dopplersonografie der Nierenarterie, Angiografie, Captopriltest
endokrine Hypertonie		
• Phäochromozytom	konstant erhöhter Blutdruck oder hypertensive Krisen	Katecholamine im Urin
• Conn-Syndrom	Hypertonie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose	Hormonanalyse
• Cushing-Syndrom	Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Büffelnacken, Osteoporose, Hautatrophie	
• Akromegalie	Vergrößerung der Akren, evtl. Hyperhidrosis, Diabetes mellitus	
• Hyperthyreose	Diarrhö, Schwitzen, Nervosität, Tachykardie	
kardiovaskulär		
• Aortenisthmusstenose	Blutdruckdifferenz obere/untere Körperhälfte	Auskultation, Echokardiografie, Doppler, MRT
• AV-Fistel	systolisch-diastolisches Geräusch über der Lunge	Röntgen (Darstellung der Fistel)
• Bradykardie	Schwindel, Synkopen	Besserung bei Frequenzanstieg
• Aorteninsuffizienz	große Blutdruckamplitude, isolierte systolische Hypertonie, pulsierende Gefäße	Auskultation, Echokardiografie
medikamentöse Hypertonie	z. B. orale Kontrazeptiva, Immunsuppressiva, NSAR, β_2-Sympathomimetika, Mineralkortikoide, Antidepressiva	Anamnese
neurogene Hypertonie		
• Angst, Stress	Besserung bei Entspannung	Anamnese
• Tumoren	schleichende Symptomatik, Lähmungserscheinungen, Epilepsie, organisches Psycho-Syndrom	CT, MRT
• gesteigerter Hirndruck	Kopfschmerz, Erbrechen, Stauungspapille, Bewusstseinstrübung	Fundoskopie, Hirndruckmessung
Hypertonie in der Schwangerschaft		
• transitorische Hypertonie	im 3. Trimenon, ohne Proteinurie, Abklingen bis 10. Tag nach der Geburt	Anamnese, Klinik, Blutdruckmessung
• primäre Gestose	Erstgebärende, 20. SSW, Ödeme, Proteinurie, Hypertonie	
• Pfropfgestose	häufig bei Mehrgebärenden mit bestehender Hypertonie oder Diabetes mellitus, < 20. SSW	
• schwangerschaftsunabhängige Hypertonie	essenzielle oder sekundäre Hypertonie	



Abb. 3.2 **Periphere Zyanose.** Zyanotische Lippen, aber hellrote Zunge. [aus: Siegenthaler, Siegenthalers Differenzialdiagnose, Thieme, 2005]

Ursache für die **Hämiglobinzyanose** ist eine erhöhte Konzentration abnormer Hämoglobine (Methämoglobin), an die der Sauerstoff nur mehr unzureichend binden kann. Eine Methämoglobinämie kann entweder angeboren (selten) oder häufiger z. B. durch Toxine oder Medikamente erworben sein.

Klinik: Zusätzlich zur Blaufärbung von Haut und/oder Schleimhäuten (beides: zentrale Zyanose, nur Haut: periphere Zyanose) treten folgende Beschwerden auf:

- Dyspnoe
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- nichtproduktiver Reizhusten
- Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel

Tab. 3.11 Differenzialdiagnose der Hypotonie

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
akute Hypotonie		
kardiogene Synkopen/Schock	Pumpversagen bei Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Vitien Perikardtamponade oder Herzrhythmusstörungen	EKG, Echokardiografie
vasovagale Synkope/Schock	Blässe, Schwarzsehen, Übelkeit	rasche Besserung im Liegen
situationsbedingte Synkope	nach Husten, Pressen, Niesen etc.	Anamnese
hypovolämischer Schock	Blutungen, Plasmaverluste (z. B. Verbrennung)	Klinik
Hitzekollaps	Anamnese, keine neurologischen Auffälligkeiten	Besserung im Kühlen
Sonnenstich	akute Bewusstseinsstörung, epileptischer Anfall	Anamnese, erhöhter Hirndruck, Liquorpunktion (Zellvermehrung)
chronische Hypotonie		
essenzielle Hypotonie	eher bei Jugendlichen und Frauen	Ausschlussdiagnose
kardiovaskuläre Hypotonie	bekannte Grunderkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Aortenstenose)	Klinik, EKG, Echokardiografie
endokrine Hypotonie		
• HVL-Insuffizienz	verschiedene Hormonausfälle	Klinik, Hormonbestimmungen, Stimulations- und Suppressionstests
• Morbus Addison und sekundäre NNR-Insuffizienz	Adynamie, Hautpigmentierung bei Morbus Addison	
• Diabetes insipidus	Polyurie, Polydipsie	
• Hypothyreose	Müdigkeit, Kälteintoleranz	
chronischer Volumenmangel	Diarrhö, Erbrechen, endokrine Ursachen (z. B. NNR-Insuffizienz, Diabetes insipidus)	Klinik
Elektrolytstörungen	Hypokaliämie, Hypokalzämie	Elektrolytbestimmung
medikamentös induzierte Hypotonie	Einnahme von z. B. Antihypertensiva, Diuretika, Kalziumantagonisten, vasodilatierenden Substanzen, Sedativa, Analgetika	Anamnese
neurogene Hypotonie		
• Shy-Drager-Syndrom	Orthostasereaktion, Impotenz, Miktionsstörugen, Parkinson-Syndrom	Katecholaminausscheidung ↓
• Diabetes mellitus	bekannte Grunderkrankung, Polyneuropathie	Blutzuckermessung
• Alkoholismus	Anamnese	Anamnese, Labor (γGT ↑)
• multiple Sklerose	typische neurologische Schübe	neurologische Untersuchung
• Querschnittslähmung	Klinik	neurologische Untersuchung

- körperliche Mangelentwicklung bei Kindern und Jugendlichen
- periphere Zyanose an den Akren und/oder bei Kälteexposition.

Diagnostik: Das diagnostische Vorgehen ist abhängig von der **Dringlichkeit** der Beschwerden. Geklärt werden muss, ob eine akute Gefährdung besteht oder nicht, z. B. ob Beschwerden vorliegen wie eine Schocksymptomatik mit Thoraxschmerz, Dyspnoe und Bewusstseinsverlust (akute Linksherzdekompensation). Bei akuter Gefährdung steht die umgehende Therapieeinleitung im Vordergrund, daher sollten die diagnostischen Maßnahmen möglichst rasch durchgeführt werden.

Anamnese: Häufig gelingt es hiermit bereits, die Herkunft der Zyanose zu klären. Besonders wichtig ist die Frage nach pulmonalen oder kardialen Vorerkrankungen. Des Weiteren müssen bestehende Begleitsymptome (z. B. Schmerzen, Dyspnoe) oder ein auslösendes Ereignis (z. B. Kälte) eruiert werden.

Klinische Untersuchung: Bei der klinischen Untersuchung wird v. a. nach Herz- oder Lungenerkrankungen gesucht. Relativ einfach kann eine zentrale von einer peripheren Zyanose unterschieden werden, indem man am Ohrläppchen reibt: Bei einer zentralen Zyanose bleibt das Ohrläppchen blau, bei der peripheren Zyanose wird es rosig.

- **Inspektion:** Blaufärbung von Haut und Schleimhäuten oder lokalisierte Verfärbung? Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger? Zeichen einer Herzinsuffizienz (z. B. Halsvenenstauung, Ödeme, Dyspnoe)? Atmung (Dyspnoe? Stridor?) Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose oder Varikosis?
- **Palpation:** Herzfrequenz? Schwirren? Blutdruck? Fieber?
- **Auskultation:** Herz- oder Atemgeräusche (z. B. grobe Rasselgeräusche, Giemen, aufgehobenes Atemgeräusch)?

Tab. 3.12 Differenzialdiagnose der Zyanose

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
zentrale Zyanose		
pulmonale Ursachen		
Lungenembolie	akute Dyspnoe, atemabhängiger Thoraxschmerz, ggf. Zeichen einer TVT	D-Dimer, Ventilations-/Perfusionsszintigrafie, CT
Pneumothorax	plötzliche Dyspnoe und Zyanose, einseitig aufgehobenes Atemgeräusch	Klinik (einseitig abgeschwächtes Atemgeräusch, hypersonorer Klopfschall), Röntgen-Thorax
obstruktive Atemwegserkrankung	verlängertes Exspirium, Giemen, ggf. Empyhsemzeichen (leise HT, Fassthorax S. 47), Husten und Raucheranamnese bei COPD, Allergie bei Asthma bronchiale	Lungenfunktionsdiagnostik, Röntgen-Thorax
Pneumonie	Fieber, Husten mit Auswurf, Rasselgeräusche	Auskultation, Röntgen-Thorax
pulmonale Hypertonie	Rechtsherzbelastung	EKG, Röntgen-Thorax, Rechtsherzkatheter
arteriovenöse Fisteln	Hämoptoe	Angiografie
zentrale Atemregulationsstörungen	pathologische Atemmuster	Anamnese, BGA, Schädel-CT
kardiale Ursachen		
Vitien mit Rechts-links-Shunt z. B. Fallot-Tetralogie, Transposition der großen Gefäße	Dyspnoe, Tachypnoe, Dystrophie, Herzinsuffzienz	Echokardiografie, Herzkatheter
Vitien mit Links-rechts-Shunt nach Shuntumkehr (z. B. ASD, VSD, Ductus arteriosus botalli)		Echokardiografie, Herzkatheter
periphere Zyanose		
generalisiert		
Herzinsuffizienz	Dyspnoe, Ödeme	Klinik, Echokardiografie, Röntgen-Thorax
lokalisiert		
Akrozyanose	kälteinduziert, kalte Haut mit Hyperhidrosis	Klinik
Raynaud-Syndrom	Tricolore-Phänomen, kälteinduzierte, symmetrische Vasospasmen an den Fingern (primäres Raynaud-Syndrom)	Klinik
Phlebothrombose	einseitig: Ödem, Umfangszunahme, Schmerzen	Klinik, Dopplersonografie, ggf. Phlebografie
Hämiglobinzyanose		
Methämoglobinämie • angeboren (selten) • Medikamente (Sulfonamide, Chloroquin, Phenacetin) • Nahrungsmittel (z. B. nitrathaltiges Pökelsalz, Bittermandelprodukte) • Industriegifte (z. B. Nitrosegase, Anilinderivate)	Anamnese	spektroskopische Met-Hb-Bestimmung
Sulfhämoglobinämie (sehr selten)	Anamnese (Sulfonamideinnahme)	Spektroskopie

Weitere Diagnostik:

- Röntgen-Thorax: Zeichen eines Lungenödems? Emphysem? Pneumonie? Pneumothorax? Herzgröße? Lungenstauung?
- EKG: Frequenz, Rhythmus und Lagetyp? Zeichen einer Rechts- oder Linksherzbelastung?
- Blutgasanalyse: respiratorische Insuffizienz?
- Labor: Blutbild? Herzenzyme (Myokardinfarkt)? D-Dimere (Lungenembolie)?
- Sonstige: Echokardiografie, Dopplersonografie, Lungenfunktionsdiagnostik, Ventilations-/Perfusionsszintigrafie, CT-Thorax, Herzkatheter oder spezielle Laboruntersuchungen (z.B. Kälteagglutinintiter, Hämoglobinelektrophorese).

Differenzialdiagnosen: Von den echten Zyanosen ist die sog. Pseudozyanose abzugrenzen. Diese beruht auf einer gesteigerten Pigmenteinlagerung durch körperfremde Substanzen. Die Differenzialdiagnosen finden sich in **Tab. 3.12**.

4 Atmungssystem

4.1 Abnormes Sputum

Synonym: Auswurf

DEFINITION Beim Husten ausgeworfenes, pathologisch vermehrtes und z.T. in seiner Farbe und Konsistenz verändertes Bronchialsekret.

Normalerweise ist das Bronchialsekret farblos und glasig; es wird zudem nicht ausgehustet, sondern i.d.R. verschluckt.

Ätiopathogenese und Klinik: Wird die Bronchialschleimhaut gereizt, bildet sich vermehrt Schleim. Ursächlich sein können beispielsweise Verschmutzungen der Luft, Fremdkörper, Infektionen oder chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen. Kann der Schleim nicht richtig abtransportiert werden (z.B. bei Bronchiektasen), begünstigt dies die Besiedelung mit mikrobiologischen Erregern. Ein eitriges Sputum findet sich bei vermehrtem Gehalt an neutrophilen Granulozyten. Blutig verfärbtes Sputum kann bei Pneumonien, einer Lungenembolie, Bronchiektasen oder Bronchialkarzinom auftreten. Ein muköser, zähflüssiger Schleim ist typisch für eine Mukoviszidose.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen: Beurteilt werden sollten **Farbe**, **Menge** und **Konsistenz** des Auswurfs. Zudem muss das Sputum immer auf Blutbeimengungen untersucht werden. Lässt sich keine eindeutige Diagnose stellen, können CT- oder Röntgen-Thorax-Untersuchung sowie die Bronchoskopie mit mikrobiologischer und histologischer Aufarbeitung der Probe weiterhelfen. Mögliche Differenzialdiagnosen sind in **Tab. 4.1** dargestellt.

4.2 Aspiration

DEFINITION Eindringen von flüssigen (z.B. Magensäure, Erbrochenes) oder festen (z.B. Fremdkörper) Stoffen in die Atemwege infolge fehlender Schutzmechanismen.

Besondere Aspirationsgefahr besteht z.B. bei:
- bewusstlosen Patienten
- Narkoseeinleitung beim nichtnüchternen Patienten
- Ileus
- Kleinkindern (Aspiration von kleinen Fremdkörpern).

Häufige Komplikationen sind verlegte Atemwege (Fremdkörperaspiration), eine Aspirationspneumonie (s. Atmungssystem S. A177), eine Hypoxie sowie ein ARDS (s. Atmungssystem S. A158).

Tab. 4.1 Differenzialdiagnose des abnormen Sputums

Art des Sputums	Ursache
gelblich-grün	bakterielle Infektionen, COPD*
weißlich-mukös	virale Bronchitis, chronische Bronchitis
blutig**	häufig: • Pneumonie • Lungenembolie • Bronchiektasen • Bronchialkarzinom • chronische Bronchitis • Tuberkulose* • Fremdkörperaspiration seltener: • Gerinnungsstörung • Linksherzinsuffizienz • Aspergillom • Lungenabszess • arteriovenöse Fistel • Vaskulitiden • Trauma
rötlich und schaumig	Lungenödem
3-schichtig (schaumig, viskös, gelblich-grün)	Bronchiektasen
zähflüssig, voluminös-schaumig	Mukoviszidose
zähflüssig	Asthma bronchiale
wässrig	Aspiration, Fistel
fötid	abszedierende Pneumonien, bakteriell infizierte Bronchiektasen, zerfallene Tumoren

* Bei COPD und Tuberkulose können sehr große Mengen unterschiedlicher Farbe und Konsistenz ausgehustet werden.
** Altes Blut erscheint rostbraun (v.a. bei Pneumokokkenpneumonie).

4.3 Atemnot

Synonym: Dyspnoe

DEFINITION
- **Dyspnoe:** subjektives Gefühl, das mit einer erschwerten Atemtätigkeit verbunden ist und vom Patienten als unangenehm oder bedrohlich wahrgenommen wird
- Erfordert die Atemnot den zusätzlichen Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, spricht man von **Orthopnoe** (schwere Dyspnoe mit Atmen in aufrechter Körperposition). Die Orthopnoe ist das Leitsymptom der Herzinsuffizienz.

Formen: Die Atemnot kann **akut** innerhalb weniger Stunden auftreten oder **chronisch** über Wochen bis Monate bestehen. Die akute Form ist eine Notfallsituation. Abhängig vom Belastungsgrad unterscheidet man:
- **Belastungsdyspnoe:** Ausmaß der Atemnot ist abhängig vom Grad der körperlichen Belastung (z.B. gemessen in Watt) und von der Art der Belastung (z.B. Intervall- oder Dauerbelastung).

- **Ruhedyspnoe:** bereits in Ruhe auftretende Atemnot, Zeichen für fortgeschrittene bzw. schwere Krankheitsbilder.

Ätiologie: Verschiedene Erkrankungen und Störungen können mit dem Gefühl der Atemnot einhergehen. Die Ursachen sind dementsprechend vielfältig (**Tab. 4.2**):

- Erkrankungen der **Halsorgane** (z. B. Struma)
- Erkrankungen der **Atemwege** (z. B. Asthma bronchiale, Trachealstenose) und der Lunge (z. B. COPD, Lungenemphysem, Pneumonie, Lungenfibrose, ARDS, Lungenembolie)
- Erkrankungen der **Pleura** (z. B. Pleuraerguss, Pneumothorax)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem, Cor pulmonale)
- Erkrankungen des **Bewegungsapparats** (z. B. Thoraxdeformitäten, Morbus Bechterew)
- **psychische Ursachen** (z. B. Hyperventilationssyndrom)
- **Stoffwechselerkrankungen** (z. B. diabetische Ketoazidose, Urämie, Hyperthyreose)
- **zentrale Störung des Atemantriebs** (z. B. Medikamente wie Opiate oder Salizylate, Intoxikationen, Hirninfarkt, Enzephalitis oder Tumorerkrankungen)
- **nervale Ursachen** (z. B. Rückenmarksschädigung, Läsion des N. phrenicus)
- **hämatologische Erkrankungen** (z. B. Anämie)
- **weitere Ursachen:**
  - andere Ursachen eines Zwerchfellhochstandes (z. B. Schwangerschaft, Adipositas)
  - Kollagenosen und Vaskulitiden
  - Sarkoidose
  - erhöhter Sauerstoffbedarf: z. B. körperliche Belastung, Fieber
  - erniedrigtes Sauerstoffangebot: z. B. Aufenthalt in großer Höhe.

Abhängig von der zeitlichen Entwicklung der Atemnot und vom Lebensalter der betroffenen Patienten lassen sich bestimmte Ursachen gehäuft feststellen (**Tab. 4.2**).

Klinik: Die Patienten atmen mit einer erhöhten Frequenz (**Tachypnoe** > 20/min) und sichtbar angestrengt. Das Sprechen fällt schwer. Häufig sitzen sie mit senkrechtem Oberkörper und setzen die Atemhilfsmuskeln unterstützend ein, indem sie die Arme abstützen. Abhängig von der jeweiligen Ursache können verschiedene Begleitsymptome bestehen:

- Fieber
- Husten, ggf. Auswurf
- Schmerzen (atemabhängig und -unabhängig)
- ungewollter Gewichtsverlust
- Parästhesien und Pfötchenstellung
- Atemnebengeräusche (z. B. „Brodeln", Giemen)
- sichtbare Atemanstrengung
- Einsatz der Atemhilfsmuskeln
- interkostale Einziehungen
- Zyanose
- Atemnot beim Sprechen.

Tab. 4.2 Häufige Ursachen der Atemnot

Kriterium	häufige Urachen
nach der zeitlichen Entwicklung	
• akute Dyspnoe	Lungenödem, Asthma bronchiale, Lungenembolie, Spannungspneumothorax, Fremdkörperaspiration, Larynxödem, Hyperventilations-Syndrom
• chronische Dyspnoe	Linksherzinsuffizienz, COPD, Lungenemphysem
nach dem Lebensalter	
• Früh- und Neugeborene (s. Pädiatrie S. B 472)	Surfactantmangel-Syndrom, konnatale Pneumonie, Aspirationspneumonie, Flüssigkeitslunge, Fehlbildungen, Pneumothorax
• Säuglinge und Kleinkinder	Krupp-Syndrom, Bronchiolitis, Bronchopneumonie, Epiglottitis, Fremdkörperaspiration
• ältere Kinder, Jugendliche, jüngere Erwachsene	Asthma bronchiale, Pneumothorax, Pneumonie
• ältere Patienten	COPD, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, maligne Tumoren, Anämie

Diagnostik: Die **akute Dyspnoe** ist häufig eine Notfallsituation, die eine ausführliche Diagnostik aus Zeitgründen unmöglich macht. Im Vordergrund stehen hier die orientierende Anamnese und die klinische Untersuchung, wobei vorrangig auf **Begleitsymptome** und die **Auskultationsbefunde** geachtet werden muss:

- einseitig aufgehobenes Atemgeräusch, hypersonorer Klopfschall, evtl. mit Schmerzen → V. a. Pneumothorax
- „Brodeln" und schaumiger Auswurf → V. a. Lungenödem
- exspiratorisches Giemen mit verlängertem Exspirium, anamnestisch bekanntes anfallsartiges Auftreten, jüngerer Patient → V. a. Asthma bronchiale
- sehr leises Atemgeräusch und Giemen → V. a. Status asthmaticus („silent lung").

Chronische Dyspnoe: Häufig lässt sich eine erste Verdachtsdiagnose schon anhand der **Anamnese** stellen. Gefragt werden sollte insbesondere nach

- Dauer und Intensität der Atemnot
- Zeitpunkt des Auftretens
  - erstmalig → prinzipiell sind alle Ursachen möglich (Fremdkörperaspiration, Asthma bronchiale, Pneumonie, Pneumothorax)
  - anfallsartig → Asthma bronchiale, Hyperventilations-Syndrom
  - chronisch → COPD, Herz-Kreislauf-Erkrankung
  - progredient → Anämie, maligne Erkrankung, Lungenfibrose, neurologische Erkrankung
- Vorerkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankung, chronische Bronchitis, Stoffwechselerkrankung)
- Auslöse- und Risikofaktoren
  - körperliche Anstrengung: Asthma bronchiale, Herz-Kreislauf-Erkrankung
  - Exposition gegenüber Allergenen (z. B. Tierhaare, Hausstaub, Pollen): Asthma bronchiale

- Exposition gegenüber Stäuben (v. a. beruflich): interstitielle Lungenerkrankungen
- Infektion: Asthma bronchiale, exazerbierte COPD, Pneumonie
- Stress: psychische Ursachen
- Liegen: Linksherzinsuffizienz
- Nikotinabusus: COPD, Bronchialkarzinom
- Alter des Patienten
- Begleitsymptome
- Medikamenteneinnahme.

Klinische Untersuchung:
- Inspektion mit Beurteilung von Allgemeinzustand, Atemfrequenz und -muster, Thoraxform sowie von Zyanose- und Herzinsuffizienzzeichen
- Perkussion: Lungendämpfung
- Auskultation: Beurteilung von Atem- und Atemnebengeräuschen (trockene bzw. feuchte Rasselgeräusche) sowie Herzgeräuschen.

Weiterführende Diagnostik: Um die Diagnose endgültig zu sichern und die verschiedenen Differenzialdiagnosen auszuschließen, dienen
- Röntgen-Thorax-Aufnahme (Infiltrat? Lungenstauung? Pleuraveränderungen? Zeichnungsvermehrung? Lungenemphysem? Raumforderungen? Herzinsuffizienzzeichen?)
- EKG (Infarkt? Zeichen einer Rechts- oder Linksherzbelastung? Rhythmusstörungen?)
- Labor (Entzündungswerte? Herzenzyme? D-Dimer? Anämie? Kreatinin und Harnstoff? Blutzucker?)
- Blutgasanalyse (Azidose oder Alkalose? Respiratorische Insuffizienz?)
- Echokardiografie (Größe der Herzhöhlen? Hypertrophie? Funktion der Ventrikel und Herzklappen?)
- Lungenfunktionsprüfung (Restriktive oder obstruktive Ventilationsstörung? Diffusionsstörung?)
- sonstiges: Sputumdiagnostik (z. B. mit Zytologie bei V. a. Bronchialkarzinom, mikrobiologische Untersuchung), Belastungs-EKG, CT oder MRT des Thorax, Herzkatheter, Serologie, Bronchoskopie, Pleurapunktion etc.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 4.3**.

Therapie: Die Behandlung richtet sich nach der jeweiligen Ursache. Näheres hierzu s. entsprechendes Krankheitsbild. **Allgemeinmaßnahmen** umfassen: Frischluftzufuhr, Patienten beruhigen, Lagerung mit erhöhtem Oberkörper, Luftbefeuchtung und physikalische Atemtherapie.

4.4 Atemrhythmusstörungen

DEFINITION Atemrhythmusstörungen sind durch eine pathologische Atmung (Änderungen von Atemtiefe und Atemfrequenz) und/oder durch kurzfristige Atempausen gekennzeichnet (**Abb. 4.1**).

Formen:
- **Cheyne-Stokes-Atmung:** periodisch an- und wieder abschwellende Atemtätigkeit mit dazwischen liegenden Pausen, z. B. bei Enzephalitis, zerebralen Durchblutungsstörungen, Linksherzinsuffizienz. Das zentrale Atemzentrum ist gestört.
- **Biot-Atmung:** vereinzelte Atemzüge, die unterschiedlich tief sind, mit plötzlichen Atempausen, z. B. bei Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Das zentrale Atemzentrum ist schwer beeinträchtigt.
- **Kußmaul-Atmung:** rhythmische, tiefe und normal- oder hochfrequente Atmung zur Kompensation metabolischer Azidosen, z. B. bei ketoazidotischem Koma
- **Schnappatmung:** kurze, kräftige Atemzüge mit langen Apnoephasen, z. B. bei hypoxischer Hirnschädigung (während des Sterbeprozesses).
- **Seufzeratmung:** anfangs tiefer Atemzug und regelmäßige Atempausen, periodische Atmung, z. B. bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (S. 50) und Obesitashypoventilation (früher Pickwick-Syndrom).

Beispiele für Abweichungen von der normalen Atmung sind außerdem:
- **Lippenbremse:** Patienten mit Lungenemphysem atmen durch die fast geschlossenen Lippen aus, um dadurch den exspiratorischen Kollaps der kleinen Atemwege zu verhindern.
- **verlängertes Exspirium:** z. B. bei Asthma bronchiale oder COPD
- **Hyperventilation:** S. 49
- **Brady-** und **Tachypnoe:** S. 53.

4.5 Atemstillstand

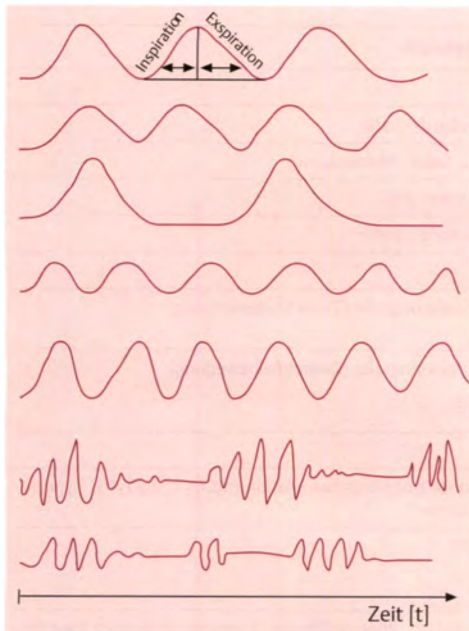
Synonym: Apnoe

Zu den Ursachen des Atemstillstands zählen:
- **zentraler Atemstillstand:** z. B. durch zerebrale Hypoxie, Intoxikationen, Sudden-Infant-Death Syndrom (SIDS), Koma
- **peripherer Atemstillstand:** z. B. durch hohe Querschnittslähmung, Pneumothorax, Muskelrelaxanzien
- **Atemwegsverlegung:** z. B. durch Fremdkörperaspiration, Epiglottitis, Asthma bronchiale, Zurückfallen der Zunge.

Zum Atemwegsmanagement und zur kardiopulmonalen Reanimation s. Notfallmedizin S. B 8.

4.6 Behinderte Nasenatmung

In **Tab. 4.4** sind mögliche Ursachen einer behinderten Nasenatmung dargestellt. Es handelt sich häufig um ein subjektives Gefühl, das mithilfe der sog. Computerrhinomanometrie objektiviert werden kann. Dabei misst man den Druckunterschied zwischen Naseneingang und der Nasenmuschel sowie den Atemstrom. Um manifeste Verengungen (z. B. Septumdeviation) von dynamischen (z. B. Erkrankungen der Schleimhaut) oder pseudostenotischen (z. B. Rhinitis sicca) Veränderungen unterscheiden zu können, appliziert man zusätzlich abschwellende Nasentropfen.



Normale Atmung (Inspiration etwas kürzer als Exspiration I/E <1) Atemfrequenz ca. 14–20/min beim gesunden Erwachsenen.

Obstruktive Atmung (verlängertes Exspirium I/E deutlich <1): Bei Asthma, COPD (die verengten Luftwege erhöhen den Widerstand gegen die Luftströmung, Tachypnoe).

Bradypnoe: verlangsamte Atemfrequenz, z.B. bei diabetischem Koma, Arzneimittel induzierter Atemdepression, intrakranieller Druckerhöhung, Schädel-Hirn-Trauma.

Tachypnoe: rasche flache Atmung, z.B. bei Zwerchfellhochstand, Adipositas, als „Schonatmung" bei Thoraxschmerzen, Pleuritis.

Hyperpnoe, Hyperventilation (rasche, tiefe Atmung)
- normal beim Sport
- pathologisch: metabolische Azidose (sog. Kußmaul-Atmung), bei Pneumonie, Angst, Hypoxie.

Cheyne-Stokes-Atmung (rhythmisch wechselnde zu- und abnehmende Atemfrequenz mit Atempausen): bei Hirnschäden, Apoplex, Meningitis, Barbiturat-, Morphinüberdosierung.

Biot-Atmung: normale Atemzüge von gleicher Tiefe werden durch kurzdauernde Atemstillstände unterbrochen, bei Störungen des Atemzentrums in der Medulla oblongata (z. B. durch erhöhten intrakraniellen Druck), Zeichen des bevorstehenden Todes.

Abb. 4.1 **Atemtypen.** [aus: Füeßl, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

Tab. 4.3 Differenzialdiagnosen einer Dyspnoe

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
obere Atemwege		
Trachealstenose, Laryngospasmus, Larynxödem	inspiratorischer Stridor	Thorax-CT, Endoskopie
untere Atemwege und Lunge		
Asthma bronchiale	anfallsartige Luftnot mit exspiratorischem Giemen	Anamnese, Auskultation (Giemen, Pfeifen, Brummen), Lungenfunktionstests (obstruktive Ventilationsstörung), Allergietestung
COPD	exspiratorische Belastungsdyspnoe	Anamnese (Raucher!), Auskultation (Giemen, Pfeifen, Brummen), abgeschwächtes Atemgeräusch bei Emphysem, Lungenfunktionstests (obstruktive Ventilationsstörung), Röntgen-Thorax (Emphysem, beidseitiger Zwerchfelltiefstand)
Pneumonie	Husten, Fieber, Ruhedyspnoe	Auskultation (feinblasige Rasselgeräusche, Bronchialatmen, Bronchophonie, evtl. Pleurareiben), Labor (Leukozyten und CRP ↑), Röntgen-Thorax (frisches Infiltrat)
interstitielle Lungenerkrankung	Belastungsdyspnoe, trockener Husten	Auskultation (Knisterrasseln), Lungenfunktionsprüfung (restriktive Ventilations- und Diffusionsstörung), Belastungsuntersuchungen (verminderte O_2-Aufnahme), HR-CT (Milchglastrübung, streifige und nodulöse Strukturvermehrung), Serologie, Lungenbiopsie
zentraler endobronchialer Tumor	in- und exspiratorische Belastungsdyspnoe, Husten, Gewichtsverlust	Thorax-CT, Bronchoskopie
Lungenembolie	akute Ruhedyspnoe, evtl. atemabhängiger Thoraxschmerz	Anamnese (z. B. Operation? Thrombophilie?), Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose, Labor (D-Dimere), Ventilations-/Perfusionsszintigrafie, Thorax-CT
chronisch-pulmonale Hypertonie	Belastungsdyspnoe, Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz	Echokardiografie, Rechtsherzkatheter
Pleura		
Pleuraerguss	Belastungsdyspnoe, vermindertes Atemgeräusch, Dämpfung	klinische Untersuchung, Röntgen-Thorax/Sonografie
Pneumothorax	Belastungsdyspnoe, Schmerzen, aufgehobenes Atemgeräusch, obere Einflussstauung und Schock bei Spannungspneumothorax	klinische Untersuchung, Röntgen-Thorax

Tab. 4.3 Fortsetzung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Herz-Kreislauf-Erkrankungen		
Linksherzinsuffizienz	weißlich-schaumiges Sputum	Echokardiografie
Herzinfarkt	plötzliche vernichtende Schmerzen	EKG, Labor (Herzenzyme)
Herzrhythmusstörungen	Schwindel, Synkopen, „Herzstolpern"	(Langzeit-)EKG
Kardiomyopathie	Anamnese (grippaler Infekt)	Echokardiografie
Zwerchfellhochstand, -lähmung		
einseitig: z. B. Phrenikusparese, Hepatomegalie	Belastungsdyspnoe oft ohne wesentliche Symptome	Thoraxsonografie (Zwerchfellbewegung)
beidseitig: z. B. Adipositas, Schwangerschaft, Aszites, Hepatosplenomegalie	beidseitig: schwere Ruhedyspnoe	Thoraxsonografie (Zwerchfellbewegung)
andere		
metabolische Azidose (z. B. ketoazidotisches Koma)	schwere Ruhedyspnoe mit max. Hyperventilation	Azidose trotz Hyperventilation (p_aCO_2 ↓, p_aO_2 ↑), Hyperglykämie
Hyperventilations-Syndrom	Ruhedyspnoe mit neurologischen (z. B. Pfötchenstellung), kardialen und gastroenteralen Symptomen	p_aCO_2 ↓
Veränderungen am Bewegungsapparat	Deformitäten von Thorax- oder Wirbelsäule	Inspektion, Röntgen-Thorax, Lungenfunktionstest (restriktive Ventilationsstörung)
Aufenthalt in großer Höhe	Belastungsdyspnoe, auch bei gut trainierten Personen, nächtliche Hypoxie, Lungen- und Hirnödem	Belastungsdyspnoe ↑, Leistungsfähigkeit ↓
Atemnot in der Schwangerschaft (physiologisch)	1. Trimenon: hormonell bedingte Hyperventilation, 3. Trimenon: Zwerchfellbehinderung	1. Trimenon: p_aCO_2 ↓, 3.Trimenon: Vitalkapazität ↓
CO-Vergiftung	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Ruhedyspnoe, Angina pectoris, etc.	Hb-CO ↑, **Cave:** Pulsoxymeter zeigt normale O_2-Sättigung, selten: kirschrote Hautfarbe
Blausäurevergiftung	bei schwerer Vergiftung: Atemlähmung	Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrgeräusche, Bittermandelgeruch (Marzipan) der Atemluft, Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit
Opioidvergiftung	Atemlähmung	p_aCO_2 ↑

Tab. 4.4 Differenzialdiagnose der behinderten Nasenatmung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Septumdeviation	meist einseitig verstärkte Behinderung, ggf. gestörte Riechfunktion, Sinusitis	vordere Rhinoskopie, Palpation, Nasenendoskopie
Septumperforation	pfeifendes Atemgeräusch, Verborkung, Fötor, Hyposmie, keine Schmerzen	Anamnese (Trauma? Wegener-Granulomatose? Kokain?), vordere Rhinoskopie, Nasenendoskopie
allergische Rhinitis	Juck- und Niesreiz, wässrige Sekretion	Anamnese, Allergietestung
chronisch-hyperplastische Rhinitis	posteriore Rhinorrhö, Pharyngitis, Kopfschmerzen	Nasenendoskopie (Schleimhauthyperplasie)
chronisch-atrophische Rhinitis	trockene und leicht verletzliche Schleimhaut (Blutungen), Hyposmie; Borkenbildung und fötider Geruch bei Rhinitis atrophicans	Klinik, vordere Rhinoskopie, Nasenendoskopie
Sinusitis maxillaris	Oberkiefer-, Zahn- und Stirnschmerzen, Verstärkung beim Vorbeugen des Kopfes, schmerzhafte Trigeminusaustrittspunkte	vordere Rhinoskopie (Eiterstraße im mittleren Nasengang), Sonografie, CT
Polyposis nasi	Hyp-, Anosmie, Kopfschmerzen, eingedicktes Sekret	Nasenendoskopie
Verletzungen der Nase	Krepitation, anatomische Deformierung, Epistaxis, Hämatome, Schwellung	Anamnese (Trauma?), Klinik, Röntgenaufnahme
Fremdkörper	einseitiger chronischer Schnupfen	vordere Rhinoskopie
Tumoren der Nase	Kopfschmerzen, ggf. Gesichtsfeldausfälle, blutige Sekretion, Hyposmie, nasale Obstruktion	Nasenendoskopie, CT, MRT
Hyperplasie der Rachenmandel	vorwiegend bei Kindern, Mundatmung, Schniefen, Schnarchen, kloßige und nasale Sprache, Nasenflügeln	posteriore Rhinoskopie

4.7 Fassthorax

DEFINITION Hierunter versteht man einen fassförmigen Brustkorb mit vergrößertem Tiefendurchmesser und erweiterter unterer Thoraxapertur (epigastrischer Winkel > 90°). Der Brustkorb ist in Inspirationsstellung fixiert.

Ätiopathogenese: Typischerweise tritt der Fassthorax im Rahmen eines **Lungenemphysems** als Folge der chronisch-überblähten Lunge auf. Häufigste Ursache des Emphysems ist die COPD, in Betracht kommen des Weiteren ein α_1-Antitrypsin-Mangel oder bei Kindern ein schwer verlaufendes Asthma bronchiale oder eine zystische Fibrose. Ausführliches zum Lungenemphysem s. Atmungssystem S. A 171.

Klinik und Diagnostik: Zusätzlich zur **Dyspnoe** besteht eine **eingeschränkte Thoraxbeweglichkeit**. Das Atmen strengt den Patienten an und er setzt die Atemhilfsmuskulatur sowie die Lippenbremse ein.

Bei der körperlichen Untersuchung lassen ein beidseitiger Zwerchfelltiefstand, eine verminderte Verschieblichkeit der Atemgrenzen, horizontal verlaufende Rippen und geblähte Supraklavikulargruben feststellen.

4.8 Hämoptoe und Hämoptysen

DEFINITION

- **Hämoptoe:** Aushusten größerer Blutmengen (Blut hell und schaumig)
- **Hämoptysen:** Ausspucken bzw. Aushusten von kleineren Blutmengen bzw. von blutig tingiertem Sputum.

Beide Begriffe werden häufig synonym verwendet.

Ätiologie: Blutungsquelle sind meist die Aa. bronchiales. **Tab. 4.5** zeigt mögliche Ursachen der Hämoptoe mitsamt ihren Begleitsymptomen und Befunden.

Diagnostik: Diagnostisch stehen folgende Schritte im Vordergrund:

- **Anamnese:** Fragen nach Begleitsymptomen wie Fieber, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Gewichtsverlust, Leistungsknick, einem Nikotingenuss, vorausgegangenen Traumen und Grunderkrankungen sowie der Einnahme von Medikamenten (z. B. Antikoagulanzien, ASS, Kortikosteroiden)
- **körperliche Untersuchung:** Allgemeinzustand, Zeichen von Dyspnoe, Zyanose und chronischer Hypoxie (Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger), Thoraxform (Fassthorax?), Zeichen erhöhter Blutungsneigung (z. B. Petechien), Leberhautzeichen, andere Blutungsquellen im Mund-/Rachenraum. Perkussion und Auskultation der Lungen.
- **Labor:** Blutbild, Gerinnung, Blutgase, BSG, Sputumuntersuchung auf Tuberkulose, Kultur
- **apparative Diagnostik:** EKG, Röntgen-Thorax, evtl. Bronchoskopie (auch zur primären Blutstillung).

Differenzialdiagnosen: Blutungen aus **anderen Blutungsquellen** (Mund, HNO-Bereich, bzw. Gastrointestinaltrakt) müssen ausgeschlossen werden. Beim Bluterbrechen (Hämatemesis S. 61) ist das Blut dunkel oder durch Kontakt mit Magensaft kaffeesatzfarben, aber nicht schaumig.

Weitere differenzialdiagnostische Gegenüberstellungen finden sich in **Tab. 4.5**.

4.9 Husten

DEFINITION Husten tritt reflektorisch auf, wenn das tracheobronchiale System gereizt wird. Er ist häufiges Symptom von akuten Infekten bzw. bei Rauchern.
Abhängig von der Dauer unterscheidet man **akuten** (< 3 Wochen) und **chronischen Husten** (> 3 Wochen). Dauert der Husten länger als 3 Wochen, muss er abgeklärt werden.

Ätiologie: Die häufigsten Ursachen des akuten Hustens sind virale Infekte der oberen Luftwege. Zum chronischen Husten führen typischerweise die chronische Bronchitis (Raucherhusten), COPD oder ein Asthma bronchiale.

Diagnostik:

Allgemeine Anamnese: Fragen nach zusätzlichen Symptomen wie Dyspnoe, Fieber, Gewichtsverlust, Gliederschmerzen, Leistungsknick bzw. auslösenden Faktoren. Dabei sind insbesondere Reizstoffe und die zeitliche bzw. örtliche Abhängigkeit von Husten relevant. Außerdem müssen ein Nikotingenuss (Pack years?) und Medikamenteneinnahme (ACE-Hemmer?) abgeklärt sowie die Berufsanamnese erhoben werden.

Spezielle Hustenanamnese: Hierbei geht es v. a. um die Art des Hustens, die oftmals Hinweise auf die Ursache geben kann:

- **nichtproduktiver Reizhusten:** z. B. bei akuter Tracheitis, Inhalation von chemischen und physikalischen Noxen, ACE-Hemmer, atypische Pneumonien, Linksherzinsuffizienz, Pneumothorax, Lungenembolie, Bronchialkarzinom, Sarkoidose
- **produktiver Husten** (S. 42):
  - gelb-grünes eitriges Sputum: z. B. bei chronischer Bronchitis, bakterieller Pneumonie, fortgeschrittener Tuberkulose, Bronchialkarzinom
  - bräunliches Sputum: z. B. bei Pneumokokkenpneumonie, chronischer Linksherzinsuffizienz
  - weißlich flüssiges oder zähes Sekret, am Morgen auch eitrige Beimengungen: COPD
  - blutiges Sputum: z. B. Bronchialkarzinom, Lungenembolie
  - morgendliche maulvolle Expektoration mit Schleim, Eiter und Blut: Bronchiektasen
  - zähes, glasiges Sputum: Asthma bronchiale
  - schaumig-rötliches Sputum: kardiales Lungenödem
  - faulig riechendes Sputum (Anaerobier): abszedierende Pneumonien, bakteriell infizierte Bronchiektasen, zerfallene Tumoren

Tab. 4.5 Differenzialdiagnose der Hämoptoe und Hämoptysen

Ursache		Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
entzündliche Ursachen	akute und chronische Bronchitis	i. d. R. Hämoptysen, Auskulation (trockene RG)	Anamnese, Auskultation, Ausschlussdiagnose
	Pneumonie	Fieber, Husten	Röntgen-Thorax, Keimnachweis im Sputum, Blutkultur, Antigen-Nachweis
	Bronchiektasen	langjährige morgendliche Expektoration, chronischer Husten	HR-CT
	Lungenabszess	eitriges Sputum	CT
	Tuberkulose	B-Symptomatik und allgemeines Krankheitsgefühl	Erregernachweis (z. B. Sputum), Histologie (verkäsende Granulome)
Tumoren	Bronchialkarzinom	Gewichtsverlust, Anamnese (Raucher!)	CT (mit Punktion), Bronchoskopie mit Histologie/Zytologie
	Bronchialkarzinoid	Flush, Asthmabeschwerden	CT (mit Punktion), Bronchoskopie mit Histologie/Zytologie
	Tracheal- oder Kehlkopftumoren	Stridor oder Heiserkeit (bei Kehlkopfbeteiligung)	Laryngo-/Bronchoskopie
	Metastasen	Gewichtsverlust, Symptome des Primärtumors	CT (mit Punktion), Bronchoskopie mit Histologie/Zytologie
kardial/vaskulär	Lungenembolie	plötzliche Dyspnoe, evtl. atemabhängige Schmerzen	Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose, D-Dimere, Ventilations-/Perfusionsszintigrafie oder Thorax-CT
	Linksherzinsuffizienz	Dyspnoe, weißlich-schaumiges Sputum	Röntgen-Thorax, EKG
Trauma	Fremdkörperaspiration	Aspirationsereignis	Anamnese, Röntgen-Thorax, Bronchoskopie
	stumpfes Thoraxtrauma (auch zweizeitige Blutung möglich)	Ruptur von Lungengefäßen	Anamnese, CT
hämorrhagische Diathese		Blutungen an Haut- und Schleimhäuten, u. U. ausgedehnte Blutungen	Gerinnungsdiagnostik (Quick/INR, aPTT, Thrombozytenzahl, Blutungszeit)
iatrogen	nach Bronchoskopie, Biopsien, Punktionen		Anamnese
seltene Ursachen	parasitäre Erkrankungen	Auslandsaufenthalt	Parasitennachweis im Stuhl/Blut
	Churg-Strauss-Vaskulitis	Asthma bronchiale, Eosinophilie, IgE-Erhöhung, weitere Organmanifestationen (Haut, Herz, GI-Trakt)	Anamnese (Allergie), Nachweis von pANCA (**Cave:** nicht obligat vorhanden)
	Goodpasture-Syndrom	meist Männer < 40 Jahren, rapid progressive Glomerulonephritis, Lungenblutungen (pulmorenales Syndrom)	Nachweis von Antibasalmembran-Antikörpern, Nierenbiopsie
	Wegener-Granulomatose	Fieber, Beteiligung von Nieren und HNO-Trakt	cANCA, Nierenbiopsie
	pulmonale Endometriose	Beschwerden zyklusabhängig während der Menstruation	Anamnese
	idiopathische Lungenhämosiderose (meist Kinder)	Teleangiektasien, meist bei Kindern	BAL (Siderophagen)

- **morgendlicher** Husten: z. B. Bronchiektasien, chronische Bronchitis
- **anfallsartiger** Husten: z. B. Pertussis (Keuchhusten), spasmodischer Krupp (spastische Laryngitis)
- **bellender** Husten (Krupphusten): Mitbeteiligung von Epiglottis oder Larynx
- **Räuspern**/Reizhusten: Reizung des Rachens (z. B. Pharyngitis)
- **Hüsteln**: z. B. bei Extrasystolen
- **postprandialer** Husten: Ösophagusdivertikel, neurogene Schluckstörung, tracheoösophageale **Fistel**
- **nächtlicher** Husten: Linksherzinsuffizienz, gastroösophagealer Reflux, bei Kindern: Laryngitis acuta (Pseudokrupp), spasmodischer Krupp
- Husten mit begleitendem **Stridor**: inspiratorisch z. B. bei Krupphusten, exspiratorisch z. B. bei COPD.

Körperliche Untersuchung: Allgemeinzustand, Zeichen von Dyspnoe, Zyanose, Hypoxie (Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger) oder Emphysem, Auskultation und Perkussion der Lungen.

Basisdiagnostik: Jeder unklare akute Husten mit schwerem Krankheitsbild und jeder Husten, der länger als 3 Wochen dauert, sollte weiter abgeklärt werden:

- Röntgen-Thorax
- Lungenfunktionsprüfung und Blutgasanalyse
- bakterielle Diagnostik bei eitrigem Sputum
- bei V. a. Tuberkulose: Mikroskopie und Kultur von Sputum und Magensaft.

Tab. 4.6 Differenzialdiagnose des Hustens

Mögliche Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
akuter Husten		
akute Bronchitis (meist viral)	Schnupfen, Halsschmerzen, Auswurf, Husten zuerst trocken, dann produktiv	klinische Diagnose
typische Pneumonie	Fieber, schweres Krankheitsgefühl, Husten trocken oder produktiv	Auskultation, Leukozyten ↑, CRP ↑, frisches Infiltrat im Röntgen-Thorax
Lungenembolie	plötzliche Dyspnoe, atemabhängiger Thoraxschmerz, plötzlicher Reizhusten	D-Dimere, Perfusions-Ventilations-Szintigrafie (Mismatch), Thorax-CT, Pulmonalisangiografie
Pleuritis	Reizhusten, atemabhängige Schmerzen; bei Pleuraerguss: Verschwinden der Symptomatik und Dyspnoe	Auskultation (Pleurareiben), Röntgen-Thorax/Sonografie
Pneumothorax	Dyspnoe, Zyanose, trockener Husten	Röntgen-Thorax
Aspiration/Inhalation von Reizstoffen	trockener Reizhusten	Anamnese
Fremdkörper	plötzlicher Husten, Stridor, Giemen, abgeschwächtes Atemgeräusch, häufiger bei Kindern	Röntgen-Thorax, Bronchoskopie
Laryngitis acuta (Pseudokrupp)	bellender Husten in der Nacht, Stridor (inspiratorisch und exspiratorisch), Dyspnoe, Heiserkeit, Auftreten bei Kleinkindern	Inspektion
Pertussis	anfallsartig stakkatoartiger Husten	Labor (Leuko-, Lymphozytose), Pertussis-Antikörper
chronischer Husten		
Asthma bronchiale	anfallsweise Dyspnoe, trockener Husten (auch nachts), exspiratorisches Giemen	Anamnese, Auskultation (trockene Rasselgeräusche, verlängertes Exspirium), Lungenfunktionsprüfung, Allergiediagnostik
chronische Bronchitis, COPD	Dyspnoe, produktiver Husten, häufige Exazerbationen	Anamnese (Nikotin), Auskultation (trockene und evtl. feuchte Rasselgeräusche, verlängertes Exspirium), Blutgasanalyse, Lungenfunktionsprüfung (obstruktive Ventilationsstörung)
interstitielle Lungenkrankheiten	Belastungsdyspnoe, trockener Husten	Berufsanamnese, Auskultation (Knisterrasseln), Lungenfunktionsprüfung (restriktive Ventilationsstörung); Diffusionsstörung, Belastungsuntersuchungen, Thorax-CT (milchglasartige Infiltrate oder Fleckschatten)
Linksherzinsuffizienz	Dyspnoe, Orthopnoe, nächtlicher Husten	EKG, Röntgen-Thorax
Lungentuberkulose	subfebrile Temperatur, Müdigkeit, Nachtschweiß, hartnäckiger Husten (trocken oder produktiv)	Sputumdiagnostik, Tuberkulinhauttest, Röntgen-Thorax
Bronchiektasen	Husten mit morgendlichem maulvollem Auswurf, Hämoptysen	typisches Sputum (eitrig, fötid), Thorax-CT
Mukoviszidose	produktiver Husten, Diarrhö, Dystrophie bei Kindern	Röntgen-Thorax, Schweißtest
gastroösophagealer Reflux	trockener Husten, Sodbrennen, Verstärkung im Liegen	Gastroskopie, 24-h-pH-Metrie
chronische Rhinitis/Sinusitis	meist trockener Husten	Nasennebenhöhlenröntgen, -CT
medikamentös bedingt	oft attackenweise trockener Husten	Absetzen der Medikamente

Besteht weiterhin Unklarheit, können Bronchoskopie oder weiterführende diagnostische Maßnahmen (abhängig vom Verdacht) Aufschluss bringen.

Differenzialdiagnosen: Tab. 4.6 gibt eine differenzialdiagnostische Übersicht.

4.10 Hyperventilation

DEFINITION Unter Hyperventilation versteht man eine unphysiologisch gesteigerte alveoläre Ventilation, die über den normalen Bedarf hinausgeht und dem Patienten selbst meist nicht bewusst ist. Der p_aO_2 ist normal oder erhöht, der p_aCO_2 erniedrigt.

Ätiologie:
- **Psychosomatische Ursachen** (z. B. Angst-, Panikstörung) sind am häufigsten. In erster Linie sind Frauen betroffen.
- **organische Ursachen:** Beispiele sind eine Schwangerschaft, nichtrespiratorische Azidosen (Urämie, Ketoazidose), Herzinsuffizienz, Lungenembolie, pulmonale Hypertonie, interstitielle Lungenerkrankungen, Asthma bronchiale, Fieber, Hyperthyreose, Erkrankungen des ZNS (neurologische Stimulierung des Atemzentrums, Intoxikationen).

Klinik: Eine Hyperventilation führt – abhängig von ihrer Dauer und Stärke – zu folgenden Symptomen: Zittern, Parästhesien, Krämpfe, Pfötchenstellung der Hände, vorübergehende Bewusstlosigkeit (akutes Hyperventilations-Syndrom), Angina-pectoris-Symptomatik, Dyspnoe, kalte Hände und Füße, gesteigerter Harndrang, Nervosität, Schwindel, Kopfschmerzen, Gähnen, Kloßgefühl im Hals, trockener Mund und Meteorismus (Aerophagie).

Siehe auch Atmungssystem S. A 159

4.11 Inverse Atmung

Die inverse Atmung ist gekennzeichnet durch ein ruckartiges Heben des Brustkorbes bei Exspiration und Einziehen bei Inspiration. Ursächlich sind vollständig verlegte obere Luftwege, z. B. bei Bolusaspiration, Larynxödem, Laryngospasmus. Es erfolgt kein Gasaustausch, d. h., es handelt sich um einen funktionellen Atemstillstand.

4.12 Paradoxe Atmung

Zur paradoxen Atmung kommt es nach **Rippenserienfrakturen**. Über der Fraktur entstehen inspiratorische Einziehungen, d. h., während des Einatmens bewegt sich der Thorax im Bereich der beweglichen Rippenstücke einwärts, während des Ausatmens auswärts. Differenzialdiagnostisch müssen eine inverse Atmung und eine beidseitige Phrenikusparese abgegrenzt werden.

4.13 Schlafapnoe

Man spricht von einer Schlafapnoe, wenn während des Schlafes Atempausen von > 10 s auftreten. Bei einer Hypopnoe ist der Atemstrom um mehr als 50 % oder die O_2-Sättigung um mehr als 4 % vermindert. Unterschieden wird die **obstruktive Schlafapnoe**, bei der es infolge einer nahezu kompletten Verengung der Atemwege zu einer vermehrten Atemarbeit kommt, von der zentralen **Schlafapnoe**. Letzterer liegt eine Störung des zentralen Atemantriebs zugrunde. Ursächlich ist eine mangelhafte Stimulierbarkeit von Chemorezeptoren.

Der Apnoeindex (AI) entspricht der Anzahl der Apnoen pro Stunde (AI ≥ 10 ist pathologisch).

Näheres zur obstruktiven Schlafapnoe s. HNO S. B 750.

4.14 Schluckauf

Synonym: Singultus

DEFINITION Schluckauf entsteht durch unwillkürliche Zwerchfellkontraktionen, die durch eine Reizung des N. phrenicus oder N. vagus ausgelöst und primär nicht unterdrückt werden können.

Ätiologie: Zahlreiche Ursachen können zur Reizung des N. vagus oder N. phrenicus führen. In den allermeisten Fällen ist der Schluckauf **funktioneller** Natur. Ursächlich sind starke psychische Erregungszustände, plötzliche Temperaturänderungen in der Speiseröhre (z. B. Eis essen) oder eine starke Magendehnung (z. B. Essen, Trinken). Weitere Ursachen sind:
- Nebenwirkung von Medikamenten (z. B. Barbiturate)
- Alkoholabusus
- metabolische Ursachen: Nieren- und Leberversagen, Elektrolytstörungen
- zentralnervöse Ursachen: Schädel-Hirn-Trauma, Meningitis, Enzephalitis, Tumoren, Hirninfarkt
- psychiatrische Ursachen: Anorexia nervosa.

Zudem können auch Erkrankungen im Bereich des Halses (z. B. Struma), des Thorax (z. B. Entzündungen von Pleura, Perikard oder Lunge, Aneurysmen) oder des Abdomens (z. B. Hepatomegalie, Leberabszess, Pankreas- oder Gallenaffektionen) einen Schluckauf auslösen.

Therapie: Schluckauf ist meist selbstlimitierend. Die Indikation zur Behandlung besteht v. a. dann, wenn der Schluckauf anhaltend ist und für den Patienten belastende Folgesymptome auftreten (z. B. mangelnde Nahrungsaufnahme, Depression), wie beispielsweise bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Allgemeine Maßnahmen umfassen u. a. das Trinken von Pfefferminztee bzw. das Rückatmen in eine Tüte oder Luftanhalten zur CO_2-Erhöhung.

PHARMA

Medikamentös kann versucht werden, die Magen- und Darmüberblähung mit Prokinetika oder blähungstreibenden Medikamenten zu verringern. Zur zentralen Reflexunterdrückung eignen sich Neuroleptika oder Benzodiazepine. Weitere Möglichkeiten sind Muskelrelaxanzien (Baclofen) oder Membranstabilisatoren (z. B. Carbamazepin, Nifedipin).

4.15 Schnarchen und Tagesschläfrigkeit

Physiologisch sinken Gaumensegel und Zungengrund während des Schlafes zurück, sodass es in diesem Bereich zu einer teilweisen Verengung und somit Erhöhung des Atemwiderstandes kommt. Das schlaffe Gaumensegel beginnt zu flattern und verursacht so das typische Schnarchgeräusch.

Ätiopathogenese:

Schnarchen ist oft harmlos (sog. primäres oder habituelles Schnarchen), kann allerdings auch auf eine Grunderkrankung hinweisen. Begünstigt wird es durch verschiedene Erkrankungen, die die Obstruktion im Pharynx fördern, wie z. B. große Tonsillen, eine Septumdeviation oder Tumoren im Pharynxbereich. Schnarchen allein führt normalerweise zu keinen Beschwerden tagsüber. Beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (s. HNO S. B 750) kommt es u. U. zu einer vollständigen Obstruktion der oberen Atemwege und in weiterer Folge zu Hypo- oder Apnoephasen. Dadurch sinkt die O_2-Sättigung und der p_aCO_2 steigt. Reaktiv wird die Atemarbeit gesteigert, wodurch der Patient aus dem Schlaf erwacht (sog. Arousal mit erneutem Schnarchen). Diese „Weckreaktionen" stören den normalen Tiefschlaf und verursachen die zusätzlichen Beschwerden (Einschlafneigung tagsüber, Sekundenschlaf, Konzentrationsschwäche etc.).

Tagesschläfrigkeit: Die meisten Patienten, die tagsüber über vermehrte Schläfrigkeit klagen, schlafen nachts unruhig (z. B. durch Lärm, Stress, Schlafapnoephasen) oder zu kurz. Weitere Ursachen sind Hypotonie (orthostatische Dysregulation), Anämie, Hypothyreose oder eine Narkolepsie (s. Neurologie S. B 935).

Diagnostik:

- Anamnese (meist Partneranamnese): **Schlafstörungen** (z. B. Lärm, Stress?), Art des Schnarchens (stark? unregelmäßig?), weitere Beschwerden (Einschlafneigung? Konzentrationsschwierigkeiten? Libidoverlust?), Risikofaktoren (Hohes Alter? Nikotin? Alkohol? Medikamenteneinnahme? Übergewicht? Familiäre Vorbelastung? Behinderung der Nasenatmung? Schlafen in Rückenlage?)
- **klinische Untersuchung**: HNO-ärztliche Untersuchung (Inspektion von Nase, Rachen und Gaumen), Blutdruckmessung (Hypertonie durch die Katecholaminausschüttung bei den Weckreaktionen), EKG
- Schlafmonitoring: ambulant und stationär als Polysomnografie.

Differenzialdiagnosen: Ätiologie und Differenzialdiagnosen von Schnarchen und Tagesschläfrigkeit sind in **Tab. 4.7** sowie **Tab. 4.8** dargestellt.

Tab. 4.7 Differenzialdiagnose von Schnarchen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
habituelles Schnarchen	Schnarchen ohne zusätzliche Beschwerden tagsüber	Anamnese, Polysomnografie (normales Schlafmuster ohne Wachphasen oder Veränderungen der O_2-Sättigung)
obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	starkes Schnarchen mit nächtlichen Apnoephasen, Aufwachen nach der Apnoe (durch die vermehrte Atemarbeit), gesteigerte Einschlafneigung tagsüber, Leistungsfähigkeit ↓	Anamnese, Polysomnografie (Dauer und Anzahl der Apnoephasen, O_2-Sättigung ↓, Aufwachphasen), HNO-ärztliche Untersuchung (Behinderung der Nasenatmung z. B. durch große Tonsillen)
obstruktives Schnarchen (Upper-Airway-Resistance-Syndrom)	starkes Schnarchen, vermehrte Schläfrigkeit tagsüber, Leistungsfähigkeit ↓, Kopfschmerzen	Polysomnografie (O_2-Sättigung normal, keine Apnoephasen, viele Arousals)
Behinderung der Nasenatmung	Nasenpolypen, Septumdeviation, Tonsillenhyperplasie, nasale Sprache, Schnupfen	HNO-ärztliche Untersuchung
Tumoren im Pharynxbereich	Dyphagie, ggf. Gewichtsverlust	HNO-ärztliche Untersuchung, CT

Tab. 4.8 Differenzialdiagnose von Tagesschläfrigkeit

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	starkes Schnarchen mit nächtlichen Apnoephasen, Aufwachen nach der Apnoe (durch die vermehrte Atemarbeit), gesteigerte Einschlafneigung tagsüber, Leistungsfähigkeit ↓	Anamnese, Polysomnografie (Dauer und Anzahl der Apnoephasen, O_2-Sättigung ↓, Aufwachphasen), HNO-ärztliche Untersuchung (Behinderung der Nasenatmung z. B. durch große Tonsillen)
zentrales Schlafapnoe-Syndrom	Schlaflosigkeit, Erstickungsanfälle und alveoläre Hypoventilation), Libidoverlust	Polysomnografie (Apnoephasen und fehlende Atemsteigerung)
alveoläre Hypoventilation und Pickwick-Syndrom	Befunde der Grunderkrankung (chronische Lungenerkrankungen, neuromuskuläre Erkrankung), massive Adipositas mit alternierenden Phasen von Hyper-, Hypoventilation und Apnoe bei Pickwick-Syndrom	Klinik, Polysomnografie (reduzierte Atemanstrengung),
Narkolepsie	imperative Schlafattacken, Kataplexie (kurzfristiger Muskeltonusverlust), Pseudohalluzinationen, Schlaflähmung	Polysomnografie
Chronic-fatigue-Syndrom	chronische Müdigkeit trotz erholsamen Nachtschlafs, Myalgie, Arthralgie, Kopfschmerzen, gestörte Konzentration und Merkfähigkeit, subfebrile Temperatur	Ausschlussdiagnose

4.16 Stöhnende Atmung

Synonym: Knorksen

DEFINITION Postnatale Atemnot infolge Ausatmung durch die geschlossene Stimmritze.

Dadurch wird der exspiratorische Kollaps der Alveolen verhindert. Zusätzlich finden sich bei den Neugeborenen Nasenflügeln, Zyanose, ein exspiratorisches Stöhnen und interkostale Einziehungen.

4.17 Stridor

DEFINITION Inspiratorisches oder exspiratorisches Pfeifen oder Giemen, das schon auf Entfernung wahrgenommen werden kann.

Ein **inspiratorischer Stridor** entsteht bei Verengungen im Bereich von **Larynx** und Trachea, der **exspiratorische Stridor** bei Verengungen in den **tiefen Atemwegen**.

MERKE Die Stärke des Stridors geht mit der Dringlichkeit der Erkrankung einher.

Tab. 4.9 zeigt mögliche Differenzialdiagnosen. Beim Neugeborenen ist eine Laryngo- oder Tracheomalazie aufgrund des noch unreifen Knorpelgewebes die häufigste Ursache eines inspiratorischen Stridors. Die Erkrankung ist meist harmlos. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen für Stridor und Dyspnoe beim Kleinkind sind eine Fremdkörperaspiration, Krupp-Syndrom und die Epiglottitis.

4.18 Trichterbrust

Siehe Orthopädie S. B 243.

4.19 Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel

Synonym:
- Trommelschlegelfinger: Digitus hippocraticus, Kolbenfinger
- Uhrglasnägel: Unguis hippocraticus

DEFINITION Auftreibung der Fingerendglieder infolge Vermehrung des Periosts; häufig in Kombination mit in Längsrichtung verstärkt gekrümmten Nägeln (Uhrglasnägel, **Abb. 4.2**).

Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sind Zeichen von Erkrankungen, die mit einer **chronischen Hypoxie** einhergehen, und können auftreten bei:
- Lungenerkrankungen: Bronchialkarzinom, idiopathische Lungenfibrose, Lungenemphysem, Mukoviszidose, Bronchiektasen, Pleuratumoren
- Herzerkrankungen: Vitien mit Rechts-links-Shunt, chronische Herzinsuffizienz

Tab. 4.9 Differenzialdiagnose bei Stridor

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
inspiratorischer Stridor		
Struma	Dysphagie, Dyspnoe, ggf. Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose	Klinik, Sonografie
Fremdkörperaspiration	akute Dyspnoe, Aspirationsereignis	Anamnese, Klinik, Endoskopie
Trachealstenosen	Angst, Unruhe, Hustenattacken, Zyanose, Schock	starre Endoskopie
Quincke-Ödem	Dyspnoe, Schwellungen, Urtikaria, u. U. Ersticken	Anamnese, Klinik, ggf. Labor (C1-Esterase-Inhibitor-Mangel)
Krupp (heute selten)	akute obstruktive Laryngitis, Heiserkeit (bis Stimmlosigkeit), bellender Husten mit schwerer Dyspnoe	Klinik, Diphterienachweis
Pseudokrupp (Krupp-Syndrom)	Laryngitis subglottica, bellender Husten, Heiserkeit, akute schwere Dyspnoe, meist Säuglinge und Kleinkinder	Anamnese (Auftreten meist nachts), Klinik (zusätzlich ggf. Fieber, Tachykardie, Zyanose, Angst)
Epiglottitis	Laryngitis supraglottica, hohes Fieber (40 °C), Dysphagie, gesteigerter Speichelfluss (-> Schluckstörung), schwere Dyspnoe bis zur Erstickung, Kinder meist älter als bei Pseudokrupp (am häufigsten 2–6 Jahre)	Klinik, Nachweis von Hämophilus influenzae
Keuchhusten	stadienhafter Verlauf, grippeähnlich, plötzliche Hustenattacken (stakkatoartig, unproduktiv, v. a. nachts) mit Jauchzen bei Inspiration	Klinik, Erregernachweis
Tumoren	lokale Beschwerden, ggf. Gewichtsverlust	Endoskopie, CT
exspiratorischer Stridor		
Asthma bronchiale	Allergieanamnese, Triggerfaktoren	Anamnese
COPD	Raucher, chronischer Husten, Emphysem	Anamnese, Klinik
Tumoren	lokale Beschwerden, ggf. Gewichtsverlust	Endoskopie, CT



Abb. 4.2 **Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel.** [aus: Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme, 2006]

- chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Polyposis coli, Sprue, Askaridenbefall, Kolontumoren

Selten sind Trommelschlegelfinger idiopathisch und familiär gehäuft, ohne dass eine organische Erkrankung vorliegt. Sie können außerdem ein paraneoplastisches Syndrom verschiedener Karzinome sein. Pathogenetisch nimmt man an, dass der Tumor fibroblastenstimulierende Faktoren freisetzt, welche wiederum das Periostwachstum anregen. Trommelschlegelfinger können auch mit einer hypertrophischen Osteoarthropathie assoziiert sein. Dann bestehen folgende Symptome: Periostneubildung langer Röhrenknochen, Arthralgie, Flush, Hyperhidrosis.

4.20 Veränderung der Atemfrequenz

4.20.1 Bradypnoe

DEFINITION Als Bradypnoe wird eine verlangsamte Atmung bezeichnet (4–8 Züge/min).

Ätiologie:
- physiologisch: Schlaf
- pathologisch: Schädigung des ZNS (z. B. Schädel-Hirn-Trauma), Intoxikationen (z. B. Opiate), extreme Hypotonie.

4.20.2 Tachypnoe

DEFINITION Gesteigerte Atemfrequenz > 25 Züge/min.

Ätiologie: Ursachen der Tachypnoe sind:
- Dyspnoe
- erhöhter Sauerstoffbedarf:
  - Fieber
  - Anstrengung
- erniedrigtes Sauerstoffangebot/verminderte Sauerstoffaufnahme:
  - Pneumonie
  - Lungenembolie
  - restriktive Lungenerkrankungen
  - Anämie
- psychische Erregung und Hyperventilation
- Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

5 Verdauungssystem

5.1 Aufstoßen

DEFINITION Rückläufiges Entweichen von in den Magen gelangter Luft.

Ursachen sind in **Tab. 5.1** dargestellt.

5.2 Belegte Zunge

Veränderungen der Zungenoberfläche siehe S. 68.

5.3 Blut im Stuhl

DEFINITION Blut im Stuhl kann sich entweder als frische rote Blutung (**Hämatochezie**) oder als Teerstuhl (**Melaena**, S. 68) äußern oder aber makroskopisch gar nicht sichtbar sein (**okkultes Blut**, bei Blutmengen < 10 ml/d).

Ätiologie und Klinik: Teerstuhl imponiert als schwarz gefärbter Stuhl. Verantwortlich für die Verfärbung ist Hämatin, das durch den Kontakt mit Magensäure aus Hämoglobin entsteht. Teerstuhl ist ein typisches Symptom der oberen GI-Blutung, kann aber – bei ausreichend langer Darmpassage (> 8 h) – auch bei weiter aboral gelegenen Blutungsquellen nachweisbar sein, da Darmbakterien das Hämoglobin ebenfalls zu Hämatin zersetzen. Eine **frische** Darmblutung mit dunkel- bis hellrotem Blutabgang tritt meist als Folge einer unteren GI-Blutung auf (Blutungsquelle distal des Treitz-Bandes). Massive Blutungen im oberen GI-Trakt gehen jedoch auch mit Blutstuhl (Hämatochezie) einher. Blutauflagerungen auf den Stuhl sind typisch für tief sitzende Blutungsquellen (Rektum, Anus). **Okkultes Blut** kann praktisch aus dem gesamten GI-Trakt stammen – also beispielsweise auch bei Zahnfleischbluten (**Cave:** auch Nasenbluten) oder nach iatrogenen Eingriffen auftreten. Die häufigste Ursache sind gastrointestinale Karzinome.

Tab. 5.1 Ursachen von Aufstoßen

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnose
nichtorganische Ursachen		
zu schnelles Essen, Luftschlucken	postprandiales Auftreten	Anamnese
kohlensäurehaltige Getränke	Aufstoßen nach Trinken kohlensäurehaltiger Getränke	Anamnese
Medikamenteneinnahme	evtl. Medikamente mit zu wenig Flüssigkeit eingenommen	Anamnese
Reizmagen (funktionelle Dyspepsie)	Druck-, Völlegefühl, epigastrische Schmerzen, Globusgefühl, Übelkeit	Anamnese (Stress),ÖGD (Ausschluss einer organischen Ursache)
organische Ursachen		
gastroösophageale Refluxkrankheit	saures Aufstoßen, retrosternales Brennen, Dysphagie	24-h-pH-Metrie, ÖGD
akute Gastritis	epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit	ÖGD
Gallenkolik	kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch, Erbrechen, Völlegefühl, Fieber und Ikterus bei schweren Verläufen	Anamnese (üppige Mahlzeit, orale Kontrazeptiva etc.), Sono, ERCP
akute Pankreatitis	äußerst starke gürtelförmige Schmerzen, Fettstühle, Erbrechen	Anamnese (Alkohol), Labor, Sono, ERCP

MERKE Die Art des Blutes allein lässt folglich noch keinen definitiven Rückschluss auf die Blutungslokalisation zu.

Tab. 5.2 zeigt Ursachen von Blut im Stuhl (Auswahl). Nach Genuss von roter Bete kann der Stuhl ebenfalls rot eingefärbt sein. Eine Schwarzfärbung kann auch auf die Einnahme gewisser Medikamente (z. B. eisenhaltige Präparate) oder Lebensmittel (z. B. Heidelbeeren) zurückzuführen sein.

MERKE Hellrotes, dem Stuhl aufgelagertes Blut spricht für einen peranalen Blutabgang, ein homogen dunkelroter Stuhl für eine Blutungsquelle im Kolon. Bei langer Darmpassage ist der Stuhl schwarz verfärbt.

Diagnostik: Basisdiagnostik mit

- **Anamnese**: v. a. Fragen nach Stuhlgewohnheiten, Grund- oder Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme
- **klinischer Untersuchung**: Inspektion, digital-rektale Austastung
- **Laboruntersuchungen**: Hb, Serumeisen, Ferritin, Transferrin, Gerinnungsparameter
- Screening auf okkultes Blut (**Haemoccult-Test**, s. Klinische Chemie S. 538): **Cave:** Bei reichlichem Genuss von Fleisch und Gemüse kann er falsch positiv sein).

Tab. 5.2 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Blut im Stuhl

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Teerstuhl		
Ulcus ventriculi	epigastrische Schmerzen nach Nahrungsaufnahme, Einnahme von NSAR, Infektion mit Helicobacter pylori	ÖGD
Ulcus duodeni	Nüchternschmerz, Einnahme von NSAR, Infektion mit Helicobacter pylori	ÖGD
Ösophagusvarizen	Zeichen einer portalen Hypertension (Leberhautzeichen, Aszites, Kollateralgefäße), bekannte Leberzirrhose	Klinik, ÖGD
Refluxösophagitis	Sodbrennen, Dysphagie	ÖGD, 24-h-pH-Metrie
Mallory-Weiss-Syndrom	Alkoholabusus, Übelkeit und massives Erbrechen	Anamnese, Klinik, ÖGD
Magen-/Ösophaguskarzinom	Gewichtsabnahme, Dysphagie, Abneigung gegenüber bestimmten Speisen	ÖGD, CT
Angiodysplasien (Morbus Osler-Weber-Rendu, Hippel-Lindau-Syndrom)	Hämangiome, Teleangiektasien	Klinik, ÖGD
Hämatochezie		
kolorektales Karzinom	Gewichtsabnahme, Schleimabgang (distales Kolonkarzinom), paradoxe Diarrhö	Koloskopie, CT
infektiöse Kolitiden	Fieber, Schmerzen, Diarrhö	Klinik, Erregernachweis
ischämische Kolitis	vorwiegend ältere Patienten, Schmerzen im Bereich der linken Kolonflexur	Koloskopie
Blutauflagerungen		
Hämorrhoiden	Ekzem, weiche Vorwölbung, Juckreiz	Inspektion, Palpation, Proktoskopie
Analfissur	akuter Defäkationsschmerz	Inspektion
okkultes Blut		
kolorektales Karzinom	Gewichtsverlust, Leistungsknick	Koloskopie, CT
erosive Gastritis	epigastrische Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit	ÖGD
Ulkus	epigastrische Schmerzen	ÖGD
Einnahme von NSAR	u. U. auch Blutungserscheinungen an anderer Lokalisation, chronische Schmerzen	Anamnese
Divertikulose	meist symptomlos, Blutung durch Gefäßarrosion	Sonografie, CT
chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Diarrhö, Tenesmen	Endoskopie mit Biopsie

- **Endoskopie**: ÖGD bei V. a. auf Ursache im oberen GI-Trakt, hoher Einlauf mit anschließender Rektosigmoido- oder Koloskopie bei V. a. untere GI-Blutung.

Tab. 5.3 Mögliche Ursachen und Differenzialdiagnosen von Defäkationsschmerzen

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Analfissur	frische rote Blutbeimengungen, akuter Defäkationsschmerz, ggf. vorangegangene Durchfallepisode	Inspektion
Analekzem	Hämorrhoiden, Marisken, Juckreiz, länger bestehende mäßige Schmerzen	Inspektion
Perianalthrombose	schmerzhafte Schwellung, Fremdkörpergefühl	Anamnese (häufig nach Obstipation, post partum), Inspektion
Proctalgia fugax	anfallsartig stärkste Schmerzen ohne organisches Korrelat	Anamnese, Ausschlussdiagnose
Hämorrhoiden	Ekzem, weiche Vorwölbung, rote Blutbeimengung, Juckreiz	Inspektion, Palpation, Proktoskopie
Analabszess	progrediente schmerzhafte Schwellung	Inspektion, Palpation
Trauma	ggf. harte Kotballen (Skybala)	Anamnese (harter Stuhlgang, Fremdkörper, Analverkehr)
Analprolaps	Prolaps beim Pressen	Inspektion
Mykosen	Juckreiz	Erregernachweis
gynäkologische Erkrankungen	Endometriose, Bartholinitis, Erkrankungen an Ovar, Uterus oder Douglas-Raum	Inspektion, Palpation, Sonografie
Proktitis (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)	Blut-/Schleimabgänge	Histologie
sexuell übertragbare Erkrankungen	Prostatitis, Urethritis, Zervizitis, Hautveränderungen (z. B. Kondylome oder bei Lues), Ausfluss (Gonorrhö), Juckreiz (Condyloma acuminata)	Serologie (Lues), Erregernachweis
Tumoren	Blutung (Rektumkarzinom) tastbarer Tumor, Schmerzen, Juckreiz, Blutung (Analkarzinom)	Inspektion, Palpation, Prokto- bzw. Koloskopie

Kann die Blutungsursache nicht festgestellt werden, sind weiterführende Maßnahmen angezeigt (z. B. Abdomenübersichtsaufnahme, Mesenterikografie, Dünndarmkontrastdarstellung).

5.4 Defäkationsschmerzen

DEFINITION Akute oder chronische Schmerzen im Rahmen des Stuhlgangs.

Die verschiedenen Differenzialdiagnosen sind in **Tab. 5.3** gegenübergestellt. Die Diagnostik stützt sich v. a. auf die Inspektion und rektale Austastung. Dabei werden Analkanal und distales Rektum ausgetastet und der Sphinktertonus in Ruhe und bei Anspannung beurteilt, auf Schmerzhaftigkeit geprüft sowie eventuelle Verengungen oder Raumforderungen nachgewiesen. Der weiterführenden Diagnostik dienen Prokto- und Koloskopie.

5.5 Diarrhö

DEFINITION **Diarrhö:** häufige Stuhlgänge (> 3 × /d) zu großer Menge (> 250 ml/d) und mit zu großem Flüssigkeitsanteil (> 75 % Wasser), die zudem ungeformt sind.
Hiervon müssen falsche oder **paradoxe Diarrhöen** (ebenfalls häufige und flüssige Stuhlgänge, jedoch keine Vermehrung der Gesamtmenge) sowie eine **Pseudodiarrhö** (erhöhte Stuhlgänge normaler Konsistenz) abgegrenzt werden. Die **Steatorrhö** bezeichnet eine erhöhte Ausscheidung von Fett mit dem Stuhl (> 7 g/d).

Einteilung und Ätiopathogenese: Klinisch unterscheidet man die **akute** (Tage bis 3 Wochen) von der **chronischen Diarrhö** (> 3 Wochen). **Tab. 5.4** zeigt mögliche Ursachen der akuten Diarrhö, **Tab. 5.5** der chronischen Diarrhö.

PATHO

Die Diarrhö lässt sich des Weiteren auch nach pathogenetischen Gesichtspunkten einteilen, wobei die unterschiedlichen Formen auch in Kombination auftreten können. Man unterscheidet:

- **osmotische Diarrhö:** Hypertone Substanzen im Darmlumen ziehen vermehrt Flüssigkeit über die Darmwand an. Beispiele sind die Fruktose- oder Laktoseintoleranz, die chronische Pankreasinsuffizienz, ein Morbus Whipple oder größere Mengen nichtresorbierbarer Zuckeraustauschstoffe (z. B. Sorbit).
- **sekretorische Diarrhö:** vermehrte Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion in das Darmlumen (z. B. bei Infektionen und Enterotoxinen, chologener Diarrhö, Laxanzienabusus, neuroendokrinen Tumoren).
- Bei der **entzündlich-exsudativen Form** kommt es infolge Mukosaschäden zur gesteigerten Exsudation von Blut und Schleim, die unabhängig vom Stuhlgang sind.
- **Motilitätsstörungen:** Bei der hypermotilen Diarrhö kommt es zur gesteigerten Darmmotilität (z. B. bei Reizdarm-Syndrom, Hyperthyreose, Karzinoid), bei der hypomotilen Diarrhö ist die bakterielle Besiedelung ursächlich.

Diagnostik: Im Vordergrund steht die **Anamnese**, da hierdurch bereits häufig Rückschlüsse auf die Erkrankungsursache getroffen werden können. Wichtig sind v. a. Fragen nach

Tab. 5.4 Ursachen und Differenzialdiagnosen der akuten Diarrhö

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
infektiöse Gastroenteritis		
Viren (v. a. Noro-, Rotaviren, Adenoviren)	plötzlicher Beginn meist ohne Fieber, Erbrechen, wässriger Stuhl, ggf. Atemwegsinfektionen	Erregernachweis im Stuhl
Bakterien bzw. bakterielle Toxine:		
• Salmonellen	Erbrechen, fötider, grüner Stuhl, ggf. blutig, **Cave:** lebenslange Dauerausscheider möglich	Erregernachweis im Stuhl oder Blutkultur, starker Titeranstieg
• Shigellose	blutig-schleimiger Stuhl mit starken Tenesmen, Fieber, selten Erbrechen	Erregernachweis im Stuhl
• Campylobacter jejuni		Erregernachweis im Stuhl
• Staphylococcus-aureus-Toxin (Lebensmittelvergiftung)	kein Fieber, aber starkes Erbrechen	Toxinnachweis
• Staphylococcus-aureus-Enterokolitis	plötzlicher Beginn nach Antibiotikaeinnahme, Erbrechen, meist bei Kleinkindern	Erregernachweis im Stuhl
• E.-coli-Enteritis	plötzlicher Beginn, Reisediarrhö, Erbrechen, Dauer 2–3 Tage	Erregernachweis im Stuhl
• Cholera	plötzlicher Beginn, starke wässrige Diarrhö, Erbrechen, Exsikkose, kann lebensbedrohlich sein	Erregernachweis im Stuhl
• Clostridium-difficile-Infektion	Diarrhö nach Antibiotikaeinnahme	Toxinnachweis
• Amöbenruhr	blutig-schleimige Diarrhö mit Tenesmen, Fieber	Erregernachweis im Stuhl (Magnaform)
toxische Ursachen		
Genussmittel (z. B. Alkohol, Nikotin, Kaffee)	Anamnese	Anamnese
Pilzvergiftung	Einnahme verdorbener Pilze, seltener Knollenblätterpilzvergiftung mit abdominellen Koliken und Leberversagen	Anamnese, Klinik
Intoxikationen mit		
• Schwermetallen • Herzglykosiden	• Hämolyse, neurologische Symptome • Arrhythmien, Erbrechen	Anamnese, Klinik
weitere Ursachen		
ischämische Kolitis	kolikartige Bauchschmerzen meist im Bereich der linken Kolonflexur, Übelkeit, Erbrechen, blutige Diarrhö	Abdomensonografie, Röntgen, ggf. Angio-MRT
psychische Ursachen (z. B. Angst, Stress)	Anamnese	Anamnese
Medikamente (z. B. Antibiotika, Laxanzien, Eisenpräparate, Zytostatika)	pseudomembranöse Kolitis bei Antibiotikaeinnahme	Anamnese
Nahrungsmittelallergie	Diarrhö nach Verzehr bestimmter Nahrungsmittel (z. B. Meeresfrüchte)	Anamnese

- Krankheitsbeginn
- Begleitsymptomen (Fieber, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust)
- Erkrankungen in der Umgebung, Auslandsreisen, Art der Symptomatik, Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme
- Stuhlanamnese zur Einschätzung von Stuhlfrequenz, Stuhlmenge, und -beschaffenheit (flüssig, eitrig, blutig, voluminös, fettglänzend, breiig)
- Medikamentenanamnese und Vorerkrankungen.

Die **körperliche Untersuchung** dient v. a. der Einschätzung des Allgemeinzustandes (Exsikkose?). Untersucht wird auch das Abdomen (Resistenzen? Druckschmerzhaftigkeit?). Weitere Maßnahmen umfassen die **mikrobiologische** Untersuchung des Stuhls. Diese ist indiziert bei hohem Fieber, blutiger Diarrhö sowie Antibiotikaeinnahme. Gesucht wird nach bakteriellen, viralen, parasitären und Pilzerregern. Relevante Laborparameter sind aP, γ-GT, Bilirubin, Serumeisen, Cholesterin, Gesamteiweiß, Quick-Wert, TSH-basal. Blutkulturen sollten ebenfalls bei höherem Fieber (> 38,5 °C) abgenommen werden. Mit Resorptionstests wie dem H_2-Atemtest oder D-Xylose kann eine Malabsorption nachgewiesen werden. Bildgebende Verfahren sind die Abdomensonografie (indiziert bei Fieber, starken Schmerzen und blutiger Diarrhö) und die Koloskopie.

Akute und chronische Diarrhö erfordern ein unterschiedliches diagnostisches Vorgehen:

- **akute Diarrhö:** Leichte Formen müssen nicht weiter abgeklärt werden. Bei schwereren Verlaufsformen mit Fieber, blutiger Diarrhö und starken Bauchschmerzen wird ein Basislabor angefertigt und der Stuhl mikrobiologisch untersucht (**Abb. 5.1**).

Tab. 5.5 Ursachen und Differenzialdiagnosen der chronischen Diarrhö

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Verdachtsdiagnose
Erkrankungen des Kolons		
chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	schubhafter Verlauf, chronisch-rezidivierende blutige und schleimige Durchfälle, Gewichtsverlust, Aphthen im Mund bei Morbus Crohn, weitere extraintestinale Manifestationen	Rektosigmoidoskopie (im akuten Schub), Koloskopie (im Intervall)
ischämische Kolitis, Strahlenkolitis	Tenesmen, Erbrechen, Blut- und Schleimabgang	Anamnese (Z. n. Radiatio), Angiografie
Kolonkarzinom	B-Symptomatik, Blut im Stuhl, Obstipation, wechselnde Stühle	Koloskopie
chronische Darminfektionen	bakterielle, parasitäre Infektionen, Infektionen mit opportunistischen Erregern	Erregernachweis im Stuhl, Serologie
Erkrankungen mit Maldigestion		
chronische Pankreatitis	gürtelförmige, äußerst starke Schmerzen, Steatorrhö, Alkoholanamnese	Sonografie, CT; Elastase-1-Bestimmung im Stuhl
Gallensäureverlust-Syndrom	nach Ileumresektionen, Blindsack-Syndrom mit bakterieller Fehlbesiedelung	Anamnese, MR-Enteroklysma, H_2-Atemtest, SEHCAT-Test
Laktasemangel/Laktoseintoleranz	Meteorismus nach Milchgenuss	Anamnese, H_2-Atemtest, Laktosetoleranztest
Cholestase	Verschlussikterus, intrahepatische Cholestase, primär biliäre Zirrhose	aP ↑, Bilirubin ↑, γ-GT ↑, Sonografie
Erkrankungen mit Malabsorption		
Kurzdarm-Syndrom	Darmresektionen oder intesintaler Bypass	Anamnese
einheimische Sprue (Zöliakie)	Glutenunverträglichkeit, Tenesmen, Flatulenz, Steatorrhö, pathologischer D-Xylose-Test	tiefe Dünndarmbiopsie (Zottenatrophie, Lymphozyten), Antikörper (Gliadin, Endomysium, Transglutaminase)
Amyloidose	weitere Organmanifestationen, Grunderkrankung	Rektumbiopsie
Morbus Whipple	Durchfälle, Fieber, Gelenkschmerzen, vergrößerte abdominelle Lymphknoten	Dünndarmbiopsie (PAS-positive Einschlüsse in Makrophagen)
endokrine Erkrankungen		
primäre Hyperthyreose	Nervosität, Gewichtsverlust, Schwitzen	TSH basal ↓, fT3 ↑, fT4 ↑
diabetische Polyneuropathie	bekannter Diabetes mellitus	Anamnese
neuroendokrine Tumoren	wässrige Diarrhö, Bronchospastik und Flush-Symptomatik bei Karzinoid-Syndrom; starke wässrige Durchfälle und Elektrolytentgleisungen, Exsikkose bei VIPom	Histologie
weitere Ursachen		
Reizdarm-Syndrom	jahrelange unspezifische Bauchschmerzen, Diarrhö und Obstipation	Anamnese, Ausschlussdiagnose
Medikamente	Einnahme von Magnesium, Laxanzien, Eisen, Digitalis, NSAR-Dauertherapie	Anamnese
primär intestinale Lymphangiektasie	Steatorrhö, Ödeme, chylöse Ergüsse, Hypoproteinämie	Dünndarmbiopsie
intestinale Pseudoobstruktion (Ogilvie-Syndrom)	Hypomotilität des Darms (iatrogene Schädigung des Nervenplexus)	Anamnese (Operationen), Ausschluss anderer Ursachen
Antikörper-Mangel-Syndrom	Durchfälle und häufige Infekte	Hypo- oder Agammaglobulinämie

- **chronische Diarrhö:** Angezeigt sind eine umfassende Anamnese, Abklärung einer Malabsorption, mikrobiologische Stuhluntersuchung sowie bei V. a. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder andere organische Ursachen eine Koloskopie mit Biopsieentnahme sowie eine Röntgenaufnahme nach Sellink. Um ein Karzinoid auszuschließen, wird Serotonin im Serum bestimmt.

MERKE Die häufigsten Erreger einer akuten Diarrhö sind Campylobacter jejuni und Salmonellen, darauf sollte zuerst getestet werden.

Differenzialdiagnosen: Eine Auswahl an möglichen Ursachen und Differenzialdiagnosen der akuten und chronischen Diarrhö sind in **Tab. 5.4**. bzw. **Tab. 5.5**. dargestellt.

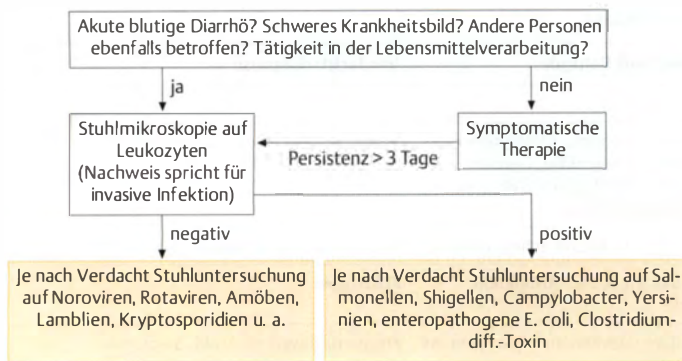


Abb. 5.1 Diagnostisches Vorgehen bei akuter Diarrhö. [aus: Baenkler, Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

Differenzialdiagnosen im Kindesalter:
- **akute Diarrhö:**
  - Neugeborenes: Invagination, unerwünschte Arzneimittelwirkung
  - Säugling und Kleinkind: Gastroenteritis, HUS, Intoxikation, unerwünschte Arzneimittelwirkung
  - Schulkind: Gastroenteritis, Intoxikation, unerwünschte Arzneimittelwirkung
- **chronische Diarrhö:**
  - Neugeborenes und junger Säugling: Ernährung mit Muttermilch (weicher Stuhl), Enzymdefekte, Stoffwechselerkrankung, Immunschwäche, Kurzdarm-Syndrom
  - älterer Säugling und Kleinkind: Zöliakie, Enzymdefekte, protrahierte Gastroenteritis, Nahrungsmittelunverträglichkeit oder -allergie, Fehlernährung, Immunschwäche, Hyperthyreose
  - Schulkind: Enzymdefekte, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Postenteritis-Syndrom, Nahrungsmittelunverträglichkeit, -allergie, Hyperthyreose.

PHARMA

Therapie: Die Behandlung ist abhängig von der Ursache. Meist verlaufen Durchfallerkrankungen jedoch selbstlimitierend. Im Vordergrund stehen allgemeine Maßnahmen wie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution zur **oralen Rehydratation** (zur WHO-Empfehlung s. Infektionserkrankungen S. A 236). Ebenso kann vorübergehend das Antidiarrhoikum **Loperamid** zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden. Bei cholagener Diarrhö können Gallesäurebinder (z. B. Cholestyramin), bei pankreatogenem Durchfall Pankreasenzyme, bei strahleninduzierter Ursache Glukokortikoide verabreicht werden.

Antibiotika finden vorwiegend bei schweren Formen der Reisediarrhö (z. B. Cotrimoxazol) oder pseudomembranöser Enterokolitis (z. B. Metronidazol oder Vancomycin) Anwendung. Das Somatostatinanalogon Octreotid ist bei karzinoidinduzierter Diarrhö hilfreich.

5.6 Dyspepsie

Unter dem Begriff „Dyspepsie" werden unspezifische Beschwerden zusammengefasst, die häufig in Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme auftreten. Typisch sind ein unangenehmes Völlegefühl, epigastrische oder abdominelle Schmerzen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Übelkeit und Aufstoßen. Circa in der Hälfte aller Fälle ist eine Dyspepsie funktioneller Natur und bleibt also ohne organisches Korrelat (sog. Reizmagen). Für Näheres s. Verdauungssystem S. A 206.

5.7 Erbrechen

Synonym: Emesis

DEFINITION Retrograde Entleerung von Magen-Darm-Inhalt durch den Mund.

Ätiopathogenese: Ursache für das Erbrechen ist eine Reizung der Area postrema (Brechzentrum). Diese kann entweder über den N. vagus (z. B. Dehnung eines Hohlorgans, peritoneale Reizung), über endokrine und hormonelle Reize (z. B. auch Medikamente) oder zentralnervös (z. B. erhöhter Hirndruck, optische/olfaktorische Reize) ausgelöst werden. Ursächlich können in **Tab. 5.6** dargestellte Erkrankungen/Situationen sein.

Diagnostik: In der Anamnese muss nach dem Zeitpunkt des Auftretens und der Art des Erbrechens gefragt werden:
- Erbricht der Patient **akut oder chronisch**?
- **Wann** erbricht der Patient? Erbrechen unmittelbar im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme spricht z. B. für eine Nahrungsmittelunverträglichkeit, ein Magenulkus oder eine Gastritis. Morgendliches Erbrechen ist typisch für eine Schwangerschaft, chronische Niereninsuffizienz (Urämie) oder Alkoholabusus.
- **Wie** sieht das Erbrochene aus?
  - kaffeesatzartig: obere Gastrointestinalblutung (z. B. blutendes Magenulkus, erosive Gastritis)
  - blutig (hellrot): frische Ösophagusvarizenblutung
  - gallig: Stenose aboral der Papilla vateri (z. B. Afferent-loop-Syndrom)
  - fäkulent: mechanischer Ileus.
  - unverdaute Nahrung ohne bitteren Geschmack: Regurgitation (S. 62).
- Bestehen **Begleitsymptome** wie Übelkeit, Fieber, Schwindel, Diarrhö, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust etc.? Fehlt die **Übelkeit** und ist das Erbrechen schwall-

Tab. 5.6 Differenzialdiagnosen des Erbrechens

Ursachen		Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
gastrointestinale entzündliche Erkrankungen	Gastroenteritis	Fieber, Diarrhö	Klinik, Erregernachweis im Stuhl
	Appendizitis	Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens, typische Druckpunkte, Leukozytose, Target-Zeichen (Sonografie)	Klinik, Labor, Sonografie
	Gallenkolik	kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch mit Ausstrahlung in die rechte Schulter, evtl. Fieber, Cholestase	Klinik, Sonografie (Cholelithiasis), ERCP
	Pankreatitis	gürtelförmige Schmerzen	Klinik, Labor (Amylase ↑, Lipase ↑), Sonografie, ERCP
	Ulkus ventriculi	postprandiales Erbrechen, kaffeesatzartiges Erbrechen (bei Blutung)	Gastroskopie
gastrointestinale Passagestörung	Magenausgangsstenose	postprandiales oder schwallartiges Erbrechen	Klinik, Gastroskopie
	tief sitzender Ileus	fäkulentes Erbrechen (Miserere)	Klinik, Sonografie, Abdomenübersichtsaufnahme
	Afferent-loop-Syndrom	postprandiales, schwallartiges Erbrechen	Anamnese (Z. n. Billroth-II-OP), ÖGD
	Zenker-Divertikel, Achalasie	Dysphagie, unverdaute Speisereste	Ösophagusbreischluck
metabolische Ursachen	Urämie	gelbgräuliches Hautkolorit, Foetor uraemicus, Oligo-/Anurie,	Anamnese (chronische Niereninsuffizienz), Labor (Kreatinin ↑), GFR ↓↓
	diabetische Ketoazidose	Pseudoperitonitis, Bewusstseinstrübung, Acetongeruch	Labor (Glukose ↑, Ketonurie)
vestibuläre Ursachen	Morbus Menière	Drehschwindel, Ohrensausen, Tinnitus, Ohrensausen, Hypakusis	Klinik
medikamentöse Ursachen und Intoxikationen	z. B. Zytostatika, Antibiotika, Theophyllin, Kontrazeptiva, Opiate	Besserung bei Einnahmeende	Anamnese
	Lebensmittelintoxikation	Anamnese, Diarrhö	Anamnese, evtl. Toxinnachweis im Stuhl
	Alkoholabusus	morgendliches Erbrechen	
	Intoxikationen	Bewusstseinsverlust	Anamnese
zentralnervöse Ursachen	Meningitis	Kopfschmerzen, Fieber, Meningismus, neurologische Störungen	Liquorpunktion
	intrakranielle Raumforderung	schwallartiges Erbrechen	CCT
	Migräne	einseitige, stechende und pulsierende Kopfschmerzen mit oder ohne Aura	Klinik, MRT (ohne Befund)
sehr starke Schmerzen	Myokardinfarkt	plötzlicher Thoraxschmerz, kein Ansprechen auf Nitroglyzeringabe, Ausstrahlung	Labor (Herzenzyme ↑), EKG
	Glaukomanfall	rotes Auge, Augenschmerzen, Sehstörungen	Klinik, augenärztliche Untersuchung
weitere Ursachen	Schwangerschaft	Amenorrhö, β-HCG	gynäkologische Untersuchung
	Karzinom	B-Symptomatik	CT
	vorausgegangene Magenoperationen (z. B. Magenbypass, Magenteilresektionen)	Gewichtsabnahme, galliges Erbrechen	Anamnese
	Essstörungen (Bulimie)	absichtliches Erbrechen nach Nahrungszufuhr	Anamnese

artig, kann dies für eine GI-Blutung, Magenausgangsstenose oder intrakranielle Drucksteigerung sprechen.

Darüber hinaus muss nach bestehenden Vor- oder Grunderkrankungen, einer Schwangerschaft, Alkoholabusus, Erkrankungen im näheren Umfeld oder Auslandsreisen sowie nach einer Medikamenteneinnahme (z. B. Antibiotika, Theophyllin, Digoxin, Kontrazeptiva, Opiate) gefragt werden.

In der **körperlichen Untersuchung** sollte das Abdomen untersucht und auf Resistenzen, Druckschmerzhaftigkeit, Bruchpforten etc. geprüft sowie die Darmgeräusche auskultiert werden. Weitere Maßnahmen beinhalten die rektale Untersuchung, Auskultation von Herz und Lunge sowie eine orientierende neurologische Untersuchung mit Augenhintergrundspiegelung.

Die **weiterführende Diagnostik** umfasst Laboruntersuchungen (BSG, Blutbild, Amylase, Lipase, Elektrolyte,

Tab. 5.7 Differenzialdiagnosen von Erbrechen bei Kindern

	Neugeborene	ältere Säuglinge und Kleinkinder	Schulkinder
akutes Erbrechen	Ösophagusatresie (schleimiges Erbrechen), Volvulus, Obstruktion von Dünn- oder Dickdarm, Mekonium-Ileus, Morbus Hirschsprung (alle gallig), Pylorusstenose, Duodenalatresie (schwallartig), Gastroenteritis, Enterokolitis, Sepsis, Harnwegsinfekt (Erbrechen von Nahrung), erhöhter Hirndruck, Kernikterus (atones Nüchternerbrechen)	Fremdkörper (schleimig), Appendizitis, Invagination (evtl. gallig), Gastroenteritis, Otitis media, Harnwegsinfekt, Meningitis, Intoxikation (Erbrechen von Nahrung), erhöhter Hirndruck (atones Nüchternerbrechen)	Fremdkörper (schleimig), Appendizitis (gallig), Gastroenteritis, Otitis media, Pneumonie, Meningitis, inkarzerierte Leistenhernie, Hoden-, Ovarialtorsion, diabetische Ketoazidose (Erbrechen von Nahrung), erhöhter Hirndruck (atones Nüchternerbrechen)
chronisches Erbrechen	adrenogenitales Syndrom (gallig und aton), Stoffwechselerkrankungen, Nahrungsmittelallergie und -unverträglichkeit	Achalasie, Postenteritis-Syndrom, Nahrungsmittelallergie	Achalasie, Zöliakie, Bulimie

Transaminasen, Bilirubin, Kreatinin), EKG, Abdomensonografie, Röntgenaufnahme (Spiegelbildung?), Gastroskopie sowie ggf. ein Schädel-CT.

Differenzialdiagnosen: Mögliche Ursachen und Differenzialdiagnosen des Erbrechens sind in **Tab. 5.6** zusammengefasst, typische Differenzialdiagnosen im Kindesalter finden sich in **Tab. 5.7**.

Therapie: Im Vordergrund stehen die Behandlung der Grunderkrankung und – falls erforderlich – der Ausgleich des Wasser- und Elektrolytverlusts. Symptomatisch können Antiemetika verabreicht werden:

PHARMA

Prokinetika wie Metoclopramid und Domperidon wirken sowohl antiemetisch, indem sie Dopamin-D_2-Rezeptoren in der Area postrema blockieren, als auch prokinetisch über eine Blockade von D_2-Rezeptoren im Magen-Darm-Trakt (→ Steigerung der Peristaltik und Verminderung des Pylorustonus). Zur antiemetischen Wirkung tragen zudem der Antagonismus am 5-HT_3-Rezeptor (v. a. Metoclopramid) und die Aktivierung des 5-HT_4-Rezeptors (v. a. Domperidon) bei. Indiziert sind sie bei Gastroparese, Übelkeit, Erbrechen und Migräne. Sie haben keinen Einfluss auf die Vestibulariskerne und das Brechzentrum in der Formatio reticularis und sind daher wirkungslos bei Kinetosen. **Cave:** extrapyramidale Nebenwirkungen, Kontraindikation: intestinale Obstruktion!

Neuroleptika (z. B. Promethazin oder Olanzapin) blockieren Dopamin-D 2-Rezeptoren in der Area postrema. Sie sind indiziert bei metabolisch-toxischen Ursachen. Nebenwirkungen sind Müdigkeit und extrapyramidalmotorische Störungen. Die Dosis ist geringer als bei der Therapie antipsychotischer Störungen.

Antihistaminika (z. B. Dimenhydrinat) besitzen insgesamt eine schwach antiemetische Wirkung. Sie sind sinnvoll bei Kinetosen, da sie die histaminergen Rezeptoren im Vestibularorgan blockieren. **Cave:** Müdigkeit.

Ebenfalls wirksam bei Kinetosen sind **Anticholinergika** (z. B. Scopolamin). Sie blockieren die muskarinergen Rezeptoren im Vestibularorgan. Kontraindikationen: Glaukom, Prostatahyperplasie.

Ist das Erbrechen Folge einer Zytostatikaeinnahme, helfen **Serotoninantagonisten** wie z. B. Odansetron (Blockade von 5-HT_3-Rezeptoren) und selektive **Neurokinin-NK_1-Rezeptor-Antagonisten** (Aprepitant), welche die Wirkung von Substanz P am NK_1-Rezeptor antagonisieren.

Glukokortikoide können als Adjuvans bei zytostatikainduziertem Erbrechen oder auch bei erhöhtem Hirndruck (auch in Kombination mit Antihistaminika) eingesetzt werden. Ihr antiemetischer Wirkmechanismus ist unklar.

5.8 Foetor ex ore

DEFINITION Als **Foetor ex ore** wird ein übler Mundgeruch bezeichnet, dessen Ursachen im Bereich von Mund- oder Rachenraum liegen.
Davon zu unterscheiden ist ein übler Geruch der Atemluft (sog. **Halitosis**) bei bestimmten Stoffwechselstörungen und Erkrankungen des Magen-Darm- oder Atmungstraktes.

Tab. 5.8. stellt eine Auswahl der möglichen Ursachen dar. Allerdings können verschiedenste Erkrankungen von Atmungs- bzw. Magen-/Darmtrakt sowie Intoxikationen zu üblen Gerüchen führen.

5.9 Globusgefühl

DEFINITION Enge-, Fremdkörper- oder Kloßgefühl im Hals. Beim Globusgefühl im engeren Sinn ist kein organisches Korrelat vorhanden (Globus hystericus).

Das **funktionelle Globusgefühl** (**Globus hystericus**) ist häufig und harmlos. Es tritt bei den meisten Menschen episodisch zwischen den Mahlzeiten auf und bessert sich typischerweise durch wiederholtes Schlucken. Die Patienten geben an, dass sie die Beschwerden etwa in der Mitte des Halses spüren. Schmerzen oder Schluckstörungen bestehen nicht. Die Diagnose kann erst nach Ausschluss einer organischen Erkrankung, eines gastroösophagealen Reflux oder von Motilitätsstörungen gestellt werden.

Für **organische Ursachen** sprechen Beschwerden, die v. a. beim Schlucken bestehen oder durch das Schlucken verstärkt werden (Dysphagie, S. 64). Insbesondere neu aufgetretene Symptome sind stets verdächtig. Organische Beschwerden sind meist kontinuierlich vorhanden und nehmen mit der Zeit an Intensität zu.

Tab. 5.8 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Mundgeruch

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Foetor ex ore		
Erkrankungen der Zähne oder des Zahnfleisches (z. B. Gingivitis, Parodontose)	schlechte Mundhygiene, Karies, Zahnfleischbluten	zahnärztliche Untersuchung
Genuss von z. B. Knoblauch, Zwiebel	Anamnese	Anamnese
Angina Plaut-Vincent	fauliger Geruch, einseitiges Geschwür mit Fibrinbelägen an der Tonsille	Inspektion, Abstrich und bakterieller Nachweis
Diphtherie	süßlicher Geruch, Allgemeinsymptome, Fieber, ggf. Epiglottitis (echter Krupp), graue Membranen im Nasen-/Rachenraum	Abstrich und bakterieller Nachweis
Rhinitis atrophicans	starkes Niesen, ggf. Destruktion der Conchae bzw. des Gesichtsschädels	hellgelber Schleim der Nasenschleimhaut, bakteriologischer Nachweis
nekrotische Tumoren	fötider Geruch	CT
verminderter Speichelfluss (Xerostomie), trockener Mund	Mundatmung, Schnarchen, ältere Menschen, Fasten, Einnahme von Anticholinergika	Antikörper-Nachweis (Sjögren-Syndrom), Anamnese
Halitosis		
Bronchiektasen	morgendliche maulvolle Expektoration	Röntgen-Thorax, CT
Lungenabszess	fötider Geruch, subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust	Röntgen-Thorax, Bronchoskopie, CT
Ösophagusdivertikel	Dysphagie, Regurgitation	Ösophagusbreischluck, ÖGD
diabetische Ketoazidose	acetonartiger Geruch, Polyurie, Polydipsie, Kußmaul-Atmung, Bewusstseinsstörung	Anamnsese (bekannter Typ-1-Diabetes), BZ und HbA_1C erhöht, Ketonkörper
Urämie	urämischer Geruch (Harnstoff, Ammoniak), Anämie, Blutungsneigung, renale Osteopathie, Enzephalopathie	Anamnese (bekannte chronische Nierenerkrankung), Kreatinin > 10 mg/dl, GFR < 5–10 %
akutes Leberversagen	Foetor hepaticus (süßlich), Ikterus, Bewusstseinstrübung	Labor (Transaminasen deutlich erhöht, Gerinnungsfaktoren niedrig, Hyperbilirubinämie)
Phenylketonurie	mäuseartiger Geruch, geistige Retardierung und Epilepsie (bei fehlender Behandlung)	Familienanamnese, Neugeborenen-Screening (Phenylketone im Urin)
Zyankalivergiftung	bittermandelartiger Geruch, Krämpfe, Bewusstseinsstörung, Erbechen, hellrote Haut und Schleimhaut	Fremdanamnese, BGA
essenzielle Halitosis		keine Ursache nachweisbar

5.10 Hämatemesis

DEFINITION Bluterbrechen. Das Blut kann entweder frisch (rot) oder durch den Kontakt mit Magensäure schwarz verfärbt sein (kaffeesatzartig).

Ätiologie und Klinik: Die Blutungsquelle ist meist im Ösophagus, Magen oder Duodenum lokalisiert (obere GI-Blutung), kann aber auch aus dem Nasen-Rachen-Raum stammen (**Tab. 5.9**). Dabei sind v. a. Nachblutungen nach chirurgischen Eingriffen am lymphatischen Rachenring oder Nebenhöhlenoperationen, Blutungen aus Tumoren im Pharynx oder eine ulzerierte Mundschleimhaut relevant. Nicht jede obere GI-Blutung führt zu Hämatemesis. In der Regel findet sich zusätzlich Teerstuhl (S. 68) als weiterer Befund.

Diagnostik: Die gastrointestinale Blutung ist eine **Notfallsituation**, die einer umgehenden genauen Diagnostik und therapeutischen Intervention bedarf (sofortige ÖGD!). Näheres s. Verdauungssystem S. A 206.

Tab. 5.9 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Bluterbrechen

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde
Ulcus ventriculi	epigastrische Schmerzen nach Nahrungsaufnahme, Einnahme von NSAR, Infektion mit Helicobacter pylori
Ulcus duodeni	Nüchternschmerz, Einnahme von NSAR, Infektion mit Helicobacter pylori
Ösophagusvarizen	Zeichen einer portalen Hypertension, bekannte Leberzirrhose
Refluxösophagitis	Sodbrennen, Dysphagie
Mallory-Weiss-Syndrom	Alkoholabusus, Übelkeit und massives Erbrechen
Magen-/Ösophagus-karzinom	B-Symptomatik, Abneigung gegenüber bestimmten Speisen (Magenkarzinom), Dysphagie (Ösophaguskarzinom)
Angiodysplasien (Morbus Osler-Weber-Rendu, Hippel-Lindau-Syndrom)	Hämangiome, Teleangiektasien

Differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden muss das Aushusten von Blut (**Hämoptoe, Hämoptysen** S. 47).

5.11 Miserere

DEFINITION Koterbrechen.

Ursächlich ist meist ein tief sitzender Ileus (s. Chirurgie S. B 116). Weitere Ursachen: gastrokolische Fistel (z. B. Komplikation bei Morbus Crohn), Darmatresie oder Morbus Hirschsprung (bei Neugeborenen).

5.12 Obstipation

Synonym: Verstopfung

DEFINITION Zu seltene (< 3-mal/Woche) Stuhlentleerung, die meist zusätzlich erschwert ist (harte Stühle, Defäktionsschwierigkeiten).

Ätiologie: Die Ursachen einer Verstopfung sind vielfältig (**Tab. 5.10**). Als **chronische (habituelle) Obstipation** bezeichnet man eine jahrelange idiopathische oder funktionelle Obstipation, z. B. bei Reizdarm-Syndrom, bei primär verlangsamter Kolonmotilität oder gestörtem Defäkationsablauf. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Zur Obstipation im Kindesalter s. Pädiatrie S. B 560.

Diagnostik: Wegweisend ist eine gründliche **Anamnese** mit detaillierter Befragung bezüglich Stuhlfrequenz, Stuhlbeschaffenheit (Farbe, Blutbeimengungen, Konsistenz) sowie Schmerzen oder übermäßiger Anstrengung bei der Defäkation (starkes Pressen?). Wichtig sind zudem die Beurteilung der Ernährungsgewohnheiten (ballaststoffreiche Ernährung, ausreichende Trinkmenge?) und der körperlichen Betätigung (Bewegungsmangel?). Des Weiteren gilt es auf eine Einnahme von Medikamenten zu achten. Dabei sollte nicht nur an die „stopfende" Nebenwirkung vieler Präparate (s. o.), sondern auch an die Einnahme von Laxanzien in der Vergangenheit gedacht werden (durch regelmäßige Laxanzieneinnahme ist der Patient evtl. an einen häufigeren Stuhlgang gewöhnt). Ebenfalls nach Nikotin- oder Alkoholgenuss fragen.

Die **körperliche Untersuchung** umfasst die Palpation des Abdomens und Prüfung eventueller Resistenzen, die „Stuhlvisite" sowie die Inspektion des Anus und die digital-rektale Austastung.

Laborchemisch werden folgende Parameter untersucht: BSG, Blutbild, Blutzucker, Kreatinin, Na^+, K^+, Ca^{2+} und TSH-basal. Zudem Urinstatus und Haemoccult-Test.

Weitere Maßnahmen sind die Abdomensonografie, Prokto- bzw. Koloskopie, gynäkologische Untersuchung und die Funktionsdiagnostik (Bestimmung der Kolontransitzeit, Defäkografie). Letztere sind v. a. dann indiziert, wenn konservative Therapiemaßnahmen keine Verbesserung bringen.

Therapie: Initial versucht man die Stuhlfrequenz mit einer regelmäßigen ballaststoffreichen Kost (Gemüse, Vollkornprodukte), ausreichender Flüssigkeitszufuhr (> 2 l/d) und regelmäßiger körperlicher Bewegung (**Cave:** Herzinsuffizienz) zu regulieren. Gegebenenfalls physiotherapeutische Kolonmassage.

Bessert sich die Obstipation nicht (häufig), kann ein medikamentöser Behandlungsversuch unternommen werden. Folgende Substanzen stehen dazu zur Verfügung:

- **Pflanzliche Ballaststoffe** (z. B. Leinsamen, Flohsamen) vergrößern das Stuhlvolumen, sind allerdings bei längerer Kolonpassage oft nicht wirksam.
- **Osmotisch wirksame Substanzen** (z. B. Laktulose, Macrogel) vergrößern ebenfalls das Stuhlvolumen, indem sie Wasser binden, zudem wird der Stuhl weicher. Laktulose führt häufig zu Meteorismus.
- **Stimulierende Laxanzien** (z. B. Bisacodyl) wirken auf die Darmschleimhaut. Sie verhindern die Resorption und fördern die Sekretion. Laxanzien sollten nur kurzfristig und möglichst mit genügend Flüssigkeit eingenommen werden. Bei langfristigem Gebrauch oder Abusus besteht die Gefahr von Elektrolytstörungen (v. a. Hypokaliämie), die die Obstipation weiter verstärken. Bei schwerem Abusus findet sich typischerweise eine Schwarzpigmentierung der Kolonschleimhaut (Pseudomelanosis coli).
- **Gleitmittel** (z. B. Paraffin, Glyzerin) weichen den Darminhalt auf und machen ihn gleitfähig.
- **salinische Laxanzien** (z. B. Natriumsulfat [Glaubersalz])
- **Prokinetika** (z. B. Domperidon) regen die Peristaltik an, wirken allerdings oft nur schlecht.
- **Stimulation der Entleerung**: rektale Applikation von Klysmen oder Lezicarbonsuppositorien (Gasbildung im Rektum).

Die opioid-induzierte Obstipation sollte in erster Linie mit osmotischen und stimulierenden Laxanzien behandelt werden.

PHARMA

MERKE Vor dem Einsatz von oralen bzw. die Peristaltik stimulierenden Laxanzien eine intestinale Obstruktion ausschließen!

5.13 Peranale Blutung

Blut im Stuhl S. 53.

5.14 Regurgitation von Speisebrei

DEFINITION Retrograder Transport von Ösophagus- oder Mageninhalt. Die Regurgitation erfolgt im Unterschied zum Erbrechen passiv ohne Aktivierung des Brechzentrums und geht mit Schluckstörungen (Dysphagie) einher.

MERKE Es besteht die Gefahr einer Aspiration von Mageninhalt.

Tab. 5.10 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Obstipation

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
neurogen		
Morbus Parkinson	Rigor, Tremor, Hypokinesie/Akinesie, posturale Instabilität	neurologische Diagnostik
multiple Sklerose	schubhafter Verlauf, Par-/Dysästhesien, Sensibilitätsausfälle, Ataxie, Paresen, Doppelbilder, Retrobulbärneuritis	MRT, Liquordiagnostik
Polyneuropathie	Sensibilitäts-, motorische, trophische und vegetative Störungen, i. d. R. symmetrisches Auftreten, evtl. Diabetes mellitus	Labor, Liquordiagnostik, neurologische Untersuchung
Trauma	Anamnese	Anamnese
Schlaganfall	kontralaterale Hemiparese und Sensibilitätsstörungen, Sprachstörungen	CCT, MRT
hormonell		
primäre Hypothyreose	gesteigertes Kälteempfinden, Müdigkeit, generalisiertes Myxödem, Bradykardie	Labor (TSH-basal ↑, fT_3 ↓, fT_4 ↓, evtl. Antikörper-Nachweis)
primärer Hyperparathyreoidismus	Übelkeit, Erbrechen, Magenulzera, Pankreatitis, Polyurie, Polydipsie, Arrhythmien, Muskelschwäche, Areflexie, Psychosen	Labor (Kalzium i. S. ↑, PTH ↑, aP ↑, Phosphat ↓)
Conn-Syndrom	arterielle Hypertonie, Hypokaliämie	Labor (Kalium i. S., Aldosteron-Renin-Quotient: Aldosteron ↑, Renin ↓)
Gravidität	Amenorrhö, evtl. Übelkeit, Erbrechen, auch Ursache einer mechanischen Obstipation	gynäkologische Untersuchung
psychogen		
situationsabhängig (z. B. Reiseobstipation)	Anamnese	Anamnese
Depression	Gefühl der Gefühllosigkeit, Denkstörungen, Antriebshemmung, weitere vegetative Störungen wie Schlafstörungen oder Libidoverlust	Klinik
Anorexia nervosa	Amenorrhö, starkes Untergewicht, psychische Auffälligkeiten	Anamnese, Klinik
medikamentös	Einnahme von Analgetika, (aluminiumhaltige) Antazida, Antiarrhythmika, Anticholinergika, Antikonvulsiva, Sedativa, Opiate, Eisenpräparate, Diuretika, Neuroleptika, Spasmolytika, Gestagene, Laxanzien (bei chronischem Abusus: K^+ im Serum ↓)	Anamnese
funktionell (z. B. Rektumprolaps, Rektozele)	Defäkationsbeschwerden	proktologische Untersuchung
mechanisch		
kolorektale Tumoren	Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, Schmerzen	Koloskopie
gynäkologische Tumoren	Zyklusunregelmäßigkeiten, Leibesumfangszunahme, B-Symptomatik	Sonografie
Divertikulose	chronische Obstipation, schafskotähnliche Stühle, Schleimbeimengungen	Koloskopie (i. d. R. Zufallsbefund)
Hernien, Volvulus, Briden oder Strikturen	u. U. Ileussymptomatik mit Erbrechen, kolikartigen Schmerzen, Stuhl- und Windverhalt	Auskultation (hochgestellte, metallische Darmgeräusche), Abdomenübersichtsaufnahme, Sonografie
Schmerzen		
Analfissuren	heller Schmerz nach dem Stuhlgang, perianaler Blutabgang	Inspektion
perianale Abszesse	Schmerzen v. a. beim Sitzen, Fieber, gerötete und vorgewölbte Haut	Inspektion
Perianalthrombose	bläulich-roter, schmerzhafter Knoten am Analrand	Inspektion
weitere		
unbekannte Ursache, Lebensgewohnheiten, Bewegungsmangel, Ernährung, geringe Flüssigkeitszufuhr	Anamnese	Anamnese

Tab. 5.11 Ursachen und Differenzialdiagnosen der Regurgitation

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
gastroösophageale Refluxerkrankung	Sodbrennen	ÖGD, 24-h-pH-Metrie
Achalasie	progrediente Dysphagie (bei fester und flüssiger Nahrung), bronchopulmonale Beschwerden (bei Aspiration), nachts Auslaufen von Speiseresten, Gewichtsverlust	Röntgenbreischluck, Manometrie
Ösophagus-/Kardiakarzinom	Gewichtsverlust, Dysphagie, evtl. Blutung	ÖGD, CT
peptische Stenose	Sodbrennen	ÖGD
Ringbildungen	Steckenbleiben von Speisen	ÖGD
Zenker-Divertikel	Regurgitation von Unverdautem	Röntgenbreischluck
diffuser Ösophagusspasmus/hyperkontraktiler Ösophagus	retrosternaler Schmerz	Manometrie
medikamentös (Senkung des Sphinkterdruckes, z. B. Morphin, Atropin)	Anamnese	Anamnese, Manometrie
rheumatische Erkrankungen (z. B. Sklerodermie)	klinisches Bild	Auto-Antikörper-Diagnostik
Muskelerkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, Muskeldystrophie)	klinisches Bild (Muskelschwäche)	neurologische Untersuchung
Erkrankungen des peripheren Nervensystems (z. B. Guillain-Barré-Syndrom)	klinisches Bild	neurologische Untersuchung
Diabetes mellitus	bekannte Grunderkrankung	Blutzucker, HbA_1C

Ätiologie: Ursache sind **Passagehindernisse** oder eine ineffektive Peristaltik, sodass die Nahrung nicht adäquat weitertransportiert werden kann (**Tab. 5.11.**).

5.15 Schluckstörungen

Synonym: Dysphagie

DEFINITION Störung des Schluckakts, des Transports durch den Ösophagus oder des Übertritts von Speisebrei in den Magen. Schmerzen beim Schlucken oder während der Nahrungspassage durch den Ösophagus werden als Odynophagie bezeichnet.

Ätiologie: Schluckstörungen können den oropharyngealen Bereich betreffen oder im Bereich der Speiseröhre verursacht werden. Man unterscheidet zudem zwischen **mechanisch-obstruktiver** und **neuromuskulärer Dysphagie** (**Tab. 5.12**).

Diagnostik:
Anamnese:
- **Auftreten** (bei fester Nahrung → eher mechanische Obstruktion; auch bei flüssiger Nahrung → eher neuromuskuläre Motilitätsstörungen; zunehmende Beschwerden während der Nahrungsaufnahme → V. a. Zenker-Divertikel)
- **zeitlicher Verlauf** (z. B. eher rasche Entwicklung bei Karzinom, über Jahre bei Achalasie): Tritt eine plötzliche Schluckbehinderung auf, ist ein Fremdkörper die wahrscheinlichste Diagnose.
- **Begleitsymptome**: Akute Schluckschmerzen mit Schluckbehinderung finden sich bei Entzündungen oder einer Achalasie, akute Schluckschmerzen ohne Schluckbehinderung bei Aphthen oder kleinen Fremdkörpern. Bei neurogenen Ursachen kommt es häufig zum Verschlucken und Aspirieren. Auch maligne Tumoren können mit Verschlucken und Aspiration manifest werden.

Körperliche Untersuchung: Inspektion von Mundhöhle und Rachen (unverdaute Speisereste? Passagehindernisse?), Hals (Struma?), neurologische Untersuchung bei V. a. neuromuskuläre Ursache (Überprüfen der Hirnnerven IX, X und XII).

Endoskopie und Funktionsdiagnostik: Im Rahmen der Endoskopie werden die Schleimhaut beurteilt (Entzündung? Tumor? Stenose?) und histologische Proben entnommen. Zur Funktionsdiagnostik zählen der Röntgenbreischluck (Beurteilung der Peristaltik), die Ösophagusmanometrie (bei Motilitätsstörungen) und die 24-h-pH-Metrie (bei Säurebelastung).

5.16 Sodbrennen

DEFINITION Retrosternales oder epigastrisches Brennen als Ausdruck einer gastroösophagealen Refluxerkrankung (s. Verdauungssystem S. A 212).

Ätiologie: Mögliche Ursachen sind in **Tab. 5.13** dargestellt.

Klinik und Diagnostik: Verschiedene Genussmittel wie Alkohol, Kaffee, Süßspeisen oder fetthaltige Speisen fördern Sodbrennen. Nahrungsaufnahme und Milch mildern die Beschwerden, da hierdurch die Magensäure neutralisiert wird. Sind die Beschwerden durch den Reflux der Magensäure bedingt, tritt typischerweise eine Besserung nach Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (z. B. Omeprazol) ein.

Tab. 5.12 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Schluckstörungen

Ursache		**Begleitsymptome und Diagnostik**
oropharyngeal		
mechanisch-obstruktiv	Tonsillitis	Fieber, geschwollene und gerötete Mandeln, typische Beläge, LKS, positiver Abstrich
	Struma	Inspektion und Palpation, Sonografie, ggf. veränderte Stoffwechsellage
	Tumoren	sichtbarer/palpabler Tumor, B-Symptomatik und rasche Verschlechterung der Beschwerden bei malignem Geschehen, CT
	Abszesse	Fieber, Schmerzen, HNO-ärztliche Untersuchung
neuromuskulär	Schlaganfall	CT/MRT
	Morbus Parkinson	Rigor, Tremor, Akinesie
	Myasthenia gravis	Muskelerschlaffung im Verlauf des Tages, Acetylcholinrezeptor-Antikörper, neurologische Untersuchung
	multiple Sklerose	Neuritis n. optici, neurologische Symptomatik, Lumbalpunktion, MRT
ösophageal		
mechanisch-obstruktiv	Ösophaguskarzinom	Schmerzen, B-Symptomatik, ÖGD mit Biopsie, CT
	peptische Stenose	Sodbrennen
	postoperativ (nach Fundoplicatio)	Anamnese
	Zenker-Divertikel	Regurgitation unverdauter Speisen, Zunahme der Beschwerden beim Essen, Röntgenbreischluck
	Ringbildung	Steckenbleiben von Speisen, Endoskopie
	Fremdkörper	Anamnese, Endoskopie
	Aortenaneurysma	CT
	Dilatation des linken Vorhofs	ggf. Zeichen einer Herzinsuffizienz, Echokardiografie
Schleimhautläsionen	Ösophagusulkus (z. B. bei Morbus Crohn, medikamentös, Barrett-Ulkus)	Schmerzen, Anamnese, Endoskopie
	Ösophagitis	Sodbrennen, 24-h-pH-Metrie, Endoskopie
	Kandidamykose	Endoskopie (weißliche Beläge), Histologie
kein organischer Befund	Pseudodysphagie (Globusgefühl)	Ausschlussdiagnose, Anamnese (Beschwerden zwischen den Mahlzeiten mit Besserung durch wiederholtes Schlucken)
neuromuskulär	Achalasie	Regurgitation unverdauter Speisen, Manometrie, Röntgenbreischluck, Endoskopie
	rheumatische Erkrankungen (z. B. Sklerodermie)	klinisches Bild (Hypomimie bei Sklerodermie), typische Antikörper
	Ösophagusspasmus	Schmerzen im Thoraxbereich, Manometrie
	hyperkontraktiler Ösophagus	Schmerzen im Thoraxbereich, Manometrie

Tab. 5.13 Differenzialdiagnosen bei Sodbrennen

Ursache	**Begleitsymptome und Diagnostik**	**Therapie**
Kardiainsuffizienz	Endoskopie	
Refluxerkrankung	Beschwerden v. a. postprandial und im Liegen, Regurgitation, Besserung auf PPI, Endoskopie	bei leichten Beschwerden: Diät (Alkohol, Kaffee, Süßes meiden, fettarme Mahlzeiten, keine Spätmahlzeiten), medikamentös (Antazida, H_2-Rezeptorblocker), bei stärkeren Beschwerden PPI (1. Wahl bei erosiver Refluxerkrankung), Ultima Ratio: Fundoplicatio nach Nissen
Hiatushernie	Röntgenbreischluck (Kopftieflage)	axiale Gleithernie: Behandlung der Refluxerkrankung paraösophageale Hernie: Operation
Ösophaguskarzinom	Dysphagie, Gewichtsverlust, CT, Endoskopie	nach Möglichkeit radikale Operation
Infektion des Ösophagus	Endoskopie mit Histologie	Antimykotika bei Candida, evtl. antivirale Therapie bei Zytomegalie
Sklerodermie	typischer klinischer Aspekt, Röntgenbreischluck, Endoskopie	PPI

PPI = Protonenpumpeninhibitoren

Diagnostische Methode der Wahl ist die **Endoskopie**, mit der der gastroösophageale Übergang beurteilt und Proben zur histologischen Aufarbeitung entnommen werden können. Zur Diagnostik einer Hiatushernie empfiehlt sich die Durchführung eines Ösophagusbreischlucks. Der Reflux kann am besten mittels 24-h-pH-Metrie quantifiziert werden (Dauer, Häufigkeit); die Manometrie erlaubt Aussagen über evtl. Motilitätsstörungen.

5.17 Störungen des Mundspeichelflusses

5.17.1 Sialorrhö

Synonym: Hypersalivation, Hypersialie, Ptyalismus

DEFINITION Verstärkter Speichelfluss infolge gesteigerter Produktion oder gestörtem Abfluss von Speichel.

Physiologisch ist eine Sialorrhö bei wachen Kindern bis zum 4. Lebensjahr, beim Genuss saurer Speisen, bei appetitanregenden Speisen bzw. dem bloßen Gedanken daran sowie bei psychischer Erregung. Ursachen eines **pathologisch** erhöhten Speichelflusses finden sich in **Tab. 5.14**. Der verstärkte Speichelfluss ist für die Patienten häufig belastend und kann zu Problemen im Sozialleben führen.

Tab. 5.14 Ursachen und Differenzialdiagnosen der Sialorrhö

Ursachen	Begleitsymptome und Diagnostik
Morbus Parkinson	Klinik (Rigor, Tremor, Akinese, posturale Instabilität), L-Dopa-Test
Fazialisparese	Klinik, neurologische Untersuchung
Tollwut	Klinik, Virusnachweis (Korneaabklatsch, Hautbiopsie)
Epilepsie	Anamnese, Klinik, EEG
Gingivostomatitis herpetica	Klinik (Fieber, Bläschen und linsenförmige Effloreszenzen meist in der Mundhöhle, regionale Lymphknotenschwellung, Dysphagie, Foetor ex ore)
Erythema exsudativum multiforme	Klinik (Befall der Mund-, Wangenschleimhaut)
Verätzung der Mundschleimhaut	Anamnese, Klinik
Ösophaguskarzinom (Frühsymptom)	Klinik (Dysphagie, Gewichtsverlust), CT
Schwangerschaft	Anamnese, Sonografie
Down-Syndrom	Klinik, Chromosomenanalyse
idiopathisch	Anamnese (ca. 5-minütige Sialorrhö 1- bis 2-mal/Woche)
medikamentös (z. B. Parasympathikomimetika)	Anamnese
lokale Irritationen (z. B. Karies, Zahnfehlstellung, Fremdkörper)	Inspektion

5.17.2 Mundtrockenheit

Synonym: Xerostomie

DEFINITION Subjektives Gefühl, der Mund sei zu trocken und zu wenig Speichel vorhanden.

Die **Ursachen** von Mundtrockenheit sind vielfältig (**Tab. 5.15**). Häufige Symptome sind Brennen in der Mundhöhle, Schluck- und Geschmacksstörungen, allgemein trockene Schleimhäute (Augen, Nase, Lippen, Hals) sowie ein gesteigertes Durstgefühl. Die Folge des verminderten Speichelflusses ist eine erhöhte Neigung zu Karies und Infektionen (z. B. Pilzinfektionen der Mundschleimhaut), da die Schutzfunktion des Speichels fehlt.

Das **diagnostische Vorgehen** basiert auf Anamnese, körperlicher Untersuchung, Quantifizierung der Speichelmenge (Basalsekretion und nach Stimulation) und je nach Verdacht auf weiterführenden Untersuchungen wie z. B.

Tab. 5.15 Ursachen und Differenzialdiagnosen der Xerostomie

Ursachen	Begleitsymptome und Diagnostik
permanente Xerostomie	
physiologisch (Alter, Postmenopause)	Anamnese
Aplasie/Hypoplasie der Speicheldrüsen	Sonografie
Z. n. Radiatio	Anamnese
endokrine und Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, Hyperthyreose)	Anamnese, klinische Symptomatik
Sjögren-Syndrom	Sicca-Syndrom (S. 141), augenärztliche Untersuchung, evtl. Biopsie
Tumoren	Klinik (z. B. B-Symptomatik), CT
progressive Sklerodermie	Klinik, Antikörper-Nachweis
Heerfordt-Syndrom	Klinik (Trias: Parotitis, Uveitis und Fazialis] parese), Sarkoidosenachweis (Röntgen-Thorax, ACE-Aktivität)
Vergiftungen (z. B. Botulismus)	Anamnese, Klinik, Labor
Mangelerscheinungen (z. B. Eisenmangelanämie)	Klinik, Labor
passagere Xerostomie	
Medikamente (z. B. Psychopharmaka, Phenothiazin, Atropin, Antihistaminika, Diuretika)	Anamnese
psychische Erregung	Anamnese
Sialadenitis	Klinik (Schwellung, Rötung: „Blickdiagnose“), ggf. Sonografie
Sialolithiasis	Palpation, Massage der betroffenen Drüse, Sonografie
Exsikkose	Klinik (verminderter Hautturgor, stehende Hautfalten)

der Biopsie der kleinen Speicheldrüsen und Bestimmung der Auto-Antikörper bei V. a. Sjögren-Syndrom. Bedenken sollte man außerdem, dass sich die Speichelmenge im Tagesverlauf ändert.

5.18 Störungen der Peristaltik

Die Darmperistaltik ist gestört bei:
- Diarrhö (gesteigerte Peristaltik): S. 55
- Obstipation (verminderte Peristaltik): S. 62
- Erbechen (retrograde Peristaltik): S. 58
- Ileus:
  - mechanischem Ileus: anfangs Hyperperistaltik (hochgestellte, metallische Darmgeräusche), danach Übergang in paralytischen Ileus (Grabesstille)
  - paralytischem Ileus: fehlende Peristaltik („Grabesstille" in der Auskultation)
- Medikamenteneinnahme: gesteigerte Peristaltik durch Parasympathomimetika, Sympatholytika; verringerte Peristaltik durch Sympathomimetika, Parasympatholytika, Opiate.

Auch bei Erkrankungen des Ösophagus kommt es zu Peristaltikstörungen: Achalasie (herabgesetzte bis fehlende propulsive Peristaltik).

5.19 Stuhlinkontinenz

Synonym: fäkale Inkontinenz

DEFINITION Unvermögen, den Stuhlabgang oder Winde willentlich zu kontrollieren.

Ein **imperativer Stuhldrang** (Stuhl kann willentlich nicht mehr zurückgehalten werden) ist ein Hinweis auf eine Störung des M. sphincter ani externus. Weitere Ursachen sind die Schädigung des N. pudendus, ein verkleinertes Reservoir (nach Rektumresektionen), Diarrhö (vorübergehende Inkontinenz) oder funktionelle Störungen (Reizdarm-Syndrom).

Bei sensorischen Störungen bzw. Störungen des M. sphincter ani internus gehen Stuhl und Winde **unbewusst** ab.

Differenzialdiagnosen einer Inkontinenz sind in **Tab. 5.16** dargestellt.

Diagnostik: Das diagnostische Vorgehen bei analer Inkontinenz umfasst:
- Anamnese
- klinisch Untersuchung (Inspektion, rektale Austastung)
- Proktoskopie
- Rektummanometrie

Tab. 5.16 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Inkontinenz

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Störung der Sphinkterfunktion		
Beckenbodenschwäche (altersbedingt)	ältere Patienten, ggf. Harninkontinenz	Manometrie
Diabetes mellitus	oft bekannte Erkrankung	Manometrie bei bekannter Erkrankung
Rektum-/Analkarzinom	imperativer Stuhldrang	Inspektion, Koloskopie
Trauma	Anamnese (Operation, Geburt mit Dammriss IV. Grades, Pfählungsverletzung)	Endosonografie
Dermatomyositis/Polymyositis	Muskelschwäche (v. a. proximal)	Manometrie bei bekannter Erkrankung
chronisch-entzündliche Darmerkrankung	blutige Diarrhö	Endoskopie mit Biopsie
medikamentös	z. B. Einnahme von Spasmolytika, Anticholinergika, Kalziumantagonisten, Nitraten, Benzodiazepinen	Anamnese
Störung der anorektalen Sensorik		
Diabetes mellitus	s. o.	s. o.
Irritationen	Hämorrhoiden, Proktitis	Inspektion, Endoskopie
Kauda-Syndrom	radikuläre Schmerzen, Reiterhosenanästhesie, motorische Ausfälle an Beinen und Füßen	fehlender Patellarsehnenreflex, MRT
Querschnitts-Syndrom	schlaffe Paresen in Abhängigkeit von der Läsion, Sensibilitätsstörungen	Klinik
Störung der Reservoirfunktion	Rektumresektion (z. B. Colitis ulcerosa, Karzinom)	Anamnese
	Z. n. Radiatio	
neurogene Inkontinenz		
Hirninfarkt	Amaurosis fugax, kontralaterale Hemiparese	Klinik, CT/MRT
multiple Sklerose	z. B. Retrobulbärneuritis, Sensibilitätsstörungen	MRT
funktionelle Inkontinenz	imperativer Stuhldrang	Anamnese, Ausschlussdiagnose

- Endosonografie
- elektrophysiologische Untersuchung (z. B. Latenz des N. pudendus)
- Defäkogramm (Beurteilung von Kontrastmittelabgang, Position des Beckenbodens, Entleerungsfunktion etc).

Therapie: Die therapeutischen Möglichkeiten sind – insbesondere bei neurogenen Ursachen oder Verletzungen – häufig begrenzt.

An erster Stelle stehen die Behandlung der Grunderkrankung und hygienische Maßnahmen (z. B. Vorlagen), um perianale Reizungen zu vermeiden. Medikamente, die die Stuhlinkontinenz verschlimmern können, sollten nach Möglichkeit abgesetzt werden (z. B. Spasmolytika, Anticholinergika). Der Sphinktermuskel lässt sich bis zu einem gewissen Grad trainieren. Krankengymnastische Übungen helfen die Beckenbodenmuskulatur zu stärken (insbesondere nach einer Geburt) und ungewollten Stuhlabgang beispielsweise bei plötzlichen intraabdominellen Druckerhöhungen (Husten, Niesen etc.) zu verhindern. Medikamentös kann die Stuhlregulierung mit Loperamid versucht werden. Loperamid verlangsamt u. a. die Darmpassage und erhöht damit die Flüssigkeitsretention, wodurch der Stuhl stärker eingedickt wird.

Weitere konservative Maßnahmen sind das Biofeedback-Training (Training einer willkürlichen Beeinflussung normalerweise unwillkürlicher Funktionen) und die Elektrostimulation (z. B. Stimulation der Sakralnerven). Bei fehlendem Ansprechen ist eine chirurgische Behandlung angezeigt. Dabei kann der Sphinkter entweder wiederhergestellt (z. B. Defektnaht, anteriore Levatorplastik) oder ersetzt werden (z. B. dynamische Gracilisplastik, artefizieller Sphinkter).

5.20 Teerstuhl

Synonym: Melaena

DEFINITION Schwarzer, glänzender Stuhl mit übel riechendem und stechendem Geruch, meist infolge einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (> 100–200 ml). Blut im Stuhl s. S. 53.

Pathogenese: Die Schwarzfärbung des Stuhls tritt durch die Zersetzung des Blutes durch Magensäure und Darmbakterien auf, die das Hämoglobin in Hämatin umwandeln. Dafür muss das Blut für mindestens **8** h im Darmtrakt verbleiben. Teerstuhl ist somit ein typisches Symptom der oberen GI-Blutung (s. Verdauungssystem S. A 206). Bei sehr langsamer Darmpassage kann allerdings auch eine weiter aboral gelegene Blutung mit Teerstuhl imponieren.

Differenzialdiagnosen: Ausgeschlossen werden muss eine Stuhlverfärbung durch den Genuss von Heidelbeeren oder Lakritze (Anamnese) sowie durch bestimmte Medikamente (z. B. Kohle, Eisen).

5.21 Veränderungen der Stuhlgewohnheiten und Stuhlbeschaffenheit

Stuhlgewohnheit und -beschaffenheit unterliegen starken interindividuellen Schwankungen. Jeder Mensch verfügt über einen eigenen Rhythmus, sodass sowohl tägliche Stuhlgänge sowie ein Stuhlgang alle 3 Tage als normal anzusehen sind. Bei häufigen Stuhlgängen > 3-mal/Tag spricht man von Diarrhö (S. 55), bei zu seltenen (< 3-mal/ Woche) von Obstipation (S. 62).

Ebenso kann die Stuhlbeschaffenheit stark variieren:

- geformt/nicht geformt:
  - hart (evtl. schafskotartig): Obstipation
  - weich (breiig, wässrig): Diarrhö
  - fettig-glänzend: Steathorrö
  - hell-acholisch: Erkrankungen der Leber oder Gallenwege
- Farbe:
  - schwarz: Teerstuhl (S. 68)
  - entfärbt: Ikterus (S. 12)
  - blutig: Hämatochezie (S. 53)
- Beimengungen z. B.
  - Blut
  - Schleim: z. B. Amöbenruhr („Himbeergelee"), Shigellose, Reizdarm-Syndrom, Kolonkarzinom, Divertikulitis, Colitis ulcerosa
  - Fettauflagerungen: Malabsorptions-Syndrom
  - Eiter: z. B. Colitis ulcerosa, Shigellose
- Geruch (übel riechend, faulig z. B. bei Malabsorptions-Syndromen)
- Menge (voluminös z. B. bei Malabsorptions-Syndromen).

5.22 Zungenbrennen

Synonym: Glossodynie

DEFINITION Schmerzhafte Empfindungen an der Zungenoberfläche.

Ursächlich kommen u. a. lokale, internistische und dermatologische Erkrankungen in Betracht (**Tab. 5.17**).

5.23 Veränderungen der Zungenoberfläche

Verschiedene Veränderungen der Zungenoberfläche sind in **Tab. 5.18** zusammengefasst und auch in **Abb. 5.2** dargestellt.

Tab. 5.17 Ursachen und Differenzialdiagnosen von Zungenbrennen

Ursachen		Diagnostik
lokale Ursachen	Stomatitis allergica (z. B. Piercing, Zahnprothesen, Insektenstich)	Klinik
	lokale Infektionen	Klinik
	Z. n. Radiatio	Anamnese
	Tumoren	CT
	Neuritiden	neurologische Untersuchung
internistische Erkrankungen	Plummer-Vinson-Syndrom	Klinik (Schleimhautatrophie von Mund, Zunge, Ösophagus), Labor (Eisenmangelanämie)
	Hunter-Glossitis bei Vitamin-B_{12}-Mangel	Klinik (rote, glatte Zunge, Polyneuropathie), Labor
	Diabetes mellitus	Anamnese, Labor
	Sjögren-Syndrom	Klinik (Sicca-Syndrom)
	gastroösophageale Refluxerkrankung	Klinik (Sodbrennen, Dysphagie), 24-h-pH-Metrie
dermatologische Erkrankungen	Lichen ruber	Klinik
	Lupus erythematodes	Klinik, Antikörper-Nachweis
sonstige	Klimakterium	Anamnese
	Medikamentennebenwirkung (z. B. Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Atropin, Scopolamin, Antihistaminika, Diuretika, Antiepileptika)	Anamnese
	psychogen	Ausschlussdiagnose

Tab. 5.18 Veränderungen der Zungenoberfläche

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
gerötete Zunge		
Scharlach	Erdbeer- oder Himbeerzunge, Halsschmerzen, Tonsillopharyngitis, feinfleckiges Exanthem	Klinik
Hunter-Glossitis	Zungenbrennen, verstrichene Zungenfurchung	Klinik, Labor (Vitamin-B_{12}-Mangel)
Leberzirrhose	rote Lackzunge, weitere Leberhautzeichen, Ösophagusvarizen, Aszites	Inspektion
venöse Stauung	sublinguale Gefäßstauung, blaurot geschwollene Zunge	Klinik (portale Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz)
Allergie	erdbeerrot, Schwellung	bei allergischen Reaktionen, Klinik
belegte Zunge		
Soor	weißliche Beläge, die schwer abstreifbar sind, mit rötlichem Rand	Abstrich, Nachweis von Candida albicans
Diphtherie	fest haftende grauweiße, membranartige Beläge, die bei Entfernung bluten und von den Tonsillen auf die Gaumenschleimhaut übergreifen können, süßlicher Mundgeruch	Klinik, Abstrich, Nachweis von Corynebacterium diphteriae
Haarleukoplakie	weiße streifige Beläge an den Zungenrändern, nicht abwischbar	Klinik, häufig bei HIV-Infektion
Urämie	bräunlicher Belag, Foetor ex ore, Niereninsuffizienz	Nierenfunktion
andere Veränderungen		
Lichen ruber planus	violett-rötliche Papeln, nicht wegwischbare netzförmige Streifung, auch an der Mundschleimhaut, Juckreiz	Klinik, Biopsie
Sklerodermie	graue, trockene, eingeschränkt bewegliche Zunge, systemische Symptome	Klinik, Labor (Auto-Antikörper)
Lingua geografica	harmlose Variante, flächenhafte, landkartenartige, rötlichweiße Bezirke	Klinik
Melkersson-Rosenthal-Syndrom	Lingua plicata, rezidivierende Schwellungen der Lippen, Mundhöhle und im Gesicht, Fazialisparese, Makroglossie	Klinik
Lingua pilosa (Haarzunge)	Papillen imponieren als helle oder dunkle Büschel (wie Haare)	Anamnese (Antibiotika, Kortikosteroide, Nikotin, Niacinmangel, Stoffwechseldefekte)
Lingua plicata (Faltenzunge)	verstärkte Faltenbildung (längs oder quer), harmlos und häufig	Klinik



Abb. 5.2 **Veränderungen der Zungenoberfläche. a** Soorinfektion. **b** Schwarze Haarzunge. **c** Lingua plicata. **d** Erdbeerzunge bei Scharlach. [a, b: aus Arnold, Checkliste HNO-Heilkunde, Thieme 2011; c: aus Sterry, Kurzlehrbuch Dermatologie, Thieme 2011; d: aus Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme 2006]

6 Abdomen

6.1 Akutes Abdomen

DEFINITION Potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild mit plötzlichem Auftreten von starken Bauchschmerzen, abdomineller Abwehrspannung und Schock. Fehlt die vital bedrohliche Komponente, spricht man auch vom unklaren Abdomen. Siehe auch Chirurgie S. B 93.

Ätiologie: Vielfältig. Man unterscheidet abdominelle von extraabdominellen Ursachen (s. auch **Tab. 6.1**):

- **abdominelle Ursachen** (vorrangig): v. a. Organentzündungen, -perforationen, Ileus, Peritonitis, Störungen der Durchblutung sowie Blutungen, Bauchtraumata
- extraabdominelle Ursachen (seltener): Myokardinfarkt, disseziertes Aortenaneurysma, Pneumonie, Lungenembolie, Pleuritis, Pleurodynie (Morbus Bornholm), hämolytische Krisen, Malaria, Infektion mit Herpes zoster, Blei- bzw. Arsen-Vergiftungen, diabetische Ketoazidose, Urämie, Hyperparathyreoidismus, Porphyria acuta intermittens, Diskusprolaps, akuter Harnverhalt, familiäres Mittelmeerfieber etc.

Klinik: Die Patienten sind in **schlechtem Allgemeinzustand** und leiden typischerweise an starken **Bauchschmerzen**, die akut beginnen und sich rasch verschlechtern. Zudem besteht eine **abdominelle Abwehrspannung** infolge der peritonealen Reizung. Zusätzlich können **vegetative Reaktionen** wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen bestehen. Schwere Kreislaufreaktionen bis hin zur Schocksymptomatik bilden sich aus.

Schmerzcharakter:

- **viszerale Schmerzen** (Beteiligung des Peritoneum viszerale): dumpfer brennender Schmerz, der in Wellen kommt und schlecht zu lokalisieren ist. Ausstrahlung in bestimmte Hautareale (sog. Head-Zonen) und vege-

tative Begleitsymptomatik mit z. B. Übelkeit, Erbrechen, Kaltschweißigkeit, Unruhe, Tachykardie, Blässe (sog. Facies abdominalis).
- **somatische Schmerzen** (Beteiligung des Peritoneum parietale): Sie verstärken sich durch Berührung der Bauchdecke (z. B. Druckschmerz, Loslassschmerz) und sind gut lokalisierbar.

> **MERKE** Insbesondere bei älteren Menschen fehlen die typischen Symptome häufig.

Diagnostik:

Anamnese: Fragen nach Art, Lokalisation, Zeitpunkt des Auftretens und Verlauf des Schmerzes (**Abb. 6.1**) sowie möglicherweise auslösenden Faktoren (z. B. Alkoholkonsum, Trauma?) und der begleitenden Symptomatik (Dyspnoe z. B. bei Myokardinfarkt oder Lungenembolie). Der Schmerzverlauf ist häufig bereits wegweisend: Beispielsweise geht eine Appendizitis initial mit viszeralen Schmerzen einher, die die Patienten im Nabelbereich verspüren. Mit Übergreifen der Entzündung kommt es zur Beteiligung des Peritoneum parietale und der Schmerz wandert in den rechten Unterbauch.

Klinische Untersuchung: Abgeklärt werden sollten vor allem:
- Meteorismus
- Abwehrspannung: lokal oder diffus?
- Bruchpforten
- Darmgeräusche: hochgestellt bei mechanischem Ileus, fehlend bei paralytischem Ileus
- gynäkologische, urologische und rektale Ursachen: Resistenz? Blut? Schmerzhafter Douglas-Raum?)

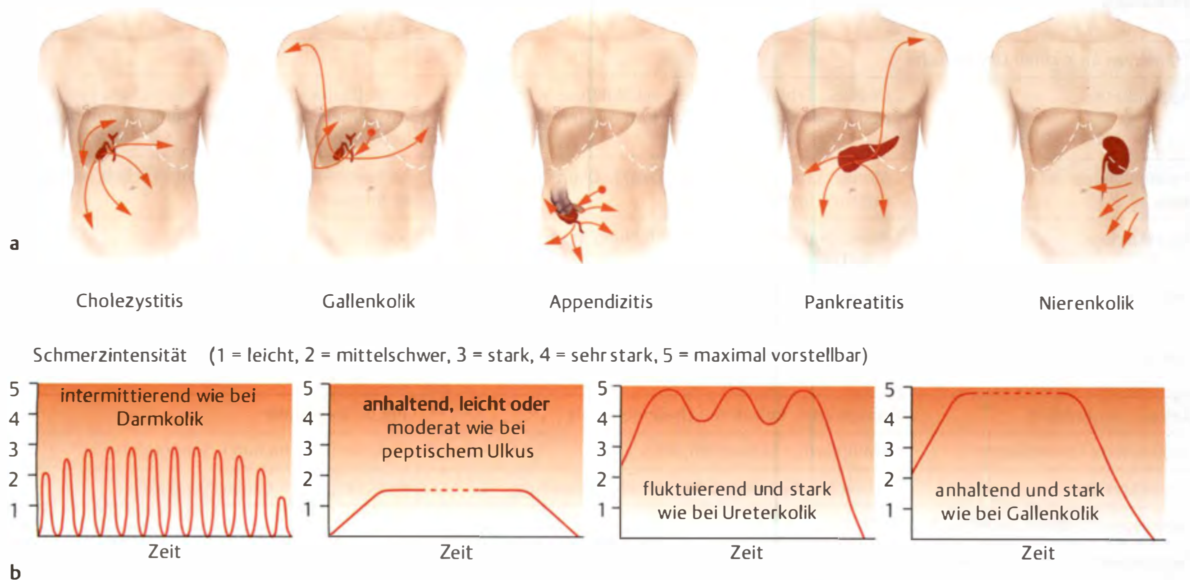


Abb. 6.1 Schmerzen im Abdomen. **a** Schmerzausstrahlung unterschiedlicher abdomineller Erkrankungen. **b** Periodik der Schmerzen. [aus: Füeßl, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

Tab. 6.1 Differenzialdiagnose des akuten Abdomens

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Schmerzen im rechten Oberbauch		
perforiertes Duodenalulkus	plötzlicher epigastrischer Schmerz, anfangs lokalisiert, dann diffuser, bretthharter Bauch (Peritonitis)	Anamnese (Ulkusanamnese, NSAR-Einnahme), Abdomenübersichtsaufnahme (freie Luft)
akute Cholezystitis	rasch zunehmender, lokalisierter Dauerschmerz, Ausstrahlung rechte Schulter, Fieber	Sonografie, ERCP
Cholelithiasis	rasch zunehmender Kolikschmerz, Ausstrahlung rechte Schulter	Sonografie, ERCP
akute Pankreatitis	Ausstrahlung in Rücken (gürtelförmig), schnell zunehmender vernichtender Dauerschmerz, federnde Abwehrspannung	Klinik, Labor (Amylase ↑, Lipase ↑), Sonografie, ERCP
akute Pyelonephritis	Flankenschmerz, klopfschmerzhaftes Nierenlager, Fieber	Leukozyt- und Erythrozyturie, Sonografie
akute Appendizitis (retrozäkale Lage)	Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Druck-, Loslassschmerz	Klinik, Temperaturdifferenz (rektal-axillär), Leukozytose, Sonografie
Kolontumor	Gewichtsabnahme, Blut im Stuhl, paradoxe Diarrhö	Koloskopie, CT

Tab. 6.1 Fortsetzung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Schmerzen im linken Oberbauch		
perforiertes Magenulkus	plötzliche epigastrische Schmerzen, anfangs lokalisiert dann diffuser, bretthartes Bauch (Peritonitis)	Anamnese (Ulkusanamnese, NSAR-Einnahme), Abdomenübersichtsaufnahme (freie Luft)
Pankreatitis (Kaudabereich)	Ausstrahlung in Rücken (gürtelförmig), schnell zunehmender vernichtender Dauerschmerz, federnde Abwehrspannung	Klinik, Labor (Amylase ↑, Lipase ↑), Sonografie, ERCP
Milzruptur	plötzlicher Schmerz, Volumenmangel, evtl. zweizeitige Ruptur mit freiem Intervall	Sonografie, CT
Milzinfarkt	atemabhängige Schmerzen, Ausstrahlung linke Schulter, i. d. R. weiches Abdomen	CT, Angiografie
akute Pyelitis	Flankenschmerz, klopfschmerzhaftes Nierenlager, Fieber	Leukozyt- und Erythrozyturie, Sonografie
subphrenischer Abszess	Fieber, einseitiger Zwerchfellhochstand, Pleuraerguss	Röntgen-Thorax
Myokardinfarkt	vernichtende retrosternale Schmerzen, keine Besserung auf Nitroglyzerin, Dyspnoe, Angst, bekannte KHK	Klinik, Labor, EKG
Pleuritis	atemabhängiger Thoraxschmerz mit Pleurareiben	Auskultation, Röntgen-Thorax
Perikarditis	stechender linksthorakaler Schmerz mit Perikardreiben	Auskultation, EKG, Röntgen-Thorax, Echokardiografie
Schmerzen im rechten Unterbauch		
Appendizitis	Übelkeit, Erbrechen, Fieber, initial diffuse Schmerzen periumbilikal, dann lokalisiert im rechten Unterbauch	Klinik (Druckschmerz McBurney-, Lanz-Punkt, Loslassschmerz, rektal-axilläre Temperaturdifferenz), Leukozytose, Sonografie
Entzündungen des terminalen Ileums	Morbus Crohn, schubweise, blutige Diarrhö, Darmfisteln, Aphthen im Mund	Rektosigmoidoskopie im akuten Schub, Koloskopie im Intervall
Ureterstein	kolikartige Schmerzen, Ausstrahlung in Leiste, Pollakisurie, Dysurie, Hämaturie	Sonografie, Röntgen
Adnexitis	Fieber, Erbrechen, druckschmerzhafte Adnexe, Portioschiebeschmerz	gynäkologische Untersuchung, Sonografie
stielgedrehtes Ovar	plötzlicher Schmerz (nach Lagewechsel), Erbrechen, Peritonitis, Schock	Sonografie, CT
Extrauteringravidität	Amenorrhö, bekannte Schwangerschaft	β-hCG, Sonografie
inkarzerierte Leistenhernie	krampfartige Schmerzen, Ileus	klinische Untersuchung, Sonografie
Hodentorsion	schmerzhafter Hoden, Rötung und Schwellung	klinische Untersuchung, Sonografie
Schmerzen im linken Unterbauch		
Sigmadivertikulitis (sog. Linksappendizitis)	Fieber, Blut im Stuhl, palpable Walze im linken Unterbauch	Sonografie, CT, Laparotomie
Schmerzen im Mittelbauch		
mechanischer Ileus	Erbrechen, anfangs Hyperperistaltik (hochgestellte Darmgeräusche), kolikartige Schmerzen, dann Paralyse (keine Darmgeräusche), Stuhl- und Windverhalt	Sonografie, Abdomenübersichtsaufnahme (Spiegelbildungen)
kompliziertes Meckel-Divertikel	Blut im Stuhl, Peritonitis	Szintigrafie
disseziierendes Aortenaneurysma	plötzliche Schmerzen mit Ausstrahlung in Rücken	CT, Angiografie
Volvulus, Invagination	v. a. Kinder, Ileussymptomatik, Erbrechen	Abdomenleeraufnahme und Kontrastmitteldarstellung, Sonografie
Ösophagusperforation	starke retrosternale Schmerzen nach explosionsartigem Erbrechen, Mediastinal-, Hautemphysem, Hämatemesis	Röntgenaufnahme (freie Luft), ÖGD
Inkarzeration einer Leistenhernie	krampfartige Schmerzen, Ileus	Sonografie
Mesenterialinfarkt	krampfartige diffuse Schmerzen mit häufig anschließendem freien Intervall, heftiger Akutschmerz, anfangs mit weichem Abdomen, Diarrhö, paralytischer Ileus, Blut im Stuhl, Peritonitis	Angiografie, CT, Endoskopie
intermittierende Porphyrie	Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Leukozytose, neurologisch-psychiatrische Symptome, Rotfärbung des Urins	δ-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen im Urin

Kolontumoren können in allen Quadranten Schmerzen verursachen. Gynäkologische und urologische Ursachen (z. B. Adnexitis, stielgedrehtes Ovar, Ureterstein) können rechts und links zu Unterbauchschmerzen führen.

- Aspekt (Facies abdominalis?) und Verhalten des Patienten (Schonhaltung?): Eine Schonhaltung mit angezogenen Beinen und flacher Atmung spricht für einen somatischen Schmerz (Peritonitis), eine unruhige Haltung für viszerale Schmerzen aus Hohlorganen (Kolik).

Weitere Abklärung:

- Labor: basisdiagnostisch und organspezifisch (Leberwerte, Herzenzyme, α-Amylase, D-Dimere, Urinstatus, Kreatinin, Harnstoff, Laktat, Stuhluntersuchung auf Bakterien/Parasiten und Blut, β-hCG, endokrine Diagnostik)
- EKG (Myokardinfarkt?)
- Röntgen-Thorax (Veränderungen an Herz oder Lunge? Pleurainfiltrate?) und Abdomenübersichtsaufnahme (Flüssigkeitsspiegel? Freie Luft? Verkalkungen? Konkremente?)
- Sonografie
- Endoskopie
- CT, MRT.

Differenzialdiagnosen: In **Tab. 6.1** sind mögliche Differenzialdiagnosen mit ihren häufigen Schmerzlokalisationen gegenübergestellt.

6.2 Aszites

DEFINITION Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle, entweder als Trans- oder Exsudat (**Tab. 6.2**).

Ätiologie: Siehe **Tab. 6.3.**

Tab. 6.2 Unterscheidung zwischen Trans- und Exsudat

	Exsudat	Transsudat
Gesamteiweiß	< 30 g/l	> 30 g/l
Serumalbumin/Aszites-albumingradient	< 1,1 g/dl	> 1,1 g/dl
spezifisches Gewicht	< 1,016 g/l	> 1,016 g/l

Diagnostik: Im Rahmen der Anamnese sollte v. a. nach Vorerkrankungen (Leber-, Nieren-, Herz- sowie maligne Erkrankung), einem Alkoholabusus, Bluttransfusionen in der Vergangenheit (Hepatitis C) sowie einem i. v. Drogenabusus gefragt werden. In der klinischen Untersuchung fallen bei Aszites folgende Befunde auf:

- **Inspektion** (**Abb. 6.2 a**):
  - ausladende Flanken
  - evtl. Zeichen der Grunderkrankung:
    - gestaute Halsvenen, generalisierte Ödeme bei Rechtsherzinsuffizienz
    - vergrößerte Leber, Ikterus und Leberhautzeichen (z. B. Spidernävi, Palmarerythem, Dupuytren-Kontraktur, Lackzunge, Bauchglatze), ggf. auch Kollateralkreisläufe (Caput medusae) bei Leberzirrhose und portaler Hypertonie
- Palpation: **Fluktuationswelle** (→ nach leichtem Stoß in die Flanke des liegenden Patienten ist ein Ballotement auslösbar).
- Perkussion: **Flankendämpfung** und typische Änderung der Dämpfung bei Lagewechsel.

Ein Aszites lässt sich am besten **sonografisch** darstellen (bereits ab 50 ml, **Abb. 6.2 b**). Zu den Laborparametern im Rahmen der Aszitesdiagnostik zählen: Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberwerte (GOT, GPT, γGT, CHE, Bilirubin), Elektrophorese und Gesamteiweiß, Triglyzeride und Cholesterin (nephrotisches Syndrom?), Lipase, Kreatinin, Na^+, K^+ und CRP. Bei jedem unklaren Aszites ist außerdem eine diagnostische Punktion erforderlich. Dabei wird das Punktat u. a. auf Farbe, spezifisches Gewicht, Protein- und Albumingehalt, Laktat und Leukozytengehalt (Lymphozytose bei Tuberkulose, > 250/µl neutrophile Granulozyten bei bakterieller Infektion) untersucht. Darüber hinaus Zytologie, Gramfärbung und kulturelle Anzucht.

Aszitesformen:

- **portaler Aszites:** Transsudat (Serumalbumin-Aszites-Gradient ≥ 1,1 g/l)
- **infektiöser** Aszites: neutrophile Granulozyten ↑, Gram-Färbung, bakterielle Anzucht



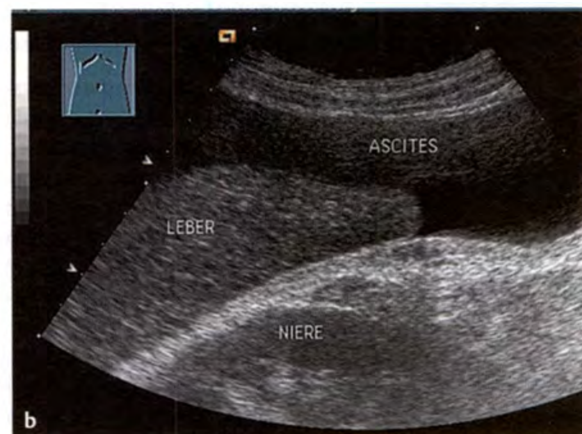


Abb. 6.2 Aszites. **a** Klinik. **b** Sonografie. Die Leber ist plump und echoarm, im Bauchraum befindet sich freie Flüssigkeit. [a: aus Baenkler, Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme 2010; b: aus Schmidt, Checkliste Sonografie, Thieme 2004]

Tab. 6.3 Ursachen des Aszites

Ursache		Aszitesflüssigkeit
portale Hypertension (häufigste Ursache)	Leberzirrhose alkoholische Hepatitis Budd-Chiari-Syndrom (Lebervenenthrombose) Pfortaderthrombose (selten)	klar bis bernsteinfarben, immer Transsudat
kardiale Ursachen	schwere Rechtsherzinsuffizienz Pericarditis constrictiva	bernsteinfarben, Transsudat
Neoplasien	Peritonealkarzinose, Ovarialtumoren (Meigs-Syndrom), Pseudomyxom, Lymphome, hepatozelluläres Karzinom, Pankreaskarzinom, Metastasenleber	bernsteinfarben, chylös (v. a. bei Lymphabflussstörungen), schleimig oder hämorrhagisch, Aszitesamylase ↑ bei pankreatogenem Aszites, Transsudat oder Exsudat
Entzündungen	Peritonitis, Pankreatitis, Vaskulitis, eosinophile Gastroenteritis, Tuberkulose	oft trüb bei Peritonitis, chylös oder hämorrhagisch bei Pankreatitis, hämorrhagisch bei Tuberkulose, Exsudat
weitere Ursachen	Hypoproteinämie bei nephrotischem Syndrom oder exsudativer Enteropathie	bernsteinfarben oder chylös, Transsudat
	Morbus Whipple Amyloidose Hypothyreose Bauchtrauma	meist Exsudat

- **maligner** Aszites: Tumorzellen sind beweisend, aber aufpassen: Fehlen diese, kann ein maligner Azites nicht ausgeschlossen werden! Für einen malignen Aszites sprechen: Fibronektin > 75 mg/dl, LDH > 200 IE/l, Cholesterin > 45 mg/dl, Albumingradient < 1,1 g/dl.
- **chylöser** Aszites: Hoher Gehalt an Triglyzeriden und Cholesterin. Ursächlich ist eine Abflussbehinderung des Ductus thoracicus infolge Tumor, Entzündung, Tuberkulose, Trauma. Pseudochylöser Aszites: niedrigerer Triglyzeridgehalt.
- **hämorrhagischer** Aszites: Neoplasie, Trauma, Pankreatitis, Tuberkulose.
- **pankreatogener** Aszites: Aszitesamylase > Serumamylase.

Therapie: Im Vordergrund steht die **Behandlung der Ursache**. Patienten mit **leichtem Aszites** wird zur besseren Nierendurchblutung und Diurese Bettruhe verordnet. Weitere Maßnahmen sind Natriumrestriktion, Wasserrestriktion bei Hyponatriämie, ggf. Albuminzufuhr und Kaliumsubstitution. Kommt es nach 4 Tagen trotzdem nur zu einem unzureichenden Gewichtsverlust (< 500 g) bzw. besteht ein **mäßig ausgeprägter Aszites**, werden Furosemid (40 mg) und Spironolacton (100 mg/d) verabreicht (ständige Kontrolle der Elektrolyte notwendig!). Bei **therapierefraktärem Aszites** erfolgt eine Punktion (**Parazentese**) und gleichzeitige Substitution mit Albumin (6–8 g/l Aszites). Eventuell Anlage eines TIPS (s. Verdauungssystem S. A 263).

6.3 Hepatomegalie

DEFINITION Vergrößerung der Leber; häufig in Kombination mit Milzvergrößerung (Hepatosplenomegalie)

Ursachen einer Lebervergrößerung sowie die entsprechende klinische Symptomatik mit der wegweisenden Diagnostik sind in **Tab. 6.4** dargestellt.

Diagnostik:
- **Anamnese:** Vorerkrankungen (z. B. Hepatitis oder Tumorerkrankung), bekannte Grunderkrankung (z. B. Diabetes mellitus, andere Stoffwechselstörung), Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Berufs- und Reiseanamnese
- **körperliche Untersuchung:** Die Lebergröße kann perkutorisch oder – noch genauer – sonografisch bestimmt werden.
  - **Inspektion**: achten auf Leberhautzeichen (s. Verdauungssystem S. A 245), Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wie u. a. Beinödeme oder gestaute Halsvenen, Hyperpigmentierung (bei Hämochromatose)
  - **Palpation**: Eine **weiche** und **glatte** Leber, die ggf. auch druckschmerzhaft sein kann, wird beispielsweise bei einer Hepatitiserkrankung oder Stauungsleber getastet. Ist die Leberoberfläche **hart** und **unregelmäßig**, spricht der Palpationsbefund eher für eine Leberzirrhose oder eine Tumorerkrankung. Neben der Leber gilt es auch die Milz (häufig gleichzeitige Splenomegalie) und die Lymphknoten abzutasten.
- **Labor**: Blutbild, Differenzialblutbild, BSG, Retikulozyten, Transaminasen, alkalische Phosphatase, CHE, Bilirubin, LDH, Blutzucker, Triglyzeride, Cholesterin, Eisen, Ferritin, Serumelektrophorese, Quick-Wert, Serologie (z. B. Hepatitis)
- **Röntgen-Thorax:** Herzvergrößerung? Lymphome?
- **Sonografie** des Abdomens.

6.4 Leistenschwellung

Ätiologie: Ursächlich für eine Schwellung in der Leistenregion sind
- **Hernien**
  - Inguinalhernie (häufigste Ursache) s. Chirurgie S. B 156
  - Femoralhernie s. Chirurgie S. B 158
- **Schwellung der Lymphknoten**
  - Entzündung (infektiöse Mononukleose, Toxoplasmose, Yersiniose)
  - Systemerkrankungen (Sarkoidose)
  - malignes Geschehen (Lymphom, lymphatische Leukämie)
- andere
  - Tumoren der Leiste (Lipom, Sarkom)
  - Abszess (z. B. bei urogenitalen Infektionen oder Morbus Crohn)
  - Ektasie der V. saphena magna
  - Aneurysma der A. femoralis.

Tab. 6.4 Ursachen der Hepatomegalie

Ursachen		Begleitsymptome und Diagnostik
venöser Leberstau	Rechtsherzinsuffizienz	Dyspnoe, Ödeme, gastrointestinale Symptome, obere Einflussstauung, EKG (Rechtstyp, Rechtsschenkelblock), Röntgen-Thorax (verbreiterter Herzschatten)
	Pericarditis constrictiva	Dyspnoe, kleine Blutdruckamplitude, Röntgen-Thorax (kleines Herz)
	Budd-Chiari-Syndrom	Erbrechen, Ikterus, Aszites, Einschränkung der Leberfunktion
Stauung der Gallenwege	Choledocholithiasis, Tumoren; inflammatorisch	Ikterus, Labor (γ-GT und alkalische Phosphatase erhöht, Leukozytose), Sonografie (Konkrementnachweis)
Fettleber	Adipositas, Diabetes mellitus, alkoholtoxisch	Druck- und Völlegefühl, Meteorismus, Palpation (weiche Leber mit abgerundetem Rand), Labor (Serumlipide erhöht), Anamnese (Alkoholkonsum? Bekannter Diabetes?)
Leberzirrhose		Leberhautzeichen, portale Hypertension, Sonografie
Lebertumoren		B-Symptomatik, maligner Aszites, Sonografie, MRT, Tumormarker
Leberzysten		Sonografie
Entzündungen	Virushepatitis	Inappetenz, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch, dunkler Urin, Labor (direktes Bilirubin und Transaminasen erhöht, positiver Virusnachweis)
	alkoholtoxische Hepatitis	Anamnese, Labor (GOT > GPT)
	Autoimmunhepatitis	Ausschluss anderer Ursache
	Mononucleosis infectiosa	Fieber, Splenomegalie, Lymphknotenschwellung, Angina mit grau-weißlichen Belägen
	Morbus Weil	plötzlich hohes Fieber, Muskelschmerzen, Ikterus, Labor (Transaminasen erhöht, Nachweis von Leptospiren, Serologie)
	Brucellose	wellenförmiges Fieber, Splenomegalie, Anamnese (Beruf), Labor (Nachweis von Brucellen, Serologie)
	Zytomegalie	Ikterus, Petechien, Labor (Nachweis spezifischer Zytomegalie-Antikörper)
	Echinokkokose	Labor (Eosinophilie), Sonografie und CT (Zystennachweis)
	Protozoenerkrankungen (z. B. Malaria, Leishmaniose)	Anamnese (Auslandsaufenthalt), Labor (Blutbild, Blutausstrich bei Malaria)
toxischer Leberschaden	z. B. medikamentös, Pilzgifte, Tetrachlorkohlenstoff	akuter Ikterus und Cholestase, akutes Leberversagen bzw. Zirrhose, Leberbiopsie
Stoffwechselstörungen	Hämochromatose	bräunliche Hautfarbe, Labor (Transferrin niedrig, Serumeisen erhöht), Leberbiopsie
	Morbus Wilson	Kayser-Fleischer-Kornealring, Labor (Coeruloplasmin und Kupfer im Serum niedrig, Kupfer im Urin erhöht), Biopsie
	Porphyria cutanea tarda	hohe Photosensibilität, Biopsie (Hämosiderose)
	Morbus Gaucher	Splenomegalie, Labor (Anämie, Thrombozytopenie), Lymphknotenbiopsie (Zerebroside erhöht)
	Glykogenosen	Hypoglykämie, rasche Muskelermüdbarkeit, spezifische Enzymmängel, Leberbiopsie
Systemerkrankungen	Amyloidose	tiefe Rektumbiopsie
	Sarkoidose	Röntgen-Thorax (Hilusvergrößerung), Labor (Ca^{2+} erhöht), Muskel- oder Lymphknotenbiopsie
hämatologische Erkrankungen	maligne Lymphome	B-Symptomatik, Lymphknotenschwellung, Lymphknotenbiopsie
	Polycythaemia vera	Kopfschmerzen, Schwindel, Labor (Hb und Erythrozyten erhöht)
	chronische Leukämie	B-Symptomatik, Splenomegalie, Labor (Leukozytose, Philadelphia-Chromosom bei CML), Knochenmarkhistologie und Lymphknotenbiopsie bei CLL

6.5 Meteorismus

Synonym: Blähungen

DEFINITION Übermäßige Gasansammlung im Gastrointestinaltrakt mit Luftaufstoßen, Blähbauch, Schmerzen und Flatulenz.

Ätiologie: Ursächlich für Meteorismus sind

- Luftschlucken bei zu schnellem Essen und Trinken
- blähende Speisen
- bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms (Normalisierung des Schilling-Tests nach Antibiotikagabe)
- Laktoseintoleranz (Beschwerden nach Genuss von Milch oder Milchprodukten, Laktosetoleranztest, H_2-Atemtest)

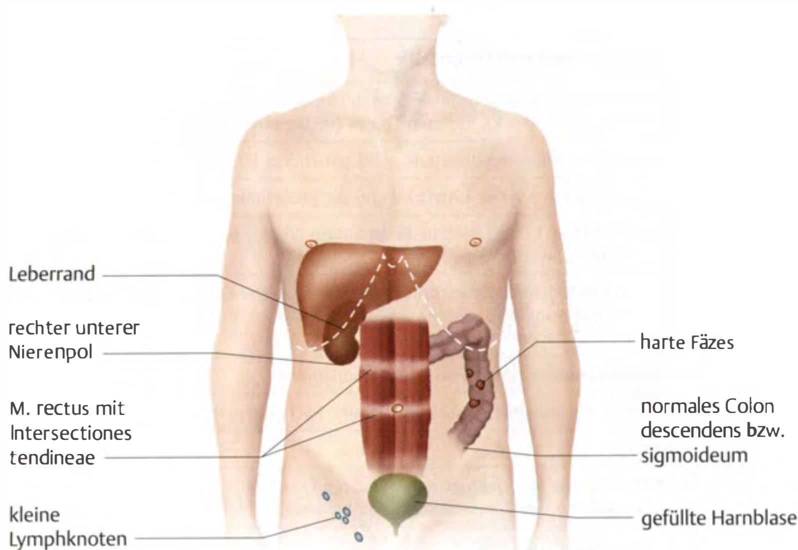


Abb. 6.3 Physiologische „Resistenzen" im Abdomen. [aus: Füeßl, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme, 2010]

- Sprue (Steatorrhö, D-Xylose-Test, Antikörper-Diagnostik, Dünndarmbiopsie)
- Morbus Whipple (Dünndarmbiopsie)
- exokrine Pankreasinsuffizienz (chronische Diarrhö und Steatorrhö, Pankreasfunktionsdiagnostik)
- Colon irritabile (wechselnd Diarrhöen und Obstipation, psychosomatische Erkrankungen)
- Rechtsherzinsuffizienz (Klinik, Echokardiografie), Ileus (Klinik, Sonografie), postoperativ nach abdominellen Eingriffen (Anamnese).

Klinik: Die vergrößerte Magenblase führt zu Schmerzen am linken Rippenbogen und in der Herzgegend (Roemheld-Symptomenkomplex). Häufig sind die Beschwerden jedoch nicht auf die verstärkte Gasbildung, sondern dessen verlangsamte Passage zurückzuführen. Gasansammlungen proximal von Stenosen können zur Überdehnung führen und damit die Darmwand schädigen.

6.6 Resistenz im Abdomen

Differenzialdiagnosen pathologischer Resistenzen sind in **Tab. 6.5** dargestellt, „Normalbefunde" in **Abb. 6.3**.

6.7 Splenomegalie

DEFINITION Vergrößerung der Milz über die Norm (Dicke > 4 cm, Breite > 7 cm, Länge > 11 cm), sodass diese am linken Rippenbogen getastet werden kann.
Unter **Hypersplenismus** versteht man eine gesteigerte Milzfunktion, die eine Komplikation der Splenomegalie darstellt. Durch den gesteigerten Abbau von Blutzellen kommt es zur Panzytopenie.

Die normale Milzgröße kann man sich einfach anhand der 4-7-11-Regel („Kölnisch Wasser") merken.

Tab. 6.5 Ursachen von pathologischen abdominellen Resistenzen

Lokalisation	Ursachen und Begleitsymptome
rechter Oberbauch	• prall-elastische, nichtschmerzhafte Gallenblase (Courvoisier-Zeichen bei Stenose des Ductus choledochus, häufig infolge eines Pankreas- oder Gallengangkarzinoms) • Leberzysten, Leberabszess, Lebertumor, Leberzirrhose • Nierentumor (schmerzlose Hämaturie), Nierenzysten • Tumor der rechten Kolonflexur
mittlerer bis rechter Oberbauch	• Duodenalstenose bei Pankreas anulare, Pankreaskopfkarzinom, Pankreatitis, Narbenstriktur • Pylorusspasmus (schwallartiges Erbrechen bei Säuglingen)
mittlerer bis linker Oberbauch	• Magentumoren (Abneigung gegenüber Fleisch? Blut im Stuhl?)
linker Oberbauch	• Splenomegalie • Tumor der linken Kolonflexur • Nierentumor (schmerzlose Hämaturie), Nierenzysten
Mittelbauch	• Pankreastumor, -zyste • Dünndarmtumoren • chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (schubweise, hämorrhagische Diarrhö) • Kolontumor (Gewichtsverlust, Veränderungen des Stuhlverhaltens, Blut im Stuhl, Schmerzen) • Ileus (krampfartige Schmerzen, Erbrechen, Stuhl- und Windverhalt, akutes Abdomen)
Unterbauch	• Ovar: Zysten, Tumor (Gewichtsverlust, Blutungsanomalien?) • Extrauteringravidität (Schwangerschaftstest) • Endometriose (zyklusabhängige Schmerzen) • Uterustumor (Blutungsanomalien? Pathologischer Fluor?) • Perityphlitis (nach einer Appendizitis, umschriebene nicht stark schmerzhafte Resistenz) • Divertikulitis (tastbare Walze im linken Unterbauch, Fieber, Blut im Stuhl), Divertikulose (häufig asymptomatisch)

Ätiologie: Die Ursachen einer Milzvergrößerung sind vielfältig (**Tab. 6.6**). Am häufigsten sind virale Infektionen oder eine portale Hypertonie. Begleitend kann auch die Leber vergrößert sein (Hepatosplenomegalie). Die Milz kann entweder allein betroffen sein (selten, z. B. bei Milzabszess) oder im Rahmen von Systemerkrankungen „mitreagieren".

Diagnostik: In der **Anamnese** müssen insbesondere Vor- (z. B. Infekte) und Grunderkrankungen (z. B. Tumorerkrankungen, Leberzirrhose) abgeklärt, Begleitsymptome wie z. B. Fieber, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust erfragt sowie Auslandsaufenthalte ausgeschlossen werden. In der **körperlichen Untersuchung** palpiert man das Abdomen (am besten in Linksseitenlage) und prüft eine zusätzliche Vergrößerung der Leber; zudem müssen auch die verschiedenen Lymphknotenstationen getastet werden. Besonders ausgeprägt kann die Milzvergrößerung im Rahmen hämatologischer Erkrankungen oder Lipidspeicherkrankheiten werden. Inspektorisch gilt es auf Zeichen einer portalen Hypertension zu achten (z. B. Aszites, Leberhautzeichen?). Zu den Laborparametern, die beurteilt werden sollten, zählen:

- Blutbild und Differenzialblutbild (z. B. erhöhte Retikulozytenzahl? Anämie? Leukopenie? Thrombozytopenie?)
- BSG (sehr spezifisch)
- Transaminasen, CHE, Bilirubin, LDH
- Serumelektrophorese
- Quick-Wert/INR
- Virusserologie (HBV, HBC)
- direkter Coombs-Test
- Rheumafaktor
- antinukleäre Antikörper.

Tab. 6.6 Ursachen der Splenomegalie

Ursachen		Begleitsymptome und Diagnostik
Infektionen (s. auch Hepatomegalie S. 74)	Virusinfektionen, z. B.:	
	• EBV	• u. a. Pharyngitis, Lymphadenopathie, Hepatitis, Meningitis, Virusserologie
	• Hepatitis	• Ikterus, Erhöhung der Transaminasen, Hepatitisserologie
	• HIV	• Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellung, rezidivierende Infekte, Virusserologie
	bakterielle Infektionen, z. B.:	
	• Endokarditis lenta	• Fieber, Abgeschlagenheit, Auskultation (neue Herzgeräusche), Echokardiografie
	• Tuberkulose	• subfebrile Temperaturen, Husten und evtl. blutiger Auswurf, Erregernachweis
	• Sepsis	• Fieber, Tachypnoe, Tachykardie, weiche Milz, Bakteriämie
	Parasitosen, z. B.:	
	• Malaria	• typischer Fieberverlauf bei Malaria tertiana und quartana, bei Malaria tropica auch ZNS-Symptomatik, Leber-/Niereninsuffizienz, akute intravasale Hämolyse, Blutausstrich/dicker Tropfen
	• Toxoplasmose	• Serologie
	• Bilharziose	• Tropenaufenthalt, Nachweis der Wurmeier (Stuhl, Urin)
	Mykosen, z. B.:	
	• Histoplasmose	• Pilznachweis im Sputum
Lymphome	Morbus Hodgkin	initiale Schwellung v. a. der Halslymphknoten, Fieber, B-Symptomatik, Labor (u. a. BSG stark erhöht, Akute-Phase-Proteine erhöht, Eosinophilie), Lymphknotenbiopsie
	Non-Hodgkin-Lymphome	indolente oder aggressive Lymphadenopathie, B-Symptomatik, Lymphknotenbiopsie
rheumatische Erkrankungen	Lupus erythematodes	schubweise, unterschiedliche Organmanifestationen (Haut, Lunge, Polyarthritis, Niere, Herz, Pleura u. a.), Auto-Antikörper-Nachweis (ANA, Antikörper gegen doppelsträngige DNA)
	Still-Syndrom	v. a. Kinder und Jugendliche, Oligo- oder Polyarthritis, evtl. Exanthem, Fieber, Lymphknotenschwellung, keine Rheumafaktoren oder ANAs
	Felty-Syndrom	Trias: Splenomegalie, Arthralgie, Leukopenie, Rheumafaktoren, glg. ANAs
portale Hypertension	Leberzirrhose	portale Hyertension: Aszites, Leberhautzeichen, Ösophagusvarizen, Abdomensonografie und -CT
	Pfortader-/Milzvenenthrombose	portale Hypertension, Abdomensonografie, farbcodierte Duplexsonografie
	Budd-Chiari-Syndrom	farbcodierte Duplexsonografie
	Rechtsherzinsuffizienz	Klinik (Stauungssymptome), Röntgen-Thorax, Echokardiografie
Speichererkrankungen	Amyloidose	tiefe Rektumbiopsie
	Morbus Gaucher	Manifestation meist im Kindesalter, Hepatomegalie, Labor (Anämie, Thrombozytopenie), Lymphknotenbiopsie (Zerebroside erhöht)

Tab. 6.6 Fortsetzung

Ursachen		Begleitsymptome und Diagnostik
hämatologische Erkrankungen	hämolytische Anämien	Blutbild, indirektes Bilirubin erhöht, Hämoglobinämie, Hämoglobinurie, Serumeisen und Retikulozyten erhöht, Coombs-Test, Erythrozytenmorphologie
	akute Leukämie	lymphatische oder myeloische Zellreihe betroffen, Knochenmarkuntersuchung
	chronische Leukämien	lymphatische oder myeloische Zellreihe betroffen, B-Symptomatik, Hepatomegalie, Labor (Leukozytose, Philadelphia-Chromosom bei CML), Knochenmarkhistologie und Lymphknotenbiopsie bei CLL
	Osteomyelofibrose	Knochenmarkpunktion (Punctio sicca)
	Polyzythämia vera	Kopfschmerzen, Schwindel, Labor (Hb und Erythrozyten erhöht)
	Haarzellleukämie	Knochenmarkhistologie und Haarzellen im peripheren Blut
Milztumoren	z. B. Hämatom, Abszess, Zysten, kavernöses Hämangiom	Sonografie, CT
	Echinokokkose der Milz	Eosinophilie, Serologie, Sonografie, CT
weitere	Sarkoidose	Röntgen-Thorax (Hilusvergrößerung), Labor (Ca^{2+} erhöht), Muskel- oder Lymphknotenbiopsie
	Eisenmangel-, Vitamin-B_{12}-Mangel-Anämie	Klinik, Labor

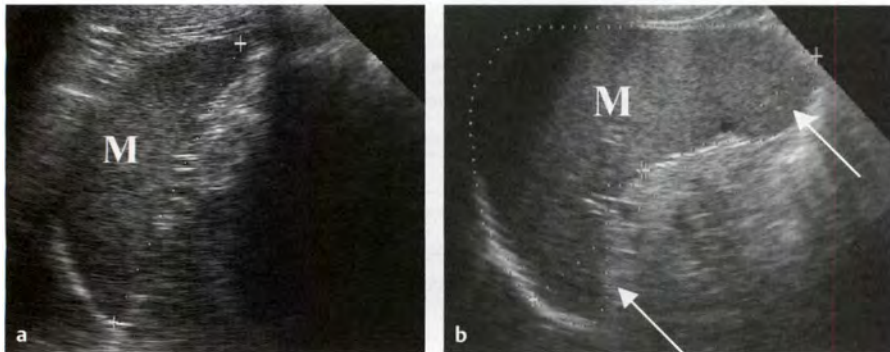


Abb. 6.4 Sonografie der Milz. **a** Normalbefund. **b** Splenomegalie. Die Milz ist vergrößert, die Pole abgerundet (Pfeile). Die Echostruktur ist homogen. [aus: Reiser, Duale Reihe Radiologie, Thieme 2011]

RADIO

Am besten lässt sich die Milzvergrößerung in der **Sonografie** des Abdomens nachweisen (**Abb. 6.4**). Zudem können z. B. auch die Leber, das Pfortadersystem und evtl. Lymphome beurteilt werden. In der Röntgen-Thorax-Aufnahme sollte v. a. auf die Lymphknoten des Lungenhilus und Mediastinums (Sarkoidose?) sowie die Herzgröße geachtet werden. Abhängig von der jeweiligen Verdachtsdiagnose unterscheidet sich das weitere diagnostische Vorgehen: z. B. Knochenmarkpunktion oder Lymphknotenbiopsie bei V. a. eine hämatologische Erkrankung, farbcodierte Dopplersonografie bei V. a. eine vaskuläre Ursache; außerdem Echokardiografie, CT oder MRT.

7 Ernährungsstörungen

7.1 Abneigung gegenüber bestimmten Speisen

Ätiologie: Abneigungen gegenüber bestimmten Speisen können im Rahmen verschiedenster Erkrankungen auftreten. Eine Abneigung gegenüber Fleisch ist stets verdächtig auf ein Magenkarzinom. Eine Maldigestion bei Pankreatitis, Gallenaffektionen oder Lebererkrankungen ist beispielsweise mit einer Abneigung gegenüber fettigen Speisen vergesellschaftet. Patienten, die an einer Fruktoseintoleranz leiden, meiden i. d. R. Süßspeisen und Früchte; Patienten mit Laktoseintoleranz Milchprodukte. Auch in der Schwangerschaft können unterschiedlichste Abneigungen deutlich ausgeprägt sein. Negative Kindheitserfahrungen können außerdem für eine Aversion gegen bestimmte Nahrungsmittel oder Speisen verantwortlich sein.

7.2 Anorexie und Untergewicht

Zur abnormen Gewichtsabnahme s. S. 2. Das Krankheitsbild Anorexia nervosa wird im Kapitel Psychiatrie (S. B 1031) beschrieben.

7.3 Appetitlosigkeit

Ätiologie: Appetitlosigkeit ist ein sehr unspezifisches Symptom, das im Rahmen unterschiedlichster Erkrankungen vorkommen kann. Oft tritt es initial vor Übelkeit und Erbrechen auf. Mögliche Ursachen sind z. B.:

- Erkrankungen des Verdauungssystems: insbesondere bei Magenkarzinom, chronischer Gastritis, Hepatitis, außerdem Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis, Karzinom), des Darms (z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Gastroenteritiden) oder der Leber und Gallenwege (z. B. Cholestase)
- psychische Ursachen: Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Depression, Angststörungen
- endokrine Ursachen und Stoffwechselstörungen: Morbus Addison, Hyperparathyreoidismus, HVL-Insuffizienz
- Medikamente und Intoxikationen: Einnahme von Zytostatika, Appetitzüglern, Digitalisintoxikation, chronische Blei- oder Arsenvergiftung, Alkohol- und Drogenabusus
- Allgemeinerkrankungen: fieberhafte Infekte, konsumierende Erkrankungen
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Hypertonie, Herzinsuffizienz
- hämatologische Ursachen: Eisenmangel, Vitamin-B_{12}-Mangel
- chronische Infektionen.

Klinik und Diagnostik: In der Anamnese sollte man v. a. fragen nach

- der Dauer der Appetitlosigkeit
- Abneigung gegenüber bestimmten Speisen (S. 79)
- Alkohol- und Drogenkonsum
- Grunderkrankungen: z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Cholelithiasis, Hepatitis, Gastritis, maligne Erkrankungen
- weiteren Begleitsymptomen: z. B. Gewichtsverlust, Fieber, anämische Symptome, Polyurie, Polydipsie, Bauchschmerzen, Erbrechen, Maldigestion mit Fettstühlen, depressive Symptome oder andere psychische Auffälligkeiten, Leistungsknick
- Essverhalten
- Medikamenteneinnahme.

Die weitere Diagnostik umfasst eine sorgfältige körperliche sowie Laboruntersuchung (u. a. Blutbild, Elektrolyte, Glukose, Entzündungswerte, Pankreasenzyme, Leberwerte) und je nach Verdachtsdiagnose weitere bildgebende Verfahren (z. B. Röntgen-Thorax, Abdomensonografie).

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden muss eine verminderte Nahrungsaufnahme bei mit dem Essen assoziierten Schmerzen (z. B. bei Magenulkus, Angina abdominalis).

7.4 Fehlernährung

Eine Fehl- oder Mangelernährung kann einerseits durch ein zu geringes Nahrungsmittelangebot (verminderte Nahrungsaufnahme) oder durch eine rein einseitige Ernährung (z. B. bei strengen Vegetariern, Alkoholabusus) auftreten. Auch eine Malassimilation (s. Verdauungssystem S. A 225) führt zu einer Fehlernährung.

Ein genereller Mangel an Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen führt zum **Marasmus.** Klinisch im Vordergrund stehen ein starkes Untergewicht, Blähbauch, erhöhte Infektanfälligkeit sowie psychomotorische Retardierung.

Als **Kwashiorkor** bezeichnet man eine Protein- und Energiemangelerkrankung, die heutzutage vornehmlich noch bei Kindern in Entwicklungsländern auftritt. Die Erkrankung äußert sich mit Proteinmangelödemen v. a. im Gesicht und an der unteren Extremität (durch die Ödeme ist das Gewicht oft nicht vermindert), Aszites („Hungerbauch"), Abgeschlagenheit, Hepatomegalie, muskulärer Hypotonie und Wachstumsverzögerungen. Das Immunsystem ist deutlich geschwächt (Infektanfälligkeit).

Für Näheres zu den Vitaminmangelsymptomen s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 350.

7.5 Gedeihstörung

Synonym: Dystrophie

Eine Gedeihstörung liegt vor, wenn das kindliche Gewicht plötzlich vom bisherigen Perzentilenverlauf nach unten abweicht oder unter der 3. Perzentile liegt und auch nach entsprechender Nahrungszufuhr nicht perzentilengerecht ansteigt. Ein Kind mit einer Gedeihstörung muss also nicht zwangsläufig untergewichtig sein. In weiterer Folge ist auch das Längenwachstum verzögert, selten das Kopfwachstum. Ursächlich sein kann eine Mangelernährung, aber auch Erkrankungen, die zur Malassimilation führen (z. B. Mukoviszidose, Kuhmilchproteinallergie, -intoleranz, andere Ursachen für Diarrhö) oder psychiatrische Störungen im Umfeld (z. B. Münchhausen-by-proxy-Syndrom, Vernachlässigung).

7.6 Nahrungsverweigerung

Die Nahrungsaufnahme kann entweder freiwillig oder unfreiwillig im Rahmen verschiedenster Erkrankungen, z. B. weil die Nahrungsaufnahme mit Schmerzen verbunden ist, verweigert werden. Beispiele sind Entzündungen im HNO-Bereich, Gastroenteritis, Hepatitis, Pankreatitis, Enzymmangel, Fehlbildungen (v. a. bei Säuglingen), Stoffwechselerkrankungen, ein beeinträchtigter Kauapparat oder reduziertes Geschmacksempfinden sowie ein erschwerter Schluckvorgang (v. a. bei älteren Patienten). Demente Patienten verweigern oft die Nahrungsaufnahme.

7.7 Polydipsie

DEFINITION Pathologisch gesteigerter Durst auf > 4 l/d (normal: ca 1,5–2 l). Häufig mit Polyurie (S. 90) vergesellschaftet.

Ätiologie: Ursächlich sind
- **Diabetes mellitus**
- **Diabetes insipidus**
- Conn-Syndrom
- Elektrolytstörungen (Hyperkalzämie, Hypokaliämie)
- psychogene Polydipsie
- polyurische Phase der akuten Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz
- extrarenale Flüssigkeitsverluste (z. B. Erbrechen, Schwitzen, Blutung, Verbrennung)
- Medikamente (z. B. Diuretika, Salizylate, Laxanzien, Glukokortikoide, Lithium)
- Alkoholabusus.

Diagnostik: Die Diagnostik basiert auf:
- Anamnese mit Fragen nach der Trink- und Urinmenge am Tag, Trinkverhalten (Durst auch nachts deutlich gesteigert?), Begleitsymptomen (Polyurie, anderweitige Flüssigkeitsverluste), Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum
- körperlicher Untersuchung mit Beurteilung des Hydratationszustandes (Hautturgor, Zungenoberfläche etc.) und des Bewusstseins
- Labor (v. a. Hämatokrit, Glukose, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, oGTT, Urinstatus, Urinosmolalität, BGA)
- Durstversuch.

MERKE Bei psychogener Ursache ist das Durstgefühl nachts meist schwächer.

7.8 Polyphagie bzw. Essattacken

Essattacken und ein gesteigerter Drang zur Nahrungsaufnahme treten z. B. auf bei Bulimie, Schwangerschaft, endokrinen Erkrankungen wie Hyperthyreose oder Hyperinsulinämie, Erkrankungen des Verdauungssystems wie Infektion mit Bandwürmern oder infolge von Medikamentennebenwirkungen (z. B. Insulin, orale Kontrazeptiva).

7.9 Übergewicht

Zur abnormen Gewichtszunahme und Adipositas S. 3. Das Krankheitsbild Adipositas wird ebenfalls im Kapitel Endokrines System und Stoffwechsel (S. A 336) behandelt.

7.10 Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln

Synonym: Nahrungsmittelintoleranz

Unverträglichkeiten können prinzipiell gegen jedes Nahrungsmittel bestehen und äußern sich mit akuten gastrointestinalen Beschwerden.
- Fette können z. B. das sog. „Fettunverträglichkeits-Syndrom" mit Sodbrennen (→ erschlaffter Sphinkter), Aufstoßen (→ zu langsame Magenentleerung), Schmerzen im rechten Oberbauch (→ Cholelithiasis) oder einer Diarrhö verursachen.
- Kohlenhydrate können zu Meteorismus, Flatulenz und Diarrhö führen.

Nahrungsmittelintoleranzen können funktionell oder organisch bedingt sein. Man unterscheidet eine spezifische Intoleranz (also Intoleranz gegenüber einem Nahrungsmittel) wie die Laktoseintoleranz oder bei Zöliakie von der unspezifischen Intoleranz (Malassimilations-Syndrom).

MERKE Die Nahrungsmittelintoleranz ist keine Allergie.

8 Skelett, Bewegungssystem

8.1 Abnorme Beweglichkeit

Eine abnorme Beweglichkeit findet sich bei Frakturen, Luxationen oder Rupturen des Band-Kapsel-Apparats. Darüber hinaus ist das Bewegungsausmaß vermindert, z. B. bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen, bei verkürzten Muskeln und Sehnen sowie bei Kapselschrumpfung. Bewegungseinschränkungen führen mit der Zeit zur Muskelatrophie.

Abnorm überstreckbare Gelenke sind typisch für das Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom.

8.2 Frakturneigung

Von einer Frakturneigung spricht man, wenn Frakturen nach inadäquaten Traumen oder bereits spontan auftreten. Ursächlich sind dabei Veränderungen im Knochengewebe. Erkrankungen, die mit einer erhöhten Frakturneigung einhergehen, sind:

- Osteoporose
- Osteomalazie
- Hyperparathyreoidismus
- Morbus Paget
- Knochentumoren und -metastasen
- Osteomyelitis
- Osteogenesis imperfecta (bei Kindern).

Siehe auch Knochenschmerzen S. 147.

8.3 Gangstörung

Siehe S. 129.

8.4 Gelenkinstabilität

Eine pathologische Beweglichkeit und damit ein instabiles Gelenk finden sich bei Verletzungen des Kapsel-Band-Apparats oder Frakturen. Ein Beispiel ist das Schubladenphänomen bei Kreuzbandrissen im Knie (s. Orthopädie S. B 281). Typisch für eine Luxation sind die leere Gelenkpfanne, die fehlende Fixierung der Gelenkteile sowie eine Fehlstellung.

8.5 Gelenkschwellung

Tab. 8.1 gibt eine Übersicht über Ursachen von Gelenkschwellungen. Gelenkschmerzen (S. 146) und -schwellungen treten häufig gemeinsam auf.

Tab. 8.1 Ursachen von Gelenkschwellungen

Art der Schwellung	Ursache	Befund
Knochenvorwölbungen	degenerative Veränderungen bei Arthrose z. B. Osteophyten, Exostosen	harte Veränderung, nicht druckschmerzhaft, nicht verschieblich gegen die Unterlage, v. a. an Knie und den Fingerendgelenken
Ergüsse	bakterielle Infektion, Reizarthrose, Trauma	Fluktuation, weiche Schwellung, Punktat je nach Ursache: • serös (Reizarthrose) • eitrig (bakterielle Infektion) • blutig (Trauma)
Weichteilschwellung	periartikuläres Ödem, subkutane Entzündungszeichen	weiche Schwellung, keine Fluktuation
Zysten	paraartikuläre Zyste: z. B. Baker-Zyste, Synovialiszysten; kommunizierende Zyste	weiche Schwellung ähnlich Ergüssen, bei kommunizierenden Zysten auch Fluktuationen

8.6 Gelenksteife

Synonym: Ankylose

Unter einer Ankylose versteht man einen vollkommenen Funktionsverlust von Gelenken aufgrund von knöchernen oder bindegewebigen Veränderungen. Bei Letzteren sind noch Wackelbewegungen möglich. Folgende Erkrankungen können zu einer Ankylose führen:

- Osteomyelitis
- rheumatoide Arthritis
- Morbus Bechterew
- Traumen
- chronische Synovitiden
- iatrogen (Arthrodese).

8.7 Haltungsfehler

DEFINITION Gewohnheitsmäßige Abweichungen von der normalen Körperhaltung, die aktiv durch Muskelkontraktion korrigiert werden können.

Eine **Haltungsschwäche** beruht auf einer verminderten – aber ebenso korrigierbaren – Leistungsfähigkeit der Bauch- oder Rückenmuskeln. Klassische **Haltungsfehler** sind der Rundrücken (verstärkte Kyphose der Brustwirbelsäule), der Hohlrücken (verstärkte Lordose der Lendenwirbelsäule) und der Flachrücken (reduzierte Schwingfähigkeit der Wirbelsäule). Kann der Haltungsfehler aktiv nicht mehr ausgeglichen werden, spricht man vom Haltungsschaden.

Mit dem **Haltungstest** nach Matthias prüft man, ob die Haltung aktiv korrigiert werden kann. Dazu muss der Patient aufrecht stehen und beide Arme gerade nach vorn strecken. Kann er die aufrechte Position nur kürzer als 30 s halten, besteht eine Haltungsschwäche.

Eine schlechte Haltung kann im Jugendalter zum Morbus Scheuermann, einer wachstumsbedingten verstärkten Kyphosierung der Brustwirbelsäule, führen (s. Orthopädie S. B 238). Im Röntgen lassen sich typischerweise Wachstumsstörungen an den Deck- und Grundplatten der Wirbelsäule nachweisen. Im Haltungstest kann die Fehlhaltung muskulär nicht korrigiert werden.

Die Skoliose ist eine seitliche, fixierte Verkrümmung der Wirbelsäule.

8.8 Kieferklemme und Kiefersperre

DEFINITION
- Kieferklemme: behinderte Mundöffnung
- Kiefersperre: Okklusionsstörung, der Mund kann nicht geschlossen werden.

Ursächlich sind:
- entzündliche, reflektorische Kieferklemme (am häufigsten): meist einseitig, z. B. bei Parotitis epidemica, Tetanus (Risus sardonicus), Tetanie
- Kiefergelenksluxationen oder Frakturen
- Narben
- Tumoren.

8.9 Morgensteifigkeit

Besonders am Morgen ausgeprägte Steife der Gelenke, die im Tagesverlauf nachlässt. Sie ist charakteristisch für Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und hält dann i. d. R. länger als 60 min an. Morgensteifigkeit kann auch bei einer Arthrose oder Polymyalgia rheumatica auftreten.

8.10 Muskelatrophie

DEFINITION Verringerung der Muskelmasse, die sowohl auf einer verminderten Anzahl an Muskelzellen als auch auf einer Vekleinerung von Muskelfasern beruhen kann.

Zur Muskelatrophie kommt es bei:
- peripheren Paresen
- muskulären Paresen
- Inaktivität der Muskulatur
- spinaler Muskelatrophie
- amyotropher Lateralsklerose
- Muskeldystrophie
- Polyneuropathie.

8.11 Muskelhypertrophie

DEFINITION Zunahme der Muskelfibrillen und des Querschnitts der einzelnen Muskelfasern.

Physiologisch ist die Muskelhypertrophie bei vermehrter Beanspruchung (z. B. körperliches Training). Fehlt die Belastung, bildet sich die Hypertrophie wieder zurück. Auch unter hormonellem Einfluss (z. B. Androgene) hypertrophiert die Muskulatur.

Eine pathologische Muskelhypertrophie findet sich hingegen bei der kongenitalen Myotonie. Diese entsteht infolge der dauerhaften Muskelaktivität.

Von der echten Hypertrophie muss eine sog. Pseudohypertrophie, die auf Fett- und Bindegewebeeinlagerungen in die Muskeln beruht, abgegrenzt werden. Ein Beispiel sind die Gnomenwaden bei der Muskeldystrophie Duchenne.

8.12 Muskelkontraktur

DEFINITION Bleibende Verkürzung der Muskulatur mit daraus resultierender Bewegungseinschränkung.

Ursachen einer Muskelkontraktur sind
- neurogene Erkrankungen (z. B. bei Spastik)
- myogene Erkrankungen
- Gelenkschaden
- Ischämie und anschließende fibröse Umwandlung bei Kompartment-Syndrom.

8.13 Skelettdeformitäten

Skelettdeformitäten können zurückzuführen sein auf:
- Fehlbildungen von Skelett und Bindegewebe (s. Orthopädie S. B 210): Diese können sowohl die Wirbelsäule (und auch das Neuralrohr) als auch die Extremitäten betreffen (z. B. angeborener Femurdefekt, Tibiahypoplasie, Spalthand, amniotische Anschnürungen).
- angeborene Entwicklungsstörungen von Skelett und Bindegewebe:
  - Skelettdysplasien (z. B. Achondroplasie, fibröse Dysplasie, Osteogenesis imperfecta, Neurofibromatose, Osteopetrose)
  - Dysostosen
  - primäre Stoffwechselstörungen (v. a. Mukopolysaccharidosen)
  - Entwicklungsstörungen des Bindegewebes wie Ehlers-Danlos- oder Marfan-Syndrom.

9 Niere

9.1 Abnormer Harngeruch

Bei verschiedenen Stoffwechselerkrankungen oder Intoxikationen kann der normale Harngeruch verändert sein. Beispiele sind:

- ammoniakartig bei Harnwegsinfekt infolge bakterieller Abbauprodukte oder Vitamin-D-Mangel
- azetonartig bei Diabetes mellitus
- urämisch bei Urämie
- mäuseartig bei Phenylketonurie
- ahornsirup- oder lakritze-/maggiartig bei Ahornsirupkrankheit
- „schimmelig" bei Penicillineinnahme
- wie „fauliger Kohl" nach Spargelgenuss
- faulig bei nekrotischem Tumorzerfall.

9.2 Algurie und Dysurie

DEFINITION

- Algurie: Schmerzen beim Wasserlassen.
- Dysurie: erschwertes Wasserlassen, das auch schmerzhaft sein kann.

Ätiologie: Zu einer Algurie führen beispielweise Entzündungen der Harnblase und Harnröhre. Ursachen einer Dysurie sind

- **Harnwegsinfekte** (Urethritis, Zystitis), Entzündungen der Prostata
- **mechanische Hindernisse** wie eine vergrößerte Prostata (benigne Hyperplasie, Adenom, Karzinom), Strikturen der Harnröhre (z.B. Verletzungen nach Katheterisierung), Tumoren der Blase oder Harnröhre, Endometriose oder Konkremente
- **neurogene** oder **psychogene Störungen**.

9.3 Anurie/Oligurie

DEFINITION

- Oligurie: Reduktion des Urinvolumens auf < 500 ml/d.
- Anurie: Reduktion des Urinvolumens auf < 200 ml/d.

Ätiologie: Beides sind Leitsymptome des **akuten Nierenversagens** (ANV; oligoanurisches Stadium s. Niere S. A 363), müssen allerdings nicht zwingend vorhanden sein (sog. nonoligurisches Nierenversagen).

- **prärenales Nierenversagen:** Ursächlich ist eine Minderperfusion der Niere, die entweder auf einen Volumenmangel (z.B. Dehydratation) bzw. eine arterielle Hypotension (z.B. Schock) zurückzuführen oder vaskulär bedingt (z.B. Nierenarterienstenose) ist. Die Nierenfunktion ist folglich normal, die glomeruläre Filtrationsrate durch die reduzierte Nierendurchblutung aber vermindert. Im Blut sind die harnpflichtigen Substanzen erhöht.
- **renales Nierenversagen:** Erkrankungen des Nierenparenchyms (z.B. entzündliche Nierenerkrankungen, medikamentös-toxisch, Blockade der Tubuli, hämolytisch-urämisches Syndrom)
- **postrenales Nierenversagen:** Obstruktion der ableitenden Harnwege (z.B. Konkremente, Tumoren). In der Regel liegt eine beidseitige Abflussstörung vor.

Weitere Ursachen sind die chronische Niereninsuffizienz oder eine Dehydratation (sog. funktionelle Oligurie). Der akute Harnverhalt ist eine Sonderform.

Komplikationen: Durch die eingeschränkte Flüssigkeitsausscheidung kommt es zur Überwässerung des Körpers, die sich klinisch mit peripheren **Ödemen**, Lungen- (fluid lung) sowie einem Hirnödem äußert. Im Blut steigen die **harnpflichtigen Substanzen** an; durch die eingeschränkte H^+-Ausscheidung entwickelt sich eine **Azidose**. Zudem ist die Kaliumausscheidung beeinträchtigt, wodurch die Gefahr von Herzrhythmusstörungen und des Herzstillstandes stark erhöht ist (Serumkalium bestimmen und EKG ableiten!). Urämiesymptome können ebenso auftreten: z.B. gastrointestinale Blutung infolge urämischer Gastritis mit Übelkeit und Erbrechen, urämisches Koma, urämische Blutungsneigung.

Diagnostik: Wichtig ist es, die **funktionelle Oligurie frühzeitig festzustellen**, da diese mit einer Flüssigkeitssubstitution gut zu behandeln ist. Unbedingt muss auch ein akuter Harnverhalt ausgeschlossen werden.

Anamnese: Fragen nach dem zeitlichen Verlauf (akutes oder chronisches Nierenversagen?), Grunderkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung) und auslösenden Faktoren wie z.B. Hypotonie, Flüssigkeitsverluste, Blutungen, hohes Fieber oder Medikamenteneinnahme (hier: denken an ACE-Hemmer-Gabe bei beidseitiger Nierenarterienstenose sowie nephrotoxische Wirkung von Medikamenten wie Aminoglykoside, NSAR oder Röntgenkontrastmittel).

Klinische Untersuchung:

- Beurteilen des Volumenstatus (Exsikkose? Ödeme? Zentralvenöser Druck?)
- Tägliches Messen des Körpergewichts
- Beurteilen des Blutdrucks (arterielle Hypertonie als Hinweis auf ein prärenales ANV)
- Beurteilen der Diuresemenge
- Bestehen Herzinsuffizienzzeichen (ebenso Hinweis auf ein prärenales ANV)?
- Palpation der Harnblase: Ist sie gefüllt? Besteht Harnträufeln? (Hinweis auf Harnverhalt)
- Bestehen Infektzeichen?
- Ist ein Tumor der Harnwege/Prostata palpabel?

- Auskultation: Besteht eine Lungenstauung?

Labor und Urinstatus:
- Blutuntersuchung: großes Blutbild, Harnstoff, Stickstoff, Kreatinin, Elektrolyte (Hyperkaliämie?), Blutgase, Säure-Basen-Status (metabolische Azidose?), Gesamteiweiß, Albumin und Elektrophorese (evtl. Plasmozytom), Kalzium (evtl. Hyperkalzämie), Erythrozytenmorphologie (Schistozyten) und LDH bei V. a. hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS).
- Serologisch lässt sich eine Hantavirusinfektion, Leptospirose oder Systemerkrankung (z. B. ANA) feststellen.
- Urin: Hämaturie? Erythrozyturie? Proteinurie? (alle Hinweis auf renale Ursache); Bestimmung des Harnvolumens (v. a. in Akutphase); evtl. Urinkultur bei V. a. Infektion.

Bildgebung:
- Sonografie zur Beurteilung der Nierengröße (Schrumpfnieren bei chronischer Niereninsuffizienz, große Nieren bei akutem Nierenversagen), der Nierendurchblutung sowie des Nierenparenchyms; Nachweis eines Harnrückstaus?
- Röntgen-Thorax zur Beurteilung der Herzgröße bzw. Stauungszeichen.

Differenzialdiagnosen: Vorrangig ist die Abgrenzung eines **akuten Harnverhalts**, der einen urologischen Notfall darstellt (S. 90). Die Patienten verspüren meist einen Harndrang und Schmerzen im Unterbauch. Die Blase lässt sich als pralle Resistenz über der Symphyse tasten; in der Perkussion hört man eine Dämpfung. Am sichersten gelingt die Diagnosestellung in der Sonografie.

Eine **funktionelle Oligurie** entsteht nach langem Dursten. Wie beim akuten Nierenversagen finden sich im Serum erhöhte Harnstoff-Werte, Kreatinin ist hingegen nur leicht erhöht. Der Urin ist dunkel und stark konzentriert (spezifisches Gewicht > 1015 g/l, Osmolalität > 1000 mosm/kg, Urin-Na^+-Konzentration < 30 mmol/l).

Darüber hinaus muss ein akutes (**Tab. 9.1**) vom **chronischen Nierenversagen** unterschieden werden. Beim chronischen Nierenversagen finden sich eine anamnestisch bekannte chronische Nierenerkrankung (am häufigsten eine diabetische Nephropathie), evtl. eine langjährige Hypertonie, Zeichen der Urämie (Café-au-Lait-Hautkolorit, Blutungsneigung, Perikarditis). Im Labor sind u. a. Phosphat und Parathormon erhöht, Kalzium erniedrigt. Infolge der Urämietoxine und des EPO-Mangels entwickelt sich eine renale Anämie. Sonografisch zeigen sich kleine Nieren oder Zystennieren.

Tab. 9.1 Ursachen der Oligo- und Anurie bei akutem Nierenversagen

Ursachen und Pathophysiologie	Erkrankungen
prärenales Nierenversagen	
Flüssigkeitsverluste	• hypovolämischer bzw. hämorrhagischer Schock • Diarrhö • akute Pankreatitis • Peritonitis • Ileus
arterielle Hypotonie	• Herzinsuffizienz • kardiogener Schock • anaphylaktischer Schock • septischer Schock
vaskulär	beidseitige Nierenarterienstenose
renales Nierenversagen	
entzündliche Nierenerkrankungen	• Glomerulonephritiden • interstitielle Nephritis (z. B. Hantavirusinfektion, bakterielle Infektionen, medikamentös-toxisch)
medikamentös-toxisch	• Antibiotika (z.B, Aminoglykoside, Cephalosporine) • Röntgenkontrastmittel • NSAR • Zytostatika • Schwermetalle (z. B. Quecksilber) • Pilztoxine (z. B. Knollenblätterpilzgift) • organische Verbindungen (z. B. Tetrachlorkohlenwasserstoff, Phenol)
Blockade des Tubulussystems	• Hämolyse (z. B. HUS) • Rhabdomyolyse (bei Trauma, Verbrennungen, Drogen, Alkohol) • Plasmozytom (Bence-Jones-Proteine)
postrenales Nierenversagen	
Obstruktion der ableitenden Harnwege	• Blasen- und Nierensteine • Strikturen der Urethra oder Blase • Tumoren der Urethra oder Blase • Vergrößerung der Prostata • gynäkologische Tumoren (z. B. Zervixkarzinom) • Ureterstenose (Morbus Ormond, kongenital)

9.4 Ausfluss aus der Harnröhre

Synonym: Urethralfluor

Ätiologie: Ausfluss aus der Harnröhre ist Zeichen einer **Urethritis**. Diese kann infektiös (sexuell übertragbare Erkrankungen) oder mechanisch bedingt sein (z. B. Harnröhrenkatheter) sowie im Rahmen anderer Erkrankungen (z. B. Morbus Reiter) auftreten.

Die häufigsten Erreger der infektiösen Urethritis sind Gonokokken, Chlamydien und Trichomonaden; weitere sind Mykoplasmen, Ureaplasma, Herpes-simplex-Viren oder Candida.

Klinik: Neben dem Ausfluss bestehen Dysurie und ein Brennen beim Harnlassen.

Diagnostik: Die Diagnostik umfasst neben Anamnese (einschließlich Sexualanamnese) und klinischer Untersuchung (z. B. geröteter Meatus) auch Urinkultur und Entnahme eines Urethralabstrichs mit anschließender zytologischer Untersuchung. Die Art des Ausflusses lässt bereits Rückschlüsse auf den Erreger zu:
- schleimig eitriger Fluor: Gonorrhö, Chlamydienurethritis
- eitriger, übel riechender und schaumiger Fluor: Trichomonaden
- dünnflüssig, weißlicher Fluor: Mykoplasmen.

9.5 Bakteriurie

DEFINITION Von einer signifikanten Bakteriurie spricht man, wenn im Mittelstrahlurin > 10^5 Keime/ml enthalten sind.

Normalerweise sind die Harnblase, die Ureteren und die Niere steril, während Urethra und äußeres Genitale i. d. R. mit Bakterien der Haut (grampositiv) und Darmflora (gramnegativ) besiedelt sind. Zu Harnwegsinfektionen führen v. a.

- gramnegative Bakterien wie E. coli, Klebsiella, Proteus oder Pseudomonas
- grampositive Erreger wie Staphylococcus saprophyticus (junge Frauen) oder Enterokokken sowie
- atypische Erreger wie Chlamydien, Mykoplasmen und Pilze.

Allgemeininfekte oder mechanische Irritationen („honeymoon cystitis") begünstigen die Keimaszension.

Diagnostik: Der Nachweis erfolgt im **Mittelstrahlurin** (Die zweiten 10 ml entsprechen dem Mittelstrahlurin; die ersten 10 ml sind Urethralurin). Im Einzelfall kann eine Uringewinnung mittels Katheterisierung der Blase notwendig werden.

Befundinterpretation:

- < 10^4 Keime/ml Mittelstrahlurin: natürliche Besiedelung beim asymptomatischen Patienten (Cave: nicht bei Antibiotikatherapie!)
- < 10^5 Keime/ml Mittelstrahlurin: wiederholte Abklärung erforderlich
- **> 10^5 Keime/ml Mittelstrahlurin: signifikante Bakteriurie.**

Bei akut symptomatischen Patienten und Keimen wie z. B. Pseudomonas aeruginosa kann eine signifikante Bakteriurie schon bei niedrigeren Keimzahlen vorliegen.

Wurde der Urin mittels Katheter gewonnen, liegt die Grenze der signifikanten Bakteriurie bei 10^3–10^4 Keimen/ml Urin, **bei suprapubischer Punktion** ist **jeder Keimnachweis pathologisch.**

MERKE Eher für eine Kontamination des Untersuchungsmaterials und gegen einen Harnwegsinfekt spricht eine Bakteriurie ohne Leukozyturie.

9.6 Glukosurie

DEFINITION Auftreten von Glukose im Urin.

Eine Glukosurie kann bei normaler Nierenfunktion auftreten (Zeichen eines Diabetes mellitus) oder renal bedingt sein. **Bei normaler Nierenfunktion** lässt sich Glukose im Urin erst nachweisen, wenn die glomerulär filtrierte Menge die tubulären Resorptionsmechanismen übersteigt. Dies ist ab einer Erhöhung der **Glukosekonzentration im Blut von > 180 mg/dl** der Fall. Die Glukosurie eignet sich damit zur **Primärdiagnose** eines **Diabetes mellitus** (**Cave:** Nicht jedoch zur Verlaufskontrolle und Therapieeinstellung).

Die **renale Glukosurie** ist auf einen **Defekt im proximalen Tubulus** zurückzuführen, der die tubuläre Rückresorption von Glukose beeinträchtigt (z. B. Fanconi-Syndrom). Die Glukosekonzentration im Blut ist dabei normal.

9.7 Hämaturie

DEFINITION Erhöhung der Erythrozytenausscheidung im Harn über die Norm (ca. 5 Erythrozyten/Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung). Diese kann entweder mikroskopisch (**Mikrohämaturie**) oder bereits mit bloßem Auge erkennbar sein (**Makrohämaturie**).

Ätiopathogenese: Die Hämaturie kann auf Erkrankungen des Nierenparenchyms oder Nierenbeckens zurückzuführen sein (renale Hämaturie) oder aber auch infolge Veränderungen des harnableitenden Systems auftreten (z. B. Harnsteine, Trauma, Blasen- oder Prostataerkrankungen). Ebenso können extrarenale Ursachen wie z. B. eine generalisierte Blutungsneigung zu Blut im Urin führen. Charakteristisch für eine Hämaturie **renaler Ursache** sind **dysmorphe Erythrozyten** und Akanthozyten. Diese entstehen durch mechanische Schädigung beim Durchtritt durch die glomeruläre Basalmembran in das Tubuluslumen sowie durch osmotische Einflüsse im Rahmen der weiteren Passage durch das Tubulussystem. **Postrenale Hämaturien** zeigen normale, **eumorphe** Erythrozyten.

Zu den häufigsten Ursachen einer Hämaturie zählen

- Harnwegsinfekte
- Nierensteine
- Nierentumoren sowie Tumoren der ableitenden Harnwege
- Glomerulonephritiden.

Diagnostik:

Anamnese:

- **Menstruationsanamnese** erheben bei Frauen (Ausschließen einer Kontamination mit Menstruationsblut)
- Ausschließen **anderer Einflussfaktoren** auf die Urinfarbe: Rotfärbung des Urins auch bei Genuss roter Bete sowie bei Hämoglobin-, Myoglobinurie oder Porphyrie, s. u.
- Fragen nach dem **zeitlichen Auftreten der Hämaturie**: Liegt die Ursache in der Urethra oder Prostata, kommt es zur initialen Hämaturie, bei Entzündungen oder Tumoren im Bereich des Blasenhalses zur terminalen Hämaturie. Eine totale Hämaturie findet sich bei Gerinnungsstörungen, Nieren-, Ureter- oder Blasenaffektionen oder einer Marschhämaturie.
- Fragen nach den vorherrschenden **Beschwerden** (Flankenschmerzen, Schmerzen beim Harnlassen) sowie Vor- (z. B. rezidivierende Infekte) oder Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, hämorrhagische Diathese) und Medikamenteneinnahme.

MERKE Eine schmerzlose Hämaturie ist Leitsymptom des Nierenzellkarzinoms und damit stets tumorverdächtig.

Körperliche Untersuchung:
- Prüfen der Nierenlager (Klopfschmerz?)
- Besteht Fieber? Besteht eine generalisierte Blutungsneigung?
- Palpation des Abdomens; sind evtl. auch Zystennieren palpabel?
- Tasten des Pulses: Besteht eine Arrhythmie (evtl. Niereninfarkt)?

Teststreifen: Screening-Methode. Aber Achtung: Teststreifen können falsch positiv sein und lassen die Differenzierung zwischen einer Hämaturie und einer Hämoglobinurie (Ausscheidung von freiem Hämoglobin) nicht zu. Weitere Abklärung des Urinsediments erforderlich (**Abb. 9.1**).

Basisdiagnostik:
- **Mikroskopie** des Urinsediments (einfache Mikroskopie und Phasenkontrastmikroskopie): Um die Differenzialdiagnosen auszuschließen, sollte immer eine Mikroskopie durchgeführt werden. Bei renaler Ursache finden sich Erythrozytenzylinder (s. Niere S. A359), dysmorphe Erythrozyten und Akantozyten. Bei postrenaler Ursache eumorphe Erythrozyten. **Cave:** Fehlen Erythrozytenzylinder, kann eine Glomerulonephritis jedoch nicht ausgeschlossen werden!
- **quantitative Proteinbestimmung** im 24-h-Sammelurin oder Protein-Kreatinin-Quotient (s. Niere S. A359) bei Proteinurie
- **Laboruntersuchungen**: Blutbild, BSG, Kreatinin, Elektrolyte, Gerinnungsparameter
- **Sonografie** der Nieren bei gefüllter Harnblase (Zystennieren? Konkremente? Interstitielle Nephritiden? Tumoren? Restharnbestimmung, Abflusshindernis).

Weiterführende Diagnostik:
- bei V. a. renale Ursachen: i. v.-Pyelografie, CT, Angiografie, Nierenbiopsie

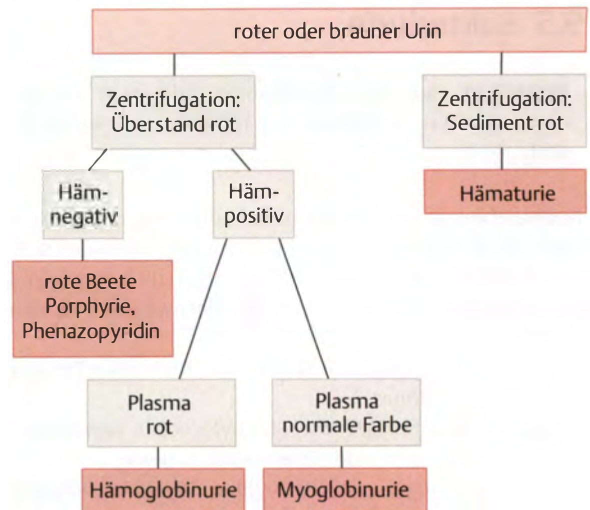


Abb. 9.1 Diagnostisches Vorgehen bei rot verfärbtem Urin. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, 2009]

- bei V. a. postrenale Ursachen: Zystoskopie, retrograde Pyelografie.

MERKE Die Makrohämaturie ist ein urologischer Notfall.

Differenzialdiagnosen: Tab. 9.2. zeigt Ursachen der Hämaturie. Darüber hinaus müssen eine starke körperliche Belastung (Hämaturie bei sonst Gesunden) sowie eine Kontamination mit Menstruationsblut bei Frauen ausgeschlosssen werden. Verletzungen der Urethra können zum Blutabgang aus der Harnröhre führen, der unabhängig von der Miktion ist. Darüber hinaus sollte man auch an andere Ursachen einer **Rotfärbung des Urins** denken (keine Hämaturie):

Tab. 9.2 Ursachen der Hämaturie

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
renale Ursachen		
glomeruläre Erkrankungen		
• Glomerulonephritis	Vollbild: Makrohämaturie, Ödeme, Hypertonie	dysmorphe Erythrozyten, Erythrozytenzylinder, glomeruläre Proteinurie, Nierenbiopsie
• diabetische Nephropathie	i. d. R. langjähriger Diabetes mellitus	Anamnese, Fundoskopie
• hypertensive Nephropathie	langjährige Hypertonie	Anamnese, Fundoskopie
• Amyloidose	s. Niere S. A379	Biopsie (Rektum, Nieren)
Analgetikanephropathie	Papillennekrose (sonografisch Einziehungen an der Nierenoberfläche)	Analgetikaabusus, eumorphe Erythrozyten, Sonografie
Zystennieren	beidseits derb höckrige Resistenzen palpabel	Sonografie (Nierenzysten, evtl. begleitende Zysten in Leber und Pankreas)
Gefäßerkrankungen		
• Niereninfarkt	akuter Flankenschmerz, Hämaturie	Dopplersonografie, evtl. Angiografie
• Nierenvenenthrombose	Flankenschmerz, Fieber, evtl. Varikozele	Sonografie, CT
• Hämangiome	isolierte Hämaturie	Angio-CT
• Nierenzellkarzinom	schmerzlose Hämaturie (Initialsymptom), evtl. Flankenschmerzen, Koliken, Varikozele, untere Einflussstauung	CT

Tab. 9.2 Fortsetzung

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
extrarenale Ursachen		
Nephrolithiasis	kolikartige, meist einseitige Flankenschmerzen, die in die Leiste ausstrahlen können, Makrohämaturie	Klinik, Sonografie
Traumen	Hämaturie nach Trauma	Anamnese
Tumoren der ableitenden Harnwege	Makro- oder Mikrohämaturie, Koliken durch Blutkoagel	i. v.-Pyelogramm, Urinzytologie, CT
Prostatakarzinom	evtl. Dysurie, vergrößerte Prostata	Labor (PSA erhöht, saure Phosphatase erhöht), Biopsie
bakterieller Harnwegsinfekt	Dysurie, Pollakisurie, meist auch Leukozyturie	Urinkultur; Urethralabstich bzw. -kultur zum Nachweis von Chlamydien und Gonokokken
Tuberkulose	sterile Leukozyturie, saurer Urin-pH	Nachweis säurefester Stäbchen im Urin
parasitäre Erkrankungen der Blase (Schistosomiasis)	Tropenaufenthalt, Hautkontakt von verseuchtem Gewässer	Anamnese, Nachweis von Schistosomeneiern im Urin
Gerinnungsstörungen	generalisierte Blutungsneigung, Thrombozytopenie bzw. -pathie oder Koagulopathie	Anamnese, Gerinnungsparameter

- **Hämoglobinurie** infolge starker Hämolyse: auf Hämolyseparameter (Bilirubin, LDH, Retikulozyten erhöht, Haptoglobin erniedrigt) und die Serumfarbe achten (ebenfalls rötlich verfärbt)
- **Myoglobinurie** bei Rhabdomyolyse (CK, LDH, GOT, GPT erhöht, klares Serum)
- **Porphyrie** (Urin dunkelt bei Lichtexposition nach)
- Genuss bestimmter **Nahrungsmittel** (z. B. Rote Bete).

Bei der Hämoglobin- und Myoglobinurie zeigen die Teststreifen ein positives Ergebnis, mikroskopisch können allerdings keine Erythrozyten nachgewiesen werden.

9.8 Harnabflussstörungen

Abflusshindernisse verhindern den normalen Harnabfluss, sodass der Harn aufgestaut wird und in der Folge die Harnwege durch den erhöhten Druck dilatieren: dilatierter Ureter (**Hydroureter**), dilatiertes Nierenbeckenkelchsystem (**Hydronephrose**). Im schlimmsten Fall entwickelt sich eine Niereninsuffizienz.

Häufige Ursachen sind in **Abb. 9.2** zusammengefasst. Abhängig von der Höhe des Abflusshindernisses kann die Stauung ein- oder beidseitig auftreten. Man unterscheidet darüber hinaus eine **akute** (prinzipiell reversibel) von einer **chronischen** Harnstauung, welche druckbedingt zur **Parenchymatrophie** und im Endzustand zur sackförmig erweiterten Hydronephrose führt. Klinisch kann sich die akute Harnstauung als Nierenkolik (s. Urologie S. B651) äußern, die chronische Form bleibt meist lange symptomlos. Komplikationen des gestörten Harnabflusses sind Infektionen, die u. U. bis zur Urosepsis führen können.

RADIO

Diagnostisches Vorgehen:

- **Sonografie** (**Abb. 9.3**): Die dilatierten Nierenkelche erscheinen **echofrei**, bei chronischer Stauung ist der Parenchymsaum verschmälert. Man unterscheidet 5 Schweregrade (s. Urologie S. B608).
- Ausscheidungsurografie: verzögerte Kontrastierung, erweitertes Nierenbecken und verplumpte Kelche, der Ureter ist mit Chronifizierung zunehmend geschlängelt, im Endstadium ist die Niere stumm.
- CT mit Kontrastmittel: hypodense erweiterte Nierenkelche
- Szintigrafie: verzögerte Radionuklidausscheidung
- Laboruntersuchungen: Urinstatus, Retentionswerte im Serum. Auffälligkeiten müssen weiter abgeklärt werden, Normalwerte erfordern dennoch eine radiologische Abklärung.

9.9 Harninkontinenz

DEFINITION Ungewollter Abgang von Urin.

Formen: Es gibt verschiedene Formen der Harninkontinenz (**Tab. 9.3**):

- **Belastungsinkontinenz** (**Stressinkontinenz**)**:** belastungsinduzierte Inkontinenz bei Beckenbodeninsuffizienz (z. B. bei Husten, Lachen, Niesen, Bergabgehen)
- **Dranginkontinenz** (sog. Urge-Inkontinenz): Inkontinenz mit Harndrang. Man unterscheidet die motorische (unwillkürliche Kontraktionen der Blase in der Füllungsphase) von der sensorischen Dranginkontinenz (unwillkürliche Relaxation der Urethra, keine verfrühte Kontraktion des M. detrusor vesicae, verkleinerte Blasenkapazität).
- **Überlaufinkontinenz** (**Ischuria paradoxa**): Inkontinenz infolge passiver Überdehnung der Blase (z. B. Prostatahypertrophie oder Polyneuropathie); häufiger bei Männern
- **Reflexinkontinenz:** ungewollter Urinabgang infolge gesteigerter Aktivität des M. detrusor vesicae aufgrund einer Störung des spinalen Miktionsreflexes (keine Sensibilität für die Blasenfüllung)
- **extraurethrale Inkontinenz:** ungewollter Urinabgang z. B. bei ektop mündenden Urethern oder Urinfisteln nach einer Strahlentherapie.

Zur **Enuresis** (nächtliches Einnässen) s. Psychiatrie S. B1039. Zu den neurogenen Blasenentleerungsstörungen s. auch Urologie S. B643.

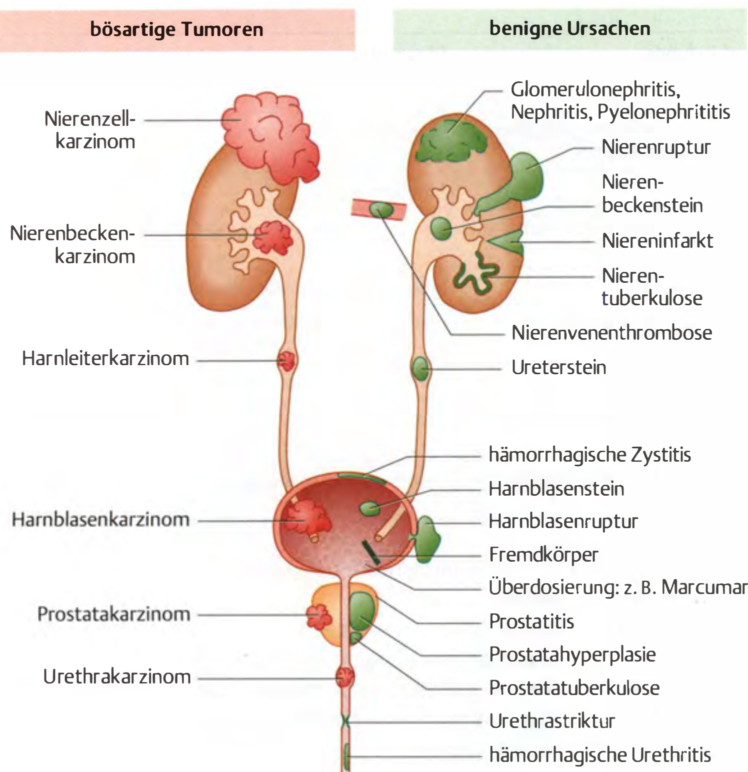


Abb. 9.2 Ursachen von Harnabflussstörungen. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]



Abb. 9.3 Sonografie bei Harnstauungsniere. Die erweiterten Nierenkelche sind echofrei (Pfeile). Das Parenchym ist nicht atrophisch. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme, 2011]

Klinik: Patienten, die unter **Belastungsinkontinenz** leiden, klagen über ungewollten, tröpfchenweise, manchmal auch „spritzartig" abgehenden Harn beim Lachen, Niesen, Pressen (Grad I) oder anderen Belastungen (z. B. Aufstehen, Hinsetzen, Grad II), ohne dass ein Harndrang verspürt wird. Geht Urin auch im Liegen ab, spricht man von einer Belastungsinkontinenz III. Grades.

Bei der **Überlaufinkontinenz** kommt es zu Harnträufeln mit Restharnbildung. Übersteigt der Druck in der Blase den Druck über der Stenose, gehen einige Tropfen Urin ab, z. B. bei der Palpation des Abdomens. Sie kann Ursache eines Harnverhalts (S. 90) sein, wenn die Blasenwand maximal überdehnt wird. Die **Dranginkontinenz** ist durch starken Harndrang gekennzeichnet, wobei der Urin entweder strahlartig in größeren Mengen verloren geht (mechanische Dranginkontinenz) oder eine ausgeprägte Pollakisurie mit Dysurie besteht (sensorische Dranginkontinenz). Dann besteht zwar ein starker Harndrang, aber nur eine gering gefüllte Blase.

Tab. 9.3 Ursachen der Harninkontinenz

Form	Ursachen
Belastungsinkontinenz	• insuffizienter Blasen- und Harnröhrenverschluss (postpartal, nach Traumen) • Verlagerung der Blase und der Harnröhre (z. B. bei Descensus uteri, Zysto- oder Rektozele • Östrogenmangel (Schleimhautschwund)
Dranginkontinenz (Urge-Inkontinenz)	• motorische Dranginkontinenz: Schlaganfall, Morbus Parkinson, Demenz • sensorische Dranginkontinenz: Harnwegsinfektion, Konkremente oder Tumoren des harnableitenden Systems
Überlaufinkontinenz	• mechanische Abflussbehinderung (z. B. Tumoren, Prostatahyperplasie) • areflexive Blase (neurogene Detrusorhyporeflexie): Läsion im Bereich des motorischen Neurons unterhalb S_2
neurogene Detrusorhyperaktivität (Reflexinkontinenz)	• Läsion des motorischen Neurons oberhalb von S_2
extraurethrale Inkontinenz	• ektop mündende Uretheren • Urinfisteln

Diagnostik:
- Anamnese: zeitlicher Verlauf, Vor- und Grunderkrankungen, Medikamenteneinnahme (Medikamente wie

Diuretika, Anticholinergika, Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa oder Alkohol verstärken die Inkontinenz), Begleitsymptome (z. B. Flankenschmerzen, Dysurie, Hämaturie), Stuhlgewohnheiten und gynäkologische Anamnese (z. B. Geburten). Miktionsprotokoll (z. B. Zeitpunkt und Volumen der Miktion und des ungewollten Harnabgangs, äußere Einflussfaktoren).

- körperliche Untersuchung: auch rektale und gynäkologische Untersuchung
- Labor: Urinstatus, Urinsediment, Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte
- Sonografie
- Urinkultur bei V. a. Harnwegsinfekt
- evtl. urologische Spezialdiagnostik, wenn die Diagnose unklar bleibt: z. B. **urodynamische Untersuchungen** zur Bestimmung des abdominellen und intravesikalen Drucks in Abhängigkeit von Füllungsvolumen und Stressbelastung.

Differenzialdiagnosen: Von der sensorischen Dranginkontinenz muss die Reizblase unterschieden werden, die ebenso mit gesteigertem Harndrang und Pollakisurie einhergeht; die Patienten sind jedoch kontinent.

Therapie: Die **Belastungsinkontinenz** wird stadiengerecht behandelt:

- Grad I:
  - **Allgemeinmaßnahmen**: evtl. Gewichtsreduktion, Ernährungsberatung, Beckenbodentraining und Elektrostimulation des Beckenbodens
  - **medikamentös**: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zur Erhöhung des Tonus des Blasenschließmuskels (z. B. Duloxetin), lokale Östrogensubstitution in der Postmenopause
- Grad II und III: Nach Ausschöpfen der konservativen Maßnahmen und sicherem Ausschluss einer Drang- oder Mischinkontinenz besteht die Indikation zur **OP**:
  - von vaginal: minimalinvasive Verfahren wie tension free vaginal tape (TVT) und transobturator tape (TOT) und anteriore Kolporrhaphie (vordere Scheidenplastik; v. a. bei Kombination mit Deszensus)
  - von abdominal: Kolposuspension nach Burch (v. a. bei positivem Bonney-Test → keine Inkontinenz beim Husten nach manueller paraurethraler Elevation der Vaginalwand), abdominale Schlingenplastik (Faszienzügelung)
  - transurethrale Shinkterunterspritzung (bei multimorbiden Patienten)
  - Sphinkterprothese als Ultima Ratio.

Bei der **Dranginkontinenz** oder **neurogener Detrusorhyperaktivität** kann konservativ mittels Anticholinergika (z. B. Oxybutinin, Tolterodin) behandelt werden. Bei nichtbeherrschbarer Sphinkterhyperreflexie kann eine Sphinkterotomie durchgeführt werden, eine Alternative (auch bei Detrusorhyporeflexie) ist der Einsatz eines Blasenschrittmachers. Bei der **extraurethralen Inkontinenz** muss die Ursache behoben werden.

9.10 Harnverfärbung und Harntrübung

Normalerweise ist der Urin klar. Je nach Konzentration kann sich seine Farbe von farblos/hell (nach verstärkter Flüssigkeitsaufnahme) bis Dunkelgelb (nach Dursten) ändern. Ursachen einer Farbänderung des Urins sind in **Tab. 9.4** dargestellt. Ein trüber Urin ist ein unspezifisches Zeichen eines Harnwegsinfekts.

Tab. 9.4 Ursachen der Harnverfärbung und -trübung

Urinfarbe	Begleitbefund	Ursachen
hell, farblos	spezifisches Gewicht (< 1001 g/l) und Osmolalität (< 50 mosm/kg) ↓	verstärkte Flüssigkeitsaufnahme
	Polyurie, Polydipsie, Glukosurie, spezifisches Gewicht ↑, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit	Diabetes mellitus
dunkelgelb, bernsteinfarben	spezifisches Gewicht (< 1035 g/l) und Osmolalität (< 1200 mosm/kg) ↑	nach Dursten
dunkelgelb, orange	Oligurie, Anurie, Retentionsparameter (Harnstoff und Kreatinin ↑)	akutes Nierenversagen
dunkelbraun	Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten, heller Stuhl, Bilirubin i. S. ↑	Ikterus
rot	Erythrozyten im Harn, evtl. Erythrozytenzylinder, trüber Harn	Hämaturie
	Bilirubin, LDH, Retikulozyten ↑, Haptoglobin ↓, rötliches Serum	Hämoglobinurie
	CK, LDH, GOT, GPT ↑, klares Serum	Myoglobinurie
	Urin dunkelt bei Lichtexposition nach	Porphyrie
	Rotfärbung des Stuhls	Genuss bestimmter Nahrungsmittel (z. B. rote Bete)
schwarz	Schwarzfärbung des Knorpels (z. B. am Ohr), Haut- und Schleimhaut, Arthropathie	Alkaptonurie (Ochondrose)
blaugrün	Medikamenteneinnahme bei Methämoglobinämie	Methylenblau
	Tryptophanmalabsorption	Blue-diaper-Syndrom
	komplizierter Harnwegsinfekt	Infektion mit Pseudomonas aeruginosa
trüber Urin	Dysurie, Pollakisurie, Bakteriurie	Harnwegsinfekt
	Urolithiasis, helle Trübung	Zystinurie
	Nachweis von Sperma	retrograde Ejakulation

Auch Medikamente und Nahrungsmittel können den Urin unterschiedlich einfärben (z. B. Malariamittel gelb-orange, Bärentraubenblätter bräunlich, Karotten gelblich).

9.11 Harnverhalt

DEFINITION Fehlende Harnausscheidung infolge gestörter Blasenfunktion bei normaler Urinproduktion. Man unterscheidet einen akuten vom chronischen Harnverhalt.

Ätiopathogenese: Ursächlich sind meist **mechanische** Hindernisse wie z. B. eine vergrößerte Prostata, Strikturen oder Tumoren der Harnröhre sowie **neurogene Störungen** (z. B. Diabetes mellitus, Porphyrie, Querschnittslähmung, Diskusprolaps, postoperativ). Auch Medikamente (z. B. Antidepressiva oder Anticholinergika) können – wie auch übermäßiger Alkoholgenuss oder Koliken (schmerzreflektorisch) – einen Harnverhalt bewirken. Weitere Ursachen sind ein Harnverhalt nach Spinalanästhesie, Blasentamponade (Tamponade aufgrund von Blutkoageln), Verletzungen oder eine Blasenruptur.

Durch die zunehmende Blasenfüllung wird die Blase passiv gedehnt. Wird die Kapazität der Blase überstiegen, entwickelt sich eine **Überlaufinkontinenz** mit Harnträufeln (S. 87). Dies ist insbesondere bei chronischem Harnverhalt der Fall, wenn große Restharnmengen (bis zu 5 l) bestehen. Diese führen zum Harnrückstau und sekundär zur Dilatation der Harnwege bzw. des Nierenbeckens. In weiterer Folge wird die Niere insuffizient und die Retentionsparameter steigen an.

Klinik und Diagnostik: Die Patienten mit **akutem Harnverhalt** verspüren meist einen Harndrang und klagen über starke Schmerzen im Unterbauch. Zudem besteht eine vegetative Symptomatik mit Kaltschweißigkeit, Unruhe und Blässe. Der **chronische Harnverhalt** entwickelt sich langsamer und ist schmerzlos. Auch bei neurogenen Ursachen können die Sensibilität und damit die Schmerzwahrnehmung beeinträchtigt sein. In der körperlichen Untersuchung lässt sich die Blase als pralle Resistenz über der Symphyse tasten; in der Perkussion hört man eine Dämpfung. Am sichersten gelingt die Diagnosestellung mit der Sonografie.

Therapie: Beim akuten Harnverhalt ist die **sofortige Katheterisierung** (transurethral oder suprapubisch) erforderlich (urologischer **Notfall**).

9.12 Leukozyturie

DEFINITION Pathologische Vermehrung der Leukozyten im Urin (> 10 Leukozyten/Gesichtsfeld bzw. > 5000 Leukozyten/ml im unzentrifugierten Urin).

Eine Leukozyturie gibt Hinweis auf eine **Entzündung** in den Nieren bzw. im harnableitenden System. Bei Frauen können auch gynäkologische Erkrankungen und bei Männern eine Prostatitis bzw. Epididymitis ursächlich sein. Bei bakteriellen Infektionen findet sich i. d. R. eine massive Leukozyturie.

Treten Leukozytenzylinder auf, ist dies ein Hinweis auf eine renale Ursache der Infektion.

Cave: Eine Leukozyturie ist kein obligates Zeichen einer bakteriellen Infektion, sondern kann auch bei sterilen Entzündungen, z. B. bei Lupusnephritis oder Analgetikaabusus, auftreten (**sterile Leukozyturie**). Sie ist dann meist mäßig ausgeprägt. Eine sterile Leukozyturie findet sich aber auch bei der **Urogenitaltuberkulose** (s. Urologie S. B 622).

9.13 Nykturie

DEFINITION Vermehrtes Wasserlassen in der Nacht.

Ätiologie:
- Herzinsuffizienz (Ausscheiden der tagsüber in den Ödemen angesammelten Flüssigkeit)
- Niereninsuffizienz
- Ödeme anderer Ursache
- hohe Flüssigkeitszufuhr abends (insbesondere Alkohol oder Kaffee)
- Medikamenteneinnahme (insbesondere Diuretikatherapie)
- Polyurie (S. 90)
- Prostatahyperplasie mit erhöhtem Restharn
- Harnwegsinfekte (Pollakisurie S. 90, Dysurie S. 83).

9.14 Pollakisurie

DEFINITION Häufiger Harndrang mit Entleeren nur geringer Harnmengen.

Ursächlich sein können Harnwegsinfekte, eine Vergrößerung der Prostata (benigne Hyperplasie, Adenom oder Karzinom), Strikturen oder Verletzungen der Harnröhre, Tumoren oder Konkremente der Harnblase oder Harnröhre oder neurogene bzw. psychogene Störungen. Außerdem können eine zu geringe Blasenkapazität bei länger liegendem Blasenkatheter, eine Reizblase, Stress sowie gynäkologische Erkrankungen (Myome, Descensus uteri) eine Pollakisurie bedingen.

Differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden muss die sog. Überlaufinkontinenz (S. 87).

9.15 Polyurie

DEFINITION Gesteigerte Harnausscheidung auf > 3 l/24 h. Eine Polyurie geht mit einem gesteigerten Durstgefühl und vermehrtem Trinken (Polydipsie, S. 80) einher.

Ätiopathogenese: Mögliche Auslöser sind:
- renale Erkrankungen (Beeinträchtigung der Harnkonzentrierung)
- metabolische Erkrankungen (Ausscheidung osmotisch aktiver Substanzen, z. B. Glukose)
- hormonelle Störungen (gesteigerte Produktion von ADH, Kortisol oder Hypothalamusstörungen)
- psychische oder zerebrale Ursachen (z. B. Schädel-Hirn-Tauma).

Tab. 9.5 Differenzialdiagnose der Polyurie

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
akutes Nierenversagen	Anamnese (Intoxikation? Entzündung? Ischämie?)	Urinosmolarität nach Durstversuch ↓, Plasmaosmolarität normal oder ↑, ADH ↑, kein Ansprechen auf ADH
verstärkte Diurese nach einer Harnwegsobstruktion	Anamnese (erfolgreiche Behandlung der Obstruktion)	
renaler Diabetes insipidus	nächtliche Polyurie, Polydipsie, Asthenurie	
osmotische Substanzen	Anamnese (Behandlung mit Osmodiuretika, hyperkalorische Ernährung → mit Besserung bei Therapieende)	
zentraler Diabetes insipidus	nächtliche Polyurie, Polydipsie, Asthenurie	Urinosmolarität nach Durstversuch ↓, Plasmaosmolarität normal oder ↑, ADH ↓, aber Ansprechen auf ADH
psychogen	nachts kein Durstgefühl, zusätzliche psychiatrische Auffälligkeiten	Urinosmolarität nach Durstversuch z. T. normal, Plasmaosmolarität normal oder ↓, ADH ↓, Ansprechen auf ADH
Diabetes mellitus	Infektneigung, Blutzucker ↑, Symptome der Hyperglykämie	Urinosmolarität nach Durstversuch normal, Plasmaosmolarität ↑, ADH ↑, z. T. Ansprechen auf ADH
Conn-Syndrom	Hypertonie, Hypokaliämie, Muskelschwäche, Parästhesien	Renin ↓, Aldosteron ↑, Na^+ ↑, K^+ ↓, Orthostasetest
Hyperkalzämie	Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien, Müdigkeit	Ca^{2+} ↑, Bestimmung von PTH, Phosphat, alkalischer Phosphatase, Vitamin D

Diagnostik: Wegweisend sind neben der Anamnese (z. B. Fragen nach Trinkmenge, Durstgefühl, Trauma, bekannten Nierenerkrankungen oder einem Diabetes mellitus, Medikamenteneinnahme), die klinische Untersuchung (Flüssigkeitsstatus? Exsikkose?), Laboruntersuchungen (Serumosmolarität, Na^+ und ADH im Serum) und der sog. Durstversuch (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 295).

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 9.5**.

9.16 Proteinurie und schäumender Harn

DEFINITION Vermehrte Ausscheidung von Eiweiß im Harn mit oder ohne Krankheitswert. Proteinreicher Harn imponiert schäumend.
- **Albuminurie:** Albuminausscheidung > 30 mg/d bzw. > 20 mg/l
- **Proteinurie:** Proteinausscheidung > 150 mg/d.

Formen:

Physiologische Proteinurie: Ohne renalen Krankheitswert bleiben
- die **orthostatische Proteinurie**, die bei ca. 70 % der Kinder und Jugendlichen gefunden wird. Die Proteinurie beträgt < 2 g/24 h, wobei die Werte tagsüber erhöht, nachts allerdings i. d. R. im Normbereich liegen (→ Urin tagsüber und nachts sammeln und untersuchen!).
- die Proteinurie (evtl. mit Hämaturie) nach starker **körperlicher Belastung** sowie die transiente Proteinurie bei **Fieber**. Die Befunde normalisieren sich innerhalb weniger Tage.

Pathologische Proteinurie:
- **prärenale Proteinurie** (Überlaufproteinurie): Übersteigen der Reabsorptionskapazität im proximalen Tubulus infolge gesteigerter Proteinproduktion und glomerulärer Filtration; z. B. bei Bence-Jones-Proteinen.
- **glomeruläre Proteinurie:** Ursächlich ist eine erhöhte glomeruläre Permeabilität, die selektiv (ausschließlich kleine Proteine wie Albumin) oder nichtselektiv sein kann (Albumin und höhermolekulares IgG). Proteinausscheidung zwischen < 1 g/d und > 30 g/d.
- **tubuläre Proteinurie:** gestörte Rückresorption von niedermolekularen Proteinen, die glomerulär filtriert wurden. Ursächlich sind u. a. Tubulusschädigungen, eine renal-tubuläre Azidose, bakterielle bzw. medikamentös-toxische interstitielle Nephritis oder akutes Nierenversagen. Die Proteinausscheidung beträgt < 1,5 g/d, Ödeme bestehen nicht. Als Marker dient α_1-Mikroglobulin.
- **glomerulär-tubuläre Mischproteinurie:** Ursächlich ist eine primär glomeruläre Erkrankung, die sekundär immer auch zu einer Tubulusschädigung führt, z. B. Pyelonephritis, diabetische Nephropathie und Glomerulonephritis.
- **postrenale Proteinurie:** Erhöhung der tubulär (z. B. Tamm-Horsfall-Proteine) oder von der Blase sezernierten Proteine (z. B. IgA). Vorkommen im Rahmen von Harnwegsinfekten oder einer postrenalen Hämaturie.

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Schweregrad:
- **Mikroalbuminurie:**:Albuminausscheidung > 30 mg/d (Zeichen einer beginnenden diabetischen Nephropathie)
- **„leichte“** Proteinurie: Proteinausscheidung 200–500 mg/d
- **„mäßige“** Proteinurie: Proteinausscheidung 0,5–3,0 g/d
- **„große“** Proteinurie: Proteinausscheidung > 3 g/d.

10 Genitalorgane allgemein

10.1 Infertilität und Sterilität

DEFINITION
- **Sterilität:** ungewollte Kinderlosigkeit eines Paares mit Kinderwunsch und ungeschütztem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von 2 Jahren (sog. Impotentia generandi)
- **Infertilität** (Unfruchtbarkeit): Unfruchtbarkeit der Frau bedeutet die Unfähigkeit, ein lebensfähiges Kind auszutragen (erhöhte Abortrate). Die Infertilität des Mannes wird anhand des Spermiogrammes bestimmt.

Tab. 10.1. gibt eine Übersicht über Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit. Für Näheres s. Gynäkologie S. B 365 sowie Urologie S. B 645.

Tab. 10.1 Ursachen der Sterilität

Lokalisation	Ursache
gynäkologische Ursachen	
ovarielle Störungen	anatomische Fehlbildungen, ovarielle Dysfunktion infolge Erkrankungen des Hypothalamus oder der Hypophyse (z. B. HVL-Insuffizienz, Tumoren, idiopathisch, Essstörungen, Stress, Hochleistungssport), Ovarialzysten, -tumoren, PCO-Syndrom, Endometriose, vorzeitige Menopause
tubäre Ursachen	behinderte Tubendurchgängigkeit oder verminderte Fimbrienbeweglichkeit infolge Infektionen oder Endometriose, funktionelle Spasmen
uterine und zervikale Ursachen	anatomische Fehlbildungen und Veränderungen (z. B. nach iatrogenen Eingriffen), Tumoren (Myome), postentzündliche oder -traumatische Veränderungen, Veränderungen des Zervixschleims (Infektionen, Östrogenmangel)
vaginale Ursachen	Fehlbildungen, postentzündliche oder -traumatische Veränderungen sowie psychische Hindernisse (Vaginismus)
andrologische Ursachen	
Erektions- oder Ejakulationsstörungen	Rückenmarksläsionen, diabetische Neuropathie, vaskuläre sowie psychische Ursachen
urologische Erkrankungen	anatomische Fehlbildungen, Maldeszensus testes, Varikozele, posttraumatische oder -entzündliche Veränderungen (z. B. Mumpsinfektion), Okklusion der Samenwege
gestörte Spermatogenese	Hypogonadismus (S. 101), idiopathische Oligoasthenoteratozoospermie (häufigste Ursache für Infertilität des Mannes), Z. n. Radiatio oder Chemotherapie
immunologische Ursachen	Sterilität bei Normospermie (z. B. Spermien-Antikörper)
nichtgenitale Ursachen	endokrine Erkrankungen (Cushing-Syndrom, Hypo-, Hyperthyreose), Diabetes mellitus, Atherosklerose, Medikamenteneinnahme, Alkoholabusus, schwere Allgemeinerkrankungen, psychische Ursachen, immunologische Ursachen

11 Weibliche Genitalorgane

11.1 Abnorme Genitalblutungen

DEFINITION Blutungen, die von der normalen Regelblutung in Bezug auf Dauer, Stärke und Intervall abweichen.

Abnorm sind außerdem alle genitalen Blutungen, die vor der Menarche (Ausnahme: östrogenbedingte Blutung beim weiblichen Neugeborenen) und nach der Menopause auftreten. Zu Genitalblutungen bei Schwangeren s. S. 97.

Ätiologie: Man unterscheidet zwischen dysfunktionellen und organischen Blutungen (**Abb. 11.1**). **Dysfunktionelle Blutungen** entstehen bei gestörter hormoneller Regulation (gestörte Ovarialfunktion und gestörte Endometriumfunktion). Hierzu zählen z. B.

- Blutungen vor (Corpus-luteum-Insuffizienz) und nach (verzögerte Endometriumabstoßung, verzögerter Östrogenanstieg) der Menstruation
- Ovulationsblutung (Östrogenspiegel ↓)
- Polymenorrhö (zu häufige Regelblutung, Zyklusdauer < 25 Tage) → Follikel- bzw. Corpus-luteum-Phase zu kurz
- Metrorrhagie (unregelmäßige, azyklische Regelblutung) → häufig Durchbruchblutung aufgrund gestörter Follikelreifung (auch organische Ursache möglich, aber seltener)
- Hypermenorrhö (zu starke Regelblutung) und Menorrhagie (zu starke und zu lange Regelblutung > 6 Tage) → Gestagendefizit in der 2. Zyklushälfte (allerdings sind organische Ursachen wesentlich häufiger)
- Hypomenorrhö (zu schwache Regelblutung) → zu schwacher Endometriumaufbau
- Oligomenorrhö (zu seltene Regelblutung, Zyklusdauer 6–12 Wochen) → verlängerte Follikelreifung mit Follikelpersistenz (v. a. nach der Menarche und vor der Menopause).

Organische Ursachen sind gutartige (z. B. Myome) oder bösartige (z. B. Karzinome) genitale Tumoren, Infektionen, Verletzungen (z. B. Scheidenverletzung durch Geschlechtsverkehr), ein Intrauterinpessar, Gerinnungsstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Hypertonie) oder eine Medikamenteneinnahme.

Diagnostik: Bevor die Diagnose einer dysfunktionellen Blutung gestellt werden darf, müssen organische Ursachen ausgeschlossen werden. Außerdem gilt es immer, die Möglichkeit einer Schwangerschaft zu klären.

- Anamnese
- gynäkologische Untersuchung
- Sonografie
- Hysteroskopie: ggf. mit Abtragung Myome und Polypen
- fraktionierte Abrasio: dient der Blutstillung des Endometriums und dem Ausschluss einer malignen Ursache (→ pathologische Endometriumveränderungen können nur durch eine Abrasio und anschließende histologische Beurteilung festgestellt werden!).

MERKE Bei abnormen Genitalblutungen immer eine mögliche Schwangerschaft abklären.

11.2 Abnorme Sekretion aus der Mamille

DEFINITION Sekretion aus der Mamille unabhängig von Schwangerschaft und Stillzeit.

Dabei kann es sich entweder um eine Absonderung von Milch oder anderer Sekrete handeln. Eine schwangerschafts- und stillunabhängige Laktation kann im Rahmen einer Hyperprolaktinämie auftreten (Galaktorrhö, S. 103). Ursachen einer abnormen Sekretion sind:

- Mastopathie (meist provozierbare Sekretion, selten spontan)
- Mastitis nonpuerperalis (putrides oder blutiges Sekret)
- laktierendes Adenom
- Papillom der Milchgänge (oft blutig)
- Mammakarzinom (v. a. bei intraduktalen Karzinomen, oft blutig), Morbus Paget der Mamille (meist Pseudosekretion aus dem Ekzem)
- Prolaktinom.

Physiologisch ist die Sekretion außer in der Laktationzeit auch nach taktiler Manipulation der Mamille, im Schlaf, bei Stress, starker körperlicher Belastung oder Koitus.

11.3 Amenorrhö

DEFINITION Ausbleiben der Regelblutung.

Es gibt 2 Formen:

- primäre Amenorrhö: Ausbleiben der Menarche bis zum 15. Lebensjahr
- sekundäre Amenorrhö: Ausbleiben der Menstruation für > 6 Monate bei Frauen mit Menstruationen in der Anamnese.

Ausführliches s. Gynäkologie S. B 321.

11.4 Beschwerden im Klimakterium

Auf die hormonelle Umstellung im Klimakterium, insbesondere den Östrogenmangel, sind folgende Symptome zurückzuführen:

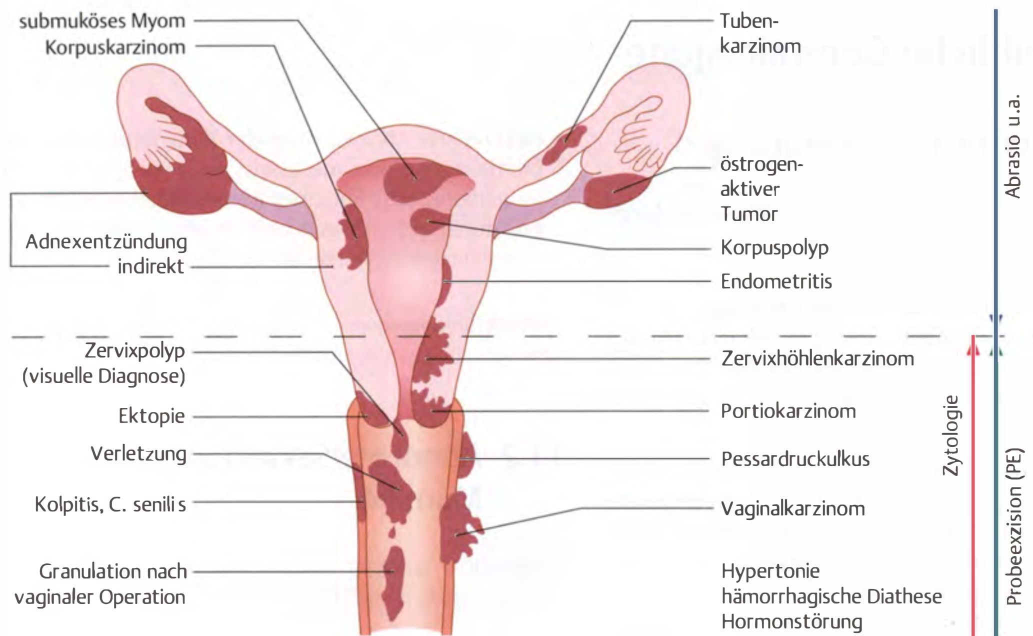


Abb. 11.1 **Ursachen abnormer Genitalblutungen.** [aus: Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

- Atrophie der Mammae, des Uterus, der Vulva und der Vagina
- Trockenheit der Vagina mit Brennen und Juckreiz, gesteigertes Infektionsrisiko (auch im Harntrakt) und Kohabitationsschwierigkeiten
- Blutungsunregelmäßigkeiten
- Harninkontinenz
- Osteoporose
- erhöhtes Risiko für Hypertonie, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie, Myokardinfarkt
- Hitzewallungen, vermehrtes Schwitzen, Schlaflosigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Palpitationen, fleckige Hautrötungen
- Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, Depression, Aggressivität, Nervosität, verminderte Libido.

Siehe Gynäkologie S. B 324.

11.5 Dysmenorrhö

DEFINITION Schmerzhafte Regelblutung, die funktionell, psychisch oder organisch bedingt sein kann.

Näheres s. Gynäkologie S. B 320.

11.6 Dyspareunie

DEFINITION Funktionelle Sexualstörung mit Missempfindung und Schmerzen im Bereich des Introitus und der Vagina, die mit Kohabitationsschwierigkeiten einhergeht.

Dabei müssen sowohl organische Ursachen (z. B. Endometriose, Infektionen) sowie andere Sexualstörungen (z. B. Vaginismus oder Lubrikationsstörungen) ausgeschlossen werden. Die Beschwerden werden von den Betroffenen meist unterschiedlich in ihrer Art und Lokalisation geschildert (z. B. Brennen, Stechen, auch Unterleibsschmerzen). Angstgefühle sowie Partnerkonflikte können anamnestisch oft erfragt werden.

11.7 Fluor genitalis

DEFINITION Vermehrter Ausfluss aus der Vagina.

Ätiologie und Formen: Genitaler Ausfluss ist sehr häufig und kann verschiedene Ursachen haben. Physiologisch wird täglich Ausfluss aus der Scheide abgesondert (Fluor albus). Dieser Ausfluss variiert abhängig vom hormonellen Einfluss in seiner Menge und Konsistenz und wird insbesondere vor der Menstruation verstärkt wahrgenommen. Man unterscheidet folgende Formen von Fluor genitalis (**Abb. 11.2**):

- **vulvärer Fluor:**
  - Ausfluss aus Duft- und Schweißdrüsen bei sexueller Erregung
- **vaginaler Fluor:**
  - Infektionen: Trichomonadenkolpitis, bakterielle Kolpitis (z. B. mit Staphylo- oder Streptokokken), Gardnerellakolpitis, Soorkolpitis
  - Östrogenmangel: v. a. bei Kindern und nach der Menopause
  - Fremdkörper: v. a. bei Kindern
  - übertriebene Vaginalhygiene

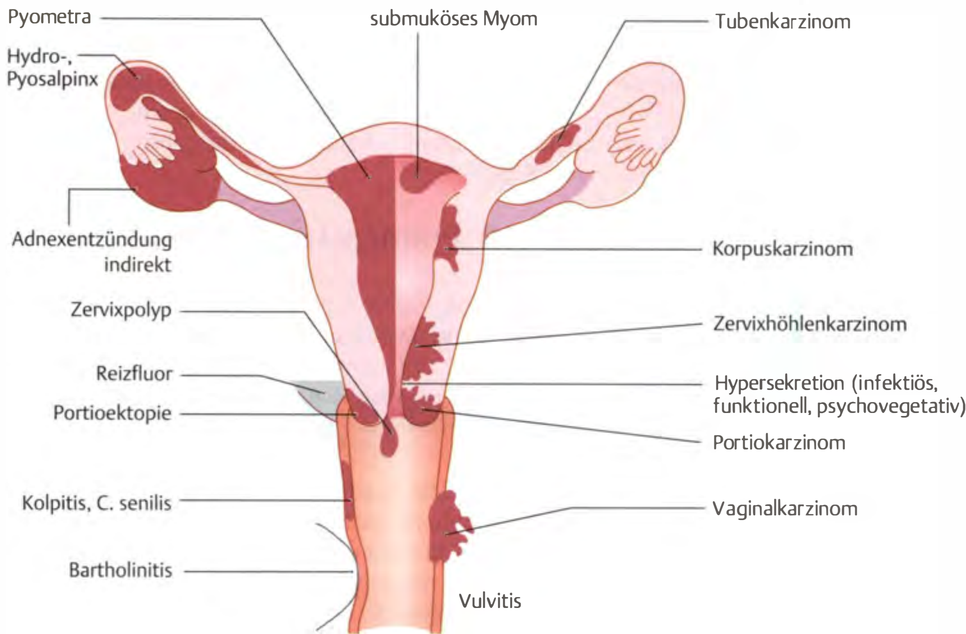


Abb. 11.2 Ursachen eines Fluor genitalis. [aus: Gätje et al., Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme, 2011]

  - Transsudation: bei sexueller Erregung und in der Schwangerschaft
  - Desquamation: z. B. in der Schwangerschaft, wenn vermehrt Östrogene und Gestagene produziert werden
  - psychosomatisch
- **zervikaler Fluor:**
  - Infektionen: Gonorrhö, Chlamydieninfektion
  - funktionell-hormonell: gesteigerter Ausfluss vor dem Eisprung (Mittelfluss) und vor der Menstruation
  - psychische Erregung
  - Ektopie
  - Zervixpolypen
  - Zervixkarzinom
- **Fluor aus dem Corpus uteri:**
  - Endometritis
  - Polypen, Myome
  - Korpuskarzinom
- **Fluor aus den Tuben:**
  - Adnexitis
  - organische Ursachen, z. B. Tumoren.

Diagnostik: Wichtig ist es, den Ursprung des Fluors festzustellen und eine maligne Ursache auszuschließen. In der Anamnese sollte speziell nach Art, Menge, Farbe, Geruch des Ausflusses sowie dessen Auftreten (prämenstruell?) gefragt werden. Zudem müssen Begleitsymptome (z. B. Brennen und Juckreiz → typisch bei Infektionen, v. a. mit Trichomonaden), eine Medikamenteneinnahme, Intimhygiene (z. B. spezielle Intimsprays, Benutzung von Tampons) erfragt sowie eine Sexualanamnese erhoben werden. Außerdem sollte man auch immer nach Symptomen wie Juckreiz beim Sexualpartner fragen.

Im Rahmen der gynäkologischen Inspektion sollte man das äußere Genitale sowie nach Spekulumeinstellung Vagina und Zervix auf entzündliche Veränderungen, Schmerzhaftigkeit und weitere Auffälligkeiten untersuchen. Der Ausfluss muss bezüglich **Geruch**, **Konsistenz** und **Farbe** geprüft werden:

- vermehrter weißlicher Ausfluss, der geruchlos ist und physiologisch gehäuft vor der Menstruation auftritt (Fluor albus)
- weißlich gelber und leicht klumpiger Ausfluss („buttermilchähnlich"): Soorkolpitis
- wässriger Ausfluss mit Fischgeruch: Gardnerellakolpitis
- gelbgrünlicher, stark riechender Ausfluss, evtl. schäumend: Trichomonaden
- fleischiger Ausfluss, oft auch dunkel oder blutig, mit fötidem Geruch: Malignom
- dünnflüssiger Ausfluss im Schwall, evtl. blutig: Fluor aus dem Corpus uteri (→ Sekretstau infolge Zervixverschluss).

Liegt eine Infektion nahe, sollte ein **Nativpräparat** angefertigt werden (mit und ohne Zusatz von Kalilauge und Methylenblau) und ein **Keimnachweis** erfolgen. Durch den Zusatz von Kalilauge lassen sich eine Soorinfektion im Mikroskop (Zytolyse der Vaginalepitheien und Leukozyten) und eine Gardnerella-Kolpitis (Verstärkung des Fischgeruchs) nachweisen; bei Trichomonadeninfektion sieht man die beweglichen Flagellaten im Nativpräparat. **Cave:** Bei Trichomonadeninfektion kein Methylenblau verwenden, da dadurch die Geißeltiere unbeweglich werden. Bei V. a. Zervizitis müssen spezielle Abstriche auf Chlamydien und Gonokokken entnommen werden. Bleibt die Ursache weiter unklar, muss eine Kultur angefertigt werden.

Um eine maligne Ursache auszuschließen, sollte – insbesondere wenn keine Anhaltspunkte für eine Infektion vorliegen – ein zytologischer Abstrich entnommen werden. Bei suspektem Befund und V. a. einen korporalen Fluor sind eine Biopsie und Abrasio indiziert.

Kann keine Ursache für den Ausfluss festgestellt werden, sollte man an einen psychogenen Fluor denken.

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden muss ein **Ausfluss/Flüssigkeitsabgang aus der Urethra** im Rahmen von Infektionen (z. B. Gonorrhö, Chlamydien) oder bei Harninkontinenz. Insbesondere in der Schwangerschaft ist es schwierig, den physiologisch vermehrten Ausfluss gegenüber einem vorzeitigen Blasensprung oder einem unwillkürlichen Harnverlust abzugrenzen. Näheres hierzu auf S. 87.

11.8 Knoten in der Brust

Verschiedene Ursachen können zu tastbaren Verhärtungen und Knoten in der Brust führen. Hierzu zählen z. B.:

- Entzündungen: Mastitis nonpuerperalis, Mastitis puerperalis
- gutartige Veränderungen: einfache Zysten, Mastopathie, Fibroadenom, Papillom der Milchgänge, Lipom, Hamartom, Phylloidestumor
- bösartige Veränderungen: Mammakarzinom (Carcinoma in situ, invasives Kazinom).

Prinzipiell sollte jeder Knoten, der neu aufgetreten ist oder neu bemerkt wurde, weiter abgeklärt werden. Als **karzinomverdächtig** gelten:

- einseitige Veränderungen
- derbe, schlecht abgrenzbare und nichtverschiebliche Knoten
- unterschiedlich große Brüste mit unterschiedlichem Höhenstand der Mamillen
- Orangenhaut
- Hauteinziehungen, Plateaubildung und Hautdefekte
- Sekretabsonderung (v. a. blutig) aus der Mamille
- Erosionen der Haut und ekzematöse Veränderungen der Mamille
- Lymphknotenschwellung (v. a. axillär, infra- und supraklavikulär).

Die weitere Diagnostik basiert auf bildgebenden Verfahren wie Sonografie, Mammografie, Galaktografie (bei pathologischer Mamillensekretion) und MRT sowie der histologischen Beurteilung.

11.9 Mastodynie

DEFINITION Meist zyklusabhängiger Schmerz mit Spannungsgefühl und Ziehen beider Brüste vor der Menstruation. Nichtzyklusabhängige Schmerzen werden als Mastalgie bezeichnet.

Ursache der prämenstruellen Brustschmerzen ist ein Ungleichgewicht zwischen Östrogenen und Gestagenen (Östrogene überwiegen). Die Beschwerden treten gehäuft bei Frauen nach dem 30. Lebensjahr auf und finden sich auch bei Mastopathien. Als Ursache für Mastalgien kommen verschiedene Differenzialdiagnosen in Betracht (z. B. Mastitis, Mammakarzinom, neuralgische Schmerzen, Tietze-Syndrom, Trauma). Siehe auch Gynäkologie S. B 352.

11.10 Prämenstruelles Syndrom

DEFINITION Während der 2. Zyklushälfte, insbesondere kurz vor der Menstruation, auftretende psychische (z. B. Reizbarkeit, Depression, Aggression) und körperliche (z. B. Ödeme, Mastodynie, Unterbauch-/Rückenschmerzen, Migräne) Beschwerden.

Prämenstruelle Beschwerden sind sehr häufig. Als ursächlich nimmt man eine Störung des hormonellen Gleichgewichts und eine nachlassende Funktion des Corpus luteum mit konsekutivem Gestagenmangel an. Siehe auch Gynäkologie S. B 320.

11.11 Schmerzen im Unterbauch

Unterbauchschmerzen sind häufige Beschwerden, die zahlreiche Differenzialdiagnosen umfassen. Relevant ist insbesondere die Unterscheidung zwischen **akuten** und **chronischen** Schmerzen. Bei akuten Bauchschmerzen muss aufgrund der Gefahr eines akuten Abdomens möglichst schnell die Ursache gefunden und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (s. Chirurgie S. B 93).

An dieser Stelle werden nur die gynäkologischen Schmerzen besprochen (**Tab. 11.1**). Die Ursachen von Unterbauchschmerzen im Rahmen einer Schwangerschaft sind in **Tab. 12.2** gegenübergestellt. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen des akuten Abdomens sind auf S. 73 zusammengefasst. Eine Appendizitis muss bei akuten Unterbauchschmerzen immer ausgeschlossen werden (schmerzhafte Druckpunkte, rektoaxilläre Temperaturdifferenz, unauffällige Regelanamnese)!

Eine Sonderstellung nimmt der **tiefe Kreuzschmerz** ein, der häufig gynäkologische bzw. geburtshilfliche Ursachen haben kann:

- Endometriose
- Wehen
- Gewebeauflockerung in der Schwangerschaft
- Adhäsionen
- Descensus uteri
- Metastasen in der Wirbelsäule
- andere gynäkologische Malignome.

11.12 Vorzeitige Menopause

Synonym: Climacterium praecox

DEFINITION Eintreten des Klimakteriums vor dem 40. Lebensjahr, meist infolge einer vorzeitigen ovariellen Erschöpfung (s. Gynäkologie S. B 324).

Tab. 11.1 Gynäkologische Ursachen von Unterbauchschmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
akute Unterbauchschmerzen		
Adnexitis	Fieber, Erbrechen, druckschmerzhafte Adnexe, ziehender Schmerz, Fluor genitalis, Portioschiebeschmerz	gynäkologische Untersuchung, Labor (CRP ↑, Leukozytose), Sonografie (freie Flüssigkeit)
Extrauteringravidität	sekundäre Amenorrhö, positiver Schwangerschaftstest, Schmierblutung, Portioschiebeschmerz	β-hCG, Sonografie (leerer Uterus, Fruchtblase außerhalb des Uterus, freie Flüssigkeit im Abdomen nach Ruptur)
stielgedrehtes Ovar	plötzlicher Schmerz (nach Lagewechsel), Erbrechen, Peritonitis	Sonografie (Zyste), CT
Mittelschmerz	Eisprung, einseitiger Schmerz in der Mitte des Zyklus	Anamnese, Sonografie (wenig freie Flüssigkeit)
ovarielles Überstimulations-Syndrom	Aszites, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abwehrspannung, bei schwereren Formen: Dyspnoe, Hydrothorax	Anamnese (assistierte Reproduktion, Medikamente), Palpation, Sonografie (multiple Ovarialzysten und Aszites)
Zystenruptur	plötzlicher Schmerz	negativer Schwangerschaftstest, Anamnese (Bekannte Zyste?), Sonografie (freie Flüssigkeit)
chronische Unterbauchschmerzen		
Endometriose	zyklusabhängige Schmerzen, Blutungsstörungen, Dyspareunie, evtl. unerfüllter Kinderwunsch	Laparoskopie
Adhäsionen	Adnexitis, Operationen in der Vergangenheit	Anamnese, Laparoskopie
Malignome	evtl. Blutungsauffälligkeiten, Fluor genitalis	Palpation, Kolposkopie, Sonografie, CT, Laparoskopie
psychosomatisch	häufig multiple Beschwerden	Ausschlussdiagnose

12 Schwangerschaft und Wochenbett

12.1 Frühgeburtlichkeit

DEFINITION Von einem frühgeborenen Kind spricht man bei einer Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (Gestationsalter < 259 Tage).

Ätiologie: Die Ursachen einer Frühgeburt können sowohl bei der **Mutter** (z. B. Infektionen, vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektions-Syndrom, Myome, Uterusfehlbildungen, Zervixinsuffizienz, chronische Erkrankungen, Präeklampsie) als auch beim **Kind** (z. B. Fehlbildungen, Chromosomenaberrationen) liegen. Eine Mehrlingsschwangerschaft, Multiparität, Alter der Mutter < 18 bzw. > 35 Jahre, Alkohol- oder Nikotinkonsum sind mit einem erhöhten Risiko behaftet. Auch soziale Faktoren (z. B. niedriger Bildungsstand) und psychische Belastungen (z. B. Partnerkonflikte, berufliche Probleme) beeinflussen die Frühgeburtlichkeitsrate.

Klinik: Lageanomalien (z. B. Beckenend-, Querlage) sind bei Frühgeborenen häufiger. Zeichen einer Frühgeburt sind eine zu früh einsetzende Wehentätigkeit, eine vaginale Blutung, zervikaler Fluor, Schmerzen im Becken und Rücken und eine Verkürzung der Zervix. Bei schweren Infektionen der Zervix kann sich der Muttermund auch ohne Schmerzen eröffnen.

Zu früh geborene Kinder haben ein erhöhtes Risiko für zahlreiche Erkrankungen (z. B. Infektionen, Atemnot-Syndrom). Näheres s. Pädiatrie S. B442.

12.2 Genitalblutungen

Tab. 12.1 gibt eine Übersicht über die Ätiologie von Blutungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Zu jeder Zeit können Blutungen aufgrund organischer Veränderungen (z. B. Ektopie, Polypen, Malignome) auftreten.

12.3 Habitueller Abort

Synonym: Abortus habitualis

DEFINITION Mehr als 3 Aborte vor der 20. Schwangerschaftswoche in Folge.

Ätiologie: Meist sind verschiedene Faktoren ursächlich. Bei Aborten < 12. SSW kommen v. a. in Betracht:
- Chromosomenaberrationen
- gestörte Nidation
- Störungen des Trophoblasten (z. B. Blasenmole).

Tab. 12.1 **Blutungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett**

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Blutungen in der Frühschwangerschaft		
Abort	Unterleibs- und Rückenschmerzen	gynäkologische Untersuchung, Sonografie
Extrauteringravidität	Portioschiebeschmerz, Schmerzen im Unterbauch	Sonografie (leerer Uterus, Fruchtblase außerhalb des Uterus, freie Flüssigkeit im Abdomen nach Ruptur)
Blasenmole	Abgang klarer Bläschen, Übelkeit, Erbrechen	Palpation (zu großer Uterus), Sonografie (zystische und solide Strukturen im Uterus, fehlende Embryonalanlage), Labor (β-hCG↑↑)
Blutungen in der Spätschwangerschaft		
Placenta praevia	schmerzlose Blutung	transabdominale Sonografie (**Cave:** keine vaginale Manipulation!)
vorzeitige Plazentalösung	Schmerzen, bretthater Uterus, Schweregrad 0 (keine Klinik) bis 3 (starke Blutung, Schock, evtl. intrauteriner Fruchttod)	Sonografie → je nach Schweregrad Zuwarten und baldige Entbindung (0–1), manuelle Fruchtblasensprengung und umgehende Sectio bei lebendem Kind (2–3), bei intrauterinem Fruchttod auch vaginale Geburt
Blutung unter der Geburt		
Zeichnungsblutung	Blutung in der Eröffnungsphase	Klinik
Uterusruptur	akutes Abdomen, Schock, Sistieren der Wehentätigkeit, fehlende Kindsbewegungen und Herztöne	Klinik, CTG → sofort Tokolyse, Volumengabe und Notsectio
Gerinnungsstörungen	starker Blutverlust unter der Geburt, postpartale Blutungen, HELLP-Syndrom, Fruchtwasserabgang, Plazentalösung	Anamnese (vorbestehende Blutungsneigung), Klinik
Blutung kurz nach der Geburt oder im Wochenbett		
Plazentaretention	Ausbleiben der Nachgeburtsperiode > 30 min, vergrößerter und weicher Uterus	Klinik, Sonografie
atonische Nachblutung	Blutverlust nach der Geburt (> 500 ml nach Spontangeburt, > 1 l nach Sectio)	Klinik, → sofortige Blutstillung (manuelle Kompression, medikamentös, chirurgisch!)
Geburtsverletzungen	z. B. Risse von Damm, Vagina, Zervix	Inspektion
Endomyometritis puerperalis	Uteruskantenschmerz, evtl. Lochialstau, Fieber, u. U. Sepsis	Klinik, Labor (Entzündungswerte, Gerinnungsstatus), Sonografie (Plazentaretention?)

Blutungen zu jedem Zeitpunkt: z. B. Ektopie, Polypen, Malignome

Weitere Ursachen habitueller Aborte sind:

- Zervixinsuffizienz
- Fehlbildungen des Uterus oder Myome
- Hormonelle Störungen (z. B. Corpus-luteum-Insuffizienz, aber auch Diabetes mellitus oder Schilddrüsenfunktionsstörungen)
- Infektionen (z. B. Amnioninfektions-Syndrom, Toxoplasmose, Lues)
- Antikörper-Bildung
- Antiphospholipid-Syndrom.

12.4 Postpartale Blutung

Siehe **Tab. 12.1**.

12.5 Schmerzen im Unterbauch

Tab. 12.2 zeigt Ursachen häufiger Unterbauchschmerzen während der Schwangerschaft. Zu bedenken gilt es auch, dass akute Bauchschmerzen während der Schwangerschaft häufig nichtgynäkologische Ursachen haben (z. B. Gallen-, Nierenkolik).

Tab. 12.2 **Schmerzen im Unterbauch während der Schwangerschaft**

Zeitpunkt	Ursachen
Schmerzen zu jedem Zeitpunkt	• Uterusdehnungsschmerz, -wachstumsschmerz • Extrauteringravidität (v. a. im 1. Trimenon) • Uterusmyome • Ovarialtumor • Amnioninfektions-Syndrom • extragenitale Ursachen: Appendizitis, entzündliche Darmerkrankungen, Erkrankungen der ableitenden Harnwege
Schmerzen im 1. Trimenon	• Abort • rupturierte Tubargravidität • retroflektierter Uterus • extragenitale Ursachen (z. B. Ileus)
Schmerzen im 2. Trimenon	• Hydramnion • vorzeitige Plazentalösung • Placenta percreta • Chorionkarzinom • extragenitale Ursachen (z. B. Ileus)
Schmerzen im 3. Trimenon	• vorzeitige Plazentalösung • Uterusruptur • Hydramnion • Placenta percreta • extragenitale Ursachen (z. B. HELLP-Syndrom, Symphysenlockerung)

12.6 Schwangerschaftsbedingte Beschwerden

Siehe Gynäkologie S. B 368.

12.7 Stillschwierigkeiten

Stillschwierigkeiten können durch eine falsche Technik oder psychisch bedingt sein. Meist sind Flach- oder Hohlwarzen der Mutter ursächlich. Stillhütchen können bei Flachwarzen helfen, ansonsten kann die Milch abgepumpt und dem Säugling über ein Fläschchen gefüttert werden. Trinkhindernisse beim Kind treten bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten auf. Frühgeborene können oft noch zu schwach sein, um die Milch richtig anzusaugen.

12.8 Vaginaler Abgang von Flüssigkeit

Ätiologie: Veränderungen an Vagina, Zervix, Uterus und Tuben, die bei Nichtschwangeren klinisch mit Fluor einhergehen, können auch in der Schwangerschaft zu Ausfluss führen (Fluor genitalis, S. 94). Während der Schwangerschaft ist der Flüssigkeitsabgang jedoch häufig auf die gesteigerte Transsudation und Desquamation (physiologisch) zurückzuführen. Vor allem im 3. Trimenon muss an einen vorzeitigen **Blasensprung** gedacht werden. Auch **Infektionen** (**Cave:** Amnioninfektions-Syndrom) und ein ungewollter **Harnverlust** (Inkontinenz) können ursächlich sein.

Diagnostik: Aufgrund der zahlreichen Ursachen ist die Diagnosestellung oft erschwert. In der **Anamnese** sollte insbesondere nach dem Auftreten (Seit wann? Wann verstärkt, z. B. in der Früh? Plötzlicher Beginn? Permanenter Abgang?), Menge, Aussehen und Geruch sowie Begleitsymptomen (Wehen? Juckreiz?) und möglichen Auslösern (Abgang bei Niesen, Husten? Auftreten nach Amniozentese? Nach Geschlechtsverkehr?) gefragt werden.

Anamnestische Hinweise auf einen **Blasensprung** sind ein plötzlicher schwallartiger oder permanenter Abgang von klarer, nichtriechender Flüssigkeit, ein Auftreten nach Amniozentese und das Vorhandensein von Wehen. Juckreiz, Brennen, Farb- bzw. Geruchsveränderungen des Ausflusses und ein Auftreten nach Geschlechtsverkehr sprechen für eine Infektion, ein Abgang nach Pressen, Niesen oder Husten für eine Harninkontinenz.

In der **gynäkologischen Untersuchung** werden Vagina und Portio (Rötung? Weitere entzündliche Veränderungen?) sowie der Fluor beurteilt, Abstriche entnommen bzw. eine Kultur angefertigt (Fluor genitalis, S. 95). Der Abgang von Fruchtwasser kann mittels Fruchtwassernachweis durch IGF_1-Tests (z. B. Amni-Check, Actim-PROM-Test) oder pH-Messung mit Lackmuspapier (blau) oder sonografisch (Beurteilung der Fruchtwassermenge) verifiziert werden. Um die Diagnose Harninkontinenz stellen zu können, muss ein Fruchtwasserabgang ausgeschlossen werden.

> **MERKE** Bei vorzeitigem Blasensprung besteht die Gefahr eines Amnioninfektions-Syndroms durch eine aufsteigende Infektion.

12.9 Verminderte Kindsbewegungen

Verminderte Kindsbewegungen können auftreten, wenn das Kind **schläft** (Dauer ca. 30 min). Setzt man einen äußeren Reiz, können wieder normale Bewegungen festgestellt werden.

Das Kind kann in seiner Beweglichkeit auch aufgrund von **Platzmangel** eingeschränkt sein (z. B. bei zu großem Kind, bei Oligohydramnion oder Mehrlingen). Pathologisch sind in jedem Fall anhaltend verminderte Kindsbewegungen bei **Hypoxie** (z. B. Plazentainsuffizienz oder Nabelschnurkomplikationen). Bei intrauterinem Fruchttod können keine Kindsbewegungen und keine Herzaktion mehr nachgewiesen werden.

12.10 Vorzeitige Wehen

> **DEFINITION** Muttermundwirksame Wehentätigkeit vor der 37 + 0 Schwangerschaftswoche.

Am häufigsten werden sie durch eine aszendierende genitale Infektion der Mutter verursacht. Weitere Ursachen sind uteroplazentare Störungen, Fehlbildungen des Fetus, systemische Infektionen oder chronischer Stress. Siehe auch Gynäkologie S. B 388.

13 Männliche Genitalorgane

13.1 Erektile Dysfunktion

Synonym: Impotentia coeundi

DEFINITION Fehlende oder nicht ausreichende Erektion mit Unfähigkeit zur Vollziehung des Geschlechtsverkehrs.

Ätiologie: Die Ursachen der erektilen Dysfunktion können sein (Näheres s. Urologie S. B644):
- vaskulär (z.B. Arteriosklerose, KHK, kavernovenöse Dysfunktion)
- anatomisch (z.B. Prostatahyperplasie)
- endokrin (z.B. Diabetes mellitus, Hypogonadismus, Hypo- oder Hyperthyreose, Prolaktinom, Testosteronmangel)
- neurogen (z.B. Verletzungen des Rückenmarks, Bandscheibenvorfälle)
- iatrogen (Eingriffe im kleinen Becken, ausgedehnte Prostatektomie, Medikamente wie β-Blocker, ACE-Hemmer)
- psychogen (v.a. bei jüngeren Patienten): In der Regel ist die morgendliche Erektion erhalten.
- Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus.

13.2 Hämospermie

DEFINITION Sichtbares Blut im Ejakulat.

Ursächlich sind häufig Entzündungen der Prostata oder der Samenblase. Außerdem kann es bei einer Urogenitaltuberkulose, benigner Prostatahyperplasie, zystischen Veränderungen, nach iatrogenen Eingriffen (z.B. Biopsie) oder einer hämorrhagischen Diathese zu Blut im Ejakulat kommen. Sehr selten gehen Tumoren (z.B. der Prostata) mit einer Hämospermie einher.

13.3 Hodenfehllage

Synonym: Maldescensus testis, Kryptorchismus

Der Hoden kann entweder im Abdomen, tastbar im Leistenkanal (**echter Kryptorchismus**) oder **ektop** vorhanden sein sowie als Gleithoden vor dem äußeren Leistenring liegen. Ein Gleithoden kann unter Spannung ins Skrotum verlagert werden, gleitet allerdings wieder an seine ursprüngliche Position zurück. Ein Pendelhoden ist im Gegensatz dazu physiologisch dezendiert und wird durch die Kontraktion des M. cremaster wieder hochgezogen. Siehe auch Urologie S. B614

13.4 Schwellung im Skrotalbereich

Ursachen einer Schwellung im Skrotalbereich sind in **Tab. 13.1** bzw **Abb. 13.1** dargestellt. Hoden- bzw. Hydatidentorsion und die akute Epididymitis äußern sich klinisch meist mit einem akuten Skrotum (s. Urologie S. B651).

Tab. 13.1 Ursachen einer Schwellung im Skrotalbereich

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Hodentorsion	plötzlicher einseitiger sehr starker Schmerz im Bereich des Hodens, Hodenhochstand, evtl. Verstärkung der Schmerzen bei Anheben des Hodens (negatives Prehn-Zeichen), meist im Kindesalter	Klinik, Sonografie (verminderte oder keine Hodendurchblutung)
Hydatidentorsion	plötzlicher einseitiger sehr starker Schmerz im Bereich des Hodens, Hodenhochstand, evtl. Durchscheinen der hämorrhagischen Hydatide durch die Skrotalhaut, häufig im Kindesalter	Klinik, Sonografie
Epididymitis	Abnehmen des Schmerzes bei Anheben des Hodens (positives Prehn-Zeichen), häufiger im Erwachsenenalter	Klinik, Sonografie (Hyperperfusion)
Orchitis	sehr schmerzhaft, Rötung, Fieber	Klinik, Sonografie
Hydrozele	prallelastische, meist schmerzlose Schwellung, langsam progredient, im Verlauf Druckgefühl	Klinik, Diaphanoskopie, Sonografie
Spermatozele	klinisch wie Hydrozele	Sonografie
Varikozele	zunehmende schmerzlose Schwellung, evtl. ziehende Schmerzen im Verlauf	Palpation (im Stehen, Liegen und unter Valsalva-Manöver), Dopplersonografie
Hodentumor	schmerzlose Schwellung, knotig-harter Hoden, evtl. Zeichen von Metastasen (z. B. Dyspnoe)	Palpation, CT

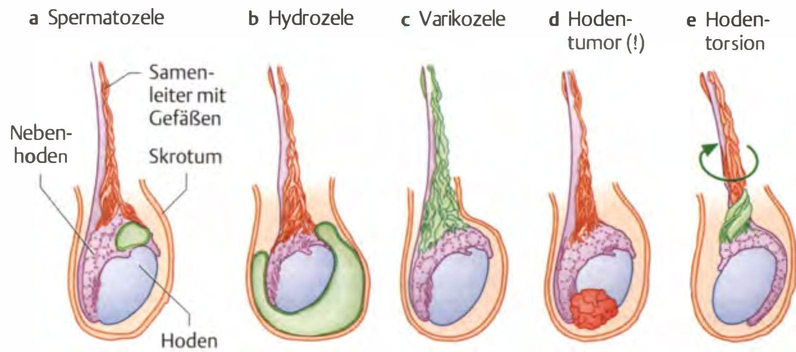


Abb. 13.1 Differenzialdiagnosen von Schwellungen im Skrotalbereich. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

14 Endokrinium, Immunsystem

14.1 Allergische Reaktion

Synonym: Überempfindlichkeitsreaktion

DEFINITION Überschießende, spezifische Immunantwort gegen körperfremde Antigene, die eigentlich apathogen sind (Allergene), und Auslösung einer akuten Entzündungsreaktion, die u. U. chronifizieren kann. Eine erstmalige Sensibilisierung ist erforderlich.

Man unterscheidet 4 Reaktionstypen:

- **Typ-I-Allergie:**
  - Ursache: Pollen, Milbenantigene, Medikamente, Nahrungsmittel
  - Klinik: Juckreiz, Rötung, Urtikaria, Angioödem, Rhinokonjunktivitis, Bronchokonstriktion, Diarrhö, u. U. anaphylaktischer Schock
- **Typ-II-Allergie:**
  - Ursache: Medikamente
  - Klinik: immunhämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie
- **Typ-III-Allergie:**
  - Ursache: Medikamente, Nahrungsmittel, organische Stäube, Schlangengifte
  - Klinik: lokale (z. B. exogen allergische Alveolitis, Farmerlunge) oder generalisierte Immunkomplexreaktion (z. B. Hypersensitivitätsvaskulitis, Serumkrankheit)
- **Typ-IV-Allergie:**
  - Ursache: Kontaktallergene
  - Klinik: Kontaktdermatitis, Tuberkulinreaktion, Granulombildung.

Ausführliches s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 426.

14.2 Androgenmangel und männlicher Hypogonadismus

Testosteron ist verantwortlich für die Differenzierung der männlichen Geschlechtsorgane, den Aufbau von Knochen- und Muskelmasse sowie für die Reproduktion und Sexualität des Mannes. Ein Androgenmangel kann auf verschiedene angeborene oder erworbene Störungen zurückzuführen sein (**Tab. 14.1**). Je nachdem wann der Androgenmangel in Erscheinung tritt, finden sich unterschiedliche klinische Symptome:

- **intrauterin:** fehlende sexuelle Differenzierung (Intersexualität)
- **vor der Pubertät:** Ausbleibende Pubertät und eunuchoider Hochwuchs (= dysproportionierter Hochwuchs mit zu langen Extremitäten in Relation zum Rumpf). Der Penis ist kindlich, die Hoden klein (ggf. Hodenhochstand); die Spermatogenese kommt nicht in Gang. Stimmbruch und Bartwuchs bleiben aus. Die Grenze von Pubes-Behaarung und Haaransatz in der Stirn verläuft horizontal; die Muskulatur bleibt – ebenso wie die Prostata – unterentwickelt. Die Haut ist nicht fettig, aber blass und gefältelt, keine Akne. Die Libido fehlt.
- **nach der Pubertät:** keine Veränderung der Stimme, allerdings Nachlassen der sekundären Geschlechtsbehaarung, Potenz und Libido. Ebenso nimmt das Hodenvolumen ab. Die Penisgröße ändert sich nicht, die Spermatogenese sistiert jedoch. Außerdem: Atrophie von Muskulatur und Prostata, fehlende Talkproduktion der Haut mit Blässe (Anämie) und Fältelung, Osteoporoseneigung, Übergewicht und erhöhte Insulinresistenz, ggf. auch depressive Verstimmung und Schlafstörungen.

Androgenmangel bei der Frau: Bei der Frau werden Androgene in der Nebennierenrinde und in den Thekazellen des Ovars produziert. Dihydrotestosteron ist das wirksamste Androgen. Ursächlich für einen Androgenmangel sind demnach **Störungen der Nebennierenrinde** (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz), Störungen der Hypophyse (ACTH-Mangel mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz) oder

Tab. 14.1 Differenzialdiagnose des Androgenmangels bei Männern

Ursache		Diagnostik
hypergonadotroper (= primärer) Hypogonadismus		Testosteron ↓, LH ↑, FSH ↑ (meist FSH > LH)
	Klinefelter-Syndrom	Klinik (Hodenhypoplasie, Azoospermie, eunuchoider Hochwuchs, Gynäkomastie), Chromosomenanalyse (47 XXY-Karyotyp)
	Anorchie	Klinik, Hodenpalpation, Hodensonografie
	weitere primäre Hodenläsionen: Maldeszensus testes, Hodentorsion, -entzündung, Orchiektomie, Z. n. Radiatio oder Chemotherapie	Anamnese, Klinik, Labor
hypogonadotroper (= sekundärer) Hypogonadismus		Testosteron ↓, FSH ↓, LH ↓, GnRH ↓ bei Ursache in der Hypophyse
	idiopathisch	Labor (GnRH ↓)
	Kallmann-Syndrom	Klinik (Riechstörung), Labor (GnRH ↓)
	fertiler Eunuch (Pasqualini-Syndrom)	Labor (FSH normal, LH ↓), Klinik (eunuchoide Symptome, aber normale Hodengröße und Spermatogenese)
	kongenitale Syndrome (z. B. Prader-Willy-Syndrom)	Klinik (Adipositas, geistige Retardierung), Mutation im Leptinrezeptor
	Hypophysenvorderlappen (HVL)-Insuffizienz	Labor (HVL-Hormone ↓)
	Pubertas tarda	Klinik (Körperlänge ↓, fehlende Pubertät, retardiertes Knochenalter), Labor (verspätete pulsatile GnRH-Freisetzung)
	Hyperprolaktinämie	Labor (Prolaktinspiegel, primäre Hypothyreose?), Anamnese (Medikamenteneinnahme), MRT (Prolaktinom, Entzügelungsprolaktinämie)
	extreme Mangelernährung, Adipositas oder körperliches Training	Anamnese
Androgenresistenz		Testosteron ↑, FSH ↑, LH ↑
	komplettes Androgeninsensitivitäts-Syndrom (testikuläre Feminisierung)	Klinik (weiblicher Phänotyp mit fehlender Sekundärbehaarung, "hairless women", Ovarien und Uterus fehlen, Vagina endet blind)
	partielles Androgeninsensitivitäts-Syndrom	Klinik (weibliches, zwittriges [sog. Reifenstein-Syndrom] oder männliches Genitale, Entwicklung der Mamma, fehlende Spermatogenese)
	5α-Reduktase-Mangel	Klinik (Virilisierungsstörungen des äußeren Genitale, männliche Brust, Infertilität), Biopsie (Bestimmung der 5α-Reduktase in Fibroblasten)
metabolische Ursachen	Leberzirrhose	Klinik (Leberhautzeichen, Aszites), Labor (Einschränkung der Lebersyntheseleisungen)
	chronische Niereninsuffizienz	GFR ↓↓, Urämie
neurologische Ursachen	Paraplegie	Klinik (Lähmungen, Sensibilitätsstörungen, vegetative Störungen)
	Myotonia dystrophica	Klinik (Muskelschwäche der Beine/im Gesicht), Linsentrübung, Herzrhythmusstörungen), EMG, Gendiagnostik
medikamentös induziert	Spironolacton, Cimetidin, Antiandrogene (z. B. Cyproteronacetat), Digitalis	Anamnese
weitere	Alkoholabusus, Marihuanakonsum	Anamnese

des Ovars (z. B. Ovarektomie). Die Frauen klagen über Adynamie, gesteigerte Müdigkeit, Kraftlosigkeit, depressive Verstimmungen und Libidoverlust. Die Muskelmasse nimmt ab, das Fettgewebe zu.

Diagnostik: Im Vordergrund stehen die **klinische Untersuchung** des männlichen Genitale und die Bestimmung der Gonadotropin- und Testosteronkonzentrationen im Plasma. Das **Hodenvolumen** kann entweder sonografisch oder palpatorisch mittels Prader-Orchidometer bestimmt werden. Bei Patienten mit Hypogonadismus ist es verkleinert. Lageanomalien des Hodens müssen ebenfalls festgestellt werden. Inspektorisch muss auf das **Behaarungsmuster** und die Körperproportionen geachtet werden. Die **Testosteronkonzentration im Plasma** ist – mit Ausnahme der Androgenresistenz – deutlich vermindert. Beim primären Hypogonadismus sind LH und FSH erhöht, beim sekundären Hypogonadismus sind beide Werte erniedrigt. Liegt die Ursache in der Hypophyse, können FSH und LH auch durch den GnRH-Test nicht stimuliert werden. **Cave:** Besteht der GnRH-Mangel über einen längeren Zeitraum, muss häufig eine pulsatile Vorbehandlung mit GnRH erfolgen, damit der HVL richtig stimuliert werden kann.

Therapie: Beim primären und sekundären Hypogonadismus ist die **Substitution von Testosteron** Therapie der

Wahl. Möglich ist die Applikation als Gel, Tablette, Pflaster oder i. m. Depot-Injektion (z. B. 1000 mg Testosteronundecanoat alle 3 Monate oder 250 mg Testosteronenanthat alle 3 Wochen). Um die Spermatogenese und Hodenreifung zu fördern, erhalten Patienten mit sekundärem Hypogonadismus zusätzlich rekombinantes FSH oder hCG (LH-Aktivität). Bleibt der Deszensus der Hoden auch nach Pharmakotherapie mit hCG oder GnRH aus, ist eine chirurgische Orchidopexie angezeigt, um das Malignomrisiko zu minimieren.

Bei Kindern mit **verzögert einsetzender Pubertät** kann diese mittels i. m.-Injektionen von Testosteron eingeleitet werden. Bei Patienten mit **Androgeninsensitivitäts-Syndrom** muss der Hoden noch vor der Pubertät entfernt werden (Malignomrisiko!). Anschließend erfolgt eine Östrogensubstitution, bei schweren Formen ist eine chirurgische Korrektur des Genitale notwendig.

14.3 Galaktorrhö

DEFINITION Milchige Sekretion aus der Mamille unabhängig von der Laktationsperiode.

Ätiologie: Ursächlich infrage kommen Zustände einer **Hyperprolaktinämie. Physiologisch** ist eine Hyperprolaktinämie z. B. durch die Östrogenwirkung in der Schwangerschaft, beim Stillen, bei taktiler Manipulation an der Brust, im Schlaf, beim Koitus oder bei Stress. Eine Galaktorrhö lässt sich bei ca. 50 % der Frauen durch Druck auf die Brustwarze provozieren.

Pathologische Zustände einer **Hyperprolaktinämie** finden sich bei:

- Prolaktinom
- Mischtumoren (z. B. GH- und prolaktinproduzierende Tumoren)
- Entzügelungshyperprolaktinämie: Hierzu kann es bei Erkrankungen des Hypothalamus bzw. des Hypophysenstiels und der Hypophyse kommen – wie bei einem Kraniopharyngeom oder bei endokrin inaktivem Adenomen. Da das im Hypothalamus gebildete Dopamin, das normalerweise Prolaktin hemmt, nicht zu den HVL-Zellen gelangen kann, wird die Prolaktinausschüttung nicht unterdrückt.
- Medikamente: z. B. α-Methyldopa, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Opiate, H_2-Blocker (z. B. Cimetidin), Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid), Östrogene, Reserpin.
- Hypothyreose: Bei einer Hyperthyreose ist TRH erhöht, da die negative Rückkoppelung über die Schilddrüsenhormone fehlt. Durch TRH wird die Prolaktinausschüttung stimuliert.
- chronische Niereninsuffizienz.

Weitere Ursachen einer Mamillensekretion sind Entzündungen der Brust, eine Mastopathie sowie Tumoren (s. auch abnorme Mamillensekretion, S. 93).

MERKE Muss im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung der Prolaktinwert bestimmt werden, sollte man das Blut vor der Brustuntersuchung abnehmen, da die Palpation die Prolaktinausschüttung fördert.

Auch das Neugeborene kann durch den Übertritt mütterlicher Hormone eine prolaktinbedingte Sekretion weißlich-gelber Flüssigkeit aus den Brustdrüsen zeigen (sog. **Hexenmilch**).

Klinik: Das Ausmaß der Galaktorrhö kann von einem Tropfen über den Abgang mehrerer Tropfen bis zum spontanen Milchfluss variieren. Beim **Mann** ist eine Galaktorrhö selten; viel eher kommt es bei Hyperprolaktinämie zu Libidostörung und Potenzverlust. Bei einer gonadotropen HVL-Insuffizienz ist auch die Spermiogenese beeinträchtigt. Es können zudem Gesichtsfeldausfälle bestehen (bei Makroprolaktinom).

MERKE Eine physiologische und hormonell bedingte Galaktorrhö tritt **beidseitig** auf. Eine abnorme Sekretion aus den Mamillen bei Erkrankungen der Brust selbst ist vorwiegend **einseitig** und enthält oft blutiges Sekret.

Diagnostik: Die Diagnostik basiert auf:

- Anamnese: Medikamenten- und Zyklusanamnese (**Amenorrhö**), Begleitsymptome wie Gesichtsfeldausfällen, Libidostörung oder Hypothyreosebeschwerden (z. B. Obstipation, Bradykardie, Müdigkeit)
- klinischer Untersuchung und Labor (Prolaktin, TSH)
- evtl. zytologischer Untersuchung des Sekrets (bei nicht eindeutigem Befund)
- Galaktografie: bei einseitiger spontaner Sekretion aus nur einem Milchgang.

14.4 Gynäkomastie

DEFINITION Ein- oder beidseitige Vergrößerung des Brustdrüsengewebes beim Mann (**Abb. 14.1**). Bei einer reinen Vermehrung von Fettgewebe spricht man von Lipomastie.

Eine Gynäkomastie kann beim Neugeborenen, in der Pubertät oder im Alter physiologisch sein. In der Hälfte aller Fälle tritt sie idiopathisch auf. Die pathologischen Formen sind in **Tab. 14.2** dargestellt.

Diagnostik: In der **Anamnese** gilt es gezielt nach einer Einnahme von Medikamenten, einer Zunahme des Körpergewichts sowie Grunderkrankungen (z. B. Hypogonadismus, Leberzirrhose) zu fragen. Wichtig ist außerdem, das Alter des Patienten zu berücksichtigen, um zwischen den physiologischen und pathologischen Gynäkomastieformen zu unterscheiden. Anschließend müssen beide Brüste und die Hoden **abgetastet** und mittels **bildgebenden Verfahren** (Sonografie, Mammografie) weiter untersucht werden. Außerdem müssen die Leber- und Schilddrüsenfunktion laborchemisch überprüft sowie eine **Hormonanalyse** (Östradiol, Testosteron, LH, FSH, β-hCG und Prolaktin) durchgeführt werden. Tumorsuche mittels

Tab. 14.2 Differenzialdiagnose der Gynäkomastie

Ursache		Diagnostik
gesteigerte Östrogensekretion	Östrogen- oder HCG-produzierende Hoden- oder Nebennierentumoren	Hodenpalpation, Hoden-Sonografie, Nebennieren-Sono, CT, Labor, Thorax-CT
	paraneoplastische Östrogensekretion (z. B. bei kleinzelligem Bronchialkarzinom)	
	Hermaphroditismus verus	Klinik
	Östrogentherapie	Anamnese
gesteigerte Aromatisierung aus Androgenen	Leberzirrhose	Klinik (Leberhautzeichen, Aszites), Labor, Sonografie
	Hyperthyreose	Klinik (Schwitzen, Nervosität), Labor (fT_4 und fT_3 ↑)
	adrenogenitales Syndrom	Klinik, Labor (Kortisol ↓, ACTH ↑, Nachweis des Enzymdefekts)
Androgenmangel		
• kongenital	Klinefelter-Syndrom	Klinik, Chromosomenanalyse (XXY)
	primärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus	Anamnese, Labor (LH, FSH, Testosteron ↓, stimulierbar im GnRH-Test)
	Anorchie	Klinik, Sonografie
	Störungen des Androgenrezeptors	Labor, Genitalfehlbildung, mangelhafte Virilisierung
	5α-Reduktase-Mangel	Klinik, Labor, Bestimmung der 5α-Reduktase in Fibroblasten
• erworben	Hyperprolaktinämie	Labor, Hypophysen MRT (Prolaktinom?)
	Orchitis	Klinik (Schwellung, Entzündung), Sonografie
	Trauma, Kastration	Anamnese
medikamentös induziert	Östrogene, Antiandrogene, Phytoöstrogene, Digitalis, Kosmetika, die die Östrogensynthese fördern, Gonadotropine, Clomifen, Methyldopa, trizyklische Antidepressiva, Spironolacton, ACE-Hemmer, β-Blocker, Kalziumantagonisten, Ketoconazol, Penicillamin, Methotrexat, Marihuana etc.	Anamnese



Abb. 14.1 Gynäkomastie. [aus: Baenkler et al., Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, 2010]

MRToder CT (Nebennieren, Lunge, Hypophyse) und Chromosomenanalyse schließen sich bei entsprechendem Verdacht an.

Differenzialdiagnosen: Differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen das **Mammakarzinom beim Mann** sowie eine **Pseudogynäkomastie** infolge Fettgewebezunahme (sog. Lipomastie). Das Mammakarzinom präsentiert sich mit eher einseitigem Befund, der lange schmerzlos bleibt, derbem Knoten, Sekretion aus der Mammille und axillärer Lymphknotenschwellung. Des Weiteren muss an Zysten, Fibrosen, Hämatome oder eine lymphatische Abflussbehinderung gedacht werden.

Therapie: Die idiopathische und physiologische Gynäkomastie werden i. d. R. nicht behandelt. Ansonsten ist immer die **kausale Therapie** anzustreben, d. h. nach Möglichkeit auslösende Medikamente absetzen bzw. einen eventuellen Tumor entfernen. Bei starker psychischer Belastung kann in Einzelfällen ein kurzfristiger Behandlungsversuch mit Tamoxifen (**Antiöstrogen**) versucht werden. Operiert werden sollte bei Karzinomverdacht oder aus kosmetischen bzw. psychischen Gründen. Chirurgische Therapie der Wahl ist die **subkutane Mastektomie.**

14.5 Hirsutismus und Virilisierung

DEFINITION
- Unter **Hirsutismus** versteht man eine vermehrte Körperbehaarung vom männlichen Typ (an Bauch, Brust, Innenseite Oberschenkel und Gesicht) bei der Frau infolge gesteigerter Androgenproduktion oder -wirkung.
- Von **Virilisierung** spricht man, wenn zusätzlich zum Behaarungsmuster weitere androgenabhängige Symptome vorhanden sind: Klitorishypertrophie, Akne, Seborrhö, androgenabhängiger Haarausfall, tiefe Stimme, männlicher Habitus, Libidosteigerung und Zyklusunregelmäßigkeiten.

Vom Hirsutismus abgegrenzt werden muss die **Hypertrichose** (S. 22). Sie entspricht einer gesteigerten Behaarung am gesamten Körper, die androgenunabhängig ist.

Ätiologie: Siehe **Tab. 14.3**.

14.6 Infektneigung

DEFINITION Erhöhte Anfälligkeit gegenüber bakteriellen, viralen, mykotischen und opportunistischen Infektionen.

Typischerweise liegt der Infektneigung eine Immunschwäche zugrunde. Die häufigsten Ursachen sind sekundäre Immundefekte:
- **Mangelernährung** (weltweit häufigste Ursache!)
- Malignome: v. a. T- und B-Zell-Leukämien, Lymphome, Karzinome
- Medikamente (v. a. Zytostatika, Glukokortikoide und Immunsuppressiva, einige Antibiotika)
- Infektionen: z. B. **HIV** und andere lymphotrope Viren (EBV, CMV, Masern), Tuberkulose, Lepra oder Leishmaniose
- Diabetes mellitus
- Morbus Cushing
- chronische Leber- und Niereninsuffizienz.

Für Weiteres zu Immundefekten s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A419.

Erkrankungen der B-Zellen gehen mit einer erhöhten Neigung zu rezidivierenden bakteriellen Infektionen einher, Erkrankungen der T-Zellen mit viralen, intrazellulären (z. B. Listerien, Mykobakterien) und opportunistischen Infektionen.

Tab. 14.3 Ursachen des Hirsutismus

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
ovarielle Ursachen		
PCO-Syndrom (= Stein-Leventhal-Syndrom)	Haarausfall, meist adipöse Patientinnen	Labor (LH↑, FSH↓ bis normal, Testosteron↑), Sonografie (polyzystische Ovarien)
testosteronproduzierender Ovarialtumor	Symptome des Tumors (z. B. Schmerzen, Gewichtsverlust)	Labor (Testosteron ↑↑, oft AFP↑), gynäkologische Untersuchung, Bildgebung, ggf. Beckenvenen-Katheterisierung
Virilisierungserscheinung in der Schwangerschaft	Schwangerschaft	Anamnese, Schwangerschaftsnachweis, gynäkologische Untersuchung
adrenale Ursachen		
AGS (= adrenogenitales Syndrom)	vorwiegend Kinder, Hypokortisolismus, ggf. zusätzlich Salzverlust-Syndrom	Testosteron↑, DHEAS↑, Dexamethason-Hemmtest (vollständige Suppression des DHEAS und 17-Ketosteroide), Nachweis des spezifischen Enzymdefektes
androgenproduzierender Tumor der NNR	Symptome des Tumors (z. B. Schmerzen, Gewichtsverlust)	17-Ketosteroide im Urin und DHEAS im Plasma↑, Testosteron↑↑, CT, MRT
ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom	Zeichen des Hyperkortisolismus (Vollmondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht, Striae distensae etc.), Hyperpigmentierung der Haut	Testosteron↑, Dexamethason-Hemmtest (keine Suppression), keine Stimulierbarkeit durch CRH, Bildgebung, ggf. Hypophysenvenen-Katheterisierung
andere Ursachen		
idiopathisch	keine weiteren Auffälligkeiten	Ausschlussdiagnose
Akromegalie	Vergrößerung der Akren, Hyperhidrosis, prominente Gesichtszüge, ggf. hypophysärer Riesenwuchs (bei Erkrankungsbeginn vor Pubertät)	Labor (STH↑), fehlende Suppression von STH im oGTT-Belastungstest, MRT
Hyperprolaktinämie/Prolaktinom	Amenorrhö und Galaktorrhö, nicht endokrine Zeichen eines Hypophysenadenoms (z. B. Gesichsfeldausfall),	Klinik, MRT
Medikamentös induziert	Androgene, anabole Steroide, Danazol, Progesteronderivate	Anamnese

14.7 Libidoverlust

DEFINITION Verlust an sexueller Lust, sexuelle Inappetenz.

Ätiologie: Eine gestörte Libido kann **organische** oder auch **psychische Ursachen** haben, wobei oftmals Versagensängste, Partnerkonflikte oder falsche Partnerwahl eine Rolle spielen. Häufige Ursachen von Libidoverlust sind

- schwere Allgemeinerkrankungen
- endokrine Störungen wie
  - Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
  - Morbus Addison
  - Cushing-Syndrom
  - Hypothyreose
  - polyzystisches Ovar-Syndrom
  - Tumor der Hoden oder Ovarien
- Stoffwechselerkrankungen: Diabetes mellitus, Hämochromatose
- psychische Erkrankungen: Anorexia nervosa, endogene Depression
- Adipositas
- Leberzirrhose
- Medikamente (z. B. orale Kontrazeptiva, β-Blocker, Methyldopa, Reserpin, Antiepileptika, Morphin)
- gynäkologische Erkrankungen: z. B. Endometriose, Myome, Infektionen, Hysterektomie, Ovarektomie
- Schwangerschaft
- Klimakterium (hormonelle und psychische Veränderungen).

Differenzialdiagnosen: Beim Mann muss die **erektile Dysfunktion** von einem Libidoverlust abgegrenzt werden. Bei erektiler Dysfunktion kann der Geschlechtsakt aufgrund unzureichender Erektion nicht vollzogen werden, die Lust darauf ist jedoch vorhanden.

14.8 Schilddrüsenvergrößerung

Synonym: Struma

Siehe Endokrines System und Stoffwechsel S. A 299.

14.9 Vergrößerung der Akren

Synonym: Akromegalie

Ursächlich ist ein Überschuss von Wachstumshormon, i. d. R. infolge eines GH-produzierenden Hypophysenadenoms. Tritt der Hormoneinfluss nach Schluss der Epiphysenfugen auf, kommt es zur Vergrößerung der Akren (Akromegalie) und auch der inneren Organe (Viszeromegalie). Typisch sind u. a. die schleichende Vergrößerung von Händen, Füßen sowie des Gesichtsschädels, vergröberte Gesichtszüge und erweiterte Interdentalspalten. Näheres zur Akromegalie s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 293.

14.10 Weiblicher Hypogonadismus

Tab. 14.4 zeigt Ursachen eines Hypogonadismus der Frau. Näheres zur Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane, Klinik und Diagnostik s. Gynäkologie S. B 306.

Tab. 14.4 Differenzialdiagnose des weiblichen Hypogonadismus

Ursache		Diagnostik
hypergonadotroper (= primärer) Hypogonadismus		Östradiol und Progesteron ↓, LH ↑, FSH ↑ (Gonadotropinanstieg erst > 10. Lebensjahr)
	Ovarektomie	Anamnese
	vorzeitige Menopause	Anamnese
	Ulrich-Turner-Syndrom	Klinik, Chromosomenanalyse (X0)
hypogonadotroper (= sekundärer) Hypogonadismus		Östradiol und Progesteron ↓, FSH ↓, LH ↓, GnRH ↓ bei Ursache in der Hypophyse
	HVL-Insuffizienz	Labor (HVL-Hormone ↓)
	idiopathisch	Klinik (primäre Amenorrhö), Labor (GnRH ↓)
	Kallmann-Syndrom	Klinik (primäre Amenorrhö, Riechstörung), Labor (GnRH ↓)
	funktionelle Störung des Hypothalamus (z. B. Stress, Untergewicht,)	Anamnese, Klinik
	Prolaktinom	Labor (Makroprolaktinämie), MRT
	andere endokrine Ursachen (z. B. Hypothyreose, Morbus Cushing, Morbus Addison)	Labor
	Pubertas tarda	Klinik (Körperlänge ↓, fehlende Pubertät, retardiertes Knochenalter), Labor (verspätete pulsatile GnRH-Freisetzung)

15 Kindesalter, Wachstum und Entwicklung

15.1 Abnormer Fontanellentastbefund

Beim Neugeborenen sind 2 Fontanellen tastbar. Eine vordere, große, und eine hintere, kleine Fontanelle. Die große Fontanelle ist rautenförmig und verschließt sich normalerweise bis zum 2. Lebensjahr. Die kleine Fontanelle ist dreieckig und kann bereits bei der Geburt verschlossen sein, i. d. R. schließt sie sich nach 3 Monaten.

Die Fontanellen können sich jedoch pathologischerweise auch zu früh oder zu spät schließen. Ursächlich für einen **verfrühten Fontanellenschluss** sind Kraniosynostosen oder ein Mikrozephalus; ein **verzögerter Fontanellenschluss** tritt auf bei erhöhtem Hirndruck, Hydrozephalus, Subduralhämatom, Rachitis, Hypothyreose oder Knochenerkrankungen.

Bei Säuglingen lässt sich außerdem der **Hydratationszustand** anhand der Fontallen beurteilen: Abhängig vom Ausmaß der Dehydratation ist die Fontanelle mehr oder weniger eingesunken.

Eine vorgewölbte und gespannte Fontanelle kann sich bei einer Sepsis, Meningitis oder einer intrakraniellen Druckerhöhung (z. B. Hydrozephalus, Hirnödem, Tumor, Subarachnoidalblutung) finden.

15.2 Atemnot des Neugeborenen

Siehe Pädiatrie S. B472.

15.3 Neugeborenenhyperexzitabilität

DEFINITION Gesteigerte Auslösbarkeit von Muskeleigen- und Fremdreflexen beim Neugeborenen.

Die Neugeborenen schreien viel, sind unruhig, zittern und schlafen schwer. Mögliche Ursachen sind in **Tab. 15.1** zusammengefasst.

Tab. 15.1 Ursachen von Neugeborenenhyperexzitabilität

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
perinatale Asphyxie	Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose
Neugeborenensepsis	Tachykardie, Tachy-/Dyspnoe, Temperaturregulationsstörungen, muskuläre Hyper- oder Hypotonie, Zyanose, Hypo- oder Hyperglykämie, gastrointestinale Symptome
Hypoglykämie	initial oft asymptomatisch, Zittrigkeit, Schwitzen, Trinkschwäche, schrilles Schreien, Apnoen, Krampfanfälle
Hypokalzämie	Apnoe, Tachykardie, Arrhythmie, Krampfanfälle, Laryngospasmus, Tremor
Alkoholabusus der Mutter	fetales Alkohol-Syndrom (faziale Dysmorphie, Minderwuchs, Mikrozephalie)
Drogenabusus der Mutter	Irritabilität, Zittrigkeit, Tremor, gastrointestinale Symptome, muskuläre Hypertonie, übermäßiges nonnutritives Saugen
Hydrozephalus	Makrozephalus, vorgewölbte Fontanelle

Differenzialdiagnostisch muss gedacht werden an:

- **gastrointestinale Ursachen** wie eine Kuhmilchintoleranz, Obstipation, Hunger, Laktasemangel, Invagination, gastroösophagealer Reflux, Luftschlucken
- **Infektionen**: respiratorische Infekte, Harnwegsinfekte, Meningitis
- **weitere Ursachen**: erhöhter Hirndruck, Kindesmisshandlung.

15.4 Perinatale Asphyxie

Siehe Pädiatrie S. B470.

15.5 Säuglingskolik

Synonym: 3-Monats-Kolik

Krampfartige Bauchschmerzen des Säuglings, die insbesondere in den ersten 3 Lebensmonaten auftreten. Ursächlich sind Blähungen. Die Säuglinge schreien stark und können fast nicht beruhigt werden. Typisch ist ein Schreien, das länger als 3 h anhält und in einem Zeitraum von 3 Monaten 3-mal die Woche auftritt.

15.6 Enkopresis

Siehe Psychiatrie S. B1039

15.7 Enuresis

Siehe Psychiatrie S. B1039

15.8 Wachstumsstörungen

15.8.1 Hochwuchs

DEFINITION Gesteigertes Längenwachstum mit Körperlänge > 97. Perzentile bzw. Wachstumsgeschwindigkeit > 75. Perzentile im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kindern.

Man unterscheidet zwischen **permanentem** und **transientem Hochwuchs**, wobei ersterer i. d. R. familiär gehäuft auftritt und dann keinen Krankheitswert hat (**Tab. 15.2**). Zu Diagnostik und Therapie von Wachstumsstörungen s. Pädiatrie S. B455.

Tab. 15.2 Ursachen für Hochwuchs

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
permanenter Hochwuchs		
familiärer Hochwuchs	Geburtsgröße und -gewicht > 97. Perzentile, normale Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenalter altersentsprechend, große Eltern	Anamnese, Knochenalter bestimmen
Klinefelter-Syndrom	eunuchoider Hochwuchs, lange Extremitäten, infantiles Genitale mit kleinem Hodenvolumen, Gynäkomastie, hypergonadotroper Hypogonadismus	Chromosomenanalyse (47, XXY)
Fragile-X-Syndrom	Hochwuchs im Kleinkindalter, ab der Pubertät große Hoden, mentale Retardierung, Verhaltensauffälligkeit, Makrozephalie, langes Gesicht, große dysplastische Ohren	Klinik, genetische Untersuchung
Marfan-Syndrom	überstreckbare Gelenke, Arachnodaktylie, Aorten-, Mitralinsuffizienz, Aortenaneurysma, Linsenektopie	Klinik, genetische Untersuchung
Homozystinurie	Linsenektopie, frühzeitige Arteriosklerose, Thrombembolien, helle Haare, ZNS-Symptome	Labor (Homozystein und Methionin i. Plasma ↑, Homozystinnachweis im Urin)
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	Viszeromegalie, Makroglossie, Fehlbildungen der Bauchwand, Neigung zu Tumorerkrankung (z. B. Neuro-, Hepatoblastom)	Klinik, genetische Untersuchung
hypophysärer Gigantismus	nach Schluss der Epiphysenfugen: Akromegalie	Labor (GH ↑, fehlende GH-Supression im oGTT)
temporärer Hochwuchs		
konstitutionelle Entwicklungsbeschleunigung	verfrühter Pubertätswachstumsschub und -beginn, akzeleriertes Knochenalter	Anamnese, Knochenalter bestimmen
Hyperthyreose	meist Struma, Nervosität, Schwitzen, Tachykardie etc.	Labor (fT_3, fT_4 ↑, TSH)
Pubertas praecox	Wachstum und Sexualreife vor Pubertätseintritt beschleunigt, vorzeitiger Schluss der Epiphysenfugen mit Kleinwuchs	Östradiol ↑ bzw. Testosteron/Dihydrotestosteron ↑, Pubertas praecox vera: pulsatile LH- und FSH-Ausschüttung
adrenogenitales Syndrom	prämature Pub-/Adrenarche, Hochwuchs im Kindesalter, Kleinwuchs im Erwachsenenalter; bei Mädchen und Jungen Virilisierung (beginnt bereits in utero); beim Jungen großer Penis mit kleinen Hoden	Labor (ACTH ↑, Androgene ↑), Knochenalter beschleunigt
Adiposogigantismus	übermäßige Kalorienzufuhr und Bewegungsmangel	Adipositas

15.8.2 Kleinwuchs

DEFINITION Körperlänge < 3. Perzentile der altersentsprechenden Wachstumskurve.

Tab. 15.3 gibt eine Übersicht über die Differenzialdiagnosen des Kleinwuchses. Der familiäre Kleinwuchs und die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung sind häufig und besitzen keinen Krankheitswert. Zur Diagnostik und Therapie s. Pädiatrie S. B 455.

15.9 Makrozephalie

DEFINITION Kopfumfang > 97. Perzentile.

Ein zu großer Kopf hat nicht ausschließlich pathologische Ursachen, sondern kann familiär gehäuft auftreten und physiologisch sein (familiärer Makrozephalus). Bei den pathologischen Formen unterscheidet man einen Makrozephalus, der mit, und einen, der ohne Vermehrung von Hirnsubstanz einhergeht (Makrozephalus mit und ohne Megalenzephalie **Tab. 15.4**).

15.10 Mikrozephalie

DEFINITION Kopfumfang < 3. Perzentile.

Ursächlich für einen Mikrozephalus können sein
- ein vermindertes Wachstum an Hirnsubstanz oder
- ein vorzeitiger Verschluss der Schädelnähte (Kraniosynostosen).

Außerdem kann ein zu kleiner Kopf auch familiär gehäuft bei proportioniertem Kleinwuchs auftreten und damit physiologisch sein.

Das **verminderte Hirnwachstum** kann beruhen auf
- chromosomalen Störungen: z. B. Trisomie
- pränatalen Ursachen: z. B. intrauterine Infektionen (TORCHLL, s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. B 386), alkoholische Embryopathie, intrauterine Dystrophie, Phenylketonurie der Mutter, Medikamente (z. B. Valproat, Cumarine)
- perinatalen Ursachen: z. B. Hirnblutung oder peripartale Asphyxie
- postnatalen Ursachen: z. B. Stoffwechselstörungen, Traumen, Entzündungen.

Kraniosynostosen können isoliert vorkommen oder mit weiteren Fehlbildungen assoziiert sein und imponieren mit auffälligen Kopfformen (s. Pädiatrie S. B 576). Klinisch findet sich außerdem ein vorzeitiger Fontanellenschluss (S. 107).

MERKE In etwa 90 % d. F. ist ein Mikrozephalus mit einer mentalen Retardierung vergesellschaftet.

Tab. 15.3 Ursachen für Kleinwuchs

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
primärer Kleinwuchs		
familiärer Kleinwuchs	kleine Eltern, Geburtsgewicht < 3. Perzentile, normale Wachstumsgeschwindigkeit, altersentsprechendes Knochenalter	Anamnese, Knochenalter bestimmen
small for gestational age	Schwangerschafts- und Geburtsanamnese	Anamnese
Störungen des Skelettwachstums:		
• Achondroplasie	dysproportionierter Minderwuchs (großer Rumpf, kleine Extremitäten), großer Hirnschädel, normale Intelligenz	Klinik
• Osteogenesis imperfecta	erhöhte Knochenbrüchigkeit mit dysproportioniertem Minderwuchs, z. T. blaue Skleren, gestörte Zahnentwicklung, Schmerzen	Klinik, Röntgenaufnahme
sekundärer Kleinwuchs		
konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	temporärer Kleinwuchs → Verzögerung des Pubertätswachstumsschubs und der Pubertät, retardiertes Knochenalter	Anamnese, Knochenalter bestimmen
Down-Syndrom	Brachyzephalus, Epikanthus, kleine dysplastische Ohren, 4-Finger-Furche, kurze, breite Hände; gehäuft: Herzfehler, Analatresie, Duodenalstenose	Chromosomenanalyse (Trisomie 21)
Ullrich-Turner-Syndrom	proportionierter Minderwuchs, Epikanthus, Hypertelorismus, tiefer Haaransatz, kurzer Hals, Pterygium colli, Fehlbildungen der inneren Organe, Streak-Gonaden	Chromosomenanalyse (45,X0)
Fanconi-Anämie	intrauteriner und postnataler Kleinwuchs, persistierend erhöhtes HbF, Panzytopenie, Mikrozephalie, Mikrophthalmie, Fehlbildungen der inneren Organe, hyperpigmentierte Haut	Diperoxybutantest (Test der Chromosomenbrüchigkeit)
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	Mikrozepahlie, Ptosis, „Steckdosennase“, 4-4-Finger-Furche, Zehensyndaktilie, Fehlbildungen der inneren Organe, Mittelliniendefekte, Hypospadie	7- und 8-Dehydrocholesterol ↑
Prader-Willi-Syndrom	Muskelhypotonie, Polyphagie, progrediente Adipositas, hypothalamischer Minderwuchs und Hypogonadismus, Kryptorchismus, psychomotorische Retardierung	Klinik, genetische Untersuchung
Alkoholembryopathie	faziale Dysmorphie, Mikrozephalus, Störung der Sprachentwicklung und Konzentration, Herzfehler (v. a. VSD), urogenitale Fehlbildungen	Anamnese (mütterlicher Alkoholkonsum in der Schwangerschaft), Klinik
Malnutrition	primäre Mangelernährung oder infolge chronischer Erkrankungen	Hautfaltendicke messen, Labor (Blutbild, Eiweißbestimmung)
Hypothyreose	Myxödem, grobe Gesichtszüge, brüchige Haare, Obstipation, Bradykardie etc.	Labor (fT_3 und fT_4 ↓, TSH, evtl. TRH-Test)
Wachstumshormonmangel (hypophysärer Minderwuchs)	proportionierter Kleinwuchs, Puppengesicht, normale Intelligenz, Neigung zu Hypoglykämie	GH ↓, Hypophysenfunktionstests, CT/MRT
Pubertas praecox	beschleunigte Sexualreifung mit vorzeitigem Schluss der Epiphysenfugen und Kleinwuchs im Erwachsenenalter	Östradiol ↑ bzw. Testosteron/Dihydrotestosteron ↑, Pubertas praecox vera: pulsatile LH- und FSH-Ausschüttung
chronische Erkrankungen	angeborene Herzfehler Lungenerkrankungen, zystische Fibrose, Zöliakie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Niereninsuffizienz, Stoffwechselerkrankungen, Rachitis	je nach Grunderkrankung
psychosozialer Kleinwuchs	Vernachlässigung	Anamnese
iatrogener Kleinwuchs	Cushing-Syndrom, Zytostatikatherapie	Anamnese

Tab. 15.4 Ursachen eines Makrozephalus

Form	Ursachen
ohne Megalenzephalie	Hydrozephalus (häufigste Ursache)
	intrakranielle Raumforderungen: Tumor, Subduralhämatom, Gefäßmalformation (Aneurysma), Hirnabszess
mit Megalenzephalie	Speicherkrankheiten wie Mukopolysaccharidosen
	Phakomatosen wie Morbus Recklinghausen, tuberöse Sklerose
	Pseudotumor cerebri
	genetische Syndrome (z. B. Wiedemann-Beckwith-Syndrom, Fragile-X-Syndrom)

16 Ohren

16.1 Ausfluss bzw. Blutung aus dem Gehörgang

Synonym: Otorrhö

Die häufigste Ursache für „Ohrenlaufen“ ist **Zerumen**, das sich im äußeren Gehörgang befindet. Des Weiteren können Traumen, Entzündungen oder Tumoren im Gehörgang oder Mittelohr zur Otorrhö führen. Die austretende Flüssigkeit kann serös, eitrig, klar (Liquor) oder blutig sein, die Farbe ist jedoch sehr unspezifisch:

- bräunlich/dunkelgelb: Zerumen
- serös: chronische Mittelohrentzündung, Entzündung des äußeren Gehörgangs (Otitis externa)
- eitrig: Trommelfellperforation bei akuter Mittelohrentzündung (anfangs auch blutig), chronische mesotympanale Mittelohrentzündung (Sekret meist geruchlos), Cholesteatom (Sekret eitrig-fötide)
- klar: Liquoraustritt nach Verletzung der Dura mater
- blutig: Verletzungen (z. B. Felsenbeinfraktur) oder Tumoren (z. B. Mittelohrkarzinom).

16.2 Fremdkörper im Gehörgang

Fremdkörper im Gehörgang können bei Kindern (häufiger) oder gelegentlich auch bei Erwachsenen auftreten. Meist handelt es sich um kleine Spielzeugteile, Teile von Wattestäbchen oder Insekten. Die Patienten klagen über ein Fremdkörpergefühl sowie auch Schmerzen oder eine Einschränkung des Hörvermögens. Es kann aus dem Gehörgang bluten. Therapie der Wahl ist die fachgerechte Entfernung des Fremdkörpers. Näheres s. HNO S. B781.

16.3 Störungen des Hörvermögens und Taubheit

Einteilung und Ätiologie: Ursächlich für einen **Hörverlust** können sein:

- **Schallleitungsschwerhörigkeit**: Die Ursache liegt zwischen Ohrmuschel und Steigbügel.
- **Schallempfindungsschwerhörigkeit** (sensorineurale Schwerhörigkeit): i. d. R. persistierend mit Ursache im Innenohr (kochleär) oder zentral (retrokochleär)
- **gemischte** Formen.

Davon muss man psychogene Ursachen oder eine Simulation abgrenzen.

Diagnostik:

- Anamnese und spezielle Ohrenanamnese mit Fragen nach dem Auftreten (akut, subakut, ein- oder beidseitig?), Trauma, Operation, Medikamenten und Begleitsymptomen wie Schwindel, Ohrenschmerzen oder Tinnitus
- HNO-ärztlicher Status
- Stimmgabelversuch nach Rinne und Weber
- audiologische Diagnostik (s. HNO S. B776).

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 16.1**.

Tab. 16.1 Ursachen von Schwerhörigkeit

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Bemerkungen
Schallleitungsschwerhörigkeit		
Verlegung des äußeren Gehörgangs		
• Cerumen obturans	akute Hörminderung, dumpfer Druck, evtl. Tinnitus	Otoskopie, vorsichtiges Ausspülen
• Fremdkörper	Schmerz, einseitige Otorrhö	keine blinde Extraktion, Ausspülen nur bei intaktem Trommelfell
• Otitis externa diffusa	starke Schmerzen, Ekzem, Schmerz beim Ziehen an der Ohrmuschel und Tragusdruckschmerz	
akute Otitis media	plötzlicher Beginn, pulsierender Ohrenschmerz, evtl. Schmerzen am Mastoid, Fieber, bei Perforation Entleerung eines eitrigen, evtl. hämorrhagischen Exsudats	leichter Verlauf (viral), schwerer Verlauf (bakteriell)
Trommelfellperforation	Ohrenschmerzen, evtl. Blutung	z. B. nach Stichverletzungen (beim Ohrenreinigen)
Cholesteatom	fötide Otorrhö, randständige Trommelfellperforation	unbehandelt schwere Komplikationen (z. B. Zerstörung der Gehörknöchelchen, Labyrinthfistel mit Labyrinthitis, Meningitis) mit kombinierter Schwerhörigkeit
Felsenbeinfraktur	Blutung aus dem Gehörgang, Rhinoliquorrhö, evtl. Fazialisparese, Labyrinthausfall bei Querfraktur	Otoskopie: Frakturspalt mit Stufenbildung im Trommelfellrahmen (Längsfraktur); die Längsfraktur ist häufiger als die Querfraktur
Tubenbelüftungsstörung	Druck im Ohr, Tinnitus mit tiefer Frequenz, eigene Stimme wird lauter gehört	retrahiertes Trommelfell
Schallempfindungsstörung (sensorineurale Schwerhörigkeit)		

Tab. 16.1 Fortsetzung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Bemerkungen
Altersschwerhörigkeit	beidseitig, meist symmetrisch, Verlust im Hochtonbereich, ausgeprägt v. a. bei Störgeräuschen in der Umgebung, Diskriminationsverlust, Tinnitus	möglichst rasche Versorgung mit Hörgeräten
akustisches Trauma	Hochtonverlust, Tinnitus, Audiometrie: Senke der Hörschwellenkurve bei 4000 Hz (c^5-Senke)	Knall oder Explosion mit direkter Schädigung der Haarzellen
Barotrauma	plötzliche Schwerhörigkeit, Tinnitus, Erbrechen, Schwindel	zu schneller Druckwechsel (z. B. Tauchen)
Labyrinthitis	Tinnitus, Drehschwindel, Übelkeit, Schmerzen, evtl. Fazialisparese (v. a. bei Zoster oticus)	virale (z. B. Zoster oticus, Mumps) oder bakterielle Infektionen (z. B. Borreliose, Lues)
Intoxikationen	beideitige Schwerhörigkeit, u. U. Taubheit, Tinnitus	Ursache: ototoxische Medikamente (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika, Salizylsäure, Furosemid, Etacrynsäure, Cisplatin), Stoffwechselstörungen, gewerbliche Gifte (z. B. Blei, Quecksilber)
Morbus Menière	plötzlicher Drehschwindel (Attacken), Fallneigung zur kranken Seite, Spontannystagmus (horizontal, richtungsbestimmt), vegetative Beschwerden, fluktuierende Tieftonschwerhörigkeit	anfallsweises Auftreten
Hörsturz	einseitiger, plötzlicher Hörverlust, Tinnitus, Schwindel	Ursache: Durchblutungsstörungen oder Neuritis n. vestibulocochlearis, Ausschlussdiagnose!
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Hypotonie: Tinnitus und Hörverlust im Hochtonbereich; Hypertonie: pulsierender Tinnitus	Hörstörung oft Frühsymptom (→ beeinträchtige O_2-Versorgung)
Akustikusneurinom	einseitiger, langsam progredienter Verlust im Hochtonbereich, Tinnitus, Nystagmus, evtl. Schwindel, im Verlauf: Hirnnervenausfälle, Kleinhirnsymptome	Fast immer einseitig! bei Neurofibromatose Typ II hingegen oft beidseitig
kombinierte Schwerhörigkeit		
Otosklerose	langsame Progredienz, beidseitige Schwerhörigkeit, oft Tinnitus, Schwindel, Otoskopie o. B.	v. a. Frauen zwischen 20 und 40 Jahren betroffen

16.4 Tinnitus

Synonym: Ohrgeräusch

DEFINITION Auditorische Empfindungsstörung, die Ausdruck einer veränderten Hörwahrnehmung ist und in unterschiedlichen Formen (reine Töne, unterschiedliche Frequenzen, Geräusche) auftreten kann.

Formen: In der Regel besteht ein **subjektiver Tinnitus**, bei dem nur der Patient selbst das Geräusch hört, ohne dass dieses messbar ist. Ein **objektiver Tinnitus**, der auch vom Arzt wahrgenommen werden kann, ist sehr selten. Abhängig von der Dauer der Beschwerden unterscheidet man einen akuten (< 3 Monate) vom chronischen (> 3 Monate) Tinnitus. Objektiviert werden kann der Tinnitus in Bezug auf die subjektive Frequenz und Lautstärke mittels Tonaudiometer.

Epidemiologie: Circa 4 % der Erwachsenen sind in Deutschland von einem Tinnitus betroffen. Vor allem Jugendliche erkranken zunehmend (Lärmbelastung über mp3-Player, in Diskotheken etc.).

Ätiologie und Klinik: Man unterscheidet verschiedene **Tinnitusqualitäten:**

- Sausen oder Rauschen: verlegter Gehörgang, Mittelohrerkrankungen, Hörsturz, Morbus Menière, Otosklerose
- Pfeifen: Innenohrerkrankungen und Erkrankungen des N. vestibulocochlearis, akustisches Trauma, vaskuläre Störungen, Intoxikationen
- Pulsieren: arterielle Hypertonie, Gefäßerkrankungen (z. B. Angiom, AV-Fistel, Aneurysma, Glomustumor, Karotisstenose), Anämie, akute Otitis media, akute Mastoiditis („Klopfen").

Ein Tinnitus kann auch verursacht werden durch:

- Kiefermalokklusion
- HWS-Syndrom
- Myoklonie des weichen Gaumens
- psychogen.

Mögliche Ursachen sind auch in **Tab. 16.2** zusammengefasst.

Diagnostik:

- **Anamnese** (!):
  - Qualität des Tinnitus
  - Auftreten (Kontinuierlich? Bestimmte Tageszeit? Nur unter der Woche?)
  - Beeinflussbarkeit (Belastung, Kopfhaltung, Essen, Stress, Lärm)
  - Begleitsymptome (Schlafstörungen, Depression etc.)
  - Leidensdruck
- HNO-Status
- Hörprüfungen
- Impedanzaudiometrie
- Hirnstammaudiometrie (Retrokochleäre Ursache?)
- Gleichgewichtsprüfungen

- Tinnitusanalyse: z. B. Vergleich zum anderen Ohr, Maskierung des Tinnitus mit Geräuschen
- zusätzlich eventuell: internistisches, neurologisches oder (kiefer)orthopädisches Konsil, Laboruntersuchung, Liquorpunktion, bildgebende Diagnostik (Duplexsonografie, Felsenbein-CT, MRT).

MERKE Ein pulsierender Tinnitus spricht für eine vaskuläre Ursache.

Therapie: Der akute Tinnitus wird wie ein Hörsturz behandelt (s. HNO S. B 792). Patienten, die an einem chronischen Tinnitus leiden, sollten bei hohem subjektiven Leidensdruck und Auftreten von Begleiterscheinungen therapiert werden. Bewährte Maßnahmen sind Habituationstherapien (z. B. Entspannungsverfahren), Psychotherapie und autogenes Training, evtl. auch Einsatz eines sog. Tinnitusmaskers, einem Hörgerät, dass das Geräusch verdeckt. Außerdem Meiden von Risikofaktoren (z. B. ototoxische Medikamente, Lärm).

Tab. 16.2 Ursachen eines Tinnitus

Form	mögliche Ursachen
subjektiver Tinnitus	Schallleitungsschwerhörigkeit (selten): z. B. bei Zerumen, Fremdkörper im Ohr, Trommelfellperforation, Otitis media, Mastoiditis, Paukenerguss, Otosklerose
	sensoneurinale Schwerhörigkeit (häufig): z. B. bei akustischem Trauma, Hörsturz, Ruptur des runden Fensters, Morbus Menière, Presbyakusis, Akustikusneurinom, Barotrauma, Felsenbeinfraktur, toxischem Innenohrschaden
	Schädigung der zentralen Hörbahn: z. B. Enzephalitis, Tumor
	weitere Ursachen: hypertensive Krise, HWS-Syndrom, Kiefermalokklusion, Anämie, psychogene Störung, psychiatrische Erkrankung
objektiver Tinnitus	vaskuläre Erkankungen: Glomustumor, arteriovenöse Fisteln, Stenose der A. carotis, vaskuläre Fehlbildungen
	myogene Ursachen: Myoklonus von Gaumensegel oder Ohrenbinnenmuskeln

17 Nase, Geruchs- und Geschmackssinn

17.1 Abnorme Nasensekretion

Synonym: Rhinorrhö

DEFINITION Abweichen vom physiologischen Nasensekret in Menge, Konsistenz, Farbe oder Geruch.

Ätiologie: Siehe **Tab. 17.1**.

17.2 Borkenbildung in der Nase

Ätiologie: Siehe **Tab. 17.2**.

17.3 Nasenbluten

Synonym: Epistaxis

Ätiopathogenese: Man unterscheidet zwischen lokalem und symptomatischem Nasenbluten im Rahmen von Allgemeinerkrankungen. Die häufigste Blutungsquelle ist der Locus Kieselbach (kapillärer Plexus in der Nasenschleimhaut), der sich im vorderen unteren Dreieck des Septums befindet. Die häufigste Blutungsursache sind arteriosklerotisch veränderte oder durch den arteriellen Hypertonus vorgeschädigte Blutgefäße, gefolgt von (meist viralen) Infektionen und lokalen Verletzungen. Eine trockene Nasenschleimhaut begünstigt Blutungen.

Zu den **lokalen Ursachen** zählen:
- vordere Septumdeviation (behinderte Nasenatmung mit verstärktem Austrocknen der Schleimhaut)
- Rhinitis sicca
- Verletzung des Locus Kieselbach
- Trauma
- Fremdkörper
- Nasenpolyp
- Tumoren (**Cave:** Bei jungen Männern mit Nasenbluten immer an das juvenile Angiofibrom denken!)
- idiopathisch (rezidivierende und leichte Blutungen).

Symptomatisches Nasenbluten kann auftreten bei:
- Arteriosklerose
- arterieller Hypertonie
- Gerinnungsstörungen
- gestörter Knochenmarkfunktion (z. B. Agranulozytose, akute Leukämie)
- Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulanzien
- Morbus Osler-Rendu
- Urämie
- Schwangerschaft.

Klinik: Bei älteren Patienten, die an arteriellem Hypertonus oder einer Arteriosklerose leiden, tritt die Epistaxis häufig mit hellrot spritzender Blutung auf. Dagegen imponieren Blutungen infolge Gerinnungsstörungen oder unter Antikoagulationstherapie eher mit konstantem und dunklem Blutabgang. Fieber und eine nekrotisierende Entzündung des Oropharynx in Kombination mit Nasenbluten sollten an eine Knochenmarkfunktionsstörung denken lassen.

Diagnostik:
- Anamnese (Rezidivierendes Ereignis? Medikamenteneinnahme? Bekannter Bluthochdruck?)
- körperliche Untersuchung mit Blutdruckmessung

Tab. 17.1 Ursachen einer abnormen Nasensekretion

Sekret	Begleitsymptome und Befunde	Ursachen
wässrig	behinderte Nasenatmung, Hyposmie, veränderter Stimmklang, reduzierter Allgemeinzustand, gerötete und geschwollene Nase	akute Rhinitis (katarrhalisches Stadium)
	Juck- und Niesreiz, Augenbrennen, behinderte Nasenatmung mit Hyposmie, Allergienachweis anhand von Hauttests	Rhinitis allergica
	täglicher Niesreiz, Fließschnupfen, Juckreiz und Obstruktion der Nase	idiopathische Rhinitis
	Trauma mit Schädelverletzung, Liquornachweis mittels β_2-Transferrin-Test	Rhinoliquorrhö
schleimig-eitrig	allmähliche Besserung des Geruchsinns und der weiteren Symptome, bei bakterieller Superinfektion gelbgrünes Sekret mit Symptomenpersistenz	akute Rhinitis (schleimig-eitriges Stadium)
	behinderte Nasenatmung, Kopfschmerzen, posteriore Rhinorrö, hyperplastische Schleimhaut; fötide stinkend bei Ozaena	chronische Rhinitis
	Schmerzen und Klopfschmerzhaftigkeit im Bereich der betroffenen Nasennebenhöhle, Kopfschmerzen, Zunahme beim Nachvornbeugen, behinderte Nasenatmung	Sinusitis
zäh	behinderte Nasenatmung, Hyposmie, evtl. Kopfschmerzen	Polyposis nasi
	Polyposis nasi, chronischer Husten, Bronchiektasien, rezidivierende Pneumonie, Gallensteine, Maldigestion, Infertilität v. a. bei Männern	Mukoviszidose
blutig	Epistaxis, sichtbare Hämatome, Druckschmerzhaftigkeit, Deformierung der Nase, Krepitationen	Trauma
	einseitige Symptomatik	Fremdkörper
	u. U. sehr starke Blutung, jüngere Männer	Angiofibrom
	blutig tingiertes, evtl. fötides Sekret bis Epistaxis, Hyposmie, Kopfschmerzen	maligne Tumoren
	blutig-borkiges Sekret, chronische Rhinosinusitis, Otitis, Ulzera-Rundherde in der Lunge; später: generalisierte Vaskulitis mit rapidprogressiver Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie und Hämoptoe	Wegener-Granulomatose

Tab. 17.2 Ursachen einer Borkenbildung in der Nase

Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Rhinitis atrophicans (Ozaena)	gringelbe Borken, fötide Sekretion, die der Patient nicht riecht	Rhinoskopie, Endoskopie
Rhinitis sicca anterior	trockene Schleimhaut, Ulzera- und Krustenbildung, evtl. Nasenbluten, Septumperforation	Rhinoskopie
Wegener-Granulomatose	Blutig-borkiges Sekret, chronische Rhinosinusitis, Otitis, Ulzera-Rundherde in der Lunge; später: generalisierte Vaskulitis mit rapidprogressiver Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie und Hämoptoe	Biopsie der Nasenschleimhaut
spezifische Rhinitis		
• Tuberkulose der Nase	Granulationen im Nasenvorhof, Ulzera und Krustenbildung	Probeexzision
• Sarkoidose	Knoten am Nasenseptum oder der Nasenmuschel, Granulome auch in Lymphknoten, Haut etc.	Probeexzision
• Lues	solides Gumma oder diffuse Infiltration, im Verlauf nekrotischer Zerfall mit fötider Sekretion; Endstadium: Sattelnase, Septumperforation	Rhinoskopsie, Endoskopie, Luesnachweis
• Tropenkrankheiten		
• Rhinosklerom	Rhinitis mit Borkenbildung, im Verlauf Nasengranulome, die auch in den Pharynx, Larynx übergreifen, Narbenbildung	Erregernachweis im Sekret, Biopsie
• Lepra	seröse, blutige Rhinitis, Knotenbildung („Leprome"), die später nekrotisch zerfallen, Narbenbildung, Nervenaffektion	Erregernachweis im Sekret, Biopsie

- **Rhinoskopie** oder Nasenendoskopie zur Lokalisation der Blutungsquelle
- Laboruntersuchung (Hb, Hkt, Erythrozyten, Thrombozyten und Gerinnungsparameter) bei massiver Blutung.

Therapie: Der Patient sollte beruhigt werden und sich bei **erhöhtem Oberkörper** leicht nach vorn beugen, damit er das Blut ausspucken kann. Ist die Blutung im vorderen Nasenabschnitt lokalisiert, kann sie evtl. gestoppt werden, indem man die vorderen Nasenflügel zusammendrückt. Um die Vasokonstriktion zu fördern, sollte Eis auf die Stirn und in den Nacken gelegt werden. Ist eine hypertensive Krise für die Blutung verantwortlich, muss diese behandelt werden (z. B. mit 2 Hüben Nitroglyzerinspray). Bei massiven Blutungen muss Volumen substituiert werden.

Maßnahmen, um die Blutung zu stoppen, sind:
- Einlage von **adrenalingetränkten Spitztupfern**
- gezielte bipolare **Koagulation** des blutenden Gefäßes
- vordere oder hintere (nach Bellocq) **Nasentamponade**
- **Ballonkatheter** nach Masing.

17.4 Nasenfremdkörper

Nasenfremdkörper finden sich in erster Linie bei Kleinkindern, die sich kleines Spielzeug oder ähnliche Fremdkörper absichtlich in die Nase stecken oder akzidentiell durch die Nase einatmen. Anfangs kommt es zu einer einseitigen **Behinderung der Nasenatmung**, die evtl. mit Schmerzen verbunden ist. Später entwickelt sich eine ebenfalls einseitige **gesteigerte Sekretion** der Nasenschleimhaut mit chronischem Schnupfen und blutigem, z. T. auch fötidem Sekret. Wird der Fremdkörper übersehen, kommt es zu **rezidivierenden Sinusitiden**. Die Kinder leiden an Kopfschmerzen. Therapie der Wahl ist die Fremdkörperentfernung (evtl. in Narkose).

17.5 Störung des Geruch- und Geschmacksinns

Synonym: Schmeckstörung: Dysgeusie; Riechstörung: Dysosmie

DEFINITION Beeinträchtigung des Riech- und Schmeckvermögens.

Epidemiologie: Störungen des Geschmacksinns sind wesentlich seltener als solche des Geruchsinns.

Formen: Man unterscheidet zwischen qualitativen und quantitativen Störungen:
- **quantitative Riechstörung:**
  - Anosmie: kein Riechvermögen
  - Hyposmie: reduziertes Riechvermögen
  - Hyperosmie: gesteigertes Riechvermögen
- **qualitative Riechstörung:**
  - Parosmie: veränderte Wahrnehmung von Gerüchen (unangenehm empfundene Gerüche: Kakosmie)
  - Phantosmie: veränderte oder abweichende Riechwahrnehmung, ohne dass eine entsprechende Duftquelle vorhanden ist.

Die **Geschmacksstörungen** werden analog zu den Riechstörungen eingeteilt und als Ageusie, Hypogeusie, Hypergeusie, Pargeusie und Phantogeusie bezeichnet.

Ätiologie: Ursächlich für eine Beeinträchtigung des Riech- und Schmeckvermögens sein können:

Hyp-/Anosmie:
- lokale Faktoren (z. B. Rhinitis, Schleimhautatrophie, Verletzungen, postoperativ, Septumdeviation, Tonsillenhyperplasie)
- Schädel-Hirn-Trauma
- periphere Nervenläsionen: N. olfactorius, N. facialis und Chorda tympani, N. glossopharyngeus
- Polyneuropathie
- neurologische Erkrankungen, z. B. multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson
- weitere zentralnervöse Ursachen im Bereich des Tractus olfactorius und der Schmeckbahn in Kortex, Thalamus oder Hirnstamm (z. B. basale Meningitis, Enzephalitis, Tumoren, Ischämie, Hämorrhagie, Epilepsie)
- internistische Erkrankungen: Diabetes mellitus, Hypothyreose, Leber- oder Nierenerkrankung, Sklerodermie, Sheehan-Nekrose, Vitamin-B_{12}-Mangel
- Medikamenteneinnahme: Antibiotika (z. B. Ampicillin, Streptomycin, Tetrazykline), Antiepileptika, Diuretika, Opiate, Sympathomimetika, Thyreostatika, Zytostatika
- psychische Erkrankungen: Depression, Schizophrenie
- genetisch: Kallmann-Syndrom (angeborene Hypo-/Anosmie und hypogonadotroper Hypogonadismus)
- weitere: altersbedingt, idiopathisch, Drogenabusus.

Hyperosmie:
- Gravidität
- Migräne mit Aura
- epileptische Aura
- Morbus Addison.

Parosmie:
- epileptische Aura
- Affektionen des Temporallappens (z. B. Tumor, Abszess, Durchblutungsstörung)
- Schizophrenie.

Schmeckstörungen:
- lokale Ursachen wie Tonsillitis, Glossitis, Stomatitis, Sicca-Syndrom
- Läsion des N. facialis und/oder der Chorda tympani (Geschmacksstörung in den vorderen $^{2}/_{3}$ der Zunge), Läsion des N. glossopharyngeus (Geschmacksstörung im hinteren Zungendrittel)
- zentralnervöse Ursachen, z. B. Trauma, Tumor, Intoxikationen
- Medikamente (v. a. ACE-Hemmer)
- internistische Erkrankungen: wie bei Riechstörungen, außerdem: Gastritis.

Diagnostik: Neben der Anamnese, klinischen und HNO-ärztlichen Untersuchung steht die Prüfung des Riech- und Schmeckvermögens im Vordergrund. Diese können sowohl subjektiv mittels Geruchsproben (Aromastoffe) als auch objektiv durch die Erfassung der evozierten Potenziale erfasst werden (s. Neurologie S. B893). Gibt der Patient an, die Aromastoffe nicht wahrnehmen zu können, wird eine Gegenprobe mit einem Trigeminusreizstoff (Salmiak) durchgeführt. Erkennt der Patient diesen, besteht eine echte Anosmie. Erkennt er diesen auch nicht, handelt es sich um eine psychogene Störung oder eine Beteiligung der Nasenschleimhaut. Um die Ursache feststellen zu können, werden bildgebende Verfahren wie die CT, MRT, Sonografie oder Nasennebenhöhlenübersichtsaufnahme angefertigt.

18 Sprache, Sprechen, Stimme

18.1 Aphasie

DEFINITION Störungen der erworbenen Sprache.

Einteilung: Man unterscheidet 4 Aphasietypen (**Tab. 18.1**):
- **motorische** Aphasie (Broca-Aphasie): gestörte Sprachproduktion
- **sensorische** Aphasie (Wernicke-Aphasie): gestörtes Sprachverständnis
- **globale** Aphasie: gleichzeitige Störung von Sprachproduktion und Sprachverständnis
- **amnestische** Aphasie: Sprachstörung, die in erster Linie auf Wortfindungsstörungen beruht.

Diagnostik: Im **Aachener Aphasie Test** (AAT) werden Spontansprache, Kopf-, Blick- (Kopf schütteln lassen) sowie Mundbewegungen (Mund öffnen lassen) geprüft. Darüber hinaus soll der Patient singen und Floskeln sprechen, Objekte benennen und einfache Bewegungen durchführen (z. B. Zuwinken). Ebenfalls geprüft wird das Lese- und Schreibvermögen und Nachsprechen vorgesagter Sätze. Der **Token-Test** testet das Sprachverständnis und die kognitiven Leistungen (s. Neurologie S. B889).

Differenzialdiagnose: Die Aphasie muss differenzialdiagnostisch von Störungen des Sprechens (**Dysarthrie** s. u.) abgegrenzt werden.

18.2 Dysarthrophonie und Dysglossie

DEFINITION
- **Dysarthrophonie** (= Dysarthrie): zentrale Sprechstörung infolge zentraler Läsion (z. B. Hirnnervenkerne) mit komplexer Störung der Sprechkoordination.

Tab. 18.1 Übersicht über verschiedene Aphasieformen

	Broca-Aphasie	Wernicke-Aphasie	globale Aphasie	amnestische Aphasie
Spontansprache	stark verlangsamte Sprachproduktion	flüssig und gesteigert, aber inhaltsleer (Logorrhö)	kaum Spontansprache	meist flüssig
Artikulation	mühsam und angestrengt, oft dysarthrisch	meist nicht beeinträchtigt	stark angestrengt und meist dysarthrisch	meist nicht beeinträchtigt
Sprachrhythmus	skandierend	meist nicht beeinträchtigt	bei Automatismen gut, sonst nivellierend	meist nicht beeinträchtigt
Satzbau	einfach, Telegrammstil, Agrammatismus	Paragrammatismus	Sprachautomatismen, einzelne Wörter	meist nicht beeinträchtigt
Wortwahl	begrenztes Vokabular, phonematische Paraphrasien („z. B. Afpel")	phonematische und semantische Paraphasien (Wortverwechslungen), Neologismen (bis hin zum semantischen Jargon → Aneinanderreihung unsinniger Worte)	stark limitiertes Vokabular, semantische Paraphrasien	Wortfindungsstörungen, Paraphrasien
Verständnis	weitgehend normal	stark gestört	sehr stark beeinträchtigt	leicht gestört
Lesen und Schreiben	Fehler wie in Spontansprache	ähnlich gestört wie Sprache und Sprachverständnis	sehr stark beeinträchtigt	Schriftsprache beeinträchtigt wie Spontansprache, Leseverständnis meist normal
Schädigungsort	A. praerolandica (Gyrus frontalis inferior)*	A. temporalis posterior*	A. cerebri media*	Temporal- bzw. Parietallappen

* Läsion jeweils in der dominanten Hemisphäre

Tab. 18.2 Ursachen von Dysarthrie

Ursache	Symptome und Befunde
Ischämie im motorischen Kortex	spastische Dysarthrie; die Sprache ist angestrengt, monoton und unpräzise
Bulbärparalyse	verwaschene, schlecht artikulierte Sprache („wie eine Kartoffel im Mund"), mühsames Sprechen, bei Gaumensegelparese näselnd, bei Stimmbandparese heiser, außerdem: Schluckstörungen mit Pseudohypersalivation und Aspirationen, Faszikulationen der Zunge
Pseudobulbärparalyse	verwaschene, schlecht artikulierte Sprache (supranukleäre Dysarthrie), gesteigerte Reflexe (perioral, Pyramidenbahnzeichen)
Kleinhirnerkrankung	ataktische Dysarthrie; variable Fehler in der Artikulation, schneller Wechsel von Sprechtempo, -lautstärke und Stimmlage (skandierende Sprache); außerdem: Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Adiadochokinese
Morbus Parkinson	monoton, leise Sprache mit reduzierter Sprachmelodie; außerdem: Rigor, Tremor, Akinese, posturale Instabilität

- **Dysglossie** (= organische Dyslalie): periphere Sprechstörung aufgrund von Läsionen einzelner Hirnnerven oder der Stimm- und Sprechorgane (z. B. Zunge).

Differenzialdiagnosen: Eine Übersicht liefert **Tab. 18.2**. Die Lähmungen bei Dysarthrie sind meist beidseitig und symmetrisch, bei Dysglossie einseitig. Desweiteren müssen folgende Störungen abgegrenzt werden:

- Dyslalie (Stammeln): Störung der Artikulation s. HNO S. B765
- Stottern und Poltern (S. 116)
- Aphasie (S. 115): Störung der Sprache (nicht des Sprechens)
- Sprechstörungen bei Muskelerkrankungen:
  - Myasthenia gravis: fluktuierendes, belastungsabhängiges Näseln
  - Myotonie: Näseln, schwache Stimme.

18.3 Heiserkeit

Synonym: Dysphonie

DEFINITION Raue (dysphonische) Stimme, gelegentlich verbunden mit Stimmlosigkeit (Aphonie).

Ätiologie: Die Heiserkeit kann verschiedene Ursachen (**Tab. 18.3**). Meistens tritt sie nur vorübergehend im Rahmen entzündlicher Prozesse im Kehlkopfbereich auf.

Funktionelle Stimmstörungen (**funktionelle Dysphonie**) sind besonders häufig. Sie entstehen durch falschen Gebrauch der Stimme mit entweder zu hohem (hyperfunktionell) oder zu niedrigem (hypofunktionell) Muskeltonus, ohne dass es zu pathologischen organischen Veränderungen am Stimmapparat kommt. Singstimme oder Sprechstimme können betroffen sein.

Klinik:

- **hyperfunktionelle Dysphonie:** Die Stimme ist rau und belegt, häufig entstehen gleichzeitig 2 unterschiedliche Frequenzen. Die Patienten klagen über Heiserkeit und ein Kloßgefühl beim Leerschlucken (DD Globusgefühl). Weitere Beschwerden sind Räusperzwang, Hustenreiz, Trockenheitsgefühl im Rachen (Wasser trinken), Gefühl der vermehrten Schleimproduktion sowie Kehlkopf- und Halsschmerzen.
- **hypofunktionelle Dysphonie:** Die Stimme klingt matt und schwach und ermüdet rasch. Halsschmerzen sowie ein Trockenheitsgefühl können bestehen.

Diagnostik: Die Basisdiagnostik besteht aus Anamnese (Art und Auftreten der Beschwerden? Nikotin- oder Alkoholabusus, Berufsanamnese), HNO-ärztlicher Untersuchung, Laryngoskopie, Stroboskopie und (Sprach-)Audiogramm. Näheres zu den Untersuchungstechniken s. HNO S. B764.

Das weiterführende diagnostische Vorgehen ist abhängig von der Verdachtsdiagnose:

- Entzündung: CT der Nasennebenhöhlen
- Tumor: Mikrolaryngoskopie, Biopsieentnahme
- funktionelle Störung: phoniatrische und logopädische Untersuchung
- Rekurrensparese: Prüfung von N. facialis, vestibulochochlearis, glossopharyngeus, vagus und hypoglossus, Schädel- und Thorax-CT.

18.4 Mutismus

Verstummen bei intaktem Sprechvermögen. Man unterscheidet folgende Formen:

- **elektiver Mutismus:** Verstummen gegenüber bestimmten Personen oder in bestimmten Situationen (s. Psychiatrie S. B1040)
- **akinetischer Mutismus:** schwere Antriebsstörung, wobei der Patient wach ist und keine Lähmungerscheinungen aufweist. Ursächlich sind Läsionen des Frontalhirns, des Gyrus cinguli, von Striatum, Pallidum, Thalamus oder Formatio reticularis (z. B. bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma, Ischämie).

18.5 Stottern und Poltern

Beim **Stottern** wird der Redefluss unwillkürlich gestört, da der Sprechvorgang häufig unterbrochen wird (z. B. durch Wiederholungen von Lauten oder Wortteilen). Häufig in Kombination mit Poltern.

Das **Poltern** ist gekennzeichnet durch überstürztes Reden, Verschlucken von Lauten, Silben oder Wörtern. Physiologisch ist es zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr. Durch bewusste Anstrengung kann dem Poltern (im Unterschied zum Stottern) entgegengewirkt werden.

Näheres s. HNO S. B765.

Tab. 18.3 Differenzialdiagnosen der Heiserkeit

	Ursachen	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Erkrankungen des Kehlkopfs und Rachens	Laryngitis acuta	Aphonie, Räusperzwang, Halskratzen, Husten, Schmerzen beim Sprechen und Schlucken	Laryngoskopie (indirekt, Lupenlaryngoskopie, Videolaryngoskopie)
	chronische Laryngitis	chronische Heiserkeit	Laryngoskopie
	Pharyngitis	Halskratzen, Schluckschmerzen	Klinik
	Larynxkarzinom	B-Symptomatik, Dyspnoe	Mikrolaryngoskopie, Biopsie, CT, MRT
	Laryngozele	Dyspnoe	Laryngoskopie
	Stimmbänder • Polypen	häufig infolge Überbelastung	Anamnese, Laryngoskopie
	• Lähmung (→ Rekurrensparese)	einseitige Lähmung: Heiserkeit; beidseitige Lähmung: Heiserkeit (in Paramedianstellung), Dyspnoe und inspiratorischer Stridor (in Medianstellung)	
	• Karzinom	B-Symptomatik, Dyspnoe	
	Fremdkörper	Aspirationsereignis, Dyspnoe	Laryngoskopie
Muskelerkrankung	Muskelschwäche	Anamnese (Angeboren? Belastungsabhängig?)	Laryngostroboskopie
Rekurrensparese	Struma	Dysphagie, Dyspnoe	Klinik, Sonografie
	Z. n. Strumektomie	Anamnese	Anamnese, Inspektion
	Bronchialkarzinom	B-Symptomatik, Hämoptysen	Röntgen-Thorax, HR-CT, Biopsie
	Aortenaneurysma	Schmerzen, Schwindel, ggf. Schock	Thorax-CT, MRT
neurologische Erkrankungen	Bulbärparalyse	Dysphagie, Dysarthrie, Aspirationen	Klinik, kein Würgereflex
	multiple Sklerose	Retrobulbärneuritis, Parästhesien, Paresen	neurologischer Status, MRT (Entmarkungsherde)
Medikamentös bedingt	Diuretika, Neuroleptika, Antihistaminika, Östrogene, Kontrazeptiva	Anamnese	Anamnese
hormonelle Störungen	Myxödem	Zeichen der Hypothyreose	TSH basal ↑, T_4 erniedrigt
	Morbus Addison	Adynamie, Pigmentierung der Handlinien	NNR-Hormone ↓, ACTH ↑, ACTH-Stimultionstest
	primärer Hyperparathyreoidismus	Hyperkalzämie, Nephrolithiasis, pathologische Faktoren, Magenulkus	Ca^{2+} und PTH ↑
	HVL-Insuffizienz	Ausfall weiterer Hormone	Hormonstatus
funktionelle Dysphonie	psychogene Ursache	Patient flüstert nur mehr, Aphonie	Laryngoskopie (Diskrepanz zwischen Kehlkopfbefund und Stimmstörung; bei Phonation: vorgetäuschte Lähmung der Glottisschließmuskulatur)
	falscher Stimmgebrauch und übermäßige Stimmbeanspruchung	zu lautes Sprechen, Sprechen bei lauter Umgebung	Laryngoskopie, logopädische Untersuchung, Stimmuntersuchung
	anlagebedingte Schwäche des Stimmapparates	oft fehlende Musikalität	
	Z. n. Intubation, mikrochirurgischen Eingriffen an den Stimmbändern	Anamnese	
andere	chronische Bronchitis	Husten, Auswurf, Dyspnoe	Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfung
	Laryngopathia gravidarum	Schwangerschaft	Anamnese
	Stimmbruch	Pubertät	Anamnese
	Alkohol-/Nikotinabusus	raue Stimme	Anamnese

19 Neurologische Störungen

19.1 Anfallserkrankungen

Unterschieden werden epileptische Anfälle von nichtepileptischen anfallsartigen Störungen. **Epileptische Anfälle** können idiopathisch (ohne morphologisches Korrelat, genetische Veranlagung) oder symptomatisch auftreten. Symptomatische Ursachen können angeboren (z. B. Stoffwechselerkrankungen, Angiome) oder erworben (z. B. Infektionen, Traumen, Hirntumoren, Alkoholabusus, Entzündungen, vaskuläre Störungen) sein und unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. So ist beispielsweise Fieber ein häufiger Auslöser bei Kleinkindern, während ein frühkindlicher Hirnschaden bei Kindern und Jugendlichen Anfälle auslöst und Hirntumoren und -metastasen häufiger bei Erwachsenen ursächlich sind.

MERKE Jedes Gehirn reagiert oberhalb einer individuellen Reizschwelle mit epileptischen Anfällen.

Man unterscheidet zwischen partiellen (fokalen) und primär generalisierten Anfällen. Alle Formen werden ausführlich im Kapitel Neurologie (s. Neurologie S. B931) besprochen.

Hiervon müssen andere anfallsartige Störungen unterschieden werden:

- **Anfallserkrankungen mit Sturz und Bewusstseinsverlust:**
  - Synkopen (S. 36): typische Auslösesituationen (Schreck, Angst, Hitze, Aufstehen) oder kardiale Vorerkrankungen, nur kurze Bewusstlosigkeit, kein postiktaler Dämmerungszustand, rasche Reorientierung, evtl. Myoklonien und Einnässen
  - Adams-Stokes-Anfälle: plötzliche Ohnmacht durch Herzrhythmusstörungen mit Schwindel, Bewusstlosigkeit
- **Sturzattacken** (drop attacks) **ohne Bewusstseinsverlust:**
  - kryptogene Sturzattacken bei Frauen im Klimakterium
  - Missbildungen am kraniozervikalen Übergang
  - basiläre Durchblutungsstörungen
  - Narkolepsie: Hypersomnie, Kataplexie (plötzlicher Tonusverlust ausgelöst durch starke Emotionen); die Patienten haben das Gefühl, sie könnten sich nicht bewegen, und sind erweckbar.
  - vestibuläre Erkrankungen: z. B. Morbus Menière, paroxysmaler Lagerungsschwindel
- **Anfallserkrankungen ohne Sturz:**
  - Tetanie: z. B. bei Hyperventilation; evtl. Bewusstseinsverlust, Pfötchenstellung, Chvostek-Phänomen, Hypokalzämie
  - Migräne: typische Kopfschmerzen, Aura, kein Bewusstseinsverlust, Anamnese und EEG (Herdnachweis)
  - Stoffwechsel- (z. B. Hypoglykämie) und Elektrolytstörungen (z. B. Hyponatriämie, Hypokalzämie)
  - endokrine Erkrankungen (z. B. Hypoparathyreoidismus, Hypothyreose)
  - **psychogene Anfälle:** oft vor Zuschauern (Simulation) oder hysterische Anfälle, negatives EEG, unsystematischer Anfallsverlauf mit reagierenden Pupillen.

19.2 Apraxie

DEFINITION Störung der Ausführung willkürlicher Einzelbewegungen oder von ganzen Bewegungs- bzw. Handlungsfolgen bei erhaltener motorischer Funktion.

Einteilung: Man unterscheidet folgende Formen:

- **ideomotorische Apraxie** („how to do"): Einzelne Komponenten können nicht zu einer Bewegung zusammengesetzt werden (z. B. Zungeschnalzen, Naserümpfen, Winken). Die Apraxie tritt erst bei gezielter Untersuchung auf, die spontane Motorik ist nicht beeinträchtigt. **Parapraxien** (fehlerhafte Elemente in der Bewegungsabfolge) sichern die Diagnose: beispielsweise brechen die Patienten die Bewegung plötzlich ab bzw. lassen Teilbewegungen aus, machen zusätzliche Bewegungen/Geräusche oder übernehmen vorangegangene Bewegungen. Man unterscheidet die Gliedmaßenapraxie, die die Arme (z. B. Patient kann nicht Winken) oder die Beine (z. B. Patient kann keinen imaginären Fussball kicken) betrifft, von der bukkofazialen Apraxie (Gesichtsapraxie, z. B. Patient kann nicht mit der Zunge schnalzen).
- **ideatorische Apraxie** („what to do"): Komplexe Handlungsabläufe können nicht sinnvoll ausgeführt werden (z. B. Telefonnummer suchen, Hörer abnehmen, Nummer wählen, Hörer zum Ohr halten). Die ideatorische Apraxie tritt bereits spontan auf.

Apraxien sind auf Läsionen der sprachdominanten Hemisphäre zurückzuführen, z. B. infolge Ischämien, Blutungen, Entzündungen, Tumoren.

19.3 Ataxie

DEFINITION Unkoordinierte und unharmonische Bewegungsabläufe.

Ätiopathogenese: Man unterscheidet zwischen Ataxien, die vom Kleinhirn ausgehen (**zerebelläre Ataxie**) und **spinalen/peripheren** Ataxien (sog. **sensible Ataxie**), die die epikritische Sensibilität und das Hinterstrangsystem betreffen. Beide Formen können im Rahmen verschiedener Erkrankungen auftreten (**Tab. 19.1**), wobei sich manche degenerative Systemerkrankungen oder die multiple

Tab. 19.1 **Differenzialdiagnose der Ataxie**

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
zerebelläre Ataxie		
hereditäre Formen:		
autosomal-dominante Ataxie	Formen mit rein zerebellärer, episodischer oder spinozerebellärer Ataxie (letztere z. B. mit progressiver Ataxie, Ophthalmoplegie, Pyramidenbahnläsionen, Störungen der Extrapyramidalmotorik, sensibler Neuropathie)	Molekulardiagnostik zur Differenzierung der Unterformen
Morbus Friedreich	zerebelläre und spinale Ataxie, Reflexverluste der Beine, Pyramidenbahnzeichen, Friedreich-Fuß	Klinik, Molekulargenetik (Chromosom 9)
Ataxia teleangiectasia (Louis-Bar-Syndrom)	Ataxie, Choreathetose, Demenz, Entwicklungsstörungen, Teleangiektasien	Klinik, Labor (α-Fetoprotein ↑), Molekulargenetik
Morbus Refsum	Retinopathia pigmentosa, Taubheit, Polyneuropathie	Labor (Phytansäure)
erworbene Formen:		
Multiple Sklerose	schubförmiger Verlauf, junge Patienten, Retrobulbärneuritis, Beteiligung des Rückenmarks, gesteigerte Muskelreflexe	evozierte Potenziale, Liquorpunktion, MRT (Entmarkungsherde)
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	Demenz, Halluzinationen, Myoklonien	Klinik, EEG, CCT, Liquorpunktion
Kleinhirninfarkt	akute Ataxie (ipsilateral), Rumpf-, Stand-, Gangataxie, Schwindel und Fallneigung nach hinten, Nystagmus, Beteiligung des Hirnstamms (Dysarthrie, Dysphagie)	Klinik, MRT (auch MR-Angiografie), Dopplersonografie
Kleinhirnblutung	akute Beschwerden, Bewusstseinsstörung	CCT
Hirnstamminfarkt	Hirnnervenausfälle (Doppelbilder, Schluckstörungen, Schwindel), Syndrome (z. B. Wallenberg-Syndrom)	Klinik, MRT (auch MR-Angiografie), Dopplersonografie
Intoxikationen	Alkoholabusus, Einnahme von Antikonvulsiva, Lithium etc.	Anamnese
spinale/periphere Ataxie		
Polyneuropathie	Grunderkrankung (z. B. Diabetes mellitus), Parästhesien, Brennen, Sensibilitätsstörungen, ggf. trophische Störungen und Paresen	EMG, ENG
Guillain-Barré-Syndrom	aufsteigende Lähmungserscheinungen	EMG, ENG, Liquorpunktion
funikuläre Myelose	Störung der Tiefen- und Oberflächensensibilität, Schwäche, pathologische Reflexe, Reflexsteigerung	Labor (Vitamin B_{12}), Gastroskopie

Sklerose sowohl mit spinalen als auch zerebellären Symptomen manifestieren. Die häufigste Ursache einer zerebellären Ataxie ist die akute Alkoholintoxikation. Sensible Ataxien sind Folge eines gestörten Lage-, Vibrations- und Tastempfindens.

Klinik: Typische Ataxieformen sind:
- **Extremitätenataxie** (Patient weist einen Intentionstremor, überschießende und abgehackte Bewegungen auf)
- **Gangataxie** (Patient steht breitbeinig und kann nicht einer Linie entlang gehen)
- **Rumpfataxie** (Patient kann nicht aufrecht sitzen/stehen)
- **Standataxie** (Patient kann nicht sicher stehen).

Die **zerebelläre Ataxie** tritt – im Unterschied zur sensiblen Ataxie – mit offenen und geschlossenen Augen gleichermaßen auf (negativer Romberg-Versuch). Sie ist gekennzeichnet durch eine skandierende Sprache und einen Nystagmus (Charcot-Trias). Bei Ursache im Hirnstamm können Hirnnerven ausfallen (z. B. Dysarthrie, Dysphagie) sowie eine Hemiparese oder Sensibilitätsstörungen auftreten. Sind die Patienten zugleich dement, ist eine degenerative Erkrankung naheliegend (z. B. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, vaskuläres Multiinfarkt-Syndrom).

Patienten mit **sensibler Ataxie** fallen hingegen durch ihr eher breitbeiniges Stehen auf. Werden sie aufgefordert, die Augen zu schließen, verstärkt sich die Ataxie deutlich (positiver Romberg-Versuch).

Diagnostik:
Zerebelläre Ataxie: Im Zuge der Anamnese gilt es nach Art und Verlauf der Beschwerden zu fragen (akut → eher bei Intoxikationen oder vaskulären Ursachen; langsam → eher bei degenerativen Erkrankungen oder chronischen Intoxikationen; schubweise → z. B. bei multipler Sklerose). Des Weiteren müssen andere Beschwerden (z. B. Schwindel, Sprach- oder Schluckstörungen, Kopfschmerzen, Doppelbilder) erfragt sowie eine genaue Medikamentenanamnese erhoben werden. In der klinischen Untersuchung wird der neurologische Status (u. a. Dysdiadochokinese? Nystagmus? Hirnnervenbeteiligung? Reflexe?) erhoben. Die weiterführende Untersuchung umfasst die Labor- und Liquoruntersuchung, Sonografie, CT/MRT sowie CT/MR-Angiografie.

Spinale/periphere Ataxie: Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Alkoholabusus oder Magen-/Darmerkrankungen) sowie eine Medikamenteneinnahme (z. B. Zytostatika oder Hydantoide → Vitamin-B_{12}-Mangel) müssen

festgestellt werden. Wichtig bei der körperlichen Untersuchung sind:
- Symmetrie der Sensibilitätsstörungen
- Prüfen des Lagesinns
- Koordinationsprüfungen (z. B. Finger-Nase-Versuch)
- Beurteilung der Beschwerden beim Schließen der Augen (sog. Romberg-Versuch)
- Prüfen des Vibrationsempfindens und der Muskeleigenreflexe.

Im Labor kann z. B. ein Vitamin-B_{12}-Mangel aufgedeckt werden. Weitere Maßnahmen sind die Gastroskopie, Elektrophysiologie oder spinale MRT.

Differenzialdiagnosen: Tab. 19.1 zeigt mögliche Ursachen einer Ataxie. Daneben müssen Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen infolge einer Läsion des Vestibularisapparats ausgeschlossen werden, die sich mit einer gerichteten Fallneigung und einem pathologischen Unterberger-Tretversuch (Drehung > 45°) äußern. Ebenso abgegrenzt werden müssen motorische Paresen (Bewegungsstörung und Paresen) oder eine psychogene Ursache (keine Stürze, bei Ablenkung keine Ataxie).

19.4 Dystonie

DEFINITION Langsame Fehlbewegungen und Fehlstellungen, die willkürlich nicht beeinflussbar sind und durch Muskelkontraktionen entstehen.

Einteilung:
- **generalisierte Dystonien:** Drehbewegungen des Rumpfes (teilweise gegensinnig zueinander) und der proximalen Extremitäten. Grimassieren des Gesichts, an Händen und Füßen athetotische Hyperkinesen.
- **fokale Dystonien**
  - **Blepharospasmus**: intermittierendes oder dauerhaftes Schließen der Augen
  - **laryngeale (spasmodische) Dystonie:** angestrengtes Sprechen (wie „erstickt"), ggf. mit Tremor, oder leise, tonlose Stimme.
  - **oromandibuläre Dystonie:** tonische Hyperkinesien von Kiefer, Zunge und Gesichtsmuskulatur. Meige-Syndrom: Kombination mit Blepharospasmus oder laryngealer Dystonie
  - **zervikale Dystonie:** anfang seltenes, später häufigeres langsames Zurseitedrehen des Kopfes. Zeitgleiches Neigen zur Gegenseite und Heben der ipsilateralen Schuler. Verharren für einige Sekunden
  - **Beschäftigungskrämpfe:** durch spezielle Willkürbewegungen provozierte Krämpfe (z. B. Musikerkrampf bei Pianisten, Flötisten).

Differenzialdiagnosen:
- **generalisierte oder fokale Dystonien:**
  - Morbus Wilson: insbesondere bei Patienten < 50 Jahre, Labor, Spaltlampenuntersuchung
  - vaskuläre, entzündliche, degenerative oder neoplastische ZNS-Erkrankungen: Klinik, Verlauf, CT/MRT, Liquor
  - Speicherkrankheiten: MRT, Stoffwechseluntersuchungen, Elektroneurografie
  - mitochondriale Enzephalopathie: CT/MRT, Labor (Laktat, Pyruvat)
  - Traumen, radikuläre oder periphere Nervenläsionen, sympathische Reflexdystrophie: Anamnese, Klinik, Elektroneurografie
- tonischer bzw. klonischer **Blepharospasmus**:
  - Tic-Erkrankungen (Anamnese, Klinik)
  - Absencen
  - Erkrankungen des Auges (Konjunktivitis, Iritis): augenärztliche Untersuchung
  - Spasmus hemifacialis (Neurografie)
- **oromandibuläre Dystrophie**:
  - Therapie mit Neuroleptika (Anamnese)
  - epileptische Anfälle (Klinik, EEG)
  - temporomandibuläres Gelenk-Syndrom (MRT)
- **zervikale Dystonie:**
  - muskulärer Tortikollis (fixiert in Schonhaltung, Bewegung in Gegenrichtung schmerzhaft und eingeschränkt), Veränderungen der HWS, essenzieller Kopftremor (Klinik, Bildgebung)
  - Trochlearisparese mit konsekutivem Tortikollis (augenärztliche Untersuchung).

Näheres s. Neurologie S. B 909.

19.5 Faszikulationen

DEFINITION Unregelmäßige und kurze Muskelkontraktionen unter der Haut ohne Bewegungseffekt.

Faszikulationen sind in jedem Fall pathologisch. Sie treten typischerweise bei Erkrankungen des 2. motorischen Neurons auf. Faszikulationen finden sich beispielsweise bei:
- amyotropher Lateralsklerose (Frühsymptom)
- progressiver spinaler Muskelatrophie
- A.-spinalis-anterior-Syndrom
- radikulären Läsionen, Plexusläsionen, Läsion peripherer Nerven
- Thyreotoxikose.

19.6 Hypokinesie und Hypomimie

DEFINITION Bewegungsarmut.

Verminderte motorische Bewegungen und eine verminderte Gesichtsmimik (maskenhaftes Gesicht, seltener Lidschlag) finden sich beim **Parkinson-Syndrom**. Hiervon unterschieden werden muss eine **Gangapraxie** (→ gute Beweglichkeit im Liegen) sowie eine **psychomotorische Verlangsamung** (z. B. bei Depression). Bei **Sklerodermie** findet sich eine „Gesichtsstarre" mit einer Verkleinerung

der Mundöffnung (Mikrostomie) und einer radiären Fältelung um den Mund (Tabaksbeutelmund).

19.7 Hyperkinesie

DEFINITION Bewegungsüberschuss mit plötzlichen, unwillkürlichen Bewegungen.

Hierzu zählen folgende Störungen:
- choreatische Bewegungsstörungen
- Dystonie (S. 120)
- Ballismus
- Athetose
- Tremor (S. 129)
- Restless-legs-Syndrom
- Myoklonien (S. 124)
- Tics und Tic-Krankheit.

Näheres s. Neurologie S. B908.

19.8 Lähmungen

DEFINITION Unfähigkeit (= Plegie, Paralyse) oder herabgesetzte Fähigkeit (= Parese), den Muskel willentlich zu kontrahieren.

Einteilung und Ätiologie: Man unterscheidet folgende Formen:
- **zentrale Lähmung** (Läsion des 1. Motoneurons und seiner Axone): spastische Lähmung, die global verteilt ist (Spastik, S. 129)
- **periphere Lähmung** (Läsion des 2. Motoneurons und seiner Axone): Typisch sind schlaffe Lähmungen mit vermindertem Muskeltonus (S. 130), herabgesetzten Muskeleigen- und Fremdreflexen (S. 125), Muskelatrophien und Sensibilitätsstörungen im Bereich des betroffenen Nervs. Läsionen des motorischen Neurons im Vorderhorn führen zu Paresen, deren Auftreten keiner Regel folgt; Läsionen der Nervenwurzel oder des peripheren Nervs führen zu Paresen, die dem entsprechenden Versorgungsgebiet entsprechen.
- **muskuläre Lähmung** (Läsion der Muskulatur): Es kommt zu schlaffen Paresen mit herabgesetzter Muskelkraft und Muskelatrophie. Bei ausgeprägter Atrophie sind die Muskeleigenreflexe vermindert. Sensibilitätsstörungen treten nicht auf.

Diagnostik: In der **Anamnese** sollte insbesondere gefragt werden nach
- dem Verlauf der Erkrankung (akut → z. B. Nervenläsion, Blutung, Ischämie, epileptischer Anfall; rezidivierend → multiple Sklerose; schleichend → chronische Erkrankung),
- Begleitsymptomen (z. B. Kopfschmerzen? epileptische Anfälle?),
- Vorerkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus) sowie nach
- Medikamenten.

Wichtigste Maßnahme ist die sorgfältige **neurologische Untersuchung**. Dabei gilt es auf die Art der Parese (schlaff/spastisch), ihre Lokalisation (z. B. unifokal? symmetrisch? halbseitig?), den Muskeltonus und Reflexstatus, Atrophien und Sensibilitätsstörungen zu achten.

Die weiterführende Diagnostik ist abhängig von der Verdachtsdiagnose. Zum Einsatz kommen bildgebende Verfahren (Röntgen, CT/MRT, Doppler-/Duplexsonografie, Angiografie), Lumbalpunktion, EMG oder eine Muskelbiopsie.

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen sind **psychogene Paresen** (z. B. bei Depression), die unterschiedlich ausgeprägt sind und mit nichtobjektivierbaren Symptomen einhergehen, sowie allgemeine Schwächezustände (z. B. bei Kachexie, Hypothyreose). **Tab. 19.2** und **Tab. 19.3** geben eine Übersicht über mögliche Differenzialdiagnosen.

Tab. 19.2 Differenzialdiagnosen von schlaffen und gemischten Lähmungen

Ursache	Befunde
schlaffe Lähmung	
Vorderhornläsion (z. B. bei Poliomyelitis, spastischer Muskelatrophie)	rein motorische, schlaffe Lähmung, asymmetrische Verteilung
Wurzelläsion (z. B. bei Diskusprolaps, Neurinom, Neuroborreliose)	Paresen, Reflexausfälle und Sensibilitätsstörung im betroffenen Dermatom, Schmerzen
Plexusläsion (z. B. Trauma, Kompression)	wie Wurzelläsion, jedoch mehere Wurzeln betroffen (multisegmentaler Ausfall)
Läsion eines peripheren Nervs (z. B. Druck, Trauma, Neurinom)	im Versorgungsgebiet des betroffenen Nervs ausgeprägte Paresen (bei rein motorischem Nerv), Sensibilitäts- und vegetative Störungen (bei gemischten Nerven)
Läsion mehrerer peripherer Nerven (v. a. im distalen Abschnitt): z. B. Polyneuropathie	symmetrische Schwäche, distal betont, Paresen und sensible Reizerscheinungen (strumpfförmige Parästhesien)
Läsion mehrerer Nervenwurzeln (z. B. Guillain-Barré-Syndrom)	von distal aufsteigende motorische Paresen und Sensibilitätsstörungen
Myopathie	je nach Krankheitsstadium von proximal betonten symmetrischen Paresen bis zur vollständigen schlaffen Tetraparese (z. B. bei fortgeschrittener Muskeldystrophie, generalisierter Myasthenie)
gemischte Lähmungen (schlaff/spastisch)	
amyotrophe Lateralsklerose	progrediente spastische Paresen, Muskelkrämpfe, Reflexsteigerungen, Pseudobulbärparalyse, Pyramidenbahnzeichen, von distal aufsteigende Muskelatrophien, generalisierte Faszikulationen (v. a. der Zunge), echte Bulbärparalyse

Tab. 19.3 Differenzialdiagnosen von spastischen Lähmungen

Lähmungstyp	Ursache	Begleitsymptome und Befunde
Halbseitenlähmung	Läsion einer Hemisphäre (z. B. ischämischer Infarkt, Blutung, Sinusthrombose, Herpesenzephalitis, Hirnabszess, multiple Sklerose, Tumoren, Epilepsie, Migräne, SHT)	kontralaterale Hemiparese, distal betont (v. a. Hand), Sensibilitätsstörungen, Beeinträchtigung der Feinmotorik, neuropsychologische Auffälligkeiten
	Läsion des Tractus corticospinalis	abhängig von der Läsionshöhe auch Para- oder Tetraparese, spinale Automatismen, Blasenfunktionsstörung
	Hirnstammläsion	gekreuzte Halbseitensymptomatik (ipsilateraler Hirnnervenausfall, kontralaterale Hemiparese), Läsion eines motorischen Hirnnervenkerns: schlaffe Parese
	Brown-Séquard-Syndrom	ipsilateral auf Höhe der Läsion schlaffe Parese (durch Vorderhornläsion) und spastische Paraparese, ipsilateral gestörtes Vibrations- und Lageempfinden, kontralateral Störung von Schmerz- und Temperaturempfinden
	psychogen	keine objektivierbaren und „passenden" Befunde
Paraparese	komplette Querschnittläsion (im Thorakalmark)	spastische Parese unterhalb der Läsion (im spinalen Schock: schlaffe Parese), evtl. schlaffe Parese auf Höhe der Läsion, sensibles Niveau, Blasenfunktionsstörung
	Mantelkantenläsion	sensible Ausfälle an den Beinen, Blasenstörungen, neuropsychologische Auffälligkeiten
	A.-spinalis-anterior-Syndrom	Paraspastik (schlaffe Lähmung auf Höhe der Läsion), dissoziierte Sensibilitätsstörung (ungestörte Tiefensensibilität: Hinterstränge nicht betroffen), Blasen- und Mastdarmlähmung
Tetraparese	komplette Querschnittsläsion (im Halsmark)	s. o.
	infantile Zerebralparese*	beinbetonte Tetraparese, oft Mischformen mit Dystonie, Dyskinesie, mentaler Retardierung und Krampfanfällen
	Locked-in-Syndrom	spastische Tetraplegie, Hirnnervenausfälle (Sprechen und Schlucken unmöglich), Erlöschen der Hirnstammreflexe; Bewusstsein, vertikale Augen- bzw. Lidbewegungen und die Atemregulation erhalten

* auch als spastische Diplegie oder Hemiplegie

19.9 Liquorrhö

DEFINITION Austritt von Liquor aus der Nase (**Rhinoliquorrhö**) oder den Ohren (**Otoliquorrhö**).

Ursächlich für den Liquoraustritt sind in erster Linie **Verletzungen mit Eröffnung des Subarachnoidalraums**: Schädelbasisfraktur, frontobasale Fraktur, Felsenbeinquerfraktur. Es tritt auf einmal klare Flüssigkeit, vornehmlich durch die Nase, aus. Begleitend kann es zu Kopfschmerzen kommen (intrakranieller Druck ↓). Insbesondere bei der nasalen Liquorfistel besteht die Gefahr einer aszendierenden Infektion mit Entwicklung einer Meningitis (v.a. Pneumokokken) oder eines Hirnabszesses. Dabei können u. U. Jahre vergehen, bis es zu diesen Komplikationen kommt.

Die klinische Diagnose wird durch den Nachweis von Liquor im β2-Transferrin-Test gesichert. Evtl. kann eine Liquorszintigrafie oder eine Lokalisationsdiagnostik mit Fluorescin erforderlich sein.

MERKE Aufgrund der hohen Infektionsgefahr müssen frontobasale Frakturen mit Liquoraustritt immer operativ versorgt werden.

19.10 Meningismus

DEFINITION Schmerzen bei Dehnung der Meningen und Nackensteifigkeit infolge Reizung der Hirnhäute. Die Schmerzen treten auf, wenn der Patient auf dem Rücken liegt und sein Kopf vom Untersucher nach vorn gebeugt wird (→ die Muskeln spannen sich reflektorisch an und verhindern so die weitere Kopfbeugung).

Ätiologie: Ein Meningismus tritt auf bei:
- Entzündungen der Hirnhäute (Meningitis)
- intrakranieller Blutung (Subarachnoidalblutung, Epi- oder Subduralhämatom)
- Tumoren, Meningeosis carcinomatosa, Leukämie
- erhöhtem Hirndruck
- zerebralem Insult
- Hirnabszess
- Kollagenosen und Vaskulitiden mit Manifestation im ZNS (z. B. Lupus erythematodes, Kawasaki-Syndrom, Periarteriitis nodosa)
- Sarkoidose
- Sonnenstich
- Medikamenteneinnahme (z. B. als Nebenwirkung von Antirheumatika, Cotrimoxazol).

Klinik: Die **Stärke** der meningealen Reizerscheinungen ist abhängig von der Ursache und vom Alter der Patienten:

- Bakterielle Meningitiden verursachen i. d. R. eine starke Nackensteifigkeit und gehen zudem mit Übelkeit und Erbrechen, Photophobie, starken Kopfschmerzen und evtl. einem enzephalitischen Syndrom (z. B. Bewusstseinstrübung, epileptische Anfälle) einher.
- Bei viralen Meningitiden sind Kopfschmerzen und Meningismus schwächer ausgeprägt.

Cave: Bei Säuglingen kann der Meningismus fehlen. Hinweise auf eine Meningitis sind schrilles Schreien oder Apathie, Berührungsempfindlichkeit, Trinkfaulheit und Apnoe.

Diagnostik: Bei gereizten Hirnhäuten finden sich neben dem Meningismus folgende klinische Zeichen (**Nackendehnungszeichen**):
- **Lasègue-Zeichen**: Schmerzen beim passiven Anheben des gestreckten Beins
- **Brudzinski-Zeichen**: zusätzlich zum Meningismus Beugung in Bein und Hüftgelenken (Entlastung der Spannung)
- **Kernig-Zeichen**: starke Schmerzen, wenn das Kniegelenk bei gebeugter Hüfte passiv gestreckt wird
- **Lhermitte-Zeichen**: Zusätzlich zum Menigismus Kribbeln und elektrisches Gefühl paravertebral mit Ausstrahlung in die Extremitäten. Typischerweise positiv bei multipler Sklerose oder Raumforderungen im HWS-Bereich
- Bei Kindern lassen sich außerdem das **„Dreifuß-Zeichen“** (Abstützen beider Arme hinter dem Rücken während der Knie- und Hüftbeugung) und das **„Kniekuss-Zeichen“** (Kopf kann nicht zu den Knien gebeugt werden) nachweisen.

Die wichtigste diagnostische Maßnahme bei V. a. Meningitis ist die **Liquoruntersuchung**.

MERKE Nicht jede Meningitis geht tatsächlich mit meningealen Reizerscheinungen einher. Ein Meningismus fehlt zudem bei starker Analgesie, tiefem Koma und Muskelrelaxanzien.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 19.4**.

19.11 Muskelkrämpfe

Synonym: Krampi

DEFINITION Meist lang dauernde und tonische Kontraktion von Muskel(gruppe)n, die zu einer fixierten Gelenkstellung führt.

Tab. 19.4 Differenzialdiagnosen bei Meningismus

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Meningitis		
akute bakterielle Meningitis	perakutes meningitisches Syndrom, hohes Fieber, fokale Anfälle, Hörstörungen, bei Meningokokkeninfektion: DIC, Hautblutungen, Nebenniereneinblutungen, Miktionsstörungen	Liquorpunktion (Granulozyten ↑ ↑, Erregernachweis)
tuberkulöse Meningitis	subakuter Verlauf, langsamerer Fieberanstieg, kaudale Hirnnervenausfälle („basale Meningitis“)	Liquorpunktion (initial: Granulozyten ↑, später lymphozytäre Pleozytose)
Neuroborreliose	Müdigkeit, Gelenkschmerzen, Meningopolyneuritis, Hirnnervenausfälle (v. a. N. facialis), anamnestisch Erythema migrans, im Stadium 3: Acrodermatitis chronica atrophicans, Enzephalomyelitis	Borrelien-Antikörper in Serum und Liquor, intrathekale Antikörper
virale Meningitis	geringere Beschwerden als bei bakterieller Meningitis, erregerspezifische Begleitsymptome (z. B. Herpangina bei Coxsackie-A-Infektion, Grippe, Masern, Mumps)	Liquorpunktion (mäßige lymphozytäre Pleozytose und Plasmazellen)
Blutungen		
Subarachnoidalblutung	massive Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hypertonie und intrakranielle Aneurysmaruptur, evtl. Warnblutungen, oft Bewusstseinstrübung	CCT (Hyperdensität in basalen Zisternen und äußeren Liquorräumen), bei negativer Bildgebung Liquorpunktion (xanthochromer Liquor → Eiweiß ↑ ↑)
Subduralhämatom	Trauma in Anamnese, fokalneurologische Ausfälle, Kopfschmerzen	CCT (hyperdense, halbmondförmige Struktur in Kalottennähe)
neoplastische Erkrankungen		
Tumoren, Leukämie	progrediente Symptomatik, u. a. fokale Ausfälle, Hirndrucksymptome, epileptische Anfälle	CCT, Liquorpunktion (Tumorzellen)
weitere		
Sonnenstich	hochroter, heißer Kopf, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit nach länger andauernder direkter Sonneneinstrahlung auf den ungeschützten Kopf	Anamnese, Klinik
Pseudomeningismus: muskulärer Hartspann, HWS-Bandscheibenvorfall, Rigor	steifer Nacken, stark eingeschränkte Beweglichkeit, Kopfbeugung bei voller Ausprägung unmöglich	bekannte Grunderkrankung (Parkinson-Syndrom), Klinik, HWS-Röntgen

Die häufigste Ursache ist eine übermäßige **muskuläre Beanspruchung**. Die Krämpfe sind schmerzhaft und können durch passive Muskeldehnung wieder gelöst werden. Am häufigsten ist die Wade betroffen, daneben auch die Beuger und Strecker der Finger und Zehen sowie des Oberarms. Weitere Ursachen sind **Elektrolytstörungen** (v. a. Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie), **Dehydratation**, Intoxikationen (z. B. mit Blei oder Alkohol), **metabolische Azidose** oder lokale **Durchblutungsstörungen** (pAVK, Phlebothrombose). Im Alter treten Muskelkrämpfe auch gehäuft nachts auf.

Daneben finden sich **neurogene Krämpfe** bei amyotropher Lateralsklerose (schmerzhafte Krämpfe der Extremitätenmuskulatur), radikulären Läsionen, myogene Krämpfe bei Myopathie, zentralnervöse Krämpfe bei Tetanus, Dystonie (Schreibkrampf), Strychninvergiftung oder Stiff-man-Syndrom, metabolische oder endokrine Krämpfe (Erbrechen, Diarrhö, Hypothyreose, Urämie, Morbus Addison) sowie Krämpfe als Nebenwirkung von Medikamenten, z. B. bei Einnahme von β-Blockern, Chinidin, oralen Kontrazeptiva, Glukokortikoiden oder Opioiden.

19.12 Myoklonien

DEFINITION Kurze, plötzlich einschießende Kontraktionen der Muskulatur (u. U. des ganzen Körpers) mit Bewegungseffekt.

Klinik: Myoklonien können selten und kaum merkbar sein oder kontinuierlich über Tage bis Monate auftreten. Sie treten **spontan**, bei Bewegung (**Aktionsmyoklonus**) oder als Reaktion auf äußere Reize auf (**Reflexmyoklonus**). Man unterscheidet kortikale von retikulären und spinalen Myoklonien. Myoklonien können rhythmisch, arrhythmisch oder oszillierend auftreten und lokal begrenzt sein oder sich ausbreiten. Als **Asterixis** (flapping tremor) wird eine negative Myoklonie bezeichnet. Dabei handelt es sich um ruckartige Unterbrechungen einer Haltefunktion oder Bewegung (z. B. bei hepatischer Enzephalopathie).

Einteilung:
- **physiologische Myoklonien**: in Einschlaf-, Traum- oder Aufwachphase, bei starker Muskelbeanspruchung, „Schreckreaktionen“
- **essenzielle Myoklonien:** Myoklonien, die nicht Folge einer ZNS-Erkrankung sind, oft Besserung nach Alkoholgenuss
- **epileptische Myoklonien** bei epileptischen Erkrankungen
- **symptomatische Myoklonien:** aufgrund metabolischer Störungen, Intoxikationen (z. B. Medikamente, Kannabis, Schwermetalle), nach hypoxischer Hirnschädigung, bei infektiösen Erkrankungen (z. B. Enzephalitis) degenerativen Hirnerkrankungen (z. B. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Morbus Alzheimer, Morbus Wilson, Parkinson-Syndrom, Chorea Huntington, Multisystematrophie), paraneoplastisch sowie fokal bei vaskulären Störungen, Tumoren oder Traumen.

Differenzialdiagnosen: Abzugrenzen sind **andere Muskelzuckungen**, z. B.:
- **Tics** (unregelmäßig, rasche und begrenzte Kontraktionen, unwillkürlich, affektive Verstärkung → psychisch bedingt oder bei Tic-Krankheit)
- **Tremor** (S. 129)
- **choreatische Bewegungsstörungen** (kurze, rasch einschießende und regellose Kontraktionen, meist distal)
- Muskelzuckungen **ohne Bewegungseffekt**:
  - Faszikulationen (S. 120)
  - Myokymien (Kontraktionswellen von Muskelgruppen).

19.13 Opisthotonus

DEFINITION Reklination des Kopfes infolge einer verkrampften Nacken- und Rückenmuskulatur.

Ursachen sind in **Tab. 19.5** zusammengefasst.

Tab. 19.5 Differenzialdiagnosen bei Opisthotonus

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Tetanus	Trismus, Risus sardonicus	Anamnese → Verletzung, fehlende Impfung, Klinik
bakterielle Meningitis	hohes Fieber, starke Kopfschmerzen, menigitisches Syndrom	Liquorpunktion (Granulozytose, Erregernachweis)
akute Subarachnoidalblutung	massive Kopfschmerzen, Meningismus, Hypertonie	CCT (Hyperdensität in basalen Zisternen und äußeren Liquorräumen), Liquorpunktion (xanthochromer Liquor → Eiweiß ↑ ↑)
Tumor der hinteren Schädelgrube	intrakranielle Drucksteigerung, Übelkeit, Erbrechen, Ataxie, Schwindel	CCT/MRT
Intoxikationen (z. B. Strychnin, Insektizide, Herbizide)	häufig Übelkeit und Erbrechen	Anamnese
epileptische Anfälle	weitere Anfallssymptome (z. B. Initialschrei, Sturz, Bewusstseinsverlust, Zungenbiss)	Klinik, EEG
Hypokalzämie-Syndrom	Hyperventilation, Hypoparathyreoidismus, Pfötchenstellung, Parästhesien	Labor (Kalzium i. S. ↓)
Dystonien	unwillkürliche Bewegungen, entweder tonisch-klonisch oder choreatisch; jahrelange Entwicklung	Klinik

19.14 Reflexanomalien

Für Allgemeines zur Anatomie des motorischen Systems (s. Neurologie S. B876) sowie zu den unterschiedlichen Muskeleigen-, Fremd-, Hirnstamm- und pathologischen Reflexen bzw. deren Prüfung s. Neurologie S. B878.

19.14.1 Verminderte Reflexe

DEFINITION
- **Hyporeflexie**: abgeschwächte Reflexe
- **Areflexie**: fehlende Reflexe.

Sehr schwache Reflexe müssen keine pathologische Bedeutung haben, sie sind oft bei **älteren Patienten** zu finden.

Ein **Fehlen einzelner Reflexe** beruht zumeist auf einer Läsion eines peripheren Nervs oder einer Läsion der Nervenwurzel.

Ein **generalisiertes Fehlen** findet man bei Polyneuro- und -radikulopathie, bei Erkankungen des Vorderhorns, bei Myopathien, bei Tabes dorsalis, beim Adie-Syndrom oder bei einer kongenitalen Areflexie. Läsionen des motorischen Neurons im Vorderhorn, der peripheren Nerven und der Muskulatur gehen zudem mit einer **schlaffen Lähmung** und **Muskelatrophie** einher.

Auch bei akuten zentralen Lähmungen findet man vorübergehend abgeschwächte oder völlig erloschene Reflexe. Verminderte Reflexe treten zudem bei Hypothyreose, Elektrolytstörungen (z. B. Hyponatriämie, Hypokaliämie) oder bei Alkoholabusus auf.

Cave: Die Reflexe können scheinbar fehlen, wenn der Patient nicht ordnungsgemäß untersucht wird (→ Tipp: Der Patient soll seine Hände ineinanderhaken und kräftig ziehen, während man die Reflexe der unteren Extremität prüft).

19.14.2 Gesteigerte Reflexe

Synonym: Hyperreflexie

Eine generaliserte Hyperreflexie hat **meistens keinen Krankheitswert** (oft bei jüngeren Personen oder Aufregung). Auch eine Hyperthyreose führt zu generalisert gesteigerten Reflexen.

Hinweise auf eine **Läsion des 1. Motoneurons** und seiner Axone (Gehirn, Rückenmark) sind die sog. **Pyramidenbahnzeichen** (→ pathologische Reflexe: z. B. Babinski-, Oppenheim-, Gordon-Zeichen), eine **abnorme Lebhaftigkeit** und **leichte Auslösbarkeit** von Muskeleigenreflexen, die **einseitig gesteigert** sind, verbreiterte Reflexzonen sowie spastische Lähmungen. Die Fremdreflexe (z. B. Bauchhautreflex) sind hingegen – ebenso wie die Muskelkraft – vermindert, eine Atrophie tritt nicht auf.

19.15 Rigor

DEFINITION Erhöhter Muskeltonus der axialen Muskulatur und der Extremitäten infolge einer Störung des extrapyramidalmotorischen Systems.

Typisch ist der gleichbleibende, zähflüssige und wächserne Widerstand der Flexoren und Extensoren. Am häufigsten findet sich ein Rigor im Rahmen des **Parkinson-Syndroms**. Durch den erhöhten Muskeltonus kommt es zu einer fixierten Haltung des Kopfes und der Extremitäten. Beim Parkinson-Syndrom liegt begleitend häufig das sog. Zahnradphänomen vor, d. h., der Rigor lässt sich bei passiver Bewegung unregelmäßig unterbrechen. Zu den Differenzialdiagnosen des Parkinson-Syndroms s. Neurologie S. B905.

19.16 Schwindel bzw. Gleichgewichtsstörungen

Synonym: Vertigo

Einteilung: Das Symptom „Schwindel" lässt sich unterschiedlich einteilen:
- nach dem **Ort der Läsion**: vestibulärer (peripher/zentral) und nichtvestibulärer Schwindel
- nach der **Qualität**: systematischer (Dreh-, Schwank-, Liftschwindel) und nichtsystematischer (diffuser Schwindel, Benommenheitsschwindel) Schwindel
- nach dem **Auftreten**: attackenartiger Schwindel oder Dauerschwindel
- nach dem **Auslösemechanismus**: Lage-/Lagerungsschwindel, orthostatischer Schwindel, psychogener Schwindel oder Reizschwindel (z. B. Kinetosen).

Ätiologie und Klinik: Der **vestibuläre Schwindel** entsteht durch eine Läsion des Vestibularapparats, d. h. des Vestibularorgans oder des N. vestibulocochlearis (**peripher-vestibulärer Schwindel**) oder des Ncl. vestibularis im Hirnstamm (**zentral-vestibulärer Schwindel**). Typisch ist ein richtungsbestimmter Drehschwindel, der von vegetativen Symptomen (wie Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen) begleitet wird. Die Patienten beschreiben subjektive Scheinbewegung zwischen sich selbst und der Umgebung (Oszillopsien). Häufig besteht auch ein Nystagmus. Beim zentralvestibulären Schwindel sind Schwindelgefühl und die vegetative Symptomatik meist schwächer ausgeprägt. Hörstörungen bestehen – im Vergleich zur peripheren Läsion – nicht, dafür aber zusätzliche neurologische Ausfälle.

Im Vergleich dazu ist der **nichtvestibuläre Schwindel** oft uncharakteristisch (Taumeln, Schwarzwerden vor den Augen, keine Scheinbewegungen, geringere vegetative Beschwerden). Die Ursachen sind vielfältig (**Tab. 19.6**).

Diagnostik:
- **Anamnese** (**Abb. 19.1**): Art des Schwindels, attackenartig/dauerhaft, bestimmte Auslösemechanismen (Lagerung? Dunkelheit? Anstrengung? Auch in Ruhe?), Be-

Tab. 19.6 Differenzialdiagnosen von Schwindel

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
peripher-vestibulärer Schwindel (Drehschwindel)		
Morbus Menière	plötzlicher Drehschwindel (Attacken), Fallneigung zur kranken Seite, Spontannystagmus (horizontal, richtungsbestimmt), Hörminderung, vegetative Beschwerden	Anamnese und Klinik, ENG, AEP, Audiometrie
benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel	akuter Drehschwindel mit Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen., ausgelöst durch Kopfbewegungen, Hinlegen, Umdrehen, Bücken	Lagerungsprobe
akuter Vestibularisausfall	Drehschwindel (tagelang), Fallneigung zur Seite der Läsion, Spontannystagmus mit rotatorischer Komponente zur gesunden Seite, Lage- und Lagerungsnystagmus, vestibulookulärer Reflex (VOR) auf der betroffenen Seite gestört, vegetative Symptome	ENG, kalorische Prüfung (verminderte Erregbarkeit)
bilaterale Vestibulopathie	ausgeprägte Unsicherheit im Dunkeln und auf unebenem Boden (breitbeiniges Stehen), bei Kopfbewegung Oszillopsien (Ausfall des vestibulookulären Reflexes)	Vestibularisprüfung, MRT
Vestibularisparoxysmie	Dreh-/Schwankschwindel-Attacken (s bis min), unsicheres Stehen und Gehen, Nystagmus, abhängig von Körperposition, Tinnitus	ENG, AEP, Audiogramm, MRT
Labyrinthitis	Otalgie, Übelkeit, Nystagmus zur Seite der Läsion, Symptome eines Herpes zoster, von Borreliose oder Lues	CCT, HNO-Konsil
toxischer Labyrinthschaden	Tinnitus und Hypakusis, Medikamenteneinnahme	Anamnese, Klinik
zentral-vestibulärer Schwindel (Drehschwindel)		
Durchblutungsstörung im Hirnstamm	schwacher Dauerschwindel über Tage, weitere neurologische Symptomatik (Schluck-, Sprechstörung), drop attacks, vaskuläre Risikofaktoren	neurologische Untersuchung, CCT/MRT
Basilarismigräne	Kopfschmerzen (nicht obligat!), spontaner Drehschwindel oder Lagerungsschwindel, Attacke meist Stunden bis Tage	EEG
Akustikusneurinom	schwacher Dauerschwindel über Tage, Provokation durch Lageänderung, Hörstörung, Tinnitus, weitere neurologische Symptomatik	neurologische Untersuchung, CCT/MRT
zerebellärer Schwindel	persistierender lageabhängiger Drehschwindel, weitere neurologische Ausfälle (Ataxie, Intentionstremor, Dysdiadochokinese etc.)	neurologische Untersuchung, CCT/MRT
nichtvestibulärer Schwindel (Schwank- und Benommenheitsschwindel)		
visuell induzierter Schwindel	Höhenschwindel, Schwindel auf schwankendem Schiff, Refraktionsanomalien	Anamnese, Klinik
Hinterstrangaffektion	gestörte Propriozeption mit spinaler Ataxie, provozierbar beim Gehen oder Stehen	Klinik, neurologische Untersuchung
Polyneuropathie	strumpfförmige Parästhesien v. a. an den Beinen, evtl. Paresen	Klinik, neurologische Untersuchung, EMG
kardiovaskuläre Ursachen	Vitien (z. B. Aorten-, Mitralstenose, Rechts-links-Shunt), Kardiomyopathie, Arrhythmie	Klinik der Grunderkrankung, Auskultation, EKG, Echokardiografie
	Hypertonie, Hypotonie (Orthostase-Reaktion), Subclavian-Steal-Syndrom	Klinik, Blutdruckmessung
endokrine Ursachen/Stoffwechsel	Hypo-, Hyperglykämie, Urämie, Leberinsuffizienz, Hypothyreose	Klinik, Labor
psychogener/phobischer Schwindel	attackenartig, Verschlimmerung durch bestimmte Situationen, vegetative Symptomatik, Vermeidungsverhalten, evtl. Besserung nach Alkoholgenuss	Anamnese
motorische Läsionen	Lähmungen, extrapyramidalmotorische Störung	Klinik
Epilepsie	Krampfanfälle (v. a. Temporallappen-Epilepsie und Absencen)	Anamnese, EEG

gleitsymptome (Oszillopsien? Vegetative Beschwerden? Tinnitus? Unsicheres Stehen? Kreislaufbeschwerden? Doppelbilder?), Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme (→ Daran denken! Viele Medikamente sind „Schwindelauslöser").

- **neurologische Untersuchung** (u. a. mit Frenzel-Brille zur Lagerungsprobe und Nystagmusprüfung, Kopfdrehtest, Romberg-Versuch, Unterberger-Tretversuch)
- **internistische**, HNO-ärztliche, psychiatrische und ophthalmologische Untersuchung



Abb. 19.1 Anamnese bei Schwindel. [aus: Probst, Grevers, Iro, HNO-Heilkunde, Thieme, 2008]

- **weiterführende Diagnostik:** Elektronystagmografie (ENG), Doppler-/Duplexsonografie, CCT/MRT, akustisch evozierte Potenziale (AEP), EEG, Liquorpunktion.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 19.6**; **Abb. 19.2** zeigt differenzialdiagnostische Überlegungen anhand der Schwindeldauer.

19.17 Sensibilitätsstörungen

Man unterscheidet zwischen **Sensibilitätsausfällen** und **sensiblen Reizerscheinungen. Hypästhesie** bezeichnet eine verminderte Wahrnehmung für sensible Qualitäten, **Anästhesie** keine Wahrnehmung mehr. Zu den verschiedenen Empfindungsqualitäten und den anatomischen Grundlagen des sensiblen Systems s. Neurologie S. B 876.

Klinik und Ätiologie: Die Sensibilitätsstörungen können unterschiedlich verteilt sein (**Tab. 19.7**). Sind sensible Qualitäten z. T. gestört, z. T. unverändert, spricht man von einer **dissoziierten Sensibilitätsstörung**:

- **Ausfall von Temperatur- und Schmerzwahrnehmung:** z. B. bei Thalamusläsion, Brown-Séquard-Syndrom, A.-spinalis-anterior-Syndrom, Wallenberg-Syndrom, Polyneuropathie oder Tabes dorsalis
- **Ausfall der Tiefensensibilität::** funikuläre Myelose, Tabes dorsalis, spinozerebelläre Ataxie.

> MERKE Sensibilitätsstörungen können auch psychisch bedingt sein. Auffällig ist dabei, dass die Patienten häufig keine anatomisch sinnvollen Bereiche für die Störungen angeben.

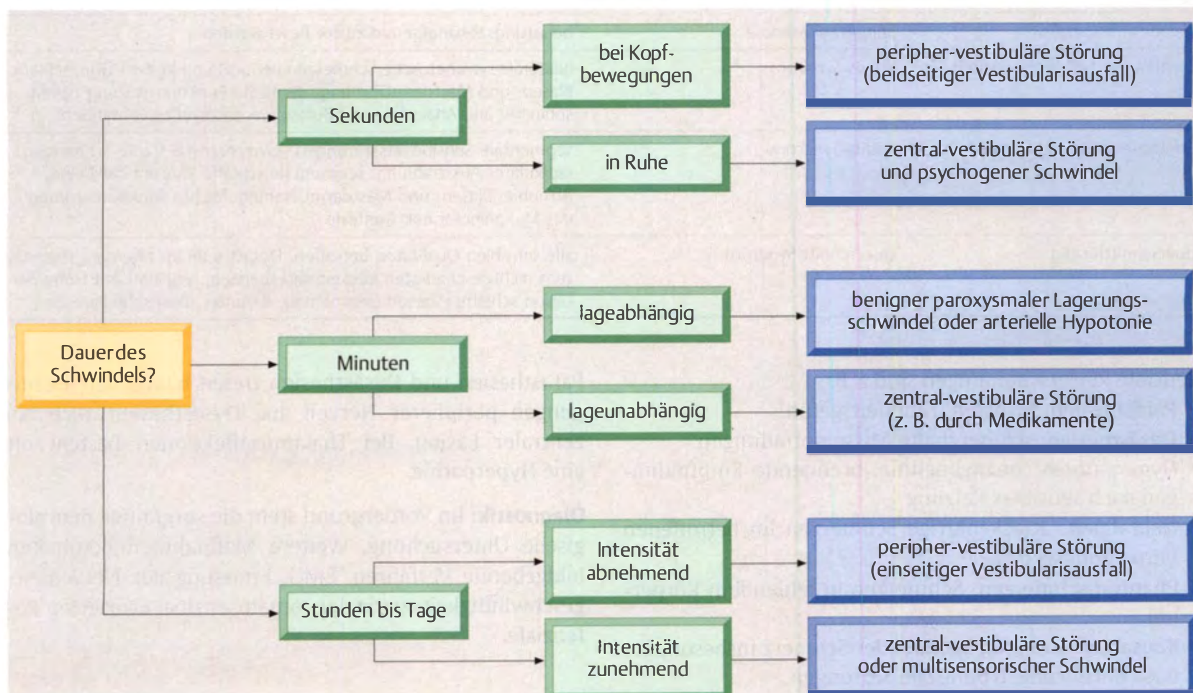


Abb. 19.2 Differenzialdiagnose des vestibulären Schwindels. [aus: Probst, Grevers, Iro, HNO-Heilkunde, Thieme, 2008]

Tab. 19.7 Sensibilitätsstörungen

Sensibilitätsstörung	Ursache	Begleitsymptome und Befund
einseitig fokale Sensibilitätsstörungen		
scharf begrenzt und fokal	Läsion peripherer Nerven	keine sensible Wahrnehmung mehr im betroffenen Versorgungsgebiet, vegetative Störungen, Muskelatrophie, Analgesie geringer ausgeprägt
asymmetrisch und segmental	Läsion der Nervenwurzel	keine sensible Wahrnehmung mehr im betroffenen Versorgungsgebiet (Dermatom), Muskelatrophie, Analgesie deutlicher ausgeprägt
multisegmental (mehrere Segmente betroffen)	Plexusläsionen	auch segmentale motorische Paresen, trophische Störungen
variable Lokalisation	• TIA • Migräne mit Aura • fokale Anfälle • multiple Sklerose • Enzaphalitiden • Vaskulitiden	s. entsprechende Krankheitsbilder
halbseitige Sensibilitätsstörungen		
alle sensiblen Qualitäten betroffen	Läsion der kontralateralen Capsula interna (z. B. ischämischer oder hämorrhagischer Hirninfarkt, Tumoren)	Beeinträchtigung aller sensiblen Qualitäten
kontralateral verstärkte Schmerzwahrnehmung	Thalamusläsion (z. B. lakunärer Infarkt, Blutung, Tumor)	Beeinträchtigung der Sensibilitätswahrnehmung kontralateral, ipsilateral verstärkte Schmerzwahrnehmung mit Hyperpathie
Ausfälle verschiedener Sensibilitäten in Kombination mit Muskelparesen	Läsion des Tractus spinothalamicus lateralis (Brown-Séquard-Syndrom)	ipsilateraler Ausfall von Lage- und Vibrationsempfinden, kontralateraler Ausfall von Temperatur und Schmerzwahrnehmung, ipsilaterale spastische Parese kaudal der Läsion und schlaffe Parese auf Höhe der Läsion
weitere	Hyperventilation	Pfötchenstellung, schnelle Besserung nach Rückatmung in eine Plastiktüte, paO_2 normal oder ↑, $paCO_2$ ↓
	psychogen	vielgestaltige Manifestation ohne „Einhalten“ anatomischer Grenzen
beidseitige Sensibilitätsstörungen		
strumpfförmig und symmetrisch	Polyneuropathie	anfangs sind v. a. Lage- und Vibrationsempfinden beeinträchtigt, frühzeitiger Ausfall des ASR
symmetrisch an der unteren Extremität und nach kranial aufsteigend	Polyradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom)	motorische und sensible Ausfälle, Muskelatrophie
Claudicatio spinalis	Spinalkanalstenose	belastungsabhängige radikuläre Beschwerden
„reithosenartig“, symmetrisch	Konus-Syndrom	bilaterale symmetrische Schmerzen perineal und in der Hüfte, schlaffe Blasen- und Mastdarmlähmung, deutliche Funktionsstörung des M. sphincter ani, Analreflex und Bulbocavernosusreflex vermindert
„reithosenartig“, asymmetrisch	Kauda-Syndrom	segmentale Sensibilitätsstörungen, asymmetrisch starke Schmerzen radikulärer Ausstrahlung, segmentale schlaffe Paresen der Beine, Atrophie; Blasen- und Mastdarmlähmung, leichte Funktionsstörung des M. sphincter ani, Areflexie
querschnittförmig	Querschnitt-Syndrom	alle sensiblen Qualitäten betroffen, Dysästhesie im Übergangsbereich zum nichtgeschädigten Rückenmarksbereich, regelhaft auf Höhe der Läsion schlaffe Paresen (segmental), darunter spastische Paresen

Sensible Reizerscheinungen sind z. B.
- **Parästhesien**: Kribbeln, Taubheitsgefühl
- **Dysästhesien**: schmerzhafte Missempfindungen
- **Hyperpathien**: unangenehme, brennende Empfindungen nach sensibler Reizung
- **Neuralgien**: attackenartige Schmerzen im betroffenen Versorgungsgebiet
- **Phantomschmerzen**: Schmerzen in fehlendem Körperteil
- **Kausalgie**: dumpfer, brennender Schmerz insbesondere nach Berührung, trophische Störungen.

Parästhesien und Dysästhesien treten häufig bei Schädigungen peripherer Nerven auf, Dysästhesien auch bei zentraler Läsion. Bei Thalamusaffektionen besteht oft eine Hyperpathie.

Diagnostik: Im Vordergrund steht die sorgfältige neurologische Untersuchung. Weitere Maßnahmen beinhalten bildgebende Verfahren, EMG, Erfassung der Nervenleitgeschwindigkeit sowie der somatosensibel evozierten Potenziale.

19.18 Spastik

DEFINITION Erhöhung des Muskeltonus infolge einer Läsion des 1. Motoneurons (Gyrus praecentralis) und seiner Axone (kortikobulbäre Bahn und Pyramidenbahn).

Typische Zeichen sind:
- spastische Lähmungen („Taschenmesserphänomen": anfangs starker Widerstand bei der passiven Bewegung der Extremität, der dann schlagartig nachlässt)
- im akuten Stadium jedoch: schlaffe Paresen
- stark gesteigerte Muskeleigenreflexe, verminderte Fremdreflexe (z. B. Bauchhautreflex), verbreiterte Reflexzonen
- Wernicke-Mann-Gang (s. u.)
- pathologische Reflexe: Babinski positiv
- keine Hautatrophie
- verminderte Muskelkraft
- fehlende Feinmotorik.

19.19 Stand- und Gangstörungen

Ursache von Stand- und Gangstörungen können sein:
- **Spastik** (s. o.): Beim Gehen schleifen die Zehenspitzen am Boden, das spastische Bein wird zirkumduziert (Wernicke-Mann-Gang); außerdem: Verschlechterung beim Laufen, X-Bein-Stellung, Beugung in Ellbogen-, Hand- und Fingergelenken, gesteigerte Reflexe sowie Pyramidenbahnzeichen. Ursächlich ist eine Läsion des 1. Motoneurons oder seiner Axone (z. B. Pyramidenbahnläsion).
- **zerebelläre Ataxie**: Gangunsicherheit, Fallneigung, Intentionstremor, Nystagmus, skandierende Sprache
- **sensible Ataxie**: Ursächlich ist eine Störung der sensiblen afferenten Bahnen, insbesondere der Hinterstränge. Klinisch imponieren ein positiver Rombergversuch sowie ein gestörter Lage- und Vibrationssinn.
- **hypokinetische rigide Gangstörung:** Bei Erkrankung der Basalganglien. Kleine Schritte (Trippeln), vornübergebeugte Haltung, vermindertes Mitschwingen der Arme, Drehen des gesamten Körpers beim Umdrehen, evtl. Start- oder Stopphemmung und Rigor.
- **Gangapraxie** (= frontale Gangstörung): Auftreten bei Normaldruckhydrozephalus bzw. Prozessen im Frontalhirn. Beine kleben am Boden, Stolpern bei Drehung im Stehen, im Liegen jedoch gute Beweglichkeit der unteren Extremität, fehlende Spastik, evtl. Kombination mit Demenz und Inkontinenz.
- **hyperkinetische oder dystone Syndrome:** Das Gehen wird durch unwillkürliche tonische oder plötzlich einschießende Bewegungen erschwert.
- **Steppergang:** Die Fußspitze hängt nach unten und schleift beim Gehen. Um dies zu vermeiden, heben die Patienten die Knie stark an. Ein einseitiger Steppergang findet sich bei Läsion des N. peroneus oder Poliomyelitis, ein beidseitiger z. B. bei spinaler Muskelatrophie.
- **Trendelenburg-Watschelgang:** Er tritt auf bei Schwäche der Mm. glutaei medius et minimus. Das Becken kippt in Richtung Spielbein, der Oberkörper wird zum Standbein geneigt. Ursachen sind z. B. eine Hüftdysplasie oder eine Wurzelläsion auf Höhe von L 5.
- **psychogene Gangstörung:** Imitieren verschiedener Gangstörungen, z. B. Nachschleifen des Beins, Zirkumduktion, Stelzengang
- **weitere Ursachen:**
  - Verkürzungshinken: Auftreten bei einer Beinlängendifferenz von mehr als 3 cm
  - Hinken infolge von Schmerzen, mangelhafter Muskulatur oder Kontrakturen (z. B. bei Hüftgelenkserkrankungen → die Hüfte kann nicht mehr abgespreizt werden).

19.20 Tremor

DEFINITION Unwillkürliche Bewegung, rhythmische Kontraktionen entgegengesetzt wirkender Muskeln.

Man unterscheidet niedrig- (2–4 Hz), mittel- (4–7 Hz) und hochfrequente (> 7 Hz) Tremortypen. Der Tremor kann grob- oder feinschlägig sein und an unterschiedlichen Körperstellen auftreten. Abhängig von den Aktivierungsbedingungen spricht man von:
- **Ruhetremor:** besteht in Ruhe, wird durch emotionale Anspannung und mentale Aktivität verstärkt und durch Bewegungen unterdrückt
- **Haltetremor:** besteht bei aktiver Haltung, z. B. bei nach vorne gestreckten Armen
- **Bewegungstremor:**
  - Intentionstremor (zerebellärer Tremor): Auftreten bei zielgerichteter Bewegung. Der Intentionstremor nimmt gegen Ende der Bewegung zu.
  - Tremor bei nichtzielgerichteter Bewegung
  - aufgabenspezifischer Tremor: z. B. beim Schreiben oder Singen.

Tremorsyndrome:
- **physiologischer Tremor:** Er tritt bei allen gesunden Menschen unter Haltebedingungen auf und ist hochfrequent mit niedriger Amplitude. Ein vestärkter physiologischer Tremor wird mit β-Blockern behandelt.
- **essenzieller Tremor:** häufig genetisch bedingt, wobei mehr als die Hälfte der Patienten vor dem 25. Lebensjahr erkrankt. Der Tremor ist meist symmetrisch und tritt bevorzugt an Händen, Kopf, Stimmbändern und Beinen vorwiegend als Halte- und Aktionstremor auf. Typischerweise bessert er sich nach Alkoholgenuss.
- **orthostatischer Tremor:** Der Tremor ist selten und tritt nur an den Beinen und nur im Stehen auf. Es besteht eine Unsicherheit beim Gehen und eine erhöhte Sturzgefahr. Die Beinmuskeln „vibrieren" im Stehen.
- **aufgabenspezifischer Tremor:** bei hoch spezialisierten Tätigkeiten, z. B. Schreibtremor, Stimmtremor
- **dystoner Tremor:** auf die dystone Region begrenzt
- **Tremor bei idiopathischem Parkinson-Syndrom:** unterschiedliche Manifestationsformen. Typisch ist ein dis-

taler Ruhetremor an den Händen („Pillendrehen"), der durch emotionale Anspannung verstärkt wird.
- **klassischer zerebellärer Tremor:** Ursächlich ist eine Läsion des ipsilateralen Kleinhirns. Klinisch bestehen neben dem Intentionstremor weitere Symptome wie Ataxie oder Nystagmus.
- **Holmes-Tremor** (Ruber-/Mittelhirntremor): Ursächlich ist eine Läsion zerebellothalamischer und nigrostriataler Bahnen, v. a. die proximale Armmuskulatur ist betroffen.
- **Gaumensegeltremor:** kann symptomatisch (Läsion im Kleinhirn oder Hirnstamm) oder essenziell auftreten.
- **medikamenteninduzierter Tremor:** z. B. nach Lithiumgabe oder langfristiger Neuroleptikatherapie
- **psychogener Tremor:** plötzliches Auftreten mit vollständiger Erholung. Der Tremor besteht in Ruhe und bei Bewegung. Bei wiederholten Untersuchungen ist er unterschiedlich ausgeprägt. Zudem ist die Muskulatur an der Extremität verspannt.

Diagnostik: Neben der Anamnese (unbedingt nach Medikamenten fragen!) ist insbesondere die klinische Untersuchung wegweisend. Zur weiteren Abklärung werden zusätzlich neurophysiologische Diagnostik zur Bestimmung der Tremorfrequenz und nervalen Innervation (EMG) sowie laborchemische (Elektrolyte, Drogen-Screening etc.) und radiologische Untersuchungen durchgeführt.

Differenzialdiagnosen:
- rhythmischer Myoklonus: Muskelzuckungen sind auf eine Körperregion begrenzt.
- Asterixis (negativer Myoklonus): ruckartige Unterbrechungen einer Haltefunktion oder Bewegung (z. B. bei hepatischer Enzephalopathie), v. a. an den Armen (Innervationspausen einer Haltefunktion)
- Klonus: sich wiederholende Muskelbewegungen (v.a. bei rascher Muskeldehnung)
- Epilepsia partialis continua: Anamnese, EEG.

19.21 Veränderungen des Muskeltonus

19.21.1 Muskuläre Hypertonie

Erhöhter Ruhetonus der Muskulatur. Eine muskuläre Hypertonie findet sich bei Spastik (S. 129) und Rigor (S. 125). Auch bei anderen Erkrankungen, z. B. muskulärem Hartspann, Tetanus, Tetanie, infantiler Zerebralparese, Morbus Wilson oder Meningismus, ist der Muskelruhetonus erhöht. **Cave:** Bei einer Schädigung des 1. Motoneurons entwickelt sich erst im Verlauf eine Spastik, initial liegt eine schlaffe Parese (muskuläre Hypotonie) vor.

19.21.2 Muskuläre Hypotonie

DEFINITION Verminderter Ruhetonus der Muskulatur. Neugeborene und Säuglinge mit muskulärer Hypotonie werden als „floppy infant" bezeichnet.

Ätiologie: Eine **physiologische Muskelhypotonie** findet sich im **Schlaf** und bei Entspannung, auch Frühgeborene weisen häufig noch eine Muskelschwäche auf. Zu den **pathologischen Ursachen** zählen:
- genetische Erkrankungen (z. B. Down-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Angelman-Syndrom)
- endokrine und Stoffwechselerkrankungen (z. B. Hypothyreose, Ahornsirupkrankheit, Phenylketonurie, Glykogenose Typ II)
- Elektrolytstörungen (z.B. Hypokaliämie, Hyperkalzämie)
- Erkrankungen des Kleinhirns (homolaterale Kleinhirnläsion)
- Erkrankungen des Hirnstamms
- hypoxische Enzephalopathie
- Schädel-Hirn-Trauma
- hyperkinetische extrapyramidalmotorische Störungen (z. B. Ballismus, Chorea)
- Rückenmarkserkrankungen (z. B. Entzündungen, Fehlbildungen, Tumor, Querschnitt-Syndrom)
- Läsion peripherer Nerven oder des Vorderhorns (periphere, schlaffe Paresen)
- Muskelerkrankungen und Überleitungsstörungen
  - Myositiden
  - metabolische Myopathie
  - Muskeldystrophien
  - Myasthenia gravis.

Bei einem **floppy infant** ist zusätzlich an folgende Ursachen zu denken:
- Frühgeburt (physiologisch)
- schwere Allgemeinerkrankungen: z. B. Herzinsuffizienz, Sepsis
- Geburtstrauma
- Medikamentengabe an die Mutter vor der Geburt: Magnesium z. B. zur Behandlung einer Eklampsie, Benzodiazepine, Opiate, Narkoseüberhang bei Sectio.

Klinik: Neben der schlaffen Muskulatur (schlaffes Herabhängen, Herabfallen nach Anheben) sind evtl. auch die Gelenke überstreckbar. Ein „floppy infant" zeigt bereits in utero verminderte Kindsbewegungen, post partum sind Spontanbewegungen vermindert. Der Säugling kann außerdem seinen Kopf nur schwer halten und ist kraftlos und ohne Körperspannung, wenn er hochgehoben wird. Außerdem schreit er schwach und trinkt schwer.

20 Augen

20.1 Abnorme Bindehautsekretion

Ein- oder beidseitige gesteigerte Sekretion der Bindehaut. Neben einer Konjunktivitis kommen v.a. Fremdkörperverletzungen als Ursache infrage. Näheres s. Augenheilkunde S. B 814.

20.2 Blendung

Zur erhöhten Blendung (Blendempfindlichkeit) kommt es bei folgenden Krankheitsbildern:
- Katarakt
- Albinismus
- Irisdefekten (z.B. Irisabriss)
- Mydriasis: Lähmung des M. sphincter pupillae (traumatisch oder medikamentös)
- Hornhauttrübungen bzw. -fremdkörper
- nach refraktionschirurgischen Eingriffen.

20.3 Blepharospasmus

Krampfartige, tonisch-klonische Kontraktion des M. orbicularis oculi oder Unfähigkeit, die Augen zu öffnen (Lidheber-Apraxie). Helles Licht, Berührungen oder Luftzug sind Triggerfaktoren. Abgegrenzt werden müssen Dyskinesien (Medikamentennebenwirkung, v.a. Neuroleptika) oder eine Myasthenie sowie Augenmuskelparesen (letztere v.a. bei Lidheber-Apraxie). Siehe auch Augenheilkunde S. B 798 und Neurologie S. B 876.

20.4 Doppelbilder

Synonym: Diplopie

Ätiologie: Siehe **Tab. 20.1**.

Diagnostik: Neben der Anamnese steht die klinische Untersuchung im Vordergrund. Dabei sollten das **Fixations-**

Tab. 20.1 Ursachen von Doppelbildern

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
beidseitige Doppelbilder	
Lähmungsschielen	
• Okulomotoriusparese	
• komplette Parese (z. B. basale Aneurysmen, Schädelbasisfraktur, Diabetes mellitus, Tumor)	Bulbus steht nach außen und unten, Ptosis (→ bei kompletter Ptosis stören die Doppelbilder nicht), Akkomodationsstörung, Mydriasis
• äußere Okulomotoriusparese (Diabetes mellitus)	nur Augenmuskeln betroffen, unvollständige Ptosis
• innere Okulomotoriusparese (mesenzephale Einklemmung)	Akkomodationslähmung, Mydriasis
• Trochlearisparese (z. B. Orbitaverletzung, Schädelbasisfraktur, multiple Sklerose)	Bulbus steht nach oben und etwas innen; die Doppelbilder sind vertikal übereinandergelagert und verkippt; der Abstand zwischen den Bildern ist beim Blick nach unten innen am größten; besonders stören die Doppelbilder beim Treppensteigen oder Lesen; Kopfzwangshaltung und Bielschofsky-Phänomen
• Abduzensparese (z. B. multiple Sklerose, Tumor)	eingeschränkter Blick zur Seite, ungekreuztes Doppelbild
endokrine Orbitopathie	Exophthalmus, konjunktivale Reizung, Lidschwellung, oft Morbus Basedow mit Hyperthyreose
Myositis	Exophthalmus, Schmerzen, Lidschwellung, Ptosis
Myasthenie	Ptosis (Zunahme bei längerem Blick nach oben → Simpson-Test), zunehmende Muskelschwäche im Tagesverlauf, je nach Schweregrad: Dysarthrie bis respiratorische Insuffizienz und generalisierte Paresen
Blow-out-Fraktur	behinderte Blickhebung, eingeschränkte passive Bulbusmotilität, Enophthalmus, Protusio bulbi, Hypästhesie im Gesicht, Lidemphysem
Orbitatumor	einseitger Exophthalmus, Lidschwellung
Orbitaphlegmone	Exophthalmus, gerötetes und geschwollenes Lid, Chemosis, Fieber
Karotis-Kavernosus-Fistel	Stauung der Bindehautgefäße, pulsierender Exophthalmus
Orbitaspitzen-Syndrom	Visus ↓, Hornhautsensibilität ↓, einseitiger Exophthalmus
einseitige Doppelbilder	
unkorrigierter Astigmatismus (am häufigsten)	Verzerrtsehen, Augenbrennen und Kopfschmerzen infolge kompensatorischer Akkomodation
Katarakt	Visusveränderungen, Farb- und Kontrastsehen ↓
Linsenluxation	Trauma, Flüssigkeitsspalten, kongenitale Lockerung des Halteapparats (z. B. bei Marfan-Syndrom); Linsenschlottern
Keratokonus	kegelförmig vorgewölbte Hornhaut, irregulärer Astigmatismus

vermögen und die **Bulbusbewegungen** in die 9 Hauptblickrichtungen getestet werden. An der Tangentenwand nach Harms lässt sich das **Ausmaß des Schielwinkels** in den verschiedenen Blickrichtungen messen (in Grad). Um den Abstand und die Lageverhältnisse der Doppelbilder (d. h. horizontale oder vertikale Doppelbilder) zu prüfen, hält man dem Patienten ein Rotglas vor das rechte Auge (alternativ Rot-Grün-Brille im abgedunkelten Raum mit Leuchtstab als Lichtquelle). Beim Lähmungsschielen stehen die Doppelbilder beim Blick in die Zugrichtung des gelähmten Muskels am weitesten auseinander; das „falsche" Bild liegt dabei weiter peripher.

Daneben muss auf **begleitende Symptome** (z. B. Nystagmus, Kopfzwangshaltung) geachtet werden. Bei einer Trochlearisparese nimmt der Patient beispielsweise eine typische Kopfhaltung ein, indem er den Kopf zur gesunden Seite neigt, da die Doppelbilder so zumeist unterdrückt werden können. Neigt er ihn zur paretischen Seite, weicht das gelähmte Auge nach oben ab (Bielschofsky-Kopfneigetest).

Bei Patienten, die keine subjektiven Angaben machen können, liefert der **alternierende Cover-Test** Hinweise auf den Sitz der Parese (s. Augenheilkunde S. B 806).

Ergänzend oder bei entsprechendem Verdacht sollten ein Tensilon-Test (Ausschluss Myasthenie), MRT (Raumforderung in Orbita oder Hirnstamm) oder Laboruntersuchungen (Ausschluss Diabetes mellitus) durchgeführt werden.

MERKE Beim kongenitalen Lähmungsschielen treten keine Doppelbilder auf, da die Kinder den Seheindruck des schielenden Auges – wie beim Begleitschielen – rasch unterdrücken.

20.5 Exophthalmus

Synonym: Protrusio bulbi

DEFINITION Ein- oder beidseitiges Hervortreten des Augapfels aus der Orbita mit erweiterter Lidspalte.

Die Ursachen sind in **Tab. 20.2** zusammengefasst. Ein Exophthalmus lässt sich mittels Exophthalmometer nach Hertel vermessen (s. Augenheilkunde S. B 803). Entscheidend ist die Verlaufskontrolle.

20.6 Fremdkörpergefühl im Auge

Ein Fremdkörpergefühl tritt auf bei trockenem Auge (S. 141), bei Verletzungen der Hornhautoberfläche (Erosio corneae), bei Entzündungen (z. B. Blepharitis) sowie einem Fremdkörper im Auge oder einer Trichiasis. Bei einem okulären Fremdkörper besteht das Fremdkörpergefühl in erster Linie beim Lidschlag und bei Augenbewegungen. Daneben bestehen außerdem Schmerzen, ein rotes Auge, Tränenträufeln, Photophobie und ein Blepharospasmus.

20.7 Gesichtsfeldausfälle

Ätiologie und Einteilung: Ursächlich für Gesichtsfeldausfälle sind Trübungen im Bereich der brechenden Medien, Veränderungen der Netzhaut oder Läsionen im weiteren Verlauf der Sehbahn wie z. B. intrakranielle Raumforderungen (**Tab. 20.3**). Man unterscheidet verschiedene Formen:

- **Skotome** (**Abb. 20.1**): inselförmige Schatten oder Sehdefekte, die sowohl ein- als auch beidseitig vorhanden sein können. Unterschieden werden **subjektive, positi-**

Tab. 20.2 Ursachen eines Exophthalmus

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
endokrine Orbitopathie	meist beidseitiger Exophthalmus; seltener Lidschlag, sichtbarer Sklerastreifen oberhalb der Hornhaut, Zurückbleiben des oberen Augenlides bei Blicksenkung, Konvergenzschwäche, Lichtscheu, retrookuläres Druckgefühl, Schmerzen und Doppelbilder; außerdem: oft in Kombination mit Morbus Basedow (Hyperthyreose, evtl. Struma, prätibiales Myxödem)	Klinik, Labor (Schilddrüsenhormone, Auto-Antikörper), Sonografie und MRT der Augenmuskeln
retrobulbärer Tumor	einseitiger und progredienter Exophthalmus, Lidschwellung, eingeschränkte Bulbusbeweglichkeit, evtl. Atrophie des N. opticus, Doppelbilder	MRT
Orbitaphlegmone	gerötetes und geschwollenes Lid, Chemosis, Doppelbilder, Fieber	Klinik, Labor (BSG ↑, Leukozytose)
Karotis-Kavernosus-Fistel	einseitig pulsierender Exophthalmus; konjunktivale Injektion, Stauungspapille	Auskultation, Dopplersonografie, Angiografie
hochgradige Kurzsichtigkeit (Pseudoexophthalmus)	Skleraverdünnung, Makulopathie, Netzhautdegeneration	Visusprüfung, Sonografie
Myositis	Schmerzen, Lidschwellung, Ptosis, Doppelbilder	Sonografie, CT
intermittierender Exophthalmus	Orbitavarizen, Auftreten beim Bücken oder Pressen, evtl. Schmerzen oder Doppelbilder	Sonografie beim Pressen
Orbitahämatom	Brillenhämatom, Schmerzen, Schwellung, Hyposphagma	Klinik

Tab. 20.3 Ursachen von Gesichtsfeldausfällen

Gesichtsfeldausfall	mögliche Ursachen	Begleitsymptome und Befunde
Zentralskotom	Makuladegeneration	langsame Progredienz, Makulaödem, Metamorphopsie, Neovaskularisationen, Blutungen
	Optikusatrophie	auch Zentrozökalskotom, große Gesichtsfeldausfälle bis Amaurose möglich, blasse Papille
	Retrobulbärneuritis	plötzliche einseitige Visusminderung, retrobulbärer Schmerz bei Augenbewegung, Verstärkung der Symptome bei Wärme, Fundoskopie o. B.
Amaurose	ein- oder beidseitige Läsion des N. opticus	amaurotische Pupillenstarre
	vollständiger Zentralarterienverschluss	
Ringskotom	Retinopathia pigmentosa	s. u.
	Netzhaut-Aderhaut-Narbe	ringförmige Narbe
Flimmerskotom	ophthalmische Migräne (Läsion der Sehrinde oder der A. basilaris)	Lichtblitze, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Photophobie und evtl. kurzfristige Augenmuskelparesen
Vergrößerung des blinden Flecks	Stauungspapille	Sehen anfangs nur unwesentlich beeinträchtigt, Papillenödem, erhöhter intrakranieller Druck
unregelmäßiger Gesichtsfeldausfall	Netzhautablösung	„Blitze", wie Vorhang bei Ablösung von unten, wie Mauer bei Ablösung von oben, fehlender Fundusreflex, bei Makulabeteiligung, Visusverlust, Metamorphopsien
sektorförmiges Skotom	Astverschluss einer Zentralarterie	kirschroter Fleck der Makula, ödematöse und weiße Netzhaut
	Anfangsphase Glaukom; Drusenpapille	Bjerrum-Skotom (vom blinden Fleck ausgehendes, bogenförmiges Skotom um den Fixierpunkt)
	Spätphase Glaukom; Drusenpapille	Rönne-Skotom (nasale Gesichtsfeldausfälle)
	Chorioretinitis juxtapapillaris	kometenschweifartiger Ausfall, vom blinden Fleck ausgehend
isolierter temporaler Halbmond	Läsion der vorderen Sehrinde	
konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung	Retinopathia pigmentosa	fortschreitende Nachtblindheit, blasse Papille, enge Netzhautgefäße, Blendungsempfindlichkeit, anfangs Ringskotom, im Spätstadium Flintenrohr-Gesichtsfeld
	Hysterie, Simulation	keine objektivierbaren Befunde
	Kompression des N. opticus	Optikusatrophie
Quadrantenanopsie	Läsion der Sehstrahlung (inkomplette Hemi-3anopsie) Prozesse des N. opticus, ausgedehnte Netzhaut-Aderhaut-Narben	
homonyme Hemianopsie	Läsion im Tractus opticus, Corpus geniculatum laterale, Sehstrahlung, Sehrinde	bei Läsion im Okzipitallappen Aussparung der Makula
bitemporale Hemianopsie (Scheuklappenphänomen)	Chiasma-Syndrom	Optikusatrophie, Visusreduktion, evtl. endokrine Störungen
binasale Hemianopsie	seitliche Chiasmaläsion	z. B. beidseitiges Aneurysma der A. carotis interna

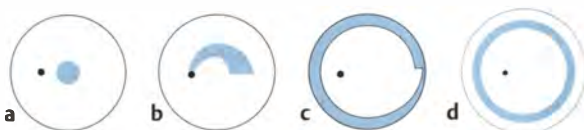


Abb. 20.1 Skotome. **a** Zentralskotom. **b** Ringskotom. **c** Bjerrum-Skotom. **d** Rönne-Sprung. [aus: Burk, Checkliste Augenheilkunde, Thieme, 2010]

ve Skotome (z. B. bei Glaskörpertrübungen), die vom Patienten als störend dunkel wahrgenommen werden, von **objektiven, negativen Skotomen**, die auf Schädigungen von Netzhaut und Sehbahn beruhen und nur bei zentraler Lokalisation bemerkt werden. **Zentrale Skotome** gehen mit einer verminderten Sehschärfe und Farberkennung einher (z. B. Retrobulbärneuritis, Makuladegeneration); die Patienten erkennen Gegenstände schärfer, wenn sie diese nicht direkt fixieren, sondern daran vorbeischauen. **Flimmerskotome** treten vorübergehend als helle Zackenlinien bei ophthalmischer Migräne auf. Skotome können absolut (Wahrnehmung aufgehoben) oder relativ (Wahrnehmung reduziert) sein.

- Metamorphopsien (Verzerrtsehen): S. 142
- **konzentrische Einengung:** Bei der Maximalvariante ist das Gesichtsfeld wie ein Flintenrohr eingeengt. Auftreten z. B. bei Retinopathie oder Kompression des N. opticus, aber auch bei Simulation und Hysterie (der Durch-

messer des „Tunnels" bleibt immer gleich). Bei Simulation ist die Einengung spiralenförmig.

- **Quadrantenanopsie:** Ein Viertel des Gesichtsfelds ist ausgefallen. Eine homonyme Quadrantenanopsie nach oben tritt bei Läsion der Sehbahn im Bereich des vorderen Temporallappens auf, ein gleichartiger Ausfall nach unten bei Schädigung im Bereich des Parietallappens und der inneren Sehstrahlung. Eine binasale Quadrantenanopsie findet sich bei Erkrankung beider Sehnerven und nur äußerst selten bei beidseitiger temporaler Kompression des Chiasma opticum.
- **Hemianopsie:** halbseitiger Gesichtsfeldausfall, wobei die beiden Ausfälle auf derselben Seite (homonyme Hemianopsie) oder entgegengesetzt (heteronyme Hemianopsie) lokalisiert sein können. Von einer Hemianopsie muss ein Hemineglect, der ein unbewusstes Nichtbeachten einer Körperhälfte darstellt, unterschieden werden.

Je nach Läsionsort im Sehbahnverlauf findet sich ein charakteristischer Gesichtsfelddefekt (**Abb. 20.2**).

20.8 Hornhauttrübung

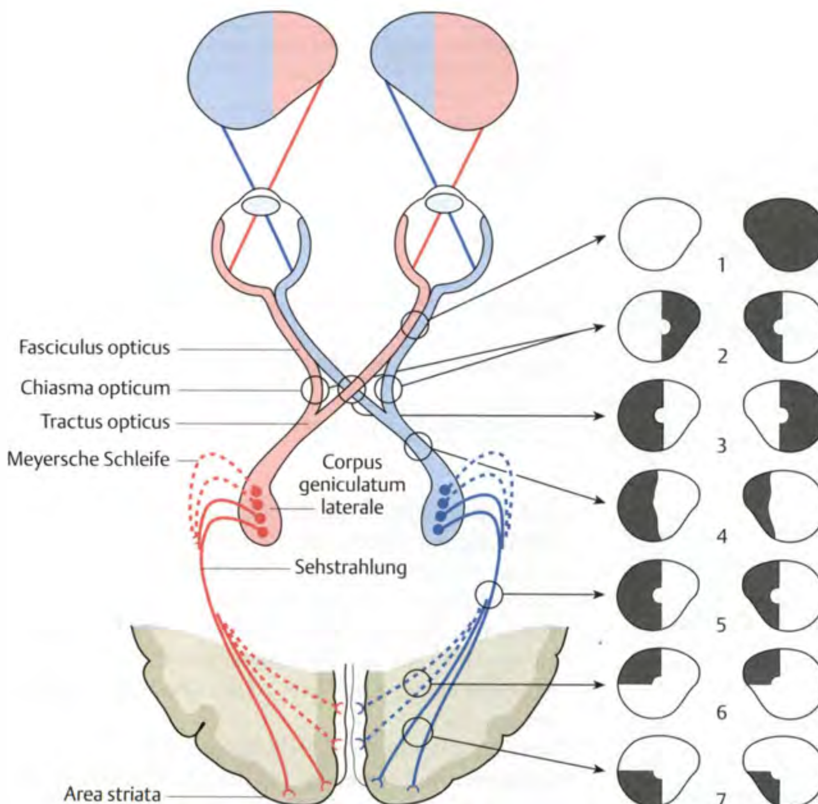
Die Hornhautspiegelung fehlt, u.U. ist die Hornhaut gänzlich weiß. Hornhauttrübungen können lokalisiert oder diffus auftreten und führen abhängig von ihrem Ausmaß zur Visusreduktion. Ursachen sind z.B. Hornhautnarben, Keratitis, Ulcus corneae, Hornhautdegeneration, Arcus senilis, kongenitales Glaukom, Pigmentein- oder -auflagerungen, Hornhautdystrophie (z.B. Keratokonus), Röteln-Embryopathie, Aniridie, Stoffwechselstörungen (z.B. Mukopolysaccharidosen), Amyloidose, Kollagenosen, topische Medikamente.

20.9 Lichtblitze, Flimmern und schwarze Punkte

Als **Photopsie** bezeichnet man das Sehen von Lichtblitzen und Funken vor den Augen. Diese können z.B. auftreten bei:

- Netzhautablösung (initiale „Warnsymptomatik", dann Schattensehen)
- hintere Glaskörperabhebung (meist sind die Patienten älter und sehen – auch in Dunklen – „Schwaden", wenn sie die Augen bewegen)
- Netzhautloch (meist keine weiteren Symptome)
- Glaukom (Schmerzen).

Weitere Ursachen sind eine Retinitis, Migräne (Flimmerskotom), Epilepsie, schnelle Augenbewegungen oder vertebrobasiliäre Durchblutungsstörungen.



1. **Monokularer Gesichtsfeldausfall** (Amaurose) infolge Durchtrennung oder kompletter Kompression des Fasciculus opticus.

2. **Heteronyme binasale Hemianopsie** bei beiderseitiger Kompression des Chiasma opticum (z.B. suprasellärer Tumor).

3. **Heteronyme bitemporale Hemianopsie** bei medialer Kompression des Chiasma opticum (z.B. Hypophysenadenom).

4. **Homonyme Hemianopsie,** die bei chiasmanahen Läsionen (Tractus opticus oder Corpus geniculatum laterale) häufig inkongruent ist, d.h. der Gesichtsfeldausfall für das rechte und linke Auge unterscheidet sich in Form und Größe.

5. **Homonyme Hemianopsie** bei Läsion der gesamten Sehstrahlung in ihrem gebündelten Verlauf durch die Capsula interna (z.B. A.-cerebri-media-Infarkt).

6. **Quadrantenanopsie nach oben** bei rindennaher Läsion der Sehstrahlung unterhalb des Sulcus calcarinus oder durch Läsion der Meyerschen Schleife im Temporalpol (z.B. A.-cerebri-posterior-Infarkt).

7. **Qudrantenanopsie nach unten** bei rindennaher Läsion der Sehstrahlung oberhalb des Sulcus calcarinus z.B. durch einen parietalen Tumor.

Verlauf der Sehbahn (Aufsicht) und Projektion der jeweiligen Gesichtsfeldhälften. Je nach Läsionsort im Verlauf der Sehbahn sind unterschiedliche Ausfälle zu erwarten.

Abb. 20.2 **Typische Gesichtsfeldausfälle.** [aus: Masuhr, Neumann, Duale Reihe Neurologie, Thieme, 2007]

„**Mouches volantes**" sind harmlose Glaskörpertrübungen, die bei Blickbewegungen „mitschwimmen" und von den Patienten insbesondere beim Blick auf einen hellen Hintergrund (z. B. Nebel) als störend und beunruhigend empfunden werden. Sie sind bei Myopie häufig.

Durch eine hintere Glaskörperabhebung entstehen Netzhautrisse und damit Einblutungen in den Glaskörper. Dadurch kommt es plötzlich zu **rußartigen Trübungen** (wie ein Fliegenschwarm), die so ausgeprägt sein können, dass der Einblick auf den Fundus nicht mehr möglich ist.

Weitere Ursachen für schwebende schwarze Teilchen sind eine hintere Uveitis, intraokuläre Entzündungen oder Fremdkörper oder eine Reflexion eines Hornhautfremdkörpers.

20.10 Lidschwellung

Synonym: Lidödem

DEFINITION Flüssigkeitsansammlung in der Subkutis des Augenlids.

Man unterscheidet die entzündliche Lidschwellung mit gespanntem, glänzendem und überwärmtem Lid von der nichtentzündlichen Schwellung mit blassem und kaltem Lid. Mögliche Ursachen sind:

- **entzündliche** oder **allergische Lidschwellung:** Hordeulum, Chalazion, Insektenstich, Herpes-simplex-Infektion, Zoster ophthalmicus, Konjunktivitis, Lidabszess oder -phlegmone, Dakryoadentitis oder -zystitis, Quincke-Ödem
- **nichtentzündliche Lidschwellung:** Chalazion, Fremdkörper, Cutis laxa, Tumoren des Lides oder der Tränendrüse, Schwangerschaft, Orbitabodenfraktur, Ödeme bei Herz- oder Nierenerkrankungen, Myxödem.

20.11 Linsentrübung

Die Katarakt wird im Kapitel Augenheilkunde (S. B832) besprochen.

20.12 Papillenschwellung

Synonym: Papillenödem

DEFINITION Ein- oder beidseitige Schwellung der Papilla nervi optici.

In der Fundoskopie erkennt man eine ödematöse Papille, die prominent und unscharf begrenzt ist. Ursachen sind:

- **Stauungspapille**: Die Papille ist hyperämisch und deutlich prominent; sie zeigt außerdem Einblutungen. Anfangs ist der Visus normal, dann Vergrößerung des blinden Flecks und Optikusatrophie.
- **Papillitis**: Die Papille ist hyperämisch mit Einblutungen. Weitere Befunde: Zentralskotom, Orbitaschmerz, später Optikusatrophie).
- **anteriore ischämische Optikusneuropathie**: Die Papille ist blass mit Blutungen.
- **Morbus Horton**: Die Papille ist blass. Die dünnen Netzhautarterien zeigen unregelmäßige Reflexe.

Beim **Pseudopapillenödem** besteht zwar eine prominente und unscharfe Papille, jedoch fehlen sowohl Ödeme als auch Einblutungen. Auch der Visus ist normal. Auftreten bei Hyperopie.

20.13 Photophobie

Synonym: Lichtscheu

Zu Lichtscheu kann es bei folgenden Erkrankungen kommen:

- **okuläre Ursachen:** Entzündungen des vorderen Augenabschnitts (z. B. Konjunktivitis, Keratitis, Uveitis), Trübung der brechenden Medien, Erosio corneae, Farbsinnstörungen, nach refraktiver Chirurgie, Mydriasis (traumatisch, medikamentös)
- **neurologische Ursachen:** Retrobulbärneuritis, Migräne, Trigeminusneuralgie, Subduralhämatom, Subarachnoidalblutung, erhöhter intrakranieller Druck, Schädel-Hirn-Trauma, Tumoren des ZNS
- **dermatologische Ursachen:** Sonnenbrand, Xeroderma pigmentosum
- **weitere Ursachen:** Infektionen (z. B. Schistosomiasis, Tollwut, Pocken, Botulismus), okulokutaner Albinismus, erythropoetische Porphyrie, Phenylketonurie, Pellagra, Morbus Reiter, Medikamenteneinnahme.

20.14 Ptosis

DEFINITION Das Oberlid hängt > 2 mm über den oberen Limbus herab (**Abb. 20.3**).

Ätiologie und Klinik: Siehe **Tab. 20.4**. Bei **muskulären** Störungen sind im Allgemeinen beide Augen betroffen, bei **neurogenen** nur eine Seite.

Diagnostik:

- **Anamnese**: Seit wann bestehen die Symptome? Doppelbilder? Grund- oder Vorerkrankungen? Medikamente?



Abb. 20.3 **Ptosis.** [aus: Schlote, Taschenatlas Augenheilkunde, Thieme, 2004]

- **klinische Untersuchung** (s. Augenheilkunde S. B 803):
  - Inspektion des Lides (Verstrichene Deckfalte?), Beurteilung der Kopfhaltung
  - Beurteilung der Funktion des M. levator palpebrae superior und des Ausmaßes der Ptosis: Zur Objektivierung des Ausmaßes sollte die Lidspaltenweite gemessen werden: Normal sind etwa 9 mm, bei < 7 mm spricht man von einer leichten, bei < 5 mm von einer schweren Ptosis. Die Ptosis bei Myasthenia gravis nimmt im Laufe des Tages zu und lässt sich durch schnelle Blickwechsel oder das Halten einer extremen Blickposition nach oben (Simpson-Test) provozieren.

MERKE Ist die Ursache unklar, immer eine Myasthenie ausschließen. Kinder können auf dem betroffenen Auge amblyop werden, wenn die Pupille durch das Oberlid verdeckt wird.

Therapie: Die angeborene Ptosis sollte wegen der Amblyopie-Gefahr frühzeitig operiert, d. h. der M. levator palpebrae superioris verkürzt werden. Eine Überkorrektur ist dabei unbedingt zu vermeiden, da sie zu einem inkompletten Lidschluss mit Keratitis e lagophthalmo (s. Augenheilkunde S. B 826) führt. Die „senile" und die traumatische Ptose können ebenfalls operativ behandelt werden. Für die Therapie der Myasthenia gravis bzw. der Okulomotoriusparese s. Neurologie S. B 971 bzw. S. B 937.

20.15 Pupillenveränderungen

Hierzu zählt man
- eine **Anisokorie** (ungleich große Pupillen, immer Zeichen einer gestörten Efferenz)
- die **Mydriasis** (weite Pupille, > 5 mm)
- die **Miosis** (enge Pupille, < 2 mm)
- eine **Leukokorie** (weiße Reflexe in der Pupille, **Tab. 20.6**) und
- eine **gestörte Pupillenbewegung**.

Eine Anisokorie kann physiologisch sein. Bei rund 30 % der Bevölkerung lässt sich eine Pupillendifferenz von < 0,3 mm nachweisen. Diese ist jedoch nicht sichtbar. Eine physiologische Differenz > 1 mm ist sehr selten.

Ursachen von Pupillenveränderungen sind in **Tab. 20.5.** dargestellt. **Abb. 20.4** zeigt Störungen der Pupillenreaktion und -größe.

Diagnostik: Neben der internistischen und neurologischen Abklärung steht die **ophthalmologische Untersuchung** im Mittelpunkt:
- Untersuchung der Pupillenweite (Pupillometer) und Erfassung der Pupillenbewegung (Pupillografie)

Tab. 20.4 Ursachen einer Ptosis

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
kongenitale Ptosis	isolierte Ptosis, ein- oder beidseitig, konstanter Verlauf
Horner-Syndrom	Trias: Ptosis, Miosis, Enophthalmus, evtl. Schweißsekretionsstörung
komplette Okulomotoriusparese	Bulbus steht nach außen und unten, Akkomodationslähmung, Mydriasis, bei kompletter Ptosis keine Doppelbilder
Läsion im Kerngebiet des N. oculomotorius	beidseitige schwache Ptosis, einseitige Okulomotoriusparese, kontralaterale Lähmung des M. rectus superior
Myasthenia gravis	beidseitige Ptosis mit Zunahme bei längerem Blick nach oben (→ Simpson-Test), zunehmende Muskelschwäche im Tagesverlauf, je nach Schweregrad: Dysarthrie bis respiratorische Insuffizienz und generalisierte Paresen
Orbitatumor	Doppelbilder, Lidschwellung, Exophthalmus, Schmerzen
myotonische Dystrophie	beidseitige Ptosis, Maskengesicht
Medikamente	z. B. Einnahme von Antibiotika, Chloroquin, Inhalationsnarkotika, Curare, Zytostatika, β-Blockern, Phenytoin, Kortikosteroiden
Botulismus	Ophthalmoparese, Pupillen reagieren schlecht
Pseudoptosis	
• senile Ptosis	Atrophie des M. levator palpeprae superioris, verstrichene Deckfalte, Lidkante kann nicht genügend angehoben werden; ursächlich ist eine Desinsertion der Levator-Aponeurose
• Tumor oder Ödem am Oberlid	Schwellung am Oberlid (z. B. durch Tragen weicher Kontaktlinsen)
• Volumenverlust der Orbita	z. B. nach Blow-out-Fraktur, Enophthalmus, Z. n. Enukleation
• Höhenschielen	Abweichen des schielenden Auges nach unten

- Spaltlampenuntersuchung (→ Ausschluss einer Iriserkrankung)
- Prüfung des efferenten Schenkels:
  - Lichtreaktion (direkte und indirekte Reaktion prüfen)
  - Naheinstellung
- Prüfung des afferenten Schenkels:
  - Swinging-Flashlight-Test (s. Augenheilkunde S. B807)
  - Kokain-Pilocarpin-Test: zur Diagnostik von Pupillenbewegungsstörungen (z. B. überschießende Reaktion auf Kokain [Mydriasis] und Pilocarpin [Miosis] bei Pupillotonie).

Weiterführende Untersuchungen (z. B. Labordiagnostik, CT, MRT, Dopplersonografie) sind i. d. R. nur angezeigt, wenn ein entsprechender Verdacht besteht.

Bei Kindern kann eine **Leukokorie** erstmalig auch auf einem Foto mit Blitz durch den ungewöhnlichen weißen Pupillenreflex auffällig werden.

	Ausgangs-lage	direkte Belichtung	Belichtung Gegenseite	Konver-genz	Besonderheiten
	rechts links				
normal					
amaurotische Pupillenstarre					rechts blind, normale Reaktion auf Atropin und Physostigmin
Okulomotoriusläsion (und Ganglionitis ciliaris)					rechts Augenmotorik nur bei Okulomotoriusparese gestört, Kontraktion auf Miotika
„Adie"-Pupille (Pupillotonie)					Augenmotorik frei, tonische Erweiterung nach Konvergenzreaktion, normale Reaktion auf Mydriatika, schwache tonische Verengung bei sehr langer Beleuchtung
Argyll-Robertson-Pupille (reflektorische Pupillenstarre)					Pupillen oft entrundet, kein Effekt schwacher Mydriatika, verstärkte Kontraktion mit Physostigmin, geringe Erweiterung mit Atropin
frühere Optikusläsion					
Atropineffekt lokal					Augenmotorik frei, keine Kontraktion auf Miotika, keine Verengung durch Physostigmin
Atropineffekt systemisch					keine Veränderung durch Physostigmin
Zwischenhirnläsion					eng, reagierend
Mittelhirnläsion					in Mittelstellung fixiert
Brückenläsion					stecknadelkopfgroß, fixiert

Abb. 20.4 **Störungen der Pupillengröße und Pupillenreaktion.** [aus: Mumenthaler, Mattle, Kurzlehrbuch Neurologie, Thieme, 2010]

Tab. 20.5 Ursachen von Pupillenveränderungen

Ursache		Symptome und Befunde
Störungen der Pupillenbewegung		
amaurotische Pupillenstarre	Amaurose, Störung im afferenten Schenkel	normal weite Pupille, fehlende direkte Pupillenreaktion, erhaltene indirekte Reaktion (bei einseitiger Amaurose) und Konvergenzreaktion
absolute Pupillenstarre	Störung im efferenten Schenkel, Läsion des Edinger-Westphal-Kerns, des N. III oder der Iris	weite Pupille, fehlende direkte und indirekte Lichtreaktion, fehlende Akkomodation, evtl. Augenmuskellähmung mit Doppelbildern
reflektorische Pupillenstarre (Argyll-Robertson-Phänomen)	Neurolues	enge, entrundete Pupille (meist beidseits), fehlende direkte und indirekte Lichtreaktion, vorhandene Akkomodation, medikamentöse Beeinflussung nicht möglich
Pupillotonie (Adie-Pupille)	vegetative Funktionsstörung ohne Krankheitswert	übermittelweite, leicht entrundete Pupille Licht- und Konvergenzreaktion erhalten, aber treten erst nach längerem Reiz auf; prompte Miosis auf Pilocarpin-Testung; meist einseitig, erhöhte Blendung
Störung der Pupillengröße		
Miosis	physiologisch	Reaktion auf Licht, im Schlaf und unter Narkose, Säuglinge und ältere Menschen, Medikamente (Parasympathomimetika, z. B. Pilocarpin; Sympatholytika, z. B. Ergotamin, Morphin)
	kongenital	
	Horner-Syndrom	Miosis, Ptosis, Enophthalmus, evtl. Schweißsekretionsstörung
	Raeder-Syndrom	Miosis, Ptosis, Enophthalmus, Sensibilitätsstörungen im Trigeminusgebiet
	Argyll-Robertson-Pupille	
	Reizmiosis	Keratitis, Iritis, Subduralhämatom
	Hypoxie	
Mydriasis	physiologisch	bei Dunkelheit, Jugendliche, Schmerz, Medikamente (Parasymphatholytika, z. B. Atropin; Sympathomimetika, z. B. Adrenalin)
	kongenital	
	Okulomotoriusparese	
	Winkelblockglaukom	
	Pflanzengifte	z. B. Tollkirsche, Alraune, Engelstrompete
	Intoxikationen	z. B. Blei, CO, Spasmolytika, Antidepressiva
	Infektionen	Zoster ophthalmicus, Varizellen, Tetanus, Botulismus
	Verletzungen	z. B. Contusio bulbi, Irisabriss
	absolute Pupillenstarre	vorausgegangene plötzliche Erblindung
	Pupillotonie	

Tab. 20.6 Ursachen einer Leukokorie

Ursache	Symptome und Befunde
kongenitale Katarakt	ab Geburt sichtbar, ein- oder beidseitiges Auftreten, normale Bulbusgröße
Retinoblastom	Auftreten bei Säuglingen oder Kleinkindern, in $^2/_3$ d.F. einseitig, normale Bulbusgröße, weißer Tumor am hinteren Augenpol mit Verkalkungen, plötzliches Innenschielen
Retinopathia praematurorum Grad V	Auftreten bei Frühgeborenen mit O_2-Therapie, meist beidseitig, Bulbus meist normal
Morbus Coats	Auftreten bei Kindern oder Jugendlichen, fast immer einseitig, Bulbus normal, 90 % Jungen
persistierender hyperplastischer primärer Glaskörper (PHPV)	ab Geburt sichtbar, meist einseitig, meist Mikrophthalmus, weiße Bindegewebsplatte hinter der Linse

20.16 Rotes Auge

Das rote Auge ist ein unspezifisches Symptom, das im Rahmen verschiedener Erkrankungen/Umstände auftreten kann (**Tab. 20.7**). Es kann sich akut (Minuten bis Stunden) oder chronisch (Wochen bis Monate) entwickeln. Die Rötung ist Ausdruck einer gesteigerten Durchblutung. In **Abb. 20.5** sind die Injektionsmöglichkeiten und die Vaskularisation der Hornhaut dargestellt.

Tab. 20.7 Ursachen eines roten Auges

Ursachen	Symptome und Befunde
Konjunktivitis	konjunktivale Injektionen, Chemosis, Follikelbildung, Sekretabsonderung (oft eitrig bei bakterieller Ursache, oft serös bei viraler Ursache), Brennen, Fremdkörpergefühl, Epiphora, Photophobie, fibrinöse Membran → morgens verklebte Augen
Iritis, Iridozyklitis, Uveitis	ziliare oder gemischte Injektion, Miosis, Sehverschlechterung insbesondere in der Nähe, Hypopyon, Tyndall-Phänomen
Keratitis	meist gemischte Injektion, Läsionen im Hornhautepithel (mit Fluoreszin punktförmig anfärbbar)
trockenes Auge	Brennen, Fremdkörpergefühl, Photophobie
Skleritis	bläulich-rote gemischte Injektion, Chemosis, Lidschwellung, Druckschmerz, prominente Bindehaut, reduzierter Einblick ins Auge, Visusverlust
Episkleritis	umschriebene, hellrote ziliare Injektion (sektorförmig), meist wenig Beschwerden
Karotis-cavernosus-Fistel	gestaute Bindehautgefäße, einseitig pulsierender Exophthalmus, Stauungspapille
Glaukomanfall	gemischte Injektion, weite und lichtstarre Pupille, Tyndall-Phänomen, Hornhautödem, starke Kopf- und Augenschmerzen, Erbrechen, meist einseitige Sehstörungen (Nebelsehen); **Erblindungsgefahr**!
Hyposphagma	intensiv gerötete Bindehaut (scharf begrenzt) ohne weitere Beschwerden, Auftreten möglich nach intraabdomineller Druckerhöhung, bei arterieller Hypertonie, Antikoagulation, Trauma oder spontan (Föhnwetter)
Pterygium	meist nasale Rötung, Astigmatismus und beeinträchtigte Bulbusmotilität bei Einwachsen in das Hornhautzentrum, dann auch Visus ↓
Fremdkörper im Auge	Fremdkörpergefühl beim Lidschlag, Photophobie, Epiphora, krampfartig geschlossene Lider
Keratokonjunktivitis photoelectrica	ausgeprägtes Fremdkörpergeühl, Epiphora, Photophobie, krampfartig geschlossene Lider, Schmerzen, matte Hornhautoberfläche
Blepharitis	geschwollene Lidränder, Verkrustungen, verklebte Wimpern
Bindehautreizung	• allergische Reaktion • Rauch • Trichiasis • trockene Luft/Wind
sonstige Irritationen	• Weinen • Refraktionsfehler • Trübung der brechenden Medien • Strabismus

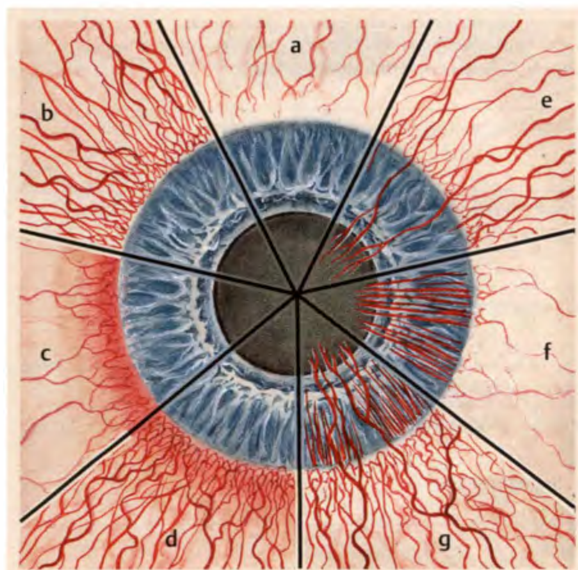


Abb. 20.5 **Injektionen und Vaskularisation der Hornhaut. a** Normale Verhältnisse. **b** Konjunktivale Injektion. **c** Ziliäre Injektion. **d** Gemischte Injektion (ziliär und konjunktival). **e** Oberflächliche Vaskularisation der Hornhaut. **f** Tiefe Vaskularisation der Hornhaut. **g** Gemischte Vaskularisation der Hornhaut (oberflächlich und tief). [aus: Sachsenweger, Duale Reihe Augenheilkunde, Thieme, 2002]

20.17 Schielen

Synonym: Strabismus

DEFINITION Abweichen einer Augenachse von der Parallelstellung, sodass das Fixieren eines Punktes mit beiden Augen unmöglich ist.

Man unterscheidet folgende Formen:
- **latentes Schielen** (Heterophorie)
- **Begleitschielen** (Strabismus concomitans, Heterotropie)
- **Lähmungsschielen** (Strabismus paralyticus).

Das latente Schielen und das Begleitschielen werden im Kapitel Augenheilkunde (S. B 869) eingehend besprochen, das Lähmungsschielen in der Neurologie (S. B 937).

Ein Pseudostrabismus (scheinbares Schielen) wird durch einen Epikanthus (mediane Augenfalte), eine enge Pupillendistanz oder einen Hypertelorismus (zu großer Augenabstand) vorgetäuscht.

20.18 Sonnenuntergangsphänomen

Die Augen sind nach unten gedreht und die untere Hornhaut wird vom Unterlid verdeckt. Oben sieht man über der Iris die weiße Sklera, wodurch man den Eindruck einer untergehenden Sonne bekommt. Das Sonnenuntergangsphänomen tritt bei Kindern auf, bevor die Schädelnähte geschlossen sind. Es ist ein frühes Zeichen eines Hydrozephalus (s. Neurologie S. B 900).

20.19 Störungen des Sehvermögens bzw. Erblindung

Ätiologie: Siehe **Tab. 20.8**.

Diagnostik:

- **Anamnese:** Fragen nach Beginn der Sehstörung, Schmerzen, visuellen Phänomenen (Blitze, Schatten, Verzerrungen etc.), Farb- und Kontrastsehen, Traumen

Tab. 20.8 Ursachen von Visusstörungen

Ursache	Befunde	Bemerkungen
plötzliche schmerzlose Störung des Sehvermögens		
Zentralarterienverschluss	grau-weiße Netzhaut mit kirschrotem Fleck	einseitiges Auftreten, meist ältere Patienten mit atherosklerotischen Risikofaktoren
atherosklerotische AION	blasse und geschwollene Papille	einseitiger, hochgradiger Visusverlust (→ **Erblindungsgefahr**), der von älteren Patienten bei gesundem 2. Auge oft nicht bemerkt wird
arteriitische AION	randunscharfe, hyperämische Papille mit Randblutungen, Symptome der Arteriitis temporalis (z. B. Kopf-, Kau- oder Schulterschmerzen, verhärtete, pulslose A. temporalis)	Beginn einseitig, 2. Auge folgt häufig innerhalb von Stunden bis Tagen (→ **Erblindungsgefahr**); umgehend hochdosierte Kortisongabe!
Zentralvenenverschluss	„düsterrote“, streifige, retinale Blutungen	einseitig, meist ältere Patienten, Visusverlust häufig unbemerkt
Amaurosis fugax	kleine Embolien in der Netzhaut	vorübergehende kurze Sehstörung, TIA
Ablatio retinae (Netzhautablösung)	Netzhaut hebt sich von der Aderhaut ab	Patient sieht „Blitze“ und einen „Vorhang“ bei Ablösung von unten/eine „Mauer“ bei Ablösung von oben; bei Makulabeteiligung starker Visusverlust, Metamorphopsien; **Erblindungsgefahr**!
Glaskörperblutung	schlechter Einblick ins Auge, hämorrhagische Spiegel im Glaskörper	schwarze Trübungen („Rußregen“, „Schwarm von schwarzen Mücken“), bei starken Blutungen Visusminderung
transitorische Refraktionsänderungen	schwankende Refraktion, unterschiedlich aufgequollene Linse	Verschwommensehen, schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Einnahme von Sulfonylharnstoffen (orale Antidiabetika); **Erblindungsgefahr** bei Hypoglykämie (→ Glukosegabe)!
plötzliche schmerzhafte Störung des Sehvermögens		
Retrobulbärneuritis	Fundoskopie o. B. („Der Arzt sieht nichts und der Patient auch nicht.“)	einseitige Visusminderung mit Zentralskotom, retrobulbärer Schmerz bei Augenbewegung, Verstärkung der Symptome bei Wärme (Uthoff-Phänomen)
Glaukomanfall	rotes Auge (gemischte Injektion), weite und lichtstarre Pupille, Tyndall-Phänomen, Hornhautödem	starke Kopf- und Augenschmerzen, Erbrechen, meist einseitige Sehstörungen (Nebelsehen); **Erblindungsgefahr**!
Iritis, Iridozyklitis, Uveitis	rotes Auge (ziliäre oder gemischte Injektion), Miosis, Hypopyon, Tyndall-Phänomen, Endothelpräzipitate	Sehverschlechterung insbesondere in der Nähe
Migräne	Ophthalmoplegie, Netzhaut- bzw. Sehnervischämie	einseitig pulsierender Kopfschmerz (**Cave:** kann fehlen), Flimmerskotom, weitere Auraphänomene, Photophobie, Übelkeit
langsame Störung des Sehvermögens		
altersbedingte Makuladegeneration	Makulaödem, trockene oder feuchte Degeneration	Zentralskotom, Metamorphopsie
Katarakt	grauweißliche, gelbliche oder bräunliche Linsentrübung, grauer oder weißer Pupillenreflex	unscharfes Sehen, Nebelsehen, Metamorphopsien, Farb- und Kontrastsehen ↓, erhöhte Blendung
chronisches Offenwinkelglaukom	glaukomatöse Optikusatrophie	lange keine Beschwerden, später Gesichtsfeldausfälle
chronisches Engwinkelglaukom	Beschwerden wie beim Glaukomanfall, aber schwächer; erhöhter Augeninnendruck	**Erblindungsgefahr**!
Hornhautdystrophie	Hornhauttrübung, Ablagerungen in der Hornhaut	
Kompression des N. opticus	Atrophie des N. opticus	Visusverlust, Gesichtsfeldausfälle
Refraktionsfehler	Myopie, Hyperopie, Astigmatismus, Presbyopie	

AION = anteriore ischämische Optikusneuropathie

oder Verletzungen, Fremdkörpergefühl, internistischen Grunderkrankungen (v. a. Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Blutdruckschwankungen, Herzinsuffizienz, Arteriitis temporalis), neurologischen Erkrankungen (TIA, multiple Sklerose)
- **ophthalmologische Untersuchung**: Visusprüfung (Refraktionsfehler?), Prüfung der Pupillenreaktion und Bulbusmotilität, Spaltlampenuntersuchung (z. B. Verletzungen? Hornhauttrübungen? Entzündungen?), Fundoskopie
- **weiterführende Diagnostik**: Perimetrie, Prüfung des Farb- und Kontrastsehvermögens sowie der Adaptationsfähigkeit, Elektroretinogramm, visuell evozierte Potenziale, Fluoreszenzangiografie.

20.20 Störungen von Bewegungen bzw. der Beweglichkeit des Auges

Ursachen sind in **Tab. 20.9** zusammengefasst.

20.21 Tränenträufeln

Synonym: Epiphora

DEFINITION Auslaufen der Tränenflüssigkeit über den Lidrand.

Ätiologie: Die Tränendrüse sezerniert übermäßig (Dakryrrhö) oder der Abfluss über die Tränenwege ist reduziert:
- **Hypersekretion** der Tränendrüse (Dakryrrhö)
  - Affektionen der Tränendrüse
  - Reizungen des vorderen Augenabschnitts: z. B. Fremdkörper, Konjunktivitis, Keratitis, Rauch
  - Lachen, Weinen
  - Erkrankungen der Nasennebenhöhlen
  - Trigeminusneuralgie
  - angeborene Fehlinnervation der Tränendrüse (Tränenfluss bei Speichelbildung)
- **reduzierter Abfluss** über die Tränenwege
  - Atresie des Tränenpünktchens
  - Verlegung des Tränenpünktchens u. a. durch Entropium, Ektropium, Lidschwellung (z. B. Blepharitis)
  - Verlegung der ableitenden Tränenwege oder des unteren Nasengangs (z. B. Tumoren, Entzündungen)
  - funktionelle Störungen.

20.22 Trockenes Auge

Synonym: Sicca-Syndrom

Ursächlich für ein trockenes Auge ist ein gestörter Tränenfilm. Dieser tritt u. a. auf bei verminderter Tränensekretion (z. B. altersbedingte Atrophie der Tränendrüse, Sjögren-Syndrom), gestörter Muzinschicht (z. B. Vitamin-A-Mangel, chronische Konjunktivitis), gestörter Lipidschicht (z. B. chronische Blephartitis), veränderter Zusammensetzung der Tränenflüssigkeit (z. B. Östrogenmangel,

Tab. 20.9 Störungen von Bewegungen bzw. der Beweglichkeit des Auges

Ursache		Symptome und Befunde
Schielen (S. 139)		
Strabismus concomitans	s. Augenheilkunde S. B 869	
Strabismus paralyticus	s. Neurologie S. B 937	
Blicklähmungen		
horizontale Blickparese („Déviation conjugée“)	Läsion im kontralateralen frontalen Augenfeld	Patient sieht zur Läsion
	Läsion im Pons (ipsilaterale paramediane pontine retikuläre Formation)	Patient sieht von der Läsion weg
vertikale Blickparese	Läsion der oberen Vierhügel	meist Parese nach oben, evtl. Augenmuskelparesen
internukleäre Ophthalmoplegie	Läsion des medialen longitudinalen Faszikels	Adduktionsschwäche auf der Seite der Läsion beim Blick zur Gegenseite, dissoziierter Nystagmus bei Sakkaden zur Gegenseite der Läsion, bei Konvergenz erhaltene Adduktion
Nystagmus	s. Neurologie S. B 938	
Myopathien	endokrine Orbitopathie	verdickte äußere Augenmuskeln, Exophthalmus, Lidödem, Doppelbilder
	okulare Myasthenie	zunehmende Muskelermüdung im Tagesverlauf, Ptosis (Zunahme beim Blick nach oben)
	okuläre Myositis	Lidschwellung, konjunktivale Reizung, Exopthalmus, Schmerzen, Einschränkung der Bulbusmotilität
	hereditäre Myotonie	beidseitige Katarakt, Augenmuskelparesen
	starke Kurzsichtigkeit (→ Bulbus zu lang)	Einschränkung der Abduktion, Abweichen des Bulbus nach unten
Verletzungen	Blow-out-Fraktur	Heberparese, Enophthalmus, Hypästhesie der Gesichtshaut

Medikamente), gestörtem Lidschluss (z. B. Fazialisparese) oder infolge äußerer Einflüsse (z. B. klimatisierte Räume, trockene Luft, Bildschirmarbeit).

Klinisch klagen die Patienten über Augenbrennen sowie ein Fremdkörper- („Sand im Auge") und Druckgefühl im Auge. Zu Diagnostik und Therapie s. Augenheilkunde S. B812.

20.23 Verzerrtsehen

Synonym: Metamorphopsien

DEFINITION Verlagerte Sinnesepithelien oder zentrale Verzerrungen im zentralen Gesichtsfeld. Das Verzerrtsehen ist häufig auch mit einer Makro- (vergrößertes Sehen) oder Mikropsie (verkleinertes Sehen) kombiniert.

Ätiologie: Ursächlich für Verzerrtsehen sind v. a. **Erkrankungen der Makula:**

- zystoides Makulaödem (s. Augenheilkunde S. B854)
- altersbedingte Makuladegeneration (s. Augenheilkunde S. B853): Patient > 65 Jahre, langsam progrediente Sehverschlechterung
- Makulaloch
- Retinopathia centralis serosa (s. Augenheilkunde S. B855): meist stressbelastete Männer um das 30. Lebensjahr, Makro- bzw. Mikropsie, zentrale relative Skotome
- epiretinale Gliose (s. Augenheilkunde S. B848)
- Pigmentepithelabhebungen.

Weitere Ursachen für Verzerrt- oder Unscharfsehen:

- Migräne mit Aura (Kopfschmerzen, Übelkeit, Flimmerskotome)
- Katarakt (grauer oder weißer Pupillenreflex, evtl. monookuläre Doppelbilder, reduziertes Farb- und Kontrastsehen, erhöhte Blendung)
- Augentropfen (Mydriatika, Miotika)
- Netzhautablösung (Schattensehen)
- erhöhter Hirndruck (Stauungspapille, Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfall, Doppelbilder, Augenmuskelparesen).

21 Schmerzen

21.1 Augenschmerzen

Tab. 21.1 gibt eine Übersicht über Erkrankungen, die zu Schmerzen in und um das Auge führen können.

21.2 Bauchschmerzen

Bauchschmerzen sind, v. a. im Kindesalter, ein sehr häufiges Symptom. Sie können akut oder chronisch sein, und im schlimmsten Fall bis zum akuten Abdomen fortschreiten. Die Diagnostik wird im Rahmen des Symptoms „Akutes Abdomen" auf S. 71 besprochen.

Tab. 21.1 Ursachen von Augenschmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
Glaukomanfall	starke Augen- und Kopfschmerzen mit Ausstrahlung in Gesicht, Kiefer, Zähne, gastrointestinale Symptomatik (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen), hochgradiger Visusverlust, hochrotes Auge, harter Bulbus, Pupille übermittelweit und lichtstarr, **Erblindungsgefahr**
Infektionen	
• akute Iritis	langsamer Beginn, geringe Schmerzen, Photophobie, ziliare oder gemischte Injektion, Reizmiosis, leicht reduzierter Visus
• akute Konjunktivitis	langsamer Beginn, geringe Schmerzen, Photophobie, konjunktivale Injektion, normale Pupille, normaler Visus
• Zoster ophthalmicus	möglich sind: Konjunktivitis, Keratitis, Uveitis mit Sekundärglaukom, Skleritis, Retinitis, Augenmuskelparesen, Entzündung des N. opticus, Bläschen der Gesichtshaut
• Hordeolum	umschriebene, sehr schmerzhafte Rötung und Vorwölbung des Lidrandes, konjunktivale Reizung
trockenes Auge	Fremdkörper- und Druckgefühl im Auge, Augenbrennen, rotes Auge
Migräne	einseitig pulsierender Kopfschmerz (**Cave:** kann fehlen), Flimmerskotom, weitere Auraphänomene, Photophobie, Übelkeit, Ophthalmoplegie
Clusterkopfschmerz	plötzlicher einseitiger, heftiger Kopfschmerz, ipsilaterales Augentränen, Rhinorrhö, Miosis, Ptosis, Photophobie, Anfälle meist nachts
Trigeminusneuralgie	plötzlich einschießende Schmerzen, meist einseitig im Trigeminusversorgungsgebiet, hohe Intensität, Dauer wenige Sekunden oder Minuten, Triggerfaktoren (Luftzug, Berührung, Kauen), Gesichtsrötung, Lakrimation
Arteriitis temporalis	einseitiger, plötzlicher, hochgradiger Visusverlust, kurz darauf auch 2. Auge betroffen, außerdem: Kopf-, Kau- oder Schulterschmerzen, verhärtete, pulslose A. temporalis, **Erblindungsgefahr**!

Ätiologie und Klinik: Häufige Ursachen von **akuten Bauchschmerzen** sind (s. auch S. 73):

- akute Gastroenteritis (diffuse, kolikartige Schmerzen, Erbrechen, Diarrhö)
- Appendizitis (Schmerzen im rechten Unterbauch, typische Druckpunkte)
- akute Pankreatitis (heftigste gürtelförmige Schmerzen)
- akute Cholezystitis oder Cholelithiasis (kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch)
- mechanischer Ileus (anfangs kolikartige Schmerzen mit Hyperperistaltik)
- Divertikulitis (Schmerzen im linken Unterbauch, „Linksappendizitis")
- Urolithiasis (Harnleiterkolik mit heftigsten Flankenschmerzen)
- Ulkusperforation (epigastrische Schmerzen, Peritonitis)
- Aortendissektion (plötzliche Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken).

Chronische Schmerzen können u. a. verursacht werden durch:

- Colon irritable (Krämpfe oder stechende Schmerzen, Völlegefühl, Diarrhö und Obstipation im Wechsel): häufige Ursache!
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (v. a. Morbus Crohn, kolikartiger Schmerz oder Dauerschmerz, oft im rechten Unterbauch „Ileitis terminalis")
- Angina abdominalis (Schmerzen oft nach dem Essen)
- Ulcus ventriculi/duodeni (Schmerzen im Oberbauch).

Abb. 21.1 zeigt die verschiedenen Schmerzformen.

Bauchschmerzen bei Kindern sind sehr häufig, da Kinder viele Schmerzen in den Bauch projizieren. Die Ursachen sind dabei oft altersabhängig unterschiedlich. **Tab. 21.2** zeigt Ursachen von akuten Bauchschmerzen. Chronische Bauchschmerzen haben speziell bei Schulkindern meistens keine organische Ursache; kleinere Kinder somatisieren hingegen seltener. Die Kinder sind oft sehr sensibel und gestresst.

Therapie: Nach Möglichkeit sollte die Ursache der Bauchschmerzen behandelt werden (z. B. Operation bei Appen-

Tab. 21.2 Akute Bauchschmerzen im Kindesalter

Alter	Ursache	Symptome und Befunde
Neugeborene und Säuglinge	3-Monats-Kolik	Schreien ca. 1½ h nach Nahrungsaufnahme
	nekrotisierende Enterokolitis	geblähtes Abdomen, galliges Erbrechen und Ileus, blutige Stühle, gespannte, livide Bauchhaut mit sichtbaren Darmschlingen
	hypertrophe Pylorusstenose	schwallartiges, nicht galliges Erbrechen nach Nahrungsaufnahme, ca. ab 3.–6. LW
	Duodenalstenose, -atresie	galliges oder nichtgalliges Erbrechen, Polyhydramnion, Double-Bubble-Zeichen im Röntgen
	Dünn- und Dickdarmatresie	wie Duodenalstenose; Triple-Bubble-Sign bei Jejunalatresie, bei tiefer gelegenen Atresien multiple Bubbles
	Analatresie	evtl. Fistel, inspektorisch kein Anus
	Volvulus	stärkste Bauchschmerzen, galliges Erbrechen, Schock
	Morbus Hirschsprung	Erbrechen, chronische Obstipation, Gedeihstörung
	Mekoniumileus	aufgetriebenes Abdomen, Erbrechen, Mekoniumabgang verzögert oder fehlt, dilatierte luftgefüllte Darmschlingen
in jedem Alter (selten aber bei Neugeborenen und Säuglingen)	akute Obstipation (häufig)	atypischer Schmerz, Ampulle voll mit Stuhl
	Invagination	plötzliches Schreien, danach stilles Kind, blutiger Stuhl, Kokardenphänomen (Sonografie)
	inkarzerierte Hernie	Schreien, Erbrechen, Leistenschwellung
	weitere Ursachen: akute Gastroenteritis, Appendizitis, Peritonitis, Angina tonsillaris, Hepatitis, Urolithiasis, akuter Harnverhalt, Hodentorsion (bei männlichen Jugendlichen)	

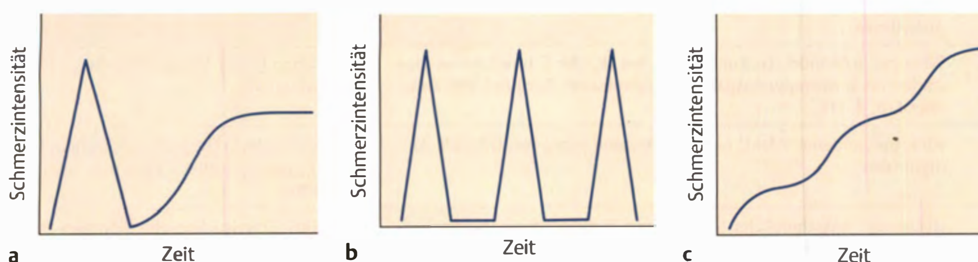


Abb. 21.1 Schmerzformen. **a** Perforationsschmerz: plötzlich einsetzend und heftig. **b** Kolikschmerz: krampfartig, wellenförmig. **c** Entzündungsschmerz: dumpf-gleichbleibend oder nimmt kontinuierlich zu. [aus: Sökeland, Rübben, Taschenlehrbuch Urologie, Thieme, 2008]

dizitis, Antibiose bei Adnexitis) und auslösende Noxen (z. B. Alkohol) gemieden werden. Zur symptomatischen Behandlung der Schmerzen stehen folgende Substanzen zur Verfügung:

- Spasmolytika (z. B. Butylscopolamin)
- periphere Analgetika (z. B. Ibuprofen, Paracetamol)
- zentrale Analgetika (z. B. Opiate).

Auch bei Kindern steht die Behandlung der Ursache im Vordergrund. Bei einer akuten Obstipation hilft ein rektaler Einlauf. Bei funktionellen Beschwerden können Streicheln und Massagen (im Uhrzeigersinn) sowie lokale Wärmeapplikation Linderung schaffen.

21.3 Brustschmerzen

Ätiologie: Sowohl **kardiale** (v. a. KHK, Herzinfarkt) als auch **nichtkardiale Erkrankungen** (z. B. Pneumothorax, Pleuritis oder gastroösophagealer Reflux) gehen mit Brustschmerzen als Leitsymptom einher. Auch Erkrankungen der Wirbelsäule können sich mit Schmerzen im Bereich des Thorax manifestieren. Relativ häufig finden sich auch Schmerzen funktioneller Natur (z. B. im Rahmen von Depressionen). **Tab. 21.3** gibt eine Übersicht über die verschiedenen Ursachen des Brustschmerzes.

Diagnostik: Wegweisend für die Diagnostik ist die exakte **Schmerzanamnese**. Sie gibt einen ersten Eindruck bezüglich der Dringlichkeit der Beschwerden und liefert wichtige Hinweise für die mögliche Ursache. Konkret sollte gefragt werden nach:

- Schmerzcharakter (dumpf, stechend, schneidend, anfallsartig, belastungsinduziert etc.)
- Schmerzintensität (Vernichtungsschmerz, Änderung des Schmerzes im Verlauf)
- Lokalisation des Schmerzes (retrosternal, linksthorakal, epigastrisch etc.)
- Ausstrahlung (in Kiefer, Schulter, Oberbauch, Rücken etc.)
- auslösenden Faktoren (körperliche Belastung, Stress, Kälte, Bewegungen, üppige Mahlzeiten)
- Besserung auf Nitroglyzerin?

Im Rahmen der **allgemeinen Anamneseerhebung** sollte u. a. nach dem Beschwerdebeginn, Vor- oder Grunderkrankungen, eventuellen Traumen, zurückliegenden diagnostischen Eingriffen (z. B. Herzkatheter), kardiovaskulären Risikofaktoren (s. Herz-Kreislauf-System S. A 10) und einer Medikamenteneinnahme gefragt werden. Die **klinische Untersuchung** umfasst:

- Inspektion: Blässe? Zyanose? Halsvenenstauung? Frakturen? Schwellungen? Xanthelasmen? Varikosis? Lymphknotenschwellung? Hauteffloreszenzen?
- Palpation: Pulsstatus, Wadenschmerz? Lokale Druckschmerzhaftigkeit?
- Auskultation von Herz, Lunge und Gefäßen.

Wichtig ist die Ableitung eines 12-Kanal-Oberflächen-**EKGs**, um einen möglichen Herzinfarkt auszuschließen (**Cave:** Das Ruhe-EKG kann bei einem Infarkt in den ersten 24 h noch unauffällig sein!). Die Röntgen-Thorax-Aufnahme gibt weiteren Aufschluss über die mögliche Ursache (Herzverbreiterung, Pneumothorax, Pleuraerguss, knöcherne Veränderungen und Frakturen etc.). Um die Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie einschätzen zu

Tab. 21.3 Ursachen des Brustschmerzes

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
kardiale Ursachen		
Angina pectoris	anfallartiger, belastungsabhängiger retrosternaler/linksthorakaler Schmerz mit Ausstrahlung, Ansprechen auf Nitroglyzerin, Besserung in Ruhe	Anamnese, (Belastungs-) EKG, Echokardiografie, Koronarangiografie
akutes Koronar-Syndrom, akuter Myokardinfarkt	akuter Vernichtungsschmerz, lang anhaltend, retrosternal/linksthorakal, Angst, Übelkeit, keine Besserung auf Nitroglyzerin, Herzenzyme ↑	Klinik, Labor (Troponin I oder T, CK und CK-MB ↑), EKG, Echokardiografie, Linksherzkatheter
Aortenstenose	retrosternaler/linksthorakaler Schmerz, spindelförmiges Systolikum mit P.m. über der Aortenklappe, Fortleitung in die Karotiden	Auskultation, Echokardiografie
Aortendissektion	akuter, schneidender Vernichtungsschmerz, Ausstrahlung in die Schulterblätter, neu aufgetretenes Aorteninsuffizienzgeräusch, ggf. Schmerzen in Nierengegend und Beinen, Schock	Anamnese (Hypertonie!), Echokardiografie (TEE), Röntgen-Thorax, CT
Mitralklappenprolaps	Angina-pectoris-Beschwerden, mesosystolischer Klick, ventrikuläre Arrhythmie	Klinik, Auskultation, Echokardiografie
hypertrophe Kardiomyopathie (HCM, HOCM)	Synkope, Schwindel, Leistungsabfall, bei HOCM: Schmerzen werden stärker nach Nitroglyzeringabe, spätsystolisches Geräusch mit P.m. über Erb, 4. HT	Auskultation (unter Valsalva-Manöver), EKG; Echokardiografie
Myokarditis	vorausgegangener Infekt, neu aufgetretene supra-/ventrikuläre Arrhythmien	Anamnese, Labor (Entzündungszeichen, CK/CK-MB ↑, ggf. Virustiter), EKG, u. U. Myokardbiopsie
Perikarditis	stechender linksthorakaler Schmerz mit Perikardreiben (bei Pericarditis sicca), der sich im Liegen, bei Inspiration und beim Husten verstärkt; bei zunehmendem Erguss: Halsvenenstauung, abnehmende Schmerzen, Tachykardie, Dyspnoe, konkav-bogige ST-Hebungen	Klinik, EKG, Echokardiografie, Röntgen-Thorax, Perikardpunktion

Tab. 21.3 Fortsetzung

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
nichtkardiale Ursachen		
Lungenembolie	plötzliche Dyspnoe, Tachypnoe, Hämoptysen, atemabhängiger Thoraxschmerz, zentrale Zyanose, Rechtsherzbelastung	Klinik, Auskultation (Pleurareiben, Atelektasen, gespaltener 2. HT), CT, Ventilations-/Perfusionsszintigrafie
Bronchialkarzinom	B-Symptomatik, Hämoptysen	CT
Pneumothorax	plötzlicher Schmerz mit Dyspnoe, ggf. kurzer Husten, asymmetrische Atemexkursionen	Auskultation (einseitig abgeschwächtes oder fehlendes Atemgeräusch), Perkussion (hypersonorer Klopfschall), Röntgen-Thorax (in Exspiration)
Pleuritis sicca	atemabhängiger Thoraxschmerz mit Pleurareiben	Klinik, Röntgen-Thorax
epidemische Pleurodynie (Bornholm-Krankheit)	Infektion mit Coxsackie B, atemabhängige Schmerzen, Fieber, Myalgie	Klinik, Virusnachweis
Mediastinalemphysem	meist Kinder oder Jugendliche, Hautemphysem	Klinik, Palpation (Jugulum), Röntgen-Thorax
Mediastinitis	starker Thoraxschmerz, Dyspnoe, akute Symptomatik bei Ösophagusperforation, Fieber	Anamnese, Klinik, Röntgen-Thorax
Tracheitis	retrosternale Schmerzen, Infektzeichen, Husten, Heiserkeit	Klinik, Endoskopie
hypertensive Krise	Kopfschmerzen, Angst, Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen	Blutdruck > 210/110 mmHg
gastroösophageale Refluxkrankheit	retrosternales Brennen, insbesondere nach dem Essen und im Liegen, keine Ausstrahlung, epigastrische Schmerzen	Anamnese, ÖGD (mit Biopsie), 24-h-pH-Metrie, Manometrie
hyperkontraktiler Ösophagus und diffuser Ösophagusspasmus	retrosternaler Schmerz unabhängig von der Nahrungsaufnahme, kein Nachlassen der Schmerzen im Verlauf	Manometrie
Mallory-Weiss-Syndrom	chronischer Alkoholabusus, gastroösophagealer Reflux, vorausgegangenes heftiges Erbrechen, Blutungen	Anamnese, ÖGD
Boerhaave-Syndrom	spontane Ösophagusperforation nach massivem Erbrechen, Alkoholabusus, Hautemphysem	Anamnese, Klinik, ÖGD, Röntgen-Thorax
Ösophaguskarzinom	retrosternale/epigastrische Schmerzen, Dysphagie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust	Anamnese, Klinik, ÖGD (mit Biopsie), CT
Achalasie	retrosternaler Schmerz, Dysphagie, Regurgitation	Manometrie, Ösophagusbreischluck
vertebragene Ursachen	Schmerzen sind bewegungs- und atemabhängig	Anamnese, Röntgen der HWS und BWS
Trauma	heftige Thoraxschmerzen bei Rippenfraktur, Verstärkung bei Husten, Lachen etc.	Anamnese, Röntgen-Thorax
Tietze-Syndrom	Schmerzen und Schwellung an der Knochen-Knorpel-Grenze der oberen Rippen	Klinik
Interkostalneuralgie	lokaler Druckschmerz, nicht belastungsabhängig oder bewegungsinduziert	Anamnese, Ausschlussdiagnose
Herpes zoster	sehr starker Schmerz, dermatombezogener Befall und gruppenförmig angeordnete Bläschen, Schmerzen gehen den Effloreszenzen häufig voraus	Klinik
funktionelle Thoraxschmerzen (Da-Costa-Syndrom)	Ruheschmerzen mit Besserung bei Belastung, oft umschrieben	Anamnese, Ausschlussdiagnose
Gallenkolik	krampfhafte Schmerzen im rechten Oberbauch mit Ausstrahlung in Schulter und Rücken, Übelkeit und Erbrechen, Auftreten der Symptome typischerweise nach Genuss fettreicher Mahlzeiten	Sonografie
akute Pankreatitis	gürtelförmige Vernichtungsschmerzen im mittleren Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, elastische Bauchdeckenspannung	Anamnese (Alkoholismus), Labor (Pankreasenzyme erhöht), Sonografie, CT, ERCP (bei V. a. biliäre Pankreatitis)
peptisches Ulkus	Ruheschmerz und/oder epigastrischer Schmerz unmittelbar (Ulcus ventriculi) oder 1–4 h (Ulcus duodeni) nach Nahrungsaufnahme, Hämatemesis, Teerstuhl	Anamnese (NSAR-Einnahme, Helicobacter-pylori-Infektion), Gastroskopie
Morbus Bechterew	frühmorgendliche Rückenschmerzen, Sakroileitis, Versteifung der Wirbelsäule, Enthesiopathien, extraartikuläre Manifestationen (z. B. Iridozyklitis, Lungenfibrose)	Klinik, HLA-B27 positiv, Röntgen-Thorax
Osteoporose	Rückenschmerz v. a. nachts, Zerviko-Brachial-Syndrom, akuter Schmerz bei frischer Wirbelkörperkompression, Abnahme der Körpergröße	Röntgen (BWS und LWS, Achsenskelett, Thorax), Labor, Osteodensitometrie
Roemheld-Syndrom	Angina-pectoris-Beschwerden ausgelöst durch einen vollen Magen	Anamnese, Ausschlussdiagnose (keine KHK)

können, eignet sich der sog. Wells-Score (s. Atmungssystem S. A 104). Weitere diagnostische Maßnahmen sind:
- Echokardiografie
- Thorax-CT
- Perfusions-Ventilationsszintigrafie
- Abdomensonografie
- Labor (Herzenzyme, Blutbild, Elektrolyte, BSG, CRP, Glukose, Leberwerte, Lipase, Amylase, Blutgasanalyse, Urinstatus)
- Herzkatheteruntersuchung.

Je nach Verdachtsdiagnose stehen folgende Verfahren zur weiterführenden Abklärung zur Verfügung: Belastungs-EKG, Stressechokardiografie, ^{201}Thallium-Myokardszintigrafie, ÖGD, 24 h-pH-Metrie, Manometrie des Ösophagussphinkters, Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule sowie spezielle Labordiagnostik.

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 21.3**.

21.4 Flankenschmerzen

Verschiedenste Erkrankungen können zu Flankenschmerzen führen. In **Tab. 21.4** sind **urologische/nephrologische Krankheitsbilder** gegenübergestellt, die mit Flankenschmerzen einhergehen. Differenzialdiagnostisch muss man allerdings insbesondere auch an Schmerzen, die **von der Wirbelsäule ausgehen** (am häufigsten!), sowie an weitere Ursachen für (Unter-)Bauchschmerzen denken (S. 73): z. B. Gallenkoliken, Appendizitis, Pankreatitis, mechanischer Ileus, Mesenterialinfarkt, Magenulkus sowie bei Frauen auch gynäkologische Ursachen (stielgedrehte Ovarialzyste, Extrauteringravidität, Adnexitis etc.).

21.5 Gelenkschmerzen

Synonym: Arthralgien

Einteilung und Ätiologie: Gelenkschmerzen können **akut oder chronisch** auftreten. Oft sind nur die Gelenke allein betroffen, ohne dass die Patienten über weitere Beschwerden klagen. Die häufigsten Ursachen sind **degenerative Veränderungen** (**Arthrosen**) sowie eine **mechanische Überlastung**; seltener sind entzündliche rheumatische Erkrankungen.

Diagnostik:
Anamnese: Im Rahmen der Anamnese muss v. a. auf die zeitliche Entwicklung der Symptomatik (akut oder chronisch?) und die Lokalisation der Schmerzen eingegangen werden. Des Weiteren gilt es nach einer Morgensteifigkeit zu fragen und zu klären, ob die Schmerzen bewegungsabhängig sind. Darüber hinaus Abklärung von: Begleitsymptomen (z. B. Fieber? Nachtschweiß?), Grund-, Vorerkrankungen (v. a. Infektionen), Familienanamnese, Traumen/Operationen und Medikamenteneinnahme.

Körperliche Untersuchung mit Beurteilung von:
- Befallsmuster: Ein Gelenk oder mehrere betroffen? Symmetrie des Befalls
- Inspektion und Palpation der Gelenke: Rötung? Überwärmung? Gelenkschwellung (S. 81) und Erguss? Bewegungsausmaß? Klopfschmerzhaftigkeit der Iliosakralgelenke? Muskelatrophie?
- sonstige Inspektion und Palpation: Splenomegalie? Exantheme? Tonsillitis? Lymphadenopathie?
- Auskultation von Herz und Lunge.

Labor: Blutbild, Differenzialblutbild, Entzündungswerte, Glukose, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Cholesterin und Triglyzeride, Rheumafaktor, antinukleäre Antikörper, Serumelektrophorese, bei V. a. Infektion Erregerdiagnostik.

Punktion: zur Erregerdiagnostik bei eitrigen Ergüssen; bei rheumatologischem Labor mit Synovialbiopsie; Untersuchung auf Harnsäurekalziumphosphat-Kristalle.

Bildgebung: Routinemäßig werden eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie ein Röntgenbild der betroffenen Gelenke angefertigt. Je nach Verdacht weiterführende Bildgebung mit CT/MRT, Sonografie (Gelenke, aber auch Abdomen), Szintigrafie, Arthroskopie (mit Synovialbiopsie).

Differenzialdiagnosen: Siehe **Tab. 21.5**.

Tab. 21.4 Urologische/nephrologische Ursachen für Flankenschmerzen

Ursache	Symptome und Befunde	Diagnostik
akute Pyelonephritis	Fieber, Schüttelfrost, oft zuvor Zeichen einer Zystitis (z. B. Pollakisurie, Dysurie), klopf- und druckschmerzhafte Nierenlager	Klinik, Urin (Leukozyturie, Mikrohämaturie, Bakteriurie, Erregernachweis in der Kultur), Blut (Leukozytose, CRP ↑), Sonografie (geschwollene Nieren)
Nephrolithiasis	Harnleiterkolik (wehenartige, massive Schmerzen) mit Ausstrahlung (z. B. Leiste, Labien, Hoden)	Klinik, Urin (Hämaturie), zum Steinnachweis: Sonografie, Urografie/Röntgen, Spiral-CT
Blutkoagel in den ableitenden Harnwegen	Harnleiterkolik bei Lumenverlegung, Makrohämaturie	Sonografie (fehlender Steinnachweis, evtl. Tumornachweis)
Hydronephrose	kolikartige Schmerzen, Fieber	Sonografie
Niereninfarkt	akuter Flankenschmerz, Erbrechen, im Verlauf ausgeprägte Makrohämaturie, arterielle Hypertonie, paralytischer Ileus	Doppler-/Duplexsonografie, Angio-CT
Nierenvenenthrombose	Nierenversagen, Proteinurie, Hämaturie, Flankenschmerzen, hämorrhagischer Niereninfarkt	Doppler-/Duplexsonografie, Angio-CT

Tab. 21.5 Ursachen von Gelenkschmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Arthrose	schubweiser Verlauf, Anlauf- und Belastungsschmerz, betroffen sind v. a. stark beanspruchte Gelenke (z. B. Knie, Hüfte)	Labor (Entzündungsparameter normal), Röntgen (verschmälerter Gelenkspalt, Osteophyten, unregelmäßige Gelenkflächen, Fehlstellung)
rheumatoide Arthritis	symmetrischer Befall der kleinen Gelenke an Hand und Fuß, v. a. Fingergrundgelenke, Morgensteifigkeit, im Verlauf Gelenkfehlstellungen, extraartikuläre Symptome	Labor (Entzündungswerte ↑, Rheumafaktor meist positiv), Bildgebung (Arthrosonografie, Röntgen)
Spondylarthritiden		
• Morbus Bechterew	tief sitzender Kreuzschmerz (v. a. nachts in Ruhe, Besserung durch Bewegung), Spondylitis, eingeschränkte Wirbelsäulenbeweglichkeit, extraartikuläre Symptome	Klinik, Labor (HLA-B27), Röntgen (Sakroileitis)
• reaktive Arthritis	wandernde Oligo- oder Polyarthritis, vorausgegangener Infekt (gastrointestinal, urogenital)	Anamnese, Klinik, Labor (HLA-B27 oft positiv), Nachweis der Infektion (Erregernachweis im Stuhl, Urethralabstich, Serologie)
• Psoriasis-Arthritis	verschiedene Verlaufsformen: asymmetrisch (v. a. Interphalangealgelenke), symmetrisch oder Sakroileitis, psoriatischer Haut- und Nagelbefall	Klinik, Labor (HLA-B27 oft positiv bei axialem Befall)
akute bakterielle Arthritis	starke Rötung und Schwellung eines Gelenks (meist große Gelenke betroffen)	Anamnese (vorangegangene Punktion oder Sepsis mit hämatogener Streuung) Klinik, Labor (Entzündungswerte ↑ ↑), Erregernachweis (Punktat, Blutkultur)
rheumatisches Fieber	Herzbeteiligung (Karditis), sprunghafter Befall großer Gelenke	Anamnese (Streptokokkeninfekt), Klinik, Auskultation
Lyme-Arthritis (Borreliose)	Oligoarthritis großer Gelenke (Knie!); außerdem: Erythema migrans, Myalgie, Abgeschlagenheit, Meningoradikulitis, Acrodermatitis atrophicans Herxheimer, Neuroborreliose	Borrelien-Antikörper-Nachweis
Traumen		Anamnese
Stoffwechselkrankheiten		
• Gicht	oft Großzehengrundgelenk betroffen (Podagra), starke Schmerzen, Schonhaltung	Klinik, Labor (Hyperurikämie)
• Chondrokalzinose	Knieschmerzen	typische Kristalle im Punktat
• Hämochromatose	meist Metacarpophalangealgelenke und distale Interphalangealgelenke II–III betroffen	Labor (Eisen, Ferritin und Transferrinsättigung ↑)
weitere		
• Kollagenosen und Vaskulitiden	s. Immunsystem und rheumatolgische Erkrankungen S. A457	Labor, Histologie
• Fibromyalgie-Syndrom	Weichteilschmerzen mit typischen Triggerpunkten	Klinik

21.6 Gesichtsschmerz

Ausführliches zum Gesichtsschmerz s. Neurologie S. B977.

21.7 Halsschmerzen

Tab. 21.6 zeigt Ursachen von Halsschmerzen.

21.8 Hodenschmerzen

Ursachen von plötzlichen und i. d. R. sehr starken Hodenschmerzen sind in **Tab. 21.7** zusammengefasst (urologische Notfälle!). Eher mit leichten Beschwerden gehen eine Varikozele, ein Tumor oder eine Leistenhernie einher. Zum akuten Skrotum s. Urologie S. B651.

21.9 Knochenschmerzen

Knochenschmerzen treten im Rahmen von Verletzungen, Umbauprozessen im Knochen, Entzündungen, neoplastischen Erkrankungen oder hormonellen Störungen auf (**Tab. 21.8**).

21.10 Kolikartige Schmerzen

DEFINITION Koliken sind heftigste, krampfartige und **wellenförmige** (wehenartige) Schmerzen, die durch die Muskelkontraktion eines Hohlorganes entstehen (Viszeralschmerz).

Zwischen den Krämpfen kann ein schmerzfreies Intervall bestehen (**Abb. 21.1**b). Begleitsymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Unruhe oder Schwitzen sind häufig. Erkrankungen, die mit kolikartigen Schmerzen einhergehen, sind u. a.:

Tab. 21.6 Ursachen von Halsschmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
entzündliche Halsschmerzen		
akute Pharyngitis	Halskratzen, Schmerzen beim Schlucken, Entzündung auch der Nase, Nasennebenhöhlen, Larynx, Trachea, Mittelohr, evtl. Fieber	Inspektion (gerötete und trockene Schleimhaut, prominente lymphatische Plaques)
chronische Pharyngitis	Brennen, Globusgefühl, Husten, kein Fieber	Inspektion (subjektiv oft stärkere Beschwerden als der Befund zeigt)
Angina tonsillaris	ausgeprägtes Krankheitsgefühl mit Fieber, Schmerzen beim Schlucken, die in die Ohren ausstrahlen, geschwollene Lymphknoten, kloßige Sprache, stark gerötete und geschwollene Mandeln mit Stippchen, geröteter Gaumenbogen	Inspektion
Peritonsillarabszess	hohes Fieber, zunehmende Schluckschmerzen, Otalgie, Kieferklemme, Foetor ex ore, Lymphknotenschwellung	Inspektion, evtl. Sonografie, CT
Stomatogingivitis herpetica	ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Schmerzen beim Schlucken, Foetor ex ore, Sialorrhö, geschwollene Lymphknoten, Bläschen und Schleimhautulzera mit Fibrinbelag	Inspektion
Soor	Brennen, Schluckschmerzen, weißliche, abwischbare Beläge auf geröteter Schleimhaut	Inspektion, Nachweis von Candida albicans
Scharlachangina	ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Fieber, hochrote Tonsillen, vergrößerte Lymphknoten, Enanthem und Exanthem, Erdbeer- bzw. Himbeerzunge	Abstrich, Antistreptolysintiter, Streptokokkenschnelltest
Herpangina	hohes Fieber, ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Bläschen am vorderen Gaumenbogen und den Tonsillen	Inspektion
Angina Plaut-Vincent	häufig einseitig, Tonsillenulkus, Foetor ex ore, kein Fieber	Inspektion, Abstrich
infektiöse Mononukleose	ausgeprägtes Krankheitsgefühl, hohes Fieber, generalisierte Lymphknotenschwellung, weißlich-graue Beläge auf den Tonsillen mit Ulzera und Nekrose	Inspektion, Labor (Lymphozytose, BSG und CRP ↑), Serologie
Diphtherie	Fieber (ca. 38 °C), Kopfschmerzen, trockener schmerzender Husten, gerötete Tonsillen mit pseudomembranösen Belägen, die beim Abstreifen bluten, Lymphknotenschwellung, Foetor ex ore (acetonartig)	Inspektion, Abstrich
Angina agranulocytotica	ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Fieber, nekrotisch-ulzeröse Tonsillen mit dunklen Belägen, Foetor ex ore, Dysphagie, fehlende Lymphknotenschwellung	Klinik, Labor (Leukopenie)
nichtentzündliche Halsschmerzen		
Verätzung und Verbrühung	starke Schmerzen, die evtl. ausstrahlen (retrosternal, Rücken), Dysphagie, Sialorrhö, evtl. Erbrechen, ödematöse gerötete Schleimhaut, „Ätzschorf"	Anamnese, HNO-ärztliche Untersuchung, Endoskopie, CT
Fremdkörper	Stechen beim Schlucken, Fremdkörpergefühl	Inspektion, Palpation, Röntgen
Zungen- oder Mundbodenkarzinom	schmerzloses Ulkus, Brennen und Schmerzen v. a. beim Schlucken, Foetor ex ore, Lymphknotenschwellung beidseits	CT/MRT, Biopsie
Hypopharynxkarzinom	Dysphagie, Odynophagie, Ausstrahlung ins Ohr, schmerzlose Lymphknotenschwellung im Kieferwinkel, u. U. Heiserkeit und Dyspnoe	Endoskopie, Biopsie, CT/MRT

Tab. 21.7 Ursachen von sehr starken Hodenschmerzen (akutes Skrotum)

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Hodentorsion	plötzlicher einseitiger sehr starker Schmerz im Bereich des Hodens, Hodenhochstand, evtl. Verstärkung der Schmerzen bei Anheben des Hodens (negatives Prehn-Zeichen), meist im Kindesalter	Klinik, Sonografie (verminderte oder keine Hodendurchblutung)
Hydatidentorsion	plötzlicher einseitiger sehr starker Schmerz im Bereich des Hodens, Hodenhochstand, evtl. Durchscheinen der hämorrhagischen Hydatide durch die Skrotalhaut, häufig im Kindesalter	Klinik, Sonografie
Epididymitis	plötzliche Schmerzen mit Ausstrahlung nach inguinal, hohes Fieber, Abnehmen des Schmerzes bei Anheben des Hodens (positives Prehn-Zeichen), häufiger im Erwachsenenalter	Klinik, Sonografie (Hyperperfusion)
Orchitis	sehr schmerzhaft, Rötung, Fieber	Klinik, Sonografie
Hodentrauma	sehr schmerzhaft, Skrotalhämatom, u. U. Schock	Klinik, Sonografie (Hodenkontusion: Tunica albuginea intakt; Hodenruptur: Tunica albuginea eingerissen)

Tab. 21.8 Ursachen von Knochenschmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Osteoporose	akute oder chronische, diffuse Rückenschmerzen (→ Wirbelfrakturen), Wirbeldeformierungen und Fehlstellungen, Abnahme der Körpergröße, periphere Frakturen	Röntgen BWS, LWS (z. B. Strahlentransparenz ↑, Keil-/Plattwirbel), Osteodensitometrie, Labor, evtl. Biopsie
Osteomalazie	diffuse Knochenschmerzen an den unteren Extremitäten, Hüfte und LWS, proximale Myopathie, Gangstörungen und Stürze	Röntgen (u. a. Looser-Umbauzonen, ausgefranste Metaphysen, Kartenherzbecken), evtl. Szintigrafie, Labor (oft AP ↑)
Morbus Paget	lokalisierte Schmerzen (v. a. Becken), Schädelumfang ↑, pathologische Frakturen, oft Zufallsbefund	Labor (AP ↑), Röntgen, Skelettszintigrafie
multiples Myelom	diffuse oder lokale Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Leistungseinschränkung	Eiweißelektrophorese (M-Gradient), Röntgen (Osteolysen), Urin (Ig-Leichtketten)
Knochentumoren	pathologische Frakturen, lokalisierte Schmerzen und Schwellung	Röntgen, CT, MRT
Osteomyelitis	lokalisierte Rötung, Schmerzen und Überwärmung, vorausgegangenes Trauma oder bei Sepsis	Röntgen (Osteolysen und Sklerosen)
aseptische Knochennekrosen	charakteristische Lokalisation an Os hamatum, Os naviculare, Tuberculum tibiae oder Hüftkopf, Auftreten in der Wachstumsphase	Röntgen
Hyperparathyreoidismus		
• primär	Nierensteine, Magenulzera, pathologische Frakturen	Labor (Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, PTH ↑, AP ↑)
• sekundär	Spontanfrakturen, Muskelschwäche, eingeschränkte Nierenfunktion (renale Form), verminderte Kalziumabsorption, Leberfunktionsstörung, Cholestase (intestinale Form)	Labor (Hypokalzämie, PTH ↑, AP ↑, Phosphat bei renaler Form ↑, bei intestinaler Form ↓ oder normal)
• tertiär	langjähriger sekundärer Hyperparathyreoidismus	Anamnese (chronische Niereninsuffizienz), Labor (anfangs wie bei sekundären HPT, dann Kalzium ↑ und PTH ↑)
Frakturen	akute Schmerzen, Hämatom, Einschränkung des Bewegungsausmaßes	Röntgen (Kontinuitätsunterbrechung)
Osteogenesis imperfecta	Manifestation im Kindesalter mit erhöhter Knochenbrüchigkeit und dysproportioniertem Minderwuchs, z. T. blaue Skleren, gestörte Zahnentwicklung, starke Schmerzen und Deformität bei Frakturen	Klinik, Röntgen

- Urolithiasis: Harnleiterkolik
- Cholezystolithiasis, Choledocholithiasis, akute Cholezystitis: Gallenkolik
- mechanischer Dünndarmileus, akute Gastroenteritis: Abdominalkolik.

Bei Frauen sollte auch an die Möglichkeit einer bislang unbekannten Schwangerschaft gedacht werden. Zur Säuglingskolik S. 107.

21.11 Kopfschmerzen

DEFINITION Schmerzen infolge Reizung der großen Gefäße der Schädelbasis, der basalen Dura und Pia mater sowie der Hirnvenen und Sinus.

Ätiologie und Differenzialdiagnosen: Kopfschmerzen sind die häufigsten Gesundheitsstörungen in der Bevölkerung. Sie sind äußerst vielgestaltig und unterschiedlichster Ätiologie (**Tab. 21.9**). Sie können entweder **primär** auftreten, also ohne dass eine Ursache bekannt ist (z. B. Migräne), oder **sekundär** als Begleit- oder Leitsymptom verschiedenster Erkrankungen (z. B. Ausdruck harmloser Stresssituationen oder Hinweis auf eine lebensbedrohliche Erkrankung).

Zusätzlich zu den in **Tab. 21.9** genannten Erkrankungen gibt es noch viele andere Ursachen von Kopfschmerzen, wie z. B.:

- **arterielle Hypertonie** → Kopfschmerzen im Rahmen hypertensiver Krisen, hypertensive Retinopathie
- Kopfschmerzen durch **Liquordrucksteigerung** → Stauungspapillen
- Kopfschmerzen mit **spezifischen Auslösern** → z. B. äußerer Druck, Kälte, Husten, körperliche Anstrengung
- **idiopathischer** Kopfschmerz → stechender Schmerz, der mehrfach in der Stunde eng lokalisiert in einem Versorgungsgebiet des N. trigeminus auftritt
- Kopfschmerz **im Schlaf** → beidseitiger Schmerz, ältere Patienten (Tipp: Kaffee hat positive Wirkung)
- **Tolosa-Hunt-Syndrom** (granulomatöse Entzündung im Bereich der Fissura orbitalis superior und Sinus cavernosus) → bohrender Schmerz mit Störungen der Augenmotorik und Pupille, Hirnnervenausfälle, Ausschlussdiagnose
- Kopfschmerz **nach Liquorpunktion** → Anamnese
- Kopfschmerzen im Rahmen von **allgemeinen Infekten**
- Kopfschmerzen bei **Erkrankungen des Kiefers** → Schmerzen bei Kieferbewegungen, Schmerzen und Geräusch im temporomandibulären Gelenk, Schläfenklopfschmerz

Tab. 21.9 Differenzialdiagnose des Kopfschmerzes

Art des Kopfschmerzes	Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
einseitig pulsierender, periodischer Schmerz, der unbehandelt ca. 4–72 h dauert, deutliche Verschlechterung bei körperlicher Aktivität	Migräne ohne Aura	Übelkeit, Erbrechen, Licht- oder Lärmempfindlichkeit	Anamnese, MRT
	Migräne mit Aura	zusätzlich noch: Flimmerskotom, Lichtblitze, Parästhesien, Dysphasie	
bilateraler drückender Kopfschmerz („über den ganzen Kopf"), nichtpulsierend, keine Verschlechterung bei körperlicher Aktivität, Dauer 30 min bis 1 Woche	Spannungskopfschmerz	Licht- oder Lärmempfindlichkeit, keine Übelkeit, mildere Symptomatik bei chronischem Verlauf, erhöhter Tonus und Schmerzempfindlichkeit der perikraniellen Muskulatur	Anamnese (häufig Stress), MRT
unilateraler, sehr starker, bohrender Schmerz (frontal, temporal, orbital), Dauer 5 min bis 3 h, freie Intervalle zwischen den Attacken	Cluster-Kopfschmerz	einseitige konjunktivale Injektion, Lakrimation, Lidödem, Horner-Syndrom, Rhinorrhö, Schwitzen, Bewegungsdrang	Anamnese, neurologische Untersuchung, MRT
hochakuter, sehr starker Schmerz	Subarachnoidalblutung	Übelkeit, Erbrechen, Meningismus, ggf. Bewusstseinsstörungen	native CCT, MRT
Schmerz kommt aus dem Nacken, Schmerzzunahme bei Kopfbewegungen, ggf. Schwindel	zervikogener Kopfschmerz	HWS-Syndrom, Muskelverspannungen	HWS-Röntgen, MRT
ein- oder beidseitiger, dumpfer Schmerz, ggf. auch pulsierend	medikamenteninduzierter Kopfschmerz	ggf. vegetative Symptome, tägliche Analgetikaeinnahme in den letzten 3 Monaten	Anamnese
ein- oder beidseitiger, stark stechender Dauerkopfschmerz	Arteriitis temporalis	druckschmerzhafte A. temporalis, Amaurosis fugax, allgemeines Krankheitsgefühl	Anamnese, Labor (BSG ↑ ↑), Sonografie und Biopsie der A. temporalis
einseitiger Kopfschmerz, von vorn bis hinten ziehend	Glaukom	ziliäre Injektion, starke Augenschmerzen, Bulbusdruckschmerz, Visusstörung, Mydriasis	Augendruckmessung
holozephaler, dumpfer und drückender Schmerz	Meningitis	Fieber, Meningismus	CCT, Liquorpunktion
einseitige, sehr starke Schmerzen (seitenkonstant), Dauer 2–30 min	paroxysmale Hemikranie	konjunktivale Injektion, Lakrimation, Schwitzen, Rhinorrhö	Anamnese, Therapie: Indometacin
diffuser, fluktuierender Kopfschmerz	Sinusthrombose	erhöhter intrakranieller Druck, fokale Ausfälle, epileptische Anfälle	CCT, MRT, MR-Angio
langsam progredienter, bewegungssensitiver Schmerz	intrakranieller Tumor	fokalneurologische Ausfälle	neurologische Untersuchung, CCT, MRT

- Kopfschmerz bei **Gefäßanomalien** (z. B. AV-Angiome, Aneurysmen) → stark unifokaler, attackenartiger Schmerz, Hirnnervenausfälle
- Kopfschmerz bei **Karotis- oder Vertebralisdissektion** → plötzlicher Schmerz in der Halsseite/im Nacken
- Kopfschmerz bei Affektionen im **Zahn- oder HNO-Bereich** → Schmerzen beim Nachvornbeugen bei Sinusitis.

Diagnostik: Im Vordergrund steht die **Schmerzanamnese** mit Abklärung der Art des Kopfschmerzes. Diese umfasst Fragen nach

- typischen Auslösern (z. B. körperliche Anstrengungen, besondere Situationen, Stress)
- dem Schmerzverlauf (akut, langsam etc.)
- der Art des Schmerzes (bohrend, dumpf, stechend, pulsierend, kontinuierlich etc.)
- der Lokalisation (einseitig, beidseitig, frontal etc.)
- den Begleitsymptomen (Fieber, Meningismus, Sehstörungen, Übelkeit etc.)
- der Häufigkeit des Auftretens.

Besonders wichtig ist es, schnell festzustellen, ob es sich um einen lebensbedrohlichen Schmerz (wie z. B. bei Subarachnoidalblutung) handelt, damit umgehend eine entsprechende Therapie begonnen werden kann.

Die **allgemeine Anamnese** sollte u. a. Fragen nach Medikamenteneinnahme, Grunderkrankungen und bekannten Erkrankungen in der Familienanamnese beinhalten.

Weitere diagnostische Maßnahmen:

- körperliche Untersuchung: Beurteilung von fokalen Ausfällen, Hirnnervenausfällen, druckschmerzhaften Nervenaustrittspunkten, Nackensteifigkeit
- Bildgebung (z. B. CCT, MRT)
- Labor: bei V. a. Arteriitis temporalis BSG bestimmen
- Liquordiagnostik
- EEG: Herdbefund z. B. bei Tumoren, Ischämie oder im Migräneanfall
- Angiografie
- Biopsie der A. temporalis bei V. a. Arteriitis temporalis.

21.12 Leistenschmerzen

Schmerzen in der Leistengegend können lokal verursacht sein (z. B. Leistenbruch, Muskelzerrung) oder sekundär in die Leiste ausstrahlen. Häufige Ursachen sind Erkrankungen des Hüftgelenks, Uretersteine oder gynäkologische Ursachen. **Tab. 21.10** gibt eine Übersicht.

21.13 Lumboischialgie

Synonym: radikuläres Lumbal-Syndrom

DEFINITION Stechende Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule mit Ausstrahlung entlang des N. ischiadicus in Gesäß und Bein.

Ursächlich ist zumeist ein **Bandscheibenvorfall** im Bereich L 5–S 1. Außerdem bestehen Sensibilitätsstörungen und – je nach Schwere der Symptomatik – Lähmungen, Reflexabschwächung und Muskelatrophie. Zu einer Lumboischialgie kann es nicht nur bei einer Wurzelbeteiligung, sondern auch bei **Affektion des N. ischiadicus** selbst kommen.

Tab. 21.10 **Ursache von Leistenschmerzen**

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
primäre Schmerzen in der Leistenregion	
Inguinalhernie	ziehender Schmerz, Zunahme bei Belastung, tastbare Vorwölbung bei Erhöhung des intraabdominellen Drucks
Muskelzerrung	belastungsabhängiger Schmerz, Druckschmerz, nach intensiver Muskelbelastung
Lymphadenitis der Leiste	entzündliche Lymphknotenschwellung mit Rötung, Druckdolenz und eingeschränkter Bewegung
Schmerzen vom Bewegungsapparat	
Erkrankungen des Hüftgelenks	
• Arthritis	Schmerz in Ruhe, Zunahme beim Gehen, eingeschränkte Beweglichkeit der Hüfte
• Arthrose	Anlaufschmerz, Besserung beim Gehen, eingeschränkte Beweglichkeit der Hüfte
Degeneration der Wirbelsäule	LWS-Syndrom, degenerative Veränderungen der kleinen Wirbelgelenke in der unteren LWS im Röntgen
Spinalkanalstenose	Parästhesien, Schmerzen und Paresen der Beine; Symptome nur im Gehen und Stehen, Besserung beim Bergaufgehen
Erkrankungen des Femurs	Osteolysen, pathologische Frakturen, Zunahme der Beschwerden unter Belastung
urologische Ursachen	
Entzündungen (z. B. Prostatitis, Epididymitis, HWI)	Lymphknotenschwellung, Fieber, Dysurie, Pollakisurie
Ureterkolik	wehenartige, massive Flankenschmerzen mit Ausstrahlung
Varikozele	ziehende Schmerzen
gynäkologische Ursachen: S. 96	

21.14 Muskelschmerzen

Synonym: Myalgie

Als Ursache von Muskelschmerzen kommen verschiedenste Erkrankungen und Störungen infrage. Hierzu zählen z. B.

- **Muskelkrämpfe** aufgrund von muskulärer Überanstrengung
- **neurologische Ursachen:** Myopathie (z. B. Carnitinmangel), amyotrophe Lateralsklerose, durchgemachte Poliomyelitis, radikuläre Syndrome, Restless-legs-Syndrom
- **Infektionen** (Myositiden): Trichinose, Borreliose, Virusinfektionen (v. a. Coxsackie)
- **endokrine Ursachen:** Hypothyreose, Morbus Addison
- **Elektrolytstörungen:** v. a. Hypomagnesiämie, Hypokalzämie
- **sonstige Ursachen:** Niereninsuffizienz, Kollagenosen, Muskelischämie, Fibromyalgie-Syndrom, Medikamente, Depression.

21.15 Nackenschmerzen

Nackenschmerzen treten häufig auf infolge von Veränderungen der **Halswirbelsäule** (HWS-Syndrom, arthrotische Veränderungen, Trauma, muskuläre Verspannungen). Sie können auch auf einer **Reizung der Meningen** beruhen (Meningismus, S. 122). Zum HWS-Syndrom s. Orthopädie S. B 240.

21.16 Neuralgiforme Schmerzen

DEFINITION Hierunter versteht man chronische Schmerzerkrankungen, die durch blitzartig auftretende Schmerzattacken charakterisiert sind.

Die Schmerzen sind streng unilateral im Versorgungsgebiet einzelner Nerven lokalisiert und werden als brennend und elektrisierend beschrieben. Beispiel für neuralgiforme Schmerzen ist die Gesichtsneuralgie (u. a. Trigeminusneuralgie) oder die Post-Zoster-Neuralgie. Siehe hierzu auch Neurologie S. B 977 bzw. S. B 978.

21.17 Ohrenschmerzen

Synonym: Otalgie

Ohrenschmerzen treten bei **Erkrankungen des Ohres** selbst auf, können aber auch **sekundär** durch fortgeleitete Schmerzen anderer Körperregionen vorkommen (**Tab. 21.11**). Für die Diagnose wichtig ist es, eine begleitende Schwerhörigkeit (z. B. bei Otitis media) und eine Sekretion aus dem Ohr (z. B. bei perforiertem Trommelfell) festzustellen.

Tab. 21.11 Ursachen von Ohrenschmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde
Schmerzen bei Erkrankungen des Ohres:	
Entzündungen des äußeren Gehörgangs	Schmerz bei Zug an der Ohrmuschel, Tragusdruckschmerz
Fremdkörper im äußeren Gehörgang	Entzündung, Schallleitungsschwerhörigkeit, Otorrhö
Trommelfellverletzungen	oft Stichverletzungen (beim Ohrenreinigen), evtl. Blutung, Schallleitungsschwerhörigkeit (10–20 db)
akute Otitis media	plötzlicher Beginn, pulsierender Ohrenschmerz, evtl. Schmerzen am Mastoid, Fieber, Hörstörungen, bei Perforation Entleerung eines eitrigen, evtl. hämorrhagischen Exsudats
Mastoiditis	Fieber, beeinträchtigter Allgemeinzustand, evtl. eitrige Otorrhö, eitrige Einschmelzung mit Durchbruch, klopf- und druckschmerzhaftes Mastoid, retroaurikuläre Schwellung
Barotrauma	starke Schmerzen, die durch das Valsalva-Manöver nicht beeinflusst werden, Schwindel, Nystagmus, Innenohrschwerhörigkeit, Paukenerguss, u. U. Trommelfellruptur
ins Ohr einstrahlende Schmerzen:	
z. B. Parotis, Zähne, Pharynx, Larynx, HWS, Herpes zoster, Migräne, Sinusitis, Neuralgien	unbeeinträchtigtes Hörvermögen, kein pathologischer Befund am Ohr

21.18 Phantomschmerzen

Schmerzen in einem meist amputierten Körperteil. Die Schmerzen sind krampfartig und stechend und meist schwer zu lokalisieren. Schmerzbeginn oft erst einige Zeit nach der Amputation (Tage, Wochen). Siehe auch Neurologie S. B979.

21.19 Radikuläre Schmerzen

DEFINITION Schmerzen aufgrund von Erkrankungen einer Nervenwurzel, die in das entsprechende Dermatom ausstrahlen.

Die Ursache kann z. B. **mechanisch** (bei Wurzelkompressions-Syndrom) oder **entzündlich** (bei Herpes zoster) sein. Die Schmerzen nehmen beim Husten, Pressen, Lachen oft zu. Begleitet werden sie von Sensibilitätsausfällen – und bei stärkerer Wurzelkompression auch von motorischen Ausfällen, abgeschwächten Reflexen und Muskelatrophie.

Abgegrenzt werden müssen **pseudoradikuläre Schmerzen**, die nicht streng an eine Nervenwurzel gebunden sind. Diese können z. B. durch reflektorische Muskelverspannungen im Rahmen von Gelenkdistorsionen auftreten (sog. Facetten-Syndrom). Näheres zum Wurzelkompressions-Syndrom s. Neurologie S. B953, zur Radikulitis s. Neurologie S. B956.

21.20 Rücken- und Kreuzschmerzen

Rückenschmerzen treten entlang der gesamten Wirbelsäule sowie paravertebral auf und können entweder auf Erkrankungen der Wirbelsäule selbst, Veränderungen von Bindegewebe und Muskulatur oder auf extravertebrale Ursachen (z. B. Herzinfarkt, Erkrankungen im kleinen Becken, Abdomen) zurückzuführen sein.

Als **Kreuzschmerzen** (**Lumbago**, „Hexenschuss") bezeichnet man Schmerzen, die im Bereich der unteren LWS und der Sakralregion akut auftreten. Chronische Schmerzen der LWS werden **Lumbalgie** genannt.

An Rückenschmerzen erkranken die meisten Menschen im Laufe ihres Lebens einmal, sodass diese auch sozialmedizinisch von großer Bedeutung sind. Am häufigsten sind **degenerative Veränderungen** im Bereich der Wirbelsäule und **chronische Fehlbelastungen** Ursache.

Klinik: Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule können **akut oder chronisch** auftreten. Die Muskulatur ist schmerzreflektorisch **verspannt** und die Beweglichkeit deutlich eingeschränkt. Darüber hinaus können die Schmerzen bei Nervenwurzelaffektion radikulär und bei degenerativen Veränderungen oder Gelenkfehlstellungen pseudoradikulär an der dorsalen Oberschenkelseite **ausstrahlen**. Typisch für den durch einen lumbalen Bandscheibenvorfall ausgelösten Kreuzschmerz ist meist ein plötzlicher Beginn (oft bei abrupten Bewegungen z. B. Heben von Gegenständen), eine Verstärkung beim Niesen oder Pressen, eine muskuläre Schonhaltung, eine eingeschränkte Beweglichkeit und evtl. das Nachlassen der Beschwerden nach einigen Tagen. Daneben treten neurologische Ausfallserscheinungen auf (s. Neurologie S. B953). Degenerativ bedingte Rückenschmerzen sind meist morgens stärker ausgeprägt und bessern sich im Tagesverlauf bei körperlicher Bewegung leicht. Im Verlauf finden sich auch schmerzhafte Bewegungseinschränkungen.

Diagnostik:

Akutdiagnostik: Bei **akuten Rückenschmerzen** muss an folgende **Ursachen** gedacht werden:

- akuter Bandscheibenvorfall (neurologischer Status, CT/MRT)
- spinale Blutungen (CT/MRT, Liquordiagnostik)
- Frakturen (Röntgen, CT/MRT) oder
- extravertebrale Ursachen, die in den Rücken ausstrahlen, wie
  - Herzinfarkt (Vernichtungsschmerzen, Ausstrahlung v. a. in die linke Schulter, EKG, Herzenzyme)
  - disseziertes Aortenaneurysma (Vernichtungsschmerzen, Ausstrahlung in die Schulterblätter, neu aufgetretenes Aorteninsuffizienzgeräusch, Schock)
  - Lungenembolie (Dys-, Tachypnoe, Hämoptysen, atemabhängiger Thoraxschmerz)
  - Pneumothorax (plötzlicher Schmerz mit Dyspnoe, ggf. kurzer Husten, asymmetrische Atemexkursionen, aufgehobenes Atemgeräusch)
  - Nephrolithiasis (Harnleiterkolik, Hämaturie, Steinnachweis).

Basisdiagnostik:

- **Schmerzanamnese** mit Fragen nach
  - Schmerzcharakter (z. B. stechend → eher radikulärer Schmerz; einseitig-dumpf, bohrend → eher Knochenschmerz, Degeneration)
  - Intensität, Auftreten und Dauer (z. B. Anlaufschmerz? Belastungs- oder Haltungsabhängigkeit? Rezidivierender Schmerz? Ruheschmerz nachts? Kolikartig?)
  - Ausstrahlung (Segmental? Wechselnd?)
  - Lokalisation
- **allgemeine Anamnese:**
  - Begleitsymptome (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber, neurologische Ausfälle)
  - Medikamenteneinnahme
  - Sozialanamnese (z. B. chronische Fehlbelastungen am Arbeitsplatz)
- **klinische Untersuchung**: Neben der allgemeinen körperlichen Untersuchung muss der Bewegungsapparat genau geprüft werden (z. B. Beckenschiefstand, Beinlängenverkürzung, Fehlstellungen, Klopfschmerzhaftigkeit, Wirbelsäulenbeweglichkeit).
- **neurologische Untersuchung:** z. B. Reflexprüfung, Sensibilitäts- oder motorische Ausfälle, Lasègue-Zeichen, Mastdarm- und Blasenfunktion
- **Labor:** Blutbild, Entzündungsparameter (z. B. CRP, BSG), Serumelektrophorese, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Kalzium
- **Bildgebung:** Röntgenaufnahmen sind v. a. indiziert, wenn die Beschwerden bei Erstmanifestation länger bestehen (> 4 Wochen), neurologische Ausfälle auftreten, beim älteren Patienten oder bei Tumorverdacht.

Weiterführende Diagnostik: Bei entsprechendem Verdacht: z. B. Labor (HLA-B27, Serologie), Sonografie (Thorax, Abdomen, Retroperitoneum), CT, MRT, Szintigrafie, SPECT, Myelografie.

Differenzialdiagnosen: Tab. 21.12 gibt eine Übersicht über die Rückenschmerzen, die von der Wirbelsäule ausgehen. Differenzialdiagnostisch muss man allerdings auch immer an **extravertebrale Erkrankungen** als Auslöser denken:

- Schmerzen im **Nacken** (S. 151): z. B. Torticollis spasticus, Polymyalgia rheumatica, Meningismus (S. 122)
- Schmerzen in der **BWS**: z. B. Herzinfarkt, Aortendissektion, Lungenembolie, Pneumothorax, Pleuritis, Ulkus ventriculi/duodeni, Pankreatitis, Cholezystitis, Nephrolithiasis, Herpes zoster, Fibromyalgie-Syndrom, Splenomegalie, Hämolyse, Tumoren, funktionelle Beschwerden
- Schmerzen in der **LWS** und im **Kreuzbein**: z. B. urologische und gynäkologische Ursachen, Pyelonephritis, Nephrolithiasis, funktionelle Beschwerden.

Tab. 21.12 Ursachen von vertebragenen Rückenschmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Spondylarthrose	schleichende oder akute Schmerzen, dumpf ziehend, pseudoradikuläres Syndrom	Klinik, Röntgen des betroffenen Abschnitts
Diskusprolaps	akute Rückenschmerzen mit Bewegungseinschränkung, reaktive Schonhaltung, Wurzeldehnungsschmerz (Lasègue-Zeichen bei lumbalen Läsionen), radikuläre Schmerzausstrahlung, oft sensibles Niveau sowie Reflexausfälle	Röntgen, CT/MRT
Spinalkanalstenose	progrediente Parästhesien, Schmerzen und Paresen der Beine im Gehen und Stehen, Besserung beim Bergaufgehen	Klinik, CT
Spondylarthritiden	siehe S. 146	
Trauma	evtl. Wirbelkörperfrakturen	Röntgen
Haltungsfehler	u. a. Kyphose, Lordose, Skoliose, Flachrücken, Gibbus	Anamnese (chronische Fehlbelastung, Trauma)
Morbus Scheuermann	jugendliches Alter, stadienhafter Verlauf (in der Pubertät florides Stadium mit Schmerzen beim Gehen/Sitzen, Hyperkyphose, im Verlauf rasche degenerative Veränderungen)	Röntgen
endokrine Ursachen: Osteoporose, Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus	siehe S. 147	
funktionelle Beschwerden	wechselnde Beschwerden	kein objektivierbarer Befund
Tumoren und Metastasen	schleichender Beginn, oft diffuse Schmerzen, gürtelförmige Ausstrahlung, dumpf bohrender Charakter	CT/MRT, Szintigrafie

21.21 Schmerzen bei der Atmung

Atemabhängige Schmerzen treten v. a. bei Erkrankungen der Pleura auf (**Tab. 21.13**).

21.22 Schmerzen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme

Zu Schmerzen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme können folgende Erkrankungen führen:

- Erkrankungen der Zähne, des Mundes oder des Kiefers
- Erkrankungen des Pharynx und Ösophagus
- Erkrankungen des Magens und Duodenums.

Tab. 21.13 Ursache atemabhängiger Schmerzen

Ursache	Begleitsymptome und Befunde	Diagnostik
Pneumothorax	plötzlicher Schmerz mit Dyspnoe, ggf. kurzer Husten, asymmetrische Atemexkursionen, einseitig abgeschwächtes oder fehlendes Atemgeräusch bei hypersonorem Klopfschall	Auskultation, Perkussion, Röntgen-Thorax (in Exspiration)
Pleuritis sicca	atemabhängiger Thoraxschmerz mit Pleurareiben	Klinik, Röntgen-Thorax
Pleuramesotheliom	Husten, Dyspnoe	CT/MRT
epidemische Pleurodynie (Bornholm-Krankheit)	Infektion mit Coxsackie B, atemabhängige Schmerzen, Fieber, Myalgie	Klinik, Virusnachweis
Rippenfrakturen	atemabhängige Schmerzen über dem verletzten Bereich, evtl. instabiler Thorax	Röntgen-Thorax
Interkostalneuralgie	gürtelförmige Interkostalschmerzen mit plötzlicher Schmerzausstrahlung entlang der Rippen bei vertiefter Atmung, Verstärkung bei bestimmter Körperdrehung oder Belastung	Klinik

21.23 Tenesmen

DEFINITION Schmerzhafter Stuhl- oder Harndrang.

Ursachen sind z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder eine Zystitis.

22 Psychiatrische Störungen

22.1 Antriebsstörungen

Der Antrieb kann herabgesetzt (Antriebsmangel, Antriebsschwäche) oder gesteigert sein. **Tab. 22.1** zeigt möglich Ursachen.

22.2 Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen

Patienten mit Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sind nicht in der Lage einer Tätigkeit oder einem Thema ausreichende Aufmerksamkeit zu schenken. Ursachen können sein:

- Schädel-Hirn-Trauma
- organisches Psycho-Syndrom
- Intoxikationen
- Demenz
- geistige Behinderung
- Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
- affektive Störungen.

22.3 Bewusstseinsstörungen

DEFINITION Veränderung der Bewusstseinslage, entweder
- **quantitativ:** Vigilanzstörung (= Störung der Wachheit, quantitative Bewusstseinsstörung) oder
- **qualitativ:** Bewusstseinstrübung, -einengung oder -verschiebung.

Siehe auch Psychiatrie S. B 982.

Tab. 22.1 Ursachen von Antriebsstörungen

Ursache	Begleitsymptome und Diagnostik
herabgesetzter Antrieb	
Depression	Gefühl der Gefühllosigkeit, Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Angst, Denkstörungen, vegetative Symptomatik, Müdigkeit, Wahnsymptome
Schizophrenie (katatoner Stupor)	Erstarrung wie Statue, klares Bewusstsein ohne Reaktion auf die Umgebung, ausgeprägte Angst, Wahn und Halluzinationen, Mutismus und Haltungsstereotypien
Belastungs-, Anpassungsstörung	Anamnese (außergewöhnliche körperliche und seelische Belastung, einschneidendes Lebensereignis)
Einnahme von Drogen oder Psychopharmaka	Anamnese, Drogen-Screening
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	Bestimmung der HVL-Hormone (TSH, ACTH, FSH, LH, GH, Prolaktin)
primäre Hypothyreose	gesteigertes Kälteempfinden, Müdigkeit, generalisiertes Myxödem, Bradykardie
Morbus Addison	Klinik (allgemeine Adynamie, Muskelschwäche und Krämpfe), Labor ($Na^+ \downarrow$, $K^+ \uparrow$, ACTH-Kurztest)
gesteigerter Antrieb	
Manie	situationsinadäquat gesteigerte Stimmung, Hyperaktivität, Logorrhö, gesteigerte Wahrnehmung, Ideenflucht, leichtsinniges Verhalten
agitierte Depression	ängstliche Getriebenheit, depressive Episoden
Einnahme von Stimulanzien	hektische Regsamkeit, Überwachheit, Drogen-Screening

Tab. 22.2 Formen der quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen

Bewusstseinsstörung	Klinik	Ursachen (Beispiele)
quantitative Bewusstseinsstörungen		
Benommenheit	Patient stark verlangsamt, Informationsaufnahme und -verarbeitung eingeschränkt	• Schädel-Hirn-Trauma • intrakranielle Raumforderung, gesteigerter Hirndruck • Entzündungen: Meningitis, Enzephalitis • Hirninfarkt: ischämisch oder hämorrhagisch • metabolische Entgleisungen: Blutzuckerentgleisungen, Urämie, Coma hepaticum • Intoxikationen mit Drogen oder Medikamenten • Alkoholentzug.
Somnolenz	abnorme Schläfrigkeit, Patient aber leicht weckbar, einfache Aufgaben (z. B. Augen öffnen) können erfüllt werden	
Sopor	Patient schläft tief, nur kurzfristig durch starke Reize (z. B. Schmerzreize) weckbar	
Koma	Patient bewusstlos und nicht weckbar, Pupillen-, Korneal- und Muskeleigenreflexe können fehlen	
qualitative Bewusstseinsstörungen		
Bewusstseinstrübung	unzureichende Klarheit von Denken und Handeln (Patient erscheint verwirrt)	Delir, Dämmerzustand
Bewusstseinseinengung	Einengung des Bewusstseinfelds (Einengung von Denkinhalten, Handlungsweisen, vermindertes Ansprechen auf Außenreize), die Handlungsfähigkeit ist weitestgehend erhalten	pathologischer Rausch, Hirntraumata, posttraumatische Belastungsstörung
Bewusstseinsverschiebung bzw. -erweiterung	gesteigerte, intensivierte Wahrnehmung, Vergrößerung des Bewusstseinsraums, ungewöhnliche Wachheit	Intoxikationen mit Halluzinogenen, Manie

Ätiologie und Klinik: Viligilanzstörungen sind fast immer auf eine organische Ursache zurückzuführen. **Tab. 22.2.** gibt eine Übersicht über mögliche Ursachen und Symptome von Bewusstseinsstörungen.

Ein **Dämmerzustand** entspricht einem eingeengten (qualitativ) und gleichzeitig getrübten (quantitativ) Bewusstsein. Ursächlich sind z. B. Rauschzustände, Enzephalitis, SHT, Epilepsie oder Intoxikationen. Der Zustand kann Stunden bis Tage andauern, wobei die Patienten wie in Trance sind und eingeengte Denkinhalte und Handlungen aufweisen, oft bestehen auch Illusionen und Halluzinationen. Die Handlungsfähigkeit ist meist vorhanden, der Antrieb gesteigert oder auch verringert. Bei Patienten, die im Dämmerzustand straffällig werden, kann eine Schuldunfähigkeit oder verminderte Schuldfähigkeit vorliegen.

Diagnostik:
- **Anamnese** (oft Fremdanamnese): Fragen nach dem Verlauf der Bewussseinstrübung, Vorerkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Epilepsie, Diabetes mellitus, Nieren- oder Lebererkrankungen), Alkohol- oder Drogenkonsum, Medikamenteneinnahme und Traumen.
- Erhebung des **psychopathologischen Befunds**
- **körperliche Untersuchung:** Blutdruck, Puls, Hautfarbe (Ikterus?), Zeichen eines epileptischen Anfalls (z. B. Zungenbiss), Fötor urämicus/hepaticus, neurologischer Status
- **Labor:** Glukose, Elektrolyte, Leberwerte, Kreatinin, Harnstoff, CK, Urindiagnostik, Drogen- und Medikamenten-Screening, bei entsprechendem Verdacht Hormonbestimmungen sowie Liquordiagnostik
- **Bildgebung** und **apparative Zusatzdiagnostik:** CCT, MRT, SPECT, EEG, Dopplersonografie, Echokardiografie und EKG.

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden müssen ein **akinetischer Mutismus** (Wachkoma, keine Reaktionen auf Schmerzreize, keine spontanen Bewegungen), ein depressiver und katatoner **Stupor** (Reglosigkeit, Bewusstseinsklarheit, aber keine Reaktion, normale Reflexe und Vitalfunktionen), ein **apallisches Syndrom** (erhöhter Muskeltonus, orale Automatismen, die Augen sind geöffnet, ohne zu fixieren) und das **Locked-in-Syndrom** (Tetraparese, Sprechen und Schlucken unmöglich, allein vertikale Blick- und Lidbewegungen sind möglich).

22.4 Bindungs- und Beziehungsstörungen

Siehe Psychiatrie S. B 987.

22.5 Denkstörungen

Siehe Psychiatrie S. B 983

22.6 Depressivität

Siehe Psychiatrie S. B 995

22.7 Dissoziales Verhalten

Personen mit dissozialem Verhalten missachten die Regeln des sozialen Zusammenlebens und können streitsüchtig, kriminell und verwahrlost sein. Ursachen sind:
- dissoziale Persönlichkeitsstörungen
- Substanzmissbrauch (z. B. Opioide)
- frühkindliche Hirnschädigung
- Demenz
- Schizophrenie
- Manie.

22.8 Dissoziation (Bewusstsein)

Siehe Psychiatrie S. B 1022.

22.9 Ermüdungssyndrom

Ein Ermüdungssyndrom kann z. B. Zeichen einer depressiven Störung sein (s. Psychiatrie S. B 995) oder im Rahmen des Chronic-Fatigue-Syndroms (s. Umweltmedizin S. 794) auftreten.

22.10 Flashbacks

DEFINITION Wiedererleben früherer Erlebnisse oder Gefühlszustände (Nachhallerinnerungen).

Flashbacks treten beispielsweise auf bei Missbrauch von Cannabis oder Halluzinogenen sowie im Rahmen einer posttraumatischen Belastungsstörung.

22.11 Gedächtnisstörungen

Gedächtnisstörungen sind häufig organisch bedingt. Mögliche Ursachen sind Intoxikationen oder Rauschzustände, zerebrale Durchblutungsstörungen (z. B. TIA), Demenz, Enzephalitis, Epilepsie oder aber auch eine Schizophrenie oder dissoziative Störungen. Für Näheres s. Psychiatrie S. B 983.

22.12 Ich-Störungen

Siehe Psychiatrie S. B 986

22.13 Innere Anspannung bzw. Unruhe

Typisch ist das Gefühl der innerlichen Getriebenheit. Eine innere Unruhe findet sich z. B. bei:
- Störungen des Affekts (Depression, Manie)
- Intoxikation mit Halluzinogenen
- Suizidalität
- akuter Belastungsstörung
- endokrinen Ursachen (z. B. Hyperthyreose, Klimakterium).

22.14 Interessensverarmung

Die Patienten können nur noch wenigen Dingen Aufmerksamkeit schenken, z. B. bei depressiver Störung, Schizophrenie oder Demenz.

22.15 Katatonie

Eine Katatonie kann sich sowohl mit einer **psychomotorischen Hyperkinese** (starke motorische Unruhe, Raptus, Bewegungsstereotypien, Grimassieren, Manierismen, Befehlsautomatie, Negativismus) als auch mit einer psychomotorischen Hypokinese äußern (**katatoner Stupor**). Hierunter versteht man einen Sperrungszustand, bei dem der Erkrankte wie eine Statue erstarrt, auf keine Fragen antwortet und keine Anweisungen befolgen kann, aber dennoch bewusstseinsklar ist und Vorgänge in der Umgebung wahrnimmt. Er leidet unter ausgeprägter Angst, Wahn und Halluzinationen, Mutismus und Haltungsstereotypien.

Bei der febrilen (perniziösen) Katatonie treten außerdem noch Fieber mit Exsikkose, Elektrolytverschiebungen und Tachykardie hinzu.

MERKE Eine Katatonie ist ein psychiatrischer Notfall.

Zur Katatonie kann es kommen bei:
- Schizophrenie
- schwerer affektiver Störung (depressiver Stupor)
- schwerer Belastungsreaktion
- organisch bedingt: Hirnblutungen, Traumen, Epilepsie, Parkinson-Krise, Locked-in-Syndrom, Enzephalitis, malignes neuroleptisches Syndrom, Medikamentennebenwirkungen, Drogenkonsum.

22.16 Konfabulation

DEFINITION Gedächtnisstörung, bei der der Patient Erinnerungslücken immer wieder mit anderen frei erfundenen Fakten oder Ereignissen, die er für tatsächliche Erinnerungen hält, auffüllt.

Zur Konfabulation kommt es typischerweise beim Korsakow-Syndrom. Weitere Ursachen sind organisch amnestische Syndrome oder das Alkoholentzugsdelir.

22.17 Körperschemastörung

Verzerrte Wahrnehmung des eigenen Körpers bzw. des Körpergewichts. Charakteristisch bei Patienten mit Essstörungen.

22.18 Motorische Unruhe und Bewegungsdrang

Man unterscheidet eine **ziellos gesteigerte Motorik** (z. B. Zappeln, Hin- und Herlaufen) von **ticähnlichen Bewegungen**. Eine derartige Hyperkinese kann auftreten bei emotional instabilen Kindern (ADHS, frühkindlicher Hirnschaden), Schizophrenie, Manie oder Rauschzuständen. Außerdem können gesteigerte Bewegungen auch auf extrapyramidalmotorische Störungen (z. B. Dystonien, Chorea, Athetose) oder Nebenwirkungen von Medikamenten (Neuroleptika) zurückzuführen sein.

22.19 Orientierungsstörungen

Orientierungsstörungen können die **Zeit**, den **Ort**, die **Situation** oder die **eigene Person** betreffen (s. Psychiatrie S. B 983). Sie sind häufig organisch bedingt (hirnorganisches Psycho-Syndrom, Korsakow-Syndrom), können aber auch im Rahmen von Belastungsstörungen, selten auch bei akuten Psychosen auftreten.

22.20 Parathymie

Unter Parathymie versteht man einen inadäquaten Affekt: Erlebnis- bzw. Gedankeninhalte und Affekt passen nicht zusammen (z. B. Patient erzählt lächelnd von einem Suizidversuch).

22.21 Psychische Verstimmung

Abweichen von der normalen Stimmungslage. Auftreten entweder physiologisch (z. B. prämenstruell) oder pathologisch bei affektiven Störungen, Schizophrenie, Abhängigkeits-Syndrom oder aber auch im Rahmen organischer Erkrankungen.

22.22 Schlafstörungen

Schlafstörungen sind häufig. Man unterscheidet folgende Formen

- **Insomnie** (= Schlafmangel): gestörte Dauer oder Tiefe des Schlafes; die Insomnie kann sowohl die Einschlaf-, Durchschlaf-, als auch die Aufwachphase betreffen.
- **Hypersomnie**: erhöhte Tagesschläfrigkeit (S. 50)
- **Parasomnie**: abnorme, unerwünschte Episoden unterbrechen den physiologischen Schlafablauf.

Schlafstörungen können psychisch bedingt sein oder auch organische Ursachen haben (**Tab. 22.3**). Dabei kann die Schlaflosigkeit entweder selbst als führendes Symptom im Vordergrund stehen oder nur ein Nebensymptom sein. Insomnie und Hypersomnie sind häufig miteinander vergesellschaftet. Zu den nichtorganischen Schlafstörungen s. auch Psychiatrie S. B 1028.

Diagnostik:

- Anamnese: Fragen nach der Art und Dauer der Schlafstörung, Schlafverhalten bzw. Schnarchen, Befindlichkeit tagsüber, Einnahme von Medikamenten oder Drogen, Vor- oder Grunderkrankungen, Lebensereignissen, auch Anamnese des Schlafpartners
- allgemeine körperliche und neurologische Untersuchung
- Führen eines Schlaftagebuchs
- Polysomnografie.

22.23 Stimmungsschwankungen

Schnell wechselnde Stimmungslage bzw. Affekt. **Physiologische** Stimmungsschwankungen treten während der Pubertät, vor der Menstruation oder in der Schwangerschaft auf. Beispiele für **pathologische** Stimmungsschwankungen sind bipolare affektive Störungen, Dysthymie, eine emotional instabile Persönlichkeitsstörung oder ein Abhängigkeits-Syndrom.

22.24 Störungen der Sexualität

Unter sexuellen Störungen werden alle Störungen des sexuellen Verhaltens und Erlebens verstanden. Hierzu zählt man sexuelle Funktionsstörungen, Störungen der Sexualpräferenz (Paraphilien) und Störungen der Geschlechtsidentität (Transsexualität). Näheres s. Psychiatrie S. B 1030.

Tab. 22.3 Ursachen von Schlafstörungen bzw. einer Insomnie

Ursachen	
primäre Insomnie	• fehlende organische oder psychische Ursache
psychiatrische Grunderkrankung	• affektive Störungen (z. B. Depression) • Demenz • Angststörungen • Belastungsstörung
Einnahme oder Absetzen von Drogen oder bestimmter Medikamente	• z. B. Antihypertensiva, Antibiotika (z. B. Gyrasehemmer), Schilddrüsenhormone, Kortison, Koffein, Alkohol, Halluzinogene, Nikotin
organische Ursachen	• Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. Nykturie) oder der Atmungsorgane (z. B. Asthma bronchiale) • Erkrankungen des ZNS • Migräne • Epilepsie • degenerative Erkrankungen • Parkinson-Syndrom • Schmerzen • Schlaf-Apnoe-Syndrom • Bewegungsstörungen • Restless-legs-Syndrom • nächtliche Wadenkrämpfe • Fibromyalgie-Syndrom • andere Erkrankungen • gastroösophagealer Reflux • Hyperthyreose • chronische Niereninsuffizienz • Diabetes mellitus
Umwelteinflüsse	• z. B. Umgebung, Höhenlage, Nahrungsmittel
Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	• z. B. Jetlag, Schichtarbeit
Parasomnie	• Schlafwandeln • Pavor nocturnus • Albträume • Enuresis nocturna

22.25 Stupor

DEFINITION Es handelt sich um einen Sperrungszustand mit einer relativen (motorischen und psychischen) Bewegungslosigkeit, sodass der Betroffene wie eine Statue „erstarrt".

Der Patient ist bei Bewusstsein, nimmt allerdings Reize nur sehr eingeschränkt wahr. Auch seine Reaktionen sind deutlich eingeschränkt. Häufig leiden die Patienten gleichzeitig unter quälenden Ängsten, Halluzinationen oder Wahnideen. Ursachen eines Stupors sind:

- katatone Schizophrenie (katatoner Stupor)
- schwere Depression (depressiver Stupor)
- psychogen
- neurologische Erkrankungen wie Enzephalitis, Epilepsie, Locked-in-Syndrom, Demenz

- metabolische Störungen wie hepatische Enzephalopathie, Ketoazidose, Urämie
- Drogenabusus
- Medikamentennebenwirkung wie das maligne neuroleptische Syndrom.

Vom Stupor muss ein **getrübtes Bewusstsein** unterschieden werden: stuporöse Patienten.

22.26 Suizidalität

Die Suizidalität wird ausführlich im Kapitel Psychiatrie (S. B 1042) besprochen.

22.27 Tagesschläfrigkeit

Siehe S. 50.

22.28 Tics und Stereotypien

Stereotypien sind eintönige und wiederkehrende Handlungen (Bewegungsstereotypien) und Sprechfolgen (Sprachstereotypien). Die Patienten wiederholen – z.T. auch länger – einfache und komplexere Bewegungen, Laute oder Wörter, die vollkommen sinnlos erscheinen (s. Psychiatrie S. B 987). Bei der **Katalepsie** verharren die Patienten in bestimmten, starren, teilweise unbequemen Körperstellungen (Haltungsstereotypie). Typisch ist die Katalepsie bei der katatonen Schizophrenie.

Für Näheres zu **Tic-Störungen** s. Psychiatrie S. B 1039.

Differenzialdiagnostisch müssen Tics und Stereotypien von **hyperkinetischen Bewegungen** und **Zwangsstörungen** abgegrenzt werden.

22.29 Verlangsamung und herabgesetztes Reaktionsvermögen

Sowohl die geistigen als auch die motorischen Funktionen können verlangsamt sein. Ursächlich sind z.B. eine Depression, ein Delir, eine Demenz, eine Meningoenzephalitis, ein Parkinson-Syndrom sowie eine Medikamenteneinnahme oder Drogeneinfluss.

22.30 Verwirrtheit

DEFINITION Häufig reversibler organisch bedingter Zustand mit fluktuierendem Verlauf, Orientierungs-, Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörung sowie Störungen des Affekts (Gereiztheit, Affektlabilität), psychomotorischer Verlangsamung oder Erregung, verändertem Schlaf-Wach-Rhythmus und eventuell auch optischen Halluzinationen.

Ursächlich für eine akute Verwirrtheit können sein:

- **zerebrale Durchblutungsstörungen** (z.B. TIA, Infarkt, Subarachnoidalblutung, chronisches Subduralhämatom)
- akute oder chronische **Intoxikation** mit
  - Medikamenten (z.B. paradoxe Reaktion auf Benzodiazepine oder trizyklische Antidepressiva, Lithium)
  - Alkohol (z.B. Alkoholentzugsdelir, Alkoholhalluzinose, Korsakow-Syndrom)
  - Drogen
- **andere Erkrankungen des ZNS**: z.B. Tumoren, Enzephalitis, Epilepsie, Demenzerkrankungen (z.B. Morbus Alzheimer, vaskuläre Demenz)
- **internistische Grunderkrankungen**: z.B. Hyper- oder Hypoglykämie, Elektrolytentgleisung, Exsikkose, Anämie, Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus
- **psychiatrische Erkrankungen:** z.B. posttraumatische Belastungsstörung, Persönlichkeitsstörung.

Bei älteren Patienten treten Verwirrtheitszustände oft nachts infolge des Blutdruckabfalls auf.

Verwirrte Patienten sind unruhig, ängstlich und aggressiv anderen Personen gegenüber. Außerdem bestehen Gedächtnisstörungen.

Differenzialdiagnostisch muss eine **Verworrenheit** abgegrenzt werden. Diese ähnelt der Verwirrtheit, wird jedoch auch von formalen Denkstörungen, Inkohärenz und psychotischen Symptomen begleitet. Eine Verworrenheit findet sich bei akuten schizophrenen Psychosen und einer akuten Manie.

22.31 Wahnsymptome

Siehe Psychiatrie S. B 984.

22.32 Wahrnehmungsstörungen und Halluzinationen

Siehe Psychiatrie S. B 9.

22.33 Zwangsgedanken und Zwangshandlungen

Siehe Psychiatrie S. B 1020.

C

25 Anamneseerhebung und allgemeine Krankenuntersuchung

1 Grundlagen der Arzt-Patienten-Beziehung

1.1 Ärztliche Gesprächsführung

Eröffnen Sie das Gespräch mit einer **offenen Frage**, um dem Patienten die Möglichkeit zu geben, seine Beschwerden zu schildern. Hier sollten Sie zunächst nur zuhören.

Beispiele:

- „Was führt Sie zu uns?"
- „Können Sie Ihre Beschwerden kurz schildern?"
- „Was kann ich für Sie tun?"

Bei Bedarf können Sie auf **geschlossene Fragen** (Ja/Nein-Fragen, Selektionsfragen) umsteigen. Vermeiden Sie Suggestivfragen, bei denen der Patient versucht, Sie als Arzt zu bestätigen. Erklären Sie dem Patienten, dass Sie Notizen für seine Akte machen, bevor Sie nebenbei zu schreiben beginnen.

Wichtig ist das **aktive Zuhören**, Nachfragen und Schaffen einer **positiven Gesprächsatmosphäre**, um dem Patienten das Gefühl der Sorgfalt und des Mitgefühls zu vermitteln. Fassen Sie zu gegebener Zeit das Gehörte zusammen.

Beispiele:

- „Verstehe ich richtig, dass ..."
- „Zuerst wurden Sie also an ... operiert, bevor ..."
- „Wenn ich noch einmal zusammenfassen darf ..."

MERKE Passen Sie Ihre Sprache und Ihr Sprachtempo an den Wissensstand und das Niveau des Patienten an und **vermeiden** Sie **Fachtermini und Abkürzungen**. Sie können nicht davon ausgehen, dass der Patient diese korrekt versteht.

Sie sollten schon bei der ersten Begegnung in der Lage sein, dem Patienten das weitere Prozedere aufzuzeigen, Trost zu spenden oder Mut zu machen, aber auch Informationen kompetent zu vermitteln. Nehmen Sie sich genügend Zeit für den Patienten und versuchen Sie, nicht gehetzt und ungeduldig zu wirken.

1.2 Interaktion zwischen Arzt und Patient

Die Arzt-Patient-Beziehung ist i. d. R. **asymmetrisch**: Der Patient fühlt sich dem Arzt häufig unterlegen. Der Arzt hat daher die Aufgabe, ein Vertrauensverhältnis und eine Situation zu schaffen, in der sich der Patient wohlfühlt. Für den Arzt ist die Arzt-Patient-Interaktion Routine, für den Patienten allerdings ein besonderes Ereignis, das vielleicht lange hinausgeschoben wurde und mit unangenehmen Fragen oder Schmerzen verbunden sein könnte.

MERKE Machen Sie sich immer wieder bewusst, dass jede Patientenbegegnung einmalig ist und für Ihr Gegenüber keinesfalls Routine!

Unbewusste Anteile in der Arzt-Patient-Beziehung: Jedes Gespräch wird durch **nonverbale Kommunikation** geprägt. Unbewusst werden Mimik, Gestik und Körpersprache erfasst. Auch Körperhaltung, Körperkontakt (auch: Blickkontakt) und Sprachqualität (Intonation) spielen eine Rolle. Sie können Informationen sammeln, indem Sie den Patienten beobachten und ggf. gezielt nachfragen:

Beispiele:

- „Das scheint Ihnen sehr nahe zu gehen."
- „Kann es sein, dass Sie noch etwas bedrückt?"
- „Haben Sie Angst vor dieser Untersuchung?"

Wenn Sie die Grundstimmung des Patienten erfasst haben, können Sie in Ihrer Gesprächsführung darauf Rücksicht nehmen und typische **Übertragungs-Gegenübertragungs-Fehler** (emotionale Reaktion auf den Patienten in persönlichkeitsspezifischer Weise) vermeiden.

Beispiele solcher Fehler:

- Ungeduld signalisieren
- Abwehrhaltung
- zu freundlich und nett sein
- Herunterspielen von Symptomen
- Expertenstatus betonen
- Abwerten von Informationen.

Schweigepflicht: Alle Befunde unterliegen der Schweigepflicht. Bei heiklen Themen oder bei Bedenken seitens des Patienten können Sie darauf noch einmal gesondert hinweisen. Die ärztliche Schweigepflicht ist eine wichtige Grundlage der vertrauensvollen Arzt-Patient-Beziehung (s. Rechtsmedizin S. 266).

MERKE Vermeiden Sie stets den unsachgemäßen Umgang mit sensiblen Patientendaten, dazu gehört auch das ungefragte Herausgeben von Informationen an Familienangehörige!

1.3 Dokumentation und Interpretation

Die Dokumentation und Interpretation der von Ihnen erhobenen Daten sollte stets **unbeeinflusst von Vorbefunden** sein. Oft werden Medikamente und Vorerkrankungen immer wieder von vorhergehenden Arztbriefen kopiert, ohne dass diese verifiziert wurden. Notieren Sie für mitbetreuende Kollegen die durchgeführte und geplante Diagnostik sowie deren Ergebnisse. Auch der Verlauf muss **dokumentiert** werden. Sehen Sie die Untersuchun-

gen als **Momentaufnahmen**, die es permanent zu überdenken und evaluieren gilt. Es kann notwendig werden, die Diagnose und Therapie zu überprüfen und auch anzupassen oder komplett zu ändern. Auch die eigenen Untersuchungsergebnisse sollten Sie hinterfragen. Machen Sie sich stets ein eigenes Bild von dem Patienten, bevor Sie unreflektiert Interpretationen angestellen oder gar einfach übernehmen, und berücksichtigen Sie dabei auch die subjektive Bewertung der Krankheit durch den Patienten die therapeutischen Funktionen der Anamneseerhebung (z. B. größere Krankheitseinsicht) die Suggestionswirkung.

2 Anamnese

2.1 Grundlagen

DEFINITION Anamnese (altgriech. Anamnesis: „die Erinnerung") nennt man das Gespräch mit dem Patienten und dessen Befragung zur Krankengeschichte in Bezug auf seine aktuellen Beschwerden.

Die Anamnese bildet die **Grundlage** für die **Diagnostik** und die **richtige Therapie** des Patienten. Es ist die Aufgabe des Arztes, sich durch gezieltes Nachfragen und aufmerksames Zuhören einen Überblick über den Patienten und dessen Beschwerden zu verschaffen. Typische Leitsymptome können die infrage kommenden Differenzialdiagnosen bereits einschränken.

Die Anamnese kann frei, halbstandardisiert oder standardisiert (mit speziellen Fragebögen) durchgeführt werden. Man unterscheidet:

- **Eigenanamnese:** was der Patient sagt
- **Fremdanamnese, Familienanamnese:** was andere (z. B. Pflegepersonen) bzw. Familienangehörige sagen.

2.2 Erhebung der Eigenanamnese

Mit der Anamnese erhalten Sie ein erstes Gesamtbild des Patienten und damit erste Arbeitshypothesen. Es hat sich bewährt, dabei nach einem **festen Schema** vorzugehen. Jeder Arzt sollte für sich eine geeignete Anamnesestruktur finden. Wichtige Bereiche, die bei jeder Anamnese zumindest überblicksmäßig abgefragt werden sollten, sind: aktuelle Anamnese, Vorgeschichte, Systemüberblick, Medikamenten-, Familien-, Sozial- und Berufs- sowie Sexual- und Reiseanamnese. Bedenken Sie, dass Sie als Experte z. T. gezielt Fragen stellen müssen. Der Patient weiß i. d. R. nicht, was für Sie wichtig oder unwichtig ist. Sortieren Sie die Informationen und fragen Sie, wenn nötig, nach. Bei Unklarheiten hilft es, Gehörtes zu wiederholen.

Erhebung identifizierender Daten: Beginnen Sie mit den **Basisdaten des Patienten** (Name, Adresse, Geburtsdatum/Alter, ggf. Nationalität, Beruf, Familienstand, Familienangehörige, Adresse, Hausarzt, Krankenkasse). Sofern Sie diese aus der Patientenakte entnehmen, fragen Sie noch einmal nach: „Mein Name ist Dr. Winter, Sie sind also Herr/Frau Schmid?" Die Abfrage der identifizierenden Daten kann auch eine erste Einschätzung über die Orientierung des Patienten ermöglichen.

Viele Patienten täuschen über einen Verlust der zeitlichen Orientierung hinweg, indem sie ihr Geburtsdatum nennen, nicht aber ihr Alter. Fragen Sie gezielt nach: „Das heißt, Sie sind jetzt wie alt genau?"

Aktuelle Beschwerden: Das unmittelbare Problem des Patienten sind seine momentanen Beschwerden. Deshalb sollten Sie diese auch zuerst abfragen. Für die Klärung von Beschwerden sind wichtig:

- Art der Beschwerden
- Ort (Lokalisation, Ausstrahlung)
- Qualität und Quantität (Intensität, Charakter, Dauer, Häufigkeit)
- zeitliche Folge (Beginn, akut, chronisch)
- Auslöser
- Veränderungen (wann, wodurch)
- Zusatzsymptome.

Schmerzen können auch anhand einer speziellen Schmerzskala beurteilt werden (s. Anästhesiologie S. B 72)

Vorgeschichte: Die Krankengeschichte kann oft wertvolle Hinweise liefern. Es sollten v. a. folgende Bereiche abgefragt und stichpunktartig chronologisch notiert werden:

- bisher durchgeführte Maßnahmen und Diagnostik (evtl. von welcher Klinik, welchem Arzt?)
- frühere Erkrankungen, auch psychische Erkrankungen, Unfälle, Verwundungen
- Klinikaufenthalte, Operationen
- bei Frauen: Schwangerschaften und/oder Aborte (Fragen nach gynäkologischen Eingriffen)
- Allergien (Auswahlfragen sind hilfreich: Heuschnupfen, Hausstaub, Penicillin, Latex ...).

Trauen Sie sich, den Patienten zu gegebener Zeit zu unterbrechen oder nachzufragen.

Beispiele:

- „Ich würde gerne noch mal zurückkommen auf ..."
- „Was genau wurde als Nächstes gemacht?"
- „Das heißt also, vor ... wurde noch eine XY-Operation durchgeführt?"
- „Darf ich noch einmal zusammenfassen?"
- „Das war also vor 5 Jahren?"

MERKE Vergessen Sie nicht, dass viele Patienten **Details unerwähnt** lassen in der Überzeugung, sie seien für ihre momentane Problematik nicht wichtig!

Ältere Patienten erinnern sich oft nicht mehr an zurückliegende operative Eingriffe bzw. messen diesen keine weitere Bedeutung bei. Fragen Sie aus diesem Grund v. a. bei Verneinungen gezielt nach und sprechen Sie Kindheit, Jugend und frühes Erwachsenenalter an. Beispiele:

- „Sie sagen, Sie waren immer gesund, d. h., Sie haben auch keinen Zucker? Keinen hohen Blutdruck? Keine hohen Blutfette?"
- „Wenn Sie noch nicht operiert wurden, heißt das, Sie haben also auch noch Ihren Blinddarm? Ihre Schilddrüse? Ihre Mandeln?"
- „Sie haben keine Allergien. Haben Sie schon einmal Ausschlag bekommen, wenn Sie ein Medikament genommen haben?"

Systemübersicht: Um einen **Überblick über** den **Gesundheitszustand** des Patienten zu bekommen, sollte man sich nicht auf die Anamnese der vordringlichen Beschwerden beschränken, sondern auch eine Systemübersicht erstellen. Dazu gehören Fragen nach Funktion, Beschwerden, Besonderheiten oder Veränderungen in folgenden Bereichen:

- Basisdaten: Gewicht, ggf. Gewichtsveränderung, Größe
- Herz/Kreislauf
- Atmung/Lunge
- Harnwege/Genitalorgane
- Skelettsystem/Muskeln
- Kopf/Nervensystem (z. B. Anfälle)
- Verdauung/Magen-Darm-Trakt
- Endokrinologie (Hitzewallungen, Schilddrüsenprobleme ...)
- psychiatrische Probleme
- gynäkologische Anamnese: Schwangerschaften, Aborte, Menopause etc.
- vegetative Anamnese: z. B. Schlaf, Appetit, Durst, Miktion, Stuhlgang, B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) etc.

Chronische Krankheiten (z. B. Asthma, Diabetes, Hypertonus, KHK) gehören für die Patienten oft zum Normalzustand und sollten deshalb gezielt abgefragt werden.

Medikamentenanamnese: Die Medikamentenanamnese gestaltet sich **oft schwierig**. Gerade bei alten, multimorbiden Patienten ist es hilfreich, sich die Verpackungen zeigen zu lassen oder nach dem Hausarzt zu fragen, der häufig genauere Auskunft geben kann. Auch die Frage nach heilpflanzlichen und frei verkäuflichen Mitteln (Laxanzien, Schmerz- und Schlafmittel) darf nicht vergessen werden, da diese mit anderen Therapeutika interagieren können. Darüber hinaus müssen junge Frauen gezielt nach der Einnahme von Kontrazeptiva gefragt werden. Kontrazeptiva werden meist nicht als Medikamente wahrgenommen, weshalb die Frage nach regelmäßiger Medikamenteneinnahme häufig verneint wird.

MERKE Der Patient unterschlägt Informationen zu Medikamenten i. d. R. unwissentlich, weil er sie nicht für entscheidend hält. Es ist Ihre Aufgabe als Arzt, auch nach Details zu fragen.

Vergessen Sie nicht die Frage nach **Alkohol- und Tabakkonsum**. Dabei sollten Sie klarmachen, dass dies eine Routinefrage ist, die allen Patienten gestellt wird. Kommentieren und werten Sie keinesfalls die Antwort! Häufig scheuen sich die Patienten, wahrheitsgetreue Angaben zu machen bzw. haben diesbezüglich eine eingeschränkte Wahrnehmung.

Familienanamnese: Fragen Sie nach **Erbkrankheiten** und Krankheiten, die **familiär gehäuft** auftreten können und geben Sie ggf. Auswahlmöglichkeiten. Beispiele:

- Allergien
- Anfallsleiden
- Diabetes
- genetische Erkrankungen, Fehlbildungen
- Gefäßerkrankungen (z. B. Apoplex, Herzinfarkt)
- Herzerkrankungen
- Hypertonie
- Krebserkrankungen
- Magen-Darm-Erkrankungen (z. B. Ulkus, Morbus Crohn)
- Stoffwechselerkrankungen
- Suchterkrankungen
- rheumatische Erkrankungen.

Fragen Sie nach, woran und in welchem Alter die Eltern (bzw. auch Geschwister und Kinder) erkrankt bzw. verstorben sind.

Sozial- und Berufsanamnese: Machen Sie sich ein Bild von den **Lebensumständen** Ihres Patienten: Wie sieht sein Umfeld aus? Lebt er allein? Wie ist die Versorgung, wenn er entlassen wird? Welchen Beruf übt oder übte er aus? Gibt oder gab es nennenswerte Gefahrenstoffexpositionen in diesem Zusammenhang?

Sexual- und Reiseanamnese: Es liegt in der Hand des Arztes, die richtigen und wichtigen Fragen auch mit der nötigen Diskretion zu stellen.

2.3 Erhebung der Fremdanamnese

Eine Fremdanamnese kann notwendig sein bei:

- Kindern
- ausländischen Patienten mit Verständigungsproblemen
- bewusstlosen Patienten
- dementen Patienten
- sprachgestörten oder geistig behinderten Menschen.

Dokumentieren Sie in der Akte, wenn es sich bei den Angaben um eine Fremdanamnese handelt.

3 Körperliche Untersuchung

3.1 Voraussetzungen

Die körperliche Untersuchung ist stark abhängig von den **Umgebungsbedingungen**. Achten Sie darauf, dass Sie sich in einem ruhigen Untersuchungsraum befinden und möglichst nicht gestört werden. Eine ausreichende Beleuchtung (ggf. spezielle Untersuchungslampen) ist die Voraussetzung für eine aussagekräftige Inspektion und die Beurteilung diverser Befunde. Achten Sie auf eine angenehme Raumtemperatur, wenn sich der Patient entkleiden muss.

Der **Trainingszustand des Patienten** sollte bei allen Untersuchungen berücksichtigt werden. Auch sein Gewicht und Allgemeinzustand sowie seine **Routine bezüglich der Untersuchungsmethode** können die Ergebnisse beeinflussen. Bei geriatrischen Patienten müssen Untersuchungsergebnisse hinterfragt werden, wenn diese die Aufgabenstellung nicht richtig verstehen haben oder nicht motiviert mitarbeiten.

Hilfsmittel: Stethoskop, Reflexhammer, Pupillenleuchte, Blutdruckmessgerät, Bandmaß, evtl. Stimmgabel und Einmalhandschuhe.

Halten Sie sich an einen **Ablauf**, der Ihnen liegt. Damit gewinnen Sie Routine und wirken auf den Patienten sicher und kompetent. Für die Untersuchung der meisten Organsysteme hat sich folgender Ablauf bewährt: Inspektion – Palpation – Perkussion – Auskultation.

MERKE Ein Schema ist wichtig und nützlich, um den Patienten insgesamt und nicht nur sein Symptom zu sehen. Ein systematisches Vorgehen verringert die Gefahr, etwas zu vergessen!

3.2 Allgemeinbefunde

3.2.1 Orientierende neurologische Untersuchung

In jedem Fachgebiet sollte zur Orientierung eine neurologische Untersuchung stattfinden mit Prüfung von

- Bewusstsein
- Reflexen
- Motorik.

Bewusstseinsstörungen können quantitativ (Benommenheit, Somnolenz, Sopor, Koma) oder qualitativ (Delir, Dämmerzustand) sein. Die Beurteilung erfolgt i. d. R. automatisch und unbewusst, sobald Sie dem Patienten gegenübertreten.

Der **Reflexstatus** gehört obligat zur Aufnahmeuntersuchung. Beurteilen Sie die Hirnnerven und die „großen" Reflexe (Patellarsehnenreflex, Achillessehnenreflex, Babinski-Reflex, Bizeps-/Trizeps-Reflex, Bauchhautreflex). Bei pathologischen Befunden sollte eine ausführliche neurologische Untersuchung folgen.

Die **Motorik** können Sie bereits beurteilen, wenn der Patient das Untersuchungszimmer betritt. Achten Sie auf Schonhaltungen, Gang und Standunsicherheiten. Geschick und Beweglichkeit der oberen Extremität können Sie beim Aus- und Ankleiden beobachten. Auch Bewegungsarmut (z. B. bei Depressionen) oder -überschuss können Hinweise auf Erkrankungen liefern.

Näheres zur neurologischen Untersuchung s. Neurologie S. B878.

3.2.2 Sprache und Stimme

Besonderheiten in Sprache und Stimme können evtl. Hinweise auf Krankheiten liefern. Siehe hierzu auch Leitsymptome S. 115.

MERKE Abweichungen von der Norm sollten in jedem Fall dokumentiert werden.

Beispiele:

- Heiserkeit: belegt, heiser, aphonisch (Laryngitis, Stimmlippenlähmung etc.)
- leise Stimme (Depression, Parkinson etc.)
- kloßige Sprache (Tonsillenhyperplasie, Hirnstammläsionen etc.)
- Sprechanstrengung (Schädigung der linken Hemisphäre, Hirninfarkt, Blutung etc.)
- verlangsamte Sprache (Kleinhirnläsionen, Depression)
- tiefe Stimme bei Frauen (Virilisierung, Myxödem etc.)
- nasale Sprache (Gaumensegellähmung, Myasthenia gravis, Nasopharyngitis etc.).

Insbesondere bei Kindern ist auf folgende Störungen zu achten:

- Stammeln/Dyslalie
- Stottern/Dysarthria syllabaris
- Poltern.

Auch auffälligen Stridor oder Husten sollten Sie bemerken.

3.2.3 Seh- und Hörvermögen, Geruchssinn

Eine kurze Beurteilung von Seh-, Hör- und Riechvermögen gehört zur allgemeinen Untersuchung. Eine spezielle Begutachtung sollte dem Facharzt vorbehalten sein.

Beurteilung des Sehvermögens: Berichtet der Patient über ein vermindertes **Sehvermögen**, sollten Sie stets, den Zeitraum der Verschlechterung, die Art (langsam zunehmend, schwankend etc.) und mögliche Begleiterscheinungen erfragen.

MERKE Eine plötzliche einseitige Sehverschlechterung erfordert eine sofortige Abklärung (z.B Gefäßverschluss, Glaukom) durch den Augenarzt.

Häufige Ursachen einer Sehverschlechterung s. Leitsymptome S. 140. Abklärungsbedürftig sind außerdem:
- verschleiertes Sehen (Trübung von Linse, Hornhaut, Glaskörper?)
- Gesichtsfeldausfälle (Erkrankung der Sehbahn?)
- Farbsehen (Medikamentenanamnese!)
- Lichtblitze (Netzhautablösung?)
- Lichtscheu (Entzündung?).

Eine kurze **Pupillendiagnostik** kann Hinweise auf ZNS-Erkrankungen oder Schädel-Hirn-Traumen geben. Bitten Sie den Patienten, einen Punkt in der Ferne zu fixieren, beleuchten Sie jedes Auge getrennt (Abschirmen mit der flachen Hand über dem Nasenrücken) und achten Sie sowohl auf die Lichtreaktion des beleuchteten Auges als auch auf die des anderen Auges. Die Pupillenreaktion sollte prompt und konsensuell erfolgen. Die **Konvergenzreaktion** mit Miosis können Sie prüfen, indem Sie Ihren Finger auf die Nase des Patienten zubewegen und dabei die Pupillenweite beobachten.

Das **Gesichtsfeld** können Sie orientierend mit dem **Konfrontationstest** (Parallelversuch) prüfen um Hemi- oder Quadrantenanopsien zu erkennen. Untersucher und Patient sitzen sich in ca. 1 m Abstand gegenüber. Das zu untersuchende Auge fixiert das Auge des Untersuchers. Von der Seite, von oben und von unten führt nun der Untersucher beispielsweise einen Wattebausch oder seinen eigenen Zeigefinger in das Gesichtsfeld hinein. Der Patient soll dann angeben, wann er den Finger des Untersuchers bemerkt.

Auch den **Augeninnendruck** können Sie zur Not mittels Fingerpalpation im Seitenvergleich grob überprüfen. Der Patient schließt beide Augen und der Untersucher übt sanften Druck auf die Lider aus. Bei deutlichen Seitenunterschieden oder sehr harten Bulbi sollte eine Abklärung durch den Ophthalmologen erfolgen.

Für Details der ophthalmologischen Untersuchung s. Augenheilkunde S. B803.

Beurteilung des Hörvermögens: Das **Hörvermögen** können Sie grob testen, indem Sie den Patienten bitten, die Augen zu schließen und dann Daumen und Zeigefinger entweder rechts oder links neben seinem Kopf aneinanderreiben. Fragen Sie, ob und wo er ein Geräusch wahrnehmen kann.

Wichtig sind auch die Stimmgabeltests nach **Weber und Rinne** (s. HNO S. B776) und der **Valsalva-Versuch** (s. HNO S. B778).

Die **Audiometrie** bleibt dem Spezialisten vorbehalten. Näheres s. HNO S. B777.

3.2.4 Bewegung und Haltung

Schon bei der allgemeinen Untersuchung sollten Sie sich stets ein Bild von Bewegung und Haltung des Patienten machen. Zeigt der Patient irgendwelche Bewegungseinschränkungen oder Haltungsanomalien?

Achten Sie auf **Bewegungsanomalien** wie Rigor, Tremor, Spastik, Athetosen oder andere Auffälligkeiten.

Betrachten Sie auch die **Haltung** des Patienten. Sie kann Hinweise auf bestimmte Krankheiten geben (z.B. vornübergeneigte Haltung bei Morbus Bechterew, Anziehen der Beine im Liegen bei parietalem Schmerz im Rahmen einer Appendizitis, aufrechter Oberkörper im Bett bei Atemnot, seitlich geneigte Oberkörperhaltung bei akuter Lumbago).

Für Details der orthopädischen Untersuchung s. Orthopädie S. B210.

3.2.5 Grundmessgrößen

Es ist wichtig, sich nicht nur auf einzelne Symptome zu konzentrieren, sondern den Patienten in seiner Gesamtheit zu erfassen. Dazu gehören gewisse **Basisdaten**:
- Köpergröße
- Gewicht (vor allem starke Schwankungen)
- Körpertemperatur
- Atemfrequenz
- Pulsfrequenz
- Blutdruck (in Ruhe messen, ggf. nach einiger Zeit wiederholen. **Cave:** Weißkittelhypertonus).

Meist werden Größe, Gewicht, Temperatur und Blutdruck bereits bei der Aufnahme vom Pflegepersonal erhoben. Alle Werte werden im Falle eines stationären Aufenthaltes weiter dokumentiert und können als Verlaufsparameter dienen.

Oft können Sie aus Vorberichten entnehmen, wie bzw. ob die jeweiligen Grundmessgrößen Ihres Patienten sich in letzter Zeit verändert haben. Große Schwankungen erfordern immer eine Abklärung.

Atemfrequenz und Atemtiefe können Sie im Gespräch unauffällig beurteilen. Atmet der Patient schneller oder langsamer, flacher oder tiefer als Sie selbst?

Auch der **Radialispuls** kann nebenbei im Laufe der Untersuchung oder des Gesprächs gemessen werden. Bei der Pulstastung verwenden Sie Zeige- und Mittelfinger oder auch Zeige- bis Ringfinger. In der Regel wird der Puls für 15 s getastet und dann mit 4 multipliziert.

Die Messung der Grundmessgrößen birgt diverse **Fehlermöglichkeiten**, wie ungenaues Ablesen der Körpergröße, Messung der Größe mit Schuhen, Wiegen mit Kleidung, Temperaturmessung an verschiedenen Stellen (Ohr, Mund, Achsel, rektal) und ungenaue Puls- oder Blutdruckmessung. Solche Fehler lassen sich oft nicht vermeiden, durch eine genaue Dokumentation können allerdings Missverständnisse ausgeschlossen werden, z.B. „Gewicht bekleidet 77 kg" oder „Temperatur axillär 37,5 °C".

Suspekte Ergebnisse sind ggf. zu verifizieren.

3.2.6 Behaarungstypen

Zu den auffälligen Behaarungsmustern zählen übermäßige Behaarung, fehlende Behaarung oder Behaarung an untypischen Stellen.

Fehlt beim Mann die strichförmig bis zum Nabel hin auslaufende Schambehaarung, wird dies als **„Bauchglatze"** bezeichnet, die Hinweis auf eine Leberzirrhose sein kann. Ein **verstärktes männliches Behaarungsmuster** bei der Frau heißt Hirsutismus.

Von **Hypertrichose** spricht man bei Mann und Frau, wenn diffus oder lokalisiert am ganzen Körper übermäßiger Haarwuchs zu beobachten ist, die Verteilung aber noch dem geschlechtstypischen Muster entspricht. Siehe auch Leitsymtome S. 22.

Bei Kindern und Jugendlichen gehört die Beurteilung der Pubarche zu den **Pubertätsentwicklungsstadien** nach Tanner (s. Pädiatrie S. B453). Tritt eine Schambehaarung vor dem 8. (Mädchen) oder 9. (Jungen) Lebensjahr auf, so spricht man von **Pubertas praecox**.

Eine **Hypotrichose** bezeichnet das Fehlen von Behaarung aufgrund nicht angelegter Haarfollikel, eine **Alopezie** eine Kahlheit aufgrund vermehrten Haarausfalles. Das plötzliche Ausfallen von Haaren bedarf einer genaueren Abklärung. Näheres zum Thema **Alopezia areata** s. Dermatologie S. B723.

3.2.7 Haut und Schleimhäute

Oft sind Hautveränderungen auf den ersten Blick sichtbar. Auch die Mundschleimhaut und die Skleren sollten begutachtet werden. Denken Sie an:

- **Zyanose**: bläuliche Verfärbung, entweder generalisiert oder nur an den Akren (Akrozyanose). Ursache: verminderte O_2-Sättigung (zentrale Zyanose) oder vermehrter peripherer O_2-Verbrauch bzw. verlangsamter Blutfluss (periphere Zyanose)
- **Blässe** (DD: Anämie, Schock, Herzvitien etc.)
- **Ikterus** (Serumbilirubin über 1,5 mg/dl; DD: Lebererkrankung, Hepatitis etc.)
- **Rötungen** (Fieber, Exantheme, Hypertonus, Mitralstenose, Diabetes etc.)
- **Striae rubrae** (Morbus Cushing, Kortikoidtherapie, Doping mit Anabolika)
- **Pigmentstörungen** (DD: Hämochromatose, Morbus Addison, Medikamente, Schwangerschaft, etc.)
- **Narben** weisen auf in der Anamnese oft vergessene Unfälle oder Operationen hin.

Dermatologische Untersuchung s. Dermatologie S. B662.

Hautturgor Hautturgor bezeichnet den Spannungszustand der Haut und gibt Auskunft über den **Hydratationszustand** des Patienten. Eine prall gespannte Haut spricht für verstärkte Wassereinlagerungen (Ödeme), wie sie beim nephrotischen Syndrom (s. Niere S. A372), der Beckenvenenthrombose (s. Gefäße S. A100) oder der Hungerkachexie vorkommen können. Stehende Hautfalten weisen auf eine Exsikkose hin (s. Leitsymptome S. 7).

Bei älteren Menschen ist der Hautturgor physiologischerweise erniedrigt, da das Gewebe seine Wasserbindungsfähigkeit verliert.

3.3 Untersuchung von Kopf und Hals

HNO-Status: s. HNO S. B732.

3.3.1 Schädel und Gesicht

Begonnen wird mit der **Inspektion des Schädels**. Liegt eine Schädelanomalie vor (z. B. Mikro- oder Makrozephalie, Turmschädel oder Hydrozephalus)? Finden sich Veränderungen der **Gesichtsfarbe** (z. B. Ikterus, Anämie, Zyanose)? Zeigt sich eine auffällige **Kopfbehaarung** (Alopezie)? Liegen **Gesichts- und/oder Lidödeme** vor? Finden sich Hinweise auf **Gesichtsschädelfrakturen** (Brillenhämatom, Kieferklemme, Wangenkonturabflachung, Nasenbluten) oder **Paresen** (einseitig hängender Mundwinkel, evtl. einseitig unvollständiger Lidschluss)? Tabaksbeutelmund?

Auch **Augenveränderungen** müssen bei jeder kompletten Untersuchung dokumentiert werden, dazu gehören beispielsweise

- Protrusio bulbi
- Sklerenikterus
- blasse Konjunktiven bei Anämie
- haloniertes Aussehen (Augenringe)
- „Mitralgesicht" (schmetterlingsförmige Erweiterung der Hautgefäße über Wange und Nasenrücken mit Zyanose der Lippen und Akren).

Auch endokrine und andere Störungen sind oft im Gesicht erkennbar, z.B

- Hypothyreose (teigig, aufgedunsen, trockene Haut)
- Hyperthyreose (Exophthalmus)
- Fettstoffwechselstörungen (Xanthelasmen)
- Morbus Cushing (Vollmondgesicht)
- Akromegalie (Vergrößerung von Nase, Zunge, Kinn)
- Morbus Parkinson (wächsern, starr, Maskengesicht).

Bei der **Palpation** des Gesichts sollten Sie auf Schmerzen an den Nervenaustrittspunkten des N. trigeminus (**Abb. 3.1**) und Unebenheiten (z. B. „Grützbeutel" = Atherome) achten. Zudem sollte die A. temporalis palpiert werden.

Perkutieren Sie die Schädelkalotte, die Nasennebenhöhlen und das Mastoid bei Verdacht auf Mastoiditis. Überprüfen Sie ebenfalls die aktive und passive **Beweglichkeit** des Kopfes.

3.3.2 Mundhöhle

Die Inspektion von Mund, Lippen, Mundhöhle und der Zunge gehören zu einer vollständigen körperlichen Untersuchung. Die Inspektion der **Mundhöhle** gibt Ihnen Hinweise auf Gewohnheiten (Rauchen, Alkohol) sowie Hygiene (Zahnstatus, Prothesen, Sanierungszustand) des Patienten. Achten Sie bei der Inspektion der **Lippen** (am besten bei Tageslicht!) auf:

- Zyanose (blaue Lippen)
- Anämie (blasse Haut, blasses Lippenrot)
- Ulzerationen, Verhärtungen
- Mundwinkelrhagaden (Vitaminmangel).

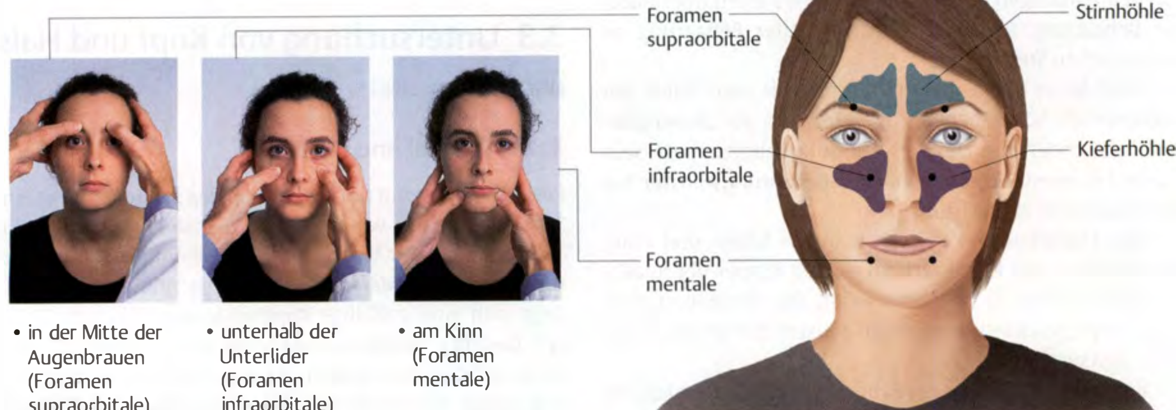


Abb. 3.1 **Palpation der Nervenaustrittspunkte.** [aus: Füeßl, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme 2010]

Die **Zunge** sollte auf Feuchtigkeit, Veränderungen und Farbe beurteilt werden. Siehe auch Leitsymptome S. 68.

Für diese Untersuchung brauchen Sie ein **Lämpchen** und einen **Einmalspatel**. Auch Atrophie, Beläge oder Zungenbisse werden dokumentiert. Leukoplakien, umschriebene Konsistenzvermehrungen und Tumoren bedürfen der Abklärung. Lassen Sie den Patienten die Zunge auch herausstrecken, um evtl. Abweichungen von der Mittellinie zu erkennen.

Suspekte Befunde der Lippen oder Zunge sollten Sie stets auch auf ihre Konsistenz hin palpieren. Befunde im Wangenbereich werden bimanuell von außen und innen palpiert.

MERKE Denken Sie daran, dass Lippen und Zunge immer auch Manifestationsorte sexuell übertragbarer Krankheiten sein können!

Die **Mundschleimhaut** wird ebenfalls auf Leukoplakien, aber auch auf Aphten, Enantheme und Mykosen untersucht. Dabei sollte auch der Gaumen nicht vergessen werden.

Die Ausführungsgänge der **Speicheldrüsen**, die gegenüber den zweiten oberen Molaren (Gl. parotis) sowie auf kleinen Schleimhauthöckern des Mundbodens (Gl. submandibulares) liegen, sollten ebenfalls kurz inspiziert werden (Rötung, Schwellung?).

Auch ein charakteristischer **Foetor ex ore** kann Ihnen bei der Inspektion der Mundhöhle auffallen. Näheres s. Leitsymptome S. 60.

Die Beurteilung der **Tonsillen** kann sich bei Beschwerdefreiheit auf Größe, Farbe und Oberfläche beschränken und sollte aufgrund des meist starken Würgereizes bei Benutzung des Spatels am Ende der Mundhöhlenuntersuchung erfolgen.

Bei Patienten mit starkem Würgereiz (v. a. Kinder) können Sie vor der Untersuchung ein Oberflächenanästhetikum aufsprühen.

3.3.3 Lymphknoten

Die Palpation der Lymphknoten im Halsbereich (**Abb. 3.2**) erfolgt rotierend im vorderen und hinteren Halsdreieck sowie in der Submentalregion.

3.3.4 Halsgefäße

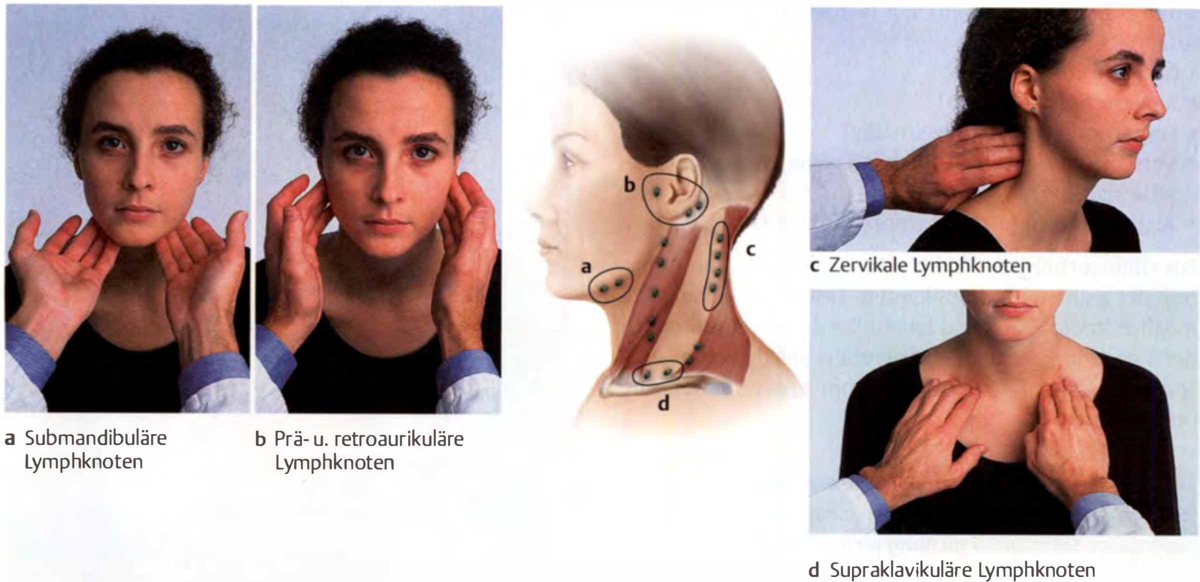
Die Untersuchung der Halsgefäße ist ein wichtiger Bestandteil jeder körperlichen Untersuchung. Sie wird stets im Zusammenhang mit anamnestischen Symptomen (Schwindel, Synkopen, TIA u. a.) und der Herzauskultation (s. Kap. 4.4) gesehen. Achten Sie auf eine **abnorme Füllung oder Pulsation der Venen**. Von einem erhöhten Jugularvenendruck kann man ausgehen, wenn die Venen bei einer Oberkörperhochlagerung > 45° gefüllt bleiben. Eine obere Einflussstauung sollte Sie an eine **Rechtsherzinsuffizienz** denken lassen.

Palpieren Sie die **A. carotis**, um ein mögliches Pulsdefizit zu tasten. Es darf nur **einseitig** palpiert werden, um keine zerebrale Durchblutungsstörung zu provozieren. Üben Sie außerdem nur **geringen Druck** aus, bei einem hypersensitiven Karotissinus könnten Sie sonst eine Bradykardie mit Synkope oder Herzstillstand auslösen.

3.3.5 Schilddrüse

Physiologischerweise ist die Schilddrüse weder zu sehen noch zu palpieren. Bei sicht- oder tastbarer Schilddrüse spricht man von einer **Struma**. Inspizieren Sie den Hals zunächst von vorn (der Patient soll den Kopf nach hinten beugen) und palpieren Sie anschließend beidhändig, indem Sie sich hinter den Patienten stellen. Bitten Sie den Patienten zu schlucken und beurteilen Sie so die Schluckverschieblichkeit der Schilddrüse. Dokumentieren Sie

- Größe
- Form
- Lage
- Verschieblichkeit
- Konsistenz (knotig, weich)
- Druckschmerz (Thyreoiditis).



a Submandibuläre Lymphknoten
b Prä- u. retroaurikuläre Lymphknoten
c Zervikale Lymphknoten
d Supraklavikuläre Lymphknoten

Abb. 3.2 **Halslymphknoten.** [aus: Füeßl, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme 2010]

Bei Bedarf können Sie den Halsumfang auch mit einem Maßband objektivieren. Bei der Auskultation deuten Schwirren und Strömungsgeräusche auf eine Hyperthyreose hin.

3.4 Untersuchung des Thorax

3.4.1 Grundlagen

Inspektion: Die Inspektion kann Ihnen bereits Hinweise auf Erkrankungen oder frühere Operationen geben. Die **Auszählung der Atemfrequenz** ist am zuverlässigsten, wenn der Patient sich nicht auf seine Atmung konzentriert, und kann unauffällig während der Inspektion durchgeführt werden. Achten Sie am stehenden Patienten auf mögliche Asymmetrien oder Veränderungen der Thoraxform, z. B.

- Fassthorax (z. B. Lungenemphysem, Cor pulmonale, COPD)
- Trichterbrust (z.B angeboren, Rachitis, Osteomalazie): Einziehung des vorderen Thorax im Sternalbereich
- Flachthorax (z.B charakteristisch für den Mitralklappenprolaps, angeboren)
- Hühnerbrust/Kielbrust (z.B familiäre Häufung, Rachitis): kielartig vorspringendes Sternum
- Herzbuckel (z.B angeborene Herzfehler; seltener Befund)
- Skoliose (angeboren oder erworben): Verbiegung und Rotation der Wirbelsäule
- Rippenfrakturen.

Auch **Spider nävi** oder **Orthopnoe** (Atemnot hohen oder höchsten Ausmaßes) mit Betätigung der Atemhilfsmuskulatur können Sie hier feststellen.

Weitere extrapulmonale Zeichen sind

- Uhrglasnägel
- Nikotinflecken an Nägeln und Fingern
- Trommelschlegelfinger.

Palpation: Zur Erfassung der **Thoraxelastizität** oder von Rippen- und Brustwirbelfrakturen üben Sie bimanuell von lateral Druck auf den Thorax aus und fragen nach Schmerzen. Häufige Schmerzursachen im Thoraxbereich sind Myogelosen und Interkostalneuralgien.

Legen Sie ihre Hände dorsal parallel auf den Thorax auf, um festzustellen, ob die **Atmung gleichseitig** ist.

MERKE Auch das **Tasten** der **axillären und supraklavikulären Lymphknoten** gehört zu jeder klinischen Untersuchung!

3.4.2 Mammae

Achten Sie bei der **Inspektion** auf den Stand der Brust, Asymmetrien sowie Hautveränderungen. Verdächtig für ein Mammakarzinom sind:

- neu aufgetretene Einziehungen der Mamille
- einseitige Hauteinziehungen
- Vorwölbungen
- Orangenhaut (Schweißdrüsenöffnungen in ödematöser Haut)
- Hautverfärbungen
- Verwachsungen der Haut mit der Subkutis
- Mamillensekretion (einseitig, blutig, dunkel).

Die Inspektion der Brust sollte auch bei Männern erfolgen. Eine Gynäkomastie weist auf eine hormonelle Überstimulation hin, z. B. Hypophysenadenom, Morbus Cushing oder Prostatakarzinom.

Die **Palpation** der Mamma kann im Liegen oder Stehen erfolgen. Palpieren Sie mit den Fingern beider Hände systematisch in allen 4 Quadranten (oben außen, oben innen,

unten außen, unten innen). Ein **Tastbefund** wird wie folgt beschrieben:
- Größe in cm
- Konsistenz (hart/weich)
- Form (unregelmäßig/regelmäßig)
- Verschieblichkeit (mit dem Gewebe verbacken/verschieblich)
- Abgrenzbarkeit (nicht abgrenzbar/abgrenzbar).

Zur Untersuchung der Brust gehört stets auch die Palpation der axillären Lypmphknoten. Tasten Sie so weit wie möglich in die Axilla und halten Sie dabei den Unterarm der Patientin, um den M. pectoralis möglichst zu entspannen. Normal sind bis zu 5 mm große, bewegliche Lymphknoten.

MERKE Jeder auffällige Befund sollte weiter abgeklärt werden. Weisen Sie die Patienten auch darauf hin, dass eine regelmäßige **Selbstuntersuchung** wichtig ist!

3.4.3 Lunge

Beurteilung der Atmung: Erste Hinweise auf kardiopulmonale Erkrankungen liefern **Atemfrequenz und Atemtyp**. Normal ist beim Erwachsenen eine Frequenz von 14–20/min, ab 25/min spricht man von Tachypnoe. Näheres s. Leitsymptome S. 53 und Atmungssystem S. A 151.

Stimmfremitus: Der Stimmfremitus ist ein Zeichen für die Leitfähigkeit des Gewebes. Legen Sie ihre Hände flach auf den Rücken des Patienten (linke und rechte Thoraxhälfte) auf Höhe der 8.–10. Rippe und bitten Sie ihn, mit möglichst tiefer Stimme „99" zu sagen. Verstärkte Vibrationen spüren Sie beispielsweise im Rahmen einer Lungenentzündung („dichteres" Gewebe). Eine Abschwächung des Stimmfremitus findet sich bei Pneumothorax, Pleuraschwarte, Asthma bronchiale, Atelektasen (meist zusätzlich Brustschmerz und Bluthusten), Emphysem oder Pleuraerguss.

Physiologischerweise ist der Stimmfremitus auf der rechten Seite und in höheren Thoraxabschnitten etwas stärker ausgeprägt. Bei Frauen oder Kindern mit hohen Stimmen kann man häufig gar keinen Stimmfremitus palpieren, weil der Thorax die Schwingungen in diesen Frequenzen nicht übernimmt!

Perkussion: Die Perkussion erfolgt aus dem lockeren Handgelenk, indirekt mit Mittelfinger auf Mittelfinger und ist im Seitenvergleich entlang der Medioklavikularlinie dorsal am Thorax von oben nach unten durchzuführen.

Qualitäten des Klopfschalls:
- **sonor:** physiologischer Klopfschall über der Lunge. Da der luftgefüllte Thorax die Schwingungen gut aufnimmt, ist der erzeugte Ton laut, lang und tief.
- **hypersonor:** Der hypersonore Schall findet sich z. B. beim Lungenemphysem oder dem Pneumothorax (vermehrter Luftgehalt im Thorax). Er weist die typischen Eigenschaften des sonoren Schalls in stärkerer Ausprägung auf: sehr laut, lang anhaltend, tief.
- **gedämpft:** Der gedämpfte Schall (Schenkelschall) findet sich physiologisch über parenchymatösen Organen. Über dem Thorax findet er sich z. B. bei Infiltraten (Pneumonie), Pleuraergüssen oder Pleuraschwarten. Charakteristika: leise, kurz, hoch (wie bei Perkussion des Oberschenkels).
- **tympanitisch:** Der tympanitische Schall findet sich über luftgefüllten Abschnitten des Magen-Darm-Traktes (Magenblase, luftgefüllte Darmschlingen). Lauter, langer und tiefer Ton wie bei Perkussion der aufgeblasenen Backen.

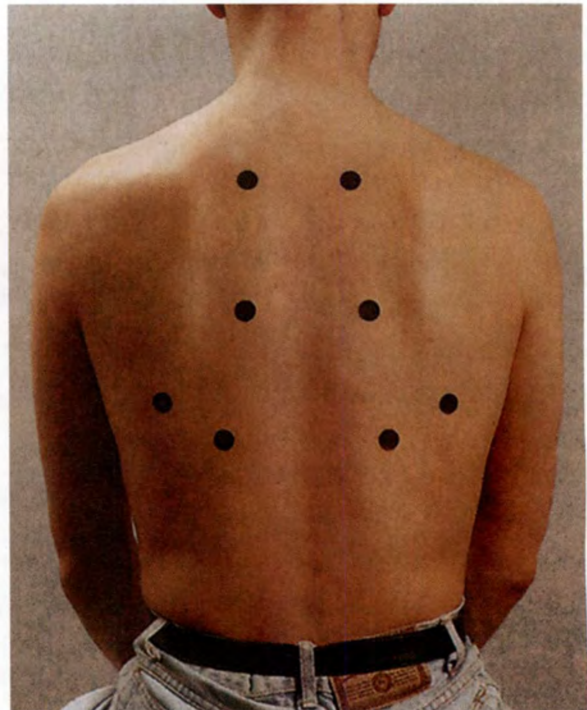


Abb. 3.3 **Dorsale Auskultationspunkte am Thorax.** [aus: Dahmer, Anamnese und Befund, Thieme 2006]

Die Eindringtiefe des Klopfschalles beträgt ca. 5–6 cm. Pathologische Veränderungen mit einer Größe unter 4–5 cm können mit der Perkussion nicht erfasst werden.

MERKE Tiefliegende oder kleine Pathologien können Sie mit der Perkussion allein nicht ausschließen!

Vergessen Sie nicht, auch die **Lungenspitzen** über der Klavikula zu perkutieren. Zur Perkussion gehört auch die Ermittlung der **Lungengrenzen** und der **Atemverschieblichkeit**. Lassen Sie dazu den Patienten nach Inspiration kurz die Luft anhalten, markieren Sie die Lungengrenze (z. B. mit einem leichten Strich durch den Fingernagel) und führen Sie die Perkussion noch mal bei maximaler Exspiration durch. Normal ist eine Verschieblichkeit von ca. 5–6 cm (entspricht 2–3 Querfingern).

Auskultation: Die Lunge wird von dorsal, lateral und ventral im Seitenvergleich auskultiert. Bitten Sie den Patienten, durch den offenen Mund tief ein- und auszuatmen. Die dorsalen Auskultationspunkte sehen Sie in **Abb. 3.3**.

Tab. 3.1 Typische Auskultationsbefunde und ihre Bedeutung

Auskultationsbefund	Charakteristika	Klinische Bedeutung
Vesikuläratmen (Alveolär-atmen)	niederfrequent hauchendes Crescendo-Decrescendo-Geräusch	physiologisches Atemgeräusch
Bronchialatmen	hohl klingend, hochfrequent, laut	im Bereich der Trachea: physiologisch in der Peripherie: meist Zeichen für bakterielle Pneumonie
abgeschwächtes/vermindertes Atemgeräusch	Atemgeräusch abgeschwächt oder fehlend	bei verminderter Belüftung, z. B. bei Erguss, Pleuraschwarte, Emphysem, Pneumothorax
pleuritisches Reiben	„Lederknarren", knirschendes Geräusch bei In- und Expiration	bei Pleuritis fibrinosa/sicca, z. B. bei Tuberkulose
Entfaltungsknistern	endinspiratorisches feinblasiges Knistern (wie zwischen den Fingern geriebene Haare), verschwindet nach einigen Atemzügen	Physiologisch, entsteht bei tiefem Einatmen bei Entfaltung zuvor nichtbelüfteter Lungenabschnitte
pathologische Nebengeräusche:		
• trockene Geräusche	• Giemen = hochfrequent pfeifend oder Brummen = tieffrequent, meist in beiden Atemphasen hörbar	bei Verlegung der Bronchien durch zähes Sekret, z. B. bei Asthma bronchiale
	• Stridor = hochfrequent pfeifend	• **inspiratorischer Stridor:** Einengung im Bereich von Larynx und Trachea (z. B. Pseudokrupp, Fremdkörperaspiration) • **exspiratorischer Stridor:** intrathorakale Atemwegsverlegung (z. B. Asthma bronchiale)
• feine Rasselgeräusche	klingt wie zwischen den Fingern geriebene Haare	bei Flüssigkeit in den Alveolen (z. B. Pneumonie, leichte Lungenstauung) oder Lungenfibrose
• grobe Rasselgeräusche	grobblasig blubberndes Geräusch	bei Flüssigkeit in den Bronchien, z. B. bei Lungenödem oder Bronchiektasen
Bronchophonie (Patient flüstert „66")	Flüstern über Stethoskop hörbar	bei Infiltrationen oder Atelektase

Beim **Gesunden** erwartet man ein **vesikuläres Atemgeräusch** über beiden Lungen. Bei pathologischen Veränderungen finden sich teils typische Auskultationsbefunde. **Tab. 3.1** gibt einen Überblick über mögliche Auskultationsbefunde und ihre klinische Bedeutung.

MERKE Die Auskultation in der Axillarlinie und an der vorderen Thoraxwand (auch über den Lungenspitzen) gehört zur vollständigen Untersuchung. Eine Mittellappenpneumonie beispielsweise kann von dorsal kaum festgestellt werden.

Symptomenkomplexe: Mit einer sorgfältigen Untersuchung der Lunge können Sie wichtige Krankheitsbilder wie Flüssigkeitsansammlungen (Erguss), Infiltrate, vermehrten Luftgehalt (Pneumothorax, Emphysem), Atelektasen oder in- und exspiratorische Atembehinderungen auch ohne invasive Methoden bereits relativ sicher (**Tab. 3.2**).

3.4.4 Herz

Inspektion: Achten Sie auf herzbedingte **Thoraxveränderungen** wie Herzbuckel (Voussure), atypische Pulsationen Operationsnarben, Einziehungen. Epigastrische Pulsationen oder **Pulsationen** der Leber können Hinweise auf eine Rechtsherzhypertrophie/-insuffizienz oder eine Trikuspidalklappeninsuffizienz sein. Auch atypische Pulsationen im Thoraxbereich müssen beachtet werden (im 1. und 2. ICR: Aneurysma der Aorta ascendens oder Aorteninsuffizienz; im 2. und 3. ICR: Vorhofseptumdefekt oder Pulmonalstenose und poststenotische Dilatation).

Palpation: Physiologisch ist bei der Herzuntersuchung nur der **Herzspitzenstoß** zu tasten. Diesen palpieren Sie am besten mit den Fingerspitzen im 5. ICR links in der Medioklavikularlinie (**Abb. 3.4**).

Man unterscheidet:

- **physiologisch**: schwach und kurz, v.a. bei Jugendlichen und schlanken Personen palpabel
- **hyperkinetisch**: kräftig und kurz, z.B bei Hyperthyreose, Aorteninsuffizienz, VSD
- **hebend, kräftig, verbreitert**: Linksherzhypertrophie, Hypertonie, Aortenstenose
- **hebend, mehrgipflig, schwirrend**: subvalvuläre Aortenstenose
- **systolische Einwärtsbewegung**: eher sichtbar als tastbar, Pericarditis constrictiva, Vorderwandaneurysma.

Ein parasternales **Schwirren** (spürbar als Vibration rechts parasternal, links in der Medioklavikularlinie) entsteht durch ein lautes Herzgeräusch (mind. 4/6), z. B. bei Stenosen oder Septumdefekt. Ein Schwirren kann am besten mit der flach aufgelegten Hand wahrgenommen werden.

Perkussion: Die Perkussion dient zur Bestimmung von **Form**, **Lage** und **Größe** des Herzens. Im klinischen Alltag ist dies jedoch aufgrund von Adipositas, Thoraxverformungen oder Emphysem meist schwierig. Zur sicheren

Tab. 3.2 Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse bei verschiedenen Krankheitsbildern

Erkrankung	Inspektion	Perkussion	Auskultation
Pneumonie	Dyspnoe, Fieber	evtl. gedämpfter Klopfschall über betroffenem Areal	feinblasige Rasselgeräusche, Bronchialatmen
Pleuraerguss	nachschleppende Atmung	gedämpfter Klopfschall	abgeschwächtes Atemgeräusch
Pneumothorax	Nachschleppen der betroffenen Seite bei der Atmung	hypersonorer Klopfschall	vermindertes oder fehlendes Atemgeräusch
Atelektase	bei großer Atelektase inspiratorisches Einsinken der Interkostalräume	gedämpfter Klopfschall	je nach Größe vermindertes bis aufgehobenes Atemgeräusch
Asthmaanfall	Dyspnoe, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und der Lippenbremse	bei schwerem Anfall mit Lungenüberblähung hypersonorer Klopfschall	Giemen, Brummen, verlängertes Exspirium
Lungenödem	Dyspnoe, Orthopnoe, Zyanose	unauffällig	grobblasige Rasselgeräusche, evtl. Giemen und Pfeifen
Lungenemphysem	Fassthorax	hypersonorer Klopfschall	abgeschwächtes Atemgeräusch
Pleuritis	Schmerzen und Nachschleppen bei der Atmung	unauffällig bei Pleuritis sicca, Dämpfung bei Pleuraerguss	Lederknarren bei Pleuritis sicca, abgeschwächtes Atemgeräusch bei Erguss
Lungenfibrose	Zyanose, Tachypnoe	unauffällig	Fibroseknistern (endinspiratorisch)

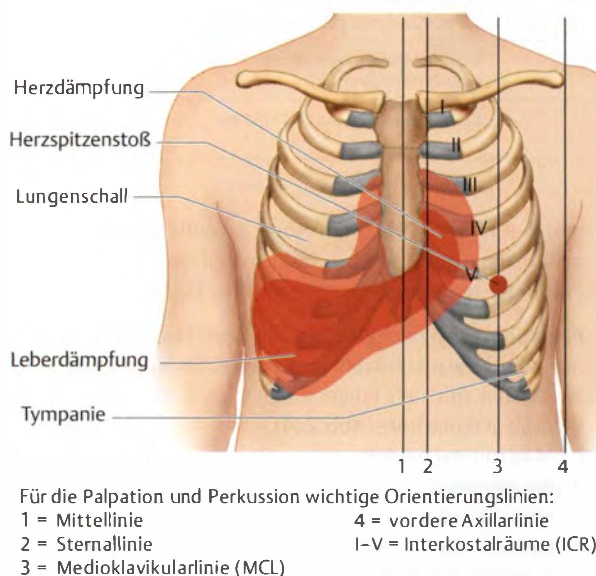




Abb. 3.4 Palpation und Perkussion des Herzens. [aus: Füeßl, Duale Reihe Anamnese und Klinische Untersuchung, Thieme 2010]

Bestimmung der genannten Parameter können EKG und Röntgen-Thorax eingesetzt werden.

Auskultation: Mit der Auskultation können sowohl Herzklappenfehler als auch Shunt-Verbindungen und Perikarderkrankungen nichtinvasiv diagnostiziert werden.

Die Auskultation des Herzens erfordert viel Übung. Nehmen Sie sich mindestens 30 s Zeit, um die Frequenz und den Rhythmus in Ruhe beurteilen zu können. Ein möglichst ruhiger Raum und die Lagerung mit leicht erhöhtem Oberkörper können die Auskultation erleichtern. Es ist hilfreich, den Patienten zu bitten, nach der Exspiration die Luft anzuhalten, da das Herz in diesem Zustand nicht von Luft überlagert ist und störende Atemgeräusche fehlen. Es empfiehlt sich ein systematisches Vorgehen. Beginnen Sie mit einer orientierenden Auskultation über dem Erb-Punkt (3. ICR links parasternal).

Auskultieren Sie nun an den einzelnen **Auskultationsstellen:**

- Aortenklappe (2. ICR rechts parasternal)
- Pulmonalklappe (2. ICR links parasternal)
- Trikuspidalklappe (4. ICR rechts parasternal)
- Mitralklappe (5. ICR links medioklavikular)
- Karotiden (Fortleitung der Geräusche bei Aortenvitien)
- Axilla (Fortleitung der Geräusche bei Mitralvitien).

Sie sollten den Patienten in **verschiedenen Positionen** auskultieren. In Linksseitenlage werden die von der Mit-

ralklappe ausgehenden Geräusche deutlicher hörbar, beim Sitzen bei nach vorn gebeugtem Oberkörper die der Aortenklappe.

Um Systole und Diastole sicher voneinander zu unterscheiden, sollten Sie parallel zur Auskultation den Karotispuls palpieren.

Ein pathologisches Geräusch muss mit verschiedenen **Charakteristika** dokumentiert werden. Dazu gehören Lautstärke (1/6–6/6), Punctum maximum, zeitliche Zuordnung (systolisch, diastolisch), zeitlicher Verlauf (crescendo, decrescendo), Charakter (hell, rau), Ausstrahlung (in Karotiden oder Axilla) und Veränderung durch Umlagerung.

Herztöne: Physiologisch sind **2 Herztöne** zu hören, sog. Klappenschlusstöne. Die Klappenöffnung erfolgt lautlos. Der erste Herzton entsteht durch den Schluss der AV-Klappen (Mitral- und Trikuspidalklappe) zu Beginn der Systole, der zweite Herzton durch den Schluss der Semilunarklappen (Aorten- und Pulmonalklappe) am Ende der Systole. Der erste Herzton ist dabei dumpfer als der Zweite.

Ein **dritter Herzton** ist meist nach Anstrengung gut zu auskultieren. Man spricht auch von einem protodiastolischen Galopp, weil das Klangbild an einen Galopprhythmus („da-da-dub") erinnert. Der dritte Herzton ist besonders bei Jugendlichen gut auskultierbar und hat dabei keinen Krankheitswert. Er entsteht bei plötzlicher Beendigung einer raschen Ventrikelfüllung (z. B. bei Sportlern, Anämie, Hyperthyreose) oder bei Volumenbelastung. Somit kann er ein wichtiger Hinweis auf eine Herzinsuffizienz sein.

Ein **vierter Herzton** entsteht, wenn das Blut nach der Vorhofkontraktion auf eine starre Ventrikelwand trifft. Er ist somit ein Zeichen für verminderte Ventrikeldehnbarkeit, z. B. bei Hypertrophie aufgrund einer Aortenstenose. Er tritt später in der Diastole auf als der 3. Herzton und führt zu einem präsystolischen Galopp.

Spaltung der Herztöne: Eine Spaltung der Herztöne kann physiologisch sein und ist besonders bei jüngeren Patienten während der Inspiration auskultierbar. Man unterscheidet:

- **Spaltung des ersten Herztones:** hat meist keinen Krankheitswert (akzidentelle Spaltung), kann allerdings auch bei pulmonaler Hypertonie oder Rechtsschenkelblock vorkommen.
- **Spaltung des zweiten Herztones:** Der zweite Herzton ist physiologischerweise geringgradig gespalten, da sich die Aortenklappe i. d. R. kurz vor der Pulmonalklappe schließt. Bei Inspiration wird diese Spaltung deutlicher (Erhöhung des negativen intrathorakalen Druckes → gesteigerter venöser Rückstrom → Schlagvolumen des rechten Herzens erhöht). Die Spaltung ist pathologisch, wenn sie weit und unabhängig von der Atmung zu hören ist (fixierte Spaltung).
- **paradoxe Spaltung des zweiten Herztones:** Von paradoxer Spaltung des zweiten Herztones spricht man, wenn der Pulmonalklappenschluss vor dem Aortenklappenschluss erfolgt. Dadurch wird die Spaltung bei Exspiration verstärkt, während sie bei der Inspiration enger wird oder sogar verschwindet. Eine paradoxe Spaltung des zweiten Herztones findet sich bei Linksschenkelblock, Aortenstenose und offenem Ductus arteriosus botalli.

Herzgeräusche: Herzgeräusche sind im Gegensatz zu den Herztönen länger anhaltende Schallphänomene. Man unterscheidet **funktionelle** (Anämie, Hypertonie, Hyperthyreose, Schwangerschaft), **akzidentelle** (lage-/bewegungsabhängig, harmlos) und **organische** (z. B. Klappenvitien) Geräusche.

- **systolische Geräusche:** s. Leitsymptome S. 34
- **diastolische Geräusche:** s. Leitsymptome S. 34
- **Kanonenschlag**: auskultatorisch besonders lauter Herzton, der bei allen Formen einer vollständigen Dissoziation der Vorhof- und Kammertätigkeit vorkommt, z. B. beim totalen AV-Block. Dabei werden die durch die Vorhofsystole geöffneten Segelklappen durch die gleichzeitig einsetzende Kammersystole zugeschlagen.
- **Perikardreiben**: Es tritt v. a. zu Beginn einer Perikarditis auf und wird dann mit zunehmendem Perikarderguss leiser. Das Perikardreiben wird als ohrnahes, schabendes Geräusch mit p.m. links parasternal gehört.

MERKE Zu einer vollständigen Untersuchung des kardiopulmonalen Systems gehört immer auch die Beurteilung des Pulses und eine Blutdruckmessung!

Besonderheiten bei Herzinsuffizienz: Bei der Herzinsuffizienz unterscheidet man die **Linksherzinsuffizienz** von der **Rechtsherzinsuffizienz**. Tritt eine Insuffizienz auf, die beide Kammern betrifft, spricht man von Globalinsuffizienz. Näheres zum Krankheitsbild s. Herz-Kreislauf-System S. A8.

Die Schätzung des zentralvenösen Drucks durch **Leerlaufen der Handrückenvenen** (bei liegendem Patienten und angehobenem Arm) erlaubt die Beurteilung einer Rechtsherz- oder Globalinsuffizienz. Bei einem gesunden Patienten kollabieren gefüllte Venen, sobald man den Arm über Herzniveau anhebt, bei einem Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz unterbleibt dies. Der Venendruck in cm Wassersäule (normal 5–12 cm H_2O) entspricht etwa dem Höhenunterschied zwischen Vorhofniveau und Handrücken bei gerade kollabierten Venen. Auch der **hepatojuguläre Reflux** kann zur Beurteilung einer Rechtsherzinsuffizienz herangezogen werden. Dabei wird der Patient so gelagert, dass die Jugularvenen am Hals bis wenige Zentimeter über der Klavikula gefüllt sind. Anschließend wird für ca. 30 s unterhalb des rechten Rippenbogens Druck auf die Leber ausgeübt. Beim Gesunden sieht man nur für wenige Sekunden eine Zunahme der Füllung der Jugularvenen, bevor das Herz das „überschüssige" Blut abtransportiert hat. Bei Rechtsherzinsuffizienz bleibt die Venenfüllung dagegen über längere Zeit bestehen.

3.5 Untersuchung des Kreislaufsystems

3.5.1 Blutdruck

Die **Blutdruckmessung** ist eine Standarduntersuchung, die einfach durchgeführt werden kann und bei korrekter Ausführung die Beurteilung eines wichtigen Vitalparameter ermöglicht.

Fehler können entstehen bei dicken Extremitäten, Messung nach körperlicher Belastung bzw. an nur einer Extremität, Schock, unsorgfältiger Durchführung, zu schmaler Manschette, aber auch bei Abschnürung durch Kleidung, Gefäßverhärtungen oder Anspannung der Muskeln während der Messung.

Die Blutdruckmessung **nach Riva-Rocci-Korotkow** ist das Standardmessverfahren. Führen Sie die Messung beim entspannten, am besten liegenden Patienten durch. Legen Sie eine Blutdruckmanschette am Oberarm ca. 3 cm über der Ellenbeuge an. Ihr Stethoskop setzen Sie über der A. brachialis auf und pumpen nun die Manschette großzügig auf. Palpieren Sie zeitgleich den Radialispuls und pumpen Sie nach dessen Verschwinden noch ca. 20 mmHg auf. Nun lassen Sie den Druck langsam absinken, bis Sie eine Pulsation auskultieren können. Der Druck, bei dem erstmals Pulsationen auskultierbar sind, ist der **systolische Wert**. Lassen Sie den Druck weiter absinken bis zu dem Moment, in dem keine Pulsation mehr zu hören ist. Sie erhalten so den **diastolischen Wert**. Die bei der Blutdruckmessung auskultierten Pulsationen bezeichnet man auch als Korotkow-Töne. Bei jeder Erstuntersuchung sollte der Blutdruck an beiden Armen gemessen werden.

MERKE Als „auskultatorische Lücke" bei der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci-Korotkow bezeichnet man den Bereich zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck bei manchen Personen, in dem die Korotkow-Töne nicht zu hören sind.

3.5.2 Kreislaufinsuffizienz

Ursachen für eine Kreislaufinsuffizienz können vonseiten des Herzens kommen (Herzinsuffizienz) oder aufgrund von Volumenmangel (Volumeninsuffizienz) oder Gefäßproblematik (Weitstellung → relativer Volumenmangel). Die Kreislaufinsuffizienz ist gekennzeichnet durch

- Blässe
- Kaltschweißigkeit
- flachen Puls
- Blutdruckabfall.

3.5.3 Arterien

Pulsmessung: Die **Palpation** des Pulses kann Rückschlüsse auf Herzfunktion und Gefäßbeschaffenheit zulassen. Nehmen Sie sich Zeit, die Pulse auf beiden Seiten in Ruhe mit Zeige- und Mittelfinger zu palpieren. Immer palpiert werden sollten:

- Radialispuls
- Karotispuls (nicht gleichzeitig beidseits palpieren!)
- Puls der A. tibialis posterior
- Puls der A. dorsalis pedis.

Vollständigerweise palpiert man außerdem:

- A. axillaris
- A. subclavia
- A. brachialis
- Aorta abdominalis (nur bei schlanken Patienten)
- A. femoralis
- A. poplitea.

Beurteilt wird der Puls nach **Frequenz** (Norm 60–80/min), **Rhythmus** und **Pulsqualität**. Die Frequenz messen Sie über 15 s und multiplizieren anschließend mit 4. Bedenken Sie, das kleine Messzeiten und hohe Multiplikationsfaktoren das Risiko für Messungenauigkeit erhöhen. Es werden verschiedene **Pulsqualitäten** unterschieden:

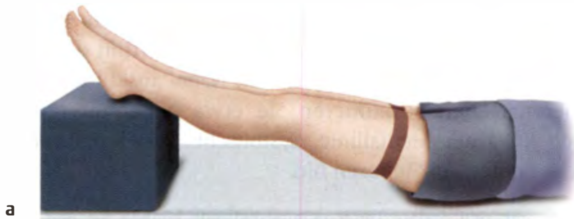
- **Pulsus celer, altus, durus**, „Wasserhammerpuls" (schnell, hoch, hart): hohe Blutdruckamplitude (RR > 150/60 mmHg), z. B. bei Aorteninsuffizienz, Thyreotoxikose
- **Pulsus tardus, parvus, mollis** (langsam, klein, weich): niedrige Blutdruckamplitude (z. B. RR = 95/80), z. B. Aortenstenose
- **Pulsus bisferiens**: Doppelgipfel der Pulswelle, z. B. bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- **Pulsus alternans**: Wechsel zwischen starkem und schwachem Puls, z. B. bei Herzinsuffizienz
- **Pulsus bigeminus**: regelmäßiger Wechsel zwischen hartem und weichem Puls, z. B. bei ventrikulärer Extrasystolie
- **Pulsus anacrotus**: Pulskurve mit zusätzlicher Pulswelle im aufsteigenden Schenkel, z. B. bei Aortenstenose
- **Pulsus vibrans**: schwirrender Puls (ähnlich Pulsus anacrotus, aber öfter unterbrochen), z. B. bei Aortenstenose
- **Pulsus filiformis**: fadenförmiger Puls, bei Schock oder Kollaps.

MERKE Ein **unregelmäßiger Puls** ist nicht automatisch pathologisch. Eine respiratorische Arrhythmie (beschleunigter Puls bei Inspiration, Verlangsamung bei Exspiration) ist physiologisch und sollte von einer echten Arrhythmie unterschieden werden.

Von **echter Arrhythmie** spricht man bei Vorhofflimmern (komplett unterschiedliche Pulsintervalle) oder Extrasystolen (regelmäßige Unregelmäßigkeit).

Der Puls kann fehlen bei akutem Arterienverschluss, arterieller Verschlusskrankheit und funktionellen Zirkulationsstörungen. Palpieren Sie immer im Seitenvergleich!

Eine **arterielle Minderdurchblutung** erkennen Sie durch weiße oder bläulich verfärbte Extremitäten und durch Beurteilung der Hauttemperatur (betroffene Seite kälter).



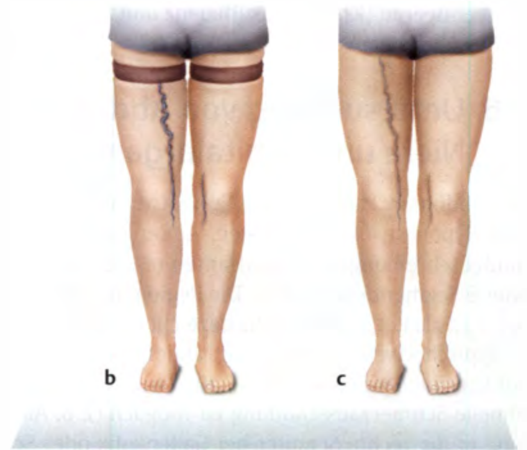


Abb. 3.5 Trendelenburg-Test. [aus: Wurzinger et al., Duale Reihe Anatomie, Thieme 2010]

Funktionstests: Ergibt der Gefäßstatus kein eindeutiges Ergebnis, können Funktionstests durchgeführt werden. Einfach auszuführen sind die Lagerungsprobe der unteren Extremität nach Ratschow (s. Gefäße S. A 72) sowie der Allen-Test der A. radialis und A. ulnaris (s. Gefäße S. A 73).

ist. Bleibt die Hand in einem der beiden Fälle blass, so ist dies ein Zeichen für einen Verschluss.

Auskultation: Physiologischerweise sind über den Arterien keine **Strömungsgeräusche** auszukultieren. Bei Verdacht auf Stenosen sollte zumindest über den Karotiden, der A. subclavia und der Aorta abdominalis auskultiert werden. Bereits kleine Stenosen verursachen Strömungsgeräusche. Bei pAVK sollte auch über der A. femoralis und der A. poplitea auskultiert werden.

3.5.4 Venen

Für die sichere Beurteilung des venösen Systems ist meist eine Dopplersonografie oder Phlebografie erforderlich.

Inspektion: Zu achten ist auf Zeichen von akuten Verschlüssen (akuter Beinvenenthrombose) mit einseitiger Beinschwellung und livider Verfärbung, einer fortgeschrittenen Veneninsuffizienz mit Hautschäden wie Atrophie, Induration und Ulzerationen sowie Varizen.

Palpation: Bei akuten Thrombosen sind Umfangsdifferenz sowie Schmerzpunkte hinweisend. Bei Thrombophlebitis ist die Palpation der Venen selbst schmerzhaft. Zur Erkennung der Beinvenenthrombose gibt es eine Reihe klinischer Tests (s. Gefäße S. A 104).

Funktionstests: Zur Prüfung auf Varizen stehen der Trendelenburg-Test (Insuffizienz der Venenklappen der V. saphena magna/parva und Vv. communicantes mit Rückfluss des Blutes beinabwärts) und der Perthes-Versuch (Durchgängigkeit des tiefen Venensystems) zur Verfügung. Beide Tests sind in der Routinediagnostik jedoch von den zuverlässigeren nichtinvasiven Methoden verdrängt worden.

Trendelenburg-Test: Am liegenden Patienten wird das Bein angehoben, die Varizen werden nach proximal ausgestrichen, und anschließend wird ein Stauschlauch in der Mitte des Oberschenkels angelegt (**Abb. 3.5**a). Der Patient soll nun aufstehen. Nach 30–60 s wird die Stauuung geöffnet (**Abb. 3.5**b). Physiologischerweise (Klappen der V. saphena magna und parva sowie Vv. communicantes sind intakt) soll während der Stauung eine langsame Füllung oberflächlicher Venen stattfinden und nach Lösung der Stauung keine zusätzliche Füllung mehr. Der Test ist dann negativ (**Abb. 3.5**c).

Von einem positiven Testergebnis spricht man, wenn während der Kompression eine Füllung der epifaszialen Venen auftritt (Klappeninsuffizienz der Vv. communicantes) oder wenn nach Lösung der Stauung eine rasche Füllung von kranial auftritt (Schlussunfähigkeit der V.-saphena-Klappen) (**Abb. 3.5**c).

Perthes-Test: Beurteilen Sie zunächst die Varizen am stehenden Patienten, stauen Sie nun unterhalb des Knies und lassen Sie den Patienten 5 min auf und ab gehen (**Abb. 3.6**). Beurteilen Sie die Venen **ohne** Öffnung der Stauung (normal: Venen kollabieren völlig). Der Perthes-Versuch fällt positiv aus, wenn die Venen sich nicht vollständig entleeren (Klappenfunktion nicht intakt) oder gar



Abb. 3.6 Perthes-Test. Normal: linkes Bein, pathologisch: rechtes Bein. [aus: Wurzinger et al., Duale Reihe Anatomie, Thieme 2010]

LS
Anamnese
Allg.-med.
Arb./Soz.
Recht
Patho
Pharma
Radio
Kl. Chem.
Mikrobio
Altern
Palliativ
Ges.-ökon.
Präv.
Reha
Hygiene
Umw./Tox.
Epidem.
GTE

nicht entleeren (Klappeninsuffizienz **und** Störung des Abflusses über tiefe Venen).

3.6 Untersuchung von Abdomen, Niere und Genitalorganen

Das Abdomen kann man in Epigastrium, Mesogastrium und Hypogastrium unterteilen. Außerdem wird zur Befundbeschreibung in 4 Quadranten (s. Chirurgie S. B94) oder 9 Segmente gegliedert. Die Region um den Bauchnabel wird als Regio umbilicalis bezeichnet.

Typischerweise projizieren abdominelle Schmerzen auf verschiedene Quadranten, aber auch eine extraabdominelle Schmerzausstrahlung ist möglich (z. B. Ausstrahlung in die rechte Schulter bei Gallenkolik oder Schmerzen in Flanke und Leiste mit Ausstrahlung in die Labien und das Skrotum bei Nierenkolik).

Inspektion: Die Inspektion des Abdomens kann bereits viele Hinweise liefern. Nehmen Sie sich dafür ein bisschen Zeit, bevor Sie zu untersuchen beginnen. Der Patient soll locker auf dem Rücken liegen und, wenn möglich, die Beine angewinkelt aufstellen, um das Abdomen zu entspannen.

- Narben (Operation, Trauma)
- Auftreibung (Gasansammlung, Verschluss, Peritonitis)
- Ernährungszustand
- Hautturgor (Exsikkose)
- Aszites
- Pulsationen (Aortenaneurysma, Hufeisenniere)
- Peristaltik (stark sichtbar bei Pylorusstenose, Darmverschluss, Morbus Hirschsprung)
- Bauchglatze (fehlende Behaarung als Zeichen verminderten Östrogenabbaus bei Lebererkrankungen)
- Behaarung bei Frauen (Virilisierung)
- Verfärbung (fleckig marmoriert bei Mesenterialarterienverschluss, Hämatome bei subkutanen Injektionen, Roseolen bei Typhus, Petechien, Exantheme, Grey-Turner-Zeichen der Flanken oder Cullen-Zeichen der Periumbilikalregion bei nekrotisierender Pankreatitis)
- Hernien (auch im Stehen beurteilen!)
- Striae (rote Striae distensae bei Morbus Cushing, Steroidbehandlung, Aszites, Schwangerschaft)
- Gefäßzeichnungen (Caput medusae als Umgehungskreislauf bei Lebererkrankungen)
- Vorwölbungen.

Auskultation: Bei der Untersuchung des Abdomens sollte immer vor der Perkussion und Palpation stets auskultiert werden, um keine Darmgeräusche anzuregen, die sonst nicht auskultierbar wären. **Normalbefund** ist ein Glucksen, Knarren oder Gurgeln durch die Peristaltik des Dünndarms etwa 5–10-mal pro Minute. Bei verstärkter Peristaltik sind die Darmgeräusche oft besonders laut und lang anhaltend auskultierbar, man spricht von **Borborygmen.**

Mechanischer Ileus: hochfrequente, metallisch klingende oder spritzende Darmgeräusche (vermehrte Peristaltik, um ein Hindernis zu überwinden).

Paralytischer Ileus: fehlende Peristaltik, sog. „Totenstille" (Notfall!).

Neben den Darmgeräuschen sollen auch die **abdominellen Gefäße** auskultiert werden. Dazu müssen Sie das Stethoskop tiefer eindrücken. Die Aorta wird in der Mediallinie vom Epigastrium bis zum Nabel auskultiert. Die Nierenarterien auskultieren Sie etwa handbreit rechts und links der Mediallinie. Systolische Strömungsgeräusche deuten auf Stenosen hin.

Lautstärke und andere Untersuchungsbefunde können Sie meist in entsprechenden Abbildungen auf den Untersuchungsbögen mit den Zeichen +/– dokumentieren. Narben werden ebenfalls eingezeichnet.

Perkussion: Mit der Perkussion können Sie luftgefüllte Abschnitte von dichtem Gewebe oder Flüssigkeit unterscheiden.

- **tympanitischer Klopfschall**: über den luftgefüllten Darmschlingen und der Magenblase, physiologisch
- **gedämpfter Klopfschall**: „Schenkelschall", über parenchymatösen Organen oder auch soliden Tumoren
- **Flüssigkeitsdämpfung**: Aszites (verschiebliche Dämpfung in Seitenlage!).

Aszites: Flüssigkeit in der Bauchhöhle kann außerdem (wenig zuverlässig) mit dem **Undulationsphänomen** (Anschlagen einer Welle an der tastenden Hand, wenn gegenüber leicht angestoßen wird) nachgewiesen werden. Die Unterscheidung zum vorgewölbten Bauch bei Meteorismus ist möglich, da hier der Perkussionsschall höherfrequent und klingender ist.

Bestimmung des Leberrandes: Der **obere Leberrand** liegt in Inspiration normalerweise auf Höhe der 6. Rippe in der Medioklavikularlinie. Perkutieren Sie von kranial in der Medioklavikularlinie und beobachten Sie dabei den Übergang vom sonoren Klopfschall der Lunge zur Dämpfung durch die Leber bis zum tympanitischen Klopfschall durch die Darmschlingen. Die Grenzen können Sie jeweils mit einem kleinen Strich durch einen Fingernagel markieren.

Die **Milzperkussion** ist theroretisch möglich, liefert aber unzuverlässige Ergebnisse und ist daher im klinischen Alltag zu vernachlässigen.

> MERKE Bei peritonitischer Reizung kann die Perkussion sehr schmerzhaft sein!

Palpation: Die Palpation ist nicht bei allen Patienten mit gleicher Aussagekraft möglich, z. B. bei

- besonders straffen Bauchdecken durch Training (wenig tiefe Palpation möglich)
- starker Adipositas (kleinere Pathologien können nicht gespürt werden)
- sehr schlanken Menschen (Normalbefunde scheinen pathologisch, z. B. Kotballen/Skybala, rechter unterer Nierenpol, Aorta abdominalis, M. psoas).

Starten Sie mit der **Oberflächenpalpation**, bevor Sie tiefer palpieren. Beginnen Sie stets schmerzfern und richten Sie Ihren Blick auf das Gesicht des Patienten, während Sie ihn z. B. mit einem Gespräch ablenken und so bei maximal möglicher Entspannung palpieren können. Es werden alle 4 Quadranten mit ein oder zwei Händen palpiert im Hinblick auf:

- Muskeltonus, Dicke der Bauchwand
- Hernien
- intra- und subkutan gelegene Knoten (Lipome, Hämatome, Metastasen)
- stark vergrößerte Organe.

Normalerweise tastet man keine Resistenzen und der Patient gibt keine Schmerzen an. Pathologisch sind als Zeichen peritonealer Reizung:

- Abwehrspannung
- Druckschmerzen
- Loslassschmerz (ipsi- oder kontralateral bei Loslassen der palpierenden Hand).

Bei Verdacht auf Vorliegen eine **Hernie**, untersuchen Sie den Patienten auch im Stehen und überprüfen Sie, ob der Bruchsack reponierbar ist. Lassen Sie den Patienten husten oder pressen, um einen ausgestülpten Peritonealsack von z. B. Lipomen zu unterscheiden. Kleine Hernien untersuchen Sie bei Männern am besten vom Skrotum aus. Dabei tasten Sie mit dem kleinen Finger entlang des Samenstranges, bis die Fingerbeere die dorsale Wand des Leistenkanals berührt. Lassen Sie den Patienten nun husten. Sie spüren eine direkte Hernie an der Fingerbeere, eine indirekte Hernie an der Fingerspitze (sog. **„Bailey-Anstoßtest"**). Näheres zu den verschiedenen Formen von Hernien s. Chirurgie S. B 154.

Nun folgt die **tiefe Palpation**, bei der Sie am besten beide Hände übereinanderlegen und die obere Hand dabei Druck ausübt. Achten Sie bei Schmerzprovokation auf das Gesicht des Patienten. Bei organischen Ursachen sind die Untersuchungsbefunde reproduzierbar und konstant. Tasten Sie Resistenzen, so beschreiben Sie diese nach Lokalisation, Größe, Oberfläche, Begrenzung, Konsistenz, Verschieblichkeit, Druckdolenz und Pulsation. Zu Differenzialdiagnose abdomineller Resistenzen s. Leitsymptome S. 76.

Palpation der Leber: Während Sie die Finger unterhalb des Rippenbogens in der Medioklavikularlinie sanft eindrücken, atmet der Patient tief ein. Sie spüren den unteren Leberrand, wenn er über Ihre Fingerkuppe gleitet („Gleitpalpation"). Die Leber ist physiologischerweise nur wenig oder gar nicht palpabel. Mit einer **Kratzauskultation** können Sie bei unsicherem Befund die Größe der Leber noch einmal verifizieren: Legen Sie dazu die Membran ihres Stetoskops im epigastrischen Winkel auf und kratzen Sie mit einem Spatel leicht über die Haut. Beim Übergang von Lebergewebe zu umliegenden Geweben nehmen Sie eine deutliche Abnahme der Lautstärke wahr. Verdächtig auf eine **Leberzirrhose** ist eine verminderte Leberhöhe (kraniokaudal), derbe Leberkonsistenz, höckrige Leberoberfläche, kein Druckschmerz. Bei Pulsationen der Leber sollten Sie an eine Trikuspidalklappeninsuffizienz denken. Zur Differenzialdiagnostik der Hepatomegalie s. Leitsymptome S. 74.

Palpation der Gallenblase: Physiologischerweise ist die Gallenblase nicht tastbar! Tasten Sie eine prall gefüllte, schmerzlose Gallenblase, so spricht man – bei gleichzeitigem Ikterus – vom **„Courvoisier-Zeichen"**, wie es bei Verschluss des Ductus choledochus (Pankreaskopfkarzinom, Papillenstenose, Gallenblasenhydrops) vorkommt. Als **„Murphy-Zeichen"** bezeichnet man eine druckdolente Gallenblase, z. B. bei Cholezystitis.

Palpation der Milz: Eine palpable Milz ist immer pathologisch! Erst bei **Vergrößerung** um das Doppelte ist die Milz tastbar. Bei Perisplenitis und Milzinfarkt kann die Palpation **schmerzhaft** sein. Zur Palpation der Milz legen Sie die rechte Hand unter die linke Flanke des Patienten und üben dabei leichten Zug nach ventral aus, während Sie den Patienten einatmen lassen und mit der linken Hand von ventral palpieren. Insbesondere bei Verdacht auf eine stark vergrößerte Milz sollten Sie im Unterbauch mit der Palpation beginnen und sich langsam in Richtung des Rippenbogens vorarbeiten. Zur Differenzialdiagnostik der Splenomegalie s. Leitsymptome S. 76.

Untersuchung der Niere: Die **gesunde Niere** kann wegen ihrer retroperitonealen Lage (v. a. bei adipösen Patienten) meist nur **schwer getastet** werden. Leichter tastbar ist die rechte Niere, da diese etwa 2 cm tiefer als die linke Niere liegt.

Getastet wird **bimanuell** am liegenden Patienten, während der Arzt an dessen rechter Seite steht. Die linke Hand liegt hinter der Flanke des Patienten, mit den mittleren drei Fingern der rechten Hand wird tief gegen die dorsal anliegende Hand palpiert während der Patient tief einatmet. Um die Nierenlager auf Klopfschmerzhaftigkeit zu prüfen, sollte der Patient sitzen und sich leicht nach vorn beugen. Dann legt der Untersucher die linke Hand im Bereich des Nierenlagers auf den Rücken des Patienten und klopft gleichzeitig mit der rechten Faust mit mittlerer Kraft auf den Handrücken der linken Hand .

Befunde: Tastbare Resistenzen können u. a. auf Tumoren, große Nierenzysten bzw. Zystennieren oder eine Hydronephrose deuten. Ein druckschmerzhaftes Nierenlager tritt bei Pyelonephritis oder Harnstauungsniere auf.

Untersuchung der Leistenlymphknoten: Normalerweise sind Leistenlymphknoten nicht druckdolent, maximal erbsengroß und verschieblich. Die Palpation der Lymphknoten kann gemeinsam mit der Pulstastung der A. femoralis erfolgen.

Bei Lymphknoten > 1 cm sollten Sie an Infektionen (Geschlechtskrankheiten) denken und erfragen, ob die Vergrößerung schon lang besteht oder erst kürzlich aufgetreten ist. Lymphknoten werden üblicherweise mit den Charakteristika Druckdolenz, Konsistenz, Verschieblichkeit und Größe beschrieben.

Untersuchung der Geschlechtsorgane: Siehe Urologie S. B 598 bzw. s. Gynäkologie S. B 311.

Rektale Untersuchung: Sie dient der Beurteilung der Prostata (Vorsorgeuntersuchung!) und auch der Abklärung unklarer abdomineller Beschwerden und ist Teil jeder vollständigen Untersuchung des Gastrointestinaltrakts. Zur rektalen Untersuchung gehört auch die Inspektion der Analregion auf Hämorrhoiden oder Fissuren.

Die Untersuchung erfolgt entweder beim nach vorne gebeugten oder stehenden Patienten sowie in Knie-Ellenbogen-, Steinschnitt oder Seitenlage mit gebeugten Hüften und Knien. Zuerst inspiziert man den Anus. Dann wird die mit ausreichend Gleitgel befeuchtete Spitze rechte Zeigefingers so in die Analöffnung eingeführt, dass die Fingerbeere in Richtung Os sacrum zeigt. Während der Passage des Analkanals folgt der Finger der Krümmung des Os sacrum. Hierbei kann der Analsphinktertonus überprüft werden. Anschließend werden die dorsale und laterale Rektumwand abgetastet, danach der Finger um 180° gedreht und die Prostata palpiert.

Je souveräner Sie als Arzt mit der rektalen Untersuchung umgehen, desto einfacher ist es auch für Ihre Patienten. Erklären Sie vorher in jedem Fall Ihr Vorgehen! Falsche Scham kann für den Patienten möglicherweise fatale Folgen haben.

Bei unklaren abdominellen Beschwerden sollte immer auch an gynäkologische oder urologische Ursachen gedacht werden.

3.7 Untersuchung der Wirbelsäule und der Extremitäten

Orthopädische Untersuchung: Auch in der hausärztlichen Praxis werden viele Patienten mit Rückenschmerzen oder Gelenkbeschwerden vorstellig. Wichtig sind Anamnese, Inspektion, Palpation und Funktionsprüfung des jeweiligen Gelenks. Die Beurteilung muss stets im Seitenvergleich erfolgen!

Anamnestisch sollte nach folgenden 4 **Leitsymptomen** gefragt werden

- Schmerz (in Ruhe, bei Belastung, Anlaufschmerz)
- Bewegungseinschränkung
- Deformität
- Schwellung.

Tab. 3.3 Differenzialdiagnose zwischen akutem arteriellem Gefäßverschluss und tiefer Venenthrombose

	akuter arterieller Gefäßverschluss	**tiefe Venenthrombose**
Anamnese	absolute Arrhythmie (Vorhofflimmern), pAVK	Immobilisation, Ovulationshemmer, Exsikkose (bei forcierter Diurese)
Inspektion	blasse, evtl. fleckig zyanotische Haut	evtl. gleichmäßige Zyanose
Gefäßstatus	distale Pulse nicht tastbar	Pulse tastbar, Venen gestaut
Palpation	kalte Haut	warme Haut, Ödem, Infiltration
Schmerzen	besser bei Tieflagerung	besser Hochlagerung, Druckschmerz bei Kompression (z. B. Wade)

So erhält der Arzt erste Hinweise zur Differenzierung zwischen entzündlichem und nichtentzündlichem Schmerz sowie Anhaltspunkte für das Vorliegen einer möglichen rheumatischen Erkrankung.

Näheres zur orthopädischen Untersuchung s. Orthopädie S. B210.

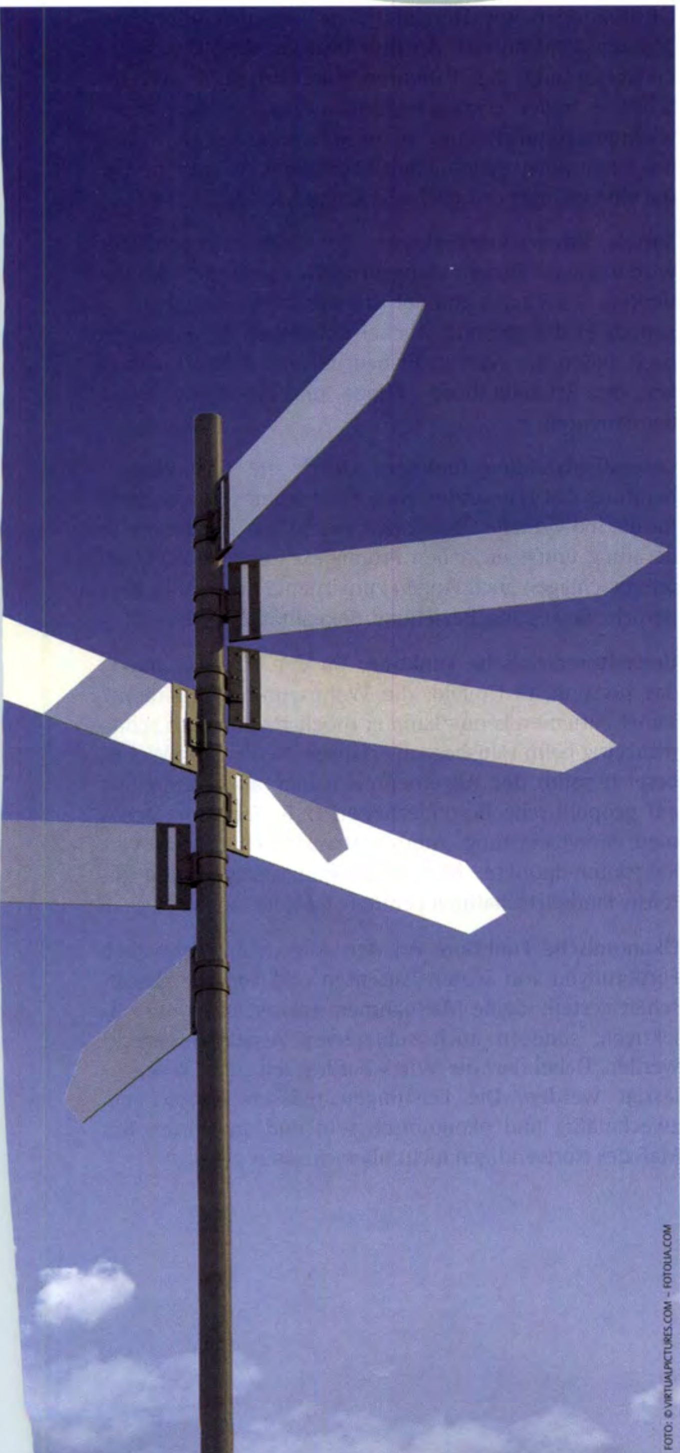
Allgemeine Untersuchung der unteren Extremität: Schon die **Inspektion** der unteren Extremität kann Hinweise auf systemische Erkrankungen liefern (Ödeme bei Rechtsherzinsuffizienz, blasse kalte Extremitäten bei pAVK). Achten Sie auch auf Farbveränderungen (z. B. Purpura jaune d'ocre = braune Verfärbungen bei chronisch venöser Insuffizienz), Varizen und mögliche Ulzera. Eine **Umfangsdifferenz** der Beine können Sie mit dem Maßband objektivieren. Zur Untersuchung auf Ödeme drücken Sie Ihren Daumen an der Tibiakante für einige Sekunden fest ein. Bei Ödemen bleiben danach deutliche Dellen sichtbar. Zur Differenzialdiagnose zwischen akutem arteriellem Gefäßverschluss und tiefer Venenthrombose s. **Tab. 3.3**.

3.8 Untersuchung des Kindes

Siehe Pädiatrie S. B442.



26 Grundzüge der Allgemeinmedizin


FOTO: © VIRTUALPICTURES.COM – FOTOLIA.COM

1 Allgemeinmedizinische Funktionen und Besonderheiten

1.1 Hinweis

Dieses Kapitel fokussiert auf die besonderen Aufgaben des Allgemeinmediziners im Rahmen der diagnostischen und therapeutischen, aber auch der sozialpsychologischen Betreuung seiner Patienten. Bezüglich der konkreten Diagnose und Therapie von Erkrankungen gelten selbstverständlich dieselben Prinzipien wie für alle anderen ärztlichen Fachrichtungen. Diese sind daher in den jeweiligen Fachkapiteln nachzulesen.

1.2 Spezielle allgemeinärztliche Funktionen

DEFINITION Die speziellen Funktionen des Allgemeinarztes ergeben sich aus seinem besonderen Status als Vertrauter von Patienten, Familien und als erster Ansprechpartner. Neben der medizinischen Versorgung liegen seine Aufgaben v. a. in der sozialen Betreuung und in der Weichenstellung und Koordination einer adäquaten Weiterbetreuung.

Der Hausarzt behandelt Patienten aus jeder Altersgruppe, vom Kind bis zum Greis.

Haus- und familienärztliche Funktion: Der Allgemeinarzt betreut Patienten und Familien über einen längeren Zeitraum. Daher gilt er als Vertrauter der Familien, der einen guten Einblick in die zwischenmenschlichen Beziehungen und Konflikte erhält. Durch Hausbesuche kann er die Umgebung und das Lebensumfeld seiner Patienten besser beurteilen. Die persönlichen Probleme einzelner Familienmitglieder können mit dem entsprechenden Ein- und Durchblick angegangen werden. Somit zählen die Bewältigung von Kindheits- und Schulproblemen, Pubertätskrisen, Verlusterlebnissen, Ehe-, Partnerschafts- und Scheidungsproblemen genauso zu seinen Aufgaben wie die Betreuung seiner Patienten im Krankheitsfall.

Hausbesuchstätigkeit: Der Hausbesuch stellt eine spezifische Betreuungsform des Allgemeinmediziners dar. Der Hausbesuch umfasst nicht nur diagnostische und therapeutische, sondern auch sozialmedizinische Maßnahmen (s. Arbeits- und Sozialmedizin S. 222).

Filter-, Steuer- und Koordinationsfunktion: Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten eines Allgemeinarztes sind sehr begrenzt. Im Rahmen dieser Möglichkeiten übernimmt er für Erkrankungen die anfängliche Diagnostik und Therapie. Durch die beschränkte technische Ausstattung und die nicht immer optimalen Behandlungssituationen ist er auf die **Einbeziehung von Fachspezialisten** angewiesen. In sehr kurzer Zeit muss er die **Weichen für die beste Behandlung** seines Patienten stellen. Als „Koordinator" ist er für die gezielte Zuweisung zum Spezialisten, die federführende Koordinierung zwischen den Versorgungsebenen, das Zusammenführen und Bewerten aller Ergebnisse und deren kontinuierliche Dokumentation verantwortlich. Er trägt die Entscheidung, ob die Zusammenarbeit mit anderen medizinischen Einrichtungen, niedergelassenen Fachkollegen, Krankenhäusern, physikalischen Therapieeinrichtungen und Rehabilitationszentren erforderlich ist.

Notfallfunktion: Der Hausarzt wird nicht selten mit Notfallsituationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Anaphylaxie konfrontiert. An ihm liegt es, die notwendige Erstversorgung des Patienten durchzuführen und die Schwere seiner Erkrankung einzuschätzen. Eine seiner wichtigsten Aufgaben ist es, zu unterscheiden, ob es sich um einen potenziellen lebensbedrohlichen Zustand oder um eine weniger dringliche Situation handelt.

Soziale Integrationsfunktion: Der Allgemeinmediziner wird in vielen Entscheidungsprozessen vonseiten der Patienten, des Staates und der Krankenkassen mit einbezogen, da er die gesundheitlichen Interessen der Patienten nach außen hin vertritt. Er beurteilt die Arbeitsunfähigkeit, den Rehabilitations-, Pflege- und Berentungsbedarf der Patienten.

Gesundheitsbildungsfunktion: Durch die Gesundheitsberatung des Hausarztes wird ein erhöhtes Bewusstsein für die individuelle Gesundheit geschaffen. Inhalte dieser Beratung umfassen neben Prophylaxe- und Rehabilitationsvorschlägen auch Fragen zum Thema Ernährung, körperliche Bewegung, Beziehung, Sexualität und Freizeit.

Umweltmedizinische Funktion: Da der Hausarzt häufig das persönliche Umfeld, die Wohn- und Arbeitsräume seiner Patienten kennt, kann er mögliche Ursachen schon frühzeitig beim Hausbesuch erfahren. Neben dem Wohnbereich sollte der Allgemeinmediziner auch besonders auf geopolitische Besonderheiten (z. B. Fabriken, Deponien, Smogbelastung, Atomkraftwerke, Flugplätze, Verkehrsknotenpunkte, Müllverbrennungsanlagen und intensiv landwirtschaftlich genutzte Gebiete) achten.

Ökonomische Funktion: An den Allgemeinarzt werden Forderungen von seinen Patienten und von der Gesellschaft gestellt. Seine Maßnahmen müssen nicht nur objektiven, sondern auch subjektiven Aspekten gerecht werden. Dabei darf die Wirtschaftlichkeit nicht vernachlässigt werden. Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und ökonomisch sein und sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.

1.3 Spezielle allgemeinärztliche Anamnese und Untersuchung

Allgemeines: Der Allgemeinarzt ist besonders auf die körperliche Untersuchung und auf die Anamnese angewiesen, da ihm weitergehende technische Untersuchungsmöglichkeiten häufig fehlen. In den meisten Fällen kann durch eine korrekte Anamnese und eine körperliche Beurteilung das Problem des Patienten erkannt und ggf. ein gefährlicher Verlauf abgewendet werden. Die Besonderheit des Allgemeinarztes ist, dass er seine Patienten meist schon über einen längeren Zeitraum kennt und betreut. In vielen Fällen kann er daher auf eine umfassende Anamnese und in seltenen Fällen sogar ganz auf eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung verzichten. Zur Anamneseerhebung des Hausarztes gehört auch die gemeinsame Erfahrung des Arztes mit dem Patienten. Diese **erlebte Anamnese** steht für eine längere Arzt-Patienten-Beziehung, die sich erst im Laufe der Zeit entwickelt. Details zur allgemeinen Anamnese s. Anamnese S. 161.

Verbale Kommunikation:

DEFINITION Kommunikation über Sprache

Bei der Anamnese und körperlichen Befunderhebung sollte in einem angemessenen zeitlichen Aufwand dem Patienten das Gefühl gegeben werden, dass sein Problem verstanden und erkannt ist. Dabei sollte der Patient nicht spüren, dass der Hausarzt unter Zeitdruck steht. Der Arzt sollte dem Patienten zum Anfang des Gesprächs die Möglichkeit lassen, **frei über seine Probleme zu berichten.** Bereits daraus lassen sich sehr viele Informationen gewinnen. Auf dieser Basis sollte der Arzt dann gezielt Fragen stellen.

Der Hausarzt sollte bei der Anamnese grundsätzlich auf die **Wortwahl des Patienten** achten, um versteckte Probleme besser entschlüsseln zu können. Unerwünschte Pausen oder Unsicherheiten vonseiten des Patienten können durch **Zwischenfragen** gut überbrückt werden. Manchmal brauchen Patienten Redepausen, um ihre Gedanken zu ordnen oder um nachzudenken, sodass Zwischenfragen hier unangebracht sind. Wichtig für die Mitarbeit des Patienten ist die Wahl einer angemessenen Sprache. Einfache Worte und ein geeignetes Sprechtempo fördern das Begreifen und die Arzt-Patienten-Beziehung. Der Hausarzt sollte den Patienten auffordern, seine Aussagen zu präzisieren, damit der Arzt sie besser deuten kann.

Zusammenfassende Wiederholungen und das Eingehen auf geäußerte Sorgen und Beschwerden vermitteln dem Patienten das Gefühl, angehört und akzeptiert zu werden. Informationen, die der Arzt als besonders wichtig erachtet, sollten mit dem Patienten nochmals besprochen und falls erforderlich notiert werden. Eine der wichtigsten Aufgaben des Arztes ist das **Zuhören** und das **Eingehen auf Probleme.** Dazu sollen vom Arzt nicht nur die Fakten aufgenommen, sondern wenn möglich auch gleich interpretiert werden.

Nonverbale Kommunikaton:

DEFINITION Eine Kommunikationsform, die averbal (ohne Worte, Gebärden- oder Schriftsprache) abläuft. Die nonverbale Verständigung umfasst Erscheinung, Auftreten, Körpersprache, Gesten, Mimik, Körperkontakt und nichtsprachliche Laute wie Lachen oder Weinen.

Nonverbale (averbale) Kommunikation ist jegliche Kommunikation, die nicht verbal erfolgt, also weder über Lautsprache noch über Gebärdensprache oder Schriftsprache.

Verständigungssysteme, in denen sprachliche Zeichen aus einem dieser Systeme in eine andere Modalität „übersetzt" werden, z. B. Lormen oder lautsprachbegleitende Gebärden, werden ebenfalls nicht zur nonverbalen Kommunikation gerechnet, da es sich bei ihnen um Kodierungen der jeweiligen verbalen Systeme handelt, von denen sie abgeleitet sind. Allerdings können auch Schriftbild, Stimmlage und Sprechverhalten wesentliche – nonverbale – parasprachliche Botschaften über einen Menschen übermitteln.

Der nonverbale Anteil eines Gesprächs kann manchmal aufschlussreicher sein als das gesprochene Wort. Der Arzt muss die Fähigkeit besitzen, die Körpersprache – z. B. Änderung der Sitzposition, Niederschlagen der Augen oder Gestikulieren mit beiden Händen – wahrzunehmen und auch zu verstehen. Das Verstehen von Gestik und Mimik trägt zum **Einfühlen in den Patienten** bei. Der Arzt kann nonverbal seine Zuwendung zum Patienten zeigen, indem er sich näher zu ihm setzt und ihm zuhört. Ein freundliches Lächeln und die Zuverlässigkeit des Arztes schaffen bei einem Patienten Vertrauen. Echtheit, Zuwendung, Vertrauen und Einfühlung kann man unter dem Begriff der **Empathie** zusammenfassen.

Compliance:

DEFINITION Unter Compliance wird die „Gehorsamkeit des Patienten" in Bezug auf ärztliche Anordnungen, wie Medikamentenverschreibungen, verstanden.

Hält sich der Patient an die verordnete Therapie, entspricht dies dem erwünschten Denken und Handeln. Das fehlerhafte Handeln des Patienten gemessen am ärztlichen Standard heißt **Non-Compliance**. Die Compliance ist vor allem bei lang andauernden Erkrankungen stark vermindert. Allerdings kann sie durch ein gutes Arzt-Patienten-Gespräch gesteigert werden. Auch Freundlichkeit, Respekt und Empathie wirken sich beim Gespräch compliancefördernd aus.

Der Arzt sollte den Patienten beobachten und ihm zuhören. Zwischen den Gesprächspartnern soll sich ein gegenseitiges Vertrauen aufbauen. Um die Compliance zu stärken, ist es wichtig, dass der Arzt selbst von der Wirksamkeit seiner verordneten Therapie überzeugt ist. Auch die ärztliche Leitbildfunktion sollte bei der Compliance nicht vernachlässigt werden. So ist es sicherlich schwie-

rig, wenn ein rauchender Arzt einen Patienten zum Nichtraucher machen will.

1.4 Diagnostische und therapeutische Besonderheiten

1.4.1 Diagnostische Besonderheiten

In der allgemeinmedizinischen Diagnostik werden verschiedene Diagnosearten unterschieden.

DEFINITION **Situations- oder Blickdiagnose:** Grundlage ist diejenige Information, die durch den Gesamteindruck des Patienten vermittelt wird. Sie führt mit oder ohne Untersuchung zu einer ärztlichen Behandlung.

Symptomdiagnose: Ihr liegt die Deutung von Krankheitszeichen zugrunde. Es wird eine symptomatische Therapie unter Berücksichtigung des abwartenden Offenlassens angestrebt.

Bestands- oder Artdiagnose: Sie kann gestellt werden, wenn alle diagnostischen Maßnahmen abgeschlossen sind und eine endgültige Krankheitsbezeichnung gefunden wurde.

Direkte Diagnosestellung: Sie kann erfolgen, wenn beim Patienten charakteristische Angaben und Symptome vorliegen. Auf eine genaue Befragung und Untersuchung des Patienten ist in diesem Fall verzichtbar.

MERKE Die Beschwerden, die ein Patient bei der Anamnese angibt, müssen vom Hausarzt kritisch bewertet werden. Er sollte, ausgehend von den subjektiven Betrachtungen des Patienten, die Untersuchung nach objektiven Kriterien durchführen. Erst nach dem Zusammentragen von subjektiven und objektiven Befunden ist es ihm möglich, die Beschwerden des Patienten zu analysieren und eine Diagnose zu stellen.

Besondere diagnostische Schwierigkeiten in der Allgemeinmedizin:

Symptomorientierte (lindernde) Soforttherapie: Dem Hausarzt begegnen manchmal Situationen, in denen er ohne viel Diagnostik eine sofortige Therapie einleiten muss, z. B. bei hohem Fieber, starken Schmerzen und Synkopen. Einerseits sind die therapeutischen Maßnahmen zum Abwenden eines lebensbedrohlichen Zustands wichtig, andererseits birgt dieses Verfahren eine hohe Gefahr, Fehldiagnosen zu stellen und eine fehlerhafte Therapie zu beginnen.

Eine wichtige Aufgabe des Hausarztes besteht darin, vor einer Behandlung zu prüfen ob ein potenziell gefährlicher oder sogar **lebensbedrohliche Situation** vorliegt. Wenn ein gefährlicher Zustand bestätigt oder vom Arzt durch mangelnde technische Ausstattung nicht ausgeschlossen werden kann, ist es sicherer, den Patienten **in die Klinik** einzuweisen. Ist eine Gefährdung des Patienten ausgeschlossen, kann der Arzt die weiteren diagnostischen Schritte, die zur Diagnosefindung unentbehrlich sind, einleiten. Eine Linderung der Beschwerden bringt die Soforttherapie, die nur symptomatisch erfolgt, da die Ursachensuche sich meist über einen längeren Zeitraum erstreckt.

Spannungsfeld „Unwohlsein versus Krankheit“: Einige Erkrankungen wie Unwohlsein, Müdigkeit, Leistungsminderung lassen sich nur schwer objektivieren und behandeln. Eine Diagnose kann nur schwer gestellt werden, da häufig keine organischen Befunde vorliegen. Durch einen **großen Erfahrungsschatz** und durch die meist **langzeitige Betreuung** der Patienten kann der Hausarzt in vielen Fällen den Gesundheitszustand trotzdem beurteilen.

Bei Befindlichkeitsstörungen, wo sich anfänglich noch keine organischen oder psychischen Auffälligkeiten zeigen, muss zuerst ein potenziell gefährlicher Verlauf ausgeschlossen werden. Erst dann kann die Taktik des **abwartenden Offenlassens** angewandt werden, d. h., man verzichtet bewusst auf weiterführende Maßnahmen und therapiert den Patienten symptomatisch. Der weitere Verlauf der Erkrankung wird abgewartet und beobachtet, ob sich eine fassbare organische oder psychische Ursache herauskristallisiert.

Spannungsfeld „häufige versus seltene Erkrankungen“: Viele Erkrankungen sind z. T. jahreszeitlich bedingt und kommen in der Hausarztpraxis sehr oft vor. So sind uncharakteristische, fieberhafte Infekte bei jüngeren und Bluthochdruck bei älteren Patienten sehr häufige Behandlungsanlässe. Allerdings darf sich der Hausarzt von der Häufigkeit bestimmter Erkrankungen nicht dazu verleiten lassen, sie „unkontrolliert“ zu diagnostizieren. Schließlich wenden sich auch Patienten mit selteneren Erkrankungen, die u. U. zu einer ähnlichen Symptomatik führen, vertrauensvoll an ihn. Daher gilt: Die Häufigkeit einer Erkrankung darf nicht als „diagnostisches Kriterium“ bewertet werden, bei jedem Patienten sollte eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden.

Einbeziehung des psychosozialen Umfeldes und der Familie: Manche Patienten, vor allem Kinder, geben Beschwerden an, die organisch nicht zu erklären sind. Daher ist es notwendig, das psychosoziale Umfeld und die Familiensituation in die Diagnostik mit einzubeziehen. Familienprobleme, die über einen längeren Zeitraum nicht gelöst werden, können zu psychischen und somatischen Störungen führen. Wenn der Hausarzt die Familiensituation kennt, kann er evtl. auf eine aufwendige Diagnostik verzichten, er kann der Familie Hilfe anbieten und die möglichen Folgen verhindern.

Allgemeinmedizinische Grunddiagnostik: Die Grunddiagnostik von **Blut und Urin**, z. B. Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit, Teststreifen und mikroskopische Urinuntersuchung, kann der Hausarzt in seiner Praxis selbst durchführen. Andere Blutparameter und **Stuhlproben** werden in Zusammenarbeit mit Laborgemeinschaften und Mikrobiologen untersucht. Ein **EKG** sollte in jeder

Praxis geschrieben werden können, und auch ein **Blutdruck**messgerät sollte vorhanden sein. Die Praxisausstattung der Allgemeinärzte ist sehr unterschiedlich, so führen einige sogar Lungenfunktionstests und Sonografien durch. Bei der sog. Stufendiagnostik werden die apparativen diagnostischen Maßnahmen erst nach und nach angewandt, um Zeit zu sparen und unnötige Kosten zu vermeiden.

MERKE Bevor der Hausarzt diagnostische Schritte einleitet, sollte er dem Patienten erklären, was gemacht wird und warum. Bei Fragen des Patienten zur Methode sollte diese kurz erläutert und auch die Komplikationen und Nebenwirkungen sollten erwähnt werden. Der Hausarzt muss auf Patientenwünsche und Ängste zu bestimmten diagnostischen Behandlungsweisen eingehen.

Weiterführende diagnostische Maßnahmen übersteigen die Möglichkeiten des Allgemeinmediziners, sodass sie dem Fachspezialisten vorbehalten sind. Koloskopien sollten beim Gastroenterologen, das Spiegeln des Augenhintergrundes beim Augenarzt durchgeführt werden.

1.4.2 Therapie

Der Hausarzt muss bei einer Therapieentscheidung abwägen, welchen Nutzen und welchen Schaden sie dem Patienten bringt. Er muss zunächst prüfen, ob eine Therapie überhaupt erforderlich ist. Dabei muss er nicht nur die Pharmakotherapie, sondern auch andere Therapievarianten, wie z. B. physikalische Therapie und Psychotherapie, in Betracht ziehen.

Der Allgemeinarzt strebt i. d. R. eine **kausale Therapie** an, die die Ursache einer Erkrankung beseitigt. Da in vielen Fällen die Ursachenfindung schwierig und zeitaufwendig ist, wird der Patient **zunächst symptomatisch** behandelt um die Beschwerden zu lindern. Häufig ist eine Kombination beider Therapievarianten sinnvoll, z. B. die Gabe eines Schmerzmittels und eines Antibiotikums bei einer Otitis media.

Von einem Medikament erwartet der Patient, dass es bei der Einnahme zu einer raschen Linderung der Beschwerden kommt, ohne dass dabei **Nebenwirkungen** auftreten. Die Aufgabe des Arztes besteht darin, den Patienten über die Wirkungsweise des Präparates und über die möglichen Nebenwirkungen aufzuklären. Bei Patienten, die viele Medikamente zu sich nehmen, muss eine genaue Überprüfung der Wirkstoffe und Nebenwirkungen erfolgen, da es zu unerwünschten Arzneimittelinteraktionen kommen kann. Wenn bei einem Präparat häufiger Nebenwirkungen bekannt werden, die zum Absetzen der Medikation durch den Patienten geführt haben, muss der Allgemeinarzt reagieren und bei der Verschreibung auf ein Alternativpräparat ausweichen.

Hat ein Medikament viele Nebenwirkungen, ist der Wirkungseintritt verzögert oder muss der Patient große Mengen am Tag davon einnehmen, so ist die **Compliance** des Patienten stark herabgesetzt. Vor Beginn einer medikamentösen Langzeitbehandlung muss ein Patient gründlich über die Notwendigkeit der langfristigen Medikation und über die Einnahme aufgeklärt werden. Der Hausarzt sollte auch auf die Ängste und Bedenken des Patienten eingehen. Nur so kann eine gute Compliance sichergestellt werden.

Wie bei der Diagnostik sollten auch bestimmte Therapien, z. B. Gabe von Chemotherapeutika, den Fachkollegen überlassen werden.

Nationale Versorgungsleitlinien: Die Nationalen Versorgungsleitlinien sind evidenzbasierte und systematisch entwickelte Handlungs- und Entscheidungshilfen für den Arzt, die der Qualitätsförderung in der Medizin dienen sollen. In begründeten Fällen kann aber (oder muss sogar) davon abgewichen werden. Es gibt derzeit (Stand 2012) Nationale Versorgungsleitlinien zu

- Asthma bronchiale und COPD
- unipolarer Depression
- Diabetes mellitus Typ 2
- Herzinsuffizienz
- koronarer Herzerkrankung
- Kreuzschmerzen.

Näheres auf http://www.versorgungsleitlinien.de.

1.5 Dokumentation

Dokumentationspflicht: Ein Arzt hat die **Pflicht, Aufzeichnungen und getroffene Maßnahmen hinreichend zu dokumentieren** und i. d. R. 10 Jahre lang aufzubewahren (s. Rechtsmedizin S. 268). Vollständige Anamnese- und Untersuchungsunterlagen dienen dem Arzt als Gedächtnisstütze. Befunde und Ergebnisse der Patienten können besser zugeordnet und Verläufe können besser beurteilt werden. Diagnostische und therapeutische Irrtümer können durch die Prüfung genau geführter Patientenunterlagen aufgedeckt werden. Auch bei juristischen Auseinandersetzungen mit Patienten oder der Kassenärztlichen Vereinigung kann die genaue Dokumentation dienlich sein.

Dokumentationsform: Da der Hausarzt meist unter Zeitdruck komplexe Krankheitsverläufe dokumentieren muss, schreibt er häufig nur Stichworte auf, die nur aus der Kenntnis des Patienten verständlich werden. Auch **Anamnese-Fragebögen** werden wegen ihres systematischen Aufbaus und den meist umfassend gestalteten Fragen sehr gern angewendet. Der wartende Patient hat Zeit, den Bogen auszufüllen, und der Arzt bekommt detaillierte Angaben zum Patienten, ohne dabei sein Zeitbudget zu belasten. Bei diesem Verfahren tritt das Gespräch in den Hintergrund, sodass psychosomatische Zusammenhänge und wesentliche Informationen womöglich nicht erfasst werden. Immer mehr Allgemeinärzte wenden **computergestützte Dokumentationsprogramme** an, die inhaltlich und zeitlich angemessen und wissenschaftlich auswertbar sind.

1.6 Allgemeinmedizinischer Notfall

DEFINITION In der Allgemeinmedizin gilt jede Situation, in der sich ein Patient **subjektiv in seiner Gesundheit bedroht und potenziell gefährdet fühlt,** als Notfall.

Damit unterscheidet sich die Definition des Notfalls in der Allgemeinmedizin von der „normalen" Notfallsituation: Bei einem medizinischen Notfall ist eine potenziell lebensbedrohliche Gefährdung der Gesundheit vorhanden. Bei einem Notfall in der Allgemeinmedizin steht dagegen das **subjektive Empfinden** des Patienten im Vordergrund. Die subjektiven Erlebnisse eines jeden Einzelnen sind sehr verschieden, sodass sich ein Notfall von Patient zu Patient unterscheidet.

Nachdem der Allgemeinarzt die subjektiven Beschwerden des Patienten erfasst hat, muss er prüfen, ob diese mit seinen objektiven Befunden übereinstimmen, um danach zu handeln. Allerdings gibt es auch Situationen, in denen der Hausarzt umgehend handeln muss, obwohl kein objektiver Notfall vorliegt. Der Arzt trägt die Entscheidung, ob ein subjektiv erlebter Notfall seinen sofortigen Einsatz nötig macht.

Häufige Beschwerden: Da der Notfall nicht einheitlich definiert werden kann, fehlen zuverlässige Daten, die etwas über die Häufigkeit der Notfälle aussagen. Der objektive Notfall tritt nur in wenigen Fällen auf, da zum Zeitpunkt der Untersuchung die diagnostischen Methoden wenig aussagekräftige Beweise für die Objektivierung einer Diagnose liefern. Meist fehlen auch die technischen Rahmenbedingungen, um eine Verdachtsdiagnose zu beweisen oder auszuschließen.

Häufige Notfälle in der Praxis sind:

- Angina pectoris
- Herzrhythmusstörungen
- Schockzustände
- hypertone Krisen
- Gallen- und Nierenkoliken
- Krampfanfälle
- Status asthmaticus
- akute arterielle und venöse Verschlüsse
- akutes Abdomen
- Intoxikationen und Verletzungen.

Diagnostik und Therapie: Der Hausarzt trägt die Entscheidungen, wie er seinen Patienten zu behandeln hat, nach eigenem Verantworten. Dabei helfen ihm Erfahrungen und die meist langjährige Bekanntschaft zu seinen Patienten. Er kennt die bereits bestehenden Erkrankungen, die Unverträglichkeiten und die Verhaltensweisen des Patienten.

Zeichen, die auf einen **objektiven Notfall** hinweisen, sind z. B.:

- verändertes Verhalten und Aussehen des Patienten
- kardiopulmonale Symptome wie Tachykardien oder Tachypnoen, niedriger Blutdruck
- neurologische Symptome wie Gangunsicherheiten, Sprach- und Gangstörungen oder Bewusstseinsstörungen.

MERKE Bei der Beurteilung des Patienten sollte der Arzt v. a. auf folgende Punkte achten: Atmung, Puls, Hautfarbe, Schwitzen, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen. Blutdruck, Puls, Atmung und Bewusstseinszustand sollten kontinuierlich kontrolliert werden.

Da nicht jeder objektiv bedrohliche Zustand am Aussehen des Patienten erkannt werden kann, muss in jedem Fall eine Anamnese und körperliche Untersuchung durch den Arzt erfolgen. Wichtig ist eine Beruhigung des Patienten. Weiteres s. auch Notfallmedizin S. B 5.

In manchen Situationen stellen Patienten ihren objektiv bedrohlichen Zustand abgeschwächt dar. Symptome und Befunde, die auf den Notfall hinweisen könnten, werden nicht geäußert. Wenn der Arzt einen Verdacht hat, dass sein Patient in einer lebensbedrohlichen Situation steckt, muss er diesem nachgehen und ausgiebig überprüfen.

Notfälle, die keine oder nur eine **geringe Symptomatik** zeigen, heißen **versteckte Notfälle.** Dazu können gehören:

- Lungenembolien
- Herzinfarkte ohne typische Schmerzsymptomatik
- gastrointestinale Blutungen, die vom Patienten nicht geäußert werden
- transitorische ischämische Attacken (TIA) oder Insulte
- Suizidalität.

Notfälle, denen wegen **vordergründig fehlender Dramatik** von unerfahrenen Ärzten der Notfallcharakter abgesprochen wird, erfordern in der Allgemeinmedizin einen hohen Einsatz. Des öfteren sind es Krisen im Leben eines Patienten, die eine Vermittlung des Hausarztes zwingend notwendig machen: Pubertäts- und Ehekrisen, Generationskonflikte, soziale Nöte und Katastrophen.

1.7 Psychosomatik in der Allgemeinmedizin

Epidemiologie: Mehr als ein Drittel der Bevölkerung leidet irgendwann einmal im Leben an einer psychischen Erkrankung. Die Mehrzahl der Erkrankten wird nicht von Psychiatern, Nervenärzten oder Psychotherapeuten behandelt, sondern sie konsultiert vor allem ihre Allgemeinärzte. Gleichwohl wird den psychischen Erkrankungen in der Allgemeinmedizin nur eine nachgeordnete Rolle zugewiesen. Die häufigsten **psychischen Diagnosen** in der Allgemeinmedizin sind depressive Episoden, generalisierte Angststörungen, Phobien (z. B. Agoraphobie), Panikstörungen und psychosomatische Störungen.

Psychosomatische Grundversorgung: Der Hausarzt ist für die psychosomatische Grundversorgung verantwortlich, d. h., die Behandlung von organischen und seelischen Erkrankungen ist gleichrangig. Viele Beschwerden, wie z. B. Reizmagen, Colon irritabile, funktionelle Herzbeschwer-

den, sind nur funktioneller Art, sodass sich kein organisch-pathologisches Korrelat dazu finden lässt. Dies macht auch eine **komplexe Diagnosestellung** notwendig, die eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung sowie somatische Zusatzuntersuchungen und ein psychosomatisches Fragebogenscreening einschließen sollte. Die Anamnese umfasst nicht nur die jetzigen Beschwerden, die bisherige Krankheitsgeschichte und die Erkrankungen in der Familie, sondern auch die Lebensgeschichte und die jetzige Lebenssituation. Es wird besonders auf belastende Ereignisse in der Kindheit und Jugend, in Ausbildung und Beruf und in Partnerschaft und Familie eingegangen. Durch eine frühzeitige Aufklärung psychosomatischer Zusammenhänge kann möglicherweise ein gefährlicher Verlauf abgewendet werden.

Gesprächsführung: Durch die **verbale Intervention**, eine besondere Form der ärztlichen Gesprächsführung, sollen Patienten den Zusammenhang zwischen Symptomen und auslösenden Faktoren oder Konflikten erkennen und akzeptieren. Sie sollen motiviert werden, Konflikte selbst zu lösen, auslösende Faktoren zu beseitigen und ihr Verhalten zu ändern. An die verbale Intervention kann sich ein Psychotherapieverfahren anschließen.

Psychotherapie: Sie bezieht sich nicht auf die Symptome oder Krankheitsdiagnosen des Patienten, sondern auf seine Lebensgeschichte und auf sein soziales Umfeld. Methode und Dauer werden abhängig von der Art und Schwere des Leidens festgelegt. Die Psychotherapie fordert vom Patienten die Bereitschaft zu aktiver und motivierter Mitarbeit.

Einsatz weiterer Techniken: Um eine psychosomatische Therapie zu realisieren, können auch **übende und suggestive Techniken** eingesetzt werden. Dazu zählen das autogene Training, progressive Muskelrelaxation und Hypnoseverfahren. Besonderer Beliebtheit erfreut sich das autogene Training wegen des geringen zeitlichen Aufwandes, des guten Langzeiteffekts, der Ungefährlichkeit und der hohen Patientenakzeptanz. Bei den übenden und suggestiven Verfahren kommt der Patient zur Ruhe, er entspannt und erholt sich zugleich. Der Allgemeinarzt hat die Aufgabe, in die Techniken einzuführen, die Patienten beim Lernen und Üben zu unterstützen und ihnen therapeutische Phänomene näher zu erläutern.

MERKE Die Ziele der psychosomatischen Grundversorgung liegen vor allem in der Symptombeseitigung. Dem Patienten sollen die komplexen Zusammenhänge zwischen einem Konflikt und den daraus resultierenden Beschwerden näher gebracht werden.

Wichtig ist auch die Abklärung möglicher Suizidgedanken. Wenn eine Suizidgefahr nicht ausgeschlossen werden kann, sollte nach Absprache eine sofortige Überweisung zum Facharzt erfolgen.

Weiteres zu psychosomatischen Therapiemöglchkeiten s. Psychatrie S. B 1044.

1.8 Suchterkrankungen in der Allgemeinmedizin

DEFINITION Sucht ist ein unabweisbares Verlangen nach einem bestimmten Erlebniszustand. Diesem Verlangen werden die Kräfte des Verstandes untergeordnet. Es beeinträchtigt die freie Entfaltung einer Persönlichkeit und zerstört die sozialen Bindungen und Chancen eines Individuums.

Die Sucht ist ein psychisches Problem mit möglichen körperlichen und sozialen Folgen (s. a. Psychiatrie S. B 1009).

Kennzeichnend für eine Sucht sind der überwältigende Wunsch oder Zwang, das Suchtmittel fortwährend zu sich zu nehmen, und die Tendenz zur Erhöhung der Dosis. Andere Zeichen sind eine psychische, meist auch physische Abhängigkeit von der Wirkung des Giftes, Entzugserscheinungen bei Absetzen des Mittels sowie eine schädliche Wirkung auf den Einzelnen und die Gemeinschaft.

Die 2 **Hauptformen der Abhängigkeit** sind die stoffgebundene und die nicht stoffgebundene Abhängigkeit (**Tab. 1.1**).

Nicht alle Suchtarten weisen die oben genannten Kennzeichen auf, die insbesondere für eine **Drogenabhängigkeit** (**drug dependence**) typisch sind. Bei dieser unterscheidet man die

- **Sucht im engeren Sinne** (drug addiction) mit **körperlicher Abhängigkeit** und eine
- **Gewohnheitsbildung** mit nur **psychischer Abhängigkeit** (drug habituation).

Alkoholkrankheit: Bei der Alkoholkrankheit besteht eine Abhängigkeit von der psychotropen Substanz **Ethanol**. Es handelt sich um eine fortschreitende Erkrankung, in deren Verlauf sich die Beschaffung und der Konsum von Alkohol zum lebensbestimmenden Inhalt entwickeln kann.

Die Erkennung eines riskanten, schädlichen und abhängigen Alkoholkonsums spielt in der hausärztlichen Praxis eine entscheidende Rolle. Siehe dazu Psychiatrie ab S. B 1010.

Tab. 1.1 Beispiele für stoffgebundene und nichtstoffgebundene Abhängigkeit

stoffgebundene Abhängigkeit	nichtstoffgebundene Abhängigkeit
• Alkohol • Opioide • Cannabinoide • Sedativa und Hypnotika • Kokain • Stimulanzien einschließlich Koffein • Halluzinogene • Tabak • flüchtige Lösungsmittel • multipler Substanzgebrauch, sonstige psychotrope Substanzen	• pathologisches Glücksspiel • pathologische Brandstiftung • pathologisches Stehlen • Störungen der Impulskontrolle

1.9 Hausbesuch

DEFINITION Der Hausbesuch führt den Arzt in die Wohnung oder Unterkunft des Patienten zur Diagnostik oder Behandlung von Gesundheitsstörungen, seltener für vorsorgemedizinische Maßnahmen. Hausbesuche gehören zu den spezifischen und unverzichtbaren allgemeinärztlichen Maßnahmen.

Bedeutung von Hausbesuchen: Die Anzahl der Hausbesuche unterscheidet sich zwischen Stadtgebiet und ländlichen Gegenden sowie zwischen älteren und jüngeren Patienten. Auf dem Land macht der Allgemeinarzt mehr Hausbesuche. Vor allem Ältere, chronisch Kranke und Pflegebedürftige sind oft auf den Besuch des Arztes angewiesen.

Arten des Hausbesuchs:

Erstbesuch: Der Anlass für diesen Besuch ist ein neu aufgetretenes Problem des Patienten. Bei dieser Besuchsform steht die Beurteilung der diagnostischen Informationen an erster Stelle, ein abwendbar gefährlicher Verlauf sollte möglichst ausgeschlossen werden. Die Erstellung einer Diagnose ist hintergründig. Der Erstbesuch soll dazu dienen, den Patienten und seinen Angehörigen erste Informationen zu geben, eine symptomorientierte Soforttherapie einzuleiten, Folgebesuche zu besprechen und mögliche Untersuchungen und Überweisungen zu planen.

Folgebesuche dienen zur Diagnosefindung bzw. -sicherung, zudem kann der Krankheitsverlauf beurteilt werden. Weitere Behandlungsansätze werden diskutiert und umgesetzt. In den meisten Fällen kann eine psychische und eine psychosoziale Komponente zur Erkrankung erst nach mehrmaligen Besuchen erkannt werden.

Langzeitbetreuungsbesuche dienen zur regelmäßigen Verlaufskontrolle einer chronischen Erkrankung, bei der der Patient immer zu Hause behandelt werden muss, sowie zur Therapieüberprüfung. Es besteht eine Vereinbarung zwischen Arzt und Patient. Ein wichtiger Teil dieser Betreuungsform ist das regelmäßige ärztliche Gespräch.

Termingerechte Hausbesuche zählen zur alltäglichen Arbeitsleistung des Hausarztes. Sie werden meist nach seinem Tagesplan abgewickelt. Bei Hausbesuchen, die terminlich vereinbart sind, stehen von Beginn an der Besuchsgrund und die Wegstrecke fest.

Dringliche Visiten sind vom normalen Tagesprogramm abzugrenzen, da sie die Arbeits- oder Freizeitgestaltung des Arztes unterbrechen. Eine dringende Besuchsanforderung sollte der Arzt selbst entgegennehmen, um zu klären, ob der gesundheitliche Zustand des Patienten nicht doch einen Aufschub zulassen würde. Sie entspricht der vom Patienten erlebten subjektiven Dringlichkeit und selten der ärztlichen objektiven Feststellung. Dem Patienten oder deren Angehörigen ist es nicht möglich, die Schwere der Erkrankung sicher einzuschätzen, sodass bei vielen Notrufen nicht die Erkrankung selbst, sondern die Angst eine große Rolle spielt.

MERKE Die Dringlichkeit eines Besuchs kann bei telefonisch angenommenen „Notfällen“ nicht beurteilt werden. Bei unklaren Fällen sollte sich der Allgemeinarzt jedoch immer für einen Hausbesuch entscheiden.

Anmeldung und Organisation: Einige Angehörige werden persönlich in der Praxis vorstellig, um einen Besuch anzumelden. Ansonsten erfolgt die Anforderung der Hausbesuche meist telefonisch. Der Hausarzt sollte für dringliche Einsätze immer per Handy erreichbar sein. Alle Hausbesuchsbestellungen werden aus rechtlichen Gründen im Visitenbuch notiert.

In größeren Städten wird der Bereitschaftsdienst durch zentral gesteuerte Not- oder Rettungsdienste ergänzt. Vertreterringe werden selbst organisiert und bestehen v. a. in kleineren Gemeinden.

Rechtliche Situation: Der Sicherstellungsauftrag der kassenärztlichen Vereinigung regelt die Hausbesuchstätigkeiten und den ärztlichen Bereitschaftsdienst, zu dem jeder Kassenarzt verpflichtet ist.

Der Arzt ist verpflichtet, wenn er die Behandlung eines Patienten übernommen hat, erforderliche Hausbesuche durchzuführen. Er sollte sich nicht auf den Befund eines anderen verlassen, sondern sich selbst ein Bild von seinem Patienten machen.

Die Hausbesuchstätigkeit ist im **§17 des Bundesmantelvertrags für Ärzte** geregelt:

- **Absatz 4**: Besuche außerhalb seines üblichen Praxisbereichs kann der Vertragsarzt ablehnen, es sei denn, dass es sich um einen dringenden Fall handelt und ein Vertragsarzt, in dessen Praxisbereich die Wohnung des Kranken liegt, nicht zu erreichen ist.
- **Absatz 5**: Wird ohne zwingenden Grund ein anderer als einer der nächst erreichbaren Vertragsärzte in Anspruch genommen, hat der Versicherte die Mehrkosten zu tragen.
- **Absatz 6**: Die Besuchsbehandlung ist grundsätzlich Aufgabe des behandelnden Hausarztes. Ein Arzt mit Gebietsbezeichnung, der nicht die Funktion des Hausarztes wahrnimmt, ist unbeschadet seiner Verpflichtung zur Hilfeleistung in Notfällen auch zur Besuchsbehandlung berechtigt und verpflichtet, wenn:
  - er zur konsiliarischen Beratung hinzugezogen wird und nach dem Ergebnis der gemeinsamen Beratung weitere Besuche durch ihn erforderlich sind
  - bei Patienten, die von ihm behandelt werden, wegen einer Erkrankung aus seinem Fachgebiet ein Besuch notwendig ist.
- **Absatz 7**: Die Krankenkassen haben ihre Versicherten darüber aufzuklären, dass sie einen Anspruch auf Besuchsbehandlungen nur haben, wenn ihnen das Aufsuchen des Arztes in dessen Praxisräumen wegen Krankheit nicht möglich oder nicht zumutbar ist.

Vor- und Nachteile des Hausbesuchs:

Vorteile: Ein Hausbesuch stärkt die Arzt-Patienten-Beziehung und schafft eine erlebte Anamnese am Wohnort des Patienten. **Diätfehler, Genussmittelmissbrauch, Allergieauslöser** und **Hygieneverhalten** können aus einem einzigen Besuch erkannt werden und zur Auflösung der Krankheitsentstehung beitragen. Der Hausarzt kann **Gefahrenquellen** im Haushalt erkennen und seinen Patienten **prophylaktische Hinweise zur Unfallverhütung** geben. Der Arzt erfährt tiefe Einsichten in das soziale Umfeld von Patient und Familie. Durch seine Erfahrung kann er meist Rückschlüsse auf die Innenwelt und die Lebensräume der Patienten ziehen.

MERKE Der Hausbesuch ermöglicht diagnostische Kenntnisse sowie eine Beratung in der Vorsorge und beim Lebensstil.

Nachteile: Der Hausbesuch findet nicht immer unter optimalen Bedingungen statt. **Ungünstige Raum- und Beleuchtungsverhältnisse** schränken den Arzt in seiner Untersuchung und Diagnosefindung stark ein. Da nur ein **Minimum seiner diagnostischen und therapeutischen Mittel** zur Verfügung stehen, fällt die Wahl der richtigen Behandlung bei vielen Patienten nicht leicht.

Zudem sollte noch erwähnt werden, dass der Arbeitsablauf in einer Praxis durch einen Hausbesuch beträchtlich gestört wird. Der Hausarzt muss z. T. längere Wegstrecken zurücklegen und dabei viel Zeit investieren, um zu seinen Patienten zu kommen.

Inhalt der Hausbesuchstasche: Da der Hausarzt sehr vielen Anforderungen, die beim Hausbesuch an ihn gestellt werden, gerecht werden muss, sollte er in seiner Tasche sowohl diagnostische als auch therapeutische Hilfsmittel mitnehmen. Dazu gehören nicht nur Medikamente, sondern auch wichtige Formulare und diagnostische Instrumente.

Diagnostische und therapeutische Instrumente: Trotz des begrenzten Platzes sollten immer mitgeführt werden: Blutdruckmessgerät, Stethoskop, Taschenlampe, Holzspatel, Otoskop, Reflexhammer, Fieberthermometer, Blutzucker- und Harnteststreifen, Maßband, Desinfektionsmittel, Tupfer, Verbandmittel, Staubinde, Kanülen und Spritzen verschiedener Größen, Einmalhandschuhe, Katheter, Gleitmittel, Pinzetten und Skalpelle.

Medikamente: Sie werden nach den Erfahrungen des Arztes ausgewählt und übersteigen die therapeutischen Maßnahmen beim reinen Routinebesuch. Allerdings sollte der Allgemeinarzt mit seiner getroffenen Medikamentenauswahl auch kleinere Notfälle behandeln können.

Wichtige Formulare: Dazu gehören: Rezeptformulare, Krankenhauseinweisungen, Transportscheine, Überweisungsscheine, Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen und evtl. Todesbescheinigungen. Zur Erleichterung lässt der Hausarzt die Formulare meist schon vorstempeln.

Weitere Taschen: Zum Teil ist es angebracht, neben einer Visitentasche noch einen Notfallkoffer und eine Infusionstasche zu haben. Die Visitentasche kann je nach fachspezifischer Ausbildung durch weitere Taschen ergänzt werden, z. B. Geburtshilfetasche, Chirurgietasche, Urologietasche.

1.10 Telefonische Beratung

In vielen Hausarztpraxen werden neben der eigentlichen Sprechstunde auch sog. Telefonsprechstunden angeboten. Dabei wird dem Patienten zu bestimmten Zeiten die Möglichkeit gegeben, eine telefonische Beratung in Anspruch zu nehmen.

Vorteil: Der Patient kann schnell und effizient über den derzeitigen Stand seiner Erkrankung unterrichtet werden. Laborergebnisse und Befundergebnisse werden recht häufig am Telefon geklärt. So erspart sich der Patient den Gang in die Praxis und der Hausarzt wahrt einen guten Kontakt zu seinen Patienten. Unangenehme Nachrichten sollte der Hausarzt jedoch nicht am Telefon, sondern im persönlichen Kontakt übermitteln.

Nachteil: Da ein Patient beim telefonischen Gespräch den Arzt nur von seinen subjektiven Empfindungen wissen lässt, ist die Zuordnung zu einem objektiven Krankheitsbild schwer möglich. Dadurch kann der Arzt auch Krankheitssymptome übersehen. Ein abwendbar gefährlicher Verlauf kann nicht am Telefon ausgeschlossen werden.

MERKE Wenn der Hausarzt die Diagnose nicht stellen kann oder will, sollte er den Patienten unbedingt zu einem persönlichen Gespräch oder ggf. zu einer körperlichen Untersuchung einbestellen. Wenn aufgrund eines Telefonanrufs der Verdacht eines akuten Krankheitsverlaufs naheliegt, ist der Hausarzt zu einem sofortigen Hausbesuch verpflichtet.

Rechtliche Grundlage: Auch die telefonische Auskunft unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht, sodass Patientendaten und Erkrankungen der Patienten nicht an Dritte übermittelt werden dürfen, sofern keine Einwilligung des Patienten vorliegt.

1.11 Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Die Betreuung von Kindern durch den Allgemeinarzt beschränkt sich nicht nur auf die körperlichen oder seelischen Erkrankungen, sondern schließt vor allem die Beachtung von Wachstum und Entwicklung mit ein.

Die Tätigkeitsschwerpunkte in der kinderärztlich-hausärztlichen Versorgung liegen auf der Gesundheitsberatung, den Vorsorgeuntersuchungen, den Impfungen, den Beratungen zur kindlichen Entwicklung sowie zu psychosozialen Problemen, Verhaltensstörungen und Lernstörungen.

Die Vorstellung der Kinder beim Hausarzt ist **altersabhängig**, so werden Kinder in den **ersten Lebensmonaten am häufigsten** vorstellig.

1.12 Behandlung chronisch kranker und alter Patienten

Siehe auch Medizin des Alterns S. 659 sowie Palliativmedizin S. 675.

DEFINITION Eine Definition des **„alten Menschen"** gibt es nicht. Das sog. Defizitmodell geht davon aus, dass das Altern durch den Rückzug aus dem Erwerbsleben und aus anderen sozialen Funktionen gekennzeichnet ist. Neuere Studien zeigen, dass die ältere Bevölkerung sich als eine sehr heterogene und differenzierte Gruppe darstellt. Die ältere Generation verfügt über erstaunliche Möglichkeiten zur Problembewältigung. Ältere Menschen gewinnen häufig durch geeignete Maßnahmen ein hohes Maß an Autonomie, an Lebensqualität und an Lebenszufriedenheit zurück oder sie bewahren sie.

Bei der Behandlung von älteren Menschen stoßen gerade Allgemeinärzte auf ein Spannungsfeld. Auf der einen Seite müssen sie bei einer Erkrankung immer von einer identifizierbaren, behandelbaren und verbesserungsfähigen oder sogar reversiblen Situation ausgehen. Auf der anderen Seite schränken irreversible Funktionseinschränkungen die therapeutischen Möglichkeiten des Mediziners drastisch ein.

DEFINITION **„Chronische Krankheit":** Eine Krankheit kann als chronisch bezeichnet werden, wenn sie in verschiedenen Ausprägungen auftritt und lebenslang bestehen bleibt. Die Folgen einer chronischen Erkrankung sind Komplikationen und nicht selten der Tod.

Im Allgemeinen ist eine lebenslange Betreuung und Begleitung von chronisch kranken Patienten notwendig. Der Allgemeinarzt unterstützt und begleitet seine Patienten bei der **Bewältigung des Krankseins** und kontrolliert den Verlauf der Erkrankung, die entstehenden Komplikationen und die möglichen Folgeerkrankungen. Dabei ist nicht nur ein fundiertes, evidenzbasiertes Wissen vom Arzt gefordert, sondern auch die langjährige Beziehung zu seinen Patienten und die erlebte Anamnese. Der Hausarzt entscheidet über eine kurative, symptomatische und palliative Behandlung seiner Patienten. Die Ziele des Allgemeinarztes sollen sein: Vermeidung oder Reduktion akuter Symptome, Vermeidung von Komplikationen und Erhalt einer adäquaten Lebensqualität seiner Patienten.

1.12.1 Häufige Beschwerden und Multimorbidität

DEFINITION Das gleichzeitige Zusammentreffen von 5–6 chronischen Erkrankungen wird als **Multimorbidität** bezeichnet. Dabei treten bestimmte **Komorbiditäten** häufiger zusammen auf (z. B. beim metabolischen Syndrom gleichzeitiges Auftreten von Adipositas, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus). Die Gefahr der Multimorbidität liegt in der möglichen **Potenzierung der unterschiedlichen Störungen** und dem damit verbundenen Risiko, dass bereits „geringe" gesundheitliche Störungen schwere Effekte auf den Organismus haben können.

Zu den **häufigsten chronischen Erkrankungen** zählen: arterielle Hypertonie, Adipositas, ischämische Herzerkrankungen (KHK), Arthrose und Arthritis, chronische Atemwegserkrankungen, Diabetes mellitus, allergische Rhinitis, Hyperlipidämie und Psoriasis.

1.12.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Wichtig im Patientengespräch mit alten Menschen sind neben der Anamnese die Vermittlung der Erkrankung, Therapieziele und Therapieoptionen, aber auch die Information über normale körperliche Vorgänge. Die allgemeinärztliche Betreuung sollte sich nicht nur auf die medizinischen Gesichtspunkte, sondern auch auf das subjektive Erleben des Patienten erstrecken. Es ist die Aufgabe des Arztes, den biografischen Stellenwert der Erkrankung für den Patienten zu ermitteln, die vorhandenen Fähigkeiten des Patienten herauszustellen und daran anzuknüpfen.

„Altersspezifisches Underreporting": Der Allgemeinarzt sollte gezielt nach Gesundheitsstörungen fragen. Nur wenige gesundheitliche Störungen bewegen den Patienten dazu, zum Arzt zu gehen und sich ärztlich behandeln zu lassen. Dieses vor allem bei älteren Menschen häufig anzutreffende Phänomen wird als „altersspezifisches Underreporting" bezeichnet. Die Gründe dafür sind sehr vielfältig:

- Gesundheitliche Veränderungen werden aufgrund einer veränderten Schmerzwahrnehmung oder eines schleichenden Verlaufs nicht bemerkt oder als altersbedingt abgewertet.
- Eine große Rolle spielen Ängste vor invasiver Diagnostik, Therapie und den möglichen sozialen Folgen einer schweren Erkrankung.
- Die Menschen hoffen, ihr gesundheitliches Defizit, z. B. durch Selbstmedikation, allein in den Griff zu bekommen.

Besonderheiten bei der Erkennung von Krankheiten im Alter: Einige Krankheitsbilder zeigen im Alter ein **verändertes klinisches Bild**. Zum Beispiel können sich hinter dem Symptom der Verwirrtheit auch nichtpsychiatrische Erkrankungen verbergen wie Exsikkose, Pneumonie, Myokardinfarkt u. a.

MERKE Besonders im Alter können normalerweise akut verlaufende Erkrankungen, z. B. Infektionserkrankungen, einen schleichenden Beginn aufweisen, sodass die Anamnese des Patienten nicht ganz eindeutig zu interpretieren ist.

Psychische Störungen im Alter dürfen nicht vernachlässigt werden. Besonders demenzielle Erkrankungen sollten durch den Hausarzt ausgeschlossen oder durch geeignete Screening-Tests bestätigt und objektiviert werden. Auch **psychologische Einflüsse** wie Streitereien, empfundene Demütigungen oder Zurückweisungen und Änderung der Bezugsperson oder der äußeren Umgebung können zu plötzlich auftretenden Gesundheitsstörungen führen.

Körperliche und geistige Einschränkungen haben zumeist weitreichende psychologische und soziale Auswirkungen. Da diese Patienten durch ihre zunehmenden Behinderungen sich nicht allein adäquat versorgen können, werden sie in Alten- oder Pflegeheimen untergebracht.

Bei sehr alten Patienten kann sich eine infaust erscheinende Krankheitssituation (z. B. Zustände hochgradiger Verwirrtheit, schwerste kardiale Dekompensation und lange Krankheitsphase) unerwartet und nachhaltig verbessern.

Geriatrisches Assessment:

> **DEFINITION** Beim geriatrischen Assessment werden **Gesundheitsprobleme des Patienten auf physischer, psychischer und sozialer Ebene** erfasst. Erfragt werden zudem der Selbsthilfestatus des Patienten sowie seine Wertvorstellungen.

Durch die geriatrischen Assessmentprogramme wird die Selbstständigkeit der Patienten verbessert und der Verbleib in der häuslichen Einrichtung ermöglicht. Indikationen für ein geriatrisches Assessment sind eine drohende Unselbstständigkeit und Multimorbidität des Patienten, 2 ungeplante Krankenhausaufenthalte in 3 Monaten, Immobilität und Stürze sowie Erkrankungen mit erforderlichen Rehabilitationsmaßnahmen. Details s. Medizin des Alterns S. 661.

1.12.3 Prävention und Rehabilitation

> **MERKE** **Präventionsmaßnahmen** werden zur Vermeidung von Erkrankungen, **Rehabilitationsmaßnahmen** zur Linderung von Krankheitsfolgen eingesetzt.

Prävention: Viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie zerebrovaskuläre Gesundheitsstörungen können durch **präventive Maßnahmen** verhindert werden. Dazu gehören ein gesundheitsbewusster Lebensstil und die Vermeidung von Risikofaktoren. Ein aktiver Lebensstil trägt zur Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit, der Zufriedenheit und der Lebensqualität im Alter bei. Details s. Prävention S. 740.

Vorsorgeuntersuchungen: Die frühzeitige Diagnostik und Therapie einer Erkrankung ist ein wichtiger Beitrag zur Prävention, da so ein weiteres Fortschreiten verhindert werden kann. Vorsorgeuntersuchungen dienen dazu, **neu auftretende Erkrankungen** zu erkennen (z. B. Krebserkrankungen) und andererseits den **Verlauf einer bestehenden Erkrankung** zu beurteilen.

Bei einer **KHK** muss in bestimmten Zeitabständen ein EKG geschrieben werden, beim **Diabetes mellitus** ist die Prüfung von Vibrations-, Druck- und Schmerzempfinden an den Füßen von Zeit zu Zeit notwendig. Beim Verdacht auf eine **Demenz** sind die Objektivierung der Symptomatik und die Ursachenfindung erstrebenswert (Mini-Mental-State-Examination, Uhrenzeichentest, ADL, Barthel-Index und mögliche fremdanamnestische Angaben), Details s. Medizin des Alterns S. 662.

Rehabilitationsmaßnahmen, Hilfsmittel und Berentung: **Rehabilitation** heißt wörtlich, eine Person in den alten Gesundheitszustand (re-) zu versetzen (habilitare). Dabei steht die funktionale Gesundheit im Vordergrund. Ziel der Rehabilitation ist, negative Krankheitsfolgen zu beseitigen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. Durch umfassende Maßnahmen auf medizinischem, schulischem, beruflichem und sozialem Gebiet soll der Patient in die Lage versetzt werden, eine ihm entsprechende Lebensform im Alltag, in der Familie, in der sozialen Gemeinschaft und im Beruf zu finden bzw. wiederherzustellen. Da eine völlige Wiederherstellung meist nicht gelingt, soll der Rehabilitand außerdem lernen, mit seinen (bleibenden) Funktionseinschränkungen zu leben.

Ziel von **Rehabilitationsmaßnahmen bei alten Patienten** ist die Aufrechterhaltung oder die Wiedererlangung der Selbstständigkeit. Häufig kann eine drohende Pflegebedürftigkeit vermieden oder eine bereits bestehende Pflegebedürftigkeit gelindert werden (s. Rehabilitation S. 744).

Um Alltagsbelastungen mit einer chronischen Erkrankung adäquat zu bewältigen, werden den Patienten viele **Hilfsmittel** angeboten. Dazu gehören orthopädisches Gerät, Rollstuhl, Badewanneneinstieg, Diabetikerschuhe und vieles mehr.

Rehabiltiationsmaßnahmen und Krankschreibungen erleichtern das Leben mit einer chronischen Erkrankung. Dies führt bei einigen Patienten wegen Minderung der Erwerbsfähigkeit zu einer **frühzeitigen Berentung**. Um die richtige Auswahl für Hilfsmittel und Maßnahmen zu treffen, ist es wichtig, die **Einstellung des Patienten zu seiner Erkrankung** nicht aus den Augen zu verlieren. Der Vorschlag einer frühzeitigen Berentung ist bei Patienten, die zur Arbeit gehen und gegen ihre Erkrankung kämpfen wollen, unangebracht. Patienten, die sich aufgegeben und der Erkrankung hingegeben haben, sollte ein Berentungsvorschlag unterbreitet werden.

1.12.4 Ärztliche Behandlung bei älteren Patienten

Therapieziele sind so auszuwählen, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht werden können. Die konkrete Vorstellung und Formulierung der Ziele helfen dem Patienten zu verstehen, warum er z. B. ein Medikament nehmen muss. Wenn Therapieoptionen fehlen oder die Hilfsmöglichkeiten begrenzt sind, muss der Arzt ehrlich

zum Patienten sein. Die Anwendung von ineffektiven Maßnahmen und ständiges Vertrösten helfen weder dem Patienten noch dem Arzt. Um die Compliance zu stärken, ist es ratsam, dem Patienten in einem ausführlichen Gespräch die Therapieerfolge mitzuteilen und die damit verbundenen Verbesserungen des gesundheitlichen Zustandes zu erläutern.

Die **Ziele der ärztlichen Behandlung** müssen sein:
- die Beschwerden des Patienten lindern
- eine gesundheitliche Verschlechterung möglichst vermeiden
- mögliche psychische Belastungen vermindern
- Aktivierung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, um eine Pflege- und Hilfsbedürftigkeit zu vermeiden
- Immobilisation des Patienten verhindern.

Disease-Management-Programme (DMPs):

DEFINITION DMPs sind strukturierte Programme für chronisch kranke Patienten. Sie sollen durch gezieltes Versorgungsmanagement in Form standardisierter Behandlungs- und Betreuungsprozesse dazu beitragen, die Behandlung chronischer Erkrankungen über deren gesamten Verlauf zu verbessern.

Wichtige Aufgaben der DMPs sind regelmäßige Untersuchungen und Schulungen der Patienten sowie die gezielte Kooperation von Hausarzt und Spezialisten. Ziele sind die Qualitätssicherung, die Behandlung zu koordinieren, eine bedarfsgerechte und wirtschaftliche Versorgung sicherzustellen und Über-, Unter- oder Fehlversorgung zu vermeiden. Die Krankenkassen schaffen die Rahmenbedingungen, das Bundesversicherungsamt ist die zuständige Behörde.

Derzeit gibt es Programme für
- Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- Mammakarzinom
- Asthma
- koronare Herzkrankheit (KHK)
- chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Herzinsuffizienz.

PHARMA

Pharmakotherapie im höheren Lebensalter: Ein großes Problem der Pharmakotherapie im höheren Lebensalter stellt die **Vielfachmedikation** der Patienten dar.

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen: Bei der Einnahme von Arzneimitteln ist besonders im Alter mit Nebenwirkungen zu rechnen und auch die Pharmakokinetik kann sich durch die physiologischen und pathologischen Alterungsprozesse, z. B. die abnehmende Nierenfunktion, verändern. Auch Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, die häufig noch nicht umfassend erforscht sind, spielen eine große Rolle. Wenn dem Arzt Zustandsveränderungen bei seinen alten Patienten auffallen, sollte er an mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen denken. Häufige Nebenwirkungen im Alter sind **Verwirrtheit, Inkontinenz, Obstipation, Stürze, Depression** und **Parkinsonismus.**

Wiederholungsverschreibungen: Viele Medikamente werden wiederholt verschrieben, obwohl sie vom Patienten nicht mehr benötigt werden. Deshalb sollte der Arzt vor jeder Neuverschreibung überprüfen, ob die **Einnahme überhaupt noch sinnvoll** ist.

Bei jedem Hausbesuch sollte sich der Hausarzt selbst ein Bild vom noch **vorhandenen Medikamentenvorrat** seines Patienten machen.

Compliance: Um die Compliance seiner Patienten zu stärken, sollte der Arzt den Patienten genau über die Wirkung des Medikaments informieren. Compliancefördernd wirken sich eine geringe Tablettenanzahl pro Tag und eine übersichtliche Menge an Präparaten aus.

Bei einer demenziellen Erkrankung ist die zuverlässige Medikamenteneinnahme durch den Patienten nicht gegeben, sodass eine weitere Person herangezogen werden muss, die die Tabletteneinnahme überwacht.

1.12.5 Patienten mit chronischen Schmerzen

Siehe hierzu auch Anästhesiologie S. B71.

DEFINITION Klagt ein Patient über länger als **sechs Monate** anhaltende Schmerzen, spricht man von **chronischen Schmerzen.**

Wenn der Körper ständige denselben Schmerzreizen ausgesetzt ist, entwickelt er ein sog. **Schmerzgedächtnis.** Das schmerzinhibitorische System des Körpers wird außer Funktion gesetzt, sodass der Schmerz auch dann besteht, wenn kein Reiz mehr vorhanden ist. Der Schmerz ist chronisch geworden.

Diagnostik: Zur effizienten Diagnostik sind eine spezifische Anamneseerhebung und gezielte klinische Untersuchung notwendig. Besonders wichtig sind Fragen nach
- der **Lokalisation**, der **Entwicklung** und dem **Verlauf** des Schmerzes
- dem **Schmerzcharakter**
- Bedingungen, die zu einer **Auslösung, Verschlimmerung** oder **Verbesserung** des Schmerzes führen
- und danach, welche **Begleiterscheinungen** sich dem Patienten zeigen.

Um die Schmerzintensität objektiv messen zu können, kann die **visuelle, numerische Analogskala** verwendet werden. Ein **Schmerztagebuch** gibt Aufschluss über den Schmerzcharakter.

Therapiekonzepte:

MERKE Für die Langzeitbetreuung chronisch kranker Menschen muss für jeden Patienten ein **eigenes, individuelles Therapiekonzept** erstellt werden.

Grundlegend hierbei sind folgende Fragen:
- Wie setzt sich der Patient mit den ständigen Schmerzen auseinander?
- Wie bewältigt er die chronische Erkrankung?

- Kann der Patient die Krankheit als einen Teil seines Lebens akzeptieren?

Für die Behandlung chronischer Schmerzen ist eine vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient notwendig. Das Therapiekonzept sollte gemeinsam erstellt werden. Die aktive Teilnahme des Patienten am Therapieprozess bildet die Basis für das Gelingen der Behandlung. Im Vordergrund stehen die **Schmerzlinderung** und die **Förderung der schmerzinhibitorischen Systeme**. Dabei ist zu beachten:

- Die Therapie muss auf die Schmerzdiagnose und auf die Schmerzwahrnehmung des Patienten abgestimmt sein.
- Ein für den Patienten angenehmer Applikationsweg muss gefunden werden (oral, transdermal, rektal, subkutan, intravenös).
- Damit der Patient zwischenzeitlich keine Schmerzen hat, müssen die Medikamente nach einem festen Zeitplan, abhängig von Halbwertszeit und Wirkungseintritt des Präparats, und in klar vorgegebener Dosierung gegeben werden.
- Die Therapie sollte so nebenwirkungsarm wie möglich gestaltet werden.

Dem Patienten sollten mögliche Bedarfsmedikationsdosen zu Verfügung stehen und er sollte über die Wirksamkeit der Therapie genau aufklärt werden. Details zur pharmakologischen und nichtpharmakologischen Schmerztherapie s. Anästhesiologie S. B71.

1.13 Betreuung Sterbender und ihrer Angehörigen

Eine der schwierigsten Aufgaben des Hausarztes besteht im Umgang mit Patienten, die an einer lebensbedrohlichen Krankheit leiden, und in der Wahrnehmung der psychischen Situation eines Patienten und seiner Angehörigen in der letzten Lebenszeit (s. auch Palliativmedizin S. 678).

1.13.1 Betreuung Sterbender

Ziele bei der Begleitung am Lebensende: Eine tragfähige Beziehung zwischen dem Kranken und seinen Helfern zu schaffen, ist das primäre Ziel bei der Betreuung schwerstkranker Menschen. Empathie und Fachkompetenz des Arztes schaffen Vertrauen und mindern die Angst des Patienten. Der Kranke bekommt meistens Angst, wenn er sich allein gelassen und verlassen fühlt. Daher ist es sehr wichtig, dass sich der Arzt Zeit nimmt für alle Ängste und Nöte seines Patienten. Eine ständige Erreichbarkeit des Arztes stellt für den Erkrankten eine große Entlastung dar.

Die Selbstständigkeit und die Selbstbestimmung des Kranken sollen gestärkt und gefördert werden. Nur so kann der Patient für sein eigenes Schicksal Verantwortung übernehmen. Wenn der Kranke das Gefühl hat, den Ablauf der Dinge selbst mitgestalten zu können, vermindert sich oft auch seine Angst.

Bei Patienten mit infauster Prognose (d.h. die Krankheit des Patienten wird zum Tode führen und die Hoffnung auf eine Besserung besteht nicht) werden keine neuen Therapien mehr angesetzt. Das Ziel des ärztlichen Handelns ist dann, dem Patienten einen würdigen Tod ohne Leid und Schmerz zu ermöglichen.

MERKE Jeder Mensch bewältigt eine schwere Erkrankung auf eine andere Weise. Verdrängung und Passivität sind Abwehrmechanismen, die vom Arzt respektiert werden müssen.

Der Hausarzt als Helfer in schwierigen Situationen: Der Hausarzt sollte den Patienten auf das Angebot von Selbsthilfegruppen hinweisen. Der regelmäßige Austausch von ähnlich betroffenen Patienten kann zum Aufbau von engen und tragfähigen Beziehungen führen, die dem Kranken im weiteren Krankheitsprozess Unterstützung bieten können.

Vom Patienten dankbar entgegengenommen werden vor allem vom Arzt vernünftig vorgetragene sachliche Informationen. In vielen Fällen kann der Arzt zur Prognose und zur Zukunft des Kranken allerdings nicht viel sagen, sodass zumindest die aktuellen medizinischen Aktivitäten in der Sprache des Patienten dargestellt werden sollen. Entlastend für den Patienten sind Gespräche über die Schwere der Erkrankung, einen möglichen schlechten Verlauf, über das Sterben und den Tod. Patientenwünsche müssen erfragt werden. Auch die Möglichkeit von Patientenverfügungen oder Vorsorgevollmachten sollte durch den Arzt angesprochen werden.

Bei vielen Schwerkranken tritt der Gedanke an Suizid in den ersten Monaten nach Diagnosestellung auf. Gezielte Anfragen des Arztes nach Depressivität und Suizidgedanken vermindern die Angst des Patienten. Die Behandlung von somatischen Symptomen führt nicht nur zur Linderung der Symptome, sondern auch zur Vermeidung von ausgeprägten Angstzuständen.

Umgang mit dem Tod: Die **geistige Verarbeitung des Vorgangs Sterben** geschieht in jedem Menschen anders. Elisabeth Kübler-Ross definierte dazu im Jahr 1969 die 5 Phasen des Sterbens. Diese Phasen beschreiben unbewusste Bewältigungsstrategien von Menschen, die Abschied von ihrem Leben nehmen müssen.

- **Nichtwahrhabenwollen und Isolierung:** Die Krankheit wird vom Patienten geleugnet.
- **Zorn:** Der Patient verspürt Zorn auf die Weiterlebenden und hat Angst, in Vergessenheit zu geraten.
- **Verhandeln:** Der Patient „handelt" um ein verlängertes Leben. In dieser Phase nimmt der Glaube an Gott einen hohen Stellenwert ein.
- **Depression:** Verzweiflung und Verlust sind die 2 Unterformen dieser Phase.
- **Akzeptanz:** In dieser Phase will der Patient von den Problemen der Außenwelt in Ruhe gelassen werden. Er empfindet keine Gefühle mehr, er will nicht mehr kämpfen.

Die Phasen können individuell in verschiedener Reihenfolge auftreten. Sie können sich wiederholen oder ganz ausbleiben.

Feststellen des Todes: Ist der Patient gestorben, stellt der Arzt bei der **Leichenschau** den Tod des Patienten fest. Bei einer vorausgegangenen Krankheit ist ein **natürlicher Tod** anzunehmen. Bei einem **unnatürlichen Tod**, also nach Unfall, Mord, Selbstmord oder jeglicher Art von Gewaltanwendung, oder bei unbekanntem Patienten muss eine Anzeige bei der Polizei erfolgen. Zu Todeszeichen und Feststellung des Todes s. Rechtsmedizin S. 236.

1.13.2 Betreuung der Angehörigen

Schmerz und Trauer sind Gefühle, die die Angehörigen im ersten Moment nach dem Tod eines nahestehenden Menschen fühlen. Das ärztliche Gespräch mit den Angehörigen ist ein wichtiger Bestandteil der **Trauerarbeit**. Da der Arzt den Verstorbenen meist gut kannte, fühlt er mit den Verwandten und kann ihr Leid teilen. Durch das Reden miteinander und das Einfühlen in die Situation fühlen sich die Angehörigen angenommen und vom Arzt auch ernst genommen. Das Gespräch mit den Angehörigen trägt auch dazu bei, dass die **Todesbescheinigung** korrekt ausgefüllt werden kann.

2 Prävention

2.1 Hinweis

Hier wird nur auf die Aspekte der Prävention eingegangen, die in der täglichen Praxis des Allgemeinmediziners eine Rolle spielen. Zu ausführlichen Informationen zur Vorbeugung von Erkrankungen s. Prävention S. 735.

2.2 Gesundheitsbildung und Früherkennungsmaßnahmen

Sie umfasst die Gesundheitsberatung, die Gesundheitserziehung und die Gesundheitsaufklärung, die zusammenfassend als **primäre Prävention** bezeichnet werden. Ziel der primären Prävention ist es, Gesundheit zu fördern und Krankheit zu vermindern.

In der Gesundheitsberatung werden alle Ebenen und Bereiche der Prävention angesprochen. Die Aufgabe liegt in der Vermittlung von **Informationen**, in der **Motivierung** und **Begleitung** von Patienten bei der Veränderung des gesundheitlichen Risikoverhaltens.

Beratungsanlässe sind meist eine fehlerhafte Ernährung, körperliche Inaktivität und gesteigerter Genussmittelkonsum. Weitere Themen sind Hygiene, Kleidung, Wohnung, Arbeit, Freizeit, Reisen, Sexualität, Familienplanung, Schwangerschaft, aber auch die gesundheitliche Betreuung beim Eintritt in das Arbeitsleben und beim Ausscheiden aus der Berufstätigkeit.

Früherkennungsmaßnahmen sind eine weitere wichtige Säule der Prävention. Sie umfassen z. B. die U-Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen (s. Pädiatrie S. B 450), Sporttauglichkeitsuntersuchungen, Untersuchungen nach dem Jugendarbeitsschutzgesetz (s. Arbeits- und Sozialmedizin S. 201) sowie die Gesundheits-Check-ups für Erwachsene, Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und die Untersuchungen gemäß der Mutterschaftsrichtlinien (s. Gynäkologie S. B 373).

2.3 Impfungen

Viele Infektionserkrankungen konnten durch die Entwicklung der Immunisierung stark zurückgedrängt bzw. z. T. auch eliminiert werden. In Deutschland gibt es **keine generelle Impfpflicht**. Jeder Bürger ist selbstständig dazu verpflichtet, sich über die möglichen Impfungen bei seinem Hausarzt zu informieren. Bei öffentlich empfohlenen Impfungen ist der Nutzen, der den Patienten zukommt, sehr groß. Diese Impfungen werden zu einem großen Teil von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Trotz der Impferfolge geht die Rate der Impfungen in Deutschland zurück. Von dieser **Impfmüdigkeit** betroffen sind nicht nur die Grundimmunisierungen von Kindern, sondern auch die Auffrischimpfungen von Jugendlichen und Erwachsenen und die Reiseimpfungen.

Aufgaben des Hausarztes: Der Allgemeinarzt muss seine Patienten hinreichend über die Impfungen informieren und für einen **ausreichenden Impfschutz** für die von ihm betreuten Patienten sorgen. Gegen welche Krankheit geimpft wird, welchen Nutzen und welche Nebenwirkungen die Impfung hat, muss dem Patienten erklärt werden. Eine Impfanamnese, einschließlich der Befragung nach Kontraindikationen und bereits aufgetretenen Impfkomplikationen, sollte erhoben, Nutzen und Nebenwirkungen von Impfungen erläutert werden. Auch sollte der Arzt erläutern, wie sich der Patient nach der Impfung zu verhalten hat, wann die Schutzwirkung beginnt, wie lange sie anhält und wann eine Auffrischimpfung notwendig wird. Vor einer Impfung ist eine akute Erkrankung auszuschließen.

Impfempfehlungen: Sie werden von der Ständigen Impfkommission (**STIKO**) regelmäßig herausgegeben. Dort können auch die Zeitpunkte für Indikationsimpfungen und Auffrischimpfungen erfragt werden.

Details zu Impfungen, Impfstoffen, Indikationen und Kontraindikationen sowie zum Impfkalender s. Infektionserkrankungen S. A 487.

2.4 Meldepflicht und Quarantäne

Sie wird seit Januar 2001 durch das **Infektionsschutzgesetz** (IfSG) geregelt. Ziel des Gesetzes ist es, die Verbreitung von übertragbaren Krankheiten zu verhindern. Die Schweigepflicht des Arztes wird in diesem Gesetz z.T. aufgehoben und in eine Offenbarungspflicht umgewandelt. Die Meldung erfolgt umgehend über standardisierte Formulare an das örtlich zuständige Gesundheitsamt, dieses leitet ggf. weitere Maßnahmen ein (z.B. Riegelungsimpfungen, Suche nach Kontaktpersonen).

Zu den internationalen **Quarantänekrankheiten** zählen Cholera, Gelbfieber und die Pest. Eine Person kann auf den Beschluss des Amtsarztes unter Quarantäne gestellt werden. Auch bei anderen Infektionen kann eine Isolierung empfohlen (z.B. Neue Influenza, Norovirusinfektion, MRSA-Infektion) oder verordnet werden (z.B. Tuberkulose, infektiöse Gastroenteritis bei Beschäftigten im lebensmittelverarbeitenden Gewerbe).

Beim Umgang mit infektiösen Patienten hat der Arzt auf strengen **Infektionsschutz** für sich selbst und die Praxismitarbeiter zu achten (Schutzkleidung, Raumdesinfektion).

Details zu Meldepflicht und Isolierung s. Infektionserkrankungen S. A490.

3 Alternative Behandlungsmethoden

3.1 Hausmittel und Selbstmedikation

Hausmittel: Menschen nehmen Hausmittel, weil sie die **Selbstheilungskräfte des Körpers aktivieren** wollen. Bei Beschwerden können sie eine wirksame Hilfe leisten: kalte Wadenwickel wirken fiebersenkend, Kopfdampfbäder mit Kamille, Minzöl und Thymianöl wirken abschwellend und antiseptisch auf die Schleimhäute und können bei Infektionen der Atemwege eingesetzt werden. Kräutertees aus Spitzwegerich, Salbei oder Kamille wirken lindernd bei Husten, Baldrian kann bei Schlafstörungen und Erregungszuständen eingenommen werden.

Selbstmedikation: Mündige Patienten können bei leichteren Beschwerden durchaus ihre bekannte Medikation einnehmen, ggf. ist eine telefonische Beratung mit dem Hausarzt ratsam. Selbstmedikation birgt jedoch auch Gefahren: Die Grunderkrankung oder das aktuelle Erkrankungsbild können verschleiert werden, sodass die darauf folgende Diagnostik zusätzlich erschwert wird. Das Wissen um eine vorausgegangene Selbstbehandlung (Medikamentenanamnese!) ist daher für den Arzt besonders wichtig.

3.2 Naturheilverfahren

DEFINITION In der Regel werden Naturheilverfahren, international auch als **Komplementär- und Alternativmedizin** bezeichnet, als Ergänzung zur Schulmedizin betrachtet. Naturheilverfahren sind sehr stark ethnokulturell geprägt. Einheimische Tiere, Pflanzen, Mineralien, Werkstoffe und andere naturgegebene Ressourcen fließen in die Alternativmedizin mit ein.

„Klassische Naturheilverfahren" nach Sebastian Kneipp sind:
- Hydro- und Thermotherapie
- Phytotherapie
- Diätetik
- Atem- und Bewegungslehre
- Ordnungstherapie

Weitere verbreitete komplementärmedizinische Verfahren sind unter anderen:
- Akupunktur
- Homöopathie
- Eigenblutbehandlungen inklusive Ozontherapie
- manualtherapeutische Verfahren
- Neuraltherapie
- ausleitende Verfahren (Aderlass, Schröpfen, Blutegel)

Wirkprinzip: Die Naturheilkunde geht davon aus, dass der Mensch über selbstregulierende Eigenschaften verfügt, durch die sich der Organismus im Normalfall stets in Richtung „Gesundheit" bewegt. Naturheilverfahren werden eingesetzt, um diese selbstheilenden Kräfte zur Überwindung von Krankheiten und zur Regeneration zu fördern. Der naturheilkundlich orientierte Allgemeinarzt sollte einige Grundsätze in seiner Behandlung beachten, um den Patienten nicht zu gefährden. Er sollte die Grenzen des angewendeten Naturheilverfahren kennen und auch über den neusten Forschungstand informiert sein. Sein schulmedizinisches Wissen muss er sinnvoll mit dem naturheilkundlichen Wissen kombinieren. Durch Weiterbildungsmaßnahmen und Zertifizierungen von den Ärztekammern kann der Allgemeinarzt sein Wissen auffrischen und neue Verfahren erlernen.

Spezielle Anamnese und Untersuchung: Die **Anamneseerhebung** im Bereich der Naturheilverfahren konzentriert sich vor allem auf ein aufmerksames Zuhören des Arztes, kombiniert mit konkretem Nachfragen. Da die Krankheitsgeschichten in den meisten Fällen sehr komplex sind und häufig Schicksalsschläge und/oder langjährige chro-

nische Erkrankungen hineinspielen, dauert ein Anamnesegespräch meist länger als eine halbe Stunde. Wesentliche Aussagen sollten vom Arzt dokumentiert werden.

Neben der Anamnese ist auch die **körperliche Untersuchung** fester Bestandteil der Diagnostik. Sie sollte immer durchgeführt werden, um Übereinstimmungen oder Differenzen zwischen den beklagten Beschwerden und den körperlichen Befunden festzustellen, ggf. Nebenbefunde zu erheben und die Arbeitsdiagnose zu untermauern.

Indikationen: Naturheilverfahren finden Verwendung in der Behandlung von Befindlichkeitsstörungen, psychischen und somatoformen Störungen, chronischen Beschwerden (oftmals Schmerzen und Schlafstörungen) sowie als prohylaktische Maßnahmen. Auch bei der Behandlung von Bagatellerkrankungen wie grippalen Infekten, Halsschmerzen, Aphthen, Orthostasebeschwerden, Warzen und anderen harmlosen Hautveränderungen, oberflächlichen Hautverletzungen und Reizblase werden gerne Naturheilverfahren angewendet.

Kontraindikationen: Die Alternativmedizin ist nicht geeignet als alleinige Notfalltherapie, als Ersatz für einen operativen Eingriff, bei substitutionspflichtigen Erkrankungen, wie z. B. einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, und bei mangelnder Erfahrung und Ausbildung des Arztes. Auch für Patienten mit mangelnder Reaktionsfähigkeit und fehlender Compliance ist sie nicht zu empfehlen.

Details zu den einzelnen Verfahren und ihrer Anwendung s. Rehabilitation S. 760.

3.3 Physikalische Therapie

DEFINITION Die **physikalische Medizin** fasst alle medizinischen Behandlungsformen zusammen, die auf physikalischen Methoden beruhen. Sie nutzt physiologische Reaktionen auf äußerlich gesetzte Reize (z. B. Wärme, Gleichstrom, Infrarot-/UV-Licht, Wasser, mechanische Einwirkungen) therapeutisch.

Sie ist ein Teilgebiet der **Physiotherapie** (Krankengymnastik), die übergreifend die äußerliche Anwendung von Heilmitteln mit aktiven und passiven Formen der Bewegungstherapie umfasst.

Ziel der physikalischen Therapie ist es, die Beschwerden des Patienten zu mindern, den Funktionszustand des Organs zu verbessern oder wiederherzustellen und damit die Leistungsfähigkeit und die Belastbarkeit des Patienten zu steigern. Die physikalische Medizin umfasst auch naturheilkundliche Verfahren und bietet insgesamt ein breites Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten:

- Bewegungstherapie und Ergotherapie
- Mechanotherapie
- Thermo-/Hydrotherapie
- Elektrotherapie
- Lichttherapie
- Balneotherapie
- Aerosoltherapie/Klimatherapie

Wirkungsprinzip: Der menschliche Körper reagiert auf die Reize seiner Umgebung mit bestimmtem Gegenregulationsverhalten (Reiz-Reaktions-Prinzip). Durch Auslösen dieser regulativen Wirkungen über definierte Reize sollen Organfunktionen verbessert und die Entwicklung einer Adaptation gefördert werden. Neben der Reizstärke, der Reizhäufigkeit und der Gesamtdauer der Behandlung spielen auch Entlastungsphasen, z. B. die Nachtruhe, eine große Rolle.

Indikationen: Die physikalische Therapie hat große Bedeutung in der Behandlung von chronischen Erkrankungen, vor allem der Bewegungsorgane, und von Schmerzsyndromen, sowohl bei Herz-, Gefäß-, Lungen- und Bronchialerkrankungen als auch bei Stoffwechselerkrankungen. Bei Körper- und Bewegungsbehinderungen mit rückbildungsfähigen oder auch irreversiblen Beeinträchtigungen nimmt die physikalische Therapie eine entscheidende Rolle ein. Schwerpunkte der Rehabilitationsmaßnahmen sind die Krankengymnastik und die Ergotherapie.

Details zu den einzelnen Verfahren und ihrer Anwendung s. Rehabilitation S. 752.

4 Aufgaben im sozialen Bereich

4.1 Sozial- und arbeitsrechtliche Fragen

4.1.1 Sozialmedizinische Beurteilung

Jeder praktisch tätige Arzt wird mit sozialmedizinischen Beurteilungen konfrontiert. In allen Fällen verminderter Erwerbsfähigkeit sind Leistungen aus dem sozialen Sicherungssystem (z. B. Renten-, Kranken-, Pflege-, Unfallversicherung) zu gewähren. Daher muss einerseits zwischen dem Wohl des Patienten und andererseits den begrenzten, zur Verfügung stehenden Mitteln der Solidargemeinschaft abgewogen werden.

Zu folgenden Begriffsdefinitionen s. Arbeits- und Sozialmedizin:

- Arbeitsunfähigkeit (AU)
- Berufsunfähigkeit (BU)
- Erwerbsminderung (MdE) und Erwerbsunfähigkeit (EU)
- Behinderung
- Pflegebedürftigkeit.

4.1.2 Überweisung, Konsil, Einweisung

Überweisung und Konsil: Der Hausarzt kann aufgrund seiner meist beschränkten diagnostischen Möglichkeiten nicht bei jedem Patienten eine Diagnose stellen. Die Zuhilfenahme eines ärztlichen Fachkollegen erfolgt durch die Ausstellung eines **Überweisungsscheins** (**Abb. 4.1**). Auf diesem Dokument sollte immer der Zweck der Überweisung notiert sein: kurativ, präventiv oder sonstige Hilfen. Da der Versicherte das Recht auf freie Arztwahl besitzt, darf kein bestimmter Arzt angegeben werden, sondern lediglich die zutreffende Gebietsbezeichnung. Eine aussagekräftige Fragstellung oder eine Diagnose sollte als Anhaltspunkt für den weiterbehandelnden Arzt notiert sein. Zudem können genaue Überweisungsaufträge übermittelt werden. Bei **Auftragsleistungen** muss präzise vermerkt werden, welche Leistungen erwünscht sind, da der ausführende Arzt nur die im Auftrag definierten Leistungen berechnen kann. Andere Aufträge sind Konsiliaruntersuchungen sowie Mit- und Weiterbehandlungen.

Krankenkasse bzw. Kostenträger
AOK NIEDERSACHSEN
Name, Vorname des Versicherten
MUSTERMANN geb. am 31.12.45
Kassen-Nr. 2014226 Versicherten-Nr. Status
Vertragsarzt-Nr. 0884211 VK gültig bis Datum 09/05/05

Überweisungs-/Abrechnungsschein 06-2
[X] Kurativ [ ] Präventiv [ ] bei belegärztl. Behandlung Quartal
[ ] Unfall Unfallfolgen Datum der OP bei Leistungen nach Abschnitt 31.2 T T M M J J Geschlecht W M
Überweisung an RADIOLOGIE
[X] Ausführung von Auftragsleistungen [ ] Konsiliar-untersuchung [ ] Mit-/Weiter-behandlung AU bis T T M M J J
Auftrag (bitte auch wichtige Befunde/Medikation angeben)/Diagnose/Verdacht
RÖNTGEN THORAX 2 EBENEN
V.a. PNEUMONIE RE. BASAL

Diagnosen / ggf. Abrechnungsbegründungen
Tag Mon. Tag Mon.

08-83-224
Dr. Thomas Fischer
Facharzt für Allgemeinmedizin
Phlebologie
Gartenstraße 17 a
Tel. 0551/6 22 74, Fax 6 18 25
37079 Göttingen

Vertragsarztstempel u. Unterschrift des Arztes

KUVERPA Druckerei · 47877 Willich
Nicht zu verwenden bei Arbeitsunfällen, Berufskrankheiten und Schülerunfällen Muster 6 (4.2005) Vertragsarztstempel des abrechnenden Arztes

Abb. 4.1 Überweisungs-/Abrechnungsschein. [aus: Kochen, Duale Reihe Allgemeinmedizin, Thieme 2006]

AOK X | LKK | BKK | IKK | VdAK | AEV | Knappschaft

NIEDERSACHSEN

Name, Vorname des Versicherten

MUSTERMANN geb. am 31.12.45

Kassen-Nr. 2014226 Versicherten-Nr. Status

Vertragsarzt-Nr. VK gültig bis Datum 11/05/05

Verordnung von Krankenhausbehandlung
(Nur bei medizinischer Notwendigkeit zulässig)

☐ Belegarztbehandlung ☒ Notfall
☐ Unfall, Unfallfolgen ☐ Versorgungsleiden (BVG)

Nächsterreichbare, geeignete Krankenhäuser

Diagnose
AKUTE CHOLEZYSTITIS
(K81.0)

08-83-224
Dr. Thomas Fischer
Facharzt für Allgemeinmedizin
Phlebologie
Gartenstraße 17 a
Tel. 0551/6 22 74, Fax 6 18 25
37079 Göttingen

Vertragsarztstempel / Unterschrift des Arztes

Bitte die Rückseite beachten! Muster 2a (1. 1995)

Für den Krankenhausarzt! Vertraulich! Bitte dem Patienten gesondert mitgeben!

Untersuchungsergebnisse
STARKER DRUCKSCHMERZ RECHTER OBERBAUCH;
ÜBELKEIT, ERBRECHEN, TEMPERATUR 39°C REKTAL;
IM SONO MASSIVE ZEICHEN D. CHOLEZYSTITIS

Bisherige Maßnahmen (z. B. Medikation) 1 AMP. FORTRAL iv.;
1 AMP. BUSCOPAN iv.

Fragestellung/Hinweise (z. B. Allergie)

Mitgegebene Befunde SONOBILDER

Abb. 4.2 **Formular zur Verordnung von Krankenhausbehandlung.**
[aus: Kochen, Duale Reihe Allgemeinmedizin, Thieme 2006]

Einweisung: Die Einweisung in ein Krankenhaus sollte vom Hausarzt erwogen werden, wenn die Behandlung einer Erkrankung weder durch hausärztliche Versorgung noch durch häusliche Krankenpflege gewährleistet ist. Auf dem Einweisungsschein (**Abb. 4.2**) sollten detaillierte Angaben zu den Symptomen, Befunden, bisherigen Maßnahmen, Dauermedikation, Vorerkrankungen und ggf. die Kontaktdaten der Angehörigen notiert sein. Die ersten beiden Blätter bekommt der Patient mit ins Krankenhaus, das dritte Blatt verbleibt zur Dokumentation beim einweisenden Arzt.

4.1.3 Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Dienst

Siehe Arbeits- und Sozialmedizin S. 200.

4.1.4 Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen

Siehe Arbeits- und Sozialmedizin S. 199.

4.1.5 Berufskrankheiten

Siehe Arbeits- und Sozialmedizin S. 211.

4.2 Soziale Hilfen

DEFINITION Soziale Hilfen sind Unterstützungen, die den Menschen im täglichen Leben helfen. Dazu zählen nicht nur Sozialstationen, Altenwohnheime und Selbsthilfeorganisationen, sondern auch die einfache Nachbarschaftshilfe.

Der Hausarzt hat die Aufgabe, sich nicht nur um die gesundheitlichen Beschwerden seiner Patienten zu kümmern. Er wird in vielen Fällen auch bei sozialen Fragen miteinbezogen. Die Kooperation mit sämtlichen sozialen Einrichtungen wird, vor allem bei älteren und pflegebedürftigen Patienten, immer wichtiger. Der Allgemeinarzt muss einschätzen können, ob sich der Patient zu Hause noch allein versorgen kann oder ob eine andere Betreuungsform gewählt werden muss.

4.2.1 Kooperation mit Sozialstationen und Nachbarschaftshilfen

Sozialstationen und ambulante Pflegedienste: Sozialstationen sind wichtige Institutionen, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, betreuungsbedürftigen Menschen Alten- und Krankenpflege in der eigenen Wohnung zukommen zu lassen. Neben der ärztlichen Betreuung erfährt der Patient in seiner gewohnten Umgebung eine individuelle Pflege und Versorgung. Die Tatsache, dass sich die Menschen zu Hause am wohlsten fühlen, trägt wesentlich zur Besserung, Genesung und zum positiven Wohlbefinden bei. Je nach Bedürftigkeit bzw. Vereinbarung kann der Pflegedienst bis zu 5-mal täglich „zu Besuch" kommen. Die ambulanten Pflegedienste werden von den jeweiligen Krankenkassen, der Pflegekasse oder dem Träger der Sozialhilfe bezahlt.

Leistungen der häuslichen Alten- und Krankenpflege:

- Grundpflege bei Schwer- und Langzeitkranken jeden Alters
- Behandlungspflege nach ärztlicher Verordnung und Versorgung nach operativen Maßnahmen
- hauswirtschaftliche Versorgung und Betreuungsdienste
- seelsorgerische Begleitung
- Hilfe bei Anträgen
- Pflegeberatung, Pflegeanleitung und Gesprächskreise für pflegende Angehörige
- Beratung in allen Fragen zur Pflegeversicherung und zur Finanzierung der Leistungen
- andere Leistungen (Fahrdienste, Hauswirtschaft, Essen auf Rädern).

Die Mitarbeiter der Sozialstationen betreuen nicht nur schwerst Pflegebedürftige, sondern erbringen häufig auch Teilleistungen wie Verbände anlegen, Wundversorgung oder die Medikamente für den Tag herrichten.

Nachbarschaftshilfe:

DEFINITION Nachbarschaftshilfe ist eine gegenseitige, unter Nachbarn gewährte Form der Hilfe und Unterstützung, bei der zumeist auf ein pekuniäres Entgelt verzichtet wird. Stattdessen werden Gegenleistungen in ähnlicher Form erbracht. Dieses gewohnheitsmäßige und wenig formalisierte Instrument sozialer Gemeinschaften hilft bei der Bewältigung von Alltagsproblemen bis hin zur Überwindung von Krisen wie Krankheit und Armut.

Wenn Menschen in ähnlichen sozialen oder finanziellen Situationen sind, entsteht zwischen ihnen meist die Motivation zur nachbarschaftlichen Hilfe. Eine funktionierende Nachbarschaft ist vor allem in **Dorfgemeinschaften** zu beobachten. In **städtischen Gesellschaften**, in denen jeder anonym ist und sich die Nachbarschaft nicht kennt, wird das Fehlen von Nachbarschaftshilfen häufig beklagt. Dort bemühen sich kommunale, kirchliche oder verbandliche Organisationen um eine Wiederbelebung nachbarschaftlicher Solidarität und gegenseitiger Unterstützung.

4.2.2 Altenarbeit

DEFINITION Alten- und Seniorenarbeit ist ein Teil der sozialen Arbeit und beschreibt alle Praxisfelder, die sich mit Menschen beschäftigen, die sich kurz vor oder bereits im Ruhestand befinden. Sie umfasst Seniorenberatungen oder Angehörigenberatungen ebenso wie Gruppenangebote (z. B. Altennachmittage).

Beschäftigung und Unterstützung im Alltag: Altenclubs sind Treffpunkte, in denen sich ältere Menschen, z. T. mit den gleichen Interessen, zum regelmäßigen Erfahrungsaustausch zusammenfinden.

In **Altentagesstätten** werden altersverwirrte und demenziell erkrankte Menschen tagsüber betreut. Sie übernachten in ihrer eigenen Wohnung. Individuell abgestimmte Aktivierungs- und Beschäftigungsangebote helfen besonders den Demenzpatienten, vorhandene Fähigkeiten zu trainieren.

„**Essen auf Rädern**" ist ein Angebot für ältere und hilfsbedürftige Menschen, die ihr Essen nicht mehr alleine zubereiten können. Dabei werden fertig zubereitete Mahlzeiten bis an die Wohnungstür oder sogar bis in die Wohnung des Kunden geliefert.

Wohnen im Alter: Viele Menschen können oder wollen im Alter nicht mehr allein in einer Wohnung leben. Daher gibt es verschiedene Wohnformen, die generell auf die Bedürfnisse älterer Menschen angepasst sind.

Im **Altenwohnheim** steht der Bereich Wohnen im Vordergrund. Alle anderen Leistungen werden nur in geringem Umfang angeboten.

Beim **betreuten Wohnen** werden alte Menschen, psychisch Kranke, Obdachlose, Behinderte oder Jugendliche von Sozialarbeitern, Psychologen, Erziehern, Therapeuten oder Pflegekräften dahingehend betreut, dass die individuellen Probleme zusammen bewältigt, aber dabei die größtmögliche Autonomie gewährleistet wird. Ziel ist es, den Betroffenen so wenig Verantwortung wie nötig abzunehmen, um sie dabei zu fördern, ihr Leben selbstständig zu gestalten. Eine Unterbringung in einem Altenheim oder einem Altenpflegeheim soll somit vermieden oder zumindest so weit wie möglich hinausgeschoben werden.

Ein **Altenheim** ist eine Wohneinrichtung, in der alte Menschen gepflegt und betreut werden. Die Regelung, ob beim Mieter eine Pflegebedürftigkeit vorliegt oder schon beim Einzug vorliegen muss, ist nicht überall einheitlich. In den meisten Fällen besteht nur ein geringer Hilfebedarf bei den einzelnen Verrichtungen des täglichen Lebens. Das selbstbestimmte Leben der Bewohner überwiegt, allerdings wird kein eigener Haushalt mehr geführt, sondern Speisenversorgung, Säubern und Aufräumen des Zimmers werden als Dienstleistungen angeboten. Ein großes Ziel ist es, die Betreuenden in das soziale Umfeld zu integrieren.

In **Altenpflegeheimen** werden pflegebedürftige Menschen stationär und rund um die Uhr gepflegt und versorgt. Die Bewohner sind von der Versorgung durch andere Menschen abhängig.

4.2.3 Häusliche Pflege

DEFINITION Häusliche Pflege ist die Versorgung pflegebedürftiger Menschen in ihrer Wohnung oder in ihrer häuslichen Umgebung.

Häufigkeit der häuslichen Pflege: In der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 2 Millionen Menschen pflegebedürftig. Davon werden ca. 1,4 Millionen in der häuslichen Umgebung gepflegt, bei etwa 1 Million sind Angehörige direkt in die Pflege eingeschlossen. Die häusliche Pflege hat auch laut den geltenden gesetzlichen Bestimmungen in Deutschland stets Vorrang vor der stationären Pflege.

Durchführung und Finanzierung: Die häusliche Pflege kann von **Familienangehörigen** oder anderen Personen aus dem **näheren sozialen Umfeld** geleistet werden, auch wenn die Pflegepersonen dazu keine einschlägige Ausbildung haben. Unterstützung und Entlastung der Pflegepersonen bieten professionelle ambulante Pflegedienste oder Sozialstationen an, die gegen Entgelt die Pflegetätigkeit übernehmen.

Wenn die häusliche Pflege von Angehörigen oder sonstigen Privatpersonen durchgeführt wird, gewährt die **Pflegeversicherung** ein pauschales **Pflegegeld** oder **Sachleistungen** (dazu zählt die häusliche Pflege durch Pflegedienste) an die pflegebedürftige Person. Zur Leistung der Pflegeversicherung gehören außerdem die Grundversorgung sowie spezielle Maßnahmen, z. B. Verbandwechsel und Injektionen.

Die Beantragung eines **Schwerbehindertenausweises** kann beim regionalen Versorgungsamt erfolgen. Der Hausarzt wird direkt von diesem Amt um eine gutachterliche Stellungnahme gebeten. Durch eine festgestellte Schwerbehinderung sind evtl. weitere finanzielle Entlastungen zu erreichen

Unterstützung der Angehörigen: Bei pflegenden Angehörigen können im Verlauf der Pflege unterschiedliche physische, psychische und soziale Beeinträchtigungen festgestellt werden. Die teils starken emotionalen und körperlichen Belastungen führen bei ca. ⅓ der pflegenden Angehörigen zu Erkrankungen. Es ist Aufgabe des Hausarztes, den Angehörigen in dieser Situation Hilfestellung zu geben.

4.2.4 Persönliche Krisen und soziale Notlagen

Persönliche Krisen: Persönliche Krisenstuationen, z. B. die Diagnose einer unheilbaren Krankheit, erfordern vom Hausarzt eine hohe Sensibilität. Hoffnungslosigkeit, Angst, Depression und Sucht gehören längst schon zum ärztlichen Alltag. Menschen, die sich in einer Notlage befinden, suchen häufig den Hausarzt auf, um mit ihm über die Probleme zu reden. Er gilt .als Vertrauens- und Bezugsperson, besonders bei Menschen, denen weitere nahestehende Personen fehlen. Der Hausarzt kann den Menschen die Angst nehmen, ihnen Unterstützung anbieten und Hilfen vermitteln.

Persönliche und soziale Notlagen: Zu den **persönliche Notlagen** zählen familiäre oder partnerschaftliche Konflikte, fehlende berufliche Integration, drohende Verwahrlosung und Integrationsprobleme von Ausländern. Beratung und Betreuung, die Vermittlung von spezialisierten Institutionen, die Durchführung von Einkommensverwaltung und Haushaltsanleitungen können in Anspruch genommen werden. **Wirtschaftliche Notlagen** sind z. B. Einkommensdefizite und Wohnungsprobleme. Bei finanziellen Notlagen können wirtschaftliche Hilfen in Anspruch genommen werden, die das soziale Existenzminimum sicherstellen sollen. Träger der Sozialhilfe sind **regionale Sozialämter**, die für medizinische, schulisch-pädagogische, berufliche und soziale Maßnahmen zuständig sind.

4.2.5 Selbsthilfeorganisationen

DEFINITION **Selbsthilfeorganisationen** sind Zusammenschlüsse von Menschen mit chronischen Krankheiten und Behinderungen (z. B. Allergie, Neurodermitis, Diabetes, Rheuma) oder sozialen Anliegen (z. B. Alleinerziehende, Obdachlose).

Selbsthilfeorganisationen dienen im Wesentlichen dem Informations- und Erfahrungsaustausch von Betroffenen und Angehörigen. Die Vermittlung von praktischer Lebenshilfe gehört genauso dazu wie die gegenseitige emotionale Unterstützung und Motivation. Zudem werden die Belange der Mitglieder nach außen durch die Selbsthilfeorganisationen unterstützt in Form von
- Öffentlichkeitsarbeit
- Aufklärungsarbeit
- Unterstützung von Forschungsprojekten
- politischer Interessenvertretung.

Die meisten **Selbsthilfeorganisationen** sind auf Länder- oder Bundesebene als eingetragener Verein (e. v.) organisiert. Zu den Mitgliedern von Selbsthilfeorganisationen gehören neben Einzelpersonen (Betroffene, Angehörige, professionelle Bezugspersonen) auch viele der auf örtlicher Ebene arbeitenden Selbsthilfegruppen. Da die Leistungen der Selbsthilfegruppen inzwischen als wichtige Ergänzung zum professionellen Gesundheitssystem anerkannt werden, erhalten die gesundheitsbezogenen Selbsthilfeorganisationen finanzielle Unterstützung von der gesetzlichen Krankenversicherung. Zusätzliche Gelder werden aus Mitgliedsbeiträgen, Spenden und von Rentenversicherungen bezogen.

Selbsthilfearbeitsgemeinschaften organisieren sich auf kommunaler Ebene, um gesundheitliche und soziale Probleme aus verschiedenen Themengebieten vor Ort aufzugreifen. Die Mitarbeit in den lokalen Gemeinschaften wird rein ehrenamtlich geleistet, eine finanzielle Unterstützung durch die gesetzlichen Krankenkassen erfolgt nicht. Finanziell erhalten sie sich durch ihre Mitglieder und durch freiwillige Spenden.

C 27 Arbeits- und Sozialmedizin

FOTO: © CCVISION

1 Wichtige Arbeitsschutzvorschriften

1.1 Bedeutsame medizinische Sachverhalte in Gesetzen

1.1.1 Arbeitssicherheitsgesetz (ASiG)

Synonym: Gesetz über Betriebsärzte, Sicherheitsingenieure und andere Fachkräfte für Arbeitssicherheit

Der Kerngedanke des ASiG ist die **Prävention** von Unfällen und Krankheiten im betrieblichen Arbeitsschutz. Es legt fest, dass der Arbeitgeber nach gesetzlicher Maßgabe Betriebsärzte, Sicherheitsingenieure und andere Fachkräfte zur Unterstützung bei **Arbeitsschutz und Unfallverhütung und zur Beratung der Arbeitnehmer** und Arbeitgeber bestellt. Dadurch soll gewährleistet werden:
- dass die Sicherheitsbestimmungen den Betriebsverhältnissen entsprechend angewandt werden
- dass fundierte arbeitsmedizinische und sicherheitstechnische Erkenntnisse zur Sicherung und Unfallverhütung umgesetzt werden
- dass mit den eingeführten Maßnahmen angemessen hohe Wirkungsgrade erzielt werden.

Das ASiG trat am 12. Dezember 1973 in Kraft. Die letzte Revision datiert vom 31. Oktober 2006.

1.1.2 Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG)

Synonym: Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit.

Das Gesetz dient seit 1996 der Umsetzung von EU-Richtlinien im Arbeitsschutz. Ziel sind Sicherung und Verbesserung der Gesundheit aller Beschäftigten einschließlich des öffentlichen Dienstes durch Maßnahmen zum Arbeitsschutz. Im Vordergrund steht die Gefährdungsbeurteilung der jeweiligen Arbeitsbedingungen und weniger die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Arbeitnehmer. Dem Arbeitgeber obliegt es, seine Mitarbeiter regelmäßig zu unterweisen und für die Erfüllung von an Mitarbeiter delegierten Pflichten zu sorgen. Die Arbeitsstättenverordnung oder die Betriebssicherheitsverordnung sind auf der Ermächtigungsgrundlange des ArbSchG erlassen worden.

1.1.3 Chemikaliengesetz (ChemG)

Synonym: Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen

Das ChemG regelt auf rechtlicher Basis den grundlegenden Umgang mit **gefährlichen Stoffen** oder Stoffgemischen zum Schutz von Mensch und Umwelt vor deren potenziell schädlicher Einwirkung. Dabei verpflichtet es zu sorgfältiger Prüfung und Einstufung, zu Kennzeichnung und Zubereitung sowie zu Verboten und Restriktionen hinsichtlich dieser Stoffe. Sofern ein Stoff nicht in der Liste des ChemG enthalten ist, liegen keine ausreichenden Studiendaten vor. Für eine Aufnahme müssen vielfältige Tests und Prüfungen durchlaufen werden, um den Stoff entsprechend der o.g. Aspekte hinreichend einstufen zu können. Gefährliche Stoffe gemäß dem ChemG können durch **mindestens eine** der nachstehenden **15 Eigenschaften** Mensch oder Umwelt schädigen:

explosionsgefährlich – brandfördernd – hochentzündlich – leichtentzündlich – entzündlich – sehr giftig – giftig – gesundheitsschädlich – ätzend – reizend – sensibilisierend – krebserzeugend – fortpflanzungsgefährdend – erbgutverändernd.

Gefährliche Eigenschaften von **ionisierender Strahlung** sind ausgenommen!

1.1.4 Geräte- und Produktsicherheitsgesetz (GPSG)

Das Geräte- und Produktsicherheitsgesetz regelt in Deutschland:
- „das Inverkehrbringen und Ausstellen von Produkten, das selbstständig im Rahmen einer wirtschaftlichen Unternehmung erfolgt" sowie
- „die Errichtung und den Betrieb überwachungsbedürftiger Anlagen, die gewerblichen oder wirtschaftlichen Zwecken dienen oder durch die Beschäftigte gefährdet werden können".

Arbeits- und betriebsmedizinisch relevant ist die **Betriebssicherheitsverordnung** (BetrSichV), in der wesentliche arbeitsschutzrechtliche Aspekte für die Benutzung von Arbeitsmitteln und den Betrieb überwachungsbedürftiger Anlagen geregelt sind. Das Gesetz trat am 3. Oktober 2002 in Kraft und setzte zum einen europäische Richtlinien in nationales Recht um, während gleichzeitig nationale Einzelvorschriften wie die Druckbehälter- oder Aufzugsverordnung in der neuen BetrSichV zusammengefasst wurden.

Kernpunkte der Regelung sind für **Arbeitsmittel** und deren Benutzung:
- eine einheitliche Gefährdungsbeurteilung der Arbeitsmittel
- sicherheitstechnische Bewertung für den Betrieb von überwachungsbedürftigen Anlagen
- der aktuelle Stand technischer Kenntnisse als einheitlich geltender Sicherheitsmaßstab
- geeignete Schutzvorkehrungen und Prüfungen
- Mindestanforderungen für die Beschaffenheit von Arbeitsmitteln, soweit sie nicht durch europäische Harmonisierungsrichtlinien geregelt sind.

Als **überwachungsbedürftige Anlagen**, die standardmäßig vor Inbetriebnahme sowie regelmäßig im Verlauf geprüft werden müssen, gelten z. B.:
- Dampfkesselanlagen

- Druckbehälteranlagen
- Füllanlagen
- Aufzugsanlagen
- Anlagen in explosionsgefährdeten Bereichen
- Lageranlagen
- Füllstellen
- Tankstellen und Flugbetankungsanlagen
- Entleerstellen.

1.1.5 Engeltfortzahlungsgesetz (EntgFG)

Das Gesetz regelt die Zahlung des Arbeitslohnes bei einer unverschuldeten Arbeitsunfähigkeit des Arbeitnehmers im Krankheitsfall. So wird dem Arbeitnehmer über die Dauer von bis zu **6 Wochen** eine Fortzahlung des Lohns in voller Höhe gewährt, sofern er nicht beabsichtigt an einer Beeinträchtigung der Gesundheit leidet, die eine regelhafte Ausübung der erlernten Tätigkeit nicht ermöglicht. Dabei steht nicht nur Vollbeschäftigten, sondern auch Teilzeitkräften eine Entgeltfortzahlung zu. Folgende Bedingungen sind an die Lohnfortzahlung im Krankheitsfall geknüpft:

- Das Arbeitsverhältnis muss seit mindestens 4 Wochen bestehen.
- Der Arbeitnehmer muss arbeitsunfähig sein in Bezug auf seine vertraglich bestimmte Tätigkeit.
- Die Arbeitsunfähigkeit muss das Resultat einer Krankheit sein.
- Der Arbeitnehmer darf die der Krankheit geschuldete Arbeitsunfähigkeit nicht selbst verursacht haben. Ein z. B. durch Trunkenheit am Steuer verursachter Unfall berechtigt nicht zu einer Lohnfortzahlung, da hier der Arbeitnehmer die Schuld am Unfall trägt.
- Als unverschuldete Arbeitsunfähigkeit gelten ebenfalls nicht rechtswidrige Sterilisationen oder Schwangerschaftsabbrüche.
- Bei einer erneuten Arbeitsunfähigkeit, die auf demselben Grundleiden basiert, hat der Arbeitnehmer erst wieder Anspruch auf Lohnfortzahlung, wenn er seit der letzten Erkrankung 6 Monate ununterbrochen gearbeitet hat oder wenn zum Zeitpunkt der neuen Erkrankung bereits ein Jahr seit dem letzten Fall der Lohnfortzahlung vergangen ist.

MERKE Der Arbeitgeber zahlt den vollen Arbeitslohn bei einer Krankheit über eine Dauer von bis zu 6 Wochen. Bei einer Arbeitsunfähigkeit von **länger als 6 Wochen** erhält der Arbeitnehmer **Krankengeld** von der gesetzlichen Krankenversicherung.

1.1.6 Sozialgesetzbuch (SGB) und Reichsversicherungsordnung (RVO)

Allgemeines

Das Sozialgesetzbuch (SGB) ist die systematische Zusammenfassung des Sozialrechts der BRD und enthält in 12 Teilen (**SGB I bis SGB XII**) wesentlich die Regelungen der Sozialversicherung sowie die nicht unter den Versicherungscharakter fallenden Teile des Sozialrechts, welche die steuerliche Finanzierung staatlicher Fürsorgeleistungen bestimmen.

- SGB I – Allgemeiner Teil
- SGB II – Grundsicherung für Arbeitssuchende
- SGB III – Arbeitsförderung
- SGB IV – Gemeinsame Vorschriften für die Sozialversicherung
- SGB V – Gesetzliche Krankenversicherung
- SGB VI – Gesetzliche Rentenversicherung
- SGB VII – Gesetzliche Unfallversicherung
- SGB VIII – Kinder- und Jugendhilfe
- SGB IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen
- SGB X – Verwaltungsverfahren und Sozialdatenschutz
- SGB XI – Soziale Pflegeversicherung
- SGB XII – Sozialhilfe.

Die **Reichsversicherungsverordnung** (RVO) von 1911 war bis 1975 das Grundgerüst des Sozialrechts und bestand aus 6 Teilen:

- ein gemeinsamer Teil für alle Zweige der Sozialversicherung
- das Recht der gesetzlichen Krankenversicherung
- die gesetzliche Unfallversicherung
- die gesetzliche Rentenversicherung
- die Beziehung der Sozialversicherungsträger untereinander
- Verfahrensvorschriften.

SGB V – Gesetzliche Krankenversicherung

DEFINITION Die Aufgabe der **gesetzlichen Krankenversicherung** ist die Erhaltung, die Wiederherstellung oder die Verbesserung des Gesundheitszustandes ihrer Versicherten.

Das Gesetz über GKV trat am 1. Januar 1989 in Kraft und war bis dahin im zweiten Teil der RVO geregelt. Etwa **85 %** der Bundesbürger sind in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert.

Allgemeine Leistungen der GKV: Die Leistungen der Krankenkassen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das SGB V enthält 12 Kapitel und umfasst u. a. folgende, nach dem Sachleistungsprinzip geltende Leistungen für die Versicherten:

- Leistungen zur Verhütung von Krankheiten und von deren Verschlimmerung sowie zur Empfängnisverhütung, bei Sterilisation und bei Schwangerschaftsabbruch (Prävention, Empfängnisverhütung)
- Leistungen zur Früherkennung von Krankheiten
- Leistungen zur Behandlung einer Krankheit (u. a. ärztliche, psychotherapeutische oder zahnmedizinische Behandlung, Krankenhausbehandlung, Versorgung mit Arznei- und anderen bewilligungsfähigen Hilfsmitteln, Krankengeld [z. B. Kinderpflege-Krankengeld])
- Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, soweit diese dazu dienen, eine Behinderung oder Pflegebe-

dürftigkeit abzuwenden, zu beseitigen oder zu mindern

- Die Krankenkassen können allerdings vom **Medizinischen Dienst** (s. u.) prüfen lassen, ob und inwieweit ein bewilligungsfähiges Hilfsmittel auch tatsächlich erforderlich ist.

Lohnfortzahlung und Krankengeld: Im **Lohnfortzahlungsgesetz** ist festgelegt, dass bei nachgewiesener Arbeitsunfähigkeit der Arbeitgeber nach dem Beginn der Krankheit die Bezüge des Patienten 6 Wochen lang weiter zu bezahlen hat. Voraussetzung für die Lohnfortzahlung ist, dass das Arbeitsverhältnis seit mindestens 4 Wochen besteht. Bei Beschäftigungsverhältnissen, die seit weniger als 4 Wochen bestehen, kann dem Arbeitnehmer direkt Krankengeld aus der Sozialkasse gezahlt werden, da noch kein Anspruch auf Entgeltfortzahlung besteht.

Die Zahlungspflicht des Arbeitgebers beschränkt sich auf maximal 2 × 6 Wochen im Jahr für eine Arbeitsunfähigkeit aufgrund derselben Ursache, sofern zwischen den beiden Krankheitsphasen mindestens 6 Monate keine Arbeitsunfähigkeit aufgrund dieser Ursache bestand. Ist diese Dauer überschritten, wird von der Krankenkasse Krankengeld (s. u.) bezahlt.

Wie beim „normalen" Arbeitsentgelt müssen bei der Entgeltfortzahlung ebenfalls Steuern und Sozialversicherungsbeiträge entrichtet werden. Anspruch auf Entgeltfortzahlung haben nicht nur vollzeitbeschäftigte Arbeitnehmer, sondern auch Ferienaushilfen, Mitarbeiter im Studentenjob oder Arbeitnehmer mit einem sog. Minijob mit bis zu 400 Euro Verdienst im Monat. Der Anspruch auf Entgeltfortzahlung endet grundsätzlich mit der Beendigung des Arbeitsverhältnisses. Dies ist jedoch nicht gültig, wenn dem Arbeitnehmer wegen seiner Erkrankung gekündigt wird.

Ab der 7. Woche nach Beginn der Arbeitsunfähigkeit hat ein versicherter Arbeitnehmer Anspruch auf **Krankengeld** von der GKV. Die **Höhe des Krankengeldes** bemisst sich nach dem Einkommen vor Beginn der Arbeitsunfähigkeit und beträgt **70%** des letzten monatlichen **Brutto-** und maximal **90%** des letzten vollen **Nettoeinkommens**. Das Krankengeld kann innerhalb einer Blockfrist von 3 Jahren nur über maximal 78 Wochen (incl. 6 Wochen Entgeltfortzahlung durch den Arbeitgeber) bzw. 72 Wochen (reines Krankengeld) bezogen werden.

Anspruch auf **unbezahlte Freistellung** vom Arbeitgeber und den **Bezug von Krankengeld** haben gesetzlich versicherte Arbeitnehmer auch, wenn sie ein **erkranktes Kind** betreuen müssen, das das zwölfte Lebensjahr noch nicht vollendet hat, die Notwendigkeit der Betreuung von einem (Kinder-)Arzt bestätigt wurde und im Haushalt keine andere Person lebt, die auf das Kind aufpassen kann (bei 2 Kindern pro Kind bis zu 10 Arbeitstagen/Jahr, als Alleinerziehende/r bis zu 20 Tagen. Bei mehr als 2 Kindern sind es maximal 25 Arbeitstage/Jahr, für Alleinerziehende maximal 50 Tage, auf die Anspruch auf unbezahlte Freistellung besteht.

Weitere Informationen zur Krankenversicherung s. Gesundheitsökonomie S. 713.

Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK): Die gesetzlichen Kranken- und Pflegekassen haben die Verantwortung, die Beitragseinnahmen in die bestmögliche Versorgung ihrer Versicherten zu investieren. Die Leistungen müssen daher in jedem Einzelfall ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein. Um dies beurteilen zu können brauchen die gesetzlichen Kranken- und Pflegekassen, sowohl in medizinischen als auch in pflegerischen Fragestellungen, den **Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK)**.

Stellungnahmen für Krankenkassen: Der MDK arbeitet Stellungnahmen aus bei folgenden Fragen:

- Verordnung von Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln
- Notwendigkeit und Dauer einer Krankenhausbehandlung
- Notwendigkeit, Art, Umfang und Dauer von Rehabilitationsleistungen bzw. -maßnahmen
- Notwendigkeit und Dauer von häuslicher Krankenpflege.

Stellungnahmen für Arbeitgeber: Erhebt ein Arbeitgeber Zweifel an einer vom Kassenarzt festgestellten Arbeitsunfähigkeit, kann die zuständige Krankenkasse den MDK einschalten, um den Sachverhalt zu klären. Durch den MDK erfolgt ggf. eine erneute körperliche Untersuchung, um die Rechtfertigung der Arbeitsunfähigkeit zu prüfen.

Gestaltung von Leistungs- und Versorgungsstrukturen: Wichtige Aufgaben des MDK sind die Sicherung der Qualität in der ambulanten und stationären Behandlung, die Krankenhausplanung sowie die Überprüfung der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Damit vertritt der MDK die Interessen der Versicherten, die gesundheitliche Versorgung qualitativ weiterzuentwickeln. Maßnahmen, die unausgereift, unnötig gefährlich oder unwirtschaftlich sind, werden durch die Mithilfe des MDK vermieden.

SGB IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen

Der 9. Teil des SGB regelt sei dem 1. Juli 2001 die Teilhabe von schwerbehinderten Menschen am Alltags- und insbesondere am Arbeitsleben.

DEFINITION **SGB IX § 2 Abs. I:** „Menschen sind **behindert**, wenn ihre körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als 6 Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweichen und daher ihre Teilhabe am Leben in der Gesellschaft beeinträchtigt ist. Sie sind von Behinderung bedroht, wenn die Beeinträchtigung zu erwarten ist".

SGB IX § 2 Abs. II: „Menschen sind ... schwerbehindert, wenn bei ihnen ein Grad der Behinderung von wenigstens 50 vorliegt und sie ihren Wohnsitz, ihren gewöhnlichen Aufenthalt oder ihre Beschäftigung auf einem Arbeitsplatz im Sinne des § 73 rechtmäßig im Geltungsbereich dieses Gesetzbuches haben."

SGB IX § 84 Abs. II: „Sind Beschäftigte innerhalb eines Jahres länger als 6 Wochen ununterbrochen oder wiederholt

arbeitsunfähig, klärt der Arbeitgeber [...] mit Zustimmung und Beteiligung der betroffenen Person die Möglichkeiten, wie die Arbeitsunfähigkeit möglichst überwunden werden und mit welchen Leistungen oder Hilfen erneuter Arbeitsunfähigkeit vorgebeugt und der Arbeitsplatz erhalten werden kann (betriebliches Eingliederungsmanagement)."

Arten der Behinderung: Behinderungen lassen sich grob in körperliche, geistige, psychische Behinderung sowie Sinnes-, Lern- und Sprachbehinderung unterteilen. Zudem unterteilt man die angeborenen Behinderungen, die auf Vererbung oder pränatale Schädigungen zurückzuführen sind, und erworbene Behinderungen. Diese umfassen perinatale Schäden, Krankheiten, Alterungsprozesse und körperliche Schädigungen wie z. B. Gewalteinwirkungen, Unfälle, Kriegsverletzungen.

Behinderungsgrad (GdB): Die Festlegung in einer Zahl zwischen 0 (keine) und 100 (hochgradige Behinderung) erfolgt im Rahmen einer Gesamtbeurteilung, die nicht einfach aus Addition verschiedener Einzelbehinderungen besteht. Sie ist unabhängig von Fragen der Arbeits- oder Erwerbsfähigkeit. Als Behinderung werden nur Beeinträchtigungen gewertet, die voraussichtlich mindestens 6 Monate andauern werden. Schwerbehindert ist man ab einem GdB von 50%, ab einem GdB von 30% kann man unter bestimmten weiteren Voraussetzungen einem Schwerbehinderten gleichgestellt werden.

MERKE Eine Behinderung liegt vor ab einem Behinderungsgrad von 20, eine **Schwerbehinderung** ab einem GdB von **50**.

Ein Schwerbehinderten-Ausweis kann vom Behinderten beim Versorgungsamt beantragt werden.

„Schwerbeschädigung" ist kein rentenrechtlicher Begriff, somit gibt es auch keine „Schwerbeschädigten-Rente".

Beschäftigungspflicht: Sowohl öffentliche als auch private Arbeitgeber mit mehr als 20 Arbeitsplätzen sind dazu verpflichtet, eine Schwerbehindertenquote von mindestens 5% aller Arbeitskräfte einzuhalten. Bei Quoten unter 5% müssen Ausgleichszahlungen geleistet werden, mit deren Hilfe anderweitig Arbeitsplätze finanziert werden sollen.

Kündigungsschutz: Schwerbehinderte und Gleichgestellte genießen einen besonderen Kündigungsschutz. Ihnen darf ordentlich und außerordentlich nicht ohne Zustimmung des Integrationsamtes gekündigt werden. Allerdings muss das Arbeitsverhältnis zum Kündigungszeitpunkt bereits mindestens 6 Monate bestehen, damit der besondere Kündigungsschutz wirksam wird.

Vergünstigungen: Je nach GdB können Steuervorteile (z. B. Haushaltsfreibeträge, Kfz-Steuer-Ermäßigungen) geltend gemacht werden. Schwerbehinderte, nicht jedoch ihnen Gleichgestellte, haben einen Anspruch von 5 Tagen **Zusatzurlaub** pro Kalenderjahr.

1.1.7 Jugendarbeitsschutzgesetz (JArbSchG)

Synonym: Gesetz zum Schutz der arbeitenden Jugend

Von wenigen Ausnahmen abgesehen ist die Arbeit von Kindern im vollzeitschulpflichtigen Alter verboten. Ausnahmen sind leichte Tätigkeiten unter 2 h pro Tag wie **Zeitungen austragen** oder Arbeiten auf landwirtschaftlichen Betrieben ab einem Alter von 13 Jahren.

Ab einem Alter von **15 Jahren** darf bei abgeschlossener schulischer Ausbildung eine Tätigkeit mit maximal 8 **h pro Tag** und **40 Wochenstunden** in der Zeit von 7–20 Uhr (Ausnahmen z. B. im Bäckereihandwerk) ausgeübt werden. Bei einer Arbeitsdauer von 4,5–6 h stehen dem Jugendlichen 30 min, bei mehr als 6 h 60 min Pause zu. Als Urlaubstage stehen einem 15-Jährigen 30, einem 16-Jährigen 27 und einem 17-Jährigen 25 Kalendertage zu.

Mehrarbeit ist nicht gestattet und an Sonn- und Feiertagen dürfen Jugendlich nur unter bestimmten Voraussetzungen und bei ausgesuchten Beschäftigungen (z. B. Sportveranstaltungen, Krankenpflege) arbeiten. Für den Einsatz an einem Sonn- oder Feiertag hat der Jugendliche als Ausgleich einen freien Werktag zu bekommen.

Folgende Tage sind unbedingt **arbeitsfrei** zu halten: 1. Weihnachtsfeiertag, Neujahr, Ostersonntag, 1. Mai. Zudem sollen an Heiligabend und an Silvester Jugendliche nicht nach 14 Uhr beschäftigt werden.

Für **gefährliche Arbeiten** (Umgang mit Noxen, Untertage) und Akkordarbeit gilt ein generelles **Verbot**. Notwendige Ausnahmen in der Ausbildung können unter bestimmten Auflagen erteilt werden.

Jugendliche dürfen nur dann mit **Gefahrenstoffen** umgehen, wenn sie von einer fachkundigen Person dabei überwacht werden. Bei sehr giftigen Stoffen müssen die MAK-Werte oder TRK-Werte unbedingt eingehalten werden. Ein Umgang mit möglichen **Krankheitserregern** ist Jugendlichen nicht gestattet.

Gesundheitliche Betreuung von Jugendlichen:

MERKE Eine Erstuntersuchung nach Jugendarbeitsschutzgesetz von Jugendlichen unter 18 Jahren ist vor Eintritt in ein Beschäftigungsverhältnis verpflichtend.
Ebenso ist im Laufe der Ausbildung eine erste Nachuntersuchung erforderlich, solange der Jugendliche noch nicht das 18. Lebensjahr vollendet hat.

Umfang: vollständige Anamnese (anhand des genormten Fragebogens, der vorab vom Jugendlichen und von den Erziehungsberechtigten auszufüllen ist), vollständige körperliche Untersuchung, Urinstreifentest und -sediment, orientierender Hörtest, Sehtest mit Visustafeln, Farbsehtest anhand genormter Tafeln (z. B. nach Ishiara) oder mit dem Anomaloskop, Erstellung eines Berichts (Formblatt).

Folgeuntersuchungen: Bei Auffälligkeiten soll eine Vorstellung beim Spezialisten erfolgen (z. B. Orthopäde, Augenarzt); die Überweisung erfolgt zur Ergänzungsuntersuchung mit speziellem Formular. **Ordentliche Nachuntersuchungen** müssen bis zum 18. Geburtstag jährlich erfol-

gen. **Außerordentliche Nachuntersuchungen** werden bei Feststellung auffälliger Befunde nach Bedarf angeordnet, wenn aufgrund der Ausbildungs-/Arbeitstätigkeit eine Gefährdung zu erwarten ist.

1.1.8 Mutterschutzgesetz (MuSchG)

Synonym: Gesetz zum Schutz der erwerbstätigen Mutter

Das Mutterschutzgesetz dient schwangeren Frauen sowie Müttern zum Schutz vor potenziell gesundheitsgefährdenden Tätigkeiten.

Die **Mutterschutzfrist** sieht vor, dass Schwangere 6 Wochen vor und 8 Wochen nach der Entbindung nicht mehr beschäftigt werden dürfen, es sei denn, die werdende Mutter erklärt sich selbst widerruflich arbeitstauglich. Bei Früh- oder Mehrlingsgeburten verlängert sich die Nachfrist auf 12 Wochen.

Während der Schwangerschaft und einer Schutzfrist von 4 Monaten nach der Entbindung besteht ein **Kündigungsschutz**. Die Kündigung ist dann unwirksam, wenn die Schwangerschaft dem Arbeitgeber zum Kündigungszeitpunkt bekannt war oder diese ihm innerhalb von 14 Tagen nach Erhalt der Kündigung mitgeteilt wurde.

Der **Arbeitsplatz** muss so gestaltet sein, dass der Schwangeren von Werkzeugen oder technischen Geräten keinerlei Gefahr für sich und ihr ungeborenes Kind droht. **Schwere Arbeiten**, Fließband- oder Akkordarbeit dürften werdende Mütter nicht verrichten. Ebenso darf die tägliche Arbeitszeit 8,5 h, bei ausschließlich stehender Tätigkeit 4 h ab dem 6. Monat, nicht überschreiten. Während der Arbeitszeit steht einer jungen Mutter **Stillzeit** zu, die sie sich selbst einteilen kann. Ein Verstoß gegen diese Bestimmungen kann als Straftat oder Ordnungswidrigkeit geahndet werden.

Schwangere dürfen keinen giftigen oder **kanzerogenen Substanzen** ausgesetzt sein, bei denen MAK- oder TRK-Wert überschritten werden. Ebenfalls verboten ist der Kontakt mit potenziell krankheitsauslösenden Erregern (**biologischen Noxen**).

1.1.9 Arbeitszeitgesetz (ArbZG)

Das ArbZG regelt die Arbeitszeiten der Arbeitnehmer in Deutschland und ist für Arbeitgeber und Arbeitnehmer verpflichtend. Es soll die Sicherheit und den Gesundheitsschutz der Arbeitnehmer sicherstellen, die Rahmenbedingungen für flexible Arbeitszeiten verbessern sowie Sonn- und Feiertage als Ruhetage der Erholung für die Arbeitnehmer schützen. Es gilt nicht für Beamte und Soldaten, für leitende Angestellte, Chefärzte oder Personen unter 18 Jahren.

Grundsätzlich darf die **werktägliche Arbeitszeit** 8 h nicht überschreiten. Unter der Maßgabe, dass die durchschnittliche Arbeitszeit über 24 Wochen 8 h nicht überschreitet, kann sie auf 10 h verlängert werden. Bei **Nachtarbeit** muss der Ausgleich auf einen Durchschnitt von 8 h innerhalb von 4 Wochen erfolgen. Der vorgegebene Rahmen ist jedoch durch tariflich-individuelle Modifikationen und Vereinbarungen anpassbar.

Nach spätestens 6 h muss die Arbeit für eine **Ruhepause** unterbrochen werden: Pauselänge 30 min bei bis zu 9 h Arbeit, 45 min bei bis zu 10 h Arbeit. Nach Beendigung des Arbeitstages stehen dem Arbeitnehmer mindestens 11 h **Ruhezeit** zu, bis er die Tätigkeit wiederaufnehmen kann.

An **Sonn- und Feiertagen** gilt grundsätzlich ein Beschäftigungsverbot. Jedoch kann je nach Betrieb eine mindestens 24 h umfassenden Ruhepause um 6 h vor Beginn oder hinter das Ende des Feiertages gelegt werden. **Sonder- und Ausnahmeregelungen** gibt es für Berufsgruppen, die lebenswichtige Aufgaben ausüben, wie Polizisten, Feuerwehrleute, Ärzte, Rettungssanitäter oder Krankenschwestern. Hier können tariflich abweichende Regeln festgelegt werden.

1.1.10 Immissionsschutzgesetz

Das Bundes-Immissionsschutzgesetz (BImschG) ist ein Regelwerk zum Schutz vor schädlichen Umwelteinwirkungen wie Lärm oder Luftverschmutzung. So regelt es z. B. das Verbrennen im Freien, die Tierhaltung, das Abbrennen von Feuerwerkskörpern oder die Anwendung von Audiogeräten. Die Ausführung der Vorschriften erfolgt auf Länderebene.

1.1.11 Atomgesetz

Das Atomgesetz ist die rechtliche Basis zur Nutzung von Kernenergie und ionisierender Strahlung. Es umfasst 6 Abschnitte und regelt z. B. die Genehmigung von Atomkraftwerken und kerntechnischen Anlagen zur Nutzung von Kernbrennstoffen. Die Strahlenschutzverordnung und die Röntgenschutzverordnung (S. 203) finden sich in den Schlussabschnitten des Atomgesetzes.

1.2 Bedeutende medizinische Sachverhalte in Verordnungen

1.2.1 Gefahrstoffverordnung (GefStoffV)

Ziel dieser Verordnung ist es, den Menschen und die Umwelt vor stoffbedingten Schädigungen zu schützen durch

- Regelungen zu Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung gefährlicher Stoffe und Zubereitungen
- Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten und anderer Personen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen
- Beschränkungen für das Herstellen und Verwenden bestimmter gefährlicher Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse.

Außerdem regelt die GefStoffV das Inverkehrbringen von gefährlichen Stoffen und Produkten.

Gefahrstoffe werden nach der sog. GHS(Global Harmonizing System)-Verordnung und der CLP-Verordnung (Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures) mit europaweit gültigen Symbolen gekennzeichnet. Die weltweite Umstellung auf CLP innerhalb des GHS wurde am 20. Januar 2009 vollzogen. Stoffe und Gemische sind spätestens mit Ablauf der jeweils für sie vor-

gesehenen Übergangsfristen (1. Dezember 2010 für Stoffe und 1. Juni 2015 für Gemische) nach den Vorgaben der GHS-Verordnung einzustufen und zu kennzeichnen.

Der Arbeitgeber muss die von Gefahrstoffen ausgehenden Gefährdungen der Gesundheit und Sicherheit der Beschäftigten u.a. unter folgenden Gesichtspunkten beurteilen:

- gefährliche Eigenschaften der Stoffe oder Zubereitungen
- Ausmaß, Art und Dauer der Exposition
- physikalisch-chemische Wirkungen
- Wirksamkeit der getroffenen oder zu treffenden Schutzmaßnahmen
- Schlussfolgerungen aus durchgeführten arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen.

Entsprechend der Beurteilung müssen Maßnahmen ergriffen werden, die die Gefährdung durch einen Stoff entweder beseitigen oder auf ein Minimum reduzieren, z.B:

- Bereitstellung geeigneter Arbeitsmittel für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen und entsprechende Wartungsverfahren zur Gewährleistung der Gesundheit und Sicherheit der Beschäftigten
- Begrenzung der Dauer und des Ausmaßes der Exposition
- angemessene Hygienemaßnahmen, insbesondere die regelmäßige Reinigung des Arbeitsplatzes
- geeignete Arbeitsmethoden und Verfahren, welche die Gesundheit und Sicherheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigen, einschließlich Vorkehrungen für die sichere Handhabung, Lagerung und Beförderung von Gefahrstoffen und von Abfällen, die Gefahrstoffe enthalten.

1.2.2 Arbeitsstättenverordnung (ArbStättV)

Diese Verordnung regelt die Anforderungen an die Gestaltung von Arbeitsplätzen in Räumen sowie im Freien und auf Baustellen. Sie schreibt vor, wie die räumlichen, hygienischen und sicherheits- sowie verkehrstechnischen Verhältnisse an einem Arbeitsplatz zu sein haben:

- Beschaffenheit von Wänden, Böden, Decken oder Fenstern mit Sichtverbindung nach außen
- Aspekte wie Belüftung, Raumtemperatur und Beleuchtung
- Sicherheitsanforderungen wie mechanischer Schutz, Brandschutz, Lärmschutz, Gefahrstoffe
- sichere Gestaltung von Fuß- und Fahrwegen, Türen und Toren.

1.2.3 Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und Röntgenverordnung (RöV)

Die StrlSchV ist eine Verordnung innerhalb des Atomgesetzes. Sie hat als Zweck den Schutz von Mensch und Umwelt vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung, die bei der Nutzung dieser Strahlen auftreten können. Diesbezüglich legt die Verordnung Grenzwerte für beruflich Strahlenexponierte (z.B. Arbeiter in kerntechnischen Anlagen) und die Bevölkerung für die maximal zulässige Strahlenbelastung aus künstlichen Quellen fest.

Für die **Allgemeinbevölkerung** (inkl. ungeborene Kinder) gilt **1 mSv** pro Jahr als Grenzwert.

Für volljährige, beruflich **strahlenexponierte Personen** (ausgenommen Schwangere) gelten **20 mSv** pro Jahr und **50 mSv** als Einzeldosis als obere Grenzwerte. Die Lebensdosis liegt bei **400 mSv**.

Bei einer Untersuchung mit einem **Computertomografen (CT)**, wie sie im klinischen Alltag routinemäßig angeordnet wird, beträgt die effektive Einzeldosis bereits zwischen **2,5 mSv** (Kopf) und **30 mSv** (Abdomen)!

Die RöV regelt im Rahmen des Strahlenschutzes, jede unnötige Exposition von Mensch oder Umwelt gegenüber Strahlung zu vermeiden. Ferner schreibt sie die Einsatz- und Qualitätssicherheit von Röntgenanlagen sowie deren regelmäßige Überprüfung beim Anwender durch **ärztliche Stellen** vor.

1.2.4 Berufskrankheitenverordnung (BKV)

Als Teil des SGB VII ermächtigt die BKV die Bundesregierungen, Krankheiten nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen als Berufskrankheiten zu definieren und in die **Liste der Berufskrankheiten** aufzunehmen. Sie verpflichtet auch die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung (Berufsgenossenschaften) dazu, Maßnahmen gegen das Entstehen, Wiederkehren oder Fortschreiten von Berufskrankheiten zu ergreifen. Sie gilt nicht für Arbeitsunfälle, sondern ausschließlich für die in der Liste aufgeführten Berufskrankheiten.

1.2.5 Unfallverhütungsvorschriften (UVV/BGV)

Unfallverhütungsvorschriften sind Regularien, die dazu dienen, Arbeitsunfälle, Berufskrankheiten oder arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren zu vermeiden. Sie enthalten **Sicherheitsvorschriften** für Betriebe und Arbeitsprozesse sowie für Verhaltensweisen und die Organisation des betrieblichen Arbeitsschutzes und sind **verbindliche Pflichten des Arbeitgebers** gegenüber den Trägern der gesetzlichen Unfallversicherung.

1.3 Arbeitsmedizinische Richtlinien der EU

Die betriebsärztlichen Aufgaben werden schon seit Langem durch internationale und europäische Standards bestimmt. So entstammt der Begriff „Arbeitsmedizin" einer internationalen Konferenz in Lyon über Unfallmedizin und Berufskrankheiten im Jahr 1929. Innerhalb der EG bzw. EU kommt heutzutage den Vorgaben des **Europäischen Rates** verpflichtender Charakter zu, die von den Mitgliedstaaten umgesetzt werden müssen. Maßgeblich für den Arbeitsschutz sind **EU-Richtlinien**, die als Vorschriften nicht unmittelbar gelten, sondern von den Mitgliedern unter Einhaltung bestimmter Fristen in nationales Recht umgesetzt werden müssen.

Beispiele
- das Arbeitsschutzgesetz vom 7. August 1996 (S. 198)
- das Medizinproduktegesetz vom 1. Januar 2002
- das Gerätesicherheitsgesetz vom 1. Mai 2004 (S. 198).

Im März 2010 hat der Rat der EU eine neue Richtlinie zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen verabschiedet. In Deutschland allerdings sorgen die Vorschriften der **Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe** (TRBA) bereits seit 2005 für einen entsprechenden Schutz.

2 Organisationen und Aufgaben des Arbeitsschutzes

2.1 Staatlicher Arbeitsschutz

2.1.1 Staatliches Gewerbeaufsichtsamt und staatlicher Gewerbearzt

Das Gewerbeaufsichtsamt (GAA) oder auch Amt für Arbeitsschutz ist die zuständige Behörde für die Überwachung der Vorschriften des gesetzlichen Arbeits-, Umwelt- und Verbraucherschutzes und hat sonderpolizeiliche Rechte. Es ist Teil des **dualen Systems** im deutschen Arbeitsschutz neben den Berufsgenossenschaften, die sich jedoch gezielter mit den Belangen der bei ihnen versicherten Mitglieder befassen, während die Gewerbeaufsicht breiter aufgestellt ist und sich auch um den Schutz der gesamten Bevölkerung kümmert. Den GAA obliegen die Überwachung und Einhaltung von Gesetzen wie dem Gerätesicherheits- oder Chemikaliengesetz und dem Mutterschutz- oder Jugendarbeitsschutzgesetz.

Der **staatliche Gewerbearzt** ist Teil der GAA und nimmt Aufgaben des medizinischen Arbeitsschutzes sowie Beratungsaufgaben des technischen Dienstes (Physiker, Chemiker, Ingenieure) wahr. Er begeht zusammen mit dem technischen Dienst Betriebe und berät Arbeitgeber, Sicherheitskräfte und Betriebsärzte. Stellt ein Betriebsarzt eine Berufskrankheit bei einem Arbeitnehmer fest, so muss der Gewerbearzt darüber per Anzeige direkt oder von der Berufsgenossenschaft unterrichtet werden. In manchen Bundesländern erstellt der Gewerbearzt nach Abschluss der Ermittlungen durch die Berufsgenossenschaft, mit der er eng zusammenarbeitet, das **Gutachten** zum **Vorliegen einer Berufskrankheit**. In anderen Bundesländern erhält er das externe Gutachten nur zur Stellungnahme und Kommentierung.

2.2 Berufsgenossenschaften

Synonym: Unfallversicherungsträger

Die Träger der **gesetzlichen Unfallversicherung** sind die gewerblichen Berufsgenossenschaften und die Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand sowie die landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft. Die Berufsgenossenschaften finanzieren sich einzig über die Beiträge der Unternehmer, die zu einer Mitgliedschaft verpflichtet sind. Sie sind aufgeteilt nach ihren unterschiedlichen Wirtschaftszweigen.

Dachverband der derzeit 9 gewerblichen und 9 betrieblichen Berufsgenossenschaften ist der Verband Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung – DGUV.

Zu ihren Aufgaben zählen die Verhütung von Arbeitsunfällen und Krankheiten sowie die medizinische, berufliche und soziale Rehabilitation nach einem **Arbeitsunfall** oder bei einer durch den Beruf erworbenen Krankheit (**Berufskrankheit, BK**) mit der Übernahme sämtlicher anfallender Leistungen. . Ebenso sind Kindergartenkinder, Schüler und Studenten bei Unfällen und Wegeunfällen über die gesetzlichen Unfallversicherungsträger abgesichert.

3 Verhütung und Früherkennung beruflich bedingter Schäden

3.1 Arbeitsmedizinische Vorsorge

Ziel der Arbeitsmedizinischen Vorsorge ist es, arbeitsbedingte Erkrankungen und Berufskrankheiten frühzeitig zu erkennen und zu verhüten. Zu ihren Aufgaben gehören:
- Beurteilung der individuellen Wechselwirkung zwischen Arbeit und Gesundheit
- individuelle arbeitsmedizinische Aufklärung und Beratung
- arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen
- Gefährdungsbeurteilung und Maßnahmen zum Arbeitsschutz.

3.1.1 Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen

DEFINITION Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen dienen der Früherkennung arbeitsbedingter Gesundheitsstörungen und der Beurteilung, ob eine bestimmte Tätigkeit eine erhöhte Gesundheitsgefährdung bedeutet.

Es gibt Pflichtuntersuchungen, Angebotsuntersuchungen und Wunschuntersuchungen. Diese teilen sich wiederum auf in Erstuntersuchungen (vor Aufnahme einer Tätigkeit), Nachuntersuchungen (während oder zur Beendigung einer Tätigkeit) und nachgehende Untersuchungen (nach Beendigung einer Tätigkeit, bei der nach längerer Latenzzeit Gesundheitsstörungen auftreten können).

Pflichtuntersuchung

DEFINITION Pflichtuntersuchungen sind arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, die bei bestimmten besonders gefährdeten Tätigkeiten zu veranlassen sind. Der Arbeitgeber erhält eine arbeitsmedizinische Bescheinigung.

Pflichtuntersuchungen müssen als Erstuntersuchung und in regelmäßigen Abständen als Nachuntersuchung veranlasst werden.

Sie müssen veranlasst werden:

- bei Arbeit mit Gefahrstoffen (nach ArbMedVV, Anhang Teil 1), wenn der Arbeitsplatzgrenzwert nicht eingehalten wird oder eine Gesundheitsgefährdung durch direkten Hautkontakt besteht
- bei sonstigen Tätigkeiten mit Gefahrstoffen wie z. B. regelmäßige Feuchtarbeit, Exposition gegenüber Schweißrauch, Futtermittelstäuben, Naturlatexhandschuhen, wenn bestimmte Grenzwerte oder Zeiten überschritten werden
- bei gezielten Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen (Risikogruppe 4 nach ArbMedVV, Anhang Teil 2)
- bei nichtgezielten Tätigkeiten (z.B. Reinigungspersonal) mit biologischen Arbeitsstoffen (Risikogruppe 4 nach ArbMedVV, Anhang Teil 2) in Bereichen, in denen Expositionsgefahr besteht, wie z. B. in Forschungseinrichtungen, Laboratorien, Krankenhäusern oder z. B. auch Forstarbeiter in Gebieten mit Wildtollwut
- bei gentechnischen Arbeiten mit humanpathogenen Organismen (Risikogruppe 4)
- bei physikalischen Einwirkungen wie extremer Hitze, Kälte, Lärm, Vibrationen, Druckluft, optischer Strahlung und bei Taucherarbeiten
- bei Tätigkeiten, die das Tragen von Atemschutzgeräten der Gruppe 2 und 3 verlangen
- bei Aufenthalten in den Tropen, Subtropen und im Ausland, wenn besondere klimatische Gegebenheiten oder Infektionsgefahr bestehen.

Gegebenenfalls muss ein Impfangebot gemacht werden.

Angebotsuntersuchung

DEFINITION Angebotsuntersuchungen sind arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, die bei bestimmten gefährdeten Tätigkeiten anzubieten sind, die Teilnahme ist freiwillig. Der Arbeitgeber erhält keine arbeitsmedizinische Bescheinigung.

Angebotuntersuchungen müssen als Erstuntersuchung und in regelmäßigen Abständen als Nachuntersuchung angeboten werden. Wenn der Arbeitnehmer ein Angebot ausschlägt, müssen die Untersuchungen trotzdem weiterhin angeboten werden.

Sie müssen angeboten werden:

- bei Arbeit mit Gefahrstoffen (nach ArbMedVV, Anhang Teil 1), wenn eine Exposition besteht
- bei sonstiger Tätigkeiten mit Gefahrstoffen, wie z. B. Schädlingsbekämpfung, regelmäßige Feuchtarbeit, Exposition gegenüber Schweißrauch, Futtermittelstäuben, Naturlatexhandschuhen, wenn bestimmte Grenzwerte oder Zeiten überschritten werden (die unterhalb der Grenzwerte für eine Pflichtuntersuchung liegen)
- bei gezielten und nichtgezielten Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen der Risikogruppen 3 und 2 (nach ArbMedVV, Anhang Teil 2)
- als postexponentielle Prophylaxe
- bei einer erfolgten Infektion
- bei gentechnischen Arbeiten mit humanpathogenen Organismen (Risikogruppe 3 und 2)
- bei physikalischen Einwirkungen wie Lärm, Vibrationen und optischer Strahlung, wenn bestimmte Grenzwerte überschritten werden (die unterhalb der Grenze für Pflichtuntersuchungen liegen)
- bei Tätigkeiten an Bildschirmgeräten
- bei Tätigkeiten mit Atemschutzgeräten der Gruppe 1.

Wunschuntersuchung

DEFINITION Wunschuntersuchungen sind arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen, die der Arbeitgeber den Beschäftigten nach § 11 des Arbeitschutzgesetzes zu gewähren hat.

Weitere arbeitsmedizinische Untersuchungen

Es gibt weitere arbeitsmedizinische Untersuchungen, die keine reinen Vorsorgeuntersuchungen sind. Für diese Untersuchungen gelten gesonderte rechtliche Grundlagen. Zu diesen Untersuchungen gehören u. a.:

- Eignung für Fahr-, Steuer- und Überwachungstätigkeiten
- Untersuchungen nach dem Jugendarbeitsschutzgesetz
- Eignung für Nacht- und Schichtarbeit
- sonstige Einstellungs- und Tauglichkeitsuntersuchungen.

3.1.2 Pflichten des Arztes

Der Arzt hat den Befund und das Ergebnis der Untersuchung schriftlich zu dokumentieren, die untersuchte Person darüber zu beraten und ihr eine Bescheinigung auszustellen. Nur bei einer Pflichtuntersuchung erhält der Arbeitgeber ein Kopie der Bescheinigung.

Ergibt die Auswertung der Untersuchung Anhaltspunkte für einen unzureichenden Arbeitsschutz, muss der Arzt dies dem Arbeitgeber mitteilen und Schutzmaßnahmen vorschlagen.

3.1.3 Anforderungen an den Arzt

Für eine arbeitsmedizinische Untersuchung muss der Arzt berechtigt sein, die Bezeichnung „Arbeitsmedizin“ oder „Betriebsmedizin“ zu führen. Der Arzt darf keine Arbeitgeberfunktion gegenüber den zu untersuchenden Personen haben.

3.2 Arbeitsschutz

3.2.1 Technischer Arbeitsschutz

Der Technische Arbeitsschutz beschäftigt sich mit der Abwendung von Gefahren für Personen am Arbeitsplatz durch technische Arbeitsgeräte und Maschinen. Dabei kontrolliert der Technische Arbeitsschutz u. a. die folgenden Bereiche:
- Arbeitsstätten auf Ihr Gefahrenpotenzial
- Baustellen (Unfallschwerpunkte!)
- Sprengstoffe und pyrotechnische Stoffe
- Arbeitswerkzeuge und Geräte
- Arbeitsmaschinen und Fahrzeuge
- überwachungsbedürftige Anlagen.

3.2.2 Persönlicher Arbeitsschutz

Arbeitskleidung: Der Arbeitgeber ist dazu verpflichtet, ausreichende und geeignete persönliche Schutzausrüstung (PSA) für die Arbeitnehmer zur Vermeidung von Gefahren durch chemische, physikalische oder infektiöse Noxen, z. B. Schutzbrillen, Schutzhelme, Schutzhandschuhe oder Atemschutzmasken, zur Verfügung zu stellen. Die jeweiligen Ausrüstungsgegenstände müssen dabei hohen Standards entsprechen. Der Umgang mit ihnen und ihre Anwendung müssen durch Schulungen erlernt und sichergestellt werden.

Schutzvorrichtungen: Hierzu zählen Schutzvorrichtungen an Maschinen und Werkzeugen, vor gefährlichen Stellen oder Behältnissen, Brüstungen an Arbeitsgängen in großer Höhe oder auch Schutzgitter vor Fahrzeugen und Geräten. Auch Schleusen vor Arbeitsräumen mit besonderen Gefahren oder Anforderungen an Sterilität zählen zu den Schutzvorrichtungen.

Körperschutz: Hierzu gehört Schutzkleidung zum Schutz von Körper, Armen und Beinen. Die Kleidung muss je nach Anforderung und Einsatzsituation Schutz vor bewegenden Teilchen, Schutz vor Flammen, Schutz gegen Hitze, Schutz gegen Kälte, Schutz vor Chemikalien, Schutz beim Schweißen, Schutz vor ionisierender Strahlung, Schutz vor radioaktivem Material, Schutz vor elektrischem Strom oder Schutz vor infektiösem Material bieten. Ganzkörperschutzanzüge bieten meist einen erheblich eingeschränkten Tragekomfort und eine Arbeitserschwernis. Die Tragezeit solcher Schutzanzüge muss daher begrenzt werden.

4 Arbeitsplatz- und Berufsbelastungen

4.1 Arbeitsphysiologie

4.1.1 Belastung und Beanspruchung

Der Energieumsatz in Ruhe beträgt bei einem erwachsenen **Mann** mit 70 kg Körpermasse etwa 4,18 kJ (1 kcal)/kg/h. Das macht pro Tag einen **Grundumsatz von 7022 kJ** (1680 kcal).

Frauen haben durch ihren höheren Körperfettanteil einen geringeren Energieumsatz. Eine 65 kg schwere **Frau** hat bei 3,75 kJ (0,9 kcal)/kg/h pro Tag einen **Grundumsatz von 5850 kJ** (1400 kcal).

Je nach Tätigkeit und Freizeitleben fällt der **Arbeits (Leistungs-)Zuschlag** aus:
- für leichte, überwiegend sitzende Tätigkeiten beträgt er **GU** × Faktor 0,3
- für mäßige, teils laufende Tätigkeiten × Faktor 0,5
- für mittelschwere, überwiegend laufende Tätigkeiten × Faktor 0,75
- für schwere, rein körperliche Tätigkeiten × Faktor 1.

So steigt für einen Mann mit überwiegend **sitzender Tätigkeit** der Energiebedarf nur auf **9128 kJ** (2184 kcal) pro Tag, wohingegen ein **körperlich schwer** arbeitender Mann bei den o. g. Werten auf einen Gesamtumsatz von **14044 kJ** (3360 kcal) pro Tag kommt.

4.1.2 Arbeit und Ermüdung

Folgen von Übermüdung: Übermüdung am Arbeitsplatz kann zu folgeschweren Fehlern und Unfällen führen. Bereits ein leichtes Schlafdefizit stört die Aufmerksamkeit sowie die Konzentration und beeinträchtigt die Vigilanz. Symptome und Folgen einer Übermüdung am Arbeitsplatz können sein:
- verminderte Reaktionsgeschwindigkeit (Unfallgefahr z. B. bei allen Tätigkeiten im Personen- und Gütertransportverkehr, bei medizinischen Notfällen, Maschinenführer)
- Halluzinationen und Wahnwahrnehmungen
- Psychosen und aggressives Verhalten
- verminderte Impulskontrolle durch Stress (Konfliktgefahr bei Berufen mit viel Personenkontakt wie Polizisten, Ärzten, Pflegepersonal, Ordnungsamt).

Bei längerfristigem Schlafdefizit drohen schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen wie Depressionen, Bluthochdruck und psychosomatische Beschwerden.

Prävention von Übermüdung: Um Übermüdung vorzubeugen und eine ausreichende Leistungsfähigkeit der Arbeitnehmer zu gewährleisten, legt das ArbZG klare Regelungen bezüglich Maximalarbeitszeit, Pausen und Ruhezeiten fest (S. 202).

4.2 Besondere Arbeitsformen

4.2.1 Fließband- und Akkordarbeit

DEFINITION **Fließbandarbeit:** Arbeit an einer mit konstanter Geschwindigkeit laufenden Fertigungsstraße, an welcher der Arbeitnehmer unfertige Materialien in seinem Arbeitsbereich bearbeitet und bei Abschluss seiner Aufgabe das Produkt zum Weitertransport erneut auf das Band legt, wo es zum nächsten Arbeitsschritt befördert wird. Müssen die Arbeiten bei einer festgelegten Geschwindigkeit des Förderbandes in einer bestimmten Zeit erfolgen, spricht man von **Akkordarbeit**.

In Korrelation zur gefertigten Stückzahl steigt auch der Arbeitslohn. In der Regel wird Akkordarbeit von Teams eines Produktionssegments oder einer ganzen Firma geleistet, sodass die prozentuale Produktionsleistung pro Schicht steigt (bspw. von 100 % auf 110 %).

Regelungen: Es gibt bestimmte Vorgaben, nach denen Akkordarbeit erfolgen sollte. So müssen u. a. die Arbeitsschritte klar strukturiert und vorher festgelegt, Arbeitskräfte von ihrer Konstitution her akkordtauglich und die zeitlichen Vorgaben realistisch sein.

Gesundheitliche Auswirkungen: Akkordarbeit kann sich negativ auf die Gesundheit der Arbeiter auswirken. So kommt es neben der physischen Beanspruchung durch das hohe Arbeitstempo aufgrund der oftmals monotonen, stereotypen Arbeit zu einer **fehlenden Identifikation** mit der Tätigkeit und dem gefertigten Produkt. Folgen sind eine **geringen Arbeitszufriedenheit** und sinkende Motivation bei oftmals ausbleibender Anerkennung der Leistung. Die Unzufriedenheit wird häufig durch gesteigerten Alkohol- oder Nikotinkonsum kompensiert, was sich ebenfalls nachteilig auf die Gesundheit auswirkt.

4.2.2 Schicht- und Nachtarbeit

DEFINITION Als **Nachtarbeit** wird zusammenhängende Arbeit von mehr als 2 h in einem Zeitraum zwischen 23 Uhr und 6 Uhr beschrieben. Sie ist bei volljährigen Personen in Deutschland nicht bewilligungspflichtig.
Schichtarbeit ist eine Arbeitsform, die es Betrieben oder Einrichtungen ermöglicht, länger als über die normale Tageszeit hinaus produktiv oder einsatzfähig zu sein. Dabei gibt es unterschiedliche Schichtmodelle. Häufig im Alltag zu finden sind **3-Schicht-Systeme**, z. B. mit einer Frühschicht von 6–14 Uhr, einer Spätschicht von 14–22 Uhr und einer Nachtschicht von 22–6 Uhr. Die Schichtarbeit kann dabei kontinuierlich (24 h), vollkontinuierlich (24 h inkl. Wochenende) oder teilkontinuierlich (keine 24 h) sein.

Regelungen: Die spezifischen Regelungen zur Schichtarbeit werden in den individuellen Tarifverträgen festgelegt und können je nach Bedarf von Betrieb oder Einrichtung sehr unterschiedlich ausfallen.

Allgemein gilt nach dem ArbZG, dass jedem Arbeitnehmer nach einer Nachtschicht eine 24-stündige Freischicht zur Erholung zusteht.

Der Schichtwechsel hat von der Früh- zur Spät- und von dieser zur Nachtschicht zu erfolgen (Vorwärtsrotation). Eine Rückwärtsrotation ist ausnahmsweise zulässig, wenn die Mehrheit der betroffenen Arbeitnehmer oder Arbeitnehmerinnen schriftlich darum ersucht.

Gesundheitliche Auswirkungen: Jahrelanger Schichtdienst, insbesondere mit vielen Nachtdiensten, führt zu gesundheitlichen Problemen. Die zirkadiane Rhythmik des Körpers bestimmt über den tageslichtregulierten **Melatoninhaushalt** zahlreiche Stoffwechselvorgänge wie Hormonspiegel, Immunaktivität, Herzschlag, Muskeltonus oder Darmfunktion und kann leicht aus dem Takt geraten. Etwa 50 % aller Schichtarbeiter scheiden nach 12 Jahren aus dem Schichtdienst aus. Vor allem ältere Menschen haben Schwierigkeiten mit den physischen und psychischen Auswirkungen.

Gesundheitliche Folgen von Nacht- und Schichtdienst:
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Depressionen
- funktionelle Magen-Darm-Störungen
- Magenulzera
- arterielle Hypertonie
- KHK
- erhöhtes Risiko für Drogenmissbrauch.

4.2.3 Steuer- und Überwachungstätigkeiten

DEFINITION Steuer- und Überwachungstätigkeiten sind Tätigkeiten, von denen erheblich Belastungen und Gefahren für die Ausübenden selbst, aber auch für Dritte ausgehen. Dazu gehören Arbeiten, bei denen Geräte oder Fahrzeuge von großer Masse gesteuert werden, komplexe Verfahrensabläufe in der Industrie oder die Überwachung von schnell ablaufenden Prozessen.

Regelungen: Personen, die solchen Tätigkeiten nachkommen, müssen bestimmte gesundheitliche Anforderungen erfüllen, um das Gefährdungspotenzial zu minimieren. Durch die unmittelbare Abfolge vieler Reize sowohl auf das visuelle als auch akustische System müssen diese den jeweiligen Anforderungen entsprechend funktionstauglich sein. Für folgende Tätigkeiten sind daher **Eignungsprüfungen** vor Beginn des Arbeitsverhältnisses abzulegen:
- für den Straßen- und Schienenverkehr bei Personenbeförderung und Straßen-/Gleisbau
- innerbetrieblich für die Führung von Kränen, Flurförderzeugen, Fahrzeugen, Schienenbahnen, Seilschwe-

bebahnen und Schleppliften, Arbeiten im Bereich von Gleisen sowie in der Luftfahrt.

Zudem müssen **Nachuntersuchungen** bis zum 40. Lebensjahr alle 36–60 Monate, ab dem 40. Lebensjahr alle 24–26 Monate und ab dem 60. Lebensjahr alle 12–24 Monate erfolgen.

Gesundheitliche Auswirkungen: Diese Tätigkeiten stellen hohe Anforderungen an Physis und Psyche. Sie erfordern durch den kontinuierlichen Input von optischen und akustischen Reizen eine durchgehend hohe Konzentration und Vigilanz. Dadurch ergibt sich eine ständige Ausschüttung von Stresshormonen wie Cortisol oder Adrenalin, was längerfristig zu Ermüdungserscheinungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, funktionellen Magen-Darm-Beschwerden und muskulären Verspannungen bis hin zu Depressionen führen kann.

4.3 Arbeitspsychologie

4.3.1 Aufgaben der Arbeitspsychologie

Die Arbeitspsychologie befasst sich mit der Analyse und Überwachung von Arbeitstätigkeiten und stellt dabei das subjektive Empfinden und Erleben des einzelnen Arbeiters oder einer Arbeitsgruppe in Bezug zur Arbeitsumgebung. Dabei gehören Fragen der Kommunikation, der Organisation, Planung und Vermittlung ebenso zum Aufgabengebiet wie arbeitspsychologische Eignungstests und Anforderungsanalysen und die Bewertung der Umgebungseinflüsse (Reize, Informations- und Signalverarbeitung, Monotonie) am Arbeitsplatz.

4.3.2 Stressbelastung

Stress kann sowohl als positiver (Eustress) wie auch als negativer (Distress) Stress empfunden werden. Vor allem negative Stressoren belasten dauerhaft und führen zur Gesundheitsgefährdung. Stressoren können u. a. zu hohe Schwierigkeitsgrade, Zeitdruck, Reizüberflutung, Überstunden, fehlende Anerkennung, schlechtes Betriebsklima und Konkurrenz, aber auch schlechte oder fehlende Arbeitsgeräte sowie Lärm und Klima sein. Eine Unterforderung ist ebenfalls ein Stressor.

Folgen chronischer Stressbelastung:
- Burnout-Syndrom (s. u.)
- arterielle Hypertonie
- Angina-pectoris-Anfälle
- Verspannungen der Muskulatur
- Rückenprobleme
- Kopfschmerzen
- Reizmagen oder -darm
- Psychosomatosen
- Depression.

4.3.3 Mobbing

DEFINITION Als Mobbing bezeichnet man regelmäßig wiederkehrende, gegen Personen gerichtete, negative Kommunikationshandlungen, die eine Verbreitung falscher Tatsachen, Schikanen, Lästereien, Diskreditierungen, soziale Isolation oder auch Gewaltandrohung umfassen können.

Psychologische und gesundheitliche Auswirkungen: Häufig beginnen Mobbingprozesse schleichend und subtil und haben eine Zeitspanne von 1–3 Jahren. Im Jahr 2000 lagen die aktuelle Mobbing-Quote in Deutschland bei 2,7 % und die Gesamtmobbing-Quote bei über 11 %.

Die Folgen sind nicht nur aus betriebswirtschaftlicher Sicht durch lange Fehlzeiten und ein angespanntes Arbeitsklima unter den Kollegen, sondern v. a. auch gesundheitlich für die Betroffenen schwerwiegend, denn bis zu **90 %** der Betroffenen entwickeln psychische oder physische Probleme:
- vermehrte Kopfschmerzen
- Schlafstörungen
- schwere Depressionen bis hin zum Suizid
- psychosomatische Beschwerden, v. a. des Magen-Darm-Traktes
- Herz-Kreislauf-Probleme
- starke Verunsicherung und vermindertes Selbstbewusstsein
- Beeinträchtigung des familiären und sozialen Umfeldes.

Rechtliche Möglichkeiten: In Deutschland ist Mobbing kein Straftatbestand, jedoch können einzelne Handlungen im Rahmen des Mobbings separat gewertet als Straftat gelten. Somit bestehen durchaus rechtliche Möglichkeiten für die Opfer, gegen das Mobbing vorzugehen. Zudem gibt es einige Beratungsstellen, an die sich Betroffene wenden und sich über die juristischen Möglichkeiten in ihrem konkreten Fall informieren lassen können.

4.3.4 Burnout-Syndrom

DEFINITION Das Burnout-Syndrom ist eine Form der Erschöpfungsdepression und beschreibt einen **Symptomenkomplex** aus mehreren psychischen und physischen Beeinträchtigungen des Befindens, der v. a. nach langen Phasen erhöhter Beanspruchung und Verausgabung auftritt.

Gefährdete Berufsgruppen: Das Burnout-Syndrom findet sich quer durch **alle Berufsgruppen**. Sehr häufig tritt es auf bei **helfenden Berufen** mit Tendenz zur Selbstlosigkeit, z. B. bei Ärzten, Pflegern, Sozialarbeitern, Therapeuten, Polizisten, Lehrern oder Suchtberatern. Aber auch Sportler, Politiker oder Angestellte im mittleren Management sind häufig betroffen. Bei Spitzenmanagern, wie häufig zu lesen, tritt es hingegen nicht übermäßig häufig auf..

Symptomatik: Die Symptomatik ist sehr variabel und oft diffus mit schleichendem Beginn. Unter anderem treten

folgende Symptome im Rahmen des Burnout-Syndroms auf:

- **zu Beginn** oft pausenloses Arbeiten, extreme Verausgabungsbereitschaft, Hyperaktivität:
  - Ignorieren von Grundbedürfnisse wie Essen und Trinken oder Schlafen
  - Vernachlässigung sozialer Kontakte
- **im Verlauf** Antriebslosigkeit, Müdigkeit, Aggressivität, Gereiztheit, Gleichgültigkeit:
  - Desinteresse, fehlende Motivation, Freudlosigkeit
  - depressive Stimmung mit Versagensgefühlen bis hin zu Suizidgedanken.

Prävention:

- Ausgeglichene **Work-Life-Balance** mit ausreichenden Gegenpolen zur Arbeit (Sport, Musik, Freunde, Familie)
- Schulungen und Trainings in Betrieben zum Thema Selbstmanagement und Achtsamkeit
- Supervision in Teams und regelmäßiger Austausch über das Thema
- Einhaltung von Pausen und Arbeitszeiten
- ansprechende Gestaltung von Pausenräumen, Kantinen und Kommunikationsinseln.

4.3.5 Arbeitszufriedenheit

Ziele einer Aufgabe oder Tätigkeit sollten nicht allein der Erfüllung einer Produktionsvorgabe oder Sicherung des finanziellen Einkommens dienen. Vielmehr ergibt sich eine Zufriedenheit am Arbeitsplatz auch aus einem gewissen Maß an **Selbst- und Persönlichkeitsentwicklung** des Einzelnen und der Gesamtheit vieler betrieblicher Faktoren (Betriebsklima, Kommunikation, Arbeitsinhalt). Sozialmedizinisch beschreibt das **Modell beruflicher Gratifikationskrisen** (Siegrist) die Auswirkungen von Unzufriedenheit aufgrund fehlender Anerkennung der eigenen Tätigkeit.

Auslöser und Folgen von Arbeitsunzufriedenheit:

- Mangelnde Anerkennung
- schlechtes Betriebsklima
- zu hohe Arbeitsanforderungen (Zeitdruck)
- schlechte Bezahlung
- unzureichende Kommunikation
- geringe Eigenverantwortung und Kontrolle.

All diese Punkte können zu hohen Stressbelastungen und in der Folge zu Depressionen, **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** mit **gesteigerter Mortalität** und funktionellen Magen-Darm-Beschwerden führen und können bei andauernder Unzufriedenheit chronisch werden. Häufig wird versucht, die Unzufriedenheit am Arbeitsplatz und den daraus resultierenden Stress durch den vermehrten Konsum von Alkohol, Nikotin oder anderen Substanzen zu kompensieren.

Prävention:

- Bedeutung der Tätigkeit und der eigenen Person für das Unternehmen kennen
- ein gewisses Maß an Eigenverantwortlichkeit
- Anerkennung in Form von Lob und angemessenem Gehalt
- Möglichkeiten der Weiterbildung und Qualifikation
- Schulungen und betriebsinterne Kommunikationstrainings
- Aufstiegschancen
- familiengerechte Arbeitszeiten.

5 Arbeitsplatz und Umgebungseinflüsse

5.1 Ergonomie

5.1.1 Gestaltung des Arbeitsplatzes

Die Gestaltung des Arbeitsplatzes und seiner Maße ist abhängig von der körperlichen Konfiguration des Menschen und der gestellten Aufgabe. Generell gilt, dass die **Arbeitshöhe** bei stehend ausgeführten Tätigkeiten etwa 5–10 cm unter der Ellbogenhöhe sein sollte. Die entspricht bei Frauen im Mittel etwa 90 cm und bei Männern 98 cm. Dabei gilt zu beachten, dass die Tischhöhe umso niedriger sein sollte, je schwerer die auszuführende Tätigkeit vom Kraftaufwand her ist.

Tätigkeiten im **Sitzen** stellen bestimmte Anforderungen an die Beinfreiheit. Vor allem **Computerarbeit** erfordert eine dynamische und flexible Gestaltung des Arbeitsplatzes. Durch Arbeitstische mit integrierten, höheren Ebenen kann wechselweise im Stehen gearbeitet werden, was einseitigen Körperhaltungen entgegenwirkt und die Aufmerksamkeit erhöhen kann. Die **Tischhöhe** sollte für sitzende Tätigkeiten bei **72–75 cm** liegen. Auf einen ausreichenden Abstand zu Bildschirmen und Monitoren (50–80 cm) ist zu achten.

Der **Greifraum** beschreibt die dreidimensionale Anordnung der am Arbeitsplatz vorhandenen Werkzeuge und Materialien. Diese sollten in der sagittalen Ebene zwischen 70 cm und maximal 90 cm, horizontal im kleinen Greifraum zwischen 20 cm und 80 cm und im großen Greifraum bei 40 cm bis maximal 150 cm und vertikal bis 150 cm im Sitzen und maximal 200–210 cm im Stehen erreichbar sein.

Zu beachten ist auch, dass vorwiegend **einseitig ausgeübte Bewegungen** zu einer vermehrten Dauerbelastung einer Extremität führen. Intensive Computer- oder einseitige Fließbandarbeit, starke einseitige Kraftaufwendung kann so zu Nervenschäden und -irritationen und zu Gelenkproblemen führen (**Computer- oder Tennisarm**).

5.1.2 Arbeitssitz

Wer viel im Sitzen arbeiten muss, beansprucht insbesondere durch eine vordere und mittlere Sitzhaltung Bandscheiben und Wirbelsäule. Probleme entstehen v.a. durch ergonomische Fehler (häufig sind z.B. die Stühle nicht richtig eingestellt oder werden falsch bedient), die zu einer unphysiologischen Arbeitshaltung und in der Folge zu muskulären Verspannungen führen. Die **häufigsten Beschwerden** durch sitzende Tätigkeiten sind:

- 57% Rückenbeschwerden
- 14% Nacken- und Schulterbeschwerden
- 16% Gesäßbeschwerden
- 19% Beschwerden der Oberschenkel
- 29% Beschwerden der Knie und Füße.

Der Arbeitssitz sollte so gewählt werden, dass der Stuhl auf 5 Rollen beweglich ist, eine konkave Form mit nach vorne abfallender Kante hat, in der Neigung verstellbar ist und über ein rutschfestes, nicht zu tiefes Polster verfügt. Die Lehne sollte höhenverstellbar und neigungsdynamisch sein. Ferner sollten Armlehnen vorhanden sein, was allerdings je nach Tätigkeit auch behindernd sein kann.

5.1.3 Körperlich belastende Arbeiten

Insbesondere Tätigkeiten im Handwerk, auf Baustellen oder bei der Rohstoffgewinnung sind physisch stark belastend und stellen hohe Anforderungen an das muskuloskelettale System und die Kondition. So haben Fliesen- und Bodenleger, Reinigungskräfte und Straßenbauer, aber auch Leistungssportler im Tennis, Alpinski oder Golf durch permanente Druckbelastung ein erhöhtes Risiko für Entzündungen der **Schleimbeutel** sowie **Meniskusschäden** an den Kniegelenken.

5.2 Klima

5.2.1 Klimamaße

DEFINITION **Basiseffektivtemperatur (BET):** Wert in °C für die Temperaturempfindung eines Menschen mit freiem Oberkörper. Integriert Trocken- und Feuchttemperatur sowie Windgeschwindigkeit.
Normaleffektivtemperatur (NET): Temperaturempfindung in °C von Menschen mit Straßenbekleidung.
Korrigierte Normaleffektivtemperatur (CNET): Berücksichtigt gegenüber BET und NET auch die die mittels **Globe-Thermometer** ermittelte Wärmestrahlung, also die Abgabe von Wärme des Körpers an die umgebenden Wandflächen.
Heat-Stress-Index/Wet-Dry-Index: Maß für extreme Hitzebelastungen.

Idealwerte:

- Büroarbeit: 21 °C, 50% rel. Luftfeuchte
- Handarbeit im Sitzen: 20 °C, 50% rel. Luftfeuchte
- Handarbeit im Stehen: 18 °C, 50% rel. Luftfeuchte
- Schwerarbeit: 17 °C, 50% rel. Luftfeuchte
- Schwerstarbeit: 16 °C, 50% rel. Luftfeuchte.

5.2.2 Hitzearbeit

DEFINITION Hitzearbeit ist Arbeit, bei der es infolge kombinierter Belastung aus Hitze, körperlicher Arbeit und ggf. Bekleidung zu einer Erwärmung des Körpers und damit zu einem Anstieg der Körpertemperatur kommt.

Bei der Hitzarbeit kann aufgrund der äußeren Bedingungen (Temperatur, Luftfeuchte) nur eine eingeschränkte Wärmeabgabe durch Konvektion erfolgen. Durch Wärmezufuhr von außen (Hochöfen, Metallurgie, Bergbau) oder durch eine sehr hohe Luftfeuchte (Tropen, Wäschereien), kombiniert mit einer erhöhten Produktion von Eigenwärme durch körperliche Arbeit muss der Körper die Wärmeabgabe vermehrt über Schwitzen regulieren, dabei tritt vermehrtes Schwitzen auch schon in Ruhe auf.

Gesundheitliche Folgen: Bei unzureichender Wärmeabgabe z.B. bei extrem hoher Luftfeuchte oder starkem Schwitzwasserverlust kann es zu Hitzekollaps oder Hitzschlag kommen.

Schutzmaßnahmen:

- langsame Gewöhnung an heiße oder feuchtheiße Arbeitsbedingungen
- ausreichend hohe Flüssigkeits- und Kochsalzzufuhr (kein natriumarmes Mineralwasser)
- ausreichend Pausen mit Abkühlung, sofern möglich
- angemessene, luftige Kleidung.

5.2.3 Kältearbeit

DEFINITION Ein Kältearbeitsplatz gilt bei Temperaturen von unter −25 °C. Dabei drohen Unterkühlung oder lokale Erfrierungen.

Gesundheitliche Folgen: Wenn die Körperkerntemperatur unter 35 °C absinkt, kommt es zur Unterkühlung.

Schutzmaßnahmen:

- Schutzkleidung
- Extremitätenschutz durch Spezialhandschuhe
- ausreichend Pausen zum Aufwärmen
- warme Getränke.

5.3 Licht und Beleuchtung

DEFINITION Das für den Menschen sichtbare Licht entspricht dem Spektralbereich zwischen **380 und 780 nm**.
Lichtstärke: Die Lichtstärke als photometrische Größe ist diejenige Energie einer Lichtquelle, mit der sie in einem bestimmten Intervall gerichtetes Licht von einer bestimmten Frequenz aussendet. Die Lichtstärke wird dabei in Bezug gesetzt zur spektralen **Wahrnehmungsfähigkeit** des menschlichen Auges, da es auch Lichtquellen gibt, die für das menschliche Auge nicht sichtbar sind (Infrarot). Sie hat die Einheit Candela (cd).

Beleuchtungsstärke: Die Beleuchtungsstärke wird in der Maßeinheit Lux gemessen und gibt Auskunft über den Lichtstrom, der ausgehend von einer Lichtquelle auf eine bestimmte Fläche trifft. Der von einem Lumen ausgehende Lichtstrom, der genau einen m^2 Fläche gleichmäßig ausleuchtet, ergibt ein Lux.
Leuchtdichte: Die Leuchtdichte ist ein physikalisches Maß für die **Helligkeit** und ergibt sich aus der Lichtstärke pro Fläche. Mit ihr werden großflächige Lichtquellen und deren Helligkeit erfasst und in cd/m^2 angegeben.

Die **Helligkeitsverteilung** im Gesichtsfeld ist ein Gütemaß für die Verteilung der Leuchtdichte auf einer Fläche und damit wichtig für die Sehleistung und den empfundenen Sehkomfort.

Blendung ist eine Verminderung des Sehvermögens mit einer subjektiven Sehstörung durch Anpassungsschwierigkeiten der Retina. Ursächlich können zu hohe Leuchtdichten, zu starke Kontraste oder stark reflektierende Flächen sein.

Vorkommen und Belastung: Starke Unterschiede in der Leuchtdichte sind für die Sehleistung beeinträchtigend und stören das Wohlbefinden. Dies gilt sowohl für innere Räumlichkeiten als auch Örtlichkeiten im Freien (Stadien, Veranstaltungsplätze). Liegen im Gesichtsfeld mehrere Flächen mit sehr starken Helligkeitsunterschieden, so müssen sich die Augen permanent an ein unterschiedliches Helligkeitsniveau anpassen, was auf Dauer ermüdend ist.

Zu **geringe Leuchtdichten** lassen einen Raum diffus und durch fehlende Dreidimensionalität langweilig und monoton erscheinen und führen zu einer verminderten Aufmerksamkeit.

Bei einer zu **hohen Leuchtdichte** besteht die Gefahr übermäßiger Reflexion und Blendung, was als störend empfunden werden kann und die Reizbarkeit steigert.

Anforderungen an den Arbeitsplatz:
- Beleuchtungsstärke von 300–1000 Lux, idealerweise durch Tageslicht.
- bei Tageslichtbeleuchtung ausreichend Rollos, Jalousien oder Vorhänge
- Arbeitsflächen (Bildschirme, Arbeitstische, Dekor) sollten diffus mattierend und nicht hochglänzend sein, um zu starke Reflexblendung zu vermeiden
- Blickwinkel parallel zu Leuchten und Fenstern.

5.4 Lärm, Vibrationen, Über- und Unterdruck

Siehe Umweltmedizin, physikalische Noxen.

5.5 Nichtionisierende Strahlen und Elektrizität

Siehe Umweltmedizin, physikalische Noxen.

5.6 Ionisierende Strahlen und Radionuklide

Siehe Radiologie, Grundlagen des Strahlenschutzes.

Gesetzliche Ordnung siehe Strahlenschutzverordnung (S. 203).

6 Berufskrankheiten

6.1 Allgemeines

6.1.1 Gesetzliche Definitionen

Berufskrankheit

DEFINITION Gemäß § 9 Absatz 1 SGB VII ist eine Berufskrankheit eine Beeinträchtigung der Gesundheit oder des Befindens, die nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bedingt ist durch die Ausübung einer versicherten beruflichen Tätigkeit.

Sie fällt in Deutschland unter die Leistungen der gesetzlichen Unfallversicherung. Die als Berufskrankheiten anerkannten Krankheiten werden benannt in der **Berufskrankheiten-Verordnung**, welche die Bundesregierung unter Zustimmung des Bundesrates festlegt. Dabei gelten bestimmte Krankheiten erst dann als Berufskrankheit, wenn sie in einer bestimmten Gefährdungsumgebung (z. B. Infektionskrankheiten nur bei Arbeitnehmern im Gesundheitsdienst oder in Labors) erworben wurden.

Liegt der Verdacht auf eine Berufskrankheit vor, ist dieser durch den Arzt (Betriebs-, Haus-, Zahnarzt) und Arbeitgeber beim zuständigen Versicherer (i. d. R. bei der Berufsgenossenschaft/Unfallversicherung) zur Anzeige zu bringen. Auch der Mitarbeiter selbst kann einen Verdacht anzeigen.

Arbeitsbedingte bzw. arbeitsbezogene Krankheit

DEFINITION Arbeitsbedingte Erkrankungen sind Krankheiten, deren Auftreten mit der Arbeitstätigkeit in Verbindung steht. Im Gegensatz zu Berufskrankheiten muss der Zusammenhang mit der Berufstätigkeit keine bestimmte rechtliche Qualität erreichen.

Dies umfasst Krankheiten, z. B. psychosoziale Gesundheitsprobleme, die im Verlaufe der Arbeitstätigkeit aus

unterschiedlichen Ursachen entstehen. Arbeitsbezogene Krankheiten sind zumeist einem längeren progredienten Verlauf unterlegen. Beispiele dafür sind psychosoziale Probleme beispielsweise durch Mobbing oder Gratifikationskrisen, aber auch andauernde Exposition gegenüber schädlichen Noxen sowie muskuloskelettale Schäden und Degeneration durch körperlich schwere oder ungünstige Arbeiten.

6.1.2 Epidemiologie

Im Jahr 2009 wurden in Deutschland 66.951 Verdachtsanzeigen auf eine Berufskrankheit gestellt, von denen **16078 Fälle** als **Berufskrankheit** anerkannt wurden. Gegenüber dem Jahr 2008 sind dies Anstiege von 10% bzw. 23%. Demgegenüber ist die Zahl der absoluten **Arbeitsunfälle** im gleichen Zeitraum um 8,8% auf **886122** gesunken, wobei die Wegeunfälle leicht um 1,1% auf 178590 zunahmen (Quelle DGUV).

2767 Menschen **starben** im Jahr 2009 an einer Berufskrankheit, wobei mit **49,5%** durch **Asbestexposition** ausgelöste Krankheiten die mit Abstand bedeutsamste Todesursache darstellen, vor Quarzexposition (Silikose, Silikotuberkulose) und Lungenemphysem bei Bergleuten (**Abb. 6.1**).

6.2 Erkrankungen und BK-Nummern

Details zu den hier nicht ausführlich besprochenen Erkrankungen finden sich in den jeweiligen Fachgebieten.

6.2.1 Metalle und Metalloide (BK-Gr. 11)

Siehe Umweltmedizin S. 820.

Berufskrankheiten:
- BK-Nr. 1101: Erkrankungen durch Blei oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1102: Erkrankungen durch Quecksilber oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1103: Erkrankungen durch Chrom oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1104: Erkrankungen durch Cadmium oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1105: Erkrankungen durch Mangan oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1106: Erkrankungen durch Thallium oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1107: Erkrankungen durch Vanadium oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1108: Erkrankungen durch Arsen oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1109: Erkrankungen durch Phosphor oder seine anorganischen Verbindungen
- BK-Nr. 1110: Erkrankungen durch Beryllium oder seine Verbindungen.

6.2.2 Erstickungsgase (BK-Gr. 12)

Siehe Umweltmedizin S. 804.

Berufskrankheiten:
- BK-Nr. 1201: Erkrankungen durch Kohlenmonoxid
- BK-Nr. 1202: Erkrankungen durch Schwefelwasserstoff.

6.2.3 Lösungsmittel, Pestizide und andere chemische Stoffe (BK-Gr. 13)

Siehe Umweltmedizin S. 809.

Berufskrankheiten (Auswahl):
- BK-Nr. 1301: Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine
- BK-Nr. 1302: Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe
- BK-Nr. 1303: Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol
- BK-Nr. 1304: Erkrankungen durch Nitro- oder Aminoverbindungen des Benzols oder seiner Homologe oder ihrer Abkömmlinge
- BK-Nr. 1305: Erkrankungen durch Schwefelkohlenstoff
- BK-Nr. 1306: Erkrankungen durch Methylalkohol (Methanol)

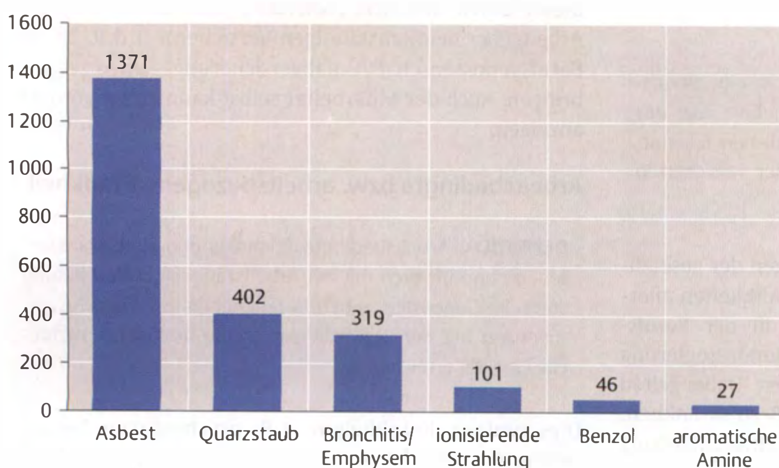


Abb. 6.1 Tod durch Berufskrankheiten 2009. Die häufigsten Ursachen für tödlich verlaufende Berufskrankheiten 2009.

- BK-Nr. 1307: Erkrankungen durch organische Phosphorverbindungen
- BK-Nr. 1308: Erkrankungen durch Fluor oder seine Verbindungen
- BK-Nr. 1309: Erkrankungen durch Salpetersäureester
- BK-Nr. 1310/1311: Erkrankungen durch halogenierte Alkyl-, Aryl- oder Alkylaryloxide
- BK-Nr. 1312: Erkrankungen der Zähne durch Säuren
- BK-Nr. 1313: Hornhautschädigungen des Auges durch Benzochinon
- BK-Nr. 1314: Erkrankungen durch para-tertiär-Butylphenol
- BK-Nr. 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische.

Auch nach Beendigung einer Tätigkeit mit organischen Lösungsmitteln kann es zur Persistenz oder Verschlechterung einer toxischen Polyneuropathie (oder Enzephalopathie) kommen. Tritt die Symptomatik aber erstmals mehrere Jahre nach Beendigung der Tätigkeit auf, ist eine andere Genese wahrscheinlicher.

6.2.4 Physikalische Einwirkungen

Mechanische Einwirkungen (BK-Gr. 21)

Siehe Umweltmedizin S. 796.

Berufskrankheiten (Auswahl):
- BK-Nr. 2101: Erkrankungen der Sehnenscheiden oder des Sehnengleitgewebes sowie der Sehnen- oder Muskelansätze
- BK-Nr. 2102: Meniskusschäden
- BK-Nr. 2103: Erkrankungen durch Erschütterung bei Arbeit mit Druckluftwerkzeugen oder gleichartig wirkenden Werkzeugen oder Maschinen
- BK-Nr. 2104: Vibrationsbedingte Durchblutungsstörungen an den Händen
- BK-Nr. 2105: Chronische Erkrankungen der Schleimbeutel durch ständigen Druck
- BK-Nr. 2106: Druckschädigung der Nerven
- BK-Nr. 2107: Abrissbrüche der Wirbelfortsätze
- BK-Nr. 2108: Bandscheibenbedingte Erkrankungen der Lendenwirbelsäule durch langjähriges Heben oder Tragen schwerer Lasten oder durch langjährige Tätigkeiten in extremer Rumpfbeugehaltung, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.
- BK-Nr. 2110: Bandscheibenbedingte Erkrankungen der Lendenwirbelsäule.

Druckluft (BK-Gr. 22)

Siehe Umweltmedizin S. 797.

Berufskrankheit:
- BK-Nr. 2201: Erkrankungen durch Arbeit in Druckluft.

Lärm (BK-Gr. 23)

Siehe Umweltmedizin S. 798.

Berufskrankheit:
- BK-Nr. 2301: Lärmschwerhörigkeit.

Strahlung (BK-Gr. 24)

Siehe Umweltmedizin S. 799.

Berufskrankheiten:
- BK-Nr. 2401: Grauer Star durch Wärmestrahlung
- BK-Nr. 2402: Erkrankungen durch ionisierende Strahlung.

6.2.5 Infektionskrankheiten (BK-Gr. 31)

Die Grundlagen der Hygiene und der allgemeinen Infektiologie finden Sie im Querschnittsfach Hygiene S. 767 und im Kapitel Mikrobiologie S. 570.

Infektionsgefahren im Gesundheitsdienst

In der **Tab. 6.1** finden Sie Krankheiten, welche als Berufskrankheit anerkannt sind, wenn sie in der Berufsausübung erworben wurden.

Von Tieren auf den Menschen übertragbare Krankheiten

Tab. 6.2 listet Krankheiten auf, die bei beruflich begründetem Umgang mit Tieren als Berufskrankheiten anerkannt sind.

Tab. 6.1 Infektionskrankheiten und ihre Bedeutung in der Arbeitsmedizin (BK-Nr. 3101)

Erreger	Krankheit	Übertragungsweg
HA-Virus	Hepatitis A	fäkal-orale Schmierinfektion
HB-Virus	Hepatitis B	Geschlechtsverkehr, Bluttransfusionen, Nadelstichverletzungen
HC-Virus	Hepatitis C	i. v.-Drogenmissbrauch, Nadelstichverletzungen
HI-Virus	AIDS	Geschlechtsverkehr, Bluttransfusionen, Nadelstichverletzungen
Flavivirus	Masern	Tröpfcheninfektion
Rotavirus	Diarrhö	fäkal-oral, kontaminierte Lebensmittel
Rubivirus (Togaviren)	Röteln	Tröpfcheninfektion
Herpes-Virus Typ 3	Varizellen/ Windpocken	Tröpfcheninfektion
Adenovirus 8 und 19	Keratokonjunktivitis epidemica	Schmierinfektion
Salmonella enteritidis, S. typhimurium	Salmonellose	kontaminierte Lebensmittel
Neisseria meningitidis	Meningitis	Tröpfcheninfektion
Mycobacterium tuberculosis	Tuberkulose	Tröpfcheninfektion

Tab. 6.2 Tiervermittelte Infektionskrankheiten und ihre Bedeutung für die Arbeitsmedizin (BK-Nr. 3102)

Erreger	Krankheit	Übertragungsweg
Orthopoxyvirus	Kuhpocken	Rinder
Orthopoxyvirus	Melkerpocken	beim Melken des Euters
Humane Papillomaviren (HPV Typ 7)	Metzgerwarzen	Schmierinfektion bei Kontakt mit Frischfleisch
Erysipelothrix rhusiopathiae	Schweinerotlauf	Tierkontakt (Schlachter, Landwirt, Veterinär)
Leptospira interrogans	Schweinehüterkrankheit (Leptospirose)	Kontakt mit Tierfäkalien (Urin)
Burkholderia mallei	Rotz	Pferdeausscheidungen
Coxiella burnetii	Q-Fieber	Inhalation von kontaminiertem Staub
Chlamydophila psittaci	Ornithose, Psittakose	Inhalation von kontaminiertem Kotstaub von Geflügeltieren
Bacillus anthracis	Milzbrand	Verarbeitung von Tierprodukten; Tierkontakt
Francisella tularensis	Tularämie	blutsaugende Parasiten; kontaminiertes Wasser; kontaminierter Staub
Listeria	Listeriose	Tierkontakt; kontaminierte Lebensmittel (Milchprodukte, Obst, Gemüse, rohes Fleisch)
Brucella	Brucellose	unpasteurisierte Milch und Käse; Tierkot

Tab. 6.3 Bedeutende Wurmerkrankungen in der Arbeitsmedizin (BK-Nr. 3103)

Erreger	Hauptsymptome
Ancylostoma duodenale	Anämie, Darmzottendestruktion, Schwäche, Herzversagen
Strongyloides stercoralis	Lungenentzündung, Afterjucken

Wurmkrankheiten der Bergleute

Die in **Tab. 6.3** aufgelisteten Wurmkrankheiten werden als Berufskrankheiten anerkannt.

Tropenkrankheiten

Die Krankheiten in **Tab. 6.4** werden als Berufskrankheiten anerkannt, sofern sie in der Ausübung des Berufs erworben wurden.

Tab. 6.4 Tropenkrankheiten und ihre Erreger in der Arbeitsmedizin (BK-Nr. 3104)

Erreger	Krankheit	Endemiegebiete
Arenaviren, Flaviviren, Filoviren, Togaviren	Virusbedingtes hämorrhagisches Fieber	v. a. Afrika, Südamerika, Südostasien
Rickettsia rickettsii	Fleckfieber (Rocky-Mountain-spotted-Fever)	Nord- und Südamerika
Flaviviren	Japan-Enzephalitis	Südost und Ostasien
Borrelia recurrentis	Tropische Borreliose (Rückfallfieber)	Südamerika, Äquatorialafrika, Osteuropa, Naher Osten
Mycobacterium ulcerans	Buruli-Ulcus	Tropen
Mycobacterium leprae	Lepra	Tropen
Yersinia pestis		Einzelfälle weltweit
Chlamydia trachomatis	Trachom	Tropen
Plasmodium	Malaria	Tropen
Entamoeba histolytica	Amöbiasis	Tropen und Subtropen
Leishmania tropica	Leishmaniose	Tropen, Mittelmeerraum
Trypanosoma brucei (Tsetsefliege)	Afrikanische Trypanosomiasis	tropisches Afrika
Trypanosoma cruzi	Amerikanische Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit)	Mittel- und Südamerika
Bandwürmer, Saugwürmer, Fadenwürmer	Wurmerkankungen	weltweit

6.2.6 Anorganische Stäube (BK-Gr. 41)

Quarzstaub

DEFINITION Quarzstaub sind alle Stäube, die kristallines Siliciumdioxid (SiO_2) enthalten. Das SiO_2 kann dabei in unterschiedlichen Kristallmodifikationen auftreten.

Die für den Gesundheitsschutz bedeutsamen Modifikationen sind insbesondere Quarz sowie die Hochtemperaturmodifikationen Cristobalit und Tridymit.

Gefährdete Berufe: Gefährdet sind Personen bei der Erz- und Steinkohlegewinnung im Bergbau, bei der Gewinnung sowie Be- und Verarbeitung von Quarz, Granit, Sandstein, Bimsstein, Schiefer in der Natursteinindustrie, Glasindustrie, bei der Herstellung von Emaille und Keramik, bei der Produktion von Spezialkristallen wie Silikat, Silikagel.

Vorsorgeuntersuchungen: Bei Exposition gegenüber Quarzstaub hat der Arbeitgeber eine arbeitsmedizinische Vorsorge anzubieten. Dabei können Anamnese, Auskultation, Röntgen sowie CT Aufschluss über mögliche gesundheitliche Beeinträchtigungen geben.

Klinik:
- BK-Nr. 4101: Silikose/Quarzstaublunge (Pneumokoniose)
- BK-Nr. 4101: Siliko-Tuberkulose.

Details zu Diagnostik, Therapie und Prognose der genannten Erkrankungen s. Atmungssystem S. A 180.

Asbest

Asbest ist eine Sammelbezeichnung für verschiedene natürlich vorkommende **Silikatfasern**, denen hohe Festigkeit und Biegsamkeit gemein ist. Mit 90 % den größten Anteil an den weltweit geförderten und verarbeiteten Arbeitsstoffen hat das Schichtsilikat **Chrysotil** (Weißasbest). Asbeststaub besteht aus sehr feinen Fasern, die eine submikroskopische Größe erreichen können.

DEFINITION Als **Fasern** gelten **Partikel** mit einer **Länge > 5 µm**, einem **Durchmesser < 3 µm** und einem **Länge-Durchmesser-Verhältnis > 3:1**.

Vorkommen und Verwendung: Aufgrund ihrer Nichtbrennbarkeit, Hitzebeständigkeit und Beständigkeit gegen Fäulnis und Korrosion wurden Asbestprodukte großzügig in Gebäuden und Geräten als **Brand- und Isolierschutz** eingesetzt. Auch in Brems- und Kupplungsbelägen kamen Asbestfasern zum Einsatz, ebenso in Elektroinstallationen und der Textilindustrie. Die Verwendung von Spritzasbest wurde 1979 und die Verwendung aller Asbestmaterialien 1989 verboten, wodurch eine Exposition heute nur noch bei Abbruch- und Sanierungsmaßnahmen besteht.

Die Hintergrundexposition beträgt in der Außenluft etwa 100 Fasern/m³, in unmittelbarer Straßennähe etwa 1000 F/m³ und in der Raumluft i. d. R. < 100 Fasern/m³, kann jedoch in sanierungsbedürftigen Gebäuden auch > 1000 F/m³ betragen.

Untersuchungen: Bei Exposition gegenüber Asbeststäuben hat der Arbeitgeber eine arbeitsmedizinische Vorsorge anzubieten. Dabei können Anamnese, Auskultation, Lungenfunktionsprüfung sowie Röntgen und CT Aufschluss über mögliche Veränderungen, insbesondere im Respirationstrakt, geben.

Besonders zu beachten bei Berufskrankheiten, die durch Asbest hervorgerufen werden, ist die lange Latenzzeit von mehreren Jahrzehnten. Im Jahr 2010 waren bei der GVS (Gesundheitsvorsorge) über 550 000 Personen regisitriert, die beruflich Umgang mit **asbestfaserhaltigem Staub** hatten oder haben (im Gegensatz dazu nur etwa 1600 Personen, die mit quarzhaltigem Staub zu tun haben). Deshalb sind nachgehende Untersuchungen ausschlaggebend.

Auch bei langjährigen Rauchern, die in ihrem Berufsleben einer längerfristigen Asbestexposition ausgesetzt waren, kann bei Nachweis einer entsprechenden kumulativen Belastung z. B. ein Bronchialkarzinom als Berufskrankheit anerkannt werden.

Nachgehende Untersuchungen nach den Berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen G 1.2 (Asbestfaserhaltiger Staub) und G 1.3 (Künstlicher mineralischer Faserstaub der Kategorie 1 oder 2, Aluminiumsilikatwolle) erfordern besondere Fachkenntnisse und spezielle Ausrüstungen. Dies sind:

- besondere Kenntnisse der Pneumokoniosediagnostik, nachgewiesen durch Teilnahme an einem anerkannten Einführungsseminar
- apparative Ausstattung für Röntgen- und Lungenfunktionsdiagnostik und Vorhandensein der ILO-Standardfilmsätze.

Gesundheitsgefährdung: Die Fasern werden inhalativ aufgenommen, wobei Transport und Ablagerung abhängig von Größe, Form und Dichte sind. Ein großer Teil der eingeatmeten Fasern wird entweder ausgeatmet oder durch die mukoziliäre Clearance unschädlich gemacht. Teile der kleinen Fasern dringen in die Alveolen oder durch diese in das Zwischengewebe der Lunge ein und v. a. in den mittleren und unteren Lungenabschnitten können **fibrotische Umbauprozesse** entstehen. Im Alveolarbereich abgelagerte Fasern gelangen auch bis zur Pleura (**Pleurotropie**). Asbest ist sehr stark kanzerogen. Makrophagen können die Fasern zwar phagozytieren, aber nicht abbauen und schütten Zytokine (IL 1 und Wachstumsfakoren) aus. Dadurch werden Granulozyten und T-Helferzellen chemotaktisch angelockt und Fibrozyten zur Kollagenbildung stimuliert.

Klinik:

- BK-Nr. 4103: Lungenasbestose (Pneumokoniose)
- BK-Nr. 4103: Pleuraasbestose
- BK-Nr. 4104: Bronchialkarzinom
- BK-Nr. 4104: Kehlkopfkarzinom
- BK-Nr. 4105: Pleuramesotheliom
- BK-Nr. 4105: Peritonealmesotheliom.

Details zu Diagnostik, Therapie und Prognose der genannten Erkrankungen s. Atmungssystem S. A 180.

Prävention: Beim Umgang mit Asbest müssen Schutzmaßnahmen wie das Tragen von Atemschutzgeräten und Schutzanzügen getroffen werden. Es ist auf ein staubarmes Arbeiten zu achten und asbesthaltige Abfälle sind ordnungsgemäß und fachgerecht zu entsorgen.

MERKE Knapp **50 %** aller tödlich verlaufenden Berufskrankheiten sind auf eine Asbestexposition zurückzuführen! Bei entsprechenden Symptomen also **immer** eine mögliche Exposition abklären!

Weitere anorganische Stäube

Siehe **Tab. 6.5**.

6.2.7 Organische Stäube (BK-Gr. 42)

DEFINITION Organische Stäube sind Stäube, die organischen Ursprungs sind, z. B. Getreidestäube, Endotoxine, Schimmelpilze oder Bakterien oder deren Sporen etc.

Organische Stäube kommen u. a. an Arbeitsplätzen in der Naturfaserprozessierung (pflanzlichen und tierischen Ursprungs), in Getreidelagern, in der Landwirtschaft sowie bei der Müllverwertung, Kompostierung und Abwasserklärung vor.

Tab. 6.5 Weitere anorganische Stäube und ihre Krankheiten

Noxe	BK-Nr.	gefährdende Berufe	Krankheiten
Aluminium	4106	Schweißer, Schleifmittelherstellung	chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Pneumothorax, interstitielle Lungenfibrose (**Aluminose**)
Metallstäube	4107	Metallarbeiter	Lungenfibrose
Thomasmehl	4108	Düngemittelherstellung, Düngemittelsaat	akute und chronische Bronchitis
Nickel	4109	Verarbeitung von Nickelerzen, Stahlarbeiter, Akkumulatorproduktion, Werkstoffherstellung	Bronchialkarzinom, Karzinome der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen, Larynxkarzinom
Kokereirohgase	4110	Arbeiten an Kokerei-Ofenblöcken	Bronchial- und Larynxkarzinom
Feinstaub	4111	Steinkohlenbergbau unter Tage	chronisch obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem

Als **Berufskrankheiten** anerkannt sind:
- BK-Nr. 4201: Exogen-allergische Alveolitis
- BK-Nr. 4202: Byssinose
- BK-Nr. 4203: Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz.

Exogen-allergische Alveolitis (BK-Nr. 4201)

Auslösende Stoffe: Aktinomyceten sowie andere **Pilz-** und **Bakteriensporen**:
- in Stäuben von verschimmelten Futtermitteln wie Heu und Stroh in der Landwirtschaft (Farmerlunge)
- in Stäuben von Geflügelfedern bei der Geflügelzüchtung (Vogelhalterlunge)
- in feuchten Tintenstäuben in Druckereibetrieben (Luftbefeuchterlunge)
- bei der Waschmittelherstellung (Waschmittellunge) oder
- in Stäuben bei der Holzverarbeitung.

Gefährdete Berufe: Landwirte, Vogelzüchter, Drucker, Bierbrauer, Kaffeeröster, Holzarbeiter.

Klinik, Diagnostik, Therapie: Siehe Innere Medizin, Atemwegserkrankungen.

Byssinose (BK-Nr. 4202)

Auslösende Stoffe: Rohbaumwoll-, Rohflachs- oder Rohhanfstaub.

Gefährdete Berufe: Verarbeitung von Rohbaumwolle, Rohflachs und Rohhanfstaub bei der Textilproduktion.

Klinik: Charakteristisches Symptom ist die sog. **Montagssymptomatik**. Am ersten Arbeitstag nach einer mehrtägigen Arbeitspause (z. B. Wochenende) kommt es nach mehrstündiger Exposition zu Brustschmerzen, Atemnot und allgemeiner Schwäche. In den reversiblen Stadien I und II hören die Symptome am Ende des Arbeitstages bzw. nach 2–3 Werktagen auf. Das chronische Stadium III findet sich nach jahrzehntelangem Kontakt mit den Stäuben das klinische Bild einer **chronisch obstruktiven Bronchitis**, die mit **fibrotischen Umbauprozessen** in der Lunge und einer Rechtsherzhypertrophie (**Cor pulmonale**) einhergehen kann.

Diagnostik: Es gibt keine spezifischen Befunde für die Byssinose, weshalb einer exakten Arbeitsanamnese mit detektierter Montagssymptomatik eine entscheidende Bedeutung zukommt. Differenzialdiagnostisch sind allergisches Asthma bronchiale und exogen allergische Alveolitis abzuklären.

Therapie:
- **Stadium I und II:** strikte Expositionskarenz; führt meist zu einer vollständigen Reversibilität.
- **Stadium III:** Medikamente wie inhalative Glukokortikoide, Sympathomimetika oder Theophyllin.

Prognose:
- **Stadium I und II:** bei Expositionskarenz mit guter Prognose.
- **Stadium III:** Hier besteht die Gefahr von Spätkomplikationen wie rezidivierende Bronchitis, Lungenemphysem und Cor pulmonale.

Adenokarzinom der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen (BK-Nr. 4203)

Auslösende Stoffe: Stäube von Eichen- und Buchenholz.

Gefährdete Berufe: Forst- und Holzarbeiter, Schreiner, Parkettleger.

Klinik: Adenokarzinom der inneren Nase und der Nasennebenhöhlen häufig zu Beginn mit leicht behinderter Nasenatmung und chronischer Rhinitis mit Blutbeimengung. Später tumorbedingte Doppelbilder und Kopfschmerzen. Langsam-infiltrierendes Wachstum und nur selten Fernmetastasen. Hohe Rezidivneigung.

6.2.8 Obstruktive Atemwegserkrankungen (BK-Gr. 43)

Erkrankungen durch allergisierende Stoffe (BK-Nr. 4301)

DEFINITION Berufliche Allergene sind Arbeitsstoffe mit allergisierender Potenz. Sie kommen an den verschiedensten Arbeitsplätzen vor. Meist handelt es sich um einatembare Stoffe pflanzlicher oder tierischer Herkunft.

Vorkommen: Beispiele für **pflanzliche Allergene**:
- Staub von Mehl und Kleie aus Getreide
- Stäube verschiedener Holzarten
- Rizinusbohnenstaub, Rohkaffeebohnenstaub, Kakaobohnenstaub, Lykopodiumstaub
- algenhaltige Aerosole, z. B. aus Luftbefeuchtungsgeräten
- Schalenstaub und Saft der Zwiebeln von Narzissen und Tulpen
- Futtermittelstaub wie von Luzerne, Staub von Jute, Kapok.

Beispiele für **tierische Allergene**:
- Insektenstaub
- Federnstaub, Haarstaub
- Rohseidenstaub
- Perlmuttstaub.

Beispiele für **sonstige Allergene**:
- Arzneimittel wie Antibiotika, Sulfonamide, Salvarsan
- Proteasen
- p-Phenylendiamin (Ursol)
- Kosmetika und Duftstoffe.

Gefährdete Berufe: Bäcker, Berufe in der Holzverarbeitung, Floristen, Gärtner, Maler und Lackierer, Mediziner, Krankenschwestern, Pharmazeuten.

Klinik:
- allergische Rhinopathie (s. HNO S. B 769)
- exogen allergisches Asthma als Sekundärkomplikation bei anhaltender Allergenexposition. Bronchiale Hyperreagibilität mit deutlichen obstruktiven Komponenten und Beschwerden auch bei Inhalation unspezifischer Noxen wie Tabakrauch, Kaltluft, Nebel. Positiver Methacholintest.
- Bei Immunschwäche mit erhöhter Anfälligkeit gegenüber viralen und bakteriellen Bronchitiden mit schlechter Heilungstendenz und Chronifizierung kann sich nachfolgend auf Basis des dauerhaft geschädigten Lungengewebes auch eine **COPD** ausbilden (s. Atmungssystem S. A 167).

Erkrankungen durch chemisch-irritative und toxische Stoffe (BK-Nr. 4302)

Auslösende Stoffe: Chemisch-irritative und toxische Stoffe können in Form von Gasen, Dämpfen, Stäuben oder Rauchen vorkommen. Sie lassen sich einteilen in:
- leicht flüchtige organische Arbeitsstoffe: z. B. Acrolein, Äthylenimin, Chlorameisensäureäthylester, Formaldehyd, Phosgen
- schwer flüchtige organische Arbeitsstoffe: z. B. einige Härter für Epoxidharze, bestimmte Isocyanate, Maleinsäureanhydrid, Naphthochinon, Phthalsäureanhydrid, p-Phenylendiamin
- leicht flüchtige anorganische Arbeitsstoffe: z. B. Nitrose-Gase, einige Phosphorchloride, Schwefeldioxid
- schwer flüchtige anorganische Arbeitsstoffe: z. B. Persulfat, Zinkchlorid, Beryllium und seine Verbindungen, Cadmiumoxid, Vanadiumpentoxid (vgl. hierzu BK-Gr. 11, Umweltmedizin S. 820).

Gefährdete Berufe: Insbesondere Laboranten und Chemiker.

Klinik:
- **Akute Bronchitis** bei akuter Exposition symptomatisch mit Husten, Brustschmerzen, Auswurf und Anfällen von Atemnot. Obstruktive Störung mit Atemgeräuschen bei der Auskultation und Lungenüberblähung, Hypersekretion und Störungen der mukoziliären Clearance. Reversible und Irreversible Formen (s. Atmungssystem S. A 162).
- **Chronische Bronchitis**: bei chronischer Allergenexposition langsam progredienter Verlauf. Meist vollständig reversibel bei Expositionskarenz. Als Folgeerkrankungen sind **Pneumonien** und chronisches **Cor Pulmonale** möglich (s. Atmungssystem S. A 167).

6.2.9 Hautkrankheiten (BK-Gr. 51)

Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen (BK-Nr. 5101)

Auslösende Faktoren:
- Arbeiten in feuchtem Milieu
- Arbeiten, bei denen feuchtigkeitsdichte Handschuhe getragen werden
- Hautkontakt mit Substanzen, die chemisch irritatives oder allergisierendes Potenzial haben
- physikalische Faktoren wie UV-Strahlung, Hitze oder Kälte
- hautpathogene Keime.

Gefährdete Berufe: Friseure, Bäcker, Galvaniseure, Gärtner, Metallarbeiter, Zahntechniker, Mediziner, Maler und Lackierer, Chemielaboranten, Kunststoffarbeiter.

Klinik:
Allergisches Kontaktekzem: Pathogenetisch folgt auf eine Sensibilisierungsphase von Monaten bis hin zu Jahrzehnten eine Allergie vom **Typ 4** (Spättyp), selten Typ 1. Das Krankheitsbild zeigt sich bei erstem Wiederkontakt akut durch Rötungen, Schwellungen, Blasenbildung, Wundnässen, Krustenbildung, Schuppung und schließlich Abheilung. Bei einer chronischen Antigenexposition können verschiedene Krankheitsstadien parallel vorkommen. Die **Therapie** erfolgt durch Befreiung von der Antigenexposition und pharmakologisch mit entzündungshemmenden Medikamenten.

Der Arbeitgeber ist zur Bereitstellung möglichst allergenarmer Arbeitsmittel verpflichtet (z. B. puderfreie, proteinarme Schutzhandschuhe bei Latexallergie).

Subtoxisch-kumulatives Kontaktekzem (Abnutzungsdermatose): Bei wiederholter mechanischer oder chemischer Belastung der Haut, z. B. durch Reibung oder alkoholische Desinfektionsmittel, kann ein solches Ekzem entstehen. Der natürliche Säureschutzmantel der Haut wird angegriffen, durchlässig und infektionsanfällig. Symptomatisch werden Patienten u. a. mit nässenden Hautstellen,

Verkrustungen, Bläschenbildung oder Rhagaden. **Therapeutisch** relativ schwer in den Griff zu bekommen und meistens langwierig. Große Konsequenz bei der Expositionskarenz ist nötig!

Chlorakne: Bei Vergiftungen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen (z.B. Chlorphenol, Dibenzofuran) entstehen v.a. an den Hautstellen mit direktem Kontakt eine follikuläre Hyperkeratose und in der Folge oft auch Komedonen, Knoten und Abszesse, die je nach Dimension narbige Veränderungen zurücklassen können. Die Chlorakne ähnelt in Symptomatik und Therapie im Wesentlichen der normalen Akne und wird je nach Schweregrad mit Peelings, antiphlogistisch oder mit Vitamin-A-Säure (Retinoiden) behandelt.

Mykosen: Dermatomykosen werden vorwiegend durch fakultativ oder obligat pathogene Pilze der Gattung **Candida** oder **Trichophyton** ausgelöst. Begünstigt werden sie durch ein feuchtwarmes Klima, wie es in Molkereien, Untertage oder auch in Badeeinrichtungen herrscht. Leicht gerötete, schuppende Hautareale und ein teils ausgeprägter Juckreiz bestimmen die Symptomatik. Sehr häufig finden sich Dermatomykosen an den Füßen, insbesondere bei hoher Schweißabsonderung der Füße. Prognose ist gut bei Behandlung mit topischen Antimykotika (Clotrimazol) und intaktem Immunsystem.

Hautkrebs (BK-Nr. 5102)

Auslösende Stoffe und Gefährdung: Gefahr besteht bei Exposition gegenüber:

- Rußbestandteilen bei der Herstellung von Tuschen und Farben
- Rohparaffin bei der Produktion von Zündhölzern und Papier
- Teer in Dachpappen und im Straßenbau
- **Anthrazen** bei der Farbherstellung und beim Imprägnieren von Hölzern.

Klinik und Verlauf:

- **Toxisches Ekzem:** durch die akute Einwirkung in der Folge mit Dermatitis und Juckreiz.
- **Melanose:** zunehmende bräunlich-fleckige Pigmentierung der betroffenen Hautareale bei kontinuierlicher Exposition.
- **Pech-/Teerwarzen:** einzelne oder multiple Warzen unterschiedlicher Größe, v.a. im Gesicht und am Handrücken, mit Neigung zu karzinomatöser Entartung nach einer Latenz von 3–4 Jahren.
- **Hautkrebs:** nach einer Expositionsdauer von vielen Jahren oder Jahrzehnten Entstehung eines malignen Melanoms (schwarzer Hautkrebs).

7 Arbeitsunfälle

7.1 Allgemeines

DEFINITION Ein **Arbeits- oder Betriebsunfall** ist ein bei der Ausübung einer versicherten Tätigkeit unfreiwillig eintretendes Ereignis mit körperlichem Schaden unterschiedlichen Ausmaßes:

- Er ist zeitlich begrenzt.
- Es liegt ein gesundheitlicher Schaden vor, der zum überwiegenden Teil auf die Ausübung der Tätigkeit zurückzuführen ist.

In Deutschland fällt der Betriebsunfall unter die **gesetzliche Unfallversicherung**. Auch potenziell beschädigte Hilfsmittel wie Prothesen oder Sehhilfen fallen bei bestimmungsgemäßem Einsatz zum Unfallzeitpunkt unter den Versicherungsschutz.

Wegeunfall: Der Wegeunfall fällt als Teil des Arbeitsunfalls ebenfalls unter die gesetzliche Unfallversicherung. Dabei gilt zu beachten, dass der Versicherungsschutz nur für den direkten Weg ohne Umwege vom Wohnort zur Arbeitsstätte gilt. Bereits Umwege von 100 m vom direkten Weg lassen den Schutz erlöschen. Wird jedoch innerhalb von 2 h der direkte Weg wiederaufgenommen, kann auch der Versicherungsschutz reaktiviert werden.

Korrektes Vorgehen bei einem Arbeitsunfall:

- Bei einem mehr als 3-tätigen Ausfall des betroffenen Arbeitnehmers muss innerhalb von 3 Tagen durch den Arbeitgeber beim zuständigen Versicherer eine **Unfallanzeige** erfolgen. Hierfür stehen vorgefertigte Formulare zur Verfügung.
- Bei Unfällen, die Erste-Hilfe-Maßnahmen erfordern, ist eine **betriebliche Dokumentation** der Geschehnisse erforderlich, die 5 Jahre lang aufbewahrt werden muss. Es wird auch dringend empfohlen, Bagatellverletzungen zu dokumentieren, damit bei einer Verschlimmerung zweifelsfrei ein Unfall nachgewiesen werden kann.
- Bei einem Unfall, zu dem eine ärztliche Beurteilung erfolgen muss, ist die ansonsten frei Arztwahl eingeschränkt: Der betroffene Arbeitnehmer muss zu einem D-Arzt (**Durchgangsarzt**): Dieser ist ein Facharzt für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie oder ein Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie mit Zusatzbezeichnung „Spezielle Unfallchirurgie", der von den Berufsgenossenschaften eine besondere Zulassung erhalten hat. Da der D-Arzt direkt mit der Unfallversicherung abrechnet, sind weder Praxisgebühr noch Versicherungskarte nötig.

Tab. 7.1 Verletzungsarten und Erste-Hilfe-Maßnahmen bei Arbeitsunfällen

Unfall	gefährdete Berufsgruppen	Erste-Hilfe-Maßnahmen
Verbrennungen	Arbeiter in Hochöfen und Kokereien, Maschinisten, Köche und Küchenpersonal, Pyrotechniker, Feuerwehrleute, Schweißer	sofortige Kühlung zur Analgesie, ideal mit Leitungswasser (keimarm), Erfrierungsgefahr bei Eis!, Abdecken der Brandwunde mit steriler Wundbedeckung, bei Verbrennungen > 20 % KO Infusion mit Ringer-Lactat
Kälteschaden	Bergsteiger, Skifahrer, Motorschlittenfahrer, Einsatz von Trockeneis in Industrie (Kühlmittel, Reinigung) und Medizin, flüssiger Stickstoff in Werkstofftechnik oder Medizin	warmen Ort aufsuchen, in Decken einwickeln, warme und gezuckerte Getränke, Wärmebäder, ASS 100
Verletzungen durch Säuren und Laugen	Laboranten, Chemiker, Werkstoffproduktion	Spülen mit fließendem Wasser
akute Schäden durch ionisierende Strahlung	medizinisches Personal bei Arbeiten mit Röntgenstrahlung und radioaktiven Stoffen, Wissenschaftler, Arbeiter in kerntechnischen Anlagen	Anamnese, Kontaktaufnahme zu regionalem Strahlenschutzzentrum, allgemeine Erste-Hilfe-Maßnahmen, bestrahlte Körperpartien umgehend steril abdecken, Schocktherapie bei Übelkeit und Erbrechen
Elektrounfall	Elektriker, Elektrotechniker, Arbeiten an Überlandleitungen und Hochspannungsleitungen, Elektroindustrie, Blitzschlag	Abschalten der Spannungsquelle. Eigenschutz! Allgemeinmaßnahmen, ggf. Reanimation, Defibrillation, bei Verbrennungen Infusion
mechanische Verletzungen (Brüche, Prellungen, Quetschungen, Stauchungen oder Risse in Bursen, Menisken, Bändern)	Handwerker, Bodenleger, Bauarbeiter, Konstrukteure, Metzger, Forstarbeiter	Allgemeinmaßnahmen je nach Verletzung, Wundreinigung, Infusion, Reposition bei Brüchen

7.2 Verletzungsarten und Erste-Hilfe-Maßnahmen

Siehe **Tab. 7.1**.

7.3 Arbeitsunfälle und chronische Erkrankungen

Exazerbation chronischer Erkrankungen durch Arbeitsunfälle: Beispiele hierfür sind:

- Schlaganfall nach starkem Blutdruckanstieg durch psychischen oder physischen Stress bei bestehender Hypertonie und ggf. unzureichender medikamentöser Therapie, insbesondere bei gleichzeitiger Antikoagulation
- Hypoglykämie bei Diabetes mellitus durch stressbedingt erhöhten Glukoseverbrauch und daran nicht angepasste Nahrungsaufnahme bzw. Diabetesmedikation.

Chronische Erkrankungen als Risikofaktor für Arbeitsunfälle: Beispiele hierfür sind:

- bei epileptischen Anfällen, Hypoglykämie, Myokardinfarkt oder Schlaganfall: Gefahr des Kontrollverlustes beim Bedienen von Maschinen und Fahrzeugen oder Unfallgefahr durch Stürze in gefährlicher Umgebung
- bei Alkohol- und Drogenmissbrauch: Risiko der Fehlbedienung von Maschinen und Fahrzeugen sowie unkontrollierte Stürze und gefährlicher Umgang mit Werkzeugen
- bei chronischer Bronchitis mit ständigen Hustenanfällen: Auslösen von Stressreaktionen bei Arbeitskollegen sowie Ablenkung beim Steuern von Maschinen oder Fahrzeugen.

8 Begutachtungskunde

8.1 Arbeitsunfähigkeit, Berufsunfähigkeit, Erwerbsminderung und Erwerbsunfähigkeit

8.1.1 Arbeitsunfähigkeit

DEFINITION Die Arbeitsunfähigkeit beschreibt einen Gesundheitszustand, der es dem Arbeitnehmer nicht ermöglicht, seine zuletzt ausgeübte oder eine vergleichbare Tätigkeit auszuführen.

Dabei es spielt keine Rolle, ob der Arbeitnehmer sich möglicherweise dauerhaft oder temporär in einem Krankenhaus oder in der medizinischen Rehabilitation befindet. Auch lebensnotwendige Untersuchungen (Dialyse) zählen dazu.

Es besteht i. d. R. ein Anspruch auf Lohnfortzahlung durch den Arbeitgeber für 6 Wochen, danach zahlt die Krankenkasse das Krankengeld (70 % des Einkommens) längstens für einen Zeitraum von 78 Wochen innerhalb von 3 Jahren.

Arbeitsunfähigkeit ist kein rentenrechtlicher Begriff, eine „Arbeitsunfähigkeitsrente" gibt es also nicht.

Eine Arbeitsunfähigkeit ist dem Arbeitgeber unverzüglich zu melden und bei einer Dauer länger als 3 Tage mit einer ärztlich ausgestellten **Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung** (**AU**) zu belegen. Sie wird vom Hausarzt ausgestellt und dient in erster Linie dazu, den Versicherten vor gesundheitlichen Schäden zu bewahren, die die Fortführung seiner Arbeitstätigkeit für ihn bedingen könnten. Die Bescheinigung darf erst ausgestellt werden, wenn der Arzt den Patienten **persönlich untersucht** und im Hinblick auf seine aktuellen beruflichen Belastungen befragt hat. Eine AU soll grundsätzlich nicht für zurückliegende Zeiträume ausgestellt werden, eine Rückdatierung des Beginns ist nur nach gewissenhafter Prüfung und i. d. R. nur bis zu 2 Tagen zulässig. Die Bescheinigung besteht aus 3 Durchschlägen, jeweils 1 für die Krankenkasse, für den Arzt und den Arbeitgeber. Die wesentlichen Bestandteile sind die über den ICD-10 verschlüsselten Diagnosen, die voraussichtliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit und die Unterschrift des Arztes. Der Arbeitgeber darf ab dem 1. Tag eine solche AU einfordern.

Zu Rehabilitationsmaßnahmen bei Arbeitsunfähigkeit siehe Rehabilitation S. 750.

Das **„Hamburger Modell"** ermöglicht eine stufenweise Wiedereingliederung ins Arbeitsleben nach längerer krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit. Eine Absprache zwischen Arbeitnehmer und -geber ist notwendig.

8.1.2 Berufsunfähigkeit

DEFINITION Die Berufsunfähigkeit (BU) ist eine ärztlich bestätigte und durch eine Krankheit, einen Unfall oder Invalidität hervorgerufene, kontinuierliche Beeinträchtigung der Berufsausübung.

In der deutschen Rentenversicherung ist berufsunfähig, wer (vor 1961 geboren) aufgrund einer Krankheit oder Behinderung weniger als 6 Stunden pro Tag erwerbsfähig ist (§ 240 SGB VI). Berufsunfähig ist nicht, wer – unter Berücksichtigung der jeweiligen Arbeitsmarktlage – eine zumutbare Tätigkeit vollschichtig ausüben kann.

Kann ein Arbeitnehmer aus Gründen, die in seiner Person liegen (z. B. Krankheit), die arbeitsvertraglich geschuldete Leistung nicht mehr erbringen, ist dies ein Kündigungsgrund.

Seit 1. Januar 2001 gibt es keine staatliche „Berufsunfähigkeitsrente" mehr, bezüglich Berufsunfähigkeit ist privat vorzusorgen. Ab 50 % Berufsunfähigkeit kann man mit Leistungen seitens der Versicherer rechnen.

Der Begriff „Rente wegen Erwerbsunfähigkeit" wurde ebenfalls abgeschafft und ersetzt durch eine **zweistufige Erwerbsminderungsrente** (teilweise Erwerbsminderung bzw. volle Erwerbsminderung).

8.1.3 Erwerbsminderung (MdE) und Erwerbsunfähigkeit (EU)

DEFINITION Das Leistungsvermögen wird in 3 Stufen eingeteilt:

- keine Erwerbsminderung: mehr als 6 Stunden/Tag.
- teilweise Erwerbsminderung: 3–6 Stunden/Tag
- volle Erwerbsminderung (EU): weniger als 3 Stunden/Tag, der Patient ist aufgrund einer Krankheit oder Behinderung auf nicht absehbare Zeit außerstande, eine Erwerbstätigkeit jeglicher Art auszuüben.

Im Gegensatz zur BU spielt dabei der bisher ausgeübte Beruf keine Rolle.

Eine Minderung der Erwerbstätigkeit kann durch einen Arbeitsunfall oder eine Berufskrankheit vorliegen und führt zur Zahlung einer Verletztenrente aus der **gesetzliche Unfallversicherung**. Der Anspruch entsteht, wenn die Erwerbsfähigkeit über mehr als 26 Wochen, gemessen am allgemeinen Arbeitsmarkt, gegenüber diesem um mindestens 20 % verringert ist.

Der „Grad der Behinderung" setzt sich dabei aus der Gesamtauswirkung aller bestehenden Funktionsstörungen zusammen. Besteht nur die Fähigkeit zu leichter körperlicher Arbeit über einen Zeitraum von 3–6 Stunden, ist eine Rente wegen teilweiser Erwerbsminderung möglich. Ist dies nicht möglich, kann der Patient eine Rente

wegen voller Erwerbsminderung erhalten. Die gesetzliche Rentenversicherung berücksichtigt hierbei alle Gesundheitsstörungen unabhängig von ihrer Ursache. Die gesetzlichen Unfallversicherungen (z. B. Berufsgenossenschaften) dagegen ausschließlich den prozentualen Anteil der kausal auf ein Unfallereignis zurückzuführenden Unfallfolgen.

8.2 Arbeitsbezogene Krankheit, adverse Effekte

Zu dem Begriff **Arbeitsbezogene Krankheit** s. S. 211.

8.2.1 Adverse Effekte

Gemäß der WHO-Definition aus dem Jahr 1994 sind „adverse Effekte" Veränderungen in Morphologie, Physiologie, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung eines Organismus, die zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit oder zu einer Beeinträchtigung der Kompensationsfähigkeit gegenüber zusätzlichen Belastungen führen oder die Empfindlichkeit gegenüber schädlichen Wirkungen anderer Umwelteinflüsse erhöhen.
Hierzu gehören beispielsweise starke Körpergewichtsverminderung, enzymatische Veränderungen, Verhaltensänderungen und neurophysiologisch ermittelbare Abweichungen.

8.3 Behinderung und Pflegebedürftigkeit

Zu **Behinderung** s. S. 200.

8.3.1 Pflegebedürftigkeit

DEFINITION Pflegebedürftig ist, wer aufgrund einer körperlichen, geistigen oder seelischen Krankheit oder Behinderungen bei Tätigkeiten im Ablauf des täglichen Lebens auf Dauer (mindestens aber für 6 Monate) in erheblichem Maß auf Hilfe angewiesen ist.
Schwerpflegebedürftigkeit: Eine Person, die auf Dauer ohne fremde Hilfe in nahezu allen Bereichen des täglichen Lebens hilflos ist, gilt als schwerpflegebedürftig.

Hierbei wird unterschieden:
- Pflegestufe I: täglicher Zeitaufwand mind. 90 min (hierbei Grundpflege mind. 45 min).
- Pflegestufe II: täglicher Zeitaufwand mind. 3 h (hierbei Grundpflege mind. 2 h).
- Pflegestufe III: täglicher Zeitaufwand mind. 5 h (hierbei Grundpflege mind. 4 h).

Die Feststellung der Pflegebedürftigkeit erfolgt auf **Antrag** des Pflegebedürftigen (ggf. repräsentiert durch Angehörige oder Bevollmächtigte) bei der **zuständigen Pflegekasse** und wird durch den **medizinischen Dienst der Krankenversicherungen** (MDK) ausgeführt. Zur Einstufung begutachtet eine Pflegekraft oder ein Arzt den betroffenen Patienten und schätzt das Ausmaß an Hilfe ab, die der Patient bei der Grundpflege und der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigt. Die Schwerpflegebedürftigkeit muss vom Hausarzt vor der Antragstellung überprüft werden. Die Einschätzung betrifft den Bereich der Mobilität und Motorik (Aufstehen, Gehen, Stehen, Treppensteigen), den Bereich der Ernährung (Nahrungszubereitung und Nahrungsaufnahme), die hygienischen Maßnahmen (Körperpflege und Reinigung der Wohnung), die Kommunikation (Sprechen, Sehen, Hören) und die Orientierungseigenschaften des Patienten (zeitlich, örtlich, Psyche, Antrieb).

Je nach Einstufung hat der Patient Anspruch auf unterschiedlich hohe Zuschüsse durch die Pflegeversicherung. Weitere Leistungen umfassen die (teilweise) Kostenübernahme z. B. für Kurzzeitpflege, vollstationäre Pflege, Pflegehilfsmittel, Seniorenheime oder betreutes Wohnen.

9 Soziale Umwelt und Krankheit

9.1 Sozialdemografische Variablen und sozialer Wandel

9.1.1 Einfluss sozialdemografischer Faktoren

Die Einflüsse sozialdemografischer Faktoren auf die Gesundheit des Menschen sind komplex und multifaktoriell. Zahlreiche Studien haben ergeben, dass Gesundheit und ein hohes Bildungs- sowie Einkommensniveau miteinander korrelieren. Je höher der Berufsabschluss, desto größer ist i. d. R. das Einkommen bei höher Lebenserwartung und abnehmender Mortalität. Menschen aus mittleren und höheren sozialen Schichten haben zudem oft größere und gut funktionierende **soziale Kreise**, ein bedeutender positiver Prädiktor für Gesundheit und **Langlebigkeit**. Zudem ist der schädliche Konsum großer Mengen Alkohol und Nikotin sowie von Zucker und Fett in gehobenen Schichten geringer. Auch die geografische Situation spielt eine Rolle in Bezug auf die Gesundheit und Krankheit. Folgende Unterschiede zwischen **Stadt- und Landbevölkerung** sind auffallend:
- Bei Kindern- und Jugendlichen zeigt sich in Großstädten eine größere Prävalenz von Krankheiten wie Neurodermitis, Heuschnupfen und Asthma.
- Die medizinische Versorgung in Städten ist besser und flächendeckender als auf dem Land.

- Menschen in Großstädten treiben mehr Sport.
- In größeren Städten ist das Einkommen höher als in ländlichen Regionen.
- In Städten gibt es deutlich mehr 1-Personen-Haushalte als auf dem Land.
- Die Lebenserwartung in Städten ist geringfügig höher als auf dem Land.

9.1.2 Einfluss des sozialen Wandels

Die medizinische Versorgung der Bevölkerung hat sich in den letzten 2 Jahrzehnten stark entwickelt. Die **geringen Geburtenraten** und die **steigende Lebenserwartung** durch immer bessere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten führen zu einem immer höheren Anteil älterer Menschen in unserer Gesellschaft. Dies führt zu Problemen insbesondere bei der **Finanzierung** der medizinischen Versorgung. Folgende **Veränderungen** kann man feststellen und in Zukunft verstärkt erwarten (s. auch Gesundheitsökonomie S. 706):

- mehr ältere, nicht mehr erwerbstätige Menschen
- vermehrtes Auftreten von altersassoziierten, degenerativen Erkrankungen
- größerer Bedarf an geriatrischen und Rehabilitationseinrichtungen
- Abnahme des Bedarfs an Kinder- und Jugendärzten
- zunehmende Kosten für die Behandlung und Therapie von altersassoziierten Krankheiten
- zunehmend alternativmedizinische Angebote im Bereich Gesundheitserhaltung und Anti-Aging.
- Zunahme von Krankheitsbildern von Menschen, die früher in Rente waren, durch späteres Renteneintrittsalter
- Auswirkungen auf das Wiedereingliederungsmanagement durch ambulante Chemotherapie und verbesserte Palliativmedizin
- Integration von Mitarbeitern, die eine Organtransplantation erhalten haben.

9.2 Sozialmedizinische Bedeutung der Arbeitswelt

Die **Zufriedenheit am Arbeitsplatz** hat einen maßgeblichen Anteil an der persönlichen Lebenszufriedenheit und an der Gesundheit des Einzelnen und wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst:

- Das **Modell der beruflichen Gratifikationskrisen** (Johannes Siegrist) beschreibt eine Zunahme der Mortalität bei Arbeitern mit geringer Selbstkontrolle (S. 209).
- Der sog. **Healthy-Worker-Effekt** besagt, dass Beschäftigte durchweg eine geringere Morbidität und Mortalität aufweisen als nicht Beschäftigte. Hier liegt allerdings eine Verzerrung (Bias) vor, da Beschäftigte immer einen gewissen Gesundheitsstatus aufweisen müssen, um arbeiten zu können, während aus Krankheitsgründen nicht arbeitsfähige Personen auch zur Gesamtbevölkerung zählen.
- Auch das **Mobbing** spielt in der Arbeitswelt eine entscheidende Rolle für die Gesundheit (S. 208).

9.3 Sozialanamnese

Zu einer vollständigen Patientenanamnese gehört neben der klinischen Befragung auch die **Erhebung sozialer Informationen**. In klinischen-internistischen Disziplinen erfolgt sie zumeist am Schluss, wohingegen ihr in der Psychiatrie und Psychosomatik naturgemäß eine größere Bedeutung beigemessen wird. Erfragt werden folgende Punkte:

- Familiensituation und Partnerschaft
- berufliche Position und Arbeitsbelastung
- Freundeskreis und soziales Engagement
- besondere belastende Umstände/Situationen aktuell oder zurückliegend.

Oftmals ist ein **gezieltes Nachfragen** nötig, um Patienten dazu zu bewegen, kritische und belastende Lebenszustände nicht zu verschweigen, sondern offen anzugeben. Hier sind **Empathie** und Kommunikationsfähigkeit seitens des Arztes gefordert.

9.4 Sozialmedizinische Aspekte einiger epidemiologisch wichtiger Krankheiten

9.4.1 Arterielle Hypertonie

In Deutschland leiden knapp **50 %** der Bevölkerung an arteriellem Bluthochdruck, einem Risikofaktor für tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Männer sind etwas stärker betroffen als Frauen. Häufig ist die arterielle Hypertonie vergesellschaftet mit anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie (s. Herz-Kreislauf-System S. A 63). Allerdings ist die Hypertonie häufig zunächst symptomlos, was durch den fehlenden Leidensdruck oft zu einer schlechten Compliance der Patienten führt.

Volkswirtschaftlich kommt der arteriellen Hypertonie eine große Bedeutung zu (z. B. Frühberentung). Die direkten Kosten für die stationäre und ambulante Versorgung von Patienten mit arterieller Hypertonie belief sich 1998 auf 8,6 Mrd. Euro.

Versorgungseffizienz: Um die Versorgungseffizienz der arteriellen Hypertonie zu bewerten, sind Erhebungen über **Bekanntheits-, Behandlungs-** sowie **Kontrollgrad** notwendig. Der Behandlungsgrad bezeichnet den Anteil der Patienten, deren Hypertonie medikamentös behandelt wird, der Kontrollgrad jenen Anteil, bei dem die Wirksamkeit der Therapie regelmäßig überprüft wird.

Von schätzungsweise 50 % Männern und 44 % Frauen mit Hypertonie sind nur etwa 21,6 % bzw. 24,4 % als bekannt dokumentiert. Es gibt also eine erhebliche Diskrepanz zwischen den bekannten Fällen und der **Dunkelziffer** in Höhe von rund **25 % der Gesamtbevölkerung** mit nichtdokumentierter Hypertonie. Bei den behandelten Hypertonikern ergibt sich insgesamt ein **Kontrollgrad von unter 25 %** (**Abb. 9.1**). Es wird also bei weniger als 25 %

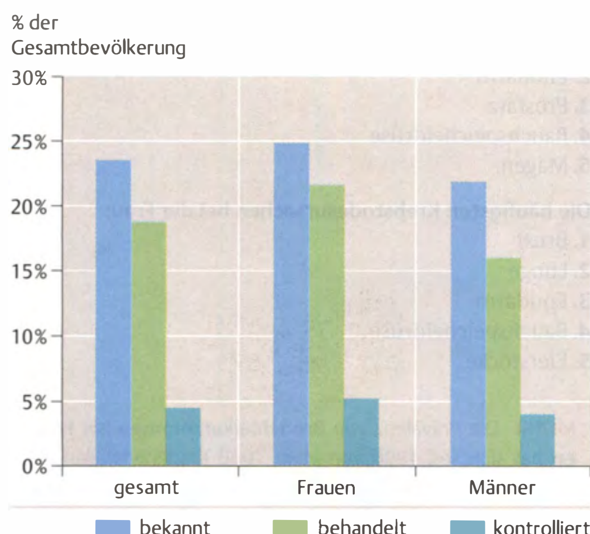


Abb. 9.1 **Bekanntheits-, Behandlungs- und Kontrollgrad arterieller Hypertonie.** Gesundheitsberichterstattung des Bundes 1998.

der Hochdruckpatienten überprüft, ob die Therapie ausreichend ist oder besser modifiziert werden sollte.

Ansätze zur Verbesserung: In einer alternden Gesellschaft wird sich der Anteil der Hypertoniker weiter erhöhen. Ansatzpunkte, um diese Volkskrankheit besser in den Griff zu bekommen, sind z. B.:

- **Vermeidung von Übergewicht** und mehr körperliche Bewegung (insbesondere bereits im Kindes- und Jugendalter)
- **modifizierte Diät** bei übergewichtigen Hypertonikern (viel Obst und Gemüse, wenig Fett, verringerte Kochsalzzufuhr auf < 6 g/d); allein durch die Ernährungsumstellung kann der systolische Druck um bis zu **15 mmHg** gesenkt werden
- optimal angepasste und **kontrollierte medikamentöse Therapie.**

Die Ärzte sind gefordert, das Thema Bluthochdruck sensitiver zu betrachten, Patienten bei Verdacht zu untersuchen sowie engmaschig Therapieverläufe zu kontrollieren. Patienten und Behörden sind in der Verantwortung, sich aktiv mit dem Thema auseinanderzusetzen und darauf aufmerksam zu machen.

9.4.2 Hypercholesterinämie

Mehr als die Hälfte der über 40-Jährigen in Deutschland weist erhöhte Cholesterinwerte auf. Eine zu hohe Cholesterinkonzentration im Plasma ist eine wesentliche Ursache für **atherosklerotische Plaques.** Insbesondere deutlich zu hohe LDL-Cholesterinwerte (> 300 mg/dl) bei zu niedrigen Werten des Arteriosklerose-protektiven HDL (< 35 mg/dl) gehen mit einem erhöhten Risiko für eine **KHK** und damit **ischämischen Myokardläsionen** einher. Sehr häufig sind Patienten mit Hypercholesterinämie **adipös** und leiden zusätzlich unter arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus (Details s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 339).

Auffallend häufig finden sich erhöhte Cholesterinwerte bei Berufsgruppen, die überwiegend oder ausschließlich **sitzenden Tätigkeiten** nachkommen. Häufig korreliert die ungesunde Lebensführung auch mit schwachem Einkommen und **niedrigem Bildungsniveau**.

Versorgungseffizienz: Bei einer bundesweiten Erhebung 1998 der 30–40-Jährigen hatten über 25 % der Männer und über 15 % der Frauen eine bekannte Hypercholesterinämie mit einem Gesamtcholesterinspiegel > 250 mg/dl. Mit **zunehmendem Alter** steigt die Prävalenz deutlich an. Bei den Männern zeigte sich eine deutliche Zunahme der Prävalenz auf **41 %** zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr, die sich in höheren Lebensjahren nicht mehr wesentlich erhöht. Bei Frauen findet sich ein Maximum zwischen 60 und 70 Jahren, wo über **64 %** eine Hypercholesterinämie aufwiesen.

Dramatisch ist der extrem **geringe Behandlungsgrad.** Nur 2 % der Männer zwischen 40 und 49 Jahren und 7 % der Frauen zwischen 60 und 69 Jahren werden mit cholesterinsenkenden Medikamenten behandelt. Umgekehrt bedeutet dies, dass > 40 % der Männer und sogar > 55 % der Frauen nicht adäquat therapiert werden.

Ansätze zur Verbesserung: Da die Ursachen für Hypercholesterinämie neben der genetischen Disposition v. a. im Lebensstil liegen (Bewegungsmangel, übermäßiger Nikotin- und Alkoholkonsum, falsche Ernährung mit einem ungünstigen Fettsäureprofil und hohem Zuckergehalt), ist an diesen Faktoren anzusetzen.

9.4.3 Diabetes mellitus

Gegenwärtig leiden in Deutschland etwa **9%** der Bevölkerung (ca. 7 Mio. Menschen) an einem Diabetes Typ 1 oder 2 (davon sind 90 % Typ-2-Diabetiker). Wie bei anderen metabolischen Erkrankungen ist auch beim Typ-2-Diabetes ein **sozialer Gradient** feststellbar: Einkommens- und bildungsschwache Personen erkranken häufiger als solche aus sozioökonomisch besseren Schichten (Details s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 326).

9.4.4 Rheumatologische Erkrankungen

Rheumatologische Erkrankungen (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 445) sind vielgestaltige und teils schwerwiegende Systemerkrankungen, die sozialmedizinisch insbesondere wegen ihrer sozialen und beruflichen Folgen für den Patienten bedeutsam sind. Nicht selten sind sie aufgrund ihrer raschen Progression mit einer **Frühberentung** verbunden.

Psychosoziale Einflüsse: Durch die Einschränkungen bei alltäglichen Aufgaben sind die Patienten in vielen Situationen auf fremde Hilfe angewiesen und verlieren zunehmend an Eigenständigkeit. Dies kann zu psychischen Problemen, Konflikten oder zu sozialem Rückzug und Vereinsamung führen, was die Prognose wiederum deutlich verschlechtert.

Rehabilitation: Neben physikalischen, physiotherapeutischen und anderen medizinischen Maßnahmen sind auch sozialpädagogische und psychotherapeutische Maßnahmen wichtig. Durch den Austausch z. B. in **Selbsthilfegruppen** fühlen sich die Betroffenen oft nicht so allein, lernen, mit der Erkrankung umzugehen sowie Problemsituationen besser zu meistern. Dies verlangsamt häufig die Progression und verbessert die Prognose. Auch eine psychotherapeutische Beratung für Angehörige kann sich positiv auswirken.

9.4.5 Bösartige Neubildungen

Die **Mortalität** durch bösartige Krebserkrankungen ist in den letzten Jahren in Deutschland sowohl für Männer als auch für Frauen **rückläufig**. Bei Letzteren ist bereits seit den 1950er-Jahren ein Rückgang zu verzeichnen, wohingegen dieser bei den Männern erst zu Beginn der 1990er Jahre einsetzte.

Bei **Frauen** ist neben einem leichten Anstieg beim Pankreaskarzinom seit den 1970er-Jahren ein sehr starker **Anstieg des Bronchialkarzinoms** auf Platz 2 der häufigsten Krebsformen zu verzeichnen, was mit der Zunahme des Nikotinkonsums in Zusammenhang gebracht werden kann. Sehr stark abgenommen hat in beiden Gruppen die Prävalenz von Magenkrebs. Vermutete Gründe hierfür sind u. a. ein stark rückläufiger Salzkonsum seit den 1950er Jahren durch eine verringerte Aufnahme von gepökeltem Fleisch und neue, nicht als kanzerogen eingestufte Räucherverfahren. Ferner ist die mikrobiologische Belastung (Aflatoxine aus Schimmelpilzen) durch optimierte Kühlketten stark zurückgegangen.

Die häufigsten Krebstodesursachen beim Mann:
1. Lunge
2. Enddarm
3. Prostata
4. Bauchspeicheldrüse
5. Magen.

Die häufigsten Krebstodesursachen bei der Frau:
1. Brust
2. Lunge
3. Enddarm
4. Bauchspeicheldrüse
5. Eierstöcke.

MERKE Die Prävalenz von **Bronchialkarzinomen bei Frauen** hat sich seit 1990 von etwa 7000 Krankheitsfällen auf über 14000 Krankheitsfälle im Jahr 2006 mehr als **verdoppelt**!

Die **Krebsfrüherkennung** ermöglicht es, von der gesetzlichen Krankenversicherung bezahlte Vorsorguntersuchungen für bestimmte Krebsformen in Anspruch zu nehmen (s. Prävention S. 737). Hierzu zählen beispielsweise:
- bei Frauen ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich Gebärmutterhalskrebs
- bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr einmal jährlich Brust- und Hautkreb svorsorge
- bei Männern und Frauen ab dem 50. Lebensjahr eine Darmkrebsvorsorge (digital-rektale Untersuchung und Hämokkulttest)
- ab dem 55. Lebensjahr entweder alle 2 Jahre ein Hämokkulttest oder im Abstand von 10 Jahren eine Koloskopie.

10 Gesundheitsrelevante Verhaltensweisen

10.1 Rauchen

10.1.1 Epidemiologie

Gegenwärtig sind in Deutschland weniger als ein Drittel der Bevölkerung Raucher. Beim Mikrozensus 2009 gaben 74 % der Befragten ab 15 Jahren an, keine aktiven Raucher zu sein (davon haben 54 % noch nie geraucht, 20 % Exraucher). Am weitesten verbreitet ist in Deutschland das Rauchen in den jüngeren Altersgruppen zwischen 20 und 29 Jahren (etwa 25 % der 15-jährigen Jungen und 27 % der gleichaltrigen Mädchen rauchen täglich Zigaretten; 33 % der Frauen zwischen 20 und 24 Jahren und 44 % der Männer zwischen 25 und 29 Jahren sind Raucher). Laut WHO gilt als starker Raucher, wer mehr als 20 Zigaretten pro Tag raucht.

In Deutschland sterben jährlich 110000 bis 140000 Menschen an den Folgen des Tabakkonsums und ca. 3300 Nichtraucher an den Folgen des Passivrauchens. Damit werden mehr Todesfälle durch Rauchen ausgelöst als durch AIDS, Alkohol oder Verkehrsunfälle zusammen.

Rauchen und die Gesellschaft: Die Bedeutung des Rauchens hat sich gesellschaftlich in den letzten Jahrzehnten einem **starken Wandel** unterzogen. Durch Aufklärungskampagnen und gezielte Maßnahmen gegen das Rauchen wurde v. a. in bildungsnahen Schichten mit ausgeprägtem Gesundheitsbewusstsein das Rauchen zu einem negativ behafteten Makel: Es passt nicht zum Gesunderhaltungs- und Fitnesstrend der heutigen Zeit. Auffällig sind allerdings **Korrelationen zum Bildungsgrad**: je höher die Berufsausbildung und das Einkommen, desto geringer ist der Anteil aktiver Raucher.

Raucheranteile nach Berufsgruppen:
- Bauhilfsarbeiter: 54 %
- Dachdecker: 51 %
- Lastkraftfahrer: 40 %
- Elektroingenieure: 17 %

- Ärzte: 15 %
- Gymnasiallehrer: 13 %.

Rauchen in der Ärzteschaft: Der Anteil rauchender Ärzte liegt in Deutschland je nach Erhebung zwischen **15 und 20 %**. Zwischen den einzelnen Facharztgruppen finden sich Unterschiede. So rauchen Allgemeinmediziner weniger als beispielsweise Chirurgen und Psychiater. Obwohl sich analog zur gesellschaftlichen Entwicklung der Anteil rauchender Ärzte über die Jahrzehnte verringert hat, ist der Anteil im Vergleich zu anderen Staaten wie den USA oder England vergleichsweise hoch: In den USA rauchen nur etwa 3 % der Ärzte, in Großbritannien etwa 10 %. Unter **Medizinstudenten** sind die Quoten etwas höher: 25 % der männlichen und 20 % der weiblichen Studenten und Studentinnen rauchen (Studie der Universität Göttingen im Jahr 2005 an dortigen Studenten).

Problematisch ist die unterschiedliche Bewertung rauchender Patienten durch selbst rauchende und nichtrauchende Ärzte. Europaweit waren nur **57 %** der rauchenden Ärzte der Meinung, Rauchen sei um ein schwerwiegendes gesundheitliches Laster, während es bei den abstinenten Ärzten immerhin **72 %** waren. Offensichtlich neigen nikotinabhängige Ärzte dazu, den Konsum zu verharmlosen. Nachholbedarf besteht bei europäischen Ärzten gegenüber nordamerikanischen in Bezug auf die **Unterstützung bei der Raucherentwöhnung:** Während nur 43 % der europäischen Ärzte ihren Patienten aktiv bei der Ausarbeitung eines Planes helfen, tun dies in den USA über 78 % (STOP-Studie, Harris Interactive, gesponsert von Pfizer, 2003).

10.1.2 Rauchen und Gesundheit

Rauchen ist vom **Bundesverfassungsgericht** gesetzlich seit 1997 als **gesundheitsschädliches** und **Krebs-** sowie **Herz-Kreislauf-Erkrankungen** unmittelbar förderndes Genussmittel eingestuft. Rauchen führt in erster Linie beim Konsumenten, aber auch bei Menschen, die regelmäßigem Passivrauchen ausgesetzt sind, zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen.

Die **hohe Kanzerogenität** des Tabakrauches ist bedingt durch die Vielzahl an Zusatzstoffen: Im Tabakrauch finden sich etwa **2000** chemische Verbindungen, von denen über 100 als kanzerogen gelten. Neben Teer, Kohlenmonoxid, Benzol oder Blausäure finden sich Stoffe wie Menthol, die das Anfluten ins Blut erleichtern, Kakao- sowie Zucker- und Aromastoffe, welche die Zigaretten genießbarer machen.

Weitere, durch Tabakrauch ausgelöste Krankheiten:
- Tumoren der Mundhöhle und Speiseröhre
- Parodontitis
- Asthma und COPD
- erektile Dysfunktion
- KHK
- PAVK
- gastrointestinale Ulzerationen
- Schlaganfall
- verzögerte Wundheilung
- Immunschwäche
- erhöhtes Risiko einer Alzheimer-Demenz.

MERKE Etwa **90 %** der von einem **Bronchialkarzinom** betroffenen Männer und über **95 %** der unter 40 jährigen **Infarktpatienten** sind Raucher!

Passivrauchen

Auch die passive Inhalation von Zigarettenrauch stellt ein **erhebliches gesundheitliches Risiko** dar. Passivraucher haben ein erhöhtes Risiko für Bronchialkarzinome, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und asthmatische Erkrankungen. Bereits eine kurzzeitige Belastung mit Zigarettenqualm kann das Immunsystem schwächen, zu Kopfschmerzen und Schwindel führen und die Atemwege beeinträchtigen.

Rauchen in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft rauchende Mütter setzen ihr ungeborenes Kind einem extrem hohen **gesundheitlichen Risiko** aus. Neben Kohlenmonoxid, das zu schweren Sauerstoffdefiziten beim Embryo bzw. Fetus führt, können auch stark mutagene Substanzen wie Nitrosamine oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe ungehindert die Plazentaschranke überwinden und das Erbgut massiv schädigen. **Gesundheitliche Folgen für das Ungeborene** sind u. a.:
- Wachstumsstörungen und Entwicklungsretardierung
- Frühgeburten
- Fehl- und Missbildungen
- plötzlicher Kindstod
- erhöhtes Risiko für Allergien
- verminderte Spermienqualität bei Jungen
- signifikant mehr Verhaltensauffälligkeiten.

10.1.3 Rauchen als Suchtform

Die **Nikotinsucht** ist ein zwanghaftes Verlangen, dem Körper die psychoaktive Substanz Nikotin zuzuführen. Dies erfolgt in den meisten Fällen durch das Rauchen von Tabak (Zigaretten, Pfeife), aber auch durch Kau- oder Schnupftabak. Bei Ausbleiben der Zufuhr stellen sich beim Abhängigen unterschiedlich stark ausgeprägte physische und psychische Entzugssymptome ein.

10.1.4 Prävention und Raucherentwöhnung

Prävention: Zur Prävention des Nikotinabusus werden sowohl auf Bundes- als auch auf Länderebene Programme und Kampagnen zum Nichtrauchen bzw. zur Raucherentwöhnung angeboten. Ein Beispiel ist die Kampagne „rauch-frei" der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, die darauf ausgerichtet ist, den Einstieg in das **Rauchen** zu **verhindern**, vor **Passivrauch** zu schützen sowie Raucherinnen und Raucher beim **Aufhören** zu unterstützen.

Weitere Ansatzpunkte sind z. B. die Einschränkung von Werbekampagnen, Erhöhung der Tabaksteuer, Nicht-

raucherschutz in Gaststätten und öffentlichen Gebäuden, rauchfreie Schulen, Krankenhäuser, Arbeitsplätze etc. Dabei ist ein Zusammenwirken von verhaltens- und verhältnispräventiven Maßnahmen sinnvoll. Ärzte spielen dabei sowohl in der individuellen Beratung und Betreuung als auch in der Vermittlung an (übergeordnete) Programme und als Multiplikatoren von Informationen und Kampagnen eine entscheidende Rolle. In der Praxis sollten insbesondere Eltern motiviert werden, bei ihren Kindern die Anfänge des Rauchens zu unterbinden. Entwöhnungswillige müssen immer wieder ermutigt werden: Auch ein Rückfall ist eine guter Ausgangspunkt für einen neuen Versuch!

Maßnahmen zur Entwöhnung: Die Raucherentwöhnung verspricht am meisten Erfolg, wenn sie kombiniert aus **Verhaltenstherapie** und **medikamentöser Unterstützung** erfolgt. Ganz allein schaffen es nur 3–6% der Raucher, auch nach 1 Jahr noch rauchfrei zu sein. Nikotinsubstitution oder Psychotherapie allein sind nicht so erfolgreich wie eine Kombination aus psychotherapeutischer Hilfe und Nikotinersatztherapie (Pflaster, Sprays, Kaugummis), bei der bis zu 30% auch nach einem Jahr rauchfrei bleiben können.

Es gibt zahlreiche weitere Methoden, um von der Nikotinsucht wegzukommen. Hier liegen jedoch oftmals keine gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu deren Wirksamkeit vor:

- Hypnose
- Lasertherapie
- Akupunktur
- Seminare
- Onlinekurse.

Wenn bereits mehrfach Entwöhnungsversuche gescheitert sind, kann über eine **medikamentöse Unterstützung** mittels des nikotinfreien Antidepressivums **Bupropion** nachgedacht werden. Die Therapie dauert i. d. R. 7–9 Wochen und sollte psychotherapeutisch begleitet werden. Die **Erfolgsaussichten** liegen bei knapp **30%**. Wie bei anderen Entwöhnungsprogrammen auch sind der Wille und die Motivation, wirklich aufzuhören, ebenfalls von entscheidender Bedeutung für einen positiven Verlauf.

10.2 Alkohol und Alkoholmissbrauch

10.2.1 Epidemiologie

Alkoholkonsum im Kindes- und Jugendalter: Im Durchschnitt trinken Jugendliche im Alter von 14 Jahren das erste Mal alkoholhaltige Getränke. Von den 16–19-Jährigen haben bereits 97% mindestens einmal alkoholhaltige Getränke zu sich genommen. Bei den Jugendlichen rasant zugenommen hat in den letzten Jahren das exzessive **Rauschtrinken**. Dabei werden in kürzester Zeit sehr große Mengen hochprozentiger Alkoholika getrunken, um schnell ein ausgeprägtes Rauscherleben oder gar Koma zu erreichen (**Abb. 10.1**).

Das Rauschtrinken hat etwa in dem Zeitraum an Popularität gewonnen, in dem die **Alkopopsteuer** eingeführt wurde und damit der Umsatz von alkoholischen Spirituosenmixgetränken stark zurückging. Der Alkoholkonsum war zwar unmittelbar nach Einführung der Alkopop-Steuer in den Jahren 2004 bis 2005 leicht rückläufig, erreichte jedoch danach schnell ein ähnliches Niveau wie vor der Steuer. Haben Jugendliche vor Einführung dieser Steuer auf ein breites Angebot an süßen Alkohol-Mischgetränken zurückgegriffen, so trinken sie heute viel häufiger als zuvor reine, hochprozentige Spirituosen oder mischen diese selbst mit anderen Getränken. Dies zeigt die begrenzten Möglichkeiten ökonomischer Ansätze, ähnlich wie auch beim Nikotinkonsum.

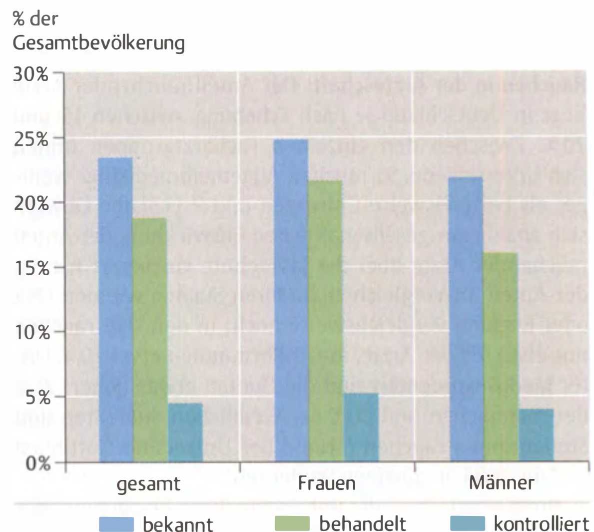


Abb. 10.1 **Stationär behandlungsbedürftige Alkoholintoxikationen** bei 10–20-Jährigen.

Gründe für das ausgeprägte Rauschtrinken bei Jugendlichen sind:

- familiäre Konflikte
- häusliche Gewalt
- Missbrauch
- schulische Probleme
- Perspektivlosigkeit
- Gruppenzwang.

Alkoholkonsum bei Erwachsenen: Das Trinkverhalten Erwachsener hängt von der **sozialen Stellung** ab. Insbesondere Männer aus sozial schlechter gestellten Verhältnissen neigen zum exzessiven Trinken. Generell weisen ärmere Personen ein größeres Risiko auf, Alkohol in missbräuchlichen Mengen zu konsumieren und eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln. Zugleich sind die zu erwartenden gesundheitlichen Schäden einer äquivalenten Alkoholmenge bei ärmeren Menschen höher als bei Reichen, was u. a. an der ungünstigen Ernährung und einem schlechteren sozialen Umfeld liegt.

Auch die **berufliche Tätigkeit** und Beanspruchung spielen eine Rolle. Personen, die alkoholischen Getränken in unmittelbarer Reichweite zu ihrem Arbeitsplatz ausgesetzt sind (z. B. Gastronomie, Weingut, Schnapsbrennerei) bzw. unter hoher Arbeitsbelastung stehen (z. B. Schichtarbeiter, Berufsgruppen mit hohen psychischen Belastungen), weisen ein höheres Risiko für einen kritischen Alkoholkonsum auf.

Alkoholkonsum am Arbeitsplatz: Jeden Tag trinken in Deutschland etwa **4,3 Mio.** Menschen an ihrem Arbeitsplatz alkoholische Getränke. Alkoholabhängige Mitarbei-

Tab. 10.1 Möglichkeiten zur Reduktion des Alkoholkonsums

Instrumente	Maßnahmen
Preiserhöhung	Erhöhung der Steuerlast auf alkoholische Getränke
zielgruppenspezifische Ansätze	Informationsangebote in sozial benachteiligten Gemeinden
Verbraucherinformation	gesetzlich vorgeschriebene Warnhinweise auf Flaschen mit alkoholischem Inhalt
Information und Prävention	Information und Prävention in Kitas und Schulen
Reduktion der Verfügbarkeit	strenge Alterskontrollen, kein Verkauf an Tankstellen und bei Großveranstaltungen, kein Verkauf an Automaten, Konsumverbot auf öffentlichen Plätzen

nach: DHS Aktionsplan Alkohol 2008

ter bringen durchschnittlich etwa **25 %** weniger Arbeitsleistung als ihre gesunden Kollegen und haben rund **16-mal** mehr Fehlzeiten. **Arbeitsunfälle** ereignen sich bei Alkoholkranken im Vergleich zu Gesunden ca. 3-mal so häufig.

Ökonomische Einflüsse auf das Trinkverhalten: Eine Preiserhöhung bei alkoholischen Getränken scheint nur eine begrenzte Wirkung auf den Alkoholkonsum der risikobehafteten Gruppe zu haben. Steigen die Preise z. B. durch Erhöhung der steuerlichen Last auf Alkoholika, sinkt auch deren Verbrauch insbesondere in sozial schwachen Kreisen. Allerdings nur kurzfristig. Bei leichten bis mäßigen Preiserhöhungen findet schnell eine Anpassung statt und der Konsum erreicht nach kurzer Zeit wieder die Werte vor der Preissteigerung. Instrumente und Maßnahmen, um den Alkoholkonsum zu reduzieren, sind in **Tab. 10.1** dargestellt.

10.2.2 Alkohol und Gesundheit

Gegenwärtig werden in Deutschland pro Jahr und Person etwa 10 l reiner Alkohol getrunken. Die als risikoarm anzusehende Grenze liegt bei einer täglichen Trinkmenge von 20–30 g Alkohol beim Mann bzw. 12–20 g bei der Frau. Insgesamt gibt es in Deutschland ca. 4,3 Mio. Alkoholabhängige (ab 18 Jahre), wobei Männer mit einem Anteil von 70% der Abhängigen deutlich häufiger betroffen sind. Pro Jahr sterben deutschlandweit etwa 70 000 Menschen an den Folgen des Alkoholmissbrauchs, wovon das akute Leberversagen den größten Anteil ausmacht. Männer sterben 3-mal so häufig am Alkohol wie Frauen.

Risikoreicher Alkoholkonsum oder gar Missbrauch über Jahre führt zu schwerwiegenden gesundheitlichen Schäden. Verschiedene Krankheiten sind mittelbare oder unmittelbare Folge von chronischem Alkoholmissbrauch (siehe Psychiatrie S. B 1010).

10.2.3 Einrichtungen zur Behandlung der Alkoholkrankheit

Hausarzt: Der Hausarzt stellt eine wichtige Schlüsselposition bei der Erkennung und Behandlung von schädigendem Alkoholkonsum dar. Oftmals mangelt es aber in der allgemeinärztlichen Praxis an Routine, Wissen und Fachkenntnis im Umgang mit Alkoholmissbrauch, sodass Diagnose und adäquate Behandlung häufig viel zu spät erfolgen oder gar ganz ausbleiben. Etwa **75 %** der Alkoholabhängigen werden in allgemeinärztlichen Praxen betreut und behandelt (vgl. Allgemeinmedizin S. 183 und Psychiatrie S. B 1010).

Suchtberatungsstellen sind spezialisierte Zentren, die sich mit verschiedenen Formen von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit befassen und gezielte Hilfe für Betroffene und Angehörige anbieten können. Dazu gehören Beratungs- und Aufklärungsgespräche, Infobroschüren, Kontakte zu Suchtspezialisten und Suchtkliniken, Gesprächskreise und Selbsthilfegruppen. In Deutschland existieren gegenwärtig etwa 7500 suchtspezifische Selbsthilfegruppen, darunter die Anonymen Alkoholiker mit weltweit 1,8 Mio. Mitgliedern.

Betriebliche Suchtkrankenhilfe. Manche Betriebe bieten eine interne Suchtkrankenhilfe an. Dazu gehören in der Prävention Informationsveranstaltungen für alle Mitarbeiter, Schulungen von Vorgesetzten zum Thema Drogen und Suchterkrankung, zu rechtlichen Fragen und zur Gesprächsführung. Im Einzelfall wird bei der Einleitung von Therapien oder bei der Wiedereingliederung in den Betrieb Hilfestellung geleistet. Mancherorts gibt es innerbetriebliche Selbsthilfegruppen.

Fachkliniken und Fachabteilungen von psychiatrischen Kliniken befassen sich gezielt mit der Behandlung von Suchtkranken. Entzug und Entgiftung können hier unter fachmedizinischer Betreuung stattfinden und medikamentös unterstützt werden. Ferner werden **professionelle Rehabilitationsmaßnahmen** durchgeführt. Zudem bieten die meisten Kliniken auch eine umfassende sozialpsychologische und -psychiatrische Versorgung an, um das Alkoholproblem nicht nur physisch, sondern auch psychisch zu behandeln und Rückfällen aktiv vorzubeugen.

Allgemeinkrankenhäuser bieten nach der Entgiftung keine oder kaum eine Spezialisierung auf die Sucht- und Entzugsproblematik. Betreuung und Therapiemöglichkeiten sind i. d. R. weniger intensiv, insbesondere in der Rehabilitation und psychologisch/psychiatrischen Betreuung.

10.2.4 Gesundheitsökonomische Aspekte

Der **volkswirtschaftliche Schaden** durch den Alkoholkonsum und die daraus resultierenden Folgen ist immens. Durch seine Legalität und ständige Verfügbarkeit stellt Alkohol neben Tabak den größten Anteil der durch missbräuchlichen Substanzgebrauch verursachten Krankheitskosten dar.

Die Gesamtkosten für die gesundheitlichen Folgen des Alkoholkonsums werden auf **24,4 Mrd. Euro** geschätzt (ca. 1,3 % des BIP). Sie liegen damit deutlich über dem Gesamtumsatz der Alkoholindustrie (14,3 Mrd. Euro) und den steuerlichen Einnahmen (3,3 Mrd. Euro). Allein 8 Mrd.

Euro entfallen auf direkte Krankenhauskosten für ambulante und stationäre Behandlungen.

MERKE Der **Unfallversicherungsschutz** erlischt, wenn bei einem Arbeits- oder Wegeunfall als primäre Ursache des Unfalls Alkoholeinfluss belegbar ist. Bereits ab 1,1 Promille liegt eine absolute Fahruntüchtigkeit vor und im Fall eines Unfalls erlischt der Schutz der gesetzlichen Unfallversicherung bei einem Blutalkoholwert von über 1,1 Promille zum Unfallzeitpunkt.

10.2.5 Prävention des Alkoholmissbrauchs

Zur Prävention des Alkoholmissbrauchs bedarf es sowohl verhaltens- als auch verhältnispräventiver Maßnahmen wie z. B. Aufklärungskampagnen („Kenn-Dein-Limit" oder „Na TOLL" der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung), gesetzliche Bestimmungen (z. B. Alkoholverbot für Fahranfänger), individuelle Unterstützung beim Entzug und Motivation zum Abstinenzverhalten. Dabei liegt ein Fokus auf besonders gefährdeten Zielgruppen (Kinder und Jugendliche, Schwangere) und Situationen, in denen eine zusätzliche Gefahr vom Alkoholmissbrauch ausgeht (Straßenverkehr, Arbeitsplatz, gleichzeitige Einnahme von Medikamenten etc.).

10.3 Ernährung

Die Ernährung hat einen erheblichen Anteil an **Lebensqualität** und Gesundheit.

Allgemein **gesundheitsgefährdend** ist eine Ernährungsform dann, wenn sie auf längere Sicht durch Einseitigkeit zu einem **Mangel** bestimmter lebensnotwendiger Substanzen führt oder durch **übermäßige Zufuhr** verschiedene Erkrankungen in ihrer Entstehung fördert.

Bemerkenswert ist, dass eine **vollwertige Mischkost** ebenso wie eine **vegetarische** oder **LOGI**-Ernährungsform sich positiv auf den menschlichen Organismus auswirken, ihn länger leistungsfähig halten und Krankheiten vorbeugen kann.

Daher kommt der Ernährung auch im beruflichen Alltag eine hohe Bedeutung zu: Betriebe und Unternehmen, die in **Kantinen** auf eine hochwertige Versorgung der Mitarbeiter mit vielen frischen und gesunden Lebensmitteln setzen und Salz- sowie Fettgehalt vermindern, fördern nicht nur die momentane Leistungsfähigkeit, sie tragen auch zu einer Erhaltung dieser bis ins höhere Alter bei und beugen vermehrten Fehlzeiten durch Krankheiten vor. Analog lässt sich dies auch auf **Schulen** und Hochschulen oder andere soziale Einrichtungen übertragen: Kinder, die frische Lebensmittel essen, sind aufmerksamer, ruhiger und bringen bessere schulische Leistungen.

10.3.1 Soziale Faktoren

Die Ernährung wird von der sozialen Position stark beeinflusst. Gravierende Unterschiede finden sich sowohl zwischen den verschiedenen Generationen als auch zwischen bildungsnahen/-fernen Schichten und einkommensstarken/-schwachen Familien. Selbst innerhalb dieser Gruppen lässt sich aufgrund des großen Angebots an Nahrungsmitteln eine große **Heterogenität** feststellen.

Ernährung und soziale Schicht: Sowohl Kenntnisse über Lebensmittel als auch Umsetzung dieser in den alltäglichen Speiseplan korrelieren stark mit Bildungs- und Einkommensniveau. Je höher der **sozioökonomische Status**, desto mehr Wert wird auf frische, naturbelassene Lebensmittel oder Bioprodukte gelegt, gleichermaßen steigt die Bereitschaft, sich mit dem eigenen Körper und den Einflüssen der Ernährung auseinanderzusetzen. Außerdem stehen mehr finanzielle Mittel zur Verfügung, die für Nahrungsmittel und Gesundheitsprodukte aufgewendet werden können.

In **einkommensschwächeren Schichten** werden größtenteils mehr Kalorien, mehr Zucker, mehr gesättigte Fette sowie mehr Salz und Geschmacksverstärker konsumiert, gleichzeitig mangelt es an Vitaminen und Mineralstoffen. Als **Konsequenz** – häufig besteht auch gleichzeitig ein höherer Nikotin- und Alkoholkonsum – sind die Raten an Adipositas, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und KHK höher als in sozial besser gestellten Schichten und die **Mortalitätsrate** ist ebenfalls größer.

Ernährung verschiedener Generationen: Ernährung ist nicht nur von der sozioökonomischen Stellung abhängig, sondern auch vom Alter. Junge Leute haben ein anderes Essverhalten als Menschen mittleren Alters und als Rentner und Pensionäre. Bei vielen älteren Menschen spielen über Jahrzehnte eingeprägte Traditionen eine größere Rolle als bei Jüngeren und sie sind weniger experimentierfreudig beim Thema Essen.

10.4 Körperliche Aktivität

10.4.1 Einflüsse auf die körperliche Aktivität

- Je höher das Bildungs- und Einkommensniveau, desto mehr körperliche Aktivität (in der Freizeit).
- Männer sind körperlich aktiver als Frauen, und das mit einer größeren Intensität.
- Es gibt ein europäisches Nord-Süd-Gefälle: Menschen im nördlichen Europa sind allgemein körperlich aktiver als Menschen in Südeuropa.
- Pensionäre und Rentner mit einer Rente um oder unter der Armutsgrenze sind deutlich weniger aktiv als solche mit höheren Bezügen.

10.4.2 Körperliche Aktivität und Gesundheit

Körperliche Aktivität hat zahlreiche positive Effekte auf die Gesundheit und beugt vielen Krankheiten durch ausreichende Bewegung vor. Sie kann die Mortalität sowie die Morbidität senken, wohingegen Sport auf Leistungsebene die positiven Effekte oftmals wiederaufzuheben scheint. Folgende Effekte von körperlicher Aktivität auf die Gesundheit sind u. a. zu erwarten:

- Senkung negativer Blutfettparameter wie LDL- und Erhöhung positiven HDL-Cholesterins
- Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks
- Verbesserung des kardialen Stoffwechsels
- Erhöhung des Kalorienumsatzes und Reduktion von Übergewicht
- Senkung der kardialen Mortalität um 7 bis 21 %
- Verbesserung von Koordination und Kraft
- Vorbeugung von Haltungsschäden des Skelettsystems.

Generell erweisen sich moderater Ausdauersport (Joggen, Schwimmen, Radfahren) sowie mäßiges Kraft- und Koordinationstraining als besonders günstig zur Prävention von Krankheiten.

In der psychotherapeutischen Behandlung haben sich insbesondere **Ausdauersportarten** an der freien Natur wie Joggen, Nordic Walking, aber auch Aqua-Gymnastik als sehr effektiv bei der Behandlung von **Depressionen** gezeigt. Die Effektivität entspricht dabei ähnlichen Werten, wie sie auch bei einer Behandlung durch Psychopharmaka erzielt werden können.

11 Sozialmedizinische Aspekte von Unfällen

11.1 Unfallarten

Jährlich ereignen sich in Deutschland etwa 8 Mio. Unfälle, davon etwa 18500 mit Todesfolge.

Arbeits- und Betriebsunfälle: Näheres siehe ab S. 218.

Häusliche Unfälle sind mit 34 % die häufigste Unfallart und zugleich die häufigste unfallbedingte Todesursache. Frauen haben ein größeres Risiko, an einem häuslichen Unfall zu sterben, als Männer.

Verkehrsunfälle rangieren auf Platz 2. Sie machen rund 20 % aller Unfälle und 27 % aller Unfälle mit Todesfolge aus. Dass der prozentuale Anteil der Unfälle mit Todesfolge größer ist, liegt am Schweregrad der Verkehrsunfälle, die häufig gravierender sind als andere Unfallarten.

Sportunfälle: Sport- und Freizeitunfälle machen ebenfalls etwa 20% aller Unfälle aus, davon sind 0,8 % tödlich.

Kinder- und Jugendunfälle: Jedes Jahr verletzen sich rund 1,7 Mio. Kinder durch Unfälle. Damit stellen Unfälle für Kinder das größte gesundheitliche Risiko dar. Dabei entfällt der größte Anteil der Unfälle auf das häusliche Umfeld. Etwa 200 000 Kinder müssen jährlich wegen der Folgen eines Unfalls stationär behandelt werden. Es sterben mehr Kinder an tödlichen Unfallfolgen als an Infektionskrankheiten und Krebs zusammen. Todesursache Nummer 1 sind bei Kindern ab 1 Jahr Verkehrsunfälle vor Unfällen zu Hause und in der Freizeit.

11.2 Risikofaktoren

Alkohol: Bedeutender Risikofaktor für Unfälle im Straßenverkehr ist Alkoholkonsum. Fast 10 % aller Straßenverkehrsdelikte geschehen unter Alkoholeinfluss. Insgesamt gab es im Jahr 2009 etwa 310 000 Unfälle mit Personenschaden im Straßenverkehr, davon ereigneten sich knapp 7 % unter Alkoholeinfluss. Bei den tödlich ausgegangenen Unfällen waren knapp 11 % mit Alkoholbeteiligung.

Überhöhte Geschwindigkeit: Zu schnelles Fahren und nachfolgend Kontrollverlust mit Abkommen von der Fahrbahn und Kollision ist der Hauptgrund für Verkehrsunfälle. Innerorts ereignen sich etwa 25 %, außerorts sogar 40 % aller Verkehrsunfälle wegen überhöhter Geschwindigkeit.

Junges Alter: Jüngere Menschen haben ein größeres Risiko, Unfälle im Straßenverkehr zu erleiden. Kinder werden häufig als Beifahrer Opfer von Verkehrsunfällen oder sie werden zu Fuß oder mit dem Fahrrad angefahren. Junge Erwachsene überschätzen sich oft, fahren daher häufig riskanter und öfter unter Alkoholeinfluss. Jüngere Menschen betreiben auch öfter risikoreiche Sportarten und haben damit auch ein größeres Unfallrisiko.

C

28 Rechtsmedizin

Gisela Zimmer



1 Thanatologie

1.1 Tod: Begriffsdefinitionen

Thanatologie: Hierbei handelt es sich um die Wissenschaft, die sich mit den Ursachen **und Umständen des Todes** beschäftigt.

Agonie: Absterbephase, in der sich der Tod ankündigt. Sie umfasst eine Reihe von Erscheinungen, welche das allmähliche Erlöschen der Herz-Kreislauf- und Nerventätigkeit kennzeichnen. Die Dauer ist sehr **variabel**, sie reicht von Sekunden (z. B. Reflextod, Zertrümmerung des Körpers bei Explosion) über Minuten (z.B. beim Ertrinken, bei fulminanter Lungenembolie) bis Tagen (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Vergiftung).

Intermediäres Leben und biologischer Tod: Absterbephase der einzelnen Zellen, die nach Einsetzen des Herz-Kreislauf-Stillstandes auf die Agonie folgt. Die Dauer beträgt mehrere Stunden bis Tage; je nach Umgebungsbedingungen sind z.B. Muskelzellen bis zu 8 h, Spermien bis zu 3 Tage überlebensfähig. Das Absterben der letzen Zelle bezeichnet man als **biologischen Tod.**

Supravitale Reaktionen: Der Individualtod tritt ein bei irreversiblem Stillstand von Kreislauf und Atmung oder bei irreversiblem Aussetzen aller Hirnfunktionen. Reaktionen, die sich nach Eintritt des Kreislaufstillstandes bis zum Absterben der letzen Zellen an den noch nicht abgestorbenen Zellen auslösen lassen, heißen **supravitale Reaktionen.** Grundlagen dieser Reaktionen sind postmortal ablaufende Stoffwechselprozesse.

Supravitale Reaktionen sind bei kurzer Leichenliegezeit (bis ca. 48 h) geeignet, den **Todeszeitpunkt einzugrenzen** (**Tab. 1.1**). Zur Abfolge des Sterbevorgangs siehe Pathologie S. 277.

Tab. 1.1 Eigenschaften der supravitalen Reaktionen, geordnet nach der chronologischen Nachweisbarkeit

supravitale Reaktion	Prüfung	Intervall der postmortalen Nachweisbarkeit
Zsakó-Muskelphänomen	Beklopfen von Muskelgruppen → Eigenzuckung des gesamten Muskels	bis 1–2 h
idiomuskulärer Wulst	kräftiger Schlag auf einen großen Muskel, wie M. bizeps oder M. quadrizeps → Bildung eines reversiblen Wulstes	bis zu 13 h
Schweißdrüsenreaktion	Adrenalininjektion → Schweißsekretion	ca. 30 h
Pupillenreaktion	Injektion von Adrenalin (→ Mydriasis) oder Azetylcholin (→ Miosis) in vordere Augenkammer	Mydriasis: bis zu 30 h Miosis: bis zu 48 h
Spermienanfärbbarkeit	histologischer Nachweis der Vitalität	10–64 h je nach Umgebung

Klinischer Tod: Er umfasst den **Stillstand von Atmung und Kreislauf. Unsichere Todeszeichen** sind vorhanden, eine **Reanimation** ist erforderlich und **evtl. noch erfolgreich.** Im Normalfall beträgt die Zeitspanne der Wiederbelebung für das Gehirn ca. 5–10 min, für das Herz ca. 20 min. Bei Unterkühlten und Kleinkindern kann die Wiederbelebungszeit aber wesentlich länger sein.

Unsichere Todeszeichen sind (Merkwort ABRAHAM):
- **A**bkühlung
- **B**lässe und Abkühlung der Haut
- **R**eflexlosigkeit
- **A**temstillstand
- **H**erz-Kreislauf-Stillstand, Pulslosigkeit
- **A**tonie der Pupillen
- **M**uskelatonie.

Hirntod: Zustand der **irreversibel erloschenen Gesamtfunktionen des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms.** Voraussetzung zur Feststellung des Hirntodes ist der zweifelsfreie Nachweis einer schweren primären (z. B. Trauma, Blutung) oder sekundären (z.B. infolge einer Hypoxie) Hirnschädigung.

Eine Hirntoddiagnostik (S. 236) ist nur bei einer kleinen Zahl von Patienten (vor Organexplantationen, im Zusammenhang mit dem Abbruch intensivmedizinischer Therapie) von Bedeutung.

Endgültiger Tod: Die Diagnose wird gestellt, wenn **wenigstens eines** der 3 **sicheren Todeszeichen** vorhanden und eine **Reanimation nicht mehr möglich** ist. Dabei muss noch nicht jede Köperzelle abgestorben sein.

MERKE **Sichere Todeszeichen** sind
- **Totenflecke** (Livores),
- **Totenstarre** (Rigor mortis),
- Autolyse und **Fäulnis.**

Scheintod:

Synonym: Vita reducta, Vita minima

Stadium, in dem die erkennbaren Lebensäußerungen wie Atmung, Puls, Reflexe, Körperwärme derart reduziert sind, dass sie nicht mehr wahrnehmbar sind. **Sichere Todeszeichen fehlen!**

Ursachen des Scheintodes sind (**A-E-I-O-U**-Regel):
- **A**nämie, Anoxie, Alkohol
- **E**pilepsie, **E**lektrizität
- **I**njury (z. B. Schädel-Hirn-Trauma)
- **O**pium (Betäubungsmittel, Barbiturate)
- **U**rämie, **U**nterkühlung.

Unsichere Todeszeichen (s.o.) dürfen nie Grundlage der Feststellung des Todes sein.

1.2 Leichenveränderungen

Synonym: Leichenerscheinungen

Der Zeitablauf der einzelnen Leichenveränderungen ist stark von den Umgebungsverhältnissen und der Umgebungstemperatur abhängig. Die Beurteilung der **Leichenliegezeit** anhand der Körpertemperatur und supravitalen Reaktionen ist daher nur innerhalb einer großen Spannbreite möglich und setzt fachärztlich-rechtsmedizinisches Wissen voraus.

Für alle postmortalen Leichenveränderungen gilt:
- niedrige Umgebungstemperatur: langsamer Ablauf
- hohe Umgebungstemperatur: schnellerer Ablauf

Man unterscheidet frühe von späten Leichenveränderungen.

1.2.1 Frühe Leichenveränderungen

Totenflecke

Synonym: Livores

DEFINITION Totenflecke bilden sich nach dem Kreislaufstillstand in den abhängigen (unten liegenden) Körperpartien aus. Die typische Färbung ist blauviolett.

Entstehung: Totenflecke entstehen durch den hydrostatischen Druck des Blutes. Zunächst sammelt sich das Blut der Schwerkraft entsprechend in unten liegenden Blutgefäßen und Kapillaren (die Totenflecken werden an der Körperoberfläche als kleine rote Flecken sichtbar, die dann konfluieren); später kann Plasma aus den autolysebedingt brüchig gewordenen Gefäßen austreten (intravasale Hämokonzentration, dadurch geringere Wegdrückbarkeit und Umlagerbarkeit der Totenflecke). Noch später kann dann auch Hämoglobin folgen (Totenflecke lassen sich nicht mehr wegdrücken).

Ausprägung: An den Aufliegestellen des Körpers und an Körperstellen, die durch Kleidungsstücke oder Fesselungen zusammengepresst sind, finden sich **keine** Totenflecke (sog. **Aussparung** der Totenflecke), da der Aufliegedruck hier höher ist als der hydrostatische Druck (**Abb. 1.1**).

Die Totenfleckbildung **beginnt** i. d. R. bereits in der ersten Stunde nach dem Tod; vollständige Ausprägung nach 6–12 h. Bis ca. 20 h nach dem Tod noch durch leichten Druck, danach bis zu 36 h nur noch durch kräftigen Druck **wegdrückbar**. Totenflecke können sich **umlagern,** solange sich bei Veränderung der Position des Leichnams (z. B. von hängender in liegende Position) das Blut noch in die nun abhängige Körperpartie verschieben lässt (**Tab. 1.2**).

MERKE Ungewöhnlich angeordnete Totenflecken, die der **Auffindeposition** nicht entsprechen, sind kriminalistisch sehr wichtig, da sie auf ein Umlagern des Leichnams oder gar einen Leichentransport hinweisen!



Abb. 1.1 **Totenflecken.** Kräftig ausgebildete zonierte Totenflecken mit typischen Aussparungen bei Rückenlage. [aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin, Thieme 2009]

Tab. 1.2 **Eigenschaften der Totenflecke und ihre zeitliche Beziehung zur Todeszeit**

Stadium	Zeit nach Sistieren des Kreislaufs
Beginn	in der ersten Stunde
vollständige Ausprägung	nach 6–12 h
Wegdrückbarkeit leicht (vollständig)	bis maximal 20 h
Wegdrückbarkeit schwer (unvollständig)	bis zu 36 h
Umlagerung vollständig	bis zu 6 h
Umlagerung unvollständig	bis zu 24 h

Wird beispielsweise ein hängend Verstorbener 6–12 h nach seinem Tod abgehängt und auf den Rücken gelegt, können sich Totenflecke sowohl rundherum an den Beinen als auch in der Rückenpartie finden, da sich die ursprünglich an unteren Körperpartien lokalisierten Totenflecke nur unvollständig umlagern konnten.

Farbgebung: Die Farbe der Totenflecke ist **abhängig von der Sauerstoffsättigung** des Blutes. Je höher die Sauerstoffsättigung des Blutes, desto hellroter sind die Totenflecke. Die Farbe kann somit Hinweise auf die Todesursache liefern. Die typische Färbung der Totenflecke ist **livide** (= blauviolett). Außerdem können auftreten:

- **hellrote bis kirschrote Totenflecken** bei
  - Kohlenmonoxidvergiftung (ca. 300-fach höhere Affinität von CO zum Hämoglobin als Sauerstoff)
  - Blausäure- bzw. Zyanidvergiftung (Blockierung der Atmungskette durch Bindung des Zyanid-Ions an Cytochrom)
  - Unterkühlung: bei Temperaturen unter 10–15 °C sind Totenflecke hellrot (Aufoxidation bei stärkerer Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin in der Kälte). Es können sog. **zonierte Totenflecke** entstehen, wenn Partien, die z. B. durch Kleidungsstücke weniger der Kälte ausgesetzt sind, ihre dunkelrote Färbung behalten.
- **braunrote Totenflecke** bei starker Methämoglobinämie (durch Vergiftung mit Nitriten, Phenacetin, Sulfonamiden, Phenylhydralazin, Anilin u. a.)
- **blasse, verspätet auftretende oder fehlende Totenflecke** bei größeren Blutverlusten (z. B. gastrointestinale Blutung, Polytrauma) oder Blutarmut.

Ähnliche Erscheinungen:
Vibices: Hierbei handelt es sich um im Bereich der Totenflecke gelegene kleinfleckige Hauteinblutungen, die durch Rupturen von stark gefüllten Gefäßen entstehen (i. d. R. größer als Petechien).

Kirchhofrosen: Sie treten schon vor dem Tod als Zeichen der nachlassenden Herzkraft auf. Sie können als totenfleckartige Hautveränderungen an den Beinen und im Gesicht, hier meist im Wangenbereich auftreten; **Verwechslungsgefahr mit Totenflecken!**

Totenstarre

Synonym: Rigor mortis

DEFINITION Postmortale Erstarrung der glatten und quergestreiften Muskulatur (nach zunächst primärer Erschlaffung der gesamten Muskulatur).

Entstehung und Verlauf: Hauptursache ist wahrscheinlich ein Absinken des ATP-Spiegels (= Weichmacher des Muskels), woraufhin sich die Muskelfilamente nicht mehr gegeneinander verschieben lassen.

Da nicht alle Muskelfasern den gleichen ATP-Gehalt haben und so nicht alle Muskelfasern einer Muskelgruppe gleichzeitig erstarren, kann die Starre – wird sie gewaltsam gebrochen – wieder eintreten. Dieses Phänomen benützt man zur Bestimmung der Todeszeit (**Tab. 1.3**): Brechen der Totenstarre in einem großen Gelenk (meist Ellenbogen- oder Kniegelenk) und Prüfung, ob sie sich wieder ausbildet. Die Totenstarre beginnt sich ca. 36–48 h nach dem Tod wieder zu lösen (v. a. durch Fäulnisveränderungen bedingt; s. 234).

Gänsehaut bei Leichen soll durch die noch postmortal erhaltene Erregbarkeit der Mm. erectores pilorum entstehen.

Nysten-Regel: Versucht anzugeben, in welcher Reihenfolge die Muskelgruppen von der Totenstarre befallen werden: Die Starre beginnt im Kopfbereich und schreitet nach unten fort: Kiefergelenk → Nacken → obere Extremität → Rumpf → untere Extremität.
Allerdings hat die Nysten-Regel zahlreiche Ausnahmen, es wird ihr nur noch wenig Bedeutung beigemessen.

Tab. 1.3 Eigenschaften der Totenstarre und ihre zeitliche Beziehung zur Todeszeit

Stadium	Zeit nach Sistieren des Kreislaufs
Beginn	in den ersten 2 h
vollständige Ausprägung	nach ca. 6–12 h
Wiederbildung nach Brechen	nach 6 bis zu 10 h
Beginn der Lösung	nach 36–48 h
vollständige Lösung	nach ca. 7–8 Tagen

Postmortale Abnahme der Körpertemperatur

Die Körpertemperatur ist im frühen postmortalen Intervall (bis zur Angleichung der Körpertemperatur an die Umgebungstemperatur) der zweckmäßigste Faktor zur Abschätzung der Leichenliegezeit.

MERKE **Faustregel:** Nach einer möglichen Plateauphase (2–3 h unmittelbar nach dem Tod), in der die Leichentemperatur kaum abnimmt, fällt sie bei normaler Bekleidung und Zimmertemperatur um **ca. 1 °C pro Stunde**.

Die Messung der Körperkerntemperatur erfolgt mittels eines geeigneten, mindestens 8 cm tief in den Anus eingeführten Thermometers. Bei der Berechnung der Leichenliegezeit müssen Umgebungstemperatur, Umgebungsbedingungen (Wind, Regen, direkte Sonnenbestrahlung), Bekleidung und Körperstatur berücksichtigt werden. Die **Methode von Henßge und Madea (Bezugsnormogramm)** kalkuliert diese Faktoren mit ein.

1.2.2 Späte Leichenveränderungen

Autolyse

Zersetzung der Leiche durch körpereigene Enzyme (z. B. Pankreasenzyme).

Leichenfäulnis

Synonym: Verwesung

DEFINITION Zersetzung der Leiche durch Mikroorganismen, v. a. durch Bakterien, aber auch durch Pilze.

Typisch sind:
- **Grünverfärbung** der Haut durch Abbau von Hämoglobin zu Sulfhämoglobin (**Abb. 1.2**)
- Sichtbarwerden des **Venengeflechtes** als bräunlich-grünliche Gefäßzeichnung
- **Gasblähung** der Körperhöhlen und unter der Haut mit Ausbildung von flüssigkeitsgefüllten Hautblasen und Ablösung der Oberhaut (Bildung von übelriechenden Ptomainen, Skatolen, CH_4, CO_2, H_2S).



Abb. 1.2 **Fäulnis.** Grünverfärbung des rechten Unterbauches als Zeichen der Fäulnis. [aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin, Thieme 2009]

Die Grünverfärbung im rechten Unterbauch ist eines der **frühesten** Fäulniszeichen. Hier liegt der Darm mit seinen zahlreichen am Fäulnisprozess rege teilnehmenden Bakterien am nächsten der Haut an.

Nach Eintritt der Fäulnis ist die Leichenliegezeitschätzung nur mit viel Erfahrung unter Berücksichtigung der Umgebungsbedingungen möglich. Als sehr grober Anhaltspunkt dient die Casper-Regel.

MERKE **Casper-Regel:** Der Zersetzungszustand einer Leiche entspricht bei 1 Woche an der Luft = 2 Wochen im Wasser = mindestens 8 Wochen im Erdgrab.

Als „**Leichengifte**" (sog. Ptomaine) werden landläufig die durch Fäulnis entstandenen, übel riechenden, aber nichtgiftigen organischen Verbindungen wie Cadaverin oder Putrescin bezeichnet.

Aber: Gefährlich sind bakterielle, virale oder durch Prionen bedingte Infektionen, z. B. Tuberkulose, Typhus, HIV oder Creutzfeld-Jakob-Erkrankung! Bis auf letztere verringert sich die Gefahr einer Ansteckung mit der Dauer der Liegezeit der Leiche. Je länger die Leiche liegt, desto „ungiftiger" (weniger infektiös) ist sie.

Beginnende Fäulnisveränderungen sind leicht mit anderen Befunden zu verwechseln (**Tab. 1.4**)!

Außergewöhnliche späte Leichenveränderungen

Mumifizierung: lederartige Austrocknung der Haut bei trockener Umgebung mit Luftzug.

Fettwachs (Adipocire, Leichenlipid): Entstehung im feuchten Milieu unter O_2-Mangelbedingungen. Hydrolysierung des Körperfetts in gesättigte Fettsäuren. Die Haut und die übrigen Weichteile verhärten und werden zu wachsartigem Stearin umgewandelt.

Skelettierung: Nach Beendigung der Fäulnisprozesse ist der Knochen völlig freigelegt, dies kann durch Madenbefall beschleunigt werden. Bis zur vollständigen Skelettierung können Jahre vergehen.

Tab. 1.4 **Leichenschaubefunde und deren Differenzialdiagnosen**

Befund	Ursache	Differenzialdiagnose
Verfärbung im Unterbauch	Fäulnis	Hämatom
rötliche Flüssigkeit aus Mund und Nase	Fäulnisflüssigkeit	Blutung
Auftreibung der Körperhöhlen	Fäulnisgaseinlagerung in Gewebe und Körperhöhlen	Gasemphysem, Luftemphysem, Gasbrand
Hautblasen	Fäulnis	Brand- oder Barbituratblasen

Tierfraß: Je nach Vorkommen können Tiere dem Leichnam zahlreiche postmortale Verletzungen zufügen, die manchmal **schwer von vitalen Verletzungen zu unterscheiden** sind. Sie reichen vom Maden-, Ameisen- oder Fischfraß über Verletzungen durch Vogelschnäbel und Bissverletzungen durch Haustiere bis hin zu einer Abtrennung von Gliedmaßen mit deren Verschleppung (z. B. durch Haustiere, Füchse oder Wildschweine).

Madenbefall: Die Liegezeit und auch der Lagerungsort kann anhand der Besiedelung durch Insekten und andere Gliedertiere durch einen forensischen **Entomologen** (Insektenkundler) eingegrenzt werden.

1.3 Leichenschau

Jede **menschliche Leiche** und jede **Totgeburt (d. h. Fetus > 500 g schwer)** muss von einem **Arzt** untersucht werden zum Zwecke der Feststellung

- des Todes
- des Todeszeitpunkts
- der Todesart
- der Todesursache
- der Identität und zum
- Ausfüllen des Leichenschauscheins.

Neben der sicheren **Todesfeststellung** (wichtig für Personenstandsregister, Erbrecht etc.) hat die Leichenschau einen Stellenwert in der **Todesursachenstatistik** (nach welcher auch Ressourcen im Gesundheitswesen verteilt werden), in der **Seuchenbekämpfung**, in der Aufdeckung **strafbarer Handlungen** oder zur **Prävention** (Schutz weiterer Personen, z. B. vor CO-Vergiftung).

Die Leichenschau wird durch die **Bestattungsgesetze der einzelnen Bundesländer** geregelt, sodass sie sich jeweils in Details unterscheidet. Neben dieser sog. gerichtlichen Leichenschau gibt es noch:

- eine „zweite" Leichenschau vor einer Feuerbestattung
- eine Leichenschau nach § 87 StPO (Strafprozessordnung; Leichenschau auf Antrag der Staatsanwaltschaft zur weiteren Sachverhaltsaufklärung)
- eine Leichenschau nach dem IfSG (Infektionsschutzgesetz).

Für die Leichenschau gilt die **ärztliche Sorgfaltspflicht** (§ 1.3 Musterberufsordnung). Generell sind alle niedergelassenen oder an Krankenhäusern oder vergleichbaren Ein-

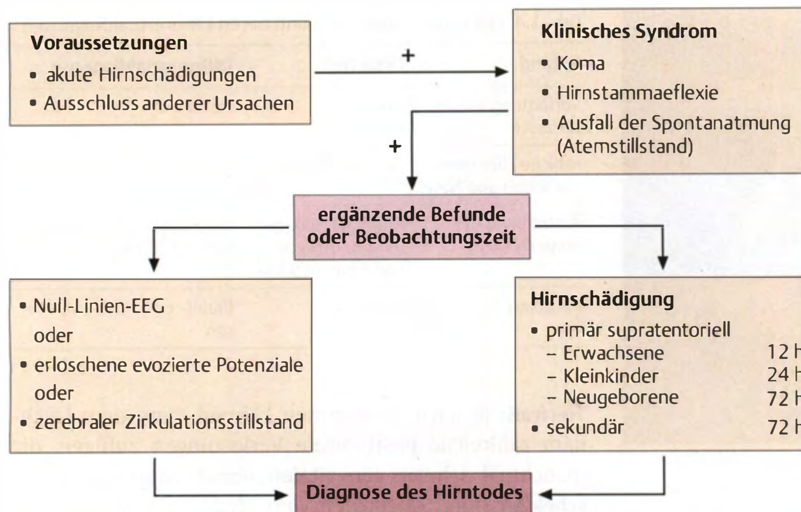


Abb. 1.3 **Hirntoddiagnostik.** [aus: Henne-Bruns, Duale Reihe Chirurgie, Thieme 2008]

richtungen beschäftigten Ärzte zur Leichenschau verpflichtet.

Notärzte sind verpflichtet, den Tod festzustellen (mit Ausstellung der Todesbescheinigung ohne Todesursachenfeststellung), nicht aber, die Leichenschau durchzuführen.

Vorgehensweise bei der Leichenschau:

- Untersuchung der **unbekleideten Leiche** bei ausreichender **Beleuchtung**! (Ausnahme: Finden sich Anhaltspunkte für einen nichtnatürlichen Tod, ist jede weitere Veränderung an der Leiche zu unterlassen und die Polizei zu verständigen).
- **Einholen von Auskünften** über die Krankheitsvorgeschichte und die Todesumstände.

MERKE Der vorbehandelnde (Haus-)Arzt hat eine **Auskunftspflicht** gegenüber dem leichenschauenden Arzt, aber er muss sich nicht selbst eines eigenen Fehlverhaltens bezichtigen (vgl. S. 266).

1.3.1 Feststellung des Todes

Die Feststellung des Todes darf erst erfolgen, wenn mindestens eines der sicheren Todeszeichen vorhanden ist (Totenflecke, Totenstarre, Fäulnis). Sind keine sicheren Todeszeichen vorhanden, ist nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zu reanimieren.

Hirntoddiagnostik

Die Feststellung des Hirntodes, also des irreversiblen und vollständigen Ausfalls aller Gehirnfunktionen (Großhirn, Kleinhirn, Hirnstamm) erfolgt durch **2 unabhängige** und **dafür qualifizierte Ärzte**. Der Arzt muss über eine mehrjährige Erfahrung in der Intensivbehandlung von Patienten mit schweren Hirnschädigungen verfügen und darf keinem Transplantationsteam angehören. Der Ablauf ist durch den Gesetzgeber vorgeschrieben (s. a. Richtlinien des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer, zuletzt von 1997).

Die Diagnose des Hirntodes umfasst 3 Kriterien (**Abb. 1.3**):

- **Vorliegen einer primären** (z. B. Hirnblutung durch Aneurysma oder durch ein Trauma) **oder sekundären** (Hypoxie z. B. in Folge eines Herz-Kreislauf-Stillstandes) **Hirnschädigung**. Andere Ursachen wie Intoxikation, Scheintod, Unterkühlung (Durchführung der Untersuchung bei normaler Körpertemperatur), neuromuskuläre Blockade oder endokrine und metabolische Ursachen müssen ausgeschlossen sein.
- Nachweis des **Ausfalls der Hirnfunktionen**: Ausfall der Spontanatmung, Bewusstlosigkeit, Fehlen der Hirnstammreflexe (Schmerzreiz im Trigeminusbereich, Pharyngeal-, Korneal- und okulozephaler Reflex, s. Neurologie, S. B 879), weite lichtstarre Pupillen (nicht durch Medikamente beeinflusst oder verursacht!)
- **Nachweis der Irreversibilität** der klinischen Ausfallssymptome über einen gewissen Zeitraum: Entweder ein weiterer, ergänzender Befund, wie Null-Linien-EEG, zerebraler Zirkulationsstillstand (transkranielle Dopplersonografie) und das Erlöschen evozierter Potenziale oder alternativ das Einhalten einer bestimmten Beobachtungszeit: bei primärer Hirnschädigung beim Erwachsenen 12 h, beim Kleinkind und Neugeborenen bis zu 72 h; bei sekundärer Hirnschädigung (Erwachsene und Kinder) 72 h.

1.3.2 Todeszeitbestimmung

Die Bestimmung des Todeszeitpunktes ist nicht nur zur **Rekonstruktion des Tatzeitpunktes bei Tötungsdelikten**, sondern auch **straf-, zivil- und versicherungsrechtlich** von erheblicher Bedeutung (s. u.). **Nur selten** (z. B. Abschluss der Hirntoddiagnostik, Beendigung der Reanimation, beobachteter Todeseintritt) ist der Todeszeitpunkt **exakt bestimmbar.** Wenn der Todeszeitpunkt nicht sicher exakt zu bestimmen ist, sollte der Auffindezeitpunkt oder der Zeitraum zwischen „zuletzt gesehen" und „tot aufgefunden" angeben werden.

Die Eingrenzung des möglichen Todeszeitraumes darf keinesfalls willkürlich erfolgen; sie kann straf-, zivil- und versicherungsrechtlich **von erheblicher Bedeutung** sein:

- Alibi-Überprüfung
- Beginn und Ablauf von Lebens- und Unfallversicherungen
- Erfüllung von Versicherungsanwartschaften, z. B. Berechnung des Rentenalters
- Bestimmung der gesetzlichen Erbfolge bei quasi gleichzeitigem Versterben von Angehörigen.

Der Todeszeitpunkt kann durch verschiedene Methoden eingegrenzt werden: Für den leichenschauenden Arzt sind die **Körpertemperatur**, die Ausprägung der **Totenflecke** und Ausprägung der **Totenstarre** wichtige Anhaltspunkte. Einem Facharzt für Rechtsmedizin können darüber hinaus die **Rektaltemperaturmessung**, die Auslösbarkeit von **supravitalen Reaktionen**, Fäulniserscheinungen oder Madenbefall Auskunft über den Todeszeitpunkt geben. Weitere Anhaltspunkte aus der Vorgeschichte und dem Umfeld können bei entsprechendem Vermerk auf dem Totenschein („laut Angehörigen") ebenfalls zur Hilfe herangezogen werden.

1.3.3 Todesursache und Todesart

Todesursache: Sie beschreibt den aus medizinischer und naturwissenschaftlicher Sicht zum Tod führenden Pathomechanismus (z. B. Herzinfarkt, Pneumonie, Polytrauma). Bereits der Leichenschauer soll zur Todesursache Stellung nehmen, obwohl das durch eine alleinige äußere Inspektion kaum möglich ist, Sicherheit erlangt man nur durch eine Obduktion. Studien zeigen, dass auch bei im Krankenhaus nach langer Behandlung verstorbenen Patienten die vom leichenschauenden Arzt vermutete Todesursache nur in etwa 60 % mit dem Ergebnis der Obduktion übereinstimmt.

Todesart: Sie beschreibt die Umstände, die zum Tod geführt haben. Es gibt 3 Todesarten:

- **natürlicher Tod:** Tod infolge krankhafter innerer Ursache (auch Altersschwäche)
- **nichtnatürlicher Tod:** Tod infolge eines von außen eingetretenen Ereignisses, z. B. infolge eines Unfalles, einer strafbaren Handlung (auch Behandlungsfehler), eines Suizids, einer Vergiftung oder tödlich verlaufender Folgezustände dieser Ereignisse. Ein Fremdverschulden muss nicht vorliegen.
- **ungeklärte Todesart:** Wenn keine Anhaltspunkte für einen nichtnatürlichen Tod erkennbar sind, die Todesursache nicht bekannt ist und trotz sorgfältiger Untersuchung und Einbeziehung der Vorgeschichte keine konkreten Befunde einer lebensbedrohlichen Krankheit vorliegen, die einen Tod aus krankhafter natürlicher Ursache und völlig unabhängig von rechtlich bedeutsamen Faktoren (z. B. Unfall) plausibel erklären, so ist – wenn vorhanden – die Rubrik „Todesart ungeklärt" anzukreuzen.

Tab. 1.5 Meldepflichten

Todesart	Meldestelle
nichtnatürlicher Tod	Polizei
ungeklärte Todesart	Polizei
nichtidentifizierter Toter	Polizei
Tod an einer Seuche	Gesundheitsamt

MERKE Spättodesfälle nach Traumata und Todesfälle im Zusammenhang mit ärztlichen Eingriffen gehören zur Gruppe **„nichtnatürlicher** Tod"!

Wichtig zur Unterscheidung von natürlichen und nicht natürlichen Todesursachen sind die **Kausalketten**, wobei ursächliches Ereignis und Todeseintritt mitunter auch Monate oder Jahre auseinander liegen können. Beispiele:

- vom PKW angefahren → Beckenfraktur → Beinvenenthrombose → Lungenembolie = **nicht**natürlicher Tod
- Sturz auf Glatteis → Schenkelhalsfraktur → Immobilität → Pneumonie = **nicht**natürlicher Tod
- Hirninfarkt → Bettlägerigkeit → Lungenembolie = natürlicher Tod.

Stellt der Arzt Anhaltspunkte für einen **nichtnatürlichen Tod** fest oder handelt es sich bei der Leiche um eine **unbekannte Person**, hat er jede weitere Veränderung an der Leiche zu unterlassen und **die Polizei zu rufen**! Meldepflichtig sind in **Tab. 1.5** genannte Konstellationen.

1.3.4 Identifizierung

Eine Identifizierung bei frischen Leichen ist möglich durch:

- Lichtbildvergleich
- Schmuckstücke, Narben, Tätowierungen
- Fingerabdrücke.

Die sichere **Identifizierung eines unbekannten Leichnams** ist ein juristischer Akt und stellt bei fortgeschrittenen Fäulnisveränderungen oder starker Zerstückelung erhebliche Anforderungen an den Untersucher. Sie muss deshalb einem Spezialisten überlassen werden. Sinnvolle Methoden sind:

- DNA-Vergleich
- Zahnstatus
- alte Frakturen/Operationen/Prothesen
- Röntgenbefundvergleich.

Kann eine Identifizierung bedingt durch den Zustand der Leiche oder bei Fehlen von Vergleichsdaten durch diese Methoden nicht sicher erfolgen, ist es möglich, anhand verschiedener Methoden das Geschlecht zu bestimmen und das Alter sowie die Körpergröße einzugrenzen.

Das **Geschlecht** kann bei unbekannten Leichen z. B. abgeleitet werden durch Unterscheidung der Beckenform, der Schädelform (Augenwülste, Stirn, Jochbeine, Mastoidfortsätze) und mithilfe der langen Extremitätenknochen. Auch eine DNA-Untersuchung ist möglich.

Eine **Altersbestimmung** ist anhand der Abnutzung des Gebisses, Hautfalten, Verknöcherungen an den Rippen und Degenerationserscheinungen, z. B. an den Gelenken, möglich.

Die postmortale **Körpergrößenbestimmung** erfolgt durch **Vermessung der langen Extremitätenknochen** (Tibia, Humerus, Femur).

1.4 Obduktion

Synonym: Sektion, Leichenöffnung

MERKE Erzwungen werden kann eine Obduktion
- bei Seuchenverdacht
- bei Vorliegen eines Gerichtsbeschlusses und
- vor einer Feuerbestattung (nach 2. Leichenschau).

Es wird zwischen gerichtlicher (z. B. bei unklaren Todesfällen) und klinischer (z. B. zur Diagnosesicherung) Obduktion unterschieden.

1.4.1 Verfügungsrechte

Sektionsrecht: Obduktionen dienen der Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen, der Qualitätskontrolle der medizinischen Diagnostik, der Aus- und Weiterbildung und der Abklärung der Todesursache.

Leichenrecht: Es besteht ein **postmortal fortbestehender Persönlichkeitsschutz**, der die Respektierung der Menschenwürde auch nach dem Tod verlangt. Der Leichnam gilt als nichtveräußerbare Sache (im Handel), kann jedoch als „Sache" im Sinne der Strafprozessordnung beschlagnahmt werden.

Totensorgerecht: Den Hinterbliebenen steht das **Verfügungsrecht über den Leichnam** zu (Organisation der Bestattung, Organspende etc.), sofern der Verstorbene nicht selbst Regelungen (z. B. Organspendeausweis) getroffen hat.

1.4.2 Gerichtliche Obduktion

Durchführung und Anordnung einer gerichtlichen Obduktion sind gesetzlich geregelt.

§ 87 StPO (Strafprozessordnung): Die Obduktion kann bei unklaren und nichtnatürlichen Todesfällen durch die Staatsanwaltschaft beim zuständigen Amtsrichter beantragt werden. „[...] Sie muss von 2 Ärzten durchgeführt werden. [...] Dem Arzt, welcher den Verstorbenen in der dem Tode unmittelbar vorausgegangenen Krankheit behandelt hat, ist die Leichenöffnung nicht zu übertragen. Er kann jedoch aufgefordert werden, der Leichenöffnung beizuwohnen, um aus der Krankengeschichte Aufschlüsse zu geben. [...] Ihre Ausgrabung (**Exhumierung**) ist statthaft. [...]"

§ 89 StPO: Regelung des formalen **Ablaufs** einer gerichtlichen Obduktion: „[...] Es sind alle 3 Körperhöhlen (Kopfhöhle, Brusthöhle, Bauchhöhle) zu eröffnen. [...]"

§ 26 Abs. 3 Satz 2 IfSG (Infektionsschutzgesetz): Ein Amtsarzt kann bei **Seuchenverdacht** eine Obduktion anordnen.

Weiter kann eine Obduktion **vor einer Feuerbestattung** angeordnet werden, wenn über die Todesursache Unklarheit besteht.

1.4.3 Klinische Obduktion

Sie dient der **Klärung der Todesursache** und der **Überprüfung der Diagnose** und wird nur mit **Zustimmung der Angehörigen** durchgeführt. Es ist in Absprache mit den Angehörigen erlaubt, die Obduktion auf nur eine Körperhöhle oder sogar nur ein Organ zu beschränken (s. auch Pathologie S. 280).

Versicherungen und **Berufgenossenschaften** können gemäß SGB VII (Sozialgesetzbuch) z. B. bei Verdacht auf Berufserkrankung oder nach Berufsunfall eine Obduktion verlangen.

1.5 Untersuchung toter Neugeborener

§ 90 StPO Neugeborenes Kind: Die Untersuchung ist besonders darauf zu richten, ob es nach oder während der Geburt **gelebt** hat, ob es **reif** war oder wenigstens **fähig, das Leben außerhalb des Mutterleibes fortzusetzen**. Für Reifezeichen s. Pädiatrie S. B 447.

Zeichen des Gelebthabens:

Atmung: Die Atmung des Kindes hatte bereits eingesetzt. Nachweis mittels **Lungenschwimmprobe**: Der Hauptbronchus wird vor Abtrennung der Lungen abgebunden, um zu verhindern, dass sekundär Luft eindringt. Danach wird zunächst die ganze Lunge, später kleinere Lungenstückchen, in Wasser verbracht. Schwimmt die Lunge oder kleine Lungenstückchen, so war die Lunge ganz oder teilweise belüftet.

MERKE **Falsch-positives** Ergebnis der Lungenschwimmprobe kann vorkommen bei Fäulnis der Lunge oder künstlicher Beatmung (Reanimation).

Verschluckte Luft: Luft befindet sich im Magen-Darm-Trakt, weil es unter der Geburt auch zu Verschlucken von Luft kommt. Nachweis mittels **Magen-Darm-Schwimmprobe**: Ähnlich wie bei der Lungenschwimmprobe werden Speiseröhre und unterschiedliche Darmsegmente abgebunden. Das Magen-Darm-Paket wird dann in Wasser gebracht. So kann beurteilt werden, in welchen Abschnitten sich Luft befindet. Je länger das Kind gelebt hat, desto weiter ist die Luft in Magen und Darm vorgedrungen.

Kindstötung: Fälle von Kindstötung durch die Mutter können als minderschwerer Fall des Totschlages, als Totschlag (§ 212 StGB) oder als Mord (§ 211 StGB) geahndet werden.

Als **Schutzbehauptungen zur Erklärung des Todes des Säuglings** werden von der Mutter häufig vorgebracht:

Sturzgeburt, Verbluten aus der Nabelschnur, tödlicher Sturz bei Geburt, Nabelschnurumschlingung des Halses, Ohnmacht und Handlungsunfähigkeit, Verletzungen beim Herausziehen des Kindes.

1.5.1 Plötzlicher Säuglingstod

Synonym: SIDS, Sudden Infant Death Syndrome

DEFINITION **Plötzlicher Tod** jedes Säuglings nach dem 7. Lebenstag bis zum 1. Lebensjahr, ohne dass eine sorgfältige postmortale Obduktion unter Einbeziehung gängiger Untersuchungsmethoden mit Überprüfung der Vorgeschichte und der Todesumstände zum Nachweis einer adäquaten Todesursache führt.
Unter **Near-Miss-Fall** oder **ALTE** (Apparently Life-Threatening Event) versteht man einen plötzlich eintretenden lebensbedrohlichen Zustand mit Atemstillstand und Blauwerden.

Ätiologie und Epidemiologie: Siehe Pädiatrie S. B 589.

Befunde: Die Obduktionsbefunde beim plötzlichen Kindstod sind eher unspezifisch, häufig beobachtbar sind:

- subseröse petechiale Blutungen unter Pleura, Thymuskapsel und Epikard
- schaumiges Sekret in der Trachea, partiell hämorrhagisches Lungenödem
- leichte Infektionen des Respirationstraktes oder des Mittelohrs.

MERKE Die Diagnose „plötzlicher Säuglingstod" ist eine Ausschlussdiagnose. Spezifische Obduktionsbefunde sind nicht zu erheben.

Differenzialdiagnosen: Bei plötzlich und unerwartet verstorbenen Säuglingen sollte bei der Leichenschau von einer ungeklärten Todesart ausgegangen werden. Differenzialdiagnostisch muss immer auch an eine spurenarme Gewalteinwirkung gedacht werden, wie z. B. eine tödlich endende **Kindesmisshandlung** (z. B. Schütteltrauma, stumpfes Bauchtrauma), weiches Bedecken von Mund und Nase, Vergiftungen bzw. eine nichterkannte **Fehl- oder Missbildung** oder **Erkrankung** (angeborener Herzfehler, unerkannte Pneumonie, Herzrhythmusstörungen).

Auch im Interesse der Eltern, die wissen wollen, woran ihr Kind gestorben ist und ob sich dies wiederholen kann, sollte der Leichenschauer den Eltern die Möglichkeit der Ursachenerforschung durch eine Obduktion nahebringen.

1.6 Plötzliche und unerwartete Todesfälle

DEFINITION Von einem unerwarteten Tod spricht man, wenn dieser **innerhalb von 24 h nach Beginn einer Symptomatik** eintritt.

Etwa 10–15 % aller Todesfälle treten plötzlich und unerwartet auf. Das akute Geschehen ohne entsprechende Anamnese erfordert immer die Abgrenzung gegenüber gewaltsamen Todesfällen (Unfälle, Suizide, Tötungen).

Bei der Leichenschau können sich Hinweise auf die Todesursache auch aus der Auffindesituation (z. B. Tod im Badezimmer, durch CO oder Strom) ergeben. Eine sichere Klärung ist nur über eine Obduktion und ggf. weitere Untersuchungen möglich.

Bei Todesfällen infolge innerer Erkrankungen liegen häufig zugrunde:

- kardiale Erkrankungen: Hypertrophie, KHK, Myokardinfarkte, Koronaranomalien, Klappenerkrankungen, Myokarditis, Kardiomyopathien, Aortenruptur
- Erkrankungen der Atmungsorgane, v. a. Lungenembolie und Pneumonien
- gastrointestinale Blutungen, v. a. Ösophagusvarizen, blutende Ulcera
- ZNS-Erkrankungen wie intrakranielle Blutung, Aneurysmarupturen, Epilepsie
- Infektionskrankheiten, die zur foudroyant verlaufenden Sepsis führen.

2 Forensische Traumatologie

2.1 Rechtliche Grundlagen

DEFINITION Die **Forensik** befasst sich mit Identifizierung bzw. Ausschluss, Analyse und Rekonstruktion krimineller Handlungen. Die forensische Traumatologie ist das Teilgebiet der Forensik, das sich mit Verletzungen befasst.

2.1.1 Rechtsbegriffe

Im Strafrecht wird formal zunächst zwischen **Körperverletzung** und **Tötung** unterschieden. **Fahrlässig** handelt hierbei eine Person, wenn sie die Sorgfalt, zu der sie nach den Umständen und nach den persönlichen Fähigkeiten imstande ist, außer Acht lässt und hierdurch Schaden verursacht. In allen anderen Fällen wird ein **vorsätzliches** Handeln angenommen.

Vorsätzliche Tötungsdelikte werden in **Totschlag** (§212 StGB) und **Mord** (§211 StGB) unterschieden, wobei zur Abgrenzung die **Motivation des Täters** maßgeblich ist: bei Vorliegen von Heimtücke, Grausamkeit, Habgier oder anderen niederen Beweggründen spricht man von Mord, ohne diese Beweggründe von Totschlag.

Strafbar sind auch **Tötung auf Verlangen** (§ 216 StGB, s.a. Sterbehilfe S. 268) und **Tötung durch Unterlassen**, z.B. von Reanimationsmaßnahmen (§ 323c StGB, Körperverletzung durch unterlassene Hilfeleistung).

Vergehen werden mit Strafen < 1 Jahr oder mit Geldstrafen geahndet; **Verbrechen** haben eine Mindeststrafe von ≥ 1 Jahr.

Paragrafen zur ärztlichen Behandlung

§§ 223 und 224 StGB: Jeder ärztliche Eingriff ist grundsätzlich eine **vorsätzliche Körperverletzung**. Sie verliert ihre Rechtswidrigkeit nur durch den Rechtfertigungsgrund der **Einwilligung nach erfolgter Aufklärung**.

§ 323c StGB: Strafbar ist auch eine Körperverletzung durch Unterlassen eines ärztlichen Eingriffs, z.B. einer Schmerzmedikation (Körperverletzung durch **unterlassene Hilfeleistung**).

2.1.2 Kausalitätsprinzipien

Ein ursächlicher **Zusammenhang (Kausalität)** zwischen einer Handlung und deren Folgen muss immer dann rechtlich geprüft werden, wenn der **Urheber der Handlung für die Folgen** einzustehen hat (**Tab. 2.1**).

Von den 3 großen Rechtsbereichen Strafrecht, Zivilrecht und Öffentliches Recht (Sozialrecht) sind für medizinische Gutachten meist nur Strafrecht und Zivilrecht bedeutsam.

2.1.3 Unglücksfall, Unfall

DEFINITION Ein **Unglücksfall** (so im Strafrecht) oder **Unfall** (so im Zivilrecht) ist ein plötzliches, von außen kommendes Ereignis, das für den Betroffenen unvorhersehbar und unfreiwillig eintritt und eine Gesundheitsschädigung bewirkt.

Im medizinischen Bereich kann damit auch eine Verschlimmerung eines bestehenden Leidens, z.B. während eines Krankenhausaufenthaltes, gemeint sein.

2.1.4 Suizid, Suizidversuch

Suizid und Suizidversuch sind **straffrei**. Auch Mithilfe oder Anstiftung sind straffrei, solange der Betroffene bis zuletzt die Herrschaft über die Entscheidung und die suizidale Handlung selbst behält.

Wenn bei einem **missglückten Selbstmordversuch** Lebensgefahr (vitale Indikation) für den Patienten besteht, muss der Arzt notwendige ärztliche Eingriffe vornehmen, da er sich sonst der unterlassenen Hilfeleistung strafbar macht. Dies gilt nicht, wenn der erwachsene Suizident erkennbar entscheidungsfähig ist und medizinische Maßnahmen ablehnt.

2.2 Vitale Reaktionen

DEFINITION Reaktionen auf unterschiedliche Einflüsse, die **zu Lebzeiten entstanden** sein müssen, da sie durch eine nur zu Lebzeiten vorhandene Gewebereaktion (Kreislauf, humorale Veränderungen) bedingt sind.

Vitale Reaktionen (**Tab. 2.2**) erlauben die Unterscheidung zwischen postmortalen Veränderungen und zu Lebzeiten gesetzten Schädigungen. Wichtig sind sie besonders bei Tötungsdelikten, beim vorgetäuschten Selbstmord, zur Abgrenzung von Reanimations- oder Transportverletzungen.

2.3 Wundalterbestimmung

Eine Wundaltersbestimmung dient der Einschätzung des Zeitraums zwischen Trauma und Tod. Sie kann durch **histologische** Untersuchungen mit Nachweis z.B. von Makrophagen oder Granulozyten erfolgen. **Immunhistochemisch** können Zytokine nachgewiesen werden.

2.4 Stumpfe Gewalteinwirkung

DEFINITION Verletzungen, die bei einem **flächigen oder kantigen Kontakt** mit verschiedenen Gegenständen und Oberflächen verursacht werden.
Direkte Verletzungen liegen am Ort der Gewalteinwirkung und entstehen durch Druck-, Zug-, Scher- oder Torsionsbeanspruchung. **Indirekte Verletzungen** treten nicht direkt am Ort der Gewalteinwirkung auf (z.B. Contrecoup, Schleudertrauma).

Beispiele für stumpfe Gewalt sind Verkehrsunfälle, Stürze aus großer Höhe, gezielte lokale Einwirkung wie Treten, Schlagen oder Anschlagen.

Tab. 2.1 Kausalitätsprinzipien

Rechtsbereich	Theorien	Ursächlichkeit	
Strafrecht	**Äquivalenztheorie** (conditio sine qua non = Bedingung, ohne die nicht...; unter der voraussetzenden Bedingung, dass...).	Die Kausalität muss mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit feststehen.	Es gilt das Prinzip „im Zweifel für den Angeklagten".
Zivilrecht oder private Unfallversicherung	**Adäquanztheorie**	Es muss ein adäquater Zusammenhang zwischen Verursachung und Schaden erkennbar sein.	nach der allgemeinen Lebenserfahrung
Sozialrecht	**Relevanztheorie**	Als ursächlich gilt hier eine Bedingung nur, wenn sie wesentlich für das Ergebnis war.	Theorie der wesentlichen Bedingung

Tab. 2.2 Beispiele für vitale Reaktionen

vitale Reaktion	beispielhafte Befunde bei Obduktion
Ausblutung	blasse Organe, schwache bis fehlende Leichenflecke; streifige subendokardiale Blutungen (Ätiologie unklar)
Schockzeichen	Schocklunge, Schockniere, Verbrauchskoagulopathie
CO-Hb-Werte > 10 % (bis 15 % bei starken Rauchern)	hellrote Totenflecke, hellrotes Blut, lachsrote Muskulatur
Embolien	Fett, Luft, Gewebe in Lunge, Herz oder Gehirn
Aspiration	Ruß, Blut, Speisebrei bis in die peripheren Lungenabschnitte
Verschlucken	Rußschlieren, Blut usw. im Magen
Krähenfüße	Rußaussparungen neben den Augenwinkeln (durch aktives Zusammenkneifen der Augen)
Petechien und Ekchymosen	in Augenbindehäuten, Schleimhäuten, Kopfhaut (**Cave:** nicht mit Vibices verwechseln) als Zeichen einer Stauung
lokale Gewebereaktion	Entzündung, Wundheilung (Fibronektin, Granulozyten) (meist nur histologisch erkennbar)
Schaumpilz	weißlicher Schaum in Atemwegen und vor Mund/Nase beim Ertrinken oder beim Lungenödem

2.4.1 Verletzungsformen an der Haut

Abschürfung (Exkoriation)

Entsteht durch tangentiale Gewalteinwirkung. Postmortal vertrocknet sie und ändert damit ihre Farbe, Konsistenz und Form. Die Schürfrichtung ist aus der Abtragerichtung und der Lokalisation der zusammengeschobenen Hautschüppchen („Epithelmoränen") erkennbar.

Unterblutung (Hämatom, Suffusion, Sugillation)

Hämatom: Flächenhafte Blutung durch Zerreißung von Gefäßen im Hautniveau, im Unterhautfettgewebe (sog. Suffusion) und/oder in den tiefen Weichteilschichten. Münzgroße intrakutane Hämatome nennt man Sugillation.

MERKE Ein Hämatom muss nicht sofort erkennbar sein. Oft ist es erst nach Stunden sichtbar. Anhand der **Farbschattierung** lässt sich grob auf das Hämatomalter schließen.

- blauviolett: wenige Tage
- grünlich: 6–8 Tage
- gelblich: > 8 Tage

Blutungen im Unterhautfettgewebe können bei Manipulation an der Leiche auch postmortal entstehen (z. B. bei Transport).

Spezielle Verletzungsformen

Verschiedene Werkzeuge und Verletzungsmechanismen verursachen sehr spezielle Verletzungsformen, die für diese Art der Einwirkung typisch sind.

- **Riss-Quetsch-Wunden** (Platzwunden) entstehen durch stumpfe Gewalteinwirkung auf eine Körperstelle mit direkt unter der Haut liegendem Knochen (typischerweise am Kopf) und weisen **Schürfsäume** am Wundrand und **Gewebebrücken** (Bindegewebe-, Nerven- und Gefäßstränge) in der Tiefe der Wunde auf. Fehlen die Schürfsäume am Wundrand, sind Riss-Quetsch-Wunden häufig nur durch Gewebebrücken von Schnitten zu unterscheiden.
- **Decollement** ist eine großflächige Ablederung von Fett- und/oder Muskelschichten bei tangentialer Gewalteinwirkung ohne Zerreißung der Haut, aber mit Hauttaschenbildung, z. B. beim Überrollen des Oberschenkels. In einer solchen Wundhöhle tritt häufig ein großer Blutverlust auf, der leicht unterschätzt werden kann.
- **Dehnungsrisse** entstehen durch Überdehnung der Haut abseits von der eigentlichen Traumastelle, z. B. beim Überfahren.
- **Bissverletzung** können sowohl von Menschen als auch Tieren hervorgerufen werden. Sie können einen typischen Gebissabdruck hinterlassen, anhand dessen der Täter identifiziert werden kann. Die Identifizierung erfolgt anhand eines Gebissabdrucks und von angetragenem Speichel (DNA).
- **Doppelstriemen** können Hinweise auf Stockschläge sein, die parallele bandförmige Hämatome mit blassem Mittelstreifen bewirken.
- **Textilpressspuren**/Reifenabdruckspur entstehen durch punktuelle Gewalteinwirkung mit hoher Energie, z. B. als Gurtmarke oder als Negativabdruck des Reifenprofils beim Überrollen.

2.4.2 Verletzungsformen an inneren Organen

Typische Verletzungsformen sind Risse, Zertrümmerung, Kontusion (Prellung und Quetschung) und Commotio (Erschütterung von Organen, evtl. nur vorübergehend).

Durch stumpfe Gewalteinwirkung können schwerste Organverletzungen entstehen, ohne dass äußerlich Zeichen einer Gewalteinwirkung sichtbar sein müssen. Wichtig sind daher die genaue Unfallanamnese und sonstige Hinweise wie Textilanpressspuren.

Zum stumpfen Thoraxtrauma s. Chirurgie S. B 165, zum stumpfen Bauchtrauma s. Chirurgie S. B 96.

MERKE Bei Dezelerationstraumen muss immer auch an eine **Aortenruptur** gedacht werden!

2.4.3 Verletzungsformen am Bewegungsapparat

Typische Verletzungsformen: Fraktur, Zerrung, Luxation, Quetschung (s. Orthopädie S. B 225).

Verletzungen der Wirbelsäule: Sie entstehen häufig durch eine **Stauchung** (z. B. bei Sturz aus der Höhe) oder durch **Überdehnung** (z. B. Aufladen eines Fußgängers auf einen PKW). Siehe auch Orthopädie S. B 235.

Distorsionen betreffen vorwiegend die Halswirbelsäule nach Heckkollision (sog. **Schleudertrauma**), es können

Tab. 2.3 Typische Verletzungsregeln und -formen am Schädel

Verletzung/Regel	diagnostische Wertigkeit	Entstehung
Querfraktur des Schädels	Richtung der Gewalteinwirkung	Querdruck
Längsfraktur des Schädels	Richtung der Gewalteinwirkung	Längsdruck
Schädelbasisringfraktur	Rekonstruktion des Verletzungsvorgangs	Stauchung (z. B. Sturz auf die Füße) oder Zug (z. B. Kinnanprall)
Puppe-Regel	Abschätzung der Reihenfolge der Verletzungen am Schädel	Bei mehreren Gewalteinwirkungen enden die zuletzt entstandenen **Frakturlinien** an den schon vorhandenen Bruchlinien (Kreuzungsphänomen).
Hutkrempenregel **(Abb. 2.2)**	Unterscheidung Sturz/Schlag	Liegen Verletzungen am Kopf **oberhalb** der sog. Hutkrempenlinie, sind sie eher auf einen **Schlag** als auf einen Sturz (zumindest auf ebener Erde) zurückzuführen.
Contrecoup-Verletzung	Rekonstruktion des Verletzungshergangs (evtl. auch Unterscheidung Sturz/Schlag)	diametral dem Ort der primären Gewalteinwirkung gegenüberliegende **Hirnverletzung** beim Sturz (z. B. Sturz auf Hinterkopf: Contre-coup-Herd frontal)
Lochfraktur	Art des Werkzeuges	**senkrechtes Auftreffen** eines **kantigen** Gegenstandes (max. 4 × 4 cm, z. B. Hammer); Heraussprengung eines umschriebenen Knochenstückes
Terrassenfraktur	Art des Werkzeuges	**schräges Auftreffen** (Verkanten) eines **kantigen** Gegenstandes; Impression von Knochenschichten stufenartig nach innen
Globusfraktur	Art des Werkzeuges	spinnennetzartiger Schädelbruch mit konzentrisch verlaufenden Bruchlinien; Einwirkung eines **stumpf-konvexen** Gegenstandes (z. B. Stein)

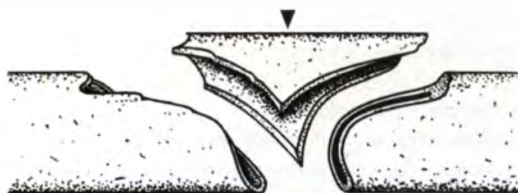


Abb. 2.1 **Messerer-Keil.** Darstellung eines Messerer-Keils, der Pfeil deutet auf die Stelle des Anstoßes. [aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin, Thieme 2009]

häufig keine röntgenologischen Befunde objektiviert werden. Bei der Sektion können in schweren Fällen Zerrungsblutungen des vorderen Längsbandes, ventrale Bandscheibenrisse und -einblutungen festgestellt werden.

MERKE Bei einem HWS-Trauma immer auch an eine Verletzung der Aa. vertebrales denken!

Bruchform: Die Analyse der Bruchform trägt wesentlich zur Rekonstruktion des Bruchmechanismus und der ursächlichen Gewalteinwirkung bei.

Beispiel: Fährt ein Fahrzeug einen Fußgänger an, kommt es auf Höhe des Stoßfängers durch die direkte Gewalteinwirkung zu einer Biegung des Unterschenkelknochens. Am Ort der größten Biegung kann das Knochengewebe reißen. Es entsteht ein dreieckiges Bruchstück, der sog. **Messerer-Keil** (**Abb. 2.1**). Die **Basis** des Keils zeigt die **Anstoßstelle** an, die Keilspitze weist in dieselbe Richtung wie die einwirkende Gewalt.

2.4.4 Schädel-Hirn-Trauma

Die zusammenfassende Betrachtung von äußeren Verletzungen, Bruchform und Lokalisation der Schädel- und

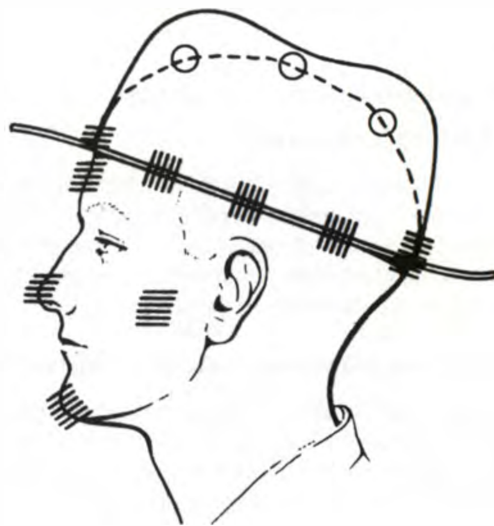


Abb. 2.2 **Hutkrempenregel.** Verletzungen oberhalb der Hutkrempe (Kreise) entstehen durch Schlag- und Hiebverletzungen, Läsionen unterhalb (schraffiert) eher durch Sturz auf den Kopf (gilt nicht bei Treppensturz). [aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin, Thieme 2009]

Hirnschädigung erlaubt eine Rekonstruktion des Tatgeschehens (**Tab. 2.3**). Ist auch das Gehirn von der Gewalteinwirkung betroffen, spricht man vom **Schädel-Hirn-Trauma** (s. Neurologie S. B 922).

Hirnhautblutungen: Sie werden eingeteilt in:

- **epidurales Hämatom:** Blutung zwischen Knochen und harter Hirnhaut. Entsteht meist durch Zerreißung von Meningealgefäßen, häufig in Kombination mit einem Schädelbruch. Klinik: Auf das Schädel-Hirn-Trauma mit meist kurzzeitiger Bewusstlosigkeit folgt häufig ein

freies Intervall von mehreren Stunden, dann wieder Bewusstlosigkeit und Hirndrucksymptomatik.
- **subdurales Hämatom:** Blutung unter die harte Hirnhaut. Entsteht meist infolge von Brückenvenen-Zerreißungen. Ursachen häufig Rotations- und Schütteltraumen.
- **subarachnoidales Hämatom:** Blutung unter die weiche Hirnhaut. Entsteht meist als Folge einer Ruptur eines Hirnbasisarterienaneurysmas oder einer Verletzung einer Hirnbasisarterie.

2.5 Scharfe und halbscharfe Gewalteinwirkung

DEFINITION Unter **scharfer** Gewalt versteht man die Einwirkung von scharfen oder spitzen Werkzeugen wie Messer, Scheren, Nadeln, Glassplitter, Wurfsterne; unter **halbscharfer Gewalt** die Einwirkung von Gegenständen mit scharfen, aber auch stumpfen Partien wie Äxten, Beilen, Hacken.

Es entstehen glattrandige Gewebedurchtrennungen ohne Gewebebrücken:
- **Schnittwunde:** Glatte Wundränder, Wunde ist länger als tief, in Richtung der Spaltbarkeitslinien der Haut häufig klaffend.
- **Stichwunde:** Glatte Wundränder, Wunde ist tiefer als lang.

Aus der **Form der äußerlich sichtbaren Wunde** ergeben sich Hinweise auf das Tatwerkzeug:
- Die **Schwalbenschwanzform** entsteht durch Drehung des Messers in der Wunde und erneuter Durchtrennung der Haut beim Herausziehen aus der Haut oder als Folge einer Drehung des Opfers. Der Rücken des Messers liegt dabei an der Stelle, an der die „Schwalbenschwänze" zusammenkommen.
- Eine **Prellmarke** entsteht neben der Stichverletzung, wenn das Messer bis zum Schaft in die Haut hineingestoßen wird. Bei Faltenbildung der Kleidung können **durch einen Stich mehrere Beschädigungen** der Kleidung resultieren.

MERKE Länge und Breite des **Stichkanals** stimmen nur selten mit der Klingenbreite überein:
- Durch eine schneidende Komponente, z. B. beim Herausziehen des Werkzeugs, kann die Hautdurchtrennung länger sein als die Klinge breit ist.
- Der Stichkanal kann länger als die verwendete Klinge sein (z. B. wuchtiger Bauchstich mit Kompression der Bauchhaut).

Typische Todesursachen nach scharfer und halbscharfer Gewalteinwirkung:
- Verbluten, hämorrhagischer Schock
- Herzbeuteltamponade
- Luftembolie, Fettembolie
- Blutaspiration
- Pneumothorax, Hämatothorax
- sekundäre Komplikationen (Entzündungen).

2.6 Täterschaft, Selbstbeschädigung

2.6.1 Selbstbeschädigung

DEFINITION Verletzungen, die sich eine Person selbst zufügt.

Häufige Motive: Vortäuschen einer Straftat bei eigenem Fehlverhalten; Gewinn von Aufmerksamkeit und Zuwendung; Versicherungsbetrug; psychiatrische Krankheitsbilder.

Typisches Verletzungsbild: Verletzungen (häufig **Ritzverletzungen**), die an leicht zugänglichen Körperregionen liegen, selten tief greifend und meist gleichförmig oberflächlich sind. Sie liegen häufig gruppiert und verlaufen meist **parallel**streifig (**Abb. 2.3**). Auffällig ist außerdem oft die Diskrepanz zwischen Tatschilderung und Befundbild. Verstümmelungen sind selten. Häufiger bei Frauen.

2.6.2 Fremdbeibringung

Die Verletzungen liegen auch an schwer zugänglichen Körperregionen und sind meist schwerwiegend (z. B. tiefe Schnitte) und unregelmäßig verteilt. Wichtiges Indiz sind **Abwehrverletzungen**, sie können auch bei tödlichen Verletzungen zur Differenzierung zwischen **Selbsttötung und Fremdbeibringung** dienen.

MERKE Passive Abwehrverletzungen liegen an den Streckseiten der Arme (Hämatome oder Schnitte, das Opfer schützt sich durch Vorhalten der Arme); aktive Abwehrverletzungen liegen an den Beugeseiten der Arme und Hände (das Opfer „greift" ins Messer, dadurch **„fischmaulartige"** Verletzungen).



Abb. 2.3 **Selbstbeschädigung.** Typisches Verletzungsbild bei Selbstbeschädigung: oberflächliche, überwiegend parallele Ritzverletzungen. [aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin, Thieme 2009]

2.7 Verkehrsunfall

DEFINITION Kollisionsbedingte stumpfe Gewalteinwirkung auf eine Person. Der Kraftstoß bewirkt eine Geschwindigkeitsänderung (Beschleunigung bzw. Verzögerung) und eine Deformation. Je größer die Geschwindigkeitsänderung ist, desto schwerer sind die zu erwartenden inneren Verletzungen.

Die exakte Erhebung, Beschreibung und Fotodokumentation des Verletzungsmusters ist wichtig für die **Rekonstruktion** des Unfalls unter straf- und zivilrechtlichen Aspekten. Folgende Verletzungsmuster entstehen beim

- **PKW-Fußgänger-Unfall:** Messerer-Keil beim Anstoß (**Abb. 2.1**), Schädel- und Beckenfrakturen beim „Aufladen". Decollement, Reifenprofilspuren beim Überrollen.
- **PKW-Insasse:** Gurtmarke (bandförmige Einblutung im Bereich des Schulter- und Bauchgurts beim Frontalaufprall). Aufprallfrakturen der Beine (Kniescheiben) am Armaturenbrett. HWS-Distorsion bei Heckkollision. Airbagverletzungen.
- **Zweirad-Unfall:** Kinnriemenmarke vom Helm, Verletzungen durch Sattel oder Lenker am Gesäß.

MERKE Auch bei langer Überlebenszeit muss geprüft werden, ob der Tod Folge eines Verkehrsunfalls ist (z. B. Pneumonie bei einem unfallbedingt Querschnittgelähmten), denn dann muss der Tod als „nichtnatürlich" klassifiziert werden!

2.8 Schussverletzung

DEFINITION Verletzung durch stumpfe Gewalt (Projektil), mit hoher Geschwindigkeit (> 100 cm/s) aus einer Waffe abgefeuert. Wichtig für die Rekonstruktion ist die Schussentfernung, Schussanzahl, Schussrichtung, Waffenart und Schusslückenmorphologie.

Spurensicherung: Zur Identifizierung der Waffe sollten alle Spuren asserviert werden:

- Hände (evtl. Schmauchspuren) nicht waschen, evtl. in Plastiktüte einpacken! Kleidung sichern!
- An Schusswunde zur Schmauchsicherung Hautareal mit Folien abkleben oder ausschneiden.
- Projektil und Kleidung trocknen und sichern!

Um die charakteristischen Abdruckspuren (sog. Züge-Felder-Profile) zu erhalten, dürfen Projektile nie mit metallenen Gegenständen in Berührung kommen; zur Asservierung z. B. **Plastikpinzetten** verwenden!

2.8.1 Schussentfernungsbestimmung

Absoluter Nahschuss: Schuss mit aufgesetzter Waffe:

- **sternförmig aufgeplatzte** Einschussöffnung mit großer **Schmauchhöhle** (Auftreibung der Haut durch Pulvergase)
- Schwärzung des Schusskanals im Anfangsteil

Tab. 2.4 Unterscheidung Einschuss von Ausschuss

Einschuss	Ausschuss
kleinerer Defekt	größere Wunde
Schürfsaum bzw. Dehnungsrisse	rundliche, schlitzförmige oder mehrstrahlige Wunde
Wundränder nichtadaptierbar (Hautdefekt)	häufig adaptierbare Wundränder
Abstreifring (Schmutzsaum): Rückstände aus dem Lauf und Schmauchbestandteile, ggf. Textilfasern im Wundkanal	kein Abstreifring

- Stanzfigur, „Waffengesicht" (Umriss der Waffenmündung)
- CO-Hb-Bildung in der umgebenden Muskulatur → **lachsrot** verfärbt!

Auch aufgesetzte Schüsse mit Schreckschusswaffen können töten!

Relativer Nahschuss: Schuss aus **30–150 cm Entfernung** je nach Waffenart:

- Pulverschmauch an der Kleidung oder auf der Haut
- Kleine punktförmige Pulvereinsprengungen (bis ca. 70 cm Mündungsabstand)
- Nachweis von Zündsubstanz.

Fernschuss: Schuss ohne Nahschusszeichen.

Alle Schüsse zeigen außerdem die typischen **Einschusszeichen** (**Tab. 2.4**).

Hinweise auf Selbst- bzw. Fremdbeibringung:

- Beim **Suizid** (Selbstbeibringung) finden sich: meist aufgesetzter Nahschuss; Schmauchnachweis und **„backspatter"** (zahlreiche kleine Blutspritzer) an der Schusshand; einzelner Schuss, häufig in Mund/Schläfe.
- Bei **Fremdbeibringung**: Fernschüsse/relative Nahschüsse; negative Befunde an Händen des Opfers; evtl. mehrere Einschüsse.

2.8.2 Schusslückenmorphologie

Einschuss und Ausschuss

Zur Unterscheidung von Einschuss und Ausschuss siehe **Tab. 2.4**.

Durchdringt ein Projektil vor dem Eintritt in die Haut **Kleidungsschichten** o. Ä., findet sich der Abstreifring **dort** und nicht direkt an der Haut!

Schussformen

- **Durchschuss:** Projektil durchdringt Körper; Ein- und Ausschusslücke vorhanden.
- **Streifschuss:** häufig großflächige Weichteilwunde, manchmal nur Schürfung.
- **Steckschuss:** Nur Einschuss vorhanden, Projektil im Körper nachweisbar, evtl. unter der Haut tastbar
- **Prellschuss:** Aufprall eines matten (langsamen) Geschosses auf den Körper, ohne dass die Haut durchdrungen wird; Quetschung der Haut und des darunter liegenden Gewebes.

- **Querschläger:** Während des Fluges abgelenkter Schuss (Gellerschuss). Ein uncharakteristischer Einschuss ist die Folge.
- **Krönlein-Schuss:** Schuss, bei dem der Schädel gesprengt und das Gehirn vollständig herausgeschleudert wird.
- **hydrodynamische Sprengwirkung:** Effekt eines Geschosses beim Auftreffen auf Organe mit großem Wassergehalt wie Gehirn, wassergefüllte Mundhöhle, Herz und Leber. Da Wasser und wasserhaltige Organe nicht komprimierbar sind, baut sich unter hohem Gewebedruck eine große temporäre Wundhöhle auf: Die Organe platzen. Die hydrodynamische Sprengwirkung ist umso größer, je höher die Auftreffgeschwindigkeit des Geschosses und der Wassergehalt des Gewebes sind. Je fester die Struktur eines Organs – z. B. bei fibrotischem Umbau – desto mehr sinkt die Sprengwirkung.

2.8.3 Geschosstypen

- **Vollmantelgeschosse:** Vollständig ummantelte Geschosse, deformieren sich beim Aufprall nur gering → Durchschuss mit Gefährdung umstehender Personen.
- **Teilmantelgeschosse:** Das Geschoss wird beim Aufprall leicht deformiert und verbleibt dadurch meist im Körper.
- **Dum-Dum-Geschosse:** Das Geschoss zersplittert im Körper und führt zu schwersten inneren Verletzungen. Sie sind heutzutage verboten.

MERKE Teilmantelgeschosse und Dum-Dum-Geschosse erzeugen schwerere Verletzungen, da sie sich im Körper aufsplittern und damit einen großen Teil ihrer Energie im Körper abgeben.

- **Vollgeschoss:** Polizeigeschosse aus solidem Material. Sie erreichen keine hohen Geschwindigkeiten, Durchschüsse sind daher seltener.
- **Schrotpatronen:** enthalten eine Vielzahl von Metallkügelchen.

2.9 Ersticken

DEFINITION Todeseintritt infolge Unterbrechung der Zufuhr, des Transports oder der Verwertung von Sauerstoff.

2.9.1 Pathophysiologie des Erstickens

Es wird zwischen äußerem und innerem Ersticken sowie zwischen Asphyxie und Hypoxie unterschieden.

Asphyxie: Erstickungsabläufe **mit CO_2-Retention** (Hyperkapnie, z. B. bei Aspiration, Verschüttung). Dabei tritt bei dem Betroffenen eine erhebliche **Erstickungsangst** auf.

Hypoxie: Erstickungsabläufe **ohne CO_2-Retention** (z. B. bei Sauerstoffmangel in großer Höhe). Da bei dieser Form keine Erstickungsangst, sondern manchmal sogar eine Euphorie auftritt, nimmt der Betroffene die Gefahr gar nicht wahr. Eine Hypoxie ist damit unberechenbarer und gefährlicher.

Ursachen:
- **für äußeres Ersticken:**
  - Sauerstoffmangel in der Atemluft (z. B. Höhentod, Plastiktüte über dem Kopf, Tauchunfall)
  - Verlegung der Atemwege (z. B. Bolus, Knebelung, Aspiration, Ertrinken, Asthmaanfall)
  - Behinderung der Atemexkursion (z. B. Verschüttung, Thoraxkompression)
  - Gasaustauschstörung (z. B. Lungenerkrankungen).
- **für inneres Ersticken:**
  - Behinderung des Sauerstofftransports im Blut (z. B. CO-Vergiftung, Anämie)
  - toxische Beeinträchtigung der Zellatmung (z. B. Zyanidvergiftung).

Phasen des asphyktischen Erstickens:
- Atemnot: Kohlendioxidanstieg → Luftnot, forcierte Atmung, Pulsanstieg
- Zyanose
- Erstickungskrämpfe: Sauerstoffmangel → Bewusstseinsverlust, Krämpfe, Pulsverlangsamung, Kot- und Urinabgang, Ejakulation
- präterminale Atempause: Atemstillstand (Vaguslähmung → erneuter Pulsanstieg)
- terminale Atembewegungen (Schnappatmung)

MERKE Der Erstickungsvorgang kann ca. 4–10 min dauern. Herzaktionen sind aber noch nach 20 min abzuleiten.

Allgemeine Erstickungsbefunde: Sie gelten nur für **äußeres** Ersticken:
- **äußere Befunde:** zyanotisches und aufgedunsenes Gesicht; petechiale Stauungsblutungen bei venöser Abflussbehinderung in Gesichtshaut, Augenlidern, Konjunktiven (**Abb. 2.4**), Mundschleimhaut; dunkelviolette Totenflecke; evtl. Kot- und Urinabgang, Ejakulation, Zungenbiss.
- **innere Befunde:** petechiale Blutaustritte unter den serösen Häuten der Brustorgane (unter der Pleura: **Tardieu-Flecken**); Rötung und Schwellung der Rachenwand und des Zungengrundes; starke Lungenblähung; blutarme, kontrahierte Milz; flüssiges Leichenblut; Va-



Abb. 2.4 **Petechien.** Petechiale Stauungsblutungen (stecknadelkopfgroß) in den Konjunktiven, Augenlidern und der Gesichtshaut. [aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin, Thieme 2009]

kuolisierung der Herzmuskelzellen und hydropische Degeneration der Leberepithelien.

2.9.2 Strangulation: Erhängen, Erdrosseln, Erwürgen

DEFINITION Kompression der Halsweichteile, v. a. der Hals- und Wirbelsäulengefäße. Mit zunehmendem Druck/Zug werden **zunächst die Venen** (ab ca. 1–2 kg), dann die **Arterien** (ab ca. 3–4 kg die Halsarterien, ab ca. 15 kg die Wirbelsäulenarterien) komprimiert.

Werden bei der Strangulation nur die Venen komprimiert, kommt es zu **Zyanose, Dunsung, Stauungsblutungen**. Wird gleichzeitig auch die Blutzufuhr über die Arterien behindert, bilden sich diese Befunde **nicht** aus.

MERKE **Petechien** in Gesichtshaut, Augenbindehäuten und Mundschleimhaut entstehen, wenn der Blutabfluss vom Kopf (Venen) behindert, die Blutzufuhr zum Kopf (Arterien) aber nicht unterbrochen wird („Blut geht rein, aber nicht mehr raus", venöse Abflussbehinderung).

Wird eine Strangulation überlebt, muss zum Ausschluss einer **Kehlkopfverletzung** (Fraktur, Hämatom, Ödem) und der damit verbundenen Gefahr einer akuten Atembehinderung unbedingt eine HNO-ärztliche Untersuchung angeschlossen werden! Die Frage nach der **Lebensgefährlichkeit** eines Strangulationsangriffs sollte nur durch einen Spezialisten (i. d. R. Rechtsmediziner) beurteilt werden. Hilfreich kann dabei das Vorhandensein von Stauungsblutungen sein.

Differenzialdiagnostisch muss beim Erstickungstod zwischen Tötung, Suizid und Unfall unterschieden werden.

Außerdem kann zur Verschleierung einer Tötung ein Leichnam nach seinem Tode aufgehängt werden. Daher muss auf **Spuren äußerer Gewalt und vitale Zeichen** geachtet werden. Eine Strangmarke ist für sich betrachtet kein vitales Zeichen, da sie auch postmortal erzeugt werden kann.

Erhängen

DEFINITION Das Strangwerkzeug, ganz oder teilweise um den Hals gelegt, führt durch den Zug des Eigengewichts des Körpers zur **Kompression der Halsweichteile** (Gefäße). Beim **typischen Erhängen** liegt die Verknotung des Strangs mittig im Nacken, der Körper hängt frei in der Schlinge. Alle anderen Erhängungsformen nennt man **atypisches Erhängen**.

Das Gewicht allein des Kopfes (ca. 5 kg) reicht aus, um die Halsweichteile zu komprimieren, ein Erhängen in liegender Position ist also möglich.

Tab. 2.5 Typisches und atypisches Erhängen

typisches Erhängen	atypisches Erhängen
Die Verknotung des Strangs liegt **mittig im Nacken.**	Verknotung liegt **seitlich oder vorn** am Hals
Der **Körper hängt frei** in der Schlinge (keine Berührung des Untergrundes = freie Suspension).	**keine freie Suspension**
vollständiger Verschluss aller Halsarterien und -venen	Häufig werden **nur** die Halsvenen komprimiert, die arterielle Blutzufuhr ist meist noch erhalten.

MERKE Atypisches Erhängen ist wesentlich **häufiger** als typisches Erhängen. Beim **typischen Erhängen** fehlen äußere Erstickungsbefunde (d. h. das **Gesicht ist blass!**). Beim **atypischen Erhängen** können ausgeprägte venöse **Stauungszeichen** vorhanden sein (**Tab. 2.5**).

Wird ein Leichnam in typischer Weise erhängt aufgefunden, zeigt jedoch Zyanose und Stauung, ist dies verdächtig für postmortales Aufhängen zur Verschleierung eines Verbrechens.

Todesursächlich sind:

- Unterbrechung der zerebralen Blutversorgung (wesentlichster Pathomechanismus)
- Verlegung der Atemwege
- Reizung der Halsnervengeflechte
- Verletzung der Halswirbelsäule (Genickbruch) mit Schädigung des Halsmarks (sehr selten).

Befunde nach Erhängen:

- **äußere Befunde:** zum Knoten hin aufsteigende Strangmarke; Zwischenkammblutungen zwischen 2 Strangfurchen bei doppelläufigem Strangwerkzeug; Totenflecke strumpfhosenförmig und an Händen; evtl. Speichelabrinnspur, Zungenbiss, Kot- und Urinabgang, Ejakulation. Eine Speichelabrinnspur kann (mit Vorsicht) als vitales Zeichen gewertet werden.
- **innere Befunde:** Zungenbein-/Kehlkopffraktur; Einblutung in die Halsweichteile (selten); Erstickungsblutungen unter den serösen Häuten, Lungenüberblähung; Periostblutungen an den Schlüsselbeinen; Unterblutung des vorderen Längsbands der Lendenwirbelsäule (**Simon-Blutungen**).

MERKE Simon-Blutungen finden sich nur beim Erhängen, nicht bei anderen Erstickungsarten.

Erdrosseln

DEFINITION Beim **homizidalen Erdrosseln** (der Tötung eines Menschen durch Erdrosseln) wird ein Strangwerkzeug zirkulär um den Hals gelegt, das Zuziehen oder Verdrillen erfolgt manuell.

Typische Todesursachen sind Kompression der Halsvenen bzw. der Verschluss der oberen Atemwege. Suizide durch (Selbst-)Erdrosseln sind **möglich**, aber sehr selten.

Befunde nach Erdrosseln:

- **äußere Befunde:** Eine **Drosselmarke** ist eine zirkulär und annähernd **horizontal** um den Hals verlaufende Furche, i. d. R. im gesamten Verlauf **gleich tief** in die Haut eingeschnürt. Außerdem Zyanose im Gesicht; ausgeprägte Stauung mit zahlreichen Petechien; evtl. Kot- und Urinabgang, Ejakulation, Zungenbiss; Abwehrverletzungen.
- **innere Befunde:** Zungenbein-/Kehlkopffraktur; Einblutungen in die Halsweichteile; blutarme Milz; Erstickungsblutungen unter den serösen Häuten.

MERKE Charakteristisch sind starke Stauungserscheinungen im Kopfbereich.

Erwürgen

DEFINITION Kompression des Halses mit den Händen.

Suizidales Selbst-Erwürgen ist **nicht möglich**, denn nach dem Bewusstseinsverlust erschlafft die Handmuskulatur. Typische Todesursachen:

- Verschluss der oberen Atemwege
- Kompression der Halsvenen.

Befunde nach Erwürgen:

- **äußere Befunde:** Würgemale (Fingernagelkratzspuren, Fingerdruckspuren); Einblutung in die Halsweichteile; Zyanose im Gesicht; ausgeprägte Stauung mit zahlreichen Petechien; evtl. Kot- und Urinabgang, Abwehrverletzungen.
- **innere Befunde:** Zungenbein-/Kehlkopffraktur; flüssiges Leichenblut; blutarme Milz; Erstickungsblutungen unter den serösen Häuten.

2.9.3 Sonderformen des Erstickens

Reflextod: als Sonderform beim Angriff gegen den Hals, z. B. beim „Schwitzkasten“. Durch Reizung des Carotissinus oder des N. vagus wird ein tödlicher reflektorischer Herzstillstand ausgelöst, Erstickungszeichen und Zeichen äußerer Gewalt können fehlen.

Bolustod: Betrifft meist hochgradig Alkoholisierte oder hirnorganisch Geschädigte, die beim Essen „plötzlich lautlos“ umfallen. Grund: Fremdkörper (z. B. großer Fleischbrocken) steckt im Eingang der Luftröhre, dadurch Reizung des N. laryngeus superior mit reflektorischem Herz-Kreislauf-Stillstand.

MERKE Der Bolustod ist meist ein Unfalltod. Hinterbliebene haben einen entsprechenden Leistungsanspruch.

Perthes-Druckstauung: Ersticken infolge Behinderung der Atemexkursion durch Thoraxkompression, z. B. bei Verschüttung oder in großem Gedränge. Typische Befunde: kräftige Zyanose, Dunsung, zahlreiche Stauungsblutungen an Kopf und Hals und Brustkorb.

„Burking“: Tötung durch Thoraxkompression mit Sitzen auf dem Brustkorb des Opfers bei gleichzeitigem Verschließen der Atemöffnungen. Relativ geringe Zeichen eines gewaltsamen Todes.

Autoerotische Handlung: dosierte Strangulation (der resultierende Sauerstoffmangel soll sexuell stimulierend wirken), z. T. mit aufwendigen Vorrichtungen. Nicht selten werden auch bizarre Fesselungen unter Einbeziehung der Geschlechtsorgane konstruiert. Im Umfeld pornografisches Material, Frauenkleidung.

2.9.4 Tod im Wasser

DEFINITION **Ertrinkungstod:** Ertrinken ist ein Ersticken infolge Aspiration von Flüssigkeit.

Atypisches Ertrinken: abgekürzter Ertrinkungsvorgang bei schweren Vorerkrankungen, Intoxikation, Schädel-Hirn-Trauma usw.

Vom Ertrinken abzugrenzen ist der **Badetod** als zufälliger Tod im Wasser aus anderer Ursache (z. B. Herzinfarkt). Beim **Tod in der Badewanne** muss differenzialdiagnostisch an einen Tod aus anderer Ursache, speziell auch an CO-Vergiftung, Stromtod, Alkohol- oder Tablettenintoxikation gedacht werden.

MERKE Bei jedem Toten im Wasser muss immer auch an eine „Leichenbeseitigung“ im Wasser bei Tötung/Tod außerhalb des Wassers gedacht werden!

Stadien des typischen Ertrinkens: Die Gesamtdauer beträgt ca. 3–5 min:

- initiale reflektorische tiefe Inspiration
- willentliches Atemanhalten unter Wasser (Apnoe)
- zwanghafte Atembewegungen (Dyspnoe) bei Reizung des Atemzentrums durch zunehmende CO_2-Retention
- Krampfstadium mit heftigen Atembewegungen und Bewusstseinsverlust
- Apnoe
- terminale Schnappatmung.

Typische Ertrinkungsbefunde:

- **äußere Befunde:** weißlicher Schaumpilz vor Mund, Nase und in den Atemwegen (Gemisch aus Bronchialsekret, Wasser und Atemgasen).
- **innere Befunde:** trockene Lungenblähung (Emphysema aquosum); verwaschene Pleurablutungen (sog. **Paltauf-Flecken**); Sehrt'sche Magenschleimhautrisse; Blutstauung von Nieren und Leber; evtl. blasse, blutarme Milz, verschlucktes Wasser in Magen und Dünndarm.
- **vitale Zeichen:** Schaumpilz, Ertrinkungsflüssigkeit im Dünndarm; Mageninhalt besteht aus 3 Schichten (oben Schaum, Mitte Wasser, unten feste Nahrung; sog. Wydler-Zeichen).

- **postmortale Leichenveränderungen:** Leichen aus dem Wasser zeigen Waschhaut, Treibverletzungen an Streckseiten von Händen und Füßen, Knien, Stirn (durch Schleifen der herunterhängenden Körperteile am Grund); Schiffsschraubenverletzungen; Tierfraß; ggf. Adipocire.

2.10 Hitze

DEFINITION Einwirkung von Feuer, Sonne, heißen Gegenständen nennt man **Verbrennung**, von heißen Flüssigkeiten oder Dämpfen **Verbrühung**. Eine Erhöhung der **Körpertemperatur > 41 °C** ist bereits gefährlich.

MERKE Die **Intensität der Schädigung** durch Hitze ist abhängig von der **Art der Hitze** (heißes Wasser, offenes Feuer) und der **Einwirkzeit**. Die Haut kann schon bei Temperaturen über 44 °C geschädigt werden.

Hitzeschäden an der Haut durch Verbrennung werden in 4 Grade eingeteilt (**Tab. 2.6**), durch Verbrühung in 3 Grade:

Geschätzt wird der Anteil der verbrannten Haut an der Körperoberfläche mithilfe der sog. **Neuner-Regel** nach Wallace:

- beim Erwachsenen: Kopf und jeder Arm 9 %, Rumpf vorne und hinten je 18 %, Beine je 18 %, Scham 1 %.
- Beim Säugling und Kind ist der prozentuale Anteil zugunsten des Kopfes verschoben.

Der Tod tritt bei > 60–70 % Verbrennung der Körperoberfläche ein.

Hitzschlag: starke Erhöhung der Körpertemperatur auf Werte bis zu 44 °C. Hypoxische und direkte Wärmeschädigung verschiedener Organe und zentrales Regulationsversagen. Dadurch Kreislaufinsuffizienz, delirante Zustände, klonische Krämpfe bis zu völliger Bewusstlosigkeit und Tod.

Verbrennungskrankheit: hypovolämischer Schock, akutes Nierenversagen, reflektorischer Ileus, ARDS bei Rauchgasinhalation, katabole Stoffwechsellage, Wundinfektionsgefahr bei fehlender Hautschutzfunktion.

MERKE Eine Verbrennungskrankheit kann bereits bei Verbrennungen von etwa 15 % der Haut auftreten.

Tab. 2.6 Hitzeschäden an der Haut durch Verbrennung

Grad der Verbrennung	Befund an der Haut	betroffene Hautschicht
Grad 1	Rötung, evtl. Schwellung	Epidermis
Grad 2 (a oder b)	Blasenbildung	Dermis
Grad 3	Nekrose	Subkutis
Grad 4	Verkohlung	Muskel/Knochen

Typische Todesursachen:

- Ersticken durch Einatmung von Rauchgasen oder HCN beim Verbrennen von Kunststoff
- sog. Verbrennungsschock, ausgelöst durch Permeabilitätsstörungen, periphere Gefäßkonstriktion und Elektrolytstörungen
- Spätschäden wie Urämie (Crush-Niere), Schockulzera des Magen-Darm-Trakts, Sepsis, Leberschädigung.

Vitale Reaktionen: Bei Brandleichen deuten vitale Reaktionen darauf hin, dass der Verstorbene zum Brandausbruch noch gelebt hat (und nicht nur postmortal einem Brand ausgesetzt wurde): Rußeinatmung in die tiefen Atemwege, verschluckte Rußteilchen im Magen und Duodenum, CO-Hb-Erhöhung auf ≥ 10 % (bis 15 % bei starken Rauchern), dadurch lachsrote Verfärbung der Muskulatur, „Krähenfüße" neben den Augenwinkeln durch aktives Zusammenkneifen der Augen, Erythem am Rande der Verbrennungen, Brandblasen, Fettembolie in der Lunge.

Postmortale Befunde: „Fechterstellung" (infolge Hitzekontraktur) der Gliedmaßen, Protrusion der Zunge, epidurales Brandhämatom, Hitzerisse der Haut, Gelenk- und Knochensprengungen (z. B. Schädel), Hitzeschrumpfung.

2.11 Kälte

DEFINITION Lebensgefährlich ist eine Herabsetzung der Körperkerntemperatur auf **< 27 °C**; bei dieser Temperatur treten Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern auf. Eintreten des Todes bei Körperkerntemperatur < 25 °C.

Gefährlich sind bei entsprechender Kleidung bereits Außentemperaturen unter 10 °C.

Phasen der Unterkühlung:

- **Erregungsphase:** Absinken der Körpertemperatur auf ca. 34 °C → enorm gesteigerter Stoffwechsel → paradoxes Wärmegefühl, das zu Euphorie und zum Ablegen der Kleidung führt (sog. **Kälteidiotie**)
- **abklingende Erregung:** Antriebsarmut und Müdigkeit, Einnehmen einer Schlafhaltung
- **Lähmungsphase:** Bewusstlosigkeit und (Schein-)Tod.

Lokale Kälteschäden der Haut:

- Grad 1: Rötung
- Grad 2: Blasenbildung
- Grad 3: Nekrose.

Bei Frostbeulen (Pernio) handelt es sich um lokale chronische Kälteschäden (Grad 2 oder 3).

Vitale Reaktionen beim Erfrorenen:

- geschwollene, flächenhaft glänzende, rötliche Hautbezirke über beiden Knien
- **Wischnewski-Flecken** (fleckige Magenschleimhauteinblutungen)
- streifige Psoasblutungen.

Postmortale Befunde: hellrote Totenflecke (infolge der Kälte), flüssiges Leichenblut, Kältestarre.

2.12 Strahlung

Schädigungen durch Strahlung spielen in der Rechtsmedizin keine große Rolle. Bei iatrogen zugeführter Überdosierung von Strahlung (Röntgenverbrennung) und daraus abgeleiteten Behandlungsfehlervorwürfen erfolgt ein radiologisches Gutachten.

2.13 Elektrischer Strom

DEFINITION Direkte oder indirekte Stromeinwirkung auf den Körper. Schädigung in Abhängigkeit von Stromweg, Hautwiderstand, Durchströmungszeit, Stromart und Stromstärke.

Die Stromstärke (I) ist nach dem Ohm-Gesetz (U = R × I) abhängig von der Spannung (U) und dem Widerstand (R). Für die Wirkung auf den Menschen ist neben Stromstärke und Spannung (**Tab. 2.7**) auch die Unterscheidung zwischen Gleich- und Wechselstrom von Bedeutung.

Beim Hochspannungsunfall (> 10000 Volt) kann auch ohne direkten Kontakt zur Stromquelle durch Funkenschlag ein Flammenbogen (**Lichtbogen**) von mehreren 1000 °C entstehen.

MERKE **Wechselstrom** mit Frequenzen zwischen 40 und 150 Hz ist besonders gefährlich für die Herz-Reizleitung (ab 25 mA Herzrhythmusstörungen; ab 50 mA Kammerflimmern).

Strommarke: **/>** Die typische **Strommarke** zeichnet sich durch eine oder mehrere **kleine Hautveränderungen mit Porzellanwall und bräunlicher zentraler Eindellung**, oft in der Handinnenfläche (Griff zum Stromleiter!) aus.

Histologisch: Wabenbildung der Hornschicht im Wallbereich, strichförmige Ausziehung der Basalzellkerne und Abhebung der Epidermis von der Kutis.

MERKE **Strommarken sind nicht immer vorhanden:** Bei breitflächigem Kontakt oder Nässe der Haut kann der Widerstand so herabgesetzt sein, dass sich wegen der fehlenden Joule-Energieentwicklung keine Strommarke ausbildet.

Tab. 2.7 Stromwirkung abhängig von Spannung

Art der Spannung	Spannung in Volt (V)	Wirkung auf den Menschen
Kleinspannung	≤ 65 V (Schwachstrom)	meist ungefährlich
Niederspannung	65–1000 V	können lebensgefährlich sein (elektrospezifische Wirkung)
haushaltsübliche Wechselspannungen	220 V, 380 V	
Hoch- und Höchstspannung	≥ 1000 V	häufig schwerste Verbrennungen
Blitzschlag	≥ 100000 V	**farnkrautartige** Hautveränderungen

Zudem können Strommarken so klein und uncharakteristisch erscheinen, dass sie als solche nicht mehr erkannt werden. Der **Widerstand** wird beim Menschen auch durch die Beschaffenheit der Haut (z. B. Schwielen) beeinflusst!

Todesursachen: Herzkammerflimmern (ab 50 mA Stromstärke während der vulnerablen Phase der Repolarisation [T-Zacke im EKG]), ggf. die Hitzeeinwirkung (vgl. Flammenbogen) oder ein Sturz.

Meist ist ein **Stromtod ein Unfall** (oft Arbeits- oder Haushaltsunfall). Differenzialdiagnostisch müssen Suizid, Tötungsdelikte (Föhn in Badewanne) oder autoerotische Unfälle ausgeschlossen werden.

Blitzschlag: Stromfluss hauptsächlich über die Körperoberfläche mit Entstehung von thermischer Energie.

Typische Befunde sind Zerreißung der Kleidung, Schmelzen von Metallteilen (z. B. Reißverschluss), **farnkrautartige bräunlich-rote Blitzfigur** an der Haut, Auffindungssituation (Wald).

Bei **entferntem Blitzeinschlag** und Fortleitung über den Boden kann sich in der Erde ein Spannungstrichter bilden. Durch eine Schrittstellung der Beine kann eine Potenzialdifferenz am Boden abgegriffen werden. Zu einem Stromfluss über das Herz kommt es i. d. R. nicht, trotzdem kann der Betroffene zusammenbrechen.

3 Forensische Serologie

3.1 Spurenkunde

DEFINITION Die forensische Serologie befasst sich mit der Auswertung von Blutspuren und anderen Sekreten und Stoffen.
Unter einer Spur versteht man Anhaftungen von Material an Täter, Opfer, Tatwerkzeug oder am Tatort, die zur Rekonstruktion des Geschehens dienen. Ihre Analyse sichert Spezies- und Geschlechtszugehörigkeit sowie individualisierende genetische Merkmale.

Wichtige **biologische Spuren** sind Blut, Speichel, Sperma, Vaginalsekret, Schweiß, Haare, Haut- und Gewebepartikel, Fingernägel. Weitere wichtige Spuren können Textilfasern, Lack- und Glassplitter, Reifen- oder Schuhabdrücke, Brandbeschleuniger, Schmauch etc. sein.

Asservierung und Lagerung: Die Asservierung biologischer Spuren ist häufig Aufgabe des Arztes: Alle Spuren (z. B. auch Kleidungsstücke) sind einzeln in Papiertüten oder anderen Behältern zu verpacken. Andere Spuren werden meist von speziell ausgebildeten Kriminaltechnikern gesichert.

Spuren werden **inklusive Spurenträger** (Unterlage der Spur) gesichert. Ist dies nicht möglich, werden sie abgekratzt oder mit einem sterilen feuchten Watteträger abgenommen. Sekretspuren auf der Haut werden ebenfalls mit einem feuchten Tupfer aufgenommen. Fotodokumentation, exakte Beschreibung und Beschriftung sind unverzichtbar.

MERKE Alle Spuren werden **luftgetrocknet** und trocken gelagert, da sie **sonst faulen oder schimmeln.**

3.1.1 Blut

Aus Form und Verteilung von Blutspuren können **Rückschlüsse auf das Tatgeschehen** gezogen werden. Aufschlussreiche Blutspurformen sind:

- Tropfspur
- Schleuder-/Spritzspur
- Abrinnspur
- Wischspur.

Die **Asservierung** von Blut (z. B. vom Tatort) erfolgt bei flüssigen Spuren mit der Pipette; trockene Blutflecken ausschneiden, abkratzen oder Spuren mit NaCl-Lösung anlösen, dann Aufnahme z. B. mit einem Watteträger.

Die **Aufbewahrung** nach Trocknung erfolgt dunkel bei Zimmertemperatur oder tiefgekühlt.

Nachweismethoden und Analysesysteme

Zunächst muss festgestellt werden, ob es sich bei der verdächtigen Flüssigkeit überhaupt um Blut handelt. Zu den hierfür verwendeten **Nachweismethoden** (sog. Vorproben):

- unspezifische Vorproben: Chemilumineszenz, Phenolphtaleinprobe, Wasserstoffsuperoxidprobe
- Beweisproben: Porphyrinprobe, Spektroskopie.

Der **Speziesnachweis (Tier/Mensch)** wird i. d. R. über eine DNA-Analyse erbracht. Früher war die Präzipitinreaktion nach Ouchterlony oder Uhlenhuth üblich.

Blutgruppennachweis:

- Die Einteilung des Blutes und damit seines „Spenders" (nach Oberflächenantigenen der Erythrozyten und Antikörpern im Serum) erfolgt anhand verschiedener Systeme (genauere Erläuterung s. Immunologie und Klinische Chemie):
- Erythrozyten-Systeme: AB0-, Rhesus-/CDE-, MNSs-System
- Serum-Systeme: Haptoglobin-, Gc-System
- Enzymsysteme: Phosphoglukomutase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Heute ist die DNA-Analyse (S. 251) Untersuchungsmethode der Wahl, da man mit ihr **individualisierende genetische Merkmale** nachweisen kann (Spezies, Blutgruppe, Geschlecht, Rasse und Herkunftsort).

Herkunftsort: Anhand zusätzlicher Zellen oder Proteine können beispielsweise Fetalblut (α1-Fetoprotein oder Hb-F), Menstrualblut (Decidualzellen) und Abortblut (Fruchtwasser oder Decidualpartikel) unterschieden werden.

3.1.2 Sekretspuren

Das Auffinden von Sekretspuren ist nicht immer einfach. Eine sorgfältige Untersuchung des Spurenträgers (z. B. Kleidung, Haut) ist notwendig (**Tab. 3.1**).

Spermaspuren sind gut unter der Quarzlampe (450–490 nm) zu erkennen, da sie **bläulich fluoreszieren.**

Tab. 3.1 **Vorkommen von Sekretspuren**

Sekret	Vorkommen
Speichel	Briefmarken, Zigaretten, Trinkgläser, Kissen, Airbag, „Knutschfleck", Bissspur, Penis (Oralverkehr)
Schweiß	Kleidungsstücke, Lenkrad, Helminnenseite
Sperma, Vaginalsekret	Kleidungstücke, Bettzeug, Genitalbereich, Taschentuch, Mundhöhle (Oralverkehr), Kondome

Nachweismethoden

Speichel: Mit einem Wattestieltupfer kann ein Abstrich gewonnen werden, wobei das Material zunächst luftgetrocknet wird. Zum Amylase-Test mit Lugol-Lösung.

Sperma: Wichtig bei Opfern von Vergewaltigung. Spurenasservierung (S. 257).

Als **Vortests** dienen der Saure-Phosphatase-Test sowie der PSA-Test (s. Klinische Chemie S. 562).

Der **forensisch tragfähige Nachweis** gelingt über einen **mikroskopischen Spermanachweis** an einem gefärbten Ausstrich des Spurensubstrates. Dabei können Spermienköpfe noch mehrere Tage nach dem Geschlechtsverkehr nachgewiesen werden.

Vaginalsekret: Nachweis glykogenhaltiger Zellen mit Lugol-Lösung, Nachweis von DNA von Vaginalepithelien am Penisschaft.

AB0-Merkmale in Sekreten: Etwa 80% der Bevölkerung besitzen die sog. Sekretor- oder **Ausscheidereigenschaft.** Bei diesen Menschen finden sich die Blutgruppensubstanzen (A-, B- oder H-Substanz) nicht nur auf den Erythrozyten, sondern auch in ihren Sekreten (z. B. Schweiß, Urin, Speichel).

3.1.3 Haare, Haut, Gewebe

Haare: Am Haar sind vielfältige Nachweise möglich:
- **Speziesnachweis** Mensch/Tier: Der mikroskopische Aufbau ist unterschiedlich, beim Menschen ist der Markstrang schmal, die Rinde breit, bei Tieren dagegen der Markstrang breit, die Rinde schmal.
- Bestimmung der **Körperregion**
- Zellen in der Haarwurzel: **Blutgruppen-** und **Geschlechtsbestimmung**
- **DNA-Analyse:** Nachweis von genomischer DNA in der Haarwurzel in der Anagenphase; telogene Haare enthalten nur mitochondriale DNA
- **Substanznachweis,** z. B. chronischer Medikamenten- und Betäubungsmittelkonsum; dazu muss ein Strang Haare direkt an der Kopfhaut abgeschnitten werden.

Haut- und Gewebepartikel: Spuren kommen unter Fingernägeln, an der Tatwaffe, an Würgemalen usw. vor. Abnahme mit einem Watteträger. Fingernagelschmutz lässt sich am besten durch **sehr kurzes Abschneiden der Fingernägel** sichern. Untersuchungen mittels mikroskopischem Nachweis oder DNA-Analyse.

3.2 Forensische Genetik

Die forensische Genetik befasst sich mit der Untersuchung von Erbmerkmalen zur
- **Identifizierung** von lebenden Personen oder Leichen, z. B. nach Massenunglück
- **Individualisierung** biologischer Tatortspuren und Zuordnung zum Spurenleger: **Spurenanalyse** mit Feststellung der Spezies- und Geschlechtszugehörigkeit sowie der individualisierenden genetischen Merkmale
- Abstammungsbegutachtung: **Vaterschaftsgutachten,** Fälle strittiger Mutterschaft.

3.2.1 DNA-Analyse

Der Mensch besitzt einen **diploiden Chromosomensatz**. Ein Chromosom ist von der Mutter ererbt, das zweite, dazu homologe, vom Vater. Auf 2 homologen Chromosomen sind jeweils am gleichen **Genort** (Genlocus) dieselben Gene lokalisiert. Die beiden, im Allgemeinen leicht unterschiedlichen Ausprägungsformen dieser Gene bezeichnet man als **Allele**. In einer Population gibt es viele verschiedene Allele eines Gens, sie sind die Ursache der Vielfältigkeit eines Gens (sog**. genetischer Polymorphismus**). Jedes Einzelindividuum besitzt **maximal 2 dieser vielen Allele** eines jeden Gens, eine Ursache für seine Individualität.

Durch den genetischen Polymorphismus kann man einzelne Individuen sicher von anderen unterscheiden. Außerdem genügen kleinste Mengen biologischen Materials zur Identifizierung eines Menschen (vorausgesetzt man hat von diesem Menschen Vergleichsmaterial). Details zur DNA-Analyse s. Humangenetik S. B414.

MERKE Üblicherweise wird bei DNA-Untersuchungen unter forensischen Aspekten nur der **nichtkodierende DNA-Anteil**, die sog. **Short-Tandem-Repeats** (STRs, auch **Mikrosatelliten** genannt), analysiert.

Weil die STRs keine genetische Bedeutung für den Organismus haben, bleiben Mutationen in ihnen erhalten, sodass sie sehr variabel sind. Eine Aussage über die „genetischen Eigenschaften" des Menschen ist anhand der STR-Sequenzen nicht möglich.

DNA-Analysedatei: 1998 wurde beim Bundeskriminalamt in Wiesbaden eine DNA-Analysedatei etabliert, die auf 8 STR-Systemen basiert. Die gesetzliche Grundlage bildet das DNA-Identitätsfeststellungsgesetz § 81 g StPO. Erfasst werden zum Zwecke der Identitätsfeststellung in künftigen Strafverfahren:
- nicht zugeordnete (anonyme) Spuren von Sexual-, Gewalt- und Eigentumsdelikten
- auf richterliche Anordnung zugeordnete Spuren Beschuldigter/Verurteilter, bei denen zukünftig Strafverfahren (Tötung, gefährliche Körperverletzung, Sexualstraftaten, Einbruch, Erpressung) zu erwarten sind.

Nicht erfasst werden:
- Daten von Kindern
- Daten aus Massengentests zur Aufklärung spektakulärer Tötungs- und Sexualverbrechen.

MERKE Die DNA-Analyse der 8 STR-Systeme ergibt i. d. R. eine Merkmalskombination, deren Häufigkeit in der mitteleuropäischen Bevölkerung bei **1 zu mehreren Milliarden** liegt.

3.2.2 Vaterschaftsabklärung

Rechtliche Grundlagen

Mutterschaft:
- § 1591, BGB: „Mutter eines Kindes ist die Frau, die es geboren hat" (wichtig z. B. bei Leihmutterschaft).

Vaterschaft:
- § 1600c Bürgerliches Gesetzbuch (BGB): Hierin heißt es, dass „[...] derjenige als Vater festzustellen ist, der das Kind gezeugt hat." Die Feststellung kann nach **Zivilprozessordnung** (ZPO) gerichtlich angeordnet werden.
- § 1592 BGB deutet Vaterschaft so: „Vater eines Kindes ist der Mann, [...] der die Vaterschaft anerkannt hat."

Soll eine Vaterschaft nach **ZPO** (§ 372a) festgestellt werden, müssen die beteiligten Personen (Mutter, Kind, Putativvater) eine Entnahme von Blutproben (nach StPO, § 81a) dulden. **Heimliche Vaterschaftstests** (ohne Zustimmung der Mutter) sind vor Gericht **nicht verwertbar**.

In seltenen Fällen kann durch Vaterschaftstests eine Personenstandsfälschung (Unterschieben eines „Kuckuckskindes") oder eine vorgetäuschte Vaterschaft zur Verschleierung von Inzest und Kinderhandel aufgedeckt werden. Bei Schwangerschaft nach sexuellem Missbrauch oder Vergewaltigung kann ggf. nachträglich ein Täter ermittelt werden.

Prinzipien der medizinischen Begutachtung

Während bis Mitte der 1990er-Jahre Blutgruppengutachten zur Vaterschaftsfeststellung verwendet wurden, sind diese heutzutage durch **Abstammungsgutachten auf DNA-Basis** ersetzt. **Vorteile**:
- Eine Vaterschaftsuntersuchung kann direkt nach der Geburt erfolgen (Blutgruppe erst nach 8 Wochen).
- Durch Untersuchung mehrerer Allele steigt die biostatistische Aussagekraft (weil nur ein haploider Chromosomensatz vom Vater stammt, werden meistens 15 STR-Systeme untersucht).
- Die Untersuchung ist auch möglich, wenn der Putativvater verstorben oder nicht mehr auffindbar ist (über Verwandte des Putativvaters).

Ein **Abstammungsgutachten** geht davon aus dass die Mutter als sicher gilt und somit auch Erbmerkmale der Mutter beim Kind auftreten müssen. Die übrigen Merkmale müssen vom Erzeuger stammen. Hat der von der Mutter angegebene Mann diese Merkmale nicht, wird er zwangsläufig als Erzeuger des Kindes ausgeschlossen.

Kann ein Mann als Erzeuger des Kindes **nicht ausgeschlossen** werden, so wird eine biostatistische Wahrscheinlichkeit seiner Vaterschaft angegeben: Grundlage dieser **biostatistischen Berechnung** ist die Plausibilität (Likelyhood Ratio). Sie basiert auf der Vorkommenshäufigkeit der Merkmale (Allele) in der Bevölkerung (Populationsfrequenz). Ab 99,9 % gilt eine Vaterschaft „praktisch als erwiesen" (Ausnahme: eineiige Zwillinge als Putativväter).

> MERKE Im Falle einer **Einschluss**-Konstellation kann **nie mit 100 %iger Sicherheit** festgestellt werden, dass es sich um den Vater handelt. Es kann nur von einer Wahrscheinlichkeit (z. B. 99,96 %) gesprochen werden.

Der Arzt muss bei der Probenentnahme darauf achten, dass zu Identifizierungszwecken eine zuverlässige **Identitätssicherung** und eine eindeutige Probenbeschriftung stattfinden. Zur Identifikation der untersuchten Personen eignen sich Ausweis, Foto, Fingerabdruck. Dies soll verhindern, dass andere Personen anstelle des Putativvaters die Blutprobe abgeben.

4 Forensische Toxikologie

4.1 Rechtsgrundlagen

Relevante Paragrafen sind in Deutschland:
- § 223 StGB: Körperverletzung und Schädigung der Gesundheit
- § 224 StGB: Gefährliche Körperverletzung (z. B. durch Messer, Giftbeibringung)
- § 330a StGB: Schwere Gefährdung durch Freisetzen von Giften (z. B. Chemikalien ins Trinkwasser)
- § 91 StPO: Untersuchung von Leichen, Leichenteilen und Spuren bei Vergiftungsverdacht.

4.2 Giftaufnahme, Giftbeibringung und Giftnachweis

Giftaufnahme: Gifte können auf verschiedenen Wegen aufgenommen werden: oral, injiziert (i. v., s. c., intraarteriell), intranasal, inhalativ, transdermal, rektal, durch Bisse und Stiche, lokale Schädigung der Haut durch Giftstoffe. Man unterscheidet 3 Kategorien der Giftaufnahme (**Tab. 4.1**).

Eine **gewerbliche Vergiftung** ist eine Schädigung durch Stoffe, die man **bei der Ausübung seines Berufes** verarbeitet oder denen man dabei ausgesetzt ist.

Tab. 4.1 Arten der Giftaufnahme/Giftbeibringung mit Beispielen

Art der Beibringung	Beispiele
absichtliche **Selbst**-beibringung	• Missbrauch, Konsum, Sucht • Selbstbeschädigung • Suizid
absichtliche **Fremd**-beibringung	• vorsätzliche Schädigung • Giftmord, Hinrichtung • Münchhausen-Stellvertreter-Syndrom
Unfall	• kindliche Neugier • Verwechslung, falsche Verschreibung • Unfall im Haushalt • Unfall an der Arbeitsstelle

MERKE Es besteht eine **Meldepflicht** bei gewerblichen Vergiftungen und bei Vergiftungen mit Haushaltsprodukten.

Toxizität: Die Toxizität eines Stoffes und damit die Wirksamkeit eines Giftes sind abhängig von Dosis, Löslichkeit, Art und Dauer der Zufuhr (akut/chronisch, Stoffkumulation, Wirkungskumulation), der Konzentration am Wirkort, dem Aufnahmeweg (enteral/parenteral/lokal) und der individuellen Vulnerabilität (Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht, Enzympolymorphismen und -defekte, Gewöhnung, Krankheit).

Auch an sich „ungiftige" Substanzen können als Gifte wirken, z. B. Zucker bei Diabetikern, zu viel Salz etc.

Zur Toxizität einer Noxe s. auch Umweltmedizin und Toxikologie S. 795.Für einige Stoffe gilt allerdings, dass unterhalb einer bestimmten **Schwellenkonzentration** auch nach beliebig langer Einwirkzeit keine Wirkung auszulösen ist.

Wichtige Nachweisverfahren: sind Chromatografie (insbesondere Gas-Chromatografie), Immunochemie (auch als Schnelltests z. B. für Cannabis) und Photometrie.

Nachgewiesen werden können die **konsumierte (Mutter-)Substanz** und/oder deren **Abbauprodukte** in Urin, Blut oder anderen Geweben. Je nach Substanz ist ein Nachweis nur wenige Stunden (Alkohol, Narkosemittel) bis Jahre (Arsen) zu erbringen.

Die **Wahl des Untersuchungsmaterials** richtet sich nach der Fragestellung. Wichtig ist die Absprache mit dem untersuchenden Toxikologen:

- bei Lebenden: Blut, Urin, Mageninhalt, Haare
- bei Obduktionen: sämtliche Körperflüssigkeiten, Gewebeproben, Haare, Spuren (nach Exhumierung zusätzlich Erdproben)
- bei Metallvergiftungen: Haare, Haut, Nägel, Stuhl.

MERKE Der Geruchssinn darf bei einer Obduktion nicht beeinträchtig sein, denn der **Geruch** gibt ebenfalls Hinweise auf eine eventuelle Vergiftung. Wichtige Beispiele:

- knoblauchartig: Parathion (E 605)
- bittermandelartig: Blausäure, Zyanide (z. B. Zyankali), Nitrobenzol
- aromatisch: Alkohol, Lösungsmittel

4.3 Akute Vergiftungen

DEFINITION Vergiftung, die in **unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang** nach Verabreichung einer toxischen Dosis steht.

Zu Wirkweise der einzelnen Substanzen, Vergiftungssymptomen und Therapie s. Umweltmedizin und Toxikologie. Die notfallmedizinischen Maßnahmen bei Intoxikationen finden sich im Kap. Notfallmedizin S. B 44.

Kohlenmonoxid (CO): Siehe auch Umweltmedizin und Toxikologie S. 804.

MERKE Wird ein Raum mit einer **offenen Flamme** beheizt (Badezimmer, Wohnwagen), ist immer eine CO-Vergiftung in Erwägung zu ziehen!

Obduktionsbefunde: Das an Hämoglobin gebundene CO (CO-Hb) bewirkt **hellrote Totenflecke und Fingernagelbetten**, das Leichenblut ist flüssig und ebenfalls hellrot. Die charakteristische Farbe der Muskulatur bezeichnet man als **lachsrot**.

Nachweis: spektrometrisch oder mit Gaschromatografie.

Kohlendioxid (CO_2): Siehe auch Umweltmedizin und Toxikologie S. 805.

MERKE Bei der Leichenschau an Eigensicherung denken und für Sauerstoffzufuhr sorgen!

Obduktionsbefunde: allgemeine Erstickungsbefunde.

Nachweis (unüblich): per Gaschromatografie.

Ausgewählte Pflanzenschutzmittel und Herbizide: Siehe auch Umweltmedizin und Toxikologie **Tab. 2.16**, S. 817.

Parathion (E 605): Gehört zu den Organophosphaten, Vorkommen in Pflanzenschutzmitteln. Im Handel erhältlich mit blauer Warnfarbe. **Stechender knoblauchartiger Geruch.** Zu den **Obduktionsbefunden** zählen:

- bläulicher Schaumpilz am Mund und blaue Farbe im Mageninhalt
- knoblauchartiger Geruch beim Eröffnen des Leichnams
- Lungenödem.

Paraquat und Diquat: Gehören zu den Bipyridinium-Verbindungen, Vorkommen in Herbiziden (Unkrautvernichtungsmittel). Zu den **Obduktionsbefunden** zählen:

- Verätzungen in Mund, Rachen, Speiseröhre
- pulmonale Stauung.

Oxydemeton-methyl (Metasystox): Vorkommen in Insektiziden, gelborange Warnfarbe. **Obduktionsbefund**: gelborange Farbe am Mund und im Mageninhalt.

Zyanide: Siehe auch Umweltmedizin und Toxikologie S. 820. Bei Wohnungsbrandleichen muss bei niedrigen

CO-Hb-Konzentrationen auch an eine Zyanidvergiftung gedacht werden.

Obduktionsbefunde:
- hell- bis kirschrote Totenflecke
- Bittermandelgeruch
- Kolliquationsnekrosen in Mund und Ösophagus, alkalisch reagierender Mageninhalt.

Alkaloide: Siehe Umweltmedizin und Toxikologie S. 828. Die Obduktionsbefunde sind uncharakteristisch, bei Atropin und Scopolamin können evtl. Anzeichen eines inneren Erstickens gefunden werden.

Ethanol: Vorkommen in alkoholischen Getränken und Desinfektionsmitteln (s. Umweltmedizin und Toxikologie S. 812). **Obduktionsbefunde:** Alkoholgeruch (ein fehlender Foetor ex ore schließt eine Alkoholintoxikation allerdings nicht aus!), Hirnödem und Hyperämie der Organe.

Schadstoffe im Haushalt (Lösungsmittel): Die meisten Vergiftungen mit Lösungsmittel sind Unfälle. Meist Aufnahme des (oft bunten und daher attraktiven) Schadstoffs durch Kinder. Beispiele für Lösungsmittel siehe **Tab. 4.2**.

MERKE Bei unklaren Krankheitszuständen bei Kindern immer auch an eine Lösungsmittelvergiftung denken!

Nachweis: Der Nachweis leicht flüchtiger Substanzen gelingt durch sofortiges Tiefgefrieren oder luftdichte Aufbewahrung von Körperflüssigkeiten oder Gewebe. Rückschlüsse sind z. T. auch über Metaboliten möglich. Allerdings ist auch bei frühzeitiger Obduktion nicht immer ein Nachweis möglich.

Barbiturate und Diphenhydramin: Barbiturate, früher als Schlafmittel verwendet, z. Zt. nur noch als Narkosemittel (Thiopental) und Antiepileptikum (Phenobarbital). Diphenhydramin in rezeptfreien Schlafmitteln (s. Pharmakologie S. 384).

Obduktionsbefunde:
- Barbiturate: Blasenbildung (**Holzer-Blasen**) an Aufliegestellen. Tablettenreste im Magen.
- Diphenhydramin: uncharakteristisch, evtl. Tablettenreste im Magen.

Insulin: Als Medikation bei Diabetikern, Intoxikation in suizidaler Absicht oder als Mordgift im medizinischen Bereich.

Obduktionsbefunde: uncharakteristisch, nur durch spezielle Suche zu erkennen; Einstichstellen.

Die bei der Obduktion bestimmte **Blutzuckerkonzentration** ist aufgrund postmortaler enzymatischer und autolytischer Vorgänge nur sehr vorsichtig zu interpretieren!

K.o.-Tropfen: (s. Umweltmedizin und Toxikologie S. 827) werden z. B. zur Durchführung von Sexual- oder Vermögensdelikten genutzt.

MERKE Bei Verdacht auf Einsatz von K.o.-Tropfen immer Blut- und Urinprobe sichern, ggf. auch Getränkereste.

4.4 Chronische Vergiftungen und Latenzgifte

DEFINITION
- **chronische Vergiftung:** Verabreichung von multiplen, nichtletalen Dosen eines Giftes.
- **Latenzgift:** Viele Gifte führen erst nach einer Latenzzeit zum Tode. Dabei kann die Latenzzeit wenige Stunden, aber auch Tage bis Monate betragen.

Knollenblätterpilz: Siehe Umweltmedizin und Toxikologie S. 828.

Obduktionsbefunde: gelbe Leberdystrophie.

Nachweis: über Pilzsporen im Mageninhalt (ca. 1–2 Tage lang) oder durch direkten Giftnachweis.

Tab. 4.2 Vergiftungen mit Lösemittel (s. auch Umweltmedizin und Toxikologie Tab. 2.10, S. 809)

Schadstoffgruppe	Beispiele	Vorkommen	Hinweis
Tenside	Fettsäuren-Natriumsalze	in allen Waschmitteln	Die Systemtoxizität ist gering; nach oraler Aufnahme Übelkeit und Erbrechen, bei Inhalation aber durch Schaumbildung schwere Atemstörungen mit Erstickungsgefahr.
wasserlösliche organische Lösungsmittel	Aceton, Ethanol, Isopropanol	in Reinigungs- und Pflegemitteln	Missbräuchliche Einnahme durch Alkoholiker denkbar!
wasserunlösliche organische Lösungsmittel	Benzin, Toluol	in Spezialreinigern und Klebstoffen	Intoxikation durch „Kleber-Schnüffeln“ denkbar!
alkalische Lösungsmittel	Natriumkarbonat, Natronlauge	in Allzweckreiniger, Geschirrspülmittel	–
saure Lösungsmittel	Zitronen-, Ameisen-, Salzsäure	in WC-Reinigern und Entkalkungsmitteln	–
Treibgase	Propan, Butan, Isobutan	in Grill- und Backofensprays	–
Paraffine, Petroleum	längerkettige Alkane	in Lampenölen	–

Methanol: Giftig sind die im Blut entstehenden **Methanolderivate** Formaldehyd und Ameisensäure (s. auch Umweltmedzin S. 811).

Obduktionsbefunde: uncharakteristisch.

Nachweis: mittels Gaschromatografie aus Blut oder Urin.

Thallium: Siehe Umweltmedizin und Toxikologie S. 825.

Obduktionsbefunde: uncharakteristisch, evtl. Mees-Nagelbänder, Haarausfall.

Nachweis: nach Veraschung mittels Atomabsorptions-Spektrometrie aus Blut, Haaren, Knochen.

Arsen: Bei Arsen handelt es sich um das **klassische Mordgift** (s. Umweltmedizin und Toxikologie S. 826).

Obduktionsbefunde: Bei akuter Vergiftung uncharakteristisch; bei chronischer Vergiftung Melanose, Hyperkeratose, Mees-Nagelbänder.

Nachweis: nach Veraschung mittels Atomabsorptions-Spektrometrie aus Blut, Haaren, Knochen.

Blei: Siehe Umweltmedizin und Toxikologie S. 820.

Obduktionsbefunde:
- bei akuter Vergiftung: evtl. Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut
- bei chronischer Vergiftung: Bleisaum am Zahnfleischrand, evtl. Schrumpfniere und Ikterus.

Nachweis: nach Veraschung mittels Atomabsorptions-Spektrometrie aus Erythrozyten, Haaren, Knochen, Nägeln.

Quecksilber: Bei **chronischer Vergiftung** (**„Mercurialismus"**): ulzeröse Stomatitis, Quecksilbersaum am Zahnfleischrand, Nervenschädigungen, Haarausfall, Nephritis, Porphyrinurie, Kachexie (s. auch Umweltmedizin und Toxikologie S. 823.

Obduktionsbefunde:
- bei akuter Vergiftung (orale Aufnahme): lokale Verätzungen
- bei chronischer Vergiftung: Haar- und Zahnausfall, Quecksilbersaum am Zahnfleischrand, Kachexie.

Nachweis: nach Veraschung mittels Atomabsorptions-Spektrometrie aus Nieren, Gehirn, Blut.

4.5 Rauschgifte

Rechtsgrundlagen: Relevante Gesetze sind das Betäubungsmittelgesetz (**BtmG**) und die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (**BtmVV**).

Von besonderem rechtsmedizinischen Interesse sind der Nachweis von **Drogenmissbrauch**, die Beurteilung der **Schuldfähigkeit Drogenabhängiger** sowie die Aufdeckung von **Drogentodesfällen**.

DEFINITION Ein **Drogentodesfall** ist jeder Todesfall mit kausalem Zusammenhang zum Rauschgiftmissbrauch, z. B. durch Überdosis von Drogen, durch Unfälle unter Drogeneinfluss oder durch Suizid aus Verzweiflung (bis 10 % der Fälle).

Drogenabhängige Jugendliche rekrutieren sich heutzutage aus sozialen Randgruppen oder aus Schichten mit sog. Wohlstandsverwahrlosung. Treibende Kraft ist die Flucht vor frustrierenden Alltagssorgen. Mit der Drogenabhängigkeit assoziierte Probleme sind Beschaffungskriminalität (v. a. Raubdelikte), Prostitution und sowohl durch „Needle-Sharing" als auch sexuell übertragene Infektionskrankheiten wie Hepatitis B und C und HIV.

2008 gab es in der BRD knapp 1450 Drogentote (Quelle: BKA).

Gängige Drogen: Zu Wirkstoffen, Wirkungen, Nachweiszeitraum und Befunden am Lebenden siehe Umweltmedizin und Toxikologie **Tab. 2.18** (S. 827), zu typischen Befunden im Straßenverkehr s. S. 259. Zu weiteren Informationen s. Psychiatrie S. B 1009.

Für Cannabis, LSD und Amphetamine wurden bisher keine tödlichen Vergiftungen beschrieben. Charakteristische **Obduktionsbefunde** bei Tod durch Vergiftung mit Opiaten oder Kokain sind:
- Opiate: blutig tingierter Schaumpilz, Narbenstraßen, Miosis bei Heroinvergiftung
- Kokain: Miosis, evtl. Hirnblutung, Koronarthrombose.

MERKE Bei Body-Packing (intrakorporaler Drogentransport) muss bei Ruptur des Transportmediums mit akuten, meist letalen Vergiftungen gerechnet werden.

Pilze: Pilze gehören zu den ältesten den Menschen bekannten **halluzinogenen Drogen**. Details zu Wirkstoffen und Wirkungen s. Umweltmedizin und Toxikologie S. 828. Die **Obduktionsbefunde** sind meist uncharakteristisch, bei muskarinhaltigen Pilzen evtl. gelbe Leberdystrophie.

5 Klinische Rechtsmedizin

5.1 Rechtliche Grundlagen der Untersuchung

Untersuchung von lebenden Opfern einer Straftat: Die Untersuchung Lebender, die Opfer einer Straftat wurden, gehört nicht nur zu den Aufgaben eines Rechtsmediziners. Jeder klinische Arzt kann in die Situation kommen, Erwachsene oder Kinder untersuchen zu müssen, bei denen sich der Verdacht auf eine Fremdeinwirkung ergibt. Dabei obliegt es dem Arzt, die Verletzungen **objektiv zu dokumentieren**. Anamnestische Aussagen sollten bei der Beurteilung **keine zu große Rolle** einnehmen, und eigene Rückschlüsse müssen kritisch überdacht werden, wenn sie ggf. an Ermittlungsbehörden weitergegeben werden.

MERKE Zur Dokumentation von Verletzungsbefunden gehören Angaben zur Art, zur Lokalisation und zur Ausdehnung der Verletzung. Befunde möglichst fotografieren.

Untersuchung von Beschuldigten: Sind die Ermittlungsbehörden informiert und besteht ausreichender Tatverdacht, so kann bei dem Beschuldigten eine **Untersuchung gemäß § 81 StPO** angeordnet werden. Bei Verwertung der Krankenunterlagen ist die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht einzuholen (S. 266).

Eine **körperliche Untersuchung** und die **Blutentnahme** beim Beschuldigten (§ 81 StPO) darf zur Feststellung von Tatsachen angeordnet werden, die für das Verfahren von Bedeutung sind. Zu diesem Zweck sind Entnahmen von Blutproben und andere körperliche Eingriffe, die von einem Arzt nach den Regeln der ärztlichen Kunst zu Untersuchungszwecken vorgenommen werden, **ohne Einwilligung des Beschuldigten** zulässig, wenn **kein Nachteil für seine Gesundheit** zu befürchten ist. Sie können ggf. auch mit Gewalt durchgesetzt werden. Im Gegensatz dazu kann die Abgabe von Urin nicht erzwungen werden, da sie die aktive Mitarbeit des Beschuldigten erfordert.

Untersuchung anderer Personen: Andere Personen als Beschuldigte dürfen **ohne ihre Einwilligung** untersucht werden, wenn kein Nachteil für ihre Gesundheit zu befürchten ist (§ 81c StPO).

5.2 Sexualdelikte

DEFINITION Sexualdelikte sind Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung eines Menschen. Zu ihnen zählen der **sexuelle Missbrauch**, die **sexuelle Nötigung** und die **Vergewaltigung**.

Ärztliche Aufgaben sind dabei die Untersuchung von Opfern und Tätern und die Therapie von Verletzungen, aber auch die Verletzungsdokumentation und Maßnahmen zur Beweissicherung.

5.2.1 Rechtliche Grundlagen

Sexueller Missbrauch von Kindern (§ 176 StGB): entspricht sexuellen Handlungen an einer **Person unter 14 Jahren** (Kind).

Mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer

- sexuelle Handlungen an einem Kind vornimmt oder an sich von dem Kind vornehmen lässt
- sexuelle Handlungen vor einem Kind vornimmt
- ein Kind dazu bestimmt, dass es sexuelle Handlungen an einem Dritten vornimmt oder von einem Dritten an sich vornehmen lässt
- ein Kind dazu bestimmt, dass es sexuelle Handlungen an sich selbst vornimmt
- auf ein Kind durch Vorzeigen pornografischer Abbildungen oder Darstellungen, durch Abspielen von Tonträgern pornografischen Inhalts oder durch entsprechende Reden einwirkt.

Sexuelle Nötigung, Vergewaltigung (§ 177 StGB): „Wer eine andere Person mit **Gewalt**, durch **Drohung** mit gegenwärtiger Gefahr für Leib oder Leben oder unter **Ausnutzen einer Lage**, in der das Opfer der Einwirkung des Täters schutzlos ausgeliefert ist, nötigt, sexuelle Handlungen [...] an sich zu dulden oder [...] vorzunehmen, wird mit Freiheitsstrafe nicht unter einem Jahr bestraft. [...]"

Härtere Bestrafung, wenn

- der Täter mit dem Opfer den Beischlaf vollzieht oder ähnliche sexuelle Handlungen an dem Opfer vornimmt, die dieses **besonders erniedrigen**, insbesondere, wenn sie mit einem Eindringen in den Körper verbunden sind (**Vergewaltigung**)
- die Tat von **mehreren gemeinschaftlich** begangen wird
- der Täter das Opfer bei der Tat körperlich schwer misshandelt oder es durch die Tat in die Gefahr des Todes oder einer **schweren Gesundheitsschädigung** bringt. [...]

Sexueller Missbrauch von Schutzbefohlenen (§ 174 StGB): Wer sexuelle Handlungen an

- einer **Person unter 18 Jahren**, die ihm zur Erziehung, zur Ausbildung oder im Rahmen eines **Dienst- oder Arbeitsverhältnisses untergeordnet ist**
- seinem **noch nicht 18 Jahre alten leiblichen oder angenommenen Kind**

vornimmt oder an sich von dem Schutzbefohlenen vornehmen lässt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

Wer sexuelle Handlungen an einer **Person**, die ihm wegen [...] Krankheit [...] **zur Beratung, Behandlung oder**

Betreuung anvertraut ist [...] vornimmt oder an sich von ihr vornehmen lässt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft. Dies gilt auch für psychotherapeutische Behandlung!

Sexueller Missbrauch widerstandsunfähiger Personen (§ 179 StGB): Wer eine andere Person, die wegen einer krankhaften seelischen Störung, wegen einer tief greifenden Bewusstseinsstörung, wegen Schwachsinns oder einer schweren anderen seelischen Störung oder körperlich zum Widerstand unfähig ist, dadurch missbraucht, dass er **unter Ausnutzung der Widerstandsunfähigkeit** sexuelle Handlungen an ihr vornimmt oder an sich von ihr vornehmen lässt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

Beischlaf zwischen Verwandten, „Inzest" (§ 173 StGB): Wer mit einem **leiblichen Abkömmling** den Beischlaf vollzieht, wird mit Freiheitsstrafe bis zu 3 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

Wer mit einem **leiblichen Verwandten aufsteigender Linie** den Beischlaf vollzieht, wird mit Freiheitsstrafe bis zu 2 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft; dies gilt auch dann, wenn das Verwandtschaftsverhältnis erloschen ist. Ebenso werden **leibliche Geschwister** bestraft, die miteinander den Beischlaf vollziehen.

Abkömmlinge und Geschwister werden nicht nach dieser Vorschrift bestraft, wenn sie zur Zeit der Tat noch nicht 18 Jahre alt waren.

Sexualstörungen im Zivilrecht: Im Zivilrecht werden Sexualstörungen relevant, wenn eine **Ehe aufgehoben** werden soll. Bis 1998 galt das Ehegesetz. Seit der Liberalisierung des Scheidungsrechts wird die Aufhebung einer Ehe im BGB, §§ 1565–1568 geregelt.

Neben psychischen und sexuellen Deviationen können folgende **sexualmedizinische Störungen** Gegenstand ärztlicher Begutachtung werden, wenn sie für den Ehepartner eine unzumutbare Härte darstellen:

- Impotentia coeundi und generandi des Mannes
- Unfruchtbarkeit der Frau
- Vaginismus
- Frigidität
- Ejakulationsstörungen.

5.2.2 Körperliche Untersuchung nach Sexualdelikten

Bei Verdacht auf Gewalteinwirkung gegen die sexuelle Selbstbestimmung ist neben der **körperlichen Untersuchung** bei Mädchen und Frauen auch eine **gynäkologische Untersuchung** angezeigt, bei Jungen und Männern kann eine **urologische Untersuchung** sinnvoll sein. Einfühlsames Verhalten ist wichtig.

Wird das **Schamgefühl** einer Frau verletzt, kann die körperliche Untersuchung einer Frau übertragen werden. Eine andere Frau oder ein Angehöriger kann zugelassen werden (§ 173 StGB).

Die körperliche Untersuchung muss beinhalten:

- **Dokumentation** der Verletzungsbefunde mit ausführlicher Beschreibung der Verletzungen (Lokalisation, Art und Ausdehnung), Fotos, evtl. Skizzen
- **fachgerechte Spurensicherungsmaßnahmen** in Kooperation mit der Polizei: vaginale Abstriche, „Knutschflecke" → Abstriche für DNA. Auch die Kleidung muss besichtigt werden.

Typische Verletzungsformen bei Sexualdelikten: Nur in 50 % der gesicherten Vergewaltigungen können überhaupt Verletzungen festgestellt werden. Wenn Verletzungen vorhanden sind, liegen diese meist außerhalb der Genitalregion.

- **genitale Verletzungen:** Schleimhautrötungen, Kratzwunden an der Vulva, Überdehnungsrisse zwischen großen und kleinen Labien (Via falsa), Überdehnungsrisse im Dammbereich und evtl. am After, Defloration (selten)
- **extragenitale Verletzungen:** Begleit- und Abwehrverletzungen: Hämatome/Kratzwunden an Oberschenkelinnenseiten, Gesäß, Hüfte, Rücken; Griffspuren; Bissmarken; Saugmarken; Fingernägel; Würgemale; Schluckbeschwerden; Heiserkeit; petechiale Blutungen.

Da auch eine **Falschanzeige** in Betracht kommt, muss immer auf Hinweise für **Selbstbeschädigung** geachtet werden (S. 243). Typische **Gründe** für eine Falschanzeige sind:

- Rache
- Erklärung für langes, dem Partner nicht erklärbares Wegbleiben
- Vertuschen eines Seitensprunges.

Spezielle Befunde bei sexuellem Missbrauch von Kindern: Auch hier sollte die Untersuchung nicht auf die Genitalregion beschränkt bleiben. Besonderes Augenmerk sollte auf Ohrmuschel, Kopf, Augenlider und Mundregion (z. B. Einrisse des Lippenbändchens) gerichtet werden.

Praktisch beweisend für sexuellen Missbrauch sind:

- frische Deflorationsverletzungen
- Spermanachweis in den Körperöffnungen
- Geschlechtskrankheiten (Syphilis, Herpes genitalis, Gonorrhoe).

> MERKE Hoch verdächtig auf sexuellen Missbrauch sind **Analfissuren** zwischen 5 und 7 Uhr.

Verletzungen am Genitale durch Sturz o. Ä. sind auch im Kindesalter selten. Oberflächliche Verletzungen können im Kindesalter in wenigen Stunden verheilt sein. Daher sollten sie schnellstens begutachtet werden.

5.2.3 Asservierung von Spuren

Vergleiche auch S. 250.

Beim Opfer: Die ärztliche Sicherung von biologischen Spuren umfasst beim Opfer die Asservierung von:

- **Spermaspuren:** mikroskopischer Nachweis aus Abstrichen von Vagina, After, Mund und von der Haut
- **Speichelspuren** und **Schleimhautepithelien:** für einen evtl. Nachweis der DNA des Täters
- **Haaren:** gerade Fremdhaare, welche aus Schamhaar ausgekämmt werden können

Tab. 5.1 Grobes Raster zur zeitlichen Nachweisbarkeit von Spermien

Abstrichstelle	Spermien
oral	bis zu 12 h
anal	bis zu 24 h
vaginal	bis zu 48 h
Leiche	evtl. Monate

- **Blut- und Urinproben:** zum Nachweis von Schwangerschaft, HIV, Alkohol-, Drogen-, Medikamentenkonsum sichern und einfrieren.

Spuren auf Haut und Schleimhaut werden mit sterilen, feuchten Watteträgern aufgenommen. Gerade Sekret- und Blutspuren sind schnell verloren, wenn sie nicht **so früh wie möglich** asserviert werden (**Tab. 5.1**). Feuchte Asservate müssen **luftgetrocknet** werden (sie faulen sonst).

Weitere spurenkundliche Maßnahmen werden i. d. R. durch die Polizei vorgenommen, z. B. Asservierung von Fingernägeln, Kleidungsstücken etc.

Beim Täter: Es werden Abstriche vom Penis (zum Nachweis von Vaginalepithelien), Blut- und Urinproben und ggf. die Kleidungsstücke gesichert.

5.3 Kindesmisshandlung

DEFINITION Nichtzufällige, bewusste oder unbewusste Einwirkung auf das Kind, durch die das körperliche Wohlbefinden des Kindes erheblich beeinträchtigt wird. Dazu gehören auch körperliche oder seelische Misshandlung, sexueller Missbrauch und Vernachlässigung (§ 225 StGB: Misshandlung von Schutzbefohlenen).

Besonders gefährdet sind
- Kleinkinder zwischen 2 und 4 Jahren ebenso wie
- entwicklungsgestörte und behinderte Kinder.

MERKE Bei Verdacht auf Kindesmisshandlung darf der Arzt nach Abwägung der Rechtsgüter die **Schweigepflicht zugunsten des höherwertigen Rechtsgutes (Gesundheit des Kindes) durchbrechen** und Anzeige erstatten (§ 34 StGB: Rechtfertigender Notstand).

Ursachen und Motive: Zum aktiven **Täterkreis** zählen insbesondere jüngere Männer (Väter oder Lebensgefährten der Mutter), Mütter und auch Pfleger. Kindesmisshandlung findet sich in allen sozialen Schichten.

Motive sind v. a. mangelnde Frustrationstoleranz, Jähzorn, Abreagieren von eigenen Problemen am Arbeitsplatz oder in der Partnerschaft sowie Alkoholmissbrauch.

Formen der Kindesmisshandlung: Kindesmisshandlung erfolgt meist durch körperliche Gewalt (**Tab. 5.2**), oft aber auch durch seelische Grausamkeit (s. Pädiatrie S. B 592):
- akute, unbeherrschte Gewaltanwendung
- wiederholte körperliche Misshandlung
- sexueller Missbrauch
- seelische Misshandlung (Demütigung, Ablehnung, Überforderung)
- körperliche Vernachlässigung, Nahrungsmangel, mangelnde Pflege.

Münchhausen-by-proxy-Syndrom (Münchhausen-Stellvertreter-Syndrom): Eltern lösen bei ihren Kindern **künstlich Krankheitssymptome** aus und suchen dann ärztliche Hilfe auf. Typisch ist eine häufige Vorstellung der Kinder meist in verschiedenen Kliniken, beschriebene Symptome sind nicht mehr vorhanden, eine Erkrankung kann nicht diagnostiziert werden. Sehr gefährlich für das Kind, da nicht

Tab. 5.2 Typische Misshandlungsformen und mögliche Verletzungsbefunde

Misshandlungsform	mögliche Verletzungsmuster	typische radiologische Befunde
Schütteltrauma	keine Weichteilverletzung am Schädel, aber evtl. Griffspuren an Armen, Beinen oder Thorax; retinale Blutungen	evtl. subdurales Hämatom, Weichteilödem, subperiostale Blutung oder Periostverkalkungen der langen Röhrenknochen
gewaltsames Füttern	Mundschleimhautverletzungen, Hämatome an Unterkiefer und Kinn	–
kräftiges Ziehen an den Extremitäten	Hämatome an den Knöcheln	Epiphysenablösung
Fallenlassen	flächenhafte Hämatome, Frakturen	–
gegen die Wand werfen	Schädelfrakturen, flächenhafte Hämatome	–
Tritte	stumpfes Bauchtrauma, Rippenfrakturen, Schuhsohlenprofilabdrücke	Rippenfrakturen
Schläge mit der flachen Hand	geformte Hämatome im Gesicht, Trommelfellverletzungen, retroaurikuläre Hämatome	–
Überstrecken bzw. Überdehnen der Gelenke	evtl. Griffspuren	Metaphysenkantenabbruch (Corner-Sign)
Stockschläge	Doppelstriemen	–
kräftiges Zupacken	Griffspuren an Armen oder Thorax, Rippenfrakturen	Weichteilödem, subperiostale Blutung oder Periostverkalkungen der langen Röhrenknochen, Rippenfrakturen

selten zu giftigen Substanzen gegriffen wird, um Krankheitssymptome auszulösen.

Differenzialdiagnose Unfall: Bei Verdacht auf Kindesmisshandlung muss differenzialdiagnostisch die Entstehung von Verletzungen durch Unfall und aufgrund seltener natürlicher Erkrankungen wie Osteogenesis imperfecta oder Rachitis ausgeschlossen werden.

MERKE **Sturzbedingte Verletzungen** (= Unfall) liegen häufig an Unterschenkeln, Knien, Ellenbogen, Nase, Stirn und Hinterkopf.

Verletzungen an den Ohren, im Scheitelbereich, an den Augen und am Mund sowie am Rücken und den Unterarmen deuten auf eine **Misshandlung** hin.

Allgemein hoch verdächtig auf Kindesmisshandlung sind Diskrepanzen zwischen Verletzungsbefund und anamnestischen Angaben der Eltern, „buntes" Verletzungsbild (unterschiedliche Verletzungsalter und -formen), Schädel- und Knochenbrüche an atypischer Lokalisation, Blutungen am Augenhintergrund (Netzhautblutungen). Siehe auch Pädiatrie S. B 592.

6 Verkehrsmedizin

6.1 Fahreignung und Fahrtüchtigkeit

DEFINITION **Fahreignung** (Syn. Fahrtauglichkeit): Gemäß § 2 Abs. 4 StVG (Straßenverkehrsgesetz) ist derjenige zum Führen eines Fahrzeuges geeignet, der die notwendigen geistigen und körperlichen Anforderungen erfüllt und nicht erheblich oder wiederholt gegen verkehrsrechtliche Vorschriften oder Strafgesetzte verstoßen hat.
Fahrtüchtigkeit: aktuelle Fähigkeit, sein Fahrzeug mit der erforderlichen Sicherheit und Aufmerksamkeit situationsangepasst im Straßenverkehr zu führen.

Die **Fahrtauglichkeit** kann durch eine Reihe körperlicher und geistiger oder charakterlicher Mängel (z. B. Erkrankungen, chronische Einnahme von Medikamenten oder Drogen) eingeschränkt oder aufgehoben sein. Beispiele für **Fahruntauglichkeit:**

- 3 Monate nach Schädel-Hirn-Trauma oder Hirn-OP
- Anfallsleiden (z. B. Epilepsie) (außer ≥ 1-jährige Anfallsfreiheit)
- endogene und organische Psychosen, schwere Persönlichkeitsstörungen
- Sehstörungen (spezielle Detailvorschriften)
- arterielle Hypertonie: ständiger diastolischer Wert > 140 mmHg
- instabile Herzinsuffizienz; 6 Monate nach Herzrhythmusstörungen
- Diabetes mellitus mit Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen
- Suchtmittelabhängigkeit

Alkohol, Drogen, Medikamente und Erkrankungen können die **aktuelle Fahrtüchtigkeit** beeinflussen. Beispiele:

- Ein Mensch, der unter einer Grippe mit hohem Fieber und Kopfschmerzen leidet → **fahrtauglich, aber aktuell nicht fahrtüchtig.**
- Ein Mensch, der selten Alkohol trinkt, ausnahmsweise Alkohol in einer Menge trinkt, die zu einer Blutalkoholkonzentration von 1,1‰ führt, → **fahrtauglich, aktuell aber nicht fahrtüchtig.**
- Ein nachgewiesen aktuell alkoholabhängiger Mensch → **solange Alkoholabusus besteht, nicht fahrtauglich.**

Ärztliche Aufklärung: Fahreignung und Fahrtüchtigkeit können auch durch eine Einnahme von Medikamenten, durch eine Behandlungsmaßnahme (z. B. Kurznarkose bei ambulantem Eingriff) oder durch eine akute oder chronische Erkrankung eingeschränkt sein. Ein Arzt hat die **Pflicht, seine Patienten über die Risiken aufzuklären.** Ist der Patient trotzdem uneinsichtig und fährt weiter, darf der Arzt die Schweigepflicht gemäß **§ 34 StGB (rechtfertigender Notstand)** brechen. Eine **Meldepflicht** besteht aber nicht.

6.2 Alkohol und Drogen im Straßenverkehr

6.2.1 Rechtliche Grundlagen

§ 315c StGB: Gefährdung des Straßenverkehrs, d. h., wer unter Einfluss berauschender Mittel oder aufgrund eines körperlichen oder geistigen Mangels ein Fahrzeug führt und dadurch **Leib und Leben eines anderen gefährdet**, wird mit Geldstrafe oder Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren bestraft.

Wer nach § 315c verurteilt wird, muss mit **Geldstrafen** (bei Wiederholungstätern mit Freiheitsstrafen) und **Führerscheinentzug** (≥ 6 Monate bis 1 Jahr) rechnen, eine medizinisch-psychologische Untersuchung (**MPU**, „Idioten-Test") kann angeordnet werden.

§ 323a StGB: Vollrausch: Wer sich fahrlässig oder vorsätzlich durch berauschende Mittel in einen Rausch versetzt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu 5 Jahren bestraft, wenn er in diesem Zustand **eine rechtswidrige Tat begeht und ihretwegen nicht bestraft werden kann, weil er infolge des Rausches schuldunfähig** war.

§ 24a StVG: Bei Überschreitung der 0,5‰-Grenze [...] im Blut **ohne verkehrsauffälliges Verhalten handelt es sich**

Tab. 6.1 Promillegrenzen im Straßenverkehr

Grenze	Delikt	Bemerkung
0,0–0,3‰	–	für Fahranfänger in der Probezeit oder vor Vollendung des 21. Lebensjahres bei Überschreiten: • Geldbuße • 2 Punkte im Verkehrsregister • Anordnung eines kostenpflichtigen „Aufbauseminars" • Verlängerung der Probezeit um 2 Jahre für Fahrer, Beifahrer und Schaffner von Fahrzeugen zur Personenbeförderung keine Konsequenzen
0,3‰ bzw. 0,5‰	Gefahrengrenzwert	bei 0,3‰ und verkehrsauffälligem Verhalten i. d. R. Führerscheinentzug
ab 0,5‰	Ordnungswidrigkeit (§ 24a StVG), **relative** Fahruntüchtigkeit	ohne verkehrsauffälliges Verhalten: Geldbuße möglich mit verkehrsauffälligem Verhalten: Fahrverbot möglich, im Wiederholungsfall MPU
ab 1,1‰	**absolute** Fahruntüchtigkeit	auch ohne verkehrsauffälliges Verhalten grundsätzlich Fahruntüchtigkeit, Führerscheinentzug für mind. 9 Monate, 7 Punkte
ab 1,6‰	absolute Fahruntüchtigkeit auch **für Fahrradfahrer**	grundsätzlich Führerscheinentzug und MPU vor Neuerteilung der Fahrerlaubnis

um eine Ordnungswidrigkeit, die mit einer Geldbuße belegt werden kann (**Tab. 6.1**).

Zivilrecht: Zivilrechtlich können Haftpflichtversicherungen nach durch Alkohol verursachten Verkehrsunfällen die Schadenleistungen vom alkoholisierten Verkehrsteilnehmer zurückfordern. Private Unfallversicherungen können ihm den **Versicherungsschutz verweigern.** Auch bei Arbeits- und Wegeunfällen, die durch die gesetzliche Unfallversicherung/Berufsgenossenschaft abgedeckt wären, kann der Versicherungsschutz bei alkoholbedingten Unfällen versagt werden.

Ein Arzt darf **auch im Notfall** sein Fahrzeug **nicht fahruntüchtig** fahren! Es drohen auch berufsrechtliche Sanktionen!

6.2.2 Alkoholstoffwechsel

Der Alkoholstoffwechsel gliedert sich in 3 Phasen (**Abb. 6.1**):
- Resorption
- Verteilung/Metabolisierung
- Elimination (Abbau)

MERKE Der Alkoholabbau beginnt schon mit Trinkbeginn! Der Alkoholabbau beträgt mindestens 0,1‰, wahrscheinlich 0,15‰ und maximal 0,2‰ pro Stunde.

Die **Abbaugeschwindigkeit** wird durch das Enzym Alkoholdehydrogenase limitiert. Auch eine forcierte Atmung und starkes Schwitzen bei schwerer körperlicher Arbeit können die Elimination **nicht wesentlich beschleunigen.** Ein schweres Trauma oder ein Schockzustand können die Resorption der aufgenommenen Alkoholmenge dagegen verzögern. Näheres s. Umweltmedizin S. 812.

Sturztrunk: große Alkoholaufnahme in kurzer Zeit. Die Blutalkoholkonzentration (BAK) kann (durch die erhebliche Anflutung aus dem Magen-Darm-Trakt) kurzfristig wesentlich höher sein, als von der konsumierten Alkoholgesamtmenge her zu erwarten wäre; z. T. deutliche Alkoholwirkung bzw. -ausfälle!

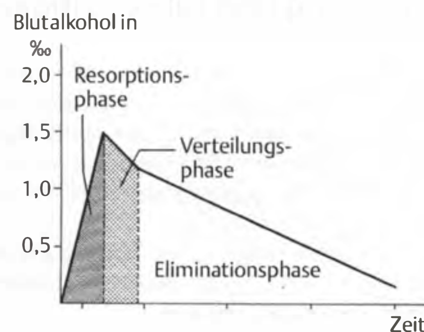


Abb. 6.1 **Idealisierte Blutalkoholkurve** nach einmaliger Aufnahme von Alkohol. Während in der Resorptionsphase mehr Alkohol resorbiert als eliminiert wird, kommt es in der Verteilungsphase zu einem allmählichen Ausgleich zwischen Resorption und Abbau. [aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin, Thieme 2009]

Restalkohol: nach Nachtruhe zurückgebliebene Alkoholmenge im Körper nach vorangegangener Alkoholaufnahme.

6.2.3 Alkoholwirkung

Die wichtigsten Wirkungen des Alkohols spielen sich im **ZNS** ab. Dort werden hemmende Neurone supprimiert, was die alkoholbedingte Enthemmung mit Erregungszuständen im Rausch erklärt. Die Alkoholwirkung ist stark von der **individuellen Gewöhnung und Alkoholtoleranz** abhängig (Details s. Psychiatrie S. B 1010). Zudem ist bei gleicher BAK die Alkoholwirkung in der Resorptionsphase deutlicher ausgeprägt als in der Eliminationsphase!

Auswirkungen auf das Fahrverhalten: Vor allem bei niedrigeren und mittleren BAK finden sich
- erhöhte Risikobereitschaft, z. B. beim Überholen, aggressiver Fahrstil
- verlängerte Reaktionszeit, z. B. verlängerter Bremsweg

- Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung → spätes Erkennen gefährlicher Situationen
- gestörte Hell-Dunkel-Adaptation → spätes Erkennen von Fußgängern.

Alkoholbedingte Amnesie: Schon bei niedrigen Alkoholkonzentrationen können kleinere Erinnerungslücken auftreten. Bei einer vollständigen Amnesie über einen längeren Zeitraum sollten jedoch zusätzliche Faktoren (z. B. Einnahme anderer berauschender Mittel [Drogen], Schädel-Hirn-Trauma) in Betracht gezogen werden.

Weitere alkoholbedingte Erscheinungen Alkoholintoxikation, pathologischer Rausch, Alkoholentzugssyndrom, Alkoholhalluzinose (s. Psychiatrie S. B 1010).

6.2.4 Blutentnahme und Alkoholnachweis

Blutentnahme

Die Blutentnahme ist nach § 81a StGB von einem **Arzt** durchzuführen, im Zweifel auch gegen den Willen des Probanden. Dient es der Wahrheitsfindung bzw. der Beweissicherung, so kann eine Blutentnahme von einem Richter **auch bei anderen Personen** angeordnet werden, wenn dieser Person dadurch kein Nachteil für die Gesundheit entsteht.

Ein Arzt ist zu einer solchen Blutentnahme nur dann verpflichtet, wenn dies in seinem Arbeitsvertrag vorgesehen ist.

Technik: Wichtig ist, dass die Blutentnahmestelle **nicht mit Alkohol desinfiziert** wird (Verfälschung des Untersuchungsergebnisses)! Entnahme in der Ellenbeuge mittels des von der Polizei gestellten Systems. Auf der Beschriftung des Röhrchens und dem Protokoll müssen stehen:

- Personalien der Person, von der das Blut stammt (**Identitätssicherung**!)
- exakte Entnahmezeit.

Objektiviert werden kann der Grad der Alkoholisierung durch den entnehmenden Arzt mittels eines **Protokolls**. Es sollte auch auf sonstige körperliche Auffälligkeiten geachtet werden (Miosis durch Opiate, Narbenstraßen). Der Trunkenheitsgrad kann geprüft werden durch

- orientierende **neurologische Prüfungen** (Finger-Nase-Probe, Gangsicherheit)
- **Romberg-Stehprobe** (Schwanken beim Stehen mit geschlossenen Augen)
- Prüfung des **Drehnystagmus** (nach 5-mal Drehen um die Körperachse Fixieren eines Fingers), von der Alkoholtoleranz relativ unabhängiger Parameter für BAK.

Die **Leichenblutentnahme** zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration sollte aus der **Femoralvene** erfolgen! Bei Entnahme aus dem Herzen wegen Nähe zum ggf. alkoholgefüllten Magen Verfälschung der BAK durch Diffusion des Alkohols aus dem Magen ins Herzblut möglich.

Bestimmung des Blutalkohols (BAK)

Für den Alkoholnachweis sind 3 Verfahren mit unterschiedlicher Spezifität zugelassen (s. Klinische Chemie S. 567):

- **Gaschromatografie** (Auftrennung verschiedener Alkohole): spezifisch für unterschiedliche Alkohole
- **ADH-Verfahren** (enzymatische Bestimmung): alkohol-, nicht ethanolspezifisch
- **Widmark-Verfahren** (Titration): nicht alkoholspezifisch, aber für Leichen-BAK-Bestimmung gut geeignet.

Rückrechnung: Die Rückrechnung auf die BAK zum Tatzeitpunkt aus dem Ergebnis einer Blutentnahme erfolgt **„in dubio pro reo“** (im Zweifel für den Angeklagten):

- bei Fragen der **Fahrtüchtigkeit** mit einer Abbaugeschwindigkeit von 0,1 ‰/h, um eine möglichst geringe BAK zum Tatzeitpunkt zu erhalten
- bei Fragen der **Schuldfähigkeit** mit 0,2‰/h, um eine möglichst hohe BAK zu erhalten.

Nachtrunk: Nach Verkehrsunfällen unter Alkoholeinfluss (besonders in Fällen von Unfallflucht) wird häufig als Schutzbehauptung vorgebracht, man habe erst **nach** dem Unfall Alkohol getrunken. Durch eine Begleitstoffanalyse oder „Doppelentnahme“ kann versucht werden, diese Behauptung zu stützen oder zu widerlegen.

Begleitstoffanalyse: Nachweis von Begleitstoffen im Alkohol, z. B. bei Nachtrunkbehauptung. Jedes Getränk enthält nicht nur Ethanol, sondern zahlreiche andere Zusätze, sog. Begleitstoffe (z. B. Methanol, 1-Propanol), die u. a. auch für den typischen Geschmack verantwortlich sind.

Doppelentnahme: Eine „Doppelentnahme“ (d. h. eine zweite Blutentnahme innerhalb von 30 min) ist notwendig, wenn der Beschuldigte einen Nachtrunk geltend macht. Hat tatsächlich ein Nachtrunk stattgefunden, kann in der zweiten Blutprobe eine höhere Blutalkoholkonzentration gemessen werden, wenn der „nachgetrunkene“ Alkohol zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme noch nicht vollständig resorbiert (d. h. noch nicht im Blut, sondern noch im Magen) war.

Berechnung der BAK aus Trinkmengenangaben: Die Berechnung der BAK aus Trinkmengenangaben erfolgt nach der **Widmark-Formel**:

$A = c \times p \times r$ bzw. $\mathbf{c = A/(p \times r)}$

c = Alkoholkonzentration in Promille (BAK)
p = Körpergewicht in Kilogramm
r = Verteilungsfaktor im Körper (♂ = 0,7 und ♀ = 0,6 wegen des unterschiedlichen prozentualen Fett- und Wasseranteils)
A = im Körper vorhandene Alkoholmenge in g (= Vol.% × 0,8, s. u.)

MERKE Das spezifische Gewicht von Alkohol ist 0,8 g/l, das Volumenprozent (Vol.%) findet man auf dem Etikett der Flasche (z. B. 5 %)! Das heißt, 1 Liter Getränk mit 5 Vol.% enthält (0,8 × 50 g =) 40 Gramm Alkohol.

Ein Teil des konsumierten Alkohols wird anscheinend nicht resorbiert; dieses **Resorptionsdefizit** liegt zwischen 10 % und 30 % (wahrscheinlichster Wert: **20 %**).

Marker für chronischen Alkoholmissbrauch

Als Marker für **chronischen Alkoholmissbrauch** können folgende Laborparameter gelten:

- **Methanol** als **Kurzzeitmarker** für stunden- bis tagelang andauernden Alkoholkonsum
- **CDT** (carbohydratdefizientes Transferrin): **spezifischster Marker**, Erhöhung nach 2–3 Wochen chronischen Konsums; Normalisierung nach ca. 2 Wochen Karenz
- **γ-GT** (Gamma-Glutamyl-Transferase): **„Leitenzym" für Alkoholmissbrauch**, Erhöhung nach 4–6 Wochen chronischen Konsums
- **MCV** (mittleres korpuskuläres Erythrozyten-Volumen): steigt bei chron. Alkoholkonsum an, Normalisierung erst nach ca. 1–3 Monaten Karenz.

Bestimmung des Atemalkohols (AAK)

Atemalkoholtest: zugelassen nur für Alkoholmengen, die im Bereich einer Ordnungswidrigkeit liegen, also zwischen 0,25 mg Ethanol/l Ausatemluft (**BAK 0,5‰**) und 0,50 mg Ethanol/l Ausatemluft (BAK **1,09‰**), um Kraftfahrer des verbotenen hohen Alkoholkonsums zu überführen (Verstöße gegen §§ 24a StVG und 315c StGB). Die Bestimmung der Atemalkoholkonzentration (AAK) dient der Polizei als Entscheidungshilfe, ob eine Blutentnahme durchgeführt werden soll.

Technik: In der ausgeatmeten Luft wird mit 2 voneinander unabhängigen Messsystemen (Infrarot- und elektrochemisches Messverfahren) die Ethanolkonzentration festgestellt. Der Test hat aber nur Beweiskraft, wenn zwischen Ende des Trinkens und Atemalkoholbestimmung mindestens 20 min verstrichen sind, um Messungenauigkeiten durch Restalkohol im Mund auszuschließen.

Nachteile des Atemalkoholtests:

- große biologische Streuung des Verhältnisses zwischen Atem- und Blutalkoholkonzentration
- ungenügende Spezifität, da auch strukturähnliche Moleküle miterfasst werden können
- keine zusätzlichen Untersuchungen möglich (z. B. Untersuchung auf Drogen).

6.2.5 Fahren und Drogen

Gemäß § 24a 2 StVG handelt **ordnungswidrig**, wer unter der Wirkung eines berauschenden Mittels im Straßenverkehr ein Kraftfahrzeug führt. Eine solche Wirkung liegt vor, wenn eine der folgenden Substanzen im Blut nachgewiesen wurde (vgl. Kapitel 4.5, Rauschgifte):

- Cannabis: Tetrahydrocannabinol (THC)
- Morphin, Heroin
- Kokain: Benzoylecgonin
- Amphetamin
- Designer-Amphetamin: Methylendioxyethylamphetamin (MDE), Methylendioxymetamphetamin (MDMA).

MERKE Ein Medikamenten- oder Drogennachweise nur im Urin reicht nicht aus, um eine aktuelle Beeinflussung durch diese Substanz zu beweisen. **Beweisend ist erst das Ergebnis der Blutprobe!** Es existieren keine Blutspiegelgrenzwerte für Drogen.

Eine Fahruntüchtigkeit aufgrund einer Beeinflussung durch eine dieser Substanzen kann nur dann angenommen werden, wenn entsprechende Ausfallerscheinungen hinzukommen. Eine Beurteilung muss daher neben dem Ergebnis der **chemisch-toxikologischen Untersuchungen** die **Beobachtungen** der Polizeibeamten, des Blut entnehmenden Arztes und weiterer möglicher Zeugen mit einbeziehen. Für THC gilt, dass erst ab einer Serumkonzentration von 1 ng/ml überhaupt von der Möglichkeit einer akuten Beeinflussung ausgegangen werden darf.

Gelegentlich werden **Medikamente oder Drogen mit Alkohol kombiniert.**

Die pharmakologischen **Interaktionen** zwischen Medikamenten und Alkohol bzw. die **additive Sedierung** bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Schlafmitteln, Opiaten, Neuroleptika oder Analgetika führen nicht selten zu Unfällen. In der entsprechenden Altersgruppe ist bei etwa 30 % aller polizeiauffälligen Pkw-Fahrer Drogenkonsum zu erwarten (55 % Cannabis, 15 % Opiate, 7 % Kokain). Schätzungsweise **25 % aller Unfälle** basieren auf der Einnahme von Drogen oder Medikamenten (ADAC 2008).

7 Forensische Psychopathologie

7.1 Grundlagen

Die forensische Psychopathologie befasst sich mit der Beeinträchtigung der Steuerungs- und Einsichtsfähigkeit (**Schuldfähigkeit**, im Strafrecht) und der **Geschäfts-/Testierfähigkeit** (im Zivilrecht). (Rechts-)Medizinisch relevant werden hier höhergradige **Alkoholisierung** und/oder Beeinflussung durch andere Substanzen wie **Drogen oder Medikamente**. Eine komplexe Beurteilung in schwierigen Fällen erfolgt allerdings durch einen forensisch weitergebildeten Psychiater. Im Folgenden wird die rechtliche Situation der Bundesrepublik Deutschland behandelt.

Altersgrenzen: In Bezug auf (strafrechtliche) Schuldfähigkeit und (zivilrechtliche) Geschäftsfähigkeit gelten unterschiedliche Altersgrenzen (**Tab. 7.1**).

Einschränkungen der Testierfähigkeit: Bei Erbschaftsstreit wird vereinzelt die Testierfähigkeit des Erblassers angezweifelt. Dieser muss beim Verfassen des Testaments **frei von Einflüssen Dritter** und imstande gewesen sein, die **Bedeutung** seiner Erklärung zu erfassen. **Testierunfähigkeit** liegt z. B. bei stärkerer Demenz, floriden Psychosen oder Beeinträchtigung durch Alkohol, Drogen, Medikamente vor.

Einschränkungen der Geschäftsfähigkeit: Geschäftsunfähig ist nach § 104 BGB, wer das 7. Lebensjahr noch nicht vollendet hat oder sich in einem Zustand dauerhafter krankhafter Störung der Geistestätigkeit befindet, der eine freie Willensbestimmung ausschließt.

MERKE Geschäfts- und Testierunfähigkeit müssen immer positiv bewiesen werden, alleiniger Zweifel an ihnen ist nicht rechtsrelevant.

Betreuungsrecht: Bei einem Volljährigen, der wegen einer **psychischen Krankheit** oder einer körperlichen, geistigen oder seelischen **Behinderung** seine Angelegenheiten ganz oder teilweise nicht besorgen kann, kann auf Anregung des Betroffenen selbst, eines Angehörigen, seines Arztes oder von Amts wegen eine Betreuung eingerichtet werden, sofern ein konkreter Anlass vorliegt (z. B. Krankenhausaufenthalt des versorgenden Partners) und keine andere Pension zur Pflege zur Verfügung steht. Es wird dann vom Betreuungsgericht für einen bestimmten Zeitraum (maximal 5 Jahre) ein **Betreuer** bestellt. Der **Umfang der Betreuung** kann auf bestimmte Lebensbereiche (z. B. Vermögens- oder Gesundheitsfürsorge) beschränken oder alle Bereiche umfassen. Ggf. ist **vor ärztlichen Eingriffen** die **Einwilligung** des Betreuten oder seines Betreuers einzuholen. In Sonderfällen ist auch die Zustimmung des Vormundschaftsgerichts notwendig (u. a. bei Fixierung, Sterilisation). Die **Geschäftsfähigkeit** des Betreuten wird durch die Einrichtung einer Betreuung prinzipiell nicht berührt, allerdings ist gesetzlich ein **Einwilligungsvorbehalt** vorgesehen, wenn durch die zu erwartenden rechtlichen Handlungen eine erhebliche Gefahr für die betreute Person selbst oder sein Vermögen zu befürchten ist: Für solche Handlungen ist die Zustimmung des Betreuers notwendig.

7.2 Schuldfähigkeit

Im Strafverfahren stellt sich in manchen Fällen die Frage, ob eine Person für eine von ihr begangene Straftat verantwortlich zu machen ist oder nicht. Die rechtlichen Grundlagen bilden die **§§ 20 und 21 StGB** (Strafgesetzbuch).

Einschränkungen der Schuldfähigkeit:

§ 20 StGB: „**Ohne Schuld** handelt, wer bei Begehung der Tat wegen einer krankhaften seelischen Störung, wegen einer tief greifenden Bewusstseinsstörung oder wegen Schwachsinns oder einer schweren anderen seelischen Abartigkeit **unfähig ist, das Unrecht der Tat einzusehen oder nach dieser Einsicht zu handeln.**"

Die Schuldfähigkeit kann also **eingeschränkt** sein bei

- „krankhaften seelischen Störungen": endogene und exogene Psychosen, Schizophrenie
- „tief greifenden Bewusstseinsstörungen": Schockzustände, Schlaftrunkenheit, Hypnose, psychogene Bewusstseinsstörung (v. a. schwere Affektzustände), Intoxikationen und Schädel-Hirn-Traumata
- „Schwachsinn": angeborene Demenzen

Tab. 7.1 Altersgrenzen im Straf- und Zivilrecht

Altersgrenzen im Strafrecht	Beurteilung	Altersgrenzen im Zivilrecht	Beurteilung
< 14 Jahre	Strafunmündigkeit	< 7 Jahre	Geschäftsunfähigkeit, Deliktunfähigkeit
14–18 Jahre	bedingte Strafmündigkeit (Jugendstrafrecht)	7–18 Jahre	bedingte Geschäfts- und Deliktfähigkeit
18–21 Jahre	volle Strafmündigkeit, allerdings mit der Vorgabe, dass bei mangelnder Reife noch nach dem Jugendstrafrecht verurteilt werden kann (nach Begutachtung)	> 16 Jahre	Möglichkeit zur Verfassung eines Testaments (Testierfähigkeit)
> 21 Jahre	**volle Strafmündigkeit** (allgemeines Strafrecht)	> 18 Jahre	volle Geschäftsfähigkeit

- „schwerer anderer seelischer Abartigkeit“: v. a. Psychopathien, Neurosen oder schwere sexuelle Triebstörungen.

Schuldunfähigkeit kann bei Begehung eines Delikts im **Vollrausch** oder unter dem **starken Einfluss von Drogen** vorliegen (**§ 323a StGB**).

Schuldhaft macht sich der Täter allerdings dadurch, dass er sich in diesen Zustand versetzt hat und damit der „Tat“ schon vor Beginn des Konsums Vorschub geleistet hat. **Beispiel**: Besuch einer Gaststätte mit dem Pkw und Alkoholkonsum, ohne vorher dafür gesorgt zu haben, dass nicht selbst mit dem Pkw zurückgefahren wird (z. B. durch Abgabe der Autoschlüssel).

§ 21 StGB: „Ist die Fähigkeit des Täters, das Unrecht der Tat einzusehen oder nach dieser Einsicht zu handeln, aus den in § 20 StGB bezeichneten Gründen bei Begehung der Tat **erheblich vermindert**, so **kann** die Strafe gemildert werden.“

Schuldfähigkeitsbegutachtung: Zunächst ist festzustellen, ob die Eingangsvoraussetzungen der beiden Paragrafen gegeben sind, d. h., ob eine psychische Störung vorgelegen hat, die einem der 4 o. g. Rechtsbegriffe zuzuordnen ist. Danach ist zu prüfen, ob dadurch die Einsichts- oder Steuerungsfähigkeit erheblich beeinträchtigt oder sogar aufgehoben war.

DEFINITION **Einsichtsfähigkeit**: Das kognitive Wissen darum, dass die Tat Unrecht und verboten ist.
Steuerungsfähigkeit: Konnte der Täter sein Handeln noch nach der Einsicht, dass sie verboten ist, steuern?

7.3 Haft- und Verhandlungsfähigkeit

DEFINITION **Gewahrsamstauglichkeit** bedeutet, dass eine Person aus medizinischer Sicht für eine **zeitlich befristete** In-Gewahrsam-Nahme psychisch und physisch tauglich ist.

Einschränkung durch:
- Intoxikationen (Alkohol, Drogen, Medikamente)
- akut therapie-/operationspflichtige Zustände
- psychiatrische Erkrankungen (Psychosen, Suizidalität → Zwangseinweisung prüfen)
- internistische Erkrankungen wie (drohende) diabetische Entgleisung, hypertone Krise, Epilepsie.

DEFINITION **Haftfähigkeit** liegt vor, wenn eine Person aus medizinischer Sicht fähig ist, **längerfristig** in (Untersuchungs-)Haft untergebracht zu werden.

Einschränkung durch:
- schwerwiegende Geisteskrankheiten
- akut therapie-/operationspflichtige Zustände mit Lebensgefahr
- auszehrende Erkrankungen (Tumor, Anämie).

DEFINITION **Verhandlungsfähigkeit** bedeutet, dass eine Person aus medizinischer Sicht fähig ist, ihre Interessen vor Gericht zu vertreten und Erklärungen entgegenzunehmen (ggf. mit Beistand eines Pflichtverteidigers und eines Arztes).

Bringt sich ein Angeklagter selbst in einen verhandlungsunfähigen Zustand (Alkohol, Drogen, Hungerstreik), kann auch ohne ihn weiterverhandelt werden.

8 Medizinrecht

8.1 Grundlagen

Medizinrecht umfasst die Regelungen zur **Ausübung der Heilkunde** und zum **allgemeinen Arztrecht**. Geregelt sind insbesondere auch das Rechtsverhältnis zwischen Arzt und Patient, der Behandlungsvertrag und die damit verbundenen Pflichten wie Aufklärungs-, Schweige- und Dokumentationspflicht.

Das Sozialgesetzbuch regelt die Rechte und Pflichten des Arztes in der medizinischen Versorgung der Bevölkerung, der Behandlungsvertrag zwischen Arzt und Patient ist im Bürgerlichen Gesetzbuch geregelt.

In diesem Kapitel ist die medizinrechtliche Regelung der Bundesrepublik Deutschland beschrieben.

8.2 Ausübung der Heilkunde

Ausbildung zum Arzt: Sie wird durch den Staat geregelt und ist in der Bundesärzteordnung (BÄO, s. u.) verankert. Voraussetzung für die Ausübung des ärztlichen Berufes ist die **Approbation** (Bestallung).

Approbation: Staatliche Erlaubnis zur Ausübung eines akademischen Heilberufes, geregelt durch die Ärztliche Approbationsordnung (ÄAppO). Sie wird von der zuständigen Verwaltungsbehörde auf entsprechenden Antrag erteilt, wenn
- der Antragsteller Deutscher, Staatsangehöriger eines Mitgliedstaates der Europäischen Union oder heimatloser Ausländer ist

- er sich nicht eines Verhaltens schuldig gemacht hat, aus dem sich die Unwürdigkeit oder Unzulässigkeit zur Ausübung der ärztlichen Heilkunde ergibt
- er nicht wegen eines körperlichen Mangels oder Schwäche seiner geistigen oder körperlichen Kräfte oder wegen einer Sucht zur Ausübung des ärztlichen Berufes unfähig oder ungeeignet ist
- er sein Studium gemäß der Bundesärzteordnung vollendet hat.

Die Approbation wird von der zuständigen Verwaltungsbehörde (z. B. Landesprüfungsamt) erteilt und kann **nur von dieser** wieder entzogen werden.

Bundesärztekammer (BÄK): Sie ist eine **privatrechtliche Vereinigung** und entspricht einer freiwilligen Arbeitsgemeinschaft der Landesärztekammern (s. auch Gesundheitsökonomie S. 702). Sie hat den Rechtsstatus eines eingetragenen Vereins. Sie verfasst die Musterberufsordnung.

Landesärztekammer (LÄK): Sie ist die **gesetzlich begründete Standesorganisation** und damit Körperschaft des öffentlichen Rechts (s. auch Gesundheitsökonomie S. 702). Ihre Aufgabe besteht in der Regelung, Erfüllung und Überwachung der Berufspflichten eines Arztes. Sie verfasst die einzelnen Berufsordnungen. Es besteht **Pflichtmitgliedschaft für alle Ärzte**. Die LÄK unterhalten auch das Ärzteversorgungswerk („Rente" für Ärzte).

MERKE Alle Belange, die mit der Berufsausübung zu tun haben, fallen unter die **Gesetzgebung der Bundesländer** oder der Landesärztekammern.

Berufsordnung: Eine auf dem Gesetz basierende rechtsverbindliche Ordnung, die in der autonomen Satzung der einzelnen **Landesärztekammern** niedergelegt ist. Sie kann daher von Bundesland zu Bundesland stark variieren. Sie muss sich aber eng an die von der Bundesärztekammer verfasste Musterberufsordnung (MuBO) halten.

Musterberufsordnung für Ärzte (MuBO-Ä): Sie wird von der **Bundesärztekammer** verfasst. In ihr finden sich Ausführungen zu

- ärztlicher Schweigepflicht
- Werbeverbot
- Dokumentationspflicht
- Verpflichtung zum Notfalldienst
- kollegialem Verhalten und kollegialer Zusammenarbeit
- ärztlichem Verhalten gegenüber Patienten
- Anrufung der Ethikkommission
- den zu erhebenden Gebühren
- Fort- und Weiterbildung
- Verpflichtung zu einer ausreichenden Haftpflichtversicherung.

Fort- und Weiterbildungsordnung: Sie ist jeweils konkret in der Satzung der **Landesärztekammer** festgehalten und muss sich am Beispiel der Musterberufsordnung der Bundesärztekammer orientieren!

Kurierfreiheit: Außer approbierten Ärzten dürfen auch Heilpraktiker die Heilkunde ausüben (keine einheitliche Ausbildung, aber Prüfung durch Bundesland).

Bundesärzteordnung (BÄO): Sie regelt die Zulassung, d. h. die **Erlaubnis** zur Berufsaufnahme und besagt, dass der ärztliche Beruf **kein Gewerbe** ist. Der Arzt dient der Gesundheit des einzelnen Menschen und des gesamten Volkes. Sie regelt auch die Approbations- und Gebührenordnung.

Ärztliche Fortbildung: Seit 2004 sind Vertragsärzte und seit 2006 auch Fachärzte an Krankenhäusern verpflichtet, sich **regelmäßig fachlich fortzubilden** und die Nachweise alle 5 Jahre der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) vorzulegen. Fehlen die Nachweise, muss die KV den **Vergütungsanspruch des Arztes kürzen**. Nach 2 Jahren ohne Nachweise soll die KV unverzüglich die Entziehung der Zulassung beantragen.

Grundsätzlich ist der Arzt in der Wahl der Art seiner Fortbildung frei. Geeignet sind

- Eigenstudium (z. B. Fachliteratur, audiovisuelle Lehr- und Lernmittel, strukturierte interaktive Fortbildung)
- Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen (z. B. Kongresse, Seminare, Kurse, Kolloquien, Qualitätszirkel, Vorlesungen)
- klinische Fortbildung (z. B. Hospitationen, Fallvorstellungen)
- Weiterbildungskurse, die nach der Weiterbildungsordnung vorgeschrieben sind
- Zusatzstudiengänge.

Kassenärztliche Vereinigungen (KVen): Vereinigungen aller Ärzte, die zur ambulanten Behandlung von Versicherten der **Gesetzlichen Krankenversicherungen** zugelassen oder ermächtigt sind. Regionalgliederung entsprechend der Bundesländer. Die KVen sollen die ärztliche Versorgung der Kassenmitglieder sicherstellen. Sie sind auch für die Wirtschaftlichkeit der kassenärztlichen Versorgung zuständig. Siehe auch Gesundheitsökonomie S. 702.

Ärztliche Berufsgerichte: Sie verfolgen Verfehlungen von Ärzten gegenüber Berufspflichten und allgemein anerkannten Standespflichten, ahnden also „berufsunwürdige" Handlungen. Die Tätigkeit der Berufsgerichte ist unabhängig von Straf- oder Zivilverfahren, d. h., eine Verurteilung durch das Berufsgericht kann auch nach erfolgtem Freispruch im Zivil- oder Strafverfahren erfolgen. Sie „ersetzen" aber keinesfalls Strafgerichte und werden meist erst nach Abschluss eines Strafverfahrens tätig.

MERKE Arzthaftungsfragen werden nicht von Berufsgerichten, sondern von Straf- oder Zivilgerichten beurteilt!

Berufsverbot: Es kann nur durch richterliches Urteil im Strafrecht verhängt werden. Die Dauer beträgt normalerweise 3–5 Jahre. Ein anhaltendes Berufsverbot kann angeordnet werden, wenn zu erwarten ist, dass die gesetzliche Höchstfrist „zur Abwehr der vom Täter drohenden Gefahr nicht ausreicht" (§ 70 StGB). Ausführungen zum

Berufsverbot sind daher nicht in der Berufsordnung, sondern in Gesetzestexten zu finden.

MERKE Ein **ärztliches Berufsgericht** kann Rügen erteilen, Geldstrafen verhängen, die Berufsunwürdigkeit feststellen und das Wahlrecht zur Kammer aberkennen, jedoch **kein Berufsverbot aussprechen.**

8.3 Schweigepflicht

Die Schweigepflicht ist eine der höchsten Berufs- und Standespflichten des Arztes. Jede Verletzung der Schweigepflicht ist eine **strafbare** Handlung gemäß den §§ 203 und 204 StGB (Strafgesetzbuch) und § 53 StPO (Strafprozessordnung).

Die Schweigepflicht bezieht sich auf behandlungsbezogene Tatsachen, behandlungsbezogene Unterlagen, anamnestische Zusatzinformationen und die Tatsache, dass der Patient überhaupt in Behandlung ist.

Der **Schweigepflicht unterliegen**

- Ärzte und Zahnärzte
- Apotheker
- berufsmäßig tätige Gehilfen (Krankenpflegepersonal, Arzthelfer)
- zur Vorbereitung auf den Beruf Tätige (auch Studenten!).

Heilpraktiker unterliegen **nicht** der Schweigepflicht.

Pflicht zur Ausnahme, Offenbarungspflicht: Die Schweigepflicht **muss** durchbrochen werden zur **Anzeige meldepflichtiger Krankheiten** (z. B. bestimmter Geschlechtskrankheiten), zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten und bei Mitteilungen gegenüber dem **Medizinischen Dienst der Krankenkassen** (MDK) sowie gegenüber **Sozialversicherungsträgern** (Arbeitsunfähigkeit, Berufserkrankung).

Offenbarungspflicht besteht auch, wenn der Arzt vor Gericht vom Beschuldigten von seiner **Schweigepflicht ausdrücklich entbunden** wird. Zu weiteren Offenbarungspflichten siehe **Tab. 8.1.**

Dem Arbeitgeber dürfen dagegen keine Diagnosen oder Gesundheitsdaten mitgeteilt werden.

Recht zur Ausnahme, Offenbarungsrecht: Die Schweigepflicht **kann** bei **Kenntnis eines geplanten Verbrechens** durchbrochen werden. Der Arzt ist zwar prinzipiell wie jedermann **zur Anzeige an die Behörden oder den Bedrohten verpflichtet**, wenn er von dem Vorhaben oder der Ausführung bestimmter schwerer Verbrechen (z. B. einer Kindesmisshandlung) zu einer Zeit erfährt, zu der die Ausführung oder der Erfolg noch verhindert werden kann. Er **muss** allerdings unter Bezugnahme auf seine ärztliche Schweigepflicht **keine** Anzeige erstatten, wenn er sich stattdessen ernstlich bemüht, den Täter von dem geplanten (nicht schon vollendeten!) Verbrechen abzuhalten oder dessen Erfolg zu verhindern. Hat der Täter die Tat vollendet, darf die Schweigepflicht nur dann gebrochen werden, wenn konkret zu befürchten ist, dass derjenige wieder eine solche oder ähnliche Tat begeht.

In einzelnen Fällen **bleibt es also dem Arzt überlassen**, zugunsten welchen Rechtsgutes er abwägt, d. h., ob er die Schweigepflicht durchbricht oder nicht („Güterabwägung bei Interessen- und Pflichtenkollisionen").

Tab. 8.1 Weitere Offenbarungspflichten des Arztes

gesetzliche Grundlage	Beispiel
§§ 138ff StGB	Anzeige einer **geplanten** (noch nicht durchgeführten) schweren Straftat
§ 159 StPO	Anzeige eines nichtnatürlichen Todes
§ 3 Feuerbestattungsgesetz	Angabe der Todesursache in amtsärztlicher Bescheinigung
§§ 17 PStG (Personenstandsgesetz)	Anzeigepflicht von Geburten
§ 6 MBO-Ä (Musterberufsordnung für Ärzte)	Meldung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen
§ 7 TPG (Transplantationsgesetz)	Auskunftspflicht über einen Organspender
§ 16 MRRG (Melderechtsrahmengesetz)	Aufklärung des Schicksals Vermisster und Unfallopfer

Beispiele:

- Kindesmisshandlung ist i. d. R. kein singuläres Ereignis. Es bedeutet per se das **wiederholte** Misshandeln des Kindes. Die Schweigepflicht **darf** zum Schutz des Kindes durchbrochen werden.
- Ein Patient mit neu diagnostizierter HIV-Infektion besteht **trotz eindringlichem Zureden** seines Arztes auf ungeschütztem Sexualkontakt mit seiner Partnerin und verbietet seinem Arzt, diese zu informieren. Der Arzt **darf** der Lebenspartnerin Mitteilung von der HIV-Infektion machen.
- Ein pflegebedürftiger Patient offenbart seiner Hausärztin, von seinen Angehörigen öfters geschlagen zu werden. Er bittet sie jedoch, dies auf keinen Fall zu verraten, da er nicht wolle, dass die Angehörigen Probleme bekämen. Nach dem Tod des Patienten stellen Nachbarn Anzeige, da sie ein Tötungsdelikt vermuten, die Staatsanwaltschaft ermittelt und bittet die Ärztin um freiwillige Herausgabe der Krankenunterlagen. Die Ärztin **darf** dies **mit Verweis auf den Willen des Verstorbenen** ablehnen. Sie kann hier aber auch anders entscheiden. Es liegt nämlich nahe, dass der Verstorbene Angst vor weiteren Angriffen der Angehörigen hatte und daher darum bat, nicht tätig zu werden. Mit dem Tod des Patienten kann sie auch einen mutmaßlichen Willen des Verstorbenen zur Aufklärung der Taten oder auch zur Verhinderung weiterer Taten unterstellen und die Krankenunterlagen herausgeben.
- Nach einem Banküberfall muss sich ein Täter ärztlich versorgen lassen. Dem Arzt offenbart der Mann, auf der Flucht vor der Polizei zu sein. Beim Gespräch gewinnt der Arzt zu Recht den Eindruck, dass schwerwiegende kriminelle Folgetaten nicht zu befürchten sind. Er ist daher **nicht zur Informierung der Polizei gezwungen** und darf seine Schweigepflicht aufrechterhalten.

MERKE Der Arzt **darf** in einzelnen Fällen abwägen, ob er seine Schweigepflicht durchbrechen will. Bei der Anzeige **geplanter** Verbrechen **muss** der Arzt die Schweigepflicht nur durchbrechen, wenn er das Verbrechen **nur auf diese Art verhindern** kann.

Ende der Schweigepflicht: Die Schweigepflicht besteht für den Arzt auch über den Tod des Patienten hinaus. Die Angehörigen besitzen nicht das Recht zur Entbindung von der Schweigepflicht. Der Arzt darf nach Abwägung der Rechtsgüter **im mutmaßlichen Interesse des Verstorbenen** die Schweigepflicht brechen. Die Schweigepflicht besteht auch **nach dem Tod des Arztes** fort, Praxisnachfolger müssen Akten entsprechend sichern!

MERKE Im mutmaßlichen Interesse eines verstorbenen Patienten steht auch, dass seine Leiche identifiziert wird. Die Herausgabe eines Zahnstatus zum Zwecke der Identifizierung ist damit gerechtfertigt.

Schweigepflicht gegenüber Angehörigen:
- Bei **volljährigen** Patienten: Schweigepflicht liegt in vollem Umfang vor, außer bei ausdrücklicher Entbindung!
- Bei **minderjährigen** Patienten: Bei einsichtsfähigen Minderjährigen gilt die Schweigepflicht, auch wenn die Eltern ausdrücklich Auskunft verlangen. Dies trifft nicht zu, wenn die Behandlung nur in Zusammenwirken mit den Erziehungsberechtigten erfolgreich sein wird.

Geheimnisbruch: Die Offenbarung (und die „Verwertung", §§203–204 StGB) ärztlicher Berufsgeheimnisse ist ein **Vorsatzdelikt (gewollte und bewusste Tat)**.

Allerdings werden Verletzungen der Schweigepflicht **nur auf Antrag** des Geschädigten (bzw. seiner Angehörigen nach dessen Tod, §205 StGB) geahndet.

Bei Schadensansprüchen haftet allerdings **nicht die Haftpflichtversicherung**, sondern der Arzt aus seinem Privatvermögen.

Schweigepflicht im Krankenhaus: Die **Schweigepflichtverletzung** im Krankenhaus ist ein Sonderfall, da mehrere Ärzte in die Behandlung eines Patienten miteinbezogen sind (Stationsarzt, Oberarzt, Labor, Röntgen). Bei mitbehandelnden Kollegen wird von einer **stillschweigenden Einwilligung** zur Weitergabe von Patientendaten ausgegangen. Eine ausdrückliche Verweigerung durch den Patienten muss jedoch berücksichtigt werden.

Die **Schweigepflicht gilt** jedoch gegenüber Kollegen, die nicht in die Behandlung oder das Arzt-Patienten-Verhältnis einbezogen sind.

Entbindung von der Schweigepflicht: Sie kann nur vom „Geheimnisinhaber" (= Patient) persönlich erfolgen.

Eine Schweigepflichtentbindung kann sich auf bestimmte Tatsachen beziehen, jederzeit widerrufen werden und kann nur Informationen miteinbeziehen, die der Patient auch selbst weiß.

Zeugnisverweigerungsrecht: Ein Arzt unterliegt der Schweigepflicht und gehört damit zu der Gruppe der Berufsgeheimnisträger, die **vor Gericht** die Aussage über Dinge, die der Schweigepflicht unterliegen, **verweigern dürfen**. **Ausnahmen** sind:
- Der Arzt kann vom Beschuldigten ausdrücklich **von der Schweigepflicht entbunden** werden, es besteht dann Offenbarungs**pflicht**.
- Wenn ein Arzt als vom Gericht oder einer Versicherung bestellter **Sachverständiger** einen Patienten untersucht, darf er diese Informationen dem Auftraggeber nicht verweigern. Der Patient muss aber vorher darüber informiert werden.

Schweigerecht: Gilt für den Arzt als Zeugen, wenn er mit dem Beschuldigten verwandt oder verheiratet ist. Ist der Arzt **selbst beschuldigt** (z. B. „Kunstfehlerprozess"), muss er sich nicht selbst durch Aussagen belasten.

8.4 Rechtsverhältnis zwischen Arzt und Patient

Arzt-Patienten-Vertrag: Dienstvertrag zwischen Arzt und Patient. Unterschieden wird
- der **private Arzt-Patienten-Vertrag:** Der Arzt ist dem Privatpatienten zur persönlichen Leistungsbringung verpflichtet. Honorarforderungen sind frei, haben sich aber an der GOÄ zu orientieren.
- der **kassenärztliche Arzt-Patienten-Vertrag:** Der Kassenarzt als Mitglied der KV rechnet seine Leistungen nach dem öffentlich-rechtlichen Gesamtvertrag mit den Krankenkassen ab.

Der Vertrag unterliegt den Bestimmungen des BGB (Bürgerlichen Gesetzbuchs). Er verpflichtet den Arzt zur Behandlung nach den **Regeln der ärztlichen Heilkunst**. Ein **Zwang zum Erfolg (Heilung) besteht i. d. R. nicht** (Ausnahme: kosmetische Behandlung, verschiedene zahnärztliche Behandlungen wie Prothesen). Der Patient dagegen ist zur Leistung eines Honorars verpflichtet.

Sonderfall Krankenhausbehandlung:
- totaler Krankenhausaufnahmevertrag (**meist Kassenpatienten**): Vertragspartner des Patienten ist der Krankenhausträger, er ist für alle Leistungen verantwortlich (der Arzt ist nur Erfüllungsgehilfe des Trägers).
- gespaltener Krankenhausaufnahmevertrag (**meist Privatpatienten**): Vertragspartner des Patienten ist der Krankenhausträger (bzgl. Pflege, ärztlicher Grundleistung). Zusätzlich gesonderter Arztvertrag mit dem Chefarzt oder Belegarzt (der dann eigene Honoraransprüche besitzt; Vertretung durch Oberarzt möglich).
- totaler Krankenhausaufnahmevertrag mit Arztzusatzvertrag (**meist Kassenpatienten mit stationärer Zusatzversicherung**): wie totaler Krankenhausaufnahmevertrag, zusätzlich verpflichtet sich der Arzt durch Vertrag, die Behandlung persönlich zu übernehmen.

Konsiliarärzte: Beispiel: Überweisung zum Facharzt. Sie

- werden vom behandelnden Arzt mit Zustimmung des Patienten zugezogen
- haben separaten Behandlungsvertrag mit Patienten (außer bei totalem KH-Aufnahmevertrag)
- sind verpflichtet, dem behandelnden Arzt die Befunde mitzuteilen.

Ärztliche Unterlagen (z. B. Krankenblätter, Röntgenbilder) helfen dem Arzt als Gedächtnisstütze und zur ordnungsgemäßen Dokumentation. Die **Aufbewahrungsfrist** beträgt **10 Jahre** (Ausnahmen: D-Arzt 15 Jahre; bei Berufskrankheiten ggf. noch länger). Eigentümer der Unterlagen ist jeweils der Arzt.

- Patienten haben **keinen Anspruch auf Herausgabe** der Originalakten, jedoch **Einsichtsrecht** in die ärztlichen Unterlagen in Kopie (auf Kosten des Patienten). Dabei können allerdings subjektive Eindrücke des Arztes (z. B. Verdachtsdiagnosen) ausgenommen werden.
- Bei Verfahren gegen Patienten dürfen die Akten **nicht** beschlagnahmt werden (Schweigepflicht), bei Strafverfahren gegen den Arzt (z. B. bei Behandlungsfehlervorwurf) dagegen schon.

Behandlungsfreiheit: Grundsätzlich ist der Arzt in der Ausübung seines Berufes frei und kann die Behandlung eines Patienten in einzelnen begründeten Fällen ablehnen, wenn dem Patienten daraus kein Schaden entsteht. Mit seiner Niederlassung und dem Kassenarztvertrag **muss** ein Arzt **jede notwendige Behandlung übernehmen**, sofern es seine Qualifikation erlaubt. Dies bedeutet, dass er eine Behandlung auch dann durchführen muss, wenn die Vergütung einer Leistung nicht gesichert ist.

Ablehnungsgründe: gestörtes Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient, mangelnde Qualifikation, Überlastung.

Ärztliche Hilfeleistungspflicht: Im Notfall (Unglücksfall, gemeine Gefahr und Not, § 323c StGB) ist ein Arzt wie jeder Bürger zur Hilfeleistung verpflichtet. Wer nicht hilft, obwohl dies erforderlich und zumutbar ist, kann **strafrechtlich** wegen **unterlassener Hilfeleistung** belangt werden. Dabei gilt, dass die **eigene Gesundheit** beim Versuch der Hilfeleistung **nicht gefährdet** werden muss. Andere Unannehmlichkeiten (wie Verspätung, Verschmutzung von Autopolstern) sind jedoch für jeden zumutbar.

Für den Arzt ergeben sich besondere Pflichten dann, wenn er nachweislich besser helfen kann als andere Anwesende.

> MERKE Beispiel: Ein Arzt, der an einer Unglückstelle vorbeifährt, macht sich der **unterlassenen Hilfeleistung schuldig und kann strafrechtlich belangt werden** (auch wenn das Unfallopfer nicht zu seinen Patienten gehört).

Garantenpflicht: Der Arzt ist Garant für Gesundheit und Leben seines Patienten. Diese **Garantenpflicht geht über die allgemeine Hilfeleistungspflicht hinaus** und besteht grundsätzlich für jeden Arzt. Der Arzt ist verpflichtet, alle Maßnahmen vorzunehmen oder zu veranlassen, die geeignet sind, Schaden (z. B. Tod, Körperverletzung) von seinem Patienten abzuwenden.

Vollmachten und Verfügungen:

Vorsorgevollmacht: Mit einer Vorsorgevollmacht kann sichergestellt werden, dass eine Vertrauensperson des Patienten **anstelle des Patienten Entscheidungen treffen** kann. Liegt eine solche Vorsorgevollmacht vor, darf nur der in der Vollmacht genannte Betreuer bestellt werden.

Betreuungsverfügung: Möglichkeit nach § 1901 BGB, schon frühzeitig eine Person vorzuschlagen, die vom Vormundschaftsgericht mit einer Betreuung beauftragt werden soll, wenn dies erforderlich werden sollte. Es kann auch der Umfang der Betreuung geregelt werden.

Patientenverfügung: Schriftliche/mündliche Erklärung eines einsichtsfähigen Menschen, dass er in bestimmten Krankheits- oder Unfallsituationen **keine Maßnahmen zur Verlängerung seines Lebens** wünscht und/oder die Umstände seines Sterbens in einer bestimmten Art und Weise gestaltet wissen möchte. Sie sollte möglichst klar formuliert sein, das Datum der Abfassung und die Unterschrift des Verfassers tragen. Seit 1. September 2009 ist der in der Patientenverfügung festgehaltene **Patientenwille bindend**.

Sterbehilfe:

Aktive Sterbehilfe: In Deutschland ist **aktive Sterbehilfe, also Tötung auf Verlangen, verboten** und mit einer Haftstrafe von bis zu 5 Jahren belegt (§ 216 StGB). Die Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung schreiben vor, dass Ärzte Todkranken so helfen müssen, dass sie in Würde sterben können. **Maßnahmen zur Verlängerung des Lebens** dürfen in Übereinstimmung mit dem Willen des Patienten unterlassen oder beendet werden, wenn sie nur den Todeseintritt verzögern, aber den Verlauf der Krankheit nicht aufhalten können.

Passive Sterbehilfe: Abbruch einer Therapie unter **Aufrechterhaltung der Basispflege**: menschenwürdige Unterbringung, Zuwendung, Körperpflege, Lindern von Schmerzen, Atemnot und Übelkeit sowie Stillen von Hunger und Durst. Sie ist nur zulässig und straffrei, wenn die ärztliche Behandlung das Recht eines Menschen auf menschenwürdiges Sterben verletzen würde (Anerkennung des Selbstbestimmungsrechts des Patienten).

Indirekte Sterbehilfe: Durch eine palliativmedizinische Maßnahme (meist Schmerztherapie) wird in Kauf genommen, dass der Patient infolge der Nebenwirkungen früher verstirbt.

Weiteres s. Geschichte, Theorie, Ethik S. 895.

8.5 Der ärztliche Eingriff

Jeder ärztliche Eingriff, der die körperliche Unversehrtheit nicht nur unerheblich verletzt, erfüllt grundsätzlich den Tatbestand der **Körperverletzung** (§§ 223, 224, 226, 227, 229 StGB), unabhängig davon, ob sie erfolgreich verlaufen

ist oder zu einer bleibenden Schädigung des Patienten geführt hat oder ob der Arzt den Eingriff kunstgerecht oder fehlerhaft ausgeführt hat.

Rechtmäßig ist der Eingriff nur, wenn er

- nicht gegen die guten Sitten verstößt
- **indiziert** ist
- sachgerecht ausgeführt wird
- und wenn der Patient **aufgeklärt** ist und
- **eingewilligt** hat.

8.5.1 Aufklärungspflicht

Der Arzt klärt den Patienten über den ärztlichen Eingriff (auch über eine Arzneimitteltherapie) auf. Man unterscheidet

- **Diagnoseaufklärung:** Aufklärung über Befunde und Prognosen
- **Sicherungsaufklärung:** Informationen zur Sicherung des Heilungserfolges
- **Risikoaufklärung:** Indikation, Art und Umfang des Eingriffs, Folgen und Risiken des Eingriffs und des Unterlassens, Alternativen und Erfolgsaussichten.

Der Patient hat das Recht, auf eine Aufklärung zu verzichten (Ausnahmen: Geschlechtskrankheiten, legaler Schwangerschaftsabbruch).

Ethische und rechtliche Begründung:
Ethische Begründung: Der Patient hat das Recht auf Selbstverwirklichung und Selbstbestimmung. Der Arzt muss so aufklären, dass der Patient eine eigenverantwortliche Entscheidung treffen kann.

Rechtliche Begründung:

- Körperverletzung als Eingriff in die körperliche Unversehrtheit (**Art. 2, Grundgesetz**) bedarf der Zustimmung des Patienten.
- Auch **zivilrechtlich** ergibt sich aus dem Arztvertrag (§823 BGB) ein Anspruch, der den Körper vor Eingriffen schützt (durch Einwilligung in Aufklärung aufhebbar).
- **Strafrechtlich** gibt es einen Schutz vor Körperverletzung/Tötung, auf den durch Einwilligung verzichtet wird.

MERKE Die Rechtmäßigkeit und Rechtswirksamkeit des ärztlichen Eingriffes wird erreicht durch die Einwilligung eines adäquat aufgeklärten Patienten.

Voraussetzung einer rechtswirksamen Aufklärung: Die Aufklärung ist **rechtzeitig** und ohne Prämedikation vorzunehmen, sodass der Patient sich noch innerlich frei entscheiden und die Behandlung ablehnen kann.

MERKE Bei ambulanten oder diagnostischen Eingriffen kann die Aufklärung am Tag des Eingriffes erfolgen. Bei **elektiven** Eingriffen ist **spätestens am Vortag** aufzuklären.

Bei Sprachproblemen ist ein Dolmetscher hinzuzuziehen.

In Notfällen kann die Aufklärung auf das Notwendigste beschränkt sein; hier gilt der Grundsatz: **Je dringlicher der Eingriff, desto kürzer kann die Aufklärung sein** (Notfall-OP – kurz; kosmetischer Eingriff – sehr ausführlich).

Die Aufklärung ist in den Krankenunterlagen zu **dokumentieren** (**Beweissicherung**). Die Vorlage eines unterschrieben Aufklärungsbogens allein reicht nicht aus, dem Gericht die erfolgte Aufklärung zu beweisen. Günstig ist es, handschriftliche Notizen in den Aufklärungsbogen einzufügen. Der Patient muss während der Aufklärung Fragen stellen können.

MERKE Das Aushändigen eines Aufklärungsbogens oder der Gebrauchsinformation eines Arzneimittels ersetzt die mündliche Aufklärung durch den Arzt nicht.

Aufklärung Minderjähriger und psychisch Kranker: Die Geschäftsfähigkeit eines Patienten ist keine Voraussetzung für die Einwilligung. Ist der Patient **einwilligungsfähig, muss er aufgeklärt werden**. Dennoch sollte **zusätzlich die Einwilligung der sorgeberechtigten Personen** eingeholt werden. In einen Routineeingriff kann ein minderjähriger oder psychisch kranker Patient auch selbst einwilligen, wenn er voll einsichtsfähig ist und verstandesmäßig den medizinischen Sachverhalt in vollem Umfang begreifen kann.

MERKE Verweigern Eltern die Einwilligung in einen aus ärztlicher Sicht indizierten Eingriff, so kann durch das Vormundschaftsgericht bei drohender Gefahr für das Wohl des Kindes (§ 1666 BGB) das medizinische Sorgerecht entzogen werden.

Welcher Arzt klärt auf? Nur der **Arzt, der den Eingriff vornimmt**, darf über die Behandlung aufklären. In Ausnahmefällen kann er die Aufklärung an einen Kollegen gleicher Fachrichtung, der mit dieser Behandlungsmethode vertraut ist, delegieren.

Vor Krankenhauseinweisung sollte schon der **einweisende Arzt** über die Notwendigkeit des Eingriffs aufklären.

Einwilligung: Rechtmäßig einwilligen kann nur ein Patient, der aufgeklärt ist und über die **geistige und sittliche Reife** verfügt, die Bedeutung und die Tragweite des Eingriffes abschätzen zu können. Bei Kindern ist die Einwilligung der Erziehungsberechtigten einzuholen. Bei Jugendlichen muss die geistige und sittliche Reife geprüft werden.

Im Notfall muss der Arzt bei **bewusstlosen oder einwilligungsunfähigen Personen** deren **mutmaßlichem** Willen entsprechend handeln und die indizierten ärztlichen Maßnahmen durchführen.

8.5.2 Verantwortlichkeit und Verschulden

Die Verantwortlichkeit des Arztes wird in Zivilrecht und Strafrecht unterschiedlich definiert (**Tab. 8.2**).

Verantwortlichkeit bei Weisungshierarchie: Im Krankenhaus oder in einer Praxis trägt der **leitende Arzt** grund-

Tab. 8.2 Haftungsvoraussetzungen des Arztes im Zivil- und Strafrecht

Voraussetzungen im Zivilrecht	Voraussetzungen im Strafrecht
bei **Schadenseintritt** des Patienten + objektiver **Sorgfaltspflichtverletzung** (fahrlässig oder vorsätzlich) gemessen an den **Fähigkeiten eines durchschnittlichen Facharztes** + **adäquatem** Kausalzusammenhang zwischen Schaden und Fehler	bei **Schadenseintritt** des Patienten + objektiver **Sorgfaltspflichtverletzung** (fahrlässig oder vorsätzlich) gemessen an den **Fähigkeiten des jeweiligen Arztes** + Kausalzusammenhang **mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit**
Ein Arzt kann **auch für die Fehler anderer** haftbar gemacht werden.	Der Arzt haftet **nur für sein eigenes Verschulden.**

sätzlich die Gesamtverantwortung. Er kann Aufgaben delegieren:

- an einen Facharzt alle in sein Tätigkeitsgebiet fallende Aufgaben
- an Weiterbildungsärzte nur entsprechend ihrer konkreten Fähigkeiten bzw. mit Überwachung
- an das Pflegepersonal jeweils persönlich nach Unterweisung.

Im Ärzteteam geht man bei **Arbeitsteilung zwischen verschiedenen Fachrichtungen** (z. B. Chirurgie und Anästhesie) davon aus, dass der Kollege seine Aufgaben mit der gebotenen Sorgfalt erfüllt („Vertrauensgrundsatz").

Organisationsverschulden: wird durch schwerwiegende Fehlplanungen von Abläufen und Diensteinteilungen erzeugt. Von einem Organisationsverschulden ist z. B. dann auszugehen, wenn vonseiten des leitenden Arztes nicht sichergestellt wird, dass jederzeit ein Facharzt für die Überwachung eines Assistenzarztes zur Verfügung steht, um z. B. auf Zwischenfälle adäquat reagieren zu können.

Übernahmeverschulden: Übernimmt ein Assistenzarzt eine Behandlungsmaßnahme (z. B. eine Operation), so muss dieser sich fragen, ob seine fachlichen Fähigkeiten und Fertigkeiten ausreichen, um diesen Eingriff durchzuführen. Unternimmt er den Eingriff, obwohl er sich von seinem Ausbildungsstand her dazu **fachlich noch nicht in der Lage** fühlt, und kommt es dabei zu einem Gesundheitsschaden des Patienten aufgrund einer für den Eingriff typischen Komplikation, die durch einen Facharzt ohne Weiteres beherrschbar gewesen wäre, so ist bei dem Assistenzarzt von einem sog. Übernahmeverschulden auszugehen, **auch wenn er seine Vorgesetzten vorher unmissverständlich auf seine fehlenden fachlichen Qualifikationen hinweist** und den Eingriff nur unter Zwang durchführt.

8.5.3 Rechtliche Grundlagen der Haftung

Vertragshaftung (§611 ff BGB): Bei „Schlecht"erfüllung des Arzt-Patienten-Vertrages (Sorgfaltspflichtverletzung, Verletzung der Aufklärungspflicht) können finanzielle Schäden und Schmerzensgeld geltend gemacht werden. Es haftet der **Krankenhausträger**/Praxisinhaber für alle Angestellten. Verjährung nach 30 Jahren.

Delikthaftung (§823 BGB): Wer den Patienten **vorsätzlich oder fahrlässig** körperlich schädigt („unerlaubte Handlung"), muss Schadensersatz, Schmerzensgeld oder Unterhaltsleistungen für Hinterbliebene zahlen. Der Arzt haftet persönlich für Fehlleistungen. Verjährung nach 3 Jahren.

8.5.4 Behandlungsfehler

DEFINITION Behandlungsfehler (auch **„Kunstfehler"** genannt): Nach dem BGB hat der Arzt mit der **erforderlichen** (nicht üblichen!) Sorgfalt nach den Regeln der ärztlichen Heilkunst zu handeln. Als Behandlungsfehler wird ein **Verstoß gegen die von Wissenschaft und Praxis anerkannten gültigen Regeln** verstanden, auch wenn es keinen Gesetzestext dazu gibt. Ein Abweichen von diesen Regeln muss begründet sein, wobei in diesem Falle die Haftung, d. h. das zivilrechtliche Risiko, beim Arzt liegt.

Als **grober Behandlungsfehler** wird ein eindeutig gegen bewährte ärztliche Behandlungsregeln begangener Fehler bezeichnet, der aus objektiver Sicht nicht mehr verständlich ist und der einem Arzt schlichtweg nicht unterlaufen darf. Die Einstufung des Behandlungsfehlers erfolgt durch das Gericht.

Von Behandlungsfehlervorwürfen betroffen sind insbesondere Chirurgen, Gynäkologen und Geburtshelfer sowie Allgemeinmediziner und Internisten. Meist werden Schadenersatzansprüche **zivilrechtlich** geltend gemacht und Schmerzensgeld gefordert, gelegentlich wird aber auch ein **strafrechtliches** Ermittlungsverfahren eingeleitet.

In strittigen Fällen wird zur Klärung eines Behandlungsfehlervorwurfes ein **Sachverständigengutachten** eingeholt. Dies muss zur Frage einer fehlerhaften Behandlung und zum Kausalzusammenhang des Fehlers mit dem eingetretenen Schaden Stellung nehmen, somit im **Einzelfall entscheiden, ob der Arzt sorgfaltswidrig handelte**. Mit einer solchen Begutachtung können Schlichtungsstellen der Landesärztekammern, der medizinische Dienst der Krankenkassen, Ärzte bei Sozialversicherungsträgern, ausgewiesene Spezialisten und privat gutachterlich tätige Ärzte betraut werden.

Kriterien der Begutachtung bzw. typische Fehlerquellen:

- adäquate Aufklärung bzw. Aufklärungsfehler
- korrektes diagnostisches Vorgehen bzw. Unterlassen von notwendigen Untersuchungen/Krankenhauseinweisung
- sachgerechte Indikation oder Diagnosefehler oder falsche Therapie
- zu spätes Erkennen von Komplikationen (z. B. Nachblutung, Perforation)
- Pflegefehler.

MERKE Der Arzt muss seine ärztlichen Maßnahmen (auch die fehlerhaften) **auf jeden Fall dokumentieren**.

Er muss seinen Fehler dem Patienten oder den Angehörigen gegenüber aber nicht offenbaren, solange eine notwendige Weiterbehandlung dadurch nicht gefährdet wird. Ergeben sich aus dem Fehler allerdings Gefahren für die Gesundheit des Patienten, muss dieser darüber informiert werden (bsp.: intraoperativ vergessenes Bauchtuch), da nur durch Darlegung des Fehlers die medizinisch notwendige Weiterbehandlung möglich ist.

8.5.5 Beweislast

Im zivilrechtlichen Arzthaftungsprozess liegt die **Beweislast für ordentliche Aufklärung beim Arzt**, die **Beweislast für den Kausalzusammenhang** zwischen der ärztlichen Sorgfaltspflichtverletzung und seinem Schaden **beim Patienten**.

Kann der Patient die Beweislast nicht erbringen, weil die ärztliche **Dokumentation unzureichend** oder verändert ist oder diagnostische Maßnahmen pflichtwidrig unterlassen wurden, greift die **Beweislastumkehr zu Lasten des Arztes** (mit Beweiserleichterung für den Patienten).

MERKE Fehlt eine ausreichende Dokumentation, so muss **der Arzt im Streitfall nachweisen**, dass er die nicht dokumentierte ärztliche Maßnahme durchgeführt hat.

Wird ein Behandlungsfehler **vom Gericht** als **„grob"** (d. h. aus objektiver Sicht nicht mehr verantwortbar) eingestuft, ist der Kausalzusammenhang für den Patienten zwangsläufig erwiesen.

8.5.6 Fahrlässigkeit

Im Zivilrecht:

- **Nichtbeachtung der erforderlichen Sorgfalt** nach durchschnittlichen Maßstäben (durchschnittliche Facharztkenntnisse)
- Unterteilung (durch das Gericht) in **geringe, einfache und grobe** Fahrlässigkeit
- Sonderfall **grobe Fahrlässigkeit,** z. B. bei Dienst unter Alkoholwirkung, wiederholtes Begehen derselben Fehlleistung.

Im Strafrecht: jedes vermeidbar pflichtwidrige Verhalten, dessen Misserfolg absehbar ist (Der Arzt wird nach seinem individuellen Kenntnisstand beurteilt!).

Wird ein **Krankenhausträger** von einem Geschädigten verklagt, kann er **Regressansprüche** gegen den **Mitarbeiter, der den Schaden am Patienten verursacht** hat, geltend machen. Diese werden i. d. R. nur bei grober Fahrlässigkeit gestellt. Der Mitarbeiter muss den Schaden dann mit seiner eigenen Haftpflichtversicherung tragen.

8.6 Unterbringung

Die Unterbringung eines psychiatrischen Patienten kann als Zwangsunterbringung in einem psychiatrischen Krankenhaus (**bei Fremd- und /oder Eigengefährdung**) oder gemäß dem Betreuungsrecht des BGB erfolgen.

Zwangsunterbringung (öffentlich-rechtliche Unterbringung) nach PsychKG (Landesrecht): Auf Antrag des Ordnungsamts zusammen mit dem Vormundschaftsgericht kann bei Vorliegen eines aktuellen ärztlichen Zeugnisses (Art und Schwere der Störung, Gründe für die befürchtete Eigen- und/oder Fremdgefährdung) eine **sofortige befristete zwangsweise Unterbringung** in einer psychiatrischen Klinik erfolgen. Diesen Antrag kann **jeder** approbierte **Arzt** stellen. Der Betroffene wird am nächsten Tag richterlich angehört und hat dabei das Recht auf die Anwesenheit einer Vertrauensperson und kann – auch bei Geschäftsunfähigkeit – durch eine „sofortige Beschwerde" Widerspruch einlegen. Die richterlich angeordnete Unterbringung ist immer **zeitlich begrenzt**, kann aber aufgrund eines psychiatrischen Gutachtens jederzeit verlängert werden.

Zwangsmaßnahmen: Sind aufgrund des Gesundheitszustandes des Patienten freiheitsentziehende Maßnahmen (Fixierung, Isolierung, Zwangsmedikation) notwendig, so müssen diese im Einzelfall angeordnet und durch das Vormundschaftsgericht bestätigt werden.

Unterbringung nach dem Betreuungsrecht (§ 1906 BGB): Die Unterbringung kann aufgrund einer psychiatrischen Krankheit, einer geistigen oder seelischen Behinderung **zum Wohl des Patienten** erfolgen, wenn die Gefahr besteht, dass derjenige sich selbst tötet oder sich erheblichen Schaden zufügt oder wenn eine ärztliche Behandlung ohne diese Unterbringung nicht durchgeführt werden kann.

Unterbringung in einem psychiatrischen Krankenhaus (Maßregelvollzug nach § 63 StGB): Ein Patient kann gegen seinen Willen in einem psychiatrischen Krankenhaus untergebracht werden, wenn er eine rechtswidrige **Tat im Zustand der Schuldunfähigkeit** (§ 20 StGB) **oder verminderten Schuldfähigkeit** (§ 21 StGB) begangen hat und von ihm infolge seines Zustandes auch in Zukunft erhebliche rechtswidrige Taten zu erwarten sind (**Gefährdung der Allgemeinheit**).

Unterbringung in einer Entziehungsanstalt (§ 64 StGB): Ein Täter kann - unabhängig von seiner Schuldfähigkeit nach §§ 20 und 21 StGB - für maximal 2 Jahre in einer Entziehungsanstalt untergebracht und einer stationären Entwöhnungstherapie zugeführt werden, wenn die **rechtswidrigen Taten aufgrund einer Alkohol- und Rauschmittelsucht** begangen wurden und auch in Zukunft die **Gefahr weiterer Straftaten** besteht.

8.7 Schwangerschaftsabbruch

DEFINITION Künstlich herbeigeführte Beendigung einer Schwangerschaft. Handlungen, deren Wirkung **vor** Abschluss der Einnistung des befruchteten Eies in der Gebärmutter eintritt, gelten nicht als Schwangerschaftsabbruch im Sinne des Gesetzes (z. B. die „Pille danach").

8.7.1 Rechtliche Grundlagen

§ 218 StGB: Schwangerschaftsabbruch: Grundsätzlich wird, wer eine Schwangerschaft abbricht, mit Freiheitsstrafe bis zu 3 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

§ 218a StGB: Straflosigkeit eines Schwangerschaftsabbruchs: Der Schwangerschaftsabbruch bleibt straflos, wenn
- die Schwangere den Schwangerschaftsabbruch verlangt und dem Arzt durch eine Bescheinigung [...] nachgewiesen hat, dass sie sich mindestens 3 Tage vor dem Eingriff hat **beraten** lassen
- der Schwangerschaftsabbruch von einem Arzt vorgenommen wird und
- seit der Empfängnis **nicht mehr als 12 Wochen** vergangen sind.

§ 219 StGB: Beratung einer Schwangeren in einer Not- und Konfliktlage: Die Beratung dient dem Schutz des ungeborenen Lebens. Sie soll die Frau zur Fortsetzung der Schwangerschaft ermutigen, da ein Schwangerschaftsabbruch nur in Ausnahmesituationen stattfinden kann. Das Nähere regelt das Schwangerschaftskonfliktgesetz. Beraten wird über Konflikte bei Schwangerschaftsabbruch und Elternschaft, staatliche Unterstützung für Eltern, die rechtlichen Grundlagen und medizinische Aspekte.

Die Beratung hat durch eine anerkannte Schwangerschaftskonfliktberatungsstelle zu erfolgen. Der Schwangeren ist eine Bescheinigung auszustellen. Der Arzt, der den Abbruch der Schwangerschaft vornimmt, ist als Berater ausgeschlossen.

MERKE Der Schwangerschaftsabbruch ist bis zur 12. Woche **rechtswidrig**, aber unter o. g. Voraussetzungen **straffrei**!

Die ärztliche Rolle beim Schwangerschaftsabbruch:
- Kein Arzt darf zu einer Mitwirkung bei einem Schwangerschaftsabbruch gezwungen werden. Ausnahme ist eine medizinisch-vitale Indikation, also wenn ansonsten das Leben der Mutter akut gefährdet ist.
- Strafbar (nach § 218c StGB) macht sich ein Arzt mit der Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs **ohne Aufklärung, ohne Kenntnis der Schwangerschaftsdauer** und **ohne** Vorlage der **Beratungsbescheinigung** nach §219 bzw. wenn er die Beratung nach §219 selbst ausgeführt hat.

MERKE Ohne dass die Schwangere selbst eingewilligt hat, ist der Eingriff strafbar. Der Eingriff ist **anzeigepflichtig**.

Straflos und **nicht rechtswidrig** ist ein Schwangerschaftsabbruch **bis zur 12. SSW**, wenn er mit Einwilligung der Schwangeren aus
- **kriminologischer Indikation** (Schwangerschaft als Folge eines Sexualdelikts nach StGB 176–179, z. B. Vergewaltigung)
- **medizinisch-sozialer Indikation** (Weiterführen der Schwangerschaft nur unter schwerwiegenden Gefahren für die körperliche oder seelische Gesundheit der Mutter) erfolgt.
- Im Unterschied zum „indikationslosen" Abbruch nach § 218a StGB ist in diesen Fällen **keine Beratung und keine Frist einzuhalten.**

Praktisch bis zur Geburt ist es möglich, aus medizinisch-sozialer Indikation einen Abbruch vornehmen zu lassen, wenn durch die **Pränataldiagnostik eine genetische Auffälligkeit** bekannt wird und dies als eine der Mutter nicht zumutbare seelische Belastung angesehen wird. Strenge Beratungsvorschriften sind jedoch vor einem Abbruch angeordnet.

Ein Tod durch „**Laienabtreibung**" ist heutzutage ein sehr seltenes Ereignis. Geeignete Nachweismethoden bei einer Obduktion sind die Luftembolieprobe (Nachweis von Luft im Herzbeutel bei vorherigem Einpressen von Luft in den Uterus zur Abtreibung), entsprechende Lokalbefunde am inneren Genitale bei Manipulation oder der toxikologische Nachweis von wehenauslösenden Substanzen.
DD: Spontanabort, intrauteriner Fruchttod, atypisch gelegene Extrauteringravidität.
Nachweis einer stattgehabten Schwangerschaft über den mikroskopischen Nachweis von Plazentaresten.

8.8 Klinische Prüfungen und wissenschaftliche Versuche

Die Rechtsgrundlage für wissenschaftliche Versuche und biomedizinische Forschung ist in der Deklaration von Helsinki (Fassung von Edinburgh 2000) verankert. Zusätzlich gelten die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (§§ 40–42).

Beide dienen dem **gesundheitlichen und rechtlichen Schutz** des Patienten oder Probanden. Besonders strenge Maßstäbe gelten für Studien mit Kindern und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen.

Unterschieden werden
- **klinische Prüfung** (Arzneimittelstudien)
- **Heilversuch** (Erprobung neuer Methoden an Kranken, z. T. als letzter Versuch bei nichttherapierbaren Krankheiten) und
- **klinisches Experiment** (nur zu Forschungszwecken, ohne medizinische Indikation).

Ethikkommission: Sie wird auf schriftlichen Antrag tätig. Ihre Hauptaufgabe besteht in der **Beurteilung von klinischen Studien** mit Patienten oder gesunden Probanden. Im Rahmen der Studien werden Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, von neu-

en Operationstechniken oder von nicht-medikamentösen Therapieformen untersucht. In allen Fällen prüft die Kommission, ob das Vorhaben **ethisch und rechtlich vertretbar** ist. Sie berät den Arzt auch rechtlich.

Ebenso beurteilt die Ethikkommission Forschung mit epidemiologischen Daten, menschlichem Gewebe oder Blut, und sie berät Ärzte vor einer **künstlichen Befruchtung** bei unverheirateten Paaren oder bei Ehepaaren mit Spendersamen.

9 Der Arzt als Sachverständiger und Zeuge

Liegt die Entbindung von der Schweigepflicht vor, kann ein Arzt als **(sachverständiger) Zeuge** vor Gericht über einen Patienten und dessen Behandlung aussagen.

Soll ein Arzt für das Gericht oder die Polizei medizinische Sachverhalte beurteilen, wird er als **Sachverständiger** benannt. Im Rahmen seiner Sachverständigentätigkeit kann er Einsicht in beschlagnahmte **Krankenunterlagen** nehmen oder gemäß StPO **Untersuchungen** durchführen, die das gesundheitliche Wohl des zu Untersuchenden nicht gefährden. Der zu Untersuchende ist zuvor darüber und über sein Aussageverweigerungsrecht aufzuklären.

MERKE Die so erhaltenen Erkenntnisse unterliegen nicht der Schweigepflicht.

Pflicht zur Gutachtenerstattung: Erhält ein Arzt **vom Gericht** den Auftrag, als Sachverständiger ein Gutachten zu erstellen, kann er dies theoretisch ablehnen, aber dann doch durch zahlreiche gesetzlich geregelte Ausnahmen verpflichtet werden (**Tab. 9.1**).

Gründe zur Ablehnung eines Gutachtenauftrages:
- Befangenheit (z. B. frühere Behandlung des Patienten)
- Arbeitsüberlastung
- mangelnde fachliche Kompetenz.

Gutachtenerstattung gegenüber der Polizei, Behörden, Versicherungen oder Privatpersonen darf ein Arzt **ablehnen**.

MERKE Der Arzt hat sein Gutachten unabhängig und nach bestem Wissen und Gewissen zu erstatten. Er trifft nicht die Entscheidung, sondern **beurteilt die medizinischen Zusammenhänge**.

Inhalt und Qualität des Gutachtens: Wird das Ergebnis einer ärztlichen Untersuchung niedergeschrieben, handelt es sich um ein ärztliches Attest/Zeugnis, dieses kann als **Beweismittel bei Gericht** verwendet werden.
- Atteste müssen nach verschiedenen Mustern bzw. auf bestimmten Formularen verfasst werden.
- Zweck und Empfänger des Attests müssen erkenntlich sein.
- Atteste als Beweismittel vor Gericht müssen eine detaillierte Befundbeschreibung und Vorgeschichte enthalten.

Gutachten enthalten zudem **wissenschaftliche Schlussfolgerungen**, die auf den erhobenen Befunden beruhen. Näheres ist in der MuBO für Ärzte geregelt.

Mit einem ärztlichen Gutachten soll die **haftungsausfüllende Kausalität** (Zusammenhang zwischen einem schädigenden Ereignis und dem Gesundheitsschaden) geklärt werden. Dabei verwendet man in der Praxis häufig Angaben zu **Wahrscheinlichkeit:**
- an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit (im Strafrecht erforderlich): > 99,73 bzw. > 99,8 %
- sehr wahrscheinlich/mit hoher Wahrscheinlichkeit: > 90 %
- wahrscheinlich/mit Wahrscheinlichkeit: > 50 %
- nichtentscheidbar: 50 %
- weniger wahrscheinlich/unwahrscheinlich: < 50 %
- sehr unwahrscheinlich: < 10 %
- mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausschließbar: < 2 %.

Ärztliche Gutachten müssen inhaltlich korrekt sein, das **Ausstellen unrichtiger Gutachten** ist **strafbar** (**Tab. 9.2**). Zivilrechtlich können **Schadensansprüche** der Geschädigten geltend gemacht werden (z. B. von Krankenkasse oder Arbeitgeber bei falschem Attest/Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung).

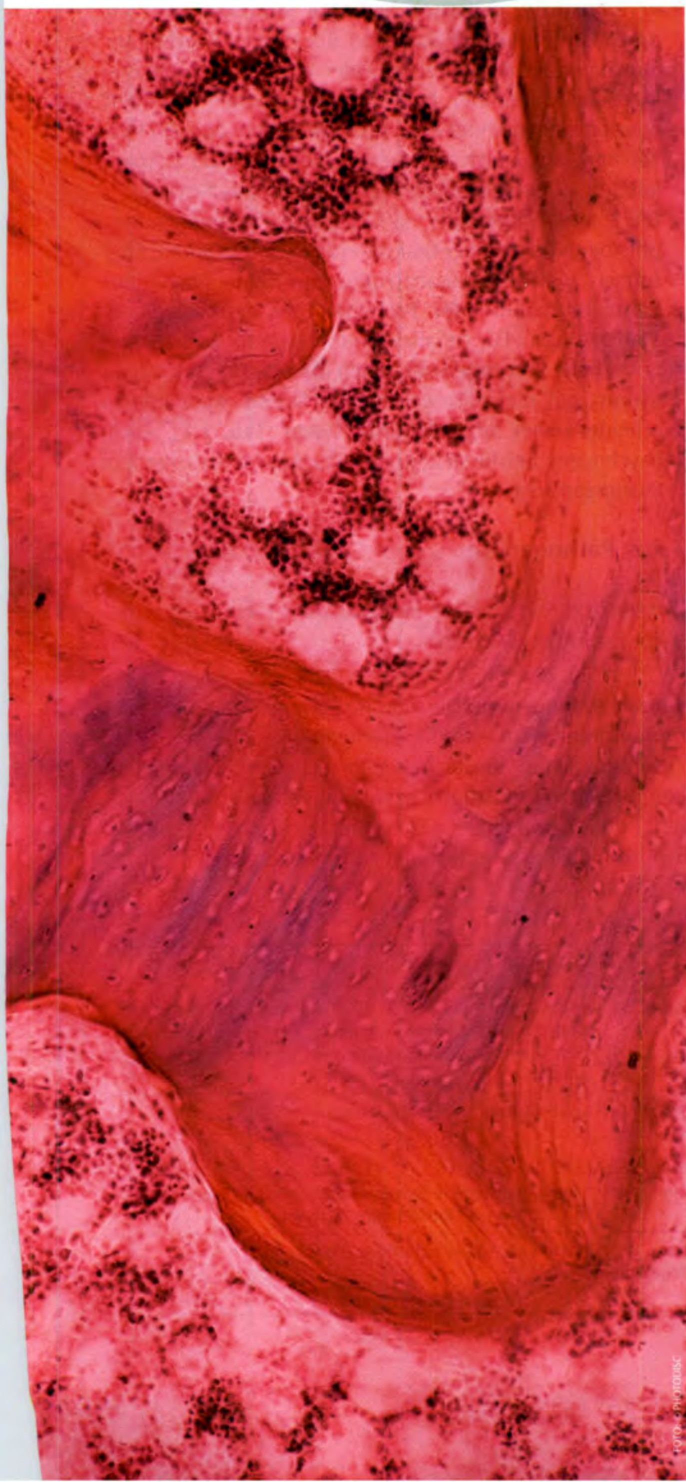
Tab. 9.1 Rechtliche Grundlagen ärztlicher Gutachtertätigkeit

Paragraf	Tätigkeit des Arztes
§ 85 StPO „Sachverständige Zeugen"	Vernehmung als **sachkundige Person** in Zivil- und Strafprozess sowie bei sozialgerichtlichen Verfahren und bei Behörden
§ 75 StPO „Pflicht des Sachverständigen"	Der Arzt ist verpflichtet, der Aufforderung des Gerichts oder der Staatsanwaltschaft zur **Gutachtenerstattung** Folge zu leisten.

Tab. 9.2 Formen von unrichtigen ärztlichen Attesten

Paragraf	Vergehen	Bedeutung
§ 278 StGB	Ausstellung unrichtiger Gesundheitszeugnisse	**vorsätzliches** Ausstellen unrichtiger Atteste (Gefälligkeitsattest), sorgfaltswidriges Ausstellen
§ 153 StGB	falsche uneidliche Aussage	**vorsätzliche** Falschaussage vor Gericht (nach Vereidigung = Meineid)
§ 163 StGB	fahrlässiger Falscheid	Falschaussage vor Gericht aus Fahrlässigkeit
	grob fahrlässige Falschbegutachtung	Sachverständiger nimmt Gutachten an, obwohl ihm die erforderliche Sachkunde fehlt

C 29 Pathologie



1 Grundlagen

1.1 Hinweis

Dieses Kapitel behandelt die Grundlagen der Pathologie sowie die allgemeine Tumorpathologie. Die spezielle Pathologie der Organ- und Funktionssysteme sowie die pathophysiologischen und pathogenetischen Aspekte werden im Rahmen der jeweiligen Fachgebiete beschrieben. Die entsprechenden Abschnitte sind mit einer grünen Markierung am Rand gekennzeichnet.

1.2 Grundbegriffe der Pathologie

DEFINITION Die Pathologie ist die **Lehre** der **Krankheiten** (griech. „pathos" = Leiden[schaft]; „logos" = Wort, Lehre, Sinn). Sie beschäftigt sich mit der **Ätiologie** (Ursache einer Krankheit), der **Pathogenese** (Entstehung einer Krankheit), der **morphologischen Erscheinung** einer Krankheit und ihren **Auswirkungen** auf den Organismus.
Im Gegensatz zur forensischen Rechtsmedizin steht bei der Pathologie die **Gestaltanalyse einer Krankheit** – von der molekularen Ebene bis zum makroskopischen Erscheinungsbild – im Vordergrund.

1.2.1 Gesundheit und Krankheit

DEFINITION Die WHO definiert **Gesundheit** als einen Zustand des „völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens" und nicht nur als ein reines Fehlen von Krankheit oder Gebrechen.
Der Begriff **Krankheit** beschreibt i. A. die gestörte Funktion eines bzw. mehrerer Organe oder der Psyche, die „den Gesamtorganismus oder einzelne seiner Teile so verändern, dass der betroffene Mensch subjektiv, klinisch oder sozial hilfebedürftig wird". Die Übergänge zwischen Krankheit und Gesundheit sind fließend.

1.2.2 Ätiologie

DEFINITION Die Ätiologie untersucht die **Ursache** bzw. **Auslöser** einer Krankheit.

Krankheiten können mono- oder polykausal bedingt sein. Grundsätzlich unterscheidet man bei den Krankheitsursachen zwischen vererbten bzw. genetisch bedingten und erworbenen Störungen.

- **Vererbte bzw. genetisch bedingte Störungen** werden durch die Eltern auf das Kind übertragen (hereditäre Störungen, Erbkrankheiten) oder entstehen durch somatische Mutationen beim Kind. Sie können monogen oder polygen bedingt sein. Erbkrankheiten können sich vor bzw. kurz nach der Geburt (= kongenitale Erkrankungen) oder in späteren Lebensjahren manifestieren. Die Folge der veränderten Gene sind Proteinpolymorphismen, die zu einer Inaktivierung von Enzymen, Störungen von Membranstrukturen, Signalmolekülen, Plasmaproteinen oder Proteinen der extrazellulären Matrix führen. Für Details s. Humangenetik S. B412.
- **Erworbene Störungen** entstehen als Reaktion des Organismus auf endo- bzw. exogene Noxen. Man unterscheidet dabei folgende **Grundtypen** (**Tab. 1.1**). Auch psychogene Einflüsse können Ursache von erworbenen Störungen sein.

1.2.3 Pathogenese

DEFINITION Pathogenese beschreibt die Entstehung und Entwicklung einer Krankheit.

Kausale Pathogenese: Die kausale Pathogenese fragt: **Warum** wirkt eine Noxe krank machend? Sie beschreibt den Zusammenhang von Krankheitsursache und Krankheitsbereitschaft (Disposition) bzw. Widerstandskraft (Resistenz) des Organismus (z. B. begünstigt das metabolische Syndrom die Entstehung einer Arteriosklerose).

Tab. 1.1 Grundtypen erworbener Störungen

Grundtypen	Beschreibung	Beispiele
adaptive und reaktive Störungen	akute und chronische Anpassungsreaktion des Organismus an unterschiedliche exo- und endogene Einflüsse	Höhenanpassung: pO_2 ↓ führt akut zur Hyperventilation und chronisch zu einer Steigerung der Erythropoese permanent erhöhter Blutdruck → hypertensive Herzkrankheit
neoplastische Entartung	reicht die Anpassungsreaktion des Organismus nicht aus, um eine Störung zu verhindern oder auszugleichen, können Zellen entarten	UV-Belastung ↑: Hauttumoren
Störung durch teratogene Noxen	teratogene Noxen haben die Fähigkeit, im Embryo kongenitale Fehlbildungen oder Organfehlfunktionen hervorrufen	häufige teratogene Noxen sind chemische Noxen, Virusinfektionen und ionisierende Strahlung
mikrobielle Störungen	entscheidend sind Exposition und Übertragung zwischen Erreger und Wirt, Abwehrfunktion des Wirts und Pathogenität, Virulenz und Resistenz des Erregers	bakterielle, virale, parasitäre Erkrankungen

Disposition: Die individuelle Disposition ist die Anfälligkeit eines Organismus für eine Krankheit. Sie hängt von verschiedenen Faktoren ab. Hierzu zählen v. a. genetische Faktoren (z. B. interindividuell unterschiedliche Enzymausstattung durch genetische Polymorphismen, z. B. „poor und fast metabolizer“, s. Humangenetik S. B 440), Alter, Geschlecht und krankheitsfördernde Vorerkrankungen.

Resistenz: Die Resistenz (Widerstand gegen äußere Einflüsse) eines Organismus hängt entscheidend von der Funktion des angeborenen (unspezifischen) und erworbenen (spezifischen) Immunsystems ab (s. Immunssystem und rheumatische Erkrankungen S. A 416).

Formale Pathogenese: Die formale Pathogenese fragt: **Wie** führt eine Noxe zur Erkrankung? Sie beschreibt den Ablauf einer Erkrankung (z. B. Arteriosklerose → Plaquebildung → Plaqueruptur → Gefäßverschluss etc.) und die damit einhergehenden krankheitsspezifischen Struktur- und/oder Funktionsveränderungen.

MERKE Generell ist die Krankheitsentstehung ein Prozess, der in mehreren Schritten abläuft und von verschiedenen Faktoren abhängt: Ob und in welchem Ausmaß sich eine Krankheit entwickelt, hängt von der Expositionsart und -dauer gegenüber exo- oder endogenen Noxen und von der individuellen Disposition bzw. Resistenz des Organismus ab.

1.2.4 Symptom und Syndrom

Symptome sind Zeichen, die auf ein pathologisches Geschehen hinweisen. Sie können subjektiv durch den Patienten selbst oder objektiv von außen wahrgenommen werden. Das gleichzeitige Vorliegen verschiedener Symptome, deren Ursache einheitlich, die Pathogenese aber meist unbekannt ist, wird als **Syndrom** bezeichnet.

1.2.5 Krankheitsverlauf

Bezüglich des Verlaufs einer Krankheit sind folgende Begriffe wichtig:
- **akut**: schneller Beginn einer Krankheit und eher kurze Dauer
- **chronisch**: langsame Entwicklung einer Krankheit und lange Dauer
- **Restitutio ad integrum**: vollständige Ausheilung einer Krankheit ohne bleibenden Defekt
- **Rezidiv**: Wiederauftreten des gleichen Symptoms, das entweder durch die Therapie oder spontan verschwunden war
- **Remission**: Nachlassen der Symptome ohne vollständige Genesung.

1.2.6 Sterben und Tod

Der Vorgang des Verlusts des Lebens (Sterben) und der Exitus letalis (Tod) sind 2 verschiedene Dinge, die fälschlicherweise synonym gebraucht werden.

MERKE **Sterben** ist ein **Vorgang**, der durch den progredienten Ausfall der Vitalfunktionen gekennzeichnet ist und bis zum Erreichen des Hirntods, wobei der Organtod noch nach mehr als 2 Tagen fortschreitet. **Tod** ist ein **Status**.

Abfolge des Sterbevorgangs: Biologisch gesehen geht der Körper während des Sterbevorgangs durch verschiedene Phasen: Hirnaktivität $\downarrow$, Atmung $\downarrow$, Sehen $\downarrow$, Hören $\downarrow$, Herzstillstand und Hirntod. Durch die fehlende Herzaktion wird der Körper nicht mehr mit Sauerstoff versorgt, es kommt zum Zelluntergang. Entsprechend dem unterschiedlichen Sauerstoffbedarf der verschiedenen Gewebe sterben die Zellen von Gehirn und Herz zuerst ab.

Todesphasen: Der Vorgang des Sterbens vollzieht sich in 4 Phasen:
- **Agonie** (Vita reducta): zunehmende Abnahme und Dysregulation der Vitalfunktionen.
- **klinischer Tod** (Vita minima): Herz-, Kreislauf- und Atemstillstand, durch Einleitung einer raschen Reanimation **potenziell reversibel**.
- **Hirntod** (Individualtod): irreversible Hirnschädigung mit Koma, fehlender Spontanatmung, Areflexie. Erst wenn der Hirntod nachgewiesen ist (Null-Linien-EEG, zerebraler Zirkulationsstillstand, s. Rechtsmedizin S. 236), gilt der Patient als **tot**.
- **biologischer Tod**: Absterben aller Zellen bzw. Verwesung des Körpers.

Sichere Todeszeichen: (s. Rechtsmedizin S. 232): Hierzu zählen
- Livores (Totenflecken)
- Rigor mortis (Totenstarre)
- Autolyse (Leichenzersetzung)
- nicht mit dem Leben vereinbare Verletzungen (z. B. Decapitation).

1.2.7 Statistische Maßzahlen

In der Pathologie werden zur Erklärung der Häufigkeit oder des voraussichtlichen Verlaufs einer Krankheit Begriffe aus der Statistik wie Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Morbidität und Letalität verwendet (s. Epidemiologie S. 836).

1.3 Diagnostische Methoden in der Pathologie

Die morphologische Befundung hat in der medizinischen Diagnostik einen sehr hohen Stellenwert. Dies gilt ganz besonders für die Tumordiagnostik, -klassifikation und -früherkennung. Anhand der pathologischen Befunde kann eine Krankheit **diagnostiziert** und die entsprechende **Therapie** optimal abgestimmt werden. Auch können so **prognostische Aussagen** über therapeutisches Ansprechen und Therapieverlauf gemacht werden.

1.3.1 Intravitale Diagnostik

Bei der intravitalen Diagnostik wird ein Gewebepräparat analysiert, das einem lebenden Patienten (oft intraoperativ) entnommen wurde. Zu den wichtigsten Aufgaben und Zielen der intravitalen Diagnostik gehören die **Artdiagnose** eines Prozesses (neoplastisch, entzündlich, degenerativ), die **Krebsfrüherkennung** und die **Tumordiagnostik** (Beurteilung der Dignität, des Tumortyps und der Vollständigkeit der chirurgischen Exzision). Die intravitale Diagnostik nimmt ca. 95 % der Tätigkeit des Pathologen ein.

Zell- und Gewebeentnahme

Tab. 1.2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten der Gewebeentnahme für die zytologische und histologische Diagnostik.

> MERKE **Intraoperativ** entnommenes Material sollte grundsätzlich **immer histologisch** untersucht werden.

Bei der **Feinnadel- und Nadelbiopsie** sollte ein **möglichst kurzer Punktionsweg** gewählt werden, um die Gefahr einer Verschleppung maligner Zellen in den Stichkanal oder andere Körperkompartimente möglichst gering zu halten. Bei besonders aggressiven Tumoren empfiehlt es sich, den Stichkanal großzügig zu exzidieren (z. B. beim Sarkom). Auch bei anderen diagnostischen Eingriffen besteht die Gefahr der **Tumorzellverschleppung**. Daher kommen z. B. bei endoskopischen/laparaskopischen Verfahren häufig „Bergungssäckchen" zum Einsatz, in denen das Biopsat sicher nach außen transportiert werden kann.

Färbemethoden

Die wichtigsten, in der Pathologie gebräuchlichen Färbemethoden sind in **Tab. 1.3** zusammengefasst.

Untersuchungsmethoden

Makroskopische Beurteilung: Viele pathologische Veränderungen lassen sich bereits makroskopisch erkennen. Dabei sollte auf Veränderungen hinsichtlich **Größe, Ge-**

Tab. 1.2 Zell- und Gewebeentnahme für die zytologische und histologische Diagnostik

Typ	Beschreibung	Möglichkeiten der Entnahme
zytologische Diagnostik	Entnahme einzelner Zellen oder Zellverbände	**Exfoliativzytologie:** Entnahme spontan abgeschilferter Zellen oder mechanische Zellablösung mittels Bürsten, Spatel oder Spülung, Anwendung zur Zellgewinnung aus Körperflüssigkeiten (z. B. Ergüsse, Sputum, Liquor oder Urin), Zervixabstrich **Punktionszytologie:** Aspiration von Zellen mit einer Punktionsnadel (z. B. aus Mamma, Schilddrüse, Gelenke, Knochenmark) **Blutausstrich**
histologische Diagnostik	Entnahme von Gewebeproben (Biopsien)	**Nadelbiopsie:** Gewebeentnahme mit einer Hohlnadel (z. B. Leber) **Stanzbiopsie:** z. B. Beckenkammstanze zur Knochenmarkgewinnung **Probeexzision:** z. B. endoskopische Zangenbiopsie von Schleimhäuten, Hautbiopsie **operative Gewebeentnahme**

Tab. 1.3 Übersicht über die wichtigsten Färbemethoden

Färbetyp	Einsatzgebiet	Ergebnis
Übersichtsfärbungen		
Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung	Standardfärbung für Histologie	• blau (saure/basophile Strukturen): Zellkern, Ribosomen, endoplasmatisches Retikulum, basophiles Zytoplasma, Kalk, Bakterien • rot (basische/azidophile Strukturen): azidophiles Zytoplasma, Bindegewebe, Fibrin
Giemsa	Standardfärbung für Knochenmark (in der Zytologie MGG = May-Grünwald-Giemsa-Färbung)	• blau: Zellkerne, Bakterien, basophiles Zytoplasma • purpurrot: eosinophiles Zytoplasma, Granula, kollagene Fasern • violett: Mastzellen • grün: Melanin
Papanicolaou (PAP)	Standardfärbung für Zytologie (Zervixabstrich)	• blau: Zellkerne, Bakterien • blaugrün: Zytoplasma • gelb-rötlich: keratinhaltiges Zytoplasma, zelluläres Glykogen • braunrot: Schleim • grün: Kollagen
Spezialfärbungen		
van Gieson	Bindegewebe und Knochen	• gelb: Zytoplasma, Muskulatur • schwarz: Zellkerne • rötlich: Bindegewebe (z. B. → Herbstlaubleber, Stauungsleber), Hyalin
Elastica-van-Gieson	z. B.: Elastofibrom versus Fibrolipom	• gelb: Zytoplasma, Muskulatur • rot: kollagene Fasern, Hyalin • schwarz-braun: Zellkerne, elastische Fasern

Tab. 1.3 Fortsetzung

Färbetyp	Einsatzgebiet	Ergebnis
Versilberungen	ZNS-Färbung (z. B. Fibrillenfärbung bei Alzheimer, Fasernetzwerk beim HCC [Leberkarzinom])	• Golgi-Färbung: Versilberung einzelner Neuronen mit Silbernitrat (schwarz) • Gomori-Färbung: Versilberung retikulärer Fasern (schwarz) • von Kossa-Färbung: Verkalkungen (schwarz)
Azan	z. B.: Fibrin versus Kollagen	• rot: Zellkerne, azidophiles Zytoplasma, Fibrin, epitheliales Hyalin • blau: Kollagenfasern, retikuläre Fasern, bindegewebiges Hyalin, azidophiles Zytoplasma
Gram	Bakterienfärbung	• blau: grampositive Bakterien • rot: gramnegative Bakterien und Hintergrund
Ziehl-Neelsen	säurefeste Stäbchen (V. a. Tuberkulose, Lepra)	• rot: säurefeste Stäbchen • blau: Zellkerne
Berliner-Blau	Eiseneinlagerungen (v. a. bei Hämochromatose, Siderophagen nach Blutungsabbau)	• blau: dreiwertige Eisenionen • rot: Zellkerne
Kongorot	Amyloidablagerungen	• rot: Amyloidablagerungen, in Polarisation grün • blau: Zellkerne
Naphthol-AS-D-Chloracetatesterase-Reaktion	Darstellung der Esterase in neutrophilen Granulozyten und Gewebsbasophilen → DD: reife und unreife myelische Zellen, z. B. CML	• reife Granulozyten: keine Esteraseaktivität • unreife Granulozyten: hohe Esterakseaktivität
Periodsäure-Schiff-Reaktion (PAS)	Pilze, Parasiten, Siegelringzellen, Schleim	• magentarot: Mukopolysaccharide (Glykosaminoglykane, Kohlenhydrate, Glykogen) • blau: Zellkerne

wicht, **Form**, **Oberfläche**, **Konsistenz** und **Geruch** geachtet werden. Zum Beispiel geht eine Leberzirrhose praktisch immer mit einem bindegewebigen Umbau einher: Die Leber wirkt von außen knotig und höckrig statt glatt und homogen, der Leberrand ist abgerundet. Bei Biopsaten muss auf die Resektionsränder und den Kontakt zu benachbarten Strukturen geachtet werden, da nur aus makroskopisch verdächtigen Arealen gezielte Proben für die histologische Untersuchung diagnostisch relevant sind.

Zytologische Untersuchung: Im Gegensatz zur Histopathologie (Untersuchung eines Gewebes) werden in der Zytologie **einzelne Zellen** oder **Zellverbände** beurteilt. Das gewonnene Material (**Tab. 1.2**) wird auf einem Objektträger fixiert (i. d. R. durch 96 % Alkohol), gefärbt (z. B. Zervixabstrich mit Färbung nach PAP) und unter dem Lichtmikroskop beurteilt. Zu den wichtigsten Einsatzgebieten der Zytologie zählen:

- prophylaktisches Tumor-Screening (z. B. Zervixabstrich)
- Erfassung von Tumorvorstufen (Nachweis von Dysplasie im Zervixabstrich)
- minimalinvasive Tumordiagnostik (z. B. Feinnadelpunktion tumorverdächtiger Areale in der Schilddrüsensonografie)
- Therapieverlaufskontrollen (z. B. Untersuchung der Blasenspülflüssigkeit bei Patienten mit chemotherapeutisch anbehandeltem Harnblasenkarzinom).

Histologische Untersuchung: Die mikroskopische Beurteilung von speziell fixierten und gefärbten **Gewebeschnitten** findet heute v. a. in der **Tumordiagnostik** und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und bei degenerativen Erkrankungen Anwendung. Die Gewebeproben werden zunächst mit Formaldehydlösung fixiert, um das Gewebe zu stabilisieren. Danach wird das Präparat mit Paraffin entwässert und imprägniert und anschließend in einen Paraffinblock gebettet. Ist dieser Block ausgehärtet, können sehr feine Scheiben (2–5 µm) abgeschnitten und auf einen Objektträger aufgezogen werden.

MERKE Die Diagnose eines **malignen Tumors** kann auch zytologisch gestellt werden. Die Histologie ist aber im Prinzip die sicherere Methode und kann auch Aussagen über die Differenzierung und den Tumortyp machen.

Immunhistochemische Untersuchung: Mithilfe der Immunhistochemie werden bestimmte **antigene Srukturen** mit spezifischen, gegen die gesuchte Struktur gerichteten Antikörpern nachgewiesen. Der Antikörper wird entweder direkt mit einem Enzym bzw. einem fluoreszierenden Stoff gekoppelt oder reagiert indirekt mit einem zweiten Antikörper (sog. Sekundärantikörper), der dann eine Nachweisreaktion auslöst. Immunhistochemische Untersuchungsmethoden werden vorwiegend in der **Tumordiagnostik** (Phänotypisierung) und zur **Identifikation von Virusantigenen** eingesetzt.

Schnellschnittdiagnostik: Bei der Schnellschnittdiagnostik wird intraoperativ entnommenes Gewebe sofort untersucht. Im Prinzip funktioniert die Schnellschnittdiagnostik wie die histologische Untersuchung, allerdings muss das Gewebe zur schnelleren Bearbeitung zuerst schockgefroren und anschließend dünn geschnitten und gefärbt werden. Diese Methode ermöglicht die Befundung von Gewebeproben **innerhalb weniger Minuten** und hat entscheidenden **Einfluss** auf das weitere **operative Vorgehen** (z. B. Erweiterung des Resektionsausmaßes bei Tumornachweis in den Resektionsrändern). Häufig ge-

stellte Fragen gelten der Art (Entzündung vs. Tumor) und Dignität des Prozesses (gutartig vs. bösartig) sowie der Beurteilung der Resektionsränder. Ein wichtiges Beispiel ist der **Sentinel-Lymphknoten** (S. 316). Ein Tumorzellbefall dieses Lymphknotens macht die Resektion weiterer Lymphknotenstationen notwendig.

MERKE Da die diagnostische Aussagekraft einer Schnellschnittuntersuchung einer regulären histologischen Untersuchung unterlegen ist, muss diese zur Bestätigung der Diagnose in jedem Fall nachgeholt werden!

Bei der Schnellschnittdiagnostik können rechtliche Komplikationen entstehen, da sich der Patient im sedierten Zustand nicht weiter über seine Therapiewünsche äußern kann und die Entscheidung beim Operateur liegt. Eine ausführliche Aufklärung des Patienten vor dem Eingriff ist daher unerlässlich.

Elektronenmikroskopie: Mithilfe der Elektronenmikroskopie können **subzelluläre Strukturen** (Organellen) untersucht werden. Dafür ist eine spezielle Fixierung und Färbung notwendig (Einbettung in Kunstharz; Färbung mit Osmiumtetroxid). Besonders geeignet ist die Elektronenmikroskopie für die Diagnostik von einzelnen neurologischen Erkrankungen, Glomerulonephritiden, Ablagerungen im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen und für den Nachweis von Viruseinschlüssen.

Molekularpathologie: In der Molekularpathologie wird in erster Linie die **genetische Komponente** einer Erkrankung untersucht (DNA, RNA). Ihre Hauptanwendungsbereiche sind die Diagnostik von **Erbkrankheiten** (z. B. Punktmutationen, Translokationen, Klonalitätsanalysen), **Tumordiagnostik** (spezifische Oberflächenmarker, Onkogene, Tumorsuppressorgene) sowie der **Erregeranalyse** im Rahmen eines infektiösen Geschehens. Zu den Standardmethoden zählen die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), die DNA-Sequenzierung, die In-situ-Hybridisierung, die Fragmentanalyse oder die Hybridisierung mit Mikro-Chip-Arrays.

1.3.2 Postmortale Diagnostik (Sektionspathologie)

Voraussetzung für die **klinische Obduktion** ist eine **natürliche Todesursache**. Zu den wichtigsten Zielen der klinischen Obduktion zählen
- Erfassung der exakten Todesursache und des Grundleidens
- Erforschung pathogenetischer Zusammenhänge
- Nachweis ärztlicher Fehldiagnosen oder Kunstfehler und
- Beurteilung von Therapieeffekten.

Die Obduktion dient also sowohl der ärztlichen Weiterbildung und Forschung als auch der Qualitätskontrolle. Dank einer klinischen Autopsie können ärztliche Leistungen überprüft und Therapieformen überdacht werden. Die klinische Obduktion ist damit ein wichtiges Instrument zur Kontrolle und Verbesserung der Behandlungsqualität.

Zur **gerichtlichen Obduktion** und den rechtlichen Aspekten s. Rechtsmedizin S. 238.

1.4 Der pathologische Befund

Der Pathologe stellt anhand seines Befundes die definitive Diagnose. Dabei muss er bedenken, dass eine bestätigte Krankheit – abgesehen von ihren Auswirkungen auf den Patienten – weitreichende **arbeits-, sozial- und versicherungsmedizinische Konsequenzen** haben kann. Deshalb muss die Diagnose immer mit großer Sorgfalt erstellt werden. Gerade die „Begutachtung" in der postmortalen Diagnostik kann Folgen für Lebensversicherung und Berufsgenossenschaft haben. Siehe hierzu auch Rechtsmedizin S. 238.

2 Zell- und Gewebspathologie

2.1 Anpassungsreaktionen

Gewebe ist in der Lage, dynamisch auf äußere (z. B. mechanische Beanspruchung) und innere Faktoren (z. B. metabolische Veränderungen) zu reagieren. **Subletale Zellschädigungen** lösen im Organismus Anpassungsreaktionen aus, die – abhängig von der Stärke der Noxe – durch Veränderungen des Struktur- und Funktionsstoffwechsels zu einer Abnahme (morphologisch: **Atrophie**) oder Zunahme der Zellleistung (morphologisch: **Hypertrophie**, **Hyperplasie**) führen können. Eine besondere Form der Anpassungsreaktion ist die **Metaplasie**, bei der ein ausdifferenziertes Gewebe durch ein anderes ausdifferenziertes Gewebe ersetzt wird.

2.1.1 Atrophie

DEFINITION Atrophie bezeichnet eine erworbene, reversible Rückbildung oder Verkleinerung von Organen oder Geweben. Man unterscheidet zwischen der **einfachen** (Gewebsrückbildung durch **Verkleinerung der Zellen**) und **numerischen Atrophie** (Geweberückbildung durch **Verminderung der Zellzahl**).

MERKE **Die Atrophie darf nicht mit folgenden Begriffen verwechselt werden:**
- **Agenesie:** fehlende Organanlage
- **Aplasie:** fehlende Organentwicklung

- **Atresie:** ungenügende Entwicklung von Hohlorganen und Körperöffnungen
- **Hypoplasie:** ungenügende Organentwicklung.

Ein Beispiel für eine **Hypoplasie** ist die **pontozerebelläre Hypoplasie**. Hierbei handelt es sich um eine seltene angeborene Erkrankung des Gehirns, die mit einer Minderentwicklung von Cerebellum und Pons einhergeht. Die Anlagen für beide Bereiche sind nachweisbar, aber nicht vollständig ausgereift. Die Folge sind schwerste Entwicklungsstörungen, Atem- und Schluckbeschwerden.

Pathogenese: Eine Atrophie entsteht als Anpassungsreaktion auf
- reduzierte nervale oder hormonelle Zellstimulation
- verminderte Anforderung an die Zellleistung
- mangelhafte Blut- und Nährstoffversorgung der Zelle.

Die funktionelle Belastbarkeit atrophischer Zellen ist herabgesetzt. Typische Atrophiefolgen sind z. B. Knochenfrakturen, Muskelschwäche oder eine verminderte Gehirnleistung.

Morphologie: Makroskopisch ist das betroffene Organ verkleinert, histologisch erkennt man eine Abnahme zellulärer Strukturen.

Atrophieformen:

Physiologische Atrophie:
- **Involutionsatrophie:** Rückbildung eines Organs nach Erfüllung seiner Funktion (z. B. Thymus, lymphatisches System und Sexualorgane).
- **Altersatrophie:** Rückbildung als Reaktion auf verminderte Anforderungen im Alter (z. B. Hirn, Herz, Leber, Knochensubstanz und Haut).

Pathologische Atrophie:
- **Generalisierte Atrophie** (Inanitionsatrophie): Atrophie bei Kachexie infolge unzureichender Nahrungszufuhr oder -aufnahme, z. B. bei chronischen Hungerzuständen, Tumoren, Malabsorption, Anorexia nervosa.
- **Lokalisierte Atrophie:** Inaktivitätsatrophie (z. B. Skelettmuskulaturatrophie nach Fraktur), Druckatrophie (z. B. Atrophie läppchenzentraler Leberzellbälkchen infolge Blutstauung), ischämische (vaskuläre) Atrophie (z. B. Atrophie eines Leberlappens bei Pfortaderverschluss), trophoneurotische Atrophie (z. B. Atrophie der Muskulatur nach Denervierung).

Der Organismus kann auf den durch Atrophie frei gewordenen Raum mit einer **vikariierenden Vakatwucherung** reagieren: Der Organabbau wird durch eine reaktive Vermehrung des Fett- und Bindegewebes ausgeglichen. Die vikariierende Vakatwucherung findet besonders häufig in labilen **Geweben** (Wechselgeweben) mit hoher Mauserungsrate statt, z. B. im involutierten Thymus, in atrophierten Lymphknoten oder im atrophierten Knochenmark. Auch in exokrinen Drüsen wie der Parotis oder dem Pankreas und in atrophierter Muskulatur (**Abb. 2.1**) können die untergegangenen Parenchymzellen durch Fettgewebswucherung ersetzt werden.



Abb. 2.1 Numerische Atrophie der Wadenmuskulatur mit Vakatfettwucherung (nach Poliomyelitis). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme 2004]

MERKE Durch die **Vakatwucherung** kann eine Atrophie **ohne Volumenverlust** oder sogar mit einer **„Pseudohypertrophie“** einhergehen.

2.1.2 Hypertrophie

DEFINITION Hypertrophie bezeichnet eine reversible Organ- bzw. Gewebevergrößerung, die auf einer **Zunahme des Zellvolumens** beruht, die Zellzahl bleibt gleich.

Pathogenese: Durch eine erhöhte funktionelle Beanspruchung oder gesteigerte hormonelle bzw. nervale Stimulation werden anabole Mechanismen aktiviert (z. B. vermehrte Expression embryonaler oder Strukturgene) und katabole Prozesse (z. B. autophagischer Zellumbau, intrazelluläre Proteolyse) gedrosselt.

Morphologie: Makroskopisch erscheint das Organ vergrößert und schwer. Histologisches Korrelat sind große, polyploide Zellen mit überdurchschnittlich vielen Zellorganellen.

Hypertrophieformen:

Kompensatorische Hypertrophie (Anpassung an gesteigerte Belastung):
- **Herzmuskelhypertrophie:** Eine vermehrte Druck- und Volumenbelastung (z. B. bei arterieller Hypertonie) führt zu einer kompensatorischen Volumenzunahme der Herzmuskelzellen. Diese Anpassungsreaktion ist jedoch nur bis zu einem bestimmten Grad von Vorteil, da die tiefer gelegenen Endokardschichten durch die zunehmende Wanddicke nur noch eingeschränkt mit Sauerstoff versorgt werden (→ verlängerte Diffusionsstrecke → erhöhtes Infarktrisiko, s. Herz-Kreislauf-System S. A 52).
- **Skelettmuskelhypertrophie:** Die Skelettmuskulatur reagiert auf eine erhöhte Belastung (z. B. bei Krafttraining) mit Zellvergrößerung und Vermehrung der Zellorganellen und Filamente.

Hormonelle Hypertrophie (vermehrte hormonelle Stimulation): Endokrine Stimuli führen zu einem gesteiger-

ten Gewebewachstum (z. B. gesteigertes Uteruswachstum infolge Östrogeneinflusses während der Schwangerschaft).

2.1.3 Hyperplasie

DEFINITION Hyperplasie bezeichnet eine **Organvergrößerung** durch **Vermehrung der Parenchymzellen.** Die Zellgröße bleibt dabei unverändert (numerische Hypertrophie).

Pathogenese: Wie die Hypertrophie stellt auch die Hyperplasie eine Anpassungsreaktion an erhöhte funktionelle Beanspruchung bzw. vermehrte hormonelle und nervale Stimulation dar. Im Vordergrund stehen die Proliferation der Stammzellen (erhöhte Mitoserate) und der verminderte Abbau reifer Zellen.

MERKE Eine Hyperplasie geht i. d. R. mit einer Hypertrophie einher. Anders als bei der **neoplastischen Zellzunahme** kann sich eine **Hyperplasie** bei **Wegfall des auslösenden Stimulus zurückbilden**!

Morphologie: Makroskopisch ist das Organ vergrößert und schwer. In der histologischen Untersuchung zeigen sich viele, eher kleine Zellen.

Hyperplasieformen:
- **Regeneratorische Hyperplasie:** struktureller und funktioneller Ausgleich eines Gewebeschadens in regenerationsfähigen Geweben, z. B. Knochenmarkhyperplasie bei hämolytischer Anämie, respiratorischer Insuffizienz, Blutverlusten) oder Leberregeneration nach partieller Hepatektomie.
- **Hormonelle Hyperplasie:** z. B. Hyperplasie der endometrialen Schleimhaut infolge Östrogeneinflusses während der Schwangerschaft.
- **Dysendokrinologische Hyperplasie:** Mangelzustände, ein gestörter Feedback-Mechanismus oder ein gesteigertes Hormonangebot führen zu einer Hyperplasie endokriner Organe, z. B. Struma bei Jodmangel mit erhöhter TSH-Sekretion (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 299).
- **Überlastungshyperplasie:** Hyperplasie eines bereits hypertrophierten Organs bei ständiger funktioneller Überlastung, z. B. Hyperplasie der Epidermis bei Druckbelastung (sog. Hühnerauge), Herzmuskelhyperplasie des hypertrophierten Herzmuskels mit einem Gewicht > 500 g, Gingivahyperplasie bei chronischer Druckbelastung (Prothesendruck).

2.1.4 Metaplasie

DEFINITION Metaplasie bezeichnet die i. d. R. **reversible Umwandlung** von einem ausdifferenzierten Gewebe eines bestimmten Typs in ein ausdifferenziertes Gewebe eines anderen Typs.

Pathogenese: Chronische Reizung führt zum Ersatz der ursprünglichen Zellen durch neue Zellen, die gegenüber dem einwirkenden Reiz widerstandsfähiger, aber funktionell minderwertiger sind. Metaplasien sind i. d. R. reversibel, was sich aber in der Praxis nicht widerspiegelt, da der Stimulus häufig nicht ausreichend behandelt werden kann.

Metaplasieformen:

Plattenepithelmetaplasie:
- **Bronchialschleimhaut:** Bei chronischer Reizung, z. B. durch Rauchen, wandelt sich das physiologische Flimmerepithel in Plattenepithel um.
- **Zervixschleimhaut:** Umwandlung des mehrreihigen Zylinder- in mehrschichtiges Plattenepithel bei chronischer Zervizitis. Die Metaplasie entwickelt sich v. a. im Bereich der Transformationszone, an der diese 2 Zellarten ineinander übergehen.
- **Harnwege:** Umwandlung des Übergangsepithels in mehrschichtiges oder verhornendes Plattenepithel (Xerosis versicae) bei chronischer Urozystitis oder chronischer Katheterlage.

Drüsige Metaplasie im Verdauungstrakt: Metaplasien infolge geänderter Milieubedingungen, z. B. durch Übertreten von Verdauungssäften in Teilabschnitte des Verdauungstraktes, die nicht für diese Sekrete ausgelegt sind.
- **Ösophagus:** Ersatz des Plattenepithels im terminalen Ösophagus durch Zylinderepithel des Magens bei chronischem Reflux (sog. Barrett-Syndrom des ösophagokardialen Übergangs, Präkanzerose für das Adenokarzinom, S. 319).
- **Magen:** Umwandlung der Magenschleimhaut in Dünndarmepithel mit Becherzellen, Paneth-Körnerzellen und Enterozyten bei chronisch-atrophischer Gastritis (sog. intratestinale Metaplasie).

Bindegewebsmetaplasie: Bindegewebsverknöcherung bei chronischer Beanspruchung oder Entzündungen, z. B. Atherosklerose bei Hypertonie, Myositis ossificans.

MERKE Bei länger bestehendem Entzündungsreiz können sich im metaplastischen Gewebe dysplastische Veränderungen und präkanzeröse Läsionen entwickeln, sodass das maligne Entartungsrisiko erhöht ist.

2.1.5 Dysplasie

Siehe Intraepitheliale Neoplasie S. 312.

2.2 Zelluläre Veränderungen

2.2.1 Reversible Zellschädigungen und Degeneration

Hydropische Zellschwellung

DEFINITION Trübe, dystrophe und reversible Zellschwellung infolge intrazellulären Wassereinstroms.

Pathogenese: Bei Hypoxie oder toxischen Membranschäden versagt die **Na^+/K^+-Pumpe** und ein osmotisches Ungleichgewicht entsteht: Extrazellulär steigt die Kaliumkonzentration, intrazellulär die Natriumkonzentration. Der intrazelluläre Natriumanstieg bewirkt einen **verstärkten Wassereinstrom** in die Zelle, sodass diese anschwillt. Auch Flüssigkeits- bzw. Elektrolytstörungen im Extrazellulärraum können eine hydropische Zellschwellung verursachen.

Morphologie: Makroskopisch ist das Organ vergrößert und besitzt eine teigige Konsistenz. Durch die Wassereinlagerung sind die Zellen und Organellen vergrößert und wirken glasig-blass.

Zellverfettung

DEFINITION Im Zytoplasma normalerweiser nicht fetthaltiger Zellen finden sich lichtmikroskopisch sichtbare Fette (meist Neutralfette).

Pathogenese: Eine Zellverfettung entsteht bei
- **vermehrtem Angebot** an die Zelle: Überernährung, gesteigerte Lipolyse (Diabetes mellitus, Hyperkortisolismus, Alkoholexzesse, Glykogenstoffwechselerkrankungen)
- **verzögertem Abtransport** aus der Zelle: Hypoproteinämie (z. B. nach langem Fasten, chronischer Mangelernährung)
- **gestörtem Zellstoffwechsel** (verminderte Fettsäureoxidation): chronische Hypoxie, chemische Zellgifte (z. B. α-Amanitin), bakterielle Gifte (z. B. Diphtherietoxin).

Je stärker die Zelle am Fettstoffwechsel beteiligt ist, desto leichter entwickelt sich eine Verfettung. Daher wird eine Zellverfettung v. a. in **Leber**, **Niere**, **Herz**- und **Skelettmuskulatur** beobachtet.

Morphologie: Makroskopisch sind die betroffenen Organe vergrößert, die Schnittfläche des Parenchyms hat einen gelblichen Farbton. Lichtmikroskopisch erscheinen die verfetteten Areale als leere Aussparungen im Präparat (sog. Fettvakuolen).
- **Leber:** Bei hypoxischer Genese findet sich eine läppchenzentrale („Prinzip der letzten Wiese"), bei Hyperlipidämie eine periportale („Siebeffekt"), bei toxischer Genese eine diffuse Verfettung.
- **Niere:** Lipoidnephrose mit herdförmiger Verfettung der Tubulusepithelien.
- **Herz:** Die Verfettung betrifft v. a. den venösen Kapillarschenkel („Prinzip der letzten Wiese"), was dem Herzen makroskopisch den Aspekt einer sog. „Tigerung" verleiht (**Abb. 2.2**).



Abb. 2.2 Myokardtigerung bei chronischer Hypoxydose (makroskopischer Befund). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme 2004]

MERKE Von der Zellverfettung abgrenzen muss man:
- **Lipomatose:** Hyperplasie des Fettgewebes, z. B. Lipomatosis cordis (Herzverfettung) mit interstitieller, subepikardialer Vermehrung des Fettgewebes bei Hyperalimentation
- **„Schaumzellen"** bzw. **Lipophagen** (vgl. **Tab. 5.2**): Makrophagen können im Rahmen resorptiver Prozesse Fette aufnehmen und in ihrem Zytoplasma speichern. Das zytoplasmatisch gespeicherte Fett lässt die Zellen gefüllt und schaumig aussehen.

Intrazelluläres Hyalin

DEFINITION Hyalin ist ein **Überbegriff** für verschiedene **glasig-homogene Strukturen** (griech.: ualos = gläsern), die v. a. aus **Proteinen** bestehen und sich leicht mit **Eosin** anfärben lassen.

MERKE Hyalin kann sich sowohl **intrazellulär** als auch **extrazellulär** (S. 290) ablagern.

Formen des intrazellulären Hyalins:
- **Mallory-Bodies** (Mallory-Hyalin): hyaline Ablagerungen in Leberzellen durch Ansammlung von Intermedärfilamenten bei alkoholbedingtem Leberschaden
- **Councilman-Körperchen:** kleine, runde hyaline Körperchen, die durch Phagozytose nekrotischer Hepatozyten im Rahmen von Virushepatitiden oder Gelbfieberinfektionen entstehen
- **Russel-Körperchen:** Einlagerung atypischer Immunglobuline in funktionell beanspruchten (→ chronische Entzündungen) oder neoplastisch veränderten Plasmazellen (→ Plasmozytom) als Ausdruck einer gesteigerten Sekretionsleistung
- **Asteroid-Körperchen:** Hyalin in Langerhans-Riesenzellen bei Sarkoidose
- **Proteinnephrose:** hyaline Tropfen in Tubulusepithelien bei Proteinurie mit verstärkter Eiweißrückresorption
- **Hyaline Mikrothromben:** bestehen aus zerfallenen Thrombozyten und Fibrin. Man findet sie in Kapillaren, z. B. als Folge der Hyperkoagulabilität.

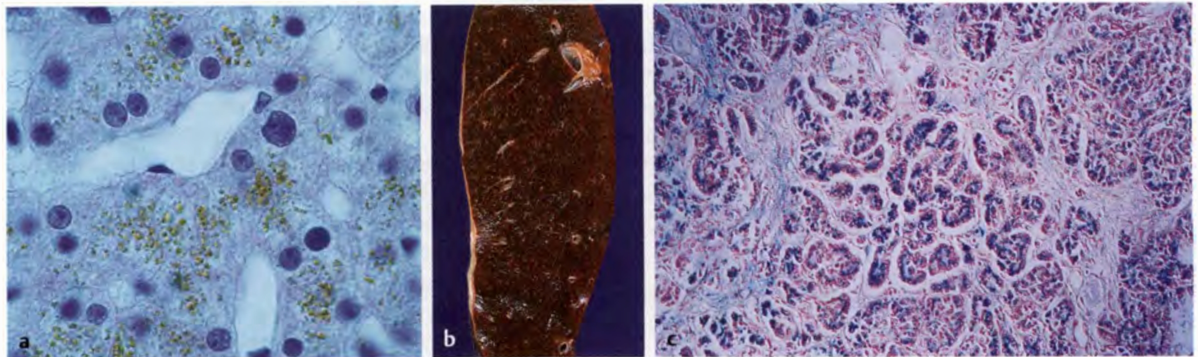


Abb. 2.3 **Endogene Pigmente. a** Lipofuszinablagerung in Hepatozyten (histologischer Befund). **b** Sideroseleber (makroskopischer Befund). **c** Hämosiderinablagerung im Pankreas bei Hämochromatose (histologischer Befund). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

2.2.2 Dystrophie

Dystrophie bedeutet wörtlich „Fehlernährung" und beschreibt ein **Missverhältnis** zwischen **Stoffwechsellage** und **Zytoplasmastrukturen**. Der Begriff ist ungenau und heute eigentlich **veraltet**, da man dank neuer diagnostischer Methoden inzwischen exakt bestimmen kann, welche Art der Zellschädigung vorliegt. Da der Begriff „Dystrophie" im klinischen Alltag aber nach wie vor fest verankert ist, sollen hier kurz die wichtigsten Formen besprochen werden:

- **Leberdystrophie**: Nach fulminanten Hepatitiden oder α-Amanitinvergiftung kommt es in der Leber zu einer ausgedehnten Zellverfettung und nekrotischem Parenchymverlust (= gelbe Leberdystrophie).
- **Hungerdystrophie** (Synonyme: Mangeldystrophie, Marasmus): Unterernährung mit Proteinmangel. Der verminderte kolloidosmotische Druck führt zu Ödem- und Aszitesbildung.
- **Speicherungsdystrophien des ZNS:** Virale, toxische oder metabolische Noxen führen zu einer schwammigen Parenchymauflockerung (sog. spongiforme Dystrophie), zur Bildung kleiner Vakuolen oder zu einer kompletten Lückenbildung im Gehirn.
- **Muskeldystrophien:** Fortschreitende Muskelschwäche durch Defekte in der Muskelzellmembran. Typisch sind disseminierte Kaliberschwankungen der einzelnen Muskelfasern und zentral liegende Muskelzellkerne, die Veränderungen betreffen den ganzen Muskel. Hiervon abgegrenzt werden die neurogenen Muskeldystrophien, die durch gruppierte Kaliberschwankungen einzelner Fasern und felderförmige Atrophien charakterisiert sind.
- **Leukodystrophie** (Synonym: Lipodystrophie): Entmarkung der Groß- und Kleinhirnmarklager mit Einlagerung von Lipiden.

2.2.3 Zellalterung

Autophagie

Autophagie und fokale Zytoplasmadegeneration beschreiben einen **physiologischen Prozess**, bei dem die Zelle unbrauchbare, gealterte oder defekte Bestandteile (z. B. fehlgefaltete Proteine) in Lysosomen (sog. Autophagosomen) „verdaut".

Pigmentablagerungen

Pigmente sind Substanzen mit **Eigenfarbe**, die sich im Rahmen von Zellschädigungen oder während des normalen Alterungsprozesses in Zellen ablagern können. Man unterscheidet **endogene Pigmente**, die bei Alterungsprozessen im Körper selbst entstehen, von **exogenen Pigmenten**, die über die Lunge oder den Verdauungstrakt aufgenommen werden.

Endogene Pigmente:

Melanin: Dunkelbraunes Pigment, das bei Sonnenlichtexposition unter dem Einfluss des Melanozyten-stimulierenden-Hormons (MSH) in Melanozyten gebildet wird und für die Hautpigmentierung verantwortlich ist. Eine lokalisierte Melaninablagerung beobachtet man z. B. in Leberflecken, Melanomen oder dem Chloasma uterinum, generalisiert findet sie sich z. B. beim Morbus Addison.

Lipopigmente:

- **Lipofuszin:** Autophagisches, gelblich-bräunliches Pigment, das im Alter im Rahmen lipidoxidativer Prozesse als nicht weiter abbaubares Abfallprodukt von Lipoiden entsteht (= **Alterungs-** oder **Abnützungspigmente**). Lipofuszin wird im Rahmen der Altersatrophie v. a. in Herz, Leber (**Abb. 2.3**a) und Nervenzellen abgelagert und verleiht den betroffenen Organen makroskopisch eine braune Verfärbung („**braune Atrophie**").
- **Zeroid:** Heterophagisches gelbliches „Zellschutt-Pigment", das in Makrophagen bei der Resorption fetthaltiger Gewebebestandteile durch unvollständigen Abbau peroxidierter und polymerisierter ungesättigter Fettsäuren entsteht und sich in Zellen des retikulohistozytären Systems (RHS) ablagert.

Hämoglobinabbauprodukte:

- **Hämosiderin** (enthält Fe^{3+}): Rostfarbene Eisen- oder Siderinpigmente lagern sich bei **Eisenüberlastung** (z. B. Hämochromatose, wiederholte Transfusionen, Hämolyse) in den Parenchymzellen von Leber (**Abb. 2.3**b), Gal-

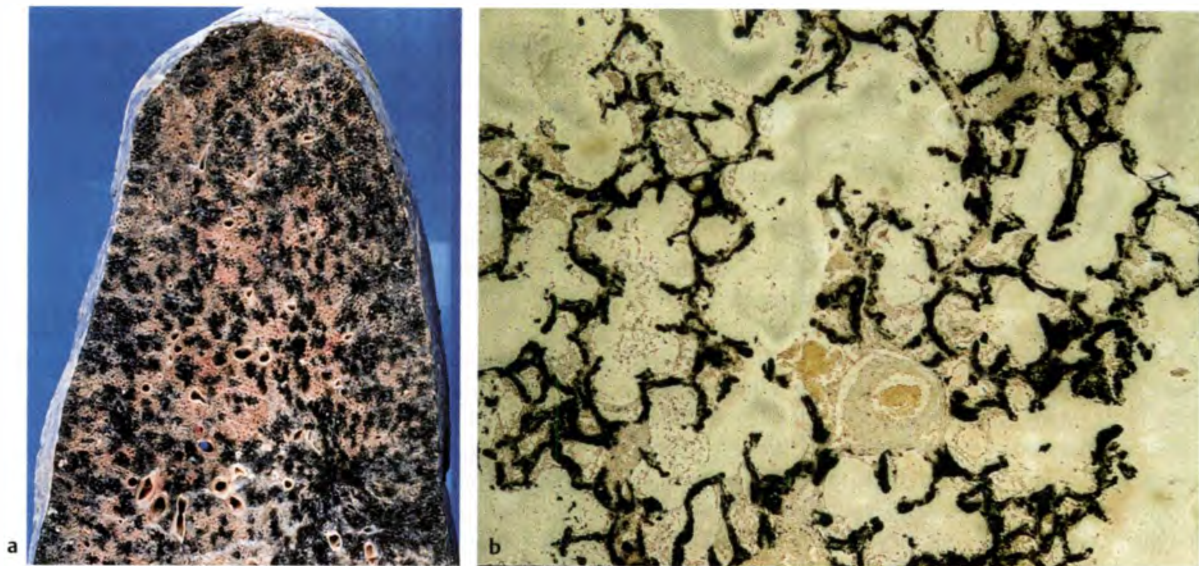


Abb. 2.4 **Anthrakose.** **a** Makroskopischer, b histologischer Befund. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

le, Pankreas (**Abb. 2.3**c), Haut, Milz und Myokard ab. Bei Patienten mit Asthma cardiale lässt es sich in den sog. **Herzfehlerzellen** (= Alveolarmakrophagen, die Erythrozyten aufgenommen und phagozytiert haben) nachweisen.

- **Hämatoidin** (= indirektes Bilirubin): Häm-Abbauprodukt, das im Inneren einer Blutung anfällt.
- **Hämatozoidin** (Malariapigment): braunrotes Pigment, das beim Zerfall plasmodienhaltiger Erythrozyten aus Hämoglobin entsteht und sich v. a. im Monozyten-Makrophagen-System (Milz, Leber) ablagert.
- **Bilirubin**: Ein erhöhter Bilirubinanfall (hämolytische Anämie, Lebererkrankungen, Cholestase) führt zu einer Pigmentablagerung in Haut und Skleren, die sich gelblich färben (**Ikterus**). Bei durchlässiger Blut-Hirn-Schranke wird es in Nervenzellen abgelagert, auf die es toxisch wirkt (Kernikterus des Neugeborenen, z. B. bei Rhesusinkompabilität).
- **Kupfer**: Kupferhaltiges Pigment kann sich bei krankhaftem Überangebot (z. B. Morbus Wilson) in den Lysosomen anreichern, meist gemeinsam mit Lipofuszin. Häufig betroffen sind Leber (atrophische Zirrhose), Kornea (Kayser-Fleischer-Ring), Niere (Tubulusschädigung) und Nervenzellen (Kupfer kann im Gegensatz zu Eisen die Blut-Hirn-Schranke überwinden).

Exogene Pigmente:

Kohlenstaub- und Rußpartikel (sog. anthrakotische Pigmente): Anthrakotische Pigmente führen zur tiefschwarzen Pigmentierung des Lungengewebes (**Abb. 2.4**). Sie sind abhängig vom Ausmaß der Luftverschmutzung bei allen Menschen nachweisbar und besitzen keinen Krankheitswert (= einfache Anthrakose). Pathologisch wirkt die massive Inhalation von Kohlenstaub (Bergbau) oder Ruß (Verbrennungsanlagen) bzw. die chronische Exposition gegenüber Zigarettenrauch, die zum Erkrankungsbild der **Anthrakose** führen.

Silikate (Quarzstaub): Graues Pigment, das inhalativ aufgenommen wird und bei Arbeitern im Bergbau und in der Keramikindustrie zur **Silikose** (s. Atmungsorgane S. A 180) führt.

Lysosomale Speicherkörper

Lysosomen dienen dem Abbau intrazellulär anfallender Stoffwechselprodukte. Bei angeborenen oder erworbenen Störungen der Lysosomenfunktion sammeln sich die nicht abbaubaren lysosomalen Speicherkörper in der Zelle an. Die nicht abbaubaren Substanzen und der daraus resultierende Funktionsverlust der Lysosomen für andere Substanzen führt zu ausgeprägten Krankheitsbildern.

- **Angeborene Störungen der Lysosomenfunktion:** Glykogenosen (gestörter Kohlenhydratabbau mit Glykogenanfall, s. Pädiatrie S. B 509), Gangliosidosen und Sphingolipidosen (gestörter Fettabbau, s. Pädiatrie S. B 518), Mukopolysaccharidosen (gestörter Mukopolysaccharidabbau, s. Pädiatrie S. B 510).
- **Erworbene Störungen der Lysosomenfunktion:** Michaelis-Gutman-Körperchen (gestörter lysosomaler Abbau phagozytierter Bakterien bei Behandlung mit Sulfonamiden).

2.2.4 Zelltod

Beim Zelltod werden der sog. physiologische, programmierte Zelltod (**Apoptose**) im Rahmen der Embryonalentwicklung und des normalen Gewebeumsatzes und die **Nekrose** – der Tod durch irreversible Zellschädigung als Reaktion auf unterschiedliche endogene oder exogene Noxen – unterschieden.

Apoptose (programmierter Zelltod)

DEFINITION Bei der Apoptose handelt es sich um den **physiologischen Untergang** von Zellen, der genetisch festgelegt ist und durch das Alter einer Zelle oder durch Signale von außerhalb der Zelle ausgelöst werden kann (sog. programmierter Zelltod).

Physiologische Funktion: Besonders in Geweben mit hoher Proliferationsrate (Knochenmark, Darmepithel) gehen Zellen ständig kontrolliert zugrunde. Mithilfe der Apoptose kann sich das Gewebe an unterschiedliche Belastungen anpassen und überflüssige (Überreste der Embryogenese) bzw. beschädigte Zellen (erregerinfizierte Zellen, Tumorzellen, autoimmune Zellen) eliminieren. Weitere Beispiele sind die periodische Abstoßung des Endometriums, die Apoptose bei Schädigung des Genoms, die Apoptose im Rahmen des Alterungsprozesses oder die Selektion von T-Zellen im Thymus.

Auslöser: Die Apoptose wird durch ein eigenes, zellinternes Programm ausgelöst, das durch verschiedene Signale gestartet werden kann:
- Alter der Zelle (bestimmte Anzahl mitotischer Teilungen)
- Signale von außerhalb der Zelle
- Defekte wie z. B. eine gefährliche Spontanmutation
- exogene oder endogene Noxen (z. B. Hypoxie, Virusinfektion).

Die Zelle zerstört sich dabei selbst ohne Konsequenzen für ihre Nachbarzellen oder den Gesamtorganismus. Eine entzündliche Reaktion erfolgt dabei nicht. Dies lässt sich auch therapeutisch nutzen, durch Anregung der natürlichen Apoptose bei vermehrten Zellschäden durch Chemo- und Strahlentherapie.

Ablauf der Apoptose: Die Apoptose kann über einen extrinsischen und eine intrinsischen Weg „eingeschaltet" werden:
- **Extrinsischer Weg:** Sog. „Todessignale" wie TNFα, TRAIL oder der FAS-Ligand (CD95) binden an entsprechende „Todesrezeptoren" auf der Zellmembran (z. B. TNF-Rezeptor, FAS, DR4/5): Dies führt zur Aktivierung der Caspase-Kaskade (Procaspase 8 → Caspase 8 → Effektorcaspase).
- **Intrinsischer Weg:** Aus geschädigten Mitochondrien freigesetztes **Cytochrom c** führt gemeinsam mit dem Kofaktor **Apaf-1** unter ATP-Verbrauch zur Aktivierung der Caspase-Kaskade (Procaspase 9 → Caspase 9 → Effektorcaspase).

Die Effektorcaspasen zerstören überlebenswichtige zelluläre Proteine wie Zytoskelettproteine und Transkriptionsfaktoren. Sie schalten den DNA-Reparaturmechanismus aus und aktivieren eine Endonuklease, die die DNA abbaut. So kommt es zur charakteristischen **DNA-Fragmentierung** und schließlich zum **Zelluntergang**. Auch der „Wächter des Genoms" **p53** spielt in der Apoptose eine große Rolle. Seine Funktion liegt darin, in phosphorylierter (aktivierter) Form die Zelle in der G1-Phase anzuhalten, sodass beschädigte DNA repariert werden kann. Ist die Reparatur nicht erfolgreich, leitet p53 als Transkriptionsfaktor den Zelluntergang ein.

MERKE Kann p53 nicht mehr phosphoryliert werden (z. B. durch Mutation der Phosphorylierungsstelle), kann es seine proapoptotische Funktion nicht mehr ausüben und die Zellen beginnen ungehindert (und unkontrolliert) zu wachsen (Tumorbildung S. 307).

Morphologie: Morphologisch läuft die Apoptose in folgenden Stadien ab:
- unter Einwirkung aktivierter Endonukleasen (DNA-Fragmentierung) verklumpt das Chromatin entlang der Kernmembranen
- Kernschrumpfung (Karyopyknose) und Kernauflösung (Karyolyse)
- Auflösung der Zellorganellen
- Auflösung der Zellkontakte, Zelle verlässt den Zellverband
- Zellschrumpfung (durch Wasserverlust)
- Zellkern- (Karyorrhexis) und Zellverfall mit Bildung sog. Apoptosekörperchen (= verdichtetes, funktionsloses organisches Material)
- Phagozytose der Apoptose-Körperchen durch Makrophagen (erscheinen dann in der Leber z. B. als Councilman-Körperchen, S. 283).

MERKE Apoptose geht nie mit einer demarkierenden Entzündungsreaktion einher!

Nekrose

DEFINITION Nekrose ist das **„erzwungene" Absterben** einer Zelle infolge einer **irreversiblen Stoffwechselstörung**, die durch eine fortgesetzte, nicht mehr kompensierbare Einwirkung exo- oder endogener **Noxen** ausgelöst wird.

Morphologie: Typische morphologische Veränderungen des nekrotischen Zelltods umfassen:
- Kernwandhyperchromasie mit Verklumpung des Chromatins
- Eosinophilie des Zytoplasmas durch vermehrte Bindung von Eosin an degenerierte zytoplasmatische Proteine („Hyalin")
- Kernschrumpfung (Karyopyknose)
- vollständige Zerstörung des Zellkerns (Karyolyse)
- Auseinanderbrechen des Zellkerns (Karyorrhexis).

Neutrophile Granulozyten und Makrophagen wandern in das nekrotische Gewebe ein, induzieren dort eine **Entzündungsreaktion** und führen zur Bildung von Granulationsgewebe bzw. Vernarbungen. Durch Membranruptur werden lysosomale Enzyme freigesetzt, die auch **Nachbarzellen** in die entzündliche Reaktion mit einbeziehen.

Differenzierung zwischen Apoptose und nekrotischem Zelltod: **Tab. 2.1**.

Nekrosearten: Bei der Nekrose werden **2 „Grundtypen"** unterschieden: Abhängig davon, ob die Proteindenaturierung oder Gewebeauflösung überwiegt, entsteht eine Koagulations- oder Kolliquationsnekrose.

Koagulationsnekrose: Durch Proteindenaturierung wandelt sich das abgestorbene Gewebe in eine **gelblich-trockene Masse** um, wobei die Gewebestruktur weitestgehend erhalten bleibt. Morphologisch erscheint das nekrotische Gewebe lehmgelb und geschwollen und wird durch einen dunkelroten Rand vom umgebenden Gewebe abgegrenzt (= Demarkationslinie). Klassische Auslöser einer Koagulationsnekrose sind akute Ischämien, Verbrennungen, Stromeinwirkung oder ätzende Chemikalien (Säuren), die zu einer Störung des oxidativen Stoffwechsels führen. Durch die Umstellung auf anaerobe Glykolyse entwickelt sich eine Gewebsazidose, die zu einer Denaturierung der Proteine führt. Eine Koagulationsnekrose entwickelt sich typischerweise in proteinreichen Geweben wie Leber, Niere, Herz und Milz (**Abb. 2.5**a).

Tab. 2.1 **Elementare Unterschiede zwischen Apoptose und Nekrose**

	Apoptose (programmierter Zelltod)	**Nekrose (erzwungener Zelltod)**
physiologisch/ pathologisch	physiologisch	pathologisch
Vorgang	geregelt, aktiv	unkontrolliert, passiv
Ausmaß	einzelne Zellen betroffen	Zellverbanduntergang
histologische Kennzeichen	keine zytoplasmatischen Anpassungsreaktionen	Nachweis zytoplasmatischer Anpassungsreaktionen (z. B. hydropische Schwellung, Zellverfettung)
	Zellschrumpfung, Apoptosekörperchen	Zellschwellung, Zellauflösung
	Phagozytose des apoptotischen Materials ohne Entzündungsreaktion der Umgebung	durch Freiwerden von Enzymen und Chemotaktine bei der Zellauflösung Entzündungsreaktion der Umgebung

Kolliquationsnekrose: Hierbei schwellen die Zellen zu Beginn an und lösen sich dann unter dem Einfluss proteolytischer Enzyme oder Laugeneinwirkung rasch auf. Makroskopisch nimmt das das nekrotische Gewebe ein **matschige-schmierige** Konsistenz an, im Verlauf verflüssigen sich die Nekrosen, nach Resorption der Flüssigkeit entwickeln sich große Gewebedefekte. Eine Kolliquationsnekrose entwickelt sich typischerweise in proteinarmen, lipidreichen Organen (z. B. ZNS), in Geweben, die eine hohe Anzahl an Proteasen enthalten, wie z. B. Pankreas (**Abb. 2.5**b) oder Abszesse, oder nach Laugenverätzungen.

Tab. 2.2 zeigt wichtige Sonderformen der Koagulations- und Kolliquationsnekrose.

Schicksal und Folgen von Nekrosen: Die meisten Nekroseformen führen zunächst zu einer reaktiven Entzündung. Dabei wandern Granulozyten und Makrophagen in das nekrotische Gewebe ein und tragen es ab. Anschließend können verschiedene Regenerationsprozesse stattfinden:

- **vollkommene Regeneration** (Restitutio ad integrum, S. 304): vollständige strukturelle und funktionelle Wiederherstellung des Ursprungszustands. Findet bei guter Abwehrlage in Geweben statt, die die Fähigkeit haben, sich zu erneuern. Nach Abräumung des nekrotischen Materials sprossen vom Rand aus gesunde Zellen in das ehemalige nekrotische Areal ein.
- **unvollkommene Regeneration** (Defektheilung, S. 304): Nach Abräumung des Areals wird das nekrotische Material durch Bindegewebe ersetzt (Narbenbildung).
- **Zystenbildung**: bei Gewebeauflösung (v. a. bei Kolliquationsnekrosen).

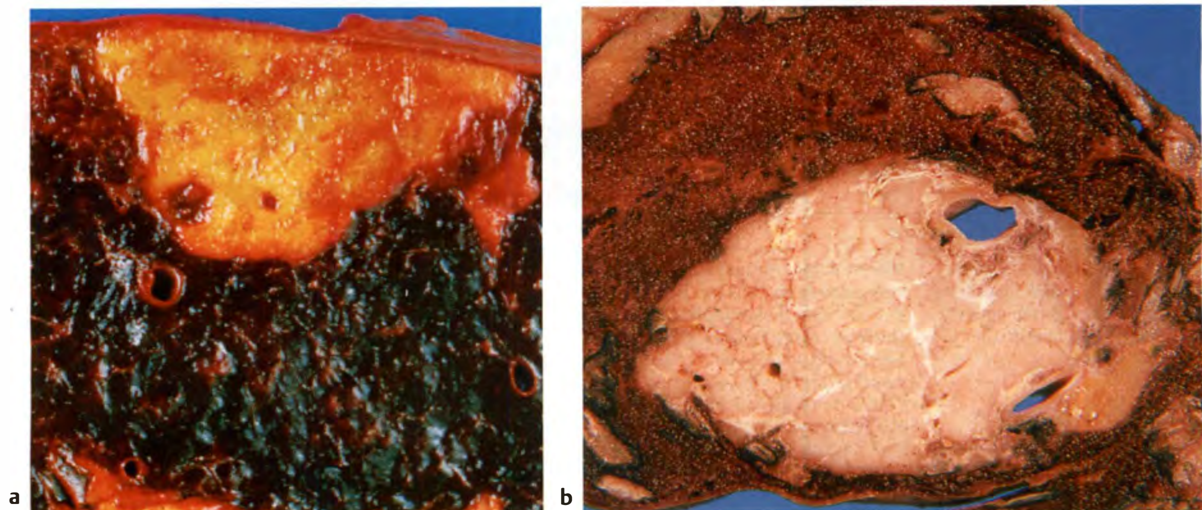


Abb. 2.5 **Nekrosegrundtypen.** **a** Koagulationsnekrose (Milz). **b** Kolliquationsnekrose (Pankreas). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

Tab. 2.2 Sonderformen der Koagulations- und Kolliquationsnekrose

Bezeichnung	Definition	Morphologie und Auslöser
Sonderformen der Koagulationsnekrose		
käsige Nekrose	Kennzeichen ist ein massiver Zerfall von Gewebe, sodass das nekrotische Gewebe sehr lipidreich ist und nur schwer proteolysiert werden kann.	**Morphologie:** trockenes, käsig-bröckelndes Nekroseareal, histologisch eosinphiles granuläres bis fibrilläres Material **Auslöser:** typischerweise im Rahmen von Infektionen mit Mycobacterium tuberculosis (zentral verkäsend!), Tularämie und Lues
fibrinoide Nekrose (Kollagennekrose)	Nekrotischer Untergang von Kollagenfasern und Durchtränkung des nekrotischen Areals mit fibrinogenreichem Plasma, das Fibrinogen gerinnt zu Fibrin (→ bedingt die homogene eosinphile Färbung). Das fragmentierte Kollagen und Fibrin fallen in die Gruppe des extrazellulären Hyalins (S. 290).	**Morphologie:** homogene eosinophile Nekrose **Auslöser:** typisch für chronisch-entzündliche **Prozesse:** Autoimmunerkrankungen, z. B. Panarteriitis nodosa (Gefäßnekrosen), rheumatisches Fieber (fibrinoide Nekrose im Zentrum der Aschoff-Knötchen, s. Herz-Kreislauf-System S. A 61), rheumatoide Arthritis (fibrinoide Nekrose im Zentrum der Rheumaknoten, s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A447), Necrobiosis lipoidica diabeticorum (Hautnekrosen), Magen-Darm-Ulzera
trockene gangränöse Nekrose	Koagulationsnekrose und Austrocknung des nekrotischen Gewebes infolge Ischämie; durch Mumifizierung werden eine Autolyse und eine bakterielle Superinfektion mit Gewebezersetzung (s. feuchte gangränöse Nekrose) verhindert.	**Morphologie:** schwärzlich-trockenes Areal (**Abb. 2.6**) **Auslöser:** diabetische Gangrän, pAVK, physiologisch bei der Sequestrierung des Nabelschnurrests
hämorrhagische Nekrose	Bluteinstrom in das nekrotische Gewebe über Kollateralgefäße oder Blutrückstau.	**Morphologie:** dunkelrot gefärbtes Nekroseareal **Auslöser:** • arterieller Verschluss bei vorhandenen Parallelkreisläufen: Hypoxie in Parallelkreisläufen → Einblutung in das nekrotische Areal (z. B. Lungeninfarkt bei Lungenarterienembolie, Darminfarkt bei arteriellem Verschluss) • venöser Verschluss: Rückstau und Einblutung (z. B. Niereninfarkt bei Nierenvenenthrombose)
Sonderformen der Kolliquationsnekrose		
enzymatische Fettgewebsnekrose	Kolliquationsnekrose, die durch Einwirkung von Lipasen entsteht (sog. lipolytische Nekrose)	**Morphologie:** Ablagerung von Kalkspritzern im Pankreas und Retroperitonealraum (**Abb. 2.7**) **Auslöser:** akute Pankreatitis → Freisetzung von Lipasen → Triglyceridhydrolyse → frei werdende Fettsäuren binden an Kalzium → Kalkfettseifenbildng (Kalkspritzer), die sich ablagern
traumatische Fettgewebsnekrose	Kolliquationsnekrose, die bei Hypoxie oder posttraumatisch entsteht	**Morphologie:** häufig Abgrenzung des nekrotischen Areals durch eine Bindegewebskapsel; Demarkierung der Nekrose durch Schaum- und Touton-Riesenzellen (**Tab. 5.2**). **Auslöser:** Hypoxie oder Traumata → Freisetzung von Fetten → Phagozytose durch Makrophagen → Umwandlung in mehrkernige Schaumzellen (Touton-Riesenzellen); durch Verschleppung von hirschgeweihartigen Fetttropfen über die Blutbahn → Fettembolie (s. Atmungssystem S. A 190)
feuchte gangränöse Nekrose	Superinfektion einer trockenen Gangrän mit Fäulnisbakterien führt zu Fäulnis und Verflüssigung	**Morphologie:** stinkende, schwarzgrünliche Verfärbung **Auslöser:** s. trockene Gangrän



Abb. 2.6 **Trockene Fußgangrän.** [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]



Abb. 2.7 Kalkspritzablagerung bei enzymatischer (lipolytischer) Fettgewebsnekrose. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

2.3 Extrazelluläre Veränderungen

2.3.1 Ödeme und Ergüsse

DEFINITION
- **Ödem:** pathologische Flüssigkeitsansammlung im Extrazellulärraum (Interstitium)
- **Anasarka:** Unterform des Ödems, bei der sich die Flüssigkeit diffus im Unterhautfettgewebe ansammelt
- **Erguss:** pathologische Flüssigkeitsansammlung in einer präformierten Körperhöhle.

Einteilung nach der Pathogenese

Bei der Entstehung von Ödemen können prinzipiell 4 Mechanismen unterschieden werden:

Erhöhte Kapillarpermeabilität:

Pathogenese: Durch Reaktionen und Schädigung des Endothels erhöht sich die Permeabilität der Gefäße. Die Arteriolen, Kapillaren und Venolen erweitern sich (Dilatation). Durch beide Mechanismen kommt es zur Hyperperfusion und gleichzeitig tritt Flüssigkeit ins Gewebe über. Durch das geschädigte Endothel kann die Flüssigkeit nicht mehr rückresorbiert werden, es kommt zum Ödem.

Beispiele:
- Bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis lässt sich in der Sonografie, teils auch bei reiner Inspektion die Flüssigkeitsansammlung darstellen.
- Nach Kontakt mit toxischen Reizen wie Wespenstich, Schlangenbiss und Bienenstich kann plötzlich ein Ödem auftreten. Es tritt in solchen Fällen lokalisiert auf, kann aber massive Ausmaße annehmen.
- Weitere Beispiele sind: traumatische Ergüsse (z. B. Gelenk- und Pleuraergüsse), gestörte Blut-Hirn-Schranke.

Änderung des hydrostatischen Drucks:

Pathogenese: Durch den erhöhten hydrostatischen Druck wird Flüssigkeit ins Gewebe gepresst oder kann nicht adäquat in den Gefäßen zurückgehalten werden.

Beispiele: Hauptvertreter dieser Gruppe sind:
- **kardiale Ödeme:** Linksherzinsuffizienz führt zum Rückstau in die Lunge und damit zum Lungenödem, Rechtsherzinsuffizienz zu peripheren Ödemen.
- **renale Ödeme:** Diese treten grundsätzlich symmetrisch auf und neigen zur Generalisation. Die Ursachen hierfür sind Nierenversagen oder eine schwer verlaufende akute Glomerulonephritis mit gesteigerter Kapillarpermeabilität und Eiweißmangel.
- **traumatische Ödeme:** Ursache ist die Zerreißung kleiner Lymph- und Blutgefäße. Typisch ist die Lokalisation an der Stelle des Traumas.

Änderung des onkotischen Drucks:

Pathogenese: Sinkt der onkotische Druck in Gefäßen oder intrazellulär (aufgrund von Eiweißmangel), hat dies eine Verschiebung des Gradienten zugunsten des Extrazellulärraums zur Folge. Wasser kann nicht mehr in die Gefäße bzw. in die Zellen aufgenommen werden und sammelt sich im Extrazellulärraum (häufig im Bauch) an.

Beispiele:
- Hungerödem bei Unterernährung (Proteinmangel)
- Ödem bei Leberzirrhose (verminderte Proteinsynthese)
- Ödem bei Niereninsuffizienz (Proteinverlust beim nephrotischen Syndrom).

Lymphödeme:

Pathogenese: Mangelnder Abfluss von Lymphflüssigkeit.

Beispiele:
- **erbliche Lymphödeme:** durch genetische Fehlentwicklung des Lymphsystems
- **erworbene Lymphödeme:** z. B. durch Fehlen von Lymphknoten nach Resektion bei malignem Befall oder als Erstmanifestation einer malignen Erkrankung mit Lymphknotenbefall.

Einteilung von Ergüssen nach Qualität der Flüssigkeit

Bei Ergüssen unterscheidet man abhängig von der Ergussqualität bzw. -ursache zwischen **Exsudat** und **Transsudat** (**Tab. 2.3**).

Tab. 2.3 Klassische Einteilung von Ergussflüssigkeit (nichtentzündlich vs. entzündlich)

	nichtentzündlich (Transsudat = Stauungserguss)	entzündlich (Exsudat = Reizerguss)
spezifisches Gewicht	< 1020	≥ 1020
Eiweiß	< 30 g/l	> 30 g/l
spezifische Bestandteile	zellarm	Fibrin, Erythrozyten, kernhaltige Zellen, Chylus

2.3.2 Matrixveränderungen

Extrazelluläre Matrix kommt als Grundsubstanz der Gewebe und Organe ubiquitär im Organismus vor. Zu ihren Bestandteilen zählen die kollagenen und elastinen Fasern, Fibrillin und Proteoglykane (Zusammensetzung aus Glykosaminoglykanen und Proteinen). Zu ihren wesentlichen Funktionen zählen die Aufrechterhaltung der Gewebefestigkeit und -verformbarkeit, der Stofftransport und eine Wegweise- und Differenzierungsfunktion für die in oder auf ihr lokalisierten Zellen.

Überschießende Kollagensynthese

Verschiedene **erworbene** (entzündliche, ischämische, degenerative) Gewebeschädigungen können zu einer gesteigerten Kollagensynthese führen, die zu folgenden Erscheinungen führen kann:

- **Fibrose** bzw. **Sklerose** (generalisierter bindegewebiger Organumbau, z. B. Lungenfibrose nach Pneumonie, Myokardfibrose bei Koronarinsuffizienz, Hautfibrose im Rahmen des postthrombotischen Syndroms)
- **Narbe** (lokaler Ersatz des nekrotischen Gewebes durch Kollagen der Fibroblasten im Rahmen der Defektheilung, z. B. Narbenkeloid der Haut)
- **Schwiele** (lokale Bindegewebsvermehrung, z. B. Perikardschwiele nach Perikarditis) oder
- **Induration** (lokale oder diffuse Gewebeverhärtung durch Zunahme des Bindegewebes, z. B. Lungeninduration nach Lungenödem).

Störungen des Bindegewebsstoffwechsels

Störungen des Bindegewebsstoffwechsels können die Synthese und Vernetzung des Kollagens, Fibrillins und Elastins betreffen. Es gibt kongenital und erworbene Matrixdefekte.

Kongenitale Störungen:

- Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit, s. Pädiatrie S. B 503)
- Ehlers-Danlos-Syndrom (s. Pädiatrie S. B 502)
- Marfan-Syndrom (s. Pädiatrie S. B 498).

Erworbene Störungen: Bekanntes Beispiel ist der **Skorbut** bei **chronischem Vitamin-C-Mangel**.

2.3.3 Extrazelluläre Ablagerungen

Mukoide Degeneration

Die mukoide Degeneration ist ein unspezifisches Reaktionsmuster des Bindegewebes auf lokalen mechanischen Stress („Verschleiß"). Sie kommt v. a. an Stellen mit hoher mechanischer Beanspruchung vor, z. B. an den Menisken und Bandscheiben. Mechanische Noxen führen zur Bildung atypischer Proteoglykane, die Wasser binden. Die Interzellulärsubstanz wandelt sich schleimig um und das Gewebe schwillt an. Die Folge ist eine mechanische Schwächung des Gewebes mit erhöhter Rupturgefahr (z. B. erhöhte mechanische Beanspruchung der Menisken → mukoide Meniskopathie → Meniskusriss). Im Bindegewebe können sich über diesen Prozess Ganglien („Überbeine") bilden.

Lipidablagerungen

Einlagerungen von Lipiden in das Elastin der Gefäßwände bei Atherosklerose.

Extrazelluläres Hyalin

Zur Definition des Hyalinbegriffs s. S. 283. Beispiele für extrazelluläre Hyalinablagerungen sind:

- **pulmonale hyaline Membranen:** Durch Umwandlung von Fibrinausfällungen bei Neugeborenen mit Atemnot-Syndrom
- **bindegewebiges Hyalin:** Chronische Entzündungen führen zu einem Kollagenfaserfilz in serösen Häuten, z. B. Pleura (Schwarte, Plaques), Leberkapsel, Synovialis, Gallenblase („Porzellangallenblase") und Milz („Zuckergussmilz").
- **vaskuläres Hyalin:** Ablagerungen von Basalmembranbestandteilen zwischen Intima und Media in Gefäßwänden (Gefäßhyalinose, Unterform der Atherosklerose)
- **epitheliales Hyalin:** Ansammlungen von Sekret in Drüsen (z. B. in Schilddrüsenfollikel)
- **intravasale hyaline Thromben:** bei Schockzuständen mit verminderter Perfusion in der Endstrombahn, setzen sich aus zerfallenen Thrombozyten und Fibrin zusammen
- **Amyloid** (s. u.).

Amyloid

DEFINITION Amyloid ist eine **extrazellulär** in Gewebe abgelagerte **hyaline Substanz**, die sich ähnlich wie Stärke mit Iod und Lugol-Lösung blau anfärben lässt (Amyloid bedeutet „stärkeartig"). Charakteristisch für Amyloid sind

- **Glykoproteincharakter**
- **Fibrillenstruktur**
- **β-Faltblattkonfiguration**
- **Resistenz** gegenüber **Proteasen**
- **histochemische Affinität zu Kongorot** und **Umschlag zu Grün** im polarisierten Licht.

Krankheiten, die durch eine extrazelluläre Amyloideinlagerung ausgelöst werden, bezeichnet man als **Amyloidosen**. Siehe hierzu auch Endokrinologie und Stoffwechsel S. A 349.

MERKE Das Vorkommen von Amyloid ist **stets pathologisch**, besonder häufig sind Gefäßwände in Herz, Niere, ZNS, Leber, Knochenmark, Lunge, Dickdarm und Haut betroffen.

Typische klinische Zeichen für eine systemische Amyloidose sind eine Herz- oder Niereninsuffizienz.

Einteilung: Abhängig von der **Ätiologie** werden **primäre** (Ursache unbekannt), **familiäre** (genetisch determierte) und **sekundäre** (im Rahmen einer Grunderkrankung,

Tab. 2.4) Amyloidosen unterschieden. Im Hinblick auf den **Ablagerungstyp** unterscheidet man zwischen **generalisierten** (mehrere Organe/Gewebe betroffen) und **lokalisierten** (ein Organ/Gewebe betroffen) Amyloidosen. Eine Einteilung anhand der zugrunde liegenden Eiweißkomponente zeigt **Tab. 2.4**.

MERKE Eine **generalisierte Amyloidose** wird i. d. R. durch eine **tiefe Rektumbiopsie** nachgewiesen, lokalisierte Amyloidosen durch Biopsie der betroffenen Organe.

Morphologie: Makroskopisch erscheinen die betroffenen Organe fest, blass und glasig. Die Schnittflächen glänzen hell (**Abb. 2.8**a). Im Autopsiematerial imponieren die Organe speckig-glänzend. **Mikroskopisch** erkennt man eine strukturlose Substanz im Extrazellulärraum. Die Gewebeschnitte lassen sich mit **Kongorot** färben. Charakteristisch ist der **Farbumschlag** nach **Grün** im **polarisierten Licht**. Amyloidablagerungen finden sich zumeist im Interstitium, perivaskulär, im Bereich kollagener Fasern oder von Basalmembranen (**Tab. 2.5**).

Tab. 2.4 **Klassifizierung der Amyloidosen nach dem Amyloidtyp.**

Amyloidtyp	Vorläufer	Grunderkrankung	betroffene Organe
generalisierte Amyloidosen			
AA = Serumamyloid A	Akut-Phase-Protein	chronische Entzündung aller Art (z. B. rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronische Osteomyelitis, Tbc, familiäres Mittelmeerfieber), Morbus Hodgkin, paraneoplastisch	Niere, Nebenniere, Leber, Milz, Darm, Pankreas, Arterien
AL = Leichtketten-Amyloid	Immunglobulinleichtketten	Plasmozytom, Immunozytom, benigne monoklonale Gammopathie, idiopathisch	Zunge, Herz, Niere (sog. Plasmozytomniere: AL in distalen Tubulus), Milz, Gefäße
AP = Präalbumin bzw. familiäres Amyloid	Transthyretin	erbliche Form	periphere Nerven, Gastrointestinaltrakt, Auge, Herz
AB = β-Globulin-Amyloidose bei Hämodialyse (Synonym: AH-Typ)	β2-Mikroglobulin	Langzeithämodialyse	Sehnenscheiden, Ligamente, Synovia, Gefäße, Knochenmark
lokalisierte Amyloidosen			
AE = endokrines Amyloid	Peptidhormone: Inselamyloidpeptid, ANP, Calcitonin	Diabetes mellitus II, medulläres C-Zell-Karzinom, Karzinome der Hypophyse und Nebenschilddrüse	Pankreas, Schilddrüse, Hypophyse, Nebenschilddrüse
AS = amyloid senile brain	β-Protein	Morbus Alzheimer	Gefäße, ZNS



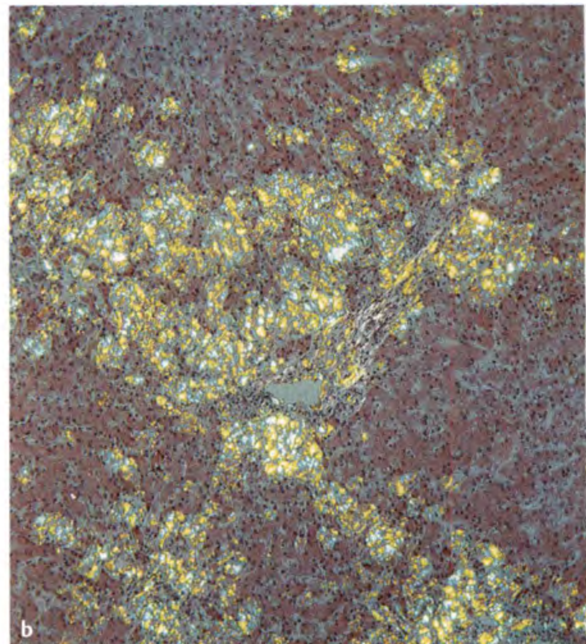


Abb. 2.8 **Amyloidose. a** Makroskopischer Aspekt einer Nierenamyloidose. **b** Perisinusoidale Amyloidablagerungen in der Leber (Kongorotfärbung). [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

Tab. 2.5 Morphologie und klinische Folgen der Amyloidose

Organ	Morphologie	klinische Folgen
Milz	Pulpaamyloidose (= Schinkenmilz): Amyloidablagerung in Pulpa und Follikelarterien Follikelamyloidose (= Sagomilz): Amyloidablagerung in Follikeln	kaum klinische Relevanz (hohe Reservekapazität der Milz)
Niere	Amyloidnephrose: Amyloidablagerung v. a. in Glomerula (s. Niere S. A 379) Amyloid-Schrumpfniere: im Verlauf Organschrumpfung durch fortschreitende Organverödung	Niereninsuffizienz, Hypertonie (schlechte Prognose)
Herz	Amyloidablagerungen v. a. in myokardialen Gefäßwänden → Verdrängung der Muskulatur	in schweren Fällen Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie
Darm	Amyloidablagerungen in kleinen Gefäßwänden und in der Lamina propria	Ischämien, Malabsorption
Leber	Amyloidablagerungen im Disse-Raum (**Abb. 2.8**b)	kaum klinische Relevanz (hohe Reservekapazität der Leber)
Nebenniere	v. a. intravaskuläre Amyloidablagerungen	kaum klinische Relevanz (hohe Reservekapazität der Nebenniere)
Nervensystem	ZNS: intravaskuläre und extrazelluläre Amyloidablagerungen (= senile Plaques) PNS: perivaskuläre und endoneurale Amyloidablagerungen	ZNS: Demenz PNS: Polyneuropathie

MERKE Amyloid kann man von anderen extrazellulären Formen des Hyalins durch seinen **Rot-Grün-Dichroismus** im polarisierten Licht nach Kongorotfärbung abgrenzen!

3 Exogene Noxen

3.1 Chemische Noxen

Zur ausführlichen Beschreibung der einzelnen chemischen Noxen s. Umweltmedizin S. 795.

Pathogenese: Die meisten chemischen Noxen schädigen den Organismus über
- Denaturierung von Strukturproteinen
- Interaktion mit Funktionsproteinen
- Bildung freier Radikale.

MERKE Chemische Noxen können **akut toxisch**, **kanzerogen** (krebsauslösend), **kokanzerogen** (krebsfördernd) oder **teratogen** (fruchtschädigend) wirken.

Inkorporationswege: Chemische Noxen können über verschiedene Wege in den Organismus gelangen:
- **Inhalation** = Einatmung von Gasen, Stäuben oder Aerosolen
- **Ingestion** = Aufnahme über den Verdauungstrakt beim Verzehr von Giften bzw. kontaminierten Lebensmitteln, Tabletteneinnahme
- **kutane Resorption** = Aufnahme von gasförmigen Stoffen, Aerosolen oder Flüssigkeiten über die Haut.

Bekannte Krankheiten durch das Einatmen giftiger Stoffe sind die **Silikose** und die **Asbestose**. Beide Erkrankungen entstehen oft in Zusammenhang mit einer **beruflichen Noxenbelastung** und gehören daher zu den klassischen **Berufskrankheiten** (s. Arbeits- und Sozialmedizin S. 214 und Umweltmedizin S. 805).

Reaktion des Organismus: Der Körper reagiert auf die inkorporierten chemischen Noxen mit verschiedenen Prozessen:
- **Speicherung:** Fettlösliche (lipophile) Noxen (z.B. Herbizide und Insektizide) lagern sich v.a. in fetthaltigen Geweben, Blei und Fluor im Knochen, organische Blei- und Quecksilberverbindungen im ZNS, Cadmium und Thallium in der Niere und inhalative Noxen (z.B. Kohlenstaub, Asbest, Silikat) in der Lunge ab.
- **Metabolisierung:** Der Organismus ist in der Lage, eine Vielzahl von Noxen weiterzuverarbeiten. Die entstehenden Metabolite können ungiftig sein und ausgeschieden werden oder sie können ebenso toxisch oder noch toxischer sein als die Ursprungssubstanz (z.B. führt die Verstoffwechslung halogenierter Kohlenwasserstoffe zu besonders leber- und nierentoxischen Abbauprodukten).
- **Abbau durch Makrophagen:** Makrophagen können eingeatmete Stäube abbauen. Abhängig von der Partikelgröße entstehen dabei Fremdkörperreaktionen mit Granulombildung (S. 303).

- **Elimination:** Direkte Ausscheidung von Noxen über Niere (glomeruläre Filtration und/oder tubuläre Sekretion, z.B. Herbizide, Lösungsmittelmetabolite, Metalle), Darm (Ausscheidung über den Stuhl, z.B. Cadmium) oder Lunge (Abatmung oder ziliärer Schleimtransport und Abhusten, z.B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, Feinstaub).

Wichtige Zielorgane: Die Zielorgane der Noxen hängen in hohem Maße ab vom
- **Ort der Aufnahme** (Respirationstrakt bei eingeatmeten Stäuben und Gasen, Gastrointestinaltrakt bei oraler Aufnahme, Haut bei von außen eindringenden Noxen)
- den **Speicherorten** (v.a. ZNS, Knochen)
- den **Ab-** und **Umbauorten** (v.a. Leber und Niere)
- den **Eliminationswegen** (Harnblase und Darm).

Weitere wichtige Zielorgane für Noxen sind das blutbildende System und die Reproduktionsorgane.

3.2 Physikalische Noxen

3.2.1 Hitze

Pathogenese: Bei Verbrennung oder Verbrühung mit raschem Temperaturanstieg kommt es zur Proteindenaturierung und daraufhin zum Zelluntergang mit Freisetzung gewebstoxischer Enzyme.

Morphologie von Verbrennungen: Die Einteilung hitzebedingter Gewebeschäden erfolgt nach Morphologie und Ausmaß (**Tab. 3.1**).

MERKE Sind **mehr als 15% der Körperoberfläche** verbrannt, kommt es durch die **starken Flüssigkeitsverluste** über die Wunden und das Kapillarleck zu Schock und Niereninsuffizienz, was einen akut lebensbedrohlichen Notfall darstellt (s. Notfallmedizin S. B38).

3.2.2 Kälte

Pathogenese: Bei Unterkühlung verlangsamt sich der Zellstoffwechsel und die Gefäße konstringieren sich (→ Hypoxie). **Frühschäden** lassen sich besonders an den Akren finden. Bei weiterer Abkühlung kommt es zu einer reaktiven Vasodilatation mit Steigerung der Kapillarpermeabilität und Freisetzung vasoaktiver Mediatoren (→ Ödem- bzw. Blasenbildung). **Spätschäden** äußern sich in einer reaktiv-entzündlichen Intimaproliferation (sog. Endangitis obliterans), die zu einem Gefäßverschluss führen kann.

Tab. 3.1 Schweregradeinteilung von Verbrennungen

Grad	betroffene Strukturen	Morphologie	Folgen
1	nur Epidermis	Erythem durch Hyperämie (wegdrückbar!), reaktives Ödem durch Permeabilitätssteigerung	Restitutio ad integrum
2	Epidermis und Dermis	subepidermale Blasenbildung, z.T. freiliegendes, weißliches Korium	Restitutio ad integrum
3	Dermis und Subkutis	schwarz-weiße Nekrosen (Koagulationsnekrose), trockener-ledriger Wundgrund	Narbenbildung
4	alle Hautschichten, evtl. inkl. Muskeln/Knochen	Verkohlung	Narbenbildung

Morphologie: Analog zu Verbrennungen lassen sich auch Kälteschäden in verschiedene Stadien unterteilen (**Tab. 3.2**).

Tab. 3.2 Schweregradeinteilung von Kälteschäden

Grad	betroffene Strukturen	Morphologie	Folgen
1	nur Epidermis	oberflächliches Erythem	Restitutio ad integrum
2	Epidermis und Dermis	Blasenbildung der Epidermis	Restitutio ad integrum
3	Dermis und Subkutis	Erfrierungsnekrosen der Dermis und Subkutis (= Frostgangrän, **Abb. 3.1**)	Narbenbildung
4	alle Hautschichten und Unterhautgewebe	Erfrierungsnekrosen aller Hautschichten und des Unterhautgewebes	Narbenbildung



Abb. 3.1 Frostgangrän. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]



Abb. 3.2 Strommarke. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

3.2.3 Strahlung

Unterschieden werden ionisierende (relevant sind β- und γ-Strahlung) und nichtionisierende (Infrarot-, UV-Licht) Strahlung. Je nach Art und Energie der Strahlung können verschieden starke Schäden auftreten (s. Radiologie S. 468 und Umweltmedizin S. 799).

3.2.4 Strom

Bei Kontakt mit elektrischem Strom entsteht an der Ein- und/oder Austrittsstelle durch die Hitzeeinwirkung ein nekrotisches, gräulich-weißes, lokal begrenztes Areal mit zentraler Eindellung, die sog. **Strommarke** (Koagulationsnekrose, **Abb. 3.2**). Die eigentliche Schädigung des Organismus entsteht durch den Stromfluss durch den Körper, der zu einer Membrandepolarisation von Nerven- und Muskelzellen führt. Der Tod tritt i. d. R. durch **Herzrhythmusstörungen** oder **Herzstillstand** ein.

3.3 Fremdkörper und inertes Fremdmaterial

Auf nichtabbaubare Fremdmaterialien (z. B. Nahtfäden, Insektenstachel, Holzsplitter, Dornen, Stein- und Metallstäube, Öle, prothetisches Material) reagiert der Körper oft mit einer **Fremkörpergranulombildung** (S. 303). Makrophagen und Epitheloidzellen sammeln sich um den Fremdkörper und versuchen, diesen zur phagozytieren. Makrophagen konfluieren zur mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen, die kleinere Fremdkörper einschließen können. In der Umgebung bildet sich ein lymphozytäres Infiltrat, einwandernde Fibroblasten produzieren Kollagenfasern, sodass der Fremdkörper durch eine zirkuläre Narbe eingeschlossen wird.

MERKE **Implantate** (z. B. Augenlinse, Herzklappe) werden mit der Zeit brüchig und rau, was eine Fremdkörpergranulombildung fördert!

3.4 Hypoxidosen

DEFINITION Als Hypoxidose bezeichnet man eine durch **Sauerstoffmangel** ausgelöste Gewebeschädigung.

Ätiologie:
Hypoxämische Hypoxie: erniedrigter pO_2 im arteriellen Blut infolge
- Sauerstoffmangels in der Atemluft (z. B. Höhenaufenthalte),
- pulmonaler Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsstörungen oder
- Störung der Sauerstoffbindung und des Sauerstofftransports (Anämie, CO-Vergiftung).

Ischämische Hypoxie: Sauerstoffmangel durch verminderte Gewebeperfusion, abhängig vom Ausmaß der Hypoxie:
- relative Ischämie (Manifestation nur unter Belastung, Sauerstoffbedarf unter Ruhebedingungen gedeckt, z. B. Claudicatio intermittens, Angina pectoris)
- absolute Ischämie mit Infarkt (Manifestation auch in Ruhe, z. B. arterielle Thrombose oder Embolie).

MERKE Eine infolge von Durchblutungsstörung entstandende Nekrose wird als **Infarkt** bezeichnet.

Toxische Hypoxie: Blockade der Atmungskette (z. B. Cyanid-, Schwefelwasserstoff-, Phosphor-, Arsenvergiftung).

Hypoglykämische Hypoxie: Verminderte Energiegewinnung durch Mangel an oxidierbaren Substanzen (z. B. Malassimilation).

Pathogenese: Bei einer Hypoxidose wird die Zellmembran direkt geschädigt und/oder der oxidative Zellstoffwechsel gestört. Diese Schädigungen führen durch veränderte Membranpermeabilität zu einem Ioneneinstrom mit nachfolgendem Wassereinstrom in die Zelle. Es kommt zum ATP-Mangel und zum Anstieg der Kalziumkonzentration im Zytoplasma. Letztlich führt dies zur irreversiblen Zellschädigung und Nekrose.

MERKE Für die **Widerstandsfähigkeit** der Gewebe gegenüber einer Sauerstoffminderversorgung gelten in etwa die folgenden Werte:
- **Gehirn:** 2–3 min
- **Herz:** 30 min
- **Leber:** 30–60 min
- **Niere:** 60–120 min
- **Fettgewebe:** > 180 min.

Morphologie: Während gefäßnahe Strukturen häufig noch ausreichend versorgt werden, kann die Hypoxie v. a. kapillarfern schnell massive Schäden anrichten („**Prinzip der letzten Wiese**"). Gerade bei Organen mit hohem O_2-Umsatz wie Herz, Niere, Gehirn und Leber wiegt eine Hypoxie schwer.
- **Herz:** Zellhydrops, streifige Zellverfettung (Tigerung, **Abb. 2.2**) und Mikroinfarkte treten v. a. im Bereich der arteriellen Endstrecken (subendokardial) auf. Bei Anoxie kommt es zur Koagulationsnekrose im Versorgungsgebiet der verschlossenen Arterie (Herzinfarkt, s. Herz-Kreislauf-System S. A 37).
- **Niere:** Auf eine relative Hypoxie reagiert die Niere mit einer akuten Tubulusnekrose (sog. „Lipoidnephrose"), bei Anoxie wird das gesamte Nephron geschädigt. Ältere Infarkte imponieren als narbige Einziehungen der Nierenrinde.
- **Leber:** Bei der Leber lässt sich das Prinzip der „letzten Wiese" am anschaulichsten zeigen: Bei Hypoxie sind die zentralvenennahen Anteile am stärksten von einer Zellschädigung betroffen, während am periportalen Feld die O_2-Versorgung durch die A. interlobularis noch gewährleistet ist.
- **Gehirn:** Bei einem Sauerstoffmangel im Gehirn kommt es zum Zerfall der Nissl-Schollen und hydropischen Zellschwellung, die zu einem lebensbedrohlichen Hirnödem führen kann. Anoxie führt zu einer Kolliquationsnekrose.

3.5 Biologische Noxen

DEFINITION Biologische Noxen sind Mikroorganismen oder von ihnen abgegebene Stoffe, die in den Organismus eindringen und hierdurch Schäden verursachen können.

Details zu den einzelnen Organismen siehe Mikrobiologie und Infektiologie.

3.5.1 Viren

Durch **zytopathogene Viren** ausgelöste, virustypische morphologische Veränderungen in der infizierten Zelle werden als **zytopathischer Effekt** bezeichnet. Hierzu gehören z. B.:
- Abrundung der Zellen und Lösung aus dem Zellverband (z. B. Picornaviridae, s. Mikrobiologie S. 642)
- Bildung mehrkerniger Riesenzellen durch synzytiale Verschmelzung (z. B. Warthin-Finkeldey-Riesenzellen bei Maserninfektion, s. Pädiatrie S. B 529)
- Bildung einkerniger Riesenzellen (z. B. CMV, s. Mikrobiologie S. 654 und Infektionserkrankungen S. A 543)
- Bildung intranukleärer (z. B. Eulenaugenzellen bei CMV-Infektion s. Infektionserkrankungen S. A 544) oder zytoplasmatischer Einschlusskörperchen (z. B. Vacciniavirus, s. Mikrobiologie S. 656).

3.5.2 Bakterien

Bakterien (s. Mikrobiologie S. 575) sind Prokaryonten mit unterschiedlicher Virulenz, die nach ihrem Verhalten in der Gram-Färbung eingeteilt werden. Sie schädigen den Wirtsorganismus durch Bildung von
- **Exotoxinen** (= zytotoxische bakterielle Stoffwechselprodukte mit direkt zell-lytischer Wirkung, z. B. Diphtherietoxin, Tetanustoxin) und
- **Endotoxinen** (= Zellwandbestandteile, v. a. gramnegativer Erreger, die den Organismus durch Induktion einer Immunantwort und Entzündungsreaktion schädigen).

3.5.3 Protozoen, Helminthen, Pilze, Prionen

Siehe Mikrobiologie.

4 Störungen der Individualitätswahrung/Immunpathologie

4.1 Allgemeines

Die Unversehrtheit des Individuums ist von einer effektiven Immunabwehr pathogener Noxen abhängig. Die Immunabwehr stützt sich auf **angeborene** (unspezifische Immunität, „Resistenz") und erworbene **Immunitätsmechanismen** (spezifische Immunität, Immunität im engeren Sinne).

Der Unterschied, ob der Körper „falsch" oder „richtig" auf einen potenziellen Schadensfaktor reagiert, liegt nur darin, ob er angemessen reagiert. Bei Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen unterscheidet man

- **physiologische Autoimmunreaktionen**, die täglich ablaufen (z. B. positive und negative Selektion im Thymus), von
- **Autoimmunkrankheiten** mit einer pathologisch gesteigerten Reaktion gegen körpereigene Strukturen.

Störungen des Immunsystems können sich darstellen als

- **permissive** (= unzureichende) Immunreaktion
- oder **pathogene** (= überschießende) Immunreaktion (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. A 417).

Überempfindlichkeitsreaktionen stellen eine weitere Gruppe dar.

In der Therapie spielen heute die **Transplantationsimmunologie** und **Transfusionsimmunologie** eine bedeutende Rolle (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. A 433).

5 Entzündung

5.1 Definition, Ursachen, Einteilung

DEFINITION Als Entzündung bezeichnet man eine **vitale Abwehrreaktion des Organismus** auf eine lokale Schädigung des Gewebes mit dem Ziel, die auslösenden exo- oder endogenen Noxen zu eliminieren und den ursprünglichen Gewebezustand wiederherzustellen.

MERKE Zu den **allgemeinen Entzündungskriterien** zählen

- Freisetzung von **Entzündungsmediatoren**,
- **Mikrozirkulationsstörungen** mit **Vasodilatation** (Hyperämie) und **gesteigerter Kapillarpermeabilität** (Ödem),
- **Einwanderung** von **neutrophilen Granulozyten** und **Makrophagen** in den Entzündungsherd und
- **Fibroblastenproliferation.**

5.1.1 Ursachen von Entzündungen

Exogene Ursachen: Zu den exogenen Entzündungsauslösern zählen

- Traumata
- chemische, physikalische und biologische Noxen
- Fremdkörper und inertes Fremdmaterial (S. 294).

Endogene Ursachen: Zu den endogenen Entzündungsauslösern zählen

- autoimmunologische Reaktionen (s. Immunsystem und rheumatische Erkrankungen S. A 431)
- Stoffwechselprodukte (z. B. Urämie)
- Tumoren (S. 307)
- Hypoxie und Ischämie (S. 294)
- Einblutungen.

5.1.2 Einteilungskriterien von Entzündungen

Siehe **Tab. 5.1**.

5.2 Entzündungsverlauf

Perakute Entzündung: Perakute Entzündungen verlaufen fulminant und enden häufig innerhalb kürzerster Zeit (Dauer ca. 48 h) letal. Ursache einer perakuten Entzündung sind entweder eine hohe Erregervirulenz oder Immunsuppression des Wirtsorganismus (Bsp.: Epiglottitis acutissima, fulminante Hepatitis).

Tab. 5.1 Einteilung von Entzündungen

Einteilungskriterium	Einteilung in
nach klinisch-zeitlichem Verlauf	perakute, akute, subakute, chronische und rezidivierende Entzündungen
nach morphologischem Bild	**nach vorherrschendem Zelltyp** (Korrelation mit zeitlichem Verlauf): • **akute** Entzündungen: v. a. neutrophile Granulozyten (Ausnahme: bei allergischen und viralen akuten Entzündungen dominieren Lymphozyten und Plasmazellen) • **chronische** Entzündungen: v. a. Lymphozyten und Zellen des Makrophagen-Monozyten-Systems **nach vorherrschender azellulärer oder zellulärer Entzündungskomponente:** • akute Entzündungen: akute exsudative Entzündungen, akute nekrotisierende Entzündung, akute lymphozytäre Entzündung • chronische Entzündungen: granulierende Entzündung, granulomatöse Entzündung, chronisch-lymphozytäre Entzündung

Akute Entzündung: Akute Entzündungen beginnen plötzlich, verlaufen i. d. R. heftig, heilen aber meistens innerhalb von 3–14 Tagen vollständig aus (Bsp.: Konjunktivitis).

Subakute bzw. subchronische Entzündung: Subakute bzw. -chronische Entzündungen beginnen häufig schleichend und verlaufen weniger heftig als akute Entzündungen. Sie dauern i. d. R. zwischen 2 und 4 Wochen. Eine Ausheilung ist möglich.

Chronische Entzündung: Chronische Entzündungen sind durch einen langen Verlauf über Wochen, Monate oder Jahre gekennzeichnet. Sie entwickeln sich, wenn die auslösende Noxe im Organismus persistiert und führen typischerweise zu einem Gewebeuntergang und einer Defektheilung mit Bildung von Narbengewebe. Die Folge ist nicht selten ein Funktionsverlust des betroffenen Organs oder Gewebes. Abhängig von der Entstehung werden unterschieden:

- **Primär chronische Entzündung:** Mit einem typischen schleichenden Beginn und zunehmender oder schubweise auftretender Symptomatik; sie dauert länger als 4 Wochen. Primär chronische Entzündungen heilen i. d. R. nicht vollständig aus (Bsp.: chronische Polyarthritis, Tbc).
- **Sekundär chronische Entzündung:** Sekundär chronische Entzündungen entwickeln sich direkt aus einer akuten Entzündung, eine Ausheilung ist meistens nicht möglich (z. B. Entwicklung einer chronischen aus einer akuten Bronchitis).

Rezidivierende Entzündung: Hier wechseln sich rezidivierend auftretende akute Schübe mit symptomfreien Intervallen (Remissionen) ab (Bsp.: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen).

5.3 Entzündungsausbreitung

5.3.1 Ausbreitung

Ähnlich wie bei Tumoren (S. 314) breitet sich auch der Entzündungsprozess entlang vorgegebener Bahnen aus:

- lymphogen = über die Lymphbahn
- hämatogen = über den Blutweg
- per liquorem = mit/im Liquor
- kanalikulär = über ableitende Gangsysteme
- kavitär = über präformierte Höhlen (z. B. Bauchhöhle)
- neurogen = entlang der Nerven
- per continuitatem = kontinuierliche Ausbreitung entlang anatomischer Strukturen
- per contiguitatem = übergreifend durch Berührung von Strukturen.

Lokalisierte Entzündungen: Hier ist die Entzündung auf ein umschriebenes Areal begrenzt, das häufig im Bereich der **Eintrittspforte** der auslösenden Noxe liegt. Die Ausbreitung wird durch anatomische Strukturen wie Organkapseln oder Bindegewebssepten und das im Rahmen des Entzündungsprozesses gebildete Fibrinnetz gehemmt.

Generalisierte Entzündungen:

Septikopyämie: Gelangen Erreger direkt oder indirekt (über die Lymphgefäße) in die Blutbahn, können sie sich im Organismus ausbreiten und in anderen Organen/Geweben metastatische „Tochterentzündungsherde" bilden, die ihrerseits den Ausgangspunkt einer septikopyämischen Streuung darstellen können. Besonders häufig betroffen sind Gehirn, Lungen und Niere. In den betroffenen Organen/Geweben lassen sich kleine Eiterherde nachweisen.

Sepsis: Die Sepsis ist eine komplexe systemische Entzündungsreaktion, die von lokalen Entzündungsherden (sog. Sepsisherden, z. B. Erysipel) ausgeht, von denen Erreger in die Blutbahn eingeschwemmt werden (s. Infektionserkrankungen S. A493). Risikofaktoren für die Entstehung einer Sepsis sind hohe Erregervirulenz, hohe Pathogenität der Endotoxine und eine Abwehrschwäche des Organismus. Durch eine ungehemmte Mediatorfreisetzung und Aktivierung inflammatorischer Zellen kommt es in zahlreichen Mikrozirkulationsgebieten zu einer Gerinnungsaktivierung und diffusen entzündlichen Prozessen, die die Gewebeperfusion einschränken und im Extremfall zu einem septischen Schock mit Multiorganversagen und einer Verbrauchskoagulopathie führen können. Für die Diagnose einer Sepsis wird der Nachweis einer Bakteriämie (→ positive Blutkultur) und zweier der folgenden Symptome des sog. **systemischen inflammatorischen Response-Syndroms** (SIRS, s. Infektionskrankheiten S. A493) gefordert:

- Tachykardie (≥ 90/min)
- Tachypnoe (≥ 20/min) oder Hyperventilation mit $pCO_2 \leq 33$ mmHg
- Körpertemperatur ≥ 38 °C oder ≤ 36 °C
- Leukozytose ($\geq 120\ 000/mm^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\ mm^3$) oder ≥ 10 % Stabkernige.

MERKE Von der Sepsis und Septikopyämie grenzt sich die **Bakteriämie** ab, bei der zeitweilig Erreger im Blut vorhanden sind, es dabei aber nicht zu einer systemischen Entzündungsreaktion kommt.

5.3.2 Fördernde und hemmende Faktoren

Fördernde Faktoren: Die Ausbreitung der Entzündung wird v. a. durch **bakterielle Enzyme** gefördert, die Bindegewebsstrukturen auflösen können (z. B. Hyaluronidase, Kollagenase, Fibrinolysin und Streptokinase).

Hemmende Faktoren: Eine Entzündungsausbreitung wird gehemmt durch

- lokale Faktoren wie **Organkapseln** oder **Bindegewebssepten**
- in das Entzündungsgebiet einströmendes **Fibrinogen**, das zu einem **Fibrinnetz** polymerisiert und das entzündete Gewebe praktisch „verklebt" und
- die von Koagulase-positiven Bakterien (z. B. Staphylococcus aureus) gebildete **Koagulase**, die eine Abszedierung fördert und somit die Infektion lokal begrenzt hält.

5.4 Entzündungssymptome und -zeichen

5.4.1 Lokale Entzündungssymptome

Die lokalen Kardinalsymptome der akuten Entzündung sind

- **Rubor (Rötung)**
- **Dolor (Schmerz)**
- **Calor (Erwärmung)**
- **Functio laesa (eingeschränkte Funktion).**

Die klassischen Entzündungszeichen wurden bereits 30 v. Chr. durch Celsus erstmals beschrieben. 1858 fügte Virchow den Begriff „functio laesa" hinzu.

Der wichtigste **direkte Schmerzmediator** ist **Bradykinin. Prostaglandine** wirken **indirekt** schmerzauslösend, in dem sie die Schmerzsensibilisierung der Nozizeptoren für Bradykinin erhöhen. An der Vermittlung des **akuten Schmerzes** sind außerdem Wasserstoff- und Kaliumionen, Acetylcholin, Histamin und Serotonin beteiligt.

5.4.2 Systemische Entzündungssymptome

Systemische Symptome können bei ausgeprägten Entzündungsreaktionen durch freigesetzte Mediatoren und gesteigerte Durchblutung ebenfalls entstehen. Zu den klassischen systemischen Reaktionen gehören:

- **Fieber:** Ausschüttung von Zytokinen (IL-6, IL-8, TNF-α, Interferon-α) und Freisetzung von PGE2 und PGF2α führen zu einer Erhöhung des Temperatursollwerts im Hypothalamus.
- **Tachykardie:** ausgehend vom Sinusknoten durch erhöhte Belastung (Fieber)
- **humorale Veränderungen:**
  - Leukozytose (bei bakteriellen Infektionen v. a. neutrophile Granulozyten, bei parasitären Infektionen oder Allergien eher eosinophile Granulozyten, bei viralem Geschehen Lymphozyten)
  - Erhöhung von Akute-Phase-Proteinen (v. a. CRP, α-Globuline, Fibrinogen)
  - Infektanämie (v. a. bei chronischen Entzündungen und malignen Prozessen).

Sehr selten kommt es auch zur Bradykardie, beispielsweise bei Typhus, Leptospirose und Brucellose. Es handelt sich um eine relative Bradykardie (im Verhältnis zur Temperatur zu niedrige Herzfrequenz), nicht zu verwechseln mit kardial bedingten Bradykardien.

5.5 Zelluläre Effektoren der Entzündung

Neutrophile Granulozyten:

- vorherrschende Zellkomponente der **akuten bakteriellen Infektion**
- werden chemotaktisch zu Infektionsherden rekrutiert
- produzieren Mediatoren zur Vasodilatation, Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände und Thrombozytenaggregation
- produzieren Proteasen und bakterizide Substanzen (toxische Sauerstoffradikale, Lysozym)
- phagozytieren eingedrungene Bakterien (→ Mikrophagen) und gehen dabei apoptotisch zugrunde
- zerfallene Neutrophile bilden gemeinsam mit dem nekrotischen Gewebe den **Eiter**.

Beim Krankheitsbild der septischen Granulomatose (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A423) liegt ein Defekt der NADPH-abhängigen Oxidase vor, der die Bildung von Superoxid-Anionen verhindert und die Neutrophilen funktionslos werden lässt.

Eosinophile Granulozyten:

- finden sich häufig in der Schleimhaut (Darmmukosa, Atemwege)
- ihre Granula enthalten basische und kationische Proteine zur
  - Zerstörung von Parasiten und Helminthen und zur
  - Histaminausschüttung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten
- beteiligt v. a. an **Entzündungen vom allergischen Typ** (Hypersensitivitätsreaktion Typ I, s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A427) und bei **Parasiten**- bzw. **Wurmbefall**.

Basophile Granulozyten:

- befinden sich im Blut
- schütten Histamin und Heparin aus
- spielen gemeinsam mit den Mastzellen eine entscheidende Rolle bei der **Hypersensitivitätsreaktion Typ I** (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A416).

Thrombozyten:

- aggregieren bei der Blutgerinnung
- produzieren Prostanoide, Kinine und Wachstumsfaktoren für Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Endothelien.

Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems: Monozyten stammen dem Knochenmark und zirkulieren im Blut (sog. Blutmakrophagen). Nach etwa 2 Tagen wandern sie in das Gewebe ein und werden dann als **Makrophagen** (Syn.: sessile Makrophagen) bezeichnet. Abhängig vom Zielgewebe differenziert man bei den Makrophagen

- Mikrogliazellen (Nervengewebe)
- Osteoklasten (Knochengewebe)
- Deckzellen (Synovia)
- Histiozyten (Bindegewebe)
- Alveolarmakrophagen bzw. „Herzfehlerzellen" (Lunge, S. 284) und
- Kupffer-Sternzellen (Leber).

Zu ihren entscheidenden Aufgaben gehören Phagozytose, Antigenpräsentation, Freisetzung von lysosomalen Enzymen, Chemotaxinen, lymphozyten- und granulozytenaktivierenden Zytokinen (IL-1 und TNFα) und Wachstumsfaktoren für Fibroblasten. Abhängig vom phagozytierten Material wandeln sich die Makrophagen in unterschiedliche Zelltypen um (**Tab. 5.2**).

Tab. 5.2 Makrophagenabkömmlinge im Rahmen der Phagozytose

Zelltyp	Erläuterung
Lipophagen	Lipophagen entstehen durch die Phagozytose von Fetten. Charakteristisch ist ihr schaumiges Aussehen. Abhängig von der Herkunft der Fette unterscheidet man: • **Xanthomzellen** (z. B. bei Fettgewebsnekrosen oder in Xanthomen) • **Fettkörnchenzellen** (z. B. Hirnerweichung).
Epitheloidzellen	Epitheloidzellen entstehen durch Phagozytose nichtabbaubaren Materials. Sie sind auf die Synthese und Sekretion von Proteasen, Elastasen, Kollagenasen und Zytokinen wie IL-1 und TNFα spezialisiert. Sie bilden einen epithelähnlichen Zellwall, durch den der Entzündungsherd abgeriegelt wird. Typisch ist die Keulen- bzw. Schuhsohlenform ihres Kerns.
Riesenzellen	Viele Makrophagen und Epitheloidzellen können im Verlauf zu Zellverbänden fusionieren, die sich vornehmlich in Granulomen (S. 47) finden. Durch die massive Produktion zytotoxischer und mikrobizider Verbindungen werden sie zu sehr effizienten Riesenfresszellen. Riesenzellen sind häufig mit bestimmten Erkrankungen assoziiert: • **Langerhans-Riesenzellen:** entstehen durch Fusion von bis zu 100 Epitheloidzellen, die alle das gleiche schwer abbaubare Material „verdauen". Die peripher lokalisierten Zellkerne bilden einen kranzförmigen Ring, im Zytoplasma findet man gelegentlich Zellsequester in Form sog. „asteroid bodies" (sternförmige Zytoskelettanteile) oder Schaumann-Körperchen (muschelförmig verkalkte Zytoplasmaanteile). Vorkommen bei Lues, Lepra, Toxoplasmose, Tuberkulose, Sarkoidose, Morbus Boeck oder Morbus Crohn. • **Fremdkörper-Riesenzellen:** entstehen durch Fusion vieler Makrophagen im Rahmen der Phagozytose endogener (z. B. Urat- oder Cholesterinkristalle) und exogener (z. B. Nahtmaterial, Insektenstachel) Fremdmaterialien. Typisch sind die unregelmäßig im Zytoplasma verstreuten Kerne. • **Touton-Riesenzellen:** entstehen aus Makrophagen, die größere Mengen Fett enthalten. Sie finden sich v. a. bei Xanthomen und Xanthelasmen und der Hans-Christian-Schüller-Krankheit. **DD:** physiologische Riesenzellen (z. B. Knochenmarks-Riesenzellen und Riesenzellen des Chorion)

Weitere Entzündungszellen:

- **Lymphozyten:** bilden Lymphokine; eine Lymphozytose (also Vermehrung der Lymphozyten) findet sich v. a. bei akuten viralen Infekten sowie chronischen Entzündungen.
- **Plasmazellen:** entstehen aus B-Lymphozyten und produzieren Immunglobuline.

Auch die verschiedenen Gewebezellen beteiligen sich an der Entzündungsreaktion:

- **Gewebsmastzellen** können Histamin und Heparin ausschütten und durch das Komplementsystem aktiviert werden. Sie können sich amöboid fortbewegen und kommen aus dem Oberflächengewebe.
- **Endothelzellen** besitzen verschiedene Adhäsionsmoleküle (z. B. Integrine, Selektine), die für die Leukozytenrekrutierung wichtig sind. Außerdem produzieren sie verschiedene Entzündungsmediatoren (z. B. IL-1, Prostaglandine, NO), die zur Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung führen.
- **Fibroblasten** werden nach einer Entzündung durch Mediatoren zu Gewebeumbau und Faserbildung angeregt.

5.6 Akut exsudative Entzündungsreaktion

Die akute Entzündungsreaktion läuft unabhängig von der auslösenden Noxe stereotyp ab. Sie umfasst verschiedene mediatorvermittelte vaskuläre und zelluläre Reaktionen, die sich z. T. überlappen.

1. **Alteration:** Veränderung des Gewebes in Abhängigkeit der Noxe.
2. Beeinflussung der **Mikrozirkulation** an der terminalen Endstrombahn der Entzündung:
   - erste Phase (fakultativ): Arteriolenkonstriktion in Sekunden bis Minuten
   - zweite Phase (obligat): Vasodilatation der Arteriolen, Kapillaren und Venolen, verursacht Kardinalsymptome der Entzündung durch Hyperämie
   - dritte Phase (obligat): Venolenkonstriktion
3. **Permeabilitätssteigerung** der Gefäße und Gewebe durch Mediatoren wie Histamin, Leukotriene, NO.
4. **Zellmigration ins Gewebe:** Granulozyten/Makrophagen/Mastzellen rollen an Endothelzellen der Gefäße entlang und werden über Selektine und Integrine zur Adhäsion veranlasst und transmigrieren dann im nächsten Schritt aus dem Gefäß ins Gewebe. Im Gewebe angekommen werden die Zellen über Chemotaxine an die Entzündungsstelle „gelockt". Signalmoleküle dafür sind Komplementfaktoren (Anaphylatoxin = C 3a und C 5a), Leukotriene, Lymphokine, Endotoxine, bakterielle Spaltprodukte etc.
5. **Phagozytose:** angeregt durch Opsonierung mit Immunglobulinen aus Plasmazellen und/oder Komplementfaktoren beginnen Makrophagen den gezielten Abbau von Erregern und befallenen Zellen.
6. Die eingewanderten Zellen schütten nun ihrerseits weitere Mediatoren aus und beeinflussen das lokale Gewebe und den Organismus und/oder locken weitere Zellen an.

MERKE Zu den 3 grundlegenden formalpathogenetischen Elementen der exsudativen Entzündung zählen:
- Mikrozirkuationsstörung
- Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände und
- Leukozytenmigration mit Chemotaxis und Phagozytose.

5.7 Entzündungsformen

Je nach Art, Dauer und Ausmaß der Entzündung wird das makroskopische und histologische Bild von unterschiedlichen zellulären und nicht-zellulären Bestandteilen geprägt.

5.7.1 Akute Entzündungsformen

Akute exsudative Entzündung

Bei der exsudativen Entzündung tritt charakteristischerweise ein **entzündliches Exsudat** aus. Abhängig von dessen Zusammensetzung und den vorherrschenden Bestandteilen unterscheidet man verschiedene Unterformen.

Seröse Entzündung: Bei der serösen Entzündung tritt fibrinfreies Serum aus, das reich an Eiweiß, Albumin und Globulin ist. Es kann durch Permeabilitätszunahme ins Bindegewebe übertreten und zu einer Ödembildung führen. Als Ursache gehen häufig Überempfindlichkeitsreaktionen oder Gewebeschäden unter Beteiligung von Mastzellendegranulation (Histamin → Vasodilatation) voraus. Meistens sind **Schleimhäute** des Gastrointestinaltraktes betroffen, die **Haut** oder **seröse Gewebe** (Bsp.: Cholera, Urtikaria).

Serös-schleimige Entzündung (serös-katarrhalische Entzündung): Das Exsudat besteht nicht nur aus Serum, sondern enthält auch Epithelreste von Schleimhäuten und vermehrt produzierten Schleim. Diese Entzündungsform tritt deshalb auch nur im Respirations- und Gastrointestinaltrakt auf (Bsp.: Rhinitis).

Fibrinöse Entzündung: Fibrinöse Entzündungen entstehen, wenn das Endothel seröser Häute oder Schleimhäute so stark geschädigt wird, dass eine **fibrinogenhaltige**, dem Blutplasma ähnliche **Flüssigkeit** in das Gewebe übertritt. Durch Polymerisierung des Fibrinogens außerhalb der Gefäße entsteht ein Fibrinnetz, das der Entzündungsausbreitung entgegenwirkt. Normalerweise wird das Fibrinnetz durch lysosomale Enzyme eingewanderter Leukozyten aufgelöst. Bei Leukozytenmangel (z. B. unter antibiotischer Therapie) unterbleibt der Fibrinabbau und das Fibrinnetz wird durch Granulationsgewebe organisiert. Klassische Auslöser einer fibrinösen Entzündung sind chemische und infektiös-toxische Noxen, traumatische oder ischämische Gewebeschädigung, toxische Stoffwechselprodukte (z. B. Urämie) und immunologische Faktoren (Autoimmunerkrankungen). Typisch für die fibrinösen Entzündungen im **Schleimhautbereich** ist die Bildung zäher, schwer ablösbarer **„Pseudomembranen"**, die aus Fibrin und nekrotischem Material bestehen. Abhängig von der Relation zwischen fibrinösem Exsudat und Schleimhautnekrose unterscheidet man zwischen der

- **pseudomembranösen, nekrotisierenden** Entzündung (Basalmembran geschädigt → Abheilung unter Narbenbildung, z. B. bei der Diphtherie oder der zumeist iatrogen bedingten pseudomembranösen Kolitis, die durch eine Überwucherung des Darmlumens mit Clostridium difficile infolge Antibiotikagabe entsteht, **Abb. 5.1**a), und der
- **pseudomembranösen, nichtnekrotisierenden** Entzündung (Basalmembran intakt → Reepithelialisierung entlang der intakten Basalmembran und Restitutio ad integrum, z. B. bei der Grippetracheitis).

Klassische **fibrinöse Entzündungen** im Bereich der **serösen Häute** sind

- fibrinöse Pleuritis (z. B. Tbc, virale oder bakterielle Infektionen, fortgeleitete Pneumonie, Urämie, Kollagenosen)
- fibrinöse Perikarditis mit Zottenherz (**Abb. 5.1**b, c) (z. B. Kollagenosen, Urämie, Herzinfarkt, Z. n. herzchirurgischen Eingriffen) und
- fibrinöse Peritonitis (z. B. Kollagenosen, Tbc, Urämie).

> MERKE Bei fibrinösen Entzündungen der serösen Häute kann es zu flächenhaften und strangförmigen **bindegewebigen Verwachsungen** (sog. Briden) oder **Schwartenbildung** (z. B. Panzerherz, Pleuraschwarte) zwischen parietalem und viszeralem Blatt kommen, die zum Funktionsverlust des Organs führen können.

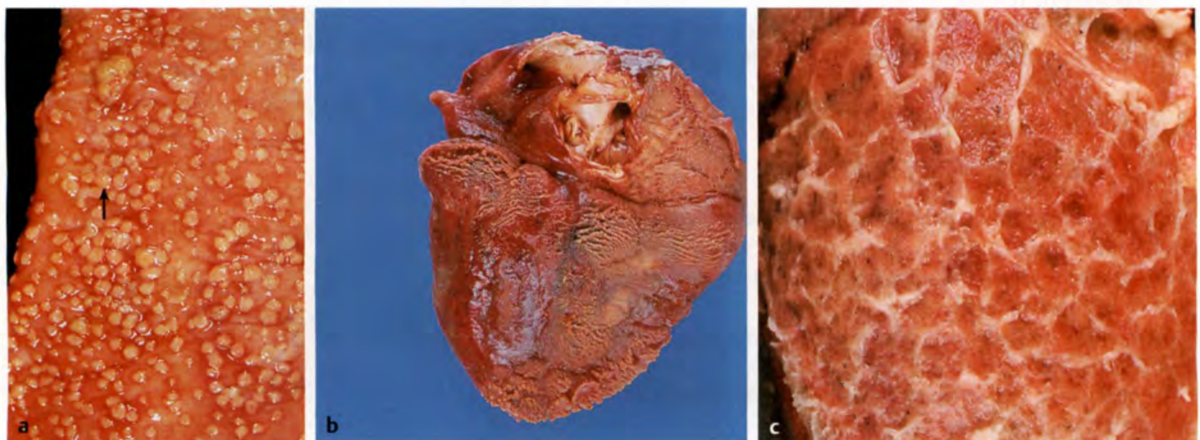


Abb. 5.1 **Fibrinöse Entzündungen. a** Pseudomembranöse Kolitis mit weißlichen Pseudomembranen. **b** Zottenherz mit **c** fibrinöser Perikarditis mit unregelmäßigen, „zottigen", gelblichen Fibrinauflagerungen. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

Tab. 5.3 **Erscheinungsformen eitriger Hautentzündungen**

Entzündungstyp und typische Erreger	Definition	Pathogenese	Beispiele
Abszess (Staphylococcus aureus)	lokalisierte Eiteransammlung in einem durch Gewebeeinschmelzung entstandenen Hohlraum	Kombination aus Entzündungsreaktion und lokaler Durchblutungsstörung (Thrombosierung kleiner Blutgefäße) → Nekrose → lytische Einschmelzung des nekrotischen Gewebes → Entstehung eines mit bakterienhaltigem Eiter gefüllten Hohlraums → Organisation durch Granulationsgewebe → Bildung einer Abszessmembran → Abkapselung → ggf. Fistelung	Körperoberfläche: z. B. Schweißdrüsenabszess, Glutealabszess, Pilonidalsinus, infizierte Epidermiszyste (sog. Atherom) Organe: z. B. Leber-, Lungen-, Nierenabszess, perityphlitischer Abszess bei eitriger Appendizitis
Follikulitis, Karbunkel und Furunkel (Staphylococcus aureus)	**Follikulitis:** Infektion des suprainfundibulären Anteils des Haarfollikels **Furunkel:** abszedierende Entzündung des gesamten Haarfollikels **Karbunkel:** abszedierende Entzündung mehrerer Haarfollikel	abszedierende Entzündung der Haarfollikel und Haarbalgdrüsen	Haarfollikel und Haarbalgdrüsen (v. a. Axilla, Nacken, Inguinalregion
Phlegmone (β-hämolysierende Streptokokken)	diffuse, sich flächenhaft im interstitiellen Bindegewebe ausbreitende Entzündung, Bindegewebe durch seröses bzw. serös-fibrinöses Exsudat aufgelockert	durch Produktion von Hyaluronidase wird das Gewebe aufgelöst → rasche Erregerausbreitung	Erysipel (subkutanes Bindegewebe), Mediastinalphlegmone, Muskelphlegmone, Hohlorgane (phlegmonöse Appendizitis, Cholezystitis)
Empyem (Pneumo-, Strepto-, Meningo- und Staphylokokken, E. coli)	eitrige Entzündung in einer präformierten Körperhöhle	meist infolge Fortleiten einer eitrigen Organentzündung in den benachbarten Körperhohlraum	Pleuraempyem (Pyothorax) Gallenblasenempyem, Gelenkempyem (Pyathros), Ventrikelempyem (Pyozephalus)

Fibrinös-eitrige Entzündung: Kommt es im Verlauf einer fibrinösen Entzündung zur **Einwanderung** und einem **Zerfall neutrophiler Granulozyten**, entwickelt sich eine fibrinös-eitrige Entzündung. Meist liegt eine **akute bakterielle Infektion** zugrunde. Das klassische Beispiel einer fibrinös-eitrigen Entzündung ist die **Lobärpneumonie** im Stadium der grauen und gelben Hepatisation. Eine Lobärpneumonie wird meistens durch Pneumokokken ausgelöst, die i. d. R. per inhalationem akquiriert werden. Deutlich seltener entwickelt sie sich durch hämatogene Streuung im Rahmen einer Sepsis. Es handelt sich um eine auf einen Lappen (lobär oder panlobulär) begrenzte Entzündung, die klinisch mit einer akuten systemischen Reaktion (hohes Fieber, Schüttelfrost, Entzündungsparameter) verläuft. Der morphologische Aspekt der Lobärpneumonie ändert sich – auch unter Therapie – in typischer Reihenfolge (s. Atmungssystem S. A 173).

MERKE Gelingt es dem Körper nicht, das Fibrinnetz aufzulösen, wird es durch Granulationsgewebe organisiert. Hierdurch entwickelt sich eine irreversible Induration (= **Karnifikation** bzw. „chronisch karnifizierende Pneumonie").

Eitrige Entzündung: Das Exsudat einer eitrigen Entzündung enthält **massenhaft neutrophile Granulozyten** und **Zelltrümmer** (Detritus, mukopurulente Entzündung bzw. eitriger Katarrh). Durch Freisetzung lytischer Enzyme kommt es zu einer **Gewebeeinschmelzung**. Eiter imponiert makroskopisch als gelblich-grünliche, rahmige Flüssigkeit. Eitrige Entzündungen werden durch **pyogene Bakterien** ausgelöst (am häufigsten Streptokokken und Staphylokokken). Betroffen sind v. a. die Haut und Atemwege. Typisch ist die **Dreischichtung** des Eiterherds:

- **zentrale Nekrosezone:** proteolytischer Einschmelzungsherd mit lipidreichem Detritus (→ gelber Eiter)
- **Eiterzone:** Ansammlung von neutrophilen Granulozyten um den zentralen Nekrosekern
- **Hyperämiezone:** perifokales Ödem durch ein seröses Exsudat.

Bei den eitrigen Entzündungen der **Haut** hängt die Erscheinungsform von der betroffenen Hautschicht und dem Ausbreitungsmuster ab (**Tab. 5.3**).

Ein typisches Beispiel für eine mukopurulente Entzündung im Bereich der Atemwegen ist die bakterielle **eitrige Bronchitis/Bronchopneumonie** (Herdpneumonie), die entweder inhalativ oder durch Aspiration entsteht. Sie entwickelt sich als sekundäre Pneumonie aus einer absteigenden Bronchitis (kanalikuläre Entzündungsausbreitung). Morphologisch ist das Nebeneinander verschiedener Entzündungsstadien charakteristisch. In den betroffenen Bereichen finden sich ein entzündliches Exsudat aus Fibrin und Granulozyten und eine hyperämische Perfusion, der Rest der Lunge ist unauffällig. Als Komplikationen können sich eine Pleuritis, Sepsis, Lungenabszess oder -gangrän entwickeln.

MERKE Abszess – Staphylokokken
Phlegmone – Streptokokken

Hämorrhagische Entzündung: Bei massiver Schädigung von Blutgefäßen können außer Plasma auch Erythrozyten in das Gewebe übertreten. Histologisch lassen sich hä-

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

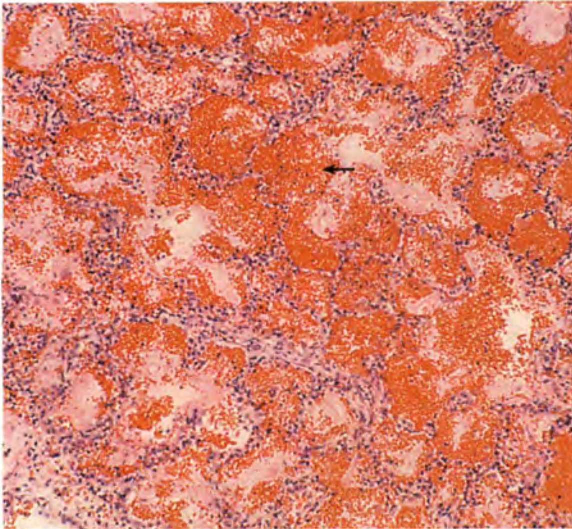


Abb. 5.2 Hämorrhagische Grippepneumonie. Blut in den Alveolen. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

morrhagische Entzündungen daher leicht durch die **Anwesenheit von Erythrozyten** im Exsudat nachweisen.

Hämorrhagische Entzündungen werden durch bakterielle Exo- oder Endotoxine, zytopathische Viren oder eine immunologisch oder enzymatisch bedingte Gefäßwandschädigung ausgelöst. Die Abheilung erfolgt über eine granulierende Entzündung mit Bildung von Narbengewebe. Klassische Beispiele für eine hämorrhagische Entzündung sind:

- hämorrhagische Grippepneumonie (s. Infektionserkrankungen S. A 537): Influenzaviren können Blutkapillaren zerstören, sodass es zum Einstrom von Blut in die Alveolen kommt (**Abb. 5.2**). Die Lungenbläschen kollabieren und/oder organisieren sich hyalin um. In weiterer Folge ist der Gasaustausch extrem beeinträchtigt (→ Tod durch Lungenversagen innerhalb von wenigen Tagen).
- virale hämorrhagische Fiebererkrankungen (s. Infektionserkrankungen S. A 526)
- Goodpasture-Syndrom (s. Niere S. A 381)
- Milzbrand (s. Infektionserkrankungen S. A 512)
- hämorrhagische Kolitis und hämolytisch-urämisches Syndrom (s. Niere S. A 394).

Akut nekrotisierende Entzündung

Nekrotisierende Entzündungen entstehen unter Bedingungen, die es dem Körper nicht ermöglichen, eine normale exsudative Entzündungsreaktion zu entwickeln. Mögliche Ursachen sind z. B.

- **lokale Durchblutungsstörungen** (z. B. Thrombose)
- **Entzündungszellmangel** oder **-funktionsstörung** (z. B. angeborene oder erworbene Agranulozytose, Immunsuppression)
- **hoch toxische Zellgifte.**

MERKE Nekrosen durch Granulozytenmangel werden auch als **„areaktive Nekrosen"** bezeichnet.

Man unterscheidet verschiedene Formen:

- **ulzerierende Entzündung:** Ulzerierende Entzündungen entstehen durch Abstoßung herdförmiger Schleimhautnekrosen an den Oberflächen von Haut und Schleimhäuten, der Defekt reicht mindestens bis in die Submukosa und wird von einem Fibrinexsudat (= Fibrinschorf) bedeckt (z. B. Gastroduodenalulkus, Druckulzera beim Dekubitus).
- **abszedierende Entzündung:** Ein Abszess entsteht, wenn das nekrotische Gewebe durch proteolytische Enzyme pyogener Keime (v. a. Staphylokokken) eingeschmolzen wird.
- **gangräneszierende Entzündung:** Bei einer Superinfektion des nekrotischen Gewebes mit Fäulnisbakterien wird das Gewebe jauchig zersetzt. Ein Gangrän findet sich häufig bei Diabetikern, wegen der erhöhten Infektanfälligkeit und der oftmals bestehenden Polyneuropathie als Spätfolge. Häufig stellt die Amputation die einzige Möglichkeit dar, eine Ausbreitung der Bakterien zu vermeiden.

Akute lymphozytäre Entzündungen

Kennzeichen der akuten lymphozytären Entzündung ist ein **lympozytäres Infiltrat** im betroffenen Organ oder Gewebe. Akute lymphozytäre Entzündungen sind typisch für **Virusinfektionen** (z. B. virale Myokarditis) und **immunologisch vermittelte Entzündungen** bei Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßung und der Graft-versus-Host-Erkrankung. Pathogenetisch liegt der akuten lymphozytären Entzündung eine **Hypersensitivitätsreaktion Typ IV** (zellvermittelte Zytotoxizität) zugrunde, die zu einer Apoptose der Zellen führt.

5.7.2 Chronische Entzündungsformen

Granulierende Entzündung

Granulierendes Gewebe findet sich genau betrachtet immer am Ende einer Entzündungsreaktion. Wurden Abbauprodukte und Bakterien phagozytiert, so können Makrophagen und Thrombozyten Wachstumsfaktoren ausschütten, die zur neuen Kapillareinsprossung und fibroblastischer Umgestaltung des aufgeräumten Entzündungsareals führen. Dieses neue Ersatzgewebe wird Granulationsgewebe genannt. Es ist zell- und kapillarreich.

Je nach Entzündungsursache kann man unterschiedliche Unterformen erkennen:

- **Nekrose und Ulkus:** Das Granulationsgewebe ist durch eine charakteristische Dreischichtung gekennzeichnet:
  1. Zentrale Resorptionszone, die direkt an die Nekrose angrenzt und v. a. durch die Anwesenheit resorbierender Makrophagen gekennzeichnet ist.
  2. Granulationszone mit Kapillareinsprossung und Fibroblasten (→ Entstehung des Granulationsgewebes).
  3. Narbenzone, in der das Granulationsgewebe zu einem faserreichen Bindegewebe ausgereift ist.

Tab. 5.4 Granulomtypen

Granulomtyp	Morphologie	Beispiele
Epitheloidzellgranulome		
nichtverkäsendes Epitheloidzellgranulom (Sarkoidose-Typ, **Abb. 5.3**a)	von innen nach außen: herdförmige Ansammlung von Epitheloidzellen, ggf. mit mehrkernigen Riesenzellen vom Langerhans-Typ, Asteroid- und Schaumann-Körperchen (**Tab. 5.2**) peripherer Lymphozytenwall mantelförmige Umrandung durch Fibroblasten	Sarkoidose, Morbus Crohn, primär biliäre Zirrhose, Toxoplasmose, Berylliose, Aluminiumpneumokoniose
verkäsendes Epitheloidzellgranulom (Tuberkulose-Typ, **Abb. 5.3**b)	der Aufbau entspricht dem nichtverkäsenden Epitheloidzellgranulom, zeigt aber eine zentrale zellfreie verkäsende Nekrose	Tuberkulose, tuberkuloide Lepra, Morbus Wegner, Lues
kleinherdige Epitheloidzellansammlungen (sarcoid-like lesions)	umschriebene Gruppe weniger, kleiner Epitheloidzellen, **keine** Nekrose	Toxoplasmose, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, im Abflussgebiet von Tumoren als Begleitreaktion
Epitheloidzellgranulom vom Pseudotuberkulose-Typ (Synonym: retikulozytär-abszedierendes Granulom)	zentral abszedierende Einschmelzung mit neutrophilen Granulozyten, peripherer Wall aus Histiozyten, die sich z. T. in Epitheloidzellen umwandeln	Lymphadenitis mesenterialis (Yersinia pseudotubercularis), Katzenkratzkrankheit, Tularämie, Lymphogranuloma venereum, Kokzidioidomykose, chronische Bilharziose
Histiozytäre Granulome		
Fremdkörpergranulom (**Abb. 5.3**d)	zentraler Fremkörper, der von mehrkernigen Fremdkörper-Riesenzellen (**Tab. 5.2**), eingewanderten Makrophagen, einem lymphozytären Infiltrat, einsprossenden Kapillaren und Fibroblasten umringt wird	endogene Fremdkörper: Cholesterin-, Harnsäurekristalle, Hornlamellen, Fettgewebsnekrosen, Schleimextravasate exogene Fremdkörper: Plastik, Nahtmaterial, Talkumpuder, Insektenstachel
rheumatisches Granulom (Synonym: Aschoff-Knötchen)	zentrale fibrinoide Kollagenfasernekrose, umgeben von Anitschkow-Zellen (Sonderform der Histiozyten mit raupen- oder eulenaugenähnlichen Nukleolus), einem spärlichen lymphoplasmazellulären Infiltrat und Riesenzellen mit basophilem Plasma (Aschoff-Zellen)	rheumatische Myokarditis im Rahmen des rheumatischen Fiebers
rheumatoides Granulom (Synonyme: Rheumaknoten, Rheumagranulom, **Abb. 5.3**c)	zentrale fibrinoide Kollagenfasernekrose, umgeben von einem Wall aus palisadenartig angeordneten Histiozyten (ggf. vereinzelt Riesenzellen) und einem Randsaum aus T-Lymphozyten und Plasmazellen	rheumatoide Arthritis, Granuloma anulare

- **Hämatom:** Das Hämatom wird durch das Granulationsgewebe organisiert. Der zeitliche Verlauf des Hämoglobinabbaus lässt sich makroskopisch anhand einer charakteristischen Verfärbung unter der Haut erkennen: blaulila (Hämoglobin) → gelbgrün (Hämatoidin) → Entfärbung (Abtransport des Hämatoidins).
- **Thrombose** (s. auch Gefäße S. A 102): Thromben werden ebenfalls durch Granulationsgewebe umorganisiert. Besonders die Kapillareinsprossung kann durch Verbindung vieler kleiner Gefäße zum ursprünglichen Gefäßvolumen die Perfusionswege teilweise wieder eröffnen. Häufig verbleiben im rekanalisierten Gefäßlumen Narbenstränge, die von einer Gefäßwand zu anderen ziehen (sog. Strickleiterphänomen).

Granulomatöse Entzündung

Das wichtigste Charakteristikum der granulomatösen Entzündung sind die über 1 mm großen **Knötchen** (= **Granulom**) im Gewebe, die – abhängig vom Granulomtyp – aus Makrophagen und ihren Abkömmlingen (Epitheloidzellen, mehrkernige Riesenzellen), Lymphozyten, Plasmazellen, Granulozyten und Fibroblasten bestehen. Abhängig von der Toxizität der auslösenden Noxe bilden sich 2 histologisch unterschiedliche Granulomtypen (**Tab. 5.4**).

Epitheloidzellgranulome: Sie entstehen durch relativ **toxische** Noxen. Es handelt sich um scharf begrenzte Granulome, die histologisch durch die Anwesenheit von **Epitheloidzellen** (Makrophagenabkömmlinge, **Tab. 5.2**) gekennzeichnet sind. Abhängig von der Ätiologie verändern sich die Epitheloidzellen durch Leukozyteninfiltration und/oder Nekrosebildung:

- **verkäsende Granulome:** nekrotische Zersetzung der Granulome durch eine zellgebundene Immunreaktion, die sich gegen Bestandteile der Entzündungsauslöser richtet
- **abszedierende Granulome:** bei Infektion mit bestimmten Erregern wandern neutrophile Granulozyten in das Granulom ein, die eine abszedierende-histiozytäre Entzündungsreaktion auslösen.

Histiozytäre Granulome: Histiozytäre Granulome werden durch **wenig toxische** Noxen (z. B. Urate, immunkomplexumhülltes Kollagen) ausgelöst. Sie imponieren als unscharf begrenzte, knötchenförmige Ansammlungen und enthalten v. a. **phagozytierende Histiozyten.**

Chronisch-lymphozytäre Entzündung

Chronisch-lymphozytäre Entzündungen entwickeln sich am häufigsten als Folge einer **Autoimmunreaktion**, bei der sich die Immunabwehr gegen körpereigenes Gewebe

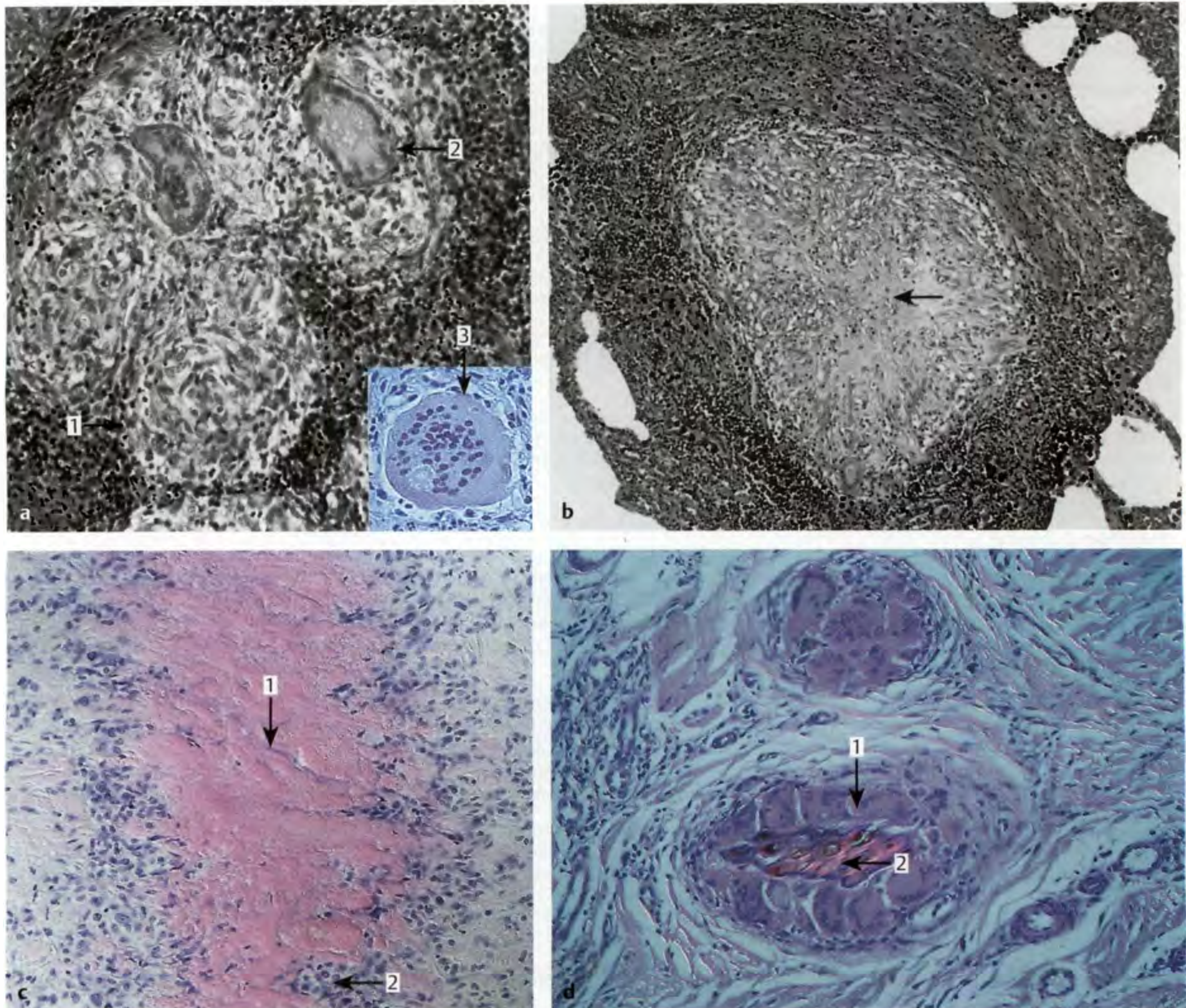


Abb. 5.3 **Granulomtypen. a** Epitheloidzellgranulom von Sarkoidosetyp (1 = herdförmige Epitheloidzellansammlungen; 2 = Langerhans-Riesenzellen; 3 = Asteroidkörperchen). **b** Epitheloidzellgranulom vom Tuberkulose-Typ mit zentral verkäsender Nekrose. **c** Rheumatoides Granulom (1 = zentrale fibrinoide Kollagenfasernekrose; 2 = palisadenartig angeordnete Histiozyten). **d** Fremdkörpergranulom. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

richtet. Das morphologische Korrelat ist eine lymphozytäre Infiltration der betroffenen Gewebe/Organe mit progredienter Parenchymdestruktion und Vernarbung. Typische Bespiele sind das Sjögren-Syndrom (Immunologie und rheumatische Erkrankungen S. A466) und die Hashimoto-Thyreoditis (Endokrines System und Stoffwechsel S. A307).

5.8 Folgereaktionen und Residuen

Jede Entzündung geht mit einem Untergang von Zellen/Gewebe einher. Abhängig vom Ausmaß der Gewebsschädigung und der Art des geschädigten Gewebes kommt es zu einer vollständigen Ausheilung oder Defektheilung.

Heilung (Restitutio ad integrum): Unter Restitutio ad integrum versteht man die vollständige funktionelle und strukturelle Wiederherstellung des ursprünglichen Gewebezustands. Eine Heilung ist nur dann möglich, wenn der entzündliche Defekt in einem regenerationsfähigen Gewebe lokalisiert ist. Zu den 3 wichtigsten Schritten der Heilung gehören

- Noxenelimination
- Auflösung des entzündlichen Exsudats und
- Ersatz der zugrunde gegangenen Zellen.

Defektheilung (Reparation) und Residuen: Defektheilung findet immer dann statt, wenn das entzündliche Exsudat nicht vollständig abgeräumt werden kann, ein größerer Gewebedefekt vorliegt oder der Defekt nicht regenerationsfähiges Gewebe betrifft. Bei der Reparation wird das organspezifische Gewebe durch Bindegewebe ersetzt. Zu den möglichen Residuen gehören:

- **Gewebszerstörungen:** Kann der Körper den Entzündungsprozess nicht eindämmen, kommt es zu einem Gewebeverlust mit Abszessbildung, Perforation oder Blutung (bei Zerstörung von Gefäßen).
- **Narbenbildung:** Wird das geschädigte Gewebe durch kollagenes Bindegewebe ersetzt, zeigt die entstehenden Narbe eine deutlich geringere Elastizität und Belas-

tungsfähigkeit als das ursprüngliche Gewebe. Es kann zur Schrumpfung, Kontrakturen oder Strangbildungen im Organ kommen (z. B. stenosierende Herzklappenfehler nach Endokarditis). Siehe auch S. 305.

- **Gefügedilatation:** Geht der Gewebeverlust mit einem starken Elastizitätsverlust einher, kann es bei mechanischer Belastung zur Ausbuchtung des entzündeten Areals kommen (z. B. Aneurysmabildung nach Myokarditis).
- **Fistelbildung:** Vor allem Abszesse neigen dazu, sich über die Bildung eines Ganges nach außen oder innen zu entleeren (Keimverschleppung, typisch bei Morbus Crohn).

6 Zellersatz

6.1 Regeneration und Fehlregeneration

6.1.1 Physiologische und pathologische Regeneration

DEFINITION Unter Regeneration versteht man den Ersatz zugrunde gegangener Zellen und die Wiederherstellung eines Gewebes.

Physiologische Regeneration: Bei der physiologischen Regeneration handelt es sich um den Ersatz von Zellen/Geweben, die im Rahmen des **normalen Verschleißes** zugrunde gegangen sind.

Pathologische Regeneration: Unter pathologischer Regeneration versteht man den Ersatz von Zellen/Geweben, die durch eine **Zellschädigung** zugrunde gegangen sind. Im Rahmen der pathologischen Regeneration kann es entweder zur **Restitutio ad integrum** oder zur **Defektheilung** kommen (s. o.).

6.1.2 Gewebearten und ihre Regenerationsfähigkeit

Die verschiedenen Gewebearten unterscheiden sich in Hinsicht auf ihre Regenerationsfähigkeit.

Labiles Gewebe (Wechselgewebe): Labiles Gewebe besitzt die Fähigkeit zur schnellen Proliferation bei hoher Zellteilungsrate. Dies ist jedoch auch der Grund, warum Wechselgewebe so anfällig für Noxen sind. Defekte werden schnell beseitigt und **heilen vollständig** aus. Beispiele für labiles Gewebe sind das hämatopoetische System, die Schleimhäute und die Epidermis.

Stabiles Gewebe: Stabiles Gewebe besteht aus differenzierten Zellen, die potenziell teilungsfähig sind. Solange das bindegewebige Stützgerüst intakt bleibt, können Defekte durch Zellteilung ausgeglichen werden und **vollständig ausheilen**. Zum stabilen Gewebe zählen z. B. die Leber, renale Tubulusepithelien, glatte Muskulatur und das Bindegewebe.

Permanentes Gewebe (Ruhegewebe): Die Zellen des permanenten Gewebes können sich nicht mehr teilen. Jeder Zelluntergang führt zur **Defektheilung** mit Narbenbildung und ggf. Funktionsverlust. Zum permanenten Gewebe gehören die Skelett- und Herzmuskulatur, Nervenzellen und Nierenglomerula.

MERKE Eine Restitutio ad integrum ist nur in labilem und stabilem Gewebe möglich. Permanentes Gewebe heilt immer unter Narbenbildung ab.

6.1.3 Grundlagen der Gewebsreparatur

Der extrazellulären Matrix kommt eine bedeutende Aufgabe bei der Regeneration des geschädigten Gewebes zu. Bindegewebe hat generell einen eher langsamen Umsatz, kann aber gut auf Entzündungen reagieren und die adäquate Wundheilung gewährleisten. Beeinflusst wird die extrazelluläre Matrix z. B. durch **Vitamine**, **Hormone** und **Wachstumsfaktoren** (für genauere Informationen siehe Lehrbücher der Biochemie).

6.1.4 Wundheilung

DEFINITION Unter einer **Wunde** versteht man einen Substanzverlust, der durch eine Verletzung oder Zellschädigung entsteht und zu einer Unterbrechung des Gewebezusammenhangs führt. **Wundheilung** findet in allen bindegewebigen Strukturen, Nerven und Muskeln statt.

Formen der Wundheilung:

Primäre Wundheilung (per primam intentionem): Bei kleinen Wunden mit glatten, gut adaptierbaren Wundrändern ohne Infektion. Da nur eine geringe Gewebsreparatur notwendig ist, verlaufen die verschiedenen Phasen der Wundheilung rasch. Insgesamt wird nur wenig Granulationsgewebe gebildet, die entstehende Narbe ist häufig kaum sichtbar (= Idealform der Wundheilung).

Sekundäre Wundheilung (per secundam intentionem): Bei größeren Defekten mit weit auseinanderklaffenden Wundrändern und Wundinfektion. Der Wundverschluss erfolgt durch Ausbildung eines Granulations- und (kosmetisch und funktionell störenden) Narbengewebes.

Ablauf der Wundheilung: Die Wundheilung verläuft in 4 aufeinanderfolgenden Phasen (**Tab. 6.1**).

Tab. 6.1 Phasen der Wundheilung

Phase	Zeitraum	Charakteristika
Exsudationsphase	nach etwa 6 h	Austritt von Blut und Lymphe und provisorischer Wundverschluss durch Gerinnungsaktivierung (Bildung von Fibringerinnseln), Abpressung eines serösfibrinösen Exsudats mit Säuberung des Wundgrunds
Resorptionsphase	nach etwa 6–12 h	Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen, Phagozytose und proteolytischer Abbau des nekrotischen Materials
Proliferationsphase	nach etwa 2–3 d	Bildung von hellrotem Granulationsgewebe durch Einsprossen von Kapillaren, Fibroblastenproliferation und Produktion von Proteoglykanen und Kollagenfasern; durch Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten beginnt die Wundkontraktion
Reparationsphase	ab 7. Tag	Ersatz des Granulations- durch faserreiches, aber schlecht durchblutetes Narbengewebe

Störfaktoren der Wundheilung: Ziel ist immer, eine primäre Wundheilung zu ermöglichen. Eine regelrechte (primäre) Wundheilung hängt allerdings von vielfältigen Faktoren ab. Neben **Art** und **Lokalisation**, **Tiefe** und **Ausdehnung** der Wunde sind insbesondere eine gute **Durchblutung** des umliegenden Gewebes und eine geringe Verschmutzung durch Fremdkörper Grundvoraussetzung.

Lokale Störfaktoren: Wundinfektionen, Nekrosen, Hohlraumbildung, Durchblutungsstörungen, Fremdmaterialien im Wundbereich, weit klaffende Wundränder, mangelnde Ruhigstellung der Wunde.

Systemische Störfaktoren:
- vermindertes Rohstoffangebot: konsumierende Erkrankungen, höheres Lebensalter, schlechter Ernährungszustand, Eiweiß- und Vitamin-C-Mangel
- medikamentöse oder krankheitsbedingte Immunsuppression: z. B. Steroideinnahme, HIV, maligne Lymphome, Agranulozytose, angeborene Defekte der Leukozytenchemotaxis oder Phagozytose
- Sauerstoffmangel: z. B. diabetische, arterielle oder venöse Durchblutungsstörungen, Anämie, respiratorische Insuffizienz.

Komplikationen der Wundheilung:

Narbenbildung: Die Epidermis regeneriert sich aus Zellen, die aus der Basalzellschicht vom Rand der Wunde her einwandern. Im Gegensatz zu normaler Epidermis enthält die neue Zellschicht keine Melanozyten oder Hautanhangsgebilde. Das Narbengewebe ist deshalb weiß, nicht behaart und enthält weder Schweiß- noch Talgdrüsen.

Die Gefahr einer **Instabilität** besteht im frühen Stadium der Heilung und Narbenbildung bei mangelnder Ruhigstellung (Wunddehiszenz). Bei gesteigerter Kollagensynthese (Ursache unklar) kann es zu **hypertrophen Narben** kommen oder zu Narben, die in umgebendes, gesundes Gewebe wuchern (**Keloide**). Die Kontraktion der Myofibroblasten kann zu **Narbenkontrakturen** führen, welche insbesondere im Gelenkbereich Probleme verursachen können. Druckschmerzhafte, überempfindliche Bereiche in der Umgebung von Narben bezeichnet man als **Narbenneuralgien**.

Weitere Komplikationen sind:
- Wundinfektion
- Serom-, Hämatom- oder Granulombildung
- Granuloma pyogenicum (überschießende Bildung eines leicht blutenden kapillarreichen Granulationsgewebes)
- verzögerte Wundheilung und Übergang in eine chronische Wunde. Zu den Wundheilungsstörungen s. Chirurgie S. B 90.

6.1.5 Wundheilung peripherer Nerven

Die Wundheilung peripherer Nerven zeigt einige Besonderheiten. Die periphere Nervenheilung erfolgt nach dem **Waller-Degenerationsprinzip:** Das Trauma führt zu einer Unterbrechung des Axons, der distale Axonstumpf geht gemeinsam mit seiner Markscheide zugrunde (**Waller-Degeneration**), aus dem proximalen Nervenfaserstumpf sprossen Axone aus. Das degenerierte Axon wird mit seiner Myelinscheide durch eingewanderte Makrophagen phagozytiert (**Waller-Phagozytose**). Nach etwa 2 Wochen bilden übrig gebliebene Schwann-Zellen neue Myelinscheiden. Diese dienen den aussprossenden Axonen des proximalen Nervenfaserstumpfs als „Leitstruktur" (**Hanken-Büngner-Band**), sodass diese das Zielorgan wieder erreichen können und die Funktion des Nervs vollständig wiederhergestellt werden kann. Finden die aussprossenden Axone keinen Anschluss an die ursprüngliche Nervenscheide, bilden sie gemeinsam mit dem Narbengewebe kolbenartige, schmerzhafte Knoten (**Narbenneurome**).

6.1.6 Frakturheilung

DEFINITION Unter einer Fraktur versteht man die vollständige oder unvollständige Kontinuitätstrennung eines Knochengewebes.

Formen und Ablauf der Frakturheilung:

Primäre Frakturheilung (= Kontaktheilung): Bei sich berührenden oder eng aneinanderliegenden Frakturenden (Distanz < 1 mm) kommt es durch Einsprossung von Osteonen zur Ausheilung (keine Kallusbildung).

Sekundäre Frakturheilung: Eine sekundäre Frakturheilung findet bei einem Frakturspalt > 1 mm statt. Sie verläuft in 4 Stadien (**Tab. 6.2**).

Komplikationen der Frakturheilung:
- Überschießende Kallusbildung (Callus luxurians).
- Pseudoarthrose (Fehlgelenk): Die Knochenenden verwachsen nicht miteinander, sondern bleiben gegeneinander beweglich. Eine Pseudoarthrosenbildung kann sich bei Infektionen, mangelnder Ruhigstellung, Durchblutungsstörungen, Dislokation und Weichteilinterponaten im Frakturspalt entwickeln.
- Osteomyelitis.

Tab. 6.2 Phasen der sekundären Frakturheilung.

Phase	Zeitraum	Charakteristika
Frakturhämatom	1. Tag	Blutaustritt zwischen den Knochenenden
bindegewebiger Kallus	2.–8. Tag	Einsprossung eines kapillarreichen Mesenchyms in das Frakturhämatom und Fibroblastenproliferation, dadurch Ausbildung eines vorläufigen, bindegewebigen Kallus zwischen den Frakturenden (bindegewebiges Verbindungsstück)
knöcherner Kallus	1.–4. Woche	Umwandlung der Fibroblasten zu Osteoblasten, die durch Verkalkung einen provisorischen, knöchernden Kallus (Faserknochen) bilden
lamellärer Knochen	4.–6. Woche	durch zunehmende mechanische Biege-, Zug- und Druckbeanspruchung wird der Faserknochen durch den endgültigen, stabilen lamellären Knochen ersetzt

6.1.7 Defektheilung in Leber und Niere

Leber: Die Leber gehört zu den stabilen Geweben. Bei erhaltender Organstruktur ist daher eine **Restitutio ad integrum** möglich. Bei größeren Defekten, die mit einer Zerstörung der Organarchitektur einhergehen, kommt es zur **Defektheilung**. Nach Einwirkung subletaler Noxen finden sich in Abhängigkeit von der auslösenden Noxe Milchglaszellen (Hyperplasie des endoplasmatischen Retikulums durch Barbiturate und Viren), Leberzellverfettung und -hydrops, Mallory-Bodies (bei Alkoholabusus) oder Councilman-Körperchen (bei Virushepatitiden). Letale Noxen führen direkt zum Zelltod ohne Zellersatz. Das nekrotische Gewebe wird durch Bindegewebe (ausgehend von den Ito-Zellen) ersetzt, es entsteht das klassische Bild der **Leberzirrhose.**

Niere: Die einzelnen Bestandteile der Niere unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Regenerationsfähigkeit. **Tubulusepithelien** gehören zum **stabilen Gewebe**, Einzelzellnekrosen können vollständig regenerieren, ausgedehnte Nekrosen und chronische Schädigungen führen zur Vernarbung. **Glomerula** zählen zum **permanenten Gewebe**, sodass eine Schädigung immer zur Defektheilung mit bindegewebigem Ersatz führt.

7 Tumoren

7.1 Ätiologie und Pathogenese von Krebserkrankungen

DEFINITION Der Begriff Tumor bezeichnet im klinischen Sprachgebrauch eine umschriebene, abnorme Gewebemasse, die durch eine autonome Proliferation körpereigener, entarteter Zellen entsteht (s. auch Neoplastische Erkrankungen S. A570).

7.1.1 Molekulare Grundlagen der Tumorentstehung

Krebs entsteht, wenn Zellen die Kontrolle über ihr Wachstum verlieren. Praktisch allen Krebserkrankungen liegt eine Störung von Genen zugrunde, die an der Steuerung von

- Zellwachstum,
- Proliferation,
- Differenzierung und
- Apoptose

beteiligt sind. Die beiden wichtigsten Gengruppen sind die „proliferationsfördernden" Protoonkogene und die „proliferationshemmenden" Tumorsuppressorgene. Die Genfunktion kann dabei entweder durch direkte Schädigung der DNA (→ Mutation) oder Modifikation der Genexpression (→ epigenetische Veränderungen, z. B. durch Methylierung der DNA im Bereich der Promotorregion) verändert werden.

Protoonkogene und Onkogene: Protoonkogene sind als Bestandteile des normalen Erbmaterials für Zellwachstum, -teilung und -differenzierung (→ proliferationsfördernde Wirkung) verantwortlich. Sie kodieren z. B. für Wachstumsfaktoren oder ihre Rezeptoren, für Proteine der intrazellulären Signalübertragung (Tyrosinkinasen und G-Proteine), Transkriptionsfaktoren und Regulatorproteine des Zellzyklus (Zykline). Unter dem Einfluss schädlicher Faktoren (z. B. ionisierende Strahlen) können Protoonkogene zu Onkogenen mutieren. Die Mutationen führen i. d. R. zu einer deregulierten, gesteigerten Genfunktion („**gain of function**"), die in der Zelle den Übergang eines normalen zu einem malignen, ungebremsten Wachstumsverhalten fördert. Zu den Aktivierungsmechanismen der Onkogene zählen Translokationen, Amplifikation, (Punkt-)Mutationen oder die Insertion viraler Gene. Onkogene verhalten sich **dominant**, d. h., es genügt die Mutation eines Allels, um eine deregulierte Genexpression auszulösen.

Klassisches Beispiel für eine Tumorinduktion durch Onkogenaktivierung ist die Entstehung des **Philadelphia-Chromosoms** bei der chronisch-myeloischen Leukämie (CML): Durch Translokation wird das abl-Onkogen von Chromosom 8 in die Region des bcr-Onkogens auf Chromosom 22 verschoben. Hierdurch entsteht das sog. bcr-abl-Fusionsgen, das für eine dysregulierte, dauerhaft aktivierte **Tyrosinkinase** kodiert, die die Zellproliferation fördert und die Apoptose hemmt.

Tumorsuppressorgene: Bei den Tumorsuppressorgenen (auch rezessive Onkogene, Antionkogene) handelt es sich um Gene des normalen Erbmaterials, die für die Wachstumskontrolle zuständig sind. Nach einer Schädigung der DNA verhindern sie die Zellteilung, damit eine Reparatur durch **DNA-Reparaturenzyme** eingeleitet werden kann. Bleibt die Reparatur aus, aktivieren sie **Apoptosegene**, die den programmierten Zelluntergang induzieren. Mutationen in diesen Genen führen i. d. R. zu einem Funktionsverlust („**loss of function**") mit dereguliertem Wachstum. Tumorsuppressorgene verhalten sich **rezessiv**. Für das Aufrechterhalten der Wachstumskontrolle reicht ein „gesundes" Allel aus. Für einen Kontrollverlust müssen also beide Allele betroffen sein. Nach der „Two-Hit-Hypothese" sind dafür 2 voneinander unabhängige Mutationsereignisse notwendig. Hat die erste Mutation auf der Keimzellebene stattgefunden (Keimbahnmutation), tragen alle Körperzellen bereits ein defektes Allel. Kommt es in einer der Körperzellen dann zu einer Mutation des intakten Allels, kann aus ihr ein Tumor entstehen.

Zwei bekannte Beispiele für die Tumorinduktion durch Verlust von **Tumorsuppressorgenen** sind das familiäre Retinoblastom, das durch Mutation beider **Rb-Gene** entsteht, und das Kolonkarzinom, bei dessen Entstehung der Verlust des APC- und DCC-Gens eine große Rolle spielt.

DNA-Reparaturgene zählen zu den Tumorsuppressorgenen. Ihre Hauptaufgabe ist die Aufrechterhaltung der Genomintegrität. Nach einer spontanen oder durch Karzinogene induzierten Schädigung der DNA können sie die Mutation erkennen, die fehlerhafte Sequenz entfernen und durch Replikation am gesunden Gegenstrang ersetzen. Mutationen in diesem Reparatursystem erhöhen das Tumorrisiko, da Mutationen nicht mehr entfernt, sondern an die Tochterzelle weitergegeben werden können.

Ein bekanntes Beispiel für das erhöhte Tumorrisiko durch Defekte im Bereich des DNA-Reparaturenzym-Systems ist die **Xeroderma pigmentosum**. Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten obligaten Präkanzerose ist dasjenige Gen defekt, das für Proteine der Exzisionsreparatur kodiert. Hierdurch ist die Resistenz gegenüber UV-Strahlen deutlich vermindert, sodass die Betroffenen bereits in frühen Jahren an Plattenepithelkarzinomen der Haut erkranken.

Einen Überblick über einige im Zusammenhang mit der Tumorgenese wichtige Vertreter der unterschiedlichen Gengruppen gibt **Tab. 7.1**.

Tab. 7.1 **Wichtigte Onkogene und Tumorsuppressorgene**

Gengruppe	Gen	Wirkung	assoziierte Tumoren
Onkogene	abl	kodiert für Tyrosinkinase	chronisch-myeloische Leukämie
	HER2/neu	kodiert für Wachstumsfaktor-Rezeptor	Mammakarzinom u. a.
	RET	kodiert für Transkriptionsfaktor	MEN II (medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom)
	c-myc	kodiert für Transkriptionsfaktor	v. a. Burkitt-Lymphom
	k-ras	kodiert für G-Protein	v. a. Kolon- und Pankreaskarzinom, bronchiales Adenokarzinom
Tumorsuppressorgene	BRCA-1/ BRCA-2	DNA-Reparatur	fam. Mamma- und Ovarialkarzinom
	p53-Suppressorgen	sog. „Wächter des Genoms": Hemmung der Zellteilung bei DNA-Schädigung, Induktion der DNA-Reparatur, Apoptoseinduktion	fam. Pankreaskarzinom, fam. Melanom, Li-Fraumeni-Syndrom, sporadisches Mammakarzinom
	RB-Gen	Kontrolle des Zellzyklus (Hemmung der Zellteilung), Apoptoseinduktion	Retinoblastom
	APC	Hemmung der Proliferation	kolorekales Karzinom

7.1.2 Formale Kanzerogenese

Nach dem Mehrstufenmodell läuft die Kanzerogenese in verschiedenen Stadien ab:

- **Initiation:** Der erste Schritt der Kanzerogenese ist die **Induktion** einer **DNA-Schädigung** durch ein **genotoxisches Karzinogen** (sog. Initiatoren). Zwischen Dosis des Karzinogens und Initiation besteht eine direkte Korrelation. Wirken mehrere Karzinogene gleichzeitig auf einen Organismus ein, können sich diese in ihrer Wirkung addieren (sog. Syn-Karzinogenese). Die betroffene Zelle transformiert irreversibel in eine potenzielle Tumorzelle. Da diese aber noch nicht unkontrolliert wächst, wird der DNA-Schaden nicht auf die Tochterzellen übertragen und kann von DNA-Reparaturenzymen korrigiert werden.
- **Latenzperiode:** Zeitspanne zwischen Initiation und Promotion.
- **Promotion:** Kokarzinogene führen zu einer **Proliferationssteigerung** der initiierten Zelle, sodass diese ihren **DNA-Schaden** an ihre **Tochterzellen** weitergibt.
- **Progression** (Tumorrealisation): Durch klonale Vermehrung und Expansion der transformierten Zelle entwickelt sich ein malignes Geschwulst mit irreversibler Autonomie.
- **Invasion und Metastasierung:** Durch den Verlust der Differenzierungsantigene auf ihrer Oberfläche verlieren die Tumorzellen ihr „Zusammengehörigkeitsgefühl". Sie lösen sich aus dem Gewebeverband ab und siedeln sich in anderen Geweben an.

7.1.3 Krebsrisikofaktoren

Karzinogene

Karzinogene sind chemische, physikalische oder biologische Substanzen, die Mutationen in der DNA auslösen (**genotoxische Substanzen**) und damit zur Tumorentstehung führen können. Die für die jeweilige Krebserkran-

kung spezifischen Risikofaktoren werden im Rahmen der Krankheitsbilder behandelt.

Chemische Karzinogene: Chemische Karzinogene können ihre mutagene Wirkung entweder direkt (selten) oder nach metabolischer Aktivierung im Körper (Prokarzinogene) entfalten. Bei den Prokarzinogenen hängt die Lokalisation der Schädigung vom Ort ihrer Metabolisierung ab:

- Metabolisierung durch **ubiquitäre Enzyme**: Aktivierung des Prokarzinogens an der Eintrittsstelle (z. B. Hautkrebs durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe bei direktem Kontakt).
- Metabolisierung durch **organspezifische Enzyme**: Tumoren entstehen am oder distal des Metablisierungsorts (z. B. Urothelkarzinom durch aromatische Amine, die in Leber und Niere in das karzinogene Anilin umgewandelt werden).

MERKE Viele der chemischen Karzinogene kommen in der Arbeitswelt vor. Die durch sie ausgelösten Tumoren zählen zu den Berufserkrankungen (s. Arbeits- und Sozialmedizin S. 212).

Physikalische Karzinogene (Strahlung): Grundsätzlich wird zwischen **ionisierender** (α-, β- und γ-Strahlung, Röntgenstrahlung) und **nichtionisierender** (Infrarot- und UV-Strahlung) Strahlung unterschieden. Hinsichtlich der Häufigkeit der Tumorinduktion hat die **UV-Strahlung** die größte Bedeutung. Sie führt zu einer direkten Schädigung der DNA. Unter ihrem Einfluss entstehen vermehrt Plattenepithelkarzinome der Haut und maligne Melanome. **Ionisierende Strahlen** können in praktisch jedem Organ eine Tumorbildung induzieren. Sie wirken ebenfalls auf die DNA, nicht nur durch die eigentliche Strahlenwirkung, sondern auch durch die unter ihrem Einfluss in der Zelle gebildeten Sauerstoffradikale und Peroxide. Auch wenn ionisierende Strahlen prinzipiell alle Organe schädigen können, konnten für einige Strahlungstypen besonders häufige Tumoren identifiziert werden:

- α-Strahlen von ^{224}Radium: Osteosarkome
- α-Strahlen von ^{232}Thorium: Angiosarkome
- β-Strahlen von ^{131}Jod: differenzierte Schilddrüsenkarzinome
- γ-Strahlen: Leukämien, Magen-, Lungen- und Mammakarzinome, Speicheldrüsentumoren.

Details s. Radiologie S. 468).

Biologische Karzinogene:
Aflatoxine aus Schimmelpilzsporen können ein primäres Leberzellkarzinom induzieren.

DNA- und RNA-Tumorviren beeinflussen die Tumorgenese durch unterschiedliche Mechanismen: Sie können ihre DNA in das Wirtsgenom integrieren und auf diese Weise mit der Expression benachbarter Wirtsgene interferieren. Durch Komplexbildung zwischen viralen Proteinen und wirtseigenen Tumorsuppressorgenen können sie diese inaktivieren. Einige Viren (z. B. HPV) sind Träger viraler Onkogene, die sie in die Wirts-DNA einbauen können. Schließlich können Viren im Wirtsorganismus die Immunabwehr supprimieren (z. B. HIV) und auf diese Weise die Tumorentstehung fördern.

Häufigste mit Karzinomen assoziierte Viren sind:

- Epstein-Barr-Virus: Burkitt-Lymphom, Nasopharynxkarzinom (NPC)
- Humanes T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) 1: Leukämie
- Papillomaviren (HPV16, HPV18): zervikale intraepitheliale Neoplasien
- Humanes Herpesvirus 8: Kaposi-Sarkom
- Hepatitis-B/C-Virus: hepatozelluläres Karzinom.

(Details s. bei den einzelnen Krankheitsbildern und in der Mikrobiologie.)

Kokarzinogene (Tumorpromotoren)

DEFINITION Kokarzinogene sind Substanzen, die das Tumorwachstum zwar nicht selbst hervorrufen, aber verstärken können.

Allein können Kokarzinogene keine Entartung herbeiführen, sondern nur die Latenzphase bis zum Beginn des Tumorwachstums verkürzen. Sie fördern die Zellproliferation und hemmen die Apoptose. Kokarzinogene zeigen häufig eine ausgeprägte Organ- und Gewebespezifität. Wichtige Kokarzinogene sind:

- **chronische Entzündungen:** Cholelithiasis (→ Gallenblasenkarzinom), Colitis ulcerosa (→ Kolonkarzinom), Refluxösophagitis (→ Barrett-Ösophagus und ösophageales Adenokarzinom), Bilharziose (→ Harnblasenkarzinom)
- **Hormone** und **Medikamente:** Östrogene (→ Tumoren des weiblichen Genitals und der Leber), Barbiturate (→ Lebertumoren).

Genetische Faktoren

Etwa 5 % der Krebserkrankungen entstehen durch **genetische Prädisposition**, die sowohl polygen oder monogen vererbt werden kann. Beispiel für eine polygen vererbte Disposition ist das sog. **„Familiy-Cancer-Syndrom"**, das mit dem familiär gehäuften Auftreten von Adenokarzinomen in Kolon, Endometrium und Ovar einhergeht. Bei den **monogen** vererbbaren Tumoren ist das Risiko der entsprechenden Genträger bis auf das 10000-Fache erhöht. Vererbt wird nicht das Tumorleiden, sondern die „Veranlagung" oder die prädisponierende Erkrankung bzw. **präkanzeröse Läsion** (**Tab. 7.2**, vgl. auch **Tab. 7.4**). Ihnen liegt meistens eine Keimbahnmutation zugrunde, die zu einem Funktionsverlust eines Tumorsuppressorgens führt. Die Mutationen sind i. d. R. **rezessiv**, d. h., das funktionslose Allel kann durch das zweite Allel kompensiert werden, der Phänotyp bleibt unverändert. Allerdings steigt die Wahrscheinlichkeit, dass im weiteren Leben auch das zweite Allel durch Mutation funktionsuntüchtig wird und es zur normalen Krebsentwicklung kommt. Die Disposition für die Tumorentwicklung kann auch durch

Tab. 7.2 Monogen vererbbare Tumorleiden (Beispiele)

Vererbungsmodus	Erkrankung	betroffene Gene
autosomal-dominant	familiäre Polyposis coli (→ kolorektales Karzinom)	APC-Gen (5q21)
	Lynch-Syndrom (→ kolorektales Karzinom, Endometriumkarzinom, Urothelkarzinome)	MSH2, MSH6, MLH1, PMS 1, PMS 2
	Li-Fraumeni-Syndrom (→ Mamma-, Kolon-, Lungenkarzinome, Sarkome)	TP53 (17q13)
	Neurofibromatose Typ 1 und 2 (→ Neurofibrome, Schwannome, Meningeome)	NF1 (17q11) bzw. NF2 (22q12)
	MEN-II-Syndrom (→ medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom)	RET
	familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom	BRCA-1/BRCA-2
	familiäres Retinoblastom	RB1
	Nephroblastom (Wilms-Tumor)	WT-1
autosomal-rezessiv	Xeroderma pigmentosum (→ Plattenepithelkarzinome der Haut)	XPA, XPC, XPD
	Fanconi-Anämie (→ Leukämie)	FA
	Bloom-Syndrom (→ Lymphome)	BLM
	Ataxia teleangiektasia (→ Lymphome)	ATM

Mutationen in den Kanzerogen-Entgiftungsenzymen oder über **hereditäre Störungen des Immunsystems** vererbt werden.

Weitere Risikofaktoren

Alter: Eine lange Latenzzeit zwischen Tumorinitiation und Tumormanifestation und eine nachlassende Immunabwehr im Alter begünstigen die Manifestation bösartiger Tumoren. Auch funktioniert die DNA-Reparatur im Alter nicht mehr so fehlerfrei wie in jüngeren Jahren.

Eine Ausnahme bilden die kindlichen Tumoren. Man geht davon aus, dass ein Teil dieser Neoplasien – meist Blastome oder hämatoonkologische Erkrankungen – bereist in utero ausgelöst worden ist, da die Organe während der Embryo- und Fetogenese besonders empfindlich gegenüber chemischen Karzinogenen sind.

Immundefekte: Angeborene und erworbene Immundefekte fördern die Tumorgenese durch Störung in der körpereigenen Abwehr.

Geschlecht: Das geschlechtsspezifische Auftreten bestimmter Tumoren lässt sich u. a. auf die **unterschiedliche Hormonausstattung** (→ Sexualhormone; Neoplasien des weiblichen und männlichen Genitaltraktes) und die **unterschiedliche Exposition** gegenüber Karzinogenen zurückführen (v. a. berufliche Exposition).

Ernährung und Genussmittel: Nahrungs- und Genussmittel können sowohl positive als auch negative Einflüsse auf einzelne Krebsarten haben. Die bekanntesten Beispiele für die kanzerogene Wirkung von Genussmitteln sind **Zigarettenrauch** und **Alkohol** (z. B. erhöhte Inzidenz des Bronchial- und Ösophaguskarzinoms). Während eine ballaststoffarme, fetthaltige **Ernährung** mit der Entstehung des kolorektalen Karzinoms assoziiert ist, wirken pflanzenfaserreiche Lebensmittel sowie frisches Obst und Gemüse protektiv.

MERKE **Rauchen** ist vor einer unausgewogenen Ernährung und Alkoholkonsum der **Hauptrisikofaktor** dafür, an einer Krebserkrankung zu sterben.

Umwelteinflüsse: Geografische und kulturelle Faktoren können das Risiko, an bestimmten Neoplasien zu erkranken, signifikant erhöhen bzw. senken. Dies liegt v. a. an der regional unterschiedlichen Exposition gegenüber Karzinogenen. Beispiele sind das gehäufte Auftreten von

- Magenkarzinomen in Japan (Nitrosamine im gepökelten Fisch)
- Hautkrebs in Australien (hohe UV-Belastung)
- Leberzell- und Nasopharynxkarzinome in Afrika und Asien (hohe HBV- bzw. EBV-Infektionsprävalenzraten) oder
- Zervixkarzinome in Gebieten mit niedrigem Sozialstatus (ungeschützter Geschlechtsverkehr, mangelnde Vorsorgeuntersuchungen).

7.2 Tumorstoffwechsel

Energiestoffwechsel: Typisch für die meisten Tumorzellen ist eine **gesteigerte Laktatbildung**. Das liegt daran, dass die Tumorangiogenese mit dem Tumorwachstum oft nicht Schritt halten kann. Die Zellen werden deshalb unzureichend mit Sauerstoff versorgt und müssen ihren Energiebedarf in großen Teilen durch anaerobe Glykolyse decken.

Ektope Stoffwechsel- und Syntheseleistungen: Maligne Tumoren haben alle einen vereinfachten Stoffwechsel. Dies führt dazu, dass Tumoren unterschiedlicher histogenetischer Herkunft eine ähnliche Enzymausstattung aufweisen (**biochemische Konvergenz**). So produzieren Tumorzellen z. B. Hormone, die von ihrem Ursprungsgewebe normalerweise nicht synthetisiert werden und Ursache für die beobachteten **Paraneoplasien** sind (z. B. ACTH-Produktion mit Cushing-Syndrom beim kleinzelligen Bronchialkarzinom).

Onkofetale Stoffwechsel- und Syntheseleistungen: Tumorzellen produzieren Substanzen, die die Ursprungszelle unter physiologischen Bedingungen ausschließlich während der embryonalen oder fetalen Entwicklung synthetisiert (sog. **onkofetale Antigene**). In der klinischen Praxis können diese Antigene als **Tumormarker** (s. Neoplastische Erkrankungen S. A 573) in der Verlaufsbeobachtung der Tumoren bestimmt werden (Wiederanstieg spricht für Rezidiv). Wichtige Beispiele sind das α-Feto-

protein (AFP), karzinoembryonales Antigen (CEA) und Choriongonadotropin (β-HCG).

7.3 Tumorimmunologie (Immunescape)

Im Körper entstehen ständig einzelne transformierte Zellen, die vom Immunsystem als „fremd" erkannt und abgetötet werden oder durch Sekretion antiproliferativer Zytokine aus Nachbarzellen (z. B. TGF-β) zur Apoptose „gezwungen" werden. Über die genauen Mechanismen der immunologischen Tumorabwehr ist noch immer wenig bekannt. Als gesichert gilt, dass sie in erster Linie durch die **zellvermittelte Immunität** sichergestellt wird:

- tumorspezifische Abwehr durch die gegen Tumorantigene gerichteten zytotoxischen T-Zellen
- antigenunabhängige Zytotoxizität durch natürliche Killerzellen und Makrophagen.

Antikörper tragen v. a. indirekt durch Opsonierung der transformierten Zellen zur Immunabwehr bei (antikörpervermittelte Zytotoxizität).

Antikörper können paradoxerweise das Tumorwachstum begünstigen, in dem sie tumorspezifische Antigene „bedecken" und sie vor zytopathogenen Mechanismen schützen.

MERKE Die Bedeutung der immunologischen Tumorabwehr zeigt sich v. a. an der Tatsache, dass **Tumoren gehäuft bei immungeschwächten Patienten** (hohes Alter, angeborene oder erworbene Immundefekte) auftreten.

Die meisten Tumoren entstehen aber bei Personen mit funktionstüchtigem Immunsystem. Dies liegt daran, dass die Tumorzellen verschiedene Mechanismen entwickeln, durch die sie der Immunabwehr entgehen können (sog. **Immunescape**):

- Abschirmung durch Bildung eines Fibrinmantels
- Eliminierung stark immunogener Tumorzellsubklone während der Tumorprogression
- fehlende oder verminderte Expression von MHC-I-Molekülen oder kostimulierender Signale
- Sekretion immunsuppressiver Zytokine (z. B. TGF-β)
- „Abwerfen" von Oberflächenantigenen („Antigen-Shedding")
- Expression von Fas-Liganden auf der Zelloberfläche, die an den Fas-Rezeptor auf Lymphozyten binden und in diesen die Apoptose induzieren
- Immunsuppression durch onkogene Viren.

7.4 Dignität von Tumoren

DEFINITION Die Dignität beschreibt die Eigenschaft eines Tumors bezüglich seiner Gutartigkeit (benigne) oder Bösartigkeit (maligne).

7.4.1 Benigne und maligne Tumoren

Wichtige Parameter für die Bestimmung der Dignität eines Tumors sind

- sein lokales Wachstumsverhalten
- seine Abgrenzung gegenüber dem umgebenen Gewebe
- seine Fähigkeit zur systemischen Ausbreitung und
- der klinische Verlauf der von ihm ausgelösten Erkrankung.

Das biologische Verhalten eines Tumors korreliert eng mit den histologischen Befunden (Differenzierung des Tumorgewebes, Zellmorphologie, Mitoserate). Anhand dieser Parameter unterscheidet man grundsätzlich zwischen benignen (gutartigen) und malignen (bösartigen) Tumoren (**Tab. 7.3**).

Benigne Tumoren sind lokal begrenzt. Sie wachsen langsam, verdrängend und expansiv und sind häufig von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die sie gut gegen-

Tab. 7.3 Diginität von Tumoren

Kriterium	benigne	maligne
Wachstum	langsam, verdrängend, expansiv	schnell, invasiv, infiltrativ, destruktiv
Abgrenzung zum gesunden Gewebe	lokalisiert, zusammenhängender Tumor, gut abgegrenzt (häufig Kapsel/Pseudokapsel)	schlecht abgegrenzt (entscheidendes Malignitätskriterium: Basalmembrandurchbruch)
Differenzierung	gut differenziert (ähnlich dem Muttergewebe), homologes Gewebe, monomorphe Zellen (alle Zellen besitzen denselben Differenzierungsgrad)	entdifferenziert (keine Ähnlichkeit mit Muttergewebe), heterologes Gewebe (Zellen mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden), „bunte Schnittfläche"
Zellveränderung	kaum Zellatypien Kerne und Zellen monomorph euploide DNA regelmäßige Chromatinverteilung regelrechte Plasma/Kern Relation geringe Mitoseaktivität	zahlreiche Zellatypien (**Abb. 7.1**): • Kern und Zellen polymorph • polychromatische Kerne • polyploide/aneuploide DNA • unregelmäßiges Chromatin („Salz-und-Pfeffer-Aspekt") • verschobenes Plasma/Kern-Verhältnis zugunsten des Kerns (Dyskaryose) • hohe Mitoseaktivität mit atypischen Mitosefiguren • Quetschartefakte (geschwächtes Zellzytoskelett) • Basophilie des Zytoplasmas (Anhäufungen von endoplasmatischen Retikulum und Ribosomen)
Verlauf	langsam, schleichend, wenig Symptome (→ ggf. Verdrängungssymptome), lange Dauer, keine Metastasen, selten Rezidive, Heilung durch chirurgische Exzision fast immer möglich	schnell progredient, oft letal, im Spätstadium Allgemeinsymptome, Metastasen, oft Rezidive, Heilung durch chirurgische Exzision i. d. R. nur im Frühstadium möglich

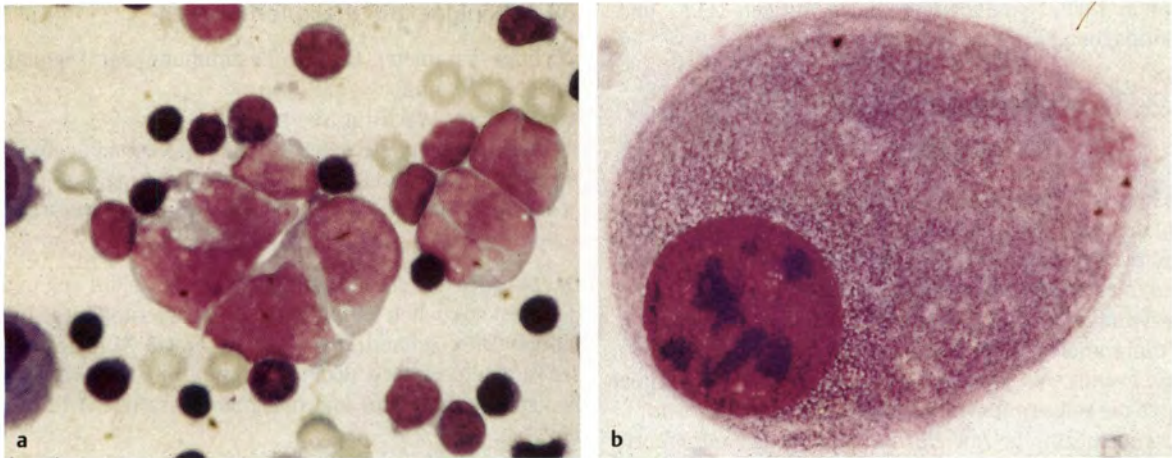


Abb. 7.1 **Neoplastische Zellveränderungen. a** Kernpolymorphie von Krebszellen (HE, Vergr. 1:400). **b** Nukleolenpolymorphie einer Krebszelle (HE, Vergr. 1:400). [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme 2004]

über ihrem Nachbargewebe abgrenzt und i.d.R. eine komplette chirurgische Entfernung ermöglicht. Eine Infiltration benachbarter Strukturen oder eine systemische Ausbreitung findet nicht statt.

Maligne Tumoren wachsen schnell. Sie können infiltrativ-destruktiv in benachbarte Strukturen einwachsen und lassen sich daher schlecht gegenüber ihrer Umgebung abgrenzen. Typisch für maligne Tumoren ist ihre Fähigkeit, sich entlang von Leitungsbahnen auszubreiten, in die Lymph- und Blutbahn einzudringen und Tochtergeschwülste (Metastasen) entfernt von ihrem Ursprungsort zu bilden. Maligne Tumoren können daher nur im Frühstadium vollständig reseziert werden.

MERKE Die **Beurteilung der Dignität** eines Tumors ist entscheidend für die Auswahl der **adäquaten Therapie** und Einschätzung der **Prognose**.

7.4.2 Grenzfälle

Nicht jeder Tumor kann exakt in die Kategorien „benigne" oder „maligne" eingeordnet werden. Fließende Übergänge und die Transformation eines primär benignen in einen malignen Tumor bei weiterer Zellschädigung sind möglich.

Semimaligne Tumoren: Semimaligne Tumoren (z.B. Basaliom bzw. Basalzellkarzinom, s. Dermatologie S. B 706) wachsen langsam, verhalten sich aber an ihrem Entstehungsort maligne, da sie invasiv-destruktiv in ihre Umgebung eindringen können. Sie metastasieren allerdings nur extram selten oder gar nicht. Histologische Kennzeichen sind ein uniformes Zellbild, palisadenförmige Zellanordnungen und wenig Mitosen. Typisch ist eine hohe Rezidivneigung nach operativer Entfernung.

Borderline-Tumoren: Bei den Borderline-Tumoren (z.B. einige Schilddrüsenadenome) kann die Dignität histologisch nicht eindeutig bestimmt werden.

7.5 Stadien der Tumorentwicklung

7.5.1 Präkanzerosen

DEFINITION Präkanzerosen sind Gewebeveränderungen, die mit einem **erhöhten Entartungsrisiko** einhergehen.

Präkanzerosen können sowohl **angeboren** als auch **erworben** sein. Es gibt fakultative und obligate Präkanzerosen (**Tab. 7.4**):
- **fakultativ:** Entartungsrisiko < 30 %, lange Zeitspanne zwischen Auftreten der Präkanzerose und Entartung
- **obligat:** Entartungsrisiko > 30 %, kurze Zeitspanne zwischen Auftreten der Präkanzerose und Entartung.

Die Entwicklung von einer gesunden Zelle zum invasiven Malignom läuft nicht sprunghaft, sondern schrittweise über mehrere Stadien. Daher kann man häufig bestimmte Vorstufen (potenziell reversibel) und Frühstadien abgrenzen.

7.5.2 Vorstufen maligner Tumoren

Intraepitheliale Neoplasie

Synonym: Dysplasie

DEFINITION Unter einer intraepithelialen Neoplasie versteht man eine potenziell reversible Fehlgestaltung von Gewebe, die auf histologischer und zellulärer Ebene vom ursprünglichen Gewebe abweicht.

Eine intraepitheliale Neoplasie entsteht als Antwort des Gewebes auf einen chronischen Reiz. Im Gegensatz zur Metaplasie (S. 282) ist bei der intraepithelialen Neoplasie die **Gewebedifferenzierung gestört**: Im histologischen Bild zeigen sich Kernpleomorphien und die mitotische Aktivität ist gesteigert. Die Zellteilung läuft aber i.d.R. (noch) kontrolliert ab! Mit zunehmender Entdifferenzierung verlieren die Zellen ihre physiologische Ausrichtung im Zellverband.

Tab. 7.4 Fakultative und obligate Präkanzerosen (Auswahl)

Präkanzerose	Tumor
fakultative Präkanzerosen	
Barrett-Ösophagus (Endobrachyösophagus)	Adenokarzinom des Ösophagus
Achalasie	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
adenomatöse Kolonpolypen	Kolonkarzinom
Morbus Ménétrier (Riesenfaltengastritis)	Magenkarzinom
adenomatöse Magenpolypen	Magenkarzinom
Colitis ulcerosa	Kolonkarzinom
Leberzirrhose	hepatozelluläres Karzinom
aktinische Keratose	Plattenepithelkarzinome der Haut
Atypische duktale Hyperplasie	Mammakarzinom
Leukoplakie mit Zellatypien	Plattenepithelkarzinom
familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	Kolonkarzinom
obligate Präkanzerosen	
Xeroderma pigmentosum	Plattenepithelkarzinome der Haut
Carcinoma in situ der Mamma	Mammakarzinom
zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad III	Zervixkarzinom
Carcinoma in situ der Zervix	Zervixkarzinom
C-Zell-Hyperplasie der Schilddrüse	medulläres Schilddrüsenkarzinom

Die Gradeinteilung erfolgt anhand der Zellatypien: Je weniger Zellatypien, desto niedrigergradig ist die intraepitheliale Neoplasie (und umgekehrt).

Intraepitheliale Neoplasien sind **prinzipiell reversibel**, d. h., mit Wegfall des Reizes können sich die Veränderungen zurückbilden.

MERKE Die **high grade intraepitheliale Neoplasie** stellt eine schwerwiegende Veränderung dar und zählt deshalb zu den **fakultativen Präkanzerosen** (S. 312).

Leukoplakie

DEFINITION Leukoplakie beschreibt eine herdförmige **Veränderung des Plattenepithels**, die zu einer weißlichen, nicht abwischbaren Veränderung des Oberflächenepithels führt (**Abb. 7.2**).

Eine Leukoplakie entwickelt sich als Antwort z. B. auf chronischen Nikotin- bzw. Alkoholabusus und mechanische Druckbeanspruchung. Sie kommt v. a. an der Schleimhaut im Mund- und Rachenraum, Ösophagus, Genitalien und Harnblase vor. Histologische Kennzeichen sind Hyperkeratose, überstürzte Hornbildung (kernhaltige Hornschuppen), Hyperplasie der Basalzellschicht und ggf. lymphozytäre Stromainfiltration. Geht sie mit **dysplastischen Veränderungen** (Nachweis von Zellatypien)

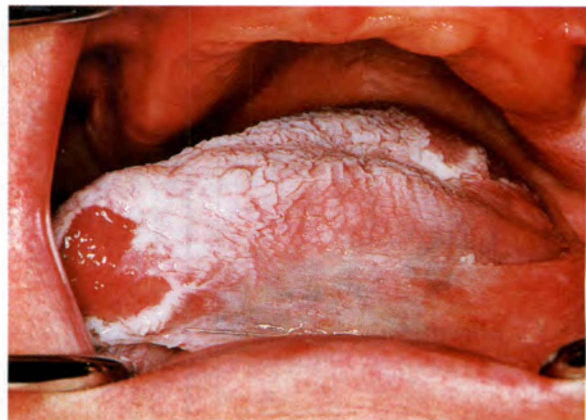


Abb. 7.2 **Leukoplakie.** Weißliche, nicht abwischbare Veränderung des Oberflächenepithels. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

einher, zählt sie zu den **fakultativen Präkanzerosen** (S. 312).

Carcinoma in situ (Cis)

Synonym: In-situ-Neoplasie

Das Carcinoma in situ besitzt zwar histolopathologisch ein **hochgradig atypisches Epithel** (**Abb. 7.3**), zeigt aber **kein invasives Wachstum**: Die Basalmembran wird nicht durchbrochen, der Tumor wächst rein intraepithelial. Es handelt sich folglich um ein **nicht-invasives Malignom**, das noch auf **„Ort und Stelle"** (in situ) begrenzt ist und noch **keine Metastasen** absiedeln kann.

MERKE Bei der Portio ist die Grenze zwischen einer schweren intraepithelialen Neoplasie und der Carcinoma in situ fließend!

7.5.3 Maligne Läsionen

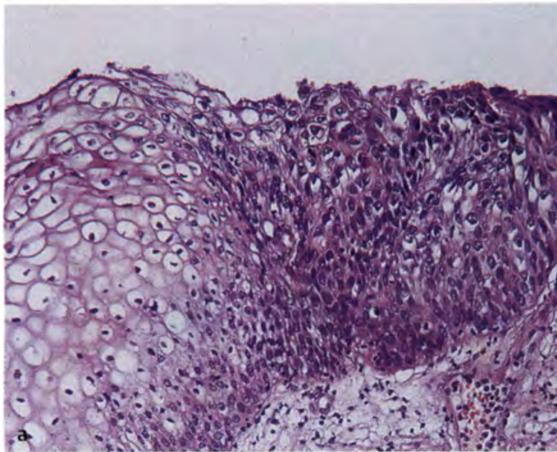
Mikroinvasives Karzinom (Frühkarzinom)

Frühkarzinome zeigen eine auf die Schleimhaut des betroffenen Organes begrenzte Invasivität. Da sie die Basalmembran durchbrochen haben, können Frühkarzinome bereits metastasieren. Bei rechtzeitiger Behandlung haben sie jedoch meist eine sehr gute Prognose. Besondere Bedeutung hat die Früherkennung mikroinvasiver Karzinome von Magen und Zervix.

MERKE Das **Frühkarzinom** kann im Gegensatz zum Carcinoma in situ theoretisch **metastasieren.**

Frühkarzinom des Magens: Es zeigt histopathologisch ein hochgradig atypisches Epithel, ist auf die Mukosa und Submukosa beschränkt und kann früh lymphogen metastasieren.

Mikrokarzinom der Zervix: Es zeigt histopathologisch ein hochgradig atypisches Epithel, dringt bis maximal 1 mm



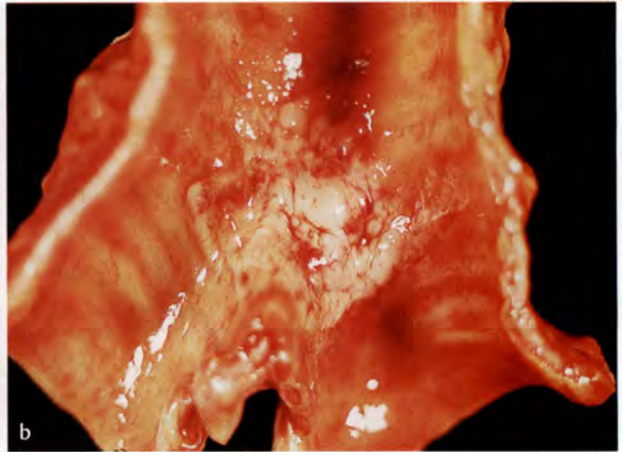


Abb. 7.3 **Carcinoma in situ** (Bronchus). **a** Histologischer Befund (hochgradige Epithelatypien, Polartätsverlust, intakte Basalmembran), **b** makroskopischer Befund. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

unter die Basalmembran ein, das Metastasierungsrisiko ist gering und die klinische Symptomatik stumm.

Metastasierendes/invasives Karzinom

Der Tumor infiltriert aggressiv ins angrenzende Gewebe und destruiert dessen strukturelle und funktionelle Ordnung. Er kann in Blut- und Lymphbahnen eindringen und auf diesem Wege hämatogen bzw. lymphogen metastasieren. Der Differenzierungsgrad des bösartigen Gewebes gleicht nur noch geringfügig dem des Ausgangsgewebes.

7.5.4 Tumorartige Läsionen

Tumorartige Läsionen besitzen zwar das morphologische Erscheinungsbild und einige Verhaltensweisen eines Tumors, entstehen aber nicht durch eine autonome Gewebsneubildung. Sie werden daher auch als **Pseudotumor** bezeichnet:

Epulis: Bei der Epulis handelt es sich um eine aus Granulationsgewebe bestehende Zellstruktur (= Granularzelltumor), die als Reaktion auf chronische Entzündungen entsteht (entzündlich-reaktives Granulom). Eine Epulis enwickelt sich im Zahnfleisch und auf dem Aleveolarfortsatz. Klinisch führt die Epulis zu mechanischen Irritationen, die ggf. mit Mikroblutungen einhergehen können. Typisch für die Epulis ist die Rezidivneigung nach Extraktion.

Myositis ossificans: Hierbei handelt es sich um eine ossäre Metaplasie des Bindegewebes der Skelettmuskulatur, die als Reaktion auf chronische Beanspruchung entsteht und als rasch wachsender „Tumor" erscheint.

7.6 Tumorwachstum

Das Tumorwachstum hängt von dem Verhältnis zwischen Proliferations- und Zellzerfallsrate und der Tumordurchblutung ab.

7.6.1 Zellproliferation und Zellverlust

Zellproliferationsrate: (Wachstumsfraktion): Sie gibt denjenigen Anteil der Tumorzellen an, der sich in der **DNA-Synthese** befinden. Sie kann durch die immunhistochemische Quantifizierung des proliferations-assoziierten KiG7-Antigens in den Tumorzellen oder durch Bestimmung der Mitosezahl im Gewebeschnitt quantifiziert werden. Sie hängt wesentlich vom Differenzierungsgrad des Tumors ab. In der Regel wächst ein Tumor umso schneller, je undifferenzierter er ist: Während die KiG7-Proliferationsrate in hoch differenzierten Tumoren zwischen 2 und 8 % liegt, weisen anaplastische Karzinome eine Wachstumsfraktion von über 30 % auf.

Zellverlustrate: Sie setzt sich aus der Apoptoserate und den durch Ischämie (s. u. Tumordurchblutung) und Therapie induzierten Tumorzellnekrosen zusammen.

7.6.2 Tumordurchblutung

Tumoren benötigen als schnell wachsende Gewebe eine ausreichende Versorgung mit Blut und Sauerstoff. Bis zu einem Durchmesser von 1 bis 2 mm erfolgt die Sauerstoffversorgung durch Diffusion aus der Umgebung. Über einem Durchmesser von 2 mm sind sie auf eine tumoreigene Gefäßversorgung angewiesen. Viele Tumoren verfügen über die Fähigkeit, Gefäßwachstumsfaktoren (z. B. Angiogenin, VEGF, FGF) zu bilden, die die **Angioneogenese** stimulieren. Initial wächst der Tumor exponentiell mit der zunehmendem Gefäßversorgung. Im Laufe der Zeit kann die Tumorangiogenese mit dem Tumorwachstum nicht mehr Schritt halten, sodass es zu **ischämischen Tumornekrosen** und zur **Tumorregression** kommt (**Abb. 7.4**).

7.6.3 Invasion und Metastasierung

Invasion:

Auflösung der Zell-Zell-Kontakte: Wenn sich gesunde Zellen gegenseitig berühren, hören sie normalerweise mit



Abb. 7.4 Butversorgung einer Knochenmetastase. Die selektive Darstellung der A. femoralis zeigt das von der A. profunda femoris versorgte Tumorgefäßbett einer Knochenmetastase. [aus: Oestmann, Radiologie, Thieme 2005]

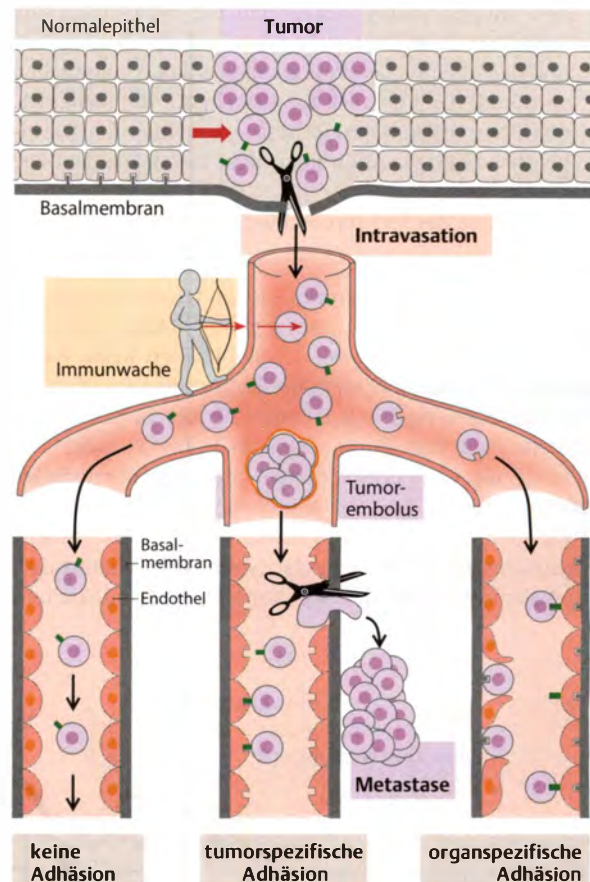


Abb. 7.5 Ablauf der Metastasierung. Durch „Lockerung" der Zell-Zell-Kontakte können Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband auswandern. Mit ihren Proteasen können sie die Basalmembran durchbrechen und in kleine Lymph- und Blutgefäße eindringen. Der Großteil der Tumorzellen wird noch innerhalb der ersten 24 Studen in den Blut- und Lymphgefäßen von der körpereigenen Immunabwehr unschädlich gemacht, nur wenige Tumorzellen können geschützt in einem im Embolus und mit Fibrin umhüllt überleben. Aufgrund organspezifischer Rezeptoren oder bestimmter Öberflächenstrukturen bleiben die ausgewanderten Zellen tumor- bzw. organspezifisch haften und wachsen schließlich zu Metastasen heran. [aus: Riede, Werner, Schaefer, Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme 2004]

ihren amöboiden Bewegungen auf und stellen ihre Teilungsaktivität ein. Der Kontakt zwischen den Zellen wird durch Zelladhäsionsmoleküle (v. a. Cadherine) vermittelt. Bei maligne transformierten Zellen sind diese Oberflächenmoleküle funktionsuntüchtig oder fehlen ganz, sodass die Informationskette zwischen Zelloberfläche und Zellkern gestört ist. Durch diesen **Verlust der Kontaktinhibition** können sich die Zellen ungehemmt weiterteilen und aus ihrem Zellzusammenhalt lösen.

Gewebedegradation und Migration: Damit ein Tumor in das umgebende Gewebe und die Blut- oder Lymphbahn eindringen kann, muss er die Extrazellulärmatrix und Basalmembran durchbrechen. Dazu bildet der Tumor sog. **Metalloproteinasen**, die Kollagene, Laminin und Fibronektin abbauen können. Anschließend dringen die Tumorzellen durch aktive amöboide Bewegungen in die zuvor eröffneten Geweberäume ein. Unterstützt wird die Migration durch membranständige, extrazelluläre Matrixrezeptoren (v. a. Integrine und der Hyaluronsäurerezeptor CD 44), mit denen sich die Tumorzellen an die verschiedenen Komponenten der Basalmembran und des Stromas (Kollagen, Laminin, Fibronektin) anheften können.

Metastasierung: Die meisten Malignome sind in der Lage, Metastasen zu bilden. Dabei handelt es sich um einen hochselektiven Vorgang: Nur aus wenigen der Millionen verschleppten Zellen eines bösartigen Tumors entwickeln sich tatsächlich Tochtergeschwulste. Die sog. „Metastasierungskaskade" setzt sich aus folgenden Stufen zusammen (**Abb. 7.5**):

- **Intravasation:** Das aktive Eindringen in die Metastasierungswege (Lymph- und Blutbahnen, Körperhöhlen) verläuft wie bei der Invasion.
- **Tumorzellverschleppung** innerhalb der Lymph- und Blutbahn oder anderen Körperflüssigkeiten. In diesem Stadium ist es für die Tumorzellen entscheidend, den körpereigenen Abwehrmechanismen durch das Immunsystem zu entgehen (Immunescape, S. 311).
- **Extravasation:** Tumorzellkomplexe, die mit einem Fibrinmantel umgeben sind (=Tumorzellemboli) bleiben in der terminalen Strombahn hängen. Der Austritt aus

den Metastasierungswegen und die Organabsiedlung wird über Oberflächenrezeptoren auf den Tumorzellen und den entsprechenden Liganden auf den Endothelien vermittelt. Dies ist auch die Ursache für die häufig beobachtete Organpräferenz bestimmter Tumoren. Die eigentliche Extravasation folgt denselben Prinzipien wie die Invasion.

- **Ausbildung der Tochtergeschwulst.**

Metastasierungswege:

Lymphogene Metastasierung: Hierbei handelt es sich um den häufigsten Metastasierungsweg (**Abb. 7.6**). Da Lymphgefäße im Gegesatz zu Blutgefäßen **keine Basalmembran** besitzen, können die Tumorzellen leicht in die Lymphbahnen eindringen. Innerhalb der Lymphbahnen siedeln sich die Tumorzellen meistens zunächst im nächstgelegenen Lymphknoten ab (= **lymphonoduläre Metastasierung**). Dort vermehren sie sich in den subkapsulär gelegenen Randsinus, durchwuchern das gesamte noduläre Gewebe (sichtbar als „**Lymphknotenmetastase**") und können schließlich die Kapsel des Lymphknotens durchbrechen und das angrenzende Gewebe oder Blutgefäß infiltrieren. Ausgehend von den ersten Lymphknotenmetastasen werden die Tumorzellen weiterverschleppt, befallen mehrere, hintereinander geschaltete Lymphknotenstationen und gelangen über den Ductus thoracicus schließlich in weit entfernte Lymphknoten und die Blutbahn (**Fernmetastasen**). Bei günstigen Strömungsverhältnissen können sich die Tumorzellen aber auch direkt in den Lymphgefäßen vermehren, diese verstopfen und an ihnen entlangwachsen (**Lymphangiosis carcinomatosa**).

Sentinel-Lymphknoten: Den unterschiedlichen Lymphabstromgebieten des Körpers ist jeweils ein „Grenzwächterlymphknoten" („sentinel nodes") der erste Lymphknoten, der die angeschwemmte Lymphe filtert, bevor er sie an die nachgeschalteten Lymphknoten weiterleitet. Ist dieser Lymphknoten metastasenfrei, kann man davon ausgehen, dass auch die nachgeschalteten Lymphknoten nicht befallen sind. Bei Therapie und Staging bestimmter Malignome (z. B. Mammakarzinom, Melanom) macht man sich diese Erkenntnisse zunutze, indem man präope-

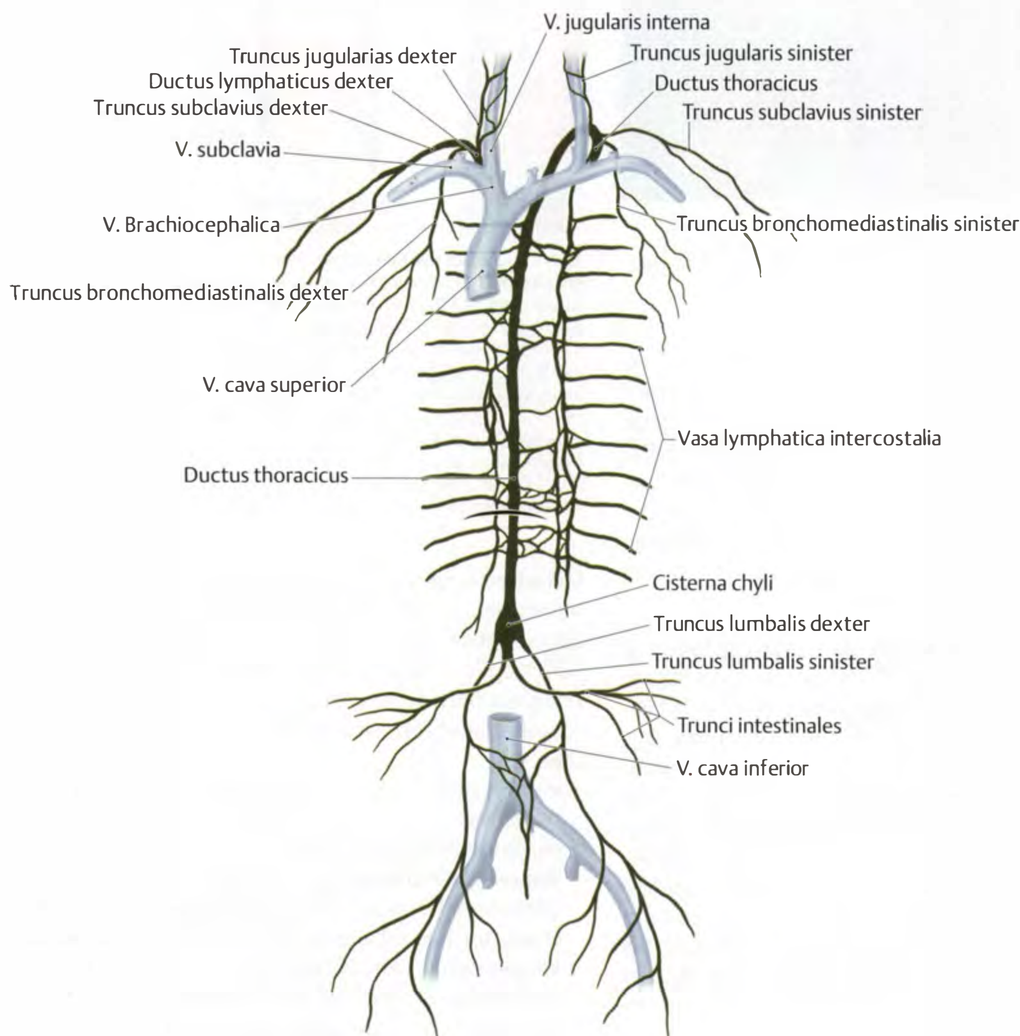


Abb. 7.6 Einzugsgebiete der wichtigsten Lymphknotenregionen bzw. der wichtigsten Lymphabflusswege. Der Ductus lymphaticus dexter mündet im Angulus venosus dexter, der Ductus thoracicus im Angulus venosus sinister. [aus: Kirsch, Taschenlehrbuch Anatomie, Thieme 2010]

Tab. 7.5 Hämatogene Metastasierungstypen

Metastasierungstyp	Lage des Primärtumors	Abfluss	primärer Metastasierungsort
Lungentyp	Lunge	über Lungenvenen und das Herz in die Organe des großen Kreislaufs	Leber, Knochen, Gehirn, Nebenniere
Pfortadertyp	im Abflussgebiet der Pfortader (unpaare Bauchorgane)	Pfortader	Leber
Cavatyp	im Abflussgebiet der unteren und oberen Hohlvene (z. B. Niere, Knochen, Schilddrüse, Leber, distales Rektum)	über das rechte Herz in den kleinen Kreislauf	Lunge
Vertebralvenentyp	Prostata, Mamma, Lunge	über die prävertebralen Venenplexus in den Knochen	Becken, Wirbelsäule

rativ lymphpflichtige radioaktiv markierte Substanzen (z. B. ^{99m}Technetium-Kolloide) einsetzt, um den Sentinel-Lymphknoten zu markieren und ihn so gezielt entnehmen und histologisch untersuchen zu können.

Hämatogene Metastasierung: Der Tumor bricht meist im Bereich von Venulen in das Blutgefäßsystem ein. Die wenigen Tumorzellen, die den Angriff des Immunsystems überleben, bleiben schließlich in den präkapillären Arteriolen hängen, heften sich über Adhäsionsmoleküle an das Endothel, verlassen die Blutbahn und bilden Metastasen im angrenzenden Organ. Der Metastasierungsort hängt entscheidend von der Tumorlokalisation ab (**Tab. 7.5**).

Mit Fortschreiten der Tumorerkrankung können die Tumoren ausgehend von ihren „primären Metastasierungsorten" und deren venöser Gefäßversorgung weiterverschleppt werden. So können Kolonkarzinome zunächst über die Pfortader in die Leber und von dort über die V. cava in die Lunge und weiter über die Lungenvenen in die Organe des großen Kreislaufs metastasieren.

Kavitäre Metastasierung: Die Tumorzellen brechen in Körperhöhlen (z. B. Pleura-, Peritonealhöhle, Perikard, Liquorraum) ein und bilden dort einzelne oder mehrere Tochtergeschwulste (**Karzinose**). In den serösen Körperhöhlen geht die kavitäre Metastasierung häufig mit einer hämorrhagischen Ergussbildung einher. Auch die Absiedelung von Metastasen in bestimmte Organe der Körperhöhle, z. B. der **Kruckenberg-Tumor** des Ovars als **Abtropfmetastase** eines Siegelringzellkarzinoms des Magens, ist Ausdruck einer kavitären Metastasierung.

Kanikuläre Metastasierung: Der Tumor breitet sich innerhalb eines mit Epithel ausgekleideten kanikulären Systems aus (z. B. Bronchien, Gallengänge, Milchgänge, ableitende Harnwege). Diese Form der Metastasierung ist eher selten.

Iatrogene Metastasierung (Impfmetastasen): Bei diagnostischen Eingriffen wie Biopsie oder Exsudatpunktion können Tumorzellen iatrogen in den Stichkanal verschleppt werden (z. B. Gallenblasenkarzinom).

7.7 Rückbildung von Tumoren

Rasch wachsende Malignome bauen meist nur eine verhältnismäßig schlechte Gefäßversorgung auf. Die insuffiziente Versorgung kann im Zusammenspiel mit therapeutischen Interventionen und/oder Abwehrreaktionen des Immunsystems zu einer Rückbildung des Tumors führen. Dabei sind folgende regressive Veränderungen zu beobachten:

- **Hämorrhagien**, **Nekrosen** und **Vernarbungen** im Tumorzentrum
- **dystrophe Verkalkungen**, teilweise in Form sandkornähnlicher Konkremente (Psammomkörper).

7.8 Stadieneinteilung und Graduierung von Tumoren

Stadieneinteilung *(Staging)*: Gemäß der UICC (Union internationale contre le cancer) sind folgende Kriterien bei der Stadieneinteilung einer Tumorerkrankung von Bedeutung:

- Größe und anatomische Ausdehnung des Primärtmors (**T**)
- Befall der regionalen Lymphknoten = Nodi lymphatici (**N**)
- Vorhandensein von Fernmetastasen (**M**).

Mit der **pTNM-Klassifikation** lässt sich das Stadium jeder Tumorerkrankung international standardisiert beschreiben. Die Ziffern **0–4** geben dabei die Ausdehnung/Ausbreitung des Tumors an. Der Kleinbuchstabe **p** bedeutet, dass das Staging auf der postoperativen histopathologischen Befundung beruht. Mit der Präfix **c** (= clinical) wird angegeben, dass die Klassifizierung auf palpatorischen, radiologischen, endoskopischen, operativen oder sonografischen Befunden beruht. **Tab. 7.6** gibt einen Überblick über die Einteilung der Tumorstadien. Die UICC fasst die Stadien nach TNM-Klassifikation in 5 Gruppen zusammen (**Tab. 7.7**).

Sonderfälle in der TNM-Klassifikation:
- Präfix **r**: Beschreibung von (Lokal-)Rezidiven.
- Präfix **y**: Der Tumor wurde vor dem chirurgischen Eingriff (= vor der histopathologischen Befundung) bereits chemo- oder strahlentherapeutisch vorbehandelt.
- Präfix **u**: Endoluminal durch Ultraschall befundete Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall.

Differenzierungsgrad *(Grading)*: Das Grading (**G1–G4**) beschreibt, wie weit sich ein Tumor in seiner Differenzierung von seinem Ausgangsgewebe entfernt (entdifferenziert) hat. Dem Differenzierungsgrad kommt bei Therapie und Prognose einer Tumorerkrankung entscheidende Bedeutung zu (**Tab. 7.8**).

Tab. 7.6 Postoperative histhopathologische Tumorstadieneinteilung (= Staging)

Stadium	Beschreibung
pT – Primärtumor	
pTis	präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
pT 0	keine histologischen Hinweise auf Primärtumor bei Untersuchung des Tumorresektats
pT 1, pT 2, pT 3, pT 4	zunehmende Ausdehung des Primärtumors
pTx	Ausdehnung der Tumorinvasion histopathologisch nicht bestimmbar
pN – regionäre Lymphknoten	
pN0	keine histopathologischen Hinweise auf regionären Lymphknotenbefall
pN1, (pN2, pN3)	zunehmender regionärer Lymphknotenbefall
pN4	Befall juxtaregionärer Lymphknoten (nicht immer anwendbar)
pNx	Ausdehnung des Lymphknotenbefalls ist nicht bestimmbar
pM – Fernmetastasen	
pM0	kein Hinweis auf Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
pMx	Vorliegen von Fernmetastasen nicht bestimmbar

Grading von Karzinomen: Mit zunehmender Entdifferenzierung nehmen Wachstumsgeschwindigkeit, Bösartigkeit und evtl. Strahlenempfindlichkeit (!) zu.

Grading von Sarkomen: Die Bösartigkeit nimmt mit Entdifferenzierung, Mitosezahl und Ausdehnung der Tumornekrosen zu. G1-Sarkome können noch rein chirurgisch therapiert werden; weniger differenzierte sollten zusätzlich chemotherapeutisch behandelt werden.

7.9 Tumorsystematik

Tumoren werden nach der **embryonalen Herkunft ihres Ursprungsgewebes** aus den **3 Keimblättern** in epitheliale, nichtepitheliale (mesenchymale), dysontogenetische und neuroektodermale Tumoren eingeteilt. Vor allem hochmaligne Tumoren lassen sich manchmal histologisch nicht eindeutig differenzieren. In diesen Fällen kann der Gewebeursprung durch den Nachweis gewebetypischer Intermediärfilamente in der Immunhistochemie bestimmt werden (**Tab. 7.9**).

7.9.1 Epitheliale Tumoren

Epitheliale Tumoren entspringen dem Ektoderm und Entoderm, zu ihren Ursprungsgeweben zählen das **Drüsenepithel, Plattenepithel** und **Urothel**. Sie entstehen v. a. in den exo- und endokrinen Drüsen, Leber, Niere und in der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts. Gutartige epitheliale Tumoren enden auf „om", bösartige Tumoren erhalten den Zusatz „karzinom". Ein Wechsel der Dignität von benigne zu maligne ist möglich. Epitheliale Tumorzellen exprimieren fast immer **Zytokeratin** und **Desmoplakin**.

Tab. 7.7 Stadieneinteilung nach UICC

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Ia	T 1	N0	M0
Ib	T 2	N0	M0
IIa	T 3	N0	M0
IIb	T 4	N0	M0
IIIa	jedes T	N1	M0
IIIb	jedes T	N2	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Tab. 7.8 Tumordifferenzierungsgrade (Grading)

Grad	Beschreibung
G1	hoch differenzierter Tumor (geringe Malignität)
G2	mittelgradig differenzierter Tumor (meist mäßiggradige Malignität)
G3	wenig differenzierter Tumor (meist hohe Malignität)
G4	undifferenzierter (anaplastischer) Tumor
Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

Tab. 7.9 Intermediärfilamente und ihr Vorkommen

Intermediärfilamenttyp	Ursprung
Desmoplakin	Epithelzellen
Desmin	Muskelzellen
Vimentin	Mesenchymzellen
Keratin	Epithelzellen
Gliafilamente (GFAP)	Astrozyten
Neurofilamente	Neurone

MERKE Etwa **90 %** aller Tumoren gehen von den **Epithelzellen** aus.

Benigne epitheliale Tumoren

Adenome sind benigne epitheliale Tumoren, die von den **endo-** und **exokrinen Drüsenepithelien** ausgehen. Makroskopisch imponieren Adenome in soliden Geweben (z. B. Drüsen, Leber und Niere) als knotige Tumoren, die häufig durch eine fibröse Kapsel vom umgebenden Gewebe abgegrenzt werden. Schleimhautadenome wachsen häufig exophytisch-polypös in das Lumen („Schleimhautpolyp"). Adenome sind hoch differenzierte Tumoren, die ihrem Ursprungsgewebe stark ähneln. Ihr histologischer Aufbau ähnelt dem Drüsengewebe. Abhängig von Wachstumsmuster und Muttergewebe unterscheidet man folgende Unterformen:

- **Solide Adenome** (v. a. in Drüsen, Leber und Niere): knotige Tumoren, die von einer fibrösen Bindegewebskapsel umgeben sind und sich scharf gegenüber ihrem Nachbargewebe abgrenzen.

- **Tubuläre Adenome** (adenomatöser Polyp, v. a. im Intestinaltrakt) gehen vom Schleimhautepithel aus, haben eine glatte Oberfläche und sind häufig über einen Stiel mit der Oberfläche verbunden. Histiologisch zeichnet sich dieser Typ durch wuchernde Epithelschläuche aus (z. B. gestielte Kolonadenome, geringe Entartungstendenz).
- **Villöse Adenome** (v. a. im Intestinaltrakt) gehen vom Schleimhautepithel aus, haben eine zottige und vulnerable Oberfläche. Histologisch erkennt man wuchernde Epithelzapfen, die einem gefäßreichen Stroma aufsitzen (z. B. villöses Kolonadenom, hohe Entartungstendenz).
- **Follikuläre Adenome** bestehen aus entarteten Follikelbläschen und werden von einer Bindegewebskapsel vom normalen Gewebe abgegrenzt (z. B. follikuläres Schilddrüsenadenom).
- **Zystisches Adenom** (v. a. Speicheldrüsen, Ovar): ballonierter Tumor mit glatter Oberfläche und zystischen Drüsenlumina, die von einschichtigem Epithel ausgekleidet sind und seröse Flüssigkeit enthalten (z. B. Zystadenom des Ovars).

Sonderformen („Mischtumoren"):

- **Fibroadenom:** Das Fibroadenom besteht aus epithelialen (drüsigen) und bindegewebigen Anteilen und wird durch eine Bindegewebskapsel vom umgebenden Gewebe abgegrenzt. Es besitzt keine Entartungstendenz. Das Fibroadenom ist der häufigste benigne Tumor der Mamma.
- **Pleomorphes Adenom:** benigner Tumor, der aus Drüsenepithelien, einem myxoiden Stroma und knöchernen und knorpeligen Strukturen aufgebaut ist. Das pleomorphe Adenom kommt v. a. in der Parotis vor.

Papillome: sind benigne epitheliale Tumoren, die vom **Plattenepithel** der **Haut**, **Schleimhaut** oder des **Urothels** ausgehen. Abhängig von der Wachstumsrichtung unterscheidet man:

- **Exophytische Papillome** (häufigste Form): wachsen breitbasig und warzen- (Hautpapillome) oder blumenkohlartig (Schleimhaut- und Urothelpapillome) über das Oberflächenniveau des Ausgangsepithels hinaus und weisen eine zottige Oberfläche auf.
- **Endophytische Papillome** (selten): wachsen unterhalb des Oberflächenniveaus des Ausgangsepithels.

Histologisch sind Papillome durch eine Auffaltung des Tumorepithels und ein fingerförmiges verästeltes, gefäßreiches Stroma gekennzeichnet. Papillome kommen v. a. an der Haut (Warzen), Schleimhaut (Schleimhaut-Papillome, v. a. Mundhöhle, Nasopharynx und Larynx), Ausführungsgängen der Drüsen (exokrine Drüsen, Mamma) und am Urothel (Urothelpapillome) vor. Sie besitzen eine hohe Rezidivneigung.

MERKE **Urothelpapillome** können **potenziell entarten** und gehören damit zu den **fakultiven Präkanzerosen** (S. 312).

Onkozytom: Das Onkozytom ist ein seltener benigner epithelialer Tumor der Niere, der aus Onkozyten (typisch: azidophiles, granuläres Zytoplasma mit zahlreichen, stark vergrößerten Mitochondrien) besteht. Onkozyten findet man auch in Speichel- und Schilddrüsenadenomen und -karzinomen (sog. Hürthle-Zellen), bei Hypovitaminosen und chronischem Alkoholismus.

Maligne epitheliale Tumoren

Maligne epitheliale Tumoren zeigen abhängig von ihrer Lokalisation **typische Wuchsformen**: In **soliden Organen** (z. B. Schilddrüse, Leber, Pankreas, Niere) imponieren die Tumoren als **grauweiße Masse** und lassen sich schlecht gegenüber dem umgebenden Gewebe abgrenzen. Bei den malignen epithelialen Tumoren, die vom Oberflächenepithel der **Hohlorgane** ausgehen, unterscheidet man folgende Wuchsformen:

- **Endophytisch** wachsende Tumoren infiltrieren die Wand eines Hohlorgans oder Gewebes. Man unterscheidet solide, knotige oder diffuse Tumoren.
- **Exophytisch** wachsende Tumoren wachsen blumenkohlartig nach außen (in das Lumen oder an der Oberfläche) und haben eine glatte, polypöse (leicht unregelmäßige) oder papilläre (fingerartig verästelte) Oberfläche.
- **Ulzerös** wachsende Tumoren der Hohlorgane können sowohl endo- als auch exophytisch wachsen. Sie sind durch eine zentrale Nekrose gekennzeichnet, die ihnen den Aspekt eines schüsselförmig exulzerierten Karzinoms verleiht.

Adenokarzinome: Sie sind maligne epitheliale Tumoren, die vom **Drüsenepithel** ausgehen. Sie entstehen im Drüsenepithel der Schleimhäute, Leber, Niere und in den exo- und endokrinen Drüsen. In soliden Organen imponieren sie **makroskopisch** knotenförmig, Karzinome des Oberflächenepithels können endo- und exophytisch wachsen. **Histologisch** können Adenokarzinome unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen.

Man unterscheidet nach der **Wuchsform** papilläre, tubuläre, trabekuläre, azinäre, kribiforme, solide, klarzellige und diffuse Adenokarzinome.

Abhängig von der **Schleimproduktion** unterscheidet man:

- **muzinöse Karzinome:** ausgeprägte extrazelluläre Verschleimung mit glasig-transparentem Aspekt, v. a. Gastrointestinaltrakt, Mamma, Ovar; Synonym: Gallertzellkarzinom
- **Siegelringkarzinome:** intrazelluläre Schleimanhäufung, der Schleim liegt im Zytoplasma und drängt den Zellkern siegelringartig an den Zellrand, v. a. Magen.

Plattenepithelkarzinome: Hierbei handelt es sich um maligne epitheliale Tumoren, die vom **Plattenepithel** (v. a. Haut, Mund- und Ösophagusschleimhaut, Vagina) oder **Plattenepithelmetaplasien** (Uterus-, Zervix-, Bronchial-, Urothel- oder Gallenblasenschleimhaut) ausgehen und ggf. eine Verhornung aufweisen. Sie können hochdifferenziert bis anaplastisch sein. Die Tumorzellen sind groß,

polygonal oder spindelförmig und weisen zahlreiche Kernatypien und Mitosefiguren (Zelle in mitotischer Teilung mit verdichtetem Chromatin) auf. Makroskopisch handelt es sich meistens um **knotige Tumoren**, die endophytisch wachsen und oberflächlich ulzerieren. Hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinome können auch exophytisch-papillär wachsen (sog. verruköses Plattenepithelkarzinom). Bei den hochdifferenzierten Karzinomen ist die Fähigkeit zur **Epithelreifung** und **Verhornung** erhalten. Die Verhornung findet im Zentrum der Tumorzellnester statt. Da die verhornten Zellen nicht abgeschilfert werden können, schichten sie sich zwischen den Tumorverbänden zu charakteristischen zwiebelschalenartig geschichteten, konzentrischen **Hornperlen** auf (**Abb. 7.7**). Gering differenzierte Karzinome haben die Fähigkeit zur Hornbildung verloren.

Übergangsepithelkarzinome: (Transitorialzellkarzinome) sind maligne epitheliale Tumoren, die typischweise an Stellen auftreten, an denen 2 Epithelarten ineinander übergehen (ableitende Harnwege, Analkanal, Portio der Zervix, Nasen-Rachen-Raum).

Das häufigste Übergangskarzinom ist das **Urothelkarzinom**, das im Bereich des Nierenbeckens, der Ureteren, der Harnblase und der Urethra lokalisiert sein kann. Hochdifferenzierte Tumoren wachsen exophytisch-papillär, niedrigdifferenzierte Tumoren zeigen meist ein endophytisch-solides Wachstumsverhalten. Histologisch lassen sich entartete Zellen beider Ursprungsepithelien nachweisen.

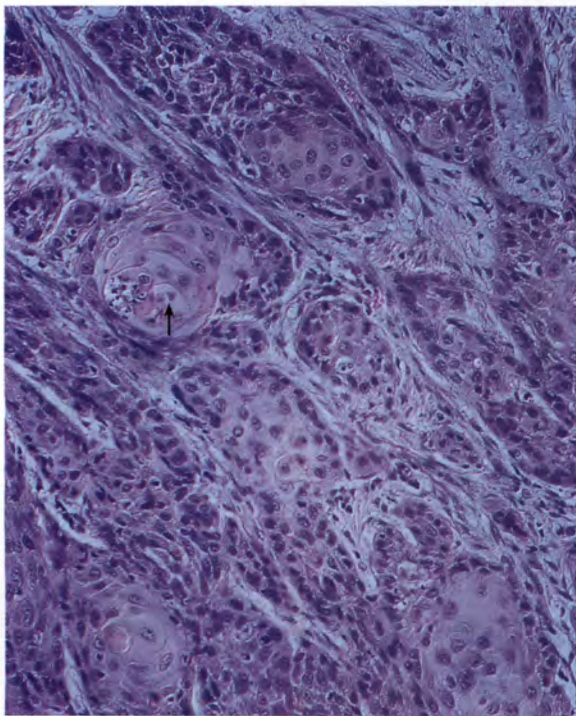


Abb. 7.7 Hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom mit konzentrischen Hornperlen. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

Undifferenzierte Karzinome: Diese anaplastischen Karzinome) sind maligne epitheliale Tumoren, die ihre Differenzierung vollständig verloren haben und keinem Normalgewebe mehr ähneln. Die Klassifikation als epithelialer Tumor gelingt meist nur durch **histochemischen Nachweis** von Zytokeratin. Histologisch sind sie durch ein buntes Zellbild gekennzeichnet, die Zellen weisen keine Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe auf (G4-Karzinome).

7.9.2 Mesenchymale Tumoren und „Lymphome"

Mesenchymale Tumoren leiten sich von pluripotenten Zellen des Stützgewebe (= Mesenchym) ab, das sich größtenteils aus dem Mesoderm entwickelt. Mesenchym ist das „Muttergewebe" des Binde- und Stützgewebes, der quer- und glattgestreiften Muskulatur, Herzmuskulatur, Gefäßendothelien und Blutzellen. Dementsprechend gehören zu den mesenchymalen Tumoren:

- **solide mesenchymale Tumoren**, die v. a. im Binde- und Stützgewebe und der Muskulatur lokalisiert sind
- **Leukämien:** Neoplasien, die von den zellulären Knochenmarkkomponenten ausgehen und häufig in das periphere Blut ausgeschwemmt werden
- **Lymphome:** Neoplasien, die von den lymphatischen Zellen ausgehen.

Wie bei den epithelialen Tumoren enden die benignen Tumoren auf „om", maligne Tumoren erhalten den Zusatz „sarkom". Eine Ausnahme bildet das bösartige Lymphom! **Tab. 7.10** gibt einen Überblick über die verschiedenen mesenchymalen Tumoren.

MERKE Die gutartigen mesenchymalen Tumoren weisen eine starke Ähnlichkeit mit ihrem differenzierten Ausgangsgewebe aus und sind häufig von einer Bindegewebskapsel umgeben. Die meisten soliden malignen mesenchymalen Tumoren (Ausnahmen: Chondro- und Osteosarkom) habe eine weiche Konsistenz und besitzen ein charakteristisches fischfleischartiges Aussehen (griech: „sarcos" = fleischig).

7.9.3 Dysontogenetische Tumoren

Dysontogenetische Tumoren entwickeln sich aus **Keimmaterial**, das während der embryonalen Entwicklung aus seinem ursprünglichen Enwicklungsort versprengt wurde und sich nicht mehr weiterentwickeln kann. Sie können Zellen aus allen 3 Keimblättern enthalten. Durch die vielseitige Gewebsdifferenzierung oder die Gewebsunreife können diese Tumoren häufig weder den epithelialen noch den mesenchymalen Tumoren zugeordnet werden. Abhängig von der Entwicklungsstufe unterscheidet man Keimzelltumoren, embryonale Tumoren und embryonale Restgewebstumoren sowie tumorähnliche Neubildungen wie Hamartome und Choristome.

Keimzelltumoren: Sie leiten sich von **pluri-** oder **omnipotenten Keimzellen** ab, deren **Differenzierungspotenz** noch teilweise oder ganz **erhalten** ist. Die Zellen können sich demnach in jedes Gewebe des Körpers entwickeln.

Tab. 7.10 Übersicht über mesenchymale Tumoren

Ausgangszelle	benigne Tumoren		maligne Tumoren	
	Bezeichnung	*Histologie*	*Bezeichnung*	*Histologie*
Adipozyten	Lipom (subkutanes Fettgewebe, v.a Rumpf und Nacken)	gut differenzierte Adipozyten, keine Läppchengliederung, Gefäß- und Bindegewebszellen	Liposarkom (v. a. Rücken, untere Extremität, retroperitoneales Fettgewebe)	unterschiedlich differenzierte fettgewebsähnliche Zellen, Nekrosen, Hämorrhagien Verkalkungen
Fibroblasten	Fibrom (v. a. Haut und Ovar)	hochdifferenzierte Fibroblasten, kollagenreiches Bindegewebe	Fibrosarkom (häufig im Kniebereich)	zahlreiche spindelförmige Zellen, viele Mitosen, kaum kollagenes Bindegewebe, Nekrosen, Hämorrhagien
Osteozyten	Osteom (v. a. Schädel, Nebenhöhlen, Ohr, s. Orthopädie S. B 228)	laminäres oder spongiöses Knochengewebe	Osteosarkom (v. a. gelenknahe Röhrenknochen, s. Orthopädie S. B 231)	hochgradig polymorphe, unregelmäßige osteoidbildende Zellen mit atypischen Mitosen
Chondrozyten	Chondrom (v. a. Außenseite kurzer Röhrenknochen oder Knocheninnenseite, s. Orthopädie S. B 229)	hyaliner Knorpel	Chondrosarkom (v. a. proximales Ende von Femur und Humerus, s. Orthopädie S. B 233)	viele atypische Chondroblasten, Nekrosen, Hämorrhagien
quergestreifte Muskelzellen	Rhabdomyom (sehr selten, v. a. Herz, Zunge, Larynx, Vulva, Vagina)	vakuolenreiche (Glykogen) quergestreifte Muskelzellen mit granuliertem, azidophilen Zytoplasma	Rhabdomyosarkom (v. a. Kinder: Kopf, Hals, Genitaltrakt, selten bei Erwachsenen, dann v. a. Harnblase, s. Pädiatrie S. B 586)	unregelmäßig große, spindelige Zellen, glg. mit Querstreifung, Desminexpression
Blutgefäße	Hämangiom (v. a. Kopf und Nackengefäße, v. a. Säuglinge und Kinder, s. Neoplastische Erkrankungen S. A 583)	kapillärer Typ: hellrot, gefäßreich, Kapsel kavernöser Typ: rot-blau, gefäß- und bindegewebsreich, ohne Kapsel	Angiosarkom (v. a. Haut, innere Organe, Mamma, Knochen, s. Neoplastische Erkrankungen S. A 584) Beachte: Die frühere Differenzierung in Häm- und Lymphangiosarkom ist heute nicht mehr gebräuchlich, da i. d. R. Mischbilder vorliegen	viele Blutgefäßschlingen mit atypischen Endothelzellen, bizarr geformte Gefäßlumina, Nekrosen, Hämorrhagien
Lymphgefäße	Lymphangiom (v. a. Haut, Schleimhaut, Retroperitoneum, Mediastinum, s. Neoplastische Erkrankungen S. A 583)	endothelial ausgekleidete, wuchernde Lymphgefäßschlingen, die kapilläre, kavernöse und zystische Formen annehmen können		
glatte Muskelzellen	Leiomyom (v. a. Gefäße, Subkutis, Uterus s. Gynäkologie S. B 341)	regelmäßige Muskelzellbündel, zwischen den Bündeln liegt hyalinisiertes Bindegewebe	Leiomyosarkom (v. a. Uterus, Magen, Blase)	Tumorriesenzellen und hyperchromatische, eosinophile, faszikulär angeordnete glatte Muskelzellen, viele Mitosen, Nekrosen, Hämorrhagien
Zellen der Arachnoidea	Meningeom (Schädel, v. a. Falx, Keilbeinflügel, Olfaktoriusrinne, Tentorium, s. Neurologie S. B 903)	Zwiebelschalenformationen, die bei Verkalkung als „Psammon-Körper" bezeichnet werden	–	–
hämatopoetische Zellen des Knochenmarks	–	–	myeloische Leukämien (s. Neoplastische Erkrankungen S. A 586)	
lymphatische Zellen des lymphatischen Gewebes	–	–	maligne Lymphome, lymphatische Leukämien (s. Neoplastische Erkrankungen S. A 589)	

Teratome gehören zu den Keimzelltumoren, die aus pluripotenten Zellen hervorgehen und in denen sich häufig Abkömmlinge aller 3 Keimblätter finden. Teratome sind v. a. in den Keimdrüsen lokalisiert. Sie treten aber gelegentlich auch mediastinal, retroperitoneal und intrakraniell auf (= extragonadale Teratome). Abhängig von der Ausreifung der am Tumoraufbau beteiligten Geweben unterscheidet man:

- **Reife (benigne) Teratome:** enthalten ausdifferenziertes Gewebe aller 3 Keimblätter (z. B. Zähne, Haare, Knochen, Knorpel, Bronchial- oder Gastrointestinalschleimhaut, **Abb. 7.8**a). Sonderformen sind die monodermale Dermoidzyste (zystische Neubildung, die Haut und Hautanhangsgebilde aufweist, **Abb. 7.8**b) und die Struma ovarii (besteht aus reifem Schilddrüsengewebe).
- **Unreife (maligne) Teratome:** enthalten wenig differenzierte Gewebe.

Maligne Keimzelltumoren der männlichen und weiblichen Gonaden:

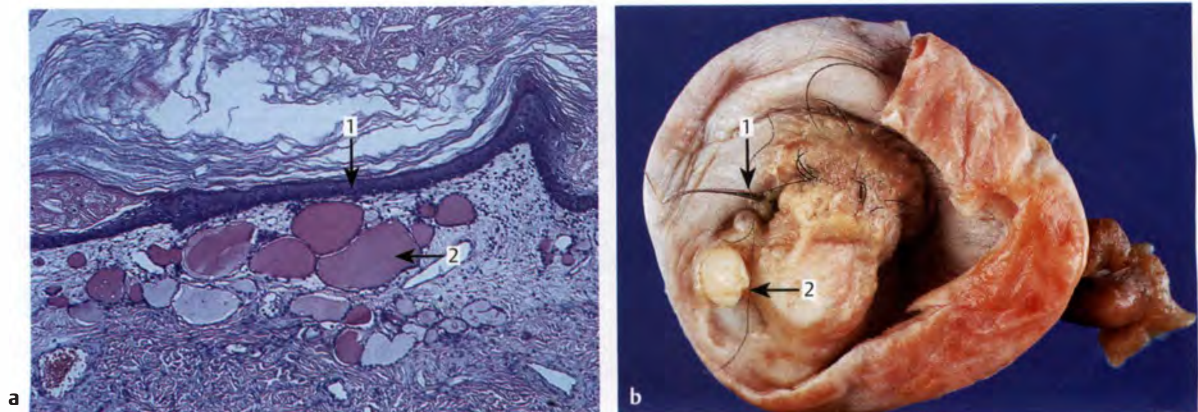


Abb. 7.8 **Teratome. a** Reifes Teratom. 1 = Plattenepithel; 2 = Schilddrüsengewebe. **b** Dermoidzyste. 1 = Haarbälge; 2 = Zähne. [aus: Riede, Taschenatlas der allgemeinen Pathologie, Thieme 1998]

- **Seminom** bzw. **Dysgerminom:** Maligner, kaum differenzierter Keimzelltumor, dessen Zellen unreifen Keimzellen ähneln. Die Zellen weisen stark vergrößerte Kerne mit prominenten Nukleoli auf.
- **Embryonales Karzinom:** Charakteristisch ist die trabekulär-drüsige, teils papilläre Differenzierung.
- **Chorionkarzinom:** hochmaligner Keimzelltumor, der Ähnlichkeit mit dem Zyto- oder Synzytiotrophoblasten aufweist.

Embryonale Tumoren (Blastome): Sie gehen aus **in Differenzierung begriffenen Blastemzellen** einer **Organanlage** hervor. Anders als bei den Teratomen sind die Ursprungszellen also **nicht mehr pluripotent**. Sie entwickeln sich während der embryonalen Organ- und Gewebereifung und weisen daher Ähnlichkeiten mit embryonalen Gewebeformen auf. Embryonale Tumoren bestehen häufig aus epithelialen und mesenchymalen Komponenten und sind in den meisten Fällen **hoch maligne**. Da sie bereits bei Geburt angelegt sind, manifestieren sie sich meistens im **Kindesalter**. Histologisch weisen sie dicht gepackte, entartete Zellen und wenig zellreiches Stroma auf. Zu den wichtigsten embryonalen Tumoren zählen:

- **Nephroblastom** (Wilms-Tumor, s. Pädiatrie S. B 581): Das Nephroblastom geht aus undifferenzierten metanephrogenem Keimgebebe hervor. Man unterscheidet niedrig-, intermediäre und hochmaligne Tumoren. Histologisch lassen sich unreife Glomeruli und tubuläre Strukturen, dicht gelegene Zellen und wenig Stroma erkennen.
- **Neuroblastom** (s. Pädiatrie S. B 585): maligner, katecholaminproduzierender Tumor des sympathischen Nervensystems, der am häufigsten im Nebennierenmark, seltener im Grenzstrang lokalisiert ist. Je nach Differenzierungsgrad bestehen die Tumoren aus undifferenzierten Zellen und reifen Ganglienzellen bzw. ausreifenden Zellen oder aus undifferenzierten kleinen und blauen Zellen (z.T. mit Rosettenbildung).
- **Retinoblastom** (s. Augenheilkunde S. B 858): maligner, intraokulärer Tumor, der polymorphe Zellen mit wenig Zytoplasma aufweist. Differenzierte Retinoblastome zeigen eine Rosettenformation um eine zentral liegende Basalmembran. Charakteristisch für das undifferenzierte Retinoblastom sind DNA-Kalzium-Komplexe.
- **Medulloblastom** (s. Neurologie S. B 904): solider Kleinhirntumor, der v.a. im Kindes- und Jugendalter auftritt, aggressiv die liquorhaltigen Räume und Hirnhäute infiltriert und histologisch durch ein isomorphes Zellbild mit vielen Mitosefiguren und sog. Pseudorosetten gekennzeichnet ist.

Embryonale Restgewebetumoren: Hierbei handelt es sich um Tumoren, die aus Resten embryonalen Gewebes hervorgehen, das sich normalerweise im Laufe der Entwicklung zurückbildet.

- **Kraniopharyngeom** (s. Endokrinologie und Stoffwechsel S. A 292): benigner Tumor, der sich von den Resten der embryonalen Kiemengangsauskleidung (Rathke-Tasche) ableitet, die an der Entstehung des Hypophysenvorderlappens beteiligt ist. Histologisch unterscheidet man das adamantinöse (strangförmiges Plattenepithel, Zysten) und papilläre (kein ausgereiftes Plattenepithel) Kraniopharyngeom.
- **Chordom**: maligner Tumor, der sich von Resten der Chorda dorsalis ableitet, sehr langsam (Auftreten nach 30. Lebensjahr) und lokal destruktiv wächst und zu Metastasen und Rezidiven neigt. Aufgrund seiner Herkunft ist er am häufigsten entlang der Wirbelsäule lokalisiert. Histologisch lassen sich undifferenzierte Zellverbände mit viel mukoider und chondroider Matrix nachweisen.

Hamartome: Diese benignen tumorähnlichen Fehlbildungen entstehen durch überschießendes, ungeordnetes Wachstum ortsständigen, ausdifferenziertes Gewebes. Sie zeigen keine Wachstumstendenz und imponieren im normalen Organparenchym meist als klar abgrenzbarer Zellhaufen, in dem die Zellen differenziert, aber architektonisch ungeordnet vorliegen. Hamartome können einzeln in verschiedenen Organen oder Geweben auftreten oder sich gleichzeitig in mehreren Organsystemen entwickeln. Besonders häufig sind Leber, Lunge und Haut betroffen. Bei Hamartomen, die gleichzeitig in mehreren Organsys-

temen auftreten, handelt es sich i. d. R. um erbliche Phakomatosen.

Choristom: Tumorähnliche benigne Neubildung, die aus ortsfremdem, wahrscheinlich während der Embryonalentwicklung versprengtem Gewebe besteht.

7.9.4 Neuroektodermale Tumoren

Zu den neuroektodermalen Tumoren zählen die neuroepithelialen und melanozytären Tumoren, die sich vom Ektoderm ableiten.

Neuroepitheliale Tumoren:

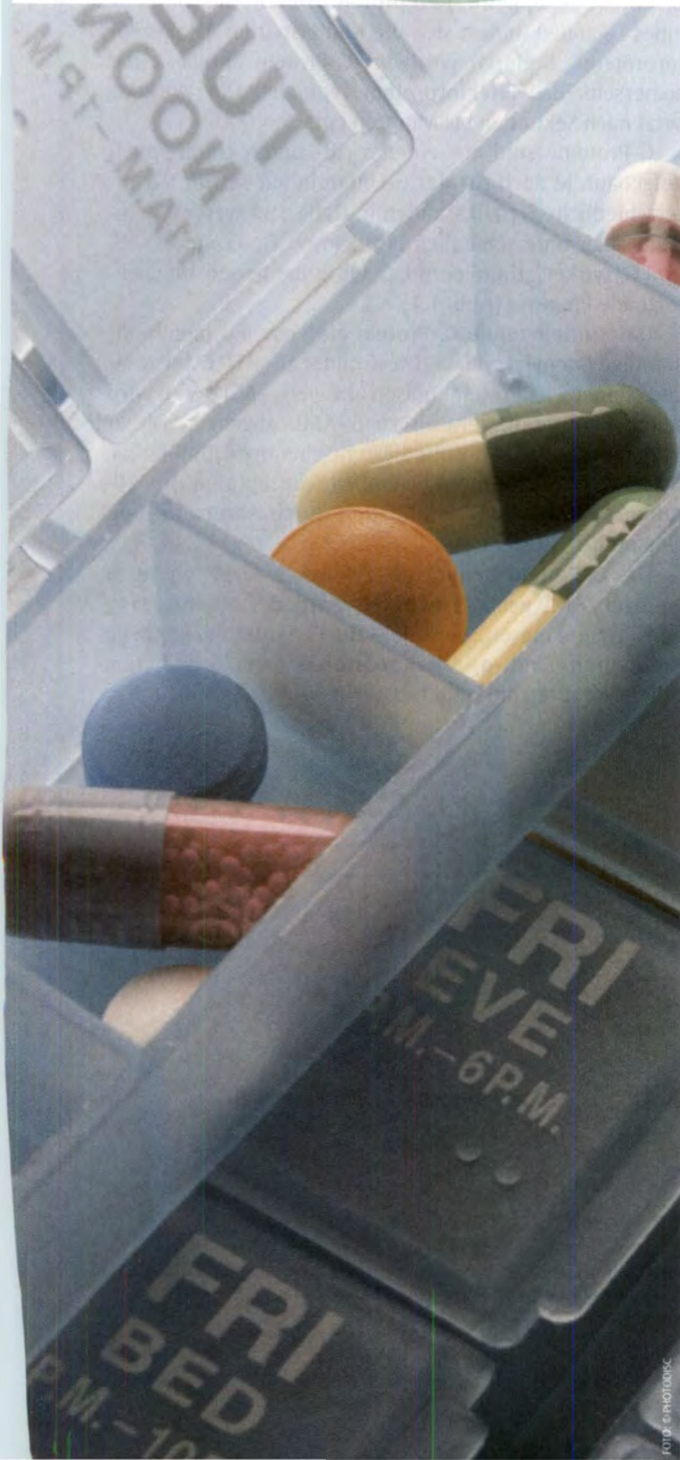
Neuroepitheliale Tumoren des ZNS gehen von den Gliazellen (Astrozyten) des Gehirns aus. Je nach Herkunft unterscheidet man Astrozytome (s. Neurologie S. B 858), Ependymome (s. Neurologie S. B 903), Oligodendrogliome (s. Neurologie S. B 903) und Glioblastome (s. Neurologie S. B 902).

Neurinome stammen von den Schwann-Zellen der Nervenscheiden ab und können in peripheren Nerven, Spinalwurzeln und Hirnnerven (z. B. Akustikusneurinom, s. Neurologie S. B 903) auftreten. Histologisch erkennt man polar ausgerichtete Zellen mit länglichen Kernen und eine palisadenförmige Zellanordnung in Zügen und Wirbeln.

Neurofibrome gehen von den Perineuralzellen der peripheren Nervenscheiden aus und besitzen einen hohen Bindegewebsanteil. Sie treten besonders häufig im Rahmen der Neurofibromatose von Recklinghausen (s. Pädiatrie S. B 579) auf.

Melanozytäre Tumoren: Hierzu gehören der benigne Nävuszellnävus (s. Dermatologie S. B 699) und die verschiedenen Formen des malignen Melanoms (s. Dermatologie S. B 708).

30 Pharmakologie



1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

1.1 Pharmakodynamik

DEFINITION Die Pharmakodynamik beschreibt die **Wirkung** eines Arzneistoffes auf den Organismus und seinen **Wirkmechanismus**.

Pharmaka binden reversibel oder irreversibel an körpereigene (z. B. Rezeptoren, Antikörper, Enzyme) oder körperfremde Strukturen (z. B. Viren-/Bakterienbestandteile).

Synthetische Arzneistoffe liegen häufig als Racemate vor, d. h. sie bestehen aus einem Gemisch aus **Enantiomeren**. Häufig ist allerdings nur ein Enantiomer wirksam. Das andere Enantiomer kann weniger wirksam, unwirksam oder schädlich sein (Einzelheiten siehe Bücher der Chemie/Biochemie).

1.1.1 Rezeptoren und Liganden

Ein **Rezeptor** ist ein membranständig oder intrazellulär gelegenes Protein, das durch Bindung eines spezifischen **Liganden** (z. B. Pharmaka und Toxine, Hormone, Neurotransmitter, Antigene und Antikörper) aktiviert wird. Es gibt verschiedene Rezeptortypen, die sich durch ihre Struktur und die Mechanismen der Signaltransduktion unterscheiden.

Ionotrope Rezeptoren: Hierbei handelt es sich um ligandenaktivierte Ionenkanäle. Durch Bindung des Liganden erfährt das Kanalprotein eine Konformationsänderung, d. h. es öffnet oder schließt sich. In der Folge verändern sich sowohl Membranpotenzial als auch intrazelluläre Elektrolytkonzentration, was sekundäre Effekte auslöst (z. B. Hormonfreisetzung, Muskelkontraktion). Die Wirkung entfaltet sich innerhalb von Millisekunden. Beispiele sind N-Cholinorezeptoren und $GABA_A$-Rezeptoren.

Metabotrope Rezeptoren: Sie verändern die Aktivität membrangebundener oder intrazellulärer Enzyme (Kinasen, Phosphatasen) bzw. die intrazelluläre Konzentration von Signalmolekülen (cAMP, cGMP, Ca^{2+}, IP_3) und werden daher auch als Second-Messenger-gekoppelte Rezeptoren bezeichnet.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: Durch die Bindung eines Liganden ändert sich die Konformation des Rezeptorproteins. Dadurch wird das G-Protein aktiviert, das seinerseits das Effektorprotein reguliert. Die Wirkung setzt nach Sekunden bis Minuten ein.

G-Proteine sind aus einer α-, β- und γ-Untereinheit aufgebaut. Je nach Art der α-Untereinheit setzen sie unterschiedliche Signalkaskaden in Gang und werden demnach auch unterschiedlich bezeichnet: G_s, G_q und G_i. G_s und G_q wirken stimulierend, G_i wirkt hemmend auf nachfolgende Prozesse (**Abb. 1.1**).

Das stimulierende **G_s-Protein** aktiviert die membranständige **Adenylatzyklase**. Diese bildet aus ATP **cAMP**, welches seinerseits Proteinkinasen aktiviert. cAMP wird wird durch Phosphodiesterasen zu 5'-AMP abgebaut. Dieser Vorgang ist durch Phosphodiesterasehemmer inhibierbar. Beispiele für G_s-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind **β-Adrenozeptoren** (z. B. Stimulation durch Adrenalin) und Dopamin-D_1-Rezeptoren.

Das **G_i-Protein** hemmt die Adenylatzyklase, wodurch weniger cAMP gebildet wird (→ verminderte Aktivierung von Proteinkinasen). Beispiele für G_i-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind **$α_2$-Adrenozeptoren** (z. B. Stimulation durch Noradrenalin) und Muscarin-M_2-Rezeptoren.

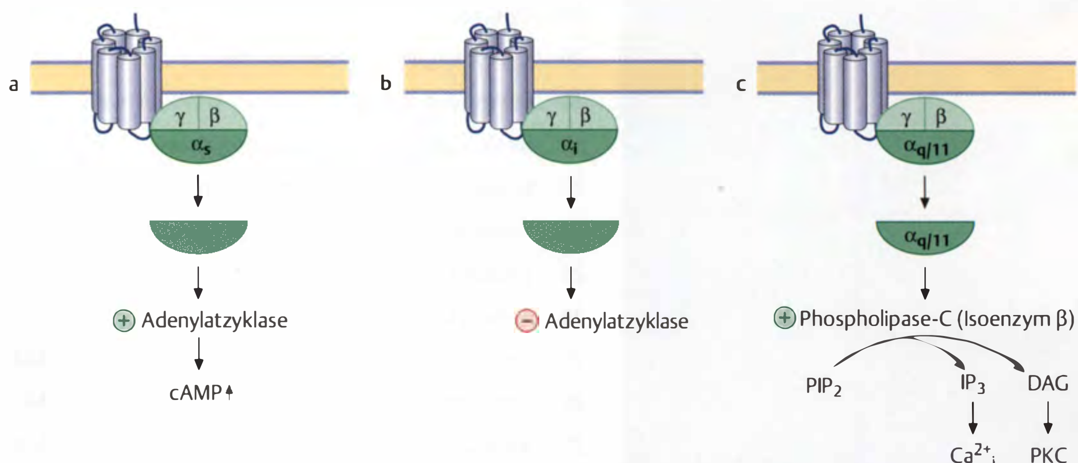


Abb. 1.1 Signaltransduktion G-Protein-gekoppelter Rezeptoren. a G_s-Protein. Stimulierende Wirkung über Aktivierung der Adenylatzyklase. **b** G_i-Protein. Inhibitorische Wirkung über Hemmung der Adenylatzyklase. **c** G_q-Protein. Öffnung von Kalziumkanälen und Aktivierung der PKC über Aktivierung der PLC. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

MERKE Die Adenylatzyklase wird von G_s-Rezeptoren stimuliert, von G_i-Rezeptoren inhibiert.

Das stimulierende **G_q-Protein** aktiviert die **Phospholipase C.** Diese hydrolysiert Phosphatidylinositolbiphosphat zu den Second Messengern Diacylglycerin (**DAG**) und Inositoltriphosphat (**IP_3**). DAG stimuliert die Proteinkinase C, IP_3 bindet an IP_3-Rezeptoren von Kalziumkanälen und setzt Kalzium frei. Beispiele für G_q-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind **α_1-Adrenozeptoren** (Stimulation durch Noradrenalin), Muscarin-M_1- und -M_3-Rezeptoren.

Rezeptortyrosinkinasen: In aktiviertem Zustand phosphorylieren sie andere Enzyme und setzen dadurch eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang. Die Wirkung tritt nach Minuten bis Stunden ein. Beispiele sind der **Insulinrezeptor** und der VEGF-Rezeptor.

Intrazelluläre Rezeptoren: Dazu gehören z. B. die **Steroidrezeptoren**, die die Genexpression regulieren und deren Wirkung nach Stunden eintritt. Ein weiteres Beispiel ist die NO-sensitive Guanylatzyklase. Sie bildet nach Bindung von NO den Second Messenger cGMP. Die Wirkung tritt nach Sekunden bis Minuten ein.

Regulation der Rezeptorfunktion: Zelluläre Regulationsmechanismen können sowohl Aktivität als auch Dichte der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren verändern:

- **Rezeptoraktivität:** Die Zahl der Rezeptoren bleibt gleich, nur die Empfindlichkeit ändert sich, z. B. Desensibilisierung durch Phosphorylierung des Rezeptors.
- **Rezeptordichte:** Die Rezeptoren werden ins Zellinnere aufgenommen (intrazelluläre Sequestrierung) und so der Ligandenbindung entzogen. Die Gesamtzahl pro Zelle bleibt gleich.
- **Rezeptorgesamtzahl pro Zelle:** Bei der **Up-Regulation** (Zunahme der Rezeptorzahl) werden Rezeptoren neu synthetisiert, bei der **Down-Regulation** (Abnahme der Rezeptorzahl) vermehrt abgebaut.

Ligand-Rezeptor-Komplex: In der Regel bindet das Pharmakon **reversibel** an den Rezeptor. Eine Abnahme der Wirkung wird erzielt, indem der ungebundene Pharmakonanteil eliminiert wird mit der Folge der Dissoziation des Pharmakons vom Rezeptor. Da die Rezeptorenanzahl begrenzt ist, erreicht bei Ligandenüberschuss die Bildung des Ligand-Rezeptor-Komplexes irgendwann eine Sättigung.

Bindet das Pharmakon über kovalente Bindungen **irreversibel** an den Rezeptor, kann seine Wirkung nur über Neusynthese von Rezeptor bzw. Enzym beendet werden. Beispiele für irreversibel bindende Liganden sind Acetylsalicylsäure (Hemmung der Cyclooxygenase I) und Organophosphate (Hemmung der Cholinesterase und damit Anstieg der Acetylcholinkonzentration).

Agonisten und Antagonisten: **Volle** bzw. **reine Agonisten** weisen eine **hohe Affinität und intrinsische Aktivität** auf und lösen am Rezeptor denselben Effekt aus wie der physiologische Ligand. Die Wirkung **partieller Agonisten** dagegen hängt vom Ausgangszustand ab. Ihr Effekt ist zwar derselbe wie der des physiologischen Liganden bzw. eines vollen Agonisten, allerdings ist er schwächer ausgeprägt, d. h. der Maximaleffekt ist deutlich geringer. In Abwesenheit eines vollen Agonisten wirken partielle Agonisten daher agonistisch. Ist dagegen ein voller Agonist vohanden, haben sie antagonistische Wirkung, da sie Rezeptoren besetzen, die dann für den vollen Agonisten nicht mehr zur Verfügung stehen (kompetitiver Antagonismus, s. u.). Partielle Agonisten sind daher auch immer partielle Antagonisten.

DEFINITION Die **Affinität** beschreibt die **Bindungsstärke** eines Liganden an seinen Rezeptor. Je größer die Bindungsstärke eines Arzneistoffes, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Arzneistoff-Rezeptor-Komplexes und desto niedriger ist die zur Wirkung erforderliche Konzentration.

Die **intrinsische Aktivität** beschreibt die **relative Wirkstärke**, die durch den Quotienten aus der maximal durch den Agonisten auslösbaren Wirkung und der maximal möglichen Wirkung ausgedrückt wird:

$$\text{intrinsische Aktivität} = \frac{\text{Maximaleffekt eines Agonisten}}{\text{theoretisch möglicher Maximaleffekt}}$$

Der Wert ist bei:

- vollen Agonisten = 1
- partiellen Agonisten > 0 und < 1.

Antagonisten weisen zwar Affinität zum Rezeptor auf, aber **keine intrinsische Aktivität.** Sie blockieren (vollständiger Antagonismus) bzw. reduzieren (partieller Antagonismus) die biologische Wirkung eines Agonisten. Es wird unterschieden zwischen kompetitiven, nichtkompetitiven und funktionellen Antagonisten:

Kompetitive Antagonisten: Sie weisen eine hohe Affinität zu spezifischen Rezeptoren im Bereich der Agonisten-Bindungsstelle auf, haben aber keinerlei intrinsische Aktivität. Dies hat zur Folge, dass sie mit Agonisten um die Rezeptoren konkurrieren und konzentrationsabhängig einen Teil der Rezeptoren blockieren. Sie verursachen eine **Parallelverschiebung** der Dosis-Wirkungs-Kurve (s. u.) nach rechts (ohne Erniedrigung des Maximaleffektes). Um eine gleich starke Reaktion wie in Abwesenheit des Antagonisten zu erzielen, muss die Konzentration des Agonisten erhöht werden.

Nichtkompetitive Antagonisten: Sie führen zu einer **Konformationsänderung des Rezeptors** (allosterische Hemmung), binden dabei aber nicht an die Rezeptorbindungsstelle des Agonisten. Der Agonist kann aufgrund der Konformationsänderung nicht mehr oder nur schlechter an seinen Rezeptor binden. Die Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve (s. u.) verringert sich ebenso wie der Maximaleffekt. Eine erhöhte Konzentration des Agonisten kann diesem Effekt nicht entgegenwirken.

Funktionelle Antagonisten: Beim **funktionellen Antagonismus** rufen 2 Wirkstoffe am selben Organ – über unterschiedliche Rezeptoren vermittelt – gegenteilige Effekte hervor.

1.1.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung und Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

Wirkungskurven

Dosis-Wirkungs-Kurven beschreiben den Zusammenhang zwischen der zugeführten Arzneistoffmenge (Dosis) und der Wirkung in vivo. Bei gleicher Dosierung kann allerdings je nach pharmakokinetischen Eigenschaften der zugeführten Substanz die Konzentration des Wirkstoffes am Wirkort unterschiedlich sein. Um die pharmakokinetischen Effekte außer Acht lassen zu können, kann man z. B. in vitro **Konzentrations-Wirkungs-Kurven** bestimmen.

Aus Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Kurven kann man 4 wichtige Werte ablesen (**Abb. 1.2**):

- **Lage der Kurve:** geringste Dosis bzw. Konzentration, bei der eine Wirkung (Minimaleffekt) eintritt (je kleiner, desto weiter ist die Kurve nach links verschoben)
- **Kurvenmittelpunkt:** Halbmaximal-Effekt (bei Dosis: ED_{50}, bei Konzentration: EC_{50}; Maß für die Potenz der Substanz)
- **Kurvenmaximum:** intrinsische Aktivität (Maximaleffekt)
- **Steilheit der Kurve:** Dosis- bzw. Konzentrationsbereich zwischen Minimal- und Maximaleffekt bei logarithmischer Darstellung (am besten zwischen 25 % und 75 % der Wirkung zu erfassen; Hinweis auf Dosierungsspielraum bzw. therapeutische Sicherheit).

Dosis-Wirkungs-Kurven können sowohl arithmetisch als auch logarithmisch dargestellt werden. In der Regel steigt die Wirkung mit steigender Konzentration zunächst rasch an, dann immer langsamer und nähert sich dann asymptotisch ihrem Maximum. In der arithmetischen Darstellung verläuft die Kurve hyperbolisch, in der in der Pharmakologie üblichen logarithmischen Darstellung zeigt sich ein S-förmiger Verlauf.

Grundbegriffe

Wirksamkeit: Die Wirksamkeit oder Effizienz eines Arzneistoffes beschreibt seine **Gesamtwirkung** an einem Gewebe oder Organ bzw. die Wirkung an einem Patientenkollektiv.

Potenz: Die Potenz einer Substanz ist umso höher, je geringer die Dosis ist, die zur Erreichung des halbmaximalen Effektes nötig ist (**Abb. 1.3**).

Ceiling: Dieser Begriff beschreibt das Phänomen, dass die Maximalwirkung eines Pharmakons trotz weiterer Dosiserhöhung nicht gesteigert werden kann (**Abb. 1.3**). Es nehmen dann lediglich die unerwünschten Wirkungen zu. Low-Ceiling-Pharmaka erreichen nicht die an einem biologischen System maximal mögliche Wirkung (z. B. Thiazid-Diuretika). High-Ceiling-Pharmaka zeigen hohe Maximalwirkungen (z. B. Schleifendiuretika).

ED_{50} und LD_{50}: Die Effektivdosis 50 (ED_{50}) beschreibt die Dosis oder Konzentration, bei der 50 % der maximalen Wirkung erreicht werden bzw. bei der in 50 % der Fälle der erwartete Effekt zu beobachten ist. Sie liegt am Wendepunkt der logarithmischen Dosis-Wirkungs-Kurve (**Abb. 1.3**). Die Letaldosis 50 (LD_{50}) gibt an, bei welcher Dosis 50 % der Versuchstiere sterben.

Therapeutische Breite: Der Quotient LD_{50}/ED_{50} wird als **therapeutischer Quotient** bezeichnet. Mit ihm kann die therapeutische Breite einer Substanz abgeschätzt werden, also die Dosierungsspanne zwischen Eintritt der erwünschten Wirkung und Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Eine bessere Abschätzung der Toxizität einer Substanz bietet der **therapeutische Index** (LD_5/ED_{95}), da Dosis-Wirkungs-Kurven unterschiedliche Steigungen haben können (**Abb. 1.3**).

Toleranz und Tachyphylaxie: Unter Toleranz wird die **Wirkungsabschwächung** eines Wirkstoffes bei wiederholter Zufuhr der gleichen Dosis verstanden. Um weiterhin die gleiche Wirkung zu erzielen, müssen immer höhere Dosen verabreicht werden. Man unterscheidet zwischen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Tole-

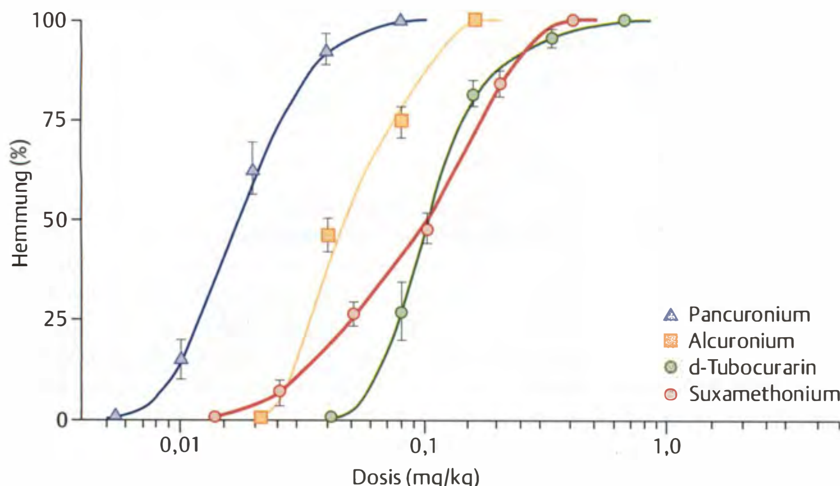


Abb. 1.2 Dosis-Wirkungs-Kurve. Die verschiedenen Muskelrelaxanzien zeigen ein unterschiedliches Verhalten. Von Pancuronium wird die geringste Dosis benötigt, um einen Effekt zu erzielen. Die flachste Kurve zeigt Suxamethonium. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

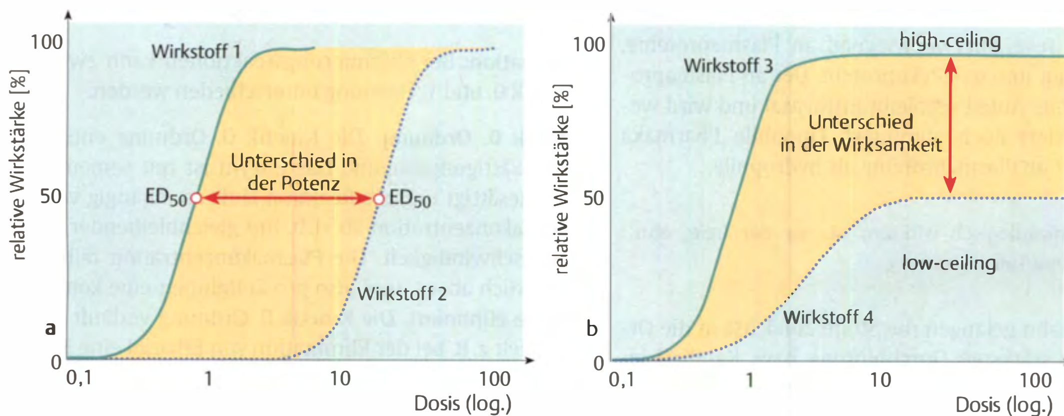


Abb. 1.3 Potenz (ED_{50}), Ceiling und Wirksamkeit. a Wirkstoff 1 besitzt eine größere Potenz, da die zum Erreichen des halbmaximalen Effektes (ED_{50}) benötigte Dosis kleiner als bei Wirkstoff 2 ist. **b** Wirkstoff 3 erreicht eine größere Wirkung (bzw. zeigt eine höhere Wirksamkeit) als Wirkstoff 4, dessen Effekt auch durch höhere Dosierung nicht mehr steigerbar ist (low ceiling). [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

ranz. Eine Ursache für die pharmakokinetische Toleranz ist z. B. die Enzyminduktion, die zu einer beschleunigten metabolischen Inaktivierung der Substanz führt. Ursächlich für die pharmakodynamische Toleranz ist z. B. die Downregulation von Rezeptoren oder Rezeptordesensibilisierung durch Phosphorylierung.

Tachyphylaxie bezeichnet eine **schnell einsetzende** Wirkungsabschwächung, z. B. schon nach der zweiten Verabreichung. Eine Dosiserhöhung kann den Effekt nicht kompensieren. Ein Beispiel für Tachyphylaxie ist der Wirkverlust indirekter Sympathomimetika. Dieser wird dadurch verursacht, dass bei wiederholter Gabe die Noradrenalinspeicher leer sind und erst wieder aufgefüllt werden müssen.

Sowohl Toleranz als auch Tachyphylaxie sind reversibel, wenn der entsprechende Wirkstoff vorübergehend ausgesetzt wird.

1.2 Pharmakokinetik

DEFINITION Die Pharmakokinetik beschreibt das Schicksal des Wirkstoffes nach Einnahme, d. h. den **Einfluss des Organismus** auf Freisetzung, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion eines Arzneistoffes (LADME-Schema: iberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Exkretion).

1.2.1 Freisetzung, Resorption und Verteilung

Freisetzung: Je nach Applikationsform kann die Freisetzung eines Wirkstoffes variieren. Retard- und Depotpräparate z. B. geben den Wirkstoff kontrolliert und verzögert frei und sorgen so für eine längere Wirkung.

Absorption: Die Aufnahme des Wirkstoffes vom Applikationsort in das Blut hängt stark vom Applikationsweg ab:

- **intravenös:** Wirkstoff gelangt direkt ins Blut, keine Resorption nötig → rascher Wirkungsbeginn, gute Steuerbarkeit, First-pass-Effekt wird umgangen
- **subkutan/intramuskulär:** Die Resorption hängt erheblich von der Durchblutung ab (daher im Schock kontraindiziert). Applikationsart mit Depoteffekt.
- **transdermal:** Insbesondere lipophile Stoffe können transdermal resorbiert werden; einfache Applikation, von der Durchblutung abhängige, meist schlechte Resorption, Depoteffekt.
- **inhalativ:** Die Resorption niedermolekularer, lipophiler Substanzen erfolgt meist rasch.
- **oral:** Resorptionsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit (s. u.) variieren stark.
- **rektal:** Wegen variabler Resorption (geringe Fläche!) schlecht zu dosieren, First-pass-Effekt wird umgangen.
- **bukkal:** Schnelle Resorption, schlechte Dosierbarkeit, kein First-pass-Effekt.
- **nasal:** Insbesondere sinnvoll für Peptide. Schlechte Dosierbarkeit, kein First-pass-Effekt.

Die Permeation der Wirkstoffe durch Membranen kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: (erleichterte) Diffusion, Filtration, aktiver Transport, Endo-/Exozytose. Je lipophiler eine Substanz ist, desto besser kann sie auch ohne Transporter oder Poren durch Zellmembranen diffundieren und an ihren Wirkort gelangen.

Bioverfügbarkeit: Die Bioverfügbarkeit beschreibt den Anteil eines Pharmakons, der nach Verabreichung im systemischen Kreislauf erscheint. Ein Wirkstoff ist bei intravenöser Applikation also zu 100 % bioverfügbar. Die Bioverfügbarkeit wird z. B. durch unvollständige bzw. zu langsame Lösung im Magen-Darm-Trakt, unvollständige Resorption des gelösten Wirkstoffs und einen hohen First-pass-Effekt vermindert.

Unter **First-pass-Effekt** versteht man die Verstoffwechslung einer Substanz bei ihrer ersten Passage durch die Leber. Oral verabreichte Pharmaka passieren nach Aufnahme im Dünndarm im Pfortaderblut die Leber und können dort schon vor Erreichen des systemischen Kreislaufs metabolisiert werden. Werden die Substanzen dagegen intravenös, bukkal, rektal etc. verabreicht, kann dieser First-pass-Effekt umgangen werden. Bei Lebererkrankungen kann der First-pass-Effekt aufgrund einer verminderten Leberfunktion geringer ausgeprägt sein.

Verteilung: Pharmaka binden in unterschiedlichem Ausmaß im Blut reversibel vorwiegend an Plasmaproteine, v. a. an Albumin und α_1-Glykoprotein. Der an Plasmaproteine gebundene Anteil verbleibt intravasal und wird weder metabolisiert noch eliminiert. Lipophile Pharmaka binden stärker an Plasmaproteine als hydrophile.

MERKE Pharmakologisch wirksam ist nur der freie, also nichtgebundene Teil.

Aus der Blutbahn gelangen die Stoffe zunächst in die Organe mit der stärksten Durchblutung bzw. Kapillarisierung (v. a. Gehirn, Herz, Leber, Nieren) und verlassen dort – abhängig von ihren physikalischen Eigenschaften und der Barrierefunktion des jeweiligen Kapillarendothels – den Intravasalraum in Richtung Interstitium bzw. Intrazellulärraum. In diesen Kompartimenten kann eine Bindung an Proteine oder Membranphospholipide erfolgen. Erst später werden die weniger perfundierten Gewebe (z. B. Muskulatur, Fettgewebe) erreicht und es stellt sich ein Gleichgewicht ein.

Hydrophile Substanzen verteilen sich, indem sie durch Poren diffundieren oder aktiv aufgenommen werden (Carrier-vermittelter Transport oder Pinozytose); lipophile Substanzen können durch die Lipidmembranen hindurchdiffundieren. Die Blut-Hirn-Schranke ist für hydrophile Substanzen kaum passierbar.

1.2.2 Biotransformation

Vor allem in der Leber sorgen membrangebundene Enzyme im Endoplasmatischen Retikulum für die Verstoffwechslung von körpereigenen und körperfremden Substanzen. Der Großteil dieser Umwandlungsprozesse führt zu einer besseren Wasserlöslichkeit und damit einer besseren renalen Elimination der Substanzen bzw. ihrer Metaboliten (**Entgiftung**). Je nach Wirkstoff kann die Biotransformation aber auch zur Aktivierung (**Prodrug**) von Pharmaka führen. Manche Schadstoffe werden erst durch Metabolisierung in der Leber toxisch.

Die Biotransformation kann in Phase-I- und Phase-II-Reaktionen unterteilt werden. In den **Phase-I-Reaktionen** wird der Ausgangsstoff durch z. B. Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse in einen polaren Metaboliten umgewandelt. In den **Phase-II-Reaktionen** (Konjugationsreaktionen) wird der Ausgangsstoff bzw. der polare Metabolit mit Glukuronsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Aminosäuren oder Glutathion konjugiert. Der so entstehende Metabolit ist meist unwirksam.

Eine Gruppe von wichtigen Enzymen der Phase-I-Reaktion (genauer der Oxidation) sind die **Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP-Isoenzyme)**. Die verschiedenen Mitglieder dieser CYP-Familie haben eine große klinische Bedeutung. Zum einen können große intervidueIle Unterschiede in der Enzymausstattung bzw. -aktivität vorhanden sein. Zum anderen können sie durch Pharmaka inhibiert oder induziert werden.

1.2.3 Elimination und Ausscheidung

Elimination: Bei Eliminierungsreaktionen kann zwischen Kinetik 0. und 1. Ordnung unterschieden werden.

Kinetik 0. Ordnung: Die Kinetik 0. Ordnung entspricht einer Sättigungskinetik. Das Enzym ist mit seinem Substrat gesättigt und die Reaktion läuft unabhängig von der Plasmakonzentration ab, d. h. mit gleichbleibender Maximalgeschwindigkeit. Die Plasmakonzentration fällt kontinuierlich ab, es wird also pro Zeiteinheit eine konstante **Menge** eliminiert. Die Kinetik 0. Ordnung verläuft linear. Sie spielt z. B. bei der Elimination von Ethanol eine Rolle.

Kinetik 1. Ordnung: Bei der Kinetik 1. Ordnung ist die Umsetzungsgeschwindigkeit direkt proportional zur Substratkonzentration. Dies bedeutet, dass die Plasmakonzentration anfangs schnell und dann immer langsamer abfällt. Pro Zeiteinheit wird also ein konstanter **Anteil** (Prozentsatz) eliminiert. Die Kinetik 1. Ordnung verläuft nichtlinear. Sie liegt bei der Elimination der meisten Arzneistoffe vor.

Plasmahalbwertszeit: Sie gibt an, in welchem Zeitraum die Arzneimittelkonzentration im Plasma im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt um die Hälfte abnimmt. Sie ist in der Regel für ein bestimmtes Pharmakon charakteristisch. Bei der Kinetik 1. Ordnung ist sie dosisunabhängig. Nach 4 Halbwertszeiten ist ein Pharmakon zu über 90% aus dem Plasma eliminiert.

Clearance: Dieser Begriff beschreibt ein fiktives Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit vom Arzneistoff komplett befreit wird. Sie ist ein Maß für die Eliminationsleistung.

Ausscheidung: Hydrophile Substanzen werden überwiegend **renal** eliminiert. Für die renale Elimination (**Clearance**) sind die glomeruläre Filtration, die tubuläre Sekretion und die tubuläre Rückresorption die entscheidenden Faktoren. Die glomeruläre Filtration ist abhängig vom Filtrationsdruck und der Molekülgröße. Die tubuläre Sekretion erfolgt über Transporter. Sie wird zum einen durch die Menge der auszuscheidenden Substanz beeinflusst (Sättigung der Transportmechanismen). Zum anderen kann sie durch andere Substanzen, die um die Transporter konkurrieren, gehemmt werden. Bei der tubulären Rückresorption handelt es sich um eine passive Rückdiffusion lipophiler Arzneistoffe bzw. ihrer Metaboliten durch das Tubulusepithel. Die Rückdiffusion kann durch Überführung in eine geladene (ionisierte) Form durch Alkalisierung (bei sauren Substanzen) oder Ansäuerung (bei basischen Substanzen) vermindert werden, da ionisierte und damit hydrophile Substanzen das Tubuluslumen schwerer verlassen können.

Insbesondere **höhermolekulare Glucuronsäurekonjugate** (Molekulargewicht > 400 Da) werden **biliär** ausgeschieden. Sie können jedoch im Darm wieder gespalten und resorbiert werden und somit in den **enterohepatischen Kreislauf** eintreten. Auch die biliäre Exkretion unterliegt einer Sättigung.

Bei Inhalationsanästhetika und Kohlenmonoxid ist die **pulmonale** Ausscheidung bedeutsam.

1.2.4 Pharmakokinetische Größen und Modelle

Verteilungsvolumen: Das Verteilungsvolumen eines Arzneistoffes ist eine fiktive Größe. Sie ist nach vollständiger Verteilung durch folgenden Zusammenhang charakterisiert:

$$\text{Verteilungsvolumen} = \frac{\text{Pharmakonmenge im Körper}}{\text{Plasmakonzentration}}$$

Das Verteilungsvolumen ist demnach das Flüssigkeitsvolumen, in dem eine bestimmte Dosis eines Pharmakons in derselben Konzentration vorläge wie im Blutplasma. Das Verteilungsvolumen kann dabei das tatsächliche Körpervolumen weit übertreffen. Ein großes Verteilungsvolumen weisen z. B. lipophile Substanzen auf, die sich vorrangig im Fettgewebe anreichern. Hydrophile Substanzen verteilen sich eher im Plasma und weisen ein kleines Verteilungsvolumen auf.

MERKE Ein großes Verteilungsvolumen ist Hinweis darauf, dass sich das Pharmakon in bestimmten Geweben anreichert.

Plasmakonzentration: Bei i. v.-Gabe ist ihr Verlauf fast ausschließlich von der Elimination abhängig. Bei anderen Applikationsformen muss jedoch auch die Invasion (= Freisetzung + Resorption + Rückverteilung) berücksichtigt werden. Der Kurvenverlauf der Plasmakonzentration bei oraler Gabe wird durch die sog. **Bateman-Funktion** beschrieben.

Dosierungsintervall: Nicht nur die Dosierung an sich, sondern auch das Dosierungsintervall hat einen entscheidenden Einfluss auf die Plasmakonzentration. Entspricht das Dosierungsintervall der Halbwertszeit, kommt es bei der Aufdosierung zu einem schnellen zackenförmigen Anstieg des Plasmaspiegels. Die Plasmakonzentration nimmt dann immer langsamer zu und tritt schließlich in ein Gleichgewichtsstadium über. Je kleiner das Dosierungsintervall ist, desto geringer fallen die zackenförmigen Schwankungen der Plasmakonzentration aus.

Kumulation: Überschreitet die zugeführte Menge eines Pharmakons im Dosierungsintervall die eliminierte Menge, kommt es zur Kumulation der Substanz, d. h. die Substanzkonzentration nimmt bei wiederholter Gabe immer weiter zu. Dies ist bei der Aufdosierung initial erwünscht, danach jedoch gefährlich, da der therapeutische Bereich des Pharmakons so verlassen werden kann.

1.3 Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik beschäftigt sich mit genetischen Faktoren, die die Wirkung von Arzneimitteln beeinflussen. Genetische Polymorphismen von Transportproteinen, arzneistoffmetabolisierenden Enzymen und Rezeptoren können die Wirkung eines Arzneistoffstoffes verstärken oder abschwächen. Näheres siehe Genetik S. B 440.

2 Beeinflussung des sympathischen Nervensystems

2.1 Funktion des Sympathikus

Der Sympathikus aktiviert das Herz-Kreislauf-System, erweitert die Bronchien, sorgt für eine Glukosefreisetzung und bremst die Aktivität der Organsysteme, die für die Leistungserbringung nicht unmittelbar notwendig sind, v. a. des Magen-Darm-Traktes (**Tab. 2.1**).

Neurotransmitter: Der sympathische Neurotransmitter ist **Noradrenalin**, das von den Varikositäten der **postganglionären Neurone** in den synaptischen Spalt – teilweise auch ins Interstitium des Erfolgsorgans – freigesetzt wird (**Abb. 2.1**). Eine untergeordnete Quelle für Noradrenalin sind die chromaffinen Zellen des **Nebennierenmarks** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 323), die in Stresssituationen auch Noradrenalin (ca. 5 %), in erster Linie aber **Adrenalin** (ca. 95 %) in die Blutbahn freisetzen. Schweißdrüsen werden cholinerg innerviert.

Adrenozeptoren: Die Wirkung am Erfolgsorgan ist abhängig von dessen Adrenozeptor-Ausstattung (**Tab. 2.1**):

- Adrenalin wirkt sowohl an α- als auch an β-Rezeptoren.
- Noradrenalin beeinflusst nur α- und β_1-Rezeptoren.

Neben der Wirkung an den Zielorganen zeigen die Katecholamine über α_2- und β_2-Rezeptoren auch einen direkten Effekt auf noradrenerge Neurone. So hemmt die Aktivierung von präsynaptischen **α_2-Rezeptoren** die Noradrenalinausschüttung im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus, während die Aktivierung von **β_2-Rezeptoren** die Noradrenalin-Freisetzung fördert.

2.2 Katecholamine und Sympathomimetika

2.2.1 Allgemeines

Synthese: Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sind alle Produkte desselben Syntheseweges (**Abb. 2.2**). Ausgangssubstanz ist das **Tyrosin**, das zunächst durch die Tyrosin-Hydroxylase zu Dopa hydroxyliert wird. Anschließend erfolgt durch die Dopa-Decarboxylase die Decarboxylierung

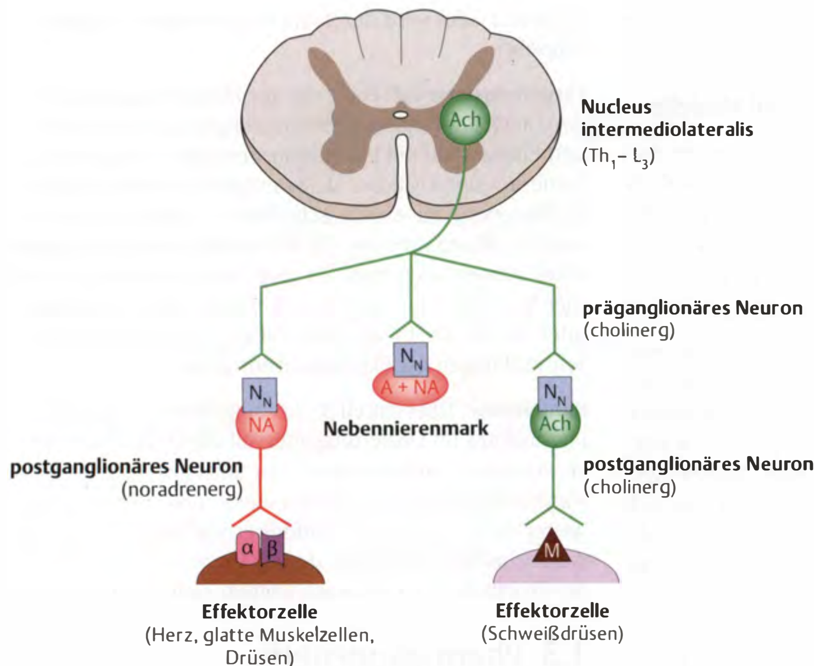


Abb. 2.1 Das sympathische Nervensystem. Cholinerge Neurone sind grün, noradrenerge rot dargestellt. Ach: Acetylcholin; NA: Noradrenalin; A: Adrenalin; N_N: neuronaler Typ des N-Cholinozeptors; α/β: α- und β-Rezeptoren; M: M-Cholinozeptor. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Tab. 2.1 Übersicht über sympathomimetische Effekte

Erfolgsorgan	α_1-Rezeptor	α_2-Rezeptor	β_1-Rezeptor	β_2-Rezeptor
Auge	Mydriasis	–	–	Schlemmkanal-Weitstellung
Bronchien	Kontraktion	–	(Relaxation)	Relaxation
Herz	Zunahme der Kontraktionskraft am Arbeitsmyokard	–	positiv inotrop, positiv chronotrop, positiv dromotrop, verminderte Reizschwelle, erhöhte ektope Erregungsbildung	–
Gefäße	Kontraktion	(Kontraktion)	(Dilatation)	Dilatation
Magen-Darm-Trakt	Kontraktion der Sphinkteren	Hemmung der Peristaltik	Hemmung der Peristaltik	Hemmung der Peristaltik
Leber	(Glykogenolyse)	–	–	Glykogenolyse, Glukoneogenese
Pankreas	–	Hemmung der Insulinsekretion	–	Aktivierung der Insulinsekretion
Harnblase	Kontraktion des Sphinkters	–	–	Relaxation des M. detrusor
Fettgewebe	–	Hemmung der Lipolyse	Lipolyse	Lipolyse
Mastzellen	–	–	–	Hemmung der Histaminfreisetzung
Niere	–	–	Reninsekretion	–
Uterus	Kontraktion	–	–	Erschlaffung (Tokolyse)

zum Dopamin. Die Dopamin-β-Hydroxylase hydroxyliert in den noradrenergen Neuronen Dopamin zu Noradrenalin. Der letzte Schritt der Adrenalinsynthese erfolgt fast ausschließlich im Nebennierenmark: Hier wird Noradrenalin durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase zu Adrenalin methyliert.

Inaktivierung und Abbau: Eine Inaktivierung des freigesetzten Noradrenalins erfolgt größtenteils (ca. 90 %) durch aktive Wiederaufnahme in die Nervenendigung (Reuptake). Dort wird es entweder durch die mitochondriale Monoaminooxidase (MAO) inaktiviert oder teilweise wieder aktiv in Vesikel aufgenommen. In den Effektorzellen und im Kreislauf befindliche Katecholamine werden durch die MAO und die COMT abgebaut. Abbauprodukte sind u. a. **Normetanephrin**, Metanephrin und Vanillinmandelsäure.

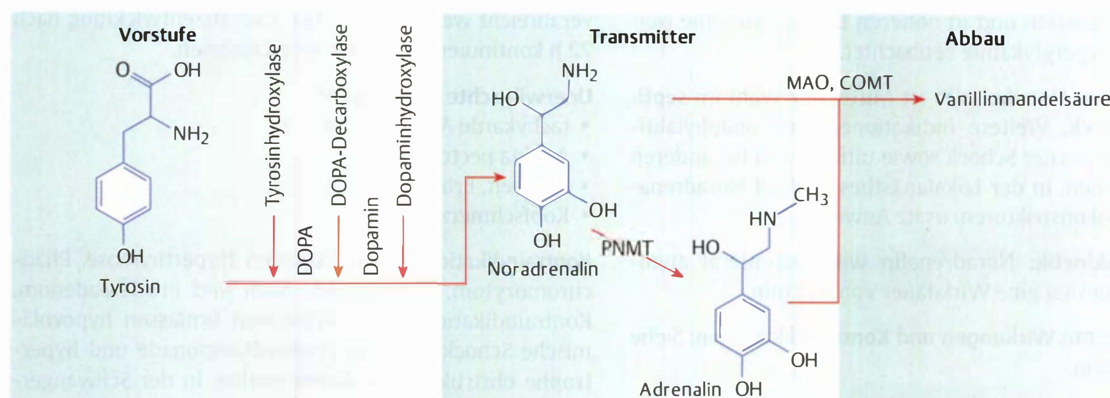


Abb. 2.2 **Synthese und Abbau von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.** Ausgangssubstanz für die Synthese aller 3 Katecholamine ist Tyrosin. MAO: Monoaminooxidase; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; PNMT: Phenylethanolamin-N-Methyltransferase. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

DEFINITION Sympathomimetika sind Substanzen, die adrenalin- bzw. noradrenalinähnliche Wirkungen zeigen.

Direkte Sympathomimetika: Zu den typischen Sympathomimetika zählen Dopamin, Noradrenalin (Norepinephrin), Adrenalin (Epinephrin), Etilefrin, Orciprenalin, Imidazolinderivate (Oxymetazolin, Naphazolin, Xylometazolin, Clonidin), Phenylephrin (α_1-Agonist) sowie die β_2-Sympathomimetika. Sie wirken direkt an den Rezeptoren (**Adrenozeptor-Agonisten**) und leiten sich entweder vom **Phenylethylamin** oder vom **Imidazol** ab. Es besteht eine ausgeprägte Struktur-Wirkungs-Beziehung, d. h. unterschiedliche Substitutionen in verschiedenen Positionen des Phenylethylaminmoleküls haben entsprechende Änderungen in der Rezeptoraffinität, Pharmakokinetik und ZNS-Gängigkeit zur Folge. So führt eine Substitution am Stickstoff des Phenylethylamins zur Zunahme der β-mimetischen Wirkung. Eine zusätzliche OH-Gruppe steigert die Adrenozeptoraffinität und führt zu einer verminderten intestinalen Aufnahme und einer schlechteren Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke. Substitution an der α-Methylgruppe kann die Metabolisierung bremsen. Das **R-Enatiomer** stellt in der Regel die physiologisch aktive Form des Sympatomimetikums dar.

Indirekte Sympathomimetika: Die wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse sind Amphetamin und Methylphenidat, die ebenfalls Abkömmlinge des Phenylethylamins sind. Sie vermitteln eine **gesteigerte Freisetzung** von Noradrenalin bzw. dessen **verminderte Wiederaufnahme.**

2.2.2 α- und β-Sympathomimetika

Adrenalin (Epinephrin)

Wirkungen: Adrenalin wirkt am Herzen positiv inotrop, chronotrop, dromotrop und bathmotrop, am Gefäßsystem vasokonstriktorisch (α-vermittelt) als auch vasodilatativ (β_2-vermittelt). Darüber hinaus wirkt es an zahlreichen weiteren sympathisch innervierten Organen (**Tab. 2.1**).

Indikationen: Adrenalin ist Mittel der Wahl bei **Reanimation** und beim **anaphylaktischen Schock**. Darüber hinaus kommt es als lokaler Vasokonstriktorzusatz in der Lokalanästhesie und inhalativ bei akuter Laryngotracheitis zum Einsatz.

Pharmakokinetik: Adrenalin wird aufgrund seiner geringen Bioverfügbarkeit **parenteral** appliziert. Seine Wirkdauer beträgt nur 1–2 min. Da die **α-** und **β-Rezeptoren** unterschiedlich sensibel für Adrenalin sind, ist die Wirkung auf den Kreislauf abhängig von der Dosis. Geringe Dosen führen über eine überwiegende β-Stimulation zu einer Vasodilatation mit Blutdruckabfall, hohe Dosen bewirken über eine überwiegende α-Stimulation eine Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg (Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes).

Unerwünschte Wirkungen:
- Blutdruckanstieg, Angina pectoris
- tachykarde Rhythmusstörungen bis Kammerflimmern
- Hyperglykämie
- bei Applikation im Bereich der Akren Nekrosen
- Tremor, Unruhe, Angst, Palpitationen, Hypokaliämie

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen in nicht lebensbedrohlichen Situationen gehören:
- Hypertonie, Cor pulmonale
- Tachyarrhythmien
- Hyperthyreose, einige Inhalationsanästhetika (erhöhte Katecholaminsensibilität)
- Engwinkelglaukom
- als Zusatz zu Lokalanästhetikum: Eingriffe an den Akren
- Atherosklerose, KHK

Noradrenalin

Wirkungen: Noradrenalin stimuliert vorrangig die **α-Rezeptoren,** in geringem Maße die **β_1-Rezeptoren.** Es führt zu einer ausgeprägten **Vasokonstriktion mit reflektorischer Herzfrequenzabnahme**. Die Vasokonstriktion steigert zudem die Nachlast und den myokardialen Sauerstoffverbrauch. In der Schwangerschaft steigert es die

Uteruskontraktion und in höheren Dosen wird eine Neigung zur Hyperglykämie beobachtet.

Indikationen: Noradrenalin ist Mittel der Wahl im **septischen Schock**. Weitere Indikationen sind anaphylaktischer und spinaler Schock sowie ultima ratio bei anderen Schockformen. In der Lokalanästhesie findet Noradrenalin als Vasokonstriktorenzusatz Anwendung.

Pharmakokinetik: Noradrenalin wird parenteral appliziert und besitzt eine Wirkdauer von 1–2 min.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen: Siehe bei Adrenalin.

Dopamin und Dobutamin

Wirkungen: Die beiden Wirkstoffe unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zielrezeptoren:

Dopamin: Das Katecholamin stimuliert **D_2-Rezeptoren** (v. a. ZNS; S. 385) und **D_1-Rezeptoren** (v. a. Nieren- und Mesenterialgefäße, Herz). In höheren Konzentrationen kann es **β_1- und α-Rezeptoren** aktivieren. Die klinisch relevanten inhibitorischen D_2-Rezeptoren lösen zentrales Erbrechen aus.

Die Wirkung von Dopamin auf das sympathische System ist **dosisabhängig:**

- In **niedriger Dosierung** führt eine Stimulation der **D_1-Rezeptoren** zu einer gesteigerten Mesenterial- und Nierendurchblutung (gesteigerte Diurese).
- In **mittlerer Dosierung** überwiegen die Effekte der stimulierten **β_1-Rezeptoren**, die eine positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung umfassen.
- In **hoher Dosierung** werden durch eine Freisetzung von Noradrenalin (wie ein indirektes Sympathomimetikum) die **α-Rezeptoren** stimuliert, was zu einer Vasokonstriktion (auch in den Nieren- und Mesenterialgefäßen) mit konsekutivem Blutdruckanstieg führt.

Dobutamin: Das synthetisch hergestellte Dobutamin stimuliert **α-, β_1- und β_2-Rezeptoren**, aber keine Dopaminrezeptoren. Die durch β_1-Stimulation ausgelösten v. a. **positiv inotropen** Effekte überwiegen. Die α_1-vermittelte Vasokonstriktion wirkt der β_2-bedingten Vasodilatation entgegen, weshalb eine reflektorische Tachykardie ausbleibt.

Indikationen: Dopamin ist indiziert bei **Hypotension** bzw. **Schock**. Dobutamin ist Mittel der Wahl im **kardiogenen Schock** und bei akuter Linksherzdekompensation.

> MERKE Dopamin und Dobutamin sind die Mittel der Wahl bei gewünschter positiver Inotropie, da sie im Gegensatz zu anderen positiv inotrop wirkenden Substanzen nur geringe positiv chronotrope, proarrhythmische und vaskuläre Effekte aufweisen.

Pharmakokinetik: Dopamin und Dobutamin müssen aufgrund ihres ausgeprägten First-pass-Effektes und ihrer kurzen Halbwertszeit (2 min) **kontinuierlich intravenös** verabreicht werden. Mit einer Toleranzentwicklung nach 72 h kontinuierlicher Gabe ist zu rechnen.

Unerwünschte Wirkungen:
- tachykarde Arrhythmien
- Angina pectoris
- Übelkeit, Erbrechen
- Kopfschmerzen.

Kontraindikationen: Für Dopamin Hyperthyreose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom und Prostataadenom. Kontraindikationen für Dobutamin umfassen hypovolämische Schockzustände, Perikardtamponade und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie. In der Schwangerschaft sollte die Anwendung aufgrund noch nicht ausreichender Erfahrung nur bei vitaler Indikation erfolgen, während der Stillzeit möglichst unterbleiben.

Etilefrin

Wirkungen: Etilefrin wirkt adrenalinähnlich **α-, β_1-** (und β_2-)**mimetisch** mit dem Effekt einer Vasokonstriktion und Zunahme des Herzzeitvolumens.

Indikationen: Der Einsatz erfolgt zur Behebung hypotoner Zustände.

Pharmakokinetik: Etilefrin kann oral und parenteral appliziert werden und weist mit ca. 2,5 Stunden eine deutlich längere Wirkdauer als Adrenalin auf. Bei Dauertherapie kann es zu einer Toleranzentwicklung durch Down-Regulation der Rezeptoren kommen.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen sind denen von Adrenalin ähnlich.

Orciprenalin

Wirkungen: Orciprenalin weist eine in etwa **gleiche Affinität zu β_1- und β_2-Rezeptoren** auf und vermittelt über β_1-Rezeptoren eine kardiale Stimulation mit **Zunahme der Inotropie**, der **Herzfrequenz** und der **AV-Überleitungszeit.** Desweiteren führt die β_2-Stimulation zu einer Bronchodilatation, Wehenhemmung und Vasodilatation.

Indikationen: Einsatzgebiet sind **bradykarde Herzrhythmusstörungen** (AV-Überleitungsstörungen).

Pharmakokinetik: Die Wirkungsdauer von Orciprenalin übertrifft die von Isoprenalin. Beide Wirkstoffe werden intravenös appliziert.

Unerwünschte Wirkungen:
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Angina pectoris
- Stoffwechseleinflüsse
- Tremor
- Toleranzentwicklung.

Kontraindikationen: Sie umfassen Hypertonie, Tachyarrhythmien, Atherosklerose, KHK und erhöhte Katecholaminsensibilität. Im 1. Trimenon, kurz vor der Geburt (Wehenhemmung!) und während der Stillzeit sollte die Gabe nur mit strenger Indikationsstellung erfolgen.

2.2.3 α-Sympathomimetika

Naphazolin, Xylometazolin

Diese Imidazolinderivate wirken **α-sympathomimetisch** mit der Folge der **Vasokonstriktion.** Sind indiziert zur **lokalen Anwendung** mit dem Ziel der **Abschwellung der Nasenschleimhaut.** Die Anwendungsdauer sollte maximal 2 Wochen betragen, da es bei längerer Anwendung zu Schleimhautschäden und zu einer Arzneimittelrhinitis kommen kann.

Norfenefrin, Phenylephrin

Norfenefrin und Phenylephrin wirken **α-sympathomimetisch** und sind indiziert bei **hypotonen Zuständen.** Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen siehe Noradrenalin. Phenylephrin wird zudem als Mydriatikum eingesetzt.

Zu den zentral wirksamen α_2-Adrenozeptor-Agonisten s. S. 337.

2.2.4 β_2-Sympathomimetika

Wirkungen: β-Adrenozeptor-Agonisten wie z. B. Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol oder Clenbuterol stimulieren die β_2-Rezeptoren und vermitteln dadurch eine Erschlaffung der glatten Muskulatur von Gefäßen, Bronchien, Darm und Uterus. Zur Wirkung an der Bronchialmuskulatur siehe S. 354.

Indikationen: Einsatzgebiete sind **Asthma bronchiale** (Bronchospasmolyse) und vorzeitig einsetzende Wehen (Tokolyse). Zudem können sie bei **Hyperkaliämie** eingesetzt werden, da sie die K^+-Aufnahme in die Zellen fördern und zu einer vermehrten tubulären Sekretion von K^+ führen.

Pharmakokinetik: Bei permanenter Stimulation der β_2-Rezeptoren kommt es zu einer **Toleranzentwicklung** durch verminderte Rezeptorexpression bzw. eine Entkopplung der Signaltransduktion von der Rezeptoraktivierung.

Unerwünschte Wirkungen: Sie ergeben sich aus der systemischen Stimulation der β_2-Rezeptoren:
- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen
- Angina pectoris
- Hyperglykämie
- Hypokaliämie
- Toleranzentwicklung
- feinschlägiger Tremor.

Kontraindikationen: Die folgenden Kontraindikationen gelten sowohl für die orale als auch für die parenterale Gabe:
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Phäochromozytom
- Engwinkelglaukom
- schwere Hyperthyreose.

Zu Schwangerschaft und Stillzeit s. Orciprenalin (S. 334).

2.2.5 Indirekte Sympathomimetika

Ephedrin

Wirkt sowohl direkt als auch indirekt sympathomimetisch. Es hat v.a. historische Bedeutung und kommt therapeutisch nur noch in Mischpräparaten zum Einsatz.

Amphetamine

Amphetamine wirken indirekt sympathomimetisch, indem sie die Wiederaufnahme der Katecholamine in die präsynaptischen Speichervesikel hemmen. Durch die erhöhte Zytoplasmakonzentration kommt es zu einer vermehrten Katecholaminfreisetzung. Da die Katecholaminspeicher schnell entleert sind und die Neusynthese der Katecholamine Zeit in Anspruch nimmt, kommt es zur Tachyphylaxie. Näheres zu den Amphetaminen s. S. 399.

Zu Kokain siehe S. 399.

2.3 Sympatholytika

DEFINITION Sympatholytika sind Substanzen, die durch kompetitive Adrenozeptorblockade die Erregungsweiterleitung an den sympathischen Nervenendigungen hemmen (**Adrenozeptor-Antagonisten**).

2.3.1 α_1-Adrenozeptor-Antagonisten

Selektive α_1-Adrenozeptor-Antagonisten wie **Prazosin, Tamulosin** oder **Doxazosin** beeinflussen den negativen Feedback-Mechanismus über die präsynaptischen α_2-Rezeptoren nicht, sodass unerwünschte Effekte durch vermehrte Noradrenalinfreisetzung (reflektorische Tachykardie etc.) nur gering ausgeprägt sind.

Zu Urapidil s. S. 338.

Wirkungen: Prazosin bewirkt eine venöse und arterielle Vasodilatation mit konsekutiver Senkung von Vor- und Nachlast und folgendem **Blutdruckabfall** mit größerem Effekt auf den diastolischen Blutdruckwert. Ähnliches gilt für Doxazosin, Terazosin und Indoramin.

Selektive α_1-Adrenozeptor-Antagonisten **relaxieren** zudem die **Muskulatur des Harnblasenhalses** und der prostatischen Urethra und führen so bei der benignen Prostatahyperplasie zu einer verbesserten Miktion.

Indikationen: Prazosin, Doxazosin und Terazosin gelten bei der Behandlung der **arteriellen Hypertonie** als Mittel 2. Wahl. Sie sollten nur in Kombination mit anderen Hypertensiva eingesetzt werden.

Prazosin wird zudem bei Morbus Raynaud eingesetzt, Doxazosin und Terazosin bei benigner Prostatahyperplasie.

Unerwünschte Wirkungen:
- orthostatische Dysregulation bis hin zum Kollaps (bevorzugt bei der ersten Gabe, deswegen einschleichende Dosierung)
- geringe reflektorische Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien

- Schwellung der Nasenschleimhaut
- Angina pectoris
- Ejakulationsstörungen
- Schwindel, Kopfschmerz

MERKE Bei Überdosierung bzw. Intoxikation mit α-Adrenozeptor-Antagonisten darf **keine** Adrenalingabe erfolgen, da bei α-Blockade nur die β_2-vermittelte Adrenalinwirkung (Vasodilatation) eintritt („Adrenalinumkehr"). Die Gabe von Dopamin oder Noradrenalin kann dagegen erfolgen (keine β_2-vermittelte Wirkung).

Kontraindikationen: Alle Situationen, in denen eine Blutdrucksenkung unerwünscht ist, bei Schwangerschaft und Stillzeit. Prazosin ist bei Herzinsuffizienz und eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert.

2.3.2 Nichtselektive α-Adrenozeptor-Antagonisten

Phenoxybenzamin hemmt **irreversibel** sowohl die α_1- als auch die α_2-Rezeptoren.

Wirkungen: Die Blockade der α_1-Rezeptoren bewirkt eine **Vasodilatation**. Durch die gleichzeitige α_2-Rezeptorblockade wird kompensatorisch vermehrt Noradrenalin freigesetzt, was für die kardialen Wirkungen wie **Tachykardien** oder Arrhythmien verantwortlich ist. Die **Steigerung des Herz-Zeit-Volumens** hebt den erwünschten blutdrucksenkenden Effekt zumindest teilweise auf. Neben seiner blutdrucksenkenden Wirkung kann Phenoxybenzamin einen gesteigerten adrenergen Tonus des Harnblasensphinkters vermindern.

Indikationen: Phenoxybenzamin wird bei **Phäochromozytom** (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 324) und neurogener Blasenentleerungsstörung eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen: Sie entsprechend denen der selektiven α_1-Adrenozeptor-Antagonisten (s. o.). Außerdem ist Vorsicht geboten bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit und Magen-Darm-Ulzera.

2.3.3 β-Adrenozeptor-Antagonisten

Propranolol, Timolol, Carvedilol und Sotalol blockieren **unselektiv** sowohl die β_1- als auch β_2-Rezeptoren **unspezifisch**, wohingegen Metoprolol, Bisoprolol, Celiprolol, Atenolol, Nebivolol, Betaxolol und Esmolol als **β_1-selektiv** gelten. Diese Selektivität ist allerdings nur relativ, d. h. auch bei β_1-selektiven Substanzen muss bei höheren Dosierungen mit β_2-blockierenden Effekten gerechnet werden.

Insbesondere Pindolol, Penbutolol und Celiprolol sind auch **partielle β-Adrenozeptor-Agonisten** (intrinsic sympathomimetic activity, **ISA**, oder partielle agonistische Aktivität, **PAA**): Bei hohem Sympathotonus stehen die antagonistischen Effekte im Vordergrund, bei niedrigem Sympathotonus überwiegen die agonistischen Eigenschaften (s. S. 327). Studien zufolge ist die ISA als therapeutisch eher nachteilig einzustufen.

Wirkungen: Der Effekt der kompetititven Blockade der β-Adrenozeptoren ist umso stärker, je höher der Sympathotonus ist:

- **β_1-Rezeptorblockade:** Am Herzen resultiert eine **negative Dromotropie, Inotropie** und **Chronotropie**, die Autonomie des Herzens wird unterdrückt (Antiarrhythmikum, S. 350). Der **Sauerstoffbedarf** des Herzmuskels sinkt. Im Fettgewebe wird die Lipolyse gehemmt und in der Niere die Reninfreisetzung vermindert.
- **β_2-Rezeptorblockade:** Es kommt zu einer Konstriktion bzw. Tonuserhöhung der glatten Muskulatur durch Erregung von α-Rezeptoren (durch Noradrenalin). Die Insulinsekretion des Pankreas wird gehemmt sowie im Skelettmuskel die Glykogenolyse.

Nach 1–2 Wochen tritt bei höheren Dosierungen außerdem eine **Blutdrucksenkung** ein (Antihypertensivum).

Einige β-Adrenozeptor-Antagonisten weisen zusätzliche **vasodilatatierende Effekte** auf: Carvedilol (α_1-Blockade), Celiprolol (β_2-Stimulation) und Nebivolol (NO-Freisetzung).

Indikationen:
- koronare Herzkrankheit und Prophylaxe der Angina pectoris
- supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- arterieller Hypertonus (sowohl Mono- als auch Kombinationstherapie)
- akutes Koronarsyndrom und Reinfarktprophylaxe
- kompensierte chronische Herzinsuffizienz

Weitere Indikationen: hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, hyperkinetisches Herzsyndrom, Phäochromozytom (erst nach α-Blocker-Gabe), Hyperthyreose, Tremor, Angstzustände, chronisches Offenwinkelglaukom, Migräneprophylaxe, portale Hypertension bei Ösophagusvarizen.

Pharmakokinetik: β-Adrenozeptor-Antagonisten unterscheiden sich in ihren rezeptorspezifischen Eigenschaften, in ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften, ihrer Halbwertszeit, Wirkdauer und Bioverfügbarkeit. Je **lipophiler** die Substanz ist, desto besser wird sie resorbiert, desto leichter diffundiert sie ins ZNS, desto höher ist die Plasmaeiweißbindung und desto ausgeprägter ist die hepatische Metabolisierung.

Da unter der Therapie die Anzahl der β-Rezeptoren zunimmt, müssen β-Blocker **langsam ausgeschlichen** werden. Andernfalls kann es zu einem Rebound-Effekt kommen.

Unerwünschte Wirkungen: Neben Bradykardie, Blutdruckabfall, sinuatrialen bzw. atrioventrikulären Blockierungen, erhöhten Triglyceriden und Lipoproteinen können v. a. bei wenig selektiven β-Blockern Bronchokonstriktionen bis zum Asthmaanfall auftreten. Darüber hinaus kann eine Verschlimmerung einer pAVK auftreten; bei Diabetes mellitus kann es zur Hypoglykämieneigung

kommen (Verschleierung der Symptome und Hemmung der Gegenregulation). Außerdem können auftreten: Förderung der Mastzelldegranulation, Potenzstörungen, zentralnervöse Wirkungen bei lipophilen Substanzen (Sedation, Kopfschmerz, Schwindel, Angstzustände, Albträume), Rebound-Effekt mit Blutdruckanstieg, Tachykardie und Angina pectoris.

Kontraindikationen:

Absolute Kontraindikationen:

- dekompensierte Herzinsuffizienz
- ausgeprägte Hypotonie und Bradykardie (< 50/min)
- AV-Block II. oder III. Grades
- Asthma bronchiale
- Schocksymptomatik
- Kombination mit Kalziumantagonisten vom Diltiazem- oder Verapamil-Typ.

Relative Kontraindikationen:

- Raynaud-Syndrom, periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Diabetes mellitus
- COPD
- Hypothyreose
- Schwangerschaft und Stillzeit.

2.4 Antisympathotonika

DEFINITION Antisympathotonika **reduzieren die Katecholaminfreisetzung** an den peripheren sympathischen Synapsen.

Der herabgesetzte Sympathikotonus führt zu einem verminderten Herzzeitvolumen und peripheren Gefäßwiderstand. Aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils werden Antisympathotonika nur in niedriger Dosierung in der Kombinationstherapie des arteriellen **Hypertonus** eingesetzt (Reserveantihypertensiva).

2.4.1 Zentral wirksame α₂-Adrenozeptor-Agonisten

Clonidin und Moxonidin

Wirkungen: Das Imidazolin **Clonidin** stimuliert zentrale **postsynaptische α_2-Rezeptoren** in der Medulla oblongata und vermutlich sog. Imidazolrezeptoren. Dies führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit des Barozeptorenreflexes, einer Senkung des Sympathikotonus und einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes. Ferner werden periphere **präsynaptische α_2-Rezeptoren** stimuliert mit der Folge der verminderten Noradrenalinfreisetzung. Insgesamt resultiert eine Abnahme des Herzzeitvolumens und des peripheren Gefäßwiderstandes mit konsekutiver **Blutdrucksenkung** und **Bradykardie**. Ein Nebeneffekt ist die sedative Wirkung.

Moxonidin ist mit Clonidin verwandt, ist aber **nebenwirkungsärmer,** da es nur eine geringe Affinität zu zentralen α_2-Rezeptoren aufweist. Es vermittelt seinen blutdrucksenkenden Effekt wahrscheinlich über die Stimulation zentraler Imidazolrezeptoren. Dies senkt die Sympathikusaktivität und damit auch den Gefäßwiderstand sowie den Blutdruck. Im Gegensatz zu Clonidin beeinflusst Moxonidin das Herzzeitvolumen kaum.

Indikationen: Clonidin wird als **Antihypertensivum 2. Wahl** in der Kombinationstherapie eingesetzt. Darüber hinaus kommt es bei hypertensiver Krise und beim chronischen Offenwinkelglaukom sowie als Adjuvans zur Sedation und bei **Entzug** (Analgosedierung von Intensivpatienten, Entzug bei Opioidabhängigen, Delirium tremens bei Alkoholentzug) zur Anwendung.

Moxonidin ist indiziert zur Kombinationstherapie des **arteriellen Hypertonus**.

Pharmakokinetik: Clonidin kann oral und parenteral appliziert werden und besitzt eine Halbwertszeit von 8–11 h. Moxonidin wird einmal täglich appliziert. Es sollte eine langsame Dosissteigerung erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen:

- Müdigkeit und Sedierung
- Hemmung der Speichel- und Schleimsekretion (Mundtrockenheit), Obstipation
- orthostatische Dysregulation
- Rebound-Phänomen: nach abruptem Absetzen schwere Hypertonie (→ Ausschleichen)
- schwere Bradykardie (selten)
- initialer Blutdruckanstieg nach rascher i. v. Injektion möglich (Stimulation peripherer postsynaptischer α_1-Rezeptoren)
- Ödeme durch Natriumretention
- Potenzstörungen.

Kontraindikationen: Sick-Sinus-Syndrom und Bradykardie. Bei Obstipation, Depression und AV-Überleitungsstörungen sollten Clonidin und Moxonidin nur unter Überwachung eingesetzt werden. Während Schwangerschaft und Stillzeit sind beide Wirkstoffe kontraindiziert.

α-Methyldopa

α-Methyldopa wird zu α-Methyldopamin decarboxyliert und weiter zu **α-Methylnoradrenalin** hydroxyliert, das den eigentlichen Wirkstoff darstellt (falscher Neurotransmitter). Es wird im Gegensatz zu Noradrenalin nicht durch die MAO desaminiert.

Wirkungen: α-Methylnoradrenalin wirkt als α_2-Adrenozeptor-Agonist ähnlich wie Clonidin. Wird es im ZNS synthetisiert, stimuliert es zentrale α_2-Rezeptoren mit konsekutiver Erhöhung der Empfindlichkeit des Barorezeptorenreflexes. Dies führt über eine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes und des Herzzeitvolumens zu einer **Blutdrucksenkung**. Die Wirkung tritt später ein als beim Clonidin, da das α-Methylnoradrenalin zunächst synthetisiert werden muss.

Indikationen: Indiziert ist α-Methyldopa als Reserveantihypertensivum in der Kombinationstherapie. Zudem ist es Mittel der Wahl bei chronischem **Schwangerschaftshypertonus**.

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Pharmakokinetik: Die Bioverfügbarkeit beträgt bei oraler Gabe bis zu 25%. α-Methyldopa kann ins ZNS penetrieren. Die Wirkung tritt wegen der notwendigen Metabolisierung später ein als bei Clonidin.

Unerwünschte Wirkungen: Ähnlich denen des Clonidins: Müdigkeit, Sedierung, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Natrium- und Wasserretention. Darüber hinaus hat α-Methyldopa aber noch weitere, teils schwerwiegende Nebenwirkungen: Depression und Parkinsonismus, da es die natürlichen Neurotransmitter (Noradrenalin, Dopamin) im ZNS z. T. ersetzt. Außerdem können Libido- und Potenzstörungen, Leberschädigungen und Autoimmunreaktionen (positiver Coombs-Test, hämolytische Anämie, Fieber) auftreten.

Kontraindikationen: Phäochromozytom, Depression und akute Lebererkrankung, strenge Indikationsstellung während Schwangerschaft und Stillzeit.

2.4.2 Urapidil

Wirkungen: Urapidil blockiert zum einen **postsynaptische α_1-Rezeptoren** mit konsekutiver Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und folgender **Blutdrucksenkung**. Zum anderen stimuliert es **zentrale Serotoninrezeptoren** ($5\text{-}HT_{1A}$) mit der Folge der Hemmung der sympathotonen Gegenregulation.

Indikationen: Urapidil ist indiziert in der Kombinationstherapie der arteriellen Hypertonie (oral) und bei **hypertensiven Krisen** (intravenöse Gabe).

Unerwünschte Wirkungen: Orthostatische Dysregulation, Kopfschmerzen und Schwindel.

Kontraindikationen: Schwangerschaft und Stillzeit.

2.4.3 Reserpin

Wirkungen: Das Indolalkaloid Reserpin hemmt die Aufnahme von Noradrenalin und anderen Monoaminen aus dem Axoplasma in die Vesikel, die Botenstoffe werden daher vermehrt durch die mitochondriale MAO abgebaut. Zudem wird weniger Noradrenalin synthetisiert, da auch das Dopamin vermindert ist. In höheren Dosen werden zusätzlich die neuronalen Katecholamin- und Serotoninspeicher im ZNS entleert. Resultat dieser Mechanismen sind **Blutdruckabfall** durch Abnahme des Herzzeitvolumens und des peripheren Gefäßwiderstandes, **Bradykardie**, desweiteren Müdigkeit, Sedation, Depression und Parkinsonismus.

Indikationen: Die Anwendung ist eigentlich obsolet, eine gelegentliche Verwendung findet Reserpin in der Kombinationstherapie der **Hypertonie**.

Unerwünschte Wirkungen: Kardiovaskuläre unerwünschte Wirkungen sind orthostatische Dysregulation, Bradykardie, Flush, verstopfte Nase sowie Natrium- und Wasserretention mit Ödembildung.

Darüber hinaus kommt es zu den oben genannten ZNS-Effekten, außerdem erhöhtem Vagotonus im Magen-Darm-Trakt mit Motilitätsteigerung, Diarrhö und erhöhter gastraler HCl-Produktion, gesteigerter Prolaktin-Ausschüttung und gehemmter TSH-Ausschüttung.

Kontraindikationen:
- Erkrankungen des ZNS: Depressionen, M. Parkinson, Epilepsie
- gastroduodenale Ulkuskrankheit
- Asthma bronchiale
- Schwangerschaft und Stillzeit.

MERKE Reserpin darf nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden.

3 Beeinflussung des parasympathischen Nervensystems

3.1 Funktion des Parasympathikus

Der Parasympathikus wirkt trophotrop, d. h. die Leistung des Herz-Kreislauf-Systems wird gedrosselt, der Energieverbrauch eingeschränkt und die Resorption und Verdauung gesteigert. Eine Übersicht über die Funktion des Parasympathikus gibt **Tab. 3.1**.

Neurotransmitter: Der Transmitter des Parasympathikus ist **Acetylcholin** (evtl. mit Cotransmittern; **Abb. 3.1**). Zusätzlich kommt es als Überträgerstoff der präganglionären sympathischen Neurone zum Einsatz (**Abb. 2.1**). Es wird im Neuron durch die Cholinacetyltransferase aus Cholin und Acetyl-CoA synthetisiert und zur Erregungsfortleitung in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Dort wird es innerhalb kurzer Zeit durch **Cholinesterasen** in Acetat und Cholin gespalten, welches wieder in das Neuron aufgenommen und erneut zur Acetylcholinsynthese verwendet wird.

Therapeutisch kann Acetylcholin lediglich zur schnellen Auslösung einer Miosis eingesetzt werden. Ansonsten ist es wegen seines schnellen Abbaus und der damit verbundenen kurzen Wirkdauer nicht als systemisches Medikament geeignet.

Cholinozeptoren: Es lassen sich 2 Acetylcholinrezeptortypen unterscheiden:
- nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (**N-Cholinozeptoren**) und

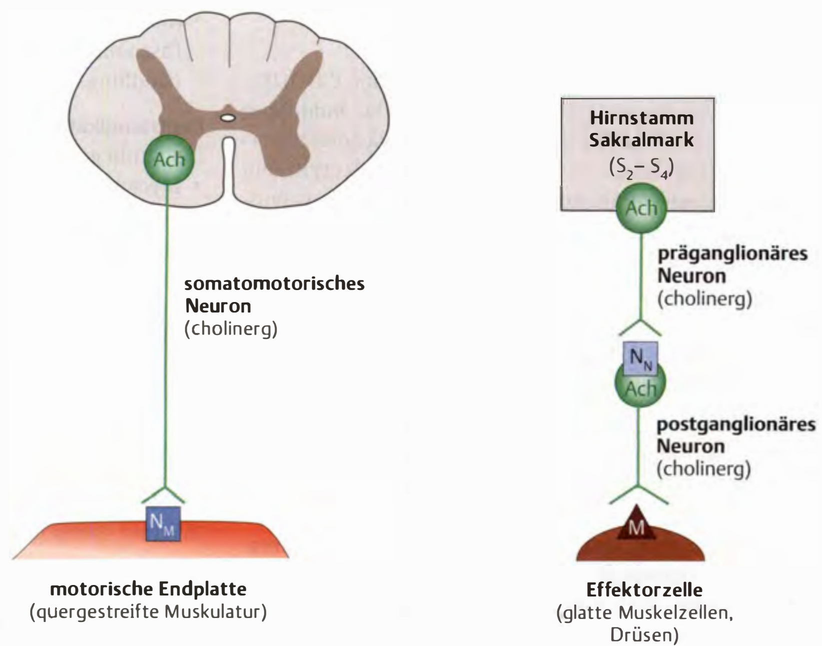


Abb. 3.1 Das parasympathische Nervensystem. Cholinerge Neurone sind grün dargestellt. Ach: Acetylcholin; N_M: muskulärer Typ des N-Cholinozeptors; N_N: neuronaler Typ des N-Cholinozeptors; M: M-Cholinozeptor. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Tab. 3.1 Übersicht über parasympathomimetische Effekte

Erfolgsorgan	Parasympathikus-Wirkung
Herz	• negativ chronotrop (Bradykardie) • negativ inotrop (nur Vorhöfe) • negativ dromotrop (bis AV-Block)
Gefäße	• geringe Dilatation und Blutdrucksenkung (über endotheliales NO) • stärkere dilatatorische Wirkung bei den Gefäßen von Genitalorganen, Gehirn und Speicheldrüsen
Bronchien	• Konstriktion • Sekretionszunahme
Magen-Darm-Trakt	• Zunahme der Peristaltik bis Spasmen • Abnahme des Sphinktertonus • vermehrte Speichel- und Magensaftsekretion
Harnblase	• Kontraktion der M. detrusor • Relaxation des Sphinkters
Auge	• Miosis (Kontraktion) • Nahakkomodation (Kontraktion) • Kammerwasserabfluss
sekretorische Drüsen	• Sekretionszunahme • gesteigerte Transpiration (sympathisch innerviert!)

- muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (**M-Cholinozeptoren**).

Während M-Cholinozeptoren an den Endorganen (postganglionäre parasympathische Neurone), im ZNS und an wenigen postganglionären sympathischen Nervenendigungen (z. B. Schweißdrüsen) exprimiert werden, finden sich N-Cholinozeptoren in vegetativen Ganglien bei der Umschaltung vom prä- zum postganglionären Neuron, im ZNS, am Nebennierenmark und an der motorischen Endplatte. Als Antagonist wirkt an den N-Cholinozeptoren Curare, an den M-Cholinozeptoren Atropin.

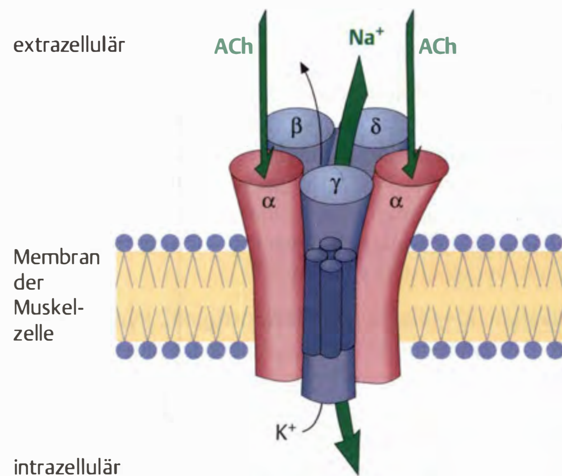


Abb. 3.2 N-Cholinozeptor. Vereinfachte Darstellung. Zwei der 5 Untereinheiten besitzen eine Bindungsstelle für Acetylcholin (ACh). [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

N-Cholinozeptoren fungieren als **Kationenkanäle**, die Bindung von Acetylcholin bewirkt ihre Öffnung und damit die Auslösung eines Aktionspotenzials (**Abb. 3.2**). Die in der Muskulatur vorkommenden N_M-Cholinozeptoren unterscheiden sich dabei in ihren Eigenschaften von den im Nervensystem lokalisierten N_N-Cholinozeptoren. An **M-Cholinozeptoren** wird die Stimulation durch Acetylcholin über **G-Proteine** vermittelt, es folgt entweder die Synthese von Inositol-trisphosphat und Diacylglycerol (M_1-, M_3- und M_5-Subtypen) oder die Erhöhung der K^+-Leitfähigkeit der postsynaptischen Membran (M_2- und M_4-Subtyp).

3.2 Parasympathomimetika

Parasympathomimetika wirken erregend auf das parasympathische Nervensystem (**Tab. 3.1**). Die **indirekten** Parasympathomimetika hemmen die Acetylcholinesterase und verlängern dadurch die Wirkung von Acetylcholin (**Cholinesterase-Hemmstoffe**). Bei **direkten** Parasympathomimetika handelt es sich um Agonisten der **M-Cholinorezeptoren**, die von der Cholinesterase nicht abgebaut werden.

3.2.1 Indirekte Parasympathomimetika (Cholinesterasehemmer)

Indirekte Parasympathomimetika können in reversible (mehrere Stunden Wirkdauer) und irreversible (mehrere Tage Wirkdauer) Cholinesterase-Hemmstoffe eingeteilt werden:

- reversibel: nicht veresternde Inhibitoren wie **Galantamin** und **Donepezil** und Carbaminsäureester wie z. B. **Neostigmin, Pyridostigmin, Physostigmin, Distigmin** und **Rivastigmin**
- irreversibel: **Alkylphosphate** (Phosphorsäureester).

Die Alkylphosphate spielen therapeutisch keine Rolle. Sie haben aber eine Bedeutung in der Toxikologie (s. Umweltmedizin **Tab. 1.2** S. 791), da sie in Insektiziden und chemischen Kampfstoffen vorkommen.

Wirkungen: Cholinesterase-Hemmstoffe wirken indirekt parasympathomimetisch (**Tab. 3.1**), indem sie die Cholinesterase hemmen und dadurch die Wirkung von Acetylcholin verlängern. **Physostigmin** und die **Antidementiva** Rivastigmin, Galantamin und Donepezil sind **ZNS-gängig**. Eine Intoxikation mit Cholinesterase-Hemmern kann mit Atropin antagonisiert werden.

Indikationen: Indikationen für **Neostigmin, Pyridostigmin** und **Distigmin** umfassen (postoperative oder -partale) Darm- und Blasenatonie, paralytischen Ileus, Antagonisierung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien, Glaukom und Myasthenia gravis.

Physostigmin findet Anwendung bei Intoxikationen mit Atropin, trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika.

Donepezil, Galantamin und **Rivastigmin** kommen bei der Alzheimer-Demenz zum Einsatz.

Unerwünschte Wirkungen: Sie lassen sich auf die Aktivierung der verschiedenen Acetylcholin-Rezeptoren zurückführen:

- **Muskarinerge Nebenwirkungen** betreffen hauptsächlich „periphere" Komponenten des Parasympathikus wie den Magen-Darm-Trakt (erhöhte Speichel- und Magensaftsekretion, Spasmen, Diarrhö, Übelkeit, Ulzera), das Herz (Bradykardie, Hypotonie, Kollaps), die Bronchien (Bronchospasmus) und die Drüsen (verstärktes Schwitzen, vermehrter Speichelfluss). Darüber hinaus können auch Symptome an anderen Organen auftreten (z. B. Kopfschmerzen, Harndrang, Hyperhidrose). Die Nebenwirkungen treten meist frühzeitig auf und sind mit Parasympatholytika behandelbar.
- **Nikotinerge Nebenwirkungen** mit geröteter Haut und Faszikulationen finden sich oft erst nach längerer Behandlung.

Kontraindikationen: Für Neostigmin, Pyridostigmin und Distigmin gelten folgende Kontraindikationen:

- Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz
- Ileus, Darmstenosen
- Spasmen der Gallen- oder Harnwege
- Parkinson
- Iritis
- Thyreotoxikose
- Gabe depolarisierender Muskelrelaxanzien
- i. v.-Applikation während der Schwangerschaft.

Physostigmin ist kontraindizeirt bei Asthmatikern mit Sulfit-Überempfindlichkeit. Bei Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit sollte die Indikation streng geprüft werden.

3.2.2 Direkte Parasympathomimetika (M-Cholinozeptor-Agonisten)

- Carbachol (Cholin-Carbaminsäureester)
- Pilocarpin (Alkaloid)
- Bethanechol (Cholin-Carbaminsäureester)

Wirkungen: Bethanechol führt zu einer Motilitätszunahme v. a. der glatten Muskulatur von Darm und Harnblase. Pilocarpin weist bei systemischer Anwendung ausgeprägte sekretionssteigernde und kardiodepressive Wirkungen auf.

Indikationen: Pilocarpin und Carbachol finden in der **lokalen Glaukombehandlung** Anwendung, Pilocarpin wird außerdem in der Mukoviszidose-Diagnostik zur Steigerung der Schweißsekretion verwendet (s. Pädiatrie S. B 556). Der selektive Agonist Bethanechol kommt bei **Blasen-** und **Darmatonie** zum Einsatz.

Unerwünschte Wirkungen: Die Nebenwirkungen sind parasympathomimetischer Natur (**Tab. 3.1**) und lassen sich in der Regel durch Atropingabe beheben. Sie umfassen Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Bronchokonstriktion, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Harndrang, Hyperhidrosis, Sehstörungen (Miosis und Myopie) und Sekretionssteigerung (→ starker Speichelfluss).

Kontraindikationen: Iritis, Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz, MDT-Spasmen, Parkinsonismus und Thyreotoxikose. Bethanechol ist während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

3.3 Parasympatholytika (M-Cholinozeptor-Antagonisten)

Einige wichtige M-Cholinozeptor-Antagonisten sind:

- **tertiäre Amine** (ZNS-Wirkung): Atropin, Scopolamin, Tropicamid, Biperiden, Trihexyphenidyl, Darifenacin, Solifenacin, Oxybutynin
- **trizyklische Verbindung** mit tertiären Aminogruppen (ZNS-Wirkung): Pirenzepin

Tab. 3.2 Übersicht über parasympatholytische Effekte

Erfolgsorgan	Effekt des M-Cholinozeptor-Antagonisten
Herz	• positiv chronotrop (in höherer Dosierung) • positiv dromotrop
Gefäße	• Antagonisierung parasympathomimetischer/vagal bedingter Vasodilatation
Bronchien	• Dilatation (S. 355) • Sekretionsabnahme
Magen-Darm-Trakt	• Peristaltikabnahme • Aufhebung vagal bedingter Spasmen • verminderte Sekretion von Speichel und Magensaft
Harnblase/-leiter	• Harnverhalt • Dilatation der Ureteren
Auge	• Mydriasis • Akkomodationslähmung • Engwinkelglaukom
sekretorische Drüsen	• Xerophthalmie • Xerostomie • Achlorhydrie • trockene Haut mit Hyperämie und Anstieg der Körpertemperatur
ZNS	• erregende Wirkung (höhere Dosen liquorgängiger Substanzen) • zentral dämpfend (Scopolamin in niedriger Dosierung) • antiemetisch

- **quartäre Ammoniumverbindungen** (keine ZNS-Wirkung): Butylscopolamin, Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Trospiumchlorid

Wirkungen und Indikationen: Prinzipiell wirken die Parasympatholytika als kompetitive Antagonisten an muskarinergen Cholinozeptoren (**Tab. 3.2**).

Atropin: Indikationen sind **bradykarde Herzrhythmusstörungen** und **Alkylphosphatintoxikationen**. Daneben wird es gelegentlich als **Prämedikation** zur Hemmung der bronchialen Sekretion eingesetzt, da diese durch manche Narkotika stimuliert wird. Bei Iritis oder Iridozyklitis wird Atropin zur Herbeiführung einer **Mydriasis** verwendet (Wirkdauer bis zu 10 Tagen). Zudem kann es vagale Nebenwirkungen anderer Pharmaka mindern. Atropin kommt auch in der kardiopulmonalen Reanimation bei Asystolie bzw. pulsloser elektrischer Aktivität zum Einsatz.

Scopolamin: Weist schon in niedriger Dosierung eine ZNS-Dämpfung auf und findet aufgrund seiner antiemetischen Wirkung v. a. bei **Kinetosen** Anwendung.

Tropicamid: Kommt als kurz wirkendes lokales Mydriatikum zur Anwendung.

Butylscopolamin: Wirkt bevorzugt an der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes und der ableitenden Harnwege. Deswegen kommt es bei **Spasmen** der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes, der **Gallenwege** und der **Harnwege** zum Einsatz.

Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid: Sie zeigen eine gute Wirksamkeit an der Bronchialmuskulatur und werden deshalb als **Bronchodilatatoren** eingesetzt (S. 355). Eine weitere Indikation für Ipratropiumchlorid sind bradykarde Herzrhythmusstörungen.

Pirenzepin: Ist relativ selektiv für M_1-Rezeptoren und kam bei Magen-Darm-Ulzera und Gastritis zum Einsatz (wurde inzwischen aber durch andere Therapeutika weitestgehend ersetzt).

Trospiumchlorid, Darifenacin, Oxybutynin und Solifenacin: Einsatzgebiet ist die Detrusorhyperaktivität (Reizblase, meist in Verbindung mit **Dranginkontinenz**).

Biperiden und Trihexyphenidyl: Einzige Indikation ist **Morbus Parkinson** (S. 394).

Pharmakokinetik: Tertiäre Amine werden rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und sind zudem liquorgängig. Die kaum lipophilen quartären Amine sind nicht liquorgängig und zeigen eine geringe orale Resorption (10–25 %).

Unerwünschte Wirkungen: Je nach Indikation können einige parasympatolytische Effekte erwünscht, andere unerwünscht sein. Als unerwünschte Wirkung treten am häufigsten auf: Tachykardie, Wärmestau, Mundtrockenheit, Darmatonie, akuter Glaukomanfall, Miktionsbeschwerden.

Kontraindikationen:
- Prostatahypertrophie (Gefahr des Harnverhalts)
- Pylorusstenose, paralytischer Ileus
- Myasthenia gravis
- Engwinkelglaukom
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Hyperthyreose/Thyreotoxikose.

Für alle Wirkstoffe besteht während Schwangerschaft und Stillzeit eine strenge Indikationsstellung oder eine Kontraindikation.

4 Beeinflussung des motorischen Nervensystems

4.1 Erregungsübertragung am Skelettmuskel

Aus der präsynaptischen Endigung der motorischen Endplatte wird bei Eintreffen eines Aktionspotenzials **Acetylcholin** in den synaptischen Spalt freigesetzt. Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt zur subsynaptischen Membran und bindet dort an die N_M-Cholinozeptoren (s. S. 338). Der dadurch ausgelöste Kationeneinstrom bewirkt die Auslösung des Endplattenpotenzials, es kommt zur elektromechanischen Kopplung und zur Muskelkontraktion.

4.2 Periphere Muskelrelaxanzien

Periphere Muskelrelaxanzien dürfen nur verabreicht werden, wenn die Möglichkeit zur Beatmung besteht. Außerdem ist zu beachten, dass Bewusstsein und Schmerzempfindlichkeit erhalten bleiben. **Neuromuskulär blockierende Substanzen** (periphere Muskelrelaxanzien) hemmen die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte und lähmen dadurch die Skelettmuskulatur. Man kann innerhalb dieser Gruppe zwischen depolarisierenden und nichtdepolarisierenden Wirkstoffen unterscheiden. **Muskulär blockierende Stoffe** verhindern die elektromechanische Kopplung und damit die Muskelkontraktion.

4.2.1 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Bei nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien handelt es sich um **N_M-Cholinozeptor-Antagonisten**. Häufig eingesetzte Substanzen sind: Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Pancuronium, Rocuronium und Vecuronium.

Tubocurarin und weitere Substanzen dieser Gruppe wurden von den Indianern als Pfeilgift verwendet (Curare).

Wirkungen: Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien blockieren **kompetitiv** die N-Cholinorezeptoren, sie besitzen **keine** intrinsische Aktivität. Abhängig von der Rezeptordichte des jeweiligen Organs tritt die Wirkung in einer bestimmten zeitlichen Reihenfolge ein: als erstes an kleinen, schnell beweglichen Muskeln (Auge, Finger, Zehen), darauf folgt die Extremitäten-, Stamm- und Nackenmuskulatur und als letztes die Interkostalmuskulatur und das Zwerchfell.

Indikationen: Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien werden zur Intubation bei Narkoseeinleitung und zur Relaxierung beatmeter Patienten eingesetzt.

Pharmakokinetik: Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien stehen wegen schlechter enteraler Resorption nur in parenteraler Applikationsform zur Verfügung. Sie sind nicht ZNS-gängig. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal und biliär. Atracurium zerfällt spontan, seine Ausscheidung ist daher leber- und nierenunabhängig. Die verschiedenen Substanzen lassen sich durch unterschiedliche Anschlagzeiten (Zeit zwischen Injektionsende und Eintritt der maximalen Wirkung) und Wirkdauern charakterisieren (**Tab. 4.1**).

Tab. 4.1 Übersicht nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Substanz	Wirkbeginn	Wirkdauer	Kumulationsneigung
kurze Wirkdauer			
Mivacurium	2–3 min	15–20 min	eingeschränkte Plasmacholinesterase-Funktion
mittlere Wirkdauer			
Atracurium	2–3 min	20–35 min	keine
Cisatracurium	2–4 min	30 min	keine
Rocuronium	1–2 min	30–50 min	Leberinsuffizienz
Vecuronium	2–3 min	30–40 min	Leberinsuffizienz
lange Wirkdauer			
Pancuronium	3–4 min	40–90 min	Niereninsuffizienz

Unerwünschte Wirkungen: Mivacurium und Atracurium können bei schneller Injektion zu einer Histaminfreisetzung mit Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion und Erythem (v. a. im Bereich von Gesicht bis Brust) führen. Mivacurium verursacht zudem Blutdruckabfall und Tachykardie. Pancuronium weist eine sympathomimetische und vagolytische Komponente mit Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg auf.

Wechselwirkungen: Wirkungsverstärkung und -verlängerung durch Narkosemittel (v. a. Inhalationsanästhetika), Antibiotika (z. B. Aminoglykoside), Lokalanästhetika und Antiarrhythmika.

Antagonisten: Zur Antagonisierung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien stehen die Cholinesterasehemmer **Neostigmin** und **Pyridostigmin** zur Verfügung, die eine Erhöhung der Acetylcholinkonzentration im synaptischen Spalt bewirken. Um Nebenwirkungen durch Stimulation der M-Cholinozeptoren zu vermeiden, werden sie in Kombination mit Atropin verabreicht.

Eine Antagonisierung von Vecuronium und Rocuronium ohne cholinerge Nebenwirkungen ist mit dem Cyclodextrin-Derivat **Sugammadex** möglich. Es besitzt einen lipophilen Hohlraum, in dem steroidale Muskelrelaxanzien eingeschlossen und damit unwirksam gemacht werden. Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Kontraindikationen: Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte auf Muskelrelaxanzien möglichst verzichtet werden, da es zu einer Verstärkung der neuromuskulären Blockade kommt. Für Muskelrelaxanzien mit kurzer und mittlerer Wirkdauer besteht eine strenge Indikationsstellung bzw. eine Kontraindikation (mangelhafte Datenlage).

4.2.2 Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Depolarisierende Muskelrelaxanzien sind **N_M-Cholinozeptor-Agonisten**. Einziger klinisch relevanter Wirkstoff ist Succinylcholin (**Suxamethonium**).

Wirkungen: Depolarisierende Muskelrexanzien binden ebenfalls an den N_M-Cholinozeptor, verfügen allerdings über intrinsische Aktivität. Suxamethonium wird nicht von der Acetylcholinesterase abgebaut und verursacht eine **lang andauernde Depolarisation der motorischen Endplatte**. Anfangs sind Muskelfaszikulationen zu beobachten, anschließend ist der Muskel aufgrund der anhaltenden Depolarisation nicht mehr erregbar. Depolarisierende Muskelrelaxanzien können **nicht antagonisiert** werden.

Indikationen: Aufgrund des im Vergleich mit den nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien größeren Nebenwirkungsprofils ist die Anwendung von Succinylcholin stark eingeschränkt. Seine Vorteile sind der schnelle Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer. Hauptindikation ist die Erleichterung der Intubation, für elektive Eingriffe besteht **keine** Indikation.

Pharmakokinetik: Die Anschlagzeit von Succinylcholin ist mit 40–60 s sehr kurz. Die Wirkdauer (5–10 min) ist aufgrund einer schnellen Metabolisierung durch die in der Leber gebildete Plasmacholinesterase die kürzeste aller Muskelrelaxanzien. Ein hereditärer Cholinesterasedefekt bzw. Plasmacholinesterase-Mangel bei Patienten führt zu einer massiven Verlängerung der Wirkdauer.

Unerwünschte Wirkungen: Am Tag nach der Anwendung kann es wegen der Faszikulationen zu **muskelkaterartigen Schmerzen** kommen, die durch Vorbehandlung mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien in niedriger Dosierung vermieden werden können (Präcurarisierung).

Aufgrund der langen Offenzeit der N-Cholinorezeptor-Ionenkanäle kommt es zu einer Verschiebung des Kaliums von intra- nach extrazellulär mit der Folge einer **Hyperkaliämie**. Diese kann Bradyarrhythmien und Asystolie hervorrufen.

MERKE **Cave:** Besonders groß ist das Risiko lebensbedrohlicher Hyperkaliämien bei Patienten mit Verbrennungen, neuromuskulären Erkankungen bzw. Muskeldenervierung, Intensivpatienten und Kindern unter 8 Jahren!

Die Gabe von Suxamethonium kann zudem in seltenen Fällen eine **maligne Hyperthermie** auslösen (s. Anästhesie S. B 59). Weitere unerwünschte Wirkungen sind eine geringe Histaminfreisetzung (S. 342) und eine Erhöhung des intraokulären Drucks durch Kontraktion der äußeren Augenmuskeln. Bei Patienten mit bekanntem Glaukom ist deshalb erhöhte Vorsicht bei der Anwendung von Succinylcholin geboten.

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen leiten sich aus den unerwünschten Wirkungen ab: maligne Hyperthermie, Verbrennungspatienten, Immobilisation (Gefahr der Hyperkaliämie), neuromuskuläre Erkrankungen und Denervierung von Muskeln (**Cave:** Kinder mit noch nicht diagnostizierten Myopathien), ausgedehnte Paresen, perforierende Augenverletzungen und bestimmte Augenoperationen (Erhöhung des intraokulären Drucks). Während der Schwangerschaft ist Suxamethonium nur im Rahmen von Kurznarkosen zugelassen.

4.2.3 Muskulär blockierende Stoffe

Einziger Vertreter der myotropen Muskelrelaxanzien ist **Dantrolen**.

Wirkungen: Dantrolen hemmt die Ca^{2+}-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, wodurch die elektromechanische Kopplung verhindert wird. Der genaue Mechanismus ist noch ungeklärt.

Indikationen: Einsatzgebiet sind maligne Hyperthermie und spastische Syndrome.

Pharmakokinetik: Die Resorption nach oraler Aufnahme liegt bei 20–30 %, die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt renal.

Unerwünschte Wirkungen: Müdigkeit, Schwindel und Schwächegefühl sind die hauptsächlichen Nebenwirkungen, selten kommt es zu hepatitisähnlichen Ereignissen, in höheren Dosierungen sind Halluzinationen möglich. Es besteht Teratogenität. Photosensibilität kann auftreten.

Kontraindikationen: Für den Einsatz bei maligner Hyperthermie bestehen keine Kontraindikationen, ansonsten Lebererkrankungen, Lungenfunktionsstörungen, vorbestehende Myokardschädigung, Schwangerschaft und Stillzeit.

5 Beeinflussung der Übertragung an vegetativen Ganglien

5.1 Grundlagen

Genauso wie für die N_M-Cholinozeptoren gibt es auch für die N_N-Cholinozeptoren-Agonisten (ganglienerregende Substanzen) und Antagonisten (Ganglienblocker). Da keine spezifische Ansteuerung bestimmter N_N-Cholinozeptoren möglich ist, ist ihr Nebenwirkungsspektrum erheblich. Sie haben deshalb therapeutisch keine Bedeutung mehr. Im Alltag allerdings spielt Nikotin eine große Rolle (s. Arbeitsmedizin S. 224).

5.2 Nikotin

Nikotin ist ein N_N-Cholinozeptor-Agonist, der in autonomen Ganglien, im Nebennierenmark und im ZNS wirkt, in hohen Dosierungen auch an den neuromuskulären Nervenendigungen.

Wirkungen: Am Herz-Kreislauf-System bewirkt Nikotin eine Vasokonstriktion und Herzfrequenzzunahme (mit folgender Hypertonie), indem es sympathische Ganglien erregt und dadurch zu einer Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark führt. Eine Stimulation vorwiegend parasympathischer Ganglien führt im Magen-Darm-Trakt zu einem erhöhten Tonus und einer Steigerung der Magensäuresekretion. Am ZNS wirkt Nikotin erregend (Tremor, Atemstimulation), mit steigender Konzentration treten Übelkeit und Erbrechen auf.

Hohe Konzentrationen führen zu einer kompletten Ganglienblockade, die sich durch Vergiftungssymptome wie Hypersalivation, Durchfall, Kreislaufdepression bis zum Eintreten eines Schocks, Krampfanfälle oder Atemlähmung zeigt.

Nikotin ist ein starkes Gift mit einer letalen Dosis von 40–60 mg. Diese Dosis ist in nur 5 Zigaretten enthalten (Nikotinanteil im Tabak ca. 0,2–5 %). Allerdings ist eine Nikotinvergiftung bei Rauchern äußerst selten, weil Nikotin rasch metabolisiert wird und ein großer Anteil in die Umgebungsluft entweicht. Leichte Vergiftungserscheinungen treten aber z. B. bei der ersten Zigarette auf.

Pharmakokinetik: Nikotin wird rasch über die Lunge, Haut, Schleimhaut oder den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Metabolisierung erfolgt überwiegend hepatisch (ca. 90 %). Nikotin ist sowohl Plazenta- als auch Muttermilch- und ZNS-gängig.

6 Beeinflussung des sensiblen Nervensystems

6.1 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika hemmen reversibel und lokal begrenzt die Bildung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen über Nervenfasern. Dünne Fasern (sensible Fasern) sprechen dabei auf niedrigere Dosierungen an als dicke (motorische Fasern). Zuerst kommt es zum Verlust der Schmerzempfindung, dann folgen Temperatur-, Berührungs- und Druckempfindung. Näheres zu den Prinzipien der Schmerztherapie s. Anästhesie S. B 71.

Lokalanästhetika sind **Na-Kanal-Blocker**. Man unterscheidet 2 Typen (**Tab. 6.1**):

- **Estertyp:** Procain, Tetracain, Benzocain
- **Amidtyp:** Lidocain, Prilocain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Ropivacain, Articain.

Wirkungen: Lokalanästhetika **blockieren** reversibel die spannungsabhängigen **Na^+-Kanäle** und verhindern dadurch die Erregungsentstehung und -fortleitung. In sehr hohen Konzentrationen haben sie auch an anderen Ionenkanälen einen blockierenden Effekt. Da sie zum Wirkort (in den Na^+-Kanal) nur in ungeladener Form gelangen können, ist ihre Wirksamkeit pH-abhängig. Im entzündeten Gewebe liegen sie wegen des niedrigen pH-Werts vorwiegend in ionisierter Form vor, weshalb ihre Wirksamkeit dort eingeschränkt ist.

Indikationen: Es gibt im Wesentlichen 4 Einsatzgebiete.

Oberflächenanästhesie: Das Lokalanästhetikum wird als Spray, Salbe oder Lösung auf die zu betäubende Schleimhaut oder Haut aufgebracht (Lidocain, Tetracain, Benzocain).

Infiltrationsanästhesie: Es wird direkt in das Gewebe injiziert, v.a. in der Zahnheilkunde und bei oberflächlichen Operationen (Lidocain, Bupivacain, Mepivacain, Prilocain, Articain u. a.).

Leitungsanästhesie: Blockade eines einzelnen peripheren Nerves bzw. eines Nervenplexus durch Umspritzung, insbesondere bei Operationen an den Extremitäten oder Zahnbehandlungen (Lidocain, Prilocain, Bupivacain, Ropivacain u. a.). Auch bei der Spinal- bzw. Periduralanästhesie handelt es sich um eine Leitungsanästhesie (Lidocain, Mepivacain, Bupivacain, Ropivacain u. a.).

Intravenöse Regionalanästhesie: Durch das Anlegen einer Manschette wird die Blutleere einer Extremität erreicht und das Lokalanästhetikum intravenös appliziert. Es dif-

Tab. 6.1 Übersicht Lokalanästhetika

Wirkstoff	Analgesie	Wirkeintritt	Wirkdauer*	Hauptindikationen und Merkmale
Estertyp				
Procain	niedrig	verzögert	kurz	• Infiltrations- und Leitungsanästhesie • kaum toxisch
Tetracain	hoch	verzögert	lang	• geeignet zur Spinal- und Oberflächenanästhesie (Auge) • schnelle Resorption über verletzte Schleimhaut, Vergiftungsgefahr
Benzocain	mittel	rasch	lang	• Oberflächenanästhesie • bei größeren Wundflächen Gefahr der Methämoglobinbildung • allergische Reaktionen möglich
Amidtyp				
Lidocain	mittel	rasch	mittel	• Oberflächen-, Infiltrations-, Leitungs- und i. v. Regionalanästhesie • zusätzlich Antiarrhythmikum
Prilocain	mittel	rasch	mittel	• Infiltrations-, Leitungs- und i. v. Regionalanästhesie • kaum toxisch • Gefahr der Methämoglobinbildung
Mepivacain	mittel	rasch	mittel	• Infiltrations- und Leitungsanästhesie
Ropivacain	hoch	mäßig bis schnell	lang	• Infiltrations- und Leitungsanästhesie • geringer kardiotoxisch als Bupivacain, sonst ähnlich
Bupivacain	hoch	verzögert	lang	• Langzeitanästhetikum, Infiltrations- und Leitungsanästhesie • sehr toxisch • kardiotoxisch
Articain	hoch	rasch	mittel	• Infiltrations- und Leitungsanästhesie • gute Penetration in den Knochen

* kurz: 30–60 min, mittel: 60–120 min, lang: bis 400 min

fundiert in das Gewebe und ermöglicht Operationen von einer Dauer von bis zu 1 h (Lidocain und Prilocain).

Pharmakokinetik: Lokalanästhetika müssen zunächst in nichtionisierter, lipophiler Form durch die Membran des Axons diffundieren, um dann dort als protonierte Base die Na^+-Kanäle an deren Innenseite zu blockieren.

Ester werden durch die Plasmacholinesterasen rasch gespalten (Plasma-HWZ 30–60 min), wohingegen Amide in der Leber enzymatisch metabolisiert werden (lange Plasma-HWZ von 60–200 min).

Um die Wirkdauer von Lokalanästhetika zu erhöhen, können zusätzlich Vasokonstriktoren (Adrenalin oder das Vasopressin-Derivat Felypressin) eingesetzt werden. Diese vermindern die Durchblutung des anästhesierten Bereichs und führen dadurch zu einer längeren Wirkdauer (bis 100 %). Außerdem vermindern sie die systemischen Nebenwirkungen, da der Plasmaspiegel der Lokalanästhetika gering gehalten wird. Als Komplikationen treten ischämische Nervenläsionen, Blutdruckanstieg und Tachyarrhythmien auf.

Unerwünschte Wirkungen: Bei hohen Blutkonzentrationen kann die Erregungsweiterleitung auch außerhalb der gewünschten Regionen gehemmt werden.

ZNS: In der nichtionisierten Form sind Lokalanästhetika ZNS-gängig. Bei zu hohem Blutspiegel oder zu schneller Anflutung kann es initial zu erhöhter ZNS-Erregbarkeit und später zu einer ZNS-Dämpfung kommen:

- präkonvulsive Warnzeichen: Metallgeschmack, verwaschene Sprache, Hör- und Sehstörungen, Taubheit von Lippen und Zunge, Schwindel, Muskelzittern bis hin zu generalisierten Krampfanfällen
- später Koma und Atemlähmung.

MERKE Treten Nebenwirkungen direkt nach der parenteralen Gabe auf, muss an eine versehentliche **intravasale Injektion** gedacht werden!

Herz: In der Regel erst bei sehr hohen Plasmaspiegeln:

- kardiale Depression mit negativer Inotropie, Chronotropie und Dromotropie (**Cave:** Asystolie)
- Vasodilatation mit Blutdruckabfall, Bradykardie und Kreislaufstillstand.

Allergische Reaktionen: Sie sind selten und reichen von Urtikaria bis zum anaphylaktischen Schock. Auch die in Lokalanästhetika enthaltenen Konservierungsstoffe können Allergien auslösen. Aufgrund der relativ häufigen Auslösung von allergischen Reaktionen durch Ester im Vergleich zu Amiden finden Ester kaum noch Anwendung.

Kontraindikationen: Sie umfassen Überempfindlichkeit, Bradykardien, ausgeprägte Überleitungsstörungen, akut dekompensierte Herzinsuffizienz, Hypovolämie, Schock, Gerinnungsstörungen, Antikoagulanzientherapie, neurologische Erkrankungen wie multiple Sklerose sowie lokale Entzündungen, Infektionen am Punktionsort, Bakteriämie und Sepsis.

7 Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

7.1 Funktion des RAAS

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des **Blutdrucks** und des **Flüssigkeitshaushalts**. Wird von den Barorezeptoren an Aortenbogen und Karotissinus eine Abweichung vom Blutdruck-Sollwert nach unten registriert, wird über das Vasomotorikzentrum in der Medulla oblongata der Sympathikus aktiviert. Dies bewirkt eine Steigerung des Herz-Zeit-Volumens und des peripheren Widerstands. Außerdem wird, vermittelt über die **β_1-Rezeptoren** der juxtaglomerulären Zellen der afferenten Glomerulus-Arteriole, vermehrt **Renin** freigesetzt. Weitere Ursachen für eine gesteigerte Reninfreisetzung sind ein Abfall des renalen Perfusionsdruckes und eine verminderte Na^+-Konzentration im distalen Tubulus (**Abb. 7.1**).

Renin spaltet im Blut Angiotensinogen zu Angiotensin I. Dieses wird durch das **Angiotensin-Converting-Enzyme** (ACE) zu Angiotensin II gespalten. **Angiotensin II** zeigt eine starke vasokonstriktorische Wirkung, die – wie alle bedeutenden Angiotensin-II-Effekte – hauptsächlich über den AT_1-Rezeptor vermittelt wird. Außerdem erhöht es die Na^+-Resorption und die H^+-Sekretion im proximalen Tubulus, verursacht ein Durstgefühl und stimuliert die Freisetzung von **Aldosteron** aus der Nebennierenrinde. Aldosteron fördert die Wasser- und Natriumresorption in der Niere und erhöht die K^+-Ausscheidung. Weitere Trigger für seine Ausschüttung sind Hyperkaliämie und Hyponatriämie.

Zu Aldosteronantagonisten siehe S. 363.

7.2 Reninhemmer

Der derzeit einzige zugelassene Reninhemmer ist **Aliskiren**, Indikation ist die primäre arterielle Hypertonie. Aliskiren hemmt Renin kompetitiv und besitzt eine sehr niedrige Bioverfügbarkeit (ca. 3 %). Es wird in Kombination mit ACE-Hemmern oder Thiaziddiuretika oder als Monotherapeutikum eingesetzt. Als Nebenwirkung tritt am häufigste Diarrhö auf, Husten wie bei den ACE-Hemmern wurde nicht beobachtet. Die Kontraindikationen entsprechen denen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (S. 347). Ein therapeutischer Vorteil gegenüber den Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern konnte bisher nicht gezeigt werden.

7.3 ACE-Hemmer

Die wichtigsten ACE-Hemmer sind:
- **direkt wirksame Substanzen:** Captopril, Lisinopril
- **Prodrugs:** Benazepril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Trandolapril.

Wirkungen: Durch die Hemmung des **Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)** wird Angiotensin-II vermindert gebildet, womit dessen vasokonstriktorische Wirkung entfällt und es konsekutiv zu einer **Abnahme der Aldosteronsekretion** kommt. Letzteres vermindert die Na^+- und Wasserresorption in der Niere, Folge ist eine leichte Diurese. Auch die durch Angiotensin-II vermittelte Erhöhung des Sympathikotonus wird gehemmt. Zudem blockieren ACE-Hemmer den Abbau von **Bradykinin, Kallidin** und **Substanz P,** deren vasodilatierende Wirkung zur Blutdrucksenkung beiträgt. Die Wirkung von ACE-Hemmern ist umso größer, je stärker das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert ist.

ACE-Hemmer wirken außerdem der Entwicklung einer Gefäß- und Myokardhypertrophie entgegen und haben einen **nephroprotektiven Effekt**.

Indikationen: ACE-Hemmstoffe werden eingesetzt bei primärer **arterieller Hypertonie, Myokardinfarkt** (Behandlungsbeginn 2.–7. Tag post Infarkt), **chronischer Herzinsuffizienz** und **chronischer Niereninsuffizienz**.

Pharmakokinetik: Die Prodrugs werden nach enteraler Resorption schnell und v. a. hepatisch durch **Esterasen** aktiviert. Die Elimination erfolgt überwiegend **renal**, wes-

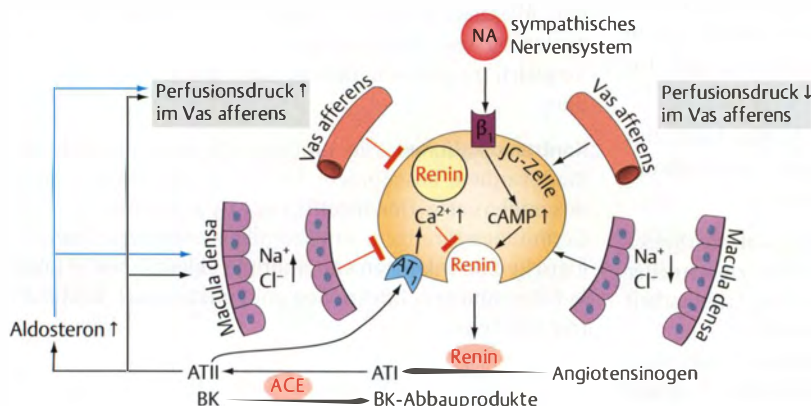


Abb. 7.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Einzelheiten siehe Text. JG-Zelle: juxtaglomeruläre Zelle; AT: Angiotensin; ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; BK: Bradykinin. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

halb eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erfolgen muss.

Abhängig von der Halbwertszeit beträgt die Wirkdauer der meisten ACE-Hemmer 24 h oder mehr, sodass eine einmal tägliche Gabe genügt (z. B. Ramipril, Trandolapril). Captopril hingegen besitzt eine kürzere Halbwertszeit und muss 2- bis 3-mal täglich appliziert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Unter den heute üblichen Dosierungen sind Nebenwirkungen selten.

- **unproduktiver Reizhusten** (führt häufig zu Therapieabbruch)
- bei starker Aktivierung des RAAS besteht die Gefahr der überschießenden Blutdrucksenkung (einschleichende Therapie)
- **Hyperkaliämie** (durch verminderte Aldosteron-Sekretion; Kombination mit kaliumsparenden Diuretika vermeiden)
- Übelkeit, Kopfschmerzen
- Niereninsuffizienz bis zum akuten Nierenversagen
- Angioödem

Weitere Nebenwirkungen: Photosensibilisierung, allergische Hautreaktionen, Geschmacksstörungen, Proteinurie (v. a. bei hoher Dosierung) oder Knochenmarkdepression mit Neutropenie.

Kontraindikationen:

- beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitig bei Einzelniere
- Schwangerschaft und Stillzeit
- vorberichtliches oder hereditäres Angioödem (wegen Hemmung des Bradykininabbaus)
- Aortenklappenstenose und Stenosen des Ausflusstraktes
- relativ: Nierenfunktionsstörungen und Autoimmunerkrankungen.

7.4 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AT_1-Blocker, Sartane)

Die wichtigsten AT-II-Rezeptor-Antagonisten sind Losartan, Valsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Olmesartan und Telmisartan.

Wirkungen: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten blockieren selektiv den **AT_1-Rezeptor** und damit die durch ihn vermittelten Angiotensin-II-Effekte. Hauptsächliche Wirkungen sind eine Vasodilatation und eine verminderte Aldosteronsekretion mit erhöhter Natrium- und Wasserausscheidung. Es kommt somit zur **Blutdrucksenkung** und Besserung einer Herzinsuffizienz. Des Weiteren wurde ein **nephroprotektiver Effekt** nachgewiesen und es besteht ein urikosurischer Nebeneffekt. Der Bradykininstoffwechsel wird im Gegensatz zu ACE-Hemmstoffen nicht beeinflusst.

Indikationen: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind indiziert bei **arterieller Hypertonie** und chronischer Herzinsuffizienz (nur Losartan und Valsartan). Einsatz wegen höherer Behandlungskosten v. a. bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit.

Pharmakokinetik: Bei oraler Gabe erfolgt eine rasche Resorption mit je nach Wirkstoff unterschiedlicher Bioverfügbarkeit. Die Elimination erfolgt zu verschiedenen Anteilen hepatisch und renal. Die Halbwertszeiten sind ausreichend lang, um eine einmal tägliche Gabe zu ermöglichen (Ausnahme Losartan).

Unerwünschte Wirkungen:

- **Hyperkaliämie**
- Anstieg der Retentionsparameter
- selten angioneurotische Ödeme
- überschießende Blutdrucksenkung
- Schwindel.

Reizhusten tritt wesentlich seltener auf als bei ACE-Hemmern.

Kontraindikationen: Sie sind ähnlich denen der ACE-Hemmstoffe:

- beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitig bei Einzelniere
- schwere Nierenfunktionseinsschränkung
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Einnahme von kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumgabe
- hämodynamisch relevante Aortenklappenstenose, Mitralklappenstenose oder hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie.

8 Antiarrhythmika

8.1 Allgemeines

Zur Physiologie und Pathophysiologie der Erregungsbildung und -leitung am Herzen siehe **Abb. 8.1** und Herz-Kreislauf-System S. A 14.

Prinzipien antiarrhythmischer Effekte: Antiarrhythmika können ihre Wirkung über verschiedene Mechanismen entfalten. Man unterscheidet 4 Klassen von Antiarrhythmika (**Tab. 8.1**).

Antiarrhythmika nehmen nicht selektiv Einfluss auf die entsprechende Herzrhythmusstörung, sondern sie beeinflussen die gesamte Erregungsbildung und -ausbreitung sowie die elektromechanische Kopplung des Herzmuskels. Aus diesem Grund ist ihre Wirkung z. T. schlecht vorherseh- und steuerbar.

MERKE Zusätzlich zu ihrer antiarrhythmischen Wirkung können insbesondere Klasse-I-Antiarrhythmika proarrhythmische Effekte zeigen. Es muss deshalb eine strenge Indikationsstellung erfolgen!

Indikationen: Aufgrund des Nebenwirkungspotenzials und des Fortschrittes bei den nichtmedikamentösen Behandlungsmöglichkeiten (Schrittmacher- und Defibrillatorimplantation, Katheterablation) ist die Indikation streng zu stellen (s. Herz-Kreislauf-System S. A 16). Hauptindikation ist das **Vorhofflimmern** mit deutlichen subjektiven Beschwerden aufgrund der gestörten Hämodynamik, daneben noch ventrikuläre Tachykardien bei KHK oder Kardiomypathie und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien.

Unerwünschte Wirkungen: Bei allen Antiarrhythmika können auftreten:

- **proarrhythmische Effekte**, insbesondere bei Klasse-I-Antiarrhythmika (**Cave:** Kammerflimmern)
- negative Inotropie/Blutdruckabfall (**Cave:** Herzinsuffizienz)
- negative Chronotropie (**Cave:** Herzstillstand)
- zentralnervöse Störungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Erregung, Tremor, Ataxie bis zu Krampfanfällen.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind bei den einzelnen Substanzklassen aufgeführt. Zu den Nebenwirkungen der β-Blocker (Klasse II) s. S. 336.

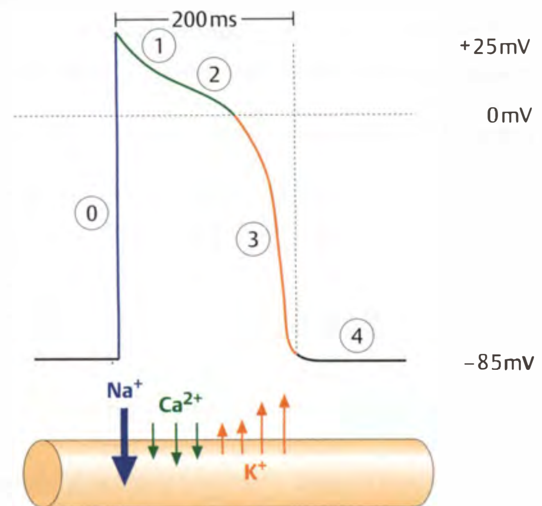


Abb. 8.1 **Aktionspotenzial einer Herzmuskelzelle.** Der **schnelle Na^+-Einstrom** ist für die Depolarisation (**0**, blau) verantwortlich. Die Na^+-Kanäle inaktivieren, es kommt zu einem kurzen K^+-Ausstrom und dem Beginn der Repolarisation (**1**, grün). Durch den nun einsetzenden **Ca^{2+}-Einwärtsstrom** entsteht die Plateauphase der Repolarisation (**2**, grün). Daran schließt sich die terminale Repolarisation an, ausgelöst durch den Anstieg des **K^+-Auswärtsstroms** (**3**, orange). Das Aktionspotenzial ist beendet, wenn das Ruhemembranpotenzial wieder hergestellt ist (**4**, grau). [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

Tab. 8.1 **Übersicht Antiarrhythmika (nach Vaughan Williams)**

Klasse	Wirkmechanismus		Wirkstoffe
I	**Na^+-Kanalblocker**	Membranstabilisierung durch Hemmung des raschen Na^{2+}-Einstroms	
• Ia		Leitungsverzögerung und verlängertes Aktionspotenzial	Chinidin, Ajmalin, Prajmalin
• Ib		geringe Leitungsverzögerung und verkürztes Aktionspotenzial	Lidocain
• Ic		Leitungsverzögerung und kaum verändertes Aktionspotenzial	Propafenon, Flecainid
II	**β-Rezeptor-Antagonisten**	Sympathikolyse durch Blockade der β-Rezeptoren	siehe S. 336
III	**K^+-Kanalblocker**	Hemmung des K^+-Ausstroms und damit verlängertes Aktionspotenzial mit Repolarisationshemmung	Amiodaron, Sotalol
IV	**Ca^{2+}-Kanalblocker**	verminderte Erregungsbildung und -leitung durch Hemmung des langsamen Ca^+-Einstroms	Diltiazem, Verapamil und Gallopamil

Wechselwirkungen: Bei **Kombination verschiedener Antiarrhythmika** kann es zu Bradykardien, AV-Blockbildern und Kardiodepression kommen. Werden gleichzeitig QT-Zeit-verlängernde Antiarrhythmika (Klasse Ia und III) und andere **QT-Zeit-verlängernde Pharmaka** (Neuroleptika, Makrolide, hypokaliämieverursachende Pharmaka) gegeben, besteht die Gefahr der additiven QT-Zeit-Verlängerung mit ventrikulären Arrhythmien und Torsade-de-pointes-Tachykardien. **Blutdrucksenkende Medikamente** (Antihypertensiva, Narkosegase, trizyklische Antidepressiva, Phenothiazin-Neuroleptika) können in Kombination mit Antiarrhythmika eine Hypotension verursachen. Die gleichzeitige Gabe von **Herzglykosiden** steigert das Risiko von Bradykardie und AV-Block. Amiodaron und Sotalol können in Kombination mit MAO-Hemmern hypertensive Krisen auslösen.

Kontraindikationen: Antiarrhythmika sollten generell nicht verabreicht werden bei:
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- höhergradigen Leitungsstörungen (z. B. AV-Block II und III)
- Herzinsuffizienz
- nicht arrhythmiebedingtem kardiogenem Schock
- ausgeprägter Bradykardie
- ausgeprägter Hypotonie
- Zustand nach Myokardinfarkt.

Weitere Kontraindikationen sind bei den einzelnen Substanzklassen aufgeführt. Zu den Kontraindikationen für β-Blocker (Klasse II) siehe S. 336.

8.2 Natriumkanalblocker (Klasse I)

Man unterscheidet 3 Unterklassen:
- **Klasse Ia:** Chinidin, Ajmalin, Prajmalin und Disopyramid
- **Klasse Ib:** Lidocain, Mexiletin, Tocainid, Aprindin
- **Klasse Ic:** Propafenon, Flecainid.

Wirkungen: Klasse-I-Antiarrhythmika hemmen den schnellen Natriumeinstrom, verlängern so die relative Refraktärzeit und vermindern die Geschwindigkeit der Impulsweiterleitung (**Abb. 8.2**).

Klasse Ia: Sie binden nur an aktivierte Na^{2+}-Kanäle und blockieren zusätzlich K^+-Kanäle, was zur Verlängerung des Aktionspotenzials und einer verringerten Leitungsgeschwindigkeit führt. Klasse-Ia-Antiarrhythmika werden v. a. bei Vorhoftachykardien eingesetzt. Insbesondere **Chinidin** und **Disopyramid** besitzen einen anticholinergen Effekt, der der antiarrhythmischen Komponente entgegenwirkt und zu einer Steigerung der Herzfrequenz und einer Beschleunigung der AV-Überleitung führt (paradoxe Chinidinwirkung).

Klasse Ib: Diese Wirkstoffe binden nur an inaktivierte Na^{2+}-Kanäle, verkürzen die Dauer des Aktionspotenzials geringgradig und zeigen eine Präferenz für das Ventrikelmyokard. Sie diffundieren schneller vom Kanal ab als die Klasse-I-Antiarrhythmika, sodass ein Aktionspotenzial des normalen Rhythmus fortgeleitet wird, ein früher ankommendes (Extrasystole) dagegen nicht.

Klasse Ic: Sie hemmen sowohl aktive wie auch inaktive Na^{2+}-Kanäle und haben keinen Einfluss auf die Aktionspotenzialdauer. Sie dissoziieren nur langsam vom Kanal und haben somit die stärkste arrhythmogene Wirkung bei supraventrikulären Tachykardien, gleichzeitig insbesondere bei strukturellen Herzerkrankungen, aber auch einen erheblich proarrhythmischen Effekt. Verwendung finden sie v. a. bei supraventrikulären Tachyarrhythmien mit Vorhofflimmern. **Propafenon** besitzt neben den Klasse-Ic-antiarrhythmischen Effekten auch β-blockierende und Ca^{2+}-antagonistische Eigenschaften.

Indikationen: Chinidin wird v. a. bei Vorhofarrhythmien eingesetzt. Zudem kommt es bei der Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher medikamentöser Kardioversion zum Einsatz. Die Indikationen für **Ajmalin** sind zum einen supraventrikuläre Tachykardien bei Präexzitationssyndromen (z. B. WPW-Syndrom) und zum anderen ventrikuläre Tachykardien (AV-Reentry-Tachykardien).

Lidocain und **Mexiletin** werden bei ventrikulären Tachykardien eingesetzt, Lidocain auch bei Extrasystolen v. a. direkt nach Herzinfarkt.

Indikationen für **Propafenon** und **Flecainid** umfassen komplexe supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien inkl. Vorhofflimmern.

Pharmakokinetik: Chinidin wird zu 75 % in der Leber zu aktiven Metaboliten verstoffwechselt, die Einnahme erfolgt oral. **Ajmalin** steht nur zur intravenösen Applikation mit kurzer Wirkdauer zur Verfügung. **Prajmalin** ist oral verfügbares Ajmalin.

Lidocain zeigt einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus (70–80 %), weshalb es nur i. v. appliziert wird. Einem initialen Bolus folgt eine kontinuierliche Erhal-

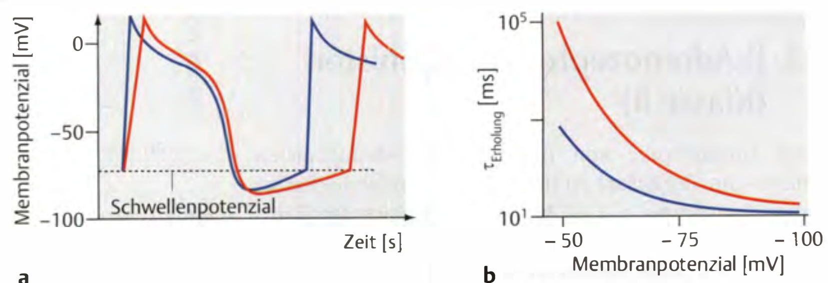


Abb. 8.2 Wirkung von Klasse-I-Antiarrhythmika. a Effekt am Beispiel einer Purkinje-Zelle (blau: ohne Antiarrhythmikum; rot: mit Klasse-I-Antiarrhythmikum). Die Steilheit des Aktionspotenzialaufstrichs und damit die Impulsausbreitungsgeschwindigkeit ist vermindert und die Automatie herabgesetzt. b Unter Einsatz von Klasse-I-Antiarrhythmika ist die Refraktärzeit ($\tau_{Erholung}$) verlängert. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

tungsdosis. Auf eine Dosisanpassung bei Leber- und Niereninsuffizienz (hepatische Metabolisation, renale Elimination) ist zu achten. **Mexiletin** kann auch per os verabreicht werden.

Propafenon kann oral und i.v. appliziert werden. 5–10% der Europäer weisen eine defiziente Metabolisierung auf, was zu einer vollständigen β-Blockade führt. Bei **Flecainid** besteht die Problematik nicht, da es nahezu unverändert renal eliminiert wird.

Unerwünschte Wirkungen: Chinidin kann aufgrund seiner anticholinergen Wirkung eine beschleunigte AV-Überleitung mit der Gefahr von Kammertachykardien (häufig **Torsade-de-pointes-Tachykardien**) bewirken. Andererseits kann es durch eine Verzögerung der Erregungsleitung zum AV-Block kommen. Die anticholinerge Wirkung kann darüber hinaus gastrointestinale Störungen, Mundtrockenheit, Akkomodations- und Miktionsstörungen bedingen. Darüber hinaus führt Chinidin relativ häufig zu allergischen Reaktionen. Es kann auch zu neurotoxischen Schädigungen kommen (z.B. Farbsehstörungen).

MERKE Chinidin darf nicht mit anderen kardiodepressiven Medikamenten kombiniert werden!

Die Nebenwirkungen von **Ajmalin** umfassen intrahepatische Cholestase mit Fieber, Juckreiz, Ikterus und Transaminasenanstieg, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Selten kann es zu **Agranulozytose** und/oder Thrombozytopenie kommen.

Kontraindikationen: Neben den oben genannten typischen Kontraindikationen gelten zusätzlich noch:

- Syndrome mit verlängerter QT-Dauer (für Klassen Ia, Ic und III)
- Myokardinfarkt (für Klasse-I-Antiarrhythmika) in den vergangenen 3 Monaten
- Neuauftreten von Torsades-de-pointes-Tachykardien, ventrikulären Tachykardien, QTc-Verlängerung um > 30% des Ausgangswertes (Klasse Ia, Ic und III)
- schwere strukturelle Herzerkrankung (Klasse Ic)
- Digitalis-Überdosierung (Klasse Ia)
- Niereninsuffizienz (Prajmalin)
- Sinusknoten-Syndrom, Asthma bronchiale (Propafenon).

Die meisten Wirkstoffe sind im 1. Trimenon kontraindiziert mit strenger Indikationsstellung für 2. und 3. Trimenon.

8.3 β-Adrenozeptor-Antagonisten (Klasse II)

Unter Langzeitgabe von β-Adrenozeptor-Antagonisten konnte – im Gegensatz zu den anderen Antiarrhythmika (außer Amiodaron, s. u.) – bei Patienten nach Myokardinfarkt bzw. mit chronischer Herzinsuffizienz eine Senkung der Mortalität nachgewiesen werden. Diese Gruppe besitzt zudem kein proarrhythmisches Potenzial. Klasse-II-Antiarrhythmika wirken hemmend auf die Autonomie der Schrittmacherzellen, verlängern die Refraktärzeit der Ventrikel und unterdrücken die pathologische Impulsbildung (s. auch S. 336). Sie gelten deshalb bei **supraventrikulären Herzrhythmusstörungen** (Sinustachykardie, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie) und **ventrikulären Extrasystolen** als Basisantiarrhythmika.

8.4 Kaliumkanalblocker (Klasse III)

Der wichtigste Wirkstoff dieser Klasse ist **Amiodaron**, daneben findet auch **Sotalol** Anwendung.

Wirkungen: Klasse-III-Antiarrhythmika blockieren die spannungsabhängigen K_V-Kanäle und damit den repolarisierenden K^+-Auswärtsstrom. Es kommt zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials und der Refraktärzeit im Vorhof und Ventrikel (**Abb. 8.3**). Die verlängerte Refraktärzeit erklärt die antiarrhythmische Wirkung.

Amiodaron hat auch Auswirkungen auf Na^+- und Ca^{2+}-Kanäle. Es verlangsamt die Depolarisation von Schrittmacherzellen und führt somit zu einer Frequenzsenkung im Sinusknoten. Außerdem zeigt es sympatholytische Wirkungen (Blutdrucksenkung, Bradykardie).

Sotalol blockiert spannungsabhängige K^+-Kanäle bei gleichzeitiger nichtselektiver β-Blockade.

Indikationen: Amiodaron ist zur Dauertherapie bei **therapieresistenten** supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen indiziert. In der Akuttherapie ist es Medikament der Wahl bei hämodynamisch stabiler **ventrikulärer Tachykardie**, therapierefraktärem Kammerflimmern und pulsloser ventrikulärer Tachykardie sowie bei therapierefraktärer **supraventrikulärer Tachykardie** und gleichzeitiger höhergradiger linksventrikulärer Dysfunktion.

Indikationen für **Sotalol** sind supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie KHK und Hypertonie.

Pharmakokinetik: Amiodaron kann sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden. Aufgrund seiner aus-

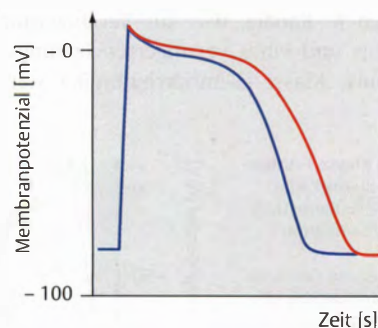


Abb. 8.3 Wirkung der Klasse-III-Antiarrhythmika. Unter Einwirkung des Klasse-III-Antiarrhythmikums (rot) verlängert sich die Plateauphase des Aktionspotenzials einer Herzmuskelzelle. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

geprägten Lipophilie reichert es sich im Gewebe an, was eine höhere Initialdosis (Sättigungsphase, ca. 10 Tage) notwendig macht. Es wird hepatisch metabolisiert und nur langsam eliminiert. Der Wirkungseintritt hängt von der Applikationsart ab: 4–10 Tage bei oraler Gabe mit einem Wirkmaximum nach 4 Wochen, wenige Minuten bei intravenöser Gabe mit einem Wirkmaximum nach 15 min.

Sotalol wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit bei intravenöser Gabe vorwiegend oral verabreicht. Die Elimination erfolgt renal.

MERKE Eine Bestimmung des Amiodaron-Plasmaspiegels ist für den Nachweis eines Therapieerfolges **nicht** geeignet. Die Überprüfung der Wirksamkeit erfolgt mithilfe von Langzeit-EKG oder programmierter Ventrikelstimulation.

Unerwünschte Wirkungen: Bei Therapie mit **Amiodaron** können schwere kardiale und aufgrund der Anreicherung in vielen Geweben auch extrakardiale Nebenwirkungen auftreten. Amiodaron sollte deshalb nur eingesetzt werden, wenn andere Antiarrhythmika nicht zum Erfolg führen. Mögliche Nebenwirkungen sind:

- **Amiodaron-Keratopathie** (Ablagerung von gelbbraunen Mikropartikeln auf der Korneavorderfläche, meist reversibel)
- häufig **Schilddrüsenfunktionsstörungen** (Hyper- und Hypothyreose) aufgrund des hohen Jodanteils in Amiodaron und Hemmung der Deiodierung von T_4 zu T_3 (**Abb. 23.1**, S. 411)
- Lungenfibrose oder Leberfibrose (selten)
- Photosensibilisierung mit Erythem bzw. im Extremfall Hyperpigmentierung mit dunkelviolettem bzw. dunkelgrauem Hautkolorit (Pseudozyanose)
- periphere Neuropathie
- Verdickung von Herzklappen
- geringe negative Inotropie und intraventrikuläre Leitungsverzögerung.

Sotalol weist neben den typischen unerwünschten Wirkungen der β-Blocker zusätzlich eine proarrhythmogene Komponente auf. Es besteht die Gefahr der Torsade-de-pointes-Tachykardien mit Degeneration in Kammerflimmern.

Wechselwirkungen: Amiodaron hemmt verschiedene Enzyme, was die Elimination anderer Wirkstoffe behindern kann. Betroffen sind u. a.:

- Warfarin und Phenprocoumon (erhöhte Blutungsneigung)
- Simvastatin (Risiko der Rhabdomyolyse)
- Ciclosporin (erhöhte Gefahr toxischer Nebenwirkungen).

Kontraindikationen: Für **Amiodaron** gelten:

- Herzmuskelinsuffizienz (Ausnahmen möglich)
- Sinusbradykardie
- AV-Block
- Schilddrüsenerkrankungen, Jodallergie
- schwere Lungenerkrankungen
- Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft, Stillzeit
- gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern.

Sotalol besitzt dieselben Kontraindikationen wie β-Blocker (S. 337). Zudem ist es kontraindiziert bei vorbestehender QT-Verlängerung, Myokardinfarkt, Sulfonamid-Überempfindlichkeit und gleichzeitiger Gabe von Verapamil oder Diltiazem.

8.5 Kalziumkanalblocker (Klasse IV)

Zum Einsatz kommen **Diltiazem** (S. 358), **Verapamil** (S. 359) und **Gallopamil**. Klasse-IV-Antiarrhythmika führen durch Blockade des langsamen spannungsabhängigen L-Typ-Ca^{2+}-Kanals zu einer Senkung der Depolarisationsgeschwindigkeit in Sinus- und AV-Knoten, zudem erhöhen sie die atrioventrikuläre Überleitungszeit (negativ chrono- und dromotrop). Aufgrund des verminderten Kalzium-Einstroms kommt es zu einer reduzierten Kontraktilität (**negativ inotrop**) und einem **gesenkten Sauerstoffverbrauch**.

Indiziert sind sie bei **supraventrikulären Tachykardien**, Tachyarrhythmie bei **Vorhofflattern/-flimmern** ohne Präexzitationssyndrom und als Adjuvanz bei ischämiebedingten ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

8.6 Nichtklassifizierte Antiarrhythmika

8.6.1 Adenosin

Wirkungen: Die Bindung von Adenosin an seine Rezeptoren führt zu einer **Aktivierung von K^+-Kanälen** im Sinusknoten und zu einer **Hemmung von Ca^{2+}-Kanälen** im AV-Knoten. Dadurch wird die Herzfrequenz gesenkt und die AV-Überleitung verzögert.

Indikationen: Adenosin ist Mittel der Wahl bei **AV-Knoten-Reentry-Tachykardien**, AV-Reentry-Tachykardien und paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien.

Pharmakokinetik: Adenosin weist eine sehr kurze Halbwertszeit von unter 10 s auf und wird deshalb intravenös als **Bolus** verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen: Vor Umspringen in den Sinusrhythmus kann es zu einer kurzfristigen Sinusbradykardie oder -pause kommen. Häufig sind auch Übelkeit, Schwindel, Kurzatmigkeit, Flush, Schwitzen, Palpitationen, Blutdruckabfall und Bronchospasmus. In seltenen Fällen kann es zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie Asystolie oder ventrikulärer Tachykardie kommen.

Kontraindikationen: Für Adenosin gelten folgende Kontraindikationen:

- AV-Block II. und III. Grades
- Vorhofflimmern
- Sick-Sinus-Syndrom
- QT-Zeit-Verlängerung

- obstruktive Lungenerkrankungen
- Hypotonie, dekompensierte Herzinsuffizienz
- gleichzeitige Verapamil-Einnahme
- Schwangerschaft (mangelnde Datenlage) und Stillzeit

8.6.2 Magnesium

Magnesium ist ein physiologischer Kalziumantagonist und **Mittel der Wahl bei Torsade-de-pointes-Tachykardien** und **herzglykosidbedingten Rhythmusstörungen**. Zudem findet es Anwendung bei durch Magnesiummangel ausgelösten ventrikulären Tachykardien.

8.6.3 Herzglykoside

Herzglykoside hemmen die Na^+-K^+-ATPase und werden zur Frequenznormalisierung bei Vorhofflimmern bzw. -flattern und paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien angewandt. Näheres siehe S. 352.

9 Positiv inotrope Substanzen

9.1 Sympathomimetika

Eingesetzt werden u.a. **Dopamin** und **Dobutamin** (S. 334), Adrenalin (S. 333), Etilefrin (S. 334), Orciprenalin (S. 334), Theodrenalin oder Cafedrin. Wegen des schnellen Wirkungsverlusts (Rezeptordesensibilisierung) und der Erhöhung des kardialen O_2-Bedarfs werden diese Substanzen nur bei **akuten Ereignissen** (akute systolische Herzinsuffizienz, Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz) eingesetzt. Die Gabe erfolgt i.v.

9.2 Herzwirksame Glykoside

Wichtigste Vertreter sind **Digoxin** und **Digitoxin**. Im Gegensatz zu früher werden heute Herzglykoside nicht mehr als Monotherapeutikum eingesetzt.

Wirkungen: Herzglykoside **hemmen die Na^+-K^+-ATPase**. Dadurch steigt die intrazelluläre Na^+-Konzentration und der Na^+-Ca^{2+}-Antiporter wird gehemmt. Folglich kommt es zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration mit verstärkter kardialer Kontraktilität (**positive Inotropie**). Sowohl die Kontraktionskraft als auch die Kontraktionsgeschwindigkeit steigen. Aufgrund der erhöhten Pumpleistung des Herzens nimmt der zunächst kompensatorisch erhöhte Sympathikotonus wieder ab, wodurch sich Herzfrequenz und Gefäßtonus weitgehend normalisieren.

Neben dieser direkten Wirkung am Herzen spielt jedoch auch die Erregung zentraler Vaguskerne eine Rolle bei der Wirkung der Glykoside. Durch den erhöhten Vagotonus kommt es zu einer Senkung der Herzfrequenz und einer verzögerung der AV-Überleitung (**PQ-Verlängerung** im EKG).

Eine Senkung der Reizschwelle und eine gesteigerte Erregbarkeit (positive Bathmotropie) aufgrund einer verkürzten Refraktärzeit in Vorhof- und Ventrikelmyokard gehen mit der Gefahr von Herzrhythmusstörungen aufgrund ektoper Erregungsbildung einher. Die verkürzte Refraktärzeit zeigt sich im EKG als **QT-Verkürzung**. Weitere EKG-Veränderungen umfassen eine **muldenförmige Senkung der ST-Strecke** und eine **Abflachung bzw. Negativierung der T-Welle**.

MERKE Herzglykoside wirken:
- positiv inotrop
- negativ chronotrop
- negativ dromotrop und
- positiv bathmotrop.

Digoxin und Digitoxin unterscheiden sich nicht in der maximal erreichbaren positiv inotropen Wirkung.

Pharmakokinetik: Der große Nachteil der Herzglykoside ist die **geringe therapeutische Breite**, die nur das 1,5– bis 3-Fache der therapeutischen Dosis beträgt. Sie ist v.a. dann von Bedeutung, wenn die Elimination bereits eingeschränkt ist. Da die Digitalisempfindlichkeit und der -bedarf je nach Patient stark schwanken, ist eine individuelle Dosierung anhand der Klinik erforderlich, ggf. mit Kontrolle der Plasmaspiegel.

Die Bioverfügbarkeit des Digitoxins liegt mit >90 % über der des Digoxins (60–80 %), wobei Digitoxin eine etwa 4-mal längere Halbwertzeit aufweist. Digitoxin wird hauptsächlich über die Leber und nur zu etwa 35 % renal ausgeschieden, Digoxin dagegen zu 60 %. Damit ist ein Vorteil von **Digitoxin** gegenüber Digoxin die **Unabhängigkeit seiner Elimination von der Nierenfunktion** und es muss bei Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Allerdings hat Digitoxin eine lange Plasmahalbwertszeit (7 Tage). **Digoxin** bietet dagegen aufgrund seiner schnellen Elimination den Vorteil der leichteren Einstellung und der geringeren Kumulationsgefahr.

Indikationen: Anwendung bei **chronischer Herzinsuffizienz** und bestimmten **Arrhythmien**:
- chronische Herzinsuffizienz Stadium NYHA III und IV (in Kombination mit ACE-Hemmern oder β-Blockern)
- Vorhofflattern bzw. -flimmern mit begleitenden Tachyarrhythmien
- paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien.

Eine vorsichtige Dosierung ist geboten bei Hypokaliäme (verstärkte Affinität zur N^+-K^+-ATPase), Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz (v.a. Digoxin), Myokarditis, KHK und Untergewicht.

Unerwünschte Wirkungen: Mit 70% am häufigsten. Es treten sowohl **bradykarde** als auch **tachykarde Herzrhythmusstörungen** auf: Neben Blockbildern (Schenkelblock, AV-Block I. bis III. Grades) kommt es häufig zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen, Bigemini, ventrikuläre Tachykardien bis zum Kammerflimmern). Seltener sind supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Neurotoxische Störungen sind unspezifisch und weisen ein breites Symptomspektrum auf. Sie reichen von Müdigkeit, Kopfschmerzen und Farbsehstörungen über psychotische Symptome und Halluzinationen bis hin zu Delir, Krämpfen, Bewusstseinsstörungen und Koma.

Zudem kann es zu teils schweren **gastrointestinalen Störungen** wie Anorexie, Erbrechen und Durchfällen kommen.

Digitalisintoxikation: Sie ist durch **Herzrhythmusstörungen** (s. o.), gastrointestinale Beschwerden und neurotoxische Störungen charakterisiert. Zudem besteht die Gefahr einer Hypokaliämie aufgrund eines starken Kaliumverlusts durch Hemmung der renalen Na^+-K^+-ATPase.

Kausale Therapie: In leichten Fällen genügt ein vorübergehendes Absetzen des Medikamentes. Bei schweren Vergiftungserscheinungen Minderung der Giftaufnahme (z. B. durch Magenspülung, Aktivkohle, Colestyramin), Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs (Colestyramin), Hämoperfusion (nur bei Digitoxin) und Gabe von **Digitalisantikörpern** (Digitalis-IgG-Antikörper vom Schaf).

Symptomatische Therapie: Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Der Serumkaliumspiegel sollte im oberen Referenzbereich gehalten werden. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin bzw. einem passageren Schrittmacher behandelt. Komplexe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen können mit Lidocain, Magnesiumgabe oder Defibrillation bzw. Kardioversion therapiert werden.

> MERKE Eine **Kalziumgabe** ist bei Vergiftung mit Herzglykosiden **kontraindiziert.**

Wechselwirkungen: Die Interaktionen der Herzglykoside mit anderen Pharmaka sind vielfältig und beruhen z. T. auf Hemmung oder Induktion des p-Glykoproteins, da Digoxin ein Substrat dieses Enzyms ist (**Tab. 9.1**).

> MERKE Hohe Serumkaliumspiegel hemmen die Digitaliswirkung, wohingegen Kalzium die Digitalisempfindlichkeit erhöht.

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen für herzwirksame Glykoside sind zahlreich:
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- frischer Myokardinfarkt
- Sick-Sinus-Syndrom, Karotissinussyndrom
- WPW-Syndrom
- AV-Block II. und III. Grades
- schwere Hypokaliämie, schwere Hyperkalzämie
- ventrikuläre Tachykardien.

Tab. 9.1 Wechselwirkungen verschiedener Substanzen mit Herzglykosiden

Wirkstoff	Effekt	Mechanismus
Verstärkung des Digitaliseffektes		
• Verapamil, Diltiazem • Captopril • Amiodaron • Chinidin, Flecainid, Propafenon • Tetracycline, Erythromycin, Gentamycin, Ciclosporin	verminderter enteraler Auswärtstransport und erhöhte Plasmaspiegel der Herzglykoside	Hemmung des P-Glykoproteins
• Thiazide • Schleifendiuretika • β_2-Sympathomimetika • Kortikosteroide • Laxanzien • Amphotericin B, Penicillin • Salicylate	verstärkte Digitalisbindung an die Na^+-K^+-ATPase	Hypokaliämie
Abschwächung des Digitaliseffektes		
• Johanniskraut • Rifampicin • Phenobarbital • Phenylbutazon • Spironolacton • Aktivkohle • Colestyramin	verstärkter enteraler Auswärtstransport und erniedrigte Plasmaspiegel	Induktion des P-Glykoproteins
• Aldosteronantagonisten • ACE-Hemmer • AT 1-Antagonisten • Amilorid, Triamteren	Hemmung der Digitalisbindung an die Na + -K + -ATPase	Hyperkaliämie

9.3 Phosphodiesterase-3-Hemmstoffe

Im Handel befindlich sind Enoximon und Milrinon.

Wirkungen: Durch Hemmung der Phoshphodiesterase 3 kommt es zu einer Erhöhung der zellulären cAMP-Konzentration. Die cAMP-bedingte Änderung der intrazellulären Kalziumkonzentration führt im Myokard zu einer **positiven Inotropie** und in den peripheren Gefäßen zu einer **Vasodilatation** mit Senkung der Vor- und Nachlast. Auch die Koronarien dilatieren. Insgesamt kommt es zu einer Steigerung der kardialen Auswurfleistung.

Indikationen: Phosphodiesterase-3-Hemmstoffe werden in der **Kurzzeittherapie** der schweren Herzinsuffizienz angewandt, die gegen andere Pharmaka **therapieresistent** ist.

> MERKE Aufgrund der teils schweren Nebenwirkungen handelt es sich um absolute Reservemedikamente, die nur unter strenger Überwachung (Monitorkontrolle) angewandt werden dürfen.

Pharmakokinetik: Enoximon wird teilweise hepatisch metabolisiert, Milrinon größtenteils unverändert renal ausgeschieden.

Unerwünschte Wirkungen: Kardiale Nebenwirkungen umfassen positiv chronotrope und dromotrope Effekte und eine arrhythmogene Komponente. Zu den extrakardialen Wirkungen zählen Blutdruckabfall, Leberfunktionstörungen (Anstieg der Transaminasen) und eine reversible Thrombozytopenie. In Studien konnte bei Langzeitanwendung eine Mortalitätserhöhung nachgewiesen werden.

Kontraindikationen: PDE-III-Hemmstoffe sind kontraindiziert, wenn die gewünschte Steigerung des Herzzeitvolumens nicht möglich ist. Dies ist z. B. bei ausgeprägter Hypovolämie, schwerer obstruktiver Klappenerkrankung, schwerer obstruktiver Kardiomyopathie, funktionell wirksamem ventrikulärem Aneurysma und supraventrikulären Tachyarrhythmien der Fall. Weitere Kontraindikationen sind Thrombozytopenie, schwere Niereninsuffizienz, schwere Leberinsuffizienz (Enoximon), Schwangerschaft und Stillzeit.

10 Bronchodilatatoren

10.1 β_2-Sympathomimetika

Man unterscheidet kurz wirksame Substanzen für die Bedarfsmedikation und lang wirksame für die Dauertherapie (Asthma bronchiale Stufe 3 und 4):

- **inhalativ kurz wirksam** (4–6 **h**; Reliever): Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin
- **inhalativ lang wirksam** (12 h; Controller): Formoterol, Salmeterol
- **oral lang wirksam:** Bambuterol, Clenbuterol.

Ein intravenös applizierbarer Wirkstoff ist Reproterol. Zu β_2-Sympathomimetika siehe auch S. 335.

Wirkungen: β_2-Adrenozeptor-Agonisten sind die am stärksten wirksamen Bronchodilatatoren, der Wirkmechanismus beruht auf verschiedenen Komponenten (**Abb. 10.1**). Sie bewirken außerdem eine Aktivierung des Flimmerepithels und Hemmung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen, zeigen aber keine antiphlogistische Wirkung. Da die als Bronchodilatatoren genutzten β_2-Adrenozeptor-Agonisten fast ausschließlich inhalativ appliziert werden, entstehen kaum systemische Effekte.

MERKE Lang wirksame β_2-Adrenozeptor-Agonisten müssen immer mit inhalativen **Glukokortikoiden** kombiniert werden.

Indikationen: Bronchodilatatoren finden in der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale und COPD (s. Atmungsorgane S. A 165 und S. A 170) sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie Anwendung.

Pharmakokinetik: Bei Salbutamol und Terbutalin ist auch eine Gabe p. o. möglich. Salmeterol zeigt als einziges inhalativ anwendbares β_2-Sympathomimetikum einen stark verzögerten Wirkungseintritt (20–30 min).

Bambuterol ist ein oral verfügbarer β_2-Adrenozeptor-Agonist, der erst in der Lunge durch gewebsspezifische Esterasen zu Terbutalin gespalten und damit aktiviert wird. Die systemische Therapie bleibt allerdings auf nur wenige Fälle beschränkt.

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen: Siehe S. 335.

10.2 Methylxanthine

Das einzige als Bronchodilatator eingesetzte Methylxanthin ist **Theophyllin**. Zu den Methylxanthinen zählen auch Coffein und Theobromin.

Wirkungen: Der genaue Wirkmechanismus für den Effekt auf die Bronchien ist noch ungeklärt. Er wird zumindest teilweise über eine Hemmung der **Phosphodiesterase** und der **Adenosin-Rezeptoren** und der daraus folgenden

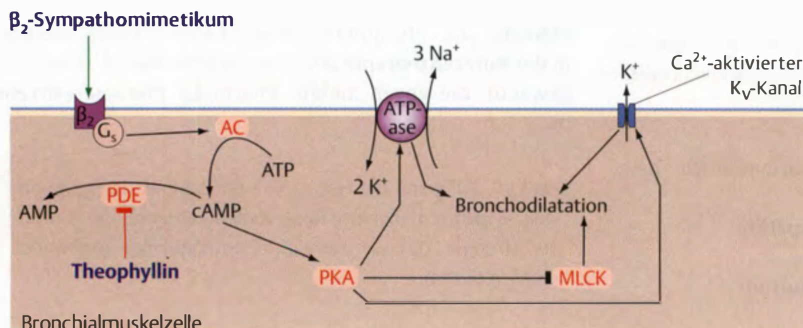


Abb. 10.1 β_2-Adrenozeptor-vermittelte Bronchodilatation und Angriffspunkte einiger Bronchodilatatoren. Sowohl der K_V-Kanal als auch die Na^+-K^+-ATPase werden über die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA) aktiviert. Sie phosphoryliert außerdem die Myosin-Leichtketten-Kinase (MLCK) und inaktiviert sie damit. Diese Effekte bewirken die Relaxation der Bronchialmuskulatur. AC: Adenylatzyklase; PDE: Phosphodiesterase. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels vermittelt (**Abb. 10.1**). Adenosin wirkt über die A_1-Rezeptoren bronchokonstriktorisch. Die Antagonisierung der Adenosin-Rezeptoren ist wahrscheinlich auch für die Wirkung auf ZNS, Niere und Herz und die antiinflammatorische Komponente verantwortlich. Adenosin ist u. a. an der vaskulären Autoregulation von Herz und Gehirn beteiligt. Die antiphlogistische Wirkung des Theophyllins wird durch die Hemmung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen bedingt.

Pharmakokinetik: Theophyllin muss oral oder **sehr langsam** i.v. gegeben werden. Es wird über das Cytochrom-P450-System der Leber metabolisiert und nur zu einem geringen Teil unverändert renal eliminiert. Bei der Therapie ist zu beachten, dass erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen der Theophyllinelimination bei gleichzeitiger **geringer therapeutischer Breite** bestehen können (**Tab. 10.1**). Deswegen erfolgt zur Therapieüberwachung eine Bestimmung des Theophyllinspiegels.

Indikationen: Indikationen für Theophyllin sind **Asthma bronchiale**, Status asthmaticus, **chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen** und Apnoe-Syndrom bei unreifen Neugeborenen (Stimulation des Atemzentrums).

Unerwünschte Wirkungen: Überdosierungen bzw. Intoxikationen äußern sich in:
- gastrointestinalen Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
- Hypokaliämie, verstärkter Diurese
- kardiovaskulären Symptomen wie Tachykardie, Tachyarrythmien und Blutdruckabfall durch Vasodilatation
- zentralnervösen Erscheinungen wie ausgeprägter Exzitation, Schlafstörungen, Unruhe und Tremor, Kopfschmerzen, Störungen des Hör- und Sehvermögens und Krampfanfällen.

Tab. 10.1 Einflussfaktoren auf die Theophyllinausscheidung

beschleunigter Abbau	verlangsamter Abbau
• niedriges Alter (Kinder, Jugendliche) • Nikotinabusus • CYP-3A4-Enzyminduktion (Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskrautpräparate, Carbamazepin)	• Früh-, Neugeborene • hohes Alter • Leberfunktionsstörungen • Rechtsherzinsuffizienz • Cimetidin, Makrolide, Fluorchinolone, Allopurinol, orale Kontrazeptiva

Kontraindikationen: Frischer Myokardinfarkt, akute Tachyarrhythmie, Kreislaufschock. Strenge Indikationsstellung während Schwangerschaft und Stillzeit.

10.3 Anticholinergika

Die als Bronchodilatatoren eingesetzten Parasympatholytika sind **Ipratropiumbromid** und **Tiotropiumbromid.** Zu den Anticholinergika allgemein siehe auch S. 340.

Wirkungen: Die genannten Substanzen wirken nicht aktiv bronchodilatatorisch, sondern schützen über eine Blockade der M-Cholinozeptoren vor bronchokonstriktorischen Effekten des Parasympathikus.

Indikation: Hauptindikation ist die **COPD**, bei Asthma bronchiale gelten sie als Alternative oder Ergänzung zu β_2-Sympathomimetika (Bedarfstherapie).

Pharmakokinetik: Die Verabreichung erfolgt über Inhalation, Wirkungseintritt ist nach ca. 5 min Tiotropiumbromid zeigt eine längere Wirkdauer als Ipratropiumbromid.

Unerwünschte Wirkungen: Selten, evtl. Mundtrockenheit.

Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, Miktionsstörungen.

11 Relaxanzien der Gefäßmuskulatur

11.1 Regulation des Gefäßtonus

Die Regulation des peripheren Gefäßtonus erfolgt durch:
- neurogene Mechanismen
- lokale Steuermechanismen
- Autoregulation.

Neurogene Mechanismen: Der Gefäßtonus wird in erster Linie sympathisch reguliert (S. 331), das Steuerzentrum für die Sympathikusaktivität ist das vegetative Kerngebiet in der Medulla oblongata. Eine parasympathische Innervation findet sich nur in wenigen Gefäßen wie z. B. in denen der Genitalorgane (S. 338).

Lokale Steuermechanismen: Neben dem Sympathikus spielt das Endothel eine wichtige Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus. Es ist Bildungsort vasoaktiver Substanzen, die abhängig von der hämodynamischen Situation und der im Blut transportierten Mediatoren freigesetzt werden:
- **Stickstoffmonoxid (NO):** Der potenteste endotheliale **Vasodilatator** (besonders in Venen und großen Koronararterien) wird kontinuierlich und nur aus intaktem Endothel freigesetzt (vermindert oder fehlend bei Arteriosklerose!). Er wird durch die endotheliale NO-Synthase eNOS aus L-Arginin synthetisiert. Stimuli für eine gesteigerte Freisetzung sind u. a. Acetylcholin, Bradykinin, Serotonin, ATP und Histamin sowie durch die Blutströmung ausgelöste Scherkräfte. An den glatten Muskelzellen führt NO über eine Aktivierung der Guanylatzyklase zu einem Anstieg des cGMP. Daraufhin fällt die intrazelluläre Kalziumkonzentration und es

kommt zur Muskelrelaxation. NO hemmt außerdem die Thrombozytenaggregation.
- **Prostacyclin und EDHF:** Prostaglandin I_2 und der Endothelium-derived hyperpolarizing Factor werden als weitere wichtige **Vasodilatatoren** direkt von den Endothelzellen freigesetzt.
- **Endothelin:** Der Gegenspieler von NO bewirkt über ET_A-Rezeptoren eine lang anhaltende **Vasokonstriktion**. Die Synthese wird durch Thrombin, Angiotensin II, Adrenalin und Vasopressin stimuliert.
- **Thromboxan A_2 und Prostaglandin H_2:** Sie führen über eine Stimulation der Phospholipase C und nachfolgende Bildung von Inositoltriphosphat zu erhöhten intrazellulären Kalziumspiegeln und damit zur **Vasokonstriktion**.

Autoregulation: Darunter versteht man die myogene Antwort der Gefäßwand auf einen erhöhten transmuralen Druck bzw. eine erhöhte Dehnung. Durch Aktivierung mechanosensitiver Kationenkanäle depolarisiert die Membran, Ca^{2+}-Kanäle öffnen, die intrazelluläre Ca^{2+}-Konzentration steigt, es kommt zur Kontraktion (Bayliss-Effekt). Dieser Mechanismus ist insbesondere in Niere und Gehirn wichtig, um den Druck in den Kapillaren konstant zu halten.

Je nach Substanzgruppe sind die Hauptindikationen die Herzinsuffizienz, die koronare Herzerkrankung – sowohl im chronischen als auch im akuten Stadium (Anfallsprophylaxe, Angina-pectoris-Anfall, akutes Koronarsyndrom) – und die Hypertonie (s. Herz-Kreislauf-System S. A 8, S. A 32 und S. A 63). Phosphodiesterase-V-Hemmer kommen bei der erektilen Dysfunktion zum Einsatz (s. Urologie S. B 644).

11.2 NO-Donatoren

Bei den NO-Donatoren handelt sich um **Prodrugs**, die als NO-Donatoren fungieren.

Wirkungen: NO erzielt am Gefäßsystem durch eine **venöse Dilatation** mit folgendem venösem Pooling eine Senkung der Vorlast. In höheren Dosen wird zudem eine arterielle Vasodilatation erreicht, was zu einer Senkung der Nachlast führt. Zudem kommt es durch Koronardilatation zu einer Steigerung der regionalen Myokardperfusion mit **erhöhtem Sauerstoffangebot.** Die erniedrigte Vorlast führt über ein vermindertes Schlagvolumen zu einem **geringeren kardialen Sauerstoffbedarf.** Beide Effekte wirken sich günstig bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz aus.

11.2.1 Organische Nitrate (Nitro-Verbindungen)

Angewendet werden:
- Glyceroltrinitrat (GTN)
- Isosorbiddinitrat (ISDN)
- Isosorbid-5-mono-nitrat (ISMN)
- Pentaerithrityltetranitrat (PETN).

Indikationen: Indikationen für organische Nitrate, insbesondere GTN, sind die KHK (**akute Angina-pectoris-Anfälle, akutes Koronarsyndrom**), die akute oder chronische Herzinsuffizienz und Spasmen von Hohlorganen.

Pharmakokinetik: Der genaue Aktivierungsmechanismus der Prodrugs ist noch unbekannt.

Glyceroltrinitrat: Geringe Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe, deswegen s. l., i. v. und transdermal als Applikationsformen verfügbar. Wirkbeginn bei sublingualer Gabe nach ca. 1 min, Wirkdauer bis zu 30 min (bei intravenöser Gabe ca. 15 min). Bei Nitratpflastern besteht aufgrund der kontinuierlichen Freisetzung die Gefahr der Toleranzentwicklung.

Isosorbiddinitrat: Wird zu Isosorbidmononitrat verstoffwechselt (verantwortlich für protrahierte Wirkung). Es besitzt einen geringeren First-pass-Effekt als Glyceroltrinitrat. Der Wirkbeginn liegt bei sublingualer bzw. bukaler Gabe bei ca. 1 min, die Wirkdauer beträgt bei sublingualer Gabe ca. 30 min, bei intravenöser Gabe bis zu 60 min und bei oraler retardierter Gabe 8–12 h.

Isosorbid-5-mononitrat: Besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit bei nahezu fehlendem First-pass-Effekt. Es ist nur oral verfügbar, die Wirkung tritt erst nach 10–30 min ein, weshalb es nicht zur Anfallstherapie geeignet ist. Die Wirkdauer liegt bei 4–6 h.

Pentaerithrityltetranitrat: Nur oral verfügbar, Wirkbeginn nach 1–2 h (ausschließlich zur Anfallsprophylaxe einsetzbar). Die unerwünschten Wirkungen sind schwächer ausgeprägt als bei den anderen Substanzen, die Toleranzentwicklung ist ebenfalls geringer.

Unerwünschte Wirkungen: Die Nebenwirkungen ergeben sich aus einer überschießenden Vasodilatation:
- Nitratkopfschmerz
- Kreislaufdysregulation mit Hypotonie, Reflextachykardie, Schwindel und Orthostase
- Hautrötung (Flush).

Nitrattoleranz: Bei längerer ununterbrochener Nitratgabe kommt es zu einer Abschwächung der Nitratwirkung. Der genaue Mechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Die Nitrattoleranz tritt innerhalb von 24–48 h bei kontinuierlicher intravenöser Zufuhr organischer Nitrate auf. Deswegen muss zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung eine **intermittierende Gabe** erfolgen. Bei oraler Gabe empfiehlt sich ein nächtliches nitratfreies Intervall.

Kontraindikationen:
- kardiogener Schock
- ausgeprägte Hypotonie
- schwere stenosierende Herzvitien (Aortenklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie).

11.2.2 Molsidomin

Aus Molsidomin entsteht in der Leber der Metabolit SIN 1 (Linsidomin), der spontan in Sydnonimin umgewandelt wird, aus welchem spontan (also ohne Beteiligung von

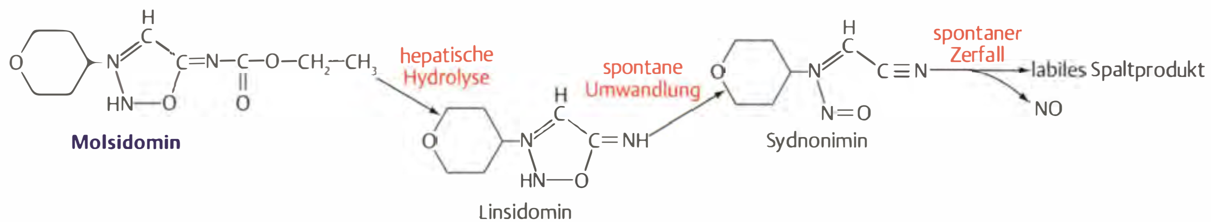


Abb. 11.1 NO-Freisetzung aus Molsidomin. Bei dem spontanen Zerfall von Sydnonimin wird NO freigesetzt. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Enzymen oder Kofaktoren) **NO freigesetzt** wird (**Abb. 11.1**). Im Gegensatz zu organischen Nitraten weist Molsidomin **keine Nitrattoleranzentwicklung** auf. Die Verminderung der Preload ist bei Molsidomin stärker ausgeprägt als bei den Nitraten.

Indikationen: Indikationen für Molsidomin sind Angina pectoris (Langzeittherapie), akuter Myokardinfarkt, chronische Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie.

Pharmakokinetik: Die maximale Wirksamkeit tritt erst nach ca. 30 min auf, weshalb Molsidomin zur **Akuttherapie ungeeignet** ist. Die Wirkdauer beträgt mehrere Stunden, die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt renal.

Unerwünschte Wirkungen:
- Kopfschmerzen
- Hypotonie, Reflextachykardie.

Kontraindikationen:
- Schwere Hypotonie und Schwangerschaft.

11.2.3 Nitroprussidnatrium

Auch Nitroprussidnatrium **setzt NO nichtenzymatisch frei.** Es zeigt eine starke Wirkung auf den Tonus der Arteriolen.

Indikationen: Nitroprussidnatrium ist aufgrund seines blutdrucksenkenden Effekts bei hypertensiven Krisen und zur kontrollierten intraoperativen Hypotension indiziert.

MERKE Nitroprussidnatrium ist die am stärksten wirksame antihypertensive Substanz und darf ausschließlich unter intensivmedizinischem Monitoring verwendet werden!

Pharmakokinetik: Nitroprussidnatrium wird im Intestinaltrakt schnell inaktiviert und ist daher nur i. v. appliziert wirksam. Es zeigt einen sofortigen Wirkungseintritt bei einer sehr kurzen Wirkdauer. Deswegen muss es unter strenger Überwachung als intravenöse Dauerinfusion verabreicht werden.

MERKE Aus Nitroprussidnatrium entsteht das Zellgift **Cyanid**, das in der Leber zu Thiocyanat entgiftet wird. Bei hochdosierter Gabe sollte deshalb gleichzeitig **Natriumthiosulfat** gegeben werden, um die Entgiftung von Cyanid zu beschleunigen.

Tab. 11.1 Übersicht Kalziumantagonisten

	Nifedipin-Typ	Diltiazem-Typ	Verapamil-Typ
Sinusknoten	–	↓	↓↓
AV-Überleitung	–	↓	↓↓
Koronarwiderstand	↓↓↓	↓↓	↓↓
peripherer Widerstand	↓↓	↓	(↓)
Blutdruck	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Myokard	(↓)	↓	↓

– = kein Effekt, (↓) = kaum, ↓ = leicht, ↓↓ = mäßig, ↓↓↓ = stark

Unerwünschte Wirkungen: Wie bei den anderen NO-Donatoren, die Gefahr der Reflextachykardie ist allerdings höher.

Kontraindikationen:
- akutes Kreislaufversagen
- kardiogener Schock
- Aortenisthmusstenose
- Hypothyreose
- metabolische Azidose.

Während Schwangerschaft und Stillzeit besteht eine strenge Indikationsstellung.

11.3 Dihydralazin

Wirkungen: Es kommt – bei unbekanntem Wirkmechanismus – zu einer ausgeprägten Dilatation der **Arteriolen**. An größeren Gefäßen wird kein Effekt beobachtet. Gleichzeitig kann die Nierendurchblutung verbessert werden. Bei Monotherapie ist die Blutdrucksenkung nur gering, da eine **erhebliche Gegenregulation** über die Barorezeptoren besteht.

Indikationen: Dihydralazin findet in der **Kombinationstherapie** der **Hypertonie** Anwendung, v. a. in Kombination mit einem β-Blocker und einem Diuretikum, da so der sympathotonen und renalen Gegenregulation entgegengewirkt wird. Eine zusätzliche Indikation besteht bei der Schwangerschaftshypertonie im Rahmen von Gestosen.

Pharmakokinetik: Dihydralazin besitzt einen ausgeprägten First-pass-Effekt mit hepatischer Acetylierung. Es wird oral verabreicht.

Unerwünschte Wirkungen: Aufgrund der arteriellen Dilatation kommt es zur orthostatische Dysregulation, Kopfschmerzen und Flush. Gegenregulatorisch ist mit einer **Reflextachykardie** mit Gefahr der Angina pectoris zu rechnen. Auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird aktiviert, was eine erhöhte Na^+- und Wasserretention und Ödeme zur Folge hat. Zusätzlich kann Dihydralazin eine Lupus-erythematodes-ähnliche Symptomatik auslösen.

11.4 Kalziumkanalblocker (Kalziumantagonisten)

Die verschiedenen Typen der Kalziumantagonisten unterscheiden sich in ihrem Wirkungsspektrum (**Tab. 11.1**). Während Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ überwiegend am Gefäßsystem wirken, können Substanzen vom Diltiazem- und Verapamil-Typ auch bei Herzrhythmusstörungen zur Anwendung kommen (S. 351).

Wirkungen: Kalziumantagonisten blockieren **spannungsabhängige Kalzium-Kanäle** vom L-Typ an kardialen und vaskulären glatten Muskelzellen. Dadurch wird der Kalzium-Einstrom in die Zellen vermindert. Folge ist eine **Hemmung der Kontraktilität** der glatten Muskelzellen. An der Gefäßmuskulatur der arteriellen Widerstandsgefäße und der epikardialen Koronararterien bewirken sie so eine Dilatation. Die Senkung der **Nachlast** ist ausgeprägter als die Senkung der Vorlast. Kalziumkanalblocker fördern außerdem über einen unbekannten Mechanismus die Diurese.

MERKE Kombiniert man Kalziumantagonisten (Nachlastsenkung) mit Nitraten (Vorlastsenkung) besteht die Gefahr eines überschießenden Blutdruckabfalls!

Wechselwirkungen: Kalziumkanalblocker werden durch CYP 3A4 metabolisiert, was zu Wechselwirkungen mit solchen Substanzen führt, die dieses Enzym beeinflussen:
- Enzyminduktion und damit beschleunigter Abbau: Rifampicin
- Enzymhemmung und damit verzögerter Abbau: Antihistaminika, Protease-Inhibitoren, Immunsuppressiva, Antimykotika, Grapefruitsaft.

11.4.1 Nifedipin-Typ (Dihydropyridine)

- kurz wirksam (1. Generation): Nifedipin
- länger wirksam (2. Generation): Felodipin, Isradapin, Nitrendipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin
- lang und gleichmäßig wirksam (3. Generation): Amlodipin, Lercarnidipin.

Indikationen: Indikationen für Dihydropyridine umfassen **arterielle Hypertonie**, stabile und vasospastische Angina pectoris und das Raynaud-Phänomen. Nimodipin ist zudem noch bei zerebralen Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung und bei zerebrovaskulärer Insuffizienz indiziert.

Pharmakokinetik: Aufgrund der hohen Resorptionsquote von 90 % und der hohen Bioverfügbarkeit von 45–60 % kann Nifedipin oral verabreicht werden. Wegen der fast vollständigen Metabolisierung in der Leber muss eine Anpassung der Dosis bei Leberfunktionsstörungen erfolgen. Die Wirkdauer bei oraler Gabe nichtretardierter Formen beträgt 4–6 h. Bei intravenöser Gabe muss ein lichtgeschützter Perfusor zur Anwendung kommen, da Nifedipin unter UV-Exposition zerfällt.

Die restlichen Dihydropyridine weisen eine mit Nifedipin vergleichbare Wirkung auf. Lediglich in der Pharmakokinetik zeigen sich deutliche Unterschiede. So kommt es unter Amlodipin aufgrund der langen Wirkdauer zu einer verminderten Gegenregulation des Herz-Kreislauf-Systems.

Unerwünschte Wirkungen:
- Kopschmerzen, periphere Ödeme, Flush (durch Vasodilatation bedingt)
- Reflextachykardie.

Cave: Gefahr der Aggravation einer Angina pectoris!

Kontraindikationen:
- Herzinsuffizienz
- akutes Koronarsyndrom
- Aortenklappenstenose
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- ausgeprägte Hyptension
- Schwangerschaft.

11.4.2 Diltiazem (Benzothiazepine)

Wirkungen: Diltiazem ist ein Benzothiazepinderivat. Es entfaltet seine Wirkung sowohl an der glatten Gefäßmuskulatur als auch am Myokard und im Sinus- und AV-Knoten (S. 351). Es nimmt damit eine Stellung **zwischen Nifedipin** und **Verapamil** ein. Seine Wirkung ist **negativ chrono-, dromo-** und **inotrop**. Zudem führt es über eine arterielle Vasodilatation zu einer **Senkung der Nachlast**.

Indikationen: Diltiazem ist bei supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Hypertonie und hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie indiziert.

Pharmakokinetik: Bei einer Resorption über 90 % und einer Bioverfügbarkeit von 40–60 % ist die orale Gabe Applikationsart der Wahl. Aufgrund der vorwiegend hepatischen Metabolisierung muss eine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen:
- Kopfschmerzen, periphere Ödeme, Flush (bedingt durch Vasodilatation)
- Bradykardie
- Blutdruckabfall
- AV-Blockierungen
- Obstipation.

Kontraindikationen:
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- **AV-Block II. oder III. Grades**
- Sick-Sinus-Syndrom
- kardiogener Schock (ohne Arrhythmie)
- Vorhhofflattern bzw. -flimmern mit Präexzitationssyndrom
- gleichzeitige β-Blocker-Therapie
- Schwangerschaft und Stillzeit.

11.4.3 Verapamil-Typ (Phenylalkylamine)

Eingesetzte Wirkstoffe sind **Verapamil** und sein Derivat **Gallopamil**.

Wirkungen: Phenylalkylamine haben ihren Wirkungsschwerpunkt am Myokard, Sinus- und v. a. AV-Knoten (S. 351). Sie wirken hauptsächlich **negativ dromotrop** und zusätzlich negativ chrono- und inotrop. Darüber hinaus bewirken sie eine geringe arterielle Vasodilatation.

Indikationen: Supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Hypertonie und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie.

Pharmakokinetik: Bei einer Resorption von > 90 % beträgt die Bioverfügbarkeit aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes nur 10–20 % (bei Dauergabe erhöht sich diese auf 35–40 %). Die Elimination erfolgt renal und biliär. Bei Leberfunktionsstörungen muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen:
- Bradykardie
- **AV-Blockierungen** (**Cave:** AV-Block III. Grades)
- Blutdruckabfall
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Obstipation.

Kontraindikationen: Wie bei Diltiazem.

MERKE Kalziumkanalblocker vom Diltiazem- und Verapamil-Typ dürfen aufgrund ihrer kardiodepressiven Wirkung nicht mit β-Blockern kombiniert werden!

11.5 Kaliumkanalöffner

Der klinisch wichtigste Kaliumkanalöffner in der Hypertensionstherapie ist **Minoxidil**. Diazoxid wird hauptsächlich in der Hypoglykämietherapie eingesetzt.

Wirkungen: Beide Wirkstoffe führen zu einer **Öffnung der Kaliumkanäle** in der glatten Gefäßmuskulatur. Dies bewirkt über eine Hyperpolarisation mit vermindertem Kalziumeinstrom durch spannungsabhängige Kalziumkanäle eine **Dilatation der Arteriolen**.

Minoxidil (Prodrug) bzw. sein aktiver Metabolit ist ein starker Vasodilatator (besonders der Arteriolen) und führt zu einer erniedrigten Nachlast und einer Blutdrucksenkung. Es ruft allerdings eine ausgeprägte Gegenregulation mit Flüssigkeitsretention und Ödembildung hervor. Deswegen muss Minoxidil mit einem Diuretikum kombiniert werden. Die arterielle Vasodilatation führt zu einer erniedrigten Nachlast und einer Abnahme des Blutdrucks.

Diazoxid besitzt neben seiner antihypertensiven Wirkung einen antidiuretischen Effekt. Therapeutisch im Vordergrund steht die Hemmung der Insulinausschüttung (**Abb. 23.2**).

Indikationen: Einzige Indikation für Minoxidil ist die **therapierefraktäre Hypertonie**. Diazoxid wird bei verschiedenen Formen des Hyperinsulinismus eingesetzt.

Pharmakokinetik: Minoxidil selbst ist unwirksam und wird erst in der Leber zum aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Es weist eine lange Wirkdauer auf (24–72 h).

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen beinhalten die Effekte der Sympathikusaktivierung (Tachykardie) und eine Na^+- und Wasserretention bei verstärkter Kaliumausscheidung. Minoxidil kann zusätzlich in seltenen Fällen Perikardergüsse und eine Hypertrichosis hervorrufen, die 3–6 Wochen nach Therapiebeginn im Kopfbereich beginnt. Zudem führt Diazoxid zu einer Hyperglykämieneigung.

11.6 Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe

In Deutschland zugelassen sind Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil.

Wirkungen: Die 3 oben genannten Wirkstoffe hemmen die **Phosphodiesterase 5** der glatten Gefäßmuskulatur (vorwiegend Arteriolen der Schwellkörper und arterielle Lungengefäße). Es kommt zu einem Anstieg des zyklischen Guanosinmonophosphates (cGMP), was wiederum zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt. Im Corpus cavernosum kommt es aufgrund der Erweiterung der Arteriolen zu einem erhöhten Bluteinstrom, was zur **Erektion** führt. Desweiteren ist eine **pulmonale Vasodilatation** zu beobachten (Einsatz bei pulmonaler Hypertonie). Eine positiv inotrope Wirkung auf das Herz ist nicht zu beobachten.

Indikationen: Erektile Dysfunktion und pulmonale Hypertonie (nur Sildenafil).

Pharmakokinetik: Die maximale Wirkung tritt ca. 1 h nach Einnahme ein. Die Wirkdauer beträgt bei Sildenafil ca. 3–5 h. Vardenafil und Tadalafil wirken deutlich länger.

Unerwünschte Wirkungen: Blutdruckabfall, durch die Vasodilatation kann es zu Kopfschmerzen, Schnupfen und Flush kommen. Über eine zusätzliche Hemmung der Phosphodiesterase 6 der Retina sind Farbsehstörungen möglich (Sildenafil und Vardenafil).

MERKE Phosphodiesterase-5-Hemmstoffe dürfen nicht mit NO-Donatoren zusammen verabreicht werden, da es zu einer lebensbedrohlichen Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung beider Substanzklassen kommen kann.

Wechselwirkungen: Abbau wie bei den Kalziumkanalblockern über CYP 3A4 (S. 358).

Kontraindikationen:
- **Einnahme von NO-Donatoren** (Gefahr schwerer arterieller Hypotonien)
- kürzlicher Myokardinfarkt oder Apoplex
- instabile Angina pectoris
- schwere Herzinsuffizienz.

11.7 Endothelinrezeptor-Antagonisten

Endothelinrezeptor-Antagonisten entfalten ihre Wirkung durch Hemmung der vasokonstriktorischen Effekte des Endothelins. Indiziert sind sie zur Behandlung der **pulmonalen Hypertonie.** Die erste entwickelte Substanz dieser Art war **Bosentan**, ein unspezifischer Endothelinrezeptor-Antagonist. Die neueren Substanzen **Ambrisentan** und **Sitaxentan** wirken v. a. am ET_A-Rezeptor. Möglicherweise ist ihr Effekt dadurch günstiger als der von Bosentan, da der von ihnen unbeeinträchtigte ET_B-Rezeptor im Endothel zu einer Freisetzung von Prostazyklin und NO führt und damit vasodilatatorisch wirkt. Ob dies klinisch eine Rolle spielt, muss noch durch Studien geprüft werden.

Endothelinrezeptor-Antagonisten sind während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert, da sie im Tierversuch eine teratogene Wirkung zeigen.

12 Diuretika und Antidiuretika

12.1 Grundlagen

Die Nierenfunktion wird durch verschiedene Mechanismen reguliert. Neben der Regulation der Nierendurchblutung (Renin-Angiotensin-System, S. 346) sind noch weitere Regelmechanismen beteiligt:

Antidiuretisches Hormon: ADH (Vasopressin) wird bei erhöhter Plasmaosmolalität oder verringertem Blutvolumen vom Hypophysenhinterlappen sezerniert und führt durch Einbau von Wasserkanalproteinen (**Aquaporinen**) in die Wand des Sammelrohrs zu einer **gesteigerten Wasserrückresorption** (über V_2-Rezeptoren). In höheren pharmakologischen Dosen führt es auch zu einer Vasokonstriktion (über V_1-Rezeptoren). ADH hat die größte Bedeutung bei der Harnkonzentrierung.

Atrialer Natriuretischer Faktor: ANF wird bei vermehrter Dehnung aus den Myokardzellen der Vorhöfe ausgeschüttet und führt neben einer allgemeinen **Vasodilatation** zu einer **Natriurese**, da er die Na^+-Resorption im Sammelrohr hemmt. Er wirkt sowohl indirekt mittels Hemmung der Aldosteron-Auschüttung als auch direkt.

12.2 Diuretika

Aufgrund ihres Wirkungsprofils kann man unterscheiden:
- **Low-Ceiling-Diuretika** (Thiazide, kaliumsparende Diuretika und Aldosteronantagonisten): Sie sind durch eine flache Dosis-Wirkungs-Kurve mit früher Plateaubildung gekennzeichnet, sodass ab einem bestimmten Punkt durch Dosiserhöhung keine Wirkungssteigerung mehr erreicht werden kann.
- **High-Ceiling-Diuretika** (Schleifendiuretika): Sie können die Diurese aufgrund einer steilen Dosis-Wirkungs-Kurve über einen großen Bereich proportional zur Dosis steigern.

Wirkungen: Mit Ausnahme der Osmodiuretika fördern Diuretika die **Wasser-** und **Elektrolytausscheidung**, indem sie an verschiedenen Stellen in die Transportprozesse im Tubulussystem der Niere eingreifen (**Tab. 12.1** und **Abb. 12.1**). Da sie v.a. über eine Erhöhung der Natrium- bzw. Salzausscheidung wirken, werden sie auch als **Natriuretika** oder **Saluretika** bezeichnet.

Eine reaktive Stimulierung des RAAS kann zu einem langsamen Verlust der diuretischen Wirkung führen (Escape-Mechanismus). Nach Absetzen der Diuretika kommt es zu einem Rebound-Effekt, d. h. die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten wird über den Ausgangswert (vor Diuretikagabe) erhöht. Als weitere Wirkungen können Diuretika zu einem venösen Pooling (Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße) führen und antihypertensive Effekte zeigen.

Pharmakokinetik: Diuretika gelangen sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch Sekretion im proximalen Tubulus an ihren Wirkort.

Unerwünschte Wirkungen: Diuretika können zu einem massiven Flüssigkeits- und Elektrolytverlust führen. Sie stellen deshalb einen Risikofaktor dar für die Entwicklung einer Exsikkose, einer orthostatischen Dysregulation mit Reflextachykardie, einer Thrombenbildung aufgrund einer Zunahme der Blutviskosität und für Störungen des Elektrolythaushaltes.

12.2.1 Carboanhydrasehemmstoffe

Zu den Carboanhydrasehemmstoffen zählen Acetazolamid, Dorzolamid und Brinzolamid.

Wirkungen: Die Hemmung der Carboanhydrase führt zu einer verminderten Resorption von HCO_3^- und Na^+ (**Tab. 12.1** und **Abb. 12.2**).

Tab. 12.1 **Nephronabschnitte und Diuretika**

Abschnitt	Transporter	Diuretikum	Effekt
proximaler Tubulus (Abb. 12.2)	• Hauptresorptionsort von H_2O (ca. 65 %; para- und transzellulär) und HCO_3^- (95 %) • luminaler H^+/Na^+-Antiport • Carboanhydrase katalysiert die Bildung von H_2CO_3 (HCO_3^- und H^+) • basolateraler Na^+/HCO_3^--Kotransport	• **Carboanhydrasehemmer:** inhibieren die Bildung von HCO_3^- • Thiaziddiuretika (hohe Dosierung)	• verminderte H^+-Sekretion • reduzierte HCO_3^-- und Na^+-Rückresorption (**Abb. 12.2**) • Folge: alkalischer, bikarbonatreicher Harn
dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife	• wasserundurchlässig • über luminale $Na^+/2Cl^-/K^+$-Kotransporter gelangt NaCl ins Interstitium (Aufbau des osmotischen Gradienten)	• **Schleifendiuretika:** hemmen den $Na^+/Cl^-/K^+$-Kotransporter	• geringerer osmotischer Gradient → geringere H_2O-Rückresorption im Sammelrohr • gesteigerte K^+-, Na^+-, Cl^--, Ca^{2+}- und Mg^{2+}-Ausscheidung
frühdistaler Tubulus	• luminaler Na^+/Cl^--Kotransporter zur Natriumrückresorption	• **Thiaziddiuretika:** hemmen den Na^+/Cl^--Kotransport	• gesteigerte NaCl-Ausscheidung • gesteigerte K^+-Ausscheidung im spätdistalen Tubulus (dort steht mehr Na^+ zum Austausch gegen K^+ zur Verfügung) • verminderte Ca^{2+}-Ausscheidung
spätdistaler Tubulus/ Sammelrohr	• luminaler, aldosteronabhängiger Na^+-Kanal zur Natriumrückresorption • K^+-Sekretion mittels Kanalproteinen • Na^+-K^+-ATPase • Wasserresorption über Aquaporine	• **Kaliumsparende Diuretika:** Blockade der Na^+-Kanäle • **Aldosteronantagonisten:** Hemmung der Aldosteron-Rezeptoren	• verminderte Na^+-Resorption • verminderte K^+-Sekretion (verringertes lumennegatives transepitheliales Potenzial)

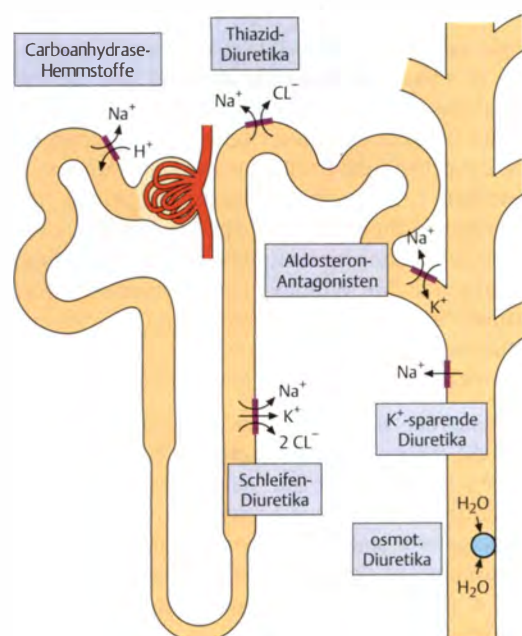


Abb. 12.1 Angriffspunkte der Diuretika. [aus: Endspurt – Physiologie 2, Thieme, 2011]

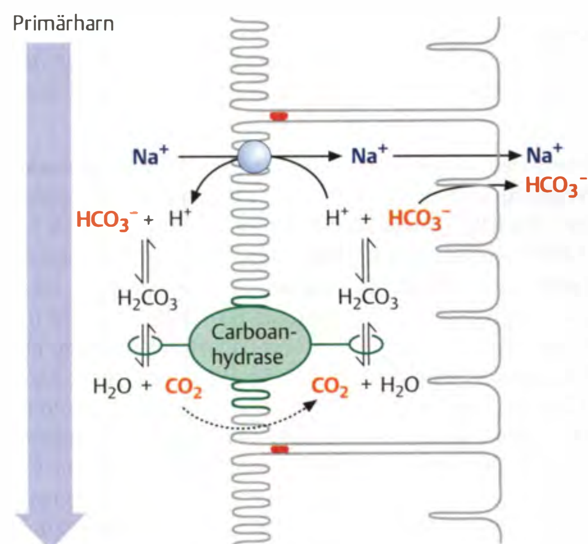


Abb. 12.2 Wirkungen der Carboanhydrase. Die Carboanhydrase katalysiert die Reaktion von H_2CO_3 zu CO_2 und H_2O bzw. umgekehrt. Das bei der Umwandlung von H_2CO_3 in HCO_3^- frei werdende H^+ dient der Na^+-Resorption. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

Indikationen: Acetazolamid findet wegen der Elektrolyt- und Bikarbonatverluste kaum noch Anwendung als Diuretikum. Indikationen sind das akute und chronische **Glaukom** (die Carboanhydrase im Ziliarkörper ist an der Kammerwasserproduktion beteiligt) sowie die Höhenkrankheit (Normalisierung der respiratorischen Alkalose).

Unerwünschte Wirkungen:

- Hypokaliämie, Hyperglykämie
- metabolische Azidose
- Harnsteine.

Kontraindikationen:

- Sulfonamid-Überempfindlichkeit
- ausgeprägte Nieren- oder Leberinsuffizienz
- ausgeprägte Hypokaliämie, Hypovolämie, Hyponatriämie.

12.2.2 Schleifendiuretika

Leitsubstanz ist das Sulfonamid **Furosemid**. Die Folgesubstanzen wie **Bumetanid**, **Piretanid** oder **Torasemid** unterscheiden sich in erster Linie durch die veränderte Pharmakokinetik und Dosierung.

Wirkungen: Schleifendiuretika hemmen den luminalen Na^+-K^+-$2Cl^-$-Symporter (**Tab. 12.1**). Die Diurese beträgt bei Schleifendiuretika max. 20–30% des Glomerulumfiltrats. Schleifendiuretika sind damit die **effektivsten Diuretika.** Sie wirken im Gegensatz zu den Thiaziden auch noch bei **Niereninsuffizienz** (GFR < 30 ml/min). Schleifendiuretika fördern im Unterschied zu den Thiaziden die renale Kalziumausscheidung.

Zusätzlich führen Schleifendiuretika über eine vermehrte Prostaglandinfreisetzung zu einer Steigerung der Nierendurchblutung. Die Kapazitätsgefäße werden erweitert, was zu einer Senkung der Vorlast führt (venöses Pooling).

Indikationen: Schleifendiuretika eignen sich zur Ausschwemmung kardialer, renaler und hepatogener **Ödeme.** Sie werden bei akuter und chronischer **Herzinsuffizienz** und arterieller Hypertonie bis zur hypertensiven Krise eingesetzt (in Kombination mit Thiaziddiuretika). Eine beginnende Anurie im Rahmen eines akuten Nierenversagens kann durch hohe Dosen z.T. durchbrochen werden. Schleifendiuretika eignen sich auch zur **forcierten Diurese** bei Intoxikationen und hyperkalzämischer Krise sowie als Zusatztherapie bei Hirnödemen. Aufgrund der raschen Wirkung kommen sie auch bei schweren Lungenödemen zum Einsatz.

Pharmakokinetik: Durch ihre **schnelle, kurze und starke Wirkung** sind sie besonders für die Akuttherapie geeignet. Nach Wirkende kommt es zu einer verstärkten Na^+-Rückresorption aufgrund des Rebound-Phänomens (**postdiuretische Na^+-Retention**). Nach oraler Gabe setzt die diuretische Wirkung nach 30–60 min ein, erreicht ihr Wirkmaximum nach 1–2 h und dauert etwa 6 h an. Bei intravenöser Applikation tritt die Wirkung bereits nach 15 min ein und hält für 1–2 h an. Furosemid ist mit einer HWZ von 1 h nur kurz wirksam und zudem sehr variabel bioverfügbar (10–90%). Seine Derivate Piretanid und Torasemid zeichnen sich durch ihre zuverlässigere Resorption (80–90%, besonders wichtig bei Herzinsuffizienz) und längere Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen aus.

Unerwünschte Wirkungen:
- Kaliumverlust mit lebensbedrohlicher Hypokaliämie
- Kalzium- und Magnesiumverlust mit erhöhtem Osteoporoserisiko
- Chlorverlust bis zur hypochlorämischen metabolischen Alkalose
- reversible **Ototoxizität**
- verminderte Glukosetoleranz (Hyperglykämieneigung)
- Harnsäureretention mit akutem Gichtanfall
- Dehydratation mit erhöhtem Thromboserisiko
- allergische Reaktionen.

Wechselwirkungen: Probenecid und Methotrexat **vermindern die diuretische Wirkung**, indem sie die tubuläre Sekretion der Schleifendiuretika blockieren. Diese wiederum hemmen die renale Elimination von Li^+ und Methotrexat und verstärken die Wirkungen von Herzglykosiden und Antihypertensiva. Sie vermindern die Wirkung von Antidiabetika.

Kontraindikationen:
- Sulfonamidüberempfindlichkeit
- anurisches Nierenversagen
- ausgeprägte Leberinsuffizienz
- ausgeprägte Hypokaliämie oder Hyponatriämie
- Hypovolämie.

In der Schwangerschaft nur kurzfristig und unter strenger Indikationsstellung anwenden, für die Stillzeit besteht eine Kontraindikation.

12.2.3 Thiaziddiuretika (Benzothiazine und Analoga)

Es handelt sich um Sulfonamidderivate: Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Mefrusid und Xipamid.

Wirkungen: Thiaziddiuretika hemmen den Na^+-Cl^--Kotransport (**Tab. 12.1**). Es kommt zu einer mäßigen Diurese von max. 10–15% des Glomerulumfiltrats. Wegen der gesteigerten K^+-Ausscheidung (**Tab. 12.1**) ist eine Kombination mit kaliumsparenden Diuretika sinnvoll. Bestimmend für ihre **blutdrucksenkende Wirkung** sind die verstärkte Na^+-Ausscheidung und der direkte dilatative Effekt an den Blutgefäßen. Dieser setzt erst verspätet ein (nach ca. 2 Wochen) und ist nicht vom Escape-Mechanismus betroffen (→ dauerhafte Blutdrucksenkung). Die Phosphat- und Kalziumausscheidung ist reduziert.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) verlieren Thiazide ihre Wirkung. Eine Ausnahme ist hier das Xipamid. Dieses ist chemisch zwischen Thiaziden und Schleifendiuretika einzuordnen und unterscheidet sich deshalb auch in der Wirkung von den anderen Thiaziden.

Indikationen: Hier sind besonders die **arterielle Hypertonie** und die chronische **Herzinsuffizienz** zu nennen. Zudem eignen sich Thiazide zur Ausschwemmung chronischer kardialer, renaler und hepatogener **Ödeme**. Weitere Einsatzgebiete sind der Diabetes insipidus und die Sekundärprophylaxe von Ca^{2+}-haltigen Harnsteinen. Sie werden v.a. in der Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva eingesetzt.

Pharmakokinetik: Durch ihre **langsame und protrahierte Wirkung** sind Thiaziddiuretika besonders für eine Dauertherapie geeignet. Ein Rebound-Phänomen tritt nicht auf. Die Gabe erfolgt oral, ein Wirkungseintritt ist nach ca. 2 h zu erwarten. Die Wirkdauer der einzelnen Substanzen ist sehr unterschiedlich: Bei Hydrochlorothiazid beträgt sie ca. 12 h, Chlortalidon wirkt wesentlich länger (48–72 h) und geht aus diesem Grund mit einem erhöhten Akkumulationsrisiko einher. Xipamid wird überwiegend metabolisch eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen:
- Kaliumverlust bis hin zur lebensbedrohlichen Hypokaliämie
- Kalziumretention mit **Hyperkalzämie**
- Magnesium- und Chloridverlust

- verminderte Glukosetoleranz mit Hyperglykämieneigung
- **Harnsäureretention**
- dosisabhängige Erhöhung der Triglyzeride und des LDL-Cholesterins
- allergische Reaktionen.

Wechselwirkungen: Ähnlich denen der Schleifendiuretika.

Kontraindikationen:
- Sulfonamidüberempfindlichkeit
- schwere Leberfunktionsstörung
- ausgeprägte Hypokaliämie
- Hyponatriämie, Hypovolämie, Hyperkalzämie
- Schwangerschaft, Stillzeit.

Thiazide führen **nicht** zu einem Anstieg der Clearance harnpflichtiger Substanzen. Sie können die Konzentration harnpflichtiger Substanzen durch eine Senkung der GFR sogar erhöhen.

12.2.4 Kaliumsparende Diuretika

Die wichtigsten Substanzen dieser Gruppe sind **Amilorid** und **Triamteren**.

Wirkungen: Kaliumsparende Diuretika blockieren die Na^+-Kanäle (**Tab. 12.1**). Die Diurese bei kaliumsparenden Diuretika beträgt max. 2–4 % des primär filtrierten Natriums und ist unabhängig von den Aldosteronrezeptoren.

Indikationen: Kaliumsparende Diuretika werden in **Kombination** mit Thiaziden eingesetzt. Zusätzlich zu den Thiazid-Indikationen (S. 362) wird diese Kombination bei Li^+-induziertem nephrogenem Diabetes insipidus eingesetzt. Bei schweren hepatischen oder nephrotischen Ödemen können sie auch mit Schleifendiuretika kombiniert werden.

Pharmakokinetik: Die Ausscheidung erfolgt sowohl renal als auch hepatisch.

Unerwünschte Wirkungen: Kaliumsparende Diuretika haben relativ wenige Nebenwirkungen:
- **Hyperkaliämie** mit bradykarden Arrhythmien (Vorsicht bei Niereninsuffizienz oder bei gleichzeitiger Gabe eines ACE-Hemmers oder AT1-Blockers!)
- megaloblastäre Anämie (bedingt durch Folsäureantagonismus).

Kontraindikationen:
- Hyperkaliämie
- Hypovolämie, Hyponatriämie
- ausgeprägte Leber- oder Niereninsuffizienz (Hyperkaliämiegefahr)
- Folsäuremangel
- Schwangerschaft, Stillzeit.

12.2.5 Aldosteronantagonisten

Die wichtigsten Wirkstoffe sind Spironolacton, Kalium-Canrenoat und Eplerenon.

Wirkungen: Aldosteronantagonisten bewirken eine max. Diurese von 2–3 % des Glomerulumfiltrats, ihr diuretischer Effekt steht bei ihrem therapeutischen Einsatz allerdings im Hintergrund. Sie wirken naturgemäß nur in Gegenwart von Aldosteron, wobei Spironolacton auch an Steroidrezeptoren als Antagonist fungiert.

Indikationen: Indikationen für Spironolacton umfassen **Hyperaldosteronismus**, chronische **Herzinsuffizienz** (in Kombination mit ACE-Hemmern, β-Blockern und Diuretika) und therapierefraktäre kardiale, renale und hepatogene Ödeme. Spironolacton ist das Diuretikum der Wahl bei **Leberzirrhose** und **Aszites**. Eplerenon wird – ebenfalls in der genannten Kombination – angewendet bei linksventrikulärer Dysfunktion und frischem Myokardinfarkt.

Pharmakokinetik: Spironolacton wird zu dem aktiven Metaboliten Canrenon abgebaut. Aldosteronantagonisten zeigen einen **späten Wirkungseintritt** (per os nach 24–48 h).

Unerwünschte Wirkungen: Endokrine Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Impotenz bzw. bei Frauen Amenorrhö, Brustspannen und Hirsutismus sind bei Spironolacton häufig. Diese limitieren oft die Dauertherapie.

Eplerenon hingegen interferiert **nicht** mit dem Sexualhormonrezeptor. Beide Substanzen können, v. a. bei Niereninsuffizienz, aufgrund der Kaliumretention zu **Hyperkaliämie** mit bradykarden Arrhythmien führen.

Kontraindikationen:
- Serumkalziumspiegel > 5 mmol/l, Hyponatriämie
- Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen, Anurie
- Schwangerschaft, Stillzeit (nur Spironolacton)
- Leberinsuffizienz (nur Eplerenon).

12.2.6 Osmotische Diuretika

Typische Osmodiuretika sind Mannit und Sorbit.

Wirkungen: Es handelt es sich um Zuckeralkohole, die Wasser **osmotisch** im Tubuluslumen zurückhalten. Sie steigern außerdem die Nierendurchblutung, sodass sich der osmotische Gradient im Nierenmark vermindert.

Osmotische Diuretika werden glomerulär filtriert und nicht tubulär resorbiert. Dadurch kommt es zu einem schnellen und starken Wasserverlust. Der saluretische Effekt ist nur gering ausgeprägt, sodass ein iso- bzw. hypotoner, relativ natriumarmer Harn ausgeschieden wird. Auch Kalium und Chlorid werden nur in geringer Menge ausgeschieden.

Pharmakokinetik: Mannit und Sorbit werden intravenös appliziert und verteilen sich gleichmäßig im Extrazellulärraum. Sorbit wird insulinunabhängig in der Leber zu Fruktose metabolisiert.

Indikationen: Osmotische Diuretika sind zur Prophylaxe des akuten Nierenversagens indiziert. Zudem kommen sie bei Hirnödem zur Senkung des intrakraniellen Drucks und bei Intoxikationen zur **forcierten Diurese** zum Einsatz. Eine weitere Indikation ist der akute Glaukomanfall.

Unerwünschte Wirkungen: Volumenbelastung des Kreislaufs.

Kontraindikationen:
- **Herzinsuffizienz**
- Lungenödem
- Dehydratation
- intrakranielle Blutung.

Bei Oligo-/Anurie muss vor Gabe größerer Mengen osmotischer Diuretika durch eine Probeinfusion getestet werden, ob die Diurese einsetzt. Ansonsten kann es durch die hohe Mannit-/Sorbitkonzentration im Organismus zu schweren Flüssigkeitsverschiebungen kommen.

12.3 Antidiuretika

Antidiuretika sind **Agonisten am V_2-Rezeptor**, das therapeutisch verwendete **Desmopressin** ist ein synthetisches Derivat des Vasopressins (ADH).

Bei den G-Protein-gekoppelten Vasopressinrezeptoren werden 3 Typen unterschieden:
- **V_{1a}-Rezeptor:** nahezu ubiquitär vorhanden, u. a. an Gefäßmuskelzellen, Hepatozyten, Thrombozyten. Er führt über Phospholipase-C-Aktivierung zur Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration.
- **V_{1b}-Rezeptor:** an den corticotropen Zellen des HVL, Effekt ebenfalls PLC-vermittelt.
- **V_2-Rezeptor:** an den Sammelrohren lokalisiert, die Wirkung wird über Adenylatzyklase und Erhöhung der cAMP-Konzentration vermittelt.

Terlipressin ist ebenfalls ein ADH-Analogon, wirkt aber vorwiegend am **V_{1a}**-Rezeptor und hat daher keine antidiuretische Wirkung. Seine Gabe ist bei Ösophagusvarizenblutungen indiziert, da es glattmuskulär konstriktorisch wirkt und den Druck in der Pfortader senkt. **Felypressin** wird als Vasokonstriktor bei Lokalanästhetika eingesetzt.

Wirkungen: Desmopressin bewirkt einen vermehrten Einbau von Aquaporin-2 in die Zellmembranen auf der luminalen Seite der Sammelrohrzellen, wodurch deren **Wasserpermeabilität gesteigert** wird. Es resultiert ein **konzentrierter hyperosmolarer Urin.**

Desmopressin erhöht zudem die Aktivität des **Gerinnungsfaktors VIII** bei Hämophilie und von-Willebrand-Syndrom (s. Blut- und Blutbildung S. A 143).

Indikationen: Die wichtigste Indikation ist der zentrale Diabetes insipidus (zentraler ADH-Mangel). Desmopressin kommt zusätzlich bei prä- und perioperativer Behandlung der Hämophilie zum Einsatz.

Pharmakokinetik: Desmopressin ist mit einer Wirkdauer von 12 h wesentlich länger wirksam als ADH (HWZ 15–30 min, Wirkdauer 30 min). Es kann intranasal, per os und parenteral (i. m., i. v., s. c.) verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen: Desmopressin ist nahezu nebenwirkungsfrei. Bei hohen Dosen bzw. Überdosierung Gefahr der Wasserretention mit Hyponatriämie.

Kontraindikationen:
- psychogene Polydipsie
- von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Subtyp IIb.

13 Volumensubstitution

13.1 Grundlagen

Das intravasale Volumen des Menschen beträgt ca. 8 % des Gesamtkörpergewichts. Generell muss zwischen dem Verlust von Blut, Plasma und Wasser und Elektrolyten unterscheiden werden:
- Blut: perioperativ, traumatisch, physiologisch (Geburt, Menstruation), chronisch (Ulzera, Gerinnungsstörungen)
- Plasma: Peritonitis, Verbrennungen
- Wasser und Elektrolyte (s. Niere S. A 354): renale Erkrankungen, endokrine Erkrankungen, Diarrhö, übermäßiges Schwitzen, medikamentös (Diuretika, Laxanzien, Steroide).

Drei große Gruppen von Volumenersatzmitteln stehen in der klinischen Anwendung zur Verfügung: Kristalloide, Kolloide und Blutkomponenten.

Tab. 13.1 Stufenschema bei Blutverlust

Blut-verlust	Substitutionstherapie
10–20 %	Kristalloide
20–30 %	Kristalloide + Kolloide
30–40 %	Kristalloide + Kolloide + Erythrozytenkonzentrate
40–60 %	Kristalloide + Kolloide + Erythrozytenkonzentrate + Frischplasma
60–80 %	Kristalloide + Kolloide + Erythrozytenkonzentrate + Frischplasma + Thrombozytenkonzentrate

DEFINITION Der **Volumeneffekt** ist definiert als tatsächliche Steigerung des intravasalen Volumens in Bezug zur gegebenen Menge an Volumenersatzmittel.

Der Einsatz der Volumenersatzmittel richtet sich nach dem Umfang des Volumenverlustes (**Tab. 13.1**).

13.2 Künstliche Volumenersatzmittel

13.2.1 Kristalloide

Am häufigsten eingesetzt werden NaCl-Lösung, Ringer-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung.

DEFINITION Kristalline Lösungen sind **Elektrolytlösungen**. In ihnen sind hauptsächlich NaCl oder Glukose gelöst, Makromoleküle für den Aufbau eines onkotischen Druckes fehlen.

Sie werden in isotone, hypotone und hypertone Lösungen unterteilt. Häufige Verwendungen finden Natriumchlorid-Lösungen oder Vollelektrolytlösungen wie die Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann (enthält Ca^{2+}, K^+, Na^+, Mg^{2+}, Lactat, Cl^-). Vorteile sind neben dem geringen allergenen Potenzial die niedrigen Kosten.

Indikationen: Mittel der Wahl zur parenteralen Flüssigkeitssubstitution, als Volumenersatz bei geringem Blutverlust, bei isotoner/hypotoner/hypertoner Dehydratation und zum Ausgleich von Elektrolytstörungen.

Pharmakokinetik: Der Volumeneffekt von Kristalloiden ist **gering** (ca. 25 %), da sie rasch vom intra- in den extravasalen Raum übertreten. Sinnvoll ist daher eine Kombination mit kolloidalen Lösungen (im Verhältnis ⅓ zu ⅔).

Unerwünschte Wirkungen: Kristalloide enthalten große Mengen an Chlorid, weswegen es bei großer Infusionsmenge zu einer Hyperchlorämie und Azidose kommen kann. Durch Beigabe von Lactat kann der Chloridanteil gesenkt werden unter der Gefahr, dass es bei eingeschränkter Leberfunktion zu einer Laktatazidose kommen kann.

13.2.2 Kolloide

Als künstliche Kolloide werden Hydroxyethylstärke (HES) und seltener Gelatine verwendet.

DEFINITION Kolloidale Lösungen enthalten großmolekulare Verbindungen, die **omotisch aktiv** sind und das Gefäßlumen nicht verlassen können.

Die ebenfalls zu den Kolloiden zählenden Dextrane finden aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils in Deutschland keine Anwendung mehr.

Wirkungen: Kolloide erzeugen einen osmotischen Druck, der Flüssigkeit aus dem Extra- in den Intravasalraum zieht. Sie wirken daher als **Plasmaexpander**, d. h. ihr Volumeneffekt ist größer als die zugeführte Volumenmenge (> über 100 %). Ihre Wirkung hält länger an als die der Kristalloide. HES wirkt zusätzlich der Erythro- und Thrombozytenaggregation entgegen und senkt die Blutviskosität. Der Volumeneffekt von Gelatine ist dem von HES deutlich unterlegen.

Indikationen: Volumenmangel ist die Hauptindikation. HES wird außerdem angewendet bei zerebralen, cochleären und retinalen Durchblutungsstörungen.

Pharmakokinetik: Ihre Volumenwirkdauer liegt je nach Präparat zwischen 2 und 8 h. Niedermolekulare HES wird im Gegensatz zu höhermolekularer HES, die länger im Körper verbleibt und durch Serumamylasen abgebaut wird, schnell renal eliminiert. Auch Gelantine wird überwiegend renal ausgeschieden.

Unerwünschte Wirkungen: Kolloide können bei Vorhandensein präformierter Antikörper eine **anaphylaktische Reaktion** auslösen, die bei HES allerdings wesentlich seltener auftritt als früher bei den Dextranen. HES weist neben einer potenziellen Nephrotoxizität eine Einlagerung in die Haut bei hohen kumulativen Dosen mit Juckreiz auf.

Kontraindikationen:
- Hypervolämie, Hyperhydratation
- schwere Herz- oder Niereninsuffizienz.

13.3 Blutkomponenten

Zu den körpereigenen kolloidalen Lösungen zählen gefrorenes Frischplasma (fresh frozen plasma, FFP; ca. 200 ml) und aus Poolplasma gewonnenes Humanalbumin. Weitere Blutkomponenten können über Erythrozyten- (EK, ca. 250 ml, leukozytendepletiert) und Thrombozytenkonzentrate (TK, 60 ml) zugeführt werden. Sowohl FFPs als auch TKs können aus Spenden mehrerer Personen bestehen.

Wirkungen: 1 EK erhöht bei einem durchschnittlichen Erwachsenen den Hämoglobinwert um 1 g/dl bzw. den Hämatokrit um 3–4 %. 1 ml eines FFPs entspricht je 1 Einheit an allen Gerinnungsfaktoren und deren Inaktivatoren. 1 TK erhöht in der Regel die Thrombozyten um 30000/µl. Albumine kommen besonders in der Pädiatrie zum Einsatz. Die Zufuhr exogener Kolloide (natürlich oder künstlich) hemmt die endogene Albuminsynthese in der Leber.

MERKE Alle Blutprodukte außer Humanalbumin müssen **AB0- und rhesuskompatibel** transfundiert werden. Humanalbumin kann aufgrund fehlender Isoagglutinie und Blutgruppensubstanzen **unabhängig von der Blutgruppe** verabreicht werden.

Indikationen:

Erythrozytenkonzentrate: Es gibt keine allgemein gültigen Grenzen, allerdings wird fast nie bei einem Hb über 10 g/dl und fast immer bei einem Hb von unter 6 g/dl transfundiert.

Thrombozytenkonzentrate: Thrombozytopenische Blutungen (Thrombozyten < 50000/µl) und Blutungsprophylaxe, Thrombozytopenie bei Knochenmarkinsuffizienz.

FFP: Akute Blutungen oder manifeste Blutungsneigung bei komplexer Gerinnungsstörung, Verbrauchskoagulopathie, Massivtransfusion, Plasmaaustausch.

Humanalbumin: Hypovolämie (nur bei Kontraindikation bzgl. künstlicher Kolloide), Hypoalbuminämie.

Pharmakokinetik: Unabhängig von den Altersstufen der transfundierten Erythrozyten beträgt die mittlere Überlebenszeit 58 Tage. Transfundierte Thrombozyten sind bei Gesunden 7–10 Tage nachweisbar.

Unerwünschte Wirkungen: EKs und TKs können schwerwiegende, transfusionsassoziierte Nebenwirkungen aufweisen:

- Transfusionsreaktionen (allergisch, febril bzw. nicht hämolytisch, hämolytisch vom Soforttyp, hämolytisch vom verzögerten Typ)
- akute Lungeninsuffizienz (TRALI, häufigste transfusionsbezogene Ursache)
- Graft-versus-Host-Reaktion
- Infektionen (bakterielle Kontaminationen, Virusinfektionen, Parasitosen)
- Hämosiderose
- Hyperkaliämie.

Die Nebenwirkungen von FFPs umfassen AB0-Inkompabilität, schwere Anaphylaxie, TRALI und Infektionen (Hepatitis A, B und C, HIV).

Humanalbumine weisen das geringste Infektionsrisiko aller Blutkomponenten auf.

14 Beeinflussung des blutbildenden Systems

14.1 Eisensalze

Bei der **oralen** Eisentherapie bei Eisenmangelanämie kommt **zweiwertiges** Eisen (Fe^{2+}) zum Einsatz: Eisen(II) sulfat, Eisen(II)gluconat und Eisen(II)fumarat. Dreiwertiges Eisen bildet schwerlösliche Komplexe und kann im Dünndarm (Duodenum und oberes Jejunum) nicht resorbiert werden.

Eine **parenterale** Eisensubstitution ist nur in seltenen Fällen bei eingeschränkter enteraler Resorptionsfähigkeit erforderlich und erfolgt mit **dreiwertigen** Eisen-Komplexverbindungen.

Wirkungen: Es kommt zu einem Anstieg der Retikulozyten, des Plasmaeisens und des Hämoglobins. Um die Eisenspeicher aufzufüllen, ist eine Behandlungsdauer von 3–6 Monaten notwendig (s. auch Blut und Blutbildung S. A 124).

Pharmakokinetik: Die orale Eisenzufuhr erfolgt als Eisenkomplex, der Fe^{2+} an das Darmepithel abgibt. Im Blut bindet Eisen an das Transportprotein Transferrin.

Unerwünschte Wirkungen:
- häufig gastrointestinale Beschwerden (dosislimitierend)
- Schwarzfärbung des Stuhls.

Intravenös verabreichtes Eisen kann akute Vergiftungssymptome auslösen (Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Herzschmerzen, Kollaps). Eine akute Überdosierung kann zu einer schweren hypotensiven Krise und hämorrhagischen Gastritis führen, die mit dem Komplexbildner **Deferoxamin** behandelt werden. Zusätzlich werden die Gefäßwände geschädigt (Thrombophlebitis, Thrombosegefahr). Eine **Hämosiderose** entsteht durch chronische Überdosierung und geht mit Einlagerung von Eisen in das retikuloendotheliale System einher.

14.2 Corrinoide und Folsäure

Bei megaloblastärer Anämie ist – je nach Ursache – die Gabe von Hydroxycobalamin (Vitamin B_{12A}), Folsäure oder einer Kombination aus beidem angezeigt (s. Blut und Blutbildung S. A 127).

Wirkungen: Vitamin B_{12} und Folsäure sind essenzielle Coenzyme der DNA-Synthese. Die Therapie mit Vitamin B_{12} führt im Blutbild zu einer Retikulozytose (Retikulozyten steigen nach einigen Tagen an) und einem Rückgang der Megaloblasten im Knochenmark. Während der Erythropoese sind Eisen- und Kaliumbedarf erhöht.

Pharmakokinetik: Hydroxycobalamin weist gegenüber Cyancobalamin (Vitamin B_{12}) eine langsamere Resorption und verzögerte Ausscheidung auf, beide Stoffe haben jedoch die gleiche Wirkung. Die Verabreichung erfolgt intramuskulär. Bei Tagesdosen über 100 µg wird der größte Teil schnell renal eliminiert.

14.3 Erythropoetin

Bei renaler Anämie wird humanes, rekombinantes Erythropoetin (Epoetin oder Darbepoetin) subkutan injiziert (s. Blut und Blutbildung).

Wirkungen: Es kommt zu einer Steigerung der Erythopoese und damit zu einer Hämatokriterhöhung. Die Dosierung wird anhand des Hämatokritwertes gesteuert, Ziel-Hämatokrit ist aufgrund der Gefahr unerwünschter Wirkungen nur 30–35 %. Eine gleichzeitige Eisensupplementierung ist notwendig, um den Bedarf bei gesteigerter Erythropoese abzudecken.

MERKE Bei Eisenmangel ist Erythropoetin nicht wirksam!

Indikationen: Hauptindikation ist die renale Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz. Erythropoetin kann auch zur Vorbereitung auf Eigenblutspenden oder bei Chemotherapie-induzierten Anämien eingesetzt werden. Die hohen Kosten stehen einer breiten Anwendung allerdings entgegen.

Pharmakokinetik: Epoetin besitzt eine Halbwertzeit 4–12 h, die Gabe erfolgt 3-mal wöchentlich s.c. Darbepoetin weist aufgrund seines höheren Kohlenhydratanteils eine Halbwertzeit von ca. 25 h auf, die Applikation ist 1-mal pro Woche ausreichend.

Unerwünschte Wirkungen:
- Zunahme des Butdrucks
- Thrombozytenerhöhung mit thromboembolischen Ereignissen
- grippeartige Symptome.

Kontraindikationen:
- schwer kontrollierbare Hypertonie.

15 Beeinflussung des Gerinnungssystems

15.1 Grundlagen

Grundsätzlich kann zwischen einer primären und einer sekundären Hämostase unterschieden werden. Bei der primären Hämostase steht die **Thrombozytenaggregation** im Vordergrund. Die sekundäre Hämostase beschreibt die **Blutgerinnung** (s. Blut und Blutbildung S. A 136).

15.2 Heparine

Heparine sind **direkte Antikoagulanzien**. Verwendung finden:
- **UFH:** unfraktioniertes bzw. hochmolekulares Heparin (Standardheparin)
- **NMH:** niedermolekulares Heparin (Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin)
- **Fondaparinux.**

Wirkungen:
UFH: Es handelt sich um ein inhomogenes Gemisch aus Glykosaminglykanen unterschiedlicher Länge, das aus den Mastzellen der Schweinedarmmukosa gewonnen wird. UFH bildet einen Komplex mit **Antithrombin III** (AT III) und verstärkt erheblich dessen antikoagulatorische Wirkung, insbesondere die Hemmung von **Faktor Xa**. Die AT-III-Heparin-Komplexe, die Heparinmolekülen > 18 Zuckereinheiten enthalten, können darüber hinaus direkt an **Thrombin** binden und es inaktivieren.

NMH: Die niedermolekularen Heparine werden aus UFH gewonnen und sind kurzkettig (ca. 15 Zuckereinheiten). Weil sie deshalb keinen Komplex mit Thrombin eingehen können, wirken sie selektiv über die Hemmung des **Faktor Xa**.

Fondaparinux: Das synthetische Heparin-Analogon hemmt ebenso wie die niedermolekularen Heparine selektiv den **Faktor Xa**.

> MERKE Die antikoagulatorische Wirkung von Heparin ist an das Vorhandensein von Antithrombin III gekoppelt.

Tab. 15.1 Indikationen für Heparine

Heparinisierung	Therapie	Prophylaxe
High-dose-Heparinisierung	venöse Thrombosen und Lungenembolien Therapie des akuten Koronarsyndroms	Rethrombosen nach Fibrinolyse Thrombosen bei Hämofiltration, Hämodialyse, extrakorporaler Zirkulation
Low-dose-Heparinisierung	–	peri- und postoperative Thrombose

Indikationen: **UFH** und **NMH** kommen sowohl bei der **Prophylaxe** als auch bei der **Therapie** von Thrombosen zum Einsatz (**Tab. 15.1**). Indikationen sind weiterhin die peri- und postoperative **Thromboseprophylaxe**, Therapie der Becken-/Beinvenenthrombose, Lungenembolie, instabile Angina pectoris, Adjuvanz bei der Thrombolyse des akuten Myokardinfarkts und die Langzeittherapie der Phlebothrombose bei Kontraindikationen für orale Antikoagulanzien. UFH und NMH sind prinzipiell gleich wirksam, NMH bieten aber – bei höheren Kosten – den Vorteil der längeren und konstanteren Wirksamkeit und geringere Notwendigkeit zur Überwachung. Nachteil ist das Monitoring über die Faktor-Xa-Aktivität und die nur unvollständige Möglichkeit zur Antagonisierung mit Protamin (s. u.).

Fondaparinux ist indiziert bei Patienten zur Therapie venöser Thromben und Lungenembolien und zur Prophylaxe bei großen Eingriffen im Bereich der unteren Extremitäten.

Pharmakokinetik:
UFH: Da nicht plazenta- oder muttermilchgängig ist es das **Antikoagulans der Wahl während der Schwangerschaft und Stillzeit**. Heparin wird nicht aus dem Darm resorbiert und muss somit **parenteral** verabreicht werden. Bei Leber- oder Niereninsuffizienz muss die Dosis entsprechend angepasst werden, da UFH zunächst hepatisch metabolisiert und dann renal eliminiert wird. Die Wirkung tritt bei s.c.-Gabe nach 20–60 min ein; die HWZ ist dosisabhängig (je höher die Dosis, desto länger die HWZ). Die Aktivität von UFH wird in internationalen Einheiten

(IE) angegeben. Bei therapeutischer Dosierung sollte die aPTT-Zeit (**Quick-Wert**) 2-mal täglich kontrolliert werden.

NMH: Es besitzt eine bessere Bioverfügbarkeit und längere Wirkdauer als UFH und wird **gewichtsadaptiert** dosiert (1–2 × täglich s.c.). Bei prophylaktischer Gabe genügt 1-mal täglich eine subkutane Injektion. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Die Aktivität von NMH wird in Anti-Xa-Aktivität und Miligramm Heparin angegeben. Da fraktionierte Heparine nur wenig Einfluss auf die Gerinnungsparameter haben, werden diese routinemäßig ausschließlich bei Niereninsuffizienz, Schwangeren oder Kindern gemessen (Anti-FXa-Aktivität).

Fondaparinux: Schnelle und vollständige Resorption nach s.c.-Applikation, renale Elimination. In therapeutischer Dosierung beeinflusst es kaum die Routine-Gerinnungstests.

MERKE Man kann die unterschiedlichen NMH nicht willkürlich gegeneinander austauschen!

Unerwünschte Wirkungen: Häufigste Nebenwirkung sind Blutungen. Schwere **Heparin-induzierte Blutungen** therapiert man mit dem Antidot **Protamin**, das Heparin durch Bildung eines inaktiven Komplexes neutralisiert. 1 IE Heparin wird dabei durch 1 IE Protamin inaktiviert. UFH wird durch Protamin komplett neutralisiert, NMH dagegen nur zu 50–60%. Protamin muss aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit wiederholt verabreicht werden.

Als weitere Nebenwirkung treten Thrombozytopenien mit und ohne Thrombosen auf, weshalb die Thrombozytenzahl regelmäßig überprüft werden sollte. Die **Heparin-induzierte Thrombozytopenie** (HIT I und II, **Tab. 15.2**) ist die häufigste medikamentenassoziierte Thrombozytopenie und entsteht durch verstärkte Plättchenaggregation. Eine HIT Typ II tritt bei UFH 9-mal häufiger als bei NMH auf.

Tab. 15.2 Übersicht heparininduzierte Thrombozytopenie

	HIT I	HIT II
Häufigkeit	< 1 % NMH 5–10 % UFH	ca. 0,3 % NMH 2–3 % UFH
Manifestationszeitpunkt	zu Therapiebeginn (Tag 1–5)	nach 7–10 Tagen, bei Reexposition innerhalb weniger Stunden
Thrombozytenzahl	100000–150000/µl (< 30 % des Ausgangswertes)	10000–50000/µl
Dosisabhängigkeit	ja	nein
Ursache	direkte Thrombozytenaktivierung durch Heparin	Thrombozytenaktivierung durch HIT-Antikörper
Komplikationen	keine	Spontanblutungen, thromboembolische Gefäßverschlüsse
Nachweis	Ausschlussdiagnose	Antikörper-Nachweis

HIT I: Typ I ist die nichtimmunologische Frühform der HIT II in den ersten 2 Tagen der Behandlung und zeigt einen klinisch harmlosen Verlauf. Ursächlich ist die proaggregatorische Wirkung des Heparins durch Hemmung der Adenylatzyklase. Die Heparinisierung kann gefahrlos bei spontaner Normalisierung weitergeführt werden.

HIT II: Beim Typ II kommt es zum „white clot syndrome" mit Auftreten von lebensbedrohlichen **Thrombosen** in ca. 50 % der Fälle. Diese sind bedingt durch eine Antikörperbildung gegen die Heparin-PF4-Komplexe (PF: Plättchenfaktor) und Plättchenaktivierung. Das Verhältnis von venösen zu arteriellen Thrombosen ist ca. 5:1. Am häufigsten kommt es zu Lungenembolien. Zudem kann es zu Extremitätenverlust, Mesenterialinfarkt, aber nur wenigen Blutungen kommen.

MERKE Bereits bei Verdacht auf HIT II muss, ohne den Antikörper-Nachweis abzuwarten, eine sofortige Beendigung der Heparingabe erfolgen.

Eine weitere Antikoagulation mit **Argatroban** (direkter Thrombinhemmer) oder **Danaparoid** (selektiver FX-Inhibitor) ist bis zum Wiederanstieg der Thrombozyten notwendig, da HIT-Antikörper zu einer massiven Thrombinbildung führen. Die Gabe erfolgt s.c. (bei Prophylaxe) oder i.v. (bei therapeutischer Anwendung). Orale Antikoagulation ist in dieser Situation kontraindiziert, da durch den raschen Abfall von Protein C Thromboembolien verstärkt werden können.

Fondaparinux weist als Nebenwirkungen Blutungskomplikationen (nicht durch Protamin antagonisierbar) und gelegentlich Thrombopenien auf, aber keine thromboembolischen Komplikationen im Sinne einer HIT II.

Weitere Nebenwirkungen der Heparine umfassen:
- Transaminasenanstieg
- Haarausfall (reversibel)
- Hautnekrosen
- Osteoporose (bei hochdosierter Gabe > 3–6 Monate)
- Hypoaldosteronismus

Wechselwirkungen: Die Heparinwirkung wird reduziert durch Antihistaminika, Glycerolnitrat und Tetrazyklin, verstärkt durch Thrombozytenaggregationshemmer.

Kontraindikationen: Generelle Kontraindikationen sind eine **erhöhte Blutungsbereitschaft** (z.B. bei hämorrhagischen Diathesen oder schwerer Leberinsuffizienz) und erhöhte Blutungsgefahr bei Organläsionen (z.B. Magen-Darm-Ulzera, diabetische Retinopathie mit Fundusblutungen), außerdem akute Endokarditis.

15.3 Cumarine

Die Cumarine Phenprocoumon und Warfarin sind **indirekte Antikoagulanzien.**

Wirkungen: Der antikoagulatorische Effekt basiert auf der Hemmung der Synthese der **Vitamin-K-abhängigen** Gerinnungsfaktoren II, VII, XI und X, indem sie die Reduzie-

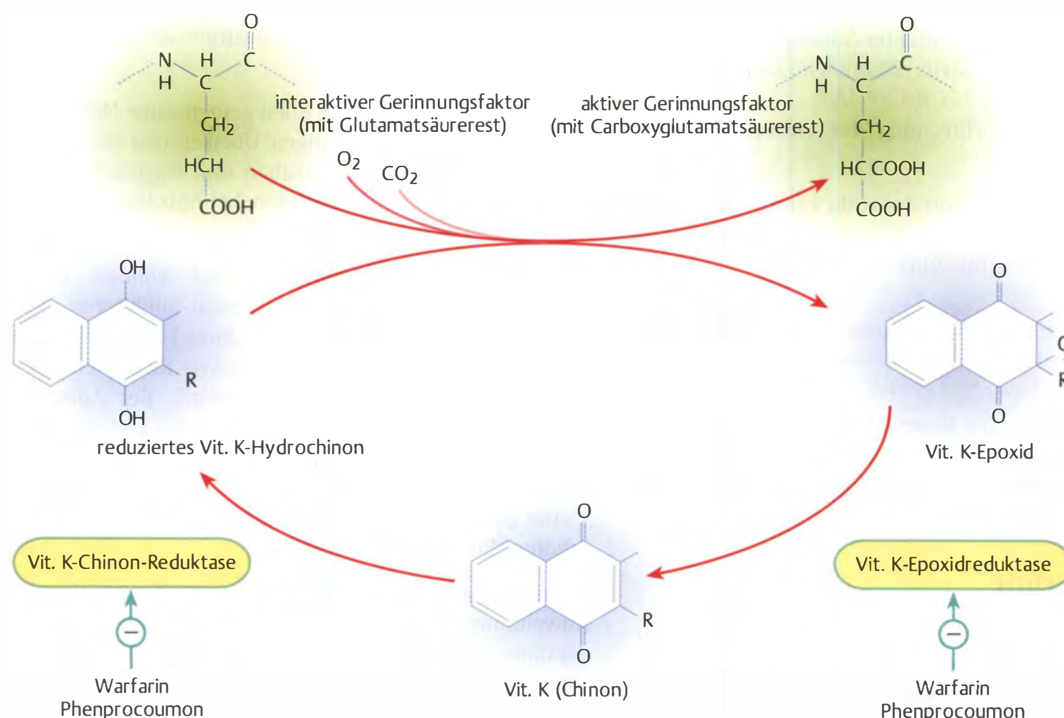


Abb. 15.1 **Wirkmechanismus der Cumarine.** Warfarin und Phenprocoumon hemmen die Vitamin-K-abhängige Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, XI und X. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

rung von Vitamin-K-Epoxid in Vitamin-K-Hydrochinon verhindern (kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxid- und -Chinon-Reduktase, **Abb. 15.1**). Die Wirkung tritt allerdings aufgrund der noch vorhandenen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren verzögert ein.

Cumarine wirken ebenfalls hemmend auf die antikoagulatorischen Proteine C und S. Diese besitzen eine kürzere Halbwertzeit als die Gerinnungsfaktoren, sodass in den ersten 1–2 Tagen der Therapie diese Hemmung überwiegt und ein erhöhtes Thromboserisiko besteht (Kombination mit Heparin).

Indikationen: Cumarine können zur **oralen** Antikoagulation – insbesondere zur Langzeittherapie – eingesetzt werden. Indikationen sind die Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Phlebothrombose und die Prävention systemischer Embolien bei Vorhofflimmern, Klappenersatz, mechanischen Herzklappen und bestimmten erworbenen Klappenfehlern. Zur Therapiekontrolle muss regelmäßig eine **INR**- bzw. **Quick-Wert-Kontrolle** durchgeführt werden.

Pharmakokinetik: Cumarine weisen ein spätes Wirkmaximum (nach 48–72 h) und eine protrahierte Wirkdauer auf. Nach Absetzen des Wirkstoffes dauert es **7–10 Tage**, bis sich die Gerinnung wieder normalisiert hat. Aufgrund der hohen Eiweißbindung (ca. 98 % bei Phenprocoumon und 90 % bei Wafarin) kann schon eine geringe Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung zu einem erheblichen Anstieg der gerinnungshemmenden freien Konzentration führen. Cumarine werden oral verabreicht. Sie werden aus dem Darm resorbiert, in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertzeit von Wafarin beträgt ca. 40 h, die von Phenprocoumon etwa 5–7 Tage.

Unerwünschte Wirkungen: Vorrangige Nebenwirkung sind **Blutungen**, vor allem des ZNS. Überdosierungen können mit oraler oder intravenöser Vitamin-K-Gabe antagonisiert werden. Da eine Normalisierung der Gerinnung erst nach Tagen eintritt, muss bei akuten lebensbedrohlichen Zuständen Prothrombinkonzentrat (**PPSB**; Konzentrat aus Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren IX, X, VII, II) appliziert werden. Darüber hinaus können an Haut und subkutanem Fettgewebe sog. **Cumarin-Nekrosen** auftreten, vermutliche Ursache sind Mikrothromben. Weitere Nebenwirkungen sind reversibler Haarausfall und verzögerte Kallusbildung.

Wechselwirkungen: Eine **Wirkungsverstärkung** von Cumarinen kann bedingt werden durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung, Synthesehemmung von Gerinnungsfaktoren oder Hemmung der Inaktivierung:
- **Lebensmittel:** z. B. Mango oder Fischöl
- **Analgetika:** z. B. Phenylbutazon, Paracetamol, Salicylate in hohen Dosen
- **Antiinfektiva:** z. B. Sulfonamide, Tetrazykline, Chloramphenicol, Cotrimoxazol
- **sonstige Wirkstoffe:** z. B. Chinidin, Cimetidin, Allopurinol.

Eine **Wirkungsabschwächung** kann eintreten bei Aufnahme von:

- Vitamin-K-reichen Lebensmitteln, u. a. grünem Gemüse (Spinat, Kohlsorten): direkter Antagonismus
- Barbituraten, Griseofulvin, Rifampicin, Carbamazepin: Enzyminduktion (CYP 2C 9, CYP 3A4)
- Colestyramin: Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes.

Eine gleichzeitige Gabe von Antazida kann aufgrund des Anstiegs des Magen-pH-Wertes zu einer verminderten Resorption der Cumarine führen.

MERKE Die Kombination von Cumarinen und Thrombozytenaggregationshemmern verstärkt die Blutungsgefahr.

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen sind ähnlich denen der Heparine (s. o.). Schwangerschaft und Stillzeit sind im Gegensatz zu der Situation bei den Heparinen ebenfalls Kontraindikationen!

15.4 Hirudine

Hirudine werden in den Speicheldrüsen der Blutegel produziert und hemmen direkt Thrombin. Wichtigster Vertreter ist **Lepidurin**, ein rekombinant aus Hefezellen gewonnenes Hirudin. Es wird als Antikoagulanz bei HIT II (S. 368) und anderen thrombembolischen Ereignissen i. v. eingesetzt.

Die Halbwertzeit liegt bei ca. 15 min, eine Metabolisierung erfolgt nicht. Lepirudin wird renal eliminiert.

15.5 Oral anwendbare Antikoagulanzien

Zu der neuen Wirkstoffgruppe der oral anwendbaren Antikoagulanzien zählen **Apixaban, Dagibatran** (Dabigatranetexilat als Prodrug) und **Rivaroxaban**. Ihr Vorteil liegt neben der oralen Applikation darin, dass die Metabolisierung nicht über das CYP45-System erfolgt und daher wesentlich geringere Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln oder anderen Wirkstoffen auftreten. Darüber hinaus sind nur wenige oder keine routinemäßigen Gerinnungskontrollen notwendig.

Wirkungen: Bei Apixaban und Rivaroxaban handelt es sich um selektive Faktor-Xa-Inhibitoren. Dabigatran ist ein selektiver reversibler Thrombininhibitor, der auch die Thrombozytenaggregation hemmt.

Indikationen: Alle Wirkstoffe sind zugelassen zur Prophylaxe von Thrombembolien nach Einsatz von Hüft- und Kniegelenkprothesen, Dabigatran und Rivaroxaban auch zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern. Da die Wirkstoffe erst seit kurzer Zeit in klinischer Anwendung sind, kann mit einer Ausweitung der Indikationen gerechnet werden.

Pharmakokinetik: Apixaban wird hepatisch metabolisiert und biliär und renal eliminiert. Rivaroxaban wird zum Teil hepatisch metabolisiert, die Ausscheidung des nicht metabolisierten Anteils erfolgt renal, die Metaboliten werden sowohl biliär als auch renal ausgeschieden. Dabigatran und Rivaroxaban sind Substrate des Effluxtransporters P-Glykoprotein.

Unerwünschte Wirkungen: Allen gemeinsame Nebenwirkungen sind Anämie, Blutungen, Übelkeit und ein Anstieg der Transaminasen. Bei Apixaban und Dagibatran kann eine Thrombozytopenie auftreten, bei Apixaban auch Hypotonie, bei Dagibatran Juckreiz.

Wechselwirkungen: Erhöhte Spiegel können durch gleichzeitige Gabe von P-Glykoprotein-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Clarithromycin, Amiodaron) hervorgerufen werden, P-Glykoprotein-Induktoren wie Rifampicin oder Johanneskraut vermindern die Spiegel. Bei Apixaban kann es auch durch zeitgleiche Gabe von CYP3A4- und HIV-Protease-Inhibitoren zu einem erhöhten Wirkspiegel kommen.

Die gleichzeitige Gabe von NSARs (inkl. ASS) birgt ein erhöhtes Risiko für Blutungen.

Kontraindikationen: Eine verminderte GFR stellt für die Anwendung der oralen Antikoagulanzien eine Kontraindikation dar. Für Apixaban und Rivaroxaban liegt der Grenzwert bei einer GFR < 15 ml/min, für Dabigatran bei < 30 ml/min. Auch bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie, Schwangerschaft und Stillzeit muss die Einnahme unterbleiben.

15.6 Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

Sie werden in erster Linie zur Prophylaxe von **arteriellen** Thrombosen eingesetzt. Allen gemeinsam ist ein erhöhtes Blutungsrisiko, v. a. in Kombination mit Cumarinen. Zu den Hemmstoffen der Thrombozytenaggregation zählen (**Abb. 15.2**):

- **COX-I-Hemmer** (Acetylsalicylsäure)
- **ADP-Rezeptor-Antagonisten** (Ticlopidin, Clopidogrel)
- **Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten** (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid)
- Phosphodiesterasehemmer (Dipyridamol)
- Prostaglandin E_1 (Alprostadil)
- Rheologika (Naftidrofuryl, Pentoxifyllin).

15.6.1 Acetylsalicylsäure (COX-I-Hemmer)

Wirkungen: Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt **irreversibel** die Cyclooxygenase (COX-I) und damit als erwünschte Wirkung die **Thromboxan-A_2-Synthese** im Thrombozyten (**Abb. 15.2**). Die verminderte Thromboxanbildung führt zu einer abgeschwächten Thrombozytenaktivierung sowie -aggregation und damit zu einer Beeinträchtigung der **primären** Hämostase. Dieser Effekt wird bereits mit relativ niedrigen Dosen erreicht. Er hält entsprechend der Lebensdauer der Thrombozyten 7–10 Tage an, da die kernlosen Thrombozyten die Cyclooxygenase nicht nachsynthetisieren können.

Die COX-I-Hemmung vermindert allerdings auch die Bildung des thrombozytenaggregationshemmenden **Prostazyklins** im Endothel, was der erwünschten Wirkung entgegensteht. Von Vorteil ist aber, dass oral verabreichte ASS vorwiegend im Pfortaderkreislauf in hoher Konzentration vorliegt und dort seine Wirkung entfaltet. Nach der Leberpassage sind die Blutkonzentrationen geringer, sodass im systemischen Kreislauf die Synthese von Prostazyklin in weit geringerem Ausmaß beeinträchtigt ist.

Als weitere Wirkung kommt es bei höheren Dosen (> 2–3 g/d) zu einer Synthesehemmung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Näheres zu den analgetischen Wirkungen von ASS siehe S. 406.

Indikationen: ASS ist der meistverwendete Thrombozytenaggregationshemmer. Sie ist indiziert bei akutem Koronarsyndrom, PTCA, Stentimplantation sowie zur Sekundärprophylaxe der KHK, nach Myokardinfarkt und zerebraler Ischämie.

Unerwünschte Wirkungen:
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhö
- gelegentlich gastrointestinale Blutungen auch in niedriger Dosierung.

Wechselwirkungen: Acetylsalicylsäure interagiert mit zahlreichen anderen Wirkstoffen:
- in Kombination mit Cumarinen, anderen Antikoagulanzien, Glukokortikoiden oder Alkohol verstärktes Blutungsrisiko (insbesondere gastrointestinale Blutungskomplikationen)
- Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Antihypertensiva durch Hemmung der Prostaglandinsynthese
- verminderter Effekt von Diuretika
- Wirkungsverstärkung und Eliminationsverzögerung von Lithium und Methotrexat (Toxizitätsgefahr)
- in Kombination mit Sulfonylharnstoffen verstärkte Blutzuckersenkung
- erhöhte Digoxin-Konzentrationen sind möglich.

Kontraindikationen: ASS ist kontraindiziert bei erhöhter Blutungsneigung, gastrointestinalen Ulzera, bekannter Überempfindlichkeit gegen ASS und im letzten Trimenon der Schwangerschaft.

15.6.2 Ticlopidin und Clopidogrel (ADP-Rezeptor-Antagonisten)

Wirkungen: Ticlopidin und Clopidogrel hemmen irreversibel die **ADP-abhängige** autokrine Thrombozytenaktivierung. Der **Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor** wird nicht aktiviert und die fibrinvermittelte Quervernetzung der Thrombozyten so verhindert (**Abb. 15.2**). Clopidogrel vermindert zudem noch die Freisetzung des aggregationsfördernden Plättchenfaktors 3, da es die intrazelluläre cAMP-Konzentration erhöht. Die maximale Wirkung tritt erst nach 7–10 Tagen ein.

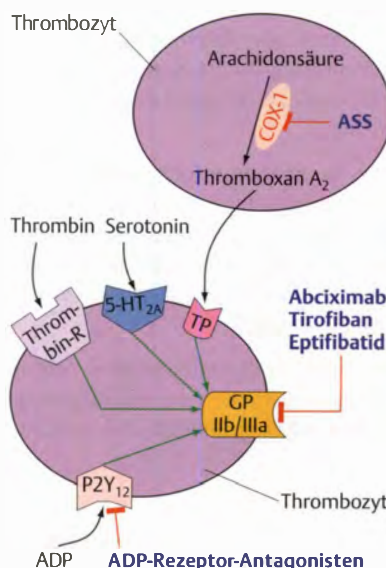


Abb. 15.2 Wirkungen der wichtigsten Thrombozytenaggregationshemmer. Der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor wird über verschiedene andere Rezeptoren aktiviert, was zu seiner Konformationsänderung führt. Diese befähigt ihn, Fibrinogen zu binden und die Thrombozytenaggregation zu initiieren. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Indikationen: Ticlopidin und Clopidogrel sind bei Patienten mit **ASS-Unverträglichkeit** bzw. bei vorhandenen Kontraindikationen bei KHK, pAVK und ischämischem Insult zur thromboembolischen Sekundärprophylaxe indiziert. Es kann oral verabreicht werden. Clopidogrel ist in Kombination mit ASS Standard nach koronarer Stentimplantation und kommt bei akutem Koronarsyndrom zum Einsatz.

Unerwünschte Wirkungen: Clopidogrel weist ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf und hat aus diesem Grund Ticlopidin abgelöst. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen:
- verstärktes Blutungsrisiko (in Kombination mit Cumarinen)
- Diarrhö
- Hautausschlag
- Thrombozytopenie (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bei Ticlopidin)
- Leukopenie (nur bei Ticlopidin).

Kontraindikationen: Clopidogrel und Ticlopidin sind kontraindiziert bei erhöhter Blutungsneigung und gastrointestinalen Ulzera und während Schwangerschaft und Stillzeit (unzureichende Datenlage).

15.6.3 Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

Bei **Abciximab** handelt es sich um das Fab-Fragment eines chimären GP-IIb/IIIa-Antikörpers, bei **Tirofiban** um ein nichtpeptidisches, niedermolekulares Tyrosin-Derivat und bei **Eptifibatid** um ein zyklisches Heptapeptid.

Wirkungen: Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten hemmen die Thrombozytenaggregation, indem sie unabhängig

vom Aktivierungsreiz an den GP-IIb/IIIa-Rezeptor binden und dadurch die Bindung von Fibrinogen verhindern (**Abb. 15.2**). Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten weisen eine potentere Thrombozytenaggregationshemmung als Acetylsalicylsäure auf.

Pharmakokinetik: Die Applikation erfolgt parenteral. Bei kurzen Halbwertzeiten (30 min bis 2 h) erfolgt die Elimination renal oder renal und biliär. Bei Eptifibatid und Tirofiban normalisiert sich die Thrombozytenfunktion nach Absetzen des Wirkstoffes innerhalb kürzester Zeit, bei Abciximab erst nach ca. 2 Tagen.

Indikationen: Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten sind indiziert bei hochgefährdeten Patienten mit instabiler Angina pectoris, drohendem Myokardinfarkt und geplanter PTCA.

Unerwünschte Wirkungen:
- Blutungskomplikationen (besonders aus Punktionsstellen und bei hoher Heparindosierung)
- Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Fieber
- Thrombozytopenie (Abciximab, Tirofiban)
- allergische Reaktionen gegen Antikörper-Fragmente (Abciximab).

Kontraindikationen: Hierzu zählen alle Umstände, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen: zerebrale Aneurysmen, maligne Hypertonie, Leberinsuffizienz, Z. n. größeren Operationen.

15.6.4 Dipyridamol (Phosphodiesterase-Hemmer)

Wirkungen: Dipyridamol hemmt die thrombozytäre **Phosphodiesterase**. Dies führt zu einer intrazellulären Anhäufung von cAMP und zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Außerdem werden die Thromboxan-A_2-Synthese gehemmt und zusätzlich die Koronargefäße dilatiert. Dipyridamol ist Bestandteil eines **Kombinationspräparates** mit ASS.

Indikationen: Sekundärprophylaxe nach Hirninfarkten.

Unerwünschte Wirkungen: Die Dilatation der Koronarterien kann zum sog. „Steal-Effekt" führen: Bei bestehenden Koronarstenosen kommt es zur Umverteilung des Blutes und damit zur Minderdurchblutung poststenotisch gelegener Gefäße, die klinisch als akute Angina-pectoris-Symptomatik manifest wird.

Wechselwirkungen: Aufgrund der Hemmung der Phosphodiesterase verstärkt Dipyridamol die Wirkung von Antihypertensiva.

Kontraindikationen: Siehe ASS.

15.6.5 Prostaglandin E_1

Zu PGE_1 und Misoprostol siehe S. 375.

Wirkungen: Prostaglandin E_1 (**Alprostadil**) hemmt die Thrombozytenaggregation und bewirkt eine Vasodilatation. Eine längerfristige Einnahme führt zu Endothelstabilisierung, günstiger Beeinflussung des Fettstoffwechsels und erhöhter fibrinolytischer Aktivität.

Indikationen: Chronisch-arterielle Verschlusskrankheit im Stadium III und IV, außerdem erektile Dysfunktion.

Unerwünschte Wirkungen:
- Blutdruckabfall mit reflektorischer Tachykardie (**Cave:** „Steal-Effekt")
- Kopfschmerzen, Flush, Diarrhöen, Übelkeit.

Kontraindikationen: Schwere kardiale Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz.

15.6.6 Rheologika

Wirkungen: Der 5-HT_2-Blocker Naftidrofuryl wirkt vasodilatatorisch (**Cave:** „Steal-Effekt") und verbessert die Fließeigenschaften des Blutes, indem es die Wirkungen von Serotonin (Vasokonstriktion, Plättchenaggregation) antagonisiert.

Pentoxifyllin steigert die Erythrozytenverformbarkeit, senkt die Blutviskosität, den Fibrinogenspiegel und hemmt die Thrombozytenaggregation. Der Wirkmechanismus ist noch unklar.

Indikationen: Rheologika sind indiziert bei pAVK und zerebralen Durchblutungsstörungen. Naftidrofuryl wird in Kombination mit ASS oder Dipyridamol eingesetzt.

Wechselwirkungen: Unter Pentoxifyllin kommt es zu einer Wirkungsverstärkung anderer Hämostasehemmstoffe, Antihypertensiva, Antidiabetika und Theophyllin.

Unerwünschte Wirkungen: Die Nebenwirkungen umfassen:
- gastrointestinale Beschwerden
- Unruhe, Schwindel, Benommenheit
- Gefahr von Arrythmien und Blutdruckabfall sowie Krampfanfällen.

Bei Pentoxifyllin zusätzlich erhöhtes Blutungsrisiko und Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

15.7 Fibrinolytika

Je nachdem, ob sie auch frei oder nur fibringebunden Plasminogen aktivieren, werden 2 Gruppen unterschieden:
- ohne Fibrinspezifität (1. Generation): Streptokinase, Urokinase, APSAC (Anistreplase)
- mit Fibrinspezifität (2. Generation): rt-PA (t-PA, Alteplase), r-PA (Reteplase), TNK (Tenecteplase).

Die Fibrinolytika der 2. Generation weisen durch ihre Fibrinspezifität eine höhere Thrombusselektivität und einen geringeren systemischen Effekt (gesteigerte Blutungsgefahr) auf.

Wirkungen: Fibrinolytika fördern die Umwandlung der inaktiven Vorstufe Plasminogen in Plasmin und bewirken dadurch die **Auflösung bestehender Thromben**.

Indikationen: Fibrinolytika sind indiziert bei:
- Myokardinfarkt, wenn keine perkutane Koronarintervention zeitnah (90 min) verfügbar ist und der Beschwerdebeginn nicht länger als 6 h zurückliegt
- ausgeprägter Lungenembolie
- tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose
- akutem arteriellem Verschluss
- akutem ischämischem zerebralem Insult.

Unerwünschte Wirkungen: Wichtigste Nebenwirkung sind Blutungskomplikationen (da teilweise auch systemische Wirkung durch Fibrinogenabbau), gefürchtet sind v. a. intrazerebrale Blutungen. Schwere Blutungen können durch die **Plasminhemmstoffe Tranexamsäure** oder **Aprotinin** antagonisiert werden.

Bei Streptokinase besteht die Gefahr einer allergischen Reaktion durch Antikörper-Bildung (Urtikaria bis anaphylaktischer Schock).

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen sind immer im Hinblick auf eine Risiko-Nutzen-Abwägung und therapeutische Alternativen zu berücksichtigen.

absolute Kontraindikationen:
- kurz zurückliegende zerebrovaskuläre Ereignisse, ischämischer Schlaganfall innerhalb des letzten halben Jahres (außer akuter zerebraler Insult), Hirnblutung in der Anamnese
- akute oder kurz zurückliegende Blutung oder Gerinnungsstörung
- Aneurysma dissecans
- unkontrollierbarer Bluthochdruck.

relative Kontraindikationen:
- TIA innerallb des letzten halben Jahres
- orale Antikoagulation
- schwere Hypertonie
- Punktion nichtkomprimierbarer Gefäße
- Schwangerschaft
- aktives Ulkus
- floride Endokarditis
- fortgeschrittene Lebererkrankung.

16 Gewebshormone und ihre Antagonisten

16.1 Grundlagen

Zu den pharmakologisch interessanten Gewebshormonen zählen Histamin, Serotonin und die Eikosanoide (Prostaglandine und Leukotriene). Sie werden in spezialisierten Einzelzellen an bzw. nahe dem Wirkort gebildet und gelangen durch Diffusion zu ihrer Zielstruktur (parakrin).

16.2 Histamin

Histamin kommt ubiquitär im Körper vor, v. a. aber in Zellen des Immunsystems (basophile Granulozyten, Mastzellen), in enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes, in der Haut, der Lunge und in Nervenzellen des ZNS. Histamin vermittelt über 4 verschiedene Rezeptoren (H_1 bis H_4) u. a. folgende Effekte:
- **H_1-Histamin-Rezeptor** (Phospholipase-C-Aktivierung): Vasodilatation und Permeabiltätserhöhung der Kapillargefäße, Vasokonstriktion der großen Gefäße, Juckreiz, Leukozytenmigration, Kontraktion der glatten Bronchial- und Darmmuskulatur, Regulation von Schlaf und Nahrungsaufnahme, zentraler Brechreiz
- **H_2-Histamin-Rezeptor** (Adenylatzyklase-Aktivierung): Steigerung der Magensäureproduktion, positive Chrono- und Inotropie, Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen
- **H_3-Histamin-Rezeptor** (präsynaptisch, Adenylatzyklase-Hemmung): Hemmung der Histamfreisetzung im Gehirn (Autorezeptoren)
- **H_4-Histamin-Rezeptor** (Adenylatzyklase-Hemmung): hauptsächlich in Eosinophilen, Mastzellen und T-Lymphozyten exprimiert, pro-inflammatorische Effekte.

16.2.1 H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten (Antihistaminika)

Es wird zwischen H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten der 1. und der 2. Generation unterschieden.

1. Generation: Da die klassischen H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten lipophil und ZNS-gängig sind und damit sowohl periphere als auch zentrale H_1-Histamin-Rezeptoren blockieren, rufen sie eine **Sedierung** hervor. Außerdem weisen klassische H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten zusätzlich **anticholinerge** (und antiserotoninerge) Effekte auf, weswegen einige Wirkstoffe auch als Schlafmittel/Sedativum und Antiemetikum verwendet werden (**Tab. 16.1**).

2. Generation: Neuere H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten sind weniger lipophil und damit auch weniger sedierend. Sie wirken in erster Linie an den peripheren H_1-Histamin-Rezeptoren. Zu den Wirkstoffen zählen Terfenadin, Loratadin und sein aktiver Hauptmetabolit Desloratadin (höhere Affinität und längere Halbwertszeit), Fexofenadin, Azelastin, Cetirizin und dessen aktives (R-)Enantiomer Levocetirizin.

Wirkungen: H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten verdrängen Histamin kompetitiv vom H_1-Histamin-Rezeptor, wodurch die oben beschriebenen Wirkungen des Histamins am H_1-Histamin-Rezeptor entfallen.

Tab. 16.1 Übersicht klassische H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoff	sedativer Effekt	anticholinerger Effekt	Wirkung
Clemastin	+	+	Antihistaminikum
Dimenhydrinat	++	+	Antihistaminikum, -emetikum
Dimetinden	+	+	Antihistaminikum
Diphenhydramin	++	++	Sedativum/Hypnotikum, Antiemetikum (Antihistaminikum)
Ketotifen	+	–	Antihistaminikum
Promethazin	++	++	Sedativum, Antiemetikum, Antihistaminikum

Indikationen: Hauptindikation sind **Allergien**: Urtikaria, allergische Rhinitis und Konjunktivitis, Quincke-Ödem, Reaktion auf Nahrungs-, Arznei- oder Kontrastmittel und Neurodermitis. Weitere Indikationen sind Pruritus, Insektenstiche, Pseudokrupp, vorherige Gabe bei Verwendung von Histaminliberatoren wie z. B. Morphin oder jodhaltigem Röntgenkontrastmittel (ggf. in Kombination mit H_2-Histamin-Rezeptor-Antagonisten) und allergischer bzw. anaphylaktischer Schock. Zudem nehmen H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten einen zentralen Stellenwert in der Therapie von Kinetosen und **Schwangerschaftserbrechen** (Therapie der 1. Wahl) ein. Die Gabe erfolgt oral, bei Azelastin, Dimetinden und Clemastin ist auch die topische Applikation möglich. Bei schweren allergischen Reaktionen (allergischer Schock) kann eine i.v. oder i.m. Gabe sinnvoll sein.

Unerwünschte Wirkungen: Sie sind in erster Linie Folge des sedativen und anticholinergen Effektes.

Anticholinerge Nebenwirkungen:
- Xerostomie
- Miktionsstörungen
- Mydriasis, Akkomodationsstörungen
- Herzrhythmusstörungen (nur Terfenadin)
- Appetitzunahme, Störungen der Hämatopoese (selten)

Sedative Nebenwirkungen:
- **eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit**
- Verstärkung der Wirkung durch Alkohol und andere zentral wirksame Pharmaka
- v. a. bei Kindern paradoxe Erregung möglich
- Toleranzentwicklung gegenüber ZNS-Dämpfung.

Wechselwirkungen: Interaktionen beruhen vor allem auf additiven sedativen und anticholinergen Effekten. Ältere H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten führen in Kombination mit anderen Substanzen, die eine sedierende Wirkung aufweisen (Alkohol, Barbiturate, Benzodiazepine, Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide), zu einer verstärkten Sedierung. Gleichzeitige Einnahme von Substanzen mit anticholinerger Komponente (Atropin, Spasmolytika, trizyklische Antidepressiva) verstärkt die anticholinerge Symptomatik. Terfenadin führt in Kombination mit QT-Zeit-verlängernden Wirkstoffen (Antiarrhythmika Klasse Ia und III, einige Neuroleptika, Makrolide, Schleifendiuretika, Thiazide, Laxanzien) zu einer additiven Verlängerung des QT-Intervalls mit der Gefahr von ventrikulären Arrhythmien und Torsade-de-pointes-Tachykardien. Bei Terfenadin und Loratadin wird bei gleichzeitiger Gabe von CYP-3A4-Inhibitoren die hepatische Metabolisierung gehemmt.

Kontraindikationen: Aufgrund der anticholinergen Effekte kein Einsatz bei Prostataadenom mit Restharnbildung und Engwinkelglaukom. Andere Kontraindikationen sind Epilepsien, Eklampsie und erhöhter Hirndruck, bei Diphenhydramin zusätzlich Schwangerschaft und Stillzeit.

16.2.2 H_2-Histamin-Rezeptor-Antagonisten

Siehe S. 376.

16.3 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)

In seiner Rolle als **Gewebshormon** wird Serotonin in den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms synthetisiert. Luminal freigesetztes Serotonin stimuliert afferente Nervenfasern (N. vagus → Hirnstamm → Brechreflex), basolateral freigesetztes wird größtenteils von Thrombozyten aufgenommen (das aus den Blutplättchen bei der primären Hämostase freigesetzte Serotonin bewirkt eine lokale Vasokonstriktion). Serotonin fördert außerdem die Thrombozytenaggregation.

Als **Neurotransmitter** wirkt Serotonin vorwiegend im ZNS und im MDT. Die Zellkörper der serotinergen Neurone befinden sich in den Raphe-Kernen, ihre Axone ziehen in verschiedene Hirnregionen und das Rückenmark. Nach der Freisetzung erfolgt Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt, der erste Schritt des Abbaus wird durch die Monoaminoxidase (MAO) katalysiert. Zu den Serotonin-Reuptake- und MAO-Hemmern siehe S. 390.

Aufgrund **zahlreicher Serotonin-Rezeptortypen** und -subtypen und deren Lokalisation im Nervensystem, MDT und kardiovaskulären System zeigt Serotonin vielfältige Wirkungen, u. a. Kontraktilitätssteigerung der Darmmuskulatur, Konstriktion größerer Arterien, Dilatation von Arteriolen, Schmerzauslösung an Nozizeptoren und Beeinflussung des ZNS.

16.3.1 Rezeptoragonisten (Triptane)

5-HT_1-Rezeptor-Agonisten gehören zu den neueren Migränetherapeutika mit guter Verträglichkeit: **Sumatriptan**, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan.

Wirkungen: 5-HT_1-Rezeptor-Agonisten binden an den 5-HT_1-Rezeptor (bzw. 5-$HT_{1B/1D}$-Rezeptor) mit der Folge der **Konstriktion** der bei Migräneanfällen dilatierten meningealen Gefäße. Außerdem unterbrechen sie die Schmerzleitung über den Trigeminus zum Nucleus caudatus und

hemmen eine perivaskuläre aseptische Entzündung im Bereich der Duraarterien.

Indikationen: Einzige Indikation für Triptane sind **akute schwere Migräne-Anfälle**. Sumatriptan-Injektionslösungen sind zudem beim Cluster-Kopfschmerz indiziert.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen sind v. a. durch die Vasokonstriktion bedingt:

- koronare Ischämien
- Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie
- Schwindel, Benommenheit
- Parästhesien der Extremitäten und Kältegefühl
- medikamenteninduzierter Kopfschmerz.

Kontraindikationen:

- koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, abgelaufener Myokardinfarkt
- pAVK, Morbus Raynaud
- ischämischer Insult, TIA
- Kinder
- ausgeprägte Leber- oder Niereninsuffizienz
- gleichzeitige Gabe von Ergotamin(-derivaten) oder anderen 5-HT_1-Rezeptor-Agonisten
- gleichzeitige Gabe von selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern oder MAO-Hemmern (**Cave:** Serotonin-Syndrom, S. 390)

16.3.2 Rezeptor-Antagonisten

5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten wie z. B. **Granisetron**, **Odansetron** oder **Tropisetron** sind hochpotente **Antiemetika**.

Wirkungen: Die Wirkung wird durch eine kompetitive Hemmung der peripheren vagalen 5-HT_3-Rezeptoren im Magen-Darm-Trakt und der zentralen 5-HT_3-Rezeptoren in der chemorezeptiven Triggerzone vermittelt.

Indikationen: Sie werden bei **Zytostatika- oder Strahlentherapie-induziertem Erbrechen** und postoperativer Übelkeit und Erbrechen (nur Dolasetron und Tropisetron) eingesetzt. Sie weisen eine große therapeutische Breite sowie gute Verträglichkeit auf.

Unerwünschte Wirkungen: Unerwünschte Wirkungen umfassen Kopfschmerzen und Obstipation.

16.4 Eicosanoide

Ausgangssubstanz der Eikosanoide ist Arachidonsäure, aus der auf dem Cyclooxygenase-Weg **Prostaglandine** und **Thromboxane** sowie auf dem Lipoxygenase-Weg **Leukotriene** entstehen.

16.4.1 Prostaglandine

Wirkungen: PGE_1 wirkt sowohl an Arterien als auch Venen vasodilatorisch, relaxiert die Bronchialmuskulatur und inhibiert die Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Außerdem reduziert es die Magensaftsekretion (über Hemmung der Adenylatzyklase), fördert die Schleim- und Bicarbonatsekretion in Magen und Dünndarm (zytoprotektiver Effekt) und ist an der Schmerzentstehung beteiligt. PGE_1-Analoga sind **Misoprostol** und **Gemeprost** (zu Alprostadil s. S. 372).

PGE_2 wirkt ebenfalls gefäßerweiternd, allerdings nur in hoher Konzentration aggregationshemmend auf Thrombozyten. Es steigert den renalen Blutfluss und die Kontraktion am graviden Uterus. Am Magen wirkt es wie PGE_1 schleimhautprotektiv. PGE_2-Analoga sind u. a. **Dinoprost** und **Sulproston**.

Indikationen: Einsatzgebiet von **Misoprostol** ist die Prophylaxe von Erosionen und Ulzera unter Therapie mit NSAIDs (Kombinationspräparat mit Diclofenac).

Gemeprost (Vaginalzäpfchen) kommt zur Zervixreifung und Weheninduktion im Rahmen der medikamentösen Geburtseinleitung zum Einsatz. **Dinoprost** und **Sulproston** sind außerdem zur Uterusatonieprophylaxe post partum angezeigt.

Unerwünschte Wirkungen:

- Diarrhö, Unterbauchbeschwerden
- Menstruationsstörungen
- Übelkeit, Kopfschmerzen.

Kontraindikationen: Schwangerschaft.

16.4.2 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten

Wirkungen: Leukotriene wirken chemotaktisch auf Granulozyten. Im Rahmen allergischer Reaktionen führen sie zur Bronchokonstriktion, gesteigerter Schleimproduktion in Trachea und Bronchien und vermindertem Abtransport. Einziger Leukotrien-Rezeptor-Antagonist ist **Montelukast**.

Montelukast hemmt nicht nur die Sofort-Reaktion, sondern auch die **Spätreaktion** und bronchiale Hyperreagibilität. Es wirkt additiv zu β-Adrenozeptor-Antagonisten, was die Möglichkeit der **Glukokortikoideinsparung** eröffnet.

Indikationen: Montelukast ist bei Asthma Stufe 3 indiziert.

Unerwünschte Wirkungen: Montelukast ist im Allgemeinen gut verträglich. Eine sehr seltene Nebenwirkung ist eine infiltrative Lungenerkrankung mit Eosinophilie vergleichbar mit dem Churg-Strauss-Syndrom.

17 Beeinflussung der Magen-Darm-Funktion

17.1 Hemmung der Magensäuresekretion

Niedrige pH-Werte schädigen die Magenschleimhaut und können ein wichtiger Faktor in der Pathogenese des Magenulkus sein. Zur Anhebung des pH-Wertes kann zum einen die Säuresekretion gehemmt (m-Cholinorezeptor-Antagonisten, Hemmstoffe der Protonenpumpe) und zum anderen die Magensäure neutralisiert werden (Antazida).

Durch den pH-Anstieg werden Substanzen, die im sauren Milieu resorbiert werden (z. B. Eisensalze, Cephalosporine, Tetrazykline, β-Blocker, L-Thyroxin), vermindert aufgenommen. Ebenfalls zu einer geringeren Resorption führt die Bindung im Gastrointestinaltrakt aufgrund einer Komplexbildung.

17.1.1 H_2-Histamin-Rezeptor-Antagonisten

Mit gleicher Wirksamkeit werden eingesetzt **Ranitidin** und **Famotidin**. Cimetidin sollte heute wegen seines Nebenwirkungspotenzials nicht mehr verwendet werden.

Wirkungen: H_2-Histamin-Rezeptor-Antagonisten blockieren kompetitiv die histaminvermittelte Säure- und Pepsinfreisetzung im Magen mit der Folge eines **pH-Anstieges**. Alternative Stimulationswege (Gastrin, Acetylcholin) bleiben unbeeinträchtigt (**Abb. 17.1**). In ihrer Wirksamkeit sind H_2-Histamin-Rezeptor-Antagonisten den Protonenpumpenhemmern unterlegen.

Indikationen: Therapie und Prophylaxe des Ulcus ventriculi und duodeni, Refluxösophagitis und Zollinger-Ellison-Syndrom.

Pharmakokinetik: In der Ulkustherapie ist in der Regel eine einmalige Tagesdosis ausreichend. Zur Prophylaxe genügt eine ½ Tagesdosis. Die abendliche Einnahme unterdrückt die nächtliche Säureproduktion (zwischen 23 und 7 Uhr entstehen 60 % der histaminvermittelten 24-h-Azidität). Nach einigen Tagen kann es zu einer **Tachyphylaxie** mit konsekutivem Wirkverlust kommen.

Unerwünschte Wirkungen:
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel
- Diarrhö, Obstipation

Magenlumen
Schleim
HCO_3^-
Prostaglandin
N. vagus
Belegzelle
ACh
M_3
Omeprazol
H_2-Antihistaminika
H^+
H_2
K^+
Histamin
ACh
M_1
enterochromaffin-artige Zelle
Gastrin

Abb. 17.1 **Pharmakologische Beeinflussung der Magensäuresekretion.** Histamin stellt den stärksten Stimulus zur Magensäurefreisetzung dar. Ihm wirken die H_2-Histamin-Rezeptor-Antagonisten entgegen. Die Protonenpumpenhemmer (hier als Beispiel Omeprazol) inhibieren die H^+-K^+-ATPase der Belegzellen. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

- Gelenk- und Muskelschmerzen
- Anstieg der Serumtransaminasen.

Kontraindikationen: Akute Porphyrie für Ranitidin, strenge Indikationsstellung während der Schwangerschaft.

17.1.2 Protonenpumpenhemmer

Verfügbar sind **Omeprazol** (und sein S-Enantiomer Esomeprazol), Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol.

Wirkungen: Hemmstoffe der Protonenpumpe inhibieren nichtkompetitiv und **irreversibel** die **H^+-K^+-ATPase** (Protonenpumpe) der Belegzellen (**Abb. 17.1**). Es resultiert eine vollständige Blockade der Protonensekretion und damit der Säuresekretion (24 h und länger), die unabhängig vom auslösenden Stimulus ist. Hemmstoffe der Protonenpumpe besitzen aufgrund dessen eine **höhere** antisekretorische Potenz als H_2-Histamin-Rezeptor-Antagonisten. Alle Substanzen sind gleichwertig.

Indikationen: Hemmstoffe der Protonenpumpe sind Mittel der Wahl bei:
- Ulcus ventriculi und duodeni, NSAID-Gastropathie
- Refluxösophagitis, Barrett-Syndrom
- Helicobacter-pylorus-Eradikation in Kombination mit Antibiotikum
- Zollinger-Ellison-Syndrom

Pharmakokinetik: Alle Hemmstoffe der Protonenpumpe sind **Prodrugs** und werden erst im sauren Milieu der Belegzelle aktiviert. Die Gabe erfolgt als magensaftresistente Kapsel, sodass die Freisetzung des Wirkstoffs im Dünndarm erfolgt. Eine intravenöse Gabe ist ebenfalls möglich.

Unerwünschte Wirkungen: Sie umfassen eine dosisabhängige Hypergastrinämie, Müdigkeit, Schwindel, Juckreiz, Hautveränderungen und Anstieg der Leberenzyme. Bei intravenöser Gabe werden auch Protonenpumpen sensorischer Organe gehemmt, was zu Hör- und Sehstörungen führen kann.

Kontraindikationen: Schwere Leberfunktionsstörungen. Protonenpumpenhemmer sind in der Schwangerschaft und Stillzeit substanzspezifisch entweder kontraindiziert oder die Indikation muss zumindest streng gestellt werden.

17.1.3 Antazida

Typische Antazida sind Kalziumkarbonat, Mg^{2+}-hydroxid, Mg^{2+}-trisilikat und Aluminiumhydroxid (**Tab. 17.1**).

Wirkungen: Antazida sind Verbindungen aus mehrwertigen Metallionen, die die **Magensäure** binden und **neutralisieren**. Zusätzlich wird die Bikarbonat- und Schleimsekretion stimuliert, aluminiumhaltige Antazida fördern zudem die Prostaglandinsynthese in der Magenschleimhaut (S. 375). Außerdem werden Gallensäuren vermehrt gebunden. Antazida führen zu einer raschen Schmerzlinderung.

Tab. 17.1 Übersicht Antazida

	Wirkdauer	Protonenbindung	Stuhlgang	therapeutischer Wert
Kalziumkarbonat	länger	hoch	obstipierend	keine Empfehlung
Mg^{2+}-trisilikat	lang	mittel	laxierend	Mittel der Wahl
Mg^{2+}-hydroxid	lang	hoch	laxierend	Mittel der Wahl
Aluminiumhydroxid	lang	gering	obstipierend	Mittel der Wahl

Indikationen: Häufigste Anwendung für (rezeptfrei erhältliche) Antazida ist **Sodbrennen**. Weitere Indikationen umfassen Dyspepsie, Gastritis und Stressulkusprophylaxe. Bei der Ulkustherapie sind die Antazida den Protonenpumpenhemmern und den H_2-Antagonisten unterlegen.

Pharmakokinetik: Antazida sollten 1 h postprandial und zur Nacht eingenommen werden, da so eine Neutralisation der postprandial und zur Nacht erhöhten Säuresekretion erreicht wird und Interaktionen mit anderen zu den Mahlzeiten eingenommenen Pharmaka vermieden werden können. Die Wirkung von Aluminiumverbindungen setzt später ein und hält länger an als die von Magnesiumpräparaten, weshalb eine Kombination sinnvoll ist.

Unerwünschte Wirkungen: Die Nebenwirkungen korrelieren mit dem resorbierten Anteil:
- reaktive Hyperazidität
- Aluminiumhydroxid: obstipierend
- Magnesiumhydroxid: laxierend, Hypermagnesiämie (bei chronischer Niereninsuffizienz)
- Hemmung der Resorption anderer Pharmaka
- bei Dialysepatienten und langfristiger Einnahme aluminiuminduzierte Enzephalopathie.

17.1.4 m-Cholinorezeptor-Antagonisten

Siehe S. 340. Aufgrund ihrer anticholinergen Nebenwirkungen und besserer Alternativen sind M-Cholinorezeptor-Antagonisten (z. B. Pirenzepin) zur Prophylaxe arzneimittelbedingter Schleimhautschäden, bei Gastritis und dyspeptischen Beschwerden heute obsolet.

17.2 Laxanzien

Obstipation tritt als Erkrankung oder Nebenwirkung (z. B. bei Opioiden) häufig auf.. Zur Behandlung kommen osmotische Laxanzien und solche, die antiresorptiv-sekretorisch (hydragog) wirken, am häufigsten zum Einsatz. Wirkprinzip ist die Vermehrung des Stuhlvolumens mit Auslösung peristaltischer Wellen.

Indikationen: Neben der Obstipation sind weitere Indikationen für Laxanzien die Darmentleerung vor Koloskopie und Darmoperationen (Polyethylenglykole), Erzeugung weichen Stuhls bei schmerzhaftem Analleiden und die hepatische Enzephalopathie bei schwerer Leberschädi-

gung (Laktulose). Bei chronischer, nichtopiodbedingter Obstipation sollte die Ernährung auf ballaststoffreichere Produkte umgestellt werden.

Unerwünschte Wirkungen: Alle Laxanzien (bis auf Füll- und Quellmittel) weisen dieselben Nebenwirkungen auf, die bei **chronischem Gebrauch** auftreten. Es kommt zu:
- **Hypokaliämie** (mit der Folge verminderter Peristaltik)
- **Hyponatriämie** mit sekundärem Hyperaldosteronismus
- **Hypokalzämie** mit der Gefahr der Osteoporose.

Desweiteren treten Veränderungen des Darmes auf wie **Melanosis coli** (Pigmentierung der Darmschleimhaut bei Anthrachinonen) und Verlust von Schleimhautrelief und Haustrierung. Außerdem kann es zu einer Nierenschädigung durch chronische Hypokaliämie sowie Gewöhnung und Darmträgheit kommen.

MERKE Laxanzien sollten immer nur kurzzeitig angewendet werden, da durch sie verursachte Kaliumverluste und eine Gewöhnung die Obstipation verstärken können.

Kontraindikationen: Alle Laxanzien sind kontraindiziert bei paralytischem und mechanischem Ileus, ungeklärten abdominellen Schmerzen, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes und akuten entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

17.2.1 Osmotische Laxanzien

Zu den osmotischen Laxanzien zählen:
- salinische Abführmittel: Natriumsulfat (Bitter-, Glaubersalz), Magnesiumsulfat
- Laktulose
- Polyethylenglykole: PEG, Makrogol.

Wirkungen: Salinische Abführmittel (Natriumhydrogenkarbonat, Natriumsulfat, Magnesiumsulfat) verursachen eine **osmotische** Wasserbindung im Darm mit der Folge der verminderten Eindickung der Fäzes. Natriumsalze bergen bei chronischem Gebrauch die Gefahr der Natriumresorption mit entsprechender Wasserretention mit Hypertonie und Ödemen. Zur Defäkation in Akutsituationen kommt Natriumydrogenphosphat als Klysma zum Einsatz.

Laktulose ist ein synthetisches **Disaccharid** aus Galaktose und Fruktose, das aufgrund seiner geringen Resorption im Darm abführend wirkt. Zusätzlich bewirkt es eine eingeschränkte Resorption von Ammoniak im Kolon, da es durch eine bakterielle Metabolisierung (Nebenwirkung: Meteorismus) in Acetat und Laktat eine pH-Senkung verursacht.

Polyethylenglykole sind synthetisch hergestellte osmotische Substanzen. Sie kommen in der Langzeitanwendung zum Einsatz, da durch Kombination mit Elektrolyten Wasser- und Elektrolytverschiebungen vermieden werden können. Sie weisen im Gegensatz zu Laktulose und Füll- und Quellstoffen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf.

17.2.2 Hydragoge Laxanzien

Beispiele für hydragoge Laxanzien sind:
- Diphenylmethanderivate: Bisacodyl, Natriumpicosulfat
- Anthrachinone.

Wirkungen: Die Wirkung von **Diphenylmethanderivaten** ist abhängig von der Dosierung:
- In niedriger Dosierung kommt es zu einer **verminderten Flüssigkeitsresorption** durch Hemmung der Natriumrückresorption.
- Hohe Dosen verursachen eine erhöhte Flüssigkeitssekretion durch eine aktive Chloridsekretion in den Darm mit der Folge des **erhöhten Wassereinstroms** (**hydragog**) in das Darmlumen.

Anthrachinone sind in pflanzlichen Präparaten enthalten (z. B. Abführtees). Die als Glykoside vorliegenden Verbindungen werden im Dünndarm hydrolytisch in Zucker und Emodine gespalten. Emodine werden wiederum im Dickdarm zum wirksamen Anthranolen reduziert.

Pharmakokinetik: Diphenylmethanderivate gelangen erst über den enterohepatischen Kreislauf in den Dickdarm, nachdem sie bereits im Dünndarm resorbiert wurden. Bei rektaler Gabe von Bisacodyl tritt die Wirkung bereits nach wenigen Stunden ein, bei oraler Gabe nach 6–8 h. **Anthrachinone** wirken im Dickdarm mit einer Latenz von 8–10 h.

17.2.3 Füll- und Quellmittel

Leinsamen und Flohsamen führen über ihre Quellung und damit Volumenzunahme zu einer **reflektorischen Peristaltikzunahme.** Bei nicht ausreichender Flüssigkeitsaufnahme besteht die Gefahr des Obstruktionsileus. Sie sind indiziert bei nicht ausreichendem Stuhlvolumen. Ihre regelmäßige Anwendung im Rahmen der täglichen Ernährung ist sowohl eine präventive als auch eine therapeutische Maßnahme bei Obstipation.

17.2.4 Gleitmittel

Paraffin wirkt durch Vermengung mit dem Stuhl als Gleitmittel und stuhlaufweichend. Bei längerer Anwendung kann es zu Fremdkörpergranulomen in den Bauchorganen kommen, da es in geringem Maß systemisch aufgenommen wird. Zusätzlich werden die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K vermindert resorbiert und es kann zu einer Lipidpneumonie bei Aspiration kommen.

17.3 Motilitätshemmer

Loperamid ist ein nicht BTM-pflichtiges **Opioid.**

Wirkungen: Es vermittelt **keine Analgesie** und besitzt auch kein Missbrauchs- bzw. Suchtpotenzial, da es nicht ZNS-gängig ist. Es wirkt obstipierend durch eine Erregung der Morphinrezeptoren im Darm, wodurch die Darmperistaltik gesenkt und der Sphinktertonus gesteigert wird.

Indikationen: Diarrhöen infolge Hypermotilität und Reisediarrhö.

Pharmakokinetik: Loperamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert, unterliegt aber einem hohen First-Pass-Metabolismus mit damit verbundener geringer Bioverfügbarkeit.

Kontraindikationen: Nicht angewendet werden darf Loperamid bei Ileus, Obstipation, Kindern < 2 Jahren, schweren bakteriellen Diarrhöen mit Fieber oder blutigem Stuhl (verzögerte Toxinausscheidung), akutem Schub einer Colitis ulcerosa und pseudomembranöser Colitis.

18 Beeinflussung des zentralen Nervensystems

18.1 Anästhetika

Ziele einer **Narkose** sind, je nach Art des Eingriffs in unterschiedlichem Ausmaß:
- Sedierung, Hypnose
- Analgesie
- Reflexsupprimierung
- Muskelrelaxation
- retrograde Amnesie.

Um dies zu erreichen, werden heute nahezu ausnahmslos Kombinationsnarkosen durchgeführt (Prämedikation mit Benzodiazepinen, Einleitung mit Injektionsnarkotikum und Muskelrelaxans, Aufrechterhaltung mit Inhalationsnarkotikum). Die Anästhetika schalten reversibel das Bewusstsein und die Reflexaktivität aus. Anforderungen an die Wirkstoffe sind eine gute Steuerbarkeit, eine ausreichende therapeutische Breite (Narkosebreite) und Reversibilität.

18.1.1 Inhalationsanästhetika

Man unterscheidet:
- **flüchtige (volatile) Flüssigkeiten:** Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran (halogenierte Kohlenwasserstoffe)
- **Gase:** Distickstoffmonoxid (N_2O, Lachgas), Xenon.

Inhalationanästhetika zeichnen sich durch eine **gute Steuerbarkeit** im Vergleich zu Injektionsanästhetika aus. Sie werden daher meist zur Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt. Sie besitzen eine geringe Narkosebreite, die halogenierten Kohlenwasserstoffe können außerdem eine maligne Hyperthermie auslösen (s. Anästhesie S. B 59).

DEFINITION Die **minimale alveoläre Konzentration (MAC)** ist ein Maß für die Wirkungsstärke eines Inhalationsanästhetikums. MAC_{50} bezeichnet die Konzentration, bei der die Hälfte der Patienten auf einen definierten Hautreiz keine Abwehrreaktion mehr zeigen. Dabei entspricht eine niedrige MAC einer hohen Wirkstärke.

Wirkungen: Inhalationsanästhetika entfalten ihre narkotische Wirkung aufgrund ihrer **hohen Lipophilie**, je stärker diese ausgeprägt ist, desto höher ist die Wirkpotenz. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt, vermutet wird eine direkte Wirkung an den hydrophoben Domänen von Ionenkanälen. Eine Interaktion mit den folgenden ligandengesteuerten Rezeptoren wird für die klinische Wirkung als wesentlich betrachtet:
- Glyzin- und GABA-Rezeptoren
- glutamaterge AMPA-, NMDA- oder Kainatrezeptoren
- 5-HT_3-Rezeptoren
- nikotinerge ACh-Rezeptoren.

Isofluran: Das potente Narkotikum (MAC 1,2) zeichnet sich aus durch schnelle An- und Abflutung, eine gute relaxierende und schwache analgetische Wirkung. Zudem besitzt es einen stechenden Geruch, weshalb es nicht zur Maskeneinleitung geeignet ist. Es wirkt atemdepressiv und durch Arteriolendilatation hypotensiv. In Kombination mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien kommt es zu einer mäßigen Wirkungsverstärkung. Die Anwendung erfolgt meist in Kombination mit Lachgas.

Desfluran: Bei einer MAC von 6,0 ist es durch schnelle An- und Abflutung gekennzeichnet. Desfluran ist aufgrund seiner geringen Löslichkeit **gut** steuerbar. Die kardiovaskulären Wirkungen sind gering, allein eine dosisabhängige Senkung des peripheren Widerstandes ist zu beobachten. Allerdings kann Desfluran v. a. während der Einleitung (höhere Konzentrationen) zu starken sympathoadrenergen Reaktionen mit Blutdruckanstieg und Tachykardie führen. Desfluran besitzt einen stechenden Geruch.

Sevofluran: Ebenso wie Desfluran weist Sevofluran eine verbesserte Steuerbarkeit der Narkose und geringe kardiovaskuläre Wirkungen auf (MAC 2,0). Die Abflutung erfolgt relativ langsam. Im Gegensatz zu den meisten anderen Inhalationsanästhetika ist es von **angenehmem Geruch** und schleimhautneutral, sodass es zur Maskennarkoseeinleitung (auch bei Kindern) zum Einsatz kommt.

Enfluran: In Deutschland ist Enfluran nicht mehr gebräuchlich. Die MAC liegt bei 1,7. Es bewirkt eine ausgeprägte Muskelrelaxierung. Die Herzfrequenz bleibt konstant, wobei es zu einer dosisabhängigen Blutdruckabnahme durch negative Inotropie kommt. Zusätzlich wirkt es atemdepressiv und erhöht die Katecholaminsensibilität. Die Krampfbereitschaft wird erhöht. Myoklonien, Dyskinesien und Krampfpotenziale im EEG sind beschrieben.

Distickstoffmonoxid: Lachgas (MAC 105) ist ein **geruchloses** Gas, das schnell an- und abflutet. Es wirkt stark analgetisch und schwach anästhetisch, aber nicht muskelrelaxierend. Es hat nahezu keinen Einfluss auf kardiovaskuläre, respiratorische, renale und hepatische Funktionen. Lachgas findet als Zusatzanästhetikum zur Wirkungszunahme und Dosisreduktion von anderen Inhalations- und Injektionsanästhetika Anwendung. Gefährlich ist seine Eigenschaft, in Hohlräume zu diffundieren und so zu lebensbedrohlichen Zuständen bei Pneumothorax und Luftembolie zu führen!

Xenon: Bei einer MAC von 71 zeigt Xenon eine starke und lang anhaltende analgetische Wirkung, gute Steuerbarkeit und keine Kreislaufdepression. Geeignet ist es v. a. für Kinder und Schwangere, ist allerdings bisher aufgrund seines hohen Preises von geringer Bedeutung.

Pharmakokinetik: Inhalationsanästhetika werden über die Lunge aufgenommen und gelangen über das Blut zum Gehirn, wobei die Blut-Hirn-Schranke **kein** Hindernis darstellt. Die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleiches eines Inhalationsanästhetikums zwischen Alveole, Blut und Gehirn ist hauptsächlich von 3 Faktoren abhängig:

Partialdruck: Die Differenz der Partialdrücke ist die treibende Kraft der Diffusion ins Gewebe. Günstig ist es, wenn der Partialdruck in der Anflutungsphase rasch ansteigt, damit sich die Partialdrücke im Gehirn schnell angleichen. Dabei muss bei niedriger Lipidlöslichkeit des Anästhetikums der Partialdruck erhöht werden. Je größer der Partialdruck des Inhalationsanästhetikums im Gehirn ist, desto tiefer ist die Narkose.

Löslichkeitskoeffizient: Eine niedrige Blutlöslichkeit (Blut-Gas-Verteilungskoeffizient) geht mit einem schnellen Anfluten und einer raschen Narkoseeinleitung einher. Gleiches gilt für die Narkoseausleitung: Ein hoher Löslichkeitskoeffizient bedingt eine langsame, ein niedriger eine schnelle Elimination.

Verteilungskoeffizient: Die Verteilung zwischen Blut und ZNS wird bestimmt durch die Durchblutungsrate und die Löslichkeit des Anästhetikums im ZNS (Öl-Blut-Verteilungskoeffizient). Dabei geht ein hoher Verteilungskoeffizient mit einem schnellen Übertreten aus dem Blut in das ZNS einher.

Alle Inhalationsanästhetika werden unverändert über die Lunge ausgeschieden. Das heute in Industrienationen nicht mehr verwendete **Halothan** wird zu großen Teilen über die Leber verstoffwechselt, wobei hepatotoxische Metaboliten entstehen.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen sind je nach Präparat unterschiedlich ausgeprägt (s. auch oben):
- postive oder negative Chronotropie
- dosisabhängiger Blutdruckabfall (negativ inotrope Wirkung und erniedrigter peripherer Gefäßwiderstand)
- Atemdepression (Ansprechen auf Hyperkapnie und Hypoxie ist vermindert)
- ausgeprägte Schleimhautreizung mit Husten und Sekretion
- Erhöhung des intrakraniellen Drucks durch zerebrale Vasodilatation
- dosisabhängige Verminderung der Nierendurchblutung, GFR und Urinausscheidung (Ausnahme: Lachgas).

Kontraindkationen: Die Veranlagung zur **malignen Hyperthermie** (s. Anästhesie S. B 59) ist Kontraindikation für alle Inhalationsanästhetika. Zusätzliche Kontraindikation bei Isofluran ist ein erhöhter Hirndruck.

18.1.2 Injektionsanästhetika

Verwendung zur Narkoseeinleitung finden u. a. Barbiturate (Methohexital, Thiopental; vgl. auch S. 384), Etomidat, Ketamin und Propofol.

Aufgrund der ausgeprägten Lipophilie erfolgt der Wirkungseintritt nach i. v.-Gabe sofort (20–60 sec). Die Wirkdauer ist kurz, die Steuerbarkeit gering (Ausnahme Propofol). Injektionsnarkotika werden nach Wirkung dosiert.

Wirkungen:
Barbiturate: Über ihre direkte Bindung an $GABA_A$-Rezeptoren führen sie zu einer Hyperpolarisation der Nervenzellen und vermindern dadurch die neuronale Erregbarkeit. In niedriger Dosierung wirken Barbiturate sedativ, in mittlerer hypnotisch (mit Dämpfung des REM-Schlafes) und hoher Dosierung narkotisch. Darüber hinaus haben sie einen antikonvulsiven Effekt, führen aber zu keiner ausreichenden Muskelrelaxation oder Analgesie. In subnarkotischen Dosierungen erhöhen sie das Schmerzempfinden. Sie reduzieren den zerebralen Sauerstoffverbrauch und Blutfluss und den intrakraniellen Druck.

Etomidat: Der $GABA_A$-mimetische Wirkstoff wirkt hypnotisch, aber weder muskelrelaxierend noch analgetisch. Etomidat hat leichte hypertensive Effekte und löst keine Kardiodepression aus.

Ketamin: Es wirkt schwach agonistisch an Opioid-Rezeptoren und ausgeprägt antagonistisch (nicht kompetitiv) an NMDA-Rezeptoren. Außerdem beeinflusst Ketamin die zentrale sowie periphere monoaminerge und cholinerge Übertragung und hemmt die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen. Ketamin besitzt eine große therapeutische Breite bei fehlender Organtoxizität.

Ketamin führt zu einer **dissoziativen Anästhesie**. Es kommt zu einem Bewusstseinsverlust bei geöffneten Augen mit **Analgesie** und Amnesie. Zusätzlich sind eine Bronchodilatation und ein vorübergehender Blutdruckanstieg aufgrund einer Sympathikusstimulation zu beobachten. Ketamin erhöht den Muskeltonus und wirkt positiv chronotrop.

Propofol: Propofol hemmt Natrium-Kanäle und aktiviert $GABA_A$- und Glycin-Rezeptoren. Vorteile von Propofol sind ein angenehmes Einschlafen und Aufwachen sowie geringe Übelkeit und Erbrechen nach der Narkose. Es wirkt hypnotisch, aber nicht analgetisch.

Indikationen:

Barbiturate: Sie finden in der Narkoseeinleitung Anwendung, sind allerdings nicht als Mononarkotikum geeignet. Eine weitere Indikation ist die Barbituratnarkose beim Status epilepticus (vgl. S. 384).

Etomidat: Indikationen für Etomidat sind die Narkoseeinleitung bei Herz-Risikopatienten. Es ist Kurzhypnotikum der Wahl bei Kardioversion.

Ketamin: Es ist indiziert zur Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie, insbesondere bei Patienten im Schock oder mit Asthma bronchiale. Weiterhin findet es Anwendung zur Analgesie und Anästhesie in der **Notfallmedizin**. Außerdem kommt es als Kurznarkotikum für diagnostische bzw. therapeutische Eingriffe, zur Analgosedierung intubierter/beatmeter Patienten (v. a. bei hämodynamisch instabilen Patienten), bei therapieresistentem Status asthmaticus und als Adjuvans bei nicht mehr ausreichender Regionalanästhesie zum Einsatz.

Propofol: Es ist bei der Narkoseeinleitung und wegen seiner guten Steuerbarkeit zur **Narkoseunterhaltung** (durch kontinuierliche Zufuhr) indiziert, außerdem zur Kurznarkose (kurze Aufwachphase, keine Nachwirkungen), zur Sedation und zusammen mit Opioid-Analgetika (Fentanyl-Gruppe, S. 402) zur total-intravenösen Anästhesie (TIVA).

Pharmakokinetik: Verantwortlich für die kurze Wirkung der Injektionsanästhetika sind **durchblutungsabhängige Umverteilungsvorgänge**. Anfangs wird der Wirkstoff vorwiegend in Organe mit hoher Durchblutungsrate transportiert, also auch in das Gehirn. Danach nehmen auch die schlechter durchbluteten Gewebe, insbesondere die Muskulatur, die Substanz auf, wodurch die Plasmakonzentration sinkt und der Wirkstoff aus den zuerst erreichten Geweben wieder ins Blut diffundiert. Diese Umverteilung erklärt die kurze Wirksamkeit der Barbiturate (5–30 min). Bei Nachinjektionen bzw. Infusionen ist v. a. die Eliminationsphase der Injektionsanästhetika von Bedeutung, weil die Rückverteilung aus dem ZNS in die nachfolgenden Kompartimente (Muskel und Fett) aufgrund des bereits gespeicherten Anästhetikums eingeschränkt ist. Folge ist eine Wirkungsverlängerung.

Die Elimination der Injektionsanästhetika erfolgt renal und hepatisch.

Unerwünschte Wirkungen:

Barbiturate: In **narkotischer** Dosierung kommt es zu einer **kardiovaskulären Depression** (Abnahme des Herzzeitvolumens und reflektorische Zunahme der Herzfrequenz) und einer Atemdepression mit eingeschränkter Reaktion auf Hyperkapnie und Hypoxie. Desweiteren werden vegetative Reflexe bei erhöhtem Vagotonus (Husten, Broncho-/Laryngospasmus) und Gefäßreizungen beobachtet.

Metabolit von Thiopental ist Pentobarbital, das eine lange Halbwertzeit besitzt. Bei Nachdosierungen besteht daher Kumulationsgefahr. Methohexital neigt wegen seiner kurzen Eliminationsphase kaum zur Kumulation.

Zu den Nebenwirkungen in hypnotischer Dosierung s. S. 384.

Etomidat: Es verursacht nur eine leichte Atemdepression und weist die **geringste** kardiovaskuläre Belastung aller Injektionsanästhetika auf. Wie die Barbiturate kann es die Gefäßwand reizen. Außerdem kann es zu motorischen Störungen (Myoklonien, Dyskinesien) und einer Minderung der Kortisolsynthese in der Nebenniere kommen (keine Dauergabe).

Ketamin: Die Gabe von Ketamin führt über den sympathomimetischen Effekt zu Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Eine Atemdepression bis zur Apnoe kann sich entwickeln. In der Aufwachphase sind **Alpträume** und **Halluzinationen** möglich. Außerdem kann Ketamin die Abwehrreflexe im Pharynx- und Larynxbereich steigern.

Propofol: Propofol verursacht eine Atemdepression bis zur Apnoe und einen Blutdruckabfall (Vasodilatation, negative Inotropie). Außerdem werden Erregungsphänomene (spontane Bewegungen, Myoklonien) beobachtet. Es kann zu lokalen Schmerzen während der Injektion, Histaminfreisetzung und sexuellen Phantasien kommen.

Sehr selten kommt es zum sog. **Propofol-Infusions-Syndrom** unter Dauergabe. Charakteristisch sind eine schwere metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Arrhythmien und Herz-Kreislauf-Versagen.

Kontraindikationen:

Barbiturate:

- akute Porphyrie
- ausgeprägte Leber- oder Niereninsuffizienz
- ausgeprägte Myokardinsuffizienz (Schock), Myokardinfarkt
- akute Intoxikationen mit zentral dämpfenden Pharmaka/Alkohol
- Status asthmaticus.

Etomidat:

- Neugeborene und Säuglinge (bis 6. Monat)
- Schwangerschaft, Stillzeit.

Ketamin:

- akuter Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit
- nicht adäquat eingestellter Hypertonus
- Schädel-Hirn-Trauma, erhöhter Hirndruck bei Spontanatmung
- Präeklampsie, Eklampsie, psychiatrische Erkrankungen.

Propofol:

- kardiovaskuläre Insuffizienz, Hypovolämie
- Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder (< 3 Jahre)
- Mindestalter für Dauersedation 17 Jahre (Gefahr des Propofol-Infusions-Syndroms).

18.2 Hypnotika, Sedativa und Tranquillanzien

18.2.1 Benzodiazepine

Benzodiazepine sind aufgrund ihrer großen Indikationsbreite häufig verwendete Arzneimittel. Sie kommen als Tranquilizer (Anxiolytikum, Ataraktikum), Hypnotikum, zentrales Myotonolytikum und Antikonvulsivum zum Einsatz und können in kurz, mittellang und lang wirksame Substanzgruppen eingeteilt werden (**Tab. 18.1**). Benzodiazepine besitzen eine große therapeutische Breite bei relativ geringer Toxizität.

Wirkungen: Benzodiazepine binden an die Benzodiazepinbindungsstelle zentraler $GABA_A$-Rezeptoren und erhöhen deren Affinität zu GABA. Folge ist eine verlängerte Öffnung von Chlorid-Kanälen und damit verbunden eine verstärkte Wirkung des dämpfenden Transmitters GABA (**Abb. 18.1**). Zielorte sind vor allem das limbische System und die Formatio reticularis.

Das Wirkprofil aller Benzodiazepine ist gleich. Die Wirkung ist abhängig von der Dosis. In aufsteigender Dosierung wirken Benzodiazepine **anxiolytisch**, anterograd amnestisch, zentral **muskelrelaxierend**, **antikonvulsiv** und **sedativ/hypnotisch**. Benzodiazepine besitzen keinen antipsychotischen Effekt und keine analgetische Wirkung.

MERKE Bereits nach wenigen Wochen kann es durch Rezeptor-Downregulation zu einer Toleranzentwicklung mit Wirkungsabnahme kommen, insbesondere die antiepileptische Wirkung ist davon betroffen.

Indikationen: Es gibt zahlreiche Indikationen für Benzodiazepine abhängig von ihrer Dosierung:
- Angststörungen, Erregungs- und Spannungszustände, Panikattacken
- Schlafstörungen
- Prämedikation und Narkoseeinleitung in der Anästhesie
- Krampfzustände, Epilepsie (Grand-mal-Anfall, Status epilepticus, Fieberkrampf bei Kindern)
- zentrale Spastik, Muskelverspannungen, Tetanus.

Pharmakokinetik: Aufgrund ihrer **Lipophilie** werden Benzodiazepine gut resorbiert und können die Blut-Hirn-Schranke gut passieren. Eine verlängerte Wirkdauer ergibt sich bei verzögerter Metabolisation im Alter, bei Lebererkrankungen und in Kombination mit anderen Pharmaka (z. B. Cimetidin, Fluoxetin). Kumulationsgefahr besteht bei Benzodiazepinen, bei denen im Rahmen der Verstoffwechslung aktive Metaboliten mit einer langen Halbwertszeit entstehen (z. B. Clonazepam und Diazepam). Alle Benzodiazepine werden hepatisch metabolisiert und renal eliminiert.

Tab. 18.1 Benzodiazepine

Wirkstoff	Halbwertzeit	Applikation	Indikationen
kurz wirksam			
Brotizolam	4–8 h	oral	Hypnotikum
Midazolam	2–4 h	i. v., oral	Prämedikation, Narkoseeinleitung und Sedierung, Hypnotikum
Triazolam	2–8 h	oral	Hypnotikum
mittellang wirksam			
Alprazolam	10–25 h	oral	Anxiolyse, Panikstörungen
Bromazepam	10–20 h (langsamer Wirkungseintritt)	oral	Anxiolyse, Schlafstörungen
Flunitrazepam	10–30 h	oral, i. v.	Hypnotikum, Narkoseeinleitung
Lormetazepam	8–15 h	oral	Hypnotikum
Lorazepam	10–20 h	oral	Anxiolyse, Schlafstörungen
Oxazepam	5–20 h (langsamer Wirkungseintritt)	oral	Anxiolyse, Schlafstörungen
Temazepam	5–15 h	oral	Schlafstörungen, Hypnotikum
lang wirksam			
Chlordiazepoxid	20–50 h	oral	Anxiolyse
Clobazam	20 h	oral	Anxiolyse, Krampfanfälle
Clonazepam	30–40 h	i. v., oral	Krampfanfälle
Diazepam	30–60 h	oral, i. v., rektal	Anxiolyse, Sedierung, Krampfanfälle
Flurazepam	20–100 h	oral	Schlafstörungen
Nitrazepam	20–30 h	oral	Schlafstörungen
Tetrazepam	15–40 h	oral	Myotonolyse

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen korrelieren mit der therapeutischen Wirkung:
- Gleichgültigkeit, Affektabflachung
- **Tagessedation**, Müdigkeit, Schläfrigkeit, verminderte Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit
- **Missbrauch** und **Abhängigkeit** (mit Toleranz und Dosissteigerung oder bei therapeutischer Dosierung, geringer als bei Barbituraten)
- Muskelschwäche (Sturzgefahr), Gangstörungen, verwaschene Sprache
- Atemdepression (v. a. bei gleichzeitiger Opioideinnahme oder COPD)
- Amnesie

- paradoxe Erregung mit Rededrang, Unruhe, Schlaflosigkeit und Angst (besonders bei Kindern und älteren Menschen)
- Schlaflosigkeit nach plötzlichem Absetzen (Rebound-Insomnie → ausschleichend dosieren)
- Appetitsteigerung mit Gewichtzunahme
- Libidoverlust, Zyklusstörungen, Potenzstörungen.

Längerer Gebrauch in der späten Schwangerschaft führt beim Neugeborenen zum **Floppy-Infant-Syndrom** mit körperlichen Entzugsymptomen, Verhaltensstörungen, Muskelschwäche mit Atemdepression und Trinkschwäche, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und erniedrigtem Apgar-Score.

MERKE Je länger die Wirkdauer eines Benzodiazepins ist, desto eher kommt es zum „Hang-over“ mit Tagessedation und Kumulation. Je kürzer die Wirkdauer eines Benzodiazepins ist, desto eher kommt es zur „Rebound-Insomnie“ nach Absetzen, Wirkungsverlust bei chronischer Anwendung und Amnesie.

Akute Überdosierung: Ein Suizid mit Benzodiazepin-monopräparaten ist aufgrund der geringen Toxozität nahezu unmöglich. In der Regel handelt es sich allerdings um **Mischintoxikationen** mit gegenseitiger Wirkungsverstärkung mit potenziell vitaler Bedrohung durch ZNS-Depression bis zum Koma und Ateminsuffizienz.

Bei einer Monointoxikation sind zumeist eine Kohlegabe und Laxanzien ausreichend. Als Antidot steht **Flumazenil**, ein kompetitiver Benzodiazepin-Antagonist, zur Verfügung (**Abb. 18.1**). Er hebt sämtliche Benzodiazepinwirkungen auf. Flumazenil besitzt eine rasche Wirkung und kurze Wirkdauer und birgt die Gefahr von Krampfanfällen bei Kleinkindern. Als unerwünschte Wirkungen können Übelkeit und Erbrechen, Unruhe, Angst und eine akute Entzugssymptomatik bei vorherigem Benzodiazepinabusus auftreten.

Wechselwirkungen: Benzodiazepine besitzen weniger Interaktionen als Barbiturate. Kombination mit anderen sedierenden oder atemdepressiv wirkenden Substanzen (**Alkohol**, ältere Antihistaminika, Barbiturate, Hypnotika, Narkotika, Antidepressiva, Neuroleptika, Opioide, Muskelrelaxanzien) führt zu einer Verstärkung dieser Effekte. Gleichzeitige Gabe von Antihypertensiva und Clozapin bewirkt eine additive Blutdrucksenkung. Bei Kombination mit CYP-3A4-Inhibitoren (Cimetidin, Diltiazem, Erythromycin, Clarithromycin) wird der Abbau der Benzodiazepine gehemmt mit der Folge der Wirkungsverstärkung. Andersherum kommt es bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Barbituraten zu einem beschleunigten Abbau mit einer Wirkungsabschwächung.

Kontraindikationen: Hierzu zählen Myasthenia gravis, Ataxie, akutes Engwinkelglaukom, Schwangerschaft (v. a. 1. Trimenon), Stillzeit, akute respiratorische Insuffizienz, Patienten mit Atemwegsobstruktionen, anterograde Amnesie, Schlafapnoe-Syndrom, die Kombination mit Alkohol (verstärkte Alkoholwirkung) und Abhängigkeitserkrankungen bzw. Suchtanamnese.

18.2.2 Benzodiazepinähnliche Substanzen

Nicht-Benzodiazepin-$GABA_A$-Agonisten (NBA, Z-dativa) wirken als **Hypnotikum** (Schlafmittel). Zum Einsatz kommen Zaleplon, Zolpidem und Zopiclon.

Wirkungen: Alle 3 Substanzen wirken am zentralen **GABA-Rezeptorkomplex** agonistisch und vermitteln eine benzodiazepinähnliche Wirkung (sedierend, hypnotisch), der anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Effekt ist aber geringer ausgeprägt. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen kommt es seltener zu „Hang-over“, „Rebound-Insomnie“ und Abhängigkeit bzw. Toleranz. NBAs sind ebenfalls mit Flumazenil antagonisierbar.

Indikationen: Schlafstörungen.

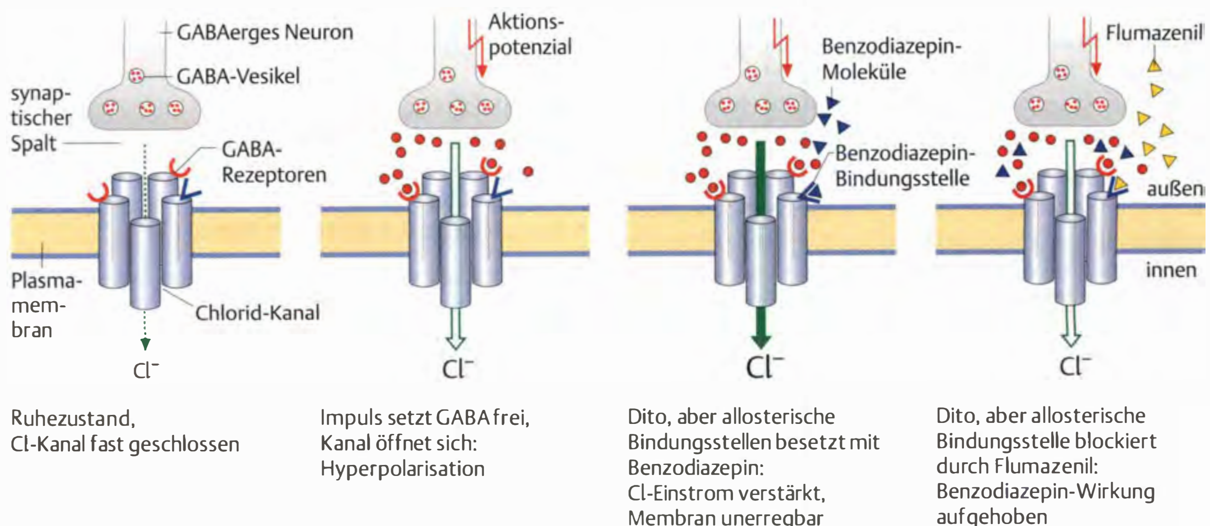


Abb. 18.1 **Wirkung der Benzodiazepine.** Benzodiazepine verstärken die GABA-Wirkung an den $GABA_A$-Rezeptoren. Flumazenil ist ein Benzodiazepin-Antagonist. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

Unerwünschte Wirkungen: Schläfrigkeit am Folgetag, Schwindel, Amnesie, Übelkeit und Verwirrtheit können auftreten.

Kontraindikationen: Siehe Benzodiazepine.

18.2.3 Chloralhydrat

Wirkungen: Chloralhydrat ist eines der ältesten Schlafmittel und hat über die Verstärkung der GABA-Wirkung sedative, hypnotische und antikonvulsive Effekte, allerdings bei geringer therapeutischer Breite. Es kommt nur selten zu paradoxen Reaktionen und der Schlafverlauf wird nur gering beeinflusst.

Indikationen: Chloralhydrat ist indiziert bei Schlafstörungen und Unruhezuständen (auch bei Kindern). Aufgrund der Nebenwirkungen und besserer Alternativen ist der Einsatz heute selten.

Unerwünschte Wirkungen: Sie beinhalten Schleimhautreizung im Magen-Darm-Trakt und eine rasche Toleranzentwicklung. Zudem wirkt Chloralhydrat hepatotoxisch, nephrotoxisch und arrhythmogen.

Kontraindikationen: Choralhydrat ist kontraindiziert bei ausgeprägter Leber- und Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Magen-Darm-Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

18.2.4 Clomethiazol

Wirkungen: Clomethiazol wirkt stark sedierend, hypnotisch und antikonvulsiv. Bei längerfristiger oraler Anwendung besteht **Abhängigkeitsgefahr**.

Indikationen: Es ist indiziert bei Prädelir und Delirium tremens beim **Alkoholentzug** und schweren Erregungszuständen. Die Indikation sollte streng gestellt werden und die Gabe nur kurzfristig (max. 14 Tage, Abhängigkeitspotenzial) unter **stationärer** Aufsicht erfolgen.

Als Reservehypnotikum kann es bei älteren, zerebralsklerotischen, agitierten Patienten eingesetzt werden.

Pharmakokinetik: Clomethiazol besitzt eine **geringe therapeutische Breite**. Es wird oral verabreicht und unterliegt einer ausgeprägten hepatischen Metabolisierung. Es wird hepatisch eliminiert und ist plazentagängig.

Unerwünschte Wirkungen: Bereits in niedrigen Dosen kommt es zu Müdigkeit und Benommenheit sowie Missempfindungen (Parästhesien, Juckreiz, Niesreiz). Weitere unerwünschte Wirkungen sind Speichel- und Bronchialsekretion, Atemdepression, Kardiodepression und allergische Reaktionen.

Kontraindikationen: Clomethiazol ist kontraindiziert bei Ateminsuffizienz, Schlafapnoe-Syndrom, obstruktiven Atemwegserkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit, in Kombination mit Alkohol (Todesfälle beschrieben) und bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz.

18.2.5 H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten

Diphenhydramin und **Doxylamin** sind stark sedativ wirkende H_1-Histamin-Rezeptor-Antagonisten (S. 373). Zudem besitzen sie antiemetische Eigenschaften. Sie haben eine relativ große therapeutische Breite und sind Bestandteil vieler rezeptfrei erhätlicher Hypnotika. Sie führen zu typischen anticholinergen Nebenwirkungen.

18.2.6 Barbiturate

Seit Einführung der Benzodiazepine sind Barbiturate als Schlafmittel nicht mehr im Handel. Als Antiepileptikum ist **Phenobarbital** von Bedeutung. Zu Methohexital und Thiopental s. S. 380.

Wirkungen: Siehe S. 380.

Indikationen: Hauptindikation für Phenobarbital sind Grand-Mal-Anfälle und ein therapieresistenter Status epilepticus.

Pharmakokinetik: Phenobarbital ist schlecht lipidlöslich mit der Folge eines verzögerten Wirkungseintritts (nach ca. 15 min). Es wird über die Nieren ausgeschieden. Phenobarbital kann oral und intravenös verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen: In **hypnotischer** Dosierung sind folgende Nebenwirkungen zu beobachten:
- Schläfrigkeit, Ataxie
- paradoxe Erregung (v. a. bei Kindern und älteren Patienten)
- Abhängigkeit bei chronischer Einnahme, Entzugsanfälle
- megaloplastische Anämie
- Floppy-Infant-Syndrom (S. 382)

Zu den Nebenwirkungen in narkotischer Dosierung s. S. 381.

Akute Überdosierung: Eine akute Überdosierung mit Barbituraten äußert sich in zentralen Symptomen mit:
- Bewusstseinsstörungen bis hin zu tiefem Koma
- Atemdepression bis Apnoe
- Muskeltonusverlust, Abschwächung der Reflexe bis Areflexie
- EEG-Abflachung bis zur Nulllinie
- Hypothermie
- Mydriasis
- Hypotonie bis Schock
- Blasenbildung/Dekubiti durch Hypoxie.

In Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis und des Barbiturats tritt der Tod in kurzer Zeit (hochdosiertes Thiopental oder Pentobarbital) oder nach einigen Stunden mit protrahiertem Kreislaufversagen ein oder erst nach einigen Tagen in allgemeiner Anoxie, Hypothermie, Nierenversagen und massiven Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Eine gleichzeitige Alkoholaufnahme erniedrigt die Letaldosis erheblich.

Therapeutisch stehen nur generelle Maßnahmen wie Intubation/Beatmung, Verhinderung der weiteren Resorption des Barbiturates und forcierte Ausscheidung

bzw. Elimination sowie Korrektur des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes zur Verfügung. Ein Antidot gibt es **nicht**.

Wechselwirkungen: Barbiturate interagieren mit allen Substanzen, die eine sedierende oder atemdepressive Wirkung besitzen. Zentral dämpfende und atemdepressive Effekte werden verstärkt.

Der durch Enzyminduktion beschleunigte Abbau führt zu einer Wirkungsverminderung von oralen Antikoagulanzien, Antiepileptika, Digitoxin, Doxycyclin, Chloramphenicol, Glukokortikoiden, oralen Kontrazeptiva und Zytostatika.

Valproinsäure und MAO-Hemmer hemmen den Abbau von Barbituraten und verstärken damit ihre Wirkung.

Kontraindikationen: Siehe S. 381.

18.2.7 L-Tryptophan

Wirkungen: L-Tryptophan ist eine biologische Vorstufe des Neurotransmitters **Serotonin**. Es vermittelt einen milden schlafanstoßenden und antidepressiven Effekt.

Indikationen: L-Tryptophan ist indiziert bei Schlafstörungen und depressiven Syndromen.

Pharmakokinetik: Nur 2,5 % des eingenommen Tryptophans passieren die Blut-Hirn-Schranke und werden zu Serotonin metabolisiert, weil 95 % in der Leber verstoffwechselt werden und die restlichen 2,5 % peripher zu Serotonin metabolisiert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Wechselwirkungen: Bei Kombination mit MAO-Hemmern oder Serotoninwiederaufnahmehemmern besteht die Gefahr eines Serotonin-Syndroms.

Kontraindikationen: L-Tryptophan ist kontraindiziert bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz und bei Vorliegen eines Karzinoid-Syndroms.

18.2.8 Buspiron

Wirkungen: Buspiron ist ein 5-HT_{1A}-Agonist und wirkt mit einer Verzögerung von bis zu 2 Wochen anxiolytisch. Er besitzt eine große therapeutische Breite, aber kein Gewöhnungs- oder Abhängigkeitspotenzial.

Indikationen: Buspiron wird eingesetzt bei generalisierter Angst und Angststörungen. Benzodiazepine sollten vorher ausgeschlichen werden. Buspiron ist nicht geeignet, um Entzugssymptome nach Absetzen von Benzodiazepinen zu therapieren.

Unerwünschte Wirkungen: Sie umfassen Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Alpträume.

Kontraindikationen: Buspiron ist kontraindiziert bei akutem Engwinkelglaukom, Myasthenia gravis, ausgeprägter Leber- und Niereninsuffizienz und während Schwangerschaft und Stillzeit.

18.3 Neuroleptika

Neuroleptika (Antipsychotika) werden in erster Linie wegen ihrer antipsychotischen Wirkung eingesetzt, insbesondere bei Schizophrenie. Dieser Effekt entfaltet sich erst mit einer Latenz von mehreren Wochen nur bei psychisch Kranken und äußert sich in einer psychomotorischen Dämpfung mit der Distanzierung von psychotischen Erlebnissen. Einige Neuroleptika rufen außerdem eine Sedation hervor, die von Beginn an besteht und auch bei Gesunden zu beobachten ist.

18.3.1 Konventionelle (klassische) Neuroleptika

Die konventionellen Neuroleptika können in nieder- und hochpotente Substanzen eingeteilt werden (**Tab. 18.2**). Diese Einteilung ist unabhängig von den verschiedenen Substanzklassen:

- **niederpotente Neuroleptika:**
  - **Phenothiazine:** Levomepromazin, Perazin, Promazin, Promethazin, Thioridazin
  - **Thioxanthene:** Chlorprothixen, Zuclopenthixol
  - Butyrophenone: Melperon, Pipamperon
  - Benzamid: Sulpirid (wird z. T. auch zu den atypischen Neuroleptika gezählt)
- **hochpotente Neuroleptika:**
  - Phenothiazine: Fluphenazin, Perphenazin
  - Thioxanthene: Flupentixol
  - **Butyrophenone:** Benperidol, Droperidol, Haloperidol
  - Diphenylbutylpiperidine: Fluspirilen, Pimozid.

Wirkungen: Hauptwirkmechanismus der konventionellen Neuroleptika ist die **Blockade** der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren im ZNS (vorwiegend **D_2-Rezeptoren**, in geringerem Ausmaß auch D_3-Rezeptoren). Dopamin-Rezeptoren sind in unterschiedlichen Abschnitten des Gehirns zu finden. Abhängig von ihrer Lage erfüllen sie verschiedene Funktionen, die sich in den unterschiedlichen Wirkungen bei einer Rezeptorblockade widerspiegeln (**Tab. 18.2**):

- **antipsychotisch:** Minderung der psychotischen Symptome durch Hemmung der D_2-Rezeptoren im mesolimbischen System

Tab. 18.2 **Gegenüberstellung nieder- und hochpotenter Neuroleptika**

	niederpotente Neuroleptika	**hochpotente Neuroleptika**
Substanzklasse	vorrangig Phenothiazine und Thioxanthene	vorrangig Butyrophenone
antipsychotisch	schwach	stark
sedierend	stark	schwach
extrapyramidal-motorische Störungen	selten	häufig
vegetative Störungen	ausgeprägt	schwach
kardiale Beeinflussung	eher kardiotoxisch	kaum

- **psychomotorische Dämpfung, Sedation:** Aggressivität und Erregung werden gemindert, dabei korrelieren tendenziell die antipsychotische Komponente und die sedative bzw. dämpfende Wirkung negativ miteinander
- antiemetisch: durch Inhibierung der D_2-Rezeptoren in der Area postrema
- hypotherm: durch funktionelle Ausschaltung des Wärmeregulationszentrums im Thalamus.

Desweiteren wirken konventionelle Neuroleptika durch Blockade auch anderer Rezeptoren anticholinerg, α-sympatholytisch, antihistaminerg und antiserotoninerg (Ausnahme: Sulpirid als reiner D_2-Antagonist).

Konventionelle Neuroleptika bessern v. a. die akut auftretende **Plus-Symptomatik**, die Minus-Symptomatik wird kaum beeinflusst. Der Wirkungseintritt konventioneller Neuroleptika kann in 3 Phasen eingeteilt werden:

Phase 1: Der sedierende, schlafanstoßende Effekt mit psychomotorischer Dämpfung überwiegt. Es kann zu orthostatischen Dysregulationen und **Frühdyskinesien** kommen („Zungenschlund-Syndrom“, s. u.).

Phase 2: Die Antriebsminderung bleibt erhalten, die vegetativen Begleitscheinungen nehmen ab.

Phase 3: Der antipsychotische Effekt tritt ein. Der Patient distanziert sich von psychotischen Erlebnissen, zeigt zunehmend Krankheitseinsicht und wird emotional ausgeglichen.

MERKE Niederpotente Neuroleptika weisen stark sedierende und eher schwach antipsychotische Effekte auf und lösen weniger häufig extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) aus. Hochpotente Neuroleptika wirken ausgeprägt antipsychotisch und kaum sedierend und verursachen häufig EPS.

Indikationen: Hauptindikation ist die **Schizophrenie** (Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe), daneben auch manische Episoden bei bipolarer Störung, postoperative pyschische Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Alkoholdelir und psychomotorische Erregungszustände.

Nichtpsychiatrische Indikationen beinhalten chronische Schmerzzustände, Anästhesie, Prämedikation, Neuroleptanalgesie und antiemetische Therapie. Für Letztere steht der Dopamin-Rezeptor-Antagonist **Metoclopramid** zur Verfügung. Er ist indiziert bei Übelkeit und Erbrechen (auch zytostatikainduziertem) und Motilitätsstörungen des Gastronintestinaltraktes.

Pharmakokinetik: Neuroleptika werden hepatisch verstoffwechselt und renal eliminiert. Die nichtkonjugierten Metaboliten sind häufig noch aktiv, wenn auch geringer als die Ausgangssubstanz.

Unerwünschte Wirkungen: Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen konventioneller Neuroleptika und Metoclopramid stehen die **extrapyramidal-motorischen Störungen** (EPS) durch Blockade der Dopamin-Rezeptoren im Striatum. Die EPS lassen sich in Frühdiskinesien, Parkinsonoid, Akathisie und Spätdyskinesien einteilen:

Frühdyskinesien: Sie treten innerhalb der ersten Woche (Stunden bis Tage) nach Therapiebeginn oder Dosiserhöhung bei ca. 10 % der Patienten auf und äußern sich durch unwillkürliche bizarre Kontraktion der quergestreiften Muskulatur, v. a. im Kopf-Hals-Bereich. Typisch sind Zungenschlundkrämpfe, Blickkrämpfe (okulogyre Krise), Blepharospasmus, Verkrampfung der Kiefermuskulatur, choreatische, athetoide und Torsionsdystonien. Die Frühdyskinesien bilden sich rasch zurück und können kurzfristig mit **Anticholinergika** (Biperiden oder Trihexyphenidyl) und Dosisreduktion behandelt werden. Risikofaktoren sind parenterale Gabe und junge Männer.

Parkinsonoid: Es tritt in der 1. bis 10. Woche mit einer Wahrscheinlichkeit von 15–20 % auf. Es geht einher mit einer Einschränkung der Feinmotorik, Rigor, Akinese, Trippelgang, Hypo- bis Amimie, Salbengesicht und Tremor und bildet sich langsam zurück. Pathogenetisch beruht diese Störung auf einem cholinergen Übergewicht. Es kann mit **Anticholinergika** behandelt werden. Alternativ kann die Dosis reduziert oder das Neuroleptikum gewechselt werden.

Akathisie: Sie tritt ebenfalls ein bis mehrere Wochen nach Therapiebeginn auf (Wahrscheinlichkeit 20 %) und ist durch eine ausgesprochene Sitzunruhe gekennzeichnet. Eine Rückbildung erfolgt nur langsam. Therapeutisch stehen β-Blocker, Benzodiazepine und eine Dosisreduktion bzw. eine Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum zur Auswahl.

Spätdyskinesien: Sie können dosisunabhängig nach frühestens 6 Monaten auftreten, meist allerdings erst nach mehreren Jahren. Die Wahrscheinlichkeit hierfür beträgt 15–20 %. Die Symptome sind abnorme, unwillkürliche Bewegungen der Kopf- und Extremitätenmuskulatur (z. B. rhythmischer Lippentremor, wälzende Zungenbegungen, periorale Dyskinesien, Schleuderbewegungen, Torti- und Retrocollis, Schiefhaltung des Kopfs, Halses und der Schultern). Sie verstärken sich durch Stress, verschwinden im Schlaf und bilden sich nur sehr langsam zurück, z. T. sind sie sogar **irreversibel**. Zur Vermeidung von Spätdyskinesien kann prophylaktisch eine niedrige Neuroleptikadosis gegeben oder auf Clozapin (s. u.) umgestellt werden. Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht, zerebrale Vorschädigung, affektive Störung, Diabetes mellitus und hohes Alter.

Weitere unerwünschte Wirkungen konventioneller Neuroleptika sind:

- Sedation und Depressionen bei Dauertherapie und prädisponierten Patienten (zentrale D_2-Rezeptoren) als psychische Nebenwirkungen
- Anstieg des Prolaktinspiegels (Dopamin-Rezeptoren des tubero-infundibulären Systems) mit Fertilitätsstörungen, Amenorrhö, Potenz- und Libidostörungen
- Gewichtszunahme, Benommenheit (antihistaminerge Wirkung)

- direkt kardiotoxisch mit Repolarisationsstörungen, Extrasystolen bis hin zu schweren Herzrhythmusstörungen, Verlängerung des QTc-Intervalls
- Blutdrucksenkung, Reflextachykardie und orthostatischer Kollaps (α_1-adrenolytische Wirkung)
- Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsbeschwerden, Akkomodationsstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks v. a. bei Thioridazin (anticholinerge Wirkung)
- allergische/toxische Reaktionen in der Haut (Pigmentierung, Photosensibilität), der Leber (intrahepatische Cholestase, Ikterus; selten bei Phenothiazinen) und der Hämatopoese (Leukozytopenie)
- verminderte Glukosetoleranz (selten)
- Herabsetzung der Krampfschwelle mit der Gefahr zerebraler Krampfanfälle
- Malignes neuroleptisches Syndrom (s. Neurologie S. B 1004).

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich die unerwünschten Wirkungen. Gleichzeitige Einnahme blutsdrucksenkender Pharmaka führt zu einer additiven Blutdrucksenkung. Simultane Gabe von Adrenalin führt zur Adrenalin-Umkehr mit Blutdruckabfall. Trizyklische Antidepressiva, Propranolol, Pindolol, orale Antikoagulanzien und Phenytoin werden über dasselbe Enzym verstoffwechselt (CYP 2D 6); eine Kombination mit Neuroleptika führt zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung. Inhibitoren von CYP 2D 6 (z. B. Chinidin, Cimetidin, Fluoxetin) erhöhen ebenfalls die Neuroleptikaeffekte. MAO-Hemmer und Lithium führen zu einer gegenseitigen Spiegelerhöhung und erhöhen die Neurotoxizität. Eine gegenseitige Wirkungsabschwächung ist bei Kombination mit Amantadin, Levodopa, Bromocriptin und anderen Dopaminagonisten zu beobachten. Metoclopramid und andere Dopaminantagonisten verstärken wiederum die extrapyramidalen Nebenwirkungen. Anticholinergika führen zu additiven anticholinergen Effekten. Haloperidol, Promethazin und Thioridazin können in Kombination mit QT-verlängernden Substanzen ventrikuläre Arrhythmien und Torsade-de-pointes-Tachykardien auslösen.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen zählen Intoxikationen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Substanzen, schwere Bewusstseinsstörungen, hirnorganische Vorschädigung, Parkinsonismus und bekanntes neuroleptisches Syndrom. Relative Kontraindikationen umfassen Epilepsie, Störungen der Hämatopoese, Hypotonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, ausgeprägte Leber- und Niereninsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie und Pylorusstenose. Für einige der Wirkstoffe bzw. Präparate besteht eine Kontraindikation bei Schwangerschaft und während der Stillzeit.

18.3.2 Atypische Neuroleptika

Atypische Neuroleptika rufen in wesentlich geringerem Ausmaß EPS hervor als konventionelle Neuroleptika (bzw. im Fall von Clozapin überhaupt keine). Auch sie gehören unterschiedlichen Substanzklassen an:

- trizyklische atypische Neuroleptika: z. B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin
- Benzamid: Amisulprid
- Benzisothiazol-Derivate: Risperidon, Ziprasidon
- Aripiprazol.

Atypische Neuroleptika weisen gute antipsychotische Effekte bei geringen bis fehlenden extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen auf.

Wirkungen: Während wie oben besprochen konventionelle Neuroleptika ihren antipsychotischen Effekt v. a. über eine Hemmung des D_2-Rezeptors vermitteln und nur die Positiv-Symptomatik beeinflussen, sind atypische Neuroleptika über eine Inhibierung des D_2- und des **5-HT_2-Rezeptors** antipsychotisch wirksam und beeinflussen sowohl Negativ- als auch **Positiv-Symptomatik**. Ihr maximaler Effekt tritt eventuell erst nach Monaten ein.

Eine Ausnahme bildet der Sulpirid-Abkömmling **Amisulprid**, der ein reiner D_2- und D_3-Antagonist ist ohne Wirkung auf den 5-HT_2-Rezeptor. **Aripiprazol** wirkt am D_2-Rezeptor nur als partieller Antagonist, d. h. bei niedrigen synaptischen Dopaminkonzentrationen agonistisch, bei hohen antagonistisch.

Clozapin hemmt im Gegensatz zu den anderen Neuroleptika weniger die D_2- als vielmehr die **D_4-Rezeptoren**, was aber wahrscheinlich keine wesentliche Rolle für das antipsychotische Wirkprofil spielt. Es verursacht keine oder nur sehr selten EPS und nur in Ausnahmefällen Spätdyskinesien. Weitere Wirkungen und auch Nebenwirkungen sind substanzspezifisch und aus **Tab. 18.3** ersichtlich.

Indikationen: Auch für atypische Neuroleptika ist die Hauptindikation die **Schizophrenie**, für Clozapin die therapieresistente Schizophrenie und dopaminagonistisch-verursachte Halluzinationen bei Parkinson-Patienten. Eine weitere Indikation für Olanzapin ist die Akuttherapie und Prophylaxe manisch-affektiver Störungen. Quetiapin ist auch indiziert zur Behandlung von bipolaren Störungen (schwere manische oder depressive Episoden).

Unerwünschte Wirkungen: Siehe **Tab. 18.3**. Eine wichtige Nebenwirkung ist die **Agranulozytose**, die v. a. im Zusammenhang mit einer Dauergabe von **Clozapin** bei ca. 1 % der Patienten auftritt. Deswegen sind regelmäßige (bei Clozapin in den ersten 18 Wochen wöchentliche) Blutbildkontrollen erforderlich und bei Auftreten einer Leukopenie ist ein sofortiges Absetzen indiziert.

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich die unerwünschten Wirkungen. Die gleichzeitige Einnahme blutdrucksenkender Pharmaka führt zu einer additiven Blutdrucksenkung. Eine simultane Gabe von Adrenalin und Clozapin führt zur Adrenalin-Umkehr mit Blutdruckabfall. Inhibitoren von CYP 1A2, CYP 2D 6 und CYP 3A4 (Fluvoxamin, Cimetidin, Erythromycin, Clarithromycin, Sertralin, Paroxetin, Fluoxetin, Ciprofloxacin, Enoxacin u. a.) steigern die Clozapineffekte. Andersherum verringern Carbamazepin, Barbiturate, Phenytoin, Rifam-

Tab. 18.3 Erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen einiger atypischer Neuroleptika

Wirkung	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Amisulprid	Risperidon	Ziprasidon	Aripiprazol
Sedation	+ + +	+	+ + +	+	+	–	+
EPS	–[1]	+	–[1]	+ +	+ +	–[1]	+
Agranulozytose	+ + +	–	–	–	–	–	–
Senkung der Krampfschwelle	+ + +	+	–	+	–	+	+
Gewichtszunahme	+ + +	+ + +	+ +	–	+ +	–	–
Prolaktinanstieg	–	–	–	+ + +	+ + +	+	–
orthostatische Hypotonie	+ + +	+	+ +	+	+	–	–
QT-Verlängerung	–	+	–	+	+	+ +	–
anticholinerge Effekte	+ + +	+ +	–	+	–	–	–

– = kein Effekt, + = leicht, + + = mäßig, + + + = stark; [1] nur Akathisie

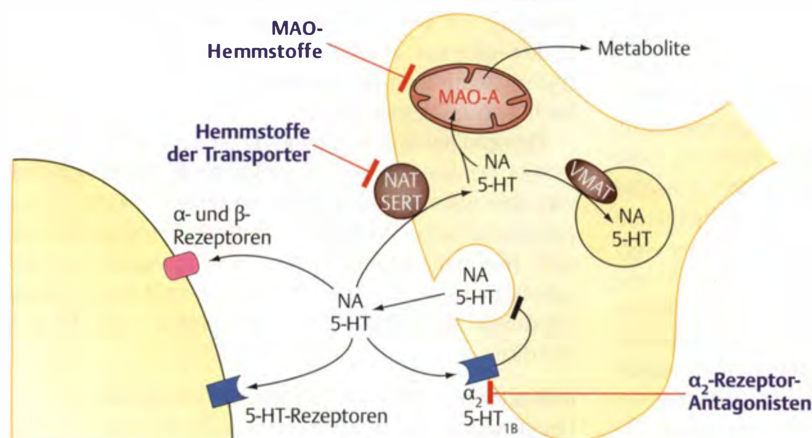


Abb. 18.2 Angriffspunkte der Antidepressiva. Über Bindung an präsynaptische α_2- bzw. Serotonin-Rezeptoren hemmen Noradrenalin und Serotonin ihre eigene Freisetzung (negative Rückkopplung). Neuronale Transporter sorgen für eine Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Im Neuron erfolgt entweder ein Abbau über die MAO-A oder eine vesikuläre Speicherung. Antidepressiva erhöhen die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt. NA: Noradrenalin; NAT: Noradrenalintransporter; 5-HT: Serotonin; SERT: Serotonintransporter; MAO-A: Monoaminooxidase A; VMAT: vesikulärer Monoamintransporter. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

picin und Tabakrauch die Clozapineffekte durch eine beschleunigte Metabolisierung. Inhibitoren (Fluvoxamin, Ciprofloxacin u. a.) und Induktoren (Carbamazepin, Tabakrauch u. a.) von CYP 1A2 steigern bzw. verringern die Olanzapineffekte. Fluoxetin inhibiert CYP 2D 6 und steigert die Risperidonwirkung.

Kontraindikationen: Hierzu zählen Intoxikation mit Alkohol, Antidepressiva, Tranquilizern, Hypnotika und Analgetika, schwere Bewusstseinsstörungen, hirnorganische Vorschädigung, Störungen der Hämatopoese (Clozapin), Glaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose (Clozapin und Olanzapin), schwere Leber- und Niereninsuffizienz, prolaktinabhängige Tumoren und Prolaktinome bei Präparaten mit Prolaktinerhöhung. Für einige der Wirkstoffe bzw. Präparate besteht eine Kontraindikation bei Schwangerschaft und während der Stillzeit.

18.3.3 Depotneuroleptika

Depotneuroleptika wie z. B. Flupentixoldecanoat, Fluphenazindecanoat, Haloperidoldecanoat, Perphenazinenantat oder Zuclopenthixoldecanoat besitzen eine Wirkdauer von 1–2 (max. bis zu 4) Wochen und sind in der ambulanten Langzeittherapie indiziert. Ihre Vorteile sind gleichmäßige Wirkspiegel und eine kontrollierte Verabreichung des Wirkstoffes. Nachteile sind eine fehlende Steuerbarkeit und nur langsames Abklingen unerwünschter Wirkungen bei Unverträglichkeit. Depotneuroleptika werden intramuskulär appliziert.

18.4 Antidepressiva

Als Ursache für Depressionen wird ein funktioneller Mangel an Monoaminen (Serotonin und Noradrenalin) bei gleichzeitig veränderter Empfindlichkeit der prä- und postsynaptischen Rezeptoren für Noradrenalin und Serotonin angenommen. Bis auf Lithium und Agomelatin greifen alle Antidepressiva in die synaptische Signalübertragung von Noradrenalin und/oder Serotonin ein und erhöhen die Konzentration von Noradrenalin und/oder Serotonin im synaptischen Spalt.

Die Stimmungsaufhellung ist die Grundwirkung der Antidepressiva (Thymoleptika). Wie die Neuroleptika sind bei den Antidepressiva 2 Wirkphasen zu unterscheiden. Während der **akuten Wirkung**, die von Beginn an besteht und bei Gesunden wie psychisch Kranken zu beob-

achten ist, überwiegen der sedierende Effekt und die vegetativen Nebenwirkungen. Die **antidepressive Wirkung** macht sich erst bei Dauergabe nach einer Latenz von mehreren Wochen bemerkbar und ist nur bei depressiv erkrankten Patienten nachzuweisen. Antidepressiva werden auch bei Phobien, Angst-, Panik- und Zwangsstörungen eingesetzt.

Viele Antidepressiva – insbesondere trizyklische – wirken zusätzlich analgetisch, wobei diese Wirkung sofort und bei geringeren Dosierungen eintritt. Sie können bei chronischen Schmerzen wie z. B. Tumorschmerzen oder neuropathischen Schmerzen angewendet werden.

18.4.1 Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren

Die **nichtselektiven Monoamin-Reuptake-Inhibitoren** (NSMRI) hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und – in geringerem Ausmaß – Dopamin in die terminalen Nervenendigungen und erhöhen dadurch deren Konzentration im synaptischen Spalt. Die NSMRI werden anhand ihrer chemischen Struktur in **trizyklische** und **tetrazyklische Antidepressiva** unterteilt.

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva können nach ihrem Wirkprofil in 3 Gruppen eingeteilt werden:

- **Imipramin-Typ:** Imipramin, Clomipramin
- **Amitriptylin-Typ:** Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin, Opipramol, Trimipramin
- **Desipramin-Typ:** Desipramin (in Deutschland nicht mehr im Handel), Nortriptylin

Wirkungen: Trizyklische Antidepressiva hemmen den Wiederaufnahme-Mechanismus der Monoamine, wobei je nach Wirkstoff die Reuptake-Inhibition von Noradrenalin oder von Serotonin überwiegt (Hemmstoffe der Transporter, **Abb. 18.2**).

Prinzipiell wirken trizyklische Antidepressiva in der 1. Behandlungswoche **sedierend**, ab der 2. Woche tritt ein **thymeretischer** (antriebssteigender) Effekt ein und ab der 3. Woche wirken sie **thymoleptisch** (stimmungsaufhellend). Da die antidepressive Wirkung der NSMRI erst spät einsetzt, kann sie nicht allein auf der Erhöhung der Monoaminkonzentration im synaptischen Spalt beruhen, die schon am 1. Einnahmetag beobachtet werden kann. Als weiterer Vorgang wird eine Rezeptoradaptation mit neuroplastischen Veränderungen vermutet.

MERKE Der thymeretische Effekt kann bei Patienten, die sich noch in einer depressiven Stimmungslage befinden, zu suizidalen Handlungen führen. Eine stationäre Überwachung bei einer akuten endogenen Depression ist obligat.

Trizyklische Antidepressiva hemmen außerdem α_1-Adrenozeptoren, m-Cholinozeptoren, H_1-Histamin-Rezeptoren und $5\text{-}HT_{2A/C}$-Rezeptoren (daher die Bezeichnung „nichtselektiv"), was für ihr breites Nebenwirkungsspektrum verantwortlich ist. Wirkstoffe, die $5\text{-}HT_{2A/C}$-Rezeptoren inhibieren, zeigen zusätzlich **anxiolytische** Effekte (Clomipramin).

Wirkstoffe des **Amitriptylin**-Typs (z. B. Doxepin) vermitteln psychomotorisch dämpfende (**sedierende**) und beruhigende Effekte, außerdem sind sie als Koanalgetikum einsetzbar. Substanzen des **Desipramin**-Typs wirken psychomotorisch aktivierend und **antriebssteigernd** und besitzen wenig anticholinerge und sedierende Effekte. Substanzen vom **Imipramin**-Typ verhalten sich hinsichtlich der Antriebssteuerung eher **neutral**.

Trimipramin hemmt zusätzlich den D_2-Rezeptor und wirkt damit als einziges Antidepressivum auch antipsychotisch. **Opipramol** wirkt vorwiegend über die H_1-Histamin-Rezeptor-Inhibition. Es besitzt schlaffördernde und stark anxiolytische Eigenschaften.

Indikationen: Trizyklische Antidepressiva sind bei endogenen **Depressionen** indiziert, aber aufgrund ihrer Nebenwirkungen eher 2. Wahl hinter selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI), Venlafaxin und Mirtazapin. Antidepressiva vom **Amitriptylin**-Typ werden bei Depressionen mit Erregung bevorzugt, vom **Desipramin**-Typ bei Depressionen mit Gehemmtheit und Antriebsschwäche und vom **Imipramin**-Typ bei alleiniger depressiver Verstimmung. **Amitriptylin** findet als Koanalgetikum bei neuropathischen Schmerzen Anwendung.

Pharmakokinetik: Die meisten trizyklischen Antidepressiva werden gut resobiert, unterliegen aber einem hohen First-pass-Effekt. Aufgrund der hepatischen Metabolisierung ist bei Intoxikationen eine forcierte Diurese unwirksam. Bei der CYP-2D6-vermittelten Metabolisierung entstehen aktive sekundäre (Desipramin, Nortriptylin) aus tertiären Aminen (Imipramin, Amitriptylin).

Trizyklische Antidepressiva sollten stets **langsam** ausgeschlichen werden, da ein abruptes Absetzen zu Stimmungsschwankungen, Unruhe, grippeähnlichen Symptomen und vereinzelt auch erhöhter Suizidalität führen kann.

Unerwünschte Wirkungen: Trizyklische Antidepressiva besitzen unerwünschte anticholinerge Effekte, die sich in **vegetativen parasympatholytischen** Symptomen wie Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, Akkomodationslähmung, Steigerung des Augeninnendrucks, Herzfrequenzanstieg und Delir (v. a. bei älteren Patienten) äußern können. Die Krampfschwelle wird reduziert mit der Gefahr zerebraler Krampfanfälle. Endogene und exogene Katecholamine erfahren eine Wirkungsverstärkung. Trizyklische Antidepressiva wirken kardiotoxisch mit negativer Inotropie, Blutdruckabfall, QRS-Verbreiterung, Blockbildern und Herzrhythmusstörungen. Eine orthostatische Hypotonie kann wegen α_1-Adrenozeptorblockade auftreten. Allergische bzw. toxische Reaktionen an Haut (Exantheme), Leber (Transaminasenanstieg, intrahepatische Cholestase, Ikterus) und Hämatopoese (sehr selten Leukopenie und Agranaulozytose) können beobachtet werden. Ferner kann es wegen H_1-Histamin-Rezeptor-Blockade zu Sedierung, Müdigkeit sowie Appetit- und Ge-

wichtszunahme kommen; zusätzlich können Schlafstörungen, innere Unruhe, Hyperhidrosis, Stimmungsumkehr in eine manische Phase und einem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion auftreten.

Intoxikation: Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva sind häufig und mit einer hohen Mortalität verbunden. Sie sind gekennzeichnet durch eine typische Trias aus:

- anticholinergem Syndrom
- Herzrhythmusstörungen
- Schock.

Durch die Hemmung des Reuptake-Mechanismus von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin kommt es zu einer komplexen Symptomatik bestehend aus anticholinergen, adrenergen, antiadrenergen (bei hohen Dosen) und sedativ-hypnotischen Effekten.

Die Therapie ist hauptsächlich symptomatisch mit Sicherung der Vitalfunktionen, Gabe von Aktivkohle, Volumengabe, antikonvulsiver Medikation und der Gabe von Natriumbikarbonat zur Therapie der kardiotoxischen Effekte. Als einziges Antidot steht **Physostigmin** zur Verfügung, was zentrale und periphere anticholinerge Effekte antagonisiert.

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich diese Wirkungen. Simultane Gabe von Anticholinergika (Atropin, Anti-Parkinson-Medikamente) und Sympathomimetika verursachen additive anticholinerge bzw. sympathomimetische Effekte. MAO-Inhibitoren verstärken die zentralen Effekte mit Exzitation und können zu Erregung, Krampfanfällen und Vigilanzstörungen führen. Eine Kombination mit Clonidin, Guanethidin oder Methyldopa vermindert die Blutdrucksenkung. Amiodaron und Chinidin verstärken die antiarrhythmischen Effekte und Nebenwirkungen.

Kontraindikationen: Hierzu zählen akuter Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, manifeste Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen, Schenkelblock, Epilepsie, Delir und akute Manie. Vorsicht ist geboten bei Glaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, Kombination mit MAO-Hemmern und in Schwangerschaft und Stillzeit.

Tetrazyklische Antidepressiva

Zu den tetrazyklischen Antidepressiva zählen Maprotilin (mit den Eigenschaften eines trizyklischen Antidepressivums) und die **α_2-Rezeptor-Antagonisten** Mianserin und Mirtazapin.

Wirkungen: Die Substanzen wirken stimmungsaufhellend und wegen ihrer antihistaminergen Effekte **sedierend**. Maprotilin hemmt in erster Linie die Noradrenalin-Wiederaufnahme, bei Mianserin ist dieser Effekt schwach ausgeprägt. Mianserin und Mirtazepin blockieren präsynaptische zentrale α_2-Rezeptoren, was zu einer erhöhten Noradrenalin- und Serotoninfreisetzung führt (**Abb. 18.2**). Zudem sind sie Serotonin$_{2A}$-Rezeptor-Antagonisten.

Indikationen: Wie die trizyklischen werden auch die tetrazyklischen Antidepressiva aufgrund der sedierenden Wirkung v. a. bei ängstlich agitierten Depressionen eingesetzt. Mirtazapin zählt zu den Antidepressiva der 1. Wahl.

Unerwünschte Wirkungen: Tetrazyklische Antidepressiva weisen geringere anticholinerge und kardiotoxische Nebenwirkungen auf als trizyklische Antidepressiva. Bei **Mianserin** besteht allerdings ein erhöhtes Risiko für eine reversible Leukozytose (wöchentliche Blutbildkontrollen in den ersten Monaten). **Mirtazapin** vermindert durch Blockade postsynaptischer 5-HT$_2$- und 5-HT$_3$-Rezeptoren einige der unerwünschten serotonergen Nebenwirkungen (z. B. Schlafstörungen, Unruhe, Appetitlosigkeit, sexuelle Dysfunktion), führt aber zu einer Appetit- und Gewichtszunahme, zu Müdigkeit und Mundtrockenheit.

Wechselwirkungen: Siehe trizyklische Antidepressiva.

18.4.2 Selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer

Die selektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer wirken nahezu ausschließlich auf den Reuptake von Noradrenalin und/oder Serotonin und beeinflussen im Gegensatz zu den NSMRIs keine weiteren Rezeptortypen (Hemmstoffe der Transporter, **Abb. 18.2**). Zu dieser Gruppe gehören:

- **SSRI** (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren): Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin
- **SNRI** (selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren): Reboxetin
- **SSNRI** (selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren): Venlafaxin, Duloxetin.

Wirkungen: SSRIs wirken durch Inhibierung der Serotonin-Wiederaufnahme antidepressiv. Sie haben keinen sedierenden Effekt, sondern wirken eher antriebssteigernd. Sie sind in Bezug auf die antidepressive Wirkung den trizyklischen Antidepressiva nahezu gleichwertig. Dabei sind sie **besser verträglich** und weniger toxisch. Für SNRIs und SSNRIs gilt Entsprechendes.

Indikationen: Selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer sind indiziert bei Depression (**Venlafaxin** Mittel der Wahl) und Angst- und Zwangsstörungen. SSRIs finden auch Anwendung bei Essstörungen. Wie alle Antidpressiva sollten auch SSRI langsam ausgeschlichen werden.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Kopfschmerzen, Agitation, Schlafstörungen und innere Unruhe (inbesondere bei Therapiebeginn), sexuelle Funktionsstörungen, Übelkeit, Tremor, verminderte Thrombozytenaggregation und starkes Schwitzen, bei SNRIs und SSNRIs auch Hypertonie und Harnverhalt. Anticholinerge Effekte sind nicht zu beob-

achten. Bei zu schneller Aufdosierung bzw. Überdosierung besteht die Gefahr eines Serotonin-Syndroms.

Serotonin-Syndrom: Das Serotonin-Syndrom entsteht durch eine Überflutung des Körpers mit Serotonin. Es äußert sich in Abdominalschmerzen, hohem Fieber, Tachykardie und Blutdruckerhöhung, Hyperreflexie und Myoklonus sowie starker Reizbarkeit und Ruhelosigkeit. Das Serotonin-Syndrom ist potenziell **lebensbedrohlich** durch Krampfanfälle, Arrhythmien und zunehmende Bewusstseinsstörung bis zum Schock. Therapeutisch stehen Benzodiazepine gegen Myoklonien und Agitiertheit sowie Neuroleptika oder Methysergid als Serotonin-Antagonisten zur Verfügung.

Wechselwirkungen: In Kombination mit Substanzen mit sedierender oder atemdepressiver Komponente verstärken sich diese Wirkungen. Eine verstärkte serotonerge Stimulation tritt bei gleichzeitiger Gabe von SSRIs, Tryptophan, Triptanen, anderen Antidepressiva oder Neuroleptika ein. Zudem sind Interaktionen mit Wirkstoffen zu erwarten, die von denselben Cytochrom-Isoenzymen wie Fluoxetin (CYP 2D6), Paroxetin (CYP 2D6) oder Fluvoxamin (CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4) verstoffwechselt werden. Diese Enzym-Interaktionen sind bei Citalopram und Sertralin an wenigsten ausgeprägt.

Kontraindikationen: Als Kontraindikationen gelten akute Manie und Kombination mit MAO-Hemmern und Triptanen (Gefahr des Serotonin-Syndroms). Citalopram sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, alle anderen Stoffe erfordern eine strenge Indikationsstellung.

18.4.3 MAO-Hemmer

Abhängig von ihrer Wirkung auf die beiden Isoformen der Monoaminooxidase unterscheidet man:

- **nichtselektive MAO-Hemmer** (MAO-A und -B): Tranylcypromin
- **selektive MAO-A-Hemmer:** Moclobemid.

Zu den selektiven MAO-B-Hemmern s. S. 394.

Wirkungen: MAO-Hemmer inhibieren die Monoaminooxidase und damit den Abbau der monoaminergen Transmitter **Noradrenalin**, **Adrenalin**, **Serotonin** (hauptsächlich MAO-A) und **Dopamin** (hauptsächlich MAO-B) (**Abb. 18.2**). Dadurch wird eine indirekt sympathomimetische Wirkung vermittelt. Der Abbau von **Tyramin** (hyperton wirkendes biogenes Amin) durch beide MAO-Formen wird ebenfalls vermindert mit der Folge der Gefahr hypertensiver Krisen bei Tyraminaufnahme mit der Nahrung.

Tranylcypromin inhibiert **irreversibel** sowohl die MAO-A als auch MAO-B. Dadurch besteht die Gefahr eines Blutdruckanstiegs bis zu hypertensiven Krisen, u. a. durch tyraminhaltige Nahrungsmittel (Rotwein, Käse). Unter Tranylcypromin-Einnahme ist daher eine strikte Diät notwendig. Tranylcypromin wirkt stark antriebssteigernd.

Moclobemid hemmt **reversibel** die MAO-A. Es wirkt weder anticholinerg noch sedierend, aber deutlich antriebssteigernd. Tyramin kann Moclobemid aus der Bindung an die MAO-A verdrängen. Es ist besser verträglich als Tranylcypromin und wird deswegen bevorzugt verwendet.

Indikationen: MAO-Hemmer sind aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nur bei gehemmten oder therapieresistenten Depressionen indiziert.

Unerwünschte Wirkungen: Unter der Einnahme kann es zu Unruhe, Tremor, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit und orthostatischer Dysregulation kommen.

Wechselwirkungen: Bei Sympathomimetika-Einnahme besteht die Gefahr einer hypertensiven Krise.

Kontraindikationen: Nicht angewendet werden dürfen Moclobemid und Tranylcypromin bei Phäochromozytom, Thyreotoxikose und Verwirrtheit. Da die MAO-Blockade bis zu 10 Tage anhält, ist in diesem Zeitraum die gleichzeitige Einnahme von anderen Antidepressiva (Ausnahme Lithium), Sympathomimetika, Reserpin und tyraminhaltigen Nahrungsmitteln kontraindiziert.

18.4.4 Johanniskraut

Johanniskraut ist ein beliebtes pflanzliches Antidepressivum. Die wirksame Komponente ist Hyperforin, das unselektiv die Rückaufnahme von Noradrenalin, Serotonin, Dopamin und Glutamat hemmt. Wahrscheinlich sind noch andere, bisher nicht identifizierte Wirkstoffe beteiligt. Eine gesicherte Wirkung ist bei leichten und mittelschweren Depressionen nachzuweisen. Die Wirkung tritt nach 1–2 Wochen ein. Wichtigste Nebenwirkung sind Photosensibilität und die **Induktion von CYP 3A4**, wodurch dessen Substrate ihre Wirksamkeit verlieren können (u. a. Ciclosporin, Kontrazeptiva, Psychopharmaka, Marcumar).

18.5 Lithium

Lithium zählt zusammen mit den Antiepileptika Carbamazepin (S. 128) und Valproinsäure (S. 396) zu den sog. Mood Stabilizern (Stimmungsstabilisatoren).

Wirkungen: Lithium wirkt antimanisch und vermittelt eine phasenprophylaktische Wirkung. Außerdem reduziert es die Inzidenz suizidaler Handlungen. Bei gesunden Personen zeigt sich kein psychotroper Effekt. Der Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. Lithium diffundiert wie Natrium während des Aktionspotenzials durch die Natriumkanäle der Zellmembran ins Zellinnere, kann jedoch durch die Natriumpumpe nur schlecht wieder herausgepumpt werden. Folge ist eine **intrazelluläre Anreicherung** mit einer Abnahme der intrazellulären Kaliumkonzentration. Zusätzlich hemmt Lithium die Inositolmonophosphat-Phosphatase und stört hierdurch Phospholipase-C-PIP_2-gekoppelte Rezeptorsysteme.

Indikationen: Zu den Indikationen zählen die Therapie **manischer Phasen** und die Prophylaxe rezidivierender manischer und/oder depressiver Phasen. Es wird zur Wirkungsverstärkung von Antidepressiva und Neuroleptika eingesetzt.

Pharmakokinetik: Lithium wird schnell und fast vollständig resorbiert. Die maximalen Blutspiegel werden nach 2–3 h erreicht, nach 12 h ist bereits die Hälfte eliminiert. Es ist plazenta- und muttermilchgängig. Die Plasmaproteinbindung ist gering, sodass das Verteilungsvolumen dem des Körperwassers ähnelt. Die Elimination erfolgt renal, wobei 70–80 % tubulär rückresorbiert werden. Dabei konkurrieren Lithium und Natrium miteinander. Folglich führt eine Hyponatriämie zu einer Steigerung des rückresorbierten Lithiumanteils, während eine Hypernatriämie die renale Lithiumausscheidung erhöht. Eine Lithiumüberdosierung resultiert in einem erhöhten Natriumverlust mit Hyponatriämie.

MERKE Bei einer Niereninsuffizienz ist die Lithiumelimination vermindert mit der Gefahr toxischer Effekte!

Lithium besitzt eine **geringe therapeutische Breite**, weswegen der Serumspiegel regelmäßig bestimmt werden muss (Blutentnahme 11–13 h nach der letzten Einnahme).

Unerwünschte Wirkungen: Als unerwünschte Wirkungen gelten **feinschlägiger Tremor** und Krampfanfälle bei zentralnervöser Vorschädigung. Die ADH-Wirkung wird gehemmt mit der Folge der Polyurie und Polydypsie (pharmakogener Diabetes insipidus). Aufgrund einer verminderten T_3-Freisetzung kann sich eine Struma entwickeln (**Abb. 23.1**, S. 411). Weitere unerwünschte Wirkungen sind Muskelschwäche und Müdigkeit, Gewichtszunahme, Diarrhö, Gesichts- und Knöchelödeme, Hautausschläge, Leukozytose und EKG-Veränderungen.

Eine **Lithiumintoxikation** äußert sich in gastrointestinalen Symptomen und uncharakteristischen ZNS-Symptomen. Es kommt zu Müdigkeit, Apathie, grobschlägigem Tremor, Schwindel, Augenflimmern, Ataxie, Muskelfaszikulationen, Myoklonien, Krampfanfällen und progredienter Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma. Weitere Symptome sind Hypotonie und Herzrhythmusstörungen. Ein akutes Abdomen tritt nicht auf.

Therapeutisch kann bei einer akuten Intoxikation eine Magenspülung durchgeführt werden. Bei vitaler Bedrohung ist eine Hämodialyse indiziert.

Wechselwirkungen: **Diuretika** hemmen die Lithiumausscheidung über die von ihnen verursachte **Hyponatriämie**. Weitere Gründe für eine Hyponatriämie als Ursache für eine Lithiumintoxikation können starkes Schwitzen, Diarrhö oder häufiges Erbrechen sein. Die gleichzeitige Gabe von Diclofenac kann den Lithiumplasmaspiegel ebenfalls erhöhen.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen zählen schwere Niereninsuffizienz, schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schwangerschaft (1. Trimenon) und Zustände mit gestörtem Natriumhaushalt.

18.6 Anti-Parkinson-Mittel

Das Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung (s. Neurologie S. **B** 907). Grundlage ist der Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra mit konsekutivem Dopamin-Mangel.

18.6.1 L-Dopa

L-Dopa ist eine Vorstufe von Dopamin und im Gegensatz dazu **ZNS-gängig**.

Wirkungen: L-Dopa oder Levodopa wird im präsynaptischen Neuron zum wirksamen Dopamin decarboxyliert, sein Einsatz setzt noch funktionsfähige dopaminerge Neurone voraus. Allerdings findet die Metabolisierung auch in der Peripherie statt, was zu unerwünschten Wirkungen führt. Deswegen wird L-Dopa immer mit einem nicht liquorgängigen **Decarboxylasehemmer** (**Benserazid, Carbidopa**) kombiniert. Mit absteigender Effektivität werden die Parkinson-Symptome Akinese, Rigor und Tremor positiv beeinflusst. Die Krankheitsprogression wird **nicht** verzögert.

Indikationen: L-Dopa ist die wirksamste Einzelsubstanz in der Therapie des Parkinson-Syndroms und ist dabei gut verträglich. Aufgrund des früher oder später eintretenden Wirkungsverlusts (s. u.) wird die Therapie bei Patienten unter 70 Jahren oder leichteren Fällen allerdings zunächst meist mit einem Dopamin-Rezeptor-Agonisten begonnen und L-Dopa erst zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt.

Pharmakokinetik: L-Dopa gibt es in nichtretardierter (Einnahme 3- bis 6-mal täglich) und retardierter Form (Einnahme 2- bis 3-mal täglich). Die Gabe erfolgt stets **oral**.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen sind mit zunehmender Behandlungsdauer erheblich. Nach durchschnittlich 5 Jahren kommt es zu verstärkten Nebenwirkungen, die v. a. mit der natürlichen Progression der Erkrankung zusammenhängen. Eine Schädigung der dopaminergen Zellen ist ebenfalls denkbar. Die Wirkung und Wirkdauer von L-Dopa lassen mit der Folge von Wirkungsschwankungen (s. u.) nach. Die L-Dopa-Dosis sollte so **gering wie möglich** gehalten werden.

Zu den unerwünschten Wirkungen zählen vegetative Symptome (Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Dysregulation mit reflektorischer Tachykardie bis hin zu sympathotoner Herz- und Kreislaufstimulation), psychische Effekte (Unruhe, Verwirrtheit bis hin zu Psychosen) und motorische Nebenwirkungen. Diese lassen sich in hypo- und hyperkinetische Wirkungsfluktuationen unterscheiden:

- **hypokinetische Wirkungsfluktuationen** mit hypokinetischen Phänomenen wie Akinesie, Freezing und On-off-Phänomene. Ursächlich ist eine abnehmende Wirkung von L-Dopa.

- **hyperkinetische Wirkungsfluktuationen** wie On-Dyskinesien, Off-Dyskinesien und biphasischen Dyskinesien. Sie treten bei maximaler Wirkung von L-Dopa auf (Peak-dose-Dyskinesie).

Kontraindikationen: L-Dopa ist kontraindiziert bei Patienten unter 18 Jahren, schweren Störungen der Herz-, Leber- und Nierenfunktion, Glaukom, Phäochromozytom und Hyperthyreose. In der Schwangerschaft ist L-Dopa ebenfalls kontraindiziert.

18.6.2 Dopaminrezeptoragonisten

Die Dopaminrezeptoragonisten lassen sich in 2 Gruppen einteilen:
- **Non-Ergotamin-Derivate:** Apomorphin, Pramipexol, Piribedil, Rotigotin
- **Ergotamin-Derivate:** Bromocriptin, Cabergolin, α-Dihydroergocriptin, Lisurid, Pergolid

Wirkungen: Die dopaminergen Agonisten aktivieren die hemmenden D_2-Rezeptoren (in geringerem Umfang auch D_3) postsynaptischer Neurone. Ihre Wirkung ist vom **Degenerationszustand** der präsynaptischen Neurone **unabhängig**. Sie wirken deswegen auch noch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Eine Stimulation der D_3-Rezeptoren wirkt antidepressiv und antriebssteigernd.

Indikationen: Bis auf Apomorphin werden alle Dopaminagonisten in der Monotherapie und der Kombinationstherapie des Parkinson-Syndroms eingesetzt. Sie sind Mittel der 1. Wahl in der Monotherapie bei Patienten unter 70 Jahren und ohne wesentliche Komorbidität. Sie kommen v. a. in der **Frühphase** der Erkrankung zum Einsatz. In Kombination mit L-Dopa vermindern sie die durch L-Dopa ausgelösten motorischen Störungen und erlauben eine Dosisreduktion von L-Dopa.

Apomorphin, das subkutan appliziert wird, ist motorischen Komplikationen (On-Off-Phänomene) bei optimierter Dosis von L-Dopa bzw. Dopaminagonisten vorbehalten.

Pharmakokinetik: Bromocriptin besitzt eine kurze Halbwertszeit, wohingegen sich Cabergolin durch seine lange Wirksamkeit auszeichnet. Apomorphin wird wegen seiner geringen Bioverfügbarkeit ausschließlich parenteral verabreicht. Seine Wirkung tritt bereits nach 10 min ein. Rotigotin wird als Pflaster 1-mal täglich appliziert.

Zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen müssen Dopaminrezeptoragonisten langsam aufdosiert werden, sodass die volle Wirkung erst nach 1–2 Wochen erreicht wird.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen lassen sich durch die Stimulation der D_2-Rezeptoren erklären:
- Halluzinationen bis hin zu Psychosen, Desorientiertheit
- orthostatische Dysregulation, Ödeme
- Übelkeit und Erbrechen
- Tagesmüdigkeit bis hin zu Schlafattacken (Pramipexol und Ropinirol)
- Dyskinesien
- Verlust der Impulskontrolle
- Unterdrückung der Prolactinfreisetzung
- Raynaud-Syndrom
- pleuropulmonale oder retroperitoneale Fibrosen, dosisabhängie Herzklappenfibrosen (nur Ergotamin-Derivate).

Übelkeit und Erbrechen können durch gleichzeitige Gabe nur peripher wirksamer Dopamin-Antagonisten vermindert werden.

Kontraindikationen: Als Kontraindikationen gelten schwere Herzerkrankungen, Pleura- und Lungenfibrosen, Fibrosierung von Herzklappen und psychotische Erkrankungen. Für einige der Wirkstoffe besteht eine Kontraindikation für Schwangerschaft und Stillzeit.

18.6.3 NMDA-Rezeptor-Antagonist

Als direkter Glutamat-(NMDA-)Rezeptor-Antagonist ist **Amantadin** im Handel. Ein vermutlich indirekter Glutamat-Rezeptor-Antagonist ist **Riluzol**, das allerdings nicht in der Parkinsontherapie, sondern in der Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet wird.

Amantadin

Wirkungen: Amantadin ist ein Glutamat-Rezeptor-Antagonist, Glutamat ist Gegenspieler des Dopamins im Striatum. Vor allem die Akinese und der Rigor werden beeinflusst, der Tremor eher gering. Nach einigen Monaten Therapiedauer tritt ein **Wirkungsverlust** ein. Es ist schwächer wirksam als L-Dopa.

Zusätzlich zu der NMDA-Rezeptor-Antagonisierung hemmt Amantadin virale Protonenkanäle und wird daher auch als Virostatikum eingesetzt (S. 450).

Indikationen: Da stärkere dopaminerge Substanzen verfügbar sind, findet Amantadin in der Dauertherapie keinen Einsatz. Dafür ist es Mittel der Wahl in der **akinetischen Krise**.

Pharmakokinetik: Amantadin zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt aus. Es wird unverändert renal eliminiert. In der akinetischen Krise erfolgt die Gabe parenteral, sonst oral.

Unerwünschte Wirkungen: Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zu L-Dopa gering, selten treten auf: Knöchelödeme mit Livido, Unruhe, Verwirrtheit, Albträume, Halluzinationen bis hin zu psychotischen Zuständen.

Kontraindikationen: Hochgradige Niereninsuffizienz und schwere Hypotonie.

Riluzol

Riluzol zählt nicht zu den Antiparkinsonmitteln, wird aber aufgrund seines Wirkmechanismus hier abgehandelt.

Wirkungen: Riluzol wirkt antiglutaminerg. Das Benzothiazol-Derivat hemmt sowohl die Glutamatfreisetzung als auch über eine Inaktivierung spannungsabhängiger Na^+-Kanäle dessen postsynaptische Effekte.

Indikationen: Einzige Anwendung ist die amyotrophe Lateralsklerose.

Pharmakokinetik: Die Applikation erfolgt peroral, die Bioverfügbarkeit schwankt zwischen 30 % und 100 %. Das Verteilungsvolumen ist gut. Riluzol wird hepatisch metabolisiert und vorwiegend renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Während der Therapie kann es zu Asthenie, Übelkeit, Transaminaseerhöhung, Kopf- und Bauchschmerzen und Tachykardie kommen. Der Serumtransaminasespiegel sollte therapiebegleitend gemessen werden (zunächst monatlich, nach einem Vierteljahr alle 3 Monate).

Kontraindikationen: Riluzol sollte nicht eingesetzt werden bei Lebererkrankungen, stark erhöhtem Transaminasespiegel, Schwangerschaft und Stillzeit.

18.6.4 Selektive MAO-B-Hemmer

Als selektive MAO-B-Hemmer werden eingesetzt Selegilin und Rasagilin. Zu anderen MAO-Hemmern s. S. 391.

Wirkungen: Die MAO-B-Hemmer Selegilin und Rasagilin inhibieren **irreversibel** und **selektiv** die **MAO-B.** Dies führt zu einer Hemmung des postsynaptischen Dopaminabbaus und zu einer **Verlängerung** der Dopaminwirkung bzw. zu einer **Verringerung** des Bedarfes an L-Dopa.

Indikationen: Wegen ihrer relativ schwachen Wirkung werden sie zur Monotherapie nur bei leichter Parkinson-Symptomatik oder als Zusatzmedikation eingesetzt.

Pharmakokinetik: Selegilin wird im Gegensatz zu Rasagilin zu Amphetaminen verstoffwechselt. Als Schmelztablette verabreicht unterliegt Selegilin allerdings keinem First-pass-Effekt und auch der Abbau zu Amphetaminen wird verhindert.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den Nebenwirkungen von Selegilin gehören Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Dyskinesien und psychische Nebenwirkungen wie Unruhe und Halluzinationen. Bei Rasagilin können Arthralgien, grippeähnliche Symptome und depressive Verstimmungen auftreten.

Kontraindikationen: Die gleichzeitige Gabe mit SSRI oder Triptanen ist wegen der Gefahr des Serotonin-Syndroms nicht angezeigt. Eine Kontraindikation besteht außerdem bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, peptischen Ulzera, Schwangerschaft und Stillzeit.

18.6.5 COMT-Hemmer

Die bisher einzigen COMT-Hemmer sind Entacapon und Tolcapon.

Wirkungen: COMT-Hemmer inhibieren die **Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)**, die am L-Dopa-Abbau beteiligt ist. Daraus folgt ein verminderter Abbau von L-Dopa und Dopamin mit konsekutiv **verstärkter Dopaminwirkung**. Es resultieren ein verminderter L-Dopa-Bedarf und eine Reduktion der Fluktuationen unter L-Dopa.

Indikationen: COMT-Hemmer werden ausschließlich in der **Kombinationstherapie** mit L-Dopa verabreicht, da sie nur dann ihre Wirkung entfalten können. Entacapon ist in der Kombination mit L-Dopa indiziert bei nicht ausreichender alleiniger Wirkung von L-Dopa und bei End-of-Dose-Fluktuationen. Tolcapon ist nur unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (s. u.) bei therapierefraktärem Parkinson-Syndrom bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit anderer Anti-Parkinson-Mittel indiziert.

Unerwünschte Wirkungen: Beide COMT-Hemmer können Dyskinesien, Übelkeit, Abdominalschmerzen und Diarrhö hervorrufen. Tolcapon weist zudem dosisabhängige hepatotoxische Effekte auf.

Kontraindikationen: Lebererkrankungen, Phäochromozytom, die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern, schwere Dyskenisien, Schwangerschaft und Stillzeit gelten als Kontraindikationen. Eine regelmäßige Kontrolle der Transaminasen ist obligat.

18.6.6 M-Cholinozeptor-Antagonisten

Zu den bei Parkinson eingesetzten M-Cholinozeptor-Antagonisten gehören Biperiden, Metixen und Trihexyphenidyl. Zu den Anticholinergika allgemein s. S. 340.

Wirkungen: Anticholinergika, die ZNS-gängig sind, inhibieren exzitatorische cholinerge Neurone. Sie beeinflussen v. a. den Tremor, weniger den Rigor und kaum die Akinese. Metixen beeinflusst nahezu ausschließlich den Tremor.

Indikationen: Anticholinergika weisen v. a. bei einem dominierenden Ruhetremor bei jüngeren Patienten eine klinische Besserung auf.

Unerwünschte Wirkungen: Die Nebenwirkungen lassen sich aus dem anticholinergen Effekt erklären. Neben den peripheren anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Akkomodations- und Miktionsstörungen, Obstipation und Tachykardie kommt es auch zu zentralnervösen anticholinergen Nebenwirkungen. Diese umfassen Erregung, Halluzinationen bis hin zu psychotischen Zuständen und dem anticholinergen Delir und Verschlechterung einer Demenz.

Kontraindikationen: Anticholinergika sind bei Patienten mit gleichzeitiger Psychose oder Demenz kontraindiziert.

18.7 Antiepileptika (Antikonvulsiva)

Antiepileptika bilden eine sehr **heterogene** Wirkstoffgruppe.

Wirkungen: Antiepileptika wirken nicht kausal (also antiepileptisch), sondern antikonvulsiv (Unterdrückung der Symptome). Ihre Wirkung beruht auf der Interaktion mit unterschiedlichen **Ionenkanälen** und **Rezeptoren** (**Tab. 18.4**). Zum einen werden spannungsabhängige Na^+- bzw. Ca^+-Kanäle blockiert, was zu einer Unterbrechung repetitiver Entladungen führt. Andererseits werden mittels Stimulation des GABA-Rezeptors inhibitorische Chloridkanäle geöffnet (**Abb. 18.3**). Als Folge wird entweder die neuronale Erregung gehemmt oder die neuronale Hemmung verstärkt.

Indikationen: Die Wahl des Antiepileptikums richtet nach der Anfallsform bzw. dem Epilepsie-Syndrom (s. Neurologie Tab. 5.12, S. B 931). Dabei gibt es keinen Zusammenhang zwischen dem Angriffspunkt eines Antiepileptikums und der Wirksamkeit in Bezug auf bestimmte Anfallsformen. Antiepileptika sollten zur Reduzierung der Nebenwirkungen grundsätzlich einschleichend dosiert und ausgeschlichen werden.

Pharmakokinetik: Die Wirkstoffe werden oral verabreicht und meist hepatisch metabolisiert. Bei Carbamazepin und Valproinsäure entstehen dabei ebenfalls wirksame Metaboliten, das als Ausgangssubstanz unwirksame Oxcarbazepin wird in das wirksame Monohydroxy-Oxcarbazepin umgewandelt. Lamotrigin, Gabapentin, Topiramat, Vigabatrin, Zonisamid und Levetiracetam werden vorwiegend renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Gemeinsame Nebenwirkungen aller Antiepileptika mit unterschiedlicher Ausprägung sind dosisabhängige **zentralnervöse Dämpfung** (Sedierung und Müdigkeit), paradoxe Wirkungen wie Unruhe und Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwäche und kognitive Defizite, Wesensveränderungen, Depressionen, Schwindel und Ataxie, Verstärkung der epileptischen Aktivität, Exantheme bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom, kardiale Rhythmusstörungen, Leukopenien und hepatotoxische Wirkungen mit Erhöhung der Leberwerte. Hinzu kommen substanzspezifische Effekte.

Wechselwirkungen: Die meisten Antiepileptika sind **Inhibitoren** oder **Induktoren** des **Cytochrom-P450-Systems.** Untereinander besitzen sie deswegen ein erhebliches Interaktionspotenzial. Dabei kann es zur Autoinduktion

Tab. 18.4 Hauptwirkmechanismen der verschiedenen Antikonvulsiva (Abb. 18.3)

Wirkstoff	Na^+-Kanal-Blockade	Ca^{2+}-Kanal-Blockade	GABA-Rezeptor-Agonist	GABA-Transaminase-Hemmer	GABA-Wiederaufnahme-Hemmer	Glutamat-Rezeptor[1]-Blockade
Carbamazepin	+					
Oxcarbazepin	+	+				
Valproinsäure	+	+		+		
Phenytoin	+					
Lamotrigin	+	+				
Topiramat	+	+	+			+
Ethosuximid		+				
Felbamat	+	+	+			+
Vigabatrin				+	+	
Tiagabin					+	
Zonisamid	+	+				
Gabapentin	+	+	+			
Levetiracetam		+	+			
Pregabalin		+				
Lacosamid	+					
Barbiturate *(s. S. 380)*						
Phenobarbital			+			+
Primidon			+			
Benzodiazepine *(s. S. 382)*						
Diazepam			+			
Clobazam			+			
Clonazepam			+			

[1] NMDA-, AMPA- oder Kainat-Rezeptoren

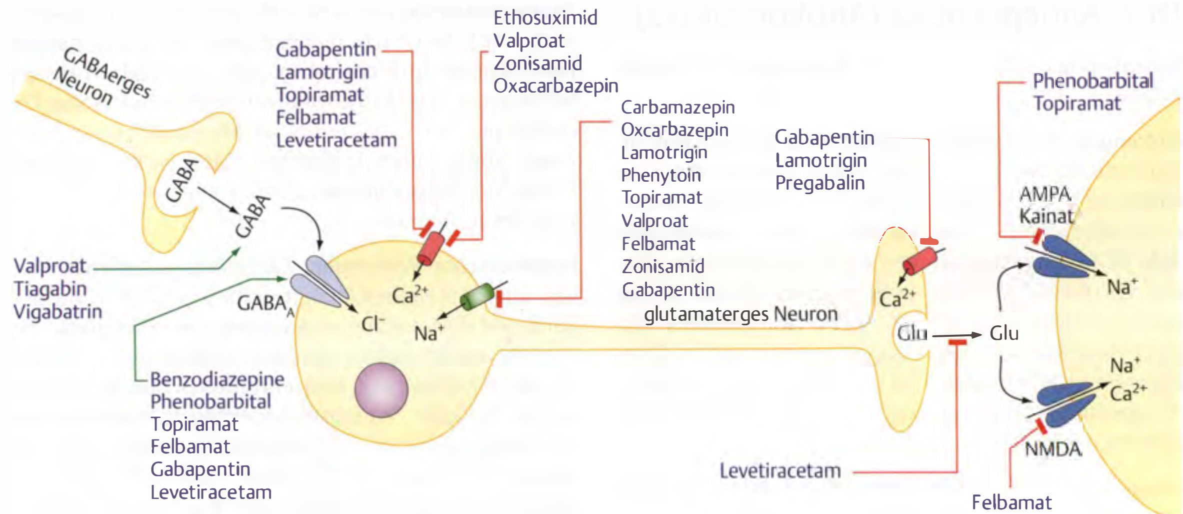


Abb. 18.3 **Angriffspunkte einiger Antikonvulsiva.** Das dargestellte glutaminerge Neuron wird von einem inhibitorischen GABAergen Neuron innerviert. Der Kalziumeinstrom durch Ca^{2+}-Kanäle der präsynaptischen Membran bewirkt die Glutamatfreisetzung und damit die Reizweiterleitung über NMDA-, AMPA- und Kainatrezeptoren. Antikonvulsiva setzen an verschiedenen Punkten an, ihr genauer Wirkmechanismus ist vielfach noch ungeklärt. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

kommen, d. h. das Antiepileptikum steigert seinen eigenen Abbau mit der Folge der notwendigen Dosiserhöhung. Durch Induktion bzw. Inhibition des CYP-Systems muss die Dosierung der einzelnen Antiepileptika in einer Kombinationstherapie und auch anderer betroffener Wirkstoffe entsprechend angepasst werden. Viele Antikonvulsiva vermindern über diesen Mechanismus die Wirkung hormoneller Kontrazeptiva und anderer Pharmaka (Steroide, Phenprocoumon, Zytostatika, Immunsuppressiva). Außerdem steigt über den beschleunigten Vitamin-D-Abbau das Risiko für Osteoporose und Osteomalazie (Osteomalacia antiepileptica) und für peripartale intrazerebrale Blutungen bei Kindern betroffener Frauen.

18.7.1 Carbamazepin

Carbamazepin ist das weltweit am **häufigsten** verordnete Antiepileptikum. Neben den antikonvulsiven Eigenschaften besitzt es stimmungsaufhellende und antriebssteigernde Effekte und ist auch bei neuropathischen Schmerzen wirksam. Es wird ausschließlich per os appliziert.

Carbamazepin ist Medikament der 1. Wahl bei **fokalen Anfällen** mit und ohne sekundäre Generalisierung und **primär generalisierten Grand-mal-Anfällen** (nicht bei Absencen, myoklonischen Anfällen). Es wird weiterhin eingesetzt zur Anfallsprophylaxe bei Alkohol- und Benzodiazepinentzug, **Trigeminusneuralgie** und atypischem Gesichtsschmerz, in der Akuttherapie der Manie und zur Phasenprophylaxe bipolarer und schizoaffektiver Störungen (bei Versagen von Lithium).

Carbamazepin ist **Autoinduktor** und zudem ein starker CYP-3A4- und CYP-2C 19-Induktor (beschleunigter Abbau u. a. von Vitamin-K-Antagonisten, Kontrazeptiva, Neuroleptika wie z. B. Haloperidol, Glukokortikoiden und trizyklischen Antidepressiva). Aufgrund seiner Verstoffwechslung zu Epoxid kann es unter Carbamazepin zu **Agranulozytose** und lebertoxischen Wirkungen kommen. Weitere substanzspezifische unerwünschte Wirkungen umfassen Sedierung, Tremor, Nystagmus, Diplopie, Wasserretention durch Verdünnungshyponatriämie, Verwirrung, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Übelkeit, Diarrhö, Neuralrohrdefekte und Epidermolyse.

18.7.2 Oxcarbazepin

Oxcarbazepin ist ein **Derivat des Carbamazepins** und Alternativmedikation bei Carbamazepin-Unverträglichkeit. Es wird nicht als Epoxid verstoffwechselt, sodass die epoxidinduzierten Nebenwirkungen wie Agranulozytose, Leberschädigung und auch die Autoinduktion (das abbauende Enzym ist nicht induzierbar) deutlich reduziert sind. Die Indikationen für Oxcarbazepin und Carbamazepin sind identisch. Bis auf die **Hyponatriämie** treten alle anderen unerwünschten Nebenwirkungen seltener auf als bei Carbamazepin.

18.7.3 Valproinsäure

Valproinsäure bzw. ihr Salz Valproat besitzt ein breites antiepileptisches Wirkspektrum. Sie ist 1. Wahl bei **Absencen** und anderen primär generalisierten Anfällen und 2. Wahl bei juveniler myoklonischer Epilepsie. Auch zur Behandlung bipolarer Störungen, in der Akuttherapie der Manie und in der Migräneprophylaxe wird Valproinsäure eingesetzt. Die Applikation erfolgt oral.

Als substanzspezifische unerwünschte Wirkungen sind v. a. zu nennen die schwere, teils letale **Leberschädigung** (→ Laborkontrollen über 6 Monate, kontraindiziert bei Leber- und Pankreaserkrankungen), eine autoimmuninduzierte Thrombozytopenie, reversibler Haarverlust, Gewichtszunahme, Tremor, Parästhesien, Übelkeit, Diarrhö und Amenorrhö. Valproinsäure kann zu schweren

Neuralrohrdefekten beim Embryo führen. Sie besitzt nur geringe zentralnervöse Nebenwirkungen.

Valproinsäure ist starker **Inhibitor** des CYP-450-Systems, was zu einer Verlängerung der Halbwertszeiten weiterer Antiepileptika und anderer Medikamente (z. B. Carbamazepin, orale Antikoagulanzien) führen kann.

18.7.4 Phenytoin

Phenytoin ist ein **starkes** Antiepileptikum mit nur **schwacher** sedativer Komponente. Die Dosisfindung gestaltet sich aufgrund einer komplizierten Kinetik schwierig, da Blutspiegel und Metabolisation in einem linearen Zusammenhang stehen (Enzymsättigung bereits im unteren therapeutischen Bereich, regelmäßige Kontrollen des Serumspiegels).

Indiziert ist Phenytoin beim benzodiazepinrefraktären **Status epilepticus**, bei dem es intravenös verabreicht wird. In der antiepiletischen Dauertherapie ist Phenytoin nur Mittel der 2. Wahl bei fokalen Epilepsien, primär generalisierten **Anfällen** (nicht bei Absencen) und außerdem bei Trigeminusneuralgie. Es besteht die Gefahr von Entzugsanfällen.

Es besteht eine starke **Autoinduktion**. Resorptionsdauer und Eliminations-HWZ unterliegen erheblichen Schwankungen.

Substanzspezifische unerwünschte Nebenwirkungen umfassen **Gingivahyperplasie, Hypertrichose**, Hirsutismus, **megaloblastäre Anämie** infolge Folsäuremangels (**Cave:** Teratogenität ⇢ Spina bifida), Gerinnungsstörungen beim Neugeborenen durch Vitamin-K-Mangel und arzneimittelinduzierten Lupus erythematodes. Außerdem wurden Tremor, Nystagmus, Akne und Polyneuropathien beobachtet.

18.7.5 Lamotrigin

Vorteile von Lamotrigin sind sein **thymeretischer Effekt** (depressive Patienten mit Anfallsleiden), die fehlende Sedierung und eine Steigerung der kognitiven Leistungen.

Lamotrigin ist indiziert bei partiellen Epilepsien mit und ohne sekundäre Generalisierung, primär generalisierten Anfällen und bei therapierefraktären Anfällen. Bei Absencen gilt es als Mittel 2. Wahl. Da bisher kein teratogener Effekt nachgewiesen werden konnte, ist Lamotrigin **1. Wahl in der Schwangerschaft.**

Lamotrigin weist insgesamt ein schwaches Nebenwirkungsprofil (Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlafstörungen) auf. Einzige schwere Nebenwirkung ist das Auftreten von Hautexanthemen (**Steven-Johnson-Syndrom**; s. Dermatologie S. B 819). Ein langsames Aufdosieren ist deshalb zu empfehlen.

Carbamazepin, Phenytoin (CYP-450-Induktoren) und Valproat (CYP-450-Inhibitor) verkürzen bzw. verlängern die Halbwertszeit von Lamotrigin.

18.7.6 Topiramat

Indikationen für Topiramat sind therapierefraktäre partielle Epilepsien, primär generalisierte Anfälle, **Lennox-Gastaut-Syndrom** und die Migräneprophylaxe. Eine Kombination mit lebertoxischen Antiepileptika ist möglich, da Topiramat vorwiegend über die Niere eliminiert wird. Eine Verminderung des Plasmaspiegels um bis zu 50 % tritt durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital auf.

Bei insgesamt guter Verträglichkeit gehören zu den substanzspezifischen Nebenwirkungen reversibler Gewichtsverlust, kognitive Beeinträchtigungen, Parästhesien, Nephrolithiasis (Hemmung der Carboanhydrase), Anorexie, Aphasie, Glaukomanfälle, Apathie und Psychosen.

18.7.7 Ethosuximid

Ethosuximid ist – wie Valproinsäure – **1. Wahl bei Absencen** und 2. Wahl bei juvenilen myoklonischen Anfällen. Es ist kontraindiziert bei Grand-mal-Epilepsie, da es Anfälle auslösen kann! Die Halbwertszeit variiert in Abhängigkeit von in der Kombinationstherapie gegebenen Enzyminduktoren bzw. -inhibitoren. Substanzspezifische Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Erbrechen, Doppelbilder, Knochenmarkdepression (aplastische Anämie) und Psychosen.

18.7.8 Felbamat

Felbamat ist aufgrund seines schweren Nebenwirkungsprofils ein **Reserveantiepileptikum**. Seine Metaboliten können eine aplastische Anämie verursachen und wirken lebertoxisch. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Schlaf- und Appetitlosigkeit. Wie viele andere Antiepileptika ist Felbamat sowohl Enzyminduktor als auch -inhibitor und nimmt damit Einfluss auf Dosierung anderer Antiepileptika und Pharmaka.

18.7.9 Vigabatrin

Vigabatrin ist ein **Reserveantiepileptikum**. Es kommt v. a. beim **West-Syndrom** (s. Neurologie Tab. 5.11, S. B 933) zum Einsatz, das sonst therapierefraktär ist. Vigabatrin verzögert durch Hemmung der GABA-Transaminase den Abbau von GABA und bedingt dadurch eine wesentlich längere Wirkungshalbwertszeit als Plasmaeliminationshalbwertszeit.

Substanzspezifische Nebenwirkungen umfassen irreversible Gesichtsfeldstörungen, hyperkinetische Syndrome bei Kindern und Gewichtszunahme.

18.7.10 Tiagabin

Indiziert ist Tiagabin als **Add-on** bei fokalen Epilepsien mit und ohne sekundäre Generalisierung. Tiagabin ist **gut verträglich.** Unerwünschte substanzspezifische Wirkungen können unspezifische zentralnervöse Symptome und Aggressivität sein. Wie Gabapentin ist Tiagabin **kontraindiziert** bei primär generalisierten Anfällen.

18.7.11 Zonisamid

Indiziert ist Zonisamid als **Add-on-Therapie** bei einfach- und komplex-fokalen Anfällen mit oder ohne Generalisierung.

Zonisamid wird vorwiegend unverändert über die Niere eliminiert. Aufgrung seiner langen Halbwertszeit (60 h) besteht Akkumulationsgefahr bei gleichzeitiger Gabe von CYP-Hemmstoffen, da Zonisamid geringfügig über CYP 3A4 und CYP 2D 6 abgebaut wird.

Zonisamid weist mit Übelkeit, Reizbarkeit und Gewichtsabnahme wenige substanzspezifische unerwünschte Wirkungen auf. Die Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden.

18.7.12 Gabapentin

Gabapentin ist **1. Wahl bei fokalen Anfällen** (v. a. sekundär generalisierten) älterer Patienten. Zudem ist es wirksam bei neuropathischen Schmerzen. Bei primär generalisierten Anfällen ist es kontraindiziert, da es in diesen Fällen prokonvulsiv wirken kann.

Mit steigender Dosierung nimmt die Bioverfügbarkeit ab, da der verantwortliche Aminosäuretransporter gesättigt ist. Es ist charakterisiert durch einen schnellen Wirkungseintritt. Gabapentin hat keinen Einfluss auf die Leberfunktion.

Substanzspezifische Nebenwirkungen umfassen Gewichtszunahme, Nystagmus und Doppelbilder. Insgesamt ist Gabapentin gut verträglich.

18.7.13 Levetiracetam

Levetiracetam ist **Mittel 2. Wahl** bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen, Absencen und juveniler myoklonischer Epilepsie. Eventuell wirkt Levetiracetam nicht nur antikonvulsiv, sondern auch antiepileptisch, der Beweis steht noch aus. Im Gegensatz zu den meisten anderen Antiepileptika wird es vorwiegend extrahepatisch metabolisiert und renal augeschieden. Dabei ist es durch **geringe Arzneimittelinteraktionen** charakterisiert. Vorteilhaft ist sein rascher Wirkungseintritt.

Levetiracetam ist zur **Add-on-Therapie** bei fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne Generalisierung indiziert.

Substanzspezifische Nebenwirkungen beinhalten Angst, depressive und hypomanische Syndrome sowie Schlafstörungen.

18.7.14 Pregabalin

Indiziert ist Pregabalin als **Mittel 2. Wahl** bei fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundärer Generalisierung) und neuropathischen Schmerzen.

Pregabalin ist ein **Gabapentinderivat.** Im Vergleich mit Gabapentin weist es eine höhere Affinität zum L-Typ-Ca^{2+}-Kanal, eine längere Halbwertszeit, eine lineare Dosis-Wirkungs-Kurve und eine bessere Verträglichkeit auf. Eine Verminderung des Plasmaspiegels tritt durch Enzyminduktoren wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital auf.

Pregabalin kann in höheren Dosen einen nichtkonvulsiven Status epilepticus provozieren. Die substanzspezifischen unerwünschten Wirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Tremor, Myoklonien und Ödeme.

18.7.15 Lacosamid

Lacosamid wird als **Add-on-Medikament** bei fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundärer Generalisierung) eingesetzt.

18.7.16 Phenobarbital

Phenobarbital gehört wie Primidon (s. u.) zu den **Barbituraten** (S. 380). Wie alle Barbiturate führt es zu einer starken Sedierung und Antriebsschwäche. Desweiteren besteht die Gefahr der Ausbildung einer Pseudodemenz bzw. bleibender kognitiver Defizite. Unter chronischer Gabe bewirkt es eine Enzyminduktion mit konsekutivem schnellerem Abbau. Zudem ist es aufgrund seiner schlechten ZNS-Gängigkeit verzögert wirksam.

Phenobarbital ist **Mittel der 2. Wahl** bei fokalen und generalisierten Anfällen. Es steht zur oralen, intramuskulären und intravenösen Applikation zur Verfügung.

Ebenso wie Primidon muss Phenobarbital aufgrund seiner Nebenwirkungen (Sedation und Atemdepression, Hyperalgesie, Nystagmus, Ataxie, Exanthem) langsam aufdosiert und wegen der Gefahr von Entzugsanfällen langsam ausgeschlichen werden. Zum Abhängigkeitspotenzial s. Psychiatrie S. B 1015.

18.7.17 Primidon

Das **Barbiturat** Primidon ist zum einen als Eigensubstanz wirksam, wird aber zum ebenfalls wirksamen Phenobarbital verstoffwechselt. Es ist als **Add-on-Antiepileptikum** bei Grand-mal-Anfällen, Absencen und myoklonischer Epilepsie indiziert.

Zur Vermeidung der unerwünschten Wirkungen (Benommenheit, Schwindel, Ataxie, megaloblastäre Anämie durch Folsäuremangel, Gerinnungsstörungen beim Neugeborenen durch Vitamin-K-Mangel, Osteopathie, Bewegungssteifigkeit, Frozen Shoulder) empfiehlt sich ein langsames Einschleichen.

18.7.18 Benzodiazepine

Zu Therapiebeginn sind Benzodiazepine (S. 382) besonders im Akutstadium fokaler Anfälle sehr wirksame Antiepileptika, außerdem können sie initial bei BNS-Krämpfen und Absencen eingesetzt werden. Die Wirkdauer ist aber recht kurz (10–20 min bei Bolusgabe), da eine rasche Umverteilung aus dem ZNS erfolgt. Mit Benzodiazepinen ist aufgrund des einsetzenden Wirkverlusts und der möglichen Suchtentwicklung **keine Dauertherapie** möglich. Bei abruptem Absetzen drohen Entzugsanfälle. Zum Einsatz kommen Clonazepam, Diazepam, Lorazepam und Midazolam.

Erwünschte und unerwünschte Wirkungen gehen fließend ineinander über: Anxiolyse, antikonvulsive Effekte, zentrale Muskelrelaxation, Sedation bzw. Hypnose. Benzodiazepine wirken **nicht** antipsychotisch und rufen – im Gegensatz zu Barbituraten – keine ausgeprägte Atemdepression hervor. Von Nachteil sind die mögliche Suchtentwicklung (s. Psychiatrie S. B 1015) und das Rebound-Phänomen nach Absetzen.

18.7.19 Sultiam

Sultiam ist ein **Carboanhydrase-Hemmstoff**. Einzige Indikation ist die therapieresistente **Rolando-Epilepsie**. Substanzspezifische unerwünschte Wirkungen umfassen dosisabhängige Parästhesien, Kopfschmerzen und metabolische Azidose.

18.8 Zentral wirkende Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial

Zu den zentral wirkenden Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial (Drogen) zählen laut WHO:
- Opioide (S. 400)
- Barbiturate, Tranquillanzien (S. 382)
- Alkohol
- Kokain
- Amphetamin und andere Psychostimulanzien
- Cannabis
- Halluzinogene.

Die Einnahme zentral wirksamer Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial kann zu **Gewohnheitsbildung**, psychischer bzw. körperlicher **Abhängigkeit** oder einer **Toleranzentwicklung** führen, die dafür verantwortlich ist, dass die betroffene Person wiederholt zu diesen Substanzen greift und damit bei sich selbst eine Intoxikation hervorruft, obwohl diese für sie schädlich ist.

18.8.1 Kokain

Wirkungen: Kokain (s. auch Psychiatrie S. B 1015) ist das Hauptalkaloid südamerikanischer Coca-Sträucher. Es inhibiert die Wiederaufnahmetransporter für **Noradrenalin, Dopamin** und **Serotonin** in die präsynaptischen Endigungen. Es wirkt **sympathomimetisch**. Außerdem hemmt es die Aufnahme indirekter Sympathomimetika, sodass es deren Wirkung abschwächt.

Pharmakologische Effekte: Die Hemmung des Noradrenalintransporters ist verantwortlich für die peripher sympathomimetischen Effekte (lokal: Vasokonstriktion) und die ZNS-Stimulation, die Dopamintransporterhemmung für Euphorie und die Serotonintransporterhemmung für Halluzinationen. Zusätzlich besitzt Kokain eine lokalanästhetische Wirkung (wobei hier auch die Vasokonstriktion von Vorteil ist), weshalb es in der Ophthalmologie Anwendung fand.

Psychotrope Effekte: Sie können in 3 Phasen eingeteilt werden:

1. euphorisch stimulierend: Euphorie, erhöhte Kontakfreudigkeit, Einschränkung der Kritik- und Urteilsfähigkeit
2. halluzinativ-paranoid: Halluzinationen jeglicher Art, unberechenbare Reaktionen
3. depressiv: psychische und physische Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Depression.

Indikationen: Therapeutisch hat Kokain keine Bedeutung.

Pharmakokinetik: Kokain kann als Kokainhydrochlorid (Koks) nasal oder in Wasser gelöst i. v. oder inhalativ als freie Base (Crack) appliziert werden. Beim Schnupfen erfolgt die Resorption rasch über die Schleimhäute. Nach Absetzen ist ein Rebound-Effekt zu beobachten.

Intoxikation: Bei einer Intoxikation kommt es zu **Mydriasis**, Erregung, Schwitzen, Tremor, Krämpfen, Bewusstseinsstörungen, Tachykardie, Hypertonie, Angina pectoris bis akutem Myokardinfarkt und im Terminalstadium zum tiefen Koma mit lichtstarren Pupillen sowie Atem- und Kreislaufversagen. Die Therapie erfolgt **symptomatisch**, bei Krämpfen kommen Benzodiazepine zum Einsatz.

Bei chronischem Abusus entwickelt sich aufgrund der Vasokonstriktion eine Atrophie der Nasenschleimhaut, später eine Nekrose mit **Perforation** des Nasenseptums.

18.8.2 Amphetamin und Analoga

Wirkungen: Amphetamine leiten sich von den Katecholaminen ab und sind zentral **sympathomimetisch** wirkende Psychostimulanzien (s. auch Psychiatrie S. B 1016). Sie sind Substrate der Wiederaufnahme-Transporter von Noradrenalin, Serotonin sowie Dopamin und des vesikulären Monoamin-Transporters in der präsynaptischen Endigung. Amphetamine verdrängen an diesen Transportern die biogenen Amine, sodass die Transmitter länger im synaptischen Spalt verbleiben. Gleichzeitig wird deren Freisetzung verstärkt. Als Effekte treten auf:
- euphorische Stimmung
- gesteigerte Aufmerksamkeit
- verbesserte Leistungsbereitschaft
- nachlassende Müdigkeit
- Suchtgefahr infolge erhöhter Dopaminfreisetzung.

Der stimulierende Effekt hält dosisabhängig bis zu 24 h an und ist begleitet von Wärmegefühl, Durst, Tachykardie, Hypertonie und Nervosität. Bei Nachlassen der stimulierenden Wirkung kommt es zu Konzentrationsstörungen, depressiven Verstimmungen und Panikattacken, die zu einer erneuten Einnahme oder Schlafmittelkonsum führen.

> **MERKE** Amphetamine unterdrücken die Warnsignale bei körperlicher Erschöpfung. Dadurch kann es zu einem plötzlichen Kollaps kommen!

Indikationen: Therapeutisch werden amphetaminähnliche Substanzen bei ADHS und Narkolepsie eingesetzt.

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Pharmakokinetik: Amphetamine werden gut oral resorbiert, gelangen aufgrund ihrer lipophilen Struktur ins ZNS und fluten schnell im Gehirn an. Sie werden z. T. unverändert renal eliminiert. Lipophilie und Urin-pH bestimmen die Wirkdauer (bei saurem pH wird eine gute renale Elimination beobachtet). Amphetamine unterliegen dosisabhängig einer schnellen **Tachyphylaxie** (S. 335).

Unerwünschte Wirkungen: Dazu zählen:
- Blutdrucksteigerung, Tachykardie mit Arrhythmien, positive Inotropie
- Magen-Darm-Atonie
- Psychosen mit Wahn und Halluzinationen
- parkinsonähnliche motorische Störungen (Tachyphylaxie mit Entleerung der Dopaminspeicher)
- Gewichtsverlust (Appetit wird unterdrückt)
- Exantheme
- Muskelschäden
- neurodegenerative Schäden.

18.8.3 Cannabis

Cannabis (s. auch Psychatrie S. B 1014) bezeichnet eine Gruppe von Produkten des indischen Hanfs. Der Wirkstoff ist **Tetrahydrocannabinol** (THC). Er stimuliert die Endocannabinoidrezeptoren (z. B. CB_1).

Cannabiskonsum führt zu Entspannung, geringer Euphorie, Appetitsteigerung, leichter Analgesie und intensiverer Sinneswahrnehmung. Weitere Wirkungen umfassen erhöhte Konjunktivaldurchblutung, Herzfrequenzanstieg und die Möglichkeit der orthostatischen Hypotonie. Eine Überdosierung kann Halluzinationen und Panik auslösen. Ein chronischer Abusus kann zu neurologischen Schäden, Depressionen und Persönlichkeitsveränderungen führen.

18.8.4 Halluzinogene

Halluzinogene blockieren zentrale und periphere Serotoninrezeptoren. Sie diffundieren aufgrund ihrer Lipophilie schnell ins ZNS und wirken bereits in geringen Dosen berauschend und halluzinogen (s. Psychiatrie S. B 1016). Verwendet werden:
- **Meskalin:** Inhaltsstoff einer Kakteen-Art
- **Psilocybin:** Wirkstoff aus verschiedenen Pilzarten
- **Lysergsäurediethylamid (LSD):** ein synthetisches Derivat der Lysergsäure, die Bestandteil der Mutterkornalkaloide ist.

In der Rauschphase (8–12 h) treten optische und akustische Halluzinationen auf sowie schizophrenieähnliches Empfinden und paranoide Ideen, die zu Selbstüberschätzung und Realitätsverlust führen können. Halluzinogene wirken zudem bewusstseinserweiternd (psychedelisch) und können Psychosen induzieren.

Es besteht die Gefahr von **Horrortrips** mit Panik, Wahnvorstellungen und Todesangst, die zum Suizid führen können. Außerdem können vegetative Symptome wie Schwindel, Übelkeit, Hyperhidrosis, Hyperreflexie und Mydriasis hervorgerufen werden. Nach Wochen oder Monaten ohne erneuten LSD-Konsum kann es zu sog. **„Flashbacks"** kommen, die halluzinogenen Echoeffekten entsprechen.

19 Opioide

19.1 Opioidrezeptoren und ihre endogenen Liganden

DEFINITION Unter Opioiden werden alle – sowohl die natürlichen als auch die synthetischen – Substanzen zusammengefasst, die Liganden der Opioidrezeptoren sind und in ihren Eigenschaften dem Morphin (Hauptalkaloid des Opiums) ähneln.

Rezeptoren: Der Opioidrezeptor ist ein inhibitorischer G-Protein-gekoppelter Rezeptor. Er supprimiert die neuronale Erregung durch Öffnung von Kaliumkanälen sowie Hemmung des Kalziumeinstroms. Opioidrezeptoren sind an Schaltstellen der Schmerzverarbeitung im ZNS lokalisiert (aufsteigendes nozizeptives und absteigendes antinozizeptives System). Dazu gehören das Hinterhorn des Rückenmarks, das zentrale Höhlengrau, der Thalamus und das Pallidum. Die euphorisierenden und suchtauslösenden Wirkungen werden dagegen über Opioidrezeptoren im limbischen System vermittelt.

Insgesamt können 3 verschiedene Opioidrezeptoren mit unterschiedlichen Funktionen unterschieden werden:
- μ-Rezeptor: **starke Analgesie** (spinal und supraspinal), Anxiolyse, Atemdepression, Miosis, Euphorie, Toleranz, **Abhängigkeit**, Bradykardie, Obstipation, Antidiurese, antitussiver Effekt
- κ-Rezeptor: **mäßige Analgesie** (spinal), **Sedierung**, Anxiolyse, Dysphorie, Diurese, Miosis, **keine Abhängigkeit**
- δ-Rezeptor: mäßige Analgesie, Anxiolyse, Sedierung, Euphorie, Toleranz, Abhängigkeit

Endogene Liganden: Die endogenen Opioide und ihre Rezeptoren spielen eine essenzielle Rolle in der **Schmerzverarbeitung**. Vorrangig hemmen sie die Weiterleitung der afferenten Schmerzimpulse bzw. die Freisetzung erregender Transmitter. Zu den endogenen Opioidpeptiden zählen **Endorphine** (endogene **Morphine**), **Enkephaline** und Dynorphine, die durch Proteolyse aus ihren Vorstufen Pro-Opiomelanocortin, Pro-Enkephalin und Pro-Dynorphin hervorgehen.

Die endogenen Opioide werden bei Bedarf (z. B. Schmerz und körperliche Belastung) ausgeschüttet und wirken als Transmitter am antinozizeptiven System (zentrales Höhlengrau).

19.2 Opioid-Analgetika

Exogen zugeführte Liganden der Opioid-Rezeptoren werden in der Schmerztherapie eingesetzt, Referenzsubstanz aller Opioide ist Morphin. Die Opioid-Analgetika lassen sich unterteilen in (**Tab. 19.1**):

- **reine Agonisten:** Sie binden mit hoher Affinität und intrinsischer Aktivität an den **μ-Rezeptor**. Gegenüber dem κ-Rezeptor weisen sie nur eine geringe Affinität auf.
- **Partialagonisten:** Buprenorphin bindet mit höherer Affinität, aber geringerer intrinsischer Aktivität als Morphin an den **μ-Rezeptor**.
- **gemischte Agonisten-Antagonisten:** Nalbuphin bindet mit hoher Affinität an den μ-Rezeptor. Aufgrund der geringen intrinsischen Affinität wirkt es aber als **μ-Antagonist**. Am **κ-Rezeptor** ist dagegen sowohl Affinität als auch intrinsische Aktivität hoch.

Bei den **reinen Antagonisten** (z. B. Naloxon) handelt es sich um kompetitive Antagonisten an allen 3 Opioidrezeptoren, die zur Behandlung von Opioid-Intoxikationen eingesetzt werden.

19.2.1 Reine Opioidrezeptor-Agonisten

Die reinen Agonisten vermitteln ihre Wirkung über den μ-Rezeptor (s. o.). Zu ihnen gehören neben den in **Tab. 19.1** genannten Wirkstoffen auch **Heroin** und **Dihydrocodein**. Zu Loperamid s. S. 378, zur Opioid-Abhängigkeit Psychiatrie S. B 1013.

Tab. 19.1 Übersicht über die verschiedenen Opioide

Wirkstoff	analgetische Potenz*	BtM-pflichtig
reine Agonisten		
Sufentanil	ca. 1000	ja
Remifentanil	ca. 100–200	ja
Fentanyl	ca. 125	ja
Alfentanil	ca. 40	ja
Levomethadon	4	ja
Morphin	1	ja
Piritramid	0,7	ja
Codein	0,2	nein
Pethidin	0,1	ja
Tramadol	0,1–0,2	nein
Tilidin	0,1–0,2	nein
Partialagonisten		
Buprenorphin	30	ja
gemischte Agonisten-Antagonisten		
Nalbuphin	0,5–0,7	ja

* im Vergleich zu Morphin

Wirkungen: Zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen besteht ein fließender Übergang. Zu den therapeutisch erwünschten Wirkungen zählen im Allgemeinen:

- Analgesie (spinal und supraspinal)
- Euphorie mit Verminderung der Schmerzangst, aber Gefahr der Suchtentwicklung
- Sedierung (**Cave:** Fahruntüchtigkeit!)
- antitussive Wirkung durch Hemmung des Hustenzentrums.

Bei akuten Schmerzen erfolgt die Applikation meist parenteral nach Wirkung, bei chronischen Schmerzen oral oder transdermal in festen Dosierungen. Rasche Dosissteigerungen erhöhen die Toleranzentwicklung des Opioidrezeptors.

Unerwünschte Wirkungen: Einige der unerwünschten Wirkungen der reinen Opioid-Agonisten werden durch eine **Tonuszunahme** der glatten Muskulatur verursacht:

- Entleerungsverzögerung des Magens durch Antrum- und Pyloruskonstriktion
- spastische Obstipation aufgrund von spastischen Kontraktionen, die die Peristaltik hemmen
- Druckanstieg in den Gallengängen durch Konstriktion
- Sekretstau im Pankreas
- Konstriktion der Ureteren
- Miktionsbeschwerden bzw. Harnverhalt durch Kontraktion von Blasenmuskulatur und Sphinkter.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind:

- Atemdepression (bei Schmerzpatienten z. T. durch den Schmerz antagonisiert)
- Miosis (Charakteristikum der akuten Opioidintoxikation)
- emetischer Effekt (insbesondere Tramadol, im Therapieverlauf meist Toleranzentwicklung)
- Hirndruckanstieg
- Muskelrigidität (v. a. bei hochpotenten Opioid-Agonisten)
- Konvulsionen (bei Überdosierung)
- Bradykardie und orthostatische Hypotonie.

Bedingt durch die physische Abhängigkeit kann bei Absetzen des Opioides eine **Entzugssymptomatik** auftreten. Ursächlich ist eine vermehrte Noradrenalinausschüttung, die durch Clonidin antagonisiert werden kann. Da Opioid-Agonisten **plazentagängig** sind, können Neugeborene opioidabhängiger Mütter mit Entzugserscheinungen zur Welt kommen. Außerdem kann beim Einsatz von Opioidrezeptor-Agonisten unter der Geburt beim Neugeborenen eine Atemdepression auftreten.

Bei einer Opioidintoxikation kommt es zu der typischen Trias aus **Atemdepression**, **Miosis** und **Koma**. Weiter können Zyanose, verminderte Körpertemperatur, Hypotonie, Tonusverlust der Muskulatur und Areflexie beobachtet werden. Vorrangig die Freihaltung der Atemwege

und eine suffiziente Beatmung. Antagonisiert werden kann mit **Naloxon** (s. u.).

Kontraindikationen: Morphin ist absolut kontraindiziert bei Ileus und relativ bei Ateminsuffizienz, Asthma bronchiale, erhöhtem intrakraniellem Druck, akuter Pankreatitis und Colitis ulcerosa. Relative Kontraindikationen sind Gallen- und Ureterkolik, Volumenmangel, Cor pulmonale, Leberinsuffizienz und Hypothyreose. Einige der Wirkstoffe sind während der Schwangerschaft und unter der Geburt kontrainidiziert (Gefahr der Atemdepression beim Neugeborenen).

Morphin

Morphin gilt als Goldstandard in der Opioid-Therapie **schwerer Schmerzzustände** (posttraumatisch oder -operativ, Tumorschmerzen). Es wird zwar gut resorbiert, besitzt aufgrund der ausgeprägten hepatischen Metabolisierung aber eine relativ geringe Bioverfügbarkeit. Die hydrophilen Glucuronide besitzen eine lange Halbwertzeit und werden größtenteils über die **Nieren** augeschieden (Akkumulationsgefahr des wirksamen Morphin-6-Glucuronids bei eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten).

Morphin steht zur oralen und parenteralen (i. m., s. c., i. v., epidural, intrathekal) Applikation zur Verfügung, außerdem als Retard-Zubereitung mit längerer Wirkdauer und verspätetem Wirkungseintritt (ca. 3 h). Wichtige Nebenwirkungen von Morphin – insbesondere bei Kumulation – sind **Atemdepression**, Blutdruckabfall (auch durch Histaminfreisetzung), Bronchospasmus, starke Obstipation und Übelkeit.

Heroin (Diacetylmorhpin)

Heroin (Diacetylmorphin) ist ein Morphinderivat und wird in allen Geweben schnell zu Monoacetyl-Morphin und Morphin umgewandelt. 6-Monoacetylmorphin zeichnet sich durch eine höhere analgetische und euphorisierende Potenz als Morphin aus. Heroin ist stärker lipophil als Morphin, was eine bessere Passage der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht. Es kommt zu einer schnelleren Anflutung im Gehirn („Heroinkick"). Heroin besitzt ein hohes Abhängigkeitspotenzial.

Pethidin

Pethidin ist oral besser verfügbar als Morphin und wird vorrangig hepatisch metabolisiert, sodass bei Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen muss. Es besitzt eine relativ kurze Wirkdauer (2–4 h). Pethidin wirkt **weniger spasmogen** und verursacht deswegen seltener Obstipation, allerdings ist es stärker atemdepressiv als Morphin. Unter Langzeittherapie droht die Kumulation von Norpethidin, einem aktiven, prokonvulsiven Metaboliten. Indiziert ist Pethidin bei schweren akuten Schmerzen (auch in der Geburtshilfe), zur Prämedikation und bei postoperativem Shivering.

Fentanyl-Gruppe

Die Wirkstoffe der Fentanyl-Gruppe (**Tab. 19.1**) zählen zu den hochpotenten Opioidrezeptor-Agonisten mit schnellem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer bei i. v. Applikation (**Tab. 19.2**). Sie werden daher insbesondere als ergänzendes Analgetikum in der **Anästhesie** eingesetzt, zusammen mit Propofol auch in der totalen-intervenösen Anästhesie (S. 381). Bei Gebärenden ist ein Einsatz erst nach Abnabelung des Kindes angebracht.

Das Pethidin-Derivat **Fentanyl** besitzt eine starke analgetische Wirkung. Nachinjektionen bzw. kontinuierliche Zufuhr können zu einer Kumulation führen. Neben einem relativ hohen **atemdepressiven Potenzial** löst Fentanyl eine Muskelrigidität sowie Bradykardie und Hypotonie aus. Neben seiner Anwendung als Opioidnarkotikum wird Fentanyl bei schweren chronischen Schmerzen als Pflaster eingesetzt, bei Durchbruchschmerzen bei chronischen Tumorerkrankungen auch als Fentanylstick (Lutscher).

Sufentanil weist die höchste analgetische Potenz aller Opioide auf. Die atemdepressive und bradykarde Wirkung ist relativ gering, genauso wie die Gefahr eines Überhangs bei Nachinjektionen. **Alfentanil** zeigt eine kurze atemdepressive Phase, dafür ist es durch eine stärkere Neigung zu Bradykardie und Thoraxrigidität charakterisiert. Die metabolische Elimination beider Stoffe erfolgt wie die von Fentanyl hepatisch.

Remifentanil zeigt von allen Wirkstoffen der Fentanyl-Gruppe die beste Steuerbarkeit. Da es leberunabhängig durch nichtspezifische Esterasen abgebaut wird, kommt es bei Nachdosierungen zu keinem Überhang und die kurze Halbwertzeit bleibt auch bei Dauerinfusion erhalten. Nach Infusionsende lässt die Wirkung daher innerhalb kürzester Zeit nach.

Levomethadon

Levomethadon (L-Methadon) weist bei oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit im Vergleich zu Morphin auf. Es ist durch eine langsame, **euphoriearme** Anflutung, eine lange Wirkdauer (5–8 h) und ein morphinähnliches Wirkungsprofil bezüglich unerwünschten Wirkungen und **Suchtpotenzial** gekennzeichnet. Dabei bilden sich Toleranz und Abhängigkeit langsamer aus. Aufgrund der langen Wirkdauer ist auch die Entzugssymptomatik geringer und verzögert, es besteht Akkumulationsgefahr. Levomethadon ist indiziert bei starken Schmerzzuständen und zur **Substitutionstherapie** bei Opioidabhängigkeit. Es kann oral und parenteral (i. m., s. c.) appliziert werden.

Tab. 19.2 **Wirkeintritt und Wirkdauer von Opioiden der Fentanyl-Gruppe**

Wirkstoff	max. Wirkung nach	Wirkdauer
Fentanyl	4–5 min	30–40 min
Alfentanil	1–2 min	10–15 min
Sufentanil	2–3 min	10–30 min
Remifentanil	1–2 min	5–10 min

Piritramid

Piritramid wird **parenteral** appliziert und ist ebenfalls durch eine lange Wirkdauer charakterisiert (6–8 h). Es wirkt zwar stärker sedierend als Morphin, aber weniger emetisch, kreislaufdepressiv und euphorisch (vermindertes Suchtpotenzial). Indiziert ist Piritramid bei starken Schmerzen. Es kommt insbesondere in der **postoperativen patientenkontrollierten Analgesie** (PCA) zur Anwendung.

Tramadol

Tramadol ist **kein** Morphinabkömmling. Sein (+)-Enantiomer wirkt als Agonist am Opioidrezeptor, sein (–)-Enantiomer hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Bei schwersten Schmerzen ist seine Analgesie nicht ausreichend. Es verursacht kaum Atemdepression oder kardiovaskuläre Effekte. **Übelkeit** und **Erbrechen** treten im Vergleich zu anderen niederpotenten Opioiden relativ häufig auf. Tramadol wirkt hauptsächlich oral verabreicht.

Codein und Dihydrocodein

Codein und Dihydrocodein kommen aufgrund ihres ausgeprägten hustenstillenden Effektes hauptsächlich als **Antitussiva** zum Einsatz. Es handelt sich um Prodrugs, die in der Leber zum eigentlichen Wirkstoff Morphin bzw. Dihydromorphin umgewandelt werden. Der antitussive Effekt wird allerdings vermutlich nicht nur über die Opioidrezeptoren ausgelöst. Da Dihydrocodein ein stärkere analgetische Wirkung aufweist als Codein, sind für diesen Wirkstoff mäßig starke bis starke Schmerzen eine weitere Indikation. Bei Dihydrocodein besteht eine höhere Gefahr der Abhängigkeit als bei Codein. Die Wirkdauer beträgt 8–12 h.

Tilidin

Aus Tilidin entsteht durch den First-pass-Effekt der wirksame Metabolit Nortilidin, dessen agonistischer Effekt nur relativ schwach ist. Die Wirkdauer beträgt ca. 3 h. Tilidin ist als Kombinationspräparat mit **Naloxon** (S. 404) zur oralen Einnahme im Handel, was eine missbräuchliche parenterale Verwendung der Tropfen verhindern soll. In therapeutischer Dosis eingenommen, wird Naloxon im Gegensatz zu Tilidin durch den ausgeprägten First-pass-Effekt rasch inaktiviert. Tilidin kann also ungehindert an die Rezeptoren binden. Bei missbräuchlicher i. v. Applikation bleibt aufgrund des fehlenden First-pass-Effektes die Naloxonwirkung bestehen, es kommt zu den Symptomen eines Entzugs. Wird eine zu hohe Dosis appliziert, wird der Metabolisierungsmechanismus von Naloxon gesättigt, ein Teil des Naloxons bleibt aktiv und bindet antagonistisch an die Opioidrezeptoren. Auch hierbei entsteht ein entzugähnliches Bild.

19.2.2 Partielle Opioidrezeptor-Agonisten

Als Partialagonist ist **Buprenorphin** im Handel.

Wirkungen: Buprenorphin besitzt zwar eine geringere intrinsische Aktivität als Morphin, aber eine sehr hohe Affinität zum μ-Rezeptor. Deswegen ist zwar die analgetische Potenz höher, die **maximal erreichbare Analgesie** aber **geringer** als bei Morphin (Ceiling-Effekt). Buprenorphin kann bei Therapieresistenz nicht durch ein Opioid mit höherer analgetischer Potenz vom Rezeptor verdrängt werden. Buprenorphin wirkt außerdem inhibitorisch auf den κ-Rezeptor. Dysphorische Effekte werden nicht beobachtet.

Indikationen: Buprenorphin ist bei starken (chronischen) Schmerzen indiziert. In dieser Indikation ist es auch als Pflaster verfügbar. Weiterhin kann es aufgrund seines geringen Suchtpotenzials wie Levamethadon in der Substitutionstherapie eingesetzt werden.

Pharmakokinetik: Buprenorphin muss **sublingual** oder parenteral (als Pflaster) verabreicht werden, da es nur über eine geringe orale Bioverfügbarkeit verfügt. Es disloziert nur langsam von den Rezeptoren und besitzt mit 6–8 h eine **lange Wirkdauer**.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählt u. a. eine Atemdepression, die **nicht** bzw. nur teilweise durch Naloxon antagonisierbar ist. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Sedierung, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.

Kontraindikationen: Buprenorphin ist kontraindiziert bei Drogenabhängigkeit, hochgradig gestörter Atemfunktion, gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern, Myastenia gravis, Delirium tremens und Schwangerschaft und Stillzeit.

19.2.3 Gemischte Agonisten-Antagonisten

Die gemischten Agonisten-Antagonisten wurden in der Hoffnung entwickelt, aufgrund ihrer antagonistischen bzw. geringeren Wirkung am μ-Rezeptor keine suchterzeugende Wirkung zu haben. Dies hat sich nicht bewahrheitet. **Nalbuphin** ist ihr einziger Vertreter auf dem deutschen Markt, Pentazocin ist in Deutschland nicht mehr im Handel.

Wirkungen: Nalbuphin bindet mit hoher intrinsischer Aktivität an den κ-Rezeptor (deutliche spinale Analgesie, Sedierung, Dysphorie). Am μ-Rezeptor wirkt es stark antagonistisch (geringe Analgesie, Atemdepression, Euphorie). Es kann die durch einen μ-Agonisten verursachte Analgesie und Atemdepression aufheben und anschließend eine κ-Rezeptor-vermittelte spinale Analgesie vermitteln. Wie auch Pentacozin kann Nalbuphin eine protrahierte Entzugssymptomatik bei Abhängigen auslösen. Mit steigender Dosis erfolgt keine weitere Zunahme von Analgesie und Atemdepression.

Pentazocin führt zu einer ausgeprägten **Kreislaufstimulation** mit Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck.

Aufgrund seiner schwachen μ-antagonistischen Wirkung kann es Entzugssymptome auslösen. Bei längerer Zufuhr kann es zu Toleranz und Abhängigkeit kommen.

Indikationen: Nalbuphin ist indiziert bei starken postoperativen Schmerzen sowie – aufgrund seiner geringen atemdepressiven Wirkung – in der Geburtshilfe. Es kann auch zur Antagonisierung einer Atemdepression unter Aufrechterhaltung der Analgesie nach einer Narkose mit Wirkstoffen der Fentanyl-Gruppe verwendet werden.

Pharmakokinetik: Die Wirkdauer von Nalbuphin beträgt 3–6 h.

Unerwünschte Wirkungen: Nalbuphin verursacht Sedierung, Schwitzen und Kopfschmerzen. Es treten im Gegensatz zu Pentazcoin kaum kardiovaskuläre Effekte auf.

Kontraindikationen: Nalbuphin darf nicht angewendet werden bei schweren Nieren- und Leberschädigungen und gleichzeitiger Medikation mit reinen Opioidrezeptor-Agonisten. In der Schwangerschaft muss die Indikation streng gestellt werden, das Stillen ist nach Verabreichung für 24 h zu unterbrechen.

19.2.4 Opioidrezeptor-Antagonisten

Naloxon und **Naltrexon** sind Antagonisten an den Opioidrezeptoren. Ein nur peripher wirksamer Opioidrezeptor-Antagonist ist das Naltrexon-Derivat **Methylnaltrexon**.

Wirkungen: Naloxon hemmt kompetitv alle Opioidrezeptoren mit höchster Affinität für den μ-Rezeptor und hebt deswegen alle durch Opioide vermittelten Effekte auf (Ausnahme: Buprenorphin). Naltrexon ist ebenfalls ein reiner Opioidrezeptor-Antagonist. Wenn der Patient nicht opioidfrei ist, kann es zu Entzugssymptomatik kommen.

Indikationen: Indiziert ist Naloxon bei opioidbedingter Atemdepression. Dabei sollte die Antagonisierung **symptomorientiert** erfolgen. Zudem ist darauf zu achten, dass es zu einer erneuten Atemdepression kommen kann, da die Halbwertszeit von Naloxon recht kurz ist.

Naltrexon ist zur oralen **Entwöhnungsbehandlung** Opiatabhängiger nach erfolgter Opiatentgiftung bzw. bei chronischem Alkoholismus indiziert. Dabei wird weder das Verlangen nach Opioiden noch die Entzugssymptomatik verringert. Zudem kann ein kontrollierter Opioidentzug in Narkose erfolgen.

Methylnaltrexon wird s. c. als Komedikation zur Unterdrückung der Obstipation durch Opioide (bei einer Tumorschmerzbehandlung) eingesetzt.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen ein akutes Entzugssyndrom bei Abhängigen und eine überschießende Reaktion als Ausdruck einer zu raschen Antagonisierung der zentralnervösen Dämpfung. Es kann zu Schwindel, Schwitzen, Tremor, Krämpfen, Tachykardie und Blutdruckanstieg kommen.

Pharmakokinetik: Naloxon besitzt wegen des hohen First-pass-Metabolismus nur eine sehr geringe orale Bioverfügbarkeit. Die Gabe muss deshalb parenteral erfolgen. Die Halbwertszeit ist kurz.

Naltrexon kann aufgrund seiner höheren oralen Bioverfügbarkeit p. o. gegeben werden. Die Wirkdauer beträgt bis zu 24 h.

Kontraindikationen: Naloxon ist kontraindiziert bei Naloxon-Überempfindlichkeit, beide Wirkstoffe sollten während der Stillzeit nicht eingesetzt werden. Eine strenge Indikationsstellung ist zu beachten bei Opioidabhängigkeit, Schwangeren, Patienten, die hohe Opioiddosen erhalten haben oder unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden.

20 Cyclooxygenase-Hemmstoffe

Synonym: Nichtopioid-Analgetika

20.1 Überblick

Cyclooxygenasen (COX) synthetisieren aus Arachidonsäure Prostaglandine, Prostacyclin (PGI_2) und Thromboxan (Eikosanoide; S. 375). Es werden 2 Formen der COX unterschieden:

- **COX-1:** Sie wird konstitutiv nahezu ubiquitär exprimiert, hauptsächlich im Rahmen physiologischer Funktionen (z. B. Magenschleimhautprotektion, Thrombozytenaggregation).
- **COX-2:** Ihre Expression erfolgt konstitutiv in Niere, Gehirn und Gefäßendothel und induktiv während der Schwangerschaft im Uterus (Auslösung von Wehen) und im Rahmen der Wundheilung. Sie wird vermehrt exprimiert bei Gewebeverletzungen und ist beteiligt an der Entstehung von Entzündungsreaktionen, Fieber und Schmerzen.

Die Hemmstoffe der Cyclooxygenasen werden in 2 Gruppen eingeteilt:

- **nichtselektive COX-Hemmstoffe:** Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen, Flurbiprofen, Naproxen, Meloxicam, Piroxicam, Diclofenac, Indometacin, Phenylbutazon, Paracetamol, Metamizol
- **selektive COX-2-Hemmstoffe:** Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib (Coxibe).

Wirkungen: Cyclooxygenase-Hemmstoffe hemmen kompetitiv und reversibel (Ausnahme: ASS irreversibel,

Tab. 20.1 Wirkprofil einiger COX-Hemmer

Wirkstoff	antiphlogistisch	analgetisch	antipyretisch	Hemmung der Thrombozytenaggregation	Präferenz/Selektivität
nichtselektive COX-Hemmer					
ASS	++	+++	++	ja (irreversibel, klinisch genutzt)	COX-1-Präferenz
Diclofenac	+++	+++	+	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX-2-Präferenz
Ibuprofen	++	+++	++	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX-1-Präferenz
Indometacin	+++	+++	++	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX-1-Präferenz
Meloxicam	+++	+++	+	ja (reversibel, klinisch nicht nutzbar)	COX-2-Präferenz
Paracetamol	–	++	+++	nein	COX-2-Präferenz
Metamizol	–	+++	+++	nein	COX-1-Präferenz
COX-2-Hemmer					
Celecoxib	++	++	+	nein	COX-2-Präferenz
Parecoxib	++	++	+	nein	COX-2-selektiv
Etoricoxib	++	++	+	nein	COX-2-selektiv

– = keine Wirkung, + = leicht, ++ = mäßig, +++ = stark

S. 370) die Cyclooxygenase, unterdrücken so die Bildung der COX-abhängigen Eicosanoide und besitzen daher analgetische und antipyretische Wirkung (**Tab. 20.1**). Die sauren, nichtselektiven COX-Hemmer (ASS, Ibuprofen, Diclofenac) wirken genauso wie die selektiven COX-2-Hemmstoffe zudem **antiphlogistisch** und werden daher auch als **nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)** bzw. Antiphlogistika (**NSAID** für non-steroidal antiinflammatory drug) bezeichnet. Die selektiven COX-2-Hemmstoffe wurden auf Grundlage des Gedankens entwickelt, dass die Hemmung der COX-2 für die erwünschten, die Hemmung der COX-1 für viele der unerwünschten Wirkungen verantwortlich sei.

Saure nichtselektive COX-Hemmstoffe (ASS, Ibuprofen, Diclofenac) penetrieren aufgrund ihres pKa besser in entzündete Gewebe als nichtsaure nichtselektive COX-Hemmstoffe (Paracetamol, Metamizol). Dies erklärt die fehlende antiphlogistische Wirkung der nichtsauren COX-Hemmstoffe.

Unerwünschte Wirkungen: Sie lassen sich größtenteils aus der Hemmung der physiologischen Funktionen der Eicosanoide erklären:

Gastrointestinaltrakt: Durch eine Verminderung der Prostaglandin-E_2-Synthese wird weniger Magenschleim gebildet. Folge sind **Erosionen** und **Gastritiden**, die sich unter einer Langzeittherapie zu **Ulzera**, Blutungen und Perforationen entwickeln können. Auch der untere Gastrointestinaltrakt wird geschädigt. Zur Prophylaxe empfehlen sich **Protonenpumpenhemmer.**

Niere: Das in den Nieren gebildete PGE_2 und PGI_2 steigert den renalen Blutfluss, die GFR, die Diurese und die Reninfreisetzung. Unter einer Therapie mit COX-Hemmstoffen kommt es folglich zu einer **Natrium-Retention** mit Blutdruckerhöhung, Vorlaststeigerung und Beinödemen, einer Verminderung der Diurese bis hin zur Anurie sowie einer Hyperkaliämie.

Thrombozytenaggregation: Siehe S. 370.

Lunge: Durch Hemmung der Cyclooxygenasen steigt die zur Verfügung stehende Arachidonsäure für die Lipoxygenase, die Leukotriene synthetisiert. Leukotriene besitzen proinflammatorische Effekte und können zu **Bronchokonstriktion** und Asthmaanfällen führen. Das Analgetika-Asthma zählt zum Symptomkomplex der Analgetika-Intoleranz.

Leber: COX-Hemmstoffe führen häufig zu einer Erhöhung der Transaminasen und des Bilirubins. Bei einem Anstieg über das 3-Fache der Norm sollte die Therapie beendet werden.

Herz-Kreislauf-System: Die Hemmung der COX-2 mit konsekutiver Inhibierung der PGI_2-Synthese kann zu Koronarspasmen mit Thrombenbildung (Herzinfarkt, Schlaganfall) führen, da das prothrombotisch wirkende TXA_2 bei Hemmung der PGI_2 überwiegt. Das Risiko ist jedoch beim nicht vorbelasteten Patienten gering.

Analgetika-Kopfschmerz: COX-Hemmstoffe sind selbst starke Triggersubstanzen von Kopfschmerzen. Eine chronische und unkontrollierte Einnahme sollte deshalb unterbleiben. Weiterhin können Schwindel und Müdigkeit ausgelöst werden.

Allergische Reaktionen: Alle COX-Hemmstoffe können allergische Hautreaktionen verursachen.

Kontraindikationen: Dazu zählen Gerinnungsstörungen, größere Verletzungen, postoperative Blutungen, akute oder anamnestisch bekannte Perforationen, Ulzera oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt, entzündliche Darmerkrankungen, Blutbildungsstörungen, instabile KHK, Herzinsuffizienz und das 3. Trimenon der Schwangerschaft aufgrund einer Induktion des Verschlusses das Ductus arteriosus Botalli.

Zu den antirheumatischen Basistherapeutika siehe S. 463.

20.2 Nichtselektive COX-Hemmstoffe

20.2.1 Wirkstoffe mit antiphlogistischem Effekt

Acetylsalicylsäure

Wirkungen: In **niedriger Dosierung** wird präferenziell die **COX-1** inhibiert, es kommt zu einer effektiven Thrombozytenaggregationshemmung (s. S. 370). Erst in **höherer Dosis** wird zusätzlich die **COX-2** gehemmt mit dem Effekt einer Analgesie.

Indikationen: ASS ist in höherer Dosierung indiziert bei akutem Schmerz und Fieber.

Pharmakokinetik: ASS wird im Gastrointestinaltrakt und Pfortaderkreislauf durch Esterasen rasch in Salicylsäure und Acetat gespalten. Die Acetylgruppe führt zu einer irreversiblen Hemmung, Salicylsäure zu einer reversiblen Hemmung der Cyclooxygenasen. Die Halbwertszeit der Salicylsäure ist aufgrund einer Sättigung der metabolisierenden Enzyme dosisabhängig: Sie liegt bei einer Dosis von 500 mg bei 3 h, bei einer Dosis von 2 g erhöht sie sich auf 24 h.

Unerwünschte Wirkungen: In höherer Dosierung kann ASS die tubuläre Ausscheidung einschließlich der Harnsäureausscheidung vermindern, da beide um denselben Transporter konkurrieren. Zu den übrigen Nebenwirkungen, den Wechselwirkungen und den Kontraindikationen s. S. 371 und oben.

Bei Kindern mit Virusinfektionen wurde unter ASS die Entstehung eines **Reye-Syndroms** beobachtet (s. Pädiatrie S. B 565), bei dem es zu einer Enzephalopathie und Leberzelldegeneration kommen kann.

MERKE Bei Kindern mit viralen Infektionen ist ASS kontraindiziert!

Ibuprofen und Flurbiprofen

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind bei niedriger oder mittlerer Dosierung gering ausgeprägt. Ibuprofen akkumuliert aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit nach Mehrfachgabe im Gegensatz zu ASS nicht. Des Weiteren wird seine Elimination weder durch Leber- noch durch Nierenfunktionsstörungen stark beeinträchtigt.

Ibuprofen wird niedrig dosiert als **Analgetikum** und **Antipyretikum** sowie höher dosiert als **Antirheumatikum** bzw. **Antiphlogistikum** eingesetzt. Flurbiprofen ist nur als Lutschtablette und Augentropfen im Handel.

Naproxen

Dieser Wirkstoff besitzt eine besonders lange Halbwertszeit, was zusammen mit seinen pharmakodynamischen Interaktionen mit COX-1 zu einer starken Hemmung der Thrombozytenaggregation führt. Zum einen wird dadurch das geringere kardiovaskuläre Risiko erklärt, zum anderen erhöht sich auch das Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Meloxicam und Piroxicam

Meloxicam inhibiert präferenziell die COX-2 und führt dadurch zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen. Piroxicam besitzt eine hohe Affinität für die COX-1 und ist ein Alternativpräparat bei schweren entzündlichen Prozessen. Es besitzt eine lange Halbwertszeit (30–60 h) und ist deswegen schlecht steuerbar. Beide Wirkstoffe sind bei **rheumatoider Arthritis** und akuten Arthroseschüben indiziert.

Diclofenac

Diclofenac ist **stärker analgetisch** wirksam als ASS und Ibuprofen. Seine schnell fallenden Plasmaspiegel und seine variable Bioverfügbarkeit machen eine 3-mal tägliche Gabe notwendig. Sie kann auf 2-mal täglich reduziert werden, wenn Diclofenac an **Colestyram** gekoppelt wird, weil dadurch Resorption und Wirkstoffspiegel stabilisiert werden. Bereits nach kurzer Therapiedauer sind Erosionen der Magenschleimhaut zu beobachten. Bei zu starker Erhöhung der Transaminasen muss die Therapie abgebrochen werden. Diclofenac kann bei Patienten mit hochgradigen Herzerkrankungen zu schweren kardialen Nebenwirkungen führen. Diclofenac ist indiziert bei **rheumatischen Erkrankungen**, nichtrheumatischen Entzündungen und Schwellungen und **akutem Gichtanfall**.

Indometacin

Die Indikationen für Indometacin sind stark begrenzt, da seine Anwendung ein hohes Risiko für gastrointestinale und zentralnervöse unerwünschte Wirkungen birgt. Verbliebene Indikationen sind Morbus Bechterew, der akute Gichtanfall, die Prävention der Ossifikation in der Chirurgie und in der Geburtshilfe der Verschluss der Ductus arteriosus Botalli.

Phenylbutazon

Phenylbutazon ist nur noch bei Morbus Bechterew und akutem Gichtanfall indiziert. Die maximale Therapiedauer sollte eine Woche betragen, da mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist (u. a. Agranulozytose infolge einer allergischen Reaktion).

20.2.2 Wirkstoffe ohne antiphlogistischen Effekt

Paracetamol

Wirkungen: Paracetamol ist ein Schmerzmittel und Antipyretikum, es besitzt jedoch **keine antiphlogistische** Komponente. Der analgetische Effekt ist im Vergleich zu den NSAs eher schwach. Neben der Hemmung der zentralen PGE_2-Synthese über eine Hemmung der COX-2 erhöht es die Serotoninkonzentration im ZNS, was einen zusätzlichen analgetischen Effekt hat. Ebenso führt eine Aktivie-

rung des Endocannabinoidsystems zu einer verstärkten Analgesie.

Indikationen: Aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils ist das Antipyretikum und Analgetikum die **1. Wahl** während der **Schwangerschaft** und für **Kinder**. Es ist bei Schmerzen und Fieber indiziert.

Pharmakokinetik: Paracetamol wird hepatisch über den Verbrauch von Glutathion vollständig metabolisiert. Bei einer täglichen Dosis von über 6 g erschöpfen sich die Glutathionreserven und es besteht die Gefahr schwerer **Leberschäden** mit Gefahr des Leberversagens. Das Antidot ist **N-Acetylcystein** Eine Dosierung nach Alter bzw. Gewicht ist bei Säuglingen und Kleinkindern unbedingt erforderlich. Paracetamol besitzt eine recht kurze Halbwertszeit (2 h).

Unerwünschte Wirkungen: Dazu zählt bei hoher Dosierung oder langer Einnahmedauer eine Schädigung der Leber und der Niere. Der Blutdruck kann sich erhöhen und die Wirkung von Antihypertensiva aufgehoben werden.

Kontraindikationen: Paracetamol ist kontraindiziert bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Gefahr der hämolytischen Anämie) und schweren Leber- und Nierenschäden.

Metamizol

Wirkungen: Metamizol ist nicht nur ein potentes Analgetikum und Antipyretikum, sondern auch ein **Spasmolytikum**. Es besitzt die **höchste analgetische und antipyretische Potenz** der Nicht-Opioid-Analgetika. Wie bei Paracetamol fehlt auch hier die antiphlogistische Komponente. Der Wirkmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Für den spasmolytischen Effekt sind vermutlich eine Hemmung ATP-anhängiger Kaliumkanäle sowie ein verminderter Kalziumeinstrom in die glatte Muskulatur verantwortlich.

Indikationen: Metamizol ist indiziert bei starken Schmerzen einschließlich Tumorschmerzen und postoperativen Schmerzen, hohem Fieber und Koliken der Gallen- und Harnwege.

Unerwünschte Wirkungen: Die klassischen Nebenwirkungen der NSA treten unter Metamizoltherapie nicht auf. Zu den unerwünschten Wirkungen zählt eine **Agranulozytose**. Sie wird verursacht durch eine Antikörper-Bildung, die zu einer zytotoxischen Immunreaktion führt. Bei zu schneller Injektion kann es zu schweren Schockreaktionen (Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion) kommen.

Kontraindikationen: Metamizol ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber Pyrazolonen, hepatischer Porphyrie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Schwangerschaft, Stillzeit und Säuglingen sowie vorgeschädigter Blutbildung und Granulozytopenie.

20.3 Selektive COX-Hemmstoffe (Coxibe)

Wirkungen: Coxibe (Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib) hemmen selektiv die COX-2. Dadurch wird das Risiko für gastrointestinale Erosionen um 50 % gegenüber den NSA reduziert, ein bedeutendes Restrisiko verbleibt aber.

Das Wirkprofil der verschiedenen Substanzen ist ähnlich. Parecoxib kann ausschließlich parenteral appliziert werden und Etoricoxib zeichnet sich durch seine schnelle und lange Wirkung aus. Celecoxib ist nur ein präferenzieller COX-2-Hemmstoff, wird aber dennoch zu den Coxiben gezählt.

Indikationen: Indiziert sind die Coxibe bei chronisch-entzündlichen und degenerativen Erkrankungen, die nicht mit einem unselektiven COX-Hemmer behandelt werden können. Parecoxib wird zur Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen eingesetzt. Die Indikation ist aufgrund der möglichen kardiovaskulären Komplikationen streng zu stellen.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen Atemwegsinfektionen, Diarrhö, Abdominal- und Kopfschmerzen. Die übrigen Nebenwirkungen – ausgenommen gastrointestinale Blutungen – gleichen denen der anderen NSAs.

Kontraindikationen: Außer den allgemeinen Kontrainidikationen (S. 405) sind Coxibe nicht anzuwenden bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Schlaganfall und ischämischen Herzerkrankungen sowie Schwangerschaft. Etoricoxib ist darüber hinaus kontraindiziert bei Hypertonie, Celecoxib und Parecoxib bei Sulfonamidallergie. Celecoxib und Etoricoxib sind während der gesamten Schwangerschaft, alle 3 Wirkstoffe während der Stillzeit kontraindiziert.

21 Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels

21.1 Urikostatika

Harnsäure ist das Endprodukt des **Purinabbaus**. Sie wird zu 80 % renal eliminiert. Wird das Löslichkeitsprodukt für Harnsäure überschritten, fallen Uratkristalle aus. Zur Gicht s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A342.

21.1.1 Allopurinol

Wirkungen: Allopurinol ist ein Isomer des Hypoxanthins und hemmt die **Xanthinoxidase**, ein essenzielles Enzym im Stoffwechselweg der Harnsäure. Die Folge ist eine **verminderte** Harnsäurebildung und -ausscheidung. Die anfallenden Metaboliten Hypoxanthin und Xanthin können problemlos renal eliminiert werden.

Indikationen: Allopurinol ist **Mittel der Wahl** bei chronischer Hyperurikämie und weiterhin indiziert bei Nephrolithiasis und Uratnephropathie.

Pharmakokinetik: Allopurinol wird rasch resorbiert und in Darm und Leber in den wesentlich länger wirksamen Metaboliten **Oxipurinol** (HWZ 24 h) umgewandelt.

Unerwünschte Wirkungen: Das Nebenwirkungsprofil ist günstig. Es kann in seltenen Fällen zu allergischen und gastrointestinalen Reaktionen kommen. Aufgrund der Kumulationsgefahr von Oxipurinol muss eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erfolgen. Zu Behandlungsbeginn besteht die Gefahr eines akuten Gichtanfalls.

Wechselwirkungen: Allopurinol verstärkt die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten und die **Toxizität** von Zytostatika wie **Cylcophosphamid**. Zudem muss die **Azathioprin**- bzw. **Mercaptopurin-Dosis** bei gleichzeitiger urikostatischer Therapie angepasst werden (Dosisreduktion um ca. 75 %), da beide Wirkstoffe durch die Xanthinoxidase abgebaut werden. Andernfalls besteht die Gefahr einer Knochenmarkdepression.

Kontraindikationen: Allopurinol ist kontraindiziert im akuten Gichtanfall, bei Allergie und schweren Nierenfunktionsstörungen.

21.1.2 Febuxostat

Wirkungen: Febuxostat ist im Gegensatz zu Allopurinol kein Purinderivat, aber ebenfalls ein Xanthinoxidasehemmer. Es ist erst seit Kurzem in Handel.

Indikationen: Die Indikationen entsprechen denjenigen von Allopurinol.

Unerwünschte Wirkungen: Als unerwünschte Wirkungen treten Leberfunktionsstörungen, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, Ausschlag und akute Gichtanfälle auf.

Kontraindikationen: Die Gabe von Febuxostat ist kontraindiziert bei KHK, dekompensierter Herzinsuffizienz, akutem Gichtanfall und der gleichzeitigen Gabe von Mercaptopurin oder Theophyllin, außerdem bei schweren Funktionsstörungen von Leber oder Niere, in der Schwangerschaft und Stillzeit.

21.1.3 Colchicin

Wirkungen: Colchicin, das Toxin der Herbstzeitlosen, ist ein **Mitosespindelgift**. Es hemmt intrazellulär die Mikrotubuli und folglich die Spindelbildung in der Mitose. Dadurch wird die Phagozytose des Urats durch neutrophile Granulozyten inhibiert. Colchicin hat dabei weder analgetische noch antiphlogistische Wirkungen. Auch die Harnsäurekonzentration in Blut und Urin wird kaum beeinflusst.

Indikationen: Colchicin wird aufgrund seiner Toxizität nur noch selten als Mittel der 2. Wahl beim **akuten Gichtanfall** angewendet.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen schwere Diarrhö mit Wasser- und Elektrolytverlusten, Übelkeit und Erbrechen, hervorgerufen durch eine gastrointestinale Schleimhautschädigung, Neuropathien und Myopathien. Desweiteren wirken höhere Dosierungen nephrotoxisch. Unter einer Langzeittherapie kann es zu Haarausfall, Knochenmarkschäden und Blutbildveränderungen kommen.

Kontraindikationen: Colchicin ist bei Leber- und Niereninsuffizienz und in der Schwangerschaft kontraindiziert.

21.2 Urikosurika

21.2.1 Probenecid und Benzbromaron

Wirkungen: Die Wirkstoffe **inhibieren** die **tubuläre Rückresorption** der Harnsäure, erhöhen dadurch deren Ausscheidung und führen zu einer Auflösung der Uratablagerungen im Gewebe. Bei Niereninsuffizienz verlieren sie ihre Wirkung.

Indikationen: Probenecid ist indiziert bei Hyperurikämie und Gicht. Benzbromaron kann bei Patienten mit gleichzeitiger Azathioprineinnahme als Alternative zu Allopurinol eingesetzt werden.

Kombinationspräparate aus Benzbromaron und Allopurinol scheinen keinen therapeutischen Vorteil gegenüber der Monotherapie zu besitzen.

Pharmakokinetik: Probenecid und Benzbromaron gelangen durch tubuläre Sekretion in den Primärharn. Die Elimination von Probenecid erfolgt in erster Linie renal, die von Benzbromaron biliär. Die Halbwertszeit von Probenecid schwankt dosisabhängig zwischen 2 h und 8 h. Zudem steigt die freie Konzentration oberhalb der sättigbaren Albumin-Bindung mit steigender Dosis.

Unerwünschte Wirkungen: Zu Therapiebeginn kommt es zu einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung, was zu Ausfällung der Harnsäure in den Nierentubuli führen kann. Die Dosierung muss daher einschleichend erfolgen.

Probenecid ist nebenwirkungsarm. Zu den unerwünschten Wirkungen von Benzbromaron gehören gastrointestinale Störungen, als gravierende Nebenwirkung können schwere, z. T. letal verlaufende Leberschäden auftreten.

Wechselwirkungen: Probenecid inhibiert die Ausscheidung von Penicillin und anderen organischen Säuren (z. B. Indometacin), da es die tubuläre Sekretion bzw. den Transport hemmt. Salicylate heben die urikosurische Wirkung von Probenecid auf. Benzbromaron verstärkt die antikoagulatorische Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten.

Kontraindikationen: Urikosurika sind kontraindiziert bei Nierenfunktionsstörungen, akuten Gichtanfällen und Kindern unter 2 Jahren, eine eingeschränkte Indikation besteht bei Nierensteinen. Benzbromaron darf nicht angewendet werden bei einer Bromid-Überempfindlichkeit, bei Lebererkrankungen und während Schwangerschaft und Stillzeit.

21.2.2 Rasburicase

Wirkungen: Die Uratoxidase Rasburicase katalysiert die Umwandlung von Harnsäure zu **Allantoin**, das wasserlöslicher ist und daher besser renal eliminiert werden kann. Physiologisch kommt dieses Enzym nur bei Vögeln vor. Rasburicase kann nur i. v. verabreicht werden.

Indikationen: Rasburicase ist ausschließlich indiziert bei Patienten mit hämatologischen Malignomen mit einer hohen Tumorlast zur Verhinderung eines akuten Nierenversagens bei akuter sekundärer Hyperurikämie.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen von Rasburicase zählen allergische und immunologische Reaktionen.

Kontraindikationen: Rasburicase ist kontraindiziert bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel und hämolytischer Anämie.

22 Beeinflussung des Fettstoffwechsels

22.1 Grundlagen

Abhängig vom Wirkmechanismus der einzelnen Substanzen wird entweder vorwiegend die LDL- oder die Triglyzerid-Konzentration beeinflusst (**Tab. 22.1**).

22.2 Cholesterinsenker

22.2.1 Statine

Statine sind Hemmstoffe der Cholesterinsynthese und werden auch als **CSE-Hemmstoffe** bezeichnet (CSE: cholesterol synthetizing enzymes). Zu ihnen gehören Atovarstatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin.

Wirkungen: Statine hemmen durch Bindung ans aktive Zentrum der **HMG-CoA-Reduktase** die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonsäure und damit den Schlüsselschritt der Cholesterinsynthese. Der daraus folgende Cholesterinmangel führt zu einer **vermehrten Expression** von **LDL-Rezeptoren**, v. a. in der Leber. Dadurch wird mehr LDL in die Gewebe aufgenommen, die LDL-Konzentration im Serum sinkt. Durch eine Hemmung der VLDL-Bildung in der Leber nimmt auch die Triglyceridkonzentration ab, gleichzeitig steigt die HDL-Konzentration. Die Effekte sind dosisabhängig.

Zusätzlich können **pleiotrope Effekte** beobachtet werden, die in keinem Zusammenhang mit der LDL-Senkung stehen:
- Verbesserung der endothelialen Dysfunktion
- Entzündungshemmung
- Verbesserung des Remodeling am Herzen
- Hemmmung von neurodegenerativen Prozessen im ZNS.

Indikationen: Statine sind indiziert bei diätresistentem **erhöhtem LDL-Wert**, akutem Koronarsyndrom, nach frischem Myokardinfarkt und zur **Sekundärprophylaxe** nach Apoplex, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt. Bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind Statine nicht sinnvoll, da diese Patienten keine LDL-Rezeptoren bilden können.

Pharmakokinetik: Nur bei Lovastatin wird die Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht, die der anderen Stoffe wird vermindert. Deshalb sollten diese am besten abends eingenommen werden. Statine unterliegen einem ausgeprägten First-pass-Effekt und werden in der Leber über CYP 3A4 – bei Fluvastatin CYP 2D9 – metabolisiert (Ausnahme Pravastatin). Die gleichzeitige Gabe von Hemmstoffen der CYP-Enzyme erhöht

Tab. 22.1 **Wirkungen der Lipidsenker in Prozent**

Wirkstoff/-gruppe	LDL	HDL	Triglyceride
Ezetimib	10–20 % ↓	1–4 % ↑	5–11 % ↓
Statine	30–50 % ↓	2–10 % ↑	5–20 % ↓
Anionenaustauscherharze	15–25 % ↓	3–8 % ↑	→
Fibrate	10–20 % ↓	5–20 % ↑	20–40 % ↓
Nicotinsäure	20–30 % ↓	10–20 % ↑	20–40 % ↓

die Bioverfügbarkeit der Statine und damit auch das Risiko von Nebenwirkungen. Statine werden vorwiegend biliär eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung der Statine ist die **Myopathie**, deren Ausprägung von leichten Muskelschmerzen mit oder ohne Erhöhung der Kreatininkinase bis zur tödlichen **Rhabdomyolyse** reichen kann. Weitere, unspezifische Wirkungen sind Kopfschmerzen, Leberwerterhöhung und gastrointestinale Beschwerden.

Wechselwirkungen: Fibrate, Nicotinsäure, Ciclosporin A und Erythromycin erhöhen die Bioverfügbarkeit und damit die Konzentration der Statine im Muskelgewebe. Dies erhöht das Risiko für die statinassoziierte Myopathie.

Kontraindikationen: Statine sind kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Muskelerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Komedikation mit CYP-3A4-Hemmstoffen, Schwangerschaft und Stillzeit.

22.2.2 Ezetimib

Wirkungen: Ezetimib **hemmt** selektiv die spezifischen Steroltransporter (NPC 1L 1) am Bürstensaum des Dünndarms und damit die intestinale **Cholesterinresorption.** Es resultiert ein reduzierter Cholesterintransport in die Leber.

Indikationen: Ezetimib ist indiziert bei **Hypercholesterinämie** und Phytosterinämie (Sitosterolämie). Besonders geeignet ist es in einer **Kombinationstherapie** mit Statinen, da es additive Effekte in Bezug auf die LDL-Senkung aufweist.

Pharmakokinetik: Ezetimib wird nach oraler Gabe in Dünndarmenterozyten und Leber zu einem aktiven Glucuronid metabolisiert und in einem enterohepatischen Kreislauf biliär eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Sie sind bei Ezetimib selten. Beobachtet wurden Kopfschmerzen, Diarrhö, Steatorrhö, Krämpfe und Flatulenz. In einer Kombinationstherapie mit Statinen kann es auch zu **Myalgie** und Transaminasenerhöhung kommen. Bei Diabetes mellitus besteht die Gefahr einer Gastroparese.

Kontraindikationen: Schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit.

22.2.3 Anionenaustauscherharze

Basische Anionenaustauscherharze sind nichtresorbierbare Kunststoffharze. Zu ihnen zählen **Colestyramin** und Colesevalam.

Wirkungen: Anionenaustauscherharze besitzen eine hohe Affinität zu **Gallensäuren** und binden diese irreversibel im Darmlumen, sodass diese über die Fäzes ausgeschieden werden und der enterohepatische Kreislauf unterbrochen wird. Die verloren gegangenen Gallensäuren müssen in der Leber aus körpereigenem Cholesterin nachsynthetisiert werden. Es werden an der Leber vermehrt LDL-Rezeptoren exprimiert, die LDL-Elimination steigt an und die Cholesterolkonzentration im Blut sinkt. Aufgrund der erniedrigten Gallensäurekonzentration ist die Fettresorption im Darm eingeschränkt. Initial kann es zu einer Erhöhung der Triglyceridkonzentrationen kommen, die aber im Lauf der Therapie reversibel ist.

Indikationen: Anionenaustauscherharze sind indiziert bei erhöhten LDL- und Cholesterinwerten (insbesondere bei Kindern), bei der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und chologener Diarrhö, Pruritus und Ikterus. Sie sind Mittel der Wahl bei Statinunverträglichkeit.

Unerwünschte Wirkungen: Unter Anionenaustauscherharzen kann es zu Steatorrhö, Obstipation, geringem Anstieg von alkalischer Phosphatase und Transaminasen und verminderter Resorption fettlöslicher Vitamine kommen.

Wechselwirkungen: Anionenaustauscherharze vermindern die Resorption insbesondere von Cumarinen, fettlöslichen Vitaminen, Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormonen, Tetrazyklinen und Thiaziddiuretika. Weitere Medikamente sollten daher entweder 1 h vor oder 2–4 h nach den Austauscherharzen eingenommen werden.

Kontraindikationen: Anionenaustauscherharze sind kontraindiziert bei schweren Stoffwechselstörungen (Fruktoseintoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption), Hypertriglyzeridämien (gemischten Hyperlipidämien), Gallengang- und Darmverschluss.

22.3 Triglyzerid-Senker

22.3.1 Fibrate

Gemfibrozil, **Bezafibrat** und **Fenofibrat** bilden die Gruppe der Clofibratderivate. Clofibrat ist aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr Handel.

Wirkungen: Fibrate induzieren über den PPARα-Rezeptor unter anderem die Synthese der **Lipoproteinlipase**, die den Abbau von **Triglyzeriden** fördert. Der Mechanismus, der zur – weniger ausgeprägten – Senkung der LDL-Konzentration führt, ist bisher unklar. Zusätzlich wird die Expression der HDL-Lipoproteine gesteigert.

Weiterhin werden **pleiotrope Effekte** beobachtet wie verminderte Expression proinflammatorischer Zytokine und COX-2, verzögerte Progression des Plaquewachstums und verbesserte Endothelfunktion. Fibrate haben außerdem antithrombotische Effekte.

Indikationen: Fibrate sind indiziert bei kombinierter Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie und familiärer Dysbetalipoproteinämie.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Muskelschwäche, Myopathien, eine Tendenz zur Gallensteinbildung und gastrointestinale Störungen. Da Statine ebenfalls eine Rhabdomyolyse hervor-

rufen können, ist bei gleichzeitiger Gabe eine engmaschige Überwachung des Patienten notwendig.

Wechselwirkungen: Insbesondere Gemfibrozil hemmt CYP450-Enzyme, weshalb Cumarinpräparate unter Gemfibrozil-Therapie geringer dosiert werden müssen.

Kontraindikationen: Clofibratderivate sind kontraindiziert bei Gallenblasen- und Lebererkrankungen sowie Niereninsuffizienz und während der Schwangerschaft und Stillzeit. Zu den Wechselwirkungen mit Statinen s. S. 410.

22.3.2 Nicotinsäurederivate

Im Handel ist eine Retardformulierung der Nicotinsäure in fixer Kombination mit Laropiprant.

Wirkungen: Nicotinsäure reduziert die Mobilisation freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe, indem sie die Triglyzeridlipase hemmt. Damit können weniger Triglyzeride in der Leber gebildet werden und der HDL-Spiegel steigt. Zusätzlich erhöht Nicotinsäure die Aktivität der Lipoproteinlipase.

Indikationen: Nicotinsäure ist indiziert bei familiären Hypercholesterinämien und kombinierten Hyperlipidämien. Sinnvoll ist die Kombination mit Statinen in niedriger Dosierung oder mit Colestyramin.

Unerwünschte Wirkungen: Aufgrund der schnellen Anflutung kann es zu prostaglandinvermittelter Flush-Symptomatik kommen. Dies wird durch die (fixe) Kombination mit dem PG-Rezeptor-Antagonisten Laropiprant verhindert. Desweiteren kann es zu Juckreiz, Schwindel, Sodbrennen, Erbrechen, Diarrhöen und Hyperurikämie kommen.

Wechselwirkungen: Nicotinsäure verstärkt die Wirkung von Antikoagulanzien, Antihypertensiva und Nitrovasodilatatoren. Antidiabetika werden in ihrer Wirkung beeinträchtigt.

Kontraindikationen: Nicotinsäure ist kontraindiziert bei akuter Kreislaufinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt, Blutungen, Lebererkrankungen oder gastrointestinalen Ulzera. Die Anwendung bei Schwangerschaft und während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

23 Beeinflussung des hormonellen Systems

23.1 Schilddrüse

Zur Physiologie der Schilddrüse s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 297.

Die Synthese der Schilddrüsenhormone umfasst 3 wichtige Schritte (**Abb. 23.1**):

- **1. Schritt:** Aus dem Darm resorbiertes Jodid (reduziertes Jod) wird über einen Transporter in die Schilddrüse aufgenommen.
- **2. Schritt:** Jodid wird durch die **Peroxidase** wieder zu elementarem Jod oxidiert und in Tyrosinreste von Thyreoglobulin eingebaut. Anschließend wird T_3 bzw. T_4 gebildet.
- **3. Schritt:** Unter dem Einfluss von TSH werden T_3 und T_4 aus Thyreoglobulin freigesetzt. T_4 wird in der Peripherie durch Dejodierung in das 10-mal wirksamere T_3 umgewandelt.

23.1.1 Schilddrüsenhormone

Als Substanzen zum Ersatz der Schilddrüsenhormone stehen **L-Trijodthyronin** (T_3) und **L-Thyroxin** (T_4) zur Verfügung. Meist werden reine L-Thyroxin-Präparate verwendet. L-Trijodthyronin ist als Monopräparat nicht erhältlich und wird nur verwendet, wenn ein möglichst rascher Wirkungseintritt erwünscht ist.

Wirkungen: Das substituierte L-Thyroxin wird zu T_3 konvertiert und führt zu den typischen Wirkungen der Schilddrüsenhormone. Grundumsatz, geistige und körperliche Entwicklung, Nervenleitgeschwindigkeit, Herzleistung und Katecholaminwirkung werden gesteigert. Dahingegen werden Glykogen- und Proteinsynthese sowie die körpereigene Bildung von Schilddrüsenhormonen gehemmt.

Indikationen: Schilddrüsenhormone sind bei **Jodmangelstruma**, als TSH-Suppressionsbehandlung z. B. nach Thyreodektomie, bei **manifester Hypothyreose** und Athyreose indiziert. Außerdem können sie bei Depressionen zum Einsatz kommen. Aufgrund möglicher kardialer Nebenwirkungen muss einschleichend dosiert werden.

Pharmakokinetik: Die Schilddrüsenhormone besitzen eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Sofern vor dem Essen eingenommen, wird T_3 zu 90–100 % oral resorbiert, T_4 zu 80 %. Der freie Anteil im Plasma ist bei beiden Hormonen verschwindend gering (0,5 % für T_3, 0,05 % für T_4). T_4 weist mit 7 Tagen eine deutliche längere Plasmahalbwertszeit auf als T_3 (1–2 Tage). Mit T_4 ist ein stabilerer Plasmaspiegel zu erreichen als mit T_3. Der Wirkungseintritt liegt für T_3 bei 4–8 h, für T_4 dagegen bei 2–3 Tagen.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Tremor, Tachykardie, Übererregbarkeit, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen durch erhöhte Katecholaminsensibilität und eine Hyperthyreosis factitia. In niedrigen Dosen wird die Glykogensynthese gesteigert, sodass es zu einer Verstärkung oder Manifestation einer Insulinresistenz bei Diabetes mellitus kommen kann.

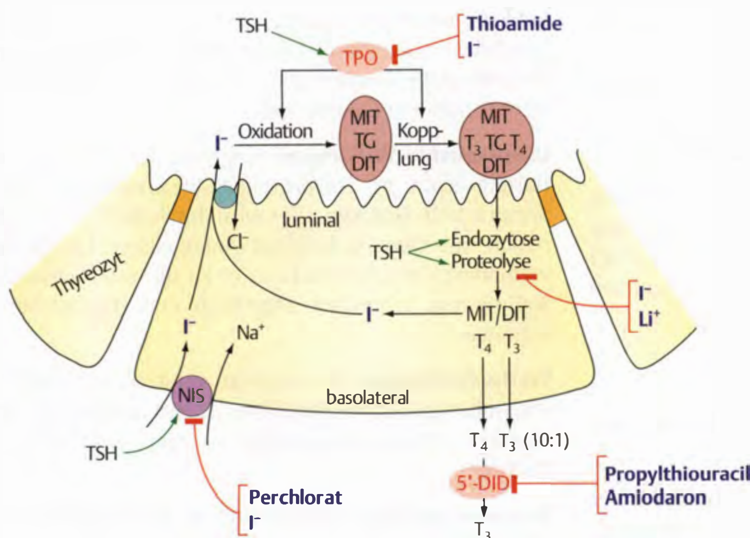


Abb. 23.1 Synthese der Schilddrüsenhormone und pharmakologische Angriffspunkte. Einzelheiten siehe Text. NIS: Natrium-Jodid-Symporter; TPO: Thyreoperoxidase; MIT: Monojodthyrosin; TG: Thyreoglobulin; DIT: Dijodtyrosin; 5'-DID: 5'-Dejodase. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Kontraindikationen: Der Einsatz von Schilddrüsenhormonen ist kontraindiziert bei Hyperthyreose, frischem Myokardinfarkt, KHK, akuter Pankreatitis und Tachyarrhythmien.

23.1.2 Jodid

Jod ist essenzieller Bestandteil der Schilddrüsenhormone. In einem Jodmangelgebiet wie Deutschland ist die Jodaufnahme über die Nahrung meist unzureichend. Die Supplementierung erfolgt hauptsächlich über Kaliumjodid.

Wirkungen: In geringen Dosen fördert Jodid die Schilddrüsenhormonsynthese. Bei **hohen Dosen** (10–100 mg/d, sog. Plummerung) überwiegt ein **thyreostatischer** Effekt, da Jodid im Überschuss sowohl die Synthese als auch die Freisetzung der Schilddrüsenhormone aus dem Kolloid hemmt (**Abb. 23.1**).

Indikationen: Jodid ist indiziert zur Strumaprophylaxe, bei diffuser Struma ohne Autonomie, während der Schwangerschaft und hochdosiert bei einer nicht jodinduzierten thyreotoxischen Krise.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen werden eine jodinduzierte Hyperthyreose, Jodakne und Jodschnupfen gezählt.

Kontraindikationen: Hierzu zählen Jodallergie, latente oder manifeste Hyperthyreose, Schilddrüsenautonomie und die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto.

23.1.3 Thyreostatika

Thyreostatika sind Hemmstoffe der Schilddrüsenfunktion. Sie lassen sich unterscheiden in:

- Hemmstoffe der **Schilddrüsenhormonsynthese** (Thioamide): Thiamazol, Carbimazol, Propylthiouracil
- Hemmstoffe der **Jodaufnahme:** Perchlorat.

Auch Lithium (S. 391) hemmt die Schilddrüsenhormonfreisetzung, Amiodaron (S. 351) die Umwandlung von T_4 zu T_3 (**Abb. 23.1**).

Thioamide

Wirkungen: Thioamide hemmen die Schilddrüsenhormonsynthese, indem sie die **Thyreoperoxidase** blockieren. Dadurch kann Jod nicht mehr in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins eingebaut werden, die Bildung der Schilddrüsenhormonvorstufen wird gehemmt. Propylthiouracil inhibiert zusätzlich die periphere Konversion von T_4 zu T_3 (**Abb. 23.1**). Die Wirkung der Thioamide setzt mit einer **Latenz von 6–8 Tagen** ein, da zwar die Hormonsynthese gehemmt wird, nicht aber die Freisetzung der bereits in der Schilddrüse gespeicherten Hormone.

Indikationen: Thioamide sind Medikamente 1. Wahl bei Hyperthyreose. Sie sind indiziert bei **autonomen** Arealen und Knoten, **Morbus Basedow**, Schwangerschaftshyperthyreose, thyreotoxischer Krise und bei Radiojodtherapie zur Überbrückung bis zum Wirkungseintritt. Propylthiouracil ist Mittel der Wahl während der Schwangerschaft und bei toxischen oder allergischen Nebenwirkungen von Thiamazol und Carbimazol.

Pharmakokinetik: Thiamazol reichert sich in der Schilddrüse an. Dies erklärt seine lange HWZ (24 h). Carbimazol wird in Darm und Blut zum wirksamen Thiamazol umgewandelt. Es zeichnet sich durch geringe unerwünschte Wirkungen und gute enterale Resorption aus.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen der Thioamide umfassen eine diffuse Struma durch eine kompensatorische TSH-Erhöhung, allergische Hautreaktionen, Knochenmarkdepression bis hin zur **Agranulozytose** sowie Leberschäden und Cholestase.

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen für Thioamide umfassen Allergie und schwere Lebererkrankungen. Während der Schwangerschaft ist Propylthiouracil zu bevorzugen, da es geringere fetale Konzentrationen erreicht.

Perchlorat

Perchlorat hemmt die Jodaufnahme in die Thyreozyten (**Abb. 23.1**). Eine Radiojodtherapie wird dadurch zunächst unmöglich.

Perchlorat wird als Natriumperchlorat zur **Prophylaxe** jodinduzierter Hyperthyreosen angewendet, z. B. vor Kontrastmittelgabe bei Patienten, bei denen die Gefahr einer thyreotoxischen Krise besteht. Zur Hyperthyreosetherapie ist es aufgrund einer möglichen aplastischen Anämie nur Mittel der 2. Wahl.

Perchlorat weist erhebliche Nebenwirkungen wie Gastritis, allergische Reaktionen, Agranulozytose, nephrotisches Syndrom oder Lymphadenopathie auf.

23.2 Nebennierenrinde (Kortikosteroide)

In der Nebennierenrinde werden die physiologischen Kortikosteroide **Kortisol** und **Kortison** gebildet (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A314). Therapeutische Anwendung finden neben Kortisol und Kortison auch synthetische Derivate (**Tab. 23.1**). Es stehen verschiedene Applikationsformen zur Verfügung:

- **lokale Gabe:**
  - **inhalative Gabe:** Beclometason, Budenosid, Flunisolid und Fluticason.
  - topische Anwendung an der **Haut** (s. Dermatologie S. B664)
  - **topische Anwendung am Auge**
  - **intraartikuläre Gabe**
  - Darm (rektale Applikation bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen)
- **systemische Gabe:** Prednison, Prednisolon, 6-Methyl-Prednisolon, Fluocortolon, Triamcinolon, Paramethason, Betamethason und Dexamethason

Fludrocortison ist der einzige Vertreter der **Mineralokortikoide.**

Wirkungen: Prinzipiell haben alle Kortikosteroide ein ähnliches Wirkungsprofil. Lediglich die physiologischen Kortikosteroide sowie Prednison und Prednisolon weisen eine **mineralokortikoide Restwirkung** auf. Hinsichtlich Wirkungsstärke und Wirkdauer bestehen Unterschiede (**Tab. 23.1**), was durch unterschiedliche Substituenten am Steroidgrundgerüst bedingt ist.

Kortikosteroide modulieren über die körpereigenen Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren mit einer Latenz von Stunden bis Tagen die **Expression** zahlreicher Gene. Zusätzlich besitzen sie **nichtgenomische** Wirkungen, die bereits nach Minuten einsetzen, wie z. B. eine Membranstabilisierung (Einsatz beim anaphylaktischen Schock) oder Sedierung und Erhöhung der Krampfschwelle durch Interaktion mit GABA-Rezeptoren im Gehirn.

Kortikosteroide sind essenziell für die Anpassung des Organismus an wechselnde Umweltbedingungen, insbesondere bei Belastung und Stress:

Tab. 23.1 Übersicht Kortikosteroide

Wirkstoff	relative kortikosteroide Potenz[1]	Cushing-Schwelle[2] (mg/d)	Charakteristika
kurz wirksam (8–12 h)			
Kortisol (Hydrocortison)	1	30	• Mittel der 1. Wahl in der Substitutionstherapie aufgrund der zusätzlichen mineralokortikoiden Wirkung • bildet zirkadiane Rhythmik am besten ab
mittellang wirksam (12–36 h)			
Prednison	4	7,5	• erhöhtes Risiko von Sehnenrupturen
Prednisolon	4	7,5	• Goldstandard • in niedrigen Dosen wenige Nebenwirkungen bei guter Effizienz • auch Hochdosistherapie • auch mineralokortikoide Wirkung
Fluocortolon	5	7,5	• oral bei Asthma bronchiale (falls inhalative Kortikosteroide nicht ausreichen)
Triamcinolon	5	6	• keine Euphorie • reduziert den Appetit
lang wirksam (>48 h)			
Betamethason	25	1	• nur kurzzeitiger Einsatz
Dexamethason	25	1,5	• nur kurzzeitiger Einsatz • wird nicht plazentar verstoffwechselt (Einsatz während Schwangerschaft für den Fetus) • euphorisierend

[1] Bezugsgröße ist Kortisol, dessen Wert mit 1 angenommen wird.
[2] Tagesdosis, die über einen längeren Zeitraum verabreicht ein Cushing-Syndrom auslöst bzw. noch gerade kein Cushing-Syndrom bewirkt. Die Cushing-Schwelle unterliegt erheblichen individuellen Schwankungen (z. B. Alter, Geschlecht). Sie ist gleichzeitig die Äquivalenzdosis bezogen auf die antiphlogistische Wirkung, Referenzkortikosteroid ist Prednisolon.

- **glukokortikoide Wirkungen:** Steigerung der Glukoneogenese, Glukoseutilisation mit Blutzuckeranstieg, Steigerung der Lipolyse, Abbau von Muskeleiweiß
- **Immunsuppression und antiphlogistische Wirkungen:** Inhibierung der Zytokin- und Chemokin-Freisetzung, Hemmung der Prostaglandinsynthese
- **Wasser- und Elektrolyhaushalt:** Steigerung der GFR und der renalen Wasserclearance, Natrium- und Volumenretention und erhöhte Kaliumausscheidung, Steigerung der Kalziumausscheidung mit kompensatorischer Parathormon-Erhöhung
- **Herz-Kreislauf-System:** Aufrechterhaltung von Blutdruck und Herzleistung durch unterstützende Wirkung von Katecholaminen
- **Psyche und ZNS:** Schlaf, Gedächtniskonsolidierung, Stimmung, Appetitsteigerung
- **sonstige Wirkungen:** Umverteilung von Blutzellen (Erythrozyten ↑, Thrombozyten ↑, Lymphozyten ↓), Osteoblastenhemmung, Suppression von Gonadotropi-

nen, Vitamin-D-Antagonismus, Lungenreifung bei Frühgeborenen.

Indikationen:

Substitutionstherapie: Bei **primärer Nebenniereninsuffizienz** ist die Substitution mit einer Kombination aus Hydrocortison und dem mineralokortikoid wirksamen Fludrocortison in physiologischen Dosierungen lebenslang erforderlich. Dabei muss die Dosis unter Stress erhöht werden. Bei sekundärer NNR-Insuffizienz ist eine Kortisolsubstitution ausreichend.

Immunsuppressive und antiphlogistische Therapie: Hierbei werden **höhere Dosen** als in der Substitutionstherapie genutzt, d.h. durch die Gabe von synthetischen Kortikosteroiden werden die Plasmakonzentrationen der endogenen Kortikosteroide über das physiologische Maß hinaus erhöht. Daraus resultieren der therapeutische Effekt, aber auch die unerwünschten Wirkungen. Die Gabe sollte der zirkadianen Rhythmik angepasst werden. Wichtige Indikationen sind:

- **Immunsuppression:** z.B. nach Organtransplantation oder bei Autoimmunkrankheiten
- **Entzündungen:** z.B. rheumatoide Erkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- **allergische Reaktionen:** z.B. anaphylaktischer Schock, Urtikaria, allergische Reaktionen Typ I–IV
- **Tumoren:** z.B. Lymphome, Leukämien, Hirntumoren
- **vegetative Reaktionen:** zytostatikabedingtes starkes Erbrechen
- **lokale Applikation:** z.B. Asthma bronchiale, COPD, Neurodermitis, degenerativ-entzündliche Gelenkerkrankungen.

Pharmakokinetik: Die Metabolisierung der Kortikosteriode erfolgt hepatisch durch Glukuronidierung, die Elimination renal. Für alle Applikationswege (i.v., oral, kutan, inhalativ, intraartikulär) stehen Zubereitungen zur Verfügung. Dabei entwickeln die inhalativen Kortikosteriode kaum systemische Effekte, da sie nach oraler Aufnahme durch einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus weitgehend inaktiviert werden. Kortison und Prednison sind die inaktiven Vorstufen von Kortisol bzw. Prednisolon.

Unerwünschte Wirkungen: Eine langfristige Therapie mit Dosen oberhalb der Cushing-Schwelle führt zu einer Suppression des Regelkreises mit verminderter Stimulierbarkeit und später Atrophie der Nebennierenrinde.

MERKE Eine Langzeitkortikosteroidtherapie muss langsam ausgeschlichen werden, um eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden.

Entsprechend der zahlreichen Indikationen der Kortikosteroide ist auch das Profil der unerwünschten Wirkungen vielgestaltig. Zu den unerwünschten Wirkungen mit **kurzer Latenz** zählen:

- depressive Verstimmungen, Psychosen, Schlaflosigkeit, Euphorie bzw. Dysphorie
- Suppression des Feedback-Mechanismus
- Hypertonie mit Hypokaliämie
- Ödeme
- Abschwächung der Immunabwehr (Infektionsneigung)
- Amenorrhö, Impotenz
- Akne
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Hemmung des Längenwachstums bei Kindern
- erhöhte Thromboseneigung.

Bei langfristiger Anwendung in Dosierungen oberhalb der Cushing-Schwelle (**Tab. 23.1**) kommt es zu einem **iatrogenen Cushing-Syndrom**. Eine Nebennierenrindenatrophie ist nach 5–30 Tagen Therapiedauer zu erwarten. Eine weitere mögliche Folge der Langzeittherapie ist die Osteoporose.

Bei inhalativer Applikation kann es zu Heiserkeit und einem erhöhten Risiko für Candida-Infektionen der Mundschleimhaut kommen.

Wechselwirkungen: Kortikosteroide führen zusammen mit COX-Hemmstoffen zu einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ulzera. Bei gleichzeitiger Gabe mit Enzyminduktoren von CYP-3A4 wie Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin kommt es zu einer Abbaubeschleunigung der Kortikosteroide mit der Folge verminderter Wirksamkeit.

Kontraindikationen: Grundsätzlich gibt es bei Kortikosteroiden nur relative Kontraindikationen, da sie bei **vitaler Indikation immer** indiziert sind:

- Ulcus duodeni bzw. ventriculi
- Infektionskrankheiten (Gabe nur gemeinsam mit Antiinfektiva)
- gesteigerte Thromboseneigung
- Osteoporose
- psychische Vorerkrankungen
- kortikoidinduzierte Myopathie
- Glaukom
- Schwangerschaft.

23.3 Insulin und orale Antidiabetika

Insulin ist das wichtigste Hormon des Intermediärstoffwechsels (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A326). Die Freisetzung erfolgt aus den β-Zellen des Pankreas (**Abb. 23.2**).

23.3.1 Insulin und Insulinanaloga

Therapeutisch eingesetzt werden in erster Linie Humaninsulin und seine Analoga. Rinder- und Schweineinsulin sind nur noch von untergeordneter Bedeutung. Es werden unterschieden (**Tab. 23.2**):

- **kurz wirksame Insuline:** Normalinsulin, Insulinanaloga mit schnellem Wirkeintritt
- **Verzögerungsinsuline:** Intermediärinsuline (Wirkdauer < 24 h), Langzeitinsuline (Wirkdauer 24–36 h)
- **Mischinsuline:** Kombination aus kurz wirksamen und Intermediärinsulinen.

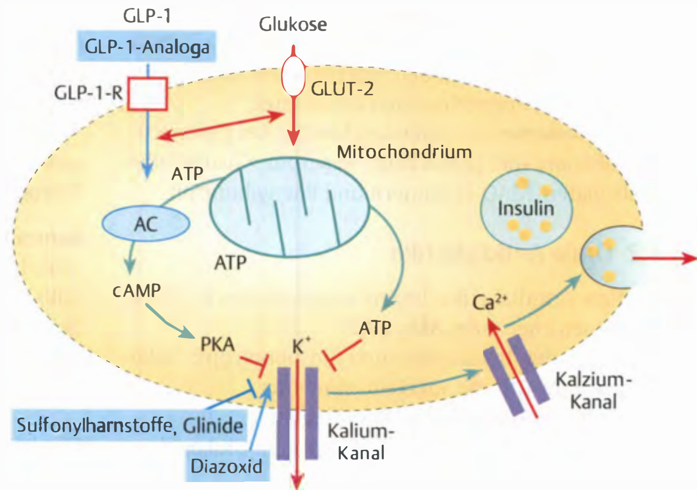


Abb. 23.2 Insulinfreisetzung und Angriffspunkte einiger oraler Antidiabetika. Glukose wird über den GLUT-2 in die β-Zelle aufgenommen, Folge ist eine vermehrte ATP-Bildung. Die intrazelluläre Glukose ist gleichzeitig Voraussetzung dafür, dass das intestinal freigesetzte Glucagon-like Peptide 1 seinen Rezeptor aktivieren kann. Dieser aktiviert über eine Adenylatzyklase (AC) die Proteinkinase A (PKA). Sowohl der ATP-Anstieg als auch die PKA bewirken einen Verschluss der K^+-Kanäle. Die Membran depolarisiert, Ca^{2+}-Kanäle öffnen und der Anstieg der Ca^{2+}-Konzentration bewirkt die Exozytose des in Vesikeln gespeicherten Insulins. Orale Antidiabetika greifen an unterschiedlichen Stellen in diesen Prozess ein. Zu Diazoxid siehe S. 359. [aus: Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

Grundsätzlich sind Insulinanaloga besser steuerbar als Humaninsuline.

Wirkungen: Siehe Endokrines System und Stoffwechsel S. A332.

Indikationen: Eine Substitutionstherapie ist indiziert bei **Diabetes mellitus Typ I.** Beim Diabetes mellitus Typ II sollte Insulin eingesetzt werden, wenn konservative Maßnahmen, ggf. kombiniert mit oralen Antidiabetika, für eine optimale Blutzuckereinstellung nicht mehr ausreichen bzw. Kontraindikationen für orale Antidiabetika bestehen. Weitere Indikationen sind ein Diabetes mellitus während der Schwangerschaft sowie diabetische Ketoazidose und hyperosmolares Koma.

Pharmakokinetik: Normalinsulin (Altinsulin) ist ein Insulin **ohne Verzögerungszusätze** und damit ein kurz wirksames Insulin. Es aggregiert nach s. c.-Injektion zu Hexameren, Insulin kann aber nur in Form des Monomers resorbiert werden. Dieses entsteht erst nach ausreichender Verdünnung durch Gewebsflüssigkeit, sodass der Wirkeintritt verzögert ist und ein Spritz-Ess-Abstand von 15–30 min eingehalten werden muss. Als einziges Insulin kann es auch **i. v. appliziert** und damit bei diabetischer Ketoazidose, hyperosmolarem Koma, Stoffwechselentgleisungen und intraoperativ eingesetzt werden.

Zu den kurz wirksamen Insulinanaloga zählen auch **Insulin lispro, Insulin aspart** und **Insulin glulisin**. Es handelt es sich um gentechnisch hergestellte Humaninsulin-Analoga. Im Gegensatz zu Normalinsulin zerfällt es nach s. c. Injektion sofort in Insulin-Monomere und zeigt deswegen einen **sehr raschen Wirkeintritt** (innerhalb von 15 min). Deswegen ist kein Spritz-Ess-Abstand nötig.

Ist hingegen eine verzögerte Freisetzung und damit eine langfristige Wirkung erwünscht, wird durch geeignete **Zusätze** (z. B. Protamin oder Zink) die Neigung von Insulin provoziert, zu nicht resorbierbaren Hexamer-Kristallen zu aggregieren. **Intermediärinsuline** wie **NPH-Insulin** (Neutrales Protamin Hagedorn) werden in der konventionellen Insulintherapie eingesetzt. Sie liegen in Form einer Kristallsuspension vor, aus der das Insulin nach s. c.

Tab. 23.2 Übersicht Insulinpräparate

Insulinpräparate	Wirkung
Normalinsulin	Beginn: 15–30 min Maximum: 1–3 h Dauer: 5–7 h
kurz wirksame Insulinanaloga	Beginn: 5–15 min Maximum: 1 h Dauer: 2–3 h
Intermediärinsuline	Beginn: 45–90 min Maximum: 4–8 h Dauer: 10–18 h
Langzeitinsuline	Beginn: 2–4 h Maximum: 7–20 h Dauer: 28–36 h
lang wirksame Insulinanaloga	Beginn: 2–4 h Maximum: 7–12 h Dauer: 20–24 h

Injektion langsam freigesetzt wird. Es muss ein Spritz-Ess-Abstand von 30–60 min eingehalten werden. Häufig auftretende Probleme sind eine ungenügende Mischung der Suspension vor Applikation und eine ungleichmäßige Freisetzung.

Langzeitinsuline finden bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie Anwendung. Ein Steady-State ist erst nach 3–5 Tagen erreicht. Insulin glargin und Insulin detemir sind lang wirksame Humaninsulinanaloga. **Insulin glargin** liegt in klarer Lösung vor und fällt nach Injektion ins Subkutangewebe unter Ausbildung eines Präzipitat-Depots aus. Aus diesem erfolgt eine konstante Freisetzung über 24 h. **Insulin detemir** bindet reversibel an Albumin. Es resultiert eine Wirkdauer von 20 h.

Unerwünschte Wirkungen: Die häufigste unerwünschte Wirkung ist die **Hypoglykämie**. Weiterhin kommt es zu Gewichtszunahme durch gesteigerten anabolen Stoffwechsel, Lipodystrophie an der Injektionsstelle sowie relativ selten Sensibilisierung bzw. allergische Reaktionen durch insulinbindende Antikörper oder Konservierungsmittel.

Wechselwirkungen: Ein **erhöhter** Insulinbedarf wird in Kombinationstherapie mit β-Sympathomimetika, Schilddrüsenhormonen, Östrogenen, Kortikosteroiden, Diuretika, Diazoxid und Phenothiazinen beobachtet.

Ein **verminderter** Insulinbedarf besteht bei gleichzeitiger Medikation mit β-Blockern, Reserpin, Guanethidin, ASS, Salicylaten, MAO-Hemmern und Phenylbutazon.

23.3.2 Orale Antidiabetika

Den oralen Antidiabetika liegen unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde (**Abb. 23.2**):

- Steigerung der Insulinsekretion (insulinotrop): Sulfonylharnstoffe, Glinide, Inkretin-Mimetika
- Hemmung der Glukoneogenese: Biguanide
- Hemmung der Kohlenhydratresorption: Glukosidasehemmer
- Steigerung der Insulinsensitivität: Glitazone.

Sulfonylharnstoffe

Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid und Gliquidon bilden die Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Tolbutamid besitzt nur geringe therapeutische Bedeutung.

Wirkungen: Der Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe ist auf eine zumindest teilweise funktionierende endogene Insulinproduktion angewiesen. Sie blockieren ATP-gesteuerte **Kaliumkanäle** (**Abb. 23.2**), was über einen Ca^{2+}-Einstrom zu einer **gesteigerten Insulinfreisetzung** aus den β-Zellen des Pankreas führt (β-zytotroper Effekt). Die Insulinfreisetzung erfolgt damit unabhängig vom Blutzuckerspiegel, was zu schweren Hypoglykämien führen kann. Sulfonylharnstoffe besitzen eine **lange Wirkdauer**.

Glibenclamid ist die am häufigsten eingesetzte Substanz. Die optimale Wirkung zeigt sich allerdings erst nach ca. 1 Woche, häufig ist dann eine Dosisreduktion erforderlich. Glibenclamid und **Glimepirid** besitzen die stärkste blutzuckersenkende Wirkung. Eine **Kombination** von Sulfonylharnstoffen mit Insulin, α-Glukosidase-Hemmern und Glitazonen ist möglich. Im Verlauf der Therapie lässt die Wirkung der Sulfonylharnstoffe nach.

Indikationen: Sulfonylharnstoffe sind v. a. bei normalgewichtigen Typ-II-Diabetikern indiziert, wenn konservative Maßnahmen nicht ausreichen.

Pharmakokinetik: Sulfonylharnstoffe werden oral appliziert. Aufgrund ihrer hepatischen Metabolisation und renalen Elimination besteht Hypoglykämiegefahr bei Leber- und Niereninsuffizienz. Bei Gliquidon ist dieses Risiko geringer, da es nur in geringem Umfang (ca. 5 %) renal eliminiert wird.

Unerwünschte Wirkungen: Wichtigste unerwünschte Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist eine lang anhaltende **Hypoglykämie**, insbesondere nachts bei abendlicher Einnahme. Weiterhin kann es zu allergischen Hautreaktionen, Agranulozytose, hämolytischer Anämie, Alkoholunverträglichkeit und Gewichtszunahme kommen.

Wechselwirkungen: Eine verstärkte Wirkung der Sulfonylharnstoffe wird unter gleichzeitiger Therapie mit β-Blockern, Alkohol, ASS, Salicylaten, Phenylbutazon, Cumarinderivaten und Sulfonamiden beobachtet.

Eine Abschwächung wird dahingegen durch β-Sympathomimetika, Corticosteroide, Schilddrüsenhormone, Östrogene, Diuretika und Phenytoin verursacht.

Kontraindikationen: Sulfonylharnstoffe sind kontraindiziert bei Typ-I-Diabetes, während Schwangerschaft und Stillzeit, bei Stoffwechseldekompensationen (Infektionen, Operationen), schwerer Leber- und Niereninsuffizienz, Ketoazidose und diabetischem Koma sowie Sulfonamidallergie.

Glinide

Zu den Gliniden gehören **Repaglinid** und **Nateglinid**. Letzteres ist nur in Kombination mit Metformin zugelassen.

Wirkungen: Die Wirkung der Glinide ist ähnlich der der Sulfonylharnstoffe. Sie führen über eine Schließung der **Kaliumkanäle** zu einer gesteigerten Insulinfreisetzung (**Abb. 23.2**). Sie weisen eine **kurze Wirkdauer** auf (ca. 3 h) und werden daher direkt zu den Mahlzeiten eingenommen. Damit wirken sie nur gegen den postprandialen Blutzuckeranstieg und beeinflussen den Nüchternglukosespiegel kaum. Es besteht nur eine geringe Gefahr für Hypoglykämien, da – neben der kurzen Wirkdauer – Glinide nur in **Gegenwart von Glukose** wirken.

Indikationen: Glinide sind beim Typ-II-Diabetes indiziert.

Pharmakokinetik: Glinide werden schnell resorbiert und kurzfristig eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen der Glinide zählen Gewichtszunahme und selten ein Anstieg von Leberenzymen.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen zählen Diabetes mellitus Typ I, Ketoazidose, Leberinsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit.

Inkretin-Mimetika

Es werden unterschieden:

- **GLP-1-Analoga** (direkte Inkretin-Mimetika): Exenatid, Liraglutid (eigentlich handelt es sich hierbei nicht um „orale Antidiabetika", da sie nur parenteral verabreicht werden können)
- **Gliptine** (indirekte Inkretin-Mimetika): Sitagliptin, Vildagliptin

Aufgrund der relativ geringen Wirkstärke werden Inkretin-Mimetika nur zusammen mit Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden eingesetzt.

Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) ist neben dem Gastric inhibitory Peptide (GIP) das wichtigste Inkretin. Bei den Inkretinen handelt es sich um Enterohormone, deren Freisetzung aus dem Dünndarm durch mit der Nahrung aufgenommene Kohlenhydrate getriggert wird und die eine verstärkte Insulinfreisetzung bewirken.

Wirkungen: **GLP-1-Analoga** aktivieren in Gegenwart von Glukose den GLP-1-Rezeptor direkt und bewirken dadurch eine gesteigerte Insulinfreisetzung (**Abb. 23.2**). Darüber hinaus hemmen sie die Glukagonsekretion.

Gliptine hemmen die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), die für den Abbau von GLP-1 verantwortlich ist. Dadurch wird der GLP-1-Spiegel erhöht. GLP-1-Analoga können durch die DPP-4 nicht abgebaut werden.

Beide Substanzgruppen bewirken eine Gewichtsabnahme.

Indikationen: Inkretin-Mimetika sind Reservemittel in der Kombinationstherapie des Typ-II-Diabetes.

Pharmakokinetik: Die Applikation von GLP-1-Analoga erfolgt s.c., die der Gliptine peroral. Gliptine zeigen dabei eine gute Bioverfügbarkeit. Inkretin-Mimetika werden renal eliminiert, wobei nur Sitagliptin unverändert ausgeschieden wird. Exenatid unterliegt einer Metabolisierung im Tubulussystem.

Unerwünschte Wirkungen: Übelkeit, eine verzögerte Magenentleerung und Appetitverlust sind die Hauptnebenwirkungen der GLP-1-Analoga. Außerdem kann es zur Bildung von Antikörpern kommen. Unter der Therapie mit Gliptinen kommt es häufiger zu Infektionen der oberen Atemwege, bei Vildagliptin wurden Leberfunktionsstörungen beobachtet.

Kontraindikationen: Diabetes mellitus Typ 1, mäßige bis schwere Niereninsuffizienz sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Biguanide

Einziger Wirkstoff ist **Metformin**.

Wirkungen: Der Wirkmechanismus von Metformin ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wirkt nur in Gegenwart von Insulin und steigert dessen Wirkung **ohne** Erhöhung des Insulinspiegels. Zum einen **hemmt** Metformin die **hepatische Glukoneogenese** durch Blockade der Atemkette und die Kohlehydratresorption im Darm, zum anderen steigert es den Glukosetransport in die Muskelzelle. Dadurch resultiert eine Senkung des Nüchtern- und postprandialen Blutzuckers. Desweiteren wird eine **Gewichtsreduktion** durch eine gesteigerte Lipolyse erreicht. Ein weiterer Effekt ist eine Verminderung der Triglyzeride und eine Erhöhung des HDL. Metformin kann ebenfalls in der **Kombinationstherapie** eingesetzt werden. Vorteile von Metformin sind die **fehlende Hypoglykämiegefahr** und die fehlende Gewichtszunahme. Beim Stoffwechselgesunden zeigt sich keine Wirkung.

Indikationen: Metformin ist Medikament 1. Wahl bei übergewichtigen Typ-II-Diabetikern, wenn konservative Maßnahmen nicht ausreichen.

Unerwünschte Wirkungen: Wichtigste, aber seltene unerwünschte Wirkung ist die **Laktatazidose**. Ursächlich sind eine vermehrte Laktatproduktion in der Muskulatur und eine verminderte Verwertung in der Leber, da es unter Metformin bei Akkumulation oder toxischen Dosen zu einer Verschiebung der aeroben Energiegewinnung zur anaeroben kommt. Prädisponierende Faktoren sind ältere Patienten mit eingeschränkter Stoffwechselleistung. Des Weiteren wird die intestinale Vitamin-B_{12}-Aufnahme gehemmt. Es kann zu gastrointestinalen Beschwerden kommen.

Kontraindikationen: Metformin ist kontraindiziert während der Schwangerschaft, bei pAVK, KHK, Myokardinfarkt, Linksherzinsuffizienz, Leber- und **Niereninsuffizienz**, Stoffwechselentgleisungen mit der Gefahr der Laktatazidose, prä- und postoperativ sowie bei Alkoholismus.

Glukosidasehemmstoffe

Acarbose und **Miglitol** bilden die Gruppe der Glukosidasehemmstoffe.

Wirkungen: Glukosidasehemmstoffe führen über eine **Inhibierung der α-Glukosidase** zu einer Hemmung der Kohlenhydratverdauung. Die dadurch verzögerte Glukoseresorption führt zu geringeren postprandialen Blutzuckerspitzen. Zudem zeigen die Glukosidasehemmer eine günstige Wirkung auf die Triglyzeridkonzentration. Es zeigen sich weder Gewichtszunahme noch eine Hypoglykämieneigung.

Indikationen: Acarbose ist indiziert insbesondere in der Frühphase von Diabetes mellitus Typ I und Typ II. Acarbose kann auch in der **Kombinationstherapie** (Sulfonylharnstoffe, Metformin, Glinide, Glitaozone, Insulin) eingesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen: **Meteorismus**, Flatulenz und Diarrhö sind häufige Nebenwirkungen. Sie können durch eine einschleichende Therapie vermindert werden.

Kontraindikationen: Beide Wirkstoffe sind kontraindiziert bei chronischen Erkrankungen des Verdauungstraktes, während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei schwerer Niereninsuffizienz.

Glitazone

Einziger zugelassener Vertreter der Glitazone ist **Pioglitazon**.

Wirkungen: Glitazone sind **Insulinsensitizer**. Sie verbessern die Insulinwirkung an Fett-, Muskel- und Lebergewebe indem sie die Insulinresistenz über eine Bindung an den PPARγ-Rezeptor vermindern. Ein weiterer günstiger Effekt ist die Lipidsenkung: Die Fettzellen speichern mehr Triglyzeride. Der Wirkungseintritt tritt verzögert mit einer maximalen Wirkung nach ca. 8 **Wochen** ein. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrung erfolgen. Durch die verstärkte Insulinwirkung kann es zu einer Gewichtszunahme kommen.

Indikationen: Eingesetzt werden Glitazone bei Diabetes mellitus Typ II und einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin. Eine **Kombination** mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen ist möglich, wenn eine Mo-

notherapie mit diesen Wirkstoffen nicht ausreichend wirksam ist.

Unerwünschte Wirkungen: Gewichtszunahme durch Wassereinlagerung und Fetteinlagerung, Ödeme, erhöhtes Risiko für Frakturen und Exophthalmus werden als Nebenwirkungen beobachet.

Kontraindikationen: Glitazone sind kontraindiziert bei Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, schwerer Niereninsuffizienz und während Schwangerschaft und Stillzeit.

23.4 Sexualhormone

Östrogene, **Gestagene** und **Androgene** sind die wichtigsten Sexualhormone (s. Gynäkologie S. B 309). Sie sind Teil eines hypothalamisch-hypophysären Regelkreises. Im Hypothalamus wird **Gonadoliberin** (GnRH) pulsatil ausgeschüttet und stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung von Follikel-stimulierenden Hormon (**FSH**) und luteinisierendem Hormon (**LH**). FSH stimuliert die Follikelreifung und die ovarielle Östrogensynthese. Östrogene hemmen wiederum die FSH-Ausschüttung. LH induziert die Ovulation und die Bildung von Progesteron aus dem zurückbleibenden Gelbkörper. Progesteron hemmt die LH-Ausschüttung (**Abb. 23.3**).

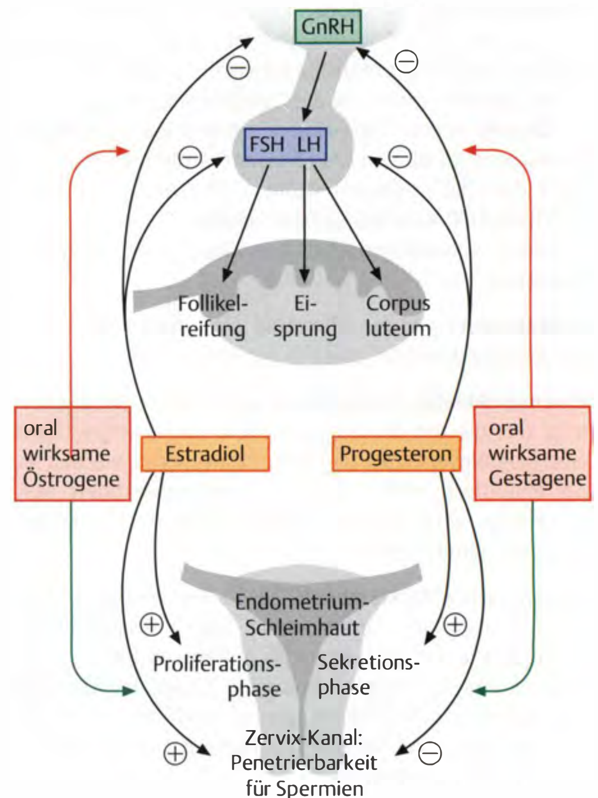


Abb. 23.3 Sexualhormone. Exogen zugeführte Östrogene und Gestagene unterdrücken durch den Feedback-Mechanismus die körpereigene FSH- und LH-Ausschüttung, die Bildung von Östradiol und Progesteron wird gehemmt, gleichzeitig die Ovulation verhindert. Am Uterus imitieren sie die Wirkung der endogenen Sexualhormone. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

23.4.1 GnRH-Rezeptor-Agonisten

Neben dem GnRH-Präparat Gonadorelin gibt es zahlreiche GnRH-Rezeptor-Agonisten, die eine höhere Affinität zum Rezeptor besitzen als GnRH:

- **kurz wirksam:** Gonadorelin
- **lang wirksam:** Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Nafarelin.

Wirkungen: Die Wirkung der GnRH-Rezeptor-Agonisten ist abhängig von der Applikationdauer und -dosis. Bei einmaliger bzw. **stoßweiser Gabe** wird die **FSH/LH-Sekretion stimuliert** und so die Gonadotropinausschüttung kurzfristig erhöht. Dies fördert Follikelwachstum, Ovulation, die Erhaltung des Corpus luteum und die Spermatogenese.

Eine **kontinuierliche** Gabe führt dagegen nach einer initialen Erhöhung der Gonadotropinspiegel zu einer **Desensitivierung der GnRH-Rezeptoren**, die herunterreguliert werden. Die Sekretion der Sexualhormone wird reversibel gehemmt. Es resultiert eine **chemische Kastration**.

Indikationen: Zu den Indikationen zählen je nach Präparat:

- **Gonadoliberin:** endogener GnRH-Mangel (Infusionspumpe), Kryptorchismus (intranasale Applikation) und Pubertas tarda. Außerdem kann Gonadoliberin diagnostisch im Rahmen des GnRH-Tests auf funktionierende Gonadotropinausschüttung (Hypogonadismus) eingesetzt werden.
- **GnRH-Rezeptor-Agonisten:** Endometriose, In-vitro-Fertilisation, polyzystisches Ovarialsyndrom, Mammakarzinom, Uterus myomatosus, Infertilität, Pubertas praecox und Prostatakarzinom.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählt das Flare-Phänomen, das durch einen initialen Testosteronanstieg mit einem Beschwerdebild ähnlich des klimakterischen Syndroms einhergeht. Es kann durch Antiandrogene unterdrückt werden.

23.4.2 GnRH-Rezeptor-Antagonisten

Die GnRH-Rezeptor-Antagonisten **Cetrorelix** und **Ganirelix** haben im Prinzip dieselbe Wirkung wie die lang wirksamen GnRH-Rezeptor-Agonisten, nur dass der initiale Sexualhormon-Anstieg ausbleibt. Zugelassen sind sie derzeit zur kontrollierten ovariellen Hyperstimulation im Rahmen der assistierten Reproduktion.

23.4.3 Gonadotropine

Zu den therapeutisch eingesetzten gonadotropen Hormonen zählen:

- **FSH:** Anovulation (Stimulation der Follikelreifung), kontrollierte ovarielle Hyperstimulation, hypophysärer Hypogonadismus des Mannes (Anregung der Spermatogenese und Testosteronsynthese)
- **LH:** Infertilität der Frau

- **HCG:** Ovulationsauslösung, Schwangerschaftstest, Kryptorchismus und verzögerte Pubertät von Jungen
- **HMG:** Infertilität von Mann und Frau.

Die Präparate können i. m. oder s. c. injiziert werden. Werden Gonadotropine zur Fertilitätsbehandlung bei der Frau eingesetzt, kommt es häufig zu einer ovariellen Hyperstimulation mit folgender Mehrlingsschwangerschaft.

23.4.4 Androgene

Testosteron ist das körpereigene Androgen. Mesterolon, Testosteron-undecaonat, Testosteron-proprionat und -enanthat sind Testosteronderivate.

Testosteron wird in Hoden, Nebennierenrinde und Ovar gebildet, seine Synthese in den Leydig-Zwischenzellen des Hodens wird durch LH stimuliert. Testosteron hemmt über einen negativen Feedback-Mechanismus die GnRH- bzw. LH/FSH-Freisetzung.

Wirkungen: Im Regelfall ist Testosteron für die **sexuelle Differenzierung** der männlichen Geschlechtsmerkmale (Penis-, Skrotumausbildung, männliche Körperbehaarung, Stimmbruch) in der Pubertät verantwortlich. Weitere Wirkungen umfassen die Förderung der Libido und der Spermiogenese (in physiologischer Dosierung) und die Funktion der Geschlechtsdrüsen (Prostata und Samenblase). Desweiteren wird die Leistungsfähigkeit gesteigert und das Knochenwachstum und der Epiphysenfugenschluss werden gefördert. Es wird eine anabole Stoffwechsellage mit Proteinaufbau und Muskelwachstum begünstigt und in der Niere kommt es zur Retention von Natrium und Wasser sowie Kalium, Kalzium und Chlorid. Außerdem werden die Gerinnungsfaktoren II, V und XI sowie Erythropoetin vermehrt produziert.

Mesterolon hat den Vorteil, dass es weder die Freisetzung der Gonadotropine hemmt, wodurch die Funktion der Hoden nicht eingeschränkt wird, noch eine Feminisierung hervorruft, da es nicht zu Östrogen umgewandelt wird.

Indikationen: Testosteron ist beim **Mann** indiziert bei Androgenmangel (Hypogonadismus) und bei Oligospermie mit Sub-/Infertilität. In doppelter Dosierung kann mit Testosteron einem überschießenden Längenwachstum vorgebeugt werden, eine Zulassung für diese Indikation besteht jedoch nicht.

Bei der **Frau** kann Testosteron beim inoperablen Mammakarzinom Anwendung finden, allerdings werden hier Antiöstrogene und GnRH-Rezeptor-Agonisten bevorzugt.

Pharmakokinetik: Testosteron und seine Derivate sollten i. m. appliziert werden, da sie nach oraler Gabe einem fast vollständigen First-pass-Metabolismus unterliegen. Pflaster oder Gele sind weitere Applikationswege. Testosteron-undecanoat ist auch oral wirksam, Testosteron-propionat und -enanthat wirken nach i. m. Applikation als Depot.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen eine **Virilisierung** bei der Frau (Hirsutismus, Klitorishypertrophie, Stimmveränderungen, Libidosteigerung), Ausbildung von Akne, cholestatische Hepatitis, Leberkarzinom, Wasserretention mit der Entstehung von Ödemen und Hypertonie, androgener Haarausfall, vorzeitiger Epiphysenschluss bei Kindern, Atrophie der Keimdrüsen durch Hemmung der Gonadotropinfreisetzung, gesteigerte Mineralisation durch vermehrte Kalziumretention und Polyzythämie.

Kontraindikationen: Androgene sind kontraindiziert bei Prostatatumoren (Wachstumsförderung), Schwangerschaft (Gefahr der Virilisierung weiblicher Feten), schwerer Hypertonie, schweren Leber- und Nierenerkrankungen sowie schweren kardiovaskulären Erkrankungen.

23.4.5 Antiandrogene

Wirkungen: Das Progesteronderivat **Cyproteronacetat** ist der wichtigste Androgenrezeptor-Antagonist. Die Rezeptorblockade führt zu einer verminderten Spermiogenese und Libido, einer Hemmung des Prostatawachstums und einer Abnahme von Behaarung und Talgdrüsenproduktion. Seine gestagene Komponente unterdrückt die FSH- und LH-Synthese mit der Folge einer reduzierten Testosteronproduktion.

Die nichtsteroidalen Androgenrezeptor-Antagonisten **Flutamid** und **Bicalutamid** wirken ausschließlich als kompetitive Inhibitoren der Androgenrezeptoren.

Indikationen: Cyproteronacetat wird eingesetzt bei Pubertas praecox, hormonell bedingter Alopezie, Akne vulgaris und Prostatakarzinom. In hoher Dosierung wird es zudem zur Triebdämpfung bei Triebtätern und bei Frauen mit männlichem Behaarungstyp eingesetzt.

Flutamid und **Bicalutamid** sind indiziert bei Prostatakarzinom in Kombination mit GnRH-Analoga.

Unerwünschte Wirkungen: Dazu zählen Antriebshemmung und Libidoverlust, Impotenz, Gynäkomastie und Urtikaria.

Kontraindikationen: Bei Lebererkrankungen, Depression und Thrombembolien dürfen Antiandrogene nicht eingesetzt werden. Für Cyproteronacetat gelten zudem dieselben Kontraindikationen wie für Gestagene (S. 421).

23.4.6 Östrogene

Östrogene werden vorrangig im Ovar gebildet. Auch Plazenta, Nebenniere und Hoden synthetisieren Östrogene. Die wichtigsten therapeutisch eingesetzten Östrogene sind:

- natürliche Östrogene: Estradiol, Estriol
- stabilisierte Östrogene: Ethinylestradiol, Mestranol, Estrogenvalerat.

Wirkungen: Die Wirkung der Östrogene wird über die intrazelluläre Östrogenrezeptoren ERα und ERβ vermittelt. In hoher Konzentration hemmen Östrogene über den negativen Feedback-Mechanismus die Freisetzung der Gonadotropine (**Abb. 23.3**).

Während des Wachstums und der Entwicklung stimulieren Östrogene zum einen das Knochenwachstum und den Epiphysenschluss am Ende der Pubertät sowie die weibliche Fettverteilung. Andererseits werden auch Wachstum und Entwicklung von Vagina und Uterus, Brustwachstum sowie Schambehaarung und Pigmentierung der Genitalregion stimuliert.

Bei der erwachsenen Frau werden die Proliferationsphase des Endometriums sowie eine vermehrte Sekretion der Zervixdrüsen induziert (**Abb. 23.3**). Weitere östrogenvermittelte Wirkungen sind eine erhöhte Eiweiß- und Mineraleinlagerung im Knochen mit der Folge der Verminderung des Knochenabbaus, eine gesteigerte Natrium- und Wasserretention, vermehrte Proteinsynthese, verminderte Glukosetoleranz, erhöhte Gerinnungs- und Thromboseneigung durch gesteigerte Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, XI und X sowie eine verminderte Bilirubinausscheidung aus der Leber (s. Gynäkologie S. B309).

Indikationen: Ethinylestradiol und sein Prodrug Mestranol sind – meist in Kombination mit Gestagenen – indiziert als Bestandteil der **oralen Kontrazeption** (s. Gynäkologie S. B362). Die natürlichen Östrogene und Estrogenvalerat werden in der **Hormonsubstitutionstherapie** eingesetzt.

MERKE Die Indikation für eine Hormonsubstitution in der **Menopause** bzw. Postmenopause ist streng zu stellen, da mit schwerwiegenden Komplikationen wie z. B. einem Anstieg von kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen zu rechnen ist.

Pharmakokinetik: Die natürlichen Östrogene unterliegen einem ausgeprägten First-pass-Effekt, ihre Halbwertzeit beträgt nur wenige Minuten. Sie werden zu Estriol abgebaut und vorwiegend renal eliminiert.

Die Halbwertzeit der stabilisierten Östrogene kann bis zu 24 h betragen. Sie sind bis zu 20-mal potenter als die natürlichen Östrogene.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, kardiovaskuläre und thrombembolische Komplikationen, Hepatotoxizität, Gewichtszunahme infolge Wasserretention, Vergrößerung der Mammae mit Spannungsgefühl und Galaktorrhö, beim Mann Gynäkomastie sowie eine verstärkte Gerinnungsneigung. Bei kontrazeptiver Anwendung unterscheidet sich das Risiko für thrombembolische und kardiovaskuläre Ereignisse bei transdermaler Anwendung nicht von dem bei oraler Anwendung, bei substitutioneller Anwendung ist es geringer.

Kontraindikationen: Nicht angewendet werden dürfen Östrogene bei Lebererkrankungen einschließlich Bilirubinkonjugationsstörungen, kardiovaskulären Erkrankungen, schwerer Hypertonie, Thrombembolien (auch anamnestisch), östrogensensiblen Karzinomen und Schwangerschaft.

23.4.7 SERM und Antiöstrogene

Als selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM: selective estrogene receptor modulators) sind **Tamoxifen**, **Toremifen** und **Raloxifen** im Handel. **Clomifen** zählt zwar prinzipiell auch zu den SERM, in der Wirkung überwiegt aber sein antiöstrogener Charakter. Daher wird es von einigen Autoren auch als Östrogenrezeptor-Antagonist eingeordnet.

Wirkungen: **Clomifen** blockiert partialantagonistisch Östrogenrezeptoren im Hypothalamus und der Hypophyse. Die Folge ist eine Aufhebung der negativen Rückkopplung mit gesteigerter Gonadotropinausschüttung, die zu Follikelreifung und Ovulation führt.

SERM hemmen zellspezifisch Östrogen-Rezeptoren ohne dabei ihre Wirkung an anderen Geweben einzubüßen. Dazu stabilisieren sie je nach Wirkstoff unterschiedliche Rezeptorkonformationen mit der Folge, dass diese mit verschiedenen Koaktivatoren und Korepressoren interagieren und so nur ein Teil der östrogenregulierten Gene stimuliert wird. Durch diese Selektivität kann bei erhaltener physiologischer Östrogenwirkung das Wachstum östrogensensitiver Tumoren (z. B. Mamma-, Endometrium-Ca) inhibiert werden.

Tamoxifen und **Toremifen** besitzen insbesondere an der Brustdrüse antiöstrogene Wirkung und sind damit besonders potent in der Therapie des postmenopausalen **Mammakarzinoms**. Zudem werden die Schmerzen bei Knochenmetastasen infolge einer Stabilisierung des Knochenstoffwechsels vermindert. Problematisch ist die Resistenzentwicklung der Tumorzellen nach 2–3 Jahren.

Raloxifen wirkt östrogenagonistisch am Knochen. Es aktiviert als Agonist das für TGF-β codierende Gen, die Osteoklastenaktivität und damit der Knochenabbau werden durch TGF-β gehemmt.

Indikationen: Raloxifen ist indiziert bei **Osteoporose**, Tamoxifen in der Therapie des **Mammakarzinoms** mit positivem Östrogenrezeptorstatus und Clomifen zur **Ovulationsauslösung** bei anovulatorischen Zyklen.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen Übelkeit, Wasserretention, Hitzewallungen, trockene Haut, Schleimhautatropie oder Vaginalblutungen, Alopezie, thrombembolische Komplikationen und Hyperkalzämie. Unter **Tamoxifen** kann es zu einer Endometriumproliferation kommen bis hin zum Endometriumkarzinom. Aufgrund seiner augenschädlichen Wirkung sind unter Tamoxifen-Therapie außerdem regelmäßige augenärztliche Kontrollen erforderlich. **Clomifen** kann zu ovarieller Überstimulation mit Ovarialzysten, Mehrlingsschwangerschaften und Depression führen.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen zählen Leuko- und Thrombozytopenien, Komedikation mit Östrogenen und Gerinnungshemmern sowie Hyperkalzämie, Schwangerschaft und Stillzeit.

23.4.8 Aromatasehemmer

Zu den Aromatasehemmern zählen Formestan, Exemestan, Anastrozol und Letrozol.

Die Aromatase wandelt Testosteron in Estradiol und Androstendion in Estron um. Insbesondere in der Postmenopause kann die Östrogenbildung durch Hemmung der Aromatase wirkungsvoll unterdrückt werden.

Indikation für Aromatasehemmer ist das **fortgeschrittene östrogensensitive postmenopausale Mammakarzinom**. Als Nebenwirkungen treten klimakteriumartige Beschwerden (Hitzewallungen, Osteoporose) auf, außerdem wurden Anorexie, Kopfschmerzen, Arthralgien und Myalgien beobachtet. Kontraindiziert sind Aromatasehemmer bei Frauen vor der Menopause.

23.4.9 Gestagene

Synthetische Gestagene lassen sich einteilen in:
- (17α-Hydroxy-)Progesteron-Derivate: Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat
- Norethisteron-Derivate: Dienogest, Norethisteron, Lynestrenol
- Norgestrel-Derivate: Desogestrel, Gestoden, Levonorgestrel

Wirkungen: Die Stoffklasse der Gestagene entspricht hinsichtlich ihrer Wirkung nur teilweise dem physiologischen Gelbkörperhormon Progesteron (s. Gynäkologie S. B309).

Gestagene stimulieren die Transformierung des Endometriums in die Sekretionsphase (**Abb. 23.3**), erhöhen die Viskosität des Vaginalsekrets, setzen die Tubenmotilität herab, führen zu einer vermehrten Abschilferung von Vaginalepithel und zu einer Proliferation der Brustdrüsenacini. Weiterhin kommt es zu einer Erhöhung der Körpertemperatur, zu einer Natriurese und über den Regelkreis zu einer Inhibierung der Östrogenfreisetzung.

Indikationen: Hauptindikation für Gestagene ist die **orale Kontrazeption**, meistens in Kombination mit Östrogenen. Weitere Indikationen umfassen Menstruationsstörungen durch Corpus-luteum-Insuffizienz, Endometriose, Mastopathie Grad I und II nach Prechtel, primäre und sekundäre Amenorrhö, Hormonsubstitution, habituellen Abort und fortgeschrittene Endometrium-, Mamma- und Prostatakarzinome.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen beinhalten die Entstehung von Akne, Gewichtszunahme, Libidoverlust, Regelstörungen, Müdigkeit und Depression.

Kontraindikationen: Gestagene sind kontraindiziert während der Schwangerschaft, bei thrombembolischen Ereignissen in der Anamnese und schweren Leberschäden.

23.4.10 Antigestagene

Bekanntestes Antigestagen ist **Mifepriston** (RU-486), das die Wirkung von LH in der 2. Zyklushälfte hemmt. Es inhibiert die schwangerschaftserhaltende Wirkung des Progesterons (Degeneration des Endometriums und der Deziduazellen) und führt zu einer erhöhten kontraktionsauslösenden Prostaglandinwirkung. Mifepriston wird zum **medikamentösen Abbruch** einer intakten intrauterinen Schwangerschaft verwendet. Es kann bis zum 49. Tag nach der letzten Mens mit anschließender Prostaglandingabe (Miseprostol) eingesetzt werden. Unerwünschte Wirkungen sind starke vaginale Blutungen, schmerzhafte Uteruskontraktionen und Erbrechen.

24 Beeinflussung des Knochenstoffwechsels

24.1 Mineralstoffe

24.1.1 Kalzium

Kalzium ist das häufigste Kation des Körpers (s. Niere S. A406). Zur Substitution von Kalzium stehen Kalziumzitrat, Kalziumkarbonat und Kalziumglukonat zur Verfügung, wobei **Kalziumkarbonat** aufgrund seines hohen Kalziumanteils für die orale Therapie am besten geeignet ist.

Durch eine ausreichende Kalziumzufuhr wird verhindert, dass Kalzium aus dem Knochen mobilisiert wird. Die enterale Ca^{2+}-Aufnahme ist abhängig von Vitamin D.

Indiziert ist die Substitution von Kalzium **zusammen mit der Einnahme von Vitamin D** bei primärer und sekundärer **Osteoporose** und Hypoparathyreoidismus.

Die Zufuhr von Kalzium ist kontraindiziert bei Hyperkalzämie, Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz. Bei Ausscheidung größerer Mengen über einen längeren Zeitraum besteht die Gefahr der Kalziumoxalatsteinbildung.

24.1.2 Bisphosphonate

Bisphosphonate können je nach Wirkstoff oral oder i. v. appliziert werden:
- orale Einnahme: Alendronat, Risedronat
- intravenöse Applikation: Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat.

Die intravenöse Applikation scheint hinsichtlich einer Frakturprophylaxe bessere Ergebnisse zu erzielen.

Bisphosphonate lagern sich in den Knochen ein, indem sie sich mit dem Hydroxyapatit verbinden. Sie werden von den Osteoklasten aufgenommen, hemmen deren Aktivität und dadurch den Abbau der Knochensubstanz. Es

kommt zu einer Zunahme der Knochenmasse. Einige Wirkstoffe inhibieren zudem den Mevalonstoffwechsel und bewirken so die Apoptose der Osteoklasten.

Bei oraler Einnahme muss eine zeitgleiche Kalziumaufnahme vermieden werden, da sonst keine Resorption stattfindet (Einnahme morgens nüchtern mit Leitungswasser mindestens eine halbe Stunde vor der ersten Mahlzeit). Da Bisphosphonate stark schleimhautreizend sind, sollte die Einnahme im Stehen erfolgen. Die i. v. Gabe ist vorzuziehen.

Anwendung finden Bisphosphonate als Mittel 1. Wahl bei **Osteoporose**, außerdem bei Hyperkalzämie, Morbus Paget, multiplem Myelom, Knochenmetastasen und als osteoprotektive Behandlung während einer Chemotherapie (insbesondere Zoledronat).

Neben lokalen Schleimhautreizungen (Ösophagitis) gehören zu den unerwünschten Wirkungen gastrointestinale Beschwerden (bei oraler Applikation) bzw. grippeähnliche Symptome (bei i. v. Gabe). Außerdem besteht eine Nephrotoxizität. Selten werden Arrhythmien und Osteonekrosen (aseptische Kieferknochennekrose) beobachtet. Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei schweren Niereninsuffizienzen sind Bisphosphonate kontraindiziert.

24.1.3 Strontiumranelat

Bei Strontiumranelat handelt es sich um das an die organische Ranelinsäure gebundene Erdalkalimetall Strontium. Der Wirkstoff stimuliert die Osteoblastenproliferation mit konsekutiv gesteigerter Kollagensynthese und hemmt die Ausdifferenzierung der Osteoklasten.

Indikation für Strontiumranelat ist die **Osteoporose**, als unerwünschte Wirkungen können Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, Thrombembolien, Übelkeit und Krampfanfälle auftreten.

24.1.4 Fluorid

Die **Kariesprophylaxe bei Kindern** ist einzige Indikation. Zur Frakturprophylaxe kann Fluorid nicht empfohlen werden. Es erhöhte zwar die Knochendichte, indem es die Osteoblastenproliferation stimuliert, führt aber durch seine Konkurrenz mit Kalzium zu einer erhöhten Brüchigkeit. Der Einsatz bei Osteoporose ist daher umstritten, zu beachten ist hierbei die geringe therapeutische Breite.

Zu den unerwünschten Wirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden und Gelenkschmerzen. Fluorid ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz, Ulcera ventriculi bzw. duodeni und während der Schwangerschaft.

24.2 Hormone und Vitamine

24.2.1 Kalzitonin

Therapeutisch verwendet wird in Deutschland das synthetische Lachs-Kalzitonin, das potenter ist als das endogene Kalzitonin des Menschen.

Neben seiner kalziumsenkenden Wirkung (s. Niere S. A406) hat Kalzitonin durch die Hemmung der Osteoklastenaktivität auch eine analgetische Komponente. Wichtige Indikation ist daher die Verminderung von Knochenschmerzen bei **Osteoporose** oder Knochenmetastasen. Weitere Indikationen sind schwere Hyperkalzämie, Sudeck-Syndrom und Morbus Paget.

Kalzitonin kann nur als Nasenspray oder parenteral verabreicht werden. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Irritation der Nasenschleimhaut und allergische Reaktionen. Kalzitonin ist bei Hypokalzämie und Schwangerschaft kontraindiziert.

24.2.2 D-Hormone (Calciferole)

Als Wirkstoffe stehen **Cholecalciferol** (Vitamin D_3) und seine biologisch aktive Form **Kalzitriol** zur Verfügung. Cholecalciferol wird durch 2 Hydroxylierungen in Leber und Niere in Kalzitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) umgewandelt (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A309). Kalzitriol fördert im Darm die Kalzium- und Phosphatresorption und mobilisiert Kalzium und Phosphat aus dem Knochen.

Die gleichzeitige Gabe von **Cholecalciferol** und Kalzium ist indiziert als Nahrungssupplementierung bei Kindern < 2 Jahren (Rachitisprophylaxe) und älteren Menschen (Osteoporoseprophylaxe), außerdem begleitend in der Osteoporosetherapie, zur Therapie der Osteomalazie sowie zur Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, der durch einen relativen Vitamin-D-Mangel verursacht wird. **Kalzitriol** ist zur Behandlung der renalen Osteopathie indiziert.

Zu den unerwünschten Wirkungen einer Substitutionstherapie mit Calciferolen gehören eine Hyperkalzämie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Entkalkung von Knochen, Nierenfunktionsstörungen und eine Organkalzinose bei Überdosierung. Zur Vitamin-D-Intoxikation s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A351.

25 Antibiotika

25.1 Grundlagen

Der Begriff „Antibiotika" wird in diesem Kapitel für antimikrobiell wirkende Substanzen sowohl natürlichen als auch synthetischen Ursprungs verwendet.

Wirkung: Antimikrobiell wirksame Substanzen töten entweder die Erreger ab (**bakterizid**) oder hemmen sie in ihrem Wachstum (**bakteriostatisch**). Dabei soll der Wirtsorganismus möglichst nicht geschädigt werden. Eine Übersicht über die verschiedenen Substanzklassen und ihre Wirkprinzipien bieten **Tab. 25.1** und **Abb. 25.1**.

MERKE Für eine erfolgreiche Therapie mit **bakteriostatisch** wirkenden Antiinfektiva ist ein funktionierendes Immunsystem des Wirtes Voraussetzung.

Eine Aussage über die **Wirkstärke** macht für bakteriostatisch wirkende Antiinfektiva die **minimale Hemmkonzentration** (MHK). Sie bezeichnet die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die das Wachstum eines Erregers unter standardisierten In-vitro-Bedingungen noch hemmt. Für bakterizid wirkende Substanzen gilt die **minimale bakterizide Konzentration** (MBK). Sie bezeichnet die niedrigste in vitro gemessenen Konzentration für eine bakterizide Wirkung. Dabei wird zwischen der bakteriziden Wirkung auf proliferierende Keime und derjenigen auf alle Entwicklungsstufen unterschieden.

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration wird von dem Antibiotikum eine **Verdünnungsreihe** angelegt und mit einer geringen Menge an Bakterien beimpft. Nach 24 h Bebrütung wird die niedrigste das Erregerwachstum unterdrückende Konzentration abgelesen. Die in vitro erzielten Ergebnisse sind aber nicht ohne Weiteres auf den Patienten übertragbar. In der Praxis erfolgt eine Abschätzung der minimalen Hemmkonzentration mittels **Agardiffusionstest**. Nach gleichmäßiger Beimpfung einer Nähragarplatte mit Bakterien werden Filterpapierblättchen, die mit einer definierten Menge an Antibiotikum getränkt sind, auf die Platte aufgebracht. Entsprechend der Diffusion des Antibiotikums auf dem Nährboden entsteht ein Konzentrationsgefälle. Anhand eines Bereiches um die Filterpapierblättchen (Hemmhof), in denen die Antibiotikakonzentration ausreichend für eine Wachstumshemmung ist, kann die minimale Hemmkonzentration abgeschätzt werden. Sie steht in einem linearen Verhältnis zum Durchmesser des Hemmhofes.

Neben der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik beeinflussen die körpereigene Abwehr, die Stoffwechsellage und Autolyseneigung der Bakterien, der pH-Wert des infizierten Gewebes und der Infektionsort die Wirkung von Antibiotika.

Wirkungsspektrum: Das Wirkungsspektrum eines Antibiotikums gibt Auskunft über die Erreger, gegen die das Antibiotikum in zugelassener Konzentration seine bakteriostatische bzw. bakterizide Wirksamkeit entfaltet.

Abtötungskinetik: Hierbei wird zwischen konzentrations- und zeitabhängiger Abtötung unterschieden. Für die **konzentrationsabhängige** Abtötung ist charakteristisch, dass mit steigender Antibiotikakonzentration auch der antibakterielle Effekt zunimmt. Beispiele sind Aminoglykoside und Fluorchinolone. Bei der **zeitabhängigen** Abtötung kommt es zu einer Sättigung der Absterbekinetik, die nahe der minimalen Hemmkonzentration liegt. Dabei ist die Dauer der Antibiotikagabe die determinierende Größe. Dosissteigerungen, die die minimale Hemmkonzentration übersteigen, führen zu keiner weiteren Wirkungssteigerung. Beispiele sind β-Laktam-Antibiotika, Makrolide und Vancomycin. Aus diesem Grund werden z. B. β-Laktam-Antibiotika in einer relativ niedrigen Dosierung mehrmals täglich appliziert, wohingegen Amino-

Tab. 25.1 Übersicht Antibiotika

Klasse	Wirkprinzip
bakteriostatische Antibiotika	
• Tetrazykline	Hemmung der Proteinsynthese
• Glycylzykline	Hemmung der Proteinsynthese
• Makrolide	Hemmung der Proteinsynthese
• Sulfonamide	Störung der Folsäuresynthese
• Diaminopyrimidine	Störung der Folsäuresynthese
• Chloramphenicol	Hemmung der Proteinsynthese
• Lincosamide	Hemmung der Proteinsynthese
• Fusidinsäure	Hemmung der Proteinsynthese
bakterizide Antibiotika	
• β-Laktam-Antibiotika	Hemmung der Zellwandsynthese (Mureinsynthese)
• Aminoglykoside	Hemmung der Proteinsynthese
• Fluorchinolone	Hemmung der DNA-Replikation
• Glykopeptidantibiotika	Hemmung der Zellwandsynthese (Quervernetzung)
• Fosfomycin	Hemmung der Zellwandsynthese (Peptidoglykansynthese)
• Polymyxine	Membrandestabilisierung
• Lipopeptide	Porenbildung in der Zellmembran
• Bacitracin	Hemmung des Transports der Zellwandbausteine
• Nitroimidazole	Hemmung der Nukleinsäuresynthese
bakterizid und bakteriostatische Antibiotika	
• Oxazolidinone	Hemmung der Proteinsynthese

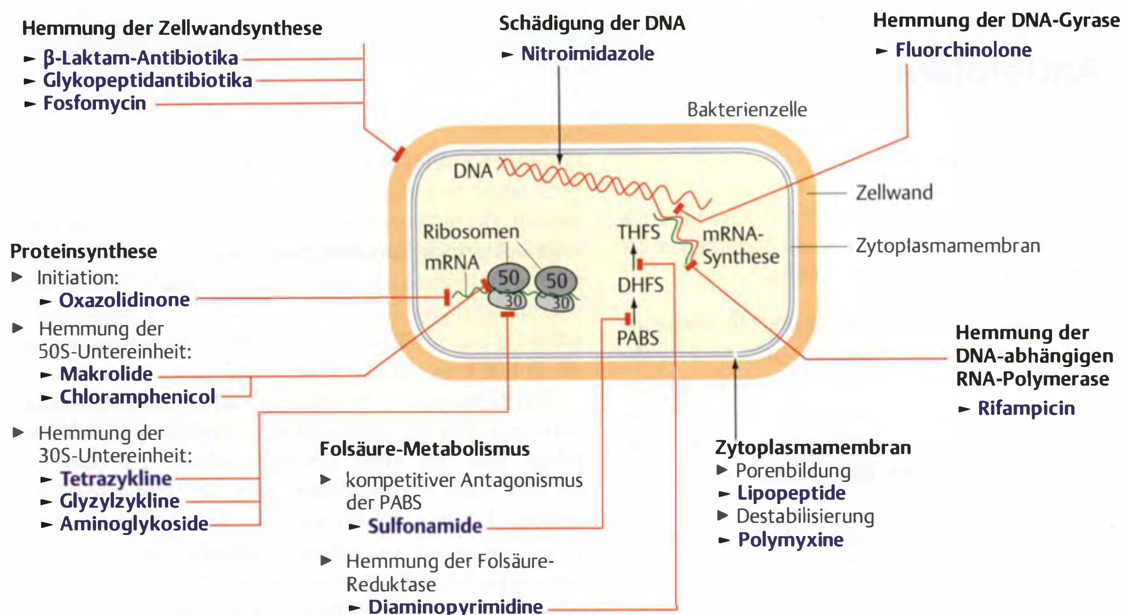


Abb. 25.1 Angriffspunkte wichtiger antibakterieller Wirkstoffe. Zu Rifampicin s. S. 437. THFS: Tetrahydrofolsäure; DHFS: Dihydrofolsäure; PABS: Para-Aminobenzoesäure. [nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Thieme, 2009]

glykoside einmal täglich in hohen Konzentrationen verabreicht werden.

Unerwünschte Wirkungen: Typisch für unerwünschte Wirkungen beim Einsatz von Antibiotika sind:
- Schwindel, Kopfschmerzen, Krampfanfälle: Fluorchinolone, Nitroimidazole, Linezolid, Makrolide, Isoniazid
- Exantheme, Phototoxizität: Aminopenicilline, Tetrazykline, Sulfonamide, Makrolide
- Blutbildungsstörungen: Folsäureantagonisten, Chloramphenicol, Linezolid
- Kardiotoxizität: Makrolide, Fluorchinolone
- Lebertoxizität: Ansamycine, Isoniazid
- Nierentoxizität: Aminoglykoside, Glykopeptide
- Störungen des Magen-Darm-Traktes: fast alle Antibiotika
- Zahn-, Knorpel- und Knochenschädigungen, Tendopathien: Fluorchinolone, Tetrazykline
- Allergien: β-Laktam-Antibiotika.

Zwei wichtige potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen sind die **antibiotikaassoziierte pseudomembranöse Enterokolitis** (s. Verdauungssystem S. A 237) und die **Herxheimer-Reaktion** (s. Infektionserkrankungen S. A 512). Weitere substanzspezifische unerwünschte Wirkungen finden beim jeweiligen Wirkstoff Erwähnung.

Resistenz: Eine Resistenz liegt vor, wenn die MHK **über** der Konzentration liegt, die – ohne für den Wirt toxisch zu sein – maximal im Gewebe oder Serum erreichbar ist. Ursächlich für Resistenzen ist in der Regel eine **Genmutation** des Erregers, deren Information entweder auf der Bakterien-DNA oder auf extrachromosomaler DNA (Resistenzplasmiden) gespeichert ist. Extrachromosomal gelegene Resistenzgene können über Konjugation, Transduktion (Phagen) oder Transposons innerhalb einer Bakterienart oder von einer auf die andere weitergegeben werden (Vorkommen bei gramnegativen Stäbchen und Staphylokokken).

Man unterscheidet:
- **primäre Resistenz:** Sie wird auch „natürliche Resistenz" genannt und liegt vor, wenn der Erreger nicht im Wirkspektrum des Antibiotikums liegt, d. h. die Resistenz schon vor Therapiebeginn vorhanden ist.
- **sekundäre Resistenz:** Sie entwickelt sich durch Spontanmutation während der Therapie, ist also eine erworbene Resistenz. Dabei kommt es zu einer Selektion der resistent gewordenen Keime. Es können eine schnelle (Einstufenresistenz vom Streptomycintyp) und eine langsame Resistenzentwicklung (Mehrstufenresistenz vom Penicillintyp) unterschieden werden.
- **Kreuzresistenz:** Es besteht eine Resistenz gegen alle Wirkstoffgruppen mit gleichem Wirkmechanismus.

Folgende Resistenzmechanismen sind zurzeit bekannt:
- Verminderung der Aufnahme des Antibiotikums durch Veränderung der Zellpermeabilität
- Verstärkung der Ausschleusung durch Transportersynthese
- Veränderung der Zielstruktur des Antibiotikums mit konsekutiver Verminderung der Affinität des Wirkstoffes
- Induktion der Expression antibiotikainaktivierender Enzyme.

Therapieprinzipien: Grundsätzlich kann zwischen einer gezielten und einer kalkulierten Chemotherapie und einer Mono- oder Kombinationstherapie unterschieden werden.

Gezielte Antibiotikatherapie: Bei der gezielten Chemotherapie sind – meist nach Erregerisolierung und Antibio-

gramm – sowohl **Erreger** als auch **Antibiotika-Sensibilität bekannt**. Das für die jeweilige Situation am besten geeignete Antibiotikum wird ausgewählt (wenige Nebenwirkungen, schmales Wirkspektrum etc.). Probleme ergeben sich daraus, dass die Ergebnisse von Erregerisolierung und Antibiogramm in der Regel erst nach 24–48 h vorliegen. Zudem werden aufgrund von Kontaminationen häufig falsche Erreger isoliert.

Kalkulierte Antibiotikatherapie: Sie beruht auf einer **empirischen** Antibiotikaauswahl. Erkrankungsschwere und Gesamtsituation (Alter, Begleiterkrankungen, ambulante/nosokomiale Infektion) werden berücksichtigt. Eine kalkulierte Therapie mit einem Breitbandantibiotikum wird häufig am Anfang einer schweren, lebensbedrohlichen Infektion durchgeführt, solange Erregerisolierung und Antibiogramm noch ausstehen. Danach kann auf eine gezielte Therapie mit Schmalspektrumantibiotikum umgestellt werden (Deeskalationstherapie).

Sequenzialtherapie: Sie ist durch eine initiale parenterale Gabe mit nachfolgender oraler Umstellung charakterisiert.

Monotherapie: Ist der Erreger bekannt bzw. wird ein bestimmter Erreger vermutet, kann bei immunkompetenten Patienten möglichst selektiv mit einem Antibiotikum therapiert werden.

Kombinationstherapie: Sie ist häufig bei Mischinfektionen und im Rahmen einer Interventionstherapie notwendig. Die Kombination sollte mögliche Wirklücken schließen, die antibakteriellen Effekte verstärken (additiv oder synergistisch), die Resistenzentwicklung vermindern und ein breites Spektrum abdecken. Voraussetzungen hierfür sind:

- Erreichen des Infektionsortes von allen Kombinationspartnern
- Erzielen einer ausreichend hohen Wirkstoffkonzentration am Infektionsort
- Sensibilität des Erregers für alle verwandten Kombinationspartner
- Vermeidung von Kombinationen mit ähnlichen schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Möglichkeiten für eine sinnvolle Kombinationstherapie sind z. B.:

- Trimethoprim mit Sulfamethoxazol: doppelte Blockierung eines metabolischen Systems
- additive Gabe von Penicillinase-Inhibitoren: Blockade eines inaktivierenden Enzyms
- β-Laktam-Antibiotika und Aminoglykoside: unterschiedliche Angriffspunkte in der Bakterienzelle
- Vancomycin und Rifampicin: Verhinderung sekundärer Resistenzen
- β-Laktam-Antibiotika und Metronidazol: Ausweitung auf Anaerobier.

> MERKE Eine Kombination von bakteriostatischen Antibiotika mit Wirkstoffen, die bakterizid auf proliferierende Keime wirken, ist grundsätzlich **nicht** sinnvoll.

Antibiotikaprophylaxe: Es kann zwischen Expositionsprophylaxe, Rezidivprophylaxe und perioperativer Prophylaxe unterschieden werden.

Eine **Expositionsprophylaxe** kommt bei der Malaria (vor der Reise in exponierte Länder) und Tuberkulose zum Einsatz.

Eine **Rezidivprophylaxe** ist sinnvoll beim rheumatischen Fieber und bei rezidivierenden Harnwegsinfekten (v. a. bei Harnabflussstörungen). Das rheumatische Fieber ist eine Autoimmunreaktion auf eine Infektion mit β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A. Die Rezidivprophylaxe wird über mehrere Jahre (mindestens bis zum 25. Lebensjahr) intramuskulär oder oral mit Penicillin durchgeführt (bei Penicillinallergie Erythromycin).

Bei der **perioperativen Prophylaxe** erfolgt eine prophylaktische Gabe von Antibiotika vor größeren Operationen zur Minderung des Infektionsrisikos. Eine perioperative Prophylaxe sollte grundsätzlich bei Operationen am Verdauungstrakt, gynäkologischen Operationen, Implantatschirurgie und offenen Frakturen erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass die Gabe kurz vor oder mit der Narkoseeinleitung in hoher Dosierung erfolgen sollte und zwar mit maximal 3 Gaben in 24 h.

25.2 β-Laktam-Antibiotika

β-Laktam-Antibiotika wirken **bakterizid** auf **proliferierende** Keime, das Wirkspektrum unterscheidet sich je nach Verbindung (grampositiv und/oder gramnegativ bzw. speziesspezifisch). Sie zeichnen sich durch eine große therapeutische Breite bei guter Verträglichkeit aus. Das gemeinsame Wirkzentrum aller β-Laktam-Antibiotika ist der **β-Laktam-Ring**, der in allen Grundstrukturen enthalten ist. Zu den β-Laktam-Antibiotika gehören:

- Penicilline
- Cephalosporine und Carbacepheme
- Monobactame
- Carbapeneme.

Wirkungsverstärkend wirken **β-Laktamase-Inhibitoren** wie Sulbactam, Tazobactam und Clavulansäure.

Wirkungen: β-Laktam-Antibiotika hemmen die **Zellwandsynthese** (Mureinsynthese). Sie inhibieren irreversibel die Transpeptidasen (**Penicillin-bindendes Protein**, PBP), die für die Quervernetzung der Peptidoglykanseitenstränge der Bakterienzellwand verantwortlich sind. Es gibt mindestens 7 verschiedene PBPs, die spezifisch für die einzelnen Bakterienarten sind. Die unterschiedlichen Wirkspektren der β-Laktam-Antibiotika lassen sich durch ihre individuelle Affinität zu den jeweiligen PBPs erklären. Die entstehenden Zellwanddefekte führen zu einer osmotisch bedingten Bakterizidie. Diese ist zeitabhängig, d. h. die Plasmaspiegel sollten über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg die minimale Hemmkonzentration übersteigen. Intrazelluläre Keime werden von β-Laktam-Antibiotika nicht erreicht.

Resistenzmechanismen: Primär resistent sind zellwandlose Bakterien wie z. B. Mykoplasmen. Eine sekundäre Re-

Tab. 25.2 **Penicilline: Wirkspektrum und Indikationen**

Gruppe	Wirkspektrum	Indikationen
Benzylpenicilline • Penicillin G • Depotpenicilline	• grampositive Bakterien (insb. Streptokokken) • Meningokokken, Gonokokken • Corynebacterium diphteriae • Spirochäten	Phlegmone, Erysipel, nekrotisierende Fasziitis, Angina, Scharlach, rheumatisches Fieber, Pneumonie, Endokarditis lenta, Meningitis, Gonorrhö, Aktinomykose, Diphterie, Syphilis, Borreliose, Leptospirose, Lues
Phenoxypenicilline • Penicillin V • Propicillin • Azidocillin	• wie Benzylpenicilline • Haemophilus influenza	ambulant erwobene leichtere Infektionen (Tonsillitis, Scharlach, dentogene Infektionen, Erysipel), Prophylaxe (Scharlach-, Endokarditis-, Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers)
Isoxazolylpenicilline • Oxacillin • Dicloxacillin • Flucloxacillin	• penicillinasebildende Staphylokokken	leichte Infektionen mit Penicillin-G-resistenten Staphylokokken (Wundinfektionen, Furunkulose, Pneumonie)
Aminopenicilline • Ampicillin • Amoxicillin	• grampositive Bakterien (auch Listerien, Enterokokken) • E. coli, Campylobacter sp., Haemophilus influenza, Proteus mirabilis und andere gramnegative Erreger • keine Wirkung bei Pseudomonaden, Klebsiellen, Enterobacter, Citrobacter, Serratia und Proteus vulgaris	Infektionen der oberen Atemwege (Sinusitis, Otitis media, Bronchopneumonie), Meningitis, Epiglottitis, Weichteilinfektionen, Endokarditis, Osteomyelitis, bakterielle Ruhr, Harnwegsinfektionen, Gallenwegsinfektionen, Listeriose
Acylaminopenicilline • Mezlocillin • Piperacillin	• grampositive und gramnegative Bakterien, insbes. Enterobakterien, Pseudomonaden	nosokomiale Infektionen (Pneumonie, Harnwegsinfektionen), Gallenwegsinfektionen, Infektionen des Genitaltraktes, Sepsis, Endokarditis, Meningitis

sistenz entwickelt sich nur langsam, die verschiedenen Resistenzmechanismen betreffen alle β-Laktam-Antibiotika in gleicher Weise. Die wichtigsten Resistenzmechanismen sind:

- **Bildung von β-Laktamasen:** Diese Enzyme spalten den β-Laktam-Ring hydrolytisch, bevor das Antibiotikum die PBP erreicht, und inaktivieren es damit. Sie lassen sich in 5 Klassen (u. a. Penicillinasen, Cephalosporinasen, Breitspektrum-β-Laktamasen) mit unterschiedlicher Substratspezifität einteilen.
- **strukturelle Veränderung der PBPs:** Durch Mutationen der PBPs wird die Affinität der β-Laktam-Antibiotika zu den PBPs vermindert, z. B. bei der Methicillinwirkung auf Pneumokokken.

Unerwünschte Wirkungen: Häufige unerwünschte Wirkung der β-Laktam-Antibiotika sind **allergische** bzw. **anaphylaktische Reaktionen**, die mehr bei parenteraler als bei oraler Applikation auftreten. Die Allergierate ist bei Penicillin am höchsten, dabei herrscht eine Kreuzallergie zwischen den meisten Penicillinen und in 5–8 % der Fälle eine Kreuzallergie auf Cephalosporine. Die allergische Reaktion kann sich sofort oder mit einer Latenz von 8–14 Tagen entwickeln. Häufige Erscheinungsbilder sind Urticaria und makulopapulöse Exantheme.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Beschwerden und Gerinnungsstörungen (Thrombozytenfunktionsstörungen, Synthesestörungen der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren durch Schädigung der Darmflora).

25.2.1 Penicilline

Penicilline leiten sich von der 6-Aminopenicillansäure ab, einem Dipeptid aus Cystein und Valin. Sie lassen sich unterteilen in (**Tab. 25.2**):

- **Schmalspektrumpenicilline:** Benzylpenicilline, Phenoxypenicilline (Oralpenicilline) und Isoxazolylpenicilline
- **Breitspektrumpenicilline:** Aminopenicilline, Acylaminopenicilline und Penicilline in Kombination mit β-Laktamase-Inhibitoren.

Abgesehen von einer möglichen Penicillinallergie sind Penicilline sehr gut verträglich.

Benzylpenicilline: Zu den Benzylpenicillinen zählen **Penicillin G** und **Depotpenicilline** wie Procain- oder Benzathin-Penicillin G. Sie sind weder β-Laktamase- noch säurestabil und können deswegen sinnvoll nur **parenteral** (i. v., i. m.) appliziert werden. Benzylpenicilline sind überwiegend im **grampositiven** Bereich wirksam, allerdings **unzureichend gegen Staphylokokken und Enterokokken.**

Phenoxypenicilline: Die Gruppe der Phenoxypenicilline umfasst **Penicillin V, Propicillin** und **Azidocillin**. Sie sind säurefest und können daher oral appliziert werden. Ihre Wirkstärke ist allerdings geringer als die von Penicillin G. Phenoxypenicilline sind nicht β-Laktamase-stabil. Das Wirkspektrum ist dem der Benzylpenicilline ähnlich mit zusätzlicher Wirkung von Azidocillin gegen Hämophilus influenza und Bordetella pertussis.

Isoxazolylpenicilline: Zu dieser, auch „Staphylokokken-Penicilline" genannten Gruppe gehören **Oxacillin**, **Dicloxacillin** und **Flucloxacillin**. Isoxazolylpenicilline sind sowohl säure- als auch penicillinasefest. Das Wirkspektrum ist prinzipiell Penicillin G ähnlich, wegen ihrer geringen

Wirkstärke kommen sie aber nur bei Infektionen mit Penicillin-G-resistenten, da **β-Laktamase-produzierenden Staphylokokken** zum Einsatz. Viele der ehemals empfindlichen Stämme sind inzwischen resistent (insbesondere koagulasenegative Staphylokokken und einige Staphylococcus-aureus-Stämme). Sie werden als **MRSA** (Methicillin-resistente Staph.-aureus-Stämme) bezeichnet. Methicillin hat keine therapeutische Bedeutung, es dient ausschließlich als Testsubstanz.

Aminopenicilline: Zur Gruppe der Aminopenicilline zählen **Ampicillin** und **Amoxicillin**. Sie sind säure-, aber nicht β-Laktamase-fest. Eine Kombination mit **β-Laktamase-Hemmern** zur Erweiterung des Wirkspektrums ist möglich (s. u.). Wegen seiner eingeschränkten enteralen Resorption wird Ampicillin bevorzugt intravenös, Amoxycillin mit seiner guten enteralen Resorption und geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen hingegen oral appliziert. Beide Penicilline zeichnen sich durch ein erweitertes Wirkspektrum im gramnegativen Bereich aus, weisen aber hohe Resistenzraten bei Problemkeimen auf.

Eine besondere Nebenwirkung sind makulöse Exantheme, die v. a. im Rahmen der infektiösen Mononukleose und der chronisch-lymphatischen Leukämie auftreten (Kontraindikation!).

Acylaminopenicilline: Zu den Acylaminopenicillinen werden **Mezlocillin** und **Piperacillin** gerechnet. Sie sind weder säure- noch β-Laktamase-stabil. Mezlocillin zeichnet sich durch eine starke Enterokokkenwirksamkeit aus. Piperacillin hingegen ist durch das **breiteste Spektrum** aller Penicilline (auch Pseudomonas und Enterobakterien) charakterisiert. Bei schweren Klinikinfektionen erfolgt häufig eine Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid oder einem β-Laktamase-stabilen Cephalosporin.

β-Laktamase-Inhibitoren: Sie erweitern das Wirkspektrum einiger Penicilline, indem sie insbesondere plasmidvermittelte β-Laktamasen irreversibel hemmen. Häufige Kombinationen sind:

- Amoxycillin + Clavulansäure
- Ampicillin + Sulbactam
- Sultamicillin (Prodrug, Esterverbindung aus Ampicillin und Sulbactam)
- Piperacillin + Tazobactam.

Indiziert sind sie bei Infektionen durch Bakterien, die durch β-Laktamase-Bildung gegen Penicilline resistent geworden sind und deren β-Laktamasen durch Clavulansäure, Sulbactam oder Tazobactam inhibiert werden.

Pharmakokinetik: Penicilline zeichnen sich durch eine gute Gewebeverteilung (Ausnahme Isoxazolylpenicilline) bei **fehlender Zellpenetration** und schlechter Liquorgängigkeit aus. Bei kurzer Halbwertszeit werden Penicilline größtenteils unverändert renal eliminiert. Einzige β-Laktamase-feste Wirkstoffgruppe sind die Isoxazolylpenicilline.

Kontraindikationen: Generelle Kontraindikation für Penicilline ist eine Penicillinallergie.

MERKE Penicilline, Cephalosporine und einige Makrolide können während der Schwangerschaft eingesetzt werden.

25.2.2 Cephalosporine

Cephalosporine leiten sich von der 7-Aminocephalosporansäure ab. Je nachdem, welcher Substituent verändert ist, sind die Wirkstoffe zur parenteralen oder zur oralen Therapie geeignet (**Tab. 25.3**).

Cephalosporine sind **unempfindlich** gegenüber den **Staphylokokken-Penicillinasen** und weisen unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber den β-Laktamasen gramnegativer Keime auf. Sie sind primär unwirksam gegen intrazelluläre Erreger, Enterokokken, Listerien, Campylobacter, Clostridium difficile und methicillinresistente Staphylokokken.

Tab. 25.3 Wirkspektrum und Indikationen der Cephalosporine

Anwendung	Wirkstoffe	Wirkspektrum	Indikationen
Gruppe 1 (Basiscephalosporine)			
parenteral	• Cefazolin	• grampositive Bakterien (Staphylokokken, Pneumokokken) • gramnegative Bakterien (Enterobakterien) • keine Pseudomonadenwirkung	Staphylokokkeninfektionen, Penicillinallergie (Ersatz für Penicillin G), perioperative Prophylaxe, ambulant erworbene Infektionen (Wundinfektionen, Pneumonien)
oral	• Cefaclor • Cefadroxil • Cefalexin	• wie parenterale Gruppe-1-Cephalosporine, aber schwächere Wirksamkeit	leichtere Infektionen in der Praxis (Harnwegs-, Atemwegs- und Weichteilinfektionen)
Gruppe 2 (Intermediärcephalosporine)			
parenteral	• Cefotiam • Cefuroxim	• Enterobakterien (E. coli, Klebsiellen, Proteus, Salmonellen, Shigellen, Haemophilus) • Staphylokokken, Streptokokken A + B • Gonokokken, Meningokokken	kalkulierte Chemotherapie bei nosokomialer Pneumonie, Harnwegsinfektionen, perioperative Prophylaxe, Haemophilusinfektionen (auch bei Ampicillinresistenz), schwere Weichteilinfektionen
oral	• Cefuroximaxetil • Loracarbef	• wie parenterale Gruppe-2-Cephalosporine	orale Therapie bei mäßigen bis schweren Infektionen in der Praxis (Harnwege, Atemwege inkl. HNO, Weichteile), Umstellung auf orale Therapie nach begonnener i. v.-Therapie

Tab. 25.3 Fortsetzung

Anwendung	Wirkstoffe	Wirkspektrum	Indikationen
Gruppe 3a (Breitspektrumcephalosporine)			
parenteral	• Cefotaxim • Ceftriaxon	• A-Streptokokken, Pneumokokken • verminderte Staphylokokkenwirksamkeit • Borellien, Gonokokken, Meningokokken • Enterobakterien (E. coli, Salmonellen, Klebsiellen, Proteus, Haemophilus influenza)	lebensbedrohliche Infektionen (Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Wund- und Gewebeinfektionen), schwerste Haemophilus-Infektionen (bei Ampicillinresistenz), Borreliose, Einmalbehandlung der Gonorrhö
oral	• Cefixim • Cefpodoximproxetil • Ceftibuten	• wie parenterale Gruppe-3a-Cephalosporine	schwere Infektionen (HNO-Bereich, oberer und unterer Respirationstrakt, Haut und Weichteile, Harnwegsinfekte)
Gruppe 3b (Pseudomonadencephalosporine)			
parenteral	• Cefepim • Ceftazidim	• ähnlich Gruppe 3a • zusätzliche Wirksamkeit gegen Pseudomonaden	schwere bis lebensgefährliche Infektionen einschließlich Meningitis und Neutropeniepatienten v. a. bei Pseudomonas-Infektionen

Parenteral applizierbare Cephalosporine: Sie unterteilen sich nach ihrem Wirkspektrum in folgende Gruppen:

- **Gruppe 1:** Gute Wirkung v.a. auf grampositive Kokken inkl. β-Laktamase-Bildnern. Wirkstoff ist Cefazolin.
- **Gruppe 2:** Wie Gruppe 1, zusätzlich gramnegative Keime. Als Wirkstoffe auf dem Markt sind Cefotiam und Cefuroxim.
- **Gruppe 3a:** Wirkung besonders im gramnegativen Bereich, aber exklusive Pseudomonas aeruginosa. Wirkstoffe sind Cefotaxim und Ceftriaxon.
- **Gruppe 3b:** Wie Gruppe 3a, aber inklusive Pseudomonas aeruginosa. Wirkstoffe sind Cefepim und Ceftazidim.

Gruppe 1: Cefazolin zeichnet sich durch ein schmales Wirkspektrum aus. Es ist in erster Linie wirksam gegen grampositive Erreger (Streptokokken, Staphylokokken), teilweise aber auch gegen gramnegative Bakterien (E. coli, Klebsiellen). Es ist instabil gegenüber β-Laktamasen gramnegativer Bakterien. Cefazolin ist indiziert bei umkomplizierten Infektionen, in der perioperativen Prophylaxe und als Ersatz für Penicillin G bei Penicillinallergie.

Gruppe 2: Cefotiam und Cefuroxim zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum aus. Gegen grampositive Bakterien sind sie schwächer, gegen gramnegative Bakterien besser wirksam als Cefazolin. Sie sind nur begrenzt gegenüber β-Laktamasen gramnegativer Bakterien stabil. Zu beachten ist die **Enterokokken- und Pseudomonadenlücke** (Kombination mit Azlocillin oder Piperacillin). Indikationen sind mittelschwere, nicht lebensbedrohliche Infektionen.

Gruppe 3a: Cefotaxim und Ceftriaxon werden als **Breitspektrumcephalosporine** bezeichnet und sind besser als die Gruppen 1 und 2 gegen gramnegative Bakterien wie Enterobacteriaceae (E. coli, Salmonellen, Klebsiellen oder Proteus vulgaris), Haemophilus influenzae sowie Gonokokken und Meningokokken wirksam. Sie sind stabil gegenüber zahlreichen β-Laktamasen gramnegativer Bakterien, weisen aber **unzureichende Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken** auf. Sie kommen zur gezielten und ungezielten Therapie lebensbedrohlicher Infektionen in Kombination mit einem Aminoglykosid oder Acylaminopenicillin zum Einsatz. Ceftriaxon wird in der kalkulierten Therapie der Meningitis und bei Neuroborreliose angewendet, da es relativ gut liquorgängig ist. Ähnlich wie die Cefuroxim-Gruppe ist die Cefotaxim-Gruppe durch eine **Wirkungslücke** bei **Pseudomonaden, Enterokokken** und **Anaerobiern** charakterisiert.

Gruppe 3b: Ceftazidim und Cefepim werden auch als **Pseudomonadencephalosporine** bezeichnet. Ihr antibakterielles Wirkspektrum ähnelt dem der Gruppe 3a bei zusätzlicher Wirksamkeit gegen Pseudomonaden. Indiziert ist die Ceftazidim-Gruppe bei schweren bis lebensgefährlichen Infektionen einschließlich Meningitis und Neutropenie-Patienten v.a bei Pseudomonaden-Infektionen. Sinnvoll ist eine Kombination mit Aminoglykosiden.

Oral applizierbare Cephalosporine: Die Gruppeneinteilung entspricht der der parenteral anwendbaren Cephalosporine, wobei die Gruppe 3 nicht weiter unterteilt wird:

- **Gruppe 1:** Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin
- **Gruppe 2:** Cefuroximaxetil, Loracarbef (Carbacephem)
- **Gruppe 3:** Cefixim, Cefpodoximproxetil, Ceftibuten.

Gruppe 1: Cefaclor, Cefalexin und Cefadroxil haben im Vergleich zu den parenteralen Cephalosporinen der Gruppe 1 eine schwächere Wirkung und bieten eine Alternative zu penicillinasefesten Penicillinen. Sie sind indiziert bei leichten Harnwegs-, Atemwegs- und Weichteilinfektionen.

Gruppe 2: Das Wirkspektrum von Cefuroximaxetil und Loracarbef umfasst v. a. Staphylokokken und Streptokokken sowie gramnegative Stäbchen (Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis, E. coli, Klebsiellen). Loracarbef ist durch eine gute Wirksamkeit gegen Haemophilus influenza (auch bei Ampicillinresistenz) und Moraxella charakterisiert. Gruppe-2-Oralcephalosporine sind zur Therapie von Harnwegs-, Atemwegs-, HNO- und Weichteilinfektionen indiziert und zur Umstellung einer parenteral begonnenen Cephalosporintherapie geeignet.

Gruppe 3: Cefixim, Cefpodoximproxetil und Ceftibuten erreichen aufgrund einer relativ schlechten oralen Resorption nur geringe Wirkspiegel. Indikationen sind HNO-Infektionen, Harnwegsinfekte, Infektionen des Respirationstraktes, Haut- und Weichteilinfektionen.

Pharmakokinetik: Cephalosporine weisen sich durch eine gute Gewebeverteilung und eine schlechte Liquorgängigkeit (Ausnahme Ceftriaxon) aus. Bei kurzer Halbwertszeit (Ausnahme Ceftriaxon 7–8 h) werden die meisten Cephalosporine kaum in der Leber metabolisiert und renal eliminiert. Ausnahmen sind Cefotaxim (hauptsächlich biliäre Elimination) und Ceftriaxon (nach hepatischer Metabolisierung renale Elimination).

Kontraindikationen: Cephalosporine sind bei Cephalosporinallergie kontraindiziert. Auf **Kreuzallergien** zwischen Penicillinen und Cephalosporinen ist zu achten. Wie bei den Penicillinen ist die Indikation in Schwangerschaft und Stillzeit streng zu stellen. Bei ikterischen Neu- und Frühgeborenen sowie bei Patienten mit aktuer Hepatitis sollte auf ein anderes Präparat gewechselt werden. Die nephrotoxischen Effekte bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen und Aminoglykosiden oder Schleifendiuretika sind zu beachten.

25.2.3 Monobactame

Monobactame sind **Reservepräparate** und werden bei resistenten Erregern in einer Kombinationstherapie angewandt. Einziger Vertreter ist **Aztreonam**. Es wirkt **bakterizid** ausschließlich auf **gramnegative aerobe Stäbchen** und ist dabei laktamasefest. Selten wird eine Kreuzallergie zu anderen β-Laktam-Antibiotika beobachtet. Die Applikation kann ausschließlich **parenteral** erfolgen. Aztreonam ist schlecht liquorgängig.

Einsatzgebiet sind u. a. komplizierte Harnwegsinfekte, intraabdominelle Infektionen (Kombination mit Metronidazol) und gynäkologische Infektionen (Kombination mit Clindamycin). Unerwünschte Wirkungen beinhalten Hautreaktionen, gastrointestinale Störungen sowie einen vorübergehenden Anstieg der Prothrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit. Monobactame sind kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit.

25.2.4 Carbapeneme

Zu den Carbapenemen werden Imipenem/Cilastatin, Meropenem und Ertapenem gezählt. Sie gehören wie die Monobactame zu den **Reserveantibiotika**, da sie u. a. eine deutliche Potenz zur Induktion von Resistenzmechanismen besitzen.

Carbapeneme wirken **bakterizid**. Das Wirkspektrum ist sehr breit und umfasst **grampositive** und **gramnegative Erreger**, auch viele **Anaerobier**. Carbapeneme sind weitgehend unempfindlich gegenüber β-Laktamasen. Carbapeneme weisen eine Wirklücke bei methicillinresistenten Staphylokokken, Clostridium difficile und intrazellulären Erregern auf.

Imipenem: Im Vergleich zu Meropenem ist Imipenem stärker gegen grampositive Kokken, aber schwächer gegen Enterobacteriaceae wirksam. Besonderheit von Imipenem ist seine **obligate Kombination** mit dem Dihydropeptidase-Inhibitor **Cilastatin**, um seine Metabolisierung in der Niere zu verzögern. Gleichzeitig mindert Cilastatin die Nephrotoxizität von Imipenem.

Meropenem: Wirkt stärker gegen gramnegative Bakterien (Pseudomonas), aber in geringerem Maße gegen grampositive Bakterien (Staphylokokken).

Ertapenem: Ist verstärkt gegen Anaerobier wirksam, weist aber Wirklücken bei Enterobacteriaceae und Pseudomonaden auf.

Indikationen: Indiziert sind Carbapeneme bei Mischinfektionen und schweren lebensbedrohlichen Infektionen. Bei schweren Pseudomonasinfektionen ist eine Kombination mit einem Aminoglykosid ratsam. Ertapenem wird hauptsächlich eingesetzt bei ambulant erworbenen Mischinfektionen, Imipenem und Meropenem als Reserveantibiotika bei schwersten Infektionen (Sepsis, Immunsuppression) und zur Initialtherapie lebensbedrohlicher Infektionen.

Pharmakokinetik: Carbapeneme werden ausschließlich **parenteral** appliziert und weisen eine gute Gewebeverteilung bei mittlerer bis schlechter Liquorgängigkeit auf.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu werden allergische Reaktionen, zentralnervöse Störungen und Störungen der Nierenfunktion gezählt. Desweiteren besteht die erhöhte Gefahr von Sekundärinfektionen, da auch die physiologische Rachen- und Darmflora geschädigt wird.

Kontraindikationen: Es kann eine Allergie gegen Carbapeneme auftreten, auch eine Kreuzallergie auf Penicillin ist möglich. Ertapenem ist bei Niereninsuffizienz kontraindiziert, Imipenem während Schwangerschaft und Stillzeit. Für Meropenem muss eine strenge Indikationsstellung erfolgen.

25.3 Aminoglykosid-Antibiotika

Aminoglykoside wirken konzentrationsabhängig **bakterizid** auf ruhende und proliferierende Keime. Sie zählen zu den **Breitspektrum-Antibiotika** und zeichnen sich durch eine starke Wirksamkeit insbesondere gegenüber **gramnegativen** Bakterien aus.

Aminoglykoside werden intravenös oder lokal angewendet (**Tab. 25.4**):

- **systemische Applikation:** Amikacin, Gentamicin (auch lokal), Netilmicin, Tobramycin
- **lokale Applikation:** Kanamycin, Neomycin, Paromomycin (auch oral).

Die intravenös applizierbaren Aminoglykoside werden meist mit β-Laktam-Antibiotika (v. a. Aminopenicillinen und Cephalosporinen) kombiniert. Der älteste Wirkstoff **Streptomycin** wird heute aufgrund vieler Resistenzen nur noch in der Tuberkulosetherapie eingesetzt (S. 438).

Tab. 25.4 Eigenschaften und Indikationen der Aminoglykosid-Antibiotika

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Gentamicin	• Standard-Aminoglykosid • relativ starke Wirkung gegen gramnegative Problemkeime	• systemisch bei schweren Infektionen (Peritonitis, Endokarditis, Osteomyelitis, Sepsis) Harnwegsinfektionen, Wundbehandlung • lokal bei Augen- und Hautinfektionen • Einsatz auch in der Knochenchirurgie (Knochenzement)
Amikacin	• Reserve-Aminoglykosid • geringere Empfindlichkeit gegen Aminoglykosid-inaktivierende Enzyme (z. T. auch bei Gentamicin-Resistenz wirksam) • Wirkstärke geringer als die von Gentamicin	• bei schweren Infektionen • Pseudomonas aeruginosa, Proteus sp. • bei Versagen anderer Aminoglykoside
Netilmicin	• resistent gegen viele Aminoglykosid-abbauenden Enzyme • häufig noch wirksam bei Gentamicin-resistenten Keimen	• bei schweren Infektionen wie Peritonitis
Tobramycin	• Gentamicin-ähnlich mit verbesserter Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden	• Pseudomonadeninfektionen
Kanamycin	• geringe therapeutische Breite • stark ototoxisch	• Infektionen des Auges
Neomycin	• stark oto- und nephrotoxisch	• Infektionen von Auge, Haut, Schleimhaut und Harnwegen
Paromomycin	• wird nach oraler Gabe nicht resorbiert	• präoperative Reduktion der Darmflora • Eradikation von Entamoeba histolytica

Wirkungen: Aminoglykoside wirken über die **Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese**. Sie binden an die ribosomale 30S-Untereinheit und führen damit zu Ablesefehlern während der Translation mit konsekutiver Bildung fehlerhafter Proteine. Dies führt zu einer Schädigung der Zytoplasmamembran (synergistischer Effekt mit β-Laktam-Antibiotika). Aminoglykoside zeigen einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt.

Zum Wirkspektrum zählen v. a. gramnegative Stäbchen wie Enterobakterien (E. coli, Klebsiellen, Proteus vulgaris) und Pseudomonas aeruginosa. Auch grampositive Bakterien wie Staphylokokken können empfindlich sein. Aminoglykoside sind nur schwach bzw. nicht wirksam bei Streptokokken, Haemophilus und Anaerobiern (Bacteroides, Clostridien).

Indikationen: Indiziert sind parenteral applizierbare Aminoglykoside als Kombinationstherapie bei der gezielten und ungezielten Therapie schwerster Infektionen wie Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Endokarditis, Sepsis (**Tab. 25.4**).

Pharmakokinetik: Aminoglykoside werden bei oraler Gabe kaum resorbiert und deswegen **parenteral** (Kurzinfusion) oder lokal appliziert (Ausnahme Paromomycin). Sie sind durch eine gute Verteilung im Extrazellulärraum, Plazentagängigkeit und geringe Knochengängigkeit gekennzeichnet. Eine ausreichende Liquorgängigkeit ist nur bei entzündeten Meningen zu beobachten. Zudem werden sie nur minimal verstoffwechselt und stattdessen unverändert renal eliminiert (HWZ 2 h) mit hoher antibakterieller Konzentration im Urin. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Durch eine Anreicherung in den tiefen Kompartimenten und langsamer Freisetzung über Wochen besteht die Gefahr der Progredienz der unerwünschten Wirkungen auch nach Absetzen des Aminoglykosids.

Bei besonders gefährdeten Patienten (Nierenfunktionsstörungen, Neugeborene, Schwerstkranke) sollten im Rahmen eines Drug-Monitoring die Spitzen- und Talspiegel bestimmt werden. Am Wert des Talspiegels (am Ende eines Dosierungsintervalls gemessene Serumkonzentration) erkennt man eine Überdosierung. Es empfiehlt sich eine 1-mal tägliche Gabe der Tagesdosis als Kurzinfusion, da dadurch die Oto- und Nephrotoxizität bei erhaltener Bakterizidie vermindert werden kann.

Unerwünschte Wirkungen: Aminoglykoside zeigen eine ausgeprägte **Nephro- und Ototoxizität** durch Anreicherung in den Tubuluszellen in der Nierenrinde (reversibel) bzw. der Endo- und Perilymphe des Innenohrs (irreversibel). Dies erklärt die geringe therapeutische Breite im Vergleich zu Penicillinen und Cephalosporinen. Des Weiteren sind neurotoxische Wirkungen mit neuromuskulärer Blockade (Antidot Kalziumchlorid) und Atemlähmung in Kombination mit Anästhetika und Muskelrelaxanzien und Myasthenia gravis zu beobachten.

MERKE Aminoglykoside dürfen nicht in Kombination mit anderen nephrotoxischen Medikamenten wie Furosemid, Amphotericin B oder Vancomycin gegeben werden!

Wechselwirkungen: Gleichzeitige Gabe von Cephalosporinen verstärkt die Nephrotoxizität. Simultane Verabreichung anderer oto- und nephrotoxischer Substanzen (Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin A, Cisplatin, Vancomycin, Schleifendiuretika) verstärkt die Oto- und Nephrotoxizität der Aminoglykoside. Halothan und nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien verstärken die neuromuskuläre Blockade.

Kontraindikationen: Aminoglykoside sind kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz, Innenohrschäden, Schwangerschaft, Myasthenia gravis und Morbus Parkinson.

25.4 Tetrazykline und Glyzylzykline

Tetrazykline und die von ihnen abgeleiteten Glyzylzykline wirken **bakteriostatisch**. Sie gehören zu den **Breitspektrum-Antibiotika** und sind gegen Spirochäten, grampositive, gramnegative und **intrazelluläre** Keime wirksam. Aufgrund der sehr hohen Resistenzrate nimmt ihre Bedeutung allerdings ab. Verwendung finden Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin und das Glyzylzyklin Tigecyclin (**Tab. 25.5**).

Wirkungen: Tetrazykline blockieren die Anlagerung der tRNAs an die ribosomale 30S-Untereinheit und **hemmen** so die **Proteinsynthese**. Die Resistenzmechanismen sind bei vielen Erregerarten ein Transport des Wirkstoffes aus der Zelle oder eine Veränderung der ribosomalen Zielstruktur.

Die Resistenzlage kann regional schwanken. Als empfindlich gegenüber Tetrazyklinen gelten:

- gramnegative Bakterien: Meningokokken, Gonokokken (regional), E. coli, Yersinien, Salmonellen (regional), Brucellen, Shigellen (regional), Choleravibrionen
- grampositive Bakterien: Streptococcus pyogenes, Pneumokokken, Listerien, Actinomyceten, Propionibakterien
- Spirochäten: Borrelien, Leptospiren
- intrazelluläre Organismen: Rickettsien, Coxiella burnetii, Chlamydien, Mykoplasmen

Tigecyclin ist außerdem wirksam gegen Strepto-, Staphylo-, Pneumo- und Enterokokken und Bacteroides, sein Wirkungsspektrum umfasst auch multiresistente Keime wie MRSA, VISA oder GREF (glykopeptidresistenter E. faecium).

Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit von Tetracyclin ist mittelmäßig, diejenige von Doxycyclin und Minocyclin ist gut. Tigecyclin wird kaum resorbiert. Tetrazykline zeichnen sich durch eine gute Gewebe- und Plazentagängigkeit, aber schlechte ZNS-Gängigkeit (Ausnahme Minocyclin) aus. Nach Aufnahme reichern sie sich Milz, Leber, Knochenmark und Knochen an. Sie werden nur gering hepatisch metabolisiert und über Galle, Darm und Nieren eliminiert (Tetracyclin nur renal).

Unerwünschte Wirkungen: Tetrazykline sind generell gut verträglich. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen:

- gastrointestinale Beschwerden (selten pseudomembranöse Enterokolitis)
- Candida-Infektionen der Schleimhäute
- allergische Reaktionen
- Photosensibilisierung (Vermeidung von Sonnenbädern)
- bei Kindern **Braunfärbung der Zähne** mit Schmelzdefekten
- **Störung des Knochenwachstums**
- intrakranielle Drucksteigerung
- bei Tigecyclin zusätzlich Leberschäden (reversibel) und Gerinnungsstörungen

Wechselwirkungen:

- Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzien, oralen Antidiabetika und Digoxin
- Toxizitätssteigerung von Ciclosporin A
- verminderte Resorption durch mineralische Antazida, Eisen, Magnesium, Kalzium (Milch!), Sucralfat, Colestyramin
- verminderte renale Elimination von Methotrexat und Lithium.

Kontraindikationen: Hierzu zählen Schwangerschaft, Stillzeit, Säuglinge, Kinder unter 8 Jahren und Patienten mit Lebererkrankungen.

25.5 Makrolid-Antibiotika

Makrolide sind **bakteriostatisch** wirkende, **oral** anwendbare **Schmalspektrum-Antibiotika**. Sie werden häufig bei Atemwegsinfektionen eingesetzt, ihr Wirkschwerpunkt liegt auf aeroben **grampositiven** Bakterien (z. B. Streptokokken), außerdem werden **intrazelluläre** und **zellwandlose** Keime und einige gramnegative Bakterien (z. B. **Legionellen**) erfasst.

Tab. 25.5 Eigenschaften und Indikationen der Tetrazykline

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Tetracyclin	• lokale Applikation	• Infektionen von Haut und Auge
Doxycyclin	• orale und parenterale Applikation	• Mittel der Wahl im Frühstadium der Borreliose, bei Rickettsien-, Chlamydien- und Mykoplasmeninfektionen • Infektionen des Urogenitaltraktes (nicht gonorrhoische Urethritis) • leichtere Mischinfekte von Mund, Rachen, Intestinum • pulmonale Infektionen • Haut- und Weichteilinfektionen, Akne vulgaris • Cholera • Malariaprophylaxe (in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen), in Kombination mit Chinin Malariatherapie
Minocyclin	• orale Applikation	• Infektionen durch Mykobakterien • Akne
Tigecyclin	• i. v. Applikation	• komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen mit multiresistenten grampositiven Kokken • komplizierte intraabdominelle Infektionen

Zu den Makrolid-Antibiotika gehören Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Telithromycin und Spiramycin (**Tab. 25.6**).

Wirkungen: Makrolide binden an die ribosomale 50S-Untereinheit und verhindern so die Translokation der t-RNA. Damit wird die bakterielle Proteinsynthese gehemmt.

Das Wirkspektrum ist ähnlich dem des Penicillin G (Ersatzmittel bei Penicillinallergie) mit zusätzlicher Wirkung gegen Haemophilus influenza, Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen:

- grampositive Bakterien: Streptococcus pyogenes, pneumoniae und faecalis, Listerien, Actinomyceten, Clostridien, Mykoplasmen, Chlamydien, Ureaplasma
- gramnegative Bakterien: Neisserien, Bordetella pertussis, Legionellen, Haemophilus influenza, Brucellen und anaerobe Keime
- Spirochäten: Treponemen, Borrelien, Campylobacter
- intrazelluläre Organismen: Chlamydien, Rickettsien, Mykoplasmen
- Toxoplasmen.

Tab. 25.6 Eigenschaften und Indikationen der Makrolid-Antibiotika

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen (Auswahl)
Erythromycin	• Standard-Makrolid • p. o., i. v. oder lokale Applikation • säurelabil • relativ schwache Wirkung gegen H. influenza	• Legionellose • als 2. Wahl bei Atemwegsinfektionen durch intrazelluläre Erreger
Clarithromycin	• i. v. oder p. o. • säurefest • in hoher Dosierung bakterizid • relativ schwache Wirkung gegen H. influenza	• Atemwegserkrankungen durch intrazelluläre Keime (nichtnosokomiale Pneumonie) • Streptokokkeninfektionen bei Penicillinallergie • Eradikationstherapie von Helicobacter pylori • Infektion mit atypischen Mykobakterien
Roxithromycin	• p. o. • säurefest • in hoher Dosierung bakterizid • relativ schwache Wirkung gegen H. influenza	• wie Chlarithromycin
Azithromycin	• i. v. oder p. o. • säurefest • in hoher Dosierung bakterizid • relativ schwache Wirkung gegen Pneumokokken	• Atemwegsinfektionen durch intrazelluläre Erreger und Haemophilus • Streptokokkeninfektionen bei Penicillinallergie • Hautinfektionen, Trachom • Infektion mit atypischen Mykobakterien • Malariaprophylaxe (Plasmodium falciparum)
Telithromycin	• p. o. • in hoher Dosierung bakterizid	• Atemwegsinfektionen
Spiramycin	• p. o.	• Toxoplasmose während der Schwangerschaft

Pharmakokinetik: Die orale Verfügbarkeit bei Makroliden ist z.T. abhängig von der Nahrungsaufnahme, woraus eine unvollständige orale Resorption resultiert (v. a. Erythromycin). Die Gewebepenetration ist gut, sie werden v. a. in Phagozyten angereichert. Makrolide sind schlecht liquor-, aber gut plazentagängig. Alle Wirkstoffe werden hepatisch metabolisiert, die Elimination erfolgt vorwiegend über die Galle oder die Fäzes. Die Halbwertszeit liegt bei 5 h bzw. 12 h (Roxithromycin, Azithromycin). Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin sind wegen der besseren Resorption und antibakteriellen Wirksamkeit Erythromycin vorzuziehen.

Unerwünschte Wirkungen: Makrolid-Antibiotika sind im Allgemeinen gut verträglich. Auftreten können:

- häufig gastrointestinale Störungen aufgrund der unvollständigen Resorption
- reversible Hörstörungen
- Sehstörungen (Telithromycin)
- reversibler Anstieg der Leberenzyme
- ventrikuläre Arrhythmien und Tachykardien
- ZNS-Störungen (Halluzinationen)
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Photosensibilisierung
- intrahepatische Cholestase nach 2- bis 3-wöchiger Therapie.

Wechselwirkungen: Makrolide **hemmen** das CYP-450-System (v. a. CYP 3A4) mit konsekutiver verzögerter Elimination verschiedener Substanzen.

Kontraindikationen: Makrolide sind kontraindiziert bei Leberfunktionsstörungen und gleichzeitiger Einnahme von Antiarrhythmika. Für Erythromycin und Telithromycin gelten Schwangerschaft und Stillzeit als Kontraindikation, bei den übrigen Wirkstoffen muss die Indikation streng gestellt werden.

25.6 Fluorchinolone (Gyrasehemmstoffe)

Fluorchinolone wirken konzentrationsabhängig **bakterizid**. Sie werden in 4 Gruppen unterteilt (**Tab. 25.7**):

Gruppe I: Norfloxacin als einziger Wirkstoff dieser Gruppe wirkt vorwiegend auf gramnegative Erreger (Enterobakterien), seine Anwendung ist auf **Harnwegsinfektionen** beschränkt.

Gruppe II: Die Standardchinolone Ciprofloxacin, Ofloxacin und Enoxacin sind stärker wirksam als Gruppe I. Ihr Wirkspektrum im gramnegativen Bereich ist größer, Ciprofloxacin ist auch gegen Pseudomonaden wirksam. Außerdem sind einige grampositive Keime empfindlich.

Gruppe III: Einziger Wirkstoff ist Levofloxacin, es ist gegen gramnegative, grampositive und intrazelluläre Erreger wirksam. Insbesondere die Wirkstärke gegen grampositive Keime übertrifft die der Gruppe II.

Tab. 25.7 Wirkspektrum und Indikationen der Chinolone

Gruppe	Wirkspektrum	Indikationen
Gruppe I • Norfloxacin	• gramnegative Stäbchen	• Harnwegsinfektionen
Gruppe II • Ciprofloxacin • Ofloxacin • Enoxacin	gute Wirkung gegen: • Enterobakterien • Haemophilus influenza schwächere Wirkung gegen: • Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken • Chlamydien, Legionellen, Mykoplasmen Ciprofloxacin: • Pseudomonaden	• Harn- und Atemwegswegsinfektionen • Haut-, Weichteil-, Knochen- und Gelenkinfektionen • gastrointestinale Infektionen (Salmonellen, Shigellen) • Pseudomonas-Infektionen • systemische Infektionen bis zur Sepsis • Mittel der Wahl bei Typhus abdominalis
Gruppe III • Levofloxacin	verbesserte Aktivität gegen: • grampositive Erreger (Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken) • Chlamydien, Legionellen, Mykoplasmen	• Hauptindikation Atemwegsinfektionen • ansonsten komplizierte Harnwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen
Gruppe IV • Moxifloxacin	wie Gruppe III mit zusätzlicher Wirkung gegen Anaerobier	• Hauptindikation Atemwegsinfektionen (ambulant erworbene Pneumonie, exarzerbierte COPD, akute Sinusitis) • Haut- und Gallenwegsinfektionen • Antituberkulotikum 2. Wahl (S. 439)

Gruppe IV: Moxifloxacin ist noch stärker wirksam gegen grampositive und intrazelluläre Erreger als Gruppe III, auch **Anaerobier** werden mit erfasst.

Wirkungen: Fluorchinolone inhibieren die bakterielle **Topoisomerase II** (DNA-Gyrase), wodurch die Spiralisierung der DNA verhindert wird. Darüber hinaus haben sie einen postantibiotischen Effekt.

Indikationen: Siehe **Tab. 25.7**.

Pharmakokinetik: Alle Fluorchinolone bis auf Norfloxacin verfügen über eine gute orale Bioverfügbarkeit. Eine intravenöse Applikation ist bis auf Norfloxacin und Enoxacin möglich. Fluorchinolone zeichnen sich durch ein hohes Verteilungsvolumen, eine gute Gewebegängigkeit (Lunge, Knochen, Knorpel) und eine intrazelluläre Anreicherung aus. Im Liquor werden maximal 20% der Serumkonzentration erreicht (gute Liquorgängigkeit bis auf Norfloxacin). Norfloxacin und Moxifloxacin werden teilweise in der Leber metabolisiert, alle Substanzen werden über Niere und Darm ausgeschieden (Levofloxacin nur renal). Aufgrund der renalen Elimination muss eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erfolgen.

Unerwünschte Wirkungen: Die Verträglichkeit von Fluorchinolonen ist gut. Beobachtet werden gastrointestinale Störungen, außerdem besteht ein **chondrotoxisches Potenzial** (Muskel- und Gelenkbeschwerden, Tendopathien). Selten kommt es zu ZNS-Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Psychosen, Schlafstörungen, Erregung bis hin zum Krampfanfall und beeinträchtigtem Reaktionsvermögen. Weiterhin können auftreten eine Verlängerung der QT-Zeit mit kardialen Arrhythmien und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Kontraindikationen: Die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern und Jugendlichen ist kontraindiziert. Einzige Ausnahme ist der Einsatz von Ciprofloxacin in der Therapie der Mukoviszidose. Weitere Kontraindikationen sind zerebrale Anfallsleiden bzw. erniedrigte Krampfschwelle, schwere Niereninsuffizienz, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und QT-Verlängerung.

25.7 Nitroimidazole

Nitroimidazole wirken **bakterizid**, ihr Wirkspektrum umfasst obligat anaerobe und mikroaerophile Bakterien und einige Protozoen. Wichtigste Substanz ist **Metronidazol**.

Wirkungen: Bei der Verstoffwechslung von Metronidazol entstehen bei der Reduktion der Nitrogruppe reaktive Zwischenprodukte, die durch Adduktbildung zu Strangbrüchen in der DNA führen.

Das Wirkspektrum umfasst:

- sporenbildende (Clostridien) und sporenlose Anaerobier (bis auf Aktinomyzeten und Propionibakterien)
- Protozoen (Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia; S. 445)
- gramnegative Stäbchen (Helicobacter pylori, einige Campylobacter-Arten).

Indikationen: Gemäß dem Wirkspektrum bestehen folgende Indikationen:

- Anaerobierinfektionen (intraabdominelle und gynäkologische Infektionen, Aspirationspneumonien, Abszesse)
- Amöbenruhr, Lambliasis
- Trichomonadeninfektionen, Aminkolpitis (Gardnerella vaginalis)
- Eradikationstherapie von Helicobacter pylori
- Infektionsprophylaxe bei Kolonoperationen und gynäkologischen Eingriffen
- pseudomembranöse Kolitis

Pharmakokinetik: Nitroimidazole zeichnen sich durch eine gute orale Bioverfügbarkeit und das Erreichen hoher Gewebespiegel aus. Alternativ ist eine intravenöse, rektale oder vaginale Applikation möglich. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch, die Elimination überwiegend renal.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen zentralnervöse Symptome (Kopfschmerz, Schwindel, Krämpfe, Ataxie, Parästhesien), allergische Reaktionen und eine metallische Geschmacksempfindung.

Kontraindikationen: Nitroimidazole sind kontraindiziert bei Erkrankungen des ZNS, Störungen der Blutbildung sowie schweren Leberschäden. Frühschwangerschaft und Stillzeit stellen weitere Kontraindikationen dar.

25.8 Sulfonamide und Diaminopyrimidine

Sowohl Sulfonamide als auch Diaminopyrimidine wirken **bakteriostatisch**. Das zum Zeitpunkt der Substanzeinführung große Wirkspektrum der Sulfonamide ist inzwischen aufgrund **zahlreicher Resistenzen** stark eingeschränkt. Sinnvoll ist daher die **Kombination mit Diaminopyrimidinen.**

Als Wirkstoffe sind auf dem deutschen Markt (**Tab. 25.8**):

- **Sulfonamide:** Sulfadiazin, Sulfamethoxazol (nur in Kombination)
- **Diaminopyrimidine:** Trimethoprim, Pyrimethamin (nur in Kombination).

Bei dem Wirkstoff **Sulfasalazin** handelt es sich um einen Sonderfall: Chemisch gesehen ist es zwar ebenfalls ein Sulfonamid, allerdings ist die Sulfonamidgruppe nicht für die Wirkung verantwortlich. Es wird zur Monotherapie bei Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis eingesetzt (S. 466).

Wirkungen: Beide Wirkstoffgruppen greifen in die **bakteriellen Folsäuresynthese** ein und hemmen damit die Synthese der Nukleinsäuren. Sulfonamide inhibieren dabei die Dihydropteroinsäuresynthese, Diaminopyrimidine die Dihydrofolsäurereduktase. Es werden also 2 aufeinanderfolgende Schritte gehemmt, weshalb sich bei gleichzeitiger Anwendung synergistische Effekte ergeben.

Sulfonamide wirken gegen Streptokokken, Aktinomyzeten, Nokardien, Yersinien und Chlamydien. In der Praxis kommt es allerdings sehr schnell zur Entwicklung sekundärer Resistenzen, sodass die Anwendung als Monopräparat stark eingeschränkt ist (**Tab. 25.8**).

Trimethoprim wirkt gegen viele aerobe Bakterien wie Staphylokokken, Pneumokokken, Haemophilus, Yersinia, E. coli, Salmonellen. Aufgrund seiner geringen Wirkstärke findet es in der Monotherapie nur noch selten Anwendung.

Pyrimethamin wird nur gegen **Protozoen** (Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum) und nur in Kombination mit einem Sulfonamid eingesetzt.

Indikationen: Siehe **Tab. 25.8**.

Pharmakokinetik: Sulfonamide werden oral gut resorbiert und hauptsächlich renal eliminiert. Die Gewebegängigkeit ist bis auf Knochen, Nebenniere und Darm gut. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Sulfadiazin zeichnet sich durch eine gute Liquorgängigkeit aus. Trimethoprim wird oral gut resorbiert und erreicht besonders hohe Konzentrationen im Harn.

Cotrimoxazol wird in einem Trimethoprim-Sulfonamid-Verhältnis von 1:20 angeboten, da in diesem Verhältnis der maximale synergistische Effekt erreicht wird.

Unerwünschte Wirkungen: Bei den Sulfonamiden können auftreten:

- gastrointestinale Störungen
- allergische Reaktionen (Exantheme, Photosensibilisierung, Fieber, selten Steven-Johnson-Syndrom oder Lyell-Syndrom)
- Nierenschäden durch Auskristallisieren
- Blutbildstörungen (Leuko- und Thrombozytopenie)
- Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut
- Kernikterus bei Früh-/Neugeborenen.

Zu den unerwünschten Wirkungen der Diaminopyrimidine zählt eine reversible Knochenmarkdepression bei Langzeiteinnahme.

Kontraindikationen: Sulfonamide sind kontraindiziert bei Nierenschädigung, Sulfonamidallergie, Leberschäden, Blutbildungsstörungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Zu den Kontraindikationen der Diaminopyrimidine zählen Störungen der Blutbildung und der Leberfunktion.

Tab. 25.8 Indikationen und Kombinationen von Sulfonamiden und Diaminopyrimidinen

Wirkstoff	Indikationen
Monotherapeutika	
Sulfadiazin	• Trachom (lokale Anwendung) • Toxoplasmose
Trimethoprim	• unkomplizierte Harnwegsinfektionen
Kombinationspräparate	
Sulfamethoxazol + Trimethoprim (Cotrimoxazol)	• Atem- und Harnwegsinfektionen, Prostatitis, Genitalinfektionen • Nokardiose • Mittel der Wahl bei einer Pneumocystis-jiroveci-Infektion (Prophylaxe und Therapie) • Mittel 2. Wahl bei Typhus, Paratyphus und Salmonellosen
Sulfonamid + Pyrimethamin	• Toxoplasmose • Malaria

25.9 Weitere antibakteriell wirkende Substanzen

25.9.1 Oxazolidinone

Bei Oxazolidinonen handelt es um eine noch relativ neue Wirkstoffklasse, die Resistenzlage ist noch gut. Sie wirken **bakterizid** gegen Streptokokken und **bakteriostatisch** ge-

gen Staphylokokken und Enterokokken. Der bisher einzige zugelassene Wirkstoff ist **Linezolid**.

Wirkungen: Linezolid blockiert die Bildung des Initationskomplexes und damit die Proteinbiosynthese. Sein Wirkspektrum umfasst grampositive Kokken inklusive MRSA, VISA und GREF (glykopeptidresistenter E. faecium).

Indikationen: Linezolid ist ein **Reserveantibiotikum** und indiziert bei Pneumonien (ambulant und nosokomial) und komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen mit **hochresistenten grampositiven Erregern**.

Pharmakokinetik: Die Resorption nach oraler Gabe ist nahezu vollständig. Oxazolidinone sind gut gewebegängig, insbesondere in der Lunge werden hohe Konzentrationen erreicht. Die Ausscheidung erfolgt renal.

Unerwünschte Wirkungen: Selten kommt es zu einer Knochenmarkdepression, regelmäßige Blutbildkontrollen unter der Therapie sind daher ratsam.

Wechselwirkungen: Linezolid hemmt irreversibel und nichtselektiv die Monoaminooxidase und sollte daher nicht mit selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, 5HT 1-Agonisten oder direkten/indirekten Sympathomimetika kombiniert werden.

Kontraindikationen: Während Schwangerschaft und Stillzeit ist Linezolid kontraindiziert.

25.9.2 Lipopeptid-Antibiotika

Bisher einziger Wirkstoff der neuen Antibiotikaklasse der Lipopeptide ist **Daptomycin**. Es bindet an die Zytoplasmamembran und bildet dort Poren (Kaliumkanäle). Der nachfolgende Ionenausstrom führt zu einer Depolarisation der Zellmembran. Daptomycin wirkt damit **bakterizid** ausschließlich gegen **grampositive** Bakterien (auch MRSA, VISA, VRSA, GREF), Pneumokokken werden nicht ausreichend erfasst. Die Applikation erfolgt intravenös, die Elimination renal.

Die Indikationen umfassen komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen durch grampositive Erreger, insbesondere Staphylokokken sowie die Staphylococcus-aureus-induzierte Endokarditis. Zu den Nebenwirkungen zählen Myopathien und vereinzelt Rhabdomyolysen. Bei Schwangerschaft und in der Stillzeit darf es nicht angewendet werden.

25.9.3 Lincosamide

Lincosamide wirken **bakteriostatisch** mit einem Schwerpunkt auf **grampositiven Kokken** (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken) und **Anaerobiern**. Einziger Vertreter ist Clindamycin, das als **Reserveantibiotikum** v. a. bei Infektionen mit therapieresistenten Staphylokokken und Anaerobiern eingesetzt wird.

Wirkungen: Lincosamide **hemmen** die Interaktion zwischen tRNA und Peptidyltransferase und dadurch die **bakterielle Proteinsynthese**. Da die Bindungsstellen von Lincosamiden und Makroliden eng beieinander liegen, mindert die eine Wirkstoffgruppe den Effekt der anderen. Es besteht außerdem eine Parallelresistenz.

Indikationen: Einsatzgebiete von Clindamycin sind:
- **Anaerobierinfektionen** (schwere intraabdominelle oder gynäkologische Infektionen und Abszesse)
- therapieresistente **Staphylokokkeninfektionen** (Osteomyelitis, Abszesse)
- Aktinomykose
- ZNS-Toxoplasmose bei HIV-Patienten
- Lokaltherapie der Acne vulgaris.

Pharmakokinetik: Lincosamide verfügen über eine gute orale Bioverfügbarkeit. Sie sind gut gewebe- und knochengängig, penetrieren aber schlecht ins ZNS. Sie weisen eine Plazenta- und Muttermilchgängigkeit auf. Lincosamide reichern sich in Makrophagen und Granulozyten an und zeigen damit eine gute Abszesswirkung. Sie werden zum größten Teil hepatisch metabolisiert und renal und biliär eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen:
- gastrointestinale Beschwerden bis hin zur pseudomembranösen Enterokolitis
- selten allergische Reaktionen
- Hepatotoxizität
- Möglichkeit der neuromuskulären Blockade.

Wechselwirkungen: Bei simultaner Gabe von Muskelrelaxanzien oder Narkosegasen und Lincosamiden kann es zu einer verstärkten neuromuskulären Blockade kommen. Desweiteren kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva abgeschwächt werden.

Kontraindikationen: Lincosamide sind kontraindiziert bei bestehender Allergie, schwerer Leberinsuffizienz und bei Säuglingen und Neugeborenen. Auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sollte, genauso wie während der Schwangerschaft, auf eine Clindamycingabe verzichtet werden.

25.9.4 Glykopeptid-Antibiotika

Zu den Glykopeptid-Antibiotika gehören **Vancomycin** und **Teicoplanin**. Sie sind ausschließlich wirksam gegen aerobe und anaerobe **grampositive Erreger** und gelten als **Reserveantibiotikum**. Gramnegative Erreger und einige Enterkokken- und Viridans-Streptokokken-Stämme sind primär resistent. Bei Staphylococcus aureus werden inzwischen ebenfalls Resistenzen beobachtet.

Wirkungen: Glykopeptid-Antibiotika wirken **bakterizid** auf proliferierende Erreger, indem sie die Quervernetzung der Acetylmuraminsäure hemmen.

Indikationen: Glykopeptid-Antibiotika werden eingesetzt bei schweren Staphylokokkeninfektionen, Pneumokokkenmeningitis sowie bei therapieresistenter Staphylokokken- und Enterokokkenendokarditis.

Pharmakokinetik: Beide Wirkstoffe werden nach oraler Applikation schlecht resorbiert, sodass sie nur intravenös

verwendet werden. Einzige Ausnahme ist die orale Gabe von Vancomycin bei **pseudomembranöser Enterokolitis**. Beide Glykopeptide zeichnen sich durch eine gute Gewebegängigkeit, aber eine schlechte Liquorpenetration aus. Die Elimination erfolgt überwiegend renal.

Unerwünschte Wirkungen: Folgende unerwünschte Wirkungen sind zu beachten:
- allergische Reaktionen (besonders bei Vancomycin Rötung des Oberkörpers, Red-man-Syndrom)
- Kumulation bei Niereninsuffizienz, Nephrotoxizität
- Ototoxizität.

Kontraindikationen: Schwangerschaft und Stillzeit, akutes Nierenversagen und bestehende Schwerhörigkeit.

25.9.5 Chloramphenicol

Chloramphenicol ist ein überwiegend **bakteriostatisch** wirkendes **Breitspektrumantibiotikum**, dessen Wirkspektrum grampositive, gramnegative und zellwandlose/intrazelluläre Erreger umfasst.

Wirkungen: Der Wirkmechanismus entspricht weitestgehend dem der Tetrazykline (S. 431).

Indikationen: Aufgrund der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen und **hoher Resistenzraten** wird es nur noch als **Mittel der 2. Wahl** bei folgenden Indikationen eingesetzt:
- schwere Salmonelleninfektionen (Typhus, Paratyphus, Sepsis, Meningitis)
- bakterielle Meningitiden (Haemophilus influenzae, Neisseria meningitides, B-Streptokokken)
- Rickettsien-Infektionen
- schwere Augeninfektionen (lokale Anwendung).

Bei Resistenzen handelt es sich um Mehrfachresistenzen, von denen auch Tetrazykline, Aminoglykoside und Ampicillin betroffen sind.

Pharmakokinetik: Chloramphenicol ist gut gewebe- und **liquorgängig**. Es kann oral, parenteral oder lokal appliziert werden. Nach oraler Verabreichung ist die Resorption fast vollständig. Es wird hepatisch glukuronidiert und renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Nebenwirkungen von Chloramphenicol sind zwar selten, können dafür aber umso gravierender sein:

Knochenmarkschädigung: Sie kann in 2 verschiedenen Varianten auftreten:
- dosisabhängige reversible Knochenmarkdepression
- dosisunabhängige irreversible Knochenmarkaplasie mit Panzytopenie (letal).

Grey-Syndrom: Insbesondere bei Neugeborenen kann es aufgrund der noch ungenügenden Glukuronidierungsleistung der Leber durch Kumulation von Chloramphenicol zu Erbrechen, Meteorismus, Zyanose mit gräulicher Verfärbung der Haut, Atemdepression und Kreislaufkollaps mit teils letalem Ausgang kommen.

Sonstiges: Weiterhin können neurotoxische Effekte (Neuritis nervi optici, Gedächtnisstörungen) und allergische Reaktionen auftreten.

Wechselwirkungen: Orale Antikoagulanzien, Sulfonylharnstoffe und Methotrexat erfahren eine Wirkungsverstärkung bei gleichzeitiger Gabe von Chloramphenicol. Barbiturate und Phenytoin führen über eine Enzyminduktion zu einer verminderten Chloramphenicolwirkung. Desweiteren kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva abgeschwächt werden.

Kontraindikationen: Chloramphenicol darf nicht eingesetzt werden bei schwerer Leberinsuffizienz, akuter Porphyrie, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

25.9.6 Fosfomycin

Fosfomycin ist ebenfalls ein **Reserveantibiotikum** und zeichnet sich durch ein breites Erregerspektrum aus. Es hemmt den ersten Schritt der Peptidoglykansynthese und erzeugt dadurch einen **bakteriziden** Effekt auf grampositive (Staphylokokken, Streptokokken) und einige gramnegative (Neisserien, Enterobakterien, Haemophilus) Bakterien sowie Anaerobier.

Es wird als Einmalgabe bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt oder als **Kombinationstherapie** (häufig mit β-Laktam-Antibiotika) bei schweren Infektionen (Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis, Abszesse). Die Gefahr der sekundären Resistenzentwicklung ist sehr hoch. Es besteht eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit, da Fosfomycin auf ein Glucose-6-phosphat-haltiges Milieu angewiesen ist, das in vivo nicht immer gleichermaßen gegeben ist.

Fosfomycin wird intravenös oder oral appliziert, die Gewebe- und Liquorpenetration sind gut. Die Elimination erfolgt unverändert renal. Zu den Nebenwirkungen zählen allergische Reaktionen, Kopfschmerzen und eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme.

25.9.7 Fusidinsäure

Fusidinsäure wirkt **bakteriostatisch** insbesondere auf **Staphylokokken**. Sie hemmt die Ablösung der tRNA und damit die Proteinsynthese. Sie gehört ebenfalls zu den **Reserveantibiotika**, die Anwendung erfolgt lokal. Indikationen sind Haut- und Augeninfektionen.

25.9.8 Bacitracin

Bacitracin ist ausschließlich als **Kombinationspräparat** (Neomycin oder Polymycin B) erhältlich. Es inhibiert den Transport der Zellwandbausteine durch die Membran und wirkt **bakterizid** auf **grampositive Bakterien**, Neisserien und Haemophilus influenza. Aufgrund seiner Nephrotoxizität wird Bacitracin **ausschließlich lokal** bei Infektionen von Haut und Schleimhäuten als Salbe, Puder, Lösung oder Wundgaze angewendet. Es besteht Sensibilisierungsgefahr.

25.9.9 Polymyxine

Zu den Polymyxinen werden **Colistin** und **Polymyxin B** gerechnet. Sie wirken als Detergenzien der membranstabilisierenden Kationen Ca^{2+} und Mg^{2+} auf viele **gramnegative** Bakterien **bakterizid**. Grampositive Bakterien und Neisserien sind resistent. Die Anwendung erfolgt hauptsächlich **lokal**, da Polymyxine nach oraler Gabe nur schlecht resorbiert werden und stark nephro- und neurotoxisch sind. Einzige Indikation für eine orale Gabe ist die Darmdekontamination. Weitere Indikationen gehören in den Bereich Dermatologie, HNO- und Augenheilkunde. Bei offenen Wunden ist die lokale Applikation kontraindiziert.

25.9.10 Streptogramine

Zu den Streptograminen werden **Quinupristin** und **Dalfopristin** gezählt, die als **Kombinationspräparat** zur intravenösen Applikation zur Verfügung stehen. Durch einen synergistischen Effekt der beiden Wirkstoffe hat die Kombination eine bakterizide Wirkung gegen **grampositive Kokken** (inkl. MRSA, VISA, GREF).

Streptogramine hemmen die bakterielle Proteinsynthese, indem sie an bakterielle Ribosomen binden. Das Wirkspektrum umfasst neben den grampositiven Kokken Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen. Streptogramine sind **in Deutschland nicht mehr im Handel**.

25.10 Antituberkulotika

25.10.1 Antituberkulotika der 1. Wahl

Zu den Antituberkulotika der 1. Wahl gehören **Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid** und **Streptomycin** (**Abb. 25.2**). Sie müssen sich durch eine gute Gewebegängigkeit auszeichnen, da Mykobacterium tuberculosis sowohl intrazellulär als auch extrazellulär und in Entzündungsherden vorliegt.

> MERKE Bei Tuberkulose muss immer eine **Kombinationstherapie** durchgeführt werden, um einer sekundären Resistenzentwicklung vorzubeugen. Außerdem ist eine lange Therapiedauer wegen der langsamen Teilungsgeschwindigkeit der Erreger zwingend erforderlich.

Isoniazid (INH)

Wirkungen: Das lagerungslabile Isoniazid wird zunächst von bakterieneigenen Enzymen aktiviert. Es schädigt die Zellwand, indem es die Enoylreduktase und damit die **Synthese der Mykolsäure inhibiert**, einem Zellwandbestandteil der Mykobakterien (**Abb. 25.2**). Aufgrund der hohen Wirkstärke von Isoniazid werden noch weitere Wirkmechanismen vermutet. Auf intra- und extrazellulär vorliegende proliferierende Keime wirkt Isoniazid **bakterizid**. Sein Wirkspektrum umfasst M. tuberculosis und M. bovis, nicht jedoch atypische Mykobakterien.

Pharmakokinetik: Die Applikation erfolgt in der Regel oral, seltener i. v. Die Resorption ist gut, ebenso Gewebeverteilung (auch im Liquor) und Zellpenetration. Die Halbwertszeit hängt von der enzymatischen Ausstattung des jeweiligen Patienten ab und reicht von 1 h bei Schnellacetylierern bis zu 3 h bei Langsamacetylierern. Isoniazid wird hepatisch metabolisiert, wobei ein **hepatotoxischer Metabolit** entstehen kann. Es wird renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu gehören ZNS-Störungen (**periphere Neuritiden**, Schwindel, Kopfschmerzen, Unruhe, psychische Störungen, Krämpfe), gastrointestinale Beschwerden, vorübergehender Transaminasenanstieg, Leberfunktionsstörungen (Transaminasekontrolle), allergische Reaktionen und Blutbildungsstörungen. Zudem besteht eine Alkoholintoleranz. Prophylaktisch kann wegen der erhöhten Polyneuropathiegefahr eine **Vitamin-B_6-Gabe** erfolgen.

Wechselwirkungen: Eine Wirkungsverstärkung von Phenytoin, Barbituraten, Carbamazepin, Disulfiram und eine Unverträglichkeit mit SSRI sind möglich.

Kontraindikationen: Bei Lebererkrankungen, Psychosen, Epilepsien, peripheren Neuropathien, Niereninsuffizienz und Blutbildungsstörungen sollte Isoniazid nicht eingesetzt werden. Während Schwangerschaft und Stillzeit ist die Indikation streng zu stellen.

Pyrazinamid (PZA)

Sein Wirkmechanismus ähnelt dem von Isoniazid (**Abb. 25.2**). Pyrazinamid wirkt **bakterizid** auf phagozytierte M. tuberculosis im Proliferationsstadium. Es ist gut gewebe- und liquorgängig. Seine Wirkung ist pH-abhängig, weswegen es eine starke Aktivität in verkäsenden Nekrosen aufweist und so der Entstehung von Persistern vorbeugt. Die Plasmahalbwertzeit liegt bei 9–10 h. Pyrazinamid wird glomerulär filtriert und tubulär rückresorbiert. Die Resistenzentwicklung erfolgt rasch.

Pyrazinamid ist hepatotoxisch, weshalb die Leberwerte unter Therapie regelmäßig kontrolliert werden sollten. Das Auftreten von Hyperurikämie durch Steigerung der tubulären Rückresorption, Gelenkbeschwerden und eine Photosensibilisierung der Haut sind möglich.

Pyrazinamid ist kontraindiziert bei schweren Lebererkrankungen, während Schwangerschaft und Stillzeit, bei Gicht und Nierenfunktionsstörungen. Es führt in Kombination mit Antidiabetika zu einer verstärkten Blutzuckersenkung und zu einer verminderten Harnsäureausscheidung.

Ethambutol (EBM)

Ethambutol wirkt **bakteriostatisch** auf intra- und extrazelluläre proliferierende Erreger, indem es über die **Hemmung der Arabinogalaktansynthese** den Zellwandaufbau stört (**Abb. 25.2**).

Ethambutol kann oral, i. v. oder i. m. appliziert werden. Es zeichnet sich durch eine gute Gewebeverteilung (inkl. Liquor, Plazenta und Muttermilch) und Zellpenetration

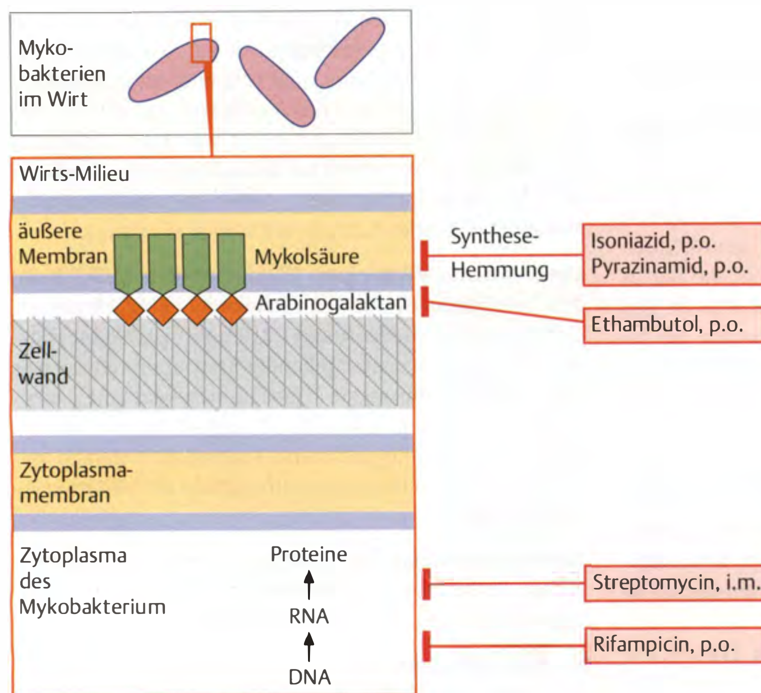


Abb. 25.2 **Angriffspunkte der Antituberkulotika 1. Wahl.** In die Außenseite der mykobakteriellen Zellwand ist das Polysaccharid Arabinogalaktan eingelagert. Es dient als Anker für die Mykolsäure, die in die äußere Bakterienmembran reicht und die typische Umhüllung der Mykobakterien bildet. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

aus. Es wird teilweise in der Leber metabolisiert und überwiegend renal eliminiert.

Schwerwiegendste unerwünschte Wirkung von Ethambutol ist eine **retrobulbäre Optikus-Neuritis**, die sich zu Beginn mit reversiblen Farbsehstörungen und Gesichtsfeldausfällen zeigt und bis zur Optikusatrophie reichen kann. Regelmäßige ophthalmologische Kontrollen sind während der Therapie angezeigt. Desweiteren kann es zu peripheren Polyneuropathien, Hyperurikämie, Nierenschäden und allergischen Reaktionen kommen.

Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte bei Ethambutol eine strenge Indikationsstellung erfolgen, ebenso bei Kindern unter 6 Jahren (keine Visuskontrollen möglich). Bei Vorschädigung des N. opticus ist Ethambutol kontraindiziert.

Rifampicin (RMP)

Wirkungen: Rifampicin gehört zu den **Ansamycinen**. Es **inhibiert** die DNA-abhängige **RNA-Polymerase** und damit die Transkription (**Abb. 25.2** und **Abb. 25.1**). Es wirkt so **bakterizid** sowohl auf proliferierende als auch auf ruhende, intra- oder extrazellulär gelegene Mykobakterien (inklusive M. leprae und viele atypische Mykobakterien). Eine primäre Resistenz der Tuberkelbakterien ist selten. Weitere Indikation ist die Prophylaxe der Meningokokken-Meningitis, da Rifampicin auch einige grampositive und gramnegative Erreger erfasst.

Pharmakokinetik: Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe gut resorbiert und erreicht hohe Wirkspiegel sowohl im Gewebe als auch im Liquor und in der Muttermilch. Aufgrund der hohen Lipophilie werden auch Körperzellen gut penetriert. Die Plasmahalbwertzeit liegt bei 3–5 h. Rifampicin wird hepatisch metabolisiert und biliär und renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Rifampicin kann selten zu Leberfunktionsstörungen mit Transaminasen- und Bilirubinanstieg führen. Weiterhin sind allergische oder neurotoxische Reaktionen und Hämatopoesestörungen möglich. Körpersekrete werden orange verfärbt.

Wechselwirkungen: Rifampicin ist ein **starker Induktor** des CYP-450-Systems, was einen beschleunigten Abbau vieler Substanzen (verminderte Wirkung von oralen Kontrazeptiva, Antikoagulanzien, oralen Antidiabetika, Glukokortikoiden u. a.) bedingt.

Kontraindikationen: Rifampicin ist bei Leberinsuffizienz sowie Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Nur über die internationale Apotheke zu beziehen ist das Ansamycin **Rifabutin**, das sowohl gegen M. tuberculosis als auch gegen einige **atypische Mykobakterien** eine höhere Aktivität als Rifampicin aufweist. Sein Wirkspektrum erfasst auch einige Keime, die gegen Rifampicin resistent sind. Im Vergleich zu Rifampicin wird Rifabutin schlechter resorbiert, seine Halbwertzeit beträgt 36 h.

Streptomycin (SM)

Das **Aminoglykosidantibiotikum** Streptomycin kommt nur noch in der Tuberkulose-Therapie zum Einsatz. Es beeinträchtigt die bakterielle **Proteinsynthese** (**Abb. 25.2**) und wirkt **bakterizid** gegen extrazelluläre Tuberkelbakterien (Bronchialsekret, Sekret offener Kavernen). Aufgrund schlechter Resorption erfolgt die Applikation parenteral. Die Gewebegängigkeit ist schlecht. Streptomycin wird renal eliminiert. Zu den Aminoglykosid-Antibiotika s. auch S. 430.

25.10.2 Antituberkulotika der 2. Wahl

Wegen der schlechten Resistenzlage oder vorliegender Kontraindikationen ist in manchen Fällen die Gabe der Antituberkulotika 1. Wahl nicht möglich. Hier werden Antituberkulotika 2. Wahl eingesetzt, die auch bei Infektionen mit atypischen Mykobakterien oder Lepraerkrankungen indiziert sein können.

Neben einigen **Fluorchinolonen** (v. a. Moxifloxacin; S. 432) und **Makroliden** (v. a. Clarithromycin, Azithromycin; S. 431) kommen zum Einsatz:

Protionamid: Der chemisch mit Isoniazid verwandte Wirkstoff zeigt bakteriostatische Wirkung auf M. tuberculosis, M. bovis, M. leprae und einige atypische Mykobakterien. Es kommt allerdings zu einer schnellen Resistenzentwicklung. Protionamid ist gut gewebe- und liquorgängig. Es können Leberfunktionsstörungen auftreten, außerdem psychische und neurotoxische Störungen (Vitamin-B-Substitution sinnvoll).

Paraaminosalicylsäure (PAS): Die Wirkung wird – vergleichbar den Sulfonamiden – über eine Hemmung der Folsäure vermittelt. Die bakteriostatische Wirkung erstreckt sich nur auf M. tuberculosis.

Terizidon (Cycloserin): Terizidon ist Prodrug von Cycloserin. Es hemmt die Synthese von Bausteinen der Zellwand. Wirkung besteht auf Tuberkelbakterien und einige atypische Mykobakterien. Aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen schon in therapeutischer Dosierung wird es nur in Ausnahmefällen eingesetzt.

Dapson: Das in erster Linie bei bullösen Dermatosen eingesetzte Dapson (**Diaphenylsulfon**) wird in Kombination mit Rifampicin in der Lepratherapie und in Verbindung mit Trimethprim bei der Therapie von Pneumocystis-jiroveci-Infektionen eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist eine Störung der Folsäuresynthese. Als Nebenwirkungen können eine hämolytische Anämie und Methämoglobinbildung, Juckreiz und Exantheme oder das sog. Dapson-Syndrom (Sulfon-Syndrom: Fieber, Lymphadenopathie, Methämoglobinbildung) auftreten.

26 Antimykotika

26.1 Grundlagen

Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollten antimykotisch wirkende Substanzen an solchen Strukturen angreifen, die möglichst spezifisch für Pilzzellen sind (s. Mikrobiologie S. 610). Aufgrund der Ähnlichkeit der Pilzzellen mit den menschlichen Zellen gestaltet sich dies schwierig. Eine Struktur, die diese Voraussetzung erfüllt, ist das **Ergosterol**, ein für Pilzzellen spezifischer Membranbestandteil. Indem seine Synthese gehemmt wird, wird das Pilzwachstum blockiert. Die verschiedenen Antimykotika inhibieren die Ergosterolsynthese an unterschiedlichen Stellen und wirken entweder fungizid oder fungistatisch.

Tab. 26.1 Übersicht Antimykotika

Klasse/ Wirkstoff	Wirkprinzip
Azole	Hemmung der Ergosterolsynthese (Lanosterol-Demethylase-Inhibition)
Allylamine	Hemmung der Ergosterolsynthese (Squalenepoxidase-Inhibition)
Morpholine	Hemmung der Ergosterolsynthese (Reduktase-Inhibition)
Polyene	Störung der Membranfunktion
Flucytosin	Störung der Nukleinsäuresynthese
Griseofulvin	Störung der Mikrotubulisynthese und -funktion
Echinocandine	Hemmung der Glukansynthese
Ciclopirox	Bildung reaktiver Sauerstoffspezies

Es werden aber auch andere Wirkmechanismen genutzt (**Abb. 26.1** und **Tab. 26.1**).

26.2 Azole

Azole sind die am häufigsten eingesetzten lokalen Antimykotika. Es handelt sich um meist **fungistatisch** wirkende **Breitspektrum-Antimykotika**, von denen einige auch systemisch eingesetzt werden können:

- **Triazole (systemisch und lokal):** Itraconazol, Fluconazol, Posaconazol, Voriconazol
- **Imidazole (ausschließlich lokal):** Ketoconazol, Clotrimazol, Bifonazol, Miconazol, Isoconazol, Oxiconazol, Fenticonazol u. a.

Wirkungen: Azole wirken, indem sie über die Hemmung der Lanosterol-Demethylase die Umsetzung von Lanosterol und damit die Ergosterolsynthese blockieren (**Abb. 26.1**). Als Folge werden falsche Sterole in die Membran eingelagert. In höheren, allerdings nur selten erreichten Wirkspiegeln haben einige Azole (z. B. Clotrimazol) auch fungizide Effekte, da aufgrund der gestörten Membranintegrität Zellbestandteile austreten.

Indikationen: Lokale Azole sind indiziert bei Pilzinfektionen der Genitalorgane, der Haut und Hautfalten, der Mundschleimhaut, bei seborrhoischer Dermatitis und Interdigitalmykosen (**Tab. 26.2**).

Indikationen für **systemische Azole** sind Haut-, Schleimhaut- und Systemmykosen, z. B. Candida-Infektio-

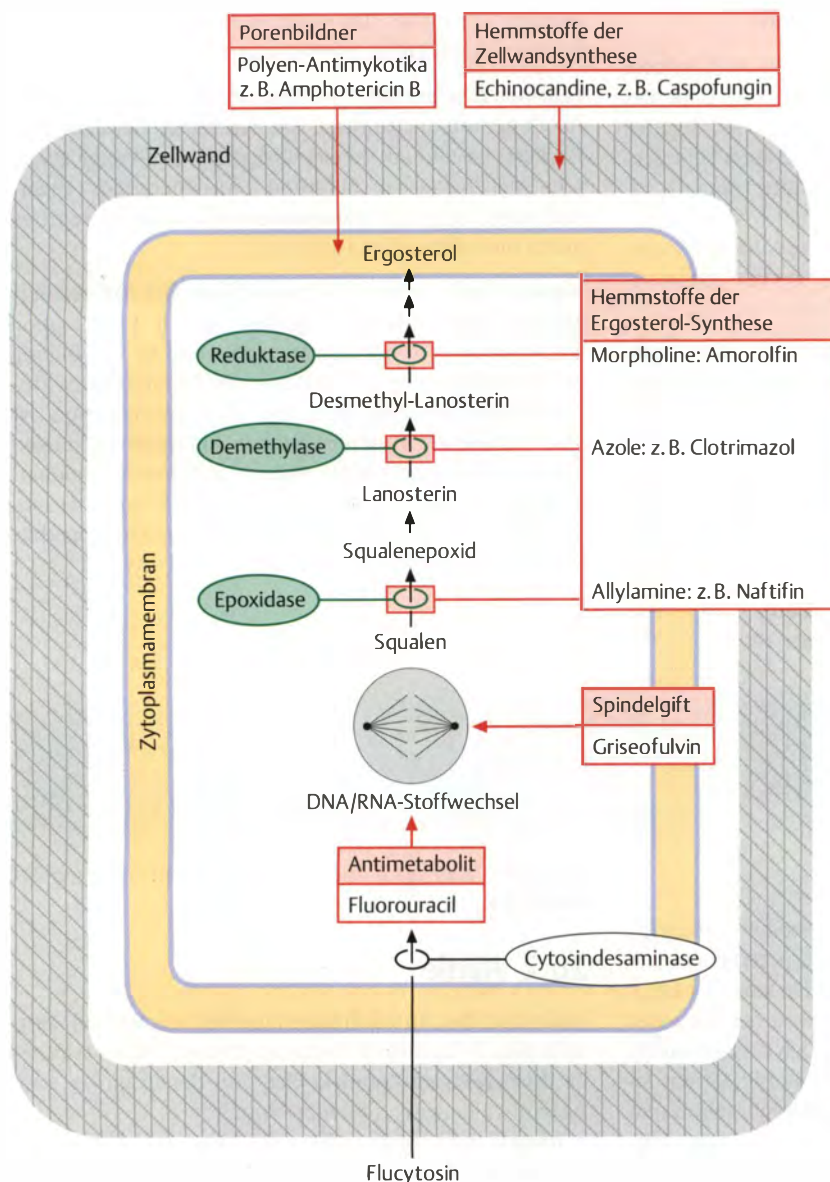


Abb. 26.1 Ergosterolbiosynthese und Angriffspunkte der wichtigsten Antimykotika. [aus: Lüllmann, Mohr, Hein, Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2010]

nen, Pityriasis versicolor (Malassezia furfur) und Aspergillus-Infektionen (**Tab. 26.2**).

Pharmakokinetik: Die Wirkung tritt eher langsam ein. Die systemische Applikation erfolgt meist oral, die Resorptionsrate liegt je nach Wirkstoff zwischen 50 % (Itraconazol) und > 90 % (Fluconazol und Voriconazol). Die Bioverfügbarkeit von Posaconazol steigt, wenn es zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Fluconazol zeigt eine gute Liquorgängigkeit. Bis auf Fluconazol werden die Stoffe hepatisch metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt biliär oder renal (**Tab. 26.2**). Die Resorption der topisch angewendeten Substanzen ist minimal.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen der **systemisch** applizierten Azole zählen Übelkeit, Abdominalschmerzen, ZNS-Symptomatik (Kopfschmerzen, Schwindel) und Hauterscheinungen (Urtikaria, Hautausschläge). Selten wird auch eine Erhöhung der Leberenzyme bis hin zu schweren Leberfunktionsstörungen (Hepatitis) beobachtet. Es empfiehlt sich eine Überwachung der Transaminasen während der Therapie. Bei Voriconazol kann es zu meist reversiblen Sehstörungen kommen. Die **topisch** angewendeten Wirkstoffe können lokale Reizerscheinungen hervorrufen.

Wechselwirkungen: Für Azole sind zahlreiche Arzneimittelinteraktionen nachgewiesen, da sie Substrate bzw. Inhibitoren des Cytochrom-P450-Systems sind. Zum einen werden verschiedene Substanzen wie z. B. Statine oder Ciclosporin A langsamer abgebaut, zum anderen bewirken Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital einen beschleunigten Azolabbau. Antazida und H_2-Blocker können über eine Veränderung des pH-Wertes die Resorption verringern. Über eine Verlängerung der QT-Zeit kann es zu gefährlichen

Tab. 26.2 Eigenschaften und Indikationen der Azole

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Triazole (systemische Applikation)		
Itraconazol	• hepatische Metabolisation • biliäre Elimination	• Pityriasis versicolor • Dermatomykosen: Trichophytum und Epidermophyten • systemische Hefepilzinfektionen: Candida, Cryptococcus • Schimmelpilzinfektionen: Aspergillus • schwere Onychomykosen (Nagelmykosen) • seltene Mykosen, z. B. Blastomykose, Histoplasmose
Fluconazol	• auch gegen Itraconazol-resistente Erreger wirksam • renale Elimination • schlechteste Resistenzlage der Azole	• Hefepilzinfektionen: Candida, Cryptococcus (Kryptokokkenmeningitis) • Dermatophytosen: Trichophytum • Pityriasis versicolor
Posaconazol	• hepatische Metabolisation • fäkale Elimination	• systemische Hefepilzinfektionen: Candida, Cryptococcus, Trichosporon • invasive Schimmelpilzinfektionen: Aspergillus, Fusarium
Voriconazol	• hepatische Metabolisation • renale Elimination • auch bei Fluconazolresistenz • rascher Wirkungseintritt	• Mittel der Wahl bei potenziell lebensbedrohlichen Mykosen: • invasive Schimmelpilzinfektionen: Aspergillus, Fusarium • Dermatomykosen: Trichophytum und Epidermophyten • Hefepilzinfektionen: Candida (Candidämie), Cryptococcus, Trichosporon
Imidazole (nur lokale Applikation)		
Ketoconazol Clotrimazol Bifonazol Miconazol Isoconazol Oxiconazol Fenticonazol	• nur lokale Applikation • Miconazol ist auch gegen grampositive Erreger wirksam	• Pilzinfektionen der Genitalorgane und der Mundschleimhaut (meist Candida albicans) • Pilzinfektionen der Haut (meist Dermatophyten), seborrhoische Dermatitis • Pityriasis versicolor • Interdigitalmykosen

Arrhythmien kommen, falls die Einnahme von Itraconazol und Voriconazol gleichzeitig mit Terfenadin erfolgt.

Kontraindikationen: Die systemische Anwendung der Azole ist kontraindiziert bei Kindern, Leberfunktionsstörungen und in der Schwangerschaft und Stillzeit. Die Indikation für die topische Anwendung ist während Schwangerschaft und Stillzeit streng zu stellen.

26.3 Allylamine und Morpholine

26.3.1 Allylamine

Als Wirkstoffe der hauptsächlich gegen Dermatophyten wirksamen Allylamine sind auf dem Markt:

- **systemisch und lokal:** Terbinafin
- **ausschließlich lokal:** Naftifin.

Wirkungen: Allylamine inhibieren die **Squalenepoxidase** und blockieren damit die Umwandlung von Squalen in Lanosterol, setzen also einen Schritt vor den Azolen an (**Abb. 26.1**). Sie wirken fungistatisch, auf **Dermatophyten** wegen der Akkumulation von Squalen allerdings **fungizid**.

Indikationen: Allylamine sind indiziert bei Dermatomykosen der Haut und Schleimhaut. Terbinafin wird systemisch eingesetzt, wenn eine topische Behandlung nicht möglich oder zielführend ist. Auch schwere Onychomykosen gelten als Indikation für Terbinafin.

MERKE Candida-Spezies sind gegen Allylamine resistent.

Pharmakokinetik: Beide Wirkstoffe werden hepatisch metabolisiert, Naftifin allerdings in so hohem Maße inaktiviert, dass eine systemische Anwendung nicht möglich ist. Die Elimination erfolgt überwiegend renal. Terbinafin zeichnet sich durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit aus und reichert sich in Haut, Nägeln und Fettgewebe an.

Unerwünschte Wirkungen: Bei systemischer Gabe können milde gastrointestinale Störungen auftreten. Hautreaktionen und Geschmacksstörungen sind möglich.

Wechselwirkungen: Allylamine hemmen das Cytochrom-P450-System (CYP 2D 6). Rifampicin beschleunigt den Abbau von Terbinafin.

Kontraindikationen: Allylamine sind kontraindiziert bei Leberfunktionsstörungen und während Schwangerschaft und Stillzeit.

26.3.2 Morpholine

Das einzige zurzeit verwendete Morpholin ist **Amorolfin**. Es inhibiert die Ergosterolentstehung, der Angriffspunkt ist dem der Azole nachgeordnet (**Abb. 26.1**). Amorolfin wirkt **fungizid**, indem es falsche Sterole in die Membran einlagert.

Morpholine zeichnen sich durch ein weites Wirkspektrum aus mit bevorzugter Wirkung gegen Dermatophyten und Candida-Arten. Bei Infektionen der Haut und der Nägel wird Amorolfin lokal appliziert.

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

26.4 Polyene

Die Wirkstoffe der Polyen-Antimykotika lassen sich nach ihrer Applikationsform unterscheiden:

- **parenteral und lokal:** Amphotericin B
- **ausschließlich lokal:** Nystatin, Natamycin.

Wirkungen: Polyene bilden Komplexe mit den Sterolen der Plasmamembran (v. a. Ergosterol) und stören damit die Integrität der Pilzzellmembranen (**Abb. 26.1**). Es resultiert ein Ausstrom von Kationen, was in einer fungiziden (Amphotericin B, Nystatin) bzw. fungistatischen (Natamycin) Wirkung mündet.

Indikationen: Polyene sind essenzielle Wirkstoffe in der Therapie von invasiven sowie lokalen Pilzinfektionen (**Tab. 26.3**). Amphotericin B ist auch gegen einige Protozoenarten wirksam (S. 445).

Pharmakokinetik: Amphotericin B und Nystatin werden bei oraler Gabe praktisch nicht resorbiert. Amphotericin B kann aber mittels Infusion systemisch angewendet werden. Bei geringer Gewebepenetration wird Amphotericin B langsam renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Da Amphotericin B nicht nur Affinität zu den Sterolen der Pilzzellmembran, sondern auch zum Cholesterin der humanen Zellmembran zeigt, besitzt es beträchtliche Nebenwirkungen. So wirkt es u. a. stark **nephrotoxisch**. Dieser Effekt kann durch Gabe liposomaler Varianten, Lipidformulierungen oder Infusion mit physiologischer NaCl-Lösung abgeschwächt werden. Thrombophlebitiden an der Infusionsstelle, grippeähnliche Symptome und gastrointestinale Störungen wurden beobachtet. Selten kommt es zu Thrombozytopenien. Die Behandlung mit Amphotericin B macht eine Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, der Serumelektrolyte (Magnesium und Kalium) und des Blutbildes in regelmäßigen Abständen erforderlich.

Wechselwirkungen: Eine Wirkungsverstärkung ist zu beobachten bei gleichzeitiger Gabe von Amphotericin B mit Herzglykosiden, Muskelrelaxanzien, Antiarrhythmika und der Nephrotoxizität anderer nephrotoxischer Substanzen.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen für Amphotericin B gehören Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörungen.

Tab. 26.3 Eigenschaften und Indikationen der Polyene

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Amphotericin B	• wirksamste Substanz bei generalisierten Mykosen (i. v.-Applikation) • zur Notfalltherapie lebensbedrohlicher invasiver Pilzinfektionen geeignet • keine Dermatophytenwirkung • fungizid, rascher Wirkungseintritt	tiefe Organmykosen verursacht durch: • Hefepilze: Candida, Cryptococcus • Schimmelpilze: Aspergillus, Mucoraceae • Coccidioidomykose, Blastomykose, Histoplasmose, Sporotrichose • lokale Anwendung bei Candida-Infektionen
Nystatin	• fungizid	• oberflächliche Candida-Infektionen der Haut und Schleimhaut • Darmdekontamination
Natamycin	• fungistatisch	• Candida-Infektionen von Auge, Mund- und Rachenraum

26.5 Echinocandine und Ciclopirox

26.5.1 Echinocandine

Wirkstoffe der neuen Antimykotikaklasse der Echinocandine (Lipopeptide) sind Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin. Das Wirkspektrum umfasst nur **Candida** und bei Caspofungin auch **Aspergillus**.

Wirkungen: Echinocandine hemmen die **Glukansynthese** (**Abb. 26.1**). Damit wird die Bildung der Glykanfibrillen gehemmt und die Stabilität und Form der Zellwand beeinträchtigt. Echinocandine haben eine fungizide Wirkung auf Candida-Arten und eine fungistatische auf Aspergillus sp.

Indikationen: Alle Echinocandine sind indiziert bei invasiven Candida-Infektionen, insbesondere bei Patienten, die auf Amphotericin B oder Itraconazol nicht ansprechen. Für Caspofungin stellt außerdem die invasive Aspergillose eine Indikation dar, Anidulafungin wird insbesondere bei Candidämie eingesetzt. Der Einsatz von Micafungin erfolgt neben der ösophagealen Candidose auch zur Prophylaxe einer Candida-Infektion bei Patienten nach Stammzelltransplantation.

Bei Micafungin besteht evtl. das Risiko einer Lebertumorbildung, endgültige Daten liegen noch nicht vor. Daher darf dieser Wirkstoff nur angewendet werden, wenn kein anderer Wirkstoff wirksam ist bzw. zur Verfügung steht.

Pharmakokinetik: Echinocandine kommen **systemisch** zum Einsatz, da sie nach oraler Applikation nicht bioverfügbar sind. Nach langsamer hepatischer Metabolisierung werden sie renal und über die Fäzes ausgeschieden.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den bisher bekannten unerwünschten Wirkungen zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, reversible Transaminasenerhöhung, Tachykardie, Dyspnoe, Schwitzen, Exantheme und Phlebitis. Bei Caspofungin und Micafungin auch Blutbildveränderungen.

Wechselwirkungen: Ciclosporin verstärkt die Wirkung von Caspofungin, Rifampicin vermindert sie. Enzyminduktoren wie Efavirenz, Nelfinavir und Dexamethason schwächen die Wirkung ab. Caspofungin senkt die Plasmaspiegel von Tacrolimus, Micafungin erhöhte diejenigen von Itraconazol und Sirolimus.

Kontraindikationen: Die Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur dann erfolgen, wenn keinerlei Alternativen zur Verfügung stehen. Micafungin ist bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

26.5.2 Ciclopirox

Bei dem Pyridonderivat Ciclopirox handelt es sich um ein Breitspektrum-Antimykotikum zur lokalen Anwendung. Durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wirkt es fungizid. Es zeigt eine gute Penetration in Nägel und tiefe Hornhautschichten. Indikation ist in erster Linie die Onychomykose.

26.6 Antimykotika von geringerer Bedeutung

26.6.1 Flucytosin

Flucytosin ist ein i.v. anwendbares Schmalspektrumantimykotikum.

Wirkungen: Flucytosin ist nur bei solchen Pilzen wirksam, die über das Enzym Cytosindesaminase verfügen (v.a. Hefepilze). Diese wandelt Flucytosin in Fluorouracil um, das als falscher Baustein bei der Ribonukleinsäuresynthese eingebaut wird (**Abb. 26.1**). Damit wird die DNA- und RNA-Synthese gestört und es kommt zu einem fungistatischen Effekt.

Indikationen: Flucytosin wird heute eher selten eingesetzt. Es ist indiziert bei Infektionen mit Candida sp., Cryptococcus neoformans und ggf. Aspergillus (Resistenztest) sowie bei Chromomykose, wenn eine topische Therapie unwirksam oder nicht möglich ist. Vor Therapiebeginn sollte eine Sensibilitätsprüfung durchgeführt werden. Aufgrund der raschen Resistenzbildung erfolgt die Gabe in **Kombination mit Amphotericin B**.

Pharmakokinetik: Flucytosin steht in Deutschland nur als Zubereitung zur intravenösen Verabreichung zur Verfügung. Es ist durch eine gute Gewebepenetration und Liquorgängigkeit charakterisiert. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal.

Unerwünschte Wirkungen: Flucytosin ist generell gut verträglich. Gastrointestinale Störungen, reversible Blutbildungsstörungen und ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen können beobachtet werden.

Wechselwirkungen: Die gleichzeitige Gabe von Flucytosin und Zytostatika kann zu einer Potenzierung einer Blutbildungsstörung führen. Dahingegen wird durch Cytosin-Arabinosid die Wirkung von Flucytosin aufgehoben.

Kontraindikationen: Flucytosin ist kontraindiziert bei Niereninsuffizienz, Knochenmarkdepression (Zytostatika- und Radiotherapie!), Blutbildungsstörungen und Leberfunktionsstörungen. Während der Schwangerschaft und Stillzeit darf es ebenfalls nicht verwendet werden.

26.6.2 Griseofulvin

Griseofulvin ist ein Schmalspurantimykotikum, sein Wirkspektrum beschränkt sich auf Dermatophyten. Es wird heute nur noch selten eingesetzt.

Wirkungen: Griseofulvin stört sowohl die Synthese als auch die Funktion der Mikrotubuli. Es lagert sich in das neu gebildete Keratin ein, wo die Dermatophyten den Wirkstoff aufnehmen. Griseofulvin wirkt fungistatisch.

Indikationen: Griseofulvin ist indiziert bei Dermatomykosen (Trichophyten, Mikrosporon und Epidermophyten), wenn eine Lokaltherapie nicht ausreichend ist.

Pharmakokinetik: Die Resorption schwankt bei oraler Gabe und kann durch fetthaltige Mahlzeiten positiv beeinflusst werden. Es wird hepatisch metabolisiert und renal und über die Fäzes ausgeschieden.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Hautveränderungen, zentralnervöse Störungen und selten eine Neutropenie.

Wechselwirkungen: Griseofulvin setzt die Wirkung von Antikoagulanzien und Kontrazeptiva herab. Außerdem wird eine Alkoholintoleranz induziert.

Kontraindikationen: Während der Schwangerschaft, bei aktuellem Kinderwunsch, bei Lebererkrankungen, Porphyrie und Kollagenosen ist Griseofulvin kontraindiziert.

27 Antiprotozoika

27.1 Wirkstoffe gegen Flagellaten und Amöben

MERKE Bei nichtvitaler Indikation sind alle Antiprotozoika während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

27.1.1 Wirkstoffe gegen Trypanosomen

Die durch Trypanosomen hervorgerufenen Erkrankungen (Schlafkrankheit, Chagas-Krankheit) kommen vorwiegend im außereuropäischen Raum vor. Für einen Großteil der Wirkstoffe fehlt daher eine deutsche Zulassung, sie spielen aber in der Therapie eine wichtige Rolle:
- in Deutschland zugelassen: Pentamidin
- in Deutschland nicht zugelassen: Suramin, Eflornithin, Melarsoprol, Nifurtimox, Benznidazol.

Pentamidin und Suramin

Wirkungen: Pentamidin interferiert vermutlich mit negativ geladenen Molekülen von RNA, DNA oder Proteinen, woraus die Abtötung der Trypanosomen resultiert. Vermutet wird auch eine Hemmung der Topoisomerase II.

Bei **Suramin** handelt es sich um ein Analogon des Azofarbstoffs Trypanblau, der bereits seit den 20er-Jahren Verwendung findet. Der genaue Wirkmechanismus von Suramin konnte bisher nicht identifiziert werden. Auch hier wird u. a. eine Hemmung der Topoisomerase II vermutet. Suramin wirkt darüber hinaus antiproliferativ und antiviral.

Indikationen: Beide Wirkstoffe werden in der **1. Infektionsphase der Schlafkrankheit** eingesetzt. Während Suramin bei beiden Formen Anwendung findet, wird Pentamidin nur bei der westafrikanischen Form (Trypanosoma brucei gambiense) eingesetzt, da es nicht ZNS-gängig ist und der Erreger der ostafrikanischen Form (Trypanosoma brucei rhodiense) frühzeitig das ZNS erreicht. **Pentamidin** ist außerdem zugelassen für Pneumocystis-jiroveci-Infektionen bei Cotrimoxazol-Unverträglichkeit und für Leishmaniose im Fall von Resistenzen. **Suramin** hat als weitere Indikation die Onchozerkose.

Pharmakokinetik: Pentamidin kann intramuskulär, intravenös oder per inhalationem appliziert werden. Es wird nur langsam eliminiert und reichert sich in Leber, Niere und Milz an. Die Gabe von **Suramin** erfolgt intravenös.

Unerwünschte Wirkungen: Pentamidin zeichnet sich durch schwere, teilweise lebensbedrohliche Nebenwirkungen aus:
- reversible Nierenfunktionsstörungen bei > 20 % der Patienten
- plötzlicher Blutdruckabfall bei Injektion oder Infusion
- Bildung steriler Abszesse an der Injektionsstelle
- Herzrhythmusstörungen, Blutbildveränderungen
- starke Blutzuckerschwankungen bis zum Diabetes mellitus

Zu den unerwünschten Wirkungen von **Suramin** zählen Schwindel, Kopfschmerzen, Kreislaufschwäche post injectionem und Hautreaktionen (Parästhesien, Pruritus, Rötung).

Melarsoprol und Eflornithin

Sowohl Melarsoprol als auch Eflornithin sind ZNS-gängig und daher als Wirkstoffe für die **2. Infektionsphase der Schlafkrankheit** geeignet.

Melarsoprol ist arsenhaltig und führt zu einer Enzyminaktivierung, indem das Arsen an SH-Gruppen der Enzyme bindet. Es wird i. v. verabreicht, problematisch ist die Resistenzsituation. Melarsoprol ist extrem toxisch, bei bis zu 10 % der Patienten kommt es nach Applikation zu einer reaktiven Enzephalopathie, 1–5 % versterben.

Eflornithin inhibiert die Ornithindecarboxylase und stört damit die antioxidativen Prozesse der Trypanosomen. Nach initialer i. v.-Applikation kann auf orale Gabe umgestellt werden. Unerwünschte Wirkungen von Eflornithin beinhalten Diarrhö und Blutbildveränderungen. Eine Kombination mit Nifurtimox (s. u.) ist möglich. Zur lokalen Anwendung (Creme) ist Eflornithin in Deutschland zur Behandlung von Gesichtshirsutismus bei Frauen zugelassen.

Nifurtimox und Benznidazol

Nifurtimox und Benznidazol werden in der **akuten Phase der Chagas-Krankheit** (Trypanosoma cruzi) eingesetzt, wobei Nifurtimox Mittel der Wahl ist. In der chronischen Phase ist keine ursächliche Therapie mehr möglich.

Das Nitrofuran-Derivat **Nifurtimox** wird nach oraler Applikation gut resorbiert. Der Wirkmechanismus ist unbekannt, die Elimination erfolgt renal und biliär. Zu seinen unerwünschten Wirkungen zählen allergische Reaktionen, Schwindel, Polyneuritis, psychotische Störungen und Krampfanfälle. Relative Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Krampfneigung und psychische Erkrankungen.

Benznidazol aus der Gruppe der Nitroimidazolderivate wirkt wahrscheinlich über eine Störung der Protein- und RNA-Synthese. Es wird bei guter Resorption peroral verabreicht, die Gewebegängigkeit liegt bei etwa 80 %. Der Wirkstoff wird größtenteils metabolisiert und renal ausgeschieden. Unerwünschte Wirkungen sind häufig, reversibel und umfassen Kopfschmerzen, Schwindel, Schwäche, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen und periphere Polyneuropathien.

27.1.2 Wirkstoffe gegen Leishmanien

Als Mittel der Wahl wird bei viszeraler und mukokutaner Leishmaniose liposomales **Amphotericin B** (S. 442) eingesetzt. Alternativ können angewendet werden:
- Miltefosin
- Antimonpräparate (nicht in Deutschland zugelassen).

Das Zytostatikum **Miltefosin** inhibiert den Phospholipid-Stoffwechsel der Leishmanien und stört damit die Funktion der Zellmembran. Es ist peroral applizierbar und verteilt sich gut im Gewebe. Miltefosin wird langsam eliminiert (6–8 Tage). Häufige Nebenwirkungen von Miltefosin sind milde gastrointestinale Störungen und eine reversible Erhöhung der Leberenzyme.

Die Antimonverbindungen **Natrium-Stiboglukonat** und **Megluminantimonat** werden bevorzugt i.v. appliziert, i.m. Gaben sind häufig schmerzhaft. Der Wirkmechanismus ist noch unbekannt. Aufgrund starker Nebenwirkungen muss die Therapie häufig für 1–2 Wochen unterbrochen werden. Antimon reichert sich in der Milz an, die Halbwertzeit der Präparate liegt bei 2 h. Zu den meist schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen, Übelkeit, Myalgien und Arthralgien, erhebliche Kreislaufstörungen, Leberparenchymschäden und EKG-Veränderungen.

27.1.3 Wirkstoffe gegen Toxoplasmen

Zur Behandlung der durch das Sporozoon Toxoplasma gondii hervorgerufenen Toxoplasmose wird vorrangig die Kombination aus dem Diaminopyrimidin **Pyrimethamin** und einem **Sulfonamid** verwendet (S. 434).

27.1.4 Wirkstoffe gegen Trichomonaden, Giardien und Amöben

Die Nitroimidazole (S. 433) **Metronidazol** und **Tinidazol** wirken gegen eine Vielzahl von Protozoen. Dazu gehören Trichomonaden, Amöben und Giardia lamblia.

Paromomycin gehört zu den Aminoglykosid-Antibiotika (S. 429) und wird zur Nachbehandlung der Amöbiasis (Beseitigung der Zysten) eingesetzt. Lokal findet es auch Anwendung bei kutaner Leishmaniose und in Kombination mit Antimonverbindungen bei therapieresistenten Fällen viszeraler Leishmaniose.

27.2 Wirkstoffe gegen Plasmodien

Die verschiedenen für die Malariatherapie zur Verfügung stehenden Substanzen greifen an unterschiedlichen Stellen an (**Tab. 27.1**). Problematisch bei der Therapie der akuten Malaria (s. Infektionserkrankungen S. A554) ist, dass nur schwierig zwischen unerwünschten Wirkungen und der Grunderkrankung unterschieden werden kann.

27.2.1 Chinolin-Antimalariamittel

Zu den Chinolin-Antimalariamitteln zählen Chloroquin, Mefloquin und Chinin. Es handelt sich um Hämpolymerase-Inhibitoren, die **blutschizontozid** wirken, also die intraerythrozytäre Erregervermehrung hemmen. Sie können sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe der Malaria eingesetzt werden. Wahrscheinlich wirkt auch Lumefantrin (S. 446) über eine Hemmung der Hämpolymerase.

Tab. 27.1 Übersicht der Antimalariamittel

Wirkstoff	Wirkprinzip
Chloroqin	Hemmung der Hämpolymerase
Mefloquin	Hemmung der Hämpolymerase
Chinin	Hemmung der Hämpolymerase
Proguanil	Hemmung des Folsäuremetabolismus
Atovaquon	Störung des mitochondrialen Membranpotenzials
Artemether	Störung des Hämabbaus (genauer Mechanismus noch ungeklärt)
Lumefantrin	Störung des Hämabbaus (genauer Mechanismus noch ungeklärt)
Doxycyclin	Hemmung der Proteinsynthese

Wirkungen: Die Hämpolymerase verhindert die Anreicherung von membranschädigenden Häm-Metaboliten in den Plasmodien. Aus ihrer Hemmung resultiert eine Zerstörung der Erreger. Dieser Wirkmechanismus ist nur bei **intraerythrozytären Plasmodien** (Schizonten) wirksam. Der Wirkstoff wird in der Nahrungsvakuole der Plasmodien angereichert.

Chloroquin

Indikationen: Der chemisch mit Chinin verwandte Wirkstoff ist Mittel der Wahl bei akuter **Malaria tertiana** (Plasmodium vivax, Plasmodium ovale) und **quartana** (Plasmodium malariae) und zur Prophylaxe und Therapie der **Malaria tropica** (Plasmodium falciparum), sofern keine Erregerresistenz vorliegt. Zur Anwendung bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematodes siehe S. 466.

Pharmakokinetik: Chloroquin wird sowohl i.v. als auch oral verabreicht und ist schnell und fast vollständig bioverfügbar. Mit der Zeit reichert es sich v.a. in Leber, Auge, Niere, Lunge, Erythrozyten und Milz an. Charakteristisch ist die lange Halbwertszeit von 20–60 Tagen. Chloroquin wird hepatisch metabolisiert und biliär und renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen ZNS-Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien), Herz-Kreislauf-Reaktionen, **Augenschäden** (irreversible Hornhauttrübung, Retinopathie und Schießscheibenmakulopathie mit Tagesblindheit und progredientem Sehverlust), Hautreaktionen (Exantheme, Juckreiz, Photosensibilisierung), Thrombopenie und Leukopenie. Eine spezielle Nebenwirkung ist die intravasale Hämolyse bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Wechselwirkungen: Es bestehen vielfältige Interaktionen mit anderen Wirkstoffen:

- Resoprtionsverminderung bei gleichzeitiger Einnahme von Antazida
- Erhöhung der Serumkonzentration von Digoxin, Digitoxin und Ciclosporin
- Wirkverstärkung von Methotrexat
- Verstärkung der Hepatotoxizität mit anderen hepatotoxisch wirkenden Substanzen
- Resorptionsverminderung von Ampicillin, erhöhte Plasmakonzentration von Ciclosporin.

Kontraindikationen: Bei bestehender Retinopathie bzw. Gesichtsfeldausfällen, Erkrankungen des blutbildenden Systems, Myasthenia gravis, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel sowie Stillzeit ist Chloroquin kontraindiziert. Zur Malariaprophylaxe während der Schwangerschaft ist es zugelassen, bei therapeutischer Anwendung während der Schwangerschaft muss Nutzen gegen Risiko abgewogen werden.

Mefloquin

Indikationen: Obwohl gegen alle Plasmodium-Arten wirksam, wird Mefloquin insbesondere zur Behandlung der **Malaria tropica** bei chlorquinresistenten Plasmodium-falciparum-Stämmen eingesetzt. In Gebieten, in denen es multiresistente Stämme von Plasmodium falciparum gibt, sollte es bevorzugt zur Prophylaxe verwendet werden. Es gilt wegen seiner geringen Resistenzen als Reservepräparat.

Pharmakokinetik: Bei fast vollständiger oraler Bioverfügbarkeit zeichnet sich der Wirkstoff durch eine gute Gewebeverteilung aus und akkumuliert v. a. in Erythrozyten. Mefloquin wird hepatisch metabolisiert. Die Halbwertzeit liegt bei 21 Tagen, die Elimination erfolgt biliär.

Unerwünschte Wirkungen: Häufige unerwünschte Wirkungen sind gastrointestinale Störungen, ZNS-Störungen (Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Depressionen, Halluzinationen, Neuropathien, selten Krampfanfälle oder Psychosen) und Erregungsleitungsstörungen am Herzen.

Wechselwirkungen: Mefloquin interferiert mit allen Antikonvulsiva (Verminderung der Plasmaspiegel) und mit Substanzen, die Einfluss auf die Erregungsleitung am Herzen (v. a. QT-Verlängerung) nehmen.

Kontraindikationen: Hierzu zählen Schwangerschaft und schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, psychotische Störungen, Epilepsie und Erregungsleitungsstörungen. Eine gleichzeitige Gabe von Chinin muss vermieden werden.

Chinin

Indikationen: Trotz seiner schlechten Verträglichkeit ist Chinin – ggf. in Kombination mit Doxycyclin (S. 431) – weiterhin Mittel der Wahl bei **komplizierter Malaria tropica**, Prophylaxeversagen oder chloroquinresistenten Stämmen. Zusätzlich ist Chinin (als Sulfat) zur Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe zugelassen.

Pharmakokinetik: Chinin wird oral gut resorbiert, hepatisch metabolisiert und renal eliminiert. Die Halbwertzeit beträgt etwa 11 h.

Unerwünschte Wirkungen: Sie umfassen gastrointestinale Störungen, neurotoxische Effekte (Hör- und Sehstörungen, Erregungs- und Verwirrtheitszustände), Exantheme, Asthma, intravasale Hämolyse, Thrombopenie, Agranulozytose, Hypoglykämien, Nierenschäden und Leberfunktionsstörungen.

Wechselwirkungen: Die Chininresorption wird durch aluminiumhaltige Antazida verringert. Bei simultaner Gabe führt Chinin zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von Digoxin und Digitoxin sowie zur ZNS-Wirksamkeit von Loperamid, einer Wirkverstärkung von Antikoagulanzien und zu ventrikulären Arrhythmien mit Antiarrhythmika.

Kontraindikationen: Eine gleichzeitige Gabe von Mefloquin ist wegen Potenzierung der Nebenwirkungen kontraindiziert.

27.2.2 Lumefantrin und Artemether

Lumefantrin und das Artemisinin-Derivat Artemether sind in Deutschland nur als **Kombinationspräparat** erhältlich. Das ebenfalls mit Artemisinin verwandte **Artesunat** ist in Deutschland nicht im Handel. Prinzipiell gilt für diesen Wirkstoff das zu Artemether Gesagte.

Wirkungen: Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. Vermutet wird, dass beide Wirkstoffe den Abbau des toxischen Häms zu Hämozoin hemmen, wobei sich Lumefantrin wahrscheinlich eines ähnlichen Mechanismus bedient wie die Chinolin-Antimalariamittel (s. o.). Bei Artemether wird u. a. die Bildung toxischer Radikale diskutiert.

Lumefantrin wirkt blutschizontozid auch gegen chloroquinresistente Plasmodium-falciparum-Stämme, **Artemether** hauptsächlich blutschizontozid, aber auch gametozid auf Plasmodium falciparum und Plasmodium vivax.

Indikationen: Das Kombinationspräparat ist indiziert zur Therapie der **unkomplizierten Malaria tropica**, insbesondere bei multiresistenten Plasmodium-Stämmen. Die Anwendung sollte möglichst nur in Gebieten mit bekannt schlechter Resistenzlage erfolgen. Die Wirkstoffe sind **nicht** zur Malariaprophylaxe geeignet.

Pharmakokinetik: Die orale Bioverfügbarkeit beider Wirkstoffe wird durch die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit verbessert. **Artemether** hat mit 2 h eine kurze Halbwertzeit, es wird hepatisch metabolisiert und renal und über die Fäzes eliminiert. **Lumefantrin** besitzt mit 3–6 Tagen eine längere Halbwertszeit und wird vorwiegend über die Fäzes eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Es können gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Palpitationen, Hautreaktionen, Husten, Arthralgien und Myalgien auftreten. Lumefantrin verlängert die QT-Zeit.

Kontraindikationen: Für beide Wirkstoffe gilt die gleichzeitige Anwendung von CYP-3A4-Inhibitoren und Wirkstoffen, die durch CYP 2D 6 abgebaut werden, als kontraindiziert. Lumefantrin darf nicht eingesetzt werden bei Verlängerung des QT-Intervalls, Herzrhythmusstörungen und gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die eine verlängerte QT-Zeit hervorrufen können. Artemether sollte nicht im 1. Trimenon eingenommen werden.

27.2.3 Proguanil und Atovaquon

Proguanil

Wirkungen: Proguanil besitzt **blut-** und **gewebsschizontozide** Wirkung. Es wird als Prodrug zu Cycloguanil metabolisiert, das die für die Folsäuresynthese der Plasmodien essenzielle **Dihydrofolatreduktase hemmt**.

Indikationen: Proguanil sollte nur in **Kombination** verwendet werden und zwar mit:
- **Chloroquin** (S. 445) zur Prophylaxe der Malaria tertiana und tropica (auch während der Schwangerschaft)
- **Atovaquon** (s. u.) zur Prophylaxe und Therapie der unkomplizierten Malaria tropica.

Pharmakokinetik: Proguanil besitzt bei peroraler Applikation eine hohe Bioverfügbarkeit, insbesondere bei gleichzeitiger Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit. Es wird überwiegend unverändert über die Niere eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Proguanil ist insgesamt gut verträglich. Nur in Ausnahmefällen werden hämatologische Störungen beobachtet. Bei der Kombinationstherapie von Proguanil mit Chloroquin können Mundulzera und Nausea auftreten.

Wechselwirkungen: Proguanil verstärkt die Wirkung von Cumarin-Antikoagulanzien.

Atovaquon

Wirkungen: Atovaquon wirkt in erster Linie **blutschizontozid**. Sein Wirkmechanismus ist bisher nicht genau geklärt, vermutlich inhibiert es den mitochondrialen Elektronentransport mit konsekutivem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials, einer ATP-Verarmung und einer Blockade der Synthese der Pyrimidinbasen.

Indikationen: Atovaquon ist zusammen mit **Proguanil** indiziert zur Prophylaxe und Therapie der **unkomplizierten Malaria tropica**. Weitere Indikation ist die Therapie der Pneumocystis-jiroveci-Infektion, sofern weder Cotrimoxazol noch Pentamidin eingesetzt werden können.

Pharmakinetik: Die Resorption nach peroraler Aufnahme ist langsam und inkomplett. Die Elimination erfolgt zum größten Teil unverändert über die Fäzes.

Wechselwirkungen: Die Plasmaspiegel von Atovaquon werden von Metoclopramid, Tetrazyklinen, Rifampicin und Rifabutin gesenkt, Atovaquon seinerseits senkt den Plasmaspiegel von Indinavir.

Unerwünschte Wirkungen: Bei der Einnahme zur Malaria-Prophylaxe treten nur selten unerwünschte Wirkungen auf. Bei therapeutischem Einsatz kann es zu gastrointestinalen Störungen, Kopfschmerz, Hautsymptomen und allergischen Reaktionen kommen. Die Einnahme während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

27.2.4 Primaquin

Primaquin wirkt über einen unbekannten Mechanismus **gewebsschizontozid** auf Plasmodium vivax und Plasmodium ovale und **gametozid** auf Plasmodium falciparum. Da es auf die intraerythrozytären Schizonten nur geringen Einfluss hat, ist es im akuten Stadium nicht wirksam. Primaquin wird daher zur **Rezidivprophylaxe bei Malaria tertiana** verwendet, ist aber in Deutschland nicht zugelassen. Eine Anwendung bei G6PD-Mangel und während Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert.

28 Anthelminthika

28.1 Mittel gegen Nematoden und Trematoden

28.1.1 Praziquantel

Wirkungen: Praziquantel wirkt **vermizid**. Es wird vom Wurm über dessen Oberfläche resorbiert und schädigt dessen Tegument. Als Folge erhöht sich seine Empfindlichkeit gegenüber den Darmenzymen des Wirtes. Die Kalziumpermeabilität steigt ebenfalls, es kommt zu einer Dauerdepolarisation und spastischen Paralyse des Parasiten. Er verliert seinen Halt und kann mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

Indikationen: Praziquantel ist Mittel der Wahl bei **Neurozystizerkose**. Wegen seines breiten Wirkspektrums ist es weiterhin wirksam bei:
- **Trematoden-Infektionen:** Schistosomiasis (Bilharziose), Infektionen mit Lungen- und Leberegel (Ausnahme: Fasciola hepatica)
- **Zestoden-Infektionen:** Taeniasis, Diphyllobothrium- und Hymenolepis-Infektion.

Pharmakokinetik: Die Resorption nach oraler Applikation ist gut. Praziquantel unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Effekt, die Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert.

Unerwünschte Wirkungen: Bei allgemein guter Verträglichkeit werden bei Praziquantel lediglich unerwünschte Wirkungen wie Kopf- und Abdominalschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit und Juckreiz beobachtet.

Wechselwirkungen: Bei gleichzeitiger Rifampicingabe werden keine effektiven Wirkspiegel erreicht. Dexamethason und Chloroquin mindern die Praziquantel-Plasmaspiegel.

Kontraindikationen: Bei intraokulärer Zystizerkose darf Praziquantel nicht angewendet werden. Für das 1. Trimenon besteht eine strenge Indikationsstellung, nach der Einnahme sollte 24 h auf das Stillen verzichtet werden.

28.1.2 Albendazol und Mebendazol

Wirkungen: Mebendazol und Albendazol sind Benzimidazole mit **vermizider** Wirkung. Sie verhindern die Polymerisation des β-Tubulins und damit die Bildung des Zytoskeletts. Dadurch sind Stofftransport und Nährstoffaufnahme nicht mehr ausreichend möglich und der Wurm stirbt ab. Die Wirkung erstreckt sich sowohl auf adulte Würmer und Larvenstadien als auch auf Eier und Finnen, auf Larven wirken Albendazol und Mebendazol allerdings nur parasitostatisch.

Indikationen: Beide Wirkstoffe sind Mittel der Wahl bei bei **zystischer** (Echinococcus granulosus, Hundebandwurm) und **alveolarer** (Echinococcus multilocularis, Fuchsbandwurm) **Echinokokkose**.

Weitere Indikationen für **Albendazol** sind die Trichinose und die Strongyloidiasis. **Mebendazol** kommt neben den Echinokokkosen vorrangig bei **Taeniasis** zum Einsatz. Weitere Indikationen sind Infektionen mit den Nematoden Enterobius ssp., Trichuris ssp., Ascaris ssp., Ancylostoma duodenale und Trichinella.

Pharmakokinetik: Beide Benzimidazole unterliegen einem ausgeprägten First-pass-Effekt. Die orale Bioverfügbarkeit steigt bei gleichzeitiger Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit. Albendazol wird zu dem wirksamen Metabolit Sulfoxid metabolisiert. Die Elimation erfolgt biliär.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, allergische Hautreaktionen und in hohen Dosen auch Granulozytopenie, Anämie und Leberfunktionsstörungen. Bei hoher Dosierung sollten deshalb regelmäßig Laborkontrollen durchgeführt werden.

Kontraindikationen: Beide Wirkstoffe sind kontraindiziert bei schweren Leberfunktionsstörungen, Kindern, Stillzeit und im 1. Trimenon.

28.1.3 Niclosamid

Das **vermizid** wirkende Salicylsäurederivat Niclosamid inhibiert die mitochondriale oxidative Phosphorylierung des Parasiten, hemmt dessen Citratzyklus und steigert die Glykolyse. Der Wurm stirbt ab und wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

Das Wirkspektrum von Nicosamid beschränkt sich auf **intestinale Bandwurminfektionen**. Bei Taenia-solium-Infektionen (Schweinebandwurm) ist es nur Mittel 2. Wahl, da es bei Absterben des Wurms zu einer Freisetzung der Eier kommt und die Gefahr einer Zystizerkose besteht.

Nach oraler Aufnahme wird Niclosamid nur zu einem geringen Anteil resorbiert, es wirkt daher nahezu ausschließlich im Darm. Sein Nebenwirkungsprofil umfasst lediglich gastrointestinale Störungen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen. Die Einnahme ist im 1. Trimenon und in der Stillzeit kontraindiziert.

28.2 Wirkstoffe gegen Nematoden

Außer Pyrantelembonat und Pyriviniumembonat sind auch Albendazol und Mebendazol (S. 448) gegen Nematoden wirksam.

28.2.1 Pyrivinium

Pyrivinium wirkt **vermizid**, indem es Glukoseaufnahme und -stoffwechsel des Wurmes hemmt. Es ist indiziert bei Infektionen mit **Enterobius vermicularis**. Der Wirkstoff wird enteral nicht resorbiert. Die unerwünschten Wirkungen umfassen Hauterscheinungen, Lichtempfindlichkeit und Überempfindlichkeitsreaktionen. Zu den Kontraindikationen gehören Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz, entzündliche Darmerkrankungen sowie ein Lebensalter unter 3 Jahren.

28.2.2 Pyrantel

Pyrantel ist ein nikotinischer Acetylcholinrezeptor-Agonist und induziert eine spastische Lähmung der Nematodenmuskulatur. Die Würmer werden lebend ausgeschieden. Pyrantel ist **Mittel 2. Wahl** gegen:

- Enterobius vermicularis
- Ascaris lumbricoides
- Ancylostoma duodenale
- Necator americanus.

Gegen Trichuris ssp. ist Pyrantel unwirksam. Nach oraler Aufnahme wird es nur zu geringen Anteilen resorbiert. Zu den seltenen Nebenwirkungen gehören Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Hauterscheinungen und ein vorübergehender Transaminasenanstieg.

29 Virostatika

29.1 Grundlagen

Alle gegen virale Erreger eingesetzten Substanzen wirken virostatisch, virenabtötende Wirkstoffe konnten bisher nicht entwickelt werden. Voraussetzungen für die Wirksamkeit der Virostatika sind eine Virusreplikation und ein funktionierendes Immunsystem des Patienten.

Jedes Virostatikum greift an einer spezifischen Stelle in die Virusreplikation ein, weshalb sein Wirkspektrum meist auf eine oder wenige Virusfamilien beschränkt ist.

29.2 Wirkstoffe gegen Herpes-simplex- und Varicellaviren

29.2.1 Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir und Famciclovir

Bei allen Wirkstoffen handelt es sich um azyklische Guanin-Nukleoside mit ähnlichem Wirkmechanismus.

Wirkungen: Aciclovir und Penciclovir werden zunächst durch die virale Thymidinkinase – zu der sie eine weit größere Affinität besitzen als zu der humanen – und wirtszelleigene Enzyme zu ihren aktiven Triphosphaten phosphoryliert. Diese werden anstelle von Guanosin in das Virusgenom eingebaut, es folgen ein Kettenabbruch bei der Synthese der Virus-DNA und eine kompetitive **Hemmung der viralen DNA-Polymerase**. Valaciclovir und Famciclovir sind Prodrugs von Aciclovir bzw. Penciclovir und werden nach oraler Aufnahme rasch in diese umgewandelt.

Indikationen: Aciclovir ist indiziert bei Infektionen mit **Herpes simplex Typ I und II** und **Varizella zoster** (s. Infektionserkrankungen S. A527), bei denen es neben oraler Applikation als einzige Substanz auch **parenteral** angewendet werden kann. Weiterhin dient Aciclovir zur Prophylaxe von Infektionen mit den genannten Viren unter immunsuppressiver Therapie. Äußerlich kann es zur Therapie einer Herpes-simplex-Keratitis und einem Zoster der Hornhaut bzw. bei Herpes labialis eingesetzt werden.

Valaciclovir ist indiziert bei akutem Herpes zoster sowie rezidivierendem und primärem Herpes genitalis.

Penciclovir ist als Creme indiziert bei rezidivierendem Herpes labialis.

Famciclovir ist indiziert bei primärem oder rezidivierendem Herpes genitalis und akutem Herpes zoster.

Pharmakokinetik: Valaciclovir wird nach oraler Aufnahme zu Aciclovir umgesetzt, die Bioverfügbarkeit von Aciclovir erhöht sich dadurch im Vergleich bei direkter Aciclovir-Einnahme. Aciclovir wird unverändert renal eliminiert.

Die Bioverfügbarkeit von Penciclovir ist bei oraler Gabe unzureichend, weshalb es nur topisch angewendet wird. Famciclovir dagegen wird gut resorbiert und ermöglicht als Prodrug indirekt die systemische Penciclovir-Anwendung.

Unerwünschte Wirkungen: Aciclovir wirkt nephrotoxisch durch eine Auskristallisierung in den Nierentubuli. Bei allen Wirkstoffen können Kopfschmerzen, Schwindel und gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Kontraindikationen: Aciclovir und Famciclovir sind kontraindiziert während Schwangerschaft und Stillzeit. Die Hautcreme sollte nicht ins Auge, oral oder vaginal appliziert werden.

29.2.2 Brivudin

Der Wirkmechanismus des Pyrimidinderivats Brivudin ähnelt dem von Aciclovir. Aufgrund seiner langen intrazellulären Verweildauer von 10 h zeichnet sich Brivudin durch eine besonders gute Wirksamkeit aus. Es wird größtenteils hepatisch metabolisiert und renal eliminiert.

Sein Wirkspektrum beschränkt sich auf HSV-1 und VZV, es findet v. a. bei **Herpes-zoster-Infektionen** Anwendung. Es ist Mittel der Wahl gegen Herpes-simplex- und Varizella-zoster-Virus-Infektionen bei Patienten über 50 Jahren. Als unerwünschte Wirkungen können gastrointestinale und ZNS-Störungen auftreten. Eine gleichzeitige Gabe von Flucytosin bzw. 5-Fluorouracil ist kontraindiziert.

29.2.3 Trifluridin

Bei Trifluridin handelt es sich um eine mit einem Trifluormethylrest substituierte Pyrimidinbase, die sowohl die viralen als auch die humanen Polymerasen hemmt. Wegen seiner dadurch bedingten Toxizität wird Trifluridin nur **topisch** angewendet und zwar als Augentropfen bei **Herpes-simplex-Keratitis**.

29.3 Wirkstoffe gegen Zytomegalieviren

Zu den gegen Zytomegalie-Virus-Infektionen wirksamen Virostatika gehören **Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet** und **Cidofovir**.

29.3.1 Ganciclovir und Valganciclovir

Wirkungen: Der Wirkungsmechanismus von **Ganciclovir** ist ähnlich Aciclovir (S. 449), allerdings wird Ganciclovir auch in nichtinfizierten Zellen aktiviert. Die Konzentration seines Triphosphats liegt in infizierten Zellen etwa 100-mal höher als in nichtinfizierten Zellen. Darüber hinaus hemmt Ganciclovir nicht nur die Replikation der Vi-

rus-DNA, sondern auch die körpereigener Zellen – wenn auch in geringerem Ausmaß. Diese beiden Umstände bedingen eine im Vergleich zu Aciclovir höhere Toxizität bei oraler Gabe.

Bei **Valganciclovir** handelt es sich um ein Prodrug von Ganciclovir, es wird im Vergleich zu Ganciclovir nach oraler Gabe besser resorbiert.

Indikationen: Wegen der Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen sind Ganciclocir bzw. Valganciclovir systemisch nur zur Behandlung **schwerer CMV-Infektionen** bei HIV-Infizierten oder immunsupprimierten Patienten indiziert. Zur lokalen Anwendung hat Ganciclovir als Augengel die Indikation Herpes-simplex-Keratitis.

Pharmakokinetik: Ganciclovir wird nach oraler Gabe nur sehr schlecht resorbiert und daher entweder als Infusion oder topisch angewendet. Valganciclovir besitzt eine wesentlich bessere orale Bioverfügbarkeit. Die Ausscheidung erfolgt renal.

Unerwünschte Wirkungen: Aufgrund der geringen Selektivität von Ganciclovir und Valganciclovir kann es zu einer Knochenmarksuppression mit Leukopenie, seltener Thrombozytopenie, Anämie oder Panzytopenie kommen. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Ebrechen und hepatotoxische Effekte.

Kontraindikationen: Ganciclovir und Valganciclovir sind kontraindiziert bei jedweder Knochenmarksuppression, Schwangerschaft und Stillzeit.

29.3.2 Foscarnet

Das Pyrophosphatanalogon Foscarnet muss im Gegensatz zu den bisher besprochenen Virostatika nicht erst enzymatisch aktiviert werden. Es **hemmt** nichtkompetitiv die **DNA-Polymerase** von Herpesviren und die **Reverse Transkriptase** von HI-Viren, indem es deren Bindungsstelle für Pyrophosphat blockiert. Die viralen Polymerasen zeigen eine höhere Empfindlichkeit für den Wirkstoff als die körpereigenen.

Foscarnet wird als Infusion eingesetzt bei **schweren CMV-Infektionen** und Infektionen mit **aciclovirresistenten Herpesviren**. Wegen der geringeren Myelotoxizität ist eine Kombination mit Zidovudin (S. 452) möglich. Als Creme ist es zur Anwendung bei Herpes labialis zugelassen.

Unter Therapie mir Foscarnet kann es zu Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen kommen, außerdem zu Knochenmarkschädigung und neurotoxischen Effekten. Zu den Kontraindikationen von Foscarnet gehören Niereninsuffizienz, die Kombination mit anderen nephrotoxischen Substanzen, Schwangerschaft und Stillzeit.

29.3.3 Cidofovir

Cidofovir wird durch zelluläre Kinasen aktiviert und **hemmt** ebenfalls die virale **DNA-Polymerase**. Es hat ein relativ breites Wirkspektrum (Herpes-, Papilloma-, Adenoviren), wird aber nur als **Reservevirostatikum** in der Indikation **CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten** eingesetzt. Die Applikation erfolgt als Infusion. Seine Nephrotoxizität führt zu einer Dosislimitierung und macht eine Überwachung der Nierenfunktion notwendig. Cidofovir ist kontraindiziert bei Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und in der Stillzeit. Es darf keine gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente erfolgen.

29.4 Wirkstoffe gegen Influenzaviren

Als antivirale Mittel gegen Influenza-Viren stehen zur Verfügung:
- **Neuraminidasehemmer:** Oseltamivir, Zanamivir
- **Protonenkanalhemmer:** Amantadin.

29.4.1 Oseltamivir und Zanamivir

Wirkungen: Das von Influenzaviren exprimierte Enzym Neuraminidase ist an der Freisetzung der neu gebildeten Influenzaviren aus der Wirtszelle beteiligt. Eine selektive **Hemmung der Neuraminidase** bewirkt, dass die Viren an der infizierten Zelle haften und nicht freigesetzt werden können. Dadurch wird die Virusreplikation gehemmt. Neuraminidasehemmer verkürzen die Krankheitsdauer und mindern die Symptomatik. Allerdings müssen sie **innerhalb der ersten 1–2 Tage** nach Symptombeginn appliziert werden.

Indikationen: Neuraminidasehemmer sind bei Infektionen durch **Influenzaviren A und B** bei typischen Influenzasymptomen indiziert. Grundsätzlich können sie auch zur Prophylaxe eingesetzt werden, sind aber nicht in der Lage, eine Impfung zu ersetzen.

Pharmakokinetik: Zanamivir wird inhalativ verabreicht, da es bei oraler Gabe nicht ausreichend resorbiert wird. Oseltamivir ist ein Prodrug mit guter Bioverfügbarkeit. Es wird zur aktiven Carbonsäure metabolisiert, die gut gewebs- und v. a. lungengängig ist.

Unerwünschte Wirkungen: Oseltamivir führt in seltenen Fällen zu Übelkeit und Erbrechen. Zanamivir kann bei Asthmatikern Bronchospasmen auslösen.

Kontraindikationen: Zanamivir ist in der Stillzeit kontraindiziert.

29.4.2 Amantadin

Amantadin unterbindet das **Uncoating** (Nukleinsäurefreisetzung) der Viren, indem es über die **Hemmung von Protonenkanälen** eine Ansäuerung der Viruspartikel verhindert, die für die Freisetzung der viralen RNA essenziell ist. Die Applikation erfolgt peroral, die Bioverfügbarkeit ist gut.

Amantadin wird zur Therapie und Prophylaxe der **Influenza A** eingesetzt. Wegen Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen ist es nur **2. Wahl** nach den Neuraminidase-Inhibitoren und kommt heute eher in der Parkinsontherapie zum Einsatz (S. 393).

Zu den unerwünschten Wirkungen von Amantadin gehören Neurotoxizität (Reizbarkeit, Halluzinationen, Erregung bis hin zu Krampfanfällen) und Verstärkung anticholinerger Pharmaka (Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardie). Kontraindiziert ist Amantadin bei Verwirrtheitszuständen und Anfallsleiden, während Schwangerschaft und Stillzeit, bei höhergradiger Nieren- und Herzinsuffizienz sowie beim Engwinkelglaukom.

29.5 Wirkstoffe gegen Hepatitis-Viren

In der Therapie der Hepatitis werden eingesetzt:

- **Immunmodulatoren:** Interferon-α
- **Reverse-Transkriptase-Hemmer:** Lamivudin (S. 452), Tenofovir (S. 453)
- **Nukleosidanaloga:** Ribavirin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin

29.5.1 Interferon-α

Wirkungen: Die Interferone α und β sind Teil der endogenen Virusabwehr. Sie werden im Rahmen von Virusinfektionen von vielen Körperzellen gebildet und wirken als Zytokine. Sie induzieren u. a. die Bildung verschiedener Proteine, die mit der Virusreplikation interferieren, und dienen als Immunmodulatoren. Darüber hinaus zeigen sie antiproliferative Effekte.

Im Rahmen der Hepatitistherapie spielt insbesondere rekombinant hergestelltes **Interferon-α** eine Rolle. Durch **Pegylierung** (Kopplung an Polyethylenglykol) kann die Halbwertszeit von IF-α von 3–4 h auf bis zu 80 h verlängert werden (Peginterferon-α).

Indikationen: Interferon-α ist als Monotherapeutikum indiziert bei **akuter Hepatitis C** und **hochreplikativer chronischer Hepatitis B.** Peginterferon-α in Kombination mit Ribavirin wird eingesetzt bei der **chronischen Hepatitis C.**

Weitere Indikationen für Interferon-α sind malignes Melanom, chronische myeloische Leukämie, Nierenzellkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom und Kaposi-Sarkom.

Unerwünschte Wirkungen: Zu den allgemeinen unerwünschten Wirkungen der Interferone gehören unspezifische **grippeartige Symptome**, Depression, Angst- und Konzentrationsstörungen sowie Leuko- und Thrombozytopenien.

Weitere für Interferon-α spezifische unerwünschte Wirkungen sind Triggerung einer Hyper- oder Hypothyreose, Exazerbation von Autoimmunkrankheiten, Retinopathie, depressiv-ängstliche Symptome und Haarausfall.

Wechselwirkungen: Interferone erhöhen die Theophyllin-Plasmaspiegel.

Kontraindikationen: Kontraindiziert ist Interferon-α bei psychiatrischen Erkrankungen, Schilddrüsen- und Lebererkrankungen (Leberzirrhose), Herzinsuffizienz und KHK, Epilepsie, Alkoholabhängigkeit, Schwangerschaft und Autoimmunkrankheiten.

29.5.2 Ribavirin

Wirkungen: Ribavirin wirkt sowohl gegen **RNA-** als auch gegen **DNA-Viren** (HBV, Arena-Viren, RSV). Der Wirkmechanismus ist noch nicht zur Gänze geklärt. Als Nukleosidanalogon wird es zunächst größtenteils zu seinem Triphosphat metabolisiert. An der Wirkung scheinen aber auch das Mono- und das Diphosphat beteiligt zu sein. Es kommt u. a. zur **Hemmung der Guanosin-Monophosphat-Synthese** und als Folge zur Inhibition der Virusreplikation. Ribavirin-Triphosphat wird in die virale RNA eingebaut und führt zum **Kettenabbruch.**

Indikationen: Hauptindikation von Ribavirin in **Kombination mit Peginterferon-α** ist die **chronische Hepatitis C.** Weitere Indikationen sind Infektionen durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) bei Kindern und Lassa-Fieber.

Unerwünschte Wirkungen: Hierzu zählen insbesondere eine dosisabhängige hämolytische Anämie und Kopfschmerzen. Auch myelotoxische Effekte können beobachtet werden genauso wie gastrointestinale Störungen.

Kontraindikationen: Bei schweren Herz-, Nieren- oder Lebererkrankungen, Hämoglobinopathien, Schwangerschaft und Stillzeit darf Ribavirin nicht angewendet werden.

29.5.3 Adefovir

Das Nukleosidphosphonat Adefovir wird zur besseren oralen Verfügbarkeit in Form eines Prodrugs (**Adefovirdipivoxil**) eingesetzt. Adefovir wird in der infizierten Zelle in sein aktives Diphosphat umgesetzt, das kompetitiv die viralen **Polymerasen hemmt** und einen **Kettenabbruch** bewirkt. Außerdem hemmt es die virale **Reverse Transkriptase.** Adefovir ist gut bioverfügbar und wird renal eliminiert.

Indikation ist die **chronische Hepatitis B,** wobei Adefovir auch gegen lamivudinresistente Hepadnaviren wirksam ist. Adefovir ist nephrotoxisch, als weitere unerwünschte Wirkungen können gastrointestinale Störungen und Kopfschmerzen auftreten.

29.5.4 Entecavir und Telbivudin

Sowohl das Guanosin-Nukleosidanalogon Entecavir als auch das unphysiologische Thymidin-Enantiomer Telbivudin werden durch zelluläre Kinasen in ihre Triphosphate umgewandelt. Diese **hemmen die HBV-Polymerase** mit relativ hoher Selektivität, rufen einen **Kettenabbruch** hervor und beeinträchtigen im Fall von Entecavir auch die Funktion der viralen Reversen Transkriptase. Entecavir ist oral gut bioverfügbar und wird überwiegend unverändert renal eliminiert.

Beide Wirkstoffe sind besser wirksam als Lamivudin und zur Therapie der **chronischen Hepatitis B** zugelassen. Entecavir kann auch bei Lamivudin- und Adefovirresistenz eingesetzt werden. Bei Telbivudin entstehen häufiger Resistenzen.

Unerwünschte Wirkungen von **Entecavir** sind Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Erschöpfung. Bei **Telbi-**

vudin können Myopathien, gastrointestinale und neurologische Störungen auftreten. Letztere sind insbesondere bei Kombination mit Peginterferon-α in Form von peripheren Neuropathien zu beobachten. Telbivudin ist kontraindiziert in der Stillzeit und bei Leberzirrhose.

29.6 Wirkstoffe gegen HIV

Die **Retroviren**, zu denen auch das Human-Immunodeficiency-Virus (HIV) gehört, besitzen als Besonderheit eine **Reverse Transkriptase** (RT), die die virale RNA in DNA umschreibt (s. Mikrobiologie S. 639). Dieser Vorgang ist für die Replikation der Viren essenziell. Weitere für die Virusreplikation wichtige Enzyme sind die **Integrase** und die **Protease** (**Abb. 29.1**).

Zur Therapie von HIV-Infektionen stehen 6 Wirkstoffklassen zur Verfügung:

- **NRTI** (nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren): Zidovudin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Didanosin, Emtricitabin
- **NtRTI** (nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren): Tenofovir
- **NNRTI** (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren): Nevirapin, Efavirenz, Etravirin
- **PI** (Protease-Inhibitoren): Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Tipranavir
- **Integrase-Inhibitoren:** Raltegravir
- **Entry-Inhibitoren:** Maraviroc, Enfurtivide.

29.6.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

NRTI sind modifizierte Desoxynukleoside:

- Desoxyadenosin-Analoga: Abacavir
- Desoxycytidinanaloga: Emtricitabin, Lamivudin
- Desoxyinosinanaloga: Didanosin
- Thymidin-Analoga: Zidovudin, Stavudin

Wirkungen: Nach ihrer Aufnahme in die CD 4-positiven Zellen werden die NRTIs durch zelleigene Kinasen in ihre aktiven Triphosphate umgewandelt. Die entstandenen Triphosphatderivate inhibieren kompetitiv die **Reverse Transkriptase** (**Abb. 29.1**) und werden als **falscher Baustein** in die virale DNA eingebaut, was zu einem Kettenabbruch führt. Damit werden die Bildung der doppelsträngigen Virus-DNA und deren Einbau in das Zellgenom verhindert. Die zelleigene DNA-Polymerase bleibt weitestgehend unbeeinflusst, einige Substanzen inhibieren aber die DNA-Polymerase der Mitochondrien.

Indikationen: Alle Wirkstoffe sind als Teil der Kombinationstherapie bei HIV-Infektionen zugelassen. Lamivudin

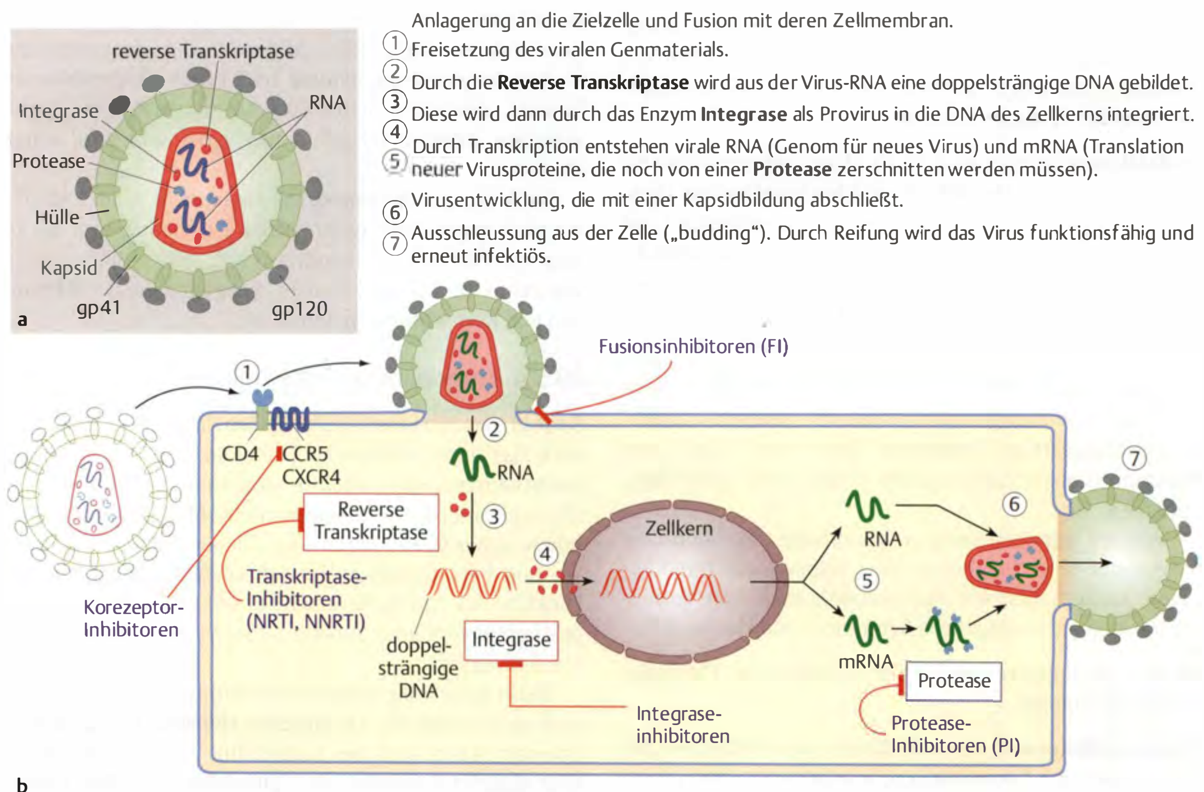


Abb. 29.1 HIV und Angriffspunkte antiretroviraler Wirkstoffe. a Struktur des HIV: Die Virushülle enthält die für die Infektion der Wirtszelle wichtigen Glykoproteine gp41 und gp120. **b** Replikaton und Angriffspunkte der wichtigsten anitretroviralen Wirkstoffe: gp120 bindet an den CD4-Rezeptor und an einen der beiden Korezeptoren (CCR5 bzw. CXCR4). Dadurch wird gp41 aktiviert, was zur Fusion der Virushülle mit der Zellmembran CD4-positiver Zellen führt. [aus: Baenkler et al., Duale Reihe Innere Medizin. Thieme, 2009]

ist in Kombination mit Peginterferon-α auch bei Hepatitis-B-Infektionen indiziert.

Pharmakokinetik: NRTI werden werden oral appliziert und renal eliminiert. Die Bioverfügbarkeit ist gut, nur bei Didanosin ist sie Schwankungen unterworfen. Alle NRTIs sind liquorgängig. Die Halbwertszeit der Triphosphatmetaboliten ist wesentlich länger als die der Ausgangssubstanzen. Resistenzentwicklungen sind häufig.

Unerwünschte Wirkungen: NRTI werden in der Regel gut vertragen. Bis auf **gastrointestinale Störungen** sind die unerwünschten Wirkungen substanzabhängig:

- Abacavir: immunallergische Reaktionen
- Emtricitabin: Hyperpigmentation der Haut
- Didanosin und Stavudin: periphere Neuropathie, Laktatazidose, Pankreatitis, Lipodystrophie
- Zidovudin: Kopfschmerzen, Knochenmarkdepression (Anämie, Leukopenie)
- Lamivudin: Kopfschmerzen, periphere Neuropathie.

Kontraindikationen: Die Einnahme von NRTIs ist während des 1. Trimenons kontraindiziert, weiterhin wirkstoffabhängig bei Pankreaserkrankungen, Neuropathien und Alkoholmissbrauch. Während der Einnahme von NRTIs sollte – mit Ausnahme von Zidovudin – nicht gestillt werden. Zidovudin ist aufgrund seiner Knochenmarktoxizität bei Patienten mit Leukopenien und Anämien kontraindiziert.

29.6.2 Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTI)

Der einzige NtRTI, der gegen Retroviren eingesetzt wird, ist **Tenofovir**. Er wird in Form seiner Vorstufe **Tenofovir-disoproxil** oral eingenommen, da diese besser resorbierbar ist. Der Wirkmechanismus entspricht dem von Adefovir (S. 451). Das Wirkspektrum von Tenofovir umfasst HBV und HIV, zugelassen ist der Wirkstoff in Deutschland derzeit zur Kombinationstherapie von HIV-Infektionen.

Die Verträglichkeit von Tenofovir ist gut, als unerwünschte Wirkungen können gastrointestinale oder zentralnervöse Störungen auftreten. Tenofovir ist in der Stillzeit kontraindiziert, eine Kombination mit Didanosin ist zu vermeiden.

29.6.3 Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Die NNRTIs Nevirapin, Efavirenz und Etravirin sind von unterschiedlicher chemischer Struktur. Es besteht keinerlei Ähnlichkeit zu Nukleosiden.

Wirkungen: NNRTIs sind **direkt aktiv**, d.h. sie müssen im Gegensatz zu NRTIs nicht phosphoryliert werden. Sie hemmen **nichtkompetitiv** die Reverse Transkriptase, indem sie mit hoher Affinität in der Nähe des aktiven Zentrums binden (**Abb. 29.1**). Dies führt über eine Konformationsänderung des Enzyms zu dessen Aktivitätsminderung. NNRTIs senken auf der einen Seite die Viruslast effektiver als NRTIs, auf der anderen Seite kommt es schneller zur Resistenzentwicklung. NNRTIs wirken nur gegen **HIV-1**. Bei gleichzeitiger Anwendung von NRTIs kommt es zu einer synergistischen Wirkung.

Indikationen: NNRTIs werden in der **Kombinationstherapie bei HIV-Infektionen** eingesetzt.

Pharmakokinetik: Die gute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe wird – außer bei Neviparin – auch durch die gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit nicht beeinträchtigt. An der Metabolisierung ist u. a. CYP 3A4 beteiligt.

Unerwünschte Wirkungen: Bei allen Wirkstoffen können Leberwerterhöhung und Exantheme auftreten, bei Efivirenz und Neviparin auch das Stevens-Johnson-Syndrom. Bei Efavirenz und Nevirapin kann es außerdem zu zentralnervösen Störungen, bei Efavirenz auch zu gastrointestinalen Störungen kommen.

Kontraindikationen: Alle NNRTIs sind in der Stillzeit kontraindiziert, Efavirenz und Neviparin außerdem bei Leberfunktionsstörungen und Schwangerschaft. Efavirenz sollte nicht bei Kindern unter 3 Jahren verwendet werden.

29.6.4 Protease-Inhibitoren (PI)

Die wichtigsten Wirkstoffe, die zu den Protease-Hemmstoffen gehören, sind Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Darunavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Tipranavir und Atazanavir.

Wirkungen: PIs hemmen die HIV-Proteasen. Dabei binden sie kompetitiv an das aktive Zentrum der Protease, werden dabei selbst allerdings nicht gespalten. Das Enzym ist damit blockiert, die neu entstandenen Virusproteine können nicht zerschnitten werden (**Abb. 29.1**). Die **Viruspartikelreifung** wird unterbunden. Das Wirkspektrum der PIs umfasst **HIV-1** und **HIV-2**.

PI senken sehr effizient die Viruslast. Bei Monotherapie treten frühzeitig Resistenzen auf, diese Entwicklung wird durch den Einsatz in der Kombinationstherapie verzögert.

Indikationen: PIs werden zusammen mit jeweils 2 NRTIs in der **Kombinationstherapie von HIV-Infektionen** eingesetzt.

Pharmakokinetik: Bei den meisten Substanzen (nicht Indinavir) verbessert die gleichzeitge Einnahme einer Mahlzeit die Bioverfügbarkeit. Die ZNS-Gängigkeit ist schlecht. PIs werden über das CYP-450-System metabolisiert (CYP 3A4) und beeinflussen damit z.T. ihren eigenen Metabolismus.

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen betreffen v.a. gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Hautausschläge und Erschöpfung. Je nach Wirkstoff können weiterhin Hyperbilirubinämien, gesteigerte Transaminasewerte oder Nephrolithiasis auftreten. Insbesondere bei Langzeittherapie können wegen der Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel Lipodystrophie, metabolisches Syndrom, Hypertriglyzerid- und Hyper-

cholesterinämien, gestörte Glukosetoleranz und Hyperlaktatämie beobachtet werden.

Wechselwirkungen: Ritonavir erhöht den Plasmaspiegel anderer PIs, indem es deren Metabolisierung verzögert. Dies ist Grundlage der sog. **Boosterung**: Viele der PIs werden in Kombination mit niedrigdosiertem Ritonavir eingesetzt und ihre Wirkung damit verbessert.

Dadurch, dass die PIs die CYP-Enzyme in ihrer Aktivität beeinflussen können, kommt es zu einer Vielzahl an Arzneimittelinteraktionen.

Kontraindikationen: Leberfunktionsstörungen gelten als relative Kontraindikation. Darunavir und Nelfinavir dürfen in der Stillzeit nicht eingesetzt werden.

29.6.5 Integrase-Inibitoren

Integrase-Inhibitoren dienen als **Reservemittel**, einziger bisher zugelassener Wirkstoff ist Raltegravir.

Wirkungen: Die virale HIV-Integrase katalysiert die Einschleusung des viralen DNA-Doppelstrangs in das Zellgenom (**Abb. 29.1**). Dieser Prozess wird von Raltegravir inhibiert, die Virusreplikation wird damit verhindert.

Indikationen: Der Einsatz von Raltegravir beschränkt sich auf die **Kombinationstherapie bei HIV-Infektionen**.

Unerwünschte Wirkungen: Raltegravir gilt bisher als gut verträglich.

Wechselwirkungen: Kombinationen mit Rifampicin müssen vermieden werden, da Letzteres die Plasmaspiegel von Raltegravir senkt.

Kontraindikationen: Raltegravir darf während Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden.

29.6.6 Entry-Inibitoren

Es gibt 2 Gruppen der Entry-Inhibitoren:
- **Korezeptor-Inhibitoren:** Maraviroc
- **Fusionsinhibitoren:** Enfuvirtid

Entry-Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die Wirtszelle (**Abb. 29.1**).

Wirkungen: **Maraviroc** ist ein nichtkompetitiver **CCR5-Rezeptor-Antagonist**. Der Chemokinrezeptor CCR5 dient als Korezeptor für gp120 bei der Fusion von Virushülle und Zellmembran (**Abb. 29.1**). Anstatt des CCR5 nutzen manche HI-Viren auch CXCR4 als Korezeptor, bei diesen Viren ist Maraviroc nicht wirksam. Die Bindung von Maraviroc an den CCR5-Korezeptor inhibiert den Eintritt des HI-Virus in die CD4-Zellen.

Enfuvirtid bindet an ein Hüllprotein des Virus (gp41) und blockiert die Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran (**Abb. 29.1**). Das Virusgenom kann so nicht in die Zielzelle entlassen werden.

Indikationen: **Maraviroc** kommt nur bei solchen Patienten zum Einsatz, bei denen **R5-tropes HIV-1** nachgewiesen werden kann. Es wird stets mit anderen retroviralen Wirkstoffen kombiniert. Resistenzen sind häufig.

Enfuvirtid darf nur in **Kombination** mit anderen antiretroviralen Substanzen verabreicht werden und ist nur gegen **HIV-1** wirksam.

> MERKE Entry-Inhibitoren gelten als **Reservemittel** für Patienten, die auf die konventionelle Kombinationstherapien nicht mehr ansprechen bzw. diese nicht vertragen.

Pharmakokinetik: **Maraviroc** wird **peroral** appliziert, die Bioverfügbarkeit ist mäßig. **Enfuvirtid** muss als Peptid **subkutan** appliziert werden, bei oraler Applikation würde es im Magen-Darm-Trakt abgebaut.

Unerwünschte Wirkungen: **Maraviroc** ist prinzipiell gut verträglich. Es kann lebertoxische Wirkungen zeigen, weswegen erhöhte Vorsicht bei Patienten mit Lebererkrankungen wie z. B. Hepatitis B oder C geboten ist.

Enfuvirtid ruft häufig lokale Reaktionen am Injektionsort, Kopfschmerzen und zentralnervöse Störungen hervor. Seltener sind grippeähnliche Symptome, Neuropathien und Infektanfälligkeit (Pneumonien).

Kontraindikationen: Maraviroc darf nicht verabreicht werden bei Kindern und einer Soja- oder Erdnussüberempfindlichkeit.

30 Beeinflussung des Tumorwachstums

30.1 Grundlagen

Konventionelle Zytostatika wirken **unselektiv** auf proliferierende Zellen, weshalb sie auch Nicht-Tumorzellen mit hoher Teilungsrate beeinflussen. Entgegen ihrem Namen haben viele Zytostatika nicht nur zytostatische Effekte, sondern wirken über Apoptoseinduktion auch zytotoxisch. **Zielgerichtete Tumortherapeutika** greifen dagegen an Strukturen an, die vorwiegend für Tumorzellen typisch sind.

Konventionelle Zytostatika: Folgende Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien (**Tab. 30.1** und **Abb. 30.1**) werden in der klassischen Tumortherapie eingesetzt:
- Antimetaboliten
- Alkylanzien
- Topoisomerase-Hemmer
- Mitosehemmer
- zytostatisch wirkende Antibiotika
- Asparaginase
- Hydroxyharnstoff.

Die geringe Selektivität der Zytostatika für Tumorgewebe bedingt ihre allgemeinen **unerwünschten Wirkungen**. Sie leiten sich v. a. aus der Schädigung von hochproliferativen Geweben ab:
- **Knochenmark:** gestörte Hämatopoese (Granulozytopenie, Agranulozytose, Lymphopenie, Thrombopenie, Anämie)
- **Schleimhaut des Verdauungstraktes:** Mukositis mit Stomatitis, Ösophagitis, Enteritis mit Diarrhö
- **Haarwurzeln:** Haarausfall
- **Keimdrüsen:** Azoospermie, fehlende Ovulation.

Tab. 30.1 Übersicht der Zytostatika

Gruppe		Wirkprinzip
Antimetaboliten	• Folsäureanaloga	• Hemmung der Nukleotidsynthese (Dihydrofolat-Reduktase-Inhibierung)
	• Pyrimidinanaloga	• Kettenabbruch durch falsche DNA-Bausteine und Hemmung der Nukleotidsynthese
	• Purinanaloga	• ähnlich Pyrimidinanaloga, zudem Inhibierung der Synthese von Purinbasen
Alkylanzien	• verschiedene Gruppen	• Alkylierung von DNA und RNA mit Vernetzung der DNA- bzw. RNA-Stränge (cross linking)
Antibiotika	• Anthrazykline, Mitoxantron	• Einlagerung in die DNA, dadurch Behinderung der Replikation und Transkription
	• Bleomycin	• Bildung von Hydroxyl-Radikalen
	• Mitomycin	• Alkylierung der DNA
Topoisomerase-Inhibitoren	• Topotecan, Etoposid	• Inhibierung des Verschlusses enzyminduzierter Strangbrüche
Mitosehemmstoffe	• Vinca-Alkaloide	• Hemmung der Mikrotubuli-Synthese
	• Taxane	• Hemmung des Ab- und Umbaus der Mikrotubuli
Asparaginase	–	• Hydrolysierung von Asparagin, dadurch Hemmung der Proteinsynthese
Hydroxyharnstoff	–	• Hemmung der Ribonukleotidreduktase

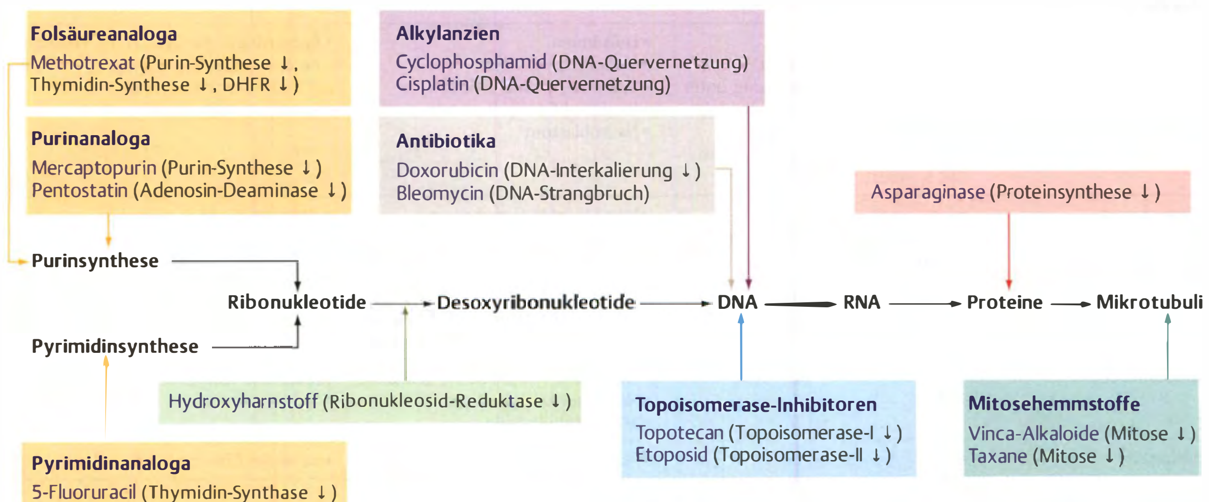


Abb. 30.1 **Angriffspunkte der konventionellen Zytostatika.** Die Nennung der Wirkstoffe ist beispielhaft. ↓: Hemmung. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Darüberhinaus wirken Zytostatika potenziell mutagen, karzinogen und teratogen. Weitere, unspezifische unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Die spezifischen Nebenwirkungen sind bei den einzelnen Wirkstoffgruppen angegeben.

Es lassen sich grundsätzlich phasenspezifische von zyklusspezifischen Wirkstoffen unterscheiden:

Phasenspezifische Zytostatika: Diese Wirkstoffe zeichnen sich dadurch aus, dass sie nur in bestimmten Phasen des Zellzyklus wirksam sind. Daher ist eher die Dauer der Therapie entscheidend und nicht die Konzentration. Zu dieser Gruppe gehören Antimetaboliten und Mitosehemmstoffe.

Zyklusspezifische Zytostatika: Sie wirken phasenunspezifisch, hier ist eher die Konzentration ausschlaggebend. Zu dieser Gruppe gehören Alkylanzien, zytostatische Antibiotika, Nitrosoharnstoffe, Dacarbazin, Procarbazin und Platinkomplexverbindungen.

MERKE Auf Tumorzellen, die sich in der G_0-Phase befinden, haben Zytostatika keine oder eine nur sehr geringe Wirkung.

Zielgerichtete Tumortherapeutika: Zu den neueren antineoplastisch wirkenden Substanzen zählen:
- monoklonale Antikörper
- Tyrosinkinase-Hemmer
- Hormone und Hormon-Antagonisten.

Diese Substanzen wirken zyklusunabhängig. Sie greifen an Besonderheiten der neoplastischen Zellen an wie z. B. an überexprimierten Rezeptoren, Enzymen mit abnormer Aktivität oder neoplasietypischen Proteinen.

30.2 Konventionelle Zytostatika

30.2.1 Alkylanzien

Zu den Alkylanzien zählen:
- **Stickstoff-Lost-Verbindungen:** Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chorambucil, Melphalan
- **Alkylsulfonate und Ethylenimine:** Busulfan, Thiotepa
- **Nitrosoharnstoffe:** Carmustin, Lomustin
- **Platinverbindungen:** Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin
- **Hydrazinderivate:** Procarbazin, Dacarzabin, Temolozomid.

Wirkungen: Alkylanzien binden an DNA, RNA und Proteine und übertragen dabei eine Alkylgruppe. Als Folge kommt es zu einer Vernetzung zwischen den oder innerhalb der DNA- und RNA-Stränge(n) (cross linking), zur Bildung abnormer Basenpaarungen und zu Strangbrüchen, wodurch DNA-Replikation und Zellteilung verhindert werden. Es werden auch immunsuppressive Effekte beobachtet.

Stickstoff-Lost-Verbindungen enthalten eine Chlorethylgruppe. Sie werden am Wirkort zunächst durch Abgabe des Cl^- in ihren zytotoxisch wirksamen **aktiven Metaboliten** (Carbonium- oder Aziridinium-Ion) umgewandelt.

Indikationen: Alkylanzien sind indiziert bei soliden Tumoren verschiedener Organe und lymphatischen Erkrankungen (**Tab. 30.2**).

Unerwünschte Wirkungen: Neben den allgemeinen Nebenwirkungen (S. 455) bestehen wirkstoffspezifische Effekte (**Tab. 30.2**). Die Myelosuppression ist für alle Alkylanzien bei der Dosisfindung limitierend.

Tab. 30.2 **Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Alkylanzien**

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Stickstoff-Lost-Verbindungen			
Cyclophosphamid	• p. o. oder i. v. • Aktivierung in der Leber • hepatische Metabolisierung unter Bildung toxischer Abbauprodukte • renale Elimination • Einsatz als Immunsuppressivum (s. S. 463)	• Leukämien • maligne Lymphome • Mamma-, Ovarial-, Hoden-Ca • Bronchial-Ca • Neuroblastom	• hämorrhagische Zystitis mit Hämaturie durch das Abbauprodukt Acrolein (Prophylaxe mit Mesna) • in hohen Dosen kardiotoxisch
Trofosfamid	• p. o. • Cyclophosphamid-Analogon	• Non-Hodgkin-Lymphom	• siehe bei Cyclophosphamid
Ifosphamid	• p. o. und i. v. • Aktivierung in der Leber • Cyclophosphamid-Analogon	• Hodentumoren • Weichteilsarkome • Bronchial-Ca • Zervix- und Ovarial-Ca	• siehe bei Cyclophosphamid • reversible Enzephalopathie
Chlorambucil	• p. o.	• chronische lymphatische Leukämie • Non-Hodgkin-Lymphom • Makroglobulinämie	• reversible Lungenfibrose
Melphalan	• p. o.	• Plasmozytom	• siehe bei Chlorambucil
Alkylsulfonate			

Tab. 30.2 Fortsetzung

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Busulfan	• p. o. und i. v. • wird bei Kindern in hoher Dosierung bis zu 4-mal schneller metabolisiert	• chronische myeloische Leukämie (palliativ) • Konditionierung vor Stammzelltransplantation	• starke Knochenmarksuppression mit lang anhaltender Neutropenie • Hyperpigmentierung • Lungenfibrose • in hoher Dosierung neuro- und hepatotoxisch
Ethylenimine			
Thiotepa	• i. v. oder topisch	• systemisch: karzinomatöse Pleuraergüsse • lokal: Harnblasenkarzinom	• neurotoxisch • Mukositis
Nitrosoharnstoffe (Harnstoff-Lost-Verbindungen)			
Carmustin	• Implantat • stark lipophil	• Gliom und Glioblastom	• interstitielle Pneumonitis
Lomustin	• p. o. • stark lipophil	• primäre Hirntumoren • Hirnmetastasen • Hodgkin-Lymphom • kleinzelliges Bronchial-Ca	• hepato- und nephrotoxisch
Platinverbindungen			
Cisplatin	• i. v.	• Bronchial-Ca • Hoden-, Ovarial-Ca • Osteosarkome • Blasen- und Ösophagus-Ca	• starke emetogene Potenz • nephrotoxisch • ototoxisch • periphere Neuropathien
Carboplatin	• i. v.	• kleinzelliges Bronchial-Ca • Ovarial-Ca • Zervix-Ca (palliativ)	• starke emetogene Potenz • neurotoxisch • nephrotoxisch
Oxaliplatin	• i. v.	• kolorektales Ca	• Mukositis • sensorische Neuropathien
Hydrozinderivate			
Procarbazin	• p. o. • bei tyraminhaltiger Nahrung Gefahr der Hypertonie	• Hodgkin-Lymphom	• Alkoholunverträglichkeit • Depression • Azoospermie • genotoxisch
Dacarbazin	• i. v. • Aktivierung in der Leber	• malignes Melanom • Hodgkin-Lymphom • Weichteilsarkome	• starke emetogene Potenz • Exantheme
Temozolomid	• in der Regel p. o. (auch i. v. möglich)	• Glioblastom • anaplastisches Astrozytom	• siehe bei Dacarbazin • Photosensitivität

30.2.2 Antimetaboliten

Die Antimetaboliten (**Abb. 30.2**) lassen sich unterteilen in:

- **Folsäure-Analoga:** Methotrexat, Pemetrexed
- **Pyrimidin-Analoga:** Cytarabin, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Tegafur, Capecitabin
- **Purin-Analoga:** 6-Mercaptopurin, Tioguanin, Pentostatin, Fludarabin, Cladribin.

Antimetaboliten sind phasenspezifische Zytostatika und wirken bevorzugt in der S-Phase.

Wirkungen: Antimetaboliten interferieren mit der Nukleinsäuresynthese, indem sie die Nukleotidbildung inhibieren oder als falsche Nukleotid-Bausteine die DNA-Replikation hemmen.

Folsäure-Analoga (Folsäureantagonisten): Sie hemmen die **Dihydrofolat-Reduktase**, zu der sie eine höhere Affinität besitzen als deren natürlicher Ligand Dihydrofolsäure. Die Bildung von Tetrahydrofolsäure wird dadurch inhibiert. Da Tetrahydrofolsäure C 1-Donor bei der Synthese von Purinen und Thymidin ist, wird auf diesem Weg die Nukleotidsynthese gehemmt. **Methotrexat** (MTX) bindet außerdem im Zytosol mehrere Glutamatmoleküle und das entstandene **Methotrexatpolyglutamat** kann die Zelle nicht mehr verlassen. Es akkumuliert und erzeugt so einen weiteren zytotoxischen Effekt. **Permetrexed** inhibiert zusätzlich zur Dihydrofolat-Reduktase die **Thymidilat-Synthase** und die Glycin-Ribonukleotid-Formyltransferase, sodass die Thymidin- und Purinnukleotidsynthese gehemmt werden.

Pyrimidin-Analoga: Hierbei handelt es sich um modifizierte Nukleoside, wobei bei Fluorouracil ein Basenrest durch Fluor ersetzt und bei den Cytidinen Cytarabin und Gemcitabin der Zucker gegen Arabinose ausgetauscht bzw. die Desoxyribose mit 2 Fluoratomen substituiert wurde. Sie werden zunächst zu ihrem jeweiligen Nukleotid phosphoryliert. Die **Cytarabin-** und **Gemcitabin-Triphosphate** werden direkt in die DNA eingebaut, was zum

Kettenabbruch führt. **Fluoruridin-Monophosphat** hemmt die **Thymidilat-Synthetase** und damit die Thymidinnukleotidsynthese. **Fluoruridin-Triphosphat** wird ebenfalls als falscher Baustein in die Nukleinsäuren eingebaut. Die Gabe von Folinsäure erhöht die zytotoxische Wirkung von 5-Fluorouracil. **Tegafur** und **Capecitabin** sind Prodrug von Fluorouracil.

Purin-Analoga: Auch **Mercaptopurin** und **Tioguanin** müssen zunächst in ihre Nukleotide (Monophosphate) umgewandelt werden. Ihr Wirkmechanismus ähnelt dem der Pyrimidin-Analoga. Zusätzlich hemmen sie die Reaktion von Inosinmonophosphat zu AMP und GMP. **Pentostatin** hemmt über die Inhibierung der Adenosin-Desaminase die Ribonukleotid-Reduktase und damit die DNA-Synthese. **Cladribin** und **Fludarabin** hemmen nach Phosphorylierung direkt die Ribonukleotid-Reduktase, Fludarabin auch die DNA-Polymerase.

Indikationen: Siehe **Tab. 30.3**.

Unerwünschte Wirkungen: Bei den allgemeinen Nebenwirkungen (S. 455) stehen Übelkeit und Knochenmarksuppression im Vordergrund. Darüberhinaus gibt es wirkstoffspezifische Effekte (**Tab. 30.3**).

30.2.3 Mitosehemmstoffe

Mitosehemmstoffe lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

- **Vinca-Alkaloide:** Vincristin, Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin
- **Taxane:** Paclitaxel, Docetaxel

Sie wirken **phasenspezifisch** und zwar durch Blockierung des Zellzyklus vorwiegend in der **G2-** (nur Taxane) bzw. **M-Phase**.

Wirkungen: Der Angriffspunkt beider Wirkstoffgruppen ist die β-Tubulin-Untereinheit.

Vinca-Alkaloide: Sie inhibieren die **Polymerisation** von β-Tubulin und α-Tubulin zu den **Mikrotubuli**. Es werden kei-

Folsäure-Analoga

Reste	R_1	R_2
Folsäure	OH	H
Methotrexat	NH_2	CH_3

Purin-Analoga

Reste	R_1	R_2
Adenin	NH_2	H
Guanin	OH	NH_2
6-Mercaptopurin	SH	H
6-Thioguanin	SH	NH_2

Pyrimidin-Analoga

Reste	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
Cytosin	H	OH	NH_2	H	H
Thymin	H	OH	OH	CH_3	H
Uracil	H	OH	OH	H	H
Cytarabin	Arabinose	OH	NH_2	H	H
5-Fluorouracil	H	OH	OH	F	H

Abb. 30.2 Struktur der Antimetaboliten. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Tab. 30.3 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Antimetaboliten

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Folsäure-Analoga			
Methotrexat	• i. v. (p. o. nur in niedriger Dosierung) • renale Elimination • akkumuliert in Ergüssen • zytotoxische Effekte durch **Folinsäure** (Leucovorin) antagonisierbar • Immunsuppressivum (S. 463)	• Osteosarkom • Leukämien • Lymphome • Chorion-Ca • Mamma-Ca • Autoimmunkrankheiten (rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasis)	• interstitielle Pneumonitis • Mukositis • nephro- und hepatotoxisch • Haarausfall
Pemetrexed	• i. v. • renale Elimination • Folsäure und Vit.-B_{12}-Gabe zur Nebenwirkungsprophylaxe	• fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchial-Ca • Pleuramesotheliom (Kombination mit Cisplatin)	• siehe bei Methotrexat • sensorische Neuropathie
Pyrimidin-Analoga			
5-Fluorouracil	• i. v. • gute Liquorgängigkeit • vor Therapiebeginn Test auf genetischen DPD-Mangel empfohlen	• kolorektales Ca • Mamma-Ca • Pankreas-, Magen-Ca • lokal: aktinische Keratose, Basaliom	• Hand-Fuß-Syndrom • hepatotoxisch • Stomatitis • Hyperurikämie • Bronchospasmus
Tegafur	• p. o. • gleichzeitige Gabe von Uracil notwendig • Prodrug von Fluorouracil	• kolorektales Ca	• wie bei Fluorouracil, insgesamt aber seltener

Tab. 30.3 Fortsetzung

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Capecitabin	• p. o. • Prodrug von Fluorouracil	• kolorektales Ca • Magen-Ca • Mamma-Ca	• siehe bei Fluorouracil
Cytarabin	• i. v.	• akute myeloische Leukämie • chronische myeloische Leukämie • Non-Hodgkin-Lymphom	• Mukositis • Cerebellitis • hepatotoxisch • pulmotoxisch
Gemcitabin	• i. v.	• Pankreas-Ca • nichtkleinzelliges Bronchial-Ca • Harnblasen-Ca	• febrile Neutropenie • Exanthem
Purin-Analoga			
6-Mercaptopurin	• p. o. • Metabolisierung durch Xanthinoxidase, daher Dosisreduktion bei gleichzeitiger Allopurinolgabe (Xanthinoxidase-Hemmer) • Wirkungsverstärkung bei genetischem TPMT*-Mangel • Immunsuppressivum (S. 463)	• akute lymphatische Leukämie • akute myeloische Leukämie	• Cholestase • hepatotoxisch • Stomatitis • Hyperurikämie
Tioguanin	• p. o. • Wirkungsverstärkung bei genetischem TPMT-Mangel	• akute myeloische Leukämie • akute lymphatische Leukämie	• Leber- und Nierenfunktionsstörungen
Pentostatin	• i. v. • Kreatinin-Clearence beachten (> 60 ml/min)	• Haarzell-Leukämie	• Herpes-zoster-Infektionen • Exantheme • nephrotoxisch
Fludarabin	• i. v. • nicht mit Pentostatin kombinieren	• chronische lymphatische Leukämie	• Exanthem • Neuropathien
Cladribin	• i. v.	• Haarzellleukämie (Mittel der Wahl)	• Neutropenien • Infektionen, Fieber • Exanthem

* Thiopurinmethyltransferase

ne Mitosespindeln ausgebildet, wodurch die Zellteilung gehemmt wird. Da Mikrotubuli auch beim axonalen Transport eine Rolle spielen, wirken viele Vinca-Alkaloide neurotoxisch.

Taxane: Sie stabilisieren die Mikrotubuli, **verhindern** damit aber auch deren **Um- und Abbau**. Die in der G2-Phase entstandenen Spindeln bleiben bestehen, weshalb keine Mitosespindeln polymerisiert werden können. Die Zellen sterben ab.

Indikationen: Siehe **Tab. 30.4**.

Unerwünschte Wirkungen: Als allgemeine Nebenwirkung (S. 455) ist die Knochenmarksuppression am stärksten ausgeprägt. Eine Ausnahme bildet Vincristin, bei dem die Neurotoxizität (periphere Neuropathie) im Vordergrund steht. Zu weiteren wirkstoffspezifischen Effekten siehe **Tab. 30.4**.

MERKE Eine paravenöse Applikation führt bei allen Mitosehemmern zu schweren Nekrosen.

30.2.4 Topoisomerase-Inhibitoren

Die Einteilung der Topoisomerase-Inhibitoren erfolgt nach der gehemmten Enzymform:

- **Topoisomerase I:** Topotecan, Irinotecan
- **Topoisomerase II:** Etoposid.

Bei der Replikation der DNA in der S-Phase wird zunächst der DNA-Doppelstrang geöffnet, damit beide Teilstränge als Template für die neu entstehenden komplementären Stränge dienen können. Um den Doppelstrang zu öffnen und damit den Replikationsursprung zugänglich zu machen, muss die DNA-Superhelix an der entsprechenden Stelle entwunden werden. Dadurch entstehen an anderen Stellen Verwindungen, denen die Topoisomerasen entgegenwirken. Sie erreichen dies durch Einzel- (**Topoisomerasen I**) oder Doppelstrangbrüche (**Topoisomerasen II**) und dem Wiederverschließen der Stränge nach der Entwindung.

Wirkungen: Die Topoisomerase-Inhibitoren vermindern die Aktivität der Topoisomerasen und stabilisieren gleichzeitig deren Bindung an der DNA. Als Folge können die Enzyme die von ihnen initiierten Einzel- bzw. Doppelstrangbrüche nicht mehr schließen.

Indikationen: Siehe **Tab. 30.5**

Unerwünschte Wirkungen: Bei den allgemeinen Nebenwirkungen (S. 455) steht die Knochenmarksuppression im Vordergrund. Sie ist dosislimitierend. Darüber hinaus gibt es wirkstoffspezifische Effekte (**Tab. 30.5**).

30.2.5 Zytostatisch wirkende Antibiotika

Die zytostatisch wirkenden Antibiotika werden wegen ihrer ausgeprägten Toxizität nicht zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt.

Tab. 30.4 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Mitosehemmstoffe

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Vinca-Alkaloide			
Vinblastin	• i. v. • biliäre Elimination	• Lymphome • Hoden-Ca • Mamma-Ca	• stark knochenmarktoxisch • Parästhesien • Reflexverlust
Vincristin	• i. v. • biliäre Elimination	• akute lymphatische Leukämie • Lymphome • Sarkome • Mamma-Ca • kleinzelliges Bronchial-Ca • Neuroblastom	• stark neurotoxisch • Parästhesien • Reflexverlust • Obstipation • Abdominalkrämpfe • Blasenatonie
Vindesin	• i. v. • Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen • biliäre Elimination	• akute lymphatische Leukämie • chronische myeolische Leukämie • Lymphome • nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	• Stomatitis • Obstipation • periphere Neuropathien
Vinorelbin	• i. v. und p. o. • Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen • biliäre Elimination	• nichtkleinzelliges Bronchial-Ca • Mamma-Ca	• siehe bei Vincristin
Taxane			
Paclitaxel	• i. v.	• Ovarial-, Mamma-Ca • nichtkleinzelliges Bronchial-Ca • Kaposi-Sarkom	• Neuropathien
Docetaxel	• i. v.	• Mamma-Ca • Prostata-Ca • nichtkleinzelliges Bronchial-Ca • Magen-Ca	• gesteigerte Infektanfälligkeit • Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hypotonie und Bronchospasmen

Tab. 30.5 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Topoisomerase-Inhibitoren

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Topoisomerase-I-Inhibitoren			
Topotecan	• i. v. oder p. o. • renale Elimination	• Ovarial-, Zervix-Ca • kleinzelliges Bronchial-Ca	• febrile Neutropenie • schwere Diarrhö • Mukositis
Irinotecan	• i. v. • Aktivierung in der Leber (Prodrug) • biliäre Elimination	• kolorektales Ca	• schwere Diarrhö • akutes cholinerges Syndrom
Topoisomerase-II-Inhibitoren			
Etoposid	• i. v. oder p. o. • renale Elimination • geringe ZNS-Gängigkeit	• Bronchial-Ca • Lymphome • akute myeloische Leukämie • Hodentumoren • Chorion-, Ovarial-Ca	• anaphylaktoide Reaktionen • mixed lineage leucemia

Wirkungen: Die Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen ist unterschiedlich:

Mitoxantron und Anthrazykline: Zu den Anthrazyklinen zählen Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin und Epirubicin (**Tab. 30.6**). Sie gehören zusammen mit Mitoxantron zu den **interkalierenden Antibiotika**, d. h. sie lagern sich – begünstigt durch ihr planares Ringsystem – zwischen den Basenpaaren in die DNA-Stränge ein und behindern die Replikation und Transkription. Als weitere zytotoxische Effekte hemmen sie die **Topoisomerase II** und bilden zellschädigende **Radikale**. Ihre Wirkung ist insgesamt zellzyklusunabhängig.

Bleomycin: Hauptsächlicher Wirkmechanismus von Bleomycin ist die Bildung von **Hydroxyl-Radikalen**. Außerdem kommt es zu einer Komplexbildung mit Fe^{2+}. Dieser Komplex **interkaliert** mit der DNA. Die Folge beider Mechanismen sind Fragmentierungen der DNA und eine Replikationshemmung.

Mitomycin: Dieser Wirkstoff alkyliert die DNA. Es kommt zur Bildung von DNA-Quervernetzungen und einer Hemmung der DNA- und RNA-Synthese.

Indikationen: Siehe **Tab. 30.6**.

Unerwünschte Wirkungen: Die Knochenmarksuppression ist meist die dosislimitierende Nebenwirkung. Wichtig zu

Tab. 30.6 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der zytostatisch wirkenden Antibiotika

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Doxorubicin	• i. v. • Anreicherung im Gewebe • primär biliäre Elimination	• Lymphome • kleinzelliges Bronchial-Ca • Mamma-, Endometrium-, Ovarial-Ca • Harnblasenkarzinome • Weichteilsarkome • Osteosarkom • Kaposi-Sarkom • Schilddrüsen-Ca	• kardiotoxisch • EKG-Veränderungen • Herzrhythmusstörungen • Kardiomyopathie (Spätfolge)
Daunorubicin	• i. v. • Anreicherung im Gewebe • primär biliäre Elimination	• akute lymphatische Leukämie • akute myeloische Leukämie	• siehe bei Doxorubicin, die Kardiotoxizität ist aber geringer
Epirubicin	• i. v. oder topisch • Anreicherung im Gewebe • primär biliäre Elimination	• Mamma-, Ovarial-Ca • kleinzelliges Bronchial-Ca • Magen-Ca • lokal: Harnblasen-Ca	• geringere Kardiotoxizität
Idarubicin	• i. v. oder p. o. • höhere Zytotoxizität durch bessere Aufnahme in die Zelle	• akute myeloische Leukämie	• siehe bei Epirubicin
Mitoxantron	• i. v. • Anreicherung im Gewebe • primär biliäre Elimination	• akute Leukämien • Non-Hodgkin-Lymphom • Mamma-Ca • Prostata-Ca	• Myelosuppression • Kardiotoxizität geringer als bei den Anthrazyklinen
Bleomycin	• i. v. • relativ geringe Knochenmarksuppression	• Hodentumoren • Lymphome • Plattenepithelkarzinome • maligne Ergüsse	• allergische Reaktionen • pulmotoxisch (Lungenfibrose) • dermatoxisch
Mitomycin	• i. v. • Prodrug • Verstärkung der Lungentoxizität durch Kombination mit Bleomycin oder Vinca-Alkaloiden	• Ösophagus-, Magen-, Kolon-Ca • Pankreas-, Leber-Ca • Bronchial-Ca • Blasen-Ca • Mamma-, Zervix-Ca • chronische myeolische Leukämie • Osteosarkom	• Myelosuppression • interstitielle Pneumonitis

beachten ist die ausgeprägte **Kardiotoxizität** der Anthrazykline (**Tab. 30.6**).

> **MERKE** Die paravenöse Applikation von Anthrazyklinen führt zu schweren Nekrosen.

30.2.6 Sonstige Zytostatika

Weitere als Zytostatika eingesetzte Substanzen sind Asparaginase und Hydroxycarbamid.

Wirkungen: Asparaginase bzw. die pegylierte Form mit längerer Halbwertszeit (Pegaspargase) wirken vorwiegend auf Lymphoblasten, da diese auf eine exogene Zufuhr von Asparagin angewiesen sind (die meisten Zellen verfügen über eine Asparagin-Synthetase). Die Asparaginase senkt die Konzentration an Asparagin im Plasma und in der Extrazellularflüssigkeit, indem sie dieses hydrolysiert. Dies führt zu einer Hemmung der Proteinsynthese und damit des Wachstums der betroffenen Zellen.

Hydroxyharnstoff (Hydroxycarbamid) ist ein Ribonukleosiddiphosphat-Reduktase-Inhibitor. Da es nur in der G_1- und S-Phase wirkt, kann es zur Synchronisation des Tumorzellwachstums eingesetzt werden.

Indikationen: Asparagase und Pegaspargase sind indiziert bei Leukämien und Lymphomen. Sie werden häufig bei Kindern eingesetzt. **Hydroxycarbamid** findet Verwendung bei Melanomen, chronischer myeloischer Leukämie und Polyzythämie.

Unerwünschte Wirkungen: Asparaginase wirkt hepatotoxisch und kann zu allergischen Reaktionen und hämorrhagischer Pankreatitis führen. Die Hauptnebenwirkung von **Hydroxycarbamid** ist die Myelosuppression.

30.3 Zielgerichtete Tumortherapeutika

Mit diesen Therapeutika wird versucht, zielgerichtet in die Signalkaskaden einzugreifen, die bei Tumorzellen zur Proliferation führen (S. 230).

30.3.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Tyrosinkinasen sind an vielen Wachstumsprozessen beteiligt, so z. B. an der Transkription, DNA-Synthese und Proliferation. Ihre Aktivität ist in vielen Tumorzellen erhöht.

Wirkungen: Es werden je nach Substanz unterschiedliche Tyrosinkinasen gehemmt:

Imantinib und Dasatinib: Angriffsziel der beiden Substanzen ist die Tyrosinkinase BcrAbl, deren Aktivität bei Leukämie-Patienten mit Philadelphia-Chromsom erhöht ist (s. Neoplastische Erkrankungen S. A 592). Die Hemmung dieses Enzyms löst die Apoptose der Zellen aus.

Erlotinib: Dieser Wirkstoff hemmt die Tyrosinkinase des EGFR (Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor), der bei bestimmten Tumoren überexprimiert wird (**Tab. 30.7**).

Sorafenib und Sunitinib: Es werden mehrere Serin-Threonin-Kinasen und Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (PDGFR; VEGFR) gehemmt.

Indikationen: Siehe **Tab. 30.7**. Tyrosinkinase-Inhibitoren gelten allerdings als Zusatztherapeutika, die die konventionellen Zytostatika nicht vollwertig ersetzen können sondern meist mit ihnen kombiniert werden.

Unerwünschte Wirkungen: Neben der Knochenmarksuppression stehen Übelkeit, Erbrechen und Durchfall als Nebenwirkungen im Vordergrund. Zu weiteren unerwünschten Wirkungen siehe **Tab. 30.7**.

30.3.2 Monoklonale Antikörper

Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern wird auch mit dem Begriff „biologische Therapie" bezeichnet. Monoklonale Antikörper („**Biologika**") können ausschließlich **i.v.** verabreicht werden.

Wirkungen: Die Antikörper sind gegen unterschiedliche Strukturen gerichtet (**Tab. 30.8** und **Abb. 30.3**):
- HER1 (human epidermal growth factor receptor 1)
- HER2 (human epidermal growth factor receptor 2): u. a. auf ca. 25 % der Mamma-Ca-Zellen überexprimiert
- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- CD 20: Zellmarker von B-Zellen
- CD 52: von B- und T-Zellen exprimiertes Glykoprotein.

Der genaue antineoplastische Wirkmechanismus ist bei den meisten monoklonalen Antikörpern noch ungeklärt. Diskutiert wird eine Beteiligung des Komplementsystems.

Mit **radioaktiv** markierten Antikörpern wie **Ibritumomab-Tiuxetan** ist die Möglichkeit einer zielgerichteten Radioimmuntherapie gegeben. Ibritumomab-Tiuxetan ist gegen CD 20 gerichtet.

Tab. 30.7 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der Tyrosinkinase-Inhibitoren

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Imatinib	• p. o. • renale Elimination	• chronische myeloische Leukämie • gastrointestinale Tumoren (GIST)	• Flüssigkeitsretention • periorbitale Ödeme • Hautreaktionen
Dasatinib	• p. o. • fäkale Elimination	• chronische myeloische Leukämie	• periphere Ödeme
Erlotinib	• p. o. • fäkale Elimination	• nichtkleinzelliges Bronchial-Ca • Pankreas-Ca	• akneformer Hautausschlag
Sunitinib	• p. o. • fäkale Elimination	• gastrointestinale Tumoren (GIST) • Nierenzell-Ca	• Erschöpfung • Mukositis
Sorafenib	• p. o. • fäkale und renale Elimination	• Leberzell-Ca • Nierenzell-Ca	• Hautausschlag, Juckreiz • Depigmentierung • Hand-Fuß-Syndrom

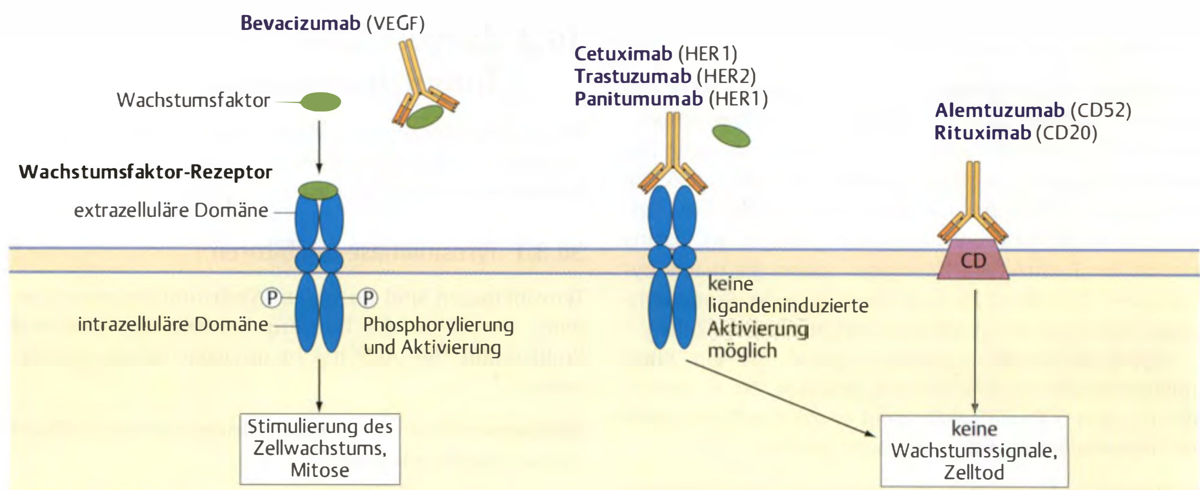


Abb. 30.3 Angriffspunkte der monoklonalen Antikörper. [aus: Graefe, Lutz, Bönisch, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011]

Tab. 30.8 **Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Charakteristika der monoklonalen Antikörper in der antineoplastischen Therapie**

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Rituximab	• gegen CD 20	• chemotherapieresistente Lymphome	• Immunsuppression
Alemtuzumab	• gegen CD 52	• chronische lymphatische Leukämie	• Immunsuppression
Cetuximab	• gegen HER1	• kolorektales Ca • Plattenepithelkarzinom (Kopf, Hals)	• akneforme Hautreaktionen
Trastuzumab	• gegen HER2	• Mamma-Ca • Magen-Ca	• kardiotoxisch
Bevacizumab	• gegen VEGF (verhindert Rezeptorbindung)	• kolorektales Ca • Mamma-Ca • nichtkleinzelliges Bronchial-Ca • Nierenzell-Ca	• arterielle Hypertonie • gastrointestinale Perforation • Hämorrhagien • arterielle Thrombembolien
Panitumumab	• gegen HER1	• kolorektales Ca	• akneforme Hautreaktionen

Indikationen: Siehe **Tab. 30.8**. Zum Teil erfolgt eine Kombination mit Zytostatika. Zum Einsatz in der immunsuppressiven Therapie siehe S. 464.

Unerwünschte Wirkungen: Bei den meisten monoklonalen Antikörpern besteht insbesondere bei Erstanwendung die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion. Zu weiteren Nebenwirkungen siehe **Tab. 30.8**.

30.3.3 Hormone und Hormonantagonisten

Insbesondere Mamma- und Prostatakarzinome können durch Hormone bzw. Hormonantagonisten in ihrem Wachstum beeinflusst werden. Die bei dieser Therapieform eingesetzten Wirkstoffe wirken nicht direkt zytotoxisch oder zytostatisch, sondern hemmen die Hormonwirkungen auf die Tumoren. Dies kann über **antagonistische Effekte am Hormonrezeptor** erreicht werden oder über eine **Inhibierung der Hormonfreisetzung**. Als Folge kommt es zur Apoptose der Tumorzellen.

Anwendung in der antineoplastischen Therapie finden:
- Östrogenrezeptor-Modulatoren (S. 420)
- Antiöstrogene (S. 420)
- Aromatase-Hemmer (S. 421)
- Androgenrezeptor-Antagonisten (S. 419)
- GnRH-Rezeptor-Agonisten (S. 418)
- GnRH-Rezeptor-Antagonisten (S. 418)

31 Beeinflussung des Immunsystems

31.1 Zytostatika

T- und B-Lymphozyten sind stark proliferierende Zellpopulationen und deswegen besonders auf die Neusynthese von Purin- und Pyrimidinbasen angewiesen. Zur Hemmung ihrer Proliferation werden daher eingesetzt:
- **Purinsynthese-Inhibitoren:** Methotrexat (S. 457), Azathioprin und Mycophenolatmofetil
- **Pyrimidinsynthese-Inhibitoren:** Leflunomid.

Ein weiteres Zytostatikum, das zur Immunsuppression eingesetzt wird, ist **Cyclophosphamid** (**Tab. 30.2**). Genauso wie bei Methotrexat ist auch bei Cyclophosphamid die zur immunsuppressiven Therapie eingesetzte Dosierung geringer als die zur antineoplastischen Therapie benötigte.

Wirkungen: Azathioprin wird in der Leber zum aktiven Metaboliten **6-Mercaptopurin** (Wirkmechanismus s. S. 457) aktiviert. Die **DNA-Synthese** wird inibiert und dadurch die antigeninduzierte Proliferation der T- und B-Lymphozyten gehemmt.

Mycophenolatmofetil wird als Prodrug zunächst in das wirksame Mycophenolat umgewandelt. Dieses hemmt mit der **Inosinmonophosphat-Dehydrogenase** das Schlüsselenzym der **Guanin-Nukleotid-Synthese**. Dieses Enzym ist insbesondere in IL-2-aktivierten T- und proliferierenden B-Lymphozyten überexprimiert.

Leflunomid inhibiert über seinen Metaboliten Teriflunomid in den Mitochondrien das Schlüsselenzym für die **Pyrimidinsynthese**, die **Dehydroorotat-Dehydrogenase**. Betroffen sind vor allem T- und B-Lymphozyten.

Indikationen: Prinzipiell sind diese Wirkstoffe zur Immunsupprimierung nach Transplantation und bei Fehlreaktionen des Immunsystems bzw. Autoimmunkrankheiten indiziert (**Tab. 31.1**).

Pharmakokinetik: Alle hier beschriebenen Wirkstoffe können **oral** appliziert werden. Zur immunsuppressiven Therapie wird **Azathioprin** der direkten Gabe von 6-Mercaptopurin (S. 457) vorgezogen, da der Wirkstoff aus dieser Formulierung besser bioverfügbar ist. **Leflunomid** birgt wegen seiner langen Halbwertszeit (enterohepati-

Tab. 31.1 Indikationen, unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen von immunsuppressiv eingesetzten Zytostatika

Wirkstoff	Indikationen	unerwünschte Wirkungen	Kontraindikationen
Cyclophosphamid	• rheumatoide Arthritis • Arthritis psoriatica • autoimmunbedingte Vaskulitiden • systemischer Lupus erythematodes • Sklerodermie • Konditionierung vor KM-Transplantation	• siehe **Tab. 30.2**	• Funktionsstörung des Knochenmarks • Infektionen • Anwendung von Lebendvakzinen • Schwangerschaft, Stillzeit • Niereninsuffizienz • Cystitis, Harnabflussstörungen
Methotrexat	• rheumatoide Arthritis • Psoriasis vulgaris • Arthritis psoriatica • Sjörgen-Syndrom • Multiple Sklerose	• siehe **Tab. 30.3**	• Kreatinin-Clearance < 60 ml/min • Leberfunktionsstörungen • Funktionsstörungen des Knochenmarks • schwere Infektionen • Immundefizite • Magen-Darm-Ulzera • Alkoholabusus • Schwangerschaft
Azathioprin	• rheumatoide Arthritis • Psoriasis • Morbus Crohn (Rezidivprophylaxe) • Colitis ulcerosa • Autoimmunhepatitis (Rezidivprophylaxe) • Immunsuppression nach Organtransplantation	• s. **Tab. 30.3** bei 6-Mercaptopurin • Pankreatitis • Leberfunktionsstörungen	• lebensbedrohliche Infektionen • Leberfunktionsstörungen • Pankreatitis • Anwendung von Lebendvakzinen • Schwangerschaft und Stillzeit
Mycophenolat	• Immunsuppression nach Organtransplantation	• Erbrechen • Diarrhö • zentralnervöse Störungen	• Überempfindlichkeit • Stillzeit
Leflunomid	• rheumatoide Arthritis • Arthritis psoriatica	• Leberzellschädigung • cholestatische Hepatitis • Hautreaktionen • Diarrhö • Alopezie	• Störung der Knochenmarkfunktion • Leber- und Niereninsuffizienz • Alkoholabusus • Schwangerschaft und Stillzeit

scher Kreislauf) das Risiko der Akkumulation. Sein therapeutischer Effekt setzt erst nach ca. 5 Wochen ein.

Unerwünschte Wirkungen: Durch die Immunsuppression sind die Patienten anfälliger für Infektionserkrankungen, das Risiko für Malignome steigt (s. Immunsystem S. A 419). Zu weiteren Nebenwirkungen siehe **Tab. 31.1**.

Kontraindikationen: Zu den Kontraindikationen siehe **Tab. 31.1**.

31.2 Immunophiline

Zu den Immunophilinen gehören Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus (Rapamycin) und Everolimus.

Wirkungen: Immunophiline inhibieren die Proliferation und Aktivität von Immunzellen, indem sie eine **veränderte Proteinfaltung** induzieren. Es resultiert eine verminderte Expression zahlreicher proinflammatorischer Proteine, insbesondere Interleukin-2.

Ciclosporin bindet im Zytosol der **T-Zellen** an ein spezifisches Protein (Ciclophilin) und hemmt dadurch indirekt die Interleukin-2-Synthese (**Calcineurin-Inhibitor**). Das Zytokin IL-2 ist ein wichtiger Faktor bei der T-Zell-Proliferation, die damit gehemmt wird. Die unspezifische Immunabwehr bleibt davon unbeeinflusst.

Tacrolimus und dessen synthetisches Derivat **Everolimus** besitzen den gleichen Wirkmechanismus wie Ciclosporin, binden dazu aber an ein anderes Ciclophilin. **Sirolimus** bindet an dasselbe Protein wie Tacrolimus, hemmt aber nicht die Synthese von IL-2, sondern dessen Signaltransduktionsweg (**mTOR-Inhibitor**). Die Proliferation der T- und die Funktion der B-Zellen werden dadurch inhibiert.

Alle Immunophiline reichern sich in den Erythrozyten an.

Indikationen: Immunophiline sind zur Immunsuppression nach Organtransplantation, bei Autoimmunkrankheiten, Neurodermitis und zur Beschichtung von Stents indiziert (**Tab. 31.2**).

MERKE Wegen der **variablen Bioverfügbarkeit** der Immunophiline und deren **geringen therapeutischen Breite** müssen während der Therapie regelmäßige Blutspiegelkontrollen durchgeführt werden.

Wechselwirkungen: Ciclosporin wird hepatisch über CYP 3A4 metabolisiert. Induktoren dieses Isoenzyms (Johanniskraut, Phenytoin, Rifampicin, Barbiturate u. a.) können zu **Transplantatabstoßungen** führen, indem sie den Ciclosporinspiegel stark senken. Gleiches gilt für Tacrolimus und Sirolimus.

Unerwünschte Wirkungen: Siehe **Tab. 31.2**.

Kontraindikationen: Alle Wirkstoffe sind in der Stillzeit kontraindiziert.

Tab. 31.2 Indikationen und unerwünschte Wirkungen der Immunophiline

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen	unerwünschte Wirkungen
Ciclosporin	• p. o. oder i. v. • vorwiegend hepatische Elimination • nur geringe Myelotoxizität • keine Kombination mit nephrotoxischen Substanzen • Dosisreduktion bei gleichzeitiger Ketoconazolgabe	• Immunsuppression nach Transplantation (auch Knochenmark) • therapieresistente Neurodermitis und Psoriasis • rheumatoide Arthritis • steroidresistentes nephrotisches Syndrom glomerulärer Genese	• nephrotoxisch • arterielle Hypertonie • neurotoxisch • reversible Leberfunktionsstörungen • kardiotoxisch • Hypertrichose • Gingivahyperplasie
Tacrolimus	• p. o., i. v. oder topisch	• Immunsuppression nach Transplantationen • Neurodermitis (topisch)	• wie Ciclosporin, aber keine Hypertrichose und Gingivahyperplasie
Sirolimus, Everolimus	• p. o. • Bioverfügbarkeit bei Everolimus besser	• Immunsuppression nach Transplantation • Beschichtung von Stents (antiproliferative Wirkung)	• Ödeme, Lymphozelen • Blutbildstörungen • Hyperlipidämie • gering nephro- und neurotoxisch

31.3 Monoklonale Antikörper

Die in der immunsuppressiven Therapie verwendeten monoklonalen Antikörper bzw. löslichen Komponenten haben folgende Angriffspunkte:

- **proinflammatorische Zytokine:** Die Applikation hat das Ziel, die Effekte der Zytokine zu neutralisieren. Eingesetzt werden Komponenten gegen:
  - Tumornekrosefaktor α (TNFα)
  - Interleukin-1-Rezeptor
  - Interleukin-2-Rezeptor
- **Lymphozyten-Antigene:** Die Antikörper binden an Oberflächenantigene der B- oder T-Lymphozyten, was zu einer Komplementaktivierung und Zelllyse führt. Zielstrukturen sind u. a.:
  - CD 3: Bestandteil des T-Zell-Rezeptors
  - CD 20: Zellmarker von B-Zellen
  - CD 80/86: Zellmarker von antigenpräsentierenden Zellen.

Indikationen: Siehe **Tab. 31.3**. Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfolgt – außer bei Adalimumab – eine Kombination mit Methotrexat (S. 457). Monoklonale Antikörper können ausschließlich i. v. appliziert werden. Zum Einsatz monoklonaler Antikörper in der Tumortherapie siehe S. 462.

Unerwünschte Wirkungen: Ein supprimiertes Immunsystem geht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einher, außerdem steigt das Risiko für Malignome an. Die Anwendung von Maus- oder chimären Antikörpern ist durch die Bildung von Anti-Maus-Antikörpern meist nur einmalig möglich. Es kann zu schweren Immunreaktionen kommen. Therapien mit Antikörpern verursachen hohe Kosten. Bei Muromonab-CD 3 besteht die Gefahr eines **Zytokin-Freisetzungssyndroms**.

Kontraindikationen: Bei **infektiösen Prozessen** wie Tuberkulose, Abszessen oder Sepsis ist der Einsatz immunsupprimierender Antikörper kontraindiziert, genauso bei Herzinsuffizienz und Hepatitiden (nur Etanercept). Anakinra darf bei Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

Tab. 31.3 Indikationen und unerwünschte Wirkungen der monoklonalen Antikörper in der immunsuppressiven Therapie

Wirkstoff	Eigenschaften	Indikationen
Muronomab-CD 3	• gegen T-Zell-Rezeptoren (CD 3) • Maus-Antikörper	• Prophylaxe der Transplantatabstoßung (insbesondere Leber)
Infliximab	• gegen TNFα • chimärer Antikörper	• rheumatoide Arthritis • Arthritis psoriatica • schwere Psoriasis • Morbus Crohn • Colitis ulcerosa
Basiliximab	• gegen IL-2-Rezeptor • chimärer Antikörper	• Prophylaxe der Transplantatabstoßung
Rituximab	• gegen CD 20 • chimärer Antikörper	• Lymphome • chronische lymphatische Leukämie • rheumatoide Arthritis (Reserve)
Adalimumab	• gegen TNFα • humanisierter Antikörper	• rheumatoide Arthritis (auch als Monotherapeutikum) • Arthritis psoriatica • ankylosierende Spondylitis • Morbus Crohn • schwere Psoriasis
Etanercept	• gegen TNFα • dimerer löslicher Rezeptor, kein Antikörper	• rheumatoide Arthritis • Arthritis psoriatica • ankylosierende Spondylitis • schwere Psoriasis • juvenile idiopathische Arthritis
Abatacept	• CD 80/86 • rekombinantes Fusionsprotein	• rheumatoide Arthritis • juvenile idiopathische Arthritis
Anakinra	• IL-1-Rezeptor-Antagonist	• rheumatoide Arthritis

31.4 Glukokortikoide

Glukokortikoide blockieren die Freisetzung (Synthese) von Zytokinen. Dadurch werden sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort inhibiert.

Glukokortikoide sind indiziert bei akuten Abstoßungsreaktionen, nach Organtransplantationen sowie bei zahlreichen nichtinfektiösen Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen. Für Näheres zu den Glukokortikoiden siehe S. 413.

31.5 Weitere Immunsuppressiva

Die immunsupprimierende Dimension einiger Substanzen wurde eher zufällig erkannt. Die diesbezüglichen Wirkmechanismen sind noch ungeklärt. Hierzu zählen:

- Sulfasalazin
- Chloroquin
- Goldverbindungen
- d-Penicillamin.

Sulfasalazin: Siehe auch S. 434. Sulfasalazin wird im Darm zur schlecht resorbierbaren 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) und **Sulfapyridin** gespalten. Letzteres ist wahrscheinlich für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich, die vermutlich auf einem Abfangen von Radikalen und der Inhibierung der T-Lymphozytenproliferation beruht. Indiziert ist Sulfasalazin bei der **rheumatoiden Arthritis** in Kombination mit Methotrexat und Steroiden. Einsatz findet es auch bei **chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**, wobei hier **Mesalazin** als Wirkstoff im Vordergrund steht. Es reduziert die notwendige Kortikoiddosis und schwächt akute Schübe ab. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen und Blutbildveränderungen.

Chloroquin: Das basische Malariamittel Chloroquin reichert sich in den sauren Lysosomen an und inhibiert dort lokalisierte Enzyme. Die Prozessierung der Antigene wird dadurch gestört. Indikationen sind die **rheumatoide Arthritis** (Wirkungseintritt erst nach ca. 3 Monaten) und **Lupus erythematodes.** Zu den unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen siehe S. 445.

Goldverbindungen: Auranofin und **Aurothioglucose** verhindern wahrscheinlich das Anheften der Leukozyten an die Gefäßwand. Hauptindikation ist die **rheumatoide Arthritis.** Zu den unerwünschten Wirkungen gehören Nierentoxizität, Dermatitis, Knochenmarkdepression, gastrointestinale Läsionen und Ablagerungen in der Kornea. Aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen spielen Goldverbindungen nur noch eine geringe Rolle.

d-Penicillamin: Das Mercaptan d-Penicillamin wurde ursprünglich als Chelatbildner für Kupfer beim Morbus Wilson entwickelt. Es vermindert die Expression von Interleukin-1 und Kollagenfibrillen. Weiterhin reduziert es die Aktivität von Immunzellen und Fibroblasten. In der Therapie der rheumatoiden Arthritis fungiert es wegen schwerer unerwünschter Wirkungen nur als Reservemittel.

32 Retinoide

32.1 Grundlagen

Vitamin A spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Sehfunktion als auch bei der Proliferation und Differenzierung von Epithelzellen. Bei Retinoiden handelt es sich um natürliche oder synthetische **Vitamin-A-Derivate.** Ihr Haupteinsatzgebiet sind **hyperproliferative Dermatosen.**

Wirkungen: Retinoide greifen über ihre Bindung an intranukleäre Retinsäure-Rezeptoren (RAR und RXR) in die Genexpression ein. Sie senken die Differenzierung und Proliferation der Epithelzellen und zeigen außerdem keratolytische Effekte. Die Teilungsrate wird vermindert, die Dicke der Epidermis nimmt ab. Systemisch angewendet verzögern Retinoide die Sebozytenreifung, was zu einer Senkung der Talgproduktion führt.

32.2 Systemisch anwendbare Retinoide

Systemisch angewendet werden können **Isotretinoin** und **Acitretin.**

Indikationen: Isotretinoin wird eingesetzt bei schweren, therapieresistenten Formen der Akne. **Acitretin** ist indiziert bei Psoriasis vulgaris, Hyperkeratosis und Pustulosis palmoplantaris und Ichthyoisis. Die Applikation der Retinoide erfolgt **peroral.**

Unerwünschte Wirkungen: Der systemische Einsatz der Retinoide bedarf aufgrund eines großen Nebenwirkungspotenzials einer strengen Indikationsstellung. Häufig treten auf Cheilitiden, Pruritus, Exfoliationen an Handflächen und Fußsohlen, trockene Haut und Schleimhäute und Erytheme. Außerdem kann es zu Arthralgien, Augentrockenheit und -irritationen, einer Transaminase- und Triglyzeriderhöhung im Serum und Störungen des Blutbildes kommen.

Kontraindikationen: Aufgrund ihres teratogenen Potenzials sind Retinoide in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Anwendung von Acitretin sollte 2 Jahre nach Therapieende eine Schwangerschaft vermieden werden.

32.3 Topisch anwendbare Retinoide

Zur topischen Anwendung kommen infrage **Tretinoin** und **Adapalen.**

Indikationen: Tretinoin und Adapalen werden eingesetzt bei milder bis ausgeprägter **Akne.** Weitere Indikationen für Tretinoin sind follikuläre Verhornungsstörungen, Ichthyosis und melaninbedingte Hyperpigmentierungen.

Unerwünschte Wirkungen: Die Anwendung von Tretinoin und Adapalen kann einhergehen mit Hautreizungen und Hypopigmentierung. Selten treten allergische Hautreaktionen auf.

C 31

Radiologie

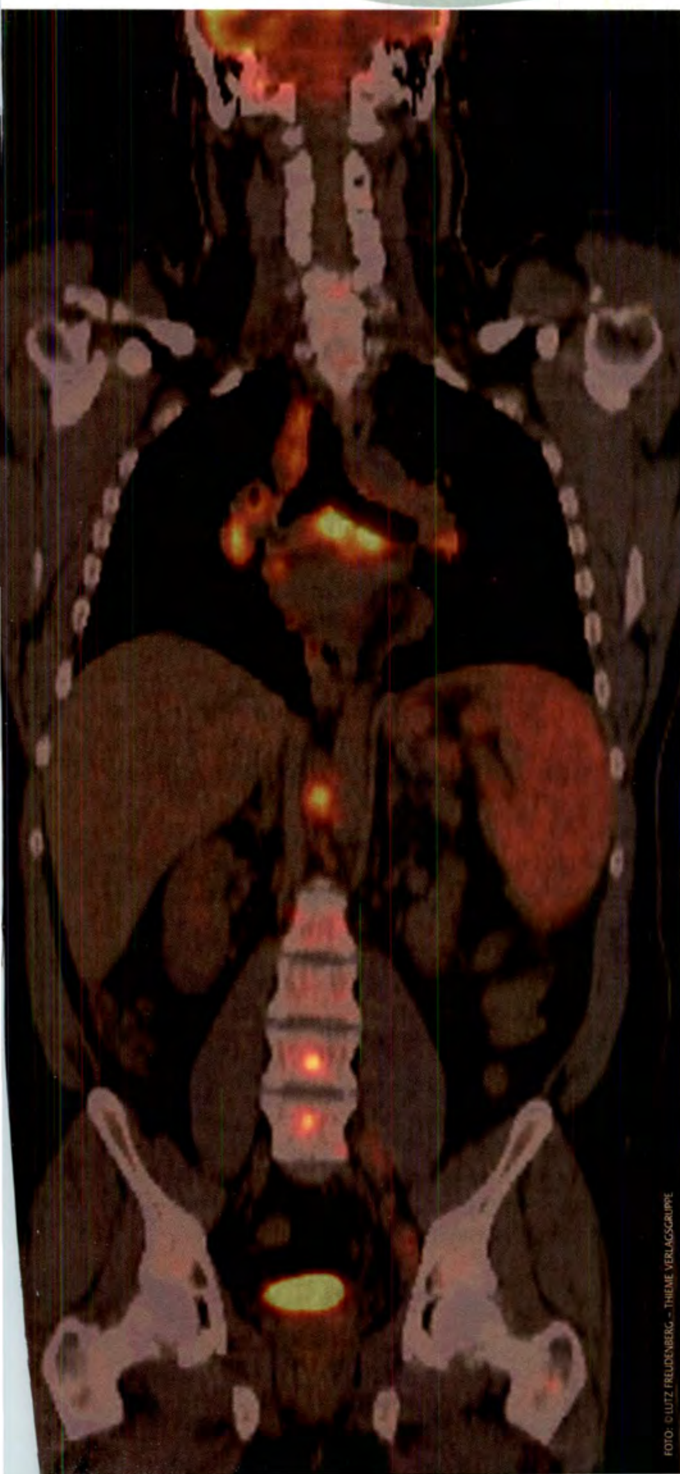


FOTO: ©LUTZ FREUDENBERG – THIEME VERLAGSGRUPPE

1 Grundlagen

1.1 Hinweis

In diesem Kapitel werden die Grundlagen der bildgebenden Verfahren, der Nuklearmedizin und der Strahlentherapie besprochen. Die klinische Radiologie wird separat in den jeweiligen Fachgebieten behandelt. Die entsprechenden Stellen sind dort mit einer blauen Markierung am Rand ausgezeichnet.

1.2 Entstehung und Eigenschaften ionisierender Strahlung

DEFINITION Ionisierende Strahlung ist jede Art von **Strahlung**, die energiereich genug ist, um aus Atomen oder Molekülen Elektronen herauszulösen und so **Ionen** entstehen zu lassen.

Sie kommt in der Natur vor, kann aber auch künstlich erzeugt werden. Sie entsteht beim Zerfall von radioaktiven **Atomkernen**. Auch der Anteil des Sonnenlichts mit Wellenlängen unter 200 nm (γ-Strahlung und kurzwellige UV-Strahlung) ist energiereich genug, um ionisierend zu wirken. Künstlich erzeugte ionisierende Strahlung ist die **Röntgenstrahlung**, die nicht durch Zerfall von Atomkernen entsteht, sondern durch Vorgänge in der **Elektronenhülle** erzeugt wird. Ihre Energie liegt zwischen der Energie der kurzwelligen UV-Strahlung und der Energie der γ-Strahlung, mit der sie auch teilweise überlappt.

1.2.1 Teilchenstrahlung

Teilchenstrahlung besteht – wie der Name bereits sagt – aus geladenen oder ungeladenen Teilchen. Es handelt sich dabei um folgende Elementarteilchen:

- negativ geladene **Elektronen**
- positiv geladene **Positronen**, **Protonen** und **α-Teilchen** (Heliumkerne)
- ungeladene **Neutronen**.

Je größer die Masse des Elementarteilchens ist, desto größer ist die Energie, die durch die Strahlung transportiert wird. Am schwersten und damit am energiereichsten sind α-Teilchen, gefolgt von Neutronen und Protonen, am geringsten sind diese Werte bei Positronen und Elektronen. Je nach emittierten Teilchen unterscheidet man:

- **α-Strahlung:** α-Teilchen (Heliumkerne)
- **β-Strahlung:** Elektronen, Positronen
- **Protonenstrahlung:** Protonen
- **Neutronenstrahlung:** Neutronen.

1.2.2 Wellenstrahlung

Wellenstrahlung sind **elektromagnetische Wellen**. Diese haben keine Ladung und keine Masse. Nach der Quantentheorie haben elektromagnetische Wellen auch Teilcheneigenschaften (Welle-Teilchen-Dualismus). Man spricht deshalb auch von **Photonen-** oder **Quantenstrahlung.** Je höher die Frequenz einer elektronenmagnetischen Welle ist, desto größer ist ihre Strahlungsenergie.

Zum elektromagnetischen Spektrum gehören (aufsteigend nach Frequenz bzw. Energie) Radiowellen, Mikrowellen, Infrarotstrahlen (auch Ultrarotstrahlen genannt), sichtbares Licht, **UV-Strahlen**, **Röntgenstrahlen** und **γ-Strahlen.**

Auch **Laserstrahlen** sind elektromagnetische Strahlen. Sie werden künstlich erzeugt und verstärkt und liegen je nach Anwendungsbereich innerhalb eines bestimmten, sehr engen Frequenzbereichs (z. B. Infrarotlaser oder Röntgenlaser).

1.2.3 Elementarprozesse der Ionisation

Atome haben einen Kern, der aus positiv geladenen **Protonen** und ungeladenen **Neutronen** besteht. Er wird von einer Hülle aus negativ geladenen **Elektronen** umgeben. Ein Atom besitzt immer die gleiche Anzahl Elektronen in der Hülle wie Protonen im Kern, sodass es nach außen neutral ist. Die Elektronen der Hülle halten sich dort in verschiedenen Schalen mit unterschiedlichen Energieniveaus auf. Jede Schale kann dabei nur eine bestimmte Anzahl an Elektronen aufnehmen.

Ein chemisches Element wird durch seine **Kernladungszahl** – die Anzahl der Protonen im Kern – charakterisiert. Der Kern von Kohlenstoff enthält z. B. immer 6 Protonen. Die Anzahl der Neutronen im Kern kann allerdings variieren. Es gibt z.B Kohlenstoffkerne mit 6 Neutronen und Kohlenstoffkerne mit 8 Neutronen. Atomkerne mit unterschiedlicher Neutronenzahl, aber identischer Protonenzahl nennt man Isotope. Verschiedene **Isotope** eines Elements haben immer die gleiche Kernladungszahl.

Der Begriff **Nuklid** steht für einen Atomkern, der eine definierte Anzahl an Protonen und eine definierte Anzahl an Neutronen besitzt. Das oben genannte Kohlenstoffatom mit 6 Protonen und 6 Neutronen hat die **Massenzahl** 12 und wird als ^{12}C bezeichnet. Das zweite oben aufgeführte Nuklid des Kohlenstoffs hat 6 Protonen und 8 Neutronen und damit die Massenzahl 14. Die Schreibweise dafür ist ^{14}C. ^{12}C und ^{14}C sind also 2 verschiedene Nuklide des Kohlenstoffs.

Radioaktiver Zerfall: Manche Atomkerne können sich spontan in den eines anderen Elements umwandeln. Solche Kerne nennt man **radioaktiv** oder **Radionuklide**. Dabei kommt es je nach Art der Kernumwandlung zu einer charakteristischen Emission von Strahlung:

- **α-Strahlung** entsteht, wenn sich ein chemisches Element unter Aussendung von Heliumkernen in ein anderes umwandelt.
- **β-Strahlung** nennt man Strahlung, die aus β-Teilchen (Elektronen oder Positronen) besteht.
- **γ-Strahlung:** Manchmal entsteht direkt im Anschluss an eine Kernumwandlung noch γ-Strahlung. Dabei sendet der durch die energiereiche Umwandlung angeregte Kern ein oder mehrere Photonen aus und fällt dabei auf sein energetisches Grundniveau zurück. γ-Strahlung entsteht also nicht direkt durch den Zerfall eines Atomkerns, sondern durch die Rückkehr des angeregten Kerns in seinen Grundzustand.

Anregung: Kommt es zur Übertragung von Energie durch Strahlung auf ein Elektron der äußeren Atomhülle, ist dieses je nach Energieniveau in der Lage, in eine energetisch höhere Schale überzugehen. Anschließend fällt das angeregte Elektron in die Schale seines ursprünglichen Energieniveaus zurück. Die dabei freiwerdende Energie wird in Form von Photonenstrahlung als **Röntgenstrahlung** oder sichtbares Licht (**Lumineszenz**) abgegeben.

Ionisation: Ist die auf das Elektron übertragene Energie größer als seine Bindungsenergie, löst es sich aus seiner Schale und verlässt das Atom. Dieses ist nun positiv geladen, da eine ausgleichende negative Ladung fehlt. Durch die freie Bindungsstelle ist dieses Atom nun als chemisches Radikal in der Lage, mit Biomolekülen zu reagieren.

1.3 Wechselwirkung ionisierender Strahlen mit Materie

1.3.1 Primäre und sekundäre Prozesse bei der Ionisation

Trifft ionisierende Strahlung auf Materie, kommt es zur Übertragung von Energie. Werden dabei Atome angeregt oder ionisiert, nennt man diese Wechselwirkungen **Primärprozesse**. Durch die Änderung der Energieverhältnisse innerhalb eines Moleküls kann dieses auseinanderbrechen (Dissoziation). Im wässrigen Milieu der Zelle sind die Bruchstücke meist Fragmente des Wassers (**Radiolyse**). Es entstehen **freie Radikale**, die unter Anwesenheit von Sauerstoff zu Peroxidradikalen weiterreagieren. Diese sind dann in der Lage, durch chemische Reaktionen biochemische Veränderungen an Biomolekülen auszulösen, die zur Schädigung oder zum Tod der bestrahlten Zelle führen können. Solche Wechselwirkungen nennt man **Sekundärprozesse**.

1.3.2 Wechselwirkung direkt ionisierender Strahlung mit Materie

Kommt es beim Auftreffen von ionisierender Strahlung auf Materie zu einer direkten Erregung oder Ionisation des betroffenen Atoms, so spricht man von **direkt ionisierender Strahlung.** Dazu zählen Strahlungen, die aus geladenen Teilchen bestehen, also α- und β-Strahlung (und Protonenstrahlung). Beim Auftreffen auf ein Atom werden die geladenen Teilchen gebremst und gestreut. Die Bremsung, die beim Zusammenstoß des Teilchens und der Hüllenelektronen entsteht, nennt man Stoßbremsung oder linearen Energietransfer (**LET**). Die Energie des Teilchens wird in Röntgenbremsstrahlung (**Bremsstrahlung**) umgewandelt. Die **Reichweite** von direkt ionisierender Strahlung ist also begrenzt. Sie ist abhängig von der Masse der Teilchen. Je größer die Masse, desto geringer die Reichweite. Die größte Reichweite hat demnach Elektronenstrahlung. Die Reichweite ionisierender Strahlung ist weiterhin abhängig von der Energie der Strahlung, der Beschaffenheit der durchstrahlten Materie, der Ionisationsdichte in der Materie und der Strahlungsqualität.

1.3.3 Wechselwirkung indirekt ionisierender Strahlung mit Materie

Ungeladene Teilchen verursachen beim Auftreffen auf Materie keine direkte Erregung oder Ionisation. Sie erzeugen durch Streuung oder Absorption geladene Teilchen, die dann wiederum direkt ionisierend wirken. Zu diesen Strahlen gehören γ-, Röntgen- und Infrarotstrahlung. In diesem Fall spricht man von **indirekt ionisierender Strahlung.**

Wechselwirkung von Photonen mit Materie

Treffen Photonen auf Materie, können sie sowohl mit den Elektronen der Hülle als auch mit dem Atomkern wechselwirken. Sie geben dabei entweder ihre gesamte Energie oder einen Teil davon an die Materie ab. Dabei kommt es zu verschiedenen Effekten:

Wechselwirkung mit der Elektronenhülle: Stoßen **Photonen** und **Elektronen** zusammen, gibt das Photon kinetische Energie an das Elektron ab. Ist die übertragene Energie größer als die Bindungsenergie des Elektrons, kommt es zur Ionisation: Das Elektron fliegt aus der Hülle davon und hinterlässt eine positive Ladung. Dabei gibt es 2 verschiedene Möglichkeiten:

- **Photoeffekt:** Beim Photoeffekt überträgt das Photon seine gesamte kinetische Energie auf das Eklektron und wird selbst dabei vernichtet. Das Elektron fliegt davon und hinterlässt eine Lücke in der Atomhülle, die i. d. R. von einem Elektron aus einer weiter außen liegenden Schale wieder aufgefüllt wird. Der Photoeffekt dominiert bei Photonenenergien < 200 keV, wie sie z. B. bei der Röntgenstrahlung gegeben sind. Durch die unterschiedlichen Ordnungszahlen der einzelnen absorbierenden Gewebestrukturen kommt der Kontrast auf dem Röntgenbild zustande.
- **Compton-Effekt:** Gibt das einfallende Photon nur einen Teil seiner Energie an ein Elektron der äußeren Schalen ab, so kommt es zur Ionisation und das sog. Compton-Elektron verlässt das Atom. Das energetisch abgeschwächte Photon wird gestreut und fliegt in anderer Richtung weiter. Der Compton-Effekt ist bei mittleren Energien bis 10 MeV von Bedeutung, also ebenfalls in der Röntgendiagnostik, aber auch in der Strahlentherapie.

Photoeffekt und Compton-Effekt zählen zu den Primärprozessen.

Wechselwirkung mit dem Atomkern: Bei Einfall einer Photonenstrahlung mit hoher Strahlungsenergie wird das auftreffende Photon vom Atomkern absorbiert und es bilden sich ein Positron und ein Elektron (**Paarbildung**). Das Positron ist in der Lage, mit benachbarten Atomen zu reagieren, indem es sich mit einem Elektron der Atomhülle vereinigt. Elektron und Positron werden dabei komplett in Energie umgewandelt (**Paarvernichtung**). Diese Energie wird als 2 hochenergetische γ-Quanten, die in entgegengesetzer Richtung davonfliegen, frei (Vernichtungsstrahlung). Der Effekt der Paarvernichtung wird bei der PET-Diagnostik genutzt.

Wechselwirkung von Neutronen mit Materie

Neutronen sind ungeladene Teilchen und können demnach nicht direkt mit Protonen im Atomkern oder Elektronen der Atomhülle reagieren. Bei ihrem Auftreffen auf einen Atomkern kann es jedoch zu elastischen oder unelastischen Wechselwirkungen kommen. Wird das Neutron am Atomkern nur in seiner Flugbahn abgelenkt und findet kein Energietransfer statt, spricht man von **elastischer Wechselwirkung** (allerdings kann ein Energietransfer z. B. bei leichteren Kernen oder Wasserstoffkernen auftreten). Absorbiert hingegen der Atomkern das Neutron, handelt es sich um **unelastische Wechselwirkungen**. Die aufgenommene Energie wird in Form von γ-Strahlung wieder abgegeben.

1.4 Messgrößen ionisierender Strahlung

Um die Wirkung von Strahlung auf biologische Systeme zu beschreiben, braucht man ein Maß für die absorbierte Strahlenmenge. Dafür gibt es spezielle Parameter.

1.4.1 Allgemeine Dosisbegriffe

Ionendosis: Trifft ionisierende Strahlung auf Atome in der Luft, kommt es zur Energieübertragung und Ionisation. Die entstandenen Ionen weisen eine gewisse Ladung (Q) auf, die messbar ist. Die Ionendosis gibt an, wie viel Ladung pro Masse durchstrahlter Luft durch ionisierende Ladung entsteht. Sie ist direkt proportional zur Energie der Strahlen. Sie errechnet sich wie folgt (Einheit Coulomb/kg [C/kg]):

$$\text{Ionendosis } J = \frac{\text{Ladung}}{\text{Masse}} = \frac{Q}{m}$$

Energiedosis: Um die Absorption der durch Strahlung transportierten Energie zu messen, verwendet man die Energiedosis D. Sie ist der Quotient der in Materie absorbierten Energie (E) und deren Masse (m) und errechnet sich wie folgt (Einheit Gray [Gy]):

$$\text{Energiedosis } D = \frac{\text{Energie}}{\text{Masse}} = \frac{E}{m}$$

Äquivalenzdosis: Um die biologischen Wirksamkeiten verschiedener Strahlungsarten zu berücksichtigen, fließt in die Äquivalenzdosis (H) ein Strahlungswichtungsfaktor (ωR) mit ein. Dieser wird multipliziert mit der aufgenommenen Energiedosis (D). Die Äquivalenzdosis errechnet sich wie folgt (Einheit Sievert [Sv]):

$$\text{Äquvalenzdosis } H = \omega R \times D$$

Die **effektive Äquivalenzdosis** berücksichtigt die Strahlenempfindlichkeit verschiedener Organe.

1.4.2 Dosisbegriffe zur Beschreibung der räumlichen Dosisverteilung

Die Strahlenbelastung des gesamten Körpers zu kennen, reicht in der medizinischen Diagnostik und Therapie nicht aus. Besonders in der Strahlentherapie ist es von größter Wichtigkeit, die Strahlung auf einen bestimmten Fokus zu richten. Dazu dienen die folgenden Dosisbegriffe.

Oberflächendosis: Die Oberflächendosis gibt an, wie hoch die Strahlenbelastung der Haut an der bestrahlten Körperstelle ist. Sie setzt sich zusammen aus der einfallenden Strahlung und der reflektierten Strahlung aus dem Körper. Sie wird durch eine direkt der Haut aufliegende Ionisationskammer (S. 471) gemessen. Sie findet Verwendung in der Risikoabschätzung bestimmter Hautareale bei Strahlentherapie.

Tiefendosis: Die **Tiefendosis** gibt die Dosis in Abhängigkeit von der Gewebstiefe an. Sie hängt von der Wechselwirkung der Strahlung mit dem Gewebe ab. Bei Röntgen- und γ-Strahlung nimmt die Tiefendosis mit der Eindringtiefe ab, bei Photonenstrahlung steigt sie zunächst auf ein Maximum an und fällt dann wieder ab. Bei geladenen Teilchen bleibt die Dosis relativ konstant, erst am Ende, wenn die Teilchen fast abgebremst sind, steigt die Tiefendosis stark an. Auf diese Weise lässt sich Energie punktuell im Gewebe deponieren. Deshalb ist diese Art der Strahlung gut geeignet für die Strahlentherapie.

Die **relative Tiefendosis** bezeichnet das Verhältnis der Tiefendosis an einer bestimmten Stelle im Gewebe zum Dosismaximum. Das Dosismaximum wird dabei willkürlich auf 100 % festgelegt. Bei Röntgen- und γ-Strahlung liegt das Dosismaximum an der Oberfläche, bei einer 10-mV-Photonenstrahlung bei 2,5 cm Tiefe.

Dosisquerprofil: Das Dosisquerprofil (auch Dosisverteilung) gibt an, wie sich die Energiedosis im Körper bezogen auf eine bestimmte Gewebeart (z. B. Muskel, Knochen, Fett) verteilt.

Austrittsdosis: Die Austrittsdosis bezeichnet die Strahlendosis, die nach der Bestrahlung des Körpers an der Strahlenausgangsstelle noch messbar ist.

Isodose: Als Isodose werden alle Flächen mit der gleichen Dosis bezeichnet. Diese können als Linie (Isodosenlinie) in einem durchstrahlten Volumen oder als Kurve (Isodosenkurve) in einer durchstrahlten Ebene miteinander

verbunden werden. Isodosen werden in Prozent der Referenzdosis angegeben. Die Isodose findet Verwendung in der Strahlentherapie und dient der Bestimmung der Zielvolumendosis bei der Planung von Bestrahlungen.

1.4.3 Dosisbegriffe im Strahlenschutz

Besonders für Personen, die beruflich Strahlen ausgesetzt sind, als auch für Patienten in der Radiologie ist es erforderlich, die jeweilige Strahlenbelastung genau zu bestimmen. Die Dosisbegriffe, die beim Strahlenschutz Verwendung finden, können selten direkt gemessen werden. Es handelt sich eher um berechnete Dosen.

Ortsdosisleistung: Die Ortsdosis beschreibt die Äquivalenzdosis bezogen auf einen bestimmten Bereich (Ort). Die **Ortsdosisleistung** summiert die Ortsdosis über einen bestimmten Zeitraum. Sie findet Verwendung im Bereich des Strahlenschutzes, z. B. bei der Bestimmung der Strahlenbelastung verschiedener Arbeitsplätze. Je nach Orts- oder Körperdosis werden bestimmte **Strahlenschutzbereiche** unterschieden. Der Sperrbereich bezeichnet Räume mit einer Dosisleistung von über 3 mSv/h (z. B. Bereiche der Strahlentherapie). Diese Räume dürfen nicht dauerhaft betreten werden (Ausnahme: Patient während einer Strahlentherapie). Im Kontrollbereich (über 6 mSv/Jahr) haben nur Personen Zutritt, die im Strahlenschutz belehrt wurden und einen Personendosimeter tragen. Im Überwachungsbereich gilt die gleiche Strahlenexposition wie in der freien Natur in Deutschland.

Personendosis: Soll bestimmt werden, wie hoch die Strahlenbelastung des menschlichen Körpers ist, z. B. eines Mitarbeiters der Radiologie, verwendet man die Personendosis. Dabei wird mit einem am Körper befindlichen Dosimeter die Äquivalenzdosis gemessen.

MERKE Das Personendosimeter muss bei Arbeiten mit Strahlung **unter** der Bleischürze getragen werden. Nur so kann die tatsächliche Strahlenbelastung ermittelt werden.

Körperdosis: Die gesamte Strahlenbelastung eines Körpers setzt sich zusammen aus den Personendosen der Zeiträume mit Strahlenbelastung (z. B. Arbeitszeit eines Mitarbeiters, Bestrahlungen durch Bildaufnahmen beim Patienten) und der Aktivität inkorporierter Radionuklide (z. B. Kontrastmittel).

Effektive Dosis (effektive Äquivalenzdosis): Um die genaue Strahlenbelastung des Körpers zu erfassen, setzt sich die effektive Dosis aus allen Organdosen zusammen. Diese werden je nach Gewebeart mit einem spezifischen Wichtungsfaktor berechnet. Die effektive Äquivalenzdosis gibt also Auskunft über die tatsächlich zu erwartenden Strahlenschäden eines Menschen.

Teilkörperdosis: Mittelt man die Äquivalenzdosis über einem Teil des Körpers oder einem Organ, erhält man die Teilkörperdosis. Die Teilkörperdosen aller menschlichen Organe ergeben die (Gesamt-)Körperdosis.

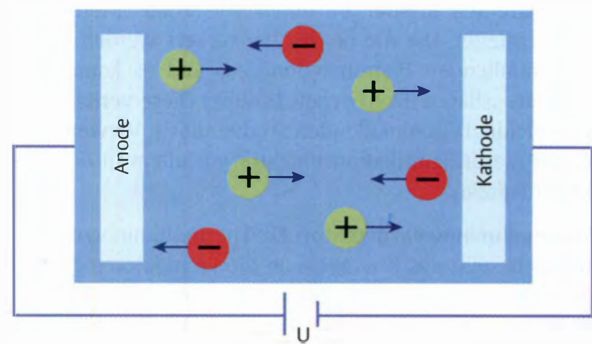


Abb. 1.1 **Schema einer Ionisationskammer.**

1.4.4 Strahlungsnachweis in der Radiologie

Grundlage jeden Umgangs mit Strahlung ist die genaue Kenntnis, ob und in welcher Dosis Strahlen in der jeweiligen Umgebung existieren. So ist es notwendig, Strahlung qualitativ und quantitativ nachweisen zu können. Die nachfolgend aufgeführten Strahlungsdetektoren finden daher Verwendung in der medizinischen Diagnostik, Strahlentherapie und beim Strahlenschutz.

Ionisationskammer: Das Prinzip der Ionisationskammer beruht auf der Ionisation von Gasatomen (**Abb. 1.1**). Das Gas befindet sich in einer luftdichten Kammer, die mit 2 Elektroden ausgestattet ist, zwischen denen eine Spannung anliegt. Durch den Kontakt der (neutralen) Gasatome mit Strahlung werden diese ionisiert und somit geladen. Sie wandern daraufhin zur jeweils entgegengesetzt geladenen Elektrode. Dadurch kommt es zu einem messbaren Ladungsfluss in der Kammer. Aus der freigesetzten Ladungsmenge lässt sich die Energiedosis berechnen. Diese Messmethode ist sehr genau und wird vielseitig verwendet. So gibt es Ionisationskammern in jeder Röntgenanlage, um die Strahlendosis bei Aufnahmen genau zu bestimmen. Aber auch bei Szintigrafien und Durchleuchtungsaufnahmen werden Ionisationskammern verwendet. Nicht zuletzt ist sie eine wichtige Größe bei der Messung der Strahlendosis bei medizinischem Personal im Sinne des Strahlenschutzes.

Szintillationsdetektoren: In Szintillationsdetektoren trifft Röntgenstrahlung auf einen sog. Szintillator, ein Material, das bei Wechselwirkung mit Röntgenstrahlung Photonen freisetzt. Die Photonen werden detektiert.

Festkörperdetektor: Der indirekte Festkörperdetektor arbeitet mit einer Szintillatorenschicht, die es ermöglicht, die einfallende Röntgenstrahlung in sichtbares Licht umzuwandeln. Dieses Licht kann dann digital ausgelesen werden, wobei schon geringe Dosen an Strahlung ausreichend sind. Die Methode dient vor allem der digitalen Aufnahme von Röntgenbildern.

Szintillationsdetektor: Trifft ionisierende Strahlung auf Metallatome, werden diese angeregt und fallen unter Emission von Photonen sofort wieder in ihren Grundzustand zurück. Diese Photonen werden durch einen

transparenten Kristall auf einen Verstärker (Multiplier) weitergeleitet. Die Atome des Verstärkers werden durch die einfallenden Photonen ionisiert und es kommt zu einer messbaren elektrischen Ladung. Diese verhält sich proportional zur einfallenden Strahlendosis. Verwendung findet dieser Szintillationsdetektor vor allem in der Nuklearmedizin.

Thermolumineszenzdetektor: Ein Thermolumineszenzdetektor besteht aus Kristallen, an die Fremdatome gebunden sind. Diese reagieren unter Einfall von Strahlung mit dem Kristall und binden sich an sog. Haftstellen. Unter erneuter Zuführung von Wärmeenergie können diese Bindungen gespalten werden und die Atome können wieder an ihr ursprüngliches Partneratom binden. Dabei geben sie Energie in Form von Photonenstrahlung ab, die messbar und direkt proportional zur eingefallenen Strahlendosis ist.

Röntgenfilm: Auch der Röntgenfilm dient der Messung radioaktiver Strahlung. Eigenschaften, Aufbau und Verwendung werden im nächsten Kapitel beschrieben.

1.5 Aufbau und Prinzip einer Röntgenanlage

Eine Röntgenanlage besteht aus einem Röntgenstrahler, einem Generator und weiterem Zubehör (**Abb. 1.2**). Zweck einer solchen Anlage ist die Herstellung von Röntgenbildern zur notwendigen medizinischen Diagnostik, jedoch mit der geringstmöglichen Strahlenbelastung für den Patienten und das medizinische Personal.

Im Röntgenstrahler werden die eigentlichen Röntgenstrahlen erzeugt. Er besteht aus einer Röntgenröhre (Kathode und Anode) und einer Schutzummantelung. Diese ist notwendig, um austretende Durchlassstrahlung möglichst gering zu halten. Die eigentliche Nutzstrahlung wird durch ein Blendensystem aus der Schutzummantelung geleitet.

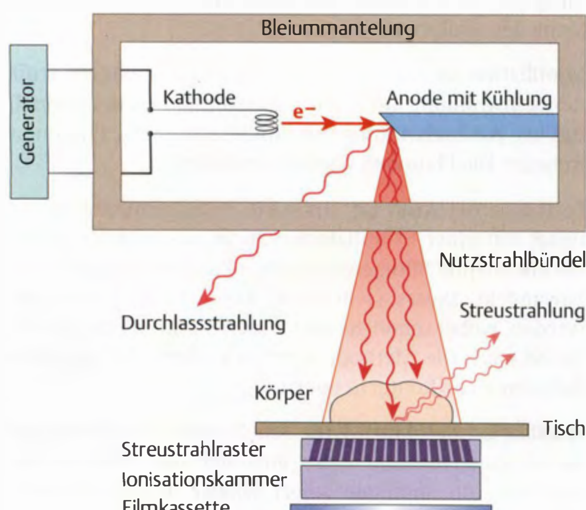


Abb. 1.2 **Aufbau einer Röntgenanlage.**

DEFINITION **Nutzstrahlung:** Das Nutzstrahlenbündel oder Nutzstrahlung bezeichnet jede Strahlung, die die zur Strahlenanwendung vorgesehene Öffnung (Blende) des Röntgenstrahlers verlässt.

Durchlassstrahlung: Hierbei handelt es sich um den Schutzmantel durchtretende Strahlung, die sich ungewollt frei im Raum verteilt. Sie stellt ein Risiko für das Personal als auch den Patienten dar und sollte dementsprechend so gering wie möglich sein.

Streustrahlung: Bei der Wechselwirkung von Röntgenstrahlung mit Materie werden die Photonen teilweise von ihrer Bahn abgelenkt (z. B. beim Compton-Effekt). Diese Änderung der Flugbahn eines Photons nennt man **Streuung** und die daraus resultierenden gestreuten Photonen Streustrahlung. Um die Streustrahlung möglichst gering zu halten, verwendet man Streustrahlenraster (S. 473).

Halbwertsschichtdicke: Die Halbwertsschicktdicke bezeichnet die Dicke eines durchstrahlten Materials oder Gewebes, die nötig ist, um die Strahlung um die Hälfte zu reduzieren.

Die korrekte **Lagerung des Patienten** ist besonders wichtig, um **Bewegungsunschärfe** zu vermeiden. Ein Röntgen-Thorax sollte im Stehen im p.-a.-Strahlengang (von hinten nach vorn, p.-a.-Aufnahme) ausgeführt werden, der Patient sollte für die Dauer der Aufnahme die Luft anhalten. Die Brust befindet sich direkt an der Filmkassette, um eine **Unschärfe durch Streuung** zu vermeiden. Weiterhin sollte die Gewebedicke möglichst minimiert werden, um Strahlendosis zu sparen. Deshalb wird z. B. bei der Mammografie die Brust komprimiert.

MERKE Bei der Röntgenaufnahme handelt es sich um eine Aufnahme in **Zentralprojektion**. D.h., je größer der Abstand zwischen Röntgenröhre und Patient, umso geringer die Randunschärfe. Deshalb sollte ein möglichst großer **Fokus-Objekt-Abstand** und ein möglichst geringer **Objekt-Film-Abstand** gewählt werden.

1.5.1 Kathode und Anode

Innerhalb der Röntgenröhre befindet sich die **Kathode** mit einem Glühdraht aus Wolfram. Über die Kathodenheizung (Niederspannung) wird der Draht zum Glühen gebracht. Bei hohen Temperaturen werden dann Elektronen aus dem Draht freigesetzt (= Röhrenstrom), die im elektrischen Hochspannungsfeld zwischen Kathode und Anode (= Röhrenspannung) beschleunigt werden. Beim Auftreffen der Elektronen auf die **Anode** wird ihre kinetische Energie zu etwa 1 % in elektromagnetische Röntgenbremsstrahlung umgewandelt. Aus dem Rest entsteht thermische Energie, weshalb die Anode einer ständigen Kühlung bedarf. Deswegen wird die Röntgenröhre innerhalb der Bleiummantelung in Öl gelagert.

1.5.2 Röhrenstrom und Röhrenspannung

Röhrenstrom und Röhrenspannung können unterschiedlich reguliert werden und ermöglichen somit eine individuelle Anpassung an die jeweiligen Anforderungen. Mit dem **Röhrenstrom** wird die Anzahl der emittierten Elektronen und damit die Strahlenintensität reguliert. Wird der Strom erhöht und steigt somit die Zahl der Elektronen, können Strukturen auf dem entsprechenden Röntgenbild feiner und schärfer abgebildet werden. Allerdings steigt direkt proportional auch die **Dosisleistung**, d. h. die pro Zeiteinheit absorbierte Dosis. Hier kann durch eine entsprechende Filterung eine Dosisreduktion für den Patienten erreicht werden. Eine Erhöhung der **Röhrenspannung** führt zu einer höheren Beschleunigung der Elektronen in Richtung Anode, die entstehende Röntgenstrahlung wird energiereicher und kann somit tiefer in Materie eindringen. Die maximale Energie der emittierten Strahlung, also die Strahlenqualität, wird von der Röntgenspannung definiert. Über eine **Belichtungsautomatik** kann die für den gewünschten Kontrast notwendige Belichtungszeit gesteuert werden. Durch eine dem Röntgenfilm aufgelegte Ionisationskammer wird sofort nach Erreichen der nötigen Dosis die Strahlenquelle abgeschaltet.

1.5.3 Arten der entstehenden Röntgenstrahlung

Bremsstrahlung: Bremsstrahlung entsteht beim Auftreffen der Elektronen auf das Anodenmaterial. Dabei handelt es sich um Photonenstrahlung, die im Gewebe exponentiell geschwächt wird. Die Elektronen geben unterschiedliche Anteile ihrer Energie an das Anodenmaterial ab, wodurch ein **kontinuierliches Bremsspektrum** entsteht. Entsprechend ihrer Energie wird die Qualität der Röntgenstrahlung in weiche, harte und ultraharte Strahlung eingeteilt:

- **Weiche Strahlung** (< 100 keV) eignet sich für die Darstellung annähernd gleicher Strukturen mit schwachem Kontrast (Weichteilgewebe der Mamma).
- **Harte Strahlung** (100 keV bis 1 MeV) hingegen macht Dichteunterschiede verschiedener Gewebe sichtbar (Lungenvolumen luftgefüllt und Gefäße flüssigkeitsgefüllt).
- **Ultraharte Strahlung** (> 1 MeV) wird in der Strahlentherapie eingesetzt.

Charakteristische Strahlung: Bei der Wechselwirkung der Elektronen mit der Anode entsteht nicht nur Bremsstrahlung, sondern es werden auch die Atome des Anodenmaterials angeregt. Bei der Rückkehr in den Grundzustand emmittieren sie die sog. charakteristische Strahlung, die aus diskreten Spektrallinien besteht.

Linienspektrum: Die Gesamtheit aus kontinuierlichem Bremsspektrum und den Spektrallinien wird als **Linienspektrum** bezeichnet. Da energetisch niedrigere Anteile des Spektrums für die Bildgebung nicht ausreichend sind und somit den Patienten einer unnötigen Strahlenbelastung aussetzen würden, werden diese durch spezielle Filter reduziert.

MERKE Das Energiespektrum einer Röntgenstrahlung ist also abhängig von der Röhrenspannung, der Beschaffenheit der Anode und den verwendeten Filtern.

1.5.4 Weiteres Zubehör

Strahlungsempfänger

Konventionelle Röntgenfilme: Konventionelle **Röntgenfilme** bestehen aus einer Folie, die auf beiden Seiten mit Silberbromidkristallen beschichtet ist. Trifft nun Röntgenstrahlung auf den Film, findet in einer ersten **Elektronenphase** die Herauslösung eines Elektrons aus dem Bromidatom statt. Anschließend wird dieses Elektron vom Silberion aufgenommen, welches dadurch zu elementarem Silber umgewandelt wird (**Ionenphase**). Bei der Filmentwicklung werden die Silberatome auf dem Film fixiert und durch weitere Reduktion sichtbar gemacht.

Film-Folien-Kombination: Um Strahlendosis zu sparen und damit den Patienten weniger zu belasten, verwendet man um den eigentlichen Röntgenfilm Verstärkerfolien. Diese bestehen aus seltenen Erden, die bei Einfall von Strahlung Licht aussenden. Die Röntgenstrahlung kann dadurch so sehr verstärkt werden, dass sie am Ende nur noch 5 % der eigentlichen Filmschwärzung ausmacht. Diese sog. **Film-Folien-Kombinationen** gibt es mit unterschiedlichen Empfindlichkeitsklassen. Nachteile der Verstärkerfolien sind zum einen die Streuung in der Folie, die mit steigender Dicke zunimmt. Zum anderen tritt bei sehr dicken Folien das sog. Quantenrauschen auf. Hierbei handelt es sich durch die geringe Strahlendosis um eine statistisch ungleiche Verteilung der Röntgenquanten. Beides führt zu einer Verringerung der Ortsschärfe, weshalb je nach medizinischer Indikation eine geeignete Film-Folien-Kombination gewählt werden sollte.

Speicherfolien (Leuchtstofffolien): Große Vorteile bieten **digitale Röntgenaufnahmen**. Sie entstehen bei Belichtung einer Leuchtstoff- oder Speicherfolie, die anschließend von einem Laser ausgelesen und digitalisiert werden. Die so entstandenen Bilder besitzen eine hohe Empfindlichkeit, Fehlbelichtungen sind seltener und so kann teilweise Strahlendosis eingespart werden. Der Nachteil besteht in der geringeren Auflösung.

Streustrahlenraster

Die beim Durchtritt durch den menschlichen Körper entstehende Streustrahlung verschlechtert die Bildqualität des Röntgenbildes. Um dieses Rauschen zu minimieren, verwendet man **Streustrahlenraster**. Diese bestehen aus Bleilamellen, die in Richtung des Strahlenbündels ausgerichtet sind und der jeweiligen Aufnahme angepasst werden (**Abb. 1.2**). Somit werden alle Strahlen, die durch Streuung einen veränderten Strahlengang haben, von den Bleilamellen absorbiert. Da aber auch ein Teil der Nutz-

strahlung absorbiert wird, muss die Belichtungsdauer oder die Empfindlichkeit der Film-Folien-Kombination entsprechend erhöht werden. Das Streustrahlenraster wird zwischen Patient und Röntgenfilm positioniert.

Blendensysteme

Um die Strahlenbelastung für Patienten und Personal so gering wie möglich zu halten, wird die aus der Röntgenröhre austretende Strahlung durch ein spezielles **Blendensystem** eingegerenzt. Dadurch entsteht ein Strahlenkegel, der genau die Region des Patientenkörpers abdeckt (z. B. Thorax).

Filtersysteme

Filtersysteme dienen der Aufhärtung der Röntgenstrahlen, d. h., niederenergetische Strahlung wird reduziert, da sie zur Bildentstehung nicht beiträgt. Dadurch kann die Patientendosis weiter vermindert werden.

1.5.5 Optische Dichte und Kontrast

Um die Schwärzung des Films und damit die Dichte der durchstrahlten Materie zu quantifizieren, verwendet man die **optische Dichte** (**D**). Jeder Film hat seine eigenen Dichteeigenschaften, die in einer optischen Dichtekurve dargestellt werden können. Nur im Optimumbereich findet eine genaue Schwärzung des Films durch Röntgenstrahlung statt. Der **Kontrast** einer Aufnahme wird bestimmt von den Dichteunterschieden der durchstrahlten Gewebe und der Strahlenqualität.

Dort wo die Strahlen die geringste Schwächung erfahren, können sie den Röntgenfilm am meisten schwärzen, Lungengewebe wird also immer dunkel dargestellt. Dichtere Strukturen, wie z. B. Knochen, lassen weniger Strahlung auf den Film durch. Es entsteht eine geringere Schwärzung oder aber der Film bleibt an dieser Stelle weiß.

MERKE Gern spricht man bei hellen Strukturen auf dem Röntgenbild von **Verschattungen**. Man bezieht sich hierbei auf den Positivabzug, das eigentliche Röntgenbild ist das Negativ. Korrekter ist es, von **Verdichtungen** zu sprechen, diese sind sowohl im Positiv als auch im Negativ eindeutig als strahlendichtere Strukturen zu erkennen.

2 Biologische Grundlagen

2.1 Grundkenntnisse strahlenbiologischer Phänomene

2.1.1 Relative biologische Wirksamkeit und linearer Energietransfer

Ionisierende Strahlung ruft in biologischen Geweben Reaktionen hervor, die abhängig sind von der Strahlenart und der von ihr transportierten Energie. Die Bestrahlung mit verschiedenen Strahlungen gleicher Energiedosis kann somit unterschiedliche Wirkungen verursachen.

Relative biologische Wirksamkeit: Um Effekte auf biologische Gewebe zu quantifizieren und vergleichbar zu machen, verwendet man die **relative biologische Wirksamkeit** (RBW). Sie ist definiert als das Verhältnis der Energiedosis D_{ref} einer Referenzstrahlung, die einen bestimmten biologischen Effekt hervorruft, zur Energiedosis D_{Test} einer Teststrahlung, die unter gleichen Bedingungen den gleichen biologischen Effekt hervorruft.

$$\text{RBW} = \frac{\text{Dosis Referenzstrahlung [Gy]}}{\text{Dosis Teststrahlung [Gy]}} = \frac{D_{ref}}{D_{Test}}$$

Als biologischen Effekt wählt man üblicherweise die Verringerung der Zellvermehrung (z. B. um 50 %) eines Gewebes, die durch primäre Strahlenschäden verursacht wurde. Bei der Referenzstrahlung handelt es sich um 250-keV-Röntgenstrahlung.

Bei der **relativen biologischen Wirksamkeit** handelt es sich um eine exakte experimentell bestimmbare Größe, mit der verschiedene Strahlenarten in ihrer biologischen Wirkung verglichen werden können. Sie stellt im Strahlenschutz eine wichtige Grundlage für die Festlegung der Qualitätsfaktoren für die Äquivalenzdosis dar, ist jedoch nicht mit dieser identisch. Je höher die RBW, umso größer das Risiko strahleninduzierter Schäden. Die RBW von Photonen- und Elektronenstrahlung ist übrigens gleich.

Bremsvermögen und linearer Energietransfer: Das **Bremsvermögen** eines Materials gibt an, wie viel Energie insgesamt ein ionisierendes Teilchen auf seinem Weg durch das Material verliert. Es wird normalerweise in MeV/cm angegeben. Der **lineare Energietransfer** (**LET**) dagegen gibt an, wie viel Energie die Sekundärelektronen einer ionisierenden Strahlung, also die Elektronen, die durch die ionisierenden Teilchen freigesetzt wurden, an das bestrahlte Material abgeben. Diese Energie wird in keV/µm angegeben.

2.1.2 Zeitliche Dosisverteilung

Bei der zeitlichen Dosisverteilung unterscheidet man grundsätzlich zwischen der Einzeitbestrahlung, der Fraktionierung und Protrahierung.

Einzeitbestrahlung: Die gesamte Strahlendosis wird auf einmal oder in kurzer Zeit verabreicht. Sie besitzt zwar eine höhere Effektivität als die Applikation mehrerer

schwächerer Einzeldosen, schädigt aber neben dem Tumor auch das gesunde Gewebe erheblich.

Fraktionierung: Bei der Fraktionierung wird die Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen verteilt (z. B. 5-mal wöchentlich eine tägliche Einzeldosis von 1,8–2,0 Gy). Vorteile der Fraktionierung sind („**5 R**"):

- **Repopulation:** Nach einer Bestrahlung wachsen und teilen sich Tumorzellen vermehrt. Bei der nächsten Bestrahlung ist also eine höhere Dosis möglich.
- **Repair:** Nichtletale Schäden im gesunden Gewebe werden durch zelleigene Reparaturmechanismen repariert.
- **Reoxygenation:** Hypoxische Tumorzellen werden durch den Tod euoxischer Tumorzellen besser mit Sauerstoff versorgt, was sie empfindlicher gegenüber einer Bestrahlung macht.
- **Redistribution:** Tumorzellen, die sich in der G_0-Phase des Zellzyklus befinden, werden in den Zyklus zurückgeholt. Während der M- und G_1-Phase sind sie wesentlich strahlensensitiver als in G_0.
- **Radiosensitivity:** Schnell wachsende Tumoren sind strahlungssensibler als langsamer wachsendes gesundes Gewebe.

Protrahierung: Bei der Protrahierung wird eine niedrige Strahlendosis über eine lange Bestrahlungszeit (mehrere Stunden bis Tage) verabreicht. Hierdurch werden die Tumorzellen irreversibel geschädigt, das umgebende Gewebe aber weitestgehend geschont. Diese Technik findet v. a. Anwendung in der Brachytherapie (z. B. Bestrahlung bei Mamma-CA), bei der intrakavitären Kontaktbestrahlung (z. B. gynäkologische Tumoren) oder bei der interstitiellen Kontaktbestrahlung direkt im Tumor (z. B. HNO-Tumoren). Vorteil dieser Technik ist die gewebeschonende Bestrahlung, da es den gesunden Zellen möglich ist, Reparaturvorgänge durchzuführen. Außerdem können bei der Bestrahlung mehrere Phasen des Zellzyklus erfasst und somit auch vorerst inaktive Tumorzellen erfasst werden.

2.1.3 Räumliche Dosisverteilung

Da sich die Wirkung der Strahlentherapie nicht selektiv gegen die Tumorzellen, sondern stets auch gegen gesundes Gewebe richtet, wird durch aufwendige Bestrahlungstechniken versucht, das gesunde Gewebe zu schonen und gleichzeitig eine hohe homogene Dosisverteilung im Zielvolumen zu erreichen (z. B. Gegenfeld-, Mehrfeldbestrahlung, Bewegungsbestrahlung, dynamische Bestrahlungstechniken, S. 489).

2.1.4 Zeitliche Entwicklung biologischer Strahlenwirkung

Die zeitliche Entwicklung der biologischen Wirkung ionisierender Strahlung tritt in einem Zeitraum von Sekundenbruchteilen bis zu mehreren Jahrzehnten auf. Während der bereits nach 10^{-16} s einsetzenden **physikalischen Phase** wird die Energie der Strahlung durch Materie absorbiert. Die dadurch ionisierten Moleküle führen in der nach 10^{-11} bis 10^{-2} s stattfindenden **physikalisch-chemischen** Phase zur Entstehung von Primärschäden. Nach wenigen Sekunden bis Minuten treten dann Sekundärprozesse und Radikalbildung auf (**biochemische Phase**). In den folgenden Minuten bis Jahren kommt es in der **biologischen Phase** zur Reparatur von Strahlenschäden bzw. zu Strahlenspätschäden durch Mutationen.

2.2 Zelluläre Antwort auf Bestrahlung

2.2.1 Strahlenschäden

Ionisierende Strahlung führt im Gewebe zur Ionisation, zur Anregung von Molekülen und zu einer Erwärmung (die aber vernachlässigbar ist). Besonders gefährlich ist die **Radiolyse** des Wassers. Sie ist ein entscheidender Mechanismus, der zur Schädigung des Gewebes führt. Bei der Radiolyse entsehen ein H^+-Ion, ein e^- (Elektron) und ein OH-Radikal. Das OH-Radikal kann in einer Kettenreaktion weitere OH-Radikale erzeugen. **OH-Radikale** sind hochreaktiv und führen zu chemischen Veränderungen wie z. B. Hydroxylierungen an Proteinen (z. B. DNA-Reparaturenzymen) oder an der DNA. Die Folgen sind Störungen der Zellfunktion, Zellschäden, Apoptose, Mutationen und evtl. Karzinogenese.

Schäden an Nukleinsäuren

Ionisierende Strahlung kann bereits bei geringer Strahlenbelastung zur Schädigung der DNA jeder menschlichen Zelle führen und somit die Funktion einzelner Zellen oder ganzer Zellverbände verändern. Schädigungen an **DNA- und RNA-Molekülen** sind deshalb so schwerwiegend, da diese Moleküle die Grundlage für die Zellreplikation und das Wachstum darstellen. Nach Strahlenexposition kann es zu **Einzelstrangbrüchen, Doppelstrangbrüchen**, der Ausbildung von **Crosslinks** (Verbindungen zwischen den DNA-Strängen oder zwischen DNA-Strang und einem Protein) oder **Bulky lesions** (meist irreparabler Mehrfachschaden durch eine Kombination mehrerer DNA-Schäden) kommen. Welche Form der DNA-Schädigung im Vordergrund steht, hängt sowohl von der Dosis als auch der Art der Strahlung ab. Strahlung mit einem hohen **LET** verursacht eher schwerere Schäden wie irreparable Doppelstrangbrüche, wohingegen Strahlungen mit niedrigem LET eher Einzelstrangbrüche hervorrufen.

Fehlerhafte oder unvollständige Reparaturen führen zur dauerhaften Veränderung der genetischen Information (**Mutation**). Man unterscheidet dabei verschiedene Arten von Mutationen:

Punktmutation: Bei einer Punktmutation ist nur eine kleine Anzahl an Nukleotiden betroffen. Es kann zu Verlust (Deletion), Austausch (Transversion), Einfügen (Insertion) oder Umkehr der Reihenfolge (Inversion) von Basen kommen.

Chromosomenmutation: Kommt es zur Bildung von Ringchromosomen, dizentrischen Chromosomen oder einer Mutation einzelner Chromosomenabschnitte, spricht

man von einer Chromosomenmutation. Auch hier sind verschiedene Schädigungsmuster möglich: Verdopplung (Duplikation), Austausch (Translokation), Verlust (Deletion) oder Umkehr der Reihenfolge (Inversion) mehrerer Chromosomenanteile.

Chromosomenmutationen kann man mithilfe der **Chromosomenaberationsanalyse** in Lymphozyten qualitativ und quantitativ darstellen. Genauer ist die Untersuchung auf einen **Mikronukleus**. Dieser bildet sich aus Fragmenten verbleibender Chromosenanteile, die während der Mitose nicht in den Kern der Tochterzelle übergehen. Sie dient der Abschätzung der genotoxischen Effekte der empfangenen Strahlendosis.

Genommutationen: Vervielfältigungen des gesamten Chromosomensatzes (Polyploidie) oder die Änderung der Anzahl vorhandener Chromosomen (Monosomie, Trisomie) werden als Genommutationen bezeichnet.

Schädigung von mtDNA und mRNA: Auch eine Schädigung der Mitochondrien-DNA oder der mRNA am endoplasmatischen Retikulum können zu Funktionseinschränkung oder -verlust führen.

Schäden an Proteinen

Durch die Schädigung der mRNA kann die **Proteinbiosynthese** beeinträchtigt sein. Die Ausbildung der korrekten Sekundär- oder Tertiärstruktur der Proteine ist durch falsch codierte Aminosäuren oft nicht mehr möglich. Proteine sind dadurch in ihrer Funktion eingeschränkt oder sogar völlig funktionslos. Sind **Enzyme** davon betroffen, kommt es zu Einschränkungen oder auch Ausfällen ganzer biochemischer Abläufe. Auch DNA kann dann möglicherweise nicht mehr repariert werden.

Reparaturmechanismen

Schäden an der DNA können durch zelleigene **Reparaturmechanismen** wieder repariert werden. Die Reparatur beginnt direkt nach Eintreten des schädigenden Ereignisses und dauert je nach Schwere des Schadens Minuten bis mehrere Tage. Erholungsvorgänge auf enzymatischer Ebene beheben Einzelstrangbrüche und Basenschäden. End-zu-End-Verbindungen und genetische Rekombination dienen der Reparatur von Doppelstrangbrüchen. Mehrfachschäden auf Proteinebene sind durch komplexe zelleigene Mechanismen reparabel.

Zelltod als Schadensfolge

Ist der Schaden so groß, dass keine vollständige Reparatur stattfinden kann, kommt es zum Zelltod. In den meisten Fällen handelt es sich um den **reproduktiven Zelltod** oder **Mitosetod**. Die geschädigten Zellen sind zunächst intakt, verlieren aber nach einigen Mitosen ihre Teilungsfähigkeit. Der programmierte Zelltod (**Apoptose**) hingegen verläuft rasch, das tote Zellmaterial wird in Apoptosekörperchen verschlossen und phagozytiert. Die Apoptose findet bereits in der gleichen Interphase wie die Strahlenexposition statt, man spricht deswegen auch von **Interphasetod**.

Dosis-Effekt-Kurve

Die schädigende Wirkung ionisierender Strahlung wird mit der **Dosis-Effekt-Kurve** (Zellüberlebenskurve) quantifiziert. Dabei wird die Abnahme der Teilungsrate bzw. der Koloniebildung in einer Kultur gemessen. Aufgetragen wird die verwendete Strahlendosis gegen die Anzahl livider Zellen (Überlebensrate). In der logarithmischen Darstellung beobachtet man zumeist eine Schulterkurve (**Abb. 2.1** rechts). Der Bereich der Schulter zeigt den Bereich, in dem die Zellen in der Lage sind, entstandene Schäden zu reparieren. Es handelt sich also um **subletale Strahlenschäden** (**SLDs**). Außerhalb dieses Bereiches (ab etwa 4 Gy) kommt es zum exponentiellen Verlauf der Kurve. Hier können die Schäden nicht mehr repariert werden und die Zellen sterben ab.

2.2.2 Strahlenempfindlichkeit

Die Wirkung ionisierender Strahlung auf biologisches Gewebe kann in deterministische oder stochastische Wirkung eingeteilt werden:

- **deterministische Strahlenwirkung:** Diese Wirkung erfolgt sofort oder innerhalb weniger Wochen nach Be-

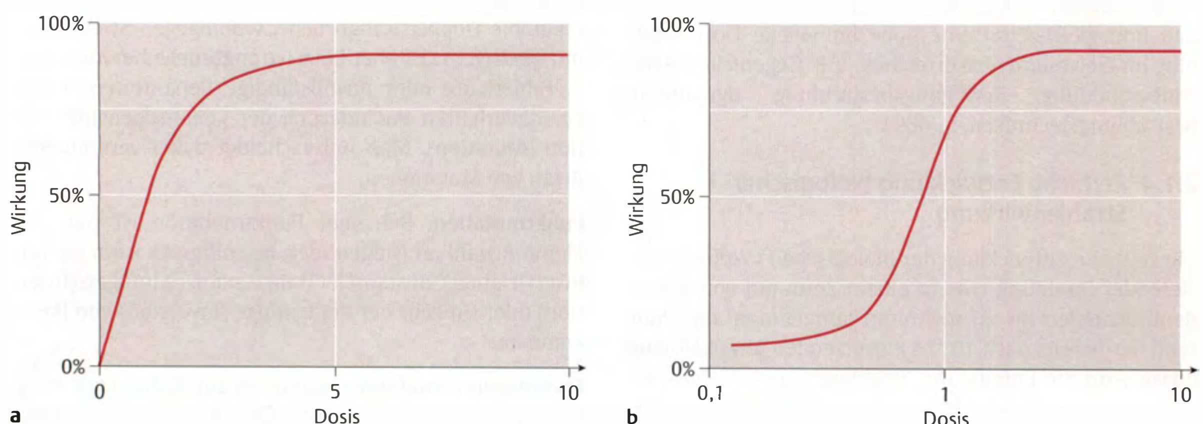


Abb. 2.1 Dosis-Effekt-Kurve. a Lineare Auftragung. **b** Logarithmische Auftragung.

strahlung. Sie macht sich bemerkbar, wenn eine bestimmte Anzahl an Zellen zerstört wurde und tritt deshalb immer beim Überschreiten einer bestimmten Strahlendosis (Schwellenwert) auf. Sie ist eindeutig auf eine bestimmte Strahlenexposition zurückzuführen. Dazu gehört z. B. Haarausfall, Blutarmut, Radiodermatitis etc. Je höher die Strahlendosis war, desto stärker ist die Erkrankung.
- **stochastische Strahlenwirkung:** Stochastische Wirkungen treten nach einem Zufallsereignis auf. Wird z. B. im Zellkern die DNA verändert und nicht richtig repariert, kann diese Veränderung an die Tochterzellen weitergegeben werden. Diese Art der Wirkung tritt in Abhängigkeit von der Dosis immer mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auf. Dabei wird aufgrund strahlenbiologischer Erkenntnisse grundsätzlich angenommen, dass ohne Schwellenwert jede auch noch so niedrige Strahlenexposition mit einem dann entsprechend niedrigen Strahlenrisiko verbunden ist.

Außerdem ist die Wirkung ionisierender Strahlung auch von der momentanen Situation der bestrahlten Zelle abhängig. Deren Empfindlichkeit wird durch verschiedene Faktoren bestimmt (vgl. auch die „5 R“, S. 474).

Abhängigkeit vom Zellzyklus

Unter anderem ist die Empfindlichkeit einer Zelle gegenüber ionisierender Strahlung davon abhängig, in welcher **Phase des Zellzyklus** sie sich befindet. Am sensibelsten reagiert die Zelle während der Zellteilung (Mitose) in der **M-Phase** (**Abb. 2.2**). Nach Abschluss der Zellteilung – in der folgenden **G_1-Phase** – werden Zellorganellen, Zytoplasma, Proteine und Nukleinsäuren produziert. In dieser Phase ist die Zelle sehr strahlenresistent. Die G_1-Phase kann sehr unterschiedlich lang sein. Sie kann nur wenige Stunden aber auch mehrere Tage lang dauern. An die G_1-Phase schließt sich die **S-Phase** an, in der die DNA repliziert wird. Hier ist das Risiko einer Schädigung durch Strahlung hoch. Die späte S-Phase gilt dagegen als strahlenresistent. Ist die DNA-Synthese beendet, beginnt die G_2-Phase. Während der **G_2-Phase** wird die M-Phase (Mitose) durch Protein- und RNA-Synthese vorbereitet. Auch hier ist die Zelle sehr empfindlich gegenüber Strahlung.

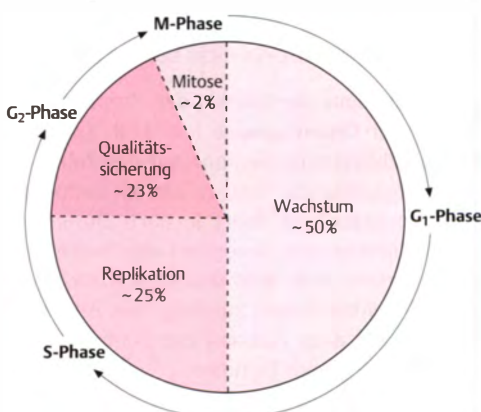


Abb. 2.2 **Zellzyklus.** [aus: Königshoff, Brandenburger, Kurzlehrbuch Biochemie, Thieme 2007]

Abhängigkeit von der Sauerstoffversorgung

Ist eine Zelle ausreichend mit Sauerstoff versorgt, ist sie etwa 2- bis 3-mal strahlensensibler als unter hypoxischen Bedingungen. Dieses Phänomen bewirkt die höhere Mortalität sauerstoffreicher Gewebe (z. B. Erythrozyten) nach Bestrahlung im Gegensatz zu hypoxischen (z. B. Knorpel). Das trifft vor allem bei locker ionisierender Strahlung zu (Strahlung mit niedrigem LET). Mit steigendem LET nimmt der Unterschied zwischen sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Gewebe ab. Besonders wichtig ist bei einer Strahlentherapie deshalb die Kenntnis des Sauerstoffgehalts von Tumoren, um bei Hypoxie ggf. eine Reoxygenierung durchzuführen.

Strahlenempfindlichkeit spezieller Gewebe und Organe

Hämatopoetisches System: Das hämatopoetische System ist besonders sensibel gegenüber ionisierender Strahlung. Je weiter die Zelle differenziert ist, umso geringer ist die Sensibilität. **Stammzellen** im Knochenmark sind am empfindlichsten, reife Erythrozyten am resistentesten. Stammzellen können bereits durch eine einmalige Bestrahlung mit 3–4 Gy um 90 % reduziert werden. Jedoch findet durch den Einstrom peripherer Blut- und Stammzellen in das Knochenmark eine Wiederbesiedelung statt. Symptome durch Schädigung der peripheren Blutzellen (Anämie, Infektanfälligkeit etc.) treten erst auf, wenn die Proliferation durch Stammzellen gestört ist und der Nachschub ausbleibt.

Magen-Darm-Trakt: Auch im Darmepithel kommt es zur Hemmung der Stammzellproliferation, es resultiert eine Mukositis. Absterbende Epithelzellen in den Lieberkühn-Krypten des Dünndarms führen zu einer Denudation der Zotten. Mögliche Symptome der entstehenden **Strahlenenteritis** sind Resorptionsstörungen, Diarrhö, Flüssigkeitsverlust, Elektrolytstörungen und eine höhere Anfälligkeit für bakterielle Infektionen. Eine blutige und schleimige Diarrhö ist hinweisend für eine **Strahlenproktitis** aufgrund einer Schädigung des Dickdarms. Als chronische Folgen einer Bestrahlung können Ulzerationen, Perforationen, Stenosen und Strikturen auftreten.

Lunge: In der Lunge kann es akut zu einer **Strahlenpneumonitis** kommen. Dabei ähnelt Klinik und Bildgebung der atypischen viralen Pneumonie. Sie kann aber auch völlig asymptomatisch verlaufen. Chronisch steht die Lungenfibrose im Vordergrund.

Nervensystem: Das **periphere Nervensystem** ist weitestgehend strahlenresistent. Erst Strahlendosen ab 2 Gy in der Einmalbestrahlung oder Gesamtdosen ab 60 Gy führen zu Lähmungserscheinungen. Das **ZNS** hingegen ist strahlensensibel. Strahlenschäden können hier dosisabhängig bereits während der Bestrahlung auftreten. Diese **Frühschäden** können mit einer akuten Strahlenenze-

phalitis oder Strahlenmyelitis einhergehen. Als **frühe Spätreaktion** kann der subakute Verlauf bis zu 6 Monate nach der Strahlenexpostion auftreten. Auch eine Leukenzephalopathie oder reversible Parästhesien im Rückenmark können vorkommen. Irreversible neurologische Ausfälle können noch Jahre nach der Exposition auftreten. Sie sind i. d. R. irreversibel und gehen mit morphologischen Veränderungen einher. Solche Schäden werden als **späte Spätschäden** bezeichnet.

Auge: Auch am Auge können Strahlenschäden auftreten. Besonders gefährdet ist die Linse, schon bei geringen Dosen (10 Gy) kann es zur Kataraktbildung kommen. Weiterhin kann es zu einer reversiblen Keratokonjuktivitis oder Strahlenkeratitis kommen.

Haut: Da die Haut des Patienten immer im Strahlengang liegt, stellt die akute Radiodermatitis die Hauptnebenwirkung einer Strahlentherapie dar. Ab einer Strahlendosis von 6–8 Gy kommt es zur akuten Radiodermatitis. Aufgrund einer fehlenden Teilung der Stammzellen im Stratum basale kommt es bereits ab Dosen von 2 Gy bei der Einmalbestrahlung oder 16 Gy Gesamtdosis zu Beschwerden. Diese äußern sich in Erythem, Ödem, trockener Schuppung, Blasenbildung, Haarverlust, Atrophie und Nekrose. Spätschäden sind v. a. durch die Atrophie der Haut mit Teleangiektasien und radiogener Fibrose gekennzeichnet. Bei Bestrahlungen im HNO-Bereich kann auch die Mundschleimhaut betroffen sein.

Gonaden: Sehr strahlensensibel sind die **Gonaden**. Nach einer Bestrahlung ab 1 Gy kommt es zum vorübergehenden Aussetzen der **Spermatogenese**. In dieser präterilen Phase bleibt der Mann jedoch durch überlebende Spermien fruchtbar. Allerdings können diese schwere Mutationen tragen. Nach einer temporären Sterilität kommt es zur Erholung und Wiederaufnahme der Spermienproduktion. Ein Akkumulieren der Strahlenschäden findet bei den weiblichen **Oozyten** statt, da sie sich seit der Geburt im weiblichen Körper befinden und nicht regenerierbar sind.

Wirkung ionisierender Strahlung auf das Erbgut

Mutationen des Erbguts (der DNA) von somatischen Zellen (also allen Zellen außer Keimzellen) bezeichnet man als **somatische Mutationen**. Die Auswirkungen solcher Mutationen führen zur entsprechenden Symptomatik beim Patienten selbst, sie sind nicht auf die Nachkommen übertragbar und sterben somit mit dem Tod des Individuums aus.

Findet eine strahlenbedingte Änderung des Erbgutes in Eizellen, Spermien oder den jeweiligen Vorläuferzellen statt, so handelt es sich um eine **Keimzellenmutation**. Sie verändert bei Weitergabe an die Nachkommen deren Genotyp und möglicherweise auch deren Phänotyp, der strahlenexponierte Patient selbst bleibt beschwerdefrei.

Die Strahlendosis, die nötig ist, die natürliche Mutationsrate einer Bevölkerungsgruppe zu verdoppeln, wird als **Verdopplungsdosis** bezeichnet. Sie wird auf etwa 0,2 bis 2 Sv geschätzt. Als Referenzwert dient dabei die Strahlenbelastung der Gesamtbevölkerung, die hauptsächlich durch natürliche Strahlung verursacht wird. Man spricht dann von der **genetisch signifikanten Dosis.**

Nicht nur die Strahlendosis, sondern auch die zeitliche Dosisverteilung hat einen Einfluss auf die Mutationsrate. Bei einmaligen oder fraktionierten Bestrahlungen ist die Verdopplungsdosis bereits bei kleineren Dosen erreicht als bei protrahierten Bestrahlungen.

Nach einer Bestrahlung ist das Risiko einer genetischen Mutation am größten, wenn die Empfängnis in die prästerile Phase fällt. Die Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung von Keimzellen ist vom jeweiligen Entwicklungsstadium abhängig.

Strahlenwirkung auf die pränatale Entwicklung

Die pränatale Entwicklung wird in 3 Stadien eingeteilt, die unterschiedlich empfindlich für ionisierende Strahlung sind. Dabei ist die Angabe der **Schwellendosis**, die zu teratogenen Schäden führen kann, sehr schwierig. Die Schwellendosis gibt an, bis zu welcher Dosis das Auftreten von Strahlenschäden nahezu ausgeschlossen ist. Da wissenschaftliche In-vitro-Untersuchungen an Embryonen gegen die Ethik verstoßen, beruhen sämtliche Angaben nur auf Beobachtungen. Man geht davon aus, dass eine Exposition bis zu **0,05 Sv** als unbedenklich gilt. Eine ausreichende Sicherheit ist aber nur garantiert, wenn die schwangere oder fruchtbare Frau eine Strahlenbelastung konsequent meidet.

Blastogenese: Als Blastogenese bezeichnet man die Phase von der Befruchtung bis zur Implantation, während der sich die Blastozyste entwickelt. In dieser Zeit finden starkes Wachstum und Differenzierung statt. Somit ist die Blastozyte sehr empfindlich für schädigende Strahlen. Kommt es während dieser Phase zu einer Strahlenexposition, gilt das Alles-oder-nichts-Gesetz: Entweder die Strahleneinwirkung führte zu keiner oder nur sehr minimaler und damit reparabler Schädigung, dann wird die Implantation ordnungsgemäß stattfinden und es sind keine weiteren Schäden am Embryo zu erwarten. Ist der entstandene Schaden jedoch massiv, stirbt die Blastozyste ab und es kommt zur Abbruchsblutung. Zu diesem Zeitpunkt ist die Schwangerschaft noch nicht feststellbar, sodass die Patientin den Tod der Leibesfrucht nicht bemerkt.

Organogenese: Ab dem Zeitpunkt der Implantation spricht man von der **Organogenese** (ca. 2.–8. Entwicklungswoche). Der Zellverband beginnt mit der Zelldifferenzierung und Organbildung. Eine zu diesem Zeitpunkt erfolgende Strahlenexposition führt je nach Dosis und Dauer zu Organfehlbildungen. Besonders die Neuroblasten des Nervensystems sind sehr strahlensensibel, was v. a. neurologische Fehlbildungen zur Folge hat. Abhängig von der Schwere und dem Ausmaß der Fehlbildungen kann es zum Tod des Embryos kommen.

Fetogenese: Die Strahlensensibilität der Gewebezellen nimmt in der **Fetogenese** (ab 9. Entwicklungswoche) ste-

tig ab, jedoch bleiben die Zellen des ZNS weiterhin sehr strahlensensibel. Abhängig von der Strahlenexposition und dem Gestationsalter kann es auch hier zu schwerwiegenden Wachstumsstörungen oder neurologischen Defiziten kommen.

2.3 Strahlenkrankheit

Der Begriff Strahlenkrankheit wird meist im Zusammenhang mit **Unfällen** (z. B. Tschernobyl, Fukushima) oder **militärischen Aktionen** (z. B. Atombombe in Hiroshima) verwendet – in der Medizin werden die Folgen einer therapeutischen oder diagnostischen Bestrahlung eher als spezifische Nebenwirkungen oder Risiken beschrieben. Die Strahlenkrankheit ist auch unter dem Namen **akutes Strahlen-Syndrom** bekannt.

Die Strahlenkrankheit tritt dann ein, wenn der ganze Körper (oder ein Großteil davon) für kurze Zeit einer hohen Strahlungsdosis ausgesetzt wurde. Es kommt dabei zu einer massiven Zellzerstörung mit systemischen Folgeerscheinungen. Je höher dabei die verursachende Strahlendosis, umso früher und heftiger setzen die Symptome ein. Verläuft die Krankheit tödlich, ist die Todesursache i. d. R. die Zerstörung des Knochenmarks, die zu Infektionen und innerer Blutung führt. Bei Überlebenden dauert die Gesundung zwischen mehreren Wochen bis zu 2 Jahren.

Das akute Strahlensysndrom gliedert sich in 3 Phasen:

- **Prodromalphase** (nach Minuten bis Stunden): mit Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall
- **Latenzphase** (nach 1–2 Tagen): mit Rückgang der Beschwerden und Manifestation der Organschäden
- **Hauptphase** mit hämatopoetischem, gastrointestinalem oder zentralnervösem Syndrom, je nach Dosis (**Tab. 2.1**)

Als **absolut letale Dosis** wird eine Exposition mit über 7 Gy veranschlagt, d. h., alle strahlenexponierten Patienten werden an den Folgen versterben, die **mittlere letale Dosis** (LD 50) liegt bei 4 Gy. Liegt die Dosis bei über 100 Gy, tritt der Tod binnen kürzester Zeit nach oder während der Exposition auf.

Tab. 2.1 **Strahlenbelastung und ihre Folgen**

Strahlenexposition	Folgen für den menschlichen Körper
0,001–0,005 Sv/Jahr	übliche Exposition durch Innenraumatemluft (Radon), medizinische Untersuchungen (Röntgen) oder Flugreisen führt zu keinen Folgeschädigungen
0,2–0,5 Gy	keine spürbaren Symptome, aber Reduktion der roten Blutkörperchen
0,5–1,0 Gy	Kopfschmerzen, erhöhtes Infektrisiko, temporäre Sterilität beim Mann möglich
1,0–2,0 Gy	**leichte Strahlenkrankheit:** Übelkeit, erhöhtes Infektrisiko, Appetitlosigkeit, Ermüdung, temporäre Infertilität des Mannes 10 % Todesfälle nach 30 Tagen
2,0–3,0 Gy	**schwere Strahlenkrankheit:** Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Ermüdung, Infektrisiko stark erhöht, permanente Infertilität der Frau möglich 35 % Todesfälle nach 30 Tagen
4,0–6,0 Gy	**akute Strahlenkrankheit:** Infektionen, Blutungen in Niere, Magen-Darm-Trakt (gastrointestinales Syndrom) und Haut, permanente Unfruchtbarkeit der Frau 60 % Todesfälle nach 30 Tagen
> 6,0 Gy	**akute Strahlenkrankheit:** Knochenmark vollständig zerstört (Heilung evtl. durch zeitnahe Knochenmarktransplantation möglich); Tod durch innere Blutungen und Infektionen – ab über 10 Gy keine Therapiemöglichkeiten mehr Nach akuten Symptomen ist eine mehrtägige „Erholungsphase" (**Walking-ghost-Phase**) typisch. 100 % Todesfälle – die Höhe der Strahlendosis entscheidet über die Dauer bis zum Eintritt des Todes.

2.4 Strahleninduzierte Spätwirkungen beim Menschen

2.4.1 Degenerative Veränderungen (chronische Strahlenfolgen)

Strahlenwirkungen, die erst **90 Tage nach der Bestrahlung** auftreten, bezeichnet man als chronische Strahlenschäden. Betroffen sind v. a. das **Gefäßsystem, Knochen-, Muskel- und Bindegewebe sowie Darm und Rückenmark**. Da diese Gewebe sich nur langsam erneuern, besitzen sie eine größere Reparaturkapazität. Ist diese überschritten, kommt es zu strahleninduzierten Spätfolgen. Diese sind selten therapierbar und meist **irreversibel**. In den Gefäßen bilden sich Fibrosen und Nekrosen der Kapillaren, es kommt zu Schädigungen der parenchymatösen Organe (Fibrosen) und der Haut (**Teleangiektasien, Nekrosen, Ulzera**). Die vorzeitige Alterung der Organe ist die Folge. Kommt es zu einer Störung der bindegewebigen Fasern von Hornhaut und Linse, kann es nach langer Latenzzeit zu Trübungen bis zur **Kataraktbildung** kommen.

2.4.2 Maligne Neoplasien

Tumorinduktion (Kanzerogenese)

Werden Schäden auf zellulärer Ebene nicht vollständig oder nur teilweise repariert und die Zelle nicht durch Apoptose eliminiert, kann die betroffene Zelle entarten. Sie birgt dann ein hohes Risiko, durch unkontrollierte Zellteilung und unkontrolliertes Wachstum eine maligne Erkrankung zu induzieren. Außerdem können durch Mutationen Onkogene aktiviert und Tumorsuppressorgene inaktiviert werden (**Kanzerogenese**). Das Risiko eines strahleninduzierten Tumors steigt mit der Äquivalenzdosis.

Zwischen der Entartung der Zelle und dem feststellbaren Tumorwachstum können je nach Gewebe bis zu **mehrere** Jahre **Latenzzeit** liegen.

DEFINITION **Strahlenrisiko:** Es handelt sich um das Risiko, nach einer Strahlenexposition an einer dadurch induzierten Erkrankung zu erkranken oder zu versterben.
Latenzzeit: Kommt es nach der schädigenden Einwirkung auf den menschlichen Organismus nicht unmittelbar zum

Krankheitsausbruch, bezeichnet man das symptomfreie Intervall als Latenzzeit. Sie kann je nach auslösendem Ereignis (z. B. Exposition mit ionisierender Strahlung, Infektion etc.) Minuten bis Jahrzehnte dauern.

Die Tumorinduktion durch ionisierende Strahlung kann auch nach **Aufnahme radioaktiver Substanzen** in den Körper stattfinden. So wurde bereits nach einmaliger Verabreichung des radioaktiven Röntgenkontrastmittels Thorotrast, das zum Zeitpunkt seiner Markteinführung 1929 fälschlicherweise als unbedenklich eingestuft wurde, nach einer Latenzzeit von 20–30 Jahren das gehäufte Auftreten von Hämangiosarkomen der Leber beobachtet. Es handelt sich um gelappte Tumoren mit hämorrhagischen Blutungsherden. Histologisch sind gewucherte Gefäßspalten und atypische Endothelzellen erkennbar.

Wirkung ionisierender Strahlung auf Tumoren

Die Wirkung von ionisierender Strahlung auf maligne Tumoren unterscheidet sich histologisch kaum von deren Auswirkungen auf gesundes Gewebe. Neben einer Vergrößerung des Zellkerns bis hin zur Riesenzellbildung wird eine Kernpolymorphie, Kernpyknose und Wandhyperchromatose beobachtet. Im Zytoplasma sind alle Formen der Organellenschädigung möglich, besonders hinweisend auf eine Schädigung durch Strahlung ist die Hyperplasie des Golgi-Apparates. Nach der Bestrahlung kommt es aufgrund einer exsudativen Entzündung mit anschließender Sklerosierung zum Tumorzerfall.

3 Grundlagen des Strahlenschutzes

3.1 Strahlenexposition

3.1.1 Expositionspfade

Die Exposition mit Strahlung kann auf verschiedene Arten erfolgen. Man spricht dabei von den unterschiedlichen **Expositionspfaden**.

- **Externe Bestrahlung:** Die Strahlenquelle liegt außerhalb des Körpers.
- **Interne Bestrahlung:** Die Strahlenquelle liegt innerhalb des Körpers. Die **Inkorporation** der Radionuklide erfolgt entweder über die Atemwege (Inhalation) oder den Gastrointestinaltrakt (Ingestion).

3.1.2 Natürliche Strahlenexposition

Zur natürlichen Strahlung gehören alle Strahlungen, die in unserer Umwelt vorkommen und nicht durch Einfluss des Menschen entstanden sind. Sie beträgt in Mitteleuropa etwa 2,1 mSv/Jahr. Dazu gehören:

- **kosmische Strahlung:** stammt aus dem Weltall. Sie kann bis an die Erdoberfläche gelangen und nimmt mit abfallender Höhe über dem Meeresspiegel ab. Die Strahlenbelastung liegt bei etwa 0,3 mSv/Jahr.
- **terrestrische Strahlung:** Diese stammt von den auf der Erde selbst vorkommenden natürlichen Radionukliden. Sie macht ungefähr 0,4 mSv/Jahr aus. In geschlossenen Räumen kann es zur Inhalation von **radioaktivem Radon** kommen, das häufig Verwendung in Baumaterialien findet (etwa 1,1 mSv/Jahr). Aber auch **Kalium** liegt z. T. als natürliches Radionuklid vor und kann so inkorporiert werden (etwa 0,3 mSv/Jahr).

3.1.3 Strahlenexposition durch künstlich erzeugte Strahlung

In Medizin, Forschung und Technik werden Radionuklide eingesetzt, die künstlich hergestellt werden. Sie werden in Atomreaktoren oder Teilchenbeschleunigern erzeugt.

Die Summe der durchschnittlichen Strahlenbelastung der Bevölkerung durch diese Strahlungen liegt bei etwa 2,1 mSv/Jahr. Der Großteil (ungefähr 2 mSv/Jahr) wird durch die **medizinische Diagnostik** und Therapie verursacht. Die Nutzung von Radionukliden in der **Technik und Forschung** sowie die Belastung mit austretender Strahlung nach **Atomwaffenversuchen** und **Reaktorunfällen** beläuft sich in Deutschland auf unter 0,1 mSv/Jahr und ist damit sehr gering.

Strahlenexposition durch medizinische Untersuchungen: Bei radiologischen medizinischen Untersuchungen sind sowohl Patienten als auch das Personal einer Exposition ausgesetzt. Nach dem **Abstandsquadratsgesetz** nimmt die Strahlendosis mit dem Quadrat der Entfernung zur Strahlenquelle ab. Somit können durch einen ausreichenden Abstand die Strahlendosis und das damit verbundene genetische, kanzerogene und teratogene Risiko einer strahleninduzierten Erkrankung minimiert werden. **Tab. 3.1** gibt an, wie hoch die eingesetzte Strahlendosis bei einigen medizinischen Untersuchungen ist.

Tab. 3.1 Strahlendosen, die in medizinischen Untersuchungen eingesetzt werden

Untersuchungsmethode	Strahlendosis
Röntgen-Thorax	0,05 mSv
Abdomenübersicht	2 mSv
CT Thorax	9 mSv
CT Abdomen	12 mSv

3.2 Röntgen- und Strahlenschutzverordnung

3.2.1 Einführung

Jede Strahlenexposition birgt das Risiko biologischer Schädigungen. Dementsprechend gilt der Grundsatz der 4 A: den **Abstand** zur Strahlenquelle so groß wie möglich halten, geeignete **Abschirmungen** verwenden, möglichst kurze **Aufenthaltsdauer** und jede **Aufnahme** von radioaktiven Substanzen vermeiden.

Gesetzliche Grundlage des Strahlenschutzes in Deutschland ist das Atomgesetz. Darauf basieren die **Röntgenverordnung** (**RöV**) und die **Strahlenschutzverordnung** (**StrlSchV**). Die Röntgenverordnung regelt den Umgang mit sämtlichen Geräten, die mit der strahlenbedingten Bildgebung Verwendung finden. Dazu zählen Röntgen-, CT-Anlagen und Durchleuchtungssysteme. Vorgeschrieben ist eine regelmäßige Wartung und Qualitätskontrolle der erzeugten Bilder. Die Strahlenschutzverordnung befasst sich sowohl mit dem Umgang mit offenen und geschlossenen radioaktiven Substanzen als auch mit Geräten, die nicht unter die RöV fallen, z. B. Gammastrahler und Teilchenbeschleuniger.

Weiterhin muss jede Verabreichung radioaktiver Substanzen schriftlich dokumentiert werden und die Dokumentation mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden. Protokolle von Strahlentherapien müssen mindestens 30 Jahre aufbewahrt werden. Im Falle eines erneuten Kontakts mit radioaktiver Strahlung sind dem behandelnden Arzt sämtliche Unterlagen auszuhändigen.

3.2.2 Schutz beruflich strahlenexponierter Personen

Exponierte Personengruppen: Wer theoretisch eine höhere Strahlendosis pro Jahr als die Bevölkerung erhalten kann, gilt als beruflich strahlenexponiert. Dabei wird je nach zulässiger Höchstdosis in verschiedene Personengruppen unterteilt. Personen der Kategorie A dürfen eine effektive Dosis von 20 mSv/Jahr nicht übersteigen, Personen der Kategorie B haben einen Grenzwert bei 6 mSv/Jahr. Minderjährige dürfen bis maximal 1 mSv/Jahr strahlenexponiert werden, Schwangere dürfen nicht im Kontrollbereich arbeiten und sollten generell jede Exposition meiden.

Strahlenschutzbereiche: Um jede unnötige Belastung zu vermeiden und die Strahlenexposition der Beschäftigten zu überwachen, werden gesetzlich vorgeschriebene **Strahlenschutzbereiche** gekennzeichnet. Je nach auftretender Dosisleistung wird unterschieden in:

- Sperrbereich: > 3 mSv/h
- Kontrollbereich: > 6 mSv/Jahr
- Überwachungsbereich: > 1 mSv/Jahr.

Die genaue Überwachung und Einhaltung der jeweiligen Ortsdosis ist gesetzlich vorgeschrieben.

Vermeidung von Streustrahlung: Obwohl das medizinische Personal nicht im Strahlengang der Bildgebung steht, ist es durch entstehende **Streustrahlung** gefährdet. Diese entsteht, wenn Röntgenstrahlung beim Durchtritt durch Materie durch den Compton-Effekt und die klassische Streuung in ihrer Richtung abgelenkt wird und sich als Sekundärstrahlung ungerichtet im Raum verbreitet. Sie zu verringern bedeutet nicht nur eine bessere Bildqualität, sondern auch den Schutz medizinischen Personals. Dazu wird ein Streustrahlenraster verwendet (S. 473). Hilfreich ist auch die korrekte Lagerung des Patienten und ggf. eine Komprimierung der zu durchstrahlenden Materie. Außerdem hilft die exakte Einblendung des Strahlenkegels auf die erforderliche Feldgröße, die im Patienten entstehende Streustrahlung zu minimieren.

An den meisten Arbeitsplätzen liegt zum Schutz des Personals das Kontrollelement außerhalb der Schutzwände der Strahlungsquelle (Röntgen-, CT-Anlage). Ist dies nicht möglich, z. B. bei interventionellen Eingriffen unter Durchleuchtung oder in der Nuklearmedizin, ist das Tragen einer strahlensicheren **Bleischürze** Pflicht.

Überwachung exponierter Personen: Jede Person, die beruflich strahlenexponiert ist, muss während der Arbeitszeit ein **Dosimeter** bei sich tragen. Die somit ermittelten Teilkörperdosen werden bei jeder Passage der Strahlenschutzbereiche kontrolliert. Außerdem ist es Personal mit Strahlenexposition vorgeschrieben, regelmäßig an **ärztlichen Kontrollen** und **Strahlenschutzunterweisungen** teilzunehmen.

3.2.3 Schutz der Patienten

Indikationsstellung: Jede Exposition mit ionisierender Strahlung birgt ein Risiko. Deshalb ist eine **strenge Indikationsstellung** von größter Wichtigkeit. Überflüssige Untersuchungen mit Strahlenexposition müssen vermieden werden. Die Anordnung einer Untersuchung obliegt der Verantwortung des Arztes, der nach bestem Wissen und Gewissen das Patientenrisiko gegen dessen Nutzen abwägt. Jede Frau im gebärfähigen Alter muss nach einer möglicherweise bestehenden **Schwangerschaft** befragt und die Antwort schriftlich dokumentiert werden. Bei Unklarheiten muss die Indikation besonders streng gestellt werden – ein Schwangerschaftstest bringt hier Sicherheit. Schwangere sollten nicht oder nur in Ausnahmefällen röntgenologisch untersucht werden.

Optimierung technischer Parameter: Um bei geplanten Untersuchungen die Strahlenbelastung für den Patienten so gering wie möglich zu halten, können folgende technische Parameter optimiert werden:

- **Optimale Strahlenqualität** (hart oder weich) wird durch entsprechende Filter erreicht.
- Verringerung der Feldgröße durch **Einblendung**.
- Je größer der Abstand zwischen Strahlenquelle und Haut (**Fokus-Haut-Abstand**), umso geringer die Strahlenbelastung.

- Verminderung der Bewegungsunschärfe und Verkürzung der **Expositionszeit** (Durchleuchtungszeit) durch exakte Lagerung und Aufklärung des Patienten.
- **Verstärkerfolien** vor der Filmkassette bei Röntgenaufnahmen vermindern die erforderliche Strahlendosis.
- Regelmäßige Wartung aller technischen Geräte.
- Regelmäßige Überprüfung der Geräte hinsichtlich ihrer Leistung.

Trotz dieser Schutzmaßnahmen ist stets zu beachten, dass die Dosis der bestrahlten Fläche nach dem Flächendosisprodukt immer gleich bleibt.

- Radionuklide mit **kurzer Halbwertszeit** verkürzen die Strahlenexposition in der Nuklearmedizin.
- Strenge **Sicherheitsvorkehrungen** (nicht essen, nicht trinken im Kontrollraum) vermeiden die versehentliche Inkorporation.

Dokumentation: Jede Verabreichung radioaktiver Substanzen ist schriftlich zu dokumentieren. Gleiches gilt für Bestrahlungsprotokolle bei durchgeführten Strahlentherapien.

4 Radiologische Verfahren

4.1 Röntgendiagnostik

4.1.1 Das Röntgenbild

Die zur Anfertigung einer Röntgenaufnahme notwendigen technischen und apparativen Voraussetzungen sind im Kapitel 1 „physikalische Grundlagen" beschrieben.

Röntgenstrahlung wird beim Durchtritt durch Materie absorbiert bzw. gestreut. Die Absorption ist abhängig von der Dichte und der Ordnungszahl (Kernladungszahl) des durchstrahlten Materials. Nur die energiereichen Quanten, die das Material durchdringen, können zur Bildgebung beitragen. Der **Kontrast** auf einer Röntgenaufnahme entsteht also durch die unterschiedlichen Gewebedichten des Körpers. Röntgenaufnahmen werden deshalb i. d. R. zur **Nativdiagnostik** herangezogen (d. h. zur Diagnostik ohne Einsatz von Kontrastmittel). Da es sich bei einer Röntgenaufnahme um das **Negativ** handelt, erscheinen alle Strukturen mit einer höheren Dichte hell (Knochen, Wasser bzw. Körperflüssigkeiten), Gewebe, die kaum Strahlung absorbieren, erscheinen dunkel (Luft, Fett). Befinden sich mehrere anatomische Strukturen gleicher Dichte nebeneinander, können die jeweiligen Grenzen auf dem Röntgenbild nicht differenziert werden (**Silhouettenphänomen**).

4.1.2 Durchleuchtung

Wird die Röntgenstrahlung nicht auf einen Röntgenfilm, sondern über einen Bildverstärker an ein Aufnahmegerät weitergeleitet, kann die ankommende Strahlung dort registriert und z. B. über eine Videokamera auf einem Monitor sichtbar werden. Somit ist eine direkte Beobachtung der Strahlung möglich (**simultane Strahlung und Strahlenregistrierung**). Bei dieser Durchleuchtungstechnik kann der Kontrast erhöht werden, allerdings sinkt die Ortsauflösung. Die Aufnahmen können einzeln archiviert und analysiert werden. Diese Technik ist v. a. für das Anfertigen von **Funktionsaufnahmen** geeignet (z. B. Magen-Darm-Passage, Ösophagusbreischluck etc.). Aber auch für **Kathetereinführungen** oder **Punktionen** ist die Arbeit unter Sichtkontrolle von größter Bedeutung. So ist es möglich, die gewünschte Zielstruktur durch Injektion von Kontrastmitteln exakt darzustellen.

4.1.3 Mammografie

Bei der Mammografie handelt es sich um ein Röntgenverfahren in **Weichstrahltechnik** mit einer Röhrenspannung von 25–35 keV, als Anodenmaterial dient häufig Molybdän. Um die Dicke der zu durchstrahlenden Brust und damit die Strahlendosis als auch die Streustrahlung zu minimieren, wird die Brust bei der sitzenden oder stehenden Patientin komprimiert. Es erfolgen pro Brust 2 Aufnahmen, eine im **kraniokaudalen** und eine im **schrägen** Strahlengang. Die Mamille muss dabei immer mit angeschnitten sein. Mammografien sind v. a. bei der Krebsvorsorge für Frauen ab dem 40. Lebensjahr indiziert und können die **Brustkrebsmortalität** durch verbesserte Früherkennung um ca. 30 % senken (s. Gynäkologie S. B 315).

4.2 Schnittbildaufnahmen

Eine Röntgenaufnahme zeigt immer nur ein Bild des gesamten durchstrahlten Gewebes. Deshalb können feine Strukturen oft schlecht beurteilt werden. Um ein exaktes Bild nur einer bestimmten Gewebeschicht zu erhalten, bedient man sich der Schnittbildtechnik. Dazu werden vom Körper des Patienten **überlagerungsfreie Aufnahmen einzelner Körperschichten** erstellt. Je nach Schichtdicke lassen sich so in einem 2-dimensionalen Bild selbst kleine Strukturen erfassen. Die Aufnahmen der einzelnen Schichten können im Computer zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt werden. So kann nahezu jede Struktur in ihrer vollen Morphologie und Größe erfasst werden. Um Schnittbilder zu erhalten, kommen unterschiedliche Techniken zum Einsatz. Dazu zählen die Computertomografie, die Magnetresonanztomografie und die Sonografie. Die konventionelle Tomografie findet heute kaum noch Verwendung.

4.2.1 Computertomografie (CT)

Bei der Computertomografie wird **Röntgenstrahlung** eingesetzt, um Schnittbilder vom Körper eines Patienten zu erstellen. Dazu werden in den modernen Geräten der Generator, der eigentliche Röntgenstrahler und die Detektoren in der sog. **Gantry** („Röhre") untergebracht. Diese bewegt sich beim **Spiral-CT** kreisend um den Patienten, wobei der Tisch kontinuierlich vorgeschoben wird. So entsteht ein Volumendatensatz, aus dem der Computer beliebige Schichtdicken als auch 3D-Rekonstuktionen berechnen kann. Um bei einer Umrundung des Patienten gleich mehrere Schichtaufnahmen zu erstellen, verfügen moderne Geräte über mehrere Detektorenzeilen hintereinander (bei einem 64-Zeiler werden also 64 Schichtebenen mit nur einer Umrundung erstellt, MDCT, Multidetektor-CT, **Abb. 4.1**).

Vorteil dieser Technik ist die **kurze Aufnahmezeit**, sodass ein komplettes CT in nur einer Atempause von wenigen Sekunden gefahren werden kann. So können auch bei **Kontrastmittelanwendung** verschiedene Phasen differenziert untersucht werden (z. B. venöse und arterielle Phase) Wünscht man besonders hochauflösende Aufnahmen (z. B. bei sehr kleinen Befunden in der Lunge), erzielt man mit einer höheren Strahlendosis und einer geringeren Schichtdicke (1–2 mm) ein **HR-CT** (high resolution CT).

Der Computer ermittelt aus der Differenz von eingehender Strahlung und der Strahlung, die von den Detektoren nach Austritt aus dem Körper gemessen wird, die **Dichte** des durchstrahlten Gewebes. Diese Dichtewerte werden in Graustufen dargestellt und werden nach ihrem Entwickler in **Hounsfield-Einheiten** (**HE**) unterteilt (**Tab. 4.1**). Als festgelegte Größen dienen dabei Wasser (0 HE) und Luft (–1000 HE). Fett liegt bei ungefähr –60 HE. Da es unmöglich ist, alle Graustufen jedes Gewebes mit dem menschlichen Auge zu unterscheiden, wählt man für einzelne Untersuchungen ein geeignetes Fenster von Dichtewerten (Graustufen) aus, in denen die zu betrachtenden Gewebe gut zu unterscheiden sind. Die außerhalb dieses Fensters liegenden Dichtewerte werden dann entweder schwarz oder weiß dargestellt. Man nennt diese Technik **Fenstertechnik**.

Tab. 4.1 Typische Dichtewerte in der CT in Hounsfield-Einheiten

Gewebe bzw. Befund	Hounsfield-Einheit (HE)
Lunge	–500 HE
Fett	–100 bis 0 HE
Wasser	0 HE
Leber (nativ)	40–60 HE
frische Blutung	70–90 HE
Leber (nach Kontrastmittelgabe)	ca. 150 HE
Spongiosa	300 HE
Kompakta	>1000 HE

(aus: Reiser u. a., Duale Reihe Radiologie, Thieme 2011)

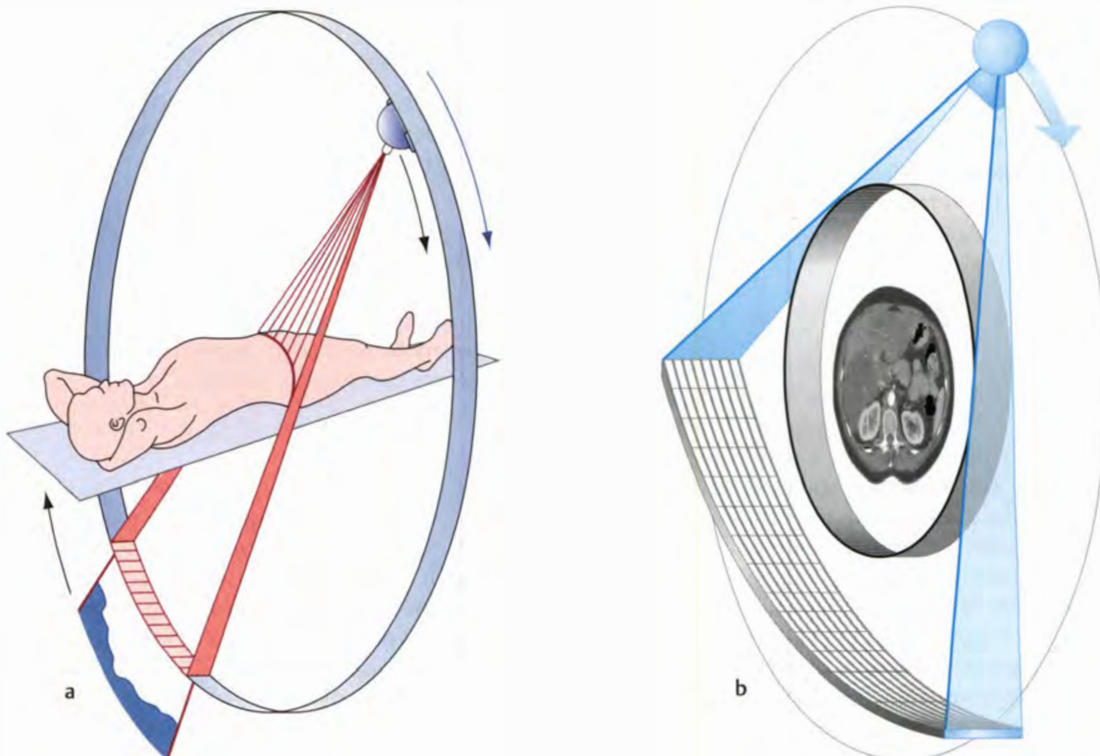


Abb. 4.1 **Prinzipien der Computertomografie. a** Bildaquisition in einem Computertomografen. **b** Prinzip der MDCT. [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme 2011]

MERKE Da sich die Computertomografie der Röntgentechnik bedient, werden auf den Aufnahmen die Dichtewerte des durchstrahlten Gewebes dargestellt. Man spricht von **hyperdensen** (heller als Bezugsgewebe), **hypodensen** (dunkler als Bezugsgewebe) oder **isodensen** (gleicher Grauwert) Strukturen.

Möchte man Gewebe mit hohen Dichtekontrasten (z. B. Luft und Gewebe in der Lunge) untersuchen, wählt man ein Fenster mit einer breiten Grauwertverteilung (Lungenfenster 1500 bis -650 HE). Bei ähnlichen Dichten unterschiedlicher Gewebe wählt man einen kleineren Bereich (z. B. Weichteilaufnahmen des Abdomens) von 400–40 HE. Das Knochenfenster besitzt eine Breite von etwa 2000–400 HE.

4.2.2 Magnetresonanztomografie (MRT, Kernspintomografie)

Bei der Magnetresonanztomografie wird zur Bilderzeugung keine ionisierende Strahlung verwendet, sondern man nutzt die magnetischen Eigenschaften der Atomkerne. Jeder Atomkern besitzt einen Eigendrehimpuls (**Kernspin**), d. h. er dreht sich mit einer für ihn charakteristischen Frequenz um seine eigene Achse. Da der Atomkern eine positive Ladung hat, induziert diese bewegte Ladung ein magnetisches Dipolmoment. Jedes Atom besitzt also ein kleines Magnetfeld. Im menschlichen Körper liegen diese Magnetfelder ungeordnet vor – sie kompensieren sich gegenseitig.

Legt man nun von außen ein starkes statisches Magnetfeld an, zwingt man die Atomkerne, sich entlang den Feldlinien des Magnetfeldes parallel oder antiparallel auszurichten. Dabei beginnt der Atomkern wie ein Kreisel um seine magnetische Achse zu „torkeln". Diese kreiselförmig Drehung des Kerns um seine magnetische Achse nennt man **Präzession**. Sie erfolgt mit einer bestimmten Frequenz, der sog. **Lamorfrequenz**. Dies ist abhängig ist vom betrachteten Atomkern und von der Stärke des äußeren Magnetfeldes.

Bilderzeugung

Die Ausrichtung der Atomkerne parallel zu den Feldlinien des äußeren Magnetfelds nennt man **Längsmagnetisierung**. Wird zusätzlich zum äußeren Magnetfeld ein Hochfrequenzimpuls (**HF-Impuls**) mit der Lamorfrequenz angelegt, werden die Kerne angeregt und es kommt zu **Resonanz**. Dabei werden die Kerne aus ihrer Parallelausrichtung „herausgekippt" (**Quermagnetisierung**) und gleichzeitig synchronisiert sich die Präzession der Kerne. Nach Abschalten des HF-Impulses gehen die Kerne unter Aussendung eines magnetischen Impulses wieder in die ursprüngliche Längsmagnetisierung zurück. Die magnetischen Impulse aller Kerne werden von den HF-Spulensystemen registriert und zur Berechnung an den Computer übertragen. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt, um das Rauschen zu vermeiden und hochauflösende Bilder zu erhalten.

Um die genaue Lokalisation der magnetischen Impulse der Kerne zu bestimmen, arbeitet man in der MR-Technik mit der **Ortscodierung**. Dazu werden in allen 3 Raumebenen **Gradientenspulen** angebracht, die je nach gewünschter Untersuchung nur einen Teil der Protonen anregen. Die Impulse aller Protonen werden vom Computer erfasst und entsprechend ihrer Lokalisation ausgewertet. Da es sich um ein dreidimensionales Aufnahmeverfahren handelt, sind Rekonstruktionen in jeder erdenklichen Raumebene möglich. (Bei der MRT nutzt man dieses Phänomen bei der Bestimmung der Verteilung der Wassermoleküle, da diese in jedem menschlichen Gewebe vorhanden sind.)

Die Rückkehr zur Längsmagnetisierung nennt man Längsrelaxation und sie erfolgt unter Energieabgabe an die Umgebung („Gitter") in der **Spin-Gitter-Relaxationszeit** (**T 1**) von 300–2000 ms. Bereits 30–150 ms nach Abschalten des HF-Impulses desynchronisieren sich die Präzessionen der Kerne. Diese Zeitspanne bezeichnet man als **Spin-Spin-Relaxationszeit** (**T 2**). Die **TR** (time of repetition) gibt die Zeit zwischen 2 HF-Impulsen an, die Zeit zwischen einem Impuls und der Registrierung des Impulses wird als **TE** (time of echo) bezeichnet.

Bildkontrast: Je nachdem, welches Gewebe man untersuchen, also darstellen möchte, macht man Aufnahmen unterschiedlicher Wichtungen:

- In einem **T 1-gewichteten** Bild sind TR und TE kurz, weiße Hirnsubstanz und Fett erscheinen hell.
- Ein **T 2-gewichtetes** Bild wird mit einer längeren TR und TE aufgenommen, Muskulatur erscheint dunkel, Flüssigkeiten (z. B. Ödeme) hell.

Die MRT eignet sich besonders für die Darstellung von Weichteilgeweben, für die Diagnostik der Kortikalis eignet sich besser eine CT.

MERKE Flüssigkeiten wie Liquor, Ödeme oder Zysten sind in der T 1-Wichtung dunkel, in der T 2-Wichtung dagegen hell.
Da die MRT auf den Intensitäten der Signale basiert, spricht man von **hyperintensen** (hellen), **hypointensen** (dunklen) oder **isointensen** (gleich hellen) Strukturen.

Risiken

Moderne MRT-Geräte erzeugen Magnetfelder mit einer Stärke von 1,5–3 Tesla (das Magnetfeld der Erde ist etwa 30–60 µTesla stark). Sie verfügen somit über eine enorme Anziehungskraft auf metallische Gegenstände und können elektronische Geräte in ihrer Funktion beeinträchtigen oder gar funktionslos machen. Daraus ergeben sich folgende **Anwendungsbeschränkungen:**

- **absolute Kontraindikationen:** elektronische Implantate (z. B. Herzschrittmacher, Cochleaimplantate) oder frische metallische Implantate (z. B. nicht-MRT-fähige orthopädische Implantate, ferromagnetisches Material)

- **relative Kontraindikationen:** ältere metallische Implantate oder Fremdkörper (z. B. Klammern, Schrauben, Granatsplitter) und Schwangerschaft im ersten Trimenon.

Außerdem werden durch das starke Magnetfeld die Protonen im Körper in Schwingung versetzt, was wiederum Wärme produziert. Eine Erhöhung der Körpertemperatur um bis zu 3 °C kann vorkommen.

Titanklammern stellen keine Kontraindikation für eine MRT dar, da sie nur leicht magnetisch sind und sich daher kaum erwärmen oder translozieren.

Da das MRT-Gerät keine ionisierende Strahlung nutzt, ist es unbedenklich, während der Bildaufzeichnung anwesend zu sein. Da es im MRT sehr laut ist (die Gradientenspulen bewegen sich sehr schnell hin und her), sollten alle anwesenden Personen einen Gehörschutz tragen.

4.2.3 Sonografie

Bei der Sonografie handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, das sich die physikalischen Eigenschaften von Schallwellen zunutze macht. In der medizinischen Bildgebung verwendet man akustische Wellen mit einer Frequenz von 1–30 MHz. Diese liegen oberhalb des menschlichen Hörvermögens und werden Ultraschallwellen genannt.

Bilderzeugung

Die Ultraschallwellen werden mithilfe von **piezoelektrischen Kristallen** erzeugt, die in der Lage sind, Wechselspannung in Schallwellen zu verwandeln. Aber auch umgekehrt sind diese Kristalle in der Lage, ankommende Schallwellen in messbare elektrische Spannung umzuwandeln. Damit dienen sie sogleich als Sender und Empfänger und sind in den Schallkopf eingearbeitet. Je nach den akustischen Eigenschaften des durchschallten Gewebes werden unterschiedliche Phänomene beobachtet:

- **Brechung:** ändert die Richtung der Schallwellen
- **Reflexion:** Die Schallwellen werden vom Gewebe zurückgeworfen. Reflexion tritt v. a. an kalkdichten Konkrementen (Gallensteine, Knochen) mit dorsaler Schallauslöschung auf.
- **Streuung:** Die Schallwellen werden in alle Raumrichtungen abgelenkt. Streuung ist vor allem kontrastmindernd für das Ultraschallbild, z. B. durch Fettpartikel bei Leberverfettung.
- **Absorption**: Die Schallwellen werden gedämpft. Absorption findet v. a. an den Knochen statt.

Ausschlaggebend für die Bildgebung ist die **Reflexion**. Die Laufzeitdifferenz zwischen den ausgehenden und ankommenden Schallwellen ist je nach reflektierendem Gewebe unterschiedlich. Daraus errechnet sich die Tiefe der reflektierenden Struktur, also die Lage der Organe und deren Eigenschaften hinsichtlich akustischer Schallwellen. Da diese Eigenschaften v. a. auf der biologischen Zusammensetzung (fettreich, wässrig, kalkig) basieren, eignet sich die Sonografie sehr gut zur **Beurteilung von Weichgewebe** wie Organparenchym, Muskel und Bindegewebe. Das Bild, das man errechnet, ist **2-dimensional**.

MERKE In der sonografischen Bildgebung wird das Verhalten der ausgesendeten Ultraschallwellen analysiert. Werden die Wellen stark reflektiert, erscheint das Bild weiß, man spricht von **hyperreflexiven** Strukturen. Analog dazu werden dunklere Bildbereiche als **hyporeflexiv** bezeichnet. Strukturen gleicher Bildschwärzung sind **isoreflexiv**.

Ultraschallverfahren

Moderne Geräte produzieren etwa 20 Bilder pro Sekunde, man spricht hierbei auch von Real-time- oder Echtzeitsonografie. Je nachdem wie die empfangenen Signale ausgewertet werden, können mehrere Arten der Ultraschalldarstellung unterschieden werden:

A-Mode: Durch die Darstellung der Amplitude der Echowellen kann die Intensität von Signal und Echo untersucht werden. Die 1-dimensionalen Bilder finden heute selten Verwendung (z. B. zur Diagnostik einer Sinusitis).

B-Mode (brightness mode): Bei dieser Art der Bilddarstellung wird jede Amplitude in einen Grauwert umgerechnet (Grauwertsonografie) und ein entsprechender Bildpunkt zugewiesen. Durch die Dichteunterschiede der Gewebe ergibt sich ein kontrastreiches 2-dimensionales Graustufenbild. Diese Darstellung wird am häufigsten verwendet.

M-Mode: Der motion-mode stellt die Echogenität eines bestimmten Gewebepunktes im zeitlichen Verlauf dar (z. B. Herzklappendiagnostik).

Dopplerverfahren: Die **Dopplersonografie** erlaubt eine Differenzierung zwischen bewegten und unbewegten Strukturen. Dabei nutzt man den **Dopplereffekt**: Die Frequenz einer Schallwelle, die von einem bewegten Objekt reflektiert wird, ändert sich je nach dessen Bewegungsrichtung relativ zum Schallkopf. Diese Frequenzverschiebung wird farbcodiert. Kombiniert mit einem Graustufenbild kann eine Zuordnung zu anatomischen Strukturen erfolgen. Diese Kombination aus einem Grauwertbild (B-Mode) und der farblich kodierten Dopplersonografie nennt man **farbcodierte Duplexsonografie** (**FKDS**), sie dient v. a. der Gefäßdiagnostik.

4.2.4 Konventionelle Tomografie

Diese Untersuchung wird mit einer konventionellen Röntgenröhre durchgeführt. Dabei wird der Patient auf einem beweglichen Tisch gelagert. Röntgenröhre und Filmkassette bewegen sich gegeneinander um einen Zentrierpunkt. Auf diese Weise werden alle Strukturen, die in einer bestimmten Ebene liegen, immer an demselben Punkt auf dem Film und damit scharf abgebildet. Alle außerhalb der Schicht liegenden Strukturen werden an wechselnden Punkten abgebildet und dadurch verwischt. Nach Beendigung der Aufnahme wird der Tisch weitergefahren und der Vorgang mit einer neuen Kassette wieder-

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

holt. Auf diese Weise können vom gesamten interessierenden Bereich einzelne überlagerungsfreie Schichtbilder aufgenommen werden.

Diese Technik ist heute kaum noch von Bedeutung, da CT und MRT mit weniger Strahlenbelastung für den Patienten bessere Bilder erstellen können. Sehr selten findet die konventionelle Tomografie bei komplizierten Frakturen oder Entzündungen in der Orthopädie ihre Verwendung.

4.3 Kontrastmittel

Um bei bildgebenden Verfahren einzelne Strukturen besser voneinander abgrenzen zu können und damit auch die Diagnostik qualitativ zu verbessern, kommen zahlreiche Kontrastmittel zum Einsatz. Je nach bildgebender Technik und zu untersuchender Organregion werden dafür unterschiedliche Substanzen eingesetzt.

4.3.1 Röntgendichte Kontrastmittel

Röntgendichte Kontrastmittel sind Substanzen, die entweder Röntgenstrahlen absorbieren (**röntgenpositiv**) oder die nahezu die gesamte Strahlung passieren lassen (**röntgennegativ**). Eine Kombination aus beiden wird in der Bildgebung der Magen-Darm-Passage verwendet (s. Doppelkontrasttechnik S. 486).

Iod

Iod ist ein röntgenpositives Kontrastmittel, welches sowohl fett- als auch wasserlöslich bei vielen Untersuchungen zum Einsatz kommt.

Basis der wasserlöslichen Kontrastmittel sind Derivate der Triiodbenzoesäure. Wasserlöslich ist es sowohl **oral** als auch **i. v.** applizierbar und dient der Kontrastgebung in der **Angiografie**, der Darstellung der **Gallenblase und -gänge**, der **Uro- und Myelografie** und bei einigen Indikationen auch der Darstellung des **Magen-Darm-Traktes**. Fettlöslich wird es v. a. zur heute seltenen Lymphografie angewandt (S. 488).

Intravenös applizierbare Iodverbindungen lagen früher als **ionische** Lösungen vor, die durch hyperosmolaren Wasserentzug zu schweren Endothel- und Nierenschäden führen konnten. Heute gebräuchliche Kontrastmittel sind i. d. R. **nichtionisch** und somit besser verträglich. Iodverbindungen werden **renal eliminiert** und können eine Reihe ernsthafter unerwünschter Wirkungen hervorrufen:

- Jede Hyperthyreose kann nach i. v. Applikation in eine **thyreotoxische Krise** übergehen! Deshalb vor jeder Untersuchung eine Hyperthyreose ausschließen! Da Iod in der Schilddrüse gespeichert wird, ist für die folgenden Monate eine eventuell **geplante Radioiodtherapie** unmöglich.
- Iod ist tubulotoxisch und kann bei einer vorbestehenden **Niereninsuffienz** zu **Nierenversagen** führen, daher immer vorher den **Kreatininwert** des Patienten bestimmen. Lässt sich eine Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht vermeiden, kann prophylaktisch **Acetylcystein** und **reichlich Flüssigkeit** gegeben werden. Die **Kontrastmitteldosis** sollte dem Grad der Niereninsuffizienz immer genau angepasst werden.
- Iodhaltige Kontrastmittel können **allergische und allergoide Reaktionen** unterschiedlichen Ausmaßes hervorrufen. Die Beschwerden reichen von Schwindel, Erythem, Übelkeit, Erbrechen bis hin zu Krämpfen und anaphylaktischem Schock. Mittel der Wahl sind im Notfall **Antihistaminika und Glukokortikoide i.v.** sowie ggf. eine intensivmedizinische Überwachung!

MERKE Jeder Patient muss vor einer kontrastmittelhaltigen Untersuchung gründlich über mögliche Risiken und Nebenwirkungen **aufgeklärt** werden! Wichtig ist eine **genaue Anamnese** hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion, der Nierenfunktion, einer eventuell stattgefundenen allergischen Reaktion bei früheren Untersuchungen und einer allgemeinen **atopischen Anamnese**. Ohne Kenntnis der **TSH- und Kreatininwerte** sollte niemals iodhaltiges Kontrastmittel appliziert werden! Außerdem sollte jeder Patient nach der Untersuchung **mindestens 15 min überwacht** werden, da in dieser Zeit die meisten Kontrastmittelreaktionen beobachtet werden.

Barium

Ein weiteres röntgenpositives Kontrastmittel ist **Barium**. Es wird zur Kontrastierung des Magen-Darm-Traktes als dickflüssige wasserunlösliche Suspension verabreicht. Es wird **oral oder rektal appliziert** und bleibt während der Darmpassage an der Darmwand haften. In der sog. **Doppelkontrasttechnik** wird erst Barium zugeführt und dann der Darmtrakt mit einem röntgennegativen Kontrastmittel (z. B. Luft oder CO_2) gefüllt. So können sowohl Darmwand als auch Darmlumen auf mögliche Läsionen oder Neoplasien untersucht werden.

MERKE Barium ist **absolut kontraindiziert bei Verdacht auf eine gastrointestinale Perforation oder Aspiration**. Barium in der Bauchhöhle oder Lunge verursacht eine **Peritonitis bzw. Pneumonitis** und kann schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. Deshalb schon beim kleinsten Verdacht **wasserlösliche iodhaltige Kontrastmittel** oral applizieren, um die Durchgängigkeit der Darmpassage zu überprüfen.

4.3.2 Kontrastmittel im MRT

MRT-Bilder entstehen durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten verschiedener Gewebe. Ziel der MR-Kontrastmittel ist es, die **Relaxationszeit zu verkürzen** und damit ein verstärktes Signal zu erhalten. Standardkontrastmittel ist dabei **Gadolinium**, ein paramagnetisches Element, welches die T1 von Wasser verkürzt. Da es hochtoxisch ist, wird es zur **i. v. Anwendung** im menschlichen Körper an Chelatbildner, z. B. DTPA, gebunden. Da es die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, eignet es sich hervorragend, um Läsionen mit Kontrastmittelübertritt im Bereich des Gehirns abzubilden. Für die Bildgebung

der Leber werden leberspezifische Kontrastmittel eingesetzt. So wird Mangan-DPDP selektiv nur von Hepatozyten aufgenommen, SPIO hingegen wird durch das RES der Leber verstoffwechselt. MR-Kontrastmittel besitzen eine weitaus niedrigere allergene Potenz als die röntgendichten Kontrastmittel und eine geringere Nephrotoxizität. Allerdings sind gehäuft Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose bei niereninsuffizienten Patienten nach Gadoliniumgabe beobachtet worden.

4.3.3 Kontrastmittel in der Sonografie

Bei den Kontrastmitteln für die Sonografie handelt es sich um Emulsionen mit feinsten **Mikroluftbläschen**. Diese führen zu einer stärkeren Reflexion und Streuung der Schallwellen und somit zu einem **hyperreflexiven Kontrast**. Die Kontrastmittel werden **i. v.** verabreicht und verbleiben im Intravasalraum. Sie finden Anwendung in der **Abdomensonografie** bei der Beurteilung von Gefäßläsionen oder Veränderungen in parenchymatösen Organen, z. B. Tumoren oder Infarkten in Leber und Niere. Außerdem verbessern Ultraschallkontrastmittel den Kontrast bei **transösophagealen Echokardiografien** zur Beurteilung von kardialen Shunts und persistierendem Foramen ovale.

4.3.4 Kontrastmitteluntersuchungen nach Organregion

Kontrastdarstellung des Herzens und der Gefäße

Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme gibt Aufschluss über die Form und Größe des Herzens (z. B. Tropfenherz bei Emphysem oder sehr großes Herz bei Kardiomyopathie). Die Beweglichkeit und Funktionalität von Myokard und Klappen kann mithilfe der Echokardiografie (M-mode-Sonografie) beurteilt werden. Zur genauen Begutachtung der anatomischen Strukturen und Durchlässigkeit der Gefäße sind CT und MRT vorzugsweise mit Kontrastmittel geeignet.

Genaue Informationen über Stenosierungen und Thrombosen der Koronararterien können mit der **Angiografie** gewonnen werden. Bei diesem interventionellen Verfahren ist es zugleich möglich, Stenosen und Thrombosen zu therapieren. Als Kontrastmittel dient neben iodhaltigen Lösungen auch Kohlenmonoxid. Bei der **digitalen Subtraktionsangiografie** (DSA) wird von einer Aufnahme mit Kontrastmittel eine native Röntgenaufnahme subtrahiert, es bleibt der kontrastmittelgefüllte Gefäßbaum (**Abb. 4.2**). Das erleichtert die Übersicht bei der Diagnostik oder interventionellen Therapie.

Nativ- und Kontrastuntersuchungen des Gallenwegssystems

Zur Untersuchung des Gallenwegssystems stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Eine Abdomenübersichtsaufnahme gibt Aufschluss über eventuell vorhandene Konkremente oder pathologische Luftansammlungen. CT, MRT und Sonografie kommen zur weiteren Diagnostik zum Einsatz.

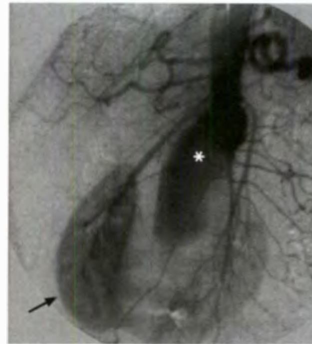


Abb. 4.2 Kongenitales Aortenaneurysma in der DSA. Infrarenales Aortenaneurysma (*) mit Beteiligung der Iliakalarterien, zusätzlich findet sich eine Hufeisenniere (Pfeil). [aus: Reiser, Kuhn, Debus, Duale Reihe Radiologie, Thieme 2011]

Die **orale Cholezystografie** gibt Aufschluss über die Gallenblasenkontraktionen. Dazu wird nach einer Nativaufnahme ein gallengängiges Kontrastmittel appliziert. Nach einer Reizmahlzeit werden verschiedene Aufnahmen angefertigt. Diese Untersuchung ist heute obsolet.

Direkt in die Gallengänge injiziertes Kontrastmittel kann bei der **endoskopischen retrograden Cholangiografie** (**ERCP**) die Gallenwege genau darstellen. Vorteil dieser endoskopischen Technik ist die Möglichkeit zur Probenentnahme und therapeutischen Intervention (z. B. Papillotomie oder Steinextraktion).

Die **perkutane transhepatische Cholangiografie** (**PTC**) wird unter Durchleuchtung und Ultraschallkontrolle durchgeführt. Über eine dünne Nadel, die perkutan ins Gallenwegssystem eingeführt wurde, kann eine Kontrastmitteldarstellung durchgeführt werden.

Nativ- und Kontrastuntersuchungen des Verdauungstraktes

Untersuchungen des Verdauungssystems dienen der Diagnostik von Entzündungen, Blutungen, raumfordernden Prozessen und Funktionsstörungen. Eine Abdomenleeraufnahme kann erste Hinweise geben (Spiegelbildung, Verkalkungen, pathologische Luftansammlungen etc.). Zur gezielten Diagnostik können CT- oder MRT-Aufnahmen angefertigt werden.

Für die Untersuchung der **Ösophagusfunktion** schluckt der Patient bariumhaltiges Kontrastmittel, während des Schluckvorgangs werden verschiedene Aufnahmen angefertigt (**Ösophagusbreischluck**).

Untersuchungen des **Magens** erfolgen in der Doppelkontrasttechnik (Bariumsulfat und CO_2), so lassen sich Größe, Funktion und Morphologie des Magens beurteilen.

Die Kontrastmitteldarstellung des **Dünndarms** erfolgt entweder mit der **fraktionierten Magen-Darm-Passage** (mehrmalige orale Applikation von Barium) oder als Kontrastdarstellung mit der **Sellink-Technik** (Einführung einer Duodenalsonde distal des Treitz'schen Bandes, anschließend Doppelkontrastierung mit Barium und Zellulose).

Kontrastmitteldarstellungen des Kolons erfolgen überwiegend in **retrograder Doppelkontrasttechnik**, d. h., Barium wird über ein Darmrohr eingeführt. Anschließend wird das Kontrastmittel abgelassen und Luft eingeleitet.

MERKE Allein schon bei V. a. Perforation oder Aspiration niemals Barium verabreichen (bariuminduzierte Pneumonitis bzw. Peritonitis). Als Alternative steht wasserlösliches iodhaltiges Kontrastmittel zur Verfügung.

Nativ- und Kontrastuntersuchungen des Urogenitalsystems

Auch bei der Beurteilung von Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege steht die Abdomenleeraufnahme als Übersichtsaufnahme an erster Stelle. Nachfolgend ist eine genaue Abklärung mittels Schnittbildverfahren empfehlenswert. Durch die Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels, das renal ausgeschieden wird, kann in einer anschließenden Röntgenaufnahme die Füllung von Nieren, Harnleiter und Harnblase beurteilt werden (**Ausscheidungsurogramm, i. v. Pyelogramm**). Das **retrograde Zystogramm** dient der Harnblasendiagnostik. Dabei wird Kontrastmittel retrograd über die Harnröhre eingeführt. Anschließend ist auch eine **Miktionsurethrografie** möglich. Dazu muss der Patient in ein Gefäß urinieren, während Miktionsaufnahmen erstellt werden.

Arthrografie

Zur genauen Darstellung **entzündlicher Prozesse, Rupturen oder Bandschäden** wird in steriler Umgebung Kontrastmittel in die **Gelenkkapsel** injiziert. Man verwendet dabei iodhaltiges wasserlösliches Kontrastmittel oder man nutzt einen Doppelkontrast mit der anschließenden Injektion von Luft. Durch das bestehende Infektionsrisiko und die höhere Detailgenauigkeit von CT und MRT wird die Arthroghrafie nur noch selten angewendet.

Lymphografie

Als heute eher unübliche Technik dient die Lymphografie der **Darstellung der Lymphbahnen und Lymphknoten**. Dazu wird bei der aufwendigen **direkten** Lymphografie ein röntgendichtes, fettlösliches Kontrastmittel direkt in die Lymphbahn injiziert. Bei der wesentlich einfacheren, aber auch ungenaueren **indirekten** Lymphografie wird das Kontrastmittel subkutan injiziert. Mit der Weiterentwicklung von CT und MRT wird auch diese Technik heute kaum mehr angewendet.

Myelografie

Die Myelografie dient zur Diagnostik von **Bandscheibenvorfällen**, Gefügestörungen oder **Raumforderungen der Wirbelsäule**. Dazu wird ein wasserlösliches röntgendichtes Kontrastmittel intrathekal appliziert. Anschließend werden Röntgenaufnahmen unterschiedlicher Strahlengänge angefertigt. Bedarf es einer weiteren Abklärung, kann anschließend ein CT gefahren werden (**Post-Myelo-CT**). Diese Technik findet heute nur noch **selten Verwendung**, überwiegend bei unklaren Befunden oder funktionellen Beschwerden.

5 Strahlentherapie

5.1 Einführung und rechtliche Grundlagen

Die Strahlentherapie kommt v. a. zur Behandlung maligner Tumoren zum Einsatz. Je nach Indikation kann sie als alleinige Radiotherapie (z. B. maligne Lymphome), als kombinierte Radio-Chemo-Therapie (z. B. bei großen solitären Tumoren zur Tumorreduktion) oder als palliative Radiotherapie zur Besserung der Symptomatik eingesetzt werden.

Der Umgang mit radioaktiven Nukliden in der Strahlentherapie ist durch die Röntgen- und Strahlenschutzverordnung geregelt. Der behandelnde Arzt ist verpflichtet, Aufzeichnungen von Strahlenbehandlungen, die Bestrahlungspläne und die Krankenakte des Patienten mindestens 30 Jahre aufzubewahren.

Vor Beginn der Strahlenbehandlung müssen die klinische und histologische Diagnose sowie eine TNM-Klassifikation des Tumors vorliegen. Nach einer gründlichen Strahlenanamnese ist ein medizinisch und physikalisch geplanter Bestrahlungsplan durchzuführen. Die Verantwortung liegt dabei in ärztlicher Hand.

5.2 Technische und methodische Grundlagen der Strahlentherapie und Radioonkologie

5.2.1 Strahlentherapien

Je nach gewählter Strahlenquelle können unterschiedliche Techniken unterschieden werden.

Weichstrahl- und Hartstrahltherapie

Die Bestrahlung mit **Röntgenstrahlen** wird unterteilt in Weichstrahltherapie mit einer Spannung bis zu 100 kV und Hartstrahl- oder **Orthovolttherapie**, deren Beschleunigungsspannung oberhalb von 100 kV liegt. Beide Techniken werden heute überwiegend zur Radiotherapie von oberflächlichen Tumoren (z. B. der Haut) eingesetzt.

Megavolttherapie

Für tiefere Gewebeschichten eignet sich die Bestrahlung mit hochenergetischen Photonenstrahlen. Bei dieser **Megavolttherapie** nutzt man die durch den Compton-Effekt entstehenden Sekundärelektronen. Diese entstehen erst im Gewebe. An den oberflächlichen Strukturen kommen also weniger Elektronen an, als dort gebildet werden. Erst ab einer Tiefe von einigen Zentimetern kommt es zu einer Anhäufung der Sekundärelektronen (Aufbaueffekt) und damit zur maximalen Wirksamkeit der Strahlung. Je höher dabei die Energie der Strahlung, desto tiefer im Gewebe liegt das Dosismaximum. Dabei werden die oberflächlichen Gewebeschichten geschont.

Telecurietherapie

Zur Erzeugung hochenergetischer Strahlung eignet sich die **Telecurietherapie** (Telekobalttherapie oder Telegammatherapie). Als γ-emittierende Strahler mit einer langen Halbwertszeit werden ^{60}Cobalt (HWT 5,3 Jahre) und ^{137}Caesium (HWT 33 Jahre) eingesetzt. Heute wird hochenergetische Elektronenstrahlung hauptsächlich im **Linearbeschleuniger** erzeugt. Da auch Strahlungen höherer Energien erzeugt werden können, wird diese Technik häufig zur Bestrahlung tiefer Tumoren verwendet.

5.2.2 Bestrahlungsformen

Perkutane Strahlentherapie

Bei der perkutanen Strahlentherapie liegt die Strahlenquelle außerhalb des Körpers. Der Vorteil der hochenergetischen Strahlung liegt darin, dass das Dosismaximum erst einige Millimeter unterhalb der Hautoberfläche erzielt wird – die Haut bleibt so vor der größten Strahlenschädigung bewahrt. Bei der Behandlung von Hauttumoren (Spinaliom, Balsaliom, Melanom) wird stattdessen eine Weichstrahlentherapie durchgeführt.

Anwendung umschlossener Strahler (Brachytherapie)

Bei der Brachytherapie (griech: brachys = kurz, nah) wird die Strahlenquelle direkt oder in der Nähe des zu bestrahlenden Gebietes plaziert. Sie wird also in den Körper des Patienten eingeführt oder steht unmittelbar im Kontakt zur Körperoberfläche. Als Strahlungsquelle dient z.B. ^{192}Iridium.

- **Oberflächliche Kontaktbestrahlung:** Radioaktive Applikatoren oder Moulagen (an die Körperform angepasste Auflagen) werden auf die Tumorregion aufgelegt (z.B. Konjunktival- oder Aderhauttumore, HNO-Tumore, intraoperative Bestrahlung).
- **Intrakavitäre Bestrahlung:** Der Strahlenapplikator wird in Hohlorgane eingeführt, plaziert (radiologische Kontrolle!) und anschließend über ein Schlauchsystem, das mit einem ferngesteuerten Afterloadinggerät verbunden ist, radioaktiv beladen (sog. Afterloadingverfahren). Indikationen sind z.B. Ösophaguskarzinom, Karzinome von Scheide und Uterus, Analkarzinom.
- **Interstitielle Bestrahlung (Spickung):** Millimetergroße Körner (seeds), die ein kurzlebiges Radionuklid enthalten, werden über eine Hohlnadel direkt in das Tumorgebiet eingebracht (= Seed-Implantation). Alternativ können Applikatoren, die nachträglich radioaktiv beladen werden (Afterloading), verwendet werden. Eingesetzt wird dieses Verfahren u.a. bei Prostata- und Mammakarzinom, HNO-Tumoren und Weichteilsarkomen.

Bezüglich Wirksamkeit und Risiken gelten bei der Brachytherapie ähnliche Richtlinien wie bei der perkutanen Therapie: je höher die pro Zeiteinheit applizierte Dosis, desto größer ist ihr Effekt auf den Tumor, aber auch auf das Normalgewebe. Inwieweit die **Kombination aus Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung** sinnvoll sein kann, wird derzeit noch erforscht – Studien, z.B. beim Prostata-Ca, zeigen jedoch vielversprechende Ergebnisse.

Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen

Die Therapie mit offenen Radionukliden wird i.d.R. von nuklearmedizinischen Fachabteilungen durchgeführt. Bei der Therapie von Krebserkrankungen spielt u.a. die adjuvante Radioiodbehandlung beim follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinom oder die Injektion von Strontium-89 zur Schmerztherapie bei fortgeschrittener Knochenmetastasierung eine Rolle.

5.2.3 Räumliche Dosisverteilung

Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt der möglichst gewebeschonenden Bestrahlung liegt in der räumlichen Verteilung der Strahlen.

- **Einzelfeldbestrahlung:** Wird ein bestimmter Körperabschnitt kontinuierlich mit gleichbleibendem Fokus-Haut-Abstand bestrahlt, ist die Strahlenexposition für alle Zellen im Strahlenkanal gleich groß, sie nimmt mit zunehmender Körpertiefe ab. Dadurch ist diese Art der Bestrahlung nur für Behandlungen oberflächlicher oder oberflächennaher Strukturen geeignet.
- **Gegenfeldbestrahlung:** Richtet man dagegen 2 Strahlenquellen um 180° gegeneinander versetzt auf das Zielvolumen, findet eine Zentrierung der Strahlen im sog. Isozentrum statt. Dadurch kann eine bessere Strahlungswirkung bei überwiegender Schonung der Körperoberfläche erreicht werden. Sie ist somit auch für tiefere Strukturen geeignet.
- **Mehrfeldbestrahlung:** Eine optimale Schonung des gesunden Gewebes erreicht man hingegen durch den Einsatz mehrerer Strahlungsquellen in isozentrischer Ausrichtung.
- **Bewegungsbestrahlung:** Für mehrere Zielvolumina oder zur Dosissteigerung eignen sich Strahler, die um den Patienten rotieren. Das gewünschte Isozentrum (oder auch mehrere Isozentren) werden dabei konstant bestrahlt, nur die Oberfläche wird durch die rotierende Bestrahlung geschont.
- **Dynamische Bestrahlung:** Eine besondere Herausforderung ist die Bestrahlung unregelmäßiger Zielvolumina.

Dabei werden durch ein computergestütztes System der Tischdrehwinkel und die Strahlenquelle ständig geändert, sodass eine genaue Exposition des Zielvolumens bei minimaler Gewebebelastung erfolgt.

5.2.4 Strahlenquellen

Bei der perkutanen oder Telestrahlentherapie liegt die Strahlungsquelle in einiger Entfernung zum Tumor außerhalb des Körpers. Je nach gewünschter Tiefe des Dosismaximums werden hochenergetische Strahlungen benötigt. Die mit dem **Telekobaltgerät** erzeugte γ-Strahlung ist mit einer Energie von etwa 1,2 MeV ausreichend für die Therapie tiefer Tumoren. Trotz des einfachen Aufbaus ist die Anlage durch den notwendigen regelmäßigen Austausch der Strahlenquelle recht kostenintensiv.

Dieses Problem entfällt bei modernen **Teilchenbeschleunigern**. Dabei werden Teilchen auf hohe Energien beschleunigt. Die so entstehende Strahlung kann in ihrem Energiebereich an die jeweilige Indikation angepasst werden. Somit ist es möglich, verschiedene Strahlenarten zu erzeugen. Da keine Strahlenquelle verwendet wird, entfällt die Entsorgung radioaktiven Materials. Kreisbeschleuniger beschleunigen den Elektronenstrahl kreisförmig um ein Magnetfeld. Die erzeugte Strahlung liegt in einem Energiebereich von 15–45 MeV. Dagegen läuft der Elektronenstrahl im Linearbeschleuniger durch zylindrische Röhren, die Energie der Strahlung kann dabei beliebig hoch gewählt werden. Da diese Geräte kompakter produziert werden, haben sie sich im Klinikgebrauch durchgesetzt.

5.2.5 Bestrahlungsplanung

Bevor eine Strahlentherapie in Betracht gezogen wird, muss die Tumordiagnose gesichert sein (TNM-Klassifikation, Staging, Grading, Strahlensensibilität). Bei maximaler Tumorbestrahlung soll das umliegende gesunde Gewebe so weit wie möglich geschont werden. Dazu ist eine physikalisch-technische und medizinisch-biologische Planung notwendig:

- Der Tumor wird durch CT, MRT oder Ultraschall exakt lokalisiert.
- Dann werden die Bestrahlungsfelder am Therapiesimulator berechnet. Als **Tumorvolumen** gilt dabei das Tumorgewebe inkl. Metastasen. Der zu bestrahlende Bereich (**Zielvolumen**) wird individuell nach mehreren Kriterien bestimmt (Ausdehnung des Tumors, Metastasen, umliegendes Gewebe) und muss mit dem Tumorvolumen nicht identisch sein.
- Je nach Tumorentität ist die geeignete Strahlenart und -qualität zu wählen, die Strahlendosis wird dabei in Gray angegeben.
- Anschließend wird die zu applizierende Gesamtdosis bestimmt und die zeitliche Dosisverteilung festgelegt.
- Wichtig sind eine gründliche Aufklärung des Patienten (v. a. hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen und Spätschäden), eine ständige Überwachung und ggf. Optimierung des Bestrahlungsplans und eine exakte Dokumentation.

6 Nuklearmedizin

6.1 Radionuklide

Radionuklide sind instabile chemische Elemente, die bei der Kernumwandlung radioaktive Strahlung emittieren (Radionuklide). Aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften können sie sowohl in der Diagnostik als auch in der Strahlentherapie verwendet werden.

DEFINITION Offene Radionuklide Offene Nuklide liegen frei, d. h. ohne Schutzummantelung vor. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit eignen sie sich besonders für den Einsatz in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie. Vor allem β-Strahler sind wegen ihrer hohen biologischen Wirksamkeit und einer geringen Reichweite für die intrakorporale Therapie geeignet. Für die nuklearmedizinische Diagnostik eignen sich hingegen γ-Strahler, dabei wird vorwiegend ^{99}Technetium (Halbwertszeit: 6 h) eingesetzt. Kurzlebige offene Nuklide können im Kernreaktor, im Nuklidgenerator oder im Zyklotron hergestellt werden und bedürfen besonderer Sicherheitsmaßnahmen.

Geschlossene Radionuklide Nuklide, die durch eine Ummantelung vor austretender Strahlung geschützt sind, nennt man geschlossene Radionuklide. Dazu zählen Nuklide mit langer Halbwertszeit, die häufig für Bestrahlungsanlagen benutzt werden. Einmal hergestellt können solch langlebige Nuklide über mehrere Jahre klinisch eingesetzt werden. Dazu zählt z. B. ^{60}Cobalt mit einer Halbwertszeit von 5,3 Jahren.

6.1.1 Herstellung von Radionukliden

Für die medizinische Diagnostik und Therapie werden überwiegend künstlich erzeugte Radionuklide eingesetzt. Diese können durch unterschiedliche Verfahren hergestellt werden.

Isotopenherstellung im Kernreaktor

Durch Beschuss mit Neutronen werden im Kernreaktor stabile Elemente in Radionuklide umgewandelt. Dabei gibt es 2 Möglichkeiten der Isotopenentstehung:

Kernspaltung: Werden schwere Kerne (z. B. ^{235}U) mit schnellen Neutronen beschossen, kommt es zur Kernspaltung. Dabei entsteht ein Gemisch aus Isotopen, die getrennt und aufgereinigt werden.

Neutroneneinfang: Beim Neutroneneinfang entsteht ein angeregter Kern mit Neutronenüberschuss. Dieser gibt den Überschuss an Energie in Form von radioaktiver Strahlung ab. Auf diese Weise erfolgt z. B. die Herstellung von ^{60}Co aus ^{59}Co.

Isotopenherstellung im Zyklotron

Beschießt man stabile Elemente mit Korpuskularstrahlung (Protonen, α-Teilchen) im Vakuum, entstehen β-Strahlen-emittierende Nuklide, die v. a. bei der PET eingesetzt werden (z. B. ^{18}F). Dieses Verfahren benötigt einen Teilchenbeschleuniger (Zyklotron) und ist relativ teuer.

Isotopenherstellung im Nuklidgenerator

In einem Nuklidgenerator werden relativ kurzlebige γ-Strahler hergestellt, indem man ein kurzzeitig stabiles Tochternuklid (z. B. ^{99}Tc) von seinem langlebigen Mutternuklid (z. B. ^{99}Mo) trennt. Dies geschieht durch Elution (Auswaschung, z. B. mit physiologischer Kochsalzlösung). Das am häufigsten verwendete Nuklid ^{99}Tc wird über einen Molybdän-Technetium-Generator gewonnen. Es hat eine Halbwertszeit von 6 h und ist somit ideal für den Einsatz in der nuklearmedizinischen Diagnostik.

6.2 Nuklearmedizinische Diagnostik

6.2.1 Radiopharmazie

Die nuklearmedizinische Diagnostik macht sich die Tatsache zunutze, dass biochemische Prozesse im menschlichen Körper unverändert bleiben, wenn die stabilen Atome in organischen Verbindungen durch radioaktive Isotope ersetzt werden (**Tracerprinzip**). Durch das Einschleusen geringer Mengen einer **Tracersubstanz** (überwiegend γ-Strahler) kann so der Stoffwechsel untersucht werden. Dabei wird das Radionuklid an eine **Trägersubstanz** gebunden, die sich im betreffenden Gewebe anreichert.

Anschließend wird deren emittierte Strahlung durch spezielle γ-Kameras (S. 491) detektiert und die Verteilung im Körper sichtbar gemacht (**Szintigrafie**). Es handelt sich dabei überwiegend um Funktionsdiagnostik, die topografische Zuordnung ist meist mit einer konventionellen CT-Untersuchung gekoppelt (z. B. PET-CT). Über die Verteilung der Tracersubstanz in der untersuchten Region können Rückschlüsse über die metabolische Aktivität eines Gewebes getroffen werden. Regionen mit verminderter Aktivität („**cold spots**“, kalte Knoten in der Schilddrüsendiagnostik) sind charakteristisch für Zysten oder Infarktareale. Vermehrte Aktivität („**hot spots**“ bzw. heiße Knoten) bedeutet einen erhöhten Umsatz, wie bei Entzündungen, Adenomen und malignen Tumoren zu beobachten ist.

In-vivo-Diagnostik: In-vivo kommen je nach gewünschter Diagnostik unterschiedliche Substanzen und Applikationsformen infrage.

- Überwiegend i. v. appliziert werden Tracer zur Untersuchung der Organe, des Gehirns und der Knochen.
- Die Lungenventilation wird durch inhalativ verabreichte Tracer (^{133}Xe) sichtbar gemacht.
- Die Schilddrüsendiagnostik erfolgt mit oral appliziertem radioaktivem Iod (^{131}J) oder ^{99}Technetium (Technetium wird iodanalog in die Schilddrüse aufgenommen, aber nicht in die Hormonsynthese einbezogen).
- Die Tumorlokalisation und -aktivität kann durch einen Glukosetracer bestimmt werden, meist wird dazu ^{18}F-Fluro-Deoxy-Glukose (FDG) verwendet.
- Lymphbahnen und -knoten können mit einem subkutan applizierten Tracer untersucht werden. Auch die orale oder intrathekale Verabreichung ist möglich.

Das mit Abstand am häufigsten verwendete radioaktive Nuklid ist ^{99}Technetium.

In-vitro-Diagnostik: Analog der In-vivo-Diagnostik wird im Labor einer Patientenprobe ein radioaktives Nuklid auf einer Trägersubstanz zugesetzt. Durch Detektion der emittierten Strahlung kann eine quantitative Konzentrationsbestimmung erfolgen. Diesem Prinzip folgen der **Radioimmunassay** (RIA), die **Verdünnungs-** und die **Sättigungsanalyse**. Sie dienen der Untersuchung von Körperproben auf geringe Mengen von Hormonen oder anderen Substanzen.

6.2.2 Geräte- und Messtechnik

Mit der **γ-Kamera** können geringe Dosen radioaktiver γ-Strahlung gemessen werden. Sie arbeitet mit einem Szintillationskristall, der bei Kontakt mit Strahlung Lichtblitze aussendet, die mit einem Photomultiplier verstärkt und einem Impulshöhenanalysator gefiltert werden. Die Verarbeitung der erhaltenen Signale liegt im Millisekundenbereich, was dynamische Untersuchungen mit mehreren Phasen ermöglicht. So können die Verteilung des Tracers im Körper als auch die Geschwindigkeit dieses Prozesses über einen bestimmten Zeitraum beobachtet werden. Zur genauen Ortslokalisation der emittierten Strahlung werden vor dem Szintillationsdetektor Bleilamellen angebracht. Diese **Kollimatoren** absorbieren ähnlich den Streustrahlenrastern einer Röntgenanlage Streustrahlung. So können nur die Strahlen detektiert werden, die in genauer Ausrichtung auf den Detektor treffen, so ist eine exakte Lokalisation möglich.

Szintigrafische Messungen: Hinsichtlich der technischen Möglichkeiten der Szintigrafie können unterschiedliche Aufnahmen erfolgen. Wird die Aktivität eines Zielorgans zu einem einzigen Zeitpunkt dargestellt, handelt es sich um die **statische Szintigrafie**. Erfolgt die Messung hingegen zu mehreren Zeitpunkten, kann die genaue Funktion eines Organs analysiert werden. Diese **Funktionsszintigrafie** findet z. B. in der Diagnostik des Herzens (Myokardszintigrafie) und der Speiseröhre (Refluxdiagnostik)

Tab. 6.1 Einige wichtige szintigrafische Methoden

Methode	geeignet für
Skelettszintigrafie (^{99}Tc-markiertes Diphosphonat)	pathologische Umbauprozesse im Knochen: • Screening nach Metastasen • Nachweis von Frakturen • Nachweis von Osteomyelitis im Kindesalter • Nachweis osteomyelitischer Veränderungen bei Psoriasis
Technetium-HIDA-Verbindungen	Darstellung der Leberzellen und der Gallenwege
Granulozytenszintigrafie	Darstellung entzündlicher Veränderungen des Knochenmarks
Myokardszintigrafie in SPECT-Technik	Darstellung der Myokarddurchblutung
^{18}Fluor-Desoxy-Glukose-PET	Vitalitätsdiagnostik des linksventrikulären Myokards

Verwendung. Dreidimensionale Aufnahmen der Aktivitätsverteilung im Organismus können 2-dimensional aufgezeichnet werden und somit genauere Informationen über Lage und Ausdehnung einer Struktur geben (**Sequenzszintigrafie**). Die Anfertigung von **Schnittbildern** eignet sich v. a. zur Darstellung größerer Körperregionen oder unklarer Befunde. Gekoppelt an ein konventionelles CT-Gerät kann auch die Lokalisation gewünschter Strukturen exakt erfolgen.

ECT, SPECT, PET: Ähnlich dem Aufbau einer CT-Anlage können mehrere γ-Kameras um den Körper des Patienten rotieren und somit Signale in mehreren Ebenen aufnehmen. Bei dieser Emissions-Computertomografie (**ECT**), der Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie (**SPECT**) und der Protonen-Emissions-Tomografie (**PET**) können aus dem Volumendatensatz koronare, sagittale und transversale Schnittbilder erstellt werden.

Tab. 6.1 gibt eine Zusammenfassung über die wichtigsten szintigrafischen Methoden und ihre Verwendung.

6.2.3 Erfassung der Radiopharmako- und Radionuklidkinetik im Organismus

DEFINITION Tracer: Das an eine Trägersubstanz gekoppelte Radionuklid wird Tracer genannt.

Kompartiment: Kompartimente sind die abgegrenzten Räume unterschiedlicher Körperflüssigkeiten, also der Intra- und Extravasalraum.

Zielorgan: Die jeweilige Trägersubstanz muss so gewählt werden, dass sie sich in der gewünschten Organregion, dem Zielorgan, anreichert. Bei der Schilddrüsenszintigrafie wird z. B. ^{131}I verwendet.

Biologische Halbwertszeit: Es handelt sich dabei um die Zeit, die ein Organismus benötigt, um die Strahlung einer inkorporierten Substanz zu halbieren. Dabei werden alle beteiligten biologischen Prozesse (Metabolismus, Elimination etc.) berücksichtigt.

Physikalische Halbwertszeit: Die physikalische Halbwertszeit beschreibt die Zeitdauer, bis von einem radioaktiven Nuklid die Hälfte der Kernzerfälle stattgefunden hat.

Effektive Halbwertszeit: Die effektive Halbwertszeit (HWZ_{eff}) gibt an, wie lange die Strahlenbelastung durch die inkorporierte Substanz tatsächlich dauert. Sie wird aus der biologischen (HWZ_{biol}) und der physikalischen (HWZ_{phys}) Halbwertszeit folgendermaßen berechnet:

$$HWZ_{eff} = \frac{HWZ_{phys} \times HWZ_{biol}}{HWZ_{phys} + HWZ_{biol}}$$

Retention: Retention (Zurückhaltung) tritt dann auf, wenn eine Substanz nicht oder nur unvollständig ausgeschieden wird (z. B. durch Funktionsstörungen von Leber oder Niere). Durch Retention einer radioaktiven Substanz wird die Strahlenbelastung des Patienten erhöht.

Diffusion: Unter Diffusion versteht man die gleichmäßige Verteilung von Teilchen in einem Raum oder Kompartiment. Dabei wird eine einheitliche Konzentration der Substanz angestrebt.

Chemosorption: Unter Chemo- oder Chemisorption versteht man die Anlagerung eines gasförmigen oder gelösten Stoffes an eine feste Oberfläche unter Bildung einer chemischen Verbindung.

Clearance: Die Ausscheidung von endogenen oder exogen zugeführten Substanzen durch die verschiedenen Organe wird als Clearance bezeichnet.

6.3 Nuklearmedizinische Therapie

Bei der nuklearmedizinischen Therapie werden radioaktive Nuklide gezielt in das zu therapierende Organ (Zielorgan) eingeschleust. Unter diesen Bedingungen wird das gesunde Gewebe maximal geschont und die Strahlung trifft nur das kranke Organ.

Je nach gewünschter Zielregion werden dabei verschiedene Isotope verwendet. Besonders vorteilhaft sind Nuklide, die sowohl β- als auch γ-Strahlung emittieren. Die β-Strahlung ist für den therapeutischen Effekt verantwortlich. Die γ-Strahlung ermöglicht die Detektion der Strahlung außerhalb des Körpers und wird zur **Dosisberechnung** herangezogen.

Vor jeder nuklearmedizinischen Therapie muss darauf geachtet werden, dass der notwendige Metabolismus zur Verfügung steht. So verbietet sich vor einer **Radioiodtherapie** die Gabe von Iodpräparaten.

MERKE Eine Untersuchung unter Verwendung von iodhaltigem Kontrastmittel kann eine Radioiodtherapie für bis zu 2 Monate unmöglich machen!

Die **Radioiodtherapie** ist die am häufisten eingesetzte nuklearmedizinische Therapie. Sie wird bei **Schilddrüsenerkrankungen** wie Morbus Basedow, autonomem Adenom, euthyreoter Struma oder differenziertem Schilddrüsenkarzinom angewendet. Hier kommt ^{131}Iod vorwiegend als β-Strahler zum Einsatz. Oral appliziertes radioaktives ^{131}I wird von den funktionell intakten Bereichen der Schilddrüse oder malignen Tumoren und deren Metastasen aufgenommen und über die Hormonsynthese metabolisiert. Die Therapie darf nur stationär durchgeführt werden und obliegt gesetzlichen Regelungen. Der Therapieerfolg setzt mit einer Verzögerung von ungefähr 4–6 Monaten ein.

7 Bildgebende Verfahren bei interventionellen Maßnahmen

7.1 Grundlagen

Die interventionelle Radiologie umfasst alle Methoden, die unter Anwendung bildgebender Verfahren der Therapie dienen. Einzelne Methoden werden häufig direkt in der jeweiligen Inneren Abteilung durchgeführt, z. B. die Angiografie in der Kardiologie.

Interventionelle Techniken dienen dazu, unter Sicht so minimalinvasiv wie möglich eine Diagnose zu stellen oder eine Therapie durchzuführen. Meistens erfolgt beides in einer Sitzung. Vorteil dieser Verfahren ist eine schonende Behandlung für den Patienten und damit verbunden auch eine kürzere Verweildauer im stationären Bereich.

Welche bildgebende Technik verwendet wird, hängt von der jeweiligen Indikation und Therapie ab. Häufig werden dabei Kontrastmittel verwendet, um die gewünschte Struktur eindeutig darzustellen. Die technischen Geräte müssen ein einwandfreies und hochauflösendes Bild erzeugen.

7.2 Apparative und technische Voraussetzungen

Zur interventionellen Bildgebung kommen leistungsfähige **Röntgen-, CT- und** MRT-Anlagen zum Einsatz. Außerdem können **Sonografie** und **Durchleuchtung** ein Echtzeitbild zeigen.

Neben der Bildgebung sind diverse Materialien zur eigentlichen Intervention notwendig: je nach Punktionsstelle geeignete Nadeln und Kanülen, Führungsdrähte unterschiedlicher Ausführungen (lang, kurz, dick, dünn), Katheter (diagnostische Katheter, Okklusionskatheter, Ballonkatheter) und Katheterschleusen sowie Stents in verschiedenen Ausführungen. Das geeignete Kontrastmittel wird je nach verwendeter Technik und gesundheitlichem Zustand des Patienten gewählt und dosiert.

Da es sich um einen invasiven Eingriff handelt, ist die Indikation gegen das Risiko für den Patienten gründlich abzuwägen. Die Indikation wird interdisziplinär gestellt. Vorgeschrieben ist neben einer gründlichen **Anamnese** (Kontrastmittelzwischenfälle, Atopien, Blutungen, Operationen etc.) und der Überprüfung der **kontrastmittelrelevanten Parameter** (KREA, TSH) auch eine genaue **Aufklärung** (bei elektiven Eingriffen mindestens einen Tag vor der geplanten Durchführung). Diese sollte für den Patienten verständlich und nachvollziehbar sein und muss schriftlich dokumentiert werden.

Die Intervention erfolgt unter **sterilen Bedingungen**, also muss die Punktionsstelle ggf. rasiert und desinfiziert werden. Außerdem müssen ein großlumiger venöser Zugang gelegt und Blutdruck und Sauerstoffsättigung regelmäßig kontrolliert werden. Eine Anästhesie erfolgt i. d. R. lokal. Agitierte Patienten können, wenn notwendig, sediert werden. Nach der Behandlung muss der Patient weiterhin beobachtet werden, die betroffene Körperregion muss auf eine geeignete Weise ruhiggestellt werden (Verband, Schonhaltung etc.).

7.2.1 Interventionstechniken

Radiologische Interventionen unter Sichtkontrolle haben ein breites Anwendungsspektrum in der Medizin. Neben der Gefäßtherapie (perkutane Rekanalisationstherapie, Gefäßembolisation) werden nichtoperativ invasivmedizinische Hilfsmittel (Stentimplantation, Kavaschirmimplantation, perkutane Drainageanlage) oder Substanzen (Chemoembolisation, Infiltration, intraarterielle Tumortherapie) eingeführt oder bildgesteuerte Punktionen durchgeführt.

7.3 Therapeutische Maßnahmen unter Einsatz bildgebender Verfahren

7.3.1 Rekanalisation

Verengte oder verschlossene Gefäße führen zu einer Ischämie des betroffenen Gewebes und damit zur Minderperfusion von Organen und Extremitäten. In den meisten Fällen kommt es bei einer bereits bestehenden Arteriosklerose zu einer thrombotischen Verengung und schließlich zum Verschluss. Der Verschluss kann entweder durch eine systemische oder lokale Fibrinolyse (s. Gefäße S. A 107) entfernt werden oder es kann lokal über die **perkutane transluminale Angioplastie** (**PTA**) der betroffene Gefäßabschnitt rekanalisiert werden. Dabei stehen verschiedene Techniken zur Verfügung:

- Bei frischen Verschlüssen kann mit einer großlumigen Spritze das thrombotische Material aspiriert werden (**Aspirationsembolektomie**).

- Bei **Ballonangioplastie** werden verengte Gefäße mittels eines Ballonkatheters mechanisch geweitet. Dazu wird ein geschlossener Ballon in den betroffenen Abschnitt eingebracht und auf den gewünschten Durchmesser dilatiert.
- **Stentimplantation** (s. u.).

7.3.2 Einsetzen eines Stents oder Kavaschirms

Kommt es bei einer Rekanalisation zu Rezidiven oder kann die Rekanalisation nicht dauerhaft erreicht werden, ist die **Stentimplantation** indiziert. Dabei wird eine meist selbst expandierende Metallgitterendoprothese (Stent) mittels Katheter ins Gefäß eingeführt.

Stents können auch bei portaler Hyptertension zur Bildung eines **intrahepatischen Shunts** zwischen Portal- und Lebervenen (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, TIPSS) eingesetzt werden.

Bei rezidivierenden Lungenembolien kann ein **Kavaschirm** Blutgerinnsel abfangen. Dazu wird ein Körbchenfilter direkt in die V. cava inferior implantiert.

7.3.3 Drainage

Kommt es durch **Stenosen** (z. B. Ureterstenose, posthepatischer Ikterus) oder **entzündliche Prozesse** (z. B. Pleura- oder Perikarderguss, **Abszesse**, Pleuraempyem) zu einer pathologischen Ansammlung von Körperflüssigkeiten, können diese über ein **Drainagesystem** nach außen abgeleitet werden. Dazu wird unter Sichtkontrolle und Lokalanästhesie in Seldinger-Technik (s. Anästhesie S. B 51) ein Drainageschlauch eingebracht. Durch den Schlauch kann sowohl die Flüssigkeit abgelassen oder kontinuierlich abgesaugt werden (z. B. Bülau-Drainage bei Pleuraerguss) als auch z. B. mit Antibiotika gespült werden.

7.3.4 Infiltration

Bei Patienten mit **starken Schmerzen** (z. B. bei einer Tumorerkrankung) kann die **Blockade** der entsprechenden schmerzleitenden sympathischen Ganglien sinnvoll sein. Zur Infiltration mit einem Anästhetikum wird unter CT-Kontrolle eine Kanüle in den gewünschten Plexus eingebracht. Mit Kontrastmittelgabe wird die korrekte Lage überprüft. Nach Injektion des Lokalanästhetikums wird eine vorübergehende Blockade erreicht. Tritt darauf Schmerzfreiheit ein, wird das Nervengeflecht mittels Alkohol- oder Phenollösung endgültig blockiert.

- Schmerzen der oberen Abdominalorgane (chronische Pankreatitis, Tumoren) können mit einer Blockade des **Plexus coeliacus** behandelt werden.
- Bei Thoraxschmerzen und Schmerzen der oberen Extremität kommt die **thorakale Sympathektomie** zum Einsatz.
- Bei chronischen Schmerzen werden dementsprechend im Beckenbereich und der unteren Extremität die **lumbalen Grenzstränge** infiltriert.
- Werden die **sympathischen Ganglien** blockiert, kommt es zur Dilatation der innervierten Gefäße. Somit lassen sich auch Durchblutungsstörungen der jeweiligen Region behandeln.

7.3.5 Embolisation

Der **therapeutische Verschluss** eines Gefäßes wird nicht nur bei Gefäßanomalien mit Shunt verwendet. Auch bei Fisteln und nichtkontrollierbaren Blutungen sowie in der Tumor- und Varizentherapie kommt diese Technik zum Einsatz. Dabei wird über einen **Katheter** das jeweilige Embolisationsmaterial an die gewünschte Stelle eingeführt (z. B. transarterielle Chemoembolisation).

- Zur Behandlung von Blutungen dienen kleine **Metalldrahtspiralen**, **Gelatineschwämme** (Gelfoam) oder **Gewebekleber** (z. B. Zyanoacrylate).
- Varizen werden mit **Sklerosierungsmitteln** okkludiert.
- **Alkohol** und **Okklusionsgele** dienen der Tumorembolisation. So können beispielsweise Lebermetastasen über die A. hepatica behandelt werden.

7.3.6 Perfusion

Durch einmalige oder mehrmalige Injektionen eines Zytostatikums in ein tumorversorgendes Gefäß kann bei geringer systemischer Toxizität die Dosis maximiert werden. Dadurch können Tumoren und Metastasen gezielter und schonender behandelt werden. Auch die kontinuierliche Applikation über spezielle Pumpen ist möglich.

7.3.7 Extraktion

Mittels spezieller Extraktionsschlingen und -körbchen ist es möglich, embolisierende Fremdkörper aus dem Gefäßsystem zu entfernen. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um abgebrochene Katheterspitzen.

C 32 Klinische Chemie

Jürgen Hallbach



1 Grundlagen

1.1 Der klinisch-chemische Befund

DEFINITION Die klinische Chemie beschäftigt sich mit der Untersuchung von Körperflüssigkeiten zur Erkennung, Differenzierung, Verlaufs- und Therapiekontrolle von Krankheiten.

1.1.1 Untersuchungsmaterialien und Messgrößen

In der klinischen Chemie werden häufig folgende Materialien untersucht:

- venöses Blut bzw. Serum oder Plasma
- Kapillarblut
- Spontan- und Sammelurin
- Liquorflüssigkeit
- Punktionsflüssigkeiten

Die Ergebnisse einer Untersuchung werden als Messgröße angegeben, an die bestimmte Forderungen gestellt werden.

Anforderungen an Messgrößen: An eine **Messgröße** werden (nach DIN EN ISO 15189) folgende **Mindestanforderungen** gestellt:

- eindeutige Benennung (Material, Herkunft)
- Angabe des Messwertes mit einer Einheit
- Angabe der Analysemethode
- Beziehung auf einen Referenzwert.

Einheiten von Messgrößen: Nach Möglichkeit soll das Internationale Einheitensystem (SI = Système Internationale d'Unités) angewendet werden. Dessen Basisgrößen sind Meter (m), Kilogramm (kg), Sekunde (s), Ampere (A), Kelvin (K), Candela (cd) und Mol (mol). **Tab. 1.1** gibt einen Überblick über die verschiedenen SI-Einheiten. In der Praxis werden allerdings oft noch die eigentlich nicht mehr gültigen, aber gebräuchlicheren Einheiten verwendet.

MERKE Zu einem Laborwert müssen immer Einheit und der Referenzbereich (S. 499) angegeben werden.

Tab. 1.1 Einheiten von Messgrößen

Analyt/Messgröße	SI-Einheit	Bemerkung
Analyte mit definierter Molekülmasse	mol/l, mmol/l, µmol/l	Prozentangaben vermeiden, da der 100 %-Wert oft nicht genau definiert werden kann.
Analyte ohne definierte Molekülmasse	g/l, mg/l, µg/l, auch g/kg	Angaben bezogen auf dl sind erlaubt Prozentangaben vermeiden (s. o.)
Enzyme	1 µmol/min = 1 U 1 mol/s = 1 katal	angegeben wird der Umsatz (Substratmenge/Zeiteinheit) Angabe der Messtemperatur wichtig (i. d. R. 37 °C)
korpuskuläre Teilchen	Teilchen/l	
Arzneimittelkonzentrationen	mg/l	Obwohl es sich um Analyten mit definierter Molekülmasse handelt, ist es sinnvoll, die Angaben in Masseneinheiten zu machen.
willkürliche Einheiten	U/l, E/l, Inhibitory Units/l usw.	Cave: Unterschiedliche Definitionen verschiedener Hersteller können zu großen Unterschieden in Testverfahren führen.

1.1.2 Präanalytik

Probengewinnung

Blutentnahme

Gewinnung von venösem Blut:

MERKE
- Vor der Blutentnahme sollte der Patient mindestens 15 min in ruhiger Lage sitzen oder (besser) liegen.
- Die Stauung vor der venösen Blutentnahme sollte nicht länger als 2 min dauern.

Zeitpunkt der Entnahme: Die routinemäßige Blutentnahme sollte **morgens** erfolgen, da viele Messgrößen eine mehr oder weniger ausgeprägte tageszeitliche Schwankung aufweisen. Verlaufsuntersuchungen möglichst immer zur gleichen Zeit vornehmen. Für die meisten Laboruntersuchungen muss der Patient nicht nüchtern sein.

Reihenfolge der Entnahme: Die Proben sollten immer in einer festgelegten Reihenfolge abgenommen werden:

- Blut für **Blutkulturen** wird als Erstes abgenommen, da hier die Sterilitätsanforderungen am höchsten sind.
- Proben für **Blutgerinnungsuntersuchungen** (Citratblut) dürfen nie als Erstes abgenommen werden, da in der ersten Probe bereits teilaktivierte Gerinnungsfaktoren durch Einschwemmung von Gewebsthrombokinase vorliegen können. Kontaminationen mit Heparin und EDTA müssen strikt vermieden werden. Sollen nur Blutgerinnungsparameter gemessen werden, ist es deshalb erforderlich, ein Vorlaufröhrchen (z. B. Serum, mindesten 10 ml) abzunehmen und ggf. zu verwerfen.

Weiterhin zu beachten:

- Probenröhrchen mit flüssigen Antikoagulanzien müssen immer bis zur Markierung gefüllt werden. Es muss sofort sorgfältig unter Vermeidung von Schaumbildung gemischt werden, ansonsten kommt es zu falschen Ergebnissen.
- Andere Röhrchen können ggf. unter Beachtung der erforderlichen Probenmenge (ggf. aus dem Leistungsverzeichnis des Labors ersichtlich) auch nur teilweise gefüllt werden.
- Wo möglich, wird Plasma dem Serum vorgezogen.

Kapillarblut wird zur Blutzucker- und zur Blutgasanalyse eingesetzt bzw. bei Kleinkindern abgenommen.

Die Entnahme erfolgt i. d. R. am Finger durch Punktion mit einer Einmallanzette oder mit einer Punktionshilfe. Alternative Punktionsorte sind Ferse (Kleinkind) oder Ohr (Blutgasanalyse). Der erste Bluttropfen wird mit einem Tupfer aufgenommen und verworfen, dann das Blut mittels Kapillare abgenommen.

Arterienblut: Unter normalen Umständen reicht arterialisiertes Kapillarblut für die Analyse, da die an ihm gewonnenen Ergebnisse mit Arterienblut gut vergleichbar sind. Ist die Gewinnung von Arterienblut notwendig (z. B. bei stark zentralisiertem Kreislauf), wird die Arterie mit einer Spritze oder einer Blutgaskapillare punktiert.

Plasma enthält im Unterschied zum Serum noch die an der Blutgerinnung beteiligten Stoffe. Vorgehen: Antikoagulanszusatz zur Blutentnahme (Heparin für die Biochemie, EDTA für bestimmte Spezialuntersuchungen [z. B. BNP], Citrat für hämostaseologische Untersuchungen), Blutröhrchen kurz schwenken, Zentrifugation (3000 g, 15 min) → der Zentrifugationsüberstand entspricht dem Plasma. Die meisten klinisch-chemischen Messgrößen sind in Plasma und Serum nahezu gleich, die Gesamtproteinkonzentration ist im Plasma etwas höher als im Serum, Kalium und LDH etwas niedriger.

Serum: Zur Gewinnung von Serum wird Vollblut abgenommen, zur Gerinnung gebracht und anschließend zentrifugiert.

EDTA-Vollblut wird für hämatologische Untersuchungen verwendet.

Gewinnung von Urin

Spontanurin: Für die meisten Urinuntersuchungen genügt **Spontanurin** (Mittelstrahlurin zur Vermeidung von Kontaminationen). Für die Teststreifen- und Sedimentuntersuchung (Urinstatus) eignet sich besonders der erste Morgenurin, da dieser meistens hochkonzentriert ist und damit pathologische Bestandteile leichter nachweisbar sind. Für die Proteinanalytik im Harn wird aus Standardisierungsgründen der 2. Morgenurin empfohlen. Um quantitative Ergebnisse aus Spontanurin zu erstellen, wird als Bezugsgröße die Kreatininkonzentration im Urin benötigt. Die Angabe z. B. der Proteinausscheidung erfolgt daher in mg Protein pro g Kreatinin.

Sammelurin: Vor allem für Messgrößen, die diskontinuierlich ausgeschieden werden, ist die Sammlung von Urin unverzichtbar (z. B. Katecholamine). Oft wird 24-h-Urin gesammelt, für die Bestimmung der Kreatinin-Clearance reicht jedoch beispielsweise eine 10-stündige Sammlung aus. Wichtig ist, dass die Sammelzeit exakt festgehalten wird und die Sammlung vollständig durchgeführt wird.

Der aufgefangene Urin muss gründlich gemischt und eine Probe von 20–100 ml, je nach gewünschter Untersuchung unter Angabe von Gesamtvolumen und Sammelzeit, ins Labor geschickt werden. Sollen lichtempfindliche Substanzen, z. B. Porphyrine, untersucht werden, müssen lichtundurchlässige Sammel- und Probengefäße verwendet werden. Muss der Sammelurin zur Stabilisierung der zu untersuchenden Substanzen mit Salzsäure angesäuert werden, so gibt das Pflegepersonal eine entsprechende Salzsäuremenge (meist 20 ml) zur ersten Urinfraktion im Sammelgefäß. Die Salzsäure ist dann so weit verdünnt, dass keine Gefährdung mehr für den Patienten besteht.

Weitere Untersuchungsproben

- Liquor: S. 564
- Punktionsflüssigkeiten (Pleurapunktion, s. Chirurgie S. B 164, Aszites, Gelenkflüssigkeiten etc.)
- Verdauungssäfte
- Stuhlproben (Blut im Stuhl, S. 538)
- Speichel (z. B. Bestimmung mancher Hormone als Alternative zum Blut)
- Haare (z. B. Drogenanalytik, chronische Vergiftungen).

Probentransport und Aufbewahrung

Untersuchungsproben sollten keinesfalls vor Ort z. B. auf der Station gelagert werden und die **Transportzeiten** sollten generell **so kurz wie möglich** sein. Alle Vorgänge, die zur Hämolyse (von Erythrozyten und besonders Thrombozyten) führen können, müssen unbedingt vermieden werden (z. B. ungeeignete Rohrpostanlage). Besonders die **thermische Empfindlichkeit** der Probenmaterialien muss berücksichtigt werden:

- Die geeignete Temperatur für einen Transport von bis zu einigen Stunden beträgt 15–25 °C.
- Für einen längeren Transport können auch Kühlung auf 4 °C (nicht Vollblutproben!) oder Tieffrieren erforderlich sein.
- Trockeneis erlaubt einen Probentransport bei –70 °C.

Da eine ganze Reihe von Messgrößen **Lichtempfindlichkeit** zeigen, z. B. Porphyrine, B-Vitamine, Bilirubin oder Kreatinkinase sowie manche Medikamente (z. B. Methotrexat), sollten die Proben auf dem Transport nicht dem Tageslicht bzw. direkter Sonneneinstrahlung ausgesetzt werden. **Konservierende Maßnahmen** sind besonders bei Urin erforderlich, aus dem bestimmte quantitative Untersuchungen durchgeführt werden sollen: **Ansäuern** verhindert die chemische Instabilität von Porphyrinen oder die Ausfällung von Kalziumsalzen. EDTA ist nötig zur Komplexierung von Spurenelementen und der Zusatz bakteriostatischer Mittel, um den proteolytischen Abbau von Proteinen und die Verstoffwechslung von Aminosäuren zu vermindern.

Einflussgrößen

Endogene Einflussgrößen:

- **geschlechtsabhängige Einflüsse:** Erythrozytenzahl und der Hb-Wert liegen bei Frauen etwas niedriger als bei Männern. Unterschiede finden sich bei den Cholesterinwerten, bei der γ-GT, der CK, beim Eisen, Kreatinin

und der Harnsäure. Sehr deutliche Unterschiede finden sich z. B. bei den Sexualhormonen.

- **genetische Einflüsse**
- **altersabhängige Einflüsse:** Begleitend zur Geburt kommt es aufgrund raschen Abbaus des fetalen Hämoglobins (HbF) zum Bilirubinanstieg beim Neugeborenen. Während kindlicher Wachstumsschübe kommt es zum Anstieg der alkalischen Knochenphosphatase. Im Alter kommt es ebenfalls zu vielfältigen Veränderungen, z. B. zur Verminderung der Kreatinin-Clearance als Folge einer physiologisch nachlassenden Nierenfunktion. Diese Beispiele demonstrieren die Notwendigkeit **altersabhängiger Referenzwerte.**
- **Bedeutung von Biorhythmen:** v. a. bei Wachstumshormon, Kortisol und Eisen zu finden. In solchen Fällen müssen getrennt Minimal- und Maximalwerte untersucht werden. Mit mehreren Messungen über den Tag hinweg lässt sich feststellen, ob ein Biorhythmus überhaupt vorhanden ist.
- **Veränderungen in der Schwangerschaft:** Typische Verlaufsparameter für die Schwangerschaft sind HCG, Estriol und AFP, typische Verläufe zeigen auch Progesteron, Prolaktin und Oxytozin. Des Weiteren kommt es aufgrund vermehrter Bildung von Plazenta-AP zum Anstieg der alkalischen Phosphatase, zur Abnahme des Hämatokrit und Serumeisens und zum Abfall von Gesamtprotein und Magnesium. Vorübergehende Anstiege finden sich bei Cholesterin und Triglyzeriden. Im Kohlenhydratstoffwechsel kann es leicht zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage (Gestationsdiabetes) kommen.

Exogene Einflussgrößen:

- **klimatische Gegebenheiten:** z. B. Erythrozytenanstieg mit zunehmender Höhenlage.
- **Ernährungseinflüsse:** Bei verstärkter Proteinzufuhr kommt es zum Anstieg von Harnstoff und Kreatinin, bei verstärkter Fettzufuhr zum raschen Anstieg der Triglyzeride und mittelfristiger Cholesterinerhöhung. Kohlenhydratzufuhr führt v. a. zu einem Anstieg der Blutglukose. Beim Fasten dagegen kommt es zu einem Proteinabfall bei gleichzeitig vorübergehendem Kreatininanstieg aufgrund der katabolen Stoffwechsellage. Vorübergehend steigen auch die Transaminasen und die Harnsäure an. Übermäßige Alkoholzufuhr führt zu einem Anstieg von γGT, Transaminasen, MCV und carbohydrate-deficient transferrin (CDT) und Abnahme von Folsäure und Magnesium.
- **Rauchen:** Anstieg des CO-Hämoglobins und des Carcinoembryonalen Antigens (CEA). Passivrauchen erhöht das CO-Hb nicht, aber wie bei Rauchern finden sich leichte IgE-Erhöhungen. Laboranalytisch kann Rauchen durch Cotininmessung im Urin (Nikotinmetabolit) oder Nikotinmessung in Haaren nachgewiesen werden.
- **Muskelmasse und Körpergewicht:** Kreatinin, Lactatdehydrogenase und Kreatinkinase nehmen mit der Muskelmasse zu. Der Anstieg des Körpergewichts führt zu erhöhten Werten bei Cholesterin, Triglyzeriden, Gesamtprotein und Blutzuckeranstieg, v. a. postprandial.
- **Einfluss von körperlicher Aktivität bzw. Inaktivität:** Besonders nach schwerer körperlicher Belastung kann es zu erheblichen vorübergehenden Anstiegen muskulärer Marker, z. B. Kreatininkinase und Lactatdehydrogenase, kommen. Physiologisch nimmt das Intravasalvolumen ab (Anstieg von Zellen, Proteinen und an Makromoleküle gebundenen Substanzen wie Bilirubin), zusätzlich steigt das HDL-Cholesterin an. Länger dauernde Bettruhe (Immobilisation) führt dagegen zur Abnahme der Blutmenge insgesamt und aufgrund des Abbaus der Muskulatur zu einem Absinken von Kreatinin und CK.
- **psychische oder stressbedingte Veränderungen:** Die Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) sowie das Kortisol steigen in Stresssituationen deutlich an.
- **iatrogene Einflüsse:** Nach i. m. Injektionen lässt sich ein Anstieg der Kreatinkinase beobachten. Die vorübergehend erhöhten Werte normalisieren sich dann erst wieder innerhalb einiger Tage entsprechend der Halbwertszeit von CK-MM von ca. 20 h. Die rektale Prostatauntersuchung führt zu einem PSA-Anstieg aufgrund mechanisch stimulierter vermehrter Sekretion. Daher muss die Blutentnahme immer vor der körperlichen Untersuchung erfolgen.
- **Einflüsse von Medikamenten:** Beim Einsatz von Zytostatika kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Harnsäure aufgrund der Zellnekrose. Weitere Beispiele sind der Anstieg der γGT bei Narkose, Thrombopenie durch Zytostatika, Anstieg der renalen Proteinausscheidung bei Therapie mit Aminoglykosiden und Abfall der Blutglukose bei Therapie mit Sulfonamiden. Orale Antikoagulanzien setzen den INR-Wert herauf (gewünscht), vermindern aber auch die Aktivität z. B. von Protein C und Protein S (unerwünscht). Zudem können Medikamente im Sinne von Störsubstanzen mit der Analytik anderer Stoffe interferieren.
- **Wechselwirkungen von Erkrankungen:** Der Diabetes mellitus äußert sich nicht nur in Veränderungen der Blutglukose, sondern führt sekundär auch zu ungünstigen Veränderungen des Fettstoffwechsels. Bei guter Blutglukoseeinstellung verbessert sich auch die Fettstoffwechselsituation.

Störfaktoren

Störfaktoren können zu einer deutlichen Abweichung zwischen dem Wert einer Messgröße im Analysenresultat und dem tatsächlichen In-vivo-Wert führen. Mögliche Störfaktoren gilt es im Labor zu erkennen und soweit als möglich z. B. durch geeignete Methodenwahl auszuschalten. Ist dies nicht möglich, kann ggf. die Analyse nicht durchgeführt werden und die Befundangabe lautet dann „Analysenverfahren gestört". Zu den Störfaktoren zählen Veränderungen der Messgröße bei Probenentnahme, Transport (s. o.), Probenverteilung, Interferenzen bei der Messung, z. B. durch Medikamenteneinflüsse, und Effekte der Probenlagerung.

Blutentnahme: Zu beachten sind die Körperlage, Lokalisation der Entnahmestelle, Dauer der Stauung und die Tageszeit der Probenentnahme. Da die Probengewinnung meist nicht vom Laborpersonal durchgeführt wird, müssen bei der Untersuchungsanforderung hierzu Angaben gemacht werden, die später in den Befund übernommen werden. Ebenso muss auffälliges Aussehen des Untersuchungsmaterials auf dem Befund vermerkt werden.

Hämolyse: Bedeutsam ist das hämolytische Aussehen von Plasma oder Serum, da bei Hämolyse alle Messgrößen betroffen sind, die intrazellulär eine höhere Konzentration als im Blutplasma besitzen (z. B. Kalium). Zusätzlich bewirkt das freigesetzte Hämoglobin eine Reihe von analytischen Interferenzen. Da Hämoglobin bis in den UV-Bereich hinein Licht absorbiert, kommt es bei einer Reihe von Messgrößen zu falsch hohen Werten. Die Störung der fotometrischen Messung lässt sich allerdings oft durch Probenleerwertmessungen oder die bichromatische Messtechnik beseitigen. Moderne Analysensysteme messen sog. **Hämolyseindizes** (Mehrwellenlängenmessung mit Erfassung der freien Hämoglobinmenge in der Probe), und in Abhängigkeit davon kann für jedes einzelne Messverfahren das Ausmaß der Interferenz durch die Hämolyse festgestellt werden. Dies kann dazu führen, dass im Befund entweder die „noch ungestörten" Ergebnisse selbst, zweifelhafte Ergebnisse mit dem Zusatz „hämolytisch" und deutlich gestörte Ergebnisse als hämolytisch ohne Messwert herausgegeben werden. Daneben kann Hämoglobin aber auch den chemischen Ablauf der Bestimmungsreaktion beeinflussen, was bei manchen Farbreaktionen wie Bilirubin- oder Cholesterinbestimmungsverfahren auftritt. Die meisten Hämolysen sind präanalytisch bedingt und typische Störfaktoren. Wesentlich seltener ist eine In-vivo-Hämolyse.

Ikterus: Erhöhtes Bilirubin in der Probe führt zu ähnlichen Interferenzen wie freies Hämoglobin. Auch hier ist eine sog. Indexmessung durch die Analysensysteme und damit eine automatisierte Reaktion auf die Interferenz möglich. Während allerdings Hämolysen in den meisten Fällen in vitro entstehen, ist der Ikterus ein In-vivo-Vorgang und gehört damit streng genommen zu den Einflussgrößen.

Lipämie: Erhöhte Fette (insbesondere Triglyzeride) in der Blutprobe nach der Nahrungsaufnahme oder bei Infusion von Lipidlösungen bzw. bei Fettstoffwechselerkrankungen können eine starke Trübung des Plasmas oder Serums bewirken. Dadurch werden insbesondere turbidimetrische Messverfahren verfälscht, aber auch sonstige fotometrische Verfahren gestört. Außerdem kommt es zu Volumenverdrängungseffekten. Durch sehr hochtourige Zentrifugation (mehr als 10000 g) können solche Proben u. U. geklärt werden. Gelingt dies nicht, ist ähnlich wie bei Hämolyse zu verfahren und nach festgelegten Regeln müssen die Ergebnisse mit dem Zusatz „lipämisch" versehen oder durch „lipämisch" ersetzt werden. Eine neue Untersuchungsprobe sollte i. d. R. nicht vor Ablauf von 12 h und nach Nahrungskarenz und Absetzung einer möglichen Infusionstherapie abgenommen werden. In dringenden Fällen kann versucht werden, das lipämische Probenmaterial mit organischen Lösungsmitteln durch Extraktion zu entfetten.

Andere Proben (z. B. Liquor oder Punktionsflüssigkeiten): Aussehen und Farbe sind ebenso festzuhalten und mögliche Auswirkungen auf die Messungen zu berücksichtigen.

Probentransport: s. S. 497.

1.1.3 Referenzintervalle

Referenzintervalle sind oft von Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, genetischen Faktoren usw.) und vom Analysenverfahren abhängig. Ermittelt wird ein Referenzbereich, indem Proben einer größeren Zahl von Probanden, bei denen es keinen Anhalt für ein auffälliges bzw. pathologisches Verhalten der untersuchten Messgröße gibt, analysiert werden. Kann der Analyt im Krankheitsfall erhöht oder erniedrigt sein, werden eine untere und obere Referenzbereichsgrenze als 2,5 %-Perzentile und 97,5 %-Perzentile ermittelt. Spielen dagegen nur erhöhte Werte im Krankheitsfall eine Rolle, dann wird die 95 %-Perzentile als Grenze festgelegt.

Entscheidungsgrenzen: Bei qualitativen Verfahren gibt es immer mindestens 2 Entscheidungsalternativen, z. B. nachweisbar/nichtnachweisbar oder positiv/negativ oder größer/kleiner. Die Entscheidungsgrenze muss immer der Fragestellung und den pathophysiologischen Erfordernissen, die an die Messgröße gestellt werden, entsprechen und sollte zu jedem Ergebnis mit angegeben werden. Geringe Mengen Glukose scheiden alle Menschen physiologischerweise im Urin aus. Daher muss die Entscheidungsgrenze von Urinteststicks für Glukose oberhalb der Normalbereichsgrenze liegen. Ggf. können auch mehrere Entscheidungsgrenzen zugrunde gelegt werden. Die Bewertungen lauten 0, +, ++, +++.

Klinische Entscheidungsgrenzen gewinnen anstelle von Referenzbereichen zunehmend Bedeutung.

Cut-offs qualitativer Untersuchungsverfahren: Da Drogen im Urin nicht natürlicherweise vorhanden sind, kann hier ggf. die Nachweisgrenze als Entscheidungsgrenze verwendet werden, andererseits können legislative Gründe aber auch die Festlegung auf eine **bestimmte Entscheidungsgrenze**, oft als **„Cut-off-Wert"** bezeichnet, notwendig machen. Zur Charakterisierung der analytischen Sensitivität kann man Aufstockungsversuche unternehmen.

1.1.4 Klinisch-chemischer Bericht (Befund) und Interpretation

Technische Validation

Die analytische Beurteilung ist die Bewertung von Analysenresultaten aufgrund von Daten, etwa aus der statistischen Qualitätskontrolle. Durch diese Beurteilung wird der Analysengang kontrolliert und der Wert der ermittelten Messgröße innerhalb definierter Vertrauensbereiche garantiert. In diese analytische Beurteilung geht die Be-

rücksichtigung von Störfaktoren ein, ebenso die Zuverlässigkeit der Methode und des Gerätes. Ferner müssen Linearitätsbereich und Nachweisgrenze der Methode berücksichtigt werden. Auch die Prüfung der Protokollierung und ggf. die Anordnung von Kontrolluntersuchungen, Wiederholungsanalysen usw. erfolgen im Zusammenhang mit der analytischen Beurteilung.

Extremwertüberprüfung: Diese hat eine herausragende Bedeutung bei der technischen Validation. Der Laborleiter legt Grenzen für extrem pathologische Werte fest. Ergebnisse außerhalb dieser Grenzen gelten als vorerst auffällig und können von einer Labor-EDV als Sofortmeldung (muss sofort nach der technischen Validation weitergegeben werden) bei der Messwertfreigabe und Validation dargestellt werden. Die Grenzen können dort festgelegt werden, wo die Über- oder Unterschreitung eines definierten Grenzwertes Gefahr für den Patienten bedeuten kann oder der Wert mit dem Leben nicht vereinbar ist (z. B. Kalium > 9 mmol/l), oder dort, wo ein Wert statistisch sehr unwahrscheinlich wird (außerhalb des 99 %-Bereiches aller Patienten).

Medizinische Validation und Plausibilitätsprüfung

Messwerte können bereits nach der technischen Validation auch in schriftlichen Berichten (z. B. als Fax-Vorabbefund) weitergegeben werden, müssen dann aber den Hinweis enthalten, dass sie noch nicht medizinisch validiert sind. Erst durch die medizinische Validation wird das Messergebnis Teil eines Gesamtberichts oder Befundes und verlässliches Instrument für ärztliche Entscheidungen. Die medizinische Validation besteht aus 4 Hauptabschnitten:

- **Überprüfung der Zuordnung** des Analysenresultates zu Probe und Patient anhand der Protokollierung
- **Extremwertkontrolle:** Überprüfung eines Analysenresultates, ob es mit dem Leben (aufgrund statistischer Erwartungsbereiche) oder einer besonderen Situation des Patienten vereinbar ist
- **longitudinale und transversale Beurteilung**: Vergleich eines Analysenergebnisses mit Vorwerten desselben Patienten, um biologisch unwahrscheinliche Änderungen zu erkennen. Ferner wird das vom betrachteten Patienten gewonnene, analytisch beurteilte und insofern plausible Analysenergebnis mit Analysenergebnissen von genau definierten Referenzgruppen verglichen.
- **Konstellationsbeurteilung**: Die Aufgabe der Plausibilitätskontrolle ist es, Diskrepanzen aufzudecken, die auf eine Unvereinbarkeit von Einzelbestimmungen der Messgröße untereinander oder mit anderen Messgrößen zurückzuführen sind. Der einzelne Befund wird überprüft. Nur die Plausibilitätskontrolle erfasst
  - die präanalytische Phase, z. B. die charakteristische Befundkonstellation bei einer hämolytischen Probe K ↑, LDH ↑
  - die richtige Zuordnung des Analysenbefundes zu Probe und Patient. Typische Marker für eine Probenverwechslung sind MCV und CHE, da diese Größen individuell sehr konstant sind
  - Probennahmefehler und die Einflüsse von Arzneimitteln.

Die Plausibilitätskontrolle dient mithin als Alarmsystem, um zu verhindern, dass Befunde übermittelt werden, die analytisch akzeptabel sein mögen, aber mit der klinischen Fragestellung unvereinbar sind oder in eine falsche Richtung führen. Die Validation erfolgt arbeitsplatzbezogen durch die MTLA (technische Validation) und stärker patientenbezogen durch den Laborarzt bzw. klinischen Chemiker.

Nach den gleichen Kriterien wird der behandelnde Arzt die Ergebnisse der Laboruntersuchungen erneut prüfen. In einem weiteren Schritt nimmt er dann Verknüpfungen mit anderen Befunden, z. B. Röntgenbefunden, vor und leitet daraus die ärztliche Interpretation ab.

Maßnahmen bei nichtvaliden Befunden

Wird bei der Validation ein nichtplausibler Befund/Ergebnis festgestellt, dann müssen zur weiteren Abklärung bestimmte Maßnahmen ergriffen werden:

- Überprüfung der Qualitätskontrolle
- Überprüfung der Probenzuordnung
- Wiederholungsmessung möglichst mit einer anderen Methode
- Prüfung der Probenentnahme und sonstigen Präanalytik
- Klärung von Interferenzen, besonders durch Medikamente.

Zuerst sollten die laborinternen Maßnahmen ergriffen werden, also die Überprüfung des fraglichen Messergebnisses anhand der Qualitätskontrolle, Prüfung des Reaktionsverlaufs am Analysensystem z. B. mithilfe der Absorptions-Zeit-Kurve und Prüfung der Probenzuordnung und möglicher Teststörungen. Führt dies nicht zur Klärung, sollte Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufgenommen werden, um nochmals die präanalytische Seite und die Fragestellung abzuklären. Lässt sich auf dieser Stufe immer noch keine Klärung herbeiführen, dann hat i. A. erst die Untersuchung einer weiteren, neu abgenommenen Probe größere Aussicht, Klärung herbeizuführen.

1.2 Klinisch-chemische Analytik

1.2.1 Gewinnung der Laborprobe

Zentrifugation

Die Zentrifugalkraft und die relative Zentrifugalbeschleunigung (RZB) sind dem Radius des verwendeten Rotors und dem Quadrat der Umdrehungszahl proportional:

$$RZB = 1,119 \times 10^{-5} \times rpm^2 \times r$$

Bei gegebenem Radius gilt, dass die Sedimentationsdauer umgekehrt proportional der Zentrifugalbeschleunigung ist und eine Verdoppelung der RZB die Zentrifugationsdauer auf die Hälfte vekürzt.

Zur Serum- oder Plasmagewinnung wird standardmäßig bei 3000 g 15 min zentrifugiert. Bei Notfallproben kann diese Zeit in einer sog. Statspinzentrifuge bei höherer Drehzahl auf ca. 5 min verkürzt werden. Die Zentrifugation kann mit Primärröhrchen aus Kunststoff unproblematisch auch bei dieser höheren Beschleunigung durchgeführt werden. Wird ein Aliquot des Vollbluts in ein Ependorf-Cup überführt, kann sogar innerhalb 1 min bei 10000 g Plasma oder Serum gewonnen werden.

Protein- und DNA-Fällung

Die gebräuchlichste Methode zur Entproteinierung von Plasma oder Serum ist die Präzipitation der Proteine als unlösliche Salze z. B. mit Trichloressigsäure, möglichst beim pH des isoelektrischen Punktes.
Vielfach eingesetzt werden alkoholische Fällungen zur DNA-Isolierung (S. 516).

Extraktion

Extraktionsverfahren werden heute i. d. R. nur für eine grobe Abtrennung der interessierenden Substanzen bei gleichzeitiger Anreicherung verwendet, während die eigentliche Isolation (Trennung) der Stoffe anschließend chromatografisch erfolgt (S. 504). Grundlage der Extraktion ist die unterschiedliche Verteilung der Untersuchungskomponenten zwischen 2 nicht echt ineinander lösbaren Phasen (z. B. 2 Flüssigkeiten). Gängige Prinzipien sind flüssig/flüssig-, Festphasenextraktion und Immunadsorption.

Keine Extraktion ist vollständig. Auch die theoretisch berechenbare Extraktionsausbeute lässt sich praktisch kaum erreichen. Geht eine Extraktion einem quantitativen Bestimmungsverfahren voraus, müsste man deshalb jedes Mal aufwendig die Extraktionsausbeute bestimmen. Ein eleganter Weg ist die **Verwendung eines internen Standards**. Hierzu wird eine Substanz gewählt, die den interessierenden Probensubstanzen sehr ähnlich ist, aber in den zu untersuchenden Proben nicht vorkommt. Dieser interne Standard wird allen Extraktionsansätzen, also Standard-, Kontroll- und Patientenproben, in gleicher Menge zugesetzt. Dabei geht man davon aus, dass Substanzverluste gleichermaßen die nachzuweisenden Substanzen und den internen Standard betreffen. Nach Durchführung der kompletten Analyse lässt sich die gefundene Menge der Probensubstanzen entsprechend der Wiederfindung des internen Standards korrigieren.

1.2.2 Trenn- und Analysenverfahren

Elektrophorese

DEFINITION Unter Elektrophorese versteht man die Wanderung in Lösung befindlicher Teilchen beim Anlegen einer Gleichspannung. Trennmedium ist eine Pufferlösung, deren Elektrolyte den Stromfluss vermitteln und den pH-Wert sowie die Ionenstärke konstant halten.

Durch die Wahl geeigneter **Standardbedingungen** können die Einflüsse durch die Feldstärke, die Viskosität und den pH-Wert des Mediums auf die Wanderungsgeschwindigkeit eliminiert werden, sodass diese im Idealfall nur von der Teilchenladung und -größe und der Gestalt des Moleküls abhängt.

Folgende Elektrophoresetechniken werden unterschieden:
- Serumelektrophorese
- SDS-(PAGE-)Gelelektrophorese
- isoelektrische Fokussierung
- Kapillarelektrophorese
- Immunfixationselektrophorese.

Elektrophorese auf Zelluloseacetat und Agarose: Die Serumproteinelektrophorese wird zur Verminderung von Adsorptionseffekten auf einem Trägermaterial (Zelluloseacetat oder Agarosegel) durchgeführt und anschließend densitometrisch ausgewertet, wozu die Proteine mit Farbstoff angefärbt werden müssen. Zelluloseacetatfolien müssen in einem weiteren Arbeitsschritt vor der Densitometrie transparent gemacht werden (nicht bei Agarosegelen). Bei der Auswertung werden üblicherweise **5 Proteinfraktionen** unterschieden (Albumin, α1-, α2-, β- und γ-Globuline).

Die quantitative Auswertung des Elektropherogramms erfolgt mit einem **Densitometer** oder **Scanner**. Dabei wird eine Absorptionskurve bei 545 nm mit gleichzeitiger Markierung der Fraktionsgrenzen geschrieben, die Flächenintervalle unter den Kurvenstücken werden in Prozent ausgedrückt. Die Referenzintervalle sind u. a. von dem zur Anfärbung verwendeten Farbstoff abhängig. Die Albuminfraktion zeigt analytisch die geringste Variation (VK < 4 %), die α_2-Fraktion die größte (VK bis 12 %). Heutzutage sind automatisierte Elektrophoresegeräte verfügbar, die den Probenauftrag, die elektrophoretische Trennung und die densitometrische Auswertung vollautomatisch durchführen. Siehe hierzu auch S. 513.

SDS-Gradientengelelektrophorese (SDS-PAGE): Die Disk-Elektrophorese (Disk = diskontinuierlich) ist eine sehr leistungsfähige Weiterentwicklung der einfachen Elektrophoresemethoden. Der poröse Träger, der bei den anderen Verfahren nur die Konvektion verhindert, ist hier entscheidend für die Trennung selbst. Der Träger bei der Disk-Elektrophorese ist ein Gel mit sehr kleinen Poren, das je nach Größe und Gestalt der Proteine eine unterschiedliche Wirkung auf deren Beweglichkeit ausübt.

SDS (Natriumdodecylsulfat) ist amphophil und verbindet sich mit den zu untersuchenden Proteinen zu nahezu kugelförmigen, stark negativ geladenden Komplexen, sodass die Wanderungsgeschwindigkeit nur noch von der Molekülmasse der Proteine abhängt.

Das Gel bei der DISK-PAGE besteht aus 2 Teilen (Sammelgel und Trenngel). Im **Sammelgel** werden die Proben in kleinen Ausstanzungen, die während der Gelpolymerisation mit einem Kamm erzeugt werden, aufgetragen. Sein Vernetzungsgrad ist gering und die Ionenstärke niedrig. Beides führt dazu, dass die Proteine in diesem

Gelabschnitt zunächst sehr schnell wandern und Proteinzonen hoher Konzentration und geringer Schichtdicke entstehen. Sobald das **Trenngel** erreicht wird, tritt eine doppelte Bremswirkung auf (stärkere Vernetzung des Trenngels, höhere Ionenstärke des Puffers).

Dadurch ergibt sich an der Grenze zwischen Sammelgel und Trenngel eine Zone hoher Konzentration („Auflaufeffekt"). Im Trenngel wandern die Proteine langsamer weiter und ihre Wanderungsstrecke in der festgelegten Untersuchungszeit ist im Wesentlichen abhängig von der Molekülgröße, da der Effekt der Ladung durch die Vorbehandlung der Proben mit SDS ausgeschaltet wird.

Ein Anwendungsbeispiel ist die **Urinelektrophorese** (S. 513).

Isoelektrische Fokussierung: Trennmedium ist ein im elektrischen Feld **stabiler pH-Gradient**. Zum Aufbau des pH-Gradienten werden sog. **Trägerampholyte** (Ampholine) verwendet. Sie bestehen aus einer Vielzahl von Polyaminopolycarbonsäuren. Der pH-Gradient baut sich in einer solchen Mischung im elektrischen Feld selbstständig auf. Die zu trennenden Proteine aus der Probe wandern im pH-Gradienten, getrieben durch das elektrische Feld, bis sie eine Zone erreichen, wo der pH ihrem jeweiligen isoelektrischen Punkt entspricht, die Gesamtladung des Proteinmoleküls und damit die Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld also gleich Null ist. In dieser Zone erfolgt eine Konzentrierung (**Fokussierung**) des Proteins, denn sobald es aus dieser Zone heraus diffundiert wird es durch das elektrische Feld gleich wieder zurückgetrieben. Aufgrund der Fokussierung ist die Trennleistung dieses Verfahrens sehr hoch und nur von der Feinheit des pH-Gradienten abhängig.

Anwendungsbeispiel: **Liquorproteinuntersuchung auf oligoklonale Banden** (S. 565). Die Liquor- und Serum-γ-Globuline des Patienten werden vergleichend fokussiert, um eine auf das ZNS beschränkte Immunglobulinbildung nachzuweisen oder auszuschließen. Hierzu werden Ampholine eingesetzt, die besonders gut den typischen pH-Bereich entsprechend den isoelektrischen Punkten von Immunglobulinen abdecken, d. h., der Immunglobulinbereich wird so weit gespreizt, dass selbst geringe Unterschiede zwischen Liquor und Serum nachweisbar werden.

Optische Messverfahren

Absorptionsfotometrie

Bei der Absorptionsfotometrie wird die **Lichtabsorption** (A) gemessen, die das Ergebnis einer Wechselwirkung zwischen Licht einer geeigneten Wellenlänge und der zu bestimmenden gelösten Substanz ist. Zur fotometrischen Bestimmung wird Licht jener Wellenlängenbereiche benutzt, die besonders stark und möglichst spezifisch absorbiert werden. Häufig besteht bei der Absorptionsfotometrie ein linearer Zusammenhang zwischen Messsignal und Konzentration, der sich aus dem Lambert-Beer-Gesetz herleitet. Vereinfacht gilt: A = Faktor × c.

Lambert-Beer-Gesetz:

$A_\lambda = a_c \times c \times d$

A = Absorption (dimensionslos), a_c = Proportionalitätsfaktor (substanzspezifische Konstante mit der Dimension cm^2/mol), d = Schichtdicke (cm), c = Konzentration (mol/cm^3).

Direkte Absorptionsfotometrie: Substanzen, die selbst entweder farbig sind oder im UV-Bereich eine deutliche Absorption zeigen, können durch direkte Fotometrie bestimmt werden. Ein Beispiel ist die Bestimmung der Harnsäure:



$$\text{Harnsäure} + 2H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{Uricase}} \text{Allantoin} + CO_2 + H_2O_2$$

Die Berechnung kann mithilfe eines Dreisatzes erfolgen:

$$c\ (\text{Probe}) = \frac{A\ (\text{Probe})}{A\ (\text{Standard})} \times c\ (\text{Standard})$$

Gemessen wird die Absorptionsabnahme ΔA bei 293 nm; sie ist der ursprünglich vorhandenen Harnsäuremenge proportional.

Indirekte Fotometrie: Eine höhere Spezifität der Fotometrie lässt sich erzielen, indem man den Analyten zuerst in einer Messreaktion zu einem fotometrisch messbaren Produkt umwandelt und dann aufgrund der bekannten Stöchiometrie dieser Reaktion die Analytkonzentration indirekt bestimmt.

Zahlreiche Substanzen (z. B. Glukose, Pyruvat, Lactat, Ethanol) können nicht direkt fotometrisch bestimmt werden. Diese Substanzen lassen sich allerdings mit den **Coenzymen** (besser Cosubstraten) NAD(H) bzw. NADP(H) enzymatisch umsetzen. Die Konzentration des reduzierten Coenzyms wird bei 340 nm vor und nach der enzymatischen Umsetzung gemessen.

Da in die Messküvette nicht nur die Probe, sondern auch die Reagenzien gegeben werden, erfolgt vor der Messung eine Verdünnung. Erst durch Berücksichtigung der Probenverdünnung als Quotient aus dem Testvolumen (Summe aller Volumenzugaben in die Messküvette) und dem Probenvolumen erhält man die gesuchte Konzentration in der Probe selbst:

$c = \Delta A \times a_c \times d \times \text{Testvolumen}/\text{Probenvolumen}\ [mol/ml]$

Bichromatische Messtechnik: Die bichromatische Messtechnik ermöglicht es, brauchbare Ergebnisse selbst dann zu erzielen, wenn

- Fotometer relativ schlechter Güte verwendet werden,
- trübe Proben untersucht werden müssen und
- die Probe Nebenkomponenten enthält, die in der Bestimmungsreaktion mitreagieren.

Unter bichromatischer Messtechnik versteht man eine **Variante der Fotometrie**, bei der die Absorptionsmessung bei 2 Wellenlängen erfolgt. Meistens wird das Absorptionsmaximum des zu untersuchenden Analyten als Messwellenlänge (Hauptwellenlänge) gewählt. Die 2. Wellenlänge wird als Referenz- oder Nebenwellenlänge bezeichnet.

Absorptionsspektroskopie

Die Absorption von Strahlung durch eine zu untersuchende Substanz hängt von deren Struktur (Gehalt an Chromophoren) ab, sodass Stoffe häufig anhand ihrer Absorptionsspektren identifiziert werden können. Hierzu wird die Intensität der Absorption in Abhängigkeit von der Wellenlänge registriert.

Absorptionsspektren können **zur Identifizierung von Substanzen** herangezogen werden. Von besonderer Wichtigkeit sind dabei

- der Kurvenverlauf,
- die Maxima und
- Wendepunkte.

Im Allgemeinen wird das Spektrum der unbekannten Substanz im Vergleich zu Standardsubstanzen aufgenommen. Da das Vorliegen mehrerer absorbierender Substanzen in einer Probe zu einem Mischspektrum führt, muss in den meisten Fällen die zu analysierende Substanz zuerst mithilfe von Trennverfahren (z. B. HPLC) von Begleitsubstanzen abgetrennt werden.

Messtechnik der Fotometrie

Die Absorption wird durch Vergleich der Intensitäten des einfallenden und des durchgelassenen (nichtabsorbierten) Lichtes mithilfe von Fotometern gemessen.

Spektrallinienfotometer: Sie besitzen als Lichtquelle Metalldampflampen (z. B. Quecksilberdampflampe), deren Licht aus einzelnen spezifischen Wellenlängen zusammengesetzt ist. Mit einfachen lichtabsorbierenden Filtern kann man Strahlung von hoher spektraler Reinheit (diskrete Spektrallinien) und oft hoher Intensität isolieren. Spektrallinienfotometer arbeiten daher mit echt monochromatischem Licht.

Filterfotometer: Aus dem weißen Licht einer Glühlampe oder Halogenlampe kann man Licht bestimmter Wellenlängen ausfiltern (**einfaches Filterfotometer**), dieses Licht ist aber polychromatisch. Viele moderne Analysenautomaten besitzen nur einfache Filterfotometer als Messplätze. Mithilfe der bichromatischen Messtechnik lässt sich die mangelnde optische Qualität von Filterfotometern allerdings „elektronisch" verbessern (s. o.).

Spektralfotometer und Diodenarrayfotometer: Wird das weiße Licht mittels eines Prismas oder eines optischen Gitters in seine spektralen Bestandteile zerlegt, erhält man nahezu monochromatisches Licht. In kurzer Zeit wird die Wellenlänge der Messstrahlung kontinuierlich verändert, z. B. durch Drehung des Prismas, und die Intensität der austretenden Strahlung registriert. Zunehmend werden **Diodenarraydetektoren** für die Spektrenaufzeichnung eingesetzt. Dabei gibt es keine beweglichen Teile mehr, und der Lichtstrahl geht zuerst durch die Küvette und fällt erst dann auf ein holografisches Konkavgitter. Das hierbei spektral zerlegte Licht fällt dann auf eine Fotodiodenzeile. Bis zu über 1000 Fotodioden – jede für eine bestimmte Wellenlänge – erfassen den gesamten Informationsgehalt eines Spektrums nahezu simultan. Vorteile:

- Spektren können unmittelbar aufgenommen werden (kein Zeitverlust)
- messtechnische Präzision.

Trockenchemie

Unter Trockenchemie wird der Ablauf chemischer Reaktionen an der Oberfläche eines Trägermaterials in Kontakt mit einer wässrigen Phase bezeichnet, wobei dieses Wasser aus dem Probenmaterial stammt. Ein typisches Beispiel ist die Sensormesstechnik für die Glukosebestimmung. Diese wird häufig in der patientennahen Sofortdiagnostik (POCT) eingesetzt. Bei diesen modernen **Blutzuckerteststreifen** wird die Glukose an einer Anode zum Gluconolacton oxidiert. Die entstehenden Elektronen reduzieren Kaliumhexacyanoferrat-III zu Kaliumhexacyanoferrat-II. Das Kaliumhexacyanoferrat-II bewirkt den Transport von Elektronen und Protonen (Mediatorreaktion). An der Kathode wird schließlich Sauerstoff zu Wasser reduziert. Das Potenzial zwischen Anode und Kathode ist der Blutglukosekonzentration proportional und wird aufgrund der durch die Teststreifencodierung abgerufenen gespeicherten Standardkurve zur Berechnung der Blutglukosekonzentration verwendet.

Elektrochemische Verfahren

An der Berührungsstelle zwischen 2 verschiedenen oder 2 unterschiedlich konzentrierten Lösungen bzw. einem festen Stoff und seiner Lösung bildet sich ein elektrisches Potenzial aus, das Diffusions- oder Grenzschichtpotenzial. Es lässt sich unter Zuhilfenahme einer Referenzelektrode mit einer Elektrodenkette messen.

pH-Bestimmung: Zur pH-Messung werden **Glaselektroden** verwendet. Sie bestehen aus Spezialgläsern, an deren Oberfläche, die einer Gelschicht entspricht, eine reversible Aufnahme von Wasserstoffionen in Abhängigkeit von ihrer Konzentration in der Lösung (z. B. Blut) erfolgt.
Potenzialdifferenz = 0,059 × pH-Differenz

Als primärer Bezugsstandard hat sich für die Blut-pH-Messung eine Pufferlösung pH 7,392 (37 °C) und als 2. Kalibrator für die Steilheitseinstellung ein Phosphatpuffer gleicher Konzentration pH 6,841 durchgesetzt.

Messung des CO_2-Partialdrucks (pCO_2): Die Messung des pCO_2 erfolgt über eine pH-Messung, wobei die Glaselektrode mit einer Kunststoffmembran überzogen ist, die nur für CO_2 durchlässig ist. Zwischen dieser Membran und der Glasmembran befindet sich ein kapillärer Spalt, der mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung gefüllt ist. Wenn aus der Probe CO_2 in diesen Spalt diffundiert, ändert sich der pH-Wert: $CO_2 + HOH \rightarrow H^+ + HCO^{3-}$.

Die pH-Änderung ist direkt proportional dem pCO_2 in der Probenlösung. Die Kalibrierung der CO_2-Elektrode erfolgt mit Eichgasen, die z. B. 5 % und 10 % CO_2 enthalten.

Amperometrische Bestimmung des pO_2: Die Sauerstoffelektrode (**Clark-Elektrode**) besteht aus einer Platinkathode und einer Bezugselektrode in einer Elektrolytlösung und ist von der Probe durch eine sauerstoffdurchlässige

Teflonmembran getrennt, die nur nichtionisierte Gase in den kapillären Spalt diffundieren lässt. Es liegt eine Polarisationsspannung von 0,7 V zwischen Anode und Platinkathode an, bei der nur Sauerstoff reduziert wird: $O_2 + 2HOH + 4e^- \rightarrow 4\ OH^-$

Der resultierende **Strom** (A) ist **proportional dem Sauerstoffpartialdruck** in der Probelösung. Geeicht wird mit 2 Gasen mit bekanntem pO_2. Anwendungen: Blutgasanalytik (S. 536) sowie enzymatische Substratbestimmungen mit Kleinmessgeräten für die Bedside-Diagnostik, z. B. Glukoseoxidasemethode für Glukosemessung, Urikasemethode für Harnsäuremessung oder Cholesterinoxidasemethode für Cholesterinmessung.

Chromatografische Trennverfahren

Die Chromatografie dient der Auftrennung von Substanzgemischen idealerweise in reine Einzelkomponenten. Aufgrund einer enormen technischen Entwicklung spielen chromatografische Verfahren in der klinischen Labordiagnostik eine immer größere Rolle. Die Basis bilden die **Gaschromatografie** (GC) und die **Hochdruckflüssigkeitschromatografie** (HPLC).

Vor die Chromatografie ist i. d. R. eine Probenvorbereitung geschaltet (**Extraktion**) und nach der eigentlichen Chromatografie erfolgen die Substanzidentifizierung und Konzentrationsbestimmung mit spezifischen Detektoren. Beispiele hierfür sind der **Diodenarraydetektor** (DAD), der **elektrochemische Detektor** (ECD) und der **massenspezifische Detektor** (MS). Speziell diese massenspezifischen (massenspektrometrischen) Nachweisverfahren haben eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität. Zwischen Chromatografie und Massenspektrometrie ist zusätzlich ein Bauteil erforderlich, in dem die Analytmoleküle ionisiert und in ein Hochvakuum überführt werden, z. B. durch Elektrospray-Ionisation (ESI). So ergeben sich die komplizierten Abkürzungen der gängigen Gerätesysteme, z. B. HPLC-ESI-MS (Hochdruckflüssigkeits-Elektrospray-Ionisation-Massenspektrometrie). MS/MS steht für die sog. Tandem-Massenspektrometrie und MS/TOF z. B. für die Time-of-flight-Massenspektrometrie.

HPLC-Diodenarraydetektor

Hierbei werden die nach einer Probenextraktion in ein organisches Lösungsmittelgemisch überführten Analyte chromatografisch in einer Trennsäule getrennt. Hierzu wird das Probengemisch mittels Injektor auf die Trennsäule gegeben. Verschiedene Analyte aus der Probe werden unterschiedlich gut vom Füllmaterial der Trennsäule (Adsorbens) zurückgehalten und mit einem organischen Lösungsmittel(gradient) eluiert. Die einzelnen Analyte werden über die Chromatografiezeit bis zum Peak (Retentionszeit) und ihr Spektrum identifiziert. Limitationen sind die Trennleistung und die häufig unspezifischen UV-Spektren.

Gaschromatografie – Massenspektrometrie

Die GC wird i. d. R. nur noch **in Kombination** mit der **Massenspektrometrie** (GC-MS) durchgeführt. Der Probenextrakt wird durch den Injektor auf die GC-Säule aufgebracht und in die einzelnen Analyte mithilfe eines **Temperaturgradienten** im GC-Ofen aufgetrennt. Die Elution erfolgt hier nicht mit Lösungsmitteln, sondern einem **Trägergas** (meist Helium). Bei der Massenspektrometrie wird sowohl die Masse der ionisierten Analyt-Moleküle als auch von definierten Bruchstücken dieser Moleküle, der sog. Fragmente, bestimmt. Vorteile sind eine große Trennschärfe und sehr sichere Substanzidentifikation durch Massenspektrenvergleich, wofür sehr umfangreiche Datenbanken verfügbar sind. Limitierend ist, dass die nachzuweisenden Stoffe weder zu polar noch allzu „groß" sein dürfen. Diese Limitationen lassen sich auch nur teilweise durch z. B. spezielle Derivatisierungsverfahren kompensieren.

HPLC–Massenspektrometrie

Die HPLC-Massenspektrometrie-Verfahren werden zunehmend in der klinischen, u. a. toxikologischen Analytik eingesetzt. Hiermit werden z. B. Immunsuppressiva, Psychopharmaka und Vitamin D bestimmt. Beim häufig verwendeten **HPLC-MS/MS-Verfahren** erfolgt die Substanztrennung durch HPLC (s. oben). Nach der HPLC-Säule schließt sich der Injektor (z. B. ESI) an und im ersten Massenspektrometer wird die Masse des gewünschten Analyten (z. B. Vitamin D) isoliert. In einer Kollisionszelle wird dann genau dieses Analytion fragmentiert; im nächsten Massenspektrometer werden spezifische Tochterionen (Fragmente) erfasst. Vorteil: sehr hohe Sensitivität und Spezifität.

Immunologische Methoden

Da die Antikörper 2 Bindungsstellen haben und die Antigene i. d. R. mehrere determinante Gruppen aufweisen, kommt es beim Mischen von Antigen und Antikörper zur Vernetzung und Präzipitatbildung. Bei großem **Antikörper-Überschuss** werden auf jedem Antigen-Molekül alle Bindungsstellen von den Antikörpern besetzt, ohne dass die Antikörper Gelegenheit haben, mit einem 2. Molekül des Antigens zu reagieren. Die in diesem Fall gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe sind löslich, da sie nicht vernetzt sind.

Eine analoge Überlegung gilt auch für den **Antigen-Überschuss**. Da grundsätzlich bei einem Messsignal 2 verschiedene Konzentrationen, entsprechend dem linken und rechten Schenkel der **Heidelberger-Kurve** (**Abb. 1.1**), möglich sind, muss bei allen immunchemischen Messverfahren technisch sichergestellt werden, dass die **Ablesung auf dem linken Schenkel** korrekt ist. Die analytische Zuverlässigkeit hängt ganz besonders von der **Spezifität der Antigen-Antikörper-Reaktion** ab.

Immunchemische Untersuchungsverfahren haben einen hohen Stellenwert in der Diagnostik. Während die direkte Erfassung der Ag-AK-Komplexe nur noch in Spezi-

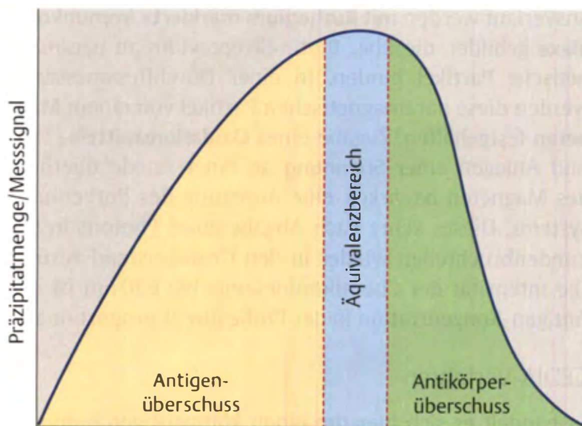


Abb. 1.1 **Heidelberger-Kurve.** [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämostaseologie, Thieme, 2011]

alfällen wie bei der Immunfixation eine Rolle spielt, wurden ausgehend von radioimmunologischen Testverfahren eine Vielzahl heute verwendeter Immunoassays entwickelt.

Man unterscheidet **homogene Immunoassays** ohne Trennschritt („Eintopfreaktionen") und **heterogene Assays**, bei denen eine Abtrennung der Ag-AK-Komplexe im Testablauf nötig ist. Des Weiteren werden kompetitive und nichtkompetitive Immunoassays unterschieden.

- Beim **kompetitiven Assay** konkurrieren die Ag-Moleküle aus der Probe mit einem markierten Antigen (Tracer) um die Bindung an einen nur im Unterschuss vorhandenen Antikörper. Das Messsignal ist indirekt proportional zur Ag-Konzentration in der Probe.
- Beim **nichtkompetitiven Assay** bindet ein AK-Überschuss alle Ag-Moleküle aus der Probe. Anschließend wird ein zweiter mit einer Markierung (Label) versehener Detektions-Antikörper zugegeben und es bilden sich Sandwichkomplexe der folgenden Art: AK(1)-Ag-AK(2)-Label. Das Messsignal ist proportional zur Ag-Konzentration in der Probe.

Immunfixationselektrophorese (IFE)

Methodik: Bei der Immunfixation werden die aufgetrennten Proteine **unmittelbar nach der Elektrophorese** vom Agarosegel **auf Nitrozellulose geblottet**, da damit die Proteine aus dem relativ dicken Agarosegel auf der sehr dünnen Nitrozellulosemembran konzentriert werden. Anschließend werden **Zelluloseacetatstreifen**, die mit monovalenten Antiseren getränkt sind, aufgebracht. Dort, wo die Antigen-Antikörper-Reaktion stattgefunden hat, bildet sich eine **Trübungszone** aus. Nach Auswaschen von Fremdproteinen und überschüssigen Antikörper-Molekülen wird angefärbt.

Auswertung: Beurteilt werden die **Antigen-Spezifität**, die **elektrophoretische Mobilität** und der relative Anteil von **Subklassen**. Soll z. B. eine monoklonale Immunglobulinvermehrung (**Paraproteinämie**) nachgewiesen werden, so wird die elektrophoretische Trennung so modifiziert, dass die Immunglobuline über einen weiten Bereich der auf dem Gel verfügbaren Trennstrecke aufgetrennt werden. Üblicherweise werden parallele Spuren mit der gleichen Patientenprobe auf dem Elektrophoresegel mit Anti-human-IgG, -IgA und -IgM und Anti-human-κ und -λ überschichtet. Die Immunfixation erlaubt die sensitive, aber nur qualitative Erkennung von monoklonalen Immunglobulinvermehrungen (Paraproteinämie). Bei einer IgG-κ-Paraproteinämie zeigen sich z. B. korrespondierende scharfe Banden mit gleicher Wanderungsstrecke in der IgG und in der κ-Spur auf dem Gel. Siehe hierzu auch S. 559.

Immunturbidimetrie und Immunnephelometrie

Immunkomplexe aus Antigen und Antikörper führen in der Küvette zur **Lichtstreuung**. Bei der Turbidimetrie wird analog zur Fotometrie bei ca. 340 nm gemessen, wie groß der Intensitätsrest des eingestrahlten Lichts nach Streuung in der Küvette im austretenden Lichtstrahl ist. Bei der Nephelometrie misst man die Intensität des Streulichts selbst. Hiermit lässt sich eine Vielzahl an Serumproteinen quantitativ bestimmen (z. B. Ig-Klassen, Komplementfaktoren).

Immunchemische Untersuchungsverfahren mit Tracern

Zur Messung geringerer Substanzmengen ist immer eine **Signalverstärkung** (Amplifikation) erforderlich, diese wird erreicht durch die Tracertechnik. Tracer sind Reaktionspartner, die eine Markierung tragen und die Signalverstärkung bewirken. Bei den radioimmunchemischen Testverfahren werden dazu Radionuklide eingesetzt.

- Beim Radio-Immunoassay (RIA) wird das Antigen radioaktiv markiert und als Antigen-Tracer eingesetzt.
- Beim immunometrischen Assay (IRMA) wird der Antikörper markiert und als Antikörper-Tracer eingesetzt.

Radio-Immunoassay (RIA): Die in der Probe bzw. in den Kalibrationsstandards enthaltenen Antigen-Moleküle und eine konstante Menge Tracer konkurrieren um eine definierte und im Unterschuss vorliegende Menge des für den untersuchten Analyten spezifischen Antikörpers (= **kompetitiver Immunoassay**). Hierzu werden Antigen, Tracer und Antikörper für eine bis mehrere Stunden inkubiert. Dabei unterscheidet der Antikörper bei der Antigen-Antikörper-Reaktion nicht zwischen unmarkierten Antigen-Molekülen aus der Probe und als Tracer zugesetzten radioaktiv markierten Antigen-Molekülen. Je nach der statistischen Verteilung enthält der Antigen-Antikörper-Komplex unterschiedliche Mengen an Radioaktivität. Vor der eigentlichen Radioaktivitätsmessung muss durch einen geeigneten Trennschritt die überschüssige Tracermenge, also die ungebundene Radioaktivität, entfernt werden. Nach Trennung von freier Radioaktivität (= überschüssiger Tracer) und gebundener Radioaktivität wird die **gebundene Radioaktivität** bestimmt. Sie ist umso höher, je niedriger die ursprüngliche Konzentration an unmarkierten Antigen-Molekülen im Ansatz war. Im γ-Counter wird die gebundene Radioaktivität gemessen,

und anschließend kann die Antigen-Konzentration der Proben aus der sigmoidalen Standardkurve entnommen werden.

ELISA-Verfahren (enzyme-linked immunoadsorbent assay)

Enthält der Antigen- oder Antikörper-Tracer anstelle der radioaktiven Markierung ein Markerenzym (z. B. Peroxidase, alkalische Phosphatase oder β-Galactosidase), dann handelt es sich um einen Enzym-Immunoassay (**EIA**). Eine häufig eingesetzte Unterform des EIA ist der ELISA:

Der **ELISA** gehört zu den **heterogenen Immunoassays**, d. h., der an den Antikörper gebundene Tracer muss von überschüssigem freiem Tracer getrennt werden. ELISA-Verfahren werden üblicherweise in Röhrchen oder auf Mikrotiterplatten durchgeführt. Die Trennung des freien enzymmarkierten Antigens von der antikörpergebundenen Fraktion erfolgt nahezu ausschließlich durch Solid-phase-Techniken. An die Trennung schließt sich die Bestimmung der Enzymaktivität in der gebundenen (seltener in der freien) Phase an. Das Reaktionsprodukt wird fotometrisch gemessen (bei Mikrotiterplatten im ELISA-Reader, einem speziellen Fotometertyp). Über Kalibrationskurven erfolgt die Umsetzung der gemessenen Enzymaktivität in die entsprechende Analytkonzentration.

Lumineszenz-Immunoassay-Verfahren (LIA)

Die Markierungstechniken nutzen hier die Freisetzung von Licht anstelle von Reaktionswärme. Bekannt sind lichterzeugende Reaktionen aus der Natur (**Biolumineszenz**) und die **Chemilumineszenz**.

In der RIA-ähnlichen Variante konkurrieren der Analyt (Probe, Standard oder Kontrolle) und z. B. luminolmarkiertes Antigen um eine limitierte Menge eines an eine Festphase gebundenen Antikörpers. Das Lichtsignal nach Inkubation mit Wasserstoffperoxid und Meerrettichperoxidase ist umgekehrt proportional der Analytkonzentration in der Patientenprobe. Das Testverfahren ist für Analyten sowohl mit hoher als auch mit niedriger Molekülmasse geeignet.

CLIA (Chemilumineszenz-Immunoassay): Anstelle des Luminol-Detektionssystems können auch andere Lumineszenzsysteme verwendet werden, z. B. acridiniumestermarkierte Antikörper (= CLIA-Technik). In der Routineanwendung werden LIA/CLIA-Systeme ausnahmslos als geschlossene Systeme eingesetzt. Dies bedeutet, dass die verwendeten Reagenzienkits und das Gerät jeweils vom selben Hersteller kommen. Nachweise sind mit der LIA-Technik aufgrund der ausgesprochen sensitiven Detektoren im Femtogrammbereich möglich, viele mechanisierte Gerätesysteme für die immunologische Analytik arbeiten nach dem Chemilumineszenzprinzip.

ECLIA (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay): Die ECLIA-Technik verbindet das Immunoassayprinzip mit der Elektrochemie und lässt sich prinzipiell für die gleichen Analyte wie die CLIA-Technik einsetzen. Im Reaktionsverlauf werden **mit Ruthenium markierte Immunkomplexe** gebildet, die über Biotin-Streptavidin an paramagnetische Partikel binden. In einer Durchflussmesszelle werden diese paramagnetischen Partikel von einem **Magneten** festgehalten. Zugabe eines **Oxidationsmittels** (TPA) und Anlegen einer **Spannung** an einer Anode oberhalb des Magneten bewirken eine Anregung des Rutheniumsystems. Dieses kehrt nach Abgabe eines Photons in Sekundenbruchteilen wieder in den Grundzustand zurück. Die Intensität der Chemilumineszenz bei 620 nm ist der Antigen-Konzentration in der Probe direkt proportional.

CEDIA-Verfahren

Es handelt es sich hier um einen kompetitiven homogenen Immunoassay. Die Probe enthält das nachzuweisende Antigen. Das Reagens besteht aus einem spezifischen Antikörper und 2 Enzymfragmenten, wobei das eine Fragment mit dem nachzuweisenden Antigen konjugiert ist (**Enzymdonor = Tracer**).

Das Antigen aus der Probe und der Tracer kompetitieren um die Bindung an den Antikörper (Unterschuss). Bei hoher Antigen-Konzentration bleibt der Enzymdonor (Tracer) im Wesentlichen frei (keine Bindung an den Antikörper) und setzt sich mit dem 2. Enzymfragment (Enzymakzeptor) zum aktiven Enzym zusammen. Das aktive Enzym wird über einen entsprechenden Substratumsatz nachgewiesen. Bei niedriger Antigen-Konzentration bindet der Antikörper überwiegend an den Enzymdonor. Auch hier bindet anschließend das 2. Enzymfragment, aber das Enzym bleibt inaktiv, weil es durch den gebundenen Antikörper blockiert wird. Eingesetzt wird die CEDIA-Technik v. a. für die Bestimmung von Medikamenten und Drogen.

Störfaktoren bei Immunoassays

- **Matrixeinflüsse:** Heparineinflüsse, das Phänomen der Nachgerinnung, Lipämie, Hämolyse, Hyperbilirubinämie und nichtadäquate Vorverdünnungen
- **Kreuzreaktivitäten:** Besonders anfällig sind Immunoassays mit polyklonalen Antikörpern. Gerade bei Kreuzreaktivitäten durch Medikamente kommt erschwerend hinzu, dass oft nicht die Substanz selbst, sondern ihre Metabolite die Kreuzreaktivität verursachen. Die Verwendung monoklonaler Antikörper und der Einsatz der Doppel-Antikörper-Sandwichtechnik vermindern die Anfälligkeit gegen Kreuzreaktivitäten.
- **Rheumafaktoren:** Werden keine kompletten Antikörper, sondern nur Fab-Fragmente für den Testaufbau verwendet, ist kaum mehr mit einer Störung durch Rheumafaktoren zu rechnen.
- **heterophile Antikörper:** Wenn der heterophile Antikörper mit seinem Fab-Teil aufgrund einer Epitopanalogie an den Fab-Teil des Assay-Antikörpers bindet, dann kann er die Gegenwart des Analyten vortäuschen. Solchen Interferenzen begegnen die Testhersteller z. B. durch Vorinkubation der Proben mit tierischen Proteingemischen. Eine besondere Gruppe der Anti-Tier-

Antikörper sind humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA). Diese treten auf, wenn der Patient bei Diagnose- oder Therapieverfahren Mäuse-Antikörper verabreicht bekommen hat. HAMA sind sehr oft gegen das Fc-Stück der Antikörper des Immunoassays gerichtet, weshalb gentechnisch hergestellte chimäre $F(ab)_2$-Fragmente verwendet werden sollten.

- **messtechnische Unzulänglichkeiten:** z. B. **Hook-Effekt** (Messung im rechten Schenkel der Heidelberger-Kurve).

Serologische Methoden

In der Blutgruppenserologie wird ein unbekannter Antikörper durch ein bekanntes Antigen (**Testerythrozyten**) bzw. ein unbekanntes Antigen durch einen bekannten Antikörper (**Testserum**) nachgewiesen. In beiden Fällen führt die Reaktion eines Blutgruppenmerkmals (Antigen) mit dem entsprechenden (spezifischen) Antikörper zur Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes (**Agglutination**). Im Routinebetrieb basieren alle Untersuchungsverfahren auf der Hämagglutination. Man unterscheidet direkte von indirekten Verfahren:

- **direkte Verfahren:** Antikörper können direkt eine Agglutination, d. h. einen Brückenschlag von einem Erythrozyten zum anderen, herbeizuführen (i. d. R. IgM-Antikörper).
- **indirekte Verfahren:** Antikörper binden an die Erythrozytenoberfläche und beladen diese, ohne zu agglutinieren (ist i. d. R. bei IgG-Antikörpern der Fall, die den Abstand zwischen 2 Erythrozyten nur schlecht überbrücken können). Sie werden dann in einem zweiten Schritt mithilfe eines agglutinierenden Antihumanglobulinserums (AHG-Serum = **Coombs-Serum**) oder eines alternativen Verfahrens nachgewiesen.

Coombs-Test

Direkter Coombs-Test: Beim direkten Coombs-Test werden IgG-Ak, die an Erythrozyten haften, nachgewiesen (**Abb. 1.2**). Zu den **Erythrozyten des Patienten** wird **Coombs-Serum** (AHG-Antikörper aus Kaninchen oder anderen Tieren) gegeben und geprüft, ob die Erythrozyten des Patienten bereits in vivo mit Antikörpern beladen wurden. Die AHG-Antikörper verbinden 2 Blutgruppen-Antikörper auf den Erythrozyten miteinander. Für den direkten Coombs-Test muss **EDTA-Blut** verwendet werden, um Störungen durch natürlich vorkommende, aber klinisch völlig irrelevante Kälteagglutinine zu vermeiden.

Indirekter Coombs-Test: IgG-Ak gegen Erythrozyten, die noch frei im Serum vorliegen, werden erfasst (**Abb. 1.2**). Dabei werden **Testerythrozyten** mit Serum oder **EDTA-Plasma des Patienten vorinkubiert** und erst **danach Coombs-Serum** zugegeben. In diesem Fall wird geprüft,

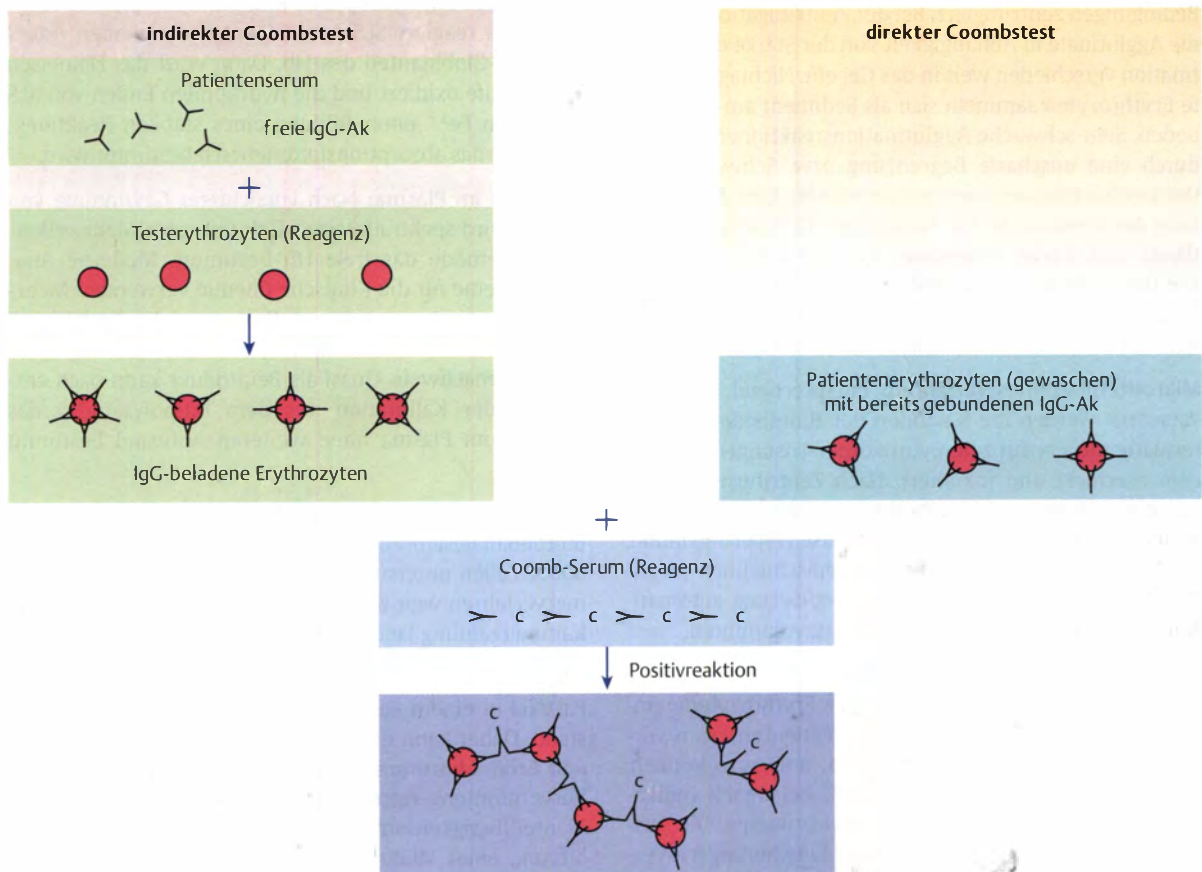


Abb. 1.2 Coombs-Test. [aus: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

ob das Serum (Plasma) des Patienten erythrozytäre Antikörper enthält. Beispiel: Nachweis von IgG-Ak im Serum der Mutter bei Rhesusinkompatibilität.

Testkits bzw. Reagenzien:

Röhrchentest (frühere manuelle Methode): Erythrozytensuspension und Serum werden bei Raumtemperatur oder 37 °C zusammen inkubiert und anschließend zentrifugiert. Nach vorsichtigem Aufschütteln des Sediments wird der Ansatz visuell auf Agglutinate (Verklumpungen) geprüft. Zur Reaktionsverstärkung können AHG-Seren (Coombs-Seren), Enzyme (Bromelin, Papain), Albuminlösung oder Lösungen mit niedriger Ionenstärke (LISS) dem Inkubationsansatz zugesetzt werden. Verschiedene Kontrollen müssen vorschriftsmäßig mitgeführt werden. Mittels Röhrchentest lassen sich die Blutgruppenbestimmung, die Verträglichkeitsprobe, der direkte AHG-Test (Coombs-Test) und die Antikörper-Identifizierung durchführen.

Mikrosäulenagglutinationsmethode: Die Testung findet in Gel-gefüllten Minisäulchen statt, die in Karten oder Kassetten eingebaut sind. Im einfachsten Fall befindet sich oberhalb der Minisäule eine leere Reaktionskammer, die sich nach unten zu verjüngt. In diese Kammer pipettiert man die Erythrozytensuspension, Antikörper-Lösung und sonstige Reagenzien. Nach Abschluss der Bildung von Ag-Ak-Komplexen und der Agglutination wird nach definierter Inkubationszeit unter standardisierten Bedingungen zentrifugiert. Bei der Zentrifugation dringen die Agglutinate in Abhängigkeit von der Stärke der Agglutination verschieden weit in das Gel ein. Nichtagglutinierte Erythrozyten sammeln sich als Sediment am Kammerboden. Sehr schwache Agglutinationsreaktionen sind nur durch eine unscharfe Begrenzung bzw. Schweifbildung des Erythrozytensediments zu erkennen. Eine Zweitablesung der Resultate ist für mindestens 12 h möglich, da in dieser Zeit kaum sekundäre Veränderungen auftreten. Die Durchführung ist vereinfacht, wenn bereits mit Antikörpern beschickte Gelröhrchen verwendet werden. Das Verfahren ist auch in automatisierter Form anwendbar.

Mikrotiterplattentestverfahren: Entsprechend der Testvorschrift werden die Kavitäten der Rundbodenmikrotiterplatte mit Erythrozyten, Antikörper-Lösungen bzw. Serum beschickt und inkubiert. Nach Zentrifugation wird mit einem Rüttler aufgeschüttelt und die Agglutination beurteilt. Das Verfahren kann teilweise (Pipettierstation, Plattenfotometer) oder vollständig einschließlich positiver Probenidentifikation durch Barcodelesung automatisiert werden. Vorteil: geringeres Ansatzvoluminum.

Festphasenmikrotiterplattentests: Die Mikrotiterplatten sind mit Erythrozyten oder häufiger Erythrozytenmembranen beschichtet, sodass sich im Patientenserum vorhandene Antikörper vom IgG-Typ anlagern können. Durch Bindung von anti-human-IgG-beladenen Indikatorzellen werden die Antikörper nachgewiesen. Die Auswertung erfolgt nach Zentrifugation. Eine homogene Verteilung der Indikatorzellen entspricht einem positiven Ergebnis, ein Erythrozytenknopf im Zentrum der Kavität einem negativen Resultat. Vorteil: empfindliches Verfahren zur Antikörper-Suche und -identifizierung.

Festphasenmikrotiterplattentests mit Antikörper-Beschichtung: Monoklonale Antikörper sind homogen verteilt in den Kavitäten der Mikrotiterplatte fixiert. Nach Zugabe der Erythrozytensuspension und Zentrifugation wird das Ergebnis wie zuvor visuell oder fotometrisch ausgewertet. Auch hier entspricht eine homogene Verteilung der Erythrozyten einem positiven Ergebnis.

Molekularbiologische Untersuchungen: Bei Neugeborenen, bei Patienten mit Antikörper-Mangel-Syndrom und bei älteren Menschen können die Isoagglutinine (A, B) und das D-Merkmal nahezu fehlen oder nicht sicher erfassbar sein. In diesem Fall lassen sich diese Merkmale nur mittels PCR-Verfahren oder Chiptechnologie molekularbiologisch nachweisen. Die molekularbiologischen Tests sind auch mit Fruchtwasser als Probe bei Verdacht auf einen Morbus haemolyticus neonatorum möglich.

Antikörper-Suchtest

Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A441.

Hb-Bestimmung und Zellzählung

Bestimmung von Hämoglobin:

Cyanidfreie Hb-Bestimmungsverfahren: Die Blutprobe wird verdünnt und das Hämoglobin freigesetzt. Sodium-Lauryl-Sulfat (SLS) wird als Reagens verwendet. Dieses Molekül hat ein hydrophiles und ein hydrophobes Ende. Als erstes reagiert SLS mit seinem hydrophoben Anteil mit dem Globinanteil des Hb. Dann wird das Hämeisen zur 3^+-Stufe oxidiert und die hydrophilen Enden von SLS binden an Fe^{3+} unter Bildung eines stabilen Reaktionsprodukts, das absorptionsfotometrisch bestimmt wird.

Freies Hb im Plasma: Nach vorsichtiger Gewinnung von Plasma wird spektralfotometrisch mit einer Mehrwellenlängenmethode das freie Hb bestimmt. Moderne Analysensysteme für die Klinische Chemie verwenden Mehrwellenlängenmessungen von Probe und Kochsalzlösung als Reagens für die Bestimmung des Hämolyseindex zum Hämolysenachweis. Quasi als Beiprodukt kann nach entsprechender Kalibration aus dem Hämolyseindex das freie Hb im Plasma ohne weiteren Aufwand bestimmt werden.

Erythrozytenkonzentration (Zahl) und MCV: In den Blutbildanalysatoren werden üblicherweise 10000–50000 Zellen untersucht. Die Präzision ist dem Zählkammerverfahren weit überlegen, sodass die mikroskopische Kammerzählung keine Rolle mehr spielt.

Widerstandsmessung (Impedanzmessung): Ungeladene Partikel in einem elektrischen Feld erhöhen den Widerstand. Daher kann die Widerstandsmessung zur **Zählung und Größenbestimmung von Erythrozyten** dienen. Nach Vorverdünnung werden die Erythrozyten inmitten eines Mantelflüssigkeitsstroms vereinzelt und durch die Messöffnung eines Widerstandstransducers geleitet. Passiert eine Zelle, steigt der Widerstand an und der Stromfluss

würde absinken, dies reguliert der Analyser durch einen Spannungsanstieg nach. Steigt die Spannung über eine festgelegte Schwelle und fällt kurz darauf wieder ab, liegt ein Spannungsimpuls vor. Die Zahl der Spannungsimpulse korreliert mit der Zellzahl. Das Volumen jeder Zelle (MCV des einzelnen Erythrozyten) lässt sich durch die Amplitude der jeweiligen Spannungsimpulse ermitteln. Die Auswertung einer Vielzahl solcher Impulse gibt eine Größenverteilungskurve der Erythrozyten und ein mittleres MCV.

Laserstreulichtmethode: Aus der vorverdünnten Blutprobe werden die Erythrozyten in einem Diluentstrom (Verdünnungsmittel) vereinzelt und in eine optische Durchflussküvette geleitet. Die **Schwächung des Laserstrahls** in Vorwärtsrichtung (0°-Lichtverlust) ist ein **Maß für die Zellgröße**. Jede passierende Zelle erzeugt einen charakteristischen Lichtverlust am Detektor, der wie ein Impuls zunimmt und nach vollständiger Passage der Zelle wieder zur Grundlinie abnimmt. Da die Lichtstreuung großer Zellen stärker ist als die kleiner Zellen, ist die Amplitude des 0°-Lichtverlusts größenabhängig und kann für die Bestimmung der Zellgröße (MCV der Einzelzelle) verwendet werden. Wiederum erfolgt die Auswertung durch Aufsummation einer Vielzahl solcher Ereignisse. Die Impulshäufigkeit korreliert mit der Erythrozytenzahl und das Amplitudenmittel mit dem MCV. Der Hämatokrit lässt sich berechnen.

Leukozytenzahl: Mechanisierte Messmöglichkeiten für die Leukozytenzählung sind u.a. Widerstandsmessverfahren (Impedanzprinzip), die optische Streulichtmethodik oder die Kombination beider Verfahren.

Im ersten Schritt werden bei allen mechanisierten Leukozytenbestimmungen die **Erythrozyten lysiert**. Dies ist auch bei der Kammerzählung erforderlich. Sie wird in seltenen Fällen weiterhin als Kontrollverfahren für die mechanisierte Zellzählung benötigt.

Thrombozytenzahl: Auch hier sind mechanisierte Messmöglichkeiten das Widerstandsmessverfahren (Impedanzprinzip), die optische Streulichtmethodik, die Durchflusszytometrie (z.B. mittels markierter CD-61-Antikörper) oder die Kombination der Verfahren.

Retikulozyten: Im Gegensatz zu Erythrozyten enthalten Retikulozyten deutliche Mengen endoplasmatisches Retikulum, das reich an RNA ist. **Anfärbung der RNA** erlaubt die mikroskopische bzw. die durchflusszytometrische Retikulozytenbestimmung: Das Retikulozytenreagens enthält einen Farbstoff, der mit der RNA reagiert und eine Fluoreszenz bei 530 nm ergibt. Diese Fluoreszenz wird in einem Winkel von 90° zum Laserstrahl gemessen. Die Retikulozytenpopulation wird identifiziert und gezählt, was die absolute Retikulozytenzahl ergibt. Außerdem lässt sich der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zur Erythrozytenzahl angeben (typischerweise in der Einheit Promille).

Retikulozyten lassen sich in verschiedene **Reifestadien** unterteilen. Da die Retikulozyten bei ihrer Reifung RNA verlieren, kann die Fluoreszenzintensität genutzt werden, um zusätzlich den Anteil unreifer Retikulozyten zu ermitteln (IRF).

Normoblasten: Mikroskopisch können Normoblasten **mit Lymphozyten verwechselt** werden (**Normoblastenkern**: rund, sehr dichte Chromatinstruktur, vollkommen unstrukturiertes Zytoplasma). Sie können zur **Fehlmessung** bei der mechanisierten Leukozytenzählung führen. Moderne Systeme korrigieren die Leukozytenzahl automatisch beim Vorliegen von Normoblasten, die dazu selbstverständlich bestimmt werden müssen. Hierzu wird ein Reagens verwendet, das sowohl einen Fluoreszenzfarbstoff (detektierbar bei 630 nm) enthält und zum anderen die Kerne der Normoblasten von ihrem Zytoplasma trennt. Erst diese hüllenlosen Zellkerne nehmen den Farbstoff auf. Angegeben wird die Absolutzahl der Normoblasten (NRBC) und die Fraktion der RBC je 100 WBC (NR/W). Nichtvitale Leukozyten nehmen den Farbstoff ebenfalls auf, allerdings mit von Normoblasten unterscheidbarer Intensität, und können so parallel bestimmt werden. Angegeben wird durch Differenzbildung die Fraktion der vitalen Leukozyten (WVF).

Hämostaseologische Methoden

Bei allen Gerinnungmessverfahren wird durch Inkubation von Citratplasma mit einer optimalen Menge eines spezifischen Reagens und Kalzium der Gerinnungsvorgang ausgelöst und die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels gemessen; alternativ kann die Bestimmung auch mit chromogenem Substrat erfolgen. Angegeben wird entweder direkt

- die gemessene Gerinnungszeit oder
- die Reaktionszeit der Probenmessung wird durch die Reaktionszeit z.B. eines Normalplasmapools dividiert (Ratio) oder
- die gemessene Gerinnungszeit wird anhand einer Standardkurve in eine Konzentrationsangabe umgewandelt.

Als Analysentechnik für die Messung der Gerinnungszeit stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- **Schnittger-Gross-Koagulometer:** Tritt ein Fibrinfaden auf, wird der Stromkreis zwischen 2 Elektroden geschlossen und der Zeitzähler dabei gestoppt.
- **optische Messung** (Turbidimetrie): Die Entstehung feinster Fibrinfäden bei Gerinnungseintritt erzeugt ein charakteristisches optisches Signal. Die optischen Messungen müssen kontinuierlich (Mehrkanalgeräte) oder in sehr kurzen Intervallen (Zentrifugationsanalyser) erfolgen und ein aufwendiges Rechenprogramm sorgt dafür, dass die Ermittlung falsch kurzer Gerinnungszeiten aufgrund von nichtgerinnungsbedingten Trübungen (z.B. Lipämie) oder die Erfassung von Fremdpartikeln ausgeschlossen wird.
- **Kugelkoagulometrie:** Reaktionsansatz und eine Stahlkugel befinden sich in einem Röhrchen, das sich langsam um seine Längsachse dreht. Durch Gerinnselbildung wird diese exakte Bewegung gestört, was von

einem magnetischen Sensor registriert wird. Einsatz nur, wenn mit der optischen Messung der Gerinnungszeit keine validen Ergebnisse erhalten werden können.

- **Bestimmung der Gerinnungszeit mit chromogenem Substrat:** Mit Reagens und Kalziumionen wird die Thrombinbildung gestartet. Die Proteaseaktivität des gebildeten Thrombins wird mit einem chromogenen Substrat bestimmt, aus dem p-Nitroanilin (pNA) freigesetzt wird. Gemessen wird die Zeit, bis bei 405 nm ein festgelegter Absorptionswert erreicht ist. Mit chromogenen Substraten lassen sich insbesondere die Einzelfaktoren besonders einfach fotometrisch bestimmen.
- **manuelle Methode** (veraltet): Nach dem Reaktionsstart wird ein Stab mit Öse aus Platin oder Kunststoff etwa 2 × /s im Reaktionsgemisch auf und ab bewegt. Beim ersten Erscheinen eines Gerinnsels (hängt an der Öse) wird die Messzeit genommen.

1.2.3 Kalibration und Maßeinheiten

Kalibratoren und Kalibrationsverfahren

Kalibratoren sollten so rein und genau definiert sein wie möglich. Unter einem **primären Standard** versteht man einen Kalibrationsstandard aus abgewogener Reinsubstanz gelöst in reinem Lösungsmittel. Der **sekundäre Kalibrator** wird an einem primären Kalibrator abgeglichen und kann, wenn es für das Verfahren erforderlich ist, auch eine analytfreie Probenmatrix enthalten.

Das **Kalibrationsverfahren** beschreibt den Zusammenhang zwischen Messsignal und Maßeinheit (z. B. Konzentration). Bei vielen Messverfahren werden mehrere Kalibrationspunkte benötigt. Mit verschiedenen mathematischen Näherungsverfahren kann eine kontinuierliche Ausgleichsfunktion erhalten werden, die den besten Zusammenhang zwischen Signal und Maßeinheit wiedergibt.

Matrixeinflüsse

Bestandteile der Probe (Matrix) können die Kalibrierfunktion durch unterschiedliche chemische oder physikalische Effekte beeinflussen. Werden Matrixeffekte nicht berücksichtigt, kann es zu erheblichen **Fehlern bei der Analyse** kommen. Zum Nachweis von Matrixeinflüssen wird die Wiederfindungsfunktion von Probenmatrices bestimmt. Die Messproben werden durch Aufstocken mit Standardproben bekannten Gehalts hergestellt. Die Probenmatrices sollen die zu bestimmende Substanz vor der Aufstockung nicht enthalten. Matrixeffekte spielen insbesondere bei immunchemischen Messverfahren, aber auch z. B. bei der Massenspektrometrie eine große Rolle.

Maßeinheiten

IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) und IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) haben gemeinsam das **NPU-System** (N: nomenclature; P: properties; U: units) entwickelt, das die Mitteilung von Befunden der Laboratoriumsmedizin bezüglich Messgrößen und Einheiten standardisiert. Für den globalen Datentransfer sind alle Angaben zum System, zum Analyt, zur Messgrößenart und -einheit einer Messgröße in einer Zahl, dem NPU-Code, zusammengefasst, der es erlaubt, die zugehörigen Messresultate sicher einzuordnen und zu interpretieren.

- System: u. a. Blut B (Plasma P, Serum S), Liquor (Cerebrospinal fluid, Csf) und Urin (U)
- Bestandteil: Benennung, soweit möglich, mit offiziellen Bezeichnungen
- Messgrößenart mit Einheit: Die Angaben folgen den Empfehlungen von IUPAC-IFCC z.B: Stoff(mengen)konzentration mmol/l; Stofffraktion (Stoffanteil) mmol/mmol; Massenkonzentration g/l; Massenfraktion (Massenanteil) g/g; katalytische Aktivitätskonzentration µkat/l; katalytischer Aktivitätsgehalt µkat/kg; numerischer Gehalt (Anzahlgehalt) kg^{-1}.

Die Größenart kann ergänzt werden durch Angaben zum Messverfahren und zur Kalibration.

1.2.4 Fehler und Qualitätssicherung

Fehlerarten

Zufällige und systematische Fehler beeinflussen die Analysenergebnisse. Bei der Erstellung von Laborwerten ist deren Streuung die Ursache der Unpräzision. Systematische Fehler sind im Prinzip methodische Fehler, die sich nur durch eine Methodenoptimierung oder gar einen Wechsel der Methode verringern lassen.

Prinzipien der Qualitätssicherung

Interne und externe Qualitätskontrolle (Ringversuche) nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RILIBÄK 2008) sowie ein Qualitätsmanagementsystem sollen eine gleichbleibend hohe Qualität der Laboruntersuchungen garantieren. Diese Richtlinie behandelt grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Ressourcen, Präanalytik, Analytik, Postanalytik und Qualitätsmanagementsystem) sowie im Speziellen Qualitätssicherung qualitativer und quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Das **Qualitätsmanagement im Labor**

- muss auf allgemein anerkannten Normen und Regelwerken beruhen.
- Gesetzliche Vorschriften müssen eingehalten werden.
- Die Zuverlässigkeit muss ständig dokumentiert werden und transparent sein.
- Die Untersuchungen müssen durch Qualitätskontrollen regelmäßig überprüft werden.
- An Ringversuchen als externe Kontrollmaßnahme muss regelmäßig teilgenommen werden.
- Zutreffende Referenzbereiche müssen mit den Ergebnissen mitgeteilt werden.
- Die einzelnen Patientenwerte sollten nach festgelegten Kriterien validiert werden.

Ziele der Qualitätskontrollen

Die Ziele der Qualitätskontrolle sind:
- Kontrolle der zufälligen Fehler
- Kontrolle der systematischen Fehler über den ganzen klinisch relevanten Messbereich
- Kontrolle jeder Analysenserie auch bei Notfallanalysen
- sofortige Auswertung der Kontrollmessungen
- Anwendbarkeit in allen Laboratorien.

Die statistische Qualitätskontrolle soll eine wirksame Kontrolle der Zuverlässigkeit der Analysenergebnisse von Patientenproben gewährleisten. Dazu ist eine ständige interne Qualitätskontrolle erforderlich. Durch Ringversuche wird ermittelt, wie die Qualität der Laboratorien im Vergleich untereinander aussieht.

Zuordnung zum Patienten und zur Untersuchungsprobe: Die Ergebnismitteilung muss eine eindeutige Zuordnung zum Patienten (Name, Fallnummer, Auftragsnummer), zur Art und Beschaffenheit der Untersuchungsprobe (Primärprobe) und zum Untersucher (Absender der Ergebnismitteilung) ermöglichen. Zur Beschreibung der Primärprobe gehört die Übernahme von Angaben des Anforderers, z. B. Angaben zu Gesamtmenge und Sammelzeit bei Sammelurin. Zusätzlich sind für eine korrekte Ergebnismitteilung genaue Datums- und Zeitangaben erforderlich. Des Weiteren wird von Labor-EDV-Systemen der Zeitpunkt des Probeneingangs ins Labor festgehalten und schließlich der Zeitpunkt der Ergebnisübermittlung. Erfolgt diese vorweg telefonisch, sollte der Befundempfänger namentlich vermerkt werden.

Angaben zur Analysenprobe: Die **Art** der analytischen Probe, z. B. Serum, Plasma oder Hämolysat, muss angegeben werden, wobei übliche Abkürzungen verwendet werden dürfen, z. B. für Albumin im Serum „Albumin/S". Die **Beschaffenheit** der Analysenprobe sollte zusätzlich beschrieben werden, z. B. Plasma „unauffällig". Auffälligkeiten sind genau anzugeben. Hierzu gehören visuell erkennbare Eigenschaften der Analysenprobe, z. B. Rotfärbung (Hämolyse) oder Gelbfärbung (ikterische Probe) bei Serum oder Plasma oder bei Liquor zu Gerinnselbildungen und Gelbfärbung der zentrifugierten Probe (Xanthochromie).

Übermittlung zeitkritischer Ergebnisse: Zeitkritische Ergebnisse sind solche, die entweder als zeitkritisch angefordert sind oder alarmierende Inhalte besitzen. Als alarmierend werden Ergebnisse betrachtet, bei denen auch ohne Kenntnisse über die besondere Situation des Patienten (Erkrankung, Vitalfunktionen usw.) eine unmittelbare Gefährdung für ihn angenommen werden kann oder muss. **Zeitkritische Ergebnisse** werden unmittelbar nach ihrer Erstellung mitgeteilt, **alarmierende Ergebnisse** i. d. R. nach der analytischen Beurteilung (technische Validation), oft jedoch bereits vor der Durchführung der Qualitätskontrolle und Plausibilitätskontrolle. Zeitangaben, insbesondere die Uhrzeit der Anforderung und der Ergebnismitteilung, sind obligatorisch. Bei telefonischer Übermittlung, Telefax oder elektronischer Übermittlung muss ein schriftlicher Bericht (Befund) folgen. Bei telefonischer Ergebnismitteilung ist besonders darauf zu achten, dass dem Empfänger des Ergebnisses, der u. U. zufällig das Gespräch entgegennimmt, die mögliche Gefahr für den Patienten bewusst ist.

Dokumentation: Die Messergebnisse der Qualitätssicherung, die Berechnungen von internen Fehlergrenzen (soweit vorgesehen) und der quadratischen Messabweichung (soweit vorgesehen) und deren Bewertung sowie die ergriffenen Maßnahmen beim Überschreiten von Fehlergrenzen müssen dokumentiert und für 5 Jahre nachprüfbar aufbewahrt werden.

2 Wichtige Stoffgruppen

2.1 Aminosäuren, Proteine, Enzyme

2.1.1 Aminosäuren

Indikation:
- Diagnostik von Stoffwechselstörungen (i. d. R. in der frühen Kindheit)
- Neugeborenen-Screening (s. Pädiatrie S. B 448)
- Risikoabklärung für kardiovaskuläre Erkrankungen (Homozysteinbestimmung).

Methodik: Die Bestimmung erfolgt aus Plasma (z. B. Aminazidopathie, Hyperammonämie) und Urin (z. B. Phenylketonurie, Fanconi-Syndrom, Cystinurie). Zur Trennung und quantitativen Bestimmung der Aminosäuren wird in erster Linie die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) eingesetzt.

Essenzielle Aminosäuren sind Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tryptophan, Methionin, Threonin und Lysin.

Aminosäuresequenzierung: Es gibt sog. Sequenzer, die automatisiert die Aminosäuresequenz (Primärstruktur) von Peptiden und Proteinen nach enzymatischer Fragmentierung ermitteln können. Die Aminosäuresequenz wird ermittelt, indem das N-terminale Peptidende Aminosäure um Aminosäure verkürzt wird. Alternativ wird heute mit Proteindatenbanken gearbeitet.

Auswertung: Die Referenzwerte hängen ab von Methode, Alter und Ernährung des Patienten. Homozysteinkonzentrationen **> 12 µmol/l** im Plasma gelten als unabhängiger **Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen**. Homozystein führt bei seiner Autooxidation zur Endothelschädigung (reaktive Sauerstoffspezies) und scheint an der Atherombil-

dung beteiligt zu sein. Ursächlich für eine Homozysteinerhöhung können genetische Enzymdefekte, ein Mangel an B-Vitaminen und Folsäure, eine Niereninsuffizienz oder Arzneimittelinterferenzen (z. B. Theophyllin, Antiepileptika) sein.

2.1.2 Proteine

Gesamtprotein und Albumin

Indikation: Zu Veränderungen der Gesamtproteinkonzentration im Blutplasma kommt es nur bei größeren Veränderungen der Albumin- bzw. Immunglobulinkonzentration. Veränderungen anderer Plasmaproteine führen nicht zu messbaren Abweichungen der Gesamtproteinkonzentration. Daher kann mittels Gesamtprotein- und Albuminbestimmung indirekt auf die Gesamtkonzentration der Immunglobuline im Plasma geschlossen werden. Bestimmungsindikationen sind:

- Nachweis einer Dysproteinämie
- Ergänzungsuntersuchung zur Serumelektrophorese
- Störungen des Wasserhaushaltes (Pseudodysproteinämie)
- Verlaufskontrolle zahlreicher Erkrankungen.

Präanalytik: Die Probennahme muss **standardisiert** erfolgen. Der Patient sollte liegen. Fehlerquellen mit falsch hohen Ergebnissen sind: Blutabnahme im Stehen, verringertes Intravasalvolumen, längere Stauung bei der Blutentnahme, Blutentnahme nach aktiver Muskelarbeit.

Methodik:

Biuretmethode zur quantitativen Gesamtproteinbestimmung: Für die Bestimmung im Plasma wird hauptsächlich die Biuretmethode eingesetzt, bei der Protein und Kupfer (II)-Ionen in alkalischer Lösung violette Komplexe bilden. Falsch hohe Ergebnisse: proteinartige Infusionsbestandteile (Gelatinederivate), Polydextrane (Plasmaexpander) und Zuckerlösungen.

> MERKE Bei ausgiebiger Infusionstherapie (Intensivmedizin) muss deshalb mit Messwerten gerechnet werden, die 10–25 % über der tatsächlichen Plasmaproteinkonzentration liegen können.

Albuminbestimmung mit Bromcresolgrün: Der Farbstoff Bromcresolgrün oder Bromcresolpurple reagiert relativ selektiv mit Albumin. Seine Absorptionsänderung ist ein Maß für die Albuminkonzentration. Nach maximal 1 min Inkubationszeit wird die Absorption bei ca. 600 nm gemessen. Als Standard wird Humanalbumin benötigt. Von Nachteil ist, dass die Methode nur unter bestimmten Voraussetzungen spezifisch für Albumin ist:

- kurze Inkubationszeit (< 1 min bei Raumtemperatur, < 30 s bei 37 °C)
- bichromatische Messung.

Die Miterfassung von Globulinen kann man bei kurzer Inkubationszeit vernachlässigen. Wird sie überschritten, werden auch Immunglobuline miterfasst. Die Mitmessung von Fibrinogen im Plasma wird durch die bichromatische Messmethode vermieden. Als 2. Wellenlänge werden 700 oder 800 nm gewählt.

Auswertung: Der Referenzbereich für die Gesamtproteinkonzentration liegt beim Erwachsenen zwischen 66–83 g/l. Absolute Veränderungen der Gesamtproteinkonzentration (Dysproteinämie) mit Unter- oder Überschreitung des Referenzbereichs beruhen entweder auf einer **Verminderung des Albumins** oder der **Zu- bzw. Abnahme der Immunglobuline.** Eine absolute Zunahme des Albumins kommt nicht vor. Die anderen Plasmaproteine führen selbst bei einer Konzentrationsänderung um ein Vielfaches ihrer ursprünglichen Konzentration nicht zu einer erkennbaren Veränderung der Gesamtproteinkonzentration.

- **echte Hyperproteinämie** (> 90 g/l):
  - pathologisch erhöhte Ig-Synthese bei Plasmazellerkrankung (am häufigsten)
  - **vorübergehende Hyperproteinämie:** Ig ↑↑, aber Albumin noch nicht entsprechend abgesunken (z. B. chronisch-aktive Hepatitis, Leberzirrhose oder Tuberkulose). Stark ausgeprägte Hyperproteinämien (> 100 g/l) führen zur Viskositätserhöhung des Blutes.
- **echte Hypoproteinämie** (< 40 g/l):
  - verminderte Proteinsynthese
  - gastrointestinale (nichtselektive) Proteinverluste (alle Proteine gleichermaßen betroffen, keine Abweichung vom Normalbefund in der Serumelektrophorese)
  - renaler Proteinverlust (v. a. Albumin ↓)
  - weitere Ursachen: Malabsorptions-Syndrome (Gesamtproteinverminderung evtl. vor klinischen Symptomen), Mangel- und Fehlernährung, hereditäre Analbuminämie, Antikörper-Mangel-Syndrom, Verbrennungen, mehrfache Punktion von Ergüssen.

> MERKE Eine absolute Erhöhung der Gesamtproteine beruht immer auf einer pathologisch gesteigerten Immunglobulinkonzentration (z. B. Plasmozytom).

- **Verminderung von Albumin:**
  - verminderte Synthese in der Leber (Abfall erst nach mehreren Wochen, da sich 70 % des Albumins im interstitiellen Raum befinden)
  - renale Verluste (kompensatorisch gesteigerte Synthese in der Leber → Albumin kann im Normbereich bleiben)
  - Bindung an Medikamente.

> MERKE In der Intensivmedizin ist das Albumin ein wichtiger Marker für einen Blutplasmaverlust, bei dem rasch albuminarme interstitielle Flüssigkeit nachströmt.

- **Störung im Wasserhaushalt** (Pseudodysproteinämien): Differenzierung erst möglich durch Konstellations-

betrachtung zusammen mit dem Hämatokritwert und dem Ergebnis der Serumproteinelektrophorese.

- **Pseudohyperproteinämie** (Hämatokrit ↑): Erbrechen, Durchfall, Dursten, diabetische Azidose
- **Pseudohypoproteinämie** (Hämatokrit ↓): stärkere Blutverluste (→ Verdünnungshypoproteinämie), erhöhtes Blutvolumen in der 2. Schwangerschaftshälfte, proteinfreie Infusionslösungen.

Serum- und Urineiweißelektrophorese

Indikation:

- Differenzierung zwischen Wasserhaushaltsstörungen und Dysproteinämien sowie deren Verlaufskontrolle
- Diagnostik von monoklonalen Gammopathien
- Verdacht auf Antikörper-Mangel.

Präanalytik und Methodik:

Serumelektrophorese: Als Untersuchungsmaterial ist Serum erforderlich; Hämolyse muss vermieden werden. Bei der Untersuchung von Heparinplasma oder hochdosiert heparinisierten Patienten tritt durch Fibrinogen verursacht eine Sonderbande zwischen der β-und γ-Fraktion auf (Fibringradient). Bei starker Hämolyse lässt sich ein sog. Hämoglobingradient in der β-Fraktion beobachten. Zur Methode s. S. 501.

Urinelektrophorese: Die Urinproben werden eingeengt und meistens wird eine SDS-Polyacrylamidelektrophorese durchgeführt (S. 501). Werden zum Vergleich mit der Patientenprobe Molekülmassenstandards oder ein Urin mit bekanntem Proteinuriemuster untersucht, dann kann das Proteinausscheidungsmuster sehr differenziert beurteilt werden. Ein Vorteil der Methode besteht darin, dass auch prärenale Proteinurien (z. B. Bence-Jones-Proteinurien) erkannt werden können. Wird nach der Elektrophorese ein Transfer der aufgetrennten Proteine auf Nitrozellulose (Blotting) durchgeführt, dann kann der Proteingehalt der einzelnen Banden zumindest halbquantitativ bestimmt werden.

Auswertung der Serumelektrophorese: Nach ihrer Wanderungsweite in der Serumelektrophorese lassen sich unterscheiden: Präalbumin (falls vorhanden), Albumin, α_1, α_2, β und γ-Fraktion. Während Albumin eine überwiegend homogene Fraktion ist, bestehen die übrigen Fraktionen aus zufälligen, jedoch reproduzierbaren Überlagerungen verschiedener Proteine mit Eigenschaften, die zusammengenommen zu gleicher elektrophoretischer Beweglichkeit führen. Referenzwerte beim Erwachsenen sind:

- **Albumin**: 58,8–72,4 % (ca. 45,9 g/l)
- **α_1-Globulin**: 1,0–3,2 % (ca. 2,7 g/l)
- **α_2-Globulin**: 7,4–12,6 % (ca. 5,4 g/l)
- **β-Globulin**: 7,5–12,9 % (ca. 7,5 g/l)
- **γ-Globulin**: 8,0–15,8 % (ca. 10,5 g/l).

Die Serumelektrophorese zeigt das Vorhandensein von Hypoalbuminämien, Akute-Phase-Reaktionen und Paraproteinämien (**Abb. 2.1**).

Befunde:

- **Störungen des Wasserhaushalts:** wie Normalbefund
- **akute Entzündung:** innerhalb von 2 Tagen absoluter Anstieg der α_1- und α_2-Fraktion (Bildung von Akute-Phase-Proteinen). Zuerst zeigt sich meistens die α_1-Erhöhung.
- **chronische Entzündung:** 7–14 Tage nach der Infektion „breitbasige" γ-Globulinerhöhungen (gesteigerte Synthese von polyklonalen Antikörpern mit unterschiedlicher elektrophoretischer Beweglichkeit)
- **Leberzirrhose:** absolute Albuminverminderung (Syntheseleistung ↓) mit kompensatorischer Erhöhung der γ-Globuline (meist Verschmelzung mit β-Globulinfraktion)
- **Plasmozytom:** engbasige Zacke im γ-Globulinbereich (sog. M-Gradient). Damit ein M-Gradient sichtbar ist, muss mindestens 1 g/l monoklonales Immunglobulin im Blutplasma vorhanden sein (geringe Sensitivität). Selten sind monoklonal vermehrte Immunglobuline auch im β- oder α_2-Bereich.

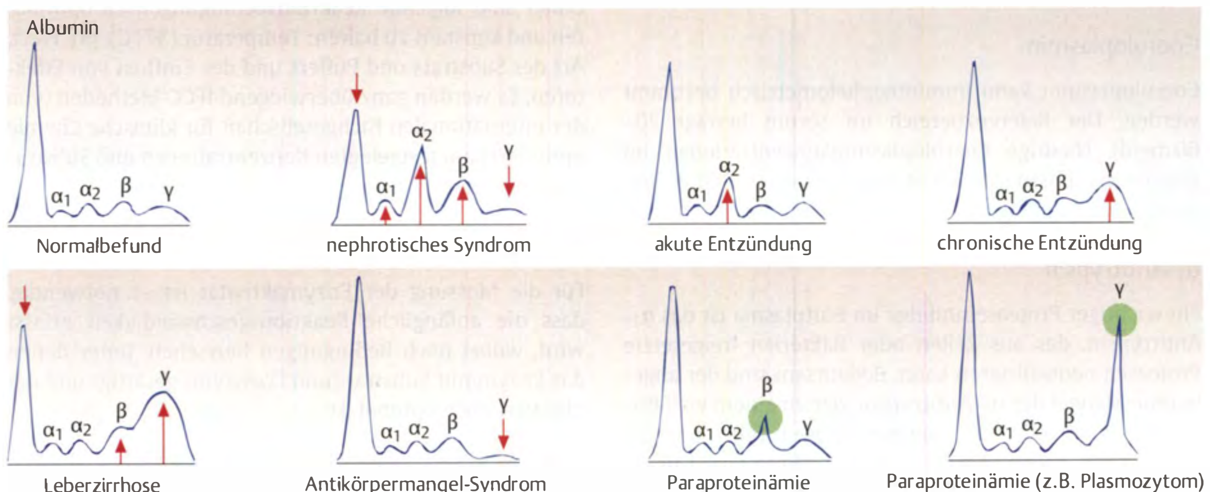


Abb. 2.1 Befunde in der Serumelektrophorese. [aus: Hahn, Checkliste Innere Medizin, Thieme, 2010]

- **Antikörper-Mangel-Syndrom.** γ-Fraktion fehlt oder ist deutlich verflacht, α-Globulinfraktionen infektbedingt ↑, γ-Globuline ↓↓ (oft < 1 g/l bei der angeborenen, < 8 g/l bei der erworbenen Form).
- **nephrotisches Syndrom:** Albumin ↓, α_2-Fraktion ↑↑ (→ das hochmolekulare α_2-Makroglobulin und die anderen Makroglobuline aus der α_2-Fraktion werden kaum vermehrt glomerulär filtriert, aber kompensatorisch zum Albuminverlust sogar verstärkt synthetisiert). Ein ähnlicher Befund der Serumelektrophorese kann sich bei Krebspatienten und bei anderen schwersten (konsumierenden) Krankheitszuständen finden.

Spezielle Plasmaproteine

Immunglobuline, CRP

- Immunglobuline: S. 558
- CRP: S. 558.

Transferrin

Indikation: Beurteilung des Eisenstoffwechsels.

Methodik: Transferrin wird immunologisch bestimmt (z. B. Nephelometrie oder mit Turbidimetrie). Mittels Transferrin- und Eisenbestimmung im Plasma lässt sich die Transferrinsättigung, die eine wichtige Größe zur Beurteilung des Eisenmangels und der Eisenüberladung bzw. Vergiftung darstellt, berechnen:

$$\text{Transferrinsättigung (\%)} = \frac{\text{Serumeisen } (\mu\text{mol/l})}{\text{Transferrin } (\text{g/l})} \times 3,98$$

Auswertung: Eine Transferrinsättigung < 16 % ist charakteristisch für eine eingeschränkte Hämsynthese. Transferrin gehört zu den sog. **„negativen Akute-Phase-Proteinen"**, d. h., seine Konzentration sinkt bei einer Akute-Phase-Reaktion und es kann sich trotz Eisenmangels eine falsch normale Transferrinsättigung ergeben. Eine Transferrinsättigung von > 100 % ist mit dem Auftreten zytotoxischer, freier Eisenionen im Blut verbunden (→ schwere Eisenvergiftung mit Organnekrosen).

Coeruloplasmin

Coeruloplasmin kann immunnephelometrisch bestimmt werden. Der Referenzbereich im Serum beträgt 20–60 mg/dl. Niedrige Coeruloplasminkonzentrationen im Blutplasma finden sich bei Morbus Wilson (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 347).

α_1-Antitrypsin

Ein wichtiger Proteaseinhibitor im Blutplasma ist das α_1-Antitrypsin, das aus Zellen oder Bakterien freigesetzte Proteasen neutralisieren kann. Bedeutsam sind der angeborene Mangel des α_1-Antitrypsin, der zu einem vielfältigen Krankheitsbild mit Lungenemphysem führt, und die Erhöhungen des α_1-Antitrypsins bei Akute-Phase-Reaktionen. Bestimmungsverfahren ist die Immunnephelometrie. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus spielt das α_1-Antitrypsin in der Rechtsmedizin eine zusätzliche Rolle im Zusammenhang mit der gerichtlichen Vaterschaftsfeststellung.

α-Fetoprotein

Siehe S. 561.

Bence-Jones-Proteine

Bence-Jones-Proteine (= **freie Leichtketten**) sind gut glomerulär filtrierbar. Bei erhöhter Produktion ist die tubuläre Proteinrückresorption in der Niere überlastet und sie werden im Urin nachweisbar. Man spricht von der Bence-Jones-Proteinurie (Leichtkettenkrankheit). Diese kann entweder isoliert oder im Rahmen von monoklonalen Gammopathien auftreten (S. 559).

Bei der **Leichtkettenerkrankung** kommt es zu einer nichtfibrillären **Ablagerung monoklonaler Leichtketten** in verschiedenen Organen, bevorzugt in den Nieren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben die meisten Patienten bereits eine schwere Niereninsuffizienz mit nephrotischem Syndrom und Mikrohämaturie.

Der Nachweis ist i. d. R. im Urin besser als im Serum. Unterschieden werden **gebundene Leichtketten** und **freie Leichtketten**. Die Leichtketten haben 2 Seiten, wovon die eine im vollständigen Immunglobulin der Schwerkette zugewandt ist. Mittels Detektions-Antikörper, die diese 2 Seiten unterschiedlich erfassen, kann zwischen freien und gebundenen Leichtketten unterschieden werden. Liegen echte freie Leichtketten vor, können beide Antikörper angreifen. Ein alternatives Untersuchungsverfahren besteht in der quantitativen immunologischen Bestimmung von freien κ- und λ-Ketten im Serum.

2.1.3 Enzyme

Grundlagen

Die Messung der katalytischen Enzymkonzentration bzw. Enzymaktivität hängt stark von den **Messbedingungen** ab, insbesondere von der **Temperatur** und dem **pH-Wert**. Daher sind folgende Reaktionsbedingungen zu optimieren und konstant zu halten: Temperatur (37 °C), pH-Wert, Art des Substrats und Puffers und der Einfluss von Effektoren. Es werden ganz überwiegend IFCC-Methoden (von der internationalen Fachgesellschaft für klinische Chemie optimiert) mit festgelegten Konzentrationen und Substraten eingesetzt.

Methodik

Für die Messung der Enzymaktivität ist es notwendig, dass die anfängliche Reaktionsgeschwindigkeit erfasst wird, wobei noch Bedingungen herrschen, unter denen das Enzym mit Substrat (und Coenzym) gesättigt und der pH-Wert noch optimal ist.

Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit: Die Enzymaktivität wird aus den Messsignalen (Absorptions-Zeit-Kurve) während der ersten Sekunden oder Minuten nach

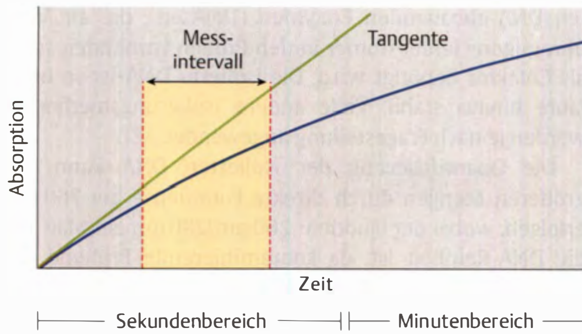


Abb. 2.2 Ermittlung der Anfangsgeschwindigkeit bei nichtlinearen Reaktionen. [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

dem Start der Reaktion ermittelt. Ist kein linearer Anfangsbereich in der Absorptions-Zeit-Kurve erkennbar, d. h., treten auch hier schon Krümmungen auf, dient die Anfangsgeschwindigkeit, die durch Anlegen der Tangente an den Punkt t = 0 der Absorptions-Zeit-Kurve erhalten wird, zur Berechnung (**Abb. 2.2**). Zur Berechnung der Enzymaktivität wird meistens die Absorptionsänderung (ΔA) pro Minute ermittelt. Diese kann auf dreierlei Weise experimentell bestimmt werden:

- **kontinuierliche Aufzeichnung** der Absorptions-Zeit-Kurven mittels PC
- **diskontinuierliche Absorptionsmessungen** in festgelegten Zeitintervallen: Die Messung der Absorption in kurzen Zeitintervallen und die Berechnung von ΔA/min aus diesen Werten bedeutet wesentlich weniger Aufwand. Genauso funktionieren die Analysatoren in der klinischen Chemie. Das Zeitintervall zwischen den Messungen wird durch die sog. Taktfrequenz des mechanisierten Analysensystems bestimmt. Für jedes Zeitintervall wird das zugehörige ΔA/min vom Mikroprozessor berechnet.
- **2-Punkt-Kinetik:** Im manuellen Betrieb mit Stoppuhr oder mit einfachen Analysensystemen wird häufig nur eine 2-Punkt-Messung (2-Punkt-Kinetik) durchgeführt. Der erste und zweite Messwert werden zu definierten Zeiten nach Reaktionsstart ermittelt. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist eine lineare Reaktionskinetik. Der erste Messwert darf nicht zum Startzeitpunkt selbst genommen werden, da die Anfangsphase von Enzymreaktionen fast immer nichtlinear ist. Dieses Verfahren ist daher extrem empfindlich gegenüber Störeinflüssen.

Substraterschöpfung: Enthält eine Untersuchungsprobe eine extrem **hohe Enzymaktivität**, so kann eine sog. Substraterschöpfung eintreten. In diesem Fall wird das vorhandene Substrat so rasch umgesetzt, dass u. U. im gewählten Messintervall überhaupt keine Signaländerung mehr zu beobachten ist. Liegen Reaktionen vor, bei denen die Abnahme der NADH- oder NADPH-Konzentration gemessen wird oder die mit einer Abnahme der Trübung des Reaktionsansatzes (z. B. Lipasebestimmung) einhergehen, dann lässt sich eine Substraterschöpfung daran erkennen, dass nach einer festgelegten Zeit bereits ein Mindestabsorptionswert (Schwelle) unterschritten wird.

Indikator- und Hilfsreaktionen: Die physiologischen Substrate der meisten Enzyme sind farblos und ergeben farblose Produkte, daher ist oft eine Indikatorreaktion erforderlich. Meistens ist die Indikatorreaktion der eigentlichen Messreaktion nachgeschaltet, indem eines der Produkte der Messreaktion in der Indikatorreaktion weiterreagiert. Die Messreaktion wird von dem zu untersuchenden Enzym aus der Probe katalysiert. In der Indikatorreaktion reagiert eines der dabei gebildeten Produkte zu einem fotometrisch „sichtbaren" Folgeprodukt weiter. Die wichtigsten Hilfssubstrate in Indikatorreaktionen sind NAD(P) und NAD(P)H.

Für Enzymaktivitätsbestimmungen werden häufig synthetische (chromogene) Substrate verwendet, die ein farbiges Reaktionsprodukt liefern, das im visuellen Wellenlängenbereich fotometrisch bestimmt werden kann.

Berechnung der Enzymaktivität in der Untersuchungsprobe: In der Praxis erfolgt die Berechnung der katalytischen Enzymkonzentration in der Untersuchungsprobe am häufigsten durch eine **Vergleichsmessung** (**Kalibration**) mit einem Standard. Mit einem **Kalibrator**, der eine bekannte Aktivität des zu messenden Enzyms enthält, wird die entsprechende Absorptionsänderung pro Zeiteinheit ermittelt und mit der Absorptionsänderung im Probenansatz verglichen:

$$U/l(\text{Probe}) = \frac{\Delta A/\text{min (Probe)} \times U/l(\text{Kalibrator})}{\Delta A/\text{min(Kalibrator)}}$$

Schleichreaktionen: Bei manchen Reaktionen ergibt sich eine Signaländerung nicht nur durch die zu messende spezifische Enzymaktivität (Messreaktion), sondern es läuft gleichzeitig eine Leerwertreaktion (Schleich) ab, z. B. Eintrübung oder nichtenzymatische Substrathydrolyse usw. Diese Leerwertreaktion muss berücksichtigt werden. Hierzu ist die zusätzliche Messung eines Leerwertansatzes mit Wasser oder Puffer anstelle der Untersuchungsprobe erforderlich.

Die Berechnung erfolgt bei Reaktionen mit Schleich nach folgender Gleichung:
U/l = (ΔA/min im Probenansatz − ΔA/min im Leerwertansatz) × Faktor.

Organspezifität und diagnostische Bedeutung

Der natürliche Zellumsatz und der geringgradige Übertritt von Enzymen aus Sekretionsflüssigkeiten in das Blut bedingen die basale Enzymaktivität im Blutplasma. Bei vielen Erkrankungen findet man dagegen aufgrund von Zellschädigungen oder einer verstärkten Sekretion ein mehr oder weniger organspezifisches Enzymmuster im Blutplasma erhöht. Einige wenige Enzyme werden andererseits gezielt in das Blut abgegeben und entfalten dort ihre biologische Wirkung. Sie werden deshalb auch als plasmaspezifische Enzyme bezeichnet. Hierher gehören z. B. die Serum-/Plasmacholinesterase (CHE) und die Ge-

rinnungsfaktoren mit enzymatischer Aktivität. Ihre Aktivitäten bzw. Konzentrationen im Blutplasma sind dementsprechend beim Gesunden hoch, im Krankheitsfall dagegen vermindert.

Leitenzyme und Isoenzyme: Einen besonderen Beitrag zur Organlokalisation einer Erkrankung können die sog. **Leitenzyme** leisten. Diese kommen in einem bestimmten Gewebe ausschließlich oder im interessierenden Gewebe in besonders hoher Konzentration vor. Bekannte Leitenzyme für das Leberparenchym sind GLDH (S. 540), ALAT (S. 540) und γGT (S. 540), für die Leber die CHE, für das Pankreas P-Amylase und Lipase (S. 538) und für die quergestreifte Muskulatur die CK (S. 563). Die absolute Höhe der gemessenen katalytischen Enzymkonzentration korreliert i. d. R. gut mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung.

Die Quantifizierung von **Isoenzymen** (zumeist gewebespezifische genetische Enzymvarianen) erlaubt die eindeutigere Organlokalisation als die Bestimmung der Gesamtenzymaktivität. So zeigt die Bestimmung der Pankreas-(P-)Amylase gegenüber der α-Amylasebestimmung nur Pankreasschädigungen an.

2.2 Nukleinsäuren

2.2.1 Indikation und Probengewinnung

Indikation: Beispiele sind:

- Nachweis von Genmutationen
- Identifizierung von genetischen Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel
- Mutationen im Blutgerinnungssystem (z. B. Faktor V-Leiden-Mutation)
- HLA-Typisierung
- Nachweis von Tumor-DNA (Charakterisierung, Therapie-, Verlaufskontrolle)
- Nachweis von bakterieller und viraler DNA.

Präanalytik: Sehr häufig EDTA-Blut, außerdem Tumorgewebe oder Organ- bzw. Muskelgewebe (Stoffwechseldiagnostik). Je schneller die Nukleinsäuren extrahiert werden, desto unversehrter werden sie erhalten.

> **MERKE** Voraussetzung für genetische Untersuchungen ist die Beachtung des Gendiagnostikgesetzes, d. h. Aufklärung des Patienten und Bestätigung der Aufklärung durch den Arzt. Auch die Verwendung der extrahierten DNA und der Umgang mit den gewonnenen Daten sind genau geregelt.

DNA-Isolierung: Die Zellen werden abzentrifugiert und die Zellmembranen mit **SDS** (Sodiumdodecylsulfat) aufgelöst. SDS bindet außerdem an Proteine und löst so die Nukleoproteine von der DNA ab. Mit Kaliumionen werden diese Komplexe ausgefällt. Nach Zentrifugation und Abtrennung des Proteinrückstands wird schließlich die DNA selbst mit Alkohol gefällt, da Alkohole der DNA die Hydrathülle entziehen. Die DNA wird dann in einem salzarmen Puffer wieder aufgelöst. Dieser enthält **EDTA** zur Komplexierung von Magnesium, da dieses von den meisten DNA-abbauenden Enzymen (DNAsen), die als Verunreinigung leider immer in den Proben vorhanden sind, als Cofaktor benötigt wird. Die isolierte DNA ist so über Jahre hinaus stabil. Viele andere Isolierungsmethoden werden je nach Fragestellung angewendet.

Die Quantifizierung der isolierten DNA kann bei größeren Mengen durch direkte Fotometrie bei 260 nm erfolgen, wobei der Quotient 260 nm/280 nm ein Maß für die DNA-Reinheit ist, da kontaminierende Proteine bei 280 nm absorbieren. Wesentlich sensitiver lässt sich die DNA durch Fluoreszenzmessung nach Reaktion mit Markierungsfarbstoffen quantifizieren.

2.2.2 Methoden

Polymerasekettenreaktion (PCR)

Sie wird zum Nachweis spezifischer Gensequenzen bzw. von deren Veränderung durch Mutation, Deletion usw. eingesetzt. Als Probe wird isolierte DNA benötigt.

Primer: Sobald man die Sequenz eines Gens kennt, das man untersuchen will, lassen sich kurze komplementäre Nukleotideinzelstränge (Oligonukleotide) in vitro synthetisieren, die wie eine Sonde Beginn und Ende einer bestimmten DNA-Sequenz erfassen. Mittels zweier solcher Oligonukleotide (= Primer) kann ein bestimmter DNA-Abschnitt markiert werden, der in der PCR-Reaktion vervielfältigt und damit dem anschließenden Nachweis zugänglich gemacht werden kann.

Durchführung der PCR Im ersten Schritt wird die **DNA** aus der Probe bei 94 °C **denaturiert** und in ihre Einzelstränge zerlegt (**Abb. 2.3**). Anschließend wird die Temperatur so weit abgesenkt, dass die Primer sich anlagern (**Hybridisierung**, Annealing). Zur Elongation wird von einer thermostabilen **DNA-Polymerase** (Taq-Polymerase) die **komplementäre Zielsequenz** neu synthetisiert, und zwar jeweils ausgehend von den Primern. Die Orientierung der Primer muss so gewählt sein, dass die DNA in Richtung des jeweils anderen Primers synthetisiert wird. Die **Extension** von Primer A führt also zur Synthese einer Matrize für Primer B und umgekehrt. Für die Primerextension benötigt die DNA-Polymerase die 4 Desoxyribonukleotide und als wichtigen Cofaktor Magnesium. Beim Start der **Synthese** bildet die Polymerase eine Phosphodiesterbindung zwischen der 3'-Hydroxylgruppe am 3'-Ende des Primers und der 5'-Phosphatgruppe des komplementären Desoxynukleotids. Beim Einbau der nächsten Base wird die 3'-Hydroxylgruppe der vorher eingebauten Base genutzt. So ergibt sich die **5'→3'-Richtung** der DNA-Synthese. Der Vorgang aus Denaturierung, Anlagerung und Primerextension wird zyklisch vielfach wiederholt. Theoretisch können z. B. bei 30 Zyklen aus einem DNA-Molekül 2^{30} Kopien entstehen.

Für die Spezifität einer PCR sind die Primersequenzen und die experimentellen Bedingungen (Temperatur beim Anealing-Schritt) bedeutsam. Denn die Zusammenlagerungen von Einzelstrang-DNA und Primer hat sequenzabhängig ein sehr scharfes Temperaturoptimum. Das

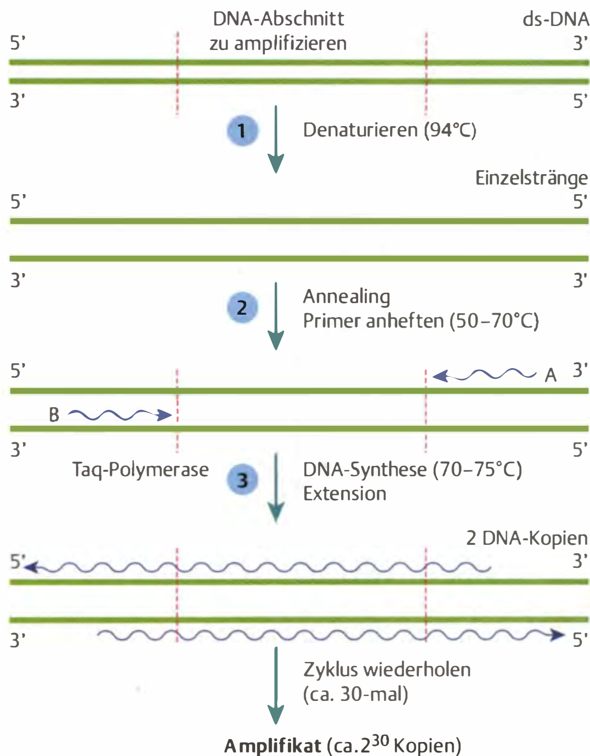


Abb. 2.3 Prinzip der PCR. [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

größte Problem bei der PCR im Routinelabor sind Kontaminationen durch Fremd-DNA. Daher: Kontrollproben mitführen und entsprechende Arbeitsbedingungen einhalten.

Nachweis der PCR-Produkte

Restriktionsenzym-Verdau (RFLP-Analyse): Häufigstes Nachweisverfahren. Die PCR-Produkte werden mit einem Restriktionsenzym verdaut, um die gesuchte Mutation aufgrund einer neuen zusätzlichen oder einer verloren gegangenen Spaltstelle nachzuweisen. Die hierzu verwendeten Restriktionsendonukleasen (RE) Typ II schneiden dsDNA an ganz spezifischen Stellen. Durch Inkubation des PCR-Produkts mit einer geeigneten RE lassen sich definierte Mutationen elektrophoretisch einfach und schnell nachweisen.

Fragmentgelanalyse: Die amplifizierten PCR-Produkte können direkt zur Größenbestimmung auf ein Fragmentgel aufgetragen werden. Die Fragmentgelanalyse wird z. T. mit einer DNA-Sequenzierung der aufgetrennten Fragmente kombiniert. Sie spielt eine Rolle z. B. beim Nachweis erworbener Chromosomentranslokationen in der Leukämie- und Lymphomdiagnostik oder beim Nachweis der zystischen Fibrose.

Sequenzierung: Mit einem automatischen DNA-Sequenzierer kann die Basenabfolge im PCR-Produkt bestimmt werden. Die Mutationssuche mittels Sequenzierung ist sehr aufwendig. Beispiel: Morbus Wilson.

DNA-Polymorphismusnachweis: Im Genom z. B. für Collagen Typ II (COL2A1) gibt es zahlreiche Bereiche mit kurzen, hintereinander liegenden Sequenzwiederholungen (variable number tandem repeats = **VNTR**). Der Bereich vor und nach diesen VNTRs ist dagegen konserviert, d. h. zeigt keine individuellen Unterschiede. Eine PCR-Reaktion mit Primern aus den konservierten Bereichen wird also, abhängig von der Anzahl der VNTRs, bei verschiedenen Individuen unterschiedlich lange PCR-Produkte liefern. Durch Untersuchung mehrerer verschiedener solcher Genomstellen (VNTR-Loci) ist es möglich, Gewebeproben (z. B. Speichel) einem bestimmten Menschen eindeutig zuzuordnen. Dies hat in der forensischen Analytik große Bedeutung und wird als sog. genetischer Fingerabdruck bezeichnet.

Mikro-Satelliten-DNA-Analyse: VNTRs haben typischerweise je „repeat" 11–60 Basenpaare und sind nicht gleichmäßig im Genom verteilt, sondern finden sich v. a. nahe den Chromosomenenden (Telomeren). Mikrosatelliten (MS) sind dagegen **Wiederholungssequenzen** von nur **2–6 Basenpaaren** und **zufällig** über das Genom **verteilt**. MS finden sich durchschnittlich alle 6000 Basenpaare und die MS-Regionen sind selbst meist nicht länger als 100–300 Basenpaare und damit gut mittels PCR untersuchbar.

Die PCR-Produkte werden auf einem Polyacrylamidgel voneinander getrennt und auf eine Nylonmembran geblottet. Dann wird mit einem fluoreszenzmarkierten mikrosatellitenspezifischen Oligonukleotid hybridisiert. Die Vererbung der elterlichen Allele führt zu verschiedenen **Allelkombinationen** bei den Nachkommen. Elektrophoretisch unterscheiden sich diese Allele in ihrer Wanderungsstrecke. Werden MS-Regionen mit 2 „repeats" untersucht, lassen sich selbst Allele unterscheiden. Werden mehrere unterschiedliche fluoreszenzmarkierte Oligonukleotide zur Hybridisierung eingesetzt, dann können parallel verschiedene MS untersucht werden. Zur Detektion wird ein Fluorimeter bzw. zur besonders sensitiven Detektion ein Laserfluoreszenzdetektor eingesetzt.

Real-Time-PCR: Nachweis der Menge der gebildeten DNA, während die PCR im geschlossenen Ansatzröhrchen abläuft. Dies erlaubt die Berechnung quantitativer Ergebnisse. Im Unterschied zur normalen PCR werden nicht nur **2 Primer**, sondern zusätzlich ein weiteres **spezifisches Oligonukleotid**, das 2 **Fluoreszenzmarker** trägt, eingesetzt. Dieses zusätzliche Oligonukleotid wird auch als „probe" bezeichnet und bindet an einer definierten Stelle an die Einzelstrang-DNA, die zwischen den beiden Primern liegt. Ist die „probe" an die DNA gebunden und intakt, dann sind sich die beiden Fluoreszenzmarker, nämlich der Reporterfarbstoff R und der Quenchfarbstoff Q, sehr nahe. In kurzen Zeitabständen wird R mit Laserlicht angeregt, sendet aber nicht selbst Fluoreszenzlicht aus, sondern überträgt aufgrund der räumlichen Nähe die aufgenommene Energie auf Q und nur dieser fluoresziert. Werden nun aber die Primer im Extensionsschritt verlängert, dann schieben sie quasi die „probe" vom DNA-

Strang fort. Die nun ungebundene „probe" wird von der Taq-Polymerase, die auch über eine 5'-Nukleaseaktivität verfügt, abgebaut. R und Q werden freigesetzt und R kann nun seine Anregungsenergie nicht mehr auf Q übertragen und zeigt nun selbst eine Fluoreszenz. Diese Fluoreszenz des Reporterfarbstoffs R ist proportional zur gebildeten DNA-Menge. So kann die PCR kontinuierlich in jedem Schritt verfolgt und der geeignete Quantifizierungspunkt gefunden werden. Die eigentliche Quantifizierung beruht dabei auf Vergleichsmessungen mit definierten Standards (Referenzgene).

Wildtyp, also normale DNA, und **mutierte DNA** unterscheiden sich darin, wie **viele PCR-Zyklen** durchlaufen werden müssen, bis eine festgelegte Signalhöhe (threshold) überschritten wird. Damit die Temperaturwechsel bei der PCR möglichst wenig Zeit benötigen, werden ausgeklügelte Heiz-/Kühltechniken verwendet, z. B. ein Luftströmungssystem beim Lightcycler.

Vorteile: Schnelligkeit, Quantifizierungsmöglichkeit und geringere Kontaminationsgefahr, kein separater Nachweis der PCR-Produkte.

Neben der zuvor beschriebenen DNA-Messung können auch sog. **Schmelzkurven** für die Auswertung herangezogen werden. Diese Schmelzkurvenanalyse beruht darauf, dass Wildtyp-DNA und mutierte DNA unterschiedlich gut mit einer fluoreszenzmarkierten Sonde hybridisieren. Der Wildtyp hybridisiert besser, da es nicht zu Basenfehlpaarungen wie bei der Mutante kommt. Beim Wildtyp wird bei einer bestimmten Temperatur die hybridisierte Sonde abgelöst (Schmelzen). Bei der Mutante ist die Bindung der Sonde schwächer und die Schmelztemperatur dementsprechend niedriger. Gemessen wird das Fluoreszenzlicht der gebundenen Hybridisierungssonde unter ständiger Temperaturerhöhung. Löst sich die Sonde beim Schmelzen ab, verschwindet die Fluoreszenz.

Mutationssuche mittels Sequenzierung

Indikation:
- Nachweis der PCR-Produkte (S. 517)
- Mutationssuche in ganzen Genen.

Methodik: Mehrere Verfahren wurden auf Basis der Kettenabbruchmethode entwickelt. Ausgehend von einer kurzen bekannten Sequenz als Primer wird an der zu untersuchenden Einzelstrang-DNA mithilfe der DNA-Polymerase ein komplementärer Strang erzeugt. 4 Untersuchungsansätze werden parallel durchgeführt: Jeweils ein Polymerase- und ein Nukleotidgemisch werden inkubiert, wobei allerdings in jedem Ansatz eine der 4 Basen z. T. in Form des entsprechenden Didesoxynukleotids (**ddNTP**) zugegeben wird. Diesem fehlt die 3'-Hydroxygruppe, welche für die Verknüpfung mit der Phosphatgruppe des nächsten Nukleotids benötigt wird. Der Einbau der ddNTP erfolgt nach dem Zufallsprinzip, sodass durch Kettenabbruch **Fragmente neu synthetisierter DNA unterschiedlicher Länge** entstehen, welche jeweils mit ddATP, ddCTP, ddGTP oder ddTTP enden. Diese Fragmente werden **elektrophoretisch getrennt**, und aus den Fragmentlängen in den 4 Spuren lässt sich die **ursprüngliche Nukleotidsequenz** des Gens mittels Analysegerät (Kapillarelektrophorese) ablesen. Untersuchbar sind in einem Schritt DNA-Abschnitte bis ca. 1000 Basenpaare. Zur Sicherheit erfolgt die Sequenzierung häufig an beiden komplementären Einzelsträngen des zu untersuchenden Gens, die natürlich die gleiche Sequenz ergeben müssen. Die gefundenen Sequenzen können zur Unterscheidung des Wildtyps von Mutanten mithilfe von Gendatenbanken abgeglichen werden.

Next generation sequencing (NGS): Mittels NGS können sowohl das gesamte Genom als auch mehrere verschiedene Gene für eine Person bzw. ein Gen von vielen Personen gleichzeitig sequenziert werden. Dabei werden kurze DNA-Sequenzen ermittelt, die anschließend vom Computer überlappend zusammengesetzt werden. Es gibt verschiedene Techniken, z. B. Pyrosequenzierung.

2.3 Kohlenhydrate

Siehe S. 551.

2.4 Lipide

Fettstoffwechselstörungen zählen zu den Hauptrisikofaktoren für die Arteriosklerose. Wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit liegen die Triglyzeride, Cholesterin und Cholesterinester im Plasma ausschließlich gebunden an Apolipoproteine vor. Die Lipoproteinpartikel dienen dem Transport von Lipiden im Blut. Sie werden nach ihrer Dichte geordnet in die unterschiedlichen Klassen eingeteilt. Näheres dazu s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A338.

2.4.1 Diagnostische Bedeutung

Die Labordiagnostik der Lipide im Blut hat 3 Ziele:
- Identifikation von Risikopersonen für die Arteriosklerose (Basisprogramm): Bestimmung von Gesamtcholesterin und Triglyzeriden. Bei auffälligen Werten ergänzende Differenzierung von HDL, LDL und VLDL
- Einordnung der Schwere einer Fettstoffwechselstörung
- Verlaufskontrolle therapeutischer Maßnahmen.

Basisprogramm

Das Basisprogramm beruht auf der Messung von Gesamtcholesterin und der Triglyzeridkonzentration im Plasma (Heparinplasma) oder Serum.

Das Basisprogramm kann mit Heparinplasma durchgeführt werden. Die weiterführenden Untersuchungen werden z. T. durch Heparin beeinflusst, deshalb wird hierfür Serum oder EDTA-Plasma empfohlen.

Methodik: Der Patient soll 12 h vor der Blutentnahme streng fasten, da die Triglyzeridkonzentration im hohen Maße von der aktuellen **Nahrungsaufnahme abhängig** ist. Für die Befundinterpretation ist die Kenntnis von sonstigen Risikofaktoren, Grunderkrankungen und der aktuellen Medikation unbedingt notwendig. Eine erweiterte Lipiddiagnostik unter Einbeziehung von LDL-Cholesterin,

HDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) und einer Ultrazentrifugations- oder Elektrophoreseauftrennung der Lipidpartikel zum Nachweis auch kleiner dichter LDL (sdLDL) sollte in längeren Zeitabständen (5–10 Jahre) auch bei koronargesunden Personen durchgeführt werden.

Befundinterpretation:

Triglyzeride: Starke interindividuelle Schwankungsbreite (nüchtern und nach Nahrungsaufnahme). Triglyzeridkonzentrationen > 400 mg/dl, unabhängig vom Status der Nahrungsaufnahme, müssen auf jeden Fall weiter abgeklärt werden. Die zufällige Entdeckung einer Nüchtern-Hypertriglyzeridämie erfordert zur weiteren Abklärung mindestens eine Cholesterinbestimmung.

- Triglyzeride < 130 mg/dl: günstig
- Hypertriglyzeridämien > 1000 mg/dl: Vorliegen von stark erhöhten Chylomikronen aufgrund einer Abbaustörung; Gefahr einer akuten Pankreatitis
- Häufigste Ursache von Hypertriglyzeridämien ist ein Verstoß gegen das Nüchterngebot.
- Bei Patienten von Intensivstationen ist häufig die Gabe von Lipidinfusionen die Ursache für stark lipämische Proben.

Gesamtcholesterin: Für die Definition einer Hypercholesterinämie ist entscheidend, ob sie behandlungsbedürftig ist. Die Risikobereiche für eine Arteriosklerose sind in **Tab. 2.1** zusammengefasst.

Erhöhte Messwerte finden sich auch nach langer Stauung (> 5 min) und bei aufrechter Körperlage (> 15 min).

Da sich die Cholesterinwerte beim Einzelnen i. A. lange stabil verhalten, reicht es, die Basisuntersuchungen ca. alle 2 Jahre durchzuführen, wenn nicht spezielle Hinweise für eine Hyperlipidämie vorliegen.

Differenzierung von HDL-, LDL- und VLDL-Cholesterin

Für die Bestimmung von HDL- und LDL-Cholesterin stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. VLDL-Cholesterin lässt sich näherungsweise mithilfe der Messung der Triglyzeridkonzentration oder nach Messung der Gesamt- sowie HDL- und LDL-Cholesterinkonzentration berechnen.

Bewertung der HDL-Cholesterinkonzentration: Etwa 25 % des Gesamtcholesterins im Serum wird beim Gesunden in der HDL-Fraktion transportiert. HDL_2 und HDL_3 haben eine protektive Funktion in Bezug auf die koronare Herzkrankheit. Zur Risikoabschätzung s. **Tab. 2.2**. Darüber hinaus gilt ein Gesamtcholesterin/HDL-Quotientenwert > 4 als ungünstig.

Tab. 2.1 Risikobereiche für Gesamtcholesterin (ohne weitere Risikofaktoren)

mmol	mg/dl	Risiko
< 6,0	< 200	keines (Idealbereich)
6,0–6,2	200–240	gering
6,2–6,7	240–260	mäßig
6,7–7,7	260–300	hoch
> 7,7	> 300	sehr hoch

Berechnung von VLDL- und LDL-Cholesterin: Liegen die Messwerte von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden vor, so kann eine rechnerische Abschätzung von VLDL- und LDL-Cholesterin vorgenommen werden (**Friedewald-Formel**).

Zur Berechnung der **VLDL-Cholesterinkonzentration** wird angenommen, dass die VLDL-Partikel durchschnittlich einen konstanten Triglyzeridanteil besitzen und deshalb aus der Triglyzeridkonzentration der Probe auf den VLDL-Gehalt geschlossen werden kann:

$$\text{Triglyzeride} < 160\,\text{mg/dl}: \frac{\text{Triglyzeride(mg/dl)}}{5} \approx \text{VLDL} - \text{Cholesterin(mg/dl)}$$

$$\text{Triglyzeride von } 160 - 400\,\text{mg/dl}: \frac{\text{Triglyzeride(mg/dl)}}{8} \approx \text{VLDL} - \text{Cholesterin(mg/dl)}$$

Bei Triglyzeridwerten > 400 mg/dl kann die Näherungsformel nicht mehr angewendet werden, da dann mit dem Vorliegen von Chylomikronen und anderen atypischen Lipoproteinen (Remnants, IDL) gerechnet werden muss.

Berechnung der LDL-Cholesterinkonzentration:

$$\text{LDL} - \text{Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL} - \text{Cholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5\ (\text{bzw. } 8)}$$

Diese Abschätzungen führen bei Triglyzeridwerten bis 200 mg/dl erfahrungsgemäß zuverlässigen Ergebnissen. Im Befund muss ersichtlich sein, dass LDL berechnet wurde. Zur Interpretation der LDL-Cholesterinwerte s. **Tab. 2.3**.

Tab. 2.2 Risikoabschätzung HDL-Cholesterin

HDL-Cholesterin (mg/dl)	kein Risiko	mäßiges Risiko	hohes Risiko
Frauen	> 65	45–65	< 45
Männer	> 55	35–55	< 35

Tab. 2.3 Risikoabschätzung LDL-Cholesterin

LDL-Cholesterin (mg/dl)	erhöhtes Risiko
< 100	ideal
< 150	tolerabel ohne Vorerkrankung und Risikofaktoren
≤ 200	mäßig
> 200	hoch

* Unabhängig von der Absoluthöhe des LDL-Cholesterins geht man auch von einem erhöhten Risiko aus, wenn eine ungünstige Relation zwischen HDL- und LDL-Cholesterin vorliegt (LDL-/HDL-Cholesterin-Quotient > 4: ungünstig).

Spezielle Lipidanalytik

Klassische Methode für die weitergehende Lipoproteindifferenzierung ist die Lipidelektrophorese. Die Referenzmethode ist die Ultrazentrifugation, die auch in der Routine die differenziertesten Ergebnisse liefert. Des Weiteren werden heute verstärkt Apolipoproteinbestimmungen und genanalytische Techniken eingesetzt.

Lipidelektrophorese: Nach der elektrophoretischen Auftrennung werden die Lipoproteine auf dem Agarosegel mit Polyanionen (Dextransulfat) präzipitiert. Die Gele befinden sich auf durchsichtigen Trägern und können mit einem Densitometer direkt vermessen werden. Unter Bezug auf das zuvor gemessene Gesamtcholesterin im Serum und unter Verwendung von Nomogrammen, die den unterschiedlichen Cholesteringehalt der Lipoproteinfraktionen berücksichtigen, kann quantitativ ausgewertet werden. Wird eine deutlich genauer auflösende **Gradientengelelektrophorese** durchgeführt, dann lassen sich auch normale LDL-Partikel von den kleinen dichten LDL-Partikeln (sdLDL) trennen.

Ultrazentrifugation: Die Referenzmethode für die Lipoproteinpartikeltrennung ist die Flotationsanalyse durch Ultrazentrifugation im Dichtegradienten. Die einzelnen Lipoproteinpartikel werden entsprechend ihrer Dichte getrennt und lassen sich für weitere Untersuchungen sogar isolieren. Wegen des hohen Aufwands wird die Ultrazentrifugation relativ selten durchgeführt. Sie erlaubt eine deutlich differenziertere Diagnostik mit Erfassung der LDL-**Subklassen** und der HDL-Subklassen.

Bestimmung von Apolipoprotein B: Besser als auf Basis des LDL-Cholesterins könnte das kardiovaskuläre Risiko vermutlich auf der Basis der Apo-B-Bestimmung abgeklärt werden. Hintergrund ist, dass jeder LDL-Partikel genau ein Apo-B-Molekül auf seiner Oberfläche trägt. Wenn vermehrt sdLDL vorhanden sind, dann liegen bei gleicher LDL-Menge mehr Apo-B-Moleküle und damit eine höhere Apo-B-Konzentration vor. Als Zeichen eines **erhöhten Risikos** gelten Apo-B-Konzentrationen **> 1,2 g/l**. Messbar ist das Apo-B z. B. mittels Immunnephelometrie. Da die i. A. als günstig betrachteten HDL Apo-A enthalten, kann in Analogie zum LDL/HDL-Quotienten ein Apo-B/Apo-A-Quotient gebildet werden. Ist dieser Quotient höher als 0,7, steigt das kardiovaskuläre Risiko, oberhalb eines Quotientenwertes von 1 nimmt das Risiko überproportional zu.

Lipoprotein (a): Lp(a) ist ein LDL-ähnliches Lipoprotein, bei dem das Apo-B-100 mit einem zusätzlichen Apo(a) verbunden ist. Es kommt normalerweise nur in geringsten Konzentrationen (< 10 mg/dl) vor. Lp(a)-Konzentrationen > 30 mg/dl scheinen eine Steigerung des LDL-bedingten Koronarrisikos zu bewirken. Lp(a)-Erhöhungen wurden bei Patienten mit überraschend frühem Herzinfarkt und scheinbar unauffälligem Lipidmuster gefunden. Der Plasmaspiegel von Lp(a) ist im Wesentlichen genetisch festgelegt und medikamentös oder durch Ernährungstherapie kaum zu beeinflussen. Lp(a) ist daher ein von allen anderen Lipidparametern **unabhängiger Risikofaktor der KHK**. Bei gleichzeitiger Erhöhung von LDL und Lp(a) muss wenigstens versucht werden, die LDL-Cholesterinkonzentration medikamentös deutlich zu senken. In speziellen Fällen kann Lp(a) durch Plasmapherese zumindest vorübergehend aus der Blutzirkulation entfernt werden. Gemessen werden kann Lipoprotein(a) beispielsweise mittels Immunnephelometrie, wobei die Ergebnisse als Lp(a)-Cholesterin angegeben werden.

3 Herz- und Kreislaufsystem

3.1 Enzyme und Proteine

3.1.1 Troponine

Troponine kommen in allen Muskelgeweben vor. Troponin I und Troponin T haben strikt herzspezifische Isoformen (**kardiale Troponine**). Ihre Konzentration im Blut kann zur Diagnose von Herzerkrankungen herangezogen werden.

Indikation:
- Verdacht auf akutes Koronar-Syndrom (ACS)
- Risikostratifizierung bei instabiler Angina pectoris
- Prognose und Therapieabschätzung bei Herzmuskelschädigung.

Probenmaterial: Probenmaterial ist **Serum** oder **Heparinplasma**. Troponine sind bei Raumtemperatur 1 Tag, im Kühlschrank 1 Woche haltbar. **Zeitreihenuntersuchungen** sollten nur aus **demselben** Untersuchungsmaterial und mit derselben Bestimmungsmethode gemacht werden.

Methodik: Troponine werden über einen **Immunoassay** bestimmt (LIA, CLIA oder ECLIA). Für die patientennahe Sofortdiagnostik gibt es **Schnelltests**.

Für **Troponin I** gibt es Testkits verschiedener Hersteller mit unterschiedlichen Antikörpern. Es gibt keine Standardisierung für diese Tests. Deshalb können die Ergebnisse der verschiedenen Verfahren untereinander stark variieren und sollten nicht direkt aufeinander bezogen werden.

Für **Troponin-T** gibt es dagegen nur einen einzigen Testhersteller.

Referenzwerte:
- **Troponin I** (Werte abhängig vom verwendeten Testsystem):
  - orientierender Schwellenwert für akuten Myokardinfarkt (AMI): 2,0 µg/l
  - Schwellenwert für den Ausschluss eines AMI: 0,3 (–1,0) µg/l
- **Troponin T:**
  - Schwellenwert für niedriges Risiko: 0,1 µg/l.

Beim ACS findet sich ein rascher Troponinanstieg (mindestens Wertverdoppelung innerhalb von 3 h).

3.1.2 Kreatinkinase (CK-MB)

Die Kreatinkinase besteht aus 2 Untereinheiten. Es gibt 2 verschiedene Untereinheiten – CK-M (muscle) und CK-B (brain) –, die auf verschiedene Weise miteinander kombiniert werden können:
- **CK-MM** insbesondere im Skelettmuskel
- **CK-BB** v. a. im Gehirn
- **CK-MB** hauptsächlich im Herzmuskel.

In der Diagnostik von Erkrankungen des Herzens spielt deshalb die **CK-MB** eine Rolle. Zur Diagnose der Kreatinkinase bei Muskelerkrankungen S. 563.

Indikation:
- klinisches Bild eines akuten Koronar-Syndroms (ACS)
- Verlaufsbeobachtug bei Patienten mit ischämischem Myokardschaden (Ausschluss eines Reinfarkts)
- Verlaufsparameter bei intravenöser Thrombolysetherapie.

Probenmaterial: Untersucht wird **Serum** oder **Heparinplasma**. Die Kreatinkinase ist bei Raumtemperatur mindestens 12 h, im Kühlschrank 3 Tage haltbar.

Methodik: Die **CK-MB-Massebestimmung** erfolgt mit immunologischen Verfahren (CLIA, ELISA) unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die an ein gemeinsames Epitop der M- und B-Untereinheit des CK-MB-Moleküls binden.

Die **Aktivitätsbestimmung der CK-MB** kommt heute kaum mehr zum Einsatz. Üblicherweise erfolgt sie durch immunologische Hemmung der M-Untereinheit.

Referenzwerte:
- **CK-MB-Masse:** bei Gesunden häufig nicht nachweisbar (< 0,7 µg/l); orientierender Schwellenwert für akuten Myokardinfarkt: 5–10 µg/l
- **CK-MB-Aktivität:** > 6 % der Gesamt-CK-Aktivität.

3.1.3 Myoglobin

Myoglobin ist nicht spezifisch für den Herzmuskel. Es gelangt aber aufgrund seiner niedrigen Molekülmasse bereits 2 h nach dem Ereignis über die Lymphe in die Blutbahn. Ein rascher Anstieg **ohne Hinweise** auf eine Ursache im Bereich der **Skelettmuskulatur** kann deshalb die **Verdachtsdiagnose** eines akuten **Myokardinfarktes** erhärten. Die biologische Halbwertszeit im Blut ist mit 5,5 h relativ kurz.

Indikation:
- Frühdiagnostik einer Herzmuskelschädigung (zusammen mit CK-MB und Troponin)
- Verlaufsparameter bei intravenöser Thrombolysetherapie
- Verlaufsparameter bei schweren Skelettmuskelerkrankungen.

Probenmaterial: Als Untersuchungsmaterial dient vorzugsweise **Heparinplasma** oder auch **Serum**. Myoglobin hält bei Raumtemperatur im Vollblut 1 h, im Serum 2 Tage und im Kühlschrank 1 Woche.

Methodik: Bestimmung über optische Messverfahren (Nephelometrie) oder ELISA.

Referenzwerte:
- Kinder bis 10 Jahre: ≤ 15 µg/l
- Frauen: 7–64 µg/l
- Männer: 16–76 µg/l.

3.2 Natriuretische Peptide

3.2.1 ANP

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ein **herzspezifisches Peptidhormon** und wird aus den myokardialen Vorhofzellen in das Blut freigesetzt: Es weist bei kardialer Insuffizienz erhöhte Plasmaspiegel auf. Ebenso korrelieren kardiale oder renale Störungen der Volumenhomöostase mit erhöhten ANP-Spiegeln.

Indikation:
- terminale Niereninsuffizienz
- Dialysepatienten
- Lungenarterienembolie
- Therapiekontrolle bei kongestiver Herzinsuffizienz.

Analytik: Wegen der **Instabilität des Markers** und der deshalb schwierigen Präanalytik wird eine Untersuchung meist nur für Studien durchgeführt. Der Nachweis erfolgt i. d. R. immunologisch.

3.2.2 BNP und NT-proBNP

Die natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP sind Spaltprodukte aus dem Vorläuferpeptid proBNP. Beide steigen im Blutplasma bei Herzinsuffizienz an und korrelieren mit
- dem Ausmaß der Herzinsuffizienz
- dem Therapieerfolg der medikamentösen Behandlung
- der Prognose der Herzinsuffizienz (auch nach Myokardinfarkt).

Indikation:
- Differenzialdiagnose der akuten Atemnot
- Stratifizierung, weitergehende Diagnostik und Therapie bei chronischer und akuter Herzinsuffizienz.

Präanalytik und Methodik: Beide Messgrößen lassen sich mit verschiedenen **Immunoassayverfahren** bestimmen:
- **BNP** mittels LIA im **EDTA-Blutplasma**
- **NT-proBNP** mittels ECLIA (Elektrochemilumineszenz) oder LIA im **Serum**.

Die klinischen Aussagen dieser beiden Messgrößen sind sehr vergleichbar, allerdings sind die Halbwertszeiten, Referenzbereiche und Einflussgrößen (z. B. Nierenfunktion) unterschiedlich. NT-proBNP hat die längere Halbwertszeit und ist in der unzentrifugierten Probe deutlich länger stabil (mindestens 24 h).

Referenzwerte: Siehe **Tab. 3.1**.

Diagnostische Bedeutung: BNP-Werte unter 100 pg/ml machen eine chronische Herzinsuffizienz unwahrscheinlich, bei 100–400 pg/ml ist diese unsicher und über 400 pg/ml sehr wahrscheinlich. Beim NT-proBNP sind diese Grenzen 400 pg/ml, 400–2000 pg/ml und über 2000 pg/ml.

Bei einem BNP-Cut-off von 100 pg/ml ergeben sich eine Sensitivität von 94 % (89–97 pg/ml) und eine Spezifität von 94 % (89–97 pg/ml) sowie ein positiv prädiktiver Wert von 92 % (85–96 pg/ml) und ein negativ prädiktiver Wert von 96 % (91–98 pg/ml) für eine Herzinsuffizienz. Die totale Richtigkeit der Entscheidung beträgt insgesamt 94%, was für einen Laborparameter sehr gut ist. Vergleichbar verhält sich das NT-proBNP.

Tab. 3.1 Referenzwerte für BNP und NT-proBNP

	BNP (pg/ml)	NT-proBNP (pg/ml)
Männer	< 100	< 88 (bis 50 Jahre), < 227 (über 50 Jahre)
Frauen	< 100	< 153 (bis 50 Jahre), < 334 (über 50 Jahre)

4 Hämatologie und Hämostaseologie

4.1 Blutzellsystem

DEFINITION
- **Hämatologie:** Die Hämatologie ist die Lehre von der Physiologie und Pathophysiologie des Blutes und der blutbildenden Organe. Sie befasst sich mit Erkrankungen des Blutes, Blutbildungsstörungen des Knochenmarks, Blutveränderungen durch immunologische Prozesse, Hämophilien (Störungen der Blutstillung) und Thrombophilien (Übergerinnbarkeit des Blutes).
- **Hämostaseologie:** ist ein Untergebiet der Hämatologie. Sie befasst sich mit den Blutgerinnungsstörungen, Hämo- und Thrombophilien.

Blutbildveränderungen treten nicht nur bei hämatologischen Erkrankungen auf, sondern sind Begleitphänomen einer Vielzahl von Erkrankungen. Ein erster Schritt zur Diagnose hämatologischer Erkrankungen ist die Erstellung eines (kleinen) **Blutbildes.** Es umfasst:
- Zellzahl der Erythro-, Leuko- und Thrombozyten
- Hämoglobinkonzentration (Hb) und Hämatokrit (Hkt)
- Erythrozytenindizes:
  - durchschnittliches Volumen eines Erythrozyten (mittleres korpuskuläres Volumen MCV)
  - mittlerer Hämoglobingehalt eines einzelnen Erythrozyten (mittlerer korpuskulärer Hb-Gehalt MCH)
  - Hämoglobinkonzentration aller zellulären Blutbestandteile (mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration MCHC).

Das **Differenzialblutbild** gibt zusätzlich Aufschluss über die verschiedenen Leukozytenpopulationen und Reifungsstadien der Blutzellen. Für die Abklärung hämatologischer Erkrankungen ist es fast immer unverzichtbar.

4.1.1 Präanalytik Hämatologie

Das kleine Blutbild wird heute nahezu ausschließlich mechanisiert erstellt (Blutbildanalyser). Auch die Leukozytendifferenzierung ist automatisiert und erfolgt nur in besonderen Fällen mikroskopisch, ebenso wie die morphologische Beurteilung von Erythrozyten und Thrombozyten.

Die Blutbildanalysatoren benötigen **antikoaguliertes Vollblut**, bereits minimale Koagelbildung verbraucht Thrombozyten und andere Zellen, was zu falsch niedrigen Zählergebnissen führt. Die meisten Geräte haben zwar einen „clot"-Detektor, aber nicht jedes Gerinnsel wird tatsächlich erfasst. Insbesondere Blutentnahmen aus Venenverweilkathetern machen immer wieder Schwierigkeiten. Ebenso sollte die unvollständige Füllung der EDTA-Probenröhrchen vermieden werden, da die Blutzellen hierbei zu hohen EDTA-Konzentrationen und hypertonen Bedingungen ausgesetzt werden können.

Probengewinnung

Siehe S. 496.

Probentransport und -aufbewahrung

Um das Blut für Laboruntersuchungen ungerinnbar zu machen, wird es mit bestimmten Antikoagulanzien versetzt, die sich bereits bei der Abnahme im Probenröhrchen befinden. **Tab. 4.1** gibt einen Überblick über gebräuchliche Antikoagulanzien und ihre Verwendung.

EDTA-Blut sollte bei **Raumtemperatur** transportiert und bis zur Messung aufbewahrt werden, auch die Lagerung für Nachkontrollen sollte bei Raumtemperatur erfolgen.

Nachkontrollen des Blutbilds sind bis 24 h nach Entnahme – bedingt – möglich:

Tab. 4.1 Häufig verwendete Antikoagulanzien und ihre Anwendungsgebiete (nach Dörner, Klinische Chemie, Thieme, 2009)

Antikoagulans	Einsatzgebiet	Farbcodierung*
ohne (mit Gerinnungsaktivator)	Klinische Chemie, Immunologie, Transfusionsserologie	rot oder weiß oder braun
K_2- oder K_3-EDTA	Hämatologie	lila oder rot
Na-Citrat 1 + 9 (0,109 oder 0,125 mol/l)	Gerinnung	hellblau oder grün
Na-Citrat 1 + 4 (0,109 mol/l)	BSG	schwarz oder violett
Li-Heparinat	Klinische Chemie	grün oder orange
Na-Fluorid	Glukose, Lactat	grau oder gelb

*Die an zweiter Stelle genannten Farbcodierungen sind lediglich in Deutschland anzutreffen. Die anderen sind international üblich.

- **Zellzahlergebnisse** sind bis 72 h stabil.
- Die Richtigkeit der automatisierten **Zelldifferenzierung** ist bis 24 h stabil.
- Die **Feinmorphologie** der Leukozyten bei der Mikroskopie verändert sich nach 2 h.
- Mittleres Thrombozytenvolumen (**MPV**), mittleres Erythrozytenvolumen (**MCV**) und Verteilungsbreite der Erythrozyten (**RDW**) steigen nach 2 h an.

Anstelle mit EDTA-Blut kann die Blutbilduntersuchung ersatzweise auch mit Heparinvollblut oder Citratvollblut (Verdünnnungseffekt!) erfolgen.

Cave: In ungefähr 0,1 % normaler Proben erzeugt EDTA eine Plättchenaggregation oder eine Thrombozyten-Leukozyten-Satellitenbildung, was zu falsch niedrigen Thrombozytenzahlen und möglicherweise erhöhten Leukozytenwerten führt. Nach der Erfahrung größerer Untersuchungen können 15 % aller Thrombozytopenien auf eine solche Pseudothrombozytopenie zurückgeführt werden. Deshalb ist die Bestimmung der Thrombozytenzahl aus Citratblut bei einer unklaren Thrombozytopenie obligat (z. B. mit speziellen CTAD-Röhrchen).

4.1.2 Erythrozyten

Hämatokrit

DEFINITION Hämatokrit (HCT) ist der prozentuale Anteil aller zellulären Bestandteile des Blutes am Gesamtvolumen des Blutes.

Indikation:
- Diagnostik und Therapiekontrolle bei Anämien und Polyglobulie
- Bestimmung als Rechengröße für Erythrozytenindex MCHC
- Diagnostik von Störungen des Wasserhaushalts.

Probenmaterial: Untersucht wird EDTA-Venenblut. Es ist im Kühlschrank 1 Woche haltbar.

Tab. 4.2 Referenzwerte für Hämatokritbestimmungen

Patient		Wert
Neugeborene	1.–4. Tag	0,52–0,68 (l/l)
Säuglinge	1.–2. Woche	0,47–0,63 (l/l)
	2.–4. Woche	0,38–0,51 (l/l)
	4.–12. Woche	0,30–0,38 (l/l)
Säuglinge + Kinder	> 12 Wochen und Kinder	0,31–0,40 (l/l)
Frauen		0,35–0,47 (l/l)
Männer		0,40–0,52 (l/l)

Methodik:
- **Zentrifugation:** In einer Einwegkapillare wird die Probe 10 min hochtourig zentrifugiert und das Volumen der sedimentierten Zellen im Verhältnis zum Volumen des Gesamtblutes angegeben. Die Einheit des Hämatokrit ist dimensionslos (Ergebnis z. B. 0,44). Häufig erfolgt die Angabe auch in Prozent (im Beispiel entsprechend 44 %).
- Indirekte Bestimmung: Im Hämatologieanalysator werden Erythrozytenkonzentration (RBC) und das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) gemessen und daraus der Hämatokrit berechnet:
  $HCT = MCV\ (fl) \times RBC\ (10^6/\mu l)$

Referenzwerte: Die Referenzwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht (**Tab. 4.2**)

Erythrozytenindizes

Erythrozytenindizes werden mithilfe des kleinen Blutbildes bestimmt. Als Grundlage dienen dazu der Hämatokrit, die Hämoglobinkonzentration und die Erythrozytenzahl.

DEFINITION Es gibt folgende Erythrozytenindizes:
- **MCV:** mittleres Zellvolumen (mean corpuscular/cell volume)
- **MCH:** mittleres Zellhämoglobin (mean corpuscular/cellular hemoglobin)
- **MCHC:** mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (mean corpuscular/cellular hemoglobin concentration)
- **RDW:** Größenverteilungsbreite der Erythrozyten (relative distribution width).

Indikation:
- Diagnostik von Anämien und Polyzythämien
- Verlaufskontrolle bei hämatologischen Bluterkrankungen
- Vorsorgeuntersuchung.

Probenmaterial: Als Probenmaterial dient EDTA-Vollblut. Es ist bei Raumtemperatur 1 Woche haltbar.

MERKE Vor der Untersuchung müssen die Blutzellen resuspendiert werden.

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Methodik:

Bestimmung der Erythrozytenzahl: Sie erfolgt durch **automatische Zellzählung** über Impedanzmessung (Coulter-Counter) oder Laserstreulichtmessung mit hoher Präzision durch Auszählung von mindestens 50 000 Zellen. Die mikroskopische Kammerzählung spielt keine Rolle mehr.

Bestimmung der Erythrozytenindizes:
- MCV (fl) = Hämatokrit (l/l) / Erythrozytenzahl (10^6/µl)
- MCH (pg) = Hämoglobin (g/l) / Erythrozytenzahl (10^{12}/µl)
- MCHC (g/dl) = Hämoglobin (g/dl) / Hämatokrit (l/l).

RDW: Die Darstellung der Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) erfolgt als Histogramm durch den Blutbildanalysator. Sie wird üblicherweise nicht in die Labor-EDV und damit auch nicht in die Befunde übernommen. Die RDW zeigt empfindlicher als das MCV das Vorhandensein auch geringer Subpopulationen größerer oder kleinerer Erythrozyten an.

Referenzwerte: Referenzwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht (**Tab. 4.3**).

Diagnostische Bedeutung:

MCV: Mittels des MCV-Wertes können Anämien in normo-, mikro- oder makrozytäre Formen eingeteilt werden. Solange bei einer beginnenden mikrozytären oder makrozytären Anämie nur eine relativ geringe Zahl abnormaler Erythrozyten vorliegt, ist das MCV kaum auffällig. Hier sind RDW und die mikroskopische Blutbilduntersuchung deutlich im Vorteil.

Tab. 4.3 **Referenzwerte für Erythrozytenbestimmungen***

Alter	Erythrozytenzahl (/pl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
Neugeborene 1.–4.Tag	4,5–5,8	108–123	34–40	30,1–33,8
1.–2. Woche	4,3–5,5	102–126	33–39	30,0–34,2
2.–4. Woche	3,5–4,7	100–116	33–40	32,2–35,8
Säuglinge	3,2–3,9	86–106	30–36	31,9–36,7
ältere Kinder	3,5–5,2	83–96	28–34	32,2–36,2
Frauen	3,8–5,2	81–100	26–34	31,4–35,8
Männer	4,4–5,9	81–100	27–34	31,5–36,3

Im hohen Alter nimmt die Hämoglobinkonzentration deutlich ab. Es ist daher auch mit einem Rückgang der Erythrozytenzahl zu rechnen.
* aus: Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2009

MCH: Anämien lassen sich nach dem MCH einteilen in:
- normochrom (MCH 28–34 pg)
- hypochrom (MCH < 28 pg)
- hyperchrom (MCH > 34 pg).

MCV und MCH sind bei den meisten Anämieformen gleichsinnig verändert.

MCHC: Aufgrund des parallelen Verhaltens von Hämoglobingehalt und Volumen des Einzelerythrozyten bleibt das MCHC bei vielen Veränderungen des roten Blutbildes unauffällig und ist daher von **eingeschränktem klinischen Nutzen**. Ein erhöhtes MCHC ist meistens artifiziell, z. B. beim Vorliegen von Kälteagglutininen, sollte aber mikroskopisch abgeklärt werden, da selten auch eine hereditäre Sphärozytose mit kugeligen Erythrozyten infolge eines Membrandefekts vorliegen kann.

Osmotische Resistenz

Indikation: Eine verminderte osmotische Resistenz findet sich bei der Sphärozytose.

Methodik: Zur Prüfung der osmotischen Resistenz wird jeweils ein Tropfen Blut zu verschieden stark hypotonen Kochsalzlösungen gegeben, nach Schütteln wird 3 h bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend fotometrisch der Hämolysegrad (minimale und maximale Hämolyse) festgestellt. Der Hämolysebeginn normaler Erythrozyten erfolgt erst bei einer Kochsalzkonzentration unter 0,46 %. Beginnt die Hämolyse bereits früher (Kochsalzkonzentration 0,46–0,9 %), so ist die osmotische Resistenz vermindert.

Erythrozytäre Enzyme

Defekte erythrozytärer Enzyme werden durch Bestimmung der jeweiligen Enzymaktivität in isolierten Erythrozyten nachgewiesen.

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH)

Indikation: Verdacht auf angeborenen G6PDH-Mangel (Favismus, X-chromosomaler Erbgang).

Probenmaterial: Hämolysat gewaschener Erythrozyten aus EDTA-Vollblut.

Methodik: Die Bestimmung erfolgt fotometrisch nach der in **Abb. 4.1** dargestellten Reaktionsgleichung.

Gemessen wird die Extinktionszunahme von NADPH bei 340 nm.

Referenzbereich: 7–20,5 U/g Hb.

Pyruvatkinase (PK)

Indikation: Verdacht eines angeborenen erythrozytären Pyruvatkinasemangels mit hämolytischer Anämie.



Abb. 4.1 **Reaktionsgleichung G6PDH**

Probenmaterial: Hämolysat gewaschener Erythrozyten aus EDTA-Vollblut.

Methodik: Die Bestimmung erfolgt photometrisch nach folgender Reaktionsgleichung: Das durch die PK entstehende Pyruvat wird durch das dem Test zugesetzte Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) und NADH + H^+ zu Laktat und NAD^+ umgesetzt (**Abb. 4.2**).

Gemessen wird dabei der Verbrauch an NADH durch Abnahme der Extinktion bei 340 nm.

Referenzwert: 11–19 U/g Hb.

Retikulozyten

Retikulozyten enthalten deutliche Mengen des endoplasmatischen Retikulums, das reich an RNA ist. Die RNA kann angefärbt werden, sodass die Retikulozytenzahl mikroskopisch bzw. durchflusszytometrisch bestimmt werden kann.

Indikation: Kontrolle der Erythropoese

- bei aplastischen und hämolytischen Anämien
- als Therapiekontrolle bei Eisenmangelanämie nach Eisensubstitution.

Probenmaterial: Untersucht wird EDTA-Venen- oder Kapillarblut. Die Probe ist im Kühlschrank 1 Tag haltbar.

Methodik:

- **Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau:** Dabei färbt sich die RNA in den Retikulozyten an und es kann die Anzahl der Retikulozyten pro 1000 Erythrozyten ausgezählt werden.
- Flowzytometrische Bestimmung nach Anfärben mit Fluoreszenzfarbstoffen.
- Zur Zählung im Blutausstrich s. S. 527.

Referenzwerte: Referenzwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht (**Tab. 4.4**). Die absolute Retikulozytenzahl lässt sich folgendermaßen errechnen:

Absolutzahl Retikulozyten (× 10^3/µl) = Promille Retikulozyten × RBC/1000

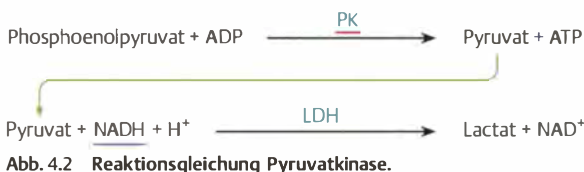


Abb. 4.2 Reaktionsgleichung Pyruvatkinase.

Tab. 4.4 Referenzwerte für Retikulozyten*

Patient	Alter	Wert (in %)
Neugeborene	1.–4. Tag	1,4–4,1
	1.–2. Woche	0,4–1,0
	2.–4. Woche	0,3–1,1
Säuglinge	4.–12. Woche	0,5–1,9
Säuglinge und Kinder	> 12. Woche	0,5–1,5
Frauen		0,8–4,1
Männer		0,8–2,5

*aus: Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2009

4.1.3 Hämoglobin und seine Vorstufen

Hämoglobin

Bei der photometrischen Hämoglobinbestimmung werden alle Hämoglobinformen in eine einzige stabile Form überführt. Dies ist nötig, da die einzelnen Hämoglobinvarianten unterschiedliche Absorptionseigenschaften und chemische Stabilitäten haben.

Indikation: Nachweis und Verlaufsbeurteilung von Anämien, Polyglobulien und Polyzythämien.

Probenmaterial: EDTA-Vollblut, im Kühlschrank 1 Woche haltbar.

Methodik: Das Hämoglobin wird in eine stabile Verbindung überführt, deren Konzentration photometrisch bestimmt wird.

- **Hämoglobincyanidmethode:** Das Blut wird verdünnt und gleichzeitig mit Kaliumferricyanid und Kaliumcyanid versetzt. Die Erythrozyten werden lysiert und das Hämoglobin freigesetzt. Das Hämoglobin reagiert mit Kaliumferricyanid, wobei das Eisen im Häm von Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert wird. Es entsteht primär Methämoglobin. Das Methämoglobin reagiert weiter mit Kaliumcyanid zu dem sehr stabilen Methämoglobin-CN, das eine spezifische Absorption bei 540 nm hat. Die Konzentration wird in einer Durchflussküvette photometrisch bestimmt.
- **Cyanidfreie Bestimmung:** Da Cyanid eine giftige Verbindung ist, gibt es heute Verfahren, die dem obigen Verfahren vorzuziehen sind. Als Reagens dienen hier Sodiumlaurylsulfat (SLS) oder Imidazol. Das jeweilige Reaktionsprodukt kann ebenfalls photometrisch bestimmt werden.

MERKE Sehr trübe Proben (z. B. bei schwerer Hyperlipidämie oder Leukozytose > 100000/µl) ergeben zu hohe Hämoglobinwerte.

Referenzwerte: Referenzwerte sind abhängig von Alter und Geschlecht (**Tab. 4.5**)

Tab. 4.5 Referenzwerte für Hämoglobin*

Patient	Alter	Wert (g/dl)
Neugeborene	1.–4. Tag	16,2–21,2
	1.–2. Woche	15,5–19,6
	2.–4. Woche	12,6–17,2
Säuglinge	4.–12. Woche	10,5–12,6
Säuglinge und Kinder	> 12. Woche	11,0–14,4
Frauen		11,7–15,7
Männer		13,3–17,7

*aus: Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2009

MERKE Für eine zutreffende Beurteilung der Hb-Konzentration ist ein normales Blutvolumen Voraussetzung. Bei akuten Blutungen und Infusionstherapie ist der Hb-Wert deshalb nur bedingt verwertbar.

Diagnostische Bedeutung: Hämoglobinkonzentrationen unter 11,5 g/dl bei Frauen und 13,5 g/dl bei Männern charakterisieren eine Anämie.

Hämoglobinvarianten

Indikation:
- Verdacht auf Kohlenmonoxidvergiftung
- Verdacht auf Methämoglobinämie bei Cyanose ohne Herzfehler
- bei unklaren Anämien.

Probenmaterial: EDTA- oder Heparinblut, bei Raumtemperatur wenige Stunden haltbar.

Methodik:
- **CO-Hämoglobin, Methämoglobin, Sulfhämoglobin:** photometrische Bestimmung bei verschiedenen Wellenlängen
- **Analyse der Hämoglobinfraktionen bei unklarer Anämie:** mittels Elektrophorese oder HPLC
- **HbF-Nachweis:** durch Differenzialfärbung eines Blutausstrichs (Kleinhauer-Betke-Färbung).

Referenzwerte:
- **CO-Hämoglobin:**
  - Nichtraucher: < 1,2 %
  - Raucher: < 8,2 %
- **Methämoglobin:**
  - Nichtraucher: < 0,8 %
  - Raucher: < 2,7 %
- **Sulfathämoglobin:** nicht nachweisbar
- **Hämoglobinfraktionen** (Erwachsener):
  - HbA_1: ca. 96 %
  - HbA_2: < 3,0 %
  - HbF: < 1,0 %.

Vorstufen der Hämsynthese

Störungen in der Hämsynthese äußern sich in einer gesteigerten Aktivität der δ-Aminolävulinsäuresynthetase, was wiederum zu erhöhten Werten von δ-Aminolävulinsäure und Porphyrinen im Urin führt. Diese können nachgewiesen werden.

Indikation:
- Verdacht auf hepatische Porphyrie
- Verdacht auf erythropoetische Porphyrie
- Bleivergiftung.

Probenmaterial: Spontanurin, besser 24-h-Urin; ggf. Stuhl- und Blutprobe.

MERKE Die Proben zum Nachweis der Porphyrien müssen dunkel und kühl aufbewahrt werden.

Methodik:

Qualitative Bestimmung von Porphobilinogen und Urobilinogen: Beide Substanzen reagieren mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich-Reagens) zu einem roten Farbstoff, der sich im Fall von Urobilinogen mit Chloroform ausschütteln lässt. Porphobilinogen lässt sich so auch quantitativ im Photometer messen.

δ-Aminolävulinsäure: Wird über Ionenaustauschchromatografie aus dem Urin isoliert und mit Ehrlich-Reagens und Acetylaceton umgesetezt. Es kann dann chromatografisch nachgewiesen werden.

Andere Porphyrine: Diese werden aus dem Probenmaterial extrahiert und mithilfe der Dünnschichtchromatografie aufgetrennt. Bei Bestrahlung mit UV-Licht zeigen die Porphyrine eine orangefarbene Fluoreszenz.

4.1.4 Leukozyten und Differenzialblutbild

Leukozyten im Vollblut

Indikation: Eine Leukozytenbestimmung erfolgt zur Diagnostik und Therapiekontrolle bei:
- Infektionen und Entzündungen
- Tumorerkrankungen, besonders Leukämien
- Knochenmarkdepression
- Infarkten, Verbrennungen und Vergiftungen
- Arzneimittelnebenwirkungen.

Probenmaterial: Die Bestimmung erfolgt mit EDTA-Vollblut (vorzugsweise Venenblut). Die Probe ist bei Raumtemperatur und pH < 6,5 ein Tag, bei pH > 7,5 nur 2 h haltbar.

Methodik: Bei allen Leukozytenbestimmungen werden im ersten Schritt die Erythrozyten mit einem Detergens lysiert.
- **Automatische Zählung:** mittels Impedanzmessung oder Laserstreulichtmessung.
- **Kammerzählung:** wird bei sehr niedrigen Leukozytenzahlen als Kontrolle zur automatisierten Zählung herangezogen. Dabei wird das Blut mit 3 %iger Essigsäure im Verhältnis 1:20 verdünnt, wobei die Erythrozyten hämolysieren. Gezählt wird in einer Neubauer-Kammer und aus dem Zählergebnis die Leukozytenzahl errechnet.

Auch die Differenzierung der Zellpopulation wird heute weitgehend automatisch durchgeführt. Die Präzision ist hierbei deutlich höher als bei der mikroskopischen Differenzierung, da 10 000–50 000 Einzelzellen von den Geräten untersucht werden. Es werden folgende Zellpopulationen erfasst:
- neutrophile segmentkernige Granulozyten
- Lymphozyten
- Monozyten
- basophile Granulozyten
- eosinophile Granulozyten.

Pathologische Leukozytenpopulationen und starke Veränderungen der normalen Zellpopulationen führen zu

Tab. 4.6 Referenzbereiche für Leukozyten*

Patient	Alter	Werte (/µl)
Neugeborene	bei der Geburt	9000–30000
	2 Wochen alt	5000–20000
Kinder	1–3 Jahre	6000–17500
	4–7 Jahre	5500–15500
	8–13 Jahre	4500–13500
Erwachsene		4300–10000

*nach: Dörner, Klinische Chemie, Thieme, 2009

Alarmmeldungen, die i. d. R. eine weitergehende mikroskopische Untersuchung erforderlich machen.

Referenzwerte: Die Leukozytenzählung variiert innerhalb eines Individuums erheblich. Die Referenzwerte sind stark vom Alter abhängig (**Tab. 4.6**).

Blutausstrich

Im Blutausstrich lassen sich morphologische Veränderungen der Blutzellen und quantitative Verschiebungen der Zellpopulationen bestimmen.

Indikation:
- Diagnostik von Leukozytosen und Leukopenien
- Infektionen
- Verlaufskontrolle von hämatologischen und malignen Krankheiten.

Probenmaterial: Für Ausstriche wird EDTA-Kapillar- oder Venenblut verwendet. Es muss bei Raumtemperatur aufbewahrt werden und darf nicht älter als 3 h sein. Ein getrockneter und fixierter Blutausstrich ist sehr gut haltbar.

Methodik: Ein stecknadelkopfgroßer Tropfen Blut wird auf dem Rand eines entfetteten Objektträgers aufgetragen. Anschließend wird ein geschliffener, 2. Objektträger im 30°-Winkel vor dem Tropfen aufgesetzt und der Blutstropfen langsam verstrichen. Nach Lufttrocknung (2 h) und Fixierung in Methanol kann der Ausstrich gefärbt werden. Die häufigste Färbung ist die nach **Pappenheim**. Durch Kombination von sauren (z. B. Eosin) und basischen Farbstoffen (z. B. Methylenblau) können die basischen und sauren Zellbestandteile komplementär angefärbt werden. Zur **Retikulozytenzählung** wird der Blutausstrich mit Brillantkresylblau gefärbt. Die RNA der Retikulozyten imponiert als blaue, netzartige Struktur oder blaue Granula. Bei V. a. Tropenerkrankungen (z. B. Plasmodien) wird die Romanowksy-Färbung angewendet.

Die Zellen sollten mikroskopisch separiert erkennbar sein – bei zu dickem Ausstrich muss das Prozedere wiederholt werden. Nur in der **Malariadiagnostik** kann ein Präparat als **„dicker Tropfen“** (s. Infektionserkrankungen S. A 553) angefertigt werden.

Die Ausstrichanfertigung, Färbung und mikroskopische Auffindung der Zellen können automatisiert werden.

Diagnostische Bedeutung: Zur diagnostischen Bedeutung der Veränderungen des weißen Blutbildes s. Blut und Blutbildung S. A 134 und Neoplastische Erkrankungen S A585.

Lymphozytentransformationstest

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) testet in vitro die zelluläre Immunität. Geprüft werden die Funktion der T-Zellen sowie die Interaktion von T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen.

Indikation:
- Abklärung eines zellulären Immundefektes
- Nachweis einer zellulären Immunität gegenüber einem bestimmten spezifischen Antigen
- Monitoring der zellulären Immunität nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation oder bei HIV-Infektion.

Methodik: Beim **LTT-Mitogentest** wird in einer 4-Tage-Kultur von Lymphozyten die Reaktion gegenüber bekannten Mitogenen wie Phythämagglutinin, Concanavalin A oder anti-CD 3 geprüft. Beim **LTT-Antigentest** wird die Reaktion auf spezifische Recall-Antigene wie Tuberkulin, Tetanustoxoid, Candida albicans oder CMV in einer weiteren Kultur getestet.

Granulozytenfunktionstest (NBT-Test)

Bei der Aktivierung von Granulozyten und Monozyten/Makrophagen durch Phagozytose werden intrazellulär eine Reihe von reaktiven Substanzen, z. B. Wasserstoffsuperoxid, Chloridradikale und Superoxidanionen (O_2^-) gebildet. Diese Substanzen werden ins Blut abgegeben und können dort gemessen werden. Bei Immundefekten ist die Bildung dieser Substanzen oft vermindert.

Indikation: Verdacht auf Immundefekt durch Fehlfunktion der Granulozyten (z. B. septische Granulomatose, Leukozytenadhäsionsdefekt).

Methodik: Aus Nitroblau-Tetrazolium (NBT), einem zunächst hellgelben löslichen Farbstoff, entsteht bei Anwesenheit von O_2^--Ionen ein rot-violetter unlöslicher Komplex, der aktive Zellen blau färbt. Unter dem Mikroskop wird der Anteil der blau gefärbten Zellen ausgezählt.

4.1.5 Thrombozyten

Bestimmung der Thrombozytenzahl

Indikation:
- Verdacht auf Thrombozytopenie oder Thrombozytose
- präinterventionelle Bewertung des Blutungsrisikos
- Beurteilung der Knochenmarkfunktion.

Probenmaterial: Venen- oder Kapillarblut (EDTA); bei Raumtemperatur 4 h haltbar.

Methodik: Mechanisierte Messmöglichkeiten für die Thrombozytenzählung sind
- Widerstandsmessverfahren (**Impedanzprinzip**)
- optische **Streulichtmethodik**

- **Durchflusszytometrische Bestimmung** (z.B. mittels markierter CD-61-Antikörper) oder
- Kombination der obigen Verfahren sowie
- **Kammerzählung** bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen (→ beim Einsatz moderner Blutbildanalyzer unnötig).

Referenzwerte:
- **Neugeborene:** 100–250 /nl
- **ältere Kinder** und **Erwachsene:** 150–450 /nl.

Messgrößen für die Beurteilung der Thrombozyten sind die Thrombozytenkonzentration, das mittlere Thrombozytenvolumen (**MPV**) und die Verteilungsbreite der Thrombozyten (**PDW**). Die Thrombozytenfunktion wird häufig in vitro mit der PFA-Methode (platelet function analyzer) oder anhand der Thrombozytenaggregation beurteilt.

Cave: EDTA kann eine Thrombozytenaggregation induzieren und so eine Thrombzytopenie vortäuschen (Pseudothrombozytopenie, S. 523).

Thrombozytosen: Es gibt primäre und sekundäre, reaktive Ursachen der Thrombozytenerhöhung (400–700/nl leicht, 700–900 moderat, > 900 schwer). Mit zunehmender Thrombozytenzahlerhöhung werden Funktionseinschränkungen immer wahrscheinlicher. Leichte, meist vorübergehende Thrombozytosen können sich auch funktionell durch Mobilisation des Milzpools an Thrombozyten ergeben. Reaktive Thrombozytosen finden sich nach Traumen, Operationen und Blutverlust. Eine konstante Erhöhung findet sich häufig bei chronischen Entzündungen (insbesondere Colitis ulcerosa), Splenektomie und Malignomen (insbesondere Bronchialkarzinom).

Thrombozytopenie: Siehe Blut und Blutbildung S. A 140.

Thrombozytenfunktionstests

Indikation:
- Verdacht auf Funktionsstörungen der Thrombozyten
- Überwachung einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern.

Methodik:

Bestimmung der In-vivo-Blutungszeit: Messung der verlängerten In-vivo-Blutungszeit. Am besten reproduzierbar ist dieses Verfahren, wenn mit einem Hilfsgerät definierte Schnittverletzungen am Unterarm gesetzt werden.

Bestimmung der In-vitro-Blutungszeit: Hierbei wird in vitro eine kapilläre Blutstillung durch Thrombozytenaggregation simuliert. Antikoaguliertes Blut fließt über eine Kapillare durch eine kleine Öffnung in einer Membran, deren Oberfläche mit aktivierenden Substanzen beschichtet ist. Durch die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten kommt es nach einiger Zeit zum Verschluss dieser Öffnung. Die Zeit bis zum Stillstand des Blutflusses wird als Verschlusszeit in Sekunden gemessen. Die Verschlusszeit kann nach Aktivierung mit Kollagen/Epinephrin oder mit Kollagen/ADP gemessen werden.

Aggregometrie: Thrombozytenreiches Citratplasma wird mit verschiedenen Aktivatoren (Adrenalin, Arachidonsäure, Kollagen, Ristocetin) inkubiert und die Zunahme der Lichttransmission als Maß der Thrombozytenaggregation gemessen.

Durchflusszytometrie: Bei der Durchflusszytometrie werden fluoreszenzmarkierte Antikörper gegen Membranproteine der Thrombozyten eingesetzt.

4.2 Blutgruppenserologie

DEFINITION Die Blutgruppenserologie ist ein Teilgebiet der Serologie und befasst sich mit der Analyse des Blutserums hinsichtlich seiner verschiedenen Blutgruppen.

Blutgruppenserologische Untersuchungen sind bis ins Detail verbindlich durch das Transfusionsgesetz (TFG) und nach §12 und §18 des TFG durch Richtlinien der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts als zuständige nationale Bundesbehörde geregelt.

4.2.1 Grundlagen

Auf den Erythrozyten des Menschen sind ca. 30 verschiedene Blutgruppen-Antigen-Systeme vorhanden. Damit lassen sich mehr als 600 verschiedene Blutgruppen definieren. Am bekanntesten – und für Bluttransfusionen bedeutendsten – sind die Merkmale (Antigene) des **A-B-Null-Blutgruppensystems (AB0)** und des **Rhesussystems (Rhesusfaktor)**. Außerdem spielt auch das **Kell-System** noch eine wichtige Rolle.

Die Blutgruppenantigene sind potenziell immunogen und können bei einem anderen Menschen die Bildung von **Allo-Antikörpern** auslösen. Zu den allgemeinen Eigenschaften und Funktionen der Alloantigene und Allo-Antikörper s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 438.

4.2.2 AB0-System

Die größte Bedeutung unter den Blutgruppen hat das AB0-System.

Blutgruppen des AB0-Systems: Im AB0-System finden sich auf der Membran der Erythrozyten entweder das **Antigen A oder B** bzw. es sind beide vorhanden (**Blutgruppe AB**) oder es fehlen beide (**Blutgruppe 0**). Biochemisch sind diese Blutgruppenantigene Oligosaccharide, die an Membranlipide gebunden sind. Die Spezifität der einzelnen Merkmale wird durch unterschiedliche endständige Zuckerreste bestimmt.

Das Blutgruppenmerkmal A kann nach der Antigen-Stärke und anderen serologischen Eigenschaften in die **Untergruppen A_1, A_2** und weitere schwache A-Varianten differenziert werden. Es gibt 10 Genotypen. Phänotypisch überdeckt das A_1-Antigen allerdings das A_2-Antigen, sodass es nur 6 häufige Phänotypen gibt (**Tab. 4.7**):

Die Blutgruppenantigene des AB0-Systems finden sich außer auf der Erythrozytenoberfläche auch auf vielen anderen Zellmembranen. In löslicher Form kommen sie bei etwa 80% der Bevölkerung auch in anderen Körperflüssigkeiten vor. Genetisch ist diese Eigenschaft dominant und wird mit dem sog. Sekretorsystem (Se/se) vererbt. Homozygote und heterozygote Merkmalsträger werden als Sekretoren bezeichnet.

Tab. 4.7 Genotypen und Phänotypen des AB0-Systems

Blutgruppe (Phänotyp)	mögliche Genotypen	Häufigkeit (%)
A_1	A_1A_1, A_1A_2, A_10	35
A_2	A_2A_2, A_20	10
B	BB, B0	8
0	00	44
A_1B	A_1B	3
A_2B	A_2B	< 1

Blutgruppenantigene: Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 439.

Transfusionsregeln im AB0-System: Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 441.

Ausgangssubstanz für die Synthese der Blutgruppenantigene ist die **H-Substanz**. In sehr seltenen Fällen (1/300000) findet man homozygot den Genotyp hh, bei dem der endständige Zuckerrest am Blutgruppenantigen fehlt. Bei diesem sog. **„Bombay"-Phänotyp** sind keine A, B bzw. H-Blutgruppenmerkmale vorhanden und im Serum finden sich anti-A, anti-B und das extrem seltene anti-H. Wegen dieser Antikörper gegen Erythrozyten der Blutgruppe 0 kommen für eine mögliche Transfusion nur Blutkonserven des Typs Bombay infrage.

Rhesussystem (Rhesusfaktor)

Das **Rhesus-(Rh)-System** ist nach dem AB0-Blutgruppensystem das zweitwichtigste in der Transfusionsmedizin. Hinsichtlich des **Morbus haemolyticus neonatorum** steht es sogar an erster Stelle: Die **Mutterschaftsrichtlinie** sieht bei der Erstuntersuchung die Bestimmung von Blutgruppe und Rhesusfaktor (D) sowie einen Antikörper-Suchtest auf irreguläre Antikörper vor.

Rhesusfaktoren: Im Rhesussystem sind 5 Hauptantigene serologisch erfassbar. Sie werden auch als Faktoren bezeichnet: **D, C, c, E** und **e**. Es handelt sich dabei um Proteine. Nach heutigem Kenntnisstand sind sie ausschließlich auf Erythrozyten zu finden.

Klinisch relevant ist v. a. das **Rhesusmerkmal D** und seine Berücksichtigung ist bei Bluttransfusionen zwingend vorgeschrieben.

Rhesus-Antikörper: Im Rh-System gibt es nur sehr selten natürliche Antikörper im Sinne von Isoagglutininen, daher enthält das Blutplasma bei Rhesus-negativen Menschen keine Antikörper gegen dieses Merkmal.

Rh-Antikörper sind **irreguläre, plazentagängige Immun-Antikörper** der IgG-Klasse. Durch Übertragung von Rh-positivem Blut auf Rh-negative Empfänger kann die Bildung von **Rhesus-Antikörpern** ausgelöst werden, was mit einer Häufigkeit von ca. 80% geschieht. Damit kann es bei neuerlicher Transfusion von Rh-positivem Blut zu einer Transfusionsstörung kommen. Irreguläre Rh-Antikörper der Mutter können nach diaplazentärem Transport die Erythrozyten eines Rh-positiven Kindes schädigen (Morbus haemolyticus neonatorum), da die Rh-Antigene bereits ab der 6. Schwangerschaftswoche auf den fetalen Erythrozyten ausgeprägt sind.

Rhesus-D-Merkmal: Das D-Merkmal kommt bei 85 % der Bevölkerung vor und besitzt eine besonders hohe Antigenität. Bei 0,6 % der Bevölkerung ist das D-Merkmal in einer abgeschwächten Form (D^{weak}) vorhanden. Fehlt das D-Merkmal (15 % der Bevölkerung), so bezeichnet man die Individuen als Rhesus negativ (D –). Die Bezeichnung erfolgt auch als d oder dd.

Das **D-Antigen** besitzt 6 Untergruppen (Partialantigene und D^{weak}). **D^{weak}** besitzt alle Antigen-Funktionen, aber nur in sehr geringem Ausmaß. Personen mit diesem Merkmal gelten als Rhesus positiv. Ein unvollständiges D-Antigen bezeichnet man als **$D^{partial}$**. Personen mit diesem Merkmal besitzen nur einige der D-Epitope und können gegen die Epitope, die ihnen fehlen, Antikörper bilden. Als Spender gelten sie als positiv, als Empfänger sind sie negativ.

Nicht-D-Rhesussystem (C, c, E, e): Die Faktoren C, c, E und e werden auch als Begleitfaktoren bezeichnet. Unter ihnen haben E und als nächstes c die größte Immunogenität, sie ist aber weitaus geringer als die des Rhesusfaktors D. Grundsätzlich kann zwar jeder Mensch, der die Antigene C, c, E, e nicht besitzt, nach Erhalt von Fremdblut mit solchen Antigen-Eigenschaften Antikörper entwickeln, dies geschieht jedoch viel seltener als beim Rh-Faktor D. Wie für den D-Faktor gibt es Testseren zum Nachweis von C, c, E und e auf den Erythrozyten des Patienten.

Analog zum D^{weak} gibt es das Merkmal **C^{weak}** als seltene Variante des Merkmals C (Häufigkeit 1,3 %).

Transfusionsregeln im Rhesussystem:

- **Im Regelfall:** Nur die Merkmale zuführen, die der Patient selbst exprimiert. Unbedingt muss das Merkmal D beachtet werden; bei Vorliegen entsprechender Antikörper auch die Merkmale D, C, c, E, e, C^w.
- **Im Notfall:** Möglichst D beachten, zwingend bei Anti-D-Trägern.
  Ausnahmsweise können einem Rh-negativen Patienten Rh-positive Konserven transfundiert werden, wenn im Serum des Patienten keine aktiv gebildeten Anti-D-Antikörper nachweisbar sind (ggf. Notfallpass beachten). Keine Folgen hat die Übertragung von Rh-negativem Blut auf einen Rh-positiven Empfänger, sodass Rh-negatives Blut im zeitkritischen Notfall ohne Rh-Testung „universell" eingesetzt werden kann.
- **Personen mit D^{weak}** gelten als Empfänger und als Spender als D positiv, dürfen also Rh-positives Blut transfundiert bekommen.
- **Personen mit $D^{partial}$** gelten als Empfänger als D negativ und dürfen deshalb nur Rh-negatives Blut transfundiert bekommen.

Siehe auch Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A 439.

Kell-System

Das **Kell-System** weist **2 Hauptantigene** K (Kell, K1) und k (Cellano, K2) auf. Irreguläre IgG-Antikörper gegen die Blutgruppe K können schwere hämolytische Transfusi-

onsreaktionen und einen Morbus haemolyticus neonatorum auslösen.

92 % der Mitteleuropäer bilden **kein** Kell-Antigen. Sie sind Kell-negativ (homozygot kk). 8 % tragen das Kell-Antigen (7,8 % heterozygot Kk, 0,2 % homozygot KK). Kell-Antigene sind stark antigen. Deshalb sollten Erythrozytenkonzentrate immer Kell-verträglich transfundiert werden.

Thrombozyten- und leukozytenspezifische Antigen-Systeme

Auch Antigene auf Thrombozyten und Leukozyten können klinische Relevanz haben. Es handelt sich dabei um:

- **HPA** (human platelet antigenes) auf den Thrombozyten. Eine Inkompatibilität kann die Ursache für eine Neugeborenen-Alloimmunthrombozytopenie sein.
- **HLA** (human lymphocyte antigenes) auf den Lymphozyten. Diese sind identisch mit den MHC-I- und -II-Komplexen (major incompatibility complex), die auf fast allen Zellen im Körper vorkommen. Sie spielen deshalb auch in der Transplantationsmedizin eine wichtige Rolle.
- **HNA** (human neutrophil antigenes) auf den neutrophilen Granulozyten.

4.2.3 Untersuchungsverfahren und Qualitätssicherung

Identitätssicherung

MERKE **Verwechslungen** sind die **häufigste Ursache** für schwere hämolytische Transfusionsstörungen. Daher muss die Identität von Patient, Blutprobe und Blutprodukt absolut gesichert sein und hat höchste Priorität!

- Ist der Patient ansprechbar, sollte er bei der Probenentnahme nach Namen und Geburtsdatum gefragt werden, um Verwechslungen vorzubeugen.
- Probenröhrchen mit Namen, Vornamen und Geburtsdatum beschriften.
- Anforderungsschein ebenso ausfüllen; zusätzlich Angaben zu Voruntersuchungen und Anamnese machen.
- Sind die Daten des Patienten nicht bekannt, muss ihm eine eindeutig identifizierbare Notfall-ID gegeben werden.

Probenmaterial

Die Blutentnahme **erfolgt nur** für den Zweck der blutgruppenserologischen Untersuchung. Das Blut wird aus einer peripheren Vene entnommen. Durch den Zugang dürfen vorher keine Infusionslösungen oder Medikamente verabreicht worden sein.

In der Regel wird EDTA- oder Citratblut gewonnen. Für die Kreuzprobe und den Antikörper-Suchtest dient Blut ohne Zusätze.

Proben für die Blutgruppenbestimmung sind im Kühlschrank mehrere Tage, für die Kreuzprobe höchstens 3 Tage haltbar.

Blutgruppenbestimmung

Indikation:

- Schwangerenvorsorge
- Neugeborenenvorsorge
- forensische Hämogenetik
- Vorbereitung einer Transfusion
- Notfallausweis
- Transplantation.

Bestimmung: Testprinzip zur **AB0-Bestimmung** wie auch zur **Rhesusfaktorbestimmung** ist der **Hämagglutinationstest**. Verschiedene Methoden stehen dafür zur Verfügung (S. 507).

MERKE Die Rh-Bestimmung muss grundsätzlich im doppelten Ansatz mit **2 verschiedenen** Antiseren durchgeführt werden.

Antikörper-Bestimmung

Indikation:

- Vorbereitung einer Transfusion
- Anämie unklarer Genese
- Transfusionsreaktion
- positive Verträglichkeitsprobe
- Schwangerenvorsorge.

Methodik: Zur Identifizierung irregulärer Antikörper werden der Antikörper-Suchtest, die Antikörper-Differenzierung und der Coombs-Test eingesetzt.

Vorbereitung einer Transfusion

Sie erfolgt durch **Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe)** und **AB0-Identitätstest (Bedside-Test)**. Siehe Immunologie und rheumatologische Erkrankungen S. A439.

4.3 Hämostase

Zu den Grundlagen der Hämostase s. Blut und Blutbildung S. A136.

4.3.1 Probenmaterial

Venenblut (S. 496):

- Transportzeit nicht mehr als 2 h
- Zentrifugation bei 1500 × g für mindestens 10 min
- Messungen möglichst innerhalb von 2 h nach der Blutentnahme durchführen
- Können die Untersuchungen nicht innerhalb 4 h nach der Blutentnahme abgeschlossen werden, muss das Citratplasma bei –70 °C eingefroren werden.

4.3.2 Plasmatische Gerinnung

Thromboplastinzeit, Quick-Wert und INR

Indikation:

- Einstellung und Kontrolle der oralen Antikoagulanzientherapie mit Cumarinen
- Nachweis von angeborenen oder erworbenen Mangelsituationen der Faktoren II, V, VII und X einschließlich präoperativem Screening (extrinsic system)
- schwerer Vitamin-K-Mangel
- Beurteilung der Lebersyntheseleistung (oft in Verbindung mit der CHE-Bestimmung)
- Hinweis auf Vergiftungen mit Kumarinen und verwandten Substanzen.

Methodik: Durch Inkubation von Citratplasma mit einer optimalen Menge Thromboplastinreagens (enthält rekombinantes oder aufgereinigtes Gewebethromboplastin TF) und Kalzium wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst und die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird gemessen; alternativ kann die Bestimmung auch mit chromogenem Substrat erfolgen (S. 504).

Das Ergebnis der Messung wird in Sekunden angegeben und als **Gerinnungszeit** (= **Thromboplastinzeit**, TPZ, oder **Prothrombinzeit**) bezeichnet. Die TPZ kann in den Quick-Wert oder die International Normalized Ratio (INR) umgerechnet werden. In Europa ist die TPZ als Messgröße unüblich.

- **Quick-Wert:** Der Quick-Wert wird aus der TPZ über eine Referenzkurve ermittelt. Als Referenzwert gilt die Gerinnungszeit in einem unverdünnten Plasmapool, die gleich 100 % gesetzt wird.
- **INR-Wert:** Der INR-Wert entspricht dem Verhältnis der TPZ des Patienten zur TPZ eines Referenzkollektivs:
  $INR = TPZ_{Patient} / TPZ_{Referenz}$ $(= \text{Prothrombinratio})^{ISI}$

Quick-Wert und TPZ sind stark vom verwendeten Reagens und Gerät abhängig. Prinzipiell gibt es keinen Grund, eine andere Größe als den am besten standardisierten INR zu verwenden. Durch die Korrektur um einen geräteabhängigen Faktor (ISI) ist die INR laborunabhängig.

Auswertung: Referenzbereiche: INR: 1,15–0,85, Quick-Wert: 70–130 %.

Von klinischer Bedeutung sind nur **Verlängerungen der TPZ** bzw. entsprechende Veränderungen der daraus abgeleiteten Messgrößen. **Verminderungen des Quickwertes** bzw. Anstieg des INR finden sich bei Faktorenmangel im exogenen System oder Mangel von Fibrinogen, Therapie mit oralen Antikoagulanzien (die Zielbereiche des INR richten sich nach dem Thromboserisiko), Vitamin-K-Mangel bei Leberschaden, intensiver Heparintherapie oder Vorliegen von Hemmkörpern.

- Quick-Wert < 25 %: ausgeprägte hämorrhagische Diathese
- Quick-Wert < 10 %: Neigung zu spontanen Blutungen.

Werden Quick-Werte < 10 % gemessen und gibt es keine Anzeichen von Blutungen, muss eine präanalytische Ursache ausgeschlossen werden (z. B. Heparinkontamination der Probe insbesondere bei Probenentnahme aus zentralen Zugängen). Dazu ist die Analytik unbedingt mit neuem Untersuchungsmaterial zu überprüfen.

Bei gesicherten Quick-Werten < 10 % muss eine prophylaktische Therapie erwogen werden: Gabe von sofort wirkendem Prothrombinkomplexkonzentrat oder Vitamin-K-Präparaten. Ein ausreichender Anstieg des Prothrombinkomplexes im Blut erfolgt allerdings erst nach einigen Stunden, wenn die Faktoren des Prothrombinkomplexes durch Neusynthese regeneriert wurden. Die Wirksamkeit von Vitamin-K-Präparaten ist nur bei einem tatsächlichen Vitamin-K-Mangel gegeben. Besteht der Verdacht auf Cumarinintoxikation bei Suizid oder Münchhausen-Syndrom ist die Cumarinbestimmung im Blut mittels HPLC erforderlich.

Störungsmöglichkeiten sind Lupusantikoagulans, Hirudin und andere direkte Thrombininhibitoren, sowie Hämolyse und Lipämie (→ bei Lipidämie: Wahl einer längeren Wellenlänge).

POCT („point of care"-Testung) und Patientenselbstkontrolle: Zur patientennahen oder Bedside-Messung wurden portable Geräte und Testverfahren zur Messung der aktivierten Gerinnungszeit (ACT = activated clotting time) aus Vollblut entwickelt. Thrombin aus der Patientenprobe spaltet ein synthetisches Substrat, wobei eine elektroaktive Ammoniumverbindung freigesetzt wird. Mittels elektrochemischem Sensor wird amperometrisch die Zeit gemessen, bis diese Ammoniumverbindung aufgrund der ablaufenden Gerinnungskaskade nachweisbar wird. Als Ergebnis wird üblicherweise der INR-Wert ausgegeben.

Partielle Thromboplastinzeit

Indikation:

- Screening-Test für das endogene (intrinsische) Gerinnungssystem
- V. a. ausgeprägten, selektiven Mangel der Einzelfaktoren II, V, X sowie Fibrinogen
- Dosierungseinstellung und Therapieüberwachung der Antikoagulation mit Heparin.

Methodik: Die Plasmaproben werden mit Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator (Kaolin oder Celite) vorinkubiert, was die intrinsische In-vivo-Aktivierung durch Faktor XII und Oberflächenkontakt (Endothelläsion) simuliert. Nach Zugabe von Ca^{2+} wird die Gerinnungszeit (s) bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen.

Der Bestimmung der aPTT liegt der Ablauf der gesamten Gerinnungskaskade von der Kontaktaktivierung bis zur Fibrinbildung zugrunde, daher sind viele Einflussmöglichkeiten gegeben. Um diese zu minimieren, sollten möglichst frisch gewonnene Citratplasmaproben untersucht werden. Bei der Blutentnahme und Zentrifugation (Raumtemperatur) muss eine Schädigung der Thrombozyten vermieden werden, da sonst heparinneutralisierender Plättchenfaktor 4 freigesetzt wird.

Auswertung: Der **Referenzbereich** ist reagensabhängig. Üblicherweise ist ein Bereich von 20–34 (max. 40) s normal. Aufgrund der interindividuellen Unterschiede und der mangelnden Standardisierung ist es sinnvoll, dass bei Patienten, die mit Heparin therapiert werden sollen, vor

Therapiebeginn ein aPTT-Basiswert bestimmt wird (individualisierte Referenzierung).

Verlängerungen der aPTT ergeben sich bei isoliertem oder kombiniertem Faktorenmangel des endogenen (v. a. FXII) oder auch des exogenen Systems, bei hohen Spaltproduktkonzentrationen, bei Heparintherapie und beim Vorliegen von Hemmkörpern. Hierzu gehört z. B. das Vorliegen von Lupusantikoagulans und ähnlichen Substanzen, wobei der Effekt variabel und stark reagenzabhängig ist. Eine **verkürzte aPTT** lässt sich bei Hyperkoagulabilität und Thrombozytosen (Erhöhung des Plättchenfaktors 4) beobachten.

Störungsmöglichkeiten:
- aPTT ↓ : Östrogene, orale Kontrazeptiva
- aPTT ↑ : Heparin, orale Antikoagulanzien, Diphenylhydantoin, Naloxon oder Röntgenkontrastmittel.

Gegensinnige Einflüsse (z. B. Mangel eines Faktors und gleichzeitige Erhöhung anderer Faktoren) können sich kompensieren. Eine normale aPTT schließt daher einen relevanten Faktorenmangel nicht absolut aus.

Heparintherapie: Das Therapieziel bezüglich der Verlängerung der PTT wird diagnoseabhängig individuell festgelegt (oft ca. 2-fache Verlängerung der PTT). Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin setzt sofort nach der Injektion ein und nimmt aufgrund der kurzen Halbwertszeit von nur ca. 1,5 h allerdings rasch wieder ab. Daher ist die Beachtung dieser Zeitabhängigkeit bei der Beurteilung der Überwachung der Heparintherapie mittels der aPTT wichtig. Fraktionierte Heparine können mit der aPTT schlecht oder gar nicht einem Monitoring unterzogen werden. Für Näheres s. Pharmakologie S. 367.

Thrombinzeit

Indikation:
- Überwachung der fibrinolytischen Wirkung einer Lysetherapie (z. B. mit Streptokinase)
- Überprüfung der Heparintherapie
- Nachweis von Störungen der Fibrinbildung bei ausgeprägtem Fibrinogenmangel
- Suchtest für Thrombininhibitoren.

Methodik: Das Reagens enthält eine definierte Menge Thrombin. Nach Zugabe zum Citratplasma wird die Gerinnungszeit (s) gemessen.

Auswertung: Der Referenzbereich ist reagensabhängig, orientierend kann von 14–20 s ausgegangen werden. Von klinischer Bedeutung sind nur Verlängerungen der TZ. Zur Interpretation der Werte werden i. A. die Ergebnisse zweier weiterer Gerinnungstests benötigt, nämlich PTT und Batroxobinzeit (Reptilasezeit). Die TZ ist **verlängert** bei vermindertem Fibrinogen oder qualitativ verändertem Fibrinogen (Dysfibrinogen), in Gegenwart von Heparin, Paraproteinen oder Fibrinogen-(Fibrin-)Spaltprodukten.

Batroxobinzeit (Reptilasezeit): Batroxobin ist ein proteolytisches Enzym aus einem Schlangengift (Bothrops atrox), das Fibrinogen unter Abspaltung des Fibrinopeptids A umsetzt. Zur Messung wird Citratplasma mit Batroxobin inkubiert und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt gemessen (Referenzbereich: 16–22 s). Eine normale Batroxobinzeit bei verlängerter Thrombinzeit spricht für die Gegenwart von Heparin in der Probe. Eine gleichzeitige Verlängerung von Batroxobin- und Thrombinzeit kann durch Fibrinogenspaltprodukte bzw. Störungen des Fibrinogens bedingt sein.

Fibrinogen

Indikation:
- V. a. erhöhten Fibrinogenverbrauch (z. B. bei der disseminierten intravasalen Gerinnung)
- Thrombophiliediagnostik
- Zustände mit erhöhter Fibrinogenkonzentration (z. B. Akute-Phase-Reaktion).

Methodik: Bestimmung nach Clauss: Citratplasma wird mit einem großen Überschuss Thrombinreagenz, das bereits Kalziumchlorid und andere Additiva enthält, inkubiert. Die Gerinnungszeit hängt aufgrund des Thrombinüberschusses weitestgehend nur vom Fibrinogengehalt der Probe ab. Schwierigkeiten ergeben sich nur bei sehr niedrigen Fibrinogenkonzentrationen, die eine Testwiederholung mit erhöhter Probenmenge erforderlich machen. Die gemessenen Gerinnungszeiten müssen anhand einer Kalibrationskurve ausgewertet werden und erlauben die Angabe der Stoffmenge Fibrinogen (in g/l bzw. mg/dl). Zu beachten ist, dass bei Vorliegen von Fibrin(ogen)spaltprodukten falsch lange Gerinnungszeiten und damit falsch niedrige Fibrinogenmessergebnisse vorkommen können.

Erhöhte Plasmawerte des in der Leber gebildeten Fibrinogens finden sich bei Störungen des Gallenabflusses, bei Bronchial- und Pankreaskarzinomen und bei entzündlichen Prozessen. Fibrinogenmangel tritt bei Leberzirrhose, Hyperfibrinolyse und Verbrauchskoagulopathien auf. Blutungsneigung findet man nur dann, wenn andere Gerinnungsfaktoren oder die Thrombozytenzahl vermindert sind.

Referenzbereich: Dieser beträgt ca. 1,8–3,5 g/l bzw. 180–350 mg/dl. Es liegt keine Geschlechtsabhängigkeit vor, mit zunehmendem Alter wird allerdings eine geringfügige Zunahme der Fibrinogenkonzentrationen beobachtet.
- **Fibrinogen ↓:** bei Verbrauchskoagulopathie (DIC), nach Thrombolysetherapie, bei Lebersynthesestörung, Verlust in den extrazellulären Raum (z. B. Aszitesbildung, Schock, Verbrennungen), vermehrtem Abbau (z. B. bei Karzinomen) oder angeborener Hypo- oder Afibrinogenämie
- **Fibrinogen ↑:** Akute-Phase-Reaktion, vorübergehend nach Operationen, Traumen, Myokardinfarkt und Infektionen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Neoplasien, Alter.

Klinisch bedeutsam sind Verminderungen < 1,0 g/l. Vorübergehend erhöhte Fibrinogenwerte finden sich bei der Akute-Phase-Reaktion. Dauerhaft erhöhte Fibrinogenkonzentrationen > 4,5 g/l sind ein Risikofaktor für das Auftreten von Thrombosen und kardiovaskulären Erkrankungen.

Antithrombin

Indikation:
- Thrombophiliediagnostik
- Diagnostik eines Antithrombinmangels (s. Blut und Blutbildung S. A 147).

Methodik:

Verfahren über Faktor II: Citratplasma wird mit einem Thrombinüberschuss und Heparin inkubiert. Antithrombin aus der Probe hemmt einen Teil des vorgelegten Thrombins. Das restliche Thrombin setzt ein synthetisches Substrat um und wird kinetisch bestimmt (bei 405 nm). Die Steigung der Absorptionskurve korreliert mit dem Antithrombingehalt der Probe und wird anhand einer Kalibrationskurve, die mit Normalplasmaverdünnungen erstellt wird, ausgewertet.

Hirudin, das beim Vorliegen von Heparin-Antikörpern (HIT) eingesetzt wird, stört dieses Verfahren zur Antithrombinbestimmung, da es wie Antithrombin die Thrombinaktivität hemmt. Es kommt zu falsch niedrigen Messresultaten.

Verfahren über Faktor Xa: Alternativ und weniger störanfällig kann ein Testverfahren mit einem chromogenen Substrat angewendet werden, hier erfolgt die Bestimmung über die Inaktivierung von Faktor Xa. Dazu wird das Plasma mit Faktor Xa und Heparin im Überschuss inkubiert und anschließend die Restaktivität des Faktors Xa mithilfe eines chromogenen Substrats bestimmt.

Auswertung: Unauffällig ist eine Antithrombinaktivität von 70–120% der Norm.

Protein C

Indikation: Diagnostik angeborener und erworbener Mangelzustände.

Methodik: Vorteilhaft ist die parallele Durchführung eines Aktivitätstests und einer Antigen-Bestimmung unter Verwendung eines spezifischen Antikörpers für carboxyliertes Protein C, das nur bei ausreichender Verfügbarkeit von Vitamin K vorliegt.

Beim **Aktivitätstest** wird Protein C aus der Patientenprobe mit einem speziellen Aktivator (Giftextrakt aus der Schlange Agistrodon contortrix) in aktives Protein C überführt, das dann aus einem chromogenen Substrat einen Farbstoff freisetzt. Dieser wird bei 405 nm fotometrisch gemessen. Die Steigung der Absorptionszunahme korreliert mit der Protein-C-Aktivität und wird anhand einer Bezugskurve (Normalplasmaverdünnungen) ausgewertet. Da auch nichtcarboxyliertes Protein C in dieser Reaktion eine Teilaktivität besitzt, kann in diesem Fall ein Protein-C-Mangel nicht richtig eingeschätzt werden. Werden Patienten mit dem Proteaseinhibitor Aprotinin (Trasylol) behandelt, können sich falsch niedrige Protein-C-Aktivitäten ergeben. Daher erhöht die zusätzliche Bestimmung der Protein-C-Proteinmenge (**Antigen-Test**) die diagnostische Zuverlässigkeit.

Auswertung: Im Allgemeinen gelten beim Aktivitätstest 70–140% der Norm als unauffällig. Die Referenzwerte der Antigen-Tests sind variabel (herstellerabhängig).

Protein S

Indikation: Diagnostik angeborener und erworbener Mangelzustände.

Methodik: Es werden Aktivitäts- und Antigen-Tests eingesetzt.

Aktivitätstest: Die verdünnte Plasmaprobe wird mit Protein-S-freiem Plasma gemischt und der Mischung werden dann ein Faktor-Xa-haltiges Reagens, aktiviertes Protein C und Phospholipide zugesetzt. Nach einer entsprechen Vorinkubationszeit wird Kalciumchlorid zugegeben, um die Gerinnung auszulösen. Unter diesen Bedingungen ist die Gerinnungszeit direkt proportional zur Protein-S-Konzentration in der Plasmaprobe.

Freies Protein-S-Antigen: Möglich sind ELISA-Verfahren mit monoklonalen Antikörpern für freies Protein S oder Agglutinationstests. Hier werden C4b-beschichtete Latexpartikel verwendet, die eine große Affinität für das freie Protein S in Gegenwart von Ca^{2+} haben. Als Nächstes wird ein ebenfalls an Latexpartikel gebundener monoklonaler Anti-Protein-S-Antikörper zugegeben. Diese Latexpartikel binden über eine Antigen-Antikörper-Reaktion unter Ausbildung von Immunkomplexen an das bereits gebundene Protein S der ersten Reaktion. Der Agglutinationsgrad wird als Trübung gemessen und ist direkt proportional zur Konzentration des freien Protein S in der Probe.

Auswertung: Die Protein-S-Aktivität ist geschlechtsabhängig und beträgt normalerweise für Männer 69 bis > 130%, Frauen 58–114% und für Frauen mit Ovulationshemmern 48–106%. In der Praxis, leider auch durch die Testqualität mitbedingt, gibt es erhebliche Überlappungen zwischen Normalbereich und subnormalem Bereich.

APC-Resistenz

Indikation: Diagnostik einer Faktor-V-Leiden-Mutation (90%) bzw. eines Faktor-V-Cambridge (selten). Die APC-Resistenzbestimmung ist ein Suchtest für das Vorliegen einer Resistenz des Faktors V gegenüber aktiviertem Protein C.

Methodik: Die Messung der APC-Resistenz erfolgt über eine modifizierte PTT oder einen verdünnten Russell's viper venom test (RVVT). Das Protein C im Patientenplasma wird mit einem Aktivator (aus Schlangengift) aktiviert und mit einem aPTT- bzw. RVVT-Reagens inkubiert. Die Gerinnung wird durch Zugabe von Kalciumchlorid gestartet und die Gerinnungszeit gemessen. Diese ist bei der Faktor-V-Leiden-Mutation verkürzt im Vergleich zu einem 2. Test mit Normalplasma. Zur Beurteilung wird eine Ratio gebildet. Die APC-Resistenzbestimmung wird verfahrensabhängig u. a. beeinflusst durch Kumarintherapie, Heparintherapie und Lupusantikoagulanzien.

Auswertung: Ratiowerte unterhalb eines testabhängigen Cut-off-Wertes sprechen für eine Faktor-V-Leiden-Muta-

tion, die durch eine PCR-Mutationsanalytik abgeklärt werden sollte.

Prothrombinmutation 20210

Indikation: Thrombophiliediagnostik.

Methodik: molekulargenetischer Nachweis (z. B. sequenzspezifische PCR).

Auswertung: Merkmalsträger (homo- und heterozygot) haben ein erhöhtes Risiko, eine venöse Thrombose zu entwickeln.

Lupusantikoagulanzien (LA)

Lupusantikoagulanzien können gemeinsam mit Antikardiolipin-Antikörpern oder allein als IgG und/oder IgM auftreten und sind gerinnungswirksam.

Indikation: Verdacht auf Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS).

Methodik: Voraussetzung: keine Cumarintherapie und keine „high dose"-Heparinisierung. Zum Screening wird ein einstufiges Dilute-Russell's-viper-venom-time-Reagens (DRVVT-Reagens) verwendet. Bei entsprechender Wertekonstellation wird zusätzlich ein zweites, phospholipidreiches sog. Bestätigungsreagens verwendet. Wenn der LA-Screening-Test unauffällig ist (< 45 s), lautet das Endresultat „LA nicht nachweisbar". Bei verlängertem LA-Screening-Test wird auch der Bestätigungstest durchgeführt. Ist dessen Ergebnis unauffällig (< 38 s), liegt ein Lupusantikoagulans vor und zur Beurteilung der Schwere dient die Ratio von Screening-Test (s)/Bestätigungstest (s).

Sind allerdings die Gerinnungszeiten beim Screening- und Bestätigungstest verlängert, ist eine Zusatzuntersuchung notwendig: Es wird eine Mischung von Patientenprobe und Normalplasma in gleicher Menge untersucht. Ist dann die Gerinnungszeit des Screening-Tests verlängert und der Bestätigungstest normal, liegen LA und ein Faktorenmangel vor. Fallen beide Tests normal aus, liegt nur ein Faktorenmangel vor. Ergeben beide Tests verlängerte Zeiten, ist dies Hinweis auf Vorliegen irgendwelcher anderer Inhibitoren.

Auswertung: Für den DRVVT-Test schließt eine Ratio < 1,2 das Vorliegen von Lupusantikoagulanzien aus, unter Marcumartherapie oder bei Synthesestörung der Leber liegt der Cut-off-Wert bei 1,5. Eine Ratio zwischen 1,2 und 1,5 weist auf schwach ausgeprägte Lupusantikoagulanzien hin. Eine Ratio > 1,5 spricht für deutlich positive Lupusantikoagulanzien.

Kardiolipin-Antikörper/β2-Glykoprotein-Antikörper

Indikation: Verdacht auf Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (s. Blut und Blutbildung S. A 147).

Methodik: ELISA. Empfohlen wird derzeit, gleichzeitig Antiphospholipid- und β_2-Glykoprotein-Antikörper zu bestimmen.

Auswertung: Erhöhung bei Anti-Phospholipid-Syndrom, Autoimmunerkrankungen (z. B. SLE), leichte Erhöhung auch bei 2–5 % der Normalbevölkerung sowie bei Kindern mit banalen Infekten in bis zu 30 %. Diagnostisch aussagekräftig sind die Ak-Nachweise daher nur, wenn sie sich nach mehrwöchigem Abstand reproduzieren lassen. Antikardiolipin-Antikörper wirken sich kaum auf die Gerinnung aus.

4.3.3 Fibrinolyse

D-Dimere

D-Dimere sind ein Risikomarker bei venöser Thromboembolie. Bei aktivierter Fibrinolyse spaltet Plasmin das quer vernetzte Fibrin. Die Quervernetzung des Fibrins liegt im Bereich der sog. D-Domänen und durch Einwirkung von Plasmin entstehen Fibrinspaltprodukte mit quer vernetzten D-Domänen. Die kleinste Einheit ist das D-Dimer. Erhöhungen von D-Dimeren weisen daher auf eine aktive Fibrinolyse hin.

Indikation:

- Ausschluss thromboembolischer Erkrankungen (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)
- Ausschluss einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

Methodik: Eingesetzt werden Immunoassays mit hochspezifischen Antikörpern gegen die Quervernetzungsregion der Fibrinspaltprodukte. Zur Verstärkung des Messsignals sind die Antikörper üblicherweise an Mikropartikel aus Polystyrol oder Latex gebunden. Bei Vorhandensein von D-Dimeren in der Patientenprobe kommt es zu einer Agglutination und fotometrisch messbaren Trübungszunahme bei 405 nm.

Auswertung: Der Referenzbereich ist sehr **stark testabhängig** und muss der Packungsbeilage oder dem Leistungsverzeichnis des Labors entnommen werden.

> MERKE Diese Testabhängigkeit kann in der klinischen Praxis zu schweren Irrtümern führen, insbesondere da in manchen Lehrbüchern trotzdem Referenzbereiche angegeben werden, die aber für den tatsächlich eingesetzten Assay nicht gelten müssen.

Erhöhte D-Dimere sind Ausdruck einer ausgeprägten lokalen Gerinnselbildung. Allerdings ist die Bildung von Fibrinogenspaltprodukten stark von der zeitlichen Relation zwischen Ereignis und Blutentnahme und von der Lokalisation und Ausdehnung des Thrombus abhängig. Trotzdem besitzt die D-Dimere-Bestimmung eine **hohe Sensitivität** (> 95 %) **für thromboembolische Ereignisse** mit einem negativ prädiktiven Wert > 95 %. Daher ist die **Ausschlussdiagnostik** sehr sicher. Im seltenen Einzelfall kann aber auch bei Ergebnissen innerhalb des Referenzbereiches ein solches Ereignis vorliegen. Eine Erhöhung der D-

Dimere hat allerdings nur eine Spezifität von weniger als 50%.

Erhöhte D-Dimere bei Patienten mit venöser Thromboembolie und oraler Antikoagulation sind außerdem Hinweis auf eine unzureichende Antikoagulation. Bleibt der D-Dimere-Wert mehrere Wochen nach Absetzen einer oralen Antikoagulanzientherapie unauffällig, ist das Rezidivrisiko gering, während Patienten mit D-Dimere-Anstieg eine verlängerte Therapie mit oralen Antikoagulanzien benötigen.

Plasminogen

Indikation: Verdacht auf angeborenen oder erworbenen Plasminogenmangel (DIC, Hyperfibrinolyse, Sepsis, hepatogene Koagulopathie) sowie indirekter Nachweis einer Hyperfibrinolyse. Plasminogen ist jedoch weniger sensitiv als der Plasmininhibitor (s. u.).

Methodik: Streptokinase bildet mit Plasminogen einen Komplex, der Plasminogen in Plasmin umwandelt. Die Quantifizierung erfolgt mithilfe eines synthetischen chromogenen Substrats. Freigesetztes Paranitroanilin wird kinetisch bei einer Wellenlänge von 405 nm erfasst und ist direkt proportional zur Plasminogenaktivität der Probe. Zu beachten ist, dass in Gegenwart von Aprotinin zu niedrige Werte gemessen werden.

Auswertung: Referenzbereich: 75–140% der Norm. Neugeborene haben nur etwa 50% der Erwachsenenwerte.

Plasmininhibitor (α_2-Antiplasmin)

Indikation:

- Verdacht auf Hyperfibrinolyse
- Kontrolle der fibrinolytischen Therapie
- Verdacht auf erworbene Synthesestörung bei Hepatopathie
- Verdacht auf angeborenen α_2-Antiplasminmangel.

Methodik: Die Bestimmung erfolgt mittels chromogenem Test. Das Plasma wird mit Plasminreagens in Gegenwart von einem Überschuss Methylamin inkubiert. Anschließend findet eine Quantifizierung der Restaktivität des Plasmins mithilfe eines synthetischen chromogenen Substrats statt. Das freigesetzte Paranitroanilin wird kinetisch bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen und ist umgekehrt proportional zum Plasmininhibitorgehalt der Probe.

Auswertung: Unauffällig sind Werte im Bereich 70–130% der Norm; bei Neugeborenen 55–130% der Norm.

Erniedrigte Werte finden sich hereditär (extrem selten) und können die Erklärung für eine Blutungsneigung liefern. Zu den erworbenen Ursachen gehören Hyperfibrinolyse, Lysetherapie, Leberzirrhose, Promyelozytenleukämie. Erhöhte Werte werden bei Diabetes mellitus beobachtet.

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA)

Indikation: Beurteilung der Fibrinolyse.

Methodik: Zum Beispiel ELISA-Test, bei dem die Mikrotitervertiefungen mit Antikörpern gegen Human-tPA beschichtet sind.

Auswertung: Referenzbereich: 1,0–12 ng/ml. Die Konzentration des tPA-Antigens steigt mit zunehmendem Lebensalter an.

Die Plasma-t-PA-Konzentrationen können durch Medikamenten-Wechselwirkungen beeinflusst werden und bei Rauchern niedriger liegen. In der Spätphase der Schwangerschaft sind die t-PA-Werte erhöht. Weiterhin haben Studien gezeigt, dass die Plasmaspiegel endogenen tPAs als Risikomarker für Myokardinfarkt und Schlaganfall dienen können.

Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Indikation: Beurteilung der Fibrinolyse (PAI-1 ist der wirkungsvollste Inhibitor der Fibrinolyseaktivierung) da die α-Granula der Thrombozyten PAI-1 enthalten.

Methodik und Auswertung: Für die PAI-1 **Aktivitäts- und Antigenbestimmung** sind Testkits im Handel, ihr diagnostischer Wert ist noch nicht endgültig belegt (Referenzbereich: 5–20 µg/l Antigen-Test, 0,3–3,5 U/ml Aktivitätstest). Im Serum sind die Konzentrationen 5-fach höher als im Plasma.

PAI-1 ist nicht nur ein Marker für die Diagnose und Risikobewertung von Thrombosen, sondern spielt auch eine Rolle z. B. bei malignen Erkrankungen, dem schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck und entzündlichen Reaktionen.

5 Atmungssystem

5.1 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalytik gehört zu den oft besonders eiligen und für lebenserhaltende Maßnahmen notwendigen Untersuchungsanforderungen. Sie wird sehr häufig patientennah z.B. direkt auf der Intensivstation durchgeführt (point of care testing = POCT).

5.1.1 Säure-Basen-Haushalt

Zu den Störungen des Säure-Basen-Haushalts (respiratorische oder metabolische Azidose bzw. Alkalose) s. Niere S. A411.

Indikation: Schwere Stoffwechselentgleisungen und Atemstörungen (z.B. dekompensierter Diabetes mellitus, tubuläre Nierenerkrankungen, Intoxikationen, Hypo- und Hyperkaliämie, Schock und Koma).

Präanalytik: Untersucht wird arterielles oder hyperämisiertes kapilläres Vollblut aus dem Ohrläppchen mit 50 E/ml Heparinzusatz. Die Probe muss unter Luftabschluss abgenommen und transportiert werden. Proben in Spritzen müssen unbedingt gekühlt werden (kein Gefrieren). Verschlossene Kapillaren dagegen können bei Raumtemperatur transportiert werden. Die Messung sollte spätestens 30 min nach der Blutentnahme durchgeführt werden.

Fehlerquellen:

- venöses Blut (zeigt je nach Abnahmestelle schwankende Resultate)
- Luftkontakt: pO_2 ↑ und pCO_2 ↓
- Heparinüberschuss: Ansäuerung
- In-vitro-Veränderungen bei mangelnder Probenkühlung
- schlechte Mischung der Probe vor der Analyse
- Gerinnselbildung
- Körpertemperatur des Patienten deutlich über oder unter 37 °C.

Methodik: Im Blutgasanalysator sind entlang einer Kapillare, durch welche das Blut befördert wird, mindestens 3 miniaturisierte Messelektroden angeordnet. Zu den Methoden der pH-, pCO_2- und pO_2-Messung s. S. 503.

Berechnung abgeleiteter Größen: Nach der Messung von pH und pCO_2 können Plasmabikarbonat sowie Basenabweichung (BA) bzw. Basenexzess (BE) berechnet werden.

- **Plasmabikarbonat:** Berechnung anhand der Henderson-Hasselbach-Gleichung: (HCO_3^- (mmol/l) = 0,0307 × pCO_2(mmHg) × $10^{(pH - 6,1)}$). Diese Berechnung wird von Blutgasanalysatoren automatisch durchgeführt. Unter Standardbikarbonat versteht man die Angabe normiert auf ein pCO_2 von 40 mmHg.

Tab. 5.1 Referenzwerte in arteriellem und venösem Blut

Messgröße	arteriell	venös
pH	7,37–7,45	7,35–7,43
pCO_2	35–45 mmHg (4,67–6,00 kPa)	37–50 mmHg (4,94–6,66 kPa)
BE	–2,00 bis + 3,00 mmol/l	–2,00 bis + 3,00 mmol/l
HCO_3^-	22–26mmol/l	22–26 mmol/l
pO_2	71–104 mmHg (8,66–13,30 kPa)	36–44 mmHg (4,80–5,85 kPa)
O_2-Sättigung	90–96 % (0,90–0,96)	70–80 % (0,7–0,8)

Die Werte sind konventionell sowie in der entsprechenden SI-Einheit in Klammern angegeben. Für hyperämisiertes Kapillarblut gelten die gleichen Referenzwerte wie für arterielles Blut.

- **Basenabweichung** (BA) oder Basenexzess (BE): Die Basenabweichung gibt an, wie viel mmol Säure oder Base in jedem Liter Extrazellulärvolumen fehlt bzw. im Überschuss vorhanden ist: BA oder BE (mmol/l) = HCO_3^- – 24,5 + 16,2 (pH – 7,4).

Auswertung: Referenzwerte s. **Tab. 5.1**.

Zur Interpretation sollte man am besten die einzelnen Parameter der Blutgasanalytik in festgelegter Reihenfolge durchgehen:

- **pH-Wert:** Die pH-Verschiebung zeigt den Grad der Gefährdung des Patienten an:
  - normal: keine oder kompensierte Störung
  - pathologisch: dekompensierte Störung. Werte < 7,1 und > 7,6 sind lebensgefährlich, besonders wenn sie akut respiratorisch bedingt sind.
- **Basenabweichung** (BA oder BE): zuverlässigster Parameter zur Beschreibung des metabolischen Anteils einer Säuren-Basen-Störung. Die Basenabweichung ist unabhängig von respiratorischen Größen und vom Hb.
  - negativ: Basendefizit = metabolische Azidose (s. Niere S. A411)
  - positiv: Basenüberschuss = metabolische Alkalose (s. Niere S. A412)
- **pCO_2:** gibt Auskunft über den respiratorischen Anteil der Störung
  - ↓: respiratorische Alkalose (s. Niere S. A412)
  - ↑: respiratorische Azidose (s. Niere S. A411).
- pCO_2 akut unkompensiert < 25 bzw. > 60 mmHg ist lebensgefährlich, weil die Kompensation durch die Nieren verzögert einsetzt. Dagegen kann pCO_2 zur Kompensation einer metabolischen Azidose kurzfristig < 15 mmHg absinken (Kußmaul-Atmung).

Tab. 5.2 zeigt Messwertkonstellationen bei kompensierten und dekompensierten Blutgasstörungen.

Tab. 5.2 Messwertkonstellationen bei kompensierten und dekompensierten Blutgasstörungen

	pH	pO_2	BE
metabolische Azidose			
dekomp.	↓–↓↓↓	n–↓	↓–↓↓
komp.	n	↓	↓
respiratorische Azidose			
dekomp.	↓–↓↓↓	↑↑–↑↑↑	n–↑
komp.	n	↑	↑
metabolische Alkalose			
dekomp.	↑–↑↑	n–↑	↑–↑↑↑
komp.	n	↑	↑
respiratorische Alkalose			
dekomp.	↑–↑↑	↓–↓↓	n–↓
komp.	n	↓	↓

5.1.2 Sauerstoffparameter

Physiologie: Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff zu binden, hängt ab von:

- Art des Hämoglobins (HbA, HbF)
- pH-Wert des Bluts
- Gehalt der Erythrozyten an 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG)
- Temperatur.

Sauerstoffbindungskurve: Die Sauerstoffbindungskurve (**Abb. 5.1**) ist sigmoid, wodurch sowohl die Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff bei vermindertem pO_2 als auch bei beschleunigter Durchblutung ermöglicht wird. Aufgrund des steilen Kurvenverlauf kann Sauerstoff trotz gleichzeitiger Entsättigung kontinuierlich in das Gewebe diffundieren. Im Bereich einer hohen Sättigung verändert sich das pO_2 stärker als die Sättigung und ist daher der empfindlichere Messparameter; umgekehrt ist im Bereich deutlich erniedrigter pO_2-Werte die O_2-Sättigung die sensitivere Messgröße. Die Sauerstoffbindungskurve wird nach rechts verschoben durch

- Anämie
- Fieber
- respiratorische und metabolische Azidosen (pCO_2↑).

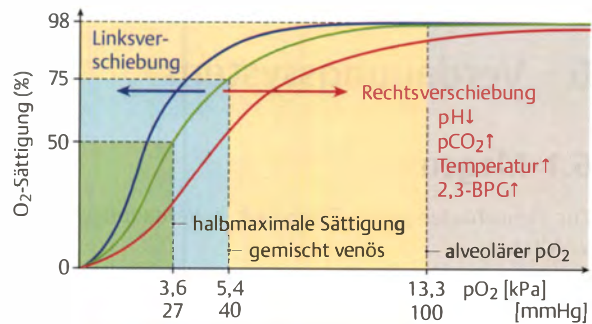


Abb. 5.1 **Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins.** [aus Gekle et al., Taschenlehrbuch Physiologie, Thieme, 2010]

Indikation:

- Verdacht auf Hypoxie
- Überwachung der maschinellen Beatmung.

Methodik: Messparameter sind der Partialdruck (pO_2) und die Sättigung.

Zur **pO_2**-Bestimmung s. S. 503.

Die **Sauerstoffsättigung** kann nur mit einem **Oximeter** genau bestimmt werden. Näherungsweise ist die Sauerstoffsättigung (sO_2) aus dem pO_2 und dem pH-Wert erhältlich, wobei gleichzeitig der Hb-Wert benötigt wird.

Auswertung: Referenzwerte s. **Tab. 5.1**. Erniedrigte Werte finden sich bei O_2-Mangel, erhöhte bei maschineller Beatmung (max. 500–670 mmHg).

MERKE Arterielle pO_2-Werte < 50 mmHg (O_2-Sättigung < 85 %) sind lebensgefährlich.

5.1.3 Laktat und Pyruvat

Indikation:

- Diagnostik einer Laktatazidose (metabolische Azidose)
- Diagnostik von Intoxikationen (unspezifischer Marker).

Methodik: Die Untersuchungsproben müssen einen Glykolyseinhibitor enthalten. Laktat wird enzymatisch mittels Endpunktmethode gemessen. In portablen Messgeräten kann es auch mittels der Laktatoxidase amperometrisch gemessen werden.

Auswertung: Die Referenzbereichsobergrenze von Laktat liegt bei 1,8 mmol/l. Länger anhaltende ausgeprägte Laktaterhöhungen sind für den Patienten bedrohlich. Werte > 8 mmol/l sind potenziell lebensgefährlich.

6 Verdauungssystem

6.1 Magen

Zur Helicobacter-pylori-Diagnostik s. Verdauungssystem S. A216.

6.1.1 Gastrin

Indikation: Verdacht auf Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom).

Methodik: Präanalytisch ist zu beachten, dass wegen der circadianen Rhythmik die Serumgewinnung morgens erfolgt und die Probe bis zur Messung tiefgefroren wird. **Messverfahren** sind CLIA und ECLIA.

Auswertung: Referenzwerte: < 90 ng/ml.

Gastrinstimulationstest: Aussagekräftiger ist der Gastrinstimulationstest. Hierfür wird morgens am liegenden Patienten eine Braunüle gelegt (schnell folgende, stressfreie Abnahmen). Es erfolgen 2 Blutentnahmen für Gastrinbasalwerte im Abstand von 15 min. Dann werden i. v. 2 E Sekretin pro kg KG gegeben; weitere Blutentnahmen nach 2, 5, 10, 15 und 30 min.

Ein Anstieg um mindestens 200 ng/ml auf das mindestens Doppelte des Ausgangswertes spricht für ein Gastrinom.

6.2 Darm

6.2.1 Intestinale Resorption

- Xylose- und Laktosebelastungstest: s. Verdauungssystem S. A226
- Vitamin-B_{12}-Resorptionstest: s. Verdauungssystem S. A227
- H_2-Atemtest: s. Verdauungssystem S. A227.

6.2.2 Blut im Stuhl

Indikation:
- Verdacht auf okkulte Gastrointestinalblutung
- Screening auf kolorektale Karzinome.

Methodik und Auswertung: Stuhlprobe wird auf Testbriefchen aufgetragen und in ein Kuvert gesteckt. Wiederholung mit neuen Testbriefchen in den kommenden 2 Tagen. Postitiv ist die Probe, wenn sich eine Probe blau verfärbt (Hb wirkt peroxidaseartig). Sensitiver ist der immunologische Hb-Nachweis im Stuhl.

Bemerkung zur Testbriefchenmethode: 4 Tage vor der Untersuchung sollte ballaststoffreiche Kost zugeführt werden. Auf rohes Fleisch und Blutwurst (hämo- und myoglobinhaltig) sollte ebenso wie auf große Mengen an Vitamin C verzichtet werden, da diese zu falsch pathologischen Ergebnissen führen können. Die Methode ist wenig sensitiv und spezifisch.

MERKE Ein positiver Test muss in jedem Fall weiter abgeklärt werden.

6.3 Pankreas

6.3.1 α-Amylase, Pankreasisoform (P-Amylase)

Indikation:
- akute Pankreaserkrankungen
- andere abdominelle Erkrankungen mit Pankreasbeteiligung.

Präanalytik: Die P-Amylase sollte immer aus möglichst frischem Untersuchungsmaterial (Serum oder Heparinplasma) bestimmt werden, damit die Hemmung der S-Amylase möglichst vollständig gelingt.

Die Bestimmung der P-Amylase im Urin (Amylaseaktivität pro g Kreatinin) kann zum Nachweis einer zurückliegenden Pankreasaffektion herangezogen werden, wenn die P-Amylase im Blut schon wieder in den Referenzbereich zurückgekehrt ist.

Methodik: Zur Messung der Pankreas-(P-)Amylase wird die Speicheldrüsen-(S-)Amylase mit monoklonalen Antikörpern gehemmt und mittels chromogenem Substrat die verbliebene Aktivität der P-Amylase gemessen.

Auswertung: Referenzwerte finden sich in **Tab. 6.1.** Stark erhöhte Werte finden sich bei akuter Pankreatitis, erhöhte Werte bei Pankreastumoren oder bei Pankreasbeteiligung im Rahmen anderer abdomineller Erkrankungen. Falsch hohe Werte können auftreten bei
- sehr hoher Aktivität der Speichel-α-Amylase (sehr selten)
- Gabe von Hydroxyethylstärke als Blutplasmaersatz (verlängerte Halbwertszeit).

Differenzialdiagnose: Makroamylasämie: Die Amylase ist hierbei an IgA gebunden, was zu einer Verlängerung ihrer Halbwertszeit führt. Prävalenz: ca. 1,5 %; keine Krankheitssymptomatik.

Bemerkung: Erniedrigungen im Plasma (P-Amylase oder Lipase) oder Urin (P-Amylase) sind kein Hinweis auf eine chronische Pankreasinsuffizienz. Weiterführende Untersuchung: Bestimmung der Pankreas-Elastase-1 im Stuhl.

Tab. 6.1 **Referenzwerte der Pankreasenzyme**

Referenzwerte	Erwachsene
Gesamtamylase (Serum, Plasma)	70–220 U/l
Gesamtamylase (Urin)	≤ 1240 U/l
P-Amylase (Serum, Plasma)	17–115 U/l
Lipase (Serum, Plasma)	testabhängig

6.3.2 Lipasen

Indikation: s. S. 538.

Präanalytik und Methodik: Die Lipase ist bei Raumtemperatur mindestens eine Woche stabil. Bestimmung aus Serum oder Plasma. Im Unterschied zur P-Amylase ist sie nicht im Urin vorhanden.

Bestimmung der Lipase:

- Turbidimetrischer Test: abnehmende Trübung der Substratemulsion (Triolein) infolge Hydrolyse. Registriert wird die Abnahme der Absorption bei 340 nm. Die Emulsion muss mit Natriumdesoxycholat in hoher Konzentration stabilisiert werden. Der Hemmeffekt dieses Gallensäuresalzes auf die Lipase wird durch ebenfalls zugesetzte Colipase unterdrückt. Störende Lipoproteinlipasen bleiben dagegen gehemmt und werden bei der Messung nicht miterfasst.
- enzymatische Lipasebestimmung: komplexe Testverfahren, die Teilschritte der Fettsäure-β-Oxidation nutzen
- titrimetrischer Test (veraltet).

Auswertung: s. S. 538.

6.3.3 Chymotrypsin und Elastase

Indikation: chronische Pankreatitis.

Methodik: Chymotrypsin und Elastase werden im Stuhl bestimmt:

- Chymotrypsin: Extraktion mittels Detergens und fotometrische Messung der Enzymaktivität
- Elastase: Extraktion und Messung mittels ELISA (sensitiver und spezifischer als Chymotrypsin).

Auswertung:

- Chymotrypsin:
  - normal: > 6 U/g Stuhl
  - erniedrigt bei Pankreasinsuffizienz.
- Elastase:
  - normal: 175–2500 µg/g Stuhl
  - < 100 µg/g Stuhl: beweisen Pankreasinsuffizienz.

MERKE Die Verminderung der Elastase im Stuhl im ELISA-Test ist der wichtigste Parameter für die Diagnose einer chronischen Pankreasinsuffizienz.

Sekretin-Pankreozymin-Test

Indikation: Verdacht einer exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Prinzip und Durchführung: Direkte Messung der Enzymausschüttung des Pankreas pro Minute (U/min) nach Stimulation. Dabei werden die Hormone Sekretin und Pankreozymin, die aus dem Dünndarm stammen, intravenös injiziert. Sekretin stimuliert die Bikarbonatausscheidung des Pankreas und Pankreozymin die Abgabe von Amylase, Lipase, Chymotrypsin und Trypsin. Anschließend wird mit einer Sonde Dünndarmsaft gewonnen und analysiert.

Auswertung: Bei einer schweren Insuffizienz des exokrinen Pankreas findet man nur eine geringe oder überhaupt keine Stimulation der Flüssigkeits-, Bikarbonat- und Enzymausscheidung.

6.4 Leber

6.4.1 Enzyme

Transaminasen

ASAT

Synonym: Aspartat-Amino-transferase (ASAT), früher: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Indikation:

- Erkennung, Differenzierung und Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen der Leber und Gallenwege (Hepatitiden, Zirrhose, Cholestase, toxische Schäden, Leberstauung, Leberabszess, Lebertumor und Metastasen)
- Differenzialdiagnostik von
  - Erkrankungen der Skelett- und Herzmuskulatur
  - Lungeninfarkt
  - hämolytischer Anämie.

Präanalytik: Die ASAT kann aus Serum oder Heparinplasma bestimmt werden. Bei Kühlung ist sie in der Untersuchungsprobe mehrere Tage stabil. Zu beachten ist, dass bei Hämolyse falsch hohe Messwerte gefunden werden, da die Erythrozyten deutliche Mengen ASAT enthalten.

Methodik: Die Aspartat-Amino-transferase katalysiert die Übertragung der Aminogruppe von Aspartat auf 2-Oxoglutarat unter Bildung von Glutamat und Oxalacetat. In der nachgeschalteten Indikatorreaktion wird das Oxalacetat mithilfe von NADH und Malatdehydrogenase zu Malat reduziert. Gemessen wird die Absorptionsabnahme in der Indikatorreaktion aufgrund des **NADH-Verbrauches**. Die Messung besteht aus der Bestimmung des Reagenzienleerwertes und der Bestimmung des Gesamtumsatzes.

Vor dem Start der spezifischen Reaktion wird das **Coenzym Pyridoxalphosphat** zugefügt, um etwa in der Probe vorhandene inaktive Apo-ASAT (Enzym ohne gebundenes Pyridoxalphosphat) zu aktivieren. Lactatdehydrogenase wird zugegeben, um während der Vorinkubationszeit das in der Probe vorhandene Pyruvat zu reduzieren, damit es nicht durch Reaktion des endogenen Pyruvats zu einem unspezifischen NADH-Verbrauch kommt.
Gestört ist die **ASAT-Bestimmung** bei terminaler Hepatopathie, wenn die Aktivität der Glutamatdehydrogenase (GD) und der Ammoniakkonzentration stark erhöht ist. Dies kann im Reaktionsablauf nicht abgefangen werden.

Auswertung: Die **Referenzwerte** sind bei Frauen bis 31 U/l und Männern bis 35 U/l. Kinder haben etwas höhere Werte.

- sehr starke Erhöhung: akute Virushepatitis, toxischer Leberschaden
- starke Erhöhung: chronische Hepatitiden, Leberzirrhose, extrahepatische Cholestase, Myokardinfarkt
- leichte Erhöhung: häufiger Alkoholgenuss, bestimmte Medikamente, Lebertumoren, Stauungsleber, Infektionen mit Leberbeteiligung, Muskelerkrankungen, Trauma, schwere Muskelarbeit.

ALAT

Synonym: Alaninaminotransferase (ALAT), früher: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Indikation: Erkennung, Differenzierung und Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen der Leber und Gallenwege. Die ALAT ist leberspezifisch und hat daher größere diagnostische Bedeutung als die ASAT.

Methodik: Die Alaninaminotransferase katalysiert die Übertragung der Aminogruppe von L-Alanin auf 2-Oxoglutarat unter Bildung von Glutamat und Pyruvat. In der nachgeschalteten Indikatorreaktion wird das Pyruvat mithilfe von NADH zu Laktat reduziert. Diese Reaktion wird durch die Lactatdehydrogenase katalysiert. Gemessen wird die Absorptionsabnahme in der Indikatorreaktion aufgrund des NADH-Verbrauchs. Die Messung besteht aus der Bestimmung des Reagenzienleerwertes und der Bestimmung des Gesamtumsatzes.

Bezüglich Reaktionszusatz von Pyridoxalphosphat s. S. 539.

Präanalytik: Die Transaminase ALAT kann aus Serum oder Heparinplasma bestimmt werden. Bei Kühlung ist die ALAT in der Untersuchungsprobe mehrere Tage stabil, Einfrieren der Proben ist nicht empfehlenswert.

Auswertung: Referenzwerte: Frauen bis 34 U/l, Männer bis 45 U/l. Bei Kindern liegen sie etwas höher.

γ-Glutamyltransferase (γ-GT)

Indikation:
- akute Virushepatitis (Heilungsverlauf)
- chronische Hepatitiden (im Remissionsintervall oft γ-GT alleinig erhöht)
- alkoholtoxische Leberzellschädigung
- Verschlussikterus
- Lebermetastasen
- Pankreaserkrankungen mit Leberbeteiligung.

Methodik: Die im Serum messbare γ-GT-Aktivität stammt ausschließlich aus der Leber, sie ist daher ein organspezifisches Leitenzym.

Sie katalysiert die Übertragung der γ-Glutamylgruppe von L-γ-Glutamyl-3-carboxy-4-Nitranilid (Glucana) auf Glycylglycin. Dabei bilden sich L-γ-Glutamyl-Glycylglycin und 5-Amino-2-Nitrobenzoat und dieses gelbe Reaktionsprodukt wird gemessen. Die Messung besteht aus der Bestimmung des Reagenzienleerwertes und der Bestimmung des Gesamtumsatzes.

Präanalytik: Die γ-Glutamyltransferase ist eines der stabilsten Enzyme überhaupt. Daher kann die Probe bei Raumtemperatur für mindestens eine Woche ohne Aktivitätsverlust gelagert werden.

Auswertung: Die Referenzwerte sind 9–36 U/l bei Frauen und 12–64 U/l bei Männern. Kleine Kinder unter 3 Jahren zeigen z. T. deutlich höhere Werte. Erhöhte Werte finden sich im Rahmen der o. g. Erkrankungen.

Bemerkung: Bei der Verwendung als Alkoholismusmarker ist Vorsicht angezeigt, denn es gibt aufgrund der leichten Freisetzbarkeit der γ-GT aus der Leberzellmembran viele weitere Gründe für γ-GT-Erhöhungen. Deshalb sollten zur Feststellung eines Alkoholismus und zur Abstinenzprüfung unbedingt weitere und spezifischere Messgrößen verwendet oder zusätzlich gemessen werden (CDT, Ethylglucuronid).

Cholinesterasen

Synonym: Serumcholinesterase: Pseudocholinesterase, Plasmacholinesterase

Die Cholinesterasen **Cholinesterase** (CHE) und **Acetylcholinesterase** (ACHE) sind eine Gruppe von Enzymen, die bevorzugt Ester des Cholins oder des Thiocholins spalten. Die Leber ist der Syntheseort der im Serum/Plasma messbaren CHE-Aktivität. Die ACHE kommt nur in neuromuskulären Synapsen und nicht im Plasma vor. Sie ist wichtig für die neuromuskuläre Signalübertragung.

Indikation:
- Diagnostik von Lebererkrankungen (→ sensitiver Marker der Proteinsyntheseleistung)
- nephrotisches Syndrom
- Insektizidvergiftung
- präoperativer Ausschluss einer Muskelrelaxansunverträglichkeit.

Methodik: Die Cholinesterase (CHE) hydrolysiert Butyrylthiocholin unter Freisetzung von Buttersäure und Thiocholin. Thiocholin reduziert in der Indikatorreaktion gelbes Kaliumhexacyanoferrat(III) zu farblosem Kaliumhexacyanoferrat(II) und die Absorptionsabnahme bei 405 nm wird gemessen.

Die Acetylcholinesterase (ACHE) kann im Vollblut nach Lyse der Erythrozyten bestimmt werden und spielt als Folgeuntersuchung zur CHE-Bestimmung insbesondere bei Verdacht einer Vergiftung mit chemischen Kampfstoffen eine Rolle.

Präanalytik: Die Cholinesterase ist **sehr stabil**. Lagerung über 7 Tage bei Raumtemperatur führt zu keinem Aktivitätsverlust.

Auswertung: Die Referenzwerte liegen bei Frauen bei 4–12,6 kU/l, bei Männern bei 5,1–11,7 kU/l. Kleine Kinder (bis 6 Lebensmonate) haben bis zu 50 % höhere Werte. Während der Schwangerschaft kann die CHE leicht vermindert sein.

Erhöhte Werte finden sich bei nephrotischem Syndrom (↑ ↑), Fettleber oder exsudativer Enteropathie; erniedrigte Werte bei Insektizidvergiftung (↓ ↓ ↓), Muskelrelaxansunverträglichkeit (↓ ↓), Leberzirrhose (↓ ↓), chronischer Leberstauung sowie akuter oder chronischer Hepatitis (↓).

Glutamatdehydrogenase

Indikation: Die Glutamatdehydrogenase (GD) ist ein organspezifisches mitochondriales Enzym und daher ein In-

dikator der Leberzellnekrose. Bestimmungsindikationen sind:

- Ausmaß einer akuten Leberparenchymschädigung
- Differenzialdiagnostik des Ikterus
- sekundäre Leberschäden (z. B. toxisch, durch Hypoxie).

Methodik: Die Glutamat-Dehydrogenase katalysiert die reduktive Aminierung von 2-Oxoglutarat zu L-Glutamat unter gleichzeitiger Oxidation von NADH. Gemessen wird die Absorptionsabnahme (NADH) bei 340 nm.

Präanalytik: Bei Kühlung der Probe ist die GD mindestens 3 Tage stabil. Bei trüben (lipämischen) Proben kann die Ausgangsabsorption den Wert von 2,5 überschreiten und eine nichtlineare Absorptionsabnahme hervorrufen.

Auswertung: Die Referenzwerte liegen bei Frauen bis 5 und bei Männern bis 7 U/l. Ein **starker Anstieg** der GD ist **Zeichen einer schweren Leberzellschädigung**. Ein mäßiger Anstieg tritt auf bei Verschlussikterus.

Bemerkung: Die GD ist in der zentrolobulären Zone des Leberläppchens in 1,8-fach höherer Konzentration vorhanden als am Rand des Leberläppchens. Diese Region ist besonders empfindlich gegenüber einer Sauerstoffunterversorgung, daher steigt die GD bei Hypoxie rasch an.

Alkalische Phosphatase

Unter der Bezeichnung „alkalische Phosphatase (ALP)" wird eine Gruppe von membranständigen Enzymen zusammengefasst, die im alkalischen pH-Bereich die Hydrolyse von Phosphorsäuremonoestern katalysieren. Plazenta-ALP, Dünndarm-ALP und die Gruppe Leber-Knochen-Nieren-ALP besteht aus **echten Isoenzymen**, da sie von unterschiedlichen Genen codiert werden. Durch Isoenzymtrennung kann hier auf das Ursprungsorgan zurückgeschlossen werden. Demgegenüber sind die Tumorphosphatasen und die Gallengangs-ALP nicht eigenständig genetisch determiniert. alkalische Phosphatasen können mit IgG sog. **Makro-ALP** bilden. Die Makro-ALP besitzt eine längere Halbwertszeit, die der von Immunglobulinen entspricht. Diese Verlängerung der Halbwertszeit kann zu andauernden Erhöhungen der messbaren ALP-Aktivität führen.

Indikation:

- Knochenerkrankungen (erhöhte Osteoblastenaktivität)
- Cholestase.

Methodik: Die alkalische Phosphatase katalysiert bei pH 10,1 die Hydrolyse von 4-Nitrophenylphosphat und die Übertragung des Phosphorsäurerestes auf N-Methyl-D-Glucosamin. Gemessen wird das gelb gefärbte p-Nitrophenolatanion.

Präanalytik: Bei Kühlung mindestens 5 Tage stabil. Isoenzymuntersuchungen (mittels Elektrophorese) sollten dagegen aus möglichst frischem Untersuchungsmaterial durchgeführt werden.

Auswertung: Referenzwerte bei Frauen 38–145 U/l, bei Männern 44–155 U/l. Bei Kindern müssen sie nach Alter und Geschlecht differenziert werden und erreichen z. T. deutlich höhere Werte.

Erhöhungen der ALP sind v. a. bei Leber- (Cholestase) und Knochenerkrankungen (z. B. Morbus Paget, Skelettmetastasen, Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie) von Bedeutung. **Erniedrigungen** finden sich bei familiärer Hypophosphatämie und hypophysärem Zwergwuchs.

Bemerkung: Im Vergleich zu bildgebenden Verfahren ist die diagnostische Bedeutung der ALP jedoch relativ gering, da sich eine akute Cholelithiasis oder auch maligne Knochenprozesse so besser darstellen lassen.

6.4.2 Gallenfarbstoffe und Gallensäuren

Bilirubin und Urobilinogen

Bilirubin ist das Abbauprodukt des Hämoglobins. Es wird von der Leber aus dem Blut aufgenommen und intrahepatisch mit Glukuronsäure konjugiert. Unkonjugiertes Bilirubin (= indirektes Bilirubin, I-BIL) ist das primäre Abbauprodukt des Häm, es ist lipophil. Konjugiertes Bilirubin (= direktes Bilirubin, D-BIL) entsteht durch enzymatische Kopplung mit Glukuronsäure in der Leber, es ist hydrophil. Gesamtbilirubin (T-BIL) = D-BIL + I-BIL.

Das konjugierte Bilirubin wird über Galle und Darm bzw. zu einem geringen Teil auch über die Niere als Urobilinogen ausgeschieden. Circa 20 % des Urobilinogens werden von den Zellen der Darmwand rückresorbiert und erneut von der Leber in die Galle sezerniert (enterohepatischer Kreislauf).

Indikation: Diagnostik und Verlauf eines Ikterus.

Präanalytik: Bilirubin unterliegt leicht der Fotooxidation durch kurzwelliges Licht. Das Untersuchungsmaterial muss daher lichtgeschützt aufbewahrt werden.

Methodik:

Fotometrische Bestimmung (nach Jendrassik und Graf): Messbar sind das Gesamtbilirubin und das direkte Bilirubin. Aus diesen Messwerten lässt sich ggf. das indirekte Bilirubin berechnen. Mit diazotierter p-Aminobenzolsulfonsäure (Sulfanilsäure) ergibt das direkte (glukuronidierte) Bilirubin in einer Kupplungsreaktion einen Azofarbstoff mit roter bzw. in alkalischer Lösung blauer Farbe, der photometrisch nachgewiesen wird. Zur Erfassung des Gesamtbilirubins muss das indirekte Bilirubin zuerst durch einen sog. Accelerator (z. B. Koffein oder Methanol) aus seiner Bindung vom Albumin abgelöst werden.

Direkte Absorptionsfotometrie beim Neugeborenen: Beim Neugeborenen stellt das indirekte Bilirubin den größten Teil des Gesamtbilirubins dar, da die Glukuronidierungskapazität der Leber noch unterentwickelt ist. Das indirekte Bilirubin ist orange-gelb, was fotometrisch bei 561 nm bestimmt werden kann. Hämoglobin, das mit der direkten Absorptionsfotometrie interferiert, kann durch die zusätzliche Messung bei 551 nm ausgeschaltet werden. Beim Erwachsenen machen Carotinoide aus der Nahrung die Fotometrie des Bilirubins unmöglich; beim Neugeborenen sind diese noch nicht im Blut vorhanden.

Nachweis von Bilirubin im Urin: Das Bilirubin im Urin ist nahezu ausschließlich glukuronidiert und lässt sich mittels Teststreifen nachweisen.

Nachweis von Urobilinogen im Urin: Urobilinogen lässt sich im Urin durch Bildung eines roten Farbstoffs mit p-Dimethylbenzaldehyd und Extraktion in Chloroform oder durch ein Teststreifenverfahren, das auf dem Prinzip der Azokupplung beruht, halbquantitativ nachweisen. Die meisten Urinteststreifen haben auch ein Testfeld für Urobilinogen.

Auswertung: Referenzwerte: T-BIL ist ≤ 1,1 mg/dl und D-BIL ≤ 0,3 mg/dl bei Erwachsenen normal. Steigt die Bilirubinkonzentration im Blutplasma auf > 3 mg/dl, wird klinisch ein Ikterus beim Patienten sichtbar und die Laborproben erscheinen ikterisch (gelb-bräunlich). Bei Neugeborenen liegt nahezu ausschließlich I-BIL vor (≤ 9 mg/dl am 2. Lebenstag, ≤ 13,5 mg/dl 5. Lebenstag).

- Leichte Erhöhungen ≤ 2 mg/dl besitzen häufig keinen Krankheitswert.
- unkonjugierte Hyperbilirubinämie (**T-BIL** ↑, D-BIL höchstens grenzwertig ↑):
  - vermehrter Anfall von Bilirubin (prähepatischer Ikterus)
  - Störungen der enzymatischen Konjugation des Bilirubins in der Leber (intrahepatischer Ikterus)
- konjugierte Hyperbilirubinämien (**T-BIL** und **D-BIL** ↑)
  - genetisch (z. B. Dubin-Johnson-Syndrom)
  - akute Lebererkrankung (z. B. Virushepatitis, Alkoholhepatitis, Leberzirrhose)
  - extrahepatischen Ikterus (Obstruktion der Gallenwege)
- Erhöhung von Urobilinogen im Urin: prä- und intrahepatischer Ikterus, Shunt zwischen Pfortader und Körperkreislauf.

6.4.3 Gallensäuren

Gallensäuren werden in der Leber synthetisiert (Vorstufe ist Cholesterin). Sie werden nach Konjugation in die Galle abgegeben und in den Dünndarm sezerniert. Die im Serum messbaren Gallensäuren sind durch Reabsorption oder im pathologischen Fall durch eine Eliminationsstörung bei Lebererkrankungen bedingt.

Indikation: Lebererkrankungen bzw. intrahepatische Cholestase

Präanalytik: Nüchternserum.

Methodik: Enzymatische Bestimmung oder GC-MS.

Auswertung: Referenzwerte < 10 µmol/l. Erhöhte Werte finden sich u. a. bei einer intrahepatischen Schwangerschaftscholestase oder anderen Cholestaseformen, einer Virushepatitis sowie weiteren chronischen bzw. toxischen Leberschädigungen.

6.4.4 Leberfunktionstests

Galaktosebelastungstest

Indikation: Beurteilung der Leberzellfunktion.

Durchführung: Vor sowie 90 min nach Zufuhr einer oralen Galaktoselösung werden die Serumkonzentration von Galaktose im venösen Blut bzw. die Galaktoseausscheidung im Urin gemessen.

Auswertung: Erhöhte Werte finden sich bei gestörter Leberzellfunktion, da die gesunde Leber Galaktose zu Glukose metabolisiert.

Bemerkung: Eingeschränkte Aussagekraft (geringe Spezifität und Sensitivität).

6.4.5 Hepatitisdiagnostik

Zur Hepatitisdiagnostik s. Verdauungssystem S. A 247.

7 Endokrines System und Stoffwechsel

7.1 Endokrines System

7.1.1 Grundlagen der endokrinen (Funktions-) Diagnostik

Die einfachsten Untersuchungen zur endokrinen Diagnostik sind einmalige Hormonbestimmungen im Blut. Hormone, die weitgehend unverändert renal ausgeschieden werden, können auch im (Sammel-) Urin gemessen werden. Feinere Einblicke in die hormonellen Regulationssysteme erlauben Stimulations- und Suppressionstests.

Hormonbestimmung im Blut: Bei der Bestimmung von Hormonen im Blut (Serum oder Plasma) müssen sowohl die **tageszeitabhängige Konzentration** und das Verhältnis von freiem und gebundenem Hormon beachtet werden. Die Nebennierenrinde zeigt beispielsweise in ihrer Aktivität ausgeprägte tageszeitabhängige Schwankungen (Kortisolmaximum ca. 6 Uhr, Minimum gegen Mitternacht). Im Blut sind die Hormonkonzentrationen sehr gering (nmol/l bis pmol/l).

Hormonbestimmungen sind i. d. R. auch heute noch erheblich methodenabhängig, sodass Normalwerte nicht leicht von Labor zu Labor übertragen werden können. Gegebenenfalls kann die diagnostische Sensitivität auch durch integrale Messung (AUC-Messung = area under curve), d. h. Verwendung einer Mischprobe aus unterschiedlichen Blutentnahmen, erhöht werden.

Viele Hormone im Blut liegen in sehr unterschiedlichem Ausmaß gebunden an Transportproteine vor, sodass deren biologische Wirkung primär nicht von der Gesamtkonzentration, sondern von der **Konzentration der freien**

Fraktion abhängt. Der Anteil der freien Hormone kann durch verschiedene Methoden erfasst werden wie z. B. den Einsatz hochspezifischer monoklonaler Antikörper, durch Extraktion oder indirekte Bestimmungsverfahren, indem die Gesamtkonzentration des Hormons und zusätzlich wichtige Bindungsproteine gemessen und daraus indirekt die freie Hormonkonzentration rechnerisch abgeschätzt werden. Nach Möglichkeit sollte die freie Hormonkonzentration aber direkt bestimmt werden. Indirekte Bestimmungsverfahren sind aufgrund der verschiedenen Einflüsse auf Hormonbindungsproteine (z. B. Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Heparintherapie) unsicher.

Hormonbestimmung im Urin: Aufgrund des Konzentrierungseffektes sind Hormon- und v. a. deren Metabolitenkonzentrationen im Urin höher als im Blut und daher im Urin auch häufig einfacher messbar. Die Urinsammlung ist notwendig, da die Hormonfreisetzung ins Blut und die renale Filtration und Diurese erheblichen zeitlichen Schwankungen unterliegen können. Die Messergebnisse werden daher üblicherweise als Ausscheidungsmenge pro Tag (24-h-Urin) angegeben. Gegebenenfalls ist bei der Beurteilung das Körpergewicht zusätzlich zu berücksichtigen. Der Bezug auf die Kreatininkonzentration im Urin ist nur in Ausnahmefällen (z. B. kleine Kinder) eine Alternative zur Urinsammlung.

Funktionstests: Die Messung einer einzelnen Hormonkonzentration im Blut in Form einer Stichprobe gibt häufig kein hinreichendes Bild vom Funktionszustand z. B. einer bestimmten endokrinen Drüse. Es werden mehr Informationen erhalten, wenn man experimentell die natürlichen Regulationsvorgänge nachahmt. In der endokrinologischen Funktionsdiagnostik wird daher in vivo durch exogene Beeinflussung eine Störung (Störgrößenaufschaltung) eines endokrinen Regelkreises herbeigeführt und die Reaktion des endokrinen Systems anhand veränderter Bluthormonkonzentrationen gemessen. In der Funktionsdiagnostik können als Störgröße physiologische Änderungen z. B. der Orthostase oder häufig auch Testsubstanzen (synthetische Hormone, Hemmsubstanzen) eingesetzt werden. Man unterscheidet **Stimulations- und Suppressionstests.**

7.1.2 Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen

Zu den Erkrankungen des Hypothalamus und Hypophysenvorderlappens (HVL) s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 288.

GnRH-Test

Indikation:
- Diagnostik der Hypophysenvorderlappenfunktion
- Differenzialdiagnostik des Hypogonadismus
- Differenzialdiagnostik der Pubertät bei Kindern.

Durchführung: Nach Abnahme der Blutprobe und Bestimmung von FSH und LH im Serum werden 100 µg GnRH i. v. injiziert (beim Kleinkind 25 µg). Nach 30 min erneute Blutabnahme und Hormonbestimmung.

Auswertung:
- **Normalbefund:**
  - beim Erwachsenen: 2–8-facher Anstieg von LH und und 2–3-facher Anstieg von FSH
  - beim Kind (präpubertär): kein Anstieg
  - pubertär: 2-facher Anstieg
- **pathologischer Befund:**
  - primärer Hypogonadismus: zu starker Anstieg
  - sekundärer Hypogonadismus: kein Anstieg
  - Pubertas praecox: vorzeitiger Anstieg in der Kindheit.

LH, FSH

Indikationen:
- Diagnostik von Entwicklungsstörungen
- Differenzialdiagnostik einer ovariellen Insuffizienz (Frauen)
- Differenzialdiagnostik des Hypogonadismus bzw. der Infertilität (Männer).

Methodik: Chemilumineszenzs- oder Enzym-Immunoassay.

Auswertung:
- **LH-Normalbefund bei Frauen:**
  - Follikelphase: 3–15 IU/l
  - Ovulation: 20–200 IU/l
  - Lutealphase: 5–10 IU/l
  - Postmenopause: > 20 IU/l
- **FSH-Normalbefund bei Frauen:**
  - Follikelphase: 2–10 IU/l
  - Ovulation: 8–20 IU/l
  - Lutealphase: 2–8 IU/l
  - Postmenopause: > 20 IU/l
- **LH- und FSH-Normalbefund bei Männern:** < 15 IU.

Erhöhte Werte von LH und FSH finden sich bei primärem Hypogonadismus sowie in der Menopause, erniedrigte Werte bei sekundärem Hypogonadismus sowie Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Erhöhte LH-Werte finden sich außerdem bei Frauen mit polyzystischem Ovarial-Syndrom.

TRH-Test

Indikation:
- Diagnostik der Hypophysenvorderlappenfunktion
- Differenzialdiagnostik bei auffälligem TSH-basal
- Differenzialdiagnostik bei latenter Hyperprolaktinämie.

Durchführung: Nach der Blutentnahme für die basale TSH-Bestimmung wird dem Patienten synthetisches TRH i. v. (0,2 mg) oder als Nasenspray (2 mg) verabreicht. Nach 30 min wird eine 2. Probe für eine weitere TSH-Bestimmung (stimulierter Wert) gewonnen.

Auswertung: Beurteilt werden der Basalwert und das Ausmaß der Stimulation (TSH- bzw. Prolaktinanstieg).

- TSH steigt normalerweise deutlich an (mindestens 2,5 mU/l). Ein fehlender Anstieg kann sich finden bei Hyperthyreose, sekundärer Hypothyreose oder Einnahme von Thyreostatika, ein zu starker Anstieg bei primärer Hypothyreose oder Schilddrüsenhormonresistenz.
- Prolaktin sollte auf mindestens das 4-Fache des Basalwertes ansteigen (w: < 25 µg/l; m: < 18 µg/l). Hohe basale Spiegel und ein fehlender Anstieg sind verdächtig auf ein Prolaktinom. Bei latenter Hyperprolaktinämie ist die Prolaktinausschüttung gesteigert.

Bemerkung: Eine Testwiederholung sollte frühestens nach 14 Tagen erfolgen, da es infolge der TRH-Verabreichung ebenfalls zu einer vorübergehenden Hemmung der TSH-Freisetzung kommen kann.

GHRH-Test

Indikation:
- Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Verdacht auf GH-Mangel.

Durchführung: 30 min vor Testbeginn wird ein i. v. Zugang gelegt und dann bzw. unmittelbar vor Testbeginn die basale hGH-Konzentration gemessen. Danach wird 1 µg/kg GHRH i. v. injiziert und in 15-minütigem Abstand wiederholt hGH bestimmt.

Auswertung: Normal ist ein hGH-Anstieg > 10 µg/l.

hGH (STH) und IGF-I

Indikationen: hGH wird gemessen, um Sekretionsstörungen von Wachstumshormon zu erfassen, zur Differenzialdiagnostik von Wachstumsstörungen, einer HVL-Insuffizienz, Hypophysentumoren oder Hypoglykämien sowie zum Nachweis einer ektopen GH-/GHRH-Produktion.

IGF-I wird v. a. zur Ursachenabklärung eines GH-Mangels im Kindesalter bestimmt.

Methodik: Radio-Immunoassay, immunradiometrischer Assay.

Auswertung: Der Referenzbereich für hGH ist stark vom verwendeten Testkit abhängig und liegt bei Erwachsenen < 4 µg/l (darüber bei Kindern). Erhöhte Werte finden sich bei Akromegalie oder hypophysärem Hochwuchs, erniedrigte bei HVL-Insuffizienz. Stress und Hypoglykämie führen zu falsch hohen Werten.

Bemerkung: hGH wird pulsatil freigesetzt und ist im Gegensatz zu IGF-I starken Schwankungen unterworfen. IGF-I ist daher die bessere Screening-Methode.

Nach einer körperlichen Belastung von ca. 20 min sowie etwa 1 h nach dem Einschlafen steigt hGH normalerweise auf > 10 µg/l an.

Glukosebelastungstest

Indikation: Diagnostik eines Wachstumshormonüberschusses.

Durchführung: Nach einer Blutentnahme werden die Werte für hGH und Glukose bestimmt. Anschließend erhält der Patient 75 g Glukose gelöst in 400 ml Wasser zu trinken. Nach 30, 60, 90 und 120 min erneute Blutabnahmen mit Hormon- und Glukosebestimmung.

Auswertung: Normalbefund: Suppression auf Werte < 1 µg/l.

Insulinhypoglykämietest

Eine insulininduzierte Hypoglykämie ist ein wirkungsvoller Stimulus für die Freisetzung sowohl von ACTH und Kortisol als auch von hGH.

Indikation:
- Diagnostik eines Wachstumshormonmangels
- Diagnostik eines ACTH-Mangels
- Diagnostik eines Insulinoms.

Durchführung: Blutentnahme 15 min vor bzw. unmittelbar bei Testbeginn, wobei der Patient 12 h zuvor nüchtern bleiben sollte. Bestimmt werden hGH und Glukose (evtl. auch C-Peptid sowie Kortisol). Danach werden 0,1 IE Altinsulin/kg KG i. v. appliziert und nach 15, 30, 60 und 90 min erneut Blutuntersuchungen durchgeführt.

Auswertung: Wichtig: Die Blutglukose muss unter die Hälfte des Ausgangswerts oder < 40 mg/dl (= < 2,2 mmol/l) abfallen, damit das Ergebnis gewertet werden kann.
- Steigt hGH auf **> 10 µg/l** an, kann ein **Wachstumshormonmangel ausgeschlossen** werden. Werte < 5 µg/l sprechen für einen kompletten hGH-Mangel.
- Bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz ergibt sich maximal ein geringer Kortisolanstieg.
- Beim Gesunden sinkt die C-Peptidkonzentration (S. 550) auf < 60 % des Ausgangswertes, bei Patienten mit Insulinom ändert sich die C-Peptidkonzentration nicht.

MERKE Im Rahmen des Tests kann ein hypoglykämischer Schock auftreten (→ strikte ärztliche Überwachung und Bereithaltung von 20 %iger Glukoselösung).

CRH-Test

Indikation:
- Diagnostik der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Differenzialdiagnose bei Cushing-Syndrom.

Durchführung: Gemessen werden ACTH und das Plasmakortisol vor und 30 bzw. 60 min nach i. v. Injektion von 100 µg CRH.

Auswertung:
- **Normalbefund:** Kortisol steigt um die Hälfte des Ausgangswertes, ACTH typischerweise um das Doppelte (mindestens aber um die Hälfte des Ausgangswertes)
- **pathologischer Befund:**
  - Hypophysenvorderlappeninsuffizienz: kein Anstieg von ACTH und Kortisol

- hypophysäres Cushing-Syndrom (Morbus Cushing): exzessiver Anstieg von ACTH und Kortisol
- Cushing-Syndrom bei Nebennierenrindentumor, bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie oder ektoper ACTH-Produktion: kein Anstieg von ACTH und Kortisol.

ACTH

Indikation: Differenzialdiagnostik eines Hyper- bzw. Hypokortisolismus.

Methodik: Radio-, Enzym-Immunoassay.

Auswertung: Der Referenzbereich beim Erwachsenen liegt zwischen 5 und 35 ng/l. Erhöhte Werte finden sich bei primärer NNR-Insuffizienz (Morbus Addison), Morbus Cushing, Stress oder ektoper ACTH-Produktion. Erniedrigte Werte bei NNR-Adenomen oder HVL-Insuffizienz. ACTH sollte immer in Zusammenschau mit Kortisol beurteilt werden.

Bemerkungen: Falsch niedrige Werte können durch Instabilität der Probe verursacht sein, falsch hohe Werte durch Stress, Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Alkoholkonsum.

Prolaktin

Indikation: Differenzialdiagnostik bei
- Amenorrhö
- Libido- und Potenzstörungen
- Galaktorrhö
- Hypogonadismus.

Methodik: Radio-, Enzym-Immunoassay.

Auswertung:
- **Normalbefund bei Frauen:**
  - Follikelphase: 2–18 µg/l
  - Lutealphase: 4–25 µg/l
  - Postmenopause: 2–20 µg/l
- **Normalbefund bei Männern:** 2–18 µg/l.

Erhöhte Werte finden sich bei Hyperprolaktinämie (zu den Ursachen s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 289) oder Prolaktinom (Werte > 200 µg/l). Erniedrigte Werte treten im Rahmen einer HVL-Insuffizienz oder Therapie mit Dopaminagonisten auf.

Bemerkungen: Prolaktin zeigt eine zirkadiane Rhythmik. Erhöhte Werte finden sich außerdem aufgrund mechanischer Reize an der Mamille, während der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Stress oder Medikamenteneinnahme (z. B. Dopaminantagonisten, Antidepressiva).

MERKE Die Blutentnahme sollte nach Möglichkeit stressfrei und vor einer Palpation der Brustdrüse erfolgen, da beides die Prolaktinausschüttung fördert.

Panhypophysentest

Indikation: Verdacht auf Hypophyseninsuffizienz oder Hypophysentumor.

Durchführung: Kombinierte Testung der Hypophysenhormone nach direkter oder hypothalamisch vermittelter Stimulation. Basal werden Kortisol, TSH, fT4, Prolaktin, LH, FSH, Östradiol (bei Frauen), Testosteron (bei Männern), Progesteron, GH und ACTH (Spezialabnahmeröhrchen mit Proteasehemmstoff) bestimmt. Nach i. v. Gabe von CRH, TRH und GHRH werden nach 30 und 60 min Kortisol, TSH, Prolaktin, LH, FSH, GH und ACTH erneut gemessen. Zusätzlich kann noch mit i. v. Insulin (Altinsulin (0,1 IE/kg) stimuliert werden.

Auswertung: Bei ausreichender Hypophysenfunktion zeigen sich ein Anstieg von ACTH um > 50 % (Basalwerte: 5–35 ng/l), Kortisol um > 50 % (Basalwert > 7 µg/dl), GH auf > 10 µg/l (oder Basalwert > 10 µg/l),TSH um > 2,5 mE/l (Basalwert 0,5–4,0 mE/l), Prolaktin auf > das 4-Fache des Basalwertes, LH auf das 4–6-Fache seines normalen Basalwertes und FSH auf das 2–3-Fache seines normalen Basalwertes.

7.1.3 Hypophysenhinterlappen

Zu den Erkrankungen des Hypophysenhinterlappens s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 288.

ADH

Indikation:
- Diagnostik eines Diabetes insipidus (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 295)
- Diagnostik eines Schwartz-Bartter-Syndroms (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 296).

Methodik: Radio-Immunoassay.

Auswertung: Der Referenzbereich liegt zwischen 1–4,5 ng/l. ADH sollte niemals isoliert beurteilt werden, sondern immer in Zusammenschau mit Serum-Na^+ sowie Plasma- und Urinosmolalität.

Bemerkungen: Hohe Fehleranfälligkeit bei der Probenabnahme und Transport: Abnahme im Liegen, Verwendung von gekühlten Röhrchen und eisgekühlter Transport, Probe rasch zentrifugieren.

Durstversuch

Indikation: Diagnostik eines Diabetes insipidus, d. h. Überprüfung der Konzentrierungsleistung der Niere.

Durchführung: Testbeginn morgens um 8 Uhr. Ein venöser Zugang wird gelegt, die Harnblase entleert und das Körpergewicht gemessen. Während des Tests herrscht absolute Flüssigkeitskarenz über i. d. R. 6 h, max. 24 h. Basal werden Urinosmolalität, das spezifische Uringewicht, Serum-Na^+, die Serumosmolalität sowie der Hämatokrit, Puls und Blutdruck bestimmt. Stündliche Kontrollen die-

ser Parameter sowie der Harnmenge und des Körpergewichts.

Abbruchkriterien: Fieber, Blutdruckabfall, Tachykardie, Gewichtsverlust > 5 % des Körpergewichts.

Auswertung: Diabetes insipidus: Urinvolumen nimmt nicht ab, Urinosmolalität < 400 mosmol/kg, Serumosmolalität > 300 mosmol/kg. Ausgeschlossen werden kann ein Diabetes insipidus bei einer Urinosmolalität > 800 mosmol/kg und einer Serumosmolalität < 295 mosmol/kg.

Bemerkung: Bei V. a. eine psychogene Polydipsie sollte man mit der Flüssigkeitskarenz schon vor dem Test beginnen, da der renale Konzentrationsgradient in der Niere durch die übermäßige Flüssigkeitsaufnahme ausgewaschen wird. Dadurch ist das Konzentrationsvermögen der Niere nur unzureichend und es kann zu einem falsch pathologischen Ergebnis kommen.

Desmopressin-(DDAVP-)Test

Indikation: Differenzialdiagnostik zwischen einem zentralen und renalen Diabetes insipidus.

Durchführung: Der Test wird unmittelbar im Anschluss an einen pathologischen Durstversuch angeschlossen. Dabei werden 4 µg DDAVP i. v. oder 20 µg nasal (2 Sprühstöße) verabreicht.

Auswertung: Beim zentralen Diabetes insipidus steigt die Urinosmolalität auf > 750 mosmol/kg an, die Diurese lässt nach. Beim renalen Diabetes insipidus bleiben Urinmenge und -osmolalität unverändert.

7.1.4 Schilddrüse

Die Schilddrüse spielt in der Hormonanalytik eine zentrale Rolle. Dies liegt an der Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen und an der zentralen Bedeutung der Schilddrüsenhormone im Stoffwechsel. Bei der Untersuchungsstrategie muss differenziert werden, ob ein Suchtest für eine Schilddrüsenfunktionsstörung oder eine Therapiekontrolle bei bekannter Schilddrüsenerkrankung geplant ist. Zu den Schilddrüsenerkrankungen s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 297.

TSH

Indikation:
- Diagnostik der Schilddrüsenfunktion
- Therapiekontrolle unter Thyroxineinnahme
- Screening beim Neugeborenen.

Methodik: Verschiedene Immunoassays (z. B. Mikropartikel-, Lumineszenz-Immunoassay). Wichtig ist die präzise Messung speziell im unteren Messbereich, damit hyperthyreote Stoffwechselzustände sicher diagnostiziert werden können.

Auswertung: Der Referenzbereich von TSH liegt beim Erwachsenen zwischen 0,3 und 3,5 mU/l, beim Neugeborenen bei 1,0–38,9 mU/l. Ein TSH im Referenzbereich spricht für eine euthyreote Stoffwechsellage. Eine Schilddrüsenfehlfunktion lässt sich i. A. also allein mit der TSH-Bestimmung ausschließen.
- **TSH supprimiert:** Eine nahezu nicht messbare TSH-Konzentration von weniger als 0,1 oder besser noch unter 0,01 mU/l ist Zeichen einer hyperthyreoten Stoffwechsellage.
- **TSH erhöht:** Messwerte oberhalb 6 mU/l zeigen sehr sicher eine hypothyreote Stoffwechsellage an. Ursächlich sind die primäre Hypothyreose (am häufigsten) oder selten eine sekundäre Hyperthyreose bzw. eine Schilddrüsenhormonresistenz.

Das Ausmaß der Stoffwechselstörung lässt sich anhand der Konzentration der Schilddrüsenhormone fT_4 und fT_3 abschätzen (s. u.). Bei supprimiertem TSH sollten zur weiteren Abklärung fT_4 und – aufgrund der Möglichkeit einer isolierten T_3-Hyperthyreose – auch fT_3 untersucht werden, bei erhöhtem TSH reicht die Bestimmung von fT_4.

Scheinbar normales fT_4 und fT_3 werden häufig bei einer hyperthyreoten Stoffwechsellage von Schwerkranken gefunden. Die Hyperthyreose lässt sich bei diesen Patienten mit einem TRH-Stimulationstest belegen. Liegt keine schwere Erkrankung vor und das TSH ist bei unauffälliger Schilddrüsenhormonkonzentration supprimiert, dann spricht man von einer Grenzhyperthyreose (z. B. bei Schilddrüsenautonomie).

fT_3, fT_4

Die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone (fT_3, fT_4) ist besser geeignet als die Besimmung von T_3 und T_4, da erstere biologisch wirksam und unabhängig von Einflussfaktoren auf die Bindungsproteine sind.

Indikation: Verdacht auf Schilddrüsenfunktionsstörung. Die Bedeutung der fT_4-Bestimmung liegt in der Abschätzung der aktuellen peripheren Stoffwechsellage. fT_3 wird bestimmt, wenn TSH und fT_4 nicht eindeutig sind sowie bei V. a. eine isolierte T_3-Hyperthyreose.

Die Bestimmung von fT_3 ist zur Diagnose einer Hypothyreose i.A. nicht erforderlich, da in dieser Stoffwechselsituation die periphere Umwandlung des T_4 zu T_3 durch Deiodierung verstärkt abläuft; d. h., T_3 kann bei einer Hypothyreose noch lange im Normalbereich bleiben, während das verminderte T_4 das wahre Ausmaß der Schilddrüsenunterfunktion zeigt.

Methodik: verschiedene Immunoassays.

Auswertung: Die Referenzwerte betragen beim Erwachsenen:
- fT_3: 3,5–8,0 pg/ml (5,4–12,3 pmol/l)
- fT_4: 8–18 ng/l (10–23 pmol/l).

Erhöhte Werte finden sich bei manifester Hyperthyreose, erniedrigte bei manifester Hypothyreose.

Bemerkung: Falsch hohe Werte von fT_4 können bei Heparintherapie und Anwendung einiger Medikamente (z. B. β-Blocker) auftreten. Falsch niedrige Werte können sich im Rahmen schwerer Erkrankungen finden (sog. **Low-T_3-Syndrom**, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 307).

Thyreoglobulin

Diese Vorstufe der Schilddrüsenhormone ist ein normales Sekretionsprodukt der Schilddrüse. Nach Totalentfernung

der Schilddrüse sollte es nicht mehr nachweisbar sein. Daher ist das Thyreoglobulin als Tumormarker für die Verlaufskontrolle geeignet. Ansteigende Werte zeigen eine Tumorneubildung an (Referenzwert: < 50 µg/l). Unter Umständen kann Thyreoglobulin trotz Rezidiv negativ sein, wenn gleichzeitig Antikörper gegen Tyreoglobulin (s. u.) vorhanden sind.

Schilddrüsen-Antikörper

Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK): Eignen sich zur Diagnostik einer Autoimmunthyreoiditis. Referenzwert: ≤ 60 kU/l.

TSH-Rezeptor-Antikörper (TR-AK): Bestimmung indiziert bei V. a. Morbus Basedow (TR-AK praktisch immer erhöht) oder zum Nachweis einer endokrinen Orbitopathie. Referenzwert: < 1,5 IU/l.

Thyroid-Peroxidase-Antikörper (TPO-AK): Bestimmung indiziert zum Nachweis einer Autoimmunthyreoiditis (bei Hashimoto-Thyreoiditis zu 90 %, bei Morbus Basedow etwa zu 80 % erhöht). Nicht geeignet zur Verlaufsbeurteilung. Referenzwert: ≤ 60 kU/l.

Kalzitonin

Beim medullären C-Zell-Karzinom können erhöhte Kalzitoninmesswerte nachgewiesen werden. Die Kalzitoninfreisetzung lässt sich zusätzlich mit Pentagastrin stimulieren. Stark erhöhte Werte weisen auf das Vorliegen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms hin.

7.1.5 Nebenschilddrüse

Parathormon

Indikation:
- Differenzialdiagnostik der Hyperkalzämie (Hyperparathyreoidismus oder Tumor?)
- Verlaufskontrolle bei sekundärem Hyperparathyreoidismus
- Diagnostik eines Hypoparathyreoidismus
- Beurteilung des Operationserfolgs (intraoperative Messung).

Methodik: Mit Enzym- oder Chemilumineszenz-Immunoassay wird das intakte Parathormon (iPTH) gemessen.

Auswertung: Referenzbereich: 10–65 ng/l (1–7 pmol/l). Wichtig ist das Verhältnis im Vergleich zum Serumkalzium.
- erhöhte Werte: primärer Hyperparathyreoidismus (Ca^{2+} ↑), sekundärer Hyperparathyreoidismus (Ca normal), Pseudohypoparathyreoidismus (Ca^{2+} ↓)
- niedrige Werte: Hypoparathyreoidismus (Ca^{2+} ↓), Tumor (Ca^{2+} ↑).

Bemerkung: Mittels eines immunochemiluminometrischen Tests (ICMA) kann iPTH innerhalb von 15 min gemessen werden. Nach operativen Eingriffen an Schild- oder Nebenschilddrüse lässt sich der Behandlungserfolg anhand der Höhe des iPTH vorhersagen: Fällt iPTH 10 min nach operativer Therapie des primären Hyperparathyreoidismus um > 50 % ab, sind die Heilungsaussichten nahezu 100 %.

Vitamin D

Indikation: Aktives Vitamin D (Vitamin D3, Kalzitriol, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D) wird bei Niereninsuffizienz, Erkrankungen der Nebenschilddrüsen und Vitamin-D-Resistenz bestimmt, Kalzidiol (25-Hydroxy-Vitamin D) im Serum zum Nachweis eines Vitamin-D-Mangels oder einer Intoxikation.

Methodik: Radio-Immunoassay, HPLC, HPLC-MS/MS.

Auswertung: Die Referenzbereiche sind methodenabhängig. Der wünschenswerte Bereich für 25-OH-Vitamin D liegt bei 40–50 µg/l. Circa die Hälfte der Bevölkerung (insbesondere Senioren) haben abhängig vom Lebensalter und der Jahreszeit (Sonnenlichtexposition) eine mehr oder weniger ausgeprägte Minderversorgung.

Bemerkung: Bei V. a. Vitamin-D-Mangel sollte stets Kalzidiol gemessen werden, da dieses dem Speicher-Vitamin D entspricht.

7.1.6 Gonaden

Testosteron

Indikation:
- Diagnostik der Hodenfunktion
- Differenzialdiagnostik bei Hirsutismus/Virilisierung sowie Zyklusstörungen bei der Frau.

Methodik und Durchführung: Bestimmung aus Serum oder Plasma mittels CLIA oder ECLIA. Die Blutprobe wird morgens abgenommen (zirkadiane Ausschüttung).

Auswertung: Referenzwerte für Gesamttestosteron beim Mann 3–10 µg/l (12,1–31 nmol/l), bei der geschlechtsreifen Frau 0,14–0,54 µg/l (0,5–1,9 nmol/l). Zu hohe Werte finden sich bei exogener Testosterongabe (Doping), Hodentumoren, Testosteronresistenz, Pubertas praecox, POC, Cushing-Syndrom, AGS oder Nebennierenrindentumoren. Erniedrigte Werte kommen u. a. vor bei Hypogonadismus, Einnahme synthetischer Androgene bzw. antiandrogener Ovulationshemmer oder starker Unterernährung.

Aus dem Quotienten Gesamttestosteron/sexualhormonbindendes Globulin lässt sich der freie Androgenindex berechnen, der das bioaktive freie Testosteron darstellt. $^{2}/_{3}$ des Testosterons sind normalerweise an sexualhormonbindendes (SHBG) gebunden.

Bemerkung: Bei Frauen in der 2. Zyklushälfte sind die Testosteronwerte erhöht.

Östradiol

Indikation:
- Diagnostik der ovariellen Funktion
- Überwachung der Sterilitätstherapie.

Methodik: LIA, RIA.

Auswertung: Referenzwerte bei Frauen bewegen sich zyklusabhängig zwischen 30–200 ng/l (Follikelphase), 150–350 ng/l (Ovulation) und 100–200 ng/l (Lutealphase). Vor der Pubertät, postmenopausal sowie bei Männern liegt der Referenzwert < 10 ng/l (< 200 pmol/l). Erhöhte Werte sprechen für eine Follikelpersistenz, östrogenproduzierende Tumoren, erniedrigte Werte für eine Ovarialinsuffizienz.

17-OH-Progesteron

Indikation: Diagnostik eines 21-Hydroxylasemangels (AGS).

Methodik: EIA oder RIA. Bestimmung aus Serum oder Plasma.

Auswertung und Bemerkung: Erhöhte Werte finden sich bei 21-Hydroxylasemangel.

7.1.7 Nebennierenrinde

Kortisol

Die Bestimmung eines einzelnen Kortisolwertes im Blut ist aufgrund der ausgeprägten zirkadianen Rhythmik diagnostisch von geringem Wert. Die Bestimmung der Ausscheidung des freien, nichtmetabolisierten Kortisols im 24-h-Urin unterliegt der Unzuverlässigkeit der Urinsammlung. Als erster diagnostischer Schritt wird daher häufig ein **Kortisoltagesprofil** erstellt.

Indikation: Diagnostik eines Hyper- bzw. Hypokortisolismus.

Methodik: Immunoassay, z. B. Lumineszenz-Immunoassay.

Durchführung: Messung des Kortisolspiegels im Plasma oder Serum zu festgelegten Zeiten (z. B. 6, 12, 18, 24 Uhr).

Auswertung: Die Referenzwerte für Kortisol sind tageszeitabhängig (Maximum: 8 Uhr: 5–25 µg/dl). Kinder zeigen niedrigere Werte als Erwachsene. Eine aufgehobene zirkadiane Rhythmik ist typisch für das Cushing-Syndrom, kann aber auch bei akuten Psychosen und schweren Allgemeinkrankheiten auftreten. Zur weiteren Diagnosesicherung und Differenzierung sind zusätzliche Funktionstests erforderlich, wobei jeweils das Plasmakortisol als Messgröße untersucht wird.

ACTH-Test

Indikation:
- Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz
- Differenzialdiagnostik der Hyperandrogenämie.

Durchführung: Nach Abnahme einer Blutprobe und Kortisolbestimmung appliziert man Synacthen und überprüft den Kortisolspiegel nach 1 h erneut.

Tab. 7.1 Niedrig- und hochdosierter Dexamethasonhemmtest

	niedrigdosierter Dexamethasonhemmtest	hochdosierter Dexamethasonhemmtest
Indikation	initiale Diagnostik eines Cushing-Syndroms	Differenzialdiagnostik des Cushing-Syndroms
Durchführung	• abends (23 Uhr): 2 mg Dexamethason per os • am nächsten Morgen: Blutentnahme (stressfrei) und Kortisolbestimmung	• Bestimmung der basalen Kortisolkonzentration • dann 0,5 mg Dexamethason p. o. alle 6 h über 2 Tage • täglich 8 Uhr morgens: Blutentnahme • außerdem Bestimmung des freien Kortisols im 24-h-Sammelurin
Auswertung	• physiologisch: Kortisolsuppression < 2 µg/dl • Cushing-Syndrom: keine Suppression	• Morbus Cushing: i. d. R. Suppression auf > 50% des Ausgangswerts • adrenales Cushing-Syndrom oder ektope Ursache: keine Suppression

Auswertung: Eine NNR-Insuffizienz ist ausgeschlossen, wenn Kortisol um das Doppelte des Ausgangswerts ansteigt.

Dexamethasonhemmtest

Tab. 7.1 gibt einen Überblick über den niedrig- und hoch dosierten Dexamethasonhemmtest.

Bemerkung: Vereinzelt kommt ein falsch pathologisches Testergebnis als sog. „Pseudo-Cushing" vor, bei Patienten mit endogener Depression, unter Stress, bei Medikation mit Östrogenen oder Antiepileptika, bei Alkoholabusus und Adipositas.

Der hochdosierte Dexamethasonhemmtest darf nur stationär durchgeführt werden.

Aldosteron

Indikation:
- Diagnostik eines Hyperaldosteronismus
- Differenzialdiagnostik der arteriellen Hypertonie
- Elektrolytstörungen (Na^+, K^+).

Methodik: Aldosteron kann im Serum bzw. Plasma oder Urin (24-h-Sammelurin) mittels RIA bestimmt werden.

Durchführung: Für eine aussagekräftige Beurteilung ist eine besondere Patientenvorbereitung erforderlich. Es müssen die meisten Medikamente abgesetzt und die Wasser- und Salzzufuhr in der Vorbereitungsphase kontrolliert werden. Die Blutentnahme erfolgt morgens zwischen 8 und 9 Uhr.

Auswertung: Aldosteron sollte immer im Zusammenhang mit Renin beurteilt werden. Der **Referenzbereich** liegt beim Erwachsenen für die Bestimmung im Serum bei 10–160 ng/l im Liegen bzw. 40–310 ng/l im Stehen (Anstieg unter Orthostase); im Urin bei normaler Ernährung bei 6–25 µg/d.

Erhöhte Werte finden sich bei primärem (Renin ↓) sowie sekundärem (Renin ↑) Hyperaldosteronismus, **er-**

niedrigte Werte bei Morbus Addison (Renin ↑), Aldosteronsynthesestörung (Renin ↑) sowie bei sekundärem Hypoaldosteronismus (Renin ↓, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 322).

Bemerkung: Um falsch pathologische Ergebnisse zu vermeiden, müssen beispielsweise Medikamente wie Saluretika, Laxanzien oder orale Kontrazeptiva, die das RAA-System stimulieren (falsch hohe Werte) sowie Kortikosteroide oder β-Blocker, die das RAA-System hemmen (falsch niedrige Werte), abgesetzt werden.

Renin

Indikation:
- Differenzialdiagnostik des Hyperaldosteronismus
- Differenzialdiagnostik der arteriellen Hypertonie.

Methodik: Bestimmung aus EDTA-Plasma mittels LIA. Das aktive Renin kann direkt gemessen werden, während die Plasmareninaktivität die Abspaltung von Angiotensin I widerspiegelt.

Auswertung: Der **Referenzbereich** für Renin liegt im Stehen bei 4,1–44,7 ng/l und im Liegen bei 1,4–17,4 ng/l, Renin steigt also unter Orthostase an. Die Plasmareninaktivität beträgt normalerweise < 6,6 ng/ml/h (Stehen) und 0,2–2,7 ng/ml/h (Liegen).
- erhöhte Werte: renale Hypertonie, Morbus Addison, sekundärer Hyperaldosteronismus, Wilms-Tumor
- erniedrigte Werte: primärer Hyperaldosteronismus.

Aldosteron-Renin-Quotient: Suchtest für den Nachweis oder Ausschluss eines Conn-Syndroms. Unauffällig sind Aldosteron-Renin-Ratiowerte < 20. Ratiowerte > 20 sind verdächtig, > 50 hochwahrscheinlich für einen primären Hyperaldosteronismus. Zur weiteren Abklärung kann ggf. der Captopriltest (s. u.) eingesetzt werden.

Renin-Aldosteron-Orthostase-Test

Indikation: Differenzialdiagnostik des primären Hyperaldosteronismus.

Durchführung: Morgens um 8 Uhr wird im Liegen Blut entnommen und Aldosteron sowie Renin bestimmt. Danach soll der Patient für 2 h aufstehen und gehen, bis erneut Blut abgenommen und Aldosteron und Renin bestimmt werden.

Auswertung: Physiologischerweise steigen Renin und Aldosteron im Orthostasetest um rund 50–200 % des Ausgangswerts an. Pathologische Befunde sind in **Tab. 7.2** dargestellt.

Tab. 7.2 **Hormonverhalten im Orthostasetest**

Renin basal	Aldosteron basal	Renin nach Orthostase	Verdacht auf
n–↓	n–↑	↑	bilaterale Hyperplasie
↓	↑	↓	Adenom

Captopriltest

Indikation: Differenzialdiagnostik zwischen primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus.

Durchführung: Abnahme von Heparinplasma am ruhenden Patienten und Bestimmung von Aldosteron und Renin vor und 2 h nach Gabe von 25 mg Captopril.

Auswertung: Physiologisch hemmt Captopril das Angiotensin-converting-Enzym (→ Aldosteron ↓) und stimuliert gleichzeitig die Reninproduktion. Beim primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) sind beide Aldosteronmesswerte hoch, beim sekundären Hyperaldosteronismus ist der Messwert nach Captopril deutlich niedriger. In Grenzfällen kann beim Captopriltest seitengetrennt Nierenvenenblut untersucht werden. Eine Wertedifferenz um mehr als den Faktor 1,5 bedeutet ein verdächtiges Ergebnis.

Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)

Indikation:
- Diagnostik von Nebennierenrindentumoren
- Diagnostik von Funktionsstörungen der Nebennierenrinde
- Differenzialdiagnostik der Androgenerhöhung
- Differenzialdiagnostik bei Hirsutismus
- Differenzialdiagnostik bei Zyklusstörungen.

Methodik: Die Bestimmung erfolgt aus dem Serum mittels Enzym- oder Chemilumineszenz-Immunoassay.

Auswertung: Referenzwerte bei erwachsenen Männern liegen bei 0,8–5,6 µg/l und bei reproduktionsfähigen Frauen zwischen 0,4–4,3 µg/l. Erhöhte Werte finden sich bei NNR-Tumoren, NNR-Hyperplasie, AGS oder Hyperkortisolismus, erniedrigte Werte bei NNR-Insuffizienz oder im Alter.

7.1.8 Nebennierenmark

Adrenalin, Noradrenalin und ihre Metabolite

Indikation:
- Diagnostik eines Phäochromozytoms
- Abklärung von Synkopen (z. B. im Rahmen von Kipptischuntersuchungen).

Methodik: Sowohl für die Messung im Plasma wie im Urin wird die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) mit elektrochemischer Detektion eingesetzt. Die HPLC-Verfahren erlauben nicht nur die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin sowie evtl. von Dopamin, sondern auch die Bestimmung der Metanephrine (Metaboliten) und der Vanillinmandelsäure. Die Bestimmung der Metanephrine im Plasma erfordert die Kopplung der HPLC mit einem sehr sensitiven Tandem-Massenspektrometer.

Durchführung: Noradrenalin und Adrenalin werden aufgrund ihrer hohen Variabilität im Plasma bevorzugt im Urin, die Metanephrine hingegen im Plasma bestimmt.

Tab. 7.3 Ausscheidungsmengen und Plasmakonzentrationen

	Ausscheidung (µg/ 24 h)	Plasmakonzentration (ng/l)
Adrenalin	1–35	bis 85
Noradrenalin	20–230	185–275
Dopamin	5–375	bis 85
Metanephrin	70–300	methodenabhängig (nichtstandardisiert)
Normetanephrin	100–360	
Vanillinmandelsäure	1000–7000	–

- **Bestimmung im 24-h-Urin:** Für Urinuntersuchungen ist die 24-h-Sammlung angesäuerten Harns unerlässlich. Starke körperliche Aktivität, die mit einer vermehrten Katecholaminproduktion einhergeht, muss während der Sammelperiode unbedingt vermieden werden.
- **Bestimmung im Blut:** Vor Blutabnahmen muss der Patient mit liegender und durchspülter Kanüle mindestens 30 min ruhig liegen. Cave: Allein nach dem Aufstehen kommt es bereits zu Katecholaminanstiegen von bis zu 100 %. Blutproben (Heparin- oder EDTA-Vollblut) für die Katecholamin- oder Metanephrinbestimmung müssen auf Eis ins Labor transportiert werden. Dort ist eine gekühlte Zentrifugation und die Aufbewahrung der Proben bis zur Analytik bei −70 °C erforderlich.

Auswertung:

Im Nebennierenmark wird sehr viel mehr Adrenalin als Noradrenalin synthetisiert und gespeichert. Allerdings liegen unter Basalbedingungen (Ruhe) die Noradrenalinmesswerte deutlich höher (**Tab. 7.3**). Dies liegt daran, dass größere Mengen Noradrenalin zusätzlich in den sympathischen Nervenendigungen gebildet werden. Die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure spielt aufgrund ihrer geringen diagnostischen Sensitivität nur mehr eine untergeordnete Rolle.

Für die **Ausschlussdiagnostik eines Phäochromozytoms** ist die Metanephrinbestimmung im Plasma aufgrund des guten negativen Vorhersagewertes sehr gut geeignet. Bei leicht erhöhten Werten müssen dagegen Störfaktoren wie Stress, Koffein oder Medikamente berücksichtigt werden.

Im Rahmen der Kipptischuntersuchung zur **Synkopenabklärung** steigt Noradrenalin normalerweise in der aufrechten Position kontinuierlich an, während das Adrenalin kaum eine Reaktion zeigt. Bei Auftreten einer Synkope lässt sich dagegen häufig direkt vor dem Kollabieren des Probanden ein sprunghafter Anstieg des Adrenalins im Blutplasma feststellen.

Clonidintest

Indikation: Diagnostik eines Phäochromozytoms.

Durchführung: Bestimmung von Adrenalin, Noradrenalin und Normetanephrine vor und 3 h nach Gabe von 300 µg Clonidin per os.

Auswertung: Beim Phäochromozytom finden sich erhöhte basale Werte, die durch Clonidin nicht supprimiert werden.

7.1.9 Endokrines Pankreas

Die pankreatischen Hormone Insulin und Glukagon unterliegen keiner Steuerung durch übergeordnete Hormondrüsen. Für die Labordiagnostik hat das C-Peptid die größere Bedeutung. Dieses wird im Verhältnis 1 : 1 mit Insulin von den Inselzellen sezerniert. Einige weitere gastrointestinale Hormone spielen bei bestimmten Tumoren eine Rolle.

Insulin und C-Peptid

Indikation: Abklärung einer Hypoglykämie.

Methodik: Mit immunologischen Testverfahren lassen sich C-Peptid, Insulin und Proinsulin bestimmen. Am häufigsten werden die entsprechenden Messungen im Rahmen von Funktionstests durchgeführt.

Auswertung: Ein Anstieg des Insulin/Glukose-Quotienten ist besonders aussagekräftig.
- Insulinüberdosierung (z. B. bei Hypoglycaemia factitia): C-Peptid ↓, Insulin ↑.
- Insulinom: C-Peptid ↑, Insulin ↑.

Bei anderen Ursachen der Hypoglykämie (z. B. Alkohol, Nebenniereninsuffizienz) bleibt der Insulin/Glukose-Quotient wie bei Gesunden normal mit anfänglich u. U. sogar verminderten Werten.

Hungerversuch

Indikation: Diagnostik einer Hypoglykämie.

Durchführung: Bei diesem Fastentest erhält der Patient unter ärztlicher Überwachung über einen Zeitraum bis zu 72 h keinerlei energiehaltige Nahrung. Gleichzeitig soll er sich körperlich bewegen. Proben für die Bestimmung von Blutglukose, C-Peptid und ggf. Insulin werden ca. alle 4–6 h oder bei Anzeichen einer Hypoglykämie gewonnen. C-Peptid- und Insulinbestimmungen sind nicht unbedingt aus allen gewonnenen Blutproben notwendig, auf jeden Fall aber aus solchen, wo die Blutglukosebestimmung eine Hypoglykämie anzeigt.

Auswertung: Normalpersonen zeigen nur grenzwertig erniedrigte Blutglukosewerte und ein kontinuierliches Abfallen der Messwerte von C-Peptid und Insulin über die Hungerperiode. Bei Insulinompatienten kommt es eher zu einem Insulinanstieg, insbesondere bei körperlicher Belastung.

Tolbutamidtest

Die intravenöse Gabe von Tolbutamid führt zu einer sehr raschen Insulinfreisetzung aus den Speichergranula der B-Zellen. Beim Gesunden erreichen Insulin und C-Peptid bereits nach 5 min einen Maximalwert und normalisieren sich innerhalb 1 h wieder. Entsprechend kommt es nur kurzzeitig zu einem Abfall der Blutglukose. Beim Insulinompatienten steigen Insulin und C-Peptid langsamer, aber länger anhaltend an. Der Blutglukoseabfall erfolgt auf z. T. extrem niedrige Werte.

7.1.10 Biogene Amine

Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure

Indikation: Diagnostik eines Karzinoids.

Methodik: Serotonin wird aus angesäuertem 24-h-Urin mittels ELISA, 5-Hydroxyindolessigsäure mittels EIA bestimmt.

Auswertung: Referenzwert: Serotonin < 200 µg/d, 5-Hydroxyindolessigsäure: < 9 mg/d. Erhöhte Werte bei Karzinoid. Falsch positive Werte können sich bei Genuss serotoninhaltiger Nahrungsmittel (z. B. Schokolade, Banane, Avocado, Walnüsse) finden.

7.2 Stoffwechsel

7.2.1 Kohlenhydrate

Glukose im Blut

Indikation:
- Diagnostik und Kontrolle eines Diabetes mellitus (s. auch Endokrines System und Stoffwechsel S. A 326)
- Diagnostik einer Hyperglykämie
- Diagnostik einer Hypoglykämie (→ wichtigste Methode bei V. a. Hypoglykämie, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 331).

Präanalytik: Glukose kann aus Kapillar(voll)blut, venösem Vollblut oder Plasma bestimmt werden. Die Glukosekonzentration ist dabei jedoch unterschiedlich (physiologisch):
- Über dem Kapillarnetz besteht eine arteriovenöse Konzentrationsdifferenz von 5–10 mg/dl im Nüchternzustand bis zu 30 mg/dl postprandial, d. h., im kapillären Blut ist die Glukosekonzentration höher als im venösen Blut.
- Im Plasma ist die Glukose höher als im Vollblut, da Plasma einen höheren Flüssigkeitsgehalt besitzt (→ größeres Verteilungsvolumen für Glukose).

Da erythrozytäre Enzyme glykolytisch wirken, sollte der Blutprobe ein Glykolysehemmer (z. B. Natriumfluorid oder Iodoacetat) zugesetzt werden. Ohne Glykolysehemmerzusatz muss das Plasma rasch gewonnen und untersucht werden.

Methodik: Gängige Messmethoden für die Blutglukose sind
- Glukose im Plasma mit Glykolysehemmer
- Glukose im Heparinplasma venös
- Glukose im Vollblut (kapillär, hämolysiert)
- trockenchemisch kapillär oder mittels Blutgasmessgerät (POCT, S. 503).

Dabei können enzymatische Verfahren (Glukoseoxidase-, Hexokinasemethode) oder – bei letzterer Methode – amperometrische Sensorgeräte zum Einsatz kommen.

Auswertung: Referenzbereiche für die Nüchternblutglukose nach mindestens 8 h Nahrungskarenz sind (Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft 2009):
- Plasmaglukose venös: < 100 mg/dl bzw. < 5,6 mmol/l
- Vollblut (kapillär, hämolysiert): < 90 mg/dl bzw. < 5 mmol/l.

Angaben zur unteren Referenzbereichsgrenze der Glukose sind unterschiedlich. Sie liegt bei ca. 50–60 mg/dl. Sie liegt bei Neugeborenen und jungen Säuglingen deutlich niedriger.

Erhöhte Nüchternblutglukose im venösen Plasma:
- abnorme Nüchternglukose (wiederholt): 100–125 mg/dl bzw. 5,6–6,9 mmol/l (Übergang in einen Diabetes mellitus möglich, Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Diabetes mellitus (wiederholt): > 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l.

Die Nüchternblutglukosebestimmungen im Plasma müssen qualitätsgesichert und wiederholt durchgeführt werden. Dann ist die Nüchternplasmaglukose der entscheidende Test für die Diagnose eines Diabetes mellitus und für die Therapiekontrolle. Bei unklaren Fällen und zum Ausschluss einer gestörten Glukosetoleranz ist der orale Glukosetoleranztest hilfreich.

Störmöglichkeiten: Messtechnische, präanalytische und besondere In-vivo-Bedingungen beeinflussen die Messwerte. Die Hämolysatmethode erfasst intra- und extrazelluläre Glukose und ist daher stark vom Hämatokrit abhängig. Großen Einfluss haben außerdem eine nichtkomplette Kapillarfüllung und unzureichendes Mischen bei der Probengewinnung.

Die POCT-Verfahren mit Sensorgeräten sind von den Herstellern in unterschiedlicher Weise kalibriert (auf Vollblut oder zunehmend äquivalent zu Plasma –, d. h. plasmareferenziert), alle diese Systeme sind hämatokritabhängig. In allen unklaren klinischen Situationen ist – unabhängig vom Messwert der POCT-Bestimmung – eine Überprüfungsmessung im venösen Plasma mit Glykolysehemmer erforderlich.

Besondere Vorsicht ist bei der Blutglukosemessung bei **Früh- und Neugeborenen** notwendig, wo wegen der geringen verfügbaren Blutmenge besonders häufig die POCT-Sensortechniken zum Einsatz kommen. Hier sollte wegen z. T. erheblich falsch hoher Messergebnisse (v. a. bei Ergebnissen der Blutglukose < 70 mg/dl und/oder Hämatokrit > 50 %) am besten ebenfalls eine Überprüfungsmessung im venösen Plasma mit Glykolysehemmer vorgenommen werden.

Glukose im Urin

Zur Glukosurie s. Niere S. A 358.

Eine erhöhte Glukoseausscheidung im Urin zeigt, dass in den vergangenen Stunden längere Perioden mit stark erhöhten Blutglukosekonzentrationen über der Nierenschwelle bestanden haben, da der Urin erst einmal in der Blase verweilt. Daher korrelieren Uringlukosewerte nicht mit den aktuellen Werten im Blut, die aktuelle Stoffwechselsituation kann anhand der Uringlukose also nur unvollständig oder sogar falsch erfasst werden.

Die **qualitative Glukosebestimmung** im Spontanurin sollte nicht mehr als Diabetessuchtest eingesetzt werden, da sie diagnostisch deutlich **weniger sensitiv** ist als die

Blutglukose- bzw. die HbA1c-Bestimmung. Für die qualitative oder halbquantitative Bestimmung im Spontanurin werden fast ausschließlich Teststreifen eingesetzt, deren Nachweisgrenze so eingestellt ist, dass die physiologisch normale Glukoseausscheidung noch keine Reaktion hervorruft. Zusatzfelder für Ascorbinsäure und pH lassen Störungen erkennen, die zu falsch negativen Ergebnissen führen können.

Medizinisch ist die **quantitative Bestimmung** von Glukose im Harn i. A. **nicht notwendig.** Eine verminderte Nierenfunktion infolge einer Glomerulosklerose kann trotz hoher Blutglukose zu einem negativen Ergebnis führen.

Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Es handelt sich um einen Funktionstest, bei dem die Insulinausschüttung durch eine definierte Glukosebelastung provoziert und die Blutglukose nach 2 h im Vergleich zur Nüchternglukose bestimmt wird. In den Test gehen auch Faktoren wie Magenentleerung, Resorptionsvermögen und Leberfunktion ein, die für die normale Glukoseverwertung mitentscheidend sind.

Vor dem Test sollte der Patient bis zum Vorabend normal essen und möglichst alle Medikamente absetzen. Morgens wird die Nüchternblutglukose gemessen. Anschließend nimmt der Patient eine Trinklösung mit 75 g leicht resorbierbarer Oligosaccharide zu sich, nach 2 h wird die Blutglukose erneut gemessen.

Zur Auswertung s. **Tab. 7.4**. Zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. B 385.

Glykierte Proteine (HbA1c)

HbA1c ist ein Langzeitparameter für die Diabeteseinstellung und spiegelt die mittlere Blutglukose der vergangenen 6–8 Wochen wider. Beim Gesunden sind ca. 4–5 % des Gesamthämoglobins glukosiliert. Bei häufigen hyperglykämischen Stoffwechsellagen steigt der HbA1c-Anteil am Gesamt-Hb deutlich an. Der Glukoserest bleibt erhalten, bis das Hämoglobin abgebaut wird.

Indikation:

- Diagnostik eines Diabetes mellitus (Screening-Parameter)
- Beurteilung der Diabeteseinstellung.

Methodik: Das glukosilierte Hämoglobin kann durch Kationenaustauschchromatografie von nichtglykiertem Hämoglobin (HbA_0) getrennt werden. Beim **HPLC-Verfahren** werden üblicherweise HbA_{1a} und HbA_{1b} (glykosilierte Galaktose und Fruktose), HbF, HbA_{1c} und HbA_0 voneinander getrennt. HbA_{1c} wird üblicherweise in Prozent angegeben und kann aus dem Verhältnis des HBA_{1c}-Peaks zu den übrigen Peakflächen ermittelt werden. Alternativ kann HbA_{1c} auch mittels **monoklonalem Antikörper** und **Immunoassay** bestimmt werden.

Zusammen mit der Einführung eines internationalen Kalibrationsstandards für HbA_{1c} wurde auch eine neue Einheit für HbA_{1c} eingeführt. Statt der bisherigen Angabe in Prozentwerten soll das HbA_{1c} in mmol/mol Hb angegeben werden (Umrechnung: mmol/l = (Prozent – 2,15) × 10,929). Zur Messung der HbA_{1c} Konzentration dürfen nur mehr standardisierte und qualitätsgesicherte Methoden zum Einsatz kommen. Zu den Entscheidungsgrenzen im Rahmen der Diabetes-mellitus-Diagnostik s. **Tab. 7.5**

Nicht zur Diabetesdiagnose ist der HbA1c-Wert geeignet bei Hämoglobinopathien, von der Norm abweichender Erythrozytenlebensdauer, Urämie oder Medikamenteneinflüssen.

Beurteilung der Diabeteseinstellung: Aus den HbA1c-Werten kann mit einer Näherungsformel auf die zurückliegende durchschnittliche Blutglukose („estimated average glucose", EAG) zurückgeschlossen werden. Ziel einer optimalen Diabeteseinstellung ist ein **HbA1c-Wert < 6,5 %** (< 48 mmol/mol Hb) (**Tab. 7.6**). Andererseits darf der HbA1c-Wert therapeutisch nicht zu stark, d. h. nicht < 5,7 % (< 39 mmol/mol Hb) abgesenkt werden, da dann das statistische Hypoglykämierisiko deutlich ansteigt.

Tab. 7.4 Bewertung des oralen Glukosetoleranztests

Plasmaglukose Nüchtern	Plasmaglukose bei 75 g OGTT nach 2 h	Auswertung
< 100 mg/dl	< 140 mg/dl	Normalbefund
100–125 mg/dl	< 140 mg/dl	gestörte Nüchternglukose (IFG)
< 125 mg/dl	140–199 mg/dl	gestörte Glukosetoleranz (IGT)
> 126 mg/dl	> 200 mg/dl	Diabetes mellitus

IFG: impaired fasting glucose IGT = impaired glucose tolerance

Tab. 7.5 Diagnostische Bedeutung als Screening-Parameter

HbA_{1c}	Vorgehen
< 5,7 % (< 39 mmol/mol Hb)	Ausschluss eines Diabetes mellitus
5,7–6,4 % (39–47 mmol/mol Hb)	Verfahren wie früher (Nüchternblutglukose, ggf. OGTT)
> 6,5 % (> 48 mmol/mol Hb)	Diagnose Diabetes mellitus

Tab. 7.6 Beurteilung der Stoffwechseleinstellung anhand des HbA1c

Stoffwechseleinstellung	HbA_{1c} in % des Gesamt-Hb	HbA_{1c} in mmol/mol Hb
optimale Diabeteseinstellung	< 6,5	< 48
befriedigende Diabeteseinstellung	< 7	< 53
unbefriedigende Einstellung	> 8	< 64
dekompensierter Diabetes	> 12	> 108

Mit dem HbA_{1c}-Wert steigen die Risiken für den Patienten erheblich an. Nach einer Studie bewirkt der HbA_{1c}-Anstieg um einen Prozentpunkt auf 7 oder 8 % eine Erhöhung des Herzinfarktrisikos um 40 bzw. 80 %. Allerdings muss gleichzeitig beachtet werden, dass mit Senkung des HbA_{1c} das statistische Hypoglykämierisiko deutlich ansteigt.

Ketonkörper

Ketonkörper sind im Blut und Urin nachweisbar und Zeichen der Stoffwechselentgleisung. Mit der Ketonämie ist immer eine metabolische Azidose verbunden, da die Ketonkörper bis auf Aceton sauer reagieren. Am einfachsten lassen sich die Ketonkörper im Blut mit der Sensortechnik untersuchen. Für Blutzuckermessgeräte gibt es von einigen Herstellern Sensoren, die ß-Hydroxybutyrat messen. Diese Untersuchung ist der Teststreifenmethode im Urin überlegen, da es nicht zu zeitlichen Verzögerungen kommt und eine Ketoazidose möglicherweise zu spät erkannt wird. Die Normwerte sind methodenabhängig bis ca. 3 mg/dl.

Galaktose im Blut

Indikation: Ausschluss einer Galaktosämie bei Neugeborenen.

Methodik: Methode der Wahl ist die **Bestimmung der Galaktose-1-P-Uridyltransferase**. Die Untersuchung ist aus eingetrocknetem Blut möglich und die spezifischste Möglichkeit für den Gendefektnachweis. Bei positiven Voruntersuchungen wird zur weiteren Abklärung eine Mutationsanalyse durchgeführt.

Fotometrisch lässt sich die Galaktose im Blut (Plasma, Serum) oder aus dem eingetrockneten Blut durch Umsetzung mit NAD katalysiert von der Galaktosedehydrogenase bestimmen. Cave: Falsch negative Ergebnisse, da das Testverfahren die vorausgehende Laktoseaufnahme durch das Neugeborene voraussetzt.

7.2.2 Lipide und Lipoproteine

Siehe S. 518.

8 Niere, Elektrolyt- und Wasserhaushalt

8.1 Urinstatus

8.1.1 Makroskopische Harnbeurteilung

Siehe hierzu Niere S. A 359 bzw. Leitsymptome S. 83 (abnormer Uringeruch) und S. 89 (Harnverfärbung).

8.1.2 Harnteststreifen

Die Teststreifenuntersuchung kann manuell oder auch mithilfe von Automaten erfolgen. Die Teststreifen enthalten folgende Felder:

pH-Wert: Der pH-Wert frischer Harnproben schwankt zwischen 4,5 und 7,5. Das Farbindikatortestfeld enthält ein Indikatorengemisch, z. B. Methylrot und Bromthymolblau.

- alkalischer Harn: gemüsereiche Kost (Vegetarier), Harnwegsinfektion mit harnstoffspaltenden Bakterien, lange Transport- und Lagerzeit des Urins, renal-tubuläre Azidose (→ gesteigerte Bikarbonatausscheidung und damit Urin-pH ↑, Blut-pH ist jedoch ↓)
- saurer Harn: fleischhaltige Kost, Hunger oder hohes Fieber (Abbau endogener Proteine).

Glukose: Früher Suchtest auf Diabetes mellitus und renale Glukosurie sowie Therapiekontrolle bei Diabetes mellitus.

Protein:

MERKE Die Bestimmung des Urinproteins ist die wichtigste Untersuchung zum Ausschluss von Nierenerkrankungen.

Die qualitative Untersuchung mit dem Teststreifen erfasst Proteinurien > 200 mg/l. Unbedingt zu beachten ist, dass Globuline schlechter als Albumin und Bence-Jones-Proteine z. B. gar nicht erfasst werden. Bei Vorhandensein von Protein schlägt ein Indikator genauso um wie bei einer pH-Veränderung (Indikatorfehler). Bei alkalischem pH-Wert des Urins sind falsch positive Ergebnisse möglich. Teststreifen mit immunologischem Nachweis von Albumin haben eine weit niedrigere Nachweisgrenze (20 mg/l) und sind daher für den Ausschluss der sog. Mikroalbuminurie geeignet. Bei positivem Proteinnachweis sind die Sedimentuntersuchung (Zylinder) und die Urinproteindifferenzierung mittels SDS-PAGE (S. 513) oder mittels immunologischen Markerproteinbestimmungen erforderlich.

Blut: Grundlage des Hämoglobin-(Erythrozyten-)Nachweises ist eine peroxidaseartige Aktivität des Hämoglobins. Im Testfeld sind ein organisches Hydroperoxid als Substrat und ein Chromogen (z. B. o-Tolidin) enthalten. Hämoglobin (oder auch Myoglobin) aus dem aufgebrachten Urin katalysieren die Oxidation des Chromogens. Da das Testfeld Hilfsstoffe enthält, die die Zellmembran der Erythrozyten lysieren, werden auch intakte Erythrozyten nachgewiesen. Daher handelt es sich um einen Suchtest auf Hämaturie bzw. Hämoglobin- oder Myoglobinurie.

Empfindliche Teststreifen führen bereits bei 10 Erythrozyten/µl in über 90 % d. F. zu einer sichtbaren Nachweisreaktion. Einzelne Erythrozyten zeigen sich als punktförmige Verfärbungen auf dem Teststreifen, die Hämoglobinurie ergibt dagegen eine homogene Verfärbung.

Falsch negative Ergebnisse können sich bei hoher Konzentration von Ascorbinsäure im Urin und falsch positive Ergebnisse durch Reste von oxidierenden Desinfektionsmitteln (Wasserstoffperoxid) ergeben. Weiterführende Untersuchungen sind die Sedimentuntersuchung (Erythrozytenzahl und Morphologie) und die Urin-Protein-Differenzierung.

Leukozyten: Mit diesem Suchtest können Entzündungen im Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege nachgewiesen werden. Erfasst wird eine in den Granulozyten vorhandene Esterase. Die Nachweisgrenze liegt bei etwa 20 Leukozyten/µl. Erfasst werden auch lysierte Leukozyten. Falsch negative Ergebnisse können sich bei starker Proteinurie und nach hohen Gaben von Cephalosporinen ergeben. Weiterführende Untersuchung zur Abklärung der Ursache ist die Sedimentuntersuchung.

Nitrit: Neben der Urinkultur wird dieses Testfeld als Suchtest für Harnwegsinfekte eingesetzt. Nitritbildende Bakterien (Colibakterien, Proteus, Klebsiellen, Aerobakter und Citrobakter) machen ca. 80% der vorkommenden Keime bei Harnwegsinfekten aus und wandeln das im Urin stets in geringer Konzentration vorhandene Nitrat in Nitrit um. Nitrit wird in einer Diazoniumreaktion nachgewiesen. Falsch negative Ergebnisse erhält man beim Vorliegen von Bakterien, die kein Nitrit bilden (z.B. Enterokokken), bei zu geringer Verweildauer des Urins in der Blase und bei sehr hoher Ascorbinsäurekonzentration im Urin. Falsch positive Ergebnisse werden nach langem Stehen des Urins (In-vitro-Wachstum von Bakterien) erhalten.

Weitere Testfelder: Einige Teststreifen enthalten zusätzlich Testfelder für Ascorbinsäure zur Aufklärung von Interferenzen, Ketonkörper zum Nachweis von Ketoacidosen, Bilirubin und Urobilinogen (Hepatopathien, posthepatischer Ikterus).

8.1.3 Mikroskopische Harnuntersuchung (Sedimentanalyse)

Indikation:
- positive Teststreifenuntersuchung (Protein, Blut, Leukozyten, Nitrit)
- Verdacht auf Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege.

Durchführung: Circa 10 ml frischer 1. Morgenurin (Mittelstrahlurin) werden gut gemischt und anschließend 5 min bei 800 g zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert und der Rückstand mit dem verbliebenen Flüssigkeitsrest aufgeschüttelt. Einen Tropfen dieser Suspension gibt man auf einen Objektträger und bedeckt ihn mit einem Deckgläschen. Anschließend erfolgt die mikroskopische Untersuchung. Zunächst bei starker Abblendung mit 100-facher Vergrößerung (Auffinden seltener Bestandteile wie Zylinder), danach eigentliche Beurteilung durch Betrachtung von ca. 20 Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung. Alternativ: Durchflusszählkammern oder Videomikroskopie (→ bessere Reproduzierbarkeit der halbquantitativen Ergebnisse). Zur Untersuchung der Erythrozytenmorphologie wird die Phasenkontrastmikroskopie angewendet.

Beurteilung:
- **Normalbefund:** vereinzelt Leukozyten (bis 4), Erythrozyten (bis 4), Plattenepithelien, Kristalle sowie auch hyaline Zylinder im Gesichtsfeld
- **pathologischer Befund:**
  - Vermehrung der Leukozyten bzw. Erythrozyten (> als 20/Gesichtsfeld: „zahlreich“, > 50/Gesichtsfeld „massenhaft“)
  - Bakterien
  - Zylinder
  - Rundepithelien aus der Niere.

Nebenbefunde sind z.B. Epithelien aus dem Genitaltrakt und den ableitenden Harnwegen, Spermien, Schleimfäden oder Prostatakörperchen.

Akanthozyten: Wenn Erythrozyten im Sinne einer renalen Hämaturie die glomeruläre Basalmembran passieren, können charakteristische Formveränderungen zurückbleiben. Das Auftreten solcher Akanthozyten ist wie der Nachweis von Erythrozytenzylindern beweisend für eine renale Hämaturie.

8.1.4 Proteinurie

Proteine werden beim Gesunden nur in geringer Menge in den Urin ausgeschieden. Dies wird bewirkt durch die **Selektivität der glomerulären Basalmembran** als Filter und durch die Mechanismen der tubulären Proteinrückresorption. Proteine wie Amylase, α_1-Mikroglobulin, Immunglobulinleichtketten und -schwerketten finden sich normalerweise nur in geringer Konzentration im Harn. Glomeruläre und tubuläre Schäden führen dagegen zu einer erhöhten und charakteristischen Proteinurie. Mehr als die Hälfte des beim Gesunden im Harn erscheinenden Proteins wird von den **Tubuluszellen in** den Urin **sezerniert**. Hierbei handelt es sich um Membranproteine und epidermal growth factor, der mit dem sog. Tamm-Horsefall-Protein identisch ist.

Zu den unterschiedlichen Proteinurieformen s. Leitsymptome S. 91.

Indikation:
- Ausschluss und Differenzierung der Proteinurie
- Verlaufskontrolle bei bekannter Nierenerkrankung.

Präanalytik: Eine Standardisierung der Messergebnisse wird durch den Bezug der Messergebnisse auf die Kreatininkonzentration im Urin erreicht. Im Allgemeinen wird der 2. Morgenurin für die Untersuchung des Urinproteinmusters empfohlen, da dieser normalerweise nicht längere Zeit in der Blase verbleibt.

Durchführung: Qualitativ kann die Urinproteinzusammensetzung anhand der **elektrophoretischen Auftrennung** untersucht werden (SDS-Polyacrylamidelektrophorese). Ein Vorteil der Methode besteht darin, dass auch prärenale Proteinurien (z.B. Bence-Jones-Proteinurien) zusätzlich erkannt werden können. Wird nach der Elektrophorese ein Transfer der aufgetrennten Proteine auf Nitrocellulose (Blotting) durchgeführt, kann der Proteingehalt der einzelnen Banden auch zumindest halbquantitativ bestimmt werden.

Weite Verbreitung hat neben der SDS-Elektrophorese die Messung von bestimmten Proteinen im Urin gefunden, um

- die glomeruläre Funktion zu prüfen (Albumin, IgG, Transferrin u. a.)
- die tubuläre Funktion zu prüfen (α_1-Mikroglobulin, β_2-Mikroglobulin u. a.)

Anstatt auf 24 h zu beziehen, was eine Urinsammlung bedingt, hat sich der Bezug auf Kreatinin bewährt.

Auswertung: Referenzwerte für 2. Morgenurin finden sich in **Tab. 8.1**.

Die verschiedenen Proteinurieformen sind mit ihren jeweils charakteristischen Befunden in **Tab. 8.2** zusammengefasst. Die Basis der differenzierteren Auswertung der Befunde ist die Bildung von **Proteinquotienten**, indem z. B. α_1-Mikroglobulin (mg/g Kreatinin) dem Albumin (mg/g Kreatinin) gegenübergestellt wird.

Liegt eine erhöhte Albuminurie vor, dann kann prinzipiell eine Glomerulopathie, eine interstitielle Nephropathie oder ein postrenales Geschehen ursächlich sein. Je ausgeprägter die Albuminurie ist, desto mehr spricht das Messergebnis für eine glomeruläre Proteinurie. Eine sichere Festlegung ist aber erst durch die gemeinsame Betrachtung von mehreren Messgrößen (zusätzlich IgG und α_1-Mikroglobulin) möglich.

Tab. 8.1 Referenzwerte für 2. Morgenurin

Parameter	Referenz	Erhöhung
Gesamtprotein	< 100 mg/g Kreatinin (75 mg/d)	
Albumin	< 20 mg/g Kreatinin (< 30 mg/d)	selektive und nichtselektive glomeruläre Proteinurie, glomerulär-tubuläre Mischproteinurie
IgG	< 10 mg/g Kreatinin (< 15 mg/d)	nichtselektive glomeruläre Proteinurie
α_1-Mikroglobulin	< 14 mg/g Kreatinin (< 20 mg/d)	tubuläre Proteinurie, glomerulär-tubuläre Mischproteinurie

Tab. 8.2 Proteinerhöhung bei unterschiedlichen Proteinurieformen

Proteinurie	Proteine
prärenale Proteinurie	Ig-Leichtketten (Bence-Jones-Proteine), Hämoglobin oder Myoglobin
selektive glomeruläre Proteinurie	Albumin
nichtselektive glomeruläre Proteinurie	Albumin und IgG
tubuläre Proteinurie	α_1-Mikroglobulin
glomerulär-tubuläre Mischproteinurie	Albumin und α_1-Mikroglobulin
postrenale Proteinurie	Proteine ähnlich Blutplasma, α_2-Makroglobulin, Erythrozyten

8.1.5 NGAL

Die NGAL (Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin) ist ein kleines Protein, das in der Niere in Tubulusepithelzellen (dicker aufsteigender Schenkel der Henle'schen Schleife, Sammelrohr) nachgewiesen werden kann und Bedeutung für die primäre Infektabwehr hat. Diagnostisch bedeutsam ist, dass die NGAL nach einem ischämischen Nierenschaden oder nephrotoxischer Schädigung innerhalb weniger Stunden auf das bis zu 10000-Fache im Urin und das 100-Fache im Serum ansteigen kann.

Indikation: Verdacht auf akute Nierenschädigung.

Methodik und Auswertung: CMIA-Untersuchung im Urin.

Bei einem Cut-off-Wert von 85 µg/g Kreatinin werden eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 98 % erreicht. Bei prärenalem Nierenversagen ist der Anstieg nicht so deutlich zu erkennen wie bei einer renalen Ursache.

8.2 Nierenfunktionsdiagnostik

8.2.1 Kreatinin

Kreatinin wird in der Niere glomerulär frei filtriert und von den Tubuli nicht rückresorbiert. Allerdings wird es abhängig von seiner Plasmakonzentration zusätzlich von den Tubuluszellen sezerniert. Die tägliche Kreatininausscheidung ist ähnlich konstant wie die 24-h-Urinmenge. Deshalb ist das Urinkreatinin eine alternative Bezugsgröße für die Quantifizierung anderer Messgrößen im Urin anstelle des Bezugs auf Sammelzeit und Urinvolumen.

Indikation: Bestimmung der Nierenfunktion.

Präanalytik: Plasmaproben werden direkt eingesetzt, Urinproben müssen bei den meisten Analysenverfahren vorverdünnt werden. Die Präanalytik ist unproblematisch, außer dass zahlreiche Medikamente vorwiegend als Störfaktoren die Kreatininbestimmung mit der Jaffé-Methode beeinflussen.

Methodik:

Jaffé-Reaktion: Kreatinin bildet im alkalischen Medium mit Pikrinsäure eine (oder mehrere) orangefarbene Verbindungen. Die wahre Kreatininkonzentration wird durch andere Chromogene und Pseudokreatinine (Aceton, Ascorbinsäure, Aminohippursäure, Proteine, Medikamente) verfälscht. Die analytische Spezifität des Verfahrens lässt sich z. B. durch kinetische Messung der Anfangsgeschwindigkeit verbessern.

Enzymatische Bestimmung: Das Enzym Kreatininase hydrolysiert Kreatinin. Referenzmethode ist die HPLC. Die enzymatischen Kreatininmesswerte stimmen sehr gut mit den Ergebnissen der Referenzmethode überein.

Auswertung: Die Referenzwerte (0,7–1,2 mg/dl) sind z. T. abhängig von der Analysenmethode, dem Geschlecht, Alter und der Muskelmasse, im Gegensatz zum Harnstoff, aber nicht von der Ernährung.

Serumkreatinin: Eine Erniedrigung des Serumkreatinins ist ohne klinische Bedeutung. Die diagnostische Sensitivität der Serumkreatininkonzentration als Marker für die

Nierenfunktion wird dadurch eingeschränkt, dass die Kreatininkonzentration im Serum (Plasma) erst ansteigt, wenn die glomeruläre Filtrationsrate auf 50 % oder weniger reduziert ist. Die Erhöhung des Serumkreatinins auf Werte > 1,7 mg/dl beweist daher bei Personen mit normaler Konstitution eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate, während Werte auch unter 1,1 mg/dl dies nicht ausschließen.

Urinkreatinin: Die Konzentration des Kreatinins im Urin ist auch abhängig von der Muskelmasse, aber fast unabhängig von Ernährung, Muskelaktivität und Diurese. Sie dient als Bezugsgröße für andere Messgrößen im Urin, z. B. bei der Proteinurie, und wird für die Berechnung der Kreatinin-Clearance (s. u.) benötigt.

8.2.2 Harnstoff

Harnstoff kann alle Zellmembranen frei permeieren, weil er ungeladen ist und eine niedrige Molekülmasse besitzt. Harnstoff verhält sich und verteilt sich wie Wasser überall im Körper. Harnstoff wird von den Glomeruli der Niere frei filtriert und in den Tubuli anschließend rückresorbiert. Da die tubuläre Rückresorption zusammen mit Wasser erfolgt, steigt die Harnstoffausscheidung mit der Urinmenge (Diurese) an. 40 % des Harnstoffs gelangen in den Darm. Der größte Teil wird dort zu Kohlendioxid und Ammoniak abgebaut.

Indikation:
- Niereninsuffizienz
- Nierenversagen
- Überwachung des Proteinstoffwechsels in der Intensivtherapie.

Methodik: Urease/GD-Methode: Harnstoff wird durch das Enzym Urease in Kohlendioxid und Ammoniak gespalten. In der Indikatorreaktion wird der entstandene Ammoniak nachgewiesen. Endogener Ammoniak wird mitbestimmt, kann aber mengenmäßig vernachlässigt werden. Gemessen wird die Absorptionsabnahme des NADPH bei 340 nm. Bei Harnstoffmessungen im Urin ist zu berücksichtigen, dass im Urin höhere Ammoniakkonzentrationen vorkommen können (zusätzliche Leerwertmessung).

Auswertung: Bei Erwachsenen liegt der Referenzwert zwischen 12–48 mg/dl. Die großen Schwankungen der Harnstoffkonzentration beruhen in erster Linie auf der unterschiedlichen Proteinzufuhr mit der Nahrung und der aktuellen Proteinabbaurate. Bei größerer Proteinzufuhr kann die Harnstoffbildung bis auf das 3-Fache ansteigen.

Erniedrigte Harnstoffkonzentrationen sind i. d. R. diagnostisch irrelevant (niedrige Proteinzufuhr, erhöhte Proteinbiosynthese z. B. in der Spätschwangerschaft). Ausnahme: nichtletale Enzymdefekte im Harnstoffzyklus.

Harnstofferhöhungen (= Azothämie):
- prärenale Ursachen: verminderte Nierendurchblutung (Herzinsuffizienz, Hypotonie, Schock) oder vermehrter Proteinkatabolismus (Trauma, Verbrennung, Transfusionszwischenfall, Tumornekrose)
- renale Ursachen (Einschränkung der GFR auf < 50 %): z. B. Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Nephrosklerose, nierentoxische Medikamente
- postrenale Ursachen: Abflussbehinderungen durch Steine, Tumoren, oder Missbildungen.

MERKE Die Harnstoffkonzentration im Blut reflektiert die Nierenfunktion nur mangelhaft, i. A. ist die Messung von Kreatinin oder Cystatin C vorteilhafter. Ausnahme: akutes Nierenversagen → Harnstoff steigt vor Kreatinin an.

8.2.3 Cystatin C

Cystatin C ist ein Proteaseinhibitor und wird in allen Körperzellen gebildet. Seine Produktionsrate scheint sehr konstant zu sein. Die Ausscheidung erfolgt aufgrund der geringen Molekülgröße renal, und zwar ausschließlich durch glomeruläre Filtration.

Indikation: Beurteilung der Nierenfunktion.

Methodik: (latex-)partikelverstärkte Immunturbidimetrie oder Immunnephelometrie.

Auswertung: Orientierend kann 1,0 mg/l als Referenzobergrenze angenommen werden für Personen älter als 4 Lebensjahre.

Cystatin C steigt im Plasma bereits bei leichter Einschränkung der GFR an und besitzt damit eine höhere diagnostische Sensitivität und Spezifität als Kreatinin (kreatininblinder Bereich bei GFR knapp < 80 ml/min). Bei starker Einschränkung der GFR sollte vorerst die Verlaufskontrolle weiter auf das Serumkreatinin gestützt werden, da damit viel klinische Erfahrung besteht.

8.2.4 Clearance-Untersuchungen

Schätzung der GFR

Die Erfassung der GFR erlaubt es besser als die reine Messung von Kreatinin oder Cystatin C im Plasma eine Niereninsuffizienz zu erkennen und den Verlauf unter Therapie zu beurteilen. Die Standardmethode zur Messung der Clearance beruht auf der parallelen Untersuchung von Serum und Sammelurin. Die Sammlung von Urin hat allerdings im Alltag deutliche Tücken (unvollständige Sammlung, inkorrekte Zeiterfassung). Mit empirischen Methoden kann hilfsweise aus den Serumkonzentrationen von Kreatinin bzw. Cystatin C die GFR näherungsweise abgeschätzt werden. Allerdings sind echte Clearance-Messungen überlegen.

Die **vereinfachte MDRD-Formel** berücksichtigt neben der Plasmakonzentration von Kreatinin zusätzlich weitere Parameter:

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min)} &= 186 \times \text{Plasmakreatinin}^{-1{,}154} \times \text{Alter}^{-0.203} \\ &\times 0{,}742 \text{ (nur bei Frauen)} \\ &\times 1{,}21 \text{ (nur bei dunkler Hautfarbe)} \end{aligned}$$

Zu beachten ist, dass die GFR bei Adipositas, Intensivpatienten und manchmal auch bei gesunden Personen zu niedrig berechnet wird. Daher werden normale/leicht erniedrigte GFR-Werte auch nicht differenziert, sondern als > 60 ml/min angegeben.

Messung der renalen Clearance

Die renale Clearance kann mit unterschiedlichen Substanzen (z. B. Kreatinin [endogene Clearance], ^{51}Cr-EDTA [exogene Clearance]) bestimmt werden und wird immer nach folgender Formel berechnet:

$$\text{renale Clearance} = \frac{\text{Urinkonzentration } (\mu\text{mol/l}) \times \text{Urinvolumen (ml)}}{\text{Serumkonzentration } (\mu\text{mol/l}) \times \text{Sammelzeit (min)}}$$

Die Serumprobe sollte während der Sammelperiode des Urins gewonnen werden. Die exakte Sammelzeit und das entsprechende Urinvolumen müssen genau festgestellt werden.

Die gemessene Kreatinin-Clearance (s. auch Niere S. A 361) dient der Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate, ist aber etwas höher als die GFR, da Kreatinin nicht nur glomerulär filtriert, sondern zusätzlich in unterschiedlichem Ausmaß tubulär sezerniert wird. Mit der ^{51}Cr-EDTA-Clearance lässt sich nach Katheterisierung der Harnleiter auch die individuelle Clearance beider Nieren feststellen.

Auswertung: Das Referenzintervall der GFR beträgt 85–160 ml/min. Es gilt für eine Körperoberfläche von 1,73 m². Mit Normogrammen kann mittels Größe und Gewicht des Patienten dessen Körperoberfläche ermittelt und die gemessene GFR korrigiert werden.

Zu den Einschränkungen der GFR s. Niere S. A 356.

Eine GFR < 30 ml/min sollte mit einer exogenen Clearance weiter untersucht werden, denn die noch verbliebene GFR wird bei starker Nierenfunktionseinschränkung aufgrund der zusätzlichen tubulären Kreatininexkretion durch die Kreatinin-Clearance meistens überschätzt.

8.2.5 Osmolalität und spezifisches Gewicht des Harns

Siehe auch Niere S. A 357.

Indikation: Die Osmolalität (= molare Summe aller in einer Lösung befindlichen Teilchen) im Urin wird bestimmt, wenn man eine verminderte Harnkonzentrierungsfähigkeit des Patienten vermutet.

Methodik: Die Osmolalität wird durch Bestimmung der Siedepunktserhöhung oder der Gefrierpunktserniedrigung ermittelt (Kryoskopie).

Auswertung: Im Spontanurin ist die Osmolalität 50–1400 mosmol/kg, nach 12 h Durst > 850 mosmol/kg. Zum Durstversuch s. S. 545.

8.3 Wasser- und Elektrolythaushalt

Siehe Niere S. A 396.

9 Immunsystem

9.1 Entzündungsparameter

Für die Erkennung von Entzündungsgeschehen und die Verlaufseinschätzung stehen neben klinischen Phänomenen wie Fieber und Leukozytose auch eine Reihe von Laboruntersuchungen zur Verfügung. Die größe Bedeutung haben dabei derzeit

- CRP (C-reaktives Protein)
- Prokalzitonin
- Interleukin 6.

9.1.1 Basisparameter

- Serumelektrophorese (S. 513)
- Differenzialblutbild (S. 526).

9.1.2 BSG

Synonym: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS), ESG (Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit)

Indikationen:
- Ausschluss von entzündlichen und malignen Erkrankungen
- Verlaufsparameter bei entzündlichen Erkrankungen.

Methodik: Venöses Blut wird unter Vorlage einer Natriumcitratlösung 3,8 %ig genau im Verhältnis 1 : 5 abgenommen und beim Westergren-Verfahren nach sorgfältigem Aufmischen in eine 200 mm lange und senkrecht stehende Pipette gefüllt. Nach exakt 1 h wird die entstandene Plasmasäule abgemessen.

Mittels automatisierter Videotechnik in BSG-Auswertegeräten lässt sich die Bestimmung der BSG besser standardisieren, parallel mit mehreren Proben durchführen und in kürzerer Zeit auswerten.

Auswertung: Maßgeblich ist der **1-h-Wert**: Dieser beträgt normalerweise für Männer bis 15 mm (> 50 Jahre: bis 20 mm) und für Frauen bis 20 mm (> 50 Jahre: bis 30 mm). Bei einer stark beschleunigten BSG spricht man von einer sog. Sturzsenkung (z. B. bei monoklonaler Gammopathie). Ursachen für eine erhöhte BSG sind in **Tab. 9.1** zusammengefasst.

Bemerkungen: Falsche Ergebnisse können neben Erschütterung und Temperaturschwankungen auch entstehen durch
- BSG ↑: Schrägstellung des Röhrchens, zu viel Citrat, dextranhaltiger Blutplasmaexpander
- BSG ↓: zu wenig Citrat.

Tab. 9.1 Veränderungen der BSG

	Erhöhung der BSG
physiologisch	Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva
pathologisch	Erhöhung hochmolekularer Plasmaproteine (Fibrinogen, α_2-Makroglobulin, Immunglobuline, Immunkomplexe)
	infektiöse und nichtinfektiöse Entzündungen
	Thyreoiditis
	Neoplasmen (meist im metastasierenden Stadium)
	Autoimmunerkrankungen (auch ohne CRP-Erhöhung!)
	nephrotisches Syndrom
	systemische Blutkrankheiten

9.1.3 CRP

Indikation: Marker der akuten Entzündung (CRP ist interleukininduziert).

Methodik: Nephelometrische und turbidimetrische Tests sind verfügbar. Auch bei Verwendung eines WHO-Standards zur Kalibration werden aufgrund unterschiedlicher Antikörper-Spezifität nicht völlig übereinstimmende Ergebnisse erhalten. Für Verlaufsuntersuchungen sollte deshalb unbedingt mit nur einem Reagens gearbeitet werden. Zumindest die erste Probe eines Patienten muss sehr sorgfältig bezüglich Störfaktoren und eines möglichen Antigen-Überschusses untersucht werden, in Zweifelsfällen sollte wegen der außerordentlich hohen klinischen Bedeutung des CRP der gefundene Wert durch Messung einer **verdünnten Probe abgesichert** werden. Sollen sehr genaue Messungen im unteren Konzentrationsbereich vorgenommen werden, so müssen ultrasensitive latexverstärkte Testmethoden eingesetzt werden.

Auswertung: Der CRP-Anstieg im Plasma, weniger die absolute Höhe, ist ein Maß für Ausbreitung und Intensität der Entzündung.

- Normalwert: 80 % aller Gesunden < 1 mg/l; Werte < 5 mg/l schließen eine akute Entzündung aus
- akute Entzündung: CRP-Anstieg wenige Stunden nach Beginn einer akut infektiösen oder nichtinfektiösen Entzündung, Verdopplungszeit von ca. 8 h. Deutliche Anstiege und ein Absolutwert von mindestens 40 mg/l sprechen eher für eine bakterielle Infektion als für eine virale. Entfällt der interleukinvermittelte Stimulus für die erhöhte CRP-Synthese (z. B. Antibiotikatherapie), normalisiert sich seine erhöhte Syntheserate (Halbwertszeit ca. 2 h).
- chronische Entzündung: Werte nur leicht oberhalb 1 mg/l
- falsch hohe Werte bei Lipämie, anderen Trübungen und hohen Konzentrationen von Rheumafaktoren.

Bemerkungen: Das CRP hat die Blutsenkung als Marker akuter Entzündungen ersetzt. Die CRP-Konzentration soll bei der Atherosklerose ein zusätzlicher unabhängiger Risikomarker sein. Erhöhte CRP-Werte ohne Nachweis einer Entzündung sollten Indikation zur Tumorsuche sein.

9.1.4 Prokalzitonin (PCT)

Indikation:

- Nachweis von systemischen Infektionen, v. a. als Akutparameter für die Unterscheidung bakterieller und nichtbakterieller Entzündungen
- Verlaufskontrolle einer bakteriellen Infektion (erfolgreiche Antibiotikatherapie?).

Methodik: Lumineszenz-Immunoassay (CLIA oder ECLIA) oder halbquantitativer Schnelltest im Serum/Plasma.

Auswertung: Prokalzitonin steigt bei systemischen Infektionen rasch an (Maximum: nach 1–2 Tagen). Bei Ausheilung fällt es mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h wieder ab. Werte:

- < 0,5 µg/l: Sepsis unwahrscheinlich
- 0,5–2 µg/l: Graubereich, evtl. Kontrolle im Verlauf
- 2 µg/l–10 µg/l: hochgradiges Risiko für Organdysfunktionen
- > 10 µg/l: Sepsis, septischer Schock und MODS sehr wahrscheinlich.

9.1.5 Interleukin 6 (IL-6)

Indikation:

- Beurteilung akuter Entzündungsprozesse (besser als CRP)
- Frühdiagnostik der neonatalen Sepsis.

Methodik: ELISA oder CLIA/ECLIA.

Auswertung und Bemerkung: Normalwert: < 10 ng/l. Bei bakteriellen Infektionen/Sepsis Anstieg innerhalb weniger Stunden, auch bereits vor dem Einsetzen eines MODS ist ein deutlicher Anstieg möglich. Steigt IL-6 unter Therapie weiter an, ist oft mit einer schlechten Prognose zu rechnen.

Aufgrund der Stressreaktionen während der Geburt zeigen Neugeborene in den ersten Tagen unterschiedlich ausgeprägte IL-6-Erhöhungen (zusammen mit anderen Markern wie PCT und ggf. CRP) ohne Zeichen einer Neugeboreneninfektion. Allerdings können bei Neu- und insbesondere Frühgeborenen Infektionen sehr rasch in eine Sepsis übergehen und es sind dann Messungen in kurzen Zeitabständen notwendig.

9.1.6 Lipopolysaccharidbindendes Protein (LBP)

Das LBP bindet den im Zuge einer systemischen, meist gramnegativen bakteriellen Infektion in den Körper eindringenden bakteriellen Zellwandbestandteil Lipopolysaccharid (LPS, Endotoxin). In der Akutphasereaktion wird die LBP-Produktion von IL-6 stimuliert. LBP kann mittels CLIA gemessen werden und besitzt Bedeutung bei der Sepsiserkennung, insbesondere gemeinsam mit IL-6.

9.2 Antikörper bei entzündlichen Erkrankungen

9.2.1 Immunglobuline

Man unterscheidet 5 Hauptklassen von Immunglobulinen (Ig): G, A, M, E und D. Die Grundstruktur der Immunglobuline besteht aus 2 identischen Schwerketten und 2 identischen Leichtketten und besitzt 2 Bin-

Tab. 9.2 **Referenzbereiche Immunglobuline**

Immunglobulin (g/l)	Frauen	Männer
IgG	8,0–18,0	8,0–18,0
IgA	0,9–4,5	0,9–4,5
IgM	0,7–2,8	0,6–2,5

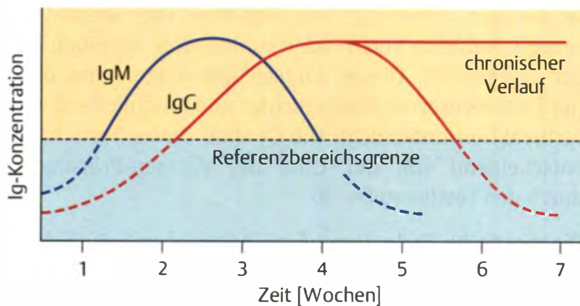


Abb. 9.1 **Verhalten der Immunglobuline bei akuten und chronischen Entzündungen.** In der 2. Woche nach Erstinfektion steigt IgM an, in der 3.–4. Woche überwiegt die IgG-Erhöhung. Beim chronischen Verlauf bleibt IgG ständig erhöht. [nach Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

dungsstellen mit gleicher Antigen-Spezifität. Es gibt 5 Typen von Schwerketten, die den 5 Immunglobulinhauptklassen entsprechen; die Leichtketten können vom Typ κ oder λ sein. Innerhalb der Immunglobulinhauptklassen können zusätzlich Subklassen unterschieden werden.

Indikation:

- IgG, IgA und IgM: Verlaufsbeurteilung entzündlicher Erkrankungen, Abklärung von Antikörper-Mangel-Syndromen (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A419)
- IgE: Allergie, Parasitosen.

Präanalytik: Plasma oder Serum können für die Bestimmung der Immunglobulinklassen mehrere Tage gekühlt aufbewahrt werden. Die Differenzierung von IgE soll jedoch aus frisch gewonnenem Plasma oder nach Aufbewahrung bei –70 °C erfolgen.

Methodik: Zur Quantifizierung der Immunglobuline eignen sich die Nephelometrie und Turbidimetrie (mit Latexverstärkung). Durch Verwendung eines WHO-Standards als Kalibrator lassen sich mit verschiedenen Testbestecken und in unterschiedlichen Laboratorien annähernd vergleichbare Ergebnisse erzielen.

Auswertung: Bei subakut entzündlichen Krankheitsbildern erfolgt die Verlaufskontrolle mit der quantitativen Bestimmung der Immunglobulinklassen A, G und M. Die Referenzwerte sind in **Tab. 9.2** gegenübergestellt. **Abb. 9.1** zeigt das Verhalten der Immunglobuline M und G bei akuten und chronischen Entzündungen. IgA-Erhöhungen kommen v. a. bei Infektionen von Haut, Darm, Respirationstrakt und Nieren vor (→ Organe mit resorptiven Oberflächen). Zum Antikörper-Mangel-Syndrom s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A419. IgE-Erhöhungen finden sich bei Erkrankungen des allergischen Formenkreises, parasitärer Infektion (mit Eosinophilie), medikamenteninduziertem Fieber, Graft-versus-Host-Reaktion und schweren Verbrennungen.

Immunglobulinsubklassen: Die Immunglobulinhauptklassen lassen sich weiter in Subklassen differenzieren, z. B. IgG in insgesamt 4 (IgG_1–IgG_4). Diese unterscheiden sich u. a. in ihrer Proteinfeinstruktur und im κ/λ-Verhältnis, v. a. aber in ihren biologischen Eigenschaften und ihrer Konzentration im Plasma. Bei einem normalen Ergebnis für die Gesamt-IgG-Konzentration ist ein selektiver Subklassenmangel nicht ausgeschlossen. Bakterielle Infekte z. B. führen meistens zu einer selektiven Erhöhung der IgG-Subklassen IgG_1 (erkennt Bakterientoxine) und IgG_2 (erkennt Polysaccharidkomponente der Bakterienwand). IgG_3 erkennen virale Polypeptide und IgG_4 Allergene. Entsprechend kommen beim IgG_1- und IgG_2-Mangel häufiger Infekte der Atemwege mit bekapselten Bakterien und bei IgG_3-Mangel mit Viren vor.

9.2.2 Paraproteine

Indikation: Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von monoklonalen Gammopathien.

Methodik: Immunfixationselektrophorese von Serum und Urin zusammen mit quantitativen Immunglobulinbestimmungen. Spezifischer Verlaufsparameter: freie Leichtketten im Serum (Nachweis mittels Immunnephelometrie).

Diagnostische Bedeutung: Entartete Plasmazellen bilden identische Immunglobuline (meist monoklonales IgG, IgA oder IgM) mit nur einem Leichtkettentyp (κ oder λ) und/oder freie Leichtketten bzw. freie Schwerketten. Häufig ist die durch die monoklonale Entartung betroffene Immunglobulinklasse erhöht, während die anderen Immunglobulinklassen vermindert sind. Prognostisch ungünstig sind erhöhte Werte des $ß_2$-Mikroglobulins im Serum. **Referenzwerte**:

- freie κ-Leichtketten 3,3–19,4 mg/l
- freie λ-Leichtketten 5,7–26,3 mg/l
- κ/λ-Quotient 0,26–1,65.

Ein abweichendes Verhältnis zwischen κ und λ ist ein Hinweis auf eine Monoklonalität einer Gammopathie. Wegen der kurzen Halbwertszeit sind die freien Leichtketten ein guter Verlaufsparameter. κ und λ sind bei Entzündungen erhöht.

Zu den **monoklonalen Gammopathien** zählen:

- IgG- oder IgA-Plasmozytom (s. Neoplastische Erkrankungen S. A604)
- sekundäre monoklonale Gammopathien
- monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS, s. Neoplastische Erkrankungen S. A606)
- Morbus Waldenström (s. Neoplastische Erkrankungen S. A607)
- Leichtkettenkrankheit (Bence-Jones-Proteinurie): Auftreten entweder isoliert oder im Rahmen eines Plasmozytoms. Nachweis von Leichtketten vom Typ κ oder λ im Urin mittels Immunfixationselektrophorese. Unter-

scheidung zwischen gebundenen und freien Leichtketten mittels Detektions-Antikörper.
- Schwerkettenkrankheit.

Kryoglobulinämie: Die monoklonal gebildeten Immunglobuline können eine anomale Temperaturempfindlichkeit zeigen. Beim Abkühlen des Plasmas oder Serums unter Körpertemperatur bilden sie einen amorphen Niederschlag, der sich bei Wiedererwärmen auf 37 °C meistens auflöst.

9.2.3 Antistreptolysin-O (ASL)

Durch ASL können vorausgegangene, auch kürzlich **abgelaufene Streptokokkeninfektionen** erkannt werden. Die Antikörper werden ca.1–3 Wochen nach Infektion gebildet und ihr Titermaximum wird nach ca.3–6 Wochen erreicht. Anschließend fallen sie innerhalb ca. 6–12 Monate wieder ab.

Indikation: Nachweis einer existenten oder vorausgegangenen Infektion mit Streptokokken der Gruppe A durch Bestimmung spezifischer Antikörper gegen Streptokokkenstoffwechselprodukte.

Methodik: Immunnephelometrie mit Reaktionsverstärkung durch Latex.

Auswertung: Referenzwerte: < 200 IE/ml. Erhöhte ASL-Werte können postinfektiös oder im Verlauf nach einem Intervall von 1–3 Wochen erwartet werden. Die höchsten ASL-Werte sind 3–6 Wochen nach der Infektion messbar. Bleibt das ASL weiterhin erhöht oder steigt noch an, muss mit einem Rezidiv gerechnet werden und der Patient ist gefährdet, bis das ASL konstant niedrig bleibt.

Die diagnostische Sensitivität ist mit 50–80 % unbefriedigend, da besonders nach Hautinfektionen mit Streptokokken der Gruppe A ein ASL-Anstieg ausbleiben kann. Beim Morbus Bechterew werden zu etwa 40 % pathologische ASL-Titer gefunden.

9.3 Auto-Antikörper

Methodik: Eine große Zahl von Auto-Antikörpern lässt sich mithilfe von **HEp-2-Zellen**, die aus einer permanenten Zellkultur humaner Epithelzellen gewonnen werden, nachweisen. Mit weiteren Gewebeschnitten oder auch fixierten Zellen lässt sich das Spektrum der untersuchten Auto-Antikörper noch erweitern.

Indirekte Immunfluoreszenz: Inkubation der fixierten Zellen mit verdünntem Serum → Waschschritt → Zugabe eines fluorochrommarkierten Sekundär-Antikörpers (gegen humanes Ig gerichtet) → Waschschritt → fluoreszenzmikroskopische Untersuchung im ultravioletten Licht → positive Befunde: deutliche Fluoreszenz und Darstellung spezifischer Muster erkennbar. Auf den HEp2-Zellen wird v. a. die Immunfluoreszenz des Kernes (Nachweis von antinukleären Antikörpern = ANA) beurteilt. Als Titer wird diejenige Verdünnungsstufe angegeben, bei der eine spezifische (!) Fluoreszenz gerade noch erkennbar ist.

ELISA: Nachweis von Autoantikörpern gegen monospezifisch definierte Antigene, soweit sie in reiner Form verfügbar sind. Bestätigung und Ergänzung zur indirekten Immunfluoreszenz.

Western Blot: Bestätigungstest im Speziallabor. Alternative (weniger aufwendig): sog. Dot-Blots. Hier werden gereinigte Antigene linien- oder punktförmig auf einen Träger aufgesprüht. Dieser vorgefertigte Träger wird dann mit Patientenserum überschichtet und anschließend eine Farbreaktion untersucht. Die Qualität dieser Tests hängt entscheidend von der Güte der Antigen-Präparation durch den Testhersteller ab.

Diagnostische Bedeutung: Eine Auswahl von Auto-Antikörpern bei verschiedenen Erkrankungen ist in **Tab. 9.3** dargestellt.

Tab. 9.3 Auswahl spezifischer Auto-Antikörper

Auto-Antikörper	Erkrankung
ANA (antinukleäre AK)	Lupus erythematodes (systemisch, diskoid, subakut kutan, arzneimittelinduziert), Mischkollagenosen, Poly-/Dermatomyositis, primäres Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Felty-Syndrom
pANCA (perinukleäre Anti-Neutrophilen-Zytoplasma-AK)	mikroskopische Polyangiitis
cANCA (zytoplasmatische ANCA)	Morbus Wegener
dsDNA (Anti-Doppelstrang-DNA-AK)	systemischer Lupus erythematodes
Tg-AK (Thyreoglobulin-AK)	Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow
TPO-AK (Thyreoidea-Peroxidase-AK)	
TRAK (TSH-Rezeptor-AK)	Morbus Basedow
AMA (antimitochondriale AK)	primärbiliäre Zirrhose
Anti-Gewebstransglutaminase-AK	Zöliakie
Anti-Endomysium-AK (EMA)	
Anti-Gliadin-AK	
Anti-CCP	rheumatoide Arthritis
Rheumafaktor	
AK gegen Parietalzellen (Magen)	perniziöse Anämie
AK gegen Intrinsic-Faktor	
Basalmembran-AK	Goodpasture-Syndrom
AK gegen Acetylcholinrezeptor	Myasthenia gravis
Inselzell-Antikörper (ICA), Auto-Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GADA), Insulin-auto-Antikörper (IAA), Tyrosinphosphatase (IA-2)	Diabetes mellitus Typ 1

10 Tumoren

10.1 Nukleinsäurediagnostik

Siehe S. 516.

10.2 Tumormarker

DEFINITION Tumormarker sind Produkte der Tumorzelle selbst (= tumorassoziierte Antigene) oder sie werden vom gesunden Gewebe als Reaktion (= tumorbedingte Reaktionsprodukte) auf das maligne Wachstum gebildet.

Sie werden bei malignem Wachstum im Blut erstmals bzw. im zeitlichen Verlauf in ansteigender Konzentration gemessen oder sind auf der Tumorzelloberfläche neu oder in veränderter Form nachweisbar.

Indikation: Verlaufsbeobachtung und Staging einer Tumorerkrankung sowie Bestimmung der Therapie.

Methodik: Für die Messung der Tumormarker steht eine Vielzahl kommerzieller Immunoassays zur Verfügung (ELISA, CLIA, ECLIA usw.). Bei den Tests können unterschiedlich Serum und/oder Plasma eingesetzt werden. Zum Teil erfolgen auch Bestimmungen in Liquor, Aszites oder anderen Körperflüssigkeiten.

Beim Wechsel der Testmethode müssen ausreichend Vergleichsuntersuchungen durchgeführt und die Anforderer auf die Veränderungen aufmerksam gemacht werden. Bewährt hat es sich für eine Übergangszeit beide Tests (alt und neu) durchzuführen und die entsprechenden Ergebnisse parallel im Befund mitzuteilen. Zur Angabe eines Tumormarkerbefundes gehören daher die Angabe von Methode, Messsystem, Charakterisierung des Antikörpers und Angabe des Cut-off. Die Befunde sollten kumulativ dargestellt werden.

Vorgehen: Vor Therapiebeginn sollten die Konzentrationen aller infrage kommenden Tumormarker getestet werden. Dann sollte der Tumormarker zuerst in kurzen und später längeren Abständen nach individuellen Kriterien überprüft werden. Ein rascher vollständiger Abfall ist ein gutes Indiz für das Gelingen der Therapie. Allerdings schließen negative Werte ein Rezidiv oder Metastasierung nie vollständig aus. Eine unvollständige Normalisierung und baldiger Wiederanstieg des Markers weisen auf ein Rezidiv hin. Wichtig ist, dass ein einzelner erhöhter Wert erst einmal nur als verdächtig eingeordnet wird und möglichst rasch durch weitere Bestimmungen überprüft wird.

Bemerkung: Insbesondere Anti-Maus-Antikörper im Patientenblut können zu falsch positiven (selten falsch negativen) Tumormarkertests führen. Solche heterophilen Antikörper können z. B. auftreten nach Verabreichung tierischer Immunstimulantien, Frischzelltherapie, Immunszintigrafie oder Immunadsorptionsplasmapherese.

10.2.1 AFP (α-Fetoprotein)

Während der Embryonalentwicklung sind zuerst der Dottersack und später die Leber des Feten die Hauptsyntheseorte für AFP. AFP übernimmt beim Feten die Aufgaben des Albumin. Im normalen Lebergewebe des Erwachsenen wird kein AFP mehr gebildet.

Indikationen:
- Tumormarker bei
  - primärem Leberzellkarzinom
  - Keimzelltumoren (Hoden, Ovar)
  - extragonadale Keimzelltumoren
- Schwangerschaftsüberwachung.

Befundinterpretation: Der Referenzwert beim Erwachsenen liegt < 15 µg/l. Deutlich höhere Werte bei Kleinkindern (≤ 70 mg/l) und während der Schwangerschaft (≤ 500 µg/l).

Beim primären Leberzellkarzinom können AFP-Konzentrationen bis 1 g/l ansteigen. Unter den Keimzelltumoren sind reine Seminome (häufigster Hodentumor) AFP-negativ. Vorübergehende AFP-Erhöhungen bei gutartigen Lebererkrankungen. Screening mit AFP von Risikogruppen möglich.

10.2.2 hCG (humanes Choriongonadotropin)

Indikation:
- Schwangerschaftsnachweis (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. B 371)
- Gonadentumoren (Hoden und Ovar)
- Blasenmole (Entartung der Plazenta).

Es sollten Tests eingesetzt werden, die hCG und β-hCG erfassen, da bei Tumoren auch freie β-Ketten allein vorkommen.

10.2.3 CEA (Karzinoembryonales Antigen)

CEA in niedriger Konzentration ist ein physiologischer Bestandteil z. B. der Kolonschleimhaut.

Indikation: Diagnostik von Kolorektal-, Pankreas-, Magen-, Mamma- und Bronchialkarzinomen.

Befundinterpretation: Referenzwerte sind abhängig von Lebensalter und Methode und liegen < 3 µg/l (erhöhte Werte bei Rauchern).

CEA ist i. d. R. erst bei fortgeschrittenen Tumorstadien (Dukes C und D) erhöht und erreicht dann beim Kolonkarzinom eine Sensitivität von mehr als 70 %. Anhand des Ausmaßes des Wiederanstiegs kann man außerdem zwischen einem Rezidiv und einer Metastasierung unterscheiden. Dabei deutet ein steiler Anstieg des CEA auf Leber- oder Knochenmetastasen hin.

10.2.4 Nummernmarker (CA 19.9, CA 125, CA 15.3)

CA 19.9

Der monoklonale Antikörper 19.9 erfasst ein Neuraminsäurederivat des Lewis[a]-Blutgruppenantigens. Indikationen sind Pankreas-, Kolorektal- und Gallenwegskarzinome. Referenzbereich ist bis 37 kU/l. CA 19.9 ist nicht tumorspezifisch (hohe Konzentrationen finden sich im Pankreassaft des Gesunden). Außerdem kann es bei Pankreatitis und nichtmalignen Erkrankungen der Leber und Gallenwege zu leichten Anstiegen kommen. Aufgrund eines Enzymmangels sind ca. 5 % der Bevölkerung mit den Blutgruppenmerkmalen Le[a,b] negativ und können auch bei Tumorerkrankungen kein CA 19.9 exprimieren.

CA 125

CA 125 kommt auch in normalem Gewebe (z. B. Eileiter) vor. Bestimmungsindikation ist der V. a. Ovarialkarzinom. Normal sind Konzentrationen < 65 U/l. Die CA125-Bestimmung kann die Diagnose eines Ovarialkarzinoms absichern (positiv prädiktiver Wert 93 %). CA 125 besitzt eine geringere Sensitivität für Karzinome von Pankreas, Leber, Gallengang, Magen und Lunge.

CA 15.3

Bestimmungsindikation ist das Mammakarzinom. Die Referenzwerte sind methodenabhängig < 10/40 kU/l. Es ist als Suchtest ungeeignet, da die diagnostische Sensitivität (bei 95 % Spezifität) niedrig ist. Es kann aber zur Überwachung von Risikopatientinnen eingesetzt werden.

10.2.5 PSA

PSA ist eine Serinprotease und kommt nahezu ausschließlich im männlichen Prostatagewebe vor (organspezifischer Tumormarker). Blutentnahme für PSA-Bestimmung immer vor körperlicher (rektaler) Untersuchung, da beim Abtasten der Prostata PSA freigesetzt wird.

Indikation: Suchtest und Verlaufskontrolle bei Prostatakarzinom.

Befundinterpretation: Referenzbereich: < 4,0 µg/l (Gesamt-PSA). Erhöhungen bis ca. 10 µg/l auch bei Prostatahyperplasie. < 0,1 µg/l nach Prostatatotalentfernung.

Bei grenzwertig erhöhten PSA-Werten hat die Bestimmung des freien PSA und Quotientenbildung **freies PSA/ Gesamt-PSA** Bedeutung (→ höhere Sicherheit zum Tumorausschluss). Quotientenwerte ≥ 0,16 sprechen für eine benigne Prostataerkrankung.

Für das frühzeitige Erkennen von postoperativen PSA-Anstiegen müssen Tests mit möglichst großer Genauigkeit im unteren Messbereich eingesetzt werden: Nach Totaloperation und völligem Verschwinden des PSA ist beim neuerlichen Anstieg des PSA auf nur 0,3 µg/l praktisch immer mit einem Rezidiv zu rechnen.

10.3 Hormonrezeptoren bei hormonabhängigenTumoren

Beim Mammakarzinom haben die Steroidhormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron einen entscheidenden Einfluss auf das Tumorwachstum. Bei manchen Tumorzellen ist auch ein Rezeptor aus der Epidermal-growth-factor-(EGF)Rezeptorfamilie nachweisbar, der sog. **Her2/ neu-Rezeptor**.

Für den EGF gibt es mehrere transmembranöse Rezeptoren: ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2neu), ErbB3 (HER3) und ErbB4 (HER4). Überexpression und genetische Mutation der EGF-Rezeptorfamilie sind insbesondere beim Mamma- und Ovarialkarzinom beschrieben worden. Diese Rezeptoren sind daher Protoonkogene. In den letzten Jahren wurde HER-2/neu als onkologischer Biomarker beim Mammakarzinom etabliert, wobei dieser Marker weder organ- noch tumorspezifisch ist.

Der Nachweis von HER-2/neu im Blut wurde nach Zulassung einer spezifisch gegen HER-2/neu gerichteten Antikörper-Therapie mit Trastuzumab (Herceptin) besonders wichtig (s. Gynäkologie und Geburtshilfe S. B 355). HER-2/neu-Konzentration im Serum:

- normal: ≤ 18 ng/ml
- chronische Lebererkrankung und Niereninsuffizienz: ≤ 30 ng/ml
- **Mammakarzinom**: nichtmetastasiert ≤ 55 ng/ml, metastasiert: ≥ 60 ng/ml
- Tumorprogression wahrscheinlich: fehlender Abfall (mind. 35 %) nach Therapiebeginn.

MERKE Starke HER-2/neu-Freisetzung → dringender Hinweis auf ein primäres Mammakarzinom. Je höher die Ausgangskonzentration, umso eher Ansprechen auf Herceptintherapie.

Außer beim Mammakarzinom hat die Bestimmung von HER-2/neu Bedeutung bei der differenzialdiagnostischen Abklärung von cancer of unknown primary (CUP).

11 Bewegungsapparat

11.1 Knorpel und Knochen

11.1.1 Kalzium und Phosphat

Siehe Niere S. A 406.

11.1.2 Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

Das Isoenzym der ALP aus den Osteoblasten des Knochens (BAP → bone) gilt heute als der wichtigste klinisch-chemische Marker des Knochenaufbaus. Die Bestimmung kann als Isoenzymtrennung mit einer Lektin-Agarosegel-Elektrophorese erfolgen. Die obere Referenzbereichsgrenze ist unabhängig vom Geschlecht und beträgt bei Erwachsenen 140 U/l. Die Bestimmung ist nur sinnvoll bei Erhöhungen der Gesamt-ALP. Eine methodische Alternative ist die sensitivere immunologische Bestimmung z. B. mittels IRMA oder Lumineszenz-Immunoassay. Ein weiterer Marker des Knochenaufbaus ist das Osteokalzin.

11.1.3 Parathormon und Vitamin-D-Hormon

Siehe S. 547.

11.2 Skelettmuskelmarker

Zum Myoglobin s. S. 521.

11.2.1 Gesamtkreatinkinase

Indikation: Erkrankungen der Skelett- und Herzmuskulatur (vgl. S. 521).

Methodik: Die Kreatinkinase katalysiert die Übertragung der Phosphatgruppe von Kreatinphosphat auf Adenosin-5'-diphosphat (ADP). Dabei entstehen Kreatin und Adenosin-5'-triphosphat (ATP).

Starke Hämolyse und Thrombozytolyse stören infolge der Freisetzung von Adenylatkinase (bildet ATP aus ADP). Durch Zusatz von P^1,P^5-Di-(Adenosin-5'-)Pentaphosphat und Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) wird die Adenylatkinase gehemmt. EDTA ist im Reagens enthalten, damit eine Hemmung der CK durch Kalzium und Fe^{3+}-Ionen vermieden wird. Zur vollständigen Differenzierung der CK-Isoenzyme und der Makro-CK-Formen kann nach elektrophoretischer Trennung die CK-Aktivität in den erhaltenen Banden untersucht werden. Zur Visualisierung und Auswertung wird wiederum der optische Test verwendet, allerdings wird das gebildete NADPH aufgrund der größeren Empfindlichkeit fluorimetrisch gemessen.

Präanalytik: Zu beachten ist, dass die Kreatinkinase lichtempfindlich ist. Zur Isoenzymtrennung sollten nur frische Untersuchungsproben verwendet werden, da es in vitro zu einer Umgruppierung der CK-Untereinheiten kommen kann.

Auswertung: Normal sind bei Frauen bis 145 U/l, bei Männern bis 170 U/l. Erhöhungen der Kreatinkinase finden sich bei:
- deutlicher Muskelbeanspruchung (weitere Markeranstiege aus der Muskulatur wie LDH, GOT, Myoglobin; Abfall in der Trainingspause)
- Erkrankungen der Skelettmuskulatur (z. B. Myositis, Muskeldystrophie, maligne Hyperthermie, Rhabdomyolyse)
- multiplen Verletzungen
- intramuskulären Injektionen (Diazepam, Dolantin, Antibiotika)
- Herzinfarkt und anderen Herzmuskelschädigungen (CK-MB)
- Asphyxie des Neugeborenen
- Erkrankungen des ZNS
- Makro-CK-Formen: harmlose andauernde CK-Erhöhungen. Nachweis in der Isoenzymtrennung mittels Elektrophorese oder indirekte Abklärung durch Konstellationsbeurteilung (Messung von CK, CK-MB, Troponin und Myoglobin).

12 Nervensystem

12.1 Liquorgewinnung

Als Untersuchungsprobe wird Liquor i. d. R. durch Lumbalpunktion zwischen den Lendenwirbeln L3 und L4 gewonnen, wo keine Verletzungsgefahr mehr für das Rückenmark besteht. Die Liquorentnahme erfolgt oft in den Abendstunden, da sie dann für den Patienten verträglicher ist. Der Liquor sollte möglichst in mehreren getrennten Einzelportionen aufgefangen werden. Dies gilt insbesondere bei blutigem Liquor, wo eine unterschiedlich intensive Rotfärbung der einzelnen Fraktionen auf eine frische Einblutung aufgrund einer Gefäßverletzung bei der Punktion hinweist. Das Entnahmevolumen soll beim Erwachsenen 5–10 ml nicht überschreiten. Wiederholt werden sollte die Punktion frühestens nach einigen Tagen (→ große Belastung des Patienten).

Geeignete Probenröhrchen sind steril, durchsichtig, beschriftbar und aus Plastik mit dichtem Schraubverschluss. Grundsätzlich sollte gleichzeitig mit der Liquorpunktion immer auch eine Blutentnahme durchgeführt und beide Proben anschließend sofort ins Labor geschickt werden. Liquorstatus und Proteinanalytik erfolgen in der Klinischen Chemie; Untersuchungen auf Bakterien und Viren in der Mikrobiologie/Serologie und die Differenzierung atypischer Zellen in der Pathologie. Aufgrund der Empfindlichkeit der Liquorbestandteile gegenüber Lagerung sollte der Liquorstatus grundsätzlich innerhalb 1 h nach der Liquorgewinnung durchgeführt werden.

In seltenen Fällen wird durch **Subokzipitalpunktion** im Bereich des 2. Halswirbels oder bei neurochirurgischen Patienten über ein Ventil im Schädelbereich Liquor gewonnen. Da die Zusammensetzung des Liquors von der Entnahmestelle abhängt, sollte es vermerkt werden, wenn es sich nicht um Lumballiquor handelt.

12.2 Liquoruntersuchung

Die Basisuntersuchung (Liquorstatus) sollte wegen der Instabilität der Probe innerhalb 1 h erfolgen. Hierzu zählen die

- **makroskopische Beurteilung** des Liquors vor (klar, trüb, farblos, blutig) und nach (xanthochrom) Zentrifugation
- **Teststreifenuntersuchung:** qualitativer Nachweis von Erythrozyten (Peroxidase postitiv) und Leukozyten (Leukozytenesterase negativ)
- **Zellzählungen** (Zählkammer): immer Leukozyten (wenn > 10/µl Zytopräparat und Zelldifferenzierung), bei positivem Teststix auch Erythrozyten (wenn > 3000/µl Zytopräparat und Untersuchung auf phagozytierte Erythrozyten)
- **quantitative Bestimmungen** nach Zentrifugation: Liquor- und Plasmaglukose, Liquorlaktat, Liquorprotein.

Tab. 12.1 zeigt die Referenzbereiche sowie krankheitstypische Veränderungen der Liquormessgrößen.

Erythrozyten im Liquor: Gängige Methoden sind die 3-Gläser-Probe, der mikroskopische Nachweis von Erythrophagen und Siderophagen sowie die Ferritinbestimmung im Liquor.

- **3-Gläser-Probe:** Der Liquor wird in 3 Portionen (Gläser) abgenommen. Sind alle Portionen gleichmäßig blutig, dann ist dies ein Indiz für eine echte Blutung und nicht eine artifizielle Einblutung bei der Punktion.
- **Siderophagen:** Dies sind Erythrophagen, die Bilirubin phagozytiert haben. Sie sind einige Tage nach einer Blutung nachweisbar und hochspezifisch für eine echte Blutung, allerdings werden sie nur in weniger als der Hälfte d.F. mit Subarachnoidalblutung (SAB) gefunden.
- **Ferritin:** Durch eine Einblutung erhöht sich die Ferritinkonzentration im Liquor auf > 15 µg/l. In der Frühphase einer SAB können die Messwerte noch unterhalb des Cut-off liegen, im Verlauf wird eine Sensitivität von ca. 95 % erreicht. Falsch positive Ergebnisse sind bei Zerstörung von Hirnsubstanz und akuten Infektionen möglich.

Tab. 12.1 Referenzbereiche und krankheitstypische Veränderungen der Liquormessgrößen

	Zellzahl/µl	Differenzierung	Gesamtprotein (mg/dl)	Glukose (mg/dl)	Laktat (mmol/l)
Normalbefund	0–5	kleine Lymphozyten	15–45	50–75	1,2–2
akute bakterielle Meningitis	1000–10000	primär Granulozyten	bis 700	meist erniedrigt	> 3,5
virale Meningitis	50–1000	primär Lymphozyten, teils aktiviert	bis 700	selten erniedrigt	< 3,5
tuberkulöse Meningitis	100–1000	gemischtzellig	bis 1000	meist erniedrigt	2–3,5
behinderte Liquorzirkulation (Stoppliquor)	5–20	variabel	bis 3000	variabel	2–3,5
chronische intrathekale Entzündung	5–50	lymphomonozytäre Reaktion	bis 100	normal	< 3,5

12.2.1 Proteinanalytik im Liquor

Im Liquor werden bestimmt
- Gesamtproteine
- Liquor-Serum-Quotienten für Albumin und Immunglobulin
- oligoklonale Banden
- spezielle Proteine.

Gesamtproteine werden zu Diagnostik und Verlaufskontrolle von Entzündungen, Schranken- und Zirkulationsstörungen sowie zum Nachweis einer pathologischen intrathekalen Proteinneubildung bestimmt. Die Bestimmung erfolgt entweder mittels Albuminteststreifen (halb quantitativ) oder quantitativ mit konzentriertem Biuretreagens oder turbidimetrisch. Referenzwerte und Ursachen für Gesamtproteinerhöhungen finden sich in **Tab. 12.1**, Erniedrigungen können auf Liquorresorptionsstörungen oder -verluste zurückzuführen sein.

Albumin- und IgG-Liquor-Serum-Quotient: Albumin und IgG werden im Serum und im Liquor (nach definierter Einengung) bestimmt und die entsprechenden Liquor-Serum-Quotienten berechnet (selten auch der IgA- und IgM-Quotient).

Eine Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor ergibt sich, wenn entweder eine Schrankenstörung mit vermehrter Permeabilität und/oder eine vermehrte Synthese von Immunglobulinen im ZNS (intrathekale Ig-Synthese) vorliegt. Da Albumin niemals im ZNS synthetisiert wird, eignet sich die vergleichende Bestimmung von Albumin im Liquor und Serum zur Beurteilung der Schrankenfunktion.

Zur Auswertung wird das Diagramm nach Reiber und Felgenhauer verwendet. Hierbei wird jeweils ein Quotient aus Liquor- und Serumkonzentration von Albumin und IgG gebildet und gegeneinander aufgetragen. Da die Liquorkonzentrationen immer niedriger als die Serumkonzentrationen sind, würden sich Quotientenwerte < 1 ergeben. Um Zahlenwerte > 1 zu erhalten, werden die Quotienten oft mit dem Faktor 1000 multipliziert. Für jede Patientenprobe ergibt sich durch Eintragung der beiden Quotientenwerte ein definierter Punkt im Diagramm. Dessen Lage kann dem Normalbefund oder einer bestimmten Störung zugeordnet werden (**Abb. 12.1**). Beispiele:
- massive Schrankenstörung: Guillain-Barré-Syndrom
- ausgeprägte Schrankenstörung und Lymphozytenvermehrung (Plasmazellen): Neuroborreliose
- IgG-Synthese im ZNS und oligoklonale Banden: multiple Sklerose.

Oligoklonale Banden (isoelektrische Fokussierung): Die Immunglobulinvermehrung im Serum bei chronischen Entzündungen ist i. d. R. polyklonal, das bedeutet, die Antikörper sind bezüglich Typ und Spezifität vielfältig. Wird nach Konzentrierung des Liquors das Proteinbandenmuster im Liquor mit dem im Serum desselben Patienten verglichen, finden sich mit Ausnahme des Cystatin C (γ-Trace-Protein) normalerweise alle Liquorbanden auch im Serum wieder. Bei ZNS-Erkrankungen werden zusätzliche Antikörper im ZNS infolge einer autochthonen Ig-Synthese gefunden. Diese zeigen typischerweise nur eine begrenzte Heterogenität und bei der isoelektrischen Fokussierung der γ-Globuline im Liquor werden dementsprechend einige wenige oligoklonale Banden, denen im parallel untersuchten Serum keine entsprechenden Banden zuzuordnen sind, gefunden. Eindeutige Positivbefunde ergeben sich mit 4 und mehr Banden (**Abb. 12.2**).

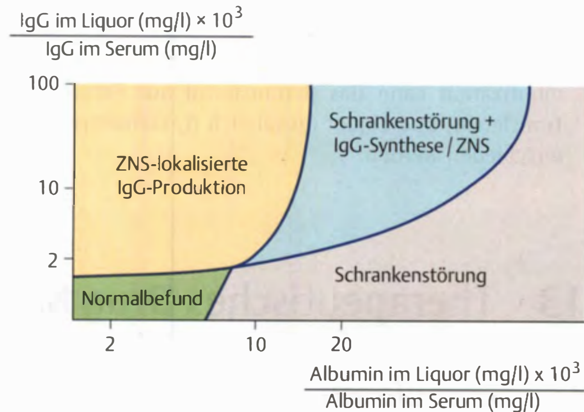


Abb. 12.1 **Liquor-Serum-Quotient nach Reiber.** [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

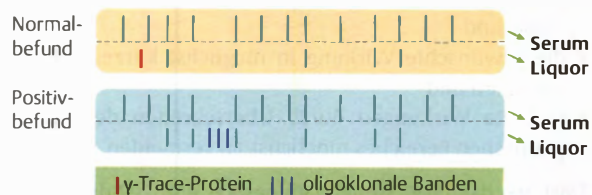


Abb. 12.2 **Isoelektrische Fokussierung von Serum und Liquor.** [nach: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme, 2011]

Solche nur im Liquor feststellbaren oligoklonalen Banden werden regelmäßig bei multipler Sklerose gefunden, treten aber auch bei chronischen und akuten Entzündungen des ZNS und bei anderen degenerativen Erkrankungen auf. Die Ergebnisse der Liquor-Serum-Quotienten (Reiber-Schema) und der Nachweis von oligoklonalen Banden im Liquor ergänzen sich. Bei der Beurteilung von Befunden der isoelektrischen Fokussierung muss ein charakteristisches Bandenmuster bei systemischen Erkrankungen (z. B. SLE) abgegrenzt werden. Zum Prinzip der isoelektrischen Fokussierung s. S. 502.

Spezielle Proteine im Liquor:
- **Gliamarker** (NSE, Protein S-100 B): nachweisbar bei Destruktion von Hirngewebe
- **Tumormarker**: bei Meningeosis neoplastica (ZNS-Befall von Tumorerkrankungen), intrazerebrale Synthese von CEA
- **Prionenmarker** (τ-Protein, Protein 14-3-3): bei Prionenerkrankungen; unspezifische Erhöhung außerdem von NSE und Protein S-100 B
- **Amyloidmarker** (β-Amyloid-Fragment 1-42): Morbus Alzheimer: vermehrte Ablagerung von β-Amyloid im Hirnparenchym und dadurch Konzentrationsabfall des β-Amyloid-Fragments 1-42 im Liquor. Außerdem meistens leichte Erhöhung von τ.
- **β-Trace-Protein** und β_2-Transferrin: Nachweis einer Liquorbeimengung zu anderen Körperflüssigkeiten (z. B. Nasensekret). β-Trace-Protein ist hochspezifisch für

eine Liquorbeimengung und lässt sich immunnephelometrisch nachweisen. Falsch positives Ergebnis möglich bei Niereninsuffizienz. Mit einer speziellen Immunfixation kann das β-Transferrin aus Serum (β_1-Transferrin) und Liquor (zusätzlich β_2-Transferrin) unterschieden werden.

12.2.2 Glukose und Laktat im Liquor

Die Glukose- und Laktatbestimmung im Liquor erfolgt analog zur Serumbestimmung (S. 551). Zu den Referenzbereichen bzw. krankheitstypischen Veränderungen s. **Tab. 12.1**.

13 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

13.1 Grundlagen

TDM ist die Steuerung der Arzneitherapie anhand von therapeutischen Bereichen in Analogie zu Referenzbereichen in der sonstigen Klinischen Chemie.

Ziele sind

- die gewünschte Wirkung in möglichst kurzer Zeit zu erreichen und
- toxische Wirkungen durch Überschreiten des therapeutischen Bereiches möglichst zu vermeiden.

Dort, wo das TDM sinnvoll eingesetzt wird, ist die Steuerung der Therapie mittels TDM der Therapie ohne TDM überlegen, da die Beziehung zwischen der Wirkung eines Medikamentes und seiner Plasmakonzentration enger ist als die zwischen der verabreichten Arzneidosis und der Wirkung.

Die TDM wird beispielsweise eingesetzt zur Untersuchung von

- Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin A, Sirolimus, Tacrolimus)
- Antidepressiva
- Neuroleptika
- Antibiotika (z. B. Aminoglykoside).

13.2 Präanalytik

Der **Zeitpunkt der Blutentnahme** richtet sich nach der klinischen Fragestellung und ist abhängig von der Pharmakokinetik des zu untersuchenden Medikamentes. Auf keinen Fall darf die Probennahme noch während der Verteilungsphase erfolgen. Die Messergebnisse sind ansonsten irrelevant hoch.

Probennahmen während der ersten Dosisintervalle können zur schnellen und optimalen Dosisfindung verwendet werden. Häufiger sind allerdings Messungen zur Therapiekontrolle. Hier werden die Proben erst im **„steady state"** genommen, wenn ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung erreicht ist.

Die **maximale Plasmakonzentration** (peak) nach abgeschlossener Verteilung wird i. d. R. als **Maß für die toxische Gefährdung** des Patienten verwendet. Die Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten Dosierung (trough = Talkonzentration) lässt erkennen, ob eine ausreichende Medikamentenkonzentration für die gesamte Dauer des Dosierungsintervalls gegeben ist. Bei Aminoglykosid-Antibiotika ist dagegen die peak-Konzentration ein Maß für die angestrebte maximale Hemmkonzentration und die trough-Konzentration ein Maß für die Toxizität durch Kumulation im Gewebe.

Bei vielen Pharmaka ist es nicht notwendig, Peak- und Talkonzentrationen zu messen, sondern es reicht eine **Messung am Ende des Dosierungsintervalls.** Bei Pharmaka mit langer Halbwertszeit (z. B Phenobarbital: $t_{1/2} = 4$ d) können die Proben nach Abschluss der Verteilungsphase sogar zu beliebiger Zeit während des Dosierungsintervalls entnommen werden. Bei Verlaufskontrollen sollte trotzdem der zeitliche Abstand zur jeweils letzten Einnahme möglichst immer gleich sein.

Entscheidend für das TDM ist die **Qualität der Analysenmethoden**. Nur bei verlässlicher Präzision und Richtigkeit der verwendeten Methoden ist ein solides TDM möglich (z. B. Immunoassays, Hochdruckflüssigkeitschromatografie, Gaschromatografie-Massenspektroskopie, HPLC-Tandem-Massenspektrometrie).

13.3 Befundinterpretation

Anhand der therapeutischen Bereiche kann die Plasmakonzentration von Arzneistoffen interpretiert und eine ggf. notwendige Dosisanpassung mittels einfacher Dreisatzrechnungen oder pharmakokinetischer Computerprogramme erfolgen. Eine möglichst schnell zum „steady state" führende Therapie kann durch Dosisvorhersagen aufgrund von Modellrechnungen anhand weniger Plasmamesswerte erfolgen.

Therapeutischer Bereich und Einflussgrössen (personalized TDM): Die Interpretation der Plasmakonzentration eines Pharmakons erfolgt in erster Linie anhand des sog. **therapeutischen Bereichs.** Allerdings kann je nach therapeutischer Zielsetzung die anzustrebende Plasmakonzentration unterschiedlich sein (z. B. relativ niedrige Plasmakonzentration Digoxin zur Besserung der Herzmuskelkontraktilität, höhere Dosierung bei Vorhofflimmern). Die Änderung von pharmakokinetischen Einflussgrößen (z. B. GFR) kann die Pharmakonkonzentration genauso beeinflussen. Daher stellen die therapeutischen Bereiche nur grobe Rahmenempfehlungen dar.

Jenseits der oberen Grenze des therapeutischen Bereiches ist i. d. R. mit einem gehäuften Auftreten toxischer Nebenwirkungen zu rechnen und i. A. auch keine weitere

Verbesserung der Wirkung zu erwarten. Eine ausreichende Wirkung des Pharmakons tritt aufgrund der individuellen Unterschiede des therapeutischen Bereichs glg. schon bei „subtherapeutischen" Konzentrationen oder auch erst im potenziell toxischen Bereich auf.

Arzneimittelwechselwirkungen können ebenfalls die Bedeutung des therapeutischen Bereiches für das betreffende Individuum einschränken. Im oberen Grenzbereich kann bei Pharmaka, bei denen eine mögliche Intoxikation ähnliche klinische Symptome wie die Grunderkrankung hervorruft, allein aufgrund der Plasmakonzentration nicht die Diagnose einer manifesten Intoxikation gestellt werden. Besonders bei den Herzglykosiden werden häufiger Überschreitungen des therapeutischen Bereiches als manifeste Digitalisintoxikationen angesehen, ohne dass das gesamte klinische Bild berücksichtigt wird.

Andererseits kann bei Pharmaka, bei denen die Konzentration am Wirkort ein Vielfaches der Plasmakonzentration beträgt, selbst bei einer unauffälligen Plasmakonzentration klinisch bereits eine Intoxikation vorliegen. Auch hier kann das Herzglykosid Digoxin wieder als Beispiel angeführt werden. Insbesondere endogene Einflussgrößen können das Rezeptorverhalten verändern, z. B. lässt sich eine vermehrte Digoxinempfindlichkeit bei Hypokaliämie (Laxanzien-, Diuretikagabe), Hyperkalziämie, Hypothyreose und myokardialer Ischämie beobachten.

Messungen der Plasmakonzentration können auch für die individuelle Dosisanpassung herangezogen werden. Besonders wichtig ist der Einsatz von Methoden zur Dosisvorhersage beispielsweise für die Therapie kritisch kranker Patienten mit Aminoglykosiden. Die individuell erforderlichen Dosen können sich bei solchen Patienten um mehr als das 10-Fache unterscheiden.

Dreisatzmethode: Bei Pharmaka mit linearer Kinetik und unter der Voraussetzung einer gleichbleibenden Gesamtkörper-Clearance kann die optimale Dosis anhand eines einfachen Dreisatzes berechnet werden:

$$\text{optimale Dosis} = \text{bisherige Dosis} \times \frac{\text{therapeutisch optimale Plasmakonzentration}}{\text{gemessene Plasmakonzentration}}$$

Sobald das 1-Kompartiment-Modell nicht mehr anwendbar ist, werden die Verhältnisse wesentlich komplexer. Häufig werden in solchen Fällen pharmakokinetische Berechnungsprogramme eingesetzt.

Dosisvorausberechnung: Soll die Dosierung bereits vor Erreichen eines steady state aufgrund von Plasmakonzentrationen optimiert werden, sind komplexere Verfahren notwendig, bei denen auch populationskinetische Daten zusätzlich berücksichtigt werden (z. B.: „Bayesian prediction method"). Der springende Punkt hierbei ist, dass der Patient einer definierten Patientengruppe mit entsprechenden pharmakokinetischen Schätzwerten zugeordnet werden muss. Aufgrund von 1 bis mehreren Plasmakonzentrationsmessungen werden diese Parameter dann immer stärker individualisiert und fließen in die Berechnungen mit ein. Ferner werden auch die renale Clearance des Patienten und weitere individuelle Faktoren berücksichtigt.

13.4 Vergiftungs- und Drogennachweis

Klinisch-toxikologische Untersuchungen haben zum Ziel, schnellstens herauszufinden, welche Arznei- und Giftstoffe in Urin, Blut oder Asservaten vorliegen und ob deren Wirkungsprofil und Konzentration das klinische Bild erklären können. Zudem muss ggf. die forensische Relevanz der Untersuchungsbefunde erkannt werden.

Eine Quantifizierung ist oft zeitaufwendig und nur sinnvoll, wenn eine hinreichend validierte Bestimmungsmethode für den Fremdstoff existiert und dessen Plasmakonzentration mit der toxischen Wirkung korreliert. Ferner sollte geklärt sein, ob vom Ergebnis differenzialdiagnostische Konsequenzen und/oder therapeutische Entscheidungen abhängen werden.

13.4.1 Alkoholbestimmung

Siehe Rechtsmedizin S. 261.

13.4.2 CO- und Methämoglobin im Vollblut

Die Messung erfolgt mit Blutgasanalysatoren, wobei direkt aus heparinisiertem Vollblut Oxyhämoglobin, Methämoglobin und CO-Hämoglobin vollautomatisch bestimmt werden. Näheres s. Umweltmedizin S. 805.

13.4.3 Paracetamolvergiftung

Paracetamol ist in Deutschland das häufigst verwendete Analgetikum. Da das klinische Bild der akuten Paracetamolvergiftung anfangs wenig auffällig und uncharakteristisch ist, andererseits eine effiziente Antidottherapie (zur Verhinderung einer u. U. tödlichen Leberzellnekrose) zur Verfügung steht, sollte bei jedem Verdacht auf eine Arzneimittelvergiftung auch auf Paracetamol untersucht werden.

Toxikokinetik von Paracetamol: Paracetamol besitzt eine Halbwertszeit von 1–3 h, das Verteilungsvolumen beträgt 0,7–1 l/kg und die Plasmakonzentration liegt nach einer üblichen Einmaldosis von 500 mg bei ca. 10 mg/l. Bei therapeutischer Dosierung wird Paracetamol überwiegend durch Metabolisierung mit Glucuronsäure oder Sulfatresten verknüpft und dann ausgeschieden. Bei toxischer Plasmakonzentration erfolgt zusätzlich ein Metabolismus durch Cytochrom P_{450}. Das dabei entstehende **N-Acetyl-p-Benzo-chinonimid** ist außerordentlich reaktiv. Allerdings kann dieser reaktive Metabolit durch Reaktion mit dem Tripeptid Glutathion als Mercaptursäurederivat entgiftet werden. Reicht der körpereigene Vorrat an Glutathion bei Vergiftungen mit Paracetamolkonzentrationen im Plasma über einer kritischen Grenze nicht für diese „Entgiftung" aus, dann kann das N-Acetyl-p-Benzochinonimid an Proteine, Nukleinsäuren und Lipide binden und Zellschäden hervorrufen, die innerhalb weniger Tage durch komplettes Leberversagen unbehandelt zum Tod führen. Als sehr wirksames **Antidot** wird **N-Acetylcystein** eingesetzt.

Klinisches Management bei Paracetamolvergiftung: Sofortige **Blutentnahme** für die Paracetamolbestimmung (Immunoassay oder enzymatischer Test) und ggf. sofort mit der **Therapie mit N-Acetylcystein** (NAC) beginnen. Diese kann beendet werden, wenn die Paracetamolkonzentration unter der Behandlungsgrenze liegt. Bei mehr als 15 h zurückliegender Vergiftung gilt es, sofort Quick-Wert, ALAT/ASAT, Kreatinin, Blutgase und Bilirubin zu bestimmen. Bei der Entwicklung eines Leberversagens bleibt oft nur eine Lebertransplantation als letzte Therapiemaßnahme.
Wenn der Einnahmezeitpunkt (Ingestionszeitpunkt) einigermaßen sicher ermittelt werden kann, dann kann die potenzielle Lebergefährdung anhand eines Nomogramms abgeschätzt werden. Bei Einnahme von Paracetamol in mehreren Dosierungen mit Erreichen der kritischen Blutplasmakonzentration muss mit einer viel schlechteren Prognose gerechnet werden.

13.4.4 Drogen-Screening und Bestätigungsanalytik

Die Untersuchungen des Drogen-Screenings basieren i. d. R. auf Nachweisverfahren für folgende Substanzgruppen bzw. Einzelsubstanzen:

- **Amphetamine**, z. B. Amphetamin, Methamphetamin, MDA, MDMA = „Ecstasy"
- **Barbiturate**, z. B. Phenobarbital, Secobarbital, Pentobarbital
- **Benzodiazepine**, z. B. Flunitrazepam, Lorazepam, Diazepam
- **Cannabinoide**, Haschisch, Marihuana = THC
- **Kokain**, meist Benzoylecgonin als Metabolit
- **Opiate**, z. B. Heroin, Morphin, Dihydrokodein, Kodein
- **LSD**.

Gegebenenfalls muss allerdings auf eine Reihe weiterer Substanzen zusätzlich untersucht werden wie z. B. Designerdrogen (z. B. sog. Badesalze u. Ä.), synthetische Cannabinoide, γ-Hydroxybuttersäure oder trizyklische Antidepressiva. Bei der Substitutionstherapie von Drogenabhängigen kommt die Untersuchung auf die Substitutionsmittel **Methadon** und **Buprenorphin** hinzu.

Untersuchungsmaterial: In der Regel wird für die Analysen **Urin** verwendet, da die Konzentration der Drogen und ihrer Metabolite in diesem Untersuchungsmaterial höher ist als z. B. im Blut oder Speichel. Im Urin ist der Nachweis für die meisten Substanzen bis zu einigen Tagen nach der Einnahme möglich, im Blut dagegen oft nur wenige Stunden. Da bei Urin meistens eine größere Probenmenge vorhanden ist, können zusätzlich bei Bedarf Anreicherungsverfahren der Analyse vorgeschaltet werden.

Um **Manipulationen** vorzubeugen (z. B. Urinverdünnung durch Trinken), sollte die Miktion unter Aufsicht erfolgen und die Probennahme nicht angekündigt werden. Zusätzlich zu den Drogensuchtests sollten immer auch die Osmolalität oder die Kreatininkonzentration im Urin untersucht werden. Bei akuten Drogenintoxikationen in der Notfallmedizin wird meistens Katheterharn gewonnen, der wiederum keinen Manipulationsgefahren unterliegt.

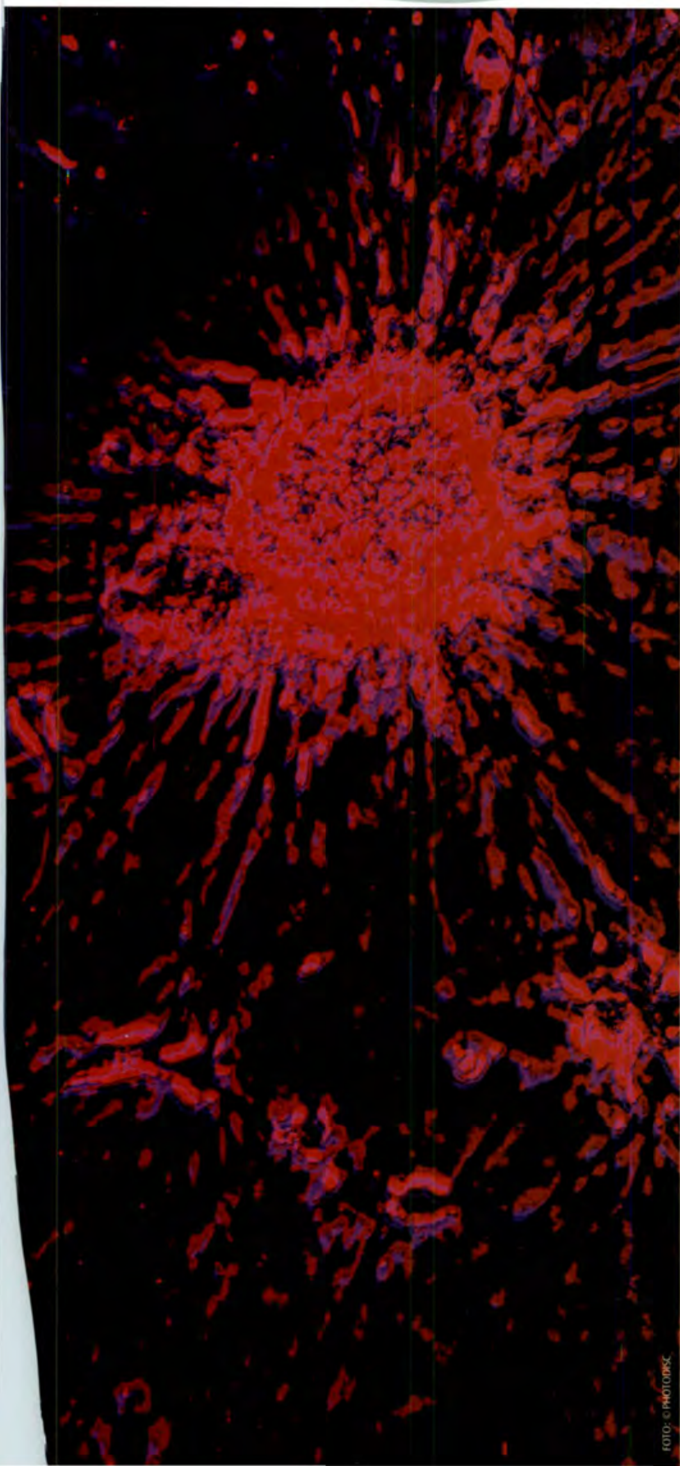
Speziell im Bereich der **forensischen Drogenanalytik** sind Speichel, Schweiß und **Haare** weitere interessante Untersuchungsmaterialien (S. Rechtsmedizin S. 250).

Anforderungen an die Drogensuchtests (Cut-off-Werte): Die Entscheidungsgrenzen der verwendeten Tests (Cut-off-Werte) müssen möglichst so liegen, dass eine fragliche Drogeneinnahme sicher erkannt werden kann. Ein Ergebnis unter Cut-off bedeutet keinesfalls, dass die entsprechende Substanz/Substanzgruppe zweifelsfrei ausgeschlossen ist. Für die Festlegung der Cut-off-Werte sind sowohl analytische (Zahl falsch positiver Resultate) als auch strategische (z. B. drogenpolitische) Gesichtspunkte maßgeblich.

Bestätigungsanalytik: Drogensuchtests schließen die Möglichkeit falsch positiver Befunde immer ein. Daher sind für alle positiven Ergebnisse der Drogensuchtests Bestätigungsanalysen zur Absicherung notwendig. Die Bestätigungsanalysen erfordern ein unterschiedliches Analysenverfahren mit einem anderen physikalischen Grundprinzip, eine bessere Spezifität und niedrigere Entscheidungsgrenze. Die üblichen immunchemischen Screening-Tests müssen daher chromatografisch bestätigt werden. Erst chromatografisch mittels GC/MS oder HPLC ist eine Differenzierung und Identifizierung der tatsächlich vorliegenden Wirkstoffe möglich.

In vielen Ländern (aber nicht Deutschland) ist die Bestätigungsanalytik rechtsverbindlich vorgeschrieben.

C 33 Mikrobiologie



1 Allgemeine Infektionslehre und Epidemiologie der Infektionskrankheiten

1.1 Allgemeine Infektionslehre

1.1.1 Infektion, Kontamination und Kolonisation

Infektion und Infektionskrankheit:

DEFINITION Unter einer **Infektion** versteht man das aktive oder passive Eindringen von Krankheitserregern in einen Wirt, ihr Anhaften und Vermehren und die anschließende Reaktion des Wirts.
Symptome im Zusammenhang mit einer Infektion bezeichnet man als **Infektionskrankheit**.

Wenn eine Infektion keine Symptome bzw. eine unterschwellige Symptomatik hervorruft, spricht man von einer **inapparenten Infektion** (auch als **latente**, **stumme** bzw. **subklinische** Infektion bezeichnet). Ruft eine Infektion nur leichte oder uncharakteristische Symptome hervor, handelt es sich um eine **abortive Infektion**. Derartige Infektionen können dennoch eine Immunität gegen weitere Infektionen mit dem gleichen Erreger hinterlassen (**stille Feiung**).

Kontamination:

DEFINITION Unter Kontamination im mikrobiologischen Sinn wird die Verunreinigung von Gegenständen, Lebewesen, Wasser, Luft oder Boden mit Mikroorganismen verstanden.

Kolonisation:

DEFINITION **Kolonisation** ist eine Besiedelung ohne Infektion, d. h. ohne aktives Eindringen des Erregers ins Gewebe.

Beim Menschen findet sich v.a. eine Besiedlung mit Normalflora (S. 578).

1.1.2 Verschiedene Arten der Infektion

Zu den verschiedenen Arten der Infektion s. Infektionserkrankungen S. A484.

1.1.3 Henle-Koch-Postulate

Die Henle-Koch-Postulate müssen erfüllt sein, damit man von einer Infektionskrankheit sprechen kann. Sie gehen auf Friedrich Henle zurück und wurden von Robert Koch weiterentwickelt und formuliert. Sie lauten (frei formuliert):

- Der Krankheitserreger muss sich regelmäßig in den Körpersäften, Geweben oder Ausscheidungen des Erkrankten, nicht aber des Gesunden nachweisen lassen.
- Der Erreger muss sich aus dem Körper des Erkrankten isolieren und in Reinkultur züchten lassen.
- Mit der Reinkultur des Erregers muss sich im Tierversuch das gleiche Krankheitsbild erzeugen lassen.
- Der Erreger muss sich aus diesem Tier isolieren lassen.

Heute lassen sich diese Postulate nicht mehr auf alle Erreger anwenden, da manche Erreger sich nicht züchten lassen oder kein geeignetes Tiermodell zur Verfügung steht.

1.1.4 Pathogenität und Virulenzfaktoren

DEFINITION **Pathogenität** ist die Fähigkeit eines Erregers, in einem definierten Wirt eine **Krankheit** zu erzeugen (qualitativer Begriff). Den Ausprägungsgrad der krankheitserzeugenden Eigenschaften eines pathogenen Mikroorganismus nennt man **Virulenz** (quantitativer Begriff). Eine Art ist dann virulent, wenn sie bestimmte **Virulenzfaktoren** besitzt.

MERKE Es gibt apathogene, fakultativ pathogene und obligat pathogene Mikroorganismen.

Virulenzfaktoren sind z.B. Oberflächenstrukturen oder Stoffwechselprodukte der Bakterienzelle. Beispiele sind:

- Lipopolysaccharide, die antigene Wirkung haben und Entzündungen hervorrufen
- Adhäsine, die dem Erreger das Anheften an die Wirtszelle erlauben
- Toxine, wie z.B. Choleratoxin, die dem Erreger das Durchdringen der Membran der Wirtszelle und deren Zerstörung ermöglichen.

Der Grad der Virulenz eines Stammes kann von avirulent bis hochvirulent variieren. Die Virulenz kann durch die **LD_{50}** (Erregerdosis, bei der die Hälfte der Versuchstiere stirbt) quantifiziert werden.

1.1.5 Infektabwehr des Makroorganismus

Siehe Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A416.

1.2 Allgemeine Epidemiologie der Infektionskrankheiten

In der medizinischen Mikrobiologie umfasst die **Epidemiologie** die Lehre vom Auftreten, den Ursachen und der Verhütung von Infektionskrankheiten in der Bevölkerung (s. Epidemiologie S. 834). Außerdem beschäftigt sie sich mit den Faktoren, die diese Aspekte beeinflussen. Die Epidemiologie befasst sich demnach mit **gruppenmedizinischen Problemen**.

Details zur Verhütung von Infektionskrankheiten s. Immunsystem und Infektiologie S. A487 und Krankenhaushygiene S. 765.

Tab. 1.1 Epidemiologische Begriffe

Begriff	Bedeutung
sporadisches Auftreten	vereinzeltes Auftreten einer Krankheit ohne zeitlichen und räumlichen Zusammenhang
epidemisches Vorkommen	Vorkommen von Infektionskrankheiten in Bevölkerungsgruppen ohne zeitliche Begrenzung
Epidemie	örtlich und zeitlich gehäuftes Auftreten einer Infektionskrankheit
Pandemie	zeitlich gehäuftes Auftreten einer Infektionskrankheit ohne örtliche Begrenzung
Endemie	örtlich begrenzt, zeitlich nicht begrenzt
Morbidität	Zahl der Erkrankten pro Bevölkerungskollektiv (pro 1000, 10000)
Inzidenz	Zahl der Neuerkranken pro Zeitperiode
Prävalenz	Zahl der Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt (Stichtag)
Mortalität	Zahl der an einer Krankheit Verstorbenen, bezogen auf ein Bevölkerungskollektiv
Letalität	Anzahl der an einer Krankheit Verstorbenen, bezogen auf die Zahl der Erkrankten, misst die Gefährlichkeit einer Infektionskrankheit
Manifestationsindex	Zahl der Erkrankten pro Anzahl der Infizierten
Inkubationszeit	Zeit von Infektion bis zum ersten Auftreten der Symptome
Präpatenz	Zeit zwischen Infektion und dem Auftreten der ersten Geschlechtsprodukte eines Parasiten (z. B. Wurmeier bei einer Helminthose)
Kontagiosität	Maß für die Ansteckungsfähigkeit
Suszeptibilität	Maß für die Empfänglichkeit eines Wirts für einen Erreger

1.2.1 Epidemiologische Begriffe

In **Tab. 1.1** sind wichtige epidemiologische Begriffe zusammengefasst (s. a. Infektionserkrankungen S. A482). Manche dieser Begriffe werden auch für nichtepidemische und nichtinfektiöse Krankheiten verwendet.

1.2.2 Übertragung von Infektionskrankheiten

Erreger dringen in der Regel durch die natürlichen Körperöffnungen des Menschen in den Körper ein und führen dann in den betroffenen Organen bzw. Körperregionen zur klinisch manifesten Erkrankung.

Infektionswege: Erreger können direkt (von Mensch zu Mensch) oder indirekt übertragen werden (s. Infektionserkrankungen S. A482).

Infektketten: Siehe Infektionserkrankungen S. A482.

Infektionsquellen: Siehe Infektionserkrankungen S. A482.

Tab. 1.2 Untersuchungsmaterialien

Ort der Materialentnahme	Materialien
Material aus physiologischerweise sterilen Körperregionen (→ jeder Keimnachweis ist pathologisch)	• Blut • Liquor • Blasenpunktionsurin • Gelenkflüssigkeit • Pleurapunktat • Aszites
Material, das aufgrund des Gewinnungsortes bzw. der Gewinnungsart mit Standortflora kontaminiert ist	• Wundsekret oder -abstrich • Sekrete aus dem Respirationstrakt (Sputum) • Magenspülwasser • Mittelstrahl- und Katheterurin (Keimzahl bis 10000/ml normal, $>10^4$/ml verdächtig und $>10^5$/ml beweisend für Infektion)
Material aus Körperregionen mit Standortflora	• Rachenabstriche • Stuhl • Urethra-, Zervix- und Analabstriche

1.3 Diagnostik von Infektionskrankheiten

1.3.1 Materialentnahme und Transport

Die korrekte Materialentnahme und der Transport sind entscheidend für den Erfolg der Erregerdiagnostik. Die Proben sollten grundsätzlich **vor Beginn** der **antimikrobiellen Therapie** entnommen werden, da eine Erregeranzucht später häufig nicht mehr gelingt. Für die Abnahme von **Blutkulturen** gilt, dass sie am besten während des **Fieberanstiegs** oder einer ausgeprägten Fieberzacke entnommen werden (→ Zeitpunkt der hämatogenen Streuung). Der **Entnahmeort** sollte möglichst mit dem Infektionsort übereinstimmen (z. B. Blut bei V. a. bakterielle Infektionen mit hämatogener Streuung, Liquor bei ZNS-Infektionen, Urin bei Harnwegsinfektionen, Stuhl bei gastrointestinalen Infektionen, Punktate bei Abszessen oder Ergussbildung und Gewebebiopsien). Das Material muss **steril** (ansonsten Anzüchtung falscher Erreger) und in **ausreichender Menge** entnommen und anschließend so rasch wie möglich in **speziellen Transportgefäßen** ins Labor transportiert werden, um die Erreger vor schädlichen Umwelteinflüssen und vor dem Absterben zu schützen. Die Gefäße müssen (innen) steril, bruchsicher und fest verschließbar sein und ein **geeignetes Transportmedium** enthalten, z. B.

- Nährstoff-angereicherte Transportmedien für empfindliche Erreger wie Neisserien oder Shigellen
- CO_2-generierende Medien zum Schutz vor Auskühlung für temperaturempflindliche Erreger oder
- sauerstofffreie Transportmedien für Anaerobier.

Tab. 1.2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Untersuchungsmaterialien.

Tab. 1.3 Häufige Färbungen in der mikroskopischen Erregerdiagnostik

Färbetyp	Prinzip und Beurteilungsmöglichkeiten	häufig verwendete Färbungen
Einfachfärbungen	**Prinzip:** Auftragen einer Farbstofflösung → Inkubation → Entfernung der Farbstofflösung **Beurteilung:** Morphologie	**Methylenblaufärbung:** schnelle orientierende mikroskopische Untersuchung zur Beurteilung von Größe und Form der Erreger (keine Gattungs- und Speziesdiagnose) **Giemsa-Färbung:** Nachweis intrazellulärer Erreger (z. B. Chlamydien, Protozoen, Pilze)
Differenzialfärbungen	**Prinzip:** Färbung → Entfärbeversuch → Gegenfärbung **Beurteilung:** Morphologie und Färbeverhalten (Möglichkeit der Entfärbung?)	**Gram-Färbung:** wichtigste Differenzialfärbung, die sich den unterschiedlichen Zellwandaufbau der Erreger zunutze macht (grampositiv [blau] und -negativ [rot]) **Ziehl-Neelson-Färbung:** Nachweis säurefester Erreger (z. B. Mykobakterien). Die Säurefestigkeit kommt durch den hohen Anteil saurer Lipide und Wachse in der Zellwand zustande)

1.3.2 Direkter Erregernachweis

Mikroskopie

Milthilfe der Mikroskopie können Erreger nachgewiesen und anhand ihrer Morphologie (Größe, Form, Anordnung), ihrer Eigenbeweglichkeit (Nativpräparat) und ihres Färbeverhaltens („gefärbte" Präparate) beurteilt werden. **Bakterien**, **Pilze** und **Protozoen** können bei 400–1000-facher Vergrößerung mithilfe der **Lichtmikroskopie** nachgewiesen werden. Der mikroskopische Bakteriennachweis erfordert allerdings eine Mindestkonzentration von 10^5 Zellen/ml. Ein negatives Ergebnis schließt eine bakterielle Infektion also nicht aus und muss immer kulturell überprüft werden. **Viren** lassen sich ausschließlich **elektronenmikroskopisch** (z. B. in seröser Flüssigkeit aus Bläscheninhalt bei HSV-Infektionen) nachweisen. Da dieses Verfahren aber eine große Virenkonzentration erfordert, zeitaufwendig und teuer ist, spielt es in der Routinediagnostik keine große Rolle.

Für die mikroskopische Beurteilung muss das Untersuchungsmaterial auf einen Objektträger aufgetragen werden. Im Nativpräparat können lebende Bakterien betrachtet werden. Für eine bessere Kontrastierung ist i. d. R. eine Dunkelfeld- oder Phasenkontrastmikroskopie notwendig. Färbungen erhöhen den Kontrast, sodass die Bakterien auch bei normaler Beleuchtung gut erkennbar sind, allerdings werden die Bakterien während des Färbeprozesses abgetötet. **Tab. 1.3** zeigt die wichtigsten Färbemethoden.

Kulturelle Anzucht

Die kulturelle Anzucht ermöglicht im Vergleich zur Mikroskopie nicht nur den Erregernachweis, sondern auch eine **Speziesdifferenzierung** und die **Prüfung der antibiotischen Resistenz**. Voraussetzung ist die Schaffung einer Reinkultur. Reinkulturen bestehen nur aus dem Stamm einer Spezies, da sie sich ausschließlich aus Abkömmlingen einer einzelnen Ursprungszelle entwickeln. Sie werden i. d. R. durch fraktioniertes Beimpfen eines Nähragars gewonnen. Entscheidend für den Erfolg der Anzucht sind die Auswahl eines **geeigneten Kulturmediums** (= künstlich hergestellte Substanzgemische zur Anzüchtung von Erregern außerhalb ihres natürlichen Standorts) und die Schaffung **optimaler Kulturbedingungen** (v. a. Temperatur und Sauerstoffgehalt der Luft).

Kulturmedien: Bei den Kulturmedien werden grundsätzlich unterschieden:

- Flüssige Kulturmedien (Bouillons), die eine Erregervermehrung durch Trübung des Mediums anzeigen. Zur Beurteilung der Koloniemorphologie muss eine Überimpfung auf ein Festmedium erfolgen. Anhand der Lokalisation der Trübung kann man auf den Stoffwechsel der Erreger schließen:
  - aerobe Erreger: Trübung an der Oberfläche
  - anaerobe Erreger: Trübung in der Tiefe
  - fakultativ anaerob Erreger: Trübung des gesamten Mediums
- Halbfeste gelartige Kulturmedien mit einem geringen Agargehalt zur Prüfung der Erregerbeweglichkeit
- Feste Kulturmedien („Agarplatten") zur Anzüchtung charakteristischer Kolonieformen.

Die verschiedenen Kulturmedientypen zeigt **Tab. 1.4**.

Erregeridentifizierung: Die Erregeridentifizierung erfolgt anhand:

- Koloniemorphologie (Größe, Oberfläche, Form)
- Veränderung des Kulturmediums durch gebildete Stoffwechselprodukte der Erreger (z. B. Hämolyseverhalten auf Blutagar)
- Nachweis speziestypischer Stoffwechselleistungen: Für die Identifizierung der Erreger werden mehrere geeignete Indikator- bzw. Spezialnährmedien in einer Reihe zusammengestellt. Da die Reaktion i. d. R. durch einen Farbindikator sichtbar gemacht wird, bezeichnet man dieses Verfahren auch als **„Bunte Reihe"**. Die Kombination der Reaktionen ergibt ein für eine bestimmte Spezies charakteristisches Muster.
- zytopathischer Effekt
- Antigennachweis.

Resistenzprüfung: Mithilfe der Resistenzprüfung wird die Empfindlichkeit bzw. Unempfindlichkeit des Erregers gegenüber antimikrobiellen Substanzen bestimmt. Hierfür werden v. a. 2 Testverfahren eingesetzt:

- **Reihenverdünnungstest** (z. B. Agardilutionstest, Boullionverdünnungstest): Hierfür wird eine geometrische

Tab. 1.4 **Kulturmedien**

Typ	Prinzip	Beispiele
Basis- bzw. Optimalkulturmedien	stark mit Nährstoffen angereichert mit breitem Anzuchtspektrum; sie erlauben das Wachstum der meisten humanpathogenen Bakterien (universelles Anreicherungsmedium)	Blutagar, Kochblutagar
Spezialkulturmedien	Anreicherung mit besonderen Nährstoffen, die auf die speziellen Wachstumsbedingungen empfindlicher Erreger abgestimmt sind.	Löwenstein-Jensen-Medium (Mykobakterien), Thayer-Martin-Agar (Neisserien), BCYEα-Agar (Legionellen), Sabouraud-Agar (Candida albicans)
Selektivkulturmedien	Die Zusammensetzung des Mediums ist so gewählt, dass die Vermehrung unerwünschter Begleitkeime gehemmt wird; die gesuchten Erreger können sich ungehindert vermehren und selektioniert werden.	MacConkey-Agar (Selektivnährboden für gramnegative Keime)
Indikator- bzw. Spezialnährmedien (Differenzialkulturmedien)	Anzucht und Prüfung spezifischer Stoffwechselleistungen durch Zugabe bestimmter Indikatoren (i. d. R. als Reihenuntersuchung: „Bunte Reihe")	Schafblutagar (Hämolyseverhalten), Endo-Agar (Laktoseverstoffwechselung), Mannit-Kochsalz-Agar (Mannitspaltung)
Zellkultur	Kulturmedium im weiteren Sinn zur Anzüchtung intrazellulärer Erreger (z. B. Viren, Chlamydien) oder mikrobieller Toxine. Die Infektion kann lichtmikropskopisch durch Darstellung des zytopathischen Effekts oder durch den Antigennachweis nach Zugabe entsprechender Antikörper in den Zellen nachgewiesen werden	–

Verdünnungsreihe der zu prüfenden Substanz in einem Nährmedium hergestellt. Anschließend wird jede Verdünnungsstufe mit der gleichen, definierten Erregermenge beimpft und die geringste Antibiotikakonzentration bestimmt, die zu einer Hemmung des Bakterienwachstums führt (sog. minimale Hemmkonzentration, MHK). Ein Erreger gilt als **„antibiotikasensibel"**, wenn die MHK der Substanz so gering ist, dass sie in therapeutisch üblicher Dosierung am Infektionsort erreicht werden kann. **Resistent** ist ein Erreger, wenn die MHK der Substanz so hoch ist, dass auch die zugelassene Höchstdosis nicht zu einem therapeutischen Erfolg führen wird.

- **Agardiffusionstest:** Hierbei werden antibiotikahaltige Filterpapierstreifen auf Agarplatten aufgebracht, die gleichmäßig mit dem Prüfstamm beimpft wurden. Nach dem Bebrüten entstehen abhängig von dem Resistenzverhalten des Prüfstamms entweder **keine** (resistent) oder verschieden große **wachstumsfreie Hemmzonen** (empfindlich, wenig empfindlich) um die Filterstreifen.

Nachweis von Erregerbestandteilen

Antigene: Erregerspezifische Antigene können nach Zugabe mono- oder polyklonaler Antikörper bekannter Spezifität anhand der auftretenden Antigen-Antikörper-Reaktion nachgewiesen werden. Häufig verwendete Verfahren sind die Agglutination, Präzipation, ELISA, RIA oder Immunfluoreszenz.

Nukleinsäuresequenzen: Spezifische Nukleinsäuresequenzen können mithilfe einer markierten basenkomplementen **Nukleinsäuresonde** durch **Hybridisierung** (Bildung eines doppelsträngigen Nukleinsäuremoleküls) nachgewiesen werden. Die nachzuweisende Nukleinsäure wird entweder auf einer festen Phase fixiert (sog. Festphasen-Hybridisierung) oder befindet sich in einem Gewebeschnitt (In-situ-Hybridisierung). Im ersten Schritt wird die Nukleinsäure durch Denaturierung in Einzelsträngen zerlegt. Anschließend erfolgt die Hybridisierung mit einer in Lösung befindlichen Sonde. Kleinste Mengen genetischen Materials können mithilfe der **PCR** unter Verwendung von komplementärer Oligonukleotide amplifiziert und nachgewiesen werden. Bei der Methode des **Restriktionslängenpolymorphismus** erkennen Restriktionsendonukleasen spezielle Sequenzabschnitte auf der doppelsträngigen DNA und spalten diese in einer definierten Position. Anschließend werden die entstehenden Nukleinsäurefragmente auf einem Agarosegel entsprechend ihrer Größe aufgetrennt, denaturiert, auf eine Nitrozellulosemembran übertragen und mithilfe entsprechender Sonden hybridisiert.

1.3.3 Indirekter Erregernachweis (Serodiagnostik)

Der indirekte Erregernachweis erfolgt durch Bestimmung erregerspezifischer Antikörper. IgM-Antikörper werden etwa 1 Woche p. i., IgG-Antikörper nach ca. 10 Tagen gebildet. Da IgG-Antikörper Monate bis Jahre (bis zu lebenslänglich) nachweisbar bleiben (sog. „Seronarbe"), kann eine frische Infektion nur durch den Nachweis von IgM-Antikörpern oder einen signifikanten IgG-Titeranstieg (≥ 2 Stufen) bewiesen werden.

Tab. 1.5 zeigt die serologischen Nachweismethoden.

Tab. 1.5 Serologische Methoden zum Antigen- und Antikörpernachweis

Methode	Prinzip, Durchführung und Auswertung
Neutralisation	**Prinzip:** Nachweis von Antigenen (Toxine, Viren) in Körperflüssigkeiten durch Neutralisation des Antigens **Durchführung:** Inkubation des schädigenden Antigens mit einer Zielzelle und dem korrespondierenden Antikörper **Auswertung:** Der Antikörper neutralisiert das Antigen, sodass es nicht an die Ziellzelle binden und diese schädigen kann (z. B. Antistreptolysin-Test).
Agglutination	**Prinzip:** Nachweis von Antigenen und Antikörpern in Körperflüssigkeiten durch Agglutination (= Verklumpung antigentragender Partikel, z. B. Erythrozyten, Bakterien, Latex) **Durchführung:** • Inkubation des Patientenmaterials mit den korrespondierenden monoklonalen Antikörpern bzw. Antigenen • Latexagglutinationstest: an Latexpartikel gebundene Testantigene • Hämagglutinationstest: an Erythrozyten gebundene Testantigene **Auswertung:** Ist das entsprechende Antigen bzw. der Antikörper im Patientenserum vorhanden, kommt es zu einer sichtbaren Agglutinationsreaktion (Verklumpung).
Enzym- oder Radioimmunoassay (ELISA, RIA) und Immunfluoreszenz (IF) • RIA: radioaktiv markierte Antikörper • ELISA: enzym-markierte Antikörper • IF: fluorochrom-markierte Antikörper	**Prinzip:** Indirekter Nachweis sehr geringer Antigen- und Antikörperkonzentrationen in Körperflüssigkeiten (ELISA und RIA) oder Zellkulturen bzw. frischem Gewebe (IF). **Durchführung:** • Antigennachweis: Inkubation des Patientenmaterials (mit dem gesuchten Antigen) mit einer definierten Menge Standardantigen und einer definierten Menge eines markierten, korrespondierenden Antikörpers → patienteneigenes und zugegebenes Antigen konkurrieren um markierte Antikörper; anschließend werden alle nichtkomplexierten Antikörper ausgewaschen. • Antikörpernachweis („Sandwichtest"): Inkubation des Patientenmaterials (enthält gesuchten Antikörper) mit einem an eine feste Phase gebundenen Standardantigen und einem radioaktiv markierten Anti-Antikörper. **Auswertung:** Das Ausmaß der Antigen-Antikörper-Reaktion wird indirekt anhand der Intensität der Strahlung (RIA), der enzymatischen Reaktion (ELISA) oder der Fluoreszenz (IF) sichtbar gemacht.
Komplementbindungsreaktion (KBR)	**Prinzip:** Nachweis komplementbindender IgG und IgM in Körperflüssigkeiten durch Komplementaktivierung und -verbrauch. **Durchführung:** • Phase 1: Inkubation des Patientenmaterials (enthält gesuchte Antikörper) mit einem Testantigen und Komplement (aus Meerschweinchenserum) → die Bildung von Immunkomplexen führt durch Bindung des Komplements zum Komplementverbrauch • Phase 2: Zugabe von Schaf-Erythrozyten und Anti-Erythrozyten-(Kaninchen)-Antikörper **Auswertung:** • Enthält das Patientenmaterial die gesuchten Antikörper, bilden sich Immunkomplexe, das Komplement in Phase 1 wurde verbraucht und die Hämolyse der Schaf-Erythrozyten bleibt aus. • War der Antikörper nicht vorhanden, kann das noch vorhandene Komplement in der Reaktion zwischen den Schaf-Erythrozyten und Kaninchen-Antikörper verbraucht werden und es kommt zur Hämolyse.
Immunpräzipitation	**Prinzip:** Nachweis von Antigenen und Antikörpern in Körperflüssigkeiten durch Bildung unlöslicher Netze **Durchführung:** Inkubation des Patientenmaterials mit den korrespondierenden monoklonalen Antikörpern bzw. Antigenen **Auswertung:** Enthält das Patientenmaterial die gesuchten Antikörper bzw. Antigene, bilden sich im Äquivalenzbereich Immunkomplexe, die präzipitieren.
Westernblot	**Prinzip:** Nachweis von Antigenen in Körperflüssigkeiten **Durchführung:** Das Patientenmaterial wird gelelektrophoretisch aufgetrennt; anschließend werden die Banden auf Nitrozellulose übertragen, mit Antikörpern inkubiert, gewaschen (Eliminierung nichtgebundener Antikörper) und ein zweiter radioaktiv oder enzymatisch markierter Anti-Antikörper zugefügt. **Auswertung:** s. ELISA bzw. RIA

2 Allgemeine Bakteriologie

2.1 Aufbau und Morphologie der Bakterienzelle

DEFINITION Bakterien sind **prokaryotische Zellen**. Sie sind einfacher gebaut und kleiner (0,2–5 µm) als eukaryotische Zellen (z. B. menschliche Zellen) und besitzen weder einen Zellkern noch sonstige Zellorganellen. Ihre DNA liegt als **Plasmid** offen im Zytoplasma. Statt 80-S-Ribosomen enthalten sie **70-S-Ribosomen**. Sie sind von einer festen Zellwand umgeben (**Abb. 2.1**).

Der Zellwand kann eine **Schleimkapsel** aus Polysacchariden aufliegen. Diese schützt die Bakterienzelle vor Phagozytose und spielt eine wichtige Rolle als **Virulenzfaktor**. Manche Bakterienzellen tragen **Geißeln** zur Fortbewegung. Zellwand, Schleimkapsel und Geißeln haben immunologische und diagnostische Bedeutung.

2.1.1 Zellwand

Bei den meisten Bakterien wird die Zytoplasmamembran (s. u.) von einer Zellwand umgeben. Ihr Grundbaustein ist das Peptidoglykan **Murein**. Dieses besteht aus langen Ketten, die abwechselnd aus den Bausteinen N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglucosamin aufgebaut und über verschiedene D- und L-Aminosäuren miteinander verknüpft sind (**Abb. 2.2b**).

Je nach Dicke und Beschaffenheit der Zellwand reagieren Bakterien unterschiedlich auf den Farbstoff Jod-Anilin (**Gram-Färbung**). Bei **gramnegativen** Bakterien, deren Zellwand nur aus einer bzw. wenigen Mureinschichten besteht (**Abb. 2.2a**), lässt sich der Farbstoff mit Alkohol wieder auswaschen, während dies bei **grampositiven** Bakterien, deren Zellwand mehrschichtig ist (**Abb. 2.2b**), nicht mehr möglich ist. Grampositive Bakterien erscheinen dann im Lichtmikroskop blau gefärbt. Gramnegative Bakterien macht man im Präparat durch Nachfärbung mit Fuchsin (Rotfärbung) sichtbar.

Grampositive Bakterien: Das Zellwandmurein der grampositiven Bakterien enthält zusätzlich **Teichonsäuren** und **Lipoteichonsäuren**. Sie durchspannen die Zellwand und sind an der Interaktion der Bakterienzelle mit der Wirtszelle beteiligt. Außerdem sind mit der Zellwand grampositiver Bakterien Proteine assoziiert, die als Virulenzfaktoren dienen können (z. B. p60, M-Protein, Protein A).

Gramnegative Bakterien: Gramnegative Bakterien besitzen außerhalb der Zellwandmureinschicht eine **äußere Zellmembran** (**Abb. 2.2b**). Diese enthält spezialisierte Porine (**OMP, outer membrane proteins**), die Transportfunktion haben und als Antigene wirken können.

Ein wichtiger Bestandteil der äußeren Membran ist das **Lipopolysaccharid** (**LPS**). Durch seinen Lipidanteil (**Lipid A**) hat es nach dem Tod des Bakteriums starke toxische Wirkung auf die Wirtszelle. Es wirkt als **Endotoxin** extrem **pyrogen**, indem es die Interleukinproduktion anregt und somit weitere körpereigene Pyrogene freisetzt.

Die Polysaccharidketten der äußeren Membran bestehen aus einem Kernteil und der sog. **O-Kette**. Je nach Länge der O-Kette kann diese antigen wirken. Aufgrund der Variation der O-Ketten können Bakterien in verschiedene **Serotypen** eingeteilt werden.

2.1.2 Anhangsgebilde

Geißeln: Viele **Stäbchenbakterien** tragen Geißeln zur Fortbewegung. Geißeln (auch **Flagellen** genannt) sind lange Proteinfäden aus Flagellin, die über einen komplexen Halteapparat in der Zellwand und Zytoplasmamembran

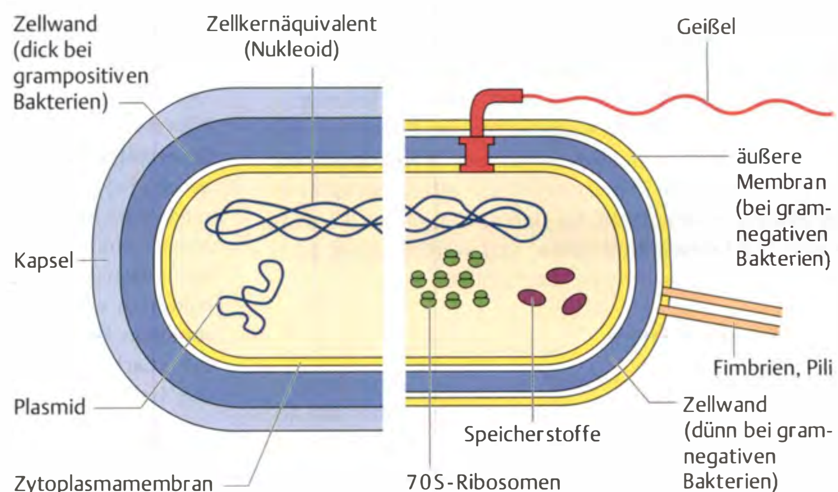


Abb. 2.1 **Aufbau einer Bakterienzelle.** [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

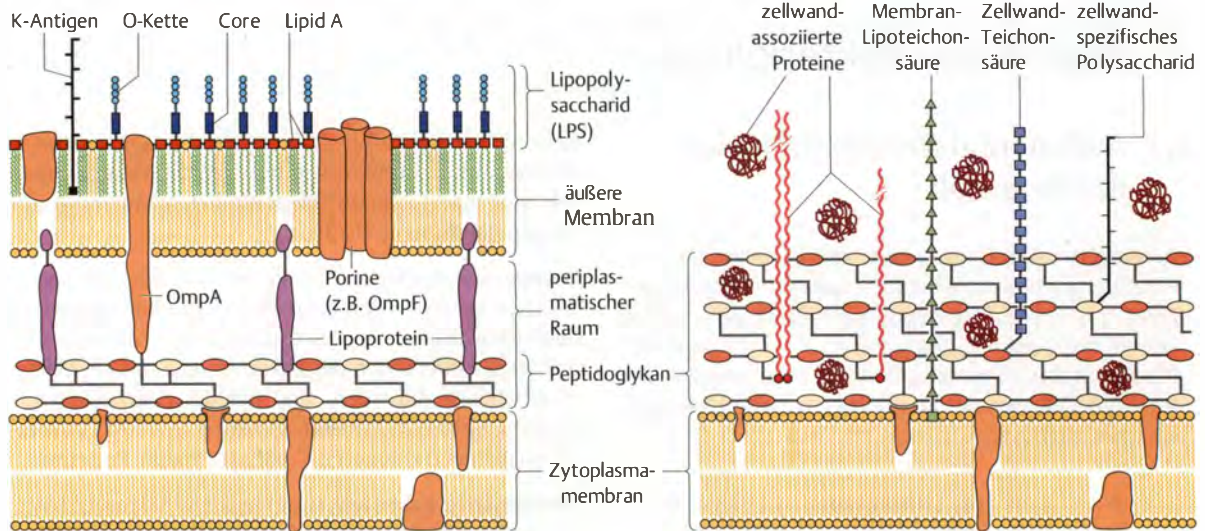


Abb. 2.2 Aufbau der Bakterienzellwände. links: gramnegative Bakterien; rechts: grampositive Bakterien [aus: Kayser et al., Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2010]

verankert sind. Bakterien können in verschiedenen Formen begeißelt sein:

- **monotrich**: eine endständige Geißel (unipolar)
- **lophotrich**: mehrere endständige Geißeln in einem Büschel (unipolar)
- **peritrich**: viele Geißeln über die ganze Oberfläche verteilt.

Mikrofibrillen: Viele Bakterien tragen auf ihrer Oberfläche kurze „Proteinhärchen", die zur Anheftung an die Wirtszelle dienen und Antigencharakter haben. **Fimbrien** sind kurze Mikrofibrillen, die zur Anheftung an Schleimhäute dienen. **Pili** sind länger und spielen bei der Konjugation eine wichtige Rolle, indem sie den DNA-Transfer ermöglichen.

2.1.3 Zytoplasmamembran

Die Zytoplasmamembran der Bakterien ist eine **Lipiddoppelschicht**, die die Zelle nach außen osmotisch abgrenzt. Sie enthält **Transportsysteme**, die den selektiven Stofftransport durch die Membran kontrollieren. Außerdem sind in ihr **Enzymsysteme** lokalisiert, wie z. B. Elektronentransportketten und Atmungskette zur Energiegewinnung und DNA-Replikationssysteme. **Transpeptidasen**, die Enzyme für die Zellwandsynthese, sitzen ebenfalls in der Zytoplasmamembran. Sie sind das Target für β-Laktamasen (= **β-Laktam-Antibiotika**) und werden daher auch als „Penicillinbindeproteine" bezeichnet.

2.1.4 Sonderformen

Sporenbildner: Manche Bakterien können Dauerformen (Sporen) ausbilden, die sie dazu befähigen, unter fast allen Bedingungen zu überleben. Sie sind besonders umweltresistent aufgrund einer ausgeprägten Zellwand und extremer Wasserarmut.

Bakterien mit Zellwanddefekten: Diese Bakterien sind sehr empfindlich gegen osmotische Schwankungen in ihrer Umgebung, da sie nicht durch eine Zellwand „in Form" gehalten werden. Die fehlende Zellwand macht sie weniger virulent, gleichzeitig aber auch resistent gegen zellwandsynthesehemmende Antibiotika (β-Laktam-Antibiotika).

2.2 Diagnostisch wichtige Eigenschaften von Bakterien

2.2.1 Vermehrung

Wachstum: Das Wachstum von Bakterien ist abhängig von:

- **Umgebungstemperatur:** Optimal sind in der Regel **37 ° C**. Bei dieser Temperatur können Bakterien eine Generationszeit von 20 min erreichen.
- **pH-Wert im Medium:** In der Regel bevorzugen Bakterien einen **neutralen pH-Wert**. Saure Verhältnisse wie im Magen, auf der Haut oder in der Scheide sind für viele Bakterien tödlich.
- **Nährstoffangebot**
- **Sauerstoffverhältnisse:** Auf Sauerstoff angewiesen sind **aerobe** Bakterien, für **anaerobe** Bakterien ist Sauerstoff schädlich. Manche aeroben Bakterien können unter Abwesenheit von Sauerstoff auf anaeroben Stoffwechsel umschalten – sie sind **fakultativ anaerob**. Einige Bakterien wie z. B. Campylobacter können in **mikroaerophilem Millieu** (5 % O_2, 10 % CO_2) angezüchtet werden. **Carboxyphile Bakterien** wachsen bei erhöhtem CO_2-Gehalt, aber normalem Sauerstoffanteil.

Zucht: Bakterien werden in der Regel auf agarhaltigen Nährböden gezüchtet. Für manche Bakterien muss dem Medium Blut zugegeben werden. Auf entsprechenden Se-

lektionsmedien können Bakterien angereichert, isoliert und in Reinkultur gezüchtet werden. Dies hat wichtige diagnostische Bedeutung.

Folgende charakteristischen Merkmale der Kolonien auf Agar werden für erste diagnostische Hinweise herangezogen:
- Farbe
- Geruch
- Form der Kolonie
- Wachstumsverhalten unter bestimmten Nährstoffbedingungen (z. B. „Bunte Reihe")
- Hämolyseverhalten auf Blutagar (s. S. 582 und **Abb. 4.3**).

2.2.2 Antigenität

Bakterien wirken für das menschliche Immunsystem durch verschiedene Faktoren antigen. **Proteine** und **Polysaccharide** in der Zellwand oder Plasmamembran, auf Geißeln oder Kapseln induzieren eine Antikörperantwort und/oder eine Komplementreaktion. Dadurch kann das Immunsystem den Erreger angreifen und ausschalten.

Auch Exotoxine und Exoenzyme wirken antigen und können durch das Immunsystem des Wirts unschädlich gemacht werden.

2.2.3 Färbbarkeit

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Bakterien durch Anfärbung im Lichtmikroskop sichtbar zu machen. Nicht jede Färbung ist für jedes Bakterium geeignet. Manche Arten sind nur durch **Spezialfärbungen** nachweisbar.

Für die Färbung müssen die Bakterien auf einem Objektträger **fixiert** (mit Alkohol oder Hitze) und dann **getrocknet** werden. Die gebräuchlichsten Färbungen sind:
- **Methylenblaufärbung** nach Löffler: Darstellung von Kokken
- **Fuchsinfärbung:** Darstellung feiner, schlecht sichtbarer Bakterienstrukturen
- **Gram-Färbung:** zur Unterscheidung von grampositiven und gramnegativen Bakterien
- **Ziehl-Neelsen-Färbung:** Darstellung von „säurefesten" Mykobakterien (Rotfärbung der Wachse in der Zellwand mit heißem Phenolfuchsin)
- **Neisser-Färbung:** Darstellung von Corynebacterium diphtheriae; hierbei werden Polkörperchen deutlich sichtbar (**Abb. 4.11**)

2.2.4 Lysotypie

Unter Lysotypie versteht man den Nachweis von Bakterien durch **Bakteriophagen**. Bakteriophagen sind Viren, die **hochspezifisch** „ihren" Bakterienwirt befallen und **lysieren**. Diese Wirtsspezifität der Bakteriophagen macht man sich in der Diagnostik zunutze, um Bakterien indirekt nachzuweisen und zu identifizieren.

Diese Methode spielt besonders in der **Epidemiologie** (z. B. zum exakten Nachweis von **Infektketten**) eine große Rolle, da ihre Spezifität vielen anderen serologischen Verfahren überlegen ist.

2.3 Bakteriengenetik

2.3.1 Bakterielles Genom

Bakterien besitzen keinen Zellkern. Ihr **Genom** besteht aus einem einzigen ringförmigen Chromosom, das oft an der Zellmembran befestigt ist, aber ansonsten frei im Zytoplasma liegt. Es wird auch als **Kernäquivalent** (**Nukleoid**) bezeichnet.

Plasmide: Zusätzlich können in Bakterien weitere kleine ringförmige DNA-Moleküle vorkommen, die als Plasmide bezeichnet werden. Sie machen etwa 1–3 % der gesamten Erbinformation der Wirtszelle aus und können sich unabhängig vom Kernäquivalent replizieren.

Plasmide tragen genetische Informationen, die der Bakterienzelle Eigenschaften verleihen, die aus medizinischer Sicht bedeutsam sind:
- **Pathogenitätsplasmide** tragen Gene, die dem Bakterium Pathogenität verleihen; sie steuern z. B. die Bildung von Exotoxinen oder Hämolysinen.
- **Resistenzplasmide** tragen Gene, die das Bekterium resistent gegen Antibiotika machen, z. B. für β-Laktamase, welche Resistenz gegen Penicillin verleiht.
- **F-Plasmide** tragen Gene (Fertilitätsfaktoren), die den Austausch von DNA zwischen Bakterien steuern und so Plasmide und Pathogenitätsfaktoren auf andere Zellen übertragen können.

Transposons: Außerdem tragen manche Plasmide sog. Transposons. Das sind **„springende" Gene**, die ihre Position innerhalb eines DNA-Moleküls oder zwischen DNA-Molekülen wechseln können. Mithilfe dieser Transposons können Plasmide in das Nukleoid der Bakterienzelle eingebaut werden. Wird auf diese Weise z. B. eine Antibiotikaresistenz auf das Nukleoid übertragen, wird diese Bakterienzelle stabil resistent gegen das betreffende Antibiotikum. Verbleibt das Resistenzgen dagegen auf dem Plasmid, kann die Zelle unter fehlenden Selektionsbedingungen (= Abwesenheit des Antibiotikums) das Plasmid und damit seine Resistenz wieder verlieren.

2.3.2 Austausch von Erbinformation zwischen Bakterien

Bakterien vermehren sich **ungeschlechtlich** durch Zellteilung, wobei keine genetische Rekombination (Austausch von Erbinformation) stattfindet. Es gibt aber trotzdem Möglichkeiten zum **horizontalen Gentransfer** zwischen 2 Bakterienzellen. Dadurch können sich Bakterien an veränderte Umweltbedingungen anpassen (z. B. durch Aufnahme von Resistenzplasmiden) oder ihre Virulenz ändern (z. B. durch Aufnahme von Pathogenitätsplasmiden).

Transformation bzw. Transfektion: Bei der Transformation nimmt eine Zelle **freie DNA-Moleküle** aus der Umgebung auf, die z. B. bei der Lyse anderer Zellen freigesetzt wurden. Diese DNA-Moleküle können recht groß sein. Auch ganze Plasmide können auf diese Weise von einer Zelle aufgenommen werden. Transformation wird beobachtet bei Streptokokken, Neisserien und Haemophilus-Arten.

Konjugation: Bei der Konjugation treten 2 Bakterienzellen in physischen Kontakt zueinander und bilden zwischen sich eine Plasmabrücke (**Sex-Pilus**) aus. Die Bildung der Plasmabrücke wird dabei von einem **F-Plasmid** ermöglicht, das in einem der beiden Partnerzellen vorhanden sein muss. Die Konjugation ist Voraussetzung für die horizontale Weitergabe von Virulenzfaktoren und Antibiotikaresistenzen.

Transduktion: Hierbei wird die DNA von **Bakteriophagen** (s. u.) in die Wirtszelle eingeschleust. Der Bakteriophage trägt einen Teil der DNA aus dem Genom des Spenderbakteriums, die er bei einem früheren Befall in sein Genom integriert hat. Infiziert er ein Empfängerbakterium, kann dieses die Spender-DNA wiederum aus dem Phagengenom in sein eigenes Genom einbauen.

MERKE **Transformation:** Aufnahme freier DNA aus der Umgebung
Konjugation: Austausch von DNA zwischen 2 Zellen durch Sex-Pilus
Transduktion: Übertragung von DNA durch Bakteriophagen

2.3.3 Infektion von Bakterien durch Bakteriophagen

Phagen sind Viren, die Wirtszellen befallen. Handelt es sich bei der Wirtszelle um eine Bakterienzelle, spricht man von **Bakteriophagen.** Jeder Bakteriophage ist auf eine bestimmte Wirtszelle spezialisiert. Es gibt 2 verschiedene Möglichkeiten, wie eine solche Infektion ablaufen kann.

Lytischer Zyklus: Sofort nach dem Eindringen des Phagen in die Wirtszelle vermehrt sich der Phage, indem er den Stoffwechsel und die DNA- und Proteinsynthese-Maschinerie der Wirtszelle benutzt, um seine eigene DNA zu replizieren und neue Phagenproteine zu produzieren. Dabei wird die DNA- und Proteinbiosynthese der Wirtszelle unterdrückt. Bei der Freisetzung der neu gebildeten Phagen wird die Wirtszelle zerstört (**lysiert**) und stirbt. Solche Phagen sind **virulent**.

Lysogener Zyklus: Beim lysogenen Zyklus vermehrt sich der Phage nicht direkt nach dem Eindringen in die Wirtszelle, sondern integriert seine DNA zunächst in das Genom des Bakteriums. Auf diese Weise wird die Phagen-DNA an alle Nachkommen der befallenen Zelle weitergegeben. Diese Phagen werden als **temperent** bezeichnet, die integrierte Phagen-DNA als **Prophage**. Bakterien, in deren Genom Prophagen vorhanden sind, nennt man **lysogen.**

Unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei Einwirkung von UV-Strahlung oder Temperaturerhöhung auf 37 °C), aber auch spontan, kann der Prophage aus der Wirt-DNA freigesetzt werden und in den lytischen Zyklus übergehen. An dessen Ende stehen die Freisetzung neuer Phagen und der Tod der Wirtszelle durch Lyse.

Die Wirtszelle kann durch einen Prophagen neue Eigenschaften erwerben. Zum Beispiel begründet sich die Pathogenität von Corynebacterium diphtheriae auf einer Toxinbildung, die durch einen Prophagen vermittelt wird.

3 Normalflora (Standortflora)

3.1 Residente und transiente Flora

Haut und Schleimhäute des Menschen werden von einer Vielzahl von Keimen besiedelt. Man unterscheidet zwischen residenter und transienter Flora.

Residente Flora: Keimpopulation, die den Menschen **ständig** besiedelt. Sie ist abhängig von der Körperregion, vom Alter, von der Ernährung und vom physiologischen Status des Menschen (z. B. Schwangerschaft).

Manche Mikroorganismen der residenten Flora üben eine Schutzfunktion aus, indem sie beim Gesunden das Aufkommen pathogener Keime verhindern oder erschweren.

Durch Immunsuppression (z. B. Chemotherapie), antimikrobielle Therapie oder auch Allgemeinerkrankungen können residente Keime, die normalerweise harmlos sind, pathogen werden. Diese Keime nennt man **fakultativ pathogen** oder **Opportunisten.**

Transiente Flora: Keime, die aus der Umgebung stammen und den Menschen nur **vorübergehend** besiedeln. Sie können pathogen oder potenziell pathogen sein. Solange sie die residente Flora nicht aus dem Gleichgewicht bringen, besteht keine Krankheitsgefahr.

3.2 Zusammensetzung der Normalflora

Die Normalflora ist auf den Schleimhäuten und der Haut der verschiedenen Körperregionen unterschiedlich zusammengesetzt.

3.2.1 Haut

Residente Hautflora: Die Besiedlungsdichte beträgt ca. 1000 Keime/cm^2:
- koagulasenegative Staphylokokken: Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus (S. 581
- bei manchen Menschen: Staphylococcus aureus
- Micrococcus luteus
- Enterokokken (S. 584)
- apathogene Corynebakterien.

Residente oder transiente Hautflora: Je nach Besiedelungsgebiet resident oder transient:
- apathogene Mykobakterien
- Clostridien (S. 599)
- Propionibakterien: Propionibacterium acnes schützt die Haut vor Überbesiedelung. Ist die Talgproduktion gestört, kann es zu Akne kommen.
- Hefen: Candida- und Torulopsis-Arten (S. 611).

Transiente Hautflora: Saprophyten aus der freien Natur (Bakterien, die sich von abgestorbenem Material ernähren).

3.2.2 Mundhöhle

Die meisten Keime in der Mundhöhle findet man im Zahnbelag (Plaques).

Residente Mundflora:
- vergrünende Streptokokken (Viridans-Streptokokken) (S. 583)
- Staphylokokken (Staph. epidermidis, Staph. aureus, Staph. saprophyticus; S. 580)
- apathogene Neisserien
- Veillonellen
- apathogene Corynebakterien
- außerdem: Spirochäten, Bacteroides, Fusobakterien, Aktinomyzeten, anaerobe Vibrionen und einige Hefen.

Transiente Mundflora: In geringerer Zahl liegen vor:
- Haemophilus ssp.
- Enterobakterien
- Mikrokokken
- β-hämolysierende Streptokokken (besonders bei Kindern)
- Sprosspilze (besonders bei älteren Menschen).

Flora von Pharynx und Trachea: Unterscheidet sich praktisch nicht von der Flora der Mundhöhle. Typisch sind α-hämolysierende und nichthämolysierende Streptokokken.

3.2.3 Intestinaltrakt

Speiseröhre und Magen: Sollten beim gesunden Menschen steril sein (antibakterizide Wirkung von Magensaft und Galle). Der einzige Keim, der im Magen gefunden wird, ist Helicobacter pylori (S. 596).

Oberer Dünndarm: Hier dominieren Laktobazillen und Enterokokken. Die Besiedelung nimmt nach kaudal immer weiter zu und verschiebt sich von grampositiven Kokken zu gramnegativen Stäbchen.

Terminales Ileum und Dickdarm:
- Ca. 96 % Anaerobier: Bacteroides, anaerobe Laktobazillen, Clostridien, anaerobe Streptokokken
- Die restlichen 4 % sind aerob oder fakultativ anaerob: Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Enterokokken, Vibrionen, Candida-Arten.

Ca. 20 % der Stuhlmasse bestehen aus Bakterien, im Colon überwiegend Anaerobier.

Bei Säuglingen, die gestillt werden, machen Bifidobakterien den Hauptteil der Dickdarmflora aus.

3.2.4 Vagina

Die Vaginalflora ist abhängig von der hormonellen Situation der Frau und ändert sich deshalb mit den verschiedenen Lebensphasen.

Erste Lebenswochen: Aerobe Laktobazillen (Döderlein-Stäbchen) wie bei der Mutter.

Einige Wochen p. p. bis Pubertät:
- Wenn das Östrogen der Mutter verbraucht ist, wird die Vagina keimarm. Es kommt eine Mischflora aus Kokken und Stäbchen vor.

Pubertät bis Menopause: Typisch für diese Phase sind aerobe Laktobazillen (**Döderlein-Stäbchen**): Sie bauen die unter Östrogeneinfluss gebildete Glucose zu Milchsäure ab und sorgen so für das saure Milieu der Scheide (Schutzfunktion).

Außerdem: Clostridien, anaerobe Streptokokken, aerobe hämolysierende Streptokokken, Bacteroides, Enterokokken und Enterobakterien.

Nach der Menopause: Wieder eine Mischflora aus Kokken und Stäbchen. Die Döderlein-Stäbchen gehen zurück.

4 Bakteriologie

4.1 Grampositive Kokken

4.1.1 Staphylokokken

Steckbrief:
- grampositive kugelförmige Bakterien, die sich in Haufen oder Trauben anordnen (**Abb. 4.1a**)
- Einteilung in koagulasepositive und die weniger gefährlichen koagulasenegativen Staphylokokken.

Nachweis:
- Kultur aerob und anaerob auf gewöhnlichen Nährmedien
- Bilden weiße oder goldgelbe Kolonien auf Blutagar (**Abb. 4.1b**).

Koagulasepositive Staphylokokken (Staphylococcus aureus)

Pathogenese: Namensgebend für die Gruppe der koagulasepositiven Staphylokokken ist die **Plasmakoagulase**, ein von den Bakterienzellen abgegebenes Enzym, das Fibrinogen in Fibrin umwandelt (Plasminogenfunktion). Außerdem bilden sie den sog. **Clumping-Faktor**, der eine ähnliche Funktion hat und Fibrin aus dem Plasma ausfällt. Wichtigster Vertreter ist **Staphylococcus aureus**.

Staphylococcus aureus verursacht bei **prädisponierten Personen** klassische Infektionskrankheiten. Dabei wird unterschieden zwischen Erkrankungen, die durch **Invasion** des Erregers entstehen, und Erkrankungen, die aufgrund der vom Erreger gebildeten **Toxine** auftreten. Dazwischen gibt es Übergänge.

Tab. 4.1 gibt eine Übersicht über weitere wichtige Virulenzfaktoren und Toxine von Staphylococcus aureus.

Klinik:
Invasive Erkrankungen (Abszessbildung): Impetigo follicularis, Mastitis puerparalis, Furunkel, Karbunkel, „Plastikinfektionen", Osteomyelitis, Ostitis, Endokarditis, Meningitis.

Übergangsformen: Dermatitis exfoliativa (Morbus Ritter von Rittershain oder Pemphigus neonatorum oder staphylococcal scalded Skin Syndrome SSSS), staphylokokkenbedingtes Lyell-Syndrom (durch Exfoliatin; **Tab. 4.1**), Impetigo contagiosa, Toxic-Shock-Syndrom (durch TSST, **Tab. 4.1** und Infektionserkrankungen S. A 519).

Toxinbedingte Erkrankungen: Lebensmittelvergiftung (Enterotoxin A–E; **Tab. 4.1**), Staphylokokken-Enteritis, Staphylokokken-Enterokolitis, Toxic-Shock-Syndrom.

Nachweis: Als Beweis für den Erreger gilt der Nachweis von Koagulase oder des Clumping-Faktors. Spezielle Staphylococcus-aureus-Typstämme können mithilfe von Phagendiagnostik typisiert werden (**Lysotypie**, z. B. bei Epidemien). Der Nachweis von Toxinen erfolgt aus Kulturüberständen durch spezielle Antiseren.

Koagulasetest: In einem Reaktionsgefäß wird Kaninchenplasma mit der fraglichen Erregerkolonie beimpft und bei 37 °C inkubiert. Handelt es sich um Staphylococcus aureus, beginnt nach ca. 4 h (spätestens nach 24 h) das Plasma zu koagulieren.

Clumping-Faktor: Auf einem Objektträger wird Kaninchenplasma mit der fraglichen Erregerkolonie gemischt. Handelt es sich um dabei Staphylococcus aureus, kommt es zu einer makroskopisch sichtbaren Verklumpung (Fibrinausfällung).

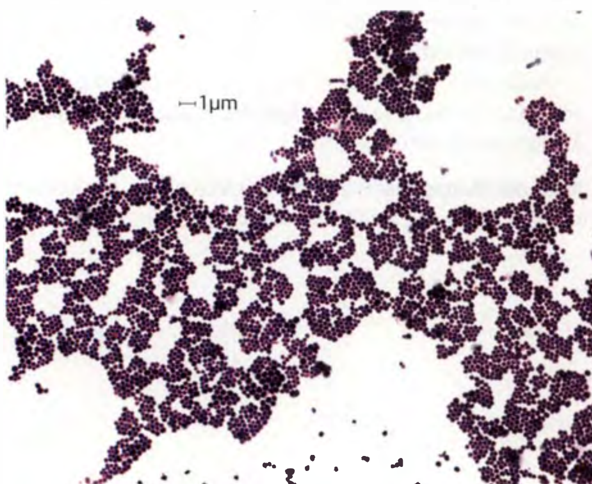




Abb. 4.1 **Staphylococcus aureus. a** Mikroskopisches Bild. **b** Kultur auf Blutagar. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Tab. 4.1 Wichtige Virulenzfaktoren und Toxine von Staphylococcus aureus*

Virulenzfaktor/Toxin	Wirkung
zellständig	
Kapselpolysaccharide	Schützen vor Phagozytose
Protein A	Schützt vor Phagozytose, indem es an die Fc-Fragmente der Antikörper bindet und damit die Opsonierung verhindert. Kann in der Labordiagnostik zum Nachweis von Staphylococcus aureus herangezogen werden.
kollagenbindende und fibronektinbindende Proteine	Binden an Wirtskollagen und -fibronektin und umgeben die Erregerzelle mit einem schützenden Wall aus Protein.
Adhäsine	Bilden Biofilme, die die Ausbreitung des Erregers innerhalb einer geschützten Mikroumgebung erlauben und ihn vor der körpereigenen Abwehr abschirmen.
extrazellulär	
Hyaluronidasen	Erleichtern Ausbreitung im Gewebe.
Hämolysine	Schädigen Wirtszellen durch Porenbildung.
Leukocidine	Schädigen Granulozyten und Makrophagen durch Porenbildung, z. B. Panton-Valentin-Leukocidin.
Exfolitine A und B	Verursachen intraepidermale Blasen (staphylokokkenbedingtes Leyell-Syndrom).
Enterotoxine	Werden von einigen Staphylococcus-aureus-Stämmen gebildet; sind hitzestabil und können deshalb Lebensmittelvergiftungen hervorrufen.
toxic shock syndrome toxin (TSST)	Wird von nur ca. 1 % der Staphylococcus-aureus-Stämme produziert; stimuliert Lymphozyten zur massiven Zytokinproduktion und löst dadurch das toxische Schock-Syndrom aus.

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Therapie:
- **Symptomatische** Therapie, evtl. **chirurgische** Intervention.
- Bei invasiven Erkrankungen ist immer ein **Antibiogramm** erforderlich.
- Wirksam sind **penicillinasefeste Penicilline** (Oxacillin, Methicillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin).

Bei oxacillin- oder methicillinresistentem Staphylococcus aureus (**ORSA** oder **MRSA** – wird meist synonym verwendet) muss auf andere Substanzen ausgewichen werden: z.B. Clindamycin, Rifampicin oder – als letzte Möglichkeit – Vancomycin, Linezolid oder Teicoplanin.

Epidemiologie und Prophylaxe:
- Staphylokokken sind gegenüber Umwelteinflüssen relativ **unempfindlich** (hohe Tenazität).
- 30% aller Menschen tragen Staphylococcus aureus auf der Haut oder den Schleimhäuten. Meist ist diese Besiedelung **klinisch asymptomatisch**.
- Oxacillinresistente Staphylococcus aureus können – besonders auf Intensivstationen – **Epidemien** auslösen. MRSA bzw. ORSA werden häufig in den Nasenvorhöfen nachgewiesen. Keimträger schützen gefährdete Patienten durch Tragen von Mundschutz und Kittel und durch **Händedesinfektion** vor Keimübertragung (s. Krankenhaushygiene S. 778).
- Zur Vermeidung von **Lebensmittelvergiftungen** sind in Großküchen und lebensmittelverarbeitenden Betrieben Kopfhaube und Mundschutz dringend zu empfehlen. Personen mit Entzündungen im Bereich der Hände sollten dort nicht arbeiten!

MERKE Für MRSA besteht gemäß IfSG § 7 eine namentliche Meldepflicht bei indirektem oder direktem Erregernachweis aus Blut oder Liquor.

Koagulasenegative Staphylokokken

Diese gehören zur Normalflora der Haut und der Schleimhäute. Als klassische Opportunisten verursachen sie Krankheiten nur unter entsprechender Disposition. Eine **Antibiotikatherapie** bei diesen Erregern ist oft problematisch, da sie häufig Multiresistenzen aufweisen.

Die beiden wichtigsten Vertreter sind Staphylococcus epidermidis und Staphylococcus saprophyticus.

Staphylococcus epidermidis: Ist beteiligt an „Plastikinfektionen“ (Fremdkörperinfektionen) und nosokomialen Infektionen: Durch Schleimbildung entstehen Mikrofilme (z. B. auf Plastikkathetern). Von dort aus können die Erreger ins Blut ausgeschwemmt werden und subakute sepsisartige Krankheitsbilder hervorrufen. Reagiert sensitiv auf Desferrioxamin, ist resistent gegenüber Penicillin und Methicillin.

Staphylococcus saprophyticus: Häufig Verursacher von unkomplizierten Harnwegsinfektionen (Urethritis oder Zystitis bei der Frau, unspezifische Urethritis beim Mann). Ist in den meisten Fällen sensibel gegenüber Cotrimoxazol.

4.1.2 Streptokokken

Steckbrief:
- Grampositive, unbewegliche kugelförmige Bakterien, die sich in Ketten anordnen (**Abb. 4.2**).



Abb. 4.2 **Streptokokken.** Lichtmikroskopisches Bild. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

- Bilden keine Katalase.
- Die meisten Stämme gehören zur Normalflora der Schleimhäute.

Klassifikation: Die Gattung Streptococcus besteht aus vielen Arten, die in der Praxis folgendermaßen eingeteilt werden.

- pyrogene hämolysierende Streptokokken
- orale Streptokokken
- Pneumokokken
- Laktokokken
- anaerobe Streptokokken
- andere Streptokokken.

Einteilung nach Lancefield: In der Zellwand der Streptokokken befindet sich die C-Substanz (ein Polysaccharid), nach der die meisten der Keime serologisch eingeteilt werden können (**Gruppierung nach Lancefield**). Danach werden die Streptokokken in die Serogruppen A bis W und in solche, die keiner Gruppe angehören, eingeteilt. Medizinisch wichtige Gruppen sind Gruppe-A-Streptokokken, Gruppe-B-Streptokokken und Pneumokokken, die keiner Serogruppe angehören.

Einteilung nach Hämolyseverhalten: Streptokokken sind anspruchsvoll zu kultivieren. Am besten eignet sich Blutagar, auf dem das Hämolyseverhalten getestet werden kann. Es werden 3 Hämolysearten unterschieden (**Abb. 4.3**):

- **α-Hämolyse:** Von den Streptokokken freigesetztes H_2O_2 reduziert das Hämoglobin aus den Erythrozyten im Nährboden. Dabei entstehen biliverdinähnliche Verbindungen, die einen grünen Hof um die Kolonie bilden („Vergrünung").
- **β-Hämolyse:** Hämolysine aus den Streptokokken lysieren die Erythrozyten im Nährboden vollständig. Es entsteht ein klarer Hof um die Kolonien.
- **γ-Hämolyse:** Hier findet **keine** Hämolyse statt.

Streptococcus pyogenes (A-Gruppe)

Pathogenese: Streptokokkeninfektionen manifestieren sich hauptsächlich im **oberen Respirationstrakt**. Der Erreger breitet sich dabei typischerweise im Gewebe aus. Die für die Pathogenese wichtigsten Virulenzfaktoren und Toxine sind in **Tab. 4.2** aufgeführt.

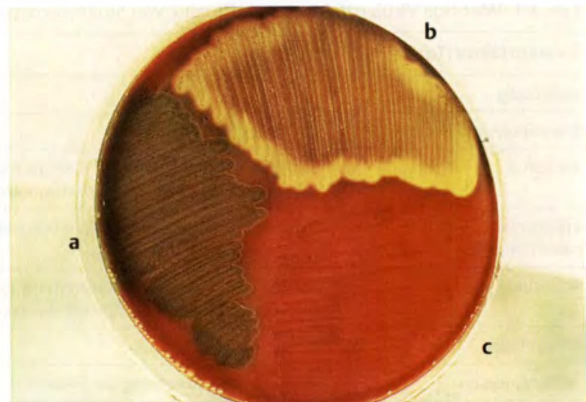


Abb. 4.3 **Hämolyseverhalten von Streptokokken. a** α-Hämolyse lässt die Kolonien grün erscheinen. **b** β-Hämolyse führt zur Ausbildung eines klaren Hofes. **c** γ-Hämolyse kennzeichnet die Abwesenheit von Hämolyse. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Tab. 4.2 **Wichtige Virulenzfaktoren und Toxine von Streptococcus pyogenes**

Virulenzfaktor/ Toxin	Wirkung
zellständig	
C-Polysaccharid	Antigen in der Kapsel
M-Protein	liegt als Schicht auf der Zellwand; wird zur Typisierung herangezogen
F-Protein	wichtiges Adhäsin
extrazellulär	
Hyaluronidase Streptokinase DNAsen	weisen starke Immunogenität auf, Streptokinase löst Fibrin auf und fördert die Verbreitung des Erregers im Gewebe
Streptolysin O Streptolysin S	schädigen Erythrozyten durch Hämolyse und wirken auf andere Blutzellen zytotoxisch durch Zerstörung der Membran
erythrogene Toxine (A, B, C)	werden von Streptokokken produziert, die mit einem lysogenen Phagen induziert sind, wirken als Superantigene. Die Exotoxine induzieren die massive Produktion von Zytokinen und rufen so die typischen Hauterscheinungen (Exanthem und Enanthem) beim Scharlach hervor.

Klinik: Streptokokkenpharyngitis, Scharlach (s. Pädiatrie S. B528), Impetigo contagiosa, Erysipel, Phlegmone, Wundscharlach, streptococcal toxic Shock Syndrome (STSS), Puerperalsepsis.

Nachweis: Der Nachweis erfolgt am besten über **Wund- und Rachenabstrich** oder über das **Blut**:

- Auf Blutagar zeigen A-Streptokokken **β-Hämolyse**.
- Die typische **Kettenform** ist nur in Flüssigmedien zu sehen.
- Zur Differenzierung dient ein **Agglutinationstest** mit Latexpartikeln, die mit spezifischen Antikörpern gegen das C-Polysaccharid beschichtet sind.

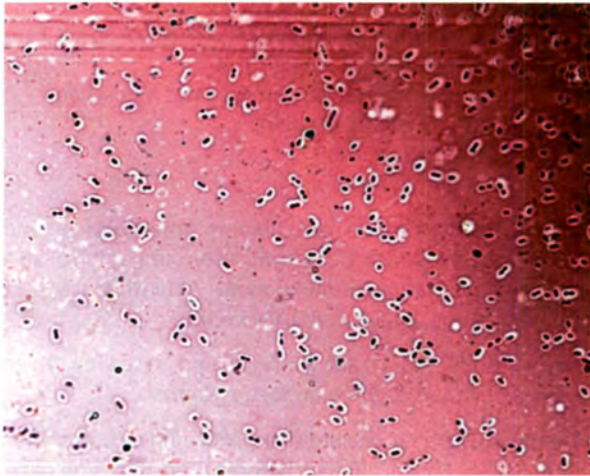
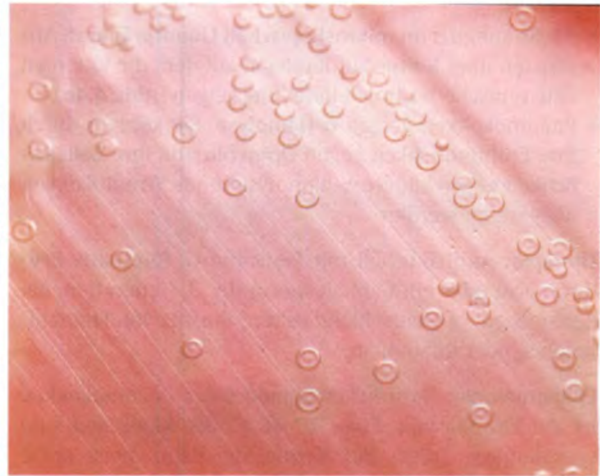



Abb. 4.4 Pneumokokken. **a** Pneumokokken bilden Paare oder kurze Ketten (Gram-Färbung). **b** Streptococcus pneumoniae auf Blutagar mit typischer Koloniemorphologie. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

- Nach Ablauf der Erkrankung – wenn keine Bakterien mehr vorhanden sind – können Folgekrankheiten durch Bestimmung des **Antikörpertiters** erkannt werden.

Therapie: Antibakteriell mit Benzylpenicillin (Penicillin G), Cephalosporine, Erythromycin.

Krankheitsfolgen: Als immunologische Fehlreaktionen können (nach 10–21 Tagen) akutes rheumatisches Fieber, akute Glomerulonephritis und selten Chorea minor auftreten.

MERKE Um Folgekrankheiten abzuwenden, ist bei allen Streptokokken-A-Erkrankungen eine rechtzeitige und mindestens 10 Tage dauernde Antibiotikatherapie mit Benzylpenicillin (Penicillin G) dringend angezeigt.

Epidemiologie: Die Übertragung erfolgt direkt von Mensch zu Mensch über Tröpfchen- oder Schmierinfektion.

Prophylaxe: Die unspezifische Prophylaxe (Gurgeln o. Ä.) ist nicht überzeugend. Als Rezidivprophylaxe empfiehlt sich evtl. die Langzeittherapie mit Penicillin, da bei Wiederinfektion eine sehr viel heftigere Immunreaktion auftreten kann.

Streptococcus agalactiae (B-Gruppe)

Bedeutung: B-Streptokokken spielen besonders bei der **Geburtshilfe** eine Rolle. Sie können die Geburtswege besiedeln und gehen während der Geburt auf das Kind über. Neben dem Menschen besteht auch ein tierisches Reservoir.

Klinik: Sepsis und Meningitis beim Neugeborenen, Infektionen bei Diabetikern, Late- und Early-onset-Infektionen, Harnwegs- und Wundinfektionen.

Nachweis: Erfolgt durch Kultur aus Blut, Liquor des Neugeborenen oder Vaginalabstrich der Mutter.
- B-Streptokokken zeigen **β-Hämolyse.**
- Die Typisierung erfolgt durch **Latexagglutination.**

Therapie: Antibakteriell mit Penicillin evtl. in Kombination mit einem Aminoglykosid, Ampicillin, Amoxicillin, als Alternative Cephalosporin.

Prophylaxe: Falls bei der Mutter Bakterien nachgewiesen werden, sollte sie kurz vor der Geburt mit Penicillin therapiert werden.

Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)

Steckbrief:
- grampositive, ovale bis lanzettförmige Kokken, die als Paar oder kurze Kette vorkommen (**Abb. 4.4a**)
- meist von einer Polysaccharidkapsel umgeben
- gehören keiner Lancefieldgruppe an, können aber aufgrund der Polysaccharidantigene in etwa 90 Serotypen eingeteilt werden
- häufigster bakterieller Erreger ambulant erworbener Pneumonien.

Pathogenese:
- **Polysaccharidkapsel:** Nur Stämme, die eine Kapsel bilden, lösen eine Infektion aus (die Kapsel verhindert Phagozytose).
- **Hämolysin:** Lysiert Epithel der Nasenhöhle und ermöglicht das Eindringen des Keims. Ist außerdem zytotoxisch für Immunzellen und wirkt inflammatorisch.

Klinik: Lobärpneumonie, Otitis media, Konjunktivitis, Ulcus serpens corneae, Sinusitis, Pneumokokken-Meningitis (als sekundäre Folge einer Infektion), OPSI (overwhelming post splenectomy infection; nicht nur nach Splenektomie, sondern auch bei immunsupprimierten Älteren und chronisch Atemwegserkrankten).

Nachweis:
- Bei Meningitis im **mikroskopischen Liquorpräparat**. Ansonsten über **Kultur** auf Blutagar, auf dem die Kolonien eine typische zentrale Eindellung zeigen (**Abb. 4.4b**).
- Pneumokokken zeigen **α-Hämolyse**. Sie können durch ihre Empfindlichkeit gegen **Optochin** und ihre **Gallelöslichkeit** gegen andere α-hämolysierende Streptokokken abgegrenzt werden.

Therapie: Antibakteriell mit Penicillin G. Alternativ Erythromycin oder ein Cephalosporin der 3. Generation. Bei Resistenzen (in Deutschland selten) Einsatz von Fluorchinolonen oder Rifampicin.

Epidemiologie: Natürlicher Standort der Pneumokokken ist der Oropharynx. Etwa 40–70 % aller Menschen sind symptomlose Träger der Keime, die dann meist keine Kapsel aufweisen. Ein Krankheitsausbruch erfolgt in der Regel **endogen**, eine **Prädisposition** muss vorhanden sein.

Prophylaxe: Risikopatienten können mit einem **Totimpfstoff** gegen die 23 häufigsten Serotypen aktiv immunisiert werden.

Oralstreptokokken

Steckbrief:
- Gruppe, bestehend aus verschiedenen Streptokokkenarten
- besiedeln Rachenraum meist als Kommensalen, aber auch Intestinaltrakt und Vagina
- werden auch **„vergrünende Streptokokken"** (oder Viridans-Streptokokken) genannt, da die meisten Stämme α-Hämolyseverhalten zeigen (manche aber auch γ-Hämolyse)
- bei den meisten Stämmen kein Lancefield-Antigen vorhanden.

Klinik: Appendizitis, bakterielle Entokarditiden (Endocarditis lenta), Zahnkaries.

Nachweis: In Kultur.

Therapie: Antibakteriell mit Penicillin – es muss aber mit Resistenzen gerechnet werden. Daher meist Kombination mit Gentamycin.

Prophylaxe: Antibiotische Endokarditisprophylaxe, z. B. bei Zahnextraktion.

Enterokokken

Steckbrief:
- grampositive, meist als Pärchen vorkommende Streptokokken
- gehören zur Normalflora des Menschen
- werden auch zur Lebensmittelherstellung und als Probiotika verwendet
- weisen sowohl α- als auch β-Hämolyse, meist aber γ-Hämolyse auf.

Klassifikation:
- Alle humanpathogenen Enterokokken gehören zur Lancefield-Serogruppe D.
- Sie sind Teil der aeroben Darmflora des Menschen.
- Die wichtigsten Vertreter sind:
  - Enterococcus faecalis
  - Enterococcus faecium.

Klinik: Aus dem Kolon verschleppte Enterokokken sind Verursacher von 50 % der chronischen und von 10–20 % der akuten **Harnwegsinfektionen.** Außerdem: Sepsis, Wundinfektion, Endokarditis, Peritonitis.

Nachweis: In Kultur auf Blutagar und aesculinhaltigen Nährmedien, es besteht eine Salzresistenz.

Therapie: Therapie mit Breitbandpenicillinen (Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin) in Kombination mit Aminoglykosiden. Bei Endokarditis muss Aminopenicillin mit Gentamicin kombiniert eingesetzt werden. Bei E.-faecium-Infektionen Teicoplanin oder Vancomycin.

MERKE Alle Enterokokken sind gegen Benzylpenicillin (Penicillin G) und Cephalosporine resistent.

4.2 Gramnegative Kokken

Klassifikation: Unter die gramnegativen Kokken fallen die Gattungen Neisseria, Moraxella und Acinetobacter (**Tab. 4.3**). **Neisserien** sind oft paarig angeordnete aerobe Schleimhautparasiten, die sehr empfindlich sind und außerhalb des Körpers schnell absterben. Moraxella und Acinetobacter sind unbewegliche Kurzstäbchen, die zur Normalflora der Schleimhaut (**Moraxella**) gehören oder in der Umwelt (**Acinetobacter**) vorkommen.

4.2.1 Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken)

Steckbrief: Paarweise angeordnete semmelförmige Diplokokken.

Klinik: Gonorrhö (GO, Tripper; s. Infektionserkrankungen S. A 504), Gonokokken-Blennorrhö beim Neugeborenen.

Tab. 4.3 **Klassifikation der gramnegativen Kokken**

Art	Krankheit
Neisseria gonorrhoeae	Gonorrhö
Neisseria meningitidis	epidemische Genickstarre (Meningitis epidemica), Sepsis, Pharyngitis, Purpura fulminans, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom (durch Endotoxinschock mit Verbrauchskoagulopathie und Nekrose der NNR)
Neisseria sp.	normale Schleimhautflora, können in seltenen Fällen Infektionen hervorrufen
Moraxella catarrhalis	Sinusitis, Otitis media, Bronchitis
Acinetobacter sp.	Hospitalinfektionen

Pathogenese:
- Infektion erfolgt beim Geschlechtsverkehr.
- Gonokokken sind der Umwelt gegenüber extrem empfindlich und überleben nur, wenn sie von der Wirtszelle aufgenommen werden. Das Eindringen in die Wirtszelle wird durch verschiedene Pathogenitätsfaktoren (s. u.) vermittelt.
- Sie unterlaufen die Immunreaktion des Körpers durch Antigenwechsel.

Pathogenitätsfaktoren:
- **Opaque-Protein:** Zellwandprotein des Erregers, vermittelt direkten Kontakt zur Wirtszelle und bereitet die Aufnahme in die Wirtszelle vor
- **Haftpili:** verankern den Erreger auf der Wirtszelle
- **IgA-Protease:** zerstört den Schleimhaut-Antikörper IgA
- **Endotoxin:** induziert heftige Entzündungsreaktion.

Nachweis: Kann während der Akutphase im mikroskopischen Präparat von Eiterabstrichen gefunden werden (intrazelluläre Diplokokken im Gram- oder Methylenblaupräparat). Dies ist aber nicht beweisend und muss durch Nachweis des Erregers in Kultur auf Spezialmedien gesichert werden.

Therapie: Antibakteriell mit Benzylpenicillin (Penicillin G), bei (zunehmenden) Resistenzen Cephalosporine, Spectinomycin, Chinolone.

Krankheitsfolgen: Bei Männern Harnröhrenstriktur, bei Frauen Tubenverklebungen (Sterilität, Extrauteringravidität), rezidivierende Unterbauchschmerzen.

Epidemiologie: Weltweite Verbreitung mit hoher Dunkelziffer.

Prophylaxe:
- Benutzung von Kondomen
- Credé-Prophylaxe beim Neugeborenen mit Silbernitratlösung oder Tetracyclin- oder Erythromycin-Augensalbe.

4.2.2 Neisseria meningitidis (Meningokokken)

Steckbrief:
- unbewegliche, semmelförmige, gramnegative Diplokokken mit Polysaccharidkapsel.
- mindestens 12 Serotypen

Klinik: Pharyngitis, Purpura fulminans, epidemische Genickstarre (Meningitis epidemica), Sepsis. Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom als Folge der Bakteriämie (**Tab. 4.3**).

Pathogenese:
- 5–10 % der Bevölkerung sind **symptomlose Keimträger**.
- Die Übertragung erfolgt durch **Tröpfchen- oder Schmierinfektion**. Meistens wird der Erreger durch das Immunsystem eliminiert; Kinder unter 1 Jahr haben einen **Nestschutz**.
- Meningokokken besiedeln die **Nasen- und Rachenschleimhaut**, dabei verursachen sie zunächst nicht unbedingt Krankheitssymptome. Aggressive Stämme können durch Transzytose in die Subserosa gelangen. Sie siedeln vorzugsweise im **ZNS**, können aber durch hämatogene Streuung auch in **Lungen**, **Endokard** oder die **großen Gelenke** gelangen.

Als Virulenzfaktoren sind vorhanden:
- **Adhäsine:** dienen dem Erreger zum Eindringen in die Wirtszelle
- **Rezeptor für humanes Transferrin:** ermöglicht dem Erreger essenzielle Eisenionen aufzunehmen
- **Endotoxin:** löst Zytokinkaskade aus und kann Fieber, Gerinnungsstörungen und Schock auslösen
- **Polysaccharidkapsel:** schützt vor Phagozytose und Opsonierung.

Nachweis: In Kultur aus Liquor und Blut.

Therapie: Mittel der Wahl ist die intravenöse Gabe von Benzylpenicillin (Penicillin G). Solange der Erreger nicht identifiziert ist, sollte aber besser ein Antibiotikum eingesetzt werden, das auch andere Meningitiserreger erfasst (z. B. Cephalosporin).

Krankheitsfolgen: Letalität bei rechtzeitiger Behandlung 1 %, ansonsten 20–70 %.

Epidemiologie: Tritt bei uns sporadisch auf (vorwiegend Serotyp B), in Drittweltländern bei Epidemien Serotyp A und C.

Prophylaxe:
- Schutzimpfung gegen Serotyp A, W135 und Y verfügbar (nur für exponierte Personengruppen – insbesonders in der Reisemedizin – zu empfehlen)
- kurzzeitige Chemoprophylaxe mit Rifampicin, Doxycyclin, Chinolon oder Cephalosporinen der 3. Generation.

4.2.3 Moraxella catarrhalis

Steckbrief:
- kugelförmiges, gramnegatives Bakterium
- Diplokokken
- normaler Besiedler der oberen Luftwege.

Klinik: Sinusitis, Otitis media, Bronchitis, Pneumonie; auch Bakteriämie mit Endokarditis und Meningitis.

Nachweis: In Kultur und durch biochemische Identifikation (Nitratreduktion, keine Zuckerfermentation).

Therapie: Moraxella kann gegen viele Antibiotika, auch Penicillin, Resistenzen zeigen. Evtl. Einsatz einer Aminopenicillin-β-Laktamaseinhibitor-Kombination.

4.2.4 Acinetobacter

Steckbrief:
- kokkoide, gramnegative Stäbchen
- kommen in der Umwelt vor
- lassen sich leicht isolieren (häufig auch von der Haut des Menschen).

Klinik: Hospitalinfektionen.

Therapie: Acinetobacter kann gegen zahlreiche Antibiotika resistent sein. Deshalb ist immer ein Antibiogramm erforderlich.

4.3 Gramnegative Stäbchen

4.3.1 Enterobacteriaceae

Steckbrief:

- Enterobacteriaceae sind gramnegative, nichtsporenbildende, fakultativ anaerobe, z.T. begeißelte Stäbchen von großer Heterogenität bezüglich ihrer klinischen Bedeutung
- besitzen alle das **ECA** (enterobacteriaceae common antigen)
- stellen ca. 50% der Erreger **nosokomialer Infektionen**
- wichtiger bakterieller **Hygieneindikator**
- bilden ein Endotoxin (LPS), das beim Einschwemmen in die Blutbahn einen **Endotoxinschock** auslösen kann
- viele Enterobacteriaceae sind empfindlich gegen Austrocknung (**Cave:** Einsendung von Untersuchungsmaterial).

Klassifikation: Tab. 4.4 zeigt einen groben Überblick über die wichtigsten humanpathogenen Enterobacteriaceae.

Nachweis: Alle Enterobacteriaceae sind leicht zu kultivieren. Eine zuverlässige Identifikation erfolgt aufgrund charakteristischer Stoffwechselleistungen der einzelnen Arten, die in der „**Bunten Reihe**" getestet werden. Wichtig ist der Test auf β-Galaktosidase, die den **Laktoseabbau** erlaubt. Laktosepositive Keime werden als **koliforme Keime** bezeichnet und in der Regel der normalen Darmflora zugeordnet.

MERKE **Laktosepositive** Enterobacteriaceae gehören der natürlichen Darm- oder Umweltflora an und sind damit nur **fakultativ** pathogen. **Laktosenegative** Enterobacteriaceae sind immer verdächtig und müssen weiter differenziert werden, da zu ihnen die wichtigen **humanpathogenen** Genera Salmonella und Shigella gehören.

Innerhalb der einzelnen Genera werden **Spezies** und **Serovare** mit **serologischen** Untersuchungsmethoden identifiziert. Herangezogen werden dabei das O-, H-, F-, K- und OMP-Antigen.

Tab. 4.4 **Die wichtigsten Gattungen der Enterobacteriaceae***

Gattung**	natürliches Habitat	humanpathologische Bedeutung
Citrobacter	Darmtrakt	koliformer Keim, intestinale und extraintestinale Infektion
Edwardsiella	Vögel	unklare Diarrhö, extraintestinale Infektion
Enterobacter	Umwelt, Darmtrakt	koliformer Keim, extraintestinale Infektion
Escherichia	Darmtrakt	extraintestinale Infektion, Enteropathien, klassischer Fäkalindikator
Klebsiella	Darmtrakt	koliformer Keim, extraintestinale Infektion
Morganella	Darmtrakt, Umwelt	extraintestinale Infektion
Proteus	Darmtrakt, Umwelt	extraintestinale Infektion
Providencia	Darmtrakt, Umwelt	extraintestinale Infektion
Salmonella	Reptilien, Hühner	je nach Serovar (> 2200): Typhus abdominalis, intestinale und extraintestinale Infektion
Serratia	Umwelt	extraintestinale Infektion
Shigella	Darmtrakt	bakterielle Ruhr (sehr selten extraintestinale Infektion)
Yersinia	Tiere	je nach Spezies: Pest, intestinale und extraintestinale Infektion

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)
** Fett hervorgehoben sind die prüfungsrelevanten, obligat pathogenen Enterobacteriaceae.

Salmonella (Salmonella enterica)

Steckbrief:

- peritrich begeißelte, gramnegative Stäbchen
- können in der Regel **keine Laktose** verstoffwechseln
- lassen sich mikroskopisch nicht von anderen Enterobacteriaceae unterscheiden
- Salmonellen sind die Erreger der Salmonellosen. Dabei werden die **systemischen Salmonellosen** (Typhus, Paratyphus) von den **enteritischen Salmonellosen** unterschieden. Sie werden von jeweils verschiedenen Salmonella-Serovaren verursacht.

Klassifikation: Heute werden alle Salmonellen der Art Salmonella enterica zugeordnet, die sieben Subspezies umfasst. Von humanmedizinischer Bedeutung ist in erster Linie Salmonella enterica spp. enterica (meist nur als Salmonella enterica bezeichnet). Die weitere Unterteilung in Serovare (beginnend mit Großbuchstaben) erfolgt aufgrund unterschiedlicher Antigenmuster (**Kauffmann-White-Schema, Tab. 4.5**).

Tab. 4.5 **Wichtige Varietäten von Salmonella enterica nach dem Kauffmann-White-Schema***

Serovar	Gruppe	O-Antigen	H-Antigen	
			Phase 1	Phase 2
Auslöser systemischer Salmonellosen				
Typhi	D1	9, 12 (Vi)	d	–
Enteritidis	D1	1, 9, 12	g, m	(1, 7)**
Paratyphi A	A	1, 2, 12	a	1, 5
Paratyphi B	B	1, 4, (5), 12	b	1, 2
Paratyphi C	C1	6, 7 (Vi)	c	1, 5
Typhimurium	B	1, 4, (5), 12	i	1, 2
Auslöser enteritischer Salmonellosen				
Infantis	C1	6, 7	r	1, 5
Newport	C2	6, 8	e, h	1, 2
Panama	D1	1, 9, 12	l, v	1, 5
Arizonae	56–65	56–65	l, v etc.	e, n, x, z15 etc.

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)
** kein Nachweis des Antigens möglich

Nachweis: Zuverlässiger Nachweis in Kultur nur durch **selektive Nährmedien.** Diese müssen so gewählt werden, dass sie die vorhandene Begleitflora unterdrücken. **Standardnachweismethoden** sind die Anreicherung in Tetrathionat- oder Natriumbiselenitbuillon und der **Direktnachweis** auf Natriumdesoxycholatagar (Leifson-Agar) oder Bismutsulfitagar (Wilson-Blair-Agar).

Der Anstieg des **Antikörpertiters** gegen O- oder H-Antigen auf mindestens das 4-Fache kann zur Diagnostik einer typhösen Salmonellose herangezogen werden (Widal-Reaktion).

Systemische Salmonellosen (Typhus und Paratyphus)

Erreger systemischer Salmonellosen (Typhus und Paratyphus) sind:
- Salmonella enterica Typhi (Typhus abdominalis)
- Salmonella enterica Paratyphi A
- Salmonella enterica Paratyphi B
- Salmonella enterica Paratyphi C
- mehrere andere Varietäten (S. Enteritidis, S. Typhimurium, S. Hadar) bei älteren und immunschwachen Patienten.

Klinik: Typhus, Paratyphus (s. Infektionserkrankungen S. A514).

Pathogenese: Die Salmonellen gelangen durch das **Dünndarmepithel in die regionären Lymphknoten**, wo sie sich vermehren (Inkubation). Die Vermehrung in den lymphatischen Organen des Darms und die darauf folgende Immunantwort können zu Nekrotisierungen, Darmblutungen und -perforationen führen. Die Erreger streuen von dort aus hämatogen und können so praktisch **alle Organe** des Körpers besiedeln (Bakteriämie, Generalisation). Auch ein Eindringen der Erreger über das lymphatische Gewebe des Rachenrings gilt als möglich.

Nachweis: Anfangs kulturell aus Blut, Sputum, Rachenabstrich. Später aus Stuhl und Urin. Serologische Untersuchungen möglichst früh durchführen. Um Titerbewegungen zu erfassen, sind Wiederholungsuntersuchungen nötig.

Therapie: Mittel der Wahl sind Chinolone, Cephalosporine, Co-trimoxazol. Chloramphenicol wegen Nebenwirkungen nur bei vitaler Bedrohung einsetzen. Bei Infektionen aus Südostasien sind multiresistente Erreger möglich.

Krankheitsfolgen:
- **Letalität:** bei Typhus unbehandelt bei 15 %, behandelt 1–2 %
- **Dauerausscheidung:** Bei 2–5 % der Infektionen kommt es zur symptomlosen Dauerausscheidung von Keimen über die Gallenwege.
- **Folgekrankheiten:** Metastatische Erregerabsiedelungen können zu Osteomyelitis und Spondylitis führen. Auch reaktive Arthritiden kommen vor.

Epidemiologie: Weltweites Vorkommen, Infektionsquelle ist immer der Mensch.

Prophylaxe:
- partielle Immunität durch **Impfung** mit oralem Lebendimpfstoff (Typhoral L) oder einem Totimpfstoff (parenteral): Impfschutz ca. 1 Jahr
- **Expositionsprophylaxe** (Infektionsschutzgesetz):
  - Meldepflicht beim zuständigen Gesundheitsamt
  - In lebensmittelbearbeitenden Betrieben dürfen keine Ausscheider arbeiten.
  - Hospitalisierung erfolgt aus klinischer und epidemiologischer Sicht.

Enteritische Salmonellosen

Alle anderen Salmonellen, außer den oben genannten Typhuserregern, können eine enteritische Salmonellose auslösen (s. Infektionserkrankungen S. A514).

Klinik: Brechdurchfall, kolikartige Bauchschmerzen, Diarrhö. Bei hämatogener Streuung (Immundepression, vorbestehende Magen-Darm-Erkrankungen) auch Sepsis, Osteomyelitis, Endokarditis, Meningitis u. a.

Pathogenese: Die Infektion erfolgt oral durch **Nahrungsmittel**, seltener **Trinkwasser**. Die Infektionsdosis ist groß (> 10^5 Keime). Die Erreger adhärieren mit ihren Fimbrien an die M-Zellen der **Peyer-Plaques** und wandern von dort bzw. direkt durch die Enterozyten in die **Submukosa**, wo sie von Makrophagen aufgenommen werden, in denen sie sich vermehren können. In der Regel bleibt die Infektion **lokal** begrenzt. Bei Kindern, immunschwachen Patienten und vorbestehenden Magen-Darm-Erkrankungen kann es zur Generalisierung kommen.

Nachweis: Kultur und Differenzierung aus Patientenstuhl oder Erbrochenem.

Therapie:
- In der Regel symptomatische Behandlung durch Ausgleich des Elektrolyt- und Wasserverlusts.
- Wenn antibakteriell (bei extraintestinalen Manifestationen, schweren Verläufen, Prämorbidität), dann möglichst früh mit Chinolonen beginnen.

Krankheitsfolgen: Letalität gering, Gefahr des Kreislaufversagens bei alten und immungeschwächten Menschen und Kleinkindern.

Epidemiologie:
- Weltweites Vorkommen, Infektionsquelle sind tierische Nahrungsmittel.
- Seit 1950 nehmen Erkrankungen ständig zu, werden aber oft nicht erkannt (z. B. Durchfälle während und nach Urlaubsreisen) oder gemeldet (Problem der **unerkannten Ausscheider**).

Prophylaxe:
- Schutzimpfung ist **nicht** möglich. Nach überstandener Erkrankung besteht **keine** Immunität.
- **Expositionsprophylaxe**; entsprechende Hygiene beachten. In lebensmittelverarbeitenden Betrieben und bei bestimmten Pflegeberufen müssen Salmonellenträger nach dem Infektionsschutzgesetz mit einem Tätigkeitsverbot rechnen.

Tab. 4.6 Klassifizierung der Gattung Shigella

Art	Erkrankung	Vorkommen
S. sonnei	Sommerruhr	Mitteleuropa, 1 Serovar
S. flexneri	Flexner-Ruhr	weltweit, 13 Serovare
S. dysenteriae	Shiga-Kruse-Ruhr	Tropen, Subtropen, 10 Serovare
S. boydii	relativ milder Verlauf	Vorderasien und Nordafrika, selten; 15 Serovare

Shigella

Steckbrief:
- Shigellen sind gramnegative, sporenlose, unbegeißelte Stäbchen.
- Sie können keine Laktose, kein Citrat und keinen Harnstoff verstoffwechseln. Sie bilden keinen Schwefelwasserstoff.
- Sie sind säurestabil und können Magensäure gut überstehen (→ kleine Infektionsdosis, s. u.).
- Die Gattung besteht aus 4 **Arten** (**Tab. 4.6**) mit jeweils mehreren Serovaren (unterschiedliches O-Antigen).

Klinik: Bakterielle Ruhr (Dysenterie): Sommerruhr, Flexner-Ruhr, Shiga-Kruse-Ruhr (s. Infektionserkrankungen S. A 517).

Pathogenese: Die Infektion erfolgt oral durch **Trinkwasser** oder **Lebensmittel**. Infektionsdosis ist klein (< 100 Keime). Shigellen greifen das **Kolonepithel** an und verursachen ulzeröse Läsionen. Sie bilden das sog. **Shigatoxin**, welches zyto-, neuro- und enterotoxisch wirkt und eine Hypersekretion auslöst.

Nachweis: Kultur und Differenzierung aus Patientenstuhl. Begleitflora muss durch Selektivmedien unterdrückt werden.

Therapie:
- symptomatische Therapie durch Ausgleich des Elektrolyt- und Wasserhaushalts
- daneben antibakteriell mit Chinolonen, Aminopenicillinen, Cephalosporinen, Co-trimoxazol (Erreger müssen auf Empfindlichkeit geprüft werden).

Krankheitsfolgen: Reiter-Syndrom. Reiter-Trias. Auch ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ist möglich.

Epidemiologie: Infektionsquelle ist immer der Mensch. Die Übertragung (bei bakterieller Ruhr) erfolgt aufgrund der geringen Infektionsdosis vor allem durch Fliegen (fäkal-oraler Infektionsgang).

Prophylaxe:
- In Deutschland gibt es **keinen Impfstoff**. Nach überstandener Erkrankung besteht eine mäßige Immunität.
- **Expositionsprophylaxe:** In lebensmittelbearbeitenden Betrieben und in bestimmten Pflegeberufen dürfen keine Ausscheider arbeiten, wobei Ausscheider nur sehr selten vorkommen.

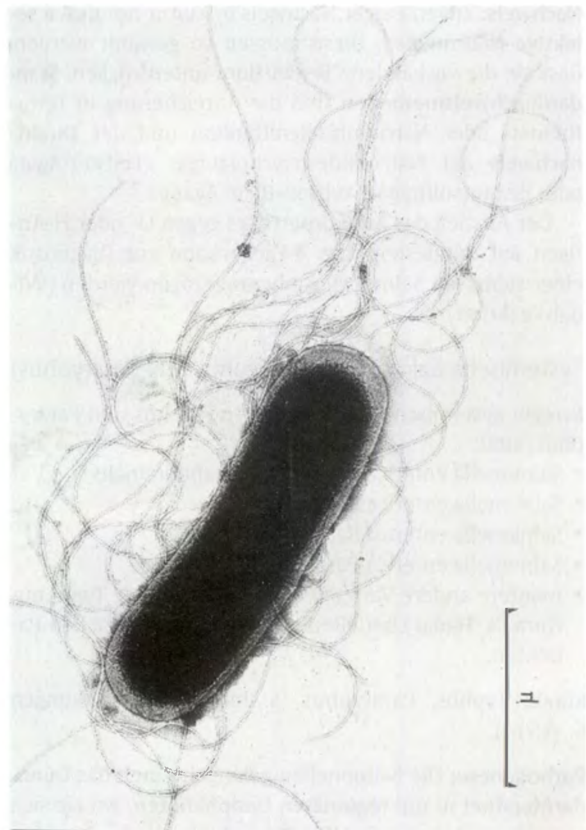


Abb. 4.5 **Escherichia coli.** Elektronenmikroskopische Aufnahme. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

MERKE Der Nachweis von Shigellen ist meldepflichtig.

Escherichia coli

Steckbrief:
- gramnegatives, sporenloses, peritrich begeißeltes Stäbchen (**Abb. 4.5**)
- verstoffwechselt Glukose, Laktose und Mannitol, aber kein Citrat und keinen Harnstoff
- bildet Indol
- bildet keinen Schwefelwasserstoff
- gehört zur normalen Darmflora des Menschen (**klassischer Fäkalindikator**)
- ist die wichtigste Art der Gattung Escherichia.

MERKE E. coli ist der häufigste Erreger nosokomialer Infektionen.

Klinik:
- **intestinale Infektionen:** massive Diarrhöen (**Tab. 4.7**; s. auch Infektionserkrankungen S. A 502)
- **extraintestinale Infektionen** (bei prädisponierten Personen, durch Schmierinfektion aus der Analregion): Urethritis, Zystitis, Ureterozystitis, Zystopyelitis, Pyelonephritis, Beteiligung an Entzündungen im Bauchraum (Appendizitis, Peritonitis, Cholangitis, Cholezystitis).

Tab. 4.7 Intestinale Infektionen mit Subtypen von E. coli

Subtyp	Virulenzfaktor	Erkrankung
EPEC (enteropathogene E. coli)	EPEC-adhesion factor (EAF)	Diarrhö, v. a. bei Säuglingen in der Dritten Welt
ETEC (enterotoxinbildende E. coli)	Enterotoxine LTI, LTII, ST, Fimbrien zur Anheftung an Dünndarmwand	Reisediarrhöen („Montezumas Rache"), weit verbreitet in tropischen Ländern
EIEC (enteroinvasive E. coli)	Eindringen in Darmmukosazelle	Imitation der bakteriellen Ruhr
EHEC (enterohämorrhagische E. coli) oder VTEC (verotoxinproduzierende E. coli) oder STEC (Shiga-like-Toxin produzierende E. coli)	Adhäsion an Epithelzellen durch eae-Genprodukt, Verotoxin (Shiga-like-Toxin) Hämolysin	hämorrhagische Kolitis, hämolytisch-urämisches Syndrom
UPEC	P-Fimbrien	uropathogene E. coli und Erreger einer Neugeborenenmeningitis

Bei Einschwemmen in die Blutbahn Sepsis (Urosepsis), bei Kleinkindern auch eitrige Meningitis.

Nachweis: Ausschließlich durch Kultur. Endgültige Diagnose über **„Bunte Reihe"**.

- Bei **intestinalen Infektionen:** Da aus jedem Stuhl E. coli isoliert werden können und die Identifizierung der serologischen Subtypen (**Tab. 4.7**) labordiagnostisch aufwendig ist, erfolgt die Diagnose in der Regel klinisch durch Ausschluss anderer Diarrhöverursacher oder über Toxinnachweis.
- Bei **extraintestinalen Infektionen:** Isolation immer aus dem jeweils betroffenen Material (z. B. aus Urin bei Harnwegsinfektionen).

Therapie:

- Bei **intestinalen Infektionen:** Behandlung durch Ausgleich des Elektrolyt- und Wasserverlusts (meist ausreichend).
- Bei **extraintestinalen Infektionen:** gezielte Antibiotikatherapie nach Austesten der Empfindlichkeit mit Cotrimoxazol, Chinolonen, Imipenem Cephalosporinen. Aminopenicilline sind meist weniger wirksam.

Prophylaxe:

- **Intestinale Infektionen** mit E. coli sind immer exogener Natur (orale Aufnahme). Entsprechende Hygiene beachten. Bei Reisen in entsprechende Länder nur gekochte Speisen und desinfiziertes Trinkwasser zu sich nehmen.
- **Extraintestinalen Infektionen** kann durch entsprechende Körperhygiene und das Tragen von sauberer Unterwäsche vorgebeugt werden. Nach dem Stuhlgang sollte von vorne nach hinten gewischt werden.

Yersinia

Von den 11 bekannten Yersiniaarten sind 3 humanmedizinisch von Bedeutung:

- Yersinia pestis
- Yersinia enterolitica
- Yersinia pseudotuberculosis.

Yersinia pestis

Steckbrief:

- Y. pestis ist ein pleomorphes, kurzes oder kokkoides Stäbchen.
- bildet keine Sporen und besitzt **keine** Geißeln
- bildet Harnstoff (kann so von anderen medizinisch bedeutenden Yersiniaarten unterschieden werden).

Klinik: Bubonenpest, Pestsepsis, primäre und sekundäre Lungenpest (s. Infektionserkrankungen S. A 525).

Pathogenese: Die Pest ist eine **Zoonose** der Nagetiere, hauptsächlich der **Ratte**. Die Infektion erfolgt perkutan über den **Rattenfloh**. Beim Stich durch den Floh gelangen die Erreger in die regionären **Lymphknoten**, wo sie sich vermehren. Die Lymphknoten schwellen an und es kommt zu einer bläulichen, hämorrhagischen Verfärbung (**Bubonen**).

Streut der Erreger in die Blutbahn, kommt es zur **Pestsepsis**, die alle Organe befallen kann. Es kommt zur **sekundären Lungenpest** mit hochinfektiösem Sputum, welches bei direktem Kontakt in exponierten Personen eine **primäre Lungenpest** mit sehr kurzer Inkubationszeit (wenige Stunden) auslösen kann.

Bei 37 °C bildet Y. pestis eine Kapsel (F1, Fraktion 1), die vor Phagozytose schützt, und 2 weitere Antigene, die als Virulenzantigen V und W bezeichnet werden.

Nachweis: Kulturell und mikroskopisch aus Bubonenaspirat, Sputum oder Blut.

Therapie: Antibakteriell mit Tetrazyklinen, Chloramphenicol, Streptomycin, Chinolonen und Co-trimoxazol.

Krankheitsfolgen:

- Bubonenpest: Letalität unbehandelt 50–60 %
- primäre Lungenpest: Führt unbehandelt nahezu immer zum Tode.

Epidemiologie: Heute noch in Teilen Afrikas, Asiens und Amerikas endemisch.

Prophylaxe:

- Isolation von Erkrankten.
- Kontaktpersonen sind für 6 Tage in Quarantäne zu nehmen.

- Totimpfstoff vorhanden, schützt aber nur ungenügend. Eine Impfung ist nur bei nachgewiesenem Expositionsrisiko vertretbar.

MERKE Der Nachweis von Yersinia pestis ist meldepflichtig.

Yersinia enterocolitica

Steckbrief:
- pleomorphes, kurzes oder kokkoides Stäbchen
- bildet keine Sporen
- bildet bei Wachstumstemperaturen unter 30 °C Geißeln aus
- noch bei 4 °C vermehrungsfähig
- lässt sich durch spezielle Stoffwechselleistungen von anderen Yersinien unterscheiden
- über 50 Serotypen, die 4 Biotypen zugeordnet werden können.

Klinik: Akute Enteritis (Yersiniose; s. Infektionserkrankungen S. A 525).

Pathogenese: Die Infektion erfolgt über **Nahrungsmittel**. Der Erreger dringt über das **Dünndarmepithel** (M-Zellen) in die **Submukosa** (mesenteriale Lymphknoten) ein und vermehrt sich dort.

Nachweis:
- Keimisolation aus Stuhl ist schwierig (erfolgt über spezielle Yersinia-Medien).
- Nachweis aus OP-Material in der Regel einfach (z. B. bunte Reihe zur Enterobacteriaceendiagnostik)
- Kreuzreaktionen mit Salmonella- und Brucella-Antikörpern möglich
- Antikörpernachweise sind für die Erkennung von Folgekrankheiten wichtig.

Therapie: Einsatz von Antibiotika je nach Resistenz des Erregers, wenn keine spontane Heilung.

Krankheitsfolgen: 1–3 Wochen nach der Erkrankung können Myokarditis, Arthritiden, Erytheme (Erythema nodosum) und andere Hauterscheinungen auftreten. Reiter-Trias. Folgeerkrankungen besonders bei HLA-B27-Positivität.

Epidemiologie: Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen in der Regel nicht vor.

MERKE Der Nachweis von Yersinia enterolitica ist meldepflichtig.

Yersinia pseudotuberculosis

Steckbrief:
- pleomorphes, kurzes oder kokkoides Stäbchen
- bildet keine Sporen
- bildet bei Wachstumstemperaturen unter 30 °C Geißeln aus
- lässt sich durch spezielle Stoffwechselleistungen von anderen Yersinien unterscheiden.

Klinik: Lymphadenitis mesenterica mit pseudoappendizitischer (seltener enterischer) Verlaufsform.

Pathogenese: Die Infektion erfolgt sehr wahrscheinlich **oral**. Natürlicher Wirt sind in der Regel Ratten, aber auch andere Säugetiere und Vögel, bei denen der Erreger ein tuberkuloseähnliches Krankheitsbild hervorruft (daher die Namensgebung).

Die Erreger durchdringen das Epithel des Ileums in transzytotischen Vesikeln. In der Submukosa werden sie von Makrophagen aufgenommen und gelangen so in die regionären Lymphknoten.

Nachweis:
- Keimisolation aus Stuhl ist schwierig (erfolgt über spezielle Yersinia-Medien).
- Nachweis aus OP-Material in der Regel einfach (z. B. Bunte Reihe zur Enterobacteriaceendiagnostik).
- Antikörper können nachgewiesen werden; ein Titer > 80 muss als positiv gewertet werden.

Therapie:
- nicht zwingend mit Antibiotika
- bei Komplikationen und Sepsis Einsatz von Antibiotika je nach Resistenzen des Erregers.

Epidemiologie: Nur sehr geringes Vorkommen.

Sonstige Enterobacteriaceae

In **Tab. 4.4** sind weitere humanpathogene Enterobacteriaceae aufgeführt. Die wichtigsten davon werden im Folgenden kurz erwähnt.

Enterobacter

Steckbrief:
- gramnegatives, peritrich begeißeltes Stäbchen
- kann Citrat als alleinige Kohlenstoffquelle verwerten; kann Laktose vergären
- Kapselbildung möglich.

Klassifikation: Die Gattung Enterobacter ist inhomogen. Der wichtigste Vertreter ist **Enterobacter cloacae**.

Pathogenese und Klinik:
- Enterobacter sind **fakultativ pathogen**: Bronchitis, Cholangitis, Harnwegsinfektionen, Sepsis, Meningitis.
- **Prädisposition** muss in der Regel vorhanden sein
- wichtiger **nosokomialer Infektionserreger**.

Nachweis: In Kultur, in der Regel problemlos. Endgültige Diagnose mit der „Bunten Reihe".

Therapie:
- gegen Aminopenicilline und ältere Cephalosporine sind natürliche Resistenzen vorhanden
- gute Erfolge mit Chinolonen und Aminoglykosiden
- Empfindlichkeitsprüfung notwendig.

Klebsiella

Steckbrief: Gramnegative, sporenlose, unbewegliche Stäbchen mit Kapsel.

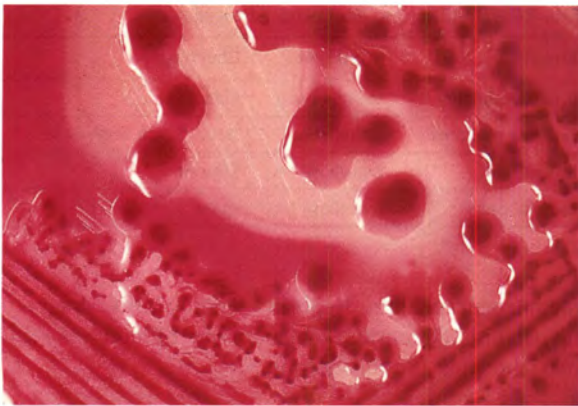


Abb. 4.6 **Klebsiella pneumoniae.** Wachstum auf Nährböden in typischen schleimigen Kolonien. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]



Abb. 4.7 **Serratia marcescens.** Auf kohlenhydrathaltigen Nährböden sehen die Kolonien aus wie Blutstropfen. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Klassifikation: Die wichtigsten humanpathogenen Vertreter sind **Klebsiella pneumoniae** und **Klebsiella oxytoca**.

Pathogenese und Klinik:
- **fakultativ pathogen:** Friedländer-Pneumonie (K. pneumoniae), Lungenabszesse, Bronchitis, Sinusitis, Mastoiditis, Otitis, Cholangitis, Cholezystitis. Außerdem können Klebsiellen Harnwegsinfektionen, Sepsis, Meningitis, Endokarditis und Osteomyelitis verursachen.
- **Prädisposition** muss in der Regel vorhanden sein
- wichtiger **nosokomialer Infektionserreger**.

Nachweis:
- erfolgt immer kulturell
- wächst auf Universalböden in schleimigen Kolonien (**Abb. 4.6**)
- endgültiger Nachweis über „Bunte Reihe".

Therapie:
- „Problemkeime" mit natürlicher Resistenz gegen Benzylpenicillin (Penicillin G) und Aminopenicilline
- besitzen oft Multiresistenzen durch ein R-Plasmid
- sinnvolle Therapie erst nach Erregerisolation und Antibiogramm möglich
- effizient sind häufig betalaktamasefeste Breitspektrum-Betalaktamantibiotika wie die Carbapeneme Meropenem oder Imipenem.

Proteus

Steckbrief: Gramnegatives, sporenloses, durch peritriche Begeißelung sehr bewegliches Stäbchen.

Klassifikation: Die wichtigsten humanpathogenen Arten sind **Proteus mirabilis**, **Proteus vulgaris** und **Proteus penneri**.

Pathogenese und Klinik:
- opportunistisch pathogener Keim
- wird bei vielen **nosokomialen Infektionen** isoliert
- verursacht Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Septikämien, Infektionen des Respirationstrakts
- fördert durch starke Ureaseproduktion die Bildung von **Nierensteinen**
- durch verunreinigte Lebensmittel können **Gastroenteritiden** entstehen.

Nachweis: Erfolgt ausschließlich kulturell. Typisch für das Wachstum auf festen Nährböden ist das **Schwärmverhalten** (es entstehen keine umschriebenen Kolonien).

Therapie:
- nur nach Antibiogramm möglich
- natürliche Resistenz gegen Tetrazykline.

Serratia

Steckbrief:
- gramnegatives, sporenloses, peritrich begeißeltes Stäbchen
- besonderes Kennzeichen: produziert DNAse.

Klassifikation: Die humanmedizinisch wichtigsten Arten sind **Serratia marcescens** und **Serratia liquefasciens**.

Pathogenese und Klinik:
- Serratia ist opportunistisch pathogen.
- Gefürchteter Erreger **nosokomialer Infektionen:** Harnwegsinfektionen, Sepsis, Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis und Wundinfektionen.

Nachweis:
- erfolgt immer in Kultur
- Kennzeichen der Kulturen ist ein rotes Pigment (**Prodigiosin**), welches die Kolonien auf kohlenhydrathaltigen Nährböden wie Blutstropfen aussehen lässt (**Hostienwunder**; **Abb. 4.7**).

Therapie:
- Viele Serratia-Stämme sind resistent gegen zahlreiche Cephalosporine.
- Sinnvolle Therapie kann erst nach Austesten der Keimisolate erfolgen.
- Aminoglykoside sind teilweise erfolgreich.

4.3.2 Weitere gramnegative Stäbchen

Pseudomonas aeruginosa

Steckbrief:
- gramnegatives, sporenloses, polar begeißeltes, strikt aerobes Bakterium
- typischer **Nass-** oder **Pfützenkeim** (kann sogar in entionisiertem Wasser nachweisbar sein)
- bildet eine Haut (**Kahmhaut**) auf der Oberfläche von Flüssigkulturen
- süßlich-aromatischer **Geruch** (kann am Krankenbett zur Diagnose benutzt werden)
- bildet eine **β-Hämolyse** aus.

Pathogenese: Kann invasiv lokale Entzündungen hervorrufen, aber auch bis zur Sepsis und – bei Produktion von Enterotoxinen – zu systemischen Folgen führen.

Pathogenitätsfaktoren sind das Enterotoxin LPS und die Schleimschicht aus Alginat und Enterotoxin A, welche zytotoxisch wirken. Für das klinische Erscheinungsbild reicht es aus, wenn diese Toxine eine ständige Immunabwehr aufrechterhalten.

Klinik:
- **Otitis externa** nach Schwimmbadbesuch
- Infektion von **Brandwunden** und postoperative **Wundinfektionen**
- Infektion des **Respirationstrakts** durch kontaminierte Geräte
- **Lungeninfekt** bei zystischer Fibrose
- rezidivierende **Harnwegsinfekte**
- toxinbedingte, **anaphlyaktische Reaktionen** bei Dialysepatienten
- **Endokarditiden** und **Septikämien**, oft bei Drogenabhängigen

Therapie: Sehr unempfindlich oder gar **resistent** gegen viele Antibiotika. Es empfehlen sich Kombinationen aus **β-Laktamen** und **Aminoglykosiden**. Im Einzelfall muss ein **Antibiogramm** gemacht werden.

Prophylaxe: Pseudomonaden rufen typische Hospitalinfektionen hervor. Daher ist eine sorgfältige Desinfektion nötig.

MERKE Wichtig ist die gründliche und regelmäßige Desinfektion von Geräten (z. B. Dialyse- oder Beatmungsgeräte), am besten durch Auseinanderbauen. Thermische Desinfektion ist dabei immer effizienter als chemische.

Brucella

Steckbrief: Gramnegatives, sehr kleines, kokkoides, unbewegliches, pleomorphes Stäbchen.

Klassifikation: 4 Arten sind humanpathogen (**Tab. 4.8**; s. auch Infektionserkrankungen S. A 498).

Klinik: **Fieber** (40 °C) als Febris undulans, generalisierte Lymphadenopathie, **Hepatosplenomegalie.** Je nach Ausmaß und Lokalisation des Organbefalls **Osteomyelitis**, Meningoenzephalitis, Nephritis, Endokarditis, Pneumonie, Orchitis, Placentitis (kann zum Abort führen). Manchmal jahrelange Chronifizierung.

Tab. 4.8 Klassifizierung der Gattung Brucella

Erreger	Krankheit	Überträger
Brucella abortus	Morbus Bang	Rind
Brucella melitensis	Maltafieber	Ziege, Schaf, seltener Rind
Brucella suis	Brucellose	Schwein
Brucella canis	Brucellose	Hund

Pathogenese: Infektion erfolgt über direkten oder indirekten Kontakt mit den kranken Tieren (**Anthropozoonose**). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch kommt in der Regel nicht vor. Nach einer lokalen Entzündung wird der Erreger in die regionären Lymphknoten transportiert. Von dort kommt es zu hämatogenen Streuung und zum Organbefall. Dort entstehen typische, nichtverkäsende **Granulome**.

Nachweis: Kulturell aus Blut, Lymphknoten, Knochenmark, Plazenta. Lange Kultivierungszeit nötig (bis zu 3 Wochen). Auch serologischer Nachweis mit spezifischen Antikörpern möglich (frühestens 2 Wochen nach Infektion), genauso wie PCR.

Therapie: Tetrazykline in Kombination mit Aminoglykosid/Rifampicin. Alternativ Trimethoprim mit Sulfamethoxazol. Therapie muss **langfristig** angelegt sein (> 1 Monat). Organmanifestationen und Rückfälle sind nicht auszuschließen.

Epidemiologie: Brucella kommt weltweit vor und ist ein hochkontagiöser Erreger. Die Keime sind in unpasteurisierter Milch und Milchprodukten wochenlang lebensfähig.

Prophylaxe: Infizierte Tiere aus Nutztierbeständen entfernen. Keine unpasteurisierte Milch und Milchprodukte verwenden.

MERKE Der Nachweis von Brucella ist meldepflichtig.

Legionella

Steckbrief:
- schwach anfärbbare, kurze bis filamentöse, in der Regel bewegliche, aerobe, gramnegtive Stäbchen
- können Zucker weder fermentativ noch oxidativ verwerten
- Erreger der **Legionellosen**.

Klassifikation: Bis heute kennt man über 50 Legionella-Arten. Die meisten sind apathogene Umweltkeime. Die virulenteste Art ist **Legionella pneumophila** mit 14 verschiedenen Serogruppen. Sie verursacht die Legionärskrankheit und das harmlosere Pontiac-Fieber. **L. micdadei** befällt vor allem immungeschwächte Patienten und verursacht dort die Pittsburgh-Pneumonie.



Abb. 4.8 **Legionella pneumophila.** Kolonien auf BCYE-Agar. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Klinik: Legionärskrankheit (atypische Pneumonie), Pontiac-Fieber, Pittsburgh-Pneumonie.

Pathogenese und Virulenzfaktoren: Die Infektion erfolgt über **Inhalation** von keimhaltigen Tröpfchen. Die Legionellen vermehren sich in **Makrophagen**. Sie bilden Proteasen und Phospholipase, welche **Surfactant** spalten kann. Immungeschwächte Menschen sind besonders stark gefährdet, da ein intaktes **Immunsystem** zur Bekämpfung entscheidend ist.

Nachweis: Kulturell (**Abb. 4.8**). Zur Kultivierung sind spezielle Legionellenmedien erforderlich. Die genaue Serotypbestimmung ist schwierig. In der Akutphase **Antigennachweis** im Urin (z. B. für L. pneumophila verfügbar). **Antikörper** im Serum können erst nach der Akutphase (in der 2. Krankheitswoche) nachgewiesen werden. Für die Diagnose ist der Titeranstieg bedeutsam.

Therapie: Mittel der Wahl sind Makrolide. Alternativ Chinolone. Bei Schwerkranken Makrolid in Kombination mit Rifampicin.

Krankheitsfolgen: Bei Infektion mit L. pneumophila Letalität unbehandelt > 15 %.

Epidemiologie: Legionellen leben in natürlichen Feuchtbereichen im 5–25 °C warmen Wasser. Sie können aus zahlreichen Warmwasseranlagen (z. B. Krankenhäuser, Privathaushalte, Schwimmbäder) isoliert werden. Bei 60 °C werden sie inaktiviert.

Prophylaxe: Warmwassersysteme von 60–70 °C sind unbedenklich. Chlorierung von Wasser im Schwimmbad inaktiviert die Legionellen ebenfalls.

Haemophilus

Steckbrief:

- zarte, pleomorphe, kokkoide, unbewegliche, sporenlose, fakultativ anaerobe, oft bekapselte, gramnegative Stäbchen
- benötigen für das Wachstum bestimmte Wachstumsfaktoren aus dem Blut.

Klassifikation: Siehe **Tab. 4.9**.

Haemophilus influenzae

Steckbrief:

- kleines, zartes, unbewegliches, fakultativ anaerobes, oft bekapseltes Stäbchen
- unbekapselte Stämme können Fäden oder Ketten bilden
- benötigt Hämin, NAD, NADP und andere Faktoren zum Wachstum. Zeigt in der Nachbarschaft von anderen Bakterien, die diese Faktoren produzieren, das sog. Ammenphänomen (**Abb. 4.9**).

Klassifikation: Man unterscheidet die Serotypen a bis f, entsprechend dem Aufbau des Kapselpolysaccharids. Serotyp b ist mit 95 % aller schweren Haemophilus-Infektionen der bedeutendste.

Klinik: Meningitis, akute Epiglottitis, Sinusitis, Otitis media, Osteomyelitis, Perikarditis, OPSI (overwhelming postsplenectomy infection), Beteiligung bei COPD, Raucherhusten, chronischer Bronchitis.

Tab. 4.9 Humanpathogene Vertreter der Gattung Haemophilus*

Art	verursachte Erkrankung	Bemerkungen
H. aegypticus	Infektiöse Konjunktivitis, Purpura-Fieber	Vorkommen in Nordafrika
H. aphrophilus	Wundinfektionen, Abszesse, Peridontalkrankheiten, systemisch: Endokarditis, Osteomyelitis	wird in Bisswunden als Erreger gefunden.
H. ducreyi	Ulcus molle	in Südafrika häufig, sonst selten
H. haemolyticus	Besiedler des Nasopharynx	apathogen
H. influenzae	Meningitis bei Kindern, chronische Bronchitis	–
H. parahaemolyticus	Infektionen der Mundhöhle, systemisch: Endokarditis	–
H. parainfluenza	selten Endokarditis	–
H. segnis	Wundinfektionen, Abszesse, Peridontalkrankheiten, systemisch: Endokarditis, Osteomyelitis	–

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

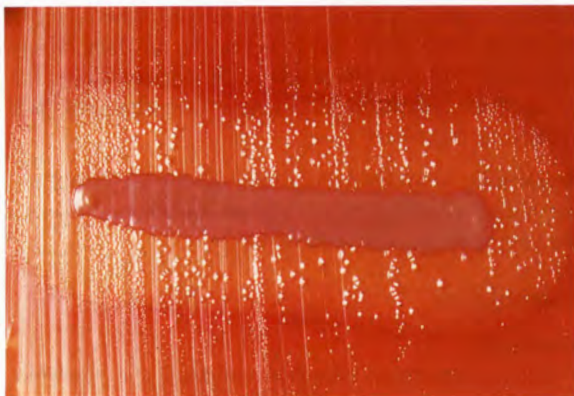


Abb. 4.9 Haemophilus influenza. In der Nachbarschaft von Staph. aureus (Querstrich) zeigt H. influenzae deutliches Wachstum in Form von größeren Satellitenkolonien. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Pathogenese: H. influenzae kommt in der Schleimhaut der oberen Lungenwege vor. Die Kapsel ist der wichtigste Pathogenitätsfaktor. Außerdem spielt eine IgA-Protease eine wichtige Rolle, die die Immunabwehr der Schleimhaut schwächt.

Nachweis: Kulturell auf Kochblutagar oder zusammen mit Staph. aureus als Amme (**Abb. 4.9**). Antigennachweis in Nativliquor, Serum und Urin. Nukleinsäure-Nachweis mit PCR aus Liquor oder Blut.

Therapie: Frühzeitiger Beginn ist wichtig. Mittel der Wahl ist Ampicillin, bei Resistenzen (ca. 5 % in Deutschland) Cephalosporine der 3. Generation.

Krankheitsfolgen: Kinder mit unbehandelter Meningitis sterben zu ca. 80 %, bei Behandlung zu 10–20 %. 30 % der Kinder, die eine Meningitis überstanden haben, haben neurologische Schäden.

Epidemiologie: Unbekapselte Stämme gehören zur Normalflora des Menschen. Erkrankungen durch bekapselte Stämme werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Sowohl kranke als auch gesunde Keimträger können eine Infektion auslösen. Etwa 1–5 % der Bevölkerung sind Keimträger.

Prophylaxe: Aktive Schutzimpfung bei Kindern. Zur Chemoprophylaxe bei engen Kontaktpersonen oder zur Sanierung von Keimträgern eignet sich Rifampicin oder Ceftriaxon. Die Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ B im Säuglingsalter hat zum Rückgang von Epiglottitiden und Meningitiden geführt.

MERKE Der Nachweis von Haemophilus influenzae ist meldepflichtig.

Haemophilus ducreyi

H. ducreyi ist der Erreger des **Ulcus molle** (Chancroid), einer Geschlechtskrankheit, die in Südafrika häufig, in Mitteleuropa und Amerika selten anzutreffen ist.

Die Diagnose wird nach dem klinischen Bild und dem mikroskopischen Bild des Erregers (bipolar gefärbte Stäbchen) gestellt. Die Therapie erfolgt mit Co-trimoxazol, Chinolonen und Makroliden.

Bordetella

Steckbrief:

- Bordetellen sind kleine kokkoide oder ovoide, strikt anaerobe, bekapselte, gramnegative Stäbchen.
- Die beiden humanpathogenen Arten sind unbeweglich.

Klassifikation: Es gibt 2 humanpathogene Arten: **Bordetella pertussis** und **Bordetella parapertussis**. B. pertussis wird nach dem Protein seiner Fimbrien (FIM; **Tab. 4.10**) in verschiedene Serotypen eingeteilt.

Klinik: Keuchhusten (Pertussis; s. Pädiatrie S. B 533).

Pathogenese: Bordetellen werden im Frühstadium der Krankheit (Stadium catarrhale) über Tröpfchen aus den Atemwegen übertragen. Ein Pertussistoxin wirkt lähmend auf die Zilienbewegung der Epithelzellen der Atemwege. Andere Toxine wirken lokal und systemisch. Eine Invasion in das Epithel ist selten.

Tab. 4.10 Virulenzfaktoren von Bordetella pertussis*

Faktor	Struktur	Funktion
filamentöses Hämagglutinin (FHA)	Adhäsionsprotein auf der Zelloberfläche, auch Sezernierung	Adhäsion an Epithelzellen mit Zilien, zusammen mit PT
Pertacin (PER)	Membranprotein	Adhäsion
Fimbrien (FIM)	Zellwandproteine (Pili)	Adhäsion
Pertussistoxin (PT)	Hexamer aus 5 verschiedenen Untereinheiten	Adhäsion, zusammen mit FHA. Nach Adhäsion penetriert Teil A des Proteins durch die Zellwand und hemmt durch ADP-Ribosylierung von trimeren G-Proteinen die Zellfunktion.
Adenylatzyklasetoxin (ACT)	Protein mit Enzymfunktion	hemmt lokal die Effektorzellen der Immunabwehr durch Erhöhung der cAMP-Spiegel
tracheales Zytotoxin (TCT)	kleines Glykopeptid	Zilienhemmung
hitzelabiles Toxin (HLT)	Protein	vermutlich lokale Spasmen der glatten Muskulatur
Lipooligosaccharid (LOS)	–	wirkt lokal und systemisch als Pyrogen und setzt Zytokine frei

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Nachweis:

- In Kultur auf Spezialnährböden (**Bordet-Gengou-Blutagar**). Die Arten lassen sich nur biochemisch, nicht aber morphologisch unterscheiden. Der kulturelle Nachweis gelingt nur im Frühstadium (**Stadium catarrhale**) der Krankheit aus nasopharyngealen Abstrichen.
- Nachweis durch PCR ist ebenfalls und einfacher möglich.
- Der serologische Nachweis ist erst im manifesten Stadium (3–4 Wochen nach Krankheitsbeginn) eindeutig. Zwischen einer Antikörper-Antwort auf Impfung bzw. natürlicher Infektion kann nicht unterschieden werden.
- In der Regel erfolgt die Diagnose klinisch.

Therapie: Makrolide im Stadium catarrhale, später symptomatische Therapie. In späteren Stadien (Stadium convulsivum) dienen Antibiotikagaben nur der Verkürzung der Kontagiosität.

Krankheitsfolgen:

- Letalität bei 0,6 %, betrifft in über 70 % der Fälle Säuglinge im ersten halben Lebensjahr. **Komplikationen**: Pneumokokken- oder Hämophilus-Pneumonien, Otitis media.
- Bei starkem Husten kann es zur Ruptur von Kunjunktivalgefäßen kommen. Auch Aspirationspneumonie, Alveolarrupturen und ein Pneumothorax sind möglich.
- In 0,4 % treten neurologische Schäden als Spätfolgen auf, insbesondere durch Hypoxämien.
- Die Krankheit verleiht eine nicht absolute Immunität (Zweiterkrankung prinzipiell möglich).

Epidemiologie: Keuchhusten kommt weltweit vor. Es erkranken immer mehr Erwachsene, da die Immunität nicht lebenslang anhält.

Prophylaxe: Kinder, die älter als 3 Monate sind, sollten mit azellulärem Pertussisimpfstoff geimpft werden. In Deutschland gibt es eine **Kombinationsimpfung** mit Diphtherie, Tetanus, Polio, Haemophilus influenzae b und Hepatitis B.

Chemoprophylaxe mit Makroliden nach Exposition ist sinnvoll (z. B. 10 Tage Erythromycin bei engen nicht immunen Kontaktpersonen).

Vibrio

Steckbrief: Vibrionen sind gramnegative, sporenlose, begeißelte, lebhaft bewegliche Stäbchen.

Klassifikation: Die Gattung Vibrio enthält mehrere Hundert Arten. Klinisch relevant sind **Vibrio cholerae** und **Vibrio parahaemolyticus**. Alle anderen humanpathogenen Vibrionen sind nur sehr selten Verursacher einer Infektionskrankheit. Sie kommen weltweit in über 10 °C warmem Meer- und Brackwasser vor.

Nachweis: Kulturell auf Nährböden mit bis zu 10 % NaCl.

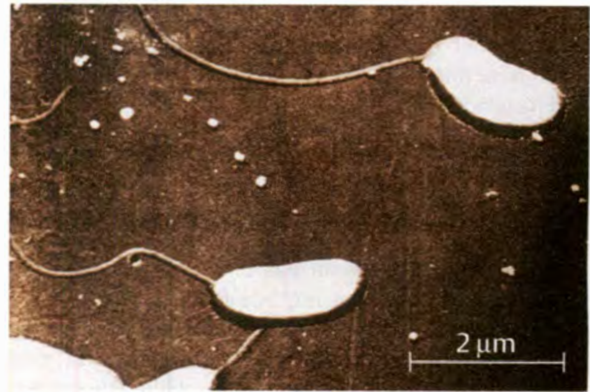


Abb. 4.10 Vibrio cholerae. Monotrich begeißeltes, gebogenes Stäbchen. [aus: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010]

Vibrio cholerae

Steckbrief:

- gebogene, gramnegative, monotrich polar begeißelte Stäbchen (**Abb. 4.10**)
- besitzen eine hohe Alkalitoleranz (Wachstum bis zu einem pH-Wert von 9).

Klassifikation: Bei V. cholerae können aufgrund von Oberflächenantigenen (LPS) zwei Serogruppen unterschieden werden: O1 und O139. Innerhalb der Serogruppe O1 gibt es 2 Biovare: V. cholerae und V. eltor. Der klassische V.-cholerae-Stamm spielt heute praktisch keine Rolle mehr. Seit 1960 ist weltweit nur noch **V. eltor** für Choleraerkrankungen verantwortlich.

> **MERKE** Vibrio cholerae O1 ist der klassische Erreger der **Cholera**.

Pathogenese: Als Reservoir fungieren subklinisch infizierte Menschen. Die Infektion erfolgt immer **oral**. Eine Prädisposition (Grunderkrankung, Mangelernährung) spielt für den Ausbruch eine wichtige Rolle.

Der Erreger gelangt in den Dünndarm und bildet dort bei Vermehrung ein Enterotoxin. Ein Spaltprodukt des Enterotoxins (A_1-Protein) gelangt in die Mukosazelle und aktiviert dort die Adenylatzyklase, die die cAMP-Konzentration in der Zelle erhöht und dadurch **Hypersekretion von Elektrolyten und Wasser** in das Dünndarmlumen verursacht.

Klinik: Cholera (s. Infektionserkrankungen S. A 501).

Therapie: Symptomatische Behandlung durch **Ersatz des Wasser- und Elektrolytverlusts** entweder durch orale Rehydration oder parenterale Substitution.

Antibiotika (Chinolone) sind sekundär.

Krankheitsfolgen: Bei Nichtbehandlung beträgt die Letalität 50 %.

Epidemiologie: Cholera kommt weltweit vor. Sie ist eine Krankheit der Armen!

Die letzte Choleraepidemie in Deutschland gab es 1892. Seither nur kleine Ausbrüche in Italien und Spanien. Neuerdings auch Erkrankungen aus Südamerika und Bangladesch.

Prophylaxe: Schluckimpfung mit **attenuiertem Lebendimpfstoff** verleiht einen passablen Schutz. Auch die Impfung mit Totimpfstoff ist unbefriedigend (Schutz 60%, Komplikationen) und sollte laut STIKO nur in Anspruch genommen werden, wenn das Einreiseland darauf besteht. Die WHO gibt keine Impfempfehlung.

Ansonsten sollte man kontaminationsverdächtige Flüssigkeiten (offene Limonaden, Trinkwasser usw.) und Speisen (ungegarte Meerestiere, ungeschälte Früchte, Salate) meiden.

Vibrio parahaemolyticus

V. parahaemolyticus tritt besonders in Japan auf..

> MERKE Der Verzehr von ungegartem Fisch (z. B. Sushi) und Fleisch ist aus hygienischen Gründen nicht zu empfehlen, da eine Unterbrechung der Kühlkette für eine starke Vermehrung der Vibrionen sorgt. Erhitzen der Speisen schafft Abhilfe.

Der **Pathogenitätsfaktor** von V. parahaemolyticus ist ein Enterotoxin mit hämolytischer Wirkung (Kanagawa-Hämolysin). Die **Klinik** besteht in starkem Brechdurchfall, Fieber und Kopfschmerzen. Der **Nachweis** erfolgt aus dem Stuhl des Erkrankten. Meist erfolgt Spontanheilung.

Die **Therapie** erfolgt symptomatisch, evtl. mit Chinolonen.

Vibrio vulnificus

Vibrio vulnificus kann zusammen mit V. parahaemolyticus, damsela und alginolyticus die Nekrotisierende Fasziitis (s. Dermatologie S. B 687) hervorrufen. Der Erreger kommt in den Küstengewässern der Ozeane und in Brackwasser vor.

Campylobacter

Steckbrief: Campylobacter sind spiralig gekrümmte, gramnegative, bewegliche, sporenlose Stäbchen.

Klassifikation: Die Gattung Campylobacter besteht aus zahlreichen Arten. Die wichtigsten davon sind C. jejuni, C. coli und C. fetus. In der Regel dienen ihnen v. a. Geflügel und Haussäugetiere als Wirt.

Klinik: Enteritis. Gelegentlich tritt ein Guillain-Barré-Syndrom als immunpathologische Reaktion auf. Systemische Erkrankungen sind selten.

Pathogenese: Der genaue Mechanismus ist ungeklärt. Campylobacter bildet ein hitzelabiles Enterotoxin, das eine Rolle spielen könnte. Kreuzreaktionen von Antikörpern gegen Oberflächenstrukturen des Erregers mit Gangliosiden des peripheren Nervensystems führen zum o. g. Guillain-Barré-Syndrom.

Nachweis: In Kultur auf Blutagar bei mikroaerophiler Atmosphäre, aus frischem Stuhl oder Rektalabstrich.

Therapie: Eine Antibiotikatherapie erübrigt sich. In schweren Fällen gibt man Enteromycin.

Epidemiologie: Die Infektion erfolgt häufig durch kontaminierte Lebensmittel tierischen Ursprungs. Sie kommt häufig bei Kindern vor, v. a. im Sommer und Herbst. Auch Ansteckungen von Mensch zu Mensch sind möglich.

Prophylaxe: Erhitzen der Lebensmittel. Der Erregernachweis ist meldepflichtig.

Helicobacter

Steckbrief:
- Helicobacter ist ein S- oder U-förmiges, gramnegatives, mikroaerophiles Stäbchen.
- Es besitzt eine hohe Ureaseaktivität und ist schwierig zu isolieren.

Klassifikation: Der wichtigste Vertreter ist **Helicobacter pylori**.

Klinik: Helicobacter ist die Ursache der Antrumgastritis (**Gastritis Typ B**) und gilt als Wegbereiter für das **Ulcus duodeni und ventriculi**.

Pathogenese: Siehe **Tab. 4.11**.

Nachweis: Der Nachweis ist mit invasiven und nicht invasiven Methoden möglich (**Tab. 4.12**).

Therapie: **H_2-Blocker** und **Protonenpumpenhemmer** gegen Hyperazidität. Als **Antibiotika** eignen sich Amoxicillin, Matronidazol und Makrolide für 7 Tage. Sehr gute Erfolge zeigen eine Kombination aus **Antibiotikum** und **Protonenpumpenhemmer**. Statt Antibiotikum kann auch **Wismut** gegeben werden. Die Therapie richtet sich nach dem endoskopischen und histologischen Befund.

Epidemiologie: Die Infektion mit H. pylori ist weit verbreitet. Sie führt aber nicht immer zu manifesten Erkrankungen.

Tab. 4.11 Die wichtigsten Virulenzfaktoren von Helicobacter pylori und ihre Funktion

Virulenzfaktor	Bedeutung/Funktion
Geißeln	Annäherung an die Magenmukosa durch die Schleimschicht
Proteasen, Lipasen	Durchdringen der Schleimschicht
Adhäsine	Adhäsion an Mukosazellen
Urease	Neutralisierung der Magensäure durch Bildung von Ammoniumionen (garantiert dem Erreger das Überleben im sauren Milieu des Magens)
Zytokine (VacA)	Schädigung der Epithelzellen
Lipid A (Endotoxin)	wirkt inflammatorisch

Tab. 4.12 Nachweismöglichkeiten von Helicobacter pylori

Nachweis-methode	Bemerkung
Histologie	Routinediagnostik am HE-gefärbten Präparat, ggf. Versilberung nach Warthin-Starry
Kultur	lange Kulturzeit (5 Tage), für Routine ungeeignet
Urease-Schnelltest	Spaltung von Harnstoff in NH_3 und CO_2 kann innerhalb von 20 min nachgewiesen werden
PCR	zuverlässig und schnell
Serologie	durch IgA-, seltener IgG-Antikörper
Atemtest	nach Einnahme von radioaktivem Harnstoff wird das entstandene radioaktive CO_2 in der Atemluft gemessen
Antigen-nachweis	erfolgt im Stuhl, empfindlich und spezifisch

Tab. 4.13 Die wichtigsten Gattungen der obligat anaeroben gramnegativen Stäbchen*

Name	Vorkommen/Bedeutung
Bacteroides	normale Darmflora; verursachen v. a. Peritonitis, intraabdominelle Abszesse, Leberabszesse
Prevotella-oralis-Gruppe	im Urogenitaltrakt oder Oropharynx; verursacht chronische Otitis media und Sinusitis, Zahnabszesse, ulzerierende Gingivostomatitis, Infektionen im weiblichen Genitaltrakt, Hirnabszesse
Prevotella-melaninogenica-Gruppe	normale Mundflora; verursacht Aspirationspneumonie, Lungenabszess, Pleuraempyem, Hirnabszesse
Porphyromonas	normale Mundflora; verursacht Zahnabszesse, Gingivostomatitis, Parodontitis, auch Infektionen des tiefen Respirationstrakts, Hirnabszesse
Fusobacterium	normale Mund- und Darmflora; verursacht Infektionen im orofazialen Bereich, in den tiefen Atemwegen und im Bauchraum; beteiligt an Angina Plaut-Vincent

* (nach: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010)

Obligat anaerobe gramnegative Stäbchen

Steckbrief:
- Die obligat anaeroben gramnegativen Stäbchen (**Tab. 4.13**) sind eine sehr pleomorphe Gruppe von geraden oder gebogenen, meist unbeweglichen Stäbchen.
- Eine Kultur ist nur unter strenger Anaerobiose möglich und dauert mindestens 2 Tage.

Klassifikation: Die Vertreter dieser Gruppe gehören alle zur normalen Schleimhautflora des Menschen. Sie kommen in großer Zahl im Darm vor.

Klinik:
- fast ausschließlich endogene Infektionen, mit subkutanem, chronischen Verlauf und häufig nekrotischen Abszessen
- Infektionen in ZNS, Mundhöhle, oberem und unterem Respirationstrakt, Bauchhöhle, Urogenitaltrakt. In diesen Gebieten auch Wundinfektionen nach Bisswunden oder Operationen.

Pathogenese: Infektionen erfolgen fast ausschließlich endogen durch die eigene Flora. Es gibt kaum Virulenzfaktoren. Die Erreger kommen fast immer zusammen mit anaeroben oder fakultativ anaeroben Keimen vor.

Nachweis: Immer in Kultur. Gaschromatografischer Nachweis der anorganischen Säuren, die sich im Medium anhäufen.

Therapie:
- bei nekrotischen Läsionen chirurgische Intervention
- sonst Amoxicillin/Clavulansäure, Clindamycin, Cefoxitin, Imipenem
- bei schweren Infektionen Kombination mit Metronidazol/Fluorochinolon oder Piperacillin/Taxobactam kombiniert mit einem Aminoglykosid
- Resistenzprüfung nur in Ausnahmefällen nötig.

Epidemiologie: Infektionen gehen in der Regel von der eigenen Flora aus. Exogene Infektionen können nach Bissverletzungen auftreten.

Prophylaxe: Zur Prävention postoperativer Infektionen kann eine perioperative Chemoprophylaxe (s. Chirurgie S. B 80) durchgeführt werden.

4.4 Sporenlose grampositive Stäbchen

4.4.1 Corynebakterien

Corynebakterien kommen weit verbreitet in der Umwelt vor. Einige Arten sind apathogene Haut- und Schleimhautbewohner. Medizinisch relevant ist **Corynebacterium diphtheriae** als Erreger der Diphtherie.

Corynebacterium diphtheriae

Steckbrief: C. diphtheriae ist ein schlankes, grampositives Stäbchen mit keulenförmigen Auftreibungen am Ende, die als Polkörperchen dargestellt werden können (**Abb. 4.11**).

Klassifikation: Es gibt 4 **Biovarietäten** von C. diphtheriae. Die Unterscheidung der Varietäten **mitis**, **intermedius** und **gravis** hat klinisch keine Bedeutung. Die Varietät **ulcerans** bildet ein Diphtherietoxin, das dieselbe Wirkung hat wie das klassische Toxin, aber eine andere Antigenstruktur, sodass es im **ELEK-Test** nicht nachgewiesen werden kann.

Klinik: Diphtherie (s. Infektionserkrankungen S. A 502).

Pathogenese: C. diphtheriae bildet ein **Exotoxin** (kodiert von einem Phagen), das aus 2 Untereinheiten A und B besteht. Fragment B bindet an die Zellmembran, Fragment A blockiert nach Eindringen die Proteinbiosynthese und verursacht so den Zelltod. Die Schwere der Krankheit hängt vom Typ der betroffenen Zelle ab.

Gelangt das Toxin in die Blutbahn, entsteht eine **systemische Intoxikation**, die je nach Organbefall (Herz, Niere, Leber, Nerven) unterschiedlich schwer ausfällt.

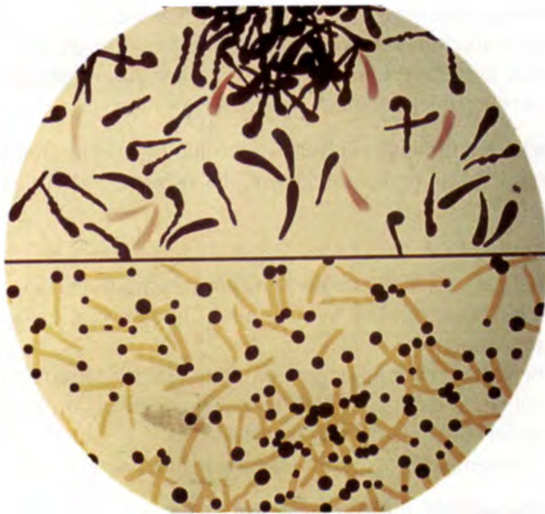


Abb. 4.11 Corynebacterium diphtheriae. Oben: Gram-Färbung. **Unten:** In der Neisser-Färbung erscheinen die Zellen gelb gefärbt, die für C. diphtheriae typischen Polkörperchen schwarz. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Nachweis:

- Erst mikroskopisch, dann kulturell auf **Clauber-Medium**, welches Tellurit und den Indikator „Wasserblau" enthält. Dadurch erscheinen die Kulturen schwarzgrau mit blauem Hof.
- Die Bildung der Keulenform wird in Reinkultur im **Löfflerserum** induziert. Die Polkörperchen lassen sich dann in der Neisser-Färbung nachweisen (**Abb. 4.11**).
- Die Bildung des Toxins wird im **Immundiffusionstest nach Elek** nachgewiesen. Hier können durch die Ausbildung einer Präzipitationslinie zwischen Toxin und Antitioxin positive und negative Stämme bestimmt werden.

Therapie: An erster Stelle steht die **antitoxische Serumtherapie** (**Cave:** Dabei muss mit anaphylaktischen Reaktionen gerechnet werden!). Ergänzend dazu **Penicillin** oder **Makrolide**.

Krankheitsfolgen:

- Die Letalität beträgt 22 %.
- Bei systemischer Intoxikation (s. o.) kann als Spätfolge durch toxisches Kreislaufversagen der Tod eintreten.
- Obstruktion der Atemwege (echter Krupp)
- Caesarenhals
- Akutes Nierenversagen, Polyneuritis

Epidemiologie: Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion. In Mitteleuropa kommt am häufigsten die Rachendiphtherie, in den Tropen die Wunddiphtherie vor.

Prophylaxe: Aktive Immunisierung mit **Totimpfstoff.** Dabei wird zwischen einem monovalenten Impfstoff und einem Kombinationsimpfstoff unterschieden, die erst nach dem 6. Lebensjahr zu Anwendung kommen.

MERKE Der Nachweis von Corynebacterium diphtheriae ist meldepflichtig, ebenso Verdacht auf Diphtherie.

4.4.2 Listerien

Die Gattung Listeria umfasst 6 Arten, von denen aber nur **Listeria monocytogenes** sicher humanpathogen ist. Alle anderen sind apathogen, wenn auch in der Umwelt weit verbreitet.

Listeria monocytogenes

Steckbrief:

- fakultativ anaerobes, grampositives, sporenloses Stäbchen
- bei 20 °C stark, bei 37 °C nicht beweglich.

Klinik:

- **Listeriose** (s. Infektionserkrankungen S. A509)
- Eintrittsort und Immunstatus sind für die Ausprägung der klinischen Erscheinungen verantwortlich. Bei immunschwachen Patienten können **Septikämien** und **Menigoenzephalitiden** auftreten.
- Eine Infektion während der Schwangerschaft führt beim Feten zu einer **Granulomatosis infantiseptica.** Je nach Zeitpunkt der Infektion wird ein Early-onset in der 1. SSW von einem Late-Onset ab der 2. SSW unterscheiden. Folgen können sein Abort, Frühgeburt, Septikämie, Meningits oder geschädigtes Kind (konnatale Listeriose).

Pathogenese: Listerien sind opportunistisch pathogen und vermehren sich intrazellulär. Sie können die Magenpassage überstehen, da sie relativ säureunempfindlich sind. Sie werden durch eine zellvermittelte Immunreaktion abgewehrt. Die Wirtsreaktion prägt das histologische Bild (Granulome). Bei Immunschwäche erfolgt keine Abwehr.

Nachweis: Beweisend ist nur der kulturelle Nachweis. Infizierte können den Erreger über den Stuhl für mehrere Monate ausscheiden. Im Lochialsekret sind Listerien bis zu 2 Wochen nachweisbar. Serologische Untersuchungen sind meist nicht erfolgreich.

Therapie: Ampicillin gilt als Mittel der Wahl; in schweren Fällen kombiniert mit Aminoglykosiden. Auch Erythromycin, Co-trimoxazol und Tetracycline. Über mindestens 14 Tage, da sonst die Gefahr eines Rezidivs besteht.

Epidemiologie: Übertragung in der Regel oral, ausgehend von Lebensmitteln. Bei direktem Tierkontakt auch über die Haut und die Konjunktiven. Während der Schwangerschaft kann eine Infektion auch intrauterin erfolgen.

Prophylaxe: Keine spezifische Prophylaxe bzw. Expositionsprophylaxe möglich. Am besten Rohmilchprodukte meiden, besonders während der Schwangerschaft. Auch Wurstwaren, Räucherfisch, Meeresfrüchte, Eiscreme und rohes Gemüse wurden wiederholt als Infektionsquelle identifiziert.

4.5 Sporenbildende Stäbchen

Sporenbildende Bakterien können eine **stoffwechselinaktive Dauerform** (Endosporen) ausbilden, die sie dazu befähigt, sehr lange Zeiten unter ungünstigen Bedingungen zu überleben. Die Endosporen sind **physikalisch** und **chemisch** extrem **widerstandsfähig** und sind gegen Austrocknung, Hitze (Kochen), Strahlung und Chemikalien (Desinfektionsmittel) weitgehend **resistent**.

Klassifikation: Es gibt 3 humanmedizinisch bedeutsame Gattungen, die Sporen bilden (**Tab. 4.14**).

Nachweis:
- Die Sporen können durch Färbungen nachgewiesen werden.
- In Kultur wachsen die Sporen unter entsprechenden Bedingungen wieder zu vegetativen Bakterien aus.

4.5.1 Bacillus

Steckbrief:
- plumpe, aerobe Stäbchen, die jeweils eine Endospore bilden
- in der Färbung in der Regel grampositiv, wobei die Spore ausgespart bleibt.

Klassifikation: Die Gattung Bacillus umfasst zahlreiche Spezies, von denen nur **Bacillus anthracis** obligat humanpathogen ist. Die anderen sind in der Umwelt weit verbreitet, sind aber entweder nur fakultativ pathogen oder absolut apathogen.

Bacillus anthracis

Steckbrief:
- grampositives, sehr großes (bis zu 10 µm), unbewegliches Stäbchen
- Die Spore ist mittelständig, oval, stark lichtbrechend und jahrzehntelang im Erdboden überlebensfähig.
- Besitzt eine Kapsel aus Polyglutaminsäure, die wichtiger Pathogenitätsfaktor ist.

Klinik: Anthrax (Milzbrand; s. Infektionserkrankungen S. A512).

Pathogenese: Die Infektion erfolgt über kranke Tiere bzw. kontaminierte tierische Produkte, auch über Inhalation sporenhaltiger Stäube. Die Kapsel der Bakterien schützt sie vor Phagozytose. Außerdem bilden sie ein Exotoxin.

Nachweis: Kulturell je nach Lokalisation aus Blut, Stuhl, Sputum. Die serologische Diagnostik spielt eine sehr untergeordnete Rolle.

Therapie: Benzylpenicillin (Penicillin G), alternativ Doxycyclin bzw. Ciprofloxacin.

Krankheitsfolgen: Letalität des Hautmilzbrandes ist gering, für Lungen- und Darmmilzbrand liegt sie bei 50 %.

Epidemiologie: In den Industrieländern ist diese Krankheit nahezu ausgestorben. B. anthracis gilt immer wieder als **potenzielle biologische Waffe**. Der Erreger ist extrem kontagiös.

Prophylaxe: Es gibt einen Totimpfstoff, der nach mehrmaliger Applikation einen Schutz bietet. Kontaktpersonen schützen sich durch stringente Schutzmaßnahmen (Handschuhe, Atemmasken, Schutzkleidung). Der Erreger gehört zur Risikogruppe 3. Das bedeutet, dass nur wenige Speziallabors damit arbeiten dürfen.

MERKE Bereits der **Krankheitsverdacht** auf Milzbrand ist meldepflichtig und erfordert schärfste Sicherheitsmaßnahmen, um eine Ausbreitung der Sporen zu verhindern.

4.5.2 Clostridium

Steckbrief: Clostridien sind sporenbildende, in der Regel grampositive, anaerobe Stäbchen.

Klassifikation: Clostridien kommen ubiquitär im Erdboden vor. Manche Arten gehören zur normalen Darmflora. Medizinisch wichtig sind 4 Arten (**Tab. 4.15**).

Clostridium tetani

Steckbrief:
- längliches, peritrich begeißeltes, sehr bewegliches, grampositives Stäbchen
- in alten Kulturen manchmal gramnegativ
- Die Spore ist rund und bildet sich an einem terminalen Ende. Dies lässt das Bakterium wie einen Trommelschlegel aussehen (**Abb. 4.12**).

Klinik: Tetanus (Wundstarrkrampf; s. Infektionserkrankungen S. A517), Neugeborenentetanus.

Pathogenese: Die Sporen müssen tief in eine Wunde gelangen und dort unter anaeroben Bedingungen auskeimen. Dabei bilden sie das starke Neurotoxin **Tetanospas-**

Tab. 4.14 Endosporenbildende Bakterien und deren humanmedizinische Bedeutung

Gattung	Bedeutung
Bacillus (aerob)	Infektionserreger, Lebensmittelvergifter
Clostridium (anaerob)	Infektionserreger, Lebensmittelvergifter
Thermoactinomyces (aerob)	Atemwegsallergen

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Tab. 4.15 Medizinisch relevante Arten von Clostridium und ihre Bedeutung

Art	Bedeutung
C. tetani	Erreger des Tetanus
C. botulinum	Erreger des Botulismus
C. perfringens	Erreger von Gasbrand und Gasödem
C. difficile	Erreger der pseudomembranösen Kolitis



Abb. 4.12 Clostridium tetani im Lichtmikroskop. Typisch für C. tetani ist die Ausbildung einer terminalen Endospore, welche dem Erreger eine Trommelschlegel- oder Streichholzform gibt. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

min. Das Toxin wird entweder retrograd entlang der Neurone oder über das Blut ins ZNS transportiert. Dort bindet es an Vorderhornzellen im Rückenmark und Hirnstamm.

MERKE Das Toxin gelangt **nicht** in Klein- und Großhirn.

Seine Wirkung besteht in der Blockade der motorischen Endplatten durch Hemmung von Transmitterfreisetzung (Glycin und GABA). Außerdem hemmt es inhibitorische Synapsen in den spinalen Motoneuronen. Dadurch verursacht es eine **Übererregbarkeit der Muskulatur** auf äußere Reize und eine **Erhöhung des Muskeltonus** ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins.

Nachweis:
- unter anaeroben Kulturbedingungen, bleibt aber meist erfolglos
- Diagnose erfolgt klinisch und anamnestisch, Antikörpernachweis ist klinisch irrelevant
- Toxin wird im diagnostischen Tierversuch aus Wundmaterial gewonnen.

Therapie:
- chirurgische Wundtoilette
- intensivmedizinische Betreuung
- Applikation des humanen Hyperimmunserums (z. B. Tetagam)
- Sedierung und Gabe von Muskelrelaxanzien vom Curaretyp
- als Antibiotika Penicillin oder Metronidazol.

Krankheitsfolgen: Letalität beim generalisierten Tetanus 25 % bei jungen Menschen, 55 % bei älteren Menschen. Bei lokalisiertem Tetanus ca. 1,5 %.

Epidemiologie: Inzidenz in den Industrieländern gering, in Entwicklungsländern wesentlich höher.

Prophylaxe: Aktive Schutzimpfung mit Totimpfstoff nach Vollendung des 2. Lebensmonats. Für die Auffrischung gelten folgende Richtlinien:

- **Auffrischung ohne Verletzungsunfälle:** nicht häufiger als im Abstand von 10 Jahren
- **bei Verletzungsfällen:** aktive Auffrischungsimpfung, wenn letzte Impfung mehr als 5 Jahre zurückliegt
- **bei unbekanntem Impfstatus, fehlender oder unvollständiger Grundimmunisierung oder fehlender Auffrischung:** Immunserum und die 1. aktive Impfdosis.

Clostridium botulinum

Steckbrief:
- C. botulinum ist ein großes, grampositives, peritrich begeißeltes Stäbchen.
- Die Spore entsteht subterminal und lässt das Bakterium wie einen Tennisschläger aussehen.

Klassifikation: Die Klassifikation erfolgt nach dem Toxintyp. Es gibt 7 verschiedene Typen (A–G). Für den Menschen sind Typ A, B und E wichtig.

Klinik: Botulismus (s. Verdauungssystem S. A 237).

Pathogenese:
- Beim **lebensmittelbedingten Botulismus** (bedeutendste Form des Botulismus) gelangen die Sporen beim Haltbarmachen von Lebensmitteln in ein anaerobes Milieu (**Konservendosen, Einweckgläser,** aber auch das **Innere von Fleischwaren**). Dort keimen sie aus und bilden Toxine, die mit der Nahrung aufgenommen werden.
- Beim seltenen **Wundbotulismus** gelangen die Sporen tief in die Wunde, keimen dort aus und bilden Toxine.
- Beim **Säuglingsbotulismus** werden die Sporen aufgenommen, die offensichtlich im Darm auskeimen und Toxine bilden können.

Botulinumtoxine (v. a. **Toxin A**) sind die stärksten bekannten Bakteriengifte. Bereits eine Dosis von 10^{-8} g kann für den Menschen tödlich sein. Es ist ein **Neurotoxin** und hemmt die Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte. Es kommt zu **Lähmungserscheinungen** und letztlich durch Paralyse der Atemmuskulatur zum Tod.

Nachweis:
- kulturell unter strikt anaeroben Bedingungen, in der Regel problemlos
- wichtig ist der **Toxinnachweis** aus Serum, Erbrochenem oder asservierten Lebensmittelresten im Tierversuch.

Therapie:
- Intensivmedizinische Betreuung
- möglichst früh Gabe eines **polyvalenten Antitoxins** zur Neutralisierung freier Toxinmoleküle.

Krankheitsfolgen: Die Letalität liegt bei 25–70 %, beim Säuglingsbotulismus unter 1 %.

Epidemiologie: In Deutschland relativ selten (10 Fälle pro Jahr). Bei Verdacht auf Botulismus, Erkrankung und Tod besteht Meldepflicht, genauso wie bei Toxin- und Erregernachweis, wenn ein Hinweis auf eine akute Erkrankung vorliegt.

Prophylaxe: 10-minütiges Kochen oder 30-minütiges Erhitzen der Lebensmittel auf 80 °C zerstört die Toxine.

Clostridium perfringens

Steckbrief:
- C. perfringens ist ein teils unbewegliches, bekapseltes, grampositives, sporenbildendes Stäbchen.
- Die Spore ist oval und bildet sich subterminal ohne Veränderung der Zellgestalt.

Klassifizierung: C. perfringens Typ A verursacht zusammen mit anderen Erregern aus seiner Gattung den Gasbrand (s. Infektionserkrankungen S. A 503). Zu diesen Erregern gehören: C. perfringens, C. histolyticum, C. septicum, C. novyi, C. haemolyticum und C. oedimatiensis. Der wichtigste Erreger ist **C. perfringens**.

Klinik:
- **atoxische Infektion:** lokalisierte, eitrige **Entzündung**, kann fast alle Organe erfassen. **Clostridien-Zellulitis**.
- **Gasbrand/Gasödem:** mit **Toxinämie** und aggressiver **Myonekrose**. Sonderform: **Enteritis necroticans** (Darmbrand; C. perfringens Typ C). Inkubationszeit 5 h, nach weiteren 5 h kann bereits der Tod eintreten.
- **Lebensmittelvergiftung**: Eine sehr hohe Keimzahl in Lebensmitteln kann zu einer Intoxikation mit Toxin A führen.

Pathogenese:
- Die Sporen keimen unter anaeroben Bedingungen aus und bilden nekrotisierende Toxine. Nekrotisches Gewebe dient als Nährstoff, wobei CO_2 entsteht.
- **Exogene Infektionen** resultieren immer aus erdverschmutzten Wunden. **Endogene Infektionen** beginnen meist im Darm, v. a. bei Patienten mit Kolonkarzinom, anderen Grundkrankheiten oder einer Immunschwäche.
- Bei C. perfringens lassen sich 5 Typen unterscheiden (A–E). Durch Bildung verschiedener Toxine können weitere Subtypen spezifiziert werden. Die für den Menschen pathogenen Typen sind **Typ A** und **Typ C**.
- Die großen letalen Toxine sind alpha-Toxin (Lecithinase), beta-Toxin, epsilon-Toxin und iota-Toxin.

Nachweis:
- Die Diagnose muss klinisch gestellt werden, da die Anzucht des Erregers nicht abgewartet werden kann (Cl. perfringens mit Doppelzonenhämolyse).
- Mikroskopischer Nachweis, oft zusammen mit anderen Erregern.

Therapie: Das Infektionsgebiet muss durch **chirurgische Intervention** weit eröffnet werden, damit Sauerstoff eintreten kann. Unterstützung mit **Penicillin** (hochdosiert). Hyperbare Sauerstofftherapie.

Krankheitsfolgen: Auch bei optimaler Therapie liegt die Letalität bei 40–60 %. Evtl. muss amputiert werden.

Epidemiologie: Die Krankheit ist selten.

Prophylaxe: Sterile Wundversorgung, sterile Operationstechnik.

Clostridium difficile

Steckbrief:
- grampositives, sporenbildendes, peritrich begeißeltes, bewegliches Stäbchen
- Die ovale Spore wird subterminal oder terminal gebildet.

Klinik: Pseudomembranöse Kolitis (s. Verdauungssystem S. A 237).

Pathogenese: C. perfringens bildet 2 Toxine. **Toxin A** ist ein Zytotoxin und schädigt die Zellen des Kolons. **Toxin B** ist ein Enterotoxin, das den Elektrolyttransport stört und zu Flüssigkeitsverlust und Funktionsstörungen des Darms führt. Ist die natürliche Darmflora geschwächt (z. B. durch eine Antibiotikatherapie), kann der Erreger überhand nehmen und die Toxinwirkung tritt ein.

Nachweis: Kulturell aus Stuhl, der kulturelle Nachweis ist aber nicht unbedingt aussagekräftig, das bis zu 5 % der gesunden Erwachsenen Träger des Erregers sind. Wichtig ist der **Nachweis von Toxin** aus bakterienfreiem Stuhlfiltrat. Immunologisch kann das Antigen nachgewiesen werden.

Therapie: Bei einer Assoziation mit einer Antibiotikatherapie ist diese abzusetzen. In schweren Fällen Gabe von Metronidazol oder Vancomycin (oral).

Epidemiologie: Bei geschädigter Darmflora können C. difficile den Dickdarm besiedeln. Die kann zu nosokomialen Infektionen führen. Kinder haben bis zu 50 % C. difficile im Stuhl.

Prophylaxe: Erkrankte sollten isoliert werden, damit sie keine Gefahr für andere sind. Da die normalen Desinfektionsmittel auf Alkoholbasis gegen Sporen nicht wirken, muss mit **Peroxiden** desinfiziert werden. Gründliches **Händewaschen**.

4.5.3 Thermoactinomyces

Thermoactinomyces ist ein grampositives Stäbchen, das nicht wirklich als Infektionserreger in Betracht kommt. Es kann bei Allergikern Rhinitis, Bronchitis oder Pneumonien auslösen.

4.6 Mykobakterien

Steckbrief:
- unbewegliche, sporenlose Stäbchen mit einem hohen Lipidanteil in der Zellwand, der keine wässrigen Färbelösungen annimmt (schlechte Gram-Anfärbbarkeit).
- Werden auch **säurefeste Stäbchen** genannt, da sie – einmal angefärbt – sich auch mit Säure nicht mehr entfärben lassen.

Klassifikation: Es gibt zahlreiche humanpathogene Arten. Zu ihnen gehören die Erreger der Tuberkulose und der Lepra (**Tab. 4.16**).

Tab. 4.16 Humanpathogene Mykobakterien (Mycobacterium sp.) und ihre Bedeutung

Art	Erreger von
Tuberkuloseerreger	
M. tuberculosis	hat die größte Bedeutung unter den Tuberkuloseerregern!
M. africanum	wahrscheinlich Variante von M. tuberculosis, in Afrika weit verbreitet
M. bovis (mit 2 Subspezies)	bovine Tuberkulose, Übertragung von Rind auf Mensch, hauptsächlich in der Dritten Welt
M. microti	verursacht Tuberkulose bei der Wühlmaus, kann von dort auch den Menschen erreichen
M. leprae	Lepra
Nichttuberkulöse Mykobakterien (MOTT = mycobacteria other than tuberculosis)	
M. avium	lokale Lymphadenitis bei Kindern und Jugendlichen disseminierte Infektionen bei AIDS-Patienten
M. intracellulare	lokale Lymphadenitis bei Kindern und Jugendlichen disseminierte Infektionen bei AIDS-Patienten
M. chelonae	opportunistische Infektionen (verletzungsbedingt oder durch invasive Verfahren eingebracht)
M. fortuitum	opportunistische Infektionen, insbesondere von Knochen, Sehnen, Gelenken (verletzungsbedingt oder durch invasive Verfahren eingebracht) disseminierte Infektionen bei Immunsupprimierten
M. kansasii	Infektionen von Knochen, Sehnen, Gelenken Lungeninfektionen verruköse Papeln und Plaques, Ulzerationen
M. genavense	disseminierte Infektionen bei immunkompromittierten Patienten
M. marinum	Infektionen der Haut und Weichteile (wächst nur > 30 °C), Ulzerationen
M. ulcerans	Infektionen der Haut und Weichteile, Erreger des tropischen Buruli-Ulkus
M. paratuberculosis	Morbus Crohn?
M. xenopi	Lungeninfektionen

Nachweis:
- Direkter Nachweis erfolgt mit Spezialfärbungen (Ziehl-Neelsen-Färbung).
- Für die Diagnose ist Anzucht nötig. Man unterscheidet dabei zwischen langsam und schnell wachsenden Mykobakterien.
- Nachweis auch über PCR möglich.

4.6.1 Tuberkuloseerreger

Steckbrief:
- langsam wachsende Mykobakterien mit einer Verdopplungszeit von 24 h (→ 8 Wochen Kultivierung für Nachweis!)
- Weitgehend unempfindlich gegen chemische und physikalische Noxen und resistent gegen die meisten Antibiotika. Verantwortlich dafür ist u. a. der hohe Lipidgehalt der Zellwand.

Klassifizierung: Zu den Erregern der menschlichen Tuberkulose gehören 4 Spezies (**Tab. 4.16**).

Klinik: Tuberkulose (s. Infektionserkrankungen S. A 519).

Pathogenese: Aufgrund ihres hohen Lipidanteils in der Zellwand und ihrer langsamen Vermehrungsrate sind Mykobakterien nicht immunogen. Beim Eindringen lösen sie deshalb keine Reaktion des Immunsystems aus. Sie werden von Gewebsmakrophagen aufgenommen und in tiefere Organe verschleppt. In den Makrophagen können sich die Erreger auch vermehren. Erst eine Aktivierung der Makrophagen durch T-Lymphozyten führt zur Zerstörung der phagozytierten Mykobakterien.

MERKE Die immunologische Reaktion des Körpers ist rein zellulär. Die humorale Antwort hat keine Bedeutung, auch wenn gegen einige Antigene des Erregers Antikörper gebildet werden.

Typisch ist die sog. **Tuberkelbildung**: verschmolzene, mehrkernige Makrophagen, die von Epitheloidzellen (Langerhans-Riesenzellen), Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und Fibroblasten umgeben sind. Im Zentrum des **Granuloms** entsteht eine **verkäsende Nekrose**, die durch Kalziumablagerungen **verkalken** kann.

90 % aller Infektionen mit M. tuberculosis verlaufen **asymptomatisch**. Die normale Immunabwehr kann aber den Erreger nicht vollständig eliminieren, sodass Erreger lebenslang persistieren können. Sobald eine Immunschwäche eintritt, erfolgt eine **endogene Exazerbation**.

Bei einer massiven Freisetzung von Erregern durch nekrotische Herde nach außen spricht man von einer **offenen Tuberkulose**.

Nachweis:
- Nachweis durch Spezialfärbungen, wobei ein **negativer Befund** der mikroskopischen Untersuchung **Tuberkulose nicht ausschließt**! Evtl. bronchoalveoläre Lavage (BAL).
- Diagnose erfolgt ausschließlich durch den Nachweis in Kultur. Dieser ist aufwendig und dauert 2–4 Wochen.
- Ein Schnellnachweis im Sputum und anderen Proben erfolgt über PCR.
- **indirekter Nachweis:** Dabei werden T-Lymphozyten, die das Tuberkelantigen erkennen, entweder durch Injektion von Tuberkulin an der Hautoberfläche (**Tuberkulintest**) oder in vitro (ELISPOT) nachgewiesen.

Therapie:
- Erfolgt unkonventionell durch Kombination verschiedener Medikamente über mehrere Monate hinweg (s. Infektionserkrankungen S. A 523).
- Spätestens bei Therapieversagen muss ein Antibiogramm der Isolate erstellt werden.

Krankheitsfolgen: Bei 99 % der Infizierten entwickelt sich eine verzögerte „Empfindlichkeit", die auf einer zellulären Immunisierung beruht.

Prophylaxe:
- Kranke mit offener Tuberkulose müssen isoliert werden.

- Eine Impfung mit **Lebendimpfstoff** aus attenuierten Mykobakterien (**BCG-Impfstoff**) verleiht eine partielle Immunität. Diese Impfung wird von der STIKO seit 1998 nicht mehr empfohlen.
- Die Impfung muss **streng intrakutan** erfolgen, um größere Schäden zu vermeiden. Sie darf nur bei **tuberkulinnegativen** Personen durchgeführt werden.
- Geimpft werden sollten Kinder, die direkt von einer Infektion bedroht sind oder die konkret indirekt bedroht sind (z. B. kommen die Eltern aus einem Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz).
- Die Impfung ist **kontraindiziert** bei:
  - Neugeborenen unter 2500 g
  - jeder Art von Immunschwäche
  - akuten Erkrankungen jeder Art.
- Die erfolgreiche Impfung führt zur Tuberkulinreaktion, sodass der Tuberkulintest bei BCG-geimpften Personen nicht zur Diagnose verwendet werden kann. Da heute bei Jugendlichen unter 20 Jahren nur bei 8–20% eine positive Tuberkulinreaktion zu erwarten ist, gewinnt der Test wieder an Bedeutung.

MERKE Mikroskopischer Nachweis im Sputum, Erkrankung an und Tod durch Tuberkulose sind meldepflichtig.

4.6.2 Mycobacterium leprae

Steckbrief: M. leprae unterscheidet sich von anderen Mykobakterien dadurch, dass es außer in Fußsohlen von immungeschwächten Mäusen und Ratten und im Gürteltier (Armadillo) nicht kultiviert werden kann.

Klinik: Lepra (s. Infektionserkrankungen S. A 507).

Nachweis: Nicht in Kultur möglich. Deshalb sind der **klinische Befund** und der **mikroskopische Nachweis** als **säurefestes Stäbchen** von großer Bedeutung. Sicherer ist der Nachweis über **spezifische PCR.**

Der Lepromintest gibt bei Leprakranken einen Hinweis auf die Stärke der Immunreaktion.

Therapie: Kombination von Clofacimin, Rifampicin und Dapson.

Epidemiologie: In den Industrieländern ist Lepra ausgerottet. In den Entwicklungsländern gibt es ca. 1 Mio. Erkrankte. Da die Krankheit nicht besonders kontagiös ist, ist es **nicht** nötig, die Kranken zu isolieren. Kontaktpersonen sollten regelmäßig getestet werden. Der Mensch stellt das einzige relevante Erregerreservoir dar.

Prophylaxe: Ein Schutz durch eine BCG-Impfung (s. o.) ist umstritten.

4.6.3 Andere Mykobakterien (MOTT)

Steckbrief: Mykobakterien, die weder Tuberkulose noch Lepra erregen, werden als nichttuberkulöse Mykobakterien bezeichnet (**Tab. 4.16**).

Klassifikation und Klinik: Siehe **Tab. 4.16.**

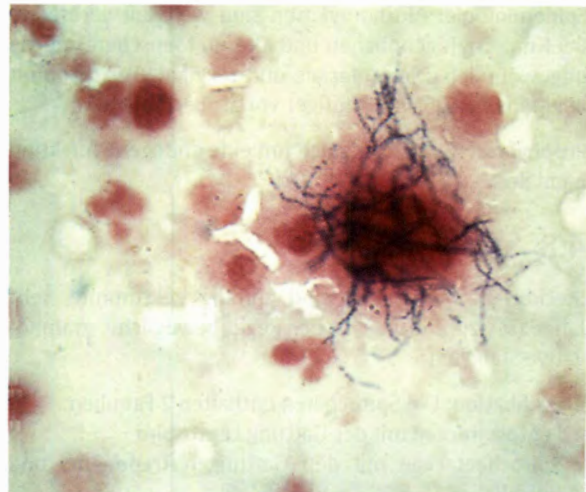


Abb. 4.13 **Actinomyces israelii.** Typische Drusenbildung. Die Bakterien sind durch Gram-Färbung sichtbar gemacht. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Nachweis: Nur in Kultur.

Therapie: MOTT sind oft unempfindlich gegen Antituberkulotika. Kombinationen von bis zu 6 Chemotherapeutika sind die Regel.

Epidemiologie: Die Infektion erfolgt meist über infizierte Tiere. Selten von Mensch zu Mensch.

4.7 Aktinomyzeten

Steckbrief:
- obligat anaerobe, grampositive Bakterien
- Sie gehören zur Normalflora des Menschen und besiedeln Schleimhäute, vorwiegend in der Mundhöhle.

Klassifikation: Es sind 6 für den Menschen pathogene Arten bekannt. Die wichtigste davon ist **Actinomyces israelii.** Sie verursacht 90 % aller Actinomyces-Infektionen.

Klinik: Aktinomykose (Strahlenpilzerkrankung; s. Infektionserkrankungen S. A 496).

Pathogenese: Aktinomykosen sind beim Menschen immer **Mischinfektionen,** bei denen Anaerobier und fakultative Anaerobier das Milieu zur Verfügung stellen. Es entstehen **lokale Eiterungen, Fistelbildungen** und **tumorartige Wucherungen.**

Nachweis:
- kulturell aufwendig und langwierig
- typische **Drusen:** Ansammlungen von Bakterien, die von Lymphozyten umgeben sind und eine filamentöse Struktur ausbilden (**Abb. 4.13**)
- Transport des Untersuchungsmaterials immer unter **anaeroben Bedingungen.**

Therapie: Chirurgische und chemotherapeutische Intervention. Es muss auch die **Begleitflora bekämpft** werden. Mittel der Wahl ist eine Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure.

Epidemiologie: Aktinomykosen sind weltweit verbreitet. Bei Kindern, Jugendlichen und älteren Menschen sind sie ungewöhnlich. Die orofaziale und zervikale Form kommt bei Männern 2,5-mal häufiger vor als bei Frauen.

Prophylaxe: Keine, da es sich um eine endogene Infektion handelt.

4.8 Spirochäten

Steckbrief: Spirochäten sind spiralig gekrümmte, sehr lange (bis zu 250 µm), in der Regel bewegliche, gramnegative Stäbchen.

Klassifikation: Die Spirochäten enthalten 2 Familien:
- **Leptospiraceae** mit der Gattung **Leptospira**
- **Spirochaetaceae** mit den Gattungen **Treponema** und **Borrelia.**

4.8.1 Leptospira

Steckbrief: Leptospiren sind sehr feine, bewegliche Spirochäten von 10–20 µm Länge.

Klassifikation: Die einzige humanmedizinisch wichtige Art ist **Leptospira interrogans**. Sie besteht aus 18 Serogruppen mit 124 Serovaren. Die Wichtigsten davon sind L. icterohaemorrhagiae, L. canicola, L. bataviae, L. pomona.

Klinik: Leptospirosen (s. Infektionserkrankungen S. A 508): **Morbus Weil**, Canicola-Fieber, Feld-Schlamm-Erntefieber, Schweinehüterkrankheit.

Pathogenese: Die Infektion erfolgt im direkten Kontakt mit Tieren oder indirekt durch mit erregerhaltigem Tierurin kontaminiertes Wasser. Der Erreger gelangt durch kleinste Hautläsionen oder intakte Konjunktivalschleimhaut in den Körper.

Nachweis: Im septischen Stadium durch **Dunkelfeldmikroskopie** (**Abb. 4.14**) oder PCR. In der 2. Woche kann der Erreger aus frischem Urin isoliert werden. Kulturelle und serologische Nachweise werden im Speziallabor gemacht.

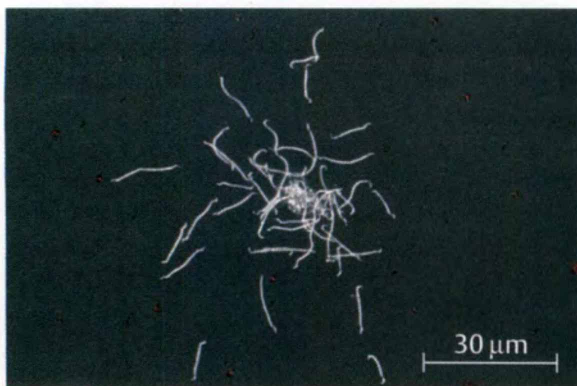


Abb. 4.14 **Leptospira interrogans.** Serogruppe L. icterohaemorrhagiae im Dunkelfeld. [aus: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010]

Therapie: Mittel der Wahl sind **Penicillin** oder **Tetrazykline**. Die Therapie sollte vor dem 5. Krankheitstag beginnen, da danach kaum mehr eine Beeinflussung möglich ist.

Epidemiologie: Die Übertragung erfolgt immer vom Tier auf den Menschen, nicht von Mensch zu Mensch (**Anthropozoonose**). Pro Jahr in Deutschland ca. 60 Erkrankungen (meist Männer über 60 Jahre).

Prophylaxe: Vermeidung von Feuchtigkeitskontakt durch Schutzkleidung für gefährdete Personen (Kanalarbeiter, Tierpfleger, Klärwerkarbeiter etc.).

MERKE Der Nachweis von Leptospira interrogans und der Tod an Leptospirose sind meldepflichtig.

4.8.2 Treponema

Steckbrief: Treponemen sind dünne, 5–20 µm lange spiralige Bakterien. Bewegen sich in Flüssigmedium rotierend und gelegentlich undulierend fort.

Klassifikation: Siehe **Tab. 4.17**.

Treponema pallidum subsp. pallidum

Klinik: Lues (Syphilis; s. Infektionserkrankungen S. A510).

Pathogenese: Die Übertragung erfolgt immer über direkten Kontakt, meist beim Geschlechtsverkehr. Der Erreger tritt über kleinste Läsionen in der scheinbar gesunden Haut und Schleimhaut in den Körper ein. Eine Sonderform der Übertragung ist die diaplazentare Übertragung des Erregers (**Lues connata**).

Nachweis: Treponema pallidum ist in vitro praktisch nicht kultivierbar. Während der **hochkontagiösen Phasen** kann der Erreger direkt mikroskopisch im Dunkelfeld nachgewiesen werden. Dieser Nachweis kann falsch positiv sein, da auch **apathogene Treponemen** vorkommen können!

Für einen serologischen Nachweis stehen zahlreiche Tests zur Verfügung.
- **TPHA-Test** (Treponema-pallidum-Hämagglutinationstest) bzw. **TPPA-Test** (T. pallidum-Partikel-Agglutinationstest):
  - Als Antigen dienen Proteine und Polysaccharide eines spezifischen T.-pallidum-Stammes. Sie führen

Tab. 4.17 **Die wichtigsten humanpathogenen Treponemen***

Spezies	Vorkommen	Krankheit
T. carateum	Hautläsionen	Pinta
T. pallidum ssp. pallidum	Hautläsionen und innere Organe	Lues (Syphilis)
T. pallidum ssp. endemicum	Hautläsionen	Bejel
T. pallidum ssp. pertenue	Hautläsionen	Frambösie
T. vincentii	Mundhöhle	Plaut-Vincent-Angina

* (nach: Hof, Dörries. Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

bei Kontakt mit Antikörpern zu makroskopisch sichtbarer Agglutination und werden 2–3 Wochen nach der Infektion positiv.
- Geeignet als **Suchtest**, da die positive Reaktion sehr lange erhalten bleibt.

- **FTA-Abs-Test** (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorbens-Test):
  - Antikörper im Serum werden über Fluoreszenzmarkierung nachgewiesen.
  - Dient zur **Sicherung der Diagnose** bei positivem TTPA- bzw. TPHA-Test.
- **19S-FTA-IgM-Test:**
  - Nachweis spezifischer IgM-Antikörper gegen T. pallidum.
  - Sichert die **Diagnose Neuinfektion**.
- **Western-Blot-IgM-Test**: Nachweis der IgM-Antikörper im Western-Blot
- **VDRL-Mikroflockungsreaktion** (Venereal Disease Research Laboratory):
  - Nachweis von Antikörpern (**Reagine**) gegen Phospholipide, die im Verlauf der Krankheit freigesetzt werden
  - Kann in bis zu 0,2 % der Fälle **falsch positives Ergebnis** liefern, da Reagine unspezifisch sind und auch bei anderen Krankheiten auftreten. Kann aber gut zur **Verlaufskontrolle** einer Luestherapie eingesetzt werden.

Therapie: Mittel der Wahl ist **Benzylpenicillin.** Dabei kann eine **Jarisch-Herxheimer-Reaktion** (bedingt durch Freisetzung bakteriellen Endotoxins bei Zerfall der Treponemen) auftreten. Eine Gabe von **Kortikosteroiden** verringert diese Gefahr.

Krankheitsfolgen: Siehe Infektionserkrankungen S. A510.

Epidemiologie: Weltweite Verbreitung. Der einzige Wirt ist der Mensch.

Prophylaxe: Auffinden der primären Quelle der Infektion. Infizierte sollten nicht blutspenden, nicht fremde Kinder stillen oder Muttermilch an andere weitergeben.

MERKE Jeder erstmalige Nachweis des Erregers ist meldepflichtig, ebenso der Krankheitsverdacht, die Erkrankung und der Tod an Syphilis.

Andere Treponemen

Treponema pallidum subsp. endemicum

- **Klinik:** Erreger von **Bejel** (endemische Syphilis, nicht venerische Syphilis), Übertragung durch Schmierinfektion
- **Nachweis:** serologische Syphilisreaktionen fallen positiv aus
- **Therapie:** Antibiotikum der Wahl ist **Benzylpenicillin,** keine Resistenzbildung.
- **Epidemiologie:** Verbreitung endemisch in Gebieten Asiens und Afrika, im östlichen Mittelmeerraum und auf dem Balkan, tritt unter schlechten hygienischen Bedingungen auf.

Treponema pallidum subsp. pertenue

- **Klinik:** Erreger der **Frambösie** (chronische Krankheit mit Epidermisproliferationen und Ulzerationen), Übertragung durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch
- **Nachweis:** serologische Syphilisreaktionen fallen positiv aus
- **Therapie:** Antibiotikum der Wahl ist **Benzylpenicillin.**
- **Epidemiologie:** Verbreitung endemisch in feuchtwarmen Gebieten Amerikas, Afrikas und Asiens tritt unter schlechten hygienischen Bedingungen auf

Treponema cerateum

- **Klinik:** Erreger der **Pinta** (ausheilende Hautläsionen, die zu typischen fleckenförmigen Hautarealen führen), Übertragung durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch
- **Nachweis:** serologische Syphilisreaktionen fallen positiv aus
- **Therapie:** Antibiotikum der Wahl ist **Benzylpenicillin.**
- **Epidemiologie:** Verbreitung endemisch in Mittel- und Südamerika.

Treponema vincentii

- **Steckbrief:** normaler Bewohner der Mundschleimhaut
- **Klinik:** zusammen mit Fusobakterien Erreger der **Plaut-Vincent-Angina** (meist einseitige Tonsillitis)
- **Nachweis:** direkt mikroskopisch
- **Therapie:** Antibiotikum der Wahl ist **Benzylpenicillin.**

4.8.3 Borrelien

Steckbrief:
- lange (bis 20 µm), mikroaerophile, gramnegative Spirochäten mit 3–10 Windungen, die sich rotierend fortbewegen
- Sie können mit Giemsa angefärbt werden und im Dunkelfeld oder Phasenkontrast beobachtet werden.

Klassifikation: Siehe **Tab. 4.18**.

Klinik: Rückfallfieber, Lyme-Krankheit (s. Infektionserkrankungen S. A496).

Pathogenese: Die Übertragung erfolgt durch Läuse oder Zecken.

Erreger des Rückfallfiebers

Pathogenese: Das Rückfallfieber wird durch die **Kleiderlaus** (**B. recurrentis**, Läuserückfallfieber) bzw. durch die **Lederzecke** (**B. duttonii**, Zeckenrückfallfieber) übertragen.
- **B. recurrentis**: Der Erreger gelangt mit dem Biss der Laus durch die Haut in den Körper. Durch Veränderungen seiner Antigenstrukturen entzieht sich der Erreger dem Immunsystem und verursacht so die rezidivierenden Fieberschübe.
- **B. duttonii**: Der Erreger gelangt durch den Stich der Zecke in den Organismus. Er streut lymphogen und hämatogen und befällt parenchymatöse Organe, in denen er sich vermehrt.

Tab. 4.18 Humanmedizinisch bedeutsame Borrelien

Art	Überträger	Verbreitung	typisches klinisches Bild
Erreger des Rückfallfiebers			
B. recurrentis	Pediculus humanus (Kleiderlaus)	Afrika, Südamerika	systemische Infektion
B. duttonii	Ornithodoros moubati (Lederzecke)	Afrika	systemische Infektion
Erreger der Lyme-Krankheit (Genotypen von B. burgdorferi sensu lato)			
B. burgdorferi sensu stricto	Ixodes (Schildzecke)	Nordamerika, Europa	Arthritis
B. garinii	Ixodes (Schildzecke)	Europa, gemäßigte Klimazonen Asiens	Neuritis
B. afzelii	Ixodes (Schildzecke)	v. a. Europa	Dermatitis

Nachweis: Während der Fieberschübe direkt mikroskopisch aus dem Blut.

Therapie: Tetrazyklin (Doxycyclin), alternativ Erythromycin.

Krankheitsfolgen: Letalität unbehandelt bis zu 40% (Läuserückfallfieber) bzw. 2–5% (Zeckenrückfallfieber).

Epidemiologie: Siehe **Tab. 4.18**. Das Läuserückfallfieber ist nur noch bei schlechten Hygienebedingungen bedeutsam.

Erreger der Lyme-Krankheit

Pathogenese:
- Die Erreger der Lyme-Krankheit sind die 3 Arten **B. burgdorferi sensu stricto, B. garinii** und **B. afzelii**.
- Sie gelangen durch einen **Zeckenstich** in den Körper. Oberflächenproteine der Borrelien dienen der Adhäsion an Wirtszellen und induzieren gleichzeitig die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.
- Borrelien können jahrelang geschützt durch Kollagenfasern oder in Phagozyten im Wirt überleben.
- Sie können sich durch Variation ihrer Antigene der Immunreaktion des Wirts entziehen.

Nachweis: Serologischer Antikörpernachweis: Screening-Verfahren zum Nachweis von Antikörpern im IgM- und IgG-Bereich, Bestätigungstests mittels Westernblot. Bei Neuroborreliose Nachweis intrathekal gebildeter Antikörper.

Therapie: Mittel der Wahl sind **Tetrazykline**. Alternativ **Ampicillin** oder **Erythromycin**. Bei Spätmanifestation **Ceftriaxon**. Eine möglichst frühzeitige und stadiengerechte Antibiotikagabe ist wichtig.

Krankheitsfolgen: Möglichkeit eines chronischen Stadiums (Stadium 3): Lyme-Arthritis, Acrodermatitis chronica atrophicans, chronische Enzephalomyelitis (sehr selten). Jarisch-Herxheimer-ähnliche Reaktionen treten bei ca. 14% der Behandelten unmittelbar nach Therapiebeginn auf.

Epidemiologie: Weltweites Vorkommen (**Tab. 4.18**).

Prophylaxe: Es gibt keine sichere Prophylaxe, möglichst Exposition vermeiden.

MERKE Es besteht Meldepflicht, in einigen Bundesländern erweiterte Meldepflicht.

4.9 Mykoplasmen

Steckbrief: Mykoplasmen sind die kleinsten in zellfreiem Medium kultivierbaren Bakterien. Sie zeichnen sich durch eine Reihe von Besonderheiten aus:
- Sie besitzen **keine Zellwand** und haben deshalb keine definierte Form (können als Kugeln, Tropfen, Ringe usw. auftreten).
- Ihr Hauptlipid in der Zellmembran ist **Cholesterin**. Es muss von außen zugeführt werden, da Mykoplasmen es nicht selbst synthetisieren können.
- Sie **passieren Bakterienfilter** (0,45 µm) aufgrund ihrer geringen Größe und ihrer flexiblen Form.
- Sie haben keine eigene Nukleotid- und Aminosäuresynthese, keinen Zitatzyklus und bilden weder Katalase noch Peroxidase.

Klassifikation: Die humanmedizinisch relevanten Gattungen der Mykoplasmen sind **Mykoplasma** und **Ureaplasma**.

Nachweis: In Kultur auf cholesterinhaltigem Medium.

4.9.1 Mycoplasma pneumoniae

Klinik: Pharyngitis, Tracheobronchitis, Husten, atypische Pneumonie.

Pathogenese: M. pneumoniae ist sehr **kontagiös**. Die Übertragung erfolgt durch **Tröpfcheninfektion**. Der Erreger zerstört das Flimmerepithel der Bronchien durch Anheftung und stimuliert durch **Superantigene** T-Lymphozyten zur **Zytokinfreisetzung**. Durch Antigene, die körpereigenen Substanzen ähnlich sind, werden **Autoimmunphänomene** hervorgerufen. M. pneumoniae produziert Wasserstoffperoxid.

Nachweis:
- Kultureller Nachweis ist aufwendig und gehört nicht zur Routine.
- Direktnachweis durch **DNA-Hybridisierung** oder **PCR** mithilfe kommerzieller Testkits
- Nachweis von Antikörpern durch **KBR** (Komplementbindungsreaktion).

Therapie: Tetrazyklin oder Makrolide.

Krankheitsfolgen: Prognose allgemein gut. Es gibt ein breites Spektrum an Folgekrankheiten, welche aber eher selten auftreten: Erkrankungen des ZNS, Karditiden, Pankreatitis, Erythema nodosum, Otitis media, Arthrithiden u. a. Der Zusammenhang mit einer Infektion ist nicht bei allen gesichert.

Epidemiologie: Am häufigsten befallen werden Schulkinder und junge Erwachsene.

Prophylaxe: Spezielle Prophylaxe gibt es nicht.

4.9.2 Urogenitalmykoplasmen

Urogenitalmykoplasmen verursachen ca. 40 % aller **nicht gonorrhischen Urethritiden** (NGU). Die häufigste Art unter ihnen ist **Ureaplasma urealyticum**. Andere sind Mycoplasma hominis, M. genitalium und M. fermentans. Urogenitalmykoplasmen können auch bei Gesunden als Bestandteil der Normalflora des Urogenitalbereichs vorkommen.

Nachweis: Diagnostisch spielt die Serologie keine Rolle. Kulturell mit Spezialnährböden möglich.

Therapie: Hierbei ist zu beachten, dass M. homini **resistent** ist gegen Erythromycin und U. urealyticum gegen Lincomycin.

4.10 Obligate Zellparasiten

4.10.1 Rickettsia

Steckbrief: Rickettsien sind pleomorphe, unbewegliche, kurze oder kokkoide Stäbchen, die im Wirt obligat **intrazellulär** leben.

Klassifikation: Siehe **Tab. 4.19**. Die früher zu den Rickettsien zählenden Coxiellen und Ehrlichien werden heute als eigene Gattungen betrachtet.

Klinik: Siehe **Tab. 4.19** und Infektionserkrankungen S. A514.

Pathogenese: Rickettsien werden durch **Arthropoden** übertragen. Sie befallen die **Endothelzellen** der kleinen Blutgefäße und vermehren sich dort. Nach Zerstörung der Zellen gelangen sie ins Blut und können sich so **schubweise** weiterverbreiten.

Nachweis:
- Antikörpernachweis im Serum mit der **Weil-Felix-Reaktion:** Bestimmte Antigene der Rickettsien sind mit Antigenen von Proteus identisch und können deshalb kreuzreagieren. So können mit Patientenserum gegen Proteus die Rickettsien serologisch nachgewiesen werden.
- Mit gruppenspezifischen Antigenen kann eine **Komplementbindungsreaktion** als Nachweis erfolgen.

Epidemiologie: Siehe **Tab. 4.19** und Infektionserkrankungen S. A515.

4.10.2 Coxiella burnetii

Steckbrief: Coxiella burnetii ist ein gramnegatives Bakterium mit einer LPS-haltigen äußeren Membran.

Klinik: Q-Fieber (s. Infektionserkrankungen S. A515).

Pathogenese: Das Q-Fieber wird durch Kontakt mit **Tieren**, infiziertem Tiergewebe oder auch Milch übertragen. Der Erreger breitet sich als **Aerosol** oder an **Staub** gebunden aus und gelangt so in die **Lunge**, wo sich die inhalierten Erreger in den Endästen der Bronchien vermehren. In manchen Patienten kann der Erreger jahrelang **symptom-**

Tab. 4.19 Humanpathogene Arten von Rickettsia*

Art	Krankheit	Überträger	Erregerreservoir	Vorkommen
Fleckfiebergruppe				
R. prowazekii	klassisches Fleckfieber	Läuse	Mensch, Ziege, Schaf, Flughörnchen	Mittel,- Südamerika, Afrika
R. typhi	murines Fleckfieber	Rattenfloh	Ratte	weltweit
R. canada	Fleckfieber (selten!)	Zecken	Kaninchen	Nordamerika
Zeckenbissfieber-Gruppe				
R. akari	Rickettsienpocken	Milben	Mäuse, Ratten	Nordamerika (Ostküste), Afrika, Korea, Russland
R. australis	Queensland-Zeckenbissfieber	Zecken	kleine Beuteltiere	Australien
R. conorii	Fièvre boutonneuse, Mittelmeerfleckfieber	Zecken	wilde Nagetiere	Mittelmeerraum, Vorderer Orient, Indien, Afrika
R. rickettsii	Rocky Mountain spotted Fever	Zecken	Nagetiere, Hunde	Amerika
Tsutsugamushi-Fieber-Gruppe				
R. tsutsugamushi	Japanisches Fleckfieber	Milben	Nagetiere, Vögel	Indien, Ostasien, Nordaustralien

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

los persistieren und dann schlagartig durch vehemente Vermehrung die Krankheit auslösen.

Nachweis: Erfolgt serologisch mit ELISA, KBR oder IFT (Immunfluoreszenztest).

Therapie: Tetrazykline über mehrere Monate.

Krankheitsfolgen: Die Letalität liegt unter 1 %. Seltene, jedoch lebensbedrohliche Komplikationen sind Myokarditis, Endokarditis und Hepatits.

Epidemiologie: Vorkommen weltweit außer in Neuseeland und der Antarktis. Coxiella ist extrem widerstandsfähig gegen Umwelteinflüsse und kann deshalb wochen- bis monatelang im Staub überleben. Erregerreservoir sind die Nutztiere Schafe, Ziegen, Rinder, aber auch kleine Beuteltiere.

Prophylaxe:
- Da der Erreger extrem kontagiös ist, wird für Arbeiten im Labor eine Genehmigung benötigt.
- Bei Exposition (Schlachthöfe, Landwirtschaft) sollte ein Mundschutz getragen werden.
- Grundsätzlich keine rohe Milch trinken, da auch gesunde Tiere Ausscheider sein können.

MERKE Der direkte oder indirekte Nachweis von Coxiella burnetii ist meldepflichtig, wenn ein Hinweis auf akute Infektion besteht.

4.10.3 Chlamydia

Steckbrief:
- sehr klein (0,2 µm)
- obligat intrazellulär, da sie auf die Lieferung von ATP durch die Wirtszelle angewiesen sind
- kein Peptidoglykansakkulus
- besitzen ein Lipopolysaccharid als Antigen.

Klassifikation: Es gibt 3 Arten, die in 2 Gattungen eingeteilt werden.
- Chlamydia trachomatis
- Chlamydophila pneumoniae (früher Chlamydia pneumoniae)
- Chlamydophila pittsaci (früher Chlamydia psittaci).

Pathogenese: Chlamydien kommen in 2 Erscheinungsformen vor:
- **Elementarkörperchen:** sind sehr kleine kokkoide Zellen, die das Überleben außerhalb des Wirts garantieren und die infektiöse Form darstellen. Sie werden von den Wirtszellen durch Phagozytose aufgenommen. Innerhalb des Phagosoms vermehrt es sich dann als
- **Initialkörperchen:** Das Phagosom füllt sich mit Initialkörperchen und wird zum Einschlusskörperchen. Einige Initialkörperchen wandeln sich in Elementarkörperchen um, die dann 2–3 Tage nach Infektion der Wirtszelle von dieser freigesetzt werden und weitere Zellen befallen können. Die freigesetzten Initialkörperchen gehen zugrunde.

Chlamydia trachomatis

Klassifikation: C. trachomatis wird in 2 verschiedene Biovare mit zahlreichen Serovaren eingeteilt (**Tab. 4.20**).

Klinik: Siehe **Tab. 4.20** und Infektionserkrankungen S. A499.

Nachweis:
- **Serovar trachoma:** direkter mikroskopischer Nachweis der Elementarkörperchen mit markierten monoklonalen Antikörpern. Auch EIA (Enzymimmunoassay) und PCR kommen zum Einsatz.
- **Serovar lymphogranuloma venereum:** Diagnose durch Isolierung des Erregers in Hühnerei- oder Zellkulturen. Der serologische Nachweis von Antikörpern ist unspezifisch und fällt auch bei anderen Chlamydieninfektionen positiv aus.

Therapie:
- Mittel der Wahl sind **Tetrazykline**. β-Laktam-Antibiotika sind unwirksam, da Chlamydien kein Peptidoglykan besitzen.
- Beim Trachom zusätzlich und bei der Einschlusskonjunktivitis ausschließlich lokale Therapie mit Antibiotika (Doxycyclin oder Erythromycin).

Krankheitsfolgen:
- **Trachom:** möglicherweise Erblindung, keine Immunität
- **Einschlusskonjunktivitis**: in seltenen Fällen Narbenbildung und Eintrübung der Kornea. Bei Neugeborenen können Lunge oder ZNS befallen werden.
- **Genitalinfektionen:**
  - beim **Mann**: Urethritis, Epididymitis, Prostatitis
  - bei der **Frau**: Urethritis, Zervizitis, Endometritis, Salpingitis, Peritonitis, Perihepatitis, Infertilität und ektopische Schwangerschaften
- **Lymphogranuloma venereum**: Geht die Krankheit ins chronische Stadium über (bei fehlender Therapie), kann eine Elephantiasis der betroffenen Körperregionen entstehen.

Epidemiologie:
- **Trachom:** weltweites Vorkommen, besonders aber in Nordafrika, dem Vorderen Orient und Indien. Infektion erfolgt entweder direkt über Entzündungssekrete oder über Kontakt mit kontaminierten Gegenständen des täglichen Gebrauchs.

Tab. 4.20 Krankheiten, die von C. trachomatis verursacht werden*

Krankheit	Biovar	Serovar
Trachom	trachoma	A–C
Einschlusskonjunktivitis	trachoma	D–K
Urogenitalinfektionen	trachoma	D–K
Lymphogranuloma-venereum-Erkrankung	lymphogranuloma venereum	L_{1-3}

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

- **Einschlusskonjunktivitis:** Erwachsene infizieren sich in Schwimmbädern, wo Chlamydien aus dem Genitalbereich infizierter Personen in das Wasser gelangen („**Schwimmbadkonjunktivitis**").
- **Genitalinfektionen:** In der Regel ist der weibliche Sexualpartner, der durchaus symptomlos sein kann, die Infektionsquelle.
- **Lymphogranuloma venereum:** Geschlechtskrankheit, die hauptsächlich in warmen Regionen bei niedrigen Hygienestandards vorkommt.

Prophylaxe: Einen Impfstoff gegen Chlamydien gibt es nicht. Bei einer nachgewiesenen Urogenitalinfektion sollte der Sexualpartner untersucht und bis zum Ende der Therapie sexuelle Abstinenz eingehalten werden.

Chlamydophila psittaci

Klassifikation: Es gibt mehrere Biovare von C. psittaci.

Klinik: Ornithose (s. Atmungssystem S. A 177).

Pathogenese: Der Erreger gelangt durch das Einatmen erregerhaltigen Staubes (Vogelkot), manchmal auch durch Schmierinfektion, in den Respirationstrakt des Menschen und führt dort zu akuten entzündlichen Reaktionen.

Nachweis: Durch Anzüchten des Erregers in Hühnerei- oder Zellkulturen (schwierig). Wird hauptsächlich durch serologische Bestimmungen ersetzt. Beide Verfahren sind aber unspezifisch, da auch andere Chlamydieninfektionen ein positives Ergebnis liefern. Ausschlaggebend ist das **klinische Bild**.

Therapie: Tetrazykline und Makrolide.

Krankheitsfolgen: In schweren Fällen kann es durch hämatogene Streuung zu Ikterus und Bewusstseinsstörungen kommen.

Epidemiologie: Kommt weltweit vor, in Deutschland selten.

Prophylaxe: Vermeidung von zu engem Kontakt zu Vögeln.

MERKE Der Nachweis von Chlamydophila psittaci ist meldepflichtig.

Chlamydophila pneumoniae

Steckbrief: Es handelt sich um eine neue Chlamydienspezies, die Ähnlichkeiten zu C. psittaci aufweist, aber von **Mensch zu Mensch** übertragen wird.

Klinik: Milde Pneumonie, auch Pharyngitiden, Sinusitiden und Bronchitiden möglich.

Pathogenese: Der Erreger gelangt mit der Atemluft in die Epithel- und Endothelzellen des Respirationstrakts. Er kann in atheromatösen Plaques nachgewiesen werden (evtl. Beteiligung an der Entstehung einer Atherosklerose und koronaren Herzkrankheit).

Nachweis: Serologisch über Antikörper.

Therapie: Tetrazyline und Makrolide.

Epidemiologie: C. pneumoniae kann epidemieartig auftreten und ist womöglich der häufigste Verursacher von Chlamydieninfektionen beim Menschen. Etwa 25–50% aller Erwachsenen hatten vermutlich schon einmal Kontakt mit C. pneumoniae.

5 Pilze

5.1 Allgemeine Mykologie

DEFINITION Pilze sind hochentwickelte **Eukaryoten** mit einer festen Zellwand, die Mannan und Chitin enthält. Sie leben entweder als Einzeller oder im Verband.

In ihrer natürlichen Umgebung spielen Pilze eine große Rolle als **Mykorrhiza** (symbiontische Lebensweise mit Pflanzen) und als **Pflanzenschädlinge**. In der Pharmaindustrie werden sie als **Produzenten wichtiger Stoffe** (z. B. Antibiotika) eingesetzt, in der Lebensmittelindustrie zur **Verfeinerung von Lebensmitteln** (z. B. Brot, Wein, Käse).

Beim Menschen können Pilze **Allergien** (z. B. Asthma), **Intoxikationen** (z. B. Vergiftung durch Speisepilze) oder **Infektionen** (v. a. beim abwehrgeschwächten Menschen) auslösen.

Die toxischen Reaktionen werden durch sog. **Mykotoxine** hervorgerufen (Beispiele s. **Tab. 5.1**).

MERKE Das medizinisch wichtigste Mykotoxin ist der Ethylalkohol, der durch Vergärung von Glukose durch Hefen entsteht.

5.1.1 Klassifikation

Die medizinisch gebräuchliche Einteilung erfolgt in **Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze** (**DHS**) und noch einige weitere kleine Gruppen:

- **Dermatophyten:** verwerten Keratin und befallen deshalb nur Haut, Haare und Nägel
- **Hefen** (Sprosspilze): vermehren sich durch Sprossung, medizinisch wichtigste Gattung ist Candida.
- **Schimmelpilze:** haben v. a. eine Bedeutung als Mykotoxinbildner.

Tab. 5.1 Einige Beispiele für Mykotoxine und ihre Wirkung*

Toxin	produzierender Pilz	Vorkommen	Folgen
Mutterkorn	Claviceps purpurea	Getreide	Gefäßschäden (Spasmus der Endarterien), Dauerkontraktion des Uterus
Ethylalkohol	Saccharomyces cerevisiae	Bier, Wein	Schäden im ZNS, Leberschäden
Aflatoxin B	Aspergillus flavus	Nüsse, Getreide	karzinogen, immunsupressiv
Ochratoxine	Aspergillus ochraceus	Getreide	nephrotoxisch, teratogen, immunotoxisch
Patulin	Penicillium sp.	Obst	mutagen, neurotoxisch, kanzerogen

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

5.1.2 Aufbau und Struktur

Aufbau der Pilzzelle

Hefen sind eukaryotische Zellen, die entweder mit einem haploiden oder diploiden Chromosomensatz ausgestattet sind. Sie besitzen alle Organellen einer typischen eukaryotischen Zelle: Zellkern, Mitochondrien, Golgi und ER, Peroxisomen, aber keine Chloroplasten.

Ihre Plasmamembran enthält statt Cholesterin Ergosterin. Die Zellwand ist aufgebaut aus Glukanen, Mannanen und Chitin.

Morphologische Erscheinungsformen

Einzeller: Die einzelne Pilzzelle ist rund. Sie kann sich durch Teilung vermehren. Dabei entstehen 2 neue runde Pilzzellen.

Pseudohyphe: Bei den Hefen geschieht diese Teilung durch **Sprossung**. Dabei wächst aus der Mutterzelle eine Tochterzelle heraus, die sich dann abschnürt. Unterbleibt diese Abschnürung, bleiben die Zellen miteinander verbunden und nach mehreren Teilungen ist eine Kette aneinanderhängender Zellen entstanden. Man spricht hier von Pseudohyphen.

Echte Hyphen: In Pseudohyphen stehen die einzelnen Zellen direkt miteinander über ihr Zytoplasma im Kontakt. Sie werden nicht durch Septen voneinander getrennt. In echten Hyphen dagegen sind die Zellen durch Septen voneinander abgegrenzt. Sie kommunizieren über Poren in den Septen miteinander.

Myzel: Hyphen wachsen durch ungeschlechtliche Teilungen zu einem komplexen Geflecht aus verzweigten Pilzfäden (Myzel) heran.

Geschlechtsformen

Bei der geschlechtlichen Fortpflanzung bilden Pilze Sporen (Konidien) in einem **Sporangium**, das in der Regel aus einzelnen Zellen des Myzels entsteht. Es gibt **Ascosporen** (Sporenbildung in einem Schlauch) und **Basidiosporen** (Sporenbildung in einem Ständer). Die meisten klinisch relevanten Pilze können keine Geschlechtsformen ausbilden (oder man hat diese bis heute nicht gefunden) und werden deshalb den **Deuteromyzeten** (Fungi imperfecti) zugeordnet. Pilze, die sexuelle Vermehrungsformen ausbilden, werden als Fungi perfecti bezeichnet. Die morphologische Vielfalt der Sporangien ist groß und die Anordnung der Konidien ist oft so charakteristisch für eine Art, dass diese zur Identifikation herangezogen wird.

5.1.3 Diagnostik

Zum Nachweis von Pilzen oder Sporen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:
- **Lichtmikroskopie:** in der Regel Anfärbung nötig
- **Kultur:** Differenzierung über mikromorphologische Merkmale und biochemische Stoffwechseleigenschaften auf den entsprechenden Nährböden
- **Molekularbiologie:** über PCR (Polymerase-Kettenreaktion)
- **Antigennachweis:** bestimmte Mannane in der Zellwand von Pilzen sind sehr spezifisch und können zur Diagnose herangezogen werden
- **Serologie:** Nachweis von Antikörpern spielt eine nur geringe Rolle
- **Inspektion:** v. a. bei Hauterkrankungen, die sehr typisch verlaufen
- **Bildgebende Verfahren:** z. B. bei invasiven Mykosen.

5.2 Spezielle Mykologie

5.2.1 Dermatophyten

Steckbrief: Dermatophyten sind Fadenpilze, die **Keratin** verwerten. Sie befallen deshalb Haut, Haare und Nägel.

Klassifikation: Man unterscheidet 3 Gattungen: **Trichophyton**, **Microsporum**, **Epidermophyton.** Außerdem lassen sich die Dermatophyten entsprechend ihres Vorkommens in **geophil**, **zoophil** und **anthropophil** einteilen (**Tab. 5.2**).

Tab. 5.2 Einteilung der Dermatophyten nach Vorkommen

Standort	Beispiel	Infektkette
Erdboden (geophil)	Microsporum gypseum Trichophyton terrestre Trichophyton gypseum	Erde → Mensch, Prädisposition muss vorhanden sein
Tier (zoophil)	Microsporum canis Microsporum equinum Microsporum gallinae	Tier → Mensch
Mensch (anthropophil)	Epidermophyton floccosum Trichophyton mentagrophytes Trichophyton ruvtum Trichophyton tonsurans	Mensch → Mensch

Klinik: Unabhängig vom Erreger:
- Tinea pedis
- Tinea capitis
- Tinea inginualis
- Tinea corporis
- Tinea barbae

Abhängig vom Erreger:
- Trichophytie: Mykosen, hervorgerufen durch Trichophyton-Arten
- Mikrosporie: Mykosen, hervorgerufen durch Microsporum-Arten
- Epidermophytie: Mykosen, hervorgerufen durch Epidermophyton

Pathogenese: Siehe **Tab. 5.2**. Prädisponierende Faktoren sind periphere Durchblutungsstörungen, Diabetes und die Einnahme von Antibiotika und Kortikosteroiden. Aufgrund ihrer Keratophilie Befall und Schädigung der Haut und Anhangsgebilde. Der Keratinabbau erfolgt durch Proteinasen.

Nachweis: Mikroskopisch und kulturell.

Therapie: Mechanische Entfernung des toten Materials; systemische oder lokale Antimykotika, oft über längere Zeit. Mit Rezidiven muss gerechnet werden.

Prophylaxe: Reduktion der Sporenlast und Verhinderung weiteren Pilzwachstums durch Desinfektion und Reinigung; regelmäßige Pflege von Haut, Haaren und Nägeln; umsichtiges Verhalten in Schwimmbädern, Fitnesszentren, Saunen etc.

Epidemiologie: Weltweites Vorkommen bei einigen Arten, andere nur regional.

5.2.2 Hefen (Sprosspilze)

Hefen sind einzellige Pilze, die sich durch Sprossung vermehren. Unter bestimmten Bedingungen können sie Pseudomyzelien bilden. Die größte Rolle in der Medizin spielt die Gattung **Candida**.

Candida

Steckbrief: Man kennt ca. 200 Candida-Arten. Die meisten davon leben in der Umwelt. Sie sind weit verbreitet.

Klassifikation: Klinisch bedeutsam sind:
- **Candida albicans** als medizinisch wichtigster Vertreter
- Candida glabrata
- Candida parapsilosis
- Candida krusei.

Candida albicans

Klinik: Breites Spektrum klinischer Manifestationen: Soor, vulvovaginale Kandidose mit Fluor vaginalis und Balanitis beim Sexualpartner, Hautinfektionen, Organmykosen, Kandidasepsis (s. Infektionserkrankungen S. A548).



Abb. 5.1 **Candida albicans in Kultur auf verschiedenen Nährböden.** [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

> MERKE Candida albicans kann beim gesunden Menschen auch als Besiedler vorkommen, ohne pathogen zu sein und ohne therapeutische Konsequenzen zu haben.

Pathogenese:
- C. albicans ist ein opportunistischer Erreger und fakultativ pathogen.
- Äußere Bedingungen für **Pathogenität** sind:
  - Schwächung der natürlichen Bakterienflora der Haut und Schleimhäute
  - Erhöhung des pH-Wertes (in der Vagina) und Östrogenüberschuss während einer Schwangerschaft
  - Barriereschäden der Haut
  - Immunsuppression
  - Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Ketoazidose etc.).
- **Virulenzfaktoren** sind:
  - Mannoproteine auf der Zelloberfläche des Pilzes
  - Invasion über Sekretion lytischer Enzyme und Ausbildung von Keimschläuchen
  - schnelle Kolonisation durch kurze Generationszeiten und Resistenz gegen Milieuschwankungen
  - Umgehung des körpereigenen Immunsystems durch Phänotyp-Switching durch Veränderung der antigenen Strukturen auf der Pilzoberfläche (antigenic mimicry).

Nachweis:
- mikroskopisch und durch Kultur (cremefarbige porzellanartige Kolonien; **Abb. 5.1**)
- Bei systemischer Mykose kann der Erreger evtl. über einen Antigennachweis gefunden werden.

> MERKE Der Nachweis von Candida muss noch kein Beweis für eine Infektion sein. Er kann auch eine normale Besiedelung anzeigen. Andererseits ist es möglich, dass der Erreger in den Untersuchungsproben gar nicht sichtbar wird.

Therapie: Lokale Gabe von Desinfektionsmitteln und Antimykotika (Polyen, Azol). Bei einer systemischen Infektion muss auch systemisch Antimykotika gegeben werden (Triazole, Polyene, Echinocandine).

Candida glabrata

Niedrige Virulenz. Häufig bei Patienten mit Soor und AIDS unter Fluconazol-Therapie anzutreffen, da C. glabrata resistent dagegen ist.

Candida parapsilosis

Adsorbiert an Plastikmaterialien (Katheter, Plastikimplantate): Gefahr der nosokomialen Infektion. Klinische Manifestationen können deshalb sein: Endokarditis, Peritonitis, postoperative Endophthalmitis (Linsenimplantat) und septische Arthriden.

Candida krusei

Geringe Virulenz; Letalität bei systemischen Infektionen geringer als bei C. albicans.

Cryptococcus neoformans

Steckbrief:

- bekapselte Hefe, die in der Natur vorkommt (Erde, Gräser, Getreidearten)
- Verbreitung durch Vögel (Taubenkot)
- opportunistischer Erreger bei immungeschwächten Patienten
- einzige humanpathogene Cryptococcus-Art.

Klinik: Kryptokokkosen manifestieren sich in der Regel als **Meningoenzephalitis** und **Meningitis** bei Immunsupprimierten (s. Infektionserkrankungen S. A548). Bei Immunkompetenten pulmonale Kryptokokkose mit subklinischen Erscheinungen, selbstlimitierend.

Pathogenese: Die Übertragung erfolgt **aerogen** über die Atemluft. Die Infektion beginnt zuerst in der **Lunge**. Der Pilz vermehrt sich unauffällig bis größere Läsionen und Granulombildung erfolgt sind, die oft nicht erkannt werden. Dies ist der Grund für den schleichenden subklinischen Beginn der Erkrankung und die uncharakteristischen Symptomen wie z. B. Kopfschmerzen.

Durch die **Polysaccharidkapsel** und eingelagertes **Melanin** in der Zellwand umgeht der Erreger das Immunsystem des Wirts. Bei immungeschwächten Patienten (z. B. bei AIDS) streut der Erreger in andere Organe, hauptsächlich in das **ZNS**, und verursacht basiliäre Arachnoiditis.

Nachweis:

- direkter **mikroskopischer Nachweis** im Tuschepräparat (**Abb. 5.2**) wichtig für schnelle Diffenzialdiagnose bei Meningoenzephalitis. Außerdem **Antigennachweis** im Liquor.
- Nachweis in Kultur einfach. Nach ca. 3 Tagen sind braune schleimige Kolonien sichtbar.

Therapie: Amphothericin B in Kombination mit 5-Fluorocytosin und Fluconazol (bei ZNS-Befall und bei Immunschwäche). Bei männlichen Patienten eine lebenslange Erhaltungstherapie, um eine Reaktivierung aus der Prostata zu verhindern.



Abb. 5.2 Mikroskopischer Nachweis von Cryptococcus neoformans im Liquor. Tuschepräparat. Man erkennt 2 große weiße Hefezellen mit mehr oder weniger großer Kapsel. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

MERKE Cryptococcus neoformans kann auch durch entsprechende Therapie nicht vollständig eliminiert werden. Der Pilz zieht sich in Organe zurück, wo er vom Immunsystem kaum erreicht werden kann. Eine Reaktivierung (endogene Reinfektion) bei immungeschwächten Patienten ist daher immer möglich!

Prophylaxe: Eindämmung der Taubenplage.

Trichosporon

- **Trichosporon asahii** und **Trichosporon cutaneum** potenziell pathogen
- Erreger der **Piedra alba**
- Kolonisation auf vorgeschädigten Haaren (v. a. Bartbereich)
- **Nachweis kulturell** aus den Knötchen am Haarschaft
- Therapie: lokale Applikation von **Azolen.**

Malassezia

- Malassezia furfur besiedelt in seiner saprophytären Form (= **Pityrosporum ovale**) bestimmte Hautregionen.
- Erreger der **Pityriasis versicolor**
- produziert Pigmente zu seinem eigenen UV-Schutz, die die Haut nicht braun werden lassen (Entstehung von **hypopigmentierten Maculae**)
- **Nachweis** klinisch und mikroskopisch gilt als ausreichend. Kultureller Nachweis möglich (lipidhaltige Nährböden).
- **Therapie** mit **Azolen** oder lokaler Anwendung von **Tolnaftat.**

5.2.3 Schimmelpilze

Steckbrief:

- zahlreiche Arten
- leben meistens saprophytisch, können aber auch lebende Pflanzen befallen (z. B. Getreide)
- klinisch bedeutsam als Auslöser von **Allergien** und als **Mykotoxinbildner** (**Tab. 5.1**).

Klassifikation: Einteilung in:
- Hyalohyphomyceten mit ungefärbten Hyphen und
- Phaeohyphomyceten mit pigmentierten Hyphen (Schwärzepilze).

Aspergillus (Gießkannenschimmel)

Steckbrief:
- mehr als 200 Arten
- Vorkommen ubiquitär in der Umwelt
- Typisches Merkmal sind die blasenartigen Konidienträger und ein septiertes Myzel.
- Klinisch relevant sind:
  - **Aspergillus fumigatus** als **Infektionserreger**
  - **Aspergillus flavus** und **Aspergillus ochraceus** als Bildner von **Mykotoxinen**
  - **Aspergillussporen** als Auslöser von **Allergien**.

Klinik: Otitis externa, Sinusitis, Lungen-Aspergillom, Aspergillus-Pneumonie, Asthma bronchiale, allergische Alveolitis, chronische Lungenschäden (s. Infektionserkrankungen S. A 545).

Pathogenese: Prädisposition oder Grunderkrankung muss vorhanden sein. Aspergillus fumigatus adhäriert an Wirtszellen und bildet Kolonien, die sich großflächig im Gewebe ausbreiten können.

Bei immunsupprimierten Patienten kann der Pilz sich auch intravasal vermehren und dabei durch Aktivierung des Gerinnungssystems einen Gefäßverschluss herbeiführen.

Nachweis:
- kulturell (durch ubiquitäres Vorkommen des Pilzes nicht immer beweisend für eine Invasion)
- Antigennachweis im Blut ist aufschlussreicher
- Antikörpernachweis oft nicht hilfreich, nur in Verbindung mit Klinik
- Bei chronischen Allergien erfolgt der Nachweis oft erst post mortem in der Histologie.

Therapie: Chirurgische Entfernung des Aspergilloms. Chemotherapie mit Amphothericin B, Triazolen, Echinocandin.

Prognose: schlecht.

Prophylaxe:
- Risikopatienten in Reinraum unterbringen
- Hochrisikopatienten mit Posaconazol behandeln
- Bei antibiotikaresistentem Fieber an Pilzinvasion denken (rechtzeitiger Beginn mit Therapie!)
- Kompost und Bioabfälle aus der Umgebung entfernen.

Penicillium (Pinselschimmel)

Steckbrief:
- ubiquitär verbreitet in der Umwelt
- Nutzung zur Produktion der Antibiotikums Penicillin und zur Herstellung von Käse
- typisches Merkmal sind pinselartige Konidienträger
- medizinische Bedeutung als Auslöser von **Allergien** und Bildner von **Mykotoxinen**.

Klinik: Allergien in Form von Rhinitis, Bronchitis, Alveolitis.

Pathogenese:
- Penicillium hat keine Fähigkeit zur Invasion und kann deshalb keine Organmykosen auslösen.
- Die Mykotoxine gelangen beim Verzehr verdorbener Nahrungsmittel in den Körper und können Vergiftungen auslösen (s. **Tab. 5.1**).
- Einatmung von Penicillium-Sporen kann allergische Reaktionen auslösen bzw. für solche sensibilisieren.

Nachweis: Erfolgt kulturell, anschließend mikroskopische Identifizierung.

Therapie: Selten nötig. Bei seltener Infektion mit Penicillium marneffei mit Amphotericin B in Kombination mit Fluorocytosin.

5.2.4 Pneumocystis jiroveci (Pneumocystis carinii)

Steckbrief:
- weltweit verbreitet, saprophytisch lebend
- kein typischer Pilz (zeigt in bestimmten Entwicklungsstadien Analogien zu Protozooen)
- Enthält **kein** Ergosterin in seiner Zellmembran und ist deshalb **resistent** gegen Antimykotika wie Azole und Polyene.

Klinik: Bei immunsupprimierten Patienten: atypische, interstitielle Pneumonie (s. Infektionserkrankungen S. A 548).

Nachweis: Mikroskopisch im Trachealsekret oder Lungenbiopsat.

Therapie: Siehe Infektionserkrankungen S. A 548.

6 Parasitologie

Unter dem Begriff der Parasiten werden in der Medizin die einzelligen Protozoen, Würmer (Helminthen) sowie einige Arten der Gliederfüßer (Arthropoden) zusammengefasst.

DEFINITION Ein Parasit ist ein Organismus, der auf Kosten seines Wirts lebt und pathogene Eigenschaften hat. Er ernährt sich von der Körpersubstanz, den Körpersäften oder dem Darminhalt seines Wirts.

6.1 Protozoen

DEFINITION Protozoen sind frei oder parasitisch lebende einzellige Eukaryoten.

Sie können sich geschlechtlich oder ungeschlechtlich fortpflanzen. In der Regel werden sie von Arthropoden (Spinnentiere, Insekten) übertragen, in denen sie einen Entwicklungszyklus durchlaufen, der mit einem infektiösen und für den Menschen pathogenen Stadium endet.

Klassifikation: Protozoen werden anhand ihrer Art, sich fortzubewegen, in 4 Gruppen eingeteilt (**Tab. 6.1**).

6.1.1 Flagellaten

Steckbrief: Flagellaten haben eine oder mehrere Geißeln, mit denen sie sich fortbewegen.

Tab. 6.1 **Klassifikation der Protozoen***

Gruppe	Art der Fortbewegung
Flagellaten (Geißeltierchen)	mittels Geißeln
Rhizopoden (Wurzelfüßer, Amöben)	mittels Scheinfüßchen, ständige Gestaltveränderung
Sporozoen (Sporentierchen)	schlängelnd und gleitend
Ziliaten (Wimpertierchen)	mittels Flimmerhärchen, die die gesamte Zelloberfläche bedecken

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Klassifikation: Es gibt 4 humanmedizinisch relevante Gattungen:
- Trichomonas
- Giardia
- Trypanosoma
- Leishmania.

Trichomonas vaginalis

Steckbrief:
- Flagellat mit 5 Geißeln am vorderen Pol. Vier davon sind frei, die fünfte bildet eine undulierende Membran. Am entgegengesetzten Zellpol tritt ein Achsenstab aus (**Abb. 6.1**).
- Trichomonas besitzt statt Mitochondrien Hydrogenosomen, mit denen es anaerob H_2, CO_2 und ATP produzieren kann.
- Es vermehrt sich durch Teilung.

Klassifikation: Es gibt 3 bekannte Trichomonasarten (**Tab. 6.2**). Nur **Trichomonas vaginalis** ist tatsächlich pathogen, während die anderen beiden Arten apathogen sind, aber möglicherweise an pathologischen Prozessen beteiligt sein können.

Klinik: Urogenitalinfektionen (**Trichomonadenkolpitis,** s. Gynäkologie S. B327 und Infektionserkrankungen S. A506):
- **akute Vulvovaginitis**
- Dysplasien der Vaginalschleimhaut (3-mal häufiger als bei nicht infizierten Frauen)
- beim Mann in der Regel inapparenter Verlauf.

Tab. 6.2 **Medizinisch relevante Trichomonasarten***

Art	Standort
Trichomonas vaginalis	Urogenitalbereich
Trichomonas hominis	Darm
Trichomonas tenax	Mundhöhle

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

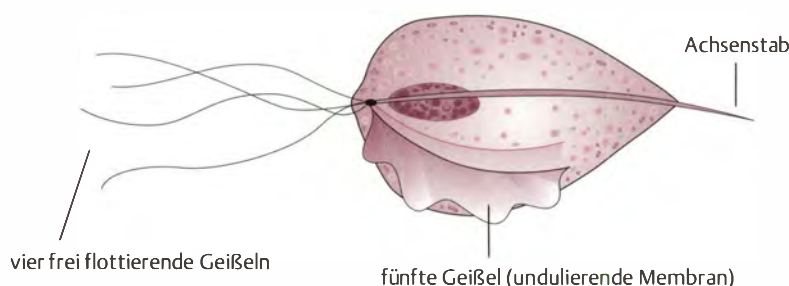


Abb. 6.1 Trichomonas vaginalis. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Nachweis: In der **akuten Phase** mikroskopisch aus Genitalsekret. In der **chronischen Phase** evtl. noch durch Anzüchtung möglich.

Therapie: Mittel der Wahl: Nitroimidazole (**Metronidazol**). Sexualpartner mitbehandeln!

Epidemiologie: Die Übertragung erfolgt fast immer von Mensch zu Mensch durch Geschlechtsverkehr. Einziges Reservoir ist der Mensch. 2–17 % der Säuglinge von infizierten Müttern erwerben die Infektion perinatal.

Prophylaxe: Safer Sex.

Giardia duodenalis

Steckbrief:

- Synonyme: Giardia lamblia, Giardia intestinalis, Lamblia intestinalis.
- Die vegetative Form besitzt 8 Geißeln und auf der ventralen Seite einen Saugnapf, mit dem sie sich an der Dünndarmwand anheftet (**Abb. 6.2**).
- Zählt zu den urtümlichen Eukaryoten, da seine rRNA mit derjenigen der Bakterien verwandt ist.
- Hat 2 Kerne mit je einem haploiden Chromosomensatz mit 5 Chromosomen.
- Besitzt keine Mitochondrien und betreibt einen anaeroben Stoffwechsel.

Entwicklungszyklus: Giardia wird als **Zyste** (**Abb. 6.2**a) oral aufgenommen. Im **Dünndarm** schlüpft der **Trophozoit** (**Abb. 6.2**b), die vegetative Form, die nur im Dünndarmmilieu des Menschen überleben kann. Dort vermehrt er sich massiv durch Zweiteilung. Nimmt die Konzentration an Gallensalzen im Darm zu, entstehen wieder Zysten mit dicker Zellwand, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

Klinik:

- Übelkeit, Diarrhö, Malabsorption, Steatorrhö, uncharakteristische Abdominalbeschwerden
- hauptsächlich bei Kindern.

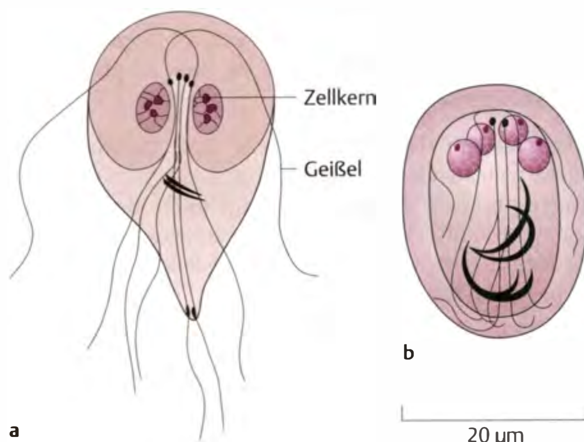


Abb. 6.2 **Giardia duodenalis.** **a** vegetative Form (Trophozoit). **b** Zyste. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Pathogenese:

- Auf der Oberfläche der Dünndarmschleimhaut entsteht eine Schicht von konfluierenden Trophozoiten, was zur **Malabsorption** und zur **Steatorrhö** führt.
- Mit seiner Saugscheibe kann sich der Trophozoit an die Dünndarmschleimhaut anheften. Dies führt zu einer Atrophie der Mikrovilli. Die **Malabsorption** verstärkt sich.
- Trophozoiten leben von konjugierten Gallensalzen. Dies führt zu einem Mangel an diesen Verbindungen und damit zu einer fehlenden Emulgation der Fettsäuren. Die **Steatorrhö** verstärkt sich.
- Durch die Milieuveränderungen nimmt die Darmflora überhand (**„bacterial overgrowth“**).
- Ein partieller Schutz wird durch eine **Immunreaktion** hervorgerufen, die aber gleichzeitig zu einer **Entzündung** der Dünndarmschleimhaut führt.

Nachweis: Mikroskopisch: Zysten im Stuhl. Trophozoiten sind mikroskopisch nachweisbar im Dünndarmsekret und im diarrhöischen Stuhl (mehrfache Untersuchungen).

Therapie: Nitroimidazole: Metronidazol, Ornidazol, Tinidazol.

Epidemiologie: Giardia duodenalis kommt weltweit vor. Die Infektion erfolgt über Zysten in kontaminiertem Wasser und Nahrungsmitteln. Bei schlechtem Hygienestandard besteht hohes Infektionsrisiko, v. a. Kleinkinder sind betroffen. Es reichen etwa 1000 Erreger, um eine Infektion hervorzurufen.

Prophylaxe:

- auf Lebensmittelhygiene achten (sauberes Trinkwasser, kein kopfgedüngtes Gemüse)
- evtl. Trinkwasseranlagen sanieren.

Trypanosoma

Steckbrief:

- Trypanosomen haben eine **einzelne Geißel**, die an einem Basalkörper (Kinetoplast) entspringt. Sie ist am Zellkörper anliegend und vermittelt den Eindruck einer undulierenden Membran.
- Während des Enzwicklungszyklus treten **4 verschiedene Formen** auf (**Abb. 6.3**).

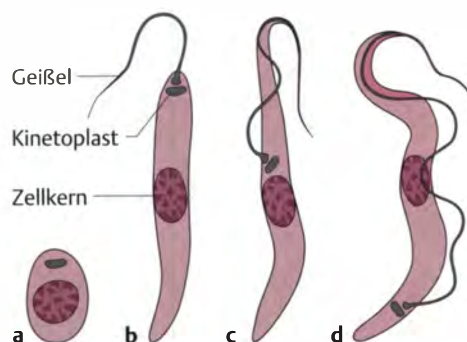


Abb. 6.3 **Entwicklungsformen der Trypanosomatidae (Trypanosoma und leishmania).** **a** Amastigot. **b** Promastigot. **c** Epimastigot. **d** Trypomastigot. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Trypanosoma brucei

Klassifikation: Für den Menschen pathogen sind **Trypanosoma brucei rhodesiense** und **Trypanosoma brucei gambiense**. Andere Spezies sind für den Menschen ungefährlich, da sie von seinem Immunsystem neutralisiert werden. Sie sind aber für Haustiere infektiös.

Entwicklungszyklus: Überträger ist die Tse-Tse-Fliege (Glossina). Sie nimmt beim Stechen ihres Opfers den Erreger aus dessen Blut auf. Dort durchläuft dieser einen Entwicklungszyklus, der mit einer infektiösen Form des Erregers endet. Diese wandert in die Speicheldrüsen der Fliege und gelangt von dort aus in den Menschen. Dort vermehrt sich der Erreger zuerst an der Einstichstelle (Trypanosomenschanker) und wird dann über das Blut und die Lymphe gestreut und gelangt schließlich ins ZNS.

Der Erreger persistiert oft jahrelang im Blut, indem er das Immunsystem des Wirts unterläuft.

Klinik: Trypanosomiasis (Schlafkrankheit; s. Infektionserkrankungen S. A557).

Nachweis: Erfolgt direkt mikroskopisch im Blut (in der hämolymphatischen Phase im Ausstrich, dicker Tropfen), Lymphknotenpunktat oder Liquor (**Abb. 6.4**).

Therapie: Suramin und Melarsoprol (stadiengerechte Therapie).

Epidemiologie: Trypanosomen kommen überwiegend in West- und Zentralafrika (T. brucei gambiense) und Ostafrika (T. brucei rhodiense) vor. Überträger ist die Tse-Tse-Fliege (Glossina, tagaktiv!). Reservoir ist der kranke Mensch. Es gibt Isolate aus Tieren, deren epidemiologische Bedeutung aber umstritten ist. Die Infektionen mit Trypanosomen nehmen laut WHO in den letzten Jahren wieder zu.

Prophylaxe:
- Insektenrepellents verwenden
- Haut durch Kleidung abdecken
- Autoinnenräume evtl. mit Desinfektionsmitteln aussprühen.



Abb. 6.4 Trypanosoma brucei im Blutausstrich. [aus: Lang, Löscher, Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Thieme 2000]

- Die Tse-Tse-Fliege wird bekämpft, indem man sie in farblich und olfaktorisch attraktiven Gefäßen fängt und außerdem mit niedrigdosierten Insektiziden sprüht.

Trypanosoma cruzi

Entwicklungszyklus: Der Erreger wird durch **Raubwanzen** übertragen, die ihn bei der Blutmahlzeit aufnehmen. Reservoir sind Haus- und Wildtiere. In der Raubwanze entwickelt sich der Erreger zu einer infektiösen Form, die mit dem **Kot der Wanze** ausgeschieden wird. Sie gelangt über **Mikroläsionen der Haut** (Kratzeffekte nach Wanzenstich) in das Blut des Menschen. Von dort aus befallen sie (ohne vorherige Vermehrung) Zellen der **glatten Muskulatur**, des **retikuloendothelialen Systems** und der **Neuroglia**. Dort wandeln sie sich in eine amastigote Form um und vermehren sich. Nach einer Rückumwandlung in die infektiöse Form befallen sie weitere Körperzellen.

Klinik: Chagas-Krankheit (s. Infektionserkrankungen S. A557).

Nachweis:
- im akuten Stadium mikroskopisch im gefärbten Blutausstrich, dicker Tropfen.
- **Xenotest:** Steril gezüchtete Raubwanzen werden mit dem Blut des Patienten „gefüttert". Können nach ca. 3 Wochen die Erreger im Kot der Wanze nachgewiesen werden, können diese nur vom Patienten stammen (anwendbar besonders bei geringer Parasitämie).
- serologische Verfahren in chronischer Phase. **Cave:** falsch positive Ergebnisse.

Therapie: Nifurtimox (Lampit), Benznidazol.

Epidemiologie: Verbreitung vom Süden der USA bis Argentinien und Chile. Besonders gefährdet sind Kinder in Slumgebieten, die auf dem Boden schlafen.

Prophylaxe: Einzige Möglichkeit ist die **Bekämpfung** der Raubwanze.

Leishmania

Steckbrief: Leishmanien sind ovale Zellen mit einem Kern und einem Kinetoplasten. Sie besitzen eine Geißel, ein einzelnes Mitochondrium und andere Organellen. Im Endwirt (Mensch, Tier) liegen sie obligat intrazellulär und unbegeißelt vor.

Klassifikation: Leishmanienarten sind morphologisch nicht voneinander zu unterscheiden. Sie werden durch Isoenzym- oder DNA-Analyse und unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und epidemiologischer Aspekte identifiziert. Man kennt verschiedene humanpathogene Arten (**Tab. 6.3**).

Entwicklungszyklus: Der Erreger vermehrt sich im Vektor (nachtaktive **Sand-** und **Schmetterlingsfliegen**). Beim **Stich** der Mücke (oder durch **Mikroläsionen** der Haut beim Zerdrücken der Mücke) gelangen die Erreger in den Menschen. Dort werden sie von **Makrophagen** aufgenommen. Sie vermehren sich (**Abb. 6.5**) und zerstören da-

Tab. 6.3 Humanmedizinisch relevante Leishmanien

Art	Krankheit	Vorkommen	Reservoir	Übertragung
L. donovani	Kala-Azar (viszerale Leishmaniose)	Indien, China, Afrika und Mittelmeerraum	streunende Hunde	Mückenstich (Phlebotomus)
L. tropica	Orientbeule	Mittelmeerländer	Mensch	Mückenstich (Phlebotomus)
L. major	Orientbeule	Nordafrika, Mittlerer Osten, Sahel, Westasien	Nagetiere	Mückenstich (Phlebotomus)
L. aethiopica	Hautleishmaniose	Äthiopien, Kenia	Klipp- und Buschschliefer	Mückenstich (Phlebotomus)
L.-mexicana-Komplex	Hautleishmaniose	Texas, Zentralamerika, nördliches Südamerika	Waldnager, Faultier, Opossum	Lutzomyia (Mückenstich)
L. brasiliensis	Espundia (mukokutan)	Zentral- und Südamerika	Waldnager, Faultier, Opossum	Lutzomyia (Mückenstich)
L. peruviana	Uta (kutan)	Peru (Anden)	Hund	Lutzomyia (Mückenstich)

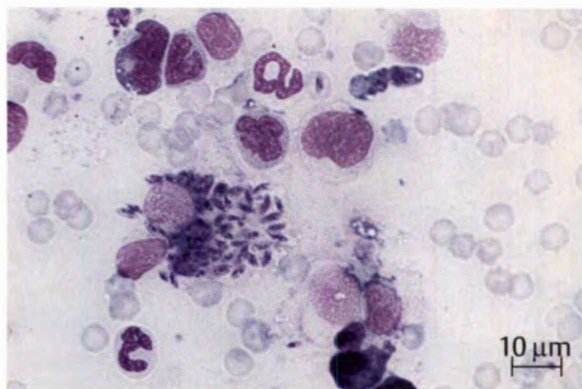


Abb. 6.5 **Leishmanien im Knochenmarkausstrich.** Leishmania infantum in einem Makrophagen. Giemsa-Färbung. [aus: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010]

durch die Wirtszelle. Die dabei freigesetzten Erreger befallen neue Makrophagen.

Klinik: Viszerale und kutane Leishmaniose (**Tab. 6.3** und Infektionserkrankungen S. A 557).

Nachweis: Direkter mikroskopischer Nachweis im histologischen Organpräparat (Randwall der Ulzera oder Stanzbiopsie, bei Kalar Azar Milz, Knochenmark) oder Blutausstrich (**Abb. 6.5**). Evtl. Anzucht oder Einsatz serologischer Methoden.

Therapie: Amphotericin B, 5-wertiges Antimon, Pentamidin. Bei viszeraler Leishmaniose **Miltefosin.**

Epidemiologie: Siehe **Tab. 6.3** und Infektionserkrankungen S. A 558.

Prophylaxe: Einzige Möglichkeit ist die **Bekämpfung der Vektoren.**

6.1.2 Rhizopoden (Amöben)

Steckbrief:

- Rhizopoden sind Amöben.
- Sie haben keine Mitochondrien.
- Sie verändern ihre Form ständig und bilden plötzlich lange Ausläufer. Die Zelle folgt diesen Ausläufern dann mit amöboiden Bewegungen.

Klassifikation: Es gibt pathogene **Darmamöben** und **freilebende** pathogene Amöben, wobei im Folgenden nur die Darmamöben besprochen werden.

Pathogene Darmamöben

Die wichtigste pathogene Darmamöbe ist Entamoeba histolytica.

Entamoeba histolytica

Steckbrief:

- Entamoeba histolytica ist die einzige bekannte pathogene Darmamöbe.
- Sie existiert in 3 Formen:
  - **vierkernige Zyste:** Entsteht aus der Magnaform und ist die infektiöse Form von E. histolytica.
  - **Minutaform:** kommensaler Trophozoit (harmlos), kann sich zur Magnaform unwandeln.
  - **Magnaform:** kann in das Gewebe eindringen und sich dort vermehren.

Entwicklungszyklus: Aus der Zyste, die in der Regel oral aufgenommen wird, entwickelt sich im Dickdarm zunächst die Minutaform, aus der die Magnaform hervorgehen kann. Diese vermehrt sich, dringt in das Gewebe ein und kann es lysieren (**Abb. 6.6**). Es kommt zu Diarrhö mit schleimig-blutigen Beimengungen. Durch hämatogene Streuung können auch andere Organe befallen werden. Magnaformen, die so ins Blut gelangen, phagozytieren Erythrozyten und sind mikroskopisch erkennbar. Gleichzeitig entstehen im Dickdarm aus der Magnaform wieder 4-kernige Zysten.

Klinik: Amöbenruhr (Amöbisiasis; s. Infektionserkrankungen S. A 550).

- **intestinal:** Diarrhö, Kolitis
- **extraintestinal:** Leberabszesse, Peritonitis.

Nachweis:

- Bei **intraintestinaler Infektion** direkter mikroskopischer Nachweis der **Magnaform** im körperwarmen Stuhl. Die Magnaform phagozytiert Erytrozyten und ist leicht erkennbar (**Abb. 6.7a**).
- Bei **nichtinvasiven** Erkrankungen findet man nur **Zysten** (Minutaform, **Abb. 6.7b**).

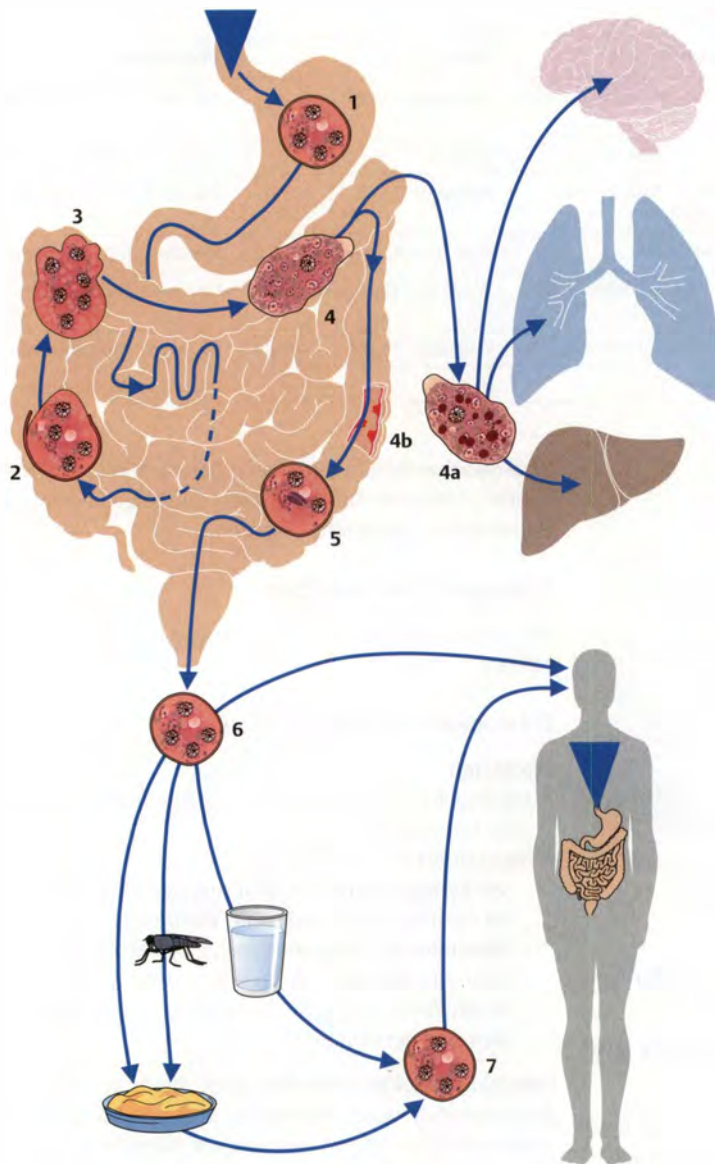
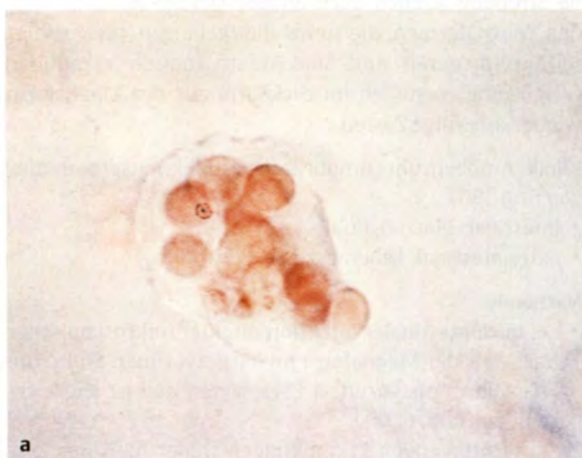


Abb. 6.6 Entwicklungszyklus von Entamoeba histolytica. (1) Oral aufgenommene Zyste im Magen. (2) Schlüpfen der Amöbe. (3) Teilungsstadium der Amöbe. (4) Magnaform im Darm. (4a) invasives Stadium mit phagozytierten Erythrozyten. (4b) Läsionen an der Darmwand. (5) Zystenbildung. (6) Ausscheidung und Übertragung der Zysten. (7) Orale Aufnahme der Zysten. [aus: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010]



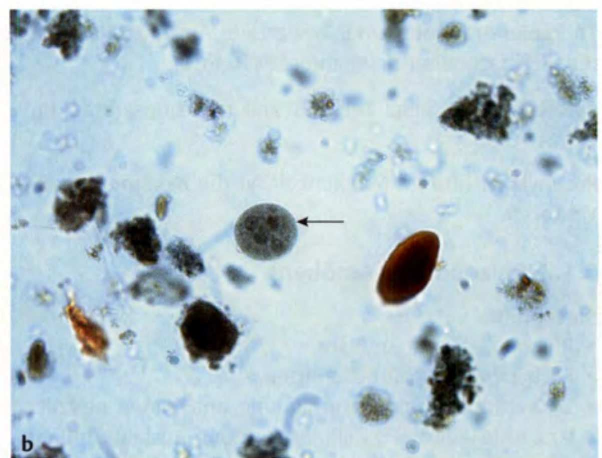


Abb. 6.7 Entamoeba histolytica. a Magnaform mit phagozytierten Erythrozyten. **b** Mehrkernige Zyste (Pfeil). [a: aus Lang, Löscher, Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Thieme 2000, b: aus Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

- Bei **extraintestinalen Infektionen** serologischer Nachweis von **Antikörpern.**
- E. dispar als apathogene Form ist nur durch zusätzliche ELISA-Tests von E. histolytica zu unterscheiden.
- **Endoskopie** mit Erregernachweis im Biopsiematerial.

Therapie: Metronidazol, bei extraintestinaler Form evtl. mit gewebsamöbiziden Mitteln kombinieren.

Krankheitsfolgen: Wird ein Leberabszess durch extraintestinale Infektion nicht rechtzeitig erkannt, besteht eine hohe Letalität (Abszessruptur).

Epidemiologie: Entamoeba histolytica kommt weltweit vor, besonders häufig in tropischen und subtropischen Regionen. Pro Jahr verursacht der Erreger ca. 450 Mio. Darminfektionen, davon verlaufen ca. 40 000 tödlich.

Die Infektion erfolgt fäkal-oral, in der Regel über kontaminiertes Wasser und Lebensmittel. Erregerreservoir ist vor allem der infizierte Mensch.

Prophylaxe:
- Trinkwasser abkochen
- kein Speiseeis, keinen Salat, kein ungeschältes Obst, keine eisgekühlten Drinks in tropischen Ländern. „Koch es, schäl es oder vergiss es."

Freilebende pathogene Amöben

Klassifizierung: Dazu gehören Amöben der Gattung:
- Naegleria
- Acanthamoeba

Klinik:
- Sklerosierende Keratitis durch Acanthamoeba
- Meningoenzephalitis (meist vormals gesunde Jugendliche betroffen nach „freiem Baden") mit häufig tödlichem Ausgang, wird durch Naegleria verursacht.
- Subakute und chronische Amöbenenzephalitiden durch Acanthamoeba.

Nachweis: Direkter Erregernachweis oder Kultur (Abstrich, Ulkusmaterial). Bei Meningoenzephalitis Nachweis der Trophozoiten in purulentem Liquor.

Therapie:
- **Meningoenzephalitis:** keine kausale Therapie, evtl. Versuch mit Amphotericin B in Kombination mit Miconazol und Rifampicin
- **Keratitis:** Neomycinsulfat und Propamidinisothionat im frühen Stadium

Epidemiologie: Amöben kommen weltweit vor in feuchter Erde und im Wasser (als Biofilm in alten Wasserleitungen, in Teichen und Schwimmbädern). Sie verursachen nur selten Infektionen, meist bei immungeschwächten Personen oder bei vorliegende Mikrotraumen (Auge). Zysten von Acanthamoeba können sehr lange in Staub überleben und so übertragen werden.

Die Amöbenform dient als Reservoir für Legionellen, da diese sich intrazellulär in der Amöbe vermehren.

6.1.3 Sporozoen

Steckbrief:
- Humanpathogene Sporozoen leben ausschließlich als Parasiten im **Blut** und **Gewebe.**
- Sie bewegen sich schlängelnd durch Rückstoß fort.
- Innerhalb ihrer Entwicklung wechseln sie zwischen geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Vermehrung. Die infektiöse Form der Sporozoen ist der Sporozoit.

Toxoplasma gondii

Entwicklungszyklus: Der Mensch fungiert als Zwischenwirt, Endwirt ist die Katze. Es lassen sich 3 Entwicklungsphasen unterscheiden (**Abb. 6.8**):

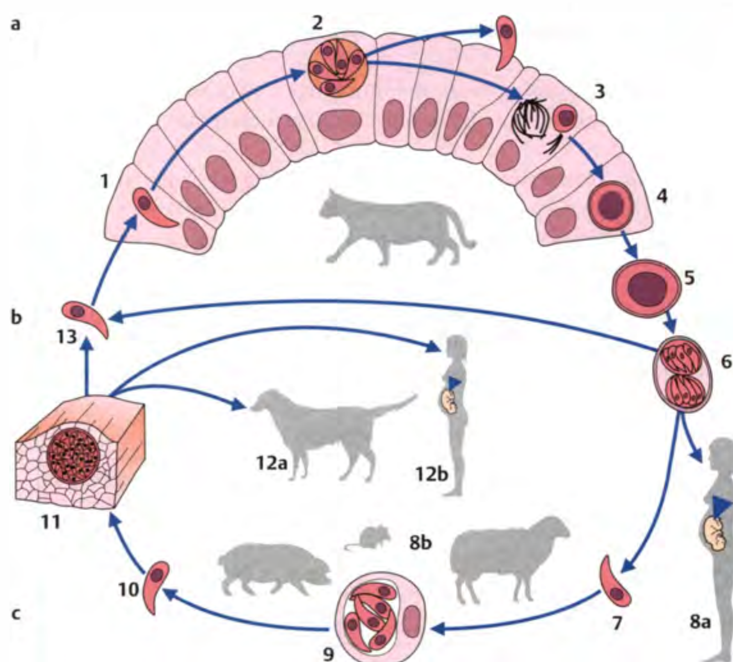


Abb. 6.8 Entwicklungszyklus von Toxoplasma gondii. Einzelheiten s. Text. [aus: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010]

Enteroepitheliale Phase: Aufnahme von bradyzoitenhaltigen Gewebezysten durch die Katze und erst ungeschlechtliche, dann geschlechtliche Vermehrung deren Darmepithelzellen (1). Die daraus resultierenden unsporulierten **Oozysten** (3, 4) werden die mit dem Kot ausgeschieden (5).

Exogene Phase: Die Oozysten sporulieren und bilden je 2 **Sporozysten**, die in feuchter Umgebung bis zu 5 Jahre infektiös bleiben können.

Extraintestinale Phase: Die infektiösen Oozysten und Sporozysten werden oral vom **Zwischenwirt** (8b, u. a. dem Menschen [8a], aber auch von der Katze [13]) aufgenommen. Im Zwischenwirt vollendet der Parasit seinen Lebenszyklus, es findet keine enteroepitheliale Entwicklung statt. Es werden aus jeder Sporozyste je 4 widerstandsfähige **Sporozoiten** freigesetzt (5, 6 und 7). Über den Darm streuen sie hämatogen und über die Lymphe in verschiedene Organe. Dort vermehren sie sich ungeschlechtlich in kernhaltigen Zellen (9), vorzugsweise im **retikulohistiozytären System**, in den **Muskeln** und im **ZNS**. Die Vermehrung erfolgt durch wiederholte **Endodyogenie** (in einer Mutterzelle entstehen 2 Tochterzellen). Dabei bilden sich in einer Wirtszelle bis zu 32 **Endo**- oder **Tachyzoiten** (10), die nach Zerstörung der Wirtszelle freigesetzt werden und benachbarte Zellen befallen.
Außerdem entstehen im Gewebe (ZNS, Muskulatur, Retina, Uteruswand u. a. Organe) relativ bald nach Infektion Pseudozysten mit **Bradyzoiten** (11). Die Zysten können jahrzehntelang im Gewebe persistieren, ohne den Wirt zu schädigen (sie können allerdings bei Immunschwäche endogen wieder reaktiviert werden). Infektiöse Stadien aus Zysten können durch Verzehr von infiziertem Fleisch in Zwischenwirte wie Hund oder Mensch (12a, 12b), aber auch in die Katze gelangen (13).

Klinik: Toxoplasmose mit 3 Manifestationen (s. Infektionserkrankungen S. A 556):
- **postnatale Toxoplasmose:** in der Regel inapparenter Verlauf
- **reaktivierte Toxoplasmose:** Bei immungeschwächten Patienten können klinisch stumme Toxoplasmosen manifest werden.
- **konnatale Toxoplasmose:** führt zu Abort oder zu schweren Fetopathien. Bei Kindern, die pränatal infiziert, aber gesund geboren werden, kommen Entwicklungsstörungen vor.

Nachweis: Nachweis von **Antikörpern**. Bei akuter Infektion kann **IgM** und **IgG** im Immunfluoreszenztest oder Enzymimmunoassay nachgewiesen werden.

Therapie: **Pyrimethamin** in Kombination mit **Sulfonamiden**. Alternative während einer Schwangerschaft: **Spiramycin** (genaues Therapieschema s. Infektionserkrankungen S. A 557).

Epidemiologie:
- Übertragung durch kontaminierte Salate oder Gemüse oder infiziertes rohes Fleisch, z. B. Hackfleisch, Mett
- Exposition ist bei uns häufig. Mehr als 50 % aller Erwachsenen sind infiziert.
- Etwa 20–40 % der gebärfähigen Frauen sind infiziert.
- Bei 50 % der Erstinfektionen während einer Schwangerschaft wird auch der Fetus in utero infiziert.

Prophylaxe:
- Schwangere und Immunsupprimierte sollten kein rohes Fleisch oder ungewaschenes Gemüse und Salate verzehren.
- Insbesondere Schwangere sollten einen bewusst hygienischen Umgang mit Katzen pflegen (Reinigung der Katzentoilette delegieren bzw. nur mit Handschuhen durchführen etc.).

Plasmodium

Steckbrief und Klassifikation

Steckbrief: Plasmodium ist der Erreger der **Malaria** (s. Infektionserkrankungen S. A 552). Er wird von der Anophelesmücke übertragen. Sein Entwicklungszyklus ist mit einem Generationswechsel und einem obligaten Wirtswechsel (Anopheles → Mensch → Anopheles) verbunden.

Klassifikation: Man kennt 4 humanpathogene Arten von Plasmodium (**Tab. 6.4**).

Entwicklungszyklus

Der Entwicklungszyklus der Malariaplasmodien ist mit einem Generationswechsel und einem obligaten Wirtswechsel verbunden. Die asexuelle Vermehrung des Parasiten erfolgt im Menschen, die sexuelle Fortpflanzung in der Mücke (**Abb. 6.9**).

Asexuelle Vermehrung im Menschen: Die ungeschlechtliche Vermehrung der Plasmodien im Menschen lässt sich in 2 Stadien einteilen (**Abb. 6.9**):
- Vermehrung in der Leber und
- Vermehrung in den Eythrozyten.

Eine weibliche infizierte Anophelesmücke entlässt beim Stich infektiöse **Sporozoiten** in das Blut des Menschen (1). Innerhalb von 45 min gelangen die Sporozoiten in die Leber und dringen in die Hepatozyten ein (**exoerythrozytä-**

Tab. 6.4 Humanpathogene Arten von Plasmodium

Art	Krankheit	Fieberanfall	Inkubationszeit
Plasmodium falciparum	Malaria tropica	unregelmäßig	8–30 Tage
Plasmodium vivax	Malaria tertiana	alle 48 h	10–20 Tage bis 3 Jahre
Plasmodium ovale	Malaria tertiana	alle 48 h	10–20 Tage bis 3 Jahre
Plasmodium malariae	Malaria quartana	alle 72 h	21–40 Tage bis 3 Jahre

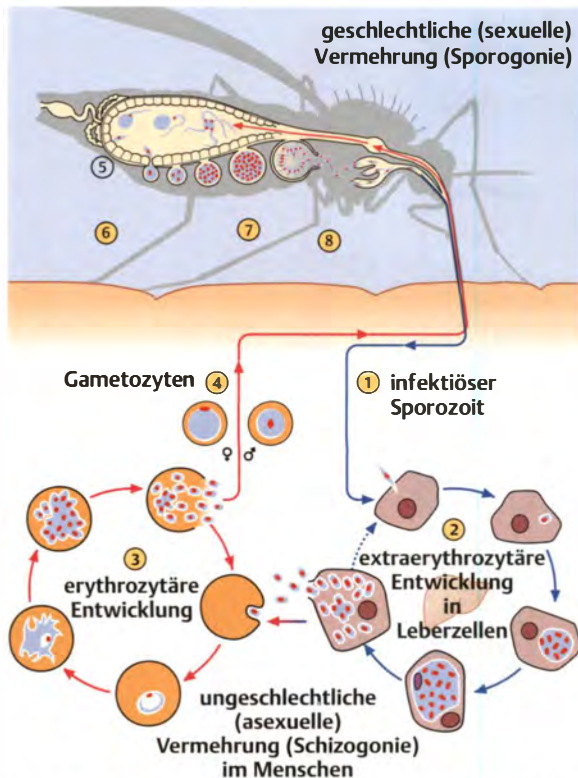


Abb. 6.9 **Entwicklungszyklus der Malariaplasmodien.** Erklärung im Text. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

re Vermehrung). Dort vermehren sie sich durch Teilung und entwickeln sich dabei zu vielkernigen großen **Schizonten** (2). Die Schizonten zerfallen in bis zu mehrere Tausend **Merozoiten**. Je nach Plasmodiumart verlassen die Merozoiten die Leber nach 1–6 Wochen und dringen in Erythrozyten ein (3). Dort werden sie in eine Vakuole eingeschlossen. Von nun an werden sie als **Trophozoiten** bezeichnet. In dieser Phase (**erytrozytäre Vermehrung**) treten die verschiedenen Plasmodiumarten in unterschiedlichen morphologischen Formen in Erscheinung und können im Blutausstrich identifiziert und diagnostiziert werden (**Abb. 6.10**). Aus den Trophozoiten entwickeln sich Schizonten, die wiederum zu Merozoiten (6–36 pro Schizont, je nach Plasmodiumart) zerfallen (**Schizogonie**). Die synchrone Freisetzung reifer Merozoiten aus den infizierten Erythrozyten äußert sich klinisch als **Fieber**. Diese befallen wiederum Erythrozyten und durchlaufen den erytrozytären Zyklus ein weiteres Mal.

P. vivax und P. ovale als Erreger der Malaria tertiana bilden in der Leberzelle sog. **Hypnozoiten** aus, die für die Spätrezidive verantwortlich sind. Bei P. malariae sind durch persistierende Blutstadien Rekrudeszenzen noch nach Jahrzehnten möglich.

Die **Schizogoniezyklen** synchronisieren sich in P. malariae in einem **72-h-Rhythmus** und bei P. ovale und Pl. vivax in einem **48-h-Rythmus**. Da bei der massiven Zerstörung von Erythrozyten Fieber entsteht, treten alle 4 Tage (P. malariae, Malaria quartana) bzw. alle 3 Tage (P. ovale, P. vivax, Malaria tertiana) heftige **Fieberschübe** auf, die charakteristisch für Malaria sind. Bei P. falciparum (Malaria tropica) erfolgt keine Synchronisation, deshalb besteht das Fieber **kontinuierlich**.

Nach mehreren Schizogoniezyklen bilden sich aus einigen Plasmodien geschlechtliche Formen, die **Makrogametozyten** und **Mikrogametozyten** (4). Sie können im Menschen allerdings nicht überleben. Werden sie von einem Anophelesweibchen aufgenommen, durchlaufen sie in der Mücke einen sexuellen Zyklus.

Sexuelle Fortpflanzung in der Mücke: Die Gametozyten gelangen mit dem Blut in den Mitteldarm der Mücke (**Abb. 6.9**). Dort entstehen aus jedem Mikrogametozyten mehrere begeißelte **Mikrogameten**, aus den Makrogametozyten je ein **Makrogamet**, der dann von einem Mikrogameten befruchtet wird (5). Es entsteht eine Zygote (**Ookinet**), die sich in der Magenwand der Mücke einnistet (6). Sie reift zur **Oozyste** heran, in der sich durch asexuelle Teilung mehrere Tausend **Sporozoiten** entwickeln (7). Die Sporozoiten verteilen sich in der ganzen Mücke und gelangen auch in die Speicheldrüse, von wo aus sie bei der nächsten Blutmahlzeit in den Menschen gelangen (8).

Klinik, Nachweis und Therapie

Klinik:
- **Malaria tertiana** (zwischen den Fieberschüben 1 fieberfreier Tag) und **quartana** (zwischen den Fieberschüben 2 fieberfreie Tage) mit regelmäßigen Fieberschüben und Schüttelfrost.
- **Malaria tropica** mit kontinuierlichem, unregelmäßigem Fieber.

Bestimmte genetische Dispositionen schützen vor Malaria:
- **Sichelzellanämie** verleiht einen gewissen Schutz gegen P. falciparum.
- **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel** schützt vor Malaria tropica.
- Das fehlende „**Duffy**"-Blutgruppenantigen macht gegen P. vivax resistent.

Nachweis:
- mikroskopisch im Giemsa-gefärbten Blutausstrich (**Abb. 6.10**) oder dem sog. **dicken Tropfen**, am besten vor dem Fieberschub, wenn die kleinen Merozoiten zu finden sind. Bei Malaria tropica ist der Zeitpunkt unerheblich.
- Bei chronischer Form serologischer Nachweis (**Schnelltests** für Plasmodium-Antigen).

Therapie: Die Therapeutika richten sich gegen die Schizonten, da diese die Symptome verursachen (s. Infektionserkrankungen S. A 554). Es muss mit Resistenzen gerechnet werden.

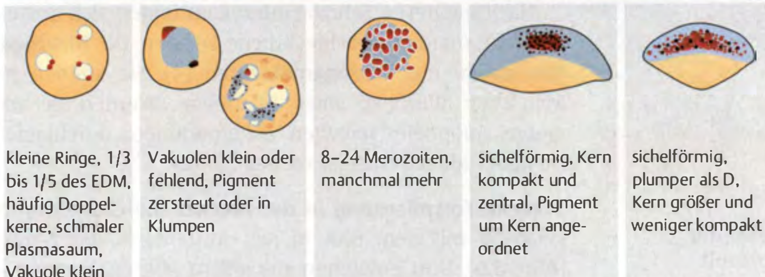
Bei Verdacht evtl. Notfall-Selbstmedikation („Stand-by"-Therapie).

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

A: Junger Trophozoit	B: Älterer Trophozoit	C: Schizont	D: Makrogametozyt	E: Mikrogametozyt

Plasmodium falciparum

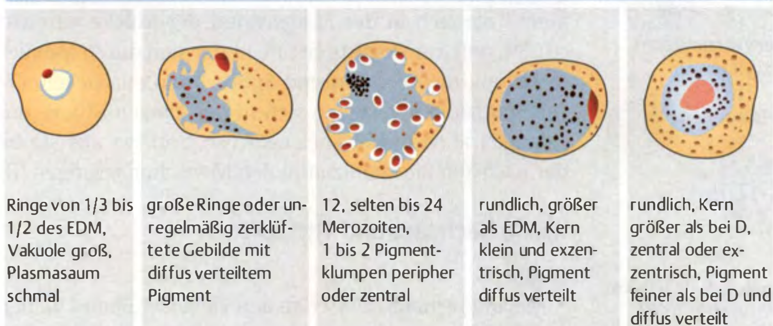
Infizierter Erythrozyt: Größe und Form normal, multipler Befall häufiger als bei anderen *Plasmodium*-Arten, selten Maurer-Flecken



A	B	C	D	E
kleine Ringe, 1/3 bis 1/5 des EDM, häufig Doppelkerne, schmaler Plasmasaum, Vakuole klein	Vakuolen klein oder fehlend, Pigment zerstreut oder in Klumpen	8–24 Merozoiten, manchmal mehr	sichelförmig, Kern kompakt und zentral, Pigment um Kern angeordnet	sichelförmig, plumper als D, Kern größer und weniger kompakt

Plasmodium vivax

Infizierter Erythrozyt ab Stadium B: häufig größer als normal, oft mit roter Schüffner-Tüpfelung

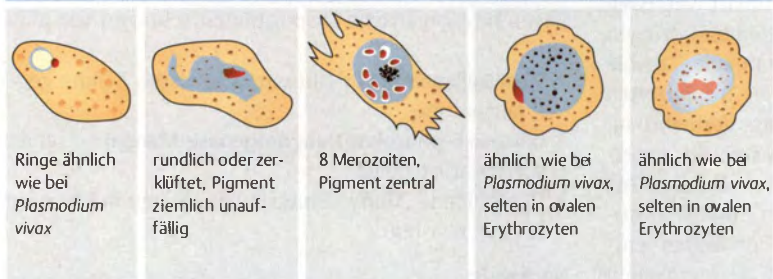


A	B	C	D	E
Ringe von 1/3 bis 1/2 des EDM, Vakuole groß, Plasmasaum schmal	große Ringe oder unregelmäßig zerklüftete Gebilde mit diffus verteiltem Pigment	12, selten bis 24 Merozoiten, 1 bis 2 Pigmentklumpen peripher oder zentral	rundlich, größer als EDM, Kern klein und exzentrisch, Pigment diffus verteilt	rundlich, Kern größer als bei D, zentral oder exzentrisch, Pigment feiner als bei D und diffus verteilt

A: Junger Trophozoit	B: Älterer Trophozoit	C: Schizont	D: Makrogametozyt	E Mikrogametozyt

Plasmodium ovale

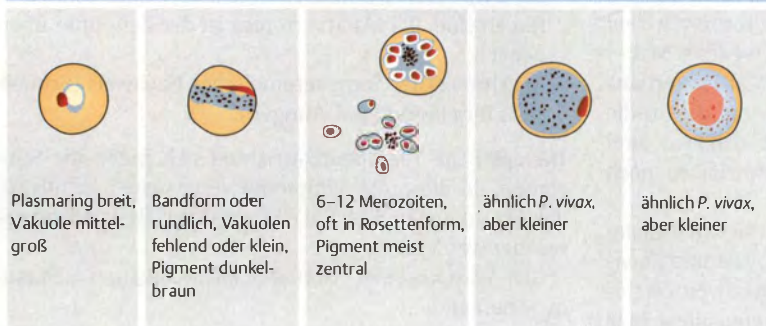
Infizierter Erythrozyt ab Stadium A: etwas größer als normal, oft oval mit ausgefransten Rändern, Schüffner-Tüpfelung ausgeprägter als bei *Plasmodium vivax*



A	B	C	D	E
Ringe ähnlich wie bei *Plasmodium vivax*	rundlich oder zerklüftet, Pigment ziemlich unauffällig	8 Merozoiten, Pigment zentral	ähnlich wie bei *Plasmodium vivax*, selten in ovalen Erythrozyten	ähnlich wie bei *Plasmodium vivax*, selten in ovalen Erythrozyten

Plasmodium malariae

Infizierter Erythrozyt: Größe normal oder etwas kleiner als üblich, multiple Infektion selten



A	B	C	D	E
Plasmaring breit, Vakuole mittelgroß	Bandform oder rundlich, Vakuolen fehlend oder klein, Pigment dunkelbraun	6–12 Merozoiten, oft in Rosettenform, Pigment meist zentral	ähnlich *P. vivax*, aber kleiner	ähnlich *P. vivax*, aber kleiner

Abb. 6.10 Erscheinungsformen der verschiedenen Plasmodiumarten im Blutausstrich. [aus: Kayer et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010]

Krankheitsfolgen, Epidemiologie und Prophylaxe

Krankheitsfolgen:
- Bei **P. vivax** und **P. ovale** verbleiben im ungeschlechtlichen Zyklus sog. **Hypnozoiten** in der Leber des Menschen. Diese normalerweise inaktiven Formen können jederzeit wieder aufleben und oft nach Jahren noch einen **Rückfall** verursachen.
- Bei **Malaria tropica** ist die **Letalität** sehr hoch. Die Erythrozyten verändern ihre Oberfläche und neigen zur Aggregatbildung. Es kommt zu **Mikrozirkulationsstörungen** in Hirn und Herz. Weitere Komplikationen sind intravasale Hämolyse mit Hämoglobinurie (**Schwarzwasserfieber**), Hepatitis, Pneumonie.

Epidemiologie: Malaria ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten der Erde. Die Übertragung erfolgt durch den Stich der Anophelesmücke, evtl. durch Fixerbesteck. Blutkonserven und andere Blutprodukte werden getestet.

MERKE In Deutschland ist Malaria meldepflichtig (nicht namentlich). Der Nachweis von Plasmodium sp. ist innerhalb von 2 Wochen direkt an das RKI zu melden.

Prophylaxe:
- Die **Expositionsprophylaxe** steht an 1. Stelle: Fliegengitter, Moskitonetze, Gebrauch von Repellents (am besten „einheimische" Repellents, die oft wirksamer sind als die westlichen Industriepräparate).
- Eine **Chemoprophylaxe** erfolgt je nach den von WHO und DTG definierten Risikogebieten differenziert.
- Es gibt noch **keine Impfung** gegen Malaria.

Cryptosporidium

Steckbrief: Ist ein obligat intrazellulärer Schleimhautparasit.

Klassifikation: Der wichtigste Vertreter ist **Cryptosporidium parvum**, das von Tieren übertragen wird. Ein weiterer bedeutender Vertreter ist Cryptosporidium hominis, das von Mensch zu Mensch direkt übertragen wird.

Cryptosporidium parvum

Entwicklungszyklus: Die Infektion mit C. parvum erfolgt fäkal-oral durch Aufnahme von mit Oozysten verunreinigtem Wasser. Im Dünndarm werden **Sporozysten** freigesetzt, die sich sexuell und asexuell weiterentwickeln und wieder als **Oozysten** mit dem Stuhl ausgeschieden werden.

Klinik: Cryptosporidiose (s. Infektionserkrankungen S. A 555): **Diarrhö**, kolikartike **Abdominalkrämpfe**. Ausheilung bei Immunkompetenten schnell, bei Immungeschwächten (AIDS-Patienten) kann die Krankheit einen schweren Verlauf über Monate nehmen. Charakteristisch sind hohe **Flüssigkeitsverluste**.

Nachweis: Direkt mikroskopisch im Stuhl (z. B. durch modifizierte Ziel-Neelsen-Färbung). Serologisch durch IgM- und IgA-Nachweis.

Therapie: Keine Kausaltherapie, bei Immunkompetenten selbstlimitierende Infektion; evtl. **Spiramycin**.

Epidemiologie: C. parvum kommt weltweit vor. Die Übertragung von Tier zu Mensch erfolgt fäkal-oral über kontaminierte Nahrungsmittel oder Trinkwasser. Als Infektionsdosis genügen 30–100 Oozysten.

Prophylaxe:
- entsprechende Hygiene beim Umgang mit Erregerausscheidern (Menschen und Tieren)
- evtl. Verbesserung der kommunalen Trinkwasserversorgung.

6.2 Helminthen

DEFINITION Helminthen sind parasitisch lebende Würmer. Würmer sind mehrzellig und gehören zum Tierreich.

Klassifikation: Humanpathogene Helminthen finden sich in 2 Stämmen:
- **Plathelminthes:** Trematoden (Saugwürmer, Egel) und Zestoden (Bandwürmer)
- **Nemathelmintes:** Nematoden (Fadenwürmer).

Begriffsdefinitionen:
- Einige Autoren bezeichnen einen Wurmbefall als **Infestation** und das Eindringen des Parasiten in den Wirt als **Invasion.**
- Unter **Präpatenzzeit** versteht man die Zeit, die zwischen der Infektion und der Geschlechtsreife des Wurmes vergeht. Sie ist nicht gleichzusetzen mit der Inkubationszeit, da auch die noch nicht geschlechtsreifen Formen der Würmer Krankheitserscheinungen hervorrufen können.

Lebenszyklen: Alle Würmer durchlaufen während ihrer Vermehrung verschiedene Stadien in unterschiedlichen Wirten. Die Zyklen sind teilweise sehr komplex.

Man unterscheidet folgende Wirtsformen, die sich manchmal auch überschneiden können (ein Wirt kann z. B. End- und Hauptwirt sein):
- **Endwirt:** Hier findet man den geschlechtsreifen, adulten Wurm.
- **Zwischenwirt**: Hier vermehrt sich der Parasit ungeschlechtlich. Man findet Zwischen- oder Larvenstadien.
- **Hauptwirt:** In diesem Wirt ist der Parasit optimal adaptiert.
- **Nebenwirt:** Hier kann der Parasit leben, findet aber nicht die optimalen Bedingungen.
- **Fehlwirt:** In diesem Wirt findet keine vollständige Entwicklung statt.

Nachweis: Erfolgt anhand der vollständigen Würmer, Teilen davon oder auch Larven oder Eiern. Einzelheiten s. bei den einzelnen Organismen.

6.2.1 Trematoden (Saugwürmer, Egel)

Steckbrief:

- Trematoden besitzen einen **Saugnapf** mit einer Mundöffnung, die in ein blind endendes Darmsystem mündet. Bei manchen Arten ist ein zusätzlicher Bauchsaugnapf vorhanden.
- Trematoden sind **Zwitter** (außer Schistosoma).
- Sie haben außer dem Endwirt mindestens einen Zwischenwirt (Ausnahme: Schistosoma).

Klassifikation: Humanpathogene Trematoden sind in **Tab. 6.5** aufgeführt.

Entwicklungszyklus: Aus den Eiern entwickeln sich (in der Regel im Wasser) Wimpernlarven (**Mirazidien**), die den Zwischenwirt (Wasserschnecke) infizieren. Dort vermehren sie sich ungeschlechtlich und werden zu Ruderschwanzlarven (**Zerkarien**). Zerkarien können entweder direkt in den Endwirt eindringen oder einen weiteren Zwischenwirt infizieren. In diesem Fall kapseln sie sich ein und werden zu **Metazerkarien**. Der Endwirt infiziert sich durch orale Aufnahme des zweiten Zwischenwirts.

Tab. 6.5 Humanpathogene Trematoden*

Familie	Gattung	Manifestation	Überträger
Schistosomatidae	Schistosoma	Mesenterial-, Becken-, Blasenvenen	Süßwasserschnecken
Ophioistorchiidae	Ophistorchis	Leber	Fische
	Clonorchis	Leber	Fische
Dicrocoeliidae	Dicrocoelium	Leber	Ameisen
Fasciolidae	Fasciola	Leber	Wasserpflanzen
	Fasciolopsis	Darm	Wasserpflanzen
Paragonimidae	Paragonimus	Lunge	Schalentiere, Krabben, Krebse

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Schistosomatidae

Steckbrief:

- Schistosomen sind getrenntgeschlechtlich.
- Das längere, dünne Weibchen wird vom kürzeren, dickeren Männchen in einer ventralen Rinne seines Körpers beherbergt (**Pärchenegel**).
- Das Männchen ist je nach Art ca. 0,4–1 mm dick und bis zu 20 mm lang.
  Das Weibchen ist je nach Art ca. 0,25 mm dick und bis zu 25 mm lang.
- Die Lebenserwartung des einzelnen Pärchens liegt bei 20–30 Jahren.

Klassifikation: Die 5 wichtigsten Schistosomaarten sind in **Tab. 6.6** wiedergegeben.

Entwicklungszyklus: Die Eier, die vom Endwirt ausgeschieden werden, entwickeln sich im Wasser zu **Mirazidien** (**Abb. 6.11a**). Diese dringen in den Zwischenwirt Wasserschnecke ein und vermehren sich dort ungeschlechtlich. Als **Gabelschwanzzerkarien** verlassen sie die Schnecke. Innerhalb kürzester Zeit können sie unter Abwurf ihres Gabelschwanzes als **Schistosomulum** die menschliche Epidermis durchdringen und gelangen über eine Vene in das Pfortadersystem. Dort reifen sie heran und paaren sich, indem ein Weibchen sich in der Bauchfalte des Männchens einnistet (**Abb. 6.11b**). Diese **Paarung** hält ein Leben lang an (Pärchenegel!). Von der Pfortader aus wandern die Würmer in ihre Zielorgane, wo sie endgültig geschlechtsreif werden. Zur Eiablage verlässt das Weibchen die Bauchfalte des Männchens und kriecht in die Endkapillaren, z. B. der A. mesenterica inferior, die Mastdarm und Blase versorgt. Die abgelegten Eier sind das eigentlich pathogene Agens und können dann mit Kot oder Urin ausgeschieden werden.

Klinik: Schistosomiasis (Bilharziose; **Tab. 6.6** und Infektionserkrankungen S. A 566).

Nachweis: Siehe **Tab. 6.6**. Bei diskontinuierlicher oder spärlicher Ausscheidung: Quetschpräparat aus Rektumbiopsie. Sehr sensitiv ist der Mirazidien-Schlüpfversuch. Möglich ist auch ein Antikörper-Nachweis.

Therapie: Praziquantel.

Tab. 6.6 Humanpathogene Schistosomaarten

Art	Vorkommen	Klinik	Präpatenzzeit	Nachweis
Schistosoma haematobium	Gesamtafrika, Vorderer Orient, Indien	urogenitale Schistosomiasis (Blasenbilharziose)	ca. 12 Wochen	Eier im Urin oder Biopsaten (Urogenitaltrakt, Rektum)
Schistosoma mansoni	Gesamtafrika, Vorderer Orient, Zentral- und Südamerika	hepatolienale Schistosomiasis (asiatische Darmbilharziose)	ca. 7 Wochen	Eier im Stuhl
Schistosoma japonicum	Ostasien		ca. 10 Wochen	Eier im Stuhl
Schistosoma mekongi	Südostasien	intestinale Schistosomiasis (afrikanische Darmbilharziose)	ca. 10 Wochen	Eier im Stuhl, seltener in Biopsaten
Schistosoma intercalatum	Zentralafrika		ca. 7 Wochen	Eier im Stuhl, seltener in Biopsaten

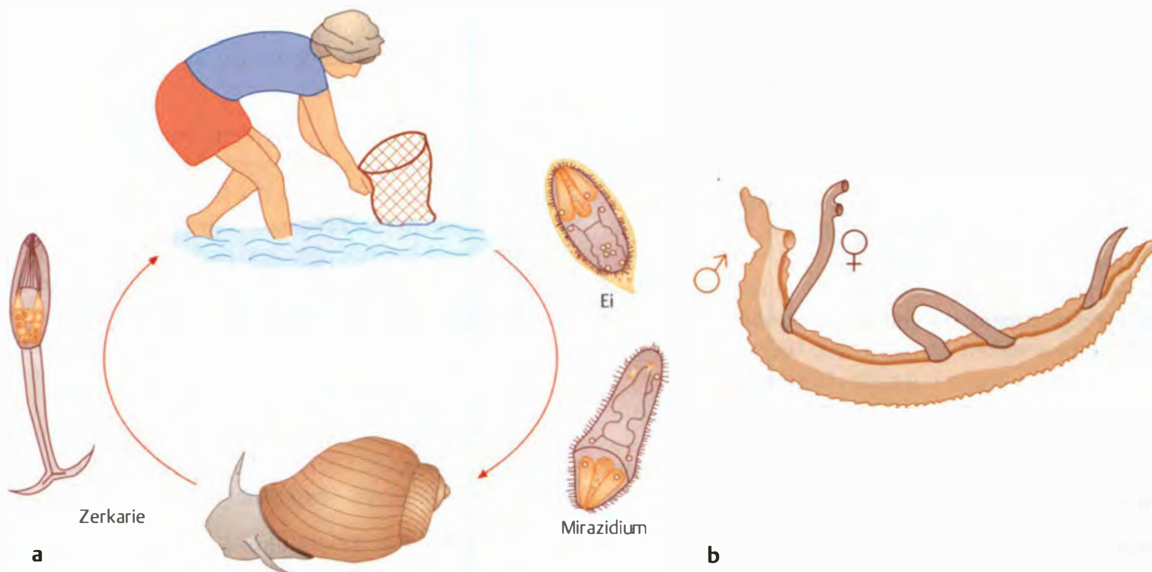


Abb. 6.11 **Schistosoma. a** Entwicklungszyklus. Erklärung siehe Text. **b** Das Weibchen nistet sich in die Bauchfalte des Männchens ein. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Epidemiologie: Siehe **Tab. 6.6**.

Prophylaxe:
- Verzicht auf Baden in natürlichen Gewässern von Schistosoma-Endemiegebieten
- strenge Trinkwasserhygiene (Abkochen)
- Verhindern der Kontamination von Gewässern mit Schistosoma-Eiern (Strenge Hygiene, Bau von Toiletten und Kanalisation ...)
- Bekämpfung der Wasserschnecke ist sehr wirksam, aber ökologisch nicht vertretbar, da dabei auch andere Wasserbewohner zugrunde gehen.

Andere Trematoden

Leberegel

- **Steckbrief:** Die Gruppe der Leberegel ist inhomogen. Sie alle befallen Leber und Gallenwege.
- **Klassifikation:** Die wichtigsten Vertreter findet man in den Familien der Ophistorchiidae, Dicrocoeliidae und Fasciolidae.
- **Klinik:** Die Klinik ist in der Regel unbedeutend, da Symptome nur bei massivem Befall auftreten. **Fasciola hepatica** (Großer Leberegel) kann einen **Verschlussikterus** verursachen (s. Infektionserkrankungen S. A567). Zur Übertragung s. **Tab. 6.5**.
- **Nachweis:** Eier im Stuhl, Gallensekret oder Duodenalsaft.
- **Therapie: Praziquantel**. Bei Fasciola hepatica **Triclabendazol**.
- **Prophylaxe:** kein roher Fisch, keine rohe Leber, keine ungekochte Wasserkresse.

Darmegel (Fasciolopsis buski)

- **Steckbrief:** größter humanpathogener Egel (7,5 cm lang), kommt nur in Südostasien vor.
- **Klinik:** befällt das **Duodenum** und verursacht Diarrhö, Hämorrhagien und Schleimhautulzera, sekundäre Effekte durch ausgeschiedene Toxine sind Allergien (Gesichtsödeme, Aszites und starke Abdominalschmerzen), bei starkem Befall kann der Tod eintreten.
- **Nachweis:** Eier im Stuhl und klinische Symptome.
- **Therapie:** Praziquantel.

Lungenegel (Paragonimus westermani)

- **Vorkommen:** in Ost-Südostasien
- **Übertragung:** durch rohes Fleisch von Süßwasserkrabben und -krebsen (zweiter Zwischenwirt)
- **Klinik:**
  - Lungenbefall: Tbc-ähnliche Symptome
  - Darmbefall: Diarrhö, Tenesmen
  - ZNS-Befall: Meningitis, Enzephalitis, epileptische Anfälle, spinale Paragonimiasis
  - Herzbefall: oft tödlich
  - Hautbefall: subkutane Granulome
- **Nachweis:** über Eier in Sputum und serologisch
- **Therapie:** Praziquantel und Triclabendazol
- **Prophylaxe:** keine rohes Krabben- und Krebsfleisch.

Blutegel (Hirudo medicinalis)

Blutegel werden seit dem Altertum zur Behandlung verschiedener Leiden eingesetzt. Sie können den Menschen äußerlich und innerlich befallen und dabei Blutungen in Mund und Nase auslösen.

6.2.2 Zestoden (Bandwürmer)

Steckbrief:

- Zestoden besiedeln den menschlichen Darm. Sie leben endoparasitär, d. h. sie haben keinen eigenen Darm, sondern nehmen Nährstoffe über ihre Körperoberfläche auf.
- Sie haben einen Kopf mit Saugnäpfen (**Skolex**) und evtl. einem Hakenkranz (**Rostellum**), mit dem sie sich an der Darmwand des Wirts verankern.
- Ihr Körper besteht aus einer Reihe von Bandwurmgliedern (**Proglottiden**), die eine Kette (**Strobila**) bilden. Jedes Bandwurmglied enthält einen Uterus, der im geschlechtsreifen Wurm mit reifen Eiern gefüllt ist.
- Bandwürmer können bis zu 20 m lang werden.
- Sie sind **Zwitter**.
- Sie benötigen für ihre Entwicklung mindestens einen **Zwischenwirt**.

Klassifikation: Zestoden werden in niedere und höhere Formen eingeteilt (**Tab. 6.7**).

Diphyllobothrium (Fischbandwurm)

- **Steckbrief:** größter Parasit des Menschen (bis zu 20 m lang)
- **Übertragung:** durch rohen Süßwasserfisch. Infektionen sind in Mitteleuropa selten.
- **Klinik:** Die meisten Infektionen bleiben symptomlos. Bei 2 % der Befallenen entwickelt sich eine Vitamin-B_{12}-Mangelanämie (s. Infektionserkrankungen S. A 560).
- **Nachweis:** Eier bzw. Proglottiden im Stuhl
- **Therapie:** Praziquantel, Niclosamid
- **Prophylaxe:** Fisch bei −18 °C über 24 h einfrieren oder garen.

Taenia saginata (Rinderbandwurm)

Steckbrief:

- kann bis zu 20 Jahre alt werden.
- Er hat einen Kopf mit 4 Saugnäpfen und keinen Hakenkranz.
- Endwirt ist der Mensch, in dem der Wurm 6–10 m (in Ausnahmefällen bis zu 25 m) lang werden kann.
- Man schätzt, dass es weltweit ca. 50 Mio. Infestationen mit Taenia saginata gibt.

Entwicklungszyklus: Die vom Menschen mit dem Stuhl ausgeschiedenen Eier werden vom **Rind** als **Zwischenwirt** oral aufgenommen. Im Darm des Rindes entwickeln sich aus den Eiern die **Sechshakenlarven** (Onkosphären), die die Darmwand durchdringen und sich in der quergestreiften Muskulatur zur infektiösen **Finne** oder **Blasenlarve** (**Cysticercus bovis**) entwickeln. Die Blasenlarve ist ein Bandwurmkopf, der in das Innere der Blase eingestülpt ist. Durch Verzehr von befallenem Rindfleisch gelangt die Blasenlarve in den Dünndarm des Menschen, wo sich der Kopf ausstülpt, an der Darmwand festhakt und der Wurm zu wachsen beginnt. Nach 9 Wochen werden die ersten reifen Proglottiden mit Eiern (**Abb. 6.12**) abgegeben.

Klinik: In der Regel symptomlos (s. Infektionserkrankungen S. A 560). Während der Wurm wächst, kommt es beim Menschen zu starkem Hungergefühl, Gewichtsverlust und Diarrhö. Hat der Wurm seine Geschlechtsreife erreicht, verschwinden die Symptome.

Nachweis: Eier im Stuhl bedeuten lediglich eine Infestation mit Taenia, da sich die Eier der verschiedenen Taenia-Arten morphologisch gleichen. Eine Speziesdiagnose kann nur durch mikroskopische Untersuchung der Proglottiden erfolgen: Der Uterus von Taenia saginata hat viele Ausstülpungen (**Abb. 6.12**), im Gegensatz zu Taenia solium mit wenigen Ausstülpungen (s. u.).

Therapie: Praziquantel, Niclosamid.

Prophylaxe: Kein rohes Fleisch. Tieffrieren (−20 °C, 24 h) oder Garen von Fleisch macht die Finnen unschädlich.

Taenia solium (Schweinebandwurm)

Steckbrief:

- kann bis zu 20 Jahre alt werden.
- Er hat einen Kopf mit 4 Saugnäpfen und einem Hakenkranz.

Tab. 6.7 Die wichtigsten humanpathogenen Zestodenarten*

Art	Vorkommen	Länge	Überträger
Pseudophyllidae (niedere Cestoda)			
Diphyllobothrium latum	weltweit	bis zu 20 m	Fische
andere Diphyllobothrium sp.	weltweit	divers	divers
Cyclophyllidae (höhere Cestoda)			
Taenia solium	weltweit	2–7 m	Schwein
Taenia saginata	weltweit	6–10 m	Rind
Echinococcus granulosus	weltweit	ca. 5 mm	Hund
Echinococcus multilocularis	Europa	ca. 2 mm	Fuchs
Vampirolepis nana	weltweit	ca. 4 cm	Insekten
Hymenolepis diminuta	weltweit	ca. 50 cm	Insekten

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

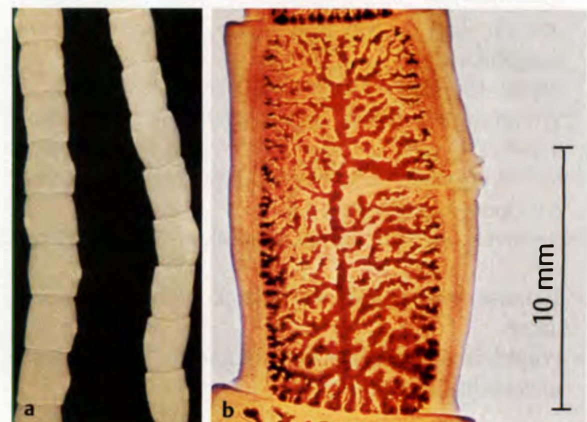


Abb. 6.12 **Taenia saginata. a** Gliederkette. **b** Proglottide. Der Uterus ist stark verzweigt. [aus: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiolgie, Thieme 2010]

- Er wird im Darm des Menschen ca. 3–7 m lang.
- Der Mensch kann auch als **Zwischenwirt** dienen!

Entwicklungszyklus: Der Entwicklungszyklus läuft grundsätzlich nach demselben Schema ab wie bei Taenia saginata, mit dem Schwein statt dem Rind als Zwischenwirt. Allerdings entwickelt sich die Larve im Ei, das im Darm des Menschen aus den Proglottiden freigesetzt wird, sehr schnell, sodass sie bereits im Menschen schlüpfen kann und es zu einer endogenen Autoinfektion kommt, bei der der Mensch nicht als Endwirt, sondern als **Zwischenwirt** fungiert. Etwa innerhalb von 2 Monaten nach Aufnahme der Bandwurmeier sind die Larven dann gewandert und haben sich als Finnen im Körper eingenistet.

Klinik: Der Bandwurmbefall bleibt in der Regel symptomlos.

Fungiert der Mensch als Zwischenwirt, kommt es zur **Zystizerkose** (s. Infektionserkrankungen S. A 560).

- **Cysticercus cellulosus:** Es bilden sich erbsengroße Finnenbläschen, die sich in Haut, Muskulatur, Auge oder ZNS niederlassen. Sie sterben nach einigen Jahren ab und verkalken.
- **Cysticercus racemosus:** Hier bilden sich traubenähnliche Ansammlungen von Finnen, die bis zu 60 ml Volumen haben können. Sie finden sich meist im ZNS.

Es gibt 3 Arten der Infestation:

- **Bandwurmbefall** nach Verzehr von finnenhaltigem Schweinefleisch.
- **Zystizerkose ohne Bandwurmbefall:** Durch orale Aufnahme von Bandwurmeiern entsteht eine Infektion durch schlüpfende Larven.
- **Zystizerkose bei bestehendem Bandwurmbefall:** Durch frühzeitige Reifung der Eier im Dünndarm kommt es zu einer endogenen Autoinfektion noch im Endwirt Mensch.

Nachweis: Nachweis der Proglottiden (Uterus mit wenigen Verzweigungen). Bildgebende Verfahren weisen die Finnen nach.

MERKE Wichtig ist die Differenzialdiagnose von Taenia saginata und Taenia solium, da bei Infestation mit Taenia solium die Spätfolge Zystizerkose auftreten kann. Eine Zystizerkose mit Cysticercus racemosus endet oft tödlich.

Therapie: Praziquantel in Kombination mit Kortikosteroiden gegen den Bandwurm.

Prophylaxe: Kein rohes Fleisch. Tieffrieren (–20 °C, 24 h) oder Garen von Fleisch macht die Finnen unschädlich.

Echinococcus granulosus (Hundebandwurm)

Steckbrief:

- Er ist sehr klein (bis zu 6 mm).
- Er besitzt 4 Saugnäpfe und einen Hakenkranz (**Abb. 6.13a**).
- Er hat nur 3–4 Proglottiden.
- Im Endwirt Hund (seltener Katze) kommt er in sehr großer Zahl vor (bis zu **100 000** und mehr).
- Der Mensch dient in seltenen Fällen als **Zwischenwirt**, nie als Endwirt.
- In Europa kommt der Hundebandwurm nur in Griechenland und Dalmatien vor.

Entwicklungszyklus: Reguläre Zwischenwirte für den Hundebandwurm sind Hufnutztiere des Menschen, deren Innereien als Schlachtabfälle von Hunden gefressen werden. Im Hund entwickelt sich der Wurm, der mit dem Kot die reifen Eier ausscheidet. Gelangen diese in den Zwischenwirt, entwickelt sich in dessen Dünndarm eine 6-Haken-Larve, die über die Mesenterialgefäße in verschiedene Organe vordringt. Dort entwickelt sie sich zu einer großen flüssigkeitsgefüllten Blase (**Hydatide**), die das umgebende Gewebe verdrängt (**Abb. 6.13b, c**). Sie ist mit einer Keimschicht ausgekleidet, aus der sich die eigentlichen Finnen (**Protoskolizes**) bilden.

Infiziert sich der Mensch (durch orale Aufnahme der Eier), entwickeln sich die Hydatiden zu 60 % in der Leber, zu 30 % in der Lunge und zu 5 % im Peritoneum. Auch Milz, Nieren, Muskulatur, Knochen und ZNS können befallen werden.

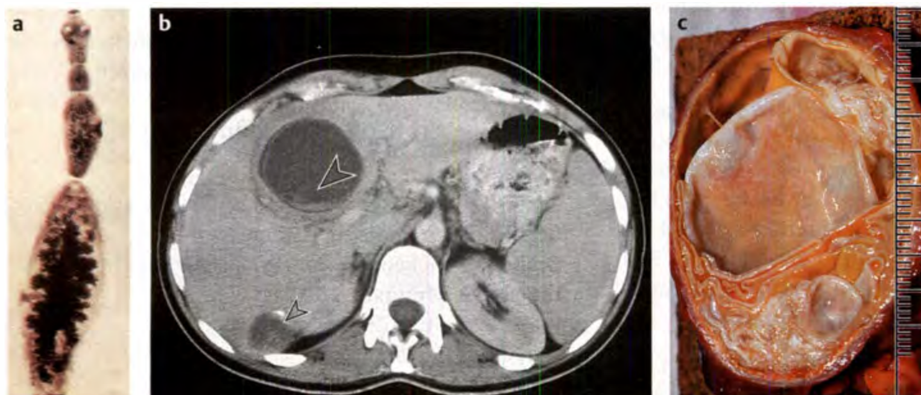


Abb. 6.13 **Echinococcus granulosus. a** Adulter Wurm. **b** CT einer Echinokokkose: Zyste von E. granulosus in der Leber (Pfeil). **c** Operativ entfernte und eröffnete Zyste. [a: aus Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2010. b, c: aus Hirner/Weise, Chirurgie, Thieme 2008]

Klinik: Bei der **zystischen Echinokokkose** sind kaum klinische Symptome vorhanden (s. Infektionserkrankungen S. A 561), da sich die Hydatiden nur sehr langsam über viele Jahre entwickeln. Oft sterben die Parasiten ab und die Blase verkalkt.

MERKE Bei Ruptur der Hydatide kann es durch die austretende Flüssigkeit zum anaphylaktischen Schock und infolge zum Tode kommen. Die Finnen werden ausgeschwemmt und es bilden sich zahlreiche neue Hydatiden.

Nachweis: Durch bildgebende Verfahren können die Echinococcusblasen nachgewiesen werden (**Abb. 6.13**b). Der Nachweis muss durch serologische Tests gesichert werden.

MERKE Ein direkter oder indirekter Nachweis von Echinococcus granulosus ist nach Infektionsschutzgesetz nicht namentlich meldepflichtig.

Therapie: Chirurgische Entfernung der Hydatide.

Prophylaxe:
- Füttern von Haustieren nur mit gegartem Fleisch (oder vorher einfrieren, mindestens 3 Tage bei – 18 °C)
- regelmäßige Wurmkuren für Hunde und Katzen
- Echinococcuseier sind sehr widerstandsfähig und können nur durch Austrocknung oder Erhitzen (75 °C) unschädlich gemacht werden. Herkömmliche Desinfektionsmittel sind unwirksam.

Echinococcus multilocularis (Fuchsbandwurm)

Steckbrief:
- kleiner Bandwurm (3–5 Proglottiden)
- Sein Vorkommen ist beschränkt auf die nördliche Hemisphäre.
- In Deutschland nimmt die Durchseuchung der Füchse ständig zu. Besonders häufig vertreten im Schwarzwald, der Rhön und südlich des Mains. Außerdem findet man ihn in Ostfrankreich, der Schweiz und Teilen Österreichs.

Entwicklungszyklus: Wie bei Echinococcus granulosus. Als Endwirt dient der Fuchs. Als Zwischenwirt kommen Mäuse und andere kleine Nager vor. Der Mensch infiziert sich durch kontaminierte Waldbeeren.

Klinik: Es kommt zu einer **alveolären Echinokokkose** (s. Infektionserkrankungen S. A 561). Anders als beim Hundebandwurm entsteht im Zwischenwirt Mensch keine Blase, sondern ein schlauchförmiges, alveoläres Gebilde, das das befallene Organ durchdringt und zerstört und auf Nachbarorgane übergreifen kann. Das klinische Bild gleicht einem langsam wachsenden Karzinom, das auch „Metastasen“ in anderen Organen bilden kann.

Nachweis und Therapie: Wie beim Hundebandwurm, allerdings ist häufig keine radikale chirurgische Therapie möglich. Dann Albendazol und Mebendazol.

Prophylaxe: Der Bandwurm kann (experimentell) in Fuchspopulationen durch Auslegen von Ködern mit Praziquantel im Zaum gehalten werden.

Ansonsten:
- Früchte und Gemüse gründlich waschen
- Hände nach Kontakt mit Erde, Gras oder Hunden waschen
- Füchse von Siedlungen fernhalten. Fuchskot verbrennen.
- Hunde, die Kleinsäuger jagen, regelmäßig mit Praziquantel behandeln.

Weitere Bandwurmarten

Hymenolepis nana (Zwergbandwurm)

- **Steckbrief:** mit 9 cm der kleinste Bandwurm des Menschen.
- **Entwicklungszyklus:** Läuft im Darm und in den Darmzotten ab. Der Mensch kann sowohl als Endwirt als auch als Zwischenwirt dienen. Natürlicher Zwischenwirt sind Insekten (Ameisen, Flöhe, Mehlwürmer ...).
- **Klinik:** unauffällig mit uncharakteristischen gatrointestinalen Beschwerden.
- **Therapie:** Praziquantel und Niclosamid.
- **Prophylaxe:** nicht möglich.

Hymenolepis diminuta (Rattenbandwurm)

Natürlicher Endwirt sind Ratten und Mäuse, natürlicher Zwischenwirt Insekten. Der Mensch infiziert sich über die Eier aus den Zwischenwirten.

Klinik, Therapie und Nachweis sind identisch zu Hymenolepis nana.

6.2.3 Nematoden (Fadenwürmer)

Steckbrief:
- Nematoden sind langgestreckte, runde Würmer, die sich schlängelnd fortbewegen.
- Sie können bis zu 1 m lang werden.
- Sie sind getrenntgeschlechtlich.
- Nematoden haben einen vollständig ausgebildeten Intestinaltrakt und ein Nervensystem.
- Während des Entwicklungszyklus muss nicht notwendigerweise ein Wirtswechsel stattfinden.

Klassifikation: **Tab. 6.8** gibt einen Überblick über die wichtigsten humanpathogenen Nematodenarten.

Enterobius vermicularis (Madenwurm)

Steckbrief:
- einer der häufigsten Verursacher von Infektionskrankheiten, auch in Industrienationen
- **Größe:** Männchen 2–5 mm, Weibchen 9–12 mm
- **Lebenserwartung:** ca. 100 Tage
- **Präpatenzzeit:** ca. 2 Wochen
- **Eier:** ca. 50 µm lang

Entwicklungszyklus: Die Eier werden oral aufgenommen und entwickeln sich im Darm des Menschen (End- und

Tab. 6.8 Die wichtigsten humanpathogenen Nematoden

Art	Vorkommen
Nematoden mit Darminfestationen	
Enterobius vermicularis (Madenwurm)	weltweit
Ascaris lumbricoides	weltweit
Ancylostoma duodenale	Tropen und Subtropen
Necator americanus	Tropen und Subtropen
Strongyloides stercoralis	weltweit
Nematoden mit extraintestinalen Infestationen	
Trichinella spiralis	weltweit, besonders in gemäßigtem Klima
Filarien	Asien, Afrika, Mittel- und Südamerika

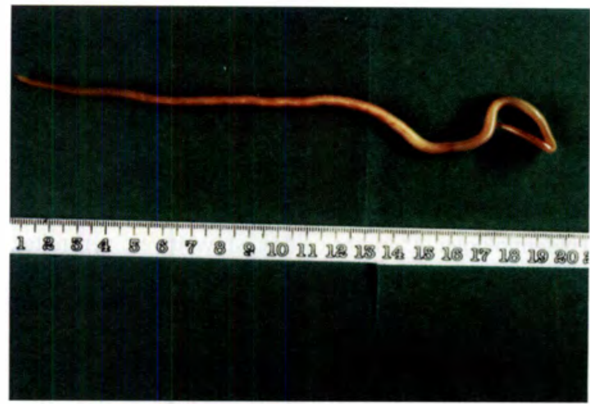


Abb. 6.14 Ascaris lumbricoides. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Hauptwirt) durch mehrfache Häutung zum geschlechtsreifen Wurm, der auf der Dickdarmschleimhaut parasitiert. Die befruchteten Weibchen wandern zum Anus und überwinden nachts den Sphinkter. Sie legen die Eier ab, in denen sich infektiöse Zweitlarven entwickeln. Diese werden wiederum oral aufgenommen und entwickeln sich im Darm zum adulten Wurm (Autoinfektion).

Klinik: Enterobiose (s. Infektionserkrankungen S. A563), im Regelfall harmlos. Bei starkem Befall Entzündungen der (weiblichen) Geschlechtsorgane, Darmentzündungen, Appendizitis, Peritonitis. Durch Analpruritus können bei Kleinkindern Gedeih- und Verhaltensstörungen auftreten.

Nachweis: Eosinophilie im Blutausstrich und Erhöhung des IgE weisen auf Wurmbefall hin. Nachweis der Wurmeier auf der Perianalhaut durch **Klebestreifenabklatsch** oder Wattewischermethode.

Therapie: **Mebendazol**, Tiabendazol, Pyrantel. Wirkung nur auf adulte Würmer, Rezidive sind möglich. Familienmitglieder sollten mitbehandelt werden.

Epidemiologie: Der Madenwurm kommt weltweit und sehr häufig vor. Schätzungsweise sind 400 Mio. Menschen betroffen.

Übertragung: Die eierablegenden Würmer verursachen einen Pruritus auf der Perianalschleimhaut, der zu unbewusstem Kratzen im Schlaf führt. Bei Kleinkindern erfolgt die Übertragung der Eier sofort durch Fingerlutschen, bei älteren Menschen durch Kontaktinfektion (Spielzeug, Gegenstände des täglichen Gebrauchs).

Prophylaxe: Bei Befall innerhalb einer Familie oder in Kindergärten und Schulklassen sind besondere Hygienemaßnahmen zu ergreifen:
- Reinigung von Spielzeug und anderen kontaminierten Gegenständen mit heißem Wasser
- Auskochen von Unterwäsche, Bettwäsche, Handtüchern usw.
- strengste Handhygiene (Waschen, Kurzhalten der Fingernägel)
- Tragen enger Unterhosen (um nächtliches Kratzen zu vermeiden)
- Behandlung von Analhaut und Vaginalhaut mit Skinsept mucosa.

Ascaris lumbricoides (Spulwurm)

Steckbrief:
- **Größe:** Männchen 25 cm lang, 6 mm dick, Weibchen 40 cm lang, 6 mm dick
- **Lebenserwartung:** 1–1,5 Jahre
- **Präpatenzzeit:** ca. 3 Monate
- **Eier:** ca. 60 µm lang.

Entwicklungszyklus: Die bleistiftdicken adulten Spulwürmer (**Abb. 6.14**) leben im **Dünndarm** des Menschen. In den in die Umwelt gelangten Eiern entwickelt sich eine Larve, die nach oraler Aufnahme im oberen Dünndarm schlüpft. Sie durchdringt die Darmwand, findet Anschluss ans Gefäßsystem und gelangt über die **Leber** in die **Lunge** (Entstehung eines eosinophilen Lungeninfiltrates). Dort häuten sich die Larven, wandern über die **Alveolen** in die **Trachea** und gelangen durch Verschlucken wiederum in den **Dünndarm**. Dort reifen sie zum adulten Wurm.

Klinik: Askariose, verläuft meist latent (s. Infektionserkrankungen S. A563):
- Larven in der **Lunge** können zu Husten, Dyspnö und leichtem Fieber führen (Löffler-Infiltrat).
- Mehrere Würmer im Dünndarm können Konglomerate bilden und zum Verschluss führen (**Wurmileus**).
- Wandern die Würmer in andere Organe (Galle, Pankreas, Magen) können entsprechende Blockaden entstehen (Ductus choledochus, Ductus pancreaticus).

Nachweis:
- **Eosinophilie** im Blutausstrich und Erhöhung des IgE weisen auf Wurmbefall hin.
- Nachweis der Wurmeier im **Stuhl**
- Auch ein **Abgang** des ganzen Wurmes ist möglich.
- Nicht selten werden Askariosen „zufällig“ durch **Röntgenbilder** oder **Endoskopien** entdeckt.

Therapie:
- Pyrantel, Mebendazol. Wiederholung der Gabe nach 3 Wochen, da beide Medikamente nur darmwirksam sind und die Larven in Leber und Lunge nicht erfasst werden.
- Bei Ikterus oder anderen Lumenverlegungen chirurgische Intervention.

Epidemiologie: A. lumbricoides ist weltweit verbreitet, besonders in Entwicklungsländern (dort mit hoher **Letalität** vor allem durch Befall der Lunge), in Mitteleuropa rückgängig.

Übertragung: klassisch durch Salat, der mit fäkalienhaltiger Jauche oder Oberflächenwasser gedüngt (begossen) wurde. Die sehr widerstandsfähigen Eier kleben an der Blattoberfläche und werden durch normales Waschen **nicht** entfernt.

Prophylaxe:
- Salate, Obst, Gemüse sorgfältig reinigen
- Besondere Vorsicht ist in Gegenden angezeigt, in denen „biologisch" gedüngt wird.
- Auf Reisen gilt: „Koch es, schäl es oder vergiss es!" (Cook it, boil it, peel it or forget it!)

Ancylostoma duodenale (Hakenwurm)

Steckbrief:
- **Größe:** Männchen 8–10 mm lang, Weibchen 10–12 mm lang
- **Lebenserwartung:** 4–7 Jahre
- **Präpatenzzeit:** ca. 6 Wochen
- **Eier:** ca. 60 µm lang.

Entwicklungszyklus: Aus den mit den Fäzes in die Umgebung abgegebenen Eiern schlüpfen in feuchter und warmer Umgebung **erste Larven**, die sich über eine Zwischenhäutung (**zweite Larve**) zu einer **infektionsfähigen dritten Larve** entwickeln. Diese kann im feuchtwarmen Milieu etwa 1 Monat überleben. Sie dringt **perkutan** in den menschlichen Körper ein, gelangt über Lymph- und Blutgefäßsystem in die **Lunge**, verlässt das Gefäßsystem und folgt den Luftwegen zum **Pharynx**. Von dort aus erreicht sie nach Verschlucken den **Dünndarm**, wo sie zum adulten, geschlechtsreifen Wurm heranreift.

Klinik: Ancylostomatidose (Hakenwurmerkrankung; s. Infektionserkrankungen S. A 563):
- Juckreiz, Hauteffloreszenzen und Rötungen an der Eintrittsstelle der Larven
- Bauchschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- **Eisenmangelanämie** (durch Blutsaugen der Würmer an der Darmwand).

Nachweis: Eier im Stuhl.

Therapie: Mebendazol, Thiabendazol, Pyrantel.

Epidemiologie:
- Vorkommen in tropischen und subtropischen Regionen
- Schätzungsweise 500–900 Mio. Menschen sind befallen.
- Eindringen der Würmer erfolgt meist über die Füße (Arbeiten auf Reisfeldern, Barfußgehen über kontaminierte Flächen).

Prophylaxe:
- individuelles hygienisches Verhalten
- Tragen von festen Schuhen (Gummistiefeln etc.).

Andere Ancylostomatidae

Für verschiedene tierpathogene Hakenwürmer kann der Mensch als Fehlwirt fungieren. Die Larven dieser Würmer dringen perkutan ein und bohren dann wochenlang Gänge in die Haut, die sich entzünden und einen starken Juckreiz verursachen. Die älteren Gänge verkrusten und trocknen ein (**Larva migrans cutanea**). Weitere Manifestationen: Larva migrans ocularis, Larva migrans viszeralis.

Die **Diagnose** wird klinisch gestellt. Die Therapie erfolgt durch **Vereisung** der Larve und/oder systemische Therapie (Mebendazol). Eine Prophylaxe ist so gut wie nicht möglich.

Strongyloides stercoralis (Zwergfadenwurm)

Steckbrief:
- **Größe:** Weibchen 2–2,5 mm lang
- **Präpatenzzeit:** weniger als 17 Tage
- **Eier:** ca. 50 µm lang
- Die Larven können zeitweise auch **saprophytär** im Freien leben.

Entwicklungszyklus: Die Larven von Strongyloides stercoralis können sowohl frei als auch parasitär leben. Sie dringen perkutan in den Wirt ein, bohren sich sehr schnell durch das Gewebe, gelangen über Blut- und Lymphgefäßsystem in die Lunge. Von dort erreichen sie über die Alveolen den Pharynx, werden verschluckt und landen im Dünndarm. Dort entwickeln sich ausschließlich weibliche Würmer, die parthenogenetisch täglich ca. 1000 Eier abgeben. Bereits im Darm schlüpft dann die erste neue Larvengeneration. Sie kann 2 Entwicklungswege einschlagen:
- **Autoinvasion:** Durch Häutung entsteht eine infektionsfähige Larve, die sich entweder über die Darmwand (Endo-Autoinvasion) oder nach Verlassen des Darms über die Analschleimhaut oder angrenzende Regionen (Exo-Invasion) wieder ins Gewebe des Wirts einbohren.
- **Entwicklung im Freien:** Die Larven verlassen den Darm und entwickeln sich im Freien zu getrenntgeschlechtlichen (wesentlich kleineren) Würmern. Die befruchteten Eier dieser Würmer können wiederum infektionsfähige Larven bilden.

Klinik:
- Larva-currens-Symptomatik (die Larve bohrt sich mit einer Geschwindigkeit von 10 cm/h durch das Gewebe, → „racing larva")
- Bei massivem Befall verursacht die Lungenpassage **Pneumonie, chronische Bronchitis** oder **akute Atemnotanfälle** (s. Infektionserkrankungen S. A 563).

- Bei **immunschwachen Personen** kann der **Darmbefall** heftig sein und eine Autoinvasion auch andere Organe in Mitleidenschaft ziehen (chronische Strongiloidiasis).

Nachweis: Mikroskopischer Direktnachweis der Larven in Körpersekreten oder Stuhl (Untersucher auf klinischen Verdacht hinweisen).

Therapie: Mebendazol, Thiabendazol, Albendazol, Ivermectin.

Epidemiologie: Vorkommen hauptsächlich in feuchtwarmen Gebieten der Erde. Ca. 80 Mio. Menschen sind befallen.

Prophylaxe:
- individuelles hygienisches Verhalten
- Tragen von festen Schuhen (Gummistiefeln etc.)
- Bei Personen, die sich längere Zeiten in den Tropen aufgehalten haben und einer immunsuppressiven Maßnahme unterzogen werden müssen, sollte vorher abgeklärt werden, ob nicht eine latente Infestation mit Strongyloides vorhanden ist.

Trichinella spiralis

Steckbrief:
- **Größe:** Männchen 1,2–1,6 mm lang, Weibchen 2–3,5 mm lang (**Abb. 6.15**a). Das Weibchen ist vivipar, d. h. es legt keine Eier, sondern gibt bereits entwickelte Larven ab („lebendgebärend").
- **Lebenserwartung:** 1 Monat
- **Präpatenzzeit:** 2 Tage
- **Larven:** ca. 100 µm lang
- **Zysten:** bis 0,5 mm, **Lebenszeit** bis 30 Jahre.

Entwicklungszyklus: Oral aufgenommene, eingekapselte, infektiöse Larven werden während der Verdauung freigesetzt und besiedeln das Dünndarmepithel. Dort wachsen sie zum geschlechtsreifen Wurm heran (**Darmtrichinen**). Die weiblichen Würmer geben „fertige" Larven ab, die durch die Darmwand in das Blut- und Lymphsystem gelangen. Sie erreichen die quergestreifte Muskulatur und dringen dort in die Muskelzellen ein. Die Muskelzellen kapseln die Larven durch hyaline und fibrilläre Ablagerungen ein (**Muskeltrichinen**, **Abb. 6.15**b). Die Kapsel verkalkt, die Larve bleibt aber bis zu 30 Jahren darin am Leben. Wird auf diese Weise kontaminiertes Fleisch verzehrt, beginnt der Zyklus von Neuem.

Klinik:
- **Trichinose** (Trichinellose; s. Infektionserkrankungen S. A 563): Symptome einer Lebensmittelvergiftung, Fieber, Durchfall Gesichtsödem, Schwellung der Augenlider, Konjunktivitis, Myalgien
- **Komplikationen:** letale Myokarditis, Pneumonie, Enzephalitis, Meningitis
- **chronischer Verlauf:** mit rheumatoiden Beschwerden.

Nachweis:
- **histologischer Nachweis** der Muskeltrichinen in Biopsiematerial
- **Eosinophilie** und erhöhtes **IgE** weisen auf Parasitenbefall.
- Daneben gibt es eine Reihe **biochemischer Marker:** Kreatinurie, Kreatinphosphokinase, Laktatdehydrogenase.

Therapie: Mebendazol und Tiabendazol oder Albendazol. Kortikosteroide in der akuten Phase zur Coupierung hypererger Reaktionen und Analgetika zur Schmerzbekämpfung.

Epidemiologie:
- Vorkommen weltweit, bevorzugt jedoch in **gemäßigten Zonen**
- **breites Wirtsspektrum:** Fleischfresser, aber auch Rinder, Kamele, Pferde, Rehe, Hirsche
- Der Mensch infiziert sich hauptsächlich durch kontaminiertes **Schweinefleisch.**
- Seit es in Europa die **amtliche Fleischbeschau** gibt (seit 1877), sind die Erkrankungen drastisch zurückgegangen (nicht so in den USA, wo es keine Fleischbeschau gibt – dort sind ca. 4 % der Bevölkerung infiziert!).

Prophylaxe: Garen von Fleisch bei über 60 °C tötet die Muskeltrichinen zuverlässig ab.

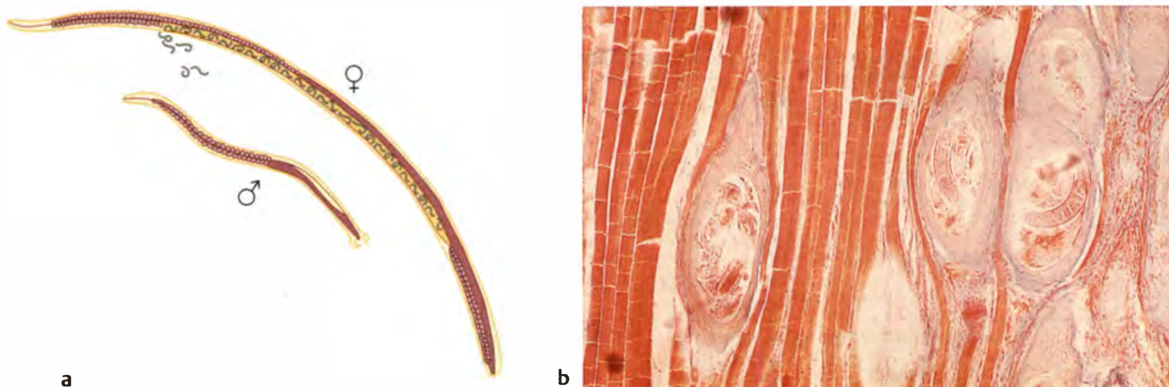


Abb. 6.15 **Trichinella spiralis. a** Adulte Würmer. **b** Zysten in der Herzmuskulatur. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Filarien

Steckbrief:
- Filarien sind dünne Fadenwürmer (Makrofilarien), die sog. **Mikrofilarien** als Larven bilden.
- Die Mikrofilarien werden in der Regel von Arthropoden (Stechmücken) übertragen.
- Manche Mikrofilarien haben sich tageszeitlich an die Stechaktivitätsphasen ihrer Überträger angepasst und tauchen periodisch am Tag (**tagesperiodisch**) oder in der Nacht (**nachtperiodisch**) im Blut des Infizierten auf.
- Die Würmer leben **symbiontisch** mit Bakterien, auf deren Stoffwechselprodukte sie angewiesen sind.

Klassifikation: Siehe **Tab. 6.9** (s. auch Infektionserkrankungen S. A565).

Nachweis: Wichtige Kriterien sind:
- klinisches Bild
- Eosinophilie
- Nachweis der Mikrofilarien
- Periodizität
- Lokalisation der Mikrofilarien
- Unterscheidung zwischen „gescheideten" und „nicht gescheideten" Mikrofilarien (mit oder ohne Resten von Eihäuten).

Epidemiologie: Siehe **Tab. 6.9**.

Prophylaxe: Expositionsprophylaktische Maßnahmen:
- Moskitonetz
- Insektenrepellents
- hautbedeckende Kleidung.

Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Brugia timori

Steckbrief: Siehe **Tab. 6.10**.

Entwicklungszyklus: Die **Mikrofilarien** gelangen durch einen Mückenstich ins Blut. Vom Blut gelangen die Mikrofilarien ins Lymphsystem, wo sie sich zum adulten Wurm entwickeln. Ein geschlechtsreifes Weibchen gibt ständig Mikrofilarien ab, die wieder ins Blut gelangen, dort (periodisch) zirkulieren und wieder von einer Mücke aufgenommen werden können.

Klinik:
- akute **Adenolymphangitis**
- **allergische Reaktionen** mit Fieber, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen
- **Lymphstau** durch Verstopfung der Lymphgefäße durch adulte Würmer, die dort Knäuel bilden
- In fortgeschrittenen Fällen kommt es zur **Elephantiasis**, die durch bakterielle Superinfektionen kompliziert werden kann.
- Bei W. bancrofti ist eine genitale Beteiligung häufig (Hydrozelenbildung)

Nachweis: Siehe oben (S. 632).

Therapie: Diethylcarbamazin (DEC, makro- und mikrofilarizid) in Kombination mit Ivermectin.

Epidemiologie: Siehe **Tab. 6.10**.

Prophylaxe: Expositionsprophylaktische Maßnahmen:
- Moskitonetz
- Insektenrepellents
- hautbedeckende Kleidung
- in Hochendemiegebieten medikamentöse Prophylaxe mit DEC (in Kombination mit Albendazol) oder Ivermectin.

Loa loa (Afrikanischer Augenwurm)

Steckbrief:
- **Größe:** Männchen 30–35 cm lang, Weibchen 40–70 cm lang
- **Lebenserwartung:** 17 Jahre
- **Präpatenzzeit:** ca. 6 Monate
- **Mikrofilarien:** 220–300 µm, gescheidet.

Tab. 6.10 Steckbriefe von Wuchereria bancrofti, Brugia malayi und Brugia timori

	Wuchereria bancrofti	Brugia malayi, Brugia timori
Größe	♂: bis 4 cm; ♀: bis 10 cm	♂: bis 2,5 cm; ♀: bis 6 cm
Lebenserwartung	8 Jahre	8 Jahre
Präpatenzzeit	ca. 9 Monate	ca. 9 Monate
Mikrofilarien	250–300 µm, gescheidet	180–240 µm, gescheidet

Tab. 6.9 Übersicht über die wichtigsten medizinisch relevanten Filarien

Art	Vorkommen	Klinik	Überträger	Lokalisation Makro-/Mikrofilarie	Periodizität
Wuchereria bancrofti	Asien, Afrika, Pazifik, Mittel- und Südamerika	Elephantiasis, Lymphangitis/-adenitis	Culex, Anopheles, Aedes	Lymphsystem/Blut	überwiegend nachtperiodisch
Brugia malayi	Südostasien	Elephantiasis, Lymphangitis/-adenitis	Anopheles, Aedes, Mansonia	Lymphsystem/Blut	nachtperiodisch
Brugia timori	Indonesien	Elephantiasis, Lymphangitis/-adenitis	Anopheles	Lymphsystem/Blut	nachtperiodisch
Loa loa	West- und Zentralafrika	Konjunktivitis, Hautschwellungen	Chrysops („Bremse")	subkutanes Bindegewebe/Blut	tagperiodisch
Onchocerca volvulus	Afrika, Mittel- und Südamerika	„Flussblindheit", Hautknoten, Dermatitis	Simulium („Kriebelmücke")	Auge, subkutanes Bindegewebe/Blut	keine Periodizität

Entwicklungszyklus: Die Filarien werden durch einen Mückenstich (Chrysops) übertragen und gelangen ins Unterhautbindegewebe. Die Mikrofilarien sind tagperiodisch (Maximum zwischen 12 und 14 Uhr) und werden nach 6 Monaten geschlechtsreif. Die adulten Würmer leben und wandern zeitlebens im Unterhautbindegewebe.

Klinik. Loaiasis (s. Infektionserkrankungen S. A565), Kalabarschwellung, Kamerunbeule. Durch das Wandern der Würmer kommt es zu Beulen in der Haut. Wandert der Wurm durch die Sklera oder Konjunktivitis, wird er sichtbar („Augenwurm").

Nachweis: Siehe oben (S. 632).

Therapie:
- am Auge chirurgische Entfernung des Wurms
- Chemotherapie mit Diethylcarbamazin. Bei allergischer Reaktion Kortikoide. Albendazol und Ivermectin zur Reduktion der Mikrofilariendichte.

Epidemiologie: Siehe **Tab. 6.9**.

Prophylaxe: Expositionsprophylaktische Maßnahmen:
- Moskitonetz
- Insektenrepellents
- hautbedeckende Kleidung
- DEC als Prophylaktikum möglich.

Onchocerca volvulus

Steckbrief:
- **Größe**: Männchen 2–4,5 cm lang, Weibchen 23–50 cm lang
- **Lebenserwartung**: 18 Jahre (durchschnittlich 9 Jahre)
- **Präpatenzzeit**: 1–3 Jahre
- **Mikrofilarien**: 220–360 µm, ungescheidet.

Entwicklungszyklus: Die Mikrofilarien haben keine Periodizität. Sie werden nach 1–3 Jahren geschlechtsreif. Die adulten Würmer leben im subkutanen Bindegewebe, wo sie sich in Knäueln ansammeln (**Abb. 6.16a**) und in großen Mengen Mikrofilarien freisetzen. Die Mikrofilarien dringen in die **Kutis** ein.

Klinik:
- **schmerzlose Knoten** in der Subkutis (Onchozerkom)
- **Dermatitiden** an den Stellen, an denen die Würmer Entzündungen verursachen, Juckreiz
- **Greisenhaut** durch Zerstörung des elastischen Bindegewebes und allergische Reaktionen
- **„Flussblindheit"** bei Manifestation am Auge (häufiges Auftreten entlang von Flussläufen; s. Infektionserkrankungen S. A565)
- **Lymphadenopathie**, „hanging groins" (v. a. im Bereich der Leiste hängende Hautfalten mit Lymphknotenpaketen)
- **Eosinophilie** als Hinweis auf parasitäre Erkrankung.

Nachweis:
- Diagnose wird **klinisch** gestellt.
- **Histologischer Nachweis** der adulten Würmer in Operationspräparaten, Nachweis der Mikrofilarien im Hautbioptat („skin snips", **Abb. 6.16b**) oder direkt mit der Spaltlampe am Auge.
- **Mazzotti-Test** (Provokationstest): 15–90 min nach oraler DEC-Einnahme entwickelt sich bei positivem Test Juckreiz. Wegen möglicher Komplikationen keine routinemäßige Anwendung.

Therapie:
- chirurgische Entfernung der Hautknoten
- Ivermectin (Kontraindikationen beachten)
- Doxycyclin: tötet die endosymbiontischen Bakterien (Wolbachia) und beendet damit die Infektion.

Empidemiologie: Siehe **Tab. 6.9**.

Prophylaxe: Expositionsprophylaktische Maßnahmen:
- Moskitonetz
- Insektenrepellents
- hautbedeckende Kleidung
- Massenbehandlung mit Ivermectin zur Unterbrechung der Übertragung.



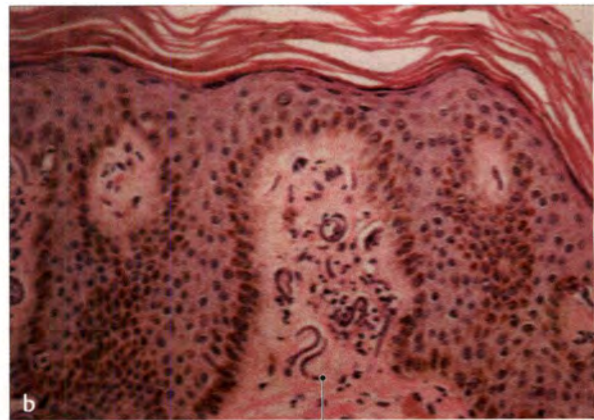


Abb. 6.16 **Onchocerca volvulus. a** Adulte Würmer aus Onchozerkom. b Mikrofilarien im Hautbioptat. [aus: Lang, Löscher, Tropenmedizin in Klinik und Praxis, Thieme 2000]

Dracunculus medinensis (Medinawurm)

Steckbrief:
- gehört zu den **Spiruridae**
- **Größe:** Männchen 2–4 cm lang, Weibchen 70–120 cm lang
- **Lebenserwartung:** Weibchen 1 Jahr, Männchen stirbt nach Begattung.
- **Präpatenzzeit:** ca. 1 Jahr
- **Larven:** ca. 650 µm lang.

Entwicklungszyklus: Wenn der Wirt im Wasser steht, entsteht ein Kältereiz. Auf diesen hin penetriert das im **subkutanen Bindegewebe** der Beine wandernde Weibchen die Haut des Wirts und legt bis zu 2 Mio. Larven in das Gewässer ab. Diese infizieren den **Flohkrebs Cyclops** als Zwischenwirt und entwickeln sich in ihm weiter. Die Infektion des Menschen erfolgt über die Aufnahme des Zwischenwirts, z. B. über Trinkwasser. Die Larven durchbrechen die Wand des **Duodenums** und beginnen ihre Körperwanderung, die Geschlechtsreife wird mit etwa 1 Jahr erreicht. Nach der Begattung stirbt das Männchen. Das Weibchen wandert durch das subkutane Bindegewebe der Beine und stirbt nach Freisetzung der Larven, woraufhin es im Körper des Wirts verkalken kann.

Klinik: Erreger der Drakunkulose:
- zunächst Bläschenbildung, ggf. mit Erythem und Hypersensibilität an der Stelle der späteren Penetration
- später **Ulkus**, in dem nach einigen Tagen der Wurm makroskopisch sichtbar wird (Gefahr der Sekundärinfektion)
- Gefahr der **Tetanusinfektion** (selten).

Nachweis: Sichtbarer Wurm. Serologische Tests sind in einigen Laboren möglich.

Therapie: Entfernung des Wurms durch langsames (über Tage) Aufrollen des Wurms auf ein Holzstäbchen. Chemotherapie mit Tiabendazol oder Mebendazol erleichtern das Prozedere. Bei sehr oberflächlich liegenden Würmern ist eine chirurgische Extraktion möglich.

Epidemiologie: Der Medinawurm kommt hauptsächlich im Südsudan vor. Im Jahr 2010 waren weltweit nur noch ca. 1800 Infektionen bekannt, bis 2012 wird die Ausrottung des Erregers angestrebt.

Prophylaxe: Trinkwasser abkochen bzw. filtern.

6.3 Arthropoden

6.3.1 Allgemeines

Steckbrief: Arthropoden (**Gliederfüßler**) gehören zum Stamm der Articulata, den **Gliedertieren**, die alle ein Außenskelett tragen. Unter ihnen sind die artenreichsten Klassen die **Arachnida** (**Spinnentiere**) und die **Hexapoda** (**Insekten**).

Entwicklungszyklus: Alle Arthropoden durchlaufen während ihres Entwicklungszyklus vom **Ei** über die **Larve** zum erwachsenen Tier (**Imago**) mehrere Häutungen. Verschiedene Entwicklungsgänge werden unterschieden:
- **holometabole Entwicklung** bei **Insekten:** Ei → Larve (Raupe) → Puppe → Imago
- **hemimetabole Entwicklung** bei **Insekten:** Ei → Larve (Nymphe, ähnelt der Imago, ist in der Regel ohne Flügel) → Imago
- **hemimetabole Entwicklung** bei **Spinnentieren:** Ei → Larve (mit 3 Beinpaaren) → Nymphe (mit 4 Beinpaaren) → Imago.

In der Regel werden mehrere Larven- und Nymphenstadien durchlaufen.

Medizinische Bedeutung: Der Mensch kann durch die parasitäre Lebensweise der Arthropoden entweder direkt oder indirekt geschädigt werden.
- **Direkte Schädigung:**
  - durch **Gift:** Spinnen, Skorpione, Hautflügler (Bienen, Wespen, Hornissen)
  - durch **parasitäre Lebensweise:** temporär (wie z. B. Stechmücken), stationär (z. B. Kopflaus)
- **Indirekte Schädigung:** Viele Infektionskrankheiten werden durch Arthropoden übertragen. Sie fungieren dabei als **Vektor** (z. B. Zecken als Überträger der Erreger von Borreliose oder FSME).

Klinik:
- **allergische Reaktionen:** z. B. akuter anaphylaktischer Schock bei Bienenstich oder chronische Allergien bei Hausstaubmilben
- **psychische Reaktionen: Entomophobie** (Angst vor Spinnen oder Insekten), **Parasitenwahn**
- **unterschiedliche Erkrankungen** durch einen von einem Vektor übertragenen Erreger.

Prophylaxe:
- Moskitonetze
- helle, geschlossene, nicht eng anliegende Kleidung
- Repellents
- Insektizide.

6.3.2 Arachnida (Spinnentiere)

Die Ordnung Arachnida enthält 10 Ordnungen, wobei der Ordnung Acari (**Zecken** und **Milben**) mit 40 000 Arten aufgrund ihrer Lebensweise die größte medizinische Bedeutung zukommt. **Echte Spinnen** (Araneae) und **Skorpione** (Scorpiones) leben grundsätzlich räuberisch und kommen mit dem Menschen weniger in Berührung. Hier werden nur die wichtigsten Zecken und Milben besprochen.

Schildzecken (gemeiner Holzbock, Ixodes ricinus)

Steckbrief: In unseren Breiten ist der **gemeine Holzbock** (**Ixodes ricinus**) der wichtigste Überträger von **FSME** und **Borreliose**. Das **Infektionsrisiko** ist am höchsten in den Monaten Mai/Juni und September/Oktober (höchste Aktivität von I. ricinus).

Vorkommen: Weg-, Waldränder, Wiesen, Flussufer, Hecken.

Therapie und Prophylaxe: Entfernung der Zecke, in Hochrisikogebieten für FSME steht eine Schutzimpfung zur Verfügung.

Grabmilbe (Krätzmilbe, Sarcoptes scabiei)

Pathogenese: Direkte Schädigung durch Eiablage des Weibchens in Grabgängen unter der Haut (**Skabies**, Krätze) und indirekte Schädigung durch allergische Reaktionen.

Klinik: Skabies (Krätze; s. Dermatologie S. B696). Dispositionsstellen sind zwischen den Fingern, Streckseiten der Handgelenke, unter den Achseln, um den Bauchnabel und das Genitale. Typische Symptomatik ist ein wärmeabhängiger **Juckreiz**. Skabies führt zu einer partiellen Immunität.

Nachweis: Direkter Nachweis der Milbe in der Haut (nur aus Milbengang möglich).

MERKE Beim Auftreten von **Skabies** in Schulen, Kindergärten und anderen Gemeinschaftseinrichtungen besteht **Meldepflicht** nach dem Infektionsschutzgesetz.

Therapie: Permethrin, Hexachlorzyklohexan, Benzylbenzoat, Crotamiton. Bei generalisierter Krätze (Scabies norvegica) und Patienten mit schlechter Compliance auch Ivermectin.

Übertragung: Durch gravide Weibchen, meistens in der Bettwärme. Eine hohe Parasitenzahl bedeutet eine hohe Ansteckungsgefahr.

Staubmilbe (Hausstaubmilbe, Dermatophagoides pteronyssinus)

Pathogenese: Indirekt durch Auslösung von Allergien gegen Exkremente und Teile der Milbe.

Vorkommen: Weltweit, gedeihen besonders gut im **feuchten Raumklima** (Wintermonate). Sie leben von Pilzen, die auf Hautschuppen wachsen. Die Hautschuppen finden sich in **Teppichen, Matratzen, Polstermöbeln** etc.

Klinik: Hausstauballergie: allergische Rhinitis, Dermatitis und Asthma bronchiale.

Nachweis: Nachweis der Antigene im Hausstaub mit Enzymimmunoassay.

Therapie:
- Hyposensibilisierung
- Hygienemaßnahmen zu Reduktion der Milben- und Antigenbelastung (Benzylbenzoat-Schaum für Polstermöbel und Matratzen).

Prophylaxe: Keine Teppichböden. Andere Reservoire möglichst gering halten.

6.3.3 Hexapoda (Insekten)

Wanzen

Medizinisch relevant sind Raubwanzen und Bettwanzen.

Raubwanzen

Sie spielen eine wichtige Rolle als Überträger von Trypanosoma cruzi, dem Erreger der Chagas-Krankheit (S. 616).

Bettwanzen

Verursachen Juckreiz durch Stiche. Die Stiche sind meist linear angeordnet. Die Bettwanze ist nachtaktiv und lebt tagsüber in Spalten und Ritzen. Übertragung von Krankheitserregern ist nicht bekannt.

Flöhe

Steckbrief:
- Flöhe haben keine Flügel.
- Ihr Körper ist abgeflacht.
- Sie sind temporäre obligate Ektoparasiten.
- Ihre holometabole Entwicklung findet nicht auf dem Wirt statt.
- Die Wirtsspezifität ist gering.

Hundefloh, Katzenfloh (Ctenocephalis)

Steckbrief: Ctenocephalis canis bzw. felis sind in Europa die am häufigsten beim Menschen auftretenden Flöhe.

Klinik: Juckreiz und Hautreaktionen durch Stiche (s. Dermatologie S. B698). Die Stiche finden sich oft mehrfach in asymmetrischen Gruppierungen. Exkoriationen und Sekundärinfektionen durch Kratzen.

Therapie: Crotamiton, wenn nötig. Desinfektion ganzer Räume durch Verneblung geeigneter Insektizide. Antibiotika bei Superinfektionen.

Prophylaxe: Behandlung der Haustiere (Hunde, Katzen), ggf. Anwendung von Sprays oder Verneblern zur Abtötung der Flöhe auch in Teppich, Polstermöbeln etc.

Pestfloh (Xenopsylla cheopis)

Xenopsylla cheopis befällt die **Wanderratte** (Rattus rattus). Menschen werden dann befallen, wenn Ratten das Gebäude verseuchen. Kommt in Europa selten vor. Xenopsylla cheopis ist der Hauptüberträger der Pest (Yersinia pestis, S. 589).

Prophylaxe: Populationskontrolle von Mäusen und Ratten.

Läuse

Steckbrief:
- Läuse haben keine Flügel.
- Sie sind stationäre obligate Ektoparasiten (ihr hemimetaboler Entwicklungszyklus findet komplett auf dem Wirt statt).

- hohe Wirtsspezifität (Tierläuse befallen den Menschen nur äußerst selten).

Klinik: Siehe unten.

Therapie und Prophylaxe:
- Kopflaus- und Filzlausbefall mit Allethrin, Pyrethrum, Permethrin, Malathion oder Dimeticon behandeln
- Handtücher, Bettwäsche, Schlafanzüge und Leibwäsche wechseln
- Andere mit den Läusen evtl. in Kontakt gekommene Kleidungsstücke und Gegenstände entweder desinfizieren oder 8 Tage in einer gut verschlossenen Pastiktüte an einem kalten Ort aufbewahren
- Behandlung nach 8–10 Tagen wiederholen
- Kontaktpersonen mitbehandeln.

MERKE Ein Läusebefall in öffentlichen Gemeinschaftseinrichtungen (Schulen, Kindergärten etc.) ist meldepflichtig.

Kopflaus (Pediculus humanus capitis)

Vorkommen: Häufiges epidemisches Auftreten in Schulen und Kindergärten.

Klinik: Befällt das Kopfhaar (s. Dermatologie S. B697). Führt zu Juckreiz. Kratzen und Sekundärinfektionen können zu Ekzemen und Lymphangitis führen.

Therapie und Prophylaxe: Siehe oben (S. 636).

Epidemiologie: Übertragung erfolgt aktiv (Körperkontakt) oder passiv (gemeinsames Benutzen von Kämmen o. Ä.).

Kleiderlaus (Pediculus humanus corporis)

Vorkommen: Heute selten. Lebt in Falten, Nähten und Säumen von Kleidern.

Klinik: Führt zu Juckreiz an den Stichstellen (s. Dermatologie S. B697).

Therapie und Prophylaxe: Siehe oben (S. 636).

Epidemiologie: Übertragung erfolgt aktiv (Körperkontakt) oder passiv (gemeinsames Benutzen von Kleidungsstücken).

Die Kleiderlaus ist **Überträger** für **Rickettsia prowazekii** (S. 607) und **Borrelia recurrentis** (S. 605). Durch Kratzen an den Stichstellen gelangt der Erreger, der mit dem Kot der Laus ausgeschieden wird, in den Körper.

Filzlaus (Phritis pubis)

Vorkommen bevorzugt im **Schambereich** und in den **Augenbrauen** (s. Dermatologie S. B697). Die Übertragung erfolgt beim Geschlechtsverkehr. Therapie und Prophylaxe s. o. (S. 636).

Diptera

Diptera sind Zweiflügler. Sie haben als Vektoren verschiedener Erreger und Parasiten eine wichtige medizinische Bedeutung.

Sandfliegen (Phlebotominae)

- **Vorkommen:** Tropen, Subtropen
- **Überträger von:** Leishmania (S. 616), Phlebovirus (Pappatachi-Fieber, S. 648)
- **Prophylaxe:** Spezialnetze.

Stechmücken (Culicidae)

- **Vorkommen:** weltweit, infiziert in den Tropen
- **Überträger:**
  - Anopheles: Plasmodium-Arten (S. 620), Wucheria bancrofti (S. 632), Brugia malaya (S. 632)
  - Aedes: Arboviren, Wucheria bancrofti, Brugia malaya
  - Culex: Arboviren, Wucheria bancrofti
- **Prophylaxe:** Moskitonetze (evtl. zusätzlich chemisch imprägniert), Repellents, geschlossene Kleidung nach Einbruch der Dämmerung.

Kriebelmücken (Simuliidae)

- **Vorkommen:** weltweit, infiziert in Afrika, Mittel- und Südamerika
- **Überträger von:** Onchocerca volvulus („Flussblindheit", S. 633)
- **Prophylaxe:** Moskitonetze (evtl. zusätzlich chemisch imprägniert), Repellents, geschlossene Kleidung nach Einbruch der Dämmerung.

Bremsen (Tabanidae)

- **Vorkommen:** weltweit
- **Überträger:**
  - Chrysops-Arten in Afrika: Loa loa (S. 632)
  - in Mitteleuropa gelegentlich: Bacillus anthracis (S. 599)
- **Prophylaxe:** Moskitonetze (evtl. zusätzlich chemisch imprägniert), Repellents, geschlossene Kleidung nach Einbruch der Dämmerung.

Tse-Tse-Fliegen (Glossinidae)

- **Vorkommen:** tropisches Afrika (infiziert)
- **Überträger von:** Trypanosoma brucei (Schlafkrankheit, S. 616)
- **Prophylaxe:** Repellents.

Echte Fliegen (Muscidae)

- **Vorkommen:** weltweit
- **Bedeutung:** Manche Fliegenlarven leben als temporäre Ektoparasiten des Menschen und verursachen **Myiasis** (Madenfraß). Stationäre Larven verursachen dabei ein furunkulöses **Geschwür**, während wandernde Larven den sog. **Hautmaulwurf** (zu unterscheiden von Larva migrans, S. 630) verursachen.
- **Verteter:** Dasselfliegen, Biesfliegen.

7 Allgemeine Virologie

7.1 Virus und Virion

DEFINITION Ein Virus ist die kleinste bekannte infektiöse Einheit. Es besteht aus Nukleinsäure, Proteinen und manchmal auch Lipiden. Zusammen bilden diese Bausteine das sog. **Virion**, also das extrazelluläre, **morphologisch** charakterisierte Partikel.

Der Begriff **Virus** schließt zusätzlich noch das **infektiöse Prinzip** dieses Virions mit ein.

Wichtige charakteristische Merkmale von Viren sind:

- Ein Viruspartikel enthält entweder RNA oder DNA, niemals beide Arten von Nukleinsäure gleichzeitig.
- Viren können sich nicht selbst vermehren. Sie benötigen dazu eine Wirtszelle mit ihren Syntheseleistungen.
- Viren haben keinen eigenen Stoffwechsel.

7.2 Struktur

Kapsid und Nukleoid: Die Grundstruktur eines Virus besteht aus einer (oft symmetrischen) Proteinhülle, dem **Kapsid**, das aus vielen einzelnen Proteinmonomeren (**Kapsomere**) zusammengesetzt ist. Innerhalb der Hülle befindet sich das **Nukleoid**, das aus Nukleinsäure besteht (**Abb. 7.1**). Diese kann als RNA oder DNA, einzelsträngig oder doppelsträngig vorliegen.

Nukleokapsid und Envelope: Nukleoid und Kapsid bilden zusammen das **Nukleokapsid**. Dieses ist oft noch von einer weiteren Hülle, dem **Envelope**, umgeben. Der Envelope besteht aus Kohlenhydraten, Proteinen und Lipiden in variabler Zusammensetzung. Der Lipidgehalt kann bis zu 40 % betragen. Die Lipide stammen aus der Membran der Wirtszelle, die das Virus bei der Freisetzung „mitgenommen" hat.

Spikes: Glykoproteinfortsätze des Envelopes (**Spikes**) helfen dem Virus bei der Anheftung an die Wirtszelle, bei der Penetration und der Freisetzung des Genoms in die Wirtszelle. Auch Hämagglutination und Hämolyse können von ihnen verursacht werden. Manche haben enzymatische Funktion (z. B. Neuraminidaseaktivität).

Die Antigenität eines Virus wird durch die Proteine seines Kapsids bzw. seines Envelopes bestimmt. Über diese Proteine können die Viren identifiziert und in verschiedene Serotypen eingeteilt werden.

Defekte Viren: Nach mehreren Zellpassagen können defekte Viren auftreten. Ihnen fehlt ein Teil ihres Genoms, weshalb sie nicht mehr selbst einen Infektionszyklus beginnen können. Sie benötigen ein sog. **Helfervirus**, mit dem zusammen sie die Wirtszelle befallen und das dann die ihnen fehlenden Funktionen für die Infektion beisteuert.

7.3 Klassifikation und Virusfamilien

Viren werden nach folgenden Merkmalen klassifiziert:

- Nukleinsäure: **DNA oder RNA**
- Nukleinsäure: **Einzelstrang** oder **Doppelstrang**
- Hülle: **Envelope** vorhanden oder nicht.

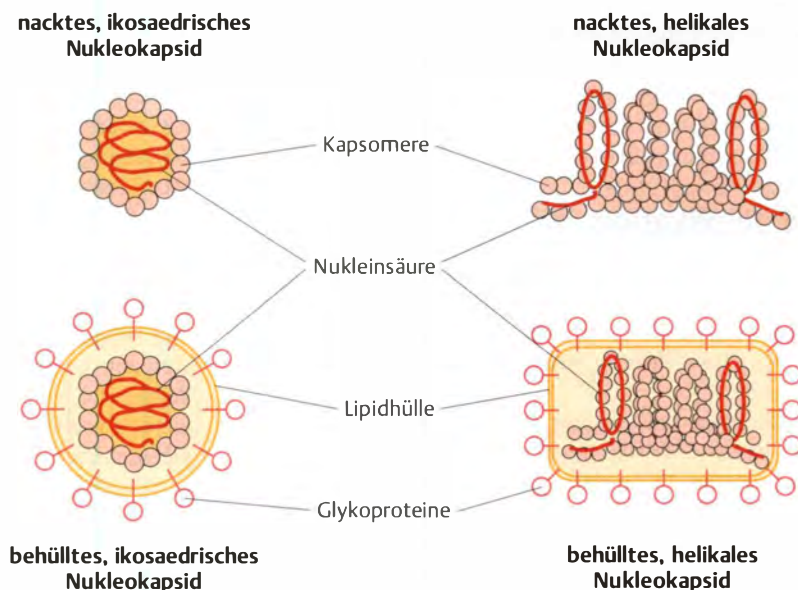


Abb. 7.1 Struktur von Viruspartikeln. Die meisten Viren haben entweder eine ikosaedrische oder eine helikale Form. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Tab. 7.1 Überblick über die wichtigsten Virusfamilien

Familie	ss/ds[1]	Hülle[2]	Größe	Form	Beispiel
RNA-Viren					
Picornaviridae	ss	(–)	24–30 nm	kubisch	Schnupfen (Rhinovirus)
Caliciviridae	ss	(–)	35–40 nm	kubisch	Gastroenteritis (Norovirus)
Hepeviridae	ss	(–)	27–30 nm	kubisch	Non-A-non-B-Hepatitis (Hepatitis-E-Virus)
Filoviridae	ss	(–)	bis 14 000 nm	helikal	Ebolavirus
Coronaviridae	ss	(+)	80–220 nm	helikal	SARS
Togaviridae	ss	(+)	60–70 nm	kubisch	Röteln
Orthomyxoviridae	ss	(+)	80–120 nm	helikal	Influenza
Paramyxoviridae	ss	(+)	150–300 nm	helikal	Mumps, Masern
Rhabdoviridae	ss	(+)	60–180 nm	helikal	Tollwut
Arenaviridae	ss	(+)	50–300 nm	komplex	Lassafieber
Bunyaviridae	ss	(+)	100 nm	helikal	California-Enzephalitis
Retroviridae	ss	(+)	100 nm	komplex	HIV
Flaviviridae	ss	(+)	40 nm	kubisch	FSME, Gelbfieber, Hepatitis C
Reoviridae	ds	(–)	60–80 nm	kubisch	Colorado-Zeckenfieber
DNA-Viren					
Parvoviridae	ss	(–)	19–25 nm	kubisch	Parvovirus B19 (Erythema infectiosum)
Adenoviridae	ds	(–)	70–90 nm	kubisch	Adenoviren
Papillomaviridae	ds	(–)	45/55 nm	kubisch	Warzen
Polyomaviridae	ds	(–)	45/55 nm	kubisch	Warzen
Herpesviridae	ds	(+)	100/200 nm	kubisch	Herpes simplex, Epstein-Barr
Poxviridae	ds	(+)	230–350 nm	komplex	Vaccinia
Hepadnaviridae	ds	(+)	43 nm	kubisch	Hepatitis B

[1]ss = Einzelstrang; ds = Doppelstrang; [2](+) = mit Hülle, (–) = ohne Hülle (nackt)

DNA liegt meistens doppelsträngig, RNA in der Regel einzelsträngig vor. Bei einzelsträngiger Nukleinsäure muss unterschieden werden, ob der codierende oder nicht codierende Strang im Virus vorhanden ist (**Polarität**). Liegt der nichtcodierende Strang vor, wird entweder eine virale oder eine wirtseigene Transkriptase zur Herstellung der mRNA benötigt.

Einen Überblick über die humanmedizinisch wichtigsten Virusfamilien gibt **Tab. 7.1**.

7.4 Replikation

Viren sind **obligate Zellparasiten** und benutzen den Syntheseapparat ihrer Wirtszelle, um sich zu vermehren. Die typische Infektion einer Zelle mit anschließender Vermehrung des Virus in der Zelle verläuft in mehreren Schritten:

- **Adsorption:** Das Viruspartikel heftet sich an die Oberfläche seiner Wirtszelle an.
- **Penetration:** Es dringt in die Wirtszelle ein, indem es entweder phagozytotisch aufgenommen wird oder sein Genom durch die Zellmembran in die Wirtszelle injiziert.
- **Uncoating:** Freisetzung des Virusgenoms aus dem Viruspartikel in das Zytoplasma der Wirtszelle
- **Biosynthese:** Die Wirtszelle wird durch das virale Genom umprogrammiert und synthetisiert große Mengen an viraler DNA und viralen Proteinen.
- **Maturation:** Virale DNA und virale Proteine assemblieren sich innerhalb der Wirtszelle zu vollständigen Viruspartikeln.
- **Freisetzung:** Die reifen Viruspartikel werden freigesetzt. Dies geschieht entweder durch **Lyse** der Zelle oder durch sog. **Budding** (Ausknospen). Beim Budding werden die viralen Hüllproteine über den Golgi-Apparat in die Zellmembran der Wirtszelle transportiert. Die viralen Nukleokapside heften sich von innen an ihre Hüllproteine und schnüren sich dann durch Ausstülpung der Zellmembran nach außen ab.
  Beim Befall von Viren, die durch Budding freigesetzt werden, erwirbt die Zellmembran der Wirtszelle virale Eigenschaften (durch Einbau von viralen Hüllproteinen), welche zur Hämadsorption oder auch zur Bindung infizierter Zellen an benachbarte nichtinfizierte Zellen führen kann. Dadurch wird die Verbreitung des Virus noch beschleunigt.

Im Folgenden werden die verschiedenen Vermehrungszyklen an einigen Beispielen gezeigt.

7.4.1 Poliovirus

Das Poliovirus (S.642) gelangt über **rezeptorvermittelte Endozytose** in die Wirtszelle. Dort wird das Genom als **mRNA** freigesetzt und vom Wirt direkt in ein virales Gesamtprotein translatiert. Dieses wird in die viralen Einzelkomponenten zerlegt. Die Proteasen dafür stammen aus dem Virusgenom. Während der Virussynthese ist die zelluläre Protein- und DNA-Synthese abgeschaltet.

Für das Virusgenom wird aus der mRNA zuerst ein Anti-mRNA-Strang synthetisiert, zu dem dann der komplementäre Strang gebildet wird, der wiederum als Genom in die Viruspartikel eingebaut wird. Virus-RNA und Virusproteine werden gleichzeitig gebildet und sofort zum reifen Partikel assembliert. Die Freisetzung erfolgt durch **Zelllyse.** Polioviren werden sehr schnell freigesetzt: in vitro ca. 100 neue Partikel pro halbe Stunde und Zelle.

7.4.2 Influenza-A-Virus

Influenzaviren (S.645) heften sich mit Spikes an die Zellmembran des Wirts und fusionieren mit dieser. Dadurch gelangt das Genom direkt in das Zytoplasma. Das Genom besteht aus ca. 8 nichtcodierenden (–)-RNA-Molekülen, die von einer viralen Polymerase in einen codierenden (+)-Strang transkribiert werden. Dieser dient als mRNA für die virale Proteinsynthese, aber auch als Matrize zur Herstellung weiterer nichtcodierender Stränge, die als Genom für die neu entstehenden Viruspartikel benötigt werden.

An die Transkription schließt sich die Produktion viraler Proteine an, wobei die Hüllproteine über den Golgi-Apparat in die Zellmembran transportiert werden. Das im Zytoplasma assemblierte Nukleokapsid heftet sich an seine Hüllproteine in der Zellmembran und wird über Budding (s. o.) freigesetzt.

7.4.3 HIV

HIV (S.649) gelangt über Bindung an den CD4-Rezeptor und Fusion mit der Zellmembran in die Wirtszelle. Als **Retrovirus** besitzt HIV eine einzelsträngige RNA als Genom, welche in der Wirtszelle durch eine virale **reverse Transkriptase** in einen DNA-Strang umgeschrieben wird. Dieser wird zum Doppelstrang vervollständigt (**Provirus**) und in das Wirtsgenom eingebaut. Zelluläre Polymerasen synthetisieren dann zuerst virale RNA, die anschließend in virale Proteine umgeschrieben wird. Die neuen Viren werden durch Budding freigesetzt.

Weitere virale Enzyme sind z. B. Integrasen oder Proteasen. Virale Enzyme sind der Ansatzpunkt für antivirale Therapien.

7.4.4 Hepatitis-B-Virus

Das Hepatitis-B-Virus (HBV, S.656) gelangt über **rezeptorvermittelte Endozytose** in seine Wirtszelle (menschliche Leberzellen). Als Genom trägt es eine **doppelsträngige ringförmige DNA**, deren (+)-Strang inkomplett ist. Eine Viruspolymerase komplettiert im Kern den inkompletten Strang. Der (–)-Strang dient als Template zur Transkription durch eine Zellpolymerase. Als lineares Molekül dient das Template als mRNA, in ringförmigem Zustand als Template für den (+)-Strang des neuen viralen Genoms. Nach Abbau des RNA-Templates synthetisiert eine reverse Transkriptase dazu den komplementären (–)-Strang. Im Zytoplasma werden dann die Nukleokapside zusammengesetzt, die im ER und Golgi ihre Hülle erhalten und dann durch **Exozytose** freigesetzt werden.

7.4.5 Hepatitis-Delta-Virus

Das Hepatitis-D-Virus (HDV, 657) besteht nur aus einem **einzelsträngigen RNA-Molekül**, an das 2 **Proteine** assoziiert sind. Es kann nicht eigenständig eine Zelle infizieren, sondern braucht die Hilfe der Hüllmembran des HBV. Nur in Verbindung mit diesem kann es sich zu einem infektiösen Partikel entwickeln. Enthält eine Wirtszelle gleichzeitig beide Viren, wird die Produktion des HBV-Genoms unterdrückt und die neu gebildeten Viren enthalten das HDV-Genom in einer Hülle mit Strukturproteinen des HBV. Diese HBV-Proteine verleihen dem HDV die Fähigkeit, an Wirtszellen zu adsorbieren und sie so zu infizieren. HDV wird manchmal auch als Satellitenvirus des HBV bezeichnet.

7.5 Genetik von Viren

7.5.1 Mutationen

Bei allen Viren kommen Mutationen vor. Es gibt **Punktmutationen** und Mutationen größerer **Genomabschnitte**. Sie können spontan erfolgen oder physikalisch-chemisch induziert werden. Wird die Virulenz eines Virus durch eine Mutation beeinträchtigt, spricht man von **Attenuierung.** Durch Attenuierung geschwächte Viren werden oft als **Lebendimpfstoff** eingesetzt.

7.5.2 Rekombination

Viren, die dieselbe Zelle infiziert haben, können untereinander Erbmaterial austauschen und dabei ihr Genom neu kombinieren. Dabei entstehen neue veränderte Viren.

Reassortment: Bei einem segmentiert vorliegenden Genom können ganze Segmente des Genoms besonders einfach ausgetauscht werden. Dieser Austausch kann bis zu 20 % des Genoms betreffen. Oft kommt es dabei auch zur Rekombination von humanen und animalen Viren und es entstehen neue Viren, mit erheblichen Konsequenzen für das Immunsystem des Wirtsorganismus. Man spricht dann auch von **Antigenshift.** Antigenshift ist die Ursache für die immer wieder auftretenden Pandemien.

Beispiel: Seit 2003 geht das aviäre Influenzavirus A H5N1 auf den Menschen über. Bei einer Doppelinfektion mit einer beim Menschen verbreiteten Variante (H1N1 oder H3N2) könnte es zu einem Reassort-

ment und damit einer ganz neuen (möglicherweise sehr gefährlichen) Virusvariante kommen.

Antigendrift: Bei der Antigendrift sind nur kleine Teile des Genoms betroffen. In der Regel handelt es sich um Punktmutationen, die ein einzelnes Antigen nur leicht variieren. Das variierte Antigen kann dann das Immunsystem des Wirtsorganismus unterlaufen.

MERKE **Reassortment** kommt besonders häufig bei Influenza A-Viren vor:
- **Antigenshift** ist für die großen Grippepandemien im Abstand von 10–20 Jahren verantwortlich.
- **Antigendrift** verursacht kleinere Grippeepidemien alle 2–3 Jahre.

7.5.3 Übertragung von Onkogenen durch Retroviren

Onkogene Viren sind Viren, die das Potenzial haben, in der infizierten Zelle Krebs auszulösen. Dabei muss man zwischen Viren mit exogener und endogener onkogener Aktivität unterscheiden.

Exogen aktive Onkoviren: Diese tragen in ihrem Genom anstelle eigener Virussequenzen Onkogene, mit denen sie die infizierte Zelle zu einer Krebszelle transformieren. Sie können deshalb auch eine Zelle nicht mehr aus eigener Kraft befallen, sondern benötigen dazu ein Helfervirus. Dazu gehört z. B. das Rous-Sarkom-Virus, das bei Hühnern Tumorbildung auslöst.

Endogen aktivierende Onkoviren: Diese Viren besitzen keine eigenen Onkogene. Sie können aber nach Infektion einer Zelle die im Wirtsgenom vorhandenen Proto-Onkogene aktivieren und dadurch die befallene Zelle zu einer Krebszelle transformieren.

Zu den menschlichen Onkoviren im weiteren Sinne zählen:
- Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I
- Hepatitis-B-Virus
- die humanen Papillomviren
- das humane Herpesvirus Typ 8.

7.6 Pathogenese

Infektion durch Bakteriophagen: Siehe S. 578.

Immunpathogenese: Unter Immunpathogenese versteht man die Tatsache, dass die Pathogenität eines Virus erst durch die Reaktion des **Immunsystems** seines Wirtes zum Tragen kommt. Zum Beispiel werden bei einer Infektion von Leberzellen mit dem Hepatitis-B-Virus die Zellen nicht durch die Vermehrung der Viren per se zerstört, sondern erst durch die zellgebundene Immunantwort des Wirts auf die durch das Virus verursachte Veränderung der Zelloberfläche.

Onkogene Transformation: Siehe S. 640.

Tropismus von Viren: Als Tropismus bezeichnet man die Eigenschaft eines Virus, nur ganz **bestimmte Gewebe** innerhalb eines Wirts zu befallen. Verantwortlich dafür sind bestimmte Rezeptoren auf der Zelloberfläche dieser Zellen. Der Rezeptor für das Poliovirus z. B. besteht aus Lipiden und Glykoproteinen, die auf Zellen des Nervensystems vorkommen: Das **Poliovirus** befällt hauptsächlich Zellen des Vorderhorns des Rückenmarks und ist damit **neurotrop**. Allerdings konnte vor Kurzem gezeigt werden, dass das Poliovirus begrenzt auch andere Gewebe wie die Schleimhäute des Intestinaltrakts oder lymphatisches Gewebe infizieren kann.

7.7 Diagnostik

Siehe Infektionserkrankungen S. A486. Vom **Verlauf** einer Infektion hängt es ab, zu welchem Zeitpunkt welche Diagnostik angewendet wird, wann also der Erreger oder Bestandteile davon z. B. im Gewebe, im Urin oder im Blut nachgewiesen werden können. Ebenso ist der Nachweis von Antikörpern oder spezifischen T-Lymphozyten im Blut vom Stadium der Infektion abhängig. Es ist also entscheidend, den Verlauf einer bestimmten Virusinfektion genau zu kennen.

8 Spezielle Virologie

Tab. 8.1 gibt einen Überblick über die klinischen Manifestationen wichtiger Virusinfektionen.

Tab. 8.1 Klinische Manifestationen viraler Infektionen*

Klinische Manifestationen	Virusgattung	Nukleinsäure	Klinische Proben
Myokarditis, Perikaditis	Enterovirus	RNA	Rachensekret, Rektalabstrich, Stuhl
	Influenzavirus	RNA	Nasopharynxsekret, Rachensekret
Enzephalitis, Meningitis	Alphavirus	RNA	Serum, Liquor
	Flavivirus	RNA	Serum, Liquor
	Enterovirus	RNA	Rachensekret, Fäzes, Liquor
	Rubulavirus	RNA	Rachensekret, Liquor, Urin
	Lentivirus	RNA	Liquor, Blut
	Herpes-simplex-Virus	DNA	Rachensekret, Liquor
	Lyssavirus	RNA	Speichel, Hirnautopsie
	Polyomavirus	DNA	Liquor, Hirnbiopsie
	Arenavirus	RNA	Liquor, Serum
prä- und perinatale Komplikationen	Zytomegalievirus	DNA	Blut, Rachensekret, Urin
	Herpes-simplex-Virus	DNA	Blut, Rachensekret, Hautvesikelflüssigkeit, Liquor
	Enterovirus	RNA	Blut, Rachensekret, Rektalabstrich, Stuhl
	Hepatitis-B-Virus	RNA	Blut
	Erythrovirus	DNA	Blut
	Rubivirus	RNA	Rachensekret, Urin, Liquor
Konjunktivitis	Adenovirus	DNA	Konjunktivalabstriche
	Herpes-simplex-Virus	DNA	Konjunktivalabstriche
vesikuläre Hautläsionen	Herpes-simplex-Virus	DNA	Vesikelflüssigkeit
	Enterovirus	RNA	Vesikelflüssigkeit
makulopapulöse Hautläsionen	Varizellavirus	DNA	Vesikelflüssigkeit, Blut
	Roseolovirus	DNA	Blut
	Enterovirus	RNA	Rachensekret, Rektalabstrich, Stuhl
	Morbillivirus	RNA	Rachen- und respiratorische Sekrete, Urin
	Erythrovirus	DNA	Blut
	Rubivirus	RNA	Rachen- und respiratorische Sekrete, Urin
gastrointestinale Komplikationen	Mastadenovirus	DNA	Rektalabstrich, Stuhl
	Rotavirus	RNA	Stuhl
	Zytomegalievirus	DNA	Stuhl, Kolonbiopsie
genitale Läsionen und Warzen	Herpes-simplex-Virus	DNA	Vesikelinhalt
	Papillomavirus	DNA	Gewebeprobe
Hepatitis	Hepatovirus	RNA	Blut
	Hepatitis-B-Virus	DNA	Blut
	Hepacivirus	RNA	Blut
	Hepatitis-E-Virus	RNA	Blut
Parotitis, Orchitis	Rubulavirus	RNA	Speichel, Rachensekret, Urin

Tab. 8.1 Fortsetzung

Klinische Manifestationen	Virusgattung	Nukleinsäure	Klinische Proben
respiratorische Komplikationen	Influenzavirus	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Mastadenovirus	DNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Zytomegalievirus	DNA	Bronchoalveolarlavage
	Paramyxovirus	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Rubulavirus	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Pneumovirus	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Rhinovirus	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
undifferenziertes Fieber	Zytomegalievirus	DNA	Blut, Urin
	Lymphocryptovirus	DNA	Blut
	Lentivirus	RNA	Blut
	Enterovirus	RNA	Blut, Rachensekret, Rektalabstrich, Stuhl
	Flavivirus	RNA	Blut
urologische Probleme	Mastadenovirus	DNA	Urin, Stuhl, Rektalabstriche
	Polyomavirus	DNA	Urin

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

8.1 RNA-Viren

8.1.1 Picornaviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA, kubisch, ohne Hülle.

Klassifikation: Zu den humanpathogen Arten siehe **Tab. 8.2**.

Enterovirus

Poliovirus

Klassifizierung: Es gibt 3 Serotypen des Poliovirus. Jeder einzelne kann Polio verursachen. Ein Schutz besteht erst, wenn gegen alle 3 Serotypen immunisiert wurde (es gibt keine Kreuzreaktion zwischen den Antikörpern).

Klinik: Poliomyelitis (Kinderlähmung; s. Neurologie S. B948).

Pathogenese: Nach oraler Infektion vermehrt sich das Virus in den Zellen des Oropharynx, des Intestinaltrakts und der mesenterialen Lymphknoten. Durch hämatogene Streuung erreicht es sein eigentliches Ziel: die motorischen Neuronen des ZNS, die es zytolytisch zerstört.

Tab. 8.2 **Humanpathogene Picornaviren**

Gattung	Art
Enterovirus	Poliovirus
	ECHO-Virus
	Coxsackieviren A und B
	Enterovirus
Rhinovirus	Rhinovirus
Cardiovirus	–
Aphthovirus	Maul-und-Klauenseuche-Virus
Hepatovirus	Hepatitis A

Nachweis:
- Virusisolierung in Zellkulturen aus Rachenspülwasser, Stuhl, Blut oder Liquor. Untersuchungsmaterial muss gekühlt und schnell ins Labor gebracht werden.
- KBR und Nachweis neutralisierender Antikörper.

Therapie: Nur symptomatisch möglich.

Krankheitsfolgen: Nach 2 Jahren ist der irreversible Lähmungszustand erreicht. Noch nach Jahren kann sich durch eine progressive **Post-Poliomyelitis-Atrophie** der Zustand verschlimmern oder ein **akuter Schub** mit weiterer Schädigung von Nerven und Muskulatur auftreten.

Epidemiologie: Aufgrund massiver Impfkampagnen in den letzten Jahren steht das Poliovirus kurz vor dem Aussterben. Grundsätzlich kommt es jedoch weltweit vor, die Gefahr der Infektion ist in warmen Ländern höher.

Die Infektion erfolgt oral durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel und gehäuft im August. Je besser der Hygienestandard einer Gesellschaft, desto höher ist das Lebensalter bei Erstinfektion. In Gebieten mit geringem Hygieneniveau infizieren sich Kleinkinder noch während ihres Nestschutzes (stille Feiung) und immunisieren sich dadurch selbst.

Prophylaxe: Es gibt 2 Schutzimpfungen:
- Lebendimpfstoff (oral)
- Totimpfstoff (intramuskulär): seit 1998 von der STIKO empfohlen.

MERKE Bei einem Ausbruch von Poliomyelitis wird die Bevölkerung mit einer **aktiven Schutzimpfung** immunisiert (Ausnahme der allgemeinen Impfregel).

ECHO-Viren, Coxsackie-Viren

Steckbrief:
- ECHO steht für „enteric cytopathogenic human orphan" und bezeichnet alle Enteroviren, die in Zellkulturen zytopathogen wirken. Als „orphan" werden humane Viren bezeichnet, die keiner Krankheit zugeordnet werden können.
- Coxsackie-Viren wurden zum ersten Mal in der Stadt Coxsackie (New York) isoliert. Es gibt 2 Gruppen: Coxsackie A und Coxsackie B.

Die genannten Viren können eine große Anzahl sehr unterschiedlicher Krankheiten auslösen. Die Nomenklatur ist deshalb auch fließend. Neue Isolate werden unter Enteroviren eingeordnet und durchnummeriert.

Klinik: Epidemische Myalgie, jugendlicher Diabetes mellitus, Infektionen des Respirationstrakts (s. Atmungssystem S. A 162) und Rachenraums (s. HNO S. B 744), Hepatitis (s. Verdauungssystem S. A 247), Herpangina (s. HNO S. B 749), Hand-Fuß-Mund-Exanthem (s. Dermatologie S. B 690), poliomyelitisähnliche Erkrankungen (s. Neurologie S. B 948), „Sommergrippe", Orchitiden (s. Urologie S. B 625).

Coxsackie-B- und ECHO-Virus-Infektionen sind die häufigsten Enterovirus-Infektionen bei Neugeborenen (s. Pädiatrie S. B 489).

Pathogenese: Das Virus erreicht nach Vermehrung im lymphatischen Gewebe des Oropharynx und Darms durch hämatogene Streuung seine Zielorgane.

Nachweis:
- Diagnose in der Regel klinisch durch Ausschluss
- Serologie zur Unterstützung der Diagnose
- Anzucht aufwendig und nichtpraktikabel
- Enterovirus kann über PCR nachgewiesen werden.

Therapie: Keine kausale Therapie.

Epidemiologie: Infektion geschieht fäkal-oral durch Schmierinfektion.

Prophylaxe: Nicht möglich.

Rhinovirus

Klinik: Schnupfen (Rhinitis).

Pathogenese: Das Virus ruft innerhalb von 48 h nach Eindringen fokale Zerstörungen des Schleimhautepithels hervor. Selten Abwanderung in tiefere Regionen (Bronchitis oder Bronchopneumonie bei Kindern). **Bakterielle Superinfektionen** häufig.

Nachweis: Wird nicht geführt.

Therapie: Symptomatisch.

Krankheitsfolgen: Immunität ist typenspezifisch. Bei 110 verschiedenen bekannten Typen ist eine Neuinfektion also durchaus möglich.

Epidemiologie:
- Übertragung durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion von Mensch zu Mensch
- Vorkommen weltweit.

Prophylaxe: Nicht möglich.

Hepatitis-A-Virus (HAV)

Klinik: Hepatitis epidemica (Hepatitis A; s. Verdauungssystem S. A 248).

Pathogenese: Das Virus wird oral aufgenommen, wandert über den Gastrointestinaltrakt in die Leber und vermehrt sich in den Hepatozyten. Die neu gebildeten Virenpartikel erreichen über die Galle den Darm und werden im Stuhl ausgeschieden. In der Leber entstehen Nekrosen sowohl durch die zytotoxische Wirkung des Virus als auch durch die zelluläre Immunantwort des Wirts, der die befallenen Hepatozyten zerstört (Phagozytose durch Kupfferzellen).

Nachweis: Über Antikörper im Serum.

Therapie: Nicht möglich.

Epidemiologie: HAV ist weltweit verbreitet. Die Übertragung erfolgt durch kontaminiertes Wasser und Lebensmittel. Das Virus bleibt im Abwasser monatelang infektiös. Besonders häufig in Ländern mit niedrigem Hygienestand.

Prophylaxe: Immunisierung durch **Totimpfstoff**.

> MERKE Erkrankungsverdacht, Erkrankung und Tod sind meldepflichtig, ebenso der Virusnachweis.

8.1.2 Caliciviridae

Norovirus

Steckbrief: Virus mit linearer ss-RNA, kubisch, ohne Hülle.

Klinik: Gastroenteritis (s. Infektionserkrankungen S. A 541): Brechdurchfall mit gutartigem, ca. 48-stündigem Verlauf.

Pathogenese: Norovirus befällt die oberste Epithelschicht der Mukosa im Jejunum. Die Mikrovilli infizierter Zellen sind stark verkürzt und verbreitert.

Nachweis: Elektronenmikroskopisch, per Antigennachweis oder RT-PCR im Stuhl. Anzucht nicht möglich.

Therapie: Symptomatisch. Ausgleich des Flüssigkeitsverlusts.

Krankheitsfolgen: Seltene Todesfälle bei sehr alten, sehr jungen oder geschwächten Personen.

Epidemiologie: Norovirus ist hochansteckend! Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch kontaminierte Lebensmittel oder verseuchtes Wasser, gehäuft im Winter.

Die Virenfreisetzung erfolgt mit den klinischen Symptomen und kann bis 2 Wochen danach anhalten.

Prophylaxe: Hohe Hygienestandards. Isolation von Patienten und Ergreifen entsprechender Schutzmaßnahmen (Desinfektion, Tragen von Handschuhen etc.).

MERKE Der Virusnachweis ist meldepflichtig.

8.1.3 Hepeviridae

Hepatitis-E-Virus

Steckbrief: Virus mit linearer ss-RNA, kubisch, ohne Hülle.

Klinik: Non-A-non-B-Hepatitis (s. Verdauungssystem S. A250).

Pathogenese: Noch nicht hinreichend geklärt. Das Virus gelangt in die Leber und nach Replikation über die Gallengänge in den Darm. Im Portalbereich zeigen sich Nekrosen und aufgeblähte Hepatozyten. Auch der Immunantwort wird eine pathogene Komponente zugeschrieben.

Nachweis: Serologisch oder über RT-PCR in Stuhlproben.

Therapie: Kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen: Bei Schwangeren im 3. Trimenon Todesrate bis zu 20% (Ursache ungeklärt).

Epidemiologie: Fäkal-orale Übertragung meist über kontaminiertes Trinkwasser, hauptsächlich in Ländern mit niedrigem Hygienestandard. Steigende Zahlen allerdings auch in Deutschland.

Prophylaxe: Hoher Hygienestandard.

8.1.4 Filoviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA, kubisch, ohne Hülle. Können bis zu 14 000 nm lang werden.

Klassifikation: Es gibt 2 (sehr gefährliche) humanpathogene Gattungen:
- Marburgvirus
- Ebolavirus.

Marburgvirus, Ebolavirus

Klinik: Starkes hämorrhagisches Fieber mit Verbrauchskoagulopathie, massiven Organ- und Hautblutungen, die terminal zum Exitus im Schockzustand führen (s. Infektionserkrankungen S. A543).

Pathogenese: Nur teilweise geklärt. Möglicherweise Infektion von Makrophagen, welche durch eine vermehrte Ausschüttung systemisch wirkender Zytokine zu erhöhter Gefäßpermeabilität, interstitiellen pulmonalen Ödemen, Fehlfunktionen der Nierentubuli und Schock-Syndrom führen.

Nachweis: Durch Zucht und Serologie. Durchführung nur im Hochsicherheitslabor.

Therapie: Nicht möglich.

Krankheitsfolgen: Sehr hohe Letalitätsrate (Marburg-Virus 30%, Ebola-Virus 90%).

Epidemiologie: Sehr selten. Übertragung hauptsächlich durch Schmierinfektion. Als Infektionsquelle gelten Affen, das Reservoir ist unbekannt.

MERKE Für den Verdacht auf Erkrankung an virusbedingtem hämorrhagischem Fieber, Erkrankung und Tod besteht Meldepflicht, ebenso für den direkten oder indirekten Erregernachweis.

8.1.5 Coronaviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA, helikal, mit Hülle.

Klassifikation: Es gibt 2 humanpathogene Arten:
- Coronavirus
- Torovirus (in der Regel tierpathogen).

Coronavirus

Klinik:
- banale Infektionen des Respirationstrakts und interstitielle Pneumonie (s. Atmungssystem S. A162 und A174)
- SARS (durch **SARS-CoV**; s. Atmungssystem S. A178).

Pathogenese: Lähmung der Zilien des respiratorischen Flimmerepithels.

Nachweis: Serologisch durch KBR oder Immunfluoreszenz am Flimmerepithel.

Therapie: Kausal nicht möglich.

Epidemiologie: Übertragung durch Tröpfcheninfektion. Kommt hauptsächlich in den Wintermonaten vor.

8.1.6 Togaviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA, kubisch, mit Hülle.

Klassifikation: Es gibt 2 humanpathogene Arten:
- Alphavirus
- Rubivirus.

Alphavirus

Klinik: Enzephalitis, Arthritis mit grippeähnlicher Symptomatik.

Nachweis: Antigennachweis, PCR oder Erregernachweis (durch Anzucht).

Therapie: Kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen: In manchen Fällen (Eastern-Equine-Enzephalitis-Virus, EEE-Virus) Letalität bis zu 70% nach wenigen Tagen.

Epidemiologie: Alphavirus wird durch blutsaugende Vektoren auf den Menschen übertragen. Infektionen sind in Europa selten, müssen aber als Reiseerkrankung berücksichtigt werden.

Prophylaxe: Vermeiden von Insektenstichen.

> MERKE Erkrankung und Tod an virusbedingten Meningoenzephalitiden und Verdacht, Erkrankung und Tod an virusbedingtem hämorrhagischem Fieber sind meldepflichtig, ebenso der direkte oder indirekte Virusnachweis.

Rubivirus

Rubellavirus

Klinik: Röteln (s. Pädiatrie S. B 530); Embryopathien wie Gregg-Syndrom.

Pathogenese: Das Virus befällt die regionalen Lymphknoten des Respirationstrakts und gelangt durch hämatogene Streuung in die Haut, wo es (ca. 10 Tage nach dem Eindringen in den Körper) die typischen Exantheme hervorruft.

Nachweis: Über RT-PCR, Antikörpernachweis mit EIA oder Hämagglutinationshemmtest.

Therapie: Kausal nicht möglich, symptomatisch in der Regel nicht nötig.

Krankheitsfolgen:

> MERKE
> - Eine nachgewiesene Rötelninfektion während einer Schwangerschaft wird bis zum 3.–4. Schwangerschaftsmonat als Indikation für eine Interruptio anerkannt.
> - Erkrankung und Tod an einer Embryopathie sind meldepflichtig.

Epidemiologie: Ansteckung beginnt etwa 1 Woche vor Ausbildung des Exanthems (**Abb. 8.1**).

Prophylaxe:

- Schutzimpfung am besten in Kombination mit Mumps und Masern im 15. Lebensmonat und ein zweites Mal im Alter von 12 Jahren (für Jungen **und** Mädchen)
- WHO-Ziel: Ausrottung von Röteln und Masern in Europa bis zum Jahr 2015
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten gegen Röteln immunisiert sein.
- Auch für Erwachsene gibt es einen Lebendimpfstoff. Bei Frauen darf jedoch zum Zeitpunkt der Impfung keine Schwangerschaft bestehen und muss für 2 Zyklen ausgeschlossen werden.

8.1.7 Orthomyxoviridae

Influenzavirus A und B

Steckbrief:

- Viren mit mehreren linearen ss-RNA-Molekülen (**segmentiertes Genom**), helikal, mit Hülle.
- Jedes RNA-Molekül kodiert ein Virusprotein.
- Das Nukleokapsid induziert typspezifische Antikörper.
- In der Hülle sind außerdem **Hämagglutinin** (**Antigen H**) und **Neuraminidase** (**Antigen N**) vorhanden. H und N werden von verschiedenen RNAs kodiert und können bei Mehrfachinfektionen im selben Wirt untereinander ausgetauscht werden (**Reassortment, Antigenshift**).

Klinik: Grippe (Influenza; s. Infektionserkrankungen S. A 536).

Pathogenese: Das Influenzavirus befällt die Epithelzellen im Respirationstrakt. Dabei dient das Hämagglutinin der Erkennung und Bindung der Rezeptoren auf den Zielzellen. Durch seine zytotoxische Wirkung lösen sich die infizierten Zellen aus dem Zellverband, wodurch eine entzündliche Reaktion entsteht.

Nachweis: Die Diagnose wird klinisch gestellt. Trotzdem sollten Erreger isoliert werden, um den jeweils aktuellen Typ möglichst schnell erfassen und internationale Impfstoffproduktionen einleiten zu können (PCR, Antigennachweis).

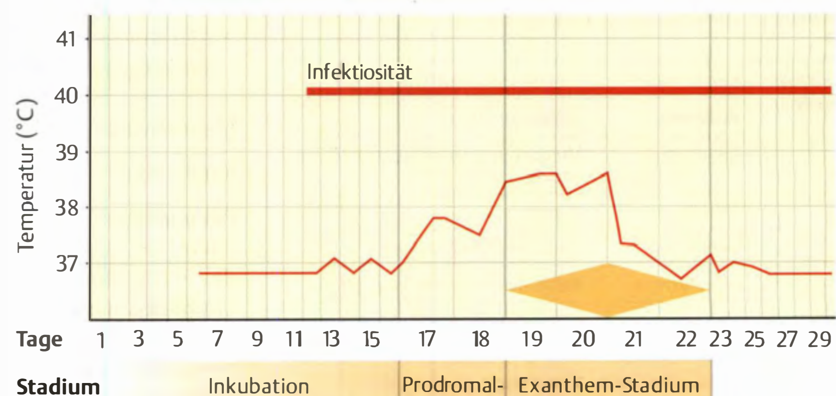


Abb. 8.1 Verlauf der Röteln. [aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009]

Therapie: Amantadin, Rimantadin, Zanamivir, Oseltamivir. Die Therapie sollte möglichst innerhalb von 48 h nach Beginn der Symptomatik begonnen werden.

Krankheitsfolgen: Durch Antigenshift ausgelöste Pandemien sind oft mit hoher Letalität verbunden (Beispiel: H1N1 [1918] mit weltweit 18 Mio. Opfern).

Epidemiologie: Die Übertragung erfolgt durch **Tröpfcheninfektion**. Eine einzelne Person kann eine explosionsartige **Epidemie** auslösen, bei Antigenshift kann es zu **Pandemien** kommen (s. o.).

Antigendrift begünstigt Virenformen, die der selektierenden Immunantwort des Wirts entkommen und damit eine bereits infizierte Population erneut infizieren können.

Prophylaxe: Schutzimpfung mit Totimpfstoff für:
- Personen über 60 Jahre
- Personen mit Grunderkrankung
- Risikoberufsgruppen
- immunschwache Personen.

MERKE Der direkte Nachweis des Virus ist meldepflichtig, sofern er auf eine akute Erkankung hinweist – nicht aber die Erkrankung.

Influenzavirus C

Spielt medizinisch praktisch keine Rolle. Infektionsverlauf ist sehr mild und auf die oberen Atemwege begrenzt.

8.1.8 Paramyxoviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA, helikal, mit Hülle.

Klassifikation: Siehe **Tab. 8.3**.

Parainfluenzavirus 1 und 3

Klinik: Respiratorische Probleme bei Kleinkindern: grippeähnliche Symptome, Fieber, Husten, Bronchitis, Pseudokrupp.

Tab. 8.3 Überblick über humanpathogene Paramyxoviridae*

Subfamilie	Gattung	Art
Paramyxovirinae	Respirovirus	Parainfluenzavirus Typ 1 und 3
	Avulavirus	Newcastle Disease Virus
	Rubulavirus	Mumpsvirus, Parainfluenzavirus Typ 2 und 4
	Morbillivirus	Masernvirus
	Henipavirus	Hendravirus, Niphavirus
Pneumovirinae	Pneumovirus	Respiratory Syncytial Virus (RSV)
	Metapneumovirus	Humanes Metapneumovirus

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Pathogenese: Befall von Schleimhäuten im Nasen-Rachen-Raum, aber auch im gesamten Tracheabronchialraum.

Nachweis:
- Diagnose in der Regel klinisch
- Anzucht problemlos möglich, Virusisolation, PCR
- Serologisch durch Antikörpernachweis.

Therapie: Kein kausale Therapie möglich.

Epidemiologie: Übertragung aerogen durch Tröpfcheninfektion. Am häufigsten betroffen sind Kleinkinder bis zu 3 Jahren.

Prophylaxe: Keine.

Mumpsvirus

Klinik: Parotidis epidemica (Mumps, Ziegenpeter; s. Pädiatrie S. B 534).

Pathogenese: Befall der Epithelien im oberen Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt und der Augen. Dann Übertritt in die regionären Lymphknoten, von wo aus nach einer ersten Replikation eine Virämie erfolgt, die eine Infektion der Drüsengewebe und/oder des ZNS nach sich zieht. Kurz nach Auftreten der typischen Symptome erfolgt nach einer weiteren Replikation eine zweite Virämie, bei der das Virus aus dem Blut isoliert werden kann und auch im Urin und mit der Brustmilch ausgeschieden wird.

Nachweis: Diagnose klinisch. Antikörper-Nachweis über ELISA, Kultur oder Virusnachweis über PCR aus Speichel, Rachenspülflüssigkeit und Urin sind möglich, aber nicht gebräuchlich.

Therapie: Symptomatisch.

Krankheitsfolgen: Männliche postpubertäre Patienten können an einer Orchitis mit der Gefahr einer Hodenatrophie und/oder Hypospermie erkranken.

Epidemiologie: Weltweite Verbreitung, die Übertragung erfolgt aerogen, Erkrankung meist im Kindesalter.

Prophylaxe:
- Lebendimpfstoff vorhanden
- Alle Kinder zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat sollten geimpft werden (STIKO-Empfehlung).

Masernvirus

Klinik: Masern (s. Pädiatrie S. B 529).

Pathogenese: Das Virus erreicht über den Nasen-Rachen-Raum die regionären Lymphknoten. Die **Lymphotropie** des Virus führt nach Replikation zu einer **transienten Lymphozytopenie** mit begleitender Immunsuppression. Durch hämatogene Streuung erreicht das Virus **Haut** und obere **Atemwege**. Das typische **Exanthem** wird durch die eintretende Immunantwort hervorgerufen.

Nachweis:
- Diagnose erfolgt klinisch
- Anzucht möglich, Nachweis in der Regel serologisch über virusspezifische Antikörper.

Therapie: Symptomatisch.

Krankheitsfolgen: Bakterielle und virale Superinfektionen infolge der Immunsuppression. Masernenzephalitiden (subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE) als seltene Spätkomplikation nach 5–10 Jahren, bei Kleinkindern im 1. Lebensjahr mit hoher Letalität verbunden.

Epidemiologie: Der Mensch ist einziger Wirt, die Übertragung erfolgt aerogen. Wird ein nichtimmuner Mensch infiziert, kommt es fast immer zum klinischen Bild der Masern.

Prophylaxe:
- Lebendimpfstoff vorhanden
- alle Kinder ab dem 15. Lebensmonat sollten geimpft werden (STIKO-Empfehlung)
- WHO-Ziel: Ausrottung von Röteln und Masern in Europa bis zum Jahr 2015
- in Deutschland immer wieder regionale Masernausbrüche.

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Klinik: Rhinitis, Bronchiolitis, Pneumonie mit Dyspnoe.

Pathogenese: RSV befällt Epithelzellen im Respirationstrakt. Es verbreitet sich, indem es Zellen zur Fusion (Riesenzell- und Synzytienbildung) anregt und dadurch Nekrosen und infolge Entzündungen verursacht.

Nachweis: Virusanzucht, RT-PCR, Antikörpernachweis über Komplementbindungsreaktion, Enzymimmunoassay und Immunfluoreszenz.

Therapie: Symptomatisch mit Ribavirin als Aerosol, Gabe eines humanisierten monoklonalen Antikörpers.

Epidemiologie: RSV ist weltweit verbreitet und hoch kontagiös. Es besteht ein deutliches Risiko für nosokomiale Infektionen auf Säuglingsstationen. Bei Säuglingen und Kleinkindern verursacht es epidemieartige Atemwegsinfektionen; ab dem 3. Lebensjahr besteht eine 100 %ige Serokonversion für RSV-spezifische Antikörper, die nachfolgende Infektionen milder verlaufen lässt.

Prophylaxe: Bei Frühgeborenen: monoklonaler Antikörper Palivizumab.

8.1.9 Rhabdoviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA, helikal, mit Hülle.

Klassifikation: Zwei Gattungen mit je einer humanpathogenen Art (**Tab. 8.4**).

Tab. 8.4 Humanpathogene Rhabdoviridae*

Gattung	Art	Krankheit
Lyssavirus	Rabiesvirus	Tollwut
Vesikulovirus	VS-Virus	vesikuläre Stomatitis (VS)

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Rabiesvirus

Klinik: Tollwut (Rabies; s. Infektionserkrankungen S. A540).

Pathogenese: Nach der Infektion verbleibt das Virus 3 Tage in der Muskulatur und im Bindegewebe, wo es sich vermehrt. Dann wandert es in den Axonen der Nervenzellen zum ZNS. Von dort gelangt es durch axonale Streuung in die Peripherie (Speichel, Tränenflüssigkeit, Haut, ZNS).

Nachweis:
- Diagnose in der Regel anamnestisch und klinisch (Beobachtung des verdächtigen Tieres)
- serologische Untersuchungen wenig sinnvoll, da die Antikörperproduktion erst sehr spät beginnt. Sie können aber zur Überprüfung nach Schutzimpfungen angewendet werden.
- postmortal: histologisch durch Nachweis von Negri-Körperchen im ZNS
- Antigennachweis beim Tier aus Speichel, Kornealabstrich (ELISA, PCR)

Therapie: Symptomatisch (intensivmedizinische symptomatische Maßnahmen). Kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen: Klinisch manifeste Infektionen führen zum Tod.

Epidemiologie: Das Tollwutvirus ist sehr weit verbreitet, in Deutschland beim Menschen jedoch extrem selten. Unterschieden werden silvatische Tollwut (Erregerreservoir sind Wildtiere) und urbane Tollwut (Erregerreservoir sind Haustiere).

Das Tollwutvirus ist relativ labil. Es wird durch Kochen (Erhitzen über 60 °C) innerhalb von 5 min inaktiviert. Ebenso durch Sonneneinstrahlung. In Tierkadavern kann es aber einige Zeit aktiv bleiben.

Prophylaxe:
- **Wunde sofort reinigen!** Tollwutviren werden durch 70 %igen Alkohol oder 0,1 %ige quaternäre Ammoniumbase inaktiviert.
- Schutzimpfung mit Totimpfstoff als **präexpositionelle** und **postexpositionelle** Impfung
- bei entsprechender Indikation Simultanbehandlung zur Impfung mit **Tollwut-Hyperimmunglobulin.**

MERKE Verdacht, Erkrankung und Tod an Tollwut sowie die Verletzung durch ein tollwutkrankes bzw. -verdächtiges Tier und dessen Berührung sind meldepflichtig.

8.1.10 Arenaviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA (2 Segmente), komplex, mit Hülle.

Klassifikation: Es sind 6 humapathogene Arten bekannt (**Tab. 8.5**).

Virus der lymphozytären Choriomeningitis

Klinik: Lymphozytäre Choriomeningitis. Vollbild selten. Grippeartige Symptome, die in eine Meningitis oder Enzephalitis übergehen können.

Pathogenese: So gut wie nicht bekannt.

Nachweis: In Kultur und serologisch (KBR, ELISA).

Therapie: Kausal nicht möglich. Therapieversuch mit Ribavirin wegen seines Effektes bei anderen Adenovirus-Infektionen.

Krankheitsfolgen:
- Prognose insgesamt gut, allerdings auch tödliche Verläufe möglich
- lange Rekonvaleszenz (evtl. mit Orchitis oder Alopezie)
- Bei Infektionen während der Schwangerschaft sind Embryopathien oder Abort möglich.

Epidemiologie: Vorkommen weltweit (außer in Australien). Übertragung durch Hausmäuse oder Goldhamster; Übertragung von Mensch zu Mensch nicht bekannt.

Prophylaxe: Kontakt mit Hausmäusen vermeiden.

Lassavirus

- **Klinik:** Lassa-Fieber, Letalität bis zu 40 %
- **Epidemiologie:** kommt nur in Westafrika vor, wird durch Nager übertragen (Übertragung von Mensch zu Mensch ebenfalls bekannt).
- **Therapie:** Ribavirin, Erkrankte müssen strikt isoliert werden.

Tab. 8.5 Humanpathogene Arenaviridae*

Art	Vorkommen	Krankheit
Virus der lymphozytären Choriomeningitis (LCM)	weltweit (außer Australien)	lymphozytäre Choriomeningitis
Lassavirus	Westafrika	Lassa-Fieber
Juninvirus	Argentinien	argentinisches hämorrhagisches Fieber
Machupovirus	Bolivien	bolivianisches hämorrhagisches Fieber
Sabiavirus	Brasilien	brasilianisches hämorrhagisches Fieber
Guanaritovirus	Venezuela	venezolanisches hämorrhagisches Fieber

* (aus: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Andere Arenaviridae

Weitere humanpathogene Arenaviridae sind bekannt (**Tab. 8.5**). Sie kommen alle auf dem **südamerikanischen** Kontinent vor und lösen **hämorrhagisches Fieber** aus. Sie werden ebenfalls von Kleinnagern übertragen.

8.1.11 Bunyaviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA (3 Segmente), helikal, mit Hülle.

Klassifikation: Es sind über 200 humanpathogene Arten von Bunyaviren bekannt. Ihre klinische Bedeutung geht von kurzen Fieberattacken bis zu schwerem hämorrhagischen Fieber und renalem Syndrom.

Tab. 8.6 gibt einen Überblick über die in Europa vorkommenden Bunyaviridae.

Hantavirus

Klinik: In Europa vorkommende Hantaviren verursachen hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (s. Infektionserkrankungen S. A 526).

Nachweis:
- Diagnose in der Regel klinisch
- in der Anfangsphase können Viren isoliert werden
- serologischer Nachweis in Speziallabors (ELISA)
- PCR.

Therapie: Symptomatisch; kausal nicht möglich. Therapieversuch mit Ribavirin sinnvoll.

Epidemiologie: Hantaviren kommen weltweit vor. Erregerreservoir sind Nager, insbesondere Mäuse. Übertragung durch Schmierinfektion über Exkremente (Urin, Kot, Speichel) infizierter Tiere und Einatmen virushaltiger Stäube.

Prophylaxe: Nicht möglich.

Tab. 8.6 Humanpathogene Bunyaviridae in Europa

Gattung	Art	Klinik
Orthobunyavirus	Tahynavirus	grippeartige Symptome, selten Pneumonie, Meningitis
	Inkoovirus	grippeartige Symptome, selten Pneumonie, Meningitis
Phlebovirus	Phlebotomus-Fieber-Virus	Pappataci-Fieber
	Rift-Valley-Fieber-Virus	grippeartige Symptome, Enzephalitis, hämorrhagische Diathese, Erblindung, Letalität bis zu 50 %
Nairovirus	Krim-Kongo-hämorrhagisches Fieber-Virus	hämorrhagisches Fieber, benigne fieberhafte Infektion
Hantavirus	Hantaanvirus	hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom
	Puumalavirus	hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom

> **MERKE** Bei Verdacht auf infektiöses hämorrhagisches Fieber, Erkrankung und Tod besteht Meldepflicht, ebenso bei Erregernachweis, wenn hinweisend auf akute Infektion.

8.1.12 Retroviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-RNA (2 identische Moleküle), kubisch, mit Hülle.

Klassifikation. Es gibt 4 humanpathogene Arten in 2 Gattungen (**Tab. 8.7**). Daneben wurde noch der Subtyp HIV O isoliert (lokal in Westafrika), das Vorliegen eines HIV U wird diskutiert (U für unknown).

Humanes Immundefizienzvirus (HIV) 1 und 2

Klinik: AIDS (acquired immunodeficiency syndrome; s. Infektionserkrankungen S. A 530).

Pathogenese: HIV gelangt über Schleimhautdefekte in die Langerhanszellen, die das Virus weiter in die regionären Lymphknoten transportieren. Dort kann das Virus über den **CD 4-Rezeptor** auf den **T-Lymphozyten** in diese eindringen und diese zerstören. Über lymphatische Bahnen breitet sich das Virus weiter aus in periphere Organe und möglicherweise über Monozyten in das **ZNS**. Solange das lymphatische Gewebe den ständigen Verlust an T-Lymphozyten ausgleichen kann, bleibt die Infektion subklinisch. Ist dies nicht mehr der Fall, kann keine spezifische Immunreaktion mehr stattfinden und die HIV-Infektion kann durch eine Vielzahl opportunistischer Infektionen und Tumoren schließlich zum Tode führen.

> **MERKE** HIV ist **nicht** hochkontagiös. Beim normalen sozialen Umgang mit HIV-infizierten Menschen sind keine besonderen Schutzmaßnahmen nötig. Schleimhautkontakte müssen jedoch vermieden werden.

Nachweis:
- **HIV-Antikörpernachweis** durch Enzymimmunoassay (Einverständnis des Patienten muss vorliegen!). Muss aber durch einen weiteren Test (z. B. Western-Blot) bestätigt werden. Frühestens nach 3 Wochen positiv.
- **HIV-Antigennachweis** (Kapsidprotein p24) durch Enzymimmunoassay. Nach 2–3 Wochen positiv, 2–3 Monate später wieder negativ. Wird meist im manifesten Stadium von AIDS wieder positiv. Nach Einführung der PCR-Bestimmung ist dieser Nachweis rückläufig.
- **HIV-Nukleinsäurenachweis** durch PCR (Nachweis der Virus-DNA in der Wirtszelle) oder durch RT-PCR (Nachweis der viralen RNA aus dem Viruspartikel). Die RT-PCR dient der quantitativen Bestimmung der **Viruslast** und hat prognostische Bedeutung.
- **HIV-Isolierung** ist möglich, wird aber selten durchgeführt.

Tab. 8.7 Humanpathogene Retroviridae

Gattung	Art	Erkrankung
Lentivirus	Humanes Immundefizienzvirus 1 (HIV 1)	AIDS
	Humanes Immundefizienzvirus 2 (HIV 2)	AIDS
Deltaretrovirus	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus I (HTLV I)	T-Zell-Leukämie
	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus II (HTLV II)	T-Zell-Leukämie

Therapie:
- antivirale Chemotherapie mit einer Kombination aus nukleosidischen und nicht-nukleosidischen **Reverse-Transkriptase-Hemmern** (Blockierung der viralen DNA-Synthese) und **Proteasehemmern** (Hemmung der viralen Protease)
- Einsatz von **Fusionsinhibitoren** (Hemmung der Fusion von Virushülle und Wirtszellmembran)
- Integraseinhibitoren.

HI-Viren können gegen Therapeutika resistent werden. Dann muss das Therapeutikum gewechselt werden.

Krankheitsfolgen: Siehe Infektionserkrankungen Tab. 4.3 S. A 530.

Epidemiologie: weltweites Vorkommen:
- HIV 2 hauptsächlich in Westafrika
- HIV 1 ist pandemisch.

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Geschlechtsverkehr und kontaminierte Kanülen bei Drogenmissbrauch. HIV-infizierte Mütter können das Virus durch die Plazenta und über die Muttermilch übertragen. Außerdem iatrogene Infektion bei Transplantationen, Transfusionen, künstlicher Insemination.

Hauptrisikogruppe in Deutschland sind Männer, die Sex mit Männern haben.

Prophylaxe:
- kein Geschlechtsverkehr mit unbekannten oder promiskuitiven Partnern
- Praktizierung von „Safer Sex"
- sterile Instrumente für Drogenabhängige
- für Medizinalberufe: Tragen von Schutzhandschuhen und ggf. Gesichtsschutz und Schutzbrille.

> **MERKE** Der direkte oder indirekte Nachweis des HIV muss nicht namentlich dem RKI gemeldet werden.

Humanes T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) 1

Klinik: T-Zell-Leukämie ausschließlich im Erwachsenenalter.

Pathogenese: HTLV integriert sich in das Genom von T-Zell-Lymphozyten, die dadurch zu malignen T-Zell-Klonen werden können.

Nachweis: Nachweis proviraler Genomsequenzen mit PCR. Antikörpernachweis scheitert in der Regel an einem zu geringen Titer.

Therapie: Nicht möglich.

Krankheitsfolgen:
- Bei **akuter Leukämie** (kann 20–30 Jahre nach Primärinfektion auftreten): Tod nach ca. 6 Monaten.
- Bei **chronischer Leukämie** kann eine tropische spastische Paraparese (TSP) oder eine HTLV-assoziierte Myelopathie (HAM) mit Entmarkungsmyelitis bzw. Enzephalitis auftreten.

Epidemiologie: Vorkommen in **Japan**, der Karibik, Südamerika und Zentralafrika, Italien, Israel.

Übertragung durch **Geschlechtsverkehr**, **Bluttransfusionen**. Auch über die **Plazenta** bei HTLV-infizierten Müttern oder postnatal über die **Muttermilch**.

Prophylaxe: Kein Impfstoff vorhanden.

8.1.13 Flaviviridae

Steckbrief: behüllte Viren mit linearer ss-RNA.

Klassifikation: Es gibt 2 humanpathogene Gattungen:
- **Flavivirus:** Zu dieser Gattung gehören Arten, die u. a. FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) und Gelbfieber auslösen.
- **Hepacivirus:** mit dem Hepatitis-C-Virus Verursacher der Hepatitis C.

Flavivirus

Klassifikation: Siehe **Tab. 8.8.**

Dengue-Virus

Klinik: Dengue-Fieber (s. Infektionserkrankungen S. A 542). Insbesondere bei Reinfektionen: hämorrhagisches Dengue-Fieber (DHF), Dengue-Schock-Syndrom (DHS/DSS).

Pathogenese: Vermutlich befällt das Virus Monozyten. Dadurch werden $CD4^+$- und $CD8^+$-spezifische T-Lymphozyten aktiviert, die dann vermehrt Zytokine freisetzen. Die Zytokine erhöhen die Kapillarpermeabilität, wodurch es zu Hämorrhagien und zu Schock-Syndromen kommen kann.

Tab. 8.8 Bedeutende humanpathogene Flaviviren

Art	Überträger	Vorkommen
Dengue-Virus	Aedes (Stechmücke)	weltweit (warme Länder)
Gelbfieber-Virus	Aedes (Stechmücke)	Zentralafrika, Mittel- und Südamerika
Virus der zentraleuropäischen FSME	Ixodes ricinus (gemeiner Holzbock, Schildzecke)	Europa
West-Nil-Virus (verursacht grippeähnliche Symptome, meist subklinisch)	Culex, Mansonia (Stechmücken)	Afrika, Eurasien, USA
Japanisches Enzephalitis-Virus	Culex, Anopheles, Aedes (Stechmücken)	Asien, Indien, Nordaustralien
Omsk-hämorrhagisches-Fieber-Virus	Ixodes (Schildzecken)	Sibirien
Kyasanur-Forest-Disease-Virus	Ixodes (Schildzecken)	Indien

Nachweis: Direkter Erregernachweis in den ersten Tagen durch Anzucht aus Serum oder Plasma oder PCR. Serologisch mit Enzymimmunoassay, Hämagglutinationshemmtest, Immunfluoreszenz. Als Hinweis auf eine Dengue-Virus-Infektion sind bei vorherigem Aufenthalt in gefährdeten Gebieten Thrombozytopenie und Lymphozytose zu werten.

Therapie: Symptomatisch; kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen: Letalität 1–3 %. Kann bei schwerem Verlauf bis zu 80 % betragen.

Epidemiologie: Weltweites Vorkommen, außer in Europa. Übertragung durch **Aedes aegyptii** (Stechmücke). Weltweit steigt die Anzahl der Erkrankungen an.

Prophylaxe: Gebrauch von Insektenrepellents. Ansonsten keine Prophylaxe vorhanden.

MERKE Bei allen infektiösen hämorrhagischen Fiebern besteht Meldepflicht!

Gelbfiebervirus

Klinik: Gelbfieber (s. Infektionserkrankungen S. A 541):

Pathogenese: Das Virus gelangt über die Haut in die regionalen Lymphknoten, wo es sich vermehrt. Bei der folgenden Virämie kommt es zum Manifestation hauptsächlich in der Leber, aber auch anderer Organe. Nekrosen in der Mitte der Leberlappen sind typisch.

Nachweis: Virus-RNA-Nachweis über PCR. Serologisch über KBR, Hämagglutinationshemmtest oder ELISA.

Therapie: Symptomatisch; kausal nicht möglich. Therapie mit Ribavirin kann versucht werden.

Krankheitsfolgen: Letalität 5–10 %. Wenn es zur zweiten, schweren Phase kommt, Letalität bis zu 50 %.

Epidemiologie: Gelbfiebergürtel Afrika (16. nördlicher und 10. südlicher Breitengrad, 18. westlicher und 50. östlicher Längengrad), Südamerika (v. a. Peru, auch Bolivien, Brasilien, Kolumbien). Nicht in Asien, Australien, Ozeanien.

Übertragung durch **Aedes aegyptii** u. a. Stechmücken.

Prophylaxe: Aktive Impfung möglich. Relativ gut verträglich, wird aber nur von WHO-lizenzierten Impfstellen verabreicht. Schützt für 10 Jahre.

FSME-Virus

Klinik: Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME; s. Neurologie S. B 919): Auftreten als aseptische Meningitis (50 %), Meningoenzephalitis (40 %) und Meningoenzephalomyelitis bzw. -radikulitis (10 %). Vorkommen der enzephalitischen Form steigt mit dem Alter der Erkrankten.

Pathogenese: Die Übertragung des Erregers erfolgt unmittelbar mit dem **Zeckenstich**. Das Virus vermehrt sich in den regionären Lymphknoten und erreicht während einer **1. Virämie** v. a. Milz und Leber, aber auch andere Organe und Gewebe (Symptome eines grippalen Effekts). Aufgrund seines ausgeprägten Neurotropismus gelangt es während einer **2. Virämie** über Endothelzellen oder entlang peripherer Nerven auch ins ZNS (Meningitis-Meningoenzephalitis-Enzephalomyelitis). Es kommt zu neuralen Degenerationen und Gliaknötchen.

Nachweis:
- Nachweis von FSME-Antikörpern (IgG- und IgM) im Serum.
- Bei IgG-Nachweis sind Kreuzreaktionen mit Dengue- und Gelbfieberviren möglich.
- Virusnachweis über PCR nur in der 1. Phase, negatives Ergebnis schließt daher FSME nicht aus!

Therapie: Symptomatisch; kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen: Letalität ca. 0,5–2 %. Bei Erwachsenen zu 30–50 % neurologische Spätfolgen (Kopfschmerzen, Leistungsminderung, Paralysen).

Epidemiologie: Die Übertragung erfolgt durch den Stich von Ixodes ricinus (gemeiner Holzbock, Schildzecke), in besonderen Endemiegebieten (www.rki.de), besonders im Mai und Juni und nochmals im September. Reservoir sind Kleinsäuger.

Prophylaxe: Aktive Impfung mit **Totimpfstoff** führt nach 3-maliger Gabe zu einem 3-jährigen Schutz (STIKO-Empfehlung).

MERKE Direkter und indirekter Erregernachweis ist meldepflichtig, wenn Hinweis auf eine akute Erkrankung besteht. Erweiterte Meldepflicht für verschiedene Bundesländer beachten!

Hepacivirus

Hepatitis-C-Virus

Klassifikation: 6 Genotypen mit 30 Subtypen mit unterschiedlicher geografischer Verteilung. Häufigster Vertreter in Europa ist Genotyp 1.

Klinik: Leberzirrhose, Hepatitis (s. Verdauungssystem S. A 258 und A248), hepatozelluläres Karzinom (s. Neoplastische Erkrankungen S. A 629), außerdem extrahepatische Manifestationen.

Pathogenese: Die Pathogenese ist noch nicht vollständig erforscht. Zytopathogene Faktoren sind das virale Antigen und die Ausbildung mikrotubuläre Strukturen im Zytoplasma. Darüberhinaus ist die Leberzellschädigung vermutlich auch eine Folge der zytotoxischen Immunreaktion durch T-Lymphozyten.

Nachweis: RNA-Nachweis mittels RT-PCR, serologischer Nachweis mit Enzymimmunoassay.

Therapie:
- akute Infektion: mit Interferon
- chronische Infektion: Kombination aus PEG-komplexiertem Interferon und Ribavirin. Auch als Tripletherapie zusammen mit spezifischen Proteaseinhibitoren.
- Überwachung der Therapie mit quantitativer RT-PCR.

Krankheitsfolgen: Häufig chronische Hepatitiden oder hepatozelluläres Karzinom.

Epidemiologie: Weltweite Verbreitung, Durchseuchung in Deutschland 0,5–0,8 %, in den USA 1,5–4,5 %.

Übertragung durch kontaminiertes Blut: „needle sharing", Transfusionen mit kontaminiertem Blut, entsprechende Sexualpraktiken, perinatal von Mutter auf Kind (selten).

Prophylaxe:
- Überwachung von Blutkonserven und anderen Blutprodukten
- perkutane Exposition vermeiden
- Vorsichtsmaßnahmen beim medizinischen Personal, um Übertragung auf Patienten zu vermeiden.

MERKE Es besteht Meldepflicht für Verdacht auf Erkrankung, für Erkrankung, für Tod und für direkten und indirekten Virusnachweis.

8.1.14 Reoviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ds-RNA (10–12 Segmente), kubisch, ohne Hülle.

Klassifikation: Vier bekannte humanpathogene Gattungen (**Tab. 8.9**). Die bedeutendste davon ist **Rotavirus** mit 7 Serogruppen (A–G).

Rotavirus

Klinik: Gastroenteritiden bei Kindern (s. Infektionserkrankungen S. A 541).

Pathogenese: Das Virus gelangt nach fäkal-oraler Infektion über den Magen-Darm-Trakt in den Dünndarm und infiziert dort die Enterozyten der Villispitzen. Die Folge ist eine Verkürzung der Zotten, was zu Resorptionsstörungen führt. Die anschließende reaktive Hyperplasie hat eine verstärkte Sekretion zur Folge.

Tab. 8.9 Humanpathogene Reoviridae

Gattung	Krankheitsbild	Bemerkung
Reovirus	Rhinitis, Pharyngitis oder gastrointestinale Infektionen	globale Verbreitung, bei den unter 3-Jährigen sind 75 % seropositiv für Reoviren
Coltivirus und Orbivirus	u. a. Colorado-Zeckenfieber	Übertragung durch Arthropoden (Zecken, Stechmücken)
Rotavirus	Gastroenteritiden bei Kindern	aufgrund hoher Kontagiosität und Virusresistenz sind 90 % der unter 3-Jährigen seropositiv für Reoviren

Nachweis:
- direkter Virusnachweis im Stuhl (elektronenmikroskopisch oder mit ELISA)
- auch serologisch nachweisbar (IgM, IgG) und mit RT-PCR (Virusgenom).

Therapie: Symptomatisch, kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen:
- In Entwicklungsländern haben etwa 15% aller Fälle (bei unter 5-Jährigen) einen sehr schweren Verlauf, etwa 5% dieser Fälle führen zum Tod.
- In Industrieländern (Beispiel USA) erkranken etwa 1 Mio. Kinder unter 4 Jahren schwer. Davon sterben 150.
- Bi Neugeborenen und Säuglingen sind asymptomatische Verläufe häufig.
- Bei Immunsupprimierten kann es zu chronischen Verläufen kommen.

Epidemiologie:
- weltweite Verbreitung
- Übertragung erfolgt fäkal-oral

Prophylaxe:
- humaner Rotavirus als Lebendimpfstoff, gut verträglich, wird im Alter von 6–24 Wochen verabreicht und verleiht einen 85–100%igen Schutz
- hoher Hygienestandard.

8.2 DNA-Viren

8.2.1 Adenoviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ds-DNA (10–12 Segmente), kubisch, ohne Hülle.

Klassifikation: Von den über 130 bekannten Adenoviren sind 54 humanpathogen. Sie werden zusammen mit den andere Säugetiere infizierenden Adenoviren im Genus **Mastadenoviren** zusammengefasst und in 7 Spezies (A–G) eingeteilt.

Klinik:
- **Infektionen der Atemwege:** Tonsillitis, Pharyngitis (s. HNO S. B748), Pseudo-Krupp (s. HNO S. B757), Bronchitis (s. Atmungssystem S. A162), Pneumonien (etwa 10% aller Pneumonien im Kindesalter; s. Atmungssystem S. A173 und Pädiatrie S. B555), Pertussis-Syndrom, Pharyngokonjunktivalfieber (s. Augenheilkunde S. B817)
- **Infektionen des Auges und Ohres:** Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis (s. Augenheilkunde S. B814), Otitis media (s. HNO S. B785)
- **sonstige Infektionen:** Säuglingsenteritis, Meningitis, Myokarditis (s. Pädiatrie S. B552).

Pathogenese: Die Eintrittspforte bilden in erster Linie Nasen-Rachen-Raum und Konjunktiven. Die Virusvermehrung findet in den Schleimhäuten der Konjunktiven, der Luftwege, das Magen-Darm- und des Urogenitaltraktes inkl. deren regionären Lymphknoten statt. Das Virus hemmt die mRNA- und Proteinsynthese der Wirtszelle, sodass diese stirbt. Es kommt zu Läsionen in den betroffenen Schleimhäuten.

Nachweis: Direkter DNA-Nachweis mittels PCR, ggf. zur Bestätigung Virusvermehrung in Kultur und Isolierung. Antigennachweisverfahren (ELISA, Latexagglutination) sind unbefriedigend, es kommt häufig zu falsch negativen Ergebnissen.

Therapie: Cortison (nur bei gesicherter Diagnose). Unterdrückung von bakteriellen Superinfektionen mit Antibiotika sinnvoll.

Epidemiologie: Kontakt-, Tröpfchen- oder Schmierinfektion, hauptsächlich bei Kleinkindern („Erkältungskrankheiten"), Kindern und Jugendlichen, sowie Hospital- und Schwimmbadinfektionen.

Prophylaxe:
- kein Impfstoff vorhanden
- Schutz nur durch hohen Hygienestandard; besonders in Krankenhäusern (Desinfektion ärztlicher Instrumente) und Schwimmbädern (gute Chlorierung des Wassers).

MERKE Der Erregernachweis im Konjunktivalabstrich ist meldepflichtig.

8.2.2 Papillomaviridae

Steckbrief: Viren mit zirkulärer ds-DNA, kubisch, ohne Hülle.

Klassifikation: Es gibt nur eine humanpathogene Gattung: Papillomavirus mit zahlreichen Serotypen. Die frühere Familie der Papovaviridae, der die Papillomaviren ehemals untergeordnet waren, wurde aufgelöst. Die Humanen Papillomaviren umfassen mehr als 80 Genotypen.

Humane Papillomaviren (HPV)

Klinik: Verursachen in der Regel gutartige Tumoren der Haut und Schleimhäute, können aber zur Entstehung maligner Tumoren beitragen (**Tab. 8.10**; s. Infektionserkrankungen S. A538, Dermatologie S. B691, HNO S. B760 und Augenheilkunde S. B822).

Tab. 8.10 Tumoren durch Papillomaviren

benigne Tumoren	maligne Tumoren
Verruca vulgaris	Epidermolysis verruciformis
Verruca plantaris	Condyloma acuminatum
Verruca plana	Condyloma planum
Mosaikwarzen	Riesenkondylom (Buschke-Löwenstein)
filiforme Warzen	Larynxpapillom
fokale, epitheliale Hyperplasie (Heck)	bowenoide Papulose
Konjunktivalpapillome	zervikale intraepitheliale Neoplasien

Pathogenese:

- **benigne Tumoren:** Das Virus befällt die noch undifferenzierten Zellen des Stratum basale der Haut. Sein Genom liegt in der Wirtszelle extrachromosomal als Episom vor und hemmt antiproliferative Proteine. Dadurch wird die Zellteilung aufrechterhalten und aus den sich differenzierenden Keratinozyten entsteht eine Warze, deren oberste Zellschicht durch virale Replikation abstirbt.
- **maligne Tumoren:** Das Virusgenom integriert sich in das Genom der Wirtszelle. Virale Proteine werden überexprimiert und die Tumorsupressorproteine werden gehemmt. Die Wirtszelle wird zur Tumorzelle transformiert und kann sich zusammen mit weiteren exogenen Faktoren schließlich nach langer Zeit (20–30 Jahren) zu einem malignen Tumor entwickeln. Die HPV-Genotypen 16 und 18 sind hauptverantwortlich für Zervix- und Peniskarzinome.

Nachweis: Nachweis der viralen DNA mit PCR oder In-situ-Hybridisierung aus Biopsiematerial.

Therapie: Chirurgische Abtragung, Ätzungen, Kryotherapie, Interferon-α, Fluorouracil.

Epidemiologie: HPV sind weltweit verbreitet. Etwa 60–80 % der sexuell aktiven Erwachsenen haben Antikörper gegen HPV.

Die Viren sehr stabil: Übertragung durch kontaminierte Gegenstände in Schwimmbädern, Sportstätten, im familiären Bereich. Viren, die genitale Warzen verursachen, werden durch Geschlechtsverkehr übertragen.

Prophylaxe:

- Impfung möglich mit einem viralen Protein (enthält keine virale DNA): Sie wird von der STIKO für alle weiblichen Personen zwischen 12 und 17 Jahren empfohlen und gewährt Schutz zu 100 %.
- Hygienische Maßnahmen zur Verhinderung der Übertragung sind empfehlenswert.

8.2.3 Polyomaviridae

Steckbrief: Viren mit zirkulärer ds-DNA, kubisch, ohne Hülle.

Klassifikation: Es gibt nur eine humanpathogene Gattung: Polyomavirus mit 2 humanpathogenen Arten (BK-Virus und JC-Virus). Nahe verwandt mit dem Affenpolyomavirus SV40. Früher ebenfalls zur Familie der Papovaridiae gehörig.

Polyomavirus

Klinik:

- BK-Virus: Harnwegskomplikationen
- JC-Virus: progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML; s. Neurologie S. B 919).

Pathogenese: Ausbreitung des Virus über das Blut in verschiedene Zielorgane. Dort persistiert die virale DNA episomal in den Zielzellen. Bei starker Immunsuppression kommt es zur lytischen Infektion von Oligiodendrozyten und infolge zu einer PML.

Nachweis: Virale DNA wird über PCR nachgewiesen.

Therapie: Keine Therapie bekannt.

Krankheitsfolgen: PML ist immer tödlich.

Epidemiologie: Die Übertragungswege sind unbekannt. Das Virus kann bei Immunschwächung z. B. im Urin ausgeschieden werden → Übertragung auf diesem Weg möglich?

Es besteht eine hohe Durchseuchung der Bevölkerung im Erwachsenenalter (80–100 %). Die Viren etablieren nach Primärinfektion eine lebenslange Persistenz (in der Niere und im ZNS, möglicherweise auch in Leukozyten).

Prophylaxe: Nicht bekannt.

8.2.4 Herpesviridae

Steckbrief:

- Viren mit linearer ds-DNA, kubisch, mit Hülle
- Alle humanen Herpesviren sind weltweit verbreitet.

Klassifikation: Große Gruppe mit mehreren humanpathogenen Gattungen in 3 Subfamilien (**Tab. 8.11**).

Humanes Herpesvirus Typ 1 (HHV1, Herpes-simplex-Virus 1, HSV1)

Klinik: Herpes labialis (s. Infektionserkrankungen S. A 527), Stomatitis aphtosa (Gingivostomatitis), Keratokonjunktivitis, Ösophagusulzerationen, Enzephalitis.

Pathogenese: Das Virus dringt über die Schleimhaut bzw. Haut ein und vermehrt sich in Keratinozyten, Schleimhautepithelzellen (häufigste Erstmanifestation im Kindesalter ist die **Stomatitis aphtosa**) und den regionären Lymphknoten. Es verbreitet sich weiter durch neue Viruspartikel oder durch Fusion infizierter Zellen mit gesunden Nachbarzellen und erreicht so schließlich die Nervenzellen. Durch retrograden Transport gelangt es in die assoziierten Ganglien (Trigeminusganglien). Dort persistiert das virale Genom als Episom.

Tab. 8.11 Humanpathogene Herpesviren*

Subfamilie	Gattung	Art
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 (HHV1 und 2)**
		Herpes B
	Varicellavirus	Varicella-Zoster-Virus (HHV3)
Betaherpesvirinae	Zytomegalievirus	Zytomegalievirus (HHV5)
	Roseolovirus	HHV 6A, 6B, 7
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus	Epstein-Barr-Virus (HHV4)
	Rhadinovirus	HHV8

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)
** HHV = humanes Herpesvirus

Bei entsprechenden Stimuli (Stress, Immunschwäche etc.) kann es zu einem erneuten Replikationszyklus kommen und das Virus wandert wieder in die Peripherie, um dort erneut haut- und Schleimhautzellen zu infizieren. Kommt es zu keinen Symptomen, spricht man von **Rekurrenz**, beim Auftreten von klinischen Symptomen von **Rekrudeszenz**. Häufigste Form der Exazerbation ist **Herpes labialis**.

Nachweis: PCR-Nachweis von Virus-DNA möglich, in erster Linie aber Blickdiagnose. Antikörper-Nachweis mit ELISA oder Immunofluoreszenz.

Therapie: Virustatika (Aciclovir Famciclovir, Valaciclovir) bei akuten Infektionen. Rezidive können dadurch aber nicht verhindert werden.

Krankheitsfolgen: Sonderformen können sein: Eczema herpeticum, Erythema multiforme, Keratitis dendritica, Keratitis disciformis, Enzephalitis. Schwere Verläufe bei Immunsupprimierten.

Epidemiologie: Verbreitung weltweit. Die Primärinfektion erfolgt meistens im Säuglingsalter durch engen Körperkontakt mit infizierten Personen (Mutter oder Pflegepersonal auf Säuglingsstationen). Der Durchseuchungsgrad bei Erwachsenen liegt bei > 95 %. Der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir für HHV1.

Prophylaxe: Nicht möglich.

Humanes Herpesvirus Typ 2 (HHV2, Herpes-simplex-Virus 2, HSV2)

Klinik: Herpes genitalis (s. Infektionserkrankungen S. A527), Herpes neonatorum (s. Pädiatrie S. B489).

Pathogenese: Das Virus dringt bei Sexualkontakt über Schleimhäute in den Körper ein. Weitere Pathogenese wie bei HHV1 (s. o.). Persistenz in den Sakralganglien.

Nachweis: Virale Nukleinsäure wird durch PCR nachgewiesen.

Therapie: Virustatika bei akuten Infektionen. Rezidive können dadurch aber nicht verhindert werden.

Krankheitsfolgen: Ein florider Herpes genitalis bei einer Schwangeren kann im schwersten Fall zu **Herpes neonatorum** beim Neugeborenen führen. Dabei infiziert sich das Kind während der Geburt im Geburtskanal. Die ernsthafte Bedrohung für das Neugeborene ist die Ausbreitung des Virus im ZNS und die Entstehung einer Enzephalitis.

Wird eine floride HSV-Infektion bei der Mutter pränatal (nach der 36. SSW) festgestellt, empfiehlt sich eine Kaiserschnittentbindung.

Epidemiologie: Verbreitung weltweit. Übertragung beim Geschlechtsverkehr über Genitalschleimhäute. Durchseuchung in Mitteleuropa (nach der Pubertät) etwa 15 %.

Prophylaxe: Nicht möglich.

Humanes Herpesvirus Typ 3 (Varizella-Zoster-Virus, Varivcellavirus, HHV3)

Klinik: Windpocken (Varizellen; s. Pädiatrie S. B531), Gürtelrose (Zoster; s. Infektionserkrankungen S. A529).

Pathogenese: Das Virus tritt über Schleimhäute des oberen Respirationstrakts und Konjunktiven ein, gelangt über regionale Lymphknoten in Leber und Milz und infiziert mononukleäre Zellen, die zur weiteren Verbreitung beitragen. Die charakteristischen **Hautläsionen** entstehen durch den zytopathogenen Effekt des Virus. Persistenz in den Lumbosakralganglien.

In der zweiten Lebenshälfte (typischerweise nach dem 45. Lebensjahr) führt ein Nachlassen der Immunabwehr häufig zur Reaktivierung des Virus und zum Krankheitsbild der **Gürtelrose**.

Nachweis: Nicht nötig, da Klinik eindeutig. Bei atypischem Verlauf Virusisolierung aus Bläschen (PCR).

Therapie: Virustatika, evtl. in Verbindung mit Interferon oder Zosterimmunglobulin, ist nur bei besonders gefährdeten Personen indiziert (immunsupprimierte Kinder, Windpocken bei Erwachsenen).

Krankheitsfolgen:
- bakterielle Superinfektion der Hauteffloreszenzen möglich
- bei immunsupprimierten Personen Organbefall oder generalisierte Infektion möglich → hohe Letalität
- Postzosterneuralgie (s. Neurologie S. B978)
- Perinatale Infektion bei Neugeborenen (Infektion der Mutter 7 Tage vor bis 2 Tage nach Geburt) führt zu schweren Windpocken beim Neugeborenen. Bei reduzierter Abwehr lebensbedrohliche generalisierte Infektion mit Pneumonie möglich.

Epidemiologie: Verbreitung weltweit. Hohe Kontagiosität: Übertragung durch Aerosole und direkten Kontakt mit infektiösem Material. Durchseuchung im Erwachsenenalter bis zu 80 %.

Prophylaxe:
- aktive Impfung für Kinder im Alter von 11–14 Monaten und 9–17 Jahren möglich und empfohlen
- Nichtimmune, gefährdete Personen können mit Zosterimmunglobulin passiv immunisiert werden.

Zytomegalievirus (CMV, Humanes Herpesvirus Typ 5, HHV5)

Klinik: Bei immunkompetenten Personen verläuft die Erstinfektion meist subklinisch (s. Infektionserkrankungen S. A543).

Pathogenese: Nach Infektion Ausbreitung auf fast alle Organe des Körpers über den Blutweg, bevorzugt befallen werden mononukleäre Zellen, Epithelzellen und Kapillarendothelien. Es kommt zur Bildung von Riesenzellen (**Eulenaugenzellen**), die Zytomegalie ist durch eine interstitielle lymphoplasmozytäre Entzündung gekennzeichnet. Die Persistenz verläuft meistens subklinisch und fin-

det wahrscheinlich in den Leukozyten oder Lymphozyten statt.

Nachweis:
- virale Nukleinsäure über PCR (geht schnell)
- Virusanzüchtung aus Urin, Bronchiallavage-Flüssigkeit möglich, zytopathologischer Effekt aber erst nach 2–3 Wochen nachweisbar
- Nachweis von „immediate early antigens" in Zellkultur schon nach ca. 18 h
- pp65-Antigen-Nachweis in Granulozyten mit Immunfluoreszenz
- Serologie eher unzuverlässig.

Therapie: Ganciclovir oder andere Virustatika bei CMV-induzierter Pneumonie, Retinitis, Enzephalitis.

Krankheitsfolgen:
- **bei prä- und perinataler Infektion:**
  - bei Erkrankung während der Schwangerschaft 40 %ige intrauterine Infektion des Fetus
  - Davon zeigen etwa 15 % als Spätfolge Hörschäden, 5 % haben uncharakteristische Zeichen wie geringes Geburtsgewicht, Ikterus. Weitere 5 % zeigen schwere Folgeschäden wie Hepatosplenomegalie, Gerinnungsstörungen, Mikrozephalie, geistige Behinderungen, körperliche Behinderungen (Zahnschäden, Hörschäden etc.).
- **bei postnataler Infektion:**
  - bei Kindern in der Regel symptomloser Verlauf oder mononukleoseähnliche Symptome
  - bei Erwachsenen in schweren Fällen Hepatitis, Pneumonie; in der Regel jedoch milder Verlauf
  - Bei immunsupprimierten und anderen prädisponierten Personen können schwerste generalisierte Infektionen letal enden:
    - CMV-bedingte Retinitis bei AIDS
    - Infektion von Mesangialzellen bei Organtransplantation.

Epidemiologie: Verbreitung weltweit. Übertragung durch alle Körperflüssigkeiten möglich, auch iatrogene Übertragungen. Durchseuchung der Population ab der Pubertät etwa 70 %.

Prophylaxe: Für gefährdete Personenkreise gibt es ein Hyperimmunserum.

Humanes Herpesvirus Typ 4 (Epstein-Barr-Virus, EBV, HHV4, Lymphokryptovirus)

Klinik: Pfeiffer'sches Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose; s. Infektionserkrankungen S. A535), **Burkitt-Lymphom** (s. Neoplastische Erkrankungen S. A609), **Nasopharynxkarzinom** (NPC), **B-Lymphoproliferatives Syndrom.**

Pathogenese: Das Virus gelangt über den Mundraum in den Körper und infiziert undifferenzierte Zellen des Rachenraums. Nach Replikation in diesen Zellen geht es auf gewebeinfiltrierende B-Lymphozyten über. Die B-Lymphozyten werden durch das Virus immortalisiert und

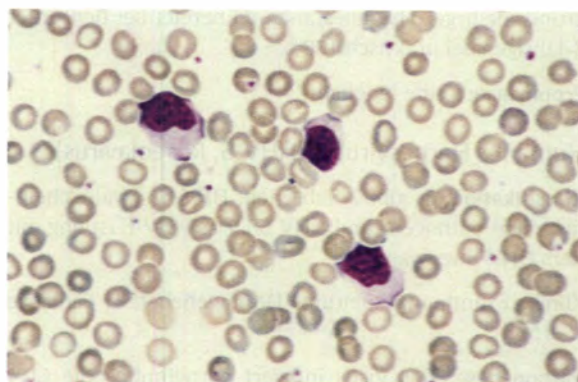


Abb. 8.2 Blutbild bei infektiöser Mononukleose: Pfeiffer-Zellen. [aus: Sitzmann, Duale Reihe Pädiatrie, Thieme 2002]

vermehren sich ungehemmt. Die meisten davon werden vom wirtseigenen Immunsystem eliminiert, in einigen wenigen können jedoch die Viren latent überleben. Diese Zellen werden vom Immunsystem nicht erkannt. Nach immunologischer Stimulation produzieren sie wieder infektiöse Viruspartikel.

Virulenzfaktoren sind:
- **VCA (Virus-Kapsid-Antigen):**
  - IgM-Antikörper sind 4–6 Wochen lang nachweisbar.
  - IgG-Antikörper sind lebenslang nachweisbar.
- **EA („early antigen"):** Antikörper gegen EA sind wenige Tage nach Infektion bis ca. 12 Monate danach nachweisbar. 10–20 % aller Infizierten bilden jedoch keine Antikörper gegen EA.
- **MA (Membran-Antigen):** MA ist ein virales Glykoprotein, das in die Wirtszellmembran eingebaut wird. Antikörper dagegen neutralisieren das Virus und sind bis in die Spätphase der Infektion nachweisbar.
- **EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen):** IgG-Antikörper ab der 6.–8. Woche nach Infektion lebenslang nachweisbar.

Nachweis:
- **Paul-Bunell-Test:** Nachweis früh auftretender heterophiler Antikörper durch Agglutinationsreaktionen
- **Henle-Test:** Nachweis spezifischer Antikörper durch Immunfluoreszenz
- Nachweis des viralen Genoms in Biopsiematerial über PCR
- Blutbild (**Abb. 8.2**).

Therapie: Keine Kausaltherapie möglich.

Krankheitsfolgen: Bei Pfeiffer'schem Drüsenfieber dominiert eine **fiebrige Angina**. Es kann zu **Milzruptur** oder **Hepatitis** kommen. Bei sehr seltenem chronischem Verlauf werden andere Organe wie Herz, Nieren, Gelenke, Lunge Gehirn befallen („chronisch-aktive EBV-Infektion").

Epidemiologie: Verbreitung weltweit. Übertragung durch Speichel (**„Kissing Disease"**). Die Durchseuchung liegt in Industrieländern bis zum 15. Lebensjahr bei ca. 40 %, steigt dann steil an auf bis zu 90 % im Erwachsenenalter. In Entwicklungsländern liegt die Durchseuchung auf-

grund niedriger Hygienestandards bereits bei den unter 3-Jährigen bei praktisch 100 %.

Prophylaxe: Keine möglich.

Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6, Roseolavirus)

Klassifikation: Es gibt 2 Subtypen: HHV 6A (wahrscheinlich nicht pathogen) und HHV 6B. Das HHV-6 ist eng mit dem HHV-7 verwandt.

Klinik: Exanthema subitum (Dreitagefieber; s. Pädiatrie S. B 533).

Pathogenese: Das Virus infiziert vornehmlich die CD4 $^{+}$-Lymphozyten, die zu vielkernigen Synzytien fusionieren. Da es dieselben Zellen wie HIV (S. 649) infiziert, sind molekulare Wechselwirkungen zwischen den Viren in der Wirtszelle nicht auszuschließen. HHV6 persistiert sowohl latent als auch infektiös.

Nachweis:
- Virale DNA kann über PCR in Lymphozyten nachgewiesen werden.
- Virusanzucht aus Speichel und Rachenspülwasser möglich.
- Antikörpernachweis mit Immunfluoreszenz.

Therapie: Ganciclovir, Foscarnet.

Krankheitsfolgen: Bei Transplantationspatienten unter Immunsuppression können durch Reaktivierung des Virus aus der Latenz Komplikationen auftreten: **Organabstoßungen**, **Pneumonien**.

Epidemiologie:
- Verbreitung weltweit
- Übertragung wahrscheinlich durch Speichel von Mutter auf Säugling
- Durchseuchung bereits im Kleinkindalter fast 100 %.

Prophylaxe: Nicht möglich.

8.2.5 Poxviridae

Steckbrief: Größtes bekanntes Virus. Mit linearer ds-DNA, zylindrisch (170–450 nm), mit Hülle.

Klassifikation: Es werden 2 Familien unterschieden: Entomopoxvirinae und Chordopoxvirinae. Nur die letztere enthält humanpathogene Gattungen (**Tab. 8.12**).

Tab. 8.12 **Humanpathogene Poxviridae***

Gattung	Art	Primärwirt
Orthopoxvirus	Variolavirus	Mensch
	Vacciniavirus	Mensch
	Kuhpockenvirus	Kleinnager, evtl. Rind
	Affenpockenvirus	Affen
Parapoxvirus	Melkerknotenvirus	Rind
	Orfvirus	Schaf
Yatapoxvirus	Tanapockenvirus	wahrscheinlich Affen
Molluscipoxvirus	Molluscum-contagiosum-Virus	Mensch

* (nach: Hof, Dörries, Duale Reihe Mikrobiologie, Thieme 2009)

Orthopoxvirus

Variolavirus

Klinik: Das Variolavirus war der Erreger der **menschlichen Pocken**. Im Jahre 1977 wurde der letzte Fall eines natürlich an Pocken erkrankten Menschen dokumentiert. Seit 1980 gilt die Welt nach WHO-Definition als pockenfrei.

Pathogenese: Das Virus breitet sich in Makrophagen der lymphatischen Organe, Leber und Lunge aus. In einer zweiten Virämie infiziert es Haut und Schleimhäute von Oropharynx und Lunge. Die befallenen Zellen degenerieren und es kommt zu den bekannten Exanthemen und einem Enanthem der Mundschleimhäute.

Epidemiologie: Durch eine von der WHO konsequent durchgeführte Impfkampagne und epidemiologische Erfassung mit entsprechenden Maßnahmen wurde das Variolavirus weltweit ausgerottet. Zuvor war es weltweit verbreitet, die Übertragung fand langsam auf aerogenem Wege statt.

Vacciniavirus

Steckbrief: Vacciniavirus diente als **Impfvirus** gegen Variolavirus. Es entstand in jahrzehntelanger Passage durch Kultur in Mensch und Kuh. Es vereinigt Eigenschaften von Variolavirus und Kuhpockenvirus in sich. Für den Menschen ist es **leicht pathogen**.

Klinik: Bei der Impfung konnte es durch Streuinfektionen zu einem **Eczema vaccinatum** und zu **Augeninfektionen** kommen. Bei immungeschwächten Personen konnten eine **Vaccinata generalisata** oder eine gefürchtete **Enzephalitis** (Todesfolge bei 25–50 %) die Folge sein.

8.2.6 Hepadnaviridae

Steckbrief: Viren mit ss-DNA, die an den Enden durch gegenseitige Überlappung doppelsträngig ist und dadurch ringförmig wird, kubisch, mit Hülle.

Klassifikation: 2 Ordnungen: **Orthohepadnavirus** (mit Hepatitis-B-Virus) und **Deltavirus** (mit Hepatitis-D-Virus).

Orthohepadnavirus

Hepatitis-B-Virus (HBV)

Klassifikation: Es existieren 8 verschiedene Genotypen (A–H), die in Deutschland häufigsten sind Genotyp A und D.

Klinik: Akute und chronische Hepatitiden (s. Verdauungssystem S. A 249), hepatozelluläre Karzinome.

Pathogenese: HBV gelangt auf dem Blutweg und über **rezeptorvermittelte Endozytose** in die Hepatozyten

(s. S. 639). HBV selbst hat eine sehr geringe Pathogenität. Die Gewebsschäden in der Leber werden hauptsächlich durch die zytotoxischen Reaktionen des wirtseigenen Immunsystems verursacht.

Die Virulenzfaktoren sind:

- **HBsAG** („Australia-Antigen"): Hepatitis-B-Surface-Antigen
- **HBcAG**: Hepatitis-core-Antigen
- **HBeAG**: Hepatitis-B-e-Antigen

Nachweis:

- Nachweis der Antigene HBs und HBe
- **Serologisch** mit Antikörpern **Anti-HBs**, **Anti-HBc** und **Anti-Hbe** (Anti-HBc-IgM ist mit den ersten klinischen Symptomen nachweisbar)
- Viruspartikel können elektronenoptisch als sog. DANE-Partikel sichtbar gemacht werden.
- Virusanzucht nur in Speziallabors möglich.

Therapie: Eine Therapie wird nur bei chronischen Verläufen durchgeführt:

- **Interferon-α:** hochdosiert bei chronischen HBV-Infektionen (40–50 % Erfolgschance).
- **Lamivudin:** Ist ein Reverse-Transkriptase-Hemmer. Erfolgversprechend bei chronischen HBV-Infektionen (führt schnell zu resistenten HBV-Stämmen).
- **Adefovir:** bei gleichzeitiger Infektion mit HIV (und Lamivudin-resistentem HBV).

Epidemiologie:

- weltweites Vorkommen
- Übertragung hauptsächlich durch Blut, Blutprodukte und Geschlechtsverkehr
- bei ungenügender Hygiene auch iatrogene Übertragung möglich
- Kinder einer Mutter mit chronischer oder akuter Infektion haben ein hohes Infektionsrisiko bei der Geburt. Deshalb:

MERKE Bei HBs-AG-positiven Müttern sofortige Impfung des Neugeborenen innerhalb von 12 h nach der Geburt mit passivem Impfstoff (s. u.), um das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms zu mindern.

Prophylaxe:

- Strenge Hygienemaßnahmen und Kontrollen von Blutkonserven verhindern iatrogene Übertragung.
- Es gibt einen **Totimpfstoff**, der zur Immunisierung in 3 Injektionen verabreicht wird. Auffrischung ist abhängig vom Antikörpertiter (s. Krankenhaushygiene S. 769). Wird von der STIKO für Risikogruppen empfohlen.
- **Passivimmunisierung** mit HB-Immunoglobulin bei Infektionsverdacht ungeschützer Personen und bei Neugeborenen HBsAG-positiver Mütter, kombiniert mit der Gabe von Aktiv-Impfstoff.

MERKE Meldepflicht bei Verdacht auf Erkrankung, Erkrankung und Tod an Hepatitis B, ebenso der direkte und indirekte Erregernachweis, wenn er auf eine akute Infektion hinweist.

Deltavirus

Hepatitis-D-Virus (HDV, Deltavirus)

Klinik: Akute und chronische Hepatitiden (s. Verdauungssystem S. A 250), Ikterus, Leberzirrhose.

Pathogenese: HDV ist kein vollständiges Virus und tritt immer in Vergesellschaftung mit HBV auf (S. 639). Es verursacht die gleichen zytopathologischen Schäden wie HBV. Liegt sowohl eine HBV- als auch eine HDV-Infektion vor, verläuft die Infektion insgesamt wesentlich schwerer als bei einer Infektion mit HBV allein.

Nachweis:

- Antikörpernachweis im Enzymimmunoassay
- virale DNA aus dem Blut mit PCR
- HD-Antigen-Nachweis im Immunfluoreszenztest.

Therapie: Nicht vorhanden.

Epidemiologie: Übertragung wie bei HBV, da HDV dasselbe Hüllprotein wie HBV besitzt.

Prophylaxe: Expositionsvermeidung und Impfung gegen HBV.

8.2.7 Parvoviridae

Steckbrief: Viren mit linearer ss-DNA, kubisch, ohne Hülle.

Klassifikation: Einzige medizinisch relevante Gattung ist Erythrovirus.

Erythrovirus

Parvovirus des Menschen (Humanes Parvovirus B19)

Klinik:

- **Erythema infectiosum** (Ringelröteln) im Kindesalter (s. Pädiatrie S. B 531)
- bei Infektionen während der Schwangerschaft: Hydrops fetalis mit 70 % intrauterinem Fruchttod
- bei Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie: aplastische Krise möglich
- bei Immunsupprimierten chronische Anämie, Granulozytopenie, chronische Panzuyopenie.

Pathogenese: Das Virus befällt die knochenmarkständigen erythropoiden Vorläuferzellen CFU (Colony-forming Units) und BFU (Burst-forming Units). Es ist direkt zytotoxisch und führt zu einer **transienten Anämie**.

Nachweis:

- Antikörpernachweis mit Enzymimmunoassay
- Virusnachweis mit PCR.

Therapie: Bei Infektion in der Schwangerschaft: Immunglobuline.

Epidemiologie: Weltweites Vorkommen. Übertragung aerogen bei Kindern und Jugendlichen; iatrogene Übertragung während einer Virämie durch sehr hohe Konzentration an Viruspartikeln möglich.

Prophylaxe: Schwangere sollten den Kontakt mit Erkrankten meiden.

8.3 Prionen

Steckbrief: Prionen (proteinaceous infectious particle) sind infektiöse Proteinpartikel, die nach der **Prionhypothese** aus einem normalen zellulären Protein entstehen können. Durch die irreversible strukturelle Veränderung des Proteins **PrP^c** (zelluläres Prionprotein) zum pathologischen **PrP^{sc}** erhält dieses die Eigenschaft, die Umlagerung von gesunden PrP^c-Proteinen in pathologische PrP^{sc}-Partikel zu katalysieren. PrP^{sc} ist resistent gegen Proteaseabbau und wird im ZNS als fibrilläre Ablagerungen (Plaques) sichtbar. Die Ablagerung des pathologischen Proteins führt zur Degeneration der Nervenzellen, welche sich klinisch in einer **Enzephalopathie** manifestiert. Sie äußert sich in psychischen Auffälligkeiten, progredienter Demenz, Ataxien und klonischen Muskelzuckungen.

Eigenschaften von Prionen sind:
- Sie sind sehr klein.
- Sie rufen beim Wirt keine Immunantwort hervor.
- Es gibt kein bekanntes wirksames Desinfektionsverfahren.
- Sie sind extrem widerstandsfähig gegen Hitze, UV-Strahlen und γ-Strahlung.

Klinik: Transmissible spongioforme Enzephalopathien (**TSE**).

Einteilung:
- **Scrapie** (TSE bei Schafen): bekannt seit über 200 Jahren. Wird von Schaf zu Schaf übertragen, kann aber auch Speziesgrenzen überwinden (Ziegen, Hamster, Mäuse).
- **BSE** (bovine spongioforme Enzephalopathie, TSE beim Rind): entstand möglicherweise dadurch, dass der Scrapie-Erreger in infektiösen Schafkadavern nicht genügend inaktiviert wurde, bevor diese für die Rindermast zu Fleischmehl verarbeitet wurden. Der BSE-Erreger kann relativ einfach Speziesgrenzen überwinden.
- **Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung** (CJK, TSE beim Menschen): s. u.
- **Kuru**

Pathogenese: Siehe Steckbrief.

Nachweis:
- **in vitam:** Diagnose nur anhand klinischer Symptome möglich. Der Nachweis von **p130** und **neuronspezifischer Enolase** im Liquor unterstützt die Diagnose.
- **post mortem:** immunchemischer Nachweis des PrP^{sc} an Hirnmaterial.

Epidemiologie: Da die infektiösen Prionen Speziesgrenzen überwinden können, ist die Annahme berechtigt, dass die tierischen Formen der TSE durch Nahrungsaufnahme auf den Menschen übertragen werden können:
- **Scrapie:** Eine Übertragung durch kontaminiertes Schaffleisch wurde bisher noch nicht nachgewiesen und ist unwahrscheinlich.
- **BSE:** 1996 wurde gezeigt, dass der Erreger, der aus Patienten mit einer ungewöhnlichen Form der CJK isoliert wurde, identisch ist mit dem BSE-Erreger, der aus Affen und Katzen isoliert werden konnte.

MERKE Die Übertragung des BSE-Erregers auf den Menschen gilt inzwischen als gesichert.

8.3.1 Creutzfeldt-Jacob-Krankheit (CJK)

Klinik: CJK ist die transmissible spongioforme Enzephalopathie beim Menschen (s. Neurologie S. B919).

Pathogenese und Nachweis: Siehe oben.

Therapie: Nicht möglich.

Epidemiologie: CJK ist eine seltene Krankheit, die meist erst nach dem 65. Lebensjahr in Erscheinung tritt. Es gibt eine **spontane** und eine **familiäre** Form der CJK. Die familiäre Form wird autosomal dominant vererbt und führt ebenfalls zu kontagiösen PrP^{sc}-Partikeln.

Eine Übertragung von Mensch zu Mensch scheint es nicht zu geben. Iatrogene Übertragungen wurden nachgewiesen (bei Hornhaut- und Duratransplantationen und bei Nutzung kontaminierter Elektroden).

8.3.2 Kuru

Kuru ist eine weitere Form der **menschlichen TSE**, die bei bestimmten Völkern in Neuguinea beobachtet wurde. Diese Völker praktizierten einen rituellen Kannibalismus, bei dem Frauen das Gehirn von Verstorbenen verzehrten. Es wurde eine Häufung von CJK bei den weiblichen Mitgliedern dieser Stämme beobachtet, die wahrscheinlich von einem spontan aufgetretenen CJK-Fall ausging. Nachdem der Übertragungsweg identifiziert und der Kannibalismus unterbunden wurde, ist auch Kuru unter Kontrolle.

C

34 Medizin des Alterns und des alten Menschen

Gabriele Röhrig



1 Einleitung

1.1 Aufgaben und Ziele der Geriatrie im demografischen Wandel

Die deutsche Gesellschaft befindet sich im demografischen Wandel: Aufgrund einer Zunahme der Lebenserwartung bei gleichzeitiger Abnahme der Geburtenrate nimmt das Durchschnittsalter der Bevölkerung zu (s. Gesundheitsökonomie S. 706). Das Statistische Bundesamt in Wiesbaden berechnet für das Jahr 2050 eine Gesamtbevölkerungszahl von knapp 70 Millionen Einwohnern, von denen knapp 8 Millionen (11,3 %) über 80 Jahre alt sein werden. Im Vergleich dazu macht der Anteil der über 80-Jährigen im Jahr 2010 nur knapp 5 % von 81 Millionen Einwohnern aus. In Deutschland wird auch weiterhin **sowohl eine absolute als auch eine relative Zunahme älterer Menschen** erwartet. Auch der Anteil der sog. „alten Alten" (80 Jahre und älter) wird zunehmen. Deutschland verzeichnet damit nach Japan die weltweit stärkste demografische Alterung zu Beginn des 21. Jahrhunderts.

Mit der zunehmenden Zahl alter Menschen wächst auch der Bedarf an altersspezifischen medizinischen Handlungsverfahren. Dabei darf nicht vergessen werden, dass Alter nicht gleichbedeutend ist mit Krankheit. Vielmehr handelt es sich um eingeschränkte Reservekapazitäten mit demzufolge eingeschränkter Rekonvaleszenzkapazität, was eine dauerhafte Einschränkung der Alltagskompetenz des alten Menschen nach sich ziehen kann.

> MERKE Die **Aufgabe der Geriatrie** als eigenständigem Fachgebiet besteht darin, funktionelle Ressourcen bei jedem individuellen Patienten zu finden und zu fördern. Das erklärte Ziel ist der Erhalt der Alltagstauglichkeit unter Vermeidung von dauerhafter Pflegeabhängigkeit.

1.2 Altersphysiologische Veränderungen mit klinischem Bezug

Alter ist kein akut einsetzendes Ereignis, sondern vielmehr ein Prozess, der individuell sehr unterschiedlich ablaufen kann. Die biologischen Veränderungen vollziehen sich auf physiologischer, morphologischer und funktioneller Ebene und erfolgen nicht synchron. Diese altersabhängigen, physiologischen Veränderungen führen zu einer **verminderten Kapazitäts- und Leistungsreserve**, die eine Anpassung der Aktivitäten des täglichen Lebens erfordern.

Altersphysiologische Veränderungen haben keinen Krankheitswert, können jedoch das **Auftreten von Krankheiten begünstigen**. Dabei überwiegt im Alter die Prävalenz chronischer Krankheiten gegenüber der Prävalenz von Akutkrankheiten. Aufgrund der Vielschichtigkeit altersphysiologischer Veränderungen können die damit einhergehenden verminderten Reserven auch simultan zu Erkrankungen auf verschiedenen Organebenen führen. Das führt zu dem geriatrietypischen Begriff der **Multimorbidität**.

Ein Beispiel für eine altersphysiologische Veränderung **ohne Krankheitswert** ist die Einlagerung von Lipofuszin, welches als sog. Alterspigment besonders in Herzmuskelzellen, Hepatozyten und Nervenzellen mit der Zeit akkumuliert.
Ein Beispiel für altersphysiologische Veränderungen **mit möglichem Krankheitswert** sind die Veränderungen der Sehfähigkeit, arteriosklerotische Gefäßveränderungen sowie Abnahme der Knochendichte. Aus diesen beschriebenen Veränderungen können sich im weiteren Lebensverlauf Krankheiten entwickeln, wie z. B. eine periphere arterielle Verschlusskrankheit infolge arteriosklerotischer Gefäßveränderungen oder gehäufte Frakturen infolge einer Abnahme der Knochendichte.

1.3 Abgrenzung zur Palliativmedizin

Die Geriatrie grenzt sich bewusst von der Palliativmedizin ab. Obwohl beide Fachrichtungen einen ganzheitlichen, nichtkurativen Therapieansatz mit einem interdisziplinären therapeutischen Team verfolgen, bestehen dennoch klar getrennte Kernkompetenzen:

- Das **Ziel der Palliativmedizin** ist die Schaffung von Lebensqualität bei Patienten in terminaler Erkrankungsphase (s. Palliativmedizin S. 675).
- Das **Ziel der Geriatrie** ist die Schaffung von Lebensqualität durch Förderung von physischen, psychischen und sozialen Ressourcen zur Wiederherstellung einer weitestmöglichen Alltagstauglichkeit bei multimorbiden Patienten in höherem Lebensalter.

Während bei einem **palliativen Patienten** die lebenslimitierende Erkrankung dominierend im Vordergrund steht und der Palliativmediziner eine seiner Hauptaufgaben in der Symptomkontrolle und Sterbebegleitung zu erfüllen hat, handelt es sich bei einem **geriatrischen Patienten** um eine Person, deren Gesamtheit aller Erkrankungen zu einer Einschränkung ihrer Alltagstauglichkeit führt, jedoch nicht zwangsläufig zum Tod. Die Aufgaben des Geriaters sind daher, die Defizite zu erfassen und vorhandene Ressourcen zu erkennen, um diese gezielt zu fördern und dadurch einen dauerhaften Pflegebedarf zu verhindern.

Gemeinsame Schnittmenge von Palliativmedizin und Geriatrie ist der Bereich der sog. **palliativen Geriatrie**, in dem palliativmedizinische Aspekte auf geriatrische Patienten angewandt werden. Dabei findet keine Limitierung auf Tumorerkrankungen statt, sondern ein bewusster Einbezug von Demenzpatienten und chronisch Kranken (z. B. COPD-Patienten, Herzinsuffizienzpatienten).

1.4 Der geriatrische Patient

Es gibt kein definiertes Alter, ab wann ein Patient als geriatrisch einzustufen ist. Es besteht jedoch Einigkeit darüber, dass ein älterer Patient **über 70 Jahre** dann als geriatrischer Patient bezeichnet wird, wenn bei ihm **mehrere Erkrankungen** vorliegen (Multimorbidität), welche zu Einschränkungen seiner Alltagsbewältigung führen. Drohende Immobilität, kognitive und affektive Instabilität sowie kritisch verminderte funktionelle Organreserven vervollständigen das komplexe Bild des geriatrischen Patienten. Ein nicht zu unterschätzendes weiteres Charakteristikum mit klinischer Relevanz ist das Vorliegen von **Polymedikation**.

2 Das multidimensionale geriatrische Assessment

2.1 Das therapeutische Team und die Assessmentkonferenz

Das multidimensionale geriatrische Assessment gehört im Verbund mit dem therapeutischen Team und der Assessmentkonferenz zu den 3 tragenden Basissäulen der Geriatrie.

Unter dem **therapeutischen Team** in der Geriatrie versteht man die interdisziplinär kooperierenden Einheiten aus Geriater, geriatrischem Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden, Neuropsychologen, Seelsorgern, Sozialarbeitern und Ernährungsteam. Die Mitglieder dieses interdisziplinären Teams erfassen für jeden individuellen Patienten mithilfe standardisierter **Assessmentuntersuchungen** Ressourcen und Defizite, welche im Rahmen einer regelmäßig (wöchentlich) stattfindenden **Assessmentkonferenz** zusammengetragen und diskutiert werden. Die Einschätzung der Teammitarbeiter verbunden mit den Ergebnissen der Assessmentuntersuchungen sind die Basis für das weitere therapeutische Vorgehen und die Erarbeitung eines individuellen Behandlungsplans, welcher in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf im Rahmen der Assessmentkonferenzen immer wieder neu angepasst werden muss.

Aufgaben der Mitglieder des therapeutischen Teams:

Physiotherapie: Förderung von Beweglichkeit, Kraft und Geschicklichkeit; Durchführung von Prothesentraining und Erlernen von Maßnahmen zur Steigerung der Gangsicherheit.

Ergotherapie: Erarbeiten, Erhalten und Trainieren von Alltagskompetenzen, z. B. durch Anziehtraining, Badezimmertraining und Esstraining; zudem Organisation und Vermittlung von Hilfsmitteln in Zusammenarbeit mit der Physiotherapie.

Die Bedeutung physiotherapeutischer und ergotherapeutischer Maßnahmen ist wissenschaftlich belegt. So konnte eine Minderung des Sarkopenierisikos durch Krafttraining gezeigt werden, ebenso eine Reduktion des Sturzrisikos infolge verbesserter Stabilität durch regelmäßiges körperliches Training. Ebenfalls wird ein vermindertes Risiko für eine Demenzentwicklung in enger Assoziation mit regelmäßigem körperlichen Training gesehen.

Logopädie: Diagnostik und Therapie behandlungsbedürftiger Störungen auf den Gebieten Stimme, Sprechen und Schlucken.

In Studien konnte belegt werden, dass funktionelles Dysphagietraining (FDT) sowohl bei oral ernährten Patienten zu signifikanter Verbesserung der Schluckfähigkeiten führt als auch bei Patienten mit PEG-Versorgung eine Wiederherstellung einer limitierten Schluckfähigkeit bewirken kann.

Ernährungsteam: Erfassung des aktuellen Ernährungszustandes und der Nahrungszufuhr; bilanzierte Substitution von Makro- und Mikronährstoffen; Koordination der ernährungstherapeutischen Weiterbetreuung nach Entlassung.

Es ist belegt, dass Malnutrition mit einer deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergeht. Kleinvolumige, energiedichte orale Nahrungsergänzungen sind daher zum Ausgleich einer Malnutrition besonders geeignet.

Geriatrische Pflege: Die geriatrische Pflege wird auch aktivierende Pflege genannt und verfolgt das Prinzip der Ressourcenförderung. Es erfolgt eine Anleitung statt Übernahme, um dem Patienten seine Alltagstauglichkeit zu erhalten. Dies grenzt geriatrische Pflegeprinzipien von anderen Pflegerichtungen ab.

Sozialdienst: Aufgaben des Sozialdienstes sind die Angehörigenberatung, die Koordination der Pflegeeinstufung, das Initiieren von Betreuungsverfahren im Bedarfsfall sowie die Organisation der weiteren häuslichen Versorgung einschließlich Heimplatzsuche.

Neuropsychologie: Erfassung von Einschränkungen im psychischen und kognitiven Bereich sowie die Therapiedurchführung durch neuropsychologisches Training, Hirnleistungstraining und Aufmerksamkeitstraining. Ein weiteres Gebiet der Neuropsychologie ist die Überprüfung der Fahrtauglichkeit bei geriatrischen Patienten.

Seelsorge: Neben spiritueller und geistlicher Begleitung übernehmen Seelsorger in der Geriatrie auch die Rolle als Gesprächspartner sowohl für Patienten als auch deren Angehörige.

2.2 Erfassung der Mobilität

Hier werden die wichtigsten geriatrischen Assesment-untersuchungen beschrieben.

2.2.1 Der Barthel-Index

Die Fähigkeit eines Menschen, sich selbst versorgen zu können, wird mithilfe der **Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)** dargestellt. Grundlage bildet der Barthel-Index nach Katz. Mit dieser Methode wird für 10 Aktivitäten erfasst, ob sie selbstständig, mit geringer Hilfe oder unselbstständig ausgeführt werden:

- Essen
- Bett-(Roll-)Stuhl-Transfer
- Waschen
- Toilettenbenutzung
- Baden
- Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren
- Treppensteigen
- Stuhlkontrolle
- Urinkontrolle
- An- und Auskleiden.

Die Aktivitäten werden i. d. R. mit 0 (vollständig pflegebedürftig), 5 (Unterstützung benötigt) und 10 (vollständig selbstständig) Punkten bewertet. Maximal sind 100 Punkte möglich, dies bedeutet keinerlei Einschränkung in der Selbstversorgung. Bei 50 Punkten liegt bereits eine deutliche Pflegebedürftigkeit vor.

2.2.2 Der Tinetti-Test

Beurteilt wird die **Mobilität** des älteren Patienten und dabei insbesondere das **Sturzrisiko**. Er besteht aus einem Gleichgewichtstest und einer Gehprobe, wobei im Gleichgewichtstest maximal 16 Punkte erreicht werden können, in der Gehprobe maximal 12 Punkte. Ein Gesamtscore von > 20 Punkten weist auf ein erhöhtes Sturzrisiko hin.

2.2.3 Der Timed-up-and-go-Test (TUG)

Der Test misst die **alltagsrelevante Mobilität** und besteht darin, den Patienten in standardisierter Weise von einem Stuhl aufstehen, 3 m weit gehen und zurückkehren und sich hinsetzen zu lassen. Dabei wird die Zeit gemessen, die der Patient hierfür benötigt. Probanden, die zwischen 20 und 29 s benötigen, sind in ihrer Mobilität schon so weit eingeschränkt, dass funktionelle Auswirkungen zu erwarten sind.

2.2.4 Die Esslinger Transferskala

Sie erlaubt die Beurteilung des **Ausmaßes an erforderlicher Fremdhilfe bei Lageveränderungen** von liegenden zu sitzenden und stehenden Positionen am Bett sowie bei Transfers vom Bett zum Stuhl. Es handelt sich um eine 5-stufige Skala mit Messeinheiten von 0–4. Bei einem Messwert von 0 ist keine personelle Hilfe erforderlich und der Patient führt seine Transfers sicher selbstständig durch. Bei einem Messwert von 4 benötigt der Patient zur Transferdurchführung mindestens 2 professionelle Helfer.

2.3 Erfassung der Kognition

Siehe auch Neurologie S. B 911.

2.3.1 Der Mini-Mental-State-Test (MMST)

Der Mini-Mental-State-Test ist das international am häufigsten angewandte Screening-Instrument für kognitive Defizite. Er verschafft einen **orientierenden Eindruck** über evtl. vorliegende **globale kognitive Störungen**. Der MMST ist zusammengesetzt aus 30 Fragen zu

- zeitlicher und örtlicher Orientierung
- Kurzzeitgedächtnis
- Benennen, Lesen, Schreiben sowie zu
- visuell kognitiven Fähigkeiten.

Jedem erfüllten Item wird ein Punkt zugeordnet. Kognitiv unbeeinträchtigte Menschen erreichen auch im höheren Lebensalter 29 von 30 Punkten. Werden weniger als 26 Punkte erreicht, sollten weitere neuropsychologische Tests durchgeführt werden. Weniger als 23 Punkte legen einen starken Demenzverdacht nahe, weniger als 10 Punkte sprechen für eine schwere Demenz. Die Sensitivität des MMST ist eingeschränkt bei leichten Demenzformen. Bei Presbyakusis und visuellen Defiziten muss das Frageverständnis des Probanden überprüft werden.

2.3.2 Der DemTec

Der DemTec dient zur **Früherkennung einer Demenz** im Sinne einer Demenzdetektion. Die Sensitivität zur Erkennung von Frühstadien einer Demenz ist im Vergleich zum weiter verbreiteten MMST größer.

Er enthält 5 Aufgaben zu den Funktionen

- verbales Gedächtnis
- Wortflüssigkeit
- intellektuelle Flexibilität und
- Aufmerksamkeit.

Die Rohwerte des Tests werden in altersentsprechende Testwerte umkodiert und dann aufsummiert, sodass die endgültig resultierenden Testwerte unabhängig vom Alter vergleichbar sind (unter bzw. über 60-jährige Patienten). Die Skala reicht von 0 bis 18 Punkten: Werte ab 13 Punkten sprechen für eine angemessene kognitive Leistung, Werte zwischen 9 und 12 Punkten lassen eine milde kognitive Beeinträchtigung vermuten, und bei Werten unter 8 Punkten ist von einer Demenz auszugehen. Die Testwerte gelten als unabhängig vom Alter und unabhängig vom Bildungsgrad.

2.3.3 Der Uhrentest (Clock-Test)

Der Uhrentest nach Watson und Shulman dient dem **Screening auf Demenz bzw. räumlich perzeptive Defizite** bei älteren Patienten. Es existieren 2 Varianten des Tests: Nach Watson wird der Patient aufgefordert, Uhrziffern in einem vorgegebenen Kreis einzutragen. Nach Shulman

soll er zusätzlich die Zeiger mit einer vorgegebenen Zeit (meist 11:10 Uhr) einzeichnen. Bewertet wird, wie gut die Ziffern und Zeiger im Kreis verteilt werden. Dabei gibt es verschiedene Auswertungsmodi. Wichtig ist insbesondere, ob alle Ziffern vorhanden sind, ob die 12 an der richtigen Stelle steht, ob die Uhrzeiger unterschiedlich lang sind und ob der Patient in der Lage ist, die Uhrzeit korrekt vorzulesen.

2.4 Erfassung einer Dysphagie

2.4.1 Der Daniels-Test

Bei diesem Screening-Test handelt es sich um eine einfache **Schluckuntersuchung**, in deren Rahmen einem Patienten eine Tasse mit 70 ml Wasser angeboten wird, die er mit oder ohne Strohhalm zu leeren versuchen soll. Dabei wird von einer Aspiration infolge Dysphagie ausgegangen, wenn nicht die gesamte Flüssigkeitsmenge getrunken werden kann oder ein Husten oder Erstickungsfall auftritt oder eine feuchte Stimmqualität bemerkt wird. Trotz hoher Sensitivität hat der Test nur eine geringe Spezifität, weswegen bei fortbestehendem Verdacht auf eine Dysphagie eine **logopädische Abklärung** erfolgen sollte. Patienten mit einem pathologischen Daniels-Test sollten umgehend einer weiterführenden Dysphagieabklärung zugeführt werden.

2.4.2 Funktionsdiagnostik

Die Dysphagiediagnostik verfolgt das Ziel, **gefährdete Personen zu identifizieren** und den Gefährdungsgrad durch Verschlucken einzuschätzen, um Aspirationen und damit verbundene Folgeschäden (Aspirationspneumonie, Bolustod) zu vermeiden. Von dem Befund ausgehend erfolgt dann eine Empfehlung, ob eine orale Nahrungszufuhr vertretbar ist und, falls ja, welche Kostform als sicher zu erachten ist.

Am Anfang steht die klinische Eingangsuntersuchung durch Sprachheilpädagogen, Logopäden oder klinische Linguistiker. Der nächste Schritt umfasst apparative Untersuchungen mittels Videofluoroskopie und Videoendoskopie.

Videofluoroskopie: Hierunter versteht man eine radiografische Untersuchung mit Videoaufzeichnung während der kontrollierten Gabe kontrasthaltiger Boli. Der Patient sitzt aufrecht in einem höhenverstellbaren Stuhl. Nacheinander erhält er unter Röntgendurchleuchtung 2 × 5 ml Wasser (mit jodhaltigem Kontrastmittel), 50 ml Wasser (mit jodhaltigem Kontrastmittel), 2 × 1 Teelöffel mit Kontrastmittel angereicherten Brei und anschließend einen Bissen Brot, welches mit Barium als Kontrastmittel gebacken wurde. Voraussetzung für den effektiven Untersuchungsablauf ist, dass der Patient sitzen kann und ausreichend sach- und kooperationsfähig ist. Die Untersuchungsdauer beträgt 20–30 min, die Durchleuchtungszeit 2 bis maximal 4 min, was einer Strahlenbelastung von 0,85 mSv entspricht.

Die Auswertung erfolgt als Echtzeitanalyse und Bild-für-Bild-Analyse (Video), wobei der Fokus auf funktionellen Veränderungen des Schluckens beruht. Die Beurteilung und Interpretation erfolgt nach der Penetrations-/Aspirationsskala von Rosenbek.

Videoendoskopie (FEES = Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing): Diese Untersuchung kann im Liegen oder im Sitzen durchgeführt werden. Unter örtlicher Betäubung wird ein entsprechend schmales Endoskop transnasal eingeführt und ermöglicht auf diese Weise eine direkte Sicht auf die anatomischen Strukturen (Stimmbänder, Kehldeckel) sowie auf Veränderungen des Schluckaktes. Eine Sicht auf die Strukturen der Mundhöhle ist nicht möglich. Nach Positionierung des Gerätes werden Schluckproben mit Milch, breiförmiger Kost (Joghurt) oder fester Kost (Brot) durchgeführt. Die Auswertung der digitalisierten Daten erfolgt computergestützt.

Vor-/Nachteile: Beide Methoden ergänzen sich, wobei keine der anderen überlegen ist. Die Nachteile der Endoskopie bestehen darin, dass die Funktionen in der Mundhöhle (orale Phase) nicht erfasst werden. Die Vorteile im Vergleich zur Röntgenmethode bestehen darin, dass die endoskopische Untersuchung auch im Liegen durchgeführt werden kann und der Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt wird.

2.5 Erfassung psychischer Faktoren

2.5.1 Die geriatrische Depressionsskala (GDS)

Die geriatrische Depressionsskala nach Sheikh und Yesavage umfasst in der Kurzform 15 Fragen. Die GDS dient oftmals der Erstbeurteilung eines Patienten und erlaubt die **frühzeitige Erkennung einer möglichen Depression**. Sie kann zu Verlaufsbeobachtungen und Vergleichsuntersuchungen eingesetzt werden und ermöglicht reproduzierbare Erkenntnisse über den psychischen Zustand alternder Patienten. Die über alle Antworten maximal erreichbare Punktzahl ist 15. Werte von 0–5 gelten als unauffällig, Werte von 6–10 Punkten geben Hinweis auf eine leichte depressive Verstimmung, Werte von 11–15 Punkten legen den Verdacht auf eine schwere Depression nahe (s. a. Psychiatrie S. B 995).

2.6 Erfassung des sozialen Hintergrundes

Für die Therapieplanung und -durchführung spielt bei älteren, oft multimorbiden Patienten die soziale Ebene eine wichtige Rolle. In einem umfassenden geriatrischen Assessment müssen daher auch immer soziale Aspekte mitberücksichtigt werden. Wesentliche Aspekte sind das soziale Netz, die soziale Unterstützung, das subjektive Wohlbefinden und die Zufriedenheit des Patienten, die Belastung pflegender Angehöriger und professioneller Helfer, die Wertvorstellungen und Vorlieben des Patienten sowie die Erfassung der Wohnsituation und sozialer Ressourcen. Bisher gibt es noch kein allgemein anerkann-

tes Assessmentinstrument zur Erfassung dieser Bereiche. Viele Einrichtungen entwickeln daher eigene **Sozialfragebögen**, die genau diese Aspekte berücksichtigen.

2.7 Erfassung des Ernährungsstatus

2.7.1 Das Mini-Nutritional-Assessment (MNA)

Das MNA ist ein **Anamnesebogen zur Bestimmung des Ernährungszustandes** älterer Menschen. Der Bogen ist in 2 Abschnitte aufgeteilt, die Voranamnese und die eigentliche Anamnese. Werden bei der Voranamnese mehr als 11 Punkte erreicht, kann von einem normalen Ernährungszustand ausgegangen und das Assessment abgeschlossen werden. Bei 11 Punkten oder weniger ist mit der eigentlichen Anamnese fortzufahren, da die Gefahr einer Mangelernährung besteht. Im Abschluss wird dann die Summe aus beiden Anamnesen gebildet (maximal 30 Punkte). Bei unter 17 Punkten liegt ein schlechter Ernährungszustand vor.

2.8 Erfassung des Dekubitusrisikos

2.8.1 Die Braden-Skala

Diese Dekubitusskala soll professionelle Pflegekräften bei einer sachgerechten **Risikoerkennung** unterstützen. Sie besteht aus 6 Unterskalen, welche über klinische Faktoren ein Maß für die Intensität und Dauer der Druckeinwirkung sowie für die Gewebetoleranz geben (in Klammern die möglichen Punktwerte):

- sensorisches Empfindungsvermögen (1–4)
- Aktivität (1–4)
- Mobilität (1–4)
- Feuchtigkeit (1–4)
- Ernährung (1–4)
- Reibung und Scherkräfte (1–3).

Je geringer der insgesamt erreichte Punktwert, desto höher ist das Dekubitusrisiko. Bei Punktewerten zwischen 6 und 10 (sehr hohes Risiko) sollte man jeden Tag eine Neueinschätzung vornehmen, bei Punktwerten zwischen 10 und 15 (hohes Risiko) jeden 2. Tag. Bei Punktwerten über 16 reicht eine Erhebung 1-2-mal pro Woche.

Die alternativ eingesetzte **Norton-Skala** dient ebenfalls der Erfassung des Dekubitusrisikos. Ihr Einsatz wird in der Geriatrie jedoch limitiert, da die Alterseinteilung bei einem groben Richtwert von „< 60 Jahren" endet.

3 Geriatrische Syndrome: die 6 großen „I" in der Geriatrie

3.1 Inkontinenz

MERKE Die Frage nach Kontinenz ist Bestandteil jeder geriatrischen Anamnese!

Die Anamnese sollte durch die Durchführung eines **Miktionsprotokolls** ergänzt werden. Zudem sollte eine **Medikamentenanamnese** erfolgen, da es hier häufig ursächliche Zusammenhänge vor allem mit der Überlaufkontinenz geben kann. Beispiele für Medikamente, welche Miktionsprobleme hervorrufen können, sind u. a. Haloperidol, Levomepromacin, Morphin, Tramadol, Dimetinden, Amytriptilin, Biperiden.

Details zu den verschiedenen **Inkontinenzformen** sowie ihrer **Klinik und Therapie** s. Urologie S. B 596.

3.2 Instabilität/Frailty

DEFINITION Unter Frailty (Gebrechlichkeit, Instabilität) versteht man einen **altersassoziierten Abbau** körperlicher und kognitiver Funktionen und eine damit verbundene **zunehmende Vulnerabilität** gegenüber Erkrankungen und deren psychosozialen Folgen.

Gebrechlichkeit ist ein physiologischer Status mit verminderter Reservekapazität und kumulativer Dysregulation der physiologischen Systeme. Dieses Frailty-Syndrom entzieht sich in vielen Teilen den üblichen diagnostischen Maßnahmen, führt jedoch aufgrund seiner Vielschichtigkeit unbehandelt zu einem progredienten Verlust von Selbstständigkeit. Das multidimensionale geriatrische Assessment (s. S.661) stellt den effizientesten Weg dar, die vielschichtigen (medizinischen, psychosozialen und/oder funktionellen) Probleme und Ressourcen des gebrechlichen geriatrischen Patienten zu erfassen. 4 wichtige Aspekte der Gebrechlichkeit sind Malnutrition, Dysphagie, Exsikkose und Dekubitus.

3.2.1 Malnutrition

DEFINITION Ungleichgewicht zwischen Nahrungszufuhr und Nahrungsbedarf, wobei das Spektrum vom Untergewicht bis zum Übergewicht reicht.

Epidemiologie: Malnutrition ist im Alter sehr überwiegend mit Untergewicht verbunden und dann meist in Kombination mit einer Fehlernährung. Die Prävalenz reicht je nach der untersuchten Studienpopulation von

16 % bei ansonsten gesunden, zu Hause lebenden Senioren bis zu über 50 % bei Pflegeheimbewohnern.

Ätiologie: Die altersphysiologischen Veränderungen der Körperzusammensetzung führen dazu, dass standardisierte Nahrungsempfehlungen für jüngere und mittelalte Erwachsene nicht problemlos auf ältere Patienten übertragen werden können. Man unterscheidet bei der Entwicklung einer Malnutrition organische Ursachen von medikamentösen und funktionellen Ursachen. **Organische Ursachen** sind die normale altersbedingte Abnahme des Geschmacks- und Geruchssinnes, eine Verringerung der Hunger- und Durstempfindlichkeit sowie eine Verminderung des Energiebedarfs. Pathologisch-organische Faktoren sind u. a. eine unzureichende zahnärztliche/prothetische Versorgung, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Schluckstörungen, konsumierende Erkrankungen wie Malignome, kardiale Erkrankungen oder Leberzirrhose. Zu den **medikamentösen Ursachen** zählen Opiate, Antibiotika, Laxanzien, Chemotherapeutika sowie Analgetika. Diese Medikamente führen direkt oder indirekt zu Appetitlosigkeit mit konsekutiver Reduktion der Nahrungszufuhr. Zu den **funktionellen Ursachen** für Malnutrition zählen soziale Faktoren wie Vereinsamung, Armut oder hauswirtschaftliche Inkompetenz. Ebenso spielen psychische Faktoren wie Depression, Demenz und Alkoholabusus eine wichtige Rolle.

Diagnostik: Die einfachste Screening-Maßnahme zur Abschätzung von Normalgewicht versus Unter- bzw. Übergewicht ist die Erfassung von Körpergewicht und Körpergröße und die Bestimmung des **Body-Mass-Index** (BMI = Körpergewicht in kg/[Größe in m]²).

Während im jüngeren Lebensalter hinsichtlich Minderung von kardiovaskulären Risikofaktoren eher ein Normalgewicht bis ein leichtes Untergewicht zu favorisieren sind, ist ab dem ca. 75. Lebensjahr ein leichtes Übergewicht (BMI 25–30 kg/m²) anzustreben, da dies einen Schutzfaktor bezüglich Morbidität und Mortalität darstellt.

Das bekannteste und am häufigsten eingesetzte Assessmentinstrument zur Erfassung einer Malnutrition ist der **Mini-Nutritional-Assessmenttest** (MNA, s. S. 664).

Therapie: Optimal wäre, eine Malnutrition gar nicht erst entstehen zu lassen. Aufgrund der Heterogenität der Ursachen gibt es kein einheitliches Therapiekonzept in der Geriatrie. Als sehr sinnvoll hat sich der Einsatz einer **Ernährungsberatung** erwiesen, da in diesem Rahmen die individuellen Bedürfnisse erfasst werden und ihnen gezielt begegnet werden kann. Durch Erstellung eines **Tellerprotokolls** kann der Ernährungsberater Hinweise auf das Vorliegen einer Unterversorgung erlangen und mit dem Patienten gemeinsam die Gründe eruieren. Durch **stärkeres Würzen** der Speisen oder stärkeres Süßen kann dem reduzierten Geschmacksempfinden des älteren Menschen begegnet werden. Ebenso können ansprechende Zubereitungsweisen sowie die Einnahme der Speisen in einem **sozialen Rahmen** die Nahrungsaufnahme enorm steigern. Aufgrund des reduzierten Gesamtkalorienbedarfs im Alter ist besonders der Einsatz von nährstoffdichten Speisen zu bevorzugen.

In Akutsituationen kann eine **passagere, parenterale Ernährung** z. B. bei Koma, Schlaganfall oder schweren, prinzipiell reversiblen Erkrankungen sinnvoll sein.

> **MERKE** Grundsätzlich gilt es jedoch, eine enterale Ernährung der parenteralen Ernährung vorzuziehen.

Daher muss bei Schluckstörungen oder komatösen Bewusstseinszuständen sehr rasch (wenige Tage!) abgeschätzt werden, inwiefern ggf. eine enterale Ernährung z. B. durch perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) indiziert ist. Diese Entscheidung bedarf einer individuellen kritisch-ethischen Abwägung.

3.2.2 Dysphagie

Dysphagie tritt bei ca. 16 % aller Menschen über 60 Jahre auf, bei 80 % der Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma sowie bei 50% der Patienten mit einem frischen Schlaganfall. Bei einem Drittel dieser Patienten bleibt die Schluckstörung bestehen. Die Hauptkomplikation von Dysphagie ist die Aspiration mit der Folge einer Aspirationspneumonie, die eine der häufigsten Todesursachen im Zusammenhang mit einem Schlaganfall darstellt.

3.2.3 Exsikkose

Ursächlich sind meist das mit zunehmendem Lebensalter nachlassende Durstgefühl und die dadurch geringere Flüssigkeitsaufnahme bei älteren Patienten. Wenn der Patient zudem, z. B. bei Herzinsuffizienz, mit Diuretika behandelt wird oder ein fieberhafter Infekt, ein Diabetes mellitus oder eine kognitive Störung besteht, entgleist der Flüssigkeitshaushalt schnell und es kommt zur Exsikkose. Grundsätzlich ist die Niere des älteren Patienten in der Lage, eine Homöostase von Körperflüssigkeit und Elektrolythaushalt aufrechtzuerhalten, allerdings ist – typisch für eingeschränkte Reservekapazität – die Fähigkeit zur Anpassung der Nierenfunktion an die Exsikkose eingeschränkt.

Klinisch imponieren stehende Hautfalten, eine reduzierte Urinausscheidung und höher konzentrierter Harn.

In den meisten Fällen muss eine **intravenöse Rehydrierung** erfolgen durch Gabe von isotonischer Kochsalzlösung oder einer Vollelektrolytlösung (z. B. Ringer-Lösung). Bei nicht bekannter kardialer Leistungsfähigkeit sollten maximal 1–1,5 l in 24 h substituiert werden.

3.2.4 Dekubitalgeschwüre

> **DEFINITION** Läsionen der Haut und des Unterhautfettgewebes aufgrund von lokalen Störungen der Mikrozirkulation.

Ätiologie und Epidemiologie: Zu den Hauptrisikofaktoren zählen das Alter, Immobilität sowie Malnutrition. Die Prävalenz in Krankenhäusern wird auf 15 % geschätzt, in

Pflegeheimen auf bis zu 30 %. Die 3 Hauptfaktoren, die bei der Entwicklung eines Dekubitalgeschwürs eine Rolle spielen, sind Druck, Reibung und Scherkräfte. In der geriatrischen Pflege kommen zur Erfassung des Dekubitusrisikos regelmäßig die Braden-Skala sowie die Norton-Skala zum Einsatz (s. S. 664).

Klinik: Typische Prädilektionsstellen sind die Sakralregion, die Fersen und die Trochanteren. Dekubitalgeschwüre lassen sich in **4 Stadien** einteilen: von einer scharf umgrenzten Rötung, die sich nicht wegdrücken lässt (Stadium 1) über eine Schädigung der obersten Hautschicht mit oder ohne Blasenbildung (Stadium 2) bis hin zu einer schwarzen Nekroseschicht (Stadium 3), die bei einem offen liegendem Knochen in eine Osteomyelitis münden kann (Stadium 4).

Therapie:

MERKE Die effektivste Dekubitusbehandlung beinhaltet die **Vermeidung durch Prophylaxeprogramme**.

Dazu wurde ein deutschlandweiter Expertenstandard „Dekubitusprophylaxe in der Pflege“ entwickelt. Die Hauptsäulen dieser Maßnahme beruhen auf Lagerung zur Druckentlastung sowie Identifikation und Behandlung von Dekubitusrisikofaktoren (s. o.).

Sowohl in der Prävention als auch in der Therapie eines Dekubitalgeschwürs ist die möglichst vollständige Druckentlastung das Hauptprinzip, um auf diese Weise die Durchblutung zu verbessern. Zu den lokaltherapeutischen Maßnahmen zählt das **Wunddébridement**. Eine anschließende **feuchte Wundbehandlung** ist für den Behandlungserfolg essenziell, weil auf diese Weise Reinigungsphase, Granulationsphase und Reepitelialisierungsphase erfolgreich durchlaufen werden können. Bei einer systemischen Infektion infolge eines Dekubitus muss eine **systemische Antibiose** erfolgen, da lokale Antibiotika sich nicht als effektiv erwiesen haben.

3.3 Immobilität

Zur Entwicklung eines Immobilitätssyndroms führen nicht nur Erkrankungen des Bewegungsapparates, sondern auch demenzielle Entwicklungen, neurologische Erkrankungen, rezidivierende Stürze sowie iatrogene Ursachen (Bettruhe, Fixierung, sedierende Medikamente). Zu den Komplikationen des Immobilitätssyndroms gehört der frühzeitige Verlust an Muskelkraft durch Muskelatrophie, orthostatische Hypertonie sowie Störungen der Körperwahrnehmung durch zu weiche Lagerungen. Weitere Folgen der Immobilität sind ein kataboler Stoffwechsel, die Entwicklung von Kontrakturen und Dekubitalgeschwüren sowie Depressionen.

MERKE Als Faustregel gilt: 1 Tag Liegen bedeutet 3 Tage Üben zum Rückerlangen von Kraft und Mobilität.

3.3.1 Sarkopenie

DEFINITION Altersassoziierter Verlust an skelettaler Muskelmasse.

Der biologische Hintergrund für Sarkopenie ist bis heute nicht vollständig geklärt, doch ist davon auszugehen, dass es sich um einen altersphysiologischen Prozess handelt, da auch gut trainierte Athleten an einem altersassoziierten Muskelmassenverlust leiden. Im Rahmen epidemiologischer Studien konnte gezeigt werden, dass regelmäßiges körperliches Training sowie gezieltes Krafttraining den altersassoziierten Verlust an Muskelmasse reduzieren können.

3.3.2 Sturzsyndrom

DEFINITION Unter Sturz versteht man ein unerwartetes Ereignis, bei dem der Betroffene auf dem Boden oder einer niedrigeren Ebene zu liegen kommt (Definition: Prevention of Falls Network Europe = ProFaNE).

Epidemiologie und Ätiologie: Etwa ein Drittel der über 65-jährigen Menschen stürzt jedes Jahr, die Hälfte davon sogar mehrmals. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter proportional zu, wobei der Frauenanteil höher ist.

Zu den **Risikofaktoren** von Stürzen zählen die Muskelschwäche in den Beinen, eine positive Sturzanamnese, Gang- und Gleichgewichtsdefizite, optische Defizite sowie kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen.

Klinik: Die Haltung des Gleichgewichts ist ein komplexer Vorgang, der abhängig ist vom Sehvermögen, von der vestibulären und peripheren Reizverarbeitung, neuromuskulären Reaktionen und zentraler Koordinierung. Aufgrund altersphysiologischer Veränderungen in allen diesen genannten Bereichen nimmt die Gangsicherheit im Alter ab. Das Gangbild des älteren Patienten ist gekennzeichnet durch eine reduzierte Schrittlänge sowie eine verlängerte Doppelstandphase mit verringertem Mitschwingen der Arme.

Diagnostik: Neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung ist die eingehende Erhebung einer **Sturzanamnese** besonders wichtig. Die im Rahmen des multidimensionalen geriatrischen Assessments erhobenen Informationen in Bezug auf Gangstabilität und Sturzgefahr (s. S. 662) lassen eine genauere Abschätzung des Sturzrisikos zu. Zusätzliche Laboruntersuchungen geben Hinweise auf eventuelle intrinsische oder metabolische Ursachen (Hyperglykämien, Anämien oder Dehydratation).

Therapie: Die Therapie des Sturzsyndroms beruht neben einer Sanierung der Grundkrankheit auf präventiven Maßnahmen. Aufgrund der multifaktoriellen Genese des Sturzsyndroms ist auch der präventive Ansatz multifaktoriell angelegt. Die empfohlenen Maßnahmen umfassen eine Überprüfung der laufenden Medikation, ein Balance- und Gehtraining, eine Überprüfung der Blutdruckregula-

tion, ein gezieltes Muskelaufbautraining sowie Programme zum Balancetraining (z. B. Tanzen oder Tai-Chi). Weitere Maßnahmen umfassen die Elimination häuslicher Sturzhindernisse (z. B. Teppichkanten), adäquates Schuhwerk sowie die Verordnung von Hilfsmitteln (Rollator, Stock, Hüftprotektoren).

3.4 Intellektueller Abbau

3.4.1 Delir

Ursachen können kardiopulmonal oder vaskulär, traumatisch oder operationsbedingt, metabolisch oder medikamentös sein (s. Psychiatrie S. B 1007).

Klinik: Kennzeichnend für ein Delir sind Agitations- und Bewusstseinsstörung mit Reduktion des abstrakten Denkvermögens und des Kurzzeitgedächtnisses. Die Symptome entwickeln sich i. d. R. akut über einen Zeitraum von Stunden bis wenigen Tagen (Assessment S. 662). Im Unterschied zur Demenz ist ein Delir reversibel, kann jedoch auch aggravierend bei einem demenziellen Syndrom zusätzlich auftreten. Hält ein postoperativ auftretendes Delir über längere Zeit (ca. 1 Woche) an, so spricht man von einem postoperativen kognitiven Defizit (POCD).

Therapie: Aufgrund der Gefährdung durch **lebensbedrohliche vegetative Entgleisungen** muss die Therapie unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalfunktionen erfolgen.

Grundsätzlich gliedern sich die therapeutischen Optionen in die 4 Bereiche ätiologische Behandlung, symptomatische Behandlung mit Einsatz von antidopaminerger Medikation (z. B. Haloperidol), Allgemeinmaßnahmen wie Milieutherapie mit Orientierungshilfen sowie primäre und sekundäre Prävention.

Weitere Details zu Klinik und Therapie s. Psychiatrie S. B 1008.

3.4.2 Demenz

Epidemiologe und Ätiologie: 5 % der über 65-Jährigen und mehr als 20 % der über 80-Jährigen leiden an einer schweren Demenz. Die Ursachen von Demenzen sind vielfältig (s. Neurologie S. B 911). Im höheren Lebensalter überwiegen vaskuläre Formen (20 % aller Demenzerkrankungen) und neurodegenerative Formen (10 %).

Abzugrenzen ist auch die **depressive Pseudodemenz** (Herabsetzung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Rahmen einer schweren Depression). Diese Patienten klagen häufig über Vergesslichkeit und Konzentrationsstörungen, welche jedoch i. d. R. reversibel sind und nur bei sehr schweren depressiven Verläufen zu dauerhaften kognitiven Einbußen führen können. Die Kommunikation der Defizite unterscheidet den depressiven pseudodementen Patienten vom „echten" Demenzpatienten.

Klinik: Allen demenziellen Entwicklungen gemeinsam sind Gedächtnisstörungen sowie weitere psychiatrische Begleitsymptome wie z. B. Depressivität, nächtliche Unruhe, Weglauftendenz, Halluzinationen oder Aggressivität. Der Schweregrad einer Demenz lässt sich nach der Reisberg-Skala in 7 Klassen einteilen:
- Klasse I: ohne Symptome
- Klasse II: Vergesslichkeit
- Klasse III: Versagen bei komplexeren Aufgaben in Beruf und Gesellschaft
- Klasse IV: Hilfe bei schwierigen Aufgaben des täglichen Lebens, z. B. Einkaufen
- Klasse V: Hilfe bei der Auswahl von Kleidung
- Klasse VI: Hilfe bei Ankleiden, Baden oder Toilettengang
- Klasse VII: Störungen des Sprechvermögens sowie der Mobilität.

Therapie: Die ursächliche Behandlung einer kognitiven Einschränkung ist stark begrenzt. In lediglich 10 % der Fälle einer demenziellen Entwicklung findet man eine behandelbare Ursache.

Prophylaxe: Zur Demenzprophylaxe sind Maßnahmen zur Förderung der körperlichen und geistigen Aktivität geeignet. Ebenso müssen kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risikofaktoren konsequent vermieden und behandelt werden.

Weitere Details zu Klinik und Therapie der verschiedenen Demenzformen s. Neurologie S. B 911.

3.4.3 Pseudodemenz bei Depression

Hierbei handelt es sich um eine Herabsetzung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Rahmen einer schweren Depression. Die Pseudodemenz stellt eine wichtige Differenzialdiagnose zu depressiven Syndromen dar (s. Psychiatrie S. B 912). Therapeutische Maßnahmen umfassen hier das Erkennen und Behandeln der zugrunde liegenden Depression. Neben medikamentösen Maßnahmen haben sich auch psychotherapeutische Verfahren und Kombinationen aus beiden bewährt.

3.5 Insomnie

Altersphysiologie des Schlafes: Der normale Schlaf unterteilt sich in 2 Phasen: REM-Phase (Rapid Eye Movement) und Non-REM-Phase (mit Gleichschlaf und Tiefschlaf). In der ersten Nachthälfte befindet man sich im Tiefschlaf (25 %), in der zweiten Nachthälfte überwiegend im Leichtschlaf (45 %) sowie im REM-Schlaf (25 %). Die restlichen 5 % sind Wachzeiten. Im Alter nehmen die REM-Phasen mit der Gesamtschlafdauer ab. Dafür verlängert sich die Einschlaflatenz und die Wachphasen werden häufiger (> 5 %).

Ätiologie: Ursachen für Schlafstörungen sind mannigfaltig: Neben Medikamenten spielen psychische Belastungen sowie organische oder psychische Erkrankungen ebenso eine Rolle wie reduzierte geistige und körperliche Aktivität. Umgebungsfaktoren sind ebenfalls nicht zu unterschätzen.

Diagnostik: Eine leitliniengerechte Diagnostik von Schlafstörungen umfasst auf der Stufe 1 die Basisdiagnostik mit Anamnesegespräch, auf der Stufe 2 die Durchführung von Laboranalyse, EKG und EEG sowie eine ggf. notwendige interdisziplinäre Vorstellung (HNO, Psychiatrie, Innere Medizin). Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms erfolgen Spezialuntersuchungen wie ein ambulantes Apnoe-Screening oder auch eine Polysomnografie im Schlaflabor.

Therapie: Die nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten umfassen Aufklärung und Beratung der Patienten mit der Vermittlung einer Schlafrestriktion tagsüber sowie die Schaffung schlaffördernder Umweltbedingungen. Bei den medikamentösen Therapiemöglichkeiten gilt es, die altersphysiologischen Organveränderungen zu beachten. So können bei Einschlafstörungen sog. Nicht-Benzodiazepine gut zum Einsatz kommen, da sie nur kurz wirksam sind und keinen Hangover verursachen. Bei Durchschlafstörungen kann vorübergehend (!) auch die Gruppe der Benzodiapezine zum Einsatz kommen, die jedoch aufgrund der Hangover-Gefahr sowie der Entwicklung von Abhängigkeit nicht zur dauerhaften Therapie geeignet sind.

Seit Kurzem steht ein Melatonin-Agonist zur Verfügung, der – wie das Hormon Melatonin – in ausreichender Dosis ein Gefühl von Müdigkeit hervorrufen kann. Das Präparat ist zugelassen für die primäre Insomnie bei über 55-Jährigen als Monotherapie und sollte über mindestens 3 Wochen eingenommen werden, bevor ein Therapieerfolg überprüft werden kann.

Es gibt bisher keine Studien über den Einsatz von Melatonin an einem rein geriatrischen Patientengut. Ein Therapieversuch bei Patienten ohne Nieren- und Leberinsuffizienz ist jedoch bei therapierefraktärer Insomnie zu erwägen. Zu beachten ist der hepatische Abbau von Melatonin über Cytochrom P 450 1A (CYP1A), weswegen es nicht in Kombination mit anderen Substraten dieses Enzyms (z. B. Fluvoxamin) verabreicht werden darf.

Weitere Details zu Formen von Schlafstörungen und Therapiemöglichkeiten s. Psychiatrie S. B 1028.

3.6 Iatrogene Erkrankungen im Alter

Eine große Rolle bei alten Menschen spielt in diesem Zusammenhang die **Polymedikation**. Altersphysiologische Veränderungen in der Körperzusammensetzung führen zu einer veränderten Pharmakokinetik, sodass das Medikamentenmanagement an Bedeutung gewinnt. Insbesondere Benzodiazepine, Diuretika, nichtsteroidale Antirheumatika, Betablocker, Antidiabetika, trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika sind oft mit vermeidbaren unerwünschten Nebenwirkungen beim alten Patienten assoziiert. Um Wechselwirkungen zwischen den verordneten Medikamenten sowie eine unnötige Mehrfachmedikation vermeiden zu können, ist eine **genaue Dokumentation** der Medikamente eines jeden Patienten zwingend erforderlich. Diese Dokumentation sollte in enger Zusammenarbeit mit einer festen Apotheke erfolgen und möglichst in der Hand eines Arztes (Hausarzt) verbleiben. Ein zukunftsweisender Ansatz, um Fehleinnahmen zu vermeiden, ist die **Verblisterung** (für jeden Patienten individuelle Zusammenstellung und Verpackung) von Arzneimitteln durch Apotheken.

4 Häufige Erkrankungen im Alter

4.1 Diabetes mellitus

In diesem Kapitel werden generell nur die **altersrelevanten Aspekte** der aufgeführten Erkrankungen behandelt. Ausführliche Erläuterungen siehe unter den jeweiligen Fachrichtungen.

Der **Typ-2-Diabetes** ist die häufigste Diabetesform des älteren Menschen. Jedoch kann bei etwa 10 % der älteren Menschen auch eine Erstmanifestation eines sog. **LADA-Diabetes** (Latent Autoimmune Diabetes in the Adult) vorliegen, also eine Art spät manifestierter Typ-1-Diabetes. Näheres zu Pathogenese, der klinischen Symptomatik und den Folgeerkrankungen s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 326.

Durch die **Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren** und der damit verbundenen besseren Blutdruckeinstellung lassen sich auch geriatrische Syndrome verbessern:

- Verbesserung der Dranginkontinenz durch geringere Harnflut
- Verbesserung von Retinopathie, Visus und Hörvermögen
- Verbesserung der Kognition bei demenziellen Erkrankungen und Minderung von Depressionen, sodass dadurch wiederum die Compliance des Patienten verbessert werden kann.

Schulungsmaßnahmen haben auch für den alten Diabetiker Relevanz, sofern sie – wie die sog. **„strukturierte geriatrische Schulung“** (SGS) – auf die Bedürfnisse des geriatrischen Diabetikers zugeschnitten sind. Zur **oralen antidiabetischen Medikation** können mit Ausnahme von DPP-4-Inhibitoren (Hemmung der Dipeptidylpeptidase IV; bisher keine Studien bei älteren Patienten) alle bekannten Medikamente unter Berücksichtigung der altersphysiologisch geänderten Pharmakodynamik (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion) eingesetzt werden. Auch die Strategien der Insulintherapie beim älteren Patienten decken sich prinzipiell mit denen für jüngere Patienten. Weitere Details s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 326.

4.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die pAVK ist die **häufigste arterielle Gefäßkrankheit** und zu 90% auf eine Arteriosklerose zurückzuführen. Circa 3% der über 60-Jährigen leiden an einer symptomatischen pAVK, wobei die Häufigkeit mit zunehmendem Alter ansteigt. Ältere Patienten mit einer peripher-arteriellen Verschlusskrankheit weisen zu einem hohen Prozentsatz gleichzeitig koronare und zerebrovaskuläre Erkrankungen auf. Da bei einem Drittel aller Patienten mit pAVK die Erkrankung asymptomatisch auftritt, ist es wichtig, entsprechende Screening-Untersuchungen durchzuführen (Dopplerdruckmessung). Details zur pAVK s. Gefäße S. A82.

4.3 Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt mit dem Alter zu. Sie ist mit einer Prävalenz von 2% der 60-Jährigen und 10% der über 80-Jährigen eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Die wichtigsten Risikofaktoren im höheren Alter sind die arterielle Hypertonie und Klappenvitien.

Trotz breiter Palette an kardialen Medikationsoptionen gehören die **ACE-Hemmer** zu einer der wenigen Substanzklassen, bei denen auch Studien durchgeführt wurden, in denen Patienten über 65 Jahre miteinbezogen waren. Für Näheres zur Therapie s. Herz-Kreislauf-System S. A11.

Der Einsatz von **oralen Antikoagulanzien** sollte bei chronischem oder intermittierendem **Vorhofflimmern** auch beim älteren Patienten in Erwägung gezogen werden, da das intrazerebrale Blutungsrisiko im Vergleich zum Thromboembolierisiko deutlich geringer ist. Limitierende Faktoren hinsichtlich des Einsatzes von oralen Antikoagulantien sind nicht das Alter, sondern rezidivierende Stürze, Medikamenteninteraktionen oder ein desolater venöser Gefäßstatus, der engmaschige Gerinnungskontrollen unmöglich macht.

4.4 Schlaganfall (Apoplex cerebri)

Details zum Krankheitsbild s. Neurologie S. B924.

Klinik und Diagnostik: Obwohl sich die klinische Symptomatik nicht wesentlich von jener bei jüngeren Patienten unterscheidet, geschieht es immer wieder, dass eine entsprechende Symptomatik beim älteren Patienten nicht erkannt und demzufolge auch nicht adäquat reagiert wird. Daher ist eine Sensibilisierung von Angehörigen und Altenpflegekräften dringend notwendig, um eine zügige Behandlung nicht künstlich hinauszuzögern.

Diagnostisch kann bei Vorliegen einer Patientenverfügung oder Fehlen jeglicher therapeutischer Konsequenzen (also wenn die Therapie mehr Schaden als Nutzen bringen würde) auch eine Abweichung vom leitliniengerechten Management vertretbar sein.

Therapie: Grundsätzlich sollte die akute Therapie des Schlaganfalls nach den **Leitlinien der Fachgesellschaft** für Neurologie erfolgen. Auch wenn eine **Lysetherapie** infolge fehlender entsprechender Studien beim alten Patienten noch nicht zugelassen ist, so konnte im „Off-Label-Use" auch im höheren Lebensalter eine komplette Wiederherstellung der Funktion erreicht werden.

Wesentlicher therapeutischer Faktor nach einem Schlaganfall ist die **frühzeitige Einleitung rehabilitativer Maßnahmen**, weswegen das therapeutische Team hier eine wesentliche Rolle spielt. Die Therapie ist multidimensional und umfasst neben aktivierenden Pflegemaßnahmen auch ergotherapeutische, physiotherapeutische, logopädische und neuropsychologische Maßnahmen. Das Bobath-Konzept ist im Zusammenhang mit neuropsychologischen Störungen nach einem Schlaganfall ein wichtiges Pflege- und Therapiekonzept für Patienten mit Lähmungen. Im Gegensatz zu anderen Methoden fokussiert es nicht auf eine Kompensation der Lähmungen, sondern auf das Wiedererlernen verlorener Bewegungsfähigkeiten. Dies führt bei einer intensiven Mitarbeit des Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Alltagskompetenz.

Eine ggf. bestehende **Dysphagie** muss abgeklärt und die Ernährung entsprechend umgestellt werden (s. S. 663).

Sekundärprävention: Beeinflussbare Risikofaktoren sind Blutdruck, Blutzucker und Cholesterinwerte, die möglichst gut eingestellt werden sollten. Ebenso wichtig sind die Meidung von Alkohol und Nikotin, regelmäßige, ausreichende körperliche Bewegung, Reduktion von Übergewicht und Stress sowie eine obst- und gemüsehaltige gesunde Ernährung.

4.5 Morbus Parkinson

Details s. Neurologie S. B905.

Die **Therapie geriatrischer Parkinson-Patienten** basiert auf der **interdisziplinären Kombination** von Ergotherapie, Physiotherapie, Logopädie und rehabilitativer Pflege in Verbindung mit Pharmakotherapie. Bei multimorbiden geriatrischen Patienten ist es wichtig, die **regelmäßige Einnahme der Parkinson-Medikation** zu beachten. Abweichungen davon können z.B. durch ein infektassoziiertes Delir, eine Exsikkose oder eine perioperative Pausierung bedingt sein. Hier gilt es, ggf. auf eine Applikation durch Magensonde oder eine passagere intravenöse Amantadingabe umzustellen, bis eine ausreichende orale Zufuhr wieder möglich wird. Eine Unterbrechung der Parkinson-Medikation kann bereits innerhalb weniger Stunden zu einer Verschlechterung der neurologischen Gesamtsituation führen, die über zunehmende Immobilität bis zu einer akinetischen Krise führen kann.

4.6 Normaldruckhydrozephalus

Der Normaldruckhydrozephalus (s. Neurologie S. B900) gilt bei geriatrischen Patienten mit Gangstörungen als wichtige Differenzialdiagnose. Er ist gekennzeichnet durch

die Trias **Gangstörung** mit Sturzneigung, **Dranginkontinenz** und **demenzielle Entwicklung**. Mittels nativer CT kann die Diagnose schnell bestätigt werden.

Die **Therapie** sieht beim Fehlen von Hirndruckzeichen eine entlastende Liquorpunktion von 30–50 ml vor, die unmittelbar zu einer deutlichen Verbesserung der Gehprobe führt. Längerfristig muss individuell die Anlage eines ventrikulären Shunts erwogen werden.

4.7 Osteoporose

Die **Therapie** der Osteoporose in der Geriatrie orientiert sich an der Leitlinie für die Behandlung von Osteoporose beim Erwachsenen (s. Orthopädie S. B 217). Für die Geriatrie ist die adäquate Behandlung einer Osteoporose insofern von Relevanz, als sie die Frakturrate nach Stürzen nachweislich mindert. Um die Fallneigung geriatrischer Patienten mit Osteoporose zusätzlich zu reduzieren, ist der Einsatz von Hilfsmitteln zu empfehlen. Deren selbstständiger Gebrauch sollte mit dem Patienten gut eingeübt werden.

4.8 Zahnmedizinische Probleme

Trotz strikter Trennung der zahn- von der humanmedizinischen Ausbildung und einer bisher nicht routinemäßig etablierten Kooperation im klinischen Alltag zwischen diesen beiden Fachgebieten zeigt die Geriatrie in besonderem Maße, wie wichtig eine effektive Zusammenarbeit zwischen Zahnmedizinern und Humanmedizinern ist. Die **Gerodontologie** als eigenständiger Zweig der Zahnmedizin beschäftigt sich mit Problemen der Mundgesundheit, Zahnstatus und Kaufunktion im Alter.

Zu den wichtigsten zahnmedizinischen Erkrankungen im Alter gehört zum einen die **Parodontitis**, die der häufigste Grund für den Zahnverlust im Alter ist. Prädisponierend ist eine vergrößerte Tiefe der Zahnfleischtaschen bei den über 60-jährigen Patienten.

Ein weiteres wichtiges gerostomatologisches Syndrom ist die **Xerostomie** (Mundtrockenheit), welche beim älteren Patienten zu Kaubeschwerden, Geschmacksverlust und vor allem zu einem erhöhten Karies- und Parodontitis-Risiko führt. Therapeutische Maßnahmen umfassen die Speichelstimulation, die Erhöhung der täglichen Trinkmenge, das Lutschen zuckerfreier Bonbons sowie das Kauen zuckerfreier Kaugummis.

Ebenfalls wichtig ist die **Wurzelkaries**. Das im Alter erhöhte Wurzelkariesrisiko ist eng verknüpft mit den Grunderkrankungen des Patienten, dem Vorliegen einer Xerostomie und den Ernährungsgewohnheiten. Hier stehen invasive und nichtinvasive Therapiemaßnahmen zur Verfügung.

Bei der Therapie all dieser gerostomatologischen Erkrankungen sind neben der Compliance des Patienten auch die Motivation und **Einbeziehung betreuender Angehöriger** für den Behandlungserfolg wesentlich.

4.9 Anämien, Koagulopathien und Tumorerkrankungen

4.9.1 Anämien

Details s. Blut und Blutbildung S. A 121.

Epidemiologie und Ätiologie: Anämie hat im Alter eine hohe Prävalenz, die unter hospitalisierten geriatrischen Patienten sogar einen Anteil von bis zu 40 % ausmacht. Trotz ihrer hohen Prävalenz ist sie nicht als eine durch das Alter selbst bedingte Erkrankung anzusehen, sondern häufig durch chronisch-konsumierende maligne bzw. inflammatorische Erkrankungen (Anemia of chronic disease) sowie Eisenmangel bedingt. Weitere Ursachen sind u. a. Folsäure- und Vitamin-B_{12}-Mangel, myelodysplastische Syndrome und chronische Niereninsuffizienz (renale Anämie). Da die Anämie im Alter mit einer nachweislich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist, ist eine adäquate Diagnostik zur effektiven Therapieeinleitung essenziell.

Pathogenese: Mit zunehmendem Alter nimmt die Reservekapazität der Hämatopoese ab. Dies hat zur Folge, dass im Falle eines erhöhten Bedarfs an medullärer Blutproduktion (z. B. postoperativ) eine adäquate Antwort erst verzögert erfolgt und der Patient einige Zeit in einem erythropoetischen Defizitzustand (Anämie) verharrt. Hinsichtlich der Komorbiditäten eines geriatrischen Patienten wie beispielsweise peripher-arterieller Verschlusskrankheit, koronarer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Insuffizienz kann ein Mangel an Sauerstoffträgern zu einer massiven Verschlechterung des Gesamtzustands führen.

Diagnostik: Die diagnostischen Maßnahmen zur Erfassung einer Anämie im Alter unterscheiden sich nicht von denen bei jüngeren Patienten. Hinsichtlich therapeutischer Relevanz und des möglichen Vorliegens einer Patientenverfügung kann im individuellen Fall auf die Durchführung stark invasiver Maßnahmen (Knochenmarkpunktion) verzichtet werden.

Therapie: Ebenso wie bei jüngeren Patienten gilt es primär, die der Anämie zugrunde liegende Erkrankung zu behandeln. Besonderes Augenmerk muss jedoch auf das Auftreten typischer altersassoziierter sekundärer Anämien gelegt werden, wie z. B. der sideroblastischen Anämie, die einen Therapieversuch mit 3 × 200 mg Pyridoxin (Vitamin B_6) täglich rechtfertigt. Weiterhin müssen Formen des myelodysplastischen Syndroms, wie das 5q-Minus-Syndrom oder das Di-Guglielmo-Syndrom, abgeklärt werden, da sie supportive therapeutische Maßnahmen erfordern.

Im Zusammenhang mit Eisenmangelanämie hat sich die intravenöse Gabe von Eisenpräparaten beim älteren Patienten auch im Hinblick auf eine Verbesserung der Herzinsuffizienz als wirksam erwiesen.

4.9.2 Koagulopathien im Alter

Zu Störungen der Blutgerinnung s. auch Blut und Blutbildung S. A 136.

Altersphysiologisch kommt es zu einer Zunahme an Gerinnungsfaktoren, besonders Faktor VII, Faktor VIII und Fibrinogen. Allerdings scheint diese Veränderung nicht mit einem erhöhten Risiko für Thrombosen einherzugehen. Dennoch bleibt das Alter als Risikofaktor für **Hyperkoagulabilität** bestehen.

Hämorrhagien sind im Alter keine Seltenheit. Ursächlich kommen neben Stürzen und Verletzungen oder gastrointestinalen Blutungen auch Erkrankungen des hämatopoetischen Systems vor: Die Immunthrombozytopenie (Morbus Werlhof) ist ein häufiger Grund für einen Thrombozytenmangel. Sie tritt vornehmlich in Assoziation mit Lymphomen, einer Vaskulitis oder auch medikamentös induziert auf.

Bei reiner Thrombozytopenie muss differenzialdiagnostisch auch an ein **myelodysplastisches Syndrom**, an eine disseminierte intravasale Gerinnung (**DIC**) oder an eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (**TTP**, Morbus Moschkowitz) gedacht werden. Das erbliche **von-Willebrand-Syndrom** kann sich oft auch erst im höheren Alter manifestieren, sodass bei größeren Blutungen ungeklärter Genese auch diese Erkrankung ausgeschlossen werden muss.

Eine weitere wichtige Differenzialdiagnose unklarer Blutungen im Alter ist die **Hemmkörperhämophilie** mit Antikörperbildung gegen Faktor VIII. Hierbei kommt es zu weitläufigen Blutungen, vor allem auch in Gelenke und Muskulatur, vergleichbar den Blutungen bei einer Hämophilie Typ A.

4.9.3 Tumorerkrankungen

Epidemiologie und Ätiologie: Tumorerkrankungen zeigen im Alter eine zunehmende Prävalenz. Als Gründe dafür werden gegenwärtig eine lange Tumorentwicklungsphase sowie eine altersassoziierte Abnahme der DNA-Reparaturmechanismen und eine Einschränkung der Immunkompetenz vor allem auf zellulärer Ebene diskutiert.

Die allgemeine Annahme, dass Tumorerkrankungen im Alter weniger aggressiv und langsamer wachsend sind, ist ein weitverbreiteter Irrtum. Tatsächlich gibt es Tumorerkrankungen, wie das Mammakarzinom, die mit einer altersassoziierten Minderung der Tumoraggressivität einhergehen. So finden sich bei älteren Mammakarzinom-Patientinnen oft günstigere histologische Typen, eine höhere Hormonrezeptorexpression und seltener Metastasen. Hingegen verläuft die Hodgkin-Erkrankung im Alter wesentlich aggressiver als bei jüngeren Patienten und weist auch einen ungünstigeren histologischen Befund auf. Auch akute Leukämien verlaufen im Alter schwerer als bei jüngeren Patienten. Als Grund dafür wird eine vermehrte Expression des Multi-Drug-Resistance-Gens diskutiert, was zu einem schlechteren Ansprechen auf chemotherapeutische Maßnahmen führt.

Therapie: Alter ist grundsätzlich kein Grund, einem Tumorpatienten eine entsprechende Therapie vorzuenthalten. Um den individuellen Ressourcen des therapiewilligen Patienten gerecht werden zu können, ist ein multidimensionales geriatrisches Assessment unabdingbar. Auf diese Weise kann ein **individuelles Therapieschema** auf den Patienten zugeschnitten werden, welches je nach Tumorentität und physiologischen Voraussetzungen des Patienten alle Möglichkeiten tumortherapeutischer Maßnahmen miteinschließen kann (Chemotherapie, Hormontherapie, Antikörpertherapie, Bestrahlung, Chirurgie). Einschränkend ist jedoch die Tatsache, dass für die meisten Tumorerkrankungen im Alter keine wissenschaftlichen Studien unter Einschluss älterer Patienten existieren. Demzufolge fehlen für die meisten Tumorentitäten auch klare Richtlinien für die Behandlung geriatrischer Tumorpatienten. Ausnahmen bilden die Richtlinien zur Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie sowie die Richtlinien zur Therapie des multiplen Myeloms.

4.10 Infektionen

Im Alter besteht eine erhöhte Neigung zu Infektionskrankheiten, welche auf einer altersphysiologischen **Verminderung der Immunabwehr** beruht. Diese ist zum einen bedingt durch einen zunehmenden Funktionsverlust adulter Stammzellen und zum anderen durch Komorbiditäten und Eiweißmangel.

Zu den häufigen Infektionserkrankungen im Alter gehören die **Lungenentzündung** (ambulant erworben, nosokomial oder aspirationsbedingt), die Infektionen der **unteren Harnwege**, die **Influenza**, die **Endokarditis** und die **Osteomyelitis**.

Beim **Fieber unklarer Genese** (FUO) finden sich in 35 % der Fälle ursächlich Infektionen, in 28 % eine rheumatische Erkrankung und in rund 20 % ein Malignom. Bei 10 % der Fälle lässt sich keine Ursache eruieren.

4.11 Polyarthrose

Aufgrund ihres chronisch-degenerativen Charakters gehört die Polyarthrose mit zu den Erkrankungen des Alters. Für die Geriatrie spielt sie in 2-facher Hinsicht eine wesentliche Rolle: Zum einen ist sie in den meisten Fällen mit einem **chronischen Schmerzsyndrom** assoziiert, welches über Schonhaltungen und Bewegungsmeidung zu einem **Immobilitätssyndrom** führen kann. Aus diesem Grund ist eine adäquate analgetische Einstellung einer Polyarthrose für den Mobilitätserhalt des geriatrischen Patienten von großer Relevanz. Zusätzlich stellt die Arthrose eine große **Gefahr für die Selbstständigkeit** und Alltagstauglichkeit des älteren Patienten dar, da aufgrund degenerativer Veränderungen, besonders im Bereich der großen Gelenke (Kniegelenke, Hüftgelenke), die Mobilität akut bedroht wird.

Sofern ein konservativer Therapieversuch mit **analgetischer Medikation**, **Gewichtsreduktion** und **physiothera-**

peutischem Training keine wesentliche Besserung erbringt, kann ein elektiver, operativer Eingriff mit Implantation eines **Gelenkersatzes** in Erwägung gezogen werden. Anschließend ist grundsätzlich eine geriatrisch-rehabilitative Maßnahme indiziert, um das neu geschaffene Potenzial an Mobilität für den Patienten auch voll ausschöpfen zu können.

4.12 Hüftfraktur

Hüftgelenknahe Brüche des Oberschenkelknochens zählen zu den häufigsten Verletzungen beim alten Menschen (Details zu Formen und Therapie der Hüftgelenkfrakturen s. Orthopädie S. B 278). Für die Betroffenen stellen sie eine wesentliche **einschneidende Veränderung** ihrer sozialen und qualitativen Lebenssituation dar, da neben den akutmedizinischen Problemen, wie Schmerzen, auch die traumatische Erfahrung eines Sturzerlebnisses mit der dadurch verbundenen Enttäuschung über die Stabilität des eigenen Körpers verarbeitet werden muss.

Sehr häufig haben die älteren Patienten nach Sanierung ihrer Fraktur über einen langen Zeitraum Schwierigkeiten, einen Teil ihrer alten Mobilität zurückzugewinnen, da allein die Angstkomponente ein wesentliches Hindernis darstellt. Zudem ist die Mortalität bei den betroffenen Patienten erhöht und liegt bei 5% während der Hospitalisationsphase und bei ca. 25% im darauffolgenden Jahr. Bei den 75% der Patienten, die überleben, bleibt i. d. R. eine Einschränkung der Mobilität bestehen, die sie zumindest vom Gebrauch eines Hilfsmittels abhängig macht. Ein Großteil der Patienten bleibt auch im weiteren Verlauf pflegebedürftig. Dies stellt nicht nur ein Problem für die Betroffenen dar, sondern auch für Angehörige und für das Gesundheitssystem.

Um den Grad an Pflegebedürftigkeit weitestmöglich zu reduzieren, ist eine **frühzeitige enge interdisziplinäre Kooperation** zwischen Chirurgen, Geriatern und therapeutischem Team dringend erforderlich. Neben der Akutversorgung und der folgenden Rehabilitation ist zusätzlich Augenmerk zu legen auf die Evaluation des sturzauslösenden Ereignisses (u. a. Synkopendiagnostik) sowie auf eine angemessene Thromboembolieprophylaxe mit einer möglichst weitgehenden Mobilisierung. Zusätzlich gilt es, Prädispositionsfaktoren auszuschließen, wie z. B. eine Osteoporose, bzw. ggf. eine entsprechende Therapie einzuleiten.

5 Sozialmedizinisches Management im Alter

5.1 Versorgungsstrukturen

Im Vergleich zu den angelsächsischen Ländern begann die Entwicklung geriatrischer Versorgungsstrukturen in Deutschland verhältnismäßig spät: In den 60er-Jahren gab es nur vereinzelt geriatrische Einrichtungen in Deutschland, 1980 wurde das Albertinen-Haus in Hamburg als erste derartige Einrichtung mit Bundesmitteln gefördert. Dennoch benötigte die stationäre Geriatrie noch einige Jahre bis zum endgültigen Durchbruch. Gefördert wurde dies u. a. durch das Gesundheitsreformgesetz von 1989 („Rehabilitation vor Pflege") und die Entscheidung des Deutschen Ärztetages 1992 zur Einrichtung des fakultativen Weiterbildungsfaches „Klinische Geriatrie".

Da die Ausarbeitung der Geriatriekonzepte landesspezifisch erfolgt, ist die geriatrische Versorgungslandschaft in Deutschland regional unterschiedlich organisiert. Folgende Versorgungsformen sind etabliert:

Akutmedizinische Versorgung im Sinne einer Krankenhausbehandlung (§§ 108 u. 109 SGB V), inklusive der sog. **geriatrischen Frührehabilitation** (sie ist seit Inkrafttreten des Sozialgesetzbuches IX im Jahr 2001 Teil der akutstationären Behandlung).

Die Zuweisung der Patienten in die Akutgeriatrie erfolgt entweder über hausärztliche Einweisung, notfallmäßige Aufnahme oder eine Direktverlegung aus einem anderen Krankenhaus.

Geriatrisch-rehabilitative Behandlung (§ 111 SGB V), relativ neu auch **ambulant** im tagesklinischen Setting. Letztere ermöglicht den fitteren Patienten einen fließenden Übergang von stationärer Betreuung zurück in das häusliche Alltagsleben.

Eine ambulante oder stationäre geriatrische Rehabilitationsmaßnahme bedarf vor Antritt einer **Kostenübernahmeerklärung** durch den Kostenträger. Der **Antrag** kann durch den behandelnden Hausarzt oder den behandelnden Stationsarzt beim Kostenträger direkt gestellt werden. Die dafür notwendigen Anmeldebögen müssen so ausgefüllt sein, dass sie nachvollziehbare Angaben zu Rehabilitationsgrund und Rehabilitationszielen darlegen.

5.2 Geriatrische Rehabilitation

MERKE Ziel geriatrischer Rehabilitationsmaßnahmen sind Erkennen und Fördern von individuellen Ressourcen auf motorischer, kognitiver, psychischer und sozialer Ebene.

Den betroffenen älteren Patienten soll dadurch eine Rückkehr in ihr Alltagsleben mit größtmöglicher Selbstständigkeit und Unabhängigkeit von Fremdhilfen ermöglicht werden.

Voraussetzungen: Die Voraussetzungen für den Zugang zu einer geriatrischen Rehabilitation sind die gleichen wie bei jeder anderen Rehabilitationsmaßnahme (s. Rehabilitation S. 747):
- Rehabilitationsbedarf

- Rehabilitationsfähigkeit und -motivation und
- das Vorhandensein einer positiven Rehabilitationsprognose.

Rehabilitationsbedarf ist dann gegeben, wenn der Patient in der Ausübung seiner Selbstständigkeit im Alltag eingeschränkt ist und Grundverrichtungen wie selbstständiges Essen und Trinken, Körperpflege, Mobilität, Kommunikation sowie Pflege und Inanspruchnahme eines sozialen Netzwerkes nicht mehr bewältigen kann.

Rehabilitationsfähigkeit setzt eine ausreichende kognitive und motorische Kompetenz voraus, die dem Patienten ermöglicht, an den rehabilitativen Maßnahmen teilzunehmen.

Rehabilitationsmotivation ist selbsterklärend und setzt eine positive Einstellung des Patienten hinsichtlich rehabilitativer Maßnahmen voraus.

Die **Rehabilitationsprognose** ist die medizinisch begründete Wahrscheinlichkeit, dass eine Rehabilitationsleistung die gewünschten Verbesserungen in der zur Verfügung stehenden Zeit auch erzielt. Eine wichtige Grundlage hierfür ist das **Rehabilitationspotenzial** des Patienten, also das theoretisch erreichbare Ergebnis.

Rehabilitationsziele: Das Erreichbare wird festgelegt in sog. Rehabilitationszielen, die konkret formuliert werden müssen, damit eine gezielte Therapie möglich ist. Beispiele für **alltagsrelevante Rehabilitationsziele** sind z. B. das Erreichen von Selbstständigkeit bei der Durchführung von Transfers aus dem Bett in den Stuhl und umgekehrt, Steh- und Gehfähigkeit mit und ohne Hilfsmittel, Kommunikationsfähigkeit trotz Aphasie (z. B. Erarbeiten eines Kommunikationskataloges), Selbstständigkeit bei Körperpflege und An- und Auskleiden oder Schluckfähigkeit von Nahrung unterschiedlicher Konsistenzen bei dem Vorliegen einer Dysphagie.

Indikationen für geriatrische Rehabilitation: Vor diesem Hintergrund zeichnen sich folgende Indikationen für eine geriatrische Rehabilitation ab: Zustand nach akutem Schlaganfall, Zustand nach Frakturen, insbesondere nach Sturzereignissen, Folgeerkrankungen im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus (z. B. Zustand nach Amputation), protrahierter Krankheitsverlauf mit verzögerter Rekonvaleszenz nach intensivmedizinischer oder operativer Intervention sowie neurologische Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson.

Die Schwierigkeit für den antragstellenden Arzt besteht darin einzuschätzen, ab wann ein Patient für eine geriatrische Rehabilitation geeignet ist bzw. besser einer akutgeriatrischen Behandlung zugeführt wird. Bis heute gibt es für diese Unterscheidung nur orientierende Hinweise, und im Individualfall muss die aufnehmende Klinik die Entscheidung aus der Aufnahmesituation heraus treffen.

5.3 Pflegebedürftigkeit

DEFINITION Pflegebedürftig ist, wer aufgrund einer körperlichen, geistigen oder seelischen Krankheit oder Behinderungen bei Tätigkeiten im Ablauf des täglichen Lebens auf Dauer (mindestens aber für 6 Monate) in erheblichem Maß auf Hilfe angewiesen ist.

Schwerpflegebedürftigkeit: Eine Person, die auf Dauer ohne fremde Hilfe in nahezu allen Bereichen des täglichen Lebens hilflos ist, gilt als schwerpflegebedürftig.

Hierbei wird unterschieden:

- Pflegestufe I: täglicher Zeitaufwand mind. 90 min (hierbei Grundpflege mind. 45 min).
- Pflegestufe II: täglicher Zeitaufwand mind. 3 h (hierbei Grundpflege mind. 2 h).
- Pflegestufe III: täglicher Zeitaufwand mind. 5 h (hierbei Grundpflege mind. 4 h).

Die Feststellung der Pflegebedürftigkeit erfolgt auf **Antrag** des Pflegebedürftigen (ggf. repräsentiert durch Angehörige oder Bevollmächtigte) bei der **zuständigen Pflegekasse** und wird durch den **Medizinischen Dienst der Krankenversicherungen** ausgeführt. Zur Einstufung begutachtet eine Pflegekraft oder ein Arzt den betroffenen Patienten und schätzt das Ausmaß an Hilfe ab, die der Patient bei der Grundpflege und der hauswirtschaftlichen Versorgung benötigt. Die Schwerpflegebedürftigkeit muss vom Hausarzt vor der Antragstellung überprüft werden. Die Einschätzung betrifft den Bereich der Mobilität und Motorik (Aufstehen, Gehen, Stehen, Treppensteigen), den Bereich der Ernährung (Nahrungszubereitung und Nahrungsaufnahme), die hygienischen Maßnahmen (Körperpflege und Reinigung der Wohnung), die Kommunikation (Sprechen, Sehen, Hören) und die Orientierungseigenschaften des Patienten (zeitlich, örtlich, Psyche, Antrieb).

Je nach Einstufung hat der Patient Anspruch auf unterschiedlich hohe Zuschüsse durch die Pflegeversicherung. Weitere Leistungen umfassen die (teilweise) Kostenübernahme z. B. für Kurzzeitpflege, vollstationäre Pflege, Pflegehilfsmittel, Seniorenheime oder betreutes Wohnen.

35 Palliativmedizin

Gerhild Becker, Karin Jaroslawski, Carola Xander



1 Grundlagen der Palliativmedizin

1.1 Bedeutung und Entwicklung der Palliativmedizin

Neue Therapie- und Betreuungskonzepte, die aus der internationalen Hospizbewegung hervorgegangen sind, haben als Palliativmedizin Eingang in die Schulmedizin gefunden. Während die moderne Medizin in erster Linie kurativ orientiert, d. h. auf Heilung ausgerichtet ist, hat die Palliativmedizin (abgeleitet von lat. palliare, mit einem Mantel bedecken) das **Ziel, Patienten mit unheilbaren Erkrankungen vor physischem und psychischem Leiden zu schützen**: Wenn wir schon die Wolken nicht wegschieben, d. h. die Erkrankung nicht heilen können, so können wir doch dem Patienten einen schützenden Mantel anbieten.

Medizinischer und gesellschaftlicher Hintergrund: Die Wurzeln der Palliativmedizin finden sich schon in der Hospizbewegung des Mittelalters (lat. hospitium bedeutet Gastfreundschaft und Herberge). Parallel zur Entwicklung der naturwissenschaftlichen Therapieansätze der modernen Medizin seit dem 19. Jahrhundert geriet die begleitende und umsorgende Funktion des Arztes zunehmend in den Hintergrund. Die Orientierung der Medizin am kurativen Paradigma mit der Zentrierung auf die Suche und Beseitigung von Krankheitsursachen hat einen beeindruckenden Zuwachs an therapeutischen Maßnahmen und lebensverlängernden Optionen hervorgebracht. Bei unheilbaren und weiter fortschreitenden Krankheiten jedoch gelangt dieses Modell an seine Grenzen. Ersatzstrategien für den Fall, dass das Ziel der Kuration nicht erreicht werden kann, sind nicht definiert, sodass die Thematik von Sterben, Tod und Trauer in der modernen Medizin zunehmend verdrängt und der Tod als Misserfolg therapeutischer Bemühungen definiert und damit teilweise als Niederlage tabuisiert wurde. Die englische Ärztin Dame Cicely Saunders führte daher die Tradition der Sterbebegleitung in Hospizen mit den Erkenntnissen der modernen Medizin zusammen und eröffnete 1967 das St. Christopher's Hospice in London. Von dort aus entstand eine weltweite Entwicklung von hospizlichen und palliativmedizinischen Einrichtungen, zunächst besonders in den angloamerikanischen Ländern, zunehmend aber auch in den übrigen westlichen Ländern wie auch in Deutschland.

Bedarf an Palliativmedizin: Der Bedarf an palliativmedizinischen Betreuungskonzepten ist **hoch**. In der Bundesrepublik sterben jährlich ca. 880000 Menschen, etwa 220000 davon an den Folgen einer Tumorerkrankung. Trotz immenser Bemühungen können in den westlichen Ländern durch primäre chirurgische, strahlentherapeutische oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren nur 40–50 % der Tumorpatienten geheilt werden. Andererseits beträgt die mediane Überlebenszeit auch nach der Metastasierung bzw. dem Lokalrezidiv durchschnittlich 17 Monate, d. h. die Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumorleiden leben in der unheilbaren Krankheitssituation aufgrund des Fortschrittes der modernen Medizin immer länger und benötigen eine adäquate Betreuung in dieser Zeit. Bei 400000 Neuerkrankungen an Krebs pro Jahr und inkurablen Erkrankungsrezidiven bei ca. 15 % der primärbehandelten Patienten benötigen in Deutschland allein mehr als 200000 Tumorpatienten jährlich eine palliativmedizinische Behandlung. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung wird für die westeuropäischen Länder eine weitere Zunahme der Karzinominzidenz prognostiziert. Zusätzlich wird die Zahl älterer Patienten im Endstadium des Organversagens steigen. Der Bedarf an palliativmedizinischen Betreuungskonzepten wird daher **weiter zunehmen** und die Weltgesundheitsorganisation WHO räumt deshalb der Palliativmedizin höchste Priorität ein.

Palliativmedizinisch betreute Patienten: Überwiegend werden in palliativmedizinischen Einrichtungen **Tumorpatienten** betreut, definitionsgemäß ist die Palliativmedizin aber nicht auf die Behandlung von Patienten mit unheilbaren Tumorerkrankungen beschränkt. Sie widmet sich auch Patienten mit AIDS, neurologischen Erkrankungen oder Patienten im Endstadium des Organversagens wie terminaler kardialer, renaler oder respiratorischer Insuffizienz. Grundsätzlich soll eine palliativmedizinische Betreuung **für alle Patienten mit einer unheilbaren und zum Tode führenden Erkrankung** gewährleistet werden, und zwar horizontal in allen medizinischen Fachbereichen und vertikal für alle Altersstufen vom neugeborenen bis zum alten Menschen. Dabei bezieht sich Palliativmedizin nicht nur auf die letzten Lebenstage. Viele Patienten werden über Wochen und Monate palliativmedizinisch betreut.

1.2 Aufgaben und Ziele der Palliativmedizin

DEFINITION Nach der aktuellen Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO wird Palliative Care verstanden als „Ansatz zur **Verbesserung der Lebensqualität** von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankungen einhergehen, und zwar durch **Vorbeugen** und **Lindern** von Leiden, durch **frühzeitiges Erkennen**, Einschätzen und **Behandeln** von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, seelischer, sozialer oder spiritueller Natur" (WHO, 2002).

Dabei versteht sich die Palliativmedizin nicht als Gegensatz, sondern als **komplementäre Ergänzung** zu der auf Heilung ausgerichteten Medizin. Ein wesentlicher konzeptioneller Unterschied zu den meisten anderen medizinischen Disziplinen besteht darin, dass die Betreuung des Patienten und seiner Angehörigen nicht nur überwiegend durch die ärztliche Berufsgruppe bestimmt wird. Sie erfolgt durch ein **multiprofessionelles Behandlungsteam** von Ärzten, Pflegekräften, Angehörigen weiterer Heilberufe wie z.B. Physiotherapeuten, aber auch von Psychologen, Sozialarbeitern und Seelsorgern. Dabei arbeitet nicht jede Berufsgruppe für sich allein, sondern die palliativmedizinische Betreuung erfolgt **als integratives Behandlungskonzept**, in dem für die Behandlung und Betreuung des Patienten und seiner Zugehörigen ein interdisziplinäres Vorgehen zugrunde gelegt wird, in dem Faktoren auf allen wichtigen Ebenen – auf der physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Ebene – gleichermaßen berücksichtigt werden.

In regelhaften interdisziplinären Teamsitzungen wird für den jeweiligen Patienten ein individuelles Betreuungskonzept im Dialog zwischen allen beteiligten Berufsgruppen erarbeitet und anschließend umgesetzt. Gemäß der WHO-Definition sollen dabei nicht nur die **Bedürfnisse des Patienten**, sondern **auch seiner Zugehörigen** (Angehörige oder nichtverwandte betreuende Freunde etc.), d. h. die gesamte **„unit of care"**, berücksichtigt werden. Ein wichtiger Bestandteil der Betreuung auf Palliativstationen und in Hospizen ist dabei auch die Tätigkeit ehrenamtlicher Helfer. Das Spektrum möglicher Aufgaben ist groß und reicht von lebenspraktischer Alltagsunterstützung bis hin zur freundschaftlichen Begleitung des Patienten und seiner Zugehörigen.

1.2.1 Definitionen und Begriffe

Während im englischen Sprachraum der Ausdruck **„Palliative Care"** verwendet wird, der nicht nur die ärztliche Berufsgruppe, sondern auch die übrigen den Patienten und seine Angehörigen umsorgenden Berufsgruppen im multidisziplinären Behandlungsteam umfasst, hat sich im deutschen Sprachgebrauch der Begriff **„Palliativmedizin"** etabliert, der aber ebenso wie der Terminus Palliative Care auch die nichtmedizinischen Berufsgruppen umfasst.

Dabei ist jedoch der Begriff „Palliativmedizin" als umfassendes Betreuungskonzept zu unterscheiden von dem Begriff **„palliative Therapie"**. Unter „Palliativtherapie" versteht man die Behandlung von nicht kurativ zu behandelnden Erkrankungen (z. B. durch Chemotherapie oder Bestrahlung) und den Versuch, Einfluss auf das Tumorwachstum zu nehmen und dadurch das Leben eines unheilbar an Krebs erkrankten Patienten zu verlängern.

Dabei schließt die palliativmedizinische Betreuung eine palliative Therapie nicht grundsätzlich aus, aber das Ziel der Palliativmedizin ist in erster Linie die Lebensqualität, während eine palliative Therapie in der Regel die Lebensverlängerung zum Ziel hat. Diese unterschiedlichen Ausrichtungen spiegeln sich auch in den Begriffen

- **krankheitsorientierte** Behandlung für die Palliativtherapie und
- **symptomorientierte** Behandlung für die Palliativmedizin.

1.2.2 Organisationsformen

In Deutschland ist ein Zweisäulenmodell von Hospiz- und Palliatividee nebeneinander entstanden.

Hospizinitiativen: Sie betreuen schwerkranke und sterbende Menschen ambulant oder in stationären Hospizen. Dabei ist der Hospizpatient idealerweise medizinisch stabil, und der Schwerpunkt liegt auf der qualifizierten pflegenden und begleitenden Zuwendung. Das **stationäre Hospiz** ist ein Betreuungsangebot für schwerkranke Menschen mit einer begrenzten Lebenserwartung, die nicht zu Hause versorgt werden können, aber keine Krankenhausbehandlung benötigen. Dabei erfolgt die medizinische Betreuung überwiegend durch den Hausarzt; stationäre Hospize bieten in Deutschland in der Regel keine kontinuierliche ärztliche Präsenz.

Palliativstationen: Die ebenfalls der Hospizidee verpflichteten Palliativstationen hingegen sind immer an ein Krankenhaus angeschlossen. Aufgenommen werden **unheilbar Kranke**, die wegen der Schwere und Komplexität ihrer Symptome einer **spezialisierten Klinikbehandlung** bedürfen und bei denen eine **stationäre Behandlung notwendig** ist. Ziel der Behandlung ist eine Stabilisierung der Gesamtsituation des Patienten, die eine **Entlassung in die ambulante Betreuung** ermöglicht. Auf einer Palliativstation steht dafür das gesamte Behandlungsrepertoire eines Akutkrankenhauses zur Verfügung. Sofern sich der Patient in einem präfinalen Stadium befindet, soll ein „gutes Sterben" auch unter den Bedingungen eines Krankenhauses ermöglicht werden.

Palliativmedizinische Konsiliardienste: Durch interdisziplinäre palliativmedizinische Konsiliardienste können Ziele und Inhalte einer **qualifizierten Palliativbetreuung auch außerhalb von Palliativstationen** umgesetzt werden, sodass auch jene Patienten eine adäquate Schmerztherapie, Symptomkontrolle und psychosoziale Betreuung erhalten, die nicht in eine Palliativstation aufgenommen werden müssen oder können. Darüber hinaus bringen palliativmedizinische Konsiliardienste ihre Erfahrungen im Umgang mit unheilbar kranken und sterbenden Menschen ein in den Regelbetrieb eines Krankenhauses und bieten Fortbildungs- und **Beratungsmöglichkeiten** für primärversorgende niedergelassene Ärzte und Klinikärzte. Mit vergleichsweise geringen Ressourcen wird so ein hoher Wirkungsgrad erreicht.

Die Gewährleistung einer ambulanten Versorgung nach Möglichkeit auch in der terminalen Phase einer unheilbaren Erkrankung hat Priorität; der Grundsatz **„ambulant vor stationär"** gilt auch und gerade in der Palliativmedizin. Deswegen kann und soll Palliativmedizin nicht nur von spezialisierten Palliativmedizinern, sondern auch

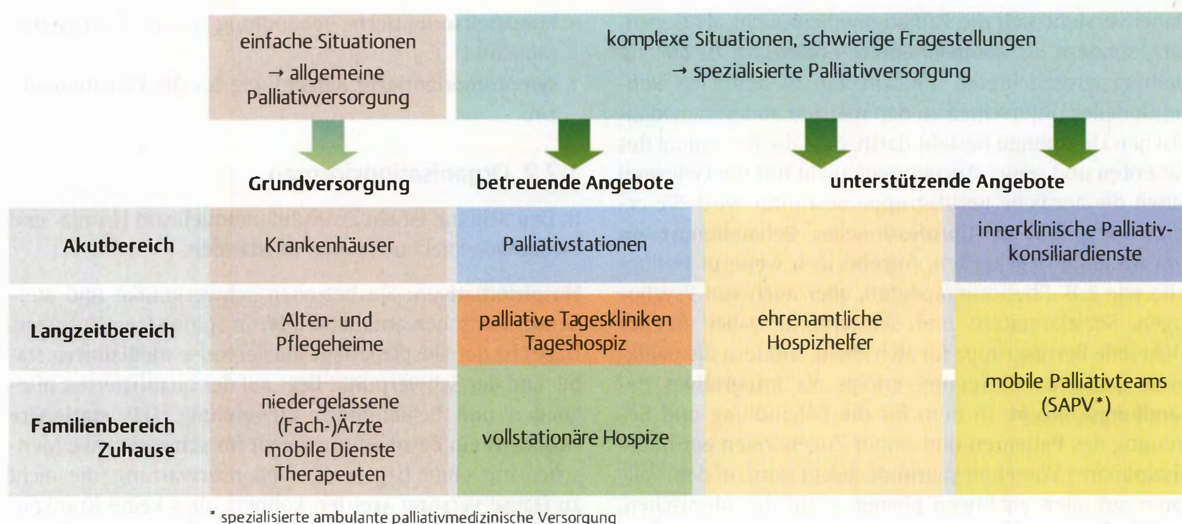


Abb. 1.1 **Palliativmedizinische Versorgungs- und Organisationsstrukturen.** [nach: ÖBIG 2006]

von anderen Ärzten wie z. B. vom betreuenden Hausarzt praktiziert werden.

Daher muss unterschieden werden zwischen der **allgemeinen und der spezialisierten palliativmedizinischen Versorgung**. Während die allgemeine palliativmedizinische Betreuung von unheilbar kranken Patienten durch jeden Klinikarzt und niedergelassenen (Haus-)arzt erfolgen sollte, erfolgt die spezialisierte palliativmedizinische Betreuung von Patienten und ihren Angehörigen auf Palliativstationen und in Hospizen durch palliativmedizinische Konsiliardienste für alle Krankenhausstationen sowie im ambulanten Bereich durch multiprofessionelle Behandlungsteams, die im Rahmen der sog. spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) eine palliativmedizinische Betreuung in der häuslichen Umgebung des Patienten oder in Alten- und Pflegeheimen gewährleisten (**Abb. 1.1**).

1.3 Das palliativmedizinische Setting – Besonderheiten und Herausforderungen

1.3.1 Der palliativmedizinische Patient

Patienten, die in der Palliativmedizin betreut werden, sind i. d. R. nicht alt, abgeklärt und lebenssatt, sondern es sind häufig Patienten, die durch eine schwere Erkrankung mitten aus ihrem Leben herausgerissen und damit konfrontiert sind, dass sie ihre für ihr Leben bisher gesetzten Ziele so nicht mehr erreichen können, sondern sich mit dem bevorstehenden Ende ihres Lebens auseinandersetzen müssen. Neben den mit der Erkrankung häufig einhergehenden körperlichen Symptomen und Schmerzen werden in dieser Situation oft auch psychosoziale Probleme und Fragestellungen akut, verbunden mit emotionalen Schmerzen und existenziellen Sinnfragen.

1.3.2 Familie und Zugehörige

Krankheit und Sterben schließen die Familie ein. In ihrer Definition von Palliative Care 2002 benennt die WHO die Betreuung der **Zugehörigen (= alle dem Patienten nahestehenden Personen)** vor und nach dem Tod eines Patienten ausdrücklich als Aufgabe im Rahmen der palliativmedizinischen Behandlung. Dahinter verbirgt sich der (systemische) Ansatz, Patienten nicht als Solisten zu betrachten, sondern als **Teil dynamischer Beziehungssysteme** miteinander verbundener Menschen, die wechselseitig aufeinander reagieren und sich gegenseitig in ihrem Erleben und Handeln beeinflussen. Solche sozialen Systeme sind in erster Linie die eigene Familie, die Herkunftsfamilie, aber auch das Berufssystem, das Freizeitsystem, u. a. m.

Eine zum Tode führende Erkrankung eines Familienmitgliedes **betrifft das Leben aller Familienmitglieder** und gefährdet die Integrität und das Funktionieren des Familiensystems. Die Erkrankung und Behandlung eines Familienmitglieds erzeugen Veränderungen der gewohnten Familienstruktur, stellen die Rollenverteilung in Frage, erfordern von der Familie Flexibilität und Bereitschaft, eingefahrene Regeln und Beziehungsmuster zu verändern. Krankheit wird zum Familienmitglied. Sich dem Prozess von Krankheit und Sterben zu stellen, bedeutet für alle betroffenen Menschen eine existenzielle Herausforderung. Dies gilt auch für erweiterte Familiensysteme. Sterben ist Lebensende für den Sterbenden und krisenhafter Lebensübergang für die überlebenden Menschen (nach Rechenberg-Winter).

1.3.3 Das multiprofessionelle Betreuungsteam

Sterben ist mehr als ein körperliches Ereignis. Durch den multi- und transdisziplinären Betreuungsansatz von Palliative Care wird die Aufmerksamkeit auf das ganze Spektrum menschlicher Bedürfnisse gerichtet. Ärzte, Pflegende, Sozialarbeiter, Seelsorger, Psychotherapeuten, Kreativ-

therapeuten, Physiotherapeuten, andere Körpertherapeuten sowie Angehörige anderer Berufsgruppen und ehrenamtliche Helfer bringen im palliativmedizinischen Betreuungsteam ihre unterschiedlichen Sichtweisen und Kenntnisse ein, um eine hochwertige und komplementäre Betreuung für kranke und sterbende Patienten sowie deren An- und Zugehörige zu gewährleisten. Das Ziel des multidisziplinären Arbeitens im Team ist die **Schaffung und Erhaltung der Lebensqualität und Autonomie** für den kranken und sterbenden Menschen und seine Zughörigen.

1.3.4 Chancen und Herausforderungen

Das Besondere der palliativmedizinischen Betreuung liegt im offenen Umgang mit den im privaten und gesellschaftlichen Leben häufig tabuisierten Themen Sterben und Tod.

Für die Patienten liegt die Besonderheit darin, dass ihnen durch den häufig langen Krankheitsverlauf Zeit bleibt, sich **mit dem nahenden Tod auseinanderzusetzen**. Dabei hängt es von dem individuellen Leben und der Persönlichkeit eines Patienten ab, wie diese Zeit empfunden und genutzt und ob die Auseinandersetzung mit Leben und Sterben zur Integration der letzten Lebensphase in das Lebensganze führen kann.

Für die Betreuenden bedeutet die Konfrontation mit Sterben und Tod, dass sie immer wieder eine eigene Standortbestimmung vornehmen und eine eigene Haltung zu diesen existenziellen Themen entwickeln müssen. In dieser Auseinandersetzung kann die letzte Lebensphase für Patienten und Betreuende als Chance und Bereicherung und als Zeit besonderer Lebensintensität erfahren werden.

1.3.5 Therapeutische Prinzipien der Palliativmedizin

Im Mittelpunkt palliativmedizinischer Betreuung steht neben einer allgemeinen Hilfestellung in der Krankheitsbewältigung die kompetente Behandlung belastender Symptome mit dem Ziel eines Verbesserns bzw. Erhaltens der vorhandenen Lebensqualität.

Inhaltlich konzentriert sich die Palliativmedizin im Wesentlichen auf die kommunikativen Bedürfnisse des Patienten und seiner Zugehörigen (**Kommunikation**), auf die Linderung von Schmerzen und anderen belastenden Beschwerden (**Symptomkontrolle**), die Verbesserung bzw. Erhaltung des physischen und psychischen Zustandes des Patienten (**Rehabilitation**) sowie auf die Begleitung in der Sterbephase (**Sterbebegleitung**). Bereits durch Cicely Saunders wurden dafür bestimmte Prinzipien aufgestellt, die auch in der modernen Palliativmedizin noch Gültigkeit haben:

- Die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen **Bedürfnisse** von Patienten, Angehörigen und Behandlungsteam werden beachtet einschließlich kultureller Faktoren (ganzheitliche Ausrichtung).
- Umsetzung eines **multiprofessionellen Behandlungsansatzes** und Integration von ehrenamtlichen Helfern in das Betreuungskonzept.
- Die Behandelnden aller Berufsgruppen müssen über einen profunden **fachlichen Sachverstand** und ausgeprägte diagnostische Fähigkeiten verfügen.
- Die **Bedürfnisse der gesamten „unit of care“**, d. h. des Patienten und seiner Zugehörigen, werden beachtet (systemischer Ansatz).
- Die Betreuung des Patienten erfolgt bis zu seinem Tod. Den Bedürfnissen der Zugehörigen sollte **über den Tod des Patienten hinaus** auch in der sich anschließenden Trauerphase entsprochen werden.
- Mehrdimensionale Beurteilung der jeweiligen Situation des individuellen Patienten und Angebot einer hochqualifizierten Betreuung.
- **Ziel** der Therapie ist die **Lebensqualität des Patienten.**
- Konstante **menschliche Zuwendung** ist unverzichtbarer Teil der Betreuung. Sie tritt in den Vordergrund, während das medizinisch und technisch theoretisch Machbare nur dann angewandt wird, wenn es auch der Lebensqualität des Patienten dient. Es gilt der Grundsatz „high person, low technology“.
- Der **Tod** wird verstanden **als integraler Bestandteil des Lebens**, er soll weder beschleunigt noch hinausgezögert werden.
- **Aktive Sterbehilfe** wird strikt **abgelehnt**.
- Palliativmedizin umfasst neben einer adäquaten Betreuung auch eine **kontinuierliche Forschung** sowie fortlaufende **Dokumentation** und **Evaluation** der Behandlungsergebnisse.
- Aus-, Fort- und **Weiterbildung** aller im Bereich der Palliativmedizin tätigen Berufsgruppen sowie der ehrenamtlichen Helfer ist ein unabdingbarer Bestandteil des palliativmedizinischen Konzeptes.

2 Zentrale Handlungsdomänen in der Palliativmedizin

2.1 Schmerztherapie

Die meisten Tumorpatienten leiden v. a. im Spätstadium ihrer Erkrankung unter Schmerzen, die ihre Lebensqualität deutlich reduzieren. Tumorschmerzen, ihre Ursachen und Therapiemöglichkeiten werden im Kap. Anästhesie (S. B 71) besprochen. In der Palliativmedizin gelten die Prinzipien der allgemeinen Schmerztherapie und im Speziellen die Grundsätze der WHO zur Tumorschmerztherapie (s. Anästhesie S. B 72). Grundsätzlich gilt:

- möglichst einfache Schmerztherapie
- regelmäßige Einnahme nach festem Schema
- individuelle Dosierung und kontrollierte Dosisanpassung
- antizipatorische Gabe der Analgetika (regelmäßig, nicht erst wenn Schmerzen auftreten)
- Prophylaxe von Nebenwirkungen (v. a. Übelkeit und Obstipation)
- Behandlung der Durchbruchschmerzen: schnell wirksame Reservemedikamente (Opioide) werden für trotz regelmäßiger Dauertherapie gelegentlich zusätzlich auftretenden Schmerz bedarfsweise gegeben.

MERKE Bei akuten Schmerzen steht die Therapie der Schmerzen vor der weiteren Diagnostik!

Tumorerkrankungen in fortgeschrittenem Stadium gehen einerseits häufig mit einer raschen Krankheitsdynamik, unterschiedlichen Symptomenkomplexen und einer schnellen Änderung der Symptome einher, andererseits besteht oft der Wunsch, möglichst wenig Zeit in der Klinik zu verbringen. Daraus resultieren spezielle Anforderungen auch an die Schmerztherapie:

- vorausschauend: Einbeziehung möglicher sich entwickelnder Komplikationen in die Wahl der Arzneiform (z. B. wenn ein Ileus erwartet wird)
- Beginn häufig mit stark wirksamem Opioid (ohne Umweg über WHO Stufe II)
- Opioid kombiniert mit Nicht-Opioid Metamizol, seltener Paracetamol
- NSAR werden seltener verwendet, da nicht zur Langzeiteinnahme geeignet
- häufig Einsatz von Steroiden als Co-Analgetika
- Einsatz von PCA-Pumpen, häufig auch subkutan appliziert (für eine häusliche Versorgung ohne intravenösen Zugang).

Der Begriff **„total pain"** (**Abb. 2.1**) beschreibt ein Modell, das den Schmerz als komplexes Erleben eines einzigartigen Menschen in einer extremen Lebenssituation (Belastungssituation) verstehen lässt, im Gegensatz zum einfachen Erklärungsmodell des Ursache-Wirkungs-Prinzips. Kranke Menschen leiden nicht nur unter körperlichen Schmerzen, sondern an ihrer gesamten durch die Erkrankung bedingten Lebenssituation: Hinzu kommt die Angst vor der Zukunft, dem Sterben und dem Tod. Starke physische Schmerzen können diese Angst verstärken. Auf diese Weise entsteht ein Circulus vitiosus, der weiter zu Sinnverlust, Hoffnungslosigkeit und Depression und dadurch zur weiteren Schmerzverstärkung führen kann. Eine Schmerztherapie kann deshalb nur in dem Maße gut sein, in dem sie auch die psychischen, sozialen und spirituellen Aspekte in die Behandlung mit einbezieht.

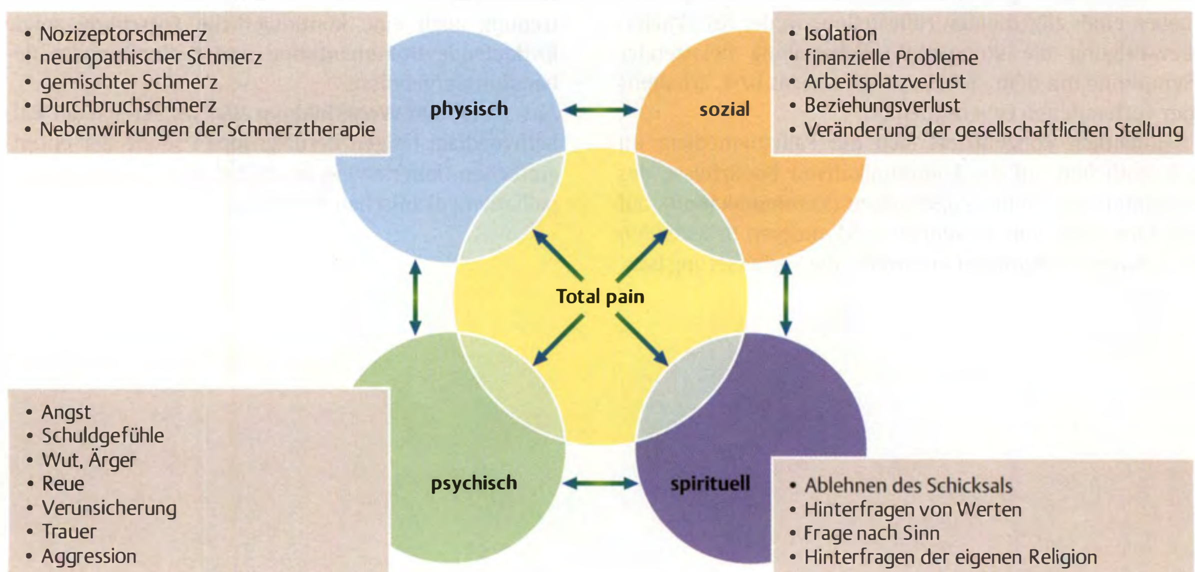


Abb. 2.1 Total pain.

2.2 Symptommanagement

DEFINITION Ein Symptom ist das, was der Patient als solches beschreibt. Das bedeutet, ein Symptom ist zunächst die **subjektive Beschreibung einer Befindlichkeit**, die durch Außenstehende u. U. nicht oder nur teilweise objektiviert werden kann, die aber dennoch ernst genommen werden muss.

Patienten, die im Kontext der Palliativmedizin behandelt werden, leiden neben den Schmerzen häufig gleichzeitig an zahlreichen anderen Symptomen. Wie auch beim Schmerz gilt: je besser deren Ursache verstanden wird, desto besser gelingt auch die Behandlung.

Die Symptombehandlung in der Palliativmedizin folgt ähnlichen Prinzipien wie die Schmerztherapie. Entscheidend für die Einleitung einer (auch nur symptomatischen) Therapie sind der Leidensdruck des Patienten und dessen Therapiewunsch. Das bedeutet auch, wenn ein Symptom den Patienten nicht belastet, muss dieses nicht zwangsläufig behandelt werden.

Analog zur Schmerztherapie ist zu berücksichtigen, dass kein Symptom isoliert betrachtet werden kann, sondern dass viele verschiedene Einflussfaktoren die Ausprägung des Symptoms und die Belastung durch dieses beeinflussen können. In diesem Zusammenhang hat sich analog zum Modell „total pain" das Modell des **„total symptom"** geprägt.

Entscheidend ist die Formulierung eines **Therapiezieles**. Nicht in jedem Fall ist die vollständige Symptomfreiheit realistisch. Häufig wird deshalb zunächst eine Symptomverbesserung angestrebt. Zur Einschätzung der Symptomintensität können die Skalen, die auch für die Schmerzerfassung Einsatz finden, verwendet werden (Näheres s. Anästhesie S. B 72). Die therapeutischen Möglichkeiten zur Symptomkontrolle sind in **Abb. 2.2** dargestellt.

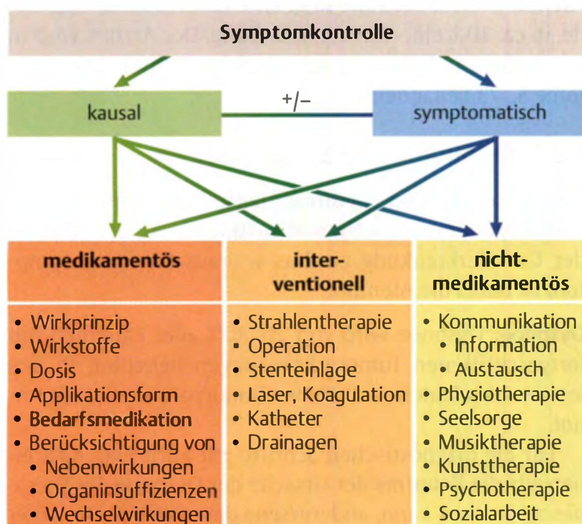


Abb. 2.2 Möglichkeiten zur Symptomkontrolle.

2.2.1 Überlegungen zum therapeutischen Vorgehen

Die Frage, ob eine kausale, aber vielleicht belastende Diagnostik und Therapie eingeleitet wird oder ob der Schwerpunkt auf alleiniger symptomatischer Behandlung liegt, stellt sich grundsätzlich in allen Bereichen der Palliativmedizin und hat einen besonderen Stellenwert bei der Behandlung der Dyspnoe (S. 682). Hilfreich kann es sein, eine Prognoseeinschätzung für den Patienten aufgrund des Verlaufs der Grunderkrankung vorzunehmen:

- **Rehabilitationsphase** (geschätzte Lebenszeit mehrere Monate): reversible Ursachen werden behandelt (u. a. Strahlen-, Chemotherapie)
- **Terminalphase** (geschätzte Lebenszeit mehrere Wochen): reversible Ursachen werden behandelt (z. B. Ergusspunktionen, Drainageanlage, Diuretika)
- **Sterbephase** (geschätzte Lebenszeit Tage bis Stunden): symptomatische Therapie.

Das primäre Behandlungsziel bleibt in jeder Phase die **Symptomkontrolle**. Entscheidend ist, ob Ursachen möglicherweise reversibel sind und der Patient hinsichtlich seiner geschätzten Lebenszeit noch von der Wirkung einer Maßnahme profitiert, oder ob er nur die Belastungen durch die Behandlung zu tragen hat.

Die Kunst der Behandlung besteht darin, jeweils einen für den Patienten individuellen Behandlungsweg zwischen übertriebenem Aktionismus und dem vielleicht vorzeitigen Absetzen hilfreicher Therapien zu finden.

Symptomatische Therapie: Sie umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen sowie die medikamentöse Therapie. Die symptomatische Behandlung ist auch dann, wenn zusätzlich kausale Therapiestrategien zum Einsatz kommen, immer eine wesentliche Säule der optimalen Symptomkontrolle. Grundsätzlich ist zu bedenken, dass auch mehrere Symptome gleichzeitig vorliegen können. Im Folgenden wird auf die wichtigsten Symptome bei palliativmedizinischen Patienten näher eingegangen.

Die Betreuung von sterbenden Patienten stellt dabei nicht nur für die Symptomkontrolle besondere Anforderungen.

2.2.2 Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Symptome betreffen nicht nur Patienten mit Malignomen im Verdauungstrakt oder Abdomen, sondern können bei allen Patienten mit fortschreitenden unheilbaren Erkrankungen auftreten. Sie werden meist als belastend empfunden und sind daher auch behandlungsbedürftig.

Übelkeit und Erbrechen: Etwa 40–70 % aller Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen leiden an Übelkeit und/oder Erbrechen. Zu ausführliche Erläuterungen zu den Ursachen sowie zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Übelkeit und Erbrechen siehe Leitsymptome S. 58.

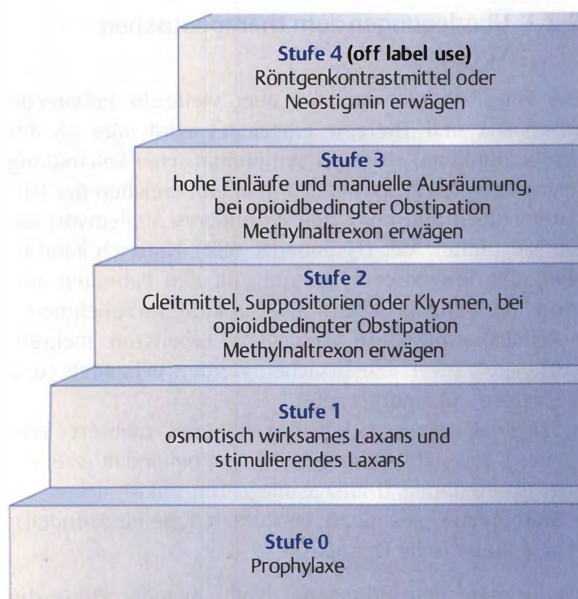


Abb. 2.3 Stufentherapie bei Obstipation.

Obstipation: Verstopfung ist ein häufiges Symptom in der Palliativmedizin, von dem bis zu 90 % der Patienten, die mit stark wirksamen Opioiden behandelt werden, betroffen sind. Für die Diagnosestellung entscheidend ist der Vergleich zu früheren Stuhlgewohnheiten. Näheres zu Ursachen, Diagnostik und Therapie s. Leitsymptome S. 62. Für die Opioid-induzierte Obstipation gilt ganz besonders: **Prophylaxe** ist die beste Therapie. Mittel der ersten Wahl dabei sind osmotische Laxanzien (z. B. Macrogol), nach Bedarf in Kombination mit stimulierenden Laxanzien (z. B. Natriumpicosulfat). **Abb. 2.3** veranschaulicht das stufenorientierte Therapieschema bei Palliativpatienten mit Obstipation.

Diarrhö: Betroffen sind etwa 10 % der Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und 50 % der Patienten mit AIDS. Näheres zum Symptom s. Leitsymptome S. 55.

Maligne intestinale Obstruktion: Betroffen sind über 40 % der Patienten mit fortgeschrittenen intraabdominellen Tumoren (v. a. Ovarial-und kolorektale Karzinome). **Ursachen** können Druck auf das Lumen von außen, eine intraluminale Verlegung oder Motilitätsstörungen (z. B. durch Tumorinfiltration, peristaltikhemmende Medikamente oder eine autonome Neuropathie) sein. Oft finden sich kombinierte Ursachen, also eine Obstruktion mit gleichzeitiger Motilitätsstörung.

Bei der **inkompletten Obstruktion** ist die Passage noch möglich (noch kleine Stuhlmengen), bei **kompletter Obstruktion** ist das Lumen vollständig verlegt (kein Stuhl mehr, keine Winde). Der Dünndarm ist doppelt so häufig betroffen wie der Dickdarm.

Die Symptome sind je nach Lokalisation der Obstruktion von unterschiedlicher Intensität und bestehen aus Übelkeit und **Erbrechen**, **Schmerzen** und **Obstipation** mit Stuhlverhalt. Näheres s. Chirurgie S. B 116. Weitere häufige Begleitsymptome sind: Völlegefühl, Sodbrennen,

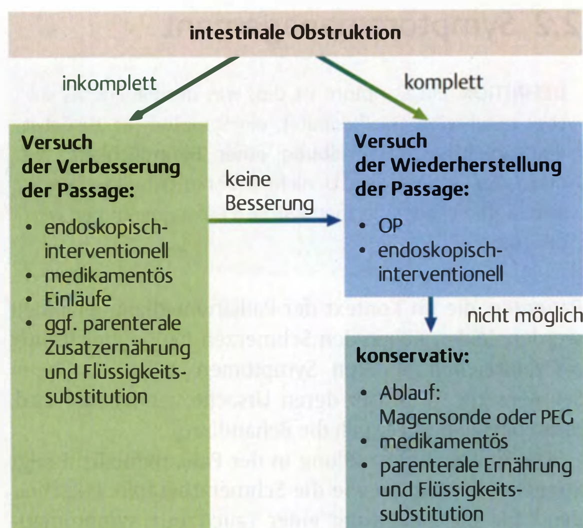


Abb. 2.4 Therapie der malignen intestinalen Obstruktion.

Schluckauf, Dyspnoe, Meteorismus, abdominelles Spannungsgefühl, Aszites.

Das therapeutische Vorgehen hängt ab von der Lokalisation und der vorhandenen Darmdurchgängigkeit (**Abb. 2.4**). Zunächst sollte bei jedem Patienten die Möglichkeit einer **operativen Therapie** geprüft werden:

- Resektion der Engstelle mit End-zu-End-Anastomose
- Bypass-Operation
- Stoma-Anlage.

Endoskopisch/interventionell kann eine Rekanalisation versucht werden (z. B. mittels Ballondilatation und Stenteinlage). Wenn keine Rekanalisation möglich ist, wird eine PEG-Sonde zum Ablauf angelegt. **Konservative Maßnahmen** umfassen die Behandlung der Symptome (z. B. stark wirksame Opioide gegen die Schmerzen), die Rehydrierung und den Elektrolytausgleich. Die Frage zur Einleitung einer parenteralen Ernährung muss unter Berücksichtigung der Gesamtsituation geklärt werden.

Aszites: In 80 % der Fälle liegt eine Leberzirrhose zugrunde, in ca. 10 % eine Tumorerkrankung. Der Aszites wird in den Kapiteln Verdauungssystem S. A 263 und Leitsymptome S. 73 behandelt.

2.2.3 Respiratorische Symptome

Symptome, die den Atemtrakt betreffen, finden sich bei Palliativpatienten häufig und nehmen mit Fortschreiten der Grunderkrankung zu. Das weitaus häufigste Symptom ist dabei die Atemnot.

Dyspnoe: Dyspnoe wird von 20–80 % aller Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen berichtet. In den letzten 24 h leiden ca. 80 % der Tumorpatienten an Atemnot.

Für die diagnostischen Schritte gilt auch hier, dass einerseits die Kenntnis der Ursache der Dyspnoe die Therapie optimieren kann, andererseits dem Patienten in einer bestimmten Erkrankungsphase nicht jedes diagnostische



Abb. 2.5 **Wirkung der Opioide bei Atemnot.**

Verfahren zugemutet werden kann. Dies gilt es jeweils im Einzelfall gegeneinander abzuwägen. Für Weiteres zum diagnostischen Vorgehen s. Leitsymptome S. 42.

Therapie: Neben allgemeinen Maßnahmen (Frischluftzufuhr, Oberkörper hochlagern, den Patienten beruhigen, Atemtherapie und Entspannungsverfahren) werden als **medikamentöse Basistherapie Opioide** und ggf. Benzodiazepine eingesetzt. Dabei konnte die Wirksamkeit von Opioiden in einem aktuellen Cochrane-Review nachgewiesen werden (**Abb. 2.5**), während für den Einsatz von Benzodiazepinen keine Evidenz gefunden wurde. Benzodiazepine sollten daher gezielt v. a. bei Patienten mit deutlicher Angstkomponente verordnet werden. Die weitere medikamentöse Therapie ist abhängig von der Ursache der Atemnot (z. B. Glukokortikoide zur Reduktion eines Tumorödems bei Bronchusstenosen oder Lymphangiosis carcinomatosa oder antiinflammatorisch bei Strahlenfibrose, Antibiotika bei Pneumonie, Sekretolytika zur Erleichterung des Abhustens, Anticholinergika bei terminaler Rasselatmung).

Interventionelle Behandlungsmethoden können zur Reduktion der „Tumormasse" (Strahlentherapie), zur Beseitigung tracheobronchialer Stenosen (z. B. Stenteinlage, Kryo-, Lasertherapie) oder zur Behandlung von Pleuraergüssen (s. Atmungssystem S. A 198) eingesetzt werden.

Stellenwert des Sauerstoffs: Der Nutzen einer Sauerstoffgabe bei terminal Kranken ist nicht gesichert. Ihr Einsatz sollte daher für jeden einzelnen Patienten kritisch überprüft werden. Bei einer O_2-Sättigung von < 90 % (Messung durch Pulsoxymetrie ausreichend) sollte Sauerstoff auf jeden Fall gegeben werden, bei einer Sättigung > 90 % kann die Gabe auf Wunsch des Patienten erfolgen. Der Sauerstoff wird dabei über eine fixierte Zeitperiode (z. B. 30 min) gegeben und anschließend die O_2-Sättigung durch erneute Pulsoxymetrie objektiv reevaluiert sowie die subjektive Therapiebewertung des Patienten miteinbezogen.

Pleuraerguss: Bei 30–50 % der fortgeschrittenen Tumorerkrankungen tritt ein Pleuraerguss auf, v. a. betroffen sind Patienten mit Lungen- und Mammakarzinom. Näheres zum Krankheitsbild s. Atmungssystem S. A 197.

Hämoptoe (Bluthusten): Bei Vorliegen einer entsprechenden malignen Grunderkrankung bzw. beim ersten Auftreten von Hämoptysen ist es angebracht, mit dem Patienten und dessen Angehörigen bereits über Behandlungswünsche und das Vorgehen im **Notfall mit massiver Blutung** zu sprechen und dieses ggf. schriftlich zu fixieren. Gleichzeitig sollten direkt behandelbare Ursachen ausgeschlossen werden (z. B. Pneumonie). Für weitere Differenzialdiagnosen s. Leitsymptome S. 47.

Als frühzeitige Behandlungsoptionen kommen eine Strahlentherapie oder auch die bronchoskopische Laserkoagulation infrage. Im akuten Notfall mit massiver Blutung und konsekutiver Aspiration des Blutes können diese Maßnahmen meist nicht mehr durchgeführt werden. Sollte der Patient keine der genannten Interventionen wünschen bzw. sollten diese nicht durchführbar sein, erfolgt im Notfall bei massiver Blutung ein symptomlinderndes Vorgehen:

- Ruhe bewahren
- den Patienten nicht alleine lassen
- Lagerung (Seitenlage oder Oberkörperhochlagerung)
- Sedierung zur „Abschirmung": Anxiolyse mit Benzodiazepinen, bei Dyspnoe gleichzeitig Gabe von Opioiden
- ggf. Absaugen des Blutes
- bei mäßigem Bluthusten: Inhalation mit Epinephrin.

2.2.4 Neuropsychiatrische Symptome

Verwirrtheit und Delir: Das Delir ist ein häufiges Symptom bei Palliativpatienten (ca. 30–50 %), das in den letzten Lebenswochen zunimmt (bis zu 85 %). Zu Ursachen, Klinik und Diagnostik s. Psychiatrie S. B 1007. Zum Symptom „Verwirrtheit" s. Leitsymptome S. 158. Differenzialdiagnostisch ist das Delir von der Demenz und von der Depression abzugrenzen, wobei zu beachten ist, dass die Erkrankungen auch gemeinsam auftreten können (s. Psychiatrie S. B 995).

Das akute Delir ist einer der **palliativmedizinischen Notfälle.** Die **Behandlung** sollte frühzeitig beginnen, denn es ist mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert, andererseits ist das Delir in ca. 50 % der Fälle reversibel.

- Beseitigung der Ursachen
- Ruhe schaffen, Betreuungskonstanz, personeller Beistand
- medikamentöse Therapie, wenn Allgemeinmaßnahmen nicht ausreichen: Mittel der Wahl: Haloperidol (bei nicht ausreichender Wirksamkeit: Risperidon).

Weitere neurologische Symptome: Häufig sind epileptische Anfälle und die akute Rückenmarkskompression mit Querschnittsymptomatik. **Epileptische Anfälle** treten bei ca. 1 % der Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung auf, z. B. bei Tumormanifestation im Gehirn, bei metabolischen Entgleisungen (z. B. Hypoxämie, Urämie) oder medikamentöser Intoxikation. Palliativmedizinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen fokalen sowie primär oder sekundär generalisierten Anfällen. Näheres zum Krankheitsbild s. Neurologie S. B 931.

Die **akute Rückenmarkskompression** ist eine der häufigsten neurologischen Komplikationen, die sich im Rahmen einer Tumorerkrankung manifestieren können. Betroffen sind v. a. Patienten mit intraspinalem Tumorbefall

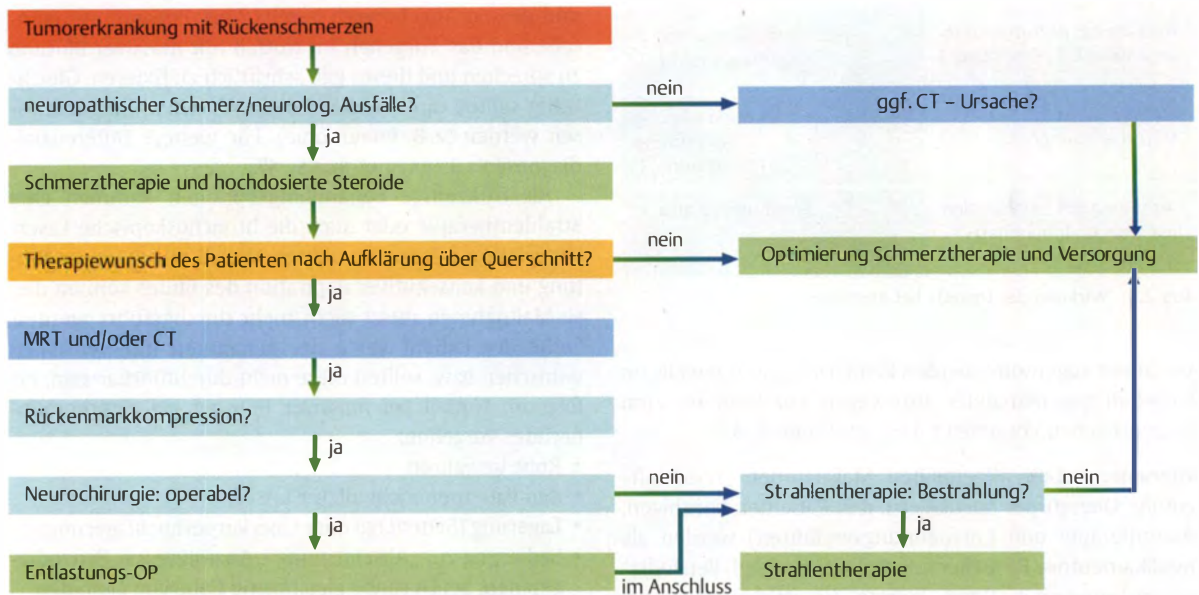


Abb. 2.6 Tumorbedingter Rückenschmerz mit Querschnittsymptomatik.

(z. B. bei Lymphomen) oder mit Knochenmetastasen. Zur Querschnittsymptomatik s. Neurologie S. B 886. **Abb. 2.6** veranschaulicht das therapeutische Vorgehen bei tumorbedingten Rückenschmerzen mit neurologischem Defizit.

MERKE Der akute Querschnitt (inkomplett oder komplett) ist ein **palliativmedizinischer Notfall** und muss bei Therapiewunsch des Patienten innerhalb von 12 h einer Notfallbestrahlung oder einer neurochirurgischen Entlastungs-OP zugeführt werden. Bereits bei Verdacht wird sofort eine hochdosierte Steroidtherapie eingeleitet, denn Zeit ist Mobilität.

2.2.5 Weitere häufige Symptome

Fatigue

DEFINITION Bislang gibt es keine allgemeingültige Definition. Fatigue bei Krebskranken

- ist ein anhaltendes, subjektives Gefühl von Müdigkeit in Zusammenhang mit Krebs oder einer Krebsbehandlung, welches mit dem üblichen Funktionieren interferiert (National Comprehensive Cancer Network);
- ist ein subjektives Gefühl unüblicher Müdigkeit, das sich auswirkt auf den Körper, die Gefühle und die mentalen Funktionen, das mehrere Wochen andauert und sich durch Ruhe und Schlaf nur unvollständig oder gar nicht beheben lässt (Glaus, 2008).

Ätiopathogenese und Klinik: Fatigue ist ein **multifaktorielles Symptom**, in dem die Krankheitsaktivität, -behandlung sowie psychische Faktoren eine Rolle spielen. Die pathophysiologischen Hintergründe sind noch weitgehend unbekannt. Das Phänomen ist nicht nur bei Tumorpatienten, sondern gleichermaßen auch bei anderen

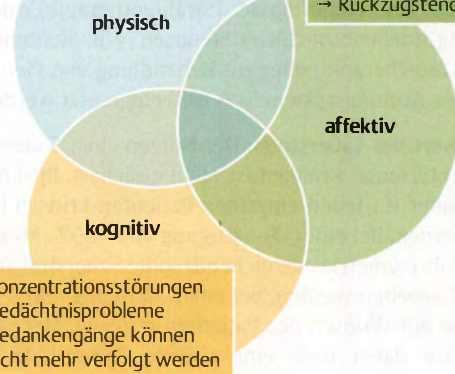


Abb. 2.7 Symptome bei Fatigue (modifiziert nach Glaus, 1999).

Palliativpatienten von Bedeutung und rangiert auf Symptomerhebungsbögen häufig an erster Stelle. Fatigue betrifft sowohl die psychische, affektive als auch die kognitive Ebene (**Abb. 2.7**).

Diagnostik: Die **Diagnostik** dient einerseits zur Abklärung körperlicher Ursachen und andererseits zur Erfassung der Art und Ausprägung der Symptomatik und der daraus resultierenden Belastung.

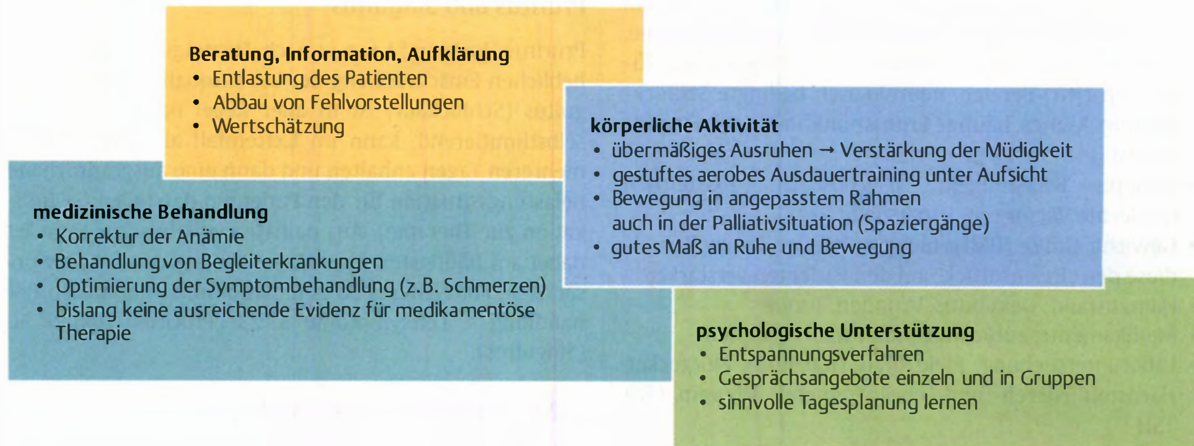


Abb. 2.8 **Therapieansätze der Fatigue.**

- Anamnese, körperliche Untersuchung und Labor: Ernährungsstatus, Hinweise auf Anämie, Infektionen, Organfunktionseinschränkungen, endokrinologische Erkrankungen, Medikamente, Stoffwechselstörungen, Elektrolytentgleisungen
- Erhebung der Einschränkungen auf den 3 Ebenen (physisch, kognitiv, affektiv)
- Verwendung von Skalen von 0–10
- Verwendung von Selbsteinschätzungsinstrumenten.

Differenzialdiagnostisch ist die Fatigue von einer Depression abzugrenzen, wobei sich die Symptome überschneiden können.

Therapie: Die therapeutischen Ansätze (**Abb. 2.8**) greifen ineinander und umfassen folgende Aspekte:
- Beratung, Information und Aufklärung
- medizinische Behandlung
- körperliche Bewegung
- psychologische Unterstützung.

Anorexie-Kachexie-Syndrom (AKS)

DEFINITION Multifaktorielles Syndrom, das gekennzeichnet ist durch ungewollten Gewichtsverlust ≥ 10 %, Mangelernährung (verminderte Nahrungszufuhr) sowie einen systemischen Entzündungszustand.

Epidemiologie: Das Anorexie-Kachexie-Syndrom findet sich zu 75 % bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, 40 % bei chronischer Niereninsuffizienz, 25–30 % bei COPD und 15 % bei chronischer Herzinsuffizienz. Ein Fünftel aller Todesursachen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wird dem AKS zugeschrieben.

Ätiologie: Die Ursachen können wie auch bei anderen Symptomen in drei Bereiche zusammengefasst werden:
- krankheitsbedingt
- therapiebedingt
- psychosozial.

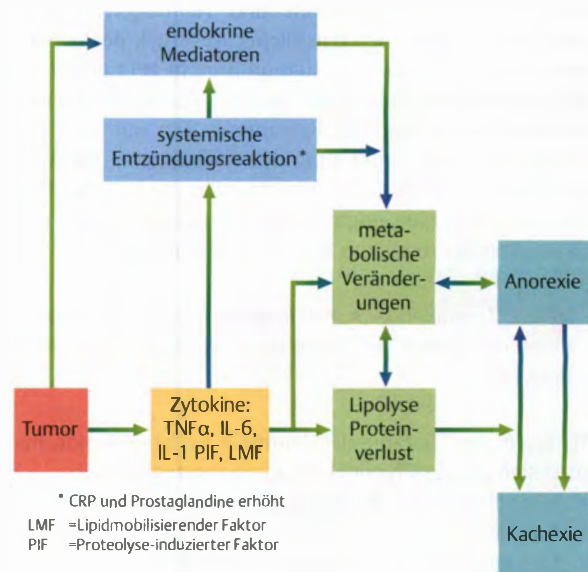


Abb. 2.9 **Pathogenese der Tumorkachexie** (vereinfachte Darstellung nach Meier, 2007).

Die Pathogenese der Tumorkachexie ist vereinfacht in **Abb. 2.9** dargestellt.

Klinik: Folgen der Anorexie/Kachexie sind Kraft- und Funktionsverlust mit zunehmender Einbuße der Mobilität und Selbstständigkeit, Infektanfälligkeit, Dekubitus, Fatigue und zunehmende Begleitsymptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Inappetenz, Schmerzen, Ruhedyspnoe), die wiederum das AKS verstärken.

Diagnostik: Die Diagnostik umfasst die Anamnese, körperliche und weiterführende Untersuchungen:
- Ernährungsanamnese: inkl. Vorlieben und Abneigungen des Patienten (auch Gerüche), durchgeführte Diäten
- Begleitsymptome
- mechanische oder funktionelle Störungen des Gastrointestinaltraktes (wichtig: reversible bzw. behandel-

bare Ursachen erkennen!): Obstipation, Diarrhö, Malassimilation, Obstruktion, Dysphagie, Xerostomie, Entzündungen (Soor), unpassende Zahnprothese, Tumor im HNO-Bereich, neurologisch bedingte Schluckstörung, Aszites, häufige Ergusspunktionen mit Eiweißverlust
- weitere Belastungen: psychosozial, existenziell (schlechte Versorgung, finanzielle Not)
- Gewicht, Größe (BMI): nicht zu häufige Kontrollen, da diese den „Essensdruck" auf den Patienten verstärken
- Hautzustand: Dekubitus, Wunden, Turgor
- Medikamente, zurückliegende Tumortherapien
- Laboruntersuchung: Elektrolyte (Kalzium), Blutzucker, Harnstoff, Nieren- und Leberparameter, Albumin, CRP, TSH
- weiterführende Diagnostik: Abdomensonografie, seltener ÖGD.

Zunehmende Appetitlosigkeit und Nahrungsverweigerung können aber **auch natürlicher Ausdruck des nahenden Todes** sein. In dieser Situation besteht kein unmittelbarer Behandlungsbedarf der Anorexie/Kachexie. Oberste Priorität haben dann die Kommunikation mit dem Patienten sowie die Aufklärung der Angehörigen. Die fortschreitende Grunderkrankung erfordert deshalb bei Palliativpatienten eine engmaschige Re-Evaluation des Gesamtzustandes sowie des Behandlungskonzeptes.

MERKE Zunehmende Appetitlosigkeit und Nahrungsverweigerung können der natürliche Ausdruck des nahenden Todes sein.

Therapie: Die Therapie des Anorexie-Kachexie-Syndroms setzt sich aus verschiedenen Bausteinen zusammen:
- Behandlung von Begleitsymptomen und reversiblen Ursachen
- „Druckentlastung": keinen „Essensdruck" entstehen lassen (Angehörige aufklären und deren Aktivität auf andere Ziele lenken, z. B. Vorlesen, Fußmassage etc.)
- Ernährungsberatung:
  - ausgewogene Kost, vielseitig, eiweißreich → der Kalorienbedarf beträgt 30–35 kcal/kg KG, bei bettlägerigen Patienten 20–25 kcal/kg KG
  - Aperitif vor dem Essen
- Zusatzernährung:
  - Aufbautrinknahrung
  - enterale Ernährung über Magensonde oder PEG/PEJ
  - parenterale Ernährung
- medikamentöse Appetitsteigerung:
  - Prokinetika (Verbesserung des Völlegefühls)
  - Steroide (Effekt nur < 4 Wochen, Nebenwirkungen beachten!)
  - Megestrolacetat (Nebenwirkung: Ödeme, Thrombembolien)
  - Dronabinol
  - Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure) als Nahrungsergänzung.

Pruritus und Singultus

Pruritus (Juckreiz) kann je nach Ausprägung zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Singultus (Schluckauf) ist in aller Regel nach kurzer Zeit selbstlimitierend, kann im Extremfall allerdings bis zu mehreren Tagen anhalten und dann eine ausgesprochene Belastungssituation für den Patienten darstellen (→ Indikation zur Therapie). Aus palliativmedizinischer Sicht ist dabei am häufigsten eine Überdehnung des Magens ursächlich. Für Näheres zu den Symptomen und deren Behandlung s. Leitsymptome S. 23 (Pruritus) und S. 50 (Singultus).

2.2.6 Betreuung in der Sterbephase

Grundlagen

Die Begleitung unheilbar kranker Menschen in der Sterbephase stellt eine besondere Herausforderung an die Angehörigen, aber auch an das professionelle Betreuungsteam dar. Menschen, die dem Tod nahe stehen, haben **Bedürfnisse**, die respektiert und berücksichtigt werden sollten. Diese sind z. B.
- gute Schmerz- und Symptomkontrolle
- klare Entscheidungsfindung und -formulierung in Bezug auf Behandlungswünsche
- Vorbereitung auf den Tod
- Vollendung des Lebens
- anderen etwas mitgeben können
- als einzigartiger und ganzer Mensch gesehen und angenommen werden.

Für den Einzelnen können diese Bedürfnisse jedoch sehr unterschiedlich sein und sich außerdem im Verlauf der Erkrankung und des Sterbeprozesses wiederholt verändern, weshalb der **fortlaufende Dialog** mit dem Patienten und dessen An- und Zugehörigen zur Evaluation dieser Bedürfnisse unumgänglich ist. Je mehr sich ein Mensch dem Tod nähert, desto schneller können sich sein Zustand und damit die Erfordernisse für eine gute Begleitung verändern und umso häufiger muss deshalb eine **Re-Evaluation** erfolgen.

MERKE Care of the dying = comfort care + individual care.

Auszug aus den Grundsätzen der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung vom 18.02.2011:
„...Der Arzt ist verpflichtet, Sterbenden, d. h. Kranken oder Verletzten mit irreversiblem Versagen einer oder mehrerer vitaler Funktionen, bei denen der Eintritt des Todes in kurzer Zeit zu erwarten ist, **so zu helfen, dass sie menschenwürdig sterben können.** Die Hilfe besteht in palliativmedizinischer Versorgung und damit auch in Beistand und Sorge für die Basisbetreuung. Dazu gehören nicht immer Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, da sie für Sterbende eine schwere Belastung darstellen können. Jedoch müssen Hunger und Durst als subjektive Empfindungen gestillt werden.
Maßnahmen, die den Todeseintritt nur verzögern, sollen unterlassen oder beendet werden. Bei Sterbenden kann die Linderung des Leidens so im Vordergrund stehen, dass eine möglicherweise dadurch bedingte unvermeidbare Lebensverkürzung hingenommen werden darf. Die Unterrichtung des Sterbenden über seinen Zustand und mögliche Maßnahmen muss wahrheitsgemäß sein, sie soll sich aber an der Situation des Sterbenden orientieren und vorhandenen Ängsten Rechnung tragen. Der Arzt soll auch Angehörige des Patienten und diesem nahe-

Tab. 2.1 Letzte Lebensphasen mit einer schweren, unheilbaren Erkrankung (modifiziert nach Jonen-Thielemann)

Lebensphase	Zeitraum	Zustand des Patienten
Rehabilitationsphase	letzte Monate bis Jahre	weitgehend normales, gesellschaftlich aktives Leben möglich
Präterminalphase	letzte Wochen bis Monate	zunehmende Aktivitätseinschränkung trotz optimaler Symptomkontrolle
Terminalphase	letzte Tage bis Wochen	Bettlägrigkeit, innerer Rückzug, Abschiednehmen, oft Unruhe
Sterbephase (Finalphase)	letzte Stunden bis Tage	Bewusstsein nicht mehr auf die Außenwelt gerichtet

stehende Personen informieren, soweit dies nicht dem Willen des Patienten widerspricht..."

Letzte Lebensphasen: Voraussetzung für eine gute Sterbebegleitung ist, dass der Sterbeprozess auch als solcher erkannt wird. Hierzu kann es hilfreich sein, zunächst die **Lebensphasen mit einer fortgeschrittenen unheilbaren Erkrankung** in Stufen zu betrachten (**Tab. 2.1**). Nicht immer lassen sich die Phasen voneinander klar abgrenzen, die Übergänge sind fließend, und sie können auch in alle Richtungen fluktuierend verlaufen. Teilweise werden die Begriffe auch unterschiedlich verwendet.

Sterbeprozess: Der Sterbeprozess selbst ist gekennzeichnet durch Veränderungen des Bewusstseins, der Kreislauffunktion, der Atmung aber auch anderer Körperfunktionen wie z. B. der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (**Abb. 2.10**).

Schwäche und Kraftlosigkeit nehmen zu, sodass die Kommunikation zunehmend schwieriger wird. Der Sterbende zieht sich in sich zurück, wird von außen betrachtet teilnahmslos und apathisch. Die Sehfähigkeit verschlechtert sich, auch das Hören verändert sich, bleibt aber erhalten. Manche Menschen werden in dieser Phase motorisch unruhig, äußern Angst, halluzinieren und sind nicht orientiert. Der Zustand geht dann langsam in zunehmende Bewusstlosigkeit über (ca. 75 % der Sterbenden in den letzten 48h, über 90 % in der letzten Stunde).

Betreuung: Der Sterbeprozess bringt mit seinen Veränderungen neue Schwierigkeiten in der Begleitung mit sich, auf die das professionelle und auch nichtprofessionelle Betreuungsumfeld adäquat und möglichst vorausschauend reagieren sollte:
- rasche Veränderungen der Symptome
- Stoffwechselveränderung, Einschränkung von Organfunktionen (z. B. Nierenfunktion), die bei der Medikation berücksichtigt werden müssen (z. B. Kumulation aktiver Metabolite des Morphins)
- orale Aufnahme von Medikamenten ist erschwert bis unmöglich
- Kommunikation ist erschwert bis unmöglich, damit auch die Symptomerhebung
- Unsicherheit und Hilflosigkeit der Angehörigen.

Ein bislang gut funktionierendes Betreuungs- und Versorgungssystem z. B. im häuslichen Umfeld kann im Angesicht des nahenden Todes an seine Grenzen kommen. Essenziell sind deshalb eine gute Vorbereitung mit **Information der Angehörigen** über mögliche Veränderungen, die sich beim Sterbenden einstellen könnten, sowie ein engmaschiger Austausch und häufige Absprachen im professionellen Betreuungsteam. Hilfreich ist es auch, mögliche eintretende **„Notfallsituationen"** zu **antizipieren** und eine **schriftliche Handlungsanweisung** (z. B. für Auftreten von Dyspnoe, Schmerzkrisen, Angst, Delir) zu hinterlegen.



Abb. 2.10 **Veränderungen im Sterbeprozess.**

Die **Aufgaben des professionellen Betreuungsteams** ändern sich bei der Begleitung Sterbender dahingehend, dass sie

- Sterben diagnostizieren
- Angst reduzieren
- Symptome lindern (engmaschige Evaluierung, ggf. durch Fremdeinschätzung)
- wenig „medizinischen Lärm" verursachen (auf apparative Untersuchungen verzichten, unnötige Medikamente absetzen)
- pathologischer Trauer vorbeugen (Kommunikation und Aufklärung der Angehörigen, Begleitung der Angehörigen auch über den Tod hinaus).

Eine sorgfältige Überprüfung der medikamentösen Therapie ist unerlässlich, wobei in der Sterbephase alle nicht der Symptomkontrolle dienlichen **Medikamente abgesetzt** werden sollten (**Tab. 2.2**). Werden die Medikamente fortgesetzt, ist es wichtig, die **geeignete Applikationsform** zu wählen, da oft eine orale Einnahme nicht mehr möglich ist (sublingual, transmukosomal, transdermal, rektal, subkutan [häufig off label] oder intravenös).

Viele Menschen wünschen sich eine aufrichtige Kommunikation über den nahenden Tod, um noch offene Angelegenheiten abschließen zu können („das Leben abrunden"). Außerdem sollte geklärt sein, an welchem Ort der Patient sterben möchte, wenn er die Wahl hat (z. B. Zuhause, Klinik, Hospiz), durch wen er sich begleitet wissen möchte (An- und Zugehörige, aber auch spiritueller Beistand) und ob er besondere Wünsche bezüglich der Bestattung hat (z. B. Feuer- oder Erdbestattung, Trauerrede, Trauermusik). Die in diesem Zusammenhang wichtigen Telefonnummern etc. sollten für alle zugänglich hinterlegt sein.

MERKE Es sind die letzten Tage und Stunden mit dem Sterbenden, die sich in die Erinnerung der begleitenden Angehörigen einpflanzen und die für die Zukunft einerseits den Trauerprozess beeinflussen, andererseits aber auch den Umgang mit dem eigenen Sterben wesentlich prägen werden.

Rasselatmung

Synonym: „Todesrasseln", death rattle

DEFINITION Exspiratorisches (gelegentlich auch inspiratorisches) Rasselgeräusch aufgrund einer Ansammlung von Sekret (Speichel, Trachealsekret) in Hypopharynx und Trachea, durch eine schwächebedingte Unfähigkeit Abzuhusten.

Epidemiologie: Die Rasselatmung tritt überwiegend in den letzten 72–48 h auf und kann deshalb ein Hinweis auf den nahenden Tod sein. Sie findet sich bei ca. 60–90 % der Sterbenden.

Klinik: Nach Bennett können 2 Typen unterschieden werden (**Tab. 2.3**). Man geht davon aus, dass die Rasselatmung für den Patienten nicht mit Dyspnoe oder anderen belastenden Symptomen einhergeht. Eine definitive Evaluation ist jedoch nicht möglich, da die Patienten in aller Regel bewusstseinsgetrübt sind. Daher ist die engmaschige Beobachtung des Patienten unerlässlich. Die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung ergibt häufig Messwerte > 90 %.

Das Rasseln kann zunehmend **geräuschvoll** werden und dadurch eine große Belastung für das betreuende Umfeld mit sich bringen. Entscheidend ist die **frühzeitige Information und Aufklärung der Angehörigen** über dessen Stellenwert.

Differenzialdiagnosen: Abgegrenzt werden müssen eine dekompensierte Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem und eine Pneumonie.

Therapie: Es können allgemeine Maßnahmen versucht und ggf. eine medikamentöse Sekretreduktion eingeleitet werden.

- Veränderung der Lage des Patienten (Halbseitenlage, jedoch nicht immer wirksam)
- Flüssigkeitsreduktion
- bei zusätzlichem Verdacht auf dekompensierte Herzinsuffizienz: probatorisch Diuretika (Furosemid)

Tab. 2.2 Veränderung der Medikation in der Sterbephase

Vorgehen	Medikament
Medikamente fortsetzen	• Schmerzmittel • Behandlung der Dyspnoe (Opioide, ggf. Benzodiazepine) • Antiemetika • Anticholinergika bei Todesrasseln • Medikamente gegen Unruhe, Angst und Verwirrtheit • ggf. Antiepileptika
Medikamente absetzen	Antihypertensiva, Herzmittel, Antidiabetika, Kortikosteroide, Antidepressiva, Thromboseprophylaxe, Antikoagulation, Antibiotika, Diuretika, Laxanzien

Tab. 2.3 Typen der Rasselatmung (Bennett 1996)

	Typ 1	Typ 2
Auftreten	unvorhersehbar, rasche Entstehung in den letzten Lebensstunden	langsamere Entstehung über mehrere Tage
Ursache	erhöhte Speichelsekretion in den letzten Stunden	überwiegend bronchiale Sekretion
Bewusstseinszustand	bewusstloser oder bewusstseinsgetrübter Patient	wacher Patient
Klinik	Verlust des Schluckreflexes	Patient zunehmend unfähig, effektiv zu husten
Therapie	Ansprechen auf Anticholinergika	Therapie mit Antibiotika bei Pneumonie (hohes Risiko)

- Absaugen des Sekrets kann für den Patienten sehr unangenehm und belastend sein und sollte deshalb nicht reflexartig durchgeführt werden; ggf. kann es bei behinderter Inspiration versucht werden
- sekretionshemmende Medikamente (bessere Wirksamkeit bei frühzeitigem Beginn):
  - Scopolamin transdermal (bislang keine gesicherte Evidenz), unsichere Wirkung wegen schlechterer Hautdurchblutung
  - N-Butyl-Scopolamin kontinuierliche Gabe s.c. oder i.v.
  - Glycopyrolat s.c. oder i.v. (keine zentralen Nebenwirkungen, stärker wirksam als Scopolamin).

Palliative Sedierung

DEFINITION Palliative Sedierung oder palliative Sedierungstherapie (PST) ist der Einsatz sedierend wirkender Medikamente mit dem Ziel, durch eine Bewusstseinsminderung unerträgliches Leiden bei sonst therapierefraktären Symptomen zu lindern.

Unerträgliches Leid ist „die individuell und subjektiv empfundene Intensität von Symptomen oder Situationen, deren andauerndes Empfinden bzw. Erleben so belastend ist, dass sie von einem Patienten nicht akzeptiert werden kann. Bei nicht verbal kommunikationsfähigen Patienten kann die Einschätzung von Angehörigen und/oder Begleitern zur Beurteilung der Leidensakzeptanz herangezogen werden" (Expertengruppe EAPC).

Therapierefraktär sind „Symptome, bei denen alle Behandlungsmöglichkeiten unter Einsatz kompetenter interdisziplinärer Palliativmedizin versagt haben, oder bei denen gezielte palliative Maßnahmen nicht innerhalb eines annehmbaren Zeitrahmens zum Einsatz kommen können bzw. die unter Berücksichtigung der Lebenssituation und des Erkrankungszustandes nur unter nicht zumutbaren Belastungen behandelt werden könnten" (Expertengruppe EAPC).

Indikationen: Aus dieser Definition abgeleitet können Indikationen für die Einleitung einer palliativen Sedierung formuliert werden. Entscheidend ist, dass **zuvor alle palliativmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten mit ausreichender Kompetenz eingesetzt wurden** und im Behandlungsteam, aber auch mit dem Patienten und dessen An- und Zugehörigen **Konsens** über die Einleitung einer Sedierung besteht. Mögliche Indikationen sind in **Abb. 2.11** zusammengefasst.

Überprüfung der Indikation und problematische Anwendungen: Die palliative Sedierung muss mit äußerster Sorgfalt abgewogen, geprüft, besprochen und dokumentiert werden. Vor allem ist es wichtig, Probleme in Zusammenhang mit der Sedierung zu erkennen und auszuschließen, denn es ist zwar nicht primäres Behandlungsziel der Palliativmedizin, das Leben zu verlängern, aber es ist **nicht das Ziel, das Leben aktiv zu verkürzen**. Solche Probleme sind z. B.:

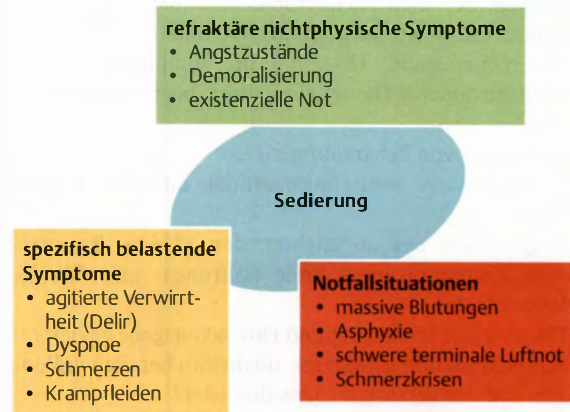


Abb. 2.11 **Indikationen zur Einleitung einer palliativen Sedierung.**

- **missbräuchliche Anwendung** mit dem Ziel, das Leben zu verkürzen (=**aktive Sterbehilfe**, „slow euthanasia"). Sie ist inakzeptabel und illegal.
- **ungerechtfertigte Anwendung** bei
  - klinisch nicht gerechtfertigtem Einsatz
  - falscher Einschätzung des klinischen Zustands (Übersehen reversibler Ursachen)
  - nicht vollständig ausgeschöpfter Expertise zur Symptomkontrolle
  - Überforderung des Arztes durch komplexe Symptomatik
  - Forderung der Angehörigen.
- **ungerechtfertigte Nichtanwendung** bei
  - insuffizienter Symptomkontrolle
  - falscher Einschätzung des klinischen Zustands
  - Vermeidung der Kommunikation über das Lebensende
  - Angst, den Todeseintritt dadurch zu beschleunigen.
- **nichtsachgemäße Anwendung**
  - Sedierung ohne die notwendige klinische Sorgfalt bei rechtmäßiger Indikation
  - unzureichende Überwachung und Evaluation des Symptomverlaufs
  - unzureichende Beratung und Abstimmung (Patient, Angehörige, Betreuungsteam)
  - Übersehen anderer Faktoren, die das Symptom beeinflussen („total symptom")
  - unzureichende Überwachung der Vitalparameter
  - Einsatz ungeeigneter Medikamente (z. B. Opioide)
  - zu rasche Dosiseskalation
  - unzureichende Aufmerksamkeit gegenüber Belastungen beim Betreuungsteam.

Darüber hinaus ist es von Bedeutung,
- ob der Patient selbst **entscheidungs**- und **einwilligungsfähig** ist, oder
- ob es sich um eine **akute Notfallsituation** handelt.

Für letztere sollte möglichst bereits im Vorfeld eine Handlungsanweisung hinterlegt sein, in der der Patientenwunsch auch hinsichtlich einer Sedierung im Notfall (z. B. bei massiver Blutung oder Atemnot) dokumentiert ist.

Vorgehen: Bei allen Nicht-Notfallsituationen kann nach folgender Checkliste vorgegangen werden:
- Allgemeinzustand, Ursachen für Symptombelastung, Grenzen anderer Therapieverfahren, begrenzte Lebenszeit
- Festlegung von Behandlungszielen
- Festlegung der Sedierungsmethode und des Monitorings
- Besprechung der anzunehmenden Effekte (Bewusstsein, Kommunikation, orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme)
- Umgang mit Ernährung und Flüssigkeitsgabe geklärt?
- Aufrechterhaltung anderer medizinischer Behandlungen und der Versorgung gewährleistet?
- seltene Risiken (Agitiertheit, verzögerte Symptomkontrolle), aber auch Risiko von Komplikationen (Aspiration, vorzeitiges Versterben) besprochen?
- zu erwartender Verlauf ohne Einleitung einer Sedierung
- Bekenntnis zum Wohlergehen des Patienten zur bestmöglichen Behandlung und unabhängig von der Entscheidung für oder gegen die Sedierung
- Familie/Angehörigen einbezogen?
- Dokumentation in der Patientenakte.

Eine Sedierung kann **intermittierend** oder **kontinuierlich** sowie **oberflächlich** oder **tief** erfolgen. Dies wird vorab mit dem Patienten in Abhängigkeit von der Gesamtsituation festgelegt. Bei Nicht-Notfällen wird in aller Regel zunächst eine intermittierende Sedierung gewählt und danach die Situation re-evaluiert.

MERKE Die Sedierungstiefe wird **so niedrig wie möglich** gewählt, gerade so, dass das Behandlungsziel, nämlich die Symptomkontrolle erreicht wird. Eine weitere Dosiseskalation erfolgt nur, wenn die Symptomintensität zunimmt.

Bewusstseinslage, Symptomlast, Nebenwirkungen und ggf. Vitalfunktionen (letztere bei Sterbenden nicht zwingend) werden regelmäßig überwacht und protokolliert. Pflege und personelle Begleitung werden aufrechterhalten und die Angehörigen erhalten die in dieser Situation notwendige Unterstützung, Anleitung und psychische Begleitung.

Zu den **Medikamenten**, die zur palliativen Sedierungstherapie verwendet werden, zählen:
- Benzodiazepine (s. Pharmakologie S. 382): Midazolam (1. Wahl), Lorazepam, Flunitrazepam
- Neuroleptika: Levomepromazepam (s. Pharmakologie S. 385)
- Allgemeinanästhetika: Propofol (s. Pharmakologie S. 381). Hinweis: Schmerzmittel sollten auch bei sedierten Patienten weiterhin gegeben werden.

2.2.7 Flüssigkeitsgabe und Ernährung am Lebensende

In der letzten Lebensphase sind zunehmende Appetitlosigkeit mit Nahrungsverweigerung und wenig Durst oft natürlicher Ausdruck des beginnenden Sterbeprozesses und deshalb auch nicht als pathologisch einzuordnen.

Solange die Frage der künstlichen Ernährung und Flüssigkeitszufuhr mit dem Patienten selbst besprochen werden kann, ist der **Wunsch des Patienten** entscheidend. Bei nicht mehr entscheidungsfähigen Patienten gilt der schriftlich niedergelegte Patientenwille (**Patientenverfügung**).

Die Frage zur künstlichen Ernährung und Flüssigkeitszufuhr erfordert eine **individuelle**, auf den Einzelfall zugeschnittene **Entscheidungsfindung**, die eine vorherige umfassende Kommunikation im Team und mit den Angehörigen mit anschließender nachvollziehbarer Dokumentation der Entscheidungsgründe notwendig macht. Vorab muss die aktuelle Einschätzung des Erkrankungszustandes des Patienten gemeinsam reflektiert werden. Folgende Überlegungen und Fragen können dabei hilfreich sein:
- Hat der Patient tatsächlich **Hunger oder Durst**? Nicht selten wird von Seiten der Angehörigen, Bevollmächtigten oder Betreuer das Anliegen nach künstlicher Ernährung und Flüssigkeit mit dem Argument geäußert „man könne den Patienten doch nicht verhungern und verdursten lassen". Dies setzt jedoch die Empfindung „Hunger" oder „Durst" voraus.
- Wird die eingeschränkte Nahrungszufuhr das Leben verkürzen?
- Gibt es andere belastende, aber behandelbare **Symptome**, die den Appetit reduzieren (Übelkeit, Erbrechen, Schluckstörungen, Zahnprobleme, Schmerzen, Ruhedyspnoe)?
- Kann der Patient bei der **oralen Nahrungsaufnahme unterstützt** werden (kleine Mengen, Lieblingsspeisen, mundgerechte Vorbereitung, Essenseingabe = Zuwendung)?
- Künstliche Ernährung ist immer mit „einem Schlauch" verbunden, bedeutet also zusätzliche Einschränkung.
- Die künstlich zugeführte Nahrung kann möglicherweise nicht mehr verstoffwechselt werden und bringt damit mehr Belastung denn Unterstützung.

Auch die **künstliche Flüssigkeitsgabe** am Lebensende muss unter Berücksichtigung des Patientenwillens, der Erkrankungsphase und des körperlichen Zustandes des Patienten, **individuell entschieden** werden. Sie darf nicht automatisch eingeleitet werden, sobald ein Patient nicht mehr ausreichend trinkt.
- Bei Sterbenden besteht Durstgefühl oft gleichzeitig mit **Mundtrockenheit**. Eine gute Mundpflege mit regelmäßiger Befeuchtung kann das Durstgefühl effektiver lindern als eine parenterale Flüssigkeitssubstitution.
- Eine gute **Atemluftbefeuchtung** kann das Austrocknen der Schleimhäute und damit Durstgefühl verhindern.
- Parenterale Flüssigkeitszufuhr kann in der Sterbephase auch zur **Atmungs- und Kreislaufbelastung** mit Sekret-

zunahme und Ödemen bis hin zum Lungenödem führen.
- Die in der Situation hilflosen Angehörigen können in die Mundpflege eingewiesen werden, so dass sie unmittelbar für den Patienten „etwas tun können".
- Die langsame Dehydratation bei Sterbenden kann als **Teil des natürlichen Sterbeprozesses** angesehen werden, sie führt zu einer Reduktion von Ödemen, geringerer Urinproduktion (weniger belastende und anstrengende Pflegeaktionen, keine Katheteranlage), zunehmender Schläfrigkeit, weniger Sekretbildung. Außerdem reduziert sie über die Ausschüttung von Endorphinen Schmerzen und Leiden.

Bei Unsicherheit bezüglich der Einschätzung der Situation oder bei Auftreten von für den Patienten **belastenden Symptomen**, die möglicherweise einer Dehydratation zugeordnet werden können, sollte der **Versuch einer Rehydrierung** erfolgen und der Behandlungserfolg nach 24–48 h neu überprüft werden. Jeder plötzliche größere Flüssigkeitsverlust ist in der Regel symptomatisch und sollte ersetzt werden. Wenn eine **orale** Flüssigkeitszufuhr nicht möglich ist, kann diese statt intravenös auch **subkutan** (500–1500 ml/24h) erfolgen. Letzteres ist auch im häuslichen Versorgungskontext problemlos möglich.

MERKE In allen Situationen ist die Entscheidung für oder gegen eine künstliche Ernährung und/oder Flüssigkeitszufuhr am Lebensende individuell zu treffen.

2.3 Psychosoziale Aspekte und Kommunikation

Hinter dem Begriff „psychosozial" verbergen sich alle emotionalen Schmerzen, sozialen Probleme und existenziellen Sinnfragen, mit denen sich Menschen in der Auseinandersetzung mit Fragen des Seins und Daseins konfrontiert sehen.

Das Wahrnehmen von und Eingehen auf die psychosozialen Bedürfnisse des Patienten und der „unit of care" sind zentrale Aufgabe der Betreuung am Lebensende.

2.3.1 Trauer

Der sterbende Mensch ist in besonderem Maße auch ein trauernder Mensch. Mit Diagnosestellung einer potenziell unheilbaren Erkrankung beginnt für den erkrankten Menschen und seine Zugehörigen der Prozess des Trauerns. Im palliativmedizinischen Kontext ist Trauer ein wichtiges und zu beachtendes Phänomen bei Patienten, Zugehörigen und Betreuern vor und nach dem Tod eines Patienten. Durch den Umgang mit sterbenden Menschen können jederzeit verborgene Trauererfahrungen aktiviert, „alte" Trauererfahrungen aktualisiert sowie eigene Verluste antizipiert werden (antizipative = vorwegnehmende Trauer). Das **Erkennen**, ggf. **Ansprechen und Begleiten** von Trauer ist implizite Aufgabe des palliativmedizinischen Betreuungsteams.

2.3.2 Krankheitsbewältigung und Auseinandersetzung mit Sterben und Tod

Krankheitsbewältigung (**Coping**) in der palliativen Betreuungssituation bedeutet: eine neue Balance zwischen den Erwartungen an das Leben und der Lebensrealität zu finden vor dem Hintergrund der Auseinandersetzung mit dem bevorstehenden Sterben und Tod.

Dabei gibt es **keine „ideale Form" der Bewältigung**. Patienten setzen diejenigen (Coping-)Strategien ein, die ihnen vor dem Hintergrund ihrer individuellen Lebensgeschichte zur Verfügung stehen. Das von Elisabeth Kübler-Ross formulierte Modell der **Phasen des Sterbeprozesses**
- Nicht-wahrhaben-wollen
- Zorn
- Verhandeln
- Depression
- Zustimmung

veranschaulicht die Reaktionen, die Patienten in Antizipation ihres eigenen Sterbens und in der Auseinandersetzung mit ihrem bevorstehenden Tod zeigen und erleben können, und kann als deskriptives (nicht normatives) Orientierungsmodell zum Verständnis für und von Patienten beitragen.

2.3.3 Kommunikation

Wesentliche Grundlage einer guten palliativmedizinischen Versorgung ist die Kommunikation. Eine gelingende Kommunikation (lat. communicare = teilen, mitteilen, teilnehmen lassen, gemeinschaftlich tun) schafft die Basis für Beziehung zu Patienten, Zughörigen und zwischen den Betreuenden. Sie eröffnet Raum, persönliche Themen, Befürchtungen, Ängste, aber auch schwierige Entscheidungen über das weitere therapeutische Vorgehen oder den Abbruch einer Behandlung respektvoll anzusprechen und gemeinsam Lösungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Grundlagen und Prinzipien der Kommunikation in der Palliativmedizin

Basis einer gelingenden Kommunikation ist auch im Rahmen der palliativmedizinischen Betreuung eine empathische, akzeptierende und wertschätzende Haltung des aktiven Zuhörens im Sinne eines „empfindsamen, einfühlenden Verstehenwollens" (Rogers), die sich nicht nur in der verbalen, sondern auch in der paraverbalen und nonverbalen Kommunikation ausdrückt.
- **Empathie** heißt, an der Gefühlslage eines anderen unmittelbar teilhaben und sie dadurch zu verstehen, ohne davon überwältigt zu werden; die Ergebnisse und Sachverhalte vom Standpunkt des anderen aus sehen und nachfühlen und diesem das auch mitteilen können.
- Unter **positiver Wertschätzung/Akzeptanz** versteht man die grundsätzlich akzeptierende und wertschätzende Haltung unabhängig von Bedingungen; sie führt

dazu, dass sich eine Person unterstützt und bestätigt fühlt.

- **Echtheit/Kongruenz** meint das Übereinstimmen von innerem Erleben und nach außen gerichtetem Verhalten.
- **Transparenz** bedeutet Offenheit, Durchschaubarkeit und Nachvollziehbarkeit des Verhaltens.
- **Aktives Zuhören** heißt, sich in den Gesprächspartner hineinzuversetzen, ihm volle Aufmerksamkeit zu schenken und dabei nicht nur auf den Inhalt, sondern auch auf Zwischentöne zu achten. Durch Haltung und Reaktion wird dem Gesprächspartner volle Hinwendung und ungeteiltes Interesse vermittelt.

Inhalte und Ziele der Kommunikation in der Palliativmedizin

Krankheitsverlauf und krankheitsassoziierten Probleme: Auch in der Situation der palliativmedizinischen Betreuung müssen immer wieder „schlechte Nachrichten" hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs überbracht werden. Patienten und Angehörige stellen gerade in der letzten Lebensphase immer wieder Fragen über zu erwartende Probleme im Zusammenhang mit der Erkrankung und dem zu erwartenden Tod. Die Abstimmung der medizinischen Möglichkeiten mit dem Lebensganzen des Patienten bedarf eines **kontinuierlichen Gesprächs** zwischen Arzt und Patient. Genauso wie die Auseinandersetzung mit der unheilbaren Erkrankung, hat auch das Kommunizieren schlechter Nachrichten Prozesscharakter und ist nie nur eine einmalige Mitteilung. Durch Sicherheit der Gesprächssituation, Empathie und Interesse, aktives Zuhören, verständliche und gewichtete Information, Aufgreifen von nonverbalen Botschaften und die Zusicherung von verlässlicher Kompetenz und Unterstützung kann der Arzt/die Ärztin bei Schwerkranken auch im Gespräch über Unheilbarkeit und Sterben Hoffnung erhalten und fördern. Das sog. **SPIKES-Modell zur Übermittlung schlechter Nachrichten** nach Buckman und Baile kann modifiziert als Modell zur Gesprächsführung mit schwerkranken und sterbenden Patienten hilfreich sein:

Situation („setting up the interview"): Gespräche brauchen Zeit und Raum, damit eine gemeinsame Kommunikationsebene zwischen Arzt, Patient und den anderen Beteiligten entstehen kann. Wichtige Bezugspersonen sollten in das Gespräch mit einbezogen werden. Der Arzt sollte sich angemessen auf seine Gesprächspartner und dessen aktuelle Situation konzentrieren (Konfrontation mit dem Sterben und Tod). Vor dem Gespräch ist es hilfreich, sich seiner eigenen unangenehmen Gefühle bewusst zu werden, z. B. Angst vor den Reaktionen der Betroffenen.

Patientenwissen („assessing the patient's perception"): Durch offene Fragen (z. B.: „Was wissen Sie über Ihre Erkrankung", oder „Was erwarten Sie von der nächsten Zeit") sollte geklärt werden, auf welchem Informationsstand sich der Patient und seine Zugehörigen befinden.

Informationsbedarf („obtaining the patient's invitation"): Der Patient sollte die Möglichkeit erhalten, auszudrücken, wie viel an Information er erhalten und worüber er sprechen möchte (**Recht** des Patienten **auf Information, aber keine Pflicht**, sich informieren zu müssen).

Kenntnisvermittlung („giving knowledge to the patient"): Übermittlung der zentralen Information an den Patienten. Medizinische Fakten sollten dabei möglichst verständlich vermittelt und eine drastische Ausdrucksweise sowie Beschönigungen vermieden werden. Für Patienten und Zugehörige kann es wichtig sein, Symptome und Probleme anzusprechen, die in der Sterbephase auftreten können. Hierfür sollte Raum eingeräumt werden.

Emotionen ansprechen („addressing the patient's emotions): Emotionale Reaktionen erwarten, evtl. aktiv ansprechen („Ich glaube, das ist sehr schwer für Sie?") und Verständnis für diese Reaktionen vermitteln („Es ist ganz normal, dass Sie jetzt weinen", oder „Ich verstehe, dass Sie wütend sind"). Gefühle nicht relativieren („Warten Sie erst mal ab").

Strategie und Zusammenfassung („strategy and summary"): Gemeinsames Besprechen und Festlegen des Weiteren Vorgehens unter Betonung realistischer Ziele, Zusammenfassung des Gesprächs, Zusicherung weiterer Begleitung, Vereinbarung eines weiteren Gesprächstermins.

Emotionale Situation des Patienten und der Zugehörigen: Von Ärzten wird nicht selten die Bedeutung kognitiver Prozesse gegenüber jener von emotionalen Prozessen bei der Krankheitsbewältigung überschätzt. In der letzten Lebensphase als Zeit der Auseinandersetzung mit dem eigenen Leben und Sterben kommen für kranke Menschen Gesprächen und **zwischenmenschlichem Kontakt** besondere Bedeutung zu. Mehr als 80% der Patienten wünschen sich neben der Vermittlung von Sachinformationen auch Gespräche über psychische und soziale Aspekte ihrer Erkrankung und erhoffen sich von ihrem Arzt Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung.

Palliative Situation als existenzielle Grenzsituation: Die Palliativsituation zwingt die Menschen, sich mit der Endlichkeit und Vergänglichkeit des Lebens auseinanderzusetzen und zu einer Lebenswirklichkeit zu finden, die Krankheit und Lebensende in welcher Weise auch immer integriert. Eine intensive kontinuierliche Kommunikation dient dem Betroffenen als Schlüssel zum Verständnis seiner Krankheit und seiner Lebenskrise und stellt umgekehrt für den Begleitenden einen Schlüssel für das Einfühlen in das Erleben des Betroffenen dar.

Grundsatz in der palliativmedizinischen Betreuung ist der **offene Umgang mit Sterben und Tod**, der sich auch in einer offenen Kommunikation diese Themen betreffend widerspiegelt.

Wahrheit und Wahrhaftigkeit begründen dabei die Basis für eine vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung. Patienten haben ein **Recht auf Wahrheit** über ihre Erkrankung und Prognose. Gleichzeitig gibt es jedoch auch ein **Recht des Patienten auf Nicht-Wissen**. Beides ist zu res-

pektieren. Entscheidend ist die Art und Weise der Übermittlung sowie die Haltung der Wahrhaftigkeit im Sinne einer von Kongruenz von Denken, Reden und Handeln geprägten Einstellung und Lebenshaltung des Arztes/Betreuenden im Kontakt zum Patienten (Max Frisch: „Man sollte dem anderen die Wahrheit wie einen Mantel hinhalten, dass er hineinschlüpfen kann, und sie ihm nicht wie einen nassen Lappen um die Ohren schlagen.").

Kommunikation mit Zugehörigen: Zugehörige sind eine bedeutende emotionale Stütze der Patienten, sie sind aber gleichzeitig selbst großen Belastungen ausgesetzt. Bei meist wenig externer Unterstützung nehmen sie sich selbst zurück und fordern die eigenen Bedürfnisse nicht ein, um Patienten und Helfersystem nicht zusätzlich zu belasten. Die Einbeziehung der Zugehörigen in die Kommunikation erlaubt das frühzeitige Erkennen eines eventuellen Unterstützungs- oder Behandlungsbedarfs.

Eine Kommunikation über das Sterben ist nur in wenigen Familien möglich. Obwohl alle Beteiligten von dem bevorstehenden Tod wissen, wird vielfach nicht darüber gesprochen. Gründe dafür sind häufig Angst und Hilflosigkeit. Dieses Schweigen beraubt Familie und Patient der Möglichkeit, Ängste, Trauer, soziale Fragen und den Verlust einer gemeinsamen Zukunft offen miteinander zu teilen. **Offene Kommunikation** über die mit Sterben und Tod zusammenhängenden Probleme fördert die Krankheitsbewältigung und wirkt für alle Beteiligten entlastend. Die Kommunikation im Familiensystem wird befördert durch Einbeziehung der Zugehörigen in die Gespräche zwischen Behandlern und Patienten. Probates Instrument dafür sind sog. Familiengespräche.

Ein **Familiengespräch** ist das gemeinsame Gespräch von Zugehörigen, Patient (wenn möglich), Arzt/Ärztin und dem behandelnden multiprofessionellen Team mit dem Ziel der gemeinsamen Planung der weiteren Versorgung. Weiter geht es darum, den Familienmitgliedern eine einheitliche Information zur Verfügung zu stellen, den Wissenstand der Familie zu klären, etwaige Missverständnisse zu bereinigen sowie die Kommunikation hinsichtlich der in der letzten Lebensphase virulenten Fragen innerhalb der Familie und mit dem Behandlungsteam zu fördern.

Die kommunikative Einbindung der Zugehörigen hat stabilisierende Funktion für die Zugehörigen sowie für die Patienten und die gesamte „unit of care".

Kommunikation in der Sterbephase: Kommunikation bedeutet Teilhabe am Leben und sollte auch Patienten in der Sterbephase ermöglicht werden, u. a. im Rahmen regelmäßiger ärztlicher Visiten. Die meisten Patienten sind in der Lage, bis kurz vor ihrem Tod zu kommunizieren, wobei sich das Kommunikationsverhalten möglicherweise verändert (Rückzug oder Mitteilungsbedürfnis). Typisch ist die **Symbolsprache** der Menschen am Lebensende, das heißt das Sprechen in Bildern (Aufbruch zur Reise, Berg, Koffer, Schuhe, Bahnhof) oder das **Reden mit imaginären Besuchern**. Auch der Körper kann als Sprachrohr dienen im Sinne einer Körperkommunikation. Zentral für die Kommunikation mit Sterbenden ist das Vermitteln von Vertrauen und Sicherheit auch für die letzte Lebensphase.

Kommunikation im multiprofessionellen Team: Palliative Care kann ihrem Ansatz entsprechend nur gelingen, wenn die **involvierten Berufsgruppen konstruktiv zusammenarbeiten**. Grundlage hierfür ist eine offene Kommunikation auf der Basis einer kontinuierlichen Selbstreflexion hinsichtlich des eigenen Umgangs mit Themen wie Sterben und Tod und die Möglichkeit, sich im Team offen darüber austauschen zu können. Kommunikation ist bestimmend für das Beziehungsmuster der Teammitglieder untereinander und vermittelt die innere Einstellung und Haltung des Teams, die nach außen als Teamgeist erkennbar werden. Zentral für eine gelingende Kommunikation sind eine effektive Regelkommunikation in Form interdisziplinärer Patientenübergaben, transparente Kommunikationswege, der regelmäßige Austausch und das Abgleichen von Betreuungszielen im multiprofessionellen Team z. B. im Rahmen täglicher Teambesprechungen sowie der ethische Diskurs und regelmäßige Supervision.

2.3.4 Relevanz psychosozialer Aspekte

Als ein bestimmender Faktor der Lebensqualität ist die psychosoziale Unterstützung im Sinne der Förderung und Erhaltung psychosozialer Ressourcen des Patienten und der „unit of care" in der Definition der WHO ausdrücklich enthalten. Gerade in der letzten Lebensphase eines Patienten wird die gegenseitige Abhängigkeit und das Zusammenwirken physischer, psychischer, spiritueller und sozialer Faktoren und ihre Bedeutung für das Erleben und Erwirken von Lebensqualität offensichtlich. Körperliche, psychische, spirituelle und soziale Dimension können zwar unterschieden, jedoch nicht getrennt werden und müssen im Sinne einer ganzheitlichen Betreuung gemeinsam in den Blick genommen werden.

2.4 Spirituelle Aspekte

Dem ganzheitlichen Menschenbild entsprechend lässt sich persönliches Leiden nicht auf eine Störung physischer, psychischer oder sozialer Funktionen reduzieren, sondern hat immer auch eine **spirituelle Komponente**; dies zeigt sich in Fragen nach Schuld, Sinn oder Hoffnung. Hierzu gehören auch die Grundfragen menschlicher Existenz nach dem „Warum?", „Woher" und „Wohin?". Spirituelle Begleitung (**Spiritual Care**) eröffnet einen Raum des Gesprächs und der Begegnung, in dem diese Fragen ausgesprochen, wahrgenommen und gewürdigt werden und verankert sie im Betreuungskonzept von Palliative Care.

Begrifflichkeiten: Folgende Begrifflichkeiten lassen sich im Kontext Spiritual Care unterscheiden und gehören zum Aufgabenfeld spiritueller Begleitung:

- **Religiosität** bezeichnet die Übernahme von Glaubensüberzeugungen sowie die Teilnahme an Aktivitäten und Ritualen einer organisierten Religionsgemeinschaft

mit einem spezifischen Normen- und Traditionssystem (nach Zwingmann).
- **Glaube** ist die persönliche Ausdrucksweise einzelner Menschen innerhalb der Religiosität.
- Unter **Spiritualität** kann die innere Einstellung, der innere Geist wie auch das persönliche Suchen nach Sinngebung eines Menschen verstanden werden, mit dem er Erfahrungen des Lebens und insbesondere auch existenziellen Bedrohungen zu begegnen versucht (Arbeitskreis Spirituelle Begleitung der DGP). Dies impliziert die Achtung der individuellen Spiritualität eines Menschen unabhängig von einer Religionszugehörigkeit.

Dabei weist die Spiritualität über die Wirklichkeit hinaus auf die Dimension der Transzendenz.

2.4.1 Spiritual Care

Spiritual Care ist die **Sorge um die individuelle Teilnahme** und Teilhabe an einem als sinnvoll erfahrenen Leben in einem umfassenden Verständnis und versucht, den spirituellen Bedürfnissen des Einzelnen u. a. nach spirituellem Wohlbefinden, nach Zugang zu spirituellen Ressourcen oder bei spiritueller Not Raum zu geben. Sie gilt Patienten ebenso wie Zugehörigen, Teammitgliedern und allen, die sie benötigen. Spiritual Care ist multiprofessionell und multiperspektivisch und setzt nicht auf religiöse, konfessionelle, kirchliche oder rituelle Formen, sondern auf die **Authentizität der Begleitenden.**

Prinzipiell ist jeder Mensch dazu in der Lage, andere Menschen spirituell zu begleiten (**Abb. 2.12**). Es gehört darum zu den **Grundaufgaben** jedes in der Palliativbetreuung Tätigen, die spirituelle Dimension eines Menschen wahrzunehmen. Idealerweise sollten alle Teammitglieder über eine Basiskompetenz in Spiritual Care verfügen. Die **Reflexion eigener Erfahrungen und Wertvorstellungen** sowie der **eigenen Spiritualität ist Voraussetzung**, um mit anderen über existenzielle Erfahrungen kommunizieren zu können. Beachtenswert ist, dass Patienten sich Begleiter für spirituelle und existenzielle Fragen häufig nicht nach Berufszugehörigkeit und Rolle sondern im Hinblick auf die vorhandene Beziehung auswählen.

Ärzte sind hier oft in besonderer Weise gefragt, da sie eine besondere Garantenstellung einnehmen und es Patienten wichtig ist, dass die sie betreuenden Ärzte auch ihre Lebenseinstellungen kennen. Dennoch bedarf es in jedem palliativmedizinischen Betreuungsteam einer/s qualifizierten Seelsorgers/in mit spezifischer Kompetenz im Hinblick auf die eigenen als auch auf andere Religionen und Weltanschauungen. Diese/r ist in besonderem Maße zuständig für die Wahrnehmung und Begleitung der spirituellen Nöte, Bedürfnisse und Ressourcen eines Patienten und der „unit of care". Professionelle Seelsorge und spirituelle Begleitung geschieht im Gespräch, durch die der Seelsorge eigenen Handlungen der mitmenschlichen Begleitung und Beratung sowie durch den Vollzug von Ritualen und liturgischen Handlungen. Rituale bieten Raum, Ängste und Widersprüche angesichts des Todes zuzulassen.

Dabei hat jede Religion ihre eigene Einstellung zu Krankheit, Sterben und Tod und ggf. auch damit verbundene eigene Rituale. Bei Bedarf kann es daher auch hilfreich sein, einen der Religionsgemeinschaft zugehörigen Seelsorger miteinzubeziehen.



Abb. 2.12 Ebenen spiritueller Begleitung. [nach: Hagen et al., 2011]

2.4.2 Spirituelle Anamnese

Eine adäquate Möglichkeit, die spirituelle Dimension in die palliativmedizinische Betreuung zu integrieren und die spirituellen Bedürfnisse und Ressourcen zu erfassen, bietet die sog. Spirituelle Anamnese z. B. nach dem Fragenkatalog von Puchalski (FICA) oder SPIR (**Tab. 2.4**). Die Frage nach Werten und Sinnzusammenhängen, nach hilfreichen und belastenden religiösen/spirituellen Erfahrungen und nach gewohnter hilfreicher Einbindung und Bewältigung gibt Anhaltspunkte für eine unterstützende Begleitung.

2.4.3 Themen im Kontext der spirituellen Begleitung

Häufige Themengebiete, die von Patienten in der seelsorgerischen Begleitung am Lebensende benannt werden, sind Sinnfragen, Tod und Sterben, Schmerz und Krankheit, sowie zurückbleibende Angehörige (Okon 2005). Fragen von generell existenzieller Bedeutung werden häufiger angesprochen als explizit religiöse Fragen. Die seelsorgerische Begleitung kann unterstützen bei Lebensbilanzierung, Aufdecken und Bewältigung belastender Schuldgefühle und Gewissensbisse, Versöhnung mit sich

Tab. 2.4 **Spirituelle Anamnese**

spirituelle Anamnese	Fragen
SPIR*	• Spirituelle und Glaubensüberzeugungen • Platz und Einfluss, den diese Überzeugungen im Leben des Patienten einnehmen • Integration in eine spirituelle, religiöse oder kirchliche Gemeinschaft • Rolle des Arztes: Wie soll der Arzt mit spirituellen Erwartungen und Problemen des Patienten umgehen?
FICA	• In wen oder in was setzen Sie Ihre Hoffnung? Woraus schöpfen Sie Kraft? • Gibt es etwas, das Ihrem Leben einen Sinn verleiht? • Welche Glaubensüberzeugungen sind für Sie wichtig? • Betrachten Sie sich als spirituellen oder religiösen Menschen?

*entwickelt am Interdisziplinären Zentrum für Palliativmedizin in München

selbst und anderen und der Entdeckung eigener spiritueller Ressourcen.

Sinn: Die Frage nach dem Sinn oder dem Sinn und Zweck des eigenen Lebens und die Auseinandersetzung mit der Frage nach dem „Warum" ist eine im Kontext schwerwiegender Erkrankungen häufig gestellt Frage. Die Antwort auf die Frage nach dem Sinn seines Lebens kann nur vom Patienten selbst gefunden werden. Die Integration von Erfahrungen und Ereignissen in die individuelle Lebensgeschichte ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, dass das Leben als sinnvoll erfahren wird.

Hoffnung ist ein vieldimensionales Empfinden. Hoffnung zu haben bedeutet, eine zuversichtliche innerliche Ausrichtung verbunden mit einer positiven Erwartungshaltung, dass etwas Wünschenswertes in der Zukunft eintritt, ohne dass wirkliche Gewissheit darüber besteht. Hoffnung ist in der Palliativmedizin eines der wichtigsten Elemente, ohne die Lebensqualität im Angesicht des Todes kaum möglich wäre. Dabei ist Hoffnung bei Palliativpatienten nicht gleichzusetzen mit Hoffnung auf Heilung, sondern Hoffnung ist vielgestaltig und wandelbar, z. B. religiöse Hoffnung hinsichtlich nachtodlicher Dimensionen, Spüren der Sonne, das Erleben des Frühlings, eines Familienfestes u. a.

Schuld: Es ist zu unterscheiden, ob Patienten über Schuld oder Schuldgefühle sprechen.

- Die Antwort auf **Schuld** ist Vergebung, die Patienten von demjenigen erhalten können, auf den sich ihre Schuld bezieht, bzw. die, im Falle einer religiösen oder spirituellen Dimension der Schuld, z. B. von einem Seelsorger zugesprochen werden kann.
- **Schuldgefühle** können für Patienten sehr belastend sein. Sie können gemindert werden durch Erkennen möglicherweise dafür ursächlicher Fehler, Bedauern dieser Fehler, Übernahme von Verantwortung und die Integration in die individuelle Lebensgeschichte.

2.5 Interdisziplinäre Schnittstellen und Kooperationen

Die palliativmedizinische Betreuung von Patienten und deren An- und Zugehörigen mit ihren weit über die körperliche Ebene hinausreichenden Bedürfnissen kann nur in dem Maße den gesetzten Ansprüchen gerecht werden, in dem die verschiedenen Professionen und Fachgebiete eng miteinander und auf gleicher Augenhöhe, d. h. **gleichberechtigt kommunizieren** und kooperieren, sodass als Ergebnis jeder Einzelne des Behandlungsteams seine Rolle und Aufgabe bestmöglich erfüllen kann.

Das **multiprofessionelle Behandlungsteam** setzt sich aus Ärzten, Pflegenden, Sozialarbeitern, Seelsorgern, Psychotherapeuten sowie anderen Therapeuten aus den Bereichen Musik- und Kunsttherapie, Physio- und Ergotherapeuten, Ernährungsberatern und ehrenamtlichen Hospizhelfern zusammen. Diese Gruppe stellt das **Kernbehandlungsteam**, für deren einzelne Teammitglieder auch eine besondere Qualifikation für die palliativmedizinische Versorgung und Begleitung von fortgeschritten unheilbar Kranken gefordert ist.

Darüber hinaus besteht eine enge Zusammenarbeit mit allen medizinischen und pharmazeutischen Fachdisziplinen, die problem- oder fragestellungsbezogen mit in die Betreuung eingebunden werden.

Bei dieser Vielzahl von in die Begleitung involvierten Teammitgliedern sind enge Abstimmung, Informationsfluss und Austausch über Schwierigkeiten und Belastungen sowie gemeinsame Entscheidungsfindungen von essenzieller Bedeutung. Dazu sind geregelte Kommunikationsstrukturen, wie mindestens einmal wöchentliche **multiprofessionelle Teambesprechungen**, aber auch Unterstützungsangebote wie **Supervision** und **Fallbesprechungen** unabdingbar (**Tab. 2.5**).

Auch wenn unterschiedliche Professionen mit dem Patienten und den Angehörigen arbeiten, bedeutet dies

Tab. 2.5 Kommunikation im Behandlungsteam

Besprechungen	Mitglieder	Termin	Inhalte und Ziele
multiprofessionelle Teambesprechung	gesamtes Behandlungsteam	fester Termin (täglich bis mind. 1 × pro Woche)	aktuelle Probleme, Behandlungsziele, Behandlungsmaßnahmen und Re-Evaluation gemeinsam betreuter Patienten; ggf. patientenbezogene Diskussion ethischer Entscheidungen
Fallbesprechung	Behandlungsteam, Moderation durch Teammitglied	fester Termin oder nach Bedarf	aktueller oder zurückliegender Fall eines Patienten und/oder Angehörigen mit Konflikten, Problemen, Belastungen etc. in der gemeinsamen Begleitung Ziele: Entlastung, bessere Bewältigung ähnlicher Probleme, gemeinsame Handlungsstrategie
Supervision	Behandlungsteam, externer Supervisor	fester Termin (mind. 1 × pro Monat)	Arbeiten im Team, Reibung in der Organisation, Patient/Angehörige Ziele: Stärkung des Miteinander im Team, offener Konfliktumgang, Lernen durch Austausch, Entlastung
Ethikbesprechungen	Medizinethiker oder Ethikkomitee und betroffene Mitglieder des Behandlungsteams (ggf. auch über das Palliativteam hinaus)	Termin nach Bedarf	Unterstützung bei der Konsensfindung bei schwierigen ethischen Entscheidungen, „Blick von außen": wurden alle wichtigen Aspekte berücksichtigt?
Organisationsbesprechungen	betroffene Teammitglieder bzw. gesamtes Behandlungsteam	regelmäßig in größeren Abständen (4–8 Wochen)	Absprachen treffen, Abläufe optimieren, Aufgaben verteilen etc.

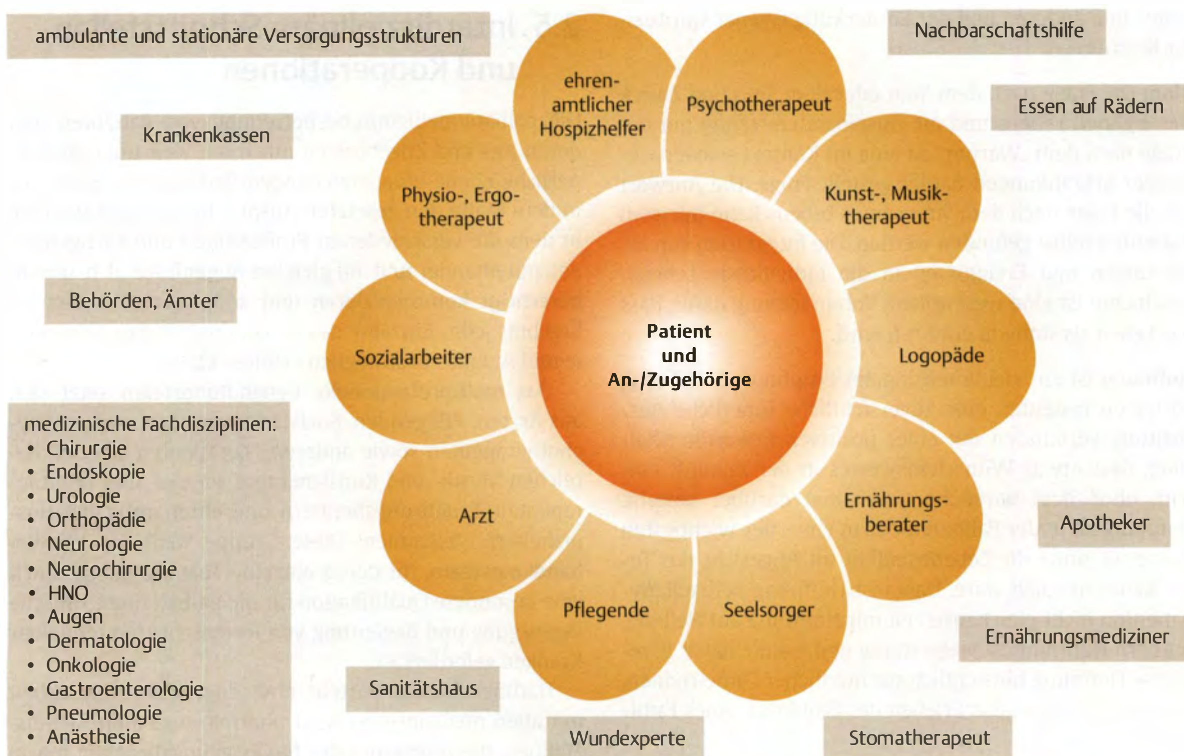


Abb. 2.13 **Interdisziplinäre und multiprofessionelle Kommunikation.**

nicht zwangsläufig, dass bestimmte Themen nur von der entsprechenden Profession „abgedeckt" werden. Vielmehr verhält es sich so, dass sich sowohl der Patient als auch die Angehörigen nicht selten **ein Teammitglied „aussuchen"**, mit dem sie beispielsweise über die Angst vor dem Sterben oder über den Konflikt mit den Kindern sprechen, und dies ist nicht immer automatisch der Psychotherapeut oder der Seelsorger, sondern vielleicht ist es die Pflegekraft oder auch der Arzt. Daher ist es wichtig, dass **innerhalb des Teams eine offene Lern- und Austauschkultur** entwickelt wird und keine starr zugeordneten Rollen entstehen.

Das Kernbehandlungsteam ist somit eng untereinander aber auch mit anderen Fachdisziplinen sowie mit möglichen ambulanten und stationären Versorgungsanbietern verbunden (**Abb. 2.13**). Auf diese Weise entsteht ein auf den Patienten zugeschnittenes Netzwerk mit dem Ziel, auch die Übergänge von ambulanter in stationäre Versorgung und umgekehrt reibungslos und so wenig belastend wie möglich für den Patienten und die Angehörigen zu gestalten.

Die besondere Rolle der ehrenamtlichen Hospizhelfer: Ehrenamtliche Hospizhelfer sind als sog. Nichtprofessionelle ein wichtiger Bestandteil des professionellen Betreuungsteams. Sie haben eine Ausbildung zur Begleitung unheilbar Kranker und Sterbender sowie deren Angehörigen durchlaufen und repräsentieren gewissermaßen die Professionalität für den Alltag, haben damit aber zugleich eine Art **Brückenfunktion** zwischen Krankheit und normalem Leben. Ehrenamtliche Hospizhelfer bieten als **gleichwertiger Gesprächspartner** nicht nur dem Patienten sondern auch den Angehörigen Unterstützung und Begleitung. Sie helfen, die Angehörigen zu entlasten, indem sie Zeit mit dem Patienten verbringen, einfach da sind (z. B. gemeinsame Spaziergänge unternehmen, vorlesen, gelegentlich eine Nachtwache übernehmen). Der **Beistand für die Angehörigen** geht dabei auch über den Tod des Patienten hinaus. Die ehrenamtlichen Helfer sind i. d. R. in einer örtlichen Hospizgruppe zusammengeschlossen, deren Leitung und Mitglieder sich gegenseitig unterstützen und die auch eine gemeinsame Supervision wahrnehmen.

36 Gesundheitsökonomie, öffentliche Gesundheitspflege und Gesundheitssystem

Michael Marx, Roland Panea, Hans-Christian Stahl, Konrad Obermann



1 Einleitung

Die tägliche Arbeit von Ärztinnen und Ärzten ist eingebettet in ein komplexes Gesundheitssystem. Während des Medizinstudiums sollen daher grundlegende Kenntnisse aus dem Bereich Public Health vermittelt werden.

DEFINITION Public Health umfasst die Untersuchung des Gesundheitszustandes ganzer Bevölkerungsgruppen aus epidemiologischer Perspektive in seiner Wechselwirkung mit dem gesamten Gesundheitssystem. Der interdisziplinäre Ansatz von Public Health ersetzt nicht die theoretischen Ansätze und Denkweisen anderer Disziplinen, sondern versucht eine Synthese und Anwendung dieser Einzeldisziplinen auf Bevölkerungsgruppen und Gesundheitssysteme.

Public Health ist also eine **gesundheitswissenschaftliche Disziplin**, welche sich mit dem Management kollektiver Gesundheitsprobleme befasst. Sie
- bezieht sich vorwiegend auf ganze Populationen,
- umfasst Analysen und Managementansätze,
- fordert kulturell und medizinisch angemessenes, wirksames, ethisch und ökonomisch vertretbares Handeln im Gesundheitsbereich,
- ist fächerübergreifend und multidisziplinär (schließt u. a. Epidemiologie, Psychologie, Soziologie, Pädagogik, Rechtswissenschaften, Anthropologie/Ethnologie, Ökonomie, Klinische Medizin ein).

Public-Health-Forschungsfelder sind die **Gesundheitsversorgungsforschung**, die sich mit der Gesundheitsversorgung des Einzelnen und von Bevölkerungsgruppen befasst, und die **Gesundheitssystemforschung**, die Struktur, Organisation und das Zusammenwirken der Komponenten von Gesundheitssystemen auf nationaler Ebene und im internationalen Kontext untersucht.

Public Health in dieser weiten Definition stellt folgende **Kernfragen:**
- Wie lassen sich Verbesserungen der Gesundheit erzielen (durch Prävention und Kuration; durch verbesserte Rahmenbedingungen)?
- Wie lassen sich Ressourcen effizienter einsetzen?
- Wie kann eine effiziente und gerechte Finanzierung erfolgen?

Public Health ist als gesundheitswissenschaftliche Disziplin vor allem in angelsächsischen Ländern etabliert, während sie in Deutschland noch immer als eine unterschätzte Randdisziplin behandelt wird – trotz der bahnbrechenden Arbeiten von Rudolph Virchow, der als einer der Ersten die Zusammenhänge von sozioökonomischen Rahmenbedingungen und Gesundheit beschrieben hat und als Vorreiter von Public Health gesehen werden kann.

Public Health hat heute eine enorme Bedeutung im Rahmen der Globalisierung.

Dieses Kapitel vermittelt Grundkenntnisse aus verschiedenen Bereichen von Public Health und gibt Anregungen für die individuelle Vertiefung bestimmter Inhalte. Es behandelt die **Grundlagen des deutschen Gesundheitssystems** (S. 700) im internationalen Vergleich, möchte Einblick in die Mehrdimensionalität von Krankheit und Gesundheit verschaffen und lädt ein, über den Horizont einer pathogenetischen Sichtweise und einer „krankheitslastigen" Medizin hinauszublicken, um ein besseres Verständnis für eine ganzheitliche Medizin und die **Multidisziplinarität der Gesundheitswissenschaften** entwickeln zu können.

Neben den an anderer Stelle vertieften Ansätzen von Prävention und Gesundheitsförderung (s. Prävention S. 729) sind auch **gesundheitsökonomische Grundkenntnisse** vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller Ressourcen für alle Medizinstudenten relevant und für die spätere Berufsausübung unerlässlich (S. 709):
- Die **„Grundlagen der Gesundheitsökonomie"** behandeln das ökonomische Problem der Knappheit und damit verbunden das Postulat der Effizienz und stellen eine Verbindung zwischen dem Gesundheitssystem und der Volkswirtschaft her.
- Das Kapitel **„Finanzierung"** befasst sich mit der Frage, wie ausreichend Mittel zur Versorgung der Bevölkerung bereitgestellt werden können und die Ziele der Effizienz, der sozialen Gerechtigkeit, der Nachhaltigkeit und der Umsetzbarkeit erreicht werden können.
- Die **Vergütung** ärztlicher und Krankenhausleistungen ist ein intensiv diskutiertes Gebiet, in dem nur schwer vereinbare Interessensgegensätze aufeinandertreffen, die zu kontinuierlichen Änderungen und Reformen führen.
- Im Kapitel **„Steuerung"** wird diskutiert, wie in einem primär nichtmarktlichen System sinnvolle Anreize gesetzt werden können, um niedergelassene Ärzte und Krankenhäuser zu einer patientenorientierten und gleichzeitig kostengünstigen Versorgung anzuhalten. Hinzu kommen andere Steuerungselemente monetärer (z. B. Höchstpreise für Arzneimittel) oder nichtmonetärer Art (z. B. Bedarfsplanung).
- Bei der **„Ökonomischen Evaluation in der Medizin"** geht es um die Analyse der Nutzen und Kosten von medizinischen Interventionen, um eine Grundlage für die rationale Bewertung von Diagnose- und Therapieverfahren zu haben und somit auch über die Erstattung dieser Verfahren entscheiden zu können. Hier werden auch einige Aspekte der **Qualitätssicherung** besprochen.

2 Gesundheitssysteme: Elemente und Merkmale

DEFINITION Ein **Gesundheitssystem** beinhaltet nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (The World Health Report 2000, WHO):
- alle Personen und Institutionen mit dem primären Ziel der Verbesserung der Gesundheitssituation
- ein gesundheitspolitisches Konzept als Grundlage
- geeignete Maßnahmen, um auf die Erwartungen der Bevölkerung hinsichtlich Gesundheitsschutz und Gesundheitsversorgung zu reagieren.

Elemente eines Gesundheitssystems: Im allgemeinen Sprachgebrauch wird statt „Gesundheitsversorgungssystem" oft der verkürzte Begriff Gesundheitssystem verwendet. Es umfasst u. a. Krankenhäuser, Arztpraxen, Ambulanzen, Gesundheitsämter sowie eine Vielzahl anderer medizinisch tätiger Berufsgruppen.

Nach **WHO-Definition** ist ein Gesundheitssystem aber weit mehr: Eingebettet in ein Einflussfeld von genetischen und sozialen Faktoren, von Umwelt und anderen Sektoren, wie z. B. Bildung, definiert die WHO 6 **„building blocs"** als Säulen eines Gesundheitssystems (**Abb. 2.1**):
1. Führung (Leadership)
2. Finanzierung
3. Humanressourcen
4. Information
5. Arzneimittel und Medizintechnologie
6. medizinische Versorgung.

Ziele: Mit einem Gesundheitssystem sollen erreicht werden:
- **Verbesserung der Gesundheit** durch Gesundheitsförderung, Prävention, Behandlung, Rehabilitation
- **Zugang für die gesamte Bevölkerung** (universal access): unabhängig vom geografischen, kulturellen, sozialen, finanziellen Status
- **Versorgungsgerechtigkeit** (equity): Forderung nach gleichem Leistungszugang bei gleichem Leistungsbedarf für alle Bürger
- **hohe Versorgungsqualität:** Berücksichtigung von evidenzbasierter Medizin, Qualitätsmanagement (in verschiedenen Dimensionen wie Struktur-, Prozess-, Ergebnisqualität; S. 726)
- **Effizienz** (Kosteneffektivität): optimaler Einsatz von Ressourcen mit dem größtmöglichen Nutzen.

Merkmale von Gesundheitssystemen: International unterschiedliche Gesundheitssysteme können anhand folgender grundlegender Kriterien klassifiziert werden (s. auch S. 705):
- nach der **vorwiegenden Finanzierung** durch:
  - Steuern
  - soziale Krankenversicherung
  - private Krankenversicherung
  - direkte Bezahlung
- nach der **Organisation**: zentral versus dezentral (das deutsche Gesundheitssystem mit seiner föderalen Struktur ist dezentral organisiert)

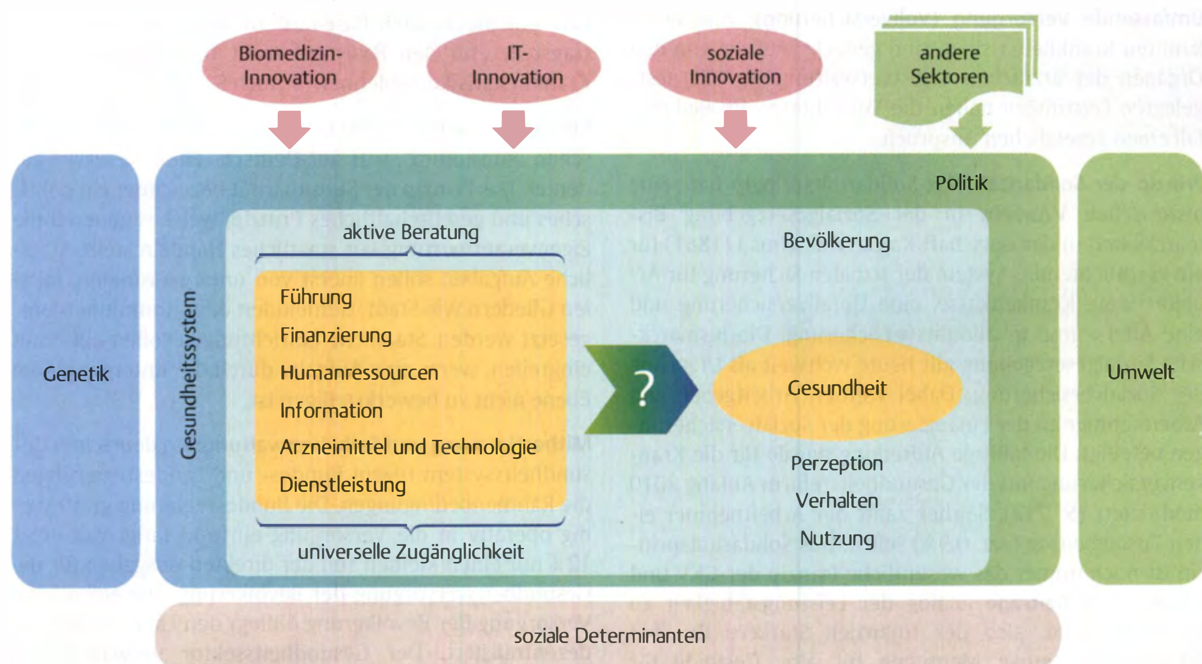


Abb. 2.1 **Elemente eines Gesundheitssystems.** (nach R. Sauerborn)

- nach ihrer **Struktur**: gegliedert (z. B. ambulante und stationäre Versorgung getrennt) versus integriert (Verzahnung ambulanter und stationärer Versorgung)
- nach dem **Grad der staatlichen Reglementierung** und Durchgriffsmöglichkeit.

Drei Beispiele für „Idealtypen" von Gesundheitssystemen gibt **Tab. 2.1**. In jedem System liegt allerdings eine Mischung der o. g. Kriterien und Merkmale vor.

Tab. 2.1 Idealtypen von Gesundheitssystemen

	Sozialversicherungssystem (Bismarck-System)	staatlicher Gesundheitsdienst	privates System
Finanzierung	Sozialversicherungsbeiträge	Steuern	private Aufwendungen
Versorgung	private und öffentliche Anbieter	öffentliche Einrichtungen	gewinnorientierte Unternehmen
Regulierung	gesellschaftliche Selbstregulierung	staatlich-politische Regulierung	Regulierung über den privaten Markt bzw. Wettbewerb

3 Das deutsche Gesundheitssystem

Das deutsche Gesundheitssystem ist mit über 4 Mio. Beschäftigten (10 % der Erwerbstätigen) einer der wichtigsten Wirtschaftszweige der Bundesrepublik und hat mit ca. 242 Mrd. € für Gesundheitsleistungen den größten Anteil (ca. 35 %) am Sozialbudget. Hinzu kommen ca. 68 Mrd. € für Einkommensleistungen (Krankengelder, vorzeitige Renten). Wichtigster Kostenträger ist die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) mit 57 % der Gesamtausgaben.

3.1 Wichtige Prinzipien des deutschen Gesundheitssystems

Das deutsche Gesundheitssystem ist durch folgende Prinzipien charakterisiert:

Umfassende Versorgung (Vollversicherung): Alle anerkannten Krankheitsrisiken sind gedeckt. Auf die von den Organen der ärztlichen Selbstverwaltung (S. 702) festgelegten Leistungen haben die Versicherten im Bedarfsfall einen gesetzlichen Anspruch.

Prinzip der Solidarität: Das Solidaritätsprinzip hat seine historischen Wurzeln in der Sozialgesetzgebung Bismarcks und in der Botschaft Kaiser Wilhelms I (1881) für ein verpflichtendes System der sozialen Sicherung für Arbeiter: eine Krankenkasse, eine Unfallversicherung und eine Alters- und Invaliditätsversicherung. Die Bismarcksche Sozialgesetzgebung gilt heute weltweit als Ursprung der Sozialversicherung. Dabei werden Arbeitgeber und Arbeitnehmer an der Finanzierung der Sozialversicherungen beteiligt. Die hälftige Aufteilung wurde für die Krankenversicherung mit der Gesundheitsreform Anfang 2010 modifiziert (S. 712). Seither zahlt der Arbeitnehmer einen Zusatzbeitrag (zzt. 0,9 %) selbst. Das Solidaritätsprinzip ist noch immer das wesentliche Prinzip der GKV und besagt, dass **Beiträge** analog der Leistungsfähigkeit zu entrichten sind, also der finanziell Stärkere für den Schwächeren, junge Menschen für alte, Gesunde für Kranke und Alleinstehende für Familien eintreten. Alter, Geschlecht, Familienstand und Gesundheitsrisiken werden nicht berücksichtigt. Die **Leistungen** der GKV entsprechen allein den medizinischen Erfordernissen, d. h., alle Versicherten haben den gleichen Leistungsanspruch.

Ähnlich wie die Krankenversicherung wird auch die Pflegeversicherung, allerdings nur für Pflichtversicherte, durch Beiträge von Arbeitnehmern und Arbeitgebern finanziert.

Im Gegensatz dazu erfolgen beim **Äquivalenzprinzip** die Beitragsbemessung und die Leistungserbringung gemäß einem individuellen Vertrag. Dies ist z. B. bei den privaten Krankenversicherungen der Fall, aber auch bei der Rentenversicherung und der Arbeitslosenversicherung.

Versicherungspflicht: Seit 2007 besteht eine Krankenversicherungspflicht für jeden Bundesbürger. Seit 2009 müssen auch private Krankenversicherungen einen etwa der GKV entsprechenden Basistarif anbieten und dürfen Antragsteller für den Basistarif nicht mehr aufgrund von Krankheitsrisiken ablehnen (s. auch S. 711).

Prinzip der Subsidiarität: Der Begriff stammt vom lateinischen „subsidium", was auf Deutsch „Hilfe, Reserve" bedeutet. Das Prinzip der Subsidiarität bezeichnet ein politisches und gesellschaftliches Prinzip, welches generell die Eigenverantwortung vor staatliches Handeln stellt. Staatliche Aufgaben sollen zuerst von untergeordneten, lokalen Gliedern wie Stadt, Gemeinden oder Kommunen umgesetzt werden. Staatliche Einrichtungen sollen nur dann eingreifen, wenn eine Aufgabe durch die untergeordnete Ebene nicht zu bewerkstelligen ist.

Mitbestimmung und Selbstverwaltung: Im deutschen Gesundheitssystem regeln Bundes- und Landesregierungen die Rahmenbedingungen. Die Bundesregierung greift wenig operativ in die Versorgung ein und tätigt mit etwa 12 % nur einen kleinen Teil der direkten Ausgaben für die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung. Die eigentliche Versorgung der Bevölkerung obliegt den Ländern, ist also dezentralisiert. Der Gesundheitssektor verwaltet sich selbst. Die Selbstverwaltung erfolgt durch die Hauptbetei-

ligten und Interessensgruppen, z. B. Vertreter der Ärzte u. a. Dienstleister (z. B. Ärztekammer), der kassenärztlichen Vereinigungen, der Krankenkassen und von Patienten (S. 701).

Vertraglich geregelte Kooperation: Die Umsetzung der Gesundheitspolitik erfolgt durch vertraglich geregelte Kooperation zwischen Krankenversicherungen, Angehörigen medizinischer Berufe, Zusammenschlüssen von Kassenärzten, Krankenhäusern und anderen Anbietern von Gesundheitsdiensten.

Freie Wahl des Anbieters: Ein wesentliches und von vielen Versicherten sehr geschätztes Merkmal unseres Gesundheitssystems ist die freie Wahl des Anbieters gesundheitlicher Versorgung (z. B. ambulant tätige Ärzte, Krankenhaus).

Einheitliche Vergütung: Im ambulanten Bereich wird diese über die kassenärztliche Vereinigung abgewickelt bzw. durch die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) geregelt, im stationären Bereich über Verträge zwischen Krankenhäusern und Krankenversicherungen (Details siehe S. 715).

3.2 Die wichtigsten Institutionen

Die Zuständigkeit für die Verwaltung des Gesundheitswesens liegt, von wenigen Ausnahmen abgesehen, in der Hoheit der Bundesländer, die auch im Bundesrat an der Bundesgesetzgebung mitwirken. Zu den staatlichen Strukturen, die wichtige Aufgaben im Gesundheitssystem erfüllen, zählen neben Bund und Ländern Regierungsbezirke und Kommunen (Städte, Gemeinden, Landkreise).

3.2.1 Staatliche Einrichtungen

Bundestag:
- regelt die **Grundsatzfragen** der Krankenversicherung, gesetzlichen Rentenversicherung, Rehabilitation, Unfallversicherung
- legt die **Rahmenbedingungen** der Krankenhausversorgung und Krankenhausfinanzierung, der Arzneimittelversorgung und für Medizin- und Blutprodukte fest.

Bundesministerium für Gesundheit (BMG):
- arbeitet Gesetzesvorhaben, Verordnungen und Verwaltungsvorschriften aus
- bildet die Exekutive auf Regierungsebene
- schafft den gesetzlichen Rahmen für gesetzliche Krankenversicherung (GKV) und gesetzliche Renten- und Pflegeversicherung.

3.2.2 Assoziierte Bundesbehörden

Sie sind dem BMG nachgeordnet.

Robert-Koch-Institut (RKI):
- Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankheiten
- Forschung und Beratung der Bundesregierung in Public-Health-Fragen,
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI):
- Sicherung von biomedizinischen Arzneimitteln und Impfstoffen
- Genehmigung klinischer Prüfungen
- Zulassung von Arzneimitteln.

Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Stellt hochwertige Informationen für alle Bereiche des Gesundheitswesens zur Verfügung:
- Herausgeber amtlicher medizinischer Klassifikationen
- Pflege medizinischer Terminologien, Thesauri, Nomenklaturen und Kataloge
- Informationssysteme für Arzneimittel- und Medizinprodukte
- Health Technology Assessment (HTA)
- Datenbanken.

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA):
- Erarbeitung von Grundsätzen und Richtlinien für Inhalte und Methoden der praktischen Gesundheitserziehung
- Ausbildung und Fortbildung der auf dem Gebiet der Gesundheitserziehung und -aufklärung tätigen Personen
- Koordinierung und Verstärkung der gesundheitlichen Aufklärung und Gesundheitserziehung im Bundesgebiet und internationale Zusammenarbeit.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM):
- Arzneimittelzulassung auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes
- Prüfung auf Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und angemessene pharmazeutische Qualität.

Bundesversicherungsamt (BVA): Aufsichtsbehörde der Sozialversicherungsträger, Beitragssatzgenehmigung, Risikostrukturausgleich und Verwaltung des Gesundheitsfonds.

3.2.3 Länder und Kommunen

Die Aufgaben zwischen Bund und Ländern sind nach dem Subsidiaritätsprinzip und komplementär aufeinander abgestimmt.

Krankenhausversorgung: Sie wird über Krankenhauspläne und Investitionsmaßnahmen auf Landes- und kommunaler Ebene gewährleistet.

Öffentlicher Gesundheitsdienst (ÖGD): Ziel des ÖGD ist der Schutz der Gesundheit der Bevölkerung, die vielfältigen Aufgaben werden auf kommunaler Ebene von ca. 300 Gesundheitsämtern wahrgenommen:
- Medizinalaufsicht über Beschäftigte in Gesundheitseinrichtungen und Verbänden (u. a. Supervision der ambulant tätigen Ärzte, teilweise an die KV delegiert)
- Gesundheitsschutz und Umwelthygiene, Durchführung staatlicher Maßnahmen zur Vorbeugung der Verbreitung von Infektionskrankheiten
- Gesundheitsförderung und Vorsorge: Schüleruntersuchung, Schwangerenberatung, sozialpsychiatrischer Dienst, Suchtberatung

- Gesundheitsberichterstattung
- Erstellung von Gutachten.

Gemeinsame Einrichtungen: Die Bundesländer haben auch gemeinsame Einrichtungen zur besseren Harmonisierung von länderübergreifenden Aufgaben geschaffen, z. B. das Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) oder Akademien für öffentliches Gesundheitswesen.

3.2.4 Körperschaften und Verbände

Krankenkassen:
- Träger der Krankenversicherungen, Finanzierung von Regelleistungen
- Abschluss von Mantelverträgen mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (finanzielle und inhaltliche Rahmenbedingungen für die ambulante ärztliche Versorgung).

Die Prinzipien der gesetzlichen und der privaten Krankenkassen werden ab S. 713 beschrieben. Zu den allgemeinen Leistungen der KVs s. auch Arbeits- und Sozialmedizin S. 199.

Jeder Krankenkasse ist eine **Pflegekasse** angeschlossen. Die Pflegekassen sind ebenfalls selbstständige Körperschaften des öffentlichen Rechts mit Selbstverwaltung. Die Selbstverwaltungsorgane der Pflegekassen sind die Organe der Krankenkassen, der GKV-Spitzenverband ist zugleich der Spitzenverband der Pflegekassen.

Kassenärztliche Vereinigungen (KV) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV): Mit der Zulassung zur vertragsärztlichen Versorgung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung wird ein Arzt Mitglied in der für seinen Tätigkeitsbereich zuständigen KV. Die 17 KVs und die KBV konstituieren sich und handeln im Auftrag des Gesundheitsministeriums (BMG):
- Sicherstellungsauftrag nach SGB V (Gewährleistung der ambulanten Versorgung): Planung des Bedarfs an Vertragsärzten (vormals Kassenärzten)
- Gewährleistungsauftrag für die ordnungsgemäße Durchführung der vertragsärztlichen Tätigkeit gegenüber den Kassen
- Zulassung der Vertragsärzte (vormals Kassenärzte)
- Rahmenverträge mit den Krankenkassen, Verhandlungen über Honorare mit den Krankenkassen
- Qualitätssicherung im ambulanten Bereich
- Überprüfung des wirtschaftlichen Verfahrens der Kassenärzte (Audits)
- Interessensvertretung der ambulant tätigen Ärzte.

Ärztekammern: Sie sind die berufsständische Vertretung aller Ärzte unter Rechtsaufsicht des Staates und ärztliches Selbstverwaltungsorgan. Mit der Approbation wird jeder Arzt Pflichtmitglied in seiner Landesärztekammer. Rechtsverbindliche Satzungsnorm der Bundesärztekammer (BÄK) ist die **Berufsordnung** für Ärzte (s. Rechtsmedizin S. 265). Aufgaben der Ärztekammern sind:
- Festlegung der Weiterbildungsordnung
- Fortbildung
- Schlichtungsordnung
- Begutachtung von Behandlungsfehlern
- Qualitätssicherung und Zertifizierung
- ethische Beurteilung von Forschungsvorhaben.

Krankenhausgesellschaften, Spitzenverbände der Krankenhausträger und Deutsche Krankenhaus-Gesellschaft (DKG): Medizinische Einrichtungen können unter öffentlicher, gemeinnütziger und privater Trägerschaft stehen. Die Gesellschaften führen Vertragsabschlüsse zwischen Krankenhäusern und Kassen herbei, verhandeln über Pflegesätze und arbeiten bei der Krankenhausplanung des Landes mit.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Der G-BA ist das **oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung** der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen unter Einbeziehung von Patientenvertretern. Er wurde 2004 gegründet. Ohne Empfehlung des G-BA gibt es keine Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zulasten der GKV. Der G-BA
- bestimmt durch Bereinigung bzw. Erweiterung den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung
- beschließt Maßnahmen der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements
- bestimmt, welche ambulanten und stationären Leistungen ausreichend, zweckmäßig, medizinisch notwendig und wirtschaftlich sind
- erlässt Richtlinien für einzelne Leistungsbereiche (Behandlung, Früherkennung, Beurteilung der Arbeitsfähigkeit etc.).

Dies geschieht mit Hinblick auf die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EbM), wozu Arzneimittel sowie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auf ihren Nutzen, ihre Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit untersucht werden müssen.

Zu diesem Zweck hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ins Leben gerufen, das ihn mit Gutachten bei der Entscheidungsfindung unterstützen soll.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Unabhängiges wissenschaftliches Institut (seit 2004), das im Auftrag des G-BA und des BMG handelt (S. 720) mit folgenden Aufgaben:
- Evaluierung des Nutzens und Schadens medizinischer Maßnahmen
- gesundheitsökonomische Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Arzneimitteln und anderen medizinischen Interventionen
- Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren
- Erstellung des einheitlichen Bewertungsmaßstabs, EBM (gemeinsam mit den KVs)
- Bewertung evidenzbasierter Leitlinien für die epidemiologisch wichtigsten Krankheiten
- Empfehlungen zu Disease-Management-Programmen (DMP)
- Bereitstellung von Informationen zu Qualität und Effizienz.

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): 1995 gegründet in gemeinsamer Trägerschaft der Bundesärztekammer und der KBV. Das Ziel ist die Unterstützung von BÄK und KBV bei der
- Erstellung von Leitlinien
- Patientensicherheit, Patienteninformationen
- EBM und Wissensmanagement
- Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ): Die AKdÄ ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der BÄK:
- zuständig für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
- berät BÄK und KBV fachlich unabhängig
- erfasst, dokumentiert und bewertet Verdachtsfälle
- unterhält zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte den „Ärzteausschuss Arzneimittelsicherheit".

3.2.5 Sonstige Organisationen

Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MdK): Begutachtungsaufgaben für die GKV bei Leistungsfällen (z. B. Notwendigkeit von Hilfsmitteln, **nicht** jedoch bei AHB-Anträgen) oder bei Behandlungsfehlervorwürfen, Qualitätsprüfungen von Pflegeeinrichtungen.

Außerdem:
- Apothekerverbände
- Verbände der Arzneimittelhersteller
- Verband der privaten Krankenversicherungen,
- berufsständische Interessenvertretungen (Hartmannbund, Marburger Bund u. a.)
- privatärztliche Verrechnungsstellen (PVS): führen im Auftrag von Ärzten privatärztliche Abrechnungen durch
- gebietsärztliche Berufsverbände und wissenschaftliche Fachgesellschaften.

Nichtstaatliche gemeinnützige Organisationen: Sie übernehmen ohne staatliche Trägerschaft staatliche Aufgaben. Hierzu zählen insbesondere die Freien Wohlfahrsverbände, z. B. Deutscher Caritasverband, Diakonisches Werk, Deutsches Rotes Kreuz und andere.

3.2.6 Internationale Vernetzung

Eine gute internationale Vernetzung ist im Zeitalter der Globalisierung von wachsender Bedeutung. Zur besseren Abstimmung der Gesundheitspolitiken ist die Bundesrepublik im Europarat in Straßburg, in der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD), der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Internationalen Arbeitsorganisation (ILO) vertreten.

3.3 Gesetzliche Rahmenbedingungen und Sozialversicherungssystem

Der gesetzliche Rahmen des Gesundheitssystems wird gebildet durch eine Vielzahl von Gesetzen und Statuten:
- Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland (Definition der Bundesrepublik als soziale Marktwirtschaft)
- Sozialgesetzbuch SGB I: definiert die Leistungen der sozialen Sicherung
- SGB IV: regelt das Recht auf Selbstverwaltung für alle Sozialversicherungsträger
- SGB V: ist für die GKV zuständig
- SGB VI: Rentenversicherung (RV)
- SGB VII: gesetzliche Unfallversicherung (UV)
- SGB IX: Rehabilitation
- SGB XI: gesetzliche Pflegeversicherung
- KV-Statuten: Regelung der Aufgaben im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung, Befugnisse, Mitgliedschaft, Rechte und Pflichten der Mitglieder.

Die Implementierung (Umsetzung) der Gesetze und Beschlüsse erfolgt durch jeweils **vertraglich geregelte Kooperationen** von:
- Krankenversicherungen
- Angehörigen medizinischer Berufsgruppen
- Zusammenschlüssen von Kassenärzten
- Krankenhäusern
- anderen Anbietern von Gesundheitsdiensten.

Knapp 90 % der Bevölkerung sind durch das **Sozialversicherungssystem** geschützt. Kernstück des Systems sind 5 Versicherungsleistungen:
- Rentenversicherung (Landesversicherungsanstalten, Bundesversicherungsanstalt)
- Krankenversicherung (GKV, S. 713)
- Pflegeversicherung (Pflegekassen, S. 702)
- Unfallversicherung (Berufsgenossenschaften)
- Arbeitslosenversicherung (Arbeitsämter).

Sozialleistungen wie z. B. Sozialhilfe und Wohngeld werden aus Sozialbeiträgen der Arbeitgeber und Steuern finanziert und unabhängig von den genannten Versicherungen vom Staat (Sozialämter) gewährt.

3.4 Organisationsformen der ärztlichen Versorgung

3.4.1 Versorgungstypen und Trägerschaften

Gesundheitsdienste werden überwiegend durch private Anbieter angeboten. Dabei unterscheidet man ambulante, teilstationäre und stationäre Versorgung. Diese grundsätzliche Trennung im deutschen Gesundheitssystem ist im internationalen Vergleich eher ungewöhnlich.

Tab. 3.1 Trägerschaften im deutschen Gesundheitssystem

gemeinnützige Träger	private Träger	staatliche Träger
Arbeiterwohlfahrt e. v. (AWO) Deutscher Caritasverband e. v. (DCV) Diakonisches Werk (DW) Deutsches Rotes Kreuz (DRK) Deutscher paritätischer Wohlfahrtsverband (DPWV) Zentralwohlfahrtsstelle der Juden in Deutschland e. v. (ZWStdJ) karitative Stiftungen (z. B. Robert-Bosch-Stiftung)	Ärzte in der ambulanten Versorgung andere Gesundheitsberufe mit eigener Praxis Apotheker Privatpersonen und privatwirtschaftliche Organisationen (z. B. Pharmaunternehmen)	Städte und Landkreise (Gesundheitsämter, Krankenhäuser, Beratungsstellen)

Stationäre Behandlung, Krankenhäuser: Hier dominieren gemeinnützige Träger (Wohlfahrtsverbände) vor staatlichen und privaten Trägern (**Tab. 3.1**):
- karitative Verbände, Kirchen: ca. 40 %
- Städte und Landkreise: ca. 35 %
- private Träger: ca. 25 %.

Die Finanzmittel der gemeinnützigen Träger stammen dabei zu ca. 75 % aus Entgelten für erbrachte Leistungen, zu ca. 22 % aus Steuermitteln und Kirchensteuern und zu ca. 3 % aus Spenden und Beiträgen.

Ambulante Behandlung: Hier dominiert die private Trägerschaft durch freiberuflich in einem Gesundheitsberuf tätige Personen:
- Hausärzte, Fachärzte, Zahnärzte, in Einzelpraxen, Gemeinschaftspraxen oder medizinischen Versorgungszentren (MVZ); auch Ambulanzen von Universitätskliniken
- Optiker
- Physiotherapeuten, Ergotherapeuten
- Hebammen und Krankenschwestern
- Apotheken.

Im ambulanten Bereich steht die von den Ärzten unternehmerisch geleitete **Einzel- oder Gemeinschaftspraxis** im Vordergrund. Jedoch setzt sich der seit einigen Jahren herrschende Trend zur Gründung von **medizinischen Versorgungszentren (MVZ)** fort, quasi angelehnt an die früheren Polikliniken der DDR, allerdings mit anderer Managementstruktur und marktwirtschaftlicher Ausrichtung. Auch im stationären Bereich kommt es zunehmend zu **Zusammenschlüssen und Privatisierungen** mit dem Ziel der besseren Effizienz. Neben dem bereits etablierten Belegarztsystem sollen auch Hausarztmodelle und strukturierte Behandlungsprogramme (Disease-Management-Programme, DMP) zukünftig zu einer besseren Kooperation und engeren Verzahnung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung beitragen.

MERKE Die Gründung von MVZ stellt, neben vielen positiven Aspekten, eine Herausforderung an den Versorgungsauftrag der KVs dar, eine **ausgewogene Flächenversorgung** sicherzustellen. Eine profitorientierte Gründung von MVZ durch private Unternehmen muss klar reguliert und dem Sicherstellungsauftrag für die ambulante Versorgung, vor allem in strukturschwachen Regionen, untergeordnet werden.

Im **ambulanten Pflegebereich** sind gemeinnützige und private Trägerschaften nahezu gleich verteilt.

3.4.2 Finanzierung

Siehe S. 711.

4 Internationaler Vergleich von Gesundheitssystemen

4.1 Grundlagen

Um die globalen Herausforderungen zu verstehen und angehen zu können, ist die Kenntnis der unterschiedlichen Gesundheitssysteme und ihrer Determinanten unabdingbar. Gesundheitssysteme lassen sich international vergleichen anhand von Indikatoren und Daten. Übliche **Vergleichsparameter** sind:
- Gesundheitsversorgungsdaten (**Strukturdaten**): z. B. Gesundheitsausgaben pro Person oder in % des BIP (früher etwas umstritten als „Gesundheitsquote" bezeichnet), Verfügbarkeit von medizinischen Einrichtungen und Personal
- **Finanzierungsmodelle** (**Tab. 4.1**)
- **Mortalität:** Säuglingssterblichkeit < 1 Jahr (infant mortality rate, IMR); Kindersterblichkeit < 5 Jahre (child

Tab. 4.1 Finanzierung von Gesundheitssystemen. Mischformen bestehen in jedem System.

Finanzierungsform	Beispiel
vorwiegend durch Steuern	UK, Irland, Schweden, Dänemark, Finnland, Portugal, Spanien
vorwiegend durch Beiträge	Deutschland, Frankreich, Niederlande, Belgien, Österreich, Luxemburg, Italien

mortality rate, CMR oder U5MR), Müttersterblichkeit (maternal mortality ratio)
- **Lebenserwartung**
- **Morbidität:** Inzidenz, Prävalenz von im jeweiligen System endemischen Erkrankungen und altersstandardisierte Todesraten bestimmer Erkrankungen
- Messung der **Krankheitsbelastung**: Der „burden of disease" ist heute ein international anerkannter, wenngleich umstrittener Indikator. Mortalität und Morbidität werden kombiniert durch die Berechnung von „disabilty adjusted live years" (DALY): Lebenszeit mit einer Erkrankung oder Behinderung wird mit einem Faktor zwischen 0 und 1 je nach Schwere der Beeinträchtigung in „gesunde Lebensjahre" umgerechnet. So wird z.B. für Blindheit ein Beeinträchtigungsfaktor von 0,5 angenommen, d.h. 1 Jahr mit Blindheit entspricht ½ Jahr gesunder Lebenszeit. In der DALY-Berechnung zählen also 2 Jahre Blindheit wie 1 Jahr verlorene Lebenszeit durch vorzeitigen Tod.

Von überragender Bedeutung ist heute die Frage nach den **verfügbaren Ressourcen** im Gesundheitsbereich und in den Bereichen, die starke Einflüsse auf Gesundheit und Krankheit haben, z.B. sozioökonomischer Status, Ernährung und Umwelt.

4.2 Das deutsche Gesundheitssystem im internationalen Vergleich

Deutschland: Das deutsche Gesundheitssystem bietet allen Bürgern eine **umfassende, flächendeckende Gesundheitsversorgung** auf hohem Niveau. Neben der Versorgungsgerechtigkeit besticht die **hohe Verfügbarkeit** (kurze Wartezeiten) und sehr **gute Zugänglichkeit** zu Versorgungseinrichtungen. Die vergleichsweise **hohen Kosten** (s. **Tab. 4.2**) werfen Fragen nach Effizienz und Angemessenheit auf. Prinzipien der Solidarität und Vollversorgung stehen auf dem Prüfstand.

USA: US-Bürger haben keinen Zugang zu einer allgemeinen Krankenversicherung. Sie müssen sich **privat oder über ihren Arbeitgeber** absichern. Dafür gibt es in USA zahlreiche und große Health-Maintenance-Organisationen, eine Verbindung aus Versicherer und Leistungserbringer.

Sozialhilfeempfänger haben Anspruch auf Versicherung durch das staatliche **MEDICAID**-Programm, die Versicherungsleistungen wurden allerdings in den letzten Jahren reduziert. Seit 1965 besteht für Senioren/Rentner eine medizinische Grundversorgung (**MEDICARE**), allerdings nur für die Behandlung, ohne Medikamente und Arzneimittel. Seit der Reform im Jahr 2003 bieten Privatfirmen **Medikamentenversicherungen** für Senioren an; deren hohes Preisniveau ist allerdings häufig ein Problem für chronisch Kranke und Menschen mit niedrigen Renten.

Immer mehr Selbstständige, Scheinselbstständige, Arbeitslose und gering Verdienende können sich **keine Versicherung** leisten. Von etwa 300 Mio. Einwohnern sind > 40 Mio. ohne Versicherungsschutz, ihr Anteil ist seit 1987 von ca. 15% auf 18% gestiegen. Der Anteil der Nichtversicherten ohne US-Staatsbürgerschaft liegt bei 44%. Im **März 2010** wurde daher unter Präsident Obama eine umfassende **Gesundheitsreform** beschlossen. Ziel ist eine Verringerung der Zahl der Nichtversicherten um 32 Mio., eine Ausweitung von MEDICAID sowie die Vermittlung von Patienten an private Krankenversicherungen durch staatliche Versicherungsbörsen.

Tab. 4.2 Gesundheitsausgaben

Land	% des BIP
Deutschland (2008)	10,4%
USA (2007)	16%
Großbritannien (2007)	8,4%
Niederlande (2008)	9,8%

Großbritannien: Dem Nationalen Gesundheitsdienst (National Health Service, NHS) liegt das sog. Beveridge-Modell (Bericht der Kommission des Lord Beveridge, 1942) zugrunde: Es besteht **freier Zugang zu Gesundheitsleistungen** für die gesamte Bevölkerung. Die allgemeinen Gesundheitsleistungen sind **steuerfinanziert** (Solidaritätsprinzip). Hinzu kommen **private Zusatzversicherungen** für Besserverdienende. Das System unterliegt einer systematischen Kosten-Nutzen-Analyse durch das National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Hausärzte haben mehr Kompetenzen als momentan in Deutschland üblich und erfüllen eine Lotsenfunktion („**gatekeeper**"). Daneben gibt es zahlreiche öffentliche Anbieter für Gesundheitsdienstleistungen, inkl. Altenpflege und Hebammen.

Vorteile des Systems sind eine gute Versorgung von Langzeitpatienten und gute Ergebnisse im Bereich der Prävention, da Hausärzte auch für Präventionsmaßnahmen vergütet werden. **Nachteile** sind die z.T. langen Wartezeiten für fachärztliche Versorgung und elektive Operationen sowie eine schlechte zahnärztliche Versorgung. Der Hausarzt kann nur eingeschränkt frei gewählt werden.

Niederlande: Das holländische Gesundheitssystem ist stark staatlich reguliert, eine **Mischung aus „Bismarck-" und „Beveridge-Modell"** (s.o.). Auch hier haben Hausärzte umfangreichere Kompetenzen als in Deutschland und dienen als Lotsen im System. Eine gesetzliche Krankenversicherung besteht für 66% der Bevölkerung, ab dem 366. Tag greift eine allgemeine Versicherung für besondere Krankheitskosten. Ab einem bestimmten Einkommen muss in eine Privatversicherung gewechselt werden. PKV müssen allerdings einen Basistarif zu gleichen Konditionen wie die GKV anbieten. Umverteilungsmechanismen über einen Gesundheitsfonds dienen der Vermeidung von Risikoselektion.

5 Nationale und globale Herausforderungen

5.1 Demografie und Sozialleistungen

Es wird immer deutlicher, dass die globale Gesundheitssituation von Ungleichheiten bestimmt wird. Diese Ungleichheiten bestehen zwischen den Ländern dieser Erde, aber in zunehmendem Maße auch innerhalb der Länder – die Schere zwischen Arm und Reich klafft immer weiter auseinander.

5.1.1 Demografische und epidemiologische Transition

Demografische Transition: Aktuell beträgt die Lebenserwartung in Deutschland für weibliche Neugeborene ca. 81 Jahre, für männliche ca. 78 Jahre.

Abb. 5.1 zeigt die Entwicklung der **Altersstruktur in Deutschland** im Vergleich zwischen 1910 und 1999 und die voraussichtliche Struktur im Jahr 2050, mit einem kontinuierlichen Anstieg der Lebenserwartung und einem stetigen Rückgang der Geburten. Zusammenfassend zeichnen sich folgende Trends ab:

- In 50 Jahren werden 36% der Bevölkerung über 60 Jahre alt sein.
- Die Zahl der über 80-Jährigen wird deutlich zugenommen haben.
- Über 70-Jährige werden überwiegend allein leben.

Daraus ergibt sich ein verändertes Krankheitsspektrum mit mehr multimorbiden Patienten und ein steigender Bedarf an Langzeitversorgung – bei gleichzeitig geringeren Einnahmen durch konjunktur- und strukturbedingte Probleme (weitgehend lohnzentrierte Finanzierung).

Dies ist kein spezifisch deutsches Problem, sondern weltweit zu beobachten. Aus der **weltweiten Zunahme altersassoziierter Erkrankungen**, insbesondere chronischer Krankheiten, erwächst ein zunehmender Bedarf an Langzeitversorgung und auch -pflege. Die Problematik der **sozialen Sicherung im Alter** bei geringem Bevölkerungswachstum nimmt nicht nur in Industrienationen, sondern auch in sog. Schwellenländern Asiens und Südamerikas prekäre Ausmaße an.

Epidemiologische Transition: Die epidemiologische Transition beschreibt Veränderungen der Häufigkeit von Krankheiten und Todesursachen im zeitlichen Wandel. So breiten sich im Rahmen der Globalisierung und Klimaveränderungen auch in ressourcenarmen Ländern zunehmend sog. Zivilisationskrankheiten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) und Diabetes aus. Zusammen mit den vielen ungelösten Problemen bei der Bekämpfung klassischer Infektionskrankheiten, wie z. B. Pneumonien, gastrointestinaler Infekte und Malaria, stellt dies vor allem schwache Gesundheitssysteme vor kaum zu lösende Herausforderungen. Man spricht dabei vom "dual burden of disease": Infektionskrankheiten *und* Zivilisationskrankheiten.

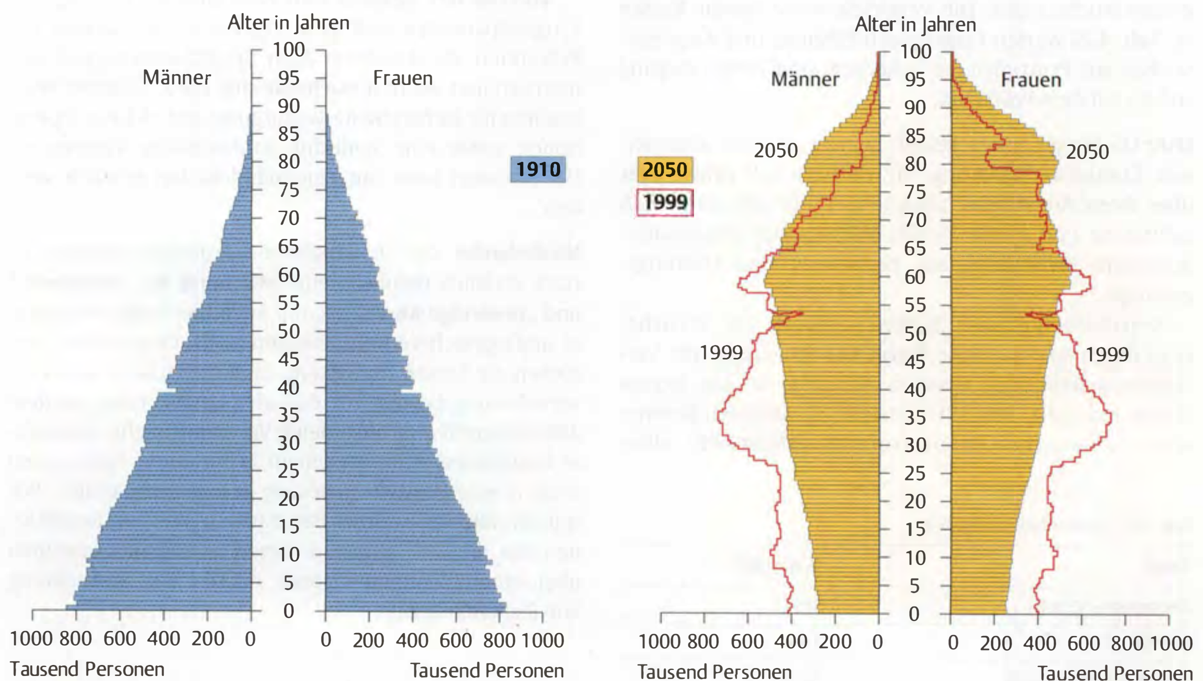


Abb. 5.1 Altersstruktur in Deutschland in den Jahren 1910, 1999 und voraussichtliche Struktur im Jahr 2050 (nach Angaben des Statistischen Bundesamtes).

5.1.2 Prozesse des sozialen Ausschlusses

Sozialleistungen und Solidarstrukturen in Deutschland werden voraussichtlich eine Reduktion erfahren. Die Entwicklung zu einer sog. **2-Klassen-Medizin** mit Regelleistungen und Zusatzleistungen für Selbstzahler bzw. den wohlhabenderen Teil der Bevölkerung scheint unausweichlich. Aufgrund der hohen Kostenentwicklung stellt sich zunehmend die Frage, ob eine Vollversicherung unter Einschluss aller sog. Hochrisikogruppen (z. B. Raucher, Alkoholkranke, Anhänger von Risikosportarten oder Menschen mit anderweitig risikobehaftetem Verhalten) noch leistbar ist. Das Spannungsfeld zwischen der aktuell bestehenden Übernahme der Versorgung durch die Solidargemeinschaft und der Forderung nach individueller Verantwortung wird sich weiter verschärfen.

5.2 Technologie und Globalisierung

5.2.1 Kostensteigernde neue Technologien und steigende Erwartungen

Die Medizin lebt von Innovationen in medizinischer Forschung und Technik. Was technisch möglich ist wird normalerweise auch gemacht, der Einsatz **aufwendiger Verfahren** muss aber immer mehr abgewogen werden. Kriterien dabei sind individueller Nutzen (z. B. Lebensqualität, Nebenwirkungen, Lebensverlängerung, Kosten, psychologische Wirkung) gegenüber gesellschaftlichem Nutzen (z. B. Kosteneffektivität, Produktivitätsgewinn bzw. -verlust, kollektiver psychologischer Nutzen, Folgekosten).

Entsprechend dem aktuellen Wohlstandsniveau sind die **Erwartungen an medizinische Therapien** bereits heute sehr hoch. Dem allgemeinen Wachstumsparadigma folgend und mit zunehmendem Informationstand (durch Presse, Internet) werden die Erwartungen der Menschen in die Technik und den medizinischen Fortschritt noch weiter steigen.

Diese in den letzten Jahren immens gesteigerten Erwartungen haben zur Entwicklung eines **freien Gesundheitsmarktes mit sehr hohem Wachstumspotenzial** geführt (z. B. im Wellnessbereich). Um in der Konkurrenz mit anderen Gesundheitsberufen erfolgreich zu sein, wird sich der Arztberuf auf diese Entwicklungen einstellen müssen.

5.2.2 Die Folgen der Mobilität

Die Mobilität innerhalb und außerhalb Deutschlands ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen, die Globalisierung wird weiter zunehmen. Dies findet simultan mit einer Vielzahl anderer Prozesse statt, welche die **Entstehung und Ausbreitung von Krankheiten** begünstigen, wie z. B. die weltweit älter werdende Bevölkerung, Klimawandel, HIV-Infektionen, Exposition mit Umweltgiften, stärkere UV-Strahlung, Bevölkerungsdichte in Städten, Stress, zunehmende Verarmung. Diese Faktoren bestimmen auch die Vulnerabilität von Bevölkerungsgruppen und ihre Kompetenz, mit neuen gesundheitlichen Herausforderungen fertig zu werden.

Im Rahmen der zunehmenden Mobilität, der internationalen Migration und des Tourismus sowie der Klimaveränderungen werden Gesundheitssysteme der nördlichen Hemisphäre zunehmend mit **neuen Infektionskrankheiten** konfrontiert. Neben Malaria, Dengue und gastrointestinalen Infekten werden durch Reisende eher unbemerkt auch therapieresistente Keime eingeschleppt, wie Methicillin-resistente Staphylokokken oder multiresistente Tuberkelbazillen und neue Virus-Serotypen. Möglicherweise werden sich aber auch neue Vektoren und Erreger, z. B. Leishmanien, Dengue-Viren und Erreger des Dengue-hämorrhagischen Fiebers, in unseren Breiten ansiedeln.

Auch durch die wachsende Zahl sehr alter Menschen, die mit chronischen Krankheiten und komplexen Therapieschemata Fernreisen unternehmen, werden Gesundheitsdienste sowohl im Heimatland als auch im Reiseland vor neue Probleme gestellt.

5.2.3 Die globale Realität der ungleichen Verteilung

- Die 20% „Wohlhabenden“ dieser Welt verbrauchen 80% der Gesundheitsressourcen.
- 80% der Menschheit müssen mit den restlichen 20% auskommen.
- 90/10-Ungleichgewicht: 90% der Gesundheitsforschung befassen sich mit 10% der Gesundheitsprobleme vor allem der Industrieländer, nur 10% der Forschung mit den übrigen 90% der Gesundheitsprobleme.

Ressourcenarme Länder: In ressourcenarmen Ländern wirken insbesondere **armutsbedingte Krankheiten**, wie z. B. Tbc, Lepra, Mangelernährung, stark auf den Gesundheitszustand ganzer Bevölkerungsgruppen ein (weltweit ca. 530000 Todesfälle von Müttern/Jahr). Hinzu kommen die eigentlichen **Tropenkrankheiten**. Darüber hinaus verursachen **strukturelle Defizite** in schwachen Gesundheitssystemen eine Vielzahl vermeidbarer Todesfälle, z. B. hohe Müttersterblichkeit aufgrund unzureichender Zugänglichkeit zur Gesundheitsversorgung und aufgrund schlechter Versorgungsqualität.

Ein wachsendes Problem ist die **Ernährungssicherung**: Etwa 1 Mrd. Menschen hungern, bei steigender Tendenz! Jedes Jahr sterben 4 Mio. Menschen an den Folgen von Mangelernährung, 4000 Kinder sterben jeden Tag aufgrund von verschmutztem Trinkwasser.

Krankheiten des „Wohlstandes“: In Wohlstandsländern ist dagegen eine starke Zunahme an Diabeteserkrankungen, kardiovaskulären und anderen chronischen Erkrankungen zu beobachten. Durch die gesteigerte Mobilität bedingte Unfälle nehmen vor allem in ressourcenarmen Ländern zu. Diese Länder bleiben auch von den sog. Wohlstandskrankheiten nicht verschont, die sich vor allem in der Mittelschicht ausbreiten, die zunehmend westliche, oft ungesunde Lebensgewohnheiten übernimmt. Die leistungsschwachen Gesundheitssysteme dieser Länder sind mit dieser „Doppellast“ – Krankheiten der Armut und des Wohlstandes – meist überfordert.

5.2.4 Verhalten als größter Risikofaktor

Gesundheitsrelevantes Verhalten hat viele Facetten mit unterschiedlichen Auswirkungen auf das Individuum und den Gesundheitsstatus einer Bevölkerung. Eine WHO-Studie beispielsweise postulierte Anfang des Jahrtausends, dass 9 % der gesamten Krankheitsfolgen in der europäischen Region (51 Staaten) durch Alkoholabusus bedingt sind. Diabetes mellitus Typ 2, der stark vom Ernährungsverhalten, Bewegungsmangel und Adipositas beeinflusst ist, entwickelt sich weltweit zu einem der größten Gesundheitsprobleme. In Deutschland leiden zurzeit deutlich mehr als 5 % der Bevölkerung an Diabetes mellitus Typ 2 mit steigender Tendenz (s. auch Prävention S. 741).

5.2.5 Globalisierung der Medizin

Die gesundheitsbezogene Globalisierung wirkt sich über individuelle Gesundheit, Krankheiten und neue Risikofaktoren hinaus auf die Gesundheitsversorgung aus. Gesundheit wird in einer vom neoliberalen Markt geprägten Welt zunehmend als privates Gut angesehen. Die staatlichen Gesundheitssysteme können so z. B. unterminiert werden durch einen **illegalen Medikamentenmarkt** – ein Phänomen, das bei fehlender Transparenz und Qualitätssicherung als wachsendes Public-Health-Risiko angesehen wird. In einem unkontrolliert wachsenden globalen Markt wird sich ein **Medizintourismus** entwickeln, der im Wesentlichen den wirtschaftlich Bessergestellten zugänglich ist. Das Internet bietet hierfür die erforderliche Informations- und Handelsplattform. Ethische Probleme ergeben sich heute bereits im Bereich Medikamentenshopping und Organhandel. Alle oben genannten Phänomene wirken sich vor allem auf sozial Schwache, Einwanderer und sonstige Migranten bei schwachen oder gar fehlenden sozialen Sicherungssystemen negativ aus.

Die fragmentierte Versorgung sowie fehlende Anreize für bessere Koordination und Integration der verschiedenen Versorgungstypen und -ebenen führen zu **Mängeln bei Qualität und Effizienz.**

Als Folge der internationalen Arbeitsmigration findet ein sog. „**brain drain**" von gut ausgebildeten Ärzten und Pflegekräften von wirtschaftlich benachteiligten Ländern in Industrieländer statt. Dies hat z. T. eine fatale Wirkung vor allem in Entwicklungsländern mit einem ohnehin latenten Mangel an gut ausgebildeten Fachkräften.

MERKE Zusammengefasst ergibt sich aus diesen Herausforderungen ein **immenser Reformbedarf**, sowohl national als auch international, denn Gesundheit ist zu Beginn des 21. Jahrhunderts nicht mehr nur ein privater Wert, abgeschottet in der Versorgungsintensität einer individuellen Medizin, sondern eine öffentliche Aufgabe!

5.3 Gesundheit als Menschenrecht

Gesundheit ist als Menschenrecht deklariert, auf das alle Menschen Anspruch haben. Deshalb sollten auch die folgenden Prinzipien universell gelten:
- Zugang
- Versorgungsgerechtigkeit
- hohe Versorgungsqualität
- Kosteneffektivität (Effizienz).

Tab. 5.1 Die 8 „Millenium Development Goals" (2000)

Ziel	Definition
Ziele 1–3: Bildung	
Halbierung der extremen Armut und des Hungers bis zum Jahr 2015	Halbierung des Anteils der Menschen, deren Einkommen weniger als 1 US-Dollar pro Tag beträgt, und des Anteils der Menschen, die Hunger leiden, bis 2015 (Basisjahr 1990)
Verwirklichung der allgemeinen Primarschulbildung	Ermöglichen einer Primarschulbildung für alle Kinder dieser Welt bis zum Jahre 2015
Förderung der Gleichstellung der Geschlechter und der Stellung der Frau	Beseitigung des Geschlechtergefälles in der Primar- und Sekundarschulbildung, wenn möglich bis 2005 und auf allen Bildungsebenen bis spätestens 2015
Ziele 4–6: Gesundheit	
Senkung der Kindersterblichkeit	Senkung der Sterblichkeitsrate von Kindern unter 5 Jahren um $^2/_3$ bis zum Jahr 2015 (Basisjahr 1990)
Verbesserung der Gesundheit von Müttern	Senkung der Müttersterblichkeitsrate um ¾ bis zum Jahr 2015 (Basisjahr 1990)
Bekämpfung von HIV/Aids, Malaria und anderen Krankheiten	Eindämmung von HIV/AIDS, Malaria und anderen schweren Krankheiten bis 2015
Ziele 7–8: Politik und Wirtschaft	
Sicherung der ökologischen Nachhaltigkeit	Integration der Grundsätze nachhaltiger Entwicklung in einzelstaatliche Politik und Programme sowie die Umkehrung des Verlusts von Umweltressourcen; Halbierung des Anteils der Menschen, die keinen Zugang zu hygienischem Trinkwasser haben, bis 2015; Verbesserung der Lebensbedingungen von mindestens 100 Mio. Slumbewohnern bis 2020
Aufbau einer weltweiten Entwicklungspartnerschaft	unter anderem Weiterentwicklung eines offenen, regelgestützten, berechenbaren und nichtdiskriminierenden Handels- und Finanzsystems; Berücksichtigung der besonderen Bedürfnisse der am wenigsten entwickelten Länder; umfassende Bearbeitung der Schuldenprobleme der Entwicklungsländer; Erarbeitung und Umsetzung von Strategien zur Beschaffung menschenwürdiger und produktiver Arbeit für junge Menschen; Verfügbarkeit von erschwinglichen und unentbehrlichen Arzneimitteln in den Entwicklungsländern durch Zusammenarbeit mit den Pharmaunternehmen; Nutzung der Vorteile neuer Technologien, insbesondere der Informations- und Kommunikationstechnologien, in den Entwicklungsländern.

Aus diesen Prinzipien lassen sich Forderungen und Handlungsanweisungen ableiten, die weit über den Einfluss der Medizin hinausgehen.

Im Jahre 2000 wurde von den Vereinten Nationen die sog. **Millenniumsdeklaration** verabschiedet mit der Forderung nach mehr gesellschaftlicher und sektorübergreifender Verantwortung für Gesundheit (**Tab. 5.1**). Unter den 8 konkreten Entwicklungszielen bis zum Jahr 2015 sind 3 Ziele (4, 5, 6) direkt auf die Gesundheitsverbesserung gerichtet. Aber auch die Ziele 1, 7 und 8 stellen einen klaren Bezug zur Gesundheit dar.

Einige strategische **Meilensteine der internationalen Gesundheitspolitik:**
- Declaration of Alma-Ata (1978): Anspruch auf Gesundheit für alle; Basisgesundheitsversorgung als Priorität der Gesundheitspolitik
- Ottawa Charter for Health Promotion (1986): Schwerpunkt Gesundheitsförderung (http://www.who.int/hpr/NPH/docs/ottawa_charter_hp.pdf; s. Prävention S. 730)
- Kairo – Population Conference – Reproductive Health (1994): Schwerpunkt Familienplanung.
- World Health Report 2000: Gesundheitssystemansatz als Schlüssel zur Verbesserung der Gesundheit (http://www.who.int/whr2001/2001/archives/2000/en/)
- Millennium Development Goals (2000) der Vereinten Nationen (http://www.un.org/millenniumgoals/).

6 Gesundheitsökonomie

6.1 Grundlagen der Gesundheitsökonomie

Das Grundproblem der Wirtschaftswissenschaften ist die Knappheit und ihre Überwindung. **Wirtschaften** bedeutet den sparsamen Umgang mit knappen Ressourcen, und das **Ziel wirtschaftlichen Handelns** ist die Befriedigung möglichst vieler Bedürfnisse der Menschen.

Gesundheitsökonomie beschäftigt sich mit diesen Fragen im Bereich des Gesundheitswesens. Demografischer Wandel, technischer Fortschritt und auch zunehmende Ansprüche der Bürger machen es zwingend, sich dem Problem der knappen Ressourcen zu stellen. Weiterhin liefert die Gesundheitsökonomie Theorien und Methoden, um Zusammenhänge zwischen dem Gesundheitssystem und den volkswirtschaftlichen Rahmenbedingungen zu verstehen und zu analysieren.

DEFINITION Die **Gesundheitsökonomie** ist der **Gegenstandsbereich Wirtschaft** (wirtschaftliches Handeln, Wirtschaftssysteme, Finanzierung) im Gesundheitssystem.
Der Begriff **Gesundheitsökonomik** wird manchmal verwendet für die **Wissenschaft** vom Einsatz knapper Ressourcen zur Produktion von Gesundheitsgütern und von der Verteilung dieser Güter in der Gesellschaft.
Im Folgenden wird die Gesundheitsökonomie als umfassender Begriff für beide Bereiche verwendet.

Die Ökonomie befasst sich mit der Erklärung und Gestaltung von **Interaktionen auf der Basis individueller Kosten-Nutzen-Kalküle**. Hierbei gelten 2 Modellansätze, nämlich der methodologische Individualismus und das Modell des „Homo oeconomicus“, um menschliches Verhalten zu erklären: Individuen reagieren (so die Annahme) **rational und eigeninteressiert** auf relevante Anreize in bestimmten sozialen Situationen. Sie versuchen unter gegebenen Restriktionen und mit dem begrenzten verfügbaren Budget ihren Nutzen zu maximieren.

6.1.1 Effizienz und Allokation

Die beiden grundsätzlichen ökonomischen Konzepte sind die der Effizienz und der Allokation. Knappheit erfordert einen effizienten Umgang mit den begrenzten Ressourcen, d. h. dass Ressourcen ohne Verschwendung eingesetzt werden. **Effizienz** ist damit nicht nur Kennzeichen ökonomisch rationalen Verhaltens, sondern auch eines ethischen Umgangs mit begrenzt zur Verfügung stehenden Ressourcen. Darüber hinaus wirft Knappheit die Frage der Verteilung der Ressourcen und Güter innerhalb der Gesellschaft auf, da nicht alle Güter allen Wirtschaftssubjekten unendlich zur Verfügung stehen. Die **Allokation** (Verteilung) der Ressourcen und produzierten Güter in der Gesellschaft ist deshalb auch eng mit dem Konzept der Gerechtigkeit verbunden. Der Gesundheitsökonom unterscheidet also zwischen technischer Effizienz und allokativer Effizienz:
- **Technische Effizienz** liegt vor, wenn bei gegebener Technologie und Produktionsfaktoren die Produktionsmenge maximiert ist oder bei gegebener Technologie und Produktionsmenge die Produktionsfaktormengen minimiert sind.
- **Allokative Effizienz:** Die technische Effizienz ist Voraussetzung für eine effiziente Allokation der Ressourcen. Effiziente Allokationen liegen vor, wenn niemand bessergestellt werden kann, ohne jemand anderen schlechter zu stellen (Pareto-optimale Allokation).

6.1.2 Volkswirtschaftliche Analyse

Bei der Behandlung gesundheitsökonomischer Fragestellungen wird zwischen normativer Gesundheitsökonomie und positiver Gesundheitsökonomie unterschieden. Die **normative Gesundheitsökonomie** beschäftigt sich mit Fragen, die Wertvorstellungen beinhalten: Sollten Ärzte mehr verdienen als Volkswirte? Sollten alle Gesundheitsleistungen erstattungsfähig sein? **Positive Gesundheitsökonomie** hingegen findet Antworten auf rein faktische Fragen, z. B.: Haben medizintechnologische Innovationen Auswirkungen auf die Beitragssätze der Versicherten?

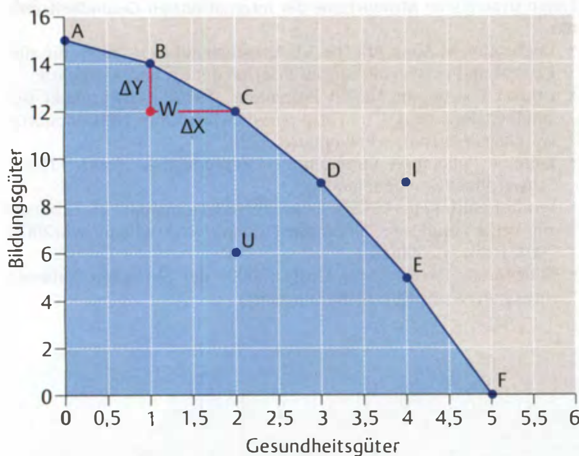


Abb. 6.1 **Produktionsmöglichkeitenkurve.** Die PMK veranschaulicht die Technologie des Umwandlungsprozesses der Ressourcen zur Produktion der jeweiligen Güter. Alle Güterkombinationen auf der PMK werden effizient ohne Verschwendung von Ressourcen produziert. Der konkave Verlauf der Kurve ist auf die Annahme fallender Grenzerträge zurückzuführen: Je mehr Gesundheitsgüter in Bildungsgüter umgewandelt werden (und umgekehrt), umso weniger effizient ist diese Umwandlung. Ausgehend von Punkt B ist die Mehrproduktion von Gesundheitsgütern um ΔX nur bei gleichzeitigem Verzicht auf Bildungsgüter möglich. Die Opportunitätskosten ΔY entsprechen dem Wert der nichtgewählten Alternative.

Führt eine gesetzliche Krankenversicherung zu einer effizienteren Gesundheitsversorgung?

Die **Produktionsmöglichkeitenkurve** (PMK, **Abb. 6.1**) veranschaulicht, dass Technologie und die Knappheit an Produktionsfaktoren die Möglichkeiten der Produktionsmengen einschränken. Außerdem verdeutlicht sie das Konzept der Effizienz und der Opportunitätskosten. Die PMK zeigt die Produktionsmengenkombinationen, die eine Wirtschaft erzielen kann, im Beispiel beschränkt auf eine Volkswirtschaft mit 2 Gütern: Wenn bei vorhandener Technologie alle Ressourcen für die Produktion von Bildungsgütern verwandt werden, können maximal 15 Einheiten an Bildungsgütern produziert werden (Punkt A). Anders herum können maximal 5 Einheiten an Gesundheitsgütern produziert werden (Punkt F). Jeder Punkt unterhalb der Kurve (z. B. Punkt U) zeigt, dass Ressourcen nicht bestmöglich genutzt werden. Punkt I liegt oberhalb der PMK und ist bei den gegebenen Ressourcen und Technologie nichterreichbar.

Was, wie und für wen? Angesichts knapper Ressourcen muss jede Volkswirtschaft darüber entscheiden, wie Ressourcen für welche Güter eingesetzt werden und für wen. Diese Fragen stellen sich für die Volkswirtschaft als Ganzes wie auch für das Gesundheitssystem. Die Beantwortung der Fragen kann entweder dem Markt, dem Staat oder einem Mischsystem aus Staat und Markt überlassen werden. In den verschiedenen Ländern dieser Welt werden diese Fragen unterschiedlich beantwortet.

Vollkommener Markt: Der Markt ist ein Mechanismus, mit dessen Hilfe Käufer und Verkäufer miteinander in Beziehung treten, um Preis und Menge der gehandelten Güter zu ermitteln. Das Modell des vollkommenen Marktes unterliegt der Annahme, dass aufgrund ihrer geringen Marktmacht weder Anbieter noch Nachfrager Einfluss auf die Marktpreise ausüben können. Die Bedingungen des vollkommenen Marktes sind gegeben, wenn die gehandelten Produkte homogen sind, keine Markteintrittsbarrieren bestehen, vollständige und symmetrische Information vorliegt und die Anzahl von Anbietern sowie von Nachfragern unendlich hoch ist. Unter vollständigem Wettbewerb verhalten sich alle Marktteilnehmer als Preisnehmer und ihr Marktverhalten ist ausschließlich bestimmt durch die Gütermenge, die sie am Markt nachfragen oder anbieten (Mengenanpasser).

Im Falle des Gesundheitsmarktes ist es das Gut Gesundheit. Dabei werden Leistungen nachgefragt und angeboten, die auf den **Erhalt oder die Wiederherstellung des Gutes Gesundheit** abzielen. Eng mit dem Marktbegriff ist somit auch der Wettbewerbsbegriff verbunden. Wettbewerb bezeichnet die Anstrengungen diverser Konkurrenten um Marktanteile sowie Kunden (Patienten).

Es sei hier noch einmal betont, dass dies die *ökonomische* Sicht auf das Geschehen ist, die medizinische Sicht mit Empathie, Vertrauen und dem Wunsch nach Hilfe bzw. zu helfen wird dabei keineswegs negiert, jedoch entweder ökonomisch operationalisiert (z. B. in Form einer externen Restriktion oder Teil des individuellen Kalküls) oder aus methodischen Gründen bewusst ignoriert.
Aus Platzgründen soll hier auch nicht auf neuere Entwicklungen in der (Mikro-)Ökonomie eingegangen werden, die das Postulat des rationalen Nutzenkalküls kritisch betrachten, so z. B. Herbert Simons "Bounded Rationality", Amartya Sens "Rational Fools" oder auch "Behavioral Economics".

Marktbedingungen im Gesundheitsmarkt: In der ökonomischen Theorie wird der Markt prinzipiell als der effizienteste Mechanismus einer Versorgung mit Gütern betrachtet. Der Gesundheitsmarkt genügt allerdings in fast allen Kriterien nicht den in der Theorie definierten Kriterien eines vollkommenen Marktes. Vielmehr führt die politisch gewollte **Dreiecksbeziehung** zwischen **Leistungserbringer**, **Leistungsempfänger** und **Kostenträger** dazu, dass der Patient zwar die medizinische Leistung vom Leistungserbringer entgegennimmt, aber i. d. R. nicht derjenige ist, der sie bezahlt. Stattdessen zahlt die Krankenkasse als Kostenträger die Rechnung des Leistungserbringers. Es herrschen zudem ausgeprägte **Informationsasymmetrien** vor (der Arzt weiß i. d. R. deutlich mehr als der Patient, der Versicherte weiß viel mehr über sich als die Versicherung) und die **Zugangsbeschränkungen** für neue Anbieter sind sehr hoch (so muss ein Arzt beispielsweise eine Approbation haben, um Leistungen anbieten zu können).

Der Markt für Gesundheit ist daher hochgradig reguliert; im Zuge aktueller Reformen werden jedoch höhere Freiheitsgrade und mehr Wettbewerb angestrebt. Dabei findet jedoch auch eine Verlagerung der Risiken von der gesellschaftlichen auf die individuelle Ebene statt.

6.1.3 Entwicklungstendenzen und Reformen

Die aktuellen Herausforderungen für das Gesundheitssystem (S. 706) führen zu neuen Anforderungen an die Erbringung und Finanzierung von Gesundheitsleistungen.

Als **Gesundheitsreform** werden in Deutschland gesetzliche Eingriffe in die Rahmenbedingungen der Krankenversicherung und Krankenversorgung bezeichnet. Diese Reformen dienten anfangs (seit Mitte der 70er-Jahre) meist der Stabilisierung des Beitragssatzes („Ausgabendämpfung") und führten i. d. R. zu Einschränkungen der Leistungen, Erhöhung der Zuzahlungen und Änderungen in der Vergütungsform. Zentraler Beweggrund für diese Reformen ist die **Stabilisierung der Lohnnebenkosten** und damit eine Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der deutschen Wirtschaft. Die 5 Säulen der deutschen Sozialversicherung (S. 703) führen zu Lohnnebenkosten von mehr als 40 % des Bruttoeinkommens (Arbeitgeber- und Arbeitnehmeranteil zusammengerechnet).

Das Ziel von Gesundheitsreformen ist zumeist eine (kurzfristige) **Veränderung der Finanzierung** medizinischer Leistungen. Die Förderung beispielsweise präventiver Ansätze oder neuer Modelle der integrierten Krankenversorgung sind erst in den letzten Jahren verstärkt berücksichtigt worden (S. 718).

Wichtige Elemente früherer Gesundheitsreformen: 2007 Pflicht zur Krankenversicherung; Einführung des Gesundheitsfonds in der GKV mit einem einheitlichen Beitragssatz ab 1. Januar 2009, wobei gut wirtschaftende Krankenkassen Prämienrückzahlungen vornehmen und schlecht wirtschaftende Zusatzbeiträge erheben können; Schaffung eines Spitzenverbandes „Bund der GKVs"; kassenartenübergreifende Fusionen werden möglich; Mitnahme der Altersrückstellungen in der PKV.
2004 GKV-Modernisierungsgesetz: Einführung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Erhöhung der Eigenbeteiligung von Patienten (insbesondere Praxisgebühr).
2002 Beitragssatzsicherungsgesetz: u. a. Kürzung des Sterbegeldes, weitere Verschärfung der Budgets für Arzthonorare und Krankenhäuser.
2002 Gesetz zur Begrenzung der Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelausgaben-Begrenzungsgesetz, AABG).
2001 Gesetz zur Ablösung des Arznei- und Heilmittelbudgets (Arzneimittelbudget-Ablösungsgesetz, ABAG).
2000 GKV-Gesundheitsreform: Budgetverschärfung für Arzthonorare, Arzneien und Krankenhäuser; Regress bei Überschreitung des Budgets.
1999 GKV-Solidaritätsstärkungsgesetz: Wiedereinführung der Budgets für Arzthonorare, Krankenhäuser, Arznei- und Heilmittelbudgets.
1997 GKV-Neuordnungsgesetze: weiter erhöhte Zuzahlungen für Arzneien und Heilmittel.
1996 Beitragsentlastungsgesetz: keine Erstattung mehr zu Brillengestellen, erhöhte Zuzahlungen für Arzneimittel, Leistungskürzungen und Zuzahlungserhöhungen bei Kuren, Absenkung des Krankengeldes.
1993 Gesundheitsstrukturgesetz („Lahnstein-Kompromiss"): freie Wahl der Krankenkasse ab 1997, Einführung der Budgetierung, erhöhte Zuzahlungen.
1989: Übergang von der Reichsversicherungsordnung zum Sozialgesetzbuch (V), Negativliste für Medikamente.
1983 Haushaltsbegleitgesetz: Zuzahlungen, Beitragsermittlung bei Rentnern.
1982 Kostendämpfungs-Ergänzungsgesetz: Zuzahlungen.
1977 Kostendämpfungsgesetz: Arzneimittelhöchstbeträge und Leistungsbeschränkungen, Bagatell-medikamente werden nicht mehr bezahlt, Zuzahlungen pro Arznei-, Verbands- und Heilmittel werden eingeführt.
1976 Absenkung des Beitrages der Rentenkassen zur Krankenversicherung der Rentner von 17 auf 11 %.

„Konzertierte Aktion" im Gesundheitswesen: 1985 wurde der „Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen" geschaffen, um die Konzertierte Aktion, ein Gremium aus Vertretern der an der gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung Beteiligten, wissenschaftlich zu unterstützen. Mit dem GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) wurde zum 1. Januar 2004 die Konzertierte Aktion abgeschafft und der „Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen" umbenannt in „**Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen**". Im Abstand von 2 Jahren werden Gutachten erstellt, um:
- die Entwicklung in der gesundheitlichen Versorgung mit ihren medizinischen und wirtschaftlichen Auswirkungen zu analysieren
- Prioritäten für den Abbau von Versorgungsdefiziten und bestehenden Überversorgungen zu entwickeln
- Vorschläge für medizinische und ökonomische Orientierungsdaten vorzulegen
- Möglichkeiten und Wege zur Weiterentwicklung des Gesundheitswesens aufzuzeigen.

6.2 Finanzierung

6.2.1 Grundprinzipien der Finanzierung von Gesundheitsleistungen

Für die **Bezahlung von Gesundheitsleistungen** stehen prinzipiell folgende Finanzierungsmechanismen zur Verfügung:
- „Out-of-pocket"-Zahlungen (Direktzahlungen)
- Sparguthaben für Gesundheitsleistungen (Health Savings Accounts)
- private Krankenversicherung (PKV)
- soziale/gesetzliche Krankenversicherung (SKV, GKV), einschließlich gemeindebasierter Krankenversicherungen
- Steuerfinanzierung.

Diese verschiedenen Grundmodelle geben den äußeren Rahmen für die Finanzierung vor und prägen sowohl Entscheidungsprozesse als auch die Geldflüsse. Praktisch immer liegen Mischmodelle vor.

Internationale Beispiele: Obwohl praktisch immer eine Mischform vorliegt, können die Gesundheitssysteme einzelner Länder nach ihrem vorherrschenden Finanzierungsmodus charakterisiert werden (s. a. S. 705:
- Privatsektormodell (z. B. USA): Prämien analog dem Äquivalenzprinzip
- staatliche Gesundheitsdienste („Beveridge-Modell" des National Health Service, z. B. Großbritannien und Neuseeland): finanziert aus allgemeinen Steuern
- Sozialversicherungsmodell („Bismarck-Modell", z. B. Deutschland, Niederlande, Frankreich, aber auch Japan, Korea, Philippinen u. a.): Solidarprinzip.

Die Eigenschaften der individuellen **Nachfrage nach Gesundheitsleistungen** (bzw. des Bedarfs, wobei die Nachfrage individuell steuerbar ist, der Bedarf nicht) sind:
- Die Nachfrage/der Bedarf ist zeitlich unsicher.
- Die Nachfrage/der Bedarf ist in ihrem/seinem Umfang unsicher.
- Die Nachfrage/der Bedarf korreliert mit Perioden geringen Einkommens (da i. d. R. nicht gearbeitet werden kann, wenn man krank ist).

Diese Unsicherheiten sind Risiken, gegen die sich Betroffene mit Versicherungen absichern können oder für die in Form von Sparguthaben vorgesorgt werden kann. Als **Risiko** definiert man negativ bewertete Ereignisse (z. B. durch Krankheit verursachte Einkommenseinbußen) mit einer bestimmten Eintrittswahrscheinlichkeit. Die individuelle Bereitschaft Risiken einzugehen bestimmt, ob ein Mensch risikoneutral, -avers oder -freudig ist und damit, ob er potenziell Versicherungen abschließen würde.

Schwächen der Krankenversicherung:

Krankenversicherung bietet zwar Sicherheit hinsichtlich des Einkommens bzw. der Gesundheitsversorgung im Falle von Krankheit, dennoch hat dieses Finanzierungssystem mehrere fundamentale Schwächen aufgrund **asymmetrischer Information** auf dem Versicherungsmarkt, die bei Versicherungsnehmern und auch bei Ärzten zu problematischen Verhaltensweisen führen können:

Negative Risikoauslese (adverse selection): Versicherungen müssen mit einem großen Kollektiv sowohl eher gesunder bzw. gesundheitsbewusster Menschen als auch a priori weniger gesunder oder risikofreudigerer Menschen kalkulieren. Wenn der Versicherungsgeber hier keine Vorauswahl treffen kann, müssen die Preise für die Versicherung entsprechend durchschnittlich sein. Die so kalkulierten Preise sind dann für die gesunden/gesundheitsbewussten Kunden oft zu hoch, sodass diese eher private bzw. auf sie zugeschnittene Versicherungsangebote wählen. Damit verbleiben im zu versichernden Kollektiv überwiegend die „teureren" Kunden, sodass der Preis für die Versicherung zur Kostendeckung noch weiter erhöht werden muss. Im Prinzip gibt es 2 Lösungen:

- Preisdifferenzierung analog des individuellen Krankheitsrisikos (wie es die private Krankenversicherung macht bzw. machen muss, um ihr Geschäftsmodell zu erhalten) und
- Pflichtversicherung (Kontrahierungszwang sowohl auf Seiten des Versicherungsnehmers wie auch des Versicherungsgebers), um jegliche Selektion zu verhindern. Auch Wartezeiten nach Versicherungsabschluss wirken in diese Richtung.

Moral Hazard: Der Begriff ist am ehesten mit „moralischem Risiko" übersetzbar. Auf **Patientenseite** besteht kein Anreiz, risikoreiche Freizeitbeschäftigungen oder ungesunde Lebensweise einzuschränken, da im Bedarfsfall die Solidargemeinschaft für die Behandlungskosten aufkommt („ex ante Moral Hazard"). Außerdem sind Leistungen für Versicherte kostenlos, sodass im Fall einer Erkrankung so lange Leistungen nachgefragt werden, bis der marginale Nutzen den marginalen Kosten entspricht. Ist die Leistung kostenfrei für den Patienten, wird tendenziell mehr nachgefragt als wohlfahrttheoretisch sinnvoll ist, der fehlende Preis erlaubt keine Nachfrageregulierung („ex post Moral Hazard"). Damit herrscht ein **Nachfrageüberschuss** auf dem Gesundheitsmarkt. Durch Selbstbeteiligung und Nutzergebühren (Praxisgebühr) soll dem entgegengewirkt werden.

Auf **Ärzteseite** besteht ein Anreiz, mehr zu verschreiben als notwendig ist. Der Arzt stellt die Diagnose und rät zur Therapie (er begründet die Nachfrage), gleichzeitig ist er Anbieter von Leistungen, von denen er finanziell profitiert. Moral Hazard droht, wenn es einen Widerspruch gibt zwischen dem, was für die Allgemeinheit (hier die Versichertengemeinschaft), und dem, was für das Individuum (hier der einzelne Arzt) vernünftig ist, wenn also ein Widerspruch zwischen Kollektivrationalität und Individualrationalität vorliegt. Dies hängt eng mit dem Begriff der **angebotsinduzierten Nachfrage** zusammen. Gegenmaßnahmen sind beispielsweise Fallpauschalen, Qualitätskontrollen oder Budgetierung.

Principal-Agent-Problem: In der Arzt-Patienten-Beziehung vertrauen wir den Entscheidungen des Arztes. Allerdings ist nicht immer sichergestellt, dass die Entscheidungen des Arztes (Agent) auch den Präferenzen des Patienten (Principal) entsprechen. Auch die Principal-Agent-Problematik ergibt sich aus asymmetrischer Information: Der Patient gibt sich als Prinzipal vertrauensvoll in die Hände des Agenten (Arzt) und erwartet von diesem Handlungen in seinem Sinne. Die sich daraus ergebenden Probleme lassen sich zwar ökonomisch gut erklären, doch sind ökonomisch begründete Lösungen (beispielsweise Inzentivierungen, d. h. eine Belohnung für bestimmtes Verhalten) oder Kontrollen (z. B. von Rechnungen) nur teilweise hilfreich. Das Principal-Agent-Problem muss letztlich durch eine hoch entwickelte ärztliche Professionalität (am bekanntesten kodiert im „Eid des Hippokrates") in Grenzen gehalten werden.

Möglichkeiten zur Steuerung dieser kritischen Punkte sind ab S. 718 zuammengefasst.

6.2.2 Finanzierung des deutschen Gesundheitssystems

Während 1950 die Sozialstaatsquote (**Sozialausgaben** in % des Bruttoinlandsprodukts) noch knapp unter 20 % lag, ist sie seit Mitte der 1970erJahre nahezu konstant bei ca. **32–35 % vom BIP** geblieben. Nach den Rentenzahlungen sind hierbei die Ausgaben für Gesundheit der größte Posten. Die Entwicklung von Arbeitnehmer- zu umfassender Sozialstaatspolitik führte dazu, dass heutzutage knapp 90 % der Bevölkerung in Bezug auf Alter und Krankheit durch öffentliche Sicherungssysteme mehr oder minder umfassend abgedeckt sind.

In Deutschland sind die **absoluten Ausgaben für Gesundheit** in den letzten Jahren zwar stetig angestiegen, jedoch ist der relative Anteil am Bruttoinlandsprodukt relativ konstant bei **10,7 % vom BIP** (2009) geblieben. Die oft gehörte Aussage der „Kostenexplosion" im Gesundheitswesen ist sachlich nicht gerechtfertigt.

Zu den **Krankheitskosten** zählen sämtliche Gesundheitsausgaben, die unmittelbar mit einer medizinischen Heilbehandlung verbunden sind, nicht aber Investitionen im Gesundheitswesen. Die Gesamtausgaben betrugen im Jahr 2006 **251 Mrd. €**, also rund **3100 € pro Person**. Für die Behandlung, Rehabilitation oder Pflege von Menschen über 65 Jahren (ca. 17 % der Bevölkerung) wurden im Jahr 2006 etwa 111 Mrd. € aufgewendet, das entspricht ca. 44% aller Krankheitskosten.

Die soziale Krankenversicherung (GKV) übernimmt nur knapp 60 % der Gesamtkosten für Gesundheit in Deutschland. Andere große Kontributoren sind die Direktzahlungen (out-of-pocket expenditures) mit 12 % und die private Krankenversicherung (PKV) mit 8 % (**Abb. 6.2**).

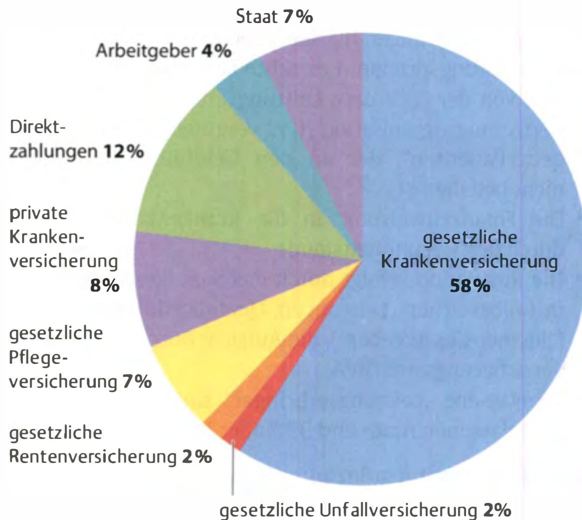


Abb. 6.2 Anteil der verschiedenen Finanzierungsquellen an den Gesamtausgaben für Gesundheit. (Stand 2006)

Bei Ausgaben und Finanzierungsströmen wird auch heute zwischen **ambulantem** und **stationärem Sektor** unterschieden, hinzu kommt noch **Rehabilitation** (durch die gesetzliche Rentenversicherung) und **Pflegebereich**. Diese werden jeweils von verschiedenen Kostenträgern und aus den entsprechenden Geldtöpfen finanziert. Diese Trennung, die z. T. im Sozialgesetzbuch festgeschrieben ist, wird jedoch den steigenden Anforderungen an eine patientenorientierte, integrierte und dadurch auch effizientere Versorgung immer weniger gerecht. Die integrierte Betrachtung des Gesamtprozesses bei der gesetzlichen Unfallversicherung, die sowohl für Therapie, Rehabilitation wie auch für Rentenzahlungen verantwortlich ist, zeigt die möglichen Vorteile einer solchen integrierten Gesamtbetrachtung.

In der **Koalitionsvereinbarung vom Oktober 2009** wurde daher eine Anpassung der Organisation, der Struktur und der Finanzierung der sozialen Krankenversicherungen beschlossen. Kurzfristig sollten die Einnahmeeinbußen infolge der Wirtschaftskrise kompensiert werden, langfristig sollten die Beitragsautonomie der GKV verbessert und regionale Differenzierungsmöglichkeiten geschaffen werden. Außerdem sollten durch einkommensunabhängige Arbeitnehmerbeiträge mit sozialem Ausgleich die Besserverdienenden stärker herangezogen sowie durch Festschreibung des Arbeitgeberanteils die Lohnnebenkosten stabil gehalten werden.

Die Schaffung eines **Gesundheitsfonds** war eine Kompromisslösung, die am Ende einer zähen Reformdebatte stand, quasi der kleinste gemeinsame Nenner aus rivalisierenden Konzepten. Die Konzepte einer „Bürgerversicherung" (SPD) und der „Gesundheitsprämie" (CDU) wurden oftmals als nichtvereinbare Alternativen diskutiert, obgleich sehr wohl eine Verbindung beider Konzepte denkbar ist. Dem Gesundheitsfonds zugrunde liegen die Forderung nach einer gerechteren Verteilung der Lasten unter stärkerer Einbeziehung der besser verdienenden Bevölkerungsschichten und gleichzeitig eine Begrenzung der Lohnnebenkosten durch Begrenzung der Arbeitgeberzahlungen. Auch sollten die bislang mitfinanzierten Leistungen (z. B. Kinder) durch Steuerzuschüsse aus dem Bundeshaushalt sichtbar gemacht werden. Die Gesundheitsreform wurde 2007 verabschiedet und trat Anfang 2009 in Kraft. Eine Modifikation erfuhr sie mit einer Steigerung der Beitragssätze und neuen Regelungen zu den Zusatzbeiträgen zum Januar 2011. Alle im Folgenden genannten Zahlen sind **Stand 2011**.

Gesundheitsfonds

Seit dem 1. Januar 2011 gilt in der **gesetzlichen Krankenversicherung** bundesweit ein einheitlicher Beitragssatz. Das bedeutet: Alle gesetzlichen Krankenkassen verlangen einen **einheitlichen prozentualen Beitragssatz (14,6 %)** vom sozialversicherungspflichtigen Einkommen, den die Bundesregierung per Rechtsverordnung festgelegt hat. Dieser Beitrag wird von Arbeitgebern und Arbeitnehmern zu gleichen Teilen getragen. Hinzu kommt ein nur vom Arbeitnehmer getragener **Zusatzbeitrag** von **0,9 %** des Einkommens. Alle Beiträge fließen gemeinsam mit zusätzlichen **Steuermitteln** in den Gesundheitsfonds. Durch den Zusatzbeitrag und die Steuerteilfinanzierung (bis zu 14 Mrd. € im Jahr 2012) soll eine stärkere Beteiligung der wohlhabenden Gesellschaftsschichten erreicht werden.

Die gesetzlichen Krankenkassen erhalten vom Gesundheitsfonds eine **einheitliche Grundpauschale pro Versichertem** plus alters-, geschlechts- und risikoadjustierte Zu- und Abschläge zur Deckung ihrer standardisierten Leistungsausgaben (s. u.). Hierdurch wird die unterschiedliche Versicherten- und Krankheitsstruktur berücksichtigt (**Morbiditätsausgleich**). Krankenkassen mit älteren und mehr kranken Versicherten erhalten mehr Finanzmittel als Krankenkassen mit einer Vielzahl an jungen und gesunden Versicherten. Darüber hinaus erhalten sie weitere Zuweisungen zur Deckung der sonstigen standardisierten Ausgaben (z. B. Verwaltungsausgaben, Satzungs- und Ermessensleistungen).

Kommt eine Krankenkasse mit denen ihr zugewiesenen Mitteln nicht aus, muss sie Effizienzreserven erschließen. Reicht auch dies nicht aus, erhebt sie von ihren Mitgliedern einen **einkommensunabhängigen Zusatzbeitrag**. Übersteigt der durchschnittliche Zusatzbeitrag 2 % des sozialversicherungspflichtigen Einkommens, erfolgt ein automatischer Sozialausgleich durch die Reduzierung des Krankenversicherungsbeitrags. Die Versicherten können der Zahlung eines Zusatzbeitrags durch Wechsel zu einer anderen Krankenkasse entgehen.

Gesetzliche und private Krankenversicherung

Die Mitgliedschaft in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) bestimmt sich nach dem Beschäftigungsstatus. Grundsätzlich ist jeder Arbeitnehmer Mitglied in einer GKV. Die **Jahresarbeitsentgeltgrenze** (JAEG, auch Versicherungspflichtgrenze) bestimmt, ab welcher Höhe des jährlichen Bruttoarbeitsentgelts ein Arbeitnehmer nicht mehr in der gesetzlichen Krankenversicherung pflichtversichert ist und somit zwischen GKV und PKV wählen kann. Es besteht aber in jedem Fall eine Pflicht zur Versicherung.

Gesetzliche Krankenversicherung (GKV): Bis Ende 1995 wurde jeder Versicherte einer Krankenkasse zugewiesen.

Tab. 6.1 Anzahl Krankenkassen (zwischen 1945 und 1990: Westdeutschland)

Jahr	Anzahl GKV-Kassen
1885	18776
1913	21342
1925	7777
1938	4625
1950	1992
1960	2028
1987	1182
1997	476
2003	319
2009	202
1. Januar 2011	148

Seit Anfang 1996 besteht **Wahlfreiheit der Krankenversicherung**. Diese führte zu einem Beitragssatzwettbewerb zwischen den Krankenkassen, zu einer Reduzierung der Mitglieder in regionalen Versicherungen zugunsten von Betriebskrankenkassen und zu einem massiven Konzentrationsprozess auf dem Markt der Versicherungsanbieter, noch verstärkt durch die Möglichkeit zu kassenartenübergreifenden Fusionen (**Tab. 6.1**).

Man unterscheidet zwischen folgenden historisch gewachsenen **Kassenarten:**

- Allgemeine Ortskrankenkassen (AOK) bestehen für definierte Regionen
- Betriebskrankenkassen (BKK) können von Arbeitgebern gegründet werden
- Innungskrankenkassen (IKK) können von Handwerksinnungen gegründet werden
- Landwirtschaftliche Krankenkassen (LKK) für Landwirte und ihre Familien
- Knappschaft für Arbeitnehmer des Bergbaus
- Ersatzkassen, entstanden aus Selbsthilfevereinigungen. Bekannte Ersatzkassen sind z. B. die Techniker-Krankenkasse oder die Barmer-GEK-Ersatzkasse. Der Dachverband ist der Verband der Ersatzkassen (VdEK).

Überblick (Stand 2011):

- Es gibt aktuell rund 150 gesetzliche Krankenkassen, zwischen denen frei gewählt werden kann (mit einigen Ausnahmen, z. B. einige BKKs). GKVs sind nichtprofitorientierte Institutionen, selbstverwaltet unter öffentlichem Recht.
- 86% der Bevölkerung sind gesetztlich krankenversichert (79% pflichtversichert, 7% freiwillig versichert).
- Die Mitgliedschaft ist Pflicht für Angestellte unterhalb einer festgelegten Einkommensgrenze von brutto 4125 € pro Monat bzw. 49500 €/Jahr sowie für Rentner, Arbeitslose, Studenten und Landwirte.
- Die Mitgliedschaft ist freiwillig für Selbstständige und Angestellte über der o. g. Einkommensgrenze. Alternativ besteht die freie Wahl für eine private Krankenversicherung.
- Die Leistungen sind gleichmäßig und breit (bedarfsgerechte Leistungen für alle Mitglieder).
- Sachleistungsprinzip: Erbrachte Leistungen werden direkt von der GKV dem Leistungserbringer bzw. seiner Vertretungsorganisation (KV) vergütet („das Geld folgt dem Patienten", der an den Geldflüssen allerdings nicht beteiligt ist).
- Die Finanzzuweisung an die Krankenkassen erfolgt durch den Gesundheitsfonds.
- Die Regulation erfolgt durch das Sozialgesetzbuch und in Teilbereichen (Leistungen, Qualität) durch den G-BA („kleiner Gesetzgeber"), die Aufsicht durch das Bundesversicherungsamt (BVA).
- Zugelassene „Leistungserbringer" sind 97% aller niedergelassenen Ärzte und 99% aller Krankenhausbetten.

Beitrag (Solidaritätsprinzip):

- Der allgemeine Beitragssatz beträgt 14,6% des Bruttomonatseinkommens, gedeckelt bei Einkommen von 3712,50 € pro Monat bzw. 44550 €/Jahr (Beitragsbemessungsgrenze). Das heißt, bei höherem Einkommen wird der Monatsbeitrag nicht höher als 14,6% von 3712,50 €. Dies führt zu einem regressiven Beitragssatz und damit einer relativ höheren Belastung von Einkommen *unterhalb* der Beitragsbemessungsgrenze.
- Dieser Beitrag wird von Arbeitgebern und Arbeitnehmern zu gleichen Teilen geleistet (50:50%). Einen generellen Zusatzbeitrag von 0,9% zahlt der Arbeitnehmer allein. Damit beträgt der allgemeine Gesamtbeitrag 15,5%. Der Beitrag ist nicht risikobezogen.
- Weitere von den Kassen individuell erhobene Zusatzbeiträge sind möglich, übersteigen diese 2% des sozialversicherungspflichtigen Einkommens erfolgt ein Sozialausgleich.
- Die Risikoabdeckung für Versicherte ist umfassend, Kinder und Ehepartner sind beitragsfrei mitversichert.

Zum finanziellen Ausgleich starker Belastungsunterschiede durch sehr unterschiedliche Risikostrukturen in der Versichertengemeinde erfolgt der **Risikostrukturausgleich**. Hierbei werden von der Kasse nicht zu beeinflussende Größen wie die Alters- und Geschlechterverteilung der Versicherten, der Anteil der behinderten Versicherten, die Zahl der kostenfrei mitversicherten Familienangehörigen und die Einkommensverteilung der Versicherten berücksichtigt.

Einige Möglichkeiten zu Veränderungen der Ausgaben und Einnahmen einer GKV nennt **Tab. 6.2**.

Private Krankenversicherung (PKV): Die PKVs sind nicht am Gesundheitsfonds beteiligt. Daten im **Überblick** (Stand 2011):

- Es gibt aktuell 48 private Krankenversicherer. Zugelassen sind nur Aktiengesellschaften, Versicherungsvereine und Körperschaften des öffentlichen Rechts. Sie werden vertreten durch den Verband der PKVs.
- 13% der Deutschen sind privat krankenversichert, zumeist Selbstständige und Beamte.
- Die Mitgliedschaft in einer PKV ist möglich für Selbstständige, Beamte und Arbeitnehmer über der Einkom-

Tab. 6.2 Mögliche Ausgaben- und Einnahmenoptionen in der GKV ohne Steuerungswirkung

Stellschrauben	Maßnahmen
Erhöhung der Einnahmen	
Beitragserhöhungen	z. B. durch Berücksichtigung des Gesamtvermögens und/oder sämtlicher 7 Einkunftsarten, nicht nur der Einkünfte aus sozialversicherungspflichtiger Beschäftigung
Erhöhung des Arbeitnehmeranteils	Die Diskussion um die Verteilung von Arbeitgeber- und Arbeitnehmeranteil ist letztlich nicht zielführend, da aus Arbeitgebersicht die **Gesamtkosten** eines Arbeitnehmers entscheidend sind, also Bruttolohn plus Sozialversicherungsbeiträge.
Einbeziehung weiterer Personen in die Pflichtversicherung	z. B. bislang kostenfrei mitversicherte Angehörige oder – wie bereits geschehen – Versicherungspflicht für alle seit 2007/2009
Reduzierung der Ausgaben	
Reduzierung des Leistungskatalogs	u. a. Karenztage bei der Lohnfortzahlung, keine Medikation bei sog. Bagatellerkrankungen, Wartelisten

mensgrenze von 4125 € pro Monat bzw. 49500 € pro Jahr.
- Die Regulation erfolgt durch das Versicherungsgesetz, die Aufsicht durch die Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht (BaFin).
- Leistungen sind z. T. gesetzlich festgeschrieben, z. T. individualvertraglich festgelegt (Vertragsfreiheit). Es besteht i. d. R. freie Wahl der Leistungserbringer.

Beitrag (Äquivalenzprinzip):
- individuelle Verträge entsprechend dem Risikoprofil der Versicherten (z. B. Vorerkrankungen, Lebensalter)
- Beiträge werden für jedes Familienmitglied erhoben.
- Kostenerstattungsprinzip: Die Versicherten müssen dem Leistungserbringer in Vorleistung treten und erhalten das Geld später vom Versicherer zurück.

Die Unterschiede zwischen dem öffentlich-staatlichen Modell der **GKV (Solidarprinzip)** und dem privaten Modell der **PKV (Äquivalenzprinzip)** sind in **Abb. 6.3** zusammengefasst.

6.3 Vergütung von medizinischen Leistungen

Die Finanzierung und Vergütung medizinischer Leistungen ist in Deutschland in 4 getrennte Sektoren aufgeteilt mit jeweils unterschiedlichen Kostenträgern. Unterschieden werden der **stationäre Sektor**, der **ambulante Sektor**, der **Rehabilitationssektor** und der **Pflegesektor**. Diese Trennung ist nicht vom Sozialgesetzbuch vorgegeben, sondern historisch gewachsen. Neuere Entwicklungen wie die sektorenübergreifende Versorgung haben das Ziel, diese Trennung zu überwinden.

6.3.1 Krankenhaussektor

Die Krankenkassen vergüten direkt die akutstationäre und frührehabilitativen Krankenhausleistungen. Je nach Leistungsbereich erfolgt die Vergütung über **DRG-Fallpauschalen** (DRG = diagnosis-related groups, s. u.), bestimmte **Zusatzentgelte** oder **tagesbezogene Entgelte** im Rahmen teilbudgetierter Grenzen, um eine angebotsinduzierte Ausweitung der Leistungsmenge zu begrenzen.

Dualistik und Monistik: In der Krankenhausfinanzierung wird die duale Finanzierung von der monistischen Finanzierung unterschieden. Während bei der **dualen Finanzie-**

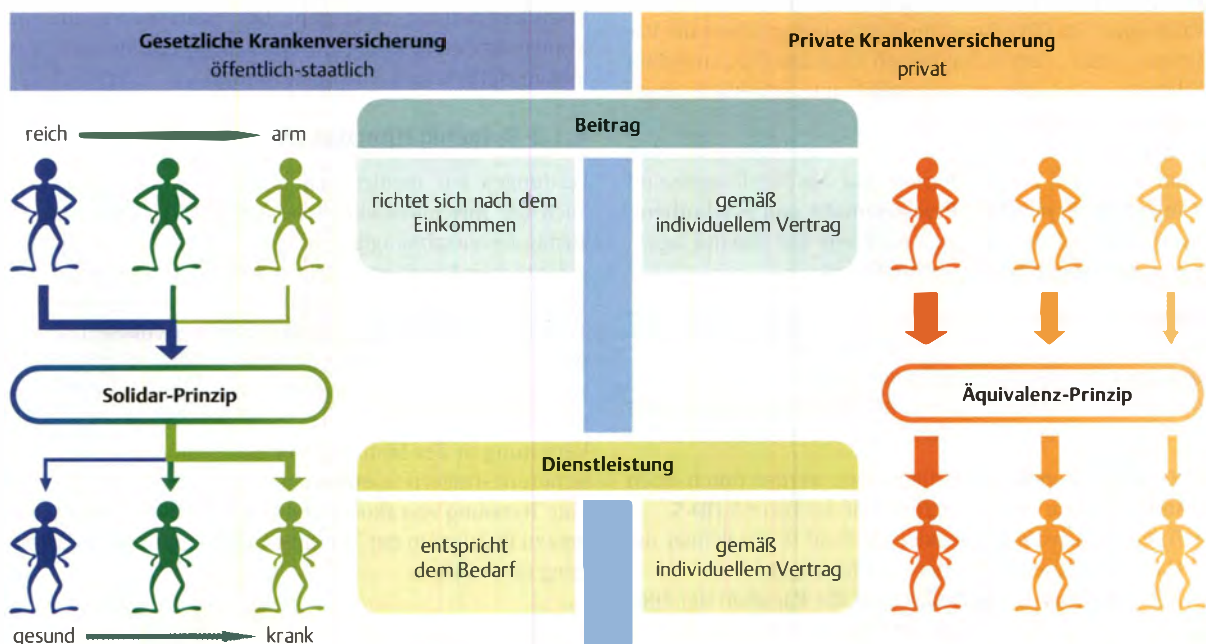


Abb. 6.3 Vergleich von GKV und PKV.

rung Investitionskosten und Betriebskosten getrennt finanziert werden, erfolgt bei der sog. **Monistik** die Finanzierung aus einer Hand.

In **Deutschland** erfolgt die Finanzierung der Krankenhäuser seit 1972 als **duale Finanzierung**. Sie wird von den Bundesländern gemeinsam mit den Krankenversicherungen wahrgenommen. Die Länder haben eine wirtschaftliche und bedarfsgerechte Krankenhausversorgung der Bürger zu gewährleisten und stellen dazu Krankenhauspläne und Investitionsprogramme auf.

Das DRG-Finanzierungssystem:

Bis 1994 haben Krankenhäuser prinzipiell ihre **vollen Kosten erstattet** bekommen. Von 1995–2002/2003 galt ein gemischtes Krankenhausfinanzierungssystem, um die Krankenhausausgaben unter Kontrolle zu bekommen. Dabei wurden Fallpauschalen und Sonderentgelte bzw. Abteilungspflegesätze unterschieden, welche individuell für jedes Krankenhaus festgelegt wurden. Darüber hinaus wurden alle nicht medizinischen Leistungen mit einem Basispflegesatz entgolten.

Bis 2003 galt für alle deutschen Krankenhäuser die Abrechnung nach **tagesgleichen Pflegesätzen**. Dabei variiert die Höhe des Pflegesatzes nicht danach, wie schwer der Patient erkrankt ist, unter welcher Krankheit er leidet oder wie lange er im Krankenhaus bleibt. Der Satz ist vielmehr **für jeden Patienten** und **für jeden Behandlungstag gleich hoch**.

Das **Fallpauschalen-Finanzierungssystem (DRG-System)** wurde **2004** eingeführt. DRG-Systeme sind Klassifikationssysteme, die Patienten anhand diagnose- und prozedurenbezogener Parameter in einheitliche, klinisch ähnliche Gruppen (Fallgruppen = disease related groups, DRGs) einteilen und sie auf der Basis von vergleichbarem Ressourcenverbrauch zusammenfassen (s. auch Epidemiologie S. 856). Ein „Fall" entspricht einem Patienten von der Aufnahme bis zur Entlassung. Die Verschlüsselung (Kodierung) der vorhandenen Diagnosen und Prozeduren etc. pro Patient entscheidet über dessen Zuordnung zur Fallgruppe. Im DRG-Finanzierungssystem gehören die Patienten also unterschiedlichen medizinökonomischen Fallgruppen an, die entsprechend unterschiedlich abgerechnet werden können.

Seit 2010 ist das DRG-System verbindlich für alle Krankenhäuser, **ausgenommen** sind die Abteilungen und Kliniken für **Psychiatrie, Psychosomatik und psychotherapeutische Medizin**, in denen nach wie vor anhand tagesgleicher Pflegesätze abgerechnet wird.

Anforderungen an die Fallgruppen: Die Fälle einer Gruppe sollen einen vergleichbaren Ressourcenverbrauch aufweisen, definiert als aufwandshomogene Fallgruppe. Außerdem sollen sie medizinisch vergleichbar sein, definiert als klinische (und teilweise therapeutische) Homogenität.

DRG-Bezeichnungen: Die Fallgruppen werden durch einen 4-stelligen Code gekennzeichnet mit der Form **A-DD-S**.

- A: Großbuchstabe A–Z oder die Zahl 9, bezeichnet die Hauptdiagnosegruppe, der die DRG angehört
- DD: Zahl von 01–99, bezeichnet die Partition der DRG (01–39 operative, 40–59 andere, 60–99 medizinische Partition)
- S: Großbuchstabe A–I oder Z, bezeichnet den Schweregrad einer DRG.

Zum Beispiel bezeichnet die DRG B70A eine Apoplexie mit intrakranieller Blutung.

Casemix: Eine weitere wichtige Rechengröße im Zusammenhang mit der DRG-Abrechnung ist der Casemix. Er stellt die Summe aller Relativgewichte der im Krankenhaus erbrachten DRGs dar. Die Einnahmen des Krankenhauses errechnen sich somit durch Multiplikation des Casemix mit dem Basisfallwert. Aus dem Casemix lässt sich als Kenngröße der sog. Casemix-Index (**CMI**) berechnen. Er wird berechnet, indem der Casemix, also die Summe der Relativgewichte aller erbrachten DRGs, durch die Anzahl der Fälle geteilt wird, und gibt die durchschnittliche Fallschwere des Krankenhauses wieder.

Weiterentwicklung der DRGs und Zusatzentgelte: Die fachliche Weiterentwicklung der DRGs wird durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) durchgeführt. Für Fälle, in denen die erbrachte Leistung nicht adäquat durch die DRG abgebildet ist und die oftmals hohe Kosten mit sich bringen, können Krankenhäuser **Zusatzentgelte** abrechnen. Diese fallen z. B. bei teuren Arzneimitteln oder der Durchführung einer Dialyse als Nebenleistung an. Weiterhin können einzelne Krankenhäuser gemeinsam mit den Krankenversicherungen **Entgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden** vereinbaren.

Weitere Details zu DRG-System und Casemix s. Epidemiologie S. 856.

Vergütung von Heil- und Hilfsmitteln: Medizinische **Hilfsmittel** sind z. B. Rollstühle, Hörhilfen, Bildschirmlesegeräte, Blindenhunde oder Magensonden, also Dinge, die es dem Versicherten erleichtern, mit einer Krankheit oder Behinderung zu leben, die aber nicht unmittelbar zur Krankheits*heilung* beitragen. Der Spitzenverband der Krankenkassen erstellt ein Hilfsmittelverzeichnis, das alle leistungspflichtigen Hilfsmittel umfasst.

6.3.2 Rehabilitationssektor

Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, zu denen auch die **Anschlussheilbehandlung (AHB)** zählt, werden zuständigkeitsabhängig von Rentenversicherungsträgern, gesetzlichen Krankenversicherungen, gesetzlicher Unfallversicherung, von der Versorgungsverwaltung, von den Trägern der öffentlichen Jugendhilfe oder von Sozialhilfeträgern vergütet (s. Rehabilitation S. 746). In Abhängigkeit vom Versichertenstatus und vom Status der Erwerbstätigkeit auf Seiten des Leistungsempfängers wird die Vergütung in der Mehrheit der Fälle von den Rentenversicherungsträgern übernommen. Diese bedeutet vielfach eine **Trennung von akuter und rehabilitativer Versorgung**, was zu Brüchen in der Therapie und suboptimaler Versorgung führen kann.

6.3.3 Ambulanter Sektor

Der Begriff **Vertragsarzt** bezeichnet einen Arzt, der zur Behandlung von Versicherten einer gesetzlichen Krankenversicherung zugelassen ist. Die Zulassung als Vertragsarzt wird von den **kassenärztlichen Vereinigungen (KV)** organisiert. Die KVs haben die Aufgabe, die ambulante vertragsärztliche Versorgung sicherzustellen, die Rechte der Vertragsärzte gegenüber den Krankenkassen zu vertreten sowie die Pflichten der Vertragsärzte zu überwachen.

Unter einem **Belegarzt** wird ein niedergelassener (Fach-)Arzt verstanden, der einen Teil seiner Patienten als Belegpatienten in einem Krankenhaus stationär oder teilstationär behandeln kann. Dazu wird zwischen Belegarzt und Krankenhaus ein Belegarztvertrag geschlossen, die regional zuständige KV muss den Belegarzt anerkennen.

Vertragsärztliche Vergütung: Das Vergütungsverfahren und somit die Zahlungsströme in der vertragsärztlichen Vergütung lassen sich in 2 Ebenen einteilen:

- 1. Ebene: Hier vereinbaren die Landesverbände der Krankenkassen und die KVs die **Gesamtvergütung**. Dabei orientiert sich die Höhe der Gesamtvergütung an den Empfehlungen des **Bundesmantelvertrags**, der zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen geschlossen wurde.
- 2. Ebene: Hier wird in einem hochkomplexen Verfahren die **Gesamtvergütung durch die KVs an die Vertragsärzte verteilt**. Die Verteilung wird dabei durch den sog. Honorarverteilungsmaßstab geregelt, der gemeinsam mit KVs und Landesverbänden der Krankenkassen beschlossen wurde.

Bis 2008 setzte sich die Gesamtvergütung aus **Kopfpauschalen** zusammen, die je Mitglied einer Krankenkasse von diesen an die KVs gezahlt wurde. Dabei variierte die Höhe der Kopfpauschalen nach Krankenkasse und Region der KVs. Somit ergaben sich bei Kassenwechsel der Versicherten verzerrende Wirkungen auf die Vergütung sowie teilweise signifikante regionale Unterschiede in der Finanzierung der ambulanten ärztlichen Vergütung.

Seit 2009 ist mit der Einführung der sog. **morbiditätsbedingten Gesamtvergütung** das Morbiditätsrisiko von den Ärzten auf die Krankenkassen übergegangen. Ein 2. essenzielles Element der Gesamtvergütung stellen die **extrabudgetären Leistungen** dar. Diese werden außerhalb der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung für „besonders förderungswürdige" Leistungen wie Prävention, Impfungen oder die Teilnahme an Disease-Management-Programmen vergütet.

Die in der 2. Ebene erwähnte Honorarverteilung wird durch den **einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)** geregelt. Der EBM unterliegt einer vertraglichen Vereinbarung zwischen der kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen und beinhaltet alle vom Vertragsarzt abrechenbaren Leistungen. Diese werden mit einer Ziffer, ggf. einer Richtzeit und einer **Punktzahl** angegeben. Diese Punktzahlen geben die Vergütungsrelation der einzelnen Leistungen untereinander an. Der Punktwert, d. h. der monetäre Betrag je Punkt, konnte bis 2009 je nach Kasse und Leistung variieren. Seit 2009 existiert jedoch ein **bundesweit einheitlicher Punktwert**, der Orientierungswert. Dieser wird jährlich neu festgelegt und gilt für alle Leistungen, die innerhalb des Regelleistungsvolumens (RLV) erbracht wurden. Leistungsmengen, die oberhalb des Regelleistungsvolumens erbracht werden, erfahren einen Abschlag auf den Punktwert.

Zur Prüfung der Rechtmäßigkeit und Plausibilität der ärztlichen Leistungen führen die KVs und die Krankenkassen **Abrechnungsprüfungen** (Plausibilitätsprüfungen) durch. Konsequenzen bei ungenügender Plausibilität können neben Leistungskürzungen auch disziplinarrechtliche Maßnahmen sein. Weiterhin existieren **Wirtschaftlichkeitsprüfungen**. Eine negative Bewertung der Wirtschaftlichkeitsprüfungen kann neben einer Honorarkürzung auch einen Regress zur Folge haben.

Privatärztliche Vergütung: Abrechnungsgrundlage für privatärztlich erbrachte Leistungen bildet die **Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ)**. Im Gegensatz zum EBM wird die GOÄ nicht vertraglich vereinbart, sondern per Rechtsverordnung erlassen. Ihr Geltungsbereich umfasst dabei sowohl ambulant erbrachte ärztliche Leistungen als auch wahlärztliche Leistungen im stationären Bereich. Ähnlich dem EBM werden die Leistungen in der GOÄ mit einer **Punktzahl** beziffert. Die abrechenbare Gebühr je Leistung setzt sich aus der Punktzahl je Leistung multipliziert mit einem **festen Punktwert** und einem **Steigerungsfaktor** zusammen. Der anwendbare Steigerungsfaktor liegt dabei zwischen 1 und 3,5. Bei einer Abrechnung eines Steigerungsfaktors über 2,3 besteht eine Begründungspflicht durch den Arzt. Somit werden i. d. R. die meisten Leistungen mit einem Steigerungsfaktor von 2,3 abgerechnet. Im Rahmen einer sog. **Abdingung**, also einer von der GOÄ abweichenden Vergütung, können nach schriftlicher Vereinbarung auch höhere Steigerungsfaktoren vereinbart werden.

6.3.4 Pflegesektor

Pflegeleistungen außerhalb einer stationären Krankenhausbehandlung werden durch die **Pflegeversicherung** vergütet. Sie ist eine Pflichtversicherung, die für den Fall von erhöhtem pflegerischem und hauswirtschaftlichem Bedarf einen Anteil an den Kosten der häuslichen oder stationären Pflege trägt. Je nach Grad der Pflegebedürftigkeit (Stufen I–III) umfassen die Leistungen der Pflegeversicherung die Zahlung von **Pflegegeld** für die häusliche Pflege durch private Pflegepersonen, die häusliche Pflegehilfe durch einen **ambulanten Pflegedienst** oder eine Kombination aus diesen beiden Leistungen. Weiterhin umfasst der Leistungskatalog der Pflegeversicherung die **teilstationäre Pflege** sowie die **vollstationäre Versorgung** bei Unterbringung im Heim.

6.3.5 Besonders vergütete Leistungen

Allgemeine Krankenhausleistungen und Wahlleistungen: Die allgemeinen Krankenhausleistungen umfassen die medizinisch notwendige und zweckmäßige stationäre

Behandlung im Krankenhaus. Daneben werden im stationären Sektor die sog. Wahlleistungen unterschieden. Diese werden in 3 Kategorien eingeteilt: Unterkunft, wahlärztliche Leistungen und medizinische Leistungen. Zur Erbringung von Wahlleistungen muss ein separater Vertrag zwischen Patient und Krankenhaus geschlossen werden.

Ambulante Operationen: Die Vergütung von ambulanten Operationen unterliegt einer einheitlichen Vereinbarung zwischen dem Spitzenverband der GKV, der Deutschen Krankenhausgesellschaft und der kassenärztlichen Bundesvereinigung. Im Rahmen dieser Vereinbarung werden ein Katalog ambulanter Operationen sowie einheitliche Vergütungen für Krankenhäuser und Vertragsärzte definiert, wobei die Vergütung direkt durch die Krankenkassen erfolgt.

Teilstationäre Leistungen: Dies sind Leistungen, die so aufwendig sind, dass sie nur schwer oder gar nicht ambulant erbracht werden können, jedoch keine stationäre Aufnahme erfordern (z. B. intravenöse Chemotherapie). Die Abrechnung teilstationärer Leistungen erfolgt teilweise über definierte teilstationäre DRGs (Gesamtbudget) sowie über krankenhausindividuell verhandelte Tages- oder Fallpauschalen.

Ermächtigungen: In besonderen Fällen, in denen eine bedarfsgerechte Versorgung ohne das spezifische Fachwissen und die Ausstattung von Krankenhäusern nicht gewährleistet werden kann, etwa im Falle einer Unterversorgung, kann der Zulassungsausschuss Krankenhausärzte und Einrichtungen ermächtigen, ambulante Leistungen zu erbringen, die dann auch gesondert vergütet werden.

Hochschulambulanzen: Grundsätzlich sind Hochschulambulanzen zur ambulanten ärztlichen Behandlung für den in Forschung und Lehre erforderlichen Umfang ermächtigt und werden den Regelungen bei Ermächtigungen gemäß vergütet. Darüber hinaus können Hochschulkliniken gemeinsam und einheitlich mit den Landesverbänden der Krankenkassen Verträge zur Erbringung von ambulanten Leistungen schließen (z. B. im Rahmen von Disease-Management-Programmen oder für die Behandlung besonders seltener Erkrankungen).

Vor- und nachstationäre Leistungen: Sie dürfen nur dann gesondert vergütet werden, wenn die erbrachten Leistungen nicht schon im Rahmen einer Vergütung von vollstationären Leistungen abgegolten sind.

Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL): Dies sind Leistungen der ambulanten ärztlichen Versorgung, die über das Maß an ausreichender und notwendiger Patientenversorgung hinausgehen und somit nicht Teil des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenversicherung bilden. Sie können dennoch von Patienten nachgefragt werden, wenn sie ärztlich empfehlenswert (z. B. bestimmte Früherkennungsuntersuchungen, Impfungen) oder aufgrund des Patientenwunsches ärztlich vertretbar sind (z. B. Stressbewältigungstraining). IGeL sind vom Patienten privat zu bezahlen, die Höhe der Vergütung richtet sich dabei nach der GOÄ.

Belegarztwesen: Die Vergütung belegärztlicher Tätigkeit wird nicht über das Budget des Krankenhauses abgewickelt, sondern erfolgt über die vertragsärztliche morbiditätsorientierte Gesamtvergütung. Seit 2008 können Krankenhäuser mit Belegärzten auch Honorarverträge abschließen und sind damit im Gegenzug berechtigt, für die im Krankenhaus erbrachten Leistungen die jeweilige DRG für die Fachabteilung des Belegarztes in Höhe von 80 % abzurechnen.

6.4 Steuerung im Gesundheitswesen

6.4.1 Ökonomisches Kernproblem: die Dreiecksbeziehung im Gesundheitsmarkt

Die klassische **Kunden-Lieferanten-Beziehung** in einem Markt existiert oftmals im Gesundheitswesen nicht. Stattdessen herrscht eine Dreiecksbeziehung zwischen **Leistungserbringer** (z. B. Arzt), **Leistungsempfänger** (Patient) und **Kostenträger** (Krankenversicherung). Steuerungsinstrumente können an allen 3 Teilnehmern ansetzen und Anreizwirkungen erzielen. **Tab. 6.3** gibt eine Übersicht wesentlicher Steuerungsinstrumente, die entweder beim Versicherten/Patienten, beim Leistungserbringer oder bei der Krankenkasse ansetzen.

6.4.2 Steuerung auf den 3 Ebenen

Makroebene: Hier ist der **Gesetzgeber** die steuernde Instanz. Er legt die rechtlichen und (teilweise) ordnungspolitischen Rahmenbedingungen für eine medizinische Versorgung fest, z. B. in Form der Verabschiedung des Sozialgesetzbuches, der Einführung von Entgeltsystemen oder besonderen Vergütungsformen.

Mesoebene: Einen großen Teil der Steuerungsverantwortung gibt der Gesetzgeber jedoch an die **Selbstverwaltungspartner** im Gesundheitswesen ab (insbesondere an den Gemeinsamen Bundesausschuss, Krankenkassen, kassenärztliche Vereinigungen und die Ärztekammern). Die Selbstverwaltung hat die Aufgabe, Richtlinien, unter anderem zur Leistungserbringung, auszugeben und die gesetzlichen Rahmenbedingungen auszugestalten. So werden z. B. zur Finanzierung von Leistungen Kollektivverträge zwischen den Verbänden der Leistungserbringer und der Kostenträger ausgehandelt. Weitere Akteure auf der Mesoebene, die Steuerungsfunktionen innehaben, sind die **Fachgesellschaften** und **Berufsverbände**. Diese tragen zur Definition der medizinischen Versorgung über die Herausgabe von Richtlinien, Leitlinien sowie Empfehlungen bei.

Mikroebene: Auf dieser Ebene der Leistungssteuerung spielen die **Gesundheitseinrichtungen** (beispielsweise die niedergelassenen Ärzte, Krankenhäuser und auch nicht ärztliche Leistungserbringer) eine wichtige Rolle. Durch selektivvertragliche Vereinbarungen wurde deren Steuerungswirkung gestärkt. Die letzte Ebene der Leistungssteuerung liegt in der Beziehung zwischen **Arzt** und **Patient**.

Tab. 6.3 Steuerungsinstrumente im Gesundheitsmarkt

Instrument	Maßnahmen
über die Versicherten/Patienten:	
Risikozuschläge	Versicherte könnten bei Vorliegen bestimmter modifizierbarer Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Übergewicht, Risikosportarten) zu erhöhten Beiträgen verpflichtet werden.
Hausarztmodell	Bei Einschreibung und Nutzung des Hausarztes als „Gatekeeper" für fachärztliche Leistungen werden Beiträge gesenkt.
Nutzungsgebühr	Die Praxisgebühr ist eine nicht steuerungswirksame Variante, da sie nur einmal im Quartal gezahlt werden muss; konsequent wäre eine Nutzungsgebühr bei jedem Besuch in der Arztpraxis.
Bonus-/Malusprogramme	Die Versicherten erhalten bei Vorliegen bestimmter Kriterien (z. B. Zahnprophylaxe) geldwerte Leistungen bzw. werden von Beitragssenkungen ausgenommen, wenn bestimmte prophylaktische Maßnahmen nicht erbracht wurden.
Kostenbeteiligungen	z. B. durch Zuzahlungen für Medikamente
über die Anzahl der Ärzte/Krankenhäuser:	Ärzte haben einen erheblichen Einfluss auf die Gesamthöhe der erbrachten Leistungen. Die reine Anzahl von Ärzten in einer Region hat zudem einen deutlichen Effekt auf die Inanspruchnahme von Leistungen.
über die Leistungserbringer:	
Fallpauschalen	Für eine definierte Erkrankung mit entsprechender Therapie wird eine Pauschale gezahlt.
Einführung von Selektivverträgen	Die Krankenkassen können einzelne oder Gruppen von Leistungserbringern auswählen zur Behandlung von Patientengruppen.
integrierte Versorgung, verbesserte Informationsstrukturen	Verringerung der Doppeluntersuchungen, rasche Entlassung eines Patienten in eine Anschlussheilbehandlung oder in eine soziale Einrichtung
Pay-for-Performance, Result-based Payments	Leistungserbringer erhalten eine Prämie, wenn sie bestimmte definierte Ziele (z. B. Durchimpfungsgrad, Prophylaxehäufigkeit) erreichen.
über die Krankenkassen:	
DMPs	Die Krankenkassen erhalten zusätzliche Gelder für jeden Patienten, der in einem strukturierten Behandlungsprogramm für chronisch Kranke eingeschrieben ist.
Peer Review	Krankenkassen werden von anderen Krankenkassen extern begutachtet und es wird eine Analyse wesentlicher Funktionen durchgeführt.
Open Benchmarking	Krankenkassen legen wechselseitig Zahlen zum Vergleich vor, jede Kasse kann sich mit allen anderen vergleichen, die Zahlen werden allerdings nicht öffentlich gemacht.
Ranking	Wichtige Zahlen der Krankenkassen werden nach externer Prüfung öffentlich zugänglich gemacht.

6.4.3 Zur politischen Ökonomie des Gesundheitswesens

Maßnahmen der **direkten Steuerung** umfassen Gesetze, Verordnungen oder normative Vorgaben durch den Gesetzgeber (Abrechnungsgrundlagen wie der Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM oder die GOÄ). **Indirekte Steuerung** erfolgt dagegen über den teilweise greifenden Marktmechanismus, d. h. den Wettbewerb der Akteure untereinander (z. B. durch neue Versorgungsformen und Selektivverträge). Beide Steuerungsformen haben zum Ziel, Leistungsmengen und Ausgaben zu beeinflussen. Aufgrund der starken staatlichen Regulierung im deutschen Gesundheitswesen spielen die Instrumente der indirekten Steuerung bislang allerdings eine untergeordnete Rolle.

Durch die hohe Regulationsdichte und die sozialpolitisch gewollte geringe Steuerungswirkung durch den einzelnen Patienten und Beitragszahler sind im Gesundheitswesen Korporatismus und Lobbyismus besonders stark ausgeprägt. Die starke Mischung von Bundespolitik, Landespolitik (z. B. in der Krankenhausplanung), Wirtschaftspolitik (pharmazeutische und medizintechnische Industrie) und Berufspolitik führt in Verbindung mit starker Regionalisierung zu sehr hoher Komplexität und überaus schwierigen Rahmenbedingungen für umfassende und weit reichende Reformen. Viele der existierenden Regelungen und Prozesse lassen sich vor allem durch historische Entwicklungen und den jeweiligen Machteinfluss bestimmter Gruppen erklären und weniger durch sachlogische Überlegungen.

6.4.4 Steuerung über die Vergütungsform

Da das therapeutische Verhalten von Ärzten nicht allein medizinischen, sondern auch ökonomischen Überlegungen folgt, lassen sich Art und Umfang von medizinischen Leistungen durch die unterschiedlichen Anreizwirkungen verschiedener Vergütungsformen steuern. Die Einzelvergütung, die Kopfpauschale und die Fallpauschale stellen dabei die wichtigsten Vergütungsmechanismen dar. Bei der **Einzelleistungsvergütung** steigt die Höhe der Vergütung direkt mit der Menge der erbrachten Leistungen an (z. B. eine Vergütung pro Ultraschalluntersuchung). Bei der **Kopfpauschale** richtet sich die Vergütungshöhe nach der Anzahl an eingeschriebenen Patienten pro Zeit (z. B.

in Disease-Management-Programmen). Dabei erfolgt die Vergütung auch, wenn der Patient keine Leistung vom Arzt entgegengenommen hat. Bei der **Fallpauschale** richtet sich die Vergütung nach der Zahl an behandelten Patienten mit definierten Erkrankungen (z. B. im DRG-System).

MERKE Keine Vergütungsform ist für alle Beteiligten optimal. Es kann letztlich nur darum gehen, die Nachteile einer Vergütungsform durch Elemente anderer Vergütungsformen abzuschwächen, so beispielsweise Einzelleistungsvergütung mit Budgetierungen zu koppeln oder das DRG-System stark zu differenzieren, um die Bedarfe einzelner Kliniken abzubilden.

6.4.5 Steuerung der Leistungshöhe und -verteilung

Angesichts der begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen wird versucht, einen unkontrollierten Anstieg an Leistungen, die i. d. R. mit steigenden Kosten verbunden sind, zu vermeiden.

Die angebotenen Leistungen sollen das **medizinisch notwendige Versorgungsmaß** reflektieren, den sog. medizinischen Standard. Dieser bestimmt sich oftmals durch die Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften, die allerdings primär eine medizinische Perspektive einnehmen. Bezüglich der **Wirtschaftlichkeit der Leistungen** hat der Gesetzgeber im Sozialgesetzbuch bestimmt, dass Leistungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich" sein sollen. Da diese Begriffe keine konkrete Bestimmung erfahren haben, obliegt es zusätzlichen Richt- und Leitlinien, diese Regelung konkreter zu definieren. Solche Richtlinien zu erlassen ist z. B. Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (S. 702). Die Selbstverwaltung hat im Rahmen des sog. German Appropriateness Evaluation Protocol (G-AEP) Kriterien zur medizinischen Notwendigkeit stationärer Behandlungen erstellt. Die G-AEP-Kriterien bilden allerdings nur eine Orientierungsgrundlage für den Krankenhausarzt, der bei der Aufnahme des Patienten eine individuelle Ermessensentscheidung treffen muss.

Bei der **Verteilung der Leistungen** spielt der Aspekt der Gerechtigkeit eine zentrale Rolle. Dabei ist Gerechtigkeit nicht a priori bestimmbar, sondern bildet sich als gesellschaftspolitischer Konsens heraus. Der Gerechtigkeitsgedanke findet sich primär im Sozialstaatsprinzip und konkreter im Solidaritätsprinzip, von dem das soziale Sicherungssystem geprägt wird. Dabei werden Allokationsentscheidungen der Ressourcen von staatlichen Organen vorgenommen, und es herrscht ein ständiges Spannungsfeld zwischen Solidarität, Wahrung individueller Freiheit und institutionellen (Eigen-)Interessen.

6.5 Gesundheitsökonomische Evaluationen

6.5.1 Einführung und gesetzlicher Auftrag

Der Gesundheitsmarkt wird stark reguliert und hat oft keine formalen Märkte (und keine Marktpreise). Regierungen und Krankenkassen müssen sich aufgrund limitierter Budgets immer auf effizientes Handeln konzentrieren. Ziel der Gesundheitspolitik ist es, die begrenzten Ressourcen maximal nutzbringend einzusetzen. Die Beurteilung und Bewertung medizinischer Maßnahmen erfolgt dabei im Hinblick auf deren Kosten und deren Konsequenzen, sodass eine **ökonomische Gesamtbetrachtung** einer therapeutischen Maßnahme und ein **ökonomischer Vergleich** zwischen verschiedenen Maßnahmen möglich sind.

DEFINITION **Wirtschaftlichkeit** ist ein Effizienzmaß und stellt eine Beziehung zwischen dem Ergebnis (Output) und den dafür aufgewendeten Einsatzfaktoren (Input) dar.

Das SGB V formuliert das **Wirtschaftlichkeitsgebot** wie folgt: „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen."

Das **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** (IQWiG, S. 702), wird „[...] zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen [...] tätig". Dabei hat das Institut „[...] zu gewährleisten, dass die Bewertung des medizinischen Nutzens nach internationalen anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin und die ökonomische Bewertung nach den hierfür maßgeblichen internationalen Standards, insbesondere der Gesundheitsökonomie, erfolgt". Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beauftragt das IQWiG mit der

- Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen, Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen
- Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln.

MERKE Das Wirtschaftlichkeitsgebot im Gesundheitswesen ist gesetzlich verankert und wurde 2004 durch die Gründung des IQWiG institutionalisiert.

6.5.2 Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen

Folgende gesundheitsökonomische Evaluationsmethoden werden unterschieden:

Tab. 6.4 Grundformen vollständiger gesundheitsökonomischer Evaluationen

Grundform	Kostenmessung	Effektmessung	Skala	Zielgröße
Kosten-Minimierungs-Analyse (CMA)	Geldeinheiten	gleicher Effekt bei den Alternativen wird vorausgesetzt	keine Messung	$Kosten_A - Kosten_B$
Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA)	Geldeinheiten	klinische Effekte	natürliche Einheiten (z. B. gewonnene Lebensjahre, richtig positiv diagnostizierte Fälle)	$(Kosten_A - Kosten_B)/(Effekte_A - Effekte_B)$
Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)	Geldeinheiten	Nutzwerte	qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY), d. h. Effekte auf Lebensdauer und Lebensqualität	$(Kosten_A - Kosten_B)/(QALYs_A - QALYs_B)$
Kosten-Nutzen-Analyse (CBA)	Geldeinheiten	Geldeinheiten	monetäre Bewertung gesundheitsbezogener Effekte der Intervention	$(Kosten_A - Kosten_B)/(Nutzen_A - Nutzen_B)$

- CMA: Kosten-Minimierungs-Analyse (Cost Minimization Analysis)
- CEA: Kosten-Effektivitäts-Analyse (Cost Effectiveness Analysis)
- CUA: Kosten-Nutzwert-Analyse (Cost Utility Analysis)
- CBA: Kosten-Nutzen-Analyse (Cost Benefit Analysis)

Kosten werden bei diesen 4 Verfahren immer in monetären Einheiten bewertet, allerdings unterscheiden sich die Verfahren hinsichtlich der Maßeinheiten, mit denen die Konsequenzen gemessen werden (**Tab. 6.4**).

MERKE Eine vollständige gesundheitsökonomische Evaluation untersucht sowohl die Kosten als auch die Konsequenzen von mindestens 2 Handlungsalternativen.

Konsequenzen der medizinischen Maßnahmen können nicht (CMA), in natürlichen Einheiten (CEA), in Nutzeneinheiten (CUA) oder in monetären Einheiten (CBA) gemessen werden. Wann kommt welches Verfahren zum Einsatz?

Wenn sich die zu vergleichenden medizinischen Maßnahmen hinsichtlich der Konsequenzen nicht unterscheiden, wird auf das Kostenminimierungsverfahren zurückgegriffen. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse wird verwendet, wenn sich die Konsequenzen nur in einem Merkmal (z. B. Ausprägung eines Krankheitsbildes) unterscheiden. Hingegen können die Kosten-Nutzwert-Analyse wie auch die Kosten-Nutzen-Analyse mehrdimensionale Konsequenzen erfassen, wobei die Kosten-Nutzwert-Analyse bzw. die Kosten-Nutzen-Analyse ein Effizienzvergleich über respektive Krankheitsbilder bzw. über Wirtschaftssektoren hinweg ermöglicht.

Beispiel: Kosten-Effektivitäts-Analyse: Eine vergleichende Kosten-Effektivitäts-Analyse zweier Handlungsalternativen A und B kann prinzipiell 4 Ergebnisse hervorbringen (**Abb. 6.4**).

Eindeutige Aussagen über die Vorteilhaftigkeit einer Handlungsalternative lassen sich nur im linken oberen und im rechten unteren Quadranten ableiten. Unter Umständen ist jedoch eine neue Gesundheitstechnologie A mit besseren gesundheitlichen Effekten auch mit höheren Kosten verbunden im Vergleich zu einer bestehenden Alternative B (Quadrant rechts oben). In diesen Fällen können die Ergebnisse der Analyse dem Entscheidungsträger keine eindeutigen Handlungsanweisungen geben.

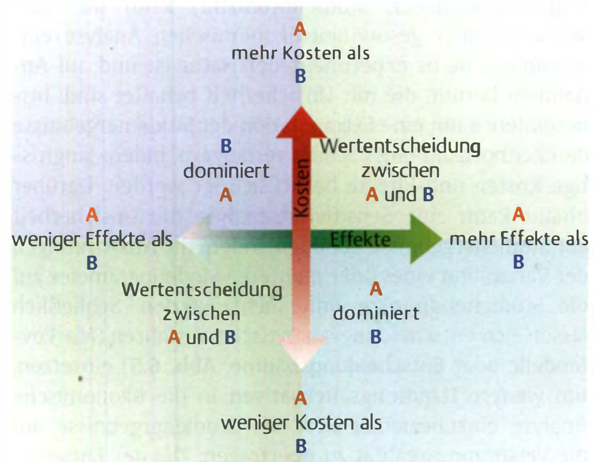


Abb. 6.4 Kosten-Effektivitäts-Darstellung.

DEFINITION Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER: incremental cost-effectiveness ratio): Das Ergebnis der Kostendifferenz im Verhältnis zur Differenz der Konsequenzen einer Gesundheitstechnologie:
$ICER = (Kosten_A - Kosten_B)/(Effekte_A - Effekte_B)$

Die ICER gibt an, wie viel eine zusätzliche Effekteinheit der Alternative A ausgehend von Alternative B zusätzlich kostet, also die **zusätzlichen Kosten pro zusätzlicher Effekteinheit**, um von Alternative B auf Alternative A zu wechseln.

Datenerhebung: Die Kosten und Konsequenzen können auf verschiedene Weise erhoben werden:
- Erhebung von Primärdaten im Rahmen von speziellen gesundheitsökonomischen Studien
- im Rahmen klinischer Studien als sog. Piggyback-Studien
- durch Metaanalysen und Sekundärdatenanalysen.

Dabei können ergänzend hierzu noch folgende Datenquellen herangezogen werden:

- klinische und epidemiologische Patientenregister
- Abrechnungsdaten der Kostenträger
- Patientenakten
- Patienten- und Expertenbefragungen.

Modellierung: Ein grundsätzliches Anliegen gesundheitsökonomischer Analysen ist die Abbildung der Wirtschaftlichkeit in der Versorgungsrealität. Häufig erfolgt deshalb ergänzend zu den oben erwähnten Möglichkeiten der Datengenerierung eine Modellierung der Studienergebnisse mit dem Ziel, die Unsicherheit in den erhobenen Studiendaten zu quantifizieren.

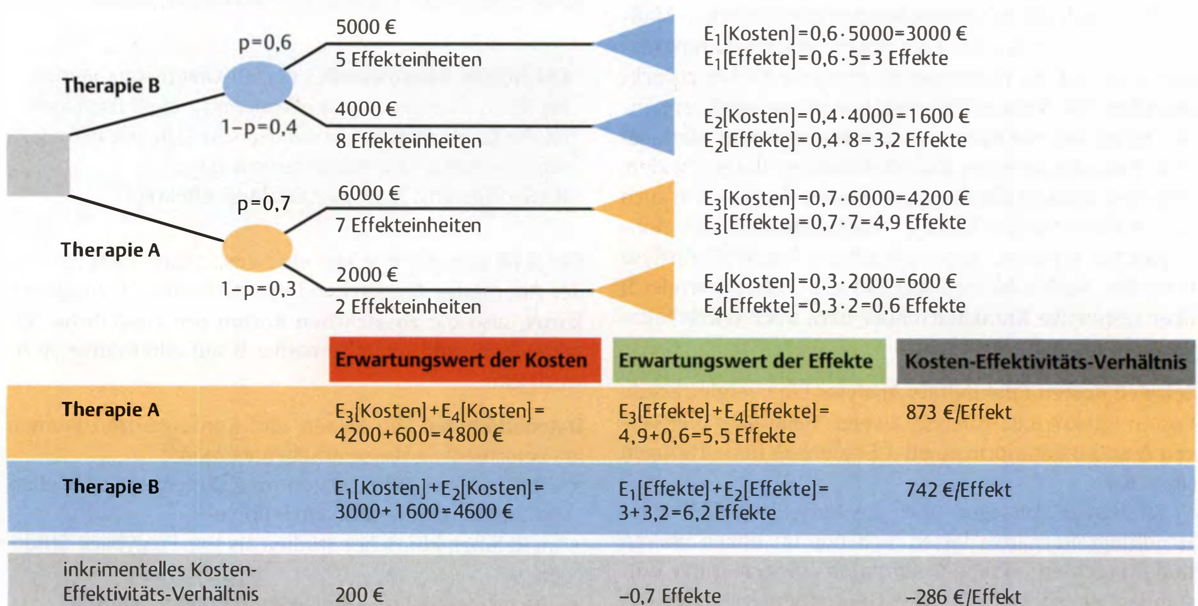
Das Studiendesign (z. B. Wahl der Vergleichsintervention, Studiendauer, Studienprotokoll) kann die Aussagekraft einer gesundheitsökonomischen Analyse einschränken, da es experimenteller Natur ist und auf Annahmen beruht, die mit Unsicherheit behaftet sind. Insbesondere kann eine **Extrapolation** der Studienergebnisse den Zeithorizont einer Studie verlängern, indem langfristige Kosten und Effekte berücksichtigt werden. Darüber hinaus kann eine **Sensitivitätsanalyse** die Unsicherheit der Studienergebnisse abbilden, indem die Auswirkungen der Variabilität eines oder mehrerer Modellparameter auf die Studienendpunkte untersucht werden. Schließlich lassen sich entscheidungsanalytische Verfahren (Markov-Modelle oder **Entscheidungsbäume**, **Abb. 6.5**) einsetzen, um weitere Handlungsalternativen in die ökonomische Analyse einzubeziehen oder die Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität zu übertragen. Ziel des Entscheidungsbaumes ist eine vollständige Abbildung des Entscheidungsproblems unter Einbeziehung aller relevanten Handlungsalternativen mit der Eintrittswahrscheinlichkeit aller möglichen Ereignisse einschließlich deren Kosten und deren Ergebnisse.

Angenommen, in dem in **Abb. 6.5** dargestellten Entscheidungsbaum seien

- die Methodik der Datengenerierung zur Bestimmung der Kosten und Effekte
- die Modellparameterwerte wie z. B. die Eintrittswahrscheinlichkeit der Ereignisse
- oder Modellannahmen wie z. B. die Entscheidungsbaumstruktur

mit Unsicherheiten behaftet, so kann eine **Sensitivitätsanalyse** diese Unsicherheiten modellieren und die Ergebnisse neu berechnen, um eine vergleichende Analyse mit der Basisauswertung zu ermöglichen. Sensitivitätsanalysen lassen sich differenzieren in univariate Analysen, mulitvariate Analysen, Schwellenwertanalysen und Monte-Carlo-Simulationen. Bei der **univariaten bzw. multivariaten Analyse** werden die Ergebnisse anhand der Änderung respektive einer einzelnen bzw. mehrerer Variablen neu berechnet. Die **Schwellenwertsensitivitätsanalyse** untersucht, bei welchen Merkmalsausprägungen dieser Modellvariablen die Modellergebnisse einen bestimmten kritischen Wert (Schwellenwert) überschreiten. Anwendung findet die Schwellenwertanalyse in der Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve. Schließlich erlaubt die **Monte-Carlo-Simulation** eine probabilistische Analyse der Kosten und Effekte, sodass das ICER mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit und entsprechenden Konfidenzintervallen geschätzt werden kann und damit die inhärenten Unsicherheiten in den Ergebnissen abgebildet und quantifiziert werden können.

Perspektive der Analyse: Die Kosten und Konsequenzen können unterschiedlich ausfallen, je nachdem, ob sie aus der Perspektive der Krankenversicherung, eines Krankenhauses, der Patienten, eines pharmazeutischen Unternehmens oder der Gesellschaft als Ganzes zusammengetragen wurden. Aus der Perspektive der Patienten sind im Vergleich zu einer Analyse aus der Sicht eines Krankenhauses oder der Krankenversicherung andere Kosten und Konsequenzen zu identifizieren, zu messen und zu bewerten. Die **Perspektive der allgemeinen Bevölkerung** ist sowohl bei der Bewertung der aufgewendeten Ressourcen als auch bei der Bewertung der Effekte einer Gesund-



	Erwartungswert der Kosten	Erwartungswert der Effekte	Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
Therapie A	E3[Kosten]+E4[Kosten]= 4200+600=4800 €	E3[Effekte]+E4[Effekte]= 4,9+0,6=5,5 Effekte	873 €/Effekt
Therapie B	E1[Kosten]+E2[Kosten]= 3000+1600=4600 €	E1[Effekte]+E2[Effekte]= 3+3,2=6,2 Effekte	742 €/Effekt
inkrimentelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis	200 €	-0,7 Effekte	-286 €/Effekt

Abb. 6.5 Entscheidungsbaum. Die Tabelle fasst die Ergebnisse der Entscheidungsanalyse zusammen, wobei Therapie B die zweckmäßige Vergleichstherapie und Therapie A die untersuchte Intervention darstellen.

heitstechnologie oft die Perspektive der Wahl, weil sie das Entscheidungsproblem sowohl für den Beitragszahler als Finanzier der Gesundheitsleistung als auch für den Patienten als Empfänger der Gesundheitsleitung abbildet. Letztlich soll aber die gewählte Perspektive den betreffenden Entscheidungsträgern eine Entscheidungsfindung ermöglichen, somit hängt die gewählte Sicht von der vorher definierten Aufgabenstellung ab.

Zeitrahmen der Analyse: Die Zeitspanne der Analyse bestimmt, welche Effekte und insbesondere welche eventuellen langfristigen Kosten einbezogen werden. Die Rationale der gewählten zeitlichen Perspektive sollte eindeutig definiert werden. Idealerweise sollte der untersuchte Zeitrahmen einer Analyse derart gewählt werden, dass die Effekte einer medizinischen Intervention den erzielten Gesundheitszustand endgültig definieren bzw. der mit der Intervention verbundene Ressourcenverbrauch endgültig abgeschlossen ist. Dies ist in vielen Fällen aufgrund mangelnder Evidenz z. B. hinsichtlich der langfristigen Effekte oder Kosten einer Intervention nur annähernd realisierbar.

6.5.3 Messung und Bewertung von Kosten und Effekten

Kosten

DEFINITION Kosten einer Gesundheitstechnologie sind die monetär bewerteten Ressourcen, die bei der Verwendung einer Gesundheitstechnologie verbraucht werden.

Im Rahmen der Hauptanalyse werden direkte Kosten von indirekten Kosten unterschieden und in einem schrittweisen Vorgehen zunächst identifiziert, anschließend gemessen und schließlich in Geldeinheiten bewertet:

Identifizierung → Quantifizierung → Bewertung.

Identifizierung der Kosten:
Direkte Kosten: Sie sind definiert als der monetär bewertete Ressourcenverbrauch, der unmittelbar einer Gesundheitstechnologie zugerechnet werden kann. Hierzu zählen z. B. die direkten Kosten der ambulanten oder stationären Versorgung und Rehabilitation einschließlich der medizinischen Laboruntersuchungen, Arzneien, Heil- und Hilfsmittel. Die direkten nichtmedizinischen Kosten umfassen z. B. die Kosten der häuslichen informellen Pflege durch Familienangehörige oder freiwillige Helfer und die Kosten der Kinderbetreuung oder Transportkosten und Zeitkosten des Patienten, um sich im Krankenhaus der Behandlung zu unterziehen.

Direkte medizinische Kosten sind z. B.:
- ambulante Arztkontakte (Hausarzt, Facharzt)
- Prozeduren und Diagnostik (Labortests, bildgebende Verfahren, chirurgische Interventionen)
- Medikamente
- Heilmittel, Hilfsmittel
- Krankenhausaufenthalte
- Rehabilitationen
- Dienstleistungen (häusliche Unterstützung, Pflege).

Direkte nichtmedizinische Kosten sind z. B.:
- Patientenzeit (Behandlungen, gesundheitliche Eigenaktivitäten, Mehrzeitaufwand im Alltag)
- informelle Pflege
- Dienstleistungen
- Geräte und Investitionen
- Fahrtkosten.

Indirekte Kosten: Sie definieren den monetär bewerteten Produktionsverlust, der durch den krankheitsbedingten Arbeitsausfall verursacht wird. Krankheitsbedingter Arbeitsausfall entsteht durch eine verminderte Arbeitsfähigkeit bzw. -produktivität (Morbidität) oder vorzeitigen Tod (Mortalität). Dieser Arbeitsausfall verursacht Kosten für Arbeitgeber, die Versichertengemeinschaft und für den Patienten (Opportunitätskosten). Beispiele für indirekte Kosten sind:
- eingeschränkte Arbeitsproduktivität
- Arbeitsunfähigkeit
- Erwerbsunfähigkeit
- vorzeitiger Tod.

Der **ökonomische Wert** des Produktionsverlustes, welcher durch die **Arbeitsausfallzeit** verursacht wird, berechnet sich grundsätzlich wie folgt:
Wert des Produktionsverlustes = Lohnsatz × Arbeitsausfallzeit
Unter der Annahme vollständigen Wettbewerbs entspricht theoretisch der Lohn eines Arbeitnehmers dem Wertgrenzprodukt seiner Arbeit. Insofern entspricht das Produkt aus Lohnsatz mal Arbeitsausfallzeit annähernd dem Wert des krankheitsbedingten Produktionsverlustes. Im Rahmen des **Humankapitalansatzes** ist die Arbeitsausfallzeit als die maximale Zeit definiert, während der das Individuum aufgrund seiner Krankheit nicht am Erwerbsleben teilnehmen kann. Der **Friktionskostenansatz** berechnet den Wert des Produktionsverlustes hingegen über das Produkt des Lohnsatzes mal die Arbeitsausfallzeit bis zur Wiederbesetzung des Arbeitsplatzes (Friktionszeit) und ist damit realitätsnäher als der Humankapitalansatz.

Quantifizierung: Die verbrauchten Mengen der identifizierten Ressourcenarten werden aus unterschiedlichen Quellen hergeleitet (S. 721), um möglichst einen realitätsnahen Ressourcenverbrauch quantifizieren zu können, der idealerweise der Versorgungsrealität entspricht.

Bewertung: Die Bewertung der verbrauchten Mengen erfolgt grundsätzlich auf der Grundlage von **Marktpreisen** zu einem bestimmten Jahr, das in der Analyse stets anzugeben ist. Aufgrund der starken Regulierung und Unvollkommenheit des Gesundheitsmarktes insbesondere in Deutschland liegen für viele der verbrauchten Ressourcen keine Marktpreise vor. Daher werden sog. **Schattenpreise** herangezogen. Die Schattenpreise werden aus administrativen Preisen einer Gebührenordnung oder aus den Daten des betrieblichen Rechnungswesens einer Einrichtung oder, wenn diese Möglichkeiten nicht vorliegen, aus Marktpreisen vergleichbarer Leistungen, die an Märkten gehandelt werden, hergeleitet.

Letzteres Bewertungsproblem liegt z. B. bei der Bewertung der informellen Pflege einer kranken Person durch einen arbeitslosen Familienangehörigen vor. Hier werden u. U. Durchschnittskosten eines Pflegetages herangezogen, die üblicherweise bei der Pflege durch eine Fachkraft anfallen würden.

Diskontierung: Um Interventionen mit unterschiedlichen Kosten zu verschiedenen Zeitpunkten vergleichen zu kön-

nen, müssen die Kosten der Maßnahmen zu einem bestimmten einheitlichen Zeitpunkt berechnet werden, also zu einem bestimmten Jahr bzw. zum Zeitpunkt t_0 (Barwert) oder t_t (Endwert). Da die Finanzierung einer Gesundheitstechnologie einer Investition gleichkommt, deren Geldbetrag alternativ am Kapitalmarkt angelegt werden könnte, wird eine Verzinsung des Kapitals, d. h. der bewerteten aufgewendeten Ressourcen, berücksichtigt.

Angenommen der Zeithorizont der Analyse ist auf 1 Jahr beschränkt. Entstehen heute zum Zeitpunkt t_0 952,38 € Kosten, so entspricht dies bei einem Zinssatz (r) von z. B. 5 % einem Kostenbetrag (**Endwert, EW**) von 1000 € zum Zeitpunkt t_1:
$EW = 952{,}38 \times (1 + r) = 952{,}38 \times (1 + 0{,}05) = 1000$ €
Umgekehrt, um den Wert eines zukünftigen Geldbetrages von z. B. 1000 €, der in 1 Jahr (t_1) ausgezahlt wird, auf den heutigen Tag (t_0) zu berechnen, wird die Auszahlung von 1000 € in t_1 mithilfe eines Zinssatzes (r) von z. B. 5 % auf den Zeitpunkt t_0 diskontiert (abgezinst). Der auf den Zeitpunkt t_0 diskontierte Betrag wird **Barwert (BW)** genannt und entspricht 952,38 €. Der Barwert der Kosten zu t unterschiedlichen Zeitpunkten (K_1 am Zeitpunkt t_1, K_2 am Zeitpunkt t_2 usw.) im Betrachtungszeitraum der gesundheitsökonomischen Studie wird wie folgt berechnet:
$BW = K_1 / (1 + r) + K_2 / (1 + r)^2 + \ldots + K_t / (1 + r)^t$

Die Diskontierung der Effekte wird diskutiert, wobei insbesondere Uneinigkeit darin besteht, ob und zu welchem Zinssatz Konsequenzen/Ergebnisse diskontiert werden sollten.

Effekte

Gegenstand dieses Abschnittes ist die Identifizierung, Quantifizierung und eventuelle Bewertung der **Effekte einer Gesundheitstechnologie** mit dem Ziel, diese Ergebnisse dann ins Verhältnis zu den aufgewendeten Ressourcen zu setzen (→ Wirtschaftlichkeit).

- Im Rahmen der **Kosten-Effektivitäts-Analyse** findet keine Bewertung der Effekte statt, sondern das Ergebnis einer Gesundheitstechnologie wird unbewertet identifiziert und quantifiziert, d. h. in natürlichen Einheiten gemessen. Dem Entscheidungsträger bleibt es überlassen, den „Wert" des erzielten Ergebnisses zu beurteilen.
- Die **Kosten-Nutzwert- bzw. Nutzen-Analyse** bewertet die Effekte anhand von präferenzbasierten Nutzwerten eines Gesundheitszustandes bzw. in monetären Einheiten.

Perspektive und Zeitspanne der Analyse: In Abhängigkeit des Entscheidungsproblems sollte grundsätzlich die Messung der Effekte einer Gesundheitstechnologie aus der gleichen Perspektive erfolgen, aus der auch die Kosten erhoben wurden. Darüber hinaus sollte die Zeitspanne, auf die sich die Konsequenzen beziehen, mit derjenigen der Kosten übereinstimmen.

DEFINITION Der Nutzenbegriff im Sozialgesetzbuch V:
§35b SGB V definiert den Patientennutzen als
- eine Verbesserung des Gesundheitszustandes
- eine Verkürzung der Krankheitsdauer
- eine Verlängerung der Lebensdauer
- eine Verringerung der Nebenwirkungen oder
- eine Verbesserung der Lebensqualität.

Im SGB V wird also der Nutzen einer Gesundheitstechnologie synonym zum oben dargelegten Effektivitäts- bzw. Nutzwertkonzept verwendet. Dies kann zum Missverständnis führen, denn in der wissenschaftlichen Literatur wird der Nutzenbegriff im Zusammenhang mit den **monetär bewerteten Effekten** einer Gesundheitstechnologie verwendet (s. **Tab. 6.4**).

Effektivität einer Gesundheitstechnologie: Die Effektivität einer Gesundheitstechnologie ist das natürliche Ergebnis einer Intervention, gemessen in natürlichen Einheiten. Um den Effekt einer Gesundheitstechnologie auf den Gesundheitszustand zu messen, verwenden Mediziner einen zentralen klinischen Parameter (**Primärendpunkt**). Oft reicht aber ein einziger Parameter nicht aus, um adäquat den Effekt einer Intervention auf den Gesundheitszustand zu messen (**Sekundärendpunkte, Nebenwirkungen** usw.). Wird der Nutzwert oder der Nutzen des Gesundheitszustandes gemessen, so kann diese Einschränkung überwunden werden.

Nutzwert einer Gesundheitstechnologie: Im Rahmen der Kosten-Nutzwert-Analyse ist zunächst festzulegen, anhand welchen Verfahrens, wessen Gesundheitszustand (eigener oder fremder Gesundheitszustand) und aus welcher Perspektive der Nutzwert eines Gesundheitszustandes gemessen wird.

Direkte und indirekte Verfahren der Nutzwertmessung: Es stehen 3 mögliche direkte Verfahren zur präferenzbasierten Nutzwertbewertung zur Verfügung:
- die Bewertungsskalen
- das Verfahren der Standardlotterie (englisch: standard gamble) oder
- die Methode der zeitlichen Abwägung (englisch: time-trade-off).

Beim ersten Verfahren erfolgt die Bestimmung des Nutzwertes eines Gesundheitszustandes durch Einordnung auf einer Skala, bei den letzten beiden durch direkte Befragung.

Bewertungsskala: Die am weitesten verbreitete Bewertungsskala ist die **visuelle Analogskala (VAS)**, bei der die Befragten ihren jetzigen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0–100 angeben. Die Skala ist mithilfe eines Thermometers dargestellt, dessen unteres Ende „0" dem „schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand" und dessen oberes Ende „100" dem „besten denkbaren Gesundheitszustand" entspricht. Der Befragte soll auf dem Thermometer eine Linie ziehen, die seinem jetzigen Gesundheitszustand zwischen diesen beiden Polen entspricht. Der abgelesene Wert entspricht dann dem Nutzwert des Gesundheitszustands aus der Sicht des Befragten.

Standard Gamble/Standardlotterie: Bei diesem Verfahren muss der Befragte zwischen 2 Entscheidungsalternativen abwägen. Sobald der Befragte indifferent bezüglich beider Alternativen ist, ist der erwartete Nutzwert der beiden Alternativen identisch, da er für keine der beiden Alternativen eine höhere Präferenz hat (Indifferenzsituation).

Angenommen, die Alternativen werden wie folgt formuliert:

- Alternative A: Der Patient unterzieht sich keiner Therapie und verbleibt in seinem Krankheitszustand.
- Alternative B: Der Patient unterzieht sich einer Therapie, die mit Wahrscheinlichkeit p seine vollständige Gesundheit (VG) wiederherstellt und mit der Gegenwahrscheinlichkeit (1–p) keinen Erfolg erzielt und seinen Tod zur Folge hat.

In der Indifferenzsituation lässt sich die Entscheidungssituation eines rationalen Individuums wie folgt formalisieren, wobei U(x) die Nutzwertfunktion ist:
$U(\text{Alternative A}) = E[U(\text{Alternative B})] \quad (1)$
$U(\text{Alternative A}) = p \times U(VG) + (1-p) \times U(Tod) \quad (2)$
Normierung: Sei der Nutzwert $U(VG) = 1$ und sei der Nutzwert des Todes $U(Tod) = 0$. Daraus folgt:
$U(\text{Alternative A}) = p. \quad (3)$
Der Befragte wird also in diesem Fall nach der Wahrscheinlichkeit p befragt, mit welcher er indifferent wäre zwischen beiden Alternativen.
Aus obigen formalen Überlegungen folgt, dass der Nutzwert des jetzigen Gesundheitszustandes des Befragten der Wahrscheinlichkeit p entspricht.
Das hier vorgestellte Entscheidungsproblem ist vereinfacht dargestellt, lässt sich aber durchaus realitätsnäher formulieren, indem z. B. in Alternative B das Gegenereignis zur vollständigen Gesundheit nicht der Tod ist, sondern ein Gesundheitszustand mit einem Nutzwert, der unterhalb des Nutzwertes der Alternative A liegt.

Time-Trade-off: Ähnlichen Entscheidungssituationen wird der Befragte im Rahmen des Time-Trade-Off-Verfahrens hypothetisch ausgesetzt, wobei er hier eine Entscheidung hinsichtlich der Zeit treffen soll, die er gegen eine Verbesserung seiner Lebensqualität einzutauschen bereit wäre. Dabei wird davon ausgegangen, dass eine **Verlängerung des Lebens** und eine **Steigerung der Lebensqualität** gegeneinander austauschbar sind. Der Befragte soll die Zeit x bestimmen, bei der er indifferent ist zwischen seinem aktuellen Gesundheitszustand (GZ) mit einer zeitlichen Dauer von t und einem hypothetischen vollständigen Gesundheitszustand (VG) mit einer Dauer x, wobei $x < t$ ist.

Die Indifferenzsituation lässt sich wie folgt formalisieren:
$U(VG) \times x = U(GZ) \times t$
Durch Normierung $U(VG) = 1$ folgt:
$U(GZ) = x/t$
Unter der Annahme, dass t bekannt ist und x seitens des Befragten angegeben wird, entspricht somit der Nutzwert des Gesundheitszustandes des Befragten genau dem Verhältnis aus x durch t.

Weitere Tests: Auch mit vorgefertigten Messinstrumenten (EQ-5D, SF-12, HUI oder QWB) kann der Nutzwert eines Gesundheitszustandes indirekt ermittelt werden. Den genannten Messinstrumenten ist gemein, dass die angegebenen Gesundheitszustände mittels vorher erhobenen Nutzwerten aus der Perspektive der allgemeinen Bevölkerung bewertet werden.

Beispielhaft sei hier die Systematik des **EQ-5D** vorgestellt. Der EQ-5D-Fragebogen (früher: EuroQot) ermittelt die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten im Hinblick auf:

- Beweglichkeit/Mobilität
- Fähigkeit für sich selbst zu sorgen
- allgemeine Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Hausarbeit, Freizeitaktivitäten)
- Schmerzen, körperliche Beschwerden
- Angst, Niedergeschlagenheit.

Jede dieser genannten Gesundheitsdimensionen hat 3 mögliche Ausprägungen (keine/einige/schwerwiegende Beeinträchtigung), welche von 1–3 kodiert sind. Die vom Patienten angegebenen Ausprägungen der 5 Gesundheitsdimensionen werden anschließend auf der Basis der Präferenzen der allgemeinen Bevölkerung bewertet.
$3^5 = 243$ Gesundheitszustände sind möglich. Mittels Regressionsanalyse wurden von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe Koeffizienten für alle möglichen Gesundheitszustände ermittelt. Dabei entspricht der bestmögliche Gesundheitszustand einem EQ-5D Index von 1 (vollständige Gesundheit wird entprechend mit 11111 kodiert) und der schlechteste Gesundheitszustand 0 (Tod, mit 33333 kodiert). Besonders bemerkenswert beim EQ-5D ist, dass jeder vom Patienten angegebene Gesundheitszustand aus der Perspektive der allgemeinen Bevölkerung bewertet werden kann.
Auf der Basis der britischen EQ-5D-Indexwerte, welche in einer Bevölkerungsstichprobe von N = 2997 Briten mittels der Time-Trade-Off-Methode errechnet wurden, entspricht ein von einem Patienten angegebener Gesundheitszustand von 22222 (also mit der Ausprägung „einige Beeinträchtigungen" in jeder der abgefragten Gesundheitsdimensionen) einem EQ-5D-Index von 0,516. Verbringt der Patient ein Jahr in diesem Gesundheitszustand, so entspricht dieser Wert 0,516 QALYs aus der Perspektive der britischen Bevölkerung.

QALYs: Wird der präferenzbasierte Nutzwert eines Gesundheitszustandes multipliziert mit der Dauer in Jahren dieses Gesundheitszustandes, so entspricht dies den **qualitätsadjustierten Lebensjahren** (QALYs). Zwei Jahre in einem Gesundheitszustand mit einem Nutzwert von 0,5 entsprechen 1 QALY oder einem Jahr in vollständiger Gesundheit (Nutzwert = 1).

Monetärer Nutzen einer Gesundheitstechnologie: Um Effekte einer Gesundheitstechnologie in monetären Einheiten zu bewerten, müssen auch bei der Kosten-Nutzen-Analyse Befragungen durchgeführt werden. Dabei stehen 2 Verfahren zur Verfügung, um die Zahlungsbereitschaft des Befragten für eine hypothetische Verbesserung des Gesundheitszustandes zu ermitteln: die kontingentierte Evaluierungsmethode (Contingent Valuation) und die Discrete-Choice-Analyse.

Im Rahmen der **Contingent-Valuation-Methode** wird versucht, die maximale Zahlungsbereitschaft zu ermitteln. Die Frage könnte folgendermaßen lauten: „Sind Sie bereit, für 2 zusätzliche Lebensmonate einen Betrag X zu zahlen?" Dabei tastet sich der Fragende mit immer höheren Geboten heran, bis der Befragte indifferent ist zwischen seiner Bereitschaft, für eine Verbesserung seiner Gesundheit einen Betrag Z zu zahlen, und der Option, auf die Gesundheitsverbesserung zu verzichten. Der Befragte antwortet auf die Gebote mit „Ja" oder „Nein". Der Betrag Z, bei dem der Befragte indifferent ist, entspricht seiner maximalen Zahlungsbereitschaft.

Die **Discrete-Choice-Analyse** beschreibt eine Gesundheitsleistung mittels unterschiedlicher Merkmale mit verschiedenen Ausprägungen, wobei der Preis in den Merkmalen Berücksichtigung findet. Durch die Kombination der verschiedenen Merkmalsausprägungen können hypothetische Szenarien (Vignetten) gebildet werden. Dem Befragten werden jeweils 2 dieser Szenarien vorgelegt, zwischen denen er wählen muss. Er wird sich für diejenige Alternative entscheiden, die ihm den höheren Nutzen stiftet. Durch die Einbeziehung des Preises kann mittels Regressionsanalyse die Zahlungsbereitschaft für Veränderungen in der durch unterschiedliche Merkmalsausprägung charakterisierten Gesundheitsleistung geschätzt werden.

Nutzenbewertung von (neuen) Arzneimitteln: In Deutschland werden Kosten-Nutzen-Analysen vor allem auch zur Festlegung eines angemessenen Erstattungspreises seitens der gesetzlichen Krankenversicherungen he-

rangezogen, um den steigenden Arzneimittelausgaben entgegenzuwirken. Dabei gibt es 2 Regelungen zur Kostenkontrolle von Arzneimitteln: **Festbeträge** und **Höchstpreise.**

Der Gesetzgeber gibt der Selbstverwaltung das Recht, für eine ganze Gruppe von ähnlichen Medikamenten einen einheitlichen Preis (Festbetrag) festzusetzen unter der Voraussetzung, dass in diesen Gruppen

- Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen
- mit denselben oder pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen
- sowie mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung

vom G-BA zusammengefasst werden.

Der GKV-Spitzenverband setzt für jede vom G-BA gebildete Festbetragsgruppe einen Festbetrag fest. Gesetzliche Grundlage dieses Verfahrens sind § 35 Abs. 1 und Abs. 3 des SGB V. Die gesetzlichen Krankenversicherungen übernehmen nur bis zum festgelegten Festbetrag, und dem pharmazeutischen Unternehmen bleibt es überlassen, seinen Preis auf den Festbetrag zu senken.

Seit 1997 hat das IQWiG die „indikationsbezogene Nutzenbewertung" mit der Ermittlung von „**Effizienzgrenzen**" als Alternative zur Diskussion gestellt, um die vielen theoretischen und praktischen Schwierigkeiten der Messung von QALYs zu umgehen. Dieses Konzept sieht vor, dass der Höchstpreis für ein neues Arzneimittel aus der Fortschreibung der Kosten-Nutzen-Verhältnisse der Arzneimittel ermittelt wird, die bisher verfügbar sind. Ähnlich wie die Festbeträge setzt das Effizienzgrenzen-Konzept somit bei der bestehenden Marktkonstellation an. Bis zum Ende des Jahres 2010 wurde auf der Grundlage der vom IQWiG erarbeiteten Methoden noch keine Kosten-Nutzen-Analyse erstellt.

Allerdings wurde mit dem Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 1. Januar 2011 die Preisgestaltung auf der Grundlage einer sog. **frühen Nutzenbewertung** neu zugelassener Arzneimittel oder bereits zugelassener Arzneimittel in neuen Anwendungsgebieten vollkommen neu geregelt. Insbesondere müssen pharmazeutische Unternehmen zum Zeitpunkt der Vermarktung eines im Jahr 2011 neu zugelassenen Arzneimittels ein **Nutzendossier** beim G-BA einreichen, das den Zusatznutzen des Arzneimittels im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt. Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA regelt die Vorgehensweise, um den Zusatznutzen nachzuweisen (Nutzendossier-Dokumentenvorlage Anlage II der G-BA VerfOrd). Grundsätzlich sind Bestandsprodukte nicht von der Bewertung ausgeschlossen. Das Nutzendossier enthält zu dem bewerteten Arzneimittel und zu seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie auch Angaben zu den erwarteten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung. Kann ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden, wird das Arzneimittel zum Festbetrag erstattet. Bei vorliegendem Zusatznutzen steht dem pharmazeutischen Unternehmen der Weg frei für Verhandlungen über den Erstattungspreis mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen.

Eine gesundheitsökonomische Evaluation durch das IQWiG wird ganz an das Ende dieses Prozesses gestellt, sofern sich der pharmazeutische Unternehmer und der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen nicht auf einen Erstattungspreis für das Arzneimittel einigen können.

6.5.4 Qualitätsmanagement

Die Grundprozesse des Qualitätsmanagements mit Ist-Analyse und Soll-Definition lassen sich in dem sog. **PDCA-Zyklus** (Deming-Kreislauf) darstellen (**Abb. 6.6**).

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität

Qualität wird im Gesundheitswesen stets unter den Gesichtspunkten der Strukturqualität, Prozessqualität und Ergebnisqualität betrachtet. Diese weltweit gebräuchliche Unterteilung geht auf A. Donabedian (Evaluating the quality of medical care, Milbank Memorial Fund Quarterly 44 (3); 1966) zurück.

Strukturqualität: Bewertet werden die Rahmenbedingungen der medizinischen Leistungserbringung. Dazu zählen technische, administrative, kaufmännische und andere unterstützende Faktoren ebenso wie die infrastrukturelle und personelle Ausstattung. Qualitätsindikatoren sind z. B. der Fachärzteanteil, Anzahl Pflegepersonen pro Bett oder das Vorhandensein spezieller Medizintechnik. Es wird davon ausgegangen, dass angemessene Strukturen effektive Prozesse und in der Folge gute Ergebnisse nach sich ziehen.

Prozessqualität: Bewertet werden die medizinischen Versorgungsprozesse (Abläufe und deren Organisationsgrad), aber nicht die Behandlungsergebnisse selbst (diese sind Gegenstand der Ergebnisqualität). Im Mittelpunkt der Beobachtung stehen Informationsflüsse, die Abläufe von Patientenuntersuchungen, sonstiger Tests, konservativer

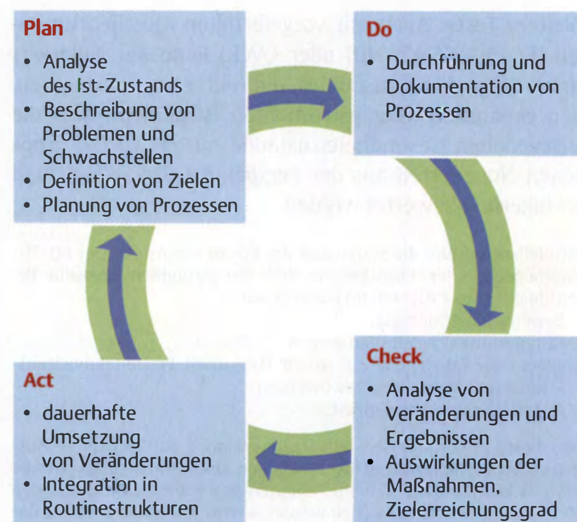


Abb. 6.6 PDCA-Zyklus der Qualitätsverbesserung (Plan → Do → Check → Act).

und operativer Maßnahmen sowie die Organisation der Abläufe in der Krankenpflege. Qualitätsindikatoren sind z. B. die Zeitbedarfe für Untersuchungen und der Ressourcenverbrauch.

Ergebnisqualität: Bewertet werden die patientenbezogenen Ergebnisse (Outcomes) der medizinischen Versorgung. Qualitätsindikatoren sind z. B. die Heilungsraten, die Komplikationsraten bei Operationen, die mittlere Überlebensdauer nach therapeutischen Maßnahmen, Neugeborenen- und Müttersterblichkeit usw. Letztlich geht es um die Frage, in welchem Maße die Ziele der Behandlung erreicht wurden.

Strukturiertes Fehlermanagement

Um eine Senkung des Fehlerrisikos, die Identifikation von Beinahefehlern und die Etablierung einer neuen Fehlerkultur, also insgesamt eine Verbesserung von Prozessen und Ergebnissen zu erreichen, ist ein strukturiertes Fehlermanagement notwendig:

Haltung zu Fehlern: Nicht **wer**, sondern **was** war schuld? Tief verwurzelt ist die Frage nach dem „Schuldigen", der für einen Fehler im Ablauf eines Prozesses „verantwortlich" ist (z. B. falsche Zuordnung von Laborwerten; Seitenverwechslung bei Operationen, Medikamentenverwechslung). Fehler wurzeln jedoch in den seltensten Fällen in mangelhaftem Wissen oder Können, sondern in den Bedingungen, unter denen sie auftreten: Verantwortungsdiffusion, unklar zugewiesene Kompetenzen, Häufung vieler fehlergenerierender Ereignisse, Konzentration zu vieler Entscheidungseinheiten auf eine Person. Deshalb konzentrieren sich Fehleranalysesysteme zunehmend auf die **systemischen Bedingungen**, unter denen Fehler typischerweise auftreten.

(Anonymes) Fehlerverzeichnis, Fehlerberichtsystem: Unter der Voraussetzung, dass es wichtiger ist, die spezifischen Umstände des Auftretens von Fehlern (fehlerhaften Arbeitsabläufen) zu erkennen als die vermeintlich verantwortliche Person, haben sich anonyme Fehlerberichtsysteme bewährt. Ein Fehlerbericht soll enthalten:

- den vorgefallenen Fehler
- die möglichen oder tatsächlichen Folgen, die der Fehler hatte oder hätte haben können
- Bedingungen, unter denen der Fehler auftrat
- die verursachenden Faktoren aus der Sicht des Berichtenden
- Vorschlag zur Vermeidung des Fehlers aus Sicht des Berichtenden.

Fehleranalyse: Die systematische Fehleranalyse beinhaltet Fehlerprotokolle, Ursache-Wirkungs-Diagramm nach Ishikawa etc. Das Ziel ist, alle möglichen Fehlerquellen zu erkennen. Dazu sollten alle beteiligten Prozessschritte (medizinisch, organisatorisch, systemisch etc.) systematisch identifiziert und hinterfragt werden. Dabei sollten sowohl tatsächliche Fehler als auch latente Fehler/Beinahefehler berücksichtigt werden, um zukünftige Fehler zu vermeiden.

Veränderungen in den verursachenden Faktoren: Logische Folge einer Fehleranalyse ist die Veränderung der zum Fehler führenden Prozesse. Beispiele sind die Einführung von **Checklisten** bei regelmäßig wiederkehrenden gleichartigen Abläufen (OP-Vorbereitung, Narkoseeinleitung, Vorsorgeuntersuchungen), verbindliche **Prozessbeschreibungen** für komplexe Abläufe (Durchführung und Beurteilung von Lungenfunktionsuntersuchungen, Durchführung und Bewertung von Laboruntersuchungen, Flow-Chart für diagnostische Abläufe) oder eine umfassende, abschließende **Arbeitsplatzbeschreibung** für Positionen, an denen Entscheidungen für weitere Abläufe getroffen werden müssen (z. B. aufnehmender Arzt im Notfallraum, Pflichtenumfang einer Abteilungsschwester, Prüfung von Verordnungen durch eine Notfallapotheke).

Ärztliche Qualitätszirkel

Auch ärztliche Qualitätszirkel (ÄQZ) sind einer Verbesserung bzw. Sicherstellung der ärztlichen Versorgungsqualität förderlich. Sie bestehen aus Kleingruppen mit festem Teilnehmerkreis, die sich in regelmäßigen Intervallen treffen. Ziel ist der kontinuierliche kollegiale Erfahrungsaustausch zu selbst definierten Themen, die Erfassung des realen praxisrelevanten Verhaltens (z. B. Erhebung der Verordnungsgewohnheiten) und die Kommunikation von vermeintlich individuellen Problemen bzw. von Lösungsansätzen. ÄQZ können auf Ärzte einer Fachrichtung beschränkt oder interdisziplinär zusammengesetzt sein. In den auf freiwilliger Basis besuchten Fortbildungsveranstaltungen werden besondere Fälle vorgestellt und diskutiert, die Moderation erfolgt durch speziell geschulte Moderatoren.

Qualitätsmanagementsysteme

Seit 2005 sind alle Arztpraxen verpflichtet, an Maßnahmen der Qualitätssicherung teilzunehmen und einen jährlichen Qualitätsbericht zu erstellen. Ziel sind bessere und transparentere Abläufe und insgesamt eine Optimierung der Behandlungsergebnisse. Dabei sind Form und Ablauf der Qualitätssicherungsmaßnahmen nicht verbindlich festgeschrieben. Für Arztpraxen existieren verschiedene Qualitätsmanagementsysteme, z. B.:

DIN EN ISO 9001: Weltweit gültige Normenreihe, nach der Unternehmen ein prozessorientiertes Qualitätsmanagementsystem aufbauen und dokumentieren können. Die Prozesse werden durch die Norm definiert. Durch einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess wird die Qualität der Dienstleistung aufrechterhalten. Nach einer externen Fremdbewertung kann das QM-System zertifiziert werden.

EFQM (European Foundation for Quality Management): Bewertungsmodell bzw. Assessmentverfahren zur Analyse von Stärken bzw. Verbesserungspotenzialen eines Unternehmens auf der Basis von 9 Haupt- und 32 Unterkriterien. Die eigene Unternehmensleistung kann mit den Ergebnissen anderer Unternehmen im Sinne eines Bench-

markings verglichen werden. Das Ergebnis der Selbstbewertung zeigt Ansatzpunkte für strukturierte und geplante Qualitätsverbesserungsaktivitäten auf und bildet auch die Grundlage für die Bewerbung für den European Quality Award.

EPA (Europäisches Praxisassessment): Das Europäische Praxisassessment ist ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem, das auf Indikatoren basiert und die Perspektive von Patienten, Ärzten und Mitarbeitern der Praxen einbezieht. Über die EPA-Software Visotool haben Praxen anhand dieser Indikatoren die Möglichkeit, die Qualität ihrer Dienstleistung zu messen und zu überprüfen, ob sie die Qualitätsanforderungen erfüllen und in welchen Bereichen Entwicklungspotenzial besteht. Die Software ermöglicht, dass die Ergebnisse aus der Ist-Analyse anonym mit den Ergebnissen der anderen Praxen verglichen werden können (Benchmarking). Nach Durchlauf des gesamten Verfahrens kann das QM-System zertifiziert werden.

KTQ (Kooperation für Transparenz und Qualität): Praxisbezogenes Verfahren zur Beurteilung der Qualität und der Sicherheit des Unternehmens. Anhand von 6 Kategorien mit 46 Kriterien erfolgt eine transparente Darstellung der Leistungsqualität. Ziel ist auch hier die Optimierung der medizinischen Leistungen und Prozesse im Sinne des Patienten sowie der Motivation der Mitarbeiter. Nach Erstellung eines KTQ-Qualitätsberichts, Selbstbewertung und Fremdbewertung durch eine Begehung kann eine Zertifizierung erfolgen.

QEP (Qualität und Entwicklung in Praxen): Modular aufgebautes, handbuchgestütztes QM-System mit Definition von Kern- und Qualitätszielen, entwickelt von der Kassenärztlichen Vereinigung. Der Qualitätszielkatalog ist das zentrale Instrument von QEP, im Handbuch finden sich Umsetzungsvorschläge, Selbstbewertungsbögen und Musterdokumente. Ein stufenweiser Einstieg ist möglich.

Das QM-System kann nach erfolgter Selbstbewertung und Fremdbewertung durch eine Begehung zertifiziert werden.

Die etablierten Qualitätsmanagementsysteme haben den Vorteil, in verschiedenen Bereichen erprobt und validiert zu sein (z. B. DIN EN ISO 9000ff) oder den Vergleich mit anderen Praxen der gleichen Fachrichtung zu ermöglichen (Benchmarking, z. B. EPA). Die praxisindividuelle Erstellung eigener Qualitätssicherungsmaßnahmen ist ebenfalls möglich, sofern diese einer externen Prüfung (Audit) unterzogen werden können.

Gesetzlich geforderte externe Qualitätssicherung für Krankenhäuser

Neben der freiwilligen Beteiligung an Zertifizierungsverfahren wie KTQ sind die deutschen Krankenhäuser verpflichtet, sich an Maßnahmen zur vergleichenden externen Qualitätssicherung zu beteiligen. Rechtliche Grundlage dafür sind die § 135a und § 137 des Sozialgesetzbuchs V. Das Verfahren wird nach den Vorgaben des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) im Auftrag des Gesetzgebers ausgestaltet.

Ziel ist es, Qualitätsmerkmale (Qualitätsindikatoren) für bestimmte Indikationsbereiche (z. B. Transplantationschirurgie, Geburtshilfe, kardiologische Eingriffe, ambulant erworbene Pneumonie, Dekubitusprophylaxe usw.) durch die Krankenhäuser erheben zu lassen und einer vergleichenden Betrachtung (derzeit durch das AQUA Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH) zu unterziehen.

Die Ergebnisse werden den Krankenhäusern bekannt gegeben. Bei erheblichen Abweichungen von den Referenzbereichen werden die Krankenhäuser zur Stellungnahme und zur Einleitung von Verbesserungsmaßnahmen verpflichtet.

7 Evidenzbasierte Medizin

DEFINITION Individuelle medizinische Versorgung des Patienten unter Berücksichtigung der derzeit aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnis (Evidenz). Dies schließt die klinischen Erfahrungen (Können bzw. Urteilskraft der Ärzte) sowie die beste externe Erkenntnis, also die Forschung in Bezug auf die Wirksamkeit verschiedener Maßnahmen, ein.

Evidenzklassen:
- Ia: Metaanalysen methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien
- Ib: ≥ 1 ausreichend große, methodisch hochwertige kontrollierte, randomisierte Studie
- IIa: ≥ 1 hochwertige Studie ohne Randomisierung
- IIb: ≥ 1 hochwertige Studie eines anderen Typs, quasi-experimentelle Studien
- III: ≥ 1 methodisch hochwertige, nichtexperimentelle Studie
- IV: Meinungen und Überzeugungen angesehener Autoritäten (klinische Erfahrung) und Expertenkommissionen.

Eine Therapieempfehlung ist dabei umso besser wissenschaftlich begründbar, je höher der Evidenzgrad ist (am höchsten: Grad Ia).

C 37 Prävention und Gesundheitsförderung

Antje Miksch, Thomas Ledig



1 Grundlagen

Während der Begriff „Prävention" eher die pathogenetische Sicht auf Krankheit und Gesundheit widerspiegelt (Minimierung spezifischer Krankheitsrisiken), stellt der neuere Begriff „Gesundheitsförderung" den salutogenetischen Ansatz in den Vordergrund (Stärkung persönlicher und sozialer Ressourcen).

DEFINITION Gesundheitsförderung zielt als komplexer **sozial- und gesundheitspolitischer Ansatz** darauf ab, Gesundheitsressourcen und gesundheitliche Schutzfaktoren zu erkennen und zu stärken und Menschen zu einem **selbstständigen und verantwortungsbewussten Umgang mit der eigenen Gesundheit** zu befähigen.
Prävention zielt darauf ab, die **Ausbildung von Risikofaktoren bzw. die Entstehung von Krankheiten zu verhindern oder zu verzögern.** Maßnahmen der Prävention richten sich dabei zum einen auf Individuen und zum anderen auf die Gesellschaft (Verhaltens- und Verhältnisprävention, S. 732).

1.1 Gesundheitsförderung und Prävention als politische Herausforderungen

Im Rahmen der Gesundheitsförderung sollen bestehende soziale Ungleichheiten im Gesundheitszustand und der Lebenserwartung ausgeglichen werden. Sie wird als wichtiges politisches Anliegen durch **zahlreiche Gesetze** geregelt und unterstützt, z. B. durch Umweltgesetze, Immissionsschutzgesetz, Arbeitsschutzgesetze, Straßenverkehrsgesetze, Verbraucherschutzgesetze, Lebensmittelgesetze, Arzneimittelgesetze und nicht zuletzt durch das Sozialgesetzbuch. Gesundheitsschutz wird also als **Querschnittsaufgabe aller Politikbereiche** verstanden, in die auch **Ärzte** eingebunden sind.

1.1.1 Ottawa-Charta der WHO

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) besteht als Unterorganisation der Vereinten Nationen (UNO) seit 1948. Sie hat aktuell 194 Mitgliedsnationen. Auf der jährlichen Weltgesundheitsversammlung der Mitglieder in Genf werden Programme zur Gesundheitsförderung beschlossen.

Die Ottawa-Charta wurde als Grundlagendokument zur Gesundheitsförderung 1986 von der WHO zum Abschluss der Ersten Internationalen Konferenz zur Gesundheitsförderung verabschiedet. Die WHO ruft darin zu einem aktiven Handeln aller Politikbereiche für das Ziel **„Gesundheit für alle"** bis zum Jahr 2000 und darüber hinaus auf. Die Charta definiert Gesundheit als ein Ergebnis von Selbstbestimmung und der Möglichkeit, sich für die eigenen Bedürfnisse und Wünsche erfolgreich einzusetzen und damit die eigene Umwelt mitgestalten zu können. Sie beinhaltet ein gesundheitspolitisches Leitbild, das zur **Umorientierung von einem pathogenetischen Denken zur Gesundheitsförderung** und der Frage nach der **Entstehung von Gesundheit** aufruft. Dafür wurden 3 grundlegende Handlungsstrategien und 5 vorrangige Handlungsfelder definiert.

Handlungsstrategien:
- Interessen vertreten („advocate"): aktives Eintreten für Gesundheit durch Beeinflussung politischer, ökonomischer, sozialer, kultureller, biologischer sowie Umwelt- und Verhaltensfaktoren.
- Befähigen und Ermöglichen („enable"): Kompetenzförderung und Befähigung zu selbstbestimmtem Handeln (Empowerment), jedem soll die Chance auf Gesundheit gegeben werden.
- Vermitteln und Vernetzen („mediate"): aktive und dauerhafte Kooperation aller beteiligten Akteure.

Vorrangige Handlungsfelder:
- Entwicklung einer gesundheitsfördernden Gesamtpolitik: Gesundheit soll in allen Politikbereichen präsent sein.
- Schaffung gesundheitsfördernder Lebenswelten: sichere Arbeits- und Lebensbedingungen, die zu nachhaltiger Gesundheit führen.
- Unterstützung gesundheitsbezogener Gemeinschaftsaktionen, Stärkung von Selbsthilfe und Partizipation.
- Förderung persönlicher Kompetenzen, Gesundheitsbildung, Gesundheitserziehung.
- Neuorientierung der Gesundheitsdienste: Entwicklung eines Versorgungssystems, das über die medizinisch-kurativen Betreuungsleistungen hinausgeht und stärker auf die Förderung von Gesundheit ausgerichtet ist.

1.1.2 Stellenwert in der Gesellschaft

Aufgrund der gesundheitsökonomischen Relevanz ist es **erklärtes Ziel der Politik**, den Stellenwert der Gesundheitsförderung zu erhöhen (s. z. B. www.gesundheitsziele.de).

Gesundheit im Sinne von situativem Wohlbefinden und Zurückdrängen von Alterungsprozessen wird in unserem aktuellen Wertesystem immer wichtiger. Auch in der Bevölkerung findet daher gesundheitsförderndes Verhalten **zunehmende Akzeptanz.** Dennoch ist die Toleranz gegenüber gesundheitsriskantem Verhalten bisher immer noch sehr groß – allerdings mit abnehmender Tendenz, was sich auf gesellschaftspolitischer Ebene z. B. in überwiegend akzeptierten Rauchverboten widerspiegelt.

Nach wie vor wird der Arzt in erster Linie in seiner kurativen Funktion aufgesucht. Unabhängig davon ist es jedoch **Aufgabe eines jeden Arztes, Präventionsbedarf zu erkennen** und seine Patienten diesbezüglich zu beraten.

Das **Empowerment** von Patienten wie auch von gesunden Laien bezüglich potenzieller oder auch tatsächlich vorhandener Erkrankungen ist als wichtiger gesundheitsfördernder Faktor politisch gewollt und wird durch zahlreiche Programme unterstützt. Insbesondere chronisch Kranke werden so zunehmend zu Experten für ihre eigene Krankheit, ihre Beratung ist eine wachsende Herausforderung für Ärzte.

1.2 Modelle und Konzepte der Gesundheitsförderung

1.2.1 Risiko- und Schutzfaktoren, Resilienz

Wie anfällig Menschen für bestimmte Krankheiten bzw. Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit sind, hängt u. a. davon ab, wie im individuellen Fall das Verhältnis von Risiko- und Schutzfaktoren ist und welche Ressourcen zur Problemlösung zur Verfügung stehen.

Risikofaktoren sind z. B. psychologische Faktoren (Depressivität, Aggressivität), ungünstige Lebensbedingungen (Dysstress, soziale Unsicherheit oder Benachteiligung, Umweltnoxen), Verhaltensweisen (Rauchen, Suchtmittelkonsum, einseitige Ernährung) oder vorliegende organische Befunde (genetische Defekte, Über-/Untergewicht, pathologische Blutwerte).

Schutzfaktoren können helfen, trotz der Konfrontation mit Risikofaktoren gesund zu bleiben. Sie lassen sich denselben Kategorien wie die Risikofaktoren zuordnen, zu psychologischen Faktoren und individuellen Eigenschaften zählen u. a. intellektuelle Fähigkeiten, Bildung, Eigenverantwortung, Schutzmotivierung, soziale Kompetenz, soziale und wirtschaftliche Faktoren (z. B. Bedingungen am Arbeitsplatz, unterstützendes familiäres und soziales Netzwerk, hoher sozioökonomischer Status), Umweltfaktoren (z. B. Wohnbedingungen), Lebensstilfaktoren (z. B. Bewegung, Ernährung) und der Zugang zu gesundheitsrelevanten Einrichtungen und Leistungen (z. B. Krankenversorgung, Bildungs- und Sozialeinrichtungen).

Als **Resilienz** bezeichnet man die **psychische Widerstandsfähigkeit**, erfolgreich mit belastenden Situationen umzugehen und Krisen mithilfe individueller persönlicher oder sozialer Ressourcen zu bewältigen. Eine zentrale Frage dabei ist, welche Faktoren dazu beitragen, trotz Risikofaktoren **keine** Störung zu entwickeln. Der Fokus der Resilienzforschung liegt auf Kindern und Jugendlichen, die unter widrigen Umständen aufwachsen oder traumatisiert wurden und die sich trotz ungünstiger Lebensbedingungen positiv entwickeln.

Emmy Werner beobachtete in ihrer klassischen Längsschnittstudie der Resilienzforschung Kinder auf der Insel Kauai über einen Zeitraum von 40 Jahren: 30 % der Kinder hatten bei Geburt ein hohes Entwicklungsrisiko (chronische Armut, Geburtskomplikationen, geringes Bildungsniveau der Eltern). ⅔ dieser Risikokinder zeigten bereits im Alter von 10 Jahren Auffälligkeiten (Aggressivität, Verhaltens- und Lernstörungen). ⅓ der Risikokinder entwickelte sich trotz Risiko gut, hatte schulische Erfolge, war zuversichtlich und leistungsfähig und lebte im Erwachsenenalter in stabilen Verhältnissen. „Resiliente" Personen weisen also besondere Merkmale auf, die sie zu schützen scheinen.

1.2.2 Interventionsebenen

Es werden **3 Interventionsebenen** unterschieden:

- **Ebene des Individuums:** z. B. ärztliche Gesundheitsberatung in der Arztpraxis
- **Setting-Ebene:** z. B. Gesundheitsunterricht in Schulen, Informationsangebote in Betrieben, Entwicklung von gesundheitsfördernden Settings
- **Bevölkerungsebene:** z. B. Motivationskampagnen (für gesündere Ernährung, gegen das Rauchen), Abbau von Zigarettenautomaten, Regulierung von Werbung, Verteuerung des Konsums durch Steuern.

Bei der praktischen Umsetzung der **Gesundheitsförderung in sozialen Settings/Systemen** (z. B. Schulen, Kindergärten, Krankenhäusern, Betrieben, Hochschulen, Stadtteilen, Familien etc.) ist zu beachten, dass das Setting die jeweilige Zielgruppe und die Inhalte der Maßnahmen zur Gesundheitsförderung bestimmt. Die Interventionen zielen darauf ab, relevante und für das jeweilige Setting charakteristische (Umwelt-)Einflüsse und Rahmenbedingungen zu beeinflussen und dadurch Bedingungen für die Entstehung von Gesundheit zu schaffen (vgl. Setting-Ansatz der WHO).

1.2.3 Konzept der Salutogenese

Das von Aaron Antonovsky (1923–1994) gepräge Konzept der Salutogenese (Entwicklung von Gesundheit) geht der Frage nach, was Menschen gesund erhält.

Aaron Antonovsky untersuchte in den 1970iger-Jahren in Israel Frauen in den Wechseljahren. Darunter waren auch Frauen, die im Nationalsozialismus im KZ inhaftiert waren. Er stellte fest, dass 29% der Frauen, die ein KZ überlebt hatten, trotz ihres traumatisierenden Schicksals physisch und psychisch stabil und gesund waren. Diese Beobachtung führte ihn zu der Frage, wie Menschen es schaffen, unter extremen Belastungen gesund zu bleiben.

Grundannahmen der Salutogenese:

- Krankheiten sind eine **normale Erscheinung** und keine Abweichung von der Normalität des menschlichen Lebens. Statt Homöostase, die zum Stillstand führen würde, ist **Heterostase** das eigentliche Lebensprinzip.
- Krankheit und Gesundheit sind 2 Pole auf einem **Kontinuum** zwischen Health-ease und Dis-ease (HEDE-Kontinuum). Zwischen diesen Polen bewegen Menschen sich ständig hin und her, je nachdem, ob in der jeweiligen Situation die Schutz- oder die Risikofaktoren überwiegen.

Das Modell der Salutogenese wendet sich gegen eine einseitige pathogenetische Sichtweise auf die Gesundheit und versteht sich als komplementäre Ergänzung zur biomedizinischen Krankheitsorientierung (**Tab. 1.1**).

Tab. 1.1 Pathogenese und Salutogenese im Vergleich

	Pathogenese	Salutogenese
Kernfrage	Was macht Menschen krank?	Was erhält Menschen gesund?
Konzept	Zweiteilung in Gesundheit und Krankheit	Kontinuum zwischen Gesundheit und Krankheit
Schwerpunkt	Risikofaktoren/Noxen Faktoren/Prozesse, die Krankheiten verursachen	Ressourcen aus der individuellen bio-psychosozialen Lebensgeschichte Faktoren/Prozesse, die Gesundheit fördern
Behandlungsansatz	krankheitszentriert	Stärkung von Ressourcen

Kernkonzept des salutogenetischen Modells ist das **Kohärenzgefühl** (sense of coherence). Es handelt sich um ein individuell unterschiedlich ausgeprägtes Persönlichkeitsmerkmal, eine Bewältigungsressource, die Menschen widerstandsfähiger gegen Stressoren macht. Es besteht aus 3 Komponenten:

- Gefühl der **Verstehbarkeit** (comprehensibility): Fähigkeit, Stressoren oder Krankheitszustände zu erkennen und zu definieren, um konkrete Bewältigungsstrategien entwickeln zu können. Reize werden als geordnete, konsistente und strukturierte Informationen verarbeitet und nicht als chaotisch, willkürlich oder unerklärbar wahrgenommen.
- Gefühl der **Handhabbarkeit** (manageability): Überzeugung, dass Anforderungen zu bewältigen bzw. Probleme lösbar sind. Dabei werden einerseits persönliche Ressourcen aktiviert und andererseits unterstützende Ressourcen des (sozialen) Umfelds zur Lösung herangezogen.
- Gefühl der **Sinnhaftigkeit** (meaningfulness): Es stellt die grundlegende Überzeugung dar, dass das Leben sinnvoll ist und Probleme es wert sind, Energie zur Lösung zu investieren.

Menschen mit einem **stark** ausgeprägten Kohärenzgefühl können flexibel auf Anforderungen reagieren und aktivieren die für die jeweilige Situation angemessenen Ressourcen. Menschen mit einem **gering** ausgeprägten Kohärenzgefühl reagieren starr auf eine Herausforderung und haben weniger Bewältigungsressourcen zur Verfügung oder nutzen sie nicht adäquat.

1.2.4 Verhaltens- und Verhältnisprävention

Verhaltensbezogene Maßnahmen sollen Individuen befähigen, durch selbstbestimmtes Handeln die persönlichen Gesundheitschancen zu verbessern (z. B. Rauchverzicht, Bewegung, Ernährung).

Verhältnisbezogene Maßnahmen sind dagegen auf soziale, ökologische und ökonomische Rahmenbedingungen gerichtet (z. B. Unfallprophylaxe, Betriebsmedizin, Schadstoffkontrolle, Nichtrauchergesetzgebung, Feinstaubkontrolle).

1.3 Grundformen der Prävention

Bezogen auf den Zeitpunkt der Maßnahmen sind 4 Formen der Prävention zu unterscheiden.

Primärprävention: Maßnahmen, die darauf abzielen, das erstmalige Auftreten einer Krankheit zu verhindern, d. h. die Neuerkrankungsrate/Inzidenzrate zu senken und das Vorhandensein von Risikofaktoren zu vermindern (z. B. Raucherentwöhnung, Impfungen). Auch die Impfung gegen Tollwut bei Exposition gegenüber einem tollwutverdächtigem Tier und die Tetanus-Auffrischimpfung bei einer Verletzung zählen zur Primärprävention.

Sekundärprävention: Maßnahmen zur Entdeckung (symptomloser) Frühstadien einer Erkrankung (z. B. Krebsfrüherkennung, wie etwa eine Koloskopie zur Früherkennung eines Kolonkarzinoms), Interventionen zur Vermeidung fortgeschrittener Krankheitsstadien (z. B. Behandlung einer KHK zur Vermeidung eines Myokardinfarktes).

Die von der WHO definierten Kriterien für Screening-Programme sind im Abschnitt Sekundärprävention onkologischer Erkrankungen zusammengestellt (S. 739), gelten jedoch auch ganz allgemein.

Tertiärprävention: Maßnahmen zur Vermeidung einer Verschlechterung oder Chronifizierung nach Eintritt einer Erkrankung zur Verhinderung bleibender Funktionseinschränkungen oder Behinderungen, Vermeidung von Rückfällen (Rezidivprophylaxe, z. B. Vermeidung eines Re-Infarktes).

Quartärprävention: Unscharf definierter Begriff, der in verschiedenen Fachgebieten unterschiedliche Bedeutung hat:

- Geriatrie/Psychiatrie: Maßnahmen zur Wiederherstellung bzw. Erhaltung der Selbständigkeit
- Onkologie: regelmäßige Tumornachsorge in der symptomfreien Zeit nach Erstbehandlung
- Allgemeinmedizin: Vermeidung von Risiken einer medizinischen Überversorgung (z. B. Strahlenexposition durch unnötig viele Röntgen-/CT-Untersuchungen).

Paradoxon der Prävention Eine große Anzahl von Personen mit geringem Risiko erzeugt – bezogen auf die Gesamtbevölkerung – mehr Krankheitsfälle als eine geringe Anzahl von Personen mit hohem Risiko. Maßnahmen mit dem größten Nutzen für die Gesamtbevölkerung bieten daher den meisten Individuen, die sich der Präventivmaßnahme unterziehen, oft nur einen geringen persönlichen Vorteil.

1.4 Strategien der Prävention

1.4.1 Individuelle Gesundheitsberatung

Gesundheitsberatung zielt u. a. darauf ab, **Verhaltensänderungen** zu erreichen. In der Praxis erfolgt sie als patientenzentrierte Beratung über eine gesund erhaltende Lebensweise (Lebensstilberatung).

Gesundheitsförderung	Patientengruppe	Krankheitsbehandlung
primäre Prävention • Gesundheitsschutz • Gesundheitsinformation und -erziehung	Gesunde ohne Gesundheitsrisiken	kein Bedarf
primäre Prävention • Gesundheitsschutz • Gesundheitsinformation und -erziehung • Beratung zur Optimierung von Risikofaktoren	Gesunde mit Gesundheitsrisiken	• Unterstützung bei Selbstdiagnose und Selbsthilfe • Aufmerksamkeit für Symptome
sekundäre Prävention • Krankheitsfrüherkennung • Gesundheitstraining • Gesundheitsschutz	vorübergehend Erkrankte, Risikogruppen	• primäre ambulante Versorgung • kurzfristige stationäre Versorgung
tertiäre Prävention • Begrenzung von Folgeerkrankungen • Patientenschulung • psychosoziale Unterstützung • Krankheitsbewältigung • Angehörigenarbeit	chronisch Kranke	• dauerhafte medizinische Behandlung • Rehabilitation und Pflege (ambulant und stationär)
psychosoziale Begleitung • Sicherung verbliebener Gesundheitspotenziale • Erhaltung der Lebensqualität	Schwerstkranke	• dauerhafte hochspezialisierte Behandlung • Rehabilitation und Pflege (meist stationär)

Abb. 1.1 Gesundheitsberatung und Krankheitstherapie in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium.

Im Grunde gehören alle kommunikativen Aktivitäten von Ärzten zur Verhinderung von Erkrankungen oder zur Verbesserung von Gesundheit zur Gesundheitsberatung. Diese fokussiert je nach Anlass und Stadium der Erkrankung auf unterschiedliche Aspekte (**Abb. 1.1**).

Der Erfolg aller individuellen oder gesellschaftlichen Ansätze und Kampagnen zur Gesundheitsaufklärung hängt davon ab, ob es gelingt, sich auf die **Bedürfnisse und Interessen der jeweiligen Zielpersonen** einzustellen. Kernproblem ist die **Bereitschaft des Patienten zur Veränderung** seines Verhaltens und Lebensstils. Diese ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig:

Potenziell erschwerende Faktoren:

- Bildungsstand: Niedriger Bildungsstand ist eher mit einer geringen Bereitschaft zu Verhaltensänderungen assoziiert.
- Niedriger sozialer Status, schwierige wirtschaftliche Lage: Ein gesundheitsfördernder Lebensstil (z. B. gesunde Ernährung, regeneratives Freizeitverhalten) ist vermeintlich teurer als ein gesundheitsriskantes Verhalten.
- Belastungen, Stress: Versuch des Stressabbaus mithilfe von Alkohol, Rauchen, Medikamenten oder Drogen
- bereits lang bestehende Gewohnheitsbildung bzgl. des schädlichen Verhaltens
- Erwartungen von Bezugspersonen: Ein regelmäßiger Stammtisch oder Geschäftsessen mit reichlichem Alkoholkonsum erschweren eine Verhaltensänderung.
- grundlegende Lebenseinstellungen.

Potenziell günstige Faktoren:

- Leidensdruck durch bereits eingetretene Folgen gesundheitsschädlichen Verhaltens
- eigene Erfahrungen mit Erkrankungen, die entweder selbst durchgemacht oder bei Bezugspersonen erlebt wurden
- vorbildhafte Verhaltensänderungen bei Bezugspersonen
- Veränderungen der Lebensumstände, die als Anlass zu Veränderung des eigenen Verhaltens genutzt werden können.

Als Experte für Gesundheit fällt dem **Arzt** eine besondere Rolle als **Vorbild für gesundheitsförderndes Verhalten** zu. Allerdings sind die Durchschnittswerte bei Ärzten bzgl. Suchtmittelmissbrauch, Suizidrisiko und sonstigen gesundheitsriskanten Verhaltensweisen schlechter als in der Allgemeinbevölkerung. Gründe dafür liegen u. a. in der überdurchschnittlich hohen Arbeitsbelastung, auch bereits während der Ausbildung, und der Zugänglichkeit problematischer Medikamente. Daraus ergeben sich Glaubwürdigkeitskonflikte für gesundheitsbezogene Beratungsgespräche. Hier ist jeder Arzt zu **kritischer Selbstreflexion** und **aktiver Prophylaxe** aufgerufen.

Transtheoretisches Modell der Verhaltensänderung

Gemäß dem transtheoretischen Modell (TTM, auch Stages-of-Change-Modell genannt) von DiClemente und Prochaska ist eine Verhaltensänderung ein mehrstufiger Prozess, bei dem 5 unterschiedliche Stadien der Motivation durchlaufen werden (**Tab. 1.2**). Die ärztliche Beratung sollte die persönliche Motivationslage des Patienten berücksichtigen (**phasensynchrone Beratung**).

Tab. 1.2 Stadien der Veränderungsbereitschaft nach dem TTM und die jeweiligen (ärztlichen) Beratungsaufgaben

Stadium	Kennzeichen	Beratungsaufgaben
Pre-Contemplation (Absichtslosigkeit, Sorglosigkeit)	fehlendes Problembewusstsein, Verhaltensänderung nicht gewünscht	Problembewusstsein schaffen durch Information (Beratung, schriftliches Informationsmaterial) Informationsvermittlung dem Verständnis des Patienten anpassen
Contemplation (Bewusstwerdung, Absichtsbildung)	Problembewusstsein vorhanden, jedoch keine konkreten Veränderungspläne	Motive erfassen und Bereitschaft zur Verhaltensänderung fördern Vor- und Nachteile abwägen, Bedenken ausräumen, wiederholt ansprechen
Preparation (Vorbereitung)	Problembewusstsein gefestigt, konkrete Veränderungspläne gemacht	Analyse früherer vergeblicher Versuche der Verhaltensänderung Strategie der kleinen Schritte erläutern und Ermutigung zum Probehandeln (z. B. Sport treiben), individuelle Ziele definieren und individuellen Umsetzungsplan festlegen, realistische Ziele mit hohen Erfolgsaussichten vereinbaren
Action (Handlung)	konkrete Schritte zur Verhaltensänderung werden umgesetzt und über einen kurzen Zeitraum aufrechterhalten	Stärkung des Vertrauens in die eigenen Fähigkeiten, Ermutigung zur Aufrechterhaltung der Verhaltensänderung vorhandene soziale Unterstützung erfassen, ggf. Bezugspersonen einbeziehen
Maintenance (Aufrechterhaltung)	Verhaltensänderung wird über längere Zeit aufrechterhalten, Ausbildung neuer Verhaltensgewohnheiten	regelmäßige Folgekonsultationen mit Nachfragen und positiver Verstärkung des neuen Verhaltens, bei Bedarf telefonische Kontakte

Tab. 1.3 5-A-Strategie der individuellen Gesundheitsberatung

Aspekt	Kennzeichen	Beratungsaufgaben
Assess/Ask (Erheben)	Bestandsaufnahme der Ist-Situation, Erhebung der Veränderungsbereitschaft (z. B. TTM-Stadium)	Überzeugungen, Verhalten, Wissen des Patienten eruieren
Advise (Beraten)	individuelle Beratung	Bereitstellen spezifischer Informationen über Gesundheitsrisiken und über die Vorteile einer Verhaltensänderung
Agree (Einigen)	gemeinsame Definition konkreter Ziele	basierend auf den Überzeugungen des Patienten und dem Vertrauen in seine Fähigkeiten zur Verhaltensänderung
Assist (Unterstützen)	Anbieten von Hilfestellungen	Identifizieren persönlicher Barrieren, Strategien, Techniken zur Problemlösung und sozialen Unterstützung, Aufgabenverteilung zwischen Patient und Arzt
Arrange (Vereinbaren)	Treffen von Folgevereinbarungen	Festlegen einer Follow-up-Strategie (Konsultationen, Telefonkontakte, postalische Erinnerung)

5-A-Strategie

Grundfragen bei der ärztlichen Gesundheitsberatung sind:

- Welche Gesundheitsrisiken, aber auch welche Gesundheitsressourcen liegen bei dem Patienten vor?
- Welches sind die Ursachen dafür?
- Welche Risiken können reduziert, welche Ressourcen gestärkt werden?
- Was muss der Patient tun, wie kann er vom Arzt und von anderen unterstützt werden?

In der (hausärztlichen) Beratung zu **Lebensstilveränderungen** und zur **Unterstützung des Selbstmanagements** hat sich die **5-A-Strategie** bewährt (**Tab. 1.3**). Die Beratung nach diesem Konzept ist entsprechend der Veränderungsbereitschaft des Patienten in jedem Stadium des TTM umsetzbar. Sie umfasst 5 Aspekte, die nacheinander berücksichtigt werden:

Grundprinzipien der patientenzentrierten Kommunikation

Ebenso wie in jedem Patientengespräch ist auch in der Gesundheitsberatung eine **patientenzentrierte Kommunikation** essenziell, die durch **aktives Zuhören** und **Empathie** gekennzeichnet ist (s. auch Anamnese S. 160 und Allgemeinmedizin S. 179). Es werden möglichst offene Fragen gestellt, auf konkrete Anweisungen sollte verzichtet werden. Nonverbale Aufmerksamkeitssignale, Wiederholung dessen, was der Patient gesagt hat, und gesprächserleichternde Äußerungen schaffen eine gute, vertrauensvolle Atmosphäre. Dabei sollte der Patient positive Wertschätzung erfahren, sich also so angenommen fühlen, wie er ist. Der Arzt sollte immer auch auf die **Körpersprache des Patienten** achten.

Ein hilfreicher Grundgedanke bei der Gesundheitsberatung ist, dass der Arzt zwar Experte für Gesundheit und Krankheit ist, der Patient jedoch Experte für **sein** Gesundsein und **sein** Kranksein.

Eine effiziente Gesundheitsberatung kann innerhalb von **10–15 min** erbracht werden. Bei kürzeren Gesprächen fühlen Patienten sich häufig unter Druck gesetzt, zu lange Gespräche verlieren dagegen oft an Wirkung.

Der Arzt sollte zu den von ihm häufig angesprochenen Beratungsthemen **Informationsmaterial** für die Patienten bereithalten und sich über **Selbsthilfeorganisationen** und andere Beratungs- und Unterstützungsangebote in der Umgebung informieren und deren Qualität beurteilen, um dem Patienten **gezielt Empfehlungen** geben zu können. Wichtige Quellen für solche Materialien sind z. B. die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (www.bzga.de) und das Robert-Koch-Institut (www.rki.de).

1.4.2 Gruppenberatung

Traditionell finden die meisten Beratungen in der Arztpraxis im Zweiergespräch statt. Viele Gesundheitsprobleme können jedoch in Gruppen erfolgreicher behandelt werden als in Individualberatung (Beispiele: Anonyme Alkoholiker, Weight Watchers, Selbsthilfegruppen).

Da Verhaltensänderungen selten kurzfristig bewirkt werden können, sondern einen Prozess der Gewöhnung benötigen, haben sich gerade bei chronischen Erkrankungen, die einer Mitarbeit des Patienten in erhöhtem Maße bedürfen, **(strukturierte) Schulungen von Patientengruppen** als sehr erfolgreich erwiesen. Hier werden erwünschte Verhaltensweisen in Trainingsprogrammen aufbauend vermittelt und regelmäßig positiv verstärkt (ambulante Herzgruppen bei KHK, Asthma-, Diabetiker-, Hypertonieschulungen).

1.4.3 Gesundheits-/gesellschaftspolitischer Ansatz

Ganz erheblichen Einfluss haben **politische und ordnungsrechtliche Maßnahmen** zum Erhalt der Gesundheit und Prävention. Beispiele dafür sind Rauchverbote, Nichtraucherschutzgesetze, Anschnallpflicht, Zahnhygiene in Kindergärten und Schulen, Emissionsverordnungen, Gesundheitskampagnen auf Bundes- oder Länderebene, aber auch z. B. Katastrophenpläne zur Vermeidung/Eindämmung von Epidemien.

Weitere Themen der Gesundheitsbildung/Gesundheitsberatung wie z. B. Beratung zu Hygiene, Kleidung, Wohnverhältnissen sowie zur gesundheitlichen Betreuung beim Eintritt in das Berufsleben und beim Ausscheiden aus der Berufstätigkeit werden in den Querschnittsbereichen Hygiene und Umweltmedizin sowie in der Arbeitsmedizin behandelt.

2 Spezielle Präventionsprogramme

2.1 Prävention und Gesundheitsförderung bei Kindern

Der gesundheitliche Zustand von Kindern und Jugendlichen ist maßgeblich von den Lebensbedingungen und dem sozialen Status abhängig. Die **frühzeitige Konfrontation mit gesundheitsschädigenden Verhaltensweisen** hat häufig einen prägenden Einfluss auf das gesamte Leben und führt zu einer hohen Prävalenz von Adipositas, Nikotin- und Alkoholabusus und Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 im Erwachsenenalter. Strategien zur Gesundheitsförderung bei Kindern sollten darum immer auch das Elternhaus und das gesamte soziale Umfeld miteinbeziehen. Aber nicht nur im Hinblick auf negative Vorbilder, sondern ganz generell für ein im positiven Sinne gesundheitsförderndes Verhalten ist das **ausgeprägte Modelllernen** in der Kindheit extrem wichtig.

Dabei ist zu beachten, dass jüngere Kinder sich häufig an den Verhaltensvorbildern von erwachsenen Bezugspersonen orientieren und diese nachahmen. Jugendliche dagegen weisen Ratschläge von Erwachsenen häufig zurück, sodass diese eher kontraproduktiv wirken. Hier haben sich Kampagnen mit Peers (gleichaltrigen Vorbildern) oder aktuellen Stars der jeweiligen Zielgruppen (Fußballer, Popsänger) bewährt.

Relevante Themen für Prävention und Gesundheitsförderung im Kindes- und Jugendalter sind:

- gesunde Ernährung
- ausreichende Bewegung
- Zahnpflege, Körperhygiene
- Ausbildung von sozial- und gesundheitsrelevanten Kompetenzen
- Beratung bei Verhaltensauffälligkeiten
- Unterstützung bei Hinweisen auf Vernachlässigung/Gewalt in der Familie
- Vermeidung von frühem Nikotin- und Alkoholkonsum zur Vorbeugung einer späteren Suchtentwicklung, auch in Bezug auf nichtstoffgebundene Suchterkrankungen (Umgang mit Medien u. a.)
- Stressbewältigung.

2.1.1 Gesetzliche Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern

Die Krankenversicherung übernimmt die Kosten für gesetzlich empfohlene Früherkennungs-/Vorsorgeuntersuchungen im Kindes- und Jugendalter, manche Kassen und Versicherungen auch für zusätzliche Untersuchungen. Ziel der sog. **U-Untersuchungen** ist die Überprüfung der altersgerechten körperlichen und seelischen Entwicklung, die frühzeitige Entdeckung von Erkrankungen, Entwicklungsverzögerungen bzw. Entwicklungsstörungen und die altersentsprechende Durchführung der Impfungen (**Tab. 2.1**, Details s. Pädiatrie S. B450).

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Tab. 2.1 Gesetzlich empfohlene Vorsorgeuntersuchungen im Kindes- und Jugendalter (Stand: „Kinder-Richtlinie" 2010)

Untersuchung	Zeitraum und Häufigkeit	Ziel und Inhalt	berechtigte Ärzte
U-Untersuchungen	von Geburt bis 6 Jahre, 10 Untersuchungen beginnend nach der Geburt (U1–U9)	Früherkennung von Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten, angeborenen Stoffwechselstörungen etc. Anamnese, vollständige körperliche Untersuchung; Prüfung der körperlichen und geistigen Entwicklung des Kindes Labor: Guthrie-Test (U2)	Gynäkologen, Pädiater, Hebammen (U1) Kinder- und Jugendärzte, Hausärzte mit entsprechender Erfahrung (U2–U9)
J1-Untersuchung	zwischen dem vollendeten 13. und 14. Lebensjahr, einmalig	Anamnese und vollständige körperliche Untersuchung im Hinblick auf seelische Entwicklungsauffälligkeiten, Verhaltensstörungen, schulische Probleme, gesundheitsgefährdendes Verhalten, Störungen des Wachstums und der körperlichen Entwicklung etc. Labor: Gesamtcholesterin (nur bei Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie), TSH (nur bei auffälligem Schilddrüsenbefund)	Hausärzte, Kinder- und Jugendärzte

2.1.2 Schulgesundheitspflege

Nach länderspezifischem Recht sind Umfang und Durchführung von Maßnahmen der Schulgesundheitspflege geregelt (z. B. Gesetz über den öffentlichen Gesundheitsdienst Baden-Württemberg, §8). Ausführendes Organ sind die öffentlichen Gesundheitsdienste (Gesundheitsämter). Zu Krankheitsfrüherkennung, Prophylaxe und Gesundheitsbildung dienen:

- Einschulungsuntersuchungen
- Kontrolle des Impfstatus
- Zahnprophylaxe (Jugendzahnpflege)
- Gruppenprophylaxe
- Beratung von Erziehern und Sorgeberechtigten
- spezifische Maßnahmen z. B. bei Epidemien.

Für weitere Details zur Prävention bei Kindern und Jugendlichen s. Pädiatrie S. B 450.

2.1.3 Untersuchungen nach dem Jugendarbeitsschutzgesetz (JArbSchG)

Siehe Arbeits- und Sozialmedizin S. 201.

2.2 Prävention im Erwachsenenalter

2.2.1 Gesundheitsuntersuchung („Check-up 35")

Ab dem 35. Geburtstag haben Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung **alle zwei Jahre** Anspruch auf eine Gesundheitsuntersuchung. Ziel ist die frühzeitige Erkennung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes und anderen Zivilisationserkrankungen. Zu der Untersuchung berechtigt sind Allgemeinärzte und Internisten.

Umfang: Kernbestandteil ist eine umfassende anamnestische Erhebung des Risikoprofils und eine standardisierte vollständige körperliche Untersuchung inkl. Bestimmung von Blutzucker, Gesamtcholesterin und Urinteststreifenuntersuchung. Obligatorisch steht am Abschluss eine umfassende Lebensstilberatung mit dem Ziel, gesundheitsschädliche Verhaltensweisen (Bewegungsmangel, Übergewicht, Rauchen) zu erkennen und den Patienten zu präventiv wirkender Änderung von Gewohnheiten zu motivieren.

Tab. 2.2 Zahnvorsorgeuntersuchungen

Untersuchung	Zeitraum und Häufigkeit	Inhalt und Ziel
Kinder: Untersuchung auf Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten	bis 6 Jahre: 3-mal 6–18 Jahre: einmal pro Kalenderhalbjahr	• Einschätzung des Kariesrisikos • Beratung zur Mundhygiene • Inspektion der Mundhöhle • Motivation zur Prophylaxe • ggf. lokale Fluoridierung zur Schmelzhärtung • Versiegelung von kariesfreien Fissuren und Grübchen der Backenzähne
Erwachsene: Zahnvorsorgeuntersuchungen	ab 18 Jahren: einmal pro Kalenderjahr	• eingehende Untersuchung • 1 Zahnsteinentfernung pro Jahr • Röntgenuntersuchung • Untersuchung des Zahnfleischs

2.2.2 Zahnvorsorge

Die in **Tab. 2.2** dargestellten Untersuchungen zur Zahnvorsorge werden von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt.

2.2.3 Sporttauglichkeitsuntersuchung

Sportartspezifische Tauglichkeitsuntersuchungen sind vor Beginn oder in regelmäßigen Abständen bei bestimmten Sportarten erforderlich, insbesondere bei Teilnahme an Wettkämpfen wird von den meisten Vereinen eine ärztliche Untersuchung gefordert.

Zur Untersuchung berechtigt ist jeder Arzt, Ausnahmen sind z. B. fliegerärztliche Untersuchungen, die an spezifische Qualifikationen gebunden sind. Die Bescheinigung der Tauglichkeit erfolgt mit einem formlosen Attest, bei einigen Sportarten muss ein spezieller Vordruck ausgefüllt werden. Die Abrechnung erfolgt generell als Privatleistung nach GOÄ.

2.3 Prävention im Alter

Angesichts des demografischen Wandels (s. Gesundheitsökonomie 706) und der zunehmenden Prävalenz von chronischen Erkrankungen und Multimorbidität spielt die Gesundheitsförderung im Alter bzw. die Prävention altersassoziierter Erkrankungen eine wichtige Rolle. Sie

umfasst neben der Vorbeugung von Erkrankungen vor allem die Vorbeugung von Verschlechterungen des Gesundheitszustandes und beinhaltet u. a. auch Maßnahmen der (geriatrischen) Rehabilitation und aktivierenden Pflege bei Menschen mit körperlichen, kognitiven und psychischen Beeinträchtigungen.

Ziele der Gesundheitsförderung und Prävention im Alter:
- Erhalt der Selbstständigkeit
- Aufrechterhaltung sozialer Kontakte, bzw. Einbindung in soziale Netze
- größtmögliche Lebensqualität im Alter
- Pflegebedürftigkeit vermeiden bzw. den Beginn hinauszögern.

Siehe auch Medizin des Alterns S. 672 sowie Rehabilitation S. 744.

2.4 Prävention von onkologischen Erkrankungen, Krebsfrüherkennung

Onkologische Erkrankungen sind nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Sowohl primärpräventive als auch sekundärpräventive Maßnahmen spielen eine wichtige Rolle.

2.4.1 Primärprävention

- Veränderung des Lebensstils (Beendigung eines Nikotin- oder Alkoholabusus, Umstellung von Ernährungsgewohnheiten)
- Vermeidung der Exposition mit Schadstoffen/Karzinogenen bzw. Senkung der Schadstoffbelastung (berufliche Exposition, Umweltfaktoren, Strahlung)
- Impfung (Hepatitis, Papillomaviren).

2.4.2 Sekundärprävention

Die Früherkennung (symptomloser) Frühstadien kann mit großem Nutzen, aber auch mit möglichem Schaden für den Patienten verbunden sein.

Nutzen der Früherkennung:
- Erkennung von Krebserkrankungen in einem frühen und behandelbaren Stadium mit dem Ziel der Heilung bzw. Lebensverlängerung
- Behandlung eines Frühstadiums ist häufig weniger invasiv und belastend und auch kostengünstiger
- evtl. Beruhigung durch ein unauffälliges (richtig negatives) Testergebnis.

Schaden der Früherkennung:
- psychische Belastung durch falsch positive Testergebnisse
- Belastungen, Komplikationen durch die Untersuchung
- Risiko weiterer diagnostischer Interventionen und Komplikationen
- psychische Belastung durch die verlängerte Zeitdauer mit bekannter Diagnose
- Erkennung von Frühstadien, welche die Lebenszeit nicht verkürzt hätten, aber die Lebensqualität einschränken können
- ungerechtfertigte Beruhigung durch ein falsch negatives Ergebnis.

Screening: Die **Reihenuntersuchung zur Früherkennung** dient dem Herausfiltern von Personen aus einer definierten Zielbevölkerung (bestimmte Bevölkerungsgruppe, Gesamtbevölkerung, Risikogruppe), bei denen das Vorliegen einer bestimmten Erkrankung wahrscheinlich ist. Ein positiver Screening-Test reicht nicht aus, um eine Diagnose als gesichert zu betrachten, es muss immer eine weitere Abklärung erfolgen. Die Wirksamkeit von Screening-Maßnahmen im Hinblick auf eine Reduktion der Mortalität und ein möglicher Schaden sollten in methodisch hochwertigen Studien untersucht und belegt werden.

Die **Teilnahme** an Screening-Maßnahmen zur Früherkennung von Krebserkrankungen (**Tab. 2.3**) ist **freiwillig**. Aktuell liegt die Teilnahme an den Krebsfrüherkennungsmaßnahmen weit unter den präventivmedizinisch erwünschten Raten. Der Arzt sollte den Entscheidungsfindungsprozess zur Teilnahme oder Nicht-Teilnahme im Sinne des **Shared Decision-Making** (partizipative Entscheidungsfindung) bzw. **Informed Consent** (informierte Entscheidung) unterstützen. Hierzu ist eine ausführliche Beratung über die Vor- und Nachteile einer Teilnahme und die Konsequenzen eines positiven Befundes, den aktuellsten Stand der Wissenschaft und die individuelle Situation des Patienten notwendig.

Allgemeine Kriterien für Screening-Programme (WHO):
- Die Zielkrankheit ist ein bedeutendes Gesundheitsproblem mit hoher Prävalenz in der untersuchten Bevölkerung mit deutlichen Auswirkungen auf die Lebensqualität und einer hohen Morbidität und Mortalität.
- Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist bekannt. Es gibt ein durch den Screening-Test entdeckbares asymptomatisches Frühstadium. Es gibt eine wirksame Behandlungsmöglichkeit für dieses Frühstadium.
- Es gibt einen ethisch vertretbaren sicheren Früherkennungstest mit einer hohen Sensitivität und Spezifität.
- Die Kosten des Screening-Programms stehen in einem vernünftigen Verhältnis zu anderen Gesundheitsinvestitionen.
- Screening-Intervalle und Zielgruppe (Geschlecht, Alter) sollten definiert sein.
- Qualitätssicherungsmaßnahmen sollten vorhanden sein und regelmäßig durchgeführt werden.
- Das weitere Vorgehen bei Auffälligkeiten (Wiedervorstellung, Überweisung) sollte festgelegt sein.

Validität und wichtige Parameter: Zur Validität eines Screening-Tests s. **Tab. 2.4**. Weitere wichtige Parameter sind Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert (predictive value – PPV, NPV). Ebenso absolute und relative Risikoreduktion (ARR, RRR), Number needed to treat (NNT) und Number needed to screen (NNS). Details hierzu s. Epidemiologie S. 838.

Tab. 2.3 Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen zur Krebsfrüherkennung

Untersuchung	Zeitraum und Häufigkeit	Ziel und Inhalt	berechtigte Ärzte
Männer und Frauen			
Hautkrebs-Screening	ab dem 35. Geburtstag, alle 2 Jahre	• möglichst zusammen mit der 2-jährlichen Gesundheitsuntersuchung (Check-up) • standardisierte Anamnese (z. B. Fragen nach Veränderungen, Untersuchung (visuelle Ganzkörperinspektion), Beratung	zertifizierte Ärzte (spezielle Schulung)
Dickdarm- und Rektumkarzinom (I)	ab dem 50. Geburtstag (bis zum Alter von 54), jährlich	• eingehende Beratung zum Früherkennungsprogramm • rektal-digitale Untersuchung • Test auf okkultes Blut im Stuhl	Hausärzte, Internisten u. a.
Dickdarm- und Rektumkarzinom (II)	ab dem 55. Geburtstag	• eingehende Beratung zum Früherkennungsprogramm mit standardisiertem Merkblatt • rektal-digitale Untersuchung • Test auf okkultes Blut alle 2 Jahre	Hausärzte, Internisten u. a.
	oder:	• 2 Koloskopien im Abstand von 10 Jahren	ermächtigte Internisten und Chirurgen
nur Männer			
Prostatakarzinom	ab dem 45. Geburtstag, jährlich	• Anamnese • Untersuchung des äußeren Genitale und der Leistenregion • rektale Palpation der Prostata • Beratung	Hausärzte, Internisten, Urologen u. a.
nur Frauen			
Zervixkarzinom, Mammakarzinom	ab dem 20. Geburtstag, jährlich	• Anamnese • Portioinspektion, Abstrich und Zytologie • gynäkologische Untersuchung und Inspektion der genitalen Hautregion • Beratung	Frauenärzte und Hausärzte mit mindestens 1 Jahr gynäkologischer Weiterbildung
	ab dem 30. Geburtstag, jährlich	• zusätzlich: Palpation der Brüste und der regionalen Lymphknoten • Inspektion der zugehörigen Hautregion • Anleitung zur Selbstuntersuchung	
Mammakarzinom-Screening	50.–70. Geburtstag, alle 2 Jahre	• Mammografie • Beratung • ggf. weitere Abklärung	Radiologen und Gynäkologen mit spezieller Genehmigung

Tab. 2.4 Validität eines Screening-Tests

	Krankheit vorhanden	Krankheit nicht vorhanden	gesamt
Test positiv	richtig positiv (A)	falsch positiv (B)	A + B
Test negativ	falsch negativ (C)	richtig negativ (D)	C + D
gesamt	A + C	B + D	

Screening-Bias: Verschiedene systematische Fehler (Bias) bei Screening-Tests können zu einer Fehleinschätzung der Wirksamkeit (Überschätzung oder Unterschätzung) und der Krankheitshäufigkeit führen:

- **Lead-Time Bias:** Durch ein Screening wird die Diagnosestellung einer Erkrankung vorverlegt, bevor Symptome entstehen und die Krankheit dadurch auffällig geworden wäre. Beim Fehlen einer wirksamen Behandlungsmöglichkeit wird dadurch keine wirkliche Lebenszeitverlängerung erreicht. Es besteht nur eine scheinbare Verlängerung der Lebenszeit, weil die Diagnose früher gestellt wurde.
- **Length-Time Bias:** Ein Überlebensvorteil kann dadurch bedingt sein, dass beim Screening eher langsam wachsende Tumoren mit überwiegend günstiger Prognose entdeckt werden. Schnellwachsende Tumore mit ungünstigerer Prognose werden häufig außerhalb des Screening-Programms identifiziert, z. B. als sog. Intervallkarzinome zwischen den Screening-Intervallen, und fließen somit nicht in die Statistik des Screening-Programms ein.
- **Selection Bias** (Screening-Bias)**:** Screening-Teilnehmer sind häufig gesünder als Nicht-Teilnehmer (grundsätzliche Bereitschaft zu gesundheitsförderndem Verhalten führt eher zur Teilnahme an einem freiwilligen Programm), dies kann zu einer Überschätzung der Wirksamkeit in der Gesamtbevölkerung führen.
- **Detection Bias (Überdiagnose-Bias):** Beim Screening werden Krankheiten/Auffälligkeiten gefunden, die ohne Screening niemals symptomatisch geworden wären oder denen beim Fehlen von Symptomen kein Krankheitswert zukommt. Screening kann dazu führen, dass die Häufigkeit oder der Schweregrad bestimmter Erkrankungen in der Bevölkerung überschätzt wird.

2.5 Prävention von Infektionserkrankungen

2.5.1 Primärprävention durch Schutzimpfungen

Schutzimpfungen sind eine der wirksamsten und kostengünstigsten Formen der spezifischen Primärprävention. Zu den Impfzielen gehören nicht nur der **Individualschutz** durch Impfung der einzelnen Person, sondern auch die Unterbrechung von Infektionsketten durch Impfung eines möglichst großen Teils der Bevölkerung (**Herdenimmunität**). Bei Ausbruch einzelner Epidemien lässt sich durch **Riegelungsimpfungen** eine Ausbreitung verhindern (z. B. Masern, Hepatitis A, Cholera). Für einzelne Krankheiten kann durch intensive Impf- und Überwachungsanstrengungen auch eine Ausrottung (**Eradikation**) erreicht werden (Pocken 1980, geplant für Polio bis 2012). Im Rahmen der sozialen Sicherungssysteme erfolgen alle öffentlich empfohlenen Impfungen nach dem Versorgungsprinzip.

Die Akzeptanz von Impfungen ist in unserer Gesellschaft überwiegend positiv, dennoch wird von Impfkritikern häufig eine andere Bewertung des Nutzens für den Einzelnen gegenüber dem Gemeinwohl vorgenommen. Ärzte haben hier eine wichtige Schlüsselfunktion, um auf die Vorteile für den Einzelnen ebenso wie für die Bevölkerungsgesundheit insgesamt hinzuweisen.

Details zu Methodik und Wirkungsweise von Impfungen sowie Indikationen und Kontraindikationen s. Infektionserkrankungen S. A 487.

2.5.2 Meldepflicht, Isolierung, Management

Bestimmte Erkrankungen unterliegen in Deutschland aufgrund ihrer Gefährlichkeit und/oder epidemischen Bedeutung (z. B. Masern, virale Hepatitis, hämorrhagisches Fieber) einer **Meldepflicht**. Sie ist bundesweit seit 2001 im Infektionsschutzgesetz (IfSG) geregelt. Dazu treten länderspezifische Meldepflichten (z. B. Mumps, Röteln, Pertussis im Land Brandenburg u. a.) sowie zusätzliche Meldeverordnungen wie zuletzt im Rahmen der Ausbreitung der Neuen Influenza A (H1N1). Die Meldung erfolgt umgehend über standardisierte Formulare an das örtlich zuständige Gesundheitsamt. Dieses leitet ggf. weitere Maßnahmen ein (z. B. Riegelungsimpfungen, Suche nach Kontaktpersonen). Details zur Meldepflicht s. Infektionserkrankungen S. A 490.

Bei Vorliegen einer hohen Kontagiosität kann bei bestimmten Erkrankungen eine **Isolierung** empfohlen (z. B. Neue Influenza, Norovirusinfektion, MRSA-Infektion) oder verordnet werden (z. B. Tuberkulose, infektiöse Gastroenteritis bei Beschäftigten im lebensmittelverarbeitenden Gewerbe). Zur Isolierung des Erkrankten kann der behandelnde Arzt aber lediglich Empfehlungen aussprechen und zu angemessenen Hygienemaßnahmen beraten. Sofern z. B. bei Beschäftigten im Nahrungsmittelgewerbe Arbeitsfähigkeit vorliegt, kann eine Arbeitsbefreiung nur durch den Arbeitgeber oder das Gesundheitsamt verfügt werden. Wenn eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich ist, erfolgt dort die räumliche Isolierung (Infektionsstation). Bei Patienten in Heimen (Behinderte, Senioren) müssen von der Heimleitung strikte Hygienemaßnahmen eingeleitet werden, um eine Ausbreitung zu vermeiden.

Bei der **Behandlung** von infektiösen Patienten hat der Arzt auf strengen Infektionsschutz für sich selbst und die Praxismitarbeiter zu achten (Schutzkleidung, Raumdesinfektion).

2.6 Frauenspezifische Prävention

Geschlechtsspezifische Aspekte sollten sowohl in der Prävention als auch in der medizinischen Versorgung allgemein stärker berücksichtigt werden (**Gender Mainstreaming** als Organisation der öffentlichen Verwaltung mit dem Ziel einer echten Gleichstellung von Männern und Frauen). Dabei sollte berücksichtigt werden, dass sich sowohl das Krankheitsspektrum als auch die Lebens- und Arbeitsbedingungen zwischen Männern und Frauen unterscheiden können.

Beispiele für besonders bei Frauen wichtige Präventionsthemen:

- Schwangerschaft und Geburt, Mutterschutzregelungen (s. Arbeits- und Sozialmedizin S. 202), Beratung, genetische Beratung, Familienplanung
- Krebsvorsorge (**Tab. 2.3** S. 738)
- gesundheitliche Folgen von häuslicher Gewalt
- Essstörungen
- Veränderungen in der zweiten Lebenshälfte (Klimakterium und Menopause)
- Osteoporose.

Schwangerschaftsvorsorge: In den Mutterpass (er wird vom Arzt ausgestellt und der werdenden Mutter ausgehändigt) werden alle Daten eingetragen, die im Zusammenhang mit der Schwangerschaft erhoben werden (s. Gynäkologie S. B 373). Er wird bei allen Untersuchungen (Frauenarzt, Hebamme, Krankenhaus) eingesehen und auch nach der Geburt aufbewahrt, da Daten und Befunde für eine erneute Schwangerschaft nützlich sind.

Gerade Frauen mit einem möglicherweise erhöhten gesundheitlichen Risiko (Migrationshintergrund, niedriger sozioökonomischer Status, Vorerkrankungen) sollten gezielt zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen motiviert werden.

Humangenetische Beratung: Sie ist vor einer geplanten Schwangerschaft bei Vorliegen einer der folgenden Faktoren sinnvoll:

- Mutter älter als 35 Jahre
- bereits aufgetretene vererbbare Krankheiten in der Familie
- bereits ein Kind mit genetisch bedingten Störungen (z. B. Down-Syndrom, Fehlbildung)
- mehr als 3 Fehlgeburten, ohne dass eine Ursache gefunden wurde
- medikamentöse Behandlung aufgrund einer chronischen Erkrankung.

Details zu den Untersuchungen und ihren Zeitfenstern s. Gynäkologie S. B 373. Zur humangenetischen Beratung s. Humangenetik S. B 436.

2.7 Prävention von Zivilisationskrankheiten

2.7.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Prävalenz und gesundheitsökonomische Relevanz: Jedes Jahr verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall) über 4,3 Millionen Todesfälle in Europa. Dies entspricht fast der Hälfte aller Todesfälle in Europa (48 %). Allein in Deutschland sterben 46 % aller Männer und 53 % aller Frauen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Aufgrund der demografischen Entwicklung ist von einem weiteren Anstieg der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen auszugehen. Ein Großteil dieser Erkrankungen ist durch nachhaltige verhaltens- und verhältnispräventive Interventionen vermeidbar. Details s. Herz-Kreislauf-System S. A 32.

Man unterscheidet **vermeidbare** und **nicht vermeidbare Risikofaktoren**:
- nichtvermeidbare Risikofaktoren: Alter und Geschlecht
- vermeidbare Risikofaktoren: u. a. Bluthochdruck, Tabakkonsum, schädlicher und gefährlicher Alkoholkonsum, hoher Cholesterinspiegel, Übergewicht, zu geringer Verzehr von Obst und Gemüse, Bewegungsmangel.

Prävention: Der Lebensstil eines Menschen und insbesondere die Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und sollten deshalb elementarer Bestandteil von Interventionen der Prävention und Gesundheitsförderung sein. Zu einem **gesundheitsförderlichen Lebensstil** gehören neben ausreichender Bewegung (s. unten) und einer ausgewogenen Ernährung auch adäquate Maßnahmen zur Stressbewältigung.

Epidemiologische Erfassungsmethoden: Um das Krankheitsausmaß zu verstehen und Gegenmaßnahmen planen zu können, werden sowohl Registerstudien (retrospektive Studien, die rückblickend z. B. die Bewertung von Therapieoptionen und Kostenfragen beurteilen) als auch klinische Studien (interventionelle Studien, bei denen z. B. Therapieverfahren auf Wirksamkeit und Verträglichkeit hin untersucht werden) durchgeführt. Beispiele für solche Studien sind:
- CODE-2-Studie: ökonomische Folgen bei Typ-2-Diabetes
- KORA-Studie: Entstehung und Verlauf chronischer Erkrankungen in der Region Augsburg
- DREAM-Studie: Einfluss von Ramipril oder Rosiglitazon auf das Auftreten eines Typ-2-Diabetes
- MONICA-Studie der WHO: Ursachen und Trends für Unterschiede in der Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

2.7.2 Übergewicht und Adipositas

DEFINITION Übergewicht ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Der **BMI** (Body Mass Index) beschreibt das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße (s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 336):
BMI = Körpergewicht [kg]/Körpergröße [m]^2
Übergewicht ist definiert als BMI ≥ 25, **Adipositas** als BMI ≥ 30.

Übergewicht und Adipositas als Risikofaktor: Das **Ausmaß des Übergewichts** ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen. Daneben spielt auch die **abdominelle Fettverteilung** eine entscheidende Rolle. Das Ausmaß des viszeralen Fettdepots wird über die Messung des Taillenumfangs bestimmt (**Tab. 2.5**). Die Deutsche Adipositas-Gesellschaft empfiehlt bei jeder Person mit einem BMI ≥ 25 den Taillenumfang zu messen.

Assoziierte Komorbiditäten und Komplikationen:
- arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie
- degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates (z. B. Coxarthrose, Gonarthrose)
- Dyslipoproteinämie
- Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität
- erhöhtes Operations- und Narkoserisiko
- gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Cholezystolithiasis, akute und chronische Cholezystitis)
- kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz)
- Malignome (z. B. Kolon)
- psychosoziale Beeinträchtigungen (Depressionen, Diskriminierung, soziale Isolation)
- pulmonale Komplikationen (Dyspnoe, Hypoventilations- und Schlafapnoe-Syndrom)
- Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (z. B. Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus Typ 2).

Prävalenz und gesundheitsökonomische Relevanz: Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas steigt in Deutschland und anderen Industrieländern an. In Deutschland ist fast jeder zweite bis dritte Erwachsene übergewichtig (50 % der Männer und 35 % der Frauen). Adipös sind ca. 18 % der Männer und 20 % der Frauen. Auch bei Kindern und Jugendlichen steigt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ständig an. Knapp 5 % al-

Tab. 2.5 Risikofaktor abdominelle Fettverteilung für metabolische und kardiovaskuläre Komplikationen

Geschlecht	Risiko erhöht bei Taillenumfang	Risiko deutlich erhöht bei Taillenumfang
Frauen	≥ 80 cm	≥ 88 cm
Männer	≥ 94 cm	≥ 102 cm

ler Gesundheitsausgaben in den Industrieländern werden für die Behandlung der Adipositas und assoziierter Folgeerkrankungen ausgegeben.

Mit zunehmender Dauer und Ausprägung wird die Behandlung der Adipositas komplexer und teurer. Nicht alle gesundheitlichen Folgeerkrankungen sind nach einem Gewichtsverlust vollständig reversibel. Dies sollte in der Entwicklung und Auswahl geeigneter Präventionsmaßnahmen berücksichtigt werden.

Prävention: Ein wesentliches Ziel der Verhaltens- und Verhältnisprävention der Adipositas ist es, dem zunehmenden Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen entgegenzuwirken. Dazu ist die Implementierung nachhaltig wirksamer Maßnahmen zur Veränderung des Lebensstils essenziell. Dies gilt v. a. für Kinder und Jugendliche aus sozial schwachen Familien.

Grundsätzliche Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für eine **gesundheitsfördernde Ernährung**:
- vielseitig essen: abwechslungsreiche Auswahl, geeignete Kombination und angemessene Menge nährstoffreicher und energiearmer Lebensmittel
- reichlich Getreideprodukte und Kartoffeln: Getreideprodukte am besten aus Vollkorn und mit möglichst fettarmen Zutaten
- auf Frisches achten: täglich 5 Portionen Obst und Gemüse
- täglich Milch und Milchprodukte, 1- bis 2-mal pro Woche Fisch. Fleisch, Wurst und Eier in Maßen. Bevorzugt fettarme Produkte
- wenig Fett und fettreiche Lebensmittel, bevorzugt pflanzliche Öle und Fette, 60–80 g/Tag
- Zucker und Salz nur gelegentlich bzw. in Maßen
- viel trinken: mindestens 1,5 l/Tag.
- Lebensmittel schonend zubereiten: Garen bei möglichst niedrigen Temperaturen mit wenig Fett und wenig Wasser
- bewusst essen: sich Zeit nehmen, das Essen genießen
- körperliche Bewegung: 30–60 min am Tag.

Zur Reduktion des Übergewichts sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen werden verschiedene **Kampagnen und Maßnahmen** sowohl auf Länder- als auch auf Bundesebene durchgeführt, wie z. B.:
- Kampagne „Bewegung und Gesundheit" des Bundesministeriums für Gesundheit u. a. mit der Aktion „Jeden Tag 3000 Schritte extra"
- nationaler Aktionsplan „In Form – Deutschlands Initiative für gesunde Ernährung und mehr Bewegung"
- optiSTART – „Ein optimaler Ernährungs- und Bewegungsstart in die Schulkarriere" (Stadt Leipzig)
- Klasse 2000 – Gesundheitsförderung in der Grundschule.

2.7.3 Diabetes mellitus Typ 2

Mit einer **Prävalenz** von ca. 5 % ist Diabetes mellitus eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland. Die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist maßgeblich durch das Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren wie falsche Ernährungsgewohnheiten, Bewegungsmangel und Übergewicht bestimmt. Die Prognose der Erkrankung ist wesentlich von der Entwicklung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen und dem Vorhandensein von Komorbiditäten bestimmt. Details s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 336.

Die Aufgaben der **Prävention** beim Diabetes mellitus Typ 2 liegen einerseits in der frühzeitigen Veränderung von Lebensstilgewohnheiten, der Früherkennung der Erkrankung sowie der Vermeidung von Folgekomplikationen. Geeignete Fragebögen zu Screening und Früherkennung sind z. B. der FINDRISK oder der Deutsche Diabetes-Risiko-Test (DRT). Weitere Informationen finden sich beispielsweise auf den Seiten des Nationalen Aktionsforums Diabetes mellitus.

2.7.4 Erkrankungen des Bewegungsapparates

Rückenbeschwerden sind in der Bevölkerung weit verbreitet und werden aufgrund von Bewegungsmangel und einer Zunahme der Belastungen am Arbeitsplatz immer häufiger. Rückenschmerzen sind einer der häufigsten Gründe für Arbeitsunfähigkeit.

Präventionsmaßnahmen sollten zum einen zu mehr Bewegung anregen und die allgemeine Fitness verbessern und zum anderen die Bedingungen am Arbeitsplatz verbessern und die Bevölkerung z. B. für richtiges Sitzen am PC sensibilisieren. Für den **Gesundheitssport** sind ganz allgemein folgende positive Auswirkungen kennzeichnend:
- Stärkung physischer Gesundheitsressourcen (Muskulatur, Gelenke, Koordinationsfähigkeit)
- Stärkung psychosozialer Ressourcen (kognitive, emotionale, soziale Potenziale)
- Verminderung von Risikofaktoren (Verbesserung von Blutdruck und Blutwerten)
- Minderung von Beschwerden (Bewegungsapparat, Verdauungssystem)
- Gewohnheitsbildung im Sinne von mehr körperlicher Aktivität.

Solche Angebote finden sich reichlich bei den lokalen Sportvereinen und Selbsthilfegruppen. Die gesetzlichen Krankenkassen unterhalten teilweise eigene Sport- und Präventionskurse oder unterstützen die Teilnahme finanziell.

2.7.5 Sucht

Der Konsum illegaler, aber insbesondere auch legaler Drogen hat sowohl für den Einzelnen (gesundheitlich, sozial) als auch für die Gesellschaft (volkswirtschaftlich) enorme Auswirkungen. Die Eindämmung des Drogenkonsums sowie die Prävention von Suchterkrankungen stellen eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe dar, an der Ärzte wesentlich beteiligt sind. Zielgerichtete Suchtprävention kann einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die Bevölkerungsgesundheit zu steigern, die gesellschaftlichen Kosten zu senken und die Lebensqualität zu erhöhen. Siehe auch Arbeits- und Sozialmedizin S. 224.

Ziele der Suchtprävention:
- Vermeidung/Hinauszögern des Einstiegs in den Konsum legaler und illegaler Drogen
- Früherkennung und frühe Intervention bei riskantem Konsumverhalten
- Verringerung von Missbrauch und Sucht
- zielgruppenspezifische Ansprache, die an die Lebensrealität angepasst ist, z. B. zugeschnitten auf Kinder und Jugendliche in Familie, Schule und Freizeit, Erwachsene am Arbeitsplatz und in der Freizeit etc.
- Gewinnung von Multiplikatoren und Kooperationspartnern.

Zu Alkohol- und Nikotinabusus s. Arbeits- und Sozialmedizin ab S. 224.

2.8 Prävention iatrogener Gesundheitsschäden, Qualitätsmanagement

Nicht nur aus ökonomischen Gründen, sondern auch zur Reduktion von Fehldiagnosen und ärztlichen Behandlungsfehlern ist die Definition und Überprüfung der Qualität von Gesundheitsleistungen unabdingbar. Wie alle anderen medizinischen Interventionen sollten selbstverständlich auch präventive Maßnahmen einer Qualitätssicherung unterliegen (zu Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen s. Gesundheitsökonomie S. 726).

C 38 Rehabilitation, physikalische Medizin, Naturheilverfahren

Gert Krischak, Hubert Seiter, Eckart Jacobi



1 Rehabilitation

1.1 Grundlagen der Rehabilitation

Rehabilitation heißt wörtlich, eine Person in den alten Gesundheitszustand (re-) zu versetzen (habilitare). Hierbei steht die funktionale Gesundheit im Vordergrund. Ziel der Rehabilitation ist die Beseitigung negativer Krankheitsfolgen und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im interdisziplinären Management. Aber nicht nur – die Rehabilitation will mehr: Der Rehabilitand soll auch lernen, mit seinen (bleibenden) Funktionseinschränkungen zu leben.

DEFINITION Die WHO hat bereits 1980 Rehabilitation und Behinderung definiert:
- **Rehabilitation** umfasst alle Maßnahmen, die das Ziel haben, den Einfluss von Bedingungen, die zu Einschränkungen oder Benachteiligungen führen, abzuschwächen und die eingeschränkten und benachteiligten Personen zu befähigen, eine soziale Integration zu erreichen. Rehabilitationsmaßnahmen kommen bei chronischen Krankheiten oder bleibenden Schäden zum Einsatz.
- **Behinderung** ist die Auswirkung einer regelwidrigen, vom alterstypischen Zustand abweichenden Funktionsbeeinträchtigung von mindestens 6-monatiger Dauer.

Demografische Entwicklungen: In den zurückliegenden 20 Jahren hat die mittlere Lebenserwartung in Deutschland um ca. 5 Jahre zugenommen, damit stieg auch der Anteil chronischer Erkrankungen. In den nächsten 10 Jahren wird es einen deutlichen Anstieg der über 65-Jährigen geben. Dies wird Auswirkung auf die Akutversorgung und auch auf die Rehabilitation haben. Die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bösartigen Neubildungen und Diabetes mellitus wird deutlich steigen.

Der Anteil der erwerbstätigen Bevölkerung im Alter zwischen 15 und 64 Jahren betrug im Jahr 2000 ca. 68 %. Bis zum Jahr 2030 wird dieser Anteil weiter zurückgehen und nur noch bei 60 % liegen (s. a. Gesundheitsökonomie S. 706). Innerhalb dieser Gruppe wird jedoch der Anteil der besonders rehaintensiven Altersgruppe der 50-64-Jährigen bis zum Jahr 2018 um 26 % zunehmen. Dies wird Auswirkungen auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen haben mit einer weiteren Verschiebung von der Akutversorgung zu rehabilitativen Leistungen.

1.1.1 International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)

Der Begriff des **Gesundheitszustands** (Symptom oder Krankheit) aus Sicht der Rehabilitation beschreibt den Menschen nicht nur in seinen **körperlichen Dimensionen**, sondern auch durch seine Handlungen und **Aktivitäten** (Funktionen) sowie durch seine **soziale Integration** (Teilhabe). Zusätzliche Variablen sind **Wechselwirkungen mit Umweltfaktoren** und **personenbezogene Faktoren.**

Diese Variablen sind systematisch mit einer Kombination aus Buchstabe und Ziffer (in Analogie zum Diagnoseschlüssel des ICD) klassifiziert und bilden die Grundlage für die Definition der Rehabilitationsziele sowie für die Dokumentation des Rehabilitationsverlaufs. Die Bewertung erfolgt von 0 (Problem/Schädigung/Barriere nicht vorhanden) bis 4 (erheblich ausgeprägt). In Klammern jeweils die Kennbuchstaben der ICF-Klassifikation:

Körperfunktionen (b) und -strukturen (s): Sie beziehen sich auf den menschlichen Organismus und den mentalen Bereich.
- Körperfunktionen beziehen sich sowohl auf die physiologischen als auch die psychologischen Funktionen.
- Als Körperstrukturen gelten anatomische Teile des Körpers, wie z. B. Organe und Gliedmaßen.

An dieser Stelle sei nicht verschwiegen, dass es eine große Überlappung zwischen ICD und ICF gibt. Der Arzt ist gewohnt, Krankheiten der Körperstrukturen nur über die Diagnose (ICD) zu klassifizieren. Solange das Heilbehandlungsleiden als Grundlage der Rehabilitation über den ICD kodiert wird, wird sich die ICF zu den Körperstrukturen nicht durchsetzen.

Aktivitäten und Partizipation (d): Aktivitäten beziehen sich auf die Durchführung von Handlungen oder Aufgaben, wie z. B. gehen, Treppen steigen, sich selbst an- und ausziehen und sich selbst versorgen. Hierzu gibt es alternativ viele Bewertungssysteme, wie z. B. die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), Barthel-Index, FIM (Functional Independence Measurement), SF-36, um nur einige zu nennen. Wünschenswert wäre, alle gängigen Aktivitätstests durch die ICF zu ersetzen und damit zu vereinheitlichen.

Soziale Integration (Teilhabe) ist das Einbezogensein des Menschen in Familie, Beruf und Gesellschaft. Die ICF bietet dazu allerdings relativ wenige Ziffern. Andere Verfahren, wie z. B. der EuroQol (gesundheitsbezogene qualitätsadjustierte Lebensjahre, sind in der Routine und insbesondere in der Rehabilitätsforschung gängiger. Die Maßzahl **„qualitätsadjustierte Lebensjahre"** (QALY, quality adjusted life years; s. Gesundheitsökonomie S. 725) setzt die Auswirkungen z. B. einer Therapie auf die Lebenserwartung und ihren Einfluss auf die Lebensqualität miteinander in Verbindung.

Kontextfaktoren (e): Hierbei handelt es sich um die Gegebenheiten des Lebenshintergrunds einer Person. Sie setzen sich aus Umweltfaktoren und personenbezogenen Faktoren zusammen, z. B. alleinlebend, übergewichtig, kein Fahrstuhl im Haus oder Einkaufsmöglichkeiten weit entfernt. Sie können nicht nur Barrieren sein, sondern auch Förderfaktoren, z. B. Aufzug im Haus oder behindertengerechte Wohnungseinrichtung.

Beispiele zur Illustration des ICF:
- b167.3: erhebliche Beeinträchtigung der spezifischen mentalen Funktionen der Sprache
- s730.3: erheblicher Strukturschaden der oberen Extremität
- d5101.1: leichte Schwierigkeiten beim Baden des gesamten Körpers

1.1.2 Rechtliche Grundlagen der Rehabilitation

Die Bundesrepublik Deutschland ist ein demokratischer und sozialer Rechtsstaat (Grundgesetz Artikel 20 Abs. 1). Der **Sozialstaat** hat somit Verfassungsrang.

Der Inhalt des Sozialstaatsprinzips lässt sich dahingehend umschreiben, dass der Staat zur Herstellung und Erhaltung sozialer Gerechtigkeit und sozialer Sicherheit verpflichtet wird. Da die Herbeiführung sozialer Gerechtigkeit und die Schaffung sozialer Sicherheit gesetzlicher Regelungen bedürfen, richtet sich das Sozialstaatsgebot in erster Linie an den Gesetzgeber. Das heißt, aus dem Sozialstaatsprinzip lassen sich grundsätzlich keine konkreten, individuellen Rechte bzw. Ansprüche ableiten.

Weitere für den Sozialstaat **relevante Grundgesetzartikel** sind:
- Artikel 1 Abs. 2: Die Würde des Menschen ist unantastbar.
- Artikel 2 Abs. 2: Das Recht auf körperliche Unversehrtheit und die freie Entfaltung der Persönlichkeit wird gewährleistet.
- Artikel 3 Abs. 3: Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden.

Insbesondere durch den letztgenannten Artikel fand die Integration behinderter Menschen zum ersten Mal ausdrücklich Aufnahme in die grundgesetzliche Ordnung der Bundesrepublik Deutschland und der Schutz behinderter Menschen vor Diskriminierungen erhielt Verfassungsrang. Somit umfasst das Sozialstaatsprinzip auch die Rehabilitation.

Gesetzliche Grundlage: Sozialrechtliche Ansprüche benötigen eine gesetzliche Grundlage. Das Sozialrecht ist in der Bundesrepublik Deutschland in den **Sozialgesetzbüchern (SGB) I bis XII** geregelt. Für die medizinische Rehabilitation sind vor allem folgende Sozialgesetzbücher wichtig:
- SGB V: Gesetzliche Krankenversicherung
- SGB VI: Gesetzliche Rentenversicherung
- SGB VII: Gesetzliche Unfallversicherung
- SGB IX: Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen.

Das **SGB IX** beinhaltet Regelungen, Definitionen und Begriffe, die für alle Träger der Rehabilitation gelten und deshalb an einer Stelle getroffen werden müssen (z. B. Verfahrensfragen oder die Definition von Behinderung). Insbesondere verpflichtet das SGB IX die Träger der Rehabilitation zur Zusammenarbeit, sodass, wenn mehrere Leistungen verschiedener Träger erforderlich sind, diese nahtlos erbracht werden.

Rehabilitationsleistungen werden grundsätzlich **auf Antrag** erbracht (S. 747). Der Rehabilitationsträger entscheidet dann anhand der eingereichten Unterlagen, ob und welche Leistungen erforderlich sind. Anträge auf Rehabilitationsleistungen können bei allen Rehabilitationsträgern oder bei den Gemeinsamen Servicestellen für Rehabilitation gestellt werden.

Keines Antrages bedarf es im Bereich der Unfallversicherung. Sie muss von Amts wegen aktiv werden, wenn ihr ein Bedarfsfall (Arbeitsunfall, Wegeunfall, Berufskrankheit) bekannt wird.

Finalitätsprinzip: Medizinische Rehabilitationsleistungen werden grundsätzlich unabhängig von ihrer Ursache, sondern ausschließlich unter dem Gesichtspunkt der Zielrichtung erbracht. Man bezeichnet dies als Finalitätsprinzip. Lediglich für die gesetzliche Unfallversicherung gilt ausnahmsweise das Kausalitätsprinzip.

Mitwirkungspflicht: Niemand kann zu einer Rehabilitationsleistung gezwungen werden. Eine Rehabilitationsmaßnahme kann man also nicht gegen den Willen des Patienten durchsetzen. Allerdings kann die Krankenversicherung, wenn sie einen Versicherten aufgefordert hat, einen Antrag auf Rehabilitation zu stellen, und dieser der Aufforderung nicht folgt, diesem das Krankengeld entziehen.

Der Anspruch auf Rehabilitationsleistungen ist verbunden mit der Pflicht einer Mitwirkung nach Kräften in zumutbarem Umfang. Hierzu gehören die Angaben aller relevanten Tatsachen ebenso wie die Vorlage aller Beweismittel oder die Teilnahme an ärztlichen Untersuchungen bzw. aktive Mitwirkung bei der Durchführung der Rehabilitationsmaßnahme.

Sozialgeheimnis und Sozialdatenschutz: Jeder hat Anspruch darauf, dass Angaben über seine persönlichen und sachlichen Verhältnisse (Sozialdaten) von den Leistungsträgern nicht unbefugt erhoben, verarbeitet oder genutzt werden. Soweit im Sozialleistungsbereich Sozialdaten erhoben, verarbeitet oder genutzt werden, sind diese nach § 35 SGB I vor missbräuchlichem Umgang geschützt. Sozialdaten dürfen nur mit Einwilligung des Betroffenen oder aufgrund einer gesetzlichen Ermächtigung verarbeitet oder genutzt werden.

Versicherungspflicht: Die gesetzliche Krankenversicherung und die gesetzliche Rentenversicherung sind weder eine allgemeine Staatsbürgerversicherung noch eine bloße Fürsorgeeinrichtung. Es gilt das Versicherungsprinzip. Nimmt jemand eine abhängige Beschäftigung als Arbeitnehmer auf, so wird er regelmäßig versicherungspflichtig und der Arbeitgeber hat für den Arbeitnehmer Beiträge in Höhe eines bestimmten Prozentsatzes des Bruttoentgeltes zu entrichten. Details s. Gesundheitsökonomie S. 713.

Wunsch- und Wahlrechte: Das Rehabilitationsrecht geht vom mündigen Bürger aus. Das SGB IX stärkt deshalb die individuelle Rechtsposition der behinderten Menschen durch zahlreiche Wunsch- und Wahlrechte. Sowohl bei der Auswahl als auch bei der Ausführung von Leistungen zur Rehabilitation ist den berechtigten Wünschen der behinderten Menschen zu entsprechen. Dabei sind insbesondere die persönliche Lebenssituation, das Alter, das

Geschlecht, die Familie sowie die religiösen und weltanschaulichen Bekenntnisse der behinderten Menschen zu beachten. Besonders zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang das Recht der behinderten Menschen, anstelle einer Sachleistung die Ausführung der Rehabilitationsleistung als persönliches Budget (zweckgebundene Geldleistung) bewilligt zu bekommen.

1.1.3 Zielsetzung von Rehabilitationsleistungen

Rehabilitationsleistungen werden unter der Zielsetzung erbracht, **Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe** von behinderten oder von Behinderung bedrohten Menschen am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden bzw. ihnen entgegenzutreten.

Bei den Rehabilitationsleistungen wird unterschieden nach

- Leistungen zur medizinischen Rehabilitation
- Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben
- Unterhaltssichernde und ergänzende Leistungen und
- Leistungen zur Teilhabe am Leben der Gesellschaft.

Die größte Gruppe bilden dabei die Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, gefolgt von den Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben.

Medizinische Rehabilitationsleistungen sollen für **längstens 3 Wochen** erbracht werden; sie können für einen längeren Zeitraum erbracht werden, wenn das erforderlich ist, um das Rehabilitationsziel zu erreichen.

1.1.4 Leistungsträger der Rehabilitation

Der Staat enthielt sich lange Zeit jeglicher Einflussnahme – soziale Wohlfahrt gehörte nicht zu den klassischen Staatsaufgaben. Je stärker sich jedoch traditionelle Sozialbindungen (Familie, Zünfte oder Bruderschaften) auflösten, desto notwendiger wurde es, sie durch andere Netze der Solidarität zu ersetzen. Die Geburtsstunde der Sozialgesetzgebung, wie wir sie heute kennen, war die **kaiserliche Botschaft vom 17.11.1881**. Sie war der Auslöser für die *Bismarcksche Sozialgesetzgebung*. Im Jahr 1883 wurde die gesetzliche Krankenversicherung ins Leben gerufen, 1884 die Unfallversicherung und 1889 die Invaliditäts- und Altersversicherung (heute Deutsche Rentenversicherung).

Mit der unter Bismarck gegründeten Sozialversicherung fiel die Entscheidung gegen eine staatliche Lösung. Die verschiedenen Versicherungszweige sind Ausdruck **kollektiver Selbsthilfe („Solidarität")**. Die einzelnen sozialen Versicherungszweige sind keine staatliche Veranstaltung („Fürsorge") oder durch staatliche Steuereinnahmen finanziert, sondern **mitgliedschaftlich organisiert** und **beitragsfinanziert** (s. Gesundheitsökonomie S. 700).

Das System der Rehabilitation in der Bundesrepublik Deutschland ist nach Leistungsträgern gegliedert. Das hat zum einen historische Gründe. So ist die gesetzliche Rentenversicherung bereits seit 1889, die gesetzliche Krankenversicherung hingegen erst seit 1974 zuständig für medizinische Rehabilitationsmaßnahmen. Zum anderen basiert dieses historisch gewachsene System auf dem **Prinzip der einheitlichen Risikozuordnung.** Danach soll jeweils der Träger für die Leistung zur Rehabilitation verantwortlich sein, der das finanzielle Risiko des Scheiterns trägt (z. B. „Rehabilitation vor Rente" oder „Rehabilitation vor Pflege").

Das gegliederte System der Rehabilitation in der Bundesrepublik Deutschland kennt folgende **Träger von Leistungen zur Teilhabe:**

- gesetzliche Krankenversicherung (SGB V)
- gesetzliche Rentenversicherung (SGB VI)
- gesetzliche Unfallversicherung (SGB VII)
- Bundesagentur für Arbeit (SGB II und III)
- Träger der Kriegsopferversorgung und -fürsorge
- Träger der öffentlichen Jugendhilfe
- Sozialhilfeträger (SGB XII).

Der größte Träger von Leistungen zur Rehabilitation ist die gesetzliche Rentenversicherung, gefolgt von der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die gesetzliche Rentenversicherung: Sie erbringt Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben sowie unterhaltssichernde Leistungen. Sie ist damit insbesondere zuständig, wenn es gilt, eine Einschränkung der Erwerbsfähigkeit zu verhindern oder zu vermindern, also in erster Linie für **Erwerbstätige und Arbeitssuchende.** Sie verfolgt den Grundsatz „Rehabilitation vor Rente". Als sog. sonstige Leistungen kann sie Nachsorgeleistungen, medizinische Präventionsleistungen sowie stationäre Heilbehandlungen für Kinder bzw. medizinische Rehabilitationsleistungen bei Tumorerkrankungen für Angehörige von Versicherten erbringen.

Die gesetzliche Krankenversicherung: Sie ist im Rahmen der Krankenbehandlung für Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und für ergänzende Leistungen (z. B. Krankengeld) zuständig, insbesondere wenn eine **Erwerbsfähigkeit nicht gefährdet** oder gemindert ist. Sie finanziert Leistungen, die zur Diagnostik, Heilung bzw. Linderung und Prophylaxe von Krankheiten angezeigt sind. Dabei folgt sie der Zielsetzung, mit der Rehabilitation Pflegebedürftigkeit zu vermeiden. Im Recht der gesetzlichen Krankenversicherung gilt das Prinzip „ambulant vor stationär". Das heißt, nur wenn eine ambulante Krankenbehandlung nicht ausreichend ist, kann die Krankenkasse zunächst eine ambulante Rehabilitationsleistung finanzieren. Erst wenn auch diese Leistung nicht ausreicht, kann die Krankenkasse eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme bewilligen.

Die gesetzliche Unfallversicherung: Sie ist Leistungsträger der Rehabilitation (z. B. Berufsgenossenschaften), wenn es um Minderung oder Linderung **unfallbedingter** physischer oder psychischer Folgeschäden geht (z. B. infolge eines Arbeitsunfalls).

Unter dem Schutz der gesetzlichen Unfallversicherung stehen außer allen Beschäftigten auch Studenten, Schüler – auch Schüler staatlich anerkannter Privatschulen – und Kindergartenkinder. Als Arbeitsunfall zählt dabei auch ein Unfall auf dem Hin- oder Rückweg (auch wenn ein Umweg, z. B. zum Kindergarten, zurückgelegt wurde. Auch Schulwettkämpfe fallen unter den Schutz der gesetzlichen Unfallversicherung.

Die Sozialhilfe: Sie ist Träger einer Rehabilitationsmaßnahme, wenn der Betroffene eine dauerhafte körperliche, geistige oder seelische (wesentliche) **Behinderung** hat oder von einer Behinderung bedroht ist (sog. Eingliederungshilfe für behinderte Menschen).

Nach dem Sozialgesetzbuch VIII (Kinder- und Jugendhilfegesetz, KJHG) haben auch seelisch behinderte Kinder und Jugendliche (z.B. Autismus) Anspruch auf **Eingliederungshilfe**, worüber die Sorgeberechtigten und das Kind aufgeklärt werden müssen.

Die Bundesagentur für Arbeit: Sie ist Träger insbesondere beruflicher Rehabilitationsmaßnahmen.

1.2 Diagnostik in der Rehabilitation

1.2.1 Funktionale Gesundheit und Kontextfaktoren

Wie in der Akutmedizin stehen auch hier Anamnese und Untersuchung im Vordergrund. Ergänzend dazu müssen Schädigungen, Fähigkeitsstörungen und soziale Beeinträchtigungen beurteilt werden. Wünschenswert, aber noch nicht flächendeckend eingesetzt, ist die Dokumentation mittels ICF. Diese und die Kontextfaktoren sind dann Grundlage für die Planung der rehabilitativen Intervention.

Diagnostische Tests: Ergänzend zur ICF gibt es Methoden und Verfahren in der rehabilitativen Diagnostik, die sich mehr oder weniger durchgesetzt haben:

- Leistungs-, Verhaltens- und Funktionsdiagnostiktests:
  - Tests zur Erfassung der Aktivitäten im täglichen Leben (ADL, Barthel-Index, FIM)
  - Tests zur Erfassung der Lebensqualität (z. B. EuroQol)
  - Tests zur Erfassung der sozialen Integration
  - Tests zur Schmerzverarbeitung
- Neuropsychologische Tests:
  - Orientierungstests
  - Tests zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen
  - Gedächtnistests
  - Tests zur Erfassung von Planung und Problemlösungen
- Sozialmedizinische Beurteilung:
  - Beurteilung des sozialen Umfelds
  - Feststellung der beruflichen Leistungsfähigkeit
  - Feststellung von Arbeits-, Erwerbs- und Berufsunfähigkeit
  - Feststellung des Grades der Behinderung.

Beurteilung bei Erwerbstätigen und Pflegebedürftigen: Bei der Beurteilung der funktionalen Gesundheit werden in der Praxis erwerbstätige und geriatrische, pflegebedürftige Patienten unterschieden:

Bei **erwerbstätigen Patienten** liegt der Fokus der Problembeschreibung auf der Wiederherstellung oder Verbesserung der Erwerbstätigkeit mit einer Arbeitsplatzbeschreibung sowie der Darstellung des positiven und negativen Leistungsbildes. Die Bewertung von Arbeits-, Erwerbs- und Berufsunfähigkeit gehört immer mit dazu.

Bei **drohender Pflegebedürftigkeit** z.B. älterer Patienten steht die Vermeidung der Pflegebedürftigkeit im Vordergrund. Als häufigster Test wird dabei der **Barthel-Index** angewendet (s. Medizin des Alterns S. 662). Zur Verlegung von Patienten aus einer Krankenhausbehandlung in die Rehabilitation (Anschlussheilbehandlung/Anschlussrehabilitation, AHB/AR) erheben viele Sozialdienste den Barthel-Index und teilen diesen der Rehabilitationseinrichtung mit.

1.2.2 Voraussetzungen für die Rehabilitation

Antragstellung: Um eine Maßnahme zur Rehabilitation in Anspruch zu nehmen, muss zunächst ein Antrag gestellt werden. Damit soll verhindert werden, dass durch Überbeanspruchung die Kostenträger unnötig belastet werden. Andererseits soll jeder, der sie benötigt, eine Rehabilitation in der für ihn geeigneten Einrichtung zum richtigen Zeitpunkt erhalten.

Antragsteller ist der **Patient**. Meistens erkennt jedoch der Hausarzt oder der Facharzt als Erster eine Bedürftigkeit für eine Rehabilitation und leitet den Antrag ein. Auch Betriebsärzte oder – in besonderen Fällen – sogar die Rehabilitationsträger (z. B. Krankenkasse oder Rentenversicherung) können einen Antrag auf Rehabilitation einleiten.

Die jeweiligen Zuständigkeiten sind für den Patienten häufig nur schwer durchschaubar. Daher kann er sich an eine „Gemeinsame Servicestelle" wenden, die als trägerübergreifende Anlaufstelle Patienten berät, die Antragstellung unterstützt und den weiteren Prozess der Rehabilitation begleitet. Eine sozialmedizinische Begutachtung des Antrags ermittelt schließlich den tatsächlichen Rehabilitationsbedarf.

Rehabilitationsbedarf: Rehabilitationsbedürftig ist, wer in seinen alltagsrelevanten Aktivitäten längerfristig aufgrund einer körperlichen, geistigen oder seelischen Schädigung beeinträchtigt ist, wodurch in absehbarer Zeit eine Beeinträchtigung der Teilhabe droht oder die Beeinträchtigung der Teilhabe bereits besteht, und der aus diesem Grund (über den kurativen Versorgungsansatz hinaus) eine mehrdimensionale und interdisziplinäre medizinische Rehabilitation benötigt.

Rehabilitationsfähigkeit: Rehabilitationsfähig ist, wer aufgrund seiner körperlichen und psychischen Verfassung fähig ist, die Leistungen zur medizinischen Rehabilitation mit der notwendigen Belastbarkeit und Motivation durchzuführen.

> **MERKE** Schwere Begleiterkrankungen, Pflegebedürftigkeit oder erhebliche psychiatrische Erkrankungen schließen eine Rehabilitationsfähigkeit meistens aus.

Rehabilitationspotenzial, -prognose und -ziel: Das **Rehabilitationspotenzial** umfasst das theoretisch erreichbare Ergebnis jedes Einzelnen bzgl. Schaden, Aktivität und Partizipation. Dies ist die Grundlage für die **Rehabilitations-**

prognose, d.h. die medizinisch begründete Wahrscheinlichkeit, dass eine Rehabilitationsleistung die gewünschten Verbesserungen in der zur Verfügung stehenden Zeit auch erzielt. Das Erreichbare wird festgelegt im sog. **Rehabilitationsziel**, das durch geeignete Maßnahmen der medizinischen Rehabilitation angestrebt wird.

1.2.3 Sozialmedizinische Beurteilung

Jeder praktisch tätige Arzt wird mit sozialmedizinischen Beurteilungen konfrontiert. Hierzu zählt die Beurteilung einer evtl. vorliegenden
- Arbeitsunfähigkeit (AU)
- Berufsunfähigkeit (BU)
- Erwerbsunfähigkeit (EU), Erwerbsminderung
- Behinderung, Schwerbehinderung und
- Pflegebedürftigkeit.

Details dazu s. Arbeits- und Sozialmedizin S. 220. In diesen Fällen sind Leistungen aus dem sozialen Sicherungssystem (z.B. Renten-, Kranken-, Pflege-, Unfallversicherung) zu gewähren. Daher muss einerseits zwischen dem Wohl des Patienten und andererseits den begrenzten, zur Verfügung stehenden Mitteln der Solidargemeinschaft abgewogen werden.

In der sozialmedizinischen **Leistungsbeurteilung** für die gesetzliche Rentenversicherung, die **am Ende einer medizinischen Rehabilitation** erfolgt, wird das Leistungsvermögen im Hinblick auf die zuletzt ausgeübte Erwerbstätigkeit unter Berücksichtigung des allgemeinen Arbeitsmarkts eingeschätzt. Es wird beurteilt, welche Leistungsanforderungen zumutbar (positives Leistungsbild) bzw. krankheitsbedingt nicht mehr zumutbar sind (negatives Leistungsbild):
- volle Erwerbsminderung: weniger als 3 h/Tag
- teilweise Erwerbsminderung: 3–6 h/Tag
- keine Erwerbsminderung: mehr als 6 h/Tag.

Der „Grad der Behinderung" setzt sich dabei aus der Gesamtauswirkung aller bestehenden Funktionsstörungen zusammen. Die gesetzliche Rentenversicherung berücksichtigt hierbei alle Gesundheitsstörungen unabhängig von ihrer Ursache (Finalitätsprinzip), die gesetzlichen Unfallversicherungen (z.B. Berufsgenossenschaften) dagegen ausschließlich bzgl. des prozentualen Anteils der kausal auf ein Unfallereignis zurückzuführenden Unfallfolgen (Kausalitätsprinzip).

1.3 Rehabilitationsziele

MERKE Arzt und Patient vereinbaren zusammen ein Rehabilitationsziel! Dies ist der wichtigste Leitsatz für eine erfolgreiche Rehabilitation.

Einig sind sich beide i.d.R. über die Notwendigkeit der Wiederherstellung bzw. Besserung der funktionalen Gesundheit und Wiedereingliederung in Familie, Beruf und Gesellschaft unabhängig vom Kostenträger. Der Arzt hat auf das medizinisch Machbare hinzuwirken, dem Patienten soll eine wesentliche Mitgestaltung abverlangt werden. Dies entspricht dem modernen „Empowerment" (engl. Ermächtigung) im Sinne der Selbstbestimmung des Rehabilitanden und hat Auswirkung auf die Zufriedenheit und das langfristige Rehabilitationsergebnis insbesondere in Bezug zu Nachsorgeprogrammen. Die Kostenträger blicken dabei auf unterschiedliche Aspekte:
- Die **Deutsche Rentenversicherung** verfolgt das Ziel „Rehabilitation vor Rente". Sie möchte Beeinträchtigungen der Erwerbsfähigkeit oder eine vorzeitige Berentung verhindern. Die Versicherten sollten möglichst dauerhaft in das Erwerbsleben wiedereingegliedert werden (§ 6 SGB VI). Sie kann nachweisen, dass sich dieses Konzept auszahlt.
- Die **gesetzliche Krankenversicherung** hat „Rehabilitation vor Pflege" zum Ziel. Pflegebedürftigkeit gilt es abzuwenden, zu beseitigen oder wenigstens zu mindern.
- Die **gesetzliche Unfallversicherung** wirkt nach einem Arbeitsunfall oder einer Berufskrankheit darauf hin, „mit allen Mitteln" den Zustand vor dem Unfall wiederherzustellen bzw. den Versicherten zur Unterlassung gefährdender Tätigkeiten aufzufordern.

1.4 Einleitung und Steuerung des Rehabilitationsprozesses

Der **Hausarzt/Facharzt** (Klinikarzt bei Anschlussheilbehandlung/-rehabilitation) stellt die **Indikation** zur Rehabilitation, wenn eine Rehabilitationsbedürftigkeit vorliegt und eine positive Rehabilitationsprognose vorliegt. Er stellt auch die Weichen für die Zuweisung in eine ambulante oder stationäre Rehabilitation und schlägt ggf. auch eine Rehabilitationsfachklinik vor.

Der **Arzt in der Rehabilitationsklinik** erhebt die Anamnese unter Berücksichtigung der sozialmedizinischen Aspekte und der Arbeitsplatzproblematik, ergänzt ggf. die Diagnostik und stellt den **Rehabilitationsplan mit den entsprechenden Zielsetzungen** auf. Die ICF in den 5 Dimensionen muss sich in der dokumentierten Untersuchung widerspiegeln. In Absprache mit dem Patienten erstellt er den **Therapieplan**, wobei die physikalische Therapie im Vordergrund steht. Er verordnet je nach Indikation auch die Teilnahme an Schulungsprogrammen und an Teambesprechungen, wie z.B. einem sozialmedizinischen oder rheumatologischen Team, sowie die Teilnahme an psychologischen, ergotherapeutischen oder diätetischen Programmen. Es finden regelmäßige Visiten, Zwischenuntersuchungen und Teambesprechungen statt, um den **Rehabilitationsverlauf** zu überwachen, zu dokumentieren oder zu modifizieren.

Bei der **Abschlussuntersuchung** laufen alle Zwischenergebnisse aus den behandelnden Teams zusammen und gemeinsam mit der Untersuchung wird das Ergebnis mit dem Rehabilitationsziel abgeglichen. Der ärztliche **Abschlussbericht** umfasst die Bewertung des Rehabilitationsergebnisses, eine sozialmedizinische Stellungnahme und

Nachsorgeempfehlungen. Es ist nützlich, die ICF-Ziffern aufzuführen und z. B. über eine visuelle Analogskala darzustellen, um das Rehabilitationsergebnis zu objektivieren. Der Abschlussbericht ist mit dem Patienten zu besprechen, mit ihm abzustimmen (dokumentiert z. B. mit der Patientenunterschrift) und ihm mitzugeben. Dies fördert die Nachhaltigkeit des Behandlungsergebnisses auch über die Zeit nach der Rehabilitation hinaus.

1.5 Rehabilitationsformen

1.5.1 Frührehabilitation

DEFINITION Die **Frührehabilitation** ist die frühe rehabilitationsmedizinische Behandlung **im Akutkrankenhaus** aufgrund einer akuten Gesundheitsbeeinträchtigung.

Besonders bei neurologischen Erkrankungen (z. B. Schlaganfall oder SHT) ist sie ein häufiger Bestandteil der Behandlung. Hierbei unterliegt die Frührehabilitationsfähigkeit nicht den o. g. Einschränkungen der Rehabilitationsfähigkeit, da sämtliche Versorgungsmöglichkeiten einer Akutklinik zur Verfügung stehen.

In der Frührehabilitation werden 2 Phasen unterschieden:

- **1. Akutphase:** Es überwiegen die akutmedizinische Diagnostik und Therapie gegenüber der Rehabilitation.
- **2. Akutphase:** Es überwiegen die Rehabilitationsmaßnahmen.

Daneben existiert ein Phasenmodell ausschließlich für die **neurologische Rehabilitation**, wobei nicht jeder neurologische Patient zwangsläufig alle Phasen der Reihe nach durchlaufen muss:

- Phase A: stationäre Akutbehandlung
- Phase B: Frührehabilitation im eigentlichen Sinn in einem speziellen neurologischen Rehabilitationszentrum. Ziel ist das Erreichen einer kooperativen Mitarbeit für den weiteren Rehabilitationsprozess.
- Phase C: weiterführende Rehabilitation. In den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) besteht eine ausgeprägte Beeinträchtigung. Ziel ist das Erlernen der Selbstständigkeit im Alltag.
- Phase D: Anschlussheilbehandlung/Anschlussrehabilitation (AHB/AR). Es werden die Fähigkeiten zur Teilhabe am Arbeitsleben und am Leben in der Gesellschaft (wieder)erlernt.
- Phase E: Nachsorgerehabilitation. Maßnahmen zur beruflichen und psychosozialen Wiedereingliederung.
- Phase F: unterstützende, betreuende oder zustandserhaltende Pflege.

An Einrichtungen, die eine Frührehabilitation durchführen wollen, werden spezielle Anforderungen gestellt: So muss die Leitung der Behandlung durch speziell in der Rehabilitationsmedizin fachärztlich qualifizierte Mitarbeiter erfolgen. Gefordert sind darüber hinaus standardisierte Untersuchungsverfahren, wöchentliche Teambesprechungen und Kombinationen verschiedener Therapieformen mit einer festgelegten Mindesttherapiedauer pro Tag.

1.5.2 Ambulante und stationäre Rehabilitation

DEFINITION
- **Stationäre Rehabilitation:** Die Leistungen der Rehabilitation werden in Fachkliniken z. B. für orthopädische, neurologische, kardiologische, pulmonologische oder psychosomatische Rehabilitation mit Unterbringung und Verpflegung durchgeführt.
- **Ambulante Rehabilitation:** Die Leistungen erfolgen wohnortnah ausschließlich unter ambulanten Bedingungen.
- **Teilstationäre Rehabilitation:** Sie umfasst im Gegensatz zur ambulanten Rehabilitation das gesamte Angebot der stationären Rehabilitation mit Ausnahme der Unterbringung und (teilweise) der Verpflegung.

Aufgrund der historischen Entwicklung werden in Deutschland Leistungen zur Rehabilitation überwiegend in stationären Einrichtungen außerhalb von Ballungsgebieten erbracht. Aktuell beträgt der Anteil der ambulanten Rehabilitation an der gesamten medizinischen Rehabilitation weniger als 10 %. Der Trend ist jedoch steigend insbesondere für Erkrankungen des Haltungs- und Bewegungsapparates und in der Nähe von Ballungszentren.

Die **Auswahl der Fachklinik für eine stationäre Rehabilitation** trifft i. d. R. der **Kostenträger**, allerdings hat der Patient nach § IX SGB ein **Wunsch- und Wahlrecht**. Auch viele **ambulante Rehabilitationszentren** haben mit Kostenträgern einen Vertrag geschlossen. Ambulante Rehabilitationsleistungen werden aber auch von Facharztpraxen für physikalische und rehabilitative Medizin angeboten, die von den Kassenärztlichen Vereinigungen zugelassen sind.

Die Ausstattung der ambulanten Rehabilitationseinrichtungen soll den stationären Einrichtungen grundsätzlich vergleichbar sein. Mobilen Patienten muss in zumutbarer Zeit (d. h. in weniger als 45 min) die ambulante Therapie erreichbar sein. Vorteile von ambulanten Maßnahmen sind mehr Flexibilität, eine engere Anbindung an das private und berufliche Umfeld sowie geringere Kosten.

1.5.3 Vernetzung mit medizinischen Versorgungskonzepten

Durch die Schaffung gesetzlicher Grundlagen sollen Schnittstellenprobleme beim Übergang zwischen einzelnen Sektoren (Kuration, Rehabilitation, Prävention, Pflege) bzw. zwischen einzelnen Organisationsformen (stationär, teilstationär, ambulant) überwunden werden.

Die klassische Vernetzung ist die Rehabilitation nach akutmedizinischer Behandlung. Sie wird von der Deutschen Rentenversicherung als **Anschlussheilbehandlung (AHB)** bezeichnet, bei der gesetzlichen Krankenversicherung nennt man sie **Anschlussrehabilitation (AR)**. Die Rehabilitation schließt sich hier i. d. R. unmittelbar an den

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Aufenthalt im Akutkrankenhaus an, spätestens muss sie jedoch innerhalb von 14 Tagen beginnen.

Mit Einführung des Fallpauschalensystems (DRG) im akutstationären Bereich ist eine Verkürzung der Verweildauern und damit eine deutlich frühere Verlegung in die Rehabilitationseinrichtungen zu verzeichnen. Hierdurch werden nicht nur pflegerische und akutmedizinische Belange in die Rehabilitationskliniken verlagert, die Ziele sind durch die (i. d. R.) auf 3 Wochen limitierte Dauer der Rehabilitation auch schwerer zu erreichen.

In der Behandlung chronischer Krankheiten sind für gesetzlich Versicherte inzwischen **Disease-Management-Programme** (**DMP**, sog. „Chroniker-Programme") fest eingeführt worden. Durch strukturierte Abläufe in Diagnostik und Behandlung soll die Qualität der medizinischen Versorgung verbessert werden. Etablierte Programme gibt es für die Indikationen Diabetes mellitus, Brustkrebs, koronare Herzkrankheit und chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen. Die Rehabilitation ist generell Teil der Behandlung innerhalb der DMP. Ziele der DMP sind eine evidenzbasierte Therapie zu gewährleisten und Folgeerkrankungen zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Der Patient nimmt darüber hinaus an einem Terminerinnerungssystem und an Schulungen teil.

Im Rahmen der **integrierten Versorgung (IV)** können Kooperationsverträge zwischen Akutkrankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen geschlossen werden. Dadurch soll ein optimaler Austausch von Informationen und eine Verbesserung der Versorgung erzielt werden. Auch im ambulanten Bereich können **medizinische Versorgungszentren (MVZ)** an der Rehabilitation beteiligt sein.

Die **Nachsorge** stellt sicher, dass die durch die Rehabilitation erreichten Erfolge langfristig gesichert werden. Zu Nachsorgeleistungen gehören u. a. der Rehabilitationssport (z. B. Koronarsportgruppe) und das Funktionstraining bei Erkrankung des Haltungs- und Bewegungsapparates. Sie finden meist in ambulanten Einrichtungen oder von Selbsthilfegruppen organisiert statt. Die Deutsche Rentenversicherung bietet **intensivierte Nachsorgeprogramme** (IRENA) bei Erkrankungen des Haltungs- und Bewegungsapparates, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, neurologischen, psychischen und Stoffwechselerkrankungen an.

1.5.4 Prävention in der Rehabilitation

Die **Prävention** rückt zunehmend in das Interesse v. a. der Gesundheitspolitik und wird künftig erheblich an Bedeutung gewinnen (s. Prävention S. 730). Als erstes Glied in der Kette Prävention – Kuration – Rehabilitation – Pflege vermag sie den Eintritt einer Behinderung bzw. einer chronischen Krankheit nachhaltig zu verhindern.

Kostenträger der Prävention sind die gleichen wie für die Rehabilitation, wobei generell Maßnahmen zur Prävention Vorrang haben. Im Rahmen der Rehabilitation werden überwiegend Leistungen der **Sekundärprävention** (z. B. Schlaganfallprophylaxe bei vaskulären Erkrankungen) und v. a. **Tertiärprävention** (Vermeidung eines Rückfalls oder einer Chronifizierung einer bestehenden Krankheit, z. B. Vermeidung eines zweiten Herzinfarkts) erbracht.

1.5.5 Arbeitsbezogene Maßnahmen

Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA): Hierbei handelt es sich um spezielle Hilfeleistungen zur Erhaltung oder (Wieder-)Erlangung eines Arbeitsplatzes. Der Rehabilitationsarzt prüft bei Abschluss der medizinischen Rehabilitation, ob LTA erforderlich sind. Dies ist der Fall, wenn aufgrund der Erkrankung die zuletzt ausgeübte berufliche Tätigkeit nicht auf Dauer wieder ausgeübt werden kann, der Rehabilitand jedoch noch erwerbsfähig ist, also andere berufliche Tätigkeiten ausführen könnte.

LTA beinhalten u. a. Leistungen zur Beratung, Vermittlung und Schulungsmaßnahmen, aber auch Geldleistungen (Überbrückungsgeld) und technische Arbeitshilfen oder Hilfsmittel. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Arbeitgeber und Kostenträger ist erforderlich.

Stufenweise Wiedereingliederung: Sie erleichtert die Rückkehr an den Arbeitsplatz, wenn diese im Anschluss an eine Rehabilitation oder Arbeitsunfähigkeit nicht unmittelbar möglich ist. Hierbei wird die tägliche Arbeitszeit über einen Zeitraum von meist mehreren Wochen in Stufen gesteigert, z. B. zunächst 2 h täglich für 2 Wochen, dann 4 h, 6 h und schließlich die Wiederaufnahme der vollschichtigen Arbeit. Die Wiedereingliederungsmaßnahme muss zwischen Rehabilitand, Kostenträger und Arbeitgeber im Vorfeld abgestimmt werden und wird durch den Arzt überwacht.

Verzahnung von medizinischer und beruflicher Rehabilitation: Für eine optimale berufliche Ausrichtung wird die medizinische Rehabilitation mit der beruflichen zeitlich und örtlich verzahnt, wobei die medizinischen Leistungen i. d. R. zuerst erfolgen, um die körperlichen und psychosozialen Voraussetzungen für die berufliche Rehabilitation zu schaffen. Eine solche Verzahnung ist jedoch meistens an eine nahe gelegene beruflich ausgerichtete Einrichtung (z. B. ein Berufsförderungswerk) gebunden.

1.6 Psychologische Diagnostik und Interventionen in der Rehabilitation

1.6.1 Psychosoziale Krankheitsfolgen

Erkrankungen und Behinderungen können je nach Veranlagung des Einzelnen zu erheblichen psychosozialen Belastungen führen. Bei einer chronischen Erkrankung ist die Lebensqualität nicht selten durch die psychosozialen Beeinträchtigungen sogar stärker reduziert als durch die Erkrankung selbst. Aus diesem Grund steht in der Rehabilitation das **biopsychosoziale Konzept der ICF** (S. 744) im Vordergrund.

MERKE Neben der Behandlung der physisch fassbaren Krankheitsfolgen erfolgen in der medizinischen Rehabilitation auch Diagnostik und Behandlung psychischer Krankheitsfolgen und die Auseinandersetzung mit der sozialen Situation. Sie wirkt daher auf somatischer, psychischer und sozialer Ebene.

Ziel der **Rehabilitationspsychologie** ist es, eine Einstellung zur Erkrankung und den Krankheitsfolgen zu erarbeiten, die eine Teilhabe am beruflichen und privaten Umfeld ermöglicht. Da sie auf einen breiten somatischen Querschnitt trifft, sind in der Rehabilitationspsychologie Methoden und Interventionen der Neuropsychologie, der klinischen Psychologie, der Psychiatrie, der Psychosomatik, der Verhaltenstherapie, der Gesundheitspsychologie und der Arbeits- und Organisationspsychologie vertreten.

1.6.2 Psychologische Diagnostik

Jeder Arzt in der Rehabilitation ist gehalten, diejenigen Rehabilitanden zu identifizieren, bei denen zum einen eine **psychosoziale Belastung** besteht und die zum anderen **einer Behandlung zugänglich** sind. Hierzu muss er die psychischen bzw. psychosomatischen Symptome, das Krankheitsverhalten und die Bewältigungsstrategien erfassen und damit eine Einschätzung der Leistungs- und Funktionsfähigkeit in Alltag und Beruf vornehmen. Weitere Aspekte der psychologischen Diagnostik betreffen die Lebensqualität, die individuellen Risikofaktoren und die Rehabilitationsmotivation.

Methoden zur psychologischen Diagnostik in der Rehabilitation sind im Wesentlichen erprobte psychologische Testverfahren wie Beobachtung und Exploration, Interviews und psychologische Fragebögen, u. a.:
- Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)
- Fragebogen zu Indikatoren des Rehabilitationsstatus (IRES)
- Fragebogen zu Angst und Depressivität (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale).

1.6.3 Psychologische Interventionen

Psychotherapeutische Interventionen sind umso effektiver, je frühzeitiger sie einsetzen, um negativ wirkende Lebensgewohnheiten zu beeinflussen. Dabei verstehen sie sich als „Hilfe zur Selbsthilfe" – im Zentrum stehen die aktive Mitarbeit und Motivation des Patienten.

Patientenschulungen und Informationsveranstaltungen: Die Psychoedukation hat in der medizinischen Rehabilitation einen großen Stellenwert. Durch Informationen über die Erkrankung und deren Behandlung geben sie Anleitung zum Umgang mit krankheitsbedingten Problemen. Darüber hinaus soll die Motivation zur Verhaltensänderung gefördert werden. Patientenschulungen umfassen u. a. Strategien zur Stressbewältigung mit Entspannungsverfahren, zur gesunden Ernährung und Gewichtsreduktion, zur Raucherentwöhnung, zu gesundem Schlafen und zu sozialen Problemlösungen. Es gibt aber auch **krankheitsspezifische Schulungsprogramme**, so z. B. für Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, rheumatische und kardiologische Erkrankungen.

Psychologische Beratung: Sie erfolgt sowohl mit einzelnen Rehabilitanden als auch in Gruppen (z. B. zusammen mit Angehörigen). Sie basiert überwiegend auf dem kognitiv-verhaltenstherapeutischen Konzept und unterstützt bei der Bewältigung von krankheitsbedingten Problemen in Familie und Beruf. Auch in der Krisenintervention, z. B. im Laufe der Behandlung, werden psychologische Beratungen angeboten.

Psychotherapie: Sie ist bei psychischen Störungen indiziert. Da die Dauer der Rehabilitation jedoch begrenzt ist, kann ein langfristiges Konzept der Psychotherapie in der Rehabilitation selber nicht erfolgen. Ziel ist daher vor allem die Förderung der Motivation für eine weiterführende ambulante Psychotherapie und Hilfestellung bei der Auswahl weiterbehandelnder Therapeuten.

Die **Psychoonkologie** spielt eine besondere Rolle in der Rehabilitation. Neben den oft erheblichen körperlichen Belastungen durch die Krebsbehandlung selbst (z. B. Operation, Chemotherapie) sind bei Krebspatienten Angst, Depression und Anpassungsstörungen häufig vorhanden. Gerade für diese Patienten kommt dem psychosozialen Angebot in der Rehabilitation eine herausragende Bedeutung zu.

Details zu den Methoden und ihrer Anwendung s. Psychiatrie S. B989.

1.7 Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Wirksamkeit

1.7.1 Gesetzliche Grundlagen

Nach **§ 20 SGB IX Qualitätssicherung** sind alle Träger der Rehabilitation zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der Rehabilitationsleistungen, zur barrierefreien Leistungserbringung sowie zur Durchführung von Qualitätsanalysen als Grundlage für ein effektives Qualitätsmangement verpflichtet.

Alle stationären Rehabilitationseinrichtungen müssen bis zum Jahre 2012 ein entsprechendes **Zertifizierungsverfahren** durchlaufen haben. Die kontinuierliche Rezertifizierung ist im Turnus von 3 Jahren nachzuweisen.

1.7.2 Maßnahmen der Leistungsträger und -erbringer

Leistungsträger:

Der seinerzeitige Verband Deutscher Rentenversicherungsträger hat im Jahre 1991 mit dem Bericht der „Reha-Kommission" die entscheidenden Weichen zum Aufbau einer strukturierten **Qualitätssicherung** gelegt. Gleichzeitig wurde durch Initiativen der verschiedenen Träger der Rehabilitation und des Gesetzgebers die **wissenschaftliche Rehabilitationsforschung** durch die Einrichtung mehrerer universitärer, rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbünde gefördert.

Die Spitzenverbände der Rehabilitationsträger vereinbaren im Rahmen der **Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation** einheitliche **Empfehlungen** zu Strukturqualität, Zertifizierung und einrichtungsinternem Qualitäts-

management. Die Rehabilitationsträger nehmen ihre Aufgaben selbstständig und eigenverantwortlich wahr.

Dies sei am Beispiel der **gesetzlichen Rentenversicherung** beschrieben, die das umfassendste Programm zur Qualitätssicherung in der Rehabilitation implementiert hat, insbesondere in den Sparten
- der allgemeinen Rehabilitation
- der Rehabilitation für Kinder und Jugendliche
- der Rehabilitation bei Abhängigkeitserkrankungen
- der beruflichen Rehabilitation.

Verschiedene Aspekte der Qualitätssicherung werden in der Routine erhoben und bewertet, die Berichterstattung für die Leistungsträger wie auch für die durchführenden Rehabilitationseinrichtungen ist kontinuierlich. In die Qualitätssicherungsverfahren einbezogen sind sowohl die betroffenen Patienten als auch die Leistungserbringer.

Die Qualitätssicherung der **gesetzlichen Krankenversicherung** erfolgt durch ähnliche Erhebungen zur Strukturqualität, Prozessqualität und Ergebnisqualität bzw. zur Patientenzufriedenheit nach dem bundeseinheitlichen „QS-Reha-Verfahren".

Behandlungsqualität und Therapiestandards: Sie wird überprüft
- durch Beurteilung zufällig ausgewählter Entlassberichte aus der Rehabilitation (Peer Review)
- durch Klassifikation erfolgter therapeutischer Leistungen
- anhand von Therapiestandards der Rehabilitation, die evidenzbasiert erhoben wurden (S. 752).

Patientenorientierung: Sie wird beurteilt durch Abfragen
- der Zufriedenheit der Rehabilitanden und
- der Beurteilung des subjektiven Behandlungsergebnisses.

Struktur und Organisation der Rehabilitationseinrichtungen: Sie werden ermittelt durch Erhebung der **Strukturqualität** (z. B. Personal, technische und räumliche Ausstattung, Rehabilitationskonzepte, Qualitätsmanagement). Alle ambulanten und stationären Rehabilitationseinrichtungen werden regelmäßig durch **Visitationen** von Ärzten der sozialmedizinischen Dienste und Fachleuten der Administration überprüft.

Rehabilitandenstruktur: Sie wird ebenfalls im Rahmen systematischer Reviews überprüft (Erhebung von Daten zur Sozialstruktur, Epidemiologie, Arbeitswelt u. a.).

Leistungserbringer: Ambulante Rehabilitationszentren und stationäre Rehabilitationskliniken müssen durch **internes Qualitätsmanagement** (z. B. durch Qualitätszirkel, Managementplan) sicherstellen, dass die Qualität der Versorgung gewährleistet und kontinuierlich verbessert wird.

1.7.3 Evidenzbasierung in der medizinischen Rehabilitation

Evidenzbasierte Leitlinienprogramme: Sie wurden zu diversen Krankheitsbildern entwickelt und werden seither kontinuierlich erweitert. Durch die „Reha-Therapiestandards" der Rentenversicherung bzw. der „Reha-Leitlinien" der Krankenversicherung erfolgt die Leistungserbringung auf einheitlichem und überprüfbarem Standard. Solche Leitlinien existieren z. B. für
- Erkrankungen des Bewegungsapparates
- Lungenerkrankungen
- onkologische Erkrankungen
- kardiologische Erkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen
- Abhängigkeitserkrankungen
- Erkrankungen des Kinder- und Jugendalters.

Assessmentverfahren: Die Verfahren zur standardisierten Erhebung und Beurteilung, z. B. von persönlichen, medizinischen oder beruflichen Voraussetzungen, werden insbesondere im Bereich des Übergangs von medizinischer zu beruflicher Rehabilitation sowie in der beruflichen Rehabilitation eingesetzt.

2 Physikalische Medizin

2.1 Begriffe der physikalischen Medizin

DEFINITION Die **physikalische Medizin** umfasst das Erkennen von körperlichen Beeinträchtigungen, Struktur- und Funktionsstörungen und ihre Behandlung mit konservativen, physikalischen, manuellen und naturheilkundlichen Methoden. Dabei werden physiologische Reaktionen auf äußerlich gesetzte Reize therapeutisch genutzt.

Die physikalische Medizin versteht sich als Teil der naturwissenschaftlich geprägten Heilkunde, ihre Wirkungsfelder sind breit: Sie kommt sowohl kurativ bei akuten als auch chronischen Erkrankungen zum Einsatz, präventiv zur Vorbeugung einer Erkrankung (Primärprävention) und in der Früherkennung (Sekundärprävention). Sie hat einen hohen Stellenwert in der Rehabilitation und umfasst ein breites Spektrum verschiedener therapeutischer Möglichkeiten:
- Bewegungstherapie und Ergotherapie
- Mechanotherapie
- Thermo-/Hydrotherapie
- Elektrotherapie
- Lichttherapie
- Balneotherapie
- Aerosoltherapie/Klimatherapie.

2.2 Wirkprinzipien

Reiz-Reaktions-Prinzip: Das übergeordnete Wirkprinzip physikalischer Maßnahmen ist das Reiz-Reaktions-Prinzip: Durch Einwirkung äußerer Reize werden **physiologische Reaktionen** ausgelöst. Die Steuerung erfolgt über physiologische, autonome Regelkreise des inneren und äußeren Milieus des Organismus. Der Körper antwortet kurzfristig mit einer Gegenregulation, die dem eigenen Schutz dient. Die langfristige Folge wiederholter Reize ist die **Adaptation**, um eine höhere Toleranz der einwirkenden Reize zu bewirken.

Reize, die eine Adaptation bewirken, bezeichnet man als **Adaptogene** (Stressoren). Die dadurch bewirkten Anpassungsvorgänge bezeichnet man als **Adaptate**. Diese können z. B. die verbesserte Innervation der Muskulatur oder die Hypertrophie des Muskels als langfristige Antwort auf eine Trainingstherapie sein. Auch eine Überdosierung adaptogener Reize ist möglich und führt zu unerwünschten Wirkungen, so z. B. die fein-strukturelle Schädigung der Muskulatur („Muskelkater") durch Überbeanspruchung der Trainingstherapie.

Therapieformen: Sie werden grob unterschieden in Reaktions-, Regulations- und Adaptationstherapie. Bei der **Reaktionstherapie** werden durch physikalisch-therapeutische Reize verschiedene Rezeptoren erreicht, z. B. Thermo-, Druck- oder Photorezeptoren. Diese Erregungen werden über die Nerven fortgeleitet und bewirken im Organismus eine physiologische Reaktion (lokal oder systemisch). Angewendet wird die Reaktionstherapie z. B. bei Massagen und Hydrotherapie.

Die **Regulationstherapie** nutzt das Vorhandensein von nerval-reflektorischen oder hormonellen Regelkreisen. Wiederholte Reize führen zu einer immer besseren Gegenregulation. Die vegetative Innervation benutzt dabei unterschiedliche Reflexbögen (kutiviszerale, viszerokutane, viszeromotorische und viszeroviszerale Reflexe). Angewendet wird die Regulationstherapie z. B. bei der Physiotherapie und Ergotherapie.

Die **Adaptationstherapie** benutzt mittel- und langfristig die physiologische Adaptation.

Entlastung und **Schonung** ist teilweise bei akuten Erkrankungen angezeigt (z. B. Bettruhe bei akuten Verletzungen), sie führt jedoch immer zu einer negativen Anpassung (Deadaptation) und somit zu einem gewissen Funktionsverlust. Sie sollten daher möglichst kurz oder nur vorübergehend erfolgen.

2.3 Diagnostik in der physikalischen Medizin

Die Diagnostik in der physikalischen Medizin ist für das Erkennen einer bestehenden Funktionsstörung und für eine zielgerichtete Auswahl geeigneter Therapiemaßnahmen unerlässlich. Ausgehend von einer zu Grunde liegenden Krankheit (Diagnose) werden Art und Ausmaß der Beeinträchtigung ermittelt (Anamnese, Topodiagnostik, Funktionsdiagnostik) und schließlich Therapiemittel identifiziert, um das entsprechende Rehabilitationsziel zu erreichen.

Anamnese: Sie erfolgt zunächst aus der Schilderung des Rehabilitanden und ist die Grundlage für eine weitere gezielte Nachbefragung und Untersuchung. Durch Nachfragen werden detaillierte Informationen zu Schmerzen, Funktionsstörungen, Lokalisation, Krankheitsverlauf, möglichen Auslösern und Erfahrungen mit bereits erhaltenen Therapiemitteln erhoben.

Klinische Untersuchung: Sie umfasst alle Techniken der orthopädischen und internistischen Untersuchung sowie grob-orientierende Diagnostiken der neurologischen Untersuchung. Dies schließt auch die Verwendung apparativer diagnostischer Methoden mit ein.

Topodiagnostik: Diese lokalisiert den Ort der Gesundheitsstörung. Sie untersucht die pathomorphologischen Veränderungen und das Ausmaß der organischen Beeinträchtigung und bedient sich hierzu den Methoden der funktionellen und morphologischen Untersuchungstechniken.

Leistungs- und funktionsdiagnostische Verfahren: Sie sind in der Rehabilitation von großer Bedeutung. Sie erfassen die betroffenen Organe bzw. Organsysteme sowie den Gesamtorganismus:

- **kardiologische Funktionsdiagnostik:** EKG, Belastungs-EKG, Echokardiografie, Ergometrie, Langzeitblutdruckmessung
- **kardiopulmonale Funktionsdiagnostik** und Analyse der Ausdauerleistungsfähigkeit: Spirometrie, Spiroergometrie mit Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme, Serumlaktat, Atemgase, Atemvolumen, Herzfrequenz, Blutdruck
- **Analyse von Beweglichkeit und Bewegung:** Beweglichkeitsmessung nach Winkelmaß, Bewegungs-/Ganganalyse (goniometrische, optoelektrische, topometrische Systeme), Podografie.
- **Analyse der Muskelkraft und -funktion:** isometrische und isokinetische Muskelfunktionsmessung, Muskelkraft und -dehnfähigkeit, Myotonometrie
- **Schmerzanalyse** (Algometrie): Erhebung der Schmerzintensität (visuelle Analogskala, visuelle Ratingskala, spezifische Fragebögen, z. B. Chronifizierungsscore nach Gerbershagen) und der Schmerzempfindlichkeit (mechanische, thermische und elektrische Schmerzschwellenmessung).

Therapieplanung: Sie ergibt sich aus der durchgeführten Diagnostik und ist ärztliche Aufgabe, um ein Gesamtkonzept und eine zielgerichtete Verordnung von aufeinander abgestimmten, an Schäden und Funktionsstörungen orientierten physikalischen Therapiemaßnahmen zu erstellen.

2.4 Methoden und Therapiemittel in der physikalischen Medizin

2.4.1 Physiotherapie

DEFINITION Die **Physiotherapie** (Krankengymnastik) umfasst übergreifend die äußerliche Anwendung von Heilmitteln mit aktiven und passiven Formen der Bewegungstherapie zur Prävention, Behandlung und Rehabilitation von Krankheiten und krankheitsbedingten Funktionsstörungen sowie zur allgemeinen Gesundheits- und Leistungsförderung.
Die **physikalische Therapie** ist lediglich ein Teilgebiet der Physiotherapie und fasst alle medizinische Behandlungsformen zusammen, die auf physikalischen Methoden beruhen.

Wirkmechanismen: Die Behandlungsformen der Physiotherapie bewirken sowohl **direkte** als auch **indirekte Reaktionen**. Grundlage ist die zentrale und periphere **Steuerung über das Nervensystem am Bewegungsapparat**, wodurch willkürliche und unwillkürliche Mechanismen ablaufen. Die Reizung von Propriozeptoren von Gelenkstrukturen, Muskeln und Sehnen kann zu einer Aktivierung (Fazilitation) oder Hemmung (Inhibition) der Muskelspannung führen. Das wiederholte Üben fördert auf der einen Seite den Aufbau von Muskelkraft und der Funktionsfähigkeit des Bewegungs- und Halteapparates, auf der anderen Seite wird die Koordination verbessert.

Techniken: Es gibt eine Vielzahl verschiedener Techniken, die in unterschiedlicher Art und Intensität an physischen, psychischen und sozialen Ansatzpunkten angreifen:
- **aktive Bewegungstherapie:** Sie erfordert die aktive Mitarbeit des Rehabilitanden. Die aktive Bewegung gegen Widerstand bewirkt eine Kräftigung der Muskulatur und eine Mobilisation der Gelenke. Weitere wichtige Elemente sind das isometrische Muskeltraining, die Stabilisation und die Muskelentspannung.
- **passive Maßnahmen:** Sie erfolgen durch den Therapeuten, der Rehabilitand bleibt passiv. Die wichtigsten Techniken sind die passive Mobilisation von Gelenken, Dehnungen und Lagerungstechniken zur Vorbeugung von Kontrakturen, Behandlungen durch Zug in der Achse der Wirbelsäule oder der Gelenke (Extension) bzw. an einem der Gelenkpartner (Traktion).
- **neurophysiologische Therapiekonzepte:** Diese basieren auf Theorien der frühkindlichen Entwicklung von Bewegungsabläufen, die nach einer akuten Erkrankung wieder erlernt werden müssen, z. B. propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF), Konzept nach Bobath oder nach Vojta.
- **Übungen spezieller Aktivitäten:** Übungen von Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), z. B. Geh- oder Transferübungen vom Rollstuhl auf die Toilette
- **Atemtherapie:** Trainieren spezieller Atemtechniken mit und ohne Hilfsmittel zur Verbesserung der pulmonalen Leistungsfähigkeit
- **Entspannungstechniken:** zur allgemeinen Entspannung oder zur Muskelrelaxation
- **mechanische Stimulationstechniken:** Behandelt werden lokale Druckpunkte über schmerzhaft verhärteter Muskulatur (Triggerpunkte) oder es werden Querfriktionen (Dehnungen) von Sehnenansätzen ausgeübt. Weitere Techniken sind die reflektorische Bewegungsanregung (Fazilitation) und Atmungsanregung durch Vibrationen und Klopfungen.

Krankengymnastische Konzepte: Es gibt darüber hinaus eine Vielzahl spezifischer Konzepte und Spezialtechniken, von denen einige wichtige hier aufgeführt sind:
- **Maitland-Konzept:** Form der manuellen Therapie, bei der durch passive Bewegungen Funktionsstörungen an den Gelenken und der Wirbelsäule behandelt werden. Angewendet bei funktionellen Bewegungsstörungen unterschiedlicher Genese.
- **McKenzie-Konzept:** mobilisierende Behandlungstechnik der Wirbelsäule, bei der Eigenübungen der Patienten durch manuelle Techniken unterstützt werden. Eingesetzt z. B. bei Lumbalgie, Bandscheibenvorfall und Wurzelkompressionssyndrom.
- **Brügger-Therapie:** Form der Haltungskorrektur, wodurch Erkrankungen des Bewegungsapparates erreicht werden, die durch eine fehlerhafte Funktion der Muskulatur verursacht und wesentlich auf Fehlhaltungen zurückzuführen sind. Angewendet bei Fehlbelastung von Wirbelsäule und Gelenken durch eine fehlerhafte Körperhaltung.
- **Funktionelle Bewegungslehre (FBL)** nach Klein-Vogelbach: Nach strukturierter Diagnostik durch Beobachtung der Haltung und des Bewegungsverhaltens werden spezielle Behandlungstechniken und therapeutische Übungen in einer Kombination aus Mobilisation, Entlastung, Haltungstraining und Massage angewendet. Eingesetzt bei funktionellen Bewegungsstörungen unterschiedlicher Genese.
- **Propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF):** Gegen Widerstand ausgeführte (propriozeptiv), dreidimensionale Bewegungsmuster werden zentral als Teil eines Gesamtbewegungsmusters erkannt, wodurch aktivierende Impulse an die Muskeln der Peripherie und somit auch an die betroffenen funktionsgestörten Körperabschnitte (neuromuskulär) geschickt werden. Eingesetzt bei Bewegungsstörungen unterschiedlicher Genese.
- **Vojta-Konzept:** Ausgehend von Beobachtungen von Bewegungsabläufen der motorischen Entwicklung des Menschen im ersten Lebensjahr (Entwicklungskinesiologie) entwickeltes neurophysiologisches Behandlungskonzept zur Behandlung bestimmter Haltungs- und Bewegungsmuster. Angewendet bei angeborenen und erworbenen Bewegungsstörungen unterschiedlicher Genese.
- **Bobath-Konzept:** Bahnung physiologischer und Hemmung unphysiologischer Bewegungsmuster zur Erreichung eines normalen Muskeltonus. Eingesetzt vor allem bei Erkrankungen des Zentralnervensystems.

- **Stemmübungen nach Brunkow:** Bewegungstherapie mit isometrischen Muskelanspannungen, um Dysbalancen der Muskulatur und der Haltung auszugleichen. Angewendet bei funktionellen Bewegungsstörungen unterschiedlicher Genese.
- **Progressive Muskelentspannung nach Jacobsen:** Senkung der Muskelspannung durch wechselndes Anspannen und Entspannen bestimmter Muskelgruppen mit zugleich psychischer Entspannung. Eingesetzt bei funktionellen Beschwerden, Stress, Schlafstörungen, Überlastungssyndrom.

Indikationen: Erkrankungen und Verletzungen des Bewegungs- und Halteapparates, Haltungsschäden, Mobilisierung und Muskelkräftigung nach Operationen, Lungen- und Bronchialerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, arterielle und venöse Durchblutungsstörungen, neurologische Erkrankungen (v. a. spastische und schlaffe Lähmungen sowie extrapyramidale Störungen), rheumatische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, geriatrische Indikationen, Geburtsvorbereitung und Rückbildungsphase, funktionelle und psychovegetative Syndrome.

Kontraindikationen: Es existieren nur sehr wenige Situationen, in denen die Physiotherapie absolut kontraindiziert ist.

> **MERKE** Selbst beim bettlägerigen oder schwerstverletzten Patienten sind tägliche passive Bewegungsübungen indiziert, um Kontrakturen der Gelenke bzw. Thrombosen/Embolien vorzubeugen.

Aktive, belastende Bewegungsübungen und Bewegungsbad sind bei kardialen Erkrankungen nicht angezeigt. Weitere Kontraindikationen sind schwere konsumierende Erkrankungen, floride Infektionskrankheiten, Gerinnungsstörungen (Blutungsgefahr), Durchblutungsstörungen und die akute Phlebothrombose.

2.4.2 Ergotherapie

> **DEFINITION** Die **Ergotherapie** ist eine eigenständige Methode zur Behandlung motorischer, sensorischer, psychischer und kognitiver Funktionsbeeinträchtigungen. Mit spielerischen, handwerklichen und gestalterischen Techniken sowie Übungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) werden beeinträchtigte Fähigkeiten verbessert und bestenfalls wiederhergestellt.

Das Ziel ist die Wiedererlangung einer größtmöglichen Selbstständigkeit und Handlungsfreiheit im Alltag. Zur Ergotherapie zählt man auch die Instruktion im Gelenkschutz und die Anfertigung von Orthesen.

Wirkmechanismen: Die Wirkung zielt auf Reaktionen unterschiedlicher struktureller Systeme ab. Das **Training von im Alltag gebrauchten Bewegungsmustern** erzielt eine Verbesserung der Koordination und Motorik, Kraft und Beweglichkeit. Bewegungsmuster sollen so weit verinnerlicht werden, dass eine Selbstständigkeit bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) erreicht wird. Hierzu zählen auch Techniken auf psychosozialer Ebene. Eine Besonderheit stellt die berufsbezogene Rehabilitation dar, bei der Tätigkeiten und Bewegungsabläufe am Arbeitsplatz durch Ergotherapeuten gezielt trainiert werden.

Techniken: Die wichtigsten Behandlungstechniken sind:
- **Funktionstraining:** Ausgewählte handwerkliche Techniken und Übungen aus dem lebenspraktischen, beruflichen und Freizeitbereich zielen auf die Verbesserung oder Wiedererreichung der beeinträchtigten Fähigkeiten ab.
- **Selbsthilfetraining:** Training von essenziell selbst zu verrichtenden Tätigkeiten (z. B. Körperhygiene, Essen).
- **Versorgung mit Hilfsmitteln:** Die Versorgung mit Hilfsmitteln dient prinzipiell der Vorbeugung und Behandlung von Fehlstellungen. Individuell hergestellte oder angepasste Hilfsmittel (z. B. Greifmittel, Anziehhilfen) unterstützen die Selbstständigkeit bei den Aufgaben des Alltags.
- **Gelenkschutz:** Versorgung mit Prothesen, Schienen, Hilfsmitteln, Beratung und Training.
- **Medikomechanik:** Funktionelle Behandlung mit mechanischen Therapiegeräten und Hilfsmitteln (z. B. medizinisches Gerätetraining, Orthesen, Rollstuhltraining)
- **Ablenkende Übungsbehandlung:** Kreativ-gestalterische und kommunikative Therapiemittel bewirken eine psychische Ablenkung und soziale Integration.
- **Anpassungen** an häusliche und berufliche Umgebung/ Arbeitstherapie: Spezifische Anforderungen zu Hause oder am Arbeitsplatz werden trainiert, um die Belastbarkeit zu erhöhen bzw. um Maßnahmen zur Kompensation von Funktionsstörungen zu erlernen.

Indikationen: Indikationen für Ergotherapie sind entzündliche, rheumatische und degenerative Erkrankungen sowie Unfallfolgen an Gelenken und der Wirbelsäule, Muskeldystrophie, periphere Nervenläsionen und Polyneuropathie, zentralnervöse Erkrankungen (z. B. Schlaganfallfolgen, Hirnleistungsstörungen oder Morbus Parkinson), psychische und psychosomatische Erkrankungen, Entwicklungsstörungen und frühkindliche Hirnschädigungen.

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen entsprechen im Wesentlichen denen der Physiotherapie, wobei die ergotherapeutischen Techniken insgesamt weniger belastend für den Organismus sind.

2.4.3 Medizinische Trainingstherapie (MTT)

> **DEFINITION** Die **medizinische Trainingstherapie (MTT)** ist eine Bewegungstherapie zur Behandlung und Prävention von Krankheiten und krankheitsbedingten Funktionsstörungen auf der Basis der wissenschaftlichen Bewegungs- und Trainingslehre. Sie ist charakterisiert durch den Einsatz eines körperlichen Trainings und erfolgt i. d. R. an Trainingsgeräten.

Der früher synonym gebrauchte Begriff „Sporttherapie" sollte nicht mehr verwendet werden, da Sport nicht zwangsläufig mit körperlichem Training einhergehen muss (z. B. Paragliding).

Wirkmechanismen: Das Potenzial der Muskelkraft, Ausdauer, Schnelligkeit, Beweglichkeit und Koordination wird durch variierendes Kraft- und Ausdauertraining (isometrisch, isotonisch, isokinetisch) verbessert.

Techniken: Nach eingehender Voruntersuchung und Definition der Funktionsstörungen erfolgt die Ausarbeitung eines Trainingsplans mit progressiver Intensität. Unbedingt erforderlich sind die Anleitung, Aufsicht und Kontrolle durch einen behandelnden Therapeuten, wobei besondere Zusatzqualifikationen gefordert sind. Um die gewünschte Adaptation zu erreichen, ist mindestens eine mehrwöchige Trainingstherapie erforderlich.

Indikationen: Das Spektrum der Indikationen ist sehr breit und entspricht im Wesentlichen jenem der Physiotherapie.

Kontraindikationen: Da bereits ein Mindestmaß an kardiopulmonaler Belastbarkeit (mind. 100 Watt) und Selbstständigkeit vorhanden sein muss, sind unmittelbar postoperative Zustände meist ungeeignet. Absolute Kontraindikationen sind schwere Koronarerkrankungen und starke therapieresistente Schmerzsyndrome. Weitere Einschränkungen gibt es bei Muskelerkrankungen (z. B. Muskeldystrophie) und Paresen.

2.4.4 Manuelle Therapie

DEFINITION Die **manuelle Therapie** benutzt manuelle diagnostische und therapeutische Techniken an der Wirbelsäule und an den Gelenken der Extremitäten zur Behandlung reversibler Funktionsstörungen (Blockierungen) am Haltungs- und Bewegungsapparat.
Unter einer Blockierung versteht man die reversible artikuläre und segmentale Dysfunktion, klinisch besteht hier ein gestörtes Gelenkspiel.

Wirkmechanismen: Die manuelle Therapie geht von einer Funktionseinheit von Muskulatur und Gelenk aus. Im Zentrum steht die Beseitigung reversibler Funktionsstörungen (Blockierungen) der Gelenke, die infolge reflektorischer Vorgänge, Fehlbelastungen, struktureller Erkrankungen (z. B. Entzündung, Degeneration) oder nach Verletzungen bestehen. Durch manuelle Gelenkbewegungen werden Schmerzafferenzen beeinflusst und hierdurch reflektorische Blockierungen beseitigt.

Techniken: Die Wiederherstellung einer reversibel gestörten Gelenkfunktion erfolgt entweder durch Manipulation oder Mobilisation. Die **Mobilisation** arbeitet mit wiederholten Gleitbewegungen bzw. mit Traktion bei geringer Geschwindigkeit und zunehmender Amplitude. Die **Manipulation** dagegen arbeitet mit ruckartigen, raschen Impulsen kleiner Amplitude in die freie Bewegungsrichtung zum Lösen der Blockierungen. Diese darf in Deutschland nur von speziell ausgebildeten Ärzten durchgeführt werden.

Indikationen: Die einzige Indikation ist die reversible Blockierung eines Gelenks.

Kontraindikationen: Die manuelle Therapie darf bei entzündlichen Prozessen, bei Verletzung anatomischer Strukturen, fortgeschrittenen degenerativen Veränderungen (des betroffenen Gelenks), bei schwerer Osteoporose, Anomalien der A. vertebralis und psychischen Störungen nicht angewendet werden.

2.4.5 Massagetherapie

DEFINITION **Massage** ist eine befundorientierte, manuelle Behandlungstechnik, die über dosierte Druck-, Zug- und andere mechanische Reize auf Haut, Subkutis und Muskulatur wirkt.

Wirkmechanismen: Die Wirkung tritt zum einen **lokal** auf: Mechanisch werden Verklebungen in verschiedenen Schichten der Haut gelöst. Durch den mechanischen Reiz und durch humorale und neurovasale Mechanismen kommt es auf der arteriellen Seite zur Vasodilatation, auf der venösen Seite durch Aktivierung der Muskelpumpe zu einem vermehrten Abstrom. Die Steigerung der Permeabilität bewirkt eine gesteigerte Resorption von Ödemen. An der Muskulatur führt die Massage zu einer reflektorischen Tonusregulierung sowie zu biochemischen Effekten durch lokale Freisetzung von Gewebshormonen und Zytokinen. Durch neuronale Wirkung wird die Aktivität von Muskelspindeln und Mechanorezeptoren beeinflusst.

Als **Fernwirkung** treten immunologische und endokrine Wirkungen auf, und eine psychische Wirkung entsteht durch Effekte der Entspannung und der zuwendungsorientierten Behandlung. Es kommt zu einer verbesserten Blutzirkulation und Steigerung der myokardialen Leistung.

Techniken: Grundsätzlich werden Techniken mit einer überwiegend **direkten Wirkung** von **reflextherapeutischen Massagetechniken** unterschieden. Es gibt eine Reihe verschiedener Methoden, einige wichtige sind:

- **klassische Massage:** Folgende Techniken gehören dazu: Streichungen (von peripher nach zentral in Muskelverlauf), Knetungen (schräg oder quer zum Muskelverlauf), Reibungen (kleinflächige Bewegungen mit der Fingerkuppe), Klopfungen (quer zum Muskelverlauf ansetzende Klopfbewegungen mit der Hand), Rollungen (gegengleiche Rollbewegungen von meist größeren Muskelgruppen – z. B. Oberschenkel – um den Oberschenkelknochen) und Vibrationen (vibrierende Bewegungen mit der Hand). Nicht zu den Massagetechniken gehören Ziehungen. Es überwiegt der detonisierende Effekt auf die Muskulatur. Indiziert bei Muskelverhärtungen, Atrophien, Paresen und Periarthropathien.

- **Bindegewebsmassage:** Zugreize am subkutanen Bindegewebe bewirken über den kutiviszeralen Reflexbogen eine nervös-reflektorische Reaktion der dazugehörigen Organe, des Bewegungsapparats und der Haut, wobei die reflektorische Wirkung ausgenutzt wird. Angewendet bei funktionellen Erkrankungen der glatten Muskulatur (z. B. funktionelle Organbeschwerden, vaskulärer Kopfschmerz).
- **manuelle Lymphdrainage:** Diese mit leichtem Druck ausgeübte Massagetechnik bewirkt einen Abstrom von Gewebeödemen über das Lymphgefäßsystem. Angewendet bei Lymphödemen, Ödemen bei progressiver Systemsklerose und CRPS Stadium II. In der „komplexen physikalischen Entstauungstherapie" (KPE) wird sie mit Hochlagerung der betroffenen Extremität, Kompressionsverfahren und speziellen Bewegungsübungen kombiniert.
- **Periost-Massage:** Als eine Form der Reflexzonenmassage wirkt die manuelle Behandlung des Periosts reflektorisch schmerzlindernd, v. a. an Beckenorganen. Es wird die reflektorische Wirkung ausgenutzt. Angewendet u. a. bei chronischen Schmerzsyndromen sowie Blasen- und Verdauungsstörungen.
- **Reflexzonenmassage:** Behandelt werden Hautfelder (meist an Händen und Füßen), die bestimmten Organen oder Muskeln zugeordnet werden und die über Wechselwirkungen Effekte an den Zielorganen bewirken sollen. Die Zuordnung der Felder zu den jeweiligen Organen ist wissenschaftlich jedoch nicht belegt.

Indikationen: Sie sind bei den einzelnen Massagetechniken bereits aufgeführt.

Kontraindikationen:

MERKE Bei Fieber, Infektionskrankheit und dekompensierter Herz-Kreislauf-Erkrankung (dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinfarkt) sind Massagen absolut kontraindiziert!

Weitere Kontraindikationen sind Thrombose und Thrombophlebitis, Blutungen und Blutungsneigung, AVK Stadium III und IV, frische Verletzungen, Hauterkrankungen (Dermatosen), CRPS Stadium I und schwere konsumierende Erkrankungen.

2.4.6 Elektrotherapie

DEFINITION Medizinische Anwendung von nieder- (bis 1000 Hz), mittel- (1–100 kHz) und hochfrequenten (über 100 kHz) Strömen über die Haut. Man unterscheidet Gleichstrom (galvanisch) und Wechselstrom. Der Strom wird entweder über Elektroden auf der Haut oder in einem Wasserbad appliziert.

Wirkmechanismen: Elektrische Reize können direkt am Membranpotenzial der Zellen angreifen und somit eine Erregung der Rezeptoren und Nerven bewirken. Durch Reizung von Nozizeptoren bzw. Hemmung der Schmerzzuleitung kann eine Schmerzdämpfung erzielt werden; durch Auslösen von Aktionspotentialen an einem Nerv oder einer motorischen Endplatte werden Nerven bzw. Muskeln aktiviert. Zudem wird Wärme durch die Schwingung im Wechselstromfeld in wasserhaltigem Gewebe erzeugt. Niedrige Frequenzen wirken durchblutungsfördernd und schmerzlindernd und können den Stoffwechsel im Gewebe und die Nervenleitfähigkeit anregen. Hohe Frequenzen dagegen bewirken ausschließlich die Erzeugung von Wärme.

Techniken:

- **Gleichstromtherapie (Galvanisation):** Eine Form der niederfrequenten Elektrotherapie. Der Strom hat eine konstante Spannung, Stärke und Richtung und wird vorwiegend in Bädern benutzt. Die Wirkung ist Schmerzlinderung, Sedierung und Erregungshemmung. Verbreitet sind das hydrogalvanische Vollbad (Stangerbad), das 2- oder 4-Zellen-Bad für Arme bzw. Unterschenkel und die Iontophorese.
  Iontophorese: Bei der Anwendung der Gleichstromtherapie werden zusätzlich Medikamente (z. B. Antiphlogistika, Lokalanästhetika) appliziert und mit dem Strom über die Haut in das Gewebe eingebracht. Je nach verwendeten Medikamenten kann sich eine hyperämische, analgetische oder antiphlogistische Wirkung entfalten. Anwendung z. B. bei Arthrosen, Lumbago, Myalgien oder Epikondylopathien.
  Niederfrequente Reizstromtherapie: verschiedene Stromformen zur Schmerzlinderung, Durchblutungssteigerung und Muskelstimulation:
  - diadynamische Ströme: häufigste Form der Reizstromtherapie, bei der gleichgerichtete Wechselströme angewendet werden und zusätzlich ein galvanischer Gleichstrom unterlegt ist. Die Abgabe erfolgt in Impulsen und bestimmten Zeitabständen. Je nach Stromform wirken sie motorisch oder sensibel stimulierend, analgetisch oder detonisierend.
  - transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS): Kleine tragbare Geräte geben niederfrequente Rechteckimpulse (Wechselstrom) ab, die über Elektroden auf die Haut übertragen werden. Sie wirken überwiegend analgetisch.
  - Reizstromtherapie nach Träbert: pulsierender Gleichstrom in einer empirisch gefundenen Folge (rechteckförmiger Strom von 2 ms Dauer und 5 ms Pause, Frequenz 143 Hz). Der sog. „Träbert-Strom" kann zur Muskelstimulation und Analgesie eingesetzt werden.
- **Mittelfrequenztherapie:** Durch die höhere Impulsfrequenz wirken diese Ströme vor allem auf die Muskulatur ein. Durch aufeinanderfolgende Reihenimpulse entstehen Muskelkontraktionen ähnlich willkürlichen Muskelzuckungen. Damit lassen sich reflektorisch bedingte Muskelverspannungen und partiell degenerierte Muskulatur therapeutisch erreichen.
- **Hochfrequenztherapie:** Durch das hochfrequente elektromagnetische Feld des Wechselstroms kommt es zu

einer Energiezunahme und lokalen Erwärmung in tieferen Gewebeschichten. Aktionspotenziale und Muskelkontraktionen werden nicht mehr erreicht. Verwendet werden hierbei die Kurzwelle (27,12 MHz), Dezimeterwelle (433,92 MHz) und Mikrowelle (2450 MHz).

Indikationen: Niederfrequente Ströme kommen bei akuten und chronischen Schmerzzuständen des Bewegungsapparates, bei Neuralgien und Durchblutungsstörungen zum Einsatz. Mittelfrequente Ströme werden vor allem bei chronischen degenerativen Erkrankungen, Muskelschwäche und partiellen Nervenschädigungen angewendet. Hochfrequente Ströme sind bei degenerativen Erkrankungen und unspezifischen Entzündungen indiziert.

Kontraindikationen: Stromanwendungen sind kontraindiziert bei vorhandenem Herzschrittmacher und bei Metallimplantaten im Körper (z. B. Osteosynthesen), v. a. bei hochfrequentem Strom! Weitere Kontraindikationen sind Hauterkrankungen und Wunden, infektiöse Erkrankungen und akute Entzündungen, AVK Stadium III und IV und die Anwendung im Bauch-/Beckenbereich in der Schwangerschaft.

2.4.7 Ultraschalltherapie

DEFINITION Die **Ultraschalltherapie** gehört zu den Verfahren der Thermotherapie (S. 759). **Hochfrequente** Schallwellen mit Frequenzen zwischen 800 und 4000 kHz erzeugen therapeutische Wärme in tieferen Gewebeschichten. **Niederfrequente** Ultraschallbehandlung (20–120 KHz) wird zur Steigerung der Knochenregeneration eingesetzt.
Der **diagnostisch genutzte Ultraschall** benutzt höhere Frequenzen zwischen 3 und 20 MHz. Die Kombination mit Medikamenten nennt man **Phonopherese** (analog zur Iontopherese).

Wirkmechanismen/Techniken: **Hohe Frequenzen** erzeugen kurze Wellen mit relativ niedriger Eindringtiefe (zwischen 2 und 3,5 cm bei 800 kHz). Durch Absorption der hochfrequenten Schallwellen kommt es zur Wärmebildung und einem analgetischen, durchblutungssteigernden und detonisierenden Effekt. Da Fettgewebe den Schall schwächer absorbiert, entsteht weniger Wärme, dagegen wird in wasserhaltigen Weichteilen stärkere Wärme gebildet. **Niedrige Frequenzen** erzeugen lange Wellen mit höherer Eindringtiefe. Niederfrequenter Ultraschall besitzt zudem eine osteogene Wirkung und fördert somit die knöcherne Regeneration.

Indikationen: Hochfrequenter Ultraschall ist bei posttraumatischen Funktionsstörungen (Prellungen, Distorsionen, Tendinosen) und degenerativen sowie rheumatischen Erkrankungen indiziert. Niederfrequenter Ultraschall wirkt unterstützend bei deutlich verzögerter Knochenheilung (Pseudarthrose).

Kontraindikationen: Kontraindikationen sind entzündliche Erkrankungen, Thrombophlebitis und Thrombose, AVK Stadium III und IV.

2.4.8 Fototherapie

DEFINITION Die **Fototherapie** beinhaltet die therapeutische und prophylaktische Anwendung mit sichtbarem Licht (Wellenlänge 400–800 nm) sowie Infrarot- (IR, 800–10000 nm) und Ultraviolett-(UV-)Strahlung. Licht im UV-Bereich wird unterteilt in UV-A (320–400 nm), UV-B (280–320 nm) und UV-C (200–280 nm).

Wirkmechanismen/Techniken/Indikationen: Sichtbares Licht (Heliotherapie) bewirkt eine Suppression der Melatoninausschüttung und wird daher bei saisonaler Depression angewendet (s. Psychiatrie S. B988); die Therapie kann durch Sonnenexposition oder durch künstliche Strahler erfolgen. Vor der Anwendung ist die individuelle UV-Empfindlichkeit (**Erythemschwelle**) zu bestimmen. Bei Frequenzen um 450 nm (Blaulicht) bewirkt Licht eine Fotooxidation und wird zur Senkung des Bilirubins im Serum bei Ikterus neonatorum eingesetzt (s. Pädiatrie S. B467). IR bewirkt ausschließlich eine oberflächliche Wärmebildung. UV-A und -B werden therapeutisch durch Fluoreszenz- oder Hochdruckstrahler freigesetzt und wirken immunsuppressiv, stimmungsaufhellend und haben eine wichtige Funktion in der Vitamin-D-Biosynthese. Zudem gibt es Indikationen bei zahlreichen Hauterkrankungen (s. Dermatologie S. B666).

Kontraindikationen: Es besteht eine allgemeine Kontraindikation bei Fotodermatosen, erhöhtem Risiko und erhöhter Lichtempfindlichkeit. IR ist kontraindiziert bei gestörtem Wärmeempfinden und bei akuten entzündlichen Prozessen, da die Gefahr der Verschlimmerung besteht. Kontraindikationen für die UV-Behandlung sind ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs, schwere Allgemein- und Hautinfektionen, Lichtdermatosen, Lupus erythematodes, chronische Hepatitis und schwere Herzinsuffizienz.

2.4.9 Inhalationstherapie

DEFINITION Als **Inhalationstherapie** wird die Gabe von Medikamenten als Aerosol (kleintröpfige Verteilung) oder Nebel (grobtröpfige Verteilung, „Feuchtinhalation") über die Atemluft bezeichnet.

Wirkmechanismen: Inhalationen bewirken primär eine Befeuchtung der Schleimhäute, daneben Mukolyse, Bronchodilatation und Entzündungshemmung durch die Beigabe von Medikamenten (u. a. β-Sympathomimetika, Kortikosteroide), Kochsalz, Hydrogencarbonat, Iodid oder Calcium.

Techniken: Der Einsatz von Prallkopfverneblern eignet sich zur Produktion von größeren Tröpfchen (ebenso auch ein Kochtopf mit heißem Wasser), dagegen produzieren Ultraschallvernebler feine Tröpfchen. Von der Größe der Tröpfchen hängt es ab, wie tief das Inhalat in das Bronchialsystem vordringt: Kleine Tröpfchen erreichen periphere

Bronchiolen, große eignen sich dagegen besonders zur Behandlung der oberen Luftwege.

Indikationen: Typische Indikationen sind Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Rhinitiden und Sinusitiden.

Kontraindikatione:n Kontraindikationen ergeben sich bzgl. der jeweiligen inhalierten Stoffe bzw. Medikamente. Bei der Verwendung von Kochsalz können bronchospastische Reaktionen auftreten, hier ist bei entsprechend disponierten Personen Vorsicht geboten.

2.4.10 Thermotherapie

DEFINITION Dem Körper wird Wärme entweder zugeführt (**Wärmetherapie**) oder entzogen (**Kältetherapie**).

Wirkmechanismen: Zugeführte **Wärme** bewirkt eine Durchblutungssteigerung, eine erhöhte Stoffwechselleistung sowie eine Muskeldetonisierung. Damit verbunden ist ein analgetischer Effekt. Wird die Körperkerntemperatur erhöht, werden auch immunologische Reaktionen ausgelöst. **Kälte** bewirkt eine Vasokonstriktion, eine Hemmung der Ödembildung (dies wird vor allem postoperativ ausgenutzt), eine verminderte Stoffwechselleistung und wirkt antiphlogistisch und analgetisch. Die Nervenleitgeschwindigkeit wird herabgesetzt und der Muskeltonus wird kurzfristig gesteigert. Langfristig wirkt Kälte dann ebenfalls detonisierend.

Techniken: Unterschiedliche Medien werden als Thermoträger benutzt, so z. B. Paraffin, Fango, Peloide. Auch die Elektro- und die Ultraschalltherapie (s. o.) werden zur Produktion von Wärme benutzt.

Indikationen: Die lokale Anwendung von Wärme ist bei sehr vielen chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates, bei weichteilrheumatischen und psychosomatischen Erkrankungen oder bei Spasmen der abdominellen Hohlorgane indiziert. Kälte wird bei akuten traumatischen Ereignissen, akuten Schmerzen (auch postoperativ), akuten Schüben der rheumatoiden Arthritis, bei Periarthropathie, Spastik und schlaffen Paresen sowie beim CRPS Stadium I eingesetzt. Kühle Wickel sind auch zur naturkundlichen Behandlung von Schlafstörungen oder Fieber geeignet.

Kontraindikationen: Kälte und Wärme sind bei einer verminderten Belastbarkeit des Kreislaufs und bei hoch fieberhaften Infekten bzw. Erkrankungen kontraindiziert. Die Anwendung von Kälte ist bei Raynaud-Syndrom und Kälteagglutininen absolut verboten.

2.4.11 Hydrotherapie

DEFINITION **Hydrotherapie** bezeichnet die äußerliche Anwendung von reinem Wasser als Heilmittel. In der Balneotherapie (s. u.) werden dagegen Mineralwasserarten verwendet.

Wirkmechanismen: Der Auftrieb im Wasser entlastet den Bewegungs- und Halteapparat. Daneben wirkt der hydrostatische Druck auf das Niederdrucksystem des Kreislaufs, da Kapillaren und kleine Gefäße komprimiert werden. Dies bewirkt eine Volumenverschiebung nach zentral und damit eine Erhöhung von Herzminutenvolumen und zentralvenösem Druck, was eine Mehrbelastung des linken Herzens mit sich bringt. Als Folge kommt es zur hormonellen Gegenregulation (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, ADH, ANH) und zu einer verstärkten Diurese. Weitere Effekte werden durch die Temperatur vermittelt, es kommt zur Vasokonstriktion mit anschließender reaktiver Hyperämie (kurze Anwendung von Kälte) bzw. Vasodilatation (Wärme). Der Reibungswiderstand erlaubt eine dosierte Kraftaufwendung, die z. B. im Bewegungsbad ausgenutzt wird.

Techniken: Es gibt zahlreiche Anwendungsformen der Hydrotherapie, z. B.:
- Güsse und Unterwassermassagen
- Abreibungen
- Packungen, Wickel, Auflagen
- Bäder und Dämpfe
- Bewegungsbad mit physiotherapeutischen Anwendungen.

Indikationen: Chronische Erkrankungen des Haltungs- und Bewegungsapparates, Behandlungen nach Verletzungen, funktionelle Durchblutungsstörungen. Ein rechtsseitig ansteigendes Armbad kann bei einem Angina-pectoris-Anfall zu einer Erweiterung der Koronargefäße führen.

Kontraindikationen: Es gelten die gleichen Kontraindikationen wie für die Thermotherapie. Vorsicht ist geboten bei schwerer Herzinsuffizienz, malignen Erkrankungen und Kachexie.

2.4.12 Balneotherapie und Klimatherapie

DEFINITION **Balneotherapie** beschreibt die therapeutische Anwendung natürlicher, ortsgebundener Heilmittel wie Heilwasser, Heilgase und Peloide.
Die **Klimatherapie** benutzt natürliche klimatische Umweltreize zur Prävention und Rehabilitation, wobei das Reizklima (z. B. an der Meeresküste) vom milden Klima (z. B. im Hochgebirge) unterschieden wird. Eine spezielle Form ist die **Thalassotherapie** (griech. Thalasso: Meer) als Kombination des Meeresklimas mit weiteren ortsgebundenen Anwendungen (z. B. Seebäder).

Wirkmechanismen/Techniken: Je nach Heilmittel wirken thermische und mechanische Effekte analog der Thermo- bzw. Hydrotherapie (s. o.). Die Resorption spielt im Wesentlichen keine Rolle (Ausnahmen: CO_2, H_2S, Jod, Radon). Die Klimatherapie zeichnet sich durch eine veränderte Zusammensetzung der inhalierten Luft (bzgl. Allergenen, Schadstoffen etc.) aus.

CO_2-Gasbäder werden als Trockenbäder in einer abgedichteten, den Kopf freilassenden Kabine genommen.

Es entfällt der hydrostatische Druck. Kohlensäurebäder normalisieren labilen Blutdruck, erweitern die Hautkapillaren und reizen Kälterezeptoren der Haut. Schwefelbäder besitzen eine entzündungshemmende Wirkung, weshalb vor allem Rheumapatienten diese Bäderform in Anspruch nehmen, und auch Hauterkrankungen (Akne, Psoriasis) sollen positiv zu beeinflussen sein. Jod als Zusatz beeinflusst den Stoffwechsel und wirkt durchblutungsfördernd. Radon als Gas hat auch bei den heute noch gelegentlich angewendeten niedrigen Dosen eine potenziell schädigende Wirkung (Mutation, Karzinomentstehung) und soll generell nicht verwendet werden.

Bei Moorbädern werden Huminsäuren für die Wirkung verantwortlich gemacht.

Indikationen: Die häufigsten Indikationen betreffen chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates, des Herz-Kreislauf- und des pulmonalen Systems.

Kontraindikationen: Die Kontraindikationen für die Badetherapie ohne Zusätze entsprechen denen der Thermo- bzw. Hydrotherapie. Die Bäder mit Zusätzen haben darüber hinaus gesonderte Kontraindikationen:
- CO_2-Bad: Herz- und Lungenerkrankungen, Infektionserkrankungen, Malignome
- Schwefelbad: Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Arteriosklerose
- Jodbad: Jodüberempfindlichkeit, Schilddrüsenüberfunktion, Infektionserkrankungen, Herz- und Kreislaufinsuffizienz.

2.4.13 Hippotherapie

DEFINITION Physiotherapeutische Methode, die auf Reiten mit Sitz-, Halte- und Bewegungsübungen basiert, für bewegungsgestörte Kinder und Erwachsene. Sie wird von Physiotherapeuten mit spezieller Weiterbildung durchgeführt und es werden speziell ausgebildete Pferde eingesetzt.

Wirkmechanismen/Techniken: Die Bewegungsimpulse des langsam schreitenden Pferdes werden auf den reitenden Patienten übertragen, wobei stützende, komplexe Bewegungsmuster trainiert werden können.

Indikationen: Zielgruppen sind Patienten mit Schädigungen oder Funktionsstörungen des Zentralnervensystems und des Stütz- und Bewegungsapparates. Vor allem neurologische Krankheitsfolgen wie z. B. nach Schlaganfall mit Spastik oder bei Multipler Sklerose können günstig beeinflusst werden.

Kontraindikationen: Die Hippotherapie sollte nicht angewendet werden bei einem entzündlichen Prozess der Wirbelsäule, schlecht eingestelltem Anfallsleiden, einem akuten Schub einer Multiplen Sklerose, Blutungsneigung und Allergie gegen Pferdehaare.

3 Naturheilverfahren

3.1 Definition, Klassifizierung und Abgrenzung

DEFINITION Naturheilverfahren sind Therapien, die im Körper **natürliche Reaktionen** anregen und **ausschließlich aus der Natur** stammen, wie z. B. Wärme, Kälte, Wasser, Erde, Licht, Luft, Nahrung und Pflanzen.

Daneben existieren weitere Begriffe, deren Bedeutung sich nicht immer klar voneinander unterscheiden lässt:
- **Naturheilkunde:** Die Lehre von den Naturheilmitteln und deren Anwendung wird ergänzt durch eine naturphilosophische Sichtweise vieler Erkrankungen bzgl. Diagnostik und Therapie.
- **Komplementärmedizin:** Naturheilverfahren werden ergänzend (komplementär) zur wissenschaftlich ausgerichteten Hochschulmedizin angewendet.
- **Erfahrungsheilkunde:** angewandte Verfahren, die ausschließlich empirisch (aus der „Erfahrung" heraus) und nicht nach Untersuchungen und Erkenntnissen der Wissenschaft heraus entstanden sind.

Die **„klassischen" Naturheilverfahren** („5 Säulen") nach Pfarrer Sebastian Kneipp (1821–1897) beinhalten:
- Hydrotherapie (S. 759)
- Bewegungstherapie (S. 755)
- Ernährungstherapie (S. 761)
- Ordnungstherapie (S. 761)
- Phytotherapie (S. 761)

Vor allem bezüglich der Anwendung des Wassers hat Kneipp zahlreiche Regeln erstellt. Spezielle Einrichtungen bieten mehrwöchige Kneipp-Kuren an.

Zu den klassischen Methoden der Naturheilverfahren zählen außerdem:
- Massagetherapie (S. 756)
- Sauna
- Chirotherapie (S. 756)
- Balneo- und Klimatherapie (S. 759).

Darüber hinaus werden hier auch häufig verwendete, ganzheitliche Verfahren beschrieben:
- Akupunktur (S. 763)
- Neuraltherapie (S. 763)
- ausleitende Verfahren (Aderlass, Schröpfen, Blutegel; S. 764).

In der Praxis werden auch zahlreiche alternativmedizinische Verfahren angewendet, die hier nicht weiter besprochen werden sollen.

3.2 Wirkprinzipen der klassischen Naturheilverfahren

Bei Naturheilverfahren hat das biologische **Prinzip der Selbstregulation** eine große Bedeutung. Dieses geht davon aus, dass jede Störung im Organismus zu einer Gegenregulation (Adaption) führt, bis der Zustand der „Gesundheit" wiederhergestellt ist. So führt z. B. Fieber zum Schwitzen und damit zu einer Verdunstungskälte, die den Körper wieder abkühlt. Aus Sicht der Naturheilkunde sind die Regelkreise im Organismus untereinander vernetzt, sodass jede (Gegen-)Regulation eines Regelkreises benachbarte und übergeordnete Kreise beeinflusst und damit auch entfernte physische und psychische Ebenen erreicht. Sind die Regelkreise in Balance, ist der Organismus gesund.

Der Organismus besitzt also eine Kraft zur Selbstheilung. Unter **Hygiogenese** versteht man die somatische und vegetative Gesundung durch natürliche Selbstheilung und Selbstordnung (Regulation, Adaption), die **Salutogenese** bezeichnet die entsprechenden Mechanismen im Bereich der psychischen Selbstregulation (s. auch Prävention S. 731).

Aus diesem Verständnis der Naturheilverfahren heraus sollen die einzelnen Therapiemaßnahmen einen Reiz auf den Organismus induzieren und damit eine **Kette von Regulationen** anstoßen. Für eine Reihe von Therapieformen wurde eine Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen, dies gilt überwiegend für Methoden der physikalischen Medizin, Ernährungstherapie und Phytotherapie.

Der Begriff „Wirkung" umfasst hierbei alle Reaktionen, die ein Therapiemittel auslöst, unabhängig davon, ob diese erwünscht sind oder nicht. Die „Wirksamkeit" bezeichnet dagegen nur gewünschte Wirkungen zur Behandlung von bestimmten Krankheitsfolgen.

3.3 Spezielle Verfahren

3.3.1 Ernährungstherapie

DEFINITION Aus naturheilkundlicher Sicht ist die Nahrung ein Heilmittel, durch das Regulationsleistungen im gesamten Organismus unterstützt werden. Verwendet werden vor allem **pflanzliche Frischkost** und Lebensmittel aus **biologischem Anbau**.

Eine Vollwerternährung, die ausgewogen Nähr- und Ballaststoffe beinhaltet und wohlschmeckend ist, hat einen positiven Einfluss auf den gesamten Organismus. Zur Regulation des Säure-Basen-Haushalts werden säurebildende Nahrungsmittel wie Kaffee, schwarzer Tee und Zitrusfrüchte vermieden. Bei bestimmten Erkrankungen wird die Vollwerternährung angepasst, wie z. B. bei Diabetes mellitus.

Beispiele für spezielle Ernährungskuren:

- **Vollwerternährung nach Kollath:** Vollwertige Nahrungsmittel werden soweit als möglich unverändert (in Rohform) belassen, wodurch über Ballaststoffe die Verdauung angeregt wird und ein rascheres Sättigungsgefühl eintritt. Zudem wird ein Lerneffekt bzgl. einer gesund erhaltenden Ernährung erreicht.
- **Darmreinigung nach Mayr:** Diese kurz angelegte Kur mit Teefasten, Milch-Semmel-Diät sowie einer milden Ableitungsdiät mit reichlich Flüssigkeitszufuhr bewirkt primär ein Abführen.
- **Schroth-Kur:** Diese ganzheitliche „Entgiftung" des Körpers als Form des Heilfastens erfolgt über mehrere Wochen. Durch eine geringe Nahrungszufuhr an „Trocken"- und „Trink"-Tagen wird deutlich Gewicht verloren.

3.3.2 Ordnungstherapie

DEFINITION Ordnungstherapie bezeichnet kein Einzelverfahren, sondern umfasst eine **gesunde Lebensführung** und die **Abstimmung einzelner Verfahren** der Naturheilkunde, die zur Gesundung beitragen.

Der Patient wird also angeleitet, einen gesunden Lebensstil zu führen und verschiedene Methoden in den Gesundheitsprozess miteinzubeziehen. Hierzu zählt z. B., dass die Flüssigkeitsaufnahme überwiegend zwischen den Mahlzeiten erfolgen sollte.

3.3.3 Phytotherapie

DEFINITION Die Phytotherapie verwendet ausschließlich **ganze Pflanzen** (z. B. Kräuter) oder **Teile** davon (Blüten, Blätter, Wurzeln, Rinden, Samen).

Diese werden auf verschiedene Arten verabreicht. Ebenso wie chemische Arzneimittel müssen auch pflanzliche in Deutschland vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen werden. Das bedeutet, dass Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Produktes nachgewiesen werden müssen.

Zubereitungsformen: Einige wichtige phytotherapeutische Zubereitungsformen sind:

- Dekokt: Abkochung mit Wasser, z. B. Wurzeln
- Destillat: konzentrierter Extrakt durch Wasserdampfdestillation
- Extrakt: konzentrierter Pflanzenauszug mit wässrigen, alkoholischen oder ätherischen Lösungsmitteln
- Kaltwasserauszug: Pflanzenteile werden mehrere Stunden im Wasser stehen gelassen und abschließend abgeseiht
- Aufguss: Pflanzenteile werden mit kochendem Wasser übergossen und mehrere Minuten ziehen gelassen
- Pulver: pulverisierte Pflanzen(-teile)
- Paste: Salbe mit pulverförmigen Bestandteilen.

Tab. 3.1 Wichtige Phytotherapeutika und ihre Anwendungsgebiete

Pflanze und Wirkstoff	Wirkungen/Indikationen
Johanniskraut	Depressionen
Baldrian, Zitronenmelisse, Passionsblume, Hopfen, Kava-Kava, Rauschpfeffer	Unruhe, Angst, Schlafstörungen
Knoblauch (Allin/Allicin)	Arteriosklerose, Fettstoffwechselstörungen, Verdauungsbeschwerden, Erkältung
Ingwer	Reisekrankheit, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden, Erkältungskrankheiten, Husten, Halsschmerzen
Löwenzahn	Fettverdauungsstörungen
Fenchel, Pfefferminze, Kümmel	Blähungen
Tausendgüldenkraut, Mariendistel	Appetitlosigkeit, dyspeptische Beschwerden
Weißdorn (Flavonoide, Procyanide), Adonisglöckchen, Maiglöckchen, Meerzwiebel (Digitaloide)	Herzinsuffizienz (Stadien I und II nach NYHA)
Sägepalme, Brennnesselwurzel, Kürbis	benigne Prostatahyperplasie
Bärentraube (Hydrochinon)	Harnwegsinfekte
Nachtkerze (γ-Linolensäure)	atopische Ekzeme, prämenstruelles Syndrom
Rosskastanie (Aescin)	Venenleiden
Schachtelhalm/Zinnkraut (Kieselsäure, Flavonoide), Birkenblätter	Ödeme, Entzündungen, Blutstillung
Teufelskralle (Harpagosid, Iridoidglykoside)	rheumatische Beschwerden
Arnika	Prellungen, traumatische Gelenkbeschwerden
Kamille	antiphlogistisch
Eichenrinde, Ratanhia, Hamamelis/Zaubernuss (Gerbstoffe)	antiphlogistisch, sekretionshemmend, adstringierend
Weidenrinde	antiinflammatorisch, analgetisch, antipyretisch; Anwendung bei entzündlichen Arthropathien, fieberhaften Infekten
Fichtennadeln, Thymian	sekretolytisch
Pestwurz	Spasmolyse, Steinleiden
Heublume	muskelentspannend
Schlüsselblumen	Asthma, Keuchhusten
roter Sonnenhut (Glykoside, ätherische Öle, Inulin, Betain)	allgemein Resistenzstärkung
Mistelkraut	Immunstimulation, unterstützend in der Krebstherapie
Karotte (Karottensuppe nach Moro)	Diarrhö

Anwendungsgebiete: Für Beispiele wichtiger Phytotherapeutika und ihre Anwendungsgebiete siehe **Tab. 3.1**.

Kontraindikationen: Die Phytotherapie sollte nicht angewendet werden bei dekompensierten Organerkrankungen, Akut- und Notfallsituationen, substitutions- und operationsbedürftigen Erkrankungen.

MERKE Pflanzliche Präparate sind keineswegs pauschal nebenwirkungsärmer als klassische schulmedizinische Wirkstoffe. Auch Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten!

3.3.4 Homöopathie

DEFINITION Die Homöopathie wurde von Samuel Hahnemann (1755–1843) begründet. Nach dem **Ähnlichkeitsprinzip** („Aut-simile"-Prinzip) wird ein Heilmittel ausgewählt, das im unverdünnten Zustand bei Gesunden genau die Symptome auslöst, unter denen der Erkrankte leidet. Durch **„Potenzierung"** (Verreiben und Verschütteln unter schrittweiser Verdünnung) sollen die Wirksamkeit gesteigert und die Nebenwirkungen vermindert werden. Das so „veredelte" Mittel soll die bei Krankheit geschwächte Lebenskraft stärken.

Bei der „Repertorisierung" wird nicht nur auf die Krankheitssymptome, sondern auch auf die Person selbst, auf die Persönlichkeit und den Charakter geachtet. Ziel des Homöopathen ist es, den ganzen Patienten und nicht nur einzelne Symptome zu behandeln.

Zubereitung der Homöopathika: Als Ausgangsmaterial für homöopathische Wirkstoffe können Pflanzen, Tiere, Mineralien oder Krankheitsprodukte verwendet werden. Um die Substanzen in eine lösliche Form zu bringen oder haltbar zu machen, werden sie in bestimmte Trägersubstanzen, wie Alkohol und Milchzucker, gebracht. Es ist möglich, dass nach dem „Potenzieren" kein einziges Molekül von der Ausgangssubstanz mehr in der Verdünnung

vorhanden ist. Von wissenschaftlicher Seite aus wird eine fassbare Wirkung bezweifelt, die Heilungserfolge werden ausschließlich dem Placeboeffekt zugeschrieben. Das Gegenargument der Homöopathen lautet, dass die Ausgangssubstanz zwar nicht mehr nachgewiesen werden kann, aber eine „energetische Signatur“ der Substanz im Medium vorhanden ist.

Verdünnungsstufen:

- Dezimalpotenz (D-Potenz): 1 Teil Ausgangsstoff (Ursubstanz) wird mit 9 Teilen Trägerstoff 10-mal verschüttelt (→D 1; 1:10); von dieser D 1-Potenz wird wiederum 1 Teil mit 9 Teilen Trägerstoff verschüttelt (→D 2) usw.
- Centesimalpotenz: 1 Teil Ausgangsstoff wird mit 99 Teilen Trägerstoff verschüttelt (→C 1; 1:100) usw.
- Quinquagesimillesimalpotenz (Q- oder LM-Potenz): 1 Teil Ausgangsstoff wird mit 49999 Teilen Trägerstoff verschüttelt (→1:50000).

Indikationen: Eine homöopathische Behandlung kann bei allen Erkrankungen, die durch Selbstregulation des Körpers gemildert oder überwunden werden können, erfolgen.

Kontraindikationen: Eine relative Kontraindikation stellt eine überschießende Arzneimittelreaktion des Patienten dar. Bei operations- oder substitutionspflichtigen Erkrankungen sowie bei Notfällen ist die Anwendung homöopathischer Mittel streng kontraindiziert.

Nebenwirkungen: Wenn das eingenommene Medikament die gleichen Symptome hervorruft wie die Erkrankung selbst, wird dies als **Erstverschlimmerung** bezeichnet. Sie ist ein Hinweis darauf, dass das gegebene Medikament das Richtige zur Therapie ist, und wird als prognostisch günstiges Zeichen gewertet. Auch bei einer langen Einnahme von Homöopathika können Symptome nach dem Ähnlichkeitsprinzip entstehen. Eine Wiederkehr anderer, früherer Symptome in abgeschwächter Form wird ebenfalls meist positiv bewertet. Während der Behandlung kann sich die Symptomatik der Erkrankung auf andere Bereiche verschieben, z. B. von einem Organ auf ein anderes oder von innen nach außen (**Hering-Regel**). Substanzen, die nur eine geringe Verdünnungsstufe aufweisen, sollten sehr vorsichtig angewandt werden, weil sie je nach Substanz **allergische oder toxische Reaktionen** hervorrufen können.

3.3.5 Akupunktur

DEFINITION Die Akupunktur ist eine empirische Heilkunst aus der alten chinesischen Tradition. Sie geht von **Energielinien** (Meridianen) aus, über die lebenserhaltende Energie kontinuierlich durch den Körper strömt. Bei einer Gesundheitsstörung ist dieser Energiefluss gestört.

Bekannt sind 12 Hauptmeridiane (Bezug zu jeweils einem Organ) und 8 Sondermeridiane (Bezug zu bestimmten Körperfunktionen). Die Meridiane sind an bestimmten **Akupunkturpunkten** miteinander verbunden.

Es kann ein Überfluss an Energie (**Yang**) oder ein Mangel (**Yin**) bestehen. Gesundheit ist die Balance zwischen Yin und Yang. Durch unterschiedliches Stechen an den Akupunkturpunkten kann Energie abgeleitet oder die Neubildung von Energie angeregt werden. Obwohl es keine morphologischen Korrelate der Akupunkturpunkte gibt, ist die grundsätzliche Wirksamkeit für bestimmte Indikationen in mehreren Studien belegt worden. Man vermutet aus schulmedizinischer Sicht an den Stichstellen feine Durchtrittspunkte von Gefäßnervenbündeln.

Indikationen: Die Hauptindikation liegt in der Behandlung chronischer Schmerzen (Kopfschmerzen, Migräne, Zahnschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, palliativ bei Tumoren) und weichteilrheumatischer Syndrome (Fibromyalgie). Daneben gibt es eine breite Anwendung u. a. in der Gynäkologie bei der Geburtsvorbereitung und Regelbeschwerden, bei Suchterkrankungen (Raucherentwöhnung), und bei funktionellen Herz-Kreislauf- sowie Magen-Darm-Beschwerden.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen: Bei Erkrankungen mit unklarer Diagnose, infektiösen oder fieberhaften, psychiatrischen Erkrankungen oder Krebsleiden sollte von einer Akupunktur Abstand genommen werden. Schwangerschaft und Blutungsneigung stellen sich als relative Kontraindikationen dar. Wenn die Akupunkturbehandlung von Ungeübten ausgeführt wird, können leichte Komplikationen wie Schmerzen oder Hämatome an den Stichstellen auftreten.

3.3.6 Neuraltherapie

DEFINITION Die Neuraltherapie ist eine **Injektionsbehandlung mit Lokalanästhesie** (z. B. Lidocain). Das Ziel ist jedoch nicht die lokale Betäubungswirkung, sondern die Beeinflussung übergeordneter Regelkreise und Körperbereiche durch die zeitweise Ausschaltung von Störfeldern (z. B. Narben, chronisch entzündete Gewebe oder veränderte Bindegewebszonen).

Unterschieden werden:

- **Störfeldtherapie:** Erreicht werden sollen übergeordnete Störzonen z. B. durch Infiltration einer Narbe.
- **Segmenttherapie:** Behandlung innerhalb eines Segmentes, wobei sämtliche zugehörige Strukturen nerval miteinander vernetzt sind
- **große Neuraltherapie:** Injektionen an Grenzsträngen, Nervenwurzeln, Gelenken und tiefen Strukturen, z. B. Injektion an das Ganglion stellatum bei Migräne.

Indikationen und Kontraindikationen: Der Indikationsbereich entspricht im Wesentlichen jener der Akupunktur.

Im Gegensatz zur Akupunktur gibt es jedoch mehrere Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhesie, Myasthenia gravis, Herzinsuffizienz NYHA Stadium III und IV und Blutungsneigung (Hämophilie, Marcumartherapie).

3.3.7 Ausleitende Verfahren

Ausleitende Verfahren basieren nach neuerem Verständnis der Naturheilkunde auf der Theorie der **unspezifischen Reiztherapie**, bei der durch äußere Reize an der Haut eine Wirkung an inneren Organen entsteht. Historisch ging man von einer Entschlackung aus, bei der dem Körper schädliche Stoffe entzogen werden, um das Gleichgewicht der Säfte wiederherzustellen.

Die häufigsten ausleitenden Verfahren sind:

- **Aderlass:** Früher erfolgte der Aderlass bei allen möglichen Erkrankungen zur Entgiftung. Beim therapeutischen Aderlass heute werden 100–150 ml Blut venös abgenommen. Allgemein anerkannte Indikationen sind Hämochromatose, Polycythaemia vera, Porphyria cutanea tarda und als supportiv beim Cor pulmonale mit gleichzeitig bestehender Polyglobulie. Kontraindiziert ist der Aderlass bei allen Zuständen mit Dehydratation, bei Herzarrhythmien, Koronarinsuffizienz mit Angina-pectoris-Anfällen oder Aortitis, sowie bei frischem Myokardinfarkt oder Apoplex.
- **Schröpfen:** Auf der Haut werden mehrere Schröpfglocken aufgesetzt und die Luft evakuiert. Durch den Unterdruck bildet sich ein lokales Hämatom (trockenes Schröpfen) oder die Haut wird vorher angeritzt, sodass Blut austritt (blutiges Schröpfen).
- **Kantharidenpflaster:** Blasen-ziehende Pflaster mit dem Wirkstoff Cantharidin, das aus der spanischen Fliege gewonnen wird. Indiziert bei schmerzhaften Entzündungen großer Gelenke, allerdings schon in geringen Mengen nephrotoxisch. Häufig bleiben nach Abheilung der Blase eine Narbe und Hyperpigmentierung zurück.
- **Blutegeltherapie:** Der Speichel der Blutegel enthält die gerinnungshemmende Substanz Hirudin. Die Egel werden auf akut entzündete oder thrombotische Areale aufgesetzt, wo sie ca. 30 min lang Blut ansaugen und u. a. Hirudin sezernieren. Anwendung auch bei rheumatischen Erkrankungen (z. B. aktivierter Gonarthrose).

C 39 Krankenhaushygiene

Uwe Frank, Markus Dettenhofer



1 Einleitung

1.1 Gesetzliche Rahmenbedingungen und Leitlinien

1.1.1 Verantwortlichkeiten

Der Bereich **Krankenhaushygiene** einer Klinik ist verantwortlich für die Prävention/Prophylaxe, Kontrolle (und z.T. Therapie) von Krankenhausinfektionen. Verantwortlich im **juristischen** Sinne für die Hygiene in einer Abteilung sind der ärztliche Leiter der Abteilung sowie jeweils auch der behandelnde Arzt.

1.1.2 Gesetze und Leitlinien

Das **Infektionsschutzgesetz** (IfSG, in Deutschland gültig seit dem 1.1.2001) soll den Schutz der Bevölkerung vor Infektionskrankheiten verbessern. Es regelt die **Meldepflicht** bestimmter Erkrankungen (z.B. Meldung bei Verdacht, Erkrankung, Tod) oder im Labor nachgewiesener Erreger, welche Angaben im Fall einer Infektion gemacht werden müssen und den Umgang mit nosokomialen Infektionen. Dort ist auch geregelt, für welche Erregerspezies Resistenzen gegenüber Antibiotika zu melden sind. Die Durchführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist i.d.R. den **Gesundheitsämtern** übertragen, zu deren Aufgaben u.a. die Überwachung der Hygiene in Gemeinschaftseinrichtungen wie Schulen, Altenheimen und Kindergärten zählt. Die Meldung einer Infektion ist daher in erster Linie an das Gesundheitsamt zu richten. Details zur Meldepflicht s. Infektionserkrankungen S. A490.

Evidenzbasierte Präventionsempfehlungen werden regelmäßig vom **Robert Koch-Institut** herausgegeben (www.rki.de). In diesen Leitlinien werden die Empfehlungen nach ihrem Evidenzgrad kategorisiert (**Tab. 1.1**). Weitere nützliche Internetadressen: http://www.escmid.org, http://ecdc.europa.eu und http://www.cdc.gov.

Tab. 1.1 **Empfehlungsklassen in Anlehnung an das RKI**

Kategorie	Empfehlung der Maßnahme
IA	Maßnahme nachdrücklich empfohlen. Stützt sich auf geplante experimentelle, klinische oder epidemiologische Untersuchungen.
IB	Maßnahme nachdrücklich empfohlen. Stützt sich auf gut geplante experimentelle, klinische oder epidemiologische Untersuchungen und rationale theoretische Überlegungen.
II	Maßnahme eingeschränkt empfohlen bzw. zur Übernahme vorgeschlagen. Stützt sich auf hinweisende klinische oder epidemiologische Untersuchungen oder rationale theoretische Überlegungen.
III	Keine Empfehlung/ungelöste Frage. Vorgehensweise, die für keine ausreichenden Hinweise oder Konsens bezüglich der Effektivität existieren.
IV	Maßnahme gefordert durch gesetzliche Vorschriften oder Standards.

1.2 Nosokomiale Infektionen

DEFINITION Nosokomiale Infektion: Infektion, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Patienten weder vorhanden noch in Inkubation war. Sie tritt i.d.R. frühestens 48 h nach Krankenhausaufnahme auf.

Die wichtigsten Erreger von Krankenhausinfektionen sind Bakterien, außerdem kommen Pilze und Viren infrage. Generell sind zu unterscheiden:
- **endogene Infektionen** durch die körpereigenen Mikroorganismen des Patienten (z.B. Hautflora, Gastrointestinaltrakt)
- **exogene Infektionen** durch Erreger, die von außen oder über Kontaktpersonen, durch invasive Maßnahmen oder durch direkten Kontakt mit kontaminierten Oberflächen oder Gegenständen übertragen werden (z.B. Venen-, Blasenkatheter, operative Eingriffe, Intubation, Beatmung, kontaminierte Medizinprodukte).

Prävalenz:
- Allgemeinstationen: ca. 4–8% aller stationären Patienten
- Intensivstationen: ca. 15% der Intensivpatienten
- in Risikobereichen: bis zu 50% der Patienten nach Knochenmarktransplantation.

Ursachen: Circa ⅔ aller nosokomialen Infektionen gehen auf **patienteneigene Erreger** zurück, die eine Infektion auf dem Boden einer Abwehrschwäche verursachen. Diese kann u.a. durch die Grunderkrankung des Patienten, schwere Traumata oder eine medikamentöse Immunsuppression hervorgerufen werden. Etwa das verbleibende Drittel ist durch **Hygienefehler** bedingt und durch konsequente Anwendung von Hygienestandards und kontinuierliche Schulung des Personals vermeidbar (bei katheterassoziierter Sepsis sogar > 50%).

Die häufigsten nosokomialen Infektionen sind **Harnwegsinfektionen** (**Tab. 1.2**). Diese gehen wiederum am häufigsten auf Erreger aus der **Stuhlflora** des Patienten zurück (z.B. durch Einbringen der Erreger in die Harnwege beim Legen eines Blasenkatheters).

Nach Abdominaleingriffen mit Eröffnung des **Darms** ist **E. coli** der häufigste Erreger postoperativer Wundinfektionen. Bei **foetidem Geruch** ist von einer **Mischinfektion mit Anaerobiern** auszugehen (häufigster Erreger: Bacteroides fragilis).

Übertragung von nosokomialen Infektionen: Ganz überwiegend werden Krankenhausinfektionen über die **Hände** übertragen. Die wichtigsten Übertragungswege sind:
- direkter/indirekter Kontakt (Hände!)

Tab. 1.2 Nosokomiale Infektionen

Infektion	häufige Erreger	relative Häufigkeit
Harnwegsinfektionen	Escherichia coli, Enterokokken*, Klebsiellen, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis	42 %
Pneumonien	Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Proteus spp. (**Cave:** ESBL-Bildner), potenziell multiresistente nosokomiale Erreger wie MRSA	21 %
postoperative Wundinfektion	je nach OP-Gebiet: Staphylococcus aureus (Nasenvorhof; passagerer Hautkeim), gramnegative Stäbchen, Anaerobier (Magen-Darm-oder Urogenitalinfektionen), Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa	16 %
Sepsis	v. a. venenkatheterassoziierte Sepsis: Erreger der Hautflora wie koagulasenegative Staphylokokken (z. B. Staphylococcus epidermidis), Staphylococcus aureus	8 %
sonstige		13 %

* **Cave:** Bei vielen nosokomialen Infektionen werden Cephalosporine gegeben, die aber gegen Enterokokken unwirksam sind.

- respiratorische Tröpfchen (A-Streptokokken/Scharlach, Diphtherie, Pertussis, Meningokokken, Haemophilus influenzae, Mumps, Röteln, Influenza u. a.)
- Tröpfchenkerne: „airborne" (Tuberkulose, Masern, Windpocken, Zoster, SARS); Sporen (Schimmelpilze)
- gemeinsame Vehikel: Nahrung, Wasser, Medikamente, Blut/Blutprodukte, Geräte, Flächen, Gegenstände
- tierische Vektoren.

MERKE Die **residente Hautflora** ist diejenige, die in den tieferen Hautschichten sitzt (z. B. Haarbälge, Ausführungsgänge von Schweißdrüsen) und nach Keimzahl und Zusammensetzung relativ konstant ist. Die **transiente Hautflora** setzt sich aus wechselnden Keimen zusammen, die man nur vorübergehend aufnimmt und die nur „locker" an der Haut haften.

2 Standardhygienemaßnahmen

2.1 Überblick

Die wichtigsten Standardhygienemaßnahmen sind:
- hygienische (und chirurgische) Händedesinfektion
- richtige Verwendung von Schutzhandschuhen, Schutzkleidung und Mund-Nasen-Schutz
- standardisierte Aufbereitung von Instrumenten und Gegenständen (S. 770)
- Reinigung und gezielte Desinfektion der Umgebung (Flächendesinfektion)
- Reinigung/Desinfektion der Betten/Wäsche.

2.2 Händehygiene

2.2.1 Hygienische Händedesinfektion

DEFINITION Entfernung der **transienten** Hautflora, d. h. der Bakterienflora, die z. B. beim Händeschütteln oder bei Berührung eines kontaminierten Gegenstands (Türklinke etc.) mit den Händen aufgenommen wird.

Die **hygienische Händedesinfektion** erfolgt 30 s lang mit 3–5 ml alkoholischem Händedesinfektionsmittel (farb- und duftstofffrei zur besseren Verträglichkeit).

Alkohol wirkt proteindenaturierend. Die Alkoholkonzentration sollte ca. **70 %** betragen. Ist sie niedriger als etwa 60 %, kann der Alkohol ggf. abgebaut werden, ist sie höher als 90 %, kann Alkohol auf Bakterien oder Bakteriensporen durch Wasserentzug konservierend statt bakterizid wirken.

Beim Einreiben ist besonders darauf zu achten, dass alle Bereiche der Hand sowie das Handgelenk miteinbezogen werden. Die hygienische Händedesinfektion wirkt nicht nur der Verbreitung bakterieller und viraler Erreger, sondern auch der von Pilzen und Milben (Scabies) entgegen. Sie ist insbesondere angezeigt („5-moments"-Konzept der WHO)
- vor allen infektionsgefährdenden Tätigkeiten
- nach jeder Manipulation an kolonisierten bzw. infizierten Bereichen, auch am selben Patienten
- nach Ausziehen von Einmalhandschuhen (mögliche Materialläsionen)
- vor Verlassen des Patientenbereichs, auch wenn kein Patientenkontakt stattgefunden hat (Möglichkeit einer Flächenkontamination!)
- nach möglicher Kontamination.

Die Möglichkeit einer Kontamination hängt von der Art des Kontaktes und vom Zustand des Patienten ab. Tätigkeiten wie z. B. Blutdruckmessen führen oft nur zu einer geringen Kontamination der Hände des Personals. Die Versorgung inkontinenter Patienten oder das Entleeren von Urinbeuteln können, wenn Handschuhe defekt sind, hingegen zu erheblichen Kontaminationen führen, sodass eine hygienische Händedesinfektion ohne vorherigem Händewaschen u. U. nicht ausreicht.

MERKE Tätigkeiten mit wahrscheinlicher Keimbelastung sollten immer mit **(Einmal-)Handschuhen** durchgeführt werden.

2.2.2 Chirurgische Händedesinfektion

DEFINITION Beseitigung der **transienten** sowie eines großen Teils der **residenten** Hautflora.

Das **präoperative Händewaschen** bei Betreten der OP-Abteilung mit Flüssigseife für max. 1 min ist i. A. ausreichend. Die Hände sollen anschließend gründlich abgetrocknet werden. Bürsten der Hände und der Unterarme erhöht die Keimzahl auf der Haut, deshalb sollten Bürsten nur bei verschmutzten Nägeln angewandt werden. Details zur anschließenden **chirurgischen Händedesinfektion**, die je nach Präparat 1,5–3 min in Anspruch nimmt, s. Chirurgie S. B 82.

2.2.3 Händewaschen und Hautpflege

Bei **sichtbarer Verschmutzung** der Hände sowie **sichtbarer Kontamination** mit Körpersekreten sollten die Hände mit Wasser und Seife gereinigt werden. Nach dem Waschen und gründlichen Abtrocknen sollte eine Händedesinfektion erfolgen. Dabei ist die Strapazierung der Haut durch Waschen der Hände mit Seife wesentlich höher als die alleinige Verwendung von alkoholischem Desinfektionsmittel, welches zusätzlich über rückfettende Substanzen verfügt. Die Kombination von Wasser/Seife und Alkohol ist für die Haut am schlechtesten verträglich, weshalb wenn möglich der Händedesinfektion der Vorzug vor dem Waschen gegeben werden sollte.

Zur **Hautpflege** sollten Schutzcremes vor Dienstbeginn und Pflegecremes verwendet werden.

2.3 Verwendung von Schutzkleidung

Schutzhandschuhe sollten zusätzlich zur Händedesinfektion bei möglichem Kontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten, Sekreten, Exkreten sowie bei Kontakt mit Schleimhaut oder nichtintakter Haut getragen werden.

Ein **Schutzkittel** ist notwendig, wenn eine Kontamination der Arbeitskleidung mit Blut, Körperflüssigkeiten, Sekreten oder Exkreten zu erwarten ist. Gegebenenfalls sind flüssigkeitsdichte Schürzen zu tragen. Liegt keine sichtbare Kontamination vor, so kann derselbe Schutzkittel beim selben Patienten vom Personal mehrfach verwendet werden (**Cave:** Außen- und Innenseite nicht verwechseln). Verschmutzte Kittel müssen sofort gewechselt werden. Der Schutzkittel muss erst im Eingangsbereich des (Isolier-)Zimmers angezogen und bei Verlassen des Zimmers abgelegt (Abwurf im Zimmer oder Aufhängen zur Mehrfachbenutzung im Zimmer) werden.

Ein **Mund-Nasen-Schutz** (sog. chirurgische Maske) muss immer getragen werden, wenn die Gefahr besteht, dass der Nasen-Rachen-Raum bei der jeweiligen Tätigkeit mit pathogenen Keimen besiedelt werden kann. Dies ist z. B. auch beim endotrachealen Absaugen gegeben. Ebenso ist die Maske zu tragen, wenn umgekehrt das Risiko besteht, dass Keime aus dem Nasen-Rachen-Raum des Arztes oder der Pflegeperson auf den Patienten übertragen werden können (z. B. während einer OP).

Bei der Betreuung eines Patienten mit V. a. oder diagnostizierter **offener Lungentuberkulose** muss zum Schutz vor einer aerogenen Übertragung **vor** Betreten des Patientenzimmers eine **Atemschutzmaske (FFP2-Maske)** angelegt werden. Entscheidend für den Schutz ist, dass diese Maske dicht abschließt!

2.4 Aufbereitung von Medizinprodukten

Instrumente und Gegenstände werden abhängig von ihrer Risikoeinstufung gereinigt und aufbereitet. Die Anforderungen an die Aufbereitung von Medizinprodukten beziehen sich auf die gemeinsamen Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI) und des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. auf die amerikanische Spaulding-Klassifikation.

Geringes/minimales Risiko („unkritisch"): Medizinprodukte, die lediglich in Kontakt mit intakter Haut kommen (z. B. Blutdruckmanschette, Stethoskop). **Reinigungsmaßnahmen** sind hier oft ausreichend, allerdings Desinfektion in Risikobereichen und bei Risikoerregern wie z. B. MRSA.

Mäßiges Risiko („semi-kritisch"): Als semikritisch sind Medizinprodukte anzusehen, die mit Schleimhaut oder krankhaft veränderter Haut in Berührung kommen (z. B. Tubus, Endoskop). Je nach Schwierigkeit der Aufbereitung werden sie weiter in die Gruppe A (ohne besondere Anforderungen) und B (mit erhöhten Anforderungen an die Aufbereitung, z. B. lange, enge Lumina, Hohlräume) unterteilt. Hier ist eine **Desinfektion** notwendig.

Hohes Infektionsrisiko („kritisch"): Medizinprodukte zur Anwendung von Blut, Blutprodukten und anderen sterilen Arzneimitteln und Medizinprodukte, die die Haut oder Schleimhaut durchdringen und dabei in Kontakt mit Blut, inneren Geweben oder Organen kommen, einschließlich Wunden (z. B. chirurgische Instrumente). Kritische Medizinprodukte werden in die Gruppen A, B und C unterteilt, wobei es sich bei Medizinprodukten der Gruppe „kritisch C" um thermolabile Medizinprodukte handelt, an deren Aufbereitung besonders hohe Anforderungen gestellt werden. Kritische Medizinprodukte müssen **sterilisiert** werden.

2.5 Reinigung/Desinfektion von Flächen, Betten, Wäsche

Flächendesinfektion: Bei sichtbaren Verschmutzungen/Kontaminationen mit potenziell infektiösem Material wird sofort mit einem Flächendesinfektionsmittel und Tuch **wischdesinfiziert** (kein Versprühen!). Wenn möglich, sollte ein aldehydfreies Präparat verwendet werden, z. B. ein Präparat auf Basis eines Alkylaminderivats. Bei

kleinen Flächen ist 60–70 %iger Alkohol ausreichend. Bei Anwendung größerer Mengen an verdunstendem Alkohol besteht allerdings Feuergefahr, sodass die mit Alkohol zu desinfizierende Fläche nicht größer als 1 m^2 sein darf (Faustregel). Für größere Flächen werden in Krankenhäusern auch noch Aldehyde verwendet.

In der Intensivpflege erfolgt eine routinemäßige Desinfektion patientennaher Oberflächen (einschließlich der Bedienflächen der Monitore) einmal pro Schicht mit Flächendesinfektionsmitteln.

Die Fußböden haben für das Infektionsgeschehen im Krankenhaus nur geringe Bedeutung und eine Reinigung ist i. d. R. ausreichend. Bei Kontamination ist allerdings auch hier eine unverzügliche, zielgerichtete Wischdesinfektion nötig.

Betten: Abhängig vom Risikobereich ist eine **Reinigung** ausreichend. Die Matratzen haben einen flüssigkeitsdichten Bezug und werden abgewischt. Eine **Bettendesinfektion** ist immer bei sichtbarer Kontamination und nach Entlassung von infektiösen oder isolierten Patienten erforderlich.

Krankenhauswäsche: Sie wird generell **desinfizierend gewaschen**. Bei Patienten mit meldepflichtigen Infektionskrankheiten (Gefahr der Kontamination mit infektiösem Material) wird die Wäsche gesondert gesammelt und gewaschen (chemothermische Desinfektion).

2.6 Personalschutz

2.6.1 Impfmaßnahmen

Krankenhauspersonal sollte grundsätzlich neben den generell im Erwachsenenalter empfohlenen Impfungen (Tetanus, Diphtherie, Poliomyelitis, Masern, Mumps, Röteln) gegen Pertussis, Varizellen, Hepatitis B und Influenza geimpft sein (STIKO, Juli 2009). Wird ein Patient mit einer Infektionskrankheit eingeliefert, ist sicherzustellen, dass bei dem ihn betreuenden Personal eine ausreichende Immunität besteht.

Das Hepatitis-B-Virus (s. Mikrobiologie S. 656) kann schon über kleinste Bagatellverletzungen von Haut bzw. Schleimhaut übertragen werden (z. B. akzidentelle Selbstverletzung durch Kanülen). Eine Anti-HB_S-Konzentration von > 100 IE/l bietet einen mindestens 10 Jahre anhaltenden Schutz.

2.6.2 Verhaltensregeln

Konsequente Vorsichts- und Schutzmaßnahmen beim Umgang mit **Nadeln**, **Skalpellen** und anderen **scharfen/spitzen Instrumenten/Gegenständen** (sog. „sharps") sind unerlässlich:

- kein „recapping"
- keine manuelle Entfernung von Spritzennadeln
- sofortige Entsorgung von „sharps" in durchstichfesten, bruchsicheren und verschließbaren Behältern
- möglichst grundsätzlich „safety devices" verwenden (gemäß den Technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe, TRBA 250):
  - kein Patientenkontakt für medizinisches Personal mit offenen Hautläsionen oder Dermatitiden
  - bei Kontakt mit Blut, Sekreten oder Schleimhäuten immer Handschuhe tragen
  - Mundschutz und Schutzbrille bei Gefahr durch Aerosole
  - intraoperativ Schutzbrille und doppelte Handschuhe bei Risikopatienten.

MERKE Damit die Hygiene im Arbeitsalltag erfolgreich umgesetzt wird, ist die Motivation des Teams entscheidend!

Das Risiko für eine HIV-Infektion nach einer Nadelstichverletzung ist mit etwa 0,01–0,3 % deutlich geringer als für Hepatitis B (30–40 %) oder Hepatitis C (3–5 %) und kann mithilfe der Post-Expositions-Prophylaxe (s. Infektionserkrankungen S. A534) nochmals deutlich gesenkt werden.

2.7 Isolierung

Sie ist **keine Standardmaßnahme**, aber bei Infektion (ggf. auch bei Kolonisation) durch Risikoerreger (multiresistente Erreger, MRSA, VRE, s. S. 778) oder sehr umweltresistente, leicht übertragbare Erreger wie Noroviren indiziert.

Gegebenfalls können mehrere Patienten mit genetisch identischem MRSA-Stamm als Kohorte isoliert werden, allerdings immer mit patientenbezogenen Pflegeutensilien. Bei Noroviren genügen weniger als 100 Viruspartikel für eine Infektion. Infizierte Patienten müssen daher isoliert mit eigener Toilette untergebracht werden, auch hier können mehrere Erkrankte in einem Zimmer liegen. Eine Impfung gegen Noroviren existiert nicht, erkranktes Personal sollte konsequent freigestellt werden.

3 Methoden zur Reinigung, Desinfektion, Sterilisation

3.1 Überblick

Sowohl bei Desinfektion als auch bei Sterilisation werden Keime inaktiviert (biozide Wirkung: **bakterizid**, **fungizid**, **viruzid** usw.). Dieser Vorgang geschieht nicht „schlagartig", sondern folgt einem Zeitverlauf (Abnahme der lebenden Keime logarithmisch). Der sog. **D-Wert** eines Mikroorganismus beschreibt die Zeit (üblicherweise in min), in der **90 % dieser Keime sterben**. Nach Ablauf jedes D-Wert-Zeitintervalls ist die Keimzahl somit auf $^{1}/_{10}$ des vorhergehenden Wertes verringert.

Der Erfolg von Abtötungsmaßnahmen (Dekontamination) ist vor allem abhängig von der Keimart, der Ausgangskeimzahl, der zur Verfügung stehenden Zeit, der Temperatur und bei chemischen Verfahren vom Wirkstoff und dessen Konzentration.

Wirkungsbereiche der Dekontamination: Die verschiedenen Gruppen und Lebensstadien von Mikroorganismen sind gegenüber den Verfahren unterschiedlich empfindlich. Vegetative Formen („wachstumsfähige Zellen") sind beispielsweise empfindlicher als generative Formen (Überdauerungsstadien, z. B. Sporen). Das Robert-Koch-Institut (RKI) hat 4 Wirkungsbereiche definiert (**Tab. 3.1**).

Das RKI nennt für alle Anwendungs- und Wirkungsbereiche geprüfte, d. h. wirkungssichere Desinfektionsprodukte und -verfahren. Die „RKI-Liste" ist auf schwierigere Bedingungen („Seuchenfall") ausgelegt und nach IfSG §18 auf Anordnung des Amtsarztes zwingend. Im Routinebetrieb müssen die RKI-Verfahren nicht angewendet werden.

3.2 Reinigung

DEFINITION Eine Reinigung ist die **Entfernung von (meist sichtbarem) Schmutz**.

Die Entfernung grober Kontaminationen ist bei jeder Aufbereitung der erste Schritt. Für viele Anforderungen ist eine Reinigung bereits ausreichend (z. B. Fußböden). Durch Reinigung ist z. B. auf Instrumenten eine mikrobielle Reduktion von 2–3 log_{10}-Stufen erreichbar, d. h. auf > $^{1}/_{1000}$ der ursprünglichen Keimzahl.

Tab. 3.1 Wirkungsbereiche der Dekontamination nach RKI

Wirkungsbereich	Wirkung
A	Abtötung aller vegetativen Bakterienformen (inklusive Mykobakterien) und Pilze sowie Pilzsporen
B	Inaktivierung der Viren (behüllt/unbehüllt)
C	Abtötung der Sporen des Milzbranderregers (Bacillus anthracis)
D	Abtötung der Sporen der Erreger von Gasödem (z. B. Clostridium perfringens) und Wundstarrkrampf (Clostridium tetani)

Es gibt **physikalisch** oder **chemisch** wirksame Reinigungsverfahren, diese sind auch kombinierbar (z. B. Ultraschallbecken mit Reinigungslösung). Reinigungsverfahren können manuell oder automatisch (maschinell) sein.

3.3 Desinfektion

DEFINITION Die Desinfektion bewirkt eine Reduktion der Zahl von Krankheitserregern auf Flächen oder Gegenständen, sodass von ihnen **keine Infektion bzw. Erregerübertragung mehr ausgehen** kann (Beseitigung pathogener Keime). Die mikrobielle Reduktion beträgt hier i. d. R. 5 log_{10}-Stufen.

3.3.1 Chemische Desinfektion

DEFINITION Die Inaktivierung der Erreger erfolgt durch den Einsatz **biozider Wirkstoffe**.

Im Gesundheitswesen ist für Desinfektionsmittel der Nachweis üblich, dass sie in ihrer Anwendungsform Mikroorganismen innerhalb der angegebenen Einwirkzeit um mehr als 5 log_{10}-Stufen reduzieren können.

Es werden verschiedene Wirkstoffklassen unterschieden (**Tab. 3.2**). Je nach Einsatzgebiet eignen sich unterschiedliche Wirkstoffe zur Desinfektion:

- **Händedesinfektion:** Alkohol (+ rückfettende Zusätze wie Glyzerin)
- **Hautdesinfektion:** Alkohol ca. 70 % (mit PVP-Iod, Octenidin oder Chlorhexidin), PVP-Iod-Lösung (7,5–10 % Iod)
- **Schleimhautdesinfektion:** PVP-Jod-Lösung, Octenidin
- **Flächendesinfektion:** Alkohol (vergällt, 60–70 %), Aldehyde (formaldehydfrei), Präparat auf Basis eines Alkylaminderivats, Peressigsäure, Benzalkoniumchlorid
- **Instrumentendesinfektion:** Aldehyde (Glutaraldehyd 2 %), Präparat auf Basis eines Alkylaminderivats.

Tab. 3.2 Wirkstoffklassen für die chemische Desinfektion

Wirkstoffklasse	Beispiel
Alkohole	Ethanol, n-Propanol, Isopropanol
Aldehyde	Formaldehyd (FA), Glutaraldehyd (GA), Orthophthalaldehyd (OPA)
quaternäre Ammoniumverbindungen (QAV)	Benzalkoniumchlorid
auf Halogenbasis	Chlor, Na-Hypochlorit, Chloramin, PVP-Iod
Peroxidverbindungen	Wasserstoffperoxid, Peressigsäure
Phenole	Phenol, Triclosan
Alkylamine	Glucoprotamin
Farbstoffe	Kristallviolett
Schwermetalle	Quecksilber, Silber
sonstige	Chlorhexidin, Octenidin

Der **VAH** (Verbund für Angewandte Hygiene e.v.) ist eine Interessensgemeinschaft, die in Deutschland Verfahren zur **Prüfung von Desinfektionsmitteln** etabliert hat. Die VAH-Liste enthält chemische Desinfektionsmittel für Hände, Haut, Flächen, Instrumente (ohne maschinelle Verfahren) und Wäsche (mit maschinellen Verfahren). Getestet wird die Wirksamkeit gegen (vegetative) Bakterien, Pilze und z.T. gegen Viren. Die VAH-Prüfung dient dem Anwender als Wirksamkeitsnachweis für die Routine.

Nachteile der chemischen Desinfektion: Einige chemische Wirkstoffgruppen (z. B. QAV) haben **Wirkungslücken**. Manche Organismen können gegenüber einzelnen Wirkstoffen eine primäre bakterielle **Resistenz** zeigen (z.B. Pseudomonas aeruginosa gegenüber Triclosan). Darüber hinaus kann es zur **Adaptation** kommen. Besonders unempfindlich gegenüber Desinfektionsstoffen sind Bakterien, wenn sie in einem Biofilm wachsen. Einige Wirkstoffe können durch andere Substanzen **gestört** oder gar **inaktiviert** werden, z.B. QAV durch anionische Tenside (**Seifenfehler**) sowie Chlor durch Proteine (**Eiweißfehler**). Überlagerte Desinfektionsmittel können einen **Wirkungsverlust** durch Zersetzung zeigen. Im Extremfall kann das Desinfektionsmittel selbst **verkeimt** sein und zum Infektionsauslöser werden.

Chemisch desinfizierte Instrumente müssen nach Desinfektion mit Wasser gespült werden – hier besteht Rekontaminationsgefahr. Chemische Desinfektionsmittel bergen zudem bestimmte Gefahren (entzündlich, ätzend, gesundheitsschädlich, reizend, allergisierend) und stellen dadurch ein Gesundheitsrisiko für Personal und Patienten dar. Generell ist die chemische Desinfektion mit relativ hohen Materialkosten und z.T. mit Korrosionsrisiken verbunden. Sie erzeugt Abfälle und z.T. Luft- und Abwasserbelastungen. Deshalb sind physikalische Desinfektionsverfahren sicherer und den chemischen vorzuziehen.

Es gibt auch bei Desinfektionsmitteln **erworbene Resistenzen oder Toleranzen**, was aber bislang in der allgemeinen Praxis kaum bedeutsam ist. Eine reduzierte Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln ist z.B. bei Schwermetallen (Silber, Quecksilber), Aldehyden, Chlor, Benzalkoniumchlorid oder Chlorhexidin beschrieben. Es sind sogar Desinfektionsmittel-Resistenzerscheinungen bekannt, die mit einer verminderten Antibiotikawirkung gekoppelt waren: In einem Beispiel war eine reduzierte Chlorhexidinwirkung mit einer Vielzahl von Antibiotikaresistenzen gekoppelt, in einem anderen Beispiel korrelierte Benzalkoniumchlorid mit β-Laktam-Antibiotika oder mit Chloramphenicol und Tobramycin.

MERKE Aus Vorsorgegründen dürfen Desinfektionsmittel nur gezielt und in wirksamer Konzentration eingesetzt werden. Desinfektionsmittel sollten generell nur professionell und nicht im Privathaushalt angewendet werden.

3.3.2 Desinfektion mit physikalischen Verfahren

DEFINITION Die Abtötung von Mikroorganismen erfolgt durch **Hitzeeinwirkung** (trockene Hitze oder Dampf) oder **Strahlung** (z. B. UV-Licht, γ-Strahlung).

Ein Beispiel für eine physikalische Desinfektion ist die **Instrumentendesinfektion**, die vorzugsweise als thermische Desinfektion in speziellen Maschinen durchgeführt wird. Die maschinelle Reinigung und Desinfektion von Medizinprodukten in einem vollautomatischen Reinigungs- und Desinfektionsgerät (RDG) ist einer manuellen Aufbereitung vorzuziehen. Um die Reduktion von Krankheitserregern um 5 log-Stufen zu erreichen, müssen die RDGe mindestens folgende Parameter einhalten: 80 °C (Haltezeit 10 min) bei rein thermischen Verfahren bzw. 60 °C (Haltezeit 15 min) unter Zusatz eines Desinfektionsmittels im Falle von chemothermischen Verfahren.

Vorteile der thermischen Desinfektion:

- Dokumentation des Prozesses (wichtig für eine Validierung)
- keine Resistenzprobleme gegenüber bestimmten Desinfektionswirkstoffen
- keine Wirkungslücken
- kein Wirkungsverlust durch Zersetzbarkeit des Desinfektionsmittels
- Arbeitssicherheit und Personalschutz
- höhere Umweltverträglichkeit.

Nachteile: hohe Anschaffungskosten der RDGe sowie die Thermolabilität mancher Materialien.

3.3.3 Chemothermische Desinfektion

Die chemothermische Desinfektion ist die **Kombination beider Desinfektionsverfahren**, d.h. Einwirkung eines bioziden Wirkstoffes bei höherer Temperatur (z.B. maschinelle Endoskopaufbereitung).

3.4 Sterilisation

DEFINITION Steril bedeutet **frei von allen vermehrungsfähigen Mikroorganismen** (DIN 58900 Teil 1 Sterilisation, Allgemeine Grundlagen und Begriffe, vom April 1986).

Medizinprodukte, die die Haut oder Schleimhaut durchdringen und dabei in Kontakt mit Blut, inneren Geweben oder Organen, einschließlich Wunden, kommen, müssen steril sein. Ein Gegenstand kann als steril angesehen werden, wenn die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines einzelnen vermehrungsfähigen Organismus oder Virus kleiner oder gleich 10^{-6} ist (Europäisches Arzneibuch).

Das Sterilisiergut muss vor der Sterilisation gründlich (vollständig) gereinigt werden und trocken sein. Wichtige Sterilisationsverfahren sind

- **Dampfsterilisation** („feuchte Hitze", z.B. 134 °C, 5 min Einwirkungszeit)
- **Heißluftsterilisation** („trockene Hitze"; z.B. 180 °C, 30 min)
- **Sterilisation mit Strahlen** (β- oder γ-Strahlen; praktisch nur industriell eingesetzt)
- **Plasmasterilisation** (H_2O_2)
- **Gassterilisation** (Ethylenoxid, Formaldehyd; heute selten).

Thermische Verfahren werden bevorzugt für metallische Geräte angewendet, Strahlen-, Plasma- und Gassterilisation eignen sich insbesondere für thermolabile Materialien. Ethylenoxid ist explosiv und toxisch und wird daher nur in besonderen Fällen eingesetzt.

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

4 Surveillance nosokomialer Infektionen

DEFINITION In der Infektionsepidemiologie beruht die Surveillance (Überwachung, Aufsicht) auf

- der kontinuierlichen, systematischen Erfassung, Analyse und Interpretation von Daten hinsichtlich bestimmter Infektionen
- der Auswertung dieser Daten
- der Weiter- bzw. Rückgabe der Ergebnisse an die entsprechende Stelle.

Ziele der Surveillance: Hauptziel der Surveillance ist die Prävention und damit die Reduktion von nosokomialen Infektionen. Sie kann Hinweise auf mögliche Infektionsprobleme im Krankenhaus aufdecken. Außerdem ist sie ein Messinstrument, mit dem auch die Evaluation von infektionspräventiven Maßnahmen möglich ist.

Ein Surveillancesystem trägt darüber hinaus der Meldepflicht bestimmter nosokomialer Infektionen Rechnung (§ 23 IfSG). Es ermöglicht, Problembereiche oder Ausbrüche früh zu erkennen und entsprechende Gegenmaßnahmen einzuleiten. Um Aufwand und Kosten möglichst gering zu halten, sollten primär Infektionen mit einem deutlichen Präventionspotenzial einbezogen werden.

Effekte der Surveillance: Ein Surveillancesystem schärft das Problembewusstsein für nosokomiale Infektionen. Durch die konsequente Rückmeldung der erhobenen Daten und der zum Vergleich herangezogenen Referenzdaten sind Erfolge und Misserfolge der Präventionsmaßnahmen für das medizinische Personal direkt sichtbar.

Durchführung einer Infektionssurveillance: Einheitliche Kriterien für die Erfassung und Bewertung der Daten müssen strikt festgelegt sein. Vor allem die Anwendung gleicher Diagnosekriterien für Infektionen ist wichtig, um die Vergleichbarkeit sicherzustellen. Außerdem sollte ein Surveillancesystem die wichtigsten Risikofaktoren (z. B. Devices, d. h. Harnwegkatheter, maschinelle Beatmung, ZVK) berücksichtigen. Für die Bewertung der erhobenen Daten werden Infektionsraten berechnet und mit Referenzdaten verglichen.

Zur Generierung von Referenzdaten wurde in Deutschland 1997 das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (**KISS**) am Nationalen Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen etabliert (http://www.nrz-hygiene.de). In dieser Datenbank finden sich Referenzdaten zu allen wesentlichen nosokomialen Infektionen v. a. der Intensivmedizin und operativen Medizin von mittlerweile mehr als 800 Krankenhäusern. Grundsätzlich kann jedes Krankenhaus mittels der KISS-Methode seine Infektionsraten selbst berechnen und mit den Referenzdaten der Datenbank vergleichen. Die KISS-Surveillance erfolgt i. d. R. stationsbezogen.

Datenerfassung bei KISS: Das KISS gliedert sich in unterschiedliche Module. Die beiden größten sind das Modul für Intensivstationen (ITS-KISS) und für Wundinfektionen (OP-KISS). Daneben gibt es u. a. Module für onkologische Stationen (ONKO-KISS), neonatologische Stationen (NEO-KISS), Normalstationen (Device-KISS) und für ambulant operierende Bereiche (Ambu-KISS). Die Daten werden getrennt erfasst, berechnet und analysiert.
Die Erfassung erfolgt i. d. R. durch eine speziell geschulte Hygienefachkraft 1–2mal wöchentlich, die den beobachteten Bereich (z. B. Intensivstation) aufsucht, um bei den dort stationären Patienten neu aufgetretene Infektionen festzustellen und zu dokumentieren (Inzidenz). Die Erfassung bei KISS beschränkt sich auf Indikatorinfektionen (Harnweginfektionen, Pneumonie, Sepsis, Wundinfektionen) und erfolgt nach den Kriterien des Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA), die nicht immer mit klinischen Kriterien identisch sind.
Die für die Berechnung der Infektionsraten notwendigen Patiententage werden durch die Mitternachtsstatistik erfasst. Die Device-Tage (Zeitdauer des Risikos), z. B. Beatmungstage, werden vom Pflegepersonal dokumentiert und fließen in die Analyse mit ein.

Interpretation und Weitergabe der Daten: Die berechneten Raten werden mit den Referenzdaten aus KISS vergleichen (www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/). Für die Referenzdaten werden jeweils Mittelwert, Median und die Quartile (25- und 75 %-Perzentile) angegeben. Liegt der Wert der eigenen Station über der 75 %-Perzentile, liegen möglicherweise Probleme im Hygienemanagement vor und es sollte eine genaue Betrachtung erfolgen.

Die an KISS teilnehmenden Krankenhäuser bzw. Abteilungen erhalten halbjährlich die Auswertung ihrer Infektionsdaten. Auf ihnen basierend können eventuell notwendige Maßnahmen wie z. B. Schulungen ergriffen werden. Der Umgang mit diesen Daten muss vertraulich erfolgen, sie sind ausschließlich zur internen Qualitätssicherung vorgesehen.

5 Häufige nosokomiale Infektionen und ihre Prävention

5.1 Nosokomiale Harnwegsinfektionen (HWI)

Epidemiologie: Harnwegsinfekte sind die häufigsten nosokomialen Infektionen überhaupt (ca. 40 %).

Erreger und Risikofaktoren: Ca. 80 % der nosokomialen HWIs sind mit **Harnwegskathetern** assoziiert. Das Risiko, einen nosokomialen HWI zu erwerben, ist kumulativ und beträgt für einen Patienten, der einen Blasenkatheter länger als eine Woche benötigt, bis zu 25 %.

Die mit transurethralen Kathetern assoziierten Harnwegsinfektionen werden überwiegend durch **endogene Keime** der Darmflora (E. coli), der Haut im Dammbereich oder der Flora der vorderen Harnröhre des Patienten verursacht. Bei Frauen hat die Vaginalflora, bei Männern die Flora der Vorhaut eine zusätzliche Bedeutung.

Exogene Infektionen können entstehen, wenn Erreger über die Hände des medizinischen Personals bei Anlage des oder Manipulation am Katheter (z. B. bei Diskonnektion oder Entnahme von Urin für Untersuchungen), durch Rücklauf kontaminierten Urins aus dem Auffangsystem oder durch kontaminierte Kathetermaterialien in die Harnblase gelangen.

Der Infektionsweg kann **extraluminal** (über die Katheteraußenseite) oder **intraluminal** (über die Innenseite) verlaufen.

Klinik und Komplikationen: Anders als bei ambulant erworbenen Harnwegsinfektionen sind bei katheterassoziierten Harnwegsinfektionen Symptome z. T. nicht vorhanden oder nicht leicht festzustellen. Über 90 % der katheterassoziierten HWI verlaufen **asymptomatisch**. Kriterien für die Therapiebedürftigkeit eines Befundes, wie z. B. die Keimzahlen in Urinkulturen, können nicht uneingeschränkt auf katheterisierte Patienten übertragen werden, da die Infektion häufig an der Außenseite des Katheters ihren Ausgang nimmt. Da katheterisierte Patienten die typischen Symptome einer Infektion wie Harndrang, Pollakisurie, Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen nicht zeigen, ist eine Unterscheidung zwischen Bakteriurie und Harnwegsinfektion schwierig. Dies gilt insbesondere für sedierte, beatmete und analgesierte (intensivpflichtige) Patienten.

In bis zu 15 % der Fälle ist eine Harnwegsinfektion Ursache einer (**sekundären**) **nosokomialen Sepsis** (zweithäufigste Ursache).

Präventionsmaßnahmen: Vor und nach Insertion und Manipulation am Katheter oder Drainagesystem eine **hygienische Händedesinfektion** durchführen! Die Insertion transurethraler Katheter darf nur durch **qualifiziertes Personal** durchgeführt werden (s. Urologie S. B 604).

Zur aseptischen Katheterisierung muss ein **steriles Katheterisierungsset** verwendet werden. Der Harnwegskatheter sollte so dünn wie möglich gewählt werden, um Urethraschäden zu vermeiden, jedoch dick genug, um eine adäquate Drainage zu gewährleisten. Es müssen immer sterile, geschlossene Drainagesysteme verwendet werden, wobei eine Diskonnektion von Katheter und Drainageschlauch nur bei eindeutiger Indikation durchgeführt werden darf. Vor einer **Diskonnektion** muss eine **Wischdesinfektion** der Konnektionsstelle mit einem alkoholischen Präparat erfolgen. Nach Diskonnektion muss die Rekonnektion unter aseptischen Kautelen nach Sprüh-/Wischdesinfektion von Konus des Drainageschlauchs und Katheter durchgeführt werden. Der **Ballon** von Verweilkathetern wird mit **steriler Flüssigkeit** (8–10 % Glyzerinlösung, Aqua dest.) gefüllt.

Eine **Surveillance** nosokomialer HWI (CDC-Definitionen, s. Kap. 4) ist sinnvoll.

Katheterspülungen dürfen **nicht zur Infektionsprophylaxe** durchgeführt werden, sondern ausschließlich zur Vermeidung einer Obstruktion, z. B. durch postoperative Blutung. Sie sind aseptisch mit sterilem Equipment vorzunehmen. Ebenso sollte **kein routinemäßiger Wechsel** von Harnwegskathetern/Blasendauerkathetern in festen Intervallen aus hygienisch-infektionspräventiven Gründen erfolgen.

Die **Urinprobengewinnung** bei liegendem Harnblasenkatheter für die mikrobiologische Diagnostik sollte als aseptische Abnahme nach vorheriger Wischdesinfektion aus der patientennahen Entnahmestelle am Drainagesystem erfolgen. Größere Urinmengen werden aus dem Drainagebeutel (Ablasshahn) entnommen. Dabei darf beim Entleeren des Auffangbeutels der Ablassstutzen nicht mit dem Auffanggefäß in Kontakt kommen.

Ein **suprapubischer Katheter** sollte bei längerfristiger Katheterisierung (> 5 Tage) sowie bei größeren abdominellen Eingriffen (Anlage intraoperativ) bevorzugt werden. Er sollte täglich durch den intakten Verband palpiert werden. Ein Verbandswechsel erfolgt frühestens alle 72 h, dabei muss die Einstichstelle desinfiziert werden.

Zu den **unwirksamen** oder **fraglichen Präventionsstrategien** gehören die Applikationen von Antiseptika in den Drainagebeutel (z. B. Chlorhexidin), Blasenspülungen mit Antiseptika (v. a. bei nichturologischen Patienten), Meatuspflege mit polyantibiotischen Salben oder Sulfadiazincreme sowie die systemische Antibiotikaprophylaxe.

5.2 Nosokomiale Pneumonien

Epidemiologie: Auf Intensivstationen stellen sie mit ca. 40 % die am häufigsten erworbene nosokomiale Infektion dar mit hohem Risiko für den Patienten. Daher ist die Pneumonieprävention auf Intensivstationen besonders wichtig. Die Prävalenz der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie auf Intensivstationen liegt i. d. R. bei 5–10 Fällen pro 1000 Beatmungstage.

Erreger: Bei den beatmungsassoziierten Pneumonien unterscheidet man zwischen einer Früh- (early onset, < 5 Tage nach Krankenhausaufnahme) und einer Spätpneumonie (late onset, ≥ 5 Tage nach Krankenhausaufnahme), da diese meist von unterschiedlichen Erregern verursacht werden. Die **Frühpneumonie** wird häufig durch Pneumokokken, Legionellen und Haemophilus influenzae verursacht. Erreger der **Spätpneumonie** sind typischerweise Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Acinetobacter, Klebsiellen, Serratia marcescens, Escherichia coli und Staphyolcoccus aureus (auch MRSA).

Viren, Pilze, Pneumocystis jiroveci, Mycobacterium tuberculosis, Mykoplasmen, Chlamydien kommen eher selten vor.

Risikofaktoren:
- patienteneigene Risikofaktoren (z. B. Lebensalter, schwere Grunderkrankung, Ernährungszustand, Immunstatus)
- Bedingungen, welche Aspiration oder Reflux begünstigen (z. B. Intubation, Magensonde, liegende Position, Koma, Kopf-, Hals-, Thorax-, Bauch-OP)
- Bedingungen, die einen verlängerten Einsatz von künstlicher Beatmung erfordern (z. B. potenzielle Exposition gegenüber kontaminiertem Beatmungszubehör und kontaminierten Händen des Personals)
- Faktoren, welche die Besiedlung des Oropharynx und/oder Magens mit Mikroorganismen verstärken (z. B. Gabe von Antazida, vorbestehende chronische Lungenerkrankungen).

MERKE Immer zwischen einer **Infektion** und einer **Kolonisation** unterscheiden! Relativ häufig isolierte Erreger, die den Respirationstrakt i. d. R. nur kolonisieren, sind: koagulasenegative Staphylokokken, Candida spp. und Enterokokken (insbesondere unter Antibiotikatherapie).

Präventionsmaßnahmen: Schulungen von Mitarbeitern zu Epidemiologie und Präventionsmaßnahmen führen zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz nosokomialer Pneumonien. Von Bedeutung ist auch die **Surveillance** zur Erfassung der Häufigkeit und der Erreger, die eine nosokomiale Pneumonie hervorrufen.

Essenziell ist die **Händedesinfektion**, unabhängig davon, ob Handschuhe getragen werden oder nicht. Dies gilt vor und nach Kontakt mit jeglichem Beatmungszubehör, insbesondere bei Patienten, die einen Endotrachealtubus tragen oder ein Tracheostoma haben. Die Hände sollen ferner immer desinfiziert werden nach Kontakt mit Schleimhäuten, mit Atemwegssekreten und nach Kontakt mit Gegenständen, die mit respiratorischem Sekret kontaminiert sind.

Studien zeigen, dass ein häufiger Wechsel der patientennahen (kontaminierten) Beatmungsschläuche zu einer Zunahme der Pneumonierate führt. Deshalb wird heute empfohlen, die **Beatmungsschläuche nicht routinemäßig zu wechseln**, sondern nur bei mechanischen Fehlfunktionen oder sichtbaren Verunreinigungen. Bezüglich der Befeuchtung gibt es im Hinblick auf die Pneumonierate keinen eindeutigen Unterschied zwischen aktiver und passiver Befeuchtung (aber Tendenz zu geringeren Raten bei letzterer Variante).

Beim **endotrachealen Absaugen** sollte möglichst **atraumatisch** gearbeitet werden, da sich Pneumonieerreger wie z. B. P. aeruginosa bevorzugt an kleinen Schleimhautläsionen ansiedeln.

Zur **Verhinderung der Aspiration** sollten Risikopatienten soweit möglich mit angehobenem Oberkörper gelagert werden (30–45°). Auch „kinetisches Betten" ist sinnvoll. Generell empfiehlt sich eine frühzeitige enterale Ernährung. Bei liegender Magensonde sollte deren Lage regelmäßig überprüft werden. Wiederholtes endotracheales Intubieren sollte vermieden werden. Sofern keine Kontraindikation besteht, sollte die orotracheale Intubation der nasotrachealen Intubation vorgezogen werden. Vor dem Entblocken des Tubus immer das Sekret oberhalb des Cuffs entfernen.

Zur **Prävention der postoperativen Pneumonie** sollten bereits präoperativ endogene Risiken so weit wie möglich reduziert werden. Postoperativ sind, neben den bisher geschilderten Maßnahmen, eine intensivierte Atemtherapie sowie die Anleitung der Patienten zum tiefen Luftholen sinnvoll.

Besonders bei gefährdeten Patienten sind Pneumokokken- und Influenza-**Impfung** indiziert (s. Atmungssystem S. A 176). Auf das **Antibiotikaregime** muss sorgfältig geachtet werden.

5.3 Venenkatheterassoziierte Infektionen

Insertionsstellen für PVK und ZVK: Die Anlage eines **peripheren Venenverweilkatheters (PVK)** erfolgt bei Erwachsenen bevorzugt am Handrücken oder am Unterarm, bei Kleinkindern eignet sich vor allem die Kopfhaut, aber auch Hände oder Füße.

Hinsichtlich der Insertionsstelle eines **zentralen Venenkatheters (ZVK)** gibt es unterschiedliche Alternativen, die Vorteile und Risiken im Hinblick auf infektiöse und mechanische Komplikationen (z. B. Pneumothorax, Hämatothorax, Katheterdislokation, Arterienpunktion, Thrombose) müssen dabei sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Aus Gründen der Infektionsprävention ist die V. subclavia vor der V. jugularis und der V. femoralis zu bevorzugen.

Manifestationen von Venenkatheterinfektionen: Neben der **lokalen Katheterinfektion** sind die **katheterbedingte Bakteriämie/Sepsis**, die **septische Thrombophlebitis** sowie die **Endokarditis** bzw. andere metastatische Infektionen (z. B. Lungenabszess) häufige Manifestationen.

Epidemiologie von Venenkatheterinfektionen: Bei peripheren Verweilkathetern sind **Phlebitiden** bei längerer Liegedauer relativ häufig, eine Sepsis dagegen selten. In Deutschland liegt die Inzidenz von ZVK-assoziierten Infektionen im Bereich von 3 % (entsprechend einer Inzidenzdichte von ca. 1 Episode/1000 Kathetertage). Zentra-

le Venenkatheter gelten als hauptverantwortlich für die **katheterassoziierte Sepsis** (ca. 8500 Sepsisfälle/Jahr). Die katheterassoziierte Sepsis macht 15 % aller nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen aus.

> **MERKE** Betroffene Patienten haben ein deutlich erhöhtes Letalitätsrisiko (2- bis 4-fach im Vergleich zu nicht infizierten Patienten).

Erreger und Risikofaktoren:

- koagulasenegative Staphylokokken (30–40 %)
- Staphylococcus aureus (5–10 %)
- Enterococcus spp. (4–6 %)
- Pseudomonas aeruginosa (3–6 %)
- Klebsiella pneumoniae (ca. 3 %)
- Candida spp. (2–8 %)
- Enterobacter spp. (1–4 %)
- Acinetobacter spp. (1–2 %)
- Serratia spp. (< 1 %).

Ausgangsort der Infektion sind in 65 % der Fälle extraluminale (Haut des Patienten, Hände des Personals), in 30 % intraluminale Quellen (Hände des Personals, Ansatzstück). Seltener beruht sie auf hämatogener Streuung oder kontaminierten Infusionslösungen (5 %).

Präventionsmaßnahmen:

> **MERKE** Die Indikation zur Anlage eines Venenkathethers immer sorgfältig prüfen! Bei liegendem Katheter muss sie kontinuierlich (täglich) überprüft werden.

Sowohl regelmäßige **Fortbildungen des Personals** bezüglich Indikationen, Anlage und Pflege (**Tab. 5.1**) als auch eine **Surveillance** katheterassoziierter Infektionen (bezogen auf Kathetertage) haben sich als wirksame Maßnahmen erwiesen.

Im Rahmen der Surveillance der gefäßkatheterassoziierten Sepsis ist es sinnvoll, die Anzahl der ZVK-assoziierten Sepsisfälle auf jeweils 1000 ZVK-Tage zu beziehen, um die Infektionsraten mit den nationalen Referenzdaten vergleichen zu können. Das KISS umfasst als nationale Referenzdatenbank Daten aus regelmäßig teilnehmenden Intensivstationen (s. Kap. 4).

PVK: Vor der Anlage ist auf eine **hygienische Händedesinfektion** sowie auf eine gründliche **Hautdesinfektion der Einstichstelle** (Einwirkzeit i. d. R. 30 s) zu achten. Diese vor der Venenpunktion nicht mehr palpieren! Einmalhandschuhe sind obligat!

Die periphere Verweilkanüle darf, so lange sie klinisch benötigt wird, liegen bleiben, sofern keine Komplikationen feststellbar sind. Ergibt sich ein Anhalt für eine Phlebitis, muss die Kanüle sofort entfernt werden. Wird die Verweilkanüle nicht benutzt, wird sie zwischenzeitlich mit einem sterilen Verschlussstopfen oder Mandrin verschlossen (moderne Systeme verfügen über eine Schließmembran). Falls erforderlich, kann mit steriler NaCl-Lösung gespült werden.

ZVK: Die Anlage muss **unter sterilen Bedingungen** erfolgen (Händedesinfektion mit Zusatz eines remanenten Wirkstoffes wie Alkohol und Octenidin, Hautdesinfektion mit angemessener Einwirkzeit des Desinfektionsmittels, steriler Kittel, Mund-Nasen-Schutz, Kopfhaube, sterile Handschuhe, Abdeckung der Insertionsstelle mit großem sterilen Lochtuch). Schließlich muss der Katheter sicher fixiert werden.

> **MERKE** Diskonnektionen sind auf ein absolutes Minimum zu beschränken. Vor Konnektion/Diskonnektion eines Infusionssystems ist eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen. Nach jeder Diskonnektion muss ein neuer, steriler Verschlussstopfen verwendet werden.

Umgang mit Mehrdosisbehältern: Solche Behälter können eine Gefahr darstellen, v. a. wenn sie unbeschriftet

Tab. 5.1 Pflege- und Anwendungsempfehlungen bei verschiedenen Kathetern

Katheter	Verbandwechsel	Wechsel und Umsetzen des Katheters	Wechsel der Infusionssysteme	Hängedauer parenteraler Flüssigkeiten
peripherer Venenkatheter	bei Durchnässen, Verschmutzen oder Ablösen des Verbandes; mindestens täglicher Verbandwechsel bei nicht sicht- und -tastbarer Einstichstelle	Wechsel u. Neuanlage innerhalb von 48 h bei unter Notfallbedingungen gelegten Kathetern; kein routinemäßiger Wechsel	nicht häufiger als im 72-h-Intervall; bei Blut, Blutprodukten und Lipidlösungen max. 24 h	lipidhaltige Lösungen max. 24 h; reine Lipidlösung max. 12 h; Blut und Blutprodukte max. 4 h
Midline-Katheter		keine Empfehlung zur Häufigkeit des Katheterwechsels		
zentraler Venenkatheter (einschließlich peripher inserierte, nichtgetunnelte, getunnelte und teilimplantierte zentrale Katheter und Hämodialysekatheter)	Mullverbände alle 2 Tage, transparente Folien spätestens alle 7 Tage wechseln sowie bei Durchnässen, Verschmutzen oder Ablösen des Verbandes	kein routinemäßiger Katheterwechsel		
pulmonalarterieller Katheter				
Umbilikalkatheter	nicht anwendbar			
peripher arterieller Katheter	bei Durchnässen, Verschmutzen oder Ablösen des Verbandes		Wechsel beim Umsetzen, z. B. im 96-h-Intervall	Wechsel beim Umsetzen, z. B. im 96-h-Intervall

sind, falsch gelagert werden oder kontaminiert sind. Der Umgang mit solchen Behältnissen muss mit größter Sorgfalt erfolgen:

- Gummistopfen vor Einstechen mit alkoholgetränkten Tupfern desinfizieren
- für jede Punktion frische Spritze und Kanüle verwenden
- alternativ Mehrfachentnahmekanülen (sog. Minispikes)
- Beschriftung mit Anbruchdatum und Anbruchuhrzeit
- Verwendungszeit und Lagerung streng gemäß Herstellerangaben.

5.4 Postoperative Wundinfektionen

DEFINITION **Postoperative Wundinfektionen** sind Infektionen innerhalb von **30 Tagen nach einer Operation** (bzw. innerhalb von 1 Jahr, wenn ein Implantat in situ belassen wird), die je nach Tiefe eingeteilt werden in

- oberflächliche Wundinfektionen: Haut und subkutanes Gewebe
- tiefe Wundinfektionen: Faszienschicht und das Muskelgewebe
- Infektionen von Organen/Körperhöhlen im Operationsgebiet: von der Operation betroffene Organe oder Körperhöhlen.

Ein **Implantat** ist ein Fremdkörper nichtmenschlicher Herkunft, der einem Patienten während einer Operation auf Dauer eingesetzt wird und an dem nicht routinemäßig für diagnostische oder therapeutische Zwecke manipuliert wird (z. B. Hüftprothesen, Gefäßprothesen, Schrauben, Draht, künstliches Bauchnetz, Herzklappen [vom Schwein oder synthetisch]). Menschliche Spenderorgane (Transplantate) sind keine Implantate.

Epidemiologie: Wundinfektionen sind die dritthäufigste nosokomiale Infektion (ca. 15–20 %). Dabei stellen postoperative Wundinfektionen (**Tab. 5.2** und **Tab. 5.3**) die häufigste Komplikation nach chirurgischen Eingriffen dar und gehören zu den häufigsten infektiösen Todesursachen.

Erreger und Risikofaktoren: Je nach Ort des Eingriffes dominieren typische **Erreger**:

- Gallenwege: E. coli, Klebsiellen, Streptokokken, Clostridien
- Eingriffe am Kolon/Appendektomie: E. coli, Klebsiellen, Proteus spp., Streptokokken, Bacteroides spp.
- Knochen-OP: Staphylokokken
- gynäkologische Eingriffe: E. coli und andere Enterobakterien, anaerobe Kokken, Bacteroides spp.

Bei **endogenen Infektionen** erfolgt der Eintrag der Bakterien (patienteneigene Haut- oder Darmflora) entweder direkt in den Operationssitus (Fehler in der Asepsis) oder durch eine hämatogene Übertragung. Von der Asepsis abgesehen sind diese Vorgänge wenig beeinflussbar (aber: soweit indiziert Antibiotikaprophylaxe, meist als „single shot").

Exogene postoperative Wundinfektionen gehen auf die belebte und unbelebte Umwelt, die Hände des Personals, kontaminierte Instrumente (selten) und evtl. aerogene Übertragung zurück. Insbesondere können Staphylococcus aureus tragende Epithelien aus der vorderen Nasenhöhle in die Raumluft abgegeben werden und in die offene Wunde gelangen. Hier ist das Hygienemanagement entscheidend (s. u.).

Der **Kontaminationsgrad chirurgischer Wunden** ist u. a. abhängig von der Art und dem Ort des Eingriffs (**Tab. 5.3**). Art und Schwere postoperativer Wundinfektionen werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst:

- Anzahl an Bakterien, die während der OP in die Wunde gelangen
- Art und Virulenz der Mikroorganismen
- lokale Wundbedingungen (z. B. Nekrose oder Fremdmaterial)
- Abwehrmechanismen des Patienten.

Im Rahmen des National Nosocomial Infection Surveillance System (**NNIS**; amerikanisches System zur Überwachung und Erfassung postoperativer Wundinfektionen) wurde ein Risikoindex mit 4 Risikokategorien (0, 1, 2, 3) entworfen, um Infektionsraten verschiedener Chirurgen und Krankenhäuser zu vergleichen. Je ein Risikopunkt wird vergeben, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Die Wunde entspricht der Wundklasse III oder IV (kontaminiert oder infiziert, **Tab. 5.3**).
- Der ASA-Score des Patienten ist größer als 2 (s. Anästhesiologie S. B49).
- Die Operation hat länger gedauert als 75 % der OPs der jeweiligen Eingriffsart.

Die Infektionshäufigkeit steigt mit zunehmender Anzahl von Risikopunkten.

Einteilung und Klinik postoperativer Infektionen: Siehe auch www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdc-definitionen/

Oberflächliche Wundinfektionen: Nur Haut oder subkutanes Gewebe sind einbezogen.

Tiefe Wundinfektionen: Die Faszienschicht und das Muskelgewebe sind erfasst.

Infektionen von Organen bzw. Körperhöhlen im Operationsgebiet: Betroffen sind Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde.

Prävention: Die entscheidenden Säulen in der Prävention postoperativer Wundinfektionen sind präoperative, intraoperative, postoperative Maßnahmen und Wundversorgung sowie Surveillance.

Tab. 5.2 Häufigkeiten postoperativer Wundinfektionen (nach KISS, Datenstand 12/2006)

Art des Eingriffs	Auftreten postoperativer Wundinfektion
Eingriffe am Kolon	7,9 %
Cholezystektomie (konventionell)	4,9 %
Cholezystektomie (endoskopisch)	0,9 %
Hüftendoprothesen (traumatisch)	3,1 %
Hüftendoprothesen (orthopädisch)	1,1 %
Herniotomie	1,1 %
Eingriffe an Schilddrüse/Nebenschilddrüse	0,4 %

Tab. 5.3 **Klassifikation chirurgischer Wunden nach ihrem Kontaminationsgrad**

Klassifikation	Erklärung	Risiko von Wundinfektionen	Beispiele
I. sauber (aseptisch)	nichtinfiziertes OP-Gebiet, in dem keine Entzündung vorhanden ist und weder der Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt eröffnet werden. Keine Kontamination des OP-Gebietes durch ortsständige Flora (außer oberflächliche Hautbesiedlung)	< 2 %	Hernien, Schilddrüse, Gefäße
II. bedingt aseptisch (sauber/kontaminiert)	Eingriffe, bei denen der Respirations-, Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt unter kontrollierten Bedingungen und ohne ungewöhnliche Kontamination eröffnet werden. Kontamination des OP-Gebietes durch Standortflora mit mäßig hoher Keimzahl	< 5–10 %	Magen, Galle, Leber, Pankreas, Oropharynx, Lunge, Geschlechtsorgane
III. kontaminiert	Eingriffe mit erheblicher Kontamination des OP-Gebietes durch endogene Standortflora (z. B. deutlicher Austritt von Darminhalt) oder exogene Erreger. Beinhaltet Eingriffe, bei denen eine akute, nichteitrige Entzündung vorhanden ist, sowie offene, frische Frakturwunden	5–20 %	offene, frische Fraktur bei Unfall in der Landwirtschaft; Eingriffe mit intraoperativer „Verletzung" der sterilen Kautelen
IV. infiziert („schmutzig")	Eingriffe bei bereits vorhandener eitriger Infektion oder nach Perforation im Gastrointestinaltrakt. Massive Kontamination des OP-Gebietes durch endogene Standortflora	> 15–20 %	Perforation von Hohlorganen (Peritonitis); alte traumatische Wunden mit devitalisiertem Gewebe

Präoperative Maßnahmen: Evidenzbasiert sind
- beim Patienten:
  - Screening auf S.-aureus-Trägerschaft (auch MRSA) bei Risikopatienten, ggf. Sanierung
  - Behandlung bestehender, systemischer Infektionen vor elektivem Eingriff
  - Haarentfernung nur dann, wenn OP-technisch notwendig, und dann mittels elektrischem Klipper (oder ggf. Enthaarungscreme) möglichst kurz vor der Operation
  - Antibiotikaprophylaxe (nur bei gesicherter Indikation, s. u.)

Allgemein anwendbar und sinnvoll („state of the art") sind:
- beim Patienten:
  - möglichst kurze Dauer der präoperativen Hospitalisation
  - perioperative Kontrolle des Blutzuckers bei Diabetikern; Vermeidung von Hyperglykämien
  - Tabakrauchkarenz mind. 30 Tage präoperativ
  - gründliche Vorreinigung des Operationsgebietes außerhalb des OP
  - Hautdesinfektion beim Patienten möglichst kurz vor der Operation
- beim OP-Personal generell:
  - saubere, kurze Fingernägel, Ablegen von Schmuck etc. an Händen und Unterarmen
  - Anziehen von OP-Kleidung, OP-Schuhen, Anlegen eines Haar- und Mund-Nasen-Schutzes
  - vor Verlassen der Personalumkleide Durchführung einer hygienischen Händedesinfektion (S. 767)
- bei OP-Personal mit direktem Kontakt zum Operationsgebiet:
  - Hände und Unterarme 1 min waschen (Nägel nur bei Verschmutzung bürsten); Abtrocknen mit keimarmen Einmalhandtüchern sowie chirurgische Händedesinfektion (s. Chirurgie S. B 82)
  - Anlegen eines sterilen Kittels und steriler Handschuhe (bei erhöhter Perforationsgefahr 2 Paar übereinander). Nach Anlegen der sterilen Handschule darf der unsterile Bereich nicht mehr angefasst werden.

Intraoperative Maßnahmen:
- möglichst kurze Eingriffsdauer
- adäquate OP-Belüftung (i. d. R. Filterung der Zuluft und Überdruck) und geschlossene Türen
- falls möglich Anwendung laparoskopischer Eingriffstechniken
- atraumatische Operationstechnik mit rascher Blutstillung, Minimieren von Fremdmaterial und devitalisiertem Gewebe
- perioperativ Aufrechterhaltung der Normothermie
- Verwendung geschlossener Drainagesysteme; separate Inzision für Drainage; Drainage so bald wie möglich entfernen.

OP-Personal mit entzündlichen Hautveränderungen oder (eitrigen) Hautwunden ist auszuschließen. Die Zahl der Personen, deren Fluktuation und Sprechen im OP ist soweit möglich zu beschränken, die Türen des Operationsraumes möglichst geschlossen halten.

Weitere intraoperative Maßnahmen mit bisher **nicht geklärtem Nutzen** sind die zusätzliche perioperative Gewebeoxygenierung sowie ein Handschuhwechsel bei verlängerter Operationsdauer alle 2–3 h oder bei Wechsel des OP-Gebietes.
Als **nicht notwendige** Maßnahmen gelten Trennung aseptischer und septischer OPs, Routinewechsel der Bereichskleidung nach dem Toilettengang, Überschuhe und mit Desinfektionsmittel getränkte Fußmatten.

Postoperative Maßnahmen und Wundversorgung:
- steriler Verband während der ersten 24–48 h
- aseptische Technik bei Verbandswechsel und -entfernung sowie bei jeder Manipulation an der Drainage und deren Entfernung
- Entfernung von Drainagen so rasch wie möglich.

Surveillance: Erfassung der Rate postoperativer Wundinfektionen und Feedback an die Chirurgen.

Perioperative Antibiotikaprophylaxe: Falls eine perioperative Antibiotikaprophylaxe erfolgen soll, richtet sich diese nach dem zu erwartenden **Erregerspektrum.** Reserveantibiotika werden *nicht* routinemäßig eingesetzt! Um eine ausreichende Gewebewirkstoffkonzentration zu erreichen, muss die Applikation rechtzeitig erfolgen, d. h. **60–30 min *vor* Inzision.** Je nach HWZ des Antibiotikums und der OP-Dauer (OP-Dauer > HWZ des ABs) kann eine **Wiederholungsgabe** erforderlich werden. Eine perioperative AB-Prophylaxe ist **nicht länger als 24h** notwendig.

Eingriffe, bei denen eine perioperative Antibiotikaprophylaxe sinnvoll ist, sind u. a.:

- kardiochirurgische Operationen (z. B. Klappenersatz)
- neurochirurgische Shuntoperation
- Thoraxchirurgie (z. B. Lungenresektion)
- traumatologische Operationen (z. B. TEP)
- Magen- bzw. Darmresektion
- konventionelle und laparoskopische Cholezystektomien
- gynäkologische Operationen (z. B. Hysterektomie).

Hygienemaßnahmen bei Hepatitis B, C und HIV-infizierten Patienten: Es gelten die gleichen Standardmaßnahmen wie bei allen anderen Patienten (gleicher OP, Aufwachraum etc.). Das Tragen von doppelten Handschuhen, Gesichtsschutz oder Schutzbrille reduziert die Gefahr eines Kontaktes mit Blut/Sekreten (auch unabhängig von bekannten Risikoerregern). Intensivere Desinfektionsmaßnahmen sind nicht notwendig. Massiv mit Blut kontaminierte Abdecktücher werden zur infektiösen Wäsche gegeben. Bei Nadelstichverletzungen muss immer unverzüglich der Betriebsärztliche Dienst infomiert werden.

6 Multiresistente Erreger und Legionellen

6.1 Allgemeines

DEFINITION Multiresistente Erreger (MRE) sind resistent gegen **mehrere Antibiotikagruppen**, die typischerweise für die Therapie verwendet werden (besonders Penicilline + Cephalosporine + Fluorquinolone ± Carbapeneme).

Risikofaktoren:
- schwere Grunderkrankungen, Anzahl der „Devices" (Pflegeintensität)
- alte und schwerkranke Patienten
- lange und wiederholte Krankenhausaufenthalte oder Aufenthalt in Risikobereichen (Intensivpflegestation) oder Risikoländern
- vermehrte Antibiotikagabe und -prophylaxe
- Immunsuppression (Neutropenie, z. B. nach Transplantation hämatopoietischer Stammzellen (HSCT); Organtransplantation)
- hohe Belegungsdichte und Personalknappheit.

Zusätzliche Risikofaktoren bei MRSA sind offene (chronische) Wunden, Dekubitus, chirurgische Behandlung, Dialyse, Kontakt zu Tiermast (Schweine). Bei VRE (s. u.) kommt als Risikofaktor Mukositis hinzu.

Transport von Patienten mit MRE-Infektionen: Der Transportdienst ist frühzeitig zu informieren, ebenso die Zielklinik, z. B. im Rahmen der Anmeldung. Der Patient muss frische Kleidung erhalten, bei nasaler Besiedelung einen Mundschutz und bei Wundbesiedelung einen frischen Verband. Händedesinfektion des Patienten vor Verlassen des Zimmers. Auch der Transportdienst muss vor Verlassen des Zimmers die Hände desinfizieren. Handschuhe, Schutzkittel und Mundschutz sind nur zum Umlagern notwendig.

Nichtmobile Patienten werden per Rollstuhl, Transportliege oder in einem frisch bezogenen und wischdesinfizierten Bett transportiert.

6.2 Häufige multiresistente Erreger

Zu den typischen Erregern im Klinikalltag zählen vor allem
- methicillinresistente Staphylococcus aureus (**MRSA**)
- vancomycinresistente Enterokokken (**VRE**)
- multiresistente gramnegative Bakterien (**MRGN**) und Extended-Spectrum-β-Laktamasenbildner (**ESBL**).

Erreger der MRE-Infektionen sind meistens nicht per se virulenter als die entsprechenden nichtresistenten Bakterien, dennoch haben MRE-Infektionen oft eine **schlechtere Prognose** (erhöhte Sterblichkeit, längere Verweildauer, eingeschränkte Lebensqualität). Diese wird durch die eingeschränkte Antibiotikaauswahl, die teilweise ungünstigen pharmakologischen Eigenschaften und Nebenwirkungen der „Reserveantibiotika" sowie durch erschwerte Rahmenbedingungen durch die Isolierung der Patienten bedingt.

6.2.1 Staphylokokken

Erreger: Staphylokokken sind sehr umweltresistente, **grampositive Bakterien.** Sie können auf unbelebten Oberflächen in signifikanter Zahl bis zu mehreren Monaten überleben. Das primäre Habitat von Staphylococcus aureus ist das Nasenantrum. Etwa 30% der Gesunden sind mit methicillinsensiblen S. aureus (MSSA) kolonisiert, aber nur weniger als 1% mit MRSA.

Methicillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) wurden erstmals 1961 beschrieben. Es gibt eine begrenzte Zahl epidemisch verbreiteter MRSA-Stämme (E-MRSA), die durch DNA-Typisierung definiert werden. Die Thera-

pieoptionen mit β-Laktam- und Cephalosporin-Antibiotika entfallen. Das Reservoir im Krankenhaus ist i. d. R. der kolonisierte (ggf. unentdeckte) Patient.

Resistenzmechanismen: Resistenz gegen β-Laktam-Antibiotika: β-Laktam-Antibiotika und Cephalosporine hemmen die für die bakterielle Zellwandsysnthese notwendigen Transpeptidasen (sog. Penicillin-bindende Proteine, PBP). Bei den meisten klinischen Isolaten von S. aureus sind **β-Laktamasen** nachweisbar, die Standard-β-Laktam-Antibiotika wie z. B. Penicillin hydrolysieren. Bei diesen Stämmen werden erfolgreich die gegen Staphylokokkenpenicillinase beständigen Penicilline (z. B. Methicillin, Oxacillin, Flucloxacillin) oder auch Cephalosporine der 2. Generation (z. B. Cefuroxim, Cefotiam) eingesetzt. Auch diese wirken über eine Hemmung der Transpeptidasen.

Resistenz gegen Methicillin u. a.: Die Methicillinresistenz wird durch ein alternatives **Pencillin-bindendes Protein** (PBP2a oder PBP2') vermittelt, also durch eine Veränderung der Zielstruktur der β-Laktam-Antibiotika. Im Gegensatz zu den PBP von MSSA hat PBP2a nur eine geringe Affinität zu Methicillin, anderen β-Laktamen und Cephalosporinen, wird also durch diese Antibiotika in seiner Zellfunktion nicht klinisch ausreichend gehemmt.

MERKE Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme sind bei MRSA als klinisch unbrauchbar zu beurteilen! Oft sind MRSA auch gegenüber anderen Antibiotikaklassen resistent: Fluorchinolone, Tetrazykline, Sulfonamide, Aminoglykoside (vgl. Antibiogramm!). Verbliebene Therapieoptionen sind lediglich: Vancomycin, Linezolid, Daptomycin, Synercid oder die Kombination Fosfomycin + Rifampicin.

Epidemiologie: In 20–30 % der Fälle entwickeln kolonisierte Patienten im weiteren Verlauf eine Infektion mit MRSA. Gegenwärtig sind in deutschen Krankenhäusern (mit großer Streubreite) etwa 20 % aller invasiven S.-aureus-Infektionen durch MRSA verursacht. Nach einem deutlichen Anstieg der Fallzahlen zwischen 2002 und 2005 zeichnet sich aktuell eine Stabilisierung ab.

Zunehmend wichtig wird die Unterscheidung zwischen „health-care associated" (**HA-MRSA**) und sog. „community acquired" (**CA-MRSA** oder cMRSA)-Stämmen. Letztere werden außerhalb des Krankenhauses erworben und können schwere Hautinfektionen sowie (seltener) tödlich endende Bronchopneumonien auch besonders bei Kindern und Jugendlichen verursachen. Das Vorkommen von CA-MRSA in Deutschland ist bisher vereinzelt (nördlicher Teil, Region Regensburg, Heidelberg).

Neben MRSA sind auch Resistenzen gegenüber **V**ancomycin (Antibiotikum aus der Gruppe der **G**lycopeptide) beschrieben. Es werden intermediär resistente S. aureus (**VISA** oder **GISA**) sowie ganz vereinzelt vancomycinresistente S. aureus (**VRSA**) unterschieden. Beide Resistenzformen haben bisher in Deutschland keine Bedeutung.

Risikofaktoren: Die Übertragung von MRSA erfolgt vor allem durch

- die **Hände des Personals**
- kontaminierte Umgebung und Gegenstände
- Übertragung von Patient zu Patient
- Hautschuppen
- Verlegung/Transport.

Prävention:

Hygienische Händedesinfektion: Die wichtigste präventive Maßnahme ist die hygienische Händedesinfektion (auch nach Benutzung von Einmalhandschuhen und vor Verlassen des Patientenzimmers). Eine Verbreitung des Keimes von der kolonisierten oder infizierten Körperstelle in andere, insbesondere infektionsgefährdete Regionen (z. B. von einer infizierten Wunde ins Trachealsekret) muss unbedingt vermieden werden. Nach jeder Manipulation an der kolonisierten oder infizierten Körperstelle ist daher eine erneute gründliche Händedesinfektion notwendig, bevor weitere Tätigkeiten am Patienten vorgenommen werden.

Allgemeine Maßnahmen bei MRSA-positiven Patienten: Sie sind in **Tab. 6.1** zusammengefasst.

Isolierung von MRSA-positiven Patienten: Sie sollte folgendermaßen erfolgen:

- Einzelzimmer oder Kohorte (bei genetisch identischem MRSA-Stamm, aber auch dann patientenbezogene Pflegeutensilien)
- Pflegeutensilien (u. a. Blutdruckmessgerät, Stethoskop, Stauschlauch, Fieberthermometer) patientenbezogen einsetzen, im Zimmer belassen oder zwischen Patienten gründlich wischdesinfizieren (z. B. 70 % Alkohol)
- Patient sollte bei Verlassen des Zimmers keine Gemeinschaftseinrichtungen in Anspruch nehmen
- vor dem Verlassen des Zimmers: **Händedesinfektion und frische Kleidung** (s. u.)
- Krankenblatt und Ambulanzkarte kennzeichnen und andere Kliniken oder Pflegeheime informieren (z. B. bei Verlegung).

Tab. 6.1 Basismaßnahmen bei MRSA-positiven Patienten

Maßnahme	wann
Mundschutz	• bei Arbeiten am Bett oder am Patienten, um Hand/Nasenkontakt zu verhindern
Schutzkittel	• bei allen Arbeiten am Bett oder am Patienten • täglicher Wechsel (Normalstation)/frischer Kittel pro Schicht (Intensivstation) • zusätzlich Plastikschürzen beim Waschen • beim Aufhängen von Schutzkitteln Außenseite nach innen hängen
Handschuhe	• bei Kontakt mit kolonisierten Körperstellen, danach sofort ausziehen und Hände desinfizieren • wie üblich beim Umgang mit potenziell infektiösem Material
Bettwäsche	• während der Dekolonisierung mindestens jeden 2. Tag wechseln
Flächendesinfektion	• sofort gezielte Desinfektion bei Kontamination der Flächen und Geräte • laufende Wischdesinfektion der patientennahen Flächen: auf Allgemeinstation 1 × täglich, auf Intensivstation 3 × täglich • gründliche Schlussdesinfektion

MRSA-Screening-Untersuchung: Ein patientenbezogenes Screening erweist sich v. a. bei der Aufnahme von Risikopatienten und der Wiederaufnahme bekannter MRSA-positiver Patienten als sinnvoll. Jedes Krankenhaus sollte auf Basis der RKI-Empfehlungen ein MRSA-Screening-Programm festlegen (prädefinierte Risikopatienten). Auf diese Weise kann das Risiko gesenkt werden, dass durch Versorgung im normalen Stationsumfeld bis zum Beginn der Isolierung bereits Übertragungen stattgefunden haben. Gehäuftes Auftreten von MRSA und ein V. a. einen epidemischen Zusammenhang ist an das Gesundheitsamt zu melden.

> MERKE Eine ungezielte Personaluntersuchung auf MRSA z. B. in einer gesamten Abteilung erweist sich i. d. R. als kostspielige und zeitaufwendige Maßnahme mit geringem Erfolg.

Sanierung von MRSA-besiedelten Personen: Zur nasalen Dekolonisierung von besiedelten Personen wird 2- bis 3-mal täglich **Mupirocin** (Salbe) über 5 Tage intranasal angewendet. Auch hier sind **Resistenzen** bereits beschrieben, weshalb Mupirocin nur in dieser Indikation begrenzt angewendet werden soll. Dem primären Sanierungserfolg von ca. 90 % steht allerdings eine **Rekolonisation** in etwa ¼ der Fälle innerhalb von wenigen Wochen gegenüber. Daher wird für die Sanierung der zusätzliche Einsatz von Händedesinfektionsmittel und von antibakteriellen Lösungen (octenidin- oder auch polyhexanidhaltige Produkte) zur **Ganzkörperwäsche** empfohlen, deren klinische Wirksamkeit allerdings nicht ausreichend belegt ist.

Ein Misserfolg der Eradikation kann auch durch die von dem Patienten selbst kontaminierte Umgebung in seinem unmittelbaren Umfeld bedingt sein. Daher sollen zusätzlich zu der oben beschriebenen Mupirocinanwendung auch die Kontaktflächen im Patientenzimmer täglich desinfiziert werden. Ohne Dekolonisationsmaßnahmen sind MRSA-Träger i. A. monatelang mit „ihrem" MRSA-Stamm kolonisiert.

> MERKE Der Sanierungserfolg muss in jedem Fall durch Kontrollabstriche bestätigt werden. Erst bei 3 **negativen Abstrichen** (ab dem 3. Tag nach Abschluss der Behandlung im Abstand von einem Tag entnommen) ist i. d. R. von einem Sanierungserfolg auszugehen und die Isolierung kann beendet werden.

6.2.2 Enterokokken

Erreger: Enterokokken gehören zur physiologischen Darmflora. Es handelt sich um sehr umweltresistente **grampositive Bakterien**, die auf unbelebten Oberflächen mehrere Monate und bei Temperaturen von 60 °C mehrere Minuten überleben können. Die Zahl der Enterokokken im Darm des Menschen kann durch Einnahme von Antibiotika, die andere Darmbakterien (Enterobakterien und Anaerobier) unterdrücken, um mehrere Größenordnungen zunehmen. Zu den klinisch wichtigen Spezies zählen Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium, die typischerweise Verursacher von HWIs, aber ggf. auch von Wundinfektionen, Septikämien und Endokarditiden sind.

Vancomycinresistente Enterokokken (**VRE**) sind meist E.-faecium-Stämme. Sie wurden erstmals 1986 beschrieben.

> MERKE Enterokokken sind **immer** klinisch **resistent** gegen Penicillin, Cephalosporine und Aminoglykoside; *E. faecium* ist meist auch ampicillinresistent.

Resistenzmechanismen: Resistenz gegen Vancomycin: Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin wirken über eine Hemmung der Quervernetzung des Mureins bei der Zellwandsynthese. An die bei VRE geänderten Seitenketten des Mureins können Glykopeptide nur noch mit einer wesentlich geringeren Affinität binden (1000-fach schlechtere Hemmung der Quervernetzung) und die weitere Zellwandsynthese nicht mehr wirksam hemmen. Daneben gibt es noch weitere Glykopeptidresistenzen, die aber bisher keine klinische Bedeutung haben.

Epidemiologie: In deutschen Krankenhäusern sind etwa 10 % aller invasiven E.-faecium-Infektionen durch VRE verursacht. Eine Gruppe genetisch eng verwandter E.-faecium-Stämme (C 1-Gruppe oder „clonal complex 17") verbreitet sich gegenwärtig weltweit. Das Risiko, an einer Infektion durch VRE zu sterben, ist fast möglicherweise doppelt so hoch wie bei vancomycinempfindlichen Enterokokken.

Risikofaktoren: Das Reservoir im Krankenhaus sind i. d. R. (unerkannt) kolonisierte Patienten (> 90 %). Dabei werden VRE ebenfalls in erster Linie über die Hände übertragen. Sie haben eine hohe Umweltpersistenz, d. h. sie sind für Tage bis Wochen auch auf unbelebten Flächen oder Gegenständen in der Umgebung von VRE-positiven Patienten nachweisbar. Besonders bei Patienten mit Inkontinenz, Diarrhö, Ileostoma, Kolostoma oder mit Enterokokken besiedelten oder infizierten, drainierenden Wunden ist die Umgebungskontamination hoch.

Antibiotika, die gegen andere mit VRE konkurrierende Darmbakterien wirken, erhöhen die VRE-Prävalenz nachweislich. Dazu gehören Vancomycin (i. v. oder p. o.), Cephalosporine (z. B. Ceftazidim), gegen Anaerobier wirksame Antibiotika (z. B. Imipenem oder Metronidazol) und Fluorchinolone.
Antibiotika wie Piperacillin, die in hoher Konzentration über die Galle ausgeschieden werden (> 1000 µg/ml), können geringe Keimzahlen an VRE im Intestinum hemmen.

Prävention: Die entscheidenden Präventionsmaßnahmen sind die **hygienische Händedesinfektion** und ein verantwortungsvoller Einsatz von Antibiotika.

Die **Hygienemaßnahmen** bei VRE-Infektionen gleichen in großen Teilen denen bei MRSA (**Tab. 6.1**), mit Ausnahmen wie z. B. Mund-/Nasenschutz, der hier entfällt.

VRE-Screening-Untersuchungen erfolgen mit Stuhlproben oder besser mit Rektalabstrichen. Bei VRE-Nachweis werden die betroffenen Patienten i. d. R. **isoliert**, unabhängig davon, ob eine Besiedelung oder eine Infektion

vorliegt. Eine Behandlung zur Dekolonisation ist nicht etabliert und oft bleiben Patienten über Monate mit VRE kolonisiert. Verbliebene **Therapieoptionen** sind Linezolid, Synercid, Fosfomycin, Rifampicin, Doxycyclin, Daptomycin.

6.2.3 ESBL-produzierende Erreger

Erreger: Extended-Spectrum-β-Laktamasen(ESBL)-produzierende Erreger sind vor allem Escherichia coli, Klebsiella spp. (in diesen Spezies in der Routinediagnostik zuverlässig nachweisbar), aber auch Enterobacter spp. Der natürliche Lebensraum dieser **gramnegativen Bakterien** ist der Darmtrakt.

Resistenzmechanismus: Erstmals wurden **Extended-Spectrum-β-Laktamasen** 1983 beschrieben. Sie sind durch Punktmutation aus den „altbekannten" β-Laktamasen entstanden, die schon seit Jahrzehnten z. B. die Resistenz gegenüber Ampicillin vermitteln. Sie werden durch **Plasmide** codiert und können sich deshalb rasch auch über Speziesgrenzen hinweg ausbreiten. Häufig treten sie in **Kreuzresistenz** mit anderen breitwirkenden Antibiotika (Fluorchinolone) auf.

MERKE ESBL-positive Erreger sind gegenüber **allen** β-Laktamen, Cephalosporinen und Monobactamen als **klinisch resistent** zu betrachten. Somit entfallen alle Cephalosporine zur Therapie schwerer Infektionen (Septikämie, Pneumonie) mit ESBL-positiven Erregern. Ein besonderes Problem stellen gramnegative Bakterien dar, die **Carbapenemasen** (carbapenemespaltende β-Laktamasen) produzieren. Die Therapieoptionen sind hier z. T. drastisch eingeschränkt.

Epidemiologie: In deutschen Krankenhäusern kommen ESBL-positive Erreger im Durchschnitt zu 5–8 % vor, mit steigender Tendenz. In den letzten Jahren nehmen in Europa Fälle ambulant erworbener ESBL-E.-coli-Infektionen zu. Als Quelle wird die Nahrungskette vermutet (nachgewiesen z. B. in Geflügel).

Risikofaktoren: Risikofaktoren für eine ESBL-Infektion sind Länge des Aufenthalts (Intensivstation, Krankenhaus), Schwere der Erkrankung, „Devices" (Katheter), Beatmung (Dauer) und die vorherige Antibiotikagabe (v. a. Fluorchinolone, Cephalosporine).

Prävention: Gramnegative Erreger wie die ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae und multi-drug-resistente (MDR) P. aeruginosa unterscheiden sich aus krankenhaushygienischer Sicht von grampositiven Erregern v. a. durch ihre geringere Umweltpersistenz (allerdings Ausnahme: Acinetobacter baumannii). Dementsprechend verteilen sie sich nicht so breit in die Umgebung des Patienten wie beispielsweise MRSA. Dennoch wird wegen der besonderen Gefahr der Resistenzweitergabe durch mobile genetische Elemente (Plasmide) oft eine **Isolierung im Einzelzimmer** empfohlen.

Folgende Maßnahmen sollten unbedingt durchgeführt werden:

- Ergänzend zu den **Standardhygienemaßnahmen** muss konsequent immer vor Verlassen des Patientenzimmers die **Händedesinfektion** erfolgen.
- **Mund-Nasen-Schutz** (chirurgische Maske) beim endotrachealen Absaugen im Rahmen der Standardhygiene (wenn Erreger im Tracheal- oder Bronchialsekret nachweisbar ist, auch Schutzbrille und Haarschutz)
- Bezüglich Händedesinfektion, Gebrauch von Einmalhandschuhen, Schutzkitteln, Transport im Krankenhaus, Flächen- und Schlussdesinfektion gelten dieselben Maßnahmen wie bei MRSA (**Tab. 6.1**).

MERKE Sowohl bei ESBL als auch bei resistenten P. aeruginosa sind Unkenntnis und eine unüberlegte Anwendung von Antibiotika mittelfristig wesentliche Risikofaktoren für die Resistenzraten im eigenen Krankenhaus. Ein verantwortungsbewusstes Antibiotikaregime mit strenger Indikationsstellung ist daher essenziell.

6.2.4 Multiresistente Pseudomonas aeruginosa

Erreger: P. aeruginosa ist der zweitwichtigste Erreger der beatmungsassoziierten Pneumonie mit hoher Letalität (50–70 %). Außerdem verursacht er häufig Harnwegs- und Wundinfektionen. Natürlicherweise sind Pseudomonaden schon gegen viele Antibiotika **resistent**, sodass nur noch wenige Antibiotika(-Klassen) wie **Aminoglykoside**, pseudomonaswirksame **β-Laktame** (Piperacillin), Pseudomonas-**Cephalosporine** (Ceftazidim, Cefepim), **Ciprofloxacin** und **Carbapeneme** (Imipenem, Meropenem) Wirksamkeit zeigen. Treten Resistenzen gegenüber 3 oder mehreren dieser Gruppen auf, spricht man von **multidrugresistance** (**MDR**). In deutschen Krankenhäusern liegen die Resistenzraten gegenüber Ceftazidim, Imipenem, Ciprofloxacin und Piperacillin alle im 2-stelligen Bereich.

Resistenzmechanismen: Beim MDR-Pseudomonas aeruginosa spielen mehrere Resistenzmechanismen eine Rolle. **Chromosomale β-Laktamasen** sind in ihrer Genexpression durch Cephalosporine induzierbar. **Integroncodierte Metallo-β-Laktamasen** und **plasmidcodierte ESBL** breiten sich durch horizontalen Gentransfer zwischen verschiedenen Stämmen aus. Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin und Carbapenemen entstehen durch **Punktmutationen in Zielstrukturen von Fluorchinolonen** oder durch **Verlust von Porinen** in der äußeren Membran, durch die Antibiotika in den periplasmatischen Raum von gramnegativen Bakterien gelangen. Weiterhin gibt es sog. **Effluxpumpen**, die relativ unspezifisch Moleküle aus dem Cytoplasma über den periplasmatischen Raum wieder nach außen transportieren. Diese verringern damit die intrazellulär erreichbare Antibiotikumkonzentration und vermitteln oft gleichzeitig Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen. Zwar gibt es einzelne weltweit bekannte (Sero-)Typen, vorwiegend aber handelt es sich, im Gegensatz zu MRSA und VRE, um viele verschiedene, immer neu resistent werdende Stämme.

6.3 Legionellen

Erreger: Von Legionellen gibt es mehr als 50 verschiedene Bakterienspezies. Jedoch wurden nur ca. ⅓ davon jemals im Zusammenhang mit Infektionen beschrieben, meist Legionella pneumophila der Serogruppe 1. Sie kommen ubiquitär in natürlichen und künstlichen (Warm-)Wassersystemen vor. Sie kommen planktonisch vor, aber besonders auch in Biofilmen und intrazellulär von Einzellern, wo sie vor Desinfektionsmaßnahmen gut geschützt sind.

Legionellosen können selbstlimitierend verlaufen (Pontiac-Fieber ohne Organbeteiligung, mit hoher Infektionswahrscheinlichkeit, aber geringer Letalität) oder als Legionellenpneumonie (geringeres Infektionsrisiko, aber bis zu 20% Letalität). Die Inkubationszeit beträgt 2–10 Tage. Die Erregerdiagnostik erfolgt durch Urinantigentest, Immunfluoreszenz oder PCR-Nachweis (allesamt mit geringer bis mäßiger Sensitivität), zur Kultivierung sind spezielle Legionellenmedien erforderlich (s. Mikrobiologie S. 592).

MERKE Eine Legionellenpneumonie kann leicht unerkannt bleiben, wenn der behandelnde Arzt nicht ausdrücklich die entsprechende Diagnostik anfordert. Ein negatives Testergebnis schließt eine Legionellenpneumonie jedoch nicht sicher aus!

Resistenzen: Die bei nosokomialen Pneumonien üblichen Breitspektrumcephalosporine oder Carbapeneme sind bei Legionellenpneumonien unwirksam. Als Mittel der Wahl bei schweren Infektionen gelten Azithromycin oder Levofloxacin, bei leichteren Krankheitsverläufen auch andere intrazellulär wirksame Antibiotika (Erythromycin, Doxycyclin, Clarithromycin).

Epidemiologie: Legionellosen machen bis zu 10% der ambulant erworbenen Pneumonien aus und können, je nach lokalen Gegebenheiten, 5 bis über 10% der nosokomialen Pneumonien verursachen. Auf der Basis von Seroprävalenzdaten kann man von jährlich 4000–6000 Erkrankungsfällen in Deutschland ausgehen, nach dem Infektionsschutzgesetz (Labormeldepflicht an das Gesundheitsamt!) werden jährlich allerdings nur ca. 400 Fälle erfasst.

MERKE Bei Pneumonie unklarer Genese muss immer auch an Legionellen gedacht werden, selbst wenn diese nicht im Wasser nachgewiesen sind.

Risikofaktoren: Legionellen werden nicht von Mensch zu Mensch übertragen, sondern durch Inhalation von legionellenhaltigen Aerosolen.

Risikofaktoren sind männliches Geschlecht (2–3-fach erhöht), hohes Alter, Alkoholabusus, Diabetes mellitus sowie Immunsuppression (nach Transplantationen oder großen Operationen).

Prävention: Wichtige **allgemeine Maßnahmen** sind die Aufklärung des Personals bezüglich Risiken, Präventionsmöglichkeiten und Besonderheiten der Legionellendiagnostik. Die Körperpflege, insbesondere im Kopfbereich, erfolgt nur mit legionellenfreiem Wasser, bei Risikopatienten Zähneputzen, Trinken, Durchspülen von Magensonden nur mit keimfreiem Wasser. Bei V. a. Legionellenpneumonie ist unverzüglich eine legionellenwirksame Antibiotikatherapie einzuleiten. Da die Übertragung nicht direkt erfolgt, ist eine Isolierung nicht notwendig.

Routinemäßige Wasseruntersuchung aus den zentralen Erwärmungsanlagen der Hausinstallation und insbesondere in Risikobereichen (z. B. Intensivstationen, Hämato-/Onkologie). Zielgröße ist eine Legionellenkonzentration < 1 KBE/ml an der Zapfstelle, der Vorhersagewert dieser Konzentration für ein Erkrankungsrisiko ist jedoch nicht wissenschaftlich belegt.

Konzentrationen im Wasser können in kurzer Zeit stark schwanken, z. B. beim Ablösen von Biofilmpartikeln. Verschiedene Stämme sind unterschiedlich virulent, ohne dass es bisher einen einfachen Marker gibt, hochvirulente Stämme zu erkennen.
Sind mehr als 30% der beproben Zapfstellen in einem Krankenhaus legionellenpositiv, nimmt das Risiko für nosokomiale Legionellosen zu.

Technische Maßnahmen: Zur Vermeidung einer Besiedelung mit Legionellen muss der Temperaturbereich von 20–50 °C vermieden werden. Die Temperatur in Kaltwasserleitungen soll < 20 °C betragen (Isolierung gegenüber Warmwasserleitungssträngen!), die Temperatur der Warmwasserzirkulation muss am kältesten Punkt über 50 °C liegen. Darüber hinaus muss eine konstante Rezirkulation im Warmwassersystem gewährleistet sein, Totleitungen und Stagnation (> 3 d) auch in Kaltwasserleitungen müssen vermieden werden.

Eine **Dekontamination bei Besiedelung** ist durch Hyperchlorieren (kein Trinkwasser!) oder 5 min Durchspülen mit > 70 °C heißem Wasser (Austrittstemperatur) möglich. Zu anderen Dekontaminationsverfahren wie Chlordioxid oder Monochloramin, Kupfer-Silber-Ionisation und UV-Bestrahlung existieren noch keine einhelligen Empfehlungen.

Bakteriendichte Filter am Wasserhahn müssen in vom Hersteller angegebenen Intervallen gewechselt, als Einwegfilter verworfen oder fachgerecht aufbereitet und auf Funktionstüchtigkeit geprüft werden. Dies ist aufwendig und deshalb nur in Risikobereichen möglich.

MERKE Beim Auftreten nosokomialer Legionellosen retrospektiv (und prospektiv) nach möglichen Legionelloseinfektionen suchen (Pneumonien unklarer Ursache, bei denen keine spezielle Legionellendiagnostik angefordert worden ist).

7 Trink- und Badewasserhygiene

Trinkwasser: Trinkwasser darf **keine Krankheitserreger** und gesundheitschädigenden Noxen enthalten. Die auf diversen Gesetzen und DIN-Normen basierende Trinkwasserverordnung regelt die mikrobiologischen, chemischen, physikalischen und sensorischen (Farbe, Geruch, Geschmack, Trübung) Anforderungen an einwandfreies Trinkwasser. Insbesondere E. coli, coliforme Bakterien, Enterokokken und Clostridium perfringens (inkl. Sporen) dürfen nicht enthalten sein (0 Keime in 100 ml).

Aufgrund der langen Überlebenszeiten von Clostridium perfringens auch beim Kochen wird dieses Bakterium bei Oberflächenwasser als Indikator für Kryptosporidien herangezogen.

Badewasser: Prinzipiell können durch Badewässer Infektionen übertragen werden, abgesehen von Dermatomykosen sind im Schwimmbad erworbene Infektionen aber extrem selten, da durch Desinfektion (Chlor), Umwälzung, Filtrierung und ständigen Frischwasserzusatz eine hohe Wasserqualität erreicht wird.

Badegewässer müssen insbesondere frei von enteropathogenen Keimen sein: E. coli, coliforme Bakterien sowie Pseudomonas aeruginosa dürfen nicht enthalten sein (0 Keime in 100 ml), andernfalls muss das Becken umgehend geschlossen werden.

Hinweis: Die Autoren bedanken sich bei M. Bauer, A. Conrad, D. Jonas, D. Luft, M. Martin, E. Meyer, A. Schuster, T. Kolberg und S. Wenzler-Röttele für wichtige Anregungen bei der Manuskripterstellung.

40 Klinische Umweltmedizin und Toxikologie

Richard Gminski und Winfried Ebner

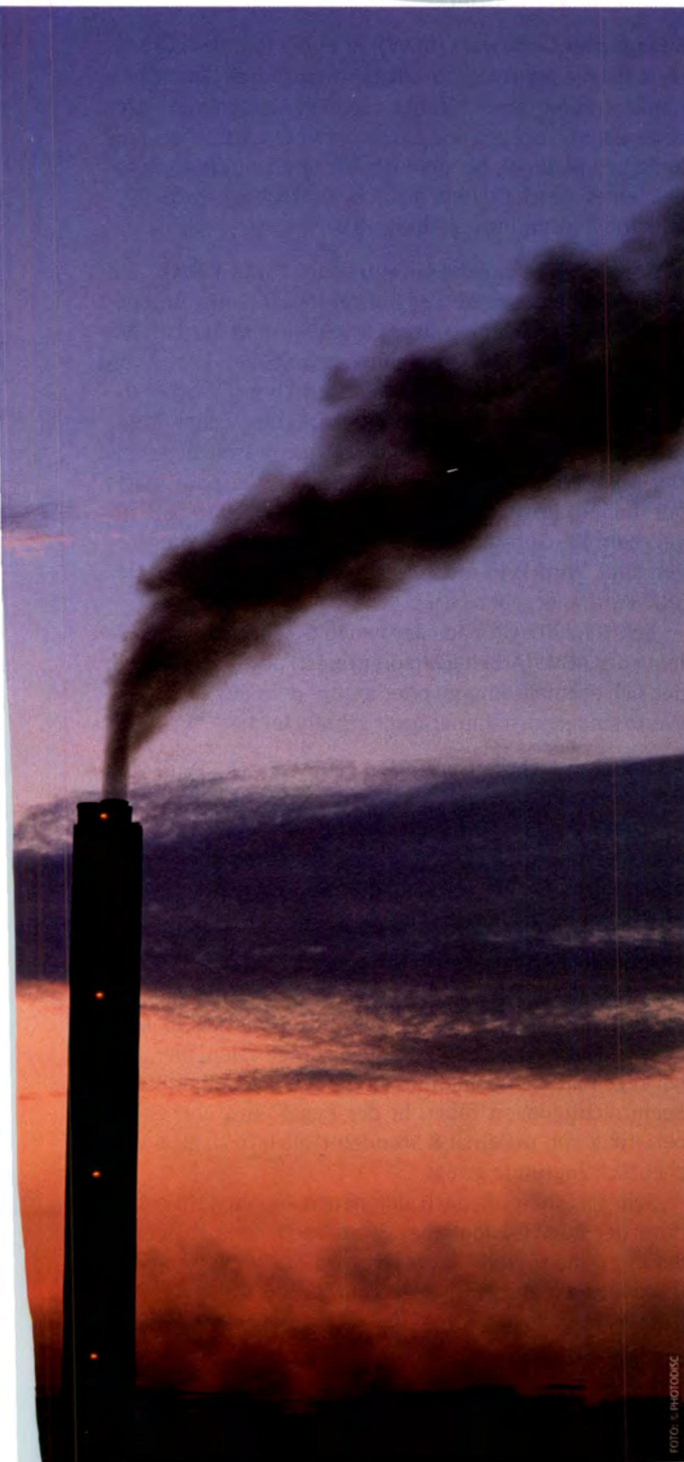


FOTO: © PHOTODISC

1 Klinische Umweltmedizin

1.1 Grundlagen

DEFINITION Die Umweltmedizin umfasst die medizinische Betreuung von Einzelpersonen mit gesundheitlichen Beschwerden oder auffälligen Untersuchungsbefunden, welche von ihnen selbst oder ärztlicherseits mit Umweltfaktoren in Verbindung gebracht werden (Definition des Deutschen Ärztetages, 1992).

1.1.1 Aufgaben und Ziele des Umweltmediziners

Die Aufgaben der Umweltmedizin sind die **Erforschung, Erkennung, Behandlung** und **Vermeidung umweltbedingter Krankheiten** und Schadstoffwirkungen.

Das Ziel umweltmedizinischer Forschung ist, das **Risiko** gesundheitlicher Beeinträchtigungen durch Schadstoffwirkungen aus der Umwelt für die Bevölkerung **zu minimieren**, wobei man primär Schadstoffe zu vermeiden bzw. zu kontrollieren versucht.

Gesundheitliche Auswirkungen von Umweltbelastungen **nachzuweisen** ist methodisch oft schwierig, da häufig nur geringe Schadstoffmengen über lange Zeiträume wirken. Außerdem ist die schädliche Konzentration der einzelnen Stoffe oft sehr unterschiedlich. Auch Lebensstilfaktoren, der individuelle Stoffwechsel sowie die Sensibilität des Einzelnen spielen dabei eine wichtige Rolle.

1.1.2 Grundbegriffe der Umweltmedizin

Emission (= Austrag): Etwas wird an die Umwelt abgegeben (z. B. Schadstoffausstoß aus einem Kamin, Strahlung von einem Mobiltelefon). Emittiert werden können Rauch, Gase, Staub, Abwasser und Gerüche, aber auch Geräusche, Erschütterungen, Licht, Wärme und Strahlen. Die Verursacher heißen Emittenten. Emissionsmessungen finden direkt an der Quelle (z. B. Auspuff) statt.

Immission (= Eintrag): Dies bezeichnet die Summe der an einem Bezugspunkt enthaltenen Schadstoffe. Immissionsmessungen erfolgen an Orten, an denen sich Menschen aufhalten (z. B. in einem Stadtpark oder in einer Wohnung).

Transmission: Dies bezeichnet den Vorgang, bei dem sich Schadstoffe vom Ort der Entstehung in die Umwelt ausbreiten. Das Ausmaß der Transmission ist vom Ausbreitungsmedium (Wasser, Luft etc.) abhängig, folglich auch von meteorologischen und geografischen Bedingungen. Unter bestimmten Umständen können Schadstoffe über Hunderte von Kilometern transportiert werden (z. B. Tschernobyl-Katastrophe).

Exposition: Sie bezeichnet das Ausgesetztsein des Organismus gegenüber Umwelteinflüssen, insbesondere gegenüber schädigenden. Ein Bergarbeiter z. B. ist gegenüber Steinstaub exponiert, ein Passivraucher gegenüber Zigarettenrauch. Eine Exposition muss nicht, kann aber eine Ursache für eine Gesundheitsschädigung oder Erkrankung sein.

Primäre Schadstoffe: Werden direkt aus einer technischen Anlage emittiert (z. B. Kohlenmonoxid).

Sekundäre Schadstoffe: Entstehen durch chemische Umwandlung in der Luft von den aus technischen Anlagen (z. B. Kaminen und Auspuffen) emittierten primären Schadstoffen (z. B. Ozon).

Biologischer Grenzwert (BGW): Er entspricht dem Grenzwert für die toxikologisch-arbeitsmedizinisch abgeleitete Konzentration eines Stoffes, seines Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei dem im Allgemeinen die Gesundheit eines Beschäftigten nicht beeinträchtigt wird (Gefahrstoffverordnung § 3 Absatz 8).

Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert): Sie stellt die obere Grenze der Konzentration eines Arbeitsstoffes in Gas-, Dampf- oder Schwebeform in der Luft am Arbeitsplatz dar, die auch bei regelmäßiger Exposition (i. d. R. 8 tägliche Arbeitsstunden bei 40 h pro Woche) die allgemeine Gesundheit der Beschäftigten weder kurz- noch langfristig schädigt oder unangemessen belästigt. Der MAK-Wert wird dabei üblicherweise in **ppm** (parts per million, 1 cm^3 Gas auf 1 m^3 Luft) oder **mg/m^3** Luft angegeben. Bei Substanzen, die bekanntermaßen kanzerogen sind, wird kein MAK-Wert, sondern stattdessen der TRK-Wert angegeben (s. u.).

Seit 1.1.2005 gilt nach der neuen Gefahrenstoffverordnung der **AGW (Arbeitsplatzgrenzwert)** anstelle der MAK, der sich ebenfalls in ppm oder mg/m^3 definiert. Die MAK-Werte sind jedoch immer noch gebräuchlich!

Technische Richtkonzentration (TRK-Wert): Wird bei Substanzen angewendet, die kanzerogen, potenziell kanzerogen oder mutagen sind und für die kein MAK-Wert angegeben werden darf. Die Einheit ist ebenfalls **ppm** oder **mg/m^3**. Er fällt seit dem 1.1.2005 ebenso unter den **AGW**, gilt aber nach wie vor.

Biologischer Arbeitsplatz-Toleranzwert (BAT-Wert): Hierbei handelt es sich um die Konzentration eines biologischen Stoffes oder eines seiner Abbauprodukte in Blut, Plasma, Harn oder der Atemluft des Menschen, die auch bei regelmäßiger Aufnahme zu keinen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führt. In der Regel wird eine Stoffbelastung von **maximal 8 Stunden** täglich bzw. 40 h wöchentlich zugrunde gelegt.

Seit 1.1.2005 gilt nach der neuen Gefahrstoffverordnung der **BGW (Biologischer Grenzwert)**, der sich ebenso definiert und in **µg/l** angegeben wird. Die alten BAT-Werte sind jedoch immer noch gebräuchlich!

EKA-Wert: Das „Expositionsäquivalent für krebserzeugende Stoffe" gilt für kanzerogene oder mutagene Stoffe, die nicht mit dem BAT-Wert erfasst werden dürfen. Er hat ebenfalls die Einheit **µg/l**. Seit 1.1.2005 fällt er unter den BGW.

LAI (Länderausschuss für Immissionsschutz): Der LAI ist ein fachkundiges Gremium aller für den Immissionsschutz zuständigen obersten Behörden des Bundes und der Länder. Zur Vermeidung schädlicher Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen hat der LAI für bestimmte Stoffe „immissionsbegrenzende Werte" vorgeschlagen. Das sind Bewertungsmaßstäbe unterschiedlicher Art, z. B. Immissionswerte der Technischen Anleitung zur Reinhaltung der Luft (TA Luft), Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung nach TA Luft, Orientierungswerte für großräumige staatliche Luftreinhaltestrategien und Zielwerte für die staatliche Luftreinhalteplanung.

HBM-Werte (HBM = human biomonitoring): Ist die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium (z. B. Blut, Urin), bei deren Überschreitung
- nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist (quasi Prüf- oder Kontrollwert, **HBM-I-Wert**), oder
- eine für den Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist (quasi Interventions- oder Maßnahmenwert, **HBM-II-Wert**).

Im Bereich zwischen HBM-I und HBM-II existieren keine sicheren Belege für eine gesundheitsschädliche Wirkung, aber auch nicht für eine Unbedenklichkeit. Daher ist in diesem Bereich eine erhöhte Aufmerksamkeit angezeigt. Aus einer Über- oder Unterschreitung der HBM-Werte allein können keine umweltmedizinischen Diagnosen abgeleitet werden. HBM-Werte sind grundsätzlich nur im Kontext einer umfassenden Untersuchung zur Abschätzung einer gesundheitlichen Gefährdung heranzuziehen (**Tab. 1.4**).

No observed adverse Effect Level (NOAEL): Maximale Schadstoffkonzentration, bei der im Tierversuch oder im Zellkulturversuch bei chronischer Exposition keine der Schädigungen mehr feststellbar sind, die bei der Verabreichung einer höheren Dosis auftreten.

Lowest observed adverse Effect Level (LOAEL): Niedrigste Schadstoffkonzentration, bei der im Tierexperiment oder im Zellkulturversuch noch Schädigungen beobachtet werden.

Acceptable daily Intake (ADI-Wert): Duldbare tägliche Aufnahmemenge von Schadstoffen. Dieser Wert wird von der WHO und der FAO (Food and Agriculture Organization der UNO) so festgelegt, dass bei lebenslanger Ausschöpfung dieser Menge kein gesundheitlicher Schaden entsteht.

Surrogatmarker (Surrogat-Parameter): Ersatzmesswert von ansonsten meist nicht oder nur aufwendig messbaren Daten. Zum Beispiel ist Angst, die ein Mensch in einer Situation empfindet, nicht direkt zu messen, wohl aber die Steigerung der Herzfrequenz, die mit einer Angstsituation einhergeht.

Referenzwert: Nach allgemein verwendeter Definition ist der Referenzwert das 95. Perzentil aller aus einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung oder einer Bevölkerungsgruppe ermittelten Konzentrationen eines Fremdstoffes oder eines Fremdstoffmetaboliten. Referenzwerte besitzen per definitionem nur beschreibenden Charakter und dienen dem Vergleich von einzelnen Analysenergebnissen mit der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung oder einer Bevölkerungsgruppe. Sie sind keine unveränderlichen Größen, sondern werden von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, z. B. Alter, Geschlecht, Region, Auswahl und Umfang der Stichprobe, Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen, Ernährung, Medikamenteneinnahme, Veränderung der Umweltbelastung).

Wahrnehmungsvermittelte Umweltwirkungen: Sie betreffen v. a. den Lärmschutz durch die unterschiedliche Wahrnehmung von Schallpegeln: Der „leise Lärm" eines tropfenden Wasserhahns kann als lästig empfunden werden, während wesentlich höhere Schallpegel als angenehm und gewollt akzeptiert werden (z. B. Musik). Für wahrnehmungsvermittelte Umweltwirkungen verbietet sich ein Schwellen- bzw. Grenzwertdenken.

Pathogenese: Die Pathogenese beschreibt Entstehung und Entwicklung einer Krankheit mit allen daran beteiligten Faktoren.

Salutogenese: Das Prinzip der Salutogenese geht davon aus, dass Gesundheit kein Zustand ist, sondern ein Entwicklungsprozess. Dieser hängt von persönlichen Lern- und Reifungsprozessen, genetischer Ausstattung, physiologischem Verhalten und soziobiologischen Umweltfaktoren ab. Mit diesen persönlichen Voraussetzungen („Kohärenzgefühl", sog. sense of coherence) erwirbt der Mensch die Fähigkeit, trotz starker Belastungen gesund zu bleiben (s. auch Prävention S. 731).

Suszeptibilität: Besondere Disposition, Empfänglichkeit oder Empfindlichkeit gegenüber Fremdstoffen. Im engeren Sinne wird der Begriff im Zusammenhang mit der Beschreibung und Erklärung von Krankheitsursachen verwendet. Dabei spielt die individuelle molekulare Ausstattung für die Reaktion auf verschiedene externe Noxen (z. B. „Umweltgifte") eine wichtige Rolle.

Risikogruppen: Gruppen von Personen, deren Empfindlichkeit gegenüber unerwünschten Wirkungen von Fremdstoffen über das Normale hinausgeht. Klassische Gruppen sind:
- Säuglinge, Kleinkinder und alte Menschen
- chronisch Kranke (z. B. Bronchitiker, Asthmatiker)
- Atopiker, Personen mit hyperreagiblem Bronchialsystem oder heller Haut
- immunsupprimierte Personen
- Personen mit Stoffwechselanomalien/-störungen
- Personen mit Verhaltensanomalien
- Personen in Risikosituationen (z. B. im Beruf, beim Sport, bestimmte Lebenssituationen, Verhaltensweisen und konstitutionelle Bedingungen).

Besonderheiten bei **Kleinkindern:** größere Hautoberfläche, höherer Wassergehalt, vermehrter Atmungsbedarf, durchlässigere Darmwand, unreifes Immunsystem, langsamer Fremdstoffmetabolismus.

Personen mit **Verhaltensanomalien:** Bodenrichtwerte, wie sie z. B. für Sand in Spielplätzen und Kindergärten gelten, beruhen auf einer Kalkulation mit der üblichen „Hand-zu-Mund"-Aktivität. Kinder mit abnormer oraler Aufnahme (Pica-Syndrom) sind durch sie nicht geschützt.

Atopiker, Personen mit hyperreagiblem Bronchialsystem und anderen Grunderkrankungen: Atopie ist durch eine genetische Prädisposition für verschiedene klinische Manifestationen der Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (Typ I der Allergie) gekennzeichnet. Zu den klinischen Ausdrucksformen gehört neben Neurodermitis und Asthma auch die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien. Personen mit hyperreagiblem Bronchialsystem reagieren verstärkt auf eine Ozonbelastung, Personen mit Angina pectoris auf erhöhte CO_2-Konzentration und Personen mit chronischer Bronchitis auf erhöhte SO_2-Konzentrationen.

Hauttyp: Hellhäutige Personen neigen vermehrt zu Sonnenbränden, Melanomen und anderen Hauttumoren.

1.1.3 Umweltmedizinische Institutionen und Fachgesellschaften

- Umweltbundesamt (UBA, www.uba.de)
- Robert-Koch-Institut (RKI, www.rki.de)
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL, www.bvl.bund.de)
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, www.bfr.bund.de)
- Bundesamt für Strahlenschutz (BfS, www.bfs.de)
- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin (www.item.fraunhofer.de)
- Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (www.gsf.de)
- Umweltforschungszentrum Leipzig (www.ufz.de)
- Forschungszentrum für Technik und Umwelt, Karlsruhe (www.fzk.de)
- Umweltmedizinisches Informationsforum (www.uminfo.de)
- ALLUM Allergie – Umwelt – Gesundheit (www.allum.de).

1.2 Umweltmedizinische Diagnostik

1.2.1 Anamnese und Untersuchung

Anamnese

Die umweltmedizinische Anamnese setzt, verglichen mit der rein klinischen Anamnese, zusätzliche Schwerpunkte. Insbesondere mögliche Expositionsquellen sollen dadurch aufgedeckt werden:

- aktuelle Gesundheitsbeschwerden
- derzeitige Medikation
- Familienanamnese, Vorgeschichte
- Lebens- (Tagesablauf, Nikotinabusus etc.) und Ernährungsgewohnheiten (Vegetarier/Veganer, Fleisch-/Fischkonsum)
- Wohnungsbeschreibung:
  - Seit wann lebt der Patient schon in der Wohnung?
  - Durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Wohnung?
  - Leiden Mitbewohner oder Nachbarn unter denselben Beschwerden?
  - Wann wurde das Haus erbaut?
  - Wann wurde das letzte Mal renoviert?
  - Welche Werkstoffe wurden verwendet?
  - Wo liegt die Wohnung/das Haus (verkehrsreiches Gebiet, Industrie in der Nähe)?
  - Welche Möbel stehen in der Wohnung (Vollholz, Pressspan)?
  - Wie und wie oft wird gelüftet?
  - Gibt oder gab es Schimmelpilzbefall oder feuchte Stellen?
  - Leben Haustiere in der Wohnung?
  - Welche Pflanzen sind in der Wohnung/im Garten?
  - Werden Pestizide oder Dünger verwendet?
  - Welche Reinigungsmittel finden im Haushalt Gebrauch?
  - Welche Pflegeprodukte werden verwendet?
  - Werden die Beschwerden bei längerer Abwesenheit weniger?
- Arbeitsplatz:
  - berufliche Ausbildung
  - Tätigkeiten
  - Umgang mit möglichen Schadstoffen
  - Mitarbeiter oder Kollegen mit denselben Beschwerden?
- Freizeit und Hobbys (Umgang mit Schadstoffen wie z. B. Farben, Lötmetalle etc.)
- zahnärztliche Behandlungen (verwendete Werkstoffe, z. B. Amalgam).

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung unterscheidet sich nicht wesentlich von der im klinischen Alltag, jedoch sollte ein besonderes Augenmerk auf Haut und Schleimhäute gelegt werden, um mögliche Effloreszenzen nicht zu übersehen. Der neurologische Status sollte ebenfalls erhoben werden (z. B. Bleivergiftung).

1.2.2 Differenzialdiagnostik

Auch bei Nachweis einer toxischen Belastung sollten folgende Bereiche konsiliarisch abgeklärt werden, um nicht andere Diagnosen zu übersehen:

- psychiatrisch: endogene Depression, Somatisierungsstörung
- internistisch: Ausschluss von Organschäden (Schilddrüse, Lunge, Pankreas, Leber, Niere), Immun- und Enzymdefekten oder Systemerkrankungen wie Wegner-Granulomatose
- neurologisch: Multiple Sklerose, Anfallsleiden, Polyneuropathien
- HNO-ärztlich: Tinnitus, Vertigo, Hörsturz, Sicca-Syndrom
- dermatologisch: Urtikaria, Kontaktekzem, Atopie, Psoriasis
- allergologisch: (pseudo-)allergische Reaktionen
- ophthalmologisch: Gesichtsfeldausfälle, Glaukom
- endokrinologisch: Hormonstörungen, Perfusionsstörungen.

1.2.3 Expositionsbestimmung

Schadstoffe gelangen aus der Umwelt über die Nahrung, die Atemluft und die Haut in den menschlichen Körper. Zur Bestimmung der Exposition sind verschiedene Monitoring-Methoden etabliert:

Ambient- oder Umweltmonitoring: Misst die Schadstoffe in Wasser, Boden, Luft, Hausstaub, Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen und Baumaterialien.

Human-Biomonitoring: Misst die innere Belastung des menschlichen Körpers durch Schadstoffe aus der Umwelt. Hierbei unterscheidet man wiederum zwischen Belastungsmonitoring, Effektmonitoring und Suszeptibilitätsmonitoring.

Außenluft und Innenraumluft als Umweltmedien

Außenluft: Dabei handelt es sich um die aus der Umgebung angesaugte Luft, so wie sie an der Außenseite eines Gebäudes vorkommt. Sie darf nicht mit Frischluft verwechselt werden.

Einfluss auf die Außenluftqualität nehmen neben der **Staubbelastung** vor allem **gasförmige Verunreinigungen** wie Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Schwefeloxid, Stickstoffoxid sowie flüchtige organische Verbindungen (VOC = volatile organic compounds), Verunreinigungen durch **flüssige Aerosole** (Ölnebel, Schwaden von Rückkühlwerken etc.) oder Verunreinigungen durch **biologische Partikel**.

Ozon ist in der Beurteilung nicht relevant, da es äußerst reaktionsfähig ist und daher in seiner Konzentration im Raum sehr schnell nachlässt.

Die Klassifizierung der Außenluft erfolgt auf Grundlage der Weltgesundheitsorganisation (WHO), da es aktuell (2012) keine nationalen oder europäischen Festlegungen gibt. So wird die Außenluft (ODA = outdoor air) in 3 Kategorien eingeteilt:

- **Kategorie ODA-1:** Die Vorgaben der WHO werden eingehalten: Die Außenluft ist nur zeitweise staubbelastet (etwa durch Pollen).
- **Kategorie ODA-2:** Die Vorgaben der WHO werden maximal um den Faktor 1,5 überschritten: Außenluft mit hoher Konzentration an Staub oder Feinstaub und/oder gasförmigen Verunreinigungen.
- **Kategorie ODA-3:** Die Vorgaben der WHO werden um mehr als den Faktor 1,5 überschritten: Außenluft mit sehr hoher Konzentration an gasförmigen Verunreinigungen, Staub und/oder Feinstaub.

Die Außenluft kann zur Verwendung im Innenraum durch 2 Maßnahmen der Lüftungs- und Klimatechnik verbessert werden: zum einen durch einen **Ansaugort** am Gebäude, an dem die Außenluft am wenigsten belastet ist (Sonneneinstrahlung, Autoabgase, Abluftauslass etc.) und zum anderen durch **Reinigung**.

Innenraumluft: Luft in Wohnungen, Arbeitsräumen/-plätzen (sofern sie nicht hinsichtlich Luftschadstoffen arbeitsschutzrechtlicher Kontrolle unterliegen, z. B. Büros, Verkaufsräume), öffentlichen Gebäuden (Schulen, Kindergärten, Krankenhäusern etc.) sowie in Kraftfahrzeugen und öffentlichen Verkehrsmitteln.

Zu den Quellen für **Luftverunreinigungen in Innenräumen** zählen:

- Menschen:
  - CO_2
  - Wasserdampf
  - Geruchsstoffe
- menschliche Aktivitäten:
  - Energieversorgung (CO, CO_2, Stickoxide, Aldehyde, Staub u. a.)
  - Haushalts-/Hobbyprodukte (viele organische Verbindungen, Lösemittel, Pestizide)
  - Rauchen/Passivrauchen (CO, Stickoxide, Aldehyde u. v. a.)
- Raumausstattung:
  - Bau-/Renovierungsmaterialien (viele organische Verbindungen, Radon, Asbest und andere Fasern)
  - Einrichtungsgegenstände (Möbel, Teppiche)
- Haustiere und Mikroorganismen (Innenraumallergene u. a.).

Durch **belastete Innenraumluft** kann es zu allergischen Erkrankungen (Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergie) sowie Haut- und Schleimhautreizungen kommen. Außerdem besteht eine potenzielle Kanzerogenität und das Risiko für die Ausbildung eines Sick-Building-Syndroms (S. 793) ist erhöht.

Umweltmonitoring

DEFINITION Umweltmonitoring ist die systematische Überwachung der Umwelt mittels quantitativer Erfassung relevanter Parameter.

Messorte: In der Umweltmedizin werden Schadstoffkonzentrationen in der Raumluft, im Hausstaub oder direkt in Baumaterialien bestimmt.

Raumluftmessung: Bei der **aktiven Messung** wird ein bestimmtes Luftvolumen innerhalb von 1–2 h mithilfe einer Pumpe durch ein Sorptionsmittel gesaugt. Die **passive Messung** ist die preislich günstigere Verfahrensweise und dauert 1–2 Tage. Aktivkohle, natriumhydrogensulfithaltige Membranen oder in Polyethylen getränkte Glasfaservliese binden die in der Luft flüchtigen Schadstoffe. Bei der Auswertung werden die an das Sorptionsmittel gebundenen Schadstoffe gelöst (= Desorption) und chromatografisch quantifiziert. Die Raumluftmessung wird vorwiegend bei Formaldehyd, VOCs und Holzschutzmitteln (wie PCP und Lindan) eingesetzt.

Sedimentationsstaub/Hausstaub: Eignet sich gut zur Bestimmung von Schadstoffen wie Holzschutzmitteln, Pestiziden, Schwermetallen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen. Dadurch, dass Staub eine lange Verweildauer hat und bei seiner „Reise“ durch die Wohnung die zirkulierenden Schadstoffe an seiner großen Oberfläche binden kann, ist er ein guter Marker. Allerdings ist Hausstaub ein sehr heterogenes Gemisch aus anorganischen und organischen Substanzen, die Schadstoffe sehr unterschiedlich binden.

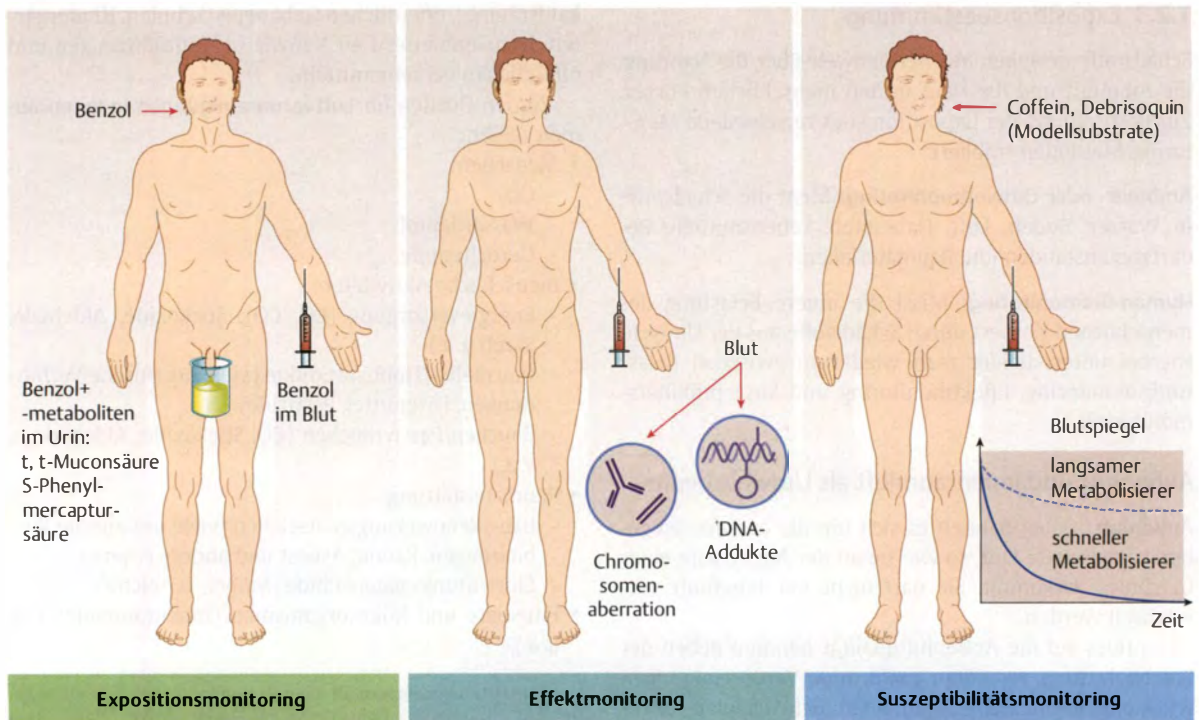


Abb. 1.1 Formen des Human-Biomonitoring.

Auch das Verhältnis von Oberfläche zu Gewicht variiert je nach Zusammensetzung sehr stark. Zudem hängt die Belastung des Staubs mit Fremdstoffen sehr davon ab, wie lang der Staub bereits liegt, was aber häufig nicht festgestellt werden kann. Die Messung sollte daher immer durch eine Raumluftmessung abgesichert werden. Je nach Entnahmestelle ist die gemessene Konzentration der Noxen deutlichen Schwankungen unterworfen.

Baumaterialien: Besteht der Verdacht, dass Baumaterialien wie Holz, Teppiche, Leder oder andere Textilien die Ursache für eine Erkrankung bzw. Gesundheitsstörung sind, können diese auch direkt auf Schadstoffe untersucht werden.

Vorbereitung der Messung:

- Um störende Einflüsse zu vermeiden und den Altstaubanteil möglichst gering zu halten, sollte in den betroffenen Räumen eine Woche vor der Messung ein letztes Mal gesaugt und gewischt werden.
- 8 h vor Beginn muss der Raum gut durchgelüftet werden.
- Danach sollten alle Fenster und Türen geschlossen werden, um mögliche Messfehler zu vermeiden.
- Die Messung sollte entweder in der Raummitte stattfinden oder an der Stelle, an der man die Exposition vermutet.
- Protokollieren der Messbedingungen: relative Luftfeuchtigkeit, Temperatur.

Probenentnahme: Im Falle von Hausstaub wird sie mit einem kleinen Staubsauger vorgenommen, das gewonnene Probenmaterial in Alufolie versiegelt und im Labor untersucht.

Human-Biomonitoring (HBM)

DEFINITION Beim **Human-Biomonitoring (HBM)** wird die **innere Belastung** des menschlichen Körpers durch Schadstoffe aus der Umwelt analysiert.

Durch die Untersuchung menschlicher Flüssigkeiten und menschlichen Gewebes auf Schadstoffspuren können entweder die Schadstoffbelastung (Belastungsmonitoring) oder die dadurch ausgelösten biologischen Prozesse (Effektmonitoring) gemessen werden. Auch die Ermittlung besonderer Empfindlichkeiten (Suszebtibilitätsmonitoring) ist ein Teilbereich des HBM (**Abb. 1.1**):

- **Belastungsmonitoring (Expositionsmonitoring):** Messung der Konzentration von Fremdstoffen oder deren Metaboliten in biologischem Material (**Tab. 1.1**).
- **Effektmonitoring (Beanspruchungsmonitoring):** Messung von biologischen Parametern, die auf Belastungen durch Fremdstoffe reagieren oder deren Wirkung anzeigen (**Tab. 1.2**).
- **Suszeptibilitätsmonitoring (Empfindlichkeitsmonitoring):** Messung besonderer, individueller Suszeptibilität gegenüber der Exposition zu Umweltfaktoren mit dem Ziel der Objektivierung. Beispiele sind der Nachweis genetischer Polymorphismen des menschlichen Detoxikationssystems oder von Störungen der Blut-Hirn-Schranke.

Die Auswahl des Biomonitoring-Parameters sollte sich an der spezifischen toxischen Wirkung des Fremdstoffes orientieren und muss **unter Beachtung der Halbwertzeit** eine Expositionsabschätzung ermöglichen. Neben Blut und Urin eignen sich (je nach Fragestellung bedingt) auch

Tab. 1.1 Nachweismaterialien und Beispiele für Belastungsmonitoring

Nachweismaterial	Nachweis von
Blut, Serum	Pestiziden, Lösemitteln oder Schwermetallen
Urin	Schadstoffmetaboliten, z. B. Nachweis von Cotinin als Metabolit von Nikotin
Muttermilch	schädigenden Noxen (z. B. Dioxin, PCB), auch zum Schutz des Säuglings
Speichel	Quecksilber bei Amalgamfüllungen oder anderen Schwermetallen, die bei zahnärztlichen Sanierungen verwendet werden
Haar	Schwermetallexposition oder Drogenabusus (über einen langen Zeitraum möglich)
Fettgewebe	lipophilen Schadstoffen wie Pentachlorphenol (PCP) oder Lindan (unter Beachtung der Halbwertzeit)

Tab. 1.2 Beispiele für Effektmonitoring

Schadstoff	Effekt
Blei	hemmt die Hämsynthetase und führt dadurch zu einer Anämie; Absinken der FEP-Konzentration* und Erhöhung der δ-Aminolävulinsäure
Alkylphosphate	hemmen die Acetylcholinesterase und führen zu Miosis, Speichelfluss, Bradykardie; Absinken der Aktivität der Cholinesterase
Acrylamid	Bestandteil stark erhitzter, insbesondere stärkehaltiger Nahrungsmittel, das zur Protein- und DNA-Adduktbildung führt

*FEP = freies Erythrozytenporphyrin

Haare, Speichel und ggf. auch Gewebeproben (Fettgewebe) zur Untersuchung. Zu beachten ist auch, dass der bloße Nachweis eines Stoffes in einem Körpermedium noch nicht mit einer Vergiftung oder Erkrankung gleichzusetzen ist. Von einer Gesundheitsgefährdung sollte man nur sprechen, wenn toxikologisch begründete Grenzwerte überschritten werden (vgl. HBM-I- und HBM-II-Werte).

Vorbereitung der Messung: Vor der Probengewinnung werden in Abstimmung mit dem Untersuchungslabor Probenart und -menge sowie die zu verwendenden Probenahmebestecke und -gefäße ausgewählt. Am besten werden Entnahmebestecke und Gefäße vom Untersuchungslabor zur Verfügung gestellt. Die Bedingungen der Probenlagerung und des Probentransportes werden genau festgelegt und dokumentiert. Die Untersuchungsprobe ist sorgfältig zu kennzeichnen, um Verwechslungen sicher auszuschließen.

Störfaktoren: Vom Zeitpunkt der Gewinnung des Untersuchungsmaterials bis zur Analyse im Labor können verschiedene Einflüsse und Faktoren das Probenmaterial derart verändern, dass keine reproduzierbaren Messergebnisse mehr erreicht werden können.

Halbwertzeit: Aufgrund der unterschiedlichen biologischen Halbwertzeit von Fremdstoffen bzw. deren Metaboliten (z. B. Toluol im Blut ca. 30 min, Pentachlorphenol im Urin ca. 14 Tage, Metalle im Blut/Urin sowie viele fettlösliche Organochlorverbindungen bis zu mehreren Jahren) ist der Probenahmezeitpunkt von großer Bedeutung für die Interpretation des Analyseergebnisses.

Kontamination des Untersuchungsmaterials: Sie kann bereits direkt am Ort der Probennahme durch **äußere Einflussfaktoren** geschehen. Ein Beispiel ist die Hautdesinfektion vor Blutentnahme, die statt mit alkoholischen Tupfern mit einer speziellen Wasserstoffperoxidlösung vorgenommen werden sollte, da bei der Suche nach organischen Lösemitteln die Probe ansonsten kontaminiert würde. Auch das **Entnahmebesteck** oder das **Sammelgefäß** sind Kontaminationsquellen: Zum Beispiel dürfen bei Untersuchungen auf Schwermetallbelastung keine metallhaltigen Probebehälter gewählt werden. Bei der Verwendung von Edelstahlkanülen kann es notwendig sein, die ersten Milliliter der Probe zu verwerfen. Bei Unklarheiten sollte immer eine Rücksprache mit dem untersuchenden Labor erfolgen.

Weitere Störfaktoren: Zur Verfälschung des Ergebnisses können weiterhin beitragen die **Verdunstung** flüchtiger Komponenten aus dem Untersuchungsmaterial, der **Verlust** von Probenmaterial durch undichte Transportgefäße, die **Adsorption** der zu analysierenden Komponenten an den Wänden des Probengefäßes oder **Veränderungen** des Probengutes, z. B. bei der Hämolyse von Blutproben oder der Ausfällung von Urinbestandteilen.

Analysemethoden: Umweltmedizinische Untersuchungen sind häufig analytisch aufwendig, da z. B. die zu bestimmenden Konzentrationen oft sehr gering sind. Auf allen Ebenen muss eine qualitätsgesicherte Herangehensweise sichergestellt sein. **Tab. 1.3** gibt einen Überblick über die typischen Analysemethoden.

Interpretation der Messergebnisse:

Grenzen des Human-Biomonitoring: In den meisten Fällen ist es sehr schwierig, eine gemessene interne Belastung einer vermuteten Expositionsquelle zuzuordnen, da die Untersuchungsergebnisse die **Gesamtaufnahme** auf allen Expositionspfaden (wie Inhalation, Nahrung, Haut) widerspiegeln. Bei Stoffen bzw. Metaboliten, die bereits **physiologisch** in beträchtlichen Konzentrationen gebildet bzw. ausgeschieden werden, lassen sich geringe interne Zusatzbelastungen durch eine äußere Exposition i. d. R. nicht erfassen (z. B. Ameisensäure nach Formaldehydexposition). Intrakorporale Belastungen durch Stoffe, die nur **kurz im Organismus verweilen** und rasch ausgeschieden werden (z. B. Ausatmung und/oder renale Elimination) lassen sich nur in einem **engen zeitlichen** Zusammenhang mit der äußeren Exposition erfassen.

MERKE Nicht oder nur bedingt anwendbar ist das Human-Biomonitoring bei Schadstoffen, die bereits an den äußeren oder inneren Schleimhäuten wirken und **systemisch nicht** oder **nur in geringen Mengen** aufgenommen werden (z. B. Reizstoffe, Asbestfasern, Rußpartikel).

Tab. 1.3 Analysemethoden beim Umwelt- und Human-Biomonitoring

Methode	Anwendung und Durchführung	Nachweisgrenze
AAS	• **Atomabsorptionsspektrometrie** • qualitative und quantitative Bestimmung von Metallen und Halbmetallen • Messung des spezifischen Absorptionsspektrums nach Atomisierung mittels Graphitrohr-, Flammen- oder Hybridtechnik	ca. 1 µg/L
GC/MS	• **Gaschromatografie/Massenspektrometrie** • Detektion von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, polychlorierten Biphenylen, Pestiziden, Lösemitteln und Organometallen • Kopplung von Gaschromatografie mit Massenspektrometrie	ca. 0,1–1 µg/L
ICP-MS	• **inductively-coupled-plasma mass-spectrometry** • Multielementbestimmung (auch Nichtmetalle können bestimmt werden) • höhere Nachweisstärke als AAS, aber hohe Anschaffungs- und Folgekosten	ca. 0,1 µg/L
HPLC	• **Hochdruckflüssigkeitschromatografie** • Analyse schwer flüchtiger, polarer oder thermostabiler Verbindungen sowie von relativ groben, nicht verdampfbaren Stoffen • UV-, Fluoreszenz- oder MS-Detektoren	ca. 1 µg/L
PCR	• **Polymerasekettenreaktion** • Nachweis einer spezifischen Nukleotidsequenz • gezielte enzymatische Amplifizierung und Detektion mit Gelelektrophorese oder Hybridisierung	1 Genom

Tab. 1.4 Definition der HBM-Werte und ihre Bedeutung

HBM-Werte	gesundheitliche Beeinträchtigung	Handlungsbedarf
≥ II	möglich	• umweltmedizinische Betreuung • umgehende Reduktion der Belastung
< II	nicht ausreichend sicher ausgeschlossen	• Suche nach spezifischen Belastungsquellen • ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand • Kontrolle der Werte
< I	nach derzeitiger Bewertung unbedenklich	• kein Handlungsbedarf

Tab. 1.5 HBM-Werte einiger Schadstoffe*

Analyt	Probenmaterial	Personengruppen	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Blei	Vollblut	Allgemeinbevölkerung	ausgesetzt**	ausgesetzt**
Cadmium	Morgenurin	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene < 25 Jahre	0,5 µg/L	2 µg/L
		Erwachsene > 25 Jahre	1 µg/L	4 µg/L
Quecksilber	Morgenurin	Kinder und Erwachsene	7 µg/L (oder 5 µg/g Creatinin)	25 µg/L (oder 20 µg/g Creatinin)
Quecksilber	Vollblut	Kinder und Erwachsene (abgeleitet für Frauen im gebärfähigen Alter)	5 µg/L	15 µg/L
Thallium	Urin	Allgemeinbevölkerung	5 µg/L	–
Pentachlorphenol	Serum	Allgemeinbevölkerung	40 µg/L	70 µg/L
	Morgenurin	Allgemeinbevölkerung	25 µg/L (oder 20 µg/g Creatinin)	40 µg/L (oder 30 µg/g Creatinin)
Σ DEHP-Metaboliten (5-Oxo- und 5-OH-MEHP)	Urin	Kinder 6–13 Jahre	500 µg/L	–
		Frauen im gebärfähigen Alter	300 µg/L	–
		Männer ab 14 Jahre und restliche Allgemeinbevölkerung	750 µg/L	–

* Stand: 25.1.2011, Quelle www.umweltbundesamt.de
** gilt seit 2010 als karzinogen

HBM-Werte und Bewertungskriterien: Biomonitoring-Daten interpretiert man i. d. R. mithilfe von **Referenz- und Grenzwerten**. Die Human-Biomonitoring-Grenzwerte (HBM-Werte, S. 789, **Tab. 1.4** und **Tab. 1.5**) sind toxikologisch begründet und schließen eine umweltmedizinische Bewertung chemischer Belastungen ein. Jedoch kann auch die Einhaltung von derartigen Grenzwerten keine Sicherheit für besonders empfindliche Personen geben,

v. a. nicht bei allergischen Reaktionen. Allein durch den Vergleich eines Biomonitoringwertes mit dem Referenzwert lässt sich noch keine konkrete Aussage über eine Gesundheitsgefährdung oder Erkrankung machen. Hierzu sind vielmehr **alle vorliegenden Analysedaten im Kontext mit den klinischen Befunden** zu bewerten. Neben der Art und Dosis der Fremdstoffinkorporation beeinflussen auch andere Faktoren die innere Belastung und Beanspruchung (z. B. körperliche Belastung, hormoneller Status, Ernährung, Arznei- und Alkoholmissbrauch, Nikotinabusus).

1.3 Umweltmedizinische Krankheitsbilder

1.3.1 Sick-Building-Syndrom (SBS)

DEFINITION In Innenräumen sind verschiedene Expositionen bekannt, welche die Gesundheit der Menschen, die sich in diesen Räumen aufhalten, beeinträchtigen können. Zusammenfassend spricht man von **gebäudebezogenen Gesundheitsstörungen**.
Das **Sick-Building-Syndrome** (WHO 1983) bezeichnet unspezifische innenraumbezogene Gesundheitsprobleme sowohl von Personengruppen als auch von Einzelpersonen in gewerblichen, öffentlichen und privaten Gebäuden. Die Beschwerden klingen nach Verlassen des Gebäudes wieder ab.

Weitere gängige Begriffe, die für den Bereich gebäudebezogener Gesundheitsstörungen verwendet werden, sind building-related health complaints (BRHC) und building-related symptoms (BRS). Diese beiden Begriffe fanden bislang für innenraumbezogene Gesundheitsprobleme von Einzelpersonen Anwendung, während SBS eher im Zusammenhang mit Gesundheitsstörungen von Personengruppen gebraucht wurde. Diese Unterscheidung sollte jedoch nicht mehr vorgenommen werden.

Die Beobachtung, dass der Aufenthalt in Gebäuden zu Erkrankungen führen kann, wird seit den 70er-Jahren gemacht. Als mögliche Verursacher werden **raumlufttechnische Anlagen**, zunehmende **Innenraumabdichtungen** und **neuartige Baustoffe** und **Einrichtungsmaterialien** diskutiert. Dazu kommen **bürotypische Expositionen** wie Bildschirmtätigkeit, Lärm oder Passivrauchen am Arbeitsplatz.

Es bestehen deutliche Geschlechtsunterschiede (Frauen erkranken häufiger als Männer) und Unterschiede in der beruflichen Stellung (Angestellte erkranken häufiger als Führungskräfte).

Ätiologie: Einen Überblick über mögliche krankheitsauslösende Faktoren gibt **Tab. 1.6**. Es wird angenommen, dass SBS ein komplexes Geschehen ist, an dem unter Umständen alle genannten Belastungsfaktoren einen derzeit nicht valide kalkulierbaren Anteil haben. Als Ursache für ein SBS wird eine **Langzeitexposition** gegenüber potenziellen Schadstoffen in niedriger Konzentration vermutet. Diese niedrigen Konzentrationen reichen i. d. R. nicht aus, spezifische Erkrankungen auszulösen. Klinische und allergologische Untersuchungen bleiben demnach i. d. R. ohne Befund.

Tab. 1.6 **Faktoren, die zur Ausbildung von SBS beitragen können**

Gruppe	Faktoren
physikalisch	Temperatur, Luftfeuchte, Luftwechsel, Schall, Ionen, künstliche Beleuchtung, Strahlungsfelder
chemisch	Stäube, Tabakrauch, anorganische Gase, Biozide, Geruchsstoffe
biologisch	Bakterien, Pilze, Milben
psychisch	Bildschirmarbeit, Stress, Unzufriedenheit, schlechtes Betriebsklima

Unter Umständen besteht bereits primär eine **genetische Disposition**: Bei fehlenden oder eingeschränkten Detoxifikationsmechanismen durch Enzymdefekte führen schon geringe Toxinmengen zu erheblichen Auswirkungen. Zudem kann die **Summe der vorangegangenen Belastungen** durch Kumulation kleiner unterschwelliger Toxindosen zum Erreichen der individuellen Reizschwelle führen. Bei **kataboler Stoffwechsellage** können lipophile Toxine aus dem Fettgewebe mobilisiert werden.

Klinik: Häufig leiden Patienten an einem Symptomkomplex, der arbeitsplatzbezogene Irritationen der Haut und Schleimhäute sowie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten umfasst. Ferner findet man ein erhöhtes Auftreten von Husten und Juckreiz.

MERKE Die Symptome klingen außerhalb des Gebäudes ab und rezidivieren nach Betreten wieder.

- **Reaktionen von Immunsystem, Haut und Schleimhäuten:** Schleimhautreizungen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Sicca-Syndrom, Nasenbluten, Hautausschläge, Haarausfall, Infektanfälligkeit
- **neurologisch-psychische Reaktionen:** Müdigkeit, Benommenheit, Abgeschlagenheit, Adynamie und Angstzustände, Dysthymie, Depression, mnestische Störungen, Parästhesien der Extremitäten, Hör- und Sehstörungen, unklare Schmerzzustände, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen
- **hormonelle Störungen:** Dysmenorrhö, Fertilitätsstörungen.

Diagnostik: Zur Diagnostik gehören eine umweltmedizinische **Anamnese**, **Ortsbegehung**, **Raumluftanalysen** und **Materialproben**. Hilfreich kann ebenso ein **Biomonitoring** sein.

Differenzialdiagnostik: Siehe S. 788.

Therapie: Da es sich bei dem Sick-Building-Syndrom nicht um ein klar definiertes Krankheitsbild handelt, gibt es **keine spezifische Behandlung**. Neben der Linderung der Symptome ist die **Beseitigung der Ursache** die einzige Therapie, z. B. indem eine bessere Belüftung oder ein Luftfilter eingebaut wird. Da die Psyche auch einen Einfluss auf die Krankheit hat, kann manchen Betroffenen eine **Psychotherapie** helfen. Kurse zur **Stressbewältigung** können ebenfalls sinnvoll sein.

1.3.2 Multiple Chemikalienüberempfindlichkeit (MCS)

DEFINITION Die MCS ist eine erworbene Überempfindlichkeit gegenüber zahlreichen Chemikalien und durch rezidivierende Symptome an verschiedenen Organsystemen charakterisiert.

Das Krankheitsbild wird heiß diskutiert und bis heute von wissenschaftlichen Gesellschaften mangels Validierung nicht anerkannt. Die Patienten leiden an unspezifischen Befindlichkeitsstörungen, die keiner bestimmten Noxe zuzuordnen sind. Entsprechend einem deutschen Consensus wurde folgende Klassifikation gefunden:

- die Symptome sind durch (wiederholte chemische) Exposition reproduzierbar
- die Symptome werden durch geringe Konzentration der Noxen ausgelöst
- die Symptome betreffen multiple Organsysteme
- chronische Bedingungen
- Expositionsmeidung führt zur Besserung bis Genesung.

Ätiologie: Der Pathomechanismus ist unbekannt. Diskutiert werden 2 konträre Hypothesen, von denen eine die MCS als **umweltbedingte Störung** mit Auswirkung auf Körper mit Fehlfunktion von Nerven-, Immun- und Hormonsystem und Psyche sieht, die andere als **psychosomatische** oder **psychiatrische Störung** (Depression, Zwangsneurose, Ökochondrie oder Chemophobie).

Klinik: Die Klinik ähnelt der des SBS (S. 793). Auffällig ist jedoch eine **Geruchsempfindlichkeit** gegenüber chemischen Emissionen, die jene von Nichterkrankten übertrifft. Bereits niedrigste Dosen bestimmter Schad- bzw. Reizstoffe können im Einzelfall Krankheitsreaktionen auslösen, die mit der klassischen toxikologischen Dosis-Wirkung-Beziehung nicht vereinbar sind.

Holzschutzmittel, Fungizide, Pestizide, Aldehyde, Lösemittel und Schwermetalle können die Symptome triggern bzw. auslösen. Physischer und psychischer Stress, Allergien und Infekte haben modulierenden Charakter. In einer neuen „Münchner MCS-Studie" wurde ein **nukleärer Transkriptionsfaktor κB (NF κB)** untersucht, der durch Bakterien, Viren und Schadstoffe aktiviert werden kann und die zelluläre Produktion entzündungsauslösender **Zytokine**, insbesondere Interferon γ, ankurbelt. Der MCS-Patient würde sich bei dauerhafter Schadstoffexposition demnach in einer permanenten proinflammatorischen Reaktionslage befinden, was zu systemischen Gesundheitsstörungen führe (oxidativer Stress und Inflammation).

Diagnostik: Umweltmedizinische Anamnese, Erfassen von Ernährungs- und Genussgewohnheiten, Dauermedikation und Körperpflegemittel, (Human-)Biomonitoring und Umweltmonitoring.

Therapie: Ist die auslösende Noxe bekannt, werden Maßnahmen zur **Expositionsminderung** entwickelt. Ernährungsumstellung und **Herdsanierung** (z. B. Nasennebenhöhlen, Zähne, Tonsillen) können hilfreich sein. **Psychotherapie** und **kognitive Verhaltenstherapie** können dem Patienten Bewältigungsstrategien vermitteln.

Zur **Expositionsprophylaxe** sind die Vorschriften und Richtlinien u. a. des Bundesumweltamtes einzuhalten.

1.3.3 Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS)

DEFINITION CFS ist eine chronische Krankheit, die durch **lähmende geistige und körperliche Erschöpfung bzw. Erschöpfbarkeit** charakterisiert ist, die mehr als 6 Monate anhält und nicht durch eine bekannte medizinische Ursache erklärt werden kann.

Klinik: Die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) definieren Haupt- und Nebenkriterien wie folgt:

Hauptkriterium: Medizinisch nicht erklärte Erschöpfungszustände von > 6 Monaten Dauer, die

- neu aufgetreten sind,
- durch Pausen bzw. Ruhe nicht wesentlich verbessert werden,
- zu einer deutlichen Verringerung der früheren Aktivität führen,
- nicht Folge einer Anstrengung sind.

Nebenkriterien:

- subjektive Gedächtnisstörungen
- schmerzhafte Lymphknoten
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen
- nichterholsamer Schlaf
- > 24 h Krankheitsgefühl nach Anstrengungen.

Die Diagnose CFS wird gestellt, wenn das Hauptkriterium und 4 der Nebenkriterien erfasst werden können.

Therapie: Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Für den Krankheitsverlauf haben kognitive Verhaltenstherapien einen günstigen Effekt. Spontanheilungen nach mehreren Jahren sind wahrscheinlich, es werden allerdings auch lang anhaltende chronische Verläufe beschrieben. Eine mittelfristige Besserung ist nur bei ⅓ der Patienten zu erwarten.

1.3.4 Umweltangst

Die **Umweltangst** ist ein gut untersuchtes Phänomen, das viele unspezifische Symptome verursachen kann. Die Psychodynamik unterscheidet sich nicht von anderen Angsterkrankungen, der Betroffene filtert unbewusst seine Wahrnehmung und verknüpft schnell Erlebtes mit seinem subjektiven Angstkonstrukt, dass z. B. die Umwelt ihn erkranken ließ. Dies führt zu einer **zentralnervösen Angstreaktion**, die wiederum die Körperwahrnehmung beeinflusst und somit weitere Ängste schürt.

Typische **Symptome** sind Kopfschmerzen, Müdigkeit, Atemnot, Muskel- und Gelenkschmerzen, Schwindel, Juckreiz und Magen-Darm-Störungen. Anders als bei anderen Ängsten spielen die psychischen Symptome nur eine untergeordnete Rolle.

1.4 Die Rolle der Medien

Die Medien haben einen enormen Einfluss auf die Meinungsbildung der Menschen, sie sind die Quelle unserer Informationen, ob in geschriebener, elektronischer oder gesprochener Form. Man kann sich zu jeder Zeit an jedem Ort über alles informieren, doch birgt dies auch viele Risiken. Die mangelnde Objektivität vieler Medien stellt eine besondere Anforderung an den (Umwelt-)Mediziner, denn selten war die Angst bzw. Verunsicherung hinsichtlich der Umwelt und ihrem Einfluss auf die Gesundheit größer als zu Beginn des 21. Jahrhunderts.

Viele Nachrichtenmagazine neigen dazu, diese Ängste durch einen gewissen Sensationsjournalismus zu schüren, um damit ihre Auflage zu steigern. Gerne werden dann in Artikeln über „skandalöse" Umweltentgleisungen namhafte und renommierte Ärzte zitiert, die allem Anschein nach die Meinung der Autoren bestätigen. Dabei werden solche Aussagen oft aus dem ursprünglichen Kontext genommen und an Stellen eingefügt, die den Sinn des Gesagten entfremden. Dies kann jeden Arzt in seiner Laufbahn treffen, der zu einem Interview gebeten wird. Daher sollte man folgende Regeln befolgen:

- objektiv bleiben, Kritik während des Interviews aufnehmen und sachlich argumentieren
- lange Sätze benutzen, da diese schwerer zu schneiden sind und mehr Informationen transportieren können
- nicht spekulieren, sondern sich an die Faktenbasis halten
- „Was wäre, wenn ..."-Fragen immer mit Vorsicht beantworten
- seine eigene wissenschaftliche Meinung erst äußern, wenn sie z. B. durch Studien belegt ist.

Als praktizierender Arzt wird man oft von Patienten mit Fragen hinsichtlich verschiedener Umweltgifte konfrontiert. Dabei gilt, sich gewissenhaft über das Thema zu informieren, um dann gezielt und fachlich kompetent den Patienten zu beraten und ihm seine Angst zu nehmen.

2 Auswahl spezieller Umweltnoxen und ihre Toxikologie

2.1 Noxen und ihre Toxizität

2.1.1 Arten von Noxen bzw. Stoffen

Man kann umweltmedizinische und toxikologische Noxen bzw. Stoffe nach Art und Weise der Schädigung grob in 4 Kategorien einteilen:

Kanzerogene Noxen: Bei den krebserregenden Noxen unterscheidet man Einwirkungen, die über **genotoxische Mechanismen** wirken, von solchen, die über **nichtgenotoxische Mechanismen** wirken (z. B. Immunsuppression oder Enzyminduktion). Die Einteilung erfolgt in 3 Klassen:

- **Klasse 1:** Noxen, die erwiesenermaßen beim Menschen Krebs hervorrufen können (z. B. ionisierende Strahlung, Asbest)
- **Klasse 2:** Stoffe, die z. B. aufgrund von Tierversuchen vermuten lassen, dass sie auch beim Menschen karzinogen sind
- **Klasse 3:** Substanzen, bei denen ernstzunehmende Hinweise auf ein mögliches karzinogenes Potenzial vorliegen.

Bei vielen kanzerogenen Noxen lässt sich aktuell **keine Wirkschwelle** definieren, man geht vielmehr von einem Wirkungskontinuum ohne Schwellenwert aus. Aus medizinischer Sicht kann daher keine unbedenkliche Dosis angegeben werden; welche Exposition toleriert werden soll, ist somit keine medizinisch-wissenschaftliche, sondern eine gesellschaftspolitische Entscheidung.

Teratogene Noxen: Sie verursachen **Fruchtschädigungen**, die von Variationen ohne Krankheitswert über Fehlbildungen unterschiedlicher Ausprägung bis hin zum Fruchttod reichen können.

Sensibilisierende Stoffe: Sie führen zu **allergischen Reaktionen**. Auch für Allergene lassen sich **keine Schwellenwerte** definieren, unterhalb derer eine Sensibilisierung ausgeschlossen wäre.

Endokrin wirksame Stoffe: Sie stören potenziell die hormonellen Regelkreise. Die im menschlichen Körper nur in sehr niedrigen Konzentrationen vorliegenden Umweltchemikalien wirken jedoch weit schwächer als die natürlichen Hormone. Ob sie eine tatsächlich schädigende Wirkung entfalten können, wird kontrovers diskutiert.

2.1.2 Toxizität einer Noxe bzw. eines Stoffes

Die Toxizität eines Stoffes ist abhängig von:

- Dosis und Löslichkeit
- Art und Dauer der Einwirkung (akute bzw. chronische Zufuhr)
- Konzentration am Wirkort (Gefahr der Stoff- oder Wirkungskumulation bei chronischer Exposition)
- Aufnahmeweg (enteral, parenteral, inhalativ, transdermal, transmukosal, neuronal)
- individueller Vulnerabilität (Alter, Geschlecht, Gewicht, Enzympolymorphismen und -defekte, Gewöhnung, Krankheit).

Auch an sich ungiftige Substanzen können als Gifte wirken, z. B. Zucker bei Diabetikern.

Satz von Paracelsus: Alle Dinge sind Gift. Und nichts ist ohne Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding ein Gift ist.

MERKE **Haber-Regel:** Die Wirkung von Substanzen hängt ab von:

- Einwirkzeit (t) und
- Dosis bzw. Konzentration (c).

Für eine bestimmte Wirkung einer Substanz kann das Produkt aus Konzentration (c) und Einwirkzeit (t) als annähernd konstant angesehen werden: **c × t = konstant.**

Dabei kann die Reaktion biologischer Systeme sehr unterschiedlich ausfallen, je nachdem, ob die Dosis fraktioniert in kleinen Teilen einwirkt oder eine kurzzeitige Exposition gegenüber einer hohen Dosis vorliegt.

Es ist genau anzugeben, für welche der **Wirkungen** einer Noxe die Dosis-Wirkungs-Beziehung gilt. Die meisten Befunde werden im Tierversuch erhoben und sind nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Auch kann je nach Suszeptibilität die Wirkung bei einer definierten Dosis durchaus unterschiedlich sein. Grundsätzlich ist zu entscheiden, ob einer festgestellten Wirkung tatsächlich ein Krankheitswert beizumessen ist.

Im Alltagsleben gibt es i. d. R. keine Exposition gegenüber einer einzelnen Noxe, vielmehr wirken unterschiedliche chemische, physikalische und biologische Einflüsse über verschiedene Umweltmedien (Luft, Wasser, Nahrung) gleichzeitig auf den Menschen ein. Durch solche **Kombinationen mehrerer Noxen** kann es zu gegenüber den Einzelexpositionen sehr veränderten Wirkungen kommen:

- **unabhänginge Wirkungen:** Die einzelnen Noxen beeinflussen sich weder direkt noch indirekt (z. B. Asbest und chlorierte Kohlenwasserstoffe).
- **Antagonismus:** Die Wirkung einer Noxe wird durch eine zweite abgeschwächt (z. B. Methanolwirkung durch Ethanol).
- **Synergismus:** Die Wirkung einer Noxe wird durch eine zweite verstärkt. Dies kann additiv oder sogar überadditiv geschehen (z. B. Asbest und PAKs).

2.2 Physikalische Noxen

2.2.1 Mechanische Einwirkungen

Eine Übersicht gibt **Tab. 2.1.**

Mechanische Überbelastung

Durch einseitige, lang dauernde mechanische Beanspruchung und ungewohnte Arbeiten aller Art können **Erkrankungen der Sehnenscheiden** oder des Sehnengleitgewebes sowie der Sehnen- oder Muskelansätze entstehen. Dabei sind überwiegend die oberen Extremitäten, insbesondere die **Unterarme**, betroffen.

Bei einer überdurchschnittlichen Belastung der Kniegelenke im Berufsleben (z. B. im Bergbau unter Tage, Fliesen- oder Parkettleger, Rangierarbeiter, Berufssportler und bei Tätigkeiten unter besonders beengten Raumverhältnissen) können chronische **Meniskopathien** entstehen.

Vibrationen

DEFINITION Vibrationen sind meist mittel- bis höherfrequente und niederamplitudige Schwingungen.

Tab. 2.1 Übersicht über mechanische Noxen

Noxe	gefährdete (Berufs)gruppen	Erkrankung
mechanische Überbelastung	einseitig ausgeübte Belastungen: • intensive und langjährige Fließband- oder Computerarbeit • Tennisspieler, Radfahrer, Kraftsportler	Sehnenscheidenerkrankungen
	• Bergarbeiter, Fliesenleger • Berufssportler (Fußball, Alpinski, Tennis)	Meniskusschäden
Vibrationen (8–50Hz)	• Arbeiten mit Presslufthämmern oder Bohrmaschinen • Hoch- und Tiefbau, Gleisbau, Bergbau, Schiffsbau	Erkrankungen durch Erschütterungen bei Arbeit mit Druckluftwerkzeugen an den Handgelenken
Vibrationen (20–1000 Hz)	• Arbeiten mit hochtourigen Bohrern, Poliermaschinen, Fräsen, Sägen • Hoch- und Tiefbau, Forstwirtschaft, Metallindustrie	vibrationsbedingte Durchblutungsschäden an den Händen
lang andauernde Stoßbelastungen	• Bergarbeiter, Bodenleger, Straßenbauer, Schleifer, Reinigungskräfte	chronische Erkrankungen der Schleimbeutel durch ständigen Druck
mechanischer Druck, Überbeanspruchung der Muskulatur, Schläge, Reibungskräfte, Zugbelastungen	• Schleifer, Metzger, Bodenleger, Kassierer • Berufssportler (Golf, Reiten) • Musiker	Druckschädigungen der Nerven
ruckartige Torsionsbewegungen	• Arbeiten mit schweren Gewichten • Bauarbeiter (Schaufelarbeiten), Packer • Kraftsportler	Abrissbrüche der Wirbelfortsätze
vorwiegend vertikale Einwirkung von Ganzkörperschwingungen	• Fahrer von Baggern, Baustellen-LKW, Militärfahrzeugen, Gabelstaplern etc. in unebenem Gelände	bandscheibenbedingte Erkrankungen der Lendenwirbelsäule

Vorkommen:

Periodische Schwingung: Sich nach einer bestimmten Dauer wiederholender Bewegungsablauf. Differenzierung zwischen harmonischer (Pendelbewegung) und anharmonischer Schwingung (laufender Motor).

Aperiodische Schwingung: Ständige Änderung der Frequenz oder Amplitude bei sich wiederholenden Bewegungsabläufen, z. B. adaptive Dämpfungssysteme.

Stochastische Schwingung: Dem Zufall unterliegende Schwingungen ohne erkennbare Regelmäßigkeit, z. B. Fahrt mit einem Motorboot über ein Gewässer mit mäßigem Wellengang.

Gesundheitsgefährdung:

Schädigungen an Ellenbogen-, Schulter- und Handgelenken: Sie entstehen durch Arbeiten mit vibrierenden Werkzeugen (Übertragung der Schwingungen auf die Hand). Sie sind anerkannt als „Erkrankungen durch Erschütterungen bei der Arbeit mit Druckluftwerkzeugen oder gleichartig wirkenden Werkzeugen oder Maschinen" mit der BK-Nr. 2103:

- **Pathologie:** Reizung des Knochengewebes mit Mikrotraumen und teils fibrosierender Knochenneubildung, Entzündungen der Sehnen und Sehnenscheiden
- **Symptome:** schnelle Ermüdung, Bewegungseinschränkung, nächtlicher Ruheschmerz, neuromotorische Symptome wie Tremor oder Paresen
- **Expositionsdauer:** mindestens 2 Jahre Arbeiten mit vibrierenden Geräten.

Durchblutungsstörungen der Finger: BK-Nr. 2104: „Vibrationsbedingte Durchblutungsstörungen an den Händen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können."

- **Pathologie:** Die hypertrophierte Gefäßmuskulatur führt zu Lumenverengung. Zudem kommt es zu Schädigungen der peripheren Nerven.
- **Symptome:** Typisch ist das VVS (vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom), das in seiner Klinik dem Raynaud-Syndrom (s. Gefäße S. A 86) ähnlich ist:
  - Kälteempfinden, Kribbeln, Taubheit sowie Schmerzen und Störungen der Feinmotorik
  - Tricolore mit Zyanose und Rotwerden ist nicht obligat
  - distaler Beginn, Ausbreitung nach proximal
  - Dauer der Symptomatik wenige Minuten bis mehrere Stunden, teils mehrfach am Tag.
- **Klassifikation des Schweregrades:** von 0V (kein Weißwerden der Finger) bis 4V (Weißwerden fast aller Finger beider Hände mit trophischen Veränderungen der Fingerkuppen)
- **Expositionsdauer:** mehrjährige Exposition nötig; Kälteeinwirkung begünstigt die Entwicklung
- **Diagnostik:** Fingerdurchblutung kann mit dem Kälteprovokationstest beurteilt werden.

Schäden der Wirbelkörper im Lendenwirbelbereich: Sie entstehen insbesondere durch sitzende Tätigkeiten auf fahrbaren Arbeitsgeräten oder Maschinen, insbesondere solchen ohne gefederte Sitze (Baustellenfahrzeuge, Gabelstapler). Anerkannt als „Bandscheibenbedingte Erkrankungen der Wirbelsäule durch langjährige, vorwiegend vertikale Einwirkung von Ganzkörperschwingungen" mit der BK-Nr. 2110:

- **Pathologie:** Mikrotraumen und degenerative Schädigungen der Bandscheiben (Osteochondrose) bis hin zu Prolaps oder Protrusion
- **Symptome:** Lumbalgie oder Lumboischialgie mit Mono- oder Polyradikulitis, Cauda-equina-Syndrom mit sensiblen und motorischen Ausfällen
- **Exposition:** für die Anerkennung als BK mindestens 10 Jahre. Risikoabschätzung mit der Berechnung der Belastungsdosis nach Dupuis.

Andere Schädigungen: Weiterhin können auftreten:

- **Ablatio retinae** bei Frequenzen von 20–40 Hz im augapfelnahen Bereich
- **Innenohrschäden** bei gleichzeitiger Lärmbelastung mit möglicher Schädigung der apikalen Haarzellen in der Cochlea
- **funktionelle Magen- und Darmbeschwerden** ohne eindeutige Befunde.

Druckluft (Über- und Unterdruck)

Definition und Vorkommen:

> **DEFINITION** Mit Über- und Unterdruck werden Luftdrücke bezeichnet, die ober- oder unterhalb des atmosphärischen Normaldrucks auf Meereshöhe liegen. Der Normaldruck beträgt 1 bar = 1000 hPa gemäß IUPAC oder 1,013 bar = 1013 hPa gemäß STP nach DIN 1343.

Unterdruck: Wird angenommen bei Arbeiten ab einem Druck von **< 0,73 bar** oder Arbeiten in einer Höhe **über 2500 m ü.M.** Er tritt z. B. in Flugzeugen auf, da in der üblichen Flughöhe von 10–12 km ein Druck von 0,27–0,19 bar herrscht. Um dem entgegenzuwirken, werden hier Druckkabinen mit Druckverhältnissen von etwa 0,76 bar verwendet. Ferner sind Beschäftigte im Gebirge, z. B. Bergführer, Bergretter, Skiliftbetreiber und ggf. Bauarbeiter, einem Unterdruck ausgesetzt.

Überdruck: Er gilt ab Arbeiten bei einem Druck von **> 1,1 bar** oder bei Arbeiten unter Wasser, bei denen der Arbeiter über ein Tauchgerät mit Atemluft versorgt werden muss. Überdruck kann künstlich erzeugt werden, z. B. im Tiefbau, um Wasser zu verdrängen und trockenes Arbeiten in sog. **Caissons** (Taucherglocken) zu ermöglichen. Im Tunnel- und Bergbau herrschen natürlicherweise Überdruckverhältnisse, ebenso wie beim Tauchen.

Gesundheitsgefährdung:

Druckausgleichsstörungen: Ein ausbleibender oder zu langsamer Druckausgleich kann zu Schmerzen oder

einem **Barotrauma** führen (s. auch HNO S. B 789). Die Symptome bzw. Folgen sind:
- **Mittelohr:** fehlerhafter Druckausgleich über die Tuba auditiva, Perforation des Trommelfells und Einblutungen in den Mittelohrraum oder in die Paukenhöhle (Hämatotympanon, z. B. bei zu schnellem Abtauchen auf 30 m)
- **Innenohr:** bei schnellem Druckausgleich Druckerhöhung in der Perilymphe mit Rissen des runden oder ovalen Fensters
- **Nasennebenhöhlen:** Einrisse und Blutungen durch Sogwirkung nach Verlegung
- **Lunge:** v. a. in geringer Wassertiefe Bildung von Lungenödemen.

Gasaustauschstörungen: Durch den niedrigeren Umgebungsdruck beim Auftauchen aus dem Wasser dehnt sich die Luft in den Lungen aus. Wird nicht ausgeatmet, erreicht die Elastizität des Lungengewebes irgendwann ihre Grenzen, es kommt zu einem **Pleurariss**. Gelangt Luft in die Blutgefäße der Lunge, können **Gasembolien** im arteriellen Kreislauf die Folge sein. Außerdem bilden sich im Blut Gasbläschen aus überschüssigem Inertgas (meist Stickstoff: **Caissonkrankheit** oder **Dekompressionskrankheit**). Die Symptome sind:
- Dyspnoe, Zyanose
- Bends in Gelenken und Muskulatur durch lokale Gasbläschen bis hin zu aseptischer Knochennekrose
- je nach Lokalisation der Embolie Störungen der inneren Organe (Koliken, Diarrhö)
- periphere- und zentralnervöse Symptome (Paresen, Schwindel, Krämpfe, Sprachstörungen, Skotome, Koma).

Siehe auch Notfallmedizin S. B 42.

Störungen unter Drucklufteinwirkung:
- narkotische Wirkung mit Tiefenrausch durch Stickstoff oder CO_2: Euphorie, Angst, Schwindel, Konzentrationsschwierigkeiten, Apathie
- Gewebeschäden durch O_2 mit Lungenödemen oder zerebralen Krampfanfällen.

Höhenkrankheit: Die auch als D'Acosta-Krankheit bezeichnete Höhenkrankheit tritt auf bei rascher Überwindung großer Höhenunterschiede im Gebirge, v. a. bei unzureichender Adaptation. Die Symptome sind:
- O_2-Armut mit Hyperventilation und respiratorischer Alkalose
- starke Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Verwirrtheit, Apathie, Atemnot und Oligurie
- Hirn- und Lungenödem.

Zum Höhenlungenödem s. Atmungssystem S. A 185, zum Höhenhirnödem s. Neurologie S. B 899.

Chronische Schäden: Vor allem bei langjährigen Tauchern können in der CT herdförmige Veränderungen im Hirngewebe nachgewiesen werden, die zu unterschiedlichen zentralnervösen Störungsbildern führen können.

Schallwellen und Lärm

DEFINITION Als **Lärm** werden Geräusche bezeichnet, die subjektiv als störend empfunden werden oder gesundheitsschädlich sind. Von einer **Lärmbelästigung** wird gesprochen, wenn der Geräuschpegel eine Aktivität unterbricht oder behindert.

Beurteilungsmaße:

Schalldruckpegel: Er ist ein Maß für die **Intensität** eines Schallereignisses (Lautstärke). Der Schalldruckpegel wird in **Dezibel (dB)** gemessen. Zur Beurteilung von Schall für den Menschen wird die **dB(A)-Skala** verwendet, in der die physikalischen Schalldruckpegel entsprechend der Frequenzempfindlichkeit des menschlichen Ohres gewichtet sind. Schalldruckpegel über 120 dB(A) können vom Ohr nicht mehr verarbeitet werden (Schmerzgrenze ca. 600 N/m^2) und lösen i. d. R. ein Schalltrauma aus (s. u.).

MERKE Aufgrund der logarithmischen Charakteristik der Dezibelskala entspricht eine Erhöhung des Schalldruckpegels um 3 dB einer Verdopplung der Schallintensität, eine Erhöhung um 10 dB führt zu einer Verzehnfachung der Schallintensität. Das bedeutet, 2 Schallquellen mit je 50 dB erzeugen zusammen 53 dB. Zehn Quellen mit jeweils 50 dB erzeugen zusammen 60 dB.

Wahrnehmbarer Frequenzbereich: Die frequenzabhängige **Hörschwelle** liegt bei einem Schallpegel von 0 dB(A) bei 2 kHz. Die größte Sensitivität hat das Gehör bei Frequenzen von 3500–4000 Hz. Hier können auch minimale Änderungen des Schalldruckpegels registriert werden. Bei Frequenzen < 1 kHz und > 5 kHz sind immer höhere Schalldrücke nötig, damit sie noch wahrgenommen werden.

Äquivalenter Dauerschallpegel: Der energieäquivalente Dauerschallpegel L_{eq} ist das Maß für eine gemittelte Schallbelastung. Aus Häufigkeit, Dauer und Intensität einzelner Schallereignisse wird an einem bestimmten Ort über eine bestimmte Zeit ein Dauerschallpegel gemittelt. Er wird ebenfalls in dB(A) angegeben und ist ein international anerkanntes Maß.

Beispiele für verschiedene Schalldruckpegel:
- Hörschwelle: 0 dB(A)
- Flüstern: 30 dB(A)
- Umgebungssprache: 60 dB(A)
- MP3-Player: durchschnittlich 89 dB(A)
- Diskothek: durchschnittliche Beschallung mit 100 dB(A), das entspricht einer Belastung von 90 dB(A) über 40 h.
- Kreissäge: 100 dB(A)
- Gewehrschuss: 160 dB(A).

Schallwahrnehmung: Die Wahrnehmung des Schalls wird durch mehrere Faktoren beeinflusst:
- **physikalisch:**
  - Tonhöhe: Höhere Töne sind unangenehmer als tiefere Töne.
  - Schalldruckpegel
  - Lautstärkeschwankungen

- Tonhaltigkeit: Einzelne Töne mit definierten Frequenzen sind unangenehmer als ein Geräusch mit einem breiten Frequenzband.
- **subjektiv:**
  - Im Schlaf oder während Konzentrationsphasen werden Geräusche schneller als unangenehm empfunden.
  - subjektive Bewertung der Lärmquelle als angenehm (Musik) oder störend
  - persönliche Befindlichkeit, z. B. verändert bei Erkrankungen.

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung:
Lärmschwerhörigkeit: Sie kann sich bei einer mehrjährigen Exposition gegenüber Schalldruckpegeln **> 85 dB** entwickeln und macht sich durch ein Absinken der Hörschwelle bemerkbar. Diese ist entweder zeitweilig (TTS = temporary threshold shift) oder dauerhaft (PTS = permanent threshold shift). Näheres s. HNO S. B 790.

Tinnitus: Siehe Leitsymptome S. 111.

Akute Veränderungen: Hierzu zählen das Knall- und Explosionstrauma, der akustische Unfall und der akute Lärmschaden. Näheres s. HNO S. B 790.

Extraaurale Beeinträchtigungen:
- Schlafstörungen
- Absinken der Leistungsfähigkeit
- vermindertes Sprachverständnis
- hormonelle Störungen.

Ein Anstieg der Kortikosteroidkonzentration durch Stressreize kann z. B. zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, arterieller Hypertonie, Herzinfarkt oder Magengeschwüren führen.

Therapie: Zeigen sich körperliche Auswirkungen einer **Lärmbelastung**, sollte man sich zur Erholung von jeder größeren Lärmquelle fernhalten, bis die Symptome wieder zurückgehen. Bei einem **akuten Lärmtrauma** sollte die Durchblutung gesteigert werden, z. B. per Infusionsbehandlung oder medikamentös. Gleichzeitig sollte das Blut mithilfe von Plasmaersatzstoffen verdünnt werden, da dies die Zirkulation in den kleinen Gefäßen erleichtert. Bei **irreversiblen Lärmschädigungen** hilft ein **Hörgerät**.

Prävention: Bei einer arbeitsbedingten Lärmbelastung von **> 80 dB(A)** muss der Arbeitgeber einen **Gehörschutz** (Gehörgangswatte, Kapselgehörschutz) zur Verfügung stellen, bei einer Lärmbelastung > 85 dB(A) muss er zusätzlich überprüfen, ob der Lärmschutz ordnungsgemäß getragen wird.

MERKE Da eine Erhöhung der Lärmbelastung von 80 auf 83 dB(A) etwa eine Verdopplung des Schalldrucks bedeutet, sind 8 h Arbeit bei 80 dB(A) genauso schädlich wie 4 h bei 83 dB(A).

Eine ausreichende Prävention ist unumgänglich, wenn man sich eine gute Hörfähigkeit bis ins Alter sichern möchte. Möglichkeiten sind:
- Orte mit hoher Lärmbelastung meiden
- Ruhepausen zwischen Phasen erhöhter Lärmbelastung
- Gehörschutz bei berufsbedingter Lärmexposition
- verantwortlicher Umgang mit Kopfhörern
- ruhige Wohnlage wählen.

Während Erkrankungen ist das Ohr noch vulnerabler, deshalb sollte man sich bei Fieber, Sauerstoffmangel oder bei Einnahme ototoxischer Medikamente besonders vor Lärm schützen.

Ruhezeiten: Lärmpegel < 35 dB(A):
- werktags: 6–8 Uhr und 20–22 Uhr
- sonn- und feiertags: 7–9 Uhr, 13–15 Uhr, 20–22 Uhr.

Tag/Nacht: Nachts darf der Lärmpegel 25 dB(A) nicht überschreiten.
- werktags: Tag gilt von 6–22 Uhr, Nacht von 22–6 Uhr
- sonn- und feiertags: Tag gilt von 7–22 Uhr, Nacht von 22–7 Uhr.

2.2.2 Strahlung

Siehe auch Radiologie S. 468.

Radioaktive Strahlung durch Radon

Quellen: Radon (Rn) ist ein natürlich vorkommendes radioaktives **Edelgas**. Es wird unterirdisch gebildet (in Deutschland v. a. im Schwarzwald, Bayerischen Wald, Fichtelgebirge und Erzgebirge). Einmal in die Umwelt gelangt, kann es durch Undichtigkeiten in Gebäude eindringen und auch Innenräume belasten. Dort können durch Kumulation besonders hohe Radonkonzentrationen auftreten. Radon hat am gesamten Strahlungsaufkommen auf der Erdoberfläche den größten Anteil.

Strahlungsaufkommen auf der Erdoberfläche (durchschnittliche effektive Dosis pro Person und Jahr in Deutschland):
- Radon: ca. 1,1 mSv
- direkte terrestrische Strahlung: ca. 0,4 mSv
- direkte kosmische Strahlung: ca. 0,3 mSv
- natürlicherweise in der Nahrung vorkommende radioaktive Stoffe: ca. 0,3 mSv.

Gesundheitsgefährdung: Eine langjährige hohe Radonbelastung führt zu einem Anstieg des Lungenkrebsrisikos. Eine statistische Signifikanz des Lungenkrebses durch Radon ist dabei im Bereich von 100–200 Bq/m³ nachgewiesen worden. Radon wird als **zweitwichtigste Ursache für Lungenkrebserkrankungen** in Deutschland angesehen (häufigste Ursache: Zigarettenrauch). Durch seine entzündungshemmenden und schmerzlindernden Effekte wird Radon in niedrigen Dosen in medizinischen Bereichen angewandt (Radonbäder, Radoninhalationen). Aus Sicht des Strahlenschutzes ist diese Anwendung v. a. bei Kindern und Jugendlichen sowie Schwangeren kritisch zu betrachten. Die Belastung kann durch Radonmessung (Dosimetrie) ermittelt werden.

Prävention: Derzeit gelten die Richtwerte der EU-Empfehlung mit **200 Bq/m³ bei Neubauten** und **400 Bq/m³ für bestehende Gebäude**. Das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) for-

dern jedoch gesetzliche Richtwerte und weisen darauf hin, dass Radon ein wichtiges Gesundheitsproblem darstellt. Bei Messwerten von über 100 Bq/m^3 sollten deshalb immer Maßnahmen zur Senkung der Radonkonzentration in Betracht gezogen werden (z. B. häufigeres und intensives Lüften, Abdichtung von Rissen und Fugen, Anbringen radonhemmender Beschichtungen).

UV-Strahlen

DEFINITION UV-Strahlen sind für das menschliche Auge **nicht sichtbare**, elektromagnetische Strahlen mit einer Wellenlänge von **1–380 nm**:

Ionisierende UV-Strahlen < 200 nm:
- 1–100 nm: extremes UV-Licht (EUV)
- 100–200 nm: Vakuum-UV-Licht (UV-C-VUC)

Nichtionisierende UV-Strahlen > 200 nm:
- 200–280 nm: fernes UV-Licht (UV-C-FUC)
- 280–315 nm: mittleres UV-Licht (UV-B, Dornostrahlung)
- 315–380 nm: nahes UV-Licht (UV-A, Schwarzlicht).

Quellen: UV-Strahlung kann natürlichen oder künstlichen Ursprungs sein:

Natürliche Quellen: Sonnenstrahlung (insbesondere UV-A, der größte Anteil UV-B wird durch die Ozonschicht gefiltert), Polarlichter, Gewitterblitze.

Künstliche Quellen: Quecksilberdampflampen (zur Aushärtung von Lacken, bei der Wasserdesinfektion), Quecksilberniederdrucklampen in Solarien, Schwarzlichtlampen (Diskotheken, Dekoration), UV-Leuchtdioden, Excimerlaser (LASIK-Behandlung zur Therapie von Kurzsichtigkeit).

Gesundheitsgefährdung:
Haut: Langwellige **UV-A-Strahlung** ändert die räumliche Anordnung des Melatonins und führt innerhalb weniger Stunden zu einer Pigmentierung. Sie schädigt Kollagene in der Haut und beschleunigt damit eine vorzeitige **Hautalterung**. Zudem kommt es zu einer vermehrten Bildung von freien Radikalen, was zu DNA-Schäden führen und die Melanomentstehung begünstigen kann (s. Dermatologie S. B 704). Sie führt kaum zu einer Lichtadaptation der Haut und birgt nur eine geringe Sonnenbrand-(Erythem-)Gefahr.

Die kurzwelligere **UV-B-Strahlung** ermöglicht über eine etwa 72 h verzögerte **Melaninbildung** die Lichtadaptation der Haut und begünstigt die lang anhaltende Bräune, birgt jedoch eine **hohe Sonnenbrand-** und **Hautkrebsgefahr** mit dem Risiko für Verbrennungen 1.–2. Grades (s. Dermatologie S. B 704). Statistiken zeigen ein steigendes Hautkrebsrisiko v. a. bei hellhäutigen Menschen, die sich häufig ungeschützt intensiver Sonneneinstrahlung aussetzen. Besonders kritisch sind Sonnenbrände in der Kindheit.

MERKE **UV-A-Strahlung** löst eine **unmittelbare Bräunung** der Haut aus, wirkt nur schwach erythembildend und fördert kaum den nachhaltigen Lichtschutz.
UV-B-Strahlung ist stark erythembildend, löst die indirekte Pigmentierung aus und führt damit zu einem **langfristigen Eigenschutz** der Haut. Zudem ist sie wichtig für die **Bildung von Vitamin D_3** und damit für die Rachitisprophylaxe.

Augen: Bindehautentzündung, Eintrübungen, Katarakt, Erblindung.

Prävention: Eine wirksame Prävention besteht generell in der **Vermeidung von UV-Strahlung** durch entsprechende Kleidung, Kopfbedeckung, Sonnenschirm etc. Wirken UV-Strahlen direkt auf die Haut ein, kann die Anwendung eines **Sonnenschutzmittels** begrenzten Schutz bieten. Es werden unterschieden:
- **physikalisch wirkende Sonnenschutzmittel:** Hierzu zählen Titandioxid oder Zinkoxid, die reflektierende Eigenschaften besitzen.
- **chemisch wirkende Sonnenschutzmittel:** Cinnamate, Benzoate oder auch Sulfonate dringen in die Haut ein und absorbieren dort die UV-Strahlen.

Die Wirksamkeit der Sonnenschutzmittel ist von vielen Faktoren abhängig (rechtzeitiges Auftragen, angewendete Menge, Kontakt mit Wasser etc.). Nebenwirkungen können Irritationen, allergische oder photoallergische Reaktionen der Haut sein.

Die Wirkstärke des Sonnenschutzmittels wird durch den **Lichtschutzfaktor** (**LSF** oder SPF für sun protection factor) ausgedrückt. Dieser gibt an, um wie viel länger man sich – im Vergleich zur ungeschützten Haut – in der Mittagssonne (hoher UV-Index, s. u.) aufhalten kann, ohne dass ein Sonnenbrand entsteht. Wichtig zur Interpretation des LSF ist die **Eigenschutzzeit** der Haut. Sie macht eine Aussage darüber, wie lange sich eine ungebräunte Person in der Sonne aufhalten kann, bevor es zu einer Hautreaktion kommt, und ist abhängig vom **Hauttyp** und vom **UV-Index** (Intensität der UV-Strahlung abhängig von Tageszeit, Höhenlage, Äquatornähe u. a.). Für helle Hauttypen (Hauttyp I) liegt sie bei etwa 5 min, bei dunklen Hauttypen (Hauttyp IV) dagegen bei 40 min. Eine Person vom Hauttyp I kann sich also mit einer Sonnencreme mit LSF 20 anstatt 5 min etwa 100 min in intensiver Sonne aufhalten, ohne dass ein Sonnenbrand entsteht.

Infrarotstrahlung

DEFINITION IR-Strahlen sind teils sichtbare, elektromagnetische Wellenstrahlen im Spektralbereich des Lichts von 780 nm bis 1 mm:
- 0,78–3 µm: nahe Infrarotstrahlung (IR-A)
- 3–6 µm: mittlere Infrarotstrahlung (IR-B)
- 6–15 µm: ferne Infrarotstrahlung (IR-C)
- 15–1000 µm: extreme Infrarotstrahlung.

Quellen: Hierzu zählen Sonnenlicht (v. a. IR-A) und von glühenden Oberflächen oder offenen Flammen ausgehende Strahlung. Schädliche IR-Strahlung wird insbesondere von gelb, hellrot oder weiß glühenden Massen ausgesandt. Diese kommen vor bei der **Verhüttung von Eisen**, bei der **Glasherstellung** oder auch der Produktion von Blechen (insbesondere Weißblech). Auch zur **Aushärtung von Kunststoffen** (u. a. beim Zahnersatz) kommen IR-Strahlen zum Einsatz.

Gesundheitsgefährdung: IR-Strahlung von sehr hoher Energiedichte kann zu Erythemen und Verbrennungen führen.

Feuer- oder Glasbläserstar (BK-Nr. 2401): IR-Strahlung im Bereich von 750–2400 nm schädigt insbesondere die Augenlinse und erhöht das Risiko, an einem grauen Star zu erkranken. Die Katarakt entwickelt sich meist zunächst einseitig bei einer Exposition gegenüber der IR-Strahlung von mehr als 20 Jahren. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zum klassischen Altersstar ist nicht ganz einfach. Oftmals tritt die Erkrankung relativ früh auf. Beim Feuerstar finden sich häufig spezifische Veränderungen im Bereich der vorderen Linsenkapsel, wo eine Ablatio der oberflächlichen Lamelle auftritt und als **Feuerlamelle** bezeichnet wird. Zusätzlich ist häufig eine rötlich-bräunliche Pigmentierung der Gesichtshaut ein kennzeichnendes Merkmal für einen Feuerstar.

Elektrische Felder mit hoher Feldstärke

DEFINITION Elektrische bzw. elektromagnetische Felder entstehen überall dort, wo Strom fließt oder Spannungen generiert werden. Man unterscheidet niederfrequente Felder bis 300 kHz (z. B. Computer, Lampen) und Hochfrequenzfelder (Hochspannung).

Die Stärke eines ruhenden elektrischen Feldes wird in V/m gemessen, die Stärke eines elektromagnetischen Feldes in T (Tesla).

Quellen: Es gibt sowohl natürliche als auch künstliche Quellen für elektromagnetische Strahlung (**Tab. 2.2**).

Künstliche Strahlenemittenten: Hierzu zählen:
- verschiedene Haushaltsgeräte
- Fernseh- und Computerbildschirme
- Informationsübertragung durch Funkwellen: WLAN, Mobiltelefone, Bluetooth, schnurlose Telefone
- elektrotechnische oder elektronische Anlagen
- Starkstromanlagen und Hochspannungsleitungen (die Feldstärke nimmt mit Entfernung von der Leitung rapide ab)
- Radar- und Richtfunkanlagen
- medizinische Apparate wie Röntgengeräte und Magnet-Resonanz-Tomografen.

Natürliche Strahlenemittenten: Unsere Erde besitzt ein im Vergleich zu künstlichen Quellen recht starkes Magnetfeld.

Tab. 2.2 Feldstärken einiger Strahlenemittenten[1]

Emittent	Feldstärke
Kühlschrank	0,01–0,25 µT
LCD-Bildschirm	> 0,04 µT
Haarfön	0,01–7 µT
Elektrorasierer	0,08–9 µT
Mikrowellengerät	4–8 µT
Staubsauger	2–20 µT
Erde (Europa)	48 µT
MRT-Geräte (medizinischer Einsatz)	1,5–3 T[2]
MRT-Geräte (Forschungszwecke)	7–9,4 T[3]

[1] repräsentative Werte der Haushaltsgeräte nach dem Bundesamt für Strahlenschutz, gemessen in 30 cm Abstand
[2] Bereits in 30 cm Abstand von den meisten Geräten wird die Grenzwertempfehlung von 100 µT deutlich unterschritten.
[3] Bei Feldstärken ab 7 T können Schwindel oder Übelkeit auftreten.

Gesundheitsgefährdung: Die Frage nach gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch elektromagnetische Felder am Arbeitsplatz oder im häuslichen Bereich wird kontrovers diskutiert. Nach In-vitro-Versuchen ist unstrittig, dass es zur Beeinflussung des Zellstoffwechsels, auch auf molekularer Ebene, kommen kann. **Thermische Effekte**, die hauptsächlich durch die elektrische Komponente des Feldes erzeugt werden, können zu abnormal hohen Temperaturen im Gewebe und nachfolgend zu teils irreversiblen Schäden führen. **Nichtthermische Effekte** werden v. a. durch die magnetische Komponente verursacht. In Zellkulturen wurden Störungen der intrazellulären Signalübertragung, Immunfunktion, Elektrofusion von Membranen und eine Beeinflussung von Ca^{2+}-Kanälen nachgewiesen. Dabei reagieren Zellen des zentralen Nervensystems und endokrine Zellen besonders empfindlich. Inwieweit die Ergebnisse der in vitro durchgeführten Experimente auf den Menschen übertragbar sind, ist noch nicht endgültig geklärt. Derzeit gibt es keinen wissenschaftlichen Nachweis für gesundheitliche Schäden unterhalb der derzeit geltenden Grenzwerte. Auch **Herzschrittmacher** können durch elektromagnetische Störsignale beeinflusst werden, weshalb Herzschrittmacherträger keiner MRT-Untersuchung unterzogen werden dürfen.

MERKE Ab einer Magnetfeldstärke von 1 Tesla kann es zu Extrasystolen und Kammerflimmern kommen.

DEFINITION **„Elektrosmog“** (E-Smog) ist ein umgangssprachlicher Ausdruck für die Gesamtheit an Immissionen von elektrischen, magnetischen und elektromagnetischen Feldern, von denen die Öffentlichkeit annimmt, dass sie unerwünschte biologische Wirkungen haben.

Einige Personen verspüren gesundheitliche Beeinträchtigungen, die sie auf den sog. Elektrosmog zurückführen

(Elektrosensitivität). Zur Disposition stehende **Symptome** von Reaktionen auf „Elektrosmog" (v. a. im Zusammenhang mit Mobilfunk) sind u. a.:

- Stressreaktionen mit erhöhter Kortisolausschüttung
- erhöhte Infektanfälligkeit
- Schlafprobleme und Müdigkeit
- Nervosität
- EEG-Veränderungen
- DNA-Doppelstrangbrüche (Kanzero- und Teratogenität).

Grenzwerte: Die **„mittlere zivilisatorische Belastung"** durch Magnetfelder in Europa beträgt ca. **0,06 µT**. In der Nähe von Hochspannungsleitungen kann die Belastung einige 10 µT betragen.

In Deutschland gelten unterschiedliche Grenzwerte für verschiedene Bereiche des elektromagnetischen Spektrums. Dies ist aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften und gesundheitlichen Wirkungen der Felder erforderlich.

Arbeitsplatz: Empfohlene Richtwerte zur Begrenzung der Exposition am Arbeitsplatz liegen bei magnetischen Feldstärken von:

- 2 T für Kopf und/oder Rumpf
- 5 T für Extremitäten.

Bundesimmissionsschutzverordnung (BImSchV): Ziel der VO über elektromagnetische Felder (26. BImSchV) ist es, den Schutz der Bevölkerung vor wissenschaftlich nachgewiesenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch hoch- und niederfrequente elektromagnetische Felder sicherzustellen. Die dort festgelegten Grenzwerte (**Tab. 2.3**) umfassen neben elektromagnetischen Feldern in der Umgebung von Stromversorgungs- und Bahnstromanlagen, Hochspannungsleitungen, Erdkabeln und Transformatoren auch den Bereich der Mobilfunkfrequenzen. Für Mobilfunkgeräte wird der SAR-Wert (SAR: spezifische Absorptionsrate) angesetzt, für den ein Grenzwert von **2 W/kg** empfohlen wird. Er ist jedoch nicht gesetzlich vorgeschrieben.

Prävention: Laut Bundesamt für Strahlenschutz lässt sich eine Minimierung der Exposition der Bevölkerung durch verschiedene Maßnahmen erreichen. Die Zuständigkeit dafür liegt bei Behörden, Bauherren und Geräteherstellern:

- Bei der Planung und Genehmigung von Gebäuden sollte auf einen ausreichenden **Abstand** zu Hochspannungsleitungen und anderen Anlagen der Stromversorgung geachtet werden.
- Durch eine **optimierte Leitungsführung** der Elektroinstallationen kann die Exposition der Bewohner oder Nutzer von Gebäuden reduziert werden.
- Gerätehersteller und Anlagenbauer können durch ein entsprechendes technisches Design **möglichst niedrige Feldstärken** in der Umgebung der Geräte und Anlagen erreichen. Wünschenswert wäre auch eine geeignete Kennzeichnung der Geräte, die den Verbrauchern ermöglicht, beim Kauf eines Gerätes auf niedrige Feldintensitäten zu achten.

Auch jeder Bürger kann durch 2 einfache Regeln eine Verringerung der Feldexposition erreichen:

- möglichst großen Abstand zu den Feldquellen einhalten
- Dauer der Exposition so gering wie möglich halten (auch nächtliche Expositionen beachten, z. B. Handy neben dem Bett!).

Tab. 2.3 **In der VO über elektromagnetische Felder (26. BImSchV) festgelegte Grenzwerte**

Frequenz f	Elektrische Feldstärke* E	Magnetische Flussdichte* bzw. Feldstärke** H
niederfrequenter Bereich		
50 Hz	5 KV/m	100 µT
16 ⅔ Hz	10 KV/m	300 µT
hochfrequenter Bereich		
10–400 MHz	27,5 V/m	0,073 A/m
400–2000 MHz	1,375 × $f^{1/2}$ V/m	0,0037 × $f^{1/2}$ A/m
2000–300000 MHz	61 V/m	0,16 A/m

* Effektivwerte
** Effektivwerte, gemittelt über 6-Minuten-Intervalle

2.3 Schadstoffe in der Luft

2.3.1 Schadstoffe in der Außenluft

Zu den Schadstoffen der Außenluft gehören gasförmige und partikelförmige Stoffe. Insbesondere in städtischen Gebieten – und dort v. a. an stark durch Verkehr und Industrie geprägten Orten – ist die Belastung der Luft mit diesen Schadstoffen besonders hoch. Die einzuhaltenden Grenzwerte werden vielerorts in Deutschland überschritten.

Gasförmige Schadstoffe: Zu den wichtigsten gasförmigen Schadstoffen in der Außenluft zählen:

- Kohlenmonoxid (CO): Hauptquellen sind unvollständige Verbrennungsvorgänge und der Straßenverkehr (S. 804).
- Stickoxide (NO_x): Hauptquellen sind der Straßenverkehr und die Verbrennung von Gas (S. 805).
- Schwefeldioxid (SO_2): Hauptquelle ist die Verbrennung fossiler Brennstoffe, z. B. Braunkohle.
- Schwebstaub (< 100 µm): Die luftgetragenen Partikel in Aerosolgröße entstehen hauptsächlich durch Verbrennung fossiler Stoffe, Straßenverkehr, Vulkanasche, Erdarbeiten.
- Fluorkohlenwasserstoffe (FKW) und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW): Sie dienen als Treibgase, Kälte-, Verschäumungs- und Feuerlöschmittel.
- Kohlendioxid (CO_2): Treibhausgas (S. 805).
- Ozon (O_3): Das Gas entsteht durch Zusammenwirken von UV-Licht und Kohlenwasserstoffen bei entsprechendem Stickoxidaufkommen, z. B. Sommersmog (S. 804).
- flüchtige organische Verbindungen (VOC): Die Quellen für VOC sind vielfältig (S. 803).

Partikelförmige Schadstoffe: Die wichtigsten partikelförmigen Schadstoffe in der Außenluft sind:

- Dieselruß: überwiegend fein und ultrafein, Hauptquelle sind Dieselmotoren.
- Pollen: von Blüten und Gräsern
- Schimmelpilzsporen: durch Pflanzen oder totes Pflanzenmaterial, Erdboden.

2.3.2 Schadstoffe in Innenräumen

Schadstoffe in Innenräumen können direkt aus einer im Raum lokalisierten Quelle stammen oder über Windbewegungen, Tür- und Fensterlüftungen aus der Außenluft in die Innenräume gelangen (z. B. Feinstaub). Hier können sie sich – abhängig von Standort-, Bau- und Einrichtungsbedingungen und nutzungsbedingten Aktivitäten – anreichern. So sind z. B. in ungenutzten Räumen etwa 50 % der Staubkonzentration auf den Austausch mit der Außenluft zurückzuführen, wird der Raum aber genutzt, ist mit zusätzlichen Quellen für Feinstaub und damit erhöhten Konzentrationen zu rechnen.

Mögliche Schadstoffe und ihre Quellen in Innenräumen sind:

- Tabakrauch (s. Arbeitsmedizin S. 224)
- die Anwendung von Bioziden (S. 817)
- der Einsatz von Reinigungs-, Pflege- und Desinfektionsmitteln einschließlich Duftstoffen
- das Ausdünsten von Lösemitteln (S. 809) und Weichmachern (S. 813) aus Bauprodukten oder Möbeln, Teppichen und Tapeten
- Schimmelpilze aufgrund von Feuchtigkeit und Wärme in Innenräumen
- Feinstaub als Eintrag von außen oder aus interner Quelle (S. 806)
- Anwendung von Kopierern und Laserdruckern, wobei besonders ultrafeine Partikel (< 100 nm) möglicherweise eine wichtige Rolle spielen.

2.3.3 Flüchtige organische Verbindungen (VOC)

DEFINITION Volatile Organic Compounds (**VOC**) sind flüchtige organische Verbindungen, die im Retentionszeitfenster zwischen n-Hexan und n-Hexadecan auf einer unpolaren Trennsäule in der Gaschromatografie aufgetrennt werden; das entspricht einem Siedebereich von 70 °C bis 290 °C.

Zu den VOCs zählen gasförmige Verbindungen organischen Ursprungs in der Luft, z. B. Lösemittel, Flüssigbrennstoffe oder synthetisch hergestellte Verbindungen. Aus chemischer Sicht handelt es sich bei VOC vorwiegend um Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Aldehyde und organische Säuren. Bis zu tausend verschiedene Einzelverbindungen können in der Luft gemeinsam auftreten.

Vorkommen: Quellen für VOC können biologische Vorgänge (z. B. Pflanzenstoffwechsel-, Fäulnis- und Abbauprozesse) oder technische Prozesse (z. B. Kraftverkehrsabgase bei unvollständiger Verbrennung oder flüchtige Nebenprodukte aus industriellen und gewerbemäßigen Vorgängen) sein (**Tab. 2.4**).

Tab. 2.4 Beispiele für VOC und ihre Richtwerte für Innenräume (Umweltbundesamt 2011)

Verbindung	Richtwert II* [mg/m³]	Richtwert I* [mg/m³]
Phenol	0,2	0,02
Benzaldehyd	0,2	0,02
Benzylalkohol	4	0,4
Aldehyde (C 4 bis C 11, gesättigt, azyklisch, aliphatisch)	2	0,1
Alkane/Isoalkane (C 9 bis C 14, aromatenarm)	2	0,2
Naphthalin	0,02	0,002
Quecksilber (S. 823)	0,00035	0,000035
Styrol (**Tab. 2.11**)	0,3	0,03
Stickstoffdioxid (S. 805)	0,35 (30-Min-Wert)	–
	0,06 (7-Tage-Wert)	–
Dichlormethan (**Tab. 2.10**)	2 (24 h)	0,2
Kohlenmonoxid (S. 804)	60 (½ h)	6 (½ h)
	15 (8 h)	1,5 (8 h)
Pentachlorphenol (S. 816)	0,001	0,0001
Toluol (**Tab. 2.11**)	3	0,3

* Üblicherweise handelt es sich um Langzeitwerte. Davon abweichende Mittelungszeiträume sind in Klammern angegeben.

Gesundheitsgefährdung: Mögliche Innenraumquellen von VOC sind Baumaterialien oder Produkte zur Innenraumausstattung (Farben, Lacke, Klebstoffe wie z. B. Teppichkleber, Möbel und Dekormaterialien). Bedeutsam sind zudem Pflege-, Reinigungs- und Hobbyprodukte, Tabakrauchen, Nahrungsmittelzubereitung sowie der menschliche Stoffwechsel. Auch das Versprühen von Desinfektions- und Schädlingsbekämpfungsmitteln oder Kosmetika wie Haarspray, Deodorant oder Parfüm belastet die Atemluft. Gegenüber Außenluft- haben Innenraumquellen in Mitteleuropa i. d. R. eine deutlich größere gesundheitliche Bedeutung, da sich die Menschen überwiegend (bis zu 90 %) in Gebäuden aufhalten. Zudem ist der Abstand zu den VOC-Quellen innen meist geringer. VOC aus der Außenluft können auch in den Innenraum gelangen. In der Regel werden jedoch beim richtigen Lüften die ursprünglichen Innenraumkonzentrationen vermindert.

Grenzwerte: Man unterscheidet VOC von den sehr flüchtigen organischen Verbindungen (Very Volatile Organic Compounds, VVOC) und den schwerflüchtigen organischen Verbindungen (Semivolatile Organic Compounds, SVOC). Die Summe der Konzentrationen sämtlicher VOC ergibt den **TVOC-Wert** (Total Volatile Organic Compounds). Für die Bewertung von TVOC-Werten wurden 5 Stufen definiert und für die einzelnen Stufen bestimmte Maßnahmen empfohlen (**Tab. 2.5**).

Tab. 2.5 Leitwerte für TVOC in der Innenraumluft nach dem Umweltbundesamt (2007)

Stufe	Konzentrationsbereich [mg TVOC/m³]	Hygienische Bewertung
1	≤0,3	hygienisch unbedenklich
2	>0,3 bis 1	hygienisch noch unbedenklich, sofern keine Richtwertüberschreitungen für Einzelstoffe bzw. Stoffgruppen vorliegen
3	>1 bis 3	hygienisch auffällig
4	>3 bis 10	hygienisch bedenklich
5	>10	hygienisch inakzeptabel

Klinik: Auswirkungen von VOC können Kopfschmerzen, Schwindel, Konzentrationsstörungen, hochgradige, bronchitisähnliche Reizungen der Atemwege und unspezifische Augenreizungen sein. Als chronische Wirkung werden für einzelne Verbindungen auch krebserzeugende, erbgutverändernde und fortpflanzungsgefährdende Wirkungen beschrieben.

Prophylaxe: Expositionsmeidung, ausreichende Lüftung.

2.3.4 Gase

Grundsätzlich kann man zwischen Reiz- und Erstickungsgasen unterscheiden:

Reizgase: Reizgase (z. B. Ozon, Phosgen, Nitrosegase, Fluorgas) entstehen überwiegend bei Bränden und in chemischen Labors, aber auch im Haushalt oder in der Atmosphäre. Sie führen allgemein zur Schleimhautreizung von Auge, Nasen- und Rachenraum, zu Husten und Bronchokonstriktion. Es besteht die Gefahr eines Lungenödems.

Erstickungsgase: Erstickungsgase werden in 2 Kategorien eingeteilt, je nachdem, ob sie ein äußeres (z. B. N_2, Methan oder verdichtete Luft) oder inneres (z. B. CO- oder Zyanidvergiftungen) Ersticken auslösen.

Äußeres Ersticken: Hierbei kommt es durch eine Verlegung der Atemwege oder eine unzureichende Sauerstoffkonzentration in der Atemluft zu einer mangelhaften Belüftung der Alveolen bzw. einem zu geringen Sauerstoffpartialdruck. Es entsteht eine Hypoxämie.

Inneres Ersticken: Es ist bedingt durch eine Transport- oder Verwertungsstörung von O_2. Auch eine immunologisch bedingte Zerstörung der Alveolen kann zu innerem Ersticken führen.

Als **Berufskrankheiten** werden nur Erkrankungen durch Kohlenmonoxid und durch Schwefelwasserstoff anerkannt.

Ozon (O_3)

Ozon ist ein farbloses, giftiges und chemisch sehr reaktives Gas. Es trägt als Treibhausgas zur Erwärmung der Erdatmosphäre bei.

Vorkommen: Bodennahes Ozon wird nicht direkt freigesetzt, sondern bei intensiver Sonneneinstrahlung durch komplexe photochemische Prozesse aus Vorläuferstoffen – überwiegend Stickstoffoxiden und VOC – gebildet. Es wird deshalb als sekundärer Schadstoff bezeichnet. Hohe Lufttemperaturen und starke Sonneneinstrahlung sind typische meteorologische Bedingungen während sommerlicher Hochdruckwetterlagen. Die höchsten Ozonwerte treten daher überwiegend von Mai bis September, vereinzelt auch im April auf.

Tab. 2.6 Zielwert, Informations- und Alarmschwelle für Ozon (33. BImSchV)

	Wert	Bemerkung
Zielwert (2010)	120 µg/m³ als höchster 8-Stunden-Mittelwert eines Tages	darf an höchstens 25 Tagen pro Kalenderjahr überschritten werden, gemittelt über 3 Jahre
langfristiges Ziel (2020)	120 µg/m³ als höchster 8-Stunden-Mittelwert eines Tages während eines Kalenderjahres	–
Informationsschwelle	180 µg/m³ als 1-Stunden-Mittelwert	aktuelle Information bei Überschreitung
Alarmschwelle	240 µg/m³ als 1-Stunden-Mittelwert	aktuelle Warnung der Bevölkerung

Gesundheitsgefährdung: Die individuelle Empfindlichkeit gegenüber Ozon ist sehr unterschiedlich ausgeprägt und betrifft etwa 10–15 % der Bevölkerung. Gesundheitliche Beeinträchtigungen sind umso eher zu erwarten, je höher die Ozonkonzentration der Atemluft ist, je länger man dem Ozon ausgesetzt ist und je höher das Atemvolumen ist. Von gesundheitlichen Auswirkungen des Ozons besonders betroffen sind deshalb diejenigen Menschen, die während hoher Ozonwerte bei Spiel, Sport oder Arbeit häufig längere, anstrengende körperliche Tätigkeiten im Freien ausüben. Aus Vorsorgegründen müssen außerdem grundsätzlich alle Säuglinge und Kleinkinder als Risikogruppe eingestuft werden, da sie, bezogen auf ihre Körpergröße, ein relativ erhöhtes Atemvolumen aufweisen.

Grenzwerte: Es gibt für Ozon keine Grenzwerte, sondern nur Zielwerte, die bis 2010 bzw. 2020 eingehalten werden sollen, sowie eine Informationsschwelle und eine Alarmschwelle für kurzfristige Spitzenbelastungen (**Tab. 2.6**).

Klinik: Erhöhte Ozonkonzentrationen können beim Menschen Reizung der Atemwege, Husten, Kopfschmerzen und Atembeschwerden bis hin zu Einschränkungen der Lungenfunktion und Lungenkrankheiten hervorrufen. Ihr Ausmaß wird hauptsächlich durch die Aufenthaltsdauer in der ozonbelasteten Luft bestimmt.

Prophylaxe: Nach Möglichkeit sollte körperliche Anstrengung bei erhöhten Ozonwerten vermieden werden.

Kohlenmonoxid (CO)

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: CO („Rauchgas") entsteht bei **unvollständiger Verbrennung** von organischem Material, z. B. bei ungenügender Luftzufuhr (alter Gasdurchlauferhitzer, Wohnungsbrand, Abgase von Fahrzeugen ohne Katalysatoren). Gefahr besteht bei Arbeiten an Heizanlagen, in Kokereien, an Hochöfen, offenen Feuerstellen, beim Bergbau und der Eisenverhüttung.

Grenzwerte:

- RW I:
  - 6 mg/m³ (0,5 h)
  - 1,5 mg/m³ (8 h)
- RW II:
  - 60 mg/m³ (0,5 h)
  - 15 mg/m³ (8 h)

Klinik: CO besitzt eine bis zu 300-mal höhere Affinität zu Hämoglobin als Sauerstoff. Es verdrängt den Sauerstoff vom Hämoglobin, inneres Ersticken ist die Folge. Erste Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Schwindel, Konzentrationsschwäche und eine Rosafärbung der Haut, bei höheren CO-Konzentrationen Tachykardie, Zyanose, Krämpfe, Bewusstseinsstörung, Bewusstlosigkeit bis hin zum Tod.

Diagnostik: Blutgasanalyse.

Therapie: Sauerstoffgabe.

Kohlendioxid (CO_2)

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: CO_2 entsteht bei **Verbrennung** kohlenstoffhaltiger Verbindungen sowie bei Gärungs- und Zersetzungsprozessen. Aufgrund seines hohen spezifischen Gewichts reichert es sich in tiefer gelegenen Räumen an (z. B. Silos, Weinkellern, Brunnen, Bergwerken).

Grenzwerte: Die lange Zeit gültige „Pettenkoferzahl" sah einen Kohlendioxidgehalt von höchstens 0,1 Volumenprozent vor (entsprechend 1000 ppm oder 1 L Kohlendioxid in einem Kubikmeter Luft). Hygienisch begründete Leitwerte für Kohlendioxid in der Raumluft nach Umweltbundesamt (2008) sind:

- Stufe 1: < 1000 ppm: hygienisch unbedenklich
- Stufe 2: 1000–2000 ppm: hygienisch auffällig
- Stufe 3: > 2000 ppm: hygienisch nicht akzeptabel.

Klinik: Konzentrationsabhängig führt CO_2 zu Symptomen wie Müdigkeit und Konzentrationsschwäche („verbrauchte Luft"). Bei sehr hohen Konzentrationen kann Ersticken eintreten.

Diagnostik: Blutgasanalyse.

Therapie: Ausreichende Lüftung, Sauerstoffgabe bei Vergiftung.

MERKE Bei Vergiftungsfällen ist bei Rettungs- oder Bergungsversuchen an die Eigensicherung zu denken und zunächst für Sauerstoffzufuhr zu sorgen!

Schwefelwasserstoff (H_2S)

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Schwefelwasserstoff entsteht bei **Fäulnisprozessen** (Abwasseranlagen, Abfallgruben, Gärschlamm, Zuckerfabriken), beim Rösten schwefelhaltiger Erze und bei der Schwefelsäure-, Zellstoff- und Viskosefaserherstellung. Gefahr besteht bei Arbeiten in Abwasserkanälen und Klärgruben, in Hochöfen und Erdölraffinerien.

Klinik: Vergiftungssymptome sind Atemwegsreizung, Atemlähmung, Dyspnoe, Azidose und Lungenödem.

Diagnostik: Anamnese auf Exposition und Symptomatik.

Therapie: Ein Antidot existiert nicht.

Tab. 2.7 NO_2-Grenzwerte zum Schutz der menschlichen Gesundheit (39. BImSchV, 2010)

	Zeitraum	Grenzwert
1-Stunden-Mittelwert	1 h	**200 µg/m³** (darf nicht öfter als 18-mal/Jahr überschritten werden)
Jahresmittelwert	Kalenderjahr	**40 µg/m³**
Alarmschwelle	1 h	**400 µg/m³** (1-Stunden-Mittelwert, gemessen in 3 aufeinanderfolgenden Stunden)

Stickstoffdioxid (NO_2)

Stickstoffdioxid ist ein Luftschadstoff, der insbesondere in Kraftwerken, Feuerungsanlagen und im Straßenverkehr entsteht. Es ist Vorläuferstoff für bodennahes Ozon und Feinstäube. Auch im Zigarettenrauch ist Stickstoffdioxid enthalten. In der Industrie wird NO_2 zur Herstellung von Salpetersäure (S. 832) verwendet, außerdem als nicht wässriges Lösemittel.

Eine hohe Konzentration in der Umgebungsluft führt zu Hustenreiz, Augenreizungen, einer erhöhten Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen und einem Anstieg an Atemwegserkrankungen wie z. B. chronischer Bronchitis. Zu den Grenzwerten s. **Tab. 2.7**.

2.3.5 Feststoffe

Feinstäube und synthetische Nanopartikel

DEFINITION Feinstäube **(PM,** particulate matter) sind eine komplexe Mischung aus mikroskopisch kleinen, festen und/oder flüssigen, in die Luft ausgestoßenen, organischen und anorganischen Schadstoffen. Sie sinken nicht sofort zu Boden, sondern verweilen eine gewisse Zeit in der Atmosphäre.

Die wichtigsten Bestandteile des Feinstaubs sind Sulfate, Nitrate, Ammoniak, Natriumchlorid, Kohlenstoff, Mineralstaub und Wasser. Es werden unterschieden:

Primäre Feinstäube: Die Primärpartikel werden von der menschlichen Zivilisation (anthropogene Prozesse) oder der Natur direkt an die Atmosphäre abgegeben. Anthropogene Quellen sind z. B. Verbrennungsmotoren (Diesel und Benzin), die Verfeuerung von Festbrennstoffen (Kohle, Braunkohle, Biomasse), die Industrie (Baugewerbe, Bergbau, Zement-, Keramik-, Ziegelindustrie, Schmelzöfen), die Abnutzung der Straßenbeläge, der Abrieb von Bremsen und Reifen sowie Tunnel- und Grubenarbeiten.

Sekundäre Feinstäube: Dabei handelt es sich um Partikel, die durch komplexe chemische Reaktionen erst in der Atmosphäre aus gasförmigen Substanzen (z. B. Schwefel- und Stickstoffoxiden, Ammoniak oder Kohlenwasserstoffen) entstehen. Sie sind Transformationsprodukte der hauptsächlich durch Verkehr und Industrie ausgestoßenen Stickstoffoxide sowie des aus der Verbrennung schwefelhaltiger Brennstoffe stammenden Schwefeldioxids. Sekundärpartikel zählen überwiegend zu den feinsten Partikeln.

Partikelgrößen: Feinstäube variieren nach Größe, Zusammensetzung und Herkunft und werden anhand der Partikelgröße bzw. des aerodynamischen Durchmessers beschrieben (**Tab. 2.8**). **Synthetische Nanopartikel (NP)** sind solche Partikel, die in mindestens einer Dimension kleiner als 100 nm sind, herstellungsbedingt monodisperse Größenverteilung und regelmäßige Formen sowie – daraus resultierende – besondere „nano-(material-)spezifische" Eigenschaften aufweisen (beispielsweise Nano-Röhrchen, kratzfeste nanobeschichtete Oberflächen, besondere Farbgebung nanobasierter Pigmente). Sie können in die Dimension ultrafeiner Stäube fallen.

Synthetische Nanopartikel werden in einer ganzen Reihe von Produkten schon seit geraumer Zeit eingesetzt:
- Cremes, Zahnpasta, Kosmetika
- Sonnenschutzmittel
- Farben, Lacke, Kleber
- Autoreifen
- Nahrungsmitteladditiva
- Oberflächenimprägnierung

Die Größe der Partikel bestimmt auch deren Verweildauer in der Atmosphäre. Während PM_{10} binnen Stunden durch Ablagerung und Niederschlag aus der Atmosphäre verschwinden, können $PM_{2.5}$ Tage und Wochen schweben. Folglich können diese Partikel über weite Strecken transportiert werden.

Quellen: Wichtige vom **Menschen** geschaffene Feinstaubquellen sind:
- Straßenverkehr (v. a. in Ballungsgebieten)
- Tierhaltung
- Öfen und Heizungen in Wohnhäusern
- Kraft- und Fernheizwerke
- Abfallverbrennungsanlagen
- Schüttgutumschlag
- Industrieprozesse.
- Zigarettenrauch

Als **natürliche Quellen** für Feinstaub sind Emissionen aus Vulkanen und Meeren, die Bodenerosion, Wald- und Buschfeuer sowie bestimmte biogene Aerosole (Viren, Sporen von Bakterien und Pilzen, Algen, Zellteile, Ausscheidungen usw.) zu nennen.

Durch offene und undichte Fenster gelangt die belastete Außenluft auch in Innenräume. **Emissionsquellen in Innenräumen** (Rauchen, brennende Kerzen, Kochen, Braten, Grillen, Staubsaugen ohne Feinstfilter im Luftauslass, Bürogeräte wie Drucker und Kopierer, Heimwerkerarbeiten, offener Kamin usw.) können die Konzentration v. a. der ultrafeinen Partikel erheblich erhöhen. Wegen der unterschiedlichen Herkunft der Feinstaubpartikel in der Außenluft und im Innenraum sind Feinstäube in ihrer Wirkung nicht direkt vergleichbar.

Tab. 2.8 **Feinstaubpartikel**

Partikel	aerodynamischer Durchmesser	Eindringtiefe
PM_{10} (grobkörnig)	2,5–10 µm	bis in die oberen Atemwege und zur Lunge
$PM_{2.5}$ (feinere und feinste Partikel)	0,1–2,5 µm	bis tief in die Lunge und in die Lungenbläschen
$PM_{0.1}$ (ultrafeine Partikel)	< 100 nm	evtl. über die Lungenbläschen in den Blutkreislauf

Gesundheitsgefährdung: Staubpartikel stellen nicht nur eine Gesundheitsgefährdung dar, wenn sie an ihrer Oberfläche gefährliche Stoffe wie z. B. Schwermetalle oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) binden. Auch die Staubpartikel selbst bergen ein Gesundheitsrisiko und je kleiner sie sind, desto tiefer können sie in den Organismus eindringen (**Tab. 2.8**).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat festgestellt, dass bei **jeder** Feinstaubkonzentration eine schädigende Wirkung zu erwarten ist. Hierin unterscheidet sich Feinstaub von vielen anderen Schadstoffen (z. B. Schwefeldioxid oder Stickstoffdioxid), für die man Werte angeben kann, unterhalb derer keine schädlichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit zu erwarten sind. Nicht nur kurzzeitig erhöhte Konzentrationen führen zu negativen gesundheitlichen Auswirkungen, gerade längerfristig vorliegende geringere Konzentrationen wirken gesundheitsschädigend. Die Feinstaubbelastung sollte also so gering wie möglich sein.

Grobkörnigerer Feinstaub (PM_{10}) führt zu einer erhöhten Morbidität hinsichtlich Atemwegserkrankungen.

Feinster Staub ($PM_{2.5}$) führt zu einer ernsthaften Gesundheitsbeeinträchtigung. Bei erhöhten Konzentrationen nimmt die Frequenz von Akuteinweisungen aufgrund von Herz-Kreislauf- und Atemwegsbeschwerden zu. Bei Patienten mit bereits bestehenden Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen sowie Lungenkrebs lässt sich ein Anstieg der Todesrate beobachten.

Die Toxizität von **synthetischen Nanopartikeln** hängt sehr von den chemischen Eigenschaften, wie Oberfläche, Form und Größe der Partikel ab. Nanopartikel können bronchiale und pulmonale Entzündungsreaktionen verursachen, vereinzelt wurden Lungenfibrosen beschrieben. Beobachtet wurden auch adverse Effekte auf Herz, Gefäße und andere Organsysteme.

Grenzwerte: Seit 1. Januar 2005 gilt EU-weit ein Grenzwert von **50 µg/m³** für Feinstaub in der Atemluft, der allerdings mehrmals pro Jahr überschritten werden darf (**Tab. 2.9**). Für Grenzwertüberschreitungen muss ein Luftreinhalte- oder Aktionsplan vorliegen.

Tab. 2.9 Feinstaub-Grenzwerte der EU für den Schutz der menschlichen Gesundheit (01.01.2005)

	Zeitraum	Grenzwert
24-Stunden-Grenzwert	24 h	**50 µg/m³** PM_{10} (darf nicht öfter als 35-mal/Jahr überschritten werden)
Jahres-grenzwert	Kalenderjahr	**40 µg/m³** PM_{10}

Der Leitwert für Feinstaub in der **Innenraumluft** liegt nach Angaben des Umweltbundesamtes bei **25 µg/m³**. Dieser 24-Stunden-Mittelwert gilt nur in reinen Wohninnenräumen in Abwesenheit innenraumspezifischer Staubquellen.

Prävention: Jeder Einzelne kann etwas zur Verringerung der Feinstaubbelastung beitragen, z. B. Fahrten mit dem eigenen PKW einschränken, Altfahrzeuge mit vollwertiger Partikelabscheidung nachrüsten, Holzverbrennung in Kleinfeuerungsanlagen (z. B. in offenen Kaminen und Einzelöfen) nur mit Abgasreinigung betreiben und nur zulässigen Brennstoff (abgelagertes, unbehandeltes Holz) verwenden, auf Laub- und Holzverbrennung im Garten verzichten, energiesparende und emissionsarme Gebäudeheizungen einsetzen usw.

Tonerpulver

Vorkommen: Laserdrucker, Laserfaxgeräte und Kopiergeräte (laserbasierte Drucksysteme, kurz LDS) setzen während ihres Betriebs neben Fein- und Feinststäuben u. a. auch flüchtige organische Verbindungen (VOC), Ozon und bei Verwendung magnetithaltiger Tonerpulver auch Metalle frei.

Gesundheitsgefährdung: Eine umfassende Risikobewertung ist aufgrund der Komplexität der Symptome und der möglichen Auslöser bisher nur sehr schwer möglich. Möglicherweise reagieren Personen mit einem unspezifisch-hyperreagiblen Bronchialsystem (UHB) empfindlicher auf eine Exposition gegenüber diesen Stoffen. Es gibt auch Hinweise auf eine vermehrte Allergiebereitschaft bei empfindlichen Personen. Belegt ist, dass die in Tonern enthaltenen Schwermetalle auf Haut und Schleimhaut allergisierend wirken können.

Klinik: Durch Tonerstaub- bzw. Laserdruckeremissionen beeinträchtigte Personen klagen häufig über eine laufende Nase, Bindehaut- und Rachenschleimhautentzündung, Hautreizung, Husten, Atemnot, Kopfschmerzen und allergischen Reaktionen.

Therapie und Präventivmaßnahmen: Bis zur Klärung möglicher Wirkungszusammenhänge sind Präventivmaßnahmen sinnvoll, wie etwa die Verbringung von Laserdruckern und Kopierern in einen separaten, gelüfteten Raum. Geräte im Büroraum sollten nicht direkt auf oder neben dem Arbeitsplatz positioniert sein. Beim Kauf auf das Umweltzeichen „Blauen Engel" achten.

Asbest

Siehe Arbeitsmedizin S. 215.

Künstliche Mineralfasern (KMF)

DEFINITION Künstliche Mineralfasern sind anorganische Synthesefasern, die unterteilt werden in:
- **kristalline Fasern:** polykristalline Fasern (Kohlefaser, Metallfaser), Whisker (Endlosfaser)
- **glasartige Fasern:** Textilglasfasern (Keramikfasern, Glasfasern), Wollen (Glas-, Stein-, Schlackenwollen).

Vorkommen und Verwendung: Glas- und **Steinwollen** werden zur Dämmung, als Kälte- und Brandschutz und zur Schallisolation eingesetzt. Es gibt sie als Platten, Filze, Schüttmaterial oder Schichtung in Decken, Wänden, Dächern oder um Lüftungs- oder Rohrleitungen. Um das vorzeitige Absplittern von Fasern zu vermeiden, ist es heute üblich, die Mineralwolle mit Binde- und Schmälzmitteln zu versehen (v. a. Phenolharze und Harnstoff-Formaldehyd-Harze). Das hat auch positive Auswirkungen auf die Griffigkeit, die Verarbeitung und die Fähigkeit, Wasser abzuweisen. **Keramikfasern** sind sehr wärmebeständig und finden daher Anwendung in Bereichen, in denen mit hoher Temperatur gearbeitet wird (feuerresistente Textilien, Hochöfen, Brennöfen). Sie enthalten meist kein Bindemittel und werden auf Basis von Aluminiumsilikaten hergestellt. **Textilglasfasern** werden zur Verstärkung von Kunststoffen oder bei der Dämmung verwendet. **Whisker** und **polykristalline Fasern** sind sehr zugfest und werden deshalb oft zum Verstärken anderer Verbundsstoffe gebraucht.

MERKE Im Vergleich mit Asbest sind die KMF eher länger (5–8 µm) und dicker. Deswegen sinken die Fasern schneller ab (geringere Belastung der Atemluft) und können schwerer inhaliert werden.

Gesundheitsgefährdung: Auch KMF setzen – wie Asbest – Fasern frei (lungengängig sind Fasern von einer Länge < 250 µm und einer Dicke < 3 µm). Aktuell liegen noch keine gesicherten Studien hinsichtlich der Kanzerogenität von KMF vor, bis auf die Textilglasfasern werden jedoch alle anorganischen synthetischen Fasern als kanzerogen Kategorie 2 oder 3 eingestuft. Es ist davon auszugehen, dass das Potenzial je nach Zusammensetzung und Faserform unterschiedlich groß ist. Wichtige Faktoren sind:
- **Fasergröße:** Fasern < 3 µm Dicke oder > 5 µm Länge oder solche, bei denen das Verhältnis Länge : Durchmesser > 3 ist, gelten als besonders kritisch für die Gesundheit.
- **Biobeständigkeit:** Sie ist ein Maß für die Verweildauer der Faser im Organismus und hängt im Wesentlichen von der Mineralstoffzusammensetzung ab. An biolösliche Mineralfasern wird das **RAL-Gütezeichen** verliehen. Der Handel mit Mineralwoll-Dämmstoffen ohne dieses Zeichen ist in Deutschland seit 2006 verboten.

Für Glasfasern wird ein Kanzerogenitätsindex (KI) angegeben, der sich u. a. aus der chemischen Zusammensetzung errechnet. Dabei gilt: Je kleiner der KI-Wert, desto größer ist das kanzerogene Potenzial.

Klinik: Akut kann es durch große, dicke Fasern zu Haut- und Schleimhautreizungen kommen. Chronische Schädigungen konnten bisher weder bewiesen noch ausgeschlossen werden.

Prävention: Beim Umgang mit KMF sollte möglichst **staubarm** gearbeitet, die Materialien sollten schon im Betrieb und nicht an der Baustelle geschnitten und bei der Verarbeitung Schutzkleidung und Handschuhe getragen werden. Mit geeigneten **Bindemitteln** kann der Anteil an feinen, freisetzbaren Fasern deutlich gesenkt werden. Der Kanzerogenitätsindex kann eine **Änderung der Mineralzusammensetzung** positiv beeinflussen (Ziel: KI > 40).

Passivrauch

Unter Passivrauch versteht man den durch Nichtraucher inhalativ aufgenommenen Tabakrauch. Er besteht aus dem Nebenstromrauch, der durch das Glimmen der Zigarette entsteht, und dem von Rauchern ausgeatmeten Hauptstromrauch, der durch das Ziehen an einer Zigarette aktiv aufgenommen wurde. Im Englischen wird die gebräuchliche Abkürzung ETS für „Environmental Tobacco Smoke“ verwendet.

Vorkommen: Passivrauch besteht – wie der Tabakrauch auch – aus einer Vielzahl unterschiedlicher Chemikalien (s. Arbeitsmedizin S. 225). **Kohlenmonoxid** macht dabei mit bis zu 22000 µg/Zigarette den größten Anteil aus. **Nikotin** (s. S. 828 und Pharmakologie S. 344) findet sich mit 1330–1830 µg/Zigarette. **Cotinin** gilt als Hauptmetabolit des Nikotins und wird, auch bei Kindern, als spezifischer Biomarker für die Exposition gegenüber Tabakrauch eingesetzt.

Gesundheitsgefährdung: Passivrauch wird über die Atmung aufgenommen. Besondere Bedeutung kommt dem darin enthaltenen Feinstaub zu, welcher tief in die Lungen eindringt. Der Durchmesser der Partikel im Hauptstromrauch liegt etwa bei 0,4 µm, der Nebenstromrauch besteht aus feineren Partikeln von etwa 0,2 µm. Die Partikel erreichen nicht nur den Bronchialbaum, sondern auch die Lungenbläschen. Es kann zu einer Entzündung des Lungenepithels kommen.

Grenzwerte: Grenzwerte existieren nicht. Die Konzentration von **Cotinin** im Plasma und im Speichel bei Nichtrauchern beträgt 0,5–15 ng/mL.

Klinik: Auf Basis der verfügbaren Daten wurde abgeschätzt, dass in Deutschland ca. 3300 Todesfälle pro Jahr dem Passivrauchen zuzuschreiben sind.

Kinder, die Passivrauch ausgesetzt sind, haben eine höhere Anfälligkeit für Asthma, Lungenentzündung, Bronchitis, Mittelohrentzündung und „plötzlichen Kindstod“ (SIDS). Bei Schwangeren steigt das Risiko für Fehlbildungen, Fehl-, Früh- oder Totgeburten.

Erwachsene leiden häufiger unter Atemwegsbeschwerden. Sie zeigen eine verminderte Lungenfunktion, ein um 24 % erhöhtes Risiko für Lungenkrebs und ein um 25 % erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen. Irritationen von Augen und Nase treten bereits bei äußerst geringen Konzentrationen auf.

Prävention: Rauchverbote in allen Einrichtungen des Bundes, Verkehrsmitteln des öffentlichen Personenverkehrs, an Hochschulen, Schulen, Krankenhäusern und in der Gastronomie.

2.4 Duft- und Geruchsstoffe

Vorkommen: Duft- und Geruchsstoffe sind komplizierte Gemische aus verschieden flüchtigen Verbindungen. Sie kommen in der Außenluft und in der Innenluft sowie in Kosmetika und Waschmitteln oder als ätherische Öle in Arzneimitteln vor. In der Außenluft erfolgt ihre Freisetzung vorwiegend als Nebenprodukt landwirtschaftlicher oder industrieller Anlagen, z. B.:

- **Ölraffinerien:** Ethylmercaptan und Schwefelwasserstoff
- **Kaffee- und Kakaoröstereien:** Acetaldehyd, aromatische Kohlenwasserstoffe, Mercaptane, Phenole
- **Fischverarbeitung:** Trimethylamin, Ammoniak
- **Mülldeponien, Kompost- und Klärwerke:** Ammoniak, Schwefelwasserstoff, Chlorwasserstoff, Dichlor- und Tetrachlormethan und organische Schwefelverbindungen
- **Tierkörperverwertung:** Buttersäure, Schwefelwasserstoff, Mercaptane
- **Nutztierhaltung:** Ammoniak, Schwefelwasserstoff, Amine, Aldehyde.

Grenzwerte: Duftstoffe in Kosmetika müssen deklariert werden, sobald ihr Gehalt im Gesamtprodukt einen bestimmten Schwellenwert übersteigt:

- > 0,001 % bei „Leave-on“-Produkten (Produkt verbleibt auf der Haut)
- > 0,01 % bei „Rinse-off“-Produkten (Produkt wird abgespült).

Im Allgemeinen werden Duftstoffe mit den Sammelbezeichnungen „Parfum“, „Fragrance“, „Aroma“ oder „Flavour“ gekennzeichnet. Eine Ausnahme bilden Duftstoffe mit besonders hohem Allergiepotenzial (z. B. Citronellol, Limonen). Sie müssen auf der Verpackung einzeln aufgeführt werden. Üblicherweise wird der INCI-Name (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) angegeben.

Gesundheitsgefährdung: Spezifische Erkrankungen durch Duft- und Geruchsstoffe sind bei den in Wohnräumen üblichen Konzentrationen nicht zu erwarten. Sie treten eher bei hohen Arbeitsplatzbelastungen wie z. B. in einer Parfümerie auf. Für Menschen mit sensibler Haut oder für Allergiker können Duftstoffe in Waschmitteln, Kosmetika oder Hygieneprodukten problematisch sein.

Klinik: Es kann zu Reizungen der Schleimhäute von Augen und Atemwegen kommen. Auch neurovegetative Wirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen werden häufiger mit Gerüchen in Zusammenhang gebracht. Extreme Gerüche können Ekel erregen und mittelbar zu Übelkeit und Erbrechen führen.

Therapie und Prävention: Patienten mit einer Duftstoffallergie und Asthmatiker sollten vorsichtshalber die Inhalation von großen Duftstoffmengen vermeiden und auf Raumsprays, Duftbäume, Duftstoffe bei Saunaaufgüssen etc. verzichten.

2.5 Lösemittel

DEFINITION Lösemittel sind flüchtige organische und flüssige Stoffe sowie deren Mischungen mit einem Siedepunkt bis max. 200°C, die verwendet werden, um andere Stoffe zu lösen, ohnen sie chemisch zu verändern.

Die meisten Vergiftungen mit Lösemitteln sind Unfälle mit Haushaltschemikalien (s. Rechtsmedizin **Tab. 4.2**, S. 254). Im Folgenden wird – abgesehen von den Alkoholen – hauptsächlich auf Lösemittel für den industriellen Einsatz und daher von arbeitsmedizinischer Relevanz eingegangen.

2.5.1 Aliphatische und chlorierte Kohlenwasserstoffe

Bei diesen Lösemitteln handelt es sich – mit Ausnahme von Heptan und Octan – um **halogenierte** aliphatische Kohlenwasserstoffe (**Tab. 2.10**).

Tetrachlorethen (Per)

Synonyme: Polychlorethylen, Ethylentetrachlorid, Tetrachlorethylen

Verwendung: Tetrachlorethen wird als **Lösemittel** in der chemischen Reinigung angewendet. Chemisch gereinigte Kleidung kann im Innenraum zu einer Luftbelastung führen.

Klinik: Tetrachlorethen kann die Atemwege, Verdauungsorgane und Augen reizen. Es kann zu Rauschzuständen mit Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit bis zur Bewusstlosigkeit oder anderen Hirnfunktionsstörungen führen. PER ist außerdem potenziell kanzerogen.

Grenzwerte:
- BGW: 1 mg/L
- BAT-Wert:
  - im Blut vor nachfolgender Schicht: 1 mg/L
  - in der Alveolarluft vor nachfolgender Schicht: 9,5 mL/m³
- Geruchsschwelle: 8,3–469 mg/m³

PER ist krebserzeugend Kategorie 3 (EG).

Tab. 2.10 Wichtige umwelt- und arbeitsmedizinisch relevante aliphatische und chlorierte Kohlenwasserstoffe, die als Lösemittel im Einsatz sind

Lösemittel	Einsatzbereich	Grenzwert	Vergiftungssymptome	Diagnostik
Heptan, Octan	• universelle Löse- und Extraktionsmittel • Heptan: Verdünnungsmittel in Lacken und Klebstoffen • Octan: Bestandteil von Motorbenzin	AGW: 550 ml/m³	• Schleimhautreizung • Übelkeit • Sedierung • Atemlähmung	• Anamnese
Dichlormethan (Methylenchlorid)	• Löse- und Extraktionsmittel • Metallentfettung • Textilreinigung • Abbeizer, Farben, Lacke, Klebstoff • Gummiindustrie	AGW: 260 mg/m³	Methämoglobinbildung mit: • ZNS-Symptomatik • Dyspnoe bis hin zur Atemlähmung • Müdigkeit • Krämpfe • Leber- und Nierenschäden	• Gaschromatografie
Trichlormethan (Chloroform)	• Lösemittel (Labor) • FCKW-Herstellung • früher: Schädlingsbekämpfung und Narkosemittel	AGW: 2,5 mg/m³	• Benommenheit bis Bewusstlosigkeit • Kammerflimmern • Leberschäden bei chronischer Exposition	• Chloroformgeruch in der Atemluft • Gelbfärbung von Vollblut bei Zusatz von Alkohol und Pyridin • Fujiwara-Probe (Urin)
Chlorethan (Ethylchlorid)	• Ethylierungs-, Löse- und Extraktionsmittel • Lokalanästhetikum in der Zahnmedizin (Vereisung)	AGW: 110 mg/m³ krebserzeugend Kategorie 3	• Schleimhautreizungen • ZNS-Störungen • Erbrechen • Leber- und Nierenschädigung	• Anamnese
Trichlorethan (Ethenyltrichlorid)	• Lösemittel in Farben, Klebstoffen • Metall- und Glasreinigung • Zwischenprodukt in der Herstellung anderer Chemikalien	AGW: 1100 mg/m³	• Schleimhautreizungen • ZNS-Störungen • Leber- und Nierenschäden	• Anamnese
Tetrachlorethen (Perchlorethylen, PER)	• Lösemittel in der Textilreinigung • Metallentfettung • früher: Kältemittel in Kühlaggregaten und Treibmittel in Kunststoffschäumen	AGW: 138 mg/m³ (entspricht 20 ml/m³) krebserzeugend Kategorie 3	• Übelkeit • Bewusstlosigkeit • motorische und sensible Störungen • Dyspnoe • Nephritis, Hepatitis	• Anamnese

2.5.2 Aromatische Kohlenwasserstoffe

Einen Überblick über die wichtigsten Lösemittel auf Basis von aromatischen Kohlenwasserstoffen bietet **Tab. 2.11**.

Benzol

Verwendung und Gesundheitsgefährdung: Früher wurde Benzol hauptsächlich als **Lösemittel** in Lacken, Farben oder Verdünnungsmitteln verwendet. Bei der Destillation von Kohle und Erdöl sowie als Beimischung zu Motorkraftstoffen ist es immer noch in Gebrauch.

Benzol hat im Körper eine Halbwertszeit von 4–8 h. Es wird entweder per **Biotransformation** zu **Phenol** umgewandelt und ausgeschieden oder abgeatmet. Andere Metaboliten sind **Catechol** und Quinol. Zu beachten ist, dass Toluol die Ausscheidungszeit verlängern kann und damit die gesundheitsschädliche Wirkung verstärkt.

Klinik: Die Aufnahme kann über die Atemwege sowie über die Haut erfolgen. Die akut toxischen Wirkungen betreffen vorwiegend die Lunge. Es kommt zu Trunkenheit, Bewusstlosigkeit, Atemlähmung und Gesichtsrötung. Bei chronischer Aufnahme zeigt Benzol eine **myelotoxische Wirkung** und beeinträchtigt damit die Erythro-, Thrombo- und Leukopoese. Es kann **Leukämien** und **Lymphome** induzieren. Verantwortlich für die karzinogene Wirkung ist das **Benzolepoxid**, ein weiteres Stoffwechselprodukt, dessen Konzentration von der metabolischen Kompetenz des Körpers abhängt.

MERKE Die benzolinduzierte Leukämie ist als Berufskrankheit anerkannt.

Weitere gesundheitsschädigende Auswirkungen sind:
- Lunge: Reizung der Atemwege, zentrale Atemlähmung
- Herz: Tachykardie, absolute Arrhythmie
- ZNS: Krämpfe, Dämpfung bis hin zur Bewusstlosigkeit.

Bei chronischer Exposition kommt es zu einer Mangelfunktion der autonomen Regelzentren, die das Risiko der Ausbildung sekundärer Krankheiten erhöht.

Tab. 2.11 Wichtige umwelt- und arbeitsmedizinisch relevante aromatische Kohlenwasserstoffe, die als Lösemittel im Einsatz sind

Lösemittel	Einsatzbereich	Grenzwert	Vergiftungssymptome	Diagnostik
Benzol	• Beimischung zu Kraftstoffen (Antiklopfmittel) • Lösemittel für Lacke, Wachse, Öle • Chemieindustrie (Ausgangsstoff für viele Aromaten, z. B. für Anilin, Phenole, Kunststoffe oder Insektizide) • Destillation von Kohle und Erdöl	TRK: 3,2 mg/m³	akute Vergiftung: • Erbrechen • Schwindel, ZNS-Störungen, Bewusstlosigkeit • Atemlähmung chronische Vergiftung: • Polyneuropathie • Leukämie, aplastische Anämie, Müdigkeit • Panzytopenie, Nasenbluten	• Anamnese • klinische Befunde • hämatologische Befunde (Heinz-Innenkörperchen)
Toluol (Methylbenzol)	• Lacke, Farben, Möbelpflege • Chemieindustrie (Grundchemikalie) • Druckfarbe	AGW: 190 mg/m³	• Augen- und Atemwegsreizung • ZNS-Störungen • Kreislaufstillstand • Nierenschäden	• Anamnese • Toluolnachweis im Vollblut • Kresolnachweis im Urin
Xylol	• universelles Lösemittel • Ausgangssubstanz für Kunststoffe	AGW: 440 mg/m³ (für Isomerengemisch)	• ähnlich Toluol	• Anamnese • Xylolnachweis im Oxalatblut • Methylhippursäurenachweis im Urin
Nitrobenzole	• Zwischenprodukt der Chemikalienherstellung, insbesondere bei der Anilinproduktion	AGW: 1 mg/m³	akute Vergiftung: • ZNS-Störungen • Organschäden durch Methämoglobinbildung • Tod chronische Vergiftung: • Haut-, Nieren- und Leberschäden • Anämie (KM-Schädigung)	s. Benzol
Chlorbenzole	• breit eingesetztes Lösemittel • Zwischenprodukt der Farbstoff-, Insektizid-, Pharmzeutika- und Duftstoffproduktion	AGW: 47 mg/m³	akute Vergiftung: • Reizung der Atemwege • ZNS-Störungen chronische Vergiftung: • ZNS-Schädigung • Leber- und Nierenschäden • Anämie	• Anamnese
Styrol	• Speziallösemittel • Kunststoff- und Latexherstellung	AGW: 86 mg/m³	akute Vergiftung: • Reizung der Augen und Atemwege • ZNS-Störungen chronische Vergiftung: • Dermatitis • ZNS-Schäden	• Anamnese

Grenzwerte:
- EU-Außenluft (2000): 5 µg/m³ (Jahresmittelwert)
- TRK:
  - Kokereien, Tankanlagen, Mineralölfelder: 8 mg/m³
  - ansonsten: 3,2 mg/m³
- EU-Arbeitsplatzgrenzwert: 3,25 mg/m³ (8-Stunden-Mittelwert)
- LAI (maximales Lebenszeitrisiko für benzolbedingte Erkrankungen):
  - 6 µg/m³: 1:1000
  - 2,5 µg/m³: 1:2500
  - 1,2 µg/m³: 1:5000.

MERKE Bei Werten von 1 µg/m³ kommt es zu 4 zusätzlichen Leukämien pro 100000 Einwohner!

Benzol ist krebserzeugend Kategorie 1 (EG).

Therapie: Bei akuter Benzolvergiftung ist die Gabe von Sauerstoff indiziert.

Prävention: Die Verarbeitung von Benzol ist heute weitestgehend gesetzlich untersagt. Die größte Gefahr der Exposition besteht im **Straßenverkehr**, da in Deutschland die Beimischung von Benzol zu Kraftstoff erlaubt ist.

Toluol (Methylbenzol)

Verwendung: Toluol findet als **Grundchemikalie** in der chemischen Synthese und als **Lösemittel** breite Verwendung. Es wird in Klebern und Lacken sowie Möbelpflegemitteln verwendet, außerdem in Druckfarben (frische Printmedien).

Grenzwerte:
- RW I: 0,3 mg/m³
- RW II: 3 mg/m³
- AGW: 190 mg/m³ bzw. 50 mL/m³ (50 ppm)
- BGW:
  - Vollblut: 1,0 mg/L
  - Urin: 3,0 mg/L
- BAT-Wert: 1,70 mg/L Toluol im Vollblut nach Schichtende
- Geruchsschwelle: 0,6–263 mg/m³.

Klinik: Es können Reizerscheinungen oder Schädigungen der Augen, Atemwege, Verdauungsorgane und Nieren auftreten. Auch Rauschzustände mit Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit bis zur Bewusstlosigkeit oder andere Hirnfunktionsstörungen sind möglich. Intoxikationen bei Jugendlichen durch das absichtliche Einatmen Toluol-verdünnter Farben und Lacke sind bereits mit großer Häufigkeit vorgekommen. Bei chronischer Exposition kann es zu Entzündungen der Haut kommen.

Ein Risiko der Fruchtschädigung ist bei Einhaltung des Grenzwertes unwahrscheinlich (Technische Regel für Gefahrstoffe TRGS 900).

Styrol

Verwendung und Gesundheitsgefährdung: Hauptsächlich wird Styrol bei der **Herstellung von Polystyrolen** (z. B. Styropor) oder Latex verwendet. Styrol wird aus Bodenbelägen oder latexhaltigen Baumaterialien freigesetzt. Die Aufnahme erfolgt über die Atemwege. Im Körper wird Styrol nahezu vollständig zu **Styroloxid** oxidiert und zu einer Vielzahl von **Metaboliten** umgewandelt (u. a. zu Mandelsäure, Benzoesäure, Phenylethylenglykol, Hippursäure).

Grenzwerte:
- RW I: 0,03 mg/m³
- RW II: 0,3 mg/m³
- AGW: 86 mg/m³
- BGW: 600 mg/g Kreatin (als Mandelsäure + Phenylglyoxylsäure im Urin nach Schichtende)
- BAT-Wert (Urin):
  - Mandelsäure: 2 g/L nach Schichtende
  - Mandelsäure + Phenylglyoxylsäure: 2,5 g/L nach Schichtende.

Klinik: Eine **akute Exposition** mit Werten > 200 mg/m³ führt zur Reizung der Augen und Atemwege. Neurologisch können Müdigkeit, Schwindel, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, Veränderungen im EEG und eine Verminderung der Nervenleitungsgeschwindigkeit festgestellt werden.

Bei **chronischer Exposition** mit > 23 mg/m³ sind Chromosomenaberrationen möglich.

MERKE In größeren Mengen wirkt Styrol fruchtschädigend.

2.5.3 Alkohole

Ein Überblick über die wichtigsten alkoholischen Lösemittel bietet **Tab. 2.12**.

Methanol

Verwendung: Methanol wird in der chemischen Industrie als **Lösemittel** verwendet. Außerdem kommt es in unzureichend destillierten Alkoholika (v. a. selbst gebrannten Schnäpsen) und in vergällten Lösemitteln (z. B. Brennspiritus) vor.

Grenzwerte: Siehe **Tab. 2.12**.

Gesundheitsgefährdung: Methanol ist stark toxisch, da es durch die Alkoholdehydrogenase zu den toxischen Metaboliten **Formaldehyd** und **Ameisensäure** metabolisiert wird.

Klinik: Nach 18–24 h treten die ersten Vergiftungserscheinungen in Form einer **narkotischen Phase** mit Übelkeit, Erbrechen und neurologischen Symptomen auf. Im Verlauf kommt es zu einer **metabolischen Azidose**, die eine Tachypnoe sowie Hirn- und Lungenödem begründet. Schließlich kann Methanol (ab 10 ml!) zur Erblindung infolge einer irreversiblen, toxischen **Optikusatrophie** führen. Bei der chronischen Vergiftung stehen Schädigungen

des Zentralnervensystems und der peripheren Nerven im Vordergrund.

Therapie: Bei der Therapie steht neben der schnellen Magenentleerung v. a. die Gabe von **Ethanol** im Vordergrund. Es besitzt eine höhere Affinität zur Alkoholdehydrogenase als Methanol. Dies reduziert den Methanolmetabolismus, Methanol kann vermehrt abgeatmet werden. **Folsäure** beschleunigt den Abbau von Formaldehyd. Es dient zur Prophylaxe von Augenschäden.

Ethanol

Ethanol wird zu 100 % im Gastrointestinaltrakt resorbiert und verteilt sich in Geweben mit hohem Wasseranteil. In der Leber wird Ethanol durch die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd und mittels der Acetaldehyddehydrogenase zu Acetat abgebaut.

Der Brennwert von 1 g Ethanol entspricht übrigens 30 kJ (7,2 kcal).

Grenzwerte: Siehe **Tab. 2.12**.

Tab. 2.12 Wichtige umwelt- und arbeitsmedizinisch relevante Lösemittel auf Alkoholbasis

Lösemittel	Einsatzbereich	Grenzwert	Vergiftungssymptome	Diagnostik
Ethanol	• Farben, Lacke • alkoholische Getränke • Bestandteil von Desinfektions- und Reinigungsmitteln	AGW: 960 mg/m³	• Ataxie • Übelkeit • Sehstörungen • Exzitation, Rauschzustände • Sedierung, Koma	• Anamnese • Bestimmung des Blutalkohols
Methanol	• chemische und pharmazeutische Industrie • alkoholische Getränke (unzureichende Destillation), Brennspiritus	AGW: 270 mg/m³ BGW: 30 mg/L (Urin)	• Rausch, Brechreiz • metabolische Azidose • Sehstörungen bis Erblindung • periphere Polyneuritis	• Methanol in Blut und Urin (s. auch Rechtsmedizin S. 255)
2-Propanol	• Desinfektions- und Reinigungsmittel • Frostschutzmittel und Enteiser	AGW: 500 mg/m³	• Schädigung meist durch Dämpfe • Reizung der Augen und Atemwege (Husten, Atemnot) • Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel	• Anamnese
Ethylenglykol	• Farben, Lacke • Papierherstellung (Weichmacher) • Frostschutz-, Desinfektions- und Reinigungsmittel	AGW: 26 mg/m³	• toxische Metaboliten, Substanz selbst ungiftig • metabolische Azidose • Bewusstseinsstörungen, Koma • Nierenversagen	• Schnellnachweis in Giftresten • Chromatografie mit Mageninhalt, Serum, Urin

Tab. 2.13 Weitere umwelt- und arbeitsmedizinisch relevante Lösemittel

Lösemittel	Einsatzbereich	Grenzwert	Vergiftungssymptome	Diagnostik
Testbenzin („Waschbenzin")	• Gemisch aus vorwiegend aliphatischen Kohlenwasserstoffen • Verdünnungs-, Löse- und Reinigungsmittel • Industrie und Haushalt • Farben, Lacke, Klebstoffe • Kraft- und Heizstoffe	*AGW: 100–1500 mg/m³	• Hautreizung bei wiederholtem Kontakt • Lungenödem bei Aspiration • Sedierung, Übelkeit, Atemlähmung	• Anamnese
Petroleum (Kerosin mit Flammpunkt < 55 °C)	• Gemisch aus aromatischen und aliphatischen Kohlenwasserstoffen • Lampenöl, Brennstoff • Reinigungs- und Lösemittel	*AGW: 100–1500 mg/m³	s. Testbenzin	• Anamnese
Aceton (2-Propanon)	• Keton • Löse-, Extraktions- und Reinigungsmittel • Farben, Lacke etc.	AGW: 1200 mg/m³	• Augenreizung • Kopfschmerz, Schwindel, Bewusstlosigkeit	• Anamnese
Schwefelkohlenstoff (Kohlenstoffdisulfid)	• Löse- und Extraktionsmittel • Viskoseindustrie, Gummiindustrie, Kohleveredlung • Pflanzenschutzmittel	AGW: 30 mg/m³	lokale Schädigung: • Hautschäden akute Intoxikation: • Kopfschmerzen, Erregungszustände • Bewusstlosigkeit chronische Intoxikation: • Polyneuropathien • Psychosen • Optikusneuritis • Parkinson-Symptomatik • Anstieg des Herzinfarktrisikos	• Anamnese • TTCA-Bestimmung im Urin (2-Thio-1,3-thiazolidin-4-carboxylsäure)

* je nach Zusammensetzung; Berechnung nach RCP-Methode (RCP= reciprocal calculation procedure)

Klinik: Typische Symptome der akuten Vergiftung sind Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, heiße und trockene Haut, Ataxie, Bewusstseinsstörungen, Koma und Krämpfe. Zu den Obduktionsbefunden s. Rechtsmedizin S. 254.

Therapie: Die Therapie der Ethanolintoxikation erfolgt vorrangig **symptomatisch**. Einer Auskühlung des Patienten muss vorgebeugt werden, Glukose wird bei Hypoglykämie, Diazepam bei Aggressivität verabreicht. Bei schweren Ethanolintoxikationen kann eine Intensivüberwachung und Hämodialyse erforderlich werden.

2.5.4 Mischsubstanzen und weitere Lösemittel

Neben den oben bereits genannten Lösemitteln sind noch andere Substanzen von Bedeutung (**Tab. 2.13**).

2.6 Weichmacher und Ausgangsstoffe der Kunststoffindustrie

2.6.1 Allgemeines

Kunststoffe werden generell durch das schrittweise Aneinanderfügen von Monomeren (z. B. Vinylchlorid) zu langen Ketten (Polymeren) hergestellt. Weichmacher sind Chemikalien, die Kunststoffen beigemischt werden, um sie elastisch und gut verarbeitbar zu machen (z. B. können 100 g PVC bis zu 70 g Weichmacher enthalten). Weitere wichtige Stoffe in der Kunststoffindustrie sind Zusatzstoffe wie Farbstoffe, Pigmente, Stabilisatoren oder Flammschutzmittel.

2.6.2 Verbindungen und Stoffgruppen

Tab. 2.14 gibt einen Überblick über die arbeits- und umweltmedizinisch wichtigsten Weichmacher und Ausgangsstoffe der Kunststoffindustrie.

Bisphenol A

Vorkommen: Bisphenol A (BPA) ist der Grundbaustein für die Herstellung von polymeren Kunstoffen (Polyester, Polysulfone, Polycarbonate, Epoxidharze). Ferner dient es als Antioxidans in Weichmachern, um z. B. die Polymerisation von Polyvinylchlorid (PVC) zu verhindern. Halogenierte Derivate des BPA wie TBBPA werden auch als Flammschutzmittel eingesetzt.

Gesundheitsgefährdung: BPA wird hauptsächlich über Lebensmittel aufgenommen. Die tägliche Aufnahmemenge wird auf 0,03–0,07 µg/kg KG und Tag geschätzt. Demnach würde ein 70 kg schwerer Erwachsener täglich 2–5 µg Bisphenol A aufnehmen. BPA kann z. B. freigesetzt werden bei:

Tab. 2.14 Umwelt- und arbeitsmedizinisch relevante Weichmacher und Ausgangsstoffe der Kunststoffindustrie

Substanz	Einsatzbereich	Grenzwert	Vergiftungssymptome	Diagnostik
Bisphenol A (2,2'-Bis-(4-hydroxyphenyl-)propan)	• Herstellung polymerer Kunststoffe • Bestandteil von Weichmachern	AGW: 5 mg/m³ (einatembare Fraktion) TDI: 0,05 mg/kg KG	• Augen- und Atemwegsreizungen • Hauterkrankungen	• Anamnese
Vinylchlorid (Monochlorethen)	• PVC-Herstellung • Kühlaggregate	EU-AGW: 7,77 mg/m³ krebserzeugend Kategorie 1 (EG)	• Kälteschäden • Rausch, Atemstillstand • VC-Krankheit (BK-Nr. 1302; s. Text)	• Anamnese • Thiodiglykolsäure im Urin
Diethylhexylphthalat (DEHP)	• PVC-Weichmacher • Farben, Lacke, Klebstoffe • Schädlingsbekämpfung • Kosmetika	AGW: 10 mg/m³ HBM-I-Wert: 750 µg/L	• relativ geringe Toxizität • bei Aufnahme großer Mengen gastrointestinale Störungen	• Anamnese
Stoffgruppe der polychlorierten Biphenyle (PCB)	• früher Einsatz als Weichmacher und Flammschutzmittel in Anstrichen, Kunststoffen, Dichtungsmassen u. a. • heute verboten	AGW (42 % Chlor): 1,1 mg/m³ AGW (54 % Chlor): 0,7 mg/m³ Vorsorgewert für Schwangere: 300 ng/m³ (LASI 2002)	• Chlorakne, Hyperpigmentierung • Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit bei langfristiger niedriger Exposition umstritten	• PCB-Konzentration in Vollblut, Plasma, Serum, Muttermilch oder Fettgewebe
Epichlorhydrin (1-Chlor-2,3-epoxypropan)	• Ausgangsstoff für Epoxidharzkunststoffe	krebserzeugend Kategorie 2 (EG)	• Verätzungen von Schleimhaut, Haut und Augen • Husten, Müdigkeit. Lungenödem • neuro- und nephrotoxisch • Sensibilisierung möglich	• Anamnese
Stoffgruppe der Isocyanate (wichtige Vertreter: TDI, MDI, HMDI, PMDI, IPDI)	• Ausgangsstoffe in der Polyurethanherstellung • Schaumstoff, Hartschaumplatten und andere Kunststoffe • Klebstoffe, Lacke	AGW (für MDI): 0,05 mg/m³	• Husten • asthmaähnliche Atemnot mit trockenen Nebengeräuschen und Giemen • retrosternales Engegefühl • Symptomeintritt kurz nach Expositionsbeginn	• Anamnese

- zu warmer Lagerung von Trinkwasser, das in Polycarbonat-Flaschen abgefüllt ist.
- der Speisenzubereitung in Behältern aus Polycarbonat und nachfolgendem heißen Abwaschen.

Mit Expoxidharzen beschichtete Konservendosen enthalten zwischen 5 und 38 µg/kg Doseninhalt. Bei Dialysepatienten und bei Neugeborenen auf Intensivstationen kann es über Medizinprodukte (Infusions- und Transfusionsbeutel usw.) zu einer erhöhten Belastung kommen.

Grenzwerte:
- AGW: 5 mg/m^3 (einatembare Fraktion)
- TDI (tolerierbare tägliche Aufnahme): 0,05 mg/kg KG

Klinik: Die akute Exposition kann reizend auf Augen, Atemwege und Haut wirken, außerdem kann es zu einer Sensibilisierung kommen. Bei chronischem Kontakt können Hauterkrankungen auftreten.

BPA wirkt außerdem östrogenartig. In Versuchen an Fröschen, Fischen und Vögeln wurde gezeigt, dass BPA an den Östrogenrezeptor bindet und zur Verweiblichung, zu Fehlbildungen der Fortpflanzungsorgane und anderen Effekten führt. Allerdings sind hierfür sehr hohe Konzentrationen erforderlich. BPA wirkt etwa 100- bis 10000-fach schwächer als das natürliche Sexualhormon Östradiol. Schäden am Erbgut und Probleme in der Schwangerschaft sind möglich. Eine krebserzeugende Wirkung wird angenommen.

Diethylhexylphthalat (DEHP)

Vorkommen: Diethylhexylphthalat (DEHP) ist ein wichtiger Vertreter der Stoffklasse der Pthalate. Phthalate dienen als Weichmacher für PVC-Kunststoff (bei Weich-PVC beträgt der Weichmachergehalt durchschnittlich 30–35 %) und als Zusatzstoff bei Farben und Lacken, Druckfarben, Klebstoffen und Schädlingsbekämpfungsmitteln. Weiterhin werden sie Körperpflegemitteln und kosmetischen Produkten (Parfüm, Nagelmodellierung) zugesetzt oder dienen als Schmier- und Antischaummittel oder als Zusatzstoff in Spielzeug (Weichplastik, Leuchtstäbe usw.). Man findet DEHP auch in Modelliermassen sowie in Sport- und Freizeitartikeln.

Gesundheitsgefährdung: Die wichtigsten Quellen für DEHP und Weichmacher im Wohnumfeld sind **PVC-Böden** und **Vinyltapeten**. Andere mögliche Quellen sind z. B. Kunstleder, Regenbekleidung, Gummistiefel, Dicht- und Dämmfolien, Wasserbetten, Tischdecken, Duschvorhänge und Kinderspielzeug. Man findet sie auch in Schuhsolen, Parfüms und Duftölen. Durch das langsame Ausgasen aus diesen Quellen sind Phthalate allgegenwärtig.

DEHP wird inhalativ, oral und dermal aufgenommen, den Hauptaufnahmepfad dürften Lebensmittel darstellen (z. B. DEHP-haltige Verpackungsmaterialien). Da sich DEHP inzwischen als umwelt- und gesundheitsschädlich herausgestellt hat, will die Industrie weitgehend auf seinen Einsatz verzichten.

Grenzwerte: Der **AGW** liegt bei 10 mg/m^3.

Der **HBM-I-Wert** für DEHP wird angegeben als Summe der beiden DEHP-Stoffwechselprodukte 5OH-MEHP und 5oxo-MEHP pro Liter (Morgen-)Urin:
- für Kinder (6–13 Jahre): 500 µg/L
- für Frauen im gebärfähigen Alter: 300 µg/L
- für die restliche Allgemeinbevölkerung: 750 µg/L

Klinik: DEHP besitzt eine sehr geringe Toxizität, erst nach oraler Aufnahme hoher Dosen kann es zu gastrointestinalen Störungen kommen. Das Einatmen von Dämpfen und die Aufnahme über die Haut begünstigen das Entstehen von Allergien. Über die Folgen einer chronischen DEHP-Exposition liegen noch keine ausreichenden Angaben für den Menschen vor. Es wird angenommen, dass es zu Störungen des Immun- und Nervensystems kommen kann.

Einige Phthalate zeigen im Tierversuch eine Wirkung als endokriner Disruptor. Im Nagetierversuch beeinträchtigte DEHP die Fortpflanzungsfähigkeit und führte zu Störungen an den Geschlechtsorganen männlicher Nachkommen (Phthalat-Syndrom).

Prävention: Wegen seiner möglichen gesundheitsgefährdenden Wirkung wird DEHP in jüngster Zeit immer mehr durch Gemische isomerer Diisononylphthalate (DINP), z. T. auch durch Diisodecylphthalate (DIDP) oder durch aliphatische Dicarbonsäuren, z. B. Di(2-ethylhexyl)adipat (DEHA, Synonym: Dioctyladipat DOA) sowie Dibutylmaleinat ersetzt.

Vinylchlorid

Vorkommen: Das farblose Gas wird hauptsächlich in der Produktion des Kunststoffs Polyvinylchlorid (PVC) eingesetzt. Es ist weitestgehend geruchslos, sodass bei Geruchswahrnehmung (schwach süßlich) bereits gesundheitsgefährdende Konzentrationen vorliegen. Bei Kontakt mit Sauerstoff besteht Explosionsgefahr.

Grenzwerte: Siehe **Tab. 2.14**.

Klinik: Bei **Hautkontakt** mit Vinylchlorid kann es durch Verdunstung zu Kälteschäden kommen. Die **akute Intoxikation** durch eine hohe Dampfkonzentration resultiert in Rauschzuständen mit nachfolgender Bewusstlosigkeit und Atemstillstand.

Chronische Expositionen führen zur **Vinylchlorid-Krankheit** (VC-Krankheit, BK-Nr. 1302). Sie geht einher mit:
- Neuroenzephalopathie
- Sklerodermie
- Akroosteolyse
- Leberschäden, Ösophagusvarizen
- Hämangiosarkom (Leber)
- Raynaud-Syndrom
- Thrombozytopenie.

Polychlorierte Biphenyle (PCB)

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind chlorierte Kohlenwasserstoffe mit einer ähnlichen chemischen Struktur wie die der Dioxine. Sie sind bei Zimmertemperatur flüs-

sig oder fest und lösen sich in Wasser nur wenig. In Abhängigkeit von der Position und der Anzahl der Chloratome gibt es 209 verschiedene chlorierte Biphenyle (sog. Kongenere).

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Früher wurden PCB industriell hergestellt und fanden weltweit Anwendung v.a. in Wärmeübertragern, Transformatoren und elektrischen Kondensatoren sowie als Weichmacher in Anstrichstoffen und Kunststoffen. In Innenräumen finden sich PCB-haltige Deckenplatten, Anstriche und Dichtungsmassen.

In der Luft überwiegen die leichter flüchtigen niederchlorierten PCB (repräsentiert durch PCB-28, -52, -101), wohingegen in den für die langfristige Belastung des Menschen maßgeblichen Lebensmitteln tierischer Herkunft die höherchlorierten PCB (repräsentiert durch PCB-138, -153 und -180) dominieren. In den meisten Ländern wurde das Inverkehrbringen von PCB in den 80er-Jahren verboten. Die stärkste dioxinähnliche Wirkung zeigt das PCB 126.

Grenzwerte: Der Gesamtgehalt an PCB errechnet sich aus der Summe der 6 Leitkongeneren multipliziert mit dem Faktor 5.

- AGW (42 % Chlor): 1,1 mg/m³
- AGW (54 % Chlor): 0,7 mg/m³
- Vorsorgewert für Schwangere: 300 ng/m³ (LASI 2002)

Der **Eingriffswert** bei der Innenraumkonzentration ist auf 3000 ng PCB/m³ (Zielwert: < 300 ng PCB/m³) festgelegt.

Die in der Bevölkerung vorliegenden Konzentrationen der PCB-Kongeneren 138, 153 und 180 oder deren Summe im Blut können derzeit im Hinblick auf ihre gesundheitliche Bedeutung nicht bewertet werden. Die **Referenzwerte** im Vollblut für **Kinder von 7–14 Jahren** liegen bei:

- PCB 138: 0,3 µg/L
- PCB 153: 0,4µg/L
- PCB 180: 0,3 µg/L
- Summe PCB 138, 153, 180: 1,0 µg/L.

Die Referenzwerte im Vollblut für **Erwachsene** (18–68 Jahre) liegen bei:

- PCB 138: 0,4–2,2 µg/L
- PCB 153: 0,6–3,3 µg/L
- PCB 180: 0,3–2,4 µg/L
- Summe PCB 138, 153, 180: 1,1–7,8 µg/L.

Klinik: Genauso wie andere chlorierte Halogenkohlenwasserstoffe (z. B. Chlorphenol) können auch PCB **Chlorakne** auslösen. Über Wirkungen von PCB auf den Menschen in dem Niedrigdosisbereich, dem die Bevölkerung derzeit ausgesetzt ist, liegen keine klaren Erkenntnisse über eine gesundheitliche Gefährdung vor. Bei chronischer Einwirkung werden neuro-, immuno- und reproduktionstoxischen Wirkung angenommen. Vermutet wird auch ein Zusammenhang mit dem Auftreten niedriger Geburtsgewichte und verschiedener Krebsarten.

Diagnostik: Die PCB-Konzentration kann im Vollblut, Plasma, Serum, in der Muttermilch und im Fettgewebe bestimmt werden. Von toxikologischem Interesse sind auch die Metaboliten (Hydroxyverbindungen und Methylsulfone). Da diese Umwandlungsprodukte nur in geringen Konzentrationen in den Geweben und Ausscheidungen des Menschen enthalten sind, gestaltet sich jedoch die analytische Erfassung dieser Verbindungen vergleichsweise schwierig.

Therapie und Prävention: Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Strategien zur Verringerung des Vorkommens von PCBs in der Umwelt liegen vor.

2.7 Leime und Klebstoffe

2.7.1 Formaldehyd

Formaldehyd gehört zur chemischen Stoffklasse der Aldehyde. Bei Raumtemperatur ist es ein farbloses, stechend riechendes Gas. **Formalin** ist eine 30–37 %ige Lösung von Formaldehyd in Wasser.

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Formaldehyd wird in großen Mengen industriell hergestellt und ist in zahlreichen (verbrauchernahen) Produkten enthalten, z. B. in bestimmten Möbeln, Schäumen, Farben, Reinigungs- und Desinfektionsmitteln. Laut Kosmetikverordnung ist Formaldehyd auch in **Kosmetikprodukten** zugelassen (BfR 2010):

- Nagelhärter: Zulassung als Wirkstoff bis 5 %
- sonstige kosmetische Mittel: Zulassung als Konservierungsstoff bis 0,2 %
- Mundpflegemittel: Zulassung als Konservierungsstoff bis 0,1 %.

Eine weitere bedeutende Formaldehydquelle ist der **Tabakrauch**.

Grenzwerte:

- Formaldehyd ist krebserzeugend Kategorie 3 (EG).
- Innenraumrichtwert (BfR): 124 µg/m³

Klinik: Abhängig von der Konzentration verursacht Formaldehyd eine Reizung der oberen Atemwege (**Tab. 2.15**), Kopfschmerzen und Brechreiz. Es kann zur Schädigung von Leber und Niere und zu Herz-Kreislauf-Veränderungen kommen. Die Empfindlichkeit gegenüber Formaldehyd ist dabei individuell aber sehr unterschiedlich. Die Symptome verschwinden, sobald Formaldehyd nicht mehr einwirkt.

Formaldehyd ist darüber hinaus ein Kontaktallergen und die inhalative Formaldehydexposition kann zu Tu-

Tab. 2.15 Wirkung von Formaldehyd bei inhalativer Aufnahme

Konzentration	Auswirkungen
0,01–2 mg/m³	Schleimhaut- und lokale Reizung
2,5–3,7 mg/m³	Stechen in Nase, Augen und Rachen
5–6 mg/m³	zunehmendes Unbehagen und Tränenfluss
12–27 mg/m³	starker Tränenfluss, Dyspnoe, Husten und Brennen in Nase, Augen und Kehle
> 37 mg/m³	Lebensgefahr, toxisches Lungenödem, Pneumonie

moren der oberen Atmungswege führen. Epidemiologische Studien deuten zudem auf eine Assoziation zwischen der Formaldehydexposition durch Inhalation und der Entstehung von Leukämien hin.

Diagnostik: Eingeatmetes Formaldehyd wird innerhalb von 1–2 min zur Hälfte metabolisiert. Eine Messung der Formaldehydkonzentration im Körper ist daher nicht sinnvoll, genauso wenig die Bestimmung der Ameisensäure im Urin als Stoffwechselprodukt des Formaldehyds. Daher sollte ein Umweltmonitoring durchgeführt werden.

Therapie und Prävention: Vorbeugende Maßnahmen und Sanierungsempfehlungen richten sich nach der jeweiligen Formaldehydquelle und schließen den Verzicht auf Rauchen in der Wohnung ein. Weiterhin nützlich ist die Entfernung von belasteten Spanplatten, Stoßlüften als Sofortmaßnahme, Waschen von Textilien vor dem ersten Tragen und der Verzicht auf formaldehydhaltige Kosmetika und Desinfektionsmittel.

2.7.2 p-t-Butylphenol

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Das kristallin oder gelöst vorkommende 4-tertiär-Butylphenol wird vorwiegend in der chemischen Industrie, der Automobil- und Schuhindustrie eingesetzt. Die Gefährdung in den beiden letztgenannten Industriezweigen besteht in erster Linie durch die Verwendung von Neopren- und Polychloroprenkleber.

Grenzwerte: AGW: 0,5 mg/m³.

Klinik: Nach intensivem Kontakt kann eine Kontaktdermatitis entstehen. Wichtiger sind allerdings die Auswirkungen einer langfristigen Exposition, die auch als Berufskrankheit anerkannt sind (Bk-Nr. 1314). Es kommt zu **vitiligoartigen Depigmentierungen**, die auf eine verminderte Bildung von Melanin und eine Schädigung der Melanozyten zurückzuführen sind und häufig an den Händen beginnen. Außerdem werden häufig Leberschäden und ein Struma diffusa beobachtet.

Diagnostik: Das typische Hautkolorit in Verbindung mit der Arbeitsanamnese ist ein deutlicher Hinweis. Die Untersuchung der Leberparameter ist angezeigt.

2.8 Holzschutzmittel

2.8.1 Allgemeines

Holzschutzmittel sind Wirkstoffe oder wirkstoffhaltige Zubereitungen, die dazu bestimmt sind, einen Befall von Holz oder Holzwerkstoffen durch holzzerstörende oder holzverfärbende Organismen zu verhindern oder einen solchen Befall zu bekämpfen. Sie unterscheiden sich nach ihrer Zusammensetzung, ihrem Anwendungszweck und dem Anwendungsverfahren. Lindan und Pentachlorphenol (PCP) sind inzwischen nicht mehr zugelassen, behandelte Hölzer sind aber noch immer in der Umwelt präsent.

2.8.2 Pentachlorphenol (PCP)

PCP ist ein farbloses Chlorphenol, bei Umgebungstemperatur fest, sehr gut fettlöslich und relativ leicht flüchtig.

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Pentachlorphenol wirkt bakterizid, fungizid und insektizid. Es dient der Konservierung von Leder, Wollteppichen, Textilien und Papier. Bis zum Inkrafttreten der **PCP-Verbotsverordnung** im Dezember 1989 wurde PCP vor allen Dingen als Mittel zur Schädlingsbekämpfung in Holzschutzmitteln eingesetzt. Derart behandelte Hölzer weisen an ihrer Oberfläche auch heute noch PCP-Konzentrationen von bis zu 1000 mg/kg Holz und mehr auf.

Grenzwerte:
- RW I: 0,0001 mg/m³
- RW II: 0,001 mg/m³
- Vorsorgewert (UBA): < 1 µg/m³
- Sanierungszielwert: < 0,1 µg/m³
- HBM I:
  - Urin : 25 µg/L (20 µg/g Krea.)
  - Serum: 40 µg/L
- HBM II:
  - Urin: 40 µg/L (30 µg/g Krea.)
  - Serum: 70 µg/L
- Referenzwerte:
  - Serum: 12 µg/L
  - Morgenurin:
    - Kinder (3–14 Jahre): 2 µg/L
    - Erwachsene (18–69 Jahre): 1,0 µg/L
  - Hausstaub: < 2,3 mg/kg
  - Holz: < 5 mg/kg.

PCP ist krebserzeugend Kategorie 2 (EG).

Klinik: Pentachlorphenol gehört – wie auch Epichlorhydrin (**Tab. 2.14**), Dichlorphenol (**Tab. 2.16**) oder Dioxin (S. 829) – zu den Stoffen, die die Berufkrankheiten der Gruppen 1310 bzw. 1311 „Erkrankungen durch halogenierten Alkyl-, Aryl- oder Alkylaryloxide bzw. -sulfide" verursachen können.

Bei einer **akuten** PCP-Intoxikation treten Fieber, Schwitzen, beschleunigte Atmung, Übelkeit, Kopfschmerzen und Krämpfe auf. Es kann zu Koma, Chlorakne, aplastischer Anämie, Leukämie oder Lymphomen kommen.

Eine **chronische** Exposition hat häufig die Reizung der Schleimhäute und Haut, eine Entzündung der Konjunktiven und der oberen Atemwege zur Folge. Die Transaminasen können erhöht sein, ferner werden von Betroffenen diffuse Symptome wie Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und Kopfschmerz beschrieben.

Diagnostik: PCP wird in Blut und Urin bestimmt. Außerdem sind ein Umweltmonitoring von Innenraumluft sowie Analysen von Hausstaub- und Holzproben angezeigt.

Prävention: Beim Überschreiten des HBM-I-Wertes und Quellennachweis ist eine Sanierung empfehlenswert. Diese kann u. a. die Holzentfernung, ein Abkleben mit Metallfolien oder Versiegeln mit Lacken und eine Beseitigung von Sekundärkontaminationen (Bettwäsche, Vor-

Tab. 2.16 Umwelt- und arbeitsmedizinisch relevante Biozide

Substanz	Einsatzbereich	Grenzwert	Vergiftungssymptome	Diagnostik
Brommethan (Methylbromid)	• Pflanzen- und Vorratsschutz (insbesondere Containerbegasung)	kein AGW krebserzeugend Kategorie 3 (EG) BLW: 12 mg/L	• Reizung von Augen und Atemwegen • ZNS-Störungen • neuro-, nephro- und hepatotoxisch	• Bromid im Plasma oder Serum
2,4-Dichlorphenol	• Ausgangsprodukt für Herbizide, Insektizide und Fungizide	–	• Augen-, Haut- und Schleimhautreizung • Kopfschmerz, Schwindel, Verwirrtheit, Bewusstlosigkeit • Tachykardie • neuro-, nephro- und hepatotoxisch	• Anamese
Monophosphin (Phosphorwasserstoff)	• Mäuse- und Insektenbekämpfung (insbesondere in Getreidesilos) • Begasung oder Festpräparate	AGW: 0,14 mg/m³	• Übelkeit • Müdigkeit • Dyspnoe • Blutdruckabfall • Bewusstlosigkeit	• Anamnese • Substanznachweis vor Ort mit Prüfröhrchen
Stoffgruppe der Organophosphate	• Insektizide, Herbizide, Fungizide • Antiparasitika • wichtigste Substanz: Parathion (s. auch Rechtsmedizin S. 253)	AGW (Parathion; E605):[1] 0,1 mg/m³	• Cholinesterasehemmer (s. Text)	• Bestimmung der Cholinesteraseaktivität in den Erythrozyten
Stoffgruppe der chlorierten Phenoxycarbonsäuren (wichtige Vertreter: 2,4-D, 2,4,5-T)	• Herbizid	AGW (2,4-D): 1 mg/m³ AGW (2,4,5-T): 10 mg/m³	• Augen- und Schleimhautreizung • Kopfschmerzen, narkoseähnlicher Zustand • Muskelstarre, periphere Neuropathien • Atemlähmung	• Anamnese
Stoffgruppe der Bispyridinium-Verbindungen	• Herbizide • wichtigste Substanzen: Paraquat und Diquat (s. auch Rechtmedizin S. 253)	AGW (Paraquatdichlorid):[2] 0,1 mg/m³	• Verätzungen in Mund, Rachen und Speiseröhre • Erbrechen und Gastroenteritis • nephro- und hepatotoxisch • ZNS-Störungen • Anämie • nach 5–10 Tagen Lungenfibrose mit Zusammenbruch der Lungenfunktion	• Anamnese
Oxydemeton-Methyl	• Insektizid • wichtigste Substanz: Metasystox (s. auch Rechtsmedizin S. 253)	–	• Cholinesterasehemmer (s. bei Organophosphaten)	• Bestimmung der Cholinesteraseaktivität in den Erythrozyten
Pyrethroide	• Schädlingsbekämpfungsmittel, insbesondere im Obst- und Gemüse anbau • Holzschutzmittel • Textilausrüstung • Insektensprays	AGW (Pyrethrum, gereinigter Rohextrakt):[2] 1 mg/m³	• Hautreizungen • Reizungen der Atemwege • ZNS-Störungen und Parästhesien • gastrointestinale Störungen • Beschwerden klingen meist nach kurzer Zeit ab	• Urinuntersuchung auf Metaboliten der Pyrethroide

[1] bezogen auf die alveolengängige Fraktion
[2] bezogen auf die einatembare Fraktion

hänge, Textilbezüge, Teppiche, Fußboden, Möbelfläche) beinhalten.

2.9 Herbi-, Pesti-, Rodenti- und Insektizide

2.9.1 Allgemeines

Pflanzenschutzmittel sind chemische oder biologische Wirkstoffe und Zubereitungen daraus, die Pflanzen und Pflanzenerzeugnisse vor Schadorganismen schützen sollen. Dazu gehören u. a.:

- Herbizide (gegen Unkräuter)
- Insektizide (gegen Schadinsekten)
- Fungizide (gegen pilzliche Krankheitserreger)
- Rodentizide (gegen Nagetiere)
- Nematizide (gegen Nematoden)
- Molluskizide (gegen Schnecken).

Weiterhin zählen zu den Pflanzenschutzmitteln auch Beizmittel zur Behandlung von Saat- und Pflanzgut. Unter **Bioziden** versteht man Wirkstoffe und Produkte, die außerhalb der Landwirtschaft schädliche Organismen bekämpfen sollen (z. B. Ratten, Insekten, Pilze, Mikroben).

2.9.2 Verbindungen und Stoffgruppen

Wichtige umwelt- und arbeitsmedizinisch relevante Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel bzw. deren Vorläufersubstanzen sind in **Tab. 2.16** zusammengefasst.

Organische Phosphorverbindungen

Bei den **Organophosphaten** handelt es sich um Ester, Amide oder Thiolderivate verschiedener Phosphorsäuren. Ein bekanntes Beispiel ist Parathion (E605).

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Organophosphate werden vorwiegend als Insektizide, Herbizide, Fungizide oder veterinärmedizinische Antiparasitika eingesetzt. In der Industrie spielen sie eine gewisse Rolle als Weichmacher oder in Schmierölen, darüber hinaus können sie als chemische Kampfstoffe (Tabun, Soman, Sarin) verwendet werden.

Die Aufnahme erfolgt perkutan, inhalativ oder auch intestinal. Organophosphate reichern sich wegen ihrer Labilität nicht in Organismen an, sie werden z. T. über aktive Metaboliten abgebaut.

Grenzwerte: Zu den Grenzwerten von Parathion siehe **Tab. 2.16**. Außerdem gelten:
- Trinkwasser: 0,1 µg/L
- BAT: 500 µg/L (als p-Nitrophenol in Urin) bei Langzeitexposition
- Acetylcholin-Esterase (in Erythrozyten): Reduktion der Aktivität auf 70 % des Bezugswertes

Für die Organophosphatmetaboliten DMP (Dimethylphosphat), DMTP (Dimethylthiophosphat), DEP (Diethylphosphat) und DETP (Diethylthiophosphat) liegen die Referenzwerte (UBA) für Kinder (3–14 Jahre) und für die Allgemeinbevölkerung im Morgenurin vor.

Klinik: Organophosphate **hemmen** die **Cholinesterase** irreversibel und wirken so als indirekte Sympathomimetika (s. auch Pharmakologie S. 333). Es zeigen sich ZNS-Symptome, ein charakteristischer Knoblauchgeruch und erhöhte Bronchialsekretion. Weiterhin können Übelkeit, Krämpfe, Tremor, Miosis und Bradykardie beobachtet werden. Aufgrund der raschen Verteilung im Gewebe zeigen sich erste Symptome einer Vergiftung bereits kurz nach der Aufnahme (1–2 h).

Diagnostik: Es sollte eine Bestimmung der Cholinesteraseaktivität in den Erythrozyten erfolgen.

Therapie: Als Antidot wirkt Atropin.

Pyrethroide

Pyrethroide sind synthetische, pyrethrumähnliche Verbindungen (Ester der Chrysanthemumsäure, Pyrethrinsäure und verschiedene Ketoalkohole), die als Pestizide eingesetzt werden.

Vorkommen: Pyrethrum kommt in den Blüten mehrerer Chrysanthemenarten vor. Nach ihrer chemischen Struktur werden Pyrethroide unterteilt in:
- Typ-I-Pyrethroide, z. B. Permethrin, Allethrin, Bioresmethrin
- Typ-II-Pyrethroide, z. B. Cypermethrin, Deltamethrin.

Pyrethroide finden Anwendung in der Landwirtschaft (Obst- und Gemüseanbau), in der Holz- und Forstwirtschaft, in der Zierpflanzenproduktion sowie zur Flugzeugentwesung. Im häuslichen Bereich werden sie verwendet als Holzschutzmittel, zur Textilausrüstung gegen Fraßschädlinge, Insekten und Parasiten (Eulanisierung), in Elektroverdampfern gegen Fliegen und Mücken. Weiterhin sind sie enthalten in Insektensprays und -strips, in Flohmitteln und Mitteln gegen Kopfläuse und Skabies. Zu den bekanntesten Pyrethroiden gehören Allethrin, Bioalletrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Permithrin und Resmethrin.

Grenzwerte: Zu den Grenzwerten von Pyrethrum (gereinigter Rohextrakt) siehe **Tab. 2.16**. Die **Referenzwerte** für die verschiedenen Pyrethroidabbauprodukte (v. a. Metaboliten des Permethrins, Cypermethrins und des Cyfluthrins) liegen bei:
- cis-cl2CA: 1 µg/L Morgenurin
- trans-cl2CA: 2 µg/L Morgenurin
- 3-PBA: 2 µg/L Morgenurin

Duldbare tägliche Gesamtaufnahme (**ADI**):
- Pyrethrum: 50 µg/kg KG/d
- Permethrin: 50 µg/kg KG/d
- Deltamethrin: 10 µg/kg KG/d.

Gesundheitsgefährdung: Freisetzung bei der Anwendung z. B. aus Elektroverdampfern oder Sprays. Nur etwa 0,5 % aller Haushalte sind frei von einer Pyrethroidbelastung.

Klinik: Pyrethroide wirken **neurotoxisch**. Bei akuter Einwirkung in entsprechend hoher Konzentration kommt es zu Reizungen und Rötungen der Haut und Schleimhaut, Kribbeln und Jucken, Augenbrennen und Atemwegsreizungen. Diese Empfindungen sind auf die exponierten Hautstellen begrenzt und bilden sich rasch wieder zurück, eine dauerhafte Schädigung wurde bisher nicht beobachtet.

Bei chronischer Einwirkung können u. a. Sensibilitätsstörungen, Kopfschmerz, Schwindel, Angst, Seh- und Hörstörungen und Beschwerden im Magen-Darm-Trakt (Übelkeit) auftreten. Auch eine Verminderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Müdigkeit und depressive Verstimmung können beobachtet werden.

Therapie und Prävention: Sachgemäßer Einsatz von pyrethroidhaltigen Insektiziden (Schutzkleidung); Verzicht der Anwendung in Innenräumen, z. B. in Elektroverdampfern.

2.10 Schadstoffe in Lebensmitteln

2.10.1 Allgemeines

In Lebensmitteln können die unterschiedlichsten Schadstoffe enthalten sein. Sie können entweder z. B. zur Geschmacksintensivierung oder Haltbarmachung dem Lebensmittel beigegeben werden, aus dem Verarbeitungsprozess stammen oder als Verunreinigung aus der Umwelt unabsichtlich in das Lebensmittel gelangen. In diesem Kapitel wird nur auf solche Schadstoffe eingegan-

gen, die während der Zubereitung im Lebensmittel entstehen können (z. B. Acrylamid, Nitrit oder PAKs) oder von Natur aus in diesem enthalten sind (z. B. Zyanide).

2.10.2 Verbindungen

Acrylamid

Vorkommen: Acrylamid ist ein weißes, kristallines Pulver, das in der Industrie als Monomer (20000 t pro Jahr) zur Herstellung von Polyacrylamid eingesetzt wird. In Lebensmitteln wird Acrylamid beim Backen, Rösten, Grillen, Frittieren und Braten als Nebenprodukt bei der Bräunungsreaktion (Maillard-Reaktion) gebildet. Bei starker Erhitzung von kohlenhydratreichen Lebensmitteln, die zudem noch einen hohen Gehalt der Aminosäure Asparagin aufweisen, kommt es zur Bildung größerer Mengen Acrylamid. Die Acrylamidbildung beginnt bei Temperaturen von über 120 °C und steigt bei 170–180 °C sprunghaft an.

Grenzwerte: Nach **EG** gilt Acrylamid als krebserzeugend Kategorie 2. Das **Akzeptanzrisiko** (4×10^{-4}) liegt bei 0,07 mg/m³.

Acrylamid und Glycidamid können mit Hämoglobin unter Adduktbildung reagieren. Die Quantifizierung des Adduktes AAVal wurde als Biological-Monitoring-Parameter zur Abschätzung der arbeitsbedingten Exposition gegenüber Acyrylamid vorgeschlagen. Die im **Blut** gemessenen Referenzwerte für **AAVal** sind:

- Kinder: 1,8 µg/L
- Erwachsene: 1,2 µg /L.

Raucher weisen durchschnittlich etwa 4- bis 5-fach höhere Konzentrationen des Addukts im Blut auf.

Weitere Grenzwerte sind:

- Lebensmittel (Aktionswert): 1000 µg/kg
- Kosmetikprodukte: 0,1 mg/kg.

Gesundheitsgefährdung: Den höchsten Gehalt an Acrylamid haben **Kartoffelprodukte** wie Chips (bis zu 3680 µg/kg), Pommes frites (bis zu 4000 µg/kg) sowie Getreideprodukte wie z. B. Knäckebrot, Cracker und Kekse (bis zu 2400µg/kg). Die durchschnittliche Acrylamidaufnahme über Lebensmittel beträgt etwa 1 µg/kg KG pro Tag und etwa 4 µg/kg KG pro Tag für den Hochverzehrer. Da auch beim Rösten Acrylamid entsteht, ist Kaffee ebenfalls eine bedeutsame Acrylamid-Quelle.

Neben dem Verzehr von acrylamidhaltigen Nahrungsmitteln kann Acrylamid auch am Arbeitsplatz über die Haut und über die Atmung aufgenommen werden. Weitere Quellen sind Kosmetika, Rauchen (der Rauch einer Zigarette enthält ca. 1–2 µg Acrylamid) und Acryllacke.

Acrylamid wird im Körper verteilt und u. a. zum Glycidamid verstoffwechselt. Sowohl Acrylamid als auch die Stoffwechselprodukte können die Plazenta passieren und in die Muttermilch übergehen.

Klinik: Acrylamid kann einen nennenswerten Beitrag zum **Krebsrisiko** beim Menschen leisten (Kategorie 2). Bei akuter Exposition können Reizung von Augen, Schleimhäuten und Haut auftreten. Eine chronische Aufnahme kann zu Hautveränderungen und neurotoxischen Störungen führen, welche sich in Form von verzögerter Reizfortleitung in motorischen Nerven, Muskelschwäche, vermindertem Muskeltonus und Tremor der Hände und verminderten Reflexantworten an Händen und Füßen äußern. Außerdem kann die Berührungs-, Temperatur- und Schmerzempfindlichkeit an den Armen vermindert sein.

Therapie: Senkung der persönlichen Acrylamidaufnahme (ALARA = „as low as reasonably achievable").

Nitrite, Nitrate und Nitroverbindungen

Vorkommen: Nitrite (NO_2^-, Salze und Ester der salpetrigen Säure) werden vorwiegend in der Metallindustrie und als Lebensmittelzusätze (v. a. in Wurstwaren) eingesetzt. Als Lebensmittelzusatzstoffe dürfen Nitrite in Form von Kalium- (E 249) und Natriumnitrit (E 250) als Farbstabilisatoren im Nitritpökelsalz (zu etwa 0,3 %) verwendet werden. Bei der Wurstproduktion ist die Verwendung von Nitriten vorgeschrieben, da sie die Wurstwaren vor dem Befall mit dem Bakterium Clostridium botulinum schützen können.

Nitrit-Ionen werden im Boden, in Gewässern und in Kläranlagen von Nitritbakterien (Nitrosomonas) durch Oxidation aus Ammonium-Ionen (aerob) gebildet. Nitrite können auch unter anaeroben Bedingungen durch bakterielle Reduktion aus Nitrat-Ionen (z. B. aus der Stickstoffdüngung in der Landwirtschaft; Nitratreduktion) entstehen.

Nitrate (Salze der Salpetersäure) finden sich v. a. in Düngemitteln und können so in die Nahrungskette gelangen. Die zulässige tägliche Aufnahmemenge für Nitrat (acceptable daily intake, ADI) beträgt 3,65 mg/kg.

Gesundheitsgefährdung: Nitrit kann mit gepökeltem Fleisch- und Wurstwaren direkt aufgenommen werden. Auch pflanzliche Lebensmittel – insbesondere verschiedene Gemüsesorten – können eine Nitritquelle darstellen. Sie enthalten häufig Nitrat in vergleichsweise hohen Mengen, das durch mikrobiologische und enzymatische Einwirkungen in Nitrit umgewandelt werden kann.

Nitrite, Nitrate oder Nitroverbindungen sowie Perchlorate und andere Substanzen oxidieren das Fe^{2+} des Hämoglobins zu Fe^{3+}. Das entstandene Methämoglobin kann keinen Sauerstoff binden. Infolge der verringerten Sauerstofftransportkapazität kommt es zu **innerem Ersticken.**

Werden nitrithaltige Lebensmittel in Gegenwart von Eiweiß erhitzt (z. B. beim Überbacken von Salami), kann es zur Bildung von kanzerogenen **Nitrosaminen** kommen. Ob die entstehenden Mengen für einen kanzerogenen Effekt ausreichen, ist allerdings umstritten.

Grenzwerte: Die Grenzwerte für Nitrit liegen bei:

- Fleisch- und Wurstwaren (max.): 100 mg/kg (Fleischverordnung)
- ADI-Wert: 0,2 mg/kg/d
- Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 0,5 mg/L.

Klinik: Ab 10–20 % Methämoglobingehalt im Blut treten die ersten Symptome mit Zyanose, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Dyspnoe und Tachykardie in Erscheinung. Höhere Konzentrationen führen zu Bewusstseinsstörungen, Schock und Tod (bei 60–70 % Met-Hb am Gesamt-Hb). Insbesondere Säuglinge sind gefährdet.

Die langfristige Aufnahme von Nitrat und Nitrit wird mit der Bildung von N-Nitroso-Verbindungen in Verbindung gebracht, von denen sich viele im Tierversuch als kanzerogen erwiesen haben.

Prophylaxe und Therapie: Durch eine verringerte Zufuhr nitrit- oder nitrathaltiger Lebensmittel kann die Exposition reduziert werden. Als Antidot bei der akuten Vergiftung stehen **Toloniumchlorid**, **Methylenblau** oder **Thionin** zur Verfügung. Bei Verschlucken von Nitrit ist die Zufuhr von NaCl zur Wiederherstellung des Ionengleichgewichts und evtl. Hydrokortison i. v. angezeigt.

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

„Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe" (PAK) ist eine Sammelbezeichnung für eine Vielzahl aromatischer Verbindungen mit kondensierten Ringsystemen. PAK sind weit verbreitet, **Benzo(a)pyren** (BaP) dient als Leitsubstanz. Es entsteht als unerwünschtes Nebenprodukt bei unvollständigen Verbrennungsprozessen (Dieselabgase, Brandgase und Zigarettenrauch). Weiterhin findet man BaP in geräucherten Fleisch- und Fischwaren, unsachgemäß gegrilltem Fleisch, in Ölen und Fetten, geröstetem Kaffee, grünem Blattgemüse, Toastbrot und Kartoffelchips.

Grenzwerte: Nach EG gilt BaP als krebserzeugend Kategorie 2.

Als Grenzwerte für BaP in der Umwelt gelten:
- Boden: < 0,1 mg/kg Hintergrundbelastung; 1 mg/kg (Bodenschutz)
- TA-Luft: 0,05 mg/m³
- TRK: 0,002 mg/m³.

Als Referenzwert für Metaboliten der PAKs gilt:
- Morgenurin (1-OH-Pyren): 0,5 µg/L

Die Grenzwerte in Nahrungsmitteln liegen bei:
- Öle, Fette: 2 µg/kg
- Babynahrung: 1 µg/kg
- Räucherfisch: 5 µg/kg
- Schalentieren: 10 µg/kg.

Gesundheitsgefährdung: Aus der Außenluft werden je nach Gebiet und Emittenten bis zu 100 ng BaP pro Tag aufgenommen, in Innenraumluft bis zu 450 ng/d, beim aktiven Rauchen zusätzlich ca. 400 ng/d. Die Nahrung trägt erheblich zur BaP-Belastung bei. Über das Trinkwasser und die Nahrung werden täglich 4 ng bzw. bis zu 500 ng aufgenommen. BaP-belasteter Hausstaub gefährdet speziell Kleinkinder im Krabbelalter. Sie können die Schadstoffe durch direkten Hautkontakt oder durch Einatmen des besonders in Bodennähe aufgewirbelten Schwebstaubes aufnehmen.

Klinik: BaP ist akut nur gering toxisch. Es besitzt eine krebserzeugende Wirkung vornehmlich an der Lunge und der Haut. Zu den gefährdeten Risikogruppen gehören: ungeborene Kinder, ältere Menschen, Personen mit bestehenden Leber- oder Hauterkrankungen, Personen mit beeinträchtigter DNS-Reparatur (genetisch bedingt), Raucher, Teerarbeiter und Personen mit starker Sonnenexposition. Das Risiko, durch lebenslange Inhalation von 1 ng/m³ an Lungen- oder Bronchialkarzinom zu erkranken, wird mit 8,7/100000 Exponierte angegeben.

Die Belastung mit PAK kann durch die Bestimmung von 1-Hydroxypyren im Urin gemessen werden.

Zyanide

Giftig und sehr schnell wirkend sind Blausäure (Zyanwasserstoff, **HCN**) und ihre Salze Kaliumzyanid (**KCN**, „Zyankali") und Natriumzyanid (**NaCN**). Zyanide entstehen u. a. beim Verschwelen stickstoffhaltiger Kunststoffe (z. B. Wohnungsbrand), sind aber auch in Bittermandeln enthalten. Die letale Dosis für ein 3-jähriges Kind liegt bei 10 Mandeln.

2.11 Metalle und Halbmetalle

Einen Überblick über die arbeitsmedizinisch als Giftstoffe anerkannten Metalle und Halbmetalle gibt **Tab. 2.17**.

2.11.1 Blei

Vorkommen: Das Schwermetall Blei kommt in Form von Bleierzen in der Erdkruste vor, die größten Abbaugebiete befinden sich in China, Australien und den USA. Eingesetzt wird Blei in Akkumulatoren (z. B. Autobatterien), in der Keramik- und Glasherstellung (z. B. Lasuren, Bleikristall, Bleifassungen von Fenstermosaiken). Außerdem kommt es in **alten Wasserleitungen und Trinkgefäßen** vor. Blei wird auch in Bedarfsgegenständen (z. B. in Kinderspielzeug aus Plastik) nachgewiesen und zwar als Bestandteil der Farben, mit denen die Spielzeuge bemalt wurden. Zuweilen wird Blei auch als Kontamination von Arzneimitteln der Ayurvedamedizin gefunden. Im medizinischen Bereich wird Blei in der Nuklearmedizin als Strahlenschutz in Röntgenschürzen verwendet.

Wegen seiner hohen Dichte wird Blei auch zum Auswuchten von Rädern oder zum Tarieren beim Tauchen, in Munition und Geschossen sowie in der Löttechnik eingesetzt. Ebenso findet man Blei als Bestandteil von Korrosionsschutzfarben, Lacken und in Metalllegierungen. Kontakt mit Blei kann so auch bei der Metallverwertung bestehen, z. B. in Recyclingbetrieben. Früher wurde Blei als „Antiklopfmittel" dem Benzin beigemischt.

Grenzwerte: Zu AGW und HBM siehe **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- BGW:
  - Blut: 400 µg/L (Frauen < 45 Jahren: 300 µg/L)
  - Urin (Bleitetraethyl): 25 µg/L
  - Urin (δ-Aminolävulinsäure): 15 mg/L

Tab. 2.17 Arbeitsmedizinisch anerkannte und umweltmedizinisch relevante Metalle und Halbmetalle

Giftstoff	gefährdete Berufsgruppen	Grenzwert	wichtigste Symptome	Kurzdiagnostik
Blei und seine Verbindungen (S. 820): • Bleiweiß • Bleicyanamid • Bleitetraethyl • Bleitetramethyl	• Blei-/Zinkverhüttung und -veredelung • Werkstoffherstellung • Elektrotechnik	**AGW:** 0,15 mg/m³ **HBM I/II (Blut):** ausgesetzt	• ausgeprägte Magen-Darm-Beschwerden („Bleikoliken") • allgemeine Schwäche, Anämie • periphere Lähmungen, Enzephalopathie • Entwicklungsretardierung	• getüpfelte Erythrozyten • Bleigehalt in Blut, Urin, Stuhl • erhöhte δ-ALA im Urin
Quecksilber und seine Verbindungen (S. 823): • Quecksilber-2-chlorid • Quecksilberoxid • Methyl-/Dimethylquecksilber	• Metallindustrie • chemische Industrie • Zahnmedizin • Pyrotechnik	**AGW:** 0,1 mg/m³ **HBM I/II (Blut):** 5/15 µg/L **HBMI/II (Urin):** 7/25 µg/L	• Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen • Stomatitis • Polyurie mit Proteinurie • periphere Neuropathie • Schwäche, Tremor (auch Lider und Zunge) • psychische Auffälligkeiten • Sprachstörungen	• Quecksilbergehalt in Urin und Stuhl
Chrom und seine Verbindungen (S. 822): • Chromit • Chromsulfat • Kaliumdichromat • Zinkchromat	• Galvanik • Lack- und Farbherstellung • Werkstoffproduktion	**AGW:** 2 mg/m³ (eF*; Chrompulver) **TRK:** 0,1 mg/m³ (Cr VI)	• Dermatitiden, Ekzeme, Chromatgeschwüre • Reizungen der Atemwege, chronische Bronchitis • gastrointestinale Beschwerden	• Chromgehalt im Blut
Nickel (S. 823)	• Metalle • Farben, Glasuren • Textildruck	zur Zeit kein AGW	• Kontaktallergie	• Epikutantest
Cadmium und seine anorganischen Verbindungen (S. 825): • Cadmiumsulfid • Cadmiumcarbonat	• Galvanik • Zinkverarbeitung • Elektrotechnik	zur Zeit kein AGW **krebserzeugend:** Kategorie 2 (EG)1 **BLW (Urin):** 7 µg/L **HBM I/II (Urin):** • Kinder: 0,5/2 µg/L • Erwachsene: 1/4 µg/L	• Kopfschmerzen • Übelkeit • starker Durst • Bronchitis • Anosmie • Anämie • Proteinurie	• Cadmiumgehalt in Blut, Urin, Stuhl
Mangan und seine Verbindungen (S. 825): • Manganoxid • Kaliumpermanganat • Mangansulfat	• Metallindustrie • Bergbau	**AGW:** 0,5 mg/m³ (eF; Manganpulver)	• Manganpneumonie • Gangstörungen (parkinsonoides Krankheitsbild), Schwäche	• Mangangehalt in Blut und Haaren
Thallium (S. 825)	• Schwermetallgewinnung • Schwefelsäurefabrikation • Zementherstellung	**AGW:** 0,1 mg/m³ **HBM I (Urin):** 5 µg/L	• Gastroenteritis • Polyneuropathie • Haarausfall, Mees-Nagelbänder	• Thalliumgehalt im Urin und Stuhl
Vanadium und Vanadinpentoxid (S. 826)	• Tonerdeproduktion • Stahlveredlung • Schlackenaufbereitung (Erdöl-Ruß)	**AGW:** 50 µg/m³ (V_2O_5, alveolengängige Fraktion)	• Augenbrennen • Niesen, Schleimhautreizung, Bronchitiden • Hautekzeme • grün-schwarze Verfärbung der Zunge	• Arbeitsanamnese
Arsen und seine Verbindungen (S. 826): • Arsenkies • Arsentrioxyd • Arsensulfide • Arsentrichlorid	• chemische Industrie • glasverarbeitende Industrie • Metallarbeiter • Gerber, Kürschner	mit Ausnahme des Arsenwasserstoffs zur Zeit kein AGW **TRK:** 0,1 mg/m³ **BLW (Urin):** 50 µg/L **krebserzeugend:** Kategorie 1 (EG)	• Schleimhautläsionen • Arsenmelanose, multiples Basaliom • periphere Neuritiden • Anämie, Methämoglobinbildung mit Atemnot und Hämolyse (Arsenwasserstoff)	• Hautkolorit, Blutbild; Arsengehalt von Urin, Stuhl, Nägeln und Haaren
Beryllium und seine Verbindungen (S. 826): • Berylliumfluorid • Berylliumoxid	• Aluminiumveredelung • Porzellanherstellung • Leuchtstoffe	zur Zeit kein AGW **krebserzeugend:** Kategorie 1 (EG) **TRK:** 2 µg/m³	• Metalldampffieber • toxische Berylliumpneumonie • Berylliose, Hautekzeme, Dermatitiden	• Hautkolorit, Röntgenthorax • Beryllium-Hauttest

* eF: einatembare Fraktion

- Referenzwerte im Vollblut (UBA):
  - Kinder (3–14 Jahre): 35 µg/L
  - Erwachsene (18–69 Jahre): 90 µg/L
- Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 0,01 mg/L (ab Dez. 2013).

Gesundheitsgefährdung: Anorganisches Blei wird über die Atemwege (ca. 90 %), den Magen-Darm-Trakt (ca. 10 %, bei Kindern bis 6 Jahre 50%) und die Haut absorbiert. Im Blut sind 95 % an der Erythrozytenmembran gebunden. Es besteht Plazentagängigkeit. Anorganisches Blei verdrängt Kalzium aus dem **Skelettsystem** und lagert sich dort ab.

Organisches Blei (Bleitetraethyl, Bleitetramethyl) wird ebenfalls inhalativ, peroral und perkutan aufgenommen. Aufgrund seiner Lipophilie erfolgt die Verteilung vorwiegend in **ZNS** und **Nebennieren**.

Klinik: Genauso wie Quecksilber hemmt Blei durch Bindung an SH-Gruppen verschiedene Enzyme. Besonders betroffen davon sind der **Porphyrinstoffwechsel** und damit auch die Hämoglobinsynthese: Durch die Hemmung der δ-Aminolävulinsäuredehydratase (δ-ALA-D) wird die Umwandlung von **δ-Aminolävulinsäure** in Porphobilinogen verhindert, zudem werden durch die Inhibierung weiterer Enzyme auch die nachfolgenden Schritte der Hämsynthese gestört. Die Konzentration von Koproporphyrin III im Urin und Protoporphyrin IX in den Erythrozyten (**basophile Tüpfelung**) steigt, die Hemmung des Eisenabbaus führt zu hypochromer Anämie.

Akute Bleivergiftung (starke Übelkeit und Erbrechen, Darmkoliken, Muskelkrämpfe, Enzephalopathien) sind selten, es überwiegt die chronische Form. Symptome der **chronischen Bleivergiftung** sind:

- **gastrointestinale Beschwerden:** Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, „Bleikoliken" durch Kontraktion der glatten Muskulatur sowie Obstipation, Diarrhö und Emesis
- **Bleikolorit und Bleisaum:** Koproporphyrin-Einlagerungen führen zu einem fahlgelben bis gräulichen Hautkolorit und zu einem Bleisaum am Zahnfleischrand.
- **Polyneuropathien:** Die herabgesetzte Leitungsgeschwindigkeit motorischer und sensibler Fasern (v. a. Nervus radialis) führt zur **Bleilähmung** mit Streckerschwäche der Hand (Pfötchenstellung) und Gesichtszucken.
- **Bleienzephalopathie:** Kopfschmerzen, Tremor, Krampfanfälle, psychomotorische Erregung, Krämpfe und Delir können beobachtet werden.
- **Blutbildveränderungen:** Neben einer **hypochromen Anämie** tritt eine basophile Tüpfelung der Erythrozyten auf.
- **Hepato- und Nephropathie:** Die anfangs noch reversible tubuläre Dysfunktion geht in eine irreversible interstitielle Nephropathie über.
- **Schleimhautulzerationen.**

Bei Kindern können irreversible Intelligenzdefizite und psychomotorische Beeinträchtigung, Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche, Psychosen und Halluzinationen resultieren. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft einer Bleibelastung ausgesetzt waren, wird eine retardierte mentale Entwicklung beobachtet.

Diagnostik: Die Diagnostik der Bleiintoxikation beruht auf Anamnese (inkl. Ernährungsanamnese), Symptomatik und Blut- und Urinuntersuchung. Eine neurologische Untersuchung gibt über Nervenleitgeschwindigkeit und Reflexstatus Auskunft.

Die **direkte Bleibestimmung** kann in Blut, Urin, Stuhl, Zähnen und Haaren erfolgen.

Die Hemmung der δ-ALA-D führt zu einer **erhöhten Ausscheidung** von **δ-Aminolävulinsäure** und Koprophyrin III mit dem Urin.

Weiterhin sollten ein Differenzialblutbild (Hb, Tüpfelung der Erythrozyten) angefordert und die Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum bestimmt werden.

Therapie: Bei **akuter** Ingestion sollte Erbrechen ausgelöst und eine Magenspülung mit Aktivkohle durchgeführt werden.

Bei der **chronischen** Bleivergiftung ist die Therapie problematisch, da Blei in die Knochen eingelagert wird und damit schwer zugänglich und nur schwer mobilisierbar ist. Eine Therapieoption, um Blei-Blutspiegel zu senken, sind Chelatbildner wie DMPS, Ca-Na_2-EDTA oder D-Penicillamin. Die Antidotauswahl und die Behandlung sollten nach Diagnosesicherung und unter laborchemischer Verlaufskontrolle ausschließlich in der Klinik erfolgen.

2.11.2 Kupfer

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Kupfer ist als relativ weiches Metall gut formbar und zäh. Es findet als Wärme-, Stromleiter und Münzmetall Verwendung. Eine Gefährdung besteht bei Inhalation von Aerosol/Rauch aus festen Partikeln oder bei kontaminiertem Trinkwasser.

Grenzwerte: Referenzwerte:

- Serum:
  - Frauen: 13–25 µmol/L
  - Männer: 11–23 µmol/L
- Urin: 5–50 µg/L

Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 2 mg/L.

Klinik: Bei **akuter Vergiftung** kommt es zu Übelkeit, Durchfall, Schweißausbrüchen, Krämpfen, Koma und Tod. Chronische Kupfervergiftungen sind selten. Am häufigsten beruhen sie auf einer Stoffwechselkrankheit (**Morbus Wilson**, s. Endokrines System und Stoffwechsel S. A 347). Durch äußere Kupferbelastung kann auch die **Indian Childhood Cirrhosis** (ICC, frühkindliche Leberzirrhose) ausgelöst werden. Das Kochen von Milch und Milchprodukten in Kupfer- oder Messingkesseln setzt große Mengen an Kupfer frei, was in Indien bei vielen Hundert Kindern zu tödlicher, kupferbedingter Leberzirrhose geführt hat.

Diagnostik: Die Bestimmung von Kupfer kann im Blut oder Urin erfolgen.

2.11.3 Chrom

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Chrom (Cr) ist ein weißlich-graues, hartes und sehr verschleißfestes Metall. Es kommt in der Natur fast nur in Form von Oxiden vor, v.a. als Chromat. Chrom und seine chemischen Verbindungen werden in der Industrie für Legierungen verwendet. Weitere Anwendungsgebiete finden sich in der Galvanik- und Gerbereiindustrie. Exponiert können daher auch Berufsgruppen sein, die viel mit Erzeugnissen dieser Industrien in Kontakt kommen (z.B. Lederhandschuhe für Gärtner). Ferner wird es zur Holzimprägnierung, in Mineralfarben sowie im Zement eingesetzt.

Grenzwerte: Zum AGW und zur TRK siehe **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- Referenzwerte im Blut:
  - < 0,5 µg/L (Cr VI)
  - < 0,9 µg/L (Cr VI in Erythrozyten)
- Referenzwerte im Urin: < 1,5 µg/L (Cr VI)
- Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 0,05 mg/L.

Chrom(VI)-Verbindungen sind als krebserzeugend Kategorie 1 (EG) eingestuft.

Klinik: Chrom und seine Verbindungen führen zu **Verätzungen** an der Haut mit tiefgehenden Hautulzera, Magen-Darm-Ulzera und schmerzloser Perforation der Nasenscheidewand. Bei chronischer Vergiftung (z. B. bei Maurern) kommt es zu **allergischem Kontaktekzem**, Chromatstaublunge und Chromatlungenkrebs.

Diagnostik: Chromnachweis im Blut.

2.11.4 Nickel

Vorkommen: Nickel ist ein Schwermetall und kommt als Bestandteil oder Verunreinigung in Metallen, Batterien, Textildruckfarben, keramischen Farben und Glasuren, Pigment für Kunststoffe und Lacke sowie in Fassadenanstrichen, vernickelten Graphitfasern in Belägen oder Beschichtungen, chemischen Nachbeizen für Holz, Legierungen und Edelstahl vor.

Gesundheitsgefährdung: Nickel ist häufig Auslöser von **Kontaktallergien**. Neben vielen anderen können v. a. folgende Gegenstände Nickel enthalten: Schmuck und Piercings (selbst Weißgold besteht nur zu 33–75% aus Gold), Verschlüsse an der Kleidung (Reißverschlüsse, Ösen), Besteck, Kochgeschirr, Küchengeräte, Münzen, Feuerzeuge, Rasierapparate, Schlüssel, Büroartikel, zahnärztliche und ärztliche Instrumente, Prothesen, Zahnspangen, Brillengestelle, Kosmetika, Haarfärbemittel, Farben, Zement und Kunstdünger.

Nickel kann auch **Nahrungsmittelallergien** auslösen. Sehr nickelhaltig sind vor allem Kakao, Schokolade, Nougatcremes, Kaffee, Soja, Hafer, Muscheln, Hülsenfrüchte, Cashewkerne, schwarzer Tee sowie alle Getreidesorten, insbesondere Vollkornprodukte.

Grenzwerte: Referenzwerte (UBA) im Morgenurin sind:
- Kinder (3–14 Jahre): 4,5 µg/L
- Erwachsene (18–69 Jahre): 3 µg/L

Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 0,02 mg/L.

Klinik: Nach Hautkontakt kommt es bei Nickelallergikern zu ekzemartigen Hautreaktionen wie roter Hautfärbung, Jucken, Bläschenbildung, Nässen und geschwollener Haut (s. Dermatologie S. B 681). Nahrungsmittelallergien zeigen sich als Ekzeme an Händen, Ellenbeugen, Augenlidern, Hals, Nacken und Innenseite der Oberschenkel.

Diagnostik: Epikutantest.

Therapie und Prävention: Expositionsstopp. Im akuten Stadium wird das Ekzem mit entzündungshemmenden kortikoidhaltigen Salben behandelt.

2.11.5 Quecksilber

Vorkommen: Das bei Raumtemperatur flüssige Schwermetall Quecksilber kommt in Form von Erzen als Zinnober weltweit vor. Metallisches Quecksilber verdampft aufgrund seines hohen Dampfdrucks leicht. In die Atmosphäre freigesetztes Quecksilber gelangt mit dem Regen in Gewässer (ca. 4000 t/Jahr), wo eine bakterielle Umwandlung in organische Quecksilberverbindungen erfolgt. Weltweit entstehen dabei in Flüssen und Meeren pro Jahr ca. 490 t Methyl-Quecksilber.

Umweltmedizinisch relevant ist die Verwendung in **Dentalamalgam** (geschätzt wegen seiner Haltbarkeit und guten Verarbeitbarkeit). Außerdem wird es als **Antiseptikum** oder Konservierungsmittel in Impfstoffen (Thiomersal) eingesetzt sowie im Instrumenten- und Apparatebau, älteren Thermo- und Barometern, Katalysatoren, Farbpigmenten, Energiesparlampen und Pflanzenschutzmitteln. In der „Dritten Welt" wird es zur Goldextraktion benutzt.

Seit 2009 darf Quecksilber in Fieberthermometern und in anderen für Endverbraucher bestimmten Messinstrumenten nicht mehr in Verkehr gebracht werden.

Gesundheitsgefährdung: Aus der **Nahrung** wird Quecksilber v. a. über Frischwasser- und Seefische, aber auch durch Verzehr von Meeresfrüchten aufgenommen. Oral aufgenommene **anorganische Quecksilbersalze** werden resorbiert und über die Fäzes und Niere ausgeschieden.

Amalgamfüllungen setzen in geringen Mengen elementares Quecksilber frei und sind neben Fischverzehr die Hauptquelle von Quecksilberaufnahme beim Menschen.

Von den meisten Experten werden die gesundheitlichen Risiken der sehr geringen Quecksilberexposition durch Amalgam als eher vernachlässigbar eingestuft. Es gibt aber auch gegenteilige Meinungen.

Am Arbeitsplatz am bedeutsamsten ist die Gefährdung durch **inhalative Aufnahme** von Quecksilberdämpfen (z. B. Zahnarztpraxen mit durchschnittlich 50 mg/kg und Spitzenbelastungswerten von 10 g/kg Hausstaub oder in der Chloralkaliindustrie). Die Dämpfe werden über die Lungen sehr gut resorbiert.

Grenzwerte: Zu AGW und HBM siehe **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- BGW:
  - Blut (metallisches und anorganisches Quecksilber): 25 µg/L
  - Blut (organisches Quecksilber): 100 µg/L
  - Urin (metallisches und anorganisches Quecksilber): 100 ng Hg/mL
- Referenzwerte (UBA) im Vollblut:
  - Kinder (3–14 Jahre): 0,8 µg/L
  - Erwachsene (18–69 Jahre): 2,0 µg/L
- Referenzwerte (UBA) im Morgenurin:
  - Kinder (3–14 Jahre): 0,4 µg/L
  - Erwachsene (18–69 Jahre): 1,0 µg/L

- Innenraumrichtwerte:
  - RW I: 0,000035 mg/m³
  - RW II: 0,00035 mg/m³ (als metallischer Dampf)
- Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 1 µg/L.

Methyl-Quecksilber-Verbindungen sind als krebserzeugend Kategorie 3B eingestuft.

Die beim Menschen gefundene durchschnittliche **tödliche Dosis** liegt bei:
- LD für Quecksilber(II)chlorid: 10–50 mg/kg KG
- LD für Methylquecksilber: 150–300 mg absolut.

Klinik: Quecksilber bindet – v.a. in Nervensystem, Niere und Leber – an SH-Gruppen, wodurch viele Enzyme blockiert werden.

Als besonders toxisch gelten **organische Verbindungen** wie **Methylquecksilber** und **Dimethylquecksilber**. Sie können aufgrund ihrer Lipophilie leichter die Blut-Hirn-Schranke passieren und verursachen daher **vorrangig zentralnervöse Symptome**. In geringem Maße erfolgt auch eine Absorption über die Haut.

Akute Vergiftungen: Erste Symptome sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, trockene Augen (Sicca-Symptomatik) und Entzündungen von Haut und Schleimhäuten (**Stomatitis, Gingivitis**). Weitere Symptome sind abhängig von der Quecksilberverbindung:
- **organische Quecksilbersalze:** Akute Vergiftungszeichen sind Erregung (Erethismus mercurialis), Parästhesien, Tremor (v. a. Finger und Augenlider) und Krämpfe.
- **anorganische Quecksilbersalze:** Sie verursachen **Verätzungen** in Mundhöhle, Rachen und Speiseröhre. Es folgen **Tubulusnekrosen**, die sich durch **Polyurie** mit **Proteinurie** (α_1-Mikroglobulin, N-Acetyl-β-Aminoglucosidase, β_2-Makroglobulin) äußern. Schließlich kommt es zu Oligurie bzw. Anurie. Teilweise werden auch Darmkoliken beobachtet.
- **dampfförmiges metallisches Quecksilber:** Die typischen Symptome umfassen Lungenentzündung mit Atemnot, Husten und Fieber.

Chronische Vergiftungen: Sie führen zu ulzeröser Stomatitis und einem blauvioletten Saum am Zahnfleisch. Neurologisch kommen zu den akuten Symptomen eine verwaschene Sprache und Stottern (Psellismus mercurialis), Schlaflosigkeit, Angstzustände und allgemeine Wesensveränderungen hinzu. Die chronische Quecksilbervergiftung wird auch als **Minamata-Krankheit** oder Mercurialismus bezeichnet.

Diagnostik:

Anamnese: Von anamnestischem Interesse sind insbesondere die **berufliche Exposition** sowie die Häufigkeit und Art des **Fischkonsums**. Zur Anamnese bzgl. **Amalgamfüllungen** gehören folgende Fragen:
- Wann gelegt?
- Wie viele?
- Wann entfernt?
- Nach dem Legen poliert?
- Kauverhalten (Kaugummikauen, Bruxismus)?
- Häufigkeit des Zähneputzens?

Körperliche Untersuchung: Nach der Allgemeinuntersuchung folgt zunächst eine **orientierende neurologische Untersuchung** einschließlich Prüfung der peripheren Sensibilität im Seitenvergleich. Eine **Mundinspektion** dient der Feststellung von Anzahl und Zustand der Amalgamfüllungen, einer Gingivitis und ggf. eines Quecksilbersaums.

Biomonitoring: Zum Nachweis **anorganischen** Quecksilbers aus **Amalgamfüllungen** eignet sich die Hg-Bestimmung im Urin. Die Bestimmung im 24-h-Urin oder Morgenurin ist gut standardisiert, praktikabel und Methode der Wahl.

In **Plasma** oder **Serum** könnte eine Bestimmung vorgenommen werden, es liegen jedoch keine Referenzwerte vor. Im **Haar** ist nur der Nachweis von **Methylquecksilber** möglich, da anorganisches Hg nur geringfügig in die Haarmatrix eingebaut wird.

Als Untersuchungsmaterial **nicht** geeignet sind Speichel (sog. „Kaugummitest": Auch nichtresorbierbares Hg aus Legierungspartikeln wird erfasst) und Vollblut (in Erythrozyten kommt organisches Hg in relevanten Mengen vor). Auch Provokationsmessungen mit Chelatbildnern sind wertlos.

Therapie:

Bei akuter Ingestion: Verdünnen und intestinale Resorption durch Aktivkohle und Magenspülung unterbinden.

Bei allen Intoxikationsformen: Gabe von Chelatbildnern wie BAL, DMPS (**Dimercaptopropansulfonsäure**) oder D-Penicillamin bis zum Abklingen der Symptome. Die Wirkung ist allerdings umstritten.

> **MERKE** Die Therapie mit Chelatbildnern sollte bei Vergiftungen mit **organischen** Quecksilberverbindungen vermieden werden, da ihre Anwendung zu einer Quecksilberanreicherung im ZNS führt.

Umgang mit Amalgamfüllungen: Liegt der im Biomonitoring gemessene Wert oberhalb des HBM-I-Wertes von 5 µg/l, muss er durch eine Wiederholungsmessung bestätigt werden. Wenn der Wert wiederholt überschritten wird und andere mögliche Quellen ausgeschlossen werden können, sollten Amalgamfüllungen ersetzt werden. Vermutet ein Patient selbst, unter der „Amalgamkrankheit" zu leiden, ist wegen den häufig unspezifischen Symptomen eine umfassende Differenzialdiagnostik notwendig.

Prävention: Auf internationaler Ebene wird versucht, die Umweltbelastung durch Quecksilber und auch die Verwendung von Amalgam auf möglichst niedrigem Niveau zu halten. Durch Kariesprophylaxe (Zahnpflege, ausgewogene Ernährung, Zahnarztkontrollen) kann das Legen von Füllungen vermieden werden. Bei Sanierungsmaßnahmen am Milchgebiss ist die Verwendung von **Alternativfüllungen** mit zeitlich begrenzter Haltbarkeit (Kompomeren oder Glas-Ionomeren) möglich. Wegen der beim Legen und Entfernen von Amalgamfüllungen entstehenden

Expositionsspitzen sollte während der Schwangerschaft und in der Stillperiode auf Gebisssanierungen möglichst verzichtet werden. Bei lichenoider Reaktion oder festgestellter Typ-IV-Allergie müssen bestehende Amalgamfüllungen entfernt werden. Die Verwendung von geeigneten Instrumenten und Absaugern sowie vorschriftsmäßiges Reinigen und Entsorgen helfen ebenfalls, die Hg-Exposition so niedrig wie möglich zu halten.

2.11.6 Cadmium

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Cadmium (Cd) ist ein weißes, formbares Metall, das in Zink- und Bleierzen als Sulfid und Karbonat vorkommt. Cadmium wird als Zusatz von Legierungen, beim galvanischen Metallisieren und in der Akkumulatorenfabrikation (Ni-Cd-Akkus) verwendet. Außerdem eignet sich Cd für die Herstellung von Kontrollstäben in Atomreaktoren. Bei nicht beruflich exponierten Personen wird Cadmium, wie auch die meisten anderen Metalle, überwiegend über die Nahrung oder über Zigarettenrauch aufgenommen.

Grenzwerte: Zu den HBM-Werten s. **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- Referenzwerte (UBA) für Vollblut:
  - Kinder (3–14 Jahre): 0,3 µg/L
  - Erwachsene (18–69 Jahre): 1,0 µg/L
- Referenzwerte (UBA) für Morgenurin:
  - Kinder (3–14 Jahre): 0,2 µg/L
  - Erwachsene (18–69 Jahre): 0,8 µg/L
- TWI (tolerable weekly intake): 2,5 µg/kg KG
- Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 0,005 mg/L.

Cadmium ist als krebserzeugend Kategorie 2 (EG) eingestuft.

Klinik: Symptome der **akuten** Cadmiumvergiftung sind Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Gastroenterokolitis und Durstgefühl. Tracheitis, Bronchitis, Bronchopneumonie und Lungenödem können zum Tod führen.

Bei **chronischer** Vergiftung kommt es zu Schädigung von **Niere** und Leberparenchym, Atrophie und Ulzeration der Nasenschleimhaut, Anosmie, chronischem Lungenemphysem, Gelbfärbung der Zahnhälse und Osteomalazie mit Knochenschmerzen und Spontanfrakturen.

Diagnostik: Nachweis von Cd in Blut, Urin und Stuhl. Das Vorliegen einer tubulären Nierenschädigung kann über den Nachweis von α_1- und β_2-Mikroglobulin im Urin erfolgen.

Therapie: Die akute Erkrankung klingt nach 1–2 Wochen ab. Die Abheilung chronischer Verläufe ist langwierig, da Cadmium nur sehr langsam aus dem Körper ausgeschieden wird.

Prävention: Seit Dezember 2011 ist Cadmium in Schmuck, Legierungen zum Löten und in PVC in der EU verboten.

2.11.7 Mangan

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Mangan ist ein sprödes Metall und kommt in der Natur hauptsächlich als MnO_2 vor. Mangan und seine Verbindungen werden zur Herstellung von Legierungen, in der Eisen-, Glas-, Keramik- und Farbindustrie verwendet. Es kommt in Batterien vor, als Düngemittel (Mangansulfat), Desinfektionsmittel (Kaliumpermanganat) oder als Oxidationsmittel in Katalysatoren.

Mangan wird über die Lunge aufgenommen und i. d. R. bei der Gewinnung und Verarbeitung als Rauch oder Staub eingeatmet.

Grenzwerte: Zum AGW siehe **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- BGW: Blut 20 µg/L
- Referenzwerte:
  - Blut: 7,1–10,5 µg/L
  - Urin: < 1,9 µg/L
- Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 0,05 mg/L

Die letale Dosis liegt bei 5 g peroral.

Klinik: Mangan und seine Verbindungen verursachen eine Reizung der Atemwege bis zur Manganpneumonie, neurologische Ausfälle im Sinne eines **Parkinson-Syndroms** und Leberparenchymschäden.

Diagnostik: Bei chronischer Manganvergiftung ist im Urin eine Mangankonzentration von 10–260 µg/L feststellbar. Der Mangangehalt kann auch in Haaren und Blut bestimmt werden.

2.11.8 Thallium

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Das Schwermetall Thallium ist ein farb- und geruchloses weißes Pulver, meist mit violetter Warnfarbe. Thallium und seine Verbindungen finden sich in Rattengift und bei der Herstellung von Halbleitern und Spezialglas. Braunkohle kann bis zu 2 mg Tl/kg enthalten, die bei der Verbrennung freigesetzt werden. Bei der Zementherstellung kann ebenfalls Thallium freigesetzt und in der Umgebung abgelagert werden.

Grenzwerte: Zum AGW siehe **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- Referenzwerte (UBA) im Morgenurin:
  - Kinder (3–14 Jahre): 0,6 µg/L
  - Erwachsene (18–69 Jahre): 0,5 µg/L
- Empfehlungswert für Trink- und Mineralwasser: 0,005 mg/L

Die letale Thallium-Dosis liegt für den Menschen bei etwa 10 mg/kg KG.

Klinik: Thallium wirkt als Epithel- und Nervengift und reichert sich in **Haut**, **Haaren**, **Nägeln** und in der **Niere** an. Die **akute Vergiftung** beginnt zunächst mit unspezifischen Initialsymptomen. Mit einer Latenz von ca. 2 Tagen folgen eine ausgeprägte Gastroenteritis mit spastischer Obstipation, die typische **Polyneuropathie** mit Hy-

perästhesie und Neuritis nervi optici sowie Tremor und psychische Störungen. Nach 2–3 Wochen ist der Höhepunkt des Vergiftungsbildes erreicht. Zeichen der **chronischen Thalliumvergiftung** sind **Haarausfall** und eine weiße Querstreifung der Nägel (**Mees-Nagelbänder**).

Therapie: Als Antidot steht Berliner Blau (**Eisen-III-hexacyanoferrat**) zur Verfügung.

2.11.9 Vanadium

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Vanadium ist ein graues, bläulich schimmerndes, weiches Übergangsmetall. Es kommt hauptsächlich vor bei der Erzverhüttung, im Erdöl, in Legierungen und in Katalysatoren. Gefahr besteht bei der Aufarbeitung von Schlacken und bei Reinigungsarbeiten sowie bei der Müllverbrennung (z. B. an mit Erdöl betriebenen Boilern). Vanadium wirkt im Allgemeinen nur in **Staubform** toxisch, orale Aufnahme führt aufgrund der geringen Resorption im Darm nicht zu Vergiftungserscheinungen. Daher ist nur das V_2O_5 von umweltmedizinischer Bedeutung.

Grenzwerte: Zum AGW siehe **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- BGW: Urin 70 µg/g Kreatinin
- Referenzwerte:
  - Blut: < 0,8 µg/L
  - Urin: < 1,0 µg/L.

Klinik: Vanadium inhibiert die ATPase. **Akute** Vanadiumintoxikationen führen zu Reizerscheinungen an Haut und Schleimhäuten sowie grünlich-schwärzlicher Verfärbung der Zunge. Nach Wegfall der Exposition klingen diese akuten Erscheinungen innerhalb von Tagen oder Wochen wieder ab. Eine **chronische** Intoxikation ist durch chronische Bronchitiden, Bronchopneumonien und asthmaähnliche Zustände charakterisiert.

Diagnostik: Arbeitsanamnese.

2.11.10 Beryllium

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Beryllium ist ein stahlgraues Leichtmetall und kommt in der Natur u. a. als Smaragd vor. Beryllium findet Verwendung bei der Herstellung von Aluminium-Schweißpulver, von Spezialporzellan, Transistoren, Glühkörpern und Leuchtstoffröhren. Auch in Kernreaktoren und bei der Raketentechnik wird es eingesetzt. Gefahr besteht bei der Verarbeitung (Mahlen, Verpacken) und auch an Arbeitsplätzen, an denen Beryllium in Dampfform vorkommt.

Klinik: Die akute Berylliumintoxikation ist durch Pharyngitis, Tracheobronchitis und Berylliumpneumonie gekennzeichnet. Eine chronische Intoxikation führt zu einer granulomatösen interstitiellen **Lungenfibrose** (Berylliose).

Grenzwerte: Siehe **Tab. 2.17**.

Diagnostik: Hautkolorit, Röntgenthorax, Beryllium-Hauttest.

2.11.11 Arsen

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Elementares Arsen ist ein geruch- und geschmackloses weißes Pulver. Es wird in der Farb-, Computer- und Glasindustrie verwendet. Früher wurde es als Schädlingsbekämpfungsmittel im Weinbau eingesetzt. Arsen selbst ist nicht giftig. Toxisch sind jedoch 3- und 5-wertige Arsenverbindungen. Arsen und seine Verbindungen werden in Haut, Leber und Haaren gespeichert. Ebenfalls giftig ist die Verbindung Arsenwasserstoff (AsH_3: knoblauchartig riechendes Gas).

Grenzwerte: Zu TRK und BLW siehe **Tab. 2.17**. Weitere Werte sind:
- AGW (Arsenwasserstoff): 16 µg/m^3
- Referenzwerte im Morgenurin:
  - < 15 µg/L As
  - < 1,2 µg/L As (III)
  - < 1,2 µg/L As (V)
- Grenzwert für Trink- und Mineralwasser: 10 µg/L

Nach EG sind bestimmte As(III)- und As(V)-Verbindungen krebserzeugend Kategorie 1.

Klinik: Die **akute Intoxikation** ist, nach einer Latenz von ca. 30 min, durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität, Ödeme, Tachykardie, Hypotonie, Atemnot, Kopf- und Bauchschmerzen und eine massive Gastroenteritis gekennzeichnet. Der Tod tritt innerhalb von 24 h ein.

Bei **chronischer Vergiftung** kommt es zu **Hyperpigmentierungen** und **Hyperkeratosen** der Haut, multiplem Basaliom, Schleimhautentzündungen und einer **kanzerogenen Wirkung** an Lunge und Leber mit einer Latenz von 15–20 Jahren. Charakteristisch sind weiterhin eine Polyneuropathie, Hyperkeratose, diffuser Haarausfall sowie eine weiße Querstreifung der Nägel (**Mees-Nagelbänder**).

Therapie: Als Antidot steht DMPS zur Verfügung.

2.11.12 Weitere Metalle und Halbmetalle

Eisen: Eisenvergiftungen sind relativ selten. Anfangs kommt es zu einer **hämorrhagischen Gastroenteritis** und Schocksymptomatik. Auf ein symptomarmes Intervall folgt in schweren Fällen nach 12–48 h ein erneuter Schockzustand mit metabolischer Azidose, toxischem Leber- und Nierenversagen sowie Krämpfen, Bewusstseinsstörungen und Koma.

Die Therapie erfolgt symptomatisch. Als Antidot steht der Komplexbildner **Desferoxamin** i. v. zur Verfügung.

Gold: Gold zählt zu den Immunsuppressiva, sein Wirkmechanismus ist jedoch nicht geklärt (s. Pharmakologie S. 466).

Aluminium: Aluminium ist Bestandteil des Antazidums Aluminiumhydroxid (s. Pharmakologie S. 377).

Wismut: Eine Intoxikation mit Wismut kann zu einer Enzephalopathie mit Gangstörungen, Verwirrtheitszuständen und Krämpfen führen.

2.12 Pharmazeutische Wirkstoffe und Drogen

2.12.1 Halothan

Bei Halothan (Trifluorchlorbromethan) handelt es sich um einen **halogenierten** aliphatischen **Kohlenwasserstoff**. In den 50er-Jahren erstmalig eingesetzt, ist es eines der Inhalationsnarkotika, auf die sich die moderne Anästhesie gründet. Heute wird es in Deutschland als Inhalationsanästhetikum nicht mehr verwendet, da es zu lebensbedrohlichen Leberschäden führen kann (Halothan-Hepatitis). Der MAK für Halothan liegt bei 40 mg/m³.

2.12.2 K.o.-Tropfen

DEFINITION K.o.-Tropfen (date rape drugs; s. auch Rechtsmedizin S. 254) sind Stoffe, die schnell zur Bewusstseinstrübung oder Willenlosigkeit führen, meist einen nur geringen Eigengeschmack besitzen und daher verdeckt (z. B. in einem Getränk) verabreicht werden können. Sie führen häufig zu einer mehrstündigen anterograden Amnesie.

Typische Wirkstoffe sind derzeit:

GHB und GBL: γ-Hydroxybutyrat (GHB) bzw. seine Vorläufersubstanz γ-Butyrolacton (GBL) stellen die „klassischen" K.o.-Tropfen dar. GHB ist auch unter dem Begriff **„Liquid Ecstasy"** bekannt, obwohl es strukturell nicht mit MDMA, dem Ecstasy-Wirkstoff (**Tab. 2.18**), verwandt ist. Im Gegensatz zu GHB ist GBL als Lösemittel für Lacke und Farben frei verkäuflich. Es wird im Körper zu GHB, dem eigentlichen Wirkstoff, metabolisiert. In niedriger Dosierung wirkt GHB berauschend und enthemmend, hoch dosiert narkotisch. In Kombination mit Alkohol besteht auch bei niedriger Dosis die Gefahr der Atemlähmung. Die Wirkung tritt nach ca. 15 min ein und hält i. d. R. 4–6 h an. In Getränken kann GHB und GBL durch Fouriertransformations-Infrarotspektroskopie (FTIR) nachgewiesen werden.

Kurzzeit-Benzodiazepine: Ebenfalls als K.-o.-Tropfen eingesetzt wird das Benzodiazepin **Flunitrazepam** (s. Pharmakologie S. 382). In der Party- und Drogenszene sind Zubereitungen mit diesem Wirkstoff meist unter der Bezeichnung **„Flunis"** oder wegen des Handelsnamens Rohypnol als **„Rohpies"** oder „Roofies" im Umlauf. Um dem Missbrauch als K.o.-Tropfen vorzubeugen, sind die Flunitrazepam-Tabletten heute meist mit einem blauen Farbstoff kombiniert, sodass es zu einer Verfärbung des Getränkes kommt.

Ketamin: Das eigentlich – hauptsächlich in der Veterinärmedizin – als i. v. Kurzzeitnarkotikum verwendete Keta-

Tab. 2.18 Gängige Drogen und ihre Wirkung[1]

	Opiate	Kokain	Cannabis	Halluzinogene	Amphetamine
Wirkstoff	Morphin	Benzoylecgonin	THC (Tetrahydrocannabinol)	LSD (Lysergsäurediethylamid)	MDMA[2] und MDA[3]
Beispiele	Opium, Codein, Heroin, Methadon	Kokainhydrochlorid, Crack (Kokainbase)	Marihuana bzw. Haschisch	–	Ecstasy (MDMA)
Aussehen/ „Straßenform"	grau-bräunliches Pulver (Heroin)	weißes, kristallines Pulver	getrocknete Pflanze bzw. bräunlich-harziges Plättchen	Tabletten, Löschpapier	weißes Pulver, Tabletten
Applikationsart	Schnupfen, Injektion	Schnupfen, Injektion, Inhalation	Rauchen, selten oral	oral	oral, selten Injektion
Nachweiszeitraum (auch für Metaboliten)	• Blut: < 24 h • Urin: < 3 d • im Haar: Monate	• Blut: < 24 h • Urin: < 8 d • im Haar: Monate	• Blut: 4–8 h • Urin: Wochen • im Haar: Monate	• Blut: sehr kurz • Urin: < 5 d • im Haar: Monate	• Blut: < 24 h • Urin: < 2 d • im Haar: Monate
gewünschte Wirkung	Euphoriegefühl, psychische und physische Schmerzfreiheit, Vermeidung des Entzugssyndroms	intellektuelle Euphorie, verstärktes Selbstwertgefühl, Omnipotenzgefühl, Antriebssteigerung	sedative Wirkung mit verändertem optischem und akustischem Erleben, Realitätsfilter	Veränderungen von Raum-, Zeit- und Körperwahrnehmung	Antriebssteigerung, geänderte Stimmung und Gefühlserleben (MDMA)
toxische Risiken bei Überdosierung	Bewusstseinsverlust, Atemlähmung, Tod	Krampfanfälle, Atemlähmung, Herzstillstand, Tod	akute Psychosen, nicht direkt lebensbedrohlich	indirekte Risiken durch Situationsverkennung, Horrortrip	Hyperthermie, Krampfanfälle, Tod
Befunde beim Lebenden	enge Pupillen, heisere Stimme, Atemdepression	relativ weite Pupillen, Puls- und RR-Erhöhung	gerötete Augen, Mydriasis, Lichtscheu	weite Pupillen, Speichel- und Tränenfluss	evtl. Körperzittern
Abhängigkeitspotenzial	hoch, rasche psychische und physische Abhängigkeit	hoch, sehr rasche psychische Abhängigkeit und Abstinenz-Syndrome	mittelgradig, psychische Abhängigkeit	mittelgradig, psychische Abhängigkeit	hoch, psychische Abhängigkeit
Toleranzentwicklung	ja	ja	gering	gering/keine	ja

[1] aus: Zimmer, Prüfungsvorbereitung Rechtsmedizin. Thieme 2009.
[2] 3,4-Methylendioxymethamphetamin, [3] 3,4-Methylendioxyamphetamin

min wird in der Notfallmedizin auch als Schmerzmittel eingesetzt. In der Party- und Drogenszene wird es als **„Special K"** gehandelt und im Fall von K.o.-Tropfen oral aufgenommen. Die Wirkung tritt nach ca. 20 min ein und hält je nach Dosierung 30 min bis 3 h an. In niedriger Dosis hat Ketamin eine anregende Wirkung, in hoher Dosierung führt es zu einem wachtraumartigen Zustand (s. Pharmakologie S. 380).

2.12.3 Drogen

Die Wirkstoffe und Wirkungen **gängiger „Straßendrogen"** sind in **Tab. 2.18** zusammengefasst. Weitere Informationen zum Drogenmissbrauch s. Psychiatrie S. B 1009, zu den Obduktionsbefunden s. Rechtsmedizin S. 255 und zu Drogen im Straßenverkehr Rechtsmedizin S. 259. Zu Pilzgiften s. S. 828.

2.13 Pflanzliche und tierische Giftstoffe

2.13.1 Pflanzengifte (Alkaloide)

Atropin und Scopolamin: Sie kommen in Nachtschattengewächsen vor, u. a. in Engelstrompete, Tollkirsche und Stechapfel. Da in den Pflanzen beide Alkaloide enthalten sind, kommt es meist zu Mischintoxikationen. Atropin wirkt halluzinogen. Scopolamin ist lipophiler als Atropin und daher besser ZNS-gängig. Es wirkt dämpfend mit euphorisierender Komponente und führt in höherer Dosierung zu Verwirrung und Gedächtnisverlust. Die Blüten der Engelstrompete werden gelegentlich absichtlich konsumiert, um einen LSD-ähnlichen Rausch hervorzurufen. In der Medizin finden Atropin und Scopolamin Verwendung als Parasympatholytika (s. Pharmakologie S. 340). Die Diagnose kann über Anamnese und die typischen parasympatholytischen Effekte gestellt werden, als Antidot wirkt Physostigmin.

Strychnin: Das Alkaloid der Brechnusssamen und der Ignatiusbohne wurde früher als Kräftigungs- oder Stärkungsmittel verwendet. Bei Strychnin handelt es sich um einen kompetitiven Glycin-Antagonist, dessen Wirkung etwa 5 min nach oraler Aufnahme eintritt. Es kommt zu Nackensteifigkeit mit generalisierten Krampfanfällen (gesteigerter Extensorentonus) schon bei geringsten Reizen. Wegen zerebraler Hypoxie und Spasmen der Atemmuskulatur kommt es zu Bewusstlosigkeit. Es folgen Rhabdomyolyse und Laktatazidose mit akutem Nierenversagen. Wenn der Patient die ersten 5 h überlebt, ist die Prognose günstig. Vor Auftreten der ersten Krämpfe kann eine Bindung des Toxins durch die Gabe von Aktivkohle versucht werden. Die Therapie erfolgt symptomatisch.

Nikotin: Hierbei handelt es sich um das Alkaloid der Tabakpflanze. Zum Wirkmechanismus von Nikotin s. Pharmakologie S. 344. Die Reinsubstanz wird sowohl über die Haut als auch über die Schleimhaut resorbiert, ist aber in Deutschland nur selten verfügbar. Die meisten Intoxikationen mit Nikotin erfolgen über die orale Aufnahme von Tabak, Zigarettenkippen, Nikotinkaugummis etc. Insbesondere Kinder sind gefährdet. Die letale Dosis wird bei oraler Aufnahme ab 50 mg erreicht (ca. 5 Zigaretten), bei Kindern ist sie geringer. Die Symptome einer leichten Vergiftung (Erbrechen, Unruhe, Hypersalivation und Tachykardie) klingen innerhalb weniger Stunden von selbst ab. Nach Aufnahme größerer Mengen besteht die Gefahr von Hypotonie, Krampfanfällen, Koma und Atemdepression. Eine Therapie (Gabe von Aktivkohle und symptomorientierte Medikation) ist nur in wenigen Fällen angezeigt. Zur Gefährdung durch Zigarettenrauch s. S. 808.

2.13.2 Pilzgifte

Halluzinogene: Pilze gehören zu den ältesten den Menschen bekannten halluzinogenen Drogen. Häufig konsumiert wird der Fliegenpilz. Bei falscher Zubereitung führt er zu starken Vergiftungserscheinungen, richtig zubereitet und dosiert darf er durchaus als halluzinogene Droge gelten. Typische Wirkungen sind:

- **Muscimol** (Fliegenpilz, Pantherpilz): Nach ca. 2 h kommt es zu Sekretionssteigerung, Ataxie, Psychosen, dann Erregungszustand mit Halluzinationen, Kreislaufversagen.
- **Muscarin** (Risspilz, Fliegenpilz): Wirkt über Dauererregung der parasympathischen Zielorgane, nach 1–2 h Sekretionssteigerung, dann Gastroenteritis, Sehstörungen, Bradykardie, Bronchospasmus mit Atemnot. Der Verzehr von ca. 50 g dieser Pilze ist tödlich.
- **Psilocybin** (Spitzkegeliger Kahlkopf): Kann toxische Psychosen ähnlich wie bei LSD auslösen.
- **Mutterkornalkaloide** (Claviceps purpurea): Symptome einer Intoxikation sind Halluzinationen, Darmkrämpfe, Durchblutungsstörungen, die bis zum Absterben der Finger führen können.

Amatoxine: Sie sind Inhaltsstoff der in Deutschland mit Abstand giftigsten Pilze, der **Knollenblätterpilze.** Diese enthalten neben den Amatoxinen noch die weniger giftigen Phallotoxine. Die Substanzen sind **hitzestabil** und werden deswegen beim Kochen nicht zerstört.

Gesundheitsgefährdung: Amatoxine inhibieren die DNA-abhängige RNA-Polymerase und blockieren so die RNA-Synthese. Folge ist eine Inhibierung der **Proteinsynthese**, v. a. in Leber und Niere.

Klinik: Die ersten Symptome treten oft erst nach 12–24 h auf und äußern sich mit Erbrechen, Diarrhö, Bauchkrämpfen und Schocksymptomatik. Wenn es nicht gleich zum Tod kommt, folgt ein beschwerdefreies Intervall, auf das nach 4–7 Tagen die hepatorenale Phase mit Leberschwellung, Ikterus, Leberzellnekrose, Hämorrhagien, ZNS-Störungen und renalen Tubulusnekrosen folgt. Der Tod tritt durch Urämie oder Leberausfallkoma (Phalloides-Syndrom) ein.

Therapie: Sie muss frühzeitig beginnen. Zur Verhinderung der Giftresorption sollten eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle erfolgen. Das aus den Früchten der Mariendistel gewonnene Flavonoid **Silibinin** kann die Auf-

nahme der Amatoxine in die Leber hemmen. Ansonsten ist nur eine **symptomatische Therapie** möglich. Knollenblätterpilzvergiftungen verlaufen meist tödlich.

2.13.3 Tierische Gifte

Hautflüglergifte: Die Gifte von Wespen, Hornissen, Ameisen, Bienen oder Hummeln enthalten je nach Art biogene Amine (Histamin, Serotonin), Polypeptide (Melittin, Apamin) und Enzyme (Hyaluronidase, Phospholipase). Die Toxizität eines Stiches ist für den Erwachsenen gering. Bei einer Allergie kann allerdings auch ein einzelner Stich zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock führen (s. Immunsystem und rheumatologische Erkrankungen S. A426).

Schlangengifte: In Deutschland kommen ernsthafte Vergiftungen durch die Bisse freilebender Schlangen kaum vor. Einzige giftige Art ist die **Kreuzotter** (Vipera berus), nach deren Biss mit Ödem, Lymphangitis und Hämatomen zunächst lokale Symptome im Vordergrund stehen. Später können sich Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Tachykardie bis hin zum Kreislaufkollaps entwickeln. Pro Biss wird nur eine geringe Toxinmenge freigesetzt.

Die Symptomatik bei einem Schlangenbiss generell ist abhängig von der Giftzusammensetzung (Neuro-, Kardio-, Hämotoxine sowie verschiedene Enzyme). Bei bedrohlicher Vergiftung ist innerhalb der ersten Stunde eine Symptomatik zu erwarten. Zu den Symptomen gehören Lähmungen, Schmerzen, Schwellung, Nekrose, Schock. Die Therapie erfolgt v. a. symptomatisch. Es kann versucht werden, die Giftresorption zu vermindern (Immobilisation und Schienung der gebissenen Extremität). Wenn möglich sollte die Schlangenart bestimmt werden. Für einige Schlangengifte stehen Antiseren zur Verfügung.

2.14 Säuren und Laugen

Gesundheitsgefährdung: Verätzungen durch Säuren und Laugen führen zu lokalen Schädigungen in Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen. Dabei führen Säuren zu einer **Koagulationsnekrose** und Laugen zu einer **Kolliquationsnekrose** (s. Pathologie S. 287).

Klinik: Akute Symptome nach oraler Aufnahme sind u. a. starke Schmerzen und Erbrechen. Je nach Schwere der lokalen Verätzung kann es zu Infektionen und Strikturen kommen. Die Schäden durch Laugen sind meist schwerwiegender als die durch Säuren.

Nach der Resorption von **Säuren** bleibt aufgrund der Puffersysteme der Blut-pH bei verstärkter Atmung zunächst konstant (kompensierte Azidose), erst bei Erschöpfung des Bikarbonatpuffers kommt es zu einer Azidose (Kußmaul-Atmung, Blutdruckabfall).

Therapie: Bei lokaler Schädigung erfolgt eine symptomatische Therapie. Dermale Säureverätzungen werden mit Natriumhydroxid- oder Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, Laugenverätzungen mit Essigsäure. Bei oraler Säureaufnahme wird eine Neutralisation mit Magnesiumoxid p. o. und Alkali i. v. versucht. Bei **Laugen** steht therapeutisch die vermehrte Zufuhr von Wasser im Vordergrund.

MERKE Das Auslösen von Erbrechen und eine Magenspülung sind **kontraindiziert**.

2.15 Weitere arbeits- und umweltmedizinisch relevante Verbindungen

2.15.1 Dioxin

DEFINITION Dioxin ist eine Sammelbezeichnung für chemisch ähnlich aufgebaute chlorhaltige Dioxine und Furane.

Insgesamt besteht die Gruppe der Dioxine aus 75 polychlorierten Dibenzo-para-Dioxinen (PCDD) und 135 polychlorierten Dibenzofuranen (PCDF). Dioxine liegen immer als Gemische von Einzelverbindungen (Kongenere) mit unterschiedlicher Zusammensetzung vor. Das toxischste Dioxin ist das **2,3,7,8-Tetrachlor-Dibenzo-p-Dioxin** (2,3,7,8-TCDD; **Abb. 2.1**), das auch – nachdem es bei dem Chemieunfall in Seveso im Juli 1976 die Umwelt kontaminierte – als **„Seveso-Gift"** bezeichnet wird.

Seveso-Unglück: Im Jahr 1976 kam es in einer italienischen Chemiefabrik in Medna (Nachbargemeinde von Seveso) zu einer Explosion, bei der das giftige Dioxin TCDD freigesetzt wurde. Bis heute sind keine genauen Todeszahlen bekannt, aber es wurde bei der dortigen Bevölkerung ein statistisch signifikanter Anstieg mehrerer Krebsarten beobachtet.
Ende 2010 kam Dioxin einmal mehr in die Schlagzeilen: In Niedersachsen wurde dioxinbelastetes Hühnerfutter in den Verkehr gebracht, bei dessen Herstellung mit Dioxin verunreinigte Fette verwendet wurden. Diese waren Nebenprodukte einer Biodieselraffinerie und eigentlich nicht für die Verwendung in Futtermitteln vorgesehen. In einigen Eiern der betroffenen Betriebe lagen die Dioxinwerte mehr als das Doppelte über den EU-Grenzwerten. Zum Zeitpunkt der Bekanntwerdung waren bereits Eier in den Handel gelangt und verzehrt worden.

Vorkommen und Gesundheitsgefährdung: Dioxine entstehen bei allen **Verbrennungsprozessen** in Anwesenheit von Chlor und organischem Kohlenstoff bei höheren

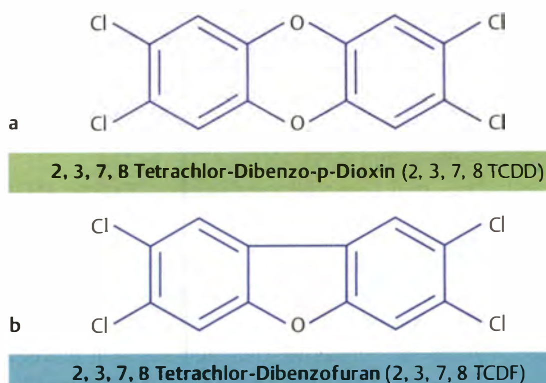


Abb. 2.1 Dioxin und Dibenzofuran.

Temperaturen. Für den Eintrag in die Luft waren früher Metallgewinnung und die Abfallverbrennungsanlagen die wichtigsten Quellen. Heute sind thermische Prozesse der Metallgewinnung und -verarbeitung (Asche, Schlacke, Klärschlamm) und Kleinquellen in den Vordergrund der Dioxinemissionen getreten.

Obwohl Dioxine nie im industriellen Maßstab produziert wurden, sind sie in der Umwelt verbreitet und haben sich im Boden angereichert. Dorthin gelangt das Dioxin hauptsächlich über die Luft, aber auch über die Bewirtschaftung, z. B. über die Düngung mit Klärschlamm oder anderen Sekundärrohstoffdüngern. Eine wichtige Quelle für lokale Dioxinkonzentrationen kann auch das unkontrollierte Verbrennen von lackiertem oder behandeltem Holz oder anderen Abfällen sein.

Der Mensch nimmt 90–95 % der Dioxine über die **Nahrung** auf. Nahezu $^{2}/_{3}$ dieser Aufnahme erfolgt über den Verzehr von Fleisch und Milchprodukten. Auch Fische sind – je nach Fettgehalt – vergleichsweise hoch mit Dioxinen belastet. Tiere und Menschen speichern die Dioxine über einen langen Zeitraum im Fettgewebe und reichern sie dort an. Die Halbwertszeit von 2,3,7,8-TCDD beträgt im Körperfett des Menschen etwa 7 Jahre, das sich am langsamsten abbauende 2,3,4,7,8-Pentachlordibenzofuran ist erst nach knapp 20 Jahren zur Hälfte eliminiert.

Als Indikator für die Belastung des Menschen mit Dioxinen gilt Frauenmilch. Sie ist sehr fettreich und eignet sich daher sehr gut dazu, die Rückstände von Dioxinen im menschlichen Fettgewebe anzuzeigen. Langjährige Untersuchungsreihen haben gezeigt, dass sich der Erfolg der getroffenen Reduzierungsmaßnahmen auch in der Frauenmilch widerspiegelt. Der Dioxingehalt von Frauenmilch in Deutschland ist seit Ende der 80er-Jahre um 60 % zurückgegangen.

Grenzwerte: Die toxische Wirkung der verschiedenen Dioxine wird als Toxizitätsäquivalent (TEQ) ausgedrückt. Dieses bezeichnet das Verhältnis der toxischen Wirkung des jeweiligen Dioxins zu derjenigen von 2,3,7,8-TCDD (Dibenzofuran, **Abb. 2.1**).

Die Grenzwerte für Dioxine in der Umwelt sind in unterschiedlichen Gesetzen und Verordnungen geregelt (z. B. Bundesimmissionsschutz-VO, Gesetz zum Verbot vor gefährlichen Stoffen, Bundes-Bodenschutzgesetz). Darin sind u. a. folgende Werte genannt:

- Grenzwert für Dioxin im Abgas: **0,1 ng TEQ/Nm³** (TA Luft)
- Richtwerte für Böden:
  - Kinderspielflächen 100 ng TEQ/kg TM
  - Wohngebiete und Parks 1000 ng TEQ/kg TM
  - Industrie- und Gewerbegrundstücke 10000 ng TEQ/kg TM.

Auch die Grenzwerte für Futter- und Lebensmittel sind in verschiedenen Richtlinien und Verordnungen festgelegt, z. B. in der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 (**Tab. 2.19**).

2,3,7,8-TCDD ist bereits in kleinsten Mengen extrem giftig. Die LD_{50} bei der Ratte beträgt 10–340 µg/kg KG, beim Rhesusaffen 70 µg/kg KG.

Tab. 2.19 Beispiele für Dioxingrenzwerte in Nahrungsmitteln nach der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006

Lebensmittel	Summe aus Dioxinen (WHO-PCDD/F-TEQ)	Summe aus Dioxinen und dioxinähnlichen PCB (WHO-PCDD/F-PCB-TEQ)
Rindfleisch	3,0 pg/g Fett	4,5 pg/g Fett
Geflügelfleisch	2,0 pg/g Fett	4,0 pg/g Fett
Schweinefleisch	1,0 pg/g Fett	1,5 pg/g Fett
Fisch	4,0 pg/g Frischgewicht	8,0 pg/g Frischgewicht
Rohmilch	3,0 pg/g Fett	6,0 pg/g Fett
Hühnerei	3,0 pg/g Fett	6,0 pg/g Fett

Klinik: Dioxine können zur Chlorakne (Perna-Krankheit), aber auch zu systemischen Schädigungen wie toxischen Leberzellschädigungen und toxischen Polyneuritiden führen. Mehrere Krebsarten sowie Krebserkrankungen insgesamt wurden mit der unfallbedingten Dioxin-Exposition sowie der Exposition am Arbeitsplatz (überwiegend TCDD) in Zusammenhang gebracht. Ferner wurde über eine erhöhte Prävalenz von Diabetes und eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen berichtet. Dioxine haben im Körper eine Halbwertszeit von 7–10 Jahren. Spezielle Wirkungen auf Immunsystem und auf die Reproduktion treten im Tiermodell bei Dosen auf, die mit der aktuellen Belastung des Menschen vergleichbar sind.

Diagnostik: Dioxin-Konzentrationen im Vollblut, Plasma, Serum, Fettgewebe und in der Muttermilch.

Therapie und Prävention: Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Individuell kann die Dioxin-Aufnahmemenge durch gezielte Ernährung mit Reduktion bzw. Verzicht auf tierische Fette gemindert werden. Allgemein müssen die Dioxinbelastungen des Menschen und der Umwelt weiter gesenkt werden. Hierzu bedarf es einer u. a. einer verstärkten Futtermittelkontrolle, sodass eine Kontamination möglichst gering gehalten wird (Dioxinskandale in Futtermittel). Strategien zur Verringerung des Vorkommens von Dioxinen und PCB in der Umwelt liegen vor.

2.15.2 Anorganische Phosphorverbindungen

Zu den wichtigsten anorganischen Phosphorverbindungen gehören Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid und Phosphorwasserstoff. Es handelt sich um rauchende Flüssigkeiten, die bei Kontakt mit Wasser toxische, ätzende Dämpfe bilden. Es besteht Explosions- und Brandgefahr.

Vorkommen: Die Phosphorverbindungen dienen als Grundchemikalien in der chemischen Industrie (z. B. als Ausgangssubstanz für Weichmacher, Flammschutzmittel, Kraftstoffadditive, Hydrauliköle, Pharmazeutika, Pflanzenschutzmittel und Insektizide). Darüber hinaus finden sie Verwendung in der Pyrotechnik und bei der Waffenherstellung (C-Waffen).

Grenzwerte: Der AGW ist abhängig von der jeweiligen Verbindung:
- Phosphorooxychlorid: 1,3 mg/m³
- Phosphortrichlorid: 2,8 mg/m³
- Phosphorwasserstoff: 0,14 mg/m³

Klinik: Wichtigste Symptome sind Schleimhautreizungen an Augen und Atemwegen, in schwersten Fällen kommt es zu einem toxischen Lungenödem. Weiterhin können gastrointestinale Beschwerden und schwere Leberschäden bis zur Leberzirrhose auftreten.

Diagnostik: Die Kurzdiagnostik umfasst die Phosphorlumineszenz von Urin und Erbrochenem.

2.15.3 Fluorverbindungen

Vorkommen: **Flusssäure**, die wässrige Lösung von Fluorwasserstoff, wird industriell vorwiegend verwendet zum Ätzen von Glas- und Metall, Beizen von Edelstahl, zur Galvanisierung und zur Herstellung anderer Fluorverbindungen. **Natriumhexafluoroaluminat (Kryolith)** dient als Flussmittel in der Aluminiumverhüttung, als Schleifmittel und als Substanz in der Gießereiindustrie. In der Umgebung solcher Betriebe kann durch Emissionen evtl. ein erhöhter Fluoridgehalt im Boden auftreten. Fluorverbindungen werden auch zum Holzschutz, in Laboren, in der Schädlingsbekämpfung und im Straßenbau (Dichten von Zement) eingesetzt.

Grenzwerte: Der AGW für Fluorwasserstoffsäure liegt bei 0,83 mg/m³.

Klinik: Alle Fluorverbindungen verursachen prinzipiell die gleichen Schäden, wobei bei Flusssäure durch Verspritzen (inhalative und perkutane Aufnahme) meist akute Vergiftungen verursacht werden, während der Umgang mit Kryolith eher chronische Intoxikationen nach sich zieht (sofern keine Flusssäuredämpfe auftreten).

Akute Intoxikation: Durch die lokale Ätzwirkung kommt es zunächst zu einer Kolliquationsnekrose. Nach Resorption über die Wundfläche bindet Fluor an Mg- und Ca-Ionen und verursacht so u. a. durch Enzymhemmung lebensbedrohliche Stoffwechselstörungen. Zudem kommt es zu Leber- und Nierenschäden, bei Inhalation auch zu einem toxischen Lungenödem.

Chronische Intoxikation: Bei langfristiger Exposition können Störungen des Mineralhaushaltes auftreten, die rheumatoide Beschwerden, eine Osteosklerose (**Skelettfluorose** primär an Wirbelsäule, Becken und Rippen) und die Verknöcherungen von Band- und Sehnenansätzen nach sich ziehen.

Die Überdosierung löslicher Fluoride (Salze der Flusssäure), wie sie z. B. bei Supplementierung mit Tabletten (veraltete Form der Kariesprophylaxe) oder mit Fluor angereichertem Trinkwasser auftreten kann, führt bei Kindern in der Phase der Schmelzbildung (0 bis ca. 7 Jahre) zur Zahnfluorose mit Schmelzveränderungen (Fleckung) und in hochgradigen Fällen auch zu Zahnanomalien.

Diagnostik: Fluorid im Urin.

2.15.4 Aromatische Amine

Vorkommen: **Anilin** wird in der Chemieindustrie zur Herstellung von Polyurethanen, Gummichemikalien (Vulkanisationsbeschleuniger, Alterungsschutz), Farben, pharmazeutischen Wirkstoffen und Bioziden eingesetzt. Die aromatischen Amine β-Naphthylamin, Benzidin und Xenylamin werden aufgrund ihrer im Vergleich zu Anilin noch stärkeren Toxizität kaum noch verwendet. Allerdings treten auch heute noch Spätschäden bei ehemals in der Farbstoffherstellung Beschäftigten auf. Aromatische Amine sind auch im Zigarettenrauch enthalten.

Grenzwerte: Der AGW für Anilin liegt bei **7,7** mg/m³. Als Referenzwert gilt:
- Urin: 14,5 µg/L

Klinik: Aromatische Amine können oral, inhalativ oder perkutan aufgenommen werden. Ihr Abbau erfolgt über die toxischen Metaboliten Phenylhydroxalamin und Nitrosobenzol. Ein zur Toxinaufnahme zeitnaher Alkoholgenuss steigert die Giftwirkung.

Als **akute Folgen** der Intoxikation kommt es zu einer durch die toxischen Metaboliten verusachten **Methämoglobinbildung** und zur Zyanose (S. 819). Zusätzlich kann eine akute Blasenreizung und Harnwegsentzündung auftreten.

Aufgrund der langen Verweildauer der Substanzen im Urogenitalsystem kann es zu **Spätschäden** kommen. Hier kommen in erster Linie Neoplasien der Harnblase (Urothelkarzinom, „Anilinkrebs") infrage, die u. a. mit einer Makrohämaturie einhergehen können.

2.15.5 1,4-Benzochinon

Vorkommen: 1,4- oder p-Benzochinon entsteht als Zwischenprodukt bei der Hydrochinon-Herstellung. Dieses wird z. B. eingesetzt in der Farbstoffherstellung oder als Bestandteil von Entwicklungsbädern in der analogen Fotografie. Auch in manchen Bleichcremes ist es enthalten (in dieser Anwendung in Deutschland verboten).

Grenzwerte: Krebserzeugend Kategorie 3 (EG).

Klinik: Bei Inhalation kommt es zur Reizung der Atemwege, bei Hautkontakt zur Blasenbildung mit nachfolgender Nekrose.

Da bei 1,4-Benzochinon schon Raumtemperatur (20 ° C) zu einer Kontamination der Luft führen kann, stehen – insbesondere bei langfristigen Kontakt mit der Verbindung – **Augenschäden** im Vordergrund. Der Stoff wird über die Kornea resorbiert, woraufhin zunächst eine Reizung von Konjunktiven und Hornhaut auftritt. Bei chronischer Exposition entstehen bräunliche Trübungen von Hornhaut und Konjunktiva, es kann zu Erosionen und Verformungen der Hornhaut (irregulärer Astigmatismus) bis hin zum Visusverlust kommen. Bei wiederholtem Hautkontakt treten Dermatitiden auf.

Darüber hinaus steht Benzochinon im Verdacht, Leukämien auszulösen.

Diagnostik: Augenuntersuchung.

2.15.6 Salpetersäure

Salpetersäure ist ein Zwischenprodukt in der Düngemittel- und Sprengstoffherstellung und dient verdünnt als Trennmittel für Gold von Silber („Scheidewasser"). Der AGW liegt bei 2,6 mg/m³.

Ihre Schadwirkung entspricht mit Nekrosen und metabolischer Azidose der im Kap. Säuren und Laugen (S. 829) beschriebenen. Weiterhin können Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Flush, Methämoglobinbildung, Hämolyse und Angina-pectoris-artige Beschwerden auftreten. Nach Inhalation kommt es zu Atemwegsreizungen, Bronchospasmus und Lungenödem. Eine längere Exposition bei geringer Konzentration kann eine Gelbfärbung der Zähne verursachen.

2.15.7 Tetrachlormethan

Vorkommen: Die Organochlorverbindung Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff) dient in der Chemieindustrie als Basis- und Zwischenprodukt für viele Verbindungen (Chlorkautschuk, FCKWs, Nylon). Sein Einsatz als Löse- oder Pflanzenschutzmittel ist, genauso wie seine Verwendung in Kosmetika, aufgrund seiner Toxizität inzwischen in Deutschland verboten. Als Alternativsubstanz dient häufig Tetrachlorethen (S. 809).

Grenzwerte:
- AGW: 3,2 mg/m³
- krebserzeugend Kategorie 3 (EG).

Klinik: Die meisten Intoxikationen erfolgen über eine inhalative oder perorale Aufnahme. Es kommt zu Sehstörungen und Rauschzuständen bis hin zu narkoseähnlichen Zuständen (ähnlich Chloroform). Tetrachlormethan wirkt kardiotoxisch (Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern), hepatotoxisch (Leberschädigung bis Coma hepaticum) und nephrotoxisch (Niereninsuffizienz bis hin zur Anurie). Im späten Stadium kommt es zu Blutungsneigung mit DIG. Außerdem wurden eine Pankreastoxizität und gastrointestinale Beschwerden beobachtet. Zeitnaher Alkoholgenuss steigert die toxische Wirkung.

41 Epidemiologie, Biometrie und medizinische Informatik


FOTO: © PHOTODISC

1 Epidemiologie

Hanns Ackermann, Eva Herrmann

1.1 Aufgaben der Epidemiologie

DEFINITION Die Epidemiologie wurde ursprünglich auch als „Seuchenkunde" bezeichnet. Sie beschäftigt sich mit den **Ursachen und der Verbreitung von Erkrankungen** sowie mit den Faktoren, die das Auftreten und den Verlauf von Erkrankungen beeinflussen.

Die Epidemiologie ist einerseits eine medizinische Wissenschaft, andererseits nach Einbeziehung mathematischer Methoden seit Anfang des 20. Jahrhunderts aber auch ein Teilgebiet der medizinischen Statistik.

Übertragbare Erkrankungen: Eine besondere Rolle nimmt die Epidemiologie übertragbarer Krankheiten ein, bei der speziell deren **Häufigkeit** und **geografische Ausbreitung** charakterisiert werden. So untersuchte bereits im 18. Jahrhundert der italienische Mediziner Giovanni Maria Lancisi die Verbreitung von Malaria, im Jahre 2003 waren SARS und 2009 die Influenza A/H1N1 („Schweinegrippe") Gegenstand epidemiologischer Untersuchungen.

Nichtübertragbare Erkrankungen: Die Untersuchung von nichtübertragbaren Erkrankungen ist i. d. R. sehr komplex, da diese häufig eine lange Latenzzeit aufweisen und oft multikausal bedingt sind. Beispiel hierfür wäre z. B. das Auftreten von Basaliomen nach extensiver Sonnenexposition im Jugendalter.

Screening und Prävention: Mit den oben genannten Beispielen eng verbunden sind die Stichworte „Screening" und „Prävention", die ebenfalls Gegenstand epidemiologischer Untersuchungen sind. Zurzeit wird z. B. das TSH-Screening für Erwachsene zur Vorbeugung schwerwiegender Schilddrüsenerkrankungen durch Früherkennung diskutiert. Die amerikanische Studie NHANES III ging dazu 2002 der Frage nach, wie häufig in der amerikanischen Bevölkerung Schilddrüsenerkrankungen vorkommen.

Prognoseforschung: Im Bereich der Prognoseforschung werden die **mögliche Vorhersage** von Erkrankungen und/oder die Vorhersage des Krankheitsverlaufs untersucht, wie z. B. bei der Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Lebensqualität nach totaler Kolektomie.

Gesundheitsbericht: Nicht zuletzt ist die Epidemiologie eine tragende Informationsquelle der Gesundheitsberichterstattung, indem sie Informationen darstellt und bewertet, die für die Gesundheit der Bevölkerung, das Gesundheitswesen und die Lebens- und Umweltbedingungen, welche die Gesundheit beeinflussen, bedeutsam sind (dazu §5 Gesundheitsdienst-Gesetz vom 25.05.2006). Der Gesundheitsbericht des **Bundesministeriums für Gesundheit** „wird helfen, gesundheitliche Gefahren besser zu erkennen und Chancen für eine wirksamere Versorgung und ein vernünftiges Gesundheitsverhalten bewusster zu nutzen" (aus dem ersten „Gesundheitsbericht für Deutschland" 1998, www.gbe-bund.de).

Gesundheitsvorsorge: Weitere Aspekte des Gesundheitsberichtes betreffen die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung, wobei hierbei wiederum **ökonomisch orientierte Aspekte** wie z. B. Kosten-Nutzen-Abschätzungen präventiver Maßnahmen eine Rolle spielen können.

Diese Gesichtspunkte werden in diesem Kompendium nicht weiter behandelt, die folgenden Abschnitte befassen sich ausschließlich mit mathematisch-statistischen Methoden der Epidemiologie.

Krebsregister: Nach Einrichtung des ersten Krebsregisters 1929 in Hamburg gibt es inzwischen auf gesetzlicher Grundlage in der gesamten Bundesrepublik entsprechende Institutionen, um eine möglichst umfassende Registrierung aller Krebserkrankungen zu ermöglichen. Die Registerstelle eines Krebsregisters erfasst die von Kliniken und niedergelassenen Ärzten eingehenden Informationen und stellt die Daten für epidemiologische Ursachenforschung zur Verfügung. Aufgrund der Krebsregister der Bundesländer werden im Robert-Koch-Institut Bundesstatistiken erarbeitet. Einen Einblick in die Arbeit von Krebsregistern bietet die Seite www.gekid.de der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland" (GEKID e. v.). Ein weiteres Ziel der Krebsregister ist die Verbesserung der Nachsorge bei Krebspatienten.

1.2 Studientypen in der Epidemiologie

Bei der Planung epidemiologischer sowie klinischer Studien unterscheidet man in Abhängigkeit von der Fragestellung verschiedene Studientypen. Epidemiologische Studien sind typischerweise **Beobachtungsstudien**, während präklinische und klinische Therapiestudien meist Interventionsstudien (S. 840) darstellen.

Speziell für epidemiologische Beobachtungsstudien sind verschiedene Varianten denkbar:

- **Querschnittstudie:** Sie findet zu einem Zeitpunkt statt, um z. B. epidemiologische Maße wie etwa die Prävalenz zu erheben (S. 836).
- **Längsschnittstudie:** Hier spielt immer eine zeitliche Komponente – etwa bei der Entwicklung einer Erkrankung – eine Rolle.

Sowohl bei Beobachtungs- als auch bei Interventionsstudien unterscheidet man sog. **kontrollierte Studien**, bei denen eine bestimmte Probanden- oder Patientengruppe

mit einer Kontrollgruppe verglichen wird, und **nicht kontrollierte Studien**, bei denen es keine Kontrollgruppe gibt.

Epidemiologische Studien sind häufig **retrospektiv** und verwenden Daten aus der Vergangenheit. Studien, die zu einem bestimmten Zeitpunkt beginnen und die interessierenden Daten erst im Verlauf der Studie erheben, werden als **prospektiv** bezeichnet. In den folgenden Abschnitten finden sich dazu Beispiele. Weitere allgemeine Aspekte zur Durchführung von Studien und Angaben im Studienprotokoll finden sich im nächsten Kapitel.

1.2.1 Querschnittstudie

Querschnittstudien werden auch als **Prävalenzstudien**, „Transversale Studien" oder „Cross Sectional Studies" bezeichnet.

Querschnittstudien finden zu einem **bestimmten Zeitpunkt** statt und beinhalten somit keine oder höchstens indirekte Untersuchungen zeitabhängiger Charakteristika. Typisch ist die **einmalige** Befragung oder Untersuchung von Probanden, aber auch die Erfassung der Verteilung von Erkrankungen und deren Prävalenz (deshalb auch die Bezeichnung „Prävalenzstudie"), Mortalitätsraten oder anderen Populationscharakteristika. Die erhobenen Merkmale können sich auch auf die Vergangenheit beziehen (**retrospektive** Studie).

Beispiel: Umfrage dazu, was das Pflegepersonal von der elektrokonvulsiven Therapie zur Behandlung schwerer Depressionen hält.

1.2.2 Längsschnittstudie

Bei einer solchen „longitudinalen" Studie wird eine Untersuchung zu verschiedenen Zeitpunkten **wiederholt**, um den **zeitlichen Wandel** von Zielparametern zu erfassen. Bei einer **Trendstudie** verwendet man zu den unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Stichproben, bei einer **Panelstudie** wird jeweils die gleiche Stichprobe verwendet. Die letzte Variante ist speziell zur Untersuchung von intraindividuellen Veränderungen geeignet, während die erste auch zur Erfassung von „Krankheitsstatistiken" Anwendung findet.

Beispiel: Untersuchung des Verlaufs der Inzidenz von HIV-Neuinfektionen. Das Robert-Koch-Institut führt hierzu seit November 2007 eine Studie zur Bestimmung der Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland durch (www.rki.de).

Kohortenstudie

Als Synonym für „Kohortenstudie" werden häufig auch die Begriffe „prospektive Studie", Follow-up-Studie oder **Inzidenzstudie** verwendet. Der letzte Begriff erinnert daran, dass Kohortenstudien vorwiegend zur Erfassung von z. B. Erkrankungen bei exponierten und nichtexponierten Personen dienen.

Eine **Kohorte** ist eine große Gruppe von Probanden oder Patienten, die von einem bestimmten Zeitpunkt an beobachtet wird.

Bei Kohortenstudien handelt es sich um Beobachtungsstudien, die **prospektiv** und **longitudinal** angelegt sind. Wesentliche Aufgabe einer Kohortenstudie ist die Beobachtung von Zielgrößen (z. B. Inzidenzrate) in Abhängigkeit von Einflussgrößen (z. B. einer Exposition). Im Rahmen einer Kohortenstudie kann auch der natürliche Verlauf einer Krankheit – etwa einer chronischen Infektion – untersucht werden. Weitere Anwendungen finden sich in der Ursachenforschung, bei prognostischen Fragestellungen und in der Risikoanalyse.

Beispiel: Eine große Kohortenstudie stellt z. B. die europäische EPIC-Studie dar, die seit 1992 insgesamt 520000 Probanden einschließt und den Zusammenhang von Ernährung, Lebensstil und Umweltfaktoren mit der Inzidenz von Tumoren und chronischen Erkrankungen untersucht (epic.iarc.fr).

Der Vorteil von Kohortenstudien liegt in der Erlangung von repräsentativen und zuverlässigen Erkenntnissen über eine Krankheit in einer Population. Nachteile ergeben sich aus der häufig aufwendigen Organisation, der langen Laufzeit und der oft problematischen Nachverfolgung der Teilnehmer im Studienverlauf („Follow-up").

Ein „systematischer Fehler" (Bias), gerade auch bei Kohortenstudien, stellt der sog. **„Confounder-Bias"** dar, der durch Nichtberücksichtigung von Störgrößen entstehen kann. Ein Beispiel dazu ist die Assoziation von Kaffeetrinken und Pankreas-CA, wobei diese durch eine Kontrolle des Confounders „Rauchen" („Adjustierung") deutlich abgeschwächt wird.

Der Ablauf von **historischen** oder **retrospektiven Kohortenstudien** ist der gleiche wie bei prospektiven Kohortenstudien, jedoch haben die Kohortenbildung und die Exposition (Einflussgrößen) bereits in der Vergangenheit stattgefunden.

Fall-Kohortenstudie

Dies ist eine Kohortenstudie mit Kontrollen, die bis auf die untersuchten Fallmerkmale, also etwa eine spezifische Krankheit, aus einer vergleichbaren Population ausgewählt werden. Die Sicherstellung der Vergleichbarkeit ist oft problematisch, weshalb bei der Auswertung eine Analyse der Gruppenunterschiede erforderlich ist.

Beispiel: Die HUNT-2-Studie untersuchte Risikofaktoren wie Schlafstörungen bei Depression und Angstzuständen (Holmen J et al. The Nord-Trøndelag Health Study 1995–97 (HUNT 2): Objectives, contents, methods and participation. Norsk Epidemiologi 2003;13: 19–32).

Interventionsstudie

Interventionsstudien sind im Prinzip prospektive, experimentelle Kohortenstudien, bei denen die Wirksamkeit einer Therapie oder einer veränderten Exposition im Vordergrund steht. Näheres zu Interventionsstudien ab S. 840.

1.2.3 Fall-Kontroll-Studie

Fall-Kontroll-Studien sind nach Definition immer **retrospektiv** und transversal. Die „Fälle", also erkrankte Personen oder – allgemeiner – Personen, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, werden mit Kontrollpersonen verglichen, bei denen das untersuchte Ereignis nicht aufgetreten ist.

Es ist zu beachten, dass sich die Gruppeneinteilung nicht z. B. auf eine Exposition, sondern auf die **Erkrankung** bezieht. Häufig wird die Vergleichbarkeit der Gruppen (Strukturgleichheit) durch die sog. **Matched-pairs-Technik** verbessert, bei der einem „Fall" eine bezüglich gewisser Eigenschaften wie Alter, Geschlecht etc. „möglichst ähnliche" Kontrollperson zugeordnet wird.

Fall-Kontroll-Studien sind sehr gut für die Untersuchung von **seltenen Erkrankungen** bzw. Ereignissen geeignet. Da bei Fall-Kontroll-Studien eine retrospektive Analyse durchgeführt wird, sind diese bezüglich Fallzahl und zeitlichem Aufwand ökonomischer durchzuführen als Kohortenstudien.

Beispiel: Die SAN-Studie untersuchte etwa in den Jahren 2001–2004 das Risiko von phenacetinfreien Analgetika bezüglich des Auftretens der finalen Niereninsuffizienz (van der Woude FJ et al. Analgesics use and ESRD in younger age: A case-control study. BMC Nephrology 2007, 8:15). Die Analyse dieser bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie schloss 907 Fälle und 3622 Kontrollen ein.

Ein Nachteil von Fall-Kontroll-Studien besteht darin, dass sie zu Prävalenz, Inzidenz und Ätiologie **keine** Erkenntnisse liefern. Problematisch ist mitunter auch der sog. **„Recall-Bias"** („Erinnerungsbias"), denn Fall-Kontroll-Studien reichen zur Ermittlung von Risikofaktoren für z. B. eine Erkrankung mitunter weit in die Vergangenheit, sodass sich Patienten oft nicht mehr sicher an seinerzeit evtl. vorliegende Risikofaktoren erinnern.

1.2.4 Fallbericht und Fallserie

Ein **Fallbericht** stellt eine Beschreibung der medizinischen Geschichte eines Patienten dar, eine **Fallserie** ist eine aufeinanderfolgende Reihe von Fällen. Diese Berichtsformen sind aus der Sicht eines Statistikers nicht sehr ergiebig, stellen aber trotzdem einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung der modernen Medizin dar.

Unter **Anwendungsfall** versteht man die – möglicherweise auch nur vereinzelte – Meldung unerwünschter Ereignisse oder Nebenwirkungen.

1.3 Epidemiologische Maßzahlen

Bei der **Auswertung** aller oben genannten epidemiologischen Studientypen werden epidemiologische Maßzahlen verwendet, die einen Überblick zur Gesundheitslage der Bevölkerung oder zur Ausbreitung einer bestimmten Krankheit liefern. Im Folgenden finden sich die entsprechenden Definitionen zu den z. T. oben bereits angesprochenen Kenngrößen. Epidemiologische Maßzahlen gehen auf die beiden Begriffe **absolute Häufigkeit** („Wie viele Personen sind erkrankt?") und **relative Häufigkeit** („Welcher Anteil der untersuchten Personen ist erkrankt?") zurück. Speziell der letzte Begriff stellt eine statistische Schätzung der Erkrankungswahrscheinlichkeit (Inzidenz) dar. Er ist definiert als Quotient der absoluten Häufigkeit durch den Stichprobenumfang (Anzahl der Beobachtungen dieses Merkmals), der Wert liegt demnach zwischen 0 und 1.

Für die beschriebenen Größen können somit die üblichen Rechenregeln für Wahrscheinlichkeiten angewendet werden. Ein bekanntes Beispiel dazu ist die **Bayes-Formel** zum Rechnen mit (bedingten) Wahrscheinlichkeiten: Ist etwa **E** eine Erkrankung, die mit der Wahrscheinlichkeit P (E) auftritt, und **S** ein Symptom, das die Wahrscheinlichkeit P(S) besitzt, so kann man bei Kenntnis der bedingten Wahrscheinlichkeit P(S|E) des Symptoms S bei Vorliegen der Erkrankung E errechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei einem Patienten mit dem Symptom S die Erkrankung E vorliegt (prädiktiver Wert eines positiven Befundes):

$$P(E|S) = \frac{P(S|E) \times P(E)}{P(S)}$$

1.3.1 Einfache Kenngrößen

Inzidenz und absolutes Risiko: Die **Inzidenzrate** oder kurz „Inzidenz" bezeichnet die relative **Häufigkeit von Neuerkrankungen**, üblicherweise bezogen auf 100000 Personen innerhalb eines Jahres. Varianten sind denkbar: Das Robert-Koch-Institut (www.rki.de) gibt die HIV-Inzidenz in Deutschland für 2008 mit ca. 2800 bezogen auf alle Einwohner, also mit einer Inzidenzrate von ca. 4 pro 100000 Einwohner an. Studien zur Inzidenz und zur Mortalität (s. u.) haben häufig deskriptiven Charakter. Inzidenzen können mithilfe von **Kohortenstudien** oder **Melderegistern** ermittelt werden.

Das **absolute Risiko** entspricht der Inzidenzrate, also der **Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Erkrankung zu erleiden**, oder auch allgemeiner der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses, das nicht notwendigerweise eine Erkrankung darstellen muss.

Synonym zu Inzidenz wird gelegentlich der Begriff „Morbidität" benutzt, der jedoch in der Literatur teilweise auch im Sinne der weiter unten definierten Mortalität verwendet wird und deshalb vermieden werden sollte.

Prävalenz: Die Prävalenz bezeichnet die **Häufigkeit einer Krankheit bezogen auf die Anzahl der untersuchten Personen.** So betrug, gemäß Angaben des Robert-Koch-Instituts, die HIV-Prävalenz in Deutschland Ende 2008 mit etwa 63000 erkrankten Personen etwa 0,0008 (vgl. **Abb. 1.1** für die weltweite HIV-Prävalenz für das Jahr 2006). Die Prävalenz kann durch **Querschnittstudien** ermittelt werden.

Von einer **Punktprävalenz** wird gesprochen, wenn man sich auf einen definierten „Stichtag" bezieht, bei Bezug auf einen Zeitraum spricht man dagegen von einer **Periodenprävalenz**. Als Zeitraum kann dabei beispielsweise das Senium oder ein Jahr (Jahresprävalenz) verwendet werden.

Mortalität: Diese ist definiert als die **Sterberate in der Gesamtbevölkerung** in einem festgelegten Zeitraum. Gelegentlich finden sich auch **altersstandardisierte Angaben**, die auf z. B. 100000 Personen in einem bestimmten Alter oder in verschiedenen Alterklassen bezogen sind, um vergleichbare Werte für verschiedene Populationen zu er-

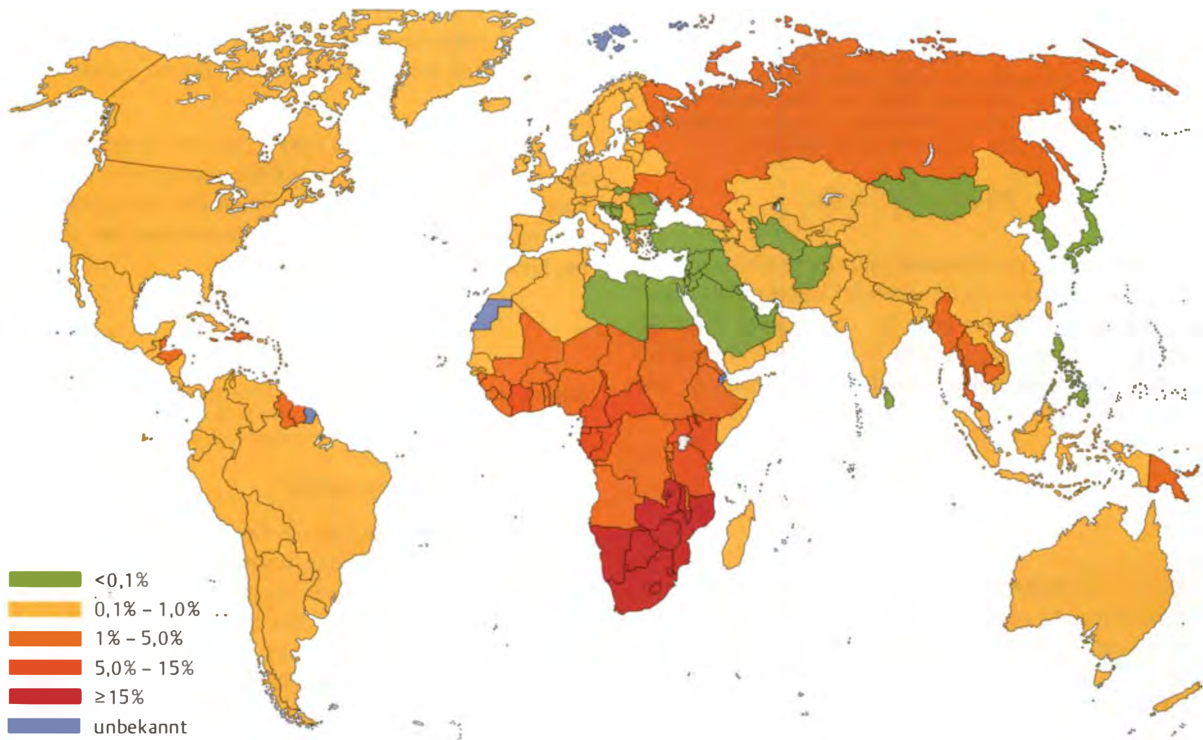


Abb. 1.1 **Weltweite HIV-Prävalenz für das Jahr 2006** entsprechend den epidemiologischen Daten der Weltgesundheitsorganisation.

Tab. 1.1 Häufigkeitstabelle in Form einer Vierfelder-Tafel im Zusammenhang mit der Auswertung von Faktoren für Krankheitsrisiken

	Exposition	Nichtexposition	Summe
krank	A	B	A + B
gesund	C	D	C + D
Summe	A + C	B + D	A + B + C + D

Tab. 1.2 Vierfelder-Tafel für das Beispiel Schlaganfall bei Rauchern

	Raucher	Nichtraucher	Summe
Schlaganfall	30	45	75
kein Schlaganfall	14970	34955	49925
Summe	15000	35000	50000

halten. Analoge Standardisierungen sind auch für andere Kriterien – etwa das Geschlecht – denkbar.

Letalität: Dies ist die **Sterberate** unter den von einer bestimmten Krankheit **betroffenen Personen** in einem festgelegten Zeitraum. Nach einfachen Rechenregeln für Wahrscheinlichkeiten ist die eben definierte Mortalität näherungsweise das Produkt von Inzidenz und Letalität.

Lebenszeitrisiko: Das Lebenszeitrisiko ist die Wahrscheinlichkeit, im Laufe der „üblichen" Lebensspanne eine bestimmte Erkrankung oder eine gesundheitliche Störung zu erleiden. Im psychologischen Bereich spricht man auch von der **Lebenszeitinzidenz** von z. B. sozialen Phobien.

1.3.2 Vergleichende Kenngrößen

Viele vergleichende bzw. zusammengesetzte Kenngrößen lassen sich recht einfach im Zusammenhang mit einer **Vierfelder-Tafel** (Kontingenztafel mit 2 Merkmalen in jeweils 2 Ausprägungen, **Tab. 1.1**) darstellen und interpretieren. Damit eine Vierfelder-Tafel im Hinblick auf die unten angesprochenen Risikokennwerte sachgerecht interpretiert werden kann, muss der Anteil der Kranken in der Expositions- und in der Nichtexpositionsgruppe auch tatsächlich repräsentativ, also stellvertretend für die zugehörigen Bezugspopulationen sein. Dies ist insbesondere bei **Fall-Kontroll-Studien** häufig nicht der Fall, z. B. wenn gleich viele kranke und gesunde Personen im Hinblick auf einen Risikofaktor untersucht werden.

Beispiel: Die Inzidenz von Schlaganfällen wird in Deutschland p. a. mit etwa 150 pro 100000 Einwohner, also mit etwa 0,0015 angegeben. Bei einem Raucheranteil von vermutlich etwa 30% mag sich dieser Wert als Resultat einer – zum einfachen Nachrechnen: fiktiven – Kohortenstudie ergeben (**Tab. 1.2**).

Relatives Risiko (RR): Beim RR handelt es sich um den Faktor, um den sich **zwei Risiken unterscheiden.** Es entspricht dem **Quotienten** aus dem Risiko etwa für eine Krankheit bei Exposition und dem Erkrankungsrisiko ohne Exposition (**Tab. 1.1**) bei einer **Kohortenstudie**:

$$RR = \frac{A}{A+C} / \frac{B}{B+D}$$

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Beispiel: Die Insultinzidenz in Deutschland wurde bezüglich **Tab. 1.2** mit 0,0015 angegeben. Damit ergibt sich das Risiko eines Rauchers mit 30/15000 = 0,0020, das eines Nichtrauchers analog mit 0,0013. Das relative Risiko eines Rauchers gegenüber einem Nichtraucher errechnet sich als Quotient aus 0,0020 und 0,0013 mit **1,54**. Umgekehrt ergibt sich das relative Risiko eines Nichtrauchers verglichen mit dem eines Rauchers reziprok aus dem relativen Risiko des Rauchers:

$$RR_{NR} = \frac{1}{1,54} = 0,65$$

Odds Ratio (OR): Der **Quotient** aus einem Risiko und seiner komplementären Wahrscheinlichkeit wird als **Odds** – auch Chance oder Quote genannt – bezeichnet: Das Odds, unter Exposition zu erkranken, ist A/C, bei Nichtexposition B/D. Das **Odds Ratio** – analog auch Chancen- oder Quotenverhältnis genannt – ist definiert durch:

$$OR = \frac{A/C}{B/D} = \frac{AD}{BC}$$

MERKE Das **relative Risiko** kann prospektiv anhand einer **Kohortenstudie** bestimmt werden, das **OR auch** retrospektiv aus einer **Fallkontrollstudie**. Das OR ist eine gute Schätzung des RR, wenn die Inzidenzrate in der Studienpopulation niedrig ist.

Für allgemeine Vierfelder-Tafeln gemäß **Tab. 1.3** lässt sich das Odds Ratio auch allgemeiner als symmetrisches Zusammenhangsmaß interpretieren. Besteht kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen, so hat der Wert des ersten Merkmals keinen Einfluss auf die „Quote" zwischen den Werten des zweiten Merkmals und A/C müsste B/D entsprechen, das Odds Ratio ist dann also 1 bzw. – in praxi – nahe 1. Ergibt sich in einem statistischen Test (vgl. Kap. 2, Biometrie) kein statistisch signifikanter Zusammenhang, so geht man von der Unabhängigkeit der Merkmale aus, kausale oder andere Rückschlüsse sind problematisch.

Wenn das Odds Ratio > 1 ist, dann ist gemäß **Tab. 1.1** das Erkrankungsrisiko für einen Exponierten größer als für einen Nichtexponierten, ein Odds Ratio < 1 dagegen würde eine „Risikominderung" durch die Exposition bedeuten.

MERKE Das **OR** bleibt unverändert, wenn man die Rolle der beiden Merkmale vertauscht: Es ist **symmetrisch** und damit auch für Querschnittstudien geeignet. Das **relative Risiko** dagegen stellt **kein symmetrisches** Zusammenhangsmaß dar: Wenn z. B. Raucher ein 1,54-mal höheres Insultrisiko aufweisen, dann haben Insultpatienten nicht unbedingt mit 1,54-facher Wahrscheinlichkeit vorher geraucht.

Tab. 1.3 Häufigkeitstabelle in Form einer Vierfelder-Tafel

		Merkmal 1		Summe
		1. Wert	**2. Wert**	
Merkmal 2	**1. Wert**	A	B	A + B
	2. Wert	C	D	C + D
Summe		A + C	B + D	A + B + C + D

Häufig wird auch der Logarithmus des Odds Ratio angegeben (s. Humangenetik S. B415): Dann entspricht die Situation, dass kein Zusammenhang besteht, gerade log(OR) ≈ 0

Absolute Risikoreduktion (ARR): Die ARR bezeichnet die **absolute Minderung** z. B. von Erkrankungsraten bei Risikovermeidung oder von Todesfällen bei Therapiedurchführung. Es handelt sich also um die **Differenz der absoluten Risiken:**

$$ARR = \left| \frac{A}{A+C} - \frac{B}{B+D} \right|$$

Beispiel: Für das Beispiel ergibt eine kleine Rechnung, dass bei einem Raucheranteil von ca. 30% das absolute Risiko für einen Insult für einen Raucher etwa 0,0020 und für einen Nichtraucher etwa 0,0013 beträgt. Für die ARR ergibt sich:
ARR = 0,0020 – 0,0013 = 0,0007

Zuschreibbares Risiko: Das zuschreibbare oder **attributionale Risiko** bezeichnet das **zusätzliche Risiko** einer Erkrankung **bei Exposition** im Vergleich zu den Nichtexponierten. Formal entspricht das attributionale Risiko der absoluten Risikoreduktion. Mit den Bezeichnungen aus **Tab. 1.1** ist ersichtlich, dass B/(B + D) in diesem Zusammenhang als das nicht vermeidbare „Grundrisiko" des Nichtrauchers verstanden werden kann. Gelegentlich wird anstelle der verwendeten Begriffe auch „**Exzessrisiko**" bzw. „Additional Risk" verwendet. Im Beispiel der Schlaganfallinzidenzen beträgt das dem Rauchen zuschreibbare Risiko offenbar 0.0007.

Relative Risikoreduktion (RRR): Die RRR ergibt sich durch den Bezug der absoluten Risikoreduktion zum Risiko der Exponierten:

$$RRR = ARR/\frac{A}{A+C} = 1 - \frac{1}{RR}$$

Beispiel: Bei den eben verwendeten Zahlen beträgt die relative Risikoreduktion:

$$RRR = \frac{0,0007}{0,002} = 0,35 = 35\%$$

Number needed to treat (NNT): Die NNT gibt an, wie viele Patienten mit einer neuen Therapie behandelt werden müssen, um im Vergleich zu einer Referenz- bzw. Standardbehandlung die erwartete Anzahl der Behandlungserfolge um 1 Patienten zu erhöhen:

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

Damit stellt die NNT den **Kehrwert der ARR** dar.

In Analogie zu dem Begriff „number needed to treat" werden gelegentlich auch Größen wie „**number needed to screen**" (NNS) verwendet. Im Mammografie-Screening etwa gibt die NNS an, wie viele Frauen gescreent werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern.

Beispiel: In einer kontrollierten klinischen Studie mit Infarktpatienten versterben nach Behandlung mit einem β-Blocker 8% der Patienten, unter der Standardbehandlung dagegen 12%. Die ARR beträgt somit 4% und die NNT folglich 25. Das Ergebnis ist als umso besser zu werten, je kleiner der Wert der NNT ist.

Number needed to harm (NNH): Im Falle einer schädlichen Exposition wie der des Rauchens im Schlaganfallbeispiel spricht man nicht von der NNT oder NNS, sondern von der NNH.

Beispiel: Im Raucherbeispiel ergibt sich Folgendes:

$$NNH = \frac{1}{ARR} = \frac{1}{0,0007} = 1429$$

Unter 1429 Rauchern findet sich im Vergleich zu 1429 Nichtrauchern 1 Schlaganfallpatient mehr.

Alle hier beschriebenen Kenngrößen werden aufgrund empirischer Studien ermittelt, wodurch bei allen errechneten Größen eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Genauigkeit der – empirisch ermittelten – Werte besteht. Zur Abschätzung der „Ungenauigkeit" aller Kenngrößen verwendet man deshalb sog. **Konfidenzintervalle** (Vertrauensbereiche; S. 845).

1.3.3 Klinisch-epidemiologische Kenngrößen für diagnostische Verfahren

Bei der statistischen Beurteilung diagnostischer Verfahren werden Kenngrößen verwendet, die auch auf epidemiologische Fragestellungen angewandt werden, beispielsweise im Screening. Als Grundlage für die unten angegebenen Definitionen dient **Tab. 1.4**.

Sensitivität: Die Sensitivität eines diagnostischen Tests bezeichnet den Anteil der korrekt diagnostizierten Patienten unter den Kranken, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kranker als krank erkannt wird (**„richtig positiv"**). Gemäß **Tab. 1.4** ergibt sich folglich:

$$Sensitivität = \frac{A}{A + B}$$

Spezifität: Die Spezifität ist der Anteil der korrekt diagnostizierten Personen unter den Gesunden, also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Nichterkrankter als nicht erkrankt erkannt wird (**„richtig negativ"**).

$$Spezifität = \frac{D}{C + D}$$

Likelihood Ratio: Die beiden Likelihood Ratios LR^+ und LR^- sind ebenfalls in Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität definiert:

$$LR^+ = \frac{Sensitivität}{1 - Spezifität}$$

$$LR^- = \frac{1 - Spezifität}{Sensitivität}$$

LR^+ gibt an, um wie viel wahrscheinlicher ein positives Testresultat bei Vorliegen als bei Nichtvorliegen der Erkrankung ist. Das **LR^-** ist analog für ein negatives Testresultat definiert.

Tab. 1.4 Vierfelder-Tafel im Zusammenhang mit diagnostischen Testverfahren

	Diagnose positiv	Diagnose negativ	Summe
krank	A	B	A + B
gesund	C	D	C + D
Summe	A + C	B + D	A + B + C + D

Prädiktiver Wert: Der **positive prädiktive Wert (PPW)** gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine positiv getestete Person auch tatsächlich erkrankt ist (Anteil der Richtigpositiven an allen Testpositiven).

$$PPW = \frac{A}{A + C}$$

Der **negative prädiktive Wert (NPW)** gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine negativ getestete Person auch tatsächlich nicht erkrankt ist (Anteil der Richtignegativen an den Testnegativen). Der positive und der negative Vorhersagewert sind abhängig von der Prävalenz.

$$NPW = \frac{D}{B + D}$$

MERKE Im Gegensatz zu Sensitivität und Spezifität ist zur Bestimmung der beiden prädiktiven Werte eine repräsentative Stichprobe in Bezug auf die **Prävalenz** der Krankheit notwendig.

Die Prävalenz ist wie im vorhergehenden Abschnitt definiert, also in Bezug auf **Tab. 1.4** durch:

$$Prävalenz = \frac{A + B}{A + B + C + D}$$

Beispiel: In einer ersten Studie zur Serumdiagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung wurde eine prospektive Studie mit 224 Patienten mit Verdacht auf CJD durchgeführt, um anhand des Proteins S-100 einen diagnostischen Test zu konstruieren (Otto M et al., Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S 100 protein in serum: Prospective case-control study BMJ. 1998 February 14; 316(7131): 577–582). Der publizierte Test weist eine Sensitivität von 77,8 % und eine Spezifität von 81,1 % auf. In dieser Patientengruppe entsprach dies einem PPW von 85,7 % und einem NPW von 71,4 %.

Cut-off-Wert: Zu einem diagnostischen Test, der – wie in dem Beispiel zur CJD-Diagnostik – auf einem quantitativen Merkmal beruht, kann für dieses Merkmal (im Beispiel die Serumkonzentration des Proteins S-100) ein Cut-Off-Wert (**„Trennwert"**) definiert werden, der einen Kompromiss in der Optimierung von Sensitivität oder Spezifität darstellt und eine möglichst geringe Rate von Fehlentscheidungen erwarten lässt. Der Cut-off-Wert bedeutet eine bestimmte Konzentration oder vergleichbare diagnostische Marker, bei deren Überscheitung ein Patient als „gesund" (oder, in Abhängigkeit von dem diagnostischen Test, als „krank") eingestuft wird. Zur Ermittlung dieses Wertes kann eine sog. **ROC-Analyse** durchgeführt werden.

ROC-Analyse: Receiver-Operation-Characteristic-Kurven werden zur Analyse der **diagnostischen Aussagekraft** eines **stetigen Merkmals** verwendet (**Abb. 1.2**). Dazu werden für alle denkbaren Cut-off-Werte des Merkmals Sensitivität und Spezifität berechnet und in einem Diagramm eingezeichnet, wobei auf der Abszisse (x-Achse) 1 – Spezifität und auf der Ordinate (y-Achse) die Sensitivität aufgetragen wird.

MERKE Die diagnostische Aussagekraft des Merkmals ist umso besser, je weiter die Kurve „links oben" liegt und je größer die Fläche unter der Kurve ist. Letztere wird auch als **AUROC** für „Area under the ROC Curve" bezeichnet.

Youden-Index: Die Schätzung für einen optimalen Cut-off-Wert ergibt sich i. d. R. aus dem maximalen Youden-Index Y. Er fasst, häufig in Prozent angegeben, die Sensitivität und die Spezifität zu einer gemeinsamen Kenngröße zusammen:

Y = Sensitivität + Spezifität – 1

Im CJD-Beispiel ist (**Abb. 1.2**):

$Y_{max} = 0{,}778 + 0{,}811 - 1 = 0{,}589 = 58{,}9\,\%$

Der Youden-Index kann maximal den Wert 1 annehmen: Dies bedeutet bei maximaler Sensitivität und Spezifität eine vollkommene Trennung der beiden untersuchten Gruppen. In der Praxis ist also ein „möglichst großer" Youden-Index wünschenswert.

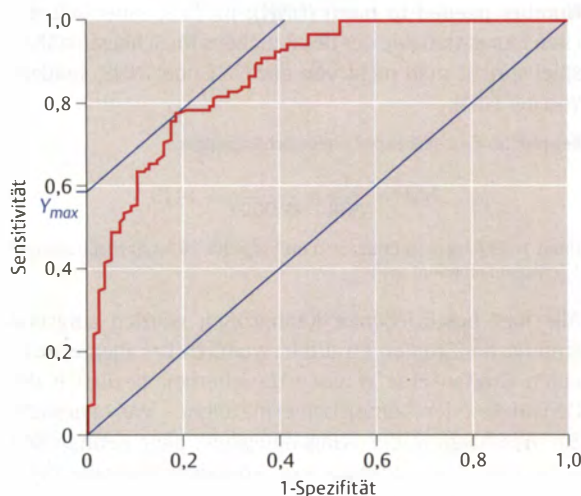


Abb. 1.2 **ROC-Analyse.** ROC-Kurve in Rot zu dem CJD-Beispiel. Außerdem ist der optimale Youden-Index eingezeichnet, wobei sich der optimale Cut-off aus dem Punkt mit maximalem Abstand zur Hauptdiagonalen ergibt.

1.4 Statistische Testverfahren in der Epidemiologie

Statistische Testverfahren werden ausführlicher im Kapitel „Medizinische Biometrie" behandelt. Hier soll jedoch exemplarisch auf 2 Methoden hingewiesen werden, die typischerweise in der Epidemiologie Anwendung finden:

Ein numerischer, vielleicht auch nur geringer Unterschied in den Erkrankungsraten von Exponierten und Nichtexponierten ist vermutlich in jeder Studie zu finden, womit sich die Frage stellt, ob ein solcher Unterschied eher „mit dem Zufall" erklärt werden sollte oder man einen „echten" Unterschied infolge der Wirkung der Exposition beobachten konnte. Objektive Hilfestellung bei solchen Entscheidungen geben der sog. **Pearson-Mantel-Haenszel-Test** und der **χ^2-Vierfelder-Test**, die eine Beurteilung der „Zufälligkeit" des Untersuchungsresultats zulassen (S. 849).

In vielen Fällen möchte man zusätzlich zum Einfluss einer „Exposition" – etwa einer Schadstoffexposition – auch den denkbaren Einfluss weiterer Einflussgrößen wie etwa Alter oder Geschlecht der in die Untersuchung einbezogenen Personen berücksichtigen. Die statistische Methodik der **logistischen Regression** bietet dazu vielfältige Möglichkeiten (S. 850).

2 Medizinische Biometrie

Eva Herrmann, Hanns Ackermann

2.1 Überblick

Die Fachgebiete der Epidemiologie und der Biometrie überschneiden sich in vielen Teilen. Dies betrifft insbesondere statistische Methoden, die bei Studienplanung und Studienauswertung zur Anwendung kommen.

DEFINITION Die medizinische Biometrie beschäftigt sich mit der Entwicklung und Anwendung statistischer Verfahren in der Medizin. Dabei stehen, im Gegensatz zur Epidemiologie, statistische Aufgaben zur Planung, Durchführung und Analyse von **Interventionsstudien** – im klinischen Kontext sind dies i. d. R. Therapiestudien oder klinische Therapiestudien – im Vordergrund.

Die Größen, die zur Beurteilung des Erfolges einer Therapiestudie verwendet werden, können sich dabei je nach klinischem Kontext und klinischem Studienziel sehr unterscheiden.

2.2 Studiendesign

Eine gut geplante klinische Studie beruht auf einem **Studienprotokoll**, auf dessen Basis auch eine ethische Beurteilung erfolgen kann. Neben anderen Aspekten, etwa zum Datenschutz und zur Aufklärung und Einverständniserklärung der Patienten, sollten bereits in der Planungsphase einer Studie und somit im Studienprotokoll einige biometrische Prinzipien berücksichtigt werden, die die **Festlegung der folgenden Parameter** umfassen:

- die zu untersuchende Population (beispielsweise, wenn beim Intention-to-treat-Prinzip auch aus der Studie ausscheidende Patienten bei der Auswertung mitberücksichtigt werden)
- die statistischen Prüfziele
- die entsprechenden Nullhypothesen
- eine Fallzahlberechung.

Während der Durchführung der Studie sind ggf. **Randomisierungen** sowie **Zwischenauswertungen** durchzuführen.

Zentrale Aufgaben umfassen schließlich die statistische Auswertung der Prüfziele gemäß Protokoll sowie evtl. weiterer explorativer Tests, i. d. R. unter Anwendung von Statistiksoftware.

2.2.1 Randomisierung

DEFINITION Randomisierung bedeutet eine **zufällige** Zuordnung von Therapien o. Ä. zu den Patienten. **Randomisierte klinische Studien (RCT)** gelten als Goldstandard für den Erkenntnisgewinn in der Medizin.

Bei ihnen gilt, dass durch eine (korrekt durchgeführte) Randomisierung die Gruppen bezüglich möglicher evtl. auch nichtbeobachtbarer Einflussgrößen weitgehend vergleichbar sind, also eine **Strukturgleichheit** erzielt wird. Somit lassen sich beobachtete Unterschiede in der Zielgröße ursächlich auf die unterschiedlichen Behandlungen zurückführen.

Die Randomisierung erfolgt bei multizentrischen Studien, also Studien mit Beteiligung mehrerer lokaler Studienstandorte (Studienzentren), i. d. R. zentral mit geeigneten Programmen oder inzwischen auch oft online. Typisch ist dabei eine **Blockrandomisierung**. Hierbei wird so randomisiert, dass nach jedem Block von beispielsweise 6 Patienten die Gruppen „gleichmäßig" besetzt sind (z. B. 3 in Studienarm A, 3 in B). Um die Nichtvorhersagbarkeit zu optimieren, ist die Blocklänge den Prüfärzten oft unbekannt oder sogar zufällig.

Es ist auch möglich, nach Studienzentren oder (wenigen) bekannten Einflussgrößen zu stratifizieren, d. h. die Gleichmäßigkeit der Aufteilung zu verbessern, indem jeweils getrennte Randomisierungslisten angelegt werden.

2.2.2 Verblindung

Fehlende **Beobachtungsgleichheit** führt zu Verzerrungen (**Bias**), weil z. B. Patienten mit neuen OP-Verfahren (unbewusst) besser beurteilt werden, Patienten mit der neuen Chemotherapie anders versorgt werden, Patienten/Ärzte Therapie- und Nebenwirkungen verschieden beurteilen, möglicherweise durch Unterschiede bei autosuggestiven Einflüssen.

Ideal zur Sicherung der Beobachtungsgleichheit sind **doppelblinde Studien**, also Studien, bei denen weder der behandelnde Arzt noch der Patient über die Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe informiert sind (z. B. durch Einsatz von Placebo). Der Patient erklärt allerdings sein Einverständnis dazu, dass er prinzipiell auch eine Placebotherapie erhalten könnte. Teilweise sind jedoch nur **einfachblinde Studien**, bei denen nur der Patient nicht über die Zuordnung informiert ist (etwa bei OP-Verfahren), oder eine offene Gruppenzuordnung ohne Verblindung möglich.

Prinzipiell erfüllen Randomisierung und Verblindung unterschiedliche Ziele, beides ist unabhängig voneinander anzustreben. Auch wenn keine Verblindung durchgeführt wird, kann eine Randomisierung immer noch möglich sein und umgekehrt.

2.2.3 Phaseneinteilung klinischer Studien

Klinische bzw. präklinische Studien werden je nach Entwicklungsstand eines Pharmakons gemäß dem **Code of Federal Regulations (CFR)** der U.S. Food and Drug Administration (FDA) in unterschiedliche Phasen eingeteilt.

Phase 0: Analyse der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines neuen Wirkstoffes etwa mithilfe von Tierversuchen. In dieser präklinischen Phase werden auch Untersuchungen zur Teratogenität und Mutagenität des Wirkstoffs durchgeführt.

Phase I: Die Prüfsubstanz wird zum ersten Mal am Menschen erprobt. An **gesunden Versuchspersonen**, gelegentlich auch an kranken Freiwilligen, werden die erforderliche Dosierung, die Verträglichkeit („tolerability") und die Sicherheit („safety") der Prüfsubstanz untersucht (auch: „First-in-man Phase").

Phase II: In Phase II wird die Wirksamkeit („efficacy") und die Verträglichkeit bei einer größeren Anzahl von **erkrankten Personen** untersucht, wozu häufig schon kontrollierte klinische Studien durchgeführt werden. Weitere Aspekte sind die Überprüfung des Therapiekonzepts („proof of concept") und die Durchführung von Dosisfindungsstudien („dose-finding study").

Phase III: Der neue Wirkstoff wird in einer **kontrollierten klinischen Studie**, idealerweise als randomisierte, doppelblinde Studie, zum ersten Mal in der Behandlung eingesetzt, um im Vergleich zu einer Referenztherapie einen „signifikanten Wirkungsnachweis" zu führen und um damit die Marktzulassung des Pharmakons als Arzneimittel

zu erreichen. Die Phase III wird deshalb auch als **Registrierungsphase** bezeichnet.

Phase IV: Phase-IV-Studien erfolgen nach der Zulassung des Medikaments mit einer i.d.R. sehr großen Anzahl von Patienten. Dadurch können auch ggf. **seltene Nebenwirkungen** oder Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet werden. In dieser Phase werden neben Anwendungsbeobachtungen auch **Kohorten-** und **Fall-Kontroll-Studien** durchgeführt.

2.3 Datenerfassung und deskriptive Auswertung

Ein statistischer Datensatz besteht aus Beobachtungen verschiedener **Merkmale** (z. B. Geschlecht, Alter, klinische Größen) an einer Stichprobe von **Beobachtungseinheiten** (Patienten, Zellkulturen). Damit aufgrund der Eigenschaften dieser Stichprobe auf Eigenschaften einer Grundgesamtheit bzw. Population zurückgeschlossen werden kann, sollte die Stichprobe **zufällig** und **repräsentativ** aus dieser Grundgesamtheit ausgewählt sein.

Aus der gegebenen Aufgabenstellung ergibt sich eine Aufteilung der Merkmale in **Zielgrößen** (z. B. Ansprechen auf eine Therapie, Größen zur Charakterisierung von Krankheiten, Wachstumsgrößen, Reaktionszeiten) und **potenzielle Einflussgrößen** (Behandlungsform, klinische Merkmale, Zustandsgrößen wie Temperatur), deren **Zusammenhang** untersucht werden soll.

Für alle Ziel- und Einflussgrößen sowie deren Auswertung gelten als Basis für eindeutige, zuverlässige und interpretierbare Auswertungen 3 Gütekriterien:

1. **Objektivität:** Unabhängigkeit vom Beobachter
2. **Reliabilität:** Reproduzierbarkeit
3. **Validität:** Gültigkeit (Wird das gewünschte Merkmal wirklich erfasst?)

2.3.1 Deskriptive Auswertungsverfahren

Skalentypen

Bei der Auswahl von geeigneten statistischen Auswertungsmethoden müssen die Skalentypen (Messniveau) von Merkmalen beachtet werden. Prinzipiell unterscheidet man zunächst zwischen **quantitativen** und **qualitativen Merkmalen**.

Quantitativ und qualitativ: Alle Daten, die man messen oder zählen kann, werden als **quantitativ** bezeichnet, alle anderen als **qualitativ**. Beispiele für quantitative Merkmale sind das Schlagvolumen des Herzens, die Knochendichte oder die Anzahl der Myome einer Patientin.

Bei quantitativen Skalen muss man gelegentlich zwischen **Absolut-** und **Intervallskalen** unterscheiden: Erstere besitzen einen absoluten Nullpunkt, Letztere nicht. Die Aussage „Reduktion des Tumorvolumens um 50 %" ist somit sinnvoll interpretierbar (Absolutskala), nicht aber die Aussage „Reduktion der Temperatur (°C) um 50 %" (wohl aber die Temperatur**differenz**!).

Der Rhesusfaktor oder der Schmerzgrad dagegen sind Beispiele für qualitative Merkmale, die nach Definition **keine** eindeutige zahlenmäßige Wertbeimessung besitzen.

> MERKE Es ist zu beachten, dass bei **qualitativen** Daten Rechenoperationen per definitionem sinnlos sind.

Ordinal und nominal: Bei **qualitativen Merkmalen** unterscheidet man dagegen zwischen **ordinal** und **nominal**. Der Schmerzgrad stellt ein Beispiel für ein ordinales Merkmal dar, bei dem eine Rangordnung gemäß der Ausprägung des Merkmals möglich ist, was beim Rhesusfaktor als nur nominalem (auch: kategorialem) Merkmal nicht möglich ist. Bei **dichotomen** Größen, d. h. binären Größen mit nur 2 Ausprägungen, ist diese Unterscheidung irrelevant.

Stetig und diskret: Insbesondere bei **quantitativen Merkmalen** wird auch zwischen stetig und diskret unterschieden. Ein **stetiges** Merkmal kann „beliebige" Merkmalswerte aufweisen, zumindest bezogen auf mögliche Zwischenwerte. Dies ist beispielsweise beim Schlagvolumen mit reellwertigen Ausprägungen der Fall. Ein **diskretes Merkmal** dagegen kann, wie im Beispiel der Anzahl der Myome einer Patientin, nur „gewisse" einzelne Werte (meist im Sinne der ganzen Zahlen) annehmen.

Auch bei ordinalen Merkmalen ist mitunter eine Unterscheidung zwischen diskret und stetig sinnvoll: Beim Schmerzgrad etwa kann für das **Patient Global Assessment** sowohl eine **verbale Ratingskala** (VRS; kein Schmerz, leichter Schmerz etc., diskrete Ausprägung) verwendet werden, aber auch eine **visuelle Analogskala** (VAS), wozu die Patienten auf einer Skala von 0–100 beliebig einen Zeiger verschieben (stetige Ausprägung), um dem subjektiven Befinden Ausdruck zu geben. Eine vielleicht gewünschte „Quantifizierung" ist damit allerdings **nicht** möglich, da die Beurteilung stets subjektiv erfolgt.

Empirische Verteilung

Ziel der beschreibenden Statistik ist es, mithilfe von Maßen eine Übersicht über die Eigenschaften, genauer über die empirische Verteilung der Merkmale zu erstellen. Die Bezeichnung „empirisch" charakterisiert, dass es sich dabei um die Verteilung oder um Maße der konkreten Stichprobe handelt und sie somit auf empirisch gewonnenen Daten beruht, die als Näherungswerte der Verteilung und Maße der Grundpopulation angesehen werden können. Das Ziel der deskriptiven Statistik geht dabei weit über die Berechnung eines Mittelwertes hinaus. Man unterscheidet zwischen Lage-, Streuungs- und Zusammenhangsmaßen.

Im Folgenden wird mit „$x_1 \ldots x_n$" eine Messreihe (also eine Spalte in einer typischen Datentabelle) und mit „$x_{(1)} \ldots x_{(n)}$" die geordnete Messreihe bezeichnet, d. h., x_1 gibt den ersten und $x_{(1)}$ den kleinsten Wert der Messreihe an usw.

Lagemaße

Lagemaße geben die **Lage** bzw. **Größenordnung** der empirischen Verteilung an.

Arithmetisches Mittel ($\bar{x}$): Das arithmetische Mittel (**Mittelwert**) gibt den „**Schwerpunkt**" einer Verteilung an, wobei n der Datenzahl und x den erhobenen Daten entspricht:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + \ldots + x_n}{n}$$

Der Mittelwert ist nur bei **quantitativen Merkmalen** sinnvoll, aber auch dann nicht immer, insbesondere bei einer unsymmetrischen (schiefen) Verteilung. Etwa bei der Einkommensverteilung einer Region liefert das arithmetische Mittel eine sinnvolle Aussage im Hinblick auf Steuerschätzung, Kaufkraft etc., aber nicht im Sinne eines typischen Wertes der Verteilung. Typische Werte werden eher durch den Median angegeben.

Median ($\tilde{x}$): Der Median $\tilde{x}$ ist der **mittlere Wert** in der (geordneten) Messreihe, er teilt die Messreihe also mittig in 2 Hälften (s. u. unter „empirische Quantile", p = 0,5 = 50 %). Beispielsweise ist bei einer Messreihe der Größe n = 5 der Median der mittlere, also der 3-te Wert der geordneten Messreihe. Bei einer Messreihe der Größe n = 4 liegt der Median zwischen den beiden mittleren Werten, also zwischen dem 2-ten und dem 3-ten Wert. Die Bestimmung des Medians ist bei **ordinalen** und bei **quantitativen Merkmalen** möglich.

Modalwert (Mode): Hierbei handelt es sich um den am **häufigsten auftretenden Wert** bzw. die am häufigsten auftretenden Werte. Zum Beispiel könnte man sich dafür interessieren, an welchem Wochentag die meisten Geburten, und somit der Modalwert, auf einer Geburtsstation stattfinden oder welche Blutgruppe bei Patienten einer Notfallambulanz am häufigsten vertreten ist. Der Modalwert ist tatsächlich vor allem bei qualitativen Merkmalen und zwar auch bei rein nominalen Merkmalen interessant.

Geometrisches Mittel ($\bar{x}_G$): Diese Größe wird berechnet, wenn die Messwerte aus **relativen Änderungen** bestehen, wie es bei Wachstums- oder Zuwachsraten der Fall ist, etwa bei der Vermehrung von Bakterien in einer Bakterienkultur.

$$\bar{x}_G = \sqrt[n]{x_1 \times \ldots \times x_n}$$

Harmonisches Mittel ($\bar{x}_H$): Dieses Mittel wird angewandt, falls die zu mittelnden Größen als Quotient mit entweder **konstantem Zähler** oder **konstantem Nenner** darstellbar sind. Beispiele dafür sind die mittlere Dichte von Gasen, die mittlere Behandlungszeit oder die Berechnung von mittleren Geschwindigkeiten.

$$\bar{x}_H = \frac{1}{\frac{1}{n}\left(\frac{1}{x_1} + \ldots + \frac{1}{x_n}\right)}$$

Empirische Quantile: Während der Median die Mitte der Stichprobe angibt – es sind also 50 % der Stichprobenwerte ≤ dem Median und 50 % der Stichprobenwerte ≥ dem Median – gibt ein empirisches Quantil für einen vorgegebenen Anteil 0 < p < 1 einen Wert an, sodass der „p"-te Anteil der Stichprobe ≤ dem Quantil und der „1 – p"-te Anteil der Stichprobe ≥ dem Quantil ist. Quantile können für alle **ordinalen** und alle **quantitativen Merkmale** bestimmt werden.

Spezielle Quantile sind die **Quartile**, die die Stichprobe vierteln:
- p = 0,25 = 25 %: 1. Quartil
- p = 0,5 = 50 %: Median, der dem 2. Quartil entspricht
- p = 0,75 = 75 %: 3. Quartil.

Minimum: Beim Minimum handelt es sich um den **kleinsten Wert** $x_{(1)}$.

Maximum: Unter Maximum versteht man den **größten Wert** $x_{(n)}$.

Streuungsmaße

Streuungsmaße charakterisieren die **Variabilität** der Messwerte. Grundsätzlich ist es immer sinnvoll, Versuchs- oder Studienbedingungen sowie die Festlegung der Zielgrößen so zu wählen, dass die Variabilität möglichst klein ist, aber dennoch valide Rückschlüsse auf eine genügend aussagefähige Grundgesamtheit gezogen werden können.

Standardabweichung (s): Dieses Streuungsmaß ist insbesondere für **normalverteilte** (gaußverteilte) Merkmale sinnvoll und bestimmt dann einen **typischen Abstand** vom Mittelwert.

$$s = \sqrt{\frac{1}{(n-1)}\left([x_1 - \bar{x}]^2 + \ldots + [x_n - \bar{x}]^2\right)}$$

Empirische Varianz (s^2): Die Varianz s^2 ist der **mittlere quadratische Abstand** zum Mittelwert und wird überwiegend für theoretische Überlegungen oder als Zwischenschritt zur Bestimmung der Standardabweichung berechnet:

$$s^2 = \frac{1}{n-1}\left([x_1 - \bar{x}]^2 + \ldots + [x_n - \bar{x}]^2\right)$$

Interquartilabstand (IQR): Der IQR = $q_{0,75} - q_{0,25}$ entspricht dem **Abstand zwischen dem 1. und dem 3. Quartil,** d. h. dem 25 %- und dem 75 %-Quantil, und somit der Länge des Bereichs, der die mittlere Hälfte der Stichprobenwerte umfasst. Er ist bei allen quantitativen Merkmalen verwendbar.

Spannweite (R): Unter Spannweite wird der **Abstand zwischen größtem und kleinstem Messwert** verstanden. Der Wert kann auch bei allen quantitativen Merkmalen verwendet werden:

$$R = x_{(n)} - x_{(1)}$$

Zusammenhangsmaße

Zusammenhangsmaße beschreiben die **Beziehung zwischen Merkmalen.** Für Zusammenhangsmaße wird nicht nur eine Messreihe analysiert, sondern es werden jeweils 2 Merkmale anhand der Beobachtungspaare (x_1, y_1), ..., (x_n, y_n) auf ihren Zusammenhang hin untersucht.

Korrelationskoeffizient (r): Die Produkt-Moment-Korrelation nach **Pearson** (r) ist ein Maß für den linearen Zusammenhang zwischen 2 **quantitativen** Merkmalen:

$$r = \frac{\frac{1}{n-1}((x_1 - \bar{x})(y_1 - \bar{y}) + \ldots + (x_n - \bar{x})(y_n - \bar{y}))}{s_x s_y}$$

Die beiden Standardabweichungen s_x und s_y im Nenner des Korrelationskoeffizienten sind immer positiv, doch beim Zähler ist dies anders. Wenn relativ große oder kleine x-Werte (in Bezug auf den Mittelwert) auch zu relativ großen oder kleinen y-Werten führen, wird die Summe des Zählers insgesamt eher positiv und weist auf einen positiven Zusammenhang, einen positiven Trend bzw. gleichsinnige Merkmale hin. Umgekehrt weist ein negativer Wert des Zählers und deshalb des Korrelationskoeffizienten auf einen negativen Trend bzw. auf gegensinnige Merkmale. Die Normierung mit den beiden Standardabweichungen führt dazu, dass der Korrelationskoeffizient immer zwischen –1 und +1 liegt. Besteht kein linearer Zusammenhang, ergibt sich $r \approx 0$. Liegen die Punkte jedoch eng an einer steigenden bzw. fallenden Geraden, folgt $r \approx 1$ bzw. $r \approx -1$.

MERKE Ab etwa $|r| > 0{,}7$ kann man von einem starken linearen Zusammenhang sprechen.

Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman: Werden im linearen Korrelationskoeffizienten die Beobachtungen x_1, ..., x_n und y_1, ..., y_n (sowie deren Mittelwerte) durch die jeweiligen **Rangzahlen,** die die Messwerte in der sortierten Stichprobe einnehmen, ersetzt, so ergibt sich der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman. Es handelt sich dabei um ein robustes Maß für einen **monotonen Zusammenhang**, das für quantitative, aber auch für ordinale Merkmale verwendet werden kann.

MERKE Grundsätzlich muss bedacht werden, dass eine deutliche Korrelation zwar auf einen starken Zusammenhang zwischen den Merkmalen schließen lässt, dieser aber **nicht** direkt oder gar ursächlich sein muss. Eine ausgeprägte Korrelation kann tatsächlich auch über eine gemeinsame starke Korrelation mit einem dritten, nicht berücksichtigten Merkmal erklärt sein.

Korrelation und Kontingenzkoeffizient: Für **qualitative** Größen können Kontingenztafeln (oder speziell bei dichotomen Merkmalen: Vierfelder-Tafeln) aufgestellt und ausgewertet werden. Ein Maß für den Zusammenhang bei Vierfelder-Tafeln ist beispielsweise das **Odds Ratio** (S. 838). Außerdem gibt es allgemeine Kontingenzkoeffizienten als Maßzahlen für den Zusammenhang, die auf der χ^2-Statistik basieren, auf die hier aber nicht weiter eingegangen wird.

Robustheit

Eine statistische Kenngröße bezeichnet man als robust, wenn sie nicht oder nicht sehr durch einzelne Ausreißer in den Daten beeinflusst wird. Somit ist der Mittelwert ein Beispiel für ein nicht robustes Lagemaß, während der Median robust ist. Entsprechend ist insbesondere der IQR ein robustes Streuungsmaß, während die Standardabweichung nicht robust ist.

Es gibt noch weitere robuste Maße, insbesondere ein arithmetisches Mittel, bei dem aber ein Anteil, z. B. 10%, der kleinsten und der größten Werte unberücksichtigt bleibt.

Grafische Darstellungen

Gerade für die beschreibende (deskriptive) Statistik ist die Illustration der empirischen Verteilung der Stichprobe anhand von Grafiken sehr sinnvoll. Zur Illustration wird hier eine Osteopeniestudie (Hofmann WP et al., Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy. *J Viral Hepat* 2008:15: 790–796) verwendet, bei der unter anderem untersucht wurde, ob eine chronische Hepatitis-C-Infektion Einfluss auf die Knochendichte und zwar insbesondere auf die alterskorrigierten Z-Scores zur Knochendichte hat.

Neben den im Folgenden dargestellten Diagrammen gibt es eine Vielzahl weiterer spezialisierter Diagramme wie z. B. die bereits im Abschnitt „Epidemiologie" erwähnten ROC-Kurven.

Balken-, Kreis- und ähnliche Diagramme: Sie sind gut geeignet, um die Verteilung **qualitativer** oder **quantitativ-diskreter Merkmale** zu illustrieren (**Abb. 2.1**).

Histogramme: Sie sind für die Illustration der Verteilung **stetiger Merkmale** gut geeignet (**Abb. 2.2**).

Boxplots: Sie können zur Darstellung der empirischen Verteilung zumindest ordinal skalierter stetiger Merkmale verwendet werden. Sie eignen sich besonders gut, um einen Zusammenhang zwischen einem **qualitativen** oder **quantitativ diskreten Merkmal** einerseits und einem **stetigen Merkmal** andererseits zu untersuchen (**Abb. 2.3**). Die Kästen (Boxen) umfassen dabei den Bereich zwischen

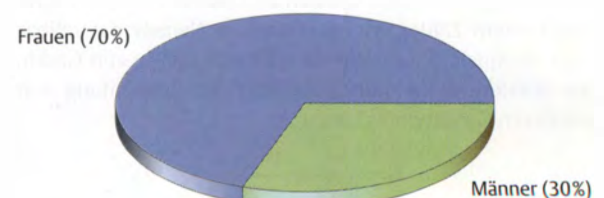


Abb. 2.1 **Beispiel eines Kreisdiagramms.** Geschlechterverteilung in der Studienpopulation der Osteopeniestudie.

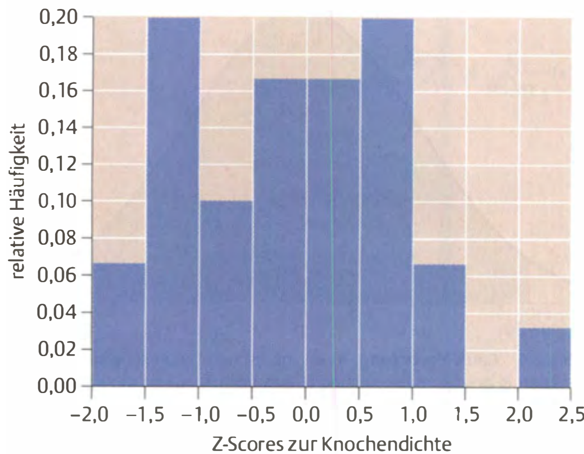


Abb. 2.2 **Beispiel eines Histogramms.** Z-Scores zur Knochendichte der Osteopeniestudie.

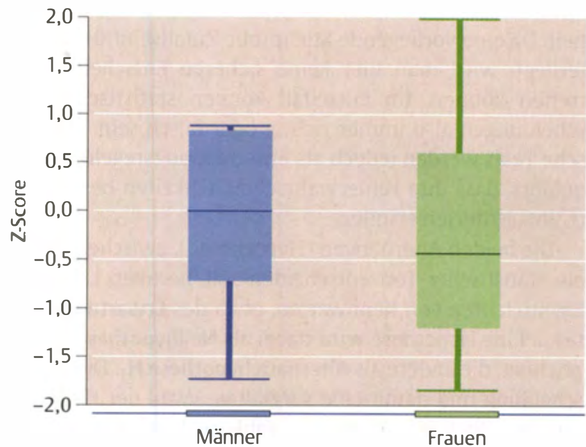


Abb. 2.3 **Boxplot.** Beispiel eines Boxplots zum Vergleich der Z-Scores zwischen Männern und Frauen.

dem 1. und dem 3. Quartil, also der mittleren Hälfte der Messreihe. Dazwischen wird außerdem der **Median** eingezeichnet. Die Antennen (engl. Whisker) reichen von dem kleinsten (Nichtausreißer-)Wert bis zum größten (Nichtausreißer-)Wert. Als Ausreißer klassifizierte Werte können zusätzlich als Punkte eingezeichnet werden.

MERKE Vorsicht: Ob überhaupt und wann genau ein Wert als Ausreißer angesehen wird, differiert zwischen Statistiksoftwareprogrammen. Zum Beispiel werden bei SPSS Werte im Zusammenhang mit Boxplots dann als Ausreißer eingestuft, wenn der Abstand zur Box das 1,5-Fache der Boxlänge übersteigt.

Streudiagramme (Scatterplots): Sie eignen sich zur Illustration des Zusammenhangs zwischen stetigen Merkmalen und können durch eine Regressionsgerade oder -kurve ergänzt werden (S. 850).

Konfidenzintervalle

Ausgangssituation für die Berechnung von Konfidenzintervallen ist die Überlegung, dass die Größe eines Kennwertes einer **Grundgesamtheit** auf der Basis von Messwerten einer **Stichprobe** abgeschätzt werden soll. Bei wiederholter Stichprobenziehung bzw. Wiederholung einer Studie oder eines biologischen Experimentes erhält man aufgrund von Zufallseffekten verschiedene Mittelwerte. Gleiches gilt natürlich für alle statistischen Kennwerte. Mithilfe von Konfidenzintervallen kann man **Zufallsschwankungen in der Schätzung statistischer Kennwerte** quantitativ beschreiben.

Da der wahre Kennwert (z. B. der **Erwartungswert** μ einer Normalverteilung, d. h. der „Mittelwert" der Grundgesamtheit, oder die Wahrscheinlichkeit p eines Ereignisses) nicht bekannt und die Schätzung mit statistischer Ungenauigkeit behaftet ist, gibt ein Konfidenzintervall einen **„Vertrauensbereich"** an, der den Parameter mit hoher Wahrscheinlichkeit umfasst. Genauer:

DEFINITION Ein 95 %-Konfidenzintervall oder allgemein ein $(1 - \alpha)$-Konfidenzintervall ist ein (zufälliges) Intervall, das den unbekannten, wahren Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % bzw. allgemein $1 - \alpha$ enthält.

Falls das Einhalten der exakten Wahrscheinlichkeit bei diskreten Problemstellungen nicht möglich ist, wird das kleinste Intervall mit einer Wahrscheinlichkeit ≥ 95 % oder allgemein $1 - \alpha$ gewählt.

Das Konfidenzniveau $1 - \alpha$ beschreibt eine Verfahrenseigenschaft und bezieht sich nicht direkt auf einen einzelnen Anwendungsfall. Bei wiederholter Bestimmung von Konfidenzintervallen liegt man demnach im Mittel in etwa $\alpha \times 100$ % der Fälle falsch. Wobei sich hier ein Fehler darin äußern würde, dass der wahre Wert der Kenngröße der Verteilung bzw. der Grundgesamtheit außerhalb des Konfidenzintervalles liegt. Wurde beispielsweise ein 95 %-Konfidenzintervall für das relative Risiko einer Gruppe A im Vergleich zu einer Gruppe B mit [1,24; 1,84] bestimmt, wäre

- eine korrekte Interpretation: Man kann davon ausgehen, dass das Risiko in Gruppe A mindestens um das 1,24-Fache und höchstens um das 1,84-Fache größer ist als das Risiko in Gruppe B, da solche Konfidenzintervalle höchstens in 5 % der Fälle fehlerhaft sind.
- eine verfälschte Interpretation: Das Risiko in Gruppe A ist mit 95 %-iger Wahrscheinlichkeit mindestens um das 1,24-Fache und höchstens um das 1,84-Fache größer als das Risiko in Gruppe B.

2.4 Grundlagen zum Testen von Vergleichshypothesen

Häufig wird eine statistische Untersuchung (Signifikanztest) durchgeführt, um nachher eine **Entscheidung zwischen zwei Alternativen** treffen zu können, z. B. zwischen Wirksamkeit und fehlender Wirksamkeit eines neuen Medikamentes oder zwischen einem Einfluss und keinem

Einfluss eines Risikofaktors auf die Inzidenz einer Krankheit. Da eine vorliegende Stichprobe Zufallseinflüssen unterliegt, wird man hier keine sicheren Entscheidungen treffen können. Im Einzelfall können statistische Entscheidungen also immer richtig oder falsch sein. Statistische Tests werden jedoch als Entscheidungsregeln so eingeführt, dass ihre Fehlerwahrscheinlichkeiten bestimmte (Güte-)Kriterien erfüllen.

Die beiden Alternativen (Hypothesen), zwischen denen ein statistischer Test entscheiden soll, beruhen i. d. R. auf Eigenschaften von Kennwerten, etwa des **Erwartungswertes μ**. Eine Hypothese wird dabei als **Nullhypothese H_0** bezeichnet, die andere als **Alternativhypothese H_1**. Die Unterscheidung und damit eine sorgfältige Wahl der Hypothesen sind wichtig, da über die Fehlerwahrscheinlichkeiten statistischer Tests unterschiedliche Anforderungen gestellt werden. In der Regel wird die Alternativhypothese die neu zu bestätigende Regel (etwa die Wirksamkeit eines Medikamentes) sein, während die Nullhypothese als logisches Gegenteil die neutrale wissenschaftliche Ausgangslage beschreibt. Die Unterschiede in den Fehlerwahrscheinlichkeiten und die Möglichkeiten in der Wahl der Hypothesen wird im Folgenden noch ausführlicher beschrieben.

Bei der Osteopeniestudie z. B. sollte nicht nur ein Einfluss der Virusinfektion sondern auch der mögliche Einfluss einer antiviralen Therapie auf die Knochendichte untersucht werden. Dazu wurde die Differenz der Knochendichtescores (Z-Scores) vor und nach der antiviralen Therapie analysiert. Hierbei kann vorausgesetzt werden, dass die Differenzen (zumindest näherungsweise) **normalverteilt** (Gauß-verteilt) sind (übrigens kann auch die Normalverteilungsannahme mit statistischen Testverfahren, die später besprochen werden, geprüft werden).

DEFINITION Die Normal- oder auch **Gauß-Verteilung** (benannt nach Carl Friedrich Gauß, 1777–1855; **Abb. 2.4**) ist eine spezielle Wahrscheinlichkeitsverteilung, der eine stetige Zufallsvariable zugrunde liegt. Mithilfe dieser Verteilung kann man die **Wahrscheinlichkeit** ermitteln, mit der eine Realisation **x** der Zufallsvariablen X in einem bestimmten Intervall der Abszisse (x-Achse) liegt. Die beiden Parameter μ und σ^2 charakterisieren die „Lage" und die „Breite" der Verteilung und werden als **Erwartungswert μ** („Mittelwert") und **Varianz σ^2** bezeichnet. Als Standardnormalverteilung bezeichnet man eine zentrierte Verteilung mit Erwartungswert $\mu = 0$ und Varianz 1.

Im medizinischen Bereich spricht man analog von einem **Merkmal** (dazu Abschnitt „Skalentypen", Beispiel: Pulsveränderung nach Belastung) und **Merkmalsausprägung** (konkreter „Messwert" X = x), sodass die Aussage „Ein Merkmal X ist Gauß-verteilt" interpretierbar ist. Die Gauß-Verteilung wird auch häufig zur Bestimmung von p-Werten (S. 847) oder zur Festlegung des Ablehnungsbereichs einer Prüfgröße beim statistischen Testen verwendet.

Im Fall einer Normalverteilung liegen 95,45 % aller Werte in einem Intervall von jeweils 2 Standardabweichungen unter- bzw. oberhalb des Mittelwertes und 68,27 % im Intervall von jeweils einer Standardabweichung.

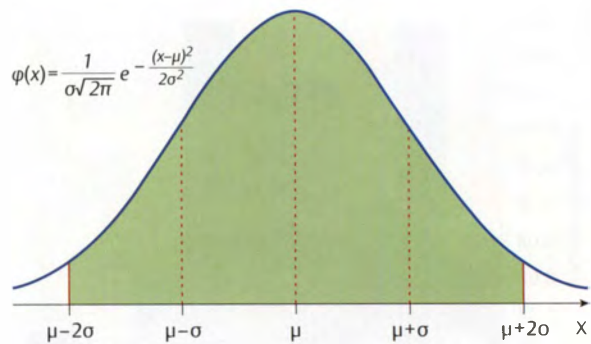


Abb. 2.4 Gauß-Verteilung. In der grafischen Darstellung der Dichtefunktion φ der Normalverteilung (Gauß-Verteilung) ist die typische symmetrische Glockenkurve erkennbar. Für Normalverteilungen gilt, dass die Fläche zwischen μ − 2σ und μ + 2σ gerade 95,45 % beträgt. Dies entspricht dann auch der Wahrscheinlichkeit, dass eine normalverteilte Größe X einen Wert im Intervall [μ − 2σ, μ + 2σ] annimmt.

Nun können Hypothesen unter Verwendung des Erwartungswertes μ formuliert werden, ob ein oder ob kein Unterschied zwischen den Nachher- und den Vorher-Werten existiert:

- Die Nullhypothese ist H_0: **μ = 0**. Die Therapie hat keinen Einfluss auf die Z-Scores.
- Die Alternativhypothese ist H_1: **μ ≠ 0**. Die Therapie hat einen Einfluss.

Eine Möglichkeit, eine solche Entscheidung zu treffen, ergibt sich, wenn ein passendes Konfidenzintervall bekannt ist, in diesem Beispiel ein Konfidenzintervall für den Erwartungswert der Z-Score-Differenzen.

2.4.1 Zusammenhang zwischen Hypothesentests und Konfidenzintervallen

Wenn bereits ein Konfidenzintervall, z. B. für den Erwartungswert μ, berechnet wurde, kann dieses als Grundlage für die Entscheidung dienen, ob die Nullhypothese H_0: $\mu = \mu_0$ mit dem hier zu überprüfenden Wert μ_0 gilt oder nicht. Die naheliegende Entscheidungsregel wäre dann:

- μ_0 liegt im Konfidenzintervall: In diesem Fall ist μ_0 ein glaubwürdiger Wert für den Erwartungswert und es ergibt sich eine Entscheidung für die Hypothese H_0: $\mu = \mu_0$.
- μ_0 liegt nicht im Konfidenzintervall: In diesem Fall ergibt sich die Entscheidung für H_1: $\mu \neq \mu_0$.

Beispiel: Im Osteopeniebeispiel ergibt sich das Konfidenzintervall (Differenz Z-Score Nachher − Vorher) [0,08; 0,46], sodass die Hypothese H_0: $\mu = 0$ abgelehnt wird. Die Therapie hat somit insgesamt einen positiven und nicht durch Nebenwirkungen der Medikamente einen negativen Effekt auf die Knochendichte. Wenn das Konfidenzintervall die 0 enthalten hätte, hätte man dagegen keine Therapiewirkung erkennen können. Für den Fall, dass das Konfidenzintervall sogar nur negative Werte enthalten hätte, wäre ein negativer Therapieeffekt bestätigt worden.

2.4.2 Fehlerwahrscheinlichkeiten

Für solche Hypothesentests können Fehlerwahrscheinlichkeiten statistisch quantifiziert werden:

Es ist bekannt, dass Konfidenzintervalle den wahren Erwartungswert mit mindestens 95 % Wahrscheinlichkeit

umfassen. Nur mit höchstens 5 % Wahrscheinlichkeit ist dies nicht der Fall. Also beträgt die Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Entscheidung für H_1: $\mu \neq \mu_0$ – falls 0 nicht im Konfidenzintervall liegt – maximal 5 %.

Die Entscheidung für H_0: $\mu = \mu_0$ kann deutlich häufiger falsch sein. Die Fehlerwahrscheinlichkeit hängt stark von dem eigentlichen Wert von μ ab und ist fast 95 %, falls μ sehr nahe an μ_0 liegt.

2.4.3 α- und β-Fehler

DEFINITION Bei statistischen Testverfahren, sog. **Signifikanztests**, wird eine Entscheidung zwischen 2 Hypothesen getroffen, der Nullhypothese H_0 und der Alternativhypothese H_1.
Die Fehlerwahrscheinlichkeit dafür, die Nullhypothese H_0 fälschlicherweise zu verwerfen, der sog. **Fehler 1. Art** oder α-Fehler, darf höchstens einem vorzugebenden Signifikanzniveau α entsprechen. Üblicherweise gilt $\alpha = 5\,\%$.

Die Fehlerwahrscheinlichkeit dafür, die Nullhypothese nicht zu verwerfen, obwohl sie falsch ist, der sog. **Fehler 2. Art** oder β-Fehler, hängt von dem wahren Wert des Kennwertes ab und kann oft nicht allgemein klein gehalten werden. Er kann aber durch die Wahl eines effizienten Tests und durch eine **möglichst große Stichprobe** optimiert werden.

Es ist somit eine zentrale Eigenschaft von statistischen Hypothesen- bzw. Signifikanztests, dass die Hypothesen und damit auch die Fehler 1. und 2. Art nicht symmetrisch behandelt werden. Dies spiegelt sich in der Interpretation der Ergebnisse wider. Man kann nach der Durchführung eines Tests eine starke oder eine schwache Entscheidung erhalten:

Die **starke Entscheidung** ist jene **gegen** die Nullhypothese, da hier der Fehler (der Fehler 1. Art) sicher klein ist. Man kann in diesem Fall auch von einem statistisch gesicherten, also signifikanten Ergebnis sprechen.

Die **schwache Entscheidung** ist dagegen die Entscheidung **für** die Nullhypothese. Hier muss das Ergebnis entsprechend vorsichtig formuliert und insbesondere bei kleinen Stichproben auch sehr vorsichtig interpretiert werden. Typischerweise sagt man nur, dass nichts gegen die Nullhypothese spricht und nicht, dass die Nullhypothese tatsächlich zutrifft.

Während der Fehler 1. Art zwischen verschiedenen Tests, zumindest wenn die Voraussetzungen zutreffen, vergleichbar ist, gilt dies nicht für den Fehler 2. Art.

Die Wahrscheinlichkeit $1 - \beta$, die Nullhypothese richtigerweise zu verwerfen, falls sie falsch ist, nennt man auch die **Güte** oder **Teststärke** (Power) eines statistischen Tests. Überlegungen zur Größe des Fehlers 2. Art bzw. der Power der geplanten statistischen Tests bilden deshalb die Basis einer **Fallzahlberechnung** im Rahmen einer Studienplanung.

2.4.4 p-Werte

Insbesondere Softwareprogramme geben neben dem Wert einer Testgröße und evtl. einem Konfidenzintervall nicht direkt eine Entscheidung für oder gegen die Nullhypothese, sondern einen p-Wert (bzw. **Signifikanzwert**) aus. Dieser kann formal als das kleinste Signifikanzniveau α definiert werden, für das die Nullhypothese verworfen würde (**a-posteriori-oder post-hoc-Fehler 1. Art**). Etwas anschaulicher entspricht dies der **Plausibilität der Nullhypothese**. Genauer entspricht der p-Wert der Wahrscheinlichkeit, dass unter der Nullhypothese der dem Test zugrunde liegende Kennwert solche Werte wie den beobachteten oder noch extremere annimmt.

MERKE Da der p-Wert die Glaubwürdigkeit der Nullhypothese angibt, sprechen kleine p-Werte dafür, dass die Nullhypothese unglaubwürdig ist und deshalb verworfen werden kann.

Beispiel: Im Osteopeniebeispiel ergibt sich $p = 0{,}006$. Dies bestätigt noch einmal die Entscheidung gegen die Nullhypothese, die aussagte, dass die antivirale Therapie einen Effekt auf die Knochendichte hat.

MERKE Wichtig ist wieder, dass sich die Fehlerwahrscheinlichkeiten immer auf das statistische Verfahren beziehen, nicht auf die einzelne konkrete Entscheidung in einer individuellen Auswertung.

2.4.5 Übersicht zu Entscheidungsregeln statistischer Hypothesentests

Die Entscheidungen eines Tests zum Signifikanzniveau α über eine Nullhypothese H_0 gegen die Alternative H_1 kann bei einem statistischen Signifikanztest mit den folgenden äquivalenten Entscheidungsregeln getroffen werden, nämlich auf der Basis:

- eines **Konfidenzintervalls**: H_0 wird genau dann verworfen, wenn der Prüfwert der Nullhypothese **nicht** im Konfidenzintervall für die dem Test zugrunde liegende Kenngröße (z. B. Erwartungswert eines Merkmals oder die Differenz der Erwartungswerte) liegt.
- einer **Testgröße**: H_0 wird genau dann verworfen, wenn die Testgröße in einem **kritischen Bereich** liegt.
- eines p-Wertes: H_0 wird genau dann verworfen, wenn $p < \alpha$ gilt.

2.4.6 Wahl der statistischen Hypothesen

Im Folgenden werden verschiedene Möglichkeiten zusammengefasst, wie die statistischen Hypothesen aufgestellt werden können. Dabei müssen die Asymmetrien in der Behandlung der Testentscheidungen und somit auch in der Behandlung der Hypothesen berücksichtigt werden. Dies wird beispielhaft an Hypothesen über Wahrscheinlichkeiten π_1 und π_2 für das Ansprechen auf eine Therapie in 2 Therapiegruppen erläutert. Alle Überlegungen lassen sich aber direkt auf andere Testsituationen übertragen.

Zweiseitiger Test (Test auf Unterschied): Der klassische Fall ist ein 2-seitiger Test der Nullhypothese H_0: $\pi_1 = \pi_2$ gegen die Alternative H_1: $\pi_1 \neq \pi_2$. Die Alternative enthält beide „Seiten": den Fall, dass π_1 kleiner als π_2 ist, und den Fall, dass π_1 größer als π_2 ist.

Im Falle einer (starken) **Entscheidung gegen die Nullhypothese** kann davon ausgegangen werden, dass die beiden Ansprechraten tatsächlich unterschiedlich bzw. statistisch signifikant verschieden sind. Üblicherweise wird dazu dann auch der **p-Wert** angegeben.

Im Falle einer (schwachen) **Entscheidung für die Nullhypothese** spricht nichts oder zumindest nicht genug gegen eine Gleichheit der Ansprechraten.

Einseitiger Test (Test auf Überlegenheit): Es könnte sein, dass nur eine mögliche Richtung für den Unterschied (etwa bei einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie oder im Falle einer höheren Dosis) denkbar ist. Dann kann auch über einen einseitigen Test mit Nullhypothese H_0: $\pi_1 \leq \pi_2$ (oder auch H_0: $\pi_1 = \pi_2$) gegen die Alternative H_1: $\pi_1 > \pi_2$ nachgedacht werden.

Im Falle einer (starken) **Entscheidung gegen die Nullhypothese** gilt dann, dass die Ansprechrate π_1 statistisch signifikant besser ist als die Rate π_2 der anderen Gruppe. Im Falle einer (schwachen) **Entscheidung für die Nullhypothese** spricht nichts gegen eine Gleichheit der Ansprechraten (oder auch eine Unterlegenheit der ersten Ansprechrate).

Bei der Wahl eines einseitigen Tests sollte Folgendes bedacht werden:

- Die Wahl der Hypothesen sollte bei der Planung erfolgen, also **vor** der Sichtung der Daten.
- Da man i. d. R. eine starke Entscheidung wünscht, sollte die Ungleichung, die man statistisch nachweisen will, als **Alternativhypothese** formuliert werden und die Nullhypothese als logisches Gegenteil. Dies kann durchaus auch eine „Gleichheit" sein, wenn die andere Richtung der Ungleichung von vornherein ausgeschlossen werden kann.
- Liegen in einer einseitigen Testsituation nur p-Werte des entsprechenden zweiseitigen Tests vor, können diese folgendermaßen verwendet werden: Zeigen die Stichprobenwerte in die Richtung der einseitigen Alternativhypothese, sind die p-Werte des einseitigen Tests (zumindest asymptotisch) halb so groß wie die des zweiseitigen Tests, es kommt also häufiger zu einer starken Entscheidung gegen die Nullhypothese. Zeigen die Stichprobenwerte dagegen in die andere Richtung, wird die Nullhypothese grundsätzlich nicht verworfen.
- Ein einseitiger Test **für** die Nullhypothese H_0: $\pi_1 = \pi_2$ gegen – z. B. – die Alternativhypothese H_1: $\pi_1 > \pi_2$ sollte nur dann angewandt werden, wenn der Fall $\pi_1 < \pi_2$ sicher ausgeschlossen werden kann. Hierzu ist kritisch zu hinterfragen, ob auch bei Stichprobenwerten, die klar für $\pi_1 < \pi_2$ sprächen, keine Entscheidung für $\pi_1 < \pi_2$ getroffen werden sollte, sondern tatsächlich die Nullhypothese H_0: $\pi_1 = \pi_2$ akzeptiert werden kann.
- Vermutlich um eine zu leichtfertige Wahl von einseitigen Tests, falls die entgegengesetzte Richtung doch relevant ist, zu vermeiden und um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewähren, wird nach EMEA/ICH-Richtlinien erwartet, das einseitige Niveau $\alpha/2$ zu wählen. Die Empfehlung wird allerdings in den ICH-Richtlinien nicht insgesamt konsistent verfolgt. Eine sorgfältige Entscheidung zwischen ein- und zweiseitigem Test sollte diese nicht statistisch motivierte Regelung eigentlich unnötig machen.

Test auf Äquivalenz: Manchmal möchte man statistisch (stark) absichern können, dass 2 Verfahren äquivalent sind. Ein einfaches Vertauschen der zweiseitigen Testsituation ist aber nicht möglich, da sich die Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Entscheidung für $\pi_1 = \pi_2$ als Grenzwert von „1 – Fehlerwahrscheinlichkeit für eine Entscheidung $\pi_1 \neq \pi_2$" ergibt. Die Teststärke (Power) eines Tests mit H_1: $\pi_1 = \pi_2$ wäre also nur α und somit unbefriedigend. Als Lösung entscheidet man sich hier nicht für eine Gleichheit der Kennwerte, sondern dafür, dass die **Differenz** der Kennwerte innerhalb eines geeignet kleinen Intervalls liegt. Die dabei noch erlaubte Abweichung zwischen π_1 von π_2 sollte so gewählt sein, dass sie (klinisch) nicht relevant ist, und wird üblicherweise mit δ bezeichnet. Dies entspricht dann formal einem Testen von $H_0 : |\pi_1 - \pi_2| \geq \delta$ gegen die Alternative $H_0 : |\pi_1 - \pi_2| < \delta$.

Test auf Nichtunterlegenheit: Sehr verwandt mit der vorherigen Situation ist der Test auf Nichtunterlegenheit als nur einseitiges Testverfahren. Auch hier wird ein $\delta > 0$ als (gerade noch) irrelevante Differenz eingeführt und H_0: $\pi_1 \leq \pi_2 - \delta$ gegen H_1: $\pi_1 > \pi_2 - \delta$ getestet. Im Vergleich zu dem einseitigen Test auf Überlegenheit kann man hier auch für die Situation $\pi_1 = \pi_2$ durch Wahl einer geeigneten Stichprobengröße eine angemessene Teststärke erzielen.

2.4.7 Wahl eines geeigneten Testverfahrens

Die Wahl eines passenden statistischen Tests richtet sich in aller Regel nach den folgenden Kriterien.

1. **Typ der Entscheidung:**
   - Test auf Verteilung bzw. Verteilungseigenschaften eines Merkmals (Messreihe, Stichprobe)
   - Test auf Unterschied zwischen 2 oder mehr Merkmalen (Messreihen, Stichproben)
   - Test auf Zusammenhang zwischen 2 oder mehr Merkmalen (vgl. S. 844)
2. **Skalentypen** der betrachteten Merkmale (insbesondere qualitativ oder quantitativ-diskret vs. quantitativ-stetig, vgl. S. 842)
3. **zusätzliche Verteilungseigenschaften**, insbesondere, ob eine Normalverteilung (Gauß-Verteilung) vorliegt

Der Vorteil der Tests für **quantitativ-stetige** Merkmale, die außerdem noch **normalverteilt** (Gauß-verteilt) sind, liegt darin, dass diese eine **höhere Teststärke** (Power) haben als Tests ohne Verteilungsannahme. Es gibt übrigens auch Tests unter anderen konkreten Verteilungsannahmen, die jedoch hier nicht besprochen werden.

Tests auf Verteilung: Zum Prüfen von Voraussetzungen für weitere Testverfahren sind hier insbesondere **Tests**

auf Normalverteilung von Bedeutung. Hier kann beispielsweise der Test von **Kolmogoroff-Smirnov** mit der **Lilliefors-Modifikation** angewandt werden. Lehnt der Test die Nullhypothese, dass eine Normalverteilung vorliegt, nicht ab, spricht – wenn keine weitere negative Information vorliegt – nichts gegen die Anwendung von Tests für normalverteilte Merkmale wie die **t-Tests**. Die klassischen Tests unter Normalverteilungsannahmen sind auch relativ robust gegen kleinere Abweichungen der Verteilung von der Normalverteilungsannahme, d. h., die p-Werte sind näherungsweise trotzdem gültig.

Tests auf Unterschied: Zu den am häufigsten angewandten Testverfahren zählen die Tests auf Unterschiede zwischen 2 oder mehr Merkmalen. Ein Auswahlkriterium zur Wahl eines geeigneten Tests auf Unterschied ist, ob diese Merkmale

- **verbunden** sind, z. B. wenn die Messungen an der gleichen Beobachtungseinheit (z. B. vorher/nachher) oder an einander zugeordneten Beobachtungseinheiten (z. B. Zwillingsstudien, „Matchen" von Beobachtungseinheiten) vorgenommen wurden, oder
- **unabhängig** (unverbunden) sind, etwa weil sich die Messreihen in einem Gruppenmerkmal (z. B. Geschlecht, Therapieform) unterscheiden und alle Beobachtungseinheiten unabhängig voneinander untersucht werden.

Es ist hierbei nicht unüblich, auch bei verbundenen Messreihen von 2 oder mehreren Stichproben zu sprechen. Streng genommen analysiert man in der (mathematischen) Statistik hier aber **eine** zwei– oder mehrdimensionale Stichprobe, weshalb solche Verfahren gelegentlich auch als Einstichprobenverfahren charakterisiert werden. Das gilt natürlich auch bei Tests auf Zusammenhang zweier oder mehrerer Merkmale.

Zwei unabhängige normalverteilte Messreihen: Hier kann der **Zweistichproben-t-Test** verwendet werden, in der klassischen Form allerdings nur, wenn außerdem noch die Varianzen der beiden Messreihen bzw. Stichproben gleich sind.

Zwei unabhängige Messreihen: keine Normalverteilung, aber mindestens ordinalskalierte Merkmale: Hier kann der **Willcoxon-Mann-Whitney-Test** verwendet werden. Wird er bei diskreten (aber ordinalskalierten) Daten verwendet, können sog. Bindungen auftreten (d. h. einzelne Werte der beiden Messreihen sind gleich und es können keine eindeutigen Ränge zugewiesen werden, die die Basis dieses Tests bilden). Dann sollte darauf geachtet werden, dass eine bindungskorrigierte Form zur Anwendung kommt.

Mehrere unabhängige normalverteilte Messreihen: Hier kann die **einfache Varianzanalyse** (**ANOVA**) verwendet werden. In der klassischen Form allerdings wieder nur, wenn außerdem noch die Varianzen aller Messreihen (Stichproben) gleich sind. Der Test prüft die Gleichheit der Mittelwerte der Normalverteilung. Die evtl. irreführende Namensgebung des Tests erklärt sich aus der Konstruktion der Testgröße.

Mehrere unabhängige Messreihen: keine Normalverteilung, aber mindestens ordinalskalierte Merkmale: Hier kann der **Kruskal-Wallis-Test** verwendet werden. Es gelten vergleichbare Bedingungen wie beim Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Zwei abhängige normalverteilte Messreihen: Hier findet der **t-Test** für verbundene Messreihen seine Anwendung. Dies entspricht auch der ab S. 846 besprochenen Auswertung der Osteopeniedaten.

Zwei abhängige Messreihen: keine Normalverteilung, aber mindestens ordinalskalierte Merkmale: In dieser Situation kann der **Wilcoxon-Test für abhängige Messreihen** verwendet werden.

Mehrere abhängige normalverteilte Messreihen: Hier findet **Hotelling's-T^2-Test** für verbundene Messreihen seine Anwendung.

Mehrere abhängige Messreihen: Keine Normalverteilung, aber mindestens ordinalskalierte Merkmale: Hier kann der **Friedman-Test** verwendet werden.

Zwei unabhängige qualitative oder quantitativ-diskrete Messreihen: Solche Messreihen (von 2 Merkmalen) können mit **Kontingenztafeln** ausgewertet werden. Die entsprechenden Tests sind der **χ^2-Test** in der allgemeinen Situation (Vorsicht: Die p-Werte sind nur asymptotisch korrekt. Ist die Tabelle nicht ausreichend gefüllt, können die p-Werte verfälscht sein.). Sind beide Merkmale dichotom, ergeben sich **Vierfelder-Tafeln**, die mit dem **exakten Fisher-Test** ausgewertet werden können (ggf. außerdem Konfidenzintervalle für Odds Ratios oder Risikomaße).

2.5 Grundlage zum Testen auf Zusammenhangshypothesen

2.5.1 Korrelationsanalysen

Die Analyse des Zusammenhangs von **quantitativ-stetigen Merkmalen** erfolgt i. d. R. über den **Korrelationskoeffizienten** (S. 844). Werden zu dem linearen Korrelationskoeffizienten (**Pearson-Korrelation**) p-Werte angegeben, so gelten diese für den Test der Nullhypothese (kein Zusammenhang und Korrelationskoeffizient 0) jedoch nur für **normalverteilte** Merkmale. Auch allgemeinere Hypothesen über den Wert des linearen Korrelationskoeffizienten können unter Normalverteilungsannahme getestet werden.

Allgemein kann für mindestens **ordinalskalierte Merkmale** der Rang-Korrelationskoeffizient (**Spearman-Korrelation**, S. 844) verwendet werden. Typischerweise werden auch wieder p-Werte für einen Test der Nullhypothese, dass kein Zusammenhang vorliegt und der Korrelationskoeffizient 0 ist, angegeben.

2.5.2 Regressionsanalyse

DEFINITION Als Regressionsanalyse wird hier die Analyse der **Abhängigkeit eines quantitativen Merkmals** von weiteren Merkmalen bzw. Einflussgrößen bezeichnet.

Das Merkmal wird in diesen Fällen auch als Response-Variable, **abhängige Variable** oder Regressand, die weiteren Merkmale als **unabhängige Variablen,** Vorhersagevariablen oder Regressoren bezeichnet. In der Regel lassen sich Regressionsprobleme als **Vorhersageprobleme** interpretieren. Es stellt sich die Frage, wie stark und in welcher Form die abhängige Variable von Änderungen der unabhängigen Variablen beeinflusst wird.

Im einfachsten Fall handelt es sich um eine abhängige und eine unabhängige Variable und somit ein **univariates** Regressionsproblem. Oft liegt aber auch die Situation vor, dass eine abhängige Variable von mehreren unabhängigen Variablen abhängt. Dies wird in der Literatur unterschiedlich als **multivariate** oder **multiple Regression** bezeichnet. Natürlich ist es auch möglich, dass die abhängige Variable multivariat ist, also mehrere Merkmale gleichzeitig vorhergesagt werden sollen. Diese Probleme sind aber wesentlich komplexer, auch seltener, und werden hier nicht weiter besprochen.

Die Grundlagen von Regressionsanalysen werden bereits bei der Anpassung einer Regressionsgeraden an Messreihen zweier Merkmale mit einem linearen Trend deutlich. Dies betrifft insbesondere das auf A. M. Legendre und C. F. Gauß zurückgehende **„Konzept der kleinsten Quadrate"** (ca. 1805). Zu **paarweisen Beobachtungen** soll dabei eine Gerade angepasst werden, die den Zusammenhang der Variablen möglichst gut wiedergibt. Dieser Anpassung liegt der **Vorhersagegedanke** zugrunde. Es wird also nicht allgemein geprüft, wie gut eine Gerade, etwa in einem Streudiagramm, zu den Punkten aus den Werten der beiden Messreihen passt, sondern spezifisch, wie gut die Gerade zur Vorhersage der abhängigen Variablen für Werte der unabhängigen Variablen ist.

Das Modell setzt voraus, dass für eine Stichprobe der Zufallsgrößen (X_1, Y_1), ..., (X_n, Y_n) jeweils

$Y_i = mX_i + c + \varepsilon_i$

mit **Steigung m** und **Achsenabschnitt c** gilt, wobei der Erwartungswert der Fehlervariablen (Residuen) ε_i keine zusätzliche systematische Information enthalten darf und deshalb 0 sein muss. Die Steigung m, die in diesem Zusammenhang auch als **Regressionskoeffizient** bezeichnet wird, gibt also auch das Ausmaß der durchschnittlichen Änderung der Y-Werte bei Änderung der X-Werte um eine Einheit an. Übrigens werden Achsenabschnitt und Steigung auch oft alternativ mit a und b statt mit c und m bezeichnet.

Nun kann für jede mögliche Gerade ein (zusammenfassendes) Maß angegeben werden, das die Güte der Anpassung wiedergibt. Als Gütekriterium für eine Gerade mit $g(x_i) = mx_i + c$ wird der Mittelwert der quadrierten Abstände zwischen y_i (den Beobachtungen) und $g(x_i)$ (den entsprechenden vorhergesagten Werten) bestimmt:

$$\frac{1}{n}\left\{(y_1 - g(x_1))^2 + \ldots + (y_n - g(x_n))^2\right\}$$

Ein solches Gütekriterium legt nahe, welche Gerade konkret als **Regressionsgerade** verwendet werden sollte, nämlich diejenige, die die mittleren quadrierten Abstände minimiert (Methode der „kleinsten Quadrate", „least squares").

Im Falle einer Geradenanpassung kann der Mittelwert der quadrierten Abstände explizit bezüglich der unbekannten Parameter der Regressionsgerade (**Steigung m** und **Achsenabschnitt c**) minimiert werden. Steigung und Achsenabschnitt der optimalen Regressionsgerade nach dem Konzept der kleinsten Quadrate bestimmen sich als

$$\hat{m} = r\frac{s_y}{s_x}$$

und

$$\hat{c} = \bar{y} - \hat{m}\bar{x}$$

wobei **r** den **linearen Korrelationskoeffizienten** nach Pearson, s_x und s_y die empirischen **Standardabweichungen** und schließlich $\bar{x}$ und $\bar{y}$ die **Mittelwerte** der x- und y-Messreihe bezeichnen. Wie aus der Formel ersichtlich, entspricht die Steigung nicht exakt dem linearen Korrelationskoeffizienten. Dennoch gilt allgemein, dass die Vorhersage mithilfe der Regressionsgerade bei starker Korrelation besonders gut ist. Das **Bestimmtheitsmaß** $B = r^2$, das gerade dem Quadrat des linearen Korrelationskoeffizienten entspricht, gibt hier auch an, welchen Anteil an der Varianz der Y-Werte bereits durch die X-Werte erklärt werden kann.

2.5.3 Übersicht zu allgemeinen Regressionsanalysen

Wenn man mit einem komplexen Regressionsproblem vertraut ist, fällt die Einarbeitung in weitere, auch allgemeinere Regressionsprobleme relativ leicht. Hier sollen nun abschließend die wichtigsten Regressionsmodelle zusammengefasst werden. Ausgangspunkt ist dabei das klassische lineare Regressionsmodell.

Lineare Modelle: Unter linearen Modellen versteht man solche Modelle, die einen **linearen Zusammenhang** zwischen Einflussgrößen und einer quantitativ-stetigen Zielvariablen modellieren. Der Begriff linear bezieht sich jedoch nur darauf, wie die unbekannten Koeffizienten bzw. Parameter in das Modell eingehen, nicht auf die Behandlung der Einflussgrößen. Eine polynomiale Regression (d. h. die Abhängigkeit wird nicht durch eine Gerade, sondern durch ein Polynom, etwa eine quadratische Funktion, beschrieben) ist somit auch ein lineares Modell.

Zufällige und gemischte Effekte: Außerdem können lineare oder nichtlineare Modelle auch zusätzlich zufällige Effekte berücksichtigen. Man spricht dann auch von **gemischten Effekten** (mixed effects). Dies ist vor allem bei Messwiederholungen sinnvoll. Typische Anwendungsgebiete sind pharmakokinetische Anpassungen, bei denen die Pharmakokinetik in den einzelnen Individuen

durch eine parametrische Modellfunktion (z. B. die Bateman-Funktion) beschrieben wird, aber dann auch eine zufällige Verteilung der pharmakokinetischen Parameter, auch in Abhängigkeit von weiteren individuellen Parametern wie dem Körpergewicht, bestimmt wird.

Verallgemeinertes lineares Modell: Auch hier wird aus den Einflussvariablen durch Schätzen unbekannter Koeffizienten ein linearer Term berechnet, den man auch als **Prädiktor** bezeichnen kann. Dieser ist nach Transformation mit einer sog. Link-Funktion zur Vorhersage der Zielvariablen geeignet. Bekanntestes Beispiel ist die **logistische Regression.** Diese Verfahren ermöglichen auch die Vorhersage von qualitativen Merkmalen. Typischerweise können die optimalen Lösungen nur numerisch, also näherungsweise bestimmt werden.

Nichtlineare Modelle: Diese Modelle beschreiben einen **funktionalen Zusammenhang** zwischen Einflussgrößen und Zielgrößen, deren unbekannte Parameter nichtlinear in die Modellfunktion eingehen. Auch hier gibt es meist nur numerische Näherungslösungen.

Überlebensdaueranalysen: Eine Sonderrolle spielen Modelle zur Analyse von „Zeit bis Ereignis"-Daten. Dies muss keineswegs die Überlebenszeit nach Diagnose oder Therapiebeginn bei einer bestimmten Krankheit (insbesondere in der Onkologie) sein, sondern kann auch die Zeit bis zu einer Heilung, bis zum Auftreten eines Rezidivs, einer Therapieresistenz, ernsthafter Komplikationen oder einem Organversagen nach Transplantation oder auch bis zu einer Heilung betreffen. In dieser Situation treten häufig sog. **zensierte Daten** auf, wenn zwar nicht genau bekannt ist, wann das entsprechende Ereignis eingetreten ist, aber sehr wohl bekannt ist, dass es bis zu einer bestimmten Zeit nicht eingetreten ist.

Statistische Methoden, die auch solche zensierten Daten korrekt mitberücksichtigen, umfassen die Berechnung von Wahrscheinlichkeiten, Mittelwert, Median usw. für:

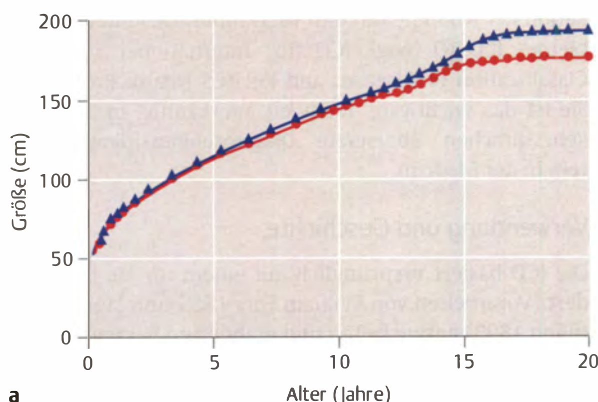
- die Überlebenszeiten (im weiteren Sinne) nach der Kaplan-Meier-Methode
- die Prüfung des Einflusses einer qualitativen oder quantitativ-diskreten Einflussgröße auf die Überlebenszeiten mit einem Log-Rank-Test sowie
- die Prüfung des Einflusses mehrerer Einflussgrößen mit der Cox-Regression.

Bei der Cox-Regression wird wieder ein prädiktiver Score bestimmt, der sich linear aus den Einflussgrößen zusammensetzt. Dies ist sehr verwandt mit einem verallgemeinerten linearen Modell.

Es ist oft sinnvoll, zur Charakterisierung von Überlebenszeiten und ähnlichen Daten nicht einfach Schätzungen der Überlebenswahrscheinlichkeit (oder die Wahrscheinlichkeit, dass das entsprechende Ereignis nicht eingetreten ist) zu einem festen Zeitpunkt anzugeben, sondern direkt Überlebenszeitkurven zu bestimmen und grafisch anzugeben. Dies ist sowohl mit der Kaplan-Meier-Methode als auch mit der Cox-Regression möglich, d. h., es kann für eine Zeit t eines ganzen Zeitraumes jeweils die Wahrscheinlichkeit dafür angezeigt werden, dass das entsprechende Ereignis bis zum Zeitpunkt t noch nicht eingetreten ist.

Nichtparametrische Modelle: Nicht immer lässt sich die Klasse der Modellfunktionen parametrisieren. Es kommt auch vor, dass Regressionsfunktionen als Elemente einer allgemeinen Funktionsklasse angepasst werden sollen. Die Lösungen findet man durch lokale lineare Modelle bzw. durch lokale Mittelungen, also allgemein Glättungsverfahren (**Smoothing**).

Beispiel: Ein anschauliches Beispiel hierfür ist die Analyse des Wachstums von Kindern (**Abb. 2.5**; Gasser T et al., The dynamics of growth of width in distance, velocity and acceleration, Annals of Human Biology, 1464–5033, Volume 18, Issue 5, 1991, Pages 449–461). Offensichtlich ist dieses Wachstum nichtlinear, da Säuglinge schneller wachsen als Klein- und Schulkinder, die wiederum in der Pubertät einen „Wachstumsspurt" einlegen. Dies ist und war lange bekannt und es gab parametrische Modelle, die dieses Wachstum modellierten. Die Entwicklung und Optimierung von nichtparametrischen Verfahren und deren Anwendung einerseits und groß angelegte Wachstumsstudien andererseits zeigten jedoch ganz eindeutig, dass es einen weiteren kleineren Wachstumsspurt gibt, der im Gegensatz zu dem pubertären Spurt auch bei Mädchen und Jungen gleichzeitig und etwa mit 6–7 Jahren stattfindet („mid-growth spurt"; **Abb. 2.5**).



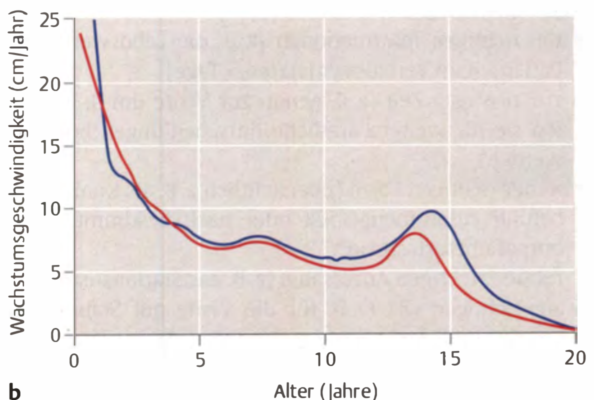


Abb. 2.5 **Nichtparametrisches Modell.** Beispiele zum Wachstum eines Mädchens (rote Kurve) und eines Jungen (blaue Kurve) aus der Züricher Wachstumsstudie. **a** Nichtparametrische Anpassung einer Wachstumskurve. **b** Wachstumsgeschwindigkeit.

Semiparametrische und additive Modelle: Es gibt verschiedene Ansätze für semiparametrische oder additive Modelle. Dies sind beispielsweise Modelle, die als Weiterführung des verallgemeinerten linearen Modells (Generalized Linear Model) eine unbekannte Link-Funktion nichtparametrisch schätzen, aber ansonsten weiterhin einen linearen Anteil zur Zusammenfassung verschiedener Einflussvariablen nutzen. Komplexer ist die Situation, wenn die Funktionen, die den Einfluss einzelner Variablen beschreiben, mit Glättungsmethoden geschätzt werden, dann insgesamt zu einem linearen Prädiktor zusammengesetzt und über eine bekannte Link-Funktion zur Vorhersage genutzt werden. Hierzu sind sehr große Datensätze notwendig.

3 Medizinische Informatik

Heinrich Lautenbacher

3.1 Medizinische Informatik und Ärzte

DEFINITION Die „Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)" definiert den Begriff Medizinische Informatik als „Wissenschaft von der Informationsverarbeitung und der Gestaltung informationsverarbeitender Systeme in der Medizin und im Gesundheitswesen".

Der Begriff selbst tauchte um 1970 zuerst in Frankreich als „Informatique Medicale" auf und wurde bald danach in Deutschland als Bezeichnung für dieses Wissenschaftsgebiet übernommen. Weit vorausschauende Teile der Ärzteschaft sahen in diesem neuen Gebiet nicht nur ein wichtiges ärztliches Gestaltungsfeld, sondern erkannten, dass eine Mitwirkung primär klinisch tätiger Ärzte an der Ausgestaltung rechnerunterstützter Verfahren – und als Voraussetzung dafür eine ausreichende formale und operationale Qualifizierungsmöglichkeit für Ärzte – unverzichtbar sein würde. Vor über 30 Jahren wurde deshalb in Deutschland die Medizinische Informatik als ärztlicher Weiterbildungsbereich etabliert. Alle Landesärztekammern bieten in ihren Weiterbildungsordnungen den Erwerb der „Zusatzbezeichnung Medizinische Informatik" an.

3.2 Unterstützung der Informationslogistik

Eines der Kernziele der Medizinischen Informatik ist die Unterstützung der Informationslogistik. Gegenstand der Informationslogistik in der Medizin ist

- die richtigen Informationen (z. B. die Laborwerte des Patienten im Verlauf der letzten 5 Tage)
- zur richtigen Zeit (z. B. genau zur Visite um 9:30 Uhr, wo sie für weitere ärztliche Entscheidungen benötigt werden)
- in der richtigen Form (übersichtlich z. B. als Kumulativbefund zusammengefasst oder nach bestimmten Laborparametern sortiert)
- für den richtigen Adressaten (z. B. das Stationsteam)
- am richtigen Ort (z. B. für die Visite auf Station am Krankenbett, wo mit dem Patienten das weitere Vorgehen besprochen wird)

zur Verfügung zu stellen.

Insbesondere rechnerunterstützte Verfahren innerhalb von Krankenhausinformationssystemen, wie z. B. die Patientenverwaltung (Aufnahme, Verlegung und Entlassung), die Anforderung medizinischer Untersuchungen oder Operationen, die Ergebnis- und Befunddokumentation, die Arztbriefschreibung sowie die damit zusammenhängende digitale Archivierung usw. dienen der Unterstützung der Informationslogistik.

3.3 Themen der Medizinischen Dokumentation

Der Einsatz wichtiger medizinischer Klassifikationssysteme, wie z. B. ICD-10, OPS oder German Diagnosis Related Groups, ist in der Praxis nur mehr mithilfe rechnerunterstützter Verfahren machbar.

3.3.1 Diagnosenklassifikation

Im klinischen und ambulanten Bereich dürfen Diagnosen nicht nur in Form von frei formulierten Texten erfasst werden, zusätzlich ist eine **Verschlüsselung** (synonym Kodierung) dieser Diagnosen erforderlich. Die Verpflichtung zur Diagnosenverschlüsselung ist z. B. im **Sozialgesetzbuch V** verbindlich geregelt.

ICD-10

Maßgebend für die Klassifikation und Verschlüsselung von Diagnosen ist die „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme" ICD-10 (engl. ICD für: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Sie ist das wichtigste, weltweit anerkannte, in alle Verkehrssprachen übersetzte **Diagnosenklassifikationssystem** in der Medizin.

Verwendung und Geschichte

Die ICD basiert ursprünglich auf einem im 19. Jahrhundert (Vorarbeiten von William Farr 1855 und Jaques Bertillion 1893) entwickelten und etablierten Verzeichnis für **Todesursachen**. Die WHO (World Health Organisation) benutzte diese Vorarbeiten, um schrittweise aus dem ursprünglichen Mortalitäts- ein Morbiditätsverzeichnis zu entwickeln. 1989 wurde die 10. Revision der ICD (ICD-10)

I	A00–B99	bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten
II	C00–D48	Neubildungen
III	D50–D89	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems
IV	E00–E90	endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
V	F00–F99	psychische und Verhaltensstörungen
VI	G00–G99	Krankheiten des Nervensystems
VII	H00–H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde
VIII	H60–H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes
IX	I00–I99	Krankheiten des Kreislaufsystems
X	J00–J99	Krankheiten des Atmungssystems
XI	K00–K93	Krankheiten des Verdauungssystems
XII	L00–L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut
XIII	M00–M99	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes
XIV	N00–N99	Krankheiten des Urogenitalsystems
XV	O00–O99	Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett
XVI	P00–P96	bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben
XVII	Q00–Q99	angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien
XVIII	R00–R99	Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind
XIX	S00–T98	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere äußere Ursachen
XX	V01–Y98	äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität
XXI	Z00–Z99	Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen
XXII	U00–U99	Schlüsselnummern für besondere Zwecke

Abb. 3.1 Kapitelgliederung ICD-10. [nach: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)]

von der WHO herausgegeben, die heute noch weltweit maßgebend ist. Erste Arbeiten an einer ICD-11 wurden 2007 begonnen.

In Deutschland gibt es für die ICD-10 2 wichtige Verwendungsarten:

1. Klassifikation von Diagnosen vorwiegend für amtliche **statistische Erhebungen**, epidemiologische und gesundheitsökonomische Betrachtungen (z. B. Todesursachenstatistik, Diagnosenstatistik nach der Krankenhausstatistik-Verordnung usw.) sowie für Forschungszwecke. So werden z. B. auch die Todesursachen von den Statistischen Landesämtern mittels ICD-10 dokumentiert.
2. Seit der Einführung der G-DRG (German Diagnosis Related Groups) sind neben Prozedurenschlüssel und weiteren Merkmalen die ICD-Schlüssel wichtigste Parameter für eine Eingruppierung von Patienten in die Fallgruppen und damit für die **fallpauschale Vergütung** der Krankenhausbehandlung.

Um den verschiedenen Anforderungen zu genügen, gibt es zahlreiche, länderspezifische Modifikationen und Spezialausgaben. In Deutschland ist die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit herausgegebene ICD-Ausgabe ICD-10-GM (German Modification) gültig (siehe DIMDI: http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen).

Da die ICD in einigen Fachbereichen durchaus spärlich ausgestaltet ist, gibt es Spezialausgaben für einzelne Fachbereiche. Die bekannteste ist die grundlegende Erweiterung der Klassifikation für die Onkologie (ICD-O-3) zum Multiaxialsystem.

Aufbau der ICD-10

Die ICD-10 ist **hierarchisch** aufgebaut (Baumstruktur). Das Ordnungsprinzip ist **einachsig** (s. dagegen das mehrachsige ICD-O-3-System weiter unten). Die Klassifikation ist mit 22 Kapiteln und über 12000 Krankheitsklassen sehr umfangreich. Die **Notation** ist meist 4-stellig, selten 5-stellig.

Bereits an der Kapitelgliederung der ICD-10 (**Abb. 3.1**) erkennt man konstruktive Mängel (aus der Sicht der Ordnungssysteme), welche die praktische Handhabung der ICD-10 nicht unerheblich erschweren. In der ICD-10 wechselt das Ordnungskriterium (syn. semantisches Bezugssystem) zwischen der Ätiologie (s. z. B. die Kapitel I und II) und dem Organsystem bzw. der Lokalisation (s. z. B. die Kapitel III–XIV). Dies führt zu Problemen durch zwangsläufige Kapitelüberschneidungen und damit zu notwendigen Doppelklassifikationen. Dieser Sachverhalt wird als sog. **Kreuz-Stern-Notation** bezeichnet (Kreuze „+" nach den ICD-Codes kennzeichnen ätiologische Bezüge, Sterne „*" topografische Bezüge bzw. Bezüge zum Organsystem). Aufwendige Klassierungsregeln (Ein- und Ausschlusskriterien) sowie umfangreiche Begriffsdefinitionen erschweren die Handhabung zusätzlich.

Beispiel: Am Beispiel der Perikarditis durch Meningokokkeninfektion wird das Problem der Kapitelüberschneidungen deutlich: Im ätiologisch orientierten Kapitel I (**Abb. 3.2**) sind die durch Meningokokken bedingten Erkrankungen aufgeführt; Querverweise führen zu Kapiteln, in denen dieser Sachverhalt unter organspezifischen Gesichtspunkten nochmals aufgeführt ist. Im entsprechenden organspezifischen Kapitel IX (Krankheiten des Kreislaufsystems) erfolgt der Rückverweis auf Kapitel I (**Abb. 3.3**).

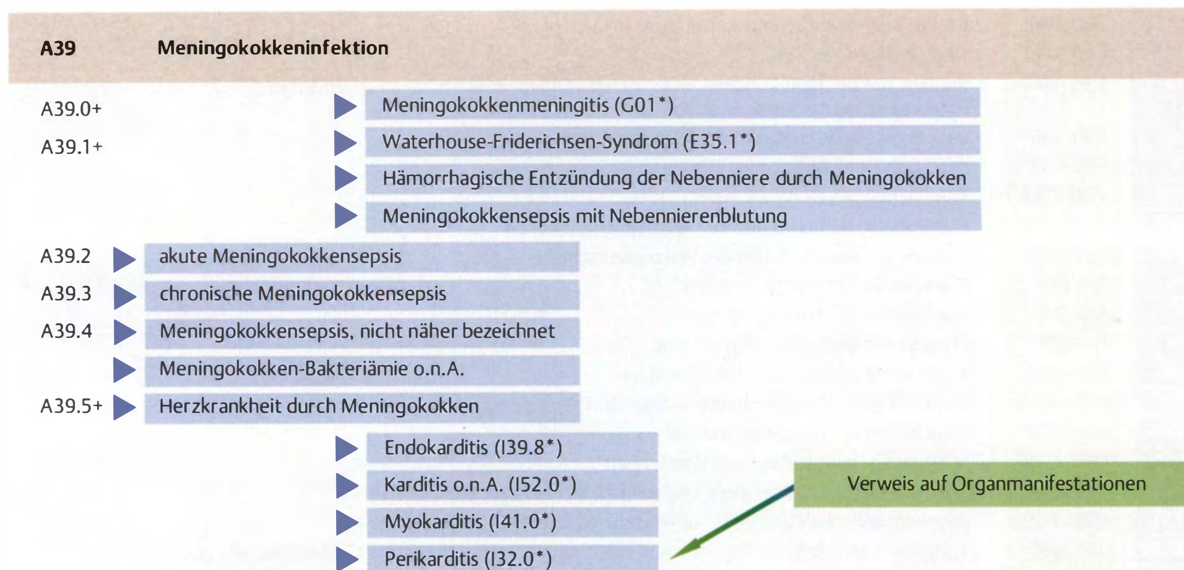


Abb. 3.2 ICD-Kapitel mit ätiologischem Bezug. [nach: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)]

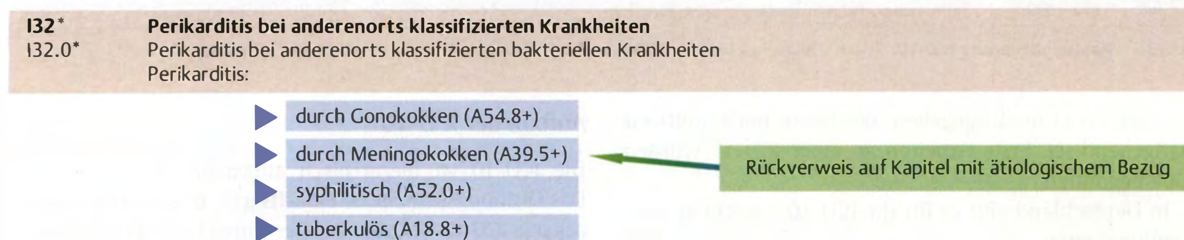


Abb. 3.3 Kapitelauszug ICD-10 mit organspezifischem Bezug. [nach: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)]

Diagnosenthesaurus

Der amtliche ICD-10-Katalog stellt die Ordnung der Diagnosen in einer hierarchischen Baumstruktur dar. Wer allerdings einen ganz konkreten Diagnosebegriff sucht, wird in einem **alphabetischen Verzeichnis von Diagnosebegriffen** schneller fündig. Ein solches Verzeichnis wird als sog. Diagnosenthesaurus vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit herausgegeben und gepflegt.

Der ICD-10-Diagnosenthesaurus ist eine Sammlung von geläufigen Krankheitsbegriffen im deutschen Sprachraum und ihren nach der ICD-10 verschlüsselten Diagnosecodes. Die Begriffssammlung ist wesentlich umfangreicher als die des amtlichen ICD-10-Katalogs und enthält auch die gängigen, teilweise umgangssprachlichen Synonyme für die amtlichen Diagnosebegriffe. Sie wird in digitaler Form kostenfrei vom DIMDI zur Verfügung gestellt (siehe DIMDI: http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/idt) und ist Datenbasis für die rechnerunterstützten ICD-Verschlüsselungshilfen. In **Abb. 3.4** ist ein beispielhafter Kapitelauszug aus dem Diagnosenthesaurus gezeigt.

ICD-O-3

Die ICD-10 ist für die Belange der **Onkologie** unzureichend. Im Wesentlichen kann nur die Lokalisation der Neubildung verschlüsselt werden; Angaben zur Histologie sowie zur Malignität sind nicht möglich. Dafür hat die WHO eine Erweiterung der ICD-10 vorgesehen, die ICD-O-3. Die deutsche Übersetzung der ICD-O-3 wird vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben.

Im Ordnungssystem ICD-O-3 (Abk. für Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Revision) wird der Lokalisationscode der ICD-10 durch Angaben zur Histologie ergänzt. Diese Angaben bilden ein zweites, unabhängig von der Lokalisation zu gebrauchendes semantisches Bezugssystem.

Einachsige Ordnungssysteme beruhen auf einer Begriffsordnung, in der jeder Begriff nur einen Oberbegriff hat. Ein Sachverhalt (z. B. eine Diagnose) ist demzufolge nur unter einem einzigen Aspekt darstellbar. Mehrachsige Ordnungssysteme beruhen auf mehreren, voneinander unabhängigen semantischen Bezugssystemen (Achsen); daher hat jeder Begriff mehrere Oberbegriffe. Ein Sachverhalt ist demnach unter verschiedenen Aspekten darstellbar. Der bekannteste Vertreter mehrachsiger Systeme

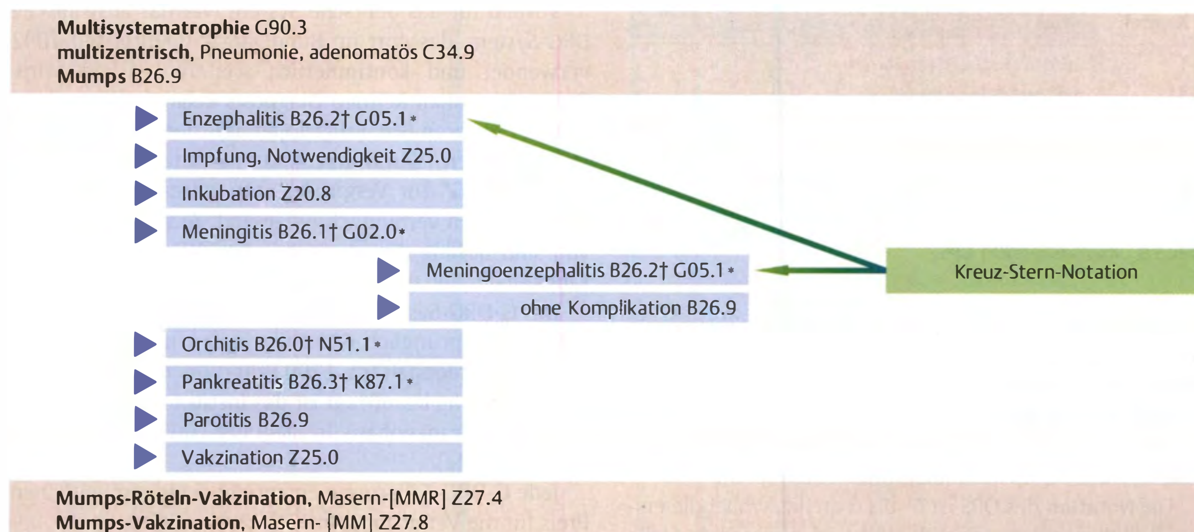


Abb. 3.4 **Beispiel aus dem Diagnosenthesaurus.** Auszug aus: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: ICD-10-GM, Alphabetisches Verzeichnis (Diagnosenthesaurus), Version 2009. http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/idt/index.htm (24.03.2010).

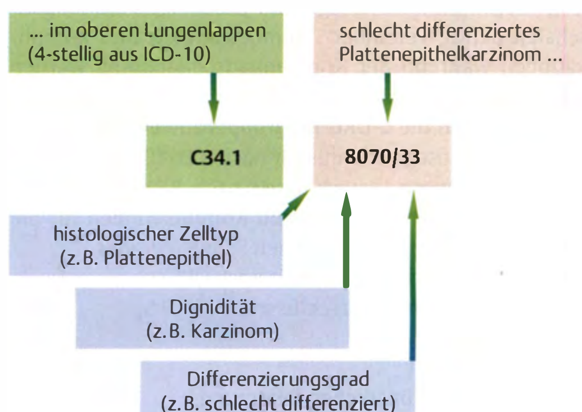


Abb. 3.5 **Beispiel für eine ICD-O-3-Notation.**

in der Medizin ist das **3-achsige TNM-System** zur Klassifikation der Ausdehnung von Neubildungen (s. Pathologie S. 317).

Anders als die ICD-10 ist die ICD-O-3 eine mehrachsige Klassifikation (vgl. www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icdo3/index.htm):

Erste Achse: Der Lokalisationscode beschreibt den Sitz der Neubildung und verwendet i. d. R. dieselben Schlüsselnummern, die auch in der ICD-10 für die bösartigen Neubildungen benutzt werden.

Zweite Achse: Der morphologische Code beschreibt den histologischen Zelltyp der Neubildung und ihr biologisches Verhalten. Er charakterisiert die Neubildung selbst.

Beispiel: In Abb. **3.5** ist eine beispielhafte Notation nach ICD-O-3 für ein „schlecht differenziertes Plattenepithelkarzinom im oberen Lungenlappen" wiedergegeben.

3.3.2 Prozedurenklassifikation

ICPM und OPS

Wichtigstes, weltweit gültiges System zur **Prozedurenklassifikation** ist die „International Classification of Procedures in Medicine (ICPM)". 1978 wurde die erste Fassung der ICPM von der WHO verabschiedet. Der ursprüngliche Verwendungszweck dieser Klassifikation ist die Forschung.

Beim ICPM gibt es zahlreiche nationale Erweiterungen. Eine Modifikation des ICPM ist der deutsche **Operationenschlüssel OPS** gemäß § 301 SGB V (Sozialgesetzbuch V). Deshalb wird der OPS gelegentlich noch in der Literatur synonym als **OPS-301** bezeichnet. Der OPS nutzt Vorarbeiten, die für eine niederländische Version der ICPM (ICPM-DE „dutch extension") geleistet wurden. Herausgeber des OPS ist seit 1994 das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, siehe http://www.dimdi.de/static/de/klassi/prozeduren). Der OPS ist für alle deutschen Krankenhäuser verbindlich.

Verwendung des OPS: In Deutschland gibt es für den OPS 2 wichtige Verwendungsarten:

1. Klassifizierung von Operationen und sonstigen Eingriffen für diverse **Statistiken** (amtliche Statistiken, Forschung usw.)
2. Neben den Diagnosen (Verschlüsselung nach ICD-10) ist der OPS wichtiger Parameter für die **Eingruppierung von Patienten** in die G-DRG-Fallgruppen (German Diagnosis Related Groups), um Behandlungsfälle mit den Kostenträgern abrechnen zu können.

Aufbau des OPS: Der OPS ist ebenso wie die ICPM eine **hierarchisch** aufgebaute, **einachsige** Klassifikation. Das semantische Bezugssystem (Ordnungsprinzip der Begriffe) ist primär die **Lokalisation** des jeweiligen Eingriffs; deshalb gibt es anders als in der ICD-10 keine Doppelklassifikation ein- und desselben Sachverhalts. Ebenso wie in

Kapitel	Titel
1	diagnostische Maßnahmen
3	bildgebende Diagnostik
5	Operationen
6	Medikamente
8	nichtoperative therapeutische Maßnahmen
9	ergänzende Maßnahmen

Abb. 3.6 Kapitelübersicht OPS.

der ICD-10 sind umfangreiche Ein- und Ausschlussregeln für die Klassenzuordnung zu beachten. Zusätzliche Notationen bei komplexen Eingriffen sind möglich und notwendig (Mehrfachnotierung).

Die Lücken in den Kapitelnummerierungen des OPS bestehen aus Kompatibilitätsgründen zum ICPM.

Die **Notation** des OPS ist 5- bis 6-stellig, wobei die ersten 3 Stellen nur numerisch sind und die sechste Stelle meist die genaue Lokalisation des Eingriffs oder eine nähere Beschreibung des operativen Verfahrens übernimmt. **Abb. 3.7** zeigt beispielhaft einen Kapitelauszug des OPS.

3.3.3 Klassifikation für die Abrechnung

Verwendungszweck und Einsatz der G-DRG

Bis in die 1980er-Jahre galt für die deutschen Krankenhäuser grundsätzlich das Kostendeckungsprinzip: Mit den Kostenträgern ausgehandelte tagesgleiche Pflegesätze, ergänzt durch Zuschüsse der Krankenhausträger, deckten die entstehenden Kosten. Im Rahmen der Kostendämpfungsgesetze wurde dieses Prinzip in den 1990er-Jahren durch Fallpauschalen und Sonderentgelte zu einem Mischsystem ausgebaut (s. Gesundheitsökonomie S. 700). Anfang 2000 war seitens der Gesundheitspolitik klar, die Finanzierung der Akutkrankenhäuser durch ein einheitliches **fallpauschales Vergütungssystem** abzulösen. Fallpauschale DRG-Systeme unterschiedlicher Ausprägung waren damals schon in verschiedenen Ländern (z. B. USA, Australien) zur Finanzierung von Krankenhausleistungen in Gebrauch (z. B. seit 1983 in den USA zur Vergütung im staatlichen Medicare-Programm).

Vorbild für das deutsche System war das australische DRG-System, das dort im Bundesstaat Victoria seit 1992 verwendet und kontinuierlich weiterentwickelt wird. Diese „Australian Refined Diagnosis Related Groups (AR-DRG)", mit ihren 661 Fallgruppen wurden ab 2004 in allen deutschen Akutkrankenhäusern unter der Bezeichnung „G-DRG" zur Vergütung stationärer Krankenhausbehandlungen verbindlich eingesetzt. Ausgenommen davon sind bislang die psychiatrischen Kliniken sowie die Kliniken der Rehabilitationsmedizin.

Das G-DRG-System wird regelmäßig optimiert und die Zahl der ursprünglich 661 Fallgruppen hat sich im Jahr 2012 fast verdoppelt (ca. 1200 Fallgruppen). Mit der Weiterentwicklung beauftragt ist das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus in Siegburg (InEK, siehe http://www.g-drg.de).

Jede G-DRG-Fallgruppe entspricht einem einheitlichen Preis für die Vergütung der Krankenhausleistung. Für besonders aufwendige oder innovative Verfahren gibt es Zusatzentgelte. Ein komplexes Regelwerk legt die Vergütung bei Unter- oder Überschreitung von Grenzverweildauern fest. Hierfür sind Abschläge und Zuschläge zum fallpauschalen Betrag vereinbart. Komorbiditäten und Komplikationen während der Krankenhausbehandlung werden durch sog. ökonomische Schweregradstufen dargestellt.

Faktoren für die **G-DRG-Fallgruppenzuweisung** sind:

- Hauptdiagnose (verschlüsselt nach ICD-10)
- Nebendiagnosen (verschlüsselt nach ICD-10) entsprechen den Komorbiditäten und Komplikationen für die Berechnung des ökonomischen Schweregrades
- Hauptprozedur (verschlüsselt nach OPS)
- Nebenprozeduren (verschlüsselt nach OPS)
- Alter
- Geburtsgewicht
- Zeitdauer der künstlichen Beatmung
- Einweisungsart
- Entlassungsart
- Verweildauer

Die sog. **Grouper-Software** verschiedener zertifizierter Softwareanbieter führt unter Verwendung des G-DRG-Regelwerks und der vom Institut für das Entgeltsystem

5-356	plastische Rekonstruktion des Herzseptums (bei angeborenen Herzfehlern)
	exklusiv: Verschluss eines erworbenen Septumdefektes (5-374.6) Verschluss eines Septumdefektes im Rahmen einer Fallot-Korrektur (5-359.0)
	Hinweis: Die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine ist im Kode enthalten. Wenn der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in tiefer Hypothermie erfolgt, ist der Kode (8-851.2) zusätzlich anzugeben
5-356.0	▶ Vorhofseptumdefekt, Verschluss n.n.bez.
5-356.1	▶ Vorhofseptumdefekt, Verschluss partiell
5-356.2	▶ Vorhofseptumdefekt, Verschluss total
5-356.3	▶ Ventrikelseptumdefekt, Verschluss n.n.bez.
5-356.4	▶ Ventrikelseptumdefekt, Verschluss partiell
5-356.5	▶ Ventrikelseptumdefekt, Verschluss total

Abb. 3.7 Kapitelauszug OPS. [aus: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), Version 2011]

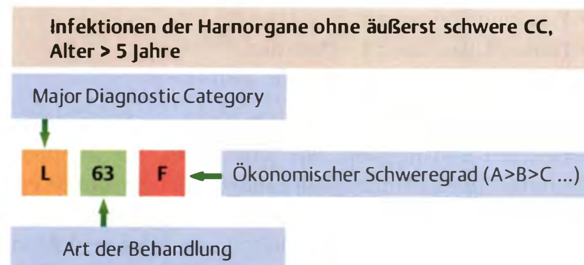


Abb. 3.8 Aufbau der Notation der G-DRG.

im Krankenhaus (InEK) herausgegebenen Algorithmen anhand der oben genannten Faktoren die Fallgruppenzuweisung der Patienten automatisiert durch.

Aufbau und Notation der G-DRG

Genauso wie im australischen Vorbild werden im G-DRG-System die einzelnen Fallgruppen 4-stellig notiert (**Abb. 3.8**). Die erste Stelle entspricht der sog. Hauptdiagnosegruppe (Major Diagnostic Category), die Stellen 2 und 3 beziehen sich i. d. R. auf die Art der Behandlung und die vierte Stelle bildet den sog. ökonomischen Schweregrad der Fallgruppe ab (Buchstabencode von A–Z, s. a. Beispiele in **Tab. 3.1**).

Erlösberechnung und DRG-Kennzahlen

Jeder G-DRG-Fallgruppe ist eine vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) nach gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten ermittelte **Bewertungsrelation CW** (cost weight) zugeordnet. Der G-DRG-Erlös wird nach der folgenden einfachen Formel berechnet:
G-DRG-Erlös = Basisfallwert × CW (cost weight)

Der Basisfallwert in der Einheit Euro ist für jedes Bundesland einheitlich.

In **Tab. 3.1** sind Erlösbeispiele für die Fallgruppen L 63A–L 63F „Infektionen der Harnorgane" mit einem fiktiven Basisfallwert von 2800 Euro aufgeführt. Welche Komplikationen oder Komorbiditäten (CC) und welche Komplexbehandlungen den ökonomischen Schweregrad erhöhen (ausgedrückt im letzten Buchstaben im G-DRG-Code), bestimmt das G-DRG-Regelwerk. Wichtige DRG-Kennzahlen sind:

Bewertungsrelation (CW): Synonym: **cost weight**. Erlösäquivalent, das auf Basis einer Kostenkalkulation für jede G-DRG individuell festgelegt wird. Die Kostenkalkulation erfolgt durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK).
CW × Basisfallwert = DRG-Erlös

Case Mix (CM): Summe der Bewertungsrelationen (CW) aller innerhalb einer Zeiteinheit erbrachten DRG (n: Zahl der einzelnen Fälle z. B. pro Jahr):
$CM = CW_1 + CW_2 + \ldots + CW_n$

Case-Mix-Index (CMI): Case Mix geteilt durch die Zahl der Fälle, also:
$CMI = \frac{CM}{n}$

Tab. 3.1 G-DRG-Erlösbeispiele der Fallgruppen L 63A-L 63F

Code	Beschreibung der G-DRG	CW[1]	Erlös €
L 63A	Infektionen der Harnorgane mit äußerst schweren CC, mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern	1,451	4062,80
L 63B	Infektionen der Harnorgane mit äußerst schweren CC, ohne Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern, Alter < 6 Jahre	1,205	3974,00
L 63C	Infektionen der Harnorgane mit äußerst schweren CC, ohne Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern, Alter > 5 Jahre	1,002	2805,60
L 63D	Infektionen der Harnorgane ohne äußerst schwere CC, Alter < 3 Jahre	0,796	2228,80
L 63E	Infektionen der Harnorgane ohne äußerst schwere CC, Alter > 2 Jahre und Alter < 6 Jahre	0,631	1766,80
L 63F	Infektionen der Harnorgane ohne äußerst schwere CC, Alter > 5 Jahre	0,571	1598,80

[1] Stand 2012

Er beschreibt die durchschnittliche „ökonomische Schwere" der Fälle.

Abrechnungsdaten für die Kostenträger

Um mittels DRG abrechnen zu können, müssen die Krankenhäuser den Kostenträgern (Krankenversicherungen) Behandlungsdaten auf elektronischem Weg übermitteln. Die Inhalte sind im § 21 des Krankenhausentgeltgesetzes beschrieben und umfassen „[...] je Krankenhausfall einen Datensatz mit folgenden Leistungsdaten

a) krankenhausinternes Kennzeichen des Behandlungsfalles

b) Institutionskennzeichen des Krankenhauses, bei einer nach Standorten differenzierten Festlegung des Versorgungsauftrags zusätzlich Kennzeichen für den entlassenden Standort

c) Institutionskennzeichen der Krankenkasse

d) Geburtsjahr und Geschlecht des Patienten sowie die Postleitzahl des Wohnorts des Patienten, bei Kindern bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres außerdem der Geburtsmonat

e) Aufnahmedatum, Aufnahmegrund und -anlass, aufnehmende Fachabteilung, bei Verlegung die der weiterbehandelnden Fachabteilungen, Entlassungs- oder Verlegungsdatum, Entlassungs- oder Verlegungsgrund, bei Kindern bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres außerdem das Aufnahmegewicht in Gramm

f) Haupt- und Nebendiagnosen sowie Datum und Art der durchgeführten Operationen und Prozeduren nach den jeweils gültigen Fassungen der Schlüssel nach § 301 Abs. 2 Satz 1 und 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch einschließlich der Angabe der jeweiligen Versionen, bei Beatmungsfällen die Beatmungszeit in Stunden entsprechend der Kodierregeln nach § 17b Abs. 5 Nr. 1 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes und An-

gabe, ob durch Belegoperateur, -anästhesist oder Beleghebamme erbracht

g) Art aller im einzelnen Behandlungsfall abgerechneten Entgelte

h) Höhe aller im einzelnen Behandlungsfall abgerechneten Entgelte. [..]“

3.4 Gütemaße der Medizinischen Dokumentation

Ziel der Medizinischen Dokumentation ist es letztlich, Dokumentationseinheiten im Dokumentenspeicher für Suchabfragen verfügbar zu machen. Es sollen genau die gesuchten (und nur die gesuchten) Dokumentationseinheiten vollständig wiedergefunden werden.

2 Gütemaße, Recall und Precision genannt, beschreiben quantitativ, inwieweit dieses Ziel erreicht wird. In der **Abb. 3.9** wird ein typisches Selektionsergebnis und das Dilemma einer präzisen Suche beschrieben: Es werden nicht alle relevanten Dokumentationseinheiten gefunden und von den gefundenen sind nicht alle relevant.

Das Dilemma kann in Maßzahlen ausgedrückt werden (**Tab. 3.2**).

- Recall (Vollzähligkeitsrate): a / (a + c)
- Missing Ratio (Verlustrate): 1 – Recall

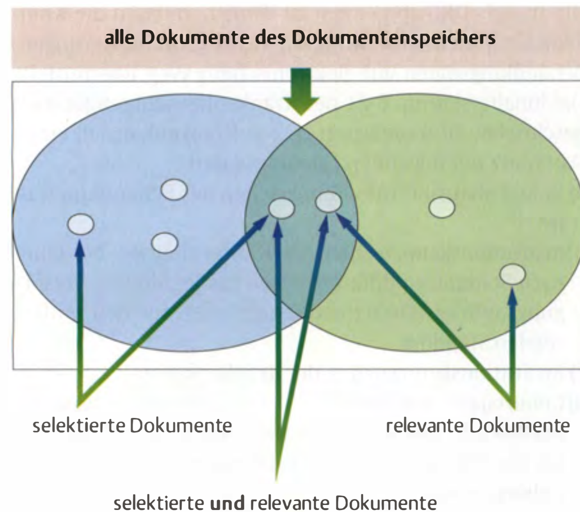


Abb. 3.9 Selektionsergebnis.

Tab. 3.2 Gütemaße der Medizinischen Dokumentation[1]

	Anzahl relevanter DE[2]	Anzahl nicht-relevanter DE	Zeilensummen
Anzahl selektierter DE	a	b	a + b
Anzahl nicht selektierter DE	c	d	c + d
Spaltensummen	a + c	b + d	a + b + c + d

[1] (mod. nach Gaus W: Dokumentations- und Ordnungslehre: Theorie und Praxis des Information Retrieval, Springer Verlag, Berlin und Heidelberg, 1995)
[2] DE = Dokumentationseinheit

- Precision (Relevanzrate): a / (a + b)
- Noise (Ballastrate): 1 – Precision
- Anzahl aller gespeicherten DE: a + b + c + d

In der Praxis stehen **Recall** und **Precision** in einer wechselseitigen Abhängigkeit, wie jeder weiß, der Internet-Suchmaschinen benutzt: Vollständige Suchergebnisse erhält man häufig nur, wenn man die Selektionskriterien großzügig und allgemein formuliert; die Folge sind dann aber viele irrelevante Dokumente im Suchergebnis. Umgekehrt können sehr präzise und detailliert formulierte Suchkriterien zwar die Ballastrate reduzieren, mit ihr schwindet aber auch die Vollzähligkeitsrate.

3.5 Krankenhausinformationssysteme

Die systematische Verarbeitung, Speicherung und Vermittlung von Informationen im Krankenhaus steht angesichts des erhöhten ökonomischen Drucks vor großen Herausforderungen: Fast alle Steuerungsprozesse (Ablaufoptimierungen, Ausschöpfen aller Möglichkeiten der Kostenminimierungen und der Erlösmaximierungen) gründen auf einer belastbaren Informationsbasis.

Die informationsverarbeitenden Prozesse eines Krankenhauses und die dafür eingesetzten konventionellen und rechnerunterstützten Verfahren bilden ein Krankenhausinformationssystem. Zu den konventionellen Verfahren zählen Medien wie die herkömmliche Krankenakte, Röntgenfilme oder das Telefon.

Funktionsbausteine: Typische, rechnerunterstützte Funktionsbausteine von Krankenhausinformationssystemen sind in **Tab. 3.3** aufgeführt.

Krankenhausinformationssysteme sind in ihren rechnerunterstützten Teilen fast immer aus verschiedenen Teilsystemen (Subsystemen) zusammengesetzt. Je nach Größe des Krankenhauses, der Zusammensetzung der fachlichen Spezifitäten sowie der Finanzkraft des Krankenhausträgers herrscht eine mehr oder weniger große

Tab. 3.3 Rechnerunterstützte Funktionsbausteine von Krankenhausinformationssystemen

Medizinische Funktionsbausteine	Administrative Funktionsbausteine
• ärztliche Dokumentation • Pflegemanagement und Dokumentation • Auftrags- und Befundkommunikation • Diagnosen- und Prozedurendokumentation • Arztbrief- und Berichtschreibung • Therapieplanung • radiologische Informationsverarbeitung • Bildverarbeitung und Archivierung • OP-Dokumentation und Organisation • Laborinformationsverarbeitung • Intensivüberwachung und Dokumentation • digitale Krankenakte • usw.	• Patientendatenmanagement • Patientenabrechnung mit den Kostenträgern • Finanzbuchhaltung und kaufmännische Verfahren • Materialwirtschaft und Logistikunterstützung • Termin- und Ressourcenverwaltung, Dienstplanung • Personalverwaltung • usw.

Subsystemheterogenität. Ursachen für die Systemvielfalt in Krankenhausinformationssystemen sind u.a.

- die **Organisationsstruktur** eines Krankenhauses: Die Systemlandschaft entspricht häufig der Organisationsstruktur eines Krankenhauses. Vor allem in Universitätskliniken ist die Dezentralität der Zuständigkeiten besonders groß, Abteilungen verfügen über eigene Finanzmittel und betreiben lokale Anwendungssysteme in eigener Regie.
- der **Entwicklungsprozess** der IT im Krankenhaus: Die Systemlandschaft spiegelt häufig den historischen Entwicklungsprozess der IT in einem Krankenhaus wider. Die komplette Ablösung einer bestehenden heterogenen Landschaft aus Altsystemen ist nicht finanzierbar.
- die **Aufgabenvielfalt** der klinischen Organisationseinheiten: Die Systemlandschaft passt sich den verschiedenen und wechselnden Aufgaben der medizinischen Fachabteilungen an. Kein einzelner, derzeit existierender IT-Hersteller kann alle wichtigen Aufgaben zufriedenstellend abbilden.

Client-Server-Architekturen: Zurzeit vorherrschendes Architekturprinzip für Subsysteme (und damit auch für Krankenhausinformationssysteme) ist die verteilte Informationsverarbeitung nach dem **Client-Server-Modell** (**Abb. 3.10**). Charakteristisch für Client-Server-Architekturen ist die explizite Aufgabenteilung zwischen Clients (i.d.R. die Arbeitsplatzrechner) und Servern (**Tab. 3.4**).

Kommunikation und Datenaustausch: Für die Sicherstellung des Informationsaustausches zwischen den Subsystemen sind überwiegend in größeren Krankenhausinformationssystemen Kommunikationssysteme als eigene Subsysteme mit aktiven und passiven Netzkomponenten ausgestaltet. Das Kommunikationssystem unterstützt auch den Informationsaustausch mit externen Partnern (**Abb. 3.11**).

Die Daten, die üblicherweise zwischen den Subsystemen ausgetauscht werden, lassen sich in 4 Gruppen kategorisieren:

1. **Patientenstamm-** und **Bewegungsdaten**: Aufnahme, Verlegung, Entlassung von Patienten
2. **Auftragsdaten:** Auftragskommunikation zwischen Stationen und Leistungserbringern
3. **Befunddaten:** z.B. Laborwerte, Untersuchungsergebnisse, Epikrisen usw.
4. **Leistungsdaten:** alles, was für die Erlössicherung und die kaufmännische Steuerung des Krankenhauses erforderlich ist, insbesondere Diagnosen und Prozeduren für die DRG-Abrechnung.

Kommunikationsstandards: Für den regelmäßigen Austausch medizinischer und administrativer Daten zwischen medizinischen Informationssystemen gibt es Kommunikationsstandards. Die 3 wichtigsten sind in Deutschland seit über 10 Jahren **HL 7**, **DICOM** und **xDT** (**Tab. 3.5**).

Tab. 3.4 Aufgabenverteilung zwischen Clients und Servern

Clients sind verantwortlich für:	Server sind verantwortlich für:
• aktive Anforderung von Diensten des Servers • Benutzerschnittstelle (Dialogoberfläche der Anwendungen) • Ausführen lokaler Anwendungen (z.B. Officepakete)	• passive Bereitstellung von Diensten für die Clients • Datenbank, zentral verfügbare Daten • Datensicherung • Ausführen zentraler Anwendungen (z.B. Patientenabrechnung) • Kommunikation mit externen Systemen (z.B. Internet)

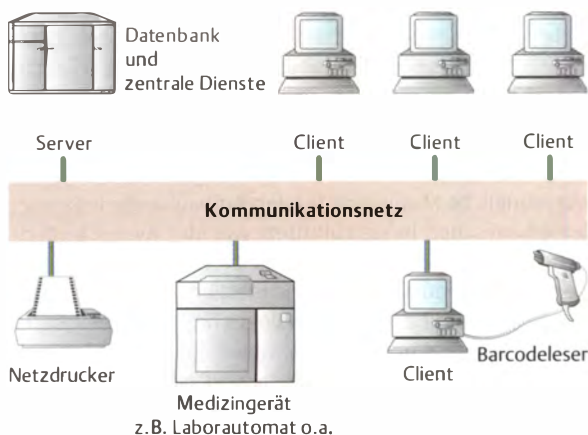


Abb. 3.10 **Client-Server-Architektur eines einzelnen Subsystems.**

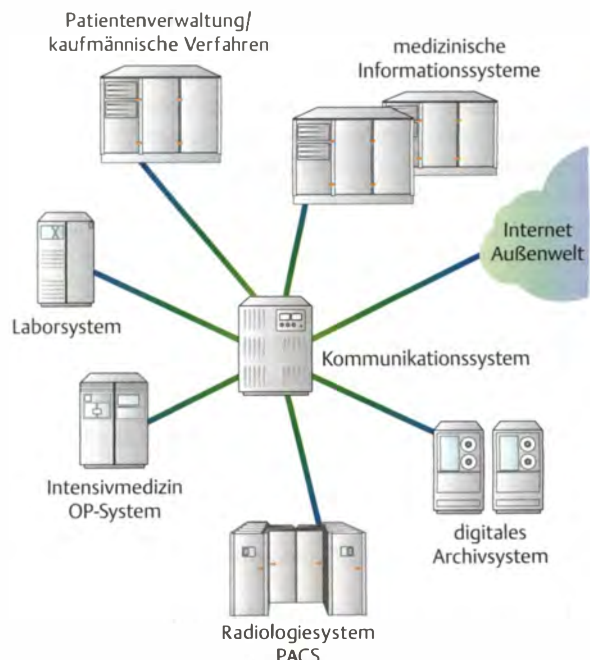


Abb. 3.11 **Kommunikationssystem im Krankenhaus.**

LS Anamnese Allg.-med. Arb./Soz. Recht Patho Pharma Radio Kl. Chem. Mikrobio Altern Palliativ Ges.-ökon. Präv. Reha Hygiene Umw./Tox. Epidem. GTE

Tab. 3.5 Wichtige Kommunikationsstandards im Gesundheitswesen

Name	Bedeutung
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine: Standard für medizinische Bilder (Radiologie, Ultraschall, Endoskopie usw.) und die Bildkommunikation
HL7	Health Level Seven: Standard für die nachrichtenbasierte Kommunikation in Krankenhäusern; akkrediert durch die amerikanische ANSI-Behörde; maßgebend für deutsche Krankenhäuser
xDT	„Familie" von Standardformaten für den Datenaustausch primär zwischen niedergelassenen Ärzten und oft auch zwischen Krankenhausinformationssystemen verschiedener Krankenhäuser, so z. B. LDT (Labordaten), BDT (Befunddaten), ADT (Abrechnungsdaten), GDT (Gerätedaten)

3.6 Telemedizin

DEFINITION Telemedizin (oder auch synonym Telematik im Gesundheitswesen) wird als Sammelbegriff für den Einsatz rechnerunterstützter Kommunikationsverfahren zwischen verschiedenen Einrichtungen oder Akteuren des Gesundheitswesens (niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser, Krankenkassen, auch Patienten usw.) verstanden.

3.6.1 Telemedizinische Anwendungsbereiche

Die Absicht ist fast immer, die räumliche Trennung zwischen Arzt und Facharzt durch Technik zu überbrücken und die Qualität ärztlicher Entscheidungen zu verbessern.

Die ersten Vorhaben dieser Art reichen in die 1980er-Jahre zurück. Interessenten waren nicht nur zivile Einrichtungen (z. B. Krankenversicherungsunternehmen in den USA, Raumfahrt, Forschungsstationen in der Antarktis usw.), sondern auch das Militär (fachärztliche Versorgung der Soldaten in Krisengebieten).

1997 veröffentlichte die Unternehmensberatungsgruppe Roland Berger & Partner GmbH eine Studie über die Einsatzpotenziale der Telematik in der Medizin, die sie zuvor im Auftrag der Bundesregierung erstellt hatte. Die Studie war Auslöser für zahlreiche, mit öffentlichen Geldern geförderte telemedizinische Vorhaben. Folgende Einsatzpotenziale für die Telemedizin wurden damals genannt:

- elektronisches Rezept (eRezept)
- Arzt-Krankenhaus-Kommunikation (z. B. Teleradiologie, Telepathologie, externe Untersuchungsanforderung und Befundübermittlung)
- Abrechnung medizinischer Leistungen mit den Kostenträgern (Krankenkassen)
- Notfallkommunikation (z. B. Notarztwagen, Patientenfernüberwachung)
- Datenbankabfragen (z. B. medizinische Datenbanken)

3.6.2 Elektronische Gesundheitskarte

Ursprünglich ab 01.01.2006 sollte in Deutschland die elektronische Gesundheitskarte die bislang eingesetzte Krankenversicherungskarte ablösen, aber die Einführung hat sich bis heute verzögert. Ziel ist es, über die administrativen Daten der Krankenversichertenkarte hinaus umfängliche medizinische Daten zu speichern, sodass in der Endausbaustufe eine digitale Patientenakte verfügbar wird.

Tab. 3.6 Inhalte der elektronischen Gesundheitskarte

Administrative Inhalte (verpflichtend)	Medizinische Inhalte (freiwillig)
• Versicherungsangaben • Berechtigung, im EU-Inland behandelt zu werden • papierlose Übertragung eines Rezepts (eRezept)	• Dokumentation der verordneten Arzneimittel • Notfallinfos: Blutgruppe, Allergien, Herzerkrankungen, Dialyse, Implantate usw. • Diagnosen, Operationen, Impfungen, Röntgenuntersuchungen • Patientenverfügungen • Patientenquittung (Aufstellung von Leistungen und Kosten) • Arztbrief

Rechtliche Grundlage für die Einführung der Elektronischen Gesundheitskarte ist das „Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung vom 14. November 2003". In diesem Gesetz sind die verpflichtenden und die freiwilligen Inhalte der Karte festgelegt (**Tab. 3.6**):

Die Anforderungen an den Datenschutz sind hoch: Ein schreibender oder lesender Zugriff auf die elektronische Gesundheitskarte wird nur dann möglich sein, wenn der Arzt oder der Apotheker sich mit einem Heilberufeausweis (Health Professional Card) authentifiziert hat. Zum Schutz vor Manipulationen sind die Karteninhalte über eine digitale Signatur gesichert; zusätzlich werden die Karteninhalte verschlüsselt. Die 50 letzten Karteninhalte werden protokolliert. Außerdem hat der Patient umfassende Einsichtnahme- und Verfügungsrechte (z. B. kann er die Speicherung der freiwilligen medizinischen Inhalte verweigern).

Seit Oktober 2011 haben die gesetzlichen Krankenkassen damit begonnen, eine elektronische Gesundheitskarte mit reduzierten Inhalten auszugeben. Sie enthält die gleichen Verwaltungsdaten wie die bisherige Krankenversichertenkarte, ermöglicht aber weitere Ausbaustufen (Quelle: Bundesministerium für Gesundheit, GP-Infoblatt Nr. 10, 2011).

3.6.3 Telediagnostik und Teleconsulting

Ursprüngliche Motivation für den Aufbau kostspieliger telemedizinischer Infrastrukturen war der Wunsch, ärztliches Spezialistenwissen ohne Zeitverlust und institutionenübergreifend verfügbar zu machen. Klassischer Einsatzbereich sind z. B. teleradiologische Verfahren, die es Krankenhäusern ermöglichen, radiologisches Bildmaterial (z. B. CT, MR) zu übermitteln und bei Experten eine Zweitbefundung einzuholen. Beispiele für Einsatzbereiche sind:

- Videokonferenzen zwischen Krankenhäusern der Grundversorgung und spezialisierten Fachkliniken
- onkologische Tumorboards zur Unterstützung der Qualitätssicherung in der Therapie maligner Tumoren
- Unterstützung der integrierten Versorgung sowie von Disease-Management-Programmen durch den Austausch von Befund- und Planungsdaten
- Telekonsile in der Radiologie
- Telepathologie (Konsultation eines zweiten Pathologen in Zweifelsfällen; intraoperatives Telekonsil zwischen Pathologen und Chirurgen in der Tumorchirurgie)

3.6.4 Digitale Signaturen in der Telemedizin

Im Unterschied zum handschriftlich unterzeichneten Befund oder Arztbrief, der vom Krankenhaus an den einweisenden Arzt geht, sind digitale Dokumente fast beliebig manipulierbar und bezüglich ihrer Herkunft und Entstehung nicht eindeutig identifizierbar. Digitale Signaturen helfen, dieses grundsätzliche Problem der Telemedizin zu lösen und einen Ersatz für die ärztliche Unterschrift zu bieten. Folgende Ziele sollen mit der digitalen Signatur erreicht werden:

- Sicherstellung der **Identität** des Autors (Wer hat das Dokument ausgefertigt?)
- **Integrität** des Dokuments (Wurden die Inhalte hinterher manipuliert?)

Erreicht wird dieses Ziel durch ein Verfahren, das aus der zu übermittelnden Nachricht oder den Daten (z. B. Arztbrief) mithilfe einer Signatursoftware eine digitale Signatur in Form einer Zeichenkette (Kombination aus Buchstaben und Zahlen) berechnet. Die Algorithmen für die Berechnung der Signatur sind so ausgestaltet, dass verschiedene Daten (z. B. Dokumente) eine jeweils andere Signatur ergeben; auf diese Weise lässt sich überprüfen, ob das Ursprungsdokument zu einem späteren Zeitpunkt manipuliert wurde (**Abb. 3.12**).

Digitale Signaturen verwenden dazu asymmetrische, kryptografische Verfahren unter Einsatz eines Schlüsselpaars. Ein Teil dieses Schlüsselpaars ist ein geheim zu haltender, nur dem Verfasser des Dokuments bekannter

Sehr geehrte Kollegin,

vielen Dank für die Üb

Mit freundlichen Grüß

Dr. med. Unterschri

-----BEGIN PGP SIGNATURE-----
Version: GnuPG v2.0.12 (MingW32)

iEYEABECAAYFAkuVLfsACgkQHIYRLFmw
3HWvZgCdEVeVj8YN0d6+zZbJhxrR0Wyk
OfgAn0UQBraT5JwLzBQhUAAVriPJt2LY
=d30R
-----END PGP SIGNATURE-----

Abb. 3.12 **Digitale Signatur.**

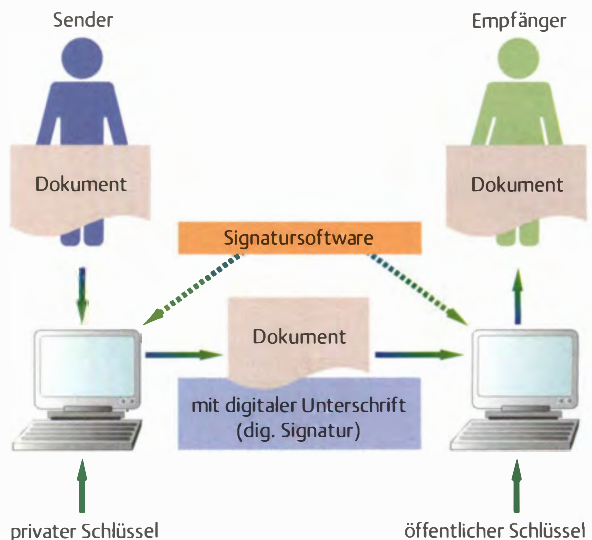


Abb. 3.13 **Digitales Signieren.**

Schlüssel (auch „Private Key" genannt), der zum Signieren (Unterschreiben) des Dokuments mithilfe der Signatursoftware dient. Der Empfänger des Dokuments besitzt das andere, nicht geheim gehaltene, öffentlich verfügbare Teil des Schlüsselpaars (auch „Public Key" genannt), mit welchem er unter der Benutzung der Signatursoftware die digitale Signatur und das Dokument auf Integrität und Identität des Verfassers prüft (**Abb. 3.13**).

C

42 Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin



1 Medizingeschichte

Hans-Peter Kröner

1.1 Konzepte der Medizin

Der Begriff des „Konzeptes" ist vom Medizinhistoriker und Physiologen Karl E. Rothschuh (1908–1984) entlehnt, der ihn in seinem Werk „Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart" (Stuttgart 1978) folgendermaßen definiert:

DEFINITION „Krankheitskonzepte sind durchdachte, systematisch formulierte und begründete Theorien von den Krankheitserscheinungen, ihrem Charakter, ihrer Verursachung und ihrer Regelmäßigkeit. Sie sollen die Krankheit erklären, zu therapeutischen Schlussfolgerungen führen und Prognosen zu stellen erlauben."

1.1.1 Das magisch-animistische Konzept

Das animistische Weltbild geht davon aus, dass die Welt grundsätzlich belebt oder beseelt ist (lat. anima = Seele), dass also Menschen, Tiere, Pflanzen, aber auch Felsen, Flüsse und Berge eine Form von Belebtheit aufweisen, die es gestattet, sich mit ihnen in Verbindung zu setzen. Daneben existieren noch **Geister** und **Dämonen**, die die Welt mit den Menschen teilen und mit ihnen in Konflikt geraten können. Als magisch wird eine Weltsicht bezeichnet, die die Welt durch ein System von **Entsprechungen**, **Ähnlichkeiten** und **Sympathien** bestimmt ansieht. Grundlage des magischen Denkens ist die Analogie.

Krankheit ist in der Regel die Folge einer Tabuverletzung, eines rituellen Fehlers bzw. einer rituellen Unterlassung oder die direkte Folge des Einwirkens eines bösartigen Dämons oder Zauberers. **Tabus** sind tradierte Verbote, die das Zusammenleben der Menschen sowohl untereinander als auch mit dem sie umgebenden belebten Kosmos und den Geistern regeln. Die kosmische Ordnung muss im **Ritual** ständig erneuert und bestätigt werden. Verletzt der Mensch diese Ordnung, strafen ihn die Geister, indem sie in ihn einfahren, ihn schlagen, ihm die Lebenskraft entziehen oder andere magische Interventionen an ihm vollziehen. Krankheit kann daher als **Besessenheit** oder **Verhextheit** verstanden werden.

Dämonologische und magische Vorstellungen haben die gesamte Medizingeschichte begleitet und finden sich neben der theurgischen Medizin der altorientalischen Hochkulturen (S. 864) oder der naturalistischen Medizin der klassischen Antike auch in der Iatromagie des Mittelalters und der frühen Neuzeit. In rezenten schamanistischen Kulturen wird durchaus neben der schamanistischen auch die westliche naturwissenschaftliche Medizin angewandt, und die Bevölkerung hat in der Regel ein gutes Gespür dafür, in welchen Fällen die eine oder die andere anzuwenden ist.

Die klassische Heilerperson in magisch-animistischen Systemen ist der „**Schamane**" oder „**Medizinmann**". Aufgabe des Schamanen als „Experten für die Geisterwelt" ist es zunächst herauszufinden, was der Grund für den Zustand des Patienten ist, also welches Verbot er übertreten oder welchen Geist er verletzt hat. Zu diesem Zweck benutzt der Schamane **divinatorische Mittel** (Divination = Wahrsagen), da sich die Geister durch bestimmte Zeichen äußern können. Eine nächste Stufe ist der direkte Kontakt mit den Geistern, bei dem der Schamane auf eine Reise geht, d.h sich in einen außergewöhnlichen Bewusstseinszustand, in eine **Ekstase** oder **Trance** versetzt. Dazu benutzt er psychotrope Stoffe wie Halluzinogene (z. B. Mescalin) oder psychokinetische Methoden wie Tanzen, Trommeln oder das monotone Wiederholen von Invokationsriten. Hat der Schamane die Ursache für den Zustand des Patienten erfahren, kann er diesen belehren, was zu tun ist, welches Ritual z. B. wiederholt werden muss. Weitere „therapeutische Interventionen" sind **Austreibungsrituale** oder **Operationen** (Schädelöffnung = Trepanation!), etwa bei Besessenheit durch einen bösartigen Dämon, oder magische Methoden bei dem Verdacht auf Verhextheit.

Bei den magischen Interventionen lässt sich der Simile-Zauber vom Singularitätszauber unterscheiden. Der **Simile-Zauber** greift auf Stoff-, Farb- und Gestaltanalogien zurück. So hilft z. B. der gelbe Safran gegen Gelbsucht oder Lebermoos wegen seiner leberähnlichen Blättchen gegen Leberkrankheiten. Dieses Prinzip liegt auch der mittelalterlichen **Signaturenlehre** zugrunde, bei der am Zeichen (Aussehen) eines Medikamentes seine Indikation erkannt wurde. Der **Singularitätszauber** dagegen beruht auf der Herausgehobenheit des Ungewöhnlichen, Einmaligen oder Seltenen. Eigenartig geformte Steine, Wurzeln (Alraune!) usw. werden mit besonderen Kräften versehen vorgestellt. In Form von Talismanen oder Amuletten haben sie häufig eine präventive Funktion und sollen vor dem Zugriff böser Geister schützen.

1.1.2 Theurgische Medizin

Der Anfang der theurgischen Medizin (von gr. Theous ergon = Werk Gottes) wird in den **altorientalischen Hochkulturen** Ägyptens und Mesopotamiens verortet. Die Welt wird als geschieden verstanden in einen natürlichen Bereich, in dem die Menschen wohnen, und einen übernatürlichen, der Sitz der Götter ist (Himmel, Olymp usw.). Die irdische Welt ist das Werk der Götter, die daher ihre Ordnung und Regeln aufgestellt haben, aber jederzeit auch in den Ablauf eingreifen können. Krankheit ist eine Strafe der Götter als Folge einer Verletzung der göttlichen

Ordnung durch den Menschen (Sünde!). Ein weiteres Verständnis von Krankheit, vor allem in der **jüdisch-christlichen Tradition**, ist das einer Prüfung durch die Gottheit (Dulder Hiob) oder einer Warnung, als Aufruf zur Umkehr, zu einer Metanoia. Dadurch erhält die Krankheit – als eine Art Katharsis – eine transzendente Sinngebung.

Aufgabe des **Priesterarztes** ist es, die Verfehlung herauszufinden, wobei er ebenfalls divinatorische Mittel (Eingeweideschau!), Traumdeutung und mystische Begegnung mit der Gottheit nutzen kann. Seine wesentliche Aufgabe dabei ist die eines Mittlers zwischen dem Sünder und der zürnenden Gottheit, da, anders als bei dem Schamanen, der selbst noch mit den Dämonen kämpft, die eigentliche Heilung nur durch die Gottheit zustande kommen kann. Ein Heilungsversuch durch den Menschen kann daher als Anmaßung, als ein Eingriff in das göttliche Wirken verstanden werden. Diese Auffassung wurde zum Teil in der frühmittelalterlichen Klostermedizin vertreten, in der Christos Iatros (Christus der Arzt) der alleinige Heiler war und Krankheit als Strafe der Sünde nur über die Sakramente und durch Buße oder göttliche Gnade geheilt werden konnte. Die Rolle des Vermittlers kam dabei den Heiligen zu.

In der griechischen Antike existierte der **Asklepioskult** neben oder zusammen mit der rationalen hippokratischen Medizin. Der Kult geht direkt auf den griechischen Halbgott Asklepios (lat.: Äskulap) zurück, der seinerseits große Ähnlichkeit mit dem ägyptischen Gott Imhotep besitzt. In den Heiligtümern des Asklepios, den „Asklepieia“, konnten die Hilfesuchenden den Göttern opfern und wurden dann von den Priestern in Liegehallen geführt, wo sie sich zum Schlafe legen konnten. Die Träume, die ihnen während des Tempelschlafes, der sogenannten **Inkubation**, erschienen, wurden von den Priestern gedeutet und gaben Hinweise auf die Verfehlung, die Ursache der Erkrankung sein konnte. Das bekannteste Asklepieion, einer der großen „Wallfahrtsorte“ der Antike, war das Asklepieion von Epidauros. Hippokrates selbst galt als „**Asklepiade**“, als Angehöriger einer Familie, die sich von Asklepios ableitete und in der der Arztberuf über Generationen vererbt wurde.

Die frühmittelalterliche christliche **Klostermedizin** stand in dem Konflikt, dass einerseits die Krankenheilung allein das Werk Gottes, des Christos Iatros war, andererseits aber die Krankenpflege als ein Werk der christlichen Barmherzigkeit und der Nächstenliebe galt, so wie Jesus es mit dem Gleichnis vom barmherzigen Samariter gelehrt hatte. Hinzu kam, dass die **Regel des heiligen Benedikts** ausdrücklich die Pflege der kranken Brüder als eine Aufgabe des Abtes beschrieb. Andererseits war in den Wirren der Völkerwanderung ein großer Teil des antiken medizinischen Wissens, zumindest im ehemaligen weströmischen Reich, verloren gegangen, und die wenigen antiken medizinischen Texte, die in den Klosterbibliotheken tradiert wurden, standen in dem Anruch, heidnischen Ursprungs zu sein. Für die Klosterärzte war daher wichtig, auf Kontinuitäten zwischen griechischer und christlicher Medizin zu verweisen. Kontinuitätsstiftend waren z. B. die griechischen Ärzte-Heiligen Kosmas und Damian, die noch heute die Patrone der Heilberufe sind.

Eine Folge der überwiegend von Klerikern ausgeübten Klostermedizin war die Trennung von Chirurgie und Innerer Medizin, da den Klerikern das „Blutvergießen“ wiederholt durch Konzilsbeschlüsse verboten wurde. Es entwickelten sich zwei Heilertypen: der **gelehrte, lateinsprechende Arzt**, der vor allem für die innere Behandlung zuständig war und seine Dienste zunächst im Wesentlichen als Leibarzt der Herrschenden oder als „Stadtphysikus“ anbot, und der äußerlich oder chirurgisch tätige **Baderchirurg** oder **Wundarzt**, dessen Beruf zunftmäßig organisiert war, d. h. als Handwerk gelernt und praktiziert wurde.

1.1.3 Das humoralpathologische Konzept

Das wichtigste antike Krankheitskonzept ist das humoralpathologische Konzept, auch „**Viersäftelehre**“ (lat. humor = Flüssigkeit, „Saft“) genannt. Grundlage der Humoralpathologie ist die Vorstellung von den vier Körpersäften Blut, gelbe Galle, schwarze Galle und Schleim, die den vier Elementen Luft, Feuer, Erde und Wasser entsprechen. Jedem Saft werden zwei Grundqualitäten zugeordnet: Blut ist warm und feucht, gelbe Galle warm und trocken, schwarze Galle kalt und trocken und Schleim kalt und feucht. Liegen diese vier Elemente in einem ausgewogenen Mischungsverhältnis vor (**Eukrasie**), ist der Mensch gesund. Das Mischungsverhältnis kann gestört sein (**Dyskrasie**) durch das Überwiegen eines Saftes oder dadurch, dass ein Saft durch das Eindringen eines Störfaktors (**Materia peccans**) verdorben wird. Dann ist der Mensch krank. Therapeutisch gilt es, den vorherrschenden (epikratischen) oder verdorbenen Saft zu entfernen durch eine der vielen **evakuierenden** (entleerenden) Maßnahmen wie Aderlass, Erbrechen, Abführen, Schwitzen usw. oder, im Sinne des **Contraria-Prinzips**, mit einer Maßnahme einzugreifen, die konträre Qualitäten zu dem vorherrschenden Saft hat. Demnach bewirkte z. B. die kalte und feuchte Witterung im Winter eine Vermehrung des Schleims, dem durch die Anwendung trockener Wärme oder durch die Gabe von Medikamenten, denen die Qualitäten warm und trocken zukamen, abgeholfen werden konnte.

Dieses Konzept, das schon die Grundlage der hippokratischen Medizin bildete, wurde von **Galen** im 2. Jahrhundert nach Christus ausgebaut und blieb in dieser Form, leicht modifiziert durch byzantinische und arabische Einflüsse, das vorherrschende Krankheitskonzept der europäischen Medizin bis in das 19. Jahrhundert. Es hatte sich aus den **Grundstofflehren** der vorsokratischen Naturphilosophie herausgebildet. Diese Philosophen versuchten, den Urgrund der Welt nicht mehr im Mythos zu sehen, sondern das Sein auf einen oder mehrere Grundstoffe oder Prinzipien zurückzuführen. **Thales von Milet** (6. Jh. v. Chr.) postulierte, dass alles Sein letztlich aus Wasser sei. **Anaximander** sah den Anfang der Welt in einer Urkraft (610–547 v. Chr.) begründet, die für **Anaximenes von Milet** (580–525 v. Chr.) die Luft war. **Heraklit v. Ephe-**

sos (550–480 v. Chr.) lehrte, dass Wasser, Erde und Feuer die Grundelemente alles Seins ausmachten. **Empedokles v. Agrigent** (492–432 v. Chr.) begründete schließlich die Lehre von den vier Elementen, denen später die vier Körpersäfte gleichgesetzt wurden. Die Qualitätenlehre geht auf **Alkmaion von Kroton** (500–420 v. Chr.) zurück. Danach war Gesundheit die Folge einer ausgewogenen Mischung der gegensätzlichen Kräfte des Feuchten und Trockenen, Kalten und Warmen, Bitteren und Süßen usw.

Wichtigste Quelle für die sich aus diesen Lehren entwickelnde Humoralpathologie ist das **Corpus Hippocraticum**, eine Sammlung von ca. 60 Einzelschriften, die etwa zwischen 400 und 100 v. Chr. entstanden ist. Sie soll die Lehrauffassung der **Ärzteschule von Kos** wiedergeben, als deren Gründer **Hippokrates** (460–370 v. Chr.) angesehen wird. Über Hippokrates selbst wissen wir sehr wenig. Sicher ist nur, dass es sich um eine historische Person handelt und dass er zu seiner Zeit ein angesehener Arzt war.

Der „Eid des Hippokrates" (besser: „**Hippokratischer Eid**", da dieser zwar zu den hippokratischen Schriften gehört, aber nicht auf Hippokrates zurückgeht) ist ein Beleg dafür, dass antike Ärzte sich auch mit den ethischen Implikationen ihres Handelns auseinandersetzten. Ganz gewiss war er aber nicht die universale Richtschnur für das Handeln der antiken Ärzte. Seine Entstehung wird in das 4. Jahrhundert vor Christus verortet. Kennzeichnend ist die Zweiteilung des Eides in einen **Vertragsteil** und einen **Sittenkodex**. Im Vertragsteil verpflichtet sich der Schüler gegenüber seinem Lehrherren, der den Schüler gewissermaßen in seine Familie aufnimmt, diesen sowie die anderen Familienangehörigen wie ein leiblicher Sohn zu achten, im Notfall zu unterhalten und die Kunst keinem Unberufenen zu lehren. Besonders der Sittenkodex hat aber den Eid zum Prototyp überhaupt eines bestimmten Berufsethos gemacht. Hier finden wir das Prinzip, sich nur zum Wohle des Kranken einzusetzen (Beneficence) bzw. das Prinzip des „Primum nil nocere" (Non-Maleficence), d. h. bei allem Tun zuvorderst darauf zu achten, dem Kranken keinen Schaden zuzufügen. Des Weiteren beinhaltet der Eid schon eine ärztliche Schweigepflicht sowie ein Verbot des sexuellen Missbrauchs von Patienten und deren Familienangehörigen. Diskutiert werden heute vor allem das angebliche Verbot der Sterbehilfe und das sogenannte Abtreibungsverbot. Tatsächlich waren weder Sterbehilfe noch Abtreibung in der Antike grundsätzlich tabuisiert oder sanktioniert. Auch das Verbot chirurgischer Eingriffe, das sich im Eid findet, widerspricht der antiken Praxis, die keine grundsätzliche Trennung zwischen innerer und chirurgischer Medizin kannte. Wegen dieser Widersprüche wird der Eid in einem spezifischen Umfeld angesiedelt.
Seine wirkungsgeschichtliche Bedeutung erhielt der Eid erst in der christlichen Tradition, in der er unter anderem der Stiftung einer angeblich ethischen Kontinuität zwischen heidnischer antiker und christlicher Medizin dienen sollte.

1.1.4 Überlieferungswege der antiken Medizin

Reste des antiken Wissens wurden über **Cassiodor** (487–583) und **Isidor von Sevilla** (576–636) in das frühmittelalterliche Mönchstum überliefert. Der eigentliche Bewahrer des antiken Erbes war aber **Byzanz** und der byzantinische Kulturkreis, hier vor allem die **Ärzteschule von Alexandria.**

Über die Vertreibung der **Nestorianer** (Anhänger des Patriarchen Nestor, die in Fragen der Christologie von der byzantinischen Staatskirche abwichen) nach Syrien und Persien gelangte das antike Wissen in diese Länder und verband sich dort mit den autochthonen Medizinkulturen. Vor allem die **persische Ärzteschule von Gondeschapur** profitierte von den Nestorianern. Durch die Entstehung des **Islams** und seine Ausbreitung (Eroberung von Alexandria 642) über den gesamten südlichen Mittelmeeraum bis nach Persien im Osten und Spanien im Westen gelangte das antike Wissen in den Besitz der Araber, die es wiederum modifizierten (**Avicenna**, 980–1037, Vollender der galenischen Humoralpathologie; **Rhazes**, 865–925, Kliniker) und auf dem Wege des Reimports zurück nach Europa brachten.

Avicenna (Ibn Sina) war der Autor des berühmten Werkes „**Canon medicinae**", das von **Gerhard von Cremona** (1114–1187, Schule von Toledo) ins Lateinische übersetzt wurde und bis zum 17. Jahrhundert Bestandteil des Unterrichtsprogramms an den medizinischen Fakultäten der abendländischen Universitäten war. Rhazes (Ar Rhazi) gilt als Verfasser des „**Liber continens**" („Das Buch, das alles enthält"). Der Continens, eine erstaunliche Enzyklopädie der praktischen und therapeutischen Medizin in 24 Bänden, fasst die medizinischen Kenntnisse zu Beginn des 10. Jahrhunderts zusammen und wurde 1279 ins Lateinische übersetzt. Wichtigster Übersetzer arabischer Werke ins Lateinische war **Constantinus Africanus** (1018–1087), ein zum Christentum konvertierter karthagischer Gewürzhändler, der später in den Benediktinerorden eintrat und die zentrale Persönlichkeit der **Schule von Salerno** bildet.

Durch die Etablierung der Universitätsmedizin wurde das zunächst innovative antike Wissen kanonisiert und erstarrte in Spitzfindigkeit und Autoritätsgläubigkeit. Im Rahmen der „**scholastischen Methode**" wurden in der „**lectio**" die Werke antiker Autoren, aber auch die ihrer arabischen Kommentatoren vorgelesen und ausgelegt. In sogenannten **Konkordanzen** wurden Aussagen unterschiedlicher Autoren zu einem Thema zusammengestellt. Kam es zu Widersprüchen, wurde versucht, diese in sogenannten **Konziliatorien** („Versöhnungen") auszugleichen, da die antiken Autoren über alle Kritik erhaben waren. Das Werkzeug dafür war vor allem die syllogistische Logik des **Aristoteles**. Der logische Formalismus führte dazu, dass z. B. Fehler dieser Autoren kritiklos weitergegeben wurden, auch wenn sie dem Augenschein widersprachen.

So waren bestimmte Aussagen der galenischen Anatomie durch die Sektion von Schweinen gewonnen worden und stimmten daher mit der menschlichen Anatomie nicht überein. Hinzu kam, dass durch die Abneigung der Araber gegenüber der Anatomie und speziell der Sektion die galenische Anatomie nur verstümmelt tradiert wurde. Obwohl seit dem 13. Jahrhundert vor allem in Bologna anatomische Sektionen durchgeführt wurden, war das Gewicht der antiken Autoren so groß, dass augenscheinliche Irrtümer zunächst nicht korrigiert wurden.

1.1.5 Renaissance und Medizin

Erst in der Renaissance sollte die Autorität der antiken Schriften infrage gestellt werden. Diese Kritik bezog sich sowohl auf die Überlieferung der Texte selbst als auch auf deren Inhalte. Der Ruf „**ad fontes**" (zu den Quellen) stellte die Authentizität der durch die Hände vieler Kopisten, Kompilatoren und Übersetzer gegangenen Texte infrage, forderte, den Urtext zu rekonstruieren und markierte somit den Beginn der modernen philologischen Textkritik. Aber auch die Inhalte, die Aussagen und Behauptungen der Autoren wurden infrage gestellt und ihnen wurde die „**Autopsia**", das „Selbersehen", das Überprüfen des Überlieferten am empirisch Erfahrbaren gegenübergestellt. Für diesen Beginn der modernen Erfahrungswissenschaft stehen vor allem die Namen Vesal, Bacon, Harvey und Descartes.

Andreas Vesal (1514–1564) gilt als Begründer der neuzeitlichen Anatomie. Der gebürtige Flame hatte seine anatomischen Kenntnisse während einer fünfjährigen Tätigkeit als Prosektor in Padua erworben. 1543 erschien in Basel sein epochemachendes Werk **„De humani corporis fabrica libri septem"** (Sieben Bücher über den Bau des menschlichen Körpers), in denen zum ersten Mal versucht wurde, die anatomischen Verhältnisse beim Menschen so wiederzugeben, wie sie sich auf dem Sektionstisch darstellten. Die Holzstiche zur Skelett- und Muskellehre waren von dem Tizian-Schüler Jan Stefan von Calcar angefertigt worden und sollten einer Reihe von Nachahmern als Vorbild dienen.

Der englische Philosoph und Staatsmann **Francis Bacon** (1561–1626) war der fundierteste Kritiker der aristotelisch-scholastischen Lehre, der er Logizismus und Formalismus vorwarf. Dagegen setzte er die Forderung nach einer Erneuerung der Wissenschaft durch eine Hinwendung zur Natur und zur sinnlichen Erfahrung. In seinem 1620 erschienenen **„Novum Organum Scientiarum"** (Neues Sprachrohr der Wissenschaften) kritisierte er zugleich die sinnliche Erfahrung als trügerisch und machte dafür vier **Trugbilder** verantwortlich: die Idole des Stammes, der Höhle, des Marktes und des Theaters.

Diese Anfälligkeit der Erfahrung für Trugbilder machte ihre Systematisierung notwendig, die Bacon im induktiven Vorgehen des **Experimentes** fand. In seinem 1623 erschienenen Werk „De dignitate et augmentis scientiarum", das eine Art Enzyklopädie und Einteilung aller wissenschaftlichen Leistungen darstellt, betonte er die Bedeutung der Anatomie für die Medizin. Von ihm stammt die Devise „Wissen ist Macht".

William Harvey (1578–1657) ist allgemein als Entdecker des **Blutkreislaufes** bekannt. Theorien eines kleinen Kreislaufes waren allerdings schon vor Harvey aufgestellt worden. Was Harvey auszeichnet, ist vor allem die moderne Struktur seiner Argumentation gegen das galenische Modell.

Galen hatte gelehrt, dass das Blut in der Leber aus dem Speisebrei immer neu gebildet werde und sich von der Leber einmal zur Peripherie, zur Bildung und zum Ersatz von Körpersubstanz, bewege und einmal zum rechten Herzen, von wo es in die Lunge gelange, zum Abrauchen von Rückständen, sowie durch postulierte Poren im Septum in das linke Herz, wo es pneumatisiert würde und danach über die Aorta wieder zur Peripherie geführt würde. Das Blut wurde also immer wieder verbraucht und musste erneuert werden. Es bewegte sich auch nicht im Kreis, sondern ausgehend von der Leber eher wie eine Meereswelle in mindesten zwei Richtungen.

Für seine Lehre von der Kreislaufbewegung des Blutes führte Harvey **morphologische**, **quantitativ-mathematische** und **experimentelle** Argumente und Beweise an. Morphologisch verwies er auf die Struktur der Venenklappen, die offensichtlich im Dienste eines unidirektionalen Blutflusses standen, sowie auf das Fehlen von Poren im Septum. Anhand von Ausblutungsversuchen konnte er zeigen, dass das Herzminutenvolumen ca. 5 Liter betrug, was sich zu einem Herzstundenvolumen von 300 Litern aufaddierte. Eine solche Menge Blut konnte der Körper unmöglich in kurzer Zeit aus dem Speisebrei bilden; die einzige Erklärung war das wiederholte Zirkulieren einer kleinen Menge. Schließlich zeigte er anhand von Abbindungsversuchen, was praktisch aufgrund der häufigen Aderlasse längst bekannt, aber nie in seiner Bedeutung bewusst geworden war, dass es nämlich nach Abbindungen von Arterien zu einem Stau proximal vom Hindernis, nach Abbindungen von Venen aber zu einem Stau distal vom Hindernis kam, Arterien also das Blut vom Herzen weg, Venen aber zum Herzen hin führten.

René Descartes (1596–1650) ist wahrscheinlich eher als skeptischer Philosoph bekannt, dessen methodischer Zweifel in der Gewissheit des „cogito ergo sum" mündete. Seine Bedeutung für die Medizin besteht aber vor allem in der Tatsache, dass er auch der Begründer einer **mechanistischen Physiologie** ist, die er vor allem in seiner Schrift **„De homine"** (Über den Menschen) ausführte. Ausgangspunkt dieser Theorie war Descartes' Lehre von den zwei Substanzen, die den Menschen konstituierten. Danach existierte der Mensch dualistisch als Materie, als **„res extensa"** mit der Eigenschaft des räumlichen Ausgedehntseins, und als **„res cogitans"**, als Bewusstsein mit den Eigenschaften des Denkens und Empfindens, oder als Leib und Seele. Die „res extensa", der Leib, war einer naturwissenschaftlichen Erklärung zugängig, und Descartes führte alle Lebensvorgänge auf physikalisch-mechanistische Prinzipien zurück. So erklärte er z. B. das Phänomen der Bewegung durch hydraulische Kräfte, die über ein Röhrensystem wirken sollten. Der Sitz der Seele, als wahrnehmendes und denkendes Prinzip, war die Zirbeldrüse (Epiphyse, Corpus pineale), wo sie wie ein „Ghost in the Machine" (so ein bekanntes Diktum) die Körpermaschine lenkte. Damit wurde Descartes zum Begründer der **„Maschinentheorie des Lebendigen"**, die in Julien Jean Offray de **La Mettrie** (1709–1751) und seinem Werk „L'homme machine" (1748) ihre Vollendung fand. Der auf Descartes zurückgehende **Dualismus von Körper und Seele**, der sich in einer rein somatisch-naturwissenschaftlichen Körpermedizin und einer nur psychodynamisch orientierten Seelenmedizin (Psychoanalyse) niederschlug, besteht grundsätzlich, trotz vieler Integrationsversuche (Psychosomatik, vgl. S. 888), auch heute noch fort.

1.1.6 Neue Konzepte: Iatrochemie, Iatrophysik, Iatrodynamik

In der Folge des durch die Renaissance verursachten Umbruchs entstanden im 17. Jahrhundert Konzepte, die zum ersten Mal die Säftelehre infrage stellten. Auf **Paracelsus** (Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493–1541) geht das **iatrochemische Konzept** zurück.

In der paracelsischen Iatrochemie verbanden sich Alchemie, Astrologie und Iatromagie zu einem ideosynkratischen System, das ausdrücklich in Opposition zu den überlieferten humoralpathologischen Authoritäten stand.

Radikaler als die Iatrochemie, die wegen ihrer Konzentration auf die chemischen Flüssigkeiten der Säftelehre nahestand, stellte das **iatrophysikalische Konzept** die Humoralpathologie infrage. Danach wurden Gesundheit und

Krankheit in Begriffen der materiellen Struktur und der sie bewegenden mechanischen Kräfte erklärt. Grundlage waren die kartesianische Maschinentheorie des Lebendigen (s. o.) und vor allem die Newtonsche Physik des 17. und 18. Jahrhunderts. Von der Iatrophysik führte der Weg über die Solidarpathologie, die Krankheit nicht mehr in Säftemischungen, sondern in Veränderung der festen Strukturen verortete, zur naturwissenschaftlichen Medizin des 19. Jahrhunderts.

Gewissermaßen als Gegenbewegung gegen die Iatrophysik entstanden die **iatrodynamischen Konzepte**, die versuchten, die Lebensphänomene durch das Wirken nichtstofflich-materieller Kräfte zu erklären.

Ein großes Problem für die Iatrophysiker war, dass bestimmte Phänomene des Lebens nicht oder nur unzulänglich mit den Gesetzen der Newtonschen Physik zu erklären waren. Kennzeichnend für das Leben war seine **Irritabilität** (Erregbarkeit, Francis Glisson 1672) und seine **Sensibilität** (Empfindungsfähigkeit, Albrecht von Haller 1752), Eigenschaften also, die primär physikalisch nicht erklärt werden konnten. Ein weiteres Problem war die Frage, wie sich hoch differenzierte Wesen aus weniger differenzierten entwickeln konnten (Epigenese). Es wurde daher eine Kraft postuliert, die nur der lebenden Materie eigen war und die als **Lebenskraft** (Vis vitalis) oder **Bildungstrieb** (Nisus formativus) bezeichnet wurde. Diese Position, die behauptet, dass biologische Phänomene nicht ausschließlich mit physikalischen und chemischen Theorien erklärt werden können, wird als **Vitalismus** bezeichnet.

Letztlich ist auch die **Psychoanalyse** oder **Tiefenpsychologie** ein dynamistisches Konzept, das die psychischen Phänomene als Ergebnis einer Dynamik sieht, die von zwei gegensätzlichen Grundkräften, Libido und Todestrieb, verursacht wird.

1.1.7 Iatromorphologische Konzepte

Die iatromorphologischen oder morphopathologischen Konzepte verorteten die Krankheit in der **morphologischen Struktur** des Organismus. Sie waren das Ergebnis des Aufschwungs der Anatomie seit Vesal, des iatrophysikalischen Denkens sowie der Einführung des Mikroskops in die Medizin im 17. Jahrhundert.

Weitere Voraussetzungen waren ein verstärkt organzentriertes Denken, wie es in der Nachfolge Harveys vor allem mit Blick auf die zentrale Rolle des Herzens entstanden war, sowie die Entstehung des **ontologischen Krankheitsbegriffes**, dessen Anfänge auf den englischen Arzt **Thomas Sydenham** (1624–1689) zurückgehen. Die Vorstellung von Krankheitsentitäten, von einem spezifischen Sein der unterschiedlichen Krankheiten, das sich in Ursache, Sitz und typischem Verlauf äußerte und ermöglichte, Krankheitssystematiken zu erstellen, war dem humoralpathologischen Denken eher fremd. Dieses kannte im Grunde nur Krankheit als Gegensatz von Gesundheit, als Dyskrasie, Ungleichgewicht oder Disharmonie, wobei die unterschiedlichen Manifestationen von Krankheit in den quantitativen Mischungsverhältnissen der Säfte begründet waren.

Auch die Vorstellung, dass Krankheiten einen bestimmten Sitz oder Ort im Körper haben könnten, widersprach den eher systemischen humoralpathologischen Vorstellungen. Bestenfalls konnten sich Säfte oder Materia peccans an bestimmten Stellen des Körpers ansammeln und dort am besten evakuiert werden.

Anfang des 18. Jahrhundert vertrat **Giorgio Baglivi** (1668–1708) die Auffassung, dass neben den Flüssigkeiten auch den festen Teilen des Körpers, namentlich den Fasern, eine Rolle bei der Krankheitsentstehung zukam. Diese Anfänge einer **Solidarpathologie**, die die Ursache der Krankheiten in den Solida (lat. solidus = fest), den festen Bestandteilen des Körpers vermuten ließ, wurden von Baglivis Landsmann **Giovanni Morgagni** (1682–1771) fortgesetzt, dessen 1761 erschienene Schrift „De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis" (Über durch Sektion erforschte Sitze und Ursachen der Krankheiten) als Beginn einer organzentrierten pathologischen Anatomie gilt.

Eher auf Baglivis Faserlehre als auf Morgagnis Organlehre griff **Marie François Bichat** (1771–1802) zurück, der am Pariser Hotel-Dieu die regelmäßige klinische Sektion einführte. Auf der Grundlage von über 600 Sektionen entwickelte Bichat seine Lehre von den acht allgemeinen und zwölf besonderen Gewebetypen. Durch die Verlegung der Krankheitsentstehung in die Gewebestruktur hat Bichat eine Perspektive eröffnet, die schließlich zur **Zellularpathologie Rudolf Virchows** (1821–1902) führen sollte. Danach können alle Krankheitszustände des Organismus auf Veränderungen der Körperzellen zurückgeführt werden. Der morphopathologische Weg führte also vom Organ über das Gewebe zur Zelle als Sitz der Krankheit (**lokalistische Krankheitsauffassung**).

Damit ist die Entwicklung aber noch nicht beendet. Heutige lokalistische Krankheitsauffassungen diskutieren zelluläre Subsysteme oder sogar einzelne Moleküle als „Sitz" oder Ausgangspunkt pathologischer Vorgänge.

1.1.8 Das naturwissenschaftliche Krankheitskonzept

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts setzt sich die naturwissenschaftliche Sichtweise und Methode in der Medizin durch (**Abb. 1.1**). Dieser Prozess ist verbunden mit dem Aufstieg der **Physiologie** in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts. Eine weitere Leitwissenschaft stellte die **Pathologische Anatomie** dar, die die klassische Humoralpathologie ablöste und die Krankheitssubstrate in den Strukturen des Körpers verortete.

Als dritte Disziplin trug die **Bakteriologie** zur Durchsetzung des naturwissenschaftlichen Paradigmas bei. Die **Erregertheorie** der Infektionskrankheiten, von Louis Pasteur (1822–1895) begründet, wurde von Robert Koch (1843–1910) ausgebaut und in den **Erregerpostulaten** präzisiert (Nachweisbarkeit, Eindeutigkeit, Isolierbarkeit, Züchtbarkeit, Überimpfbarkeit, Wiedergewinnbarkeit). Auch die Chirurgie verdankt ihren Aufschwung der Erregertheorie mit den daraus abgeleiteten Prinzipien der Antisepsis und Asepsis.



Abb. 1.1 **Auf dem Weg zu einem neuen Krankheitskonzept.**

1.2 Medizin und Nationalsozialismus

An diesem Thema kann gut aufgezeigt werden, mit welchen Problemen die Medizin des 20. und wohl auch 21. Jahrhunderts konfrontiert wurde und wird und vor allem, welchen Gefährdungen der humanen Position sie ausgesetzt ist. In Auseinandersetzungen um aktuelle Probleme der Medizin (Sterbehilfe, genetische Manipulation, Forschung am Menschen usw.) wird immer wieder mit den NS-Erfahrungen argumentiert, und zwar auf beiden Seiten der jeweiligen Kontrahenten. Häufig werden historische Argumente dabei plakativ als „Totschlagargumente" benutzt. Es ist daher wichtig, die historischen Zusammenhänge zu kennen.

1.2.1 Wurzeln der NS-Medizin

Unter NS-Medizin wird im Folgenden die Medizin verstanden, die in der Zeit des Nationalsozialismus in Deutschland betrieben wurde. Sie ist zunächst die Fortsetzung der Schulmedizin, wie sie auch in der Weimarer Republik betrieben wurde. Nationalsozialistisch wird sie erst durch die Übernahme bestimmter Ideologeme, die für die NS-Ideologie kennzeichnend waren. Schließlich änderte sich auch die sozialmedizinische Zielsetzung der Medizin im Nationalsozialismus und damit ihre ethische Ausrichtung.

Sozialdarwinismus

Unter Sozialdarwinismus versteht man die Anwendung der darwinistischen Evolutionstheorie auf menschliche Gesellschaften. **Charles Darwin** (1809–1882) beendete mit seinem 1859 erschienenen, epochemachenden Buch „On the Origin of Species by Means of Natural Selection" den seit dem 18. Jahrhundert anhaltenden Streit um **Kreationismus** oder **Evolutionismus** in der Biologie. Während die Kreationisten die Entstehung der belebten Welt durch einen Schöpfergott im Sinne der Genesis lehrten, vertraten die Evolutionisten eine allmähliche Entwicklung alles Lebens von einfachen zu immer differenzierteren Formen. Darwin lieferte nicht nur die Beweise für eine Evolution, sondern gleichzeitig auch einen „Mechanismus", dessen zentrale Begriffe **„Variation"** und **„Selektion"** waren. Nach Darwin wurden so auf natürlichem Wege die Artgenossen selektiert, die am besten an die herrschenden Umweltbedingungen angepasst waren (**Survival of the Fittest**). Die deutsche Übersetzung „Überleben des Stärkeren" übersieht, dass es nicht immer nur Stärke war, die einen Überlebensvorteil lieferte, sondern z. B. auch Schnelligkeit, Intelligenz, Farbe, Vitalität usw.

Darwins Lehre gilt heute als eine der „kopernikanischen" Wenden in der Wissenschaftsgeschichte. Die Biologie, bis dato eine deskriptive Naturgeschichte, sah sich plötzlich im Besitz einer Theorie und avancierte zur Leitwissenschaft des späten 19. Jahrhunderts. Im Rahmen dieses **biologistischen Denkens** wurden auch soziale und kulturelle Verhältnisse als primär naturwüchsig verstanden. So lehrte der englische Philosoph **Herbert Spencer** (1820–1903), dass auch menschliche Gesellschaften als **„soziale Organismen"** zu verstehen seien. Spencer gilt als der führende Theoretiker des Sozialdarwinismus. Danach lief in den menschlichen Gesellschaften ebenfalls ein Kampf ums Dasein ab. Die Erfolgreichen („Hochwertigen", „besser Beanlagten") besetzten als „Sieger" die führenden Positionen in der Gesellschaft, die gesellschaftliche Schichtung war also Ergebnis eines Selektionsprozesses und bildete gleichzeitig die biologische Wertigkeit ihrer Mitglieder ab. Nach sozialdarwinistischer Lehre wurde dieser natürliche Prozess unter den Bedingungen der Kultur durch bestimmte Maßnahmen negativ beeinflusst, die zu einer Abschwächung oder gar Umkehrung des Selektionsprozesses führen konnten. So führte angeblich die Bismarcksche Sozialgesetzgebung dazu, dass diejenigen, die „zu Recht" die unteren Positionen der Gesell-

schaft einnähmen und bald der Ausmerze anheimfallen würden, durch Kranken- und Arbeitslosenversicherung einen „unnatürlichen" Selektionsvorteil erhalten würden mit der Folge, dass ihr „minderwertiges" Erbgut sich unverhältnismäßig ausbreiten könne. Hier wird offensichtlich, dass der Sozialdarwinismus auch eine politische Theorie war, die der Legitimierung herrschender Machtverhältnisse und der Abwehr berechtigter sozialer Forderungen der unteren Gesellschaftsschichten dienen sollte.

Eugenik und Rassenhygiene

DEFINITION Unter Eugenik versteht man die praktische Anwendung der Erkenntnisse der Humangenetik auf menschliche Populationen mit dem Ziel, einer Verschlechterung (= **Degeneration** oder **Entartung**) der Erbanlagen durch **Ausmerze** der unerwünschten Varianten vorzubeugen (**negative Eugenik**) bzw. eine Verbesserung (= **Aufartung**) durch Förderung der erwünschten Varianten zu bewirken (**positive Eugenik**).

Von ihrer Entstehung her gehört die Eugenik in den Kontext des Sozialdarwinismus bzw. Biologismus des späten 19. Jahrhunderts. Der Terminus „Eugenik" geht auf den englischen Wissenschaftler **Francis Galton** (1822–1911) zurück, der als Begründer dieser Wissenschaft gilt und ihr 1883 die Bezeichnung „eugenics" (von gr. εύγενης eugenes = wohlgeboren) gab. In Deutschland etablierte **Alfred Ploetz** (1860–1940), unabhängig von Galton, die neue Wissenschaft und gab ihr den verhängnisvollen Namen „**Rassenhygiene**". Wurde diese Bezeichnung zunächst synonym für „Eugenik" verwendet, so wurde sie in den 20er-Jahren zunehmend von dem Teil der deutschen eugenischen Bewegung benutzt, der vor allem die Pflege der „arischen" oder „nordischen Rasse" auf seine Fahnen geschrieben hatte.

Die Entstehung der „Eugenik" war ein internationaler Prozess, der sich, mit nationalen Unterschieden, in allen Industriestaaten vollzog. Durch ihre sozialpolitischen und bevölkerungspolitischen Konsequenzen, ihre weltanschaulichen Grundlagen und durch das Charisma und den missionarischen Eifer, mit dem diese Weltanschauung verbreitet wurde, war die Eugenik immer mehr als nur eine angewandte Wissenschaft, sodass man heute auch von der internationalen „**eugenischen Bewegung**" spricht. Diese war vor allem in den germanischen Ländern Europas und in den Vereinigten Staaten erfolgreich, weniger in den romanischen Ländern.

Zwei gesellschaftliche Veränderungen sind mit der Entstehung der Eugenik verbunden: die demografische und epidemiologische Transition (Übergang). Unter **demografischer Transition** wird der Wandel des Bevölkerungswachstums infolge der Industrialisierung verstanden. Kam es zunächst zu einem rapiden Anstieg des Bevölkerungswachstums in den Industriestaaten, so verlangsamte sich dieser gegen Ende des 19. Jahrhunderts und zu Beginn des 20. Jahrhunderts, sodass Thesen vom „aussterbenden Volk" die Runde machten. Hinzu kam, dass sich offensichtlich die „hochwertigen" oberen Bevölkerungsschichten langsamer fortpflanzten als die unteren. Dieses Phänomen, als „**differenzielle Geburtenrate**" bekannt, war für die Eugeniker ein Anzeichen für die beginnende Entartung der Bevölkerung.

Als **epidemiologische Transition** bezeichnet man den Wechsel in den vorherrschenden Krankheiten und Todesursachen. Die Erfolge der Medizin, vor allem aber die **hygienische Sanierung** der Städte, führten zu einem Rückgang der Infektionskrankheiten, die bis dahin die Haupttodesursache gewesen waren. Dadurch wurden andere Krankheiten erst sichtbar wie z. B. chronische Krankheiten (Krebs, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen). Auch der Anstieg dieser Krankheiten wurde von den Eugenikern als Entartungszeichen gedeutet. Aufgabe des Arztes war es daher, ganz im Sinne der sozialdarwinistischen staatsorganizistischen Vorstellungen, den „Staatskörper" von diesen Krankheiten zu heilen. Die Medizin weitete daher ihre Expertise und ihren Kompetenzanspruch auf weite Bereiche des sozialen Lebens aus, die bisher nicht in ihre Zuständigkeit gefallen waren, ein Prozess, der **Medikalisierung** genannt wird.

Schließlich gehört als wissenschaftsimmanenter Faktor der Aufstieg der **Genetik** zu den Entstehungsbedingungen der Eugenik. Im Jahre 1900 wurden gleich von drei Biologen (Correns, de Vries, von Tschermak) simultan die **Erbgesetze** von **Mendel** (1822–1884) wiederentdeckt, die zwar bereits 1865 zum ersten Mal vorgetragen, aber wegen unzureichender Publikationsbedingungen von der wissenschaftlichen Welt nicht zur Kenntnis genommen wurden.

Verhinderung der Fortpflanzung der „Minderwertigen", Förderung der Fortpflanzung der „Hochwertigen", so sah die allgemeine Programmatik der Eugeniker aus. Das erste Ziel, die „Ausmerze", sollte entweder über eine **Asylierung** und Überwachung oder gar **Sterilisierung** der „Minderwertigen" erfolgen. Als „minderwertig" galten „Erbkranke", „Asoziale", Kriminelle, später auch Menschen, die „minderwertigen Rassen" zugeordnet wurden. Weitere Maßnahmen der „negativen Eugenik" waren **Eheverbote** (meist als Katalog von Erbkrankheiten, die eine Ehe ausschlossen), eugenische Überwachung der Einwanderung (v. a. USA) sowie generell die Verhinderung der Kontraselektion. Unter **Kontraselektion** wurden alle gesellschaftlichen Mittel wie medizinische Hilfe, Krankenpflege, Arbeitslosenunterstützung, Sozialhilfe usw. verstanden, die in die natürliche Selektion eingriffen und zu einer Umkehrung der Selektionsverhältnisse führen sollten: Nicht mehr die „Hochwertigen" wurden selektiert, sondern die „Minderwertigen". Zu den Forderungen der positiven Eugenik, die eine Aufartung bewirken sollten, gehörten der **Ausgleich der Familienlasten** für die „Hochwertigen" (Kindergeld, Ehestandsdarlehen, Stipendien usw.), die **Förderung der ländlichen Siedlung** und der **Kampf gegen die Frauenemanzipation**. In Letzterer sahen viele Eugeniker die Hauptursache für den Geburtenrückgang in den höheren Klassen. Vor allem die zunehmende Berufstätigkeit der Frau, die mit der her-

kömmlichen Mutterrolle nicht vereinbar sei, wurde immer wieder als „dysgenisch" verurteilt.

Rassenanthropologie

Die Rassenanthropologie entwickelte sich im 19. Jahrhundert als Teil der **„physischen Anthropologie"**. Im Gegensatz zur „philosophischen Anthropologie", die ganz im Sinne der Kantianischen Frage „Was ist der Mensch?" durch reines Denken das Wesen des Menschen zu ergründen sucht, ist die physische Anthropologie die Wissenschaft von der Natur des Menschen, von seiner Biologie. Ihre Hauptaufgabe war zunächst die Beschreibung der normalen Variabilität des Menschen. Mit dem Aufstieg der Genetik wurde zunehmend versucht, Vererbungregeln für diese Merkmale zu finden. Zu dieser Variabilität gehörte unter anderem das Phänomen, dass die Spezies Mensch in verschiedenen geografischen Variationen oder Subspezies existierte, die auch „Rassen" genannt wurden und von denen die schon im 18. Jahrhundert von dem deutschen Anatom und Anthropologen **Johann Friedrich Blumenbach** (1752–1840) beschriebenen **„Großrassenkreise"** (äthiopische, kaukasische, mongolische, amerikanische, malaiische Rasse) am bekanntesten waren. Aufgabe der Rassenanthropologie war es, diese Rassen zu beschreiben und zu systematisieren. Dies geschah anhand von „Rasseeigenschaften" wie Hautfarbe, Haarfarbe, Haarform, Schädelmaße, Körperproportionen, aber auch zunehmend seelischen Eigenschaften, die mit dem „Genetic Turn" der Anthropologie zu Erbeigenschaften erklärt wurden.

Problematisch wurde die zunächst rein deskriptive Rassenanthropologie durch das Aufkommen von **Rassenwertlehren**, welche die Rassen vor allem nach ihrer Kulturfähigkeit unterschieden und bewerteten. Die modernen Rassenwertlehren gehen auf den Franzosen **Joseph Arthur Conte de Gobineau** (1816–1882) zurück. Dieser hatte in seinem „Essai sur l'inégalité des races humaines" (Versuch über die Ungleichheit der Menschenrassen) die These aufgestellt, dass alle Kulturleistung Europas von Angehörigen der arischen Rasse geschaffen worden sei, dass die großen Helden der Geschichte ebenfalls dieser Rasse angehört hätten, dass Kultur also von Rasse abhängig und Rasse eine geschichtsmächtige Kraft sei. Wirkungsgeschichtlich fiel das Werk Gobineaus vor allem in den germanischen Ländern, besonders in Deutschland und in den USA, auf fruchtbaren Boden. Sein Schüler, der Engländer **Houston Stewart Chamberlain,** führte in seiner popularistischen Propagandaschrift „Die Grundlagen des 19. Jahrhunderts" die gesamte Weltgeschichte auf den Kampf des guten „arischen" Prinzips gegen das schlechte „jüdische" Prinzip zurück.

Rassenwertlehren sind die Grundlage des „wissenschaftlichen" Rassismus. Die angeblich unterschiedliche Kulturfähigkeit und damit Wertigkeit einzelner Rassen wurde mit den „seelischen Rasseeigenschaften" erklärt. Als „minderwertig" galten Rassen, die nicht eine der westlichen Kultur vergleichbare technische Kultur errichtet hatten. Ihnen fehlten, so die rassistische Argumentation, die geistigen Fähigkeiten, eine solche Kultur aufzubauen. **Rassenmischungen** waren daher zu vermeiden, da sie auf lange Sicht, zumindest vom Standpunkt der überlegenen Rasse, zu einem Herabsinken der geistigen Fähigkeiten und damit auch zu einer Verminderung des kulturellen Niveaus führen würden.

Antisemitismus

Der Antisemitismus in seiner religiösen Form hat im europäischen Christentum eine lange theologische Tradition, die von Augustinus bis zu Martin Luther reicht. Die Juden wurden als **Christusmörder** diffamiert und standen erlösungsgeschichtlich noch unter den unwissenden Heiden, da sie den Messias hatten erfahren dürfen und ihn dennoch ablehnten. Im frühen Mittelalter hat es trotz dieser Tradition ein in der Regel friedvolles Zusammenleben von Juden und Christen gegeben.

Im 19. und 20. Jahrhundert wurden die Juden vor allem für Umstürze und revolutionäre Bewegungen verantwortlich gemacht, die alle nur das Ziel gehabt hätten, die jüdische Weltrevolution herbeizuführen. Auch die Nazis bedienten diese **Verschwörungstheorien**, nach denen die Juden im Verein mit den Bolschewisten, deren Führer ja bekanntlich alle Juden seien, und den Freimaurern, die ebenfalls als jüdische Tarnorganisation galten, die Weltherrschaft anstrebten.

Solange das Vorurteil religiös begründet wurde, bestand zumindest die Möglichkeit, sich durch Konversion der Ausgrenzung und Verfolgung zu entziehen. Vor allem in der Folge der Emanzipation der Juden im 19. Jahrhundert traten viele Juden zum christlichen Glauben über, sodass Heinrich Heine die Taufe als „Entrée-Billet in die gute Gesellschaft" bezeichnen konnte. Diese Möglichkeit verschwand mit dem Aufkommen des **Rassenantisemitismus** im späten 19. Jahrhundert. Die Juden wurden nun nicht mehr primär als Angehörige einer Religionsgemeinschaft gesehen, sondern als minderwertige Rasse oder gar Rassenmischung. Da Rasse und Kultur als in einem kausalen Zusammenhang stehend betrachtet wurden, konnte eine minderwertige Rasse auch nur eine minderwertige Kultur hervorbringen.

Anders als aus einer Religionsgemeinschaft konnte man aus einer Rasse nicht aussteigen; die biologistische Festschreibung des Judentums als minderwertige Rasse, ja als pathologische Fehlentwicklung (das Judentum als „Rassentuberkulose" – so ein NS-Vergleich!) musste in letzter Konsequenz in der „Ausrottung", in der Vernichtung der Juden enden. Aus dem religiös legitimierten Vorurteil wurde ein „wissenschaftlich" begründetes, auch das ein Vorgehen, das kennzeichnend für die Moderne ist.

Grundsätzlich gehört es zur Natur des Vorurteils, dass es sich immer wieder selbst bestätigt und äußerst resistent gegen andere Erklärungen ist. So wurde die Tatsache, dass Juden in bestimmten Berufen wie Kaufmannsberufen, Bankwesen und freien Berufen (Medizin, Recht) im Verhältnis zu ihrem Bevölkerungsanteil überproportional vertreten waren, mit ihrer „rassisch" bedingten Abscheu vor körperlicher Arbeit erklärt.

Übersehen wurde dabei, dass die **typische jüdische Sozialstruktur** vor allem das Ergebnis jahrhundertelanger Ausgrenzung und Unterdrückung war, dass ihre Häufung im Geld- und Bankwesen eine Folge des mittelalterlichen Zinsverbotes für Christen gewesen war, dass die Zünfte Juden vom Zugang zu den Handwerksberufen ausgeschlossen hatten. Auch nach der formalen Gleichberechtigung der Juden nach der Reichseinigung 1871 verhinderte der weiterhin verbreitete Antisemitismus durch inoffizielle Mechanismen den Zugang der Juden zu den Spitzen der wilhelminischen Gesellschaft, insbesondere zum Offiziersberuf und zum Beamtentum. Juden, die studieren wollten, brauchten sich in der Regel keine Hoffnung auf eine spätere Karriere als Offizier oder Staatsbeamter – und auch Professoren waren Beamte! – zu machen, sondern mussten ein Studium wählen, das ihnen später ermöglichte, einen selbstständigen Beruf auszuüben: in der Regel der Beruf des Arztes oder des Rechtsanwaltes („Brotstudium").

Tatsächlich machte 1933 der Anteil der Juden am ärztlichen Stand 15 % aus bei einem Bevölkerungsanteil von 1 %. Hierbei handelt es sich aber um Juden im rassistischen, nationalsozialistischen Sinne, da eine große Zahl, möglicherweise die Mehrheit dieser Juden, sich nicht zur jüdischen Religion bekannte, sondern nur im Abstammungssinne als „jüdisch" zu bezeichnen war. Hinzu kam, dass die jüdische Bevölkerung sich auf wenige große Städte wie Berlin, Breslau, Frankfurt konzentrierte. In Berlin betrug der Anteil der Juden an der Ärzteschaft, nach NS-Kriterien, etwa 40 %.

1.2.2 Medizin im Nationalsozialismus: Heilen und Vernichten

Mit „Heilen und Vernichten" hat der Medizinhistoriker Wuttke-Gröneberg eine Ausstellung über die „Leistungsmedizin" der Nationalsozialisten betitelt und damit die Tendenz zusammengefasst, die für diese Medizin bestimmend war: aktive Therapie nach den neuesten Erkenntnissen für die „hochwertigen" leistungsfähigen Mitglieder der Volksgemeinschaft, Vernichtung für die „minderwertigen" und nicht leistungsfähigen, die nur eine Belastung der Volksgemeinschaft darstellten.

Gleichschaltung der Medizin

DEFINITION Als Gleichschaltung im weitesten Sinne wird die Auflösung von Selbstverwaltungsstrukturen in Organisationen und ihre Unterwerfung unter den Primat der NSDAP bzw. ihre Neuorganisation nach dem Führerprinzip verstanden.

Organisationen der ärztlichen Sebstverwaltung auf Länderebene waren die **Landesärztekammern**, auf der Reichsebene der **Ärztevereinsbund** und der **Leipziger Verband**, die bis 1933 beide von einem Präsidenten in Personalunion geleitet wurden.

Vieles spricht dafür, dass die Akzeptanz der NS-Ideologie unter Ärzten höher war als in vergleichbaren akademischen Berufen. So war z. B. die Mitgliedschaft von Ärzten in der NSDAP und ihren Gliederungen wie SA oder SS und ihren angeschlossenen Verbänden wie z. B. dem **NSDÄB** (Nationalsozialistischen Deutschen Ärztebund) mit fast 50 Prozent etwa doppelt so hoch wie die der Lehrer, obwohl diese als Beamte unter einem viel stärkeren Loyalitätsdruck standen. Auch schon vor Etablierung des **Arierparagrafen** im April 1933 (s. u.) hatten sich die ärztlichen Organisationen in einem Akt vorauseilenden Gehorsams ihrer jüdischen Standesfunktionäre entledigt.

Hinzu kam, dass der biologistische Kern der NS-Ideologie einem über weite Strecken sozialdarwinistisch geprägten Selbstverständnis der Ärzteschaft entgegenkam. Die Nationalsozialisten ihrerseits machten keinen Hehl daraus, für wie wichtig sie die Mitarbeit der Ärzte bei der Vertretung ihrer Sache hielten. Schließlich boten die Nazis vielen jungen Ärzten, die vor 1933 bei hoher Ärztearbeitslosigkeit nur ungewisse Berufsaussichten sahen, ungeahnte Aufstiegsmöglichkeiten und Blitzkarrieren durch die Vertreibung ihrer jüdischen Kollegen. Auch dagegen hat es daher kaum Widerstand von ärztlicher Seite gegeben.

Die Nationalsozialisten lohnten den Ärzten ihre Loyalität auch noch auf andere Weise, indem sie alten Forderungen nach zentralen Vertretungsstrukturen scheinbar entsprachen. So wurde 1934 mit der Gründung der **kassenärztlichen Vereinigung (KVD)** die Verhandlungsposition der Ärzteschaft gegenüber den Kassen gestärkt. 1935 wurde mit der Etablierung der **Reichsärztekammer** eine weitere alte Forderung der Ärzteschaft erfüllt. Allerdings waren alle diese Organisationen eingebunden in ein System staatlicher und parteilicher Kontrollen, sodass von Selbstverwaltung kaum noch die Rede sein konnte.

Tatsächlich hatte mit dem **„Gesetz zur Vereinheitlichung des Gesundheitswesens"** von 1934 der NS-Staat seinen direkten Zugriff auf das Gesundheitswesen bis auf die Kommunalebene ausgeweitet. Die neu etablierten kommunalen **Gesundheitsämter** unterstanden letztlich der Kontrolle durch den „Staatssekretär für Gesundheitswesen, Volkspflege und Veterinärwesen" im Reichsinnenministerium (RIM).

Die Vertreibung der jüdischen Ärzte

Wie schon erwähnt wurden gleich nach der Machtübergabe an die Nationalsozialisten die jüdischen Standesfunktionäre in den Ärzteorganisationen entlassen. Es kam zu Boykottaufrufen gegen jüdische Praxen und zu einer verstärkten Propaganda gegen den jüdischen Einfluss auf die Medizin, durch den Krämergeist, Gewinnstreben, Unnatürlichkeit und artefizielle Hilfsmittel Einzug in die angeblich einst ethisch hochstehende und im Einklang mit der Natur vorgehende deutsche Medizin gefunden habe. Am 7. April 1933 wurde das **„Gesetz zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums"** erlassen, in dem zum ersten Mal der sogenannte **„Arierparagraf"** eingeführt wurde, der die Berücksichtigung von „Nichtariern" ausschloss. Tatsächlich verbarg sich hinter der euphemistischen Bezeichnung des Gesetzes die geplante Entlassung aller jüdischen Beamten, also auch der beamteten Ärzte im staatlichen Medizinalwesen und an den Universitäten. Ausgenommen waren zunächst (bis 1935) nur diejenigen jüdischen Ärzte, die aktive Weltkriegsteilnehmer gewesen waren. Gegen die niedergelassenen jüdischen Ärzte richtete sich eine wenig später (22.04.1933) erlassene **Verordnung des Reichsarbeitsministeriums**, die allen jüdischen Ärzten die Kassenzulassung entzog, wieder mit Ausnahme der jüdischen Frontkämpfer. Den Ärzten blieb nur die Privatpraxis, die in der Regel nicht reichte, um ein Auskommen zu finden, zumal auch die Patienten unter

einem steigenden Propagandadruck standen, ihre jüdischen Hausärzte aufzugeben.

Mit den **„Nürnberger Rassegesetzen"** von 1935 verloren auch die priviligierten jüdischen Beamten ihre Anstellung, da das neue **„Reichsbürgergesetz"** vorsah, dass nur noch Staatsangehörige „deutschen oder artverwandten Blutes" Beamte werden konnten.

Der endgültige Ausschluss der jüdischen Ärzte erfolgte mit der **4. Verordnung zum Reichsbürgergesetz** vom 25.7.1938, durch die den letzten jüdischen Ärzten (3000 von ehemals 10000) die Approbation entzogen wurde. Nur 700 jüdische Ärzte durften widerruflich als „Krankenbehandler für jüdische Patienten" praktizieren. Etwa 6000 jüdischen Ärzten war es gelungen, aus dem nationalsozialistischen Deutschland zu emigrieren. Von den verbleibenden Ärzten haben nur wenige das Dritte Reich überlebt. Die überwiegende Mehrheit wurde in den Konzentrationslagern ermordet.

„Neue Deutsche Heilkunde"

In allen Wissenschaften, in denen Juden innovativ und erfolgreich vertreten waren, kam es zu dem Versuch, nicht nur diese Wissenschaftler, sondern auch ihre Ergebnisse zu verdrängen und durch eine **„Arisierung der Wissenschaften"** den „verjudeten" Wissenschaften eine „deutsche Wissenschaft" entgegenzusetzen.

So nimmt es nicht Wunder, das angesichts des hohen Anteils jüdischer Ärzte auch der „verjudeten" Schulmedizin eine „Neue Deutsche Heilkunde" entgegengesetzt wurde. Diese Medizin sollte ihr Wissen aus den Tiefen des deutschen Volkstums beziehen, sollte im Volke tradierte Heilmethoden und Arzneimittel mit in ihr therapeutisches Inventar einbeziehen.

Die **„Neue Deutsche Heilkunde"** sollte eine Gegenverkörperung zur „artfremden, technischen, seelenlosen jüdischen" Medizin sein, eine „Medizin aus dem Volke fürs Volk". Neben dieser ideologischen Intention gab es aber auch noch eine handfestere: Für viele Medikamente der Schulmedizin war man abhängig von der Einfuhr bestimmter Grundstoffe, die in Deutschland nicht angebaut werden konnten. Hinter der „Neuen Deutschen Heilkunde" stand daher auch die ökonomische Intention einer Erprobung billigerer und vor allem heimischer therapeutischer Mittel unter dem Aspekt der wirtschaftlichen Autarkie. Wirtschaftliche Autarkie wiederum stand langfristig im Dienste der Kriegspläne der Nationalsozialisten: Nur sie konnte verhindern, dass Deutschland im Falle eines Krieges durch eine Seeblockade von wichtigem Nachschub abgeschnitten wurde.

Die „Neue Deutsche Heilkunde" hat sich letztlich nicht durchgesetzt. Das Gewicht der Schulmedizin wog schließlich doch schwerer und war am Ende auch den Zielen der Nationalsozialisten, vor allem in Hinblick auf die Leistungsmedizin, förderlicher, als es die „NDH" jemals werden konnte.

Leistungsmedizin

Die „Leistungsmedizin" war eine Schulmedizin mit neuer Zielsetzung. Sie diente nicht mehr primär der Erhaltung oder Wiederherstellung der Gesundheit der Individuen, sondern deren **Leistungssteigerung**. Die Leistungssteigerung der Individuen war dabei dem Primat der Gemeinschaft untergeordnet: der Volksgemeinschaft, der Rasse. Aus dem „Recht auf Gesundheit" wurde eine **„Pflicht zur Gesundheit"**.

Die Leistungssteigerung der Individuen im Dienste des Volkes und der Rasse konnte zunächst durch gezielte Übung erreicht werden, wie sie beim Sport, beim Militärdienst oder Arbeitsdienst eingesetzt wurde. Verbunden war damit ein Aufstieg der Fächer „Sportmedizin" und „Arbeitsphysiologie". Die Programme zur sportlichen Leistungssteigerung, wie sie in Betriebssportgruppen, in der Hitlerjugend, aber auch in der großen Zahl an Lagern des NS-Dozentenbundes, des NS-Lehrerbundes oder des NSDÄB, um nur einige zu nennen, durchgeführt wurden, dienten daneben zusätzlich der **Militarisierung** der Gesellschaft. Man scheute aber auch nicht davor zurück, durch direkte medizinische Intervention, z.B. durch Pharmaka, eine solche Leistungssteigerung zu bewirken. So wurde das Weckamin und Psychostimulans **Pervitin** (Metamphetamin) in einem Großversuch ohne Wissen der Betroffenen in der Wehrmacht erprobt, um Ermüdungserscheinungen der Soldaten hinauszuzögern. Auf lange Sicht war allerdings eine Steigerung der Leistungsfähigkeit der Rasse nur auf dem Wege der **Züchtung** zu erreichen: durch Auslese der „Starken", Ausmerze der „Schwachen". Leistungsmedizin war daher im Kern „angewandte Rassenhygiene". Insgesamt gesehen verschlechterte sich aber unter diesen leistungsökonomischen Aspekten die medizinische Versorgung und damit auch der Gesundheitszustand der Bevölkerung.

NS-Rassenhygiene

Otmar Freiherr von Verschuer, einer der führenden Rassenhygieniker und Humangenetiker des Dritten Reiches, hat 1934 in seinem Lehrbuch „Erbpathologie" die nationalsozialistische Ausrichtung der Medizin folgendermaßen beschrieben: „Die neue Aufgabe der Staatsmedizin ist heute: Pflege des Volkskörpers durch Bewahrung und Förderung des gesunden Erbgutes, durch Ausschaltung des krankhaften Erbgutes und durch Erhaltung der rassischen Eigenart unseres Volkes – durch Erbpflege und Rassenpflege." **Erbpflege** umfasste die traditionelle Eugenik, die Bekämpfung von Erbkrankheiten und „genetischer Minderwertigkeit" sowie die Versuche der Aufartung; **Rassenpflege** bezeichnete alle Maßnahmen zur Förderung der „hochwertigen Rassenanteile" des deutschen Volkes, namentlich des „nordischen", sowie alle Maßnahmen zum Ausschluss „minderwertiger Rassenelemente", zu denen vor allem Juden, Afrikaner, Sinti und Roma gerechnet wurden. Erbpflege und Rassenpflege fielen in der **NS-Rassenhygiene** zusammen.

Nationalsozialistische „Erbpflege"

Werkzeuge einer radikalisierten NS-Eugenik waren das **„Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses"** (1933, „Erbgesundheitsgesetz"), das die Zwangssterilisation als „erbkrank" erachteter Patienten nach Maßgabe eines Indikationenkataloges ermöglichte, das **„Gesetz zum Schutz der Erbgesundheit des deutschen Volkes"** (1935, Ehegesundheitsgesetz), das den Austausch von Ehegesundheitszeugnissen vor der Eheschließung vorschrieb, eine Reihe von eugenischen Ehehindernissen formulierte und schließlich ab 1939 die Vernichtung „lebensunwerten" Lebens, von den Nazis schönfärberisch **„Euthanasie"** genannt: der Mord an behinderten Kindern und psychisch Kranken.

Zwangssterilisation: Grundlage des Erbgesundheitsgesetzes war ein Gesetzentwurf des preußischen Landesgesundheitsrates von 1932, der die Möglichkeit einer freiwilligen Sterilisation bei gewissen Erbkrankheiten vorsah. Der Hintergrund war die Eugenikdiskussion der Weimarer Republik gewesen sowie die Tatsache, dass grundsätzlich Sterilisationen, die nicht medizinisch indiziert waren, verboten waren. Das preußische Gesetz wurde nicht mehr implementiert, diente aber den Nazis als Vorlage mit dem entscheidenden Unterschied, dass an die Stelle der Freiwilligkeit jetzt die **Zwangssterilisation** getreten war.

Diese war bei folgenden **meldepflichtigen Indikationen** vorzunehmen: Schizophrenie, zirkuläres Irresein, angeborener Schwachsinn, erbliche Fallsucht, Chorea Huntington, erbliche Blindheit, erbliche Taubheit, schwere körperliche Missbildung und schwerer Alkoholismus. Anzeigepflicht bestand für alle Ärzte und Heilbehandelnden; die Anzeige erging in der Regel an das zuständige Gesundheitsamt und der Amtsarzt war berechtigt, einen Antrag auf Sterilisierung beim zuständigen **Erbgesundheitsgericht** zu stellen. Weitere Antragsberechtigte waren der Betroffene selbst, sein Vormund, alle beamteten Ärzte, Gerichtsärzte, Leiter von Heil- und Pflege-, Kranken-, Straf- und Fürsorgeerziehungsanstalten.

Die Erbgesundheitsgerichte waren den Amtsgerichten angeschlossen und sollten ein scheinbar legales Prozedere bei den Sterilisationen garantieren. Zu den Beisitzern des Gerichtes musste ein in den Vererbungswissenschaften erfahrener Arzt gehören; außerdem mussten die Patienten vorher medizinisch begutachtet werden. Gegen die Entscheidung des Erbgesundheitsgerichtes konnte Berufung beim **Erbgesundheitsobergericht** eingelegt werden. Dieses entschied dann endgültig.

Hauptopfer der Zwangssterilisierungen waren psychisch Kranke. Hauptindikation war **„angeborener Schwachsinn"**. Der NS-Gesetzgeber hatte bewusst darauf verzichtet, von erblichem Schwachsinn zu sprechen, und schlicht postuliert, dass man bei einem angeborenen Schwachsinn in der Regel von einer Erblichkeit ausgehen könne. Hinzu kam, dass diese Indikation als eine Art Sammelbecken für alle möglichen Formen sozialer Abweichung dienen musste, die ebenfalls unerwünscht waren, von dem Indikationenkatalog des Gesetzes aber nicht erfasst wurden. Es handelte sich dabei um Landfahrer und Obdachlose, Prostituierte, Kleinkriminelle, aber auch um politische Dissidenten, die unter dem Etikett **„moralischer Schwachsinn"** sterilisiert wurden und die, so der Rassenhygieniker Fritz Lenz, die eigentliche eugenische Gefahr für die Volksgemeinschaft oder Rasse darstellten.

Ungefähr 400000–450000 Menschen sind unter dem NS-Gesetz zwangssterilisiert worden; 5000–6000 sind in der Folge des Eingriffes verstorben. Nach dem Kriege wurden die Zwangssterilisierten zunächst nicht als NS-Opfer anerkannt. Erst seit den neunziger Jahren können Zwangssterilisierte eine einmalige Abfindung geltend machen, wenn sie auf weitere Ansprüche verzichten.

NS-„Euthanasie": Seit der Krankenmordaktion der Nationalsozialisten ist der Terminus Euthanasie (gr. der „gute Tod") in Deutschland belastet. In anderen Ländern bezeichnet er eine aktive Sterbehilfe.

1895 veröffentliche Adolf Jobst sein Buch **„Das Recht auf den Tod"**, in dem er zum ersten Mal die Frage diskutierte, ob nicht ein individuelles Leben für den Lebensträger wie auch für die Gemeinschaft einen negativen Wert bekommen könne, und ob der Lebensträger dann nicht das Recht besäße, seinem Leben ein Ende zu setzen. Jobst dachte vor allem an Endzustände unheilbarer Krankheiten. Die daraufhin einsetzende öffentliche Diskussion erreichte ihren Höhepunkt in der 1920 von Karl Binding und Alfred Hoche veröffentlichten Schrift **„Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens – ihr Maß und ihre Form"**. Der Strafrechtler Binding und der Psychiater Hoche versuchten in dieser Schrift, Richtlinien juristischer und medizinischer Art aufzustellen, die eine Strafausschließung im Falle einer aktiven Tötung nach sich ziehen sollten. Als Indikationen für eine solche Tötung galten der Wunsch des Patienten selber bei schwerer, unheilbarer Krankheit, „unheilbar Blödsinnige" sowie Bewusstlose, die „zu namenlosem Elend" erwachen würden. Problematisch waren vor allem die letzten beiden Indikationen, da die Autoren an anderer Stelle betont hatten, dass die Einwilligung des Patienten wichtigste Voraussetzung sei. Hinzu kam das Problem einer Einbeziehung **nationalökonomischer Erwägungen** durch Hoche, der vor allem auf die verminderte Leistungsfähigkeit vieler Patienten abhob und in diesem Sinne von „Ballastexistenzen", „Defektmenschen" und „Viertelkräften" sprach. Trotzdem sprach sich in der Weimarer Diskussion die Mehrzahl der Ärzte gegen Binding und Hoches Vorschläge aus. Anders war die Situation in der Psychiatrie: Hier fiel, angesichts überfüllter Anstalten und geringer therapeutischer Interventionsmöglichkeiten, die Idee des „Gnadentodes" auf fruchtbareren Boden. Dennoch bleibt festzuhalten, dass es keine gerade Linie von der Weimarer Diskussion zu den Vernichtungsanstalten der Nazis gibt, dass auch auf diesem Gebiet ein Kontinuitätsbruch zu vermerken ist.

Die Historiografie streitet darüber, ob die „Euthanasie" der psychisch Kranken von Anfang an von den Nationalsozialisten geplant war (intentionalistischer Ansatz) oder ob sie das Ergebnis eines sich fortlaufend radikalisierenden Prozesses gewesen ist (strukturalistischer Ansatz). Ganz sicher hat es von Anfang an eine negative Propaganda gegen psychisch Kranke gegeben, die in bestimmten NS-Kreisen wie etwa der SS auch schon mit Blick auf deren Vernichtung diskutiert wurde.

In der nationalsozialistischen Krankenmordaktion wird unterschieden zwischen der Kinder- und der Erwachse-

neneuthanasie, da getrennte organisatorische Strukturen für die Durchführung verantwortlich waren. Für die Opfer waren die Grenzen fließend.

Die **Kinder-„Euthanasie"** gilt als die zeitlich frühere. Betroffen waren zunächst alle Neugeborenen und Kleinkinder mit schweren angeborenen Krankheiten oder Behinderungen. Im Verlauf der Aktion wurden Alterskreis und Indikationen immer mehr ausgeweitet, sodass am Ende auch Hilfsschüler und Kinder aus Heimen für Schwererziehbare Gefahr liefen, Opfer dieser Aktion zu werden. Nach ihrem Tod wurden diese Kinder noch „wissenschaftlich" verwertet. Vor allem führende Neuropathologen der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft (Vorgängerin der Max-Planck-Gesellschaft) waren an der wissenschaftlichen Ausbeutung der Euthanasieopfer beteiligt.

Die **Erwachsenen-„Euthanasie"** wurde nach der Tiergartenstraße 4, Sitz der „Euthanasie"-Zentrale, **Aktion T4** genannt. Zur Erfassung der Patienten ergingen Meldebögen an Krankenhäuser und Pflegeanstalten mit der Auflage, alle die Patienten anzugeben, die als erbkrank, unheilbar krank, dauernd arbeitsunfähig, asozial oder kriminell galten. In der Tiergartenstraße 4 wurde von den Gutachtern, in der Regel führende Hochschulpsychiater, am grünen Tisch entschieden, wer einer „Euthanasie" zugeführt werden sollte. Die Ermordung der Kranken wurde in speziellen **Vernichtungsanstalten** in Gaskammern durchgeführt wie Hadamar, Grafeneck oder Brandenburg.

Die **Selektionskriterien** „Erblichkeit", „Arbeitsfähigkeit" und „Asozialität" weisen daraufhin, dass eugenische und wirtschaftliche Aspekte der Maßnahme zugrunde lagen, dass es sich aber auf keinen Fall um einen „Gnadentod" handelte. Die Opfer wurden nicht gefragt, sie wehrten sich und waren in der Regel über ihr Schicksal informiert, also keineswegs „ausgebrannte menschliche Hüllen", wie eine Rechtfertigung nach 1945 lautete. Ein weiterer Grund für die Aktion war der Bedarf an Sanitätsbetten für den Krieg. Der Kriegsbeginn ist wohl auch der Hauptgrund für den Beginn der Aktion im Jahre 1939. Mit Kriegsbeginn sank die Zahl der Zwangssterilisationen, was auf eine direkte Weisung zurückging, sich bei der Indikationsstellung zurückzuhalten. Der Grund war, dass das medizinische Personal und vor allem die Ärzte jetzt für wichtigere Aufgaben gebraucht wurden. Die „Euthanasie", die weniger personalaufwendig war und, so zynisch es klingt, weniger Fachkenntnisse erforderte, trat an ihre Stelle.

Die **Geheimhaltung** der Aktion und die aufwendigen **Tarnmaßnahmen** deuten an, dass sich die Machthaber der Reaktion der Bevölkerung nicht sicher waren. Dafür sprach die kontroverse Diskussion in der Weimarer Republik, dafür sprach aber auch der Widerstand vor allem kirchlicher Stellen, nachdem sich die Maßnahme herumgesprochen hatte. Bekannt geworden sind vor allem der Widerstand des Bischofs von Münster **Clemens August von Galen** sowie, auf evangelischer Seite, von **Pastor Bodelschwingh** in Bethel. Letzterer aber konnte auch nicht den Abtransport eines Teils seiner Patienten in die Vernichtunglager verhindern.

Der konfessionelle Widerstand führt zu einem zumindest **offiziösem Ende** der „Euthanasie" im Jahre 1941. Möglicherweise haben aber auch Kompetenzstreitigkeiten verschiedener konkurrierender NS-Eliten hierbei eine Rolle gespielt. Hinzu kam, dass zumindest ein Ziel der Aktion erreicht worden war: Jedes zweites Psychiatriebett war frei geworden. Tatsächlich ging das Morden weiter, vor allem in den Anstalten des besetzten Ostens, aber auch im „Altreich", jetzt wieder eher durch Luminalgaben und Verhungernlassen. In der Literatur wurde hierfür der unglückliche Terminus „wilde Euthanasie" geprägt. Überhaupt hatte die „Euthanasie"-Aktion **„Vorbildfunktion"** für den Holocaust. Nach ihrem offiziösen Stop wurden die Mordtechnologie und Teile des Tötungspersonals in die Vernichtungslager des Ostens verlagert. Etwa 70000 Patienten sind während der ersten Phase der Aktion ermordet worden. Die tatsächliche Zahl dürfte aber noch weit höher liegen.

„Rassenpflege"

Das „Gesetz zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums" von 1933 war der erste Fall einer Anwendung des **Arierparagrafen**. Aber nicht nur Beamte, auch Mitglieder der Parteiorganisationen der NSDAP, Bewerber um ein Ehestandsdarlehen oder um Anerkennung als Erbhofbauer usw. mussten nachweisen, dass sie „arischer" Abstammung waren. Genealogie wurde lebens- und überlebenswichtig im Deutschen Reich. In zweifelhaften Fällen konnten sogenannte **erbbiologische Gutachten** angefordert werden, in denen versucht wurde, die „arische" oder „jüdische" Abstammung eines Kandidaten anhand von Ähnlichkeitsvergleichen mit Verwandten zu belegen. Diese Gutachten wurden in der Regel ebenfalls von in der Erb- und Rassenlehre ausgebildeten Medizinern durchgeführt.

Mit den **„Nürnberger Gesetzen"** von 1935 wurde das deutsche Volk endgültig in eine Zweiklassengesellschaft geteilt. Das **„Reichsbürgergesetz"** unterschied nämlich zwischen deutschen Staatsangehörigen und „Reichsbürgern". Reichsbürger konnte man nur werden, wenn man „deutschen oder artverwandten Blutes" war. Nur diese kamen in den Genuss aller Rechte des Staates. Das **„Gesetz zum Schutze des deutschen Blutes und der deutschen Ehre"** verbot unter anderem die Ehe zwischen Juden und Staatsangehörigen „deutschen oder artverwandten Blutes" sowie den außerehelichen Verkehr zwischen Angehörigen dieser beiden Gruppen („Rassenschande") und erklärte bestehende Ehen für nichtig. Es war nur eines unter einer ganzen Reihe von „Sondergesetzen", die der Diskriminierung und dem gesellschaftlichen Ausschluss der deutschen Juden dienten.

Eine Reihe von Mythen und Gerüchten reihen sich um den **„Lebensborn"** der SS, der auch schon einmal als Edelbordell oder Besamungsinstitut im Dienste der „arischen" Rasse bezeichnet wurde. Diese Vorstellungen gehören eher in das Reich der Legende, aber sicher war der Lebensborn auch eine Institution der „Rassenpflege". Hier konnten z.B. alleinstehende werdende Mütter ihr Kind austragen, vorausgesetzt sie entsprachen den rassischen Vorstellungen der SS und konnten nachweisen, dass der mutmaßliche Vater ebenfalls diesen An-

forderungen entsprach. Der „Lebensborn" entriss aber auch Kinder, die sich als angeblich „rassisch hochwertig" (da blond und blauäugig) von dem Rest der Bevölkerung unterschieden, ihren Familien in den besetzten Gebieten und deportierte sie in das „Altreich".

Schließlich war der **Holocaust**, der Genozid an Juden, Sinti und Roma, für die Nationalsozialisten ein „Akt der Rassenpflege". Die medizinischen Metaphern, mit denen diese Mordaktion umschrieben wurde („Desinfektion", Juden als „Rassengift" oder „Rassenkrankheit"), die Vernichtung durch Gas (was eine „Ungezieferbekämpfung" insinuierte), die bürokratische und technologische Durchführung des Mordens und seine medizinische Überwachung legen nahe, dass hier eine „medizinische" Maßnahme durchgeführt werden sollte.

KZ-Medizin

Unter KZ-Medizin im weitesten Sinne kann die Tätigkeit von Ärzten in den Konzentrationslagern verstanden werden. Ärzte in Konzentrationslagern waren entweder Lagerärzte und gehörten der SS an oder Insassen.

Lagerärzte

Der bekannteste Lagerarzt, der geradezu zum Inbegriff des „medizinischen Mörders" wurde, ist **Josef Mengele**.

Der SS-Arzt wurde nach seiner Verwundung bei Stalingrad in das KZ Auschwitz abgeordnet. Mengele war doppelt promovierter Anthropologe und Mediziner. Sein medizinischer Doktorvater war **Otmar von Verschuer** (S. 873), der führende Erbforscher des „Dritten Reiches" und Leiter des renommierten Kaiser-Wilhelm-Instituts für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik. In seinem Auftrag und gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft führte Mengele, neben seiner Tätigkeit als Lagerarzt, Forschungen an Menschen durch.

Aufgabe der **Lagerärzte** war zunächst einmal die medizinische Betreuung der Wachtruppen und die sanitäre Überwachung des Lagers. Natürlich unterstand ihnen auch das Lazarett, obwohl den Insassen dort, wenn überhaupt, nur eine minimale Versorgung zukam. Eher war das Lazarett ein gefürchteter Ort, da mangelnde Arbeitsfähigkeit aufgrund von Krankheit oder Schwäche ein Grund für die Vergasung war. Die berüchtigte **Selektion** der neu angekommenen Gefangenen nach ihrer Arbeitsfähigkeit war ebenfalls Aufgabe des Lagerarztes. Die Menschen, die nicht oder nicht mehr zu körperlicher Arbeit oder bestimmten gesuchten Spezialtätigkeiten fähig waren, häufig ältere und sehr junge Menschen, wurden direkt zur Ermordung in die Gaskammern geführt. Schließlich wurden die Vergasungen ebenfalls von den Ärzten überwacht, da der Mord als „hygienische" und damit „medizinische" Maßnahme angesehen wurde.

Menschenversuche in Konzentrationslagern

Neben dem Mord an den psychisch Kranken sind vor allem die Menschenversuche in den Konzentrationslagern zum Inbegriff einer enthumanisierten mörderischen Medizin geworden. Die folgenden Beispiele sind nur ein kleiner Ausschnitt der Versuche, die 1947 im „Nürnberger Ärzteprozess" unter Anklage standen.

In **Auschwitz** führte **Mengele** „Forschungen" zur **Zwillingspathologie** durch. Zu diesem Zwecke selektierte er bewusst Zwillinge unter den Insassen, erhob ihre Krankengeschichte und ließ sie anschließend töten, um eine pathologische Sektion durchzuführen.

Der Gynäkologe **Clauberg** führte Forschungen zur **Massensterilisation** von Frauen durch. Das Verfahren sollte vor allem in den besetzten Ostgebieten zum Einsatz kommen, um die dort lebende, als „minderwertig" erachtete Bevölkerung an der Fortpflanzung zu hindern und so Siedlungsraum für „arische" Siedler zu schaffen. Bei den Versuchen wurde den Frauen ein Reizmittel in Uterus und Eileiter gespritzt. Die daraus resultierende, äußerst schmerzhafte Entzündung sollte zu Verklebungen und damit zum Verschluss der Eileiter führen.

Im KZ **Buchenwald** wurden **Fleckfieberimpfversuche** durchgeführt, die unter der Leitung **Gerhard Roses** standen, eines führenden deutschen Hygienikers am Robert-Koch-Institut. Die Versuche wurden von der Wehrmacht beauftragt, da es vor allem an der Ostfront eine hohe Fleckfiebermorbidität gab. Bei den Versuchen sollten unterschiedliche Impfstämme getestet werden, zu diesem Zwecke wurden Patienten absichtlich mit Fleckfiebererregern infiziert. In **Dachau** wurden ähnliche Versuche mit **Malariaerregern** gemacht.

Ebenfalls in Dachau wurden die Unterdruck- und Unterkühlungsversuche sowie die Versuche zur Trinkbarmachung von Meereswasser durchgeführt. Diese Versuche standen ebenfalls unter der Aufsicht der Wehrmacht.

Bei den **Unterdruckversuchen** wurden die Gefangenen in einer Druckkammer Druckabfall ausgesetzt. Diese Versuche wurden häufig als „**finales Experiment**" durchgeführt, d. h. bis zum Tode des Probanden. Man wollte dabei herausfinden, was geschah, wenn Menschen einem plötzlichen Druckabfall ausgesetzt sind, wie es bei einem Notausstieg aus einem der neuen Jagdflieger, die große Höhen erreichten, geschehen konnte. Bei den **Unterkühlungsversuchen** wurden die Probanden eiskalten Temperaturen an der Luft und im Wasser ausgesetzt. Nach Beginn des Kältekomas wurden dann verschiedene Verfahren der Erwärmung versucht, um die optimale Methode herauszufinden. Auch diese Versuche sollten der Rettung notgewasserter Flieger dienen.
Einem ähnlichen Zweck dienten die Versuche zur **Trinkbarmachung** von Meereswasser. Tatsächlich handelte es sich hier um ein Mittel, das nur den Geschmack des Meereswassers so veränderte, dass der Salzgeschmack nicht mehr wahrgenommen wurde.

Im KZ **Natzweiler** sowie in **Sachsenhausen** wurden Kampfstoffversuche unter anderem mit Stickstofflost, einem hautätzenden Mittel, durchgeführt, das bei Einatmung ein Lungenödem erzeugte. Ebenfalls in Natzweiler wurde im Auftrag des Anatomen **August Hirt** der nahegelegenen Universität Straßburg eine **Skelettsammlung** typisch „jüdisch-bolschewistischer Untermenschen" angelegt. SS-Anthropologen wurden zu diesem Zweck in das KZ abgeordnet, die die Insassen nach ihren rassistischen Vorgaben selektierten und ermorden ließen, um sie dann zu skelettieren.

Nach dem Krieg hat die deutsche Ärzteschaft den Standpunkt vertreten, dass diese Versuche von sadistischen Einzeltätern durchgeführt worden seien, die dazu noch Dillettanten in ihrem Fach gewesen seien, sodass man nicht von wissenschaftlichen und damit auch nicht von medizinischen Versuchen reden könne. Tatsächlich

waren aber in diese Versuche führende Vertreter der deutschen Ärzteschaft involviert. Die Forschungen wurden im Auftrag der Wehrmacht und der (vor allem chemischen und pharmazeutischen) Industrie durchgeführt; große Teile der deutschen Hochschulmedizin waren daran beteiligt oder selber Auftraggeber; gleiches galt für außeruniversitäre Forschungsinstitutionen wie die Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft oder die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Auf Kongressen wurden die Ergebnisse diskutiert und selbst den nicht involvierten Medizinern war ersichtlich, auf welchem Wege diese Erkenntnisse gewonnen worden waren.

Tatsächlich entsprach die Mehrzahl der Versuche daher, was Fragestellung und Methode betrifft, durchaus dem damals üblichen Design. Es handelte sich in der Regel um wissenschaftliche Versuche, aber um **kriminelle wissenschaftliche Versuche.**

Der Nürnberger Ärzteprozess

Der „Nürnberger Ärzteprozess" fand vom 9. Dezember 1946 bis zum 19. Juli 1947 statt. Gegenstand waren vor allem die Medizinverbrechen in den Konzentrationslagern.

Ein Grundproblem des Nürnberger Prozesses war die Frage, nach welchem Recht die Angeklagten zu behandeln waren. Da ein großer Teil der Straftatbestände nach NS-Recht nicht strafbar gewesen war, hätte eine Verurteilung der Angeklagten also gegen den alten Rechtsgrundsatz „Nulla poena sine lege" (keine Strafe ohne Gesetz) verstoßen. Auch völkerrechtliche Straftatbestände wie etwa „Völkermord" existierten noch nicht. Der Prozess betrat daher völkerrechtliches Neuland und der Internationale Gerichtshof einigte sich darauf, die Angeklagten vor allem unter dem internationalen Aspekt zu beurteilen. Die **Anklagepunkte** lauteten daher:
1. gemeinsamer Plan oder Verschwörung
2. Verbrechen gegen den Frieden
3. Kriegsverbrechen
4. Verbrechen gegen die Menschlichkeit.

Die medizinischen Täter wurden wegen **Kriegsverbrechen** und **Verbrechen gegen die Menschlichkeit** verurteilt. Dabei standen vor allem die Menschenversuche in den Konzentrationslagern unter Anklage, soweit sie an nichtdeutschen Insassen begangen worden waren. Nicht behandelt wurden die Sterilisationsverbrechen bzw. die Euthanasiemorde, soweit sie auf deutschem Staatsgebiet und an deutschen Staatsangehörigen begangen worden waren.

Tatsächlich war zu dieser Zeit das Ausmaß der medizinischen Verbrechen noch gar nicht bekannt. In der Bundesrepublik scheiterten später vor allem die **„Euthanasieprozesse"** an der „mangelnden Prozessfähigkeit" der angeklagten Ärzte, die ihnen immer wieder von Kollegen bescheinigt wurde.

Von den 23 Angeklagten des Nürnberger Ärzteprozesses wurden 7 zum Tode verurteilt. Zu lebenslanger Haft wurden 5, zu einer Haft von 20 Jahren 2, von 15 bzw. 10 Jahren je einer verurteilt. Sieben Angeklagte wurden freigesprochen, darunter **Siegfried Ruff**, einer der Verantwortlichen für die Unterdruckversuche. Er startete bald eine neue Karriere in den Vereinigten Staaten. Von den zu einer Haftstrafe verurteilen Angeklagten hat keiner seine gesamte Haftstrafe verbüßt.

Die **„Arbeitsgemeinschaft der deutschen Landesärztekammern"**, eine Vorläuferin der „Bundesärztekammer", hatte Prozessbeobachter nach Nürnberg gesandt. Da sich keiner der führenden Mediziner zu dieser Aufgabe bereit erklärt hatte, einigte man sich auf den jungen Privatdozenten **Alexander Mitscherlich**, der selber eine Zeitlang von den Nationalsozialisten verfolgt worden war. Zusammen mit dem Medizinstudenten **Fred Mielke** veröffentlichte Mitscherlich noch während des Prozesses 1947 eine Vorabversion seines Prozessberichtes unter dem Titel **„Das Diktat der Menschenverachtung"**. Aus dem Bericht ging hervor, das weitaus mehr Ärzte über diese Verbrechen informiert gewesen waren als vor Gericht gestanden hatten. Die Veröffentlichung verursachte einen Sturm der Empörung in der Ärzteschaft, und Mitscherlich wurde der Vorwurf der Nestbeschmutzung gemacht. Von seiner endgültigen Veröffentlichung 1948 ist nur ein einziges Exemplar bekannt: Es lag der **„World Medical Association"** vor, die das Buch als Beweis dafür betrachtete, dass die deutsche Ärzteschaft ihre Vergangenheit bewältigt habe und sie wieder als Mitglied aufnahm.

„Medizin und Nationalsozialismus" war dann lange Zeit kein Thema, weder in der Ärzteschaft und ihren Organisationen noch in der akademischen Medizingeschichte. 1980 wurde von einer Gruppe in der Medizin Arbeitender, also von Ärzten, Schwestern usw., in Berlin ein sogenannter **„Gesundheitstag"** veranstaltet, der sich auch als eine Art Gegenveranstaltung zu den offiziellen Ärztetagen der Bundesärztekammer verstand. Dort war „Medizin im Nationalsozialismus" zum ersten mal ein öffentliches Thema und Mediziner diskutierten zusammen mit noch lebenden Opfern, jüdischen Ärzten, Sterilisierten und ehemaligen KZ-Häftlingen die Vergangenheit und ihre Bedeutung für die Gegenwart.

Nürnberg und die Ethik

Neben der straf- und völkerrechtlichen Problematik wurde in Nürnberg, und das zeigte vor allem der Ärzteprozess, eine ethische Problematik deutlich. Die angeklagten Ärzte bauten nämlich ihre Verteidigung auf der Behauptung auf, dass das Experimentieren an „Strafgefangenenen oder zum Tode Verurteilten" gängige Praxis in der Medizin sei, und führten eine Reihe von historischen Beweisen „ähnlicher Praktiken" in den alliierten Staaten an. Unabhängig von der ethischen Problematik der Ausnutzung bestimmter sozialer Situationen für medizinische Versuchszwecke – die Richter machten deutlich, dass es sich bei den KZ-Häftlingen und den Versuchspersonen in der überwiegenden Zahl nicht um Strafgefangene und offiziell zum Tode Verurteilte gehandelt habe – zeigte sich aber, dass es keinen international verbindlichen Kodex für den ethisch gerechtfertigten Versuch am Menschen gab. Die Richter sammelten daher schon existierende nationale Bestimmungen, aus denen sie dann Richtlinien für „zulässige medizinische Versuche" ableiteten, die als **„Nürnberger Kodex"** in die Geschichte eingegangen sind.

Zu den bereits existierenden Richtlinien zählten diejenigen **„für neuartige Heilbehandlung und für die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen"**.

1930 verstarb in Lübeck eine große Zahl Kinder (**„Lübecker Totentanz"**) nach einer gerade neu eingeführten BCG-Impfung (Bacille-Calmette-Guérin = Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose). Wie sich später herausstellen sollte, war der Impfstoff verunreinigt gewesen. Daraufhin veröffentlichte der Reichsgesundheitsrat 1931 die besagten Richtlinien. Diese waren für ihre Zeit äußerst fortschrittlich in ihrer Unterscheidung von Heilversuch und Humanexperiment, in ihrer Betonung von Freiwilligkeit und Aufklärung, in der genauen Festschreibung der Verantwortlichkeit von Versuchsleitern und Durchführenden sowie in der Auflistung von Sicherheitskriterien. Die Richtlinien enthalten auch schon das Verbot der Ausnutzung sozialer Notlagen (Armut, Gefängnisinsassen, psychiatrische Patienten).

Diese Vorschriften waren für das Deutsche Reich verbindlich, wurden von den Nazis nicht aufgehoben und galten daher „de lege lata" auch für die „KZ-Experimentatoren". Diese Richtlinien bildeten schließlich auch die Grundlage für den Nürnberger Kodex, der allerdings in Bezug auf Präzision und Ausführlichkeit hinter diese Richtlinien zurückfällt.

Auf dem Nürnberger Kodex wiederum basiert die **Deklaration von Helsinki** des Weltärztebundes von 1964 (vgl. S. 899), die, inzwischen mehrmals revidiert, den entscheidenden Kodex für die Forschungsethik in der Medizin darstellt.

2 Theorie der Medizin

Peter Hucklenbroich

2.1 Geistige Grundlagen der Medizin

Die Approbationsordnung für Ärzte fordert als Ausbildungsziel – neben den historischen und ethischen Grundlagen, die durch Medizingeschichte und Medizinethik vermittelt werden – auch die Vermittlung der **geistigen** Grundlagen ärztlichen Verhaltens. Dies ist so zu verstehen, dass sowohl die normativen Grundprinzipien der praktischen Medizin, soweit sie nicht zur Ethik gehören, als auch die begrifflichen und methodologischen Grundlagen der theoretisch-wissenschaftlichen Medizin von jedem Arzt und jeder Ärztin gekannt und in ihrer Bedeutung verstanden werden sollten.

Regeln und Leitlinien: Die praktische Medizin, also das ärztliche Verhalten und Handeln im Zusammenhang der Krankenversorgung und der Gesundheitsfürsorge, basiert nicht nur auf dem theoretisch-medizinischen Fachwissen und den praktisch-technischen ärztlichen Fähigkeiten und Fertigkeiten, sondern ebenso auf einer großen Anzahl von Regeln, Leitlinien und technischen Handlungsvorschriften, die sich letztlich aus den praktischen Zielen der Medizin ergeben. Diese Regeln sollen sicherstellen, dass die Ziele der Medizin im ärztlichen Handeln auch tatsächlich so effektiv wie möglich erreicht und nicht verfehlt oder suboptimal umgesetzt werden. Die Ziele der Medizin gehören selbst natürlich auch zu den normativen Grundlagen. Weiterhin sollen Regeln und Handlungsvorschriften sicherstellen, dass das aktuelle wissenschaftliche Wissen der Medizin – der **State of the Art** – in der Praxis optimal berücksichtigt wird. Dazu dienen insbesondere:

- Regeln zur Indikation und Kontraindikation ärztlicher Maßnahmen, und zwar sowohl in diagnostischer als auch therapeutischer Hinsicht, und
- ausgearbeitete Leit- und Richtlinien für spezielle klinische Umstände, Aufgabenbereiche und Behandlungsregimes.

Solche Regeln und Leitlinien werden von den zuständigen **wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften**, deren Dachverband (**AWMF** = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) oder von speziell zusammengesetzten Fachausschüssen und Expertengremien erarbeitet und unterliegen einer ständigen Kontrolle und Revision.

Evidence-based Medicine:

DEFINITION Die Form der praktischen Medizin, die sich an den Resultaten empirisch-wissenschaftlicher Studien und den daraus entwickelten Leitlinien orientiert, wird als Evidence-based Medicine (EBM) bezeichnet.

Das entsprechende ärztliche Handeln wird traditionell auch als Handeln **„lege artis"** bezeichnet, d. h. als Handeln entsprechend den „Regeln der (ärztlichen) Kunst".

Wissenschaftlich-medizinisches Wissen:

DEFINITION Die medizinische Wissenschaft beinhaltet das theoretische Wissen als faktische, deskriptive (nichtnormative) Basis für das ärztliche Handeln. Sie stellt das systematisch geordnete Wissen über den menschlichen Organismus in Gesundheit und Krankheit und über die diagnostischen Erkenntnis- und therapeutischen oder präventiven Interventionsmöglichkeiten der Medizin dar.

Obwohl die Beziehung zwischen Wissenschaft und (ärztlicher) Praxis in der Medizin besonders eng und enger als in den meisten anderen Wissenschaften ist, muss doch beachtet werden, dass die medizinische Wissenschaft – wie jede Wissenschaft – auf ein vollständiges und systematisch geordnetes Gesamtwissen abzielt. Sie kann daher nicht auf den einzigen Zweck der Anwendung in der ärztlichen Praxis beschränkt werden, sondern steht prinzipiell beliebigen praktischen Anwendungen offen – z. B. auch Anwendungen zur Veränderung des normalen Körpers („Körpertechniken") oder zur Steigerung gesunder

Fähigkeiten (Enhancement, Doping) oder z. B. zur Begutachtung der Einsichts- und Steuerungsfähigkeit einer Person für juristische Zwecke (Verantwortlichkeit für und Zurechenbarkeit von Handlungen). Das wissenschaftlich-medizinische Wissen ist grundsätzlich generalisiert, es bezieht sich auf den menschlichen Organismus, seine Krankheiten und die Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten im Allgemeinen, nicht bezogen auf bestimmte individuelle Menschen oder Erkrankungsfälle.

Zielsetzung ärztlichen Handelns: Verbindlich gemeinte Formulierungen für die Zielsetzung ärztlichen Handelns findet man z. B. im Hippokratischen Eid bzw. dem heute an seine Stelle getretenen **„Genfer Gelöbnis"** und den auf Letzterem beruhenden Berufsordnungen der Ärztekammern. Vor Kurzem (1996) hat das *Hastings Center* in New York im Rahmen eines internationalen Projektes ein Konsensus-Papier erarbeiten lassen, in dem eine internationale Expertengruppe **„Goals of Medicine"** ausformuliert hat. Dabei handelt es sich um eine präzisierte und ausführliche Fassung der bereits seit vielen Jahrhunderten zitierten Grundsätze.

DEFINITION Kurz zusammengefasst sind danach Ziele der Medizin:
- Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung
- Linderung von Schmerz und Leid, die durch Krankheit verursacht werden
- Heilen von Krankheiten; Pflege, wenn eine Heilung nicht möglich ist
- Verhinderung eines vorzeitigen Todes und Streben nach einem friedvollen Tod.

Wie man erkennen kann, spielt der **Krankheitsbegriff** eine entscheidende Rolle in dieser Zielformulierung: Er taucht in drei von vier Klauseln explizit auf. Wenn man bedenkt, dass mit dem in der vierten Klausel genannten „vorzeitigen Tod" hier ebenfalls nur ein pathologisch bedingter gemeint sein kann – nicht dagegen etwa ein durch Todesstrafe oder freiwilligen Suizid verursachter –, wird deutlich, dass der Krankheitsbegriff (S. 883) das **wesentliche Kriterium** für ärztliches Handeln darstellt.

2.2 Der Wissenschaftsbegriff und die Wissenschaftlichkeit der Medizin

Wenn man davon ausgeht, dass die heutige Medizin eine Wissenschaft ist, sind die Fragen erlaubt, was für eine Art von Wissenschaft sie ist und worin ihre Wissenschaftlichkeit begründet ist. Obwohl sich fast alle Autoren darüber einig sind, dass die Medizin eine Wissenschaft ist, sind ihre Antworten darauf, warum und in welcher Hinsicht sie es ist, durchaus unterschiedlich und kontrovers. Die beiden am häufigsten vertretenen Positionen sind diejenigen, dass die Medizin eine Naturwissenschaft sei, oder – alternativ – dass sie eine Handlungswissenschaft sei. Im Folgenden werden diese beiden Positionen besprochen und es wird gezeigt, warum sie beide nicht akzeptabel sind und weshalb die Medizin einen eigenen Wissenschaftstypus darstellt.

2.2.1 Medizin als praktische Wissenschaft oder Handlungswissenschaft

Die Auffassung, dass Medizin eine Handlungswissenschaft sei, ist besonders von dem deutschen Philosophen und Arzt Wolfgang Wieland (*1933, Heidenheim) ausgearbeitet und vertreten worden. Er greift dabei zurück auf die Schriften des deutsch-jüdischen Arztes und Medizintheoretikers Richard Koch (1882–1949), der bereits 1917 einen ähnlichen Standpunkt vertrat, und auf die Wissenschaftslehre des griechischen Philosophen Aristoteles (384–322 v. Chr.), für den die Medizin eine techné (= Handwerk, Kunst, Kunstfertigkeit) war. Der Kernpunkt dieser Auffassung lässt sich in folgenden 7 Thesen zusammenfassen:

These 1: Es gibt drei zu unterscheidende Arten von Wissenschaft:
1. theoretische Wissenschaften
2. angewandte Wissenschaften
3. praktische Wissenschaften (= Handlungswissenschaften).

These 2: Die **theoretischen Wissenschaften** sind dadurch gekennzeichnet, dass sie an der „reinen" Erkenntnis (über ausgewählte Gegenstandsbereiche) interessiert sind, indem sie auf die Erkenntnis allgemeiner Gesetze und Theorien zielen (Beispiele: Physik, Anatomie, Pathophysiologie).

These 3: Die **angewandten Wissenschaften** nutzen die Erkenntnisse der theoretischen Wissenschaften zur Ausarbeitung allgemeiner Techniken und Verfahren, die zur Realisierung konkreter Projekte (Hausbau, Maschinenbau) verwendbar sind. Sie liefern aber nur allgemeine Kenntnisse über solche Techniken und Anwendungen (Beispiele: Technikwissenschaften und Ingenieurswissenschaften wie Architektur oder Maschinenbau).

These 4: Die **praktischen Wissenschaften** zielen auf Erkenntnis „im Dienste gelingender Praxis" in konkreten Einzelfällen oder konkreten Situationen. Sie machen Einzel- oder Singuläraussagen (z. B. eine Diagnose) über jeweils ein bestimmtes Individuum zu einem bestimmten Zeitpunkt, z. B. über einen bestimmten Patienten bei einer bestimmten Untersuchung (Beispiele: Medizin, Rechtswissenschaft, Staatskunst).

These 5: Die **singulären Erkenntnisse** der praktischen Wissenschaften orientieren sich an allgemeinen Grundsätzen, und zwar in der Medizin
- an dem Grundsatz der „Zweckmäßigkeit der Natur" und dem Grundsatz, dass das übergreifende Ziel des Menschen das „gelungene Leben" ist (so z. B. Günter Rager)
- alternativ: an dem Grundsatz, die Selbsteinschätzung und Selbstbestimmung des Patienten zu respektieren, und

- dem Grundsatz, sein Wohlergehen und seinen Nutzen zu fördern und ihm nicht zu schaden (so z.B. Urban Wiesing).

These 6: Aus diesen Grundsätzen folgt,
- dass die Vorgänge im menschlichen Organismus prinzipiell zweckmäßig organisiert sind und
- dass Vorgänge und Zustände, die nicht zweckmäßig sind oder die das Erreichen des Ziels des „gelungenen Lebens" stören, als krankhaft und heilungsbedürftig aufgefasst werden müssen (Rager)
- alternativ: dass der Arzt einen Patienten behandeln soll, wenn dieser sich selbst als behandlungsbedürftig einschätzt und wenn durch die Behandlung subjektiv und objektiv für den Patienten ein Nutzen, aber kein Schaden zu erwarten ist (Wiesing).

These 7: Für die Wissenschaftsauffassung der Medizin folgt daraus:
- Das ärztliche Handeln am Patienten – die klinische Medizin – ist selbst die praktische Wissenschaft Medizin („Die Medizin stellt nicht nur Sätze und Theorien über mögliches Handeln auf, sondern sie handelt selbst", Wolfgang Wieland 1975).
- Disziplinen wie Pharmakologie, Klinische Chemie, Innere Medizin und Chirurgie sind angewandte Wissenschaften und gehören nicht direkt zur praktischen Wissenschaft Medizin, sondern sind Hilfswissenschaften.
- Disziplinen wie Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pathophysiologie sind ebenso wie Physik und Chemie theoretische Wissenschaften und als solche zwar unentbehrliche Grundlagenfächer, aber nicht Teil der praktischen Wissenschaft Medizin.

2.2.2 Medizin als theoretische und klinische Humanwissenschaft

Gegen die gerade skizzierte Auffassung von Medizin als praktischer Wissenschaft lässt sich eine Reihe von Einwänden vorbringen.

Die wichtigsten Einwände

Praxis ungleich Wissenschaft: Das ärztliche Handeln am Patienten – also die Krankenversorgung – wird im üblichen Sprachgebrauch als (klinische oder ärztliche) Praxis bezeichnet und von der (medizinischen) Wissenschaft unterschieden. Durch den Vorschlag, das ärztliche Handeln selbst als Wissenschaft, nämlich als Handlungswissenschaft oder praktische Wissenschaft zu bezeichnen, wird dieser Sprachgebrauch verlassen und der Sinn der damit gemeinten Unterscheidung verfehlt oder bewusst aufgegeben: Der Sinn der üblichen Unterscheidung besteht darin, zwei Tätigkeitsbereiche zu unterscheiden, nämlich den Bereich, der sich direkt auf das (medizinische) Wissen richtet und das Wissen schafft, und den Bereich, in dem mit diesem Wissen an individuellen Patienten gearbeitet wird. Wenn letzterer Bereich auch als Wissenschaft bezeichnet wird, bedeutet das, dass hier Wissenschaft und Praxis identifiziert werden sollen und dass die Ausübung eines akademischen Berufes (nicht nur als Arzt, sondern auch z.B. als Richter, Rechtsanwalt, Staatsanwalt, Politiker und sogar Soldat bzw. Offizier) per se Wissenschaft sein soll. Es ist jedoch schwer einzusehen, warum die übliche Unterscheidung in dieser Weise rückgängig gemacht werden sollte. Naheliegender ist es, hier etwa von einer Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage bzw. unter wissenschaftlicher Anleitung und Kontrolle zu sprechen.

Nur spezifische Verfahren: Die Einteilung der medizinischen Disziplinen in theoretische (z.B. Pathologie, Pathophysiologie) und angewandte (z.B. Innere Medizin, Chirurgie) ist insofern nicht ganz überzeugend, als die genannten klinischen Disziplinen ja nicht ganz allgemeine Techniken und Verfahren entwickeln, sondern nur spezifisch auf die ärztlichen Aufgaben in Diagnose, Therapie und Prävention bezogene Verfahren, und darüber hinaus die klinischen Aspekte der einzelnen Krankheitsbilder, z.B. Symptomatologie und Verlauf, theoretisch-systematisch darstellen. Die übliche Begrifflichkeit, wonach es sich hier um klinische bzw. klinisch-medizinische Disziplinen handelt, erscheint daher treffender.

Fragliche Grundsätze: Der Status der „Grundsätze", die das ärztliche Handeln und die klinisch-praktische Erkenntnis anleiten, ist fraglich, und die daraus gezogenen (oben skizzierten) Konsequenzen sind fragwürdig. Dies zeigt sich schon daran, dass hier von verschiedenen Autoren ganz unterschiedliche Grundsätze herangezogen werden, und sei an zwei beispielhaften Einwänden gezeigt:

Naturteleologie: Nach Rager, der sich hier auf Kant bezieht, besagt ein wichtiger Grundsatz, dass „die Natur zweckmäßig organisiert ist" (Naturteleologie), d.h. dass z.B. der menschliche Organismus als ein Gebilde aufzufassen ist, in dem alles einen Zweck hat (wechselseitig füreinander und für den Organismus als ganzen). Gegen diese Auffassung kann zweierlei eingewandt werden:
- Seit Darwin ist in der biologischen Lehre von der Evolution der Lebewesen die Annahme eines „Naturzweckes" entbehrlich geworden und durch die Annahme spezifisch biologischer Mechanismen wie Mutation, Selektion, Isolation ersetzt worden.
- Wenn der Organismus im Naturzustand durch und durch zweckmäßig organisiert ist, muss Krankheit als etwas Unnatürliches aufgefasst werden. Damit würde man zurückfallen in überholte „supranaturalistische" Krankheitslehren, in denen Krankheiten durch Dämonen, Götter oder magische Kräfte verursacht (und geheilt) werden können (S. 864). Falls man dies nicht will und Krankheit doch als etwas Natürliches auffassen will, kann der Grundsatz der Naturteleologie nicht aufrechterhalten werden. Es muss dann ein „naturalistischer" Krankheitsbegriff gebildet werden.

Prinzipienethik: Nach Wiesing, der sich hier auf die Prinzipienethik nach Beauchamp und Childress bezieht, ist das ärztliche Handeln an der Selbsteinschätzung und den Behandlungswünschen des Patienten auszurichten. Da-

gegen sei der Krankheitsbegriff vollständig entbehrlich, d. h., eine Behandlung setzt nicht voraus, dass der „Patient" im üblichen medizinischen Sinne krank ist. Diese Auffassung stößt aber auf beträchtliche Schwierigkeiten:

- Wenn an die Stelle des Krankheitsbegriffs die Behandlungswünsche des Patienten treten, gibt es keine Abgrenzung mehr zwischen Medizin und anderen Arten von Hilfe und Dienstleistung (z. B. Kosmetik, Doping, Enhancement, Sozialhilfe, Rechtsberatung, Seelsorge), denn diese Abgrenzung wird bisher primär mithilfe des Krankheitsbegriffs erreicht.
- Wenn primär der Patientenwunsch über die Behandlungsbedürftigkeit entscheidet, muss mit einer Welle von sich steigernden Ansprüchen im Hinblick auf „Wellness", Schönheit, Leistungsfähigkeit usw. gerechnet werden. Auch wird es erschwert oder unmöglich, „unvernünftige" bzw. krankhafte Behandlungswünsche, z. B. Verlangen nach verstümmelnden Eingriffen, abzulehnen, da ja der Krankheitsbegriff nicht mehr zur Verfügung steht.
- Wenn die Unterscheidung zwischen gesund und krank fallen gelassen wird, lässt sich keine systematische medizinische Krankheitslehre mehr entwickeln. Damit wird auch den gesamten klinischen Disziplinen ihre theoretische Arbeitsgrundlage entzogen, was letztlich zu einem Verlust des gesamten medizinischen Wissens führen müsste.

Medizin als Humanwissenschaft

Man wird der Struktur und Organisation der heutigen Medizin insgesamt eher gerecht, wenn man folgende Unterscheidungen trifft:

Praxis und Wissenschaft: Die Medizin besteht aus der medizinischen Wissenschaft mit ihren Teildisziplinen einerseits und der medizinischen – ärztlichen und klinischen – Praxis andererseits.

Organismus-, Krankheits- und Methodenlehre: Die medizinische Wissenschaft kann analytisch unterteilt werden in den Bereich der Organismus- und Krankheitslehre und den Bereich der diagnostischen und therapeutischen Methodenlehre. Innerhalb beider Bereiche kann man jeweils zwischen Grundlagenfächern und klinischen Fächern unterscheiden. Somit ergeben sich 4 Felder der medizinischen Wissenschaft:

1. **Grundlagen der Organismus- und Krankheitslehre:** z. B. Anatomie, Physiologie, Pathologie, Pathophysiologie, Toxikologie, medizinische Mikrobiologie, Psychopathologie
2. **Grundlagen der ärztlichen Methodik:** z. B. medizinische Physik, klinische Chemie, Pharmakologie, Radiologie
3. **Klinische Krankheitslehre:** Nosologie der Inneren Medizin, Chirurgie, Psychiatrie usw.
4. **Klinische Methodenlehre:** Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapeutik der Inneren Medizin, Chirurgie, Psychiatrie usw.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich nebenbei, warum es nicht angemessen wäre, die Medizin als Naturwissenschaft zu betrachten: Sie bezieht sich nicht nur auf naturhafte Zustände und Vorgänge am und im menschlichen Organismus, sondern auch auf die normativen Grundlagen des ärztlichen Handelns und die sich daraus ergebenden klinischen Methoden. Damit geht sie über den Bereich rein naturhafter Zusammenhänge wesentlich hinaus. Die Medizin ist als Wissenschaft also weder Naturwissenschaft noch Handlungswissenschaft, sondern stellt einen eigenen Wissenschaftstypus dar, für den es keine eingeführte allgemeine Bezeichnung gibt (Vorschläge sind: Humanwissenschaft oder Lebenswissenschaft).

2.2.3 Was ist Wissenschaftlichkeit?

Die Frage danach, worin eigentlich die Wissenschaftlichkeit der Wissenschaft besteht, ist in der Wissenschaftstheorie des 20. Jahrhunderts intensiv diskutiert worden. Im Folgenden werden einige Hauptstationen dieser Diskussion kurz skizziert.

Der logische Empirismus: In den 20er- und 30er-Jahren wurde zunächst der Standpunkt entwickelt, dass Wissenschaftlichkeit in der kognitiven Sinnhaftigkeit der verwendeten **Begriffe und Sätze** – also sprachlicher Objekte – besteht und diese mithilfe bestimmter Kriterien erkannt werden kann. Kurz zusammengefasst wurde angenommen, dass diese sprachlichen Objekte sich direkt oder indirekt auf beobachtbare Gegenstände oder Sachverhalte beziehen bzw. sich durch Beobachtungen verifizieren lassen müssen. Diese erste Fassung des empiristischen Sinnkriteriums erwies sich schnell als inadäquat, da sich z. B. sog. Dispositionsbegriffe wie löslich, zerbrechlich, leitfähig nicht auf einzelne beobachtbare Ereignisse beziehen, sondern eine generelle „Fähigkeit" eines Gegenstandes bezeichnen, und auch alle generellen naturwissenschaftlichen Sätze, insbesondere alle Gesetzesaussagen und Theorien, durch keine endliche Anzahl von Beobachtungen verifiziert werden können.

Wegen dieser Einwände wurde das empiristische Sinnkriterium mehrfach erweitert und liberalisiert. Die Geschichte dieser Neufassungen des Sinnkriteriums erstreckte sich über mehrere Jahrzehnte, ohne dass eine befriedigende Formulierung gefunden werden konnte. In der Zwischenzeit wurde diese logisch-empiristische Strategie, den Begriff der Wissenschaftlichkeit zu fassen, von immer mehr Wissenschaftstheoretikern aufgegeben und durch andere Verfahren ersetzt.

Der methodologische Falsifikationismus: In der Auseinandersetzung mit dem logischen Empirismus entwickelte insbesondere der Philosoph Karl R. Popper den Standpunkt, dass Wissenschaftlichkeit von Unwissenschaftlichkeit (bzw. Pseudowissenschaft) nicht durch die logische Struktur ihrer Begriffe und Satzsysteme, sondern durch die **Regeln des Umgangs mit Theorien** – die methodologischen Regeln – unterschieden werden könne. Die Wissenschaftlichkeit der Wissenschaft liegt demnach darin, dass

- die Sätze der Wissenschaft, insbesondere die generellen Sätze und Theorien, grundsätzlich in prüfbarer und falsifizierbarer Weise formuliert und gehandhabt werden müssen,
- immer wieder versucht werden muss, Sätze und Theorien zu prüfen und zu falsifizieren, und
- bei negativen Prüfungsergebnissen, also bei Vorliegen falsifizierender Beobachtungen, eine Theorie nicht mit irgendwelchen Zusatzannahmen oder Ad-hoc-Hypothesen „gerettet" werden darf, sondern verworfen werden muss.

Dieser Standpunkt betont die Vorläufigkeit und Fehlbarkeit, aber auch die unbegrenzte Verbesserungsfähigkeit wissenschaftlichen Wissens. Popper und seine Anhänger bezeichnen ihren Standpunkt als **Kritischen Rationalismus**. Sie haben den Anspruch erhoben, dass ihre Rekonstruktion von Wissenschaftlichkeit dem tatsächlichen Verlauf der Wissenschaftsgeschichte sehr viel besser gerecht wird als diejenige des Logischen Empirismus. Wegen dieses Anspruchs wurde ihre Position besonders betroffen von den Ergebnissen, die der Wissenschaftshistoriker Thomas S. Kuhn 1962 in seiner Studie über „die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen" vorlegte.

Die Theorie wissenschaftlicher Revolutionen: Thomas S. Kuhn vertritt in seinem o. g. Buch die Theorie, dass die Entwicklung eines bestimmten Bereichs zur Wissenschaft – also die Entstehung von Wissenschaftlichkeit – immer ein bestimmtes Muster aufweist. Die wesentlichen Merkmale dieser Struktur sind:

- Bevor eine („reife") Wissenschaft entsteht, gibt es nur ein uneinheitliches, unsystematisches und widersprüchliches Wissen über den (späteren) einschlägigen Gegenstandsbereich und evtl. viele verschiedene, sich streitende „Schulrichtungen" hinsichtlich der richtigen Auffassung.
- Die Wissenschaft – und damit Wissenschaftlichkeit – entsteht in dem Augenblick, wo durch ein „epochemachendes" Werk oder eine überragende wissenschaftliche Einzelleistung – ein sog. **Paradigma** – die Mehrheit der auf diesem Gebiet tätigen Forscher geeint wird.
- Die Weiterarbeit unter diesem Paradigma wird von Kuhn als **normale, routinemäßige Wissenschaft** bezeichnet. Ihr Merkmal ist, dass es um die Ausarbeitung, Präzisierung, Vervollständigung und Durchsetzung des Paradigmas geht, nicht primär um „Prüfung" oder „Falsifikation". Wenn Widersprüche und unerklärliche Fakten auftauchen, wird das Paradigma nicht verworfen, sondern diese „Rätsel" werden im Rahmen des Paradigmas zu lösen versucht.
- Erst wenn manche Rätsel allen Lösungsversuchen trotzen, entsteht bei manchen Forschern die Bereitschaft, sich nach einem neuen Kandidaten für ein Paradigma umzusehen. Diese Phase bezeichnet Kuhn als **außerordentliche Wissenschaft.**
- Erst wenn ein neuer, umfassender Lösungsvorschlag vorliegt, der die Leistungen des bisherigen Paradigmas übernehmen kann und außerdem die bestehenden hartnäckigen Rätsel weitgehend löst, kommt es zu einer Umorientierung der Mehrheit der Wissenschaftler auf dieses neue Paradigma. Diesen Vorgang bezeichnet Kuhn als **wissenschaftliche Revolution.**

Kuhn, und nach ihm andere Wissenschaftshistoriker und Wissenschaftssoziologen, konnten für diese Strukturanalyse viele Beispiele aus der Geschichte von Physik, Chemie und Biologie als Belege bringen. Damit entstand für die Position des methodologischen Falsifikationismus das Problem, dass die „wirkliche" Wissenschaft sich anscheinend nicht nach ihren Regeln für Wissenschaftlichkeit richtet: Weder in der Phase der normalen noch in der der außerordentlichen Wissenschaft geht es um Prüfung oder Falsifikation, sondern jeweils um die Ausformulierung eines (bestehenden oder neu zu findenden) Paradigmas. Auf diesen Befund hin gab und gibt es in der Wissenschaftstheorie verschiedene Reaktionen, die zurzeit in der Diskussion sind. Hier sollen nur drei genannt werden:

Wissenschaftler schaffen Wissenschaftlichkeit: Manche Autoren, insbesondere solche aus soziologischer Perspektive, betrachten den Versuch der Explikation von Wissenschaftlichkeit als insgesamt gescheitert: Wissenschaftlichkeit ist demnach einfach das, was die Wissenschaftler zu einer bestimmten Zeit als Wissenschaft betrachten oder definieren.

Schaffung neuer empirischer Resultate: Einige Schüler Poppers schlagen vor, eine Wissenschaft jeweils als die Auseinandersetzung und Konkurrenz verschiedener Forschungsprogramme miteinander zu betrachten und dabei die Wissenschaftlichkeit der Entwicklung in einem solchen Programm davon abhängig zu machen, ob es gelingt, aufgrund der jeweiligen Theorien eigenständig neue empirische Resultate zu produzieren – „eigenständig" in dem Sinne, dass man nicht nur die von anderen Programmen bereits produzierten Resultate in den eigenen theoretischen Rahmen „übersetzt". Dieser Vorschlag müsste mit einer „Zeitgrenze" versehen werden. Eine solche Zeitgrenze lässt sich jedoch prinzipiell nicht angeben, da man ihre Größe nicht begründen kann.

Allgemeine Nachvollziehbarkeit: Das Kriterium der Wissenschaftlichkeit wird nicht auf einzelne Forschungsprogramme, sondern auf die Art der Auseinandersetzung zwischen ihnen bezogen: Die Entwicklung in einem Bereich theoretischer Auseinandersetzung ist so lange wissenschaftlich, wie jede Teilrichtung die Kriterien für ihre Begriffs- und Theoriebildung explizit und allgemein nachvollziehbar angeben kann und es gelingt, in diesem Rahmen alle relevanten empirischen Sachverhalte zu erklären. Diese Art von Wissenschaftlichkeit ist damit vereinbar, dass unterschiedliche wissenschaftliche Forschungsprogramme unterschiedlich fruchtbar und produktiv sein können. Nach dieser Auffassung muss eine wissenschaftliche Disziplin z. B. jederzeit in der Lage sein, die von ihr verwendeten Begriffe in allgemein nachvollziehbarer Weise „herzuleiten", d. h. darzustellen, auf welchen Kriterien sie beruhen, wie sie definiert sind und wie

ihre Anwendung nachvollziehbar geregelt ist. Diese Darstellung wird als **rationale Rekonstruktion** bezeichnet und man kann sagen, dass die rationale Rekonstruierbarkeit der Begriffe und Theorien ein zentrales Kriterium der Wissenschaftlichkeit ist. Wir wollen genau dies im nächsten Kapitel für die medizinischen Grundbegriffe der Krankheit und der Gesundheit darstellen.

2.3 Krankheitsbegriff und Gesundheitsbegriff

Der Begriff der Krankheit ist der für die Medizin spezifische, charakteristische theoretische Grundbegriff. In der Sozialgesetzgebung fungiert der Krankheitsbegriff als unbestimmter Rechtsbegriff, der jedoch bei der Festlegung von Ansprüchen und Leistungspflichten in der Krankenversicherung das entscheidende Kriterium darstellt. Der Gegenbegriff zu Krankheit ist Gesundheit, wobei unterschiedliche Auffassungen darüber vertreten worden sind, ob es zwischen Krankheit und Gesundheit noch einen dritten, neutralen Zustand gibt oder nicht bzw. ob Gesundheit einfach (negativ) als Abwesenheit von Krankheit aufgefasst werden kann oder einer gesonderten, positiven Definition bedarf. Aufgrund seiner zentralen Stellung ist mit dem Krankheitsbegriff eine ganze Anzahl von Fragestellungen verbunden, die seine genaue Bedeutung und Definition, seinen Gültigkeits- und Verbindlichkeitsgrad, seine Funktion in der medizinischen Krankheitslehre und seine theoretische Interpretation betreffen.

2.3.1 Das Problem der Definition eines allgemeinen Krankheitsbegriffs

Bedeutungskomponenten des allgemeinen Krankheitsbegriffs

Was mit dem Krankheitsbegriff gemeint ist, muss bei genauerer Betrachtung differenziert werden in mehrere Bedeutungskomponenten, die das einheitliche, aber komplex strukturierte allgemeine Krankheitskonzept der heutigen Medizin bezeichnen:

1. **primärer oder kriteriologischer Krankheitsbegriff:** die systematische Unterscheidung zwischen gesund (physiologisch) und krankhaft (pathologisch), die sich auf Lebensvorgänge und Zustände des menschlichen Organismus bezieht und durch Krankheitskriterien definiert wird
2. **theoretisch erweiterter oder theoretischer Krankheitsbegriff:** die vergleichende Unterscheidung zwischen normal und krankhaft verändert, die durch ein Normal-Modell des menschlichen Organismus in Entwicklung, Struktur, Funktion und Psyche begründet wird
3. **nosologischer Krankheitsbegriff:** der Begriff der Krankheit im Sinne von Krankheitseinheit, Krankheitsentität oder Krankheitskategorie, der durch das System der medizinischen Nosologie definiert wird
4. **praktischer Krankheitsbegriff:** die Unterscheidung zwischen gesund und krank, die auf menschliche Individuen angewendet wird und zur praktischen Medizin gehört.

Dabei ist zu beachten, dass der theoretische Krankheitsbegriff eine Erweiterung des primären in dem Sinne ist, dass er ihn vollständig in sich enthält, aber um zusätzliche (sekundäre und tertiäre) Kriterien bereichert.

Primärer Krankheitsbegriff: Er beinhaltet die grundlegenden Krankheitskriterien, durch die die Kernbedeutung von „krank“ im Unterschied zu „gesund“ definiert wird (s. S. 884). Diese Kernbedeutung steht der vorwissenschaftlichen Vorstellung von Krankheit am nächsten, unterscheidet sich aber dadurch von ihr, dass die Kriterien so objektiv und trennscharf wie möglich angegeben werden.

Theoretischer Krankheitsbegriff: Er wird immer dann verwendet, wenn Mediziner auf der Basis ihres theoretischen Wissens irgendein Merkmal, einen Vorgang, Zustand, Anteil oder Parameter an einem Patienten als krankhaft, pathologisch oder pathologisch verändert bezeichnen: Eine Gelbfärbung der Konjunktiven, eine Diarrhö, eine tiefe Bewusstlosigkeit oder ein stark erhöhter Blutdruck sind solche als pathologisch bezeichneten Merkmale. Auch schon im Alltagsverständnis können Teile und Merkmale des Körpers oder der Psyche in diesem Sinne „krank“ sein: Man spricht z. B. von einem kranken Fuß oder einem krankhaften Geiz. Wenn in diesem Zusammenhang das Wort „Krankheit“ gebraucht wird, bezeichnet es die krankhafte Veränderung eines Teils bzw. die Krankhaftigkeit eines Merkmals des Organismus; im letzteren Fall bezeichnet „Krankheit“ also keinen Allgemeinzustand, sondern ein Merkmalsmerkmal.

Nosologischer Krankheitsbegriff: Er dient zur Bezeichnung und Klassifikation der klinischen Krankheitseinheiten (Krankheitsentitäten), aus denen die nosologischen Systeme der verschiedenen klinischen Disziplinen bestehen. Wenn in der Infektiologie beispielsweise Cholera und Typhus unterschieden und die Cholera weiter in „klassische“ und „El-Tor-Cholera“, der Typhus in den Typhus abdominalis und den Paratyphus Typ A, B und C unterteilt werden, wobei alle diese Formen bakterieller Infektion als Krankheiten bezeichnet werden, so wird der nosologische Krankheitsbegriff verwendet. Schon das Alltagswissen unterscheidet eine große Zahl von Einzelkrankheiten. „Krankheit“ ist in dieser dritten Bedeutungsfacette der allgemeinste Oberbegriff für alle Einzelkrankheiten (wie Grippe, Schlüsselbeinbruch, Herzinfarkt ...) und alle Gruppen oder Kategorien von Krankheiten (wie Infektionen, Frakturen, Herzkrankheiten etc.).

Praktischer Kranheitsbegriff: Ihn gebrauchen Mediziner z. B., wenn sie einen Patienten krankschreiben, d. h. ihn als krank erklären, ohne eine bestimmte Diagnose zu stellen. Dem entspricht im Alltagsverständnis die einfache Unterscheidung, ob ein Mensch gesund oder krank ist; wenn in diesem Zusammenhang das Wort „Krankheit“ (oder „Kranksein“) gebraucht wird, bezieht es sich immer auf einen allgemeinen, körperlich-seelischen Zustand eines ganzen Menschen. Vom praktischen Krankheitsbegriff aus kann die Brücke zurück vom ärztlichen

Sprachgebrauch zum Patienten- bzw. Laienverständnis von Krankheit geschlagen werden, indem auf den entscheidenden Unterschied aufmerksam gemacht wird: Im ärztlichen Sinn ist ein Mensch dann krank, wenn mindestens ein krankhaftes oder krankhaft verändertes Merkmal vorliegt oder wenn mindestens eine Diagnose gestellt worden ist. Im Laienverständnis ist ein Mensch dagegen (erst dann) krank, wenn er unter irgendwelchen Beschwerden oder Behinderungen leidet oder sich zumindest krank fühlt. Das ärztliche Krankheitsverständnis ist also wesentlich weiter als das Laienverständnis, weil es alle symptom- oder beschwerdefreien Stadien von Krankheiten und alle Krankheitsdispositionen mit einschließt. Dies ist in der Kommunikation zwischen Arzt und Patient immer zu beachten!

Die inhaltliche Bedeutung des allgemeinen theoretischen Krankheitsbegriffs

Von den Bedeutungskomponenten des allgemeinen Krankheitsbegriffs ist der theoretisch erweiterte Krankheitsbegriff – das Konzept der Krankhaftigkeit oder Pathologizität – hinsichtlich der inhaltlichen Bedeutung der grundlegende. Wenn seine Bedeutung bekannt ist, kann die der beiden anderen abgeleitet werden: Eine Krankheit im Sinne des **nosologischen Begriffs** ist ein ätiologisch-pathogenetisch einheitlicher und zusammenhängender Zustand oder Vorgang im Organismus, der zu pathologischen Merkmalen bzw. Manifestationen führt und in einer Diagnose konstatiert werden kann (vgl. S. 887). Die Bedeutung des **praktischen Krankheitsbegriffs** ist ableitbar als „Zustand eines Menschen, bei dem ein oder mehrere Merkmale krankhaft verändert sind oder bei dem eine oder mehrere (nosologische) Krankheiten diagnostiziert werden können“. Wie kann nun aber die Bedeutung des theoretischen Krankheitsbegriffs allgemein charakterisiert werden?

In der medizinischen Literatur finden sich einige Vorstellungen, die zur Charakterisierung oder sogar zur Definition des Krankheitsbegriffs und des Gesundheitsbegriffs immer wieder herangezogen werden. Am häufigsten findet man:

- **homöostatische Gesundheitsvorstellung:** Gesundheit ist ein ausgewogener, harmonischer Zustand des Organismus (bzw. von Körper und Seele), Krankheit dagegen eine Störung des Gleichgewichts oder eine Disharmonie.
- **funktionale Gesundheitsvorstellung:** Gesundheit besteht in einer intakten Funktions- und Regulationsfähigkeit des Gesamtorganismus und seiner Teile, Krankheit kommt dagegen durch den Ausfall eines oder mehrerer zur Ausübung dieser Fähigkeit benötigter Teile oder Glieder zustande.
- **subjektive Gesundheitsvorstellung:** Gesundheit ist durch Wohlbefinden, Genuss- und Leistungsfähigkeit gekennzeichnet, Krankheit besteht dagegen in einer subjektiven Beeinträchtigung dieser Befindlichkeit.
- **soziologische Gesundheitsvorstellung:** Gesundheit beinhaltet die Fähigkeit zur Ausübung der gesellschaftlich erwarteten Leistungen und Rollenverpflichtungen, Krankheit ist dagegen mit sozialer Hilfsbedürftigkeit und der Entbindung von den sozialen Verpflichtungen verbunden.

Es ist festzustellen, dass jede dieser Vorstellungen bei einer bestimmten Gruppe von Erkrankungen zu einer ganz passenden Beschreibung führt, aber keine von ihnen auf alle der Medizin bekannten Krankheiten passt. Auch sind die zur Charakterisierung verwendeten Begriffe – wie „Harmonie“, „Gleichgewicht“, „Funktionieren“, „Wohlbefinden“, „Hilfsbedürftigkeit“ – sehr global und vage gehalten und in Zweifelsfällen nicht besonders trennscharf. Schließlich fällt auch auf, dass die genannten vier Vorstellungen relativ heterogen sind und keine besonders harmonische Kombination bilden würden; dies liegt daran, dass sie aus ganz unterschiedlichen geistigen bzw. historischen Traditionen stammen. Zusammengenommen bedeutet dies, dass auf der Basis dieser und ähnlicher Gesundheits- und Krankheitsvorstellungen keine brauchbare Definition gegeben werden kann, die es erlauben würde, genau die Zustände abzugrenzen, die Krankheiten im medizinischen Sinn sind. Es stellt sich also das Problem, ob überhaupt eine Definition für den allgemeinen theoretischen Krankheitsbegriff gegeben werden kann, und wenn ja, auf welcher begrifflichen Basis dies möglich ist.

2.3.2 Krankheitstheorien, Krankheitskriterien, Krankheitssystematik

Um zu verstehen, welche Funktion der allgemeine Krankheitsbegriff in der medizinischen Krankheitslehre besitzt und in welcher Beziehung er zu den erfahrungswissenschaftlichen Theorien steht, mit denen die Medizin die Vorgänge im menschlichen Organismus beschreibt, wird im Folgenden beschrieben,

- welche theoretisch-philosophischen Deutungen für den Krankheitsbegriff gegeben worden sind (in Auswahl)
- wie der Begriff der Krankhaftigkeit durch fünf Kriterien definitorisch abgegrenzt werden kann
- auf welcher theoretisch-wissenschaftlichen Grundlage die moderne medizinische Krankheitslehre das System der Krankheiten errichtet.

Krankheitstheorien

Die biostatistische Theorie von Christopher Boorse: Christopher Boorse hat seine Theorie seit 1975 in einer Anzahl von Aufsätzen vorgestellt. Seine zentralen Annahmen lassen sich schematisch in folgenden Thesen zusammenfassen:

1. Organismen – auch Menschen – sind so angelegt, dass sie aufgrund ihrer physiologischen Organisation die Ziele des Überlebens und der Fortpflanzung anstreben.
2. Diese Organisation kann man so rekonstruieren, dass sie aus einem System hierarchisch organisierter physiologischer Funktionen und Funktionsfähigkeiten besteht, wobei Überleben und Fortpflanzung die Spitze dieser Hierarchie bilden.

3. Wenn man als Referenzklasse für die Analyse eine einheitliche Altersgruppe eines Geschlechts einer Spezies (hier: Homo sapiens sapiens) wählt, kann man definieren, was normale Funktion bzw. Funktionsfähigkeit eines Teils oder Teilprozesses des Organismus bedeutet: Sie liegt vor, wenn der Teil bzw. Teilprozess mit dem Wirkungsgrad funktioniert, der im statistischen Sinn typisch für diese Funktion ist, d. h. der einen bestimmten Grenzwert unterhalb des Durchschnittswertes nicht unterschreitet.
4. Krankheit bzw. pathologische Veränderungen liegen vor, wenn mindestens eine Funktion ihren typischen Wirkungsgrad nicht erreicht. Gesundheit ist die Abwesenheit von Krankheit.
5. Was hier für die Physiologie formuliert wurde, lässt sich genau so auf die Psychologie und Psychopathologie übertragen, gilt also auch für psychische Funktionen und Erkrankungen.
6. Da man sowohl die funktionale Organisation des Organismus als auch die statistisch definierten Wirkungsgrade rein deskriptiv ermitteln kann, sind auch Krankheitsbegriff und Gesundheitsbegriff rein deskriptive Begriffe, d. h. sie sind wertfreie Begriffe.

Diese Position kann aus mindestens drei Gründen nicht als adäquate Analyse des medizinischen Krankheitsbegriffs akzeptiert werden:

Grundbegriff wird vorausgesetzt: Der Rekurs auf den Funktionsbegriff führt zu einer Zirkularität: Um festzustellen, welche Vorgänge funktional (eine Funktion), welche dysfunktional und welche (ggf.) neutral sind, muss man bereits erkennen können, ob ein Vorgang pathologisch ist oder pathologische Konsequenzen hat. Man muss also bereits über irgendeinen Krankheitsbegriff verfügen. Es ist nicht möglich, aus den bloßen Begriffen des (Über-)Lebens und der Reproduktion zu deduzieren, welche Vorgangsklassen für diese als Ziele aufgefassten allgemeinen Zustände zweckdienlich (funktional) sind, da Leben und Reproduktion auf ganz verschiedene Weisen realisiert werden können. Andererseits sind nicht alle mit dem Überleben vereinbaren Vorgänge und Zustände gesund; vielmehr gibt es viele Krankheiten, die zwar nicht oder nicht unmittelbar zum Tode führen, die aber zweifellos pathologische Zustände sind.

Statistik als Basis ungeeignet: Der Rekurs auf die Statistik führt dazu, dass falsche Maßstäbe zur Beurteilung der Krankhaftigkeit angelegt werden. Häufigkeit bedeutet nicht dasselbe wie Gesundheit: Selbst wenn es der Fall wäre, dass in Bezug auf jede Krankheit jeweils die Gesunden gegenüber den Erkrankten in der Überzahl wären, wäre dies ein kontingentes Faktum, das mit der Bedeutung von Krankhaftigkeit bzw. Gesundheit nichts zu tun hat. Wenn man weiß, dass die Gesunden in der Überzahl sind, kann man zwar dies Faktum dazu verwenden, die Gesunden statistisch anhand ihrer Überzahl zu identifizieren – aber woher weiß man dies, wenn man nicht ein unabhängiges Krankheitskriterium hat?

In Wirklichkeit ist ohne Weiteres denkbar, dass in einer Population pathologische Zustände häufiger sind als der entsprechende gesunde Zustand. Statistische Häufigkeit kann daher nicht der Maßstab für die medizinische Unterscheidung zwischen gesund und krank sein. Pointiert ausgedrückt: Auch wenn die gesamte Menschheit durch AIDS dahingerafft würde, bleibt dies als gestörte Immunfunktion eine Krankheit, obgleich sie dann bei 100 % der Referenzklasse vorliegen würde. Der Maßstab für den Vergleich ist nicht der statistische Durchschnitt, sondern die Möglichkeit eines besseren natürlichen Verlaufs – nach bestem medizinischem Wissen.

Subjektives Leid unberücksichtigt: Chronische Zustände von Schmerz, Juckreiz oder Depression können für Boorse nicht als Krankheiten zählen, oder höchstens indirekt, wenn mit ihnen Funktionsdefizite einhergehen. Diese Konsequenz seines Ansatzes entspricht nicht der Auffassung der heutigen Medizin und macht seine Theorie auch unabhängig von den vorgenannten Einwänden ungeeignet als Rekonstruktion.

Zusammenfassend muss geurteilt werden, dass die Rekonstruktion des Krankheitsbegriffs durch Boorse offenbar dadurch fehlgeleitet wurde, dass sich die („normale") Physiologie scheinbar ohne Rückgriff auf Krankheitskriterien aufbauen lässt. Dies ist jedoch eine Täuschung, da die Trennung zwischen Physiologie und Pathophysiologie die Anwendung dieser Kriterien schon voraussetzt.

Konzept der malady: Aus einer Reihe teilweise gemeinsam verfasster Arbeiten der Autoren Bernard Gert, Charles M. Culver und K. Danner Clouser hat sich seit 1970 ein Ansatz zur Krankheitstheorie herausgebildet, der letztlich auf Überlegungen aus der philosophischen Ethik und Bioethik zurückgeht und für den die Verwendung des Begriffs der malady als Explikat des Krankheitsbegriffs charakteristisch ist. Der Grundansatz der Autoren lässt sich in folgenden Thesen zusammenfassen:

1. Eine Person hat eine Krankheit (malady), wenn sie in einem Zustand ist, in dem sie ein Übel (Böses, evil) erleidet oder mit erhöhter Wahrscheinlichkeit erleiden wird. Da Übel (negative) Werte sind, ist Krankheit auch als (negativer) Wert aufzufassen.
2. Ein Übel ist etwas, das jede rationale Person vermeidet, außer sie hat einen adäquaten Grund, es nicht zu vermeiden. (Durch diese Verwendung des Rationalitätsbegriffs wird die Krankheitstheorie von den Autoren mit der philosophischen Ethik verknüpft und als ethisch begründet und begründungsfähig erklärt.)
3. Zu den Übeln zählen Tod, Schmerz, Behinderung, Verlust der Freiheit, Verlust von Chancen und Verlust von Vergnügen (pleasure).

Der Haupteinwand, der gegen diesen Ansatz erhoben werden muss, bezieht sich auf die zu große Allgemeinheit der zur Erklärung von Krankheit verwendeten Begriffe. Wenn Krankheit durch Übel erklärt wird und Übel alles das sein kann, was in 3. genannt wird, dann wird der Krankheitsbegriff viel zu weit ausgedehnt – jedenfalls weit über das hinaus, was die Medizin darunter versteht.

Dieser Mangel ist wohl letztlich auf die Absicht der Autoren zurückzuführen, die Krankheitstheorie, über den Brückenbegriff des Übels, durch die Ethik zu begründen. Hierbei muss aber gerade das Spezifische von Krankheit im Unterschied zu anderen „Übeln" verlorengehen. Wenn aber die Zielsetzung einer Krankheitstheorie darin bestehen soll, den Krankheitsbegriff spezifisch in seiner (medizinischen) Bedeutung zu rekonstruieren, darf man offensichtlich gerade nicht auf die wertbezogenen Aspekte von Krankheit abheben, sondern muss analysieren, welche Sachverhalte darunterfallen.

Gesundheitstheorie von Lennart Nordenfelt: Der schwedische Philosoph Lennart Nordenfelt hat in einer Anzahl von Arbeiten eine handlungstheoretisch basierte Gesundheitstheorie vorgelegt, in der er mit dem Gesundheitsbegriff zugleich auch eine Explikation des Krankheitsbegriffs zu geben beansprucht. Der Grundgedanke seiner Theorie lässt sich durch folgende Definition wiedergeben:

Eine Person A ist gesund genau dann, wenn A, unter der Voraussetzung von Standardbedingungen in seiner Umwelt, in der Lage ist, diejenigen Ziele zu erreichen, die zugleich notwendig und hinreichend sind für sein minimales Glück (Happiness).

Krankheit liegt dementsprechend vor, wenn die Person A nicht dazu in der Lage ist, diese Ziele zu erreichen.

Ohne auf die aufwendigen technischen Details von Nordenfelts handlungstheoretischer Konzeption einzugehen, kann doch gesehen werden, welche Probleme eine solche Auffassung haben wird:

- Es dürfte sehr schwierig werden, den Begriff des (subjektiven, emotionalen) Glücks in einer solchen Weise theoretisch zu fassen, dass er überhaupt zu einem handhabbaren Kriterium (für Gesundheit) wird.
- Die Definition lässt absichtlich zu, dass es auch Bedingungen der Umwelt sein können, die für die Unfähigkeit der Person verantwortlich sind. Das bedeutet, dass z. B. das Vorliegen bestimmter einschränkender sozialer oder ökonomischer Bedingungen als Krankheit der Person A gilt. Dies erinnert an die Gesundheitsdefinition der WHO, stimmt aber sicher nicht mit dem Krankheitsbegriff der Medizin überein, sodass sich damit keine Rekonstruktion der Krankheitslehre durchführen lässt.

Ob die Nordenfeltsche Gesundheitsdefinition wenigstens im Sinne einer „sozialutopischen" Auffassung akzeptabel ist, bleibt fraglich: Zu wenig geklärt ist, ob eine zwingende Verbindung eines wie immer gearteten Begriffs von „Glück" mit dem Gesundheitsbegriff angenommen werden kann.

Krankheitskriterien

Nach einer von Hucklenbroich vorgelegten Rekonstruktion kann auf der Beschreibungsebene einfacher ärztlicher Erfahrung durch fünf Definitionsklauseln angegeben werden, was krankhaft bzw. pathologisch bedeutet. Dabei sind diese fünf Klauseln als gegenseitig nicht ausschließend zu verstehen, aber jede einzelne von ihnen formuliert bereits eine hinreichende Bedingung für Krankhaftigkeit:

Ein Vorgang (Zustand/Ereignis) ist krankhaft (pathologisch) genau dann,

1. wenn er bei natürlichem, unbehandeltem Verlauf unmittelbar zum vorzeitigen Tod oder zur Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung des Betroffenen führt (**Lebensgefährdung**) oder
2. wenn er (unbehandelt) mit Schmerz, Leiden, Missempfindungen oder Beschwerden in körperlicher und/oder seelischer Hinsicht verbunden ist, wobei diese Zustände bestimmte natürlich vorgegebene, kulturell überformbare Normalbereiche oder Schwellenwerte bezüglich Intensität, Dauer und/oder Häufigkeit des Auftretens überschreiten (**Leiden**), oder
3. wenn er die natürlich vorgegebenen körperlich-seelischen Dispositionen und Potenziale des Betroffenen so verändert (z. B. Fähigkeiten einschränkt oder verschwinden lässt, ungünstige Reaktionsweisen entstehen lässt oder verstärkt), dass dieser (ohne adäquate Behandlung bzw. Substitution) in bestimmten, zuvor harmlosen Situationen krank wird (gemäß den Krankheitskriterien 1–5), z. B. in Lebensgefahr gemäß Klausel 1 gerät oder Schmerz, Leiden oder Beschwerden gemäß Klausel 2 ertragen muss oder wenn bestimmte solche Dispositionen/Potenziale von vornherein (d. h. in angeborener Weise) in dem genannten Sinn vorhanden, verändert bzw. eingeschränkt/verstärkt sind oder ganz fehlen (**Krankheitsdisposition**) oder/und
4. wenn er unbehandelt die Unfähigkeit zur biologischen Reproduktion beinhaltet oder zur Folge hat (**biologische Reproduktionsunfähigkeit**) oder/und
5. wenn (a) ein einzelner davon Betroffener unbehandelt nicht in der Lage ist, mit „gesunden" menschlichen Lebensgemeinschaften seinem Alter entsprechend in möglichst konfliktfreier und kooperativer Weise und ohne selbst Leid zu verursachen zusammenzuleben, oder (b) umgekehrt eine davon betroffene Lebensgemeinschaft „unbehandelt" nicht in der Lage ist, allen ihren einzelnen Mitgliedern ein möglichst leid- und konfliktfreies, kooperatives Zusammenleben zu gewährleisten (**soziale Integrationsunfähigkeit**).

Einige Erläuterungen seien sofort angefügt:

Spontanverlauf: Die fünf Kriterien rekurrieren jeweils auf den natürlichen, unbehandelten Verlauf. Damit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass es in vielen Fällen Maßnahmen gibt, die gezielt präventiv, therapeutisch oder kompensatorisch gegen die Lebensgefährdung, die Beschwerden, die pathologische Disposition, die Infertilität oder die Integrationsprobleme eingesetzt werden können, sodass im Idealfall diese Konsequenzen gar nicht erst auftreten bzw. „unterdrückt" oder kompensiert werden. Maßstab für die Krankhaftigkeit einer bestimmten Situation muss aber der **Spontanverlauf** sein, der ohne gezielte Gegenmaßnahmen eingetreten wäre bzw. eintreten würde, da dieser ja erst die Gegenmaßnahmen erforderlich macht.

Alternativverlauf: Alle fünf Kriterien gelten unter der empirisch zu belegenden Voraussetzung, dass

- es mindestens einen natürlich vorkommenden, bei dem Betroffenen grundsätzlich möglichen alternativen Lebensprozess bzw. alternativen Verlauf gibt, bei dem der fragliche Prozess und seine Konsequenz (Tod, Leiden, ...) nicht auftritt. Der Alternativverlauf darf natürlich seinerseits kein pathologischer Verlauf sein.
- alternative Verläufe, die **nur** durch gezieltes, intentionales menschliches Handeln zustande kommen können, nicht in diesen Vergleich einbezogen werden (außer in Kriterium 5).

Diese Voraussetzung ist essenziell für das Verständnis von Krankhaftigkeit: Prozesse, zu denen es nach menschlicher bzw. ärztlicher Erfahrung keine natürliche Alternative gibt, können nicht als krankhaft verstanden werden. Normales Altern und „natürlicher" Tod, aber auch normale Entwicklungs-, Wachstums- und Rückbildungsprozesse sind alternativenlos, unvermeidlich und daher nicht krankhaft, auch wenn sie zu Unfruchtbarkeit, Behinderungen bzw. Tod führen. Basis für die Beurteilung ist der Vergleich, ob

- für diesen Menschen ein Alternativverlauf empirisch vorstellbar ist bzw. gewesen wäre
- in der gesamten menschlichen bzw. medizinischen Erfahrung vergleichbare Fälle bekannt geworden sind, die einen Alternativverlauf aufweisen.

Dieser Vergleich ist damit abhängig von empirisch-medizinischem Wissen über Lebens- und Krankheitsverläufe, das sowohl kasuistisch als auch verallgemeinert sein kann.

Ausgeschlossen von diesem Vergleich bleiben Verläufe, die ausschließlich durch gezieltes menschliches Handeln möglich sind, denn solche Verläufe würden wir gerade nicht als natürliche, sondern als menschlich beeinflusste oder sogar künstliche Verläufe betrachten. Hier zeigt sich, dass der Begriff des „natürlichen Verlaufs" nicht identisch ist mit dem des „naturmöglichen Verlaufs" bzw. des „naturgesetzlich möglichen Verlaufs", da ja auch menschliche Interventionen mit den Naturgesetzen vereinbar, also „naturmöglich" sein müssen. Vielmehr bedeutet **„natürlicher Verlauf"** gerade „von gezielten menschlichen Handlungen unbeeinflusster Verlauf". Nur bei Störungen der sozialen Integrationsfähigkeit dürfen, ja müssen die intentionalen Handlungsmöglichkeiten in den Vergleich einbezogen werden, etwa in Form der Frage, ob die Störung gerade daran liegen könnte, dass die „natürliche" Fähigkeit des Menschen zum einsichtigen Handeln in sozialen Zusammenhängen gestört ist und daher nicht oder nicht angemessen zum Zuge kommt.

Dass die genannten fünf Kriterien in der Tat ausreichend sind, um alle in der „unmittelbaren" (d. h. noch nicht theoretisch-wissenschaftlich erweiterten) ärztlichen Erfahrung auftretenden krankhaften Phänomene einzuordnen, kann an einer Fülle von Beispielen demonstriert werden. Auf dieser Feststellung kann eine systematische Krankheitstheorie, eine **Theoretische Pathologie**, begründet werden. Diese muss aber zusätzlich berücksichtigen, auf welchen theoretischen Prinzipien die Krankheitslehre der wissenschaftlichen Medizin aufgebaut ist.

Krankheitssystematik

Die Systematik der modernen medizinischen Krankheitslehre beruht auf drei Säulen:

1. auf Krankheitskriterien, die den Sinn von „Krankhaftigkeit" auf der unmittelbaren ärztlichen Erfahrungsebene ausdrücken
2. auf der erfahrungswissenschaftlich begründeten Konzeption des menschlichen Organismus als einem System, in dem sowohl gesunde als auch pathologische Abläufe einheitlich als bio-psycho-soziale Prozesse beschrieben und kausal (ätiopathogenetisch) erklärt werden können
3. auf der klinischen Erfahrung, dass Krankheitsprozesse nicht beliebig unterschiedlich verlaufen, sondern Typen und Muster bilden, die sich in einem taxonomischen System aus definierten Krankheitseinheiten nosologisch ordnen lassen.

Krankheitskriterien bilden die einheitliche Basis der Krankheitslehre auf der Ebene der ärztlichen Anschauung und Erfahrung. Diese Ebene wird jedoch durch die erfahrungswissenschaftliche Erforschung des menschlichen Organismus immer stärker um weitere, teilweise nur technisch-instrumentell oder mit Labormethoden zugängliche Ebenen erweitert. Die Gesamtheit dieser Ebenen bildet ein systemtheoretisches Modell, in dem der menschliche Organismus ein bio-psycho-soziales System darstellt. Um den Krankheitsbegriff auch in diesem Modell anwenden zu können, muss ein theoretisches Prinzip herangezogen werden, das besagt: Krankheiten sind spezifische kausale Prozesse im menschlichen Organismus (als System), die von definierten ersten – äußeren oder inneren – Krankheitsursachen ausgehen, sich im Sinne einer pathogenetischen Kettenreaktion im Organismus ausbreiten und dabei zu pathologischen Manifestationen führen (Prinzip der ätiopathogenetischen Erklärung). Dieses Prinzip liegt der Pathologischen Anatomie, Pathophysiologie und Pathobiochemie zugrunde.

Die klinische Erfahrung hat die Ärzte schon immer gelehrt, dass sich individuelle Krankheitsverläufe in der Regel bestimmten allgemeinen Typen und Mustern zuordnen lassen, die als **klinische Krankheitsbilder** bezeichnet werden. Diese Krankheitsbilder oder Krankheitsentitäten lassen sich ihrerseits nach bestimmten Prinzipien ordnen und in ein sog. nosologisches System bringen. Diese aus der klinischen Empirie stammende Systematisierung muss nun mit der ätiopathogenetischen Erklärung der Krankheitsprozesse zusammengefügt werden, um ein einheitliches medizinisches System zu erhalten. Dieser Schritt wird mit einem zweiten theoretischen Prinzip vollzogen: Dem Prinzip, dass jeder pathologische Zustand oder Prozess als Teilzustand/Teilprozess einer oder mehrerer nosologischer Krankheitsentitäten aufzufassen und

zu analysieren ist (Prinzip der nosologischen Systematisierung). Dieses Prinzip liegt der Klinischen Nosologie, Diagnostik und Differenzialdiagnostik zugrunde.

2.3.3 Spezielle Probleme des psychiatrischen Krankheitsbegriffs

Eine in der Medizin lange Zeit dominierende Anschauung, die auch heute noch angetroffen wird, geht davon aus, dass der menschliche Organismus und seine Krankheiten auf einer rein naturwissenschaftlich-biologisch begründeten Basis beschrieben und erklärt werden können und müssen. Man bezeichnet diese Auffassung häufig als das **„biomedizinische Modell"**. Sofern diese Auffassung vertreten wird, stellt sich allerdings die Frage, welche Bedeutung psychische Befindlichkeiten, Beschwerden und Symptome haben und wie die psychiatrischen und psychosomatischen Krankheiten zu erklären und einzuordnen sind. Es kann dann als Lösung vorgeschlagen werden, dass die Psychiatrie einen eigenen, vom biomedizinischen Modell unterschiedenen Krankheitsbegriff besitze, der andere Kriterien und andere theoretische Grundlagen – z. B. psychologische Theorien – voraussetze.

Diese „dualistische" Auffassung ist auch heute noch nicht ganz überwunden. Zu den Gründen gehören

- das häufige Fehlen somatischer Unterscheidungsmerkmale für psychiatrische Zustände und Symptome
- der ungeklärte Status des Leib-Seele-Problems
- die Existenz stark divergierender psychologischer und tiefenpsychologischer Theorien sowie
- die Schwierigkeiten bei der Erarbeitung einer psychiatrischen Nosologie.

Es ist jedoch eine nicht unbegründete Erwartung, dass sich diese Schwierigkeiten allmählich in einem integrierten **„bio-psycho-sozialen Modell"** auflösen lassen werden. Sowohl von der Seite der psychosomatischen Medizin als auch der Seite der neurowissenschaftlichen, kognitionswissenschaftlichen und neuropsychologischen Forschung aus werden immer mehr Brücken zu einem einheitlichen, nichtdualistischen Verständnis der Beziehungen von Körper, Psyche und sozialem Leben gebaut. Forschungsgebiete wie Soziobiologie, Evolutionspsychologie, Psycho-Neuro-Immunologie oder Neuro-Psychoanalyse zeigen die zunehmende interdisziplinäre Verschmelzung an. Wenn diese Entwicklung erfolgreich ist, entfällt die Notwendigkeit zur Annahme eines eigenständigen psychiatrischen oder psychologischen Krankheitsbegriffs.

Die auf S. 886 formulierten Krankheitskriterien sind von ihrer Formulierung her nicht auf somatische Zustände und Vorgänge beschränkt, sondern lassen sich auch auf psychische, psychosoziale und psychosomatische Zusammenhänge anwenden. Insbesondere das Kriterium 5 ist im Hinblick auf Störungen im psychosozialen Bereich formuliert worden. Daher sollten das Kriteriensystem und der dadurch definierte Krankheitsbegriff auch auf psychiatrische Krankheiten anwendbar sein, was sich auch an Beispielen zeigen lässt. Ein eigener, inhaltlich unterscheidbarer psychiatrischer Krankheitsbegriff ist daher auch unter diesem Aspekt nicht notwendig.

Allerdings ist zu bedenken: Die Anwendung des systemtheoretischen Organismusmodells und somit des ätiopathogenetischen Krankheitsmodells ist in der Psychiatrie noch weitgehend desiderat. Es ist gegenwärtig noch nicht möglich, die psychiatrische Nosologie stringent auf eine erfahrungswissenschaftliche Basis zu stellen, sondern hier herrschen noch weitgehend klinisch-empirisch basierte Taxonomien oder aber eher philosophisch-anthropologisch begründete Deutungssysteme vor. Die gegenwärtig für die medizinische Dokumentation in der Psychiatrie verbindlichen Systeme ICD-10 und DSM-IV sind nicht auf einer „Theorie des psychischen Systems" aufgebaut, sondern beruhen auf klinisch-empirischen Kriterien. Es darf jedoch mit guten Gründen erwartet werden, dass in der näheren Zukunft eine theoretisch-wissenschaftlich begründete psychosozial-psychosomatische Krankheitslehre möglich wird; denn von der Sache her wird ja kaum mehr bezweifelt, dass eine befriedigende theoretische Grundlegung der Psychologie auch eine Theorie des Zusammenhangs von Hirnfunktion, Hirnentwicklung und Psyche einschließen muss und von daher an das systemtheoretische Organismusmodell Anschluss findet.

3 Einführung in die Medizinethik

Bettina Schöne-Seifert

3.1 Grundbegriffe und Grundfragen

„Ethik" und „Moral" sind wortgeschichtlich praktisch gleichbedeutend und werden in der Umgangssprache auch häufig synonym verwendet. Fachsprachlich bezeichnet man mehrheitlich mit **Moral** den Bereich der sittlichen Phänomene, das Handeln und Urteilen nach Normen und Werten – und mit **Ethik** das Nachdenken, Reflektieren über Moral. Danach ist Ethik also die Theorie der Moral. Der Ethik geht es um Handlungsorientierung, um Bewertungen des Handelns, um Pflichten, Gebotenes und Erlaubtes im Umgang mit anderen – vor allem mit anderen Menschen, aber auch mit Tieren, Pflanzen, der Umwelt. Ihre Leitfrage ist: Was sollen wir tun? Ethik ist – neben Metaphysik, Logik und Erkenntnistheorie – ein Teilgebiet der Philosophie, aber auch eines der Theologie. Theologische und philosophische Ethik überschneiden sich; aber sie divergieren auch deutlich dort, wo die theologische Ethik auf spezifischen Glaubensprämissen und Kirchenlehren aufbaut, während die säkulare (weltliche) Ethik dies nicht tut.

Deskriptive Ethik beschreibt die Moral (eines einzelnen, einer Gruppe, Gemeinschaft oder Kultur). **Normativer Ethik** hingegen geht es um die Begründungen moralischer Urteile und der entsprechenden Haltungen und Handlungen – sie nimmt also gewissermaßen „Stellung". **Metaethik** schließlich analysiert die Grundbegriffe und Hintergrundannahmen der Moral und Moraltheorie.

Medizinethik: Sie ist eine „Bereichsethik" (oder: „angewandte" Ethik). **Bioethik** umfasst neben Medizinethik auch Umweltethik und Tierethik. Medizinethik befasst sich mit der Formulierung, Überprüfung und Rechtfertigung von Handlungsorientierungen im Umgang mit Krankheit und Gesundheit und ist – wie alle Bereichsethiken – ein Teilgebiet der allgemeinen Ethik, deren Methoden und Ergebnisse sie benutzt, aber auch für ihren spezifischen Handlungsbereich weiterentwickelt.

Medizinethik befasst sich mit einem sehr großen Spektrum von Fragestellungen und Konflikten auf verschiedenen Ebenen. Die Adressaten ihrer Überlegungen sind, je nachdem, Ärzte, Pflegekräfte, andere Mitglieder des therapeutischen Teams, Forscher, Gesundheitspolitiker etc. Medizinethik geht also über **Arztethik** thematisch weit hinaus, hat diese aber im Zentrum. Da ärztliches Handeln auf die Erhaltung und Wiederherstellung menschlicher Gesundheit, die Linderung von Schmerzen und Leiden sowie die Verhinderung eines vorzeitigen Todes gerichtet ist und damit Werte betrifft, die in der Präferenzordnung der meisten Menschen ganz oben stehen, ist es nicht verwunderlich, dass gerade in der Medizin häufiger moralische Konflikte entstehen als in vielen anderen Tätigkeitsfeldern.

Ethische Kompetenz kann auch außerhalb der professionell mit der Ethik befassten Disziplinen (Philosophie und Theologie) erworben werden. Grundlegende Lernziele der Medizinethik für werdende Ärztinnen und Ärzte sind:

- eine die ärztliche Ausbildung und Tätigkeit begleitende Sensibilisierung für die moralische Dimension ärztlichen Handelns
- die Vermittlung von Grundpositionen und -kontroversen
- die Einübung in den Umgang mit ethischen Argumenten
- Reflexion und Selbstvergewisserung im eigenen Handeln.

Biopolitik: Seit einigen Jahren nimmt die Öffentlichkeit zunehmend Anteil an Fragen der Medizinethik/Bioethik und ihrer politischen Umsetzung, der Biopolitik. Hier bestehen in bestimmten Fragen Gesellschafts-, ja weltweit notorische Kontroversen, wie etwa hinsichtlich des Umgangs mit vorgeburtlichem Leben, der Gentechnik oder der aktiven Sterbehilfe. Die Konflikte der Medizinethik sind häufig im Kern nicht neu, jedoch durch die Möglichkeiten der modernen Medizin vermehrt und verschärft (Beispiel Sterbehilfe in Zeiten der Intensivmedizin). Bestimmte Fragestellungen allerdings erfordern tatsächlich gänzlich neue Bewertungen, weil sie Handlungsmöglichkeiten oder Sachverhalte betreffen, die es früher nicht gegeben hat (Beispiele: Hirntod, reproduktives Klonen).

Ethische Theorien: Darunter versteht man Versuche, die Moral und ihre Begründungen zu systematisieren – was nicht nur zu Kontroversen zwischen Vertretern verschiedener Theorien, sondern auch zu Skepsis gegenüber Theorieansprüchen überhaupt führt. Gegenwärtig gibt es keine ethische Theorie, die auf allgemeine Zustimmung stößt, und auch keine Theorie, die so umfassend wäre, dass sie für alle auftretenden moralischen Konflikte und Probleme eine klare Lösung liefern könnte. Vielmehr sind ethische Theorien kontroverse und unvollständige – aber umso spannendere – Bemühungen um einleuchtende und widerspruchsfreie Wert- und Normenorientierung. Zumeist wird in der modernen (säkularen) Ethik keine Möglichkeit einer zwingenden Letztbegründung gesehen. Zu den „Bauelementen" ethischer Theorien gehören Werte (etwa: Wohlergehen oder Wahrhaftigkeit) und Normen oder Bewertungsprinzipien, die als „Vorschriften" gewissermaßen einen Brückenschlag zwischen Werten und Handlungen schlagen sollen. Diese Vorschriften werden oft in allgemeinere Prinzipien (z. B. „Bewahre den Respekt vor der Selbstbestimmung anderer Personen") und konkretere Regeln (z. B. „Urteilsfähige Patienten sollen aufgeklärt werden") unterteilt, wobei die Grenze zwischen beiden unscharf ist.

Ethische Theorien oder Systeme unterscheiden sich hinsichtlich der Klassifizierung, Begründung und Bewertung ihrer Prinzipien und divergieren z. T. auch inhaltlich. Aber zumindest gibt es einen allen Moralsystemen **gemeinsamen inhaltlichen Kern**, zu dem etwa das Verbot von Betrug, Mord oder Folter, die Abscheu vor Gemeinheit, Habgier oder Feigheit oder die Wertschätzung von Achtung, Liebe oder Gerechtigkeit zählen – und vieles mehr. Die ethischen Kontroversen der Gegenwart lassen leicht vergessen, wie groß und zentral dieser gemeinsame moralische Kernbereich ist, dem sich alle diejenigen Menschen verpflichtet wissen, die sich überhaupt in ihrem Urteilen und Verhalten an Fragen der Moral orientieren wollen.

Religion und Ethik: Religionen geben und begründen immer auch Antworten auf Fragen der Ethik; aber umgekehrt gibt es viele ethische Theorien, die ohne Glaubensvoraussetzungen auskommen. Unter einer konfessionsneutralen Verfassung, wie sie für die Bundesrepublik Deutschland in Kraft ist, dürfen in den verbindlich gemachten Bereichen der Ethik und des Rechts auch nur weltliche, säkulare, Begründungen tragend gemacht werden. Im Ergebnis aber können etwa eine christliche Ethik der Nächstenliebe und eine säkulare humanistische Ethik sehr weitgehend übereinstimmen.

Zu den Grundtypen säkularer Ethik gehören **deontologische Theorien** (to deon = griechisch: das Gesollte), welche eine Handlung im Hinblick auf ihren moralischen Wert danach beurteilen, ob sie einem anerkannten moralischen Prinzip folgt bzw. als Handlungstyp einen bestimmten Wert oder Unwert hat (paradigmatisches Beispiel: Immanuel Kants kategorischer Imperativ). **Konsequenzialistische Theorien** dagegen beurteilen Handlungen oder Regelungen nach Maßgabe ihrer Folgen. Sie müssen zusätzlich angeben und begründen, welche Folgen hierbei Bedeutung haben und wie sie zu verrechnen sind (paradigmatisches Beispiel: der klassische utilitaristische Bewertungsmaßstab, der Handlungen nach der resultierenden Glückssumme aller Betroffenen bewertet). Gemeinsam ist diesen beiden Grundtypen der Ethik, dass sie die Verallgemeinerbarkeit von Normen und deren rationale Begründbarkeit vertreten. Prominent sind auch die Tugend- und speziell die Fürsorgeethik, für die allerdings umstritten ist, ob sie tatsächlich einen eigenständigen Typ von Ethik ausmacht.

Prinzipienethik: Aus der amerikanischen **Bioethik** (Beauchamp/Childress) kommt der sehr einflussreiche Vorschlag, Debatten und Argumentationen in der Medizinethik mit der Anerkennung von vier **„Prinzipien mittlerer Reichweite“** (d. h. zwischen sehr allgemeinen und sehr konkreten Handlungsanweisungen) zu beginnen, denen Vertreter verschiedener Theorien zustimmen können sollten – nämlich:

- dem Prinzip des Respekts vor der Selbstbestimmung von Patienten (Autonomie-Prinzip)
- dem Schadensvermeidungsprinzip (Non-Malefizienz-Prinzip)
- dem Fürsorge-Prinzip (Benefizienz-Prinzip)
- dem Gerechtigkeitsprinzip.

Von Kritikern wird gegen diese „Prinzipienethik“ eingewandt, dass sie keine Handhabe für Konflikte zwischen diesen Prinzipien biete und dass diese vagen, auslegungsbedürftigen Normen immer erst einer Präzisierung und Interpretation bedürften. Befürworter der Prinzipienethik stimmen dem z. T. durchaus zu, ohne deswegen ihren Ansatz aufzugeben. Sie fassen dann die besagte Prinzipienethik nicht als eine „fertige“ Theorie auf, sondern als einen Ordnungsversuch für ethische Abwägungen – nicht zuletzt für solche, die ganz neu anstehen und bei denen es darauf ankommt, an bereits begründete Urteile anzuschließen.

Ethik und Recht: In der Medizin sind Ethik und Recht häufig mit denselben Fragen beschäftigt, fallen aber nicht zusammen. Das Recht regelt auch ethisch unbedeutsame Fragen (etwa Details der Ausbildungsordnung) und kann andererseits bedeutsame Aspekte manchmal gar nicht normieren (beispielhaft: Feingefühl).

3.2 Arzt-Patienten-Verhältnis

Auch wenn in der modernen arbeitsteiligen Medizin ein großer Teil der diagnostischen und therapeutischen Eingriffe und Verfahren von mitbehandelnden Kollegen und anderen Mitgliedern des „therapeutischen Teams“ geleistet wird, spielt das traditionelle Zweierverhältnis zwischen einem Patienten und „seinem“ Arzt nach wie vor eine wichtige Rolle. Zum einen gibt es diese Beziehung in langjährigen Hausarztverhältnissen, zum anderen benötigen viele chronisch kranke Patienten dauerhafte Betreuung durch einen Facharzt. Und schließlich sollten auch behandelnde Krankenhausärzte ihren Patienten für die Dauer eines Klinikaufenthaltes ein solches Zweierverhältnis anbieten, damit es unter den vielen Kollegen einen verantwortlichen Ansprechpartner gibt.

In den modernen Diskussionen darüber, wie das Arzt-Patienten-Verhältnis idealerweise aussehen sollte, welche Rolle die beiden Figuren einnehmen und welche Normen dabei befolgt werden sollen, werden mindestens drei modellhafte Typen dieses Verhältnisses unterschieden:

Paternalistisches Verhältnis: Im traditionellen, hippokratischen oder „paternalistischen“ Verhältnis leitet der Arzt seinen Patienten väterlich-fürsorglich. Anstehende Behandlungsentscheidungen trifft hier unbesehen der Arzt für den Patienten – zu dessen eigenem Besten und nach vermeintlich durchgängig richtigen objektiven Kriterien. Auf den ersten Blick ist dieses Modell zumindest teilweise akzeptabel, weil es den Patienten entlastet und weil es jedenfalls in akuten Notsituationen angemessen erscheint. Das darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass es als Normalmodell gegen heutige Wertvorstellungen verstößt, denen zufolge die Patientenautonomie respektiert werden muss (s. u.). Selbst in Notfällen sollten Patientenmaßstäbe (zuvor bekundete Willensäußerungen oder der vermutete Wille) gelten, falls solche bekannt sind.

Konsumenten-Modell: Das auch informatives oder Vertragsmodell genannte Verhältnis weist dem Arzt in anstehenden Entscheidungen über Behandlungen etc. lediglich die Rolle des „technischen Experten" zu, der den Patienten mit Sachwissen versorgt, ihm aber die Bewertungen und darauf basierende Entscheidungen vollständig überlässt. Dieses Modell ist gewissermaßen das übertriebene Gegenstück zum paternalistischen Modell. Es nimmt eine zu starke Trennbarkeit von Fakten und Bewertungen an und droht, die „Konsumenten" allein zu lassen, sie zu überfordern. In Fachkonsultationen, in denen es um nichtexistenzielle Beschwerden geht, kann es aber durchaus seine Berechtigung haben – nicht aber als Leitbild für den Normalfall.

Partnerschaftsmodell: Das deliberative oder Partnerschaftsmodell verpflichtet den Arzt über das Konsumenten-Modell hinaus zu einer Teilhabe am Entscheidungsprozess. Er soll gerade dadurch die Selbstbestimmung seiner Patienten fördern, dass er deren Entscheidungsprozess begleitet und berät, dass er ihnen hilft, zu einer klaren eigenen Bewertung zu kommen – allerdings ohne ihre Entscheidungshoheit zu unterlaufen, falls beide Parteien am Ende anderer Meinung sein sollten. Dieses Modell entspricht den heute vorherrschenden Wertvorstellungen vom Primat der Patientenautonomie, ohne sie unrealistisch einfach als gegeben und robust vorauszusetzen.

3.2.1 Medizinischer Paternalismus

Im medizinischen Alltag lassen sich Konflikte zwischen den leitenden Grundprinzipien der Fürsorge (**Benefizienz**) und Schadensvermeidung einerseits und dem Respekt vor der Selbstbestimmung (**Autonomie**) des Patienten andererseits nicht immer vermeiden. Wird dann der Fürsorge die „Oberhand" gelassen, spricht man von medizinischem Paternalismus.

DEFINITION Paternalismus wird verstanden als absichtliches Handeln und Entscheiden ohne oder gar gegen den Willen bzw. die Entscheidungen des Patienten, aber allein zu dessen vermeintlichem Wohlergehen. Paternalistisches Handeln ist also fürsorglich-fremdbestimmend.

Als harten oder **starken Paternalismus** versteht man ein solches Handeln allerdings nur dann, wenn der Patient zu wirklich autonomen (s. u.) Entscheidungen gekommen ist bzw. hätte kommen können. Bei solchen Patienten hingegen, die genau dazu nicht in der Lage sind (z. B. Kinder, bewusstseinsgestörte oder bewusstlose Patienten) ist der dann erfolgende **weiche Paternalismus** oft unumgänglich und ethisch absolut geboten.

Etliche Autoren bezeichnen nur harten Paternalismus als echten Paternalismus, andere öffnen den Begriff auch für die weiche Variante. Zum traditionellen Arztbild (s. o.) gehörte eine gehörige Portion harter Paternalismus. Er wurde (durchaus auch von potenziellen Patienten und Angehörigen selbst) damit gerechtfertigt, dass in Entscheidungs- oder Informationssituationen Patienten überlastet würden; dass Ärzte „besser" als ihre Patienten wüssten, was diesen gut tue; dass Nachfragen des Patienten nicht ernst gemeint seien; dass schlechte Prognosen dem Patienten schadeten und ohnehin unsicher seien.
Die heute vorherrschende nichtpaternalistische Position sieht das sehr anders: Patienten wüssten am Ende selbst am besten, was ihr „Wohl" ausmache, während die Vorstellung von durchgängig objektiven Kriterien zu dessen Bestimmung ebenso falsch sei wie die Zuversicht unberechtigt, Ärzte würden die Wertvorstellungen ihrer Patienten ohnehin kennen. Weiterhin könne das Bewusstsein, selbst entscheiden zu dürfen, zum Wohlbefinden des Patienten beitragen. Viele Menschen sähen in persönlicher Autonomie (inklusive eines Rechts aufs Fehlermachen) in Fragen der eigenen Lebensführung und -gestaltung einen hohen Eigenwert. Verdrängungsmechanismen, zu denen zu greifen Patienten selbstverständlich jedes Anrecht hätten, funktionierten auch bei Patienten, bei denen ehrliche Aufklärung angeboten und begonnen werde. Das Argument der prognostischen Unsicherheit rechtfertige kein Verschweigen, sondern eine Mitteilung eben dieser Unsicherheit selbst. Und schließlich basiere das notwendige gesellschaftliche Vertrauen in Medizin und Ärzte heutzutage auch darauf, dass Ehrlichkeit und Respekt vor Patientenautonomie als Leitprinzipien angenommen würden.

3.2.2 Zustimmung zur Behandlung

Bevor ein Patient auf irgendeine Weise medizinisch behandelt wird (harmlos oder riskant, diagnostisch oder therapeutisch, operativ oder pharmakologisch), muss er dieser Behandlung zustimmen und zuvor über sie aufgeklärt worden sein (**informed consent**). Ohne legitimierende Zustimmung erfüllen medizinische Eingriffe rechtlich den Tatbestand der Körperverletzung. Ethisch ist die Verpflichtung, dem Patienten die Entscheidungshoheit über medizinische Eingriffe zuzubilligen, mit dem Prinzip des Respekts vor seiner Autonomie begründet. Autonomie wird dem Patienten dabei wohl als Abwehrrecht (kein Eingriff gegen seinen Willen), nicht aber als Anspruchsrecht auf Therapien seiner Wahl zugebilligt. Hier setzen medizinische Indikationen, professionelle Standards und finanzielle Rahmenbedingungen entsprechende Grenzen.

Die Zustimmungserfordernis gilt natürlich nicht für Patienten ohne Einwilligungsfähigkeit (s. u.). Haben sie diese durch Krankheit oder Unfall verloren, muss man sich nach ihrem früheren Willen richten – sei es auf der Grundlage von konkreten Patientenverfügungen (soweit vorhanden), sei es auf dem Boden relevanter früherer Wünsche und Wertvorstellungen, aus denen auf den „mutmaßlichen Willen" geschlossen wird. Fehlen hierfür die Anhaltspunkte (z. B. bei Kleinkindern) ist nach Maßgabe des Patientenwohls zu entscheiden. Dessen Interpretation kann besonders strittig sein.

Außerhalb von Notfällen mit entsprechendem Zeitdruck sind Eingriffe bei nicht einwilligungsfähigen Patienten (Kinder, bewusstseinsgetrübte oder bewusstlose Patienten) durch Stellvertreterentscheidungen zu legitimieren. Bei Kindern sind dies im Regelfall die Eltern. Stellvertreter ihrerseits haben sich ggf. an Patientenverfügungen, am mutmaßlichen Willen oder am Patientenwohl zu orientieren (s. o.).

Um als legitimierend zu gelten, muss die Zustimmung bzw. Ablehnung des Patienten autonom sein und dafür bestimmte Voraussetzungen erfüllen, über die es in Ethik wie Recht grundsätzliche Einigkeit gibt. Gegeben sein müssen:

Kompetenz: Bei der hinreichenden Einsichts- und Urteilsfähigkeit des Patienten geht es um die mentalen Voraussetzungen, die er mitbringen muss, um in der konkreten Situation entscheiden zu können. Die Entscheidungskompetenz kann schwanken (Schmerz, Aufregung) und kann in Bezug auf unterschiedliche Fragen (Krankheit versus Geschäftsdinge) unterschiedlich ausfallen. Neugeborene, jüngere Kinder und Patienten mit entsprechenden kognitiven Einbußen können keine Entscheidungsautonomie praktizieren.

Verständnis: Patienten müssen über ein hinreichendes Verständnis dessen verfügen, worüber entschieden werden muss, d. h. über Nutzen, Art, Risiken und Chancen, Bedeutung und Alternativen der geplanten Intervention so unterrichtet werden, dass sie verstehen können, worum es für sie geht. Sie müssen dabei nicht zuletzt auch verstehen, dass sie selbst durch Fragen den Umfang der Information bestimmen können und dass sie das Recht der letzten Entscheidung haben. Wo immer möglich, sollen Ärzte die Voraussetzungen für autonome Entscheidungen ihrer Patienten befördern.

Freie Entscheidung: Weder Ärzte noch Angehörige dürfen einen Patienten so unter Druck setzen oder unzulässig beeinflussen, dass er nicht anders kann, als sich in eine bestimmte Richtung zu entscheiden. Solche Einflussnahme kann ausdrücklich oder versteckt vor sich gehen und könnte in angedrohtem Entzug der fachlichen oder emotionalen Zuwendung bestehen oder im Verächtlichmachen abweichender Sichtweisen oder auch im selektivem Vorenthalten von Informationen. Unter solchen oder vergleichbaren Umständen kann man nicht mehr von einer freiwilligen Patiententenentscheidung reden. Sehr wohl zulässig hingegen sind Versuche von Angehörigen, Ärzten und anderen Therapeuten, den Patienten durch Argumente von einer vermeintlich unverständigen Entscheidung abzubringen. Solches Überreden- oder Überzeugenwollen gehört geradezu zur Pflicht der Therapeuten und arbeitet im Gegensatz zu Zwang und Manipulation mit Gründen statt mit Druck-, Droh- oder Belohnungsmitteln. Vereinbar mit dem Respekt vor Patientenautonomie ist es auch, wenn diese sich auf eigenen Wunsch dem Urteil ihres Arztes anvertrauen.

3.2.3 Schweigepflicht

Ärzte unterliegen rechtlich wie ethisch der Schweigepflicht, die das Behandlungsteam im weitesten Sinn einbindet. Rechtlich ist das Gebot zur Verschwiegenheit straf-, zivil- und berufsrechtlich verankert. Ethisch wird es unter anderem damit begründet, dass vorbehaltloses Vertrauen des Patienten in die Verschwiegenheit seines Arztes eine Voraussetzung für ehrliche anamnestische Angaben und letztlich für gute Medizin ist. Patienten können ihre Ärzte natürlich von dieser Pflicht entbinden; entbunden sind sie auch bei Krankheiten mit gesetzlicher Meldepflicht und allgemein dann, wenn es dem Schutz eindeutig höherer Güter dient. Beispiele hierfür sind drohende Verbrechen, aber auch der HIV-positive Patient, der diese Diagnose seinem Sexualpartner verschweigen möchte, oder der schlecht eingestellte epilepsiekranke Busfahrer, der diese Tatsache der Behörde verschweigen möchte. In aller Regel sollte es gelingen, den Patienten selbst zu entsprechenden Mitteilungen zum Schutze Dritter zu bewegen.

3.3 Ethische Fragen in der heutigen Medizin

Die neuen medizintechnischen Möglichkeiten und deren unterschiedliche (rechts-)ethische Bewertungen haben das traditionelle hippokratisch-christliche Arzt-Ethos erheblich ins Wanken gebracht. Unter Ärzten, Patienten und Außenstehenden innerhalb und außerhalb von Religionsgemeinschaften ist vieles umstritten: Verbietet das professionelle Ethos eine (eng begrenzte) aktive Sterbehilfe oder die Beihilfe zur Selbsttötung eines dazu entschlossenen unheilbar Kranken? Verbietet es Abtreibungen oder Embryonenselektion? Erlaubt es den Einsatz medizinischer Kenntnisse und Mittel zur vermeintlichen Optimierung von Aussehen oder Fähigkeiten bei Gesunden? Unter denjenigen, die alle oder einige dieser möglichen Maßnahmen für „unärztlich“ halten, appellieren einige an die Tradition, andere an „innere“ Wertmaßstäbe der Medizin. Wohl die meisten Kritiker wie deren Kontrahenten jedoch sind sich einig darin, dass sich die Antworten auf diese komplexen Fragen nicht an medizininternen Maßstäben ablesen lassen, sondern im Gefüge allgemeinerer ethischer Rechtfertigungen zu geben sind. Dass allerdings dabei auch die Auswirkungen möglicher Erlaubnisse oder Verbote auf das individuelle wie öffentliche Vertrauen in Ärzte, deren Rolle und Selbstbild mitbedacht werden muss, ist unstrittig.

3.3.1 Lebensanfang: Probleme der neueren Fortpflanzungsmedizin

Die Beratung von Frauen/Paaren mit Kinderwunsch, die Betreuung Schwangerer und die Geburtshilfe gehören seit alters her zu den ärztlichen Aufgaben. Sie haben sich aber durch die neuen diagnostischen und interventionellen Möglichkeiten der modernen Reproduktionsmedizin und Humangenetik in den letzten Jahrzehnten massiv verändert. Meilensteine sind hier in den 1960er-Jahren die Antibabypille und die Möglichkeiten der nichtinvasiven und invasiven vorgeburtlichen Untersuchungen etwa durch Ultraschall oder Fruchtwasserpunktion, die Geburt des ersten Retortenbabys 1978 sowie die (gegenwärtig allerdings höchst unvollkommen beherrschten) Techniken des reproduktiven Klonens. Mit den neuen oder zukünftigen Handlungsmöglichkeiten gehen zwingend neue Fragen nach deren ethischer Zulässigkeit oder Unzulässigkeit einher. Es ergeben sich eine Reihe moralischer Probleme und stellen sich ethische Fragen, die es früher einfach nicht gab. Nach ihren Zielsetzungen lassen sich die heute möglichen Maßnahmen zur Beeinflussung des Fortpflanzungsgeschehens in drei Gruppen teilen:

1. Maßnahmen gegen ungewollte Kinderlosigkeit: Sterilitätsoperationen; In-vitro-Fertilisation (IVF) bzw. intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), Samen-, *Ei- und Embryonenspende; Leihmutterschaft; reproduktives Klonen*
2. Maßnahmen zur Vermeidung ungewollter Schwangerschaften: sexuelle Abstinenz; effektive Kontrazeptiva, insbesondere die „Pille"; Abtreibung
3. Interventionen zur Vermeidung der Geburt eines Kindes mit schwerer Erkrankung. Optionen: Pränataldiagnostik (PND) mit
   - falls möglich, pränataler Therapie oder
   - anschließender Abtreibung; oder
   - Präimplantationsdiagnostik (PID) mit Verwerfen betroffener Embryonen.

Was hier ethisch zulässig ist, ist zum großen Teil hochgradig umstritten. Rechtlich unzulässig sind gegenwärtig in Deutschland die oben kursiv gesetzten Maßnahmen. Maßgeblich für deren Verbot ist das seit 1991 geltende **Embryonenschutzgesetz (EschG)**. Dass dieses Gesetz auch die PID verbiete (ohne sie beim Namen zu nennen), galt lange für ausgemacht, wurde aber durch ein BGH-Urteil vom Sommer 2010 verneint. Der Gesetzgeber ließ daraufhin durch eine entsprechende Neuregelung des EschG 2011 die PID in sehr engen Grenzen zu. Sie darf nur bei bereits bekannter elterlicher Veranlagung zu schwerwiegenden Erbkrankheiten oder einem hohen Risiko von Fehl- und Totgeburten durchgeführt werden.

In den reproduktionsethischen Debatten werden – trotz aller Verschiedenheit der jeweils konkreten Technik und ihrer Implikationen – immer wieder dieselben Grundkontroversen geführt. Dabei geht es:

- um den moralischen Status ungeborenen Menschenlebens, d. h. um die Frage, welcher Schutz dem (frühen oder weiterentwickelten) Embryo gebührt; ob er um seiner selbst willen Adressat moralischer Pflichten – namentlich zum Lebenserhalt – ist
- um die ethische Beurteilung vorgeburtlicher Selektion und ihrer Bedeutung und Auswirkungen für die in der Gesellschaft lebenden behinderten Menschen;
- um die Beurteilung der zunehmenden Abkehr von den natürlichen Fortpflanzungsprozessen
- um die Auswirkung einer liberalen Politik der Schwangerschaftsabbrüche und der vorgeburtlichen Auswahl auf die Menschlichkeit und das sonstige Normengefüge der Gesellschaft.

Moralischer Status des ungeborenen Lebens

Für die Beurteilung von Abtreibungen, von PID und von PND mit nachfolgendem Schwangerschaftsabbruch, aber auch von „verbrauchender Embryonenforschung" ist von entscheidender Bedeutung, welchen moralischen Status das jeweils betroffene vorgeburtliche Lebewesen hat: Wer schon der befruchteten Eizelle denselben moralischen Status wie geborenen Menschen zuschreibt, kann Abtreibungen allenfalls zur Rettung des mütterlichen Lebens moralisch zulässig oder geboten finden. Alle Interventionen, die das Leben eines einmal gezeugten Embryos zu Zwecken Dritter gefährden (was man schon der IVF anlasten könnte) oder beenden, wären dann konsequenterweise moralisch nicht vertretbar. Wenn sich Befürworter eines „vollen" embryonalen Lebensschutzes dennoch auf rechtspolitischer Ebene permissiver positionieren, so nicht selten mit den Argumenten, dass Abtreibungen ohnehin nicht mit dem Strafrecht verhindert werden könnten oder dass man Schwangere nicht dazu zwingen könne, ihre Leibesfrucht auszutragen.

Forderung nach „vollem embryonalem Schutz": Vertreter des „vollen Status" (womit der Embryo zugleich verfassungsrechtlich als Träger der vollen Menschenwürde und des verfassungsrechtlich garantierten Lebensschutzes gilt) argumentieren mit den vier sog. **SKIP-Argumenten**:

1. der Zugehörigkeit schon der befruchteten Eizelle zur **S**pezies Mensch
2. mit der **K**ontinuität der embryonalen/ fötalen Entwicklung, die bis hin zur Geburt keine moralisch bedeutsamen Einschnitte aufweise
3. mit der angenommenen **I**dentität schon der befruchteten Eizelle (alternativ: des nicht mehr teilungsfähigen Frühembryos) mit dem später geborenen Kind
4. mit der **P**otenzialität, d. h. der Fähigkeit der befruchteten Eizelle, sich unter geeigneten Bedingungen zu einem Kind zu entwickeln.

Demgegenüber vertreten Autoren am anderen Ende des Beurteilungsspektrums (die ebenso wie ihre Opponenten Verfassungsrechtler, Ethiker etc. sein können), dass der moralische Status früher Embryonen erheblich geringer sei als derjenigen geborener Menschen – sodass er zwar keinen beliebigen, respektlosen Umgang mit der menschlichen Leibesfrucht erlaube, aber doch deren Verwerfung vor der Nidation (etwa im Rahmen von PID und Embryonenforschung) sowie deren Abtreibung auf Wunsch der Mutter.

Liberalere Gegenposition: Anders als die Position, die vollen Schutz ab ovo fordert, fächert sich die „liberale" Gegenposition in viele verschiedene Unterpositionen auf, die gemeinsam die Plausibilität der vier o. g. Standardargumente bezweifeln: Sie sehen in der Spezieszugehörigkeit als solcher (ohne Eingetretensein der für bedeutsam erachteten Entwicklungsschritte) keinen einleuchtenden Grund für die Zuschreibung eines vollen moralischen Status. Die embryonale Entwicklung beurteilen sie gerade nicht als moralisch kontinuierlich, sondern sehen – je nachdem – in bestimmten Entwicklungsschritten (Nidation, Hirnentwicklung, Empfindungsfähigkeit, Bewusstseinsvermögen, Menschenähnlichkeit, Lebensfähigkeit, Geburt) bedeutsame Einschnitte. Insofern bestreiten sie die Identität (in einem moralisch relevanten Sinn) der befruchteten Eizelle mit dem daraus möglicherweise entstehenden Kind. Und schließlich gilt ihnen die Potenzialität früher Embryonen nicht als hinreichender Grund dafür, diese Entwicklungsstufen wie Kinder zu schützen, zu denen sie sich ja noch nicht annähernd entwickelt hätten.

Debatten zwischen den verschiedenen Status-Auffassungen werden in allen westlichen Ländern geführt und lassen gegenwärtig weder auf gesellschaftlicher noch auf moralphilosophischer Ebene einen Konsens erkennen. Kontrovers ist in diesem Zusammenhang auch, ob die deutsche Rechtslage wertungskonsistent ist oder nicht noch immer massive Wertungswidersprüche begeht: Sie lässt nämlich die Verwendung von Nidationshemmern (Spirale) zu, stellt aber die Forschung an Embryonen im selben Entwicklungsstadium unter Strafe. Ebenso setzt sie der PID engste Grenzen (s. u.), lässt aber die PND erheblich breiter zu – etwa zum Ausschluss von Chromosomenstörungen bei fortgeschrittenem mütterlichem Alter.

Vorgeburtliche Selektion

In der Bundesrepublik wird gegenwärtig bei etwa jeder 10. Schwangerschaft im 3./4. Monat eine Fruchtwasserpunktion mit anschließender genetischer Untersuchung der Fötalzellen (PND) durchgeführt. Bei auffälligem Befund entschließt sich die überwiegende Mehrheit der Schwangeren/Paare zu einem Schwangerschaftsabbruch. Indikationen für die Untersuchung sind entweder bekannte genetische Risiken für schwerwiegende Erkrankungen des späteren Kindes oder aber die Sorge vor durch das Alter der Mütter bedingten zunehmenden Chromosomenstörungen (insbes. Trisomie 21). Zugleich galten bis 2010 (s. o.) dieselben Untersuchungen an Embryonen, die sich nach assistierter Zeugung noch in der Glasschale befinden (PID), als verboten. Seit 2011 darf PID auf gesetzlicher Grundlage, die vor dem Hintergrund massiver ethischer Kontroversen erfolgte, in engsten Grenzen auch in Deutschland praktiziert werden. Neben der Frage des embryonalen Status ist bei der ethischen Beurteilung von PND wie PID die Frage von größter Bedeutung, ob mit der vorgeburtlichen Selektion gegen bestimmte Krankheiten zugleich eine Diskriminierung derjenigen Mitbürger erfolgt, die mit diesen Krankheiten leben müssen. Manche Behinderte (besonders wohl in Deutschland) sehen oder sähen sich durch solche Selektion gekränkt, herabgewürdigt oder gar in ihren Rechten bedroht. Viele Kritiker stehen ihnen in dieser Auffassung zur Seite und beurteilen PID/PND als behindertenfeindlich, -verletzend und -diskriminierend.

Demgegenüber wird von Befürwortern einer verantwortlich begrenzten Freigabe vorgeburtlicher Selektion argumentiert, dass diese wegen des kategorial anderen moralischen Status von Embryonen ethisch zulässig sei und die Rechte und die Würde geborener Mitmenschen ebenso wenig tangiere oder infrage stelle, wie die Prävention oder Heilung von bis dato unheilbaren Krankheiten diejenigen diskriminiere, die an diesen noch leiden müssten.

Natürliche Fortpflanzungsprozesse

Das Argument der Unnatürlichkeit wird von Kritikern gegen verschiedene Stufen der Manipulation menschlicher Fortpflanzung vorgebracht. Befürworter solcher Manipulation weisen im Gegenzug darauf hin, dass die Bekämpfung von Missständen und Elend, wie sie allgemein für richtig gehalten werde, vielfach gerade durch Bezähmung der Natur und Manipulation natürlicher Abläufe erfolge. So müsse man weite Teile der Medizin als Kampf gegen die in der „Natur" vorkommenden Seuchen und Krankheiten, als Eingriff in „natürliche" Defektheilungen usw. verstehen. Nicht „Natürlichkeit" oder „Künstlichkeit" als solche seien einleuchtende ethische Bewertungskriterien, sondern die individuelle und soziale Zuträglichkeit der zu beurteilenden Handlungen. Allerdings wird hier häufig eingeräumt, dass eine totale „Artifizialisierung" und Manipulation gerade der menschlichen Fortpflanzung (Stichworte: künstliche Gebärmutter, „Qualitätsbabys") den Menschen nicht zuträglich sein könne.

Gesellschaftliche Auswirkungen

Mit dem Vorangehenden zusammenhängend befürchten viele Kritiker schleichende oder rapide Aufweichungen von Werten oder normativen Grenzen, wenn nun PID erlaubt ist oder gar, wenn „verbrauchende" Embryonenforschung erlaubt und praktiziert würde. Zum einen wird befürchtet, dass die Indikationsstellung zur PID einer Ausweitungsdynamik unterliegen werde. Während sie gegenwärtig zumeist nur für Paare mit genetischen Risiken für schwere, unbehandelbare Krankheiten ihres Kindes gefordert wird, sowie – zum Teil – zur Verbesserung der IVF-Erfolgschancen (durch Aussonderung schwerster letaler Chromosomenstörungen), würde über kurz oder lang auch die positive Selektion erwünschter Eigenschaften und somit die „Qualitätskontrolle" drohen und folgen. Kinder würden zum Produkt und die Naturwüchsigkeit menschlicher Veranlagung als eine der Grundvoraussetzungen von wechselseitiger menschlicher Achtung würde aufgegeben. Andere fürchten die schleichende Erosion des Respekts vor dem Lebensrecht und der Würde auch geborener Menschen, wenn erst einmal die Anfänge „lebensverachtender" Praktiken wie PID und verbrauchende Embryonenforschung zugelassen sind bzw. würden.

Gegen solche **Dammbruchsargumente** (Slippery-slope-Argumente) wird eingewendet, diese Befürchtungen seien rein spekulativ. Nicht nur ließen sich Indikationsgrenzen durch entsprechende Gesetze und institutionelle Regelungen halten, sondern Gesetze könnten bei einsetzenden Fehlentwicklungen auch wieder verschärft werden. Und im Übrigen sei die über die letzten 50 Jahre ausgeweitete PND-Praxis durchaus nicht mit einer Verrohung der Gesellschaft, mit zunehmender Behindertenfeindlichkeit oder schrumpfendem Lebensschutz-Respekt einhergegangen – im Gegenteil, unsere Gesellschaft sei in diesen Fragen zum Glück zunehmend sensibilisiert.

PID-Befürworter möchten angesichts der ihrer Auffassung nach fehlenden Gegengründe die begrenzte Inanspruchnahme dieser Technik der Fortpflanzungsfreiheit betroffener Paare anheimstellen; vielen geht dabei die inzwischen erfolgte gesetzliche Regelung nicht weit genug. Vertreter der verbrauchenden Embryonenforschung möchten die Verwendung von Pränidationsembryonen

für hochrangige biomedizinische Forschung zulassen, von der sich viele Wissenschaftler massive Fortschritte für die Behandlung zukünftiger Schwerstkranker versprechen. In beiden Fällen wäre dafür in Deutschland eine erneute Änderung des geltenden Embryonenschutzgesetzes erforderlich.

3.3.2 Lebensende: Sterbehilfe, Patientenverfügungen, Hirntod

Sterbehilfe

Gegenwärtig sterben Patienten immer seltener zu Hause, immer häufiger in Krankenhäusern oder Pflegeheimen. Vereinsamung und Mangel an Selbstbestimmtheit in Fragen des eigenen Sterbens sind die beiden Hauptanschuldigungen der vielen Kritiker im Kampf um die neuerliche „Würde" im Sterben. In ihrer Antwort auf die Problematik, die in Deutschland besonders emotional vorbelastet ist, teilen sie sich in zwei Lager: Die einen möchten ausdrücklich nur die psychosozialen Umstände des Sterbens zum Besseren verändert sehen; die Gegenseite mahnt ein moralisches und juristisches Recht auf weitergehende – bis hin zur aktiven – Sterbehilfe an. Die höchst wichtigen Forderungen nach besserer Sterbebegleitung, verbesserter Schmerztherapie und größerer menschlicher Zuwendung stehen dabei aber in keiner notwendigen Opposition zu jenen Überlegungen, welche als ultima ratio einen weitgehenden Therapieverzicht, aktive Sterbehilfe oder ärztliche Beihilfe zum Suizid als zulässig ansehen.

Im Folgenden fallen unter die hier verwendete Bezeichnung „Sterbehilfe" solche Handlungen und Unterlassungen, die darauf zielen, im Interesse eines schwerstkranken Patienten dessen Tod herbeizuführen oder in Kauf zu nehmen – ohne dass bereits ein Urteil über die moralische Zulässigkeit dieser Hilfen eingeschlossen wäre.

DEFINITION Der auch international übliche Sprachgebrauch bezeichnet:
- einen den Tod des Patienten zulassenden Behandlungsverzicht (einschließlich des Verzichts auf Flüssigkeit, künstliche Ernährung oder Beatmung) als **Sterbenlassen** oder **passive Sterbehilfe**
- eine Schmerzstillung oder andere palliativ indizierte Behandlung mit dem Nebeneffekt der Lebensverkürzung als **indirekte Sterbehilfe** (begriffliche Alternative: Leidminderung mit möglicher Lebensverkürzung)
- ein tätiges Herbeiführen des Todes eines Patienten, welches nicht zugleich ein Behandlungsverzicht ist, als **Töten auf Verlangen** oder **aktive Sterbehilfe**.

Die aktuellen Debatten um Sterbehilfe lassen sich vor allem in zwei Gruppen unterteilen: in Kontroversen um die genaueren Zulässigkeitskriterien eines Behandlungsverzichts und in Kontroversen um die grundsätzliche Zulässigkeit auch der aktiven Sterbehilfe und des ärztlich assistierten Suizids – soweit diese auf ausdrückliches Verlangen eines unheilbar Schwerstkranken erfolgen.

Ethisch wenig strittig und rechtlich eindeutig ist, dass ein urteilsfähiger Patient jederzeit das Recht hat, neue therapeutische Eingriffe zu untersagen oder bereits laufende abbrechen zu lassen. Ein ärztliches Zuwiderhandeln würde den Tatbestand der Körperverletzung erfüllen. Unterschiedliche Auffassungen werden hingegen darüber vertreten, unter welchen Bedingungen lebenserhaltende Maßnahmen bei nicht mehr einwilligungsfähigen Patienten unterlassen/abgebrochen werden dürfen oder sollen.

Patientenverfügung: Grundsätzlich kann dies auch durch eine entsprechende Patientenverfügung (PV) oder durch einen vom Patienten benannten Bevollmächtigten entschieden werden. Dass PVs strikte Bindungskraft haben sollen, wenn sie eindeutig sind und im Zustand der Einwilligungskraft verfasst wurden, ist seit September 2009 in Deutschland gesetzlich geregelt. Somit wird der vorausgreifenden (und nicht nur der aktuellen) Selbstbestimmung eines Patienten, der auf diese Weise Einfluss auf seine zukünftige Behandlung im Fall verlorener Einwilligungsfähigkeit nehmen möchte, Vorrang vor den Einschätzungen Dritter eingeräumt. Kritiker finden das vor allem deshalb problematisch, weil sich nur schwerlich antizipieren lasse, wie man sich im Falle zukünftiger Krankheit fühlen und an diese anpassen würde.

Rechtlich geregelt ist nun in Deutschland, dass eine PV dann, aber auch nur dann befolgt werden muss, wenn sie schriftlich verfasst und konkret formuliert ist; sie kann aber jederzeit formlos widerrufen werden. Ihre Bindungskraft hängt nicht von bestimmten Arten oder Phasen von Krankheiten ab, sondern ist prinzipiell unbegrenzt. Eine gerichtliche Überprüfung von Stellvertreterentscheidungen zum Sterbenlassen ist nur dann erforderlich, wenn ein Betreuer (nicht aber ein Bevollmächtigter, dem hier weitergehende Befugnisse eingeräumt werden) eine ggf. vorliegende PV, den mutmaßlichen Willen oder das Wohl des Patienten anders interpretiert als die Behandelnden. Gesetzlich untersagt sind Auflagen von Kliniken oder Pflegeheimen, die das Verfassen einer PV verlangen oder verbieten.

Aktive Sterbehilfe: In Deutschland und in den meisten anderen Ländern (Ausnahmen: Belgien und die Niederlande) steht aktive Sterbehilfe ausnahmslos unter Strafe.

Pro-Argumente: Zugunsten der Zulässigkeit aktiver Sterbehilfe werden als direkte Argumente Humanität und das Recht eines Patienten auf Selbstbestimmung, als indirektes Argument die angebliche moralische Bedeutungslosigkeit gängiger Unterscheidungen zwischen aktiver Sterbehilfe einerseits und passiver oder indirekter Sterbehilfe andererseits angeführt. Der ersten Argumentation zufolge sind gerade so existenzielle Entscheidungen wie diejenige über Umstände und Zeitpunkt des eigenen Sterbens und die Zumutbarkeit tödlichen Leidens dem Selbstbestimmungsrecht eines Patienten zu unterstellen. Dieses Argument gewinnt in einer liberalen, säkularen Gesellschaft, in der nicht mehr allgemein von der Gottbestimmtheit der Sterbeumstände und von der „Heilig-

keit" des Lebens ausgegangen wird, zunehmend an Bedeutung. Aber auch innerhalb der christlichen Lehre wird die moralische Verwerflichkeit aktiver Sterbehilfe verschiedentlich infrage gestellt.

Das zweite Argument besagt, dass die unterschiedliche Kausalrolle des Arztes bei aktiver Sterbehilfe einerseits und bei passiver und indirekter Sterbehilfe andererseits keine unterschiedliche moralische Beurteilung begründen könne. Unter sonst exakt identischen Randbedingungen (todkranker, nach Sterbehilfe verlangender Patient, integrer Arzt, kein Außendruck) seien das Sterben durch aktives Herbeiführen oder durch beabsichtigtes Geschehenlassen oder wissentliches Inkaufnehmen als moralisch gleichwertig zu beurteilen.

Contra-Argumente: Als Einwände gegen jede Lockerung des Euthanasieverbotes werden Argumente vorgebracht, die sich gegen aktive Sterbehilfe schon in jedem Einzelfall, ja z. T. bereits gegen die bloße Debatte dieser Problematik richten. Häufig wird hier die Position von der „Heiligkeit" oder Unverfügbarkeit des menschlichen Lebens bezogen. Sie zu verlassen, so wird argumentiert, beruhe auf problematischen gesellschaftspolitischen, insbesondere ökonomischen Motiven (man wolle an den Kranken und Schwachen sparen), auf einem falschen Menschenbild (dem Ideal des Gesunden/der Abwehr des Behinderten) oder auf der eigenen Unfähigkeit, mit Leiden umzugehen, welches man daher nicht mit ansehen wolle. Um dieses Argument spezifisch gegen die aktive – nicht aber gegen die passive und indirekte Sterbehilfe – zu richten, müssen allerdings zusätzlich die jeweiligen Kausalrollen oder Absichten des Arztes entsprechend unterschiedlich bewertet werden. Zusätzlich werden oft „moralpragmatische" Argumente angeführt: Aktive Sterbehilfe zuzulassen werde die moralische Integrität des Ärztestandes unterminieren, den allgemeinen Respekt vor dem Lebensschutz aufweichen, das Misstrauen der Patienten vor ihren Ärzten schüren, subtilen familiären oder gesellschaftlichen Erwartungsdruck zugunsten „erlösender" Sterbehilfe bei Alten und Schwachen ausüben und damit – das ist die wohl größte und berechtigtste Sorge – scheinbar freiwillige, autonome Bitten um „Mitleidstötung" in Wahrheit unter dem verinnerlichten Druck der Umgebung entstehen lassen.

Auch Befürworter der aktiven Sterbehilfe müssen einräumen, dass der potenzielle Adressatenkreis aktiver Sterbehilfe größer ist als der Adressatenkreis eines tödlichen Behandlungsverzichts, der eben die vitale Behandlungsbedürftigkeit eines Patienten voraussetzt. Wo tatsächlich Grund zur Sorge vor Missbrauch bestünde – und diese Frage ist am Ende keine genuin philosophische – gewännen solche Aspekte in der Tat große Bedeutung.

Ärztlich assistierter Suizid: Der ärztlich assistierte Suizid bei einem unheilbar Schwerstkranken ist in seiner rechtlichen Zulässigkeit zumindest umstritten, standesrechtlich/-ethisch aber untersagt (anders in Oregon, Belgien, den Niederlanden oder der Schweiz). Formal kann der Unterschied zwischen ärztlich assistierter Selbsttötung (bei welcher der Patient die Tat ausführt) und aktiver Sterbehilfe (bei welcher der Arzt die Tat ausführt) hauchdünn sein. Und so decken sich denn auch ein Teil der Pro- und Contra-Argumente mit denjenigen, die bezüglich der aktiven Sterbehilfe vorgebracht werden. Wieder sprechen für die eine Seite die Unverfügbarkeit des menschlichen Lebens, die moralische Integrität des Arztstandes und die Manipulierbarkeit des Patientenwillens gegen die Zulässigkeit ärztlicher Suizidhilfe für todkranke Patienten, sprechen für die andere Seite Humanität und Respekt vor der Selbstbestimmung des Patienten dafür. Im Vergleich zu aktiver Sterbehilfe wäre ärztliche Selbsttötungshilfe vielleicht weniger missbrauchsanfällig, gewiss weniger symbolträchtig und für die Öffentlichkeit weniger besorgniserregend. Daher sehen verschiedene Autoren hierin sogar eine geeignete Alternative zu aktiver Sterbehilfe.

Hirntod

Ob hirntote Patienten als Lebende oder als Tote zu betrachten sind, ist eine „Neulandfrage", die sich vor der Ära der Intensivmedizin gar nicht stellte. Von ihrer Beantwortung hängen Entscheidungen über die weitere Behandlung hirntoter Patienten sowie ihr Status als potenzielle Organspender ab. Diese beiden Fragestellungen motivierten denn auch unterschiedliche Medizinergremien überall in der westlichen Welt, sich der Hirntodproblematik anzunehmen – mit dem Erfolg, dass seit 1968 in den meisten dieser Länder der Hirntod als Tod des Menschen anerkannt wird. Das gilt auch für Deutschland in der Praxis, während die theoretische und offizielle Anerkennung erst 1993 durch die Bundesärztekammer erfolgte, die aber schon seit 1982 fortlaufend Richtlinien zur praktischen Feststellung des Hirntodes veröffentlichte (s. Rechtsmedizin S. 232). Auf rechtlicher Ebene wurde diese Definitionskompetenz 1997 durch das Transplantationsgesetz anerkannt.

In jenen Jahren, aber auch heute noch, war bzw. ist die Hirntoddefinition umstritten. Kontrahenten auf beiden Seiten argumentieren immer dann unplausibel, wenn sie die objektive naturwissenschaftliche Bestimmbarkeit eines richtigen Todeskonzepts annehmen, statt anzuerkennen, dass es dabei – innerhalb naturwissenschaftlicher Grenzen – um anthropologische, ethische, semantische u. a. Abwägungen und Plausibilitäten geht. Problematisch sind, wie ich meine, auch die Argumente, dass die Empfindungs- und Bewusstseinsunfähigkeit Hirntoter nicht erwiesen oder dass die erfolgte „Umdefinition" ein Symptom puren Nützlichkeitsdenkens sei. Durchaus berechtigt hingegen scheinen mir eine Reihe anderer kritischer Überlegungen zum Todesverständnis.

Drei verschiedene Definitionsmerkmale werden in der Debatte um den richtigen **Todesbegriff** diskutiert:

1. das Sistieren der Vitalfunktionen Atmung und Kreislauf
2. der irreversible Verlust der integrativen vegetativen Selbststeuerung
3. der unwiederbringliche Verlust aller mentalen Funktionen.

Offensichtlich fallen beim „herkömmlichen" Eintritt des Todes durch Atem- bzw. Herzstillstand alle drei Merkmale zusammen. Die Bewertung ihrer jeweiligen Einzelbedeutung ist erst mit dem tatsächlichen Vorkommen bzw. der Feststellbarkeit jener Seinszustände „Hirntod" und „unwiederbringlicher Bewusstseinsverlust" bedeutsam geworden.

Sistieren der Vitalfunktionen: Dieses Merkmal ist in den Augen der Gegner hirnbezogener Todesvorstellungen das einzige und entscheidende Merkmal. Diese – man könnte sagen: körperbiologische – Position hat Überzeugungskraft durch ihre Orientierung am herkömmlichen Todesverständnis, wonach der Tod das Ende aller Körperfunktionen und nicht nur einzelner Organe bedeutet. Die Position wird aber bereits dadurch problematisch, dass nach heutigem Wissen keineswegs alle „Lebens"funktionen bereits mit dem Herzstillstand enden, sondern z. B. dass Hautzellen erst nach vielen Stunden absterben. Dementsprechend ist begründungsbedürftig, was in diesem Zusammenhang Atmung und Kreislauf von anderen zentralen oder peripheren Funktionen unterscheidet – sodass das Sistieren der Nierentätigkeit oder das Anhalten von Zellfunktionen gleichermaßen unbedeutsam für die Todesdefinition sind.

Verlust integrativer Selbststeuerung: Dieses Merkmal wird von den meisten und insbesondere von den „offizielleren" Befürwortern der Hirntoddefinition als notwendige, aber erst zusammen mit dem Verlust aller mentalen Funktionen hinreichende Todesbedingung betrachtet. Innerhalb dieser „hirnbiologischen" Position soll mit diesem Merkmal ein entscheidendes Element körperlicher Eigenständigkeit – die vom Organismus selbst bewirkte zentrale Aufrechterhaltung von Atmung und Kreislauf – gegenüber einem Zustand gänzlich maschineller Fremdsteuerung als lebensrelevant ausgezeichnet werden. In ihrer Kritik an der Plausibilität dieser Argumentation treffen sich Anhänger der am Herztod wie der am „Teilhirntod" (s. u.) festgemachten Todesvorstellung: Warum, so fragen sie, soll ausgerechnet die hirnstammlokalisierte Steuerungsfähigkeit von Atmung und Kreislauf bedeutsam für die Lebendigkeit eines Organismus sein, nicht aber die Funktionsfähigkeit von Lunge und Herz selber (deren maschinellen Ersatz wir doch als verträglich mit dem Leben ansehen) und auch nicht die Rückenmarkfunktionen, die noch bei Hirntoten „integrative" Reflexe tätigen? Werde hier nicht allein zum Zwecke der Abgrenzung gegen eine Teilhirntodvorstellung – eine unbegründbare Auszeichnung des Gesamthirns (insbesondere des Hirnstammes) vorgenommen?

Verlust aller mentalen Funktionen: Die Bedeutung des endgültigen Verlusts aller Empfindungs- und Wahrnehmungsfähigkeit ist gleichfalls hochgradig strittig. Der irreversible Verlust jeder minimalen geistigen Fähigkeit kann nach übereinstimmendem klinischem und neurophysiologischem Wissen jedenfalls dann sicher angenommen werden, wenn das Gehirn als substanzielle Basis aller Wahrnehmung in seiner Gesamtheit abgestorben ist. Umstritten ist hingegen die Frage, genau welche partiellen Gehirnläsionen für die Realisierung dieses Merkmals bereits ausreichen. Auch wenn die Diagnose eines irreversiblen Wahrnehmungs- und Empfindungsverlusts in manchen Fällen sicher und sofort gestellt werden kann, bestehen hier generell begriffliche Differenzierungsprobleme und angesichts des komplex organisierten und z. T. funktional regenerierbaren menschlichen Gehirns erhebliche Schwierigkeiten der anatomisch-physiologischen Zuordnung und der funktionalen Irreversibilitätsprognose. Für diejenigen, die theoretisch allein dieses Merkmal für todesbedeutsam halten (**Teilhirntod-Definition**), mögen diese Schwierigkeiten Grund genug sein, auf praktischer Ebene dennoch immer das Absterben des Gesamthirns zu verlangen. Eine solche gewissermaßen auf Nummer sicher gehende Position nennt man **tutioristisch**. Dagegen vertreten einzelne andere Autoren eine Teilhirntod-Position für alle Fälle, in denen der irreversible Verlust allen Empfindens festgestellt werden könne.

Eine minimale geistige Komponente theoretisch oder praktisch für lebenskonstitutiv zu halten, erscheint Kritikern dieser Position zutiefst unplausibel, moralisch unzulässig und gefährlich: Sie beruhe auf einem reduktionistischen Menschenbild, diskriminiere die Träger defekten, aber gleichwohl würdigen Menschenlebens nicht nur als minderwertig, sondern durch einen kaschierenden semantischen Gewaltakt als „tot" oder „eigentlich tot" und lüde zu weitergehenden Diskriminierungen anderweitig behinderter und belasteter Menschen ein.

Aber auch die Befürworter einer reinen Hirnfunktionsverlust-Position beanspruchen für sich, ein nicht reduktionistisches Menschenbild zur Grundlage ihrer Todesvorstellung zu machen. Menschenleben habe eine körperliche wie eine geistige Komponente und beide seien notwendige Lebensbedingungen. Des Weiteren handele es sich beim unwiederbringlichen Verlust der Empfindungs- und Wahrnehmungsfähigkeit keineswegs um eine Beeinträchtigung, die in Kontinuität mit anderen Behinderungen gesehen werden dürfe.

3.3.3 Organtransplantationen

Seit den 1960er-Jahren sind Organtransplantationen mehr und mehr zu Behandlungsoptionen bei vitalem Organversagen geworden. Inzwischen werden neben Nieren auch Herzen, Lebern und Leberteile, Lungen und Pankreata mit guten bis akzeptablen Erfolgen (Funktionsrate bei Nieren bis zu über 90 %) übertragen. Auch wenn insbesondere die Gefahren der späten Organabstoßung noch immer nicht wirklich befriedigend unterbunden werden können, betrachten Ärzte wie Patienten die Transplantationsmedizin zumeist als großen Fortschritt. Zweifellos besteht die Gefahr, dass Patienten die Strapazen und Misserfolgsrisiken einer Organverpflanzung unterschätzen. Gewiss sollte einem grenzenlosen Transplantationsoptimismus entgegengewirkt werden. Aber insgesamt ist klar, dass die Verpflanzung einer Niere oder Leber für zahllose einzelne Menschen das Geschenk ihres Lebens ist. Eine entsprechende deutlich positive Bewertung von

Transplantationen spricht aus der Stellungnahme der beiden großen Kirchen, nach welcher Spendeverfügungen als eine aus christlicher Sicht begrüßenswerte Möglichkeit bezeichnet werden, „über den Tod hinaus sein Leben in Liebe für den Nächsten hinzugeben".

Überwiegend werden Organe von Verstorbenen transplantiert (postmortale Spende), bei Nieren und auch Leberlappen praktiziert man zunehmend (und mit noch besseren Erfolgen) auch die Transplantation von Organen von Lebendspendern.

Transplantationsgesetz: In Deutschland werden die verschiedenen Verfahrensfragen (und die prinzipielle Anerkennung der Hirntoddefinition) durch das seit 1997 geltende hart erkämpfte Transplantationsgesetz (TPG) geregelt. Anders als erhofft haben dieses Gesetz und die mit ihm verbundene Rechtssicherheit das Transplantataufkommen nicht wesentlich steigern können. Gegenwärtig stehen etwa 12000 Patienten auf den (zentral geführten) Wartelisten. Für Nierenkranke besteht immerhin noch die (strapaziöse) Alternative der Dialyse. Patienten hingegen, die auf die anderen vitalen Organe warten, erleiden nicht selten den „Tod auf der Warteliste". Auch rechnet man damit, dass die Wartezeiten (für eine Nierenverpflanzung derzeit 5–6 Jahre) weiter ansteigen könnten – dann nämlich, wenn die Zahl potenzieller Empfänger durch die stetig besser werdende Transplantationsmedizin wächst, während das postmortale Spendeaufkommen weiter stagniert.

Organhandel: Die weiter und weiter klaffende Schere zwischen Angebot und Bedarf an postmortalen Organen hat international (nicht in Deutschland) zu einem blühenden Schwarzmarkt für bezahlte Lebendspenden (Organhandel) geführt. Seine Verkäufer und Zwischenhändler stammen aus den armen Ländern dieser Welt – aus Indien etwa, China oder dem Irak, und zunehmend aus osteuropäischen Ländern, beispielhaft Moldawien. Die Fachwelt berichtet von Tausenden von Organverkäufen pro Jahr, Tendenz steigend, obgleich es weltweit eine einhellige Ablehnung dieser Praxis durch die einschlägigen Fachgesellschaften und in den meisten Staaten strafbewehrte Verbote gibt. Diese Fakten wiederum haben in der internationalen Fachwelt den Anlass zu ernsthaften Debatten über neue und alte Mittel zur Steigerung des Transplantataufkommens geliefert, die selbst das Thema des Organhandels nicht mehr völlig einstimmig ablehnen.

Spendebereitschaft: In repräsentativen Befragungen (vgl. im Internet: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung) gibt eine große Mehrheit der deutschen Bevölkerung (2010: knapp 74%) an, im Prinzip mit einer eigenen postmortalen Organspende einverstanden zu sein; nur 18% lehnen dies ausdrücklich ab. Zu diesen gehören u.a. Kritiker des bei der postmortalen Spende unterstellten Hirntodkonzeptes oder der Hightechmedizin im Allgemeinen oder diejenigen, die in die heutige Medizin und ihre Akteure kein hinreichendes Vertrauen haben. Die Mehrheit teilt diese Bedenken offensichtlich nicht – und doch sind es nur insgesamt 25% der Bevölkerung, die den Schritt einer expliziten Spendeerklärung (durch **Organspendeausweis**, auf dem man sehr differenziert seine Spendewünsche und -ablehnung dokumentieren kann) tatsächlich gehen. Die Mehrzahl schweigt sich zu Lebzeiten aus, sodass – im Sinn der im deutschen Transplantationsgesetz vorgeschriebenen erweiterten Zustimmungslösung – nun allenfalls die Angehörigen als Sprachrohr ihrer Verstorbenen deren früherem Spendewillen Gehör verschaffen könnten – was faktisch nur in der Minderheit erfolgt. Im Gegensatz zur erweiterten Zustimmung würde die enge Zustimmungslösung den Angehörigen keinerlei Rolle bei dieser Entscheidung zugestehen – etwa aus Angst vor missbräuchlicher Überschreitung ihrer Befugnis.

Was ist dazu aus ethischer Sicht zu sagen? Für all jene, die eine postmortale Spende wirklich nur aus Bequemlichkeit oder aufgrund eines diffusen Unbehagens gegenüber dem Sterben und seinen Begleitumständen unterlassen, gilt doch wohl, dass sie eine ihnen selbst wenig zumutende und dem anderen außerordentlich helfende Handlung unterlassen, was nach eigentlich allen großen ethischen Theorien eine moralische Unterlassungsschuld ist. Dies müsste wohl deutlicher ausgesprochen werden.

Regelungsalternativen: Andere Optionen wären die Regelungsalternativen zur geltenden Zustimmungslösung: nämlich die **Pflichterklärung** (Aussagepflicht zur postmortalen Organspende, egal in welche Richtung, z.B. anlässlich der Beantragung eines Personalausweises), wie sie etwa von der American Medical Association befürwortet wird, oder die in Österreich oder Belgien praktizierte **Widerspruchslösung** (bei der Organe entnommen werden dürfen, es sei denn, der Spender hat zu Lebzeiten widersprochen). Beide Regelungen werden in den ethischen Debatten als Verletzungen der Spenderselbstbestimmung kritisiert und könnten damit als Mittel zur Steigerung der Spendequote unwirksam bleiben. Sie sind aber m.E. in einer wirklich transparenten demokratischen Gesellschaft mit dem Selbstbestimmungsrecht der Bürger absolut vereinbar. Ein immer wieder diskutierter Vorschlag schließlich ist das **Clubmodell** des reziproken Spendens, das zugleich ein Verteilungskriterium bei knappen Spenden benennt (nämlich: eigene Spendebereitschaft des Empfängers) und ein Anreiz zur – letztlich egoistisch motivierten – postmortalen Spende sein sollte.

Finanzielle Kompensation: Aufmerksamkeit schließlich verdienen Überlegungen zur finanziellen Kompensation der postmortalen Spende, die verschiedene Adressaten haben könnte. Erwogen wird ein monetärer Anreiz für Krankenhäuser, damit die Angehörigen potenzieller Spender auch tatsächlich gefragt werden. Immer wieder betonen Fachleute, dass solche Anfragen häufig unterblieben, weil ihr Gegenstand emotional belastend, ihre Ausführung schwierig und ihre mögliche Folge – eine Spendezustimmung – mit Folgekosten für das Krankenhaus verbunden sei. Eine Entschädigung für jede getätigte und dokumentierte Anfrage (unabhängig vom „Erfolg") durch

das Krankenhauspersonal sowie eine angemessene Pauschalzahlung für anfallende Explantationen scheinen mir ökonomisch im Interesse auch der Krankenkassen zu liegen und in keiner Weise ethisch bedenklich – im Gegenteil.

Aber auch eine Kompensation für die Spender oder ihre Angehörigen selbst wird diskutiert und etwa von der American Association of Transplantation Surgery propagiert – und scheint immerhin diskussionswürdig. Solange diese Zahlungen nicht die Schwelle des Unwiderstehlichen überstiegen, sondern nur dem leider eben oft nicht von selbst erfolgenden Schritt des ohnehin vorhandenen Spendewillens nachhülfen, wären sie – aus Sicht ihrer Befürworter – keine unzulässigen Formen der Manipulation.

Lebendspenden: Sie dürfen nach deutschem Transplantationsgesetz ausschließlich unter Verwandten, Ehepaaren sowie Personen erfolgen, die einander offenkundig in besonderer persönlicher Verbundenheit nahestehen. Die Motive der Spender werden außerdem durch eine spezielle Kommission individuell geprüft. Ziel dieser im internationalen Vergleich eher restriktiven Regelung ist es, Lebendspenden aus finanziellen Gründen oder aufgrund von psychosozialem Druck innerhalb der Patientenfamilien so weit wie möglich zu verhindern. Gleichwohl haben auch in Deutschland die Lebendspenderaten deutlich zugenommen: Bei Nieren liegen sie bereits bei über 20 % (2009).

Vergabekriterien für postmortal gespendete Organe: Die Zuteilung von Transplantatorganen in Deutschland muss laut Transplantationsgesetz „nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen, insbesondere nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit" erfolgen (TPG § 12). Zusätzlich verlangt das TPG, das Prinzip der Chancengleichheit dadurch zu realisieren, dass für die verschiedenen Organe einheitliche Wartelisten geführt werden. Dafür, wie die verschiedenen Kriterien (deren Auswahl und Gewichtung auf Wertentscheidungen basieren) präzisiert und zusammengefasst werden, erstellt die Bundesärztekammer verbindliche Richtlinien. In den nach Punkten bemessenen Vergabe-Scores gehen – mit gewissen organspezifischen Unterschieden – u. a. das Maß der Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger, dessen Wartezeit und ggf. dessen Lebensbedrohtheit ein. Deutschland beteiligt sich dabei an der länderübergreifenden Organvermittlung Eurotransplant, die gegenwärtig für sieben europäische Länder vom niederländischen Leiden aus organisiert wird.

3.4 Ethikberatung und Forschungsethik

Ethische Entscheidungen – auch im ärztlichen Alltag – bleiben am Ende persönliche Entscheidungen des Handelnden, die von diesem selbst verantwortet werden müssen. In Ausnahmefällen halten Menschen es sogar für richtig, aus ethischen Gründen gegen bestehendes Recht zu verstoßen (und dafür die gesetzlichen Sanktionen in Kauf zu nehmen). In aller Regel aber geben der Rechtsrahmen und geltende (d. h. allgemein akzeptierte) ethische Regeln dem individuellen Handeln Grenzen vor. Schon innerhalb derselben gibt es aber oft erhebliche Spielräume und gerade in der Medizinethik werden die zu akzeptierenden Regeln häufig zu allererst diskutiert.

Bei allem gebotenen Respekt vor persönlichen ethischen Entscheidungen sind gerade in solchen Bereichen wie der Medizinethik meist alle Betroffenen – Patienten wie Ärzte, Pflegende etc. – an ethischer Orientierung, Beratung und z. T. auch Reglementierung interessiert. Diesen Bedürfnissen wollen viele unterschiedliche Einrichtungen dienen. So befassen sich etwa auf gesellschaftlicher Ebene zahlreiche Gremien (etwa der Deutsche Ethikrat, kirchliche Gremien, Kommissionen auf Länderebene etc.) mit Fragen der Medizinethik; sie dienen der gesellschaftlichen Diskussion und der Politikberatung.

Auf der Krankenhausebene gibt es immer häufiger sogenannte **Klinische Ethikkomitees** (KEKs), die interdisziplinär zusammengesetzt sind und ethische Beratung für problematische Entscheidungen am Krankenbett leisten können. Meist geschieht dies auf Anfrage betroffener Pflegekräfte, Ärzte oder auch Angehöriger, die an den Beratungen dann in der Regel teilnehmen können. KEKs können darüber hinaus Richtlinien und Fortbildungen für ihre Klinik erarbeiten. Alle diese Hilfestellungen erfolgen auf freiwilliger Basis, sind also nicht gesetzlich vorgeschrieben und geben auch „nur" Empfehlungen ab, die nicht rechtsverbindlich sind.

Strikt davon zu unterscheiden sind sogenannte **Ethikkommissionen**, die an allen Medizinischen Fakultäten und Landesärztekammern eingerichtet sind und dort – auf gesetzlicher Grundlage – die ethische Begutachtung (und Genehmigung) von medizinischen Forschungsvorhaben an Menschen vornehmen müssen. Dabei geht es vor allem um die Abwägung von erwartbaren Nutzenchancen und Schadensrisiken, um Fragen der Patientenaufklärung, des Versicherungsschutzes, der Publikationsfreiheit.

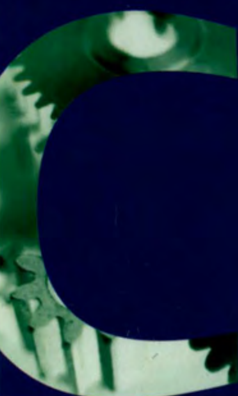
Ob die Nutzen-Schadens-Bilanz einer klinischen Studie für die beteiligten Patienten und Probanden akzeptabel und zumutbar ist, soll zum einen von diesen selbst, zum anderen aber auch noch zusätzlich aus objektiver Perspektive (nicht zuletzt der Ethikkommission) beurteilt werden. Besonderes Gewicht erhält diese externe Beurteilung, wenn es sich um nicht einwilligungsfähige Studienteilnehmer (z. B. Kinder oder Patienten mit fortgeschrittener Demenz) handelt. Für solche Patienten war die Teilnahme an Studien für Jahrzehnte kategorisch untersagt: In den Nürnberger Ärzteprozessen, in denen Ärzte wegen grausamster Menschenversuche im Dienste der Nationalsozialisten verurteilt wurden, formulierte der **Nürnberger Kodex** (1947) ein striktes Verbot aller Forschung, in die nicht die Versuchssubjekte selbst eingewilligt hätten (S. 877). Der Weltärztebund übernahm diese Forderung in der **Deklaration von Helsinki** (erstmals

1964), die inzwischen allerdings an einigen Stellen revidiert worden ist.

So ist auch in Deutschland eine Teilnahme dieser verletzlichen Patientengruppen an Studien dann möglich, **wenn sie selbst einen direkten klinischen Eigennutzen** davon haben könnten und die Risiken und Belastungen im Verhältnis geringfügig sind. Zudem ist hier aus rechtlichen und ethischen Gründen immer eine Stellvertreterzustimmung zur Studienteilnahme erforderlich. Hingegen ist die Teilnahme nicht einwilligungsfähiger Patienten/Probanden an fremdnützigen Studien (d. h. solchen, von denen die Teilnehmer selbst keinen direkten klinischen Eigennutzen haben können) grundsätzlich unzulässig. Eine Ausnahme macht das Deutsche Arzneimittelgesetz seit Kurzem für Kinder, für deren Teilnahme an gruppennützigen Studien (die Kindern mit derselben Krankheit helfen könnten), wenn diese Studien erforderlich sind. Hinsichtlich der Risiken und Belastungen muss die Beurteilung gruppennütziger Forschung natürlich deutlich strikter sein als bei potenziell eingennützigen Studien. Als zulässig gelten hier definitiv nur minimale Risiken und Belastungen – egal wie hoch der erwartbare Gruppennutzen ist. Ziel dieser Regelung ist es, in restriktiven und verantwortbaren Grenzen die kontrollierte Arzneimittelforschung zugunsten von spezifischen Kinderkrankungen zu ermöglichen.

Fehlverhalten in der Forschung muss nicht immer in einer ethisch unzulässigen Behandlung von Probanden liegen; es gibt eine Reihe anderer Vergehen, deren sich Wissenschaftler und andere Beteiligte schuldig machen können. Sie beziehen sich auf den Umgang mit geistigem Eigentum, den Umgang mit konkurrierenden Kollegen oder die Wahrheit bei der Produktion, Veröffentlichung und Begutachtung von Forschungsergebnissen. Die Rate der Wissenschaftler, die sich etwa des Plagiats, der Fälschung von Daten, der Laborsabotage, unlauterer Veröffentlichungspraktiken wie Gefälligkeitsautorschaften oder des Verschweigens von Interessenkonflikten schuldig machen, scheint unter dem Konkurrenzdruck des Wissenschaftsbetriebs (publish or perish) beängstigend zuzunehmen. International haben Forschungsinstitutionen, Forschungsförderer und die Herausgeber wissenschaftlicher Zeitschriften begonnen, geeignete Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Hinweis: Das Kapitel „Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin" beruht auf den GTE-Vorlesungsskripten der Universität Münster. Die vollständigen Fassungen finden Sie unter http://campus.uni-muenster.de/egtm_lehre_querschnittsfach.html.



AllEx...

... ist vollständig

- Das gesamte Prüfungswissen für die 2. ÄP
- Übersichtlich und kompakt in 3 Bänden

... spart Zeit

- Alle Krankheitsbilder an jeweils einer Stelle ausführlich dargestellt
- Radio, Patho und Pharma direkt beim Krankheitsbild integriert

... gibt Sicherheit

- Alle prüfungsrelevanten Inhalte gelb markiert
- Inklusive Grundlagen
- 100-Tage-Lernplaner

AllEx – Alles drin!

ISBN 978-3-13-146951-9

